

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6165837号  
(P6165837)

(45) 発行日 平成29年7月19日 (2017. 7. 19)

(24) 登録日 平成29年6月30日 (2017. 6. 30)

(51) Int. Cl. F I  
**A 6 1 K 31/444 (2006. 01)**  
**A 6 1 P 35/00 (2006. 01)**  
**A 6 1 K 31/436 (2006. 01)**

A 6 1 K 31/444  
A 6 1 P 35/00  
A 6 1 K 31/436

請求項の数 9 (全 134 頁)

(21) 出願番号	特願2015-501836 (P2015-501836)	(73) 特許権者	505324881
(86) (22) 出願日	平成25年3月18日 (2013. 3. 18)		プレキシコン インコーポレーテッド
(65) 公表番号	特表2015-510944 (P2015-510944A)		P L E X X I K O N I N C .
(43) 公表日	平成27年4月13日 (2015. 4. 13)		アメリカ合衆国 9 4 7 1 0 カリフォル
(86) 国際出願番号	PCT/US2013/032835		ニア州 バークレイ, ボリバー ドライブ
(87) 国際公開番号	W02013/142427		9 1, スイート エー
(87) 国際公開日	平成25年9月26日 (2013. 9. 26)	(74) 代理人	100100158
審査請求日	平成28年1月27日 (2016. 1. 27)		弁理士 鮫島 睦
(31) 優先権主張番号	61/612, 912	(74) 代理人	100138900
(32) 優先日	平成24年3月19日 (2012. 3. 19)		弁理士 新田 昌宏
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100162684
(31) 優先権主張番号	61/754, 318		弁理士 呉 英燦
(32) 優先日	平成25年1月18日 (2013. 1. 18)	(74) 代理人	100176474
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 秋山 信彦

最終頁に続く

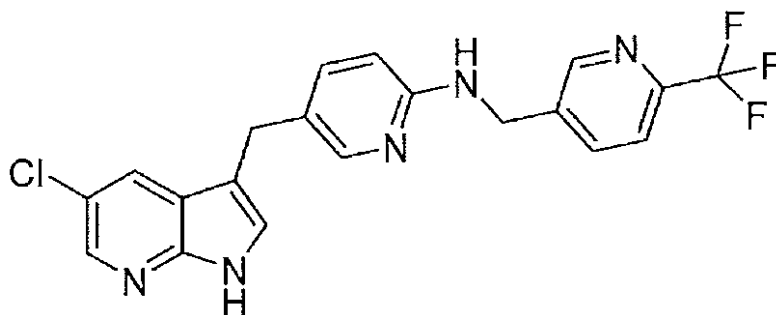
(54) 【発明の名称】 キナーゼ調節のための化合物および方法ならびにその適応

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式：

【化 1】



10

の化合物またはその医薬的に許容される塩を含む、色素性絨毛結節性滑膜炎 (PVNS)、腱鞘巨細胞腫 (TGCT) または叢状神経線維腫に罹患する対象を治療するための医薬組成物。

【請求項 2】

対象が PVNS に罹患している、請求項 1 記載の医薬組成物。

【請求項 3】

対象が TGCT に罹患している、請求項 1 記載の医薬組成物。

【請求項 4】

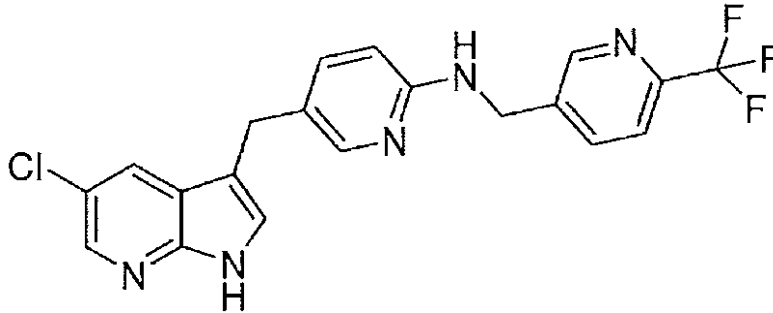
20

対象が叢状神経線維腫に罹患している、請求項 1 記載の医薬組成物。

【請求項 5】

式：

【化 2】



10

の化合物またはその医薬的に許容される塩を含む、悪性末梢神経鞘腫瘍（MPNST）に罹患する対象を治療するための医薬組成物であって、化合物がシロリムスと併用投与されることを特徴とする医薬組成物。

【請求項 6】

経口投与用である、請求項 1 ～ 4 のいずれか記載の医薬組成物。

【請求項 7】

治療すべき対象について化合物を 0.1 mg/kg ～ 20 mg/kg の量で用いることを特徴とする  
、請求項 1 ～ 4 のいずれか記載の医薬組成物。

20

【請求項 8】

経口投与用である、請求項 5 記載の医薬組成物。

【請求項 9】

治療すべき対象について化合物を 0.1 mg/kg ～ 20 mg/kg の量で用いることを特徴とする  
、請求項 5 記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

30

本願は、2012年3月19日に提出された米国特許出願番号 61 / 612 , 912 および 2013年1月18日に提出された 61 / 754 , 318 の 35 U.S.C. 119 条に基づく利益を主張する 2013年3月13日に提出された米国特許出願番号 13 / 802 , 106 に基づく優先権を主張し、これらはすべてそのまま参照により組み込まれる。

【背景技術】

【0002】

分野

本開示は、タンパク質キナーゼの活性の調節と関連する疾患および病態の治療におけるタンパク質キナーゼ阻害剤の使用方法に関する。

【発明の概要】

40

【発明が解決しようとする課題】

【0003】

概要

本開示は、1以上のFmsタンパク質キナーゼ、Kitタンパク質キナーゼ、Flt-3タンパク質キナーゼおよびその組合せ（これらのキナーゼの任意の変異体を含む）のいずれかの活性の調整または調節と関連する疾患および病態の治療における本明細書に記載の化合物もしくは組成物またはその塩、溶媒和物、水和物、プロドラッグ、互変異性体もしくは異性体の使用方法を提供する。

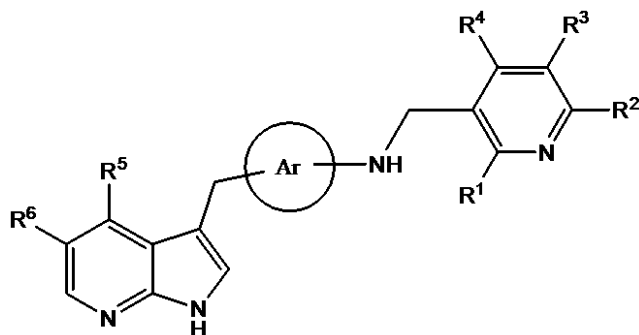
【課題を解決するための手段】

【0004】

50

ある側面において、本開示は、c-fms、c-kit、flt3もしくはその組合せから選択されるタンパク質キナーゼおよび/またはマクロファージもしくはミクログリアの浸潤もしくは活性化によって媒介される疾患または病態に罹患する対象を治療する方法を提供する。該方法は、有効量の式I'の化合物：

【化1】



10

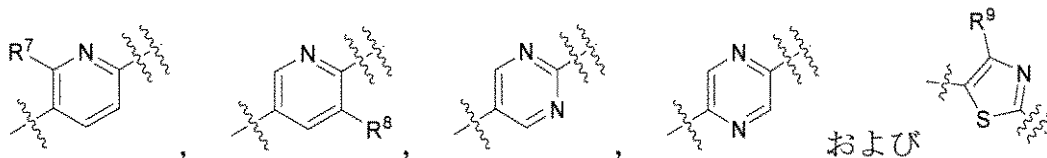
式I'

またはその医薬的に許容される塩、プロドラッグ、互変異性体または立体異性体を対象に投与することを含む

[式中、

Arは：

【化2】



20

からなる群から選択され；ここに、

【化3】



30

はArの式I'の -CH<sub>2</sub>- への結合点を意味し、

【化4】



はArの式I'の -NH- への結合点を意味し；

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup> および R<sup>4</sup> はそれぞれ独立して-H、ハロゲン、低級アルキル、ハロゲン置換低級アルキル、ハロゲン置換低級アルコキシ、アルコキシ置換低級アルキル、シクロアルキルアミノ、-CN、-O-R<sup>4 0</sup>、-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>4 1</sup>、-S(O)<sub>2</sub>-N(H)-R<sup>4 2</sup>、-N(H)-R<sup>4 2</sup>、-N(R<sup>4 2</sup>)<sub>2</sub> および -N(H)-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>4 3</sup> からなる群から選択され、但し、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup> および R<sup>4</sup> のうち少なくとも二つは-Hであり、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup> および R<sup>4</sup> のうち一つは水素以外であり、ここに：

40

R<sup>4 0</sup> は低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、メトキシ置換低級アルキルまたはシクロアルキルであり；

R<sup>4 1</sup>、R<sup>4 2</sup> および R<sup>4 3</sup> は低級アルキルであり；

R<sup>5</sup> は -H、-F、-Cl、-Br、低級アルキル、ハロゲン置換アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、シクロアルキル、フェニル、ピラゾリル、-CN、-O-R<sup>1 0</sup>、-C(O)-N(H)-R<sup>1 1</sup>、-C(O)-O-R<sup>1 1</sup>、-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>1 2</sup>、-S(O)<sub>2</sub>-N(H)-R<sup>1 1</sup>、-N(H)-C(O)-R<sup>1 2</sup> および -N(H)-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>1 2</sup> からなる群から選択さ

50

れ、ここに、ピラゾリルは適宜低級アルキルまたはヘテロシクロアルキルで置換されていてもよく；

$R^6$  はH、ハロゲン、低級アルキル、ハロゲン置換アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、シクロアルキル、フェニル、ピラゾリル、 $-CN$ 、 $-O-R^{13}$ 、 $-C(O)-N(H)-R^{14}$ 、 $-C(O)-O-R^{14}$ 、 $-S(O)_2-R^{15}$ 、 $-S(O)_2-N(H)-R^{14}$ 、 $-N(H)-C(O)-R^{15}$  および  $-N(H)-S(O)_2-R^{15}$  からなる群から選択され、ここに、ピラゾリルは適宜低級アルキルまたはヘテロシクロアルキルで置換されていてもよく；

$R^7$  はH、ハロゲンまたは低級アルキルであり；

$R^8$  はH、ハロゲンまたは低級アルコキシであり；p

$R^9$  はHまたはハロゲンであり；

$R^{10}$  および  $R^{13}$  は独立して  $-H$ 、低級アルキル、 $-O-CH_3$  で置換された低級アルキル、ジアルキルアミンで置換された低級アルキルまたはヘテロシクロアルキルで置換された低級アルキルであり；

$R^{11}$  および  $R^{14}$  は独立して水素または低級アルキルであり；および

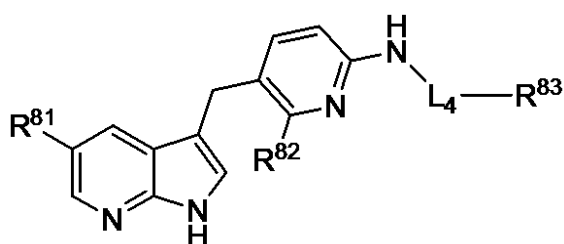
$R^{12}$  および  $R^{15}$  はそれぞれ独立して低級アルキルであり、

ここに、疾患または病態は幹細胞切除および幹細胞移植用ミエロプレパレーション (myelopreparation)、原発性進行性多発性硬化症、複合性局所疼痛症候群、反射性交感神経性ジストロフィー、筋ジストロフィー、デュシェンヌ型筋ジストロフィー、灼熱痛、神経炎症、神経炎症障害、良性健忘症、HIV、ビンスワンガー型認知症、レビー小体認知症、孔脳症、小脳症、脳性麻痺、先天性水頭症、腹水、進行性核上麻痺、緑内障、嗜癲障害、依存症、アルコール依存症、振戦、ウィルソン病、血管性認知症、多発梗塞性認知症、前頭側頭認知症、仮性認知症、膀胱癌、基底細胞癌、胆管癌、結腸癌、子宮体癌、食道癌、ユーイング肉腫、胃癌、神経膠腫、肝細胞癌、ホジキンリンパ腫、咽頭癌、白血病、肝臓癌、肺癌、メラノーマ、中皮腫、膵臓癌、直腸癌、腎臓の癌、扁平上皮細胞癌、t細胞リンパ腫、甲状腺癌、単球性白血病、褐色細胞腫、悪性末梢神経細胞腫瘍、悪性末梢神経鞘腫瘍 (MPNST)、皮膚および叢状神経線維腫、平滑筋類腺腫瘍、類線維腫、子宮筋腫、平滑筋肉腫、甲状腺乳頭癌、未分化甲状腺癌、甲状腺髄様癌、濾胞性甲状腺癌、ヒュルトレ細胞癌、甲状腺癌、腹水症、悪性腹水症、中皮腫、唾液腺腫瘍、唾液腺の粘表皮腫、唾液腺の腺房細胞癌、消化管間質腫瘍 (GIST)、身体の潜在的な空間に侵出を引き起こす腫瘍、胸水、心外膜液、腹水症としても知られる腹膜滲出、巨細胞腫 (GCT)、骨のGCT、素

【0005】

別の側面において、本開示はc-fms、c-kit、flt3もしくはその組合せから選択されるタンパク質キナーゼおよび/またはマクロファージ、CD14+CD16++ 単球、ミクログリア、破骨細胞もしくはその組合せの浸潤もしくは活性化によって媒介される疾患または病態に罹患する対象を治療する方法を提供する。該方法は有効量の式IVの化合物：

【化5】



IV

またはその医薬的に許容される塩、プロドラッグ、互変異性体または異性体を対象に投与

10

20

30

40

50

することを含む：

[式中、

$L_4$  は  $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH(R^{40})-$ 、 $-C(O)-$  または  $-C(O)NH-$  であり；

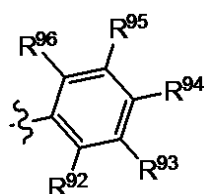
$R^{81}$  は水素、 $-OR^{41}$ 、 $-CN$ 、フルオロ、クロロ、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリーールおよびヘテロアリーールからなる群から選択され、ここに、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリーールまたはヘテロアリーールは適宜ハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、 $-NHR^{41}$ 、 $-NR^{41}R^{41}$ 、 $-OR^{41}$  および  $-S(O)_2R^{41}$  からなる群から選択される 1 以上の置換基で置換されていてもよく；

10

$R^{82}$  は水素、フルオロ、 $C_{1-3}$  アルキル、フルオロ置換  $C_{2-3}$  アルキル、 $OH$ 、 $C_{1-3}$  アルコキシおよびフルオロ置換  $C_{1-3}$  アルコキシからなる群から選択され；

$R^{83}$  はヘテロシクロアルキル、ヘテロアリーールまたは

【化 6】



20

であり、ここに、

【化 7】



は  $R^{83}$  の式 I I I の  $L_4$  への結合点を示し、ここに、ヘテロシクロアルキルまたはヘテロアリーールは適宜ハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、シクロアルキルアミノ、 $-NHR^{41}$ 、 $-NR^{41}R^{41}$ 、 $-OR^{41}$  および  $-S(O)_2R^{41}$  からなる群から選択される 1 以上の置換基で置換されていてもよく；

$R^{92}$ 、 $R^{93}$ 、 $R^{94}$ 、 $R^{95}$  および  $R^{96}$  は独立して水素、ハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、シクロアルキルアミノ、 $-NHS(O)_2R^{41}$ 、 $-NHC(O)R^{41}$ 、 $-NHR^{41}$ 、 $-NR^{41}R^{41}$ 、 $-OR^{41}$  および  $-S(O)_2R^{41}$  からなる群から選択され；

30

$R^{40}$  は低級アルキルおよびフルオロ置換低級アルキルからなる群から選択され；

$R^{41}$  はそれぞれの場合に独立して低級アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリーールおよびヘテロアリーールからなる群から選択され、ここに、低級アルキル適宜フルオロ、低級アルコキシ、フルオロ置換低級アルコキシ、低級アルキルチオ、フルオロ置換低級アルキルチオ、モノ-アルキルアミノ、ジ-アルキルアミノ、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリーールおよびヘテロアリーールからなる群から選択される 1 以上の置換基で置換されていてもよく、ここに、 $R^{41}$  としてのまたは低級アルキルの置換基としてのシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリーールおよびヘテロアリーールは適宜  $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-OR^{42}$ 、 $-SR^{42}$ 、 $-NHR^{42}$ 、 $-NR^{42}R^{42}$ 、 $-NR^{39}C(O)R^{42}$ 、 $-NR^{39}S(O)_2R^{42}$ 、 $-S(O)_2R^{42}$ 、ハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキルおよびシクロアルキルアミノからなる群から選択される 1 以上の置換基で置換されていてもよく；

40

$R^{42}$  はそれぞれの場合に独立して低級アルキル、ヘテロシクロアルキルおよびヘテロアリーールからなる群から選択され、ここに、低級アルキルは適宜フルオロ、低級アルコキシ、フルオロ置換低級アルコキシ、低級アルキルチオ、フルオロ置換低級アルキルチオ、モノ-アルキルアミノ、ジ-アルキルアミノおよびシクロアルキルアミノからなる群から選択される 1 以上の置換基で置換されていてもよく、ここに、ヘテロシクロアルキルおよ

50

びヘテロアリールは適宜ハロゲン、-CN、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシおよびフルオロ置換低級アルコキシからなる群から選択される1以上の置換基で置換されていてもよく；

但し、化合物は第2表に記載の化合物以外であり、

疾患または病態は幹細胞切除および幹細胞移植用ミエロプレパレーション (myelopreparation)、原発性進行性多発性硬化症、複合性局所疼痛症候群、反射性交感神経性ジストロフィー、筋ジストロフィー、デュシェンヌ型筋ジストロフィー、灼熱痛、神経炎症、神経炎症障害、良性健忘症、HIV、ピンスワンガー型認知症、レビー小体認知症、孔脳症、小脳症、脳性麻痺、先天性水頭症、腹水、進行性核上麻痺、緑内障、嗜癲障害、依存症、アルコール依存症、振戦、ウィルソン病、血管性認知症、多発梗塞性認知症、前頭側頭認知症、仮性認知症、膀胱癌、基底細胞癌、胆管癌、結腸癌、子宮体癌、食道癌、ユーイング肉腫、胃癌、神経膠腫、肝細胞癌、ホジキンリンパ腫、咽頭癌、白血病、肝臓癌、肺癌、メラノーマ、中皮腫、膵臓癌、直腸癌、腎臓の癌、扁平上皮細胞癌、t細胞リンパ腫、甲状腺癌、単球性白血病、褐色細胞腫、悪性末梢神経細胞腫瘍、悪性末梢神経鞘腫瘍 (MPNST)、皮膚および叢状神経線維腫、平滑筋類腺腫瘍、類線維腫、子宮筋腫、平滑筋肉腫、甲状腺乳頭癌、未分化甲状腺癌、甲状腺髄様癌、濾胞性甲状腺癌、ヒュルトレ細胞癌、甲状腺癌、腹水症、悪性腹水症、中皮腫、唾液腺腫瘍、唾液腺の粘表皮腫、唾液腺の腺房細胞癌、消化管間質腫瘍 (GIST)、身体の潜在的な空間に侵出を引き起こす腫瘍、胸水、心外膜液、腹水症としても知られる腹膜滲出、巨細胞腫 (GCT)、骨のGCT、素絨毛性関節性滑膜炎 (PVNS)、腱鞘巨細胞腫 (TGCT)、腱鞘のTCGT (TGCT-TS) および他の肉腫；腫瘍血管形成およびパラクリン腫瘍増殖および異常に発現した腫瘍、そうでなければFms、CSF1R、CSF1またはIL-34、または上記いずれかの活性化変異または転座から選択される]。

【0006】

さらに別の側面において、本開示は、本明細書に記載の化合物を本明細書に記載の薬剤または本明細書に記載の適切な療法もしくは医学的手順とともに用いて本明細書に記載の疾患または病態を治療する方法を提供する。

【0007】

さらなる側面および態様は、以下の図面および詳細な説明および特許請求の範囲から明らかである。

【図面の簡単な説明】

【0008】

【図1】図1は、特殊化した (specialized) マウスにおけるPLP139-151誘導再発寛解EAEの重篤度を減少するという本明細書に記載の化合物の有効性を示す。

【0009】

【図2】図2Aおよび2Bは、原発性進行性多発性硬化症 (PPMS) のマウスMOG-EAEモデルを示す。本明細書に記載の化合物はビヒクルに比べて有意に疾患スコアを改善する。

【0010】

図2Cは、マウスMOG EAEモデル組織学を示す。本明細書に記載の化合物はマクロファージ/ミクログリア浸潤を無効にする。

【0011】

【図3】図3Aは、CSF1受容体アンタゴニストがLPS処置C57マウスにおける脳ミクログリアおよびIBA1レベルを軽減することを示す。

【0012】

図3Bは、老齢3xTg-ADマウスにおけるCSF1受容体アンタゴニストによるミクログリアの減少を示す。

【0013】

図3Cは、非常に進行した疾患を有する3xTg-ADマウスにおける化合物Aによる処置による学習記憶挙動における前例のない改善を示す。

【0014】

10

20

30

40

50

図3Dは、本明細書に記載の化合物の処置によるマウスに見られた認識便益を示す。

【0015】

【図4】図4は、ラパマイシン併用または併用なしで本明細書に記載の化合物を投与することによるMPNST異種移植における腫瘍容積変化を示す。

【0016】

【図5】図5は、90  $\mu$ mごとに連続切開された3つの代表的H&Eにおける腸間膜腫瘍組織量の定量 (n=10マウス/群, 対応のない両側T検定によりp=0.0008)を示し、CSF-1R阻害が腫瘍組織量を軽減することを示す。

【0017】

【図6】図6A~6Cは、本明細書に記載の化合物がGISTの処置において高効率であることを示す。

10

【0018】

図6D~6Eは、本明細書に記載の化合物を用いたTAMの枯渇が腫瘍増殖を示すことを示す。

【0019】

【図7】図7Aは、本明細書に記載の化合物の処置に続く腫瘍数変化を示す。

【0020】

図7B~7Eは、本明細書に記載のc-fms阻害剤が正常およびNF1細胞における破骨細胞機能を遮断することを示す。図7B: 減少CFU-M。図7C: 減少破骨細胞形成。図7D: 減少破骨細胞遊走。図7E: c-kit/c-fms阻害剤は正常およびNF1細胞における破骨細胞吸収を遮断する。

20

【0021】

図7F-Gは、本明細書に記載の化合物がNF1マウスモデルにおける骨粗鬆症を改善することを示す。図7F: 骨塩密度。図7G: 骨容積。WT = 野生型; NF1 = 神経線維腫症-1; S = 偽; O/C = 卵巣摘出コントロール; O/D = 卵巣摘出プラス化合物A。

【0022】

【図8】図8は、本明細書に記載の化合物が前頭側頭認知症(FTD)モデルにおける1.5月齢PGRN K0マウスにおけるミクログリアを軽減することを示す。

【0023】

【図9】図9Aは、腫瘍関連マクロファージ(TAMs)がヒト甲状腺癌における腫瘍進行と

30

相関することを示す。

【0024】

図9Bは、TAMの増大が腫瘍侵襲と関連し、低分化甲状腺癌(PDTC)における生存を軽減したことを示す。

【0025】

図9Cは、dox誘導Tg-rTta/TetO-Brafマウスにおける処置後の甲状腺重量の比較を示す。

【0026】

【図10】図10は、B-raf阻害剤および本明細書に記載の化合物の組合せの腫瘍保持マウスの生存時間に対する効果を示す。

40

【発明を実施するための形態】

【0027】

## I. 定義

本明細書において、次の定義は明らかにそうでないと示されていない限り適用される:

【0028】

本明細書に記載の式中に示されるすべての原子は、提示された構造または該構造に関する変形の定義内で、明らかにそうでないと示されなければ、その任意の同位体を含むものである。任意の与えられた原子について、同位体は、どの自然の割合にて本質的に存在してもよいが、または1以上の特定の原子は当業者に知られている合成方法を用いて1以上の同位体に関し広げてよいものと解する。従って、水素は例えば<sup>1</sup>H、<sup>2</sup>H、<sup>3</sup>Hを含み

50

；炭素は例えば  $^{11}\text{C}$ 、 $^{12}\text{C}$ 、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{14}\text{C}$  を含み；酸素は例えば  $^{16}\text{O}$ 、 $^{17}\text{O}$ 、 $^{18}\text{O}$  を含み；窒素は例えば  $^{14}\text{N}$ 、 $^{15}\text{N}$  を含み；硫黄は例えば  $^{32}\text{S}$ 、 $^{33}\text{S}$ 、 $^{34}\text{S}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{36}\text{S}$ 、 $^{37}\text{S}$ 、 $^{38}\text{S}$  を含み；フルオロは例えば  $^{19}\text{F}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{17}\text{F}$  を含み；クロロは例えば  $^{35}\text{Cl}$ 、 $^{37}\text{Cl}$ 、 $^{36}\text{Cl}$ 、 $^{38}\text{Cl}$ 、 $^{39}\text{Cl}$  を含むなどである。

#### 【0029】

「ハロゲン」または「ハロ」はすべてのハロゲンを意味し、すなわちクロロ (Cl)、フルオロ (F)、ブロモ (Br) またはヨード (I) である。

#### 【0030】

「低級アルキル」はそれのみまたは組み合わせて直鎖アルキルまたは分枝アルキルを含む 1 ~ 6 の炭素原子を含むアルカン由来の基を意味する (特に明記されなければ)。多くの態様において、低級アルキルはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*t*-ブチルなどの 1 - 6、1 - 4 または 1 - 2 の炭素原子を含む直鎖または分枝アルキル基である。低級アルキルは、本明細書に記載のように、特に明記されなければ、独立して 1 以上、好ましくは 1、2、3、4 または 5、さらには 1、2 または 3 の置換基で置換されていてもよく、該置換基は示されているとおりである。さらに、可能な置換は、安定な化合物を製造するために任意の可能な原子にて結合する。例えば「ハロ置換低級アルキル」は 1 以上のハロゲン原子で置換された低級アルキル基を意味し、ここに、好ましくは低級アルキルは 1、2、3、4 または 5 のハロゲン原子、また 1、2 または 3 のハロゲン原子で置換される。さらに、可能な置換は、安定な化合物を製造するために任意の可能な原子にて結合する。例えば「フルオロ置換低級アルキル」はパーフルオロアルキルなどの 1 以上のフルオロ原子で置換された低級アルキル基を意味し、ここに、好ましくは低級アルキルは 1、2、3、4 または 5 のフルオロ原子、また 1、2 または 3 のフルオロ原子で置換される。例示的フルオロ置換低級アルキルとしては、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CF}_3$  などが挙げられるが、これらに限定されない。置換は化学的に適したものであり、安定な化合物を提供するために任意の可能な原子にて結合すると解される。

#### 【0031】

「低級アルコキシ」は酸素原子により分子の残りの部分に結合した本明細書に記載の低級アルキル基を意味する。代表的なアルコキシ基としては、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、*i*-プロポキシ、*n*-ブトキシ、*n*-ペントキシ、*n*-ヘプトキシなど並びにその異性体が挙げられる。

#### 【0032】

「低級アルケニル」は、それのみまたは組み合わせて、2 - 6 の炭素原子 (特に明記されなければ) および少なくとも一つ、好ましくは 1 - 3、より好ましくは 1 - 2、最も好ましくは 1 の炭素炭素二重結合を含む直鎖または分枝炭化水素を意味する。炭素炭素二重結合は、直鎖または分枝部分内に含まれてもよい。直鎖または分枝低級アルケニル基は化学的に適したものであり、安定な化合物を提供するために任意の可能な点にて結合する。低級アルケニル基の例としては、エテニル、プロペニル、イソプロペニル、ブテニルなどが挙げられる。

#### 【0033】

「低級アルキニル」は、それのみまたは組み合わせて、少なくとも 1、好ましくは 1 の炭素炭素三重結合を含む 2 - 6 の炭素原子 (特に明記されなければ) を含む直鎖または分枝炭化水素を意味する。直鎖または分枝低級アルキニル基は化学的に適したものであり、安定な化合物を提供するために任意の可能な点にて結合する。アルキニル基の例としては、エチニル、プロピニル、ブチニルなどが挙げられる。

#### 【0034】

「シクロアルキル」は、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、アダマンチルなどの、環あたり 3 - 10、また 3 - 8、より好ましくは 3 - 6 の環メンバーの飽和または不飽和非芳香族の、単環式、二環式または三環式炭素環系を意味する。

#### 【0035】

「ヘテロシクロアルキル」は、環内の 1 ~ 3 の炭素原子が O、S または N のヘテロ原子に



より置換されており、適宜 5 - 6 員環のベンゾまたはヘテロアリールと縮合している 5 ~ 10 原子を有する飽和または不飽和非芳香族のシクロアルキル基を意味する。ヘテロシクロアルキルはまた、スルフィニル、スルホニルおよび四級環窒素の N - オキシドなどの酸化された S または N を含むものである。ヘテロシクロアルキルはまた、環炭素がオキシ置換されていてよく、すなわち環炭素がラクトンおよびラクタムなどのカルボニル基である化合物を含むものである。ヘテロシクロアルキル環の結合点は、安定な環が保持されるような炭素または窒素原子である。ヘテロシクロアルキル基の例としては、モルホリノ、テトラヒドロフラニル、ジヒドロピリジニル、ピペリジニル、ピロリジニル、ピロリドニル、ピペラジニル、ジヒドロベンゾフリルおよびジヒドロインドリルが挙げられるが、これらに限定されない。

10

## 【 0 0 3 6 】

「シクロアルキルアミノ」は、 $R^a$  および  $R^b$  が窒素と一緒にあって 5 - 7 員ヘテロシクロアルキルを形成し、該ヘテロシクロアルキルが環内に O、N または S などのさらなるヘテロ原子を含んでもよく、さらに低級アルキルで置換されていてよい、 $-NR^aR^b$  基である。5 - 7 員ヘテロシクロアルキルの例としては、ピペリジン、ピペラジン、4 - メチルピペラジン、モルホリンおよびチオモルホリンが挙げられるが、これらに限定されない。シクロアルキルアミノが他の部分における置換基である場合、これらは化学的に適したものであり、安定な化合物を提供するために任意の可能な原子にて結合するものと解される。

## 【 0 0 3 7 】

「アリール」は、そのみでまたは組み合わせて、フェニルまたはナフチルなどの芳香族炭化水素を含む単環式または二環式環系を意味し、適宜好ましくは 5 - 7、より好ましくは 5 - 6 員環のシクロアルキルと縮合していてもよい。「置換アリール」は、独立して安定な化合物を得るために任意の可能な原子にて結合する 1 以上、好ましくは 1、2、3、4 または 5、また 1、2 または 3 の置換基で置換されるアリールである。

20

## 【 0 0 3 8 】

「ヘテロアリール」はそのみでまたは組み合わせて、独立して O、S および N からなる群から選択される 1 以上、好ましくは 1 - 4、より好ましくは 1 - 3、さらにより好ましくは 1 - 2 のヘテロ原子を含む、5 または 6 環原子を含む単環式芳香環構造または 8 ~ 10 原子を有する二環式芳香族基を意味する。ヘテロアリールはまた、スルフィニル、スルホニルおよび四級環窒素の N - オキシドなどの酸化された S または N を含むものである。炭素または窒素原子は安定な化合物が得られるようなヘテロアリール環構造の結合点である。ヘテロアリール基の例としては、ピリジニル、ピリダジニル、ピラジニル、キナオキサリル、インドリジニル、ベンゾ [b] チエニル、キナゾリニル、プリニル、インドリル、キノリニル、ピリミジニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、チエニル、イソオキサゾリル、オキサチアジアゾリル、イソチアゾリル、テトラゾリル、イミダゾリル、トリアジニル、フラニル、ベンゾフリルおよびインドリルが挙げられるが、これらに限定されない。「含窒素ヘテロアリール」は任意のヘテロ原子が N であるヘテロアリールを意味する。「置換ヘテロアリール」は、独立して安定な化合物を得るために任意の可能な原子に結合する 1 以上、好ましくは 1、2、3、4 または 5、また 1、2 または 3 の置換基で置換されるヘテロアリールである。

30

40

## 【 0 0 3 9 】

「モノ - アルキルアミノ」は、 $R^{bb}$  が低級アルキルである  $-NHR^{bb}$  基を示す。「ジ - アルキルアミノ」は、 $R^{bb}$  および  $R^{cc}$  が独立して低級アルキルである  $-NR^{bb}R^{cc}$  基を示す。モノ - アルキルアミノ、ジ - アルキルアミノまたはシクロアルキルアミノが安定な化合物を得るために任意の可能な原子にて結合する他の部分における置換基である場合、置換基としてのモノ - アルキルアミノ、ジ - アルキルアミノまたはシクロアルキルアミノの窒素は当該他の部分の -O -、-S - または -N - と結合している炭素原子に結合しないものと解される。

## 【 0 0 4 0 】

「低級アルキルチオ」は、硫黄原子により分子の残りの部分に結合した本明細書に記載

50

の低級アルキル基を意味する。代表的なアルキルチオ基としては、メチルチオ、エチルチオ、*n*-プロピルチオ、*i*-プロピルチオ、*n*-ブチルチオ、*n*-ペンチルチオ、*n*-ヘプチルチオなどならびにその異性体が挙げられる。

#### 【0041】

本明細書において、用語「処置する」、「処置している」、「治療」、「療法」などの用語は、疾患または病態の1以上の症状、すなわち適応を予防、緩和もしくは改善し、および/または処置される対象の生存を引き延ばすために有効な量における物質、例えば本明細書に記載の任意の1以上の化合物の投与を意味する。

#### 【0042】

本明細書において、用語「Fmsおよび/またはKitおよび/またはFlt3タンパク質キナーゼ媒介疾患または病態」は、Fmsタンパク質キナーゼ（その任意の変異体を含む）、Kitタンパク質キナーゼ（その任意の変異体を含む）、Flt3タンパク質キナーゼ（その任意の変異体を含む）またはFmsおよびKitの両方のタンパク質キナーゼ（その任意の変異体を含む）の生物学的機能が疾患または病態の発症、経過および/または症状に影響し、および/またはFmsおよび/またはKitおよび/またはflt3タンパク質キナーゼの調節が疾患または病態の発症、経過および/または症状に変化を与える、疾患または病態を意味する。Fmsおよび/またはKitおよび/またはFlt3タンパク質キナーゼ媒介疾患または病態としては、調節が治療的便益を提供する、例えば本明細書に記載の1以上の化合物などのFmsおよび/またはKitおよび/またはFlt3タンパク質キナーゼ阻害剤による治療が該疾患または病態に罹患ないしその危険にさらされている対象に治療的便益を提供する、疾患または病態が挙げられる。

#### 【0043】

本明細書において、用語「Fmsタンパク質キナーゼ媒介疾患または病態」、「c-fms媒介疾患または病態」などは、Fmsタンパク質キナーゼ（その任意の変異体を含む）の生物学的機能が疾患または病態の発症、経過および/または症状に影響し、および/またはFmsタンパク質キナーゼの調節が疾患または病態の発症、経過および/または症状に変化を与える、疾患または病態を意味する。Fmsタンパク質キナーゼ媒介疾患または病態としては、Fms阻害が治療的便益を提供する、例えば本明細書に記載の1以上の化合物を含むFms阻害剤による治療が該疾患または病態に罹患ないしその危険にさらされている対象に治療的便益を提供する、疾患または病態が挙げられる。

#### 【0044】

本明細書において、用語「Kitタンパク質キナーゼ媒介疾患または病態」、「c-kit媒介疾患または病態」などは、Kitタンパク質キナーゼ（その任意の変異体を含む）の生物学的機能が疾患または病態の発症、経過および/または症状に影響し、および/またはKitタンパク質キナーゼの調節が疾患または病態の発症、経過および/または症状を変化させる、疾患または病態を意味する。Kitタンパク質キナーゼ媒介疾患または病態としては、Kit阻害が治療的便益を提供し、例えば本明細書に記載の1以上の化合物を含むKit阻害剤による治療が該疾患または病態に罹患ないしその危険にさらされている対象に治療的便益を提供する、疾患または病態が挙げられる。

#### 【0045】

本明細書において、用語「二重Fms/Kit阻害剤」は、FmsおよびKitの両方のタンパク質キナーゼを阻害する化合物、すなわち一般に許容されるFmsキナーゼ活性アッセイにて測定される $IC_{50}$ が500 nm未満、100 nM未満、50 nM未満、20 nM未満、10 nM未満、5 nM未満または1 nM未満であり、同等に一般に許容されるKitキナーゼ活性アッセイにて測定される $IC_{50}$ が500 nm未満、100 nM未満、50 nM未満、20 nM未満、10 nM未満、5 nM未満または1 nM未満である、化合物であって、活性がそれぞれおよそ同程度のものを意味する。化合物はFmsキナーゼ活性の $IC_{50}$ で割ったKitキナーゼ活性の $IC_{50}$ の比が20~0.05、また10~0.1、また5~0.2の範囲である場合に、およそ同程度と考える。そのような化合物はFmsタンパク質キナーゼおよびKitタンパク質キナーゼのいずれかまたは両方で媒介される疾患または病態である、疾患または病

態の治療に有効である。そのような化合物は、好ましくは、他のタンパク質キナーゼに関し選択的であるが、必ずしもそうではなく、すなわち別のタンパク質キナーゼと比較した場合、Fmsキナーゼの $IC_{50}$ で割った他のキナーゼの $IC_{50}$ が $>20$ 、また $>30$ 、また $>40$ 、また $>50$ 、また $>60$ 、また $>70$ 、また $>80$ 、また $>90$ 、また $>100$ である。好ましくは、化合物はCSK、インスリン受容体キナーゼ、AMPK、PDGFRまたはVEGFRなどの他のタンパク質キナーゼに関し選択的であるが、これらに限定されない。二重Fms/Kit阻害剤が任意のFmsタンパク質キナーゼ媒介疾患または病態を治療するために用いてもよいと解され、FmsおよびKitの二重阻害は転移性乳房癌、前立腺癌、多発性骨髄腫、メラノーマ、急性骨髄性白血病、脳転移、神経線維腫症、消化管間質腫瘍、リウマチ関節炎または多発性硬化症などのいくつかの疾患または病態を治療するのに有益な効果を提供するが、これらに限定されない。

10

#### 【0046】

本明細書において、用語「二重Fms/Flt-3阻害剤」は、FmsおよびFlt-3の両方のタンパク質キナーゼを阻害する化合物、すなわち一般に許容されるFmsキナーゼ活性アッセイにて測定される $IC_{50}$ が500 nm未満、100 nM未満、50 nM未満、20 nM未満、10 nM未満、5 nM未満または1 nM未満であり、同等に一般に許容されるFlt-3キナーゼ活性アッセイにて測定される $IC_{50}$ が500 nm未満、100 nM未満、50 nM未満、20 nM未満、10 nM未満、5 nM未満または1 nM未満である、化合物であって、活性がそれぞれおよそ同程度のものを意味する。化合物はFmsキナーゼ活性の $IC_{50}$ で割ったFlt-3キナーゼ活性の $IC_{50}$ の比が $20 \sim 0.05$ 、また $10 \sim 0.1$ 、また $5 \sim 0.2$ の範囲である場合に、およそ同程度と考える。そのような化合物はFmsタンパク質キナーゼおよびFlt-3タンパク質キナーゼのいずれかまたは両方で媒介される疾患または病態である、疾患または病態の治療に有効である。そのような化合物は、好ましくは、他のタンパク質キナーゼに関し選択的であるが、必ずしもそうではなく、すなわち別のタンパク質キナーゼと比較した場合、Fmsキナーゼの $IC_{50}$ で割った他のキナーゼの $IC_{50}$ が $>20$ 、また $>30$ 、また $>40$ 、また $>50$ 、また $>60$ 、また $>70$ 、また $>80$ 、また $>90$ 、また $>100$ である。好ましくは、化合物はCSK、インスリン受容体キナーゼ、AMPK、PDGFRまたはVEGFRなどの他のタンパク質キナーゼに関し選択的であるが、これらに限定されない。二重Fms/Flt-3阻害剤が任意のFmsタンパク質キナーゼ媒介疾患または病態を治療するために用いてもよいと解され、FmsおよびFlt-3の二重阻害は急性骨髄性白血病などのいくつかの疾患または病態を治療するのに有益な効果を提供するが、これに限定されない。

20

30

#### 【0047】

本明細書において、用語「Fms選択的阻害剤」は、Kitキナーゼに対してFmsキナーゼを選択的に阻害する化合物、すなわち一般に許容されるFmsキナーゼ活性アッセイにて測定される $IC_{50}$ が500 nm未満、100 nM未満、50 nM未満、20 nM未満、10 nM未満、5 nM未満または1 nM未満であり、同等に一般に許容されるKitキナーゼ活性アッセイにて測定する場合、Fmsキナーゼの $IC_{50}$ で割ったKitキナーゼの $IC_{50}$ の比が $>20$ 、また $>30$ 、また $>40$ 、また $>50$ 、また $>60$ 、また $>70$ 、また $>80$ 、また $>90$ 、また $>100$ である、化合物を意味する。そのような化合物は、Fmsタンパク質キナーゼに媒介される疾患または病態をKitタンパク質キナーゼの効果なしで治療するのに有効である。そのような化合物は、好ましくは、他のタンパク質キナーゼに関し選択的であるが、必ずしもそうではなく、すなわち別のタンパク質キナーゼと比較した場合、Fmsキナーゼの $IC_{50}$ で割った他のキナーゼの $IC_{50}$ が $>20$ 、また $>30$ 、また $>40$ 、また $>50$ 、また $>60$ 、また $>70$ 、また $>80$ 、また $>90$ 、また $>100$ である。好ましくは、化合物はCSK、インスリン受容体キナーゼ、AMPK、PDGFRまたはVEGFRなどの他のタンパク質キナーゼに関し選択的であるが、これらに限定されない。Fms選択的阻害剤が任意のFmsタンパク質キナーゼ媒介疾患または病態を治療するために用いてもよいと解され、Fms選択性はリウマチ関節炎、アルツハイマー病、パーキンソン病、骨関節炎、腎炎、糖尿病性腎症または腎臓の肥大化などのいくつかの疾患または病態を治療するのに

40

50

有益な効果を提供するが、これらに限定されない。

【0048】

本明細書において、用語「血液脳関門」は、いくつかの小分子薬を含む多くの物質が中枢神経系（CNS）に入るのを防ぐ循環系における物理的障壁を意味する。CNSにおける分子標的と相互作用するものである薬物はその目的の標的に到達するために血液脳関門を通らなければならない。逆に言うと、末梢作用薬はいずれのCNS関連副作用も回避するように血液脳関門を通るべきではない。化合物が血液脳関門を通過する能力は、血液脳関門浸透性、または脳内および血液内の化合物の定常状態濃度の比として示される。実験的血液脳関門浸透性はインピボ法により測定することができる。脳血管分割、脳灌流、脳への取り込み指標および脳内微量透析などの種々の方法が血液から脳組織に輸送される化合物のフラクションを測定するのに用いることができる。しかし、これらのインピボ法は性質上、面倒で処理量が少ない。実際に、イン・シリコ（in silico）コンピュータ法がインピボ確認前に血液脳関門浸透性を予測するのによく用いられる。これまでに確立された血液脳関門モデルのほとんどは大半の化合物が受動拡散により血液脳関門を通過して輸送されるという仮定に基づく。すべての物理化学的特性のうち、極性表面積（PSA）は、受動拡散された化合物についての血液脳関門浸透性と最も相関性を示す。100以上の極性表面積を有する化合物が典型的に血液脳関門を通る可能性が低いことが経験的証拠により示される。極性表面積は刊行されたアルゴリズムを用いて化合物構造から容易に算出される（Ertl et al., J. Med. Chem. 2000, 43:3714-3717）。Fms選択的阻害剤が任意のFmsタンパク質キナーゼ媒介疾患または病態を治療するのに用いることができると解され、血液脳関門を有効に通過する化合物は、多発性硬化症、グリア芽腫、アルツハイマー病およびパーキンソン病などであるがこれらに限定されないいくつかの疾患または病態を治療するのに有益な効果を提供する一方、血液脳関門を有効に通過しない化合物は、リウマチ関節炎、骨関節炎、アテローム性動脈硬化症、全身性エリテマトーデス、糸球体腎炎、間質性腎炎、ループス腎炎、腎尿細管壊死、糖尿病性腎症または腎臓の肥大化などであるがこれらに限定されないいくつかの疾患または病態を治療するのに有益な効果を提供する。

【0049】

本明細書において、用語「固体形態」は、治療目的のために目的の動物対象に投与するのに適した医薬的に有効な化合物の固体製剤（すなわち、ガスないし液体の製剤ではない）を意味する。固体形態としては、塩、共結晶または非晶質の複合物などの任意の複合物ならびに化合物の任意の多形体が挙げられる。固体形態は実質的に結晶質、半結晶質または実質的に非晶質であってもよい。固体形態は直接投与してもよく、あるいは改善された医薬特性を有する適切な組成物の製剤にて用いてもよい。例えば、固体形態は少なくとも一つの医薬的に許容される担体または賦形剤を含む製剤にて用いてもよい。

【0050】

本明細書において、用語「半結晶」物質は10%より大きい結晶化度であるが、90%以下の結晶化度である物質を包含し；好ましい「半結晶」物質は20%より大きい結晶化度であるが、80%以下の結晶化度である物質を包含する。本開示のある側面において、化合物の固体形態の混合物は、非晶質および結晶質固体形態の混合物を製造して、例えば「半結晶」固体形態を提供してもよい。そのような「半結晶」固体形態は、当分野に知られた方法、例えば非晶質固体形態を所望の比で結晶質固体形態と混合することにより製造してもよい。いくつかの場合において、酸または塩基と混合された化合物は非晶質複合物を形成し；半結晶固体は、過剰の化学両論量の化合物中の配合成分および非晶質複合物中の酸または塩基を用いて製造することができ、それにより結晶形態の過剰の化合物とともに化学両論量基準である非晶質複合物量をもたらす。複合物の製造に用いられる過剰の化合物量を調節し、固体形態の得られた混合物中で非晶質複合物の結晶化合物に対する所望の比を提供することができる。例えば、酸または塩基および化合物の非晶質複合物は1:1化学両論を有し、化合物と酸または塩基の2:1モル比での該複合物の製造により50%非晶質複合物および50%結晶化合物の固体形態をもたらす。そのような固体形態の混

合物は例えば改善された生物薬学的特性を有する非晶質成分を結晶成分とともに提供することにより医薬品として有益であることができる。非晶質成分はより容易に生物学的に利用可能であり、結晶成分は遅れた生物学的利用可能性を有する。そのような混合物は有効化合物の急速かつ延長された暴露を提供することができる。

【0051】

本明細書において、用語「複合物」は、医薬的に有効な化合物と、固体形態における新規化学種を形成ないし製造するさらなる分子種との組合せを意味する。いくつかの場合において、複合物は塩であってもよく、すなわち、さらなる分子種は化合物の酸/塩基群に対する酸/塩基対イオンを提供し、典型的な塩を形成する酸：塩基相互作用をもたらす。そのような塩形態が典型的に実質的に結晶質であり、それらはまた部分的に結晶質、実質的に非晶質または非晶質の形態であることもできる。いくつかの場合において、さらなる分子種は、医薬的に有効な化合物と一緒に非塩共結晶を形成し、すなわち、化合物および分子種が典型的な酸：塩基相互作用によって相互作用するのではなく、実質的な結晶構造を形成する。共結晶はまた、化合物の塩およびさらなる分子種から形成されてもよい。いくつかの場合において、複合物は実質的に非晶質の複合物であり、典型的な塩結晶を形成せずに、その代わりに実質的に非晶質な固体、すなわちX線粉末回折パターンがとがったピークを示さない固体（例えば非晶質ハロを示す）を形成するような塩様酸：塩基相互作用を含んでもよい。

10

【0052】

本明細書において、用語「化学両論」は、組み合わせて複合物を形成する2以上の反応物のモル比、例えば非晶質複合物を形成する酸または塩基の化合物に対するモル比を意味する。例えば、非晶質固体形態をもたらす酸または塩基と化合物との1:1混合物（すなわち、化合物モルあたり1モルの酸または塩基）は1:1化学両論を有する。

20

【0053】

本明細書において、用語「組成物」は、少なくとも一つの医薬的に有効な化合物（その任意の固体形態を含む）を含む、治療目的のための目的の対象への投与に適した医薬製剤を意味する。組成物は、適切な担体または賦形剤などの少なくとも一つの医薬的に許容される成分を含み、化合物の改善した製剤を提供することができる。

【0054】

本明細書において、用語「対象」は、本明細書に記載の化合物で処置される生物を意味し、ヒト、他の霊長類、スポーツ動物、ウシなどの商業用動物、ウマなどの農場動物、またはイヌおよびネコなどのペットなどの任意の哺乳類を含むが、これらに限定されない。

30

【0055】

本明細書において、用語「生物薬学的特性」は、対象への投与における化合物の溶解、吸収および分配などの本開示の化合物または複合物の薬物動態的作用を意味する。そのようなものとして、本開示の化合物の非晶質複合物などの本開示の化合物のいくつかの固体形態は、有効な化合物の改善された溶解および吸収を提供するものであり、典型的に改善された $C_{max}$ （すなわち、薬物投与後の最大達成血漿濃度）および改善されたAUC（すなわち、薬物投与後時間に対する薬物結晶濃度の濃度曲線下面積）に反映される。

【0056】

用語「医薬的に許容される」は、示された物質が合理的に賢明な医師が治療すべき疾患または病態および投与の各経路を考慮して、患者に物質を投与することを回避する特性を有しないことを示す。例えば、そのような物質は本質的に滅菌、例えば注射可能用であることが一般に必要とされる。

40

【0057】

本開示に従った使用を考慮したいいくつかの化合物は、非溶媒和物形態ならびに水和物形態などの溶媒和物形態にて存在することができる。「水和物」は、水分子と溶質の分子またはイオンと組み合わせて形成される複合物を意味する。「溶媒和物」は、溶媒分子と溶質の分子またはイオンと組み合わせて形成される複合物を意味する。溶媒は有機化合物、無機化合物または両者の混合物であることができる。溶媒和物は水和物を含むものである

50

。溶媒のいくつかの例としては、メタノール、N, N - ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシドおよび水が挙げられるが、これらに限定されない。一般に、溶媒和物形態は非溶媒和物形態と等価であり、本開示の範囲内に包含される。本開示に従った使用を考慮したいくつかの化合物は複数の結晶形態または非晶質形態にて存在してもよい。一般に、すべての物理形態は本開示により考慮される使用について等価であり、本開示の範囲内のものである。

#### 【0058】

本明細書において、用語「治療的に有効な」または「有効量」は、物質または物質の量が疾患もしくは医学的病態の1以上の症状を予防し、緩和し、もしくは改善し、および/または治療すべき対象の生存を延長するのに有効であることを示す。治療的有效量は化合物、疾患または病態およびその重篤度および治療すべき哺乳類の年齢、体重などに応じて変化する。例えば、有効量は有益または所望の臨床結果を発効させるのに十分な量である。有効量は単回投与における一度にすべてまたはいくつかの投与における有効量を提供する分割量にて提供することができる。有効量と考えられる正確な決定は、各対象に個別の因子、例えばその大きさ、年齢、傷害および/または治療すべき疾患もしくは傷害、および傷害が起こるかもしくは疾患が始まってからの時間量に基づいてもよい。当業者は、当分野で決まったこれらの検討に基づき与えられた対象のための有効量を決定することができる。

10

#### 【0059】

本明細書において、用語「相乗効果的」または「相乗効果」は、治療的に有効な2以上の化合物が、組み合わせて用いた場合に各化合物のそれ自体にて用いた効果に基づき予測される相加効果よりも大きく改善された治療効果をもたらすことを示す。

20

#### 【0060】

「アッセイ (assaying)」は、実験条件の作製および実験条件の特定の結果に関するデータの収集を意味する。例えば、酵素はその能力に基づいてアッセイし、検出可能な基質上で作用することができる。化合物はその能力に基づいてアッセイし、特定の標的分子に結合することができる。

#### 【0061】

本明細書において、用語「調節」または「調節する」は、生物活性、特にタンパク質キナーゼなどの特定の生体分子と関連する生物活性を変える効果を意味する。例えば、特定の生体分子の阻害剤は、その生体分子、例えば酵素の活性を酵素のような生体分子の活性を軽減することにより調節する。そのような活性は、典型的に、例えば酵素に関する阻害剤についての化合物の阻害濃度 ( $IC_{50}$ ) の観点から示される。

30

#### 【0062】

調節因子であるか、またはそうであってもよい化合物の使用、試験またはスクリーニングの文脈において、用語「接触する」は、化合物が特定の分子、複合物、細胞、組織、有機体、または化合物および他の特定の物質間の潜在的な結合相互作用および/または化学反応が起こりうる他の特定の物質に十分に近くなることを意味する。

#### 【0063】

「疼痛」または「疼痛状態」は、くも膜炎；関節炎（例えば骨関節炎、リウマチ関節炎、強直性脊椎炎、痛風）；背痛（例えば坐骨神経痛、椎間板破裂、脊椎すべり症、神経根障害）；灼熱痛；癌疼痛；月経困難症；頭痛（例えば片頭痛、群発性頭痛、緊張性頭痛）；頭および顔面痛（例えば頭蓋神経痛、三叉神経痛）；痛覚過敏；痛感過敏；炎症性疼痛（例えば過敏性腸症候群、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、膀胱炎に伴う疼痛、細菌性、真菌性またはウイルス性感染からの疼痛）；ケロイドまたは瘢痕組織形成；陣痛または分娩痛；筋肉痛（例えば多発性筋炎、皮膚筋炎、封入体筋炎、反復性ストレス傷害（例えば作家けいれん、手根管症候群、腱炎、腱鞘炎）の結果として）；筋筋膜疼痛症候群（例えば線維筋痛）；神経因性疼痛（例えば糖尿病性神経障害、灼熱痛、絞扼性神経障害、腕神経叢裂離、後頭部神経痛、痛風、反射性交感神経性ジストロフィー症候群、筋ジストロフィー、デュシェンヌ型筋ジストロフィー、幻肢または切断後疼痛、ヘルペス後

40

50

神経痛、中枢性疼痛症候群または外傷後神経痛（例えば神経傷害）、疾患（例えば糖尿病、多発性硬化症、ギラン・バレー症候群、重症筋無力症、パーキンソン病、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症または癌治療などの神経変性疾患）；皮膚障害を伴う疼痛（例えば帯状疱疹、単純ヘルペス、皮膚腫瘍、嚢胞、神経線維腫症）；スポーツ傷害（例えば切断、捻挫、歪み、打撲、脱臼、骨折、脊髄、頭部）；脊柱管狭窄症；外科疼痛；接触性アロディニア；顎関節症；血管性疾患または傷害（例えば血管炎、冠動脈疾患、再灌流傷害（例えば虚血、脳卒中または心筋の梗塞に続く））；他の特定の臓器または組織疼痛（例えば眼痛、角膜痛、骨痛、心臓痛、内臓痛（例えば腎臓、胆汁膀胱、胃腸）、関節痛、歯痛、骨盤過敏症、骨盤痛、腎臓疝痛、尿失禁）；他の疾患関連疼痛（例えば鎌状赤血球貧血、AIDS、帯状疱疹、乾癬、子宮内膜症、喘息、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、ケイ肺症、肺のサルコイドーシス、食道炎、胸焼け、胃食道逆流障害、胃および十二指腸潰瘍、機能性消化不良、骨吸収疾患、骨粗鬆症、脳マラリア、細菌性髄膜炎）；移植片対宿主拒絶もしくは同種移植拒絶による疼痛などの急性および／または慢性疼痛であることができるが、限定されない。

10

代替の化合物形態または誘導体

【0064】

本明細書の使用を考慮した化合物は一般式および具体的化合物を参照して記載される。さらに、本明細書の使用を考慮した化合物は多くの異なる形態または誘導体にて存在してもよく、すべて本開示の範囲内である。代替の形態または誘導体としては、include，例えば（a）プロドラッグおよび活性代謝体、（b）互変異性体、異性体（立体異性体および位置異性体など）およびラセミ混合物、（c）医薬的に許容される塩および（d）異なる結晶形態などの固体形態、その水和物および溶媒和物などの多形または非晶質固体、および他の形態。

20

（a）プロドラッグおよび代謝物

【0065】

本明細書に記載の本式および化合物に加えて、本開示はまた、プロドラッグ（一般に医薬的に許容されるプロドラッグ）、有効代謝誘導体（活性代謝体）およびその医薬的に許容される塩も含む。

【0066】

プロドラッグは、生理学的条件下にて代謝されるかまたは加溶媒分解により変換された場合に所望の有効化合物を与える、化合物またはその医薬的に許容される塩である。プロドラッグとしては、有効化合物のエステル、アミド、カルバメート、カルボネート、ウレイド、溶媒和物または水和物が挙げられるが、これらに限定されない。典型的には、プロドラッグは不活性または有効化合物よりも活性が低い、1以上の有利な扱いやすさ、投与性および／または代謝特性を提供してもよい。例えば、いくつかのプロドラッグは有効化合物のエステルであり；代謝中、エステル基が開裂して有効薬物を与える。エステルとしては、例えばカルボン酸基のエステル、またはチオール、アルコールもしくはフェノール基のS-アシルもしくはO-アシル誘導体が挙げられる。この文脈において、共通例はカルボン酸のアルキルエステルである。プロドラッグはまた、化合物の-NH基が本明細書に記載の化合物のピロロ[2,3-d]ピリミジン環の7位または1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン環の1位などでアシル化されて、アシル基の開裂が有効薬物の遊離-NH基を提供するような変形も含んでもよい。いくつかのプロドラッグは酵素的に活性化されて有効化合物を与えるか、または化合物はさらなる化学反応を受けて有効化合物を与えてもよい。プロドラッグはプロドラッグ形態から単純工程にて活性形態に進行してもよく、またはそれ自体活性または不活性であってもよい1以上の中間体形態を有していてもよい。

30

40

【0067】

The Practice of Medicinal Chemistry, Ch. 31 - 32 (Ed. Wermuth, Academic Press, San Diego, CA, 2001)に記載されているように、プロドラッグは、概念上、二つの非排他的分類、生物学的前駆体プロドラッグおよび担体プロドラッグに分けることができる。一般に、生物学的前駆体プロドラッグは不活性か、あるいは1以上の保護基

50

を含み、代謝または加溶媒分解により活性形態に変換される、対応する有効薬物化合物と比較して低活性を有する化合物である。活性な薬物形態および任意の放出代謝産物の両方は許容される低毒性であるべきである。典型的には、活性薬物化合物は以下のタイプの一つである代謝過程または反応に關与する：

【0068】

酸化反応：酸化反応は、アルコール、カルボニルおよび酸官能基の酸化、脂肪族炭素のヒドロキシル化、脂環式炭素原子のヒドロキシル化、芳香族炭素原子の酸化、炭素 - 炭素二重結合の酸化、含窒素官能基の酸化、ケイ素、リン、ヒ素および硫黄の酸化、酸化的N - 脱アルキル化、酸化的O - およびS - 脱アルキル化、酸化的脱アミノ化並びに他の酸化反応などの反応により例示されるが、これらに限定されない。

10

【0069】

還元反応：還元反応は、カルボニル官能基の還元、アルコール官能基および炭素 - 炭素二重結合の還元、含窒素官能基の還元および他の還元反応などの反応により例示されるが、これらに限定されない。

【0070】

酸化状態における変化を伴わない反応：酸化の状態における変化を伴わない反応は、エステルおよびエーテルの加水分解、炭素 - 窒素単結合の加水分解、非芳香族ヘテロ環の加水分解、複数結合における水和および脱水、脱水反応により生じる新規原子結合、加水分解的脱ハロゲン化、ハロゲン化水素分子の除去および他のそのような反応などの反応により例示されるが、これらに限定されない。

20

【0071】

担体プロドラッグは、例えば作用部位への摂取および/または局所化された送達を改善する輸送部分を含む薬物化合物である。好ましくは、そのような担体プロドラッグについて、薬物部分および輸送部分の連結は共有結合であり、プロドラッグは不活性であるか、または薬物化合物よりも活性が低く、プロドラッグおよび任意の放出輸送部分は許容される無毒性である。輸送部分が摂取を増強するものであるプロドラッグについて、典型的に、輸送部分の放出は急速であるべきである。他の場合において、例えばシクロデキストリンなどのいくつかのポリマーまたは他の部分の遅延放出を提供する部分を利用することが望ましい（例えば参照により明細書に組み込まれるCheng et al., U.S. Patent Publ. No. 20040077595, App. No. 10/656,838を参照）。そのような担体プロドラッグは経口投与薬物に有利であることが多い。いくつかの場合において、輸送部分は薬物の標的送達を提供し、例えば薬物は抗体または抗体フラグメントにコンジュゲートしてもよい。担体プロドラッグは、例えば1以上の以下の特性を改善するために用いることができる：親油性の増大、薬理学的効果の期間の増大、部位特異性の増大、毒性および副反応の軽減および/または薬物製剤における改善（例えば安定性、水溶性、所望でない感覚刺激性または物理化学的特性の抑制）。例えば、親油性は脂溶性カルボン酸を有するヒドロキシル基またはアルコールを有するカルボン酸基、例えば脂肪族アルコールのエステル化により増大することができる。上記Wermuthを参照。

30

【0072】

代謝物、例えば活性代謝体は上記プロドラッグ、例えば生物学的前駆体プロドラッグと重複する。従って、そのような代謝物は、対象の体内における代謝過程により生じる誘導体である薬理学的に活性な化合物にさらに代謝される薬理学的に活性な化合物または化合物である。これらのうち、活性代謝体は、そのような薬理学的に活性な誘導体化合物である。プロドラッグについて、プロドラッグ化合物葉一般に、不活性であるか、または代謝産物よりも低活性である。活性代謝体について、親化合物は活性化合物であるか、または不活性プロドラッグであってもよい。例えば、いくつかの化合物において、1以上のアルコキシ基は、薬理活性を保持する間にヒドロキシル基に代謝することができ、および/またはカルボキシ基はエステル化、例えばグルクロン酸化することができる。いくつかの場合において、中間代謝物がさらに代謝されて活性代謝体を提供する一つより多い代謝物があることができる。例えば、いくつかの場合において、代謝グルクロン酸化により生じ

40

50



る誘導体化合物は不活性であるか、または低活性であってもよく、さらに代謝されて活性代謝体を提供することができる。

【0073】

化合物の代謝物は当分野において知られた決まった技術を用いて同定することができ、それらの活性は本明細書に記載の試験を用いて測定することができる。例えばBertolini et al., 1997, J. Med. Chem., 40:2011-2016; Shan et al., 1997, J Pharm Sci 86(7):756-757; Bagshawe, 1995, Drug Dev. Res., 34:220-230を参照; 上記Wermuth。

(b) 互変異性体、立体異性体および位置異性体

【0074】

いくつかの化合物は互変異性を示してもよいと解される。そのような場合において、本明細書に供される式は、可能な互変異性体形態のうちのただ一つのみを明示する。それゆえ、本明細書に供される式は記載された化合物の任意の互変異性体形態を示すものであり、該式の図により示される特定の互変異性体形態のみに限定されるものではないと解される。

【0075】

同様に、本開示による使用を考慮したいいくつかの化合物は、立体異性体、すなわち原子の空間的方向性が異なるが同じ共有結合原子の結合性を有するものとして存在してもよい。例えば、化合物は1以上のキラル中心を含む光学立体異性体であってもよく、それゆえ2以上の立体異性体形態(例えばエナンチオマーまたはジアステレオマー)にて存在してもよい。従って、そのような化合物は単一立体異性体(すなわち、本質的に他の立体異性体フリー)、ラセミ体、および/またはエナンチオマーおよび/またはジアステレオマーの混合物として存在してもよい。別の例として、立体異性体としては、二重結合の隣接炭素上の置換基のシス-またはトランス-配向性などの幾何異性体が挙げられる。そのようなすべての単一立体異性体、ラセミ体およびその混合物は本開示の範囲内にあるものである。特に明記されなければ、そのようなすべての立体異性体形態は本明細書に供される式に含まれる。

【0076】

いくつかの態様において、本開示に従った使用のために考慮されるキラル化合物は、少なくとも80%の単一異性体を含む形態である(60%エナンチオマー過剰率(「e.e.」)またはジアステレオマー過剰率(「d.e.」))または少なくとも85%(70% e.e. またはd.e.)、90%(80% e.e. またはd.e.)、95%(90% e.e. またはd.e.)、97.5%(95% e.e. またはd.e.)または99%(98% e.e. またはd.e.)。当業者により一般に理解されるように、一つのキラル中心を有する光学的に純粋な化合物は、本質的に2つの可能なエナンチオマーのうちの一つからなるものであり(すなわち鏡像異性的に純粋である)、1より多いキラル中心を有する光学的に純粋な化合物は、ジアステレオマー的に純粋であり、かつ、鏡像異性的に純粋であるものである。いくつかの態様において、化合物は、光学的に純粋な形態、当分野において知られた方法(例えば再結晶法、キラル合成法(光学的に純粋な出発物質からの合成をなど)およびキラルカラムを用いたクロマトグラフィー分離により製造および/または単離されるような光学的に純粋な形態にて存在する。

(c) 医薬的に許容される塩

【0077】

特に明記されなければ、本明細書の化合物の詳細としては、そのような化合物の医薬的に許容される塩が挙げられる。従って、本明細書に記載の化合物は、医薬的に許容される塩の形態であることができ、または医薬的に許容される塩として製剤化することができる。考慮された医薬的に許容される塩形態としては、モノ、ビス、トリス、テトラキスなどが挙げられ、これらに限定されない。医薬的に許容される塩は、投与される量および濃度にて無毒性である。そのような塩の製造は、化合物の生理学的効果の発揮を阻止しないでその物理的特性を変化させることにより薬理学的使用を容易にすることができる。物理的

10

20

30

40

50

特性における有用な変化としては、融点を低下させて経粘膜投与を容易にすること、および溶解性を増大させて高濃度の薬物の投与を容易にすることが挙げられる。本開示の化合物は十分に酸性、十分に塩基性またはその両方の官能基を有してもよく、従って多くの無機または有機塩基および無機および有機酸のいずれかと反応して医薬的に許容される塩を形成することができる。

#### 【0078】

医薬的に許容される塩としては、塩化物、臭化物、ヨウ化物、塩酸塩、酢酸塩、フェニル酢酸塩、アクリレート、アスコルベート、アスパルテート、ベンゾエート、2 - フェノキシベンゾエート、2 - アセトキシベンゾエート、diニトロベンゾエート、ヒドロキシベンゾエート、メトキシベンゾエート、メチルベンゾエート、重炭酸塩、ブチン - 1, 4 - ジオエート、ヘキシン - 1, 6 - ジオエート、カプリル酸塩 (caproate, caprylate)、クロロベンゾエート、ケイヒ酸塩、クエン酸塩、デカン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グリコール酸塩、グルコン酸塩、グルカ酸塩、グルクロン酸塩、グルコース - 6 - リン酸塩、グルタミン酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサノ酸塩、イソチオネート、イソ酪酸塩、ガンマ - ヒドロキシ酪酸塩、フェニル酪酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、ヒドロキシマレイン酸塩、メチルマレイン酸塩、マロン酸塩、マンデル酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、イソニコチン酸塩、オクタン酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パモ酸塩、リン酸塩、モノリン酸水素塩、二リン酸水素塩、オルトリン酸塩、メタリン酸塩、ピロリン酸塩、2 - ホスホグリセリン酸塩、3 - ホスホグリセリン酸塩、フタル酸塩、プロピオン酸塩、フェニルプロピオン酸塩、プロピオレート (propiolate)、ピルビン酸塩、キナ酸塩、サリチル酸塩、4 - アミノサリチル酸塩、セバシン酸塩、ステアリン酸塩、スベリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、ピロ硫酸塩、二硫酸塩、亜硫酸塩、亜硫酸水素塩、スルファミン酸塩、スルホン酸塩、ペンゼンスルホン酸塩 (すなわち、ペシレート)、エタンスルホン酸塩 (すなわち、エシレート)、エタン - 1, 2 - ジスルホン酸塩、2 - ヒドロキシエタンスルホン酸塩 (すなわち、イソチオネート)、メタンスルホン酸塩 (すなわち、メシレート)、ナフタレン - 1 - スルホン酸塩、ナフタレン - 2 - スルホン酸塩 (すなわち、ナブシル酸塩)、プロパンスルホン酸塩、p - トルエンスルホン酸塩 (すなわち、トシル酸塩)、キシレンスルホン酸塩、シクロヘキシルスルファミン酸塩、酒石酸塩およびトリフルオロ酢酸塩を含む酸付加塩が挙げられる。これらの医薬的に許容される酸付加塩は適当な対応する酸を用いて製造することができる。

#### 【0079】

カルボン酸またはフェノールなどの酸性官能基が存在する場合、医薬的に許容される塩としてはまた、ベンザチン、クロロプロカイン、コリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、ジエタノールアミン、t - ブチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、エチレンジアミン、N, N' - ジベンジルエチレンジアミン、メグルミン、ヒドロキシエチルピロリジン、ペペリジン、モルホリン、ピペラジン、プロカイン、アルミニウム、カルシウム、銅、鉄、リチウム、マグネシウム、マンガン、カリウム、ナトリウム、亜鉛、アンモニウム、およびモノ -、ジ - またはトリ - アルキルアミン (例えばジエチルアミン) を含むものなどの塩基付加塩、またはL - ヒスチジン、L - グリシン、L - リジンおよびL - アルギニンなどのアミノ酸に由来する塩も挙げられる。例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, 19<sup>th</sup> ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, Vol. 2, p. 1457, 1995を参照。これらの医薬的に許容される塩基付加塩は適当な対応する塩基を用いて製造することができる。

#### 【0080】

医薬的に許容される塩は標準の技術により製造することができる。例えば、化合物の遊離塩基形態は適切な酸を含む水溶液または水性アルコール溶液などの適切な溶媒に溶解した後、該溶液を留去することにより単離することができる。別の例において、塩は有機溶媒中にて遊離塩基および酸を反応させることにより製造することができる。特定の化合物が酸である場合、所望の医薬的に許容される塩は任意の適切な方法、例えば遊離酸の適切な無機または有機塩基による処理により製造してもよい。

## (d) 他の化合物形態

## 【0081】

固体である物質の場合、当業者であれば、本開示に従った使用を考慮した化合物および塩が異なる結晶または多形形態にて存在してもよく、共結晶として製剤化されてもよく、非晶質形態であってもよく、またはその任意の組合せであってもよく（例えば部分的に結晶、部分的に非晶質または多形体の混合物）、そのすべてが本開示の範囲および具体的な式内のものであるものと解される。塩が酸/塩基付加により形成される一方、すなわち、目的の化合物の遊離塩基または遊離酸がそれぞれ対応する付加塩基または付加酸と酸/塩基反応を形成し、イオン電荷相互作用を生じる一方、共結晶は中性化合物間で形成される新規化学種であり、同じ結晶構造において化合物および付加分子種を生じる。

10

## 【0082】

いくつかの場合において、本開示に従った使用を考慮した化合物は、アンモニウム、ジエチルアミン、エタノールアミン、エチレンジアミン、ジエタノールアミン、t-ブチルアミン、ピペラジン、メグルミンなどの塩基付加塩；酢酸塩、アセチルサリチル酸塩、ベシレート、カンシル酸塩、クエン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルタル酸塩、ヒドロクロレート、マレイン酸塩、メシレート、硝酸塩、シュウ酸塩、リン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアネートおよびトシレートなどの酸付加塩；およびアラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グルタミン、グルタミン酸、グリシン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リジン、メチオニン、フェニルアラニン、プロリン、セリン、スレオニン、トリプトファン、チロシンまたはバリンなどのアミノ酸などの酸または塩基との複合物である。本開示の化合物を酸または塩基と組み合わせる際に、非晶質複合物が、典型的な塩または共結晶などの結晶物質よりもむしろ好ましくは形成される。いくつかの場合において、複合物の非晶質形態は、スプレードライなどのさらなる処理、ローラー圧縮またはマイクロウェーブ照射などの機械化学的方法により、親化合物を酸または塩基と混合させることにより促進される。そのような方法はまた、複合物の非晶質性をさらに安定化させる、ヒドロキシプロピルメチルセルロース酢酸エステルコハク酸エステル（HPMCAS）およびメタクリル酸コポリマー（例えばEudragit（登録商標）L100-55）などであるが、これらに限定されないイオン性および/または非イオン性ポリマー系の添加を含んでもよい。そのような非晶質複合物はいくつかの利点を供する。例えば、遊離塩基に対して融点の低下により、熱溶融押出などのさらなる処理が促進されて、化合物の生物薬学的特性をさらに改善する。また、非晶質複合物は容易に砕けやすく、固体をカプセル剤または錠剤形態に充填するための圧縮を改善する。

20

30

## 【0083】

さらに、式は、示される構造の水和物または溶媒和物ならびに無水和物または無溶媒和物形態を保護するものである。例えば、示される化合物は、水和水および無水和物形態の両方を含む。溶媒和物の他の例としては、イソプロパノール、エタノール、メタノール、DMSO、酢酸エチル、酢酸またはエタノールアミンなどの適切な溶媒との組合せによる構造が挙げられる。

## II. 方法

## 【0084】

本明細書に記載の化合物は、PCT特許公開公報番号：WO 2008/064255，WO 2008/064265およびWO 2011/057022および米国特許出願公開公報番号：US 2009/0076046およびUS 2011/0112127に開示されており、これらの特許公開公報のそれぞれはそのまますべての目的のために参照により組み込まれる。

40

## 【0085】

ある側面において、本開示は、治療的有効量の、本明細書に記載の任意の1以上の化合物、そのような化合物のプロドラッグ、そのような化合物またはプロドラッグの医薬的に許容される塩、またはそのような化合物またはプロドラッグの医薬的に許容される製剤を対象に投与することにより、それを必要とする対象における疾患または病態を治療する方

50

法を提供する。化合物はそれのみであることができ、または組成物の一部であることができる。ある態様において、本開示は、治療的有効量の、本明細書に記載の任意の1以上の化合物、そのような化合物のプロドラッグ、そのような化合物またはプロドラッグの医薬的に許容される塩、またはそのような化合物またはプロドラッグの医薬的に許容される製剤を、疾患または病態についての1以上の他の適切な療法と組み合わせて、対象に投与することにより、それを必要とする対象における疾患または病態を治療する方法を提供する。

#### 【0086】

いくつかの態様において、本開示は、c-fms、c-kit、flt3、マクロファージおよび/またはミクログリアの浸潤もしくは活性化、またはその組合せによって媒介される疾患または病態に罹患する対象を治療するための方法を提供する。該方法は、有効量の、式I'、I、II'、II、IIa、III'、IIIもしくはIVの化合物もしくは本明細書に記載の任意の化合物またはその医薬的に許容される塩、プロドラッグ、互変異性体もしくは立体異性体、または式I'、I、II'、II、IIa、III'、IIIもしくはIVの化合物もしくは本明細書に記載の任意の化合物またはその医薬的に許容される塩、プロドラッグ、互変異性体もしくは立体異性体と、本明細書に記載の物質または薬物との組合せを対象に投与することを含む。いくつかの態様において、該方法は、有効量の本明細書に記載の化合物を該疾患または病態のための1以上の他の適切な療法と組み合わせて、対象に投与することを含む。いくつかの態様において、本開示は、腫瘍関連マクロファージ(TAM)によって媒介される疾患または病態に罹患する対象を治療する方法を提供する。いくつかの態様において、本開示は、腫瘍関連マクロファージが腫瘍増殖、生存および転移において役割を担う腫瘍などの疾患または病態に罹患する対象を治療する方法を提供する。いくつかの態様において、本開示は、マクロファージまたはミクログリアの軽減/枯渇が便益を提供する疾患または病態に罹患する対象を治療する方法を提供する。いくつかの場合において、疾患または病態は本明細書に記載されているとおりである。該方法は、有効量の、式I'、I、II'、II、IIa、III'、IIIもしくはIVの化合物もしくは本明細書に記載の任意の化合物またはその医薬的に許容される塩、プロドラッグ、互変異性体もしくは立体異性体、または式I'、I、II'、II、IIa、III'、IIIもしくはIVの化合物もしくは本明細書に記載の任意の化合物またはその医薬的に許容される塩、プロドラッグ、互変異性体もしくは立体異性体と、本明細書に記載の物質または薬物との組合せを対象に投与することを含む。いくつかの態様において、本開示は、異常に発現した腫瘍、そうでなければFms、CSF1R、CSF1またはIL-34、または上記いずれかの活性化変異または転座に罹患する対象を治療する方法を提供する。

#### 【0087】

いくつかの態様において、本明細書に記載の化合物で治療可能な疾患は、リウマチ関節炎、全身性エリテマトーデス(SLE)および移植拒絶；幹細胞切除および幹細胞移植用ミエロプレパレーション(myelopreparation)；骨関節炎、炎症性腸症候群、潰瘍性大腸炎、クローン病、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、肺気腫、川崎病、血球貪食症候群(マクロファージ活性化症候群)、多中心性細網組織球症およびアテローム性動脈硬化症などであるがこれらに限定されない、炎症性疾患；I型糖尿病、II型糖尿病、インスリン抵抗性、高血糖、肥満および脂肪分解などであるがこれらに限定されない、代謝障害；骨粗鬆症、骨折のリスクの増大、ページェット病、高カルシウム血症、感染媒介骨溶解(例えば骨髄炎)、人工関節周囲または摩耗破片媒介骨溶解および癌の骨への転移などであるがこれらに限定されない、骨構造、石化、および骨形成および吸収の障害；子宮内膜症、腎炎(例えば糸球体腎炎、間質性腎炎、ループス腎炎)、腎尿管管壊死、糖尿病関連腎臓合併症(例えば糖尿病性腎症)および腎臓の肥大化などであるがこれらに限定されない、腎臓および泌尿生殖器疾患；多発性硬化症、脳卒中、アルツハイマー病およびパーキンソン病などであるがこれらに限定されない、中枢神経系障害；骨疼痛などであるがこれらに限定されない、炎症および慢性疼痛；および多発性骨髄腫、急性骨髄性白血病(AML)、慢性骨髄性白血病(CML)、単球性白血病、前立腺癌、乳房癌、卵巣癌、メラノーマ、グリア芽

10

20

30

40

50

腫多形、腫瘍の他の組織への転移、および骨髄線維症などの他の慢性骨髄増殖性疾患などであるがこれらに限定されない、癌などであるがこれらに限定されない、免疫障害からなる群から選択されるc - fms媒介疾患である。いくつかの態様において、c - fms媒介疾患としては、異常に発現した腫瘍、そうでなければFms、CSF 1 R、CSF 1またはIL - 3 4、または上記いずれかの活性化変異または転座が挙げられる。

#### 【 0 0 8 8 】

他の態様において、疾患または病態はc - fmsおよびc - kitによって媒介され、マスト細胞腫瘍、小細胞肺癌、精巣癌、消化管間質腫瘍、グリア芽腫、星状細胞腫、神経芽細胞腫、女性生殖管の癌、神経外胚葉起源の肉腫、結腸直腸癌、上皮内癌、シュワン細胞新生物、悪性末梢神経細胞腫瘍、悪性末梢神経鞘腫瘍、褐色細胞腫皮膚および叢状神経線維腫、神経線維腫症、神経線維腫症 - 1 (NF 1)、壁内平滑筋腺腫様腫瘍 (leiomyo-adenomatoid tumor)、平滑筋肉腫、急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、多発性骨髄腫、肥満細胞症、メラノーマ、乳房癌、卵巣癌、前立腺癌、イヌマスト細胞腫瘍、癌の骨または他の組織への転移、骨髄線維症などの慢性骨髄増殖性疾患、腎臓の肥大化、喘息、リウマチ関節炎、アレルギー性鼻炎、多発性硬化症、骨関節炎、炎症性腸症候群、移植拒絶、全身性エリテマトーデス、潰瘍性大腸炎、クローン病、慢性閉塞性肺疾患、肺気腫、川崎病、血球貪食症候群 (マクロファージ活性化症候群)、多中心性細網組織球症、アテローム性動脈硬化症、I型糖尿病、II型糖尿病、インスリン抵抗性、高血糖、肥満症、脂肪分解、過好酸球増加症、骨粗鬆症、骨折のリスクの増大、ページェット病、高カルシウム血症、感染媒介骨溶解 (例えば骨髄炎)、人工関節周囲または摩耗破片媒介骨溶解、子宮内膜症、糸球体腎炎、間質性腎炎、ループス腎炎、腎尿細管壊死、糖尿病性腎症、脳卒中、アルツハイマー病、パーキンソン病、炎症性疼痛、慢性疼痛および骨疼痛からなる群から選択される。

#### 【 0 0 8 9 】

いくつかの態様において、本明細書に記載の化合物または組成物で治療可能な疾患または病態は幹細胞切除および幹細胞移植用ミエロプレパレーション (myelopreparation)、原発性進行性多発性硬化症、複合性局所疼痛症候群、反射性交感神経性ジストロフィー、筋ジストロフィー、デュシェンヌ型筋ジストロフィー、灼熱痛、神経炎症、神経炎症障害、良性健忘症、ピンスワンガー型認知症、レビー小体認知症、孔脳症、小脳症、脳性麻痺、先天性水頭症、腹水、進行性核上麻痺、緑内障、嗜癲障害、依存症、アルコール依存症、振戦、ウィルソン病、血管性認知症、多発梗塞性認知症、前頭側頭認知症、仮性認知症、膀胱癌、基底細胞癌、胆管癌、結腸癌、子宮体癌、食道癌、ユーイング肉腫、胃癌、神経膠腫、肝細胞癌、ホジキンリンパ腫、咽頭癌、白血病、肝臓癌、肺癌、メラノーマ、中皮腫、脾臓癌、直腸癌、腎臓の癌、扁平上皮細胞癌、t細胞リンパ腫、甲状腺癌、単球性白血病、褐色細胞腫、悪性末梢神経細胞腫瘍、悪性末梢神経鞘腫瘍 (MPNST)、皮膚および叢状神経線維腫、平滑筋類腺腫瘍、類線維腫、子宮筋腫、平滑筋肉腫、甲状腺乳頭癌、未分化甲状腺癌、甲状腺髄様癌、濾胞性甲状腺癌、ヒュルトレ細胞癌、甲状腺癌、腹水症、悪性腹水症、中皮腫、唾液腺腫瘍、唾液腺の粘表皮腫、唾液腺の腺房細胞癌、消化管間質腫瘍 (GIST)、身体の潜在的な空間に侵出を引き起こす腫瘍、胸水、心外膜液、腹水症としても知られる腹膜滲出、巨細胞腫 (GCT)、骨のGCT、素絨毛性結節性滑膜炎 (PVNS)、腱鞘巨細胞腫 (TGCT)、腱鞘のTCGT (TGCT - TS)、他の肉腫；腫瘍血管形成およびパラクリン腫瘍増殖；および異常に発現した腫瘍、そうでなければFms、CSF 1 R、CSF 1またはIL - 3 4、または上記いずれかの活性化変異または転座から選択される。

#### 【 0 0 9 0 】

いくつかの態様において、本明細書に記載の化合物または組成物で治療可能な疾患または病態は、原発性進行性多発性硬化症、悪性末梢神経鞘腫瘍 (MPNST)、叢状神経線維腫、中皮腫、多発梗塞性認知症、前頭側頭型認知症、唾液腺の粘表皮腫、消化管間質腫瘍 (GIST)、素絨毛性結節性滑膜炎 (PVNS) または腱鞘巨細胞腫 (TGCT) から選択される。

#### 【 0 0 9 1 】

本明細書に記載の1以上の化合物による疾患または病態の治療が関与する側面および態

10

20

30

40

50

様において、本開示は、それを必要とする対象（例えばヒト、他の霊長類などの哺乳類、スポーツ動物、ウシなどの商業用動物、ウマなどの農場動物、またはイヌおよびネコなどのペット）におけるKit - 媒介疾患または病態、例えば異常Kit活性（例えばキナーゼ活性）により特徴づけられる疾患または病態を治療する方法を提供する。いくつかの態様において、本方法は、c-kit - 媒介疾患または病態に罹患しているか、またはその危険性がある対象に、有効量の本明細書に記載の1以上の化合物を投与することを含んでもよい。ある態様において、Kit媒介疾患は、マスト細胞腫瘍、小細胞肺癌、非小細胞肺癌（NSCLC）、精巣癌、膵臓癌、乳房癌、メルケル細胞癌、女性生殖管の癌、神経外胚葉起源の肉腫、結腸直腸癌、上皮内癌、消化管間質腫瘍（GIST）、腫瘍血管形成、グリア芽腫、星状細胞腫、神経芽細胞腫、神経線維腫症（神経線維腫症を伴うシュワン細胞新生物など）、急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、肥満細胞症、メラノーマおよびイヌマスト細胞腫瘍などであるがこれらに限定されない、悪性腫瘍；アテローム性動脈硬化症、心筋症、心不全、肺の動脈性高血圧症および肺の線維症などであるがこれらに限定されない、心血管疾患；アレルギー、アナフィラキシー、喘息、リウマチ関節炎、アレルギー性鼻炎、多発性硬化症、炎症性腸疾患、移植拒絶、過好酸球増加症、蕁麻疹および皮膚炎などであるがこれらに限定されない、炎症および自己免疫適応症；胃食道逆流症（GERD）、食道炎および胃腸管潰瘍などであるがこれらに限定されない、胃腸適応症；ブドウ膜炎および網膜炎などであるがこれらに限定されない、眼の適応症；および片頭痛などであるがこれらに限定されない、神経系の適応症、および異常に発現した腫瘍、そうでなければKit、SCFR、SCF、または上記いずれかの活性化変異または転座からなる群から選択される。

#### 【0092】

本明細書に記載の1以上の化合物による疾患または病態の治療が関与する側面および態様において、本開示は、それを必要とする対象（例えばヒト、他の霊長類などの哺乳類、スポーツ動物、ウシなどの商業用動物、ウマなどの農場動物、またはイヌおよびネコなどのペット）において、Fms - 媒介疾患または病態、例えば異常Fms活性（例えばキナーゼ活性）によって特徴づけられる疾患または病態を治療する方法を提供する。いくつかの態様において、該方法は、有効量の本明細書に記載の1以上の化合物をFms - 媒介疾患または病態に罹患しているか、またはその危険性がある対象に投与することを含んでもよい。ある態様において、Fms媒介疾患は、リウマチ関節炎、骨関節炎、乾癬性関節炎、乾癬、皮膚炎、強直性脊椎炎、多発性筋炎、皮膚筋炎、全身性硬化症、若年性突発性関節炎、リウマチ性多発筋痛、シェーグレン病、ランゲルハンス細胞組織球症（LCH）、スティル病、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、全身性エリテマトーデス（SLE）、免疫血小板減少性紫斑病（ITP）、自家移植のためのミエロプレパレーション（myelopreparation）、移植拒絶、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、肺気腫、川崎病、血球貪食症候群（マクロファージ活性化症候群）、多中心性細網組織球症およびアテローム性動脈硬化症などであるがこれらに限定されない、炎症および自己免疫適応症；I型糖尿病、II型糖尿病、インスリン抵抗性、高血糖、肥満症および脂肪分解などであるがこれらに限定されない、代謝障害；骨粗鬆症、骨形成異常症、骨折のリスクの増大、ページェット病、高カルシウム血症、感染媒介骨溶解（例えば骨髄炎）および人工関節周囲または摩耗破片媒介骨溶解などであるがこれらに限定されない、骨構造、石化、および骨形成および吸収の障害；子宮内膜症、腎炎（例えば糸球体腎炎、間質性腎炎、ループス腎炎）、腎尿細管壊死、糖尿病関連腎臓合併症（例えば糖尿病性腎症）および腎臓の肥大化などであるがこれらに限定されない、腎臓および泌尿生殖器疾患；脱髄障害（例えば多発性硬化症、シャルコー・マリー・トゥース症候群）、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、重症筋無力症、慢性脱髄性多発神経炎、他の脱髄障害、脳卒中、アルツハイマー病およびパーキンソン病などであるがこれらに限定されない、神経系の障害；慢性疼痛、急性疼痛、炎症性疼痛、神経因性疼痛、骨疼痛などであるがこれらに限定されない、疼痛；多発性骨髄腫、急性骨髄性白血病（AML）、慢性骨髄性白血病（CML）、肺癌、膵臓癌、前立腺癌、乳房癌、卵巣癌、神経芽細胞腫、肉腫、骨肉腫、巨細胞腫（例えば骨の巨細胞腫瘍、腱鞘の巨細胞腫瘍（TGCT））、素絨

10

20

30

40

50

毛性結節性滑膜炎（PVNS）、腫瘍血管形成、メラノーマ、グリア芽腫多形、グリア芽腫のサブセット、グリア芽腫のproneuralサブセット、神経膠腫、中枢神経系の他の腫瘍、腫瘍の他の組織への転移、溶骨性骨転移および骨髄線維症などの他の慢性骨髄増殖性疾患などであるがこれらに限定されない、悪性腫瘍；コラーゲン血管性疾患、結節性多発動脈炎、ベーチェット病、サルコイドーシス、家族性地中海熱、チャージ・ストラウス血管炎、側頭動脈炎、巨細胞性動脈炎、高安動脈炎などであるがこれらに限定されない、血管炎；ブドウ膜炎、強膜炎、網膜炎、加齢黄斑変性症、脈絡膜血管新生、糖尿病性網膜症などであるがこれらに限定されない、眼の適応症；ケルビム症、神経線維腫症などであるがこれらに限定されない、遺伝性疾患；ヒト免疫不全ウイルス、肝炎Bウイルス、肝炎Cウイルスに伴う感染、ヒト顆粒球アナプラズマ症などであるがこれらに限定されない、感染症適応症；ゴーシェ病、ファブリー病、ニーマン・ピック病などであるがこれらに限定されない、リソソーム貯蔵障害；肝臓肝硬変などであるがこれらに限定されない、胃腸適応症；肺の線維症、急性肺傷害（例えば人工呼吸器誘発、煙または毒素誘発）などであるがこれらに限定されない、肺の適応症；（心肺）バイパス術、血管手術および血管移植などであるがこれらに限定されない、外科の適応症；および異常に発現した腫瘍、そうでなければFms、CSF1R、CSF1またはIL-34、または上記いずれかの活性化変異または転座からなる群から選択される。

#### 【0093】

本明細書に記載の1以上の化合物による疾患または病態の治療に関連する側面および態様において、本開示は、それを必要とする対象（例えばヒト、他の霊長類などの哺乳類、スポーツ動物、ウシなどの商業用動物、ウマなどの農場動物、またはイヌおよびネコなどのペット）において、FmsおよびKitによって媒介される疾患または病態、例えば異常Fms活性およびKit活性（例えばキナーゼ活性）によって特徴づけられる疾患または病態を治療する方法を提供する。いくつかの態様において、該方法は、FmsおよびKitによって媒介される疾患または病態に罹患しているか、またはその危険性のある対象に、有効量の本明細書に記載の1以上の化合物を投与することを含んでもよい。ある態様において、FmsおよびKitによって媒介される病態は、リウマチ関節炎、骨関節炎、乾癬性関節炎、乾癬、皮膚炎、アレルギー、アナフィラキシー、喘息、アレルギー性鼻炎、強直性脊椎炎、多発性筋炎、皮膚筋炎、全身性硬化症、若年性突発性関節炎、リウマチ性多発筋痛、シェーグレン病、ランゲルハンス細胞組織球症、スティル病、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、全身性エリテマトーデス、免疫血小板減少性紫斑病、自家移植のためのミエロプレパレーション（myelo-preparation）、移植拒絶、慢性閉塞性肺疾患、肺気腫、川崎病、血球貪食症候群、多中心性細網組織球症、過好酸球増加症、および蕁麻疹、I型糖尿病、II型糖尿病、インスリン抵抗性、高血糖、肥満症、および脂肪分解、骨粗鬆症、骨形成異常症、骨折のリスクの増大、ページェット病、高カルシウム血症、感染媒介骨溶解、および人工関節周囲または摩耗破片媒介骨溶解、子宮内膜症、腎炎、腎尿細管壊死、糖尿病関連腎臓合併症、および腎臓の肥大化、多発性硬化症、シャルコー・マリー・トゥース症候群、筋萎縮性側索硬化症、重症筋無力症、慢性脱髄性多発神経炎、他の脱髄障害、脳卒中、アルツハイマー病およびパーキンソン病、急性疼痛、神経因性疼痛、炎症性疼痛、慢性疼痛、片頭痛、多発性骨髄腫、急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、マスト細胞腫瘍、イヌマスト細胞腫瘍、肺癌、精巣癌、膵臓癌、前立腺癌、乳房癌、卵巣癌、メルケル細胞癌、女性生殖管の癌、結腸直腸癌、上皮内癌、消化管間質腫瘍、腫瘍血管形成、星状細胞腫、神経芽細胞腫、肉腫、骨肉腫、神経外胚葉起源の肉腫、骨の巨細胞腫瘍、腱鞘の巨細胞腫瘍、色素性絨毛結節性滑膜炎、メラノーマ、グリア芽腫、グリア芽腫多形、神経膠腫、中枢神経系の他の腫瘍、神経線維腫症（神経線維腫症を伴うシュワン細胞新生物など）、肥満細胞症、腫瘍の他の組織への転移、溶骨性骨転移、および骨髄線維症などの他の慢性骨髄増殖性疾患、コラーゲン血管性疾患、結節性多発動脈炎、ベーチェット病、サルコイドーシス、家族性地中海熱、チャージ・ストラウス血管炎、側頭動脈炎、巨細胞性動脈炎、高安動脈炎、ブドウ膜炎、強膜炎、網膜炎、加齢黄斑変性症、脈絡膜血管新生、糖尿病性網膜症、ケルビム症、神経線維腫症、ヒト免疫不全ウイルス

10

20

30

40

50

、肝炎Bウイルス、肝炎Cウイルスに伴う感染、ヒト顆粒球アナプラズマ症、ゴーシェ病、ファブリー病、ニーマン・ピック病、肝臓肝硬変、胃食道逆流症、食道炎、および胃腸管潰瘍、肺の線維症、急性肺傷害、バイパス術、血管手術、および血管移植、アテローム性動脈硬化症、心筋症、心不全、および肺の動脈性高血圧症からなる群から選択される。

【0094】

本明細書に記載の1以上の化合物による疾患または病態の治療に関連する側面および態様において、本開示は、それを必要とする対象（例えばヒト、他の霊長類などの哺乳類、スポーツ動物、ウシなどの商業用動物、ウマなどの農場動物、またはイヌおよびネコなどのペット）において、FmsおよびFlt-3によって媒介される疾患または病態、例えば異常Fms活性およびflt-3活性（例えばキナーゼ活性）により特徴づけられる疾患または病態を治療する方法を提供する。いくつかの態様において、該方法は、FmsおよびFlt-3によって媒介される疾患または病態に罹患しているか、またはその危険性がある対象に有効量の本明細書に記載の1以上の化合物を投与することを含んでもよい。ある態様において、FmsおよびFlt-3によって媒介される病態は急性骨髄性白血病である。

10

【0095】

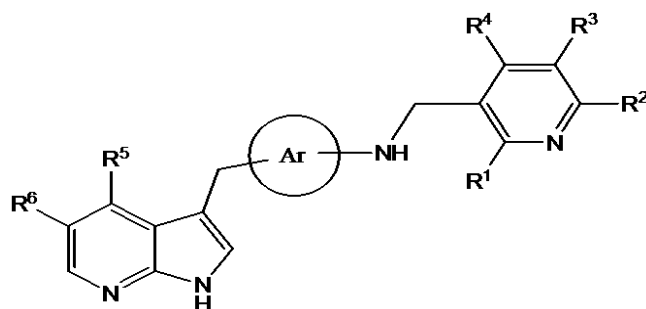
本明細書に記載の1以上の化合物による疾患または病態の治療に関連する側面および態様において、該方法は、有効量の本明細書に記載の1以上の化合物を、リウマチ関節炎、骨関節炎、骨粗鬆症、人工関節周囲骨溶解、全身性硬化症、脱髄障害、多発性硬化症、シャルコー・マリー・トゥース症候群、筋萎縮性側索硬化症、アルツハイマー病、パーキンソン病、潰瘍性大腸炎、クローン病、免疫血小板減少性紫斑病、アテローム性動脈硬化症、全身性エリテマトーデス、自家移植のためのミエロプレパレーション（myelopreparation）、移植拒絶、糸球体腎炎、間質性腎炎、ループス腎炎、腎尿細管壊死、糖尿病性腎症、腎臓の肥大化、I型糖尿病、急性疼痛、炎症性疼痛、神経因性疼痛、急性骨髄性白血病、メラノーマ、多発性骨髄腫、転移性乳房癌、前立腺癌、膵臓癌、肺癌、卵巣癌、神経膠腫、グリア芽腫、神経線維腫症、溶骨性骨転移、脳転移、消化管間質腫瘍および巨細胞腫からなる群から選択される疾患または病態に罹患しているか、またはその危険性がある、それを必要とする対象に投与することを含んでもよい。

20

【0096】

いくつかの態様において、本開示は、式I'の化合物：

【化8】



30

式I'，

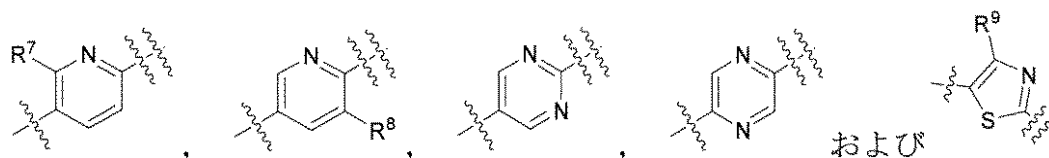
またはその塩、プロドラッグ、互変異性体もしくは立体異性体を対象に投与することにより本明細書に記載の疾患または病態を治療する方法を提供する。

40

[式中、

Arは以下：

【化9】



50



からなる群から選択される群から選択され；ここに、

【化 1 0】



は、Arの式 I ' の - C H<sub>2</sub> - への結合点を示し、

【化 1 1】



は、Arの式 I ' の - NH - への結合点を示し；

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup> および R<sup>4</sup> はそれぞれ独立して -H、ハロゲン、低級アルキル、ハロゲン置換低級アルキル、ハロゲン置換低級アルコキシ、アルコキシ置換低級アルキル、シクロアルキルアミノ、-CN、-O-R<sup>4 0</sup>、-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>4 1</sup>、-S(O)<sub>2</sub>-N(H)-R<sup>4 2</sup>、-N(H)-R<sup>4 2</sup>、-N(R<sup>4 2</sup>)<sub>2</sub> および -N(H)-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>4 3</sup> からなる群から選択され、但し、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup> および R<sup>4</sup> のうち少なくとも二つは -H であり、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup> および R<sup>4</sup> のうち一つは水素以外であり、ここに、

R<sup>4 0</sup> は低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、メトキシ置換低級アルキルまたはシクロアルキルであり；

R<sup>4 1</sup>、R<sup>4 2</sup> および R<sup>4 3</sup> は低級アルキルであり；

R<sup>5</sup> は -H、-F、-Cl、-Br、低級アルキル、ハロゲン置換アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、シクロアルキル、フェニル、ピラゾリル、-CN、-O-R<sup>1 0</sup>、-C(O)-N(H)-R<sup>1 1</sup>、-C(O)-O-R<sup>1 1</sup>、-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>1 2</sup>、-S(O)<sub>2</sub>-N(H)-R<sup>1 1</sup>、-N(H)-C(O)-R<sup>1 2</sup> および -N(H)-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>1 2</sup> からなる群から選択され、ここに、ピラゾリルは適宜低級アルキルまたはヘテロシクロアルキルで置換されていてもよく；

R<sup>6</sup> はH、ハロゲン、低級アルキル、ハロゲン置換アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、シクロアルキル、フェニル、ピラゾリル、-CN、-O-R<sup>1 3</sup>、-C(O)-N(H)-R<sup>1 4</sup>、-C(O)-O-R<sup>1 4</sup>、-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>1 5</sup>、-S(O)<sub>2</sub>-N(H)-R<sup>1 4</sup>、-N(H)-C(O)-R<sup>1 5</sup> および -N(H)-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>1 5</sup> からなる群から選択され、ここに、ピラゾリルは適宜低級アルキルまたはヘテロシクロアルキルで置換されていてもよく；

R<sup>7</sup> はH、ハロゲンまたは低級アルキルであり；

R<sup>8</sup> はH、ハロゲンまたは低級アルコキシであり；

R<sup>9</sup> はHまたはハロゲンであり；

R<sup>1 0</sup> および R<sup>1 3</sup> は独立して -H、低級アルキル、-O-CH<sub>3</sub> で置換された低級アルキル、ジアルキルアミンで置換された低級アルキル、またはヘテロシクロアルキルで置換された低級アルキルであり；

R<sup>1 1</sup> および R<sup>1 4</sup> は独立して水素または低級アルキルであり；

R<sup>1 2</sup> および R<sup>1 5</sup> はそれぞれ独立して低級アルキルである。いくつかの場合において、化合物は第 1 表に記載のもの以外である。

【0 0 9 7】

いくつかの態様において、R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup> および R<sup>4</sup> はそれぞれ独立して -H、低級アルコキシ、ハロゲン、ハロゲン置換低級アルキル、アルコキシ置換低級アルキル、シクロアルキルアミノ、-CN、-O-R<sup>4 0</sup>、-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>4 1</sup>、-S(O)<sub>2</sub>-N(H)-R<sup>4 2</sup>、-N(H)-R<sup>4 2</sup>、-N(R<sup>4 2</sup>)<sub>2</sub> および -N(H)-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>4 3</sup> からなる群から選択され、但し、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup> および R<sup>4</sup> のうち少なくとも二つは -H であり、R<sup>2</sup> は -F、-Cl または -Br であり；または R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> は -H であり、R<sup>4</sup> は -CF<sub>3</sub> であり；または R<sup>1</sup> および R<sup>4</sup> は -H であり、R<sup>2</sup> は -O-CH<sub>3</sub> であり、R<sup>3</sup> は -F であり；または R<sup>2</sup> および R<sup>4</sup> は -H であり、R<sup>1</sup> は -O-CH<sub>3</sub> であり、R<sup>3</sup> は -F であり；

R<sup>5</sup> は -H、-F、-Cl、-Br、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルケ

10

20

30

40

50

ニル、低級アルキニル、シクロアルキル、フェニル、ピラゾリル、 $-CN$ 、 $-O-R^{10}$ 、 $-C(O)-N(H)-R^{11}$ 、 $-C(O)-O-R^{11}$ 、 $-S(O)_2-R^{12}$ 、 $-S(O)_2-N(H)-R^{11}$ 、 $-N(H)-C(O)-R^{12}$  および  $-N(H)-S(O)_2-R^{12}$  からなる群から選択され、ここに、ピラゾリルは適宜低級アルキルまたはヘテロシクロアルキルで置換されていてもよく；

$R^6$  は  $-H$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、シクロアルキル、フェニル、ピラゾリル、 $-CN$ 、 $-O-R^{13}$ 、 $-C(O)-N(H)-R^{14}$ 、 $-C(O)-O-R^{14}$ 、 $-S(O)_2-R^{15}$ 、 $-S(O)_2-N(H)-R^{14}$ 、 $-N(H)-C(O)-R^{15}$  および  $-N(H)-S(O)_2-R^{15}$  からなる群から選択され、ここに、ピラゾリルは適宜低級アルキルまたはヘテロシクロアルキルで置換されていてもよく；

$R^7$  は  $-H$ 、 $-F$ 、 $-Cl$  または  $-CH_3$  であり；

$R^8$  は  $-H$ 、 $-F$ 、 $-CH_3$  または  $-O-CH_3$  であり；

$R^9$  は  $-H$  または  $-Cl$  であり；

$R^{10}$  および  $R^{13}$  は独立して  $-H$ 、低級アルキル、 $-O-CH_3$  で置換された低級アルキル、ジアルキルアミンで置換された低級アルキルまたはヘテロシクロアルキルで置換された低級アルキルであり；

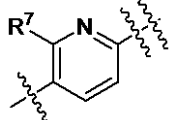
$R^{11}$  および  $R^{14}$  は独立して水素または低級アルキルであり；

$R^{12}$  および  $R^{15}$  は独立して低級アルキルである。

【0098】

いくつかの態様において、Ar は：

【化12】

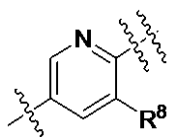


であり、ここに、 $R^7$  は本明細書に定義されているとおりである。

【0099】

いくつかの態様において、Ar is

【化13】

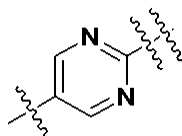


であり、ここに、 $R^8$  は本明細書に定義されているとおりである。

【0100】

いくつかの態様において、Ar は

【化14】

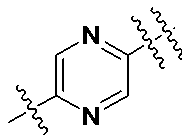


である。

【0101】

いくつかの態様において、Ar は

【化15】



10

20

30

40

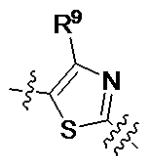
50

である。

【 0 1 0 2 】

いくつかの態様において、

【 化 1 6 】



であり、ここに、 $R^9$  は本明細書に定義されているとおりである。

10

【 0 1 0 3 】

いくつかの態様において、 $R^1$ 、 $R^3$  および  $R^4$  は H であり、 $R^2$  はハロゲンである。他の態様において、 $R^1$ 、 $R^2$  および  $R^3$  は -H であり、 $R^4$  はハロ置換低級アルキルである。他の態様において、 $R^1$  および  $R^4$  は -H であり、 $R^2$  は低級アルコキシである。いくつかの態様において、 $R^3$  はハロゲンである。さらに他の態様において、 $R^2$  および  $R^4$  は -H であり、 $R^1$  は低級アルコキシであり、 $R^3$  はハロゲンである。さらに別の態様において、 $R^1$  および  $R^4$  は -H であり、 $R^3$  はハロゲンであり、 $R^2$  は低級アルコキシである。いくつかの場合において、i)  $R^1$ 、 $R^2$  および  $R^3$  は -H であり、 $R^4$  は  $CF_3$  であり；または ii)  $R^1$  および  $R^4$  は -H であり、 $R^2$  は  $-OCH_3$  であり；または iii)  $R^3$  は F であり；iv)  $R^2$  および  $R^4$  は -H であり、 $R^1$  は  $OCH_3$  であり、 $R^3$  は F であり；または v)  $R^1$  および  $R^4$  は -H であり、 $R^3$  は F であり、 $R^2$  は  $OCH_3$  である。変形  $R^5$ 、 $R^6$  および Ar は本明細書に記載のとおりである。

20

【 0 1 0 4 】

式 I' の化合物のいくつかの態様において、 $R^5$  は -H、-F、-Cl、-Br、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、シクロアルキル、フェニル、ピラゾリル、-CN、 $-O-R^{10}$ 、 $-C(O)-N(H)-R^{11}$ 、 $-C(O)-O-R^{11}$ 、 $-S(O)_2-R^{12}$ 、 $-S(O)_2-N(H)-R^{11}$ 、 $-N(H)-C(O)-R^{12}$  および  $-N(H)-S(O)_2-R^{12}$  であり、ここに、ピラゾリルは適宜低級アルキルまたはヘテロシクロアルキルで置換されていてもよい。いくつかの場合において、 $R^5$  は H である。すべての他の変形は本明細書に記載されるとおりである。

30

【 0 1 0 5 】

式 I' の化合物のいくつかの態様において、 $R^5$  は -H である。いくつかの態様において、 $R^5$  は -H であり、 $R^6$  は -H、-F、-Cl、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、-CN、 $-O-CH_3$ 、 $-S(O)_2-CH_3$ 、 $-C(O)-NH-CH_3$ 、 $-C(O)-O-CH_3$ 、 $-NHC(O)CH_3$ 、 $-NHS(O)_2CH_3$  またはシクロプロピルである。すべての他の変形は本明細書に記載されるとおりである。

【 0 1 0 6 】

式 I' の化合物のいくつかの態様において、 $R^6$  は H、ハロ、低級アルキル、低級アルコキシ、フルオロ置換低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、シクロアルキル、フェニル、ピラゾリル、-CN、 $-O-R^{13}$ 、 $-C(O)-N(H)-R^{14}$ 、 $-C(O)-O-R^{14}$ 、 $-S(O)_2-R^{15}$ 、 $-S(O)_2-N(H)-R^{14}$ 、 $-N(H)-C(O)-R^{15}$  および  $-N(H)-S(O)_2-R^{15}$  からなる群から選択され、ここに、ピラゾリルは適宜低級アルキルまたはヘテロシクロアルキルで置換されていてもよい。いくつかの場合において、 $R^6$  はハロ、低級アルキルまたはフルオロ置換低級アルキルである。すべての他の変形は本明細書に記載されるとおりである。

40

【 0 1 0 7 】

式 I' の化合物のいくつかの態様において、 $R^6$  は -H である。いくつかの態様において、 $R^6$  は -H であり、 $R^5$  は -H、-Cl、-CN、 $-C-CH_3$ 、 $-O-CH_3$  またはフェニルである。他の態様において、 $R^6$  はハロ、低級アルキル、低級アルコキシまたはフルオロ置換低級アルキルである。さらに他の態様において、 $R^6$  はハロゲン、メチル、メトキシ、トリフル

50

オロメチルまたはCNである。すべての他の変形は本明細書に記載されるとおりである。

【0108】

式I'の化合物のいくつかの態様において、 $R^7$ はH、ハロゲンまたは低級アルキルである。他の態様において、 $R^7$ はH、-F、-Cl、Brまたは $-CH_3$ である。すべての他の変形は本明細書に記載されるとおりである。

【0109】

式I'の化合物のいくつかの態様において、 $R^8$ はH、ハロゲンまたは低級アルコキシである。他の態様において、 $R^8$ はH、-F、-Cl、Brまたは $-OCH_3$ である。すべての他の変形は本明細書に記載されるとおりである。

【0110】

式I'の化合物のいくつかの態様において、 $R^9$ はHまたはハロゲンである。他の態様において、 $R^9$ は-Hまたは-Clである。すべての他の変形は本明細書に記載されるとおりである。

【0111】

式I'の化合物のいくつかの態様において、 $R^1$ 、 $R^3$ および $R^4$ は-Hであり； $R^2$ は-F、-Clまたは-Brであり； $R^5$ は-Hである。いくつかの態様において、 $R^1$ 、 $R^3$ および $R^4$ は-Hであり； $R^2$ は-F、-Clまたは-Brであり； $R^5$ は-Hであり； $R^6$ は-H、-F、-Cl、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、-CN、 $-O-CH_3$ 、 $-S(O)_2-CH_3$ 、 $-C(O)-NH-CH_3$ 、 $-C(O)-O-CH_3$ 、 $-NHC(O)CH_3$ 、 $-NHS(O)_2CH_3$ またはシクロプロピルである。すべての他の変形は本明細書に記載されるとおりである。

【0112】

式I'の化合物のいくつかの態様において、 $R^1$ 、 $R^3$ および $R^4$ は-Hであり； $R^2$ は-F、-Clまたは-Brであり； $R^6$ は-Hである。いくつかの態様において、 $R^1$ 、 $R^3$ および $R^4$ は-Hであり； $R^2$ は-F、-Clまたは-Brであり； $R^6$ は-Hであり； $R^5$ は-H、-Cl、-CN、 $-C-CH_3$ 、 $-O-CH_3$ またはフェニルである。すべての他の変形は本明細書に記載されるとおりである。

【0113】

式I'の化合物のいくつかの態様において、 $R^1$ 、 $R^2$ および $R^3$ は-Hであり； $R^4$ は $-CF_3$ であり； $R^5$ は-Hである。いくつかの態様において、 $R^1$ 、 $R^2$ および $R^3$ は-Hであり； $R^4$ は $-CF_3$ であり； $R^5$ は-Hであり； $R^6$ は-H、-F、-Cl、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、-CN、 $-O-CH_3$ 、 $-S(O)_2-CH_3$ 、 $-C(O)-NH-CH_3$ 、 $-C(O)-O-CH_3$ 、 $-NHC(O)CH_3$ 、 $-NHS(O)_2CH_3$ またはシクロプロピルである。すべての他の変形は本明細書に記載されるとおりである。

【0114】

式I'の化合物のいくつかの態様において、 $R^1$ 、 $R^2$ および $R^3$ は-Hであり； $R^4$ は $-CF_3$ であり； $R^6$ は-Hである。いくつかの態様において、 $R^1$ 、 $R^2$ および $R^3$ は-Hであり； $R^4$ は $-CF_3$ であり； $R^6$ は-Hであり； $R^5$ は-H、-Cl、-CN、 $-C-CH_3$ 、 $-O-CH_3$ またはフェニルである。すべての他の変形は本明細書に記載されるとおりである。

【0115】

式I'の化合物のいくつかの態様において、 $R^1$ および $R^4$ は-Hであり； $R^2$ は $-O-CH_3$ であり； $R^3$ は-Fであり； $R^5$ は-Hである。いくつかの態様において、 $R^1$ および $R^4$ は-Hであり； $R^2$ は $-O-CH_3$ であり； $R^3$ は-Fであり； $R^5$ は-Hであり； $R^6$ は-H、-F、-Cl、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、-CN、 $-O-CH_3$ 、 $-S(O)_2-CH_3$ 、 $-C(O)-NH-CH_3$ 、 $-C(O)-O-CH_3$ 、 $-NHC(O)CH_3$ 、 $-NHS(O)_2CH_3$ またはシクロプロピルである。すべての他の変形は本明細書に記載されるとおりである。

【0116】

式I'の化合物のいくつかの態様において、 $R^1$ および $R^4$ は-Hであり； $R^2$ は $-O-CH_3$ であり； $R^3$ は-Fであり； $R^6$ は-Hである。いくつかの態様において、 $R^1$ および $R^4$ は-Hであり； $R^2$ は $-O-CH_3$ であり； $R^3$ は-Fであり； $R^6$ は-Hであり； $R^5$ は-H、-Cl、-CN、 $-C-CH_3$ 、 $-O-CH_3$ またはフェニルである。すべての他の変形は本明細書に記載さ

10

20

30

40

50

れるとおりである。

【 0 1 1 7 】

式 I' の化合物のいくつかの態様において、 $R^2$  および  $R^4$  は -H であり； $R^1$  は -O-CH<sub>3</sub> であり； $R^3$  は -F であり； $R^5$  は -H である。いくつかの態様において、 $R^2$  および  $R^4$  は -H であり； $R^1$  は -O-CH<sub>3</sub> であり； $R^3$  は -F であり； $R^5$  は -H であり； $R^6$  は -H、-F、-Cl、-CH<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CN、-O-CH<sub>3</sub>、-S(O)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>、-C(O)-NH-CH<sub>3</sub>、-C(O)-O-CH<sub>3</sub>、-NHC(O)CH<sub>3</sub>、-NHS(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> またはシクロプロピルである。すべての他の変形は本明細書に記載されたとおりである。

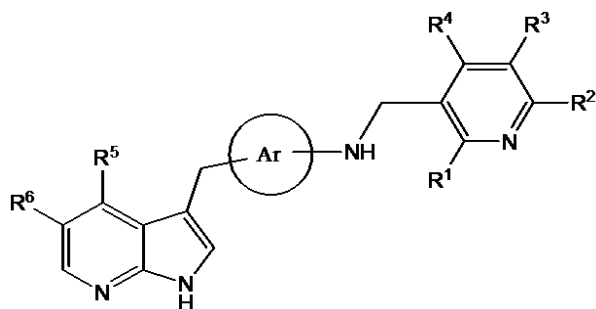
【 0 1 1 8 】

式 I' の化合物のいくつかの態様において、 $R^2$  および  $R^4$  は -H であり； $R^1$  は -O-CH<sub>3</sub> であり； $R^3$  は -F であり； $R^6$  は -H である。いくつかの態様において、 $R^2$  および  $R^4$  は -H であり； $R^1$  は -O-CH<sub>3</sub> であり； $R^3$  は -F であり； $R^6$  は -H であり； $R^5$  は -H、-Cl、-CN、-C-CH<sub>3</sub>、-O-CH<sub>3</sub> またはフェニルである。すべての他の変形は本明細書に記載されたとおりである。

【 0 1 1 9 】

他の態様において、本開示は、式 I の化合物：

【 化 1 7 】



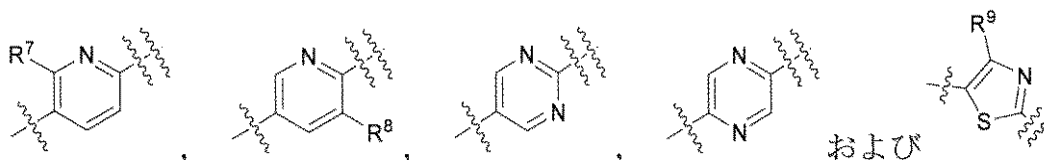
式 I

またはその塩、プロドラッグ、互変異性体もしくは立体異性体を対象に投与することにより、本明細書に記載の疾患または病態を治療する方法を提供する。

[ 式中、

Ar は：

【 化 1 8 】



からなる群から選択され；ここに、

【 化 1 9 】



は Ar の式 I の -CH<sub>2</sub>- への結合点を示し、ここに、

【 化 2 0 】



は Ar の式 I の -NH- への結合点を示し；

$R^1$ 、 $R^3$  および  $R^4$  は -H であり、 $R^2$  は -F、-Cl または -Br であり；または  $R^1$ 、 $R^2$  および  $R^3$  は -H であり、 $R^4$  は -CF<sub>3</sub> であり；または  $R^1$  および  $R^4$  は -H であり、 $R^2$  は -O-

CH<sub>3</sub>であり、R<sup>3</sup>は-Fであり；またはR<sup>2</sup>およびR<sup>4</sup>は-Hであり、R<sup>1</sup>は-O-CH<sub>3</sub>であり、R<sup>3</sup>は-Fであり；

R<sup>5</sup>は-H、-F、-Cl、-Br、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、シクロアルキル、フェニル、ピラゾリル、-CN、-O-R<sup>1 0</sup>、-C(O)-N(H)-R<sup>1 1</sup>、-C(O)-O-R<sup>1 1</sup>、-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>1 2</sup>、-S(O)<sub>2</sub>-N(H)-R<sup>1 1</sup>、-N(H)-C(O)-R<sup>1 2</sup>および-N(H)-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>1 2</sup>からなる群から選択され、ここに、ピラゾリルは適宜低級アルキルまたはヘテロシクロアルキルで置換されていてもよく；

R<sup>6</sup>は-H、-F、-Cl、-Br、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、シクロアルキル、フェニル、ピラゾリル、-CN、-O-R<sup>1 3</sup>、-C(O)-N(H)-R<sup>1 4</sup>、-C(O)-O-R<sup>1 4</sup>、-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>1 5</sup>、-S(O)<sub>2</sub>-N(H)-R<sup>1 4</sup>、-N(H)-C(O)-R<sup>1 5</sup>および-N(H)-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>1 5</sup>からなる群から選択され、ここに、ピラゾリルは適宜低級アルキルまたはヘテロシクロアルキルで置換されていてもよく；

R<sup>7</sup>は-H、-F、-Clまたは-CH<sub>3</sub>であり；

R<sup>8</sup>は-H、-F、-CH<sub>3</sub>または-O-CH<sub>3</sub>であり；

R<sup>9</sup>は-Hまたは-Clであり；

R<sup>1 0</sup>およびR<sup>1 3</sup>は独立して-H、低級アルキル、-O-CH<sub>3</sub>で置換された低級アルキル、ジアルキルアミンで置換された低級アルキルまたはヘテロシクロアルキルで置換された低級アルキルであり；

R<sup>1 1</sup>およびR<sup>1 4</sup>は独立して水素または低級アルキルであり；

R<sup>1 2</sup>およびR<sup>1 5</sup>は独立して低級アルキルである。

#### 【0120】

式Iの化合物のいくつかの態様において、R<sup>5</sup>は-Hである。いくつかの態様において、R<sup>5</sup>は-Hであり、R<sup>6</sup>は-H、-F、-Cl、-CH<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CN、-O-CH<sub>3</sub>、-S(O)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>、-C(O)-NH-CH<sub>3</sub>、-C(O)-O-CH<sub>3</sub>、-NHC(O)CH<sub>3</sub>、-NHS(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>またはシクロプロピルである。

#### 【0121】

式Iの化合物のいくつかの態様において、R<sup>6</sup>は-Hである。いくつかの態様において、R<sup>6</sup>は-Hであり、R<sup>5</sup>は-H、-Cl、-CN、-C-CH<sub>3</sub>、-O-CH<sub>3</sub>またはフェニルである。

#### 【0122】

式Iの化合物のいくつかの態様において、R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は-Hであり；R<sup>2</sup>は-F、-Clまたは-Brであり；R<sup>5</sup>は-Hである。いくつかの態様において、R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は-Hであり；R<sup>2</sup>は-F、-Clまたは-Brであり；R<sup>5</sup>は-Hであり；R<sup>6</sup>は-H、-F、-Cl、-CH<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CN、-O-CH<sub>3</sub>、-S(O)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>、-C(O)-NH-CH<sub>3</sub>、-C(O)-O-CH<sub>3</sub>、-NHC(O)CH<sub>3</sub>、-NHS(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>またはシクロプロピルである。

#### 【0123】

式Iの化合物のいくつかの態様において、R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は-Hであり；R<sup>2</sup>は-F、-Clまたは-Brであり；R<sup>6</sup>は-Hである。いくつかの態様において、R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は-Hであり；R<sup>2</sup>は-F、-Clまたは-Brであり；R<sup>6</sup>は-Hであり；R<sup>5</sup>は-H、-Cl、-CN、-C-CH<sub>3</sub>、-O-CH<sub>3</sub>またはフェニルである。

#### 【0124】

式Iの化合物のいくつかの態様において、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は-Hであり；R<sup>4</sup>は-CF<sub>3</sub>であり；R<sup>5</sup>は-Hである。いくつかの態様において、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は-Hであり；R<sup>4</sup>は-CF<sub>3</sub>であり；R<sup>5</sup>は-Hであり；R<sup>6</sup>は-H、-F、-Cl、-CH<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CN、-O-CH<sub>3</sub>、-S(O)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>、-C(O)-NH-CH<sub>3</sub>、-C(O)-O-CH<sub>3</sub>、-NHC(O)CH<sub>3</sub>、-NHS(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>またはシクロプロピルである。

#### 【0125】

式Iの化合物のいくつかの態様において、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は-Hであり；R<sup>4</sup>は-CF<sub>3</sub>であり；R<sup>6</sup>は-Hである。いくつかの態様において、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は-Hであり；

$R^4$  は  $-CF_3$  であり ;  $R^6$  は  $-H$  であり ;  $R^5$  は  $-H$ 、 $-Cl$ 、 $-CN$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-O-CH_3$  またはフェニルである。

【 0 1 2 6 】

式 I の化合物のいくつかの態様において、 $R^1$  および  $R^4$  は  $-H$  であり ;  $R^2$  は  $-O-CH_3$  であり ;  $R^3$  は  $-F$  であり ;  $R^5$  は  $-H$  である。いくつかの態様において、 $R^1$  および  $R^4$  は  $-H$  であり ;  $R^2$  は  $-O-CH_3$  であり ;  $R^3$  は  $-F$  であり ;  $R^5$  は  $-H$  であり ;  $R^6$  は  $-H$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-O-CH_3$ 、 $-S(O)_2-CH_3$ 、 $-C(O)-NH-CH_3$ 、 $-C(O)-O-CH_3$ 、 $-NHC(O)CH_3$ 、 $-NHS(O)_2CH_3$  またはシクロプロピルである。

【 0 1 2 7 】

式 I の化合物のいくつかの態様において、 $R^1$  および  $R^4$  は  $-H$  であり ;  $R^2$  は  $-O-CH_3$  であり ;  $R^3$  は  $-F$  であり ;  $R^6$  は  $-H$  である。いくつかの態様において、 $R^1$  および  $R^4$  は  $-H$  であり ;  $R^2$  は  $-O-CH_3$  であり ;  $R^3$  は  $-F$  であり ;  $R^6$  は  $-H$  であり ;  $R^5$  は  $-H$ 、 $-Cl$ 、 $-CN$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-O-CH_3$  またはフェニルである。

【 0 1 2 8 】

式 I の化合物のいくつかの態様において、 $R^2$  および  $R^4$  は  $-H$  であり ;  $R^1$  は  $-O-CH_3$  であり ;  $R^3$  は  $-F$  であり ;  $R^5$  は  $-H$  である。いくつかの態様において、 $R^2$  および  $R^4$  は  $-H$  であり ;  $R^1$  は  $-O-CH_3$  であり ;  $R^3$  は  $-F$  であり ;  $R^5$  は  $-H$  であり ;  $R^6$  は  $-H$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-O-CH_3$ 、 $-S(O)_2-CH_3$ 、 $-C(O)-NH-CH_3$ 、 $-C(O)-O-CH_3$ 、 $-NHC(O)CH_3$ 、 $-NHS(O)_2CH_3$  またはシクロプロピルである。

【 0 1 2 9 】

式 I の化合物のいくつかの態様において、 $R^2$  および  $R^4$  は  $-H$  であり ;  $R^1$  は  $-O-CH_3$  であり ;  $R^3$  は  $-F$  であり ;  $R^6$  は  $-H$  である。いくつかの態様において、 $R^2$  および  $R^4$  は  $-H$  であり ;  $R^1$  は  $-O-CH_3$  であり ;  $R^3$  は  $-F$  であり ;  $R^6$  は  $-H$  であり ;  $R^5$  は  $-H$ 、 $-Cl$ 、 $-CN$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-O-CH_3$  またはフェニルである。

【 0 1 3 0 】

式 I および I' の化合物のいくつかの態様において、 $R^7$  は水素以外である。すべての他の変形は本明細書に記載されるとおりである。

【 0 1 3 1 】

式 I および I' の化合物の態様のある群において、 $R^6$  および  $R^7$  は同時に  $H$  ではない。すべての他の変形は本明細書に記載されるとおりである。

【 0 1 3 2 】

式 I および I' の化合物の態様の別の群において、 $R^7$  がハロゲンである場合、 $R^6$  は  $H$ 、ハロゲン、ヘテロアリール、 $CN$  または低級アルキル以外である。いくつかの場合において、 $R^7$  が  $Cl$  である場合、 $R^6$  は  $H$ 、 $Cl$ 、ピラゾリル、 $CN$  または  $CH_3$  以外である。すべての他の変形は本明細書に記載されるとおりである。

【 0 1 3 3 】

式 I および I' の化合物の態様の別の群において、 $R^7$  がハロゲンである場合、 $R^6$  はハロ置換低級アルキル以外である。いくつかの場合において、 $R^7$  が  $Cl$  である場合、 $R^6$  は  $CF_3$  以外である。すべての他の変形は本明細書に記載されるとおりである。

【 0 1 3 4 】

式 I および I' の化合物の態様のある群において、 $R^7$  がハロゲンである場合、 $R^2$  はハロゲン置換低級アルキルまたは低級アルコキシ以外である。いくつかの場合において、 $R^7$  が  $F$  である場合、 $R^2$  は  $CF_3$  または  $-OCH_3$  以外である。すべての他の変形は本明細書に記載されるとおりである。

【 0 1 3 5 】

式 I および I' の化合物の態様の別の群において、 $R^7$  がハロゲンである場合、 $R^6$  はハロゲン、低級アルコキシ、水素または  $CN$  以外である。いくつかの場合において、 $R^7$  が  $-F$  である場合、 $R^6$  は  $Cl$ 、 $OCH_3$ 、水素または  $CN$  以外である。他の場合において、 $R^7$  が  $-F$  である場合、 $R^3$  は  $F$  以外である。すべての他の変形は本明細書に記載されるとおりである。

【 0 1 3 6 】

式 I および I' の化合物の態様のある群において、 $R^7$  が水素である場合、 $R^6$  はハロゲン、水素、低級アルキル、CN または低級アルコキシ以外である。いくつかの場合において、 $R^7$  が水素である場合、 $R^6$  は H、Cl、F、 $CH_3$ 、CN、 $-OCH_3$  以外である。すべての他の変形は本明細書に記載されるとおりである。

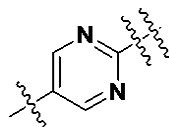
【0137】

式 I および I' の化合物の態様の別の群において、 $R^9$  がハロゲンである場合、 $R^6$  は H またはハロゲン以外である。いくつかの場合において、 $R^9$  が Cl である場合、 $R^6$  は H または Cl 以外である。すべての他の変形は本明細書に記載されるとおりである。

【0138】

式 I および I' の化合物の態様の別の群において、Ar が

10

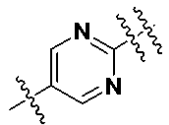


である場合、 $R^6$  は水素以外である。すべての他の変形は本明細書に記載されるとおりである。

【0139】

式 I および I' の化合物の態様の別の群において、Ar が

20

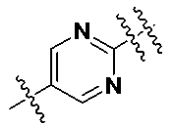


である場合、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  および  $R^4$  は同時に水素ではない。すべての他の変形は本明細書に記載されるとおりである。

【0140】

式 I および I' の化合物の態様の別の群において、Ar が

30



である場合、 $R^2$  はハロ置換低級アルキル以外であり、例えばある態様において、 $R^2$  は  $CF_3$  以外である。すべての他の変形は本明細書に記載されるとおりである。

【0141】

いくつかの態様において、本開示は、式 I' または式 I の化合物を対象に投与することにより本明細書に記載の疾患または病態を治療する方法を提供し、ここに、該化合物は以下の第 1 および 10 表に記載のもの以外である。

【0142】

いくつかの態様において、本開示は、第 1 表に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩を対象に投与することにより本明細書に記載の疾患または病態を治療する方法を提供する。

40

第 1 表

[6 - クロロ - 5 - (1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 3 - イルメチル) - ピリジン - 2 - イル] - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イルメチル) - アミン (P - 0174)、

[6 - クロロ - 5 - (5 - クロロ - 1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 3 - イルメチル) - ピリジン - 2 - イル] - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イルメチル) - アミン (P - 0176)、

{6 - クロロ - 5 - [5 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 1H - ピロロ[

50



2, 3 - b] ピリジン - 3 - イルメチル] - ピリジン - 2 - イル} - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イルメチル) - アミン (P - 0179)、

[5 - (5 - クロロ - 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - イルメチル) - 6 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル] - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イルメチル) - アミン (P - 0186)、

[6 - フルオロ - 5 - (5 - メトキシ - 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - イルメチル) - ピリジン - 2 - イル] - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イルメチル) - アミン (P - 0187)、

[6 - フルオロ - 5 - (1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - イルメチル) - ピリジン - 2 - イル] - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イルメチル) - アミン (P - 0188)、

3 - {2 - クロロ - 6 - [(6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イルメチル) - アミノ] - ピリジン - 3 - イルメチル} - 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (P - 0232)、

[6 - クロロ - 5 - (5 - メチル - 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - イルメチル) - ピリジン - 2 - イル] - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イルメチル) - アミン (P - 0233)、

[6 - クロロ - 5 - (5 - メチル - 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - イルメチル) - ピリジン - 2 - イル] - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イルメチル) - アミン (P - 0234)、

[6 - フルオロ - 5 - (1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - イルメチル) - ピリジン - 2 - イル] - (6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルメチル) - アミン (P - 0378)、

[5 - (5 - クロロ - 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - イルメチル) - 6 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル] - (6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルメチル) - アミン (P - 0379)、

(5 - フルオロ - ピリジン - 3 - イルメチル) - [6 - フルオロ - 5 - (1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - イルメチル) - ピリジン - 2 - イル] - アミン (P - 0414)、

3 - {2 - フルオロ - 6 - [(5 - フルオロ - ピリジン - 3 - イルメチル) - アミノ] - ピリジン - 3 - イルメチル} - 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (P - 0415)、

3 - [6 - (4 - クロロ - ベンジルアミノ) - 2 - フルオロ - ピリジン - 3 - イルメチル] - 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (P - 0432)、

ピリジン - 3 - イルメチル - [5 - (1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - イルメチル) - ピリジン - 2 - イル] - アミン (P - 0094)、

(2 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルメチル) - [5 - (1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - イルメチル) - ピリジン - 2 - イル] - アミン (P - 0215)、

(6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルメチル) - [5 - (1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - イルメチル) - ピリジン - 2 - イル] - アミン (P - 0219)、

(5 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルメチル) - [5 - (1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - イルメチル) - ピリジン - 2 - イル] - アミン (P - 0222)、

(5 - フルオロ - ピリジン - 3 - イルメチル) - [5 - (1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - イルメチル) - ピリジン - 2 - イル] - アミン (P - 0230)、

3 - {6 - [(6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イルメチル) - アミノ] - ピリジン - 3 - イルメチル} - 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (P - 0273)、

(6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルメチル) - [5 - (5 - メチル - 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - イルメチル) - ピリジン - 2 - イル] - アミン (P - 0282)、

、

10

20

30

40

50

- 3 - { 6 - [ ( 6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - アミノ ] - ピリジン - 3 - イルメチル } - 1H- ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボニトリル ( P - 0 2 8 4 ) 、  
 ( 2 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - [ 5 - ( 5 - メチル - 1H- ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - アミン ( P - 0 2 8 5 ) 、  
 [ 5 - ( 5 - クロロ - 1H- ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - ( 2 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - アミン ( P - 0 2 8 6 ) 、  
 3 - { 6 - [ ( 2 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - アミノ ] - ピリジン - 3 - イルメチル } - 1H- ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボニトリル ( P - 0 2 8 7 ) 、  
 [ 5 - ( 5 - クロロ - 1H- ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - ( 5 - フルオロ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - アミン ( P - 0 3 2 4 ) 、  
 [ 5 - ( 5 - フルオロ - 1H- ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - ( 6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - アミン ( P - 0 3 3 1 ) 、  
 ( 6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - [ 5 - ( 5 - メトキシ - 1H- ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - アミン ( P - 0 3 3 2 ) 、  
 ( 2 - モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 3 - イルメチル ) - [ 5 - ( 1H- ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - アミン ( P - 0 3 4 7 ) 、  
 ( 2 , 6 - ジメトキシ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - [ 5 - ( 1H- ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - アミン ( P - 0 3 7 0 ) 、  
 ( 6 - シクロペンチルオキシ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - [ 5 - ( 1H- ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - アミン ( P - 0 3 7 4 ) 、  
 [ 5 - ( 1H- ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - [ 2 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ ) - ピリジン - 3 - イルメチル ] - アミン ( P - 0 3 7 6 ) 、  
 ( 5 - クロロ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - [ 5 - ( 1H- ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - アミン ( P - 0 4 0 0 ) 、  
 [ 5 - ( 5 - クロロ - 1H- ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - [ 6 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ ) - ピリジン - 3 - イルメチル ] - アミン ( P - 0 4 0 9 ) 、  
 [ 5 - ( 5 - クロロ - 1H- ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - ( 6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イルメチル ) - アミン ( P - 0 1 8 1 ) 、  
 [ 5 - ( 1H- ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - ( 6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イルメチル ) - アミン ( P - 0 1 8 2 ) 、  
 [ 4 - クロロ - 5 - ( 1H- ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピリジン - 3 - イルメチル - アミン ( P - 0 1 6 4 ) 、  
 [ 4 - クロロ - 5 - ( 1H- ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ( 6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イルメチル ) - アミン ( P - 0 1 7 3 ) 、  
 2 , 2 - ジメチル - N - ( 3 - { [ 5 - ( 1H- ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - アミノ } - メチル ) - ピリジン - 2 - イル ) - プロピオンアミド ( P - 0 3 8 4 ) 、

10

20

30

40

50

メチル - ( 3 - { [ 5 - ( 1H- ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イルアミノ ] - メチル } - ピリジン - 2 - イル ) - アミン ( P - 0 3 8 5 ) および

ジメチル - ( 3 - { [ 5 - ( 1H- ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イルアミノ ] - メチル } - ピリジン - 2 - イル ) - アミン ( P - 0 3 9 9 )

。

#### 【 0 1 4 3 】

いくつかの態様において、本開示は、第 1 表に記載のものから選択される化合物またはその任意の塩、プロドラッグ、互変異性体もしくは立体異性体を対象に投与することにより本明細書に記載の疾患または病態を治療する方法を提供する。

10

#### 【 0 1 4 4 】

いくつかの態様において、本開示は、第 4 表に記載のものから選択される化合物またはその任意の塩、プロドラッグ、互変異性体もしくは立体異性体を対象に投与することにより本明細書に記載の疾患または病態を治療する方法を提供する。

#### 第 4 表

[ 5 - ( 5 - ブロモ - 1H- ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - 6 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル ] - ( 5 - フルオロ - 2 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - アミン ( P - 1 4 9 7 ) 、

( 6 - クロロ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - [ 5 - ( 1H- ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - アミン ( P - 1 4 9 8 ) 、

20

( 6 - クロロ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - [ 6 - フルオロ - 5 - ( 1H- ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - アミン ( P - 1 4 9 9 )

、

( 5 - フルオロ - 2 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - [ 6 - フルオロ - 5 - ( 1H- ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - アミン ( P - 1 5 0 0 ) 、

[ 6 - フルオロ - 5 - ( 1H- ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - ( 4 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イルメチル ) - アミン ( P - 1 5 0 1 ) 、

( 5 - フルオロ - 6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - [ 5 - ( 1H- ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - アミン ( P - 1 5 0 2 )

30

、  
( 5 - フルオロ - 2 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - [ 5 - ( 1H- ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - アミン ( P - 1 4 0 3 )

、  
[ 5 - ( 1H- ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - ( 4 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イルメチル ) - アミン ( P - 1 5 0 4 ) 、

[ 5 - ( 5 - クロロ - 1H- ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - ( 5 - フルオロ - 2 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - アミン ( P - 1 5 0 5 ) 、

40

[ 6 - クロロ - 5 - ( 1H- ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - ( 5 - フルオロ - 6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - アミン ( P - 1 5 0 6 ) 、

( 6 - クロロ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - [ 6 - クロロ - 5 - ( 1H- ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - アミン ( P - 1 5 0 8 ) 、

[ 6 - クロロ - 5 - ( 1H- ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - ( 5 - フルオロ - 2 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - アミン ( P - 1 5 0 9 ) 、

[ 6 - クロロ - 5 - ( 1H- ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - ( 4 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イルメチル ) - アミン ( P -

50

[illegible]

10

20

30

40

50

(6-クロロ-ピリジン-3-イルメチル)-[5-(5-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-チアゾール-2-イル]-アミン(P-1581)

50

50

オロ - ピリジン - 2 - イル] - ( 4 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イルメチル )  
- アミン ( P - 1 6 0 8 ) 、

[ 5 - ( 5 - クロロ - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリミジン  
- 2 - イル] - ( 5 - フルオロ - 6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - アミン  
( P - 1 6 1 1 ) 、

( 6 - クロロ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - [ 5 - ( 5 - クロロ - 1H - ピロロ [ 2 ,  
3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリミジン - 2 - イル] - アミン ( P - 1 6 1 2 )

、  
[ 5 - ( 5 - クロロ - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリミジン  
- 2 - イル] - ( 4 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イルメチル ) - アミン ( P  
- 1 6 1 3 ) 、

[ 6 - フルオロ - 5 - ( 5 - フルオロ - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメ  
チル ) - ピリジン - 2 - イル] - ( 5 - フルオロ - 6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルメ  
チル ) - アミン ( P - 1 6 2 3 ) 、

( 6 - クロロ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - [ 6 - フルオロ - 5 - ( 5 - フルオロ - 1  
H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル] - アミン ( P -  
1 6 2 5 ) 、

[ 6 - フルオロ - 5 - ( 5 - フルオロ - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメ  
チル ) - ピリジン - 2 - イル] - ( 5 - フルオロ - 2 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルメ  
チル ) - アミン ( P - 1 6 2 6 ) 、

[ 6 - フルオロ - 5 - ( 5 - フルオロ - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメ  
チル ) - ピリジン - 2 - イル] - ( 4 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イルメチル  
) - アミン ( P - 1 6 2 7 ) 、

( 5 - フルオロ - 6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - [ 5 - ( 5 - フルオロ -  
1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリミジン - 2 - イル] - アミ  
ン ( P - 1 6 3 0 ) 、

( 6 - クロロ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - [ 5 - ( 5 - フルオロ - 1H - ピロロ [ 2  
, 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリミジン - 2 - イル] - アミン ( P - 1 6 3 2  
) 、

( 5 - フルオロ - 2 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - [ 5 - ( 5 - フルオロ -  
1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリミジン - 2 - イル] - アミ  
ン ( P - 1 6 3 3 ) 、

[ 5 - ( 5 - フルオロ - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリミ  
ジン - 2 - イル] - ( 4 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イルメチル ) - アミン ( P -  
1 6 3 4 ) 、

( 5 - フルオロ - 6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - [ 5 - ( 5 - トリフルオ  
ロメチル - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル  
] - アミン ( P - 1 6 3 8 ) 、

( 6 - クロロ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - [ 5 - ( 5 - トリフルオロメチル - 1H -  
ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル] - アミン ( P -  
1 6 4 0 ) 、

( 5 - フルオロ - 2 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - [ 5 - ( 5 - トリフルオ  
ロメチル - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル  
] - アミン ( P - 1 6 4 1 ) 、

( 4 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イルメチル ) - [ 5 - ( 5 - トリフルオロメ  
チル - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル] -  
アミン ( P - 1 6 4 2 ) 、

( 5 - フルオロ - 6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - [ 6 - フルオロ - 5 - ( 5  
- トリフルオロメチル - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリ  
ジン - 2 - イル] - アミン ( P - 1 6 4 6 ) 、

10

20

30

40

50

( 6 - クロロ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - [ 6 - フルオロ - 5 - ( 5 - トリフルオロメチル - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - アミン ( P - 1 6 4 8 ) 、

( 5 - フルオロ - 2 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - [ 6 - フルオロ - 5 - ( 5 - トリフルオロメチル - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - アミン ( P - 1 6 4 9 ) 、

[ 6 - フルオロ - 5 - ( 5 - トリフルオロメチル - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - ( 4 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イルメチル ) - アミン ( P - 1 6 5 0 ) 、

3 - { 2 - フルオロ - 6 - [ ( 5 - フルオロ - 6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - アミノ ] - ピリジン - 3 - イルメチル } - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボニトリル ( P - 1 6 5 4 ) 、

3 - { 6 - [ ( 6 - クロロ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - アミノ ] - 2 - フルオロ - ピリジン - 3 - イルメチル } - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボニトリル ( P - 1 6 5 5 ) 、

3 - { 2 - フルオロ - 6 - [ ( 5 - フルオロ - 2 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - アミノ ] - ピリジン - 3 - イルメチル } - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボニトリル ( P - 1 6 5 6 ) 、

3 - { 2 - フルオロ - 6 - [ ( 4 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イルメチル ) - アミノ ] - ピリジン - 3 - イルメチル } - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボニトリル ( P - 1 6 5 7 ) 、

[ 5 - ( 5 - シクロプロピル - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - ( 5 - フルオロ - 6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - アミン ( P - 1 6 6 1 ) 、

( 6 - クロロ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - [ 5 - ( 5 - シクロプロピル - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - アミン ( P - 1 6 6 3 ) 、

[ 5 - ( 5 - シクロプロピル - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - ( 5 - フルオロ - 2 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - アミン ( P - 1 6 6 4 ) 、

[ 5 - ( 5 - シクロプロピル - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - ( 4 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イルメチル ) - アミン ( P - 1 6 6 5 ) 、

N - ( 3 - { 2 - フルオロ - 6 - [ ( 5 - フルオロ - 6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - アミノ ] - ピリジン - 3 - イルメチル } - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - イル ) - アセトアミド ( P - 1 6 7 0 ) 、

N - ( 3 - { 6 - [ ( 6 - クロロ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - アミノ ] - 2 - フルオロ - ピリジン - 3 - イルメチル } - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - イル ) - アセトアミド ( P - 1 6 7 2 ) 、

N - ( 3 - { 2 - フルオロ - 6 - [ ( 4 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イルメチル ) - アミノ ] - ピリジン - 3 - イルメチル } - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - イル ) - アセトアミド ( P - 1 6 7 3 ) 、

N - ( 3 - { 2 - フルオロ - 6 - [ ( 5 - フルオロ - 6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - アミノ ] - ピリジン - 3 - イルメチル } - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - イル ) - メタンスルホンアミド ( P - 1 6 7 7 ) 、

N - ( 3 - { 2 - フルオロ - 6 - [ ( 5 - フルオロ - 2 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - アミノ ] - ピリジン - 3 - イルメチル } - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - イル ) - メタンスルホンアミド ( P - 1 6 8 0 ) 、

N - ( 3 - { 2 - フルオロ - 6 - [ ( 4 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イルメチル ) - アミノ ] - ピリジン - 3 - イルメチル } - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5

10

20

30

40

50



- イル) - メタンスルホンアミド (P- 1 6 8 1)、  
 [ 6 - フルオロ - 5 - ( 5 - メタンスルホニル - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - ( 5 - フルオロ - 6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - アミン (P- 1 6 8 5)、  
 ( 6 - クロロ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - [ 6 - フルオロ - 5 - ( 5 - メタンスルホニル - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - アミン (P- 1 6 8 7)、  
 [ 6 - フルオロ - 5 - ( 5 - メタンスルホニル - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - ( 5 - フルオロ - 2 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - アミン (P- 1 6 8 8)、  
 [ 6 - フルオロ - 5 - ( 5 - メタンスルホニル - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - ( 4 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イルメチル ) - アミン (P- 1 6 8 9)、  
 3 - { 2 - フルオロ - 6 - [ ( 5 - フルオロ - 2 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - アミノ ] - ピリジン - 3 - イルメチル } - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボン酸 メチル エステル (P- 1 6 9 3)、  
 3 - { 2 - フルオロ - 6 - [ ( 5 - フルオロ - 6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - アミノ ] - ピリジン - 3 - イルメチル } - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボン酸 メチルアミド (P- 1 6 9 4)、  
 3 - { 2 - フルオロ - 6 - [ ( 5 - フルオロ - 2 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - アミノ ] - ピリジン - 3 - イルメチル } - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボン酸 メチルアミド (P- 1 6 9 6)、  
 3 - { 6 - [ ( 6 - クロロ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - アミノ ] - 2 - フルオロ - ピリジン - 3 - イルメチル } - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボン酸 メチルアミド (P- 1 6 9 7)、  
 3 - { 2 - フルオロ - 6 - [ ( 4 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イルメチル ) - アミノ ] - ピリジン - 3 - イルメチル } - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボン酸 メチルアミド (P- 1 6 9 8)、  
 ( 5 - フルオロ - 2 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - { 6 - フルオロ - 5 - [ 5 - ( 1 - ピペリジン - 4 - イル - 1H - ピラゾール - 4 - イル ) - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ] - ピリジン - 2 - イル } - アミン (P- 1 7 0 3)、  
 ( 5 - フルオロ - 6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - { 6 - フルオロ - 5 - [ 5 - ( 1 - ピペリジン - 4 - イル - 1H - ピラゾール - 4 - イル ) - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ] - ピリジン - 2 - イル } - アミン (P- 1 7 0 4)、  
 ( 6 - クロロ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - { 6 - フルオロ - 5 - [ 5 - ( 1 - ピペリジン - 4 - イル - 1H - ピラゾール - 4 - イル ) - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ] - ピリジン - 2 - イル } - アミン (P- 1 7 0 6)、  
 { 6 - フルオロ - 5 - [ 5 - ( 1 - ピペリジン - 4 - イル - 1H - ピラゾール - 4 - イル ) - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ] - ピリジン - 2 - イル } - ( 4 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イルメチル ) - アミン (P- 1 7 0 7)、  
 [ 5 - ( 4 - エチニル - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - ( 5 - フルオロ - 6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - アミン (P- 1 7 1 1)、  
 ( 6 - クロロ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - [ 5 - ( 4 - エチニル - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - アミン (P- 1 7 1 3)、  
 [ 5 - ( 4 - エチニル - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - ( 5 - フルオロ - 2 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - アミン (P- 1 7 1 4)、  
 [ 5 - ( 4 - エチニル - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジ

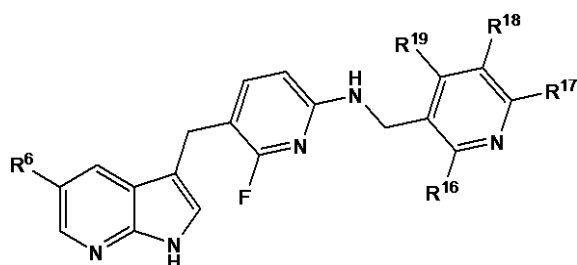
- ン - 2 - イル] - ( 4 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イルメチル ) - アミン ( P - 1 7 1 5 ) 、
- 3 - { 6 - [ ( 6 - クロロ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - アミノ ] - ピリジン - 3 - イルメチル } - 1H- ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 4 - カルボニトリル ( P - 1 7 2 0 ) 、
- 3 - { 6 - [ ( 5 - フルオロ - 2 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - アミノ ] - ピリジン - 3 - イルメチル } - 1H- ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 4 - カルボニトリル ( P - 1 7 2 1 ) 、
- 3 - { 6 - [ ( 4 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イルメチル ) - アミノ ] - ピリジン - 3 - イルメチル } - 1H- ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 4 - カルボニトリル ( P - 1 7 2 2 ) 、
- 3 - { 6 - [ ( 5 - フルオロ - 6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - アミノ ] - ピリジン - 3 - イルメチル } - 1H- ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 4 - カルボニトリル ( P - 1 7 2 6 ) 、
- ( 6 - ブロモ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - [ 5 - ( 5 - クロロ - 1H- ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - アミン ( P - 2 0 0 2 ) 、
- ( 6 - クロロ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - [ 5 - ( 5 - クロロ - 1H- ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - アミン ( P - 2 0 0 3 ) 、
- [ 5 - ( 5 - クロロ - 1H- ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - ( 6 - フルオロ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - アミン ( P - 2 0 0 4 ) 、
- ( 5 - フルオロ - 6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - [ 6 - フルオロ - 5 - ( 5 - メトキシ - 1H- ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - アミン ( P - 2 0 4 0 ) 、
- ( 5 - フルオロ - 6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - [ 6 - フルオロ - 5 - ( 1H- ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - アミン ( P - 2 0 4 1 ) 、
- ( 5 - フルオロ - 2 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - [ 6 - フルオロ - 5 - ( 5 - メトキシ - 1H- ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - アミン ( P - 2 0 4 2 ) 、
- ( 5 - フルオロ - 6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - [ 6 - フルオロ - 5 - ( 5 - メチル - 1H- ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - アミン ( P - 2 0 4 8 ) 、
- ( 5 - フルオロ - 2 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - [ 6 - フルオロ - 5 - ( 5 - メチル - 1H- ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - アミン ( P - 2 0 4 9 ) 、
- ( 5 - フルオロ - 2 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - [ 5 - ( 5 - メチル - 1H- ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリミジン - 2 - イル ] - アミン ( P - 2 0 6 1 ) 、
- [ 6 - フルオロ - 5 - ( 5 - メチル - 1H- ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - ( 4 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イルメチル ) - アミン ( P - 2 0 6 2 ) 、
- [ 5 - ( 5 - クロロ - 1H- ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - ( 4 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イルメチル ) - アミン ( P - 2 0 6 3 ) 、
- [ 5 - ( 5 - クロロ - 1H- ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリミジン - 2 - イル ] - ( 5 - フルオロ - 2 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - アミン ( P - 2 0 6 4 ) 、
- [ 5 - ( 5 - メチル - 1H- ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - ( 4 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イルメチル ) - アミン ( P -

2070)、  
 (5-フルオロ-6-メトキシ-ピリジン-3-イルメチル)-[5-(5-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリミジン-2-イル]-アミン(P-2073)、  
 (6-クロロ-ピリジン-3-イルメチル)-[5-(5-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリミジン-2-イル]-アミン(P-2078)、  
 (6-クロロ-ピリジン-3-イルメチル)-[6-フルオロ-5-(5-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリジン-2-イル]-アミン(P-2088)、  
 [5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-チアゾール-2-イル]-(5-フルオロ-2-メトキシ-ピリジン-3-イルメチル)-アミン(P-2152)、  
 (5-フルオロ-2-メトキシ-ピリジン-3-イルメチル)-[5-(5-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-チアゾール-2-イル]-アミン(P-2153)、  
 [5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-6-フルオロ-ピリジン-2-イル]-(5-フルオロ-6-メトキシ-ピリジン-3-イルメチル)-アミン(P-2165)、  
 [5-(4-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリジン-2-イル]-(5-フルオロ-2-メトキシ-ピリジン-3-イルメチル)-アミン(P-2170)、  
 (5-フルオロ-2-メトキシ-ピリジン-3-イルメチル)-[5-(4-フェニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリジン-2-イル]-アミン(P-2171)、  
 5-[(5-ブromo-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)メチル]-6-フルオロ-N-[(5-フルオロ-6-メトキシ-3-ピリジル)メチル]ピリジン-2-アミン(P-2203)、  
 3-[[2-フルオロ-6-[(5-フルオロ-6-メトキシ-3-ピリジル)メチルアミノ]-3-ピリジル]メチル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボニトリル(P-2204)、  
 6-クロロ-N-[(5-フルオロ-2-メトキシ-3-ピリジル)メチル]-5-[(5-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)メチル]ピリジン-2-アミン(P-2205)、  
 6-フルオロ-N-[(5-フルオロ-6-メトキシ-3-ピリジル)メチル]-5-[[5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]メチル]ピリジン-2-アミン(P-2206)、  
 5-[(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)メチル]-6-フルオロ-N-[(5-フルオロ-6-メトキシ-3-ピリジル)メチル]ピリジン-2-アミン(P-2207)。

【0145】

いくつかの態様において、本開示は、式II'の化合物：

【化23】



10

20

30

40

50

式 I I ' ,

またはその塩、プロドラッグ、互変異性体もしくは立体異性体を対象に投与することにより本明細書に記載の疾患または病態を治療する方法を提供する。

[式中、

$R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$  および  $R^{19}$  はそれぞれ独立してH、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロ置換低級アルキル、アルコキシ置換低級アルキル、シクロアルキルアミノ、-CN、-O- $R^{20}$ 、-S(O)<sub>2</sub>- $R^{21}$ 、-S(O)<sub>2</sub>-N(H)- $R^{22}$ 、-N(H)- $R^{22}$ 、-N( $R^{22}$ )<sub>2</sub> および -N(H)-S(O)<sub>2</sub>- $R^{23}$  からなる群から選択され、但し、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$  および  $R^{19}$  のうち少なくとも二つは-Hであり；

$R^{20}$  は低級アルキル，フルオロ置換低級アルキル，メトキシ置換低級アルキルまたはシクロアルキルであり；

$R^{21}$  は低級アルキルであり；

$R^{22}$  は低級アルキルであり；

$R^{23}$  は低級アルキルである]

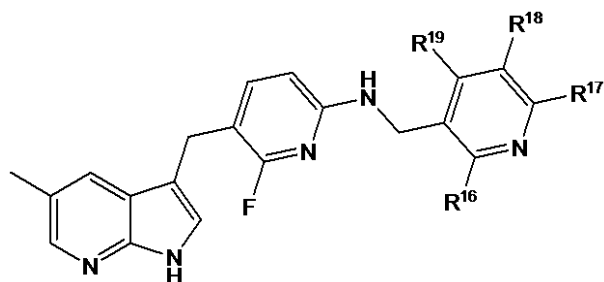
#### 【0146】

式 I I ' の化合物のいくつかの態様において、 $R^6$  はハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、シクロアルキル、フェニル、ピラゾリル、-CN、-O- $R^{13}$ 、-C(O)-N(H)- $R^{14}$ 、-C(O)-O- $R^{14}$ 、-S(O)<sub>2</sub>- $R^{15}$ 、-S(O)<sub>2</sub>-N(H)- $R^{14}$ 、-N(H)-C(O)- $R^{15}$  および -N(H)-S(O)<sub>2</sub>- $R^{15}$  からなる群から選択され、ここに、ピラゾリルは適宜低級アルキルまたはヘテロシクロアルキルで置換されていてもよい。いくつかの場合において、 $R^6$  はF、Cl、Br、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルケニル、-CN、-C(O)-N(H)- $R^{14}$ 、-N(H)-C(O)- $R^{15}$ 、-C(O)-O- $R^{14}$ 、-S(O)<sub>2</sub>- $R^{15}$ 、-S(O)<sub>2</sub>-N(H)- $R^{14}$  または -N(H)-S(O)<sub>2</sub>- $R^{15}$  である。他の場合において、 $R^6$  はメチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチルまたはヘキシルである。すべての他の変形は本明細書に記載されるとおりである。

#### 【0147】

いくつかの態様において、本開示は、式 I I の化合物：

#### 【化24】



式 I I

またはその塩、プロドラッグ、互変異性体もしくは立体異性体を対象に投与することにより本明細書に記載の疾患または病態を治療する方法を提供する。

[式中、

$R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$  および  $R^{19}$  は独立して-H、-F、-Cl、-Br、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、メトキシ置換低級アルキル、シクロアルキルアミノ、-CN、-O- $R^{20}$ 、-S(O)<sub>2</sub>- $R^{21}$ 、-S(O)<sub>2</sub>-N(H)- $R^{22}$ 、-N(H)- $R^{22}$ 、-N( $R^{22}$ )<sub>2</sub> および -N(H)-S(O)<sub>2</sub>- $R^{23}$  からなる群から選択され、但し、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$  および  $R^{19}$  のうち少なくとも二つは-Hであり；

$R^{20}$  は低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、メトキシ置換低級アルキルまたはシクロアルキルであり；

$R^{21}$  は低級アルキルであり；

$R^{22}$  は低級アルキルであり；

$R^{2\ 3}$  は低級アルキルである]

【0148】

式IIおよびII'の化合物のいくつかの態様において、 $R^{1\ 6}$ 、 $R^{1\ 7}$ 、 $R^{1\ 8}$  および  $R^{1\ 9}$  はそれぞれ独立して-H、-F、-Cl、-Br、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、メトキシ置換低級アルキル、シクロアルキルアミノ、-CN、-O- $R^{2\ 0}$ 、-S(O)<sub>2</sub>- $R^{2\ 1}$ 、-S(O)<sub>2</sub>-N(H)- $R^{2\ 2}$ 、-N(H)- $R^{2\ 2}$ 、-N( $R^{2\ 2}$ )<sub>2</sub> および -N(H)-S(O)<sub>2</sub>- $R^{2\ 3}$  からなる群から選択され、但し、 $R^{1\ 6}$ 、 $R^{1\ 7}$ 、 $R^{1\ 8}$  および  $R^{1\ 9}$  のうち少なくとも二つは-Hである。いくつかの態様において、 $R^{1\ 7}$  および  $R^{1\ 9}$  はH、ハロゲンまたは低級アルキルである。すべての他の変形は本明細書に記載されるとおりである。

10

【0149】

式IIおよびII'の化合物の他の態様において、 $R^{1\ 6}$ 、 $R^{1\ 7}$ 、 $R^{1\ 8}$  および  $R^{1\ 9}$  はそれぞれ独立してH、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロ置換低級アルキル、-OR<sup>2 0</sup> またはアルコキシ置換低級アルキルから選択され、但し、 $R^{1\ 6}$ 、 $R^{1\ 7}$ 、 $R^{1\ 8}$  および  $R^{1\ 9}$  のうち少なくとも二つは-Hである。すべての他の変形は本明細書に記載されるとおりである。

【0150】

式IIおよびII'の化合物のいくつかの態様において、 $R^{1\ 6}$ 、 $R^{1\ 7}$  および  $R^{1\ 8}$  はHであり、 $R^{1\ 9}$  は-F、-Cl、-Br、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、メトキシ置換低級アルキル、シクロアルキルアミノ、-CN、-O- $R^{2\ 0}$ 、-S(O)<sub>2</sub>- $R^{2\ 1}$ 、-N(H)- $R^{2\ 2}$ 、-N( $R^{2\ 2}$ )<sub>2</sub> または -N(H)-S(O)<sub>2</sub>- $R^{2\ 3}$  である。いくつかの態様において、 $R^{1\ 6}$ 、 $R^{1\ 7}$  および  $R^{1\ 8}$  はHであり、 $R^{1\ 9}$  は-F、-Cl、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、シクロアルキルアミノ、-O- $R^{2\ 0}$ 、-N(H)- $R^{2\ 2}$  または -N( $R^{2\ 2}$ )<sub>2</sub> である。いくつかの態様において、 $R^{1\ 6}$ 、 $R^{1\ 7}$  および  $R^{1\ 8}$  はHであり、 $R^{1\ 9}$  はフルオロ置換低級アルキルまたは-O- $R^{2\ 0}$  である。いくつかの態様において、 $R^{1\ 6}$ 、 $R^{1\ 7}$  および  $R^{1\ 8}$  はHであり、 $R^{1\ 9}$  は-CF<sub>3</sub> または-O-CH<sub>3</sub> である。すべての他の変形は本明細書に記載されるとおりである。

20

【0151】

式IIおよびII'の化合物のいくつかの態様において、 $R^{1\ 6}$ 、 $R^{1\ 7}$  および  $R^{1\ 9}$  はHであり、 $R^{1\ 8}$  は-F、-Cl、-Br、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、メトキシ置換低級アルキル、シクロアルキルアミノ、-CN、-O- $R^{2\ 0}$ 、-S(O)<sub>2</sub>- $R^{2\ 1}$ 、-N(H)- $R^{2\ 2}$ 、-N( $R^{2\ 2}$ )<sub>2</sub> または -N(H)-S(O)<sub>2</sub>- $R^{2\ 3}$  である。いくつかの態様において、 $R^{1\ 6}$ 、 $R^{1\ 7}$  および  $R^{1\ 9}$  はHであり、 $R^{1\ 8}$  は-F、-Cl、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、シクロアルキルアミノ、-O- $R^{2\ 0}$ 、-N(H)- $R^{2\ 2}$  または -N( $R^{2\ 2}$ )<sub>2</sub> である。いくつかの態様において、 $R^{1\ 6}$ 、 $R^{1\ 7}$  および  $R^{1\ 9}$  はHであり、 $R^{1\ 8}$  は-F、-Clまたは-O- $R^{2\ 0}$  である。いくつかの態様において、 $R^{1\ 6}$ 、 $R^{1\ 7}$  および  $R^{1\ 9}$  はHであり、 $R^{1\ 8}$  は-F、-Clまたは-O-CH<sub>3</sub> である。すべての他の変形は本明細書に記載されるとおりである。

30

【0152】

式IIおよびII'の化合物のいくつかの態様において、 $R^{1\ 6}$ 、 $R^{1\ 8}$  および  $R^{1\ 9}$  はHであり、 $R^{1\ 7}$  は-F、-Cl、-Br、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、メトキシ置換低級アルキル、シクロアルキルアミノ、-CN、-O- $R^{2\ 0}$ 、-S(O)<sub>2</sub>- $R^{2\ 1}$ 、-N(H)- $R^{2\ 2}$ 、-N( $R^{2\ 2}$ )<sub>2</sub> または -N(H)-S(O)<sub>2</sub>- $R^{2\ 3}$  である。いくつかの態様において、 $R^{1\ 6}$ 、 $R^{1\ 8}$  および  $R^{1\ 9}$  はHであり、 $R^{1\ 7}$  は-F、-Cl、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、シクロアルキルアミノ、-O- $R^{2\ 0}$ 、-N(H)- $R^{2\ 2}$  または -N( $R^{2\ 2}$ )<sub>2</sub> である。いくつかの態様において、 $R^{1\ 6}$ 、 $R^{1\ 8}$  および  $R^{1\ 9}$  はHであり、 $R^{1\ 7}$  は-Cl、フルオロ置換低級アルキル、シクロアルキルアミノまたは-O- $R^{2\ 0}$  である。いくつかの態様において、 $R^{1\ 6}$ 、 $R^{1\ 8}$  および  $R^{1\ 9}$  はHであり、 $R^{1\ 7}$  は-Cl、-CF<sub>3</sub>、-O-CH<sub>3</sub> またはモルホリン-4-イルである。すべての他の変形は本明細書に記載されるとおりである。

40

50

## 【0153】

式IIおよびII'の化合物のいくつかの態様において、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ および $R^{19}$ はHであり、 $R^{16}$ は-F、-Cl、-Br、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、メトキシ置換低級アルキル、シクロアルキルアミノ、-CN、-O- $R^{20}$ 、-S(O)<sub>2</sub>- $R^{21}$ 、-N(H)- $R^{22}$ 、-N( $R^{22}$ )<sub>2</sub>または-N(H)-S(O)<sub>2</sub>- $R^{23}$ である。いくつかの態様において、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ および $R^{19}$ はHであり、 $R^{16}$ は-F、-Cl、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、シクロアルキルアミノ、-O- $R^{20}$ 、-N(H)- $R^{22}$ または-N( $R^{22}$ )<sub>2</sub>である。いくつかの態様において、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ および $R^{19}$ はHであり、 $R^{16}$ は-F、-CF<sub>3</sub>、モルホリン-4-イル、-O-CH<sub>3</sub>、-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-O-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-O-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-O-シクロペンチル、-O-シクロヘキシルまたは-N(H)-CH<sub>3</sub>である。いくつかの態様において、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ および $R^{19}$ はHであり、 $R^{16}$ は-F、-CF<sub>3</sub>または-O-CH<sub>3</sub>である。すべての他の変形は本明細書に記載されるとおりである。

10

## 【0154】

式IIおよびII'の化合物のいくつかの態様において、 $R^{16}$ および $R^{17}$ はHであり； $R^{18}$ および $R^{19}$ は独立して-F、-Cl、-Br、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、メトキシ置換低級アルキル、シクロアルキルアミノ、-CN、-O- $R^{20}$ 、-S(O)<sub>2</sub>- $R^{21}$ 、-N(H)- $R^{22}$ 、-N( $R^{22}$ )<sub>2</sub>または-N(H)-S(O)<sub>2</sub>- $R^{23}$ である。いくつかの態様において、 $R^{16}$ および $R^{17}$ はHであり； $R^{18}$ および $R^{19}$ は独立して-F、-Cl、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、シクロアルキルアミノ、-O- $R^{20}$ または-N(H)- $R^{22}$ または-N( $R^{22}$ )<sub>2</sub>である。いくつかの態様において、 $R^{16}$ および $R^{17}$ はHであり； $R^{18}$ および $R^{19}$ は独立して-F、-Cl、CF<sub>3</sub>、-O-CH<sub>3</sub>または-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>である。すべての他の変形は本明細書に記載されるとおりである。

20

## 【0155】

式IIおよびII'の化合物のいくつかの態様において、 $R^{16}$ および $R^{18}$ はHであり； $R^{17}$ および $R^{19}$ は独立して-F、-Cl、-Br、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、メトキシ置換低級アルキル、シクロアルキルアミノ、-CN、-O- $R^{20}$ 、-S(O)<sub>2</sub>- $R^{21}$ 、-N(H)- $R^{22}$ 、-N( $R^{22}$ )<sub>2</sub>または-N(H)-S(O)<sub>2</sub>- $R^{23}$ である。いくつかの態様において、 $R^{16}$ および $R^{18}$ はHであり； $R^{17}$ および $R^{19}$ は独立して-F、-Cl、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、シクロアルキルアミノ、-O- $R^{20}$ 、-N(H)- $R^{22}$ または-N( $R^{22}$ )<sub>2</sub>である。いくつかの態様において、 $R^{16}$ および $R^{18}$ はHであり； $R^{17}$ および $R^{19}$ は独立して-F、-Cl、CF<sub>3</sub>、-O-CH<sub>3</sub>または-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>である。いくつかの態様において、 $R^{16}$ および $R^{18}$ はHであり； $R^{17}$ および $R^{19}$ は独立して-CF<sub>3</sub>または-O-CH<sub>3</sub>である。すべての他の変形は本明細書に記載されるとおりである。

30

## 【0156】

式IIおよびII'の化合物のいくつかの態様において、 $R^{16}$ および $R^{19}$ はHであり； $R^{17}$ および $R^{18}$ は独立して-F、-Cl、-Br、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、メトキシ置換低級アルキル、シクロアルキルアミノ、-CN、-O- $R^{20}$ 、-S(O)<sub>2</sub>- $R^{21}$ 、-N(H)- $R^{22}$ 、-N( $R^{22}$ )<sub>2</sub>または-N(H)-S(O)<sub>2</sub>- $R^{23}$ である。いくつかの態様において、 $R^{16}$ および $R^{19}$ はHであり； $R^{17}$ および $R^{18}$ は独立して-F、-Cl、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、シクロアルキルアミノ、-O- $R^{20}$ 、-N(H)- $R^{22}$ または-N( $R^{22}$ )<sub>2</sub>である。いくつかの態様において、 $R^{16}$ および $R^{19}$ はHであり； $R^{17}$ および $R^{18}$ は独立して-F、-Cl、CF<sub>3</sub>、-O-CH<sub>3</sub>または-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>である。いくつかの態様において、 $R^{16}$ および $R^{19}$ はHであり； $R^{17}$ および $R^{18}$ は独立して-Fまたは-O-CH<sub>3</sub>である。すべての他の変形は本明細書に記載されるとおりである。

40

## 【0157】

式IIおよびII'の化合物のいくつかの態様において、 $R^{17}$ および $R^{18}$ はHであり； $R^{16}$ および $R^{19}$ は独立して-F、-Cl、-Br、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、メトキシ置換低級アルキル、シクロアルキルアミノ、-CN、-O- $R^{20}$ 、-S(O)<sub>2</sub>-

50

$R^{2\ 1}$ 、 $-N(H)-R^{2\ 2}$ 、 $-N(R^{2\ 2})_2$  または  $-N(H)-S(O)_2-R^{2\ 3}$  である。いくつかの態様において、 $R^{1\ 7}$  および  $R^{1\ 8}$  は H であり； $R^{1\ 6}$  および  $R^{1\ 9}$  は独立して  $-F$ 、 $-Cl$ 、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、シクロアルキルアミノ、 $-O-R^{2\ 0}$ 、 $-N(H)-R^{2\ 2}$  または  $-N(R^{2\ 2})_2$  である。いくつかの態様において、 $R^{1\ 7}$  および  $R^{1\ 8}$  は H であり； $R^{1\ 6}$  および  $R^{1\ 9}$  は独立して  $-F$ 、 $-Cl$ 、 $CF_3$ 、 $-O-CH_3$  または  $-N(CH_3)_2$  である。すべての他の変形は本明細書に記載されるとおりである。

#### 【0158】

式 I I の化合物のいくつかの態様において、 $R^{1\ 7}$  および  $R^{1\ 9}$  は H であり； $R^{1\ 6}$  および  $R^{1\ 8}$  は独立して  $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、メトキシ置換低級アルキル、シクロアルキルアミノ、 $-CN$ 、 $-O-R^{2\ 0}$ 、 $-S(O)_2-R^{2\ 1}$ 、 $-N(H)-R^{2\ 2}$ 、 $-N(R^{2\ 2})_2$  または  $-N(H)-S(O)_2-R^{2\ 3}$  である。いくつかの態様において、 $R^{1\ 7}$  および  $R^{1\ 9}$  は H であり； $R^{1\ 6}$  および  $R^{1\ 8}$  は独立して  $-F$ 、 $-Cl$ 、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、シクロアルキルアミノ、 $-O-R^{2\ 0}$ 、 $-N(H)-R^{2\ 2}$  または  $-N(R^{2\ 2})_2$  である。いくつかの態様において、 $R^{1\ 7}$  および  $R^{1\ 9}$  は H であり； $R^{1\ 6}$  および  $R^{1\ 8}$  は独立して  $-F$ 、 $-Cl$ 、 $CF_3$ 、 $-O-CH_3$  または  $-N(CH_3)_2$  である。いくつかの態様において、 $R^{1\ 7}$  および  $R^{1\ 9}$  は H であり； $R^{1\ 6}$  および  $R^{1\ 8}$  は独立して  $-F$ 、 $-Cl$  または  $-O-CH_3$  である。すべての他の変形は本明細書に記載されるとおりである。

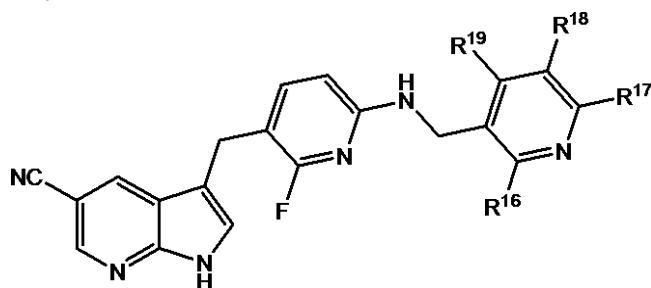
#### 【0159】

式 I I および I I' の化合物のいくつかの態様において、 $R^{1\ 8}$  および  $R^{1\ 9}$  は H であり； $R^{1\ 6}$  および  $R^{1\ 7}$  は独立して  $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、メトキシ置換低級アルキル、シクロアルキルアミノ、 $-CN$ 、 $-O-R^{2\ 0}$ 、 $-S(O)_2-R^{2\ 1}$ 、 $-N(H)-R^{2\ 2}$ 、 $-N(R^{2\ 2})_2$  または  $-N(H)-S(O)_2-R^{2\ 3}$  である。いくつかの態様において、 $R^{1\ 8}$  および  $R^{1\ 9}$  は H であり； $R^{1\ 6}$  および  $R^{1\ 7}$  は独立して  $-F$ 、 $-Cl$ 、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、シクロアルキルアミノ、 $-O-R^{2\ 0}$ 、 $-N(H)-R^{2\ 2}$  または  $-N(R^{2\ 2})_2$  である。いくつかの態様において、 $R^{1\ 8}$  および  $R^{1\ 9}$  は H であり； $R^{1\ 6}$  および  $R^{1\ 7}$  は独立して  $-F$ 、 $-Cl$ 、 $CF_3$ 、 $-O-CH_3$  または  $-N(CH_3)_2$  である。いくつかの態様において、 $R^{1\ 8}$  および  $R^{1\ 9}$  は H であり； $R^{1\ 6}$  および  $R^{1\ 7}$  は独立して  $-CF_3$ 、 $-O-CH_3$  または  $-N(CH_3)_2$  である。すべての他の変形は本明細書に記載されるとおりである。

#### 【0160】

いくつかの態様において、本開示は、式 I ia の化合物：

#### 【化25】



式 I ia

またはその塩、プロドラッグ、互変異性体もしくは立体異性体を対象に投与することにより本明細書に記載の疾患または病態を治療する方法を提供する。

[式中、

$R^{1\ 6}$ 、 $R^{1\ 7}$ 、 $R^{1\ 8}$  および  $R^{1\ 9}$  は独立して  $-H$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、メトキシ置換低級アルキル、シクロアルキルアミノ、 $-CN$ 、 $-O-R^{2\ 0}$ 、 $-S(O)_2-R^{2\ 1}$ 、 $-S(O)_2-N(H)-R^{2\ 2}$ 、 $-N(H)-R^{2\ 2}$ 、 $-N(R^{2\ 2})_2$  および  $-N(H)-S(O)_2-R^{2\ 3}$  からなる群から選択され、但し、 $R^{1\ 6}$ 、 $R^{1\ 7}$ 、 $R^{1\ 8}$  および  $R^{1\ 9}$  のうち少なくとも二つは  $-H$  であり；

$R^{2\ 0}$  は低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、メトキシ置換低級アルキルまたは

シクロアルキルであり；

$R^{2\ 1}$  は低級アルキルであり；

$R^{2\ 2}$  は低級アルキルであり；

$R^{2\ 3}$  は低級アルキルである]

【0161】

式 I ia の化合物のいくつかの態様において、 $R^{1\ 6}$ 、 $R^{1\ 7}$ 、 $R^{1\ 8}$  および  $R^{1\ 9}$  はそれぞれ独立して -H、-F、-Cl、-Br、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、メトキシ置換低級アルキル、シクロアルキルアミノ、-CN、-O- $R^{2\ 0}$ 、-S(O)<sub>2</sub>- $R^{2\ 1}$ 、-S(O)<sub>2</sub>-N(H)- $R^{2\ 2}$ 、-N(H)- $R^{2\ 2}$ 、-N( $R^{2\ 2}$ )<sub>2</sub> および -N(H)-S(O)<sub>2</sub>- $R^{2\ 3}$  からなる群から選択され、但し、 $R^{1\ 6}$ 、 $R^{1\ 7}$ 、 $R^{1\ 8}$  および  $R^{1\ 9}$  のうち少なくとも二つは -H である。いくつかの態様において、 $R^{1\ 7}$  および  $R^{1\ 9}$  は H、ハロゲンまたは低級アルキルである。すべての他の変形は本明細書に記載されるとおりである。

10

【0162】

式 I ia の化合物の他の態様において、 $R^{1\ 6}$ 、 $R^{1\ 7}$ 、 $R^{1\ 8}$  および  $R^{1\ 9}$  はそれぞれ独立して H、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロ置換低級アルキル、-OR<sup>2 0</sup> またはアルコキシ置換低級アルキルから選択され、但し、 $R^{1\ 6}$ 、 $R^{1\ 7}$ 、 $R^{1\ 8}$  および  $R^{1\ 9}$  のうち少なくとも二つは -H である。すべての他の変形は本明細書に記載されるとおりである。

【0163】

式 I ia の化合物のいくつかの態様において、 $R^{1\ 6}$ 、 $R^{1\ 7}$  および  $R^{1\ 8}$  は H であり、 $R^{1\ 9}$  は -F、-Cl、-Br、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、メトキシ置換低級アルキル、シクロアルキルアミノ、-CN、-O- $R^{2\ 0}$ 、-S(O)<sub>2</sub>- $R^{2\ 1}$ 、-N(H)- $R^{2\ 2}$ 、-N( $R^{2\ 2}$ )<sub>2</sub> または -N(H)-S(O)<sub>2</sub>- $R^{2\ 3}$  である。いくつかの態様において、 $R^{1\ 6}$ 、 $R^{1\ 7}$  および  $R^{1\ 8}$  は H であり、 $R^{1\ 9}$  は -F、-Cl、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、シクロアルキルアミノ、-O- $R^{2\ 0}$ 、-N(H)- $R^{2\ 2}$  または -N( $R^{2\ 2}$ )<sub>2</sub> である。いくつかの態様において、 $R^{1\ 6}$ 、 $R^{1\ 7}$  および  $R^{1\ 8}$  は H であり、 $R^{1\ 9}$  はフルオロ置換低級アルキルまたは -O- $R^{2\ 0}$  である。いくつかの態様において、 $R^{1\ 6}$ 、 $R^{1\ 7}$  および  $R^{1\ 8}$  は H であり、 $R^{1\ 9}$  は -CF<sub>3</sub> または -O-CH<sub>3</sub> である。すべての他の変形は本明細書に記載されるとおりである。

20

【0164】

式 I ia の化合物のいくつかの態様において、 $R^{1\ 6}$ 、 $R^{1\ 7}$  および  $R^{1\ 9}$  は H であり、 $R^{1\ 8}$  は -F、-Cl、-Br、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、メトキシ置換低級アルキル、シクロアルキルアミノ、-CN、-O- $R^{2\ 0}$ 、-S(O)<sub>2</sub>- $R^{2\ 1}$ 、-N(H)- $R^{2\ 2}$ 、-N( $R^{2\ 2}$ )<sub>2</sub> または -N(H)-S(O)<sub>2</sub>- $R^{2\ 3}$  である。いくつかの態様において、 $R^{1\ 6}$ 、 $R^{1\ 7}$  および  $R^{1\ 9}$  は H であり、 $R^{1\ 8}$  は -F、-Cl、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、シクロアルキルアミノ、-O- $R^{2\ 0}$ 、-N(H)- $R^{2\ 2}$  または -N( $R^{2\ 2}$ )<sub>2</sub> である。いくつかの態様において、 $R^{1\ 6}$ 、 $R^{1\ 7}$  および  $R^{1\ 9}$  は H であり、 $R^{1\ 8}$  は -F、-Cl または -O- $R^{2\ 0}$  である。いくつかの態様において、 $R^{1\ 6}$ 、 $R^{1\ 7}$  および  $R^{1\ 9}$  は H であり、 $R^{1\ 8}$  は -F、-Cl または -O-CH<sub>3</sub> である。すべての他の変形は本明細書に記載されるとおりである。

30

40

【0165】

式 I ia の化合物のいくつかの態様において、 $R^{1\ 6}$ 、 $R^{1\ 8}$  および  $R^{1\ 9}$  は H であり、 $R^{1\ 7}$  は -F、-Cl、-Br、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、メトキシ置換低級アルキル、シクロアルキルアミノ、-CN、-O- $R^{2\ 0}$ 、-S(O)<sub>2</sub>- $R^{2\ 1}$ 、-N(H)- $R^{2\ 2}$ 、-N( $R^{2\ 2}$ )<sub>2</sub> または -N(H)-S(O)<sub>2</sub>- $R^{2\ 3}$  である。いくつかの態様において、 $R^{1\ 6}$ 、 $R^{1\ 8}$  および  $R^{1\ 9}$  は H であり、 $R^{1\ 7}$  は -F、-Cl、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、シクロアルキルアミノ、-O- $R^{2\ 0}$ 、-N(H)- $R^{2\ 2}$  または -N( $R^{2\ 2}$ )<sub>2</sub> である。いくつかの態様において、 $R^{1\ 6}$ 、 $R^{1\ 8}$  および  $R^{1\ 9}$  は H であり、 $R^{1\ 7}$  は -Cl、フルオロ置換低級アルキル、シクロアルキルアミノまたは -O- $R^{2\ 0}$  である。いくつかの態様において、 $R^{1\ 6}$ 、 $R^{1\ 8}$  および  $R^{1\ 9}$  は H であり、 $R^{1\ 7}$  は -Cl、-CF<sub>3</sub>、-O-CH<sub>3</sub> または

50



モルホリン - 4 - イルである。すべての他の変形は本明細書に記載されるとおりである。

【 0 1 6 6 】

式 I ia の化合物のいくつかの態様において、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$  および  $R^{19}$  は H であり、 $R^{16}$  は -F、-Cl、-Br、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、メトキシ置換低級アルキル、シクロアルキルアミノ、-CN、 $-O-R^{20}$ 、 $-S(O)_2-R^{21}$ 、 $-N(H)-R^{22}$ 、 $-N(R^{22})_2$  または  $-N(H)-S(O)_2-R^{23}$  である。いくつかの態様において、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$  および  $R^{19}$  は H であり、 $R^{16}$  は -F、-Cl、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、シクロアルキルアミノ、 $-O-R^{20}$ 、 $-N(H)-R^{22}$  または  $-N(R^{22})_2$  である。いくつかの態様において、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$  および  $R^{19}$  は H であり、 $R^{16}$  は -F、-CF<sub>3</sub>、モルホリン - 4 - イル、 $-O-CH_3$ 、 $-O-CH_2CH_3$ 、 $-O-CH(CH_3)_2$ 、 $-O-CH_2CF_3$ 、 $-O-$ シクロペンチル、 $-O-$ シクロヘキシルまたは  $-N(H)-CH_3$  である。いくつかの態様において、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$  および  $R^{19}$  は H であり、 $R^{16}$  は -F、-CF<sub>3</sub> または  $-O-CH_3$  である。すべての他の変形は本明細書に記載されるとおりである。

10

【 0 1 6 7 】

式 I ia の化合物のいくつかの態様において、 $R^{16}$  および  $R^{17}$  は H であり； $R^{18}$  および  $R^{19}$  は独立して -F、-Cl、-Br、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、メトキシ置換低級アルキル、シクロアルキルアミノ、-CN、 $-O-R^{20}$ 、 $-S(O)_2-R^{21}$ 、 $-N(H)-R^{22}$ 、 $-N(R^{22})_2$  または  $-N(H)-S(O)_2-R^{23}$  である。いくつかの態様において、 $R^{16}$  および  $R^{17}$  は H であり； $R^{18}$  および  $R^{19}$  は独立して -F、-Cl、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、シクロアルキルアミノ、 $-O-R^{20}$ 、 $-N(H)-R^{22}$  または  $-N(R^{22})_2$  である。いくつかの態様において、 $R^{16}$  および  $R^{17}$  は H であり； $R^{18}$  および  $R^{19}$  は独立して -F、-Cl、CF<sub>3</sub>、 $-O-CH_3$  または  $-N(CH_3)_2$  である。すべての他の変形は本明細書に記載されるとおりである。

20

【 0 1 6 8 】

式 I ia の化合物のいくつかの態様において、 $R^{16}$  および  $R^{18}$  は H であり； $R^{17}$  および  $R^{19}$  は独立して -F、-Cl、-Br、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、メトキシ置換低級アルキル、シクロアルキルアミノ、-CN、 $-O-R^{20}$ 、 $-S(O)_2-R^{21}$ 、 $-N(H)-R^{22}$ 、 $-N(R^{22})_2$  または  $-N(H)-S(O)_2-R^{23}$  である。いくつかの態様において、 $R^{16}$  および  $R^{18}$  は H であり； $R^{17}$  および  $R^{19}$  は独立して -F、-Cl、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、シクロアルキルアミノ、 $-O-R^{20}$ 、 $-N(H)-R^{22}$  または  $-N(R^{22})_2$  である。いくつかの態様において、 $R^{16}$  および  $R^{18}$  は H であり； $R^{17}$  および  $R^{19}$  は独立して -F、-Cl、CF<sub>3</sub>、 $-O-CH_3$  または  $-N(CH_3)_2$  である。いくつかの態様において、 $R^{16}$  および  $R^{18}$  は H であり； $R^{17}$  および  $R^{19}$  は独立して -CF<sub>3</sub> または  $-O-CH_3$  である。すべての他の変形は本明細書に記載されるとおりである。

30

【 0 1 6 9 】

式 I ia の化合物のいくつかの態様において、 $R^{16}$  および  $R^{19}$  は H であり； $R^{17}$  および  $R^{18}$  は独立して -F、-Cl、-Br、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、メトキシ置換低級アルキル、シクロアルキルアミノ、-CN、 $-O-R^{20}$ 、 $-S(O)_2-R^{21}$ 、 $-N(H)-R^{22}$ 、 $-N(R^{22})_2$  または  $-N(H)-S(O)_2-R^{23}$  である。いくつかの態様において、 $R^{16}$  および  $R^{19}$  は H であり； $R^{17}$  および  $R^{18}$  は独立して -F、-Cl、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、シクロアルキルアミノ、 $-O-R^{20}$ 、 $-N(H)-R^{22}$  または  $-N(R^{22})_2$  である。いくつかの態様において、 $R^{16}$  および  $R^{19}$  は H であり； $R^{17}$  および  $R^{18}$  は独立して -F、-Cl、CF<sub>3</sub>、 $-O-CH_3$  または  $-N(CH_3)_2$  である。いくつかの態様において、 $R^{16}$  および  $R^{19}$  は H であり； $R^{17}$  および  $R^{18}$  は独立して -F または  $-O-CH_3$  である。すべての他の変形は本明細書に記載されるとおりである。

40

【 0 1 7 0 】

式 I ia の化合物のいくつかの態様において、 $R^{17}$  および  $R^{18}$  は H であり； $R^{16}$  および  $R^{19}$  は独立して -F、-Cl、-Br、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、メトキシ置換低級アルキル、シクロアルキルアミノ、-CN、 $-O-R^{20}$ 、 $-S(O)_2-R^{21}$ 、 $-N(H)-R^{22}$ 、 $-N(R^{22})_2$  または  $-N(H)-S(O)_2-R^{23}$  である。いくつかの態様

50

において、 $R^{17}$  および  $R^{18}$  はHであり； $R^{16}$  および  $R^{19}$  は独立して-F、-Cl、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、シクロアルキルアミノ、 $-O-R^{20}$ 、 $-N(H)-R^{22}$  または  $-N(R^{22})_2$  である。いくつかの態様において、 $R^{17}$  および  $R^{18}$  はHであり； $R^{16}$  および  $R^{19}$  は独立して-F、-Cl、 $CF_3$ 、 $-O-CH_3$  または  $-N(CH_3)_2$  である。すべての他の変形は本明細書に記載されるとおりである。

#### 【0171】

式 I ia の化合物のいくつかの態様において、 $R^{17}$  および  $R^{19}$  はHであり； $R^{16}$  および  $R^{18}$  は独立して-F、-Cl、-Br、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、メトキシ置換低級アルキル、シクロアルキルアミノ、-CN、 $-O-R^{20}$ 、 $-S(O)_2-R^{21}$ 、 $-N(H)-R^{22}$ 、 $-N(R^{22})_2$  または  $-N(H)-S(O)_2-R^{23}$  である。いくつかの態様において、 $R^{17}$  および  $R^{19}$  はHであり； $R^{16}$  および  $R^{18}$  は独立して-F、-Cl、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、シクロアルキルアミノ、 $-O-R^{20}$ 、 $-N(H)-R^{22}$  または  $-N(R^{22})_2$  である。いくつかの態様において、 $R^{17}$  および  $R^{19}$  はHであり； $R^{16}$  および  $R^{18}$  は独立して-F、-Cl、 $CF_3$ 、 $-O-CH_3$  または  $-N(CH_3)_2$  である。いくつかの態様において、 $R^{17}$  および  $R^{19}$  はHであり； $R^{16}$  および  $R^{18}$  は独立して-F、-Cl または  $-O-CH_3$  である。すべての他の変形は本明細書に記載されるとおりである。

#### 【0172】

式 I ia の化合物のいくつかの態様において、 $R^{18}$  および  $R^{19}$  はHであり； $R^{16}$  および  $R^{17}$  は独立して-F、-Cl、-Br、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、メトキシ置換低級アルキル、シクロアルキルアミノ、-CN、 $-O-R^{20}$ 、 $-S(O)_2-R^{21}$ 、 $-N(H)-R^{22}$ 、 $-N(R^{22})_2$  または  $-N(H)-S(O)_2-R^{23}$  である。いくつかの態様において、 $R^{18}$  および  $R^{19}$  はHであり； $R^{16}$  および  $R^{17}$  は独立して-F、-Cl、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、シクロアルキルアミノ、 $-O-R^{20}$ 、 $-N(H)-R^{22}$  または  $-N(R^{22})_2$  である。いくつかの態様において、 $R^{18}$  および  $R^{19}$  はHであり； $R^{16}$  および  $R^{17}$  は独立して-F、-Cl、 $CF_3$ 、 $-O-CH_3$  または  $-N(CH_3)_2$  である。いくつかの態様において、 $R^{18}$  および  $R^{19}$  はHであり； $R^{16}$  および  $R^{17}$  は独立して- $CF_3$ 、 $-O-CH_3$  または  $-N(CH_3)_2$  である。すべての他の変形は本明細書に記載されるとおりである。

#### 【0173】

いくつかの態様において、本開示は、式 I I および I I' および I ia の化合物を対象に投与することにより本明細書に記載の疾患または病態を治療する方法であって、ここに、該化合物は第5表に記載のものまたはその任意の塩、プロドラッグ、互変異性体もしくは立体異性体から選択される、方法を提供する。

#### 第5表

[ 6 - フルオロ - 5 - ( 5 - メチル - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - ( 5 - フルオロ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - アミン ( P - 2027 ) 、

[ 6 - フルオロ - 5 - ( 5 - メチル - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - ( 6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - アミン ( P - 2029 ) 、

[ 6 - フルオロ - 5 - ( 5 - メチル - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - ( 6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イルメチル ) - アミン ( P - 2031 ) 、

( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルメチル ) - [ 6 - フルオロ - 5 - ( 5 - メチル - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - アミン ( P - 2047 ) 、

( 5 - フルオロ - 6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - [ 6 - フルオロ - 5 - ( 5 - メチル - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - アミン ( P - 2048 ) 、

( 5 - フルオロ - 2 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - [ 6 - フルオロ - 5 - (

[ 6 - フルオロ - 5 - ( 5 - メチル - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - ( 3 - フルオロ - ピリジン - 4 - イルメチル ) - アミン (

50

50

ル) - ピリジン - 2 - イル] - ( 2 - イソプロボキシ - ピリジン - 3 - イルメチル) - アミン (P - 2 1 1 1)、

[ 6 - フルオロ - 5 - ( 5 - メチル - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル) - ピリジン - 2 - イル] - ( 4 - メチル - ピリジン - 2 - イルメチル) - アミン (P - 2 1 1 2)、

( 2 - シクロペンチルオキシ - ピリジン - 3 - イルメチル) - [ 6 - フルオロ - 5 - ( 5 - メチル - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル) - ピリジン - 2 - イル] - アミン (P - 2 1 1 3)、

( 2 - シクロヘキシルオキシ - ピリジン - 3 - イルメチル) - [ 6 - フルオロ - 5 - ( 5 - メチル - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル) - ピリジン - 2 - イル] - アミン (P - 2 1 1 4)、

[ 6 - フルオロ - 5 - ( 5 - メチル - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル) - ピリジン - 2 - イル] - ( 2 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イルメチル) - アミン (P - 2 1 1 5)、

( 2 - クロロ - 5 - フルオロ - ピリジン - 4 - イルメチル) - [ 6 - フルオロ - 5 - ( 5 - メチル - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル) - ピリジン - 2 - イル] - アミン (P - 2 1 1 6)、

4 - { [ 6 - フルオロ - 5 - ( 5 - メチル - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル) - ピリジン - 2 - イルアミノ] - メチル} - ピリジン - 2 - カルボニトリル (P - 2 1 1 7)、

[ 6 - フルオロ - 5 - ( 5 - メチル - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル) - ピリジン - 2 - イル] - ( 2 - フルオロ - ピリジン - 4 - イルメチル) - アミン (P - 2 1 1 8)、

[ 6 - フルオロ - 5 - ( 5 - メチル - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル) - ピリジン - 2 - イル] - ( 2 - トリフルオロメチル - ピリジン - 4 - イルメチル) - アミン (P - 2 1 1 9)、

( 2 - クロロ - ピリジン - 4 - イルメチル) - [ 6 - フルオロ - 5 - ( 5 - メチル - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル) - ピリジン - 2 - イル] - アミン (P - 2 1 2 0)、

[ 6 - フルオロ - 5 - ( 5 - メチル - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル) - ピリジン - 2 - イル] - ( 2 - モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 4 - イルメチル) - アミン (P - 2 1 2 1)、

[ 6 - フルオロ - 5 - ( 5 - メチル - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル) - ピリジン - 2 - イル] - ( 2 - ピロリジン - 1 - イル - ピリジン - 4 - イルメチル) - アミン (P - 2 1 2 2)、

( 5 - クロロ - 2 - フルオロ - ピリジン - 3 - イルメチル) - [ 6 - フルオロ - 5 - ( 5 - メチル - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル) - ピリジン - 2 - イル] - アミン (P - 2 1 2 3)、

( 4 - クロロ - 2 - メタンスルホニル - ベンジル) - [ 6 - フルオロ - 5 - ( 5 - メチル - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル) - ピリジン - 2 - イル] - アミン (P - 2 1 2 4)、

( 2 - ジメチルアミノ - ベンジル) - [ 6 - フルオロ - 5 - ( 5 - メチル - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル) - ピリジン - 2 - イル] - アミン (P - 2 1 2 5)、

( 2 - エチル - ピリミジン - 5 - イルメチル) - [ 6 - フルオロ - 5 - ( 5 - メチル - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル) - ピリジン - 2 - イル] - アミン (P - 2 1 2 6)、

[ 6 - フルオロ - 5 - ( 5 - メチル - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル) - ピリジン - 2 - イル] - ( 2 - プロピル - ピリミジン - 5 - イルメチル) - アミン (P - 2 1 2 7)、

10

20

30

40

50

[ 6 - フルオロ - 5 - ( 5 - メチル - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - ( 2 - イソプロピル - ピリミジン - 5 - イルメチル ) - アミン ( P - 2 1 2 8 ) 、

[ 6 - フルオロ - 5 - ( 5 - メチル - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - [ 2 - ( 2 - メトキシ - エチル ) - ピリミジン - 5 - イルメチル ] - アミン ( P - 2 1 2 9 ) 、

( 2 - ブチル - ピリミジン - 5 - イルメチル ) - [ 6 - フルオロ - 5 - ( 5 - メチル - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - アミン ( P - 2 1 3 0 ) 、

[ 6 - フルオロ - 5 - ( 5 - メチル - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - ( 5 - メチル - ピリジン - 2 - イルメチル ) - アミン ( P - 2 1 3 1 ) 、

( 3 - フルオロ - 5 - メチル - ベンジル ) - [ 6 - フルオロ - 5 - ( 5 - メチル - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - アミン ( P - 2 1 3 2 ) 、

[ 6 - フルオロ - 5 - ( 5 - メチル - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - ( 3 - メトキシ - 5 - トリフルオロメチル - ベンジル ) - アミン ( P - 2 1 3 3 ) 、

( 3 - フルオロ - 5 - メトキシ - ベンジル ) - [ 6 - フルオロ - 5 - ( 5 - メチル - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - アミン ( P - 2 1 3 4 ) 、

[ 6 - フルオロ - 5 - ( 5 - メチル - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - ( 3 , 4 , 5 - triメトキシ - ベンジル ) - アミン ( P - 2 1 5 0 ) 、

[ 6 - フルオロ - 5 - ( 5 - メチル - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - ( 5 - ピロリジン - 1 - イル - ピリジン - 2 - イルメチル ) - アミン ( P - 2 1 5 1 ) 、

5 - フルオロ - 3 - { [ 6 - フルオロ - 5 - ( 5 - メチル - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イルアミノ ] - メチル } - 1 - メチル - 1H - ピリジン - 2 - オン ( P - 2 1 5 6 ) 、

[ 5 - ( 5 - クロロ - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - 6 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル ] - ( 5 - フルオロ - 6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - アミン ( P - 2 1 6 5 ) 、

[ 6 - フルオロ - 5 - ( 5 - メチル - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - ( 2 - メトキシ - 6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イルメチル ) - アミン ( P - 2 1 6 6 ) 、

[ 6 - フルオロ - 5 - ( 5 - メチル - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - ( 2 - ジメチルアミノ - 6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イルメチル ) - アミン ( P - 2 1 6 7 ) 、

[ 6 - フルオロ - 5 - ( 5 - メチル - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - ( 6 - メトキシ - 4 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イルメチル ) - アミン ( P - 2 1 8 6 ) 、

エタンスルホン酸 ( 2 - { [ 6 - フルオロ - 5 - ( 5 - メチル - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イルアミノ ] - メチル } - フェニル ) - アミド ( P - 2 1 9 8 ) 、

エタンスルホン酸 ( 4 - フルオロ - 3 - { [ 6 - フルオロ - 5 - ( 5 - メチル - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イルアミノ ] - メチル } - フェニル ) - アミド ( P - 2 1 9 9 ) 、

エタンスルホン酸 ( 3 - フルオロ - 5 - { [ 6 - フルオロ - 5 - ( 5 - メチル - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イルアミノ ] - メチル

10

20

30

40

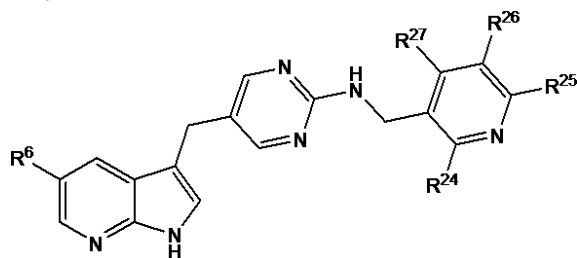
50

} - フェニル) - アミド (P-2202)、  
 5 - [(5 - プロモ - 1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 3 - イル)メチル] - 6 - フ  
 ルオロ - N - [(5 - フルオロ - 6 - メトキシ - 3 - ピリジル)メチル]ピリジン - 2 -  
 アミン (P-2203)、  
 3 - [[2 - フルオロ - 6 - [(5 - フルオロ - 6 - メトキシ - 3 - ピリジル)メチルア  
 ミノ] - 3 - ピリジル]メチル] - 1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 5 - カルボニ  
 トリル (P-2204)、  
 6 - クロロ - N - [(5 - フルオロ - 2 - メトキシ - 3 - ピリジル)メチル] - 5 - [(  
 5 - メチル - 1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 3 - イル)メチル]ピリジン - 2 - ア  
 ミン (P-2205)、  
 6 - フルオロ - N - [(5 - フルオロ - 6 - メトキシ - 3 - ピリジル)メチル] - 5 - [  
 [5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 3 - イル]メチル  
 ]ピリジン - 2 - アミン (P-2206)、  
 5 - [(5 - クロロ - 1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 3 - イル)メチル] - 6 - フ  
 ルオロ - N - [(5 - フルオロ - 6 - メトキシ - 3 - ピリジル)メチル]ピリジン - 2 -  
 アミン (P-2207)。

【0174】

いくつかの態様において、本開示は、式 I I I' の化合物：

【化26】



式 I I I'、

またはその塩、プロドラッグ、互変異性体もしくは立体異性体を対象に投与することにより本明細書に記載の疾患または病態を治療する方法を提供する。

[式中、

$R^{24}$ 、 $R^{25}$ 、 $R^{26}$  および  $R^{27}$  はそれぞれ独立して -H、ハロゲン、低級アルキル、  
 低級アルコキシ、ハロ置換低級アルキル、低級アルコキシ、アルコキシ置換低級アルキル  
 、シクロアルキルアミノ、-CN、-O- $R^{28}$ 、-S(O)<sub>2</sub>- $R^{29}$ 、-S(O)<sub>2</sub>-N(H)-  
 $R^{30}$ 、-N(H)- $R^{30}$ 、-N( $R^{30}$ )<sub>2</sub> および -N(H)-S(O)<sub>2</sub>- $R^{31}$  からなる  
 群から選択され、但し、 $R^{24}$ 、 $R^{25}$ 、 $R^{26}$  および  $R^{27}$  のうち少なくとも二つは -H で  
 あり；

$R^{28}$  は低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、メトキシ置換低級アルキルまたは  
 シクロアルキルであり；

$R^{29}$  は低級アルキルであり；

$R^{30}$  は低級アルキルであり；

$R^{31}$  は低級アルキルである]

【0175】

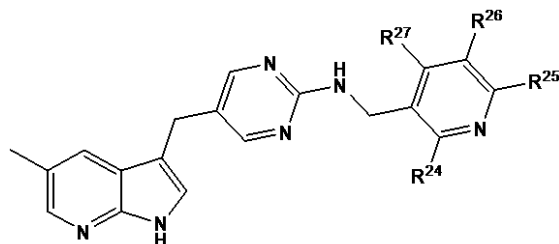
式 I I I' の化合物のいくつかの態様において、 $R^6$  はハロゲン、低級アルキル、低級ア  
 ルコキシ、フルオロ置換低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、シクロアルキ  
 ル、フェニル、ピラゾリル、-CN、-O- $R^{13}$ 、-C(O)-N(H)- $R^{14}$ 、-C(O)-O-  
 $R^{14}$ 、-S(O)<sub>2</sub>- $R^{15}$ 、-S(O)<sub>2</sub>-N(H)- $R^{14}$ 、-N(H)-C(O)- $R^{15}$  お  
 よび -N(H)-S(O)<sub>2</sub>- $R^{15}$  からなる群から選択され、ここに、ピラゾリルは適宜低  
 級アルキルまたはヘテロシクロアルキルで置換されていてもよい。式 I I I' の化合物の  
 他の態様において、 $R^6$  は F、Cl、Br、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級ア  
 ルケニル、-CN、-C(O)-N(H)- $R^{14}$ 、-N(H)-C(O)- $R^{15}$ 、-C(O)-O-R

<sup>14</sup>、 $-S(O)_2-R^{15}$ 、 $-S(O)_2-N(H)-R^{14}$ または $-N(H)-S(O)_2-R^{15}$ である。いくつかの態様において、 $R^6$ はメチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチルまたはヘキシルである。すべての他の変形は本明細書に記載されるとおりである。

【0176】

いくつかの態様において、本開示は、式IIIの化合物：

【化27】



10

式III

またはその塩、プロドラッグ、互変異性体もしくは立体異性体を対象に投与することにより本明細書に記載の疾患または病態を治療する方法を提供する。

[式中、

$R^{24}$ 、 $R^{25}$ 、 $R^{26}$ および $R^{27}$ は独立して-H、-F、-Cl、-Br、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、メトキシ置換低級アルキル、シクロアルキルアミノ、-CN、 $-O-R^{28}$ 、 $-S(O)_2-R^{29}$ 、 $-S(O)_2-N(H)-R^{30}$ 、 $-N(H)-R^{30}$ 、 $-N(R^{30})_2$ および $-N(H)-S(O)_2-R^{31}$ からなる群から選択され、但し、 $R^{24}$ 、 $R^{25}$ 、 $R^{26}$ および $R^{27}$ のうち少なくとも二つは-Hであり；

20

$R^{28}$ は低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、メトキシ置換低級アルキルまたはシクロアルキルであり；

$R^{29}$ は低級アルキルであり；

$R^{30}$ は低級アルキルであり；

$R^{31}$ は低級アルキルである]

【0177】

式IIIおよびIII'の化合物のいくつかの態様において、 $R^{24}$ 、 $R^{25}$ 、 $R^{26}$ および $R^{27}$ はそれぞれ独立して-H、-F、-Cl、-Br、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシ、メトキシ置換低級アルキル、シクロアルキルアミノ、-CN、 $-O-R^{20}$ 、 $-S(O)_2-R^{21}$ 、 $-S(O)_2-N(H)-R^{22}$ 、 $-N(H)-R^{22}$ 、 $-N(R^{22})_2$ および $-N(H)-S(O)_2-R^{23}$ からなる群から選択され、但し、 $R^{24}$ 、 $R^{25}$ 、 $R^{26}$ および $R^{27}$ のうち少なくとも二つは-Hである。いくつかの態様において、 $R^{24}$ 、 $R^{25}$ 、 $R^{26}$ および $R^{27}$ はそれぞれ独立してH、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロ置換低級アルキル、 $-OR^{20}$ またはアルコキシ置換低級アルキルから選択される。すべての他の変形は本明細書に記載されるとおりである。

30

【0178】

式IIIおよびIII'の化合物のいくつかの態様において、 $R^{24}$ 、 $R^{25}$ および $R^{26}$ はHであり、 $R^{27}$ は-F、-Cl、-Br、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、メトキシ置換低級アルキル、シクロアルキルアミノ、-CN、 $-O-R^{28}$ 、 $-S(O)_2-R^{29}$ 、 $-N(H)-R^{30}$ 、 $-N(R^{30})_2$ または $-N(H)-S(O)_2-R^{31}$ である。いくつかの態様において、 $R^{24}$ 、 $R^{25}$ および $R^{26}$ はHであり、 $R^{27}$ は-F、-Cl、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、シクロアルキルアミノ、 $-O-R^{28}$ 、 $-N(H)-R^{30}$ または $-N(R^{30})_2$ である。いくつかの態様において、 $R^{24}$ 、 $R^{25}$ および $R^{26}$ はHであり、 $R^{27}$ はフルオロ置換低級アルキルまたは $-O-R^{28}$ である。いくつかの態様において、 $R^{24}$ 、 $R^{25}$ および $R^{26}$ はHであり、 $R^{27}$ は $-CF_3$ または $-O-CH_3$ である。すべての他の変形は本明細書に記載されるとおりである。

40

【0179】

式IIIおよびIII'の化合物のいくつかの態様において、 $R^{24}$ 、 $R^{25}$ および $R^{27}$

50



はHであり、 $R^{2\ 6}$ は-F、-Cl、-Br、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、メトキシ置換低級アルキル、シクロアルキルアミノ、-CN、-O- $R^{2\ 8}$ 、-S(O)<sub>2</sub>- $R^{2\ 9}$ 、-N(H)- $R^{3\ 0}$ 、-N( $R^{3\ 0}$ )<sub>2</sub>または-N(H)-S(O)<sub>2</sub>- $R^{3\ 1}$ である。いくつかの態様において、 $R^{2\ 4}$ 、 $R^{2\ 5}$ および $R^{2\ 7}$ はHであり、 $R^{2\ 6}$ は-F、-Cl、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、シクロアルキルアミノ、-O- $R^{2\ 8}$ 、-N(H)- $R^{3\ 0}$ または-N( $R^{3\ 0}$ )<sub>2</sub>である。いくつかの態様において、 $R^{2\ 4}$ 、 $R^{2\ 5}$ および $R^{2\ 7}$ はHであり、 $R^{2\ 6}$ は-F、-Clまたは-O- $R^{2\ 8}$ である。いくつかの態様において、 $R^{2\ 4}$ 、 $R^{2\ 5}$ および $R^{2\ 7}$ はHであり、 $R^{2\ 6}$ は-F、-Clまたは-O-CH<sub>3</sub>である。すべての他の変形は本明細書に記載されるとおりである。

#### 【0180】

式IIIおよびIII'の化合物のいくつかの態様において、 $R^{2\ 4}$ 、 $R^{2\ 6}$ および $R^{2\ 7}$ はHであり、 $R^{2\ 5}$ は-F、-Cl、-Br、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、メトキシ置換低級アルキル、シクロアルキルアミノ、-CN、-O- $R^{2\ 8}$ 、-S(O)<sub>2</sub>- $R^{2\ 9}$ 、-N(H)- $R^{3\ 0}$ 、-N( $R^{3\ 0}$ )<sub>2</sub>または-N(H)-S(O)<sub>2</sub>- $R^{3\ 1}$ である。いくつかの態様において、 $R^{2\ 4}$ 、 $R^{2\ 6}$ および $R^{2\ 7}$ はHであり、 $R^{2\ 5}$ は-F、-Cl、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、シクロアルキルアミノ、-O- $R^{2\ 8}$ 、-N(H)- $R^{3\ 0}$ または-N( $R^{3\ 0}$ )<sub>2</sub>である。いくつかの態様において、 $R^{2\ 4}$ 、 $R^{2\ 6}$ および $R^{2\ 7}$ はHであり、 $R^{2\ 5}$ は-Cl、フルオロ置換低級アルキル、シクロアルキルアミノまたは-O- $R^{2\ 8}$ である。いくつかの態様において、 $R^{2\ 4}$ 、 $R^{2\ 6}$ および $R^{2\ 7}$ はHであり、 $R^{2\ 5}$ は-Cl、-CF<sub>3</sub>、-O-CH<sub>3</sub>または4-メチル-ピペラジン-1-イルである。すべての他の変形は本明細書に記載されるとおりである。

#### 【0181】

式IIIおよびIII'の化合物のいくつかの態様において、 $R^{2\ 5}$ 、 $R^{2\ 6}$ および $R^{2\ 7}$ はHであり、 $R^{2\ 4}$ は-F、-Cl、-Br、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、メトキシ置換低級アルキル、シクロアルキルアミノ、-CN、-O- $R^{2\ 8}$ 、-S(O)<sub>2</sub>- $R^{2\ 9}$ 、-N(H)- $R^{3\ 0}$ 、-N( $R^{3\ 0}$ )<sub>2</sub>または-N(H)-S(O)<sub>2</sub>- $R^{3\ 1}$ である。いくつかの態様において、 $R^{2\ 5}$ 、 $R^{2\ 6}$ および $R^{2\ 7}$ はHであり、 $R^{2\ 4}$ は-F、-Cl、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、シクロアルキルアミノ、-O- $R^{2\ 8}$ 、-N(H)- $R^{3\ 0}$ または-N( $R^{3\ 0}$ )<sub>2</sub>である。いくつかの態様において、 $R^{2\ 5}$ 、 $R^{2\ 6}$ および $R^{2\ 7}$ はHであり、 $R^{2\ 4}$ は-F、-CF<sub>3</sub>、モルホリン-4-イル、-O-CH<sub>3</sub>、-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-O-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-O-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-O-シクロペンチル、-O-シクロヘキシルまたは-N(H)-CH<sub>3</sub>である。いくつかの態様において、 $R^{2\ 5}$ 、 $R^{2\ 6}$ および $R^{2\ 7}$ はHであり、 $R^{2\ 4}$ は-F、-CF<sub>3</sub>、-O-CH<sub>3</sub>、-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>または-O-シクロペンチルである。すべての他の変形は本明細書に記載されるとおりである。

#### 【0182】

式IIIおよびIII'の化合物のいくつかの態様において、 $R^{2\ 4}$ および $R^{2\ 5}$ はHであり、 $R^{2\ 6}$ および $R^{2\ 7}$ は独立して-F、-Cl、-Br、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、メトキシ置換低級アルキル、シクロアルキルアミノ、-CN、-O- $R^{2\ 8}$ 、-S(O)<sub>2</sub>- $R^{2\ 9}$ 、-N(H)- $R^{3\ 0}$ 、-N( $R^{3\ 0}$ )<sub>2</sub>または-N(H)-S(O)<sub>2</sub>- $R^{3\ 1}$ である。いくつかの態様において、 $R^{2\ 4}$ および $R^{2\ 5}$ はHであり、 $R^{2\ 6}$ および $R^{2\ 7}$ は独立して-F、-Cl、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、シクロアルキルアミノ、-O- $R^{2\ 8}$ 、-N(H)- $R^{3\ 0}$ または-N( $R^{3\ 0}$ )<sub>2</sub>である。いくつかの態様において、 $R^{2\ 4}$ および $R^{2\ 5}$ はHであり、 $R^{2\ 6}$ および $R^{2\ 7}$ は独立して-F、-Cl、CF<sub>3</sub>、-O-CH<sub>3</sub>または-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>である。すべての他の変形は本明細書に記載されるとおりである。

#### 【0183】

式IIIおよびIII'の化合物のいくつかの態様において、 $R^{2\ 4}$ および $R^{2\ 6}$ はHであり、 $R^{2\ 5}$ および $R^{2\ 7}$ は独立して-F、-Cl、-Br、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、メトキシ置換低級アルキル、シクロアルキルアミノ、-CN、-O- $R^{2\ 8}$ 、-S(O)<sub>2</sub>- $R^{2\ 9}$ 、-N(H)- $R^{3\ 0}$ 、-N( $R^{3\ 0}$ )<sub>2</sub>または-N(H)-S(O)<sub>2</sub>- $R^{3\ 1}$ である。いくつかの態様において、 $R^{2\ 4}$ および $R^{2\ 6}$ はHであり、 $R^{2\ 5}$ および $R^{2\ 7}$ は独立し

10

20

30

40

50

て -F、-Cl、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、シクロアルキルアミノ、 $-O-R^{2\ 8}$ 、 $-N(H)-R^{3\ 0}$  または  $-N(R^{3\ 0})_2$  である。いくつかの態様において、 $R^{2\ 4}$  および  $R^{2\ 6}$  はHであり； $R^{2\ 5}$  および  $R^{2\ 7}$  は独立して -F、-Cl、 $CF_3$ 、 $-O-CH_3$  または  $-N(CH_3)_2$  である。いくつかの態様において、 $R^{2\ 4}$  および  $R^{2\ 6}$  はHであり； $R^{2\ 5}$  および  $R^{2\ 7}$  は独立して  $-CF_3$  または  $-O-CH_3$  である。すべての他の変形は本明細書に記載されるとおりである。

#### 【0184】

式 III および III' の化合物のいくつかの態様において、 $R^{2\ 4}$  および  $R^{2\ 7}$  はHであり； $R^{2\ 5}$  および  $R^{2\ 6}$  は独立して -F、-Cl、-Br、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、メトキシ置換低級アルキル、シクロアルキルアミノ、-CN、 $-O-R^{2\ 8}$ 、 $-S(O)_2-R^{2\ 9}$ 、 $-N(H)-R^{3\ 0}$ 、 $-N(R^{3\ 0})_2$  または  $-N(H)-S(O)_2-R^{3\ 1}$  である。いくつかの態様において、 $R^{2\ 4}$  および  $R^{2\ 7}$  はHであり； $R^{2\ 5}$  および  $R^{2\ 6}$  は独立して -F、-Cl、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、シクロアルキルアミノ、 $-O-R^{2\ 8}$ 、 $-N(H)-R^{3\ 0}$  または  $-N(R^{3\ 0})_2$  である。いくつかの態様において、 $R^{2\ 4}$  および  $R^{2\ 7}$  はHであり； $R^{2\ 5}$  および  $R^{2\ 6}$  は独立して -F、-Cl、 $CF_3$ 、 $-O-CH_3$  または  $-N(CH_3)_2$  である。いくつかの態様において、 $R^{2\ 4}$  および  $R^{2\ 7}$  はHであり； $R^{2\ 5}$  および  $R^{2\ 6}$  は独立して -F または  $-O-CH_3$  である。すべての他の変形は本明細書に記載されるとおりである。

#### 【0185】

式 III および III' の化合物のいくつかの態様において、 $R^{2\ 5}$  および  $R^{2\ 6}$  はHであり； $R^{2\ 4}$  および  $R^{2\ 7}$  は独立して -F、-Cl、-Br、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、メトキシ置換低級アルキル、シクロアルキルアミノ、-CN、 $-O-R^{2\ 8}$ 、 $-S(O)_2-R^{2\ 9}$ 、 $-N(H)-R^{3\ 0}$ 、 $-N(R^{3\ 0})_2$  または  $-N(H)-S(O)_2-R^{3\ 1}$  である。いくつかの態様において、 $R^{2\ 5}$  および  $R^{2\ 6}$  はHであり； $R^{2\ 4}$  および  $R^{2\ 7}$  は独立して -F、-Cl、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、シクロアルキルアミノ、 $-O-R^{2\ 8}$ 、 $-N(H)-R^{3\ 0}$  または  $-N(R^{3\ 0})_2$  である。いくつかの態様において、 $R^{2\ 5}$  および  $R^{2\ 6}$  はHであり； $R^{2\ 4}$  および  $R^{2\ 7}$  は独立して -F、-Cl、 $CF_3$ 、 $-O-CH_3$  または  $-N(CH_3)_2$  である。すべての他の変形は本明細書に記載されるとおりである。

#### 【0186】

式 III および III' の化合物のいくつかの態様において、 $R^{2\ 5}$  および  $R^{2\ 7}$  はHであり； $R^{2\ 4}$  および  $R^{2\ 6}$  は独立して -F、-Cl、-Br、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、メトキシ置換低級アルキル、シクロアルキルアミノ、-CN、 $-O-R^{2\ 8}$ 、 $-S(O)_2-R^{2\ 9}$ 、 $-N(H)-R^{3\ 0}$ 、 $-N(R^{3\ 0})_2$  または  $-N(H)-S(O)_2-R^{3\ 1}$  である。いくつかの態様において、 $R^{2\ 5}$  および  $R^{2\ 7}$  はHであり； $R^{2\ 4}$  および  $R^{2\ 6}$  は独立して -F、-Cl、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、シクロアルキルアミノ、 $-O-R^{2\ 8}$ 、 $-N(H)-R^{3\ 0}$  または  $-N(R^{3\ 0})_2$  である。いくつかの態様において、 $R^{2\ 5}$  および  $R^{2\ 7}$  はHであり； $R^{2\ 4}$  および  $R^{2\ 6}$  は独立して -F、-Cl、 $CF_3$ 、 $-O-CH_3$  または  $-N(CH_3)_2$  である。いくつかの態様において、 $R^{2\ 5}$  および  $R^{2\ 7}$  はHであり； $R^{2\ 4}$  および  $R^{2\ 6}$  は独立して -F または  $-O-CH_3$  である。すべての他の変形は本明細書に記載されるとおりである。

#### 【0187】

式 III および III' の化合物のいくつかの態様において、 $R^{2\ 6}$  および  $R^{2\ 7}$  はHであり； $R^{2\ 4}$  および  $R^{2\ 5}$  は独立して -F、-Cl、-Br、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、メトキシ置換低級アルキル、シクロアルキルアミノ、-CN、 $-O-R^{2\ 8}$ 、 $-S(O)_2-R^{2\ 9}$ 、 $-N(H)-R^{3\ 0}$ 、 $-N(R^{3\ 0})_2$  または  $-N(H)-S(O)_2-R^{3\ 1}$  である。いくつかの態様において、 $R^{2\ 6}$  および  $R^{2\ 7}$  はHであり； $R^{2\ 4}$  および  $R^{2\ 5}$  は独立して -F、-Cl、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、シクロアルキルアミノ、 $-O-R^{2\ 8}$ 、 $-N(H)-R^{3\ 0}$  または  $-N(R^{3\ 0})_2$  である。いくつかの態様において、 $R^{2\ 6}$  および  $R^{2\ 7}$  はHであり； $R^{2\ 4}$  および  $R^{2\ 5}$  は独立して -F、-Cl、 $CF_3$ 、 $-O-CH_3$  または  $-N(CH_3)_2$  である。いくつかの態様において、 $R^{2\ 6}$  および  $R^{2\ 7}$  はHであり； $R^{2\ 4}$  お

10

20

30

40

50

よびR<sup>2 5</sup>は独立して -CF<sub>3</sub>、-O-CH<sub>3</sub>または-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>である。すべての他の変形は本明細書に記載されるとおりである。

【0188】

いくつかの態様において、本開示は、式IIIおよびIII'の化合物を対象に投与することにより本明細書に記載の疾患または病態を治療する方法であって、ここに、該化合物は以下：

- (5-フルオロ-ピリジン-3-イルメチル)-[5-(5-メチル-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリミジン-2-イル]-アミン(P-1569)、
- [5-(5-メチル-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリミジン-2-イル]- (4-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イルメチル)-アミン(P-1570)、
- (6-メトキシ-ピリジン-3-イルメチル)-[5-(5-メチル-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリミジン-2-イル]-アミン(P-2057)、
- (5-フルオロ-2-メトキシ-ピリジン-3-イルメチル)-[5-(5-メチル-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリミジン-2-イル]-アミン(P-2061)、
- (2-メトキシ-ピリジン-4-イルメチル)-[5-(5-メチル-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリミジン-2-イル]-アミン(P-2069)
- (5-フルオロ-2-メトキシ-ピリジン-4-イルメチル)-[5-(5-メチル-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリミジン-2-イル]-アミン(P-2072)、
- (5-フルオロ-6-メトキシ-ピリジン-3-イルメチル)-[5-(5-メチル-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリミジン-2-イル]-アミン(P-2073)、
- [5-(5-メチル-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリミジン-2-イル]-ピリジン-2-イルメチル-アミン(P-2076)、
- [5-(5-メチル-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリミジン-2-イル]-ピリジン-3-イルメチル-アミン(P-2077)、
- (6-クロロ-ピリジン-3-イルメチル)-[5-(5-メチル-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリミジン-2-イル]-アミン(P-2078)
- (6-メチル-ピリジン-2-イルメチル)-[5-(5-メチル-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリミジン-2-イル]-アミン(P-2079)
- [5-(5-メチル-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリミジン-2-イル]- (6-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イルメチル)-アミン(P-2080)、
- [5-(5-メチル-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリミジン-2-イル]- (6-モルホリン-4-イル-ピリジン-2-イルメチル)-アミン(P-2081)、
- [5-(5-メチル-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリミジン-2-イル]- (6-ピロリジン-1-イル-ピリジン-2-イルメチル)-アミン(P-2082)、
- (5-エチル-ピリジン-2-イルメチル)-[5-(5-メチル-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリミジン-2-イル]-アミン(P-2083)
- (3-メチル-ピリジン-4-イルメチル)-[5-(5-メチル-1H-ピロロ[2,

10

20

30

40

50

3 - b] ピリジン - 3 - イルメチル) - ピリミジン - 2 - イル] - アミン (P - 2 0 8 4 )  
 、  
 [ 5 - ( 5 - メチル - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イルメチル) - ピリミジン - 2 - イル] - ( 2 - モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 4 - イルメチル) - アミン (P - 2 0 8 5 )、  
 [ 5 - ( 5 - メチル - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イルメチル) - ピリミジン - 2 - イル] - ピリジン - 4 - イルメチル - アミン (P - 2 1 3 8 )、  
 ( 2 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルメチル) - [ 5 - ( 5 - メチル - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イルメチル) - ピリミジン - 2 - イル] - アミン (P - 2 1 3 9 )、  
 [ 6 - ( 4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - ピリジン - 3 - イルメチル] - [ 5 - ( 5 - メチル - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イルメチル) - ピリミジン - 2 - イル] - アミン (P - 2 1 4 0 )、  
 ( 2 - メチル - ピリジン - 4 - イルメチル) - [ 5 - ( 5 - メチル - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イルメチル) - ピリミジン - 2 - イル] - アミン (P - 2 1 4 1 )  
 、  
 ( 2 - エトキシ - ピリジン - 3 - イルメチル) - [ 5 - ( 5 - メチル - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イルメチル) - ピリミジン - 2 - イル] - アミン (P - 2 1 4 2 )  
 )、  
 ( 2 - シクロペンチルオキシ - ピリジン - 3 - イルメチル) - [ 5 - ( 5 - メチル - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イルメチル) - ピリミジン - 2 - イル] - アミン (P - 2 1 4 8 )、  
 ( 2 - シクロペンチルオキシ - ピリジン - 4 - イルメチル) - [ 5 - ( 5 - メチル - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イルメチル) - ピリミジン - 2 - イル] - アミン (P - 2 1 4 9 ) および  
 その任意の塩、プロドラッグ、互変異性体または立体異性体からなる群から選択される、  
 方法を提供する。

# 【 0 1 8 9 】

いくつかの態様において、本開示は、第 6 表に記載のものから選択される化合物：

## 第 6 表

[ 5 - ( 5 - クロロ - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イルメチル) - ピリジン - 2 - イル] - ( 2 , 6 - ジメトキシ - ピリジン - 3 - イルメチル) - アミン (P - 1 4 9 6 )、  
 [ 6 - クロロ - 5 - ( 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イルメチル) - ピリジン - 2 - イル] - ( 5 - フルオロ - ピリジン - 3 - イルメチル) - アミン (P - 1 5 0 7 )  
 、  
 [ 6 - クロロ - 5 - ( 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イルメチル) - ピリジン - 2 - イル] - ( 6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルメチル) - アミン (P - 1 5 1 1 )  
 、  
 [ 6 - クロロ - 5 - ( 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イルメチル) - ピリジン - 2 - イル] - ( 2 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルメチル) - アミン (P - 1 5 1 2 )  
 、  
 ( 5 - フルオロ - ピリジン - 3 - イルメチル) - [ 5 - ( 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イルメチル) - ピリミジン - 2 - イル] - アミン (P - 1 5 1 4 )、  
 ( 6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルメチル) - [ 5 - ( 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イルメチル) - ピリミジン - 2 - イル] - アミン (P - 1 5 1 7 )、  
 [ 5 - ( 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イルメチル) - ピリミジン - 2 - イル] - ( 6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イルメチル) - アミン (P - 1 5 1 8 )  
 、  
 ( 2 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルメチル) - [ 5 - ( 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b] ピリ

50

) - ピリジン - 2 - イル] - ( 6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イルメチル ) - アミン ( P - 1 5 6 0 ) 、  
 ( 2 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - [ 3 - メチル - 5 - ( 5 - メチル - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - アミン ( P - 1 5 6 1 ) 、  
 [ 3 - フルオロ - 5 - ( 5 - メチル - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - ( 6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - アミン ( P - 1 5 6 2 ) 、  
 [ 3 - フルオロ - 5 - ( 5 - メチル - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - ( 5 - フルオロ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - アミン ( P - 1 5 6 4 ) 、  
 [ 3 - フルオロ - 5 - ( 5 - メチル - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - ( 2 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - アミン ( P - 1 5 6 8 ) 、  
 ( 5 - フルオロ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - [ 5 - ( 5 - メチル - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - アミン ( P - 1 5 8 0 ) 、  
 [ 5 - ( 5 - メトキシ - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - ( 6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イルメチル ) - アミン ( P - 1 5 8 3 ) 、  
 ( 5 - フルオロ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - [ 5 - ( 5 - メトキシ - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - アミン ( P - 1 5 8 5 ) 、  
 ( 2 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - [ 5 - ( 5 - メトキシ - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - アミン ( P - 1 5 8 9 ) 、  
 [ 6 - クロロ - 5 - ( 5 - メトキシ - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - ( 5 - フルオロ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - アミン ( P - 1 5 9 1 ) 、  
 [ 6 - クロロ - 5 - ( 5 - メトキシ - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - ( 6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - アミン ( P - 1 5 9 5 ) 、  
 [ 6 - クロロ - 5 - ( 5 - メトキシ - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - ( 2 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - アミン ( P - 1 5 9 6 ) 、  
 ( 5 - フルオロ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - [ 5 - ( 5 - メトキシ - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリミジン - 2 - イル ] - アミン ( P - 1 6 0 1 ) 、  
 ( 6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - [ 5 - ( 5 - メトキシ - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリミジン - 2 - イル ] - アミン ( P - 1 6 0 4 ) 、  
 [ 5 - ( 5 - メトキシ - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリミジン - 2 - イル ] - ( 6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イルメチル ) - アミン ( P - 1 6 0 5 ) 、  
 ( 2 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - [ 5 - ( 5 - メトキシ - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリミジン - 2 - イル ] - アミン ( P - 1 6 0 6 ) 、  
 [ 5 - ( 5 - クロロ - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - 6 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル ] - ( 2 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - アミン ( P - 1 6 0 9 ) 、

10

20

30

40

50

[6-フルオロ-5-(5-トリフルオロメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリジン-2-イル]-(2-メトキシ-ピリジン-3-イルメチル)

50

- ) - アミン (P- 1 6 5 3 )、  
 3 - { 2 - フルオロ - 6 - [ ( 6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - アミノ ] -  
 ピリジン - 3 - イルメチル } - 1H- ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボニトリル  
 (P- 1 6 5 8 )、  
 3 - { 2 - フルオロ - 6 - [ ( 6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イルメチル ) -  
 アミノ ] - ピリジン - 3 - イルメチル } - 1H- ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カル  
 ボニトリル (P- 1 6 5 9 )、  
 3 - { 2 - フルオロ - 6 - [ ( 2 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - アミノ ] -  
 ピリジン - 3 - イルメチル } - 1H- ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボニトリル  
 (P- 1 6 6 0 )、  
 [ 5 - ( 5 - シクロプロピル - 1H- ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) -  
 ピリジン - 2 - イル ] - ( 5 - フルオロ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - アミン (P- 1  
 6 6 2 )、  
 [ 5 - ( 5 - シクロプロピル - 1H- ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) -  
 ピリジン - 2 - イル ] - ( 6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - アミン (P- 1  
 6 6 6 )、  
 [ 5 - ( 5 - シクロプロピル - 1H- ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) -  
 ピリジン - 2 - イル ] - ( 6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イルメチル ) - アミ  
 ン (P- 1 6 6 7 )、  
 [ 5 - ( 5 - シクロプロピル - 1H- ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) -  
 ピリジン - 2 - イル ] - ( 2 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - アミン (P- 1  
 6 6 8 )、  
 N- ( 3 - { 2 - フルオロ - 6 - [ ( 5 - フルオロ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - アミ  
 ノ ] - ピリジン - 3 - イルメチル } - 1H- ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - イル ) -  
 アセトアミド (P- 1 6 7 1 )、  
 N- ( 3 - { 2 - フルオロ - 6 - [ ( 6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - アミ  
 ノ ] - ピリジン - 3 - イルメチル } - 1H- ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - イル ) -  
 アセトアミド (P- 1 6 7 4 )、  
 N- ( 3 - { 2 - フルオロ - 6 - [ ( 6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イルメチ  
 ル ) - アミノ ] - ピリジン - 3 - イルメチル } - 1H- ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5  
 - イル ) - アセトアミド (P- 1 6 7 5 )、  
 N- ( 3 - { 2 - フルオロ - 6 - [ ( 2 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - アミ  
 ノ ] - ピリジン - 3 - イルメチル } - 1H- ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - イル ) -  
 アセトアミド (P- 1 6 7 6 )、  
 N- ( 3 - { 2 - フルオロ - 6 - [ ( 5 - フルオロ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - アミ  
 ノ ] - ピリジン - 3 - イルメチル } - 1H- ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - イル ) -  
 メタンスルホンアミド (P- 1 6 7 8 )、  
 N- ( 3 - { 2 - フルオロ - 6 - [ ( 6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - アミ  
 ノ ] - ピリジン - 3 - イルメチル } - 1H- ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - イル ) -  
 メタンスルホンアミド (P- 1 6 8 2 )、  
 N- ( 3 - { 2 - フルオロ - 6 - [ ( 6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イルメチ  
 ル ) - アミノ ] - ピリジン - 3 - イルメチル } - 1H- ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5  
 - イル ) - メタンスルホンアミド (P- 1 6 8 3 )、  
 N- ( 3 - { 2 - フルオロ - 6 - [ ( 2 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - アミ  
 ノ ] - ピリジン - 3 - イルメチル } - 1H- ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - イル ) -  
 メタンスルホンアミド (P- 1 6 8 4 )、  
 [ 6 - フルオロ - 5 - ( 5 - メタンスルホニル - 1H- ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3  
 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - ( 5 - フルオロ - ピリジン - 3 - イルメチル )  
 - アミン (P- 1 6 8 6 )、  
 [ 6 - フルオロ - 5 - ( 5 - メタンスルホニル - 1H- ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3



- イルメチル) - ピリジン - 2 - イル] - ( 6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルメチル) - アミン (P - 1 6 9 0)、
- [ 6 - フルオロ - 5 - ( 5 - メタンスルホニル - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イルメチル) - ピリジン - 2 - イル] - ( 6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イルメチル) - アミン (P - 1 6 9 1)、
- [ 6 - フルオロ - 5 - ( 5 - メタンスルホニル - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イルメチル) - ピリジン - 2 - イル] - ( 2 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルメチル) - アミン (P - 1 6 9 2)、
- 3 - { 2 - フルオロ - 6 - [ ( 5 - フルオロ - ピリジン - 3 - イルメチル) - アミノ ] - ピリジン - 3 - イルメチル } - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b] ピリジン - 5 - カルボン酸 メチルアミド (P - 1 6 9 5)、
- 3 - { 2 - フルオロ - 6 - [ ( 6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルメチル) - アミノ ] - ピリジン - 3 - イルメチル } - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b] ピリジン - 5 - カルボン酸 メチルアミド (P - 1 6 9 9)、
- 3 - { 2 - フルオロ - 6 - [ ( 6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イルメチル) - アミノ ] - ピリジン - 3 - イルメチル } - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b] ピリジン - 5 - カルボン酸 メチルアミド (P - 1 7 0 0)、
- 3 - { 2 - フルオロ - 6 - [ ( 2 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルメチル) - アミノ ] - ピリジン - 3 - イルメチル } - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b] ピリジン - 5 - カルボン酸 メチルアミド (P - 1 7 0 1)、
- 4 - [ 4 - ( 3 - { 2 - フルオロ - 6 - [ ( 5 - フルオロ - 2 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルメチル) - アミノ ] - ピリジン - 3 - イルメチル } - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - ピラゾール - 1 - イル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル エステル (P - 1 7 0 2)、
- { 6 - フルオロ - 5 - [ 5 - ( 1 - ピペリジン - 4 - イル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イルメチル ] - ピリジン - 2 - イル } - ( 5 - フルオロ - ピリジン - 3 - イルメチル) - アミン (P - 1 7 0 5)、
- { 6 - フルオロ - 5 - [ 5 - ( 1 - ピペリジン - 4 - イル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イルメチル ] - ピリジン - 2 - イル } - ( 6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルメチル) - アミン (P - 1 7 0 8)、
- { 6 - フルオロ - 5 - [ 5 - ( 1 - ピペリジン - 4 - イル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イルメチル ] - ピリジン - 2 - イル } - ( 6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イルメチル) - アミン (P - 1 7 0 9)、
- { 6 - フルオロ - 5 - [ 5 - ( 1 - ピペリジン - 4 - イル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イルメチル ] - ピリジン - 2 - イル } - ( 2 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルメチル) - アミン (P - 1 7 1 0)、
- [ 5 - ( 4 - エチニル - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イルメチル) - ピリジン - 2 - イル ] - ( 5 - フルオロ - ピリジン - 3 - イルメチル) - アミン (P - 1 7 1 2)、
- [ 5 - ( 4 - エチニル - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イルメチル) - ピリジン - 2 - イル ] - ( 6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルメチル) - アミン (P - 1 7 1 6)、
- [ 5 - ( 4 - エチニル - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イルメチル) - ピリジン - 2 - イル ] - ( 6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イルメチル) - アミン (P - 1 7 1 7)、
- [ 5 - ( 4 - エチニル - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イルメチル) - ピリジン - 2 - イル ] - ( 2 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルメチル) - アミン (P - 1 7 1 8)、
- 3 - { 6 - [ ( 5 - フルオロ - ピリジン - 3 - イルメチル) - アミノ ] - ピリジン - 3 - イルメチル } - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b] ピリジン - 4 - カルボニトリル (P - 1 7 1 9

- )、  
 3 - { 6 - [ ( 6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - アミノ ] - ピリジン - 3 - イルメチル } - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 4 - カルボニトリル ( P - 1 7 2 3 )、  
 3 - { 6 - [ ( 6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イルメチル ) - アミノ ] - ピリジン - 3 - イルメチル } - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 4 - カルボニトリル ( P - 1 7 2 4 )、  
 3 - { 6 - [ ( 2 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - アミノ ] - ピリジン - 3 - イルメチル } - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 4 - カルボニトリル ( P - 1 7 2 5 )、  
 [ 6 - フルオロ - 5 - ( 4 - メチル - 7H - ピロロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 5 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - ( 5 - フルオロ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - アミン ( P - 1 7 2 7 )、  
 ( 6 - クロロ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - [ 6 - フルオロ - 5 - ( 4 - メチル - 7H - ピロロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 5 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - アミン ( P - 1 7 2 8 )、  
 ( 5 - フルオロ - 2 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - [ 6 - フルオロ - 5 - ( 4 - メチル - 7H - ピロロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 5 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - アミン ( P - 1 7 2 9 )、  
 [ 6 - フルオロ - 5 - ( 4 - メチル - 7H - ピロロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 5 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - ( 4 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イルメチル ) - アミン ( P - 1 7 3 0 )、  
 [ 6 - フルオロ - 5 - ( 4 - メチル - 7H - ピロロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 5 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - ( 6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - アミン ( P - 1 7 3 1 )、  
 [ 6 - フルオロ - 5 - ( 4 - メチル - 7H - ピロロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 5 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - ( 6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イルメチル ) - アミン ( P - 1 7 3 2 )、  
 ( 5 - フルオロ - 6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - [ 6 - フルオロ - 5 - ( 4 - メチル - 7H - ピロロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 5 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - アミン ( P - 1 7 3 3 )、  
 [ 6 - フルオロ - 5 - ( 4 - メチル - 7H - ピロロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 5 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - ( 2 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - アミン ( P - 1 7 3 4 )、  
 [ 5 - ( 5 - クロロ - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - 6 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル ] - ( 5 - フルオロ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - アミン ( P - 2 0 0 1 )、  
 [ 5 - ( 5 - クロロ - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリミジン - 2 - イル ] - [ ( S ) - 1 - ( 4 - フルオロ - フェニル ) - エチル ] - アミン ( P - 2 0 0 5 )、  
 ( 3 - クロロ - ベンジル ) - [ 5 - ( 5 - フルオロ - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル ] - アミン ( P - 2 0 0 6 )、  
 ( 3 - クロロ - 4 - メチル - ベンジル ) - [ 5 - ( 5 - クロロ - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリミジン - 2 - イル ] - アミン ( P - 2 0 0 7 )、  
 [ 5 - ( 5 - クロロ - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリミジン - 2 - イル ] - ( 3 , 4 - ジフルオロ - ベンジル ) - アミン ( P - 2 0 0 8 )、  
 [ 5 - ( 5 - クロロ - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリミジン - 2 - イル ] - ( 3 - フルオロ - 5 - トリフルオロメチル - ベンジル ) - アミン ( P - 2 0 0 9 )、

[ 5 - ( 5 - クロロ - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリミジン - 2 - イル ] - ( 3 - トリフルオロメトキシ - ベンジル ) - アミン ( P - 2 0 1 0 ) 、  
 [ 5 - ( 5 - クロロ - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリミジン - 2 - イル ] - ( 3 - フルオロ - 4 - トリフルオロメチル - ベンジル ) - アミン ( P - 2 0 1 1 ) 、  
 ( 4 - クロロ - ベンジル ) - [ 5 - ( 5 - クロロ - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリミジン - 2 - イル ] - メチル - アミン ( P - 2 0 1 2 ) 、  
 [ 5 - ( 5 - クロロ - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリミジン - 2 - イル ] - ( 3 - メチル - ベンジル ) - アミン ( P - 2 0 1 3 ) 、  
 [ 5 - ( 5 - クロロ - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリミジン - 2 - イル ] - ( 3 - フルオロ - 4 - メチル - ベンジル ) - アミン ( P - 2 0 1 4 ) 、  
 [ 2 - ( 3 - クロロ - フェニル ) - エチル ] - [ 5 - ( 5 - クロロ - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリミジン - 2 - イル ] - アミン ( P - 2 0 1 5 ) 、  
 [ 5 - ( 5 - クロロ - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - 1H - ピラゾール - 3 - イル ] - ( 4 - フルオロ - ベンジル ) - アミン ( P - 2 0 1 6 ) 、  
 [ 5 - ( 5 - ブロモ - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - ( 6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - アミン ( P - 2 0 1 7 ) 、  
 [ 5 - ( 4 - メトキシ - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - ( 6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イルメチル ) - アミン ( P - 2 0 1 8 ) 、  
 [ 5 - ( 5 - メチル - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - ( 6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イルメチル ) - アミン ( P - 2 0 1 9 ) 、  
 [ 2 - ( 2 - クロロ - フェニル ) - エチル ] - [ 5 - ( 5 - クロロ - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリミジン - 2 - イル ] - アミン ( P - 2 0 2 0 ) 、  
 [ 5 - ( 5 - クロロ - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリミジン - 2 - イル ] - [ 2 - ( 4 - フルオロ - フェニル ) - エチル ] - アミン ( P - 2 0 2 1 ) 、  
 [ 5 - ( 5 - クロロ - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリミジン - 2 - イル ] - [ 2 - ( 6 - メチル - ピリジン - 2 - イル ) - エチル ] - アミン ( P - 2 0 2 2 ) 、  
 [ 5 - ( 5 - フルオロ - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - ( 6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イルメチル ) - アミン ( P - 2 0 2 3 ) 、  
 [ 5 - ( 5 - メトキシ - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - ( 6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イルメチル ) - アミン ( P - 2 0 2 4 ) 、  
 ブチル - [ 5 - ( 5 - クロロ - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリミジン - 2 - イル ] - アミン ( P - 2 0 2 6 ) 、  
 [ 6 - フルオロ - 5 - ( 5 - メトキシ - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - ( 5 - フルオロ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - アミン ( P - 2 0 2 8 ) 、  
 [ 6 - フルオロ - 5 - ( 5 - メトキシ - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - ( 6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - アミン ( P - 2 0 3 0 ) 、  
 ( 4 - クロロ - ベンジル ) - [ 6 - フルオロ - 5 - ( 5 - メトキシ - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - アミン ( P - 2 0 3 2 ) 、

( 2 - フルオロ - ベンジル ) - [ 5 - ( 4 - メトキシ - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - アミン ( P - 2 0 3 3 ) 、  
 ( 2 - クロロ - ベンジル ) - [ 6 - フルオロ - 5 - ( 5 - メトキシ - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - アミン ( P - 2 0 3 4 ) 、  
 ( 2 - クロロ - ベンジル ) - [ 6 - フルオロ - 5 - ( 4 - メトキシ - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - アミン ( P - 2 0 3 5 ) 、  
 ( 2 - クロロ - ベンジル ) - [ 5 - ( 4 - メトキシ - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - アミン ( P - 2 0 3 6 ) 、  
 ( 4 - クロロ - ベンジル ) - [ 6 - フルオロ - 5 - ( 4 - メトキシ - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - アミン ( P - 2 0 3 7 ) 、  
 [ 5 - ( 5 - クロロ - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリミジン - 2 - イル ] - ( 6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - アミン ( P - 2 0 3 8 ) 、  
 [ 5 - ( 5 - フルオロ - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリミジン - 2 - イル ] - ( 1 - チアゾール - 2 - イル - エチル ) - アミン ( P - 2 0 3 9 ) 、  
 [ 6 - フルオロ - 5 - ( 5 - メトキシ - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - ( 2 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - アミン ( P - 2 0 4 3 ) 、  
 ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルメチル ) - [ 6 - フルオロ - 5 - ( 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - アミン ( P - 2 0 4 4 ) 、  
 [ 6 - フルオロ - 5 - ( 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - ( 2 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - アミン ( P - 2 0 4 5 ) 、  
 [ 1 - ( 4 - フルオロ - フェニル ) - プロピル ] - [ 5 - ( 5 - フルオロ - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリミジン - 2 - イル ] - アミン ( P - 2 0 5 3 ) 、  
 [ 1 - ( 4 - フルオロ - フェニル ) - シクロプロピル ] - [ 5 - ( 5 - フルオロ - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリミジン - 2 - イル ] - アミン ( P - 2 0 5 5 ) 、  
 [ ( S ) - 1 - ( 4 - フルオロ - フェニル ) - エチル ] - [ 5 - ( 5 - フルオロ - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリミジン - 2 - イル ] - アミン ( P - 2 0 5 6 ) 、  
 [ 5 - ( 5 - クロロ - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリミジン - 2 - イル ] - ( 2 - メトキシ - ピリジン - 4 - イルメチル ) - アミン ( P - 2 0 7 4 ) 、  
 [ 5 - ( 5 - クロロ - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - 6 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル ] - ( 2 - メチル - ピリジン - 4 - イルメチル ) - アミン ( P - 2 0 7 5 ) 、  
 ( 5 - フルオロ - 2 - メトキシ - ピリジン - 4 - イルメチル ) - [ 5 - ( 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリミジン - 2 - イル ] - アミン ( P - 2 1 3 5 ) 、  
 ( 5 - フルオロ - 2 - メトキシ - ピリジン - 4 - イルメチル ) - [ 5 - ( 5 - メトキシ - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリミジン - 2 - イル ] - アミン ( P - 2 1 3 6 ) 、  
 [ 3 - メトキシ - 5 - ( 5 - メチル - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - ( 6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イルメチル ) - アミン ( P - 2 1 4 3 ) 、  
 [ 5 - ( 5 - クロロ - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ( 6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イルメチル ) - アミン ( P

- 2 1 4 4 )、  
 [ 5 - ( 5 - メチル - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ( 6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イルメチル ) - アミン ( P - 2 1 4 5 )、  
 [ 3 - フルオロ - 5 - ( 5 - メチル - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - ( 6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イルメチル ) - アミン ( P - 2 1 4 6 )、  
 [ 3 - フルオロ - 5 - ( 5 - メトキシ - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - ( 6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イルメチル ) - アミン ( P - 2 1 4 7 )、  
 [ 5 - ( 5 - クロロ - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ( 6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - アミン ( P - 2 1 5 4 )、  
 ( 6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - [ 5 - ( 5 - メチル - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - アミン ( P - 2 1 5 5 )、  
 3 - { [ 5 - ( 5 - クロロ - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリミジン - 2 - イルアミノ ] - メチル } - 5 - フルオロ - 1 - メチル - 1H - ピリジン - 2 - オン ( P - 2 1 5 7 )、  
 [ 5 - ( 5 - クロロ - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ( 2 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - アミン ( P - 2 1 5 8 )、  
 ( 2 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - [ 5 - ( 5 - メチル - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - アミン ( P - 2 1 5 9 )、  
 ( 6 - メトキシ - ピリジン - 2 - イルメチル ) - [ 5 - ( 5 - メチル - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - アミン ( P - 2 1 6 2 )、  
 [ 5 - ( 5 - クロロ - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ( 6 - メトキシ - ピリジン - 2 - イルメチル ) - アミン ( P - 2 1 6 3 )、  
 [ 5 - ( 5 - クロロ - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ( 2 , 6 - ジメトキシ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - アミン ( P - 2 1 6 4 )、  
 5 - フルオロ - N - [ 6 - フルオロ - 5 - ( 5 - メチル - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - 2 - メトキシ - ニコチンアミド ( P - 2 1 6 8 )、  
 [ 5 - ( 5 - クロロ - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - 3 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル ] - ( 6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イルメチル ) - アミン ( P - 2 1 7 2 )、  
 [ 5 - ( 5 - クロロ - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリミジン - 2 - イル ] - ( 5 - フルオロ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - アミン ( P - 2 1 7 6 )、  
 N - [ 6 - フルオロ - 5 - ( 5 - メチル - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - C - フェニル - メタンスルホンアミド ( P - 2 1 8 1 )  
 および  
 その任意の塩、プロドラッグ、互変異性体または立体異性体を対象に投与することにより本明細書に記載の疾患または病態を治療する方法を提供する。

【 0 1 9 0 】

いくつかの態様において、本開示は、式 IV の化合物：

10

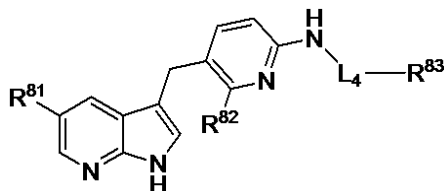
20

30

40

50

## 【化 28】



## IV

、そのすべての塩、プロドラッグ、互変異性体および異性体を対象に投与することにより  
本明細書に記載の疾患または病態を治療する方法を提供する

10

[式中、

$L_4$  は  $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH(R^{50})-$ 、 $-C(O)-$  または  $-C(O)NH-$  で  
あり；

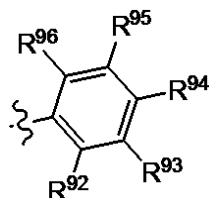
$R^{81}$  は水素、 $-OR^{51}$ 、 $-CN$ 、フルオロ、クロロ、低級アルキル、フルオロ置換低級  
アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリーールおよびヘテロアリーールから  
なる群から選択され、ここに、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリーールまたは  
ヘテロアリーールは適宜ハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、 $-NHR^{51}$   
、 $-NR^{51}R^{51}$ 、 $-OR^{51}$  および  $-S(O)_2R^{51}$  からなる群から選択される 1 以上の置  
換基で置換されていてもよく；

$R^{82}$  は水素、フルオロ、 $C_{1-3}$  アルキル、フルオロ置換  $C_{2-3}$  アルキル、 $OH$ 、 $C_{1-3}$   
アルコキシおよびフルオロ置換  $C_{1-3}$  アルコキシからなる群から選択され；

20

$R^{83}$  はヘテロシクロアルキル、ヘテロアリーールまたは

## 【化 29】



であり、ここに、

30

## 【化 30】



は  $R^{83}$  の to of 式 III の  $L_4$  への結合点を示し、ここに、ヘテロシクロアルキルまたは  
ヘテロアリーールは適宜ハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、シクロアル  
キルアミノ、 $-NHR^{51}$ 、 $-NR^{51}R^{51}$ 、 $-OR^{51}$  および  $-S(O)_2R^{51}$  からなる群か  
ら選択される 1 以上の置換基で置換されていてもよく；

$R^{92}$ 、 $R^{93}$ 、 $R^{94}$ 、 $R^{95}$  および  $R^{96}$  は独立して水素、ハロゲン、低級アルキル、  
フルオロ置換低級アルキル、シクロアルキルアミノ、 $-NHS(O)_2R^{51}$ 、 $-NHC(O)R^{51}$   
、 $-NHR^{51}$ 、 $-NR^{51}R^{51}$ 、 $-OR^{51}$  および  $-S(O)_2R^{51}$  からなる群から選択さ  
れ；

40

$R^{50}$  は低級アルキルまたはフルオロ置換低級アルキルであり；

$R^{51}$  はそれぞれの場合に独立して低級アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアル  
キル、アリーールおよびヘテロアリーールからなる群から選択され、ここに、低級アルキルは  
適宜フルオロ、低級アルコキシ、フルオロ置換低級アルコキシ、低級アルキルチオ、フル  
オロ置換低級アルキルチオ、モノ-アルキルアミノ、ジ-アルキルアミノ、シクロアルキ  
ル、ヘテロシクロアルキル、アリーールおよびヘテロアリーールからなる群から選択される 1  
以上の置換基で置換されていてもよく、 $R^{51}$  または低級アルキルの置換基としての、シ  
クロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリーールおよびヘテロアリーールは適宜  $-OH$ 、 $-NH$   
 $_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-OR^{52}$ 、 $-SR^{52}$ 、 $-NHR^{52}$ 、

50

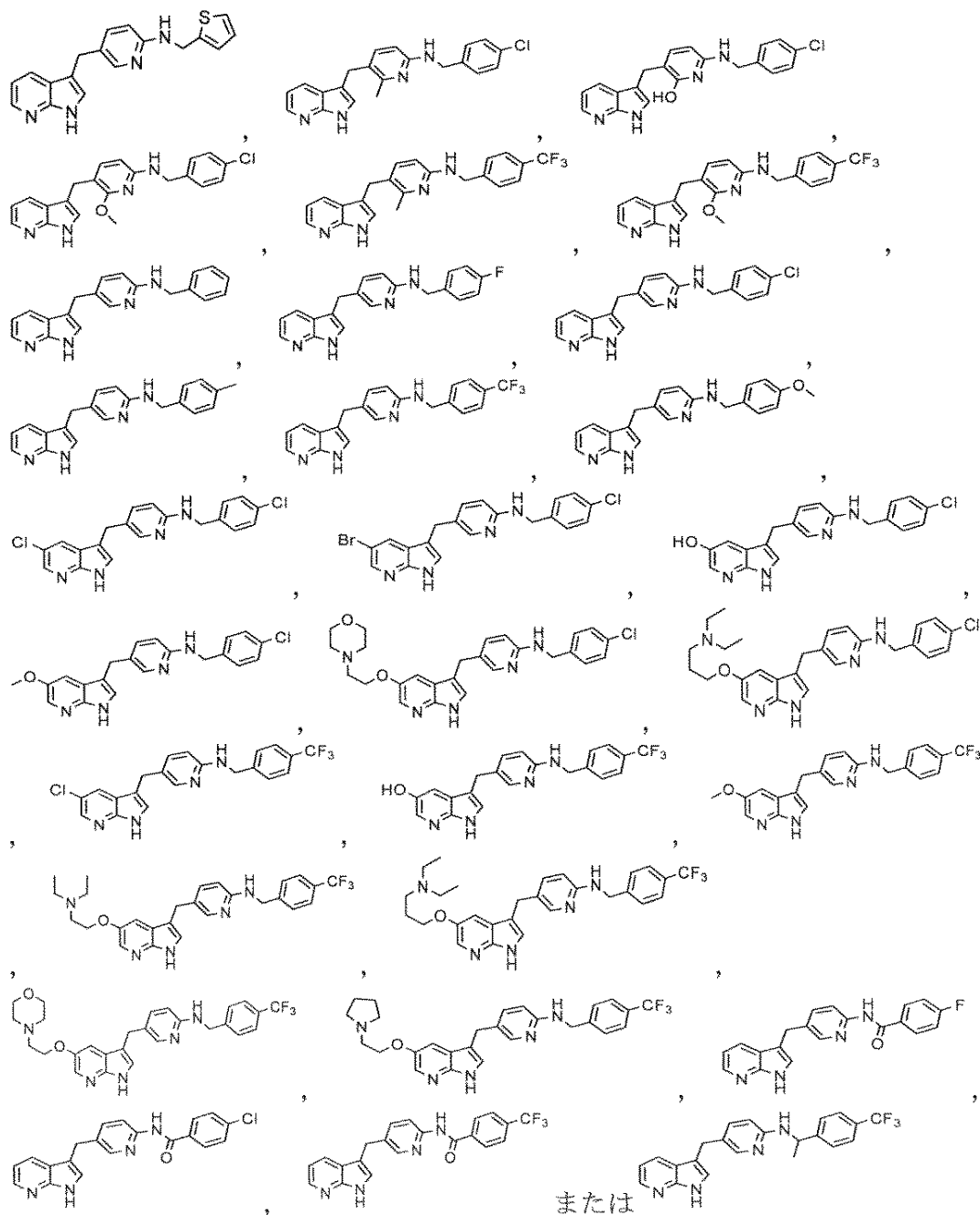
-NR<sup>5 2</sup>R<sup>5 2</sup>、-NR<sup>4 9</sup>C(O)R<sup>5 2</sup>、-NR<sup>4 9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>5 2</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>5 2</sup>、ハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキルおよびシクロアルキルアミノからなる群から選択される1以上の置換基で置換されていてもよく；

R<sup>4 9</sup>はそれぞれの場合に独立して水素または低級アルキルであり；

R<sup>5 2</sup>はそれぞれの場合に独立して低級アルキル、ヘテロシクロアルキルおよびヘテロアリールからなる群から選択され、ここに、低級アルキルは適宜フルオロ、低級アルコキシ、フルオロ置換低級アルコキシ、低級アルキルチオ、フルオロ置換低級アルキルチオ、モノ-アルキルアミノ、ジ-アルキルアミノおよびシクロアルキルアミノからなる群から選択される1以上の置換基で置換されていてもよく、ヘテロシクロアルキルおよびヘテロアリールは適宜ハロゲン、-CN、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシおよびフルオロ置換低級アルコキシからなる群から選択される1以上の置換基で置換されていてもよい]。いくつかの場合において、化合物は以下の第2表に記載のものではない。

【表 1】

第 2 表



または

【 0 1 9 1 】

いくつかの態様において、本開示は、式IVの化合物を対象に投与することにより本明細書に記載の疾患または病態を治療する方法を提供し、ここに、 $L_4$  は  $-CH_2-$  または  $-C(O)-$  であり； $R^{8\ 1}$  は水素、 $-CN$ 、フルオロ、クロロ、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシおよびフルオロ置換低級アルコキシからなる群から選択され； $R^{8\ 2}$  は水素またはフルオロであり； $R^{8\ 3}$  は含窒素ヘテロアリールであり、ここに、含窒素ヘテロアリールは適宜ハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、シクロアルキルアミノ、 $-NHR^{5\ 1}$ 、 $-NR^{5\ 1}R^{5\ 1}$ 、 $-OR^{5\ 1}$  および  $-S(O)_2R^{5\ 1}$  からなる群から選択される1または2の置換基で置換されていてもよく； $R^{5\ 1}$  はそれぞれの場合に独立して低級アルキルまたはシクロアルキルであり、ここに、低級アルキルは適宜



1 以上のフルオロで置換されていてもよい。ある場合において、 $L_4$  は  $CH_2$  である。ある場合において、 $R^{8,2}$  はフルオロである。他の場合において、 $R^{8,3}$  は適宜ハロゲン、低級アルキルまたはフルオロ置換低級アルキルからなる群から選択される 1 または 2 の置換基で置換されていてもよいピリジルである。他の場合において、 $R^{8,2}$  は水素、フルオロまたはクロロである。

# 【 0 1 9 2 】

いくつかの態様において、本開示は、第 3 表に記載のものから選択される化合物またはその任意の塩、プロドラッグ、互変異性体および異性体を対象に投与することにより本明細書に記載の疾患または病態を治療する方法を提供する。

## 第 3 表

( 4 - クロロ - ベンジル ) - [ 6 - ( 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリダジン - 3 - イル ] - アミン ( P - 0 0 9 2 ) 、  
 ( 4 - モルホリン - 4 - イルメチル - ベンジル ) - [ 5 - ( 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - アミン ( P - 0 0 9 3 ) 、  
 ピリジン - 3 - イルメチル - [ 5 - ( 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - アミン ( P - 0 0 9 4 ) 、  
 ( 5 - メチル - イソキサゾール - 3 - イルメチル ) - [ 5 - ( 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - アミン ( P - 0 0 9 5 ) 、  
 ( 2 - ピロリジン - 1 - イル - エチル ) - [ 5 - ( 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - アミン ( P - 0 0 9 6 ) 、  
 [ 1 - ( 4 - メタンスルホニル - フェニル ) - エチル ] - [ 5 - ( 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - アミン ( P - 0 0 9 7 ) 、  
 ( 2 - メトキシ - エチル ) - [ 5 - ( 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - アミン ( P - 0 0 9 8 ) 、  
 ( 2 - モルホリン - 4 - イル - エチル ) - [ 5 - ( 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - アミン ( P - 0 0 9 9 ) 、  
 3 , 4 - ジクロロ - N - [ 5 - ( 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - ベンズアミド ( P - 0 1 0 0 ) 、  
 2 - クロロ - 4 - フルオロ - N - [ 5 - ( 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - ベンズアミド ( P - 0 1 0 1 ) 、  
 2 , 5 - ジメチル - 2H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 [ 5 - ( 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - アミド ( P - 0 1 0 2 ) 、  
 チオフェン - 2 - カルボン酸 [ 5 - ( 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - アミド ( P - 0 1 0 3 ) 、  
 2 - メトキシ - N - [ 5 - ( 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - イソニコチンアミド ( P - 0 1 0 4 ) 、  
 N - [ 5 - ( 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - イソニコチンアミド ( P - 0 1 0 5 ) 、  
 ピラジン - 2 - カルボン酸 [ 5 - ( 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - アミド ( P - 0 1 0 6 ) 、  
 ピリジン - 2 - カルボン酸 [ 5 - ( 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - アミド ( P - 0 1 0 7 ) 、  
 6 - メチル - N - [ 5 - ( 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - ニコチンアミド ( P - 0 1 0 8 ) 、  
 4 - フルオロ - 3 - メチル - N - [ 5 - ( 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - ベンズアミド ( P - 0 1 0 9 ) 、  
 5 - メチル - ピラジン - 2 - カルボン酸 [ 5 - ( 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - アミド ( P - 0 1 1 0 ) 、  
 3 - クロロ - N - [ 5 - ( 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - ベンズアミド ( P - 0 1 1 1 ) 、

10

20

30

40

50

- 4 - フルオロ - N - [ 5 - ( 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド ( P - 0 1 1 2 ) 、  
 N - [ 5 - ( 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - 3 - トリフルオロメトキシ - ベンズアミド ( P - 0 1 1 3 ) 、  
 N - [ 5 - ( 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド ( P - 0 1 1 4 ) 、  
 3 - クロロ - 4 - フルオロ - N - [ 5 - ( 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - ベンズアミド ( P - 0 1 1 5 ) 、  
 3 , 4 - ジフルオロ - N - [ 5 - ( 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - ベンズアミド ( P - 0 1 1 6 ) 、  
 2 - クロロ - N - [ 5 - ( 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - ベンズアミド ( P - 0 1 1 7 ) 、  
 5 - フルオロ - 2 - メチル - N - [ 5 - ( 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - ベンズアミド ( P - 0 1 1 8 ) 、  
 2 - フルオロ - N - [ 5 - ( 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - ベンズアミド ( P - 0 1 1 9 ) 、  
 3 - メトキシ - N - [ 5 - ( 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - ベンズアミド ( P - 0 1 2 0 ) 、  
 3 - フルオロ - N - [ 5 - ( 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - ベンズアミド ( P - 0 1 2 1 ) 、  
 3 - メチル - N - [ 5 - ( 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - ベンズアミド ( P - 0 1 2 2 ) 、  
 2 - クロロ - N - [ 5 - ( 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - イソニコチンアミド ( P - 0 1 2 3 ) 、  
 ( ( R ) - 1 - フェニル - エチル ) - [ 5 - ( 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - アミン ( P - 0 1 2 5 ) 、  
 ( 3 - モルホリン - 4 - イル - ベンジル ) - [ 5 - ( 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - アミン ( P - 0 1 2 6 ) 、  
 [ 1 - ( 2 - フルオロ - フェニル ) - エチル ] - [ 5 - ( 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - アミン ( P - 0 1 2 7 ) 、  
 [ 2 - ( 3 - フルオロ - フェニル ) - エチル ] - [ 5 - ( 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - アミン ( P - 0 1 2 8 ) 、  
 ( 3 - クロロ - ベンジル ) - [ 5 - ( 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - アミン ( P - 0 1 2 9 ) 、  
 ( 1 - メチル - 1H - イミダゾール - 4 - イルメチル ) - [ 5 - ( 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - アミン ( P - 0 1 3 0 ) 、  
 ( 1 , 5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 3 - イルメチル ) - [ 5 - ( 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - アミン ( P - 0 1 3 1 ) 、  
 [ 4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - ( 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - 1H - ピラゾール - 3 - イル ] - [ 1 - ( 4 - フルオロ - フェニル ) - メタ - ( E ) - イリデン ] - アミン ( P - 0 1 6 6 ) 、  
 [ 5 - ( 5 - クロロ - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - ( 6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イルメチル ) - アミン ( P - 0 1 8 1 ) 、  
 [ 5 - ( 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - ( 6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イルメチル ) - アミン ( P - 0 1 8 2 ) 、  
 ( 3 - クロロ - ピリジン - 4 - イルメチル ) - [ 5 - ( 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - アミン ( P - 0 1 8 3 ) 、  
 ( 2 - クロロ - 6 - フルオロ - ベンジル ) - [ 5 - ( 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - アミン ( P - 0 2 1 0 ) ,

フェネチル - [ 5 - ( 1H- ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン  
 - 2 - イル ] - アミン ( P - 0 2 1 1 ) 、  
 ( 2 , 4 - ジフルオロ - ベンジル ) - [ 5 - ( 1H- ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 -  
 イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - アミン ( P - 0 2 1 2 ) 、  
 ( 2 - フルオロ - ベンジル ) - [ 5 - ( 1H- ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメ  
 チル ) - ピリジン - 2 - イル ] - アミン ( P - 0 2 1 3 ) 、  
 ( 3 - ブロモ - ピリジン - 4 - イルメチル ) - [ 5 - ( 1H- ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジ  
 ン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - アミン ( P - 0 2 1 4 ) 、  
 ( 2 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - [ 5 - ( 1H- ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリ  
 ジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - アミン ( P - 0 2 1 5 ) 、  
 ( 2 - クロロ - ベンジル ) - [ 5 - ( 1H- ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチ  
 ル ) - ピリジン - 2 - イル ] - アミン ( P - 0 2 1 6 ) 、  
 ( 2 - メチル - ベンジル ) - [ 5 - ( 1H- ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチ  
 ル ) - ピリジン - 2 - イル ] - アミン ( P - 0 2 1 7 ) 、  
 ( 1 - メチル - 1H- ベンゾイミダゾール - 2 - イルメチル ) - [ 5 - ( 1H- ピロロ [ 2  
 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - アミン ( P - 0 2 1 8 )  
 、  
 ( 6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - [ 5 - ( 1H- ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリ  
 ジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - アミン ( P - 0 2 1 9 ) 、  
 ( 1H- ベンゾイミダゾール - 2 - イルメチル ) - [ 5 - ( 1H- ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピ  
 リジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - アミン ( P - 0 2 2 0 ) 、  
 ( 2 - クロロ - 4 - フルオロ - ベンジル ) - [ 5 - ( 1H- ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン  
 - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - アミン ( P - 0 2 2 1 ) 、  
 ( 5 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - [ 5 - ( 1H- ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリ  
 ジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - アミン ( P - 0 2 2 2 ) 、  
 ( 3 - フルオロ - ピリジン - 4 - イルメチル ) - [ 5 - ( 1H- ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリ  
 ジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - アミン ( P - 0 2 2 3 ) 、  
 ( 6 - メトキシ - ピリジン - 2 - イルメチル ) - [ 5 - ( 1H- ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリ  
 ジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - アミン ( P - 0 2 2 4 ) 、  
 ( 4 - フルオロ - 2 - トリフルオロメチル - ベンジル ) - [ 5 - ( 1H- ピロロ [ 2 , 3  
 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - アミン ( P - 0 2 2 5 ) 、  
 [ 5 - ( 1H- ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ]  
 - ( 2 - トリフルオロメチル - ベンジル ) - アミン ( P - 0 2 2 6 ) 、  
 ( 3 , 5 - ジクロロ - ピリジン - 4 - イルメチル ) - [ 5 - ( 1H- ピロロ [ 2 , 3 - b ]  
 ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - アミン ( P - 0 2 2 7 ) 、  
 ( 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 2 - イルメチル ) - [ 5 - ( 1H- ピロロ [ 2  
 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - アミン ( P - 0 2 2 8 )  
 、  
 ( 3 - フルオロ - ピリジン - 2 - イルメチル ) - [ 5 - ( 1H- ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリ  
 ジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - アミン ( P - 0 2 2 9 ) 、  
 ( 5 - フルオロ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - [ 5 - ( 1H- ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリ  
 ジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - アミン ( P - 0 2 3 0 ) 、  
 ( 3 - クロロ - ピリジン - 4 - イルメチル ) - [ 5 - ( 5 - クロロ - 1H- ピロロ [ 2 ,  
 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - アミン ( P - 0 2 3 5 ) 、  
 3 - { 6 - [ ( 3 - クロロ - ピリジン - 4 - イルメチル ) - アミノ ] - ピリジン - 3 - イ  
 ルメチル } - 1H- ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボニトリル ( P - 0 2 5 6 )  
 、  
 3 - [ 6 - ( 4 - クロロ - ベンジルアミノ ) - ピリジン - 3 - イルメチル ] - 1H- ピロ  
 ロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボニトリル ( P - 0 2 5 7 ) 、  
 プロパン - 1 - スルホン酸 ( 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - { [ 5 - ( 1H- ピロロ [ 2 , 3

10

20

30

40

50

- b] ピリジン - 3 - イルメチル) - ピリジン - 2 - イルアミノ] - メチル} - フェニル) - アミド (P- 0 2 5 8)、
- プロパン - 1 - スルホン酸 (3 - { [ 5 - ( 5 - クロロ - 1H- ピロロ [ 2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イルメチル) - ピリジン - 2 - イルアミノ] - メチル} - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル) - アミド (P- 0 2 5 9)、
- 3 - [ 6 - ( 4 - トリフルオロメチル - ベンジルアミノ) - ピリジン - 3 - イルメチル] - 1H- ピロロ [ 2 , 3 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (P- 0 2 6 9)、
- [ 5 - ( 5 - クロロ - 1H- ピロロ [ 2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イルメチル) - ピリジン - 2 - イル] - ( 2 - フルオロ - ベンジル) - アミン (P- 0 2 7 0)、
- 3 - [ 6 - ( 2 - フルオロ - ベンジルアミノ) - ピリジン - 3 - イルメチル] - 1H- ピロロ [ 2 , 3 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (P- 0 2 7 1)、
- ( 2 - フルオロ - ベンジル) - [ 5 - ( 5 - メチル - 1H- ピロロ [ 2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イルメチル) - ピリジン - 2 - イル] - アミン (P- 0 2 7 2)、
- 3 - { 6 - [ ( 6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イルメチル) - アミノ] - ピリジン - 3 - イルメチル} - 1H- ピロロ [ 2 , 3 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (P- 0 2 7 3)、
- 3 - [ 6 - ( 2 - トリフルオロメチル - ベンジルアミノ) - ピリジン - 3 - イルメチル] - 1H- ピロロ [ 2 , 3 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (P- 0 2 7 4)、
- [ 5 - ( 5 - クロロ - 1H- ピロロ [ 2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イルメチル) - ピリジン - 2 - イル] - ( 2 - トリフルオロメチル - ベンジル) - アミン (P- 0 2 7 5)、
- [ 5 - ( 5 - メチル - 1H- ピロロ [ 2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イルメチル) - ピリジン - 2 - イル] - ( 2 - トリフルオロメチル - ベンジル) - アミン (P- 0 2 7 6)、
- 3 - [ 6 - ( 2 , 6 - ジフルオロ - ベンジルアミノ) - ピリジン - 3 - イルメチル] - 1H- ピロロ [ 2 , 3 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (P- 0 2 7 7)、
- [ 5 - ( 5 - クロロ - 1H- ピロロ [ 2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イルメチル) - ピリジン - 2 - イル] - ( 2 , 6 - ジフルオロ - ベンジル) - アミン (P- 0 2 7 8)、
- ( 2 - クロロ - ベンジル) - [ 5 - ( 5 - メチル - 1H- ピロロ [ 2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イルメチル) - ピリジン - 2 - イル] - アミン (P- 0 2 7 9)、
- ( 2 - クロロ - ベンジル) - [ 5 - ( 5 - クロロ - 1H- ピロロ [ 2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イルメチル) - ピリジン - 2 - イル] - アミン (P- 0 2 8 0)、
- 3 - [ 6 - ( 2 - クロロ - ベンジルアミノ) - ピリジン - 3 - イルメチル] - 1H- ピロロ [ 2 , 3 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (P- 0 2 8 1)、
- ( 6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルメチル) - [ 5 - ( 5 - メチル - 1H- ピロロ [ 2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イルメチル) - ピリジン - 2 - イル] - アミン (P- 0 2 8 2)、
- 、
- [ 5 - ( 5 - クロロ - 1H- ピロロ [ 2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イルメチル) - ピリジン - 2 - イル] - ( 6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルメチル) - アミン (P- 0 2 8 3)、
- 、
- 3 - { 6 - [ ( 6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルメチル) - アミノ] - ピリジン - 3 - イルメチル} - 1H- ピロロ [ 2 , 3 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (P- 0 2 8 4)、
- ( 2 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルメチル) - [ 5 - ( 5 - メチル - 1H- ピロロ [ 2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イルメチル) - ピリジン - 2 - イル] - アミン (P- 0 2 8 5)、
- 、
- [ 5 - ( 5 - クロロ - 1H- ピロロ [ 2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イルメチル) - ピリジン - 2 - イル] - ( 2 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルメチル) - アミン (P- 0 2 8 6)、
- 、
- 3 - { 6 - [ ( 2 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルメチル) - アミノ] - ピリジン - 3 - イルメチル} - 1H- ピロロ [ 2 , 3 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (P- 0 2 8 7)、

- ( 2 - エトキシ - ベンジル ) - [ 5 - ( 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - アミン ( P - 0 2 8 8 ) 、
- ( 2 , 5 - ジフルオロ - ベンジル ) - [ 5 - ( 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - アミン ( P - 0 2 9 6 ) 、
- ( 2 , 5 - ジフルオロ - ベンジル ) - [ 5 - ( 5 - メチル - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - アミン ( P - 0 2 9 7 ) 、
- [ 5 - ( 5 - クロロ - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - ( 2 , 5 - ジフルオロ - ベンジル ) - アミン ( P - 0 2 9 8 ) 、
- 3 - [ 6 - ( 2 , 5 - ジフルオロ - ベンジルアミノ ) - ピリジン - 3 - イルメチル ] - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボニトリル ( P - 0 2 9 9 ) 、 10
- 3 - [ 6 - ( 2 - トリフルオロメトキシ - ベンジルアミノ ) - ピリジン - 3 - イルメチル ] - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボニトリル ( P - 0 3 2 1 ) 、
- [ 5 - ( 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - ( 2 - トリフルオロメトキシ - ベンジル ) - アミン ( P - 0 3 2 2 ) 、
- 3 - [ 6 - ( 2 - エトキシ - ベンジルアミノ ) - ピリジン - 3 - イルメチル ] - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボニトリル ( P - 0 3 2 3 ) 、
- [ 5 - ( 5 - クロロ - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - ( 5 - フルオロ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - アミン ( P - 0 3 2 4 ) 、
- [ 5 - ( 5 - フルオロ - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - ( 2 - トリフルオロメチル - ベンジル ) - アミン ( P - 0 3 2 5 ) 、 20
- [ 5 - ( 5 - メトキシ - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - ( 2 - トリフルオロメチル - ベンジル ) - アミン ( P - 0 3 2 6 ) 、
- ( 2 - クロロ - ベンジル ) - [ 5 - ( 5 - フルオロ - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - アミン ( P - 0 3 2 7 ) 、
- ( 2 - クロロ - ベンジル ) - [ 5 - ( 5 - メトキシ - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - アミン ( P - 0 3 2 8 ) 、
- ( 2 , 5 - ジフルオロ - ベンジル ) - [ 5 - ( 5 - フルオロ - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - アミン ( P - 0 3 2 9 ) 、
- ( 2 , 5 - ジフルオロ - ベンジル ) - [ 5 - ( 5 - メトキシ - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - アミン ( P - 0 3 3 0 ) 、 30
- [ 5 - ( 5 - フルオロ - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - ( 6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - アミン ( P - 0 3 3 1 ) 、
- ( 6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - [ 5 - ( 5 - メトキシ - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - アミン ( P - 0 3 3 2 ) 、
- ( 2 , 6 - ジフルオロ - ベンジル ) - [ 5 - ( 5 - フルオロ - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - アミン ( P - 0 3 3 3 ) 、
- ( 2 , 6 - ジフルオロ - ベンジル ) - [ 5 - ( 5 - メトキシ - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - アミン ( P - 0 3 3 4 ) 、 40
- ( 2 - メトキシ - ベンジル ) - [ 5 - ( 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - アミン ( P - 0 3 3 6 ) 、
- 3 - [ 6 - ( 2 - メトキシ - ベンジルアミノ ) - ピリジン - 3 - イルメチル ] - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボニトリル ( P - 0 3 3 7 ) 、
- [ 5 - ( 5 - クロロ - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - ( 2 - ジフルオロメトキシ - ベンジル ) - アミン ( P - 0 3 3 8 ) 、
- 3 - [ 6 - ( 2 - ジフルオロメトキシ - ベンジルアミノ ) - ピリジン - 3 - イルメチル ] - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボニトリル ( P - 0 3 3 9 ) 、
- ( 2 , 6 - ジフルオロ - ベンジル ) - [ 5 - ( 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - 50

イルメチル) - ピリジン - 2 - イル] - アミン (P - 0340)、  
 (2, 6 - ジフルオロ - ベンジル) - [5 - (5 - メチル - 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - イルメチル) - ピリジン - 2 - イル] - アミン (P - 0341)、  
 (2, 4 - ジクロロ - ベンジル) - [5 - (1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - イルメチル) - ピリジン - 2 - イル] - アミン (P - 0342)、  
 (3 - フルオロ - ベンジル) - [5 - (1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - イルメチル) - ピリジン - 2 - イル] - アミン (P - 0343)、  
 (2 - フルオロ - 4 - トリフルオロメチル - ベンジル) - [5 - (1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - イルメチル) - ピリジン - 2 - イル] - アミン (P - 0344)、  
 (4 - クロロ - 2 - フルオロ - ベンジル) - [5 - (1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - イルメチル) - ピリジン - 2 - イル] - アミン (P - 0345)、  
 (3 - フルオロ - 5 - トリフルオロメチル - ベンジル) - [5 - (1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - イルメチル) - ピリジン - 2 - イル] - アミン (P - 0346)、  
 (2 - モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 3 - イルメチル) - [5 - (1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - イルメチル) - ピリジン - 2 - イル] - アミン (P - 0347)、  
 、  
 (4 - クロロ - 3 - トリフルオロメチル - ベンジル) - [5 - (1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - イルメチル) - ピリジン - 2 - イル] - アミン (P - 0348)、  
 (2 - クロロ - 5 - トリフルオロメチル - ベンジル) - [5 - (1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - イルメチル) - ピリジン - 2 - イル] - アミン (P - 0349)、  
 (2 - フルオロ - 5 - トリフルオロメチル - ベンジル) - [5 - (1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - イルメチル) - ピリジン - 2 - イル] - アミン (P - 0350)、  
 (2, 3 - ジクロロ - ベンジル) - [5 - (1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - イルメチル) - ピリジン - 2 - イル] - アミン (P - 0351)、  
 (2 - フルオロ - 3 - メトキシ - ベンジル) - [5 - (1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - イルメチル) - ピリジン - 2 - イル] - アミン (P - 0352)、  
 ジメチル - (5 - { [5 - (1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - イルメチル) - ピリジン - 2 - イルアミノ] - メチル} - ピリミジン - 2 - イル) - アミン (P - 0353)、  
 、  
 (3 - クロロ - 2 - フルオロ - ベンジル) - [5 - (1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - イルメチル) - ピリジン - 2 - イル] - アミン (P - 0354)、  
 (5 - フルオロ - ピリジン - 2 - イルメチル) - [5 - (1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - イルメチル) - ピリジン - 2 - イル] - アミン (P - 0355)、  
 (3, 5 - ジフルオロ - ベンジル) - [5 - (1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - イルメチル) - ピリジン - 2 - イル] - アミン (P - 0356)、  
 (2 - プロボキシ - ベンジル) - [5 - (1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - イルメチル) - ピリジン - 2 - イル] - アミン (P - 0357)、  
 (2 - モルホリン - 4 - イル - ベンジル) - [5 - (1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - イルメチル) - ピリジン - 2 - イル] - アミン (P - 0358)、  
 (2 - クロロ - 3 - メトキシ - ベンジル) - [5 - (1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - イルメチル) - ピリジン - 2 - イル] - アミン (P - 0359)、  
 (2 - フルオロ - 6 - トリフルオロメチル - ベンジル) - [5 - (1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - イルメチル) - ピリジン - 2 - イル] - アミン (P - 0360)、  
 [2 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エトキシ) - ベンジル] - [5 - (1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - イルメチル) - ピリジン - 2 - イル] - アミン (P - 0361)、  
 、  
 (2, 3 - ジフルオロ - ベンジル) - [5 - (1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - イルメチル) - ピリジン - 2 - イル] - アミン (P - 0362)、  
 (2 - クロロ - 3 - トリフルオロメチル - ベンジル) - [5 - (1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - イルメチル) - ピリジン - 2 - イル] - アミン (P - 0363)、  
 、

- ( 2 - クロロ - 5 - フルオロ - ベンジル ) - [ 5 - ( 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - アミン ( P - 0 3 6 4 ) 、
- ( 2 - フルオロ - 3 - トリフルオロメチル - ベンジル ) - [ 5 - ( 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - アミン ( P - 0 3 6 5 ) 、
- ( 5 - フルオロ - 2 - メトキシ - ベンジル ) - [ 5 - ( 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - アミン ( P - 0 3 6 6 ) 、
- ( 2 - ジフルオロメトキシ - ベンジル ) - [ 5 - ( 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - アミン ( P - 0 3 6 7 ) 、
- ( 2 - フルオロ - 4 - メチル - ベンジル ) - [ 5 - ( 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - アミン ( P - 0 3 6 8 ) 、 10
- [ 2 - ( 3 - ジメチルアミノ - プロポキシ ) - ベンジル ] - [ 5 - ( 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - アミン ( P - 0 3 6 9 ) 、
- ( 2 , 6 - ジメトキシ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - [ 5 - ( 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - アミン ( P - 0 3 7 0 ) 、
- ( 2 - フルオロ - 5 - メトキシ - ベンジル ) - [ 5 - ( 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - アミン ( P - 0 3 7 1 ) 、
- ( 4 - フルオロ - 2 - メチル - ベンジル ) - [ 5 - ( 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - アミン ( P - 0 3 7 2 ) 、
- ( 3 - クロロ - 5 - フルオロ - ベンジル ) - [ 5 - ( 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - アミン ( P - 0 3 7 3 ) 、 20
- ( 6 - シクロペンチルオキシ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - [ 5 - ( 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - アミン ( P - 0 3 7 4 ) 、
- ( 5 - フルオロ - 2 - トリフルオロメチル - ベンジル ) - [ 5 - ( 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - アミン ( P - 0 3 7 5 ) 、
- [ 5 - ( 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - [ 2 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ ) - ピリジン - 3 - イルメチル ] - アミン ( P - 0 3 7 6 ) 、
- プロパン - 1 - スルホン酸 ( 2 - フルオロ - 3 - { [ 5 - ( 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イルアミノ ] - メチル } - フェニル ) - アミド ( P - 0 3 7 7 ) 、 30
- ( 2 , 5 - ジクロロ - ベンジル ) - [ 5 - ( 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - アミン ( P - 0 3 8 0 ) 、
- ピリミジン - 5 - イルメチル - [ 5 - ( 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - アミン ( P - 0 3 8 1 ) 、
- ( 5 - クロロ - 2 - フルオロ - ベンジル ) - [ 5 - ( 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - アミン ( P - 0 3 8 2 ) 、
- ( 2 - エチル - ベンジル ) - [ 5 - ( 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - アミン ( P - 0 3 8 3 ) 、
- 2 , 2 - ジメチル - N - ( 3 - { [ 5 - ( 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イルアミノ ] - メチル } - ピリジン - 2 - イル ) - プロピオンアミド ( P - 0 3 8 4 ) 、 40
- メチル - ( 3 - { [ 5 - ( 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イルアミノ ] - メチル } - ピリジン - 2 - イル ) - アミン ( P - 0 3 8 5 ) 、
- メチル - ( 5 - { [ 5 - ( 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イルアミノ ] - メチル } - ピリミジン - 2 - イル ) - アミン ( P - 0 3 8 6 ) 、
- ( 2 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - ベンジル ) - [ 5 - ( 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - アミン ( P - 0 3 8 7 ) 、
- { 5 - [ 1 - ( 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - エチル ] - ピリジン - 50

2 - イル} - (4 - トリフルオロメチル - ベンジル) - アミン (P - 0388)、  
 (5 - フルオロ - 2 - メチル - ベンジル) - [5 - (1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 3 - イルメチル) - ピリジン - 2 - イル] - アミン (P - 0397)、  
 ((2, 2 - ジフルオロ - ベンゾ[1, 3]ジオキソール - 4 - イルメチル) - [5 - (1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 3 - イルメチル) - ピリジン - 2 - イル] - アミン (P - 0398)、  
 ジメチル - (3 - {[5 - (1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 3 - イルメチル) - ピリジン - 2 - イルアミノ] - メチル} - ピリジン - 2 - イル) - アミン (P - 0399)、  
 、  
 (5 - クロロ - ピリジン - 3 - イルメチル) - [5 - (1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 3 - イルメチル) - ピリジン - 2 - イル] - アミン (P - 0400)、  
 (2 - メトキシ - ピリミジン - 5 - イルメチル) - [5 - (1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 3 - イルメチル) - ピリジン - 2 - イル] - アミン (P - 0401)、  
 [5 - (5 - クロロ - 1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 3 - イルメチル) - ピリジン - 2 - イル] - [6 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - エトキシ) - ピリジン - 3 - イルメチル] - アミン (P - 0409)、  
 1 - (3 - フルオロ - フェニル) - 3 - [5 - (1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 3 - イルメチル) - ピリジン - 2 - イル] - ウレア (P - 0412) またはそのすべての塩、プロドラッグ、互変異性体および異性体。

#### 【0193】

本明細書に記載の化合物の参照において、特に明記されなければ、化合物の明細または化合物の群は、該化合物の塩（医薬的に許容される塩など）、該化合物の製剤（医薬的に許容される製剤など）、そのコンジュゲート、その誘導体、その形態、そのプロドラッグおよびそのすべての立体異性体を含む。本明細書に記載の化合物（すなわち、本開示の化合物）の組成物、キット、使用方法などの参照において、（特に明記されなければ）本明細書に記載の化合物は、そのすべてのサブ態様を含む式 I および I' の化合物、そのすべてのサブ態様を含む式 II、II' および IIa の化合物、そのすべてのサブ態様を含む式 III、III' および IV の化合物、および本明細書に記載の化合物を含むものと解される。

#### 【0194】

いくつかの態様において、本明細書に記載の化合物は、一般に許容される Fms キナーゼ活性アッセイにて決定される 500 nm 未満、100 nM 未満、50 nM 未満、20 nM 未満、10 nM 未満、5 nM 未満または 1 nM 未満の  $IC_{50}$  を有する。いくつかの態様において、化合物は、同等に評価される別のキナーゼについての  $IC_{50}$  を Fms キナーゼについての  $IC_{50}$  で割った比が > 20、また > 30、また > 40、また > 50、また > 60、また > 70、また > 80、また > 90、また > 100 であるように、他のタンパク質キナーゼに対して選択的であり、ここに、他のタンパク質キナーゼとしては、CSK、インスリン受容体キナーゼ、AMPK、PDGFR または VEGFR が挙げられるが、これらに限定されない。

#### 【0195】

いくつかの態様において、本明細書に記載の化合物は、一般に許容される Kit キナーゼ活性アッセイにて決定される 500 nm 未満、100 nM 未満、50 nM 未満、20 nM 未満、10 nM 未満、5 nM 未満または 1 nM 未満の  $IC_{50}$  を有する。いくつかの態様において、化合物は、同等に評価される別のキナーゼについての  $IC_{50}$  を Kit キナーゼについての  $IC_{50}$  で割った比が > 20、また > 30、また > 40、また > 50、また > 60、また > 70、また > 80、また > 90、また > 100 であるように、他のタンパク質キナーゼに対して選択的であり、ここに、他のタンパク質キナーゼとしては、CSK、インスリン受容体キナーゼ、AMPK、PDGFR または VEGFR が挙げられるが、これらに限定されない。

#### 【0196】

いくつかの態様において、本明細書に記載の化合物は二重 Fms / Kit 阻害剤であり、すなわち Fms キナーゼおよび Kit キナーゼの阻害に関しておおよそ等価である。いくつかの態様



において、化合物は、一般に許容されるFmsキナーゼ活性アッセイにて決定される500 nm未満、100 nm未満、50 nm未満、20 nm未満、10 nm未満、5 nm未満または1 nm未満の $IC_{50}$ を有し、同等に一般に許容されるKitキナーゼ活性アッセイにて決定される500 nm未満、100 nm未満、50 nm未満、20 nm未満、10 nm未満、5 nm未満または1 nm未満の $IC_{50}$ を有し、ここに、Kitキナーゼについての $IC_{50}$ をFmsキナーゼについての $IC_{50}$ で割った比は20~0.05、また10~0.1、また5~0.2の範囲である。いくつかの態様において、化合物は、同等に評価される別のキナーゼについての $IC_{50}$ をFmsキナーゼについての $IC_{50}$ で割った比が>20、また>30、また>40、また>50、また>60、また>70、また>80、また>90、また>100であるようにKit以外のタンパク質キナーゼに対して選択的であり、ここに、他のタンパク質キナーゼとしては、CSK、インスリン受容体キナーゼ、AMPK、PDGFRまたはVEGFRが挙げられるが、これらに限定されない。ある態様において、二重Fms/Kit阻害剤は第7表に記載の化合物である。

#### 第7表

(6-メトキシ-ピリジン-3-イルメチル)-[3-メチル-5-(5-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリジン-2-イル]-アミン(P-1554)、

[3-フルオロ-5-(5-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリジン-2-イル]-(6-メトキシ-ピリジン-3-イルメチル)-アミン(P-1562)、

(6-クロロ-ピリジン-3-イルメチル)-[5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリジン-2-イル]-アミン(P-2003)、  
[5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリジン-2-イル]-(6-フルオロ-ピリジン-3-イルメチル)-アミン(P-2004)

、  
[5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリミジン-2-イル]-(3,4-ジフルオロ-ベンジル)-アミン(P-2008)、

[5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリミジン-2-イル]-(3-メチル-ベンジル)-アミン(P-2013)、

[5-(5-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリジン-2-イル]-(6-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イルメチル)-アミン(P-2019)、

[6-フルオロ-5-(5-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリジン-2-イル]-(6-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イルメチル)-アミン(P-2031)、

(4-クロロ-ベンジル)-[6-フルオロ-5-(5-メトキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリジン-2-イル]-アミン(P-2032)、

(4-クロロ-ベンジル)-[6-フルオロ-5-(4-メトキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリジン-2-イル]-アミン(P-2037)、

(6-メチル-ピリジン-2-イルメチル)-[5-(5-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリミジン-2-イル]-アミン(P-2079)

、  
[5-(5-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリミジン-2-イル]-(6-ホルホルン-4-イル-ピリジン-2-イルメチル)-アミン(P-2081)、

[5-(5-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリミジン-2-イル]-(6-ピロリジン-1-イル-ピリジン-2-イルメチル)-アミン(P-2082)、

[6-フルオロ-5-(5-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリジン-2-イル]-(5-メチル-ピリジン-2-イルメチル)-アミン(P-

10

20

30

40

50

- 2 1 3 1 )、  
 [ 3 - フルオロ - 5 - ( 5 - メチル - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - ( 6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イルメチル ) - アミン ( P - 2 1 4 6 )、  
 [ 3 - フルオロ - 5 - ( 5 - メトキシ - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - ( 6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イルメチル ) - アミン ( P - 2 1 4 7 )、  
 ( 2 - シクロペンチルオキシ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - [ 5 - ( 5 - メチル - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリミジン - 2 - イル ] - アミン ( P - 2 1 4 8 )、  
 [ 5 - ( 5 - クロロ - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ( 6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - アミン ( P - 2 1 5 4 )、  
 [ 5 - ( 5 - クロロ - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ( 6 - メトキシ - ピリジン - 2 - イルメチル ) - アミン ( P - 2 1 6 3 )、  
 [ 5 - ( 5 - クロロ - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - 3 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル ] - ( 6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イルメチル ) - アミン ( P - 2 1 7 2 )、  
 エタンスルホン酸 ( 2 - { [ 6 - フルオロ - 5 - ( 5 - メチル - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イルアミノ ] - メチル } - フェニル ) - アミド ( P - 2 1 9 8 )、  
 エタンスルホン酸 ( 3 - フルオロ - 5 - { [ 6 - フルオロ - 5 - ( 5 - メチル - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イルアミノ ] - メチル } - フェニル ) - アミド ( P - 2 2 0 2 )、  
 5 - [ ( 5 - ブロモ - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) メチル ] - 6 - フルオロ - N - [ ( 5 - フルオロ - 6 - メトキシ - 3 - ピリジル ) メチル ] ピリジン - 2 - アミン ( P - 2 2 0 3 )、  
 3 - [ [ 2 - フルオロ - 6 - [ ( 5 - フルオロ - 6 - メトキシ - 3 - ピリジル ) メチルアミノ ] - 3 - ピリジル ] メチル ] - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボニトリル ( P - 2 2 0 4 )、  
 6 - クロロ - N - [ ( 5 - フルオロ - 2 - メトキシ - 3 - ピリジル ) メチル ] - 5 - [ ( 5 - メチル - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) メチル ] ピリジン - 2 - アミン ( P - 2 2 0 5 )、  
 6 - フルオロ - N - [ ( 5 - フルオロ - 6 - メトキシ - 3 - ピリジル ) メチル ] - 5 - [ [ 5 - ( トリフルオロメチル ) - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ] メチル ] ピリジン - 2 - アミン ( P - 2 2 0 6 ) またはその任意の塩、プロドラッグ、互変異性体または立体異性体。

# 【 0 1 9 7 】

いくつかの態様において、本明細書に記載の化合物はFms選択的阻害剤であり、すなわちKitキナーゼに対してFmsキナーゼを選択的に阻害する。いくつかの態様において、化合物は、一般に許容されるFmsキナーゼ活性アッセイにて決定される500 nm未満、100 nm未満、50 nm未満、20 nm未満、10 nm未満、5 nm未満または1 nm未満のIC<sub>50</sub>を有し、同等に一般に許容されるKitキナーゼ活性アッセイにて決定される場合、>20、また>30、また>40、また>50、また>60、また>70、また>80、また>90、また>100のKitキナーゼについてのIC<sub>50</sub>をFmsキナーゼについてのIC<sub>50</sub>で割った比を有する。いくつかの態様において、化合物はまた、同等に評価される別のキナーゼについてのIC<sub>50</sub>をFmsキナーゼについてのIC<sub>50</sub>で割った比が>20、また>30、また>40、また>50、また>60、また>70、また>80、また>90、また>100であるように、Kit以外のタンパク質キナーゼに対して選択的であり、ここに

10

20

30

40

50

、他のタンパク質キナーゼとしては、Flt - 3、CSK、インスリン受容体キナーゼ、AMPK、PDGFRまたはVEGFRが挙げられるが、これらに限定されない。ある態様において、Fms選択的阻害剤は第8表に記載の化合物である。

第8表

[ 5 - ( 5 - クロロ - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - ( 2 , 6 - ジメトキシ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - アミン ( P - 1 4 9 6 ) 、

[ 6 - フルオロ - 5 - ( 5 - フルオロ - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - ( 6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - アミン ( P - 1 6 2 2 ) 、

N - ( 3 - { 2 - フルオロ - 6 - [ ( 5 - フルオロ - 2 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - アミノ ] - ピリジン - 3 - イルメチル } - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - イル ) - アセトアミド ( P - 1 6 6 9 ) 、

N - ( 3 - { 6 - [ ( 6 - クロロ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - アミノ ] - 2 - フルオロ - ピリジン - 3 - イルメチル } - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - イル ) - メタンシルホンアミド ( P - 1 6 7 9 ) 、

[ 5 - ( 5 - クロロ - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - 6 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル ] - ( 5 - フルオロ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - アミン ( P - 2 0 0 1 ) 、

[ 6 - フルオロ - 5 - ( 5 - メトキシ - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - ( 5 - フルオロ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - アミン ( P - 2 0 2 8 ) 、

[ 6 - フルオロ - 5 - ( 5 - メチル - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - ( 6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - アミン ( P - 2 0 2 9 ) 、

[ 6 - フルオロ - 5 - ( 5 - メトキシ - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - ( 6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - アミン ( P - 2 0 3 0 ) 、

[ 5 - ( 5 - クロロ - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリミジン - 2 - イル ] - ( 6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - アミン ( P - 2 0 3 8 ) 、

[ 6 - フルオロ - 5 - ( 5 - メトキシ - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - ( 2 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - アミン ( P - 2 0 4 3 ) 、

[ 6 - フルオロ - 5 - ( 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - ( 2 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - アミン ( P - 2 0 4 5 ) 、

( 5 - フルオロ - 6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - [ 6 - フルオロ - 5 - ( 5 - メチル - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - アミン ( P - 2 0 4 8 ) 、

( 5 - フルオロ - 2 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - [ 6 - フルオロ - 5 - ( 5 - メチル - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - アミン ( P - 2 0 4 9 ) 、

[ 6 - フルオロ - 5 - ( 5 - メチル - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - ( 2 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - アミン ( P - 2 0 5 2 ) 、

( 6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - [ 5 - ( 5 - メチル - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリミジン - 2 - イル ] - アミン ( P - 2 0 5 7 ) 、

( 5 - フルオロ - 2 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - [ 5 - ( 5 - メチル - 1

10

20

30

40

50

- H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリミジン - 2 - イル ] - アミン ( P - 2 0 6 1 ) 、
- [ 6 - フルオロ - 5 - ( 5 - メチル - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - ( 4 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イルメチル ) - アミン ( P - 2 0 6 2 ) 、
- [ 5 - ( 5 - クロロ - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - ( 4 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イルメチル ) - アミン ( P - 2 0 6 3 ) 、
- [ 5 - ( 5 - クロロ - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリミジン - 2 - イル ] - ( 5 - フルオロ - 2 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - アミン ( P - 2 0 6 4 ) 、
- [ 6 - フルオロ - 5 - ( 5 - メチル - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - ( 2 - メチル - ピリジン - 4 - イルメチル ) - アミン ( P - 2 0 6 7 ) 、
- [ 5 - ( 5 - メチル - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - ( 4 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イルメチル ) - アミン ( P - 2 0 7 0 ) 、
- ( 5 - フルオロ - 2 - メトキシ - ピリジン - 4 - イルメチル ) - [ 6 - フルオロ - 5 - ( 5 - メチル - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - アミン ( P - 2 0 7 1 ) 、
- ( 5 - フルオロ - 6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - [ 5 - ( 5 - メチル - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリミジン - 2 - イル ] - アミン ( P - 2 0 7 3 ) 、
- [ 5 - ( 5 - クロロ - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - 6 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル ] - ( 2 - メチル - ピリジン - 4 - イルメチル ) - アミン ( P - 2 0 7 5 ) 、
- ( 6 - クロロ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - [ 5 - ( 5 - メチル - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリミジン - 2 - イル ] - アミン ( P - 2 0 7 8 ) 、
- ( 6 - クロロ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - [ 6 - フルオロ - 5 - ( 5 - メチル - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - アミン ( P - 2 0 8 8 ) 、
- ( 2 , 6 - ジメトキシ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - [ 6 - フルオロ - 5 - ( 5 - メチル - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - アミン ( P - 2 0 9 7 ) 、
- [ 6 - フルオロ - 5 - ( 5 - メチル - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - ( 2 - フルオロ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - アミン ( P - 2 1 0 3 ) 、
- [ 6 - フルオロ - 5 - ( 5 - メチル - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - ( 2 - フルオロ - ピリジン - 4 - イルメチル ) - アミン ( P - 2 1 1 8 ) 、
- ( 2 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - [ 5 - ( 5 - メチル - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリミジン - 2 - イル ] - アミン ( P - 2 1 3 9 ) 、
- 3 - { [ 5 - ( 5 - クロロ - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリミジン - 2 - イルアミノ ] - メチル } - 5 - フルオロ - 1 - メチル - 1H - ピリジン - 2 - オン ( P - 2 1 5 7 ) 、
- [ 5 - ( 5 - クロロ - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - 6 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル ] - ( 5 - フルオロ - 6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - アミン ( P - 2 1 6 5 ) 、

[ 5 - ( 5 - クロロ - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリミジン - 2 - イル ] - ( 5 - フルオロ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - アミン ( P - 2 1 7 6 ) 、

3 - { 2 - フルオロ - 6 - [ ( 5 - フルオロ - 2 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - アミノ ] - ピリジン - 3 - イルメチル } - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボニトリル ( P - 2 1 9 3 ) 、

5 - [ ( 5 - ブロモ - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) メチル ] - 6 - フルオロ - N - [ ( 5 - フルオロ - 6 - メトキシ - 3 - ピリジル ) メチル ] ピリジン - 2 - アミン ( P - 2 2 0 3 ) 、

3 - [ [ 2 - フルオロ - 6 - [ ( 5 - フルオロ - 6 - メトキシ - 3 - ピリジル ) メチルアミノ ] - 3 - ピリジル ] メチル ] - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボニトリル ( P - 2 2 0 4 ) 、

6 - クロロ - N - [ ( 5 - フルオロ - 2 - メトキシ - 3 - ピリジル ) メチル ] - 5 - [ ( 5 - メチル - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) メチル ] ピリジン - 2 - アミン ( P - 2 2 0 5 ) 、

6 - フルオロ - N - [ ( 5 - フルオロ - 6 - メトキシ - 3 - ピリジル ) メチル ] - 5 - [ [ 5 - ( トリフルオロメチル ) - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ] メチル ] ピリジン - 2 - アミン ( P - 2 2 0 6 ) またはその任意の塩、プロドラッグ、互変異性体または立体異性体。

【 0 1 9 8 】

いくつかの態様において、本明細書に記載の化合物は二重Fms / Flt - 3 阻害剤であり、すなわちFmsキナーゼおよびFlt - 3 キナーゼの阻害に関しておおよそ等価である。いくつかの態様において、化合物は、一般に許容されるFmsキナーゼ活性アッセイにて決定される 5 0 0 nm未満、1 0 0 nM未満、5 0 nM未満、2 0 nM未満、1 0 nM未満、5 nM未満または1 nM未満の  $IC_{50}$  を有し、同等に一般に許容されるFlt - 3 キナーゼ活性アッセイにて決定される 5 0 0 nm未満、1 0 0 nM未満、5 0 nM未満、2 0 nM未満、1 0 nM未満、5 nM未満または1 nM未満の  $IC_{50}$  を有し、ここに、Flt - 3 キナーゼについての  $IC_{50}$  をFmsキナーゼについての  $IC_{50}$  で割った比は2 0 ~ 0 . 0 5 、また1 0 ~ 0 . 1 、また5 ~ 0 . 2 の範囲である。いくつかの態様において、化合物は、同等に評価される別のキナーゼについての  $IC_{50}$  をFmsキナーゼについての  $IC_{50}$  で割った比が > 2 0 、

第 9 表

( 6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イルメチル ) - [ 5 - ( 5 - トリフルオロメチル - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - アミン ( P - 1 6 4 4 ) 、

( 5 - フルオロ - 6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - [ 6 - フルオロ - 5 - ( 5 - トリフルオロメチル - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - アミン ( P - 1 6 4 6 ) 、

[ 5 - ( 5 - シクロプロピル - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - ( 6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イルメチル ) - アミン ( P - 1 6 6 7 ) 、

( 6 - クロロ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - [ 5 - ( 5 - クロロ - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - アミン ( P - 2 0 0 3 ) 、  
[ 5 - ( 5 - クロロ - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - ( 6 - フルオロ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - アミン ( P - 2 0 0 4 )

- 、  
 [ 5 - ( 5 - クロロ - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリミジン - 2 - イル ] - ( 3 - フルオロ - 5 - トリフルオロメチル - ベンジル ) - アミン ( P - 2 0 0 9 ) 、  
 [ 5 - ( 5 - メチル - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - ( 6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イルメチル ) - アミン ( P - 2 0 1 9 ) 、  
 [ 6 - フルオロ - 5 - ( 5 - メチル - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - ( 6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - アミン ( P - 2 0 2 9 ) 、  
 [ 6 - フルオロ - 5 - ( 5 - メトキシ - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - ( 6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - アミン ( P - 2 0 3 0 ) 、  
 [ 6 - フルオロ - 5 - ( 5 - メチル - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - ( 6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イルメチル ) - アミン ( P - 2 0 3 1 ) 、  
 ( 4 - クロロ - ベンジル ) - [ 6 - フルオロ - 5 - ( 5 - メトキシ - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - アミン ( P - 2 0 3 2 ) 、  
 ( 2 - クロロ - ベンジル ) - [ 6 - フルオロ - 5 - ( 5 - メトキシ - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - アミン ( P - 2 0 3 4 ) 、  
 ( 4 - クロロ - ベンジル ) - [ 6 - フルオロ - 5 - ( 4 - メトキシ - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - アミン ( P - 2 0 3 7 ) 、  
 [ 5 - ( 5 - クロロ - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリミジン - 2 - イル ] - ( 6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - アミン ( P - 2 0 3 8 ) 、  
 ( 5 - フルオロ - 6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - [ 6 - フルオロ - 5 - ( 5 - メトキシ - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - アミン ( P - 2 0 4 0 ) 、  
 ( 5 - フルオロ - 6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - [ 6 - フルオロ - 5 - ( 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - アミン ( P - 2 0 4 1 ) 、  
 ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルメチル ) - [ 6 - フルオロ - 5 - ( 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - アミン ( P - 2 0 4 4 ) 、  
 、  
 ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルメチル ) - [ 6 - フルオロ - 5 - ( 5 - メチル - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - アミン ( P - 2 0 4 7 ) 、  
 ( 5 - フルオロ - 6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - [ 6 - フルオロ - 5 - ( 5 - メチル - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - アミン ( P - 2 0 4 8 ) 、  
 ( 4 - クロロ - ベンジル ) - [ 6 - フルオロ - 5 - ( 5 - メチル - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - アミン ( P - 2 0 5 0 ) 、  
 ( 6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - [ 5 - ( 5 - メチル - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリミジン - 2 - イル ] - アミン ( P - 2 0 5 7 ) 、  
 [ 5 - ( 5 - クロロ - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - 6 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル ] - ( 5 - フルオロ - 6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - アミン ( P - 2 1 6 5 ) 、  
 5 - [ ( 5 - ブロモ - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) メチル ] - 6 - フルオロ - N - [ ( 5 - フルオロ - 6 - メトキシ - 3 - ピリジル ) メチル ] ピリジン - 2 -

アミン (P-2203)、

3 - [ [ 2 - フルオロ - 6 - [ ( 5 - フルオロ - 6 - メトキシ - 3 - ピリジル ) メチルアミノ ] - 3 - ピリジル ] メチル ] - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボニトリル (P-2204)、

6 - クロロ - N - [ ( 5 - フルオロ - 2 - メトキシ - 3 - ピリジル ) メチル ] - 5 - [ ( 5 - メチル - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) メチル ] ピリジン - 2 - アミン (P-2205)、

6 - フルオロ - N - [ ( 5 - フルオロ - 6 - メトキシ - 3 - ピリジル ) メチル ] - 5 - [ [ 5 - ( トリフルオロメチル ) - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ] メチル ] ピリジン - 2 - アミン (P-2206) およびその任意の塩、プロドラッグ、互変異性体または立体異性体。

10

【0199】

ある態様において、二重Fms / Flt - 3 阻害剤は以下からなる群から選択される化合物である：

( 6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イルメチル ) - [ 5 - ( 5 - トリフルオロメチル - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - アミン (P-1644)、

( 5 - フルオロ - 6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - [ 6 - フルオロ - 5 - ( 5 - トリフルオロメチル - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - アミン (P-1646)、

20

[ 5 - ( 5 - シクロプロピル - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - ( 6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イルメチル ) - アミン (P-1667)、

[ 5 - ( 5 - クロロ - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリミジン - 2 - イル ] - ( 3 - フルオロ - 5 - トリフルオロメチル - ベンジル ) - アミン (P-2009)、

( 2 - クロロ - ベンジル ) - [ 6 - フルオロ - 5 - ( 5 - メトキシ - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - アミン (P-2034)、

( 4 - クロロ - ベンジル ) - [ 6 - フルオロ - 5 - ( 4 - メトキシ - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - アミン (P-2037)、

30

( 5 - フルオロ - 6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - [ 6 - フルオロ - 5 - ( 5 - メトキシ - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - アミン (P-2040)、

( 5 - フルオロ - 6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - [ 6 - フルオロ - 5 - ( 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - アミン (P-2041)、

( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルメチル ) - [ 6 - フルオロ - 5 - ( 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - アミン (P-2044)

、

( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルメチル ) - [ 6 - フルオロ - 5 - ( 5 - メチル - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - アミン (P-2047)、

40

( 4 - クロロ - ベンジル ) - [ 6 - フルオロ - 5 - ( 5 - メチル - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリジン - 2 - イル ] - アミン (P-2050)、

5 - [ ( 5 - ブロモ - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) メチル ] - 6 - フルオロ - N - [ ( 5 - フルオロ - 6 - メトキシ - 3 - ピリジル ) メチル ] ピリジン - 2 - アミン (P-2203)、

3 - [ [ 2 - フルオロ - 6 - [ ( 5 - フルオロ - 6 - メトキシ - 3 - ピリジル ) メチルアミノ ] - 3 - ピリジル ] メチル ] - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボニトリル (P-2204)、

50

6 - クロロ - N - [ ( 5 - フルオロ - 2 - メトキシ - 3 - ピリジル ) メチル ] - 5 - [ ( 5 - メチル - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) メチル ] ピリジン - 2 - アミン ( P - 2 2 0 5 ) 、

6 - フルオロ - N - [ ( 5 - フルオロ - 6 - メトキシ - 3 - ピリジル ) メチル ] - 5 - [ [ 5 - ( トリフルオロメチル ) - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ] メチル ] ピリジン - 2 - アミン ( P - 2 2 0 6 ) およびその任意の塩、プロドラッグ、互変異性体または立体異性体。

#### 【 0 2 0 0 】

いくつかの態様において、本開示は、第 1 0 表に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩を対象に投与することにより本明細書に記載の疾患または病態を治療する方法を提供する。

#### 第 1 0 表

[ 5 - ( 5 - クロロ - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリミジン - 2 - イル ] - ピリジン - 3 - イルメチル - アミン ( P - 0 4 2 2 ) 、

[ 5 - ( 5 - クロロ - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - ピリミジン - 2 - イル ] - ( 6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イルメチル ) - アミン ( P - 0 4 2 9 ) 、

[ 4 - クロロ - 5 - ( 5 - クロロ - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ( 3 - フルオロ - ピリジン - 4 - イルメチル ) - アミン ( P - 0 2 0 0 ) 、

[ 4 - クロロ - 5 - ( 5 - クロロ - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピリジン - 3 - イルメチル - アミン ( P - 0 2 3 6 ) 、

[ 4 - クロロ - 5 - ( 5 - クロロ - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ( 5 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - アミン ( P - 0 2 4 1 ) 、

[ 4 - クロロ - 5 - ( 5 - クロロ - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ( 6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イルメチル ) - アミン ( P - 0 2 4 2 ) 、

[ 4 - クロロ - 5 - ( 5 - クロロ - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ( 2 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - アミン ( P - 0 2 4 7 ) 、

[ 4 - クロロ - 5 - ( 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ( 5 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - アミン ( P - 0 2 0 7 ) 。

#### 【 0 2 0 1 】

本明細書に記載の側面および態様に加えて、本明細書に記載の化合物はまた、癌などの疾患状態に関する変異を含むが、これに限定されない、キナーゼの変異 ( 例えば Fms 変異、Kit 変異、Flt - 3 変異、例えば ITD ) の効果も阻害する。

#### 【 0 2 0 2 】

本明細書に記載の 1 以上の化合物による疾患または病態の治療が関与する側面および態様において、方法は、有効量の本明細書に記載の 1 以上の化合物または組成物を、それを必要とする、幹細胞切除および幹細胞移植用ミエロプレパレーション ( myelopreparation ) 、単球性白血病、原発性進行性多発性硬化症、複合性局所疼痛症候群、反射性交感神経性ジストロフィー、筋ジストロフィー、デュシェンヌ型筋ジストロフィー、灼熱痛、悪性末梢神経細胞腫瘍、悪性末梢神経鞘腫瘍、褐色細胞腫皮膚および叢状神経線維腫、神経炎症、良性健忘症、HIV、ピンズワンガー型認知症、レビー小体認知症、孔脳症、小脳症、脳性麻痺、先天性水頭症、振戦、ウィルソン病、血管性認知症 / 多発梗塞性認知症、前頭側頭型、仮性認知症、甲状腺乳頭癌、未分化甲状腺癌、甲状腺髄様癌、濾胞性甲状腺癌、ヒュルトレ細胞癌、甲状腺癌、腹水症、悪性腹水症、腹水、進行性核上麻痺、緑内障、中皮腫、唾液腺腫瘍、唾液腺の粘表皮腫、唾液腺の腺房細胞癌およびその他 ) 、消化管間質

10

20

30

40

50



腫瘍 (GIST)、身体の潜在的な空間に侵出を引き起こす腫瘍、胸水、心外膜液、腹水症としても知られる腹膜滲出、巨細胞腫 (GCT)、骨のGCT、素絨毛性結節性滑膜炎 (PVNS)、腱鞘巨細胞腫 (TGCT)、腱鞘のTCGT (TGCT - TS)、他の肉腫、腫瘍血管形成およびパラクリン腫瘍増殖; および異常に発現した腫瘍、そうでなければFms、CSF 1 R、CSF 1 またはIL - 3 4、または上記いずれかの活性化変異または転座からなる群から選択される、疾患または病態に罹患しないしその危険性を有する対象に投与することを含み、ここに、化合物はKit阻害剤であり、すなわち一般に許容されるKitキナーゼ活性アッセイにて測定される500 nm未満、100 nm未満、50 nm未満、20 nm未満、10 nm未満、5 nm未満または1 nm未満のIC<sub>50</sub>を有する。

#### 【0203】

本明細書に記載の1以上の化合物による疾患または病態の治療に関連する側面および態様において、方法は、有効量の本明細書に記載の1以上の化合物または組成物を、それを必要とする、幹細胞切除および幹細胞移植用ミエロプレパレーション (myelopreparation)、原発性進行性多発性硬化症、複合性局所疼痛症候群、反射性交感神経性ジストロフィー、筋ジストロフィー、デュシェンヌ型筋ジストロフィー、灼熱痛、神経炎症、神経炎症障害、良性健忘症、HIV、ピンスワンガー型認知症、レビー小体認知症、孔脳症、小脳症、脳性麻痺、先天性水頭症、腹水、進行性核上麻痺、緑内障、嗜癲障害、依存症、アルコール依存症、振戦、ウィルソン病、血管性認知症、多発梗塞性認知症、前頭側頭型認知症、仮性認知症、膀胱癌、基底細胞癌、胆管癌、結腸癌、子宮体癌、食道癌、ユーイング肉腫、胃癌、神経膠腫、肝細胞癌、ホジキンリンパ腫、咽頭癌、白血病、肝臓癌、肺癌、メラノーマ、中皮腫、膵臓癌、直腸癌、腎臓の癌、扁平上皮細胞癌、t細胞リンパ腫、甲状腺癌、単球性白血病、褐色細胞腫、悪性末梢神経細胞腫瘍、悪性末梢神経鞘腫瘍 (MPNST)、皮膚および叢状神経線維腫、平滑筋類腺腫瘍、類線維腫、子宮筋腫、平滑筋肉腫、甲状腺乳頭癌、未分化甲状腺癌、甲状腺髄様癌、濾胞性甲状腺癌、ヒュルトレ細胞癌、甲状腺癌、腹水症、悪性腹水症、中皮腫、唾液腺腫瘍、唾液腺の粘表皮腫、唾液腺の腺房細胞癌、消化管間質腫瘍 (GIST)、身体の潜在的な空間に侵出を引き起こす腫瘍、胸水、心外膜液、腹水症としても知られる腹膜滲出、巨細胞腫 (GCT)、骨のGCT、素絨毛性結節性滑膜炎 (PVNS)、腱鞘巨細胞腫 (TGCT)、腱鞘のTCGT (TGCT - TS) および他の肉腫; 腫瘍血管形成およびパラクリン腫瘍増殖および異常に発現した腫瘍、そうでなければFms、CSF 1 R、CSF 1 またはIL - 3 4、または上記いずれかの活性化変異または転座からなる群から選択される、疾患または病態に罹患しないしその危険性を有する対象に投与することを含んでもよく、ここに、化合物はFms選択的阻害剤であり、すなわち一般に許容されるFmsキナーゼ活性アッセイで測定される500 nm未満、100 nm未満、50 nm未満、20 nm未満、10 nm未満、5 nm未満または1 nm未満のIC<sub>50</sub>を有し、同等に一般に許容されるKitキナーゼ活性アッセイにて測定する場合、> 20、また> 30、また> 40、また> 50、また> 60、また> 70、また> 80、また> 90、また> 100のKitキナーゼについてのIC<sub>50</sub>をFmsキナーゼについてのIC<sub>50</sub>で割った比を有する; いくつかの態様において、化合物はまた、同等に評価される別のキナーゼについてのIC<sub>50</sub>をFmsキナーゼについてのIC<sub>50</sub>で割った比が> 20、また> 30、また> 40、また> 50、また> 60、また> 70、また> 80、また> 90、また> 100であるように、Kit以外のタンパク質キナーゼに対しても選択的であり、ここに、他のタンパク質キナーゼとしては、Flt - 3、CSK、インスリン受容体キナーゼ、AMPK、PDGFRまたはVEGFRが挙げられるが、これらに限定されない。

#### 【0204】

本明細書に記載の1以上の化合物による疾患または病態の治療に関連する側面および態様において、方法は、有効量の本明細書に記載の1以上の化合物を、それを必要とする、幹細胞切除および幹細胞移植用ミエロプレパレーション (myelopreparation)、原発性進行性多発性硬化症、複合性局所疼痛症候群、反射性交感神経性ジストロフィー、筋ジストロフィー、デュシェンヌ型筋ジストロフィー、灼熱痛、神経炎症、神経炎症障害、良性健忘症、HIV、ピンスワンガー型認知症、レビー小体認知症、孔脳症、小脳症、脳性麻痺

10

20

30

40

50

、先天性水頭症、腹水、進行性核上麻痺、緑内障、嗜癲障害、依存症、アルコール依存症、振戦、ウィルソン病、血管性認知症、多発梗塞性認知症、前頭側頭型認知症、仮性認知症、膀胱癌、基底細胞癌、胆管癌、結腸癌、子宮体癌、食道癌、ユーイング肉腫、胃癌、神経膠腫、肝細胞癌、ホジキンリンパ腫、咽頭癌、白血病、肝臓癌、肺癌、メラノーマ、中皮腫、脾臓癌、直腸癌、腎臓の癌、扁平上皮細胞癌、t細胞リンパ腫、甲状腺癌、単球性白血病、褐色細胞腫、悪性末梢神経細胞腫瘍、悪性末梢神経鞘腫瘍(MPNST)、皮膚および叢状神経線維腫、平滑筋類腺腫瘍、類線維腫、子宮筋腫、平滑筋肉腫、甲状腺乳頭癌、未分化甲状腺癌、甲状腺髄様癌、濾胞性甲状腺癌、ヒュルトレ細胞癌、甲状腺癌、腹水症、悪性腹水症、中皮腫、唾液腺腫瘍、唾液腺の粘表皮腫、唾液腺の腺房細胞癌、消化管間質腫瘍(GIST)、身体の潜在的な空間に侵出を引き起こす腫瘍、胸水、心外膜液、腹水症としても知られる腹膜滲出、巨細胞腫(GCT)、骨のGCT、素絨毛性結節性滑膜炎(PVNS)、腱鞘巨細胞腫(TGCT)、腱鞘のTCGT(TGCT-TS)、他の肉腫；腫瘍血管形成およびパラクリン腫瘍増殖および異常に発現した腫瘍、そうでなければFms、CSF1R、CSF1またはIL-34、または上記いずれかの活性化変異または転座からなる群から選択される、疾患または病態に罹患しないしその危険性を有する対象に投与することを含んでもよく、ここに、化合物は二重Fms/Kit阻害剤であり、すなわち一般に許容されるFmsキナーゼ活性アッセイにて測定される500 nm未満、100 nM未満、50 nM未満、20 nM未満、10 nM未満、5 nM未満または1 nM未満の $IC_{50}$ を有し、同等に一般に許容されるKitキナーゼ活性アッセイにて測定される500 nm未満、100 nM未満、50 nM未満、20 nM未満、10 nM未満、5 nM未満または1 nM未満の $IC_{50}$ を有し、ここに、Kitキナーゼについての $IC_{50}$ をFmsキナーゼについての $IC_{50}$ で割った比が20~0.05、また10~0.1、また5~0.2の範囲であり；いくつかの態様において、化合物はまた、同等に評価される別のキナーゼについての $IC_{50}$ をFmsキナーゼについての $IC_{50}$ で割った比が>20、また>30、また>40、また>50、また>60、また>70、また>80、また>90、また>100であるように、Kit以外のタンパク質キナーゼに対しても選択的であり、ここに、他のタンパク質キナーゼとしては、CSK、インスリン受容体キナーゼ、AMPK、PDGFRまたはVEGFRが挙げられるが、これらに限定されない。

#### 【0205】

本明細書に記載の1以上の化合物による疾患または病態の治療に関連する側面および態様において、方法は、有効量の本明細書に記載の1以上の化合物を、それを必要とする、急性骨髄性白血病に罹患しないしその危険性を有する対象に投与することを含んでもよく、ここに、化合物は二重Fms/Flt-3阻害剤であり、すなわち一般に許容されるFmsキナーゼ活性アッセイにて測定される500 nm未満、100 nM未満、50 nM未満、20 nM未満、10 nM未満、5 nM未満または1 nM未満の $IC_{50}$ を有し、同等に一般に許容されるFlt-3キナーゼ活性アッセイにて測定される500 nm未満、100 nM未満、50 nM未満、20 nM未満、10 nM未満、5 nM未満または1 nM未満の $IC_{50}$ を有し、ここに、Flt-3キナーゼについての $IC_{50}$ をFmsキナーゼについての $IC_{50}$ で割った比が20~0.05、また10~0.1、また5~0.2の範囲であり；いくつかの態様において、化合物はまた、同等に評価される別のキナーゼについての $IC_{50}$ をFmsキナーゼについての $IC_{50}$ で割った比が>20、また>30、また>40、また>50、また>60、また>70、また>80、また>90、また>100であるように、Flt-3以外のタンパク質キナーゼに対しても選択的であり、ここに、他のタンパク質キナーゼとしては、CSK、インスリン受容体キナーゼ、AMPK、PDGFRまたはVEGFRが挙げられるが、これらに限定されない。

#### 【0206】

別の側面において、本開示は、本明細書に記載の化合物またはその組成物を含むキットを提供する。いくつかの態様において、化合物または組成物は、例えばイアル、ボトル、フラスコにパッケージされ、これらはさらに、例えば箱、封筒またはバッグ内にパッケージされてもよい；化合物または組成物は、米国食品医薬品局または同様の正規の機関により哺乳類、例えばヒトへの投与について承認される；化合物または組成物は、Fmsおよび

／またはKitタンパク質キナーゼ媒介疾患または病態のための哺乳類、例えばヒトへの投与について承認される；本開示のキットは、使用指示書および／または化合物または組成物がFmsおよび／またはKitタンパク質キナーゼ - 媒介疾患または病態のための哺乳類、例えばヒトへの投与に適しておりまたは承認されていることを示す他の指示書を含む；化合物または組成物は、例えば単回投与ピル、カプセル剤などの単位用量または単回投与形態にてパッケージされる。

【0207】

さらに別の側面において、本明細書に記載の1以上の化合物または組成物は、本明細書に記載のKit - 媒介疾患または病態、本明細書に記載のFms - 媒介疾患または病態、本明細書に記載のFms - 媒介およびKit - 媒介疾患または病態、本明細書に記載のFlt3 - 媒介疾患または病態または本明細書に記載のFms - 媒介およびFlt3 - 媒介疾患または病態の治療のための医薬の製造において用いることができ、ここに、Kit、FmsまたはFlt3キナーゼはその任意の変異体を含むことができる。他の態様において、本開示は、本明細書に記載のFms - 媒介およびKit - 媒介疾患または病態の治療において用いるための本明細書に記載の1以上の化合物または組成物を提供する。さらに他の態様において、本開示は、本明細書に記載のKit - 媒介疾患または病態の治療において用いるための本明細書に記載の1以上の化合物または組成物を提供する。さらに他の態様において、本開示は、本明細書に記載のFms - 媒介疾患または病態の治療に用いるための本明細書に記載の1以上の化合物または組成物を提供する。

【0208】

いくつかの態様において、本明細書に記載の1以上の化合物は、幹細胞切除および幹細胞移植用ミエロプレパレーション (myelopreparation)、原発性進行性多発性硬化症、複合性局所疼痛症候群、反射性交感神経性ジストロフィー、筋ジストロフィー、デュシェンヌ型筋ジストロフィー、灼熱痛、神経炎症、神経炎症障害、良性健忘症、HIV、ピンスワンガー型認知症、レビー小体認知症、孔脳症、小脳症、脳性麻痺、先天性水頭症、腹水、進行性核上麻痺、緑内障、嗜癲障害、依存症、アルコール依存症、振戦、ウィルソン病、血管性認知症、多発梗塞性認知症、前頭側頭型認知症、仮性認知症、膀胱癌、基底細胞癌、胆管癌、結腸癌、子宮体癌、食道癌、ユーイング肉腫、胃癌、神経膠腫、肝細胞癌、ホジキンリンパ腫、咽頭癌、白血病、肝臓癌、肺癌、メラノーマ、中皮腫、膵臓癌、直腸癌、腎臓の癌、扁平上皮細胞癌、t細胞リンパ腫、甲状腺癌、単球性白血病、褐色細胞腫、悪性末梢神経細胞腫瘍、悪性末梢神経鞘腫瘍 (MPNST)、皮膚および叢状神経線維腫、平滑筋類腺腫瘍、類線維腫、子宮筋腫、平滑筋肉腫、甲状腺乳頭癌、未分化甲状腺癌、甲状腺髄様癌、濾胞性甲状腺癌、ヒュルトレ細胞癌、甲状腺癌、腹水症、悪性腹水症、中皮腫、唾液腺腫瘍、唾液腺の粘表皮腫、唾液腺の腺房細胞癌、消化管間質腫瘍 (GIST)、身体の潜在的な空間に侵出を引き起こす腫瘍、胸水、心外膜液、腹水症としても知られる腹膜滲出、巨細胞腫 (GCT)、骨のGCT、素絨毛性結節性滑膜炎 (PVNS)、腱鞘巨細胞腫 (TGCT)、腱鞘のTCGT (TGCT - TS)、他の肉腫；腫瘍血管形成およびパラクリン腫瘍増殖；および異常に発現した腫瘍、そうでなければFms、CSF1R、CSF1またはIL-34、または上記いずれかの活性化変異または転座からなる群から選択される疾患または病態の治療のための医薬の製造において用いることができる。

【0209】

いくつかの態様において、Kit阻害剤である本明細書に記載の1以上の化合物は、神経炎症、良性健忘症、HIV、ピンスワンガー型認知症、レビー小体認知症、孔脳症、小脳症、脳性麻痺、先天性水頭症、振戦、ウィルソン病、血管性認知症／多発梗塞性認知症、前頭側頭型、仮性認知症、甲状腺乳頭癌、未分化甲状腺癌、甲状腺髄様癌、濾胞性甲状腺癌、ヒュルトレ細胞癌、甲状腺癌、腹水症および悪性腹水症の治療のための医薬の製造において用いることができる。

【0210】

いくつかの態様において、Fms選択的阻害剤である本明細書に記載の1以上の化合物は、神経炎症、良性健忘症、HIV、ピンスワンガー型認知症、レビー小体認知症、孔脳症、

小脳症、脳性麻痺、先天性水頭症、振戦、ウィルソン病、血管性認知症／多発梗塞性認知症、前頭側頭型、仮性認知症、甲状腺乳頭癌、未分化甲状腺癌、甲状腺髄様癌、濾胞性甲状腺癌、ヒュルトレ細胞癌、甲状腺癌、腹水症および悪性腹水症の治療のための医薬の製造において用いることができる。

【0211】

いくつかの態様において、効果的に血液脳関門を通過するFms選択的阻害剤である本明細書に記載の1以上の化合物は、多発性硬化症、グリア芽腫、アルツハイマー病またはパーキンソン病の治療のための医薬の製造において用いることができる。

【0212】

いくつかの態様において、効果的に血液脳関門を通過しないFms選択的阻害剤である本明細書に記載の1以上の化合物は、リウマチ関節炎、骨関節炎、アテローム性動脈硬化症、全身性エリテマトーデス、糸球体腎炎、間質性腎炎、ループス腎炎、腎尿細管壊死、糖尿病性腎症または腎臓の肥大化の治療のための医薬の製造において用いることができる。

10

【0213】

いくつかの態様において、二重Fms／Kit阻害剤である本明細書に記載の1以上の化合物は、転移性乳房癌、前立腺癌、多発性骨髄腫、メラノーマ、急性骨髄性白血病、脳転移、神経線維腫症、消化管間質腫瘍、リウマチ関節炎または多発性硬化症の治療のための医薬の製造において用いることができる。

【0214】

二重Fms／Kit阻害剤である本明細書に記載の1以上の化合物は、神経炎症、良性健忘症、HIV、ピンスワンガー型認知症、レビー小体認知症、孔脳症、小脳症、脳性麻痺、先天性水頭症、原発性進行性多発性硬化症、複合性局所疼痛症候群、反射性交感神経性ジストロフィー、筋ジストロフィー、デュシェンヌ型筋ジストロフィー、灼熱痛、振戦、ウィルソン病、血管性認知症／多発梗塞性認知症、前頭側頭型、仮性認知症、甲状腺乳頭癌、未分化甲状腺癌、甲状腺髄様癌、濾胞性甲状腺癌、ヒュルトレ細胞癌、甲状腺癌、腹水症および悪性腹水症の治療のための医薬の製造において用いることができる。

20

【0215】

いくつかの態様において、二重Fms／Flt-3阻害剤である本明細書に記載の1以上の化合物は、急性骨髄性白血病の治療のための医薬の製造において用いることができる。

【0216】

別の側面において、本明細書に記載の1以上の化合物または組成物は、本明細書に記載のKit-媒介疾患または病態、本明細書に記載のFms-媒介疾患または病態、本明細書に記載のFms-媒介およびKit-媒介疾患または病態、本明細書に記載のFlt3-媒介疾患または病態または本明細書に記載のFms-媒介およびFlt3-媒介疾患または病態の治療に用いることができ、ここに、Kit、FmsまたはFlt3キナーゼはその任意の変異体を含むことができる。他の態様において、本開示は、本明細書に記載のFms-媒介およびKit-媒介疾患または病態の治療に用いるための本明細書に記載の1以上の化合物または組成物を提供する。さらに他の態様において、本開示は、本明細書に記載のKit-媒介疾患または病態の治療に用いるための本明細書に記載の1以上の化合物または組成物を提供する。さらに他の態様において、本開示は、本明細書に記載のFms-媒介疾患または病態の治療に用いるための本明細書に記載の1以上の化合物または組成物を提供する。

30

40

【0217】

いくつかの態様において、本明細書に記載の1以上の化合物は、幹細胞切除および幹細胞移植用ミエロプレパレーション(myelopreparation)、原発性進行性多発性硬化症、複合性局所疼痛症候群、反射性交感神経性ジストロフィー、筋ジストロフィー、デュシェンヌ型筋ジストロフィー、灼熱痛、神経炎症、神経炎症障害、良性健忘症、HIV、ピンスワンガー型認知症、レビー小体認知症、孔脳症、小脳症、脳性麻痺、先天性水頭症、腹水、進行性核上麻痺、緑内障、嗜癲障害、依存症、アルコール依存症、振戦、ウィルソン病、血管性認知症、多発梗塞性認知症、前頭側頭型認知症、仮性認知症、膀胱癌、基底細胞癌、胆管癌、結腸癌、子宮体癌、食道癌、ユーイング肉腫、胃癌、神経膠腫、肝細胞癌、ホ

50

ジキンリンパ腫、咽頭癌、白血病、肝臓癌、肺癌、メラノーマ、中皮腫、膵臓癌、直腸癌、腎臓の癌、扁平上皮細胞癌、t細胞リンパ腫、甲状腺癌、単球性白血病、褐色細胞腫、悪性末梢神経細胞腫瘍、悪性末梢神経鞘腫瘍（MPNST）、皮膚および叢状神経線維腫、平滑筋類腺腫瘍、類線維腫、子宮筋腫、平滑筋肉腫、甲状腺乳頭癌、未分化甲状腺癌、甲状腺髄様癌、濾胞性甲状腺癌、ヒュルトレ細胞癌、甲状腺癌、腹水症、悪性腹水症、中皮腫、唾液腺腫瘍、唾液腺の粘表皮腫、唾液腺の腺房細胞癌、消化管間質腫瘍（GIST）、身体の潜在的な空間に侵出を引き起こす腫瘍、胸水、心外膜液、腹水症としても知られる腹膜滲出、巨細胞腫（GCT）、骨のGCT、素絨毛性結節性滑膜炎（PVNS）、腱鞘巨細胞腫（TGCT）、腱鞘のTCGT（TGCT-TS）、他の肉腫、腫瘍血管形成およびパラクリン腫瘍増殖からなる群から選択される疾患または病態の治療に用いることができる。いくつかの態様において、本明細書に記載の1以上の化合物は、異常に発現した腫瘍、そうでなければFms、CSF1R、CSF1またはIL-34、または上記いずれかの活性化変異または転座の治療に用いることができる。他の態様において、いくつかの態様において、本明細書に記載の1以上の化合物は、異常に発現した腫瘍、そうでなければKit、SCFR、SCFまたは上記いずれかの活性化変異もしくは転座の治療に用いることができる。さらに他の態様において、いくつかの態様において、本明細書に記載の1以上の化合物は、異常に発現した腫瘍、そうでなければFlt3、Flt3リガンドまたは上記いずれかの活性化変異もしくは転座の治療に用いることができる。

10

#### 【0218】

いくつかの態様において、本開示は、対象において腫瘍関連マクロファージ（TAM）を調整／調節する、例えばTAMを枯渇させ、阻害もしくは軽減し、またはTAMの増殖、遊走もしくは活性化を遮断する方法を提供する。方法は、有効量の式（I）、（I'）、（II）、（II'）、（IIa）、（III）、（III'）および（IV）のいずれかの化合物または第1および3-10表のいずれかの化合物または本明細書に記載の化合物もしくは組成物を対象に投与することを含む。いくつかの態様において、本開示は、TAMにより媒介または調節される癌を治療する方法を提供する。方法は、有効量の式（I）、（I'）、（II）、（II'）、（IIa）、（III）、（III'）および（IV）のいずれかの化合物または第1および3-10表のいずれかの化合物または本明細書に記載の化合物もしくは組成物を対象に投与することを含む。他の態様において、本開示は、マクロファージの浸透を阻害する方法を提供する。方法は、有効量の式（I）、（I'）、（II）、（II'）、（IIa）、（III）、（III'）および（IV）のいずれかの化合物または第1および3-10表のいずれかの化合物または本明細書に記載の化合物もしくは組成物を対象に投与することを含む。

20

30

#### 【0219】

いくつかの態様において、本開示は、対象におけるミクログリアの増殖、遊走または活性化を阻害、軽減または遮断する方法を提供する。方法は、有効量の式（I）、（I'）、（II）、（II'）、（IIa）、（III）、（III'）および（IV）のいずれかの化合物または第1および3-10表のいずれかの化合物または本明細書に記載の化合物もしくは組成物を対象に投与することを含む。ある態様において、本開示は、対象におけるミクログリアを枯渇させおよび／または除去する方法を提供する。方法は、有効量の式（I）、（I'）、（II）、（II'）、（IIa）、（III）、（III'）および（IV）のいずれかの化合物または第1および3-10表のいずれかの化合物または本明細書に記載の化合物もしくは組成物を対象に投与することを含む。

40

#### 【0220】

いくつかの態様において、本開示は、対象における単球の増殖、遊走または活性化を阻害、軽減または遮断する方法を提供する。いくつかの場合において、単球はCD14+CD16++単球である。別の場合において、単球はCD11b+単球である。方法は、有効量の式（I）、（I'）、（II）、（II'）、（IIa）、（III）、（III'）および（IV）のいずれかの化合物または第1および3-10表のいずれかの化合物または本明細書に記載の化合物もしくは組成物を対象に投与することを含む。

50

## 【 0 2 2 1 】

いくつかの態様において、本開示は、対象におけるマスト細胞の増殖、遊走または活性化を阻害、軽減または遮断する方法を提供する。方法は、有効量の式 (I)、(I')、(II)、(II')、(IIa)、(III)、(III') および (IV) のいずれかの化合物または第 1 および 3 - 10 表のいずれかの化合物または本明細書に記載の化合物もしくは組成物を対象に投与することを含む。

## 【 0 2 2 2 】

いくつかの態様において、本開示は、対象における破骨細胞の増殖、遊走または活性化を阻害、軽減または遮断する方法を提供する。方法は、有効量の式 (I)、(I')、(II)、(II')、(IIa)、(III)、(III') および (IV) のいずれかの化合物または第 1 および 3 - 10 表のいずれかの化合物または本明細書に記載の化合物もしくは組成物を対象に投与することを含む。

10

## 【 0 2 2 3 】

いくつかの態様において、本開示は、骨溶解および/または骨疼痛を治療する方法を提供する。方法は、有効量の式 (I)、(I')、(II)、(II')、(IIa)、(III)、(III') および (IV) のいずれかの化合物または第 1 および 3 - 10 表のいずれかの化合物または本明細書に記載の化合物もしくは組成物をそれを必要とする対象に投与することを含む。

## 【 0 2 2 4 】

いくつかの態様において、本開示は、骨および関節破壊を防止しおよび/または腫瘍細胞からの骨損傷を保護する方法を提供する。方法は、有効量の式 (I)、(I')、(II)、(II')、(IIa)、(III)、(III') および (IV) のいずれかの化合物または第 1 および 3 - 10 表のいずれかの化合物または本明細書に記載の化合物もしくは組成物をそれを必要とする対象に投与することを含む。

20

## 【 0 2 2 5 】

いくつかの側面において、本明細書に記載の 1 以上の化合物は、幹細胞切除および幹細胞移植用ミエロプレパレーション (myelopreparation) の治療に用いることができる。

## 【 0 2 2 6 】

いくつかの側面において、本明細書に記載の 1 以上の化合物は、単球性白血病の治療に用いることができる。

30

## 【 0 2 2 7 】

いくつかの側面において、本明細書に記載の 1 以上の化合物は、悪性末梢神経細胞腫瘍の治療に用いることができる。

## 【 0 2 2 8 】

別の側面において、本明細書に記載の 1 以上の化合物は、悪性末梢神経鞘腫瘍の治療に用いることができる。

## 【 0 2 2 9 】

いくつかの側面において、本明細書に記載の 1 以上の化合物は、褐色細胞腫皮膚および叢状神経線維腫の治療に用いることができる。

## 【 0 2 3 0 】

いくつかの側面において、本明細書に記載の 1 以上の化合物は、神経炎症の治療に用いることができる。

40

## 【 0 2 3 1 】

いくつかの側面において、本明細書に記載の 1 以上の化合物は、良性健忘症の治療に用いることができる。

## 【 0 2 3 2 】

いくつかの側面において、本明細書に記載の 1 以上の化合物は、ピンスワンガー型認知症の治療に用いることができる。

## 【 0 2 3 3 】

いくつかの側面において、本明細書に記載の 1 以上の化合物は、レビー小体認知症の治

50

療に用いることができる。

【0234】

いくつかの側面において、本明細書に記載の1以上の化合物は、孔脳症の治療に用いることができる。

【0235】

いくつかの側面において、本明細書に記載の1以上の化合物は、小脳症の治療に用いることができる。

【0236】

いくつかの側面において、本明細書に記載の1以上の化合物は、脳性麻痺の治療に用いることができる。

10

【0237】

いくつかの側面において、本明細書に記載の1以上の化合物は、先天性水頭症の治療に用いることができる。

【0238】

いくつかの側面において、本明細書に記載の1以上の化合物は、振戦の治療に用いることができる。

【0239】

いくつかの側面において、本明細書に記載の1以上の化合物は、ウィルソン病の治療に用いることができる。

【0240】

20

いくつかの側面において、本明細書に記載の1以上の化合物は、血管性認知症/多発梗塞性認知症の治療に用いることができる。

【0241】

いくつかの側面において、本明細書に記載の1以上の化合物は、前頭側頭型、仮性認知症の治療に用いることができる。

【0242】

いくつかの側面において、本明細書に記載の1以上の化合物は、甲状腺癌の治療に用いることができる。

【0243】

いくつかの側面において、本明細書に記載の1以上の化合物は、甲状腺乳頭癌の治療に用いることができる。

30

【0244】

いくつかの側面において、本明細書に記載の1以上の化合物は、未分化甲状腺癌の治療に用いることができる。

【0245】

いくつかの側面において、本明細書に記載の1以上の化合物は、甲状腺髄様癌の治療に用いることができる。

【0246】

いくつかの側面において、本明細書に記載の1以上の化合物は、濾胞性甲状腺癌の治療に用いることができる。

40

【0247】

いくつかの側面において、本明細書に記載の1以上の化合物は、ヒュルトレ細胞癌の治療に用いることができる。

【0248】

いくつかの側面において、本明細書に記載の1以上の化合物は、腹水症の治療に用いることができる。

【0249】

いくつかの側面において、本明細書に記載の1以上の化合物は、悪性腹水症の治療に用いることができる。

【0250】

50

いくつかの側面において、本明細書に記載の 1 以上の化合物は、腹水の治療に用いることができる。

【0251】

いくつかの側面において、本明細書に記載の 1 以上の化合物は、進行性核上麻痺の治療に用いることができる。

【0252】

いくつかの側面において、本明細書に記載の 1 以上の化合物は、緑内障の治療に用いることができる。

【0253】

いくつかの側面において、本明細書に記載の 1 以上の化合物は、中皮腫の治療に用いることができる。

10

【0254】

いくつかの側面において、本明細書に記載の 1 以上の化合物は、唾液腺腫瘍の治療に用いることができる。

【0255】

いくつかの側面において、本明細書に記載の 1 以上の化合物は、唾液腺の粘表皮腫の治療に用いることができる。

【0256】

いくつかの側面において、本明細書に記載の 1 以上の化合物は、唾液腺の腺房細胞癌および他の治療に用いることができる。

20

【0257】

いくつかの側面において、本明細書に記載の 1 以上の化合物は、消化管間質腫瘍 (GIST) の治療に用いることができる。

【0258】

いくつかの側面において、本明細書に記載の 1 以上の化合物は、身体の潜在的な空間に侵出を引き起こす腫瘍の治療に用いることができる。

【0259】

いくつかの側面において、本明細書に記載の 1 以上の化合物は、胸水の治療に用いることができる。

【0260】

30

いくつかの側面において、本明細書に記載の 1 以上の化合物は、心外膜液の治療に用いることができる。

【0261】

いくつかの側面において、本明細書に記載の 1 以上の化合物は、腹水症としても知られる腹膜滲出の治療に用いることができる。

【0262】

いくつかの側面において、本明細書に記載の 1 以上の化合物は、巨細胞腫 (GCT) の治療に用いることができる。

【0263】

いくつかの側面において、本明細書に記載の 1 以上の化合物は、骨の GCT の治療に用いることができる。

40

【0264】

いくつかの側面において、本明細書に記載の 1 以上の化合物または組成物は、素絨毛性結節性滑膜炎 (PVNS) の治療に用いることができる。

【0265】

いくつかの側面において、本明細書に記載の 1 以上の化合物は、腱鞘巨細胞腫 (TGCT) の治療に用いることができる。

【0266】

いくつかの側面において、本明細書に記載の 1 以上の化合物は、腱鞘の TGCT (TGCT - TS) の治療に用いることができる。

50



## 【 0 2 6 7 】

いくつかの側面において、本明細書に記載の 1 以上の化合物は、肉腫の治療に用いることができる。

## I I I . 組合せ

## 【 0 2 6 8 】

ある側面において、本開示は、Fmsタンパク質キナーゼ媒介疾患または病態をそれを必要とする動物対象において治療する方法を提供し、ここに、方法は、有効量の本明細書に記載の任意の 1 以上の化合物を対象に投与することを含む。ある態様において、方法は、疾患または病態のための 1 以上の他の療法と組み合わせて、有効量の本明細書に記載の化合物を対象に投与することを含む。

10

## 【 0 2 6 9 】

別の側面において、本開示は、Kitタンパク質キナーゼ媒介疾患または病態をそれを必要とする動物対象において治療する方法を提供し、ここに、方法は、有効量の本明細書に記載の任意の 1 以上の化合物を対象に投与することを含む。ある態様において、方法は、疾患または病態のための 1 以上の他の療法と組み合わせて、有効量の本明細書に記載の化合物を対象に投与することを含む。

## 【 0 2 7 0 】

別の側面において、組成物は、治療的有效量の本明細書に記載の任意の 1 以上の化合物および少なくとも一つの医薬的に許容される担体、賦形剤および / または希釈剤を含むように提供され、本明細書に記載の 2 以上の化合物の組合せを含む。組成物はさらに、複数の異なる薬理学的に活性な化合物を含むことができ、本明細書に記載の複数の化合物を含むことができる。いくつかの態様において、組成物は、同疾患の適応に治療的に有効である 1 以上の化合物とともに本明細書に記載の任意の 1 以上の化合物を含むことができる。ある側面において、組成物は、同疾患の適応に治療的に有効である 1 以上の化合物とともに本明細書に記載の任意の 1 以上の化合物を含み、ここに、化合物は該疾患の適応において相乗効果を有する。ある態様において、組成物は、癌の治療に有効な本明細書に記載の任意の 1 以上の化合物および同じ癌の治療に有効な 1 以上の他の化合物を含み、さらにここに、化合物は癌の治療において相乗効果的である。化合物は同時にまたは連続して投与することができる。

20

## 【 0 2 7 1 】

別の側面において、方法は、Fmsおよび / またはKitおよび / またはFlt - 3 タンパク質キナーゼ ( その任意の変異体を含む ) の活性を、該タンパク質キナーゼを有効量の本明細書に記載の任意の 1 以上の化合物と接触させることにより調節するために提供する。

30

## 【 0 2 7 2 】

別の側面において、本開示は、それを必要とする対象におけるFmsおよび / またはKitおよび / またはFlt - 3 ( その任意の変異体を含む ) により媒介される疾患または病態を、有効量の、本明細書に記載の化合物または本明細書に記載の任意の 1 以上の化合物を含む組成物を対象に投与することにより治療する方法を提供する。ある態様において、本開示は、それを必要とする対象におけるFmsおよび / またはKit ( その任意の変異体を含む ) により媒介される疾患または病態を、有効量の、本明細書に記載の化合物または本明細書に記載の任意の 1 以上の化合物を含む組成物を該疾患の治療に適した 1 以上の他の療法と組み合わせて、対象に投与することにより治療する方法を提供する。

40

## 【 0 2 7 3 】

別の側面において、本開示は、それを必要とする対象におけるFms ( その任意の変異体を含む ) により媒介される疾患または病態を、有効量の、本明細書に記載の化合物または本明細書に記載の任意の 1 以上の化合物を含む組成物を対象に投与することにより治療する方法を提供する。ある態様において、本開示は、それを必要とする対象におけるFms ( その任意の変異体を含む ) により媒介される疾患または病態を、有効量の、本明細書に記載の化合物または本明細書に記載の任意の 1 以上の化合物を含む組成物を該疾患の治療に適した 1 以上の他の療法と組み合わせて、対象に投与することにより治療する方法を提供

50

する。

【0274】

別の側面において、本開示は、それを必要とする対象におけるKit（その任意の変異体を含む）により媒介される疾患または病態を、有効量の、本明細書に記載の化合物または本明細書に記載の任意の1以上の化合物を含む組成物を対象に投与することにより治療する方法を提供する。ある態様において、本開示は、それを必要とする対象におけるKit（その任意の変異体を含む）により媒介される疾患または病態を、有効量の、本明細書に記載の化合物または本明細書に記載の任意の1以上の化合物を含む組成物を、該疾患の治療に適した1以上の他の療法と組み合わせて、対象に投与することにより治療する方法を提供する。

10

【0275】

別の側面において、本開示は、それを必要とする対象におけるFlt-3（その任意の変異体を含む）により媒介される疾患または病態を、有効量の、本明細書に記載の化合物または本明細書に記載の任意の1以上の化合物を含む組成物を対象に投与することにより治療する方法を提供する。ある態様において、本開示は、それを必要とする対象におけるFlt-3（その遺伝子内縦列重複（ITD）変異体などの任意の変異体を含む）により媒介される疾患または病態を、有効量の、本明細書に記載の任意の1以上の化合物を含む組成物を、該疾患の治療に適した1以上の他の療法と組み合わせて、対象に投与することにより治療する方法を提供する。いくつかの態様において、ITD変異を有するFlt3遺伝子によりコードされたFlt3変異体は残基F691、D835、Y842またはその組合せにて1以上の変異を有する。いくつかの態様において、Flt3変異体は、F691L、D835V/Y、Y842C/Hまたはその組合せから選択される1以上の変異を有する。

20

【0276】

別の側面において、本開示は、それを必要とする対象におけるFmsおよびFlt-3（その任意の変異体を含む）により媒介される疾患または病態を、有効量の、本明細書に記載の化合物または本明細書に記載の任意の1以上の化合物を含む組成物を対象に投与することにより治療する方法を提供する。ある態様において、本開示は、それを必要とする対象におけるFmsおよびFlt-3（その任意の変異体を含む）により媒介される疾患または病態を、有効量の、本明細書に記載の任意の1以上の化合物を含む組成物を該疾患の治療に適した1以上の他の療法と組み合わせて、対象に投与することにより治療する方法を提供する。

30

【0277】

別の側面において、本開示は、それを必要とする対象におけるFmsおよびKit（その任意の変異体を含む）により媒介される疾患または病態を、有効量の、本明細書に記載の化合物または本明細書に記載の任意の1以上の化合物を含む組成物を対象に投与することにより治療する方法を提供する。ある態様において、本開示は、それを必要とする対象におけるFmsおよびKit（その任意の変異体を含む）により媒介される疾患または病態を、有効量の、本明細書に記載の任意の1以上の化合物を含む組成物を該疾患の治療に適した1以上の他の療法と組み合わせて、対象に投与することにより治療する方法を提供する。

【0278】

いくつかの態様において、本開示は、それを必要とする対象における癌を、有効量の、本明細書に記載の化合物または任意の1以上の化合物を含む組成物を癌の治療に有効な1以上の他の療法または医療処置と組み合わせて、対象に投与することにより治療する方法を提供する。他の療法または医療処置としては、適切な抗癌療法（例えば薬物療法、ワクチン療法、遺伝子療法、光力学療法）または医療処置（例えば外科手術、放射線治療、温熱療法、骨髄または幹細胞移植）が挙げられる。ある態様において、1以上の適切な抗癌療法または医療処置は、化学療法剤（例えば化学療法薬）、放射線治療（例えばx線、 $\gamma$ 線または電子、プロトン、中性子もしくは粒子線）、温熱療法（例えばマイクロ波、超音波、高周波切除）、ワクチン療法（例えばAFP遺伝子肝細胞癌ワクチン、AFPアデノウイルスベクターワクチン、AG-858、同種GM-CSF分泌乳房癌ワクチン、樹状細胞ペプチドワクチン）、遺伝子療法（例えばAd5CMV-p53ベクター、アデノベクターコードMDA7

40

50

、アデノウイルス 5 - 腫瘍壊死因子アルファ)、光力学療法(例えばアミノレブリン酸、モテキサフィンルテチウム)、腫瘍崩壊ウイルスまたはバクテリア療法、外科手術、または骨髄および幹細胞移植による治療から選択される。いくつかの態様において、本開示は、それを必要とする対象における癌を、有効量の本明細書に記載の化合物を対象に投与し、本明細書に記載の放射線治療を別にまたは同時に適用することにより治療する方法を提供する。ある態様において、本開示は、それを必要とする対象における癌を、有効量の本明細書に記載の化合物を対象に投与し、次いで放射線治療(例えばx線、 $\gamma$ 線または電子、プロトン、中性子もしくは $\alpha$ 粒子線)をすることにより治療する方法を提供する。別の態様において、本開示は、それを必要とする対象における癌を、放射線治療(例えばx線、 $\gamma$ 線または電子、プロトン、中性子もしくは $\alpha$ 粒子線)を対象に適用し、次いで有効量の本明細書に記載の化合物を対象に投与することにより治療する方法を提供する。さらに別の態様において、本開示は、それを必要とする対象における癌を、本明細書に記載の化合物の投与および放射線治療(例えばx線、 $\gamma$ 線または電子、プロトン、中性子もしくは $\alpha$ 粒子線)を対象に同時に適用することにより治療する方法を提供する。

#### 【0279】

いくつかの態様において、本開示は、対象におけるグリア芽腫を治療する方法を提供する。方法は、電離放射線治療を対象に適用し、次いで式(I)、(I')、(II)、(II')、(IIa)、(III)、(III')および(IV)のいずれかの化合物または第1および3-10表のいずれかの化合物または本明細書に記載の化合物もしくは組成物を対象に投与することを含む。ある場合において、治療は、12 Gy電離放射線の単回投与を有する。別の場合において、第1および3-10表のいずれかの化合物または本明細書に記載の化合物もしくは組成物を40 mg/kg/日用量にて対象に投与する。他の場合において、方法は、電離放射線治療を対象に適用し、次いで対象にTemodar(登録商標)および式(I)、(I')、(II)、(II')、(IIa)、(III)、(III')および(IV)のいずれかの化合物または第1および3-10表のいずれかの化合物または本明細書に記載の化合物もしくは組成物を投与することを含む。

#### 【0280】

別の側面において、本開示は、それを必要とする対象における癌を、有効量の本明細書に記載の化合物または任意の1以上の化合物を含む組成物を1以上の適切な化学療法剤と組み合わせて対象に投与することにより治療する方法を提供する。化合物は同時にまたは連続して投与することができる。いくつかの態様において、癌は、c-fms、c-kit、Flt3もしくはその組合せから選択されるタンパク質キナーゼおよび/またはマクロファージもしくはミクログリアにより媒介される任意の癌または本明細書に記載の癌である。ある態様において、1以上の適切な化学療法剤は、アドゼレシン、アルトレタミン、ベンダムスチン、ビゼレシン、ブスルファン、カルボプラチン、カルボクオン、カルモフル、カルムスチン、クロランブシル、シスプラチン、シクロホスファミド、ダカルバジン、エストラムスチン、エトグルシド、フォテムスチン、ヘプスルファミン、イホスファミド、インプロスルファン、イロフルベン、ロムスチン、マンノスルファン、メクロレタミン、メルファラン、ミトブロニトール、ネダプラチン、ニムスチン、オキサリプラチン、ピボスルファン、ブレドニムスチン、プロカルバジン、ラニムスチン、サトラプラチン、セムスチン、ストレプトゾシン、テモゾロマイド、チオテバ、トレオスルファミン、トリアジクオン、トリエチレンメラミン、トリプラチン四硝酸塩、トロホスファミドおよびウラムスチンなどであるがこれらに限定されないアルキル化剤; アクラルピシン、アムルピシン、プレオマイシン、ダクチノマイシン、ダウノルピシン、ドキシソルピシン、エルサマイシン、エビルピシン、イダルピシン、メノガリル、マイトマイシン、ネオカルジノスタチン、ペントスタチン、ピラルピシン、プリカマイシン、バルルピシンおよびゾルピシンなどであるがこれらに限定されない抗生剤; アミノプテリン、アザチジン、アザチオプリン、カペシタビン、クラドリピン、クロファラビン、シタラビン、デシタビン、フロキシウリジン、フルダラビン、5-フルオロウラシル、ゲムシタビン、ヒドロキシウレア、メルカプトプリン、メトトレキセート、ネララビン、ペメトレキセド、ラルチトレキセド、テガフル

- ウラシル、チオグアニン、トリメトプリム、トリメトレキサートおよびピダラビンなどであるがこれらに限定されない代謝拮抗剤；アレムツズマブ、ベバシズマブ、セツキシマブ、ガリキシマブ、ゲムツズマブ、パニツムマブ、ペルツズマブ、リツキシマブ、ブレンツキシマブ、トシツモマブ、トラスツズマブ、90 Y イブリツモマブ、チウキセタン、イピリムマブ、トレメリムマブおよび抗CTLA-4抗体などであるがこれらに限定されない免疫療法、抗体療法；アナストロゾール、アンドロゲン、ブセレリン、ジエチルスチルベストロール、エキセメスタン、フルタミド、フルベストラント、ゴセレリン、イドキシフェン、レトロゾール、ロイプロリド、マゲストロール (magestrol)、ラロキシフェン、タモキシフェンおよびトレミフェンなどであるがこれらに限定されないホルモンまたはホルモンアンタゴニスト；DJ-927、ドセタキセル、TPI-287、ラロタキセル、オルタタキセル、パクリタキセル、DHA-パクリタキセルおよびテセタキセルなどであるがこれらに限定されないタキサン；アリトレチノイン、ベキサロテン、フェンレチニド、イソトレチノインおよびトレチノインなどであるがこれらに限定されないレチノイド；デメコルシン、ホモハリントニン、ピンブラスチン、ピンクリスチン、ピンデシン、ピンフルニンおよびピノレルピンなどであるがこれらに限定されないアルカロイド；AE-941 (GW786034、ネオバスタット)、ABT-510、2-メトキシエストラジオール、レナリドミドおよびサリドマイドなどであるがこれらに限定されない抗血管新生剤；アムサクリン、ペロテカン、エドテカリン、エトポシド、エトポシドリン酸塩、エキサテカン、イリノテカン（活性代謝体SN-38 (7-エチル-10-ヒドロキシ-カンプトテシン) も）、ルカンソン、ミトキサントロン、ピキサントロン、ルビテカン、テニポシド、トボテカンおよび9-アミノカンプトテシンなどであるがこれらに限定されないトポイソメラーゼ阻害剤；アキシチニブ (AG-013736)、ダサチニブ (BMS-354825)、エルロチニブ、ゲフィチニブ、フラボピリドール、イマチニブメシレート、ラパチニブ、モテサニブニリン酸塩 (AMG-706)、ニロチニブ (AMN107)、セリシクリブ、ソラフェニブ、スニチニブマレエート、AEE-788、BMS-599626、UCN-01 (7-ヒドロキシスタウロスポリン)、ベムラフェニブ、ダブラフェニブ、セルメチニブおよびバタラニブなどであるがこれらに限定されないキナーゼ阻害剤；ボルテゾミブ、ゲルダナマイシンおよびラパマイシンなどであるがこれらに限定されない標的シグナル伝達阻害剤；イミキモド、インターフェロン- $\alpha$  およびインターロイキン-2などであるがこれらに限定されない生物学的応答調節物質；および3-AP (3-アミノ-2-カルボキシアルデヒドチオセミカルバゾン)、アルトラセンタン (altrasentan)、アミノグルテチミド、アナグレリド、アスパラギナーゼ、プリオスタチン-1、シレンジタイド、エレスクロモル、エリ布林メシレート (E7389)、イキサベピロン、ロニダミン、マゾプロコール、ミトグアナゾン、オブリメルセン、スリンダク、テストラクトン、チアゾフリン、mTOR阻害剤（例えばシロリムス、テンシロリムス、エベロリムス、デフォロリムス）、PI3K阻害剤（例えばBEZ235、GDC-0941、XL147、XL765）、Cdk4阻害剤（例えばPD-332991）、Akt阻害剤、Hsp90阻害剤（例えばゲルダナマイシン、ラジシコール、タネスピマイシン）、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤（例えばチピファルニブ）およびアロマトラーゼ阻害剤（アナストロゾール、レトロゾール、エキセメスタン）などであるがこれらに限定されない他の化学療法薬から選択される。好ましくは、癌を治療する方法は、式I、I'、II、II'、IIa、III、IV、第1、3-10表に記載の化合物または本明細書に記載の化合物の任意の1以上の化合物を含む有効量の組成物を、カベシタピン、5-フルオロウラシル、カルボプラチン、ダカルバジン、ゲフィチニブ、オキサリプラチン、パクリタキセル、SN-38、テモゾロマイド、ピンブラスチン、ベバシズマブ、セツキシマブ、インターフェロン- $\alpha$ 、インターロイキン-2またはエルロチニブから選択される化学療法剤と組み合わせて、対象に投与することを含む。別の態様において、化学療法剤はMek阻害剤である。Mek阻害剤の例としては、AS703026、AZD6244 (セルメチニブ)、AZD8330、BIX-02188、CI-1040 (PD184352)、GSK1120212 (JTP-74057)、PD0325901、PD318088、PD98059、RDEA119 (BAY-869766)、TAK-733およびU0126

10

20

30

40

50

- EtOHが挙げられるが、これらに限定されない。別の態様において、化学療法剤はチロシンキナーゼ阻害剤である。チロシンキナーゼ阻害剤の例としては、AEE 7 8 8、AG - 1 4 7 8 (チルホスチンAG - 1 4 7 8)、AG - 4 9 0、アパチニブ (YN 9 6 8 D 1)、AV - 4 1 2、AV - 9 5 1 (チボザニブ)、アキシチニブ、AZD 8 9 3 1、B I B F 1 1 2 0 (バルガテフ)、B I B W 2 9 9 2 (アフアチニブ)、BMS 7 9 4 8 3 3、BMS - 5 9 9 6 2 6、プリバニブ (BMS - 5 4 0 2 1 5)、プリバニブアラニネート (BMS - 5 8 2 6 6 4)、セディラニブ (AZD 2 1 7 1)、クリソファン酸 (クリソファノール)、クレノラニブ (CP - 8 6 8 5 6 9)、CUDC - 1 0 1、CYC 1 1 6、ドビチニブニ乳酸 (TKI 2 5 8 ニ乳酸)、E 7 0 8 0、エルロチニブ塩酸塩 (タルセバ、CP - 3 5 8 7 7 4、OSI - 7 7 4、NSC - 7 1 8 7 8 1)、フォレチニブ (GSK 1 3 6 3 0 8 9、XL 8 8 0)、ゲフィチニブ (ZD - 1 8 3 9 またはイレッサ)、イマチニブ (Gleevec)、イマチニブメシレート、Ki 8 7 5 1、KRN 6 3 3、ラパチニブ (Tykerb)、リニファニブ (ABT - 8 6 9)、マシチニブ (Masivet、AB 1 0 1 0)、MGCD - 2 6 5、モテサニブ (AMG - 7 0 6)、MP - 4 7 0、ムブリチニブ (TAK 1 6 5)、ネラチニブ (HKI - 2 7 2)、NVP - BHG 7 1 2、OSI - 4 2 0 (デスメチルエルロチニブ、CP - 4 7 3 4 2 0)、OSI - 9 3 0、パゾパニブHCl、PD - 1 5 3 0 3 5 HCl、PD 1 7 3 0 7 4、ペリチニブ (EKB - 5 6 9)、PF 2 9 9 8 0 4、ポナチニブ (AP 2 4 5 3 4)、PP 1 2 1、RAF 2 6 5 (CHIR - 2 6 5)、Raf 2 6 5 誘導体、レゴラフェニブ (BAY 7 3 - 4 5 0 6)、ソラフェニブトシレート (Nexavar)、スニチニブマレート (Sutent)、テラチニブ (BAY 5 7 - 9 3 5 2)、TSU - 6 8 (SU 6 6 6 8)、バンデタニブ (Zactima)、バタラニブニ塩酸塩 (PTK 7 8 7)、WZ 3 1 4 6、WZ 4 0 0 2、WZ 8 0 4 0、XL - 1 8 4 遊離塩基 (カボザンチニブ)、XL 6 4 7、EGFR siRNA、FLT 4 siRNA、KDR siRNA、メトホルミン、PPARアゴニスト (ロシグリタゾン、ピオグリタゾン、ベザフィブラート、シプロフィブラート、クロフィブラート、ゲムフィブロジル、フェノフィブラート、インデグリタザル) およびDPP 4 阻害剤 (シタグリブチン、ビルダグリブチン、サクサグリブチン、デュトグリブチン、ゲミグリブチン、アログリブチン) などの抗糖尿病薬が挙げられるが、これらに限定されない。別の態様において、薬剤はEGFR阻害剤である。EGFR阻害剤の例としては、AEE - 7 8 8、AP - 2 6 1 1 3、B I B W - 2 9 9 2 (Tovok)、CI - 1 0 3 3、GW - 5 7 2 0 1 6、イレッサ、LY 2 8 7 4 4 5 5、RO - 5 3 2 3 4 4 1、タルセバ (エルロチニブ、OSI - 7 7 4)、CUDC - 1 0 1 およびWZ 4 0 0 2 が挙げられるが、これらに限定されない。

#### 【0281】

いくつかの態様において、本開示は、(i) 式I'、I、II'、II、IIa、III'、IIIもしくはIVの化合物または第1および3 - 10表記載の化合物または本明細書に記載の化合物もしくはその塩、水和物、溶媒和物、互変異性体もしくは異性体および(ii) 本明細書に記載の化学療法剤を含む組成物を提供する。組成物は、c-fms、c-kit、Flt 3もしくはその組合せから選択されるタンパク質キナーゼおよび/またはマクロファージもしくはミクログリアにより媒介される疾患または病態の治療のために用いることができる。疾患または病態の例としては、幹細胞切除および幹細胞移植用ミエロプレパレーション (myelopreparation)、原発性進行性多発性硬化症、複合性局所疼痛症候群、反射性交感神経性ジストロフィー、筋ジストロフィー、デュシェンヌ型筋ジストロフィー、灼熱痛、神経炎症、神経炎症障害、良性健忘症、HIV、ピンスワンガー型認知症、レビー小体認知症、孔脳症、小脳症、脳性麻痺、先天性水頭症、腹水、進行性核上麻痺、緑内障、嗜癲障害、依存症、アルコール依存症、振戦、ウィルソン病、血管性認知症、多発梗塞性認知症、前頭側頭型認知症、仮性認知症、膀胱癌、基底細胞癌、胆管癌、結腸癌、子宮体癌、食道癌、ユーイング肉腫、胃癌、神経膠腫、肝細胞癌、ホジキンリンパ腫、咽頭癌、白血病、肝臓癌、肺癌、メラノーマ、中皮腫、膵臓癌、直腸癌、腎臓の癌、扁平上皮細胞癌、t細胞リンパ腫、甲状腺癌、単球性白血病、褐色細胞腫、悪性末梢神経細胞腫瘍、悪性末梢神経鞘腫瘍 (MPNST)、皮膚および叢状神経線維腫、平滑筋類腺腫瘍、類線維腫、子宮筋腫、平滑筋肉腫、甲状腺乳頭癌、未分化甲状腺癌、甲状腺髄様癌、濾胞性甲状腺癌、ヒュルトレ細胞癌、甲状腺癌、腹水症、悪性腹水症、中皮腫、唾液腺腫瘍、唾液腺の

粘表皮腫、唾液腺の腺房細胞癌、消化管間質腫瘍（GIST）、身体の潜在的な空間に侵出を引き起こす腫瘍、胸水、心外膜液、腹水症としても知られる腹膜滲出、巨細胞腫（GCT）、骨のGCT、素絨毛性結節性滑膜炎（PVNS）、腱鞘巨細胞腫（TGCT）、腱鞘のTCGT（TGCT-TS）、他の肉腫、腫瘍血管形成またはパラクリン腫瘍増殖が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの態様において、組成物は、異常に発現した腫瘍、そうでなければFms、CSF 1R、CSF 1またはIL-34、または上記いずれかの活性化変異または転座；または異常に発現した腫瘍、そうでなければKit、SCFR、SCFまたは上記いずれかの活性化変異または転座；またはおよび異常に発現した腫瘍、そうでなければFlt3、Flt3リガンドまたは上記いずれかの活性化変異または転座の治療に用いることができる。

【0282】

10

いくつかの態様において、本開示は、Raf阻害剤および式（I）、（I'）、（II）、（II'）、（IIa）、（III）、（III'）および（IV）のいずれかの化合物または第1および3-10表のいずれかに記載の化合物を含む組成物を提供する。いくつかの態様において、本開示は、ベムラフェニブおよび式（I）、（I'）、（II）、（II'）、（IIa）、（III）、（III'）および（IV）のいずれかの化合物または第1および3-10表のいずれかの化合物または本明細書に記載の化合物もしくは組成物を含む組成物を提供する。いくつかの場合において、本開示は、ベムラフェニブおよび第1および3-10表のいずれかの化合物または本明細書に記載の化合物もしくは組成物を含む組成物を提供する。ある態様において、本開示はベムラフェニブおよび第1表に記載の化合物を含む医薬組成物を提供する。いくつかの態様において、本開示はダブルフェニブおよび第1表に記載の化合物を含む組成物を提供する。いくつかの態様において、Raf阻害剤は米国特許番号7,863,288に記載のB-raf阻害剤であり、これはそのまま本明細書に参照により組み込まれる。

20

【0283】

いくつかの態様において、本開示は、対象におけるメラノーマまたは転移性メラノーマを治療する方法を提供する。方法は、Raf阻害剤および式（I）、（I'）、（II）、（II'）、（IIa）、（III）、（III'）および（IV）のいずれかの化合物または第1および3-10表のいずれかに記載の化合物を含む組成物を投与することを含む。いくつかの態様において、方法は、それを必要とする対象に有効量のベムラフェニブおよび式（I）、（I'）、（II）、（II'）、（IIa）、（III）、（III'）および（IV）のいずれかの化合物または第1および3-10表のいずれかの化合物または本明細書に記載の化合物もしくは組成物を含む組成物を投与することを含む。いくつかの場合において、方法は、それを必要とする対象に有効量のベムラフェニブおよび第1表に記載の化合物を含む組成物を投与することを含む。いくつかの態様において、ベムラフェニブおよび第1表に記載の化合物は同時にまたは別々に投与することができる。いくつかの態様において、本開示は対象における転移性メラノーマを治療する方法を提供する。方法は、それを必要とする対象にベムラフェニブを投与し、次いで該対象に式（I）、（I'）、（II）、（II'）、（IIa）、（III）、（III'）および（IV）のいずれかの化合物または第1および3-10表のいずれかの化合物または本明細書に記載の化合物もしくは組成物を投与することを含む。いくつかの場合において、方法は、それを必要とする対象にベムラフェニブを投与し、次いで該対象に第1表に記載の化合物を投与することを含む。いくつかの態様において、本開示は、対象における転移性メラノーマを治療する方法を提供し、ここに、該方法はそれを必要とする対象に式（I）、（I'）、（II）、（II'）、（IIa）、（III）、（III'）および（IV）のいずれかの化合物または第1および3-10表のいずれかの化合物または本明細書に記載の化合物もしくは組成物を投与し、次いで該対象にベムラフェニブを投与することを含む。いくつかの場合において、方法は、それを必要とする対象に有効量の第1表に記載の化合物を投与し、次いで該対象にベムラフェニブを投与することを含む。いくつかの場合において、メラノーマは変異B-rafタンパク質キナーゼにより媒介される。他の場合において、メラノーマはV600変異B-rafにより媒介される。さらに他の場合において、メラノーマ

30

40

50

マはV6 0 0 A、V6 0 0 M、V6 0 0 R、V6 0 0 E、V6 0 0 KまたはV6 0 0 G B - raf変異体により媒介される。他の場合において、メラノーマはV6 0 0 E変異B - rafにより媒介される。

#### IV. キナーゼ標的および適応症

##### 【0284】

タンパク質キナーゼは多用な生物学的経路における生化学的シグナルを伝搬するのに鍵となる役割を果たす。500より多いキナーゼが記載されており、特定のキナーゼは例えば癌、心血管疾患、炎症性疾患、神経疾患および他の疾患などであるがこれらに限定されない広範な疾患または病態（すなわち適応症）に関与している。そのようなものとして、キナーゼは小分子治療的介入のための重要な制御点を示す。本開示に従った使用を考慮した特定の標的タンパク質キナーゼ、すなわちFmsキナーゼおよびKitキナーゼは、米国特許出願番号11/473,347（PCT公開番号WO2007002433も参照）に記載のもの（ここに、該出願の開示はそのようなキナーゼ標的に関して参照により本明細書に組み込まれる）並びに以下のものなどであるがこれらに限定されない当分野にて記載されている：

##### 【0285】

Fms：標的キナーゼFms（すなわちネコマクドナフ（McDonough）肉腫）はネコ肉腫ウイルスのスーザン・マクドナフ株から原始的に単離された遺伝子のファミリーメンバーである。Fmsは染色体5q33.2-q33.3（記号：CSF1R）によりコードされた108.0 kDaの膜貫通チロシンキナーゼである。膜貫通受容体Fmsの構造は二つのIg様ドメイン、IgC2様ドメイン、二つのさらなるIg様ドメイン、TMドメインおよびTKドメインを含む。

##### 【0286】

Fmsはマクロファージコロニー刺激因子（M-CSF）のための受容体であり、単球-マクロファージ結合の成長および分化に極めて重要である。M-CSFのFmsの細胞外ドメインへの結合において、受容体は二量体化し、細胞質チロシン残基にトランス自己リン酸化する。

##### 【0287】

M-CSFは、Robinsonおよび共同研究者らにより初めて記載され（Blood, 1969, 33:396-9）、マクロファージの産生、分化および機能を制御するサイトカインである。M-CSFは前駆細胞の分化を刺激し、単球を成長させ、単球の生存を延長する。さらに、M-CSFは単球およびマクロファージにおけるさらなる因子の細胞毒性、スーパーオキシド産生、貪食、走化性および第二サイトカイン産生を増強する。そのようなさらなる因子の例としては、顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）、インターロイキン-6（IL-6）およびインターロイキン-8（IL-8）が挙げられる。M-CSFは造血を刺激し、破骨細胞前駆細胞の分化および増殖を促進し、脂質代謝において深い効果を有する。さらに、M-CSFは妊娠に重要である。生理学的に、大量のM-CSFは胎盤にて産生し、M-CSFはトロホプラスト分化にて不可欠な役割を果たすと考えられる（Motoyoshi, Int J Hematol, 1998, 67:109-22）。早期妊娠の血清M-CSFレベルの上昇は妊娠の維持の原因となる免疫学的機序に関与することがある（Flanagan & Lader, Curr Opin Hematol, 1998, 5:181-5）。

##### 【0288】

Fmsの異常発現および/または活性化は急性骨髄性白血病、AMLに関与している（Ridge et al, Proc. Nat. Acad. Sci., 1990, 87:1377-1380）。コドン301における変異は、受容体のリガンド非依存性および構成的チロシンキナーゼ活性により腫瘍性形質転換を引き起こすと考えられる。コドン969におけるチロシン残基は陰性調節活性に関与していることを示しており、これはアミノ酸置換により妨害される。従って、Fms変異は慢性骨髄単球性白血病において最も普及しており（20%）、AML型M4（23%）であり、これら両者は単球性分化により特徴づけられる。

##### 【0289】

AMLに関する病態は慢性骨髄性白血病（CML）である。CMLの骨髄性急性転化（BC）の間

10

20

30

40

50

、非ランダム付加染色体異常が80%を超える患者にて起こる。しかし、これらの細胞遺伝学的変化はCML - BCの臨床兆候に数ヶ月～数年先行することが報告されており、他の生物学的現象がCMLの急性形質転換の複数工程過程に関与することができることを示す。成長因子の自己分泌産生はいくつかの血液学的悪性腫瘍、特にAMLにおいて起こることが示されている。Specchiaら [Br J Haematol. 1992 Mar; 80(3):310-6] はIL-1ベータ遺伝子が骨髄性急性転化におけるCMLのほとんどすべてのケースにおいて発現し、高い割合でM-CSF遺伝子の構成的発現を示したことを示している。Specchiaらの研究における多くの同じ患者はFmsの同時共発現を示した。白血病細胞のホルボールミリストート酢酸塩(PMA)への暴露後、M-CSFタンパク質の放出は研究した5名の患者のうち3名にて実証された；しかし、有意なインターロイキン-3(IL-3)、顆粒球-マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)または顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)はこれらの患者では検出されなかった。これは、異なるパターンの成長因子分泌がAMLおよびCMLにて存在し、特有の分子現象が白血病性増殖の制御に関与し得ることを示す。

#### 【0290】

M-CSF、主要なマクロファージ成長因子の産生が炎症中の組織内で増大するという観察(Le Meur et al, J. Leukocyte Biology. 2002; 72:530-537)はいくつかの疾患にてFmsの役割を提供する。例えば、COPDは完全に可逆ではない気流制限により特徴づけられる。気流制限は通常進行性であり、肺の有害粒子またはガスへの異常炎症応答を伴う。COPDの慢性炎症は気道、柔組織および肺の脈管構造を通して観察される。炎症細胞集団は、何人かの患者において好酸球とともに、好中球、マクロファージおよびTリンパ球からなる。マクロファージは、TNF-a、IL-8およびLTB4などの放出メディエータによりCOPD炎症において組織化した役割を果たすことが要求されており、肺構造を損傷しおよび/または好中球性炎症を持続しうる。

#### 【0291】

さらに、M-CSF/fmsシグナリングは破骨細胞形成および破骨細胞前駆体の生存に重要である。例えば、閉経中のエストロゲン欠乏はM-CSFの増大をもたらし、従って破骨細胞数および骨吸収を増大し骨折のリスクの増大および骨粗鬆症を引き起こす。従って、このシグナルの遮断は骨吸収の阻害のための標的である(Teitelbaum, Science. 2000; 289:1504; Rohan, Science. 2000; 289:1508)。

#### 【0292】

アテローム性動脈硬化症、血管壁の炎症性疾患は有意な罹患率および死亡率を伴う。アテローム性動脈硬化症の治療および予防におけるFms阻害効果はいくつかの観察に依存する(Libby, Nature. 2002; 420:868-874)。まず、動脈内膜に所在する単球はスカベンジャー受容体の発現を増大し、改変リポタンパク質を内在化する。得られた脂質運搬マクロファージはアテローム硬化型損傷の特性を泡沫細胞に発展する。粉瘤中のマクロファージは損傷進行に関与するサイトカインおよび成長因子を分泌する。さらに、マクロファージは内膜内に複製する。Fmsを通してM-CSFは単球から脂質運搬マクロファージへの遷移を活性化し、スカベンジャー受容体Aの発現を増加する。実際、アテローム硬化型プラークはアテローム硬化型進行に重要であるM-CSFを過剰発現する。M-CSF欠乏マウスは正常M-CSFを有するマウスよりも重篤なアテローム性動脈硬化症がより少ないことが経験されることが分かっている(Rajavashisth, et. al., J. Clin. Invest. 1998; 101:2702-2710; Qiao, et. al., Am. J. Path. 1997; 150:1687-1699)。従って、Fmsの阻害剤はM-CSFシグナリングを妨害し、単球からマクロファージ泡沫細胞への進行、マクロファージ生存および複製、および損傷進行に関与するサイトカインシグナリングを危うくする。

#### 【0293】

肺気腫におけるM-CSFおよびFmsの役割はマトリックス金属タンパク質の制御を通じたエラスチン代謝の調整に関わるようである。M-CSFはインビボにおける肺泡マクロファージ(AM)の蓄積および機能の調節において役割を担う(Shibata et al, Blood 2001, 98: pp. 2845-2852)。骨硬化症(Op/Op)マウスは検出可能なM-CSFを

10

20

30

40

50



有しておらず、可変のマクロファージ数の組織特異的減少を示す。従って、M-CSFの欠乏のためAMは数において減少し、Op/Opマウスにおける機能変化を有することが仮説された。Shibataらは、肺切片にて同定される肺マクロファージが20日齢Op/Opマウスの数を減少したが、年齢適合同腹子対照における発見と比べて4ヶ月成長したOp/Opマウスでは減少しなかったことを見つけた。気管支肺胞洗浄(BAL)により回復したAMの数はまた対照と比べて若いもので減少したが、成長したOp/Opマウスでは減少しなかった。重要なことに、Op/OpマウスのAMは対照のAMよりも高レベルのマトリックスメタロプロテイナーゼ(MMP)を自発的に放出する。MMPの放出の増大と一致して、Op/Opマウスは異常エラスチン沈着を有し、肺炎症の分子または細胞証拠なしで自発的に肺気腫を発症する。従って、マクロファージにおけるM-CSFによる金属エラスターゼ活性の調節は肺または血管におけるエラスチン繊維の分解を制御してもよい。

10

#### 【0294】

転移性癌細胞は骨破壊を引き起こし、腫瘍細胞によるM-CSFなどの破骨細胞性(osteoclastogenic)因子の産生により骨折、疼痛、変形および高カルシウム血症を伴う(Clohisy et al, Clin. Orthop. 2000, 373: 104-114)。M-CSFのFms産物への結合は破骨細胞の形成および溶骨活性を刺激する(Kodama et al, J. Exp. Med. 1991, 173: 269-72; Feng et al, Endocrinology 2002, 143: 4868-74)。従って、Fmsのレベルにおける破骨細胞活性の阻害は、骨転移の改善についての説得力のある標的を提供する。Fmsはまた、転移性乳房癌の改善についての標的でもある(Lawicki et al., Clin Chim Acta. 2006, Sep, 371(1-2): 112-6; Wyckoff et al., Cancer Res. 2007, Mar 15, 67(6): 2649-56)。

20

#### 【0295】

腎炎は腎臓の炎症である。例えば腎臓の細菌感染または毒素への暴露により引き起こされることがある。しかし、腎炎はより一般的に異常免疫反応から発症し、例えば抗体が腎臓自体または腎臓細胞に結合した抗原を攻撃した場合、または体内のどこかで形成された抗原-抗体複合物が腎臓における細胞と結合した場合に起こりうる。いくつかのタイプの腎炎は白血球による腎臓組織の浸潤および抗体の沈殿に関与する。他のタイプの腎炎において、炎症は白血球または抗体のない組織膨潤または癒着化からなってもよい。さらに、腎炎は腎臓のいずれかで起こりうる。糸球体に関し、糸球体への進行性損傷により尿産生の低下および血液中の代謝老廃物の増大が引き起こされる。糸球体への損傷が重篤である場合、炎症細胞および損傷した糸球体細胞は蓄積され、糸球体内の毛細血管を圧迫し、濾過を妨害する。癒着化が発症し、腎臓機能を損なわせ、尿産生を減少させることがある。いくつかの場合において、微小血栓が小血管中に形成され、さらに腎臓機能を低下させることがある。一般的ではないが、腎炎は尿細管間質性組織と関わり；そのような炎症は尿細管間質性腎炎と称する。炎症が尿細管および尿細管間質性組織を損傷した場合、腎臓は尿を濃縮し、代謝老廃物を身体から排出(排泄)し、またはナトリウムおよびカリウムなどの他の電解質の排泄を平衡することができなくなることがある。尿細管および尿細管間質性組織が損傷した場合、腎不全がしばしば起こる。従って、Fmsの阻害は、疾患の病因学を含む炎症応答の調節により腎炎における治療的介入についての標的を提供する。

30

40

#### 【0296】

ループス腎炎、すなわち全身性エリテマトーデス(SLE)における腎臓関与は、予後不良を伴う一般的な疾患兆候である。ループス腎炎について少なくとも三つの潜在的に重複する免疫病理性機序が実験データでサポートされる。第一に、主にDNAおよび抗DNAからなる循環免疫複合物は腎臓に蓄積される。得られた好中球の補体活性化および走化性は局所炎症過程を引き起こす。第二に、抗原および抗体複合物のin situ形成は同様に補体活性化および白血球媒介傷害を引き起こしてもよい。第三に、特異的細胞標的に対する抗体は腎臓の傷害を産生してもよい。付加的機序は抗リン脂質抗体症候群のSLE患者にて観察される。糸球体血栓症は負に帯電したリン脂質-タンパク質複合物(例えば生物学的偽陽性VDRL、抗カルジオリピン抗体およびループス抗凝固剤)に対して抗体を伴う凝固性亢進を

50

生じうる。メサングウムループ腎炎は、正常な診断結果または中等度のタンパク尿を伴うが、典型的には高血圧症または異常尿沈渣は見られない。限局性およびびまん性増殖性ループ系球体腎炎はしばしば腎臓の生存について最悪の予後を伴い、ネフローゼ症候群、有意な高血圧症および異常尿沈渣を伴うことができる。膜ループ腎炎はしばしば中等度から高度のタンパク尿を示すが、通常高血圧症はなく正常な尿沈渣である。メサングウムループ腎障害は一般にすばらしい予後を伴う一方、増殖性ループ腎障害、特にびまん性変形はしばしば高血圧症、赤血球円柱および腎機能の有意な低下により特徴づけられる。高血圧症、活性尿沈渣または有意な低補体血症のないネフローゼ症候群はループ腎障害の膜変異を示唆する。膜腎障害は一般に、良好な予後および腎機能の相対的な予防を伴う。しかし、持続性ネフローゼ域タンパク尿の存在下、膜ループ腎障害は実際、腎機能の欠乏および最終段階腎疾患（ESRD）を引き起こしうる。従って、Fmsの阻害は疾患の病因学を含む炎症応答の調節によりループにおける治療的介入についての標的を提供する。

10

#### 【0297】

マクロファージ蓄積は多くの形態の系球体腎炎において顕著な特徴である。腎臓内のマクロファージの局所増殖はヒトおよび実験系球体腎炎において記載されており、炎症応答を増大する重要な役割を有していてもよい。Isbelら（Nephrol Dial Transplant 2001, 16: 1638 - 1647）は局所マクロファージ増殖およびM-CSFの腎臓の発現の関係を調べた。系球体および尿細管間質性M-CSF発現はヒト系球体腎炎にて上方調節されることが分かり、疾患の増殖性形態にて最も顕著である。これは局所マクロファージ増殖と関連があるため、腎臓のM-CSF産生の増大はヒト系球体腎炎における局所マクロファージ増殖の調整に重要な役割を担うことが示唆される。腎臓の炎症モデルにおいて（UUO - 片側尿管閉塞）、抗-Fms抗体処置によりマクロファージ蓄積が減少した（Le Meur et al., J Leukocyte Biology, 2002, 72: 530 - 537）。従って、Fmsの阻害は系球体腎炎における治療的介入についての標的を提供する。

20

#### 【0298】

インスリン抵抗性および肥満症はII型糖尿病の特質であり、インスリン抵抗性および腹部内臓脂肪蓄積の強い相関性がある（Bjorntrop, Diabetes Metab. Res. Rev., 1999, 15: 427 - 441）。脂肪組織にて蓄積するマクロファージがTNF- $\alpha$ 、および脂肪細胞変化（肥大化、脂肪分解、インスリン感受性の減少）をもたらす他の因子を放出し、周辺組織におけるインスリン抵抗性も促進することを現在の証拠が示している。それゆえ、2型糖尿病におけるマクロファージ蓄積は疾患進行に重要である。従って、Fmsの阻害はインスリン抵抗性および高血糖の発症を防止するのに可能性を有する。

30

#### 【0299】

同様に、M-CSF、主要なマクロファージ成長因子の産生が炎症中の組織にて増大するという観察は、例えば炎症性疾患などの疾患におけるFmsについての役割を指摘する。より詳細には、M-CSFレベルの上昇が疾患状態にて見られるため、Fmsの活性調節はM-CSFのレベルの増大を伴う疾患を改善することができる。

#### 【0300】

Fms阻害剤は、リウマチ関節炎、骨関節炎、乾癬性関節炎、乾癬、皮膚炎、強直性脊椎炎、多発性筋炎、皮膚筋炎、全身性硬化症、若年性突発性関節炎、リウマチ性多発筋痛、シェーグレン病、ランゲルハンス細胞組織球症（LCH）、スティル病、炎症性腸症候群、潰瘍性大腸炎、クローン病、全身性エリテマトーデス（SLE）、移植拒絶、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、肺気腫、川崎病、血球貪食症候群（マクロファージ活性化症候群）、多中心性細網組織球症およびアテローム性動脈硬化症などが挙げられるがこれらに限定されない炎症および自己免疫適応症；I型糖尿病、II型糖尿病、インスリン抵抗性、高血糖、肥満症および脂肪分解などが挙げられるがこれらに限定されない代謝障害；骨粗鬆症、骨形成異常症、骨折のリスクの増大、ページェット病、高カルシウム血症、感染媒介骨溶解（例えば骨髓炎）および人工関節周囲または摩耗破片媒介骨溶解などが挙げられるがこれらに限定されない骨構造、石化、および骨形成および吸収の障害；子宮内膜症、腎炎（例

40

50

例えば糸球体腎炎、間質性腎炎、ループス腎炎)、腎尿細管壊死、糖尿病関連腎臓合併症(例えば糖尿病性腎症)および腎臓の肥大化などが挙げられるがこれらに限定されない腎臓および泌尿生殖器疾患;多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、重症筋無力症、慢性脱髄性多発神経炎、他の脱髄障害、脳卒中、アルツハイマー病およびパーキンソン病などが挙げられるがこれらに限定されない中枢神経系の障害;骨疼痛などが挙げられるがこれらに限定されない炎症および慢性疼痛;多発性骨髄腫、急性骨髄性白血病(AML)、慢性骨髄性白血病(CML)、肺癌、膵臓癌、前立腺癌、乳房癌、卵巣癌、神経芽細胞腫、肉腫、骨肉腫、骨の巨細胞腫瘍、腱鞘の巨細胞腫瘍(TGCT)、素絨毛性結節性滑膜炎(PVNS)、腫瘍血管形成、メラノーマ、グリア芽腫多形、神経膠腫、中枢神経系の他の腫瘍、腫瘍の他の組織への転移および骨髄線維症などの他の慢性骨髄増殖性疾患などが挙げられるがこれらに限定されない悪性腫瘍;コラーゲン血管性疾患、結節性多発動脈炎、ベーチェット病、サルコイドーシス、家族性地中海熱、チャージ・ストラウス血管炎、側頭動脈炎、巨細胞性動脈炎、高安動脈炎などが挙げられるがこれらに限定されない血管炎;ブドウ膜炎、強膜炎、網膜炎、加齢黄斑変性症、脈絡膜血管新生、糖尿病性網膜症などが挙げられるがこれらに限定されない眼の適応症;ケルビム症、神経線維腫症などが挙げられるがこれらに限定されない遺伝性疾患;ヒト免疫不全ウイルス、肝炎Bウイルス、肝炎Cウイルスに伴う感染、ヒト顆粒球アナプラズマ症などが挙げられるがこれらに限定されない感染症適応症;ゴーシェ病、ファブリー病、ニーマン・ピック病などが挙げられるがこれらに限定されないリソソーム貯蔵障害;肝臓肝硬変などが挙げられるがこれらに限定されない胃腸適応症;肺の線維症、急性肺傷害(例えば人工呼吸器誘発、煙または毒素誘発);などが挙げられるがこれらに限定されない肺の適応症および(心肺)バイパス術、血管手術および血管移植などであるがこれらに限定されない外科の適応症の治療に有用であって

10

20

#### 【0301】

Kit: 標的キナーゼKit(すなわちネコHardy-Zuckerman 4肉腫ウイルスの癌遺伝子)は染色体4q12(記号:KIT)でコードされた109.9 kDa 膜貫通チロシンキナーゼである。受容体タンパク質チロシンキナーゼ(RPTK)は細胞内成長および増殖を制御する鍵のシグナル伝達カスケードを調整する。幹細胞因子(SCF)受容体Kitは5つの細胞外免疫グロブリン(IG)ドメイン、単一膜貫通ドメイン、およびキナーゼ挿入セグメントにより分離された別れた細胞質キナーゼドメインを含むIII型膜貫通RPTKである。Kitはメラニン細胞、マスト、病原菌および造血性細胞の発症に役割を果たす。

30

#### 【0302】

幹細胞因子(SCF)はS1位によりコードされたタンパク質であり、同定に用いられる生物学的特性に基づきkitリガンド(KL)およびマスト細胞成長因子(MGF)とも称されている(Tsujimura, Pathol Int 1996, 46:933-938; Loveland, et al., J. Endocrinol 1997, 153:337-344; Vliagoftis, et al., Clin Immunol 1997, 100:435-440; Broudy, Blood 1997, 90:1345-1364; Pignon, Dermatol Cell Ther 1997, 39:114-116; および Lyman, et al., Blood 1998, 91:1101-1134においてレビュー)。本明細書において略語SCFはKitについてのリガンドを意味する。

40

#### 【0303】

SCFは220または248ダルトンの分子量を有する膜貫通タンパク質として合成され、mRNAの選択的スプライシングに応じてエクソン6をコードする。より大きなタンパク質はタンパク質分解開裂して、非共有結合的に二量化する可溶性グリコシル化タンパク質を形成することができる。可溶性および膜結合形態の両方のSCFはKitに結合し活性化することができる。例えば、皮膚において、SCFは大部分、線維芽細胞、ケラチノサイトおよび内皮により発現し、Kitを発現するメラニン細胞およびマスト細胞の活性化を調節する。骨において、骨髄間質細胞はSCFを発現し、幹細胞を発現するKitの造血を調整する。胃腸管において、腸内上皮細胞はSCFを発現し、カハールの間質細胞および上皮内リンパ球に影響する。睾丸において、セルトリ細胞および顆粒膜細胞は生殖細胞におけるKitとの相互

50

作用により精子形成を調整するSCFを発現する。

【0304】

OMIMによれば、Kitからのシグナリングはインビボおよびインビトロの両方において始原生殖細胞増殖に不可欠である。KITシグナリング経路の多くの下流エフェクターが他の細胞タイプにて同定されているが、これらの分子がどのように始原生殖細胞生存および増殖を制御するかは知られていない。始原生殖細胞にて作用するKITエフェクターの決定は有効な方法の欠如により妨害されており、これらの細胞において容易に遺伝子発現を操作する。De Miguelら(2002)は哺乳類生殖細胞における遺伝子発現の操作についてレトロウイルス媒介遺伝子転写の有効性を試験することによりこの問題を解決した。彼らは始原生殖細胞が種々のタイプのレトロウイルスとうまく感染することができることを発見した。彼らはこの方法を用いて始原生殖細胞成長の調整にAKT1が重要な役割を担うことを示した(OMIM MIM番号: 164920: 04 / 17 / 2006)。

10

【0305】

Kitの異常発現および/または活性化は種々の病的状態に関与している。例えば、Kitの腫瘍性病理学への寄与の証拠としては、その白血病およびマスト細胞腫瘍、小細胞肺癌、精巣癌、および胃腸管および中枢神経系のいくつかの癌との関連が挙げられる。さらに、Kitは、女性生殖管神経外胚葉起源の肉腫の発がん、および神経線維腫症を伴うシュワン細胞新生物に役割を果たすことに関与している。マスト細胞が腫瘍微環境を改変し、腫瘍増殖を増強するのに関与することを発見した(Yang et al., J Clin Invest. 2003, 112:1851-1861; Viskochil, J Clin Invest. 2003, 112:1791-1793)。Kit阻害剤はまた、メラノーマ(Smalley et al., Histol Histopathol. 2009, May, 24(5):643-50)、消化管間質腫瘍(Demetri, GD, Semin Oncol. 2001, Oct, 28(5 Suppl 17):19-26)、神経線維腫症(Yang et al., Cell, 2008, Oct 31, 135(3):437-48)および多発性硬化症(Secor et al., J Exp Med. 2000, Mar 6, 191(5):813-22)を標的するために用いることもできる。

20

【0306】

Kit阻害剤は、マスト細胞腫瘍、小細胞肺癌、非小細胞肺癌(NSCLC)、精巣癌、膵臓癌、乳房癌、メルケル細胞癌、女性生殖管の癌、神経外胚葉起源の肉腫、結腸直腸癌、上皮内癌、消化管間質腫瘍(GIST)、腫瘍血管形成、グリア芽腫、星状細胞腫、神経芽細胞腫、神経線維腫症(神経線維腫症を伴うシュワン細胞新生物など)、急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、肥満細胞症、メラノーマおよびイヌマスト細胞腫瘍などであるがこれらに限定されない悪性腫瘍; アテローム性動脈硬化症、心筋症、心不全、肺の動脈性高血圧症および肺の線維症などであるがこれらに限定されない心血管疾患; アレルギー、アナフィラキシー、喘息、リウマチ関節炎、アレルギー性鼻炎、多発性硬化症、炎症性腸症候群、移植拒絶、過好酸球増加症、蕁麻疹および皮膚炎などであるがこれらに限定されない炎症および自己免疫適応症; 胃食道逆流症(GERD)、食道炎および胃腸管潰瘍などであるがこれらに限定されない胃腸適応症; ブドウ膜炎および網膜炎などであるがこれらに限定されない眼の適応症; 片頭痛などであるがこれらに限定されない神経系の適応症の治療に有用であってもよい。

30

40

【0307】

Flt3: 標的キナーゼFlt3(すなわちFms様チロシンキナーゼ3)は、染色体13q12(記号: FLT3)によってコードされた112.8 kDaの膜貫通チロシンキナーゼである。OMIMによれば、Rosnetら(Genomics 1991, 9:380-385)は上記クラス3受容体の新規メンバーを単離した。彼らは、チロシンキナーゼファミリーのこの遺伝子をFLT3と称し、該群の他のメンバーと強い配列類似性を有することを示した。リンパ造血性幹細胞は事実上すべての血液細胞についての保有宿主として供するが、ヒトまたはマウス骨髄細胞のおよそ0.01%だけしか作らない。この集団を単離および拡大する能力は癌および遺伝子疾患についての骨髄移植における臨床用途を有する。Smallら(Proc. Nat. Acad. Sci. 1994, 91:459-463)はCD34+造血性幹細胞リッチライブ

50

ラリーからの幹細胞チロシンキナーゼ 1、マウス Flk2 / Flt3 のヒトホモログについての cDNA をクローン化した。cDNA は 993 アミノ酸のタンパク質をマウスホモログと 85 % 同一および 92 % 類似性をもってコードした。FLT3 と同一である STK1 は、KIT、FMS および血小板誘導成長因子受容体を含む III 型受容体チロシンキナーゼファミリーのメンバーである。ヒト血液および骨髄における STK1 発現は CD34+ 細胞に限定され、幹 / 前駆細胞により大いにリッチな集団である。STK1 配列に対するアンチセンスオリゴヌクレオチドは造血性コロニー形成を阻害し、長期間骨髄培養にて最も強い。STK1 は造血性幹および / または前駆細胞における成長因子受容体として機能してもよいことをデータは示した (OMIM MIM Number: 136351: 03 / 03 / 2005)。

【0308】

Levis らは、受容体チロシンキナーゼ FLT3 の遺伝子内縦列重複 (ITD) 変異が 20 % ~ 30 % の急性骨髄性白血病 (AML) 患者にて見つかったことを述べる。これらの変異は受容体を構成的活性化し、予後不良を伴うようである。彼らの研究にて、用量応答細胞毒性アッセイは AG1295、FLT3 に対し活性なチロシンキナーゼ阻害剤または AML 患者からの主要な芽球で行い、彼らは AG1295 が AML 芽球寄生 (harboring) FLT3 / ITD 変異に特異的に細胞毒性であったことを見つけた。彼らは、これらの変異が白血病性過程に寄与し、FLT3 受容体が AML における治療標的を示すことを示唆する (Levis et al., Blood 2001, 98:885 - 887)。Flt3 阻害剤は急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、急性リンパ芽球性白血病の治療に有用であってもよい。

キナーゼ活性アッセイ

【0309】

キナーゼ活性についての多くの異なるアッセイは、活性調節因子についてアッセイしおよび / または特定キナーゼまたはキナーゼの群についての調節因子の特異性を測定するために利用することができる。以下の実施例に記載のアッセイに加えて、当業者は具体的な応用のためのアッセイを利用し改変することができる他のアッセイを容易に同定することができる。例えば、キナーゼに関する多くの論文が用いることができるアッセイを記載する。

【0310】

さらに代替のアッセイは、結合決定を用いることができる。例えば、この種のアッセイは蛍光共鳴エネルギー移動 (FRET) フォーマットまたは AlphaScreen (増幅ルミネッセンス近接ホモジニアスアッセイ法) フォーマットを用いてストレプトアビジンまたは蛍光体特異的抗体に結合したドナーおよびアクセプター剤を変化させることによりフォーマットすることができる。

V. 製剤および投与

【0311】

方法および化合物は、典型的にヒト対象の治療に用いる。しかし、これらはまた、他の動物対象における類似のまたは同一の適応症を治療するのに用いてもよい。本明細書に記載の化合物は、注射 (すなわち、静脈内、腹腔内、皮下および筋肉内などの非経口)、経口、経皮、経粘膜的、直腸または吸入などの異なる経路により投与することができる。そのような投与形態は化合物が標的細胞に到達するようにすべきである。他の因子は当分野にてよく知られており、毒性、および化合物または組成物がその効果を発揮するのを遅らせる投与形態などの考慮を含む。技術および製剤は一般に Remington にて見つけてもよい: The Science and Practice of Pharmacy, 21<sup>st</sup> edition, Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia, PA, 2005 (hereby incorporated by reference herein)。

【0312】

いくつかの態様において、本開示の方法にて用いられる組成物は、充填剤、結合剤、崩壊剤、流動促進剤、滑沢剤、錯化剤、可溶化剤および界面活性剤などの医薬的に許容される担体または賦形剤を含み、特定の経路により化合物の投与を促進するよう選択してもよい。担体の例としては、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、ラクトース、グルコースま

10

20

30

40

50

たはスクロースなどの種々の糖、種々のタイプのデンプン、セルロース誘導体、ゼラチン、脂質、リポソーム、ナノ粒子などが挙げられる。担体としてはまた、例えば注射用水の滅菌溶液（WFⅠ）、生理食塩水溶液、デキストロース溶液、ハンクス溶液、リンガー溶液、植物油、鉱油、動物油、ポリエチレングリコール、液体パラフィンなどの溶媒としてまたは懸濁液のための生理学的に両立可能な液体が挙げられる。賦形剤としてはまた、例えばコロイド二酸化ケイ素、シリカゲル、タルク、ケイ酸マグネシウム、ケイ酸カルシウム、アルミノケイ酸ナトリウム、三ケイ酸マグネシウム、粉末セルロース、巨大結晶性セルロース、カルボキシメチルセルロース、架橋ナトリウムカルボキシメチルセルロース、ナトリウムベンゾエート、炭酸カルシウム、炭酸マグネシウム、ステアリン酸、ステアリン酸アルミニウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸亜鉛、フマル酸ステアリルナトリウム、シロイド（syloid）、ステアロウエットC、マグネシウムオキシド、デンプン、ナトリウムデンプングリコーレート、モノステアリン酸グリセリル、ジベヘン酸グリセリル、パルミトステアリン酸グリセリル、水素化植物油、水素化綿実油、ヒマシ種油鉱油、ポリエチレングリコール（例えばPEG 4000 - 8000）、ポリオキシエチレングリコール、ポロキサマー、ポビドン、クロスポビドン、クロスカルメロースナトリウム、アルギン酸、カゼイン、メタクリル酸ジビニルベンゼンコポリマー、ドキュセートナトリウム、シクロデキストリン（例えば2 - ヒドロキシプロピル - デルタ - シクロデキストリン）、ポリソルベート（例えばポリソルベート80）、セトリミド、TPGS（d - アルファ - トコフェリルポリエチレングリコール1000コハク酸塩）、マグネシウムラウリル硫酸塩、ナトリウムラウリル硫酸塩、ポリエチレングリコールエーテル、ポリエチレングリコールのジ - 脂肪酸エステルまたはポリオキシアルキレンソルビタン脂肪酸エステル（例えばポリオキシエチレンソルビタンエステルTween（登録商標））、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、例えばオレイン酸、ステアリン酸またはパルミチン酸などの脂肪酸からのソルビタン脂肪酸エステル、マンニトール、キシリトール、ソルビトール、マルトース、ラクトース、ラクトースー水和物またはスプレードライラクトース、スクロース、フルクトース、リン酸カルシウム、二塩基性リン酸カルシウム、三塩基性リン酸カルシウム、カルシウム硫酸塩、デキストレート、デキストラン、デキストリン、デキストロース、セルロース酢酸塩、マルチデキストリン、シメチコン、ポリデキストロース、キトサン、ゼラチン、HPMC（ヒドロキシプロピルメチルセルロース）、HPC（ヒドロキシプロピルセルロース）、ヒドロキシエチルセルロースなどが挙げることができる。

### 【0313】

いくつかの態様において、経口投与を用いてもよい。経口用医薬製剤は、カプセル剤、錠剤、およびシロップ剤、エリキシル剤および濃縮点滴剤などの液体製剤などの従来の経口投与形態に製剤化することができる。本明細書に記載の化合物は固体賦形剤と組み合わせてもよく、適宜生じた混合物をすりつぶし、必要であれば適切な助剤を添加した後、顆粒混合物を加工して、例えば錠剤、コート錠剤、硬カプセル剤、軟カプセル剤、溶液（例えば水性、アルコール性または油性溶液）などを得てもよい。適切な賦形剤は具体的には、ラクトース、グルコース、スクロース、マンニトールまたはソルビトールなどの糖などの充填剤；セルロース製剤、例えばトウモロコシデンプン、コムギデンプン、コメデンプン、ジャガイモデンプン、ゼラチン、ガムトラガカント、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチル - セルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース（CMC）、および/またはポリビニルピロリドン（PVP：ポビドン）；ひまわり油、オリーブ油またはタラ肝油などの植物および動物油などの油性賦形剤である。経口投与製剤はまた、架橋ポリビニルピロリドン、寒天もしくはアルギン酸またはアルギン酸ナトリウムなどのその塩などの崩壊剤；タルクまたはステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤；グリセロールまたはソルビトールなどの可塑剤；スクロース、フルクトース、ラクトースまたはアスパルテムなどの甘味剤；ペパーミント、ウィンターグリーン油またはチェリー香味料などの天然または人工香味剤；または染料もしくは顔料を含んでもよく、これらは異なる用量または組合せの同定または特徴づけに用いてもよい。提供されるものはまた適切なコーティングを

有する糖衣錠核である。この目的のために、濃縮糖溶液を用いてもよく、適宜例えばアラビアゴム、タルク、ポリ・ビニルピロリドン、カルボポルゲル、ポリエチレングリコール、および/または二酸化チタン、ラッカー溶液および適切な有機溶媒または溶媒混合物を含んでもよい。

#### 【0314】

経口的に用いる医薬製剤としては、ゼラチン製押し込み型カプセル剤（「gelcap」）ならびにゼラチン製軟シールド（sealed）カプセル剤、およびグリセロールまたはソルビトールなどの可塑剤が挙げられる。押し込み型カプセル剤は、有効成分を、ラクトースなどの充填剤、デンプンなどの結合剤および/またはタルクまたはステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤、および適宜安定剤と組み合わせて含むことができる。軟カプセル剤において、有効化合物は脂肪油、液体パラフィンまたは液体ポリエチレングリコールなどの適切な液体に溶解または懸濁してもよい。

10

#### 【0315】

いくつかの態様において、注射（非経口投与）、例えば筋肉内、静脈内、腹腔内、および/または皮下を用いてもよい。注射用の本明細書に記載の化合物は滅菌液体溶液、好ましくは生理食塩水溶液、ハンクス溶液またはリンガー溶液などの生理学的に両立可能な緩衝液または溶液にて製剤化してもよい。分散液はまた、グリセロール、プロピレングリコール、エタノール、液体ポリエチレングリコール、トリアセチンおよび植物油などの非水性溶液にて調製してもよい。溶液はまた、メチルパラベン、プロピルパラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸、チメロサルなどの防腐剤を含んでもよい。また、化合物は、例えば凍結乾燥形態などの固体形態に製剤化し、使用前に再溶解または懸濁してもよい。

20

#### 【0316】

いくつかの態様において、経粘膜的、局所または経皮投与を用いてもよい。本明細書に記載の化合物のそのような製剤において、障壁に浸透するのに適切な浸透剤を用いる。そのような浸透剤は一般に当分野に知られており、例えば経粘膜的投与用に、胆汁塩およびフシジン酸誘導体が挙げられる。さらに、洗浄剤は浸透を促進するのに用いてもよい。経粘膜投与は、例えば経鼻スプレーまたは坐剤（直腸または膣）を通してされてもよい。局所投与用の本明細書に記載の化合物の組成物は、当分野にて知られる適当な担体の選択によりオイル剤、クリーム剤、ローション剤、軟膏剤などとして製剤化してもよい。適切な担体としては、植物または鉱油、白ワセリン（白軟パラフィン）、分枝鎖脂肪または油、動物脂肪および高分子量アルコール（ $C_{12}$ より大きい）が挙げられる。いくつかの態様において、有効成分が可溶であるように担体を選択する。乳化剤、安定剤、保湿剤および抗酸化剤ならびに所望により着色剤または香料もまた、含まれてもよい。局所用途用クリーム剤は好ましくは鉱油、自己乳化蜜蝋および水の混合物から製剤化されており、該混合物中に、少量の溶媒（例えば油）に溶解された有効成分を混合する。さらに、経皮手法による投与は有効成分および適宜当分野にて知られる1以上の担体または希釈剤をしみこませた包袋などの経皮パッチまたはドレッシングを含んでもよい。経皮送達系の形態にて投与するために、投薬量投与は投与計画を通して断続的よりもむしろ連続的であろう。

30

#### 【0317】

いくつかの態様において、化合物は吸入剤として投与する。本明細書に記載の化合物は乾燥粉末または適切な溶液、懸濁液またはエアロゾルとして製剤化してもよい。粉末および溶液は当分野にて知られる適切な添加剤とともに製剤化してもよい。例えば、粉剤としてはラクトースまたはデンプンなどの適切な粉末基剤を挙げることができ、溶液はプロピレングリコール、滅菌水、エタノール、塩化ナトリウム、および酸、アルカリおよび緩衝塩などの他の添加剤を含むことができる。そのような溶液または懸濁液はスプレー、ポンプ、アトマイザーまたは噴霧器などによる吸入により投与してもよい。本明細書に記載の化合物はまた、他の吸入療法、例えばプロピオン酸フルチカゾン、ベクロメタゾンジプロピオネート、トリアムシノロンアセトニド、ブデソニドおよびモメタゾンフロエートなどの副腎皮質ステロイド；アルブテロール、サルメテロールおよびホルモテロールなどのベ

40

50

ータアゴニスト；臭化イプラトロピウムまたはチオトロピウムなどの抗コリン剤；トレプロスチナルおよびイロprostなどの血管拡張剤；DNAアーゼなどの酵素；治療タンパク質；免疫グロブリン抗体；一本鎖または二本鎖DNAまたはRNA、siRNAなどのオリゴヌクレオチド；トブラマイシンなどの抗生剤；ムスカリン性受容体アンタゴニスト；ロイコトリエンアンタゴニスト；サイトカインアンタゴニスト；プロテアーゼ阻害剤；クロモリンナトリウム；ネドクリル（nedocril）ナトリウム；およびナトリウムクロモグリケートと組み合わせ用いてもよい。

#### 【0318】

投与すべき種々の化合物の量は、化合物活性（インビトロ、例えば化合物IC<sub>50</sub>対標的、または動物有効性モデルにおけるインビボ活性）、動物モデルにおける薬物動態結果（例えば生物学的半減期またはバイオアベイラビリティ）、対象の年齢、大きさおよび重量、および対象に関連する障害などの因子を考慮して標準手順により決定することができる。これらおよび他の因子の重要性は当業者によく知られている。一般に、用量は治療すべき対象について約0.01～50 mg/kg、また約0.1～20 mg/kgの範囲であろう。複数回用量を用いてもよい。

10

#### 【0319】

本明細書に記載の化合物はまた、同じ疾患を治療するための他の療法と組み合わせ用いてもよい。そのような併用は、異なる時点での化合物および1以上の他の治療薬の投与、または化合物および1以上の他の治療薬の共投与を含む。いくつかの態様において、投薬量は当業者によく知られる方法により1以上の本開示の化合物または併用で用いられる他の治療薬について改変してもよく、例えば化合物または療法のみに対して用量を軽減してもよい。

20

#### 【0320】

式I'、I、II'、II、IIa、III'、IIIおよびIVの化合物、および第1および3-10表または本明細書に記載のいずれかの化合物、またはその塩、互変異性体、異性体は、同じ疾患を治療するための本明細書に記載の別の化学療法剤もしくは薬またはキナーゼ阻害剤と組み合わせ用いてもよい。そのような組合せは所定用量の組成物であることができ、または異なる時点で投与するか、あるいは化合物および別の薬剤、薬物またはキナーゼ阻害剤を同時または別々に共投与することができる。いくつかの態様において、投薬量は当業者によく知られる方法により1以上の本開示の化合物または併用で用いられる別の薬剤、薬物またはキナーゼ阻害剤について改変してもよく、例えば安全性および/または有効性を改善するために化合物のみに対して用量を軽減または増大してもよい。

30

#### 【0321】

併用としては、他の療法、薬物、医療処置などとの使用が挙げられると解され、他の療法または手順は本明細書に記載の化合物と異なる時点（例えば数時間（例えば1、2、3、4-24時間）以内などの短時間内または長時間内（例えば1-2日、2-4日、4-7日、1-4週間））、または本明細書に記載の化合物と同時に投与してもよい。併用はまた、外科手術などの1回または稀に施される療法または医療処置と本明細書に記載の化合物との他の療法または手順後の短時間内または長時間の前後での併用も含む。いくつかの態様において、本発明は、本明細書に記載の化合物の送達および異なる投与経路または同じ投与経路により送達される1以上の他の薬物治療を提供する。任意の投与経路の併用は、本明細書に記載の化合物の送達、および二つの化合物が投与された時に治療活性を維持するように化学的に結合する製剤などの任意の製剤にて一緒に投与される同じ経路により送達される1以上の他の薬物治療を含む。ある側面において、他の薬物療法は本明細書に記載の化合物と共投与してもよい。共投与による併用は、共製剤もしくは化学的に結合した化合物の製剤の投与、または互いに短時間内（例えば1時間、2時間、3時間、24時間以内まで）で同じもしくは異なる経路により投与される別々の製剤中の2以上の化合物の投与を含む。別々の製剤の共投与は、例えば同じ吸入デバイス、同じシリンジなどの一つのデバイスによる送達による共投与、または互いに短時間内で別々のデバイスによる

40

50



投与を含む。本明細書に記載の化合物および同じ経路により送達される１以上のさらなる治療薬の共製剤は、一つの製剤に組み合わせられる別々の化合物を含む一つのデバイス、または化学的に結合してなおその生物活性を維持するように改変された化合物により投与することができるような物質の製剤を含む。そのような化学的に結合した化合物は実質的にインビボにて維持される結合、またはインビボにて二つの活性成分に分割しうる結合を有していてもよい。

## VI. 実施例

### 【実施例】

#### 【０３２２】

本開示に関する実施例は以下に記載する。ほとんどの場合、代替技術を用いることができる。実施例は例示的であって、本開示の範囲を限定するものではなく、または制限するものでもない。本明細書および図において用いられる化合物Aは式I、I'、II、II'、IIa、III、III'およびIVの化合物；第１および３ - １０表に記載の化合物；および実施例に記載の化合物を意味する。

#### 実施例１：合成

本明細書に記載の化合物および第１、３ - １０表に記載の化合物の合成はPCT特許公開番号：WO 2008/064255；WO 2008/064265；およびWO 2011/057022および米国特許出願公開公報番号：US 2009/0076046およびUS 2011/0112127に記載される。当業者は容易に上記特許出願に記載の手順を用いた一般式I'、I、II、II'、IIa、III'、IIIおよびIVに包含されるすべての化合物を製造することができる。

#### 実施例２：化合物形態および製剤

#### 【０３２３】

本明細書に記載の化合物は、多形体、塩形態および複合物などのさらなる形態にて製造することができる。そのような固体形態は生物薬学的特性をさらに改善することができる、さらに製剤化して生物薬学的特性を増強することができる。例えば、本開示の化合物は塩酸塩またはトシレート塩などの酸付加塩を形成するか、またはクエン酸などの多塩基酸との複合物、好ましくは複合物が実質的に非晶質であるものを形成する。そのような非晶質複合物はまた、さらに非晶質形態を安定化するHPMCASなどのポリマーの添加により処理することもできる。該処理は物質のスプレードライも含むことができる。化合物は400 - 500 mLのアセトンに溶解し、エタノールに溶解した１当量のクエン酸に攪拌しながら加えて加熱する。溶液をスプレードライし、乾燥複合物を得る。さらなる物質は、例えばHPMCAS、またはオイドラギット（登録商標）L100-55およびポロキサマー407の混合物のいずれかを用いて、同比率のアセトン／エタノール中、化合物／クエン酸塩複合物をポリマーに加えて製剤化する。あるサンプルにおいて、成分は、40 - 50%の化合物、15 - 25%クエン酸、25 - 35%オイドラギット（登録商標）L100-55および1 - 10%ポロキサマー407の重量比にて組み合わせる。あるサンプルにおいて、成分は40 - 50%化合物、15 - 25%クエン酸および30 - 40%HPMCASの重量比にて組み合わせる。得られた複合物または複合物の製剤の非晶質特性はX線粉末回折（XRPD）、赤外分光法および示差走査熱量測定により測定することができる。例えばCu K 照射を用いたShimadzuXRD-6000 X線粉末回折計を用いる。チューブ電圧およびアンペア数はそれぞれ40 kVおよび40 mAに設定する。発散および散乱スリットは1°に設定し、受信スリットは0.15 mmに設定した。回折電磁波はNaIシンチレーション検出器により検出する。2.5°～4.0°2θ、3°/min（0.4 sec/0.02°ステップ）における-2連続スキャンを用いる。ケイ素標準を分析し、装置アラインメントをチェックする。データを収集し、XRD-6100/7000対5.0を用いて分析する。サンプルは、ケイ素挿入を有するアルミニウムホルダーに置くことにより分析用に調製する。DSCを用いて、複合物が特徴的遷移を欠如し、任意の塩基結晶遷移の前に完全に融解したことを示し、さらにこれらの複合物が非晶質であることを支持する。

#### 実施例３：化合物特性

## 【0324】

任意のFms、Flt - 3 およびKitキナーゼについての化合物の阻害活性は疾患の治療における活性に重要である一方、本明細書に記載の化合物は医薬としての利点も提供する好ましい特性を示す。いくつかの場合において、Kitおよび他のキナーゼに対するFms選択性はリウマチ関節炎、アルツハイマー病、パーキンソン病、骨関節炎、糸球体腎炎、間質性腎炎、ループス腎炎、腎尿細管壊死、糖尿病性腎症または腎臓の肥大化などのいくつかの疾患の治療に好ましい活性を提供する。いくつかの場合において、血液脳関門を通過できない化合物との組合せによる化合物のFms選択性は骨関節炎、糸球体腎炎、間質性腎炎、ループス腎炎、腎尿細管壊死、糖尿病性腎症または腎臓の肥大化などのいくつかの疾患の治療に好ましい活性を提供する。いくつかの場合において、血液脳関門を有効に通過することができる化合物との組合せによる化合物のFms選択性は、リウマチ関節炎、アルツハイマー病またはパーキンソン病などのいくつかの疾患の治療に好ましい活性を提供する。いくつかの場合において、二重Fms / Kit活性は、転移性乳房癌、前立腺癌、多発性骨髄腫、メラノーマ、急性骨髄性白血病、脳転移、神経線維腫症、消化管間質腫瘍、リウマチ関節炎または多発性硬化症などのいくつかの疾患の治療に好ましい活性を提供する。いくつかの場合において、二重Fms / Flt - 3 活性は、急性骨髄性白血病などのいくつかの疾患の治療に好ましい活性を提供する。生化学的および細胞ベースアッセイの両方においてFms、Kit、Flt - 3 または少なくともFmsおよびKitの両方または少なくともFmsおよびFlt - 3 の両方に対するキナーゼ阻害活性を示すことに加えて、化合物は溶解性の改善、薬物動態特性の改善および低Cyp阻害を有する。化合物は当業者に入手可能な以下のアッセイまたは類似のアッセイにて評価する。

10

20

## 【0325】

生化学的および細胞ベース活性についてのアッセイは当分野、例えば米国特許出願公開番号US 2007 / 0032519、US 2009 / 0076046 およびUS 2011 / 0112127 にて知られており、それぞれの開示はそのようなアッセイに関するので参照により本明細書に組み込まれる。あるアッセイにおいて、生化学活性IC<sub>50</sub>値はc - Kitキナーゼ活性の阻害に関して測定され、ペプチド基質のリン酸化の阻害を化合物濃度の関数として測定する。治療すべき化合物はDMSOにて20 mMの濃度に溶解する。これらは30 μLをDMSO (4 mM) 120 μLに希釈し、1 μLをアッセイプレートに加える。次いでこれらは全8点について1:2 (50 μL ~ 100 μL DMSO) に連続希釈する。各キナーゼ反応物が1x キナーゼ緩衝液 (25 mM HEPES、pH 7.5、2 mM MgCl<sub>2</sub>、2 mM MnCl<sub>2</sub>、0.01% Tween - 20、1 mM DTT、0.01% BSA)、5% DMSO および100 μM ATP中20 μLであるようにプレートを調製する。基質は30 nM ビオチン - (E4Y) 10 (Millipore) である。C - kitキナーゼ (Millipore (#14 - 559) から得られるか、または米国特許出願公開番号2009 / 0076046 にて記載されるように調製し、その開示はこのアッセイに関するので参照により本明細書に組み込まれる) はサンプルあたり0.75 ngである。室温にて1時間のキナーゼ反応物のインキュベーションの後、ストップ緩衝液 (25 mM Hepes pH 7.5、100 mM EDTA、0.01% BSA) 中のドナービーズ5 μL (ストレプトアビジンコートビーズ (Perkin Elmer Life Science) 最終濃度10 μg / mL) を加え、サンプルを混合し、ストップ緩衝液中アクセプタービーズ5 μL (PY20 コートビーズ (Perkin Elmer Life Science) 最終濃度10 μg / mL) を加える前に室温にて20分間インキュベーションする。サンプルを室温にて60分間インキュベーションし、ウェルあたりのシグナルをEnvisionリーダーにて読む。リン酸化基質により、シグナルがキナーゼ活性と相関するように、PY20 抗体の結合、およびドナーおよびアクセプタービーズの結合がもたらされる。シグナル対化合物濃度を用いてIC<sub>50</sub>を測定する。

30

40

## 【0326】

あるアッセイにおいて、生化学的活性IC<sub>50</sub>値は、Fmsキナーゼ活性の阻害に関して測定され、ペプチド基質のリン酸化の阻害は化合物濃度の関数として測定する。DMSO (1 μL) に溶解した試験化合物を白384ウェルプレート (Costar #3705) に加える

50

。Fmsキナーゼ (Invitrogen #PV3249), ビオチン - (E4Y)<sub>10</sub> 基質 (Upstate Biotech, Cat# 12-440) および ATP (Sigma, Cat#A-3377) の作業ストックを 25 mM Hepes pH 7.5, 0.5 mM MgCl<sub>2</sub>, 2 mM MnCl<sub>2</sub>, 2 mM DTT, 0.01% BSA および 0.01% Tween-20 にて調製する。すべての成分を最終濃度 1 ng/ウェル Fms, 30 nM ビオチン - (E4Y)<sub>10</sub> (Upstate Biotechnology) および 100 μM ATP について 20 μL の容積で 384 ウェルプレートに加える。各サンプルは 5% DMSO である。次いでプレートを 20 分間 30℃ にてインキュベーションする。使用の直前に、AlphaScreen PY20 検出キット (PerkinElmer, Cat#676601M) からのドナーおよびアクセプタービーズの作業ストックを 25 mM Hepes pH 7.5, pH 7.4, 100 mM EDTA, 0.01% BSA にて調製する。反応を停止するために、プレートを暗闇でカバーを外し、ドナービーズ溶液 (ストレプトアビジンビーズ) 5 μL を各ウェルに加える。プレートを室温にて 20 分間インキュベーションする。次いでアクセプタービーズ溶液 (PY20 コートビーズ) 5 マイクロリットルを各ウェルに加える。各ビーズの最終濃度は 10 μg/mL である。プレートを室温にて 60 分間インキュベーションする。蛍光シグナルを Envisionリーダーにて記録する。シグナルがキナーゼ活性と相関するように、リン酸化基質により PY20 抗体の結合およびドナーおよびアクセプタービーズの結合がもたらされる。シグナル対化合物濃度を用いて IC<sub>50</sub> を測定する。

#### 【0327】

あるアッセイにおいて、生化学的活性 IC<sub>50</sub> 値は Flt-3 キナーゼ活性の阻害に関して測定し、ペプチド基質のリン酸化の阻害を化合物濃度の関数として測定する。DMSO (1 μL) に溶解した試験化合物を白 384 ウェルプレート (Costar #3705) に加える。Flt-3 キナーゼ (Invitrogen), ビオチン - (E4Y)<sub>10</sub> 基質 (Upstate Biotech, Cat# 12-440) および ATP (Sigma, Cat#A-3377) の作業ストックを 25 mM Hepes pH 7.5, 5 mM MgCl<sub>2</sub>, 5 mM MnCl<sub>2</sub>, 1 mM DTT および 0.01% Tween-20 にて調製する。すべての成分を最終濃度 1 ng/ウェル Flt-3, 30 nM ビオチン - (E4Y)<sub>10</sub> および 100 μM ATP について 20 μL の容積で 384 ウェルプレートに加える。各サンプルは 5% DMSO である。次いでプレートを 1 時間、室温にてインキュベーションする。使用直前に、AlphaScreen PY20 検出キット (PerkinElmer, Cat#676601M) からのドナーおよびアクセプタービーズの作業ストックを 25 mM Hepes pH 7.5, pH 7.4, 100 mM EDTA, 0.3% BSA にて調製する。反応を停止するために、プレートを暗闇でカバーを外し、ドナービーズ溶液 (ストレプトアビジンビーズ) 5 μL を各ウェルに加える。プレートを室温にて 20 分間インキュベーションする。次いでアクセプタービーズ溶液 (PY20 コートビーズ) 5 マイクロリットルを各ウェルに加える。各ビーズの最終濃度は 10 μg/mL である。プレートを室温にて 60 分間インキュベーションする。蛍光シグナルを Envisionリーダーにて記録する。シグナルがキナーゼ活性と相関するように、リン酸化基質により PY20 抗体の結合およびドナーおよびアクセプタービーズの結合がもたらされる。シグナル対化合物濃度を用いて IC<sub>50</sub> を測定する。

#### 【0328】

種々の細胞ベースアッセイにて化合物を評価する。例えば BCR-FMS/BaF3, BCR-KIT/BaF3, M-NFS-60, M-07e および BAC1.2F5 細胞増殖アッセイを用いて Fms または Kit の阻害活性を評価し、MV-4-11 細胞増殖アッセイを用いて Flt-3 の阻害活性を評価する。試薬およびアッセイ条件は以下のとおりである：

BCR-FMS/BaF3 および BCR-KIT/BaF3 細胞：

1 mg/mL G418 および 5% WEHI-CM (または組換えマウス IL-3) で補充した、10% FBS, 1% PenStrep, 1% NEAA および 1% L-グルタミンを含む RPMI にて維持。

密集細胞を 3-4 日ごとに 1:50 ~ 1:100 に分割する。

M-NFS-60 細胞 (ATCC #CRL-1838)：

62 ng/mL マウス M-CSF で補充した、10% FBS, 1% Hepes, 1% NaPyruvate および 0.45% グルコースを含む RPMI にて維持。

密集細胞を3 - 4日ごとに1 : 20に分割する。

M - 07e細胞 (DSMZ #ACC 104) :

200 ng/mL ヒトSCFまたは75 ng/μL SCF (R&D Systems 255-SC) のいずれかで補充した、10% FBSを含むIMDMにて維持

密集細胞を3 - 4日ごとに1 : 5 ~ 1 : 10に分割する。

BAC1.2F5細胞 :

36 ng/mL マウスM-CSFで補充した、10%新生子牛血清 (Invitrogen #26010-074) を含むアルファ-MEMにて維持

密集細胞を3 - 4日ごとに1 : 4に分割する。

MV - 4 - 11細胞 :

10% FBSを含むイスコフ改変ダルベッコ培地にて維持

密集細胞を3 - 4日ごとに1 : 4に分割する。

#### 【0329】

1日目に、細胞をカウントし、次いで5分間1000 rpmにて円錐チューブにて遠心分離する。上澄みを除き、細胞を以下のように再懸濁する :

BCR - FMS / BaF3およびBCR - KIT / BaF3 : 成長培地 + 1 mg/mL G418 (WEHI / IL-3なし) にて  $2 \times 10^5$  細胞/mLに再懸濁

M - NFS - 60 : 成長培地 + 62 ng/mL マウスM-CSFにて  $5 \times 10^5$  細胞/mLに再懸濁

M - 07e : 成長培地 + 200 ng/mL ヒトSCFにて  $5 \times 10^5$  細胞/mLに再懸濁

BAC1.2F5 : 成長培地 + 36 ng/mL マウスM-CSFにて  $1.4 \times 10^5$  細胞/mLに再懸濁

MV - 4 - 11 : 成長培地 + 10% FBSにて  $5 \times 10^5$  細胞/mLに再懸濁

細胞を96ウェル皿 (Corning 3610) の各ウェルにプレートし (50 μL)、37 °Cにて5%CO<sub>2</sub> 中、一晚インキュベーションし、細胞を以下の細胞最終濃度にプレートする :

BCR - FMS / BaF3およびBCR - KIT / BaF3 : 10,000細胞/ウェル。

M - NFS - 60 : 25,000細胞/ウェル。

M - 07e : 25,000細胞/ウェル。

BAC1.2F5 : 7,000細胞/ウェル。

MV - 4 - 11 : 25,000細胞/ウェル。

#### 【0330】

2日目に、最大濃度5 mMの化合物を全8点の滴定について対照としてのDMSOで1 : 3に連続希釈する。各希釈点の1 μLアリコートに249 μL成長培地に加え、細胞を含むウェルに50 μLを加え、最大濃度点について10 μM化合物を提供する。細胞を3日間37 °Cにて5%CO<sub>2</sub> 中でインキュベーションする。

#### 【0331】

5日目に、ATPlite 1ステップ蛍光アッセイシステム (Perkin Elmer番号6016739) を細胞培養とともに室温に持ってくる。ATPliteを以下のように各ウェルに加える :

BCR - FMS / BaF3およびBCR - KIT / BaF3 : 25 μL/ウェル

M - NFS - 60 : 25 μL/ウェル

M - 07e : 40 μL/ウェル

BAC1.2F5 : 50 μL/ウェル

MV - 4 - 11 : 40 μL/ウェル

細胞を室温にて10分間インキュベーションした後、蛍光をSafireリーダーで読んだ。測定した蛍光は、化合物濃度の関数としての読み取りを用いてIC<sub>50</sub> 値を測定するように、細胞数と直接相関する。

#### 【0332】

さらに、破骨細胞分化アッセイを用いて骨関節炎などの骨疾患を治療するためのFms阻害剤の効力を評価する。0日目に、破骨細胞培地BulletKit (培地、FBS、L-グルタミン、PenStrep、RANKLおよびM-CSFを含むLonzaカタログ番号PT-8001) 培地を解凍し、

10

20

30

40

50

きつからのFBS、L - グルタミンおよびPenStrepを破骨細胞前駆体基本培地 1 0 0 m L に加え、破骨細胞前駆体成長培地 (OPGM) を提供する。これを 3 7 °C まで上昇させる。クライオバイアル中に凍結した破骨細胞前駆体細胞 (Lonzaカタログ番号 2 T - 1 1 0 ) を 3 7 °C まで上昇させ、5 0 m L 円錐チューブに移す。クライオバイアルをOPGMですすぎ、回転させながら細胞の円錐チューブに滴加した後、OPGMを加えて容積を 2 0 - 3 0 m L に調節する。細胞を 2 0 0 x g にて 1 5 分間室温にて遠心分離し、すべてではないがおよそ 3 m L の上澄みを新しい円錐チューブに取り出す。細胞を残りの上澄みに懸濁させ、OPGMを回転させながら滴加して容積を 1 0 - 1 5 m L に調節する。細胞を 2 0 0 x g にて 1 5 分間、室温にて遠心分離し、すべてではないがおよそ 1 m L の上澄みを除去する。細胞を残りの上澄みに再懸濁させ、適量のOPGMで容積を調節し、およそ  $1 \times 10^5$  細胞 / mL を提供する。細胞の 0 . 1 m L アリコート を 9 6 ウェルプレートの各ウェルに加える。試験化合物を 8 点の 1 : 3 連続希釈で 2 . 5 mM の高濃度にてプレートするために D M S O にて調製する。各化合物希釈物の 1  $\mu$  L アリコート を 9 6 ウェルに加える。V底ポリプロピレンプレートおよびOPGM 0 . 1 2 4 m L を化合物に加える。次いで、OPGM中の化合物 5 0  $\mu$  L を 9 6 ウェルプレート中の破骨細胞前駆体細胞に加える ( 5  $\mu$  M の最高試験濃度を提供する)。BulletKitからのRANKL ( 2  $\mu$  g ) をOPGM 1 m L 中に再構成した後、ボルテックスし、短く遠心分離する。RANKLの 7 9 2  $\mu$  L アリコート を 6 m L のOPGMに加える、5 0  $\mu$  L を低対照ウェルに加える。次いで、BulletKitからの 7 6 . 6  $\mu$  L M - CSF ( 1 0  $\mu$  g / m L ) を残り 5 . 8 m L のOPGM / RANKL溶液 ( 4 X RANKL / M - CSF / OPGM ) に加える。この 5 0  $\mu$  L アリコートを残りのウェルに加える、残存物を後の使用のために 4 °C にて保存する。プレートを 3 7 °C にて 6 日間インキュベーションした後、残りのOPGM / RANKL / M - CSF溶液を 3 7 °C に上昇させる。残存物およそ 1 9 8  $\mu$  L を 6 m L のOPGMで組み合わせる。培地を破骨細胞ウェルから吸引し、1 0 0  $\mu$  L のRANKL / OPGMを低対照に加える。残りのRANKL / OPGMを残りのM - CSFおよそ 1 8 . 5  $\mu$  L と混合する。0 日からの残りの 4 X RANKL / M - CSF / OPGMを 1 倍に希釈し、新たに調製した溶液と組み合わせる。この 0 . 1 m L アリコート を各破骨細胞ウェルに加える、3 7 °C にて 1 日間インキュベーションする。酸性ホスファターゼキット (Cayman Chemicalカタログ番号 1 0 0 0 8 0 5 1 ) を室温まで上昇させる。アッセイ緩衝液 5 m L を 4 5 m L の水で希釈する。各プレートについて、二つの基質錠剤をアッセイ緩衝液 4 . 5 m L 中に溶解し、ボルテックスにより混合して錠剤細分化する。水 3 6 m L でストップ溶液を 1 2 m L に希釈する。各破骨細胞ウェル上澄みの組織培養フード 2 0  $\mu$  L を 9 6 ウェルプレートに移す。基質溶液の 3 0  $\mu$  L アリコート を各ウェルに加える、3 7 °C にて 2 0 分間インキュベーションした後、1 0 0  $\mu$  L ストップ溶液を各ウェルに加える。各ウェルの吸収度をSafireプレートリーダー上 4 0 5 n M にて読む。吸収読み取りを濃度に対してプロットし、各化合物の  $IC_{50}$  を提供する。

#### 【 0 3 3 3 】

第 1 および 3 - 1 0 表に記載の例示化合物についてのFmsおよびKit生化学的阻害活性および選択性 (Kit  $IC_{50}$  / Fms  $IC_{50}$  ) およびBCR - FMS / BaF 3 およびBCR - KIT / BaF 3 細胞ベース阻害活性選択性 (Kit  $IC_{50}$  / Fms  $IC_{50}$  ) をUS特許出願公報番号US 2 0 0 9 / 0 0 7 6 0 4 6 およびUS 2 0 1 1 / 0 1 1 2 1 2 7 に記載されており、参照により組み込まれる。

#### 【 0 3 3 4 】

第 4 - 6 表に記載のいくつかの化合物についてのFmsおよびFlt - 3 生化学的阻害活性およびBCR - FMS / BaF 3 およびMV - 4 - 1 1 細胞ベース阻害活性はUS特許出願公開番号US 2 0 1 1 / 0 1 1 2 1 2 7 に記載されており、これは参照により組み込まれる。本明細書に記載の第 1 、 3 および 1 0 表に記載の化合物はFmsおよびFlt - 3 生化学的アッセイおよびBCR - FMS / BaF 3 およびMV - 4 - 1 1 細胞ベースアッセイにて 0 . 1  $\mu$  M 未満の  $IC_{50}$  を示す。

#### 【 0 3 3 5 】

化合物P - 1 5 5 4、P - 2 0 0 1、P - 2 0 0 3、P - 2 0 0 4、P - 2 0 1 9、P - 2 0 2 8、P - 2 0 2 9、P - 2 0 3 0、P - 2 0 3 1、P - 2 0 3 2、P - 2 0 3 7、P - 2 0 3

10

20

30

40

50

8、P-2045、P-2048、P-2049、P-2052、P-2057、P-2061、P-2063、P-2064、P-2070、P-2146、P-2147、P-2157、P-2165、P-2176、P-2193ならびに第1および3-10表に記載のものは破骨細胞分化アッセイにて0.1  $\mu\text{M}$ 未満の $\text{IC}_{50}$ を示す。

【0336】

第1、3-10表に記載の化合物および本明細書に記載のものは、US特許出願公開番号US 2007/0032519、US 2009/0076046およびUS 2011/0112127に記載の少なくとも一つのFmsアッセイにて1  $\mu\text{M}$ 未満の $\text{IC}_{50}$ を示す。

【0337】

相対溶解度の指標として、水溶液中の化合物の濁度を評価する。胃、腸および血液などの異なる生理学的区画における予想される化合物特性を評価するために、pHを変えながら一連の水性緩衝液を用いる。従って、各化合物を四つの異なる生理学的に関連のある緩衝液に希釈し、溶液濁度を分光光度法により測定する。三つの波長(490、535および650 nm)にて0.01を超える平均光学密度を上昇させるのに十分に不溶な懸濁液を形成させることにより濁度を示す化合物の濃度を用いて、その緩衝液における化合物溶解度の限度を定義する。

【0338】

化合物をジメチルスルホキシド中25 mMの濃度にて溶解した後、1:1を、純粋ジメチルスルホキシド中10倍に希釈して、ジメチルスルホキシドブランクの各列の最終ウェルを有する96ウェルプレートに連続希釈する。アッセイプレートにて、99  $\mu\text{L}$ の適切な緩衝液を各ウェルに加え、1  $\mu\text{L}$ の各サンプル希釈物を該緩衝液に加え、異なるpHを有する水溶液中の最終合計濃度範囲を達成する。用いられる緩衝液は疑似胃液(SGF-pH 1.5) 0.5 M NaCl、pH 1.5; 疑似腸液(SIF-pH 4.5およびpH 6.8) 0.05 M  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ 、pH 4.5および6.8; およびHepes Buffer (HEPES-pH 7.4) 10 mM HEPES、150 mM NaCl、pH 7.4である。対照化合物ピレン、エストリオールおよびプロプラノロールHClもまた評価する。プレートを回転した後1分間混合し、Tecan Safire IIを用いて吸光度を読み取り、現時点の濁度を反映する4つの場所/ウェルにて可変領域の波長(490、535および650 nm)を読み取る。各ウェルにおける各波長についての平均光学密度を化合物濃度に対してグラフ化し、各波長について0.01の閾値O.D.を曲線が横断する濃度を終点濁度アッセイ結果として記録する。三つの波長の平均を用いて化合物の濁度を比較する。化合物は、閾値濃度が $< 31.3 \mu\text{M}$ である場合に低溶解度、閾値濃度が $31.3 \mu\text{M} \sim 250 \mu\text{M}$ である場合に中程度の溶解度、および閾値濃度が $> 250 \mu\text{M}$ である場合に高溶解度を有するものとみなす。

【0339】

第3-6表に記載の例示化合物についての各pHにおける濁度閾値に基づく相対溶解度(L = 低、M = 中、H = 高)は、US特許出願公開番号US 2011/0112127に記載されており、これは参照により組み込まれる。

【0340】

CYP(シトクロムP450)酵素は肝臓に存在する主要な薬物代謝酵素である。CYP1A2、CYP2C19、CYP2C9、CYP2D6、CYP3A4(BFC)およびCYP3A4(BQ)のそれぞれについてのCYP酵素活性の阻害( $\text{IC}_{50}$ )は第1および3-6に記載の化合物のそれぞれについて測定され、既知の基質の代謝の阻害は代謝産物の蛍光の減少を引き起こす。産物の蛍光は化合物濃度の関数としてモニターする。

【0341】

化合物はDMSO中100 mMの濃度に溶解する。これらは1  $\mu\text{L}$ を82  $\mu\text{L}$ のアセトニトリルに希釈する。次いで、この溶液の11  $\mu\text{L}$ アリコートのコファクターミックス(cofactor mix) 204  $\mu\text{L}$ (BD Biosciencesからの1.3% NADPH再生系溶液A、1.04% NADPH再生系溶液B、5% アセトニトリルおよび0.05% DMSO)に加える。次いで、これらは全10点について1:1(160  $\mu\text{L}$ 対160  $\mu\text{L}$ コファクターミックス)を連続希釈する。この最終混合物の10  $\mu\text{L}$ アリコートを384ウェルアッセイプレートに調剤

10

20

30

40

50

し、10分間37℃にてインキュベーションする。酵素および基質ミックス(10 µL; 0.5 pmol CYP1A2 / 5 µM CEC; 1.0 pmol CYP2C9 / 75 µM MFC; 0.5 pmol CYP2C19 / 25 µM CEC; 1.5 pmol CYP2D6 / 1.5 µM AMMC; 1.0 pmol CYP3A4 / 50 µM BFC; または1.0 pmol CYP3A4 / 40 µM BQ)をこれらのアッセイプレートに加える。アッセイプレートを37℃(CYP1A2 - 15 min; CYP2C9 - 45 min; CYP2C19, 2D6および3A4 - 30 min)にてインキュベーションし、Tecan Safire 2プレートリーダー(CYP1A2, 2C19および3A4 409 ex / 460 em; CYP2C9および2D6 409 ex / 530 em)にて読む。化合物濃度に対するシグナルを用いてIC<sub>50</sub>を測定する。このアッセイについての酵素および基質はBD Biosciencesから得る。他の因子がインビボにおけるCYP効果を測定するのに関与し、化合物は好ましくは> 5 µM、より好ましくは> 10 µMのIC<sub>50</sub>値を有する。

10

#### 【0342】

第3 - 6表に記載の例示化合物についてのCyp阻害は、US特許出願公開番号US 2011 / 0112127に記載されており、これは参照により本明細書に組み込まれる。

#### 【0343】

化合物(その任意の固体形態または製剤を含む)の薬物動態特性は雄スプラッグ・ドレー・ラットまたは雄ビーグル犬にて評価する。ラットは、外科的に注入される頸静脈カテーテルによる静脈注射または強制経口(経口)のいずれかにより化合物を毎日投与する。各化合物はジメチルスルホキシド中20 mg/mLストック溶液として調製され、これをさらに希釈して、IVまたはPO製剤について所望の濃度における投与ストックを提供する。IV投与について、投与ストックをSolutol(登録商標):エタノール:水の1:1:8混合物に希釈する。PO投与について、投与ストックを1%メチルセルロースに希釈する。カセットフォーマットにて(または各化合物、その固体形態またはその製剤を個別に行う)、化合物はIV投与についてそれぞれ0.5 mg/mLおよびPO投与についてそれぞれ0.4 mg/mLに希釈し、それぞれ1 mg/kg(2 mL/kg)または2 mg/kg(5 mL/kg)にて投与する。IV投与動物について、尾静脈血液サンプルを毎日投与後5、15、30および60分および4、8および24時間にてリチウムヘパリン抗凝血剤で集める。PO投与動物について、尾静脈血液サンプルを毎日投与後30分、1、2、4、8および24時間にてリチウムヘパリン抗凝血剤で集める。イヌは50 mg/mLにて適切な製剤における経口カプセル剤により毎日投与する。橈側皮静脈血液サンプルを毎日投与後30分、1、2、4、8および24時間にてリチウムヘパリン抗凝血剤で集める。全サンプルを血漿に処理し、LC/MS/MSにより各化合物の今後の分析のために凍結する。時間の関数として血漿レベルをプロットし、AUC(ng\*hr/mL)を評価する。本開示に従った使用を考慮した化合物は、好ましくは先に記載した化合物に対し改善された薬物動態特性を示し、すなわちこれらは先に記載した化合物に対し、AUC、Cmaxおよび半減期の1以上について実質的に高い値を有する。

20

30

#### 【0344】

化合物の脳への浸透の分析は同様に評価することができる。各化合物はジメチルスルホキシド中100 mg/mLストック溶液として、ならびに対照化合物アテノロールを100 mg/mLにておよびアンチピリンを50 mg/mLにて調製する。カセットフォーマットにて、3つまでの試験化合物を、アテノロールおよびアンチピリンとともにそれぞれ180 µL混合し、17.1 mLの1%メチルセルロースに加える。化合物は、単回投与(体重kgあたり10 mL)にて2群のCDラット(8 - 9週、n=3/群)に経口投与により投与し、別のラットの群にビヒクルのみで投与する、懸濁液である。化合物処置群の一つの群は投与後2時間で犠牲にし、他の群は6時間である。血漿をLi - ヘパリンにて集め、脳を集め、右および左半球に切断し、重量を量り、瞬間凍結する。透析膜の一方にサンプルを、他方に等量の1XPBSを有する製造業者のプロトコールのような5K MW切片膜(The Nest Group, Inc.)を有する96ウェル平衡透析装置を用いた平衡透析により脳ホモジネート(30%)および血漿サンプルを評価する。装置をプレート回転機上37℃にて一晩インキュベーションする(The Nest Group, Inc.)。両側の化合物濃度をLC/MS/MSによ

40

50

り分析し、物質収支回収を計算する。各化合物について生成した標準曲線を用いてPBS側の濃度を算出する。PBS濃度は遊離化合物濃度であるが、生物学サンプル側は血漿または脳における濃度を提供する。

#### 【0345】

複合物のさらなる特徴を用いて、同様に製造した実質的に非晶質のクエン酸塩複合物またはその製剤の固有の溶解速度の、酵素のない疑似胃液 (SGF) および疑似腸液 (SIF) 中の該化合物の結晶形態または同様の製剤のものと比べた比較などの改善された特性を示しうる。試験サンプルのペレットを適当な液に溶解し、時間の関数としてUV吸光度を254 nm (SGF) または310 nm (SIF) にて測定しプロットする。

実施例4：インビボモデル系試験

#### 【0346】

リウマチ関節炎 (RA) のインビボ動物モデル試験についてのプロトコールはPCT公開番号WO 2011/057022に記載されており、これはそのまま参照により本明細書に組み込まれる。式I、I'、II、II'、IIa、IIIおよびIII'およびIVの化合物および第1および3-10表に記載の化合物；および実施例に記載の化合物またはその組成物、水和物もしくは溶媒和物をマウスにて試験し、RAを治療するのに有効であることが分かる。

#### 【0347】

同様に、他のモデル系を用いて、本明細書に記載の化合物を評価しうる。式I、I'、II、II'、IIa、IIIおよびIII'およびIVの化合物；第1および3-10表に記載の化合物；および実施例に記載の化合物またはその組成物、水和物もしくは溶媒和物などの本明細書に記載の化合物を本明細書に記載の種々の疾患および病態の治療についてマウスにて試験する。

#### 【0348】

式I、I'、II、II'、IIa、IIIおよびIII'およびIVの化合物；第1および3-10表に記載の化合物；および実施例に記載の化合物またはその組成物、水和物もしくは溶媒和物によるマウスの処置により、間質におけるTAMの枯渇および腫瘍質量の有意な減少をもたらされる。

放射線治療およびCSF-1R阻害剤によるマウスの処置

#### 【0349】

マウスにて成長したU251 GBM腫瘍 (グリア芽腫多形) のRT-PCR分析により、単回用量の12 Gy電離放射線 (IR) で処置した後のCSF-1の発現が2.5倍よりも増大したことが示された。これらの腫瘍におけるCSF-1発現の増大はCD11b<sup>+</sup>単球の補強の増大と相関した。免疫組織化学 (IHC) および蛍光活性化セルソーティング (FACS) により、GBM腫瘍におけるCD11b<sup>+</sup>単球の数がIR処置の2週間以内におよそ二倍を有したことが示された。F4/80染色によりCD11b<sup>+</sup>細胞の大半が成熟したマクロファージであったことが示された。第1表の化合物の40 mg/kg/日による処置は、CSF-1 (CSF-1R) についての受容体を阻害し、単球/マクロファージの照射腫瘍への補強を有効に遮断した。マウスにて成長した頭蓋内U251-ルシフェラーゼ腫瘍のバイオルミネッセンスイメージング (BLI) により、IRおよび第1表の化合物の併用がIRのみよりも腫瘍増殖を阻害するのにより有効であったことが示された。IRおよび第1表の化合物によって処置されたマウスの80%が照射後50日にて生存していたが、単一療法を受けた群の中には生存者はいなかった。これらの結果は、CSF-1Rの阻害が単球/マクロファージへの腫瘍浸透の補強を遮断することによりGBMの照射後再発を防止しうることを示唆する。

前立腺腫瘍マウスについての放射線治療およびCSF-1R阻害剤の組合せ

#### 【0350】

Ras+myc変換RM-1前立腺腫瘍を有するマウスを対照 (食事)、放射線 (3 Gy x 5日)、第1表の化合物 (食事) または併用で処置した。放射線は腫瘍サイズを10日目、放射線停止後1日にて43%軽減した ( $p < 0.001$ )。照射した腫瘍のサイズは短期間で一番下に達し、次いで積極的な腫瘍増殖速度を再開したが、放射線治療 (RT) および第1表

10

20

30

40

50



の化合物による併用治療群ははるかに遅い速度の腫瘍再成長を維持した。FACSおよび腫瘍の組織学的分析の両方により、第1表の化合物処置群および腫瘍ならびに脾臓における併用処置群におけるMDSCおよび腫瘍関連マクロファージ (TAM) の有意な軽減が示された。興味深いことに、CD11b<sup>+</sup>Gr-1<sup>+</sup> 骨髄性由来抑制細胞 (MDSC) (単球性および多形核) の両方のサブセットを軽減した。分子レベルにて、CSF1R遮断処置は、RT誘発CSF1、MMP-9およびArg-1 RNAを有意に軽減した。後者2つの遺伝子は組織リモデリング、血管形成および免疫抑制を促進することにより癌の進行および転移に関与することが知られている。要するに、我々は、前立腺腫瘍指向RTがTIMの流入を潜在的に誘発し得、これは次に処置の有効性を妨害しうることを観察した。第1表の化合物などの有力なCSF1R阻害剤の添加は、腫瘍浸透骨髄性細胞 (TIM) の流入を阻止し、その前腫瘍形成機能を停止し、より有効かつ持続的な腫瘍増殖制御をもたらさう。

10

mdxマウスにおけるマクロファージ補強の減少および骨折治癒の改善

#### 【0351】

Mdxマウスは、骨折の一週間前および犠牲まで第1表の化合物を与えた。骨折後7日目にて、組織形態計測分析およびサフラニン-0 (SO) 染色により示されるように、軟骨容積は、通常の食事を与えたmdxマウスに対して第1表の化合物処置mdxマウスで有意に増大した。処置mdxマウスおよび野生型マウスの軟骨容積間で有意な差は見られず、処置がmdxマウスにて観察される軟骨形成の遅延を救うことを示す。同時に、我々は、F4/80免疫染色による第1表の化合物処置後の骨折カルスにてマクロファージ補強の軽減を確認した。実際、F4/80<sup>+</sup>細胞の数は処置後に有意に減少し、mdx筋の炎症状態の増大および骨治癒の遅延の間の関連性についての強い証拠を提示した。

20

実施例5：特殊化マウスにおけるCSF-1R阻害剤のPLP139-151誘導再発寛解EAEの重篤度の軽減効果

#### 【0352】

方法：本明細書に記載のCSF-1R阻害剤をマウス再発寛解多発性硬化症 (MS) モデルにて試験した。化合物Aは回復なしのFTY720と同様である。雌特殊化マウス6週齢をHarlanから購入し、実験開始前に一週間維持した。マウスを10の動物の群 (組織学に用いられる群あたりさらなるマウスを追加) に無作為に割り当て、0日目に50 μg PLP139-151 / CFAで準備した。疾患誘導 (寛解の開始) 後16-20日目に、投与群2および3における実験化合物を3週間当該群に強制飼養により毎日投与した (疾患誘導後37-41日目の最終処置とともに)。疾患誘導 (疾患開始) 後10日目に、群4の処置を開始し、群2および3と同日まで (疾患誘導後37-41日) 継続した。試験化合物の投与後、45日目までマウスを従わせ、臨床疾患、遅延型過敏性 (DTH) および種々のインビトロ免疫学アッセイを評価した。疾患経過中の種々の時点における疾患の組織学的兆候もまた評価した。切片をプロテオリピドタンパク質 (PLP) (ミエリン発現の測定のため)、CD4 (浸透T細胞の測定のため) およびF4/80 (浸透抗原存在細胞 (APC) の測定のため) について染色した。脊髄および脳を疾患誘導 (疾患開始) 後10日目に3マウスから、疾患誘導後12および16日目 (急性のピーク) にそれぞれの日に6マウスから (ビヒクルから3マウスおよび開始10日目の高用量から3マウス)、疾患誘導後37-41日目 (処置の最終日) に18マウスから (各群から3マウス) および疾患誘導後45日目に18マウスから (各群から3マウス) 摘出した。

30

40

#### 【0353】

結果：本明細書に記載の化合物は再発寛解実験自己免疫脳脊髄炎 (EAE) モデルにて堅調な有効性を示し、重要なことに、開発化合物FTY-720または抗CD80 Fab処置を用いて得たものと等価またはより良好に有効性を促進するようである。さらに、治療の中断は、化合物A処置動物と異なり、FTY-720投与群における臨床スコアの急速な回復をもたらす。図1はc-fms阻害剤、例えば化合物Aの有効性を示し、SJLマウスにおけるPLP139-151誘導再発寛解EAEの重篤度を軽減する。

実施例6：原発性進行性多発性硬化症における急性MOG誘導EAEモデルにおける評価

#### 【0354】

50

図2A - 2Cにて示されるとおり、本明細書に記載の化合物はミエリンオリゴデンドロサイト糖タンパク質(MOG)ペプチド誘導実験自己免疫脳脊髄炎(EAE)モデルにて評価した。

#### 物質および方法

##### 試験系

種 / 菌株 :	C57雌マウス	
生理学的状態 :	正常	
研究開始時の年齢 / 体重範囲 :	6 - 9 週	
動物供給業者 :	Harlan	
動物の数 / 性別 :	12 マウス / 群	10
同定 :	耳パンチ	
無作為化 :	2 - 2.5 EAEスコア	
EAEスコア :	化合物Aの処置の開始についてのスコアをチャレンジのおよそ17 - 20日目にて2 - 2.5の臨床スコアにて無作為化後に開始	
正当化 :	スポンサーによりリクエストされた12マウス / 群	
置換 :	研究コース中、動物を置き換えなかった。	

##### 動物ハウジングおよび環境

ハウジング :	マイクロアイソレータ、5 動物 / ケージ	20
順化 :	7 日	
環境条件 :	病原菌フリー条件下にて維持	
食物 / 水 :	食物 : 標準的で新鮮なげっ歯類の餌 水 : 水は自由に利用可能であった。	

##### 試験物質の投与

投与の経路および方法 :	PO (経口)	
投与経路についての正当化 :	この経路はスポンサーにより要求されている。	
投与頻度および機関 :	Q.D. x 30 + (無作為化の日に開始) [qd (毎日一回) 投与は化合物A処置動物が臨床スコアにて著しい改善を示した場合に続けて延長した。化合物A群を二つに分けて1) 中断および2) 継続処置の効果を調査した。3.5 - 4.0のスコアを達したビヒクル群が化合物A処置を開始した。	30

投与した投薬量 :	50 mg / kg	
投与した容積 :	0.1 mL (~ 5 mL / kg)	
投与レベルについての正当化 :	スポンサーによる要求	40

##### 実験設計

##### 【0355】

EAE誘導 : 以下のプロトコールに従い、EAE誘導を行った。簡潔には、ミエリンオリゴデンドロサイト糖タンパク質(MOG)<sub>35-55</sub>ペプチド300 μgをPBS100 μlに溶解し、5 mg/mlのミコバクテリウム結核H37 RAを含む等量のフロイント完全アジュバント(CFA)に乳化した。0および7日目にて雌C57BL/6マウスの脇に乳化物(200 μl)を皮下注射した。0および2日目に500 μlのPBS(List Biological Labs.)中の百日咳毒素500 ngをそれぞれの尾静脈に静脈内投与した。

実験グルーピング : MOG EAEマウスモデル(n=12動物)における化合物Aの評価

【表 2】

群	処置	投与	経路	投与計画	容積	動物数
1	ビヒクル	—	PO	QD×30+	0.1 mL	12
2	化合物A	50 mg/kg	PO	QD×30+	0.1 mL	12

体重

## 【0356】

研究終了の日を含めて処置の最初の日を開始する週に二回、体重を記録した。

EAEスコアリング

10

EAE臨床スコアを以下のスコアリングスキームに従い週に三回測定した：

- ・ 0：臨床疾患なし
- ・ 1：尾弛緩
- ・ 2：後肢脆弱性
- ・ 3：後肢麻痺
- ・ 4：前肢麻痺または臥位から右への能力欠乏
- ・ 5：瀕死または死

死亡または瀕死とみられる動物

## 【0357】

動物の死亡率および死亡までの時間を本研究において各群について記録した。1以上の以下の基準を満たす場合、マウスを瀕死および犠牲として定義してもよい：

20

- 1) 1週間で20%以上の体重の欠乏
- 2) 4.5以上のEAEスコア
- 3) 過剰な体重欠乏(>20%)を引き起こす長引く過剰の下痢
- 4) 持続性喘鳴および呼吸器窮迫

衰弱、猫背姿勢、麻痺/不全麻痺、腹部膨張、潰瘍形成、膿瘍、発作および/または出血などの臨床観察により定義される長引くまたは過剰の疼痛または窮迫がある場合にも、動物はまた瀕死とみなすことができる。

実施例7：LPS注射およびアルツハイマー病疾患(AD)マウスモデルにおけるCSF1受容体アンタゴニストのミクログリア媒介神経炎症軽減の研究

30

## 【0358】

脳ミクログリア数および活性化におけるCSF1受容体アンタゴニストの可能性を評価するために、ビヒクルまたは本明細書に記載のCSF-1R阻害剤、例えば化合物A(1160 mg/kg餌)のいずれかを含む餌と一緒にLPS(リポ多糖)を2月齢C57/b6マウス(1週間にわたり3注射；I.P.；n=4/群)に投与した。この処置の後、動物を犠牲にし、脳を抽出し、免疫組織化学のために半分を4%p-ホルムアルデヒド(PFA)中に固定し、他方を生化学的分析のために均質にした。

## 【0359】

図3Aに示されるように、ミクログリアマーカーIBA1の定常状態レベルはLPS注射により脳ホモジネート中で有意に増大した。本明細書に記載の化合物で処置したマウスは対照またはLPS注射マウスのいずれかよりも有意に低いIBA1レベルを示したが、化合物Aで処置したマウスはLPS注射マウスよりも有意に低いIBA1レベルを有したが対照動物と同程度であった。

40

## 【0360】

図3Bに示されるように、IBA1の定常状態レベルは処置により80%減少したが、アストロサイトマーカーGFAPレベルは変化ない。

## 【0361】

図3Cに示されるように、処置の3ヶ月後、モリス水迷路を用いて学習および記憶を評価した。極めて進行した疾患を有する本明細書に記載の化合物で処置された3xTg-ADマウスは未処置マウスに対し獲得の改善を示した。最後の訓練トライアルの24時間後に行

50

った探査トライアルは記憶において相違はないことを示した。本研究は、式Ⅰ、Ⅰ'、ⅠⅠ、ⅠⅠ'、ⅠⅠa、ⅠⅠⅠおよびⅠⅠⅠ'およびⅠⅠⅠⅠの化合物および第1および3-10表の化合物；および実施例に記載の化合物はCaM/Tetジフテリア毒素(DT)ニューロン欠乏モデルにて神経炎症を軽減することができることを示す。

#### 【0362】

図3Dに示されるように、本明細書に記載の化合物はCaM/Tetジフテリア毒素(DT)ニューロン欠乏モデルにて認識学習を改善することが分かった。中程度の欠乏を有するマウスは物の配置の新旧を区別する正常な能力を回復する。待ち時間が低いことはより早く思い出しよりよく記憶する挙動を意味する。本研究は、式Ⅰ、Ⅰ'、ⅠⅠ、ⅠⅠ'、ⅠⅠa、ⅠⅠⅠおよびⅠⅠⅠ'およびⅠⅠⅠⅠの化合物および第1および3-10表の化合物；および実施例に記載の化合物がCaM/Tetジフテリア毒素(DT)ニューロン欠乏モデルにてマウスの認識学習を改善することができることを示す。

10

実施例8：悪性末梢神経鞘細胞(MPNST)における成長およびMAPKシグナリングの阻害

#### 【0363】

肉腫の異種移植モデルを開発して用い、ラパマイシンおよび本明細書に記載の化合物、例えば化合物Aの両者のインビボにおける単一薬剤および併用効果を試験した。腫瘍サイズにおける変化のための時間にわたり腫瘍を処置し、腫瘍を予め定めた時点および研究の終わりに集め、増殖の指標における変化およびアポトーシスの誘導について試験した。

マウス： 重篤な複合免疫不全

(SCID)マウス、8週齢、体重~30g

20

細胞： MPNST3連続移植、マトリゲルによる脇への単一皮下注射

薬物： ラパマイシン20mg/kg i.p. 月-水-金  
化合物餌

腫瘍サイズ： 処置開始時100-150mm<sup>3</sup>

成長曲線： (計48動物、腫瘍サイズ100-150mm<sup>3</sup>)

処置群： (12マウス/群)：

1. 対照餌

2. ラパマイシン20mg/kg i.p. 3週間 月-水-金

3. 化合物餌×3週間

4. ラパマイシン20mg/kg i.p. 月-水-金+餌×3週間

30

腫瘍測定：週二回

#### 【0364】

腫瘍収集：1週、2週および3週の処置の終わりに2腫瘍/群を集める。薬理学(PD)研究のため半分をホルマリン中に固定し、半分を液体窒素にて凍結する。図4は本明細書に記載の化合物の投与後の腫瘍容積の変化を示す。NF1患者について、安定疾患×8ヶ月、歩行の改善、活性の増大。

実施例9：CSF-1R阻害は中皮腫腫瘍組織量を軽減する

#### 【0365】

ビヒクルまたは本明細書に記載の化合物、例えば化合物Aでd14-d35腫瘍後細胞注入からマウスを処置した。本明細書に記載の化合物によるCSF-1R阻害は悪性中皮腫のマウスモデルにおける腫瘍組織量を軽減する。図5に示されるように、CSF-1R阻害剤、例えば式Ⅰ、Ⅰ'、ⅠⅠ、ⅠⅠ'、ⅠⅠa、ⅠⅠⅠおよびⅠⅠⅠ'およびⅠⅠⅠⅠの化合物および第1および3-10表の化合物；および実施例に記載の化合物は中皮腫腫瘍組織量を軽減する。

40

実施例10：胃腸の間質腫瘍における腫瘍関連マクロファージ(TAM)

#### 【0366】

GISTマウスを本明細書に記載の化合物、例えば化合物A(290mgフリー塩基/kg餌)またはイマチニブ(LC labs)で4週間処置した。腫瘍を摘出し、ⅠⅠ型コラゲナーゼ/DNaseⅠ消化を用いて処理し、フローサイトメトリーにより分析した。腫瘍のパラフィ

50

ン切片はMasson - Trichromeプロトコールを用いて染色した。図 6 A ~ 6 C は、式 I、I'、II、II'、IIa、IIIおよびIII'およびIVの化合物および第 1 および 3 - 10 表の化合物；および実施例に記載の化合物が胃腸の間質腫瘍（GIST）を治療するのに非常に有効であることを示している。

#### 【0367】

C57Bl/6 マウスは、GIST マウス（S2 細胞株）に由来する活動的イマチニブ耐性（kit 依存）細胞株を用いて皮下腫瘍を注入した。このモデルのTAMはより典型的なM2 TAMであり、T細胞増殖を強く抑制する。図 6 D - 6 E は、式 I、I'、II、II'、IIa、IIIおよびIII'およびIVの化合物および第 1 および 3 - 10 表の化合物；および実施例に記載の化合物によるTAMの活動的な注入可能な腫瘍からの枯渇が腫瘍増殖を遅らせることを示す。

10

実施例 11：叢状神経線維腫のNF-1マウスモデルにおけるc-kit/c-fms阻害剤の研究

#### 【0368】

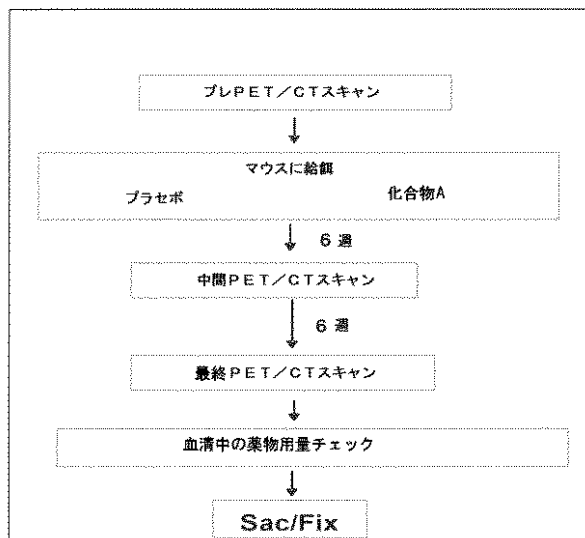
シュワン細胞がNf1にてヌル欠損であり、他の系統がNf1にてヘテロ接合である条件付きマウスモデル（ハプロ不全）を50 mg/kgの本明細書に記載の化合物、例えば化合物Aで3ヶ月経口強制投与により処置し、腫瘍発生および成長をFDG - PETイメージングにより測定した。図 7 A は、式 I、I'、II、II'、IIa、IIIおよびIII'およびIVの化合物および第 1 および 3 - 10 表の化合物；および実施例に記載の化合物は網状腫瘍発症を有意に阻害することを示す。

#### 【0369】

プロトコールを以下に概述する。

#### 【表 3】

20



30

11 マウスをプラセボ（ビヒクル処置）群に登録し、13 マウスを阻害剤処置群に登録した。図 7 A に示すように、各マウスにおける腫瘍の数を測定した。

40

実施例 12：M-CSF/c-fms経路の阻害はNF1変異マウスの骨量を増大する

c-kit/c-fms阻害剤は破骨細胞前駆体の頻度を軽減し、破骨細胞形成を軽減した

#### 【0370】

CFU-Mは、本明細書に記載のc-kit/c-fms阻害剤とともにまたはそれなしでM-CSFの存在下、半固体メチルセルロース培養中WTまたはNf1+/ - マウスの骨髄単核細胞（BMMNC）を用いて試験した。培養後7日にて、CFU-Mを位相差顕微鏡下にてカウントした。我々の以前のデータと一致して、Nf1+/ - マウスは野生型（WT）マウスに比べてCFU-Mの数が有意に増大した（図 7 B）。重要なことに、本明細書に記載のc-kit/c-fms阻害剤の添加はWTおよびNf1+/ - 培養の両方にてCFU-M形成を劇的に軽減した（図 7 B）。

#### 【0371】

50

c-kit/c-fms阻害剤とともにまたはそれなしでM-CSF/RANKLの存在下における破骨細胞培養を確立した。培養後5日に、培養物に酒石酸塩耐性酸性ホスファターゼ (TRACP) 染色を行った。破骨細胞形成は全細胞培養領域にわたるTRACP+領域の割合を計算することにより評価した。Nf 1+/ - 培養はWT培養に比べて有意に増大したTRACP+領域を含む (図7C)。c-kit/c-fms阻害剤の添加は、WTおよびNf 1+/ - 培養における破骨細胞形成を劇的に軽減した。

c-kit/c-fms阻害剤はNf 1+/ - 破骨細胞遊走を修復した。

#### 【0372】

破骨細胞の骨表面を横断して遊走する能力は、骨吸収に必要な鍵細胞機能である。破骨細胞遊走はトランスウェル (transwell) アッセイにより評価した。M-CSFなしで培地のみを含む底部チャンバーを陰性対照として用いた。遊走の4時間後、M-CSFはWT培養のものよりもNf 1+/ - 培養にて有意に高いレベルの遊走を誘導した (図7D)。さらに、c-kit/c-fms阻害剤はNf 1+/ - 破骨細胞遊走をWTレベルのものまで劇的に軽減した。

c-kit/c-fms阻害剤は破骨細胞骨吸収を阻害した。

#### 【0373】

破骨細胞骨浸食活性におけるc-kit/c-fms阻害剤の影響を評価するために、穴形成アッセイを行った。c-kit/c-fms阻害剤とともにまたはそれなしでM-CSFを象牙質スライドおよび前破骨細胞を含む培養ウェルに加えた。M-CSFなしで培地のみを含むウェルを陰性対照として用いた。培養後3日に、Metamorphソフトウェアを用いて $\mu\text{m}^2$ の穴形成領域を計算した。M-CSFはWT破骨細胞を含むウェルにおける穴形成を誘導した。これに対し、2-3倍大きい穴形成領域はWT破骨細胞のものに比べてNf 1+/ - 破骨細胞を含む培養にて観察した (図7E)。c-kit/c-fms阻害剤はWTおよびNf 1+/ - 培養の両者における穴形成領域を劇的に軽減した。これらのデータは、本明細書に記載のc-kit/c-fms阻害剤が破骨細胞形成だけでなく、破骨細胞骨吸収活性も阻害することを示す。

c-kit/c-fms阻害剤はNF1マウスモデルにおける骨粗鬆症を改善し、骨量減少を予防する。

#### 【0374】

骨量における本明細書に記載のc-kit/c-fms阻害剤の影響を評価するために、体積骨塩密度 (BMD;  $\text{mg}/\text{cm}^3$ ) は12週間プラセボまたはc-kit/c-fms阻害剤を受けたマウスの近位成長プレートに対し近位脛骨骨幹端1mm末梢において測定した。Nf 1+/ - OVXマウスはWT OVXマウスよりもより有意に骨量を欠損し (図7F)、前吸収チャレンジはNf 1ハプロ不全マウスにおけるより大きな破骨細胞応答を誘導することを示す。c-kit/c-fms阻害剤を与えたNf 1+/ - OVXマウスはプラセボ処置を受けたマウスと比べて左脛骨骨幹におけるBMDにて有意な増大を示した。骨梁調節におけるc-kit/c-fms阻害剤の役割をさらに調査するために、マイクロコンピュータ断層撮影 (micro computerized tomography、 $\mu\text{CT}$ ) を行い、骨梁の構造を試験した。 $\mu\text{CT}$ の代表的な写真を図7Gに示す。プラセボ処置を受けたWT-OVXマウスと比べてNf 1+/ - OVXマウスは骨容積/組織容積により測定された骨梁が劇的に減少したことを示したが、c-kit/c-fms阻害剤はNf 1+/ - OVXマウスにおける骨梁を有意に増大した。まとめて、これらのデータは、本明細書に記載のc-kit/c-fms阻害剤がNf 1+/ - 骨粗鬆症モデルにおける骨量減少を予防することができることを示す。

実施例13: PGRN欠損ミクログリアの炎症応答の軽減およびミクログリア媒介神経毒性に対する保護

#### 【0375】

原発性ミクログリア培養またはミクログリアニューロン共培養はPGRNヌルマウスに由来する。細胞を本明細書に記載の化合物、例えば化合物Aまたは対照化合物のいずれかで処置した後、LPSまたはアミロイドベータペプチドのいずれかで刺激しミクログリア媒介毒性を誘導した。化合物の効果をTNF- $\alpha$ 、IL-6およびIL-1などの炎症性メディエータのレベルで測定した。神経毒性をJ Biol Chem 280:40364-74 (2005) に記載の細胞生存率アッセイまたはMAP2染色で測定した。図8は、本明細書に記載のc

10

20

30

40

50

- kit / c - fms阻害剤がPGRN KOマウスにおけるミクログリアを軽減することを示す。

実施例 14 : c - Fmsの甲状腺乳頭癌 (PTC) 進行における標的阻害効果

【 0 3 7 6 】

Braf誘導PTCの二つのマウスモデルを用いて、TAM補強および / または増殖の阻害を通じたc - Fms損傷PTC開始および / または進行の標的阻害を試験した。PTC開始のdox誘導モデルにおいて、Tg - rTTa / tetO - Brafマウス 4 - 6 週齢に 0 - 7 日目に食物供給にてドキシサイクリン 2 , 5 0 0 ppmを与えた。0、3および6日目に、マウスはビヒクルまたは本明細書に記載のcsf - 1R阻害剤、例えば化合物Aのいずれかを受けた。マウスは7日目に犠牲にした。骨髄、血液および脾臓を集め、単球 / マクロファージマーカーCd 1 1 b、F 4 / 8 0、Ly 6 C、Cd 1 1 5を用いてフローサイトメトリーのために処理し、本明細書に記載のc - kit / fms阻害剤の前駆体における効果の特徴づけ、それぞれ単球 / マクロファージ集団を循環および居住させた。組織学的および免疫組織化学的 ( I H C ) 分析のために甲状腺を摘出し、PTC表現型 ( H & E 染色 )、増殖性およびアポトーシス指標 ( Ki 6 7 および T U N E L I H C )、Braf活性化 ( p - ERKおよびp - MEK I H C ) および間質密度 ( 抗Mac 2 および抗アルファ平滑筋アクチン I H C ) についての各薬物の効果を測定した。ビヒクルおよび化合物A処置マウスからのプールした甲状腺 ( n = 4 - 6 ) をTAM集団のFACS分析についての単一細胞懸濁液中に処理した。図 9 Aは、腫瘍関連マクロファージ ( TAM ) がヒト甲状腺癌における腫瘍進行と相関することを示す。図 9 Bは、TAMの増大が腫瘍侵襲と関連し、低分化甲状腺癌 ( P D T C ) における生存率を減少させたことを示す。

【 0 3 7 7 】

TPO - Cre / LSL - Brafマウスを用いたPTC進行におけるc - kit / fms阻害剤の効果を試験した。TPO - Cre / LSL - Brafマウスからの甲状腺は 1 0 0 % 浸透率の 5 週齢により拡散PTCを発症させ、血管侵襲であり、甲状腺外骨格筋侵襲を有し、不完全に区別された甲状腺癌巣を発症した。これらのPTCはTAMで密に浸透させた。4 - 8 週齢のマウスは、1、2および3週間一日おきにビヒクル対本明細書に記載のckit / c - fms阻害剤を受けた。骨髄、血液、脾臓および甲状腺を最終投与の 2 4 時間後に集め試験した。図 9 Cは、c - kit / fms阻害剤の適用をし、およびしなかった甲状腺重量の変化を示す。

実施例 15 : A 2 0 5 8 ヒトメラノーマ異種移植モデルの治療における組合せの効力

実験方法および手順

細胞株

Experimental Methods and Procedures

Cell Line

【 0 3 7 8 】

A 2 0 5 8 腫瘍細胞株を 1 0 % 熱不活性ウシ胎仔血清、1 0 0 U / ml ペニシリンおよび 1 0 0 μ g / ml ストレプトマイシンで補完したDMEM培地およびL - グルタミン ( 2 mM ) 中の単層培養として空気中 5 % CO<sub>2</sub> の雰囲気、3 7 °Cにてインビトロにて維持した。腫瘍細胞はトリプシン - EDTA処置により毎週二回定期的に継代培養した。指数関数的成長相における細胞成長を摘出し、腫瘍植菌のためにカウントした。

腫瘍植菌

腫瘍植菌腫瘍植菌Tumor Inoculation

【 0 3 7 9 】

腫瘍発症のために、各マウスに右脇にA 2 0 5 8 腫瘍フラグメント ( 2 mm x 2 mm x 2 mm ) を皮下接種した。平均腫瘍サイズがおよそ 1 4 0 mm<sup>3</sup> に達した腫瘍植菌の 1 1 日後に薬物処置を開始した。各群は 1 0 マウスからなった。予め定めた投与計画に従い、腫瘍を有するマウスに試験物質を投与した。

観察

Observations

【 0 3 8 0 】

動物取り扱い、世話に関するすべての手順および本研究の処置は、研究動物ケアの評価および適格性認定協会 ( AAALAC ) のガイダンスに従いPharmaronの動物実験委員会 ( I ACU

10

20

30

40

50

C) により承認されたガイドラインに従い行った。定期的なモニタリングの時点にて、動物は移動度などの通常の挙動、食物および水消費（視認のみ）、体重増加／欠乏（体重は毎週二回測定した）、目／髪つや消しおよび任意の他の異常効果についての腫瘍増殖の任意の効果についてチェックした。死亡および観察した臨床兆候は各サブセット内の動物数に基づき記録した。

腫瘍測定および終点

#### 【0381】

主な終点は腫瘍増殖が遅延しうるかまたはマウスが治癒しうるかを見ることであった。腫瘍サイズはキャリパーを用いて二次元にて毎週二回測定し、容積は式： $V = 0.536 a \times b^2$ （式中、aおよびbはそれぞれ腫瘍の長および短直径である）を用いて $\text{mm}^3$ にて示した。次いで、腫瘍サイズをT/C値の計算のために用いる。T/C値（パーセント）は抗腫瘍有効性の指標であり；TおよびCはそれぞれ与えられた日における処置および対照群の平均容積である。

10

#### 【0382】

腫瘍を有するマウスは腫瘍サイズが $2,500 \text{ mm}^3$ より大きくなった場合に「死」として安楽死させて生存曲線を計算した。すべての動物の生存が続き、平均生存時間（MST）を各群について算出した。生存期間の増大（ILS）を処置群のMSTを対照群のMSTで割ることにより算出し、対照動物の生存期間に対する増大パーセントとして示した。

#### 【0383】

すべての群における腫瘍を有するマウスの両側腋窩リンパ節および肺をそれらの腫瘍サイズが $2,500 \text{ mm}^3$ より大きくなった場合に動物の安楽死にて集め；パラフィン埋め込みブロックを病理組織学的評価のために作成した。肺転移性部位の数をカウントした。統計分析

20

Statistical Analysis

#### 【0384】

ワンウェイANOVAを用いて、群間の腫瘍容積における差の統計的分析を行い、Wilcoxon試験を用いて群間の生存の差を有意性について分析し、ソフトウェアSPSS 16.0を用いてすべてのデータを分析し； $p < 0.05$ を統計的に有意であるとみなした。

結果

#### 【0385】

すべての群における腫瘍を有するマウスの生存データおよび生存曲線を図10に示す。ビヒクル処置対照マウスの平均生存時間（MST）は31日である。単一薬剤としてB-raf阻害剤および本明細書に記載の化合物はそれぞれ34日（ILS = 9.7%，対照群と比べて $p = 0.002$ ）および36日（ILS = 16.1%， $p < 0.001$ ）のMSTを生じた。これらの二つの処置間の生存時間において統計的な差はない（ $p = 0.324$ ）。B-raf阻害剤および本明細書に記載の化合物の併用は、単一治療群に比べて50日（ILS = 61.3%， $p < 0.0001$ ）のMSTを生じた。

30

#### 【0386】

本明細書に引用したすべての特許および他の参照は本開示が関連する当業者のレベルを示し、任意の表および図面を含め、各参照がそのまま個別に参照により組み込まれるのと同じ程度でそのまま参照により組み込まれる。

40

#### 【0387】

本開示が記載される終わりおよび利点ならびにそこに固有のものを得るためによく適応するものと当業者は容易に理解する。好ましい態様の現在の典型として本明細書に記載の方法、分散および組成物は例示であって、本開示の範囲の限定としてのものではない。その中の変形および他の使用は当分野に起こり、これらは本開示の精神に包含され、特許請求の範囲により規定される。

#### 【0388】

本明細書に例示的に記載される開示は本明細書に具体的に開示されない任意の要素、限定なしで適切に実施してもよい。従って、例えば本明細書におけるそれぞれの場合におい

50



て、用語「含む (comprising)」、「本質的に～からなる (consisting essentially of)」および「～からなる (consisting of)」はいずれも他の二つの用語のいずれかで置き換えてもよい。従って、該用語の内の一つを用いた本開示の態様について、本開示はまた、これらの用語の一つをこれらの用語の別のもの置き換えた別の態様も含む。それぞれの態様において、用語はその確立した意味を有する。従って、例えばある態様は一連の工程を「含む (comprising)」方法を含んでもよく、別の態様は「本質的に」同じ工程「からなる」方法を含み、三つ目の態様は同じ工程「からなる (consisting of)」方法を含む。用いられる用語および表現は記載の用語として用いられ、限定されず、示され記載された特徴の任意の均等またはその部分を排除するような用語および表現の使用を意図するものではないが、種々の改変が特許請求された本開示の範囲内で可能であることが認識される。従って、本開示が好ましい態様および任意の特徴により具体的に開示されていても、本明細書に記載の概念の改変および変形が当業者により用いられてもよくそのような改変および変形が特許請求の範囲に規定されるように本開示の範囲内であるとみなすものと解すべきである。

10

### 【0389】

さらに、本開示の特徴または側面はマーカッシュグループまたは他の代替のグループ分けの観点にて記載され、当業者は本開示がまたそれによりマーカッシュグループまたは他のグループの任意の個別のメンバーまたはメンバーのサブグループの観点にて記載されることを認識する。

### 【0390】

20

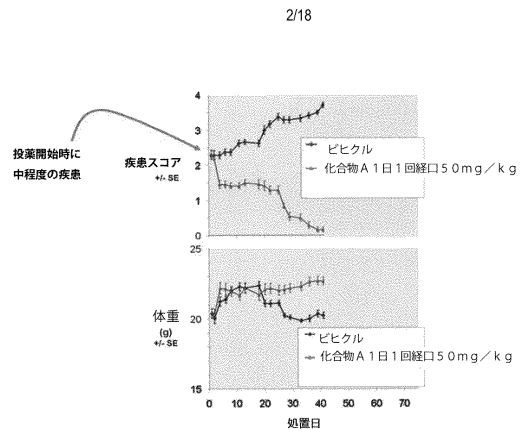
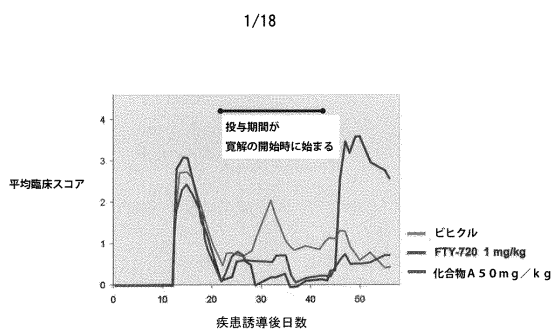
また、特に明記されなければ、種々の数値は態様のために提供され、さらなる態様はある範囲の終点としての任意の2の異なる値により記載される。そのような範囲もまた、本開示の範囲内である。

### 【0391】

従って、さらなる態様は本開示の範囲内であり、次の特許請求の範囲内である。

### 【図1】

### 【図2-1】



【図 2 - 2】

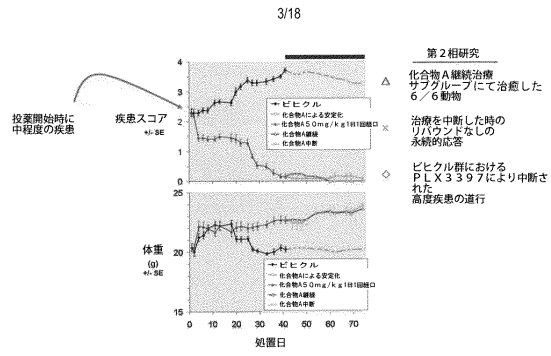


Figure 2B

【図 2 - 3】

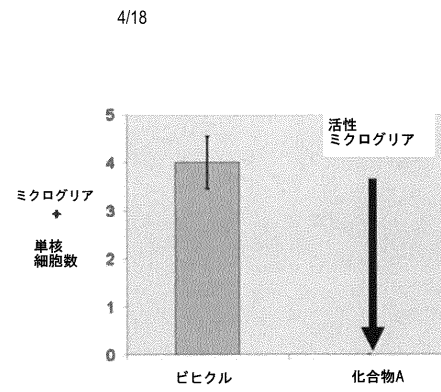


Figure 2C

【図 3 - 1】

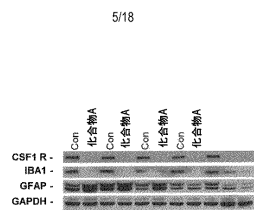


Figure 3A

【図 3 - 2】

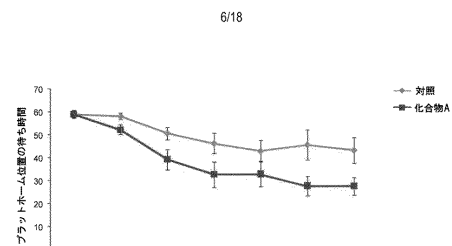


Figure 3B

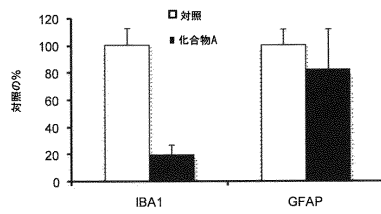


Figure 3B

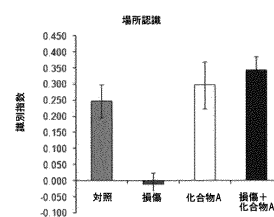


Figure 3C

【図 4】

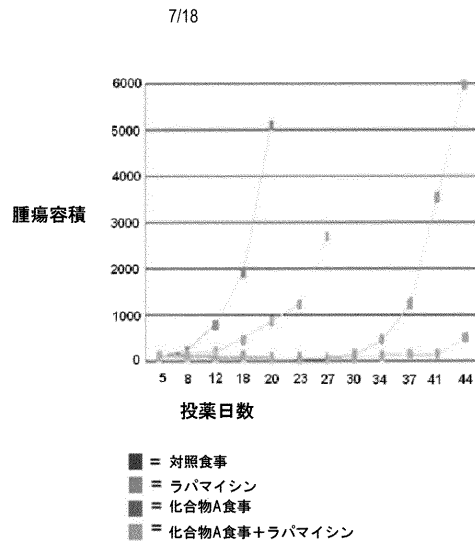


Figure 4

【図 5】

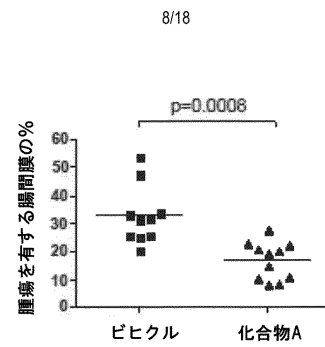


Figure 5

【図 6 - 1】

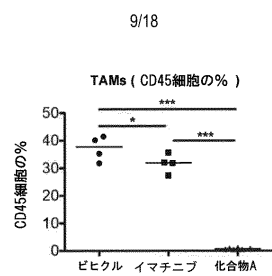


Figure 6A

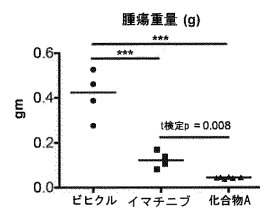


Figure 6B

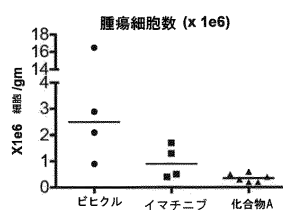


Figure 6C

【図 6 - 2】

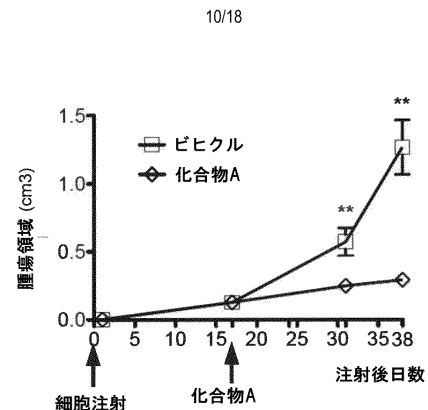


Figure 6D

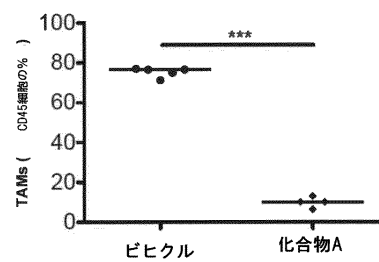


Figure 6E

【図 7 - 1】

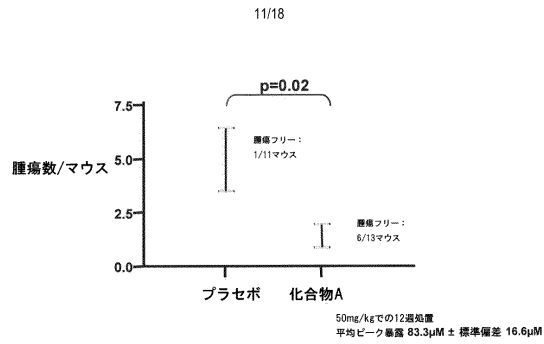


Figure 7A

【図 7 - 2】

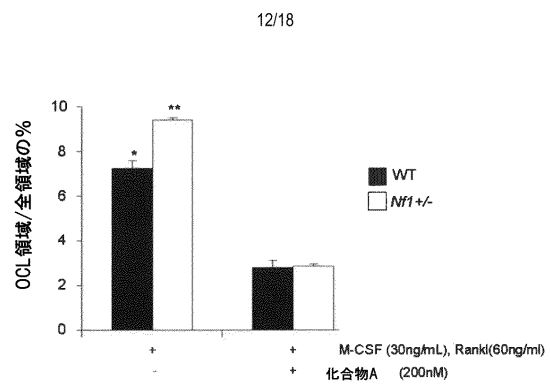


Figure 7C

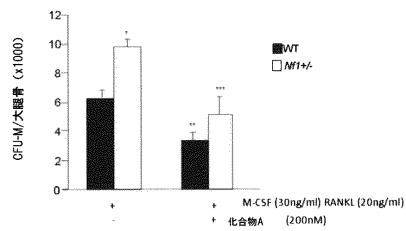


Figure 7B

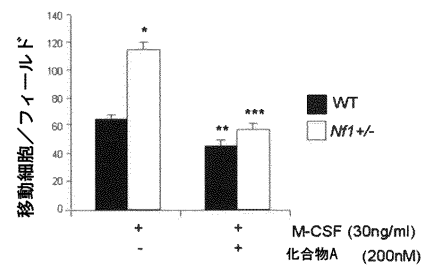


Figure 7D

【図 7 - 3】

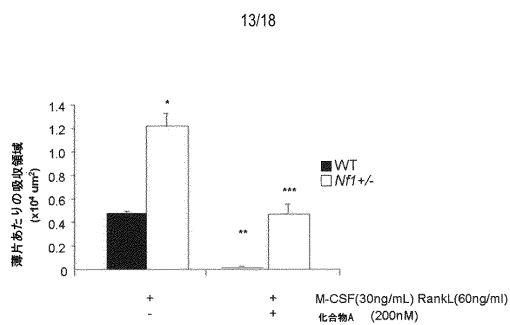


Figure 7E

【図 7 - 4】

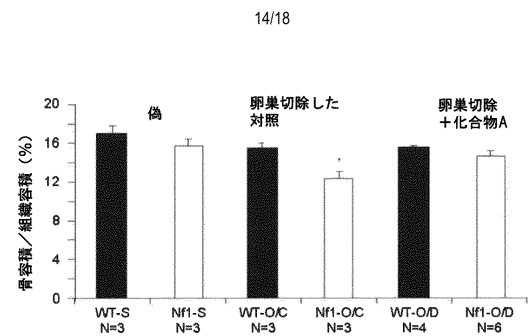


Figure 7G

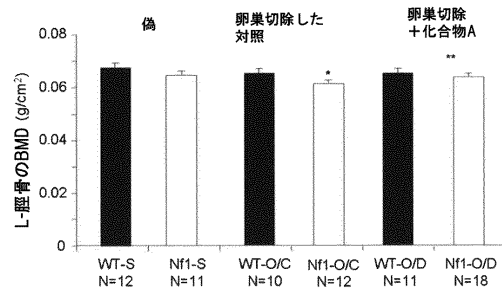


Figure 7F

## 【図 8】

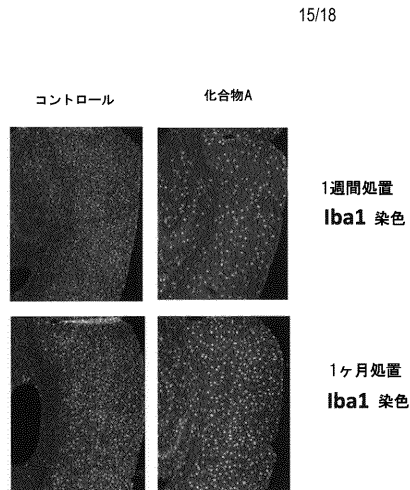


Figure 8

## 【図 9 - 1】

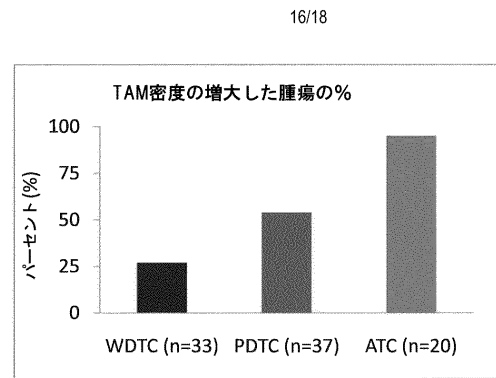


Figure 9A

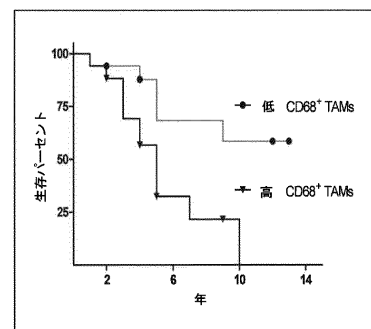


Figure 9B

## 【図 9 - 2】

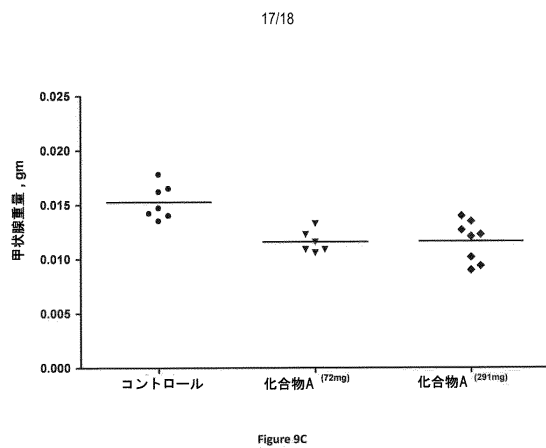


Figure 9C

## 【図 10】

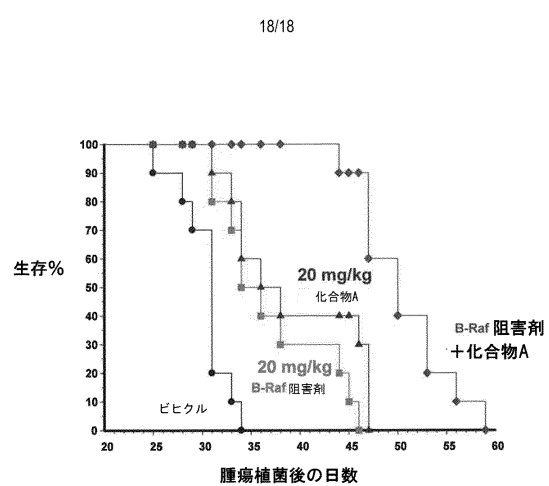


Figure 10

## フロントページの続き

(31)優先権主張番号 13/802,106

(32)優先日 平成25年3月13日(2013.3.13)

(33)優先権主張国 米国(US)

(72)発明者 ギデオ・ボラグ

アメリカ合衆国 9 4 5 4 7 カリフォルニア州ハーキュリーズ、カタリナ・ドライブ 1 7 2 番

(72)発明者 クラウス・ピーター・ハース

アメリカ合衆国 9 4 1 1 4 カリフォルニア州サンフランシスコ、コーリングウッド・ストリート 3 3 4 番

(72)発明者 ブラバ・エヌ・イブラヒム

アメリカ合衆国 9 4 0 4 0 カリフォルニア州マウンテン・ビュー、ルビッチ・ドライブ 3 3 8 0 番

(72)発明者 ボール・リン

アメリカ合衆国 9 4 6 0 5 カリフォルニア州オークランド、ブルー・ロック・コート 6 4 5 1 番

(72)発明者 ブライアン・ウエスト

アメリカ合衆国 9 4 1 1 0 カリフォルニア州サンフランシスコ、アンダーソン・ストリート 1 4 2 番

審査官 小堀 麻子

(56)参考文献 特表 2 0 1 0 - 5 1 0 3 2 1 ( J P , A )

米国特許出願公開第 2 0 1 1 / 0 1 1 2 1 2 7 ( U S , A 1 )

HALAVEN(eribulin mesylate) injection for intravenous administration, 2 0 1 2 年 2 月

整形外科と災害外科, 1 9 8 4 年, Vol.33, No.2, p.411-414

Cancer Research, AACR 101st annual meeting 2010 abstract, 2 0 1 0 年, Abstract 3850

Cancer Discovery, 2 0 1 1 年, Vol.1, p.54-67

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 3 1 / 0 0

C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S ( S T N )

J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 ( J D r e a m I I I )