

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2011-518819

(P2011-518819A)

(43) 公表日 平成23年6月30日(2011.6.30)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
C07D 471/04 (2006.01)	C07D 471/04	107A 4C065
A61K 31/4985 (2006.01)	C07D 471/04	CSP 4C086
A61K 31/4709 (2006.01)	C07D 471/04	120
A61P 19/02 (2006.01)	A61K 31/4985	
A61P 29/00 (2006.01)	A61K 31/4709	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 157 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2011-505593 (P2011-505593)	(71) 出願人	598176569 キャンサー・リサーチ・テクノロジー・リミテッド CANCER RESEARCH TECHNOLOGY LIMITED イギリス国 ロンドン ダブリューシー2 エイ 3エヌエル サーディニアストリート サーディニアハウス
(86) (22) 出願日	平成21年4月27日 (2009.4.27)		
(85) 翻訳文提出日	平成22年12月20日 (2010.12.20)		
(86) 國際出願番号	PCT/GB2009/001077		
(87) 國際公開番号	W02009/130487		
(87) 國際公開日	平成21年10月29日 (2009.10.29)		
(31) 優先権主張番号	61/047,902	(71) 出願人	504052958 ザ インスティチュート オブ キャンサー リサーチ, ロイヤル キャンサー ホスピタル イギリス国 エスダブリュ7 3アールピー ー グレーター ロンドン, ロンドン, オールド ブロンプトン ロード 123 最終頁に続く
(32) 優先日	平成20年4月25日 (2008.4.25)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		
(31) 優先権主張番号	0807609.3		
(32) 優先日	平成20年4月25日 (2008.4.25)		
(33) 優先権主張国	英國(GB)		

(54) 【発明の名称】アリールーキノリル化合物及びその使用

(57) 【要約】

本発明は、全体としては、増殖性障害、ガン、他を治療するための治療薬化合物の分野に関し、そしてより詳細には、特に、R A F (例えば B - R A F) 活性を阻害する、本明細書に記載されている、ある種のアリール - キノリル化合物に関する。本発明は、そのような化合物を含んでいる医薬組成物、並びに、そのような化合物及び組成物の、R A F (例えば B R A F) 活性を阻害するための、受容体チロシンキナーゼ (T R K) 活性を阻害するための、細胞増殖を阻害するための、インビトロ並びにインビボでの、使用、及び、R A F、R T K、他を阻害することによって改善される疾患や障害、ガン (例えば、結腸直腸ガン、黒色腫) のような増殖性障害、他の治療での、使用にも関する。

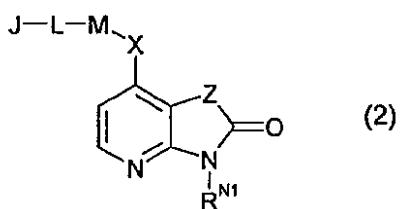
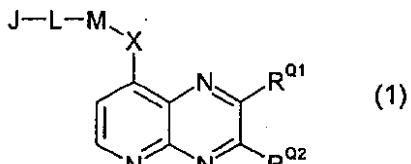
【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下の式：

【化 1】



10

20

30

40

50

[式中、

- R^{Q1} は、独立して、- H 又は - R^{Q1R} であり；- R^{Q1R} は、独立して、- R¹、- R^{1X}、- Cl、- OH、- OR¹、- OR^{1X}、- SH、- SR¹、- NH₂、- NHR¹、- N₂R¹、又は - NR^{1NAR^{1NB}} であり；それぞれの - R¹ は、独立して、飽和脂肪族 C₁ ~ ₆ アルキル（これは置換されていないか又は - OH、- OR¹¹、- NH₂、- NHR¹¹、又は - NR¹¹₂ から選択される 1 つ又はそれ以上の基で置換されている）、飽和 C₃ ~ ₆ シクロアルキル（これは置換されていないか又は - OH、- OR¹¹、- NH₂、- NHR¹¹、及び - NR¹¹₂ から選択される 1 つ又はそれ以上の基で置換されている）、又はアゼチジニル、ピロリジニル、もしくはピペリジニル（これは置換されていないか又は - R¹¹ から選択される 1 つ又はそれ以上の基で置換されている）、

であり；及び

それぞれの - R^{1X} は、存在している場合は、独立して、- F、- Cl、- Br、及び - I から選択される 1 つ又はそれ以上の基で置換された飽和脂肪族 C₁ ~ ₄ アルキルであり；及び- NR^{1NAR^{1NB}} は、独立して、アゼチジノ、ピロリジノ、ピペリヂノ、ピペリジノ、モルホリノ、アゼピノ、又はジアゼピノであって、- R¹¹、- CF₃、- F、- OH、- OR¹¹、- NH₂、- NHR¹¹、及び - NR¹¹₂ から選択される 1 つ又はそれ以上の基で場合により置換されており；それぞれの - R¹¹ は、独立して、飽和脂肪族 C₁ ~ ₄ アルキルであり；

及び

- R^{Q2} は、独立して、- H 又は - R^{Q2R} であり；- R^{Q2R} は、独立して、- R²、- R^{2X}、- Cl、- OH、- OR²、- OR^{2X}、- SH、- SR²、- NH₂、- NHR²、- N₂R²、又は - NR^{2NAR^{2NB}} であり；それぞれの - R² は、独立して、飽和脂肪族 C₁ ~ ₆ アルキル（これは置換されていないか又は - OH、- OR²²、- NH₂、- NHR²²、又は - NR²²₂ から選択される 1 つ又はそれ以上の基で置換されている）、飽和 C₃ ~ ₆ シクロアルキル（これは置換されていないか又は - OH、- OR²²、- NH₂、- NHR²²、及び - NR²²₂ から選択される 1 つ又はそれ以上の基で置換されている）、又は

アゼチジニル、ピロリジニル、もしくはピペリジニル（これは置換されていないか又は $-R^{2-2}$ から選択される1つ又はそれ以上の基で置換されている）、
であり；及び

それぞれの $-R^{2-X}$ は、存在している場合は、独立して、-F、-Cl、-Br、及び
-Iから選択される1つ又はそれ以上の基で置換された飽和脂肪族 C_{1-4} アルキルであり；及び

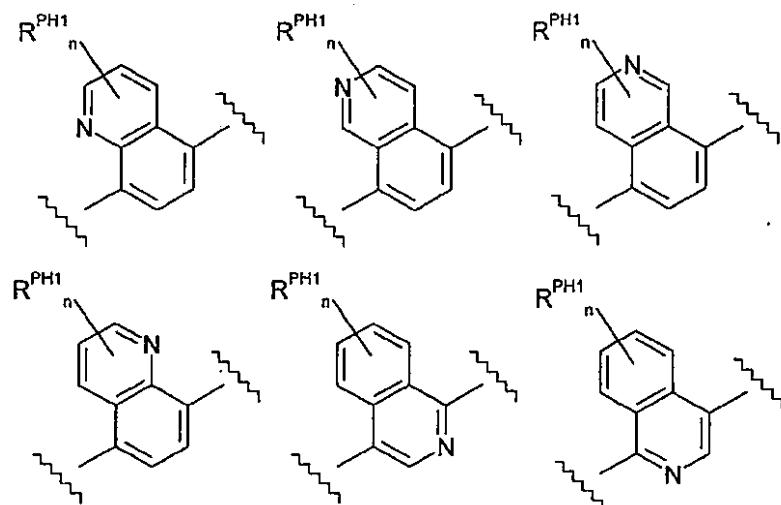
$-NR^{2-N^A}R^{2-N^B}$ は、独立して、アゼチジノ、ピロリジノ、ピペリヂノ、ピペリジノ、モルホリノ、アゼピノ、又はジアゼピノであって、 $-R^{2-2}$ 、 $-CF_3$ 、-F、-OH、 $-OR^{2-2}$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^{2-2}$ 、及び $-NR^{2-2}$ から選択される1つ又はそれ以上の基で場合により置換されており；

それぞれの $-R^{2-2}$ は、独立して、飽和脂肪族 C_{1-4} アルキルであり；
及び

$-R^{N-1}$ は、独立して、-H又は飽和脂肪族 C_{1-4} アルキルであり；
 $-Z-$ は、独立して、 $-NR^{N-2}-$ 又は $-O-$ であり；
 $-R^{N-2}$ は、独立して、-Hであるか又は $-CF_3$ 、-F、-OH、 $-OR^{3-}$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^{3-}$ 、及び $-NR^{3-2}$ から選択される1つ又はそれ以上の基で場合により置換された飽和脂肪族 C_{1-4} アルキルであり[式中、それぞれの $-R^3$ は、独立して、飽和脂肪族 C_{1-4} アルキルである]；
及び

-X-は、独立して、-O-又は-S-であり；
-M-は、独立して、

【化2】



から選択され；

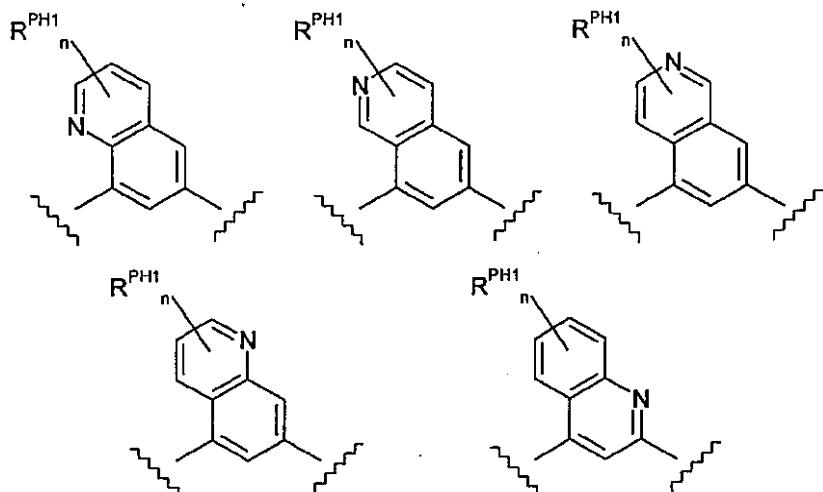
又は-M-は、独立して、

10

20

30

【化3】

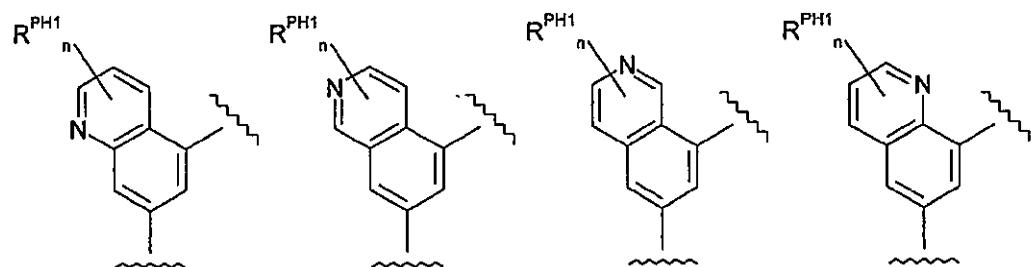


10

から選択され；

又は - M - は、独立して、

【化4】



20

から選択され；

それぞれの n は、独立して、0、1 又は 2 であり；及び

それぞれの R^{PH1} は、独立して、- F 、 - Cl 、 - Br 、 - I 、 - R^4 、 - OH 、 - OR^4 、 - SH 、又は - SR^4 であり；

30

それぞれの - R^4 は、独立して、飽和脂肪族 C_{1~4} アルキルであり；

J - L - は、独立して、

J - NR^{N 3} - C(=Y) - NR^{N 3} - ,
 J - CH_2 - NR^{N 3} - C(=Y) - NR^{N 3} - ,
 J - NR^{N 3} - C(=Y) - NR^{N 3} - CH_2 - ,
 J - NR^{N 3} - C(=Y) - ,
 J - CH_2 - NR^{N 3} - C(=Y) - ,
 J - NR^{N 3} - C(=Y) - CH_2 - ,
 J - CH_2 - NR^{N 3} - C(=Y) - CH_2 - ,
 J - CH_2 - CH_2 - NR^{N 3} - C(=Y) - ,
 J - NR^{N 3} - C(=Y) - CH_2 - CH_2 - ,
 J - NR^{N 3} - C(=Y) - CH_2 - NR^{N 3} - ,
 J - NR^{N 3} - CH_2 - NR^{N 3} - C(=Y) - ,
 J - C(=Y) - NR^{N 3} - ,
 J - CH_2 - C(=Y) - NR^{N 3} - ,
 J - C(=Y) - NR^{N 3} - CH_2 - ,
 J - CH_2 - C(=Y) - NR^{N 3} - CH_2 - ,
 J - CH_2 - CH_2 - C(=Y) - NR^{N 3} - ,
 J - C(=Y) - NR^{N 3} - CH_2 - CH_2 - ,
 J - NR^{N 3} - CH_2 - C(=Y) - NR^{N 3} - ,

40

50

J - C (= Y) - N R ^N ₃ - C H ₂ - N R ^N ₃ - ,
 J - C (= Y) - C H ₂ - N R ^N ₃ - ,
 J - C (= Y) - C H ₂ - N R ^N ₃ - C H ₂ - ,
 J - C (= Y) - C H ₂ - C H ₂ - N R ^N ₃ - ,
 J - C H ₂ - C (= Y) - C H ₂ - N R ^N ₃ - ,
 J - N R ^N ₃ - C H ₂ - C (= Y) - ,
 J - N R ^N ₃ - C H ₂ - C (= Y) - C H ₂ - ,
 J - N R ^N ₃ - C H ₂ - C H ₂ - C (= Y) - ,
 J - C H ₂ - N R ^N ₃ - C H ₂ - C (= Y) - ,
 J - N R ^N ₃ - S (= O) ₂ - N R ^N ₃ - ,
 J - N R ^N ₃ - S (= O) ₂ - N R ^N ₃ - C H ₂ - ,
 J - C H ₂ - N R ^N ₃ - S (= O) ₂ - N R ^N ₃ - ,
 J - C H ₂ - N R ^N ₃ - S (= O) ₂ - C H ₂ - ,
 J - C H ₂ - C H ₂ - N R ^N ₃ - S (= O) ₂ - ,
 J - N R ^N ₃ - S (= O) ₂ - C H ₂ - C H ₂ - ,
 J - N R ^N ₃ - S (= O) ₂ - C H ₂ - N R ^N ₃ - ,
 J - N R ^N ₃ - C H ₂ - N R ^N ₃ - S (= O) ₂ - ,
 J - S (= O) ₂ - N R ^N ₃ - ,
 J - S (= O) ₂ - N R ^N ₃ - C H ₂ - ,
 J - C H ₂ - S (= O) ₂ - N R ^N ₃ - ,
 J - C H ₂ - S (= O) ₂ - N R ^N ₃ - C H ₂ - ,
 J - C H ₂ - C H ₂ - S (= O) ₂ - N R ^N ₃ - ,
 J - S (= O) ₂ - N R ^N ₃ - C H ₂ - C H ₂ - ,
 J - S (= O) ₂ - N R ^N ₃ - C H ₂ - N R ^N ₃ - , 及び
 J - N R ^N ₃ - C H ₂ - S (= O) ₂ - N R ^N ₃ - ,
 から選択され ;

それぞれの - R ^N ₃ - は、独立して、 - H 又は飽和脂肪族 C ₁ ~ ₄ アルキルであり；及び 30

それぞれの = Y は、独立して、 = O 又は = S であり；
及び

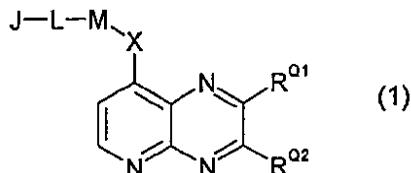
- J は、独立して、フェニル又は C ₅ ~ ₆ ヘテロアリールであって、場合により置換されている]

で表される化合物群並びにそれらの薬学的に許容される塩、水和物、及び溶媒和物から選択される、化合物。

【請求項 2】

化合物が、以下の式：

【化 5】

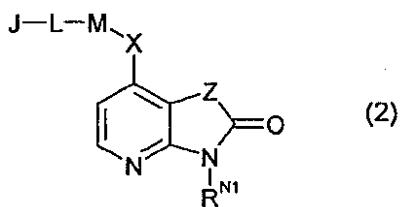


で表される化合物群並びにそれらの薬学的に許容される塩、水和物、及び溶媒和物から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

化合物が、以下の式：

【化6】



で表される化合物群並びにそれらの薬学的に許容される塩、水和物、及び溶媒和物から選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項4】

- R^N¹が、存在している場合は、独立して、- H又は- Meである、請求項1～3のいずれかに記載の化合物。

【請求項5】

- R^N¹が、存在している場合は、独立して、- Hである、請求項1～3のいずれかに記載の化合物。

【請求項6】

- Z - が、存在している場合は、独立して、- N R^N² - である、請求項1～5のいずれかに記載の化合物。

【請求項7】

- Z - が、存在している場合は、独立して、- O - である、請求項1～5のいずれかに記載の化合物。

【請求項8】

それぞれの- R³が、存在している場合は、独立して、飽和脂肪族C_{1～3}アルキルである、請求項1～7のいずれかに記載の化合物。

【請求項9】

それぞれの- R³が、存在している場合は、独立して、- Me又は- Etである、請求項1～7のいずれかに記載の化合物。

【請求項10】

- R^N²が、存在している場合は、独立して、- H又は飽和脂肪族C_{1～4}アルキルである、請求項1～7のいずれかに記載の化合物。

【請求項11】

- R^N²が、存在している場合は、独立して、- H又は- Meである、請求項1～7のいずれかに記載の化合物。

【請求項12】

- R^N²が、存在している場合は、独立して、- Hである、請求項1～7のいずれかに記載の化合物。

【請求項13】

- R^Q¹が、存在している場合は、独立して、- Hである、請求項1～12のいずれかに記載の化合物。

【請求項14】

- R^Q¹が、存在している場合は、独立して、- R^Q¹Rである、請求項1～12のいずれかに記載の化合物。

【請求項15】

- R^Q²が、存在している場合は、独立して、- Hである、請求項1～14のいずれかに記載の化合物。

【請求項16】

- R^Q²が、存在している場合は、独立して、- R^Q²Rである、請求項1～14のいずれかに記載の化合物。

【請求項17】

- R^Q¹Rが、存在している場合は、独立して、- R¹、- R¹X、- Cl、- OR¹

10

20

30

40

50

、 - O R ¹ X 、 - S H 、 - S R ¹ 、 - N H ₂ 、 - N H R ¹ 、 - N R ¹ ₂ 、 又は - N R ¹ N ^A R ¹ N ^B である、請求項 1 ~ 16 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 18】

- R Q ¹ R が、存在している場合は、独立して、 - R ¹ 、 - C 1 、 - O H 、 - O R ¹ 、 - S H 、 - S R ¹ 、 - N H ₂ 、 - N H R ¹ 、 - N R ¹ ₂ 、 又は - N R ¹ N ^A R ¹ N ^B である、請求項 1 ~ 16 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 19】

- R Q ¹ R が、存在している場合は、独立して、 - R ¹ 、 - C 1 、 - O R ¹ 、 - S H 、 - S R ¹ 、 - N H ₂ 、 - N H R ¹ 、 - N R ¹ ₂ 、 又は - N R ¹ N ^A R ¹ N ^B である、請求項 1 ~ 16 のいずれかに記載の化合物。 10

【請求項 20】

- R Q ¹ R が、存在している場合は、独立して、 - O H 、 - M e 、 - C F ₃ 、 - C H ₂ B r 、 - N H ₂ 、 - N H M e 、 - N M e ₂ 、 モルホリノ、ピペリヂノ、又はピペリジノ、又は N - メチル - ピペリジノである、請求項 1 ~ 16 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 21】

- R Q ¹ R が、存在している場合は、独立して、 - M e 、 - C F ₃ 、 - C H ₂ B r 、 - N H ₂ 、 - N H M e 、 - N M e ₂ 、 モルホリノ、ピペリヂノ、又はピペリジノ、又は N - メチル - ピペリジノである、請求項 1 ~ 16 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 22】

- R Q ¹ R が、存在している場合は、独立して、 - O H 、 - M e 、 - N H ₂ 、 - N H M e 、 モルホリノ、ピペリヂノ、又はピペリジノ、又は N - メチル - ピペリジノである、請求項 1 ~ 16 のいずれかに記載の化合物。 20

【請求項 23】

- R Q ¹ R が、存在している場合は、独立して、 - M e 、 - N H ₂ 、 - N H M e 、 モルホリノ、ピペリヂノ、ピペリジノ、又は N - メチル - ピペリジノである、請求項 1 ~ 16 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 24】

- R Q ¹ R が、存在している場合は、独立して、 - O H 、 - M e 、 又は - N H ₂ である、請求項 1 ~ 16 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 25】

- R Q ¹ R が、存在している場合は、独立して、 - M e 又は - N H ₂ である、請求項 1 ~ 16 のいずれかに記載の化合物。 30

【請求項 26】

- R Q ¹ R が、存在している場合は、独立して、 - M e である、請求項 1 ~ 16 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 27】

- R Q ¹ R が、存在している場合は、 - O H である、請求項 1 ~ 16 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 28】

- R Q ² R が、存在している場合は、独立して、 - R ² 、 - R ² X 、 - C 1 、 - O R ² 、 - O R ² X 、 - S H 、 - S R ² 、 - N H ₂ 、 - N H R ² 、 - N R ² ₂ 、 又は - N R ² N ^A R ² N ^B である、請求項 1 ~ 27 のいずれかに記載の化合物。 40

【請求項 29】

- R Q ² R が、存在している場合は、独立して、 - R ² 、 - C 1 、 - O H 、 - O R ² 、 - S H 、 - S R ² 、 - N H ₂ 、 - N H R ² 、 - N R ² ₂ 、 又は - N R ² N ^A R ² N ^B である、請求項 1 ~ 27 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 30】

- R Q ² R が、存在している場合は、独立して、 - R ² 、 - C 1 、 - O R ² 、 - S H 、 - S R ² 、 - N H ₂ 、 - N H R ² 、 - N R ² ₂ 、 又は - N R ² N ^A R ² N ^B である、請求項 1 ~ 27 のいずれかに記載の化合物。 50

【請求項 3 1】

- $R^{Q_2}R$ が、存在している場合は、独立して、-OH、-Me、-CF₃、-CH₂Br、-NH₂、-NHMe、-NMe₂、モルホリノ、ピペリヂノ、ピペリジノ、又はN-メチル-ピペリジノである、請求項1～27のいずれかに記載の化合物。

【請求項 3 2】

- $R^{Q_2}R$ が、存在している場合は、独立して、-Me、-CF₃、-CH₂Br、-NH₂、-NHMe、-NMe₂、モルホリノ、ピペリヂノ、ピペリジノ、又はN-メチル-ピペリジノである、請求項1～27のいずれかに記載の化合物。

【請求項 3 3】

- $R^{Q_2}R$ が、存在している場合は、独立して、-OH、-Me、-NH₂、-NHMe、モルホリノ、ピペリヂノ、ピペリジノ、又はN-メチル-ピペリジノである、請求項1～27のいずれかに記載の化合物。 10

【請求項 3 4】

- $R^{Q_2}R$ が、存在している場合は、独立して、-Me、-NH₂、-NHMe、モルホリノ、ピペリヂノ、ピペリジノ、又はN-メチル-ピペリジノである、請求項1～27のいずれかに記載の化合物。

【請求項 3 5】

- $R^{Q_2}R$ が、存在している場合は、独立して、-OH、-Me、又は-NH₂である、請求項1～27のいずれかに記載の化合物。

【請求項 3 6】

- $R^{Q_2}R$ が、存在している場合は、独立して、-Me又は-NH₂である、請求項1～27のいずれかに記載の化合物。 20

【請求項 3 7】

- $R^{Q_2}R$ が、存在している場合は、独立して、-Meである、請求項1～27のいずれかに記載の化合物。

【請求項 3 8】

- $R^{Q_2}R$ が、存在している場合は、-OHである、請求項1～27のいずれかに記載の化合物。

【請求項 3 9】

- R^{Q_1} が、存在している場合は、独立して、-H又は- $R^{Q_1}R$ である；及び
- R^{Q_2} が、存在している場合は、独立して、- $R^{Q_2}R$ である； 30

又は

- R^{Q_1} が、存在している場合は、独立して、- $R^{Q_1}R$ である；及び
- R^{Q_2} が、存在している場合は、独立して、-H又は- $R^{Q_2}R$ である；

請求項1～16のいずれかに記載の化合物。

【請求項 4 0】

- R^{Q_1} が、存在している場合は、独立して、- $R^{Q_1}R$ である；
- $R^{Q_1}R$ が、存在している場合は、独立して、-OHである；及び
- R^{Q_2} が、存在している場合は、独立して、-H又は- $R^{Q_2}R$ である；

請求項1～16のいずれかに記載の化合物。 40

【請求項 4 1】

- R^{Q_1} が、存在している場合は、独立して、-H又は- $R^{Q_1}R$ である；
- R^{Q_2} が、存在している場合は、独立して、- $R^{Q_2}R$ である；及び
- $R^{Q_2}R$ が、存在している場合は、独立して、-OHである；

請求項1～16のいずれかに記載の化合物。

【請求項 4 2】

- R^{Q_1} が、存在している場合は、独立して、- $R^{Q_1}R$ である；
- $R^{Q_1}R$ が、存在している場合は、独立して、-OHである；
- R^{Q_2} が、存在している場合は、独立して、-H又は- $R^{Q_2}R$ である；及び
- $R^{Q_2}R$ が、存在している場合は、独立して、

10

20

30

40

50

- R²、- R²X、- Cl、- OR²、- OR²X、- SH、- SR²、- NH₂、- NH₂R²、- N₂R²、又は - N₂R²N_AR²N_Bである；

請求項 1 ~ 16 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 4 3】

- R^{Q 1} が、存在している場合は、独立して、- R^{Q 1 R} である；
 - R^{Q 1 R} が、存在している場合は、独立して、- OH である；
 - R^{Q 2} が、存在している場合は、独立して、- H 又は - R^{Q 2 R} である；及び
 - R^{Q 2 R} が、存在している場合は、独立して、
 - R²、- Cl、- OR²、- SH、- SR²、- NH₂、- NH₂R²、- N₂R²、又
 10
 は - N₂R²N_AR²N_B である；

請求項 1 ~ 16 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 4 4】

- R^{Q 1} が、存在している場合は、独立して、- R^{Q 1 R} である；
 - R^{Q 1 R} が、存在している場合は、独立して、- OH である；
 - R^{Q 2} が、存在している場合は、独立して、- H 又は - R^{Q 2 R} である；及び
 - R^{Q 2 R} が、存在している場合は、独立して、
 - Me、- CF₃、- CH₂Br、- NH₂、- NHMe、- NMe₂、モルホリノ、ピ
 ペリデノ、又はピペリジノ、又は N - メチル - ピペリジノである；

請求項 1 ~ 16 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 4 5】

- R^{Q 1} が、存在している場合は、独立して、- R^{Q 1 R} である；
 - R^{Q 1 R} が、存在している場合は、独立して、- OH である；
 - R^{Q 2} が、存在している場合は、独立して、- H 又は - R^{Q 2 R} である；及び
 - R^{Q 2 R} が、存在している場合は、独立して、
 - Me、- NH₂、- NHMe、モルホリノ、ピペリデノ、ピペリジノ、又は N - メチル
 - ピペリジノである；

請求項 1 ~ 16 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 4 6】

- R^{Q 1} が、存在している場合は、独立して、- R^{Q 1 R} である；
 - R^{Q 1 R} が、存在している場合は、独立して、- OH である；及び
 - R^{Q 2} が、存在している場合は、独立して、- H である；

請求項 1 ~ 16 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 4 7】

- R^{Q 1} が、存在している場合は、独立して、- R^{Q 1 R} である；
 - R^{Q 1 R} が、存在している場合は、独立して、- OH である；
 - R^{Q 2} が、存在している場合は、独立して、- R^{Q 2 R} である；及び
 - R^{Q 2 R} が、存在している場合は、独立して、
 - R²、- R²X、- Cl、- OR²、- OR²X、- SH、- SR²、- NH₂、- NH₂R²、- N₂R²、- N₂R²、又は - N₂R²N_AR²N_B である；

請求項 1 ~ 16 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 4 8】

- R^{Q 1} が、存在している場合は、独立して、- R^{Q 1 R} である；
 - R^{Q 1 R} が、存在している場合は、独立して、- OH である；
 - R^{Q 2} が、存在している場合は、独立して、- R^{Q 2 R} である；及び
 - R^{Q 2 R} が、存在している場合は、独立して、
 - R²、- Cl、- OR²、- SH、- SR²、- NH₂、- NH₂R²、- N₂R²、又
 40
 は - N₂R²N_AR²N_B である；

請求項 1 ~ 16 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 4 9】

- R^{Q 1} が、存在している場合は、独立して、- R^{Q 1 R} である；

10

20

30

40

50

- $R^{Q1}R$ が、存在している場合は、独立して、-OHである；
- $R^{Q2}R$ が、存在している場合は、独立して、- $R^{Q2}R$ である；及び
- $R^{Q2}R$ が、存在している場合は、独立して、
- Me、-CF₃、-CH₂Br、-NH₂、-NHMe、-NMe₂、モルホリノ、ピペリヂノ、又はピペリジノ、又はN-メチル-ピペリジノである；

請求項1～16のいずれかに記載の化合物。

【請求項50】

- $R^{Q1}R$ が、存在している場合は、独立して、- $R^{Q1}R$ である；
- $R^{Q1}R$ が、存在している場合は、独立して、-OHである；
- $R^{Q2}R$ が、存在している場合は、独立して、- $R^{Q2}R$ である；及び
- $R^{Q2}R$ が、存在している場合は、独立して、
- Me、-NH₂、-NHMe、モルホリノ、ピペリヂノ、ピペリジノ、又はN-メチル-ピペリジノである；

請求項1～16のいずれかに記載の化合物。

【請求項51】

- $R^{Q1}R$ が、存在している場合は、独立して、- $R^{Q1}R$ である；
- $R^{Q1}R$ が、存在している場合は、独立して、-OHである；
- $R^{Q2}R$ が、存在している場合は、独立して、- $R^{Q2}R$ である；及び
- $R^{Q2}R$ が、存在している場合は、独立して、-Me又は-NH₂である；

請求項1～16のいずれかに記載の化合物。

【請求項52】

- $R^{Q1}R$ が、存在している場合は、独立して、- $R^{Q1}R$ である；
- $R^{Q1}R$ が、存在している場合は、独立して、-OHである；
- $R^{Q2}R$ が、存在している場合は、独立して、- $R^{Q2}R$ である；及び
- $R^{Q2}R$ が、存在している場合は、独立して、-Meである；

請求項1～16のいずれかに記載の化合物。

【請求項53】

- $R^{Q1}R$ が、存在している場合は、独立して、-H又は- $R^{Q1}R$ である；
- $R^{Q1}R$ が、存在している場合は、独立して、
- R¹、-R¹X、-Cl、-OR¹、-OR¹X、-SH、-SR¹、-NH₂、-NHR¹、-NR¹₂、又は-NR¹NA₁R¹N^Bである；
- $R^{Q2}R$ が、存在している場合は、独立して、- $R^{Q2}R$ である；及び
- $R^{Q2}R$ が、存在している場合は、独立して、-OHである；

請求項1～16のいずれかに記載の化合物。

【請求項54】

- $R^{Q1}R$ が、存在している場合は、独立して、-H又は- $R^{Q1}R$ である；
- $R^{Q1}R$ が、存在している場合は、独立して、
- R¹、-Cl、-OR¹、-SH、-SR¹、-NH₂、-NHR¹、-NR¹₂、又は-NR¹NA₁R¹N^Bである；
- $R^{Q2}R$ が、存在している場合は、独立して、- $R^{Q2}R$ である；及び
- $R^{Q2}R$ が、存在している場合は、独立して、-OHである；

請求項1～16のいずれかに記載の化合物。

【請求項55】

- $R^{Q1}R$ が、存在している場合は、独立して、-H又は- $R^{Q1}R$ である；
- $R^{Q1}R$ が、存在している場合は、独立して、
- Me、-CF₃、-CH₂Br、-NH₂、-NHMe、-NMe₂、モルホリノ、ピペリヂノ、又はピペリジノ、又はN-メチル-ピペリジノである；
- $R^{Q2}R$ が、存在している場合は、独立して、- $R^{Q2}R$ である；及び
- $R^{Q2}R$ が、存在している場合は、独立して、-OHである；

請求項1～16のいずれかに記載の化合物。

10

20

40

50

【請求項 5 6】

- R^{Q1} が、存在している場合は、独立して、-H 又は $-R^{Q1R}$ である；
- R^{Q1R} が、存在している場合は、独立して、
- Me、-NH₂、-NHMe、モルホリノ、ピペリヂノ、ピペリジノ、又はN-メチルピペリジノである；
- R^{Q2} が、存在している場合は、独立して、 $-R^{Q2R}$ である；及び
- R^{Q2R} が、存在している場合は、独立して、-OH である；

請求項 1 ~ 16 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 5 7】

- R^{Q1} が、存在している場合は、独立して、-H である；
- R^{Q2} が、存在している場合は、独立して、 $-R^{Q2R}$ である；及び
- R^{Q2R} が、存在している場合は、独立して、-OH である；

請求項 1 ~ 16 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 5 8】

- R^{Q1} が、存在している場合は、独立して、 $-R^{Q1R}$ である；
- R^{Q1R} が、存在している場合は、独立して、
- R¹、-R^{1X}、-Cl、-OR¹、-OR^{1X}、-SH、-SR¹、-NH₂、-NHR¹、-NR¹₂、又は-NR¹NAR¹N^B である；
- R^{Q2} が、存在している場合は、独立して、 $-R^{Q2R}$ である；及び
- R^{Q2R} が、存在している場合は、独立して、-OH である；

請求項 1 ~ 16 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 5 9】

- R^{Q1} が、存在している場合は、独立して、 $-R^{Q1R}$ である；
- R^{Q1R} が、存在している場合は、独立して、
- R¹、-Cl、-OR¹、-SH、-SR¹、-NH₂、-NHR¹、-NR¹₂、又は-NR¹NAR¹N^B である；
- R^{Q2} が、存在している場合は、独立して、 $-R^{Q2R}$ である；及び
- R^{Q2R} が、存在している場合は、独立して、-OH である；

請求項 1 ~ 16 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 6 0】

- R^{Q1} が、存在している場合は、独立して、 $-R^{Q1R}$ である；
- R^{Q1R} が、存在している場合は、独立して、
- Me、-CF₃、-CH₂Br、-NH₂、-NHMe、-NMe₂、モルホリノ、ピペリヂノ、又はピペリジノ、又はN-メチルピペリジノである；
- R^{Q2} が、存在している場合は、独立して、 $-R^{Q2R}$ である；及び
- R^{Q2R} が、存在している場合は、独立して、-OH である；

請求項 1 ~ 16 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 6 1】

- R^{Q1} が、存在している場合は、独立して、 $-R^{Q1R}$ である；
- R^{Q1R} が、存在している場合は、独立して、
- Me、-NH₂、-NHMe、モルホリノ、ピペリヂノ、ピペリジノ、又はN-メチルピペリジノである；
- R^{Q2} が、存在している場合は、独立して、 $-R^{Q2R}$ である；及び
- R^{Q2R} が、存在している場合は、独立して、-OH である；

請求項 1 ~ 16 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 6 2】

- R^{Q1} が、存在している場合は、独立して、 $-R^{Q1R}$ である；
- R^{Q1R} が、存在している場合は、独立して、-Me 又は-NH₂ である；
- R^{Q2} が、存在している場合は、独立して、 $-R^{Q2R}$ である；及び
- R^{Q2R} が、存在している場合は、独立して、-OH である；

請求項 1 ~ 16 のいずれかに記載の化合物。

10

20

30

40

50

請求項 1 ~ 16 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 6 3】

- R^{Q1} が、存在している場合は、独立して、- $R^{Q1}R$ である；
- $R^{Q1}R$ が、存在している場合は、独立して、- Me である；
- R^{Q2} が、存在している場合は、独立して、- $R^{Q2}R$ である；及び
- $R^{Q2}R$ が、存在している場合は、独立して、- OH である；

請求項 1 ~ 16 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 6 4】

- R^{Q1} が、存在している場合は、独立して、- $R^{Q1}R$ である；
- $R^{Q1}R$ が、存在している場合は、独立して、- OH である；
- R^{Q2} が、存在している場合は、独立して、- $R^{Q2}R$ である；及び
- $R^{Q2}R$ が、存在している場合は、独立して、- OH である；

10

請求項 1 ~ 16 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 6 5】

それぞれの - R^1 が、存在している場合は、独立して、
飽和脂肪族 $C_{1 \sim 6}$ アルキル（これは置換されていないか又は - OH、- OR^{1 1}、- NH₂、- NHR^{1 1}、又は - N₂R^{1 1} から選択される 1 つ又はそれ以上の基で置換されている）；又は

アゼチジニル、ピロリジニル、もしくはピペリジニル（これは置換されていないか又は - R^{1 1} から選択される 1 つ又はそれ以上の基で置換されている）；

20

である、請求項 1 ~ 6 4 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 6 6】

それぞれの - R^1 が、存在している場合は、独立して、
飽和脂肪族 $C_{1 \sim 6}$ アルキル（これは置換されていないか又は - OH、- OR^{1 1}、- NH₂、- NHR^{1 1}、又は - N₂R^{1 1} から選択される 1 つ又はそれ以上の基で置換されている）；

である、請求項 1 ~ 6 4 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 6 7】

それぞれの - R^1 が、存在している場合は、独立して、飽和脂肪族 $C_{1 \sim 6}$ アルキルである、請求項 1 ~ 6 4 のいずれかに記載の化合物。

30

【請求項 6 8】

それぞれの - $R^{1 \times}$ が、存在している場合は、独立して、- F 又は - Cl から選択される 1 つ又はそれ以上の基で置換された飽和脂肪族 $C_{1 \sim 4}$ アルキルである、請求項 1 ~ 6 7 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 6 9】

それぞれの - $R^{1 \times}$ が、存在している場合は、独立して、- CF₃ 又は - CH₂Br である、請求項 1 ~ 6 7 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 7 0】

それぞれの - $R^{1 \times}$ が、存在している場合は、独立して、- CF₃ である、請求項 1 ~ 6 7 のいずれかに記載の化合物。

40

【請求項 7 1】

それぞれの - R^2 が、存在している場合は、独立して、
飽和脂肪族 $C_{1 \sim 6}$ アルキル（これは置換されていないか又は - OH、- OR^{2 2}、- NH₂、- NHR^{2 2}、又は - N₂R^{2 2} から選択される 1 つ又はそれ以上の基で置換されている）；又は

アゼチジニル、ピロリジニル、もしくはピペリジニル（これは置換されていないか又は - R^{2 2} から選択される 1 つ又はそれ以上の基で置換されている）；

である、請求項 1 ~ 7 0 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 7 2】

それぞれの - R^2 が、存在している場合は、独立して、

50

飽和脂肪族 $C_{1 \sim 6}$ アルキル (これは置換されていないか又は - O H、 - O R²、 - N H₂、 - N H R²、又は - N R²から選択される 1 つ又はそれ以上の基で置換されている)；

である、請求項 1 ~ 7 0 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 7 3】

それぞれの - R² が、存在している場合は、独立して、飽和脂肪族 $C_{1 \sim 6}$ アルキルである、請求項 1 ~ 7 0 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 7 4】

それぞれの - R² が、存在している場合は、独立して、 - F 又は - C₁ から選択される 1 つ又はそれ以上の基で置換された飽和脂肪族 $C_{1 \sim 4}$ アルキルである、請求項 1 ~ 7 3 のいずれかに記載の化合物。 10

【請求項 7 5】

それぞれの - R² が、存在している場合は、独立して、 - C F₃ 又は - C H₂ B r である、請求項 1 ~ 7 3 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 7 6】

それぞれの - R² が、存在している場合は、独立して、 - C F₃ である、請求項 1 ~ 7 3 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 7 7】

- N R¹ N^A R¹ N^B が、存在している場合は、独立して、アゼチジノ、ピロリジノ、ピペリヂノ、ピペリジノ、モルホリノ、アゼピノ、又はジアゼピノであって、 - R¹ から選択される 1 つ又はそれ以上の基で場合により置換されている、請求項 1 ~ 7 6 のいずれかに記載の化合物。 20

【請求項 7 8】

- N R¹ N^A R¹ N^B が、存在している場合は、独立して、ピロリジノ、ピペリヂノ、ピペリジノ、又はモルホリノであって、 - R¹ から選択される 1 つ又はそれ以上の基で場合により置換されている、請求項 1 ~ 7 6 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 7 9】

- N R² N^A R² N^B が、存在している場合は、独立して、アゼチジノ、ピロリジノ、ピペリヂノ、ピペリジノ、モルホリノ、アゼピノ、又はジアゼピノであって、 - R² から選択される 1 つ又はそれ以上の基で場合により置換されている、請求項 1 ~ 7 8 のいずれかに記載の化合物。 30

【請求項 8 0】

- N R² N^A R² N^B が、存在している場合は、独立して、ピロリジノ、ピペリヂノ、ピペリジノ、又はモルホリノであって、 - R² から選択される 1 つ又はそれ以上の基で場合により置換されている、請求項 1 ~ 7 8 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 8 1】

それぞれの - R¹ が、存在している場合は、独立して、飽和脂肪族 $C_{1 \sim 3}$ アルキルである、請求項 1 ~ 8 0 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 8 2】

それぞれの - R¹ が、存在している場合は、独立して、 - M e 又は - E t である、請求項 1 ~ 8 0 のいずれかに記載の化合物。 40

【請求項 8 3】

それぞれの - R² が、存在している場合は、独立して、飽和脂肪族 $C_{1 \sim 3}$ アルキルである、請求項 1 ~ 8 2 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 8 4】

それぞれの - R² が、存在している場合は、独立して、 - M e 又は - E t である、請求項 1 ~ 8 2 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 8 5】

- X - が、独立して、 - O - である、請求項 1 ~ 8 4 のいずれかに記載の化合物。

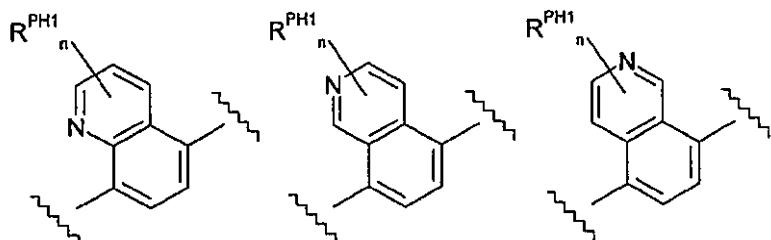
【請求項 8 6】

- X - が、独立して、- S - である、請求項 1 ~ 8 4 のいずれかに記載の化合物。

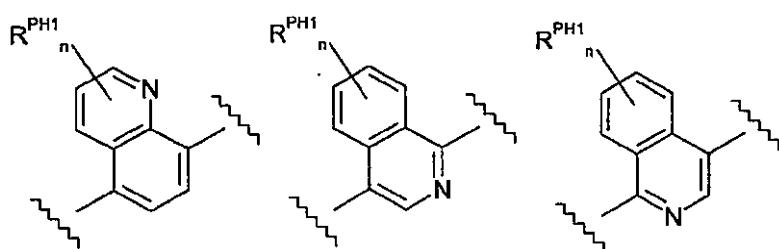
【請求項 8 7】

- M - が、

【化 7】



10



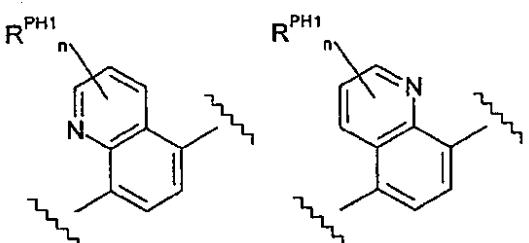
20

から独立に選択される、請求項 1 ~ 8 6 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 8 8】

- M - が、

【化 8】



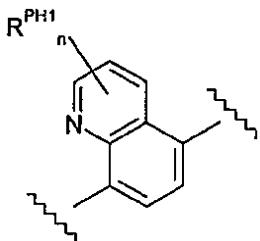
30

から独立に選択される、請求項 1 ~ 8 6 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 8 9】

- M - が、独立して、

【化 9】



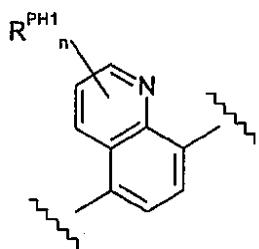
40

である、請求項 1 ~ 8 6 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 9 0】

- M - が、独立して、

【化10】

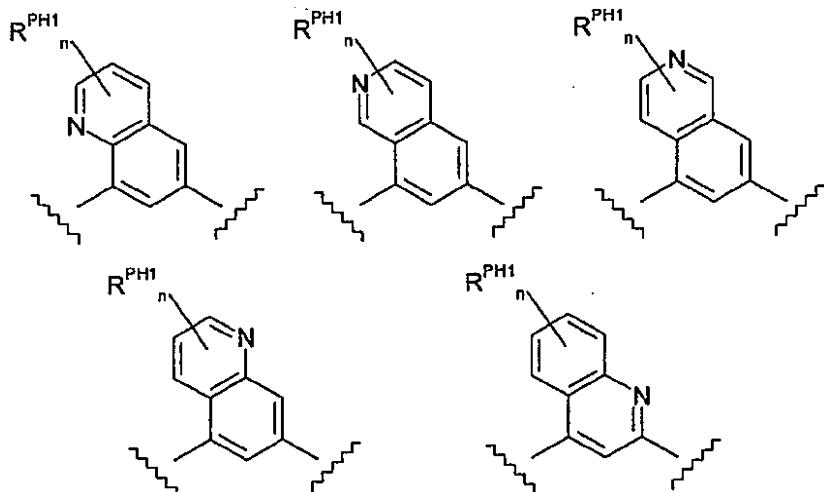


である、請求項1～86のいずれかに記載の化合物。

【請求項91】

- M - が、

【化11】

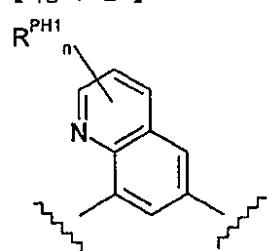


から独立に選択される、請求項1～86のいずれかに記載の化合物。

【請求項92】

- M - が、独立して、

【化12】

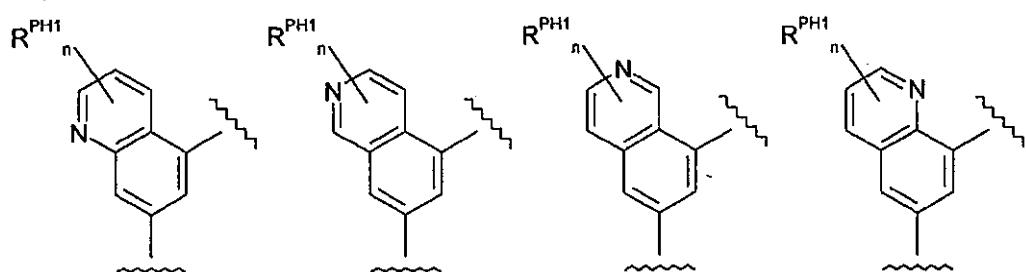


である、請求項1～86のいずれかに記載の化合物。

【請求項93】

- M - が、

【化13】



から独立に選択される、請求項1～86のいずれかに記載の化合物。

【請求項94】

10

20

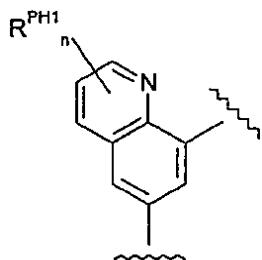
30

40

50

- M - が、独立して、

【化 1 4】



である、請求項 1 ~ 8 6 のいずれかに記載の化合物。

10

【請求項 9 5】

それぞれの n が、独立して、0、1 又は 2 である、請求項 1 ~ 9 4 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 9 6】

それぞれの n が、独立して、0 である、請求項 1 ~ 9 4 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 9 7】

それぞれの R^{P H 1} が、存在している場合は、独立して、- F、- Cl、- Br、- I、- R⁴、- OH、又は - OR⁴ である、請求項 1 ~ 9 6 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 9 8】

それぞれの - R⁴ が、存在している場合は、独立して、飽和脂肪族 C₁ ~ ₃ アルキルである、請求項 1 ~ 9 7 のいずれかに記載の化合物。

20

【請求項 9 9】

それぞれの - R⁴ が、存在している場合は、独立して、- Me である、請求項 1 ~ 9 7 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 1 0 0】

基 J - L - が、

J - N R^{N 3} - C (= Y) - N R^{N 3} - 、
 J - C H₂ - N R^{N 3} - C (= Y) - N R^{N 3} - 、
 J - N R^{N 3} - C (= Y) - 、
 J - C (= Y) - N R^{N 3} - 、
 J - N R^{N 3} - C H₂ - C (= Y) - N R^{N 3} - 、
 J - C H₂ - N R^{N 3} - C (= Y) - ；及び
 J - C H₂ - C (= Y) - N R^{N 3} - ；

30

から独立に選択される、請求項 1 ~ 9 9 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 1 0 1】

基 J - L - が、

J - N R^{N 3} - C (= Y) - N R^{N 3} - 、
 J - C H₂ - N R^{N 3} - C (= Y) - N R^{N 3} - 、及び
 J - N R^{N 3} - C (= Y) - N R^{N 3} - C H₂ - ；

40

から独立に選択される、請求項 1 ~ 9 9 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 1 0 2】

基 J - L - が、

J - N R^{N 3} - C (= Y) - N R^{N 3} - 、及び
 J - C H₂ - C (= Y) - N R^{N 3} - ；

から独立に選択される、請求項 1 ~ 9 9 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 1 0 3】

基 J - L - が、独立して、J - N R^{N 3} - C (= Y) - N R^{N 3} - である、請求項 1 ~ 9 9 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 1 0 4】

基 J - L - が、独立して、J - C H₂ - C (= Y) - N R^{N 3} - である、請求項 1 ~ 9

50

9のいずれかに記載の化合物。

【請求項 105】

基 $J - L -$ が、独立して、 $J - N R^{N^3} - C (= Y) -$ 又は $J - C (= Y) - N R^{N^3} -$ である、請求項 1 ~ 99 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 106】

基 $J - L -$ が、独立して、 $J - C (= Y) - N R^{N^3} -$ である、請求項 1 ~ 99 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 107】

基 $J - L -$ が、独立して、 $J - N R^{N^3} - C (= Y) -$ である、請求項 1 ~ 99 のいずれかに記載の化合物。

10

【請求項 108】

それぞれの $= Y$ が、存在している場合は、独立して、 $= O$ である、請求項 1 ~ 107 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 109】

それぞれの $= Y$ が、存在している場合は、独立して、 $= S$ である、請求項 1 ~ 107 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 110】

基 $J - L -$ が、
 $J - N R^{N^3} - C (= O) - N R^{N^3} -$ 及び
 $J - C H_2 - C (= O) - N R^{N^3} -$;

20

から独立に選択される、請求項 1 ~ 99 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 111】

基 $J - L -$ が、独立して、 $J - N R^{N^3} - C (= O) - N R^{N^3} -$ である、請求項 1 ~ 99 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 112】

基 $J - L -$ が、独立して、 $J - N H - C (= O) - N H -$ である、請求項 1 ~ 99 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 113】

基 $J - L -$ が、独立して、 $J - C H_2 - C (= O) - N R^{N^3} -$ である、請求項 1 ~ 99 のいずれかに記載の化合物。

30

【請求項 114】

基 $J - L -$ が、独立して、 $J - C H_2 - C (= O) - N H -$ である、請求項 1 ~ 99 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 115】

基 $J - L -$ が、独立して、 $J - C (= O) - N R^{N^3} -$ である、請求項 1 ~ 99 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 116】

基 $J - L -$ が、独立して、 $J - C (= O) - N H -$ である、請求項 1 ~ 99 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 117】

基 $J - L -$ が、独立して、 $J - N R^{N^3} - C (= O) -$ である、請求項 1 ~ 99 のいずれかに記載の化合物。

40

【請求項 118】

基 $J - L -$ が、独立して、 $J - N H - C (= O) -$ である、請求項 1 ~ 99 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 119】

基 $J - L -$ が、
 $A - N R^{N^3} - S (= O)_2 - N R^{N^3} -$ 、
 $A - N R^{N^3} - S (= O)_2 -$ 、
 $A - S (= O)_2 - N R^{N^3} -$ 、

50

A C H₂ - N R^N³ - S (= O)₂ - N R^N³ - 、及び
A C H₂ - N R^N³ - S (= O)₂ - ;

から独立に選択される、請求項 1 ~ 9 9 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 1 2 0】

基 J - L - が、独立して、J - N R^N³ - S (= O)₂ - 又は J - S (= O)₂ - N R^N³ - である、請求項 1 ~ 9 9 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 1 2 1】

基 J - L - が、独立して、J - S (= O)₂ - N R^N³ - である、請求項 1 ~ 9 9 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 1 2 2】

基 J - L - が、独立して、J - S (= O)₂ - N H - である、請求項 1 ~ 9 9 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 1 2 3】

それぞれの - R^N³ が、存在している場合は、独立して、- H 又は - M e である、請求項 1 ~ 1 2 2 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 1 2 4】

それぞれの - R^N³ が、存在している場合は、独立して、- H である、請求項 1 ~ 1 2 2 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 1 2 5】

- J が、独立して、フェニル、フラニル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニルであって、場合により置換されている、請求項 1 ~ 1 2 4 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 1 2 6】

- J が、独立して、フェニル、ピラゾリル、又はピリジルであって、場合により置換されている、請求項 1 ~ 1 2 4 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 1 2 7】

- J が、独立して、フェニル又はピラゾリルであって、場合により置換されている、請求項 1 ~ 1 2 4 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 1 2 8】

- J が、独立して、フェニルであって、場合により置換されている、請求項 1 ~ 1 2 4 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 1 2 9】

- J が、独立して、ピラゾリルであって、場合により置換されている、請求項 1 ~ 1 2 4 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 1 3 0】

- J が、独立して、1 H - ピラゾリルであって、場合により置換されている、請求項 1 ~ 1 2 4 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 1 3 1】

- J が、独立して、1 H - ピラゾール - 5 - イルであって、場合により置換されている、請求項 1 ~ 1 2 4 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 1 3 2】

- J が、独立して、ピリジルであって、場合により置換されている、請求項 1 ~ 1 2 4 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 1 3 3】

- J が、独立して、ピリド - 3 - イルであって、場合により置換されている、請求項 1 ~ 1 2 4 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 1 3 4】

- J が、1 つ又はそれ以上の置換基、- R^J、で場合により置換されており、それぞれの - R^J が、存在している場合は、

10

20

30

40

50

- R^{J A 1}、
 - F、 - C^{J A 1}、 - B^{J A}、 - I^{J A}、
 - C^{J A 3}、 - O^{J A} C^{J A 3}、 - S^{J A} C^{J A 3}、
 - O^{J A} H、 - L^{J A} - O^{J A} H、 - O^{J A} - L^{J A} - O^{J A} H、 - N^{J A} H - L^{J A} - O^{J A} H、 - N^{J A} R^{J A 1} - L^{J A} - O^{J A} H、
 - O^{J A} R^{J A 1}、 - L^{J A} - O^{J A} R^{J A 1}、 - O^{J A} - L^{J A} - O^{J A} R^{J A 1}、 - N^{J A} H - L^{J A} - O^{J A} R^{J A 1}、 - N^{J A} R^{J A 1} - L^{J A} - O^{J A} R^{J A 1}、
 - S^{J A} H、 - S^{J A} R^{J A 1}、
 - C^{J N}、
 - N^{J O} ₂、
 - N^{J H} ₂、 - N^{J H} R^{J A 1}、 - N^{J R} J^{J A 1} ₂、 - N^{J R} J^{J A 2} R^{J A 3}、
 - L^{J A} - N^{J H} ₂、 - L^{J A} - N^{J H} R^{J A 1}、 - L^{J A} - N^{J R} J^{J A 1} ₂、 - L^{J A} - N^{J R} J^{J A 2} R^{J A 3}、
 - O^{J A} - L^{J A} - N^{J H} ₂、 - O^{J A} - L^{J A} - N^{J H} R^{J A 1}、 - O^{J A} - L^{J A} - N^{J R} J^{J A 1} ₂、 - O^{J A} - L^{J A} - N^{J R} J^{J A 2} R^{J A 3}、
 - N^{J H} - L^{J A} - N^{J H} ₂、 - N^{J R} J^{J A 1} - L^{J A} - N^{J H} ₂、 - N^{J H} - L^{J A} - N^{J H} R^{J A 1}、 - N^{J R} J^{J A 1} - L^{J A} - N^{J H} R^{J A 1}、
 - N^{J H} - L^{J A} - N^{J R} J^{J A 1} ₂、 - N^{J R} J^{J A 1} - L^{J A} - N^{J R} J^{J A 1} ₂、
 - N^{J H} - L^{J A} - N^{J R} J^{J A 2} R^{J A 3}、 - N^{J R} J^{J A 1} - L^{J A} - N^{J R} J^{J A 2} R^{J A 3}、
 - O^{J C} (= O) R^{J A 1}、
 - C^{J C} (= O) O^{J A} H、 - C^{J C} (= O) O^{J A} R^{J A 1}、
 - C^{J C} (= O) R^{J A 1}、
 - C^{J C} (= O) N^{J H} ₂、 - C^{J C} (= O) N^{J H} R^{J A 1}、 - C^{J C} (= O) N^{J R} J^{J A 1} ₂、 - C^{J C} (= O) N^{J R} J^{J A 2} R^{J A 3}、
 - N^{J H} C^{J C} (= O) R^{J A 1}、 - N^{J R} J^{J A 1} (= O) R^{J A 1}、
 - N^{J H} C^{J C} (= O) O^{J A} R^{J A 1}、 - N^{J R} J^{J A 1} (= O) O^{J A} R^{J A 1}、
 - O^{J C} (= O) N^{J H} ₂、 - O^{J C} (= O) N^{J H} R^{J A 1}、 - O^{J C} (= O) N^{J R} J^{J A 1} ₂、 - O^{J C} (= O) N^{J R} J^{J A 2} R^{J A 3}、
 - N^{J H} C^{J C} (= O) N^{J H} ₂、 - N^{J H} C^{J C} (= O) N^{J H} R^{J A 1}、
 - N^{J H} C^{J C} (= O) N^{J R} J^{J A 1} ₂、 - N^{J H} C^{J C} (= O) N^{J R} J^{J A 2} R^{J A 3}、
 - N^{J R} J^{J A 1} (= O) N^{J H} ₂、 - N^{J R} J^{J A 1} (= O) N^{J H} R^{J A 1}、
 - N^{J R} J^{J A 1} (= O) N^{J R} J^{J A 1} ₂、 - N^{J R} J^{J A 1} (= O) N^{J R} J^{J A 2} R^{J A 3}、
 - N^{J H} S^{J C} (= O) ₂ R^{J A 1}、 - N^{J R} J^{J A 1} S^{J C} (= O) ₂ R^{J A 1}、
 - S^{J C} (= O) ₂ N^{J H} ₂、 - S^{J C} (= O) ₂ N^{J H} R^{J A 1}、 - S^{J C} (= O) ₂ N^{J R} J^{J A 1} ₂、 - S^{J C} (= O) ₂ N^{J R} J^{J A 2} R^{J A 3}、
 - S^{J C} (= O) R^{J A 1}、 - S^{J C} (= O) ₂ R^{J A 1}、 - O^{J S} (= O) ₂ R^{J A 1}、 - S^{J C} (= O) ₂ O^{J H}、及び - S^{J C} (= O) ₂ O^{J A} R^{J A 1}；
 [式中、

それぞれの - L^{J A} - は、独立して、飽和脂肪族 C₁ ~ ₅ アルキレンであり；
 それぞれの基 - N^{J R} J^{J A 2} R^{J A 3} においては、R^{J A 2} 及び R^{J A 3} は、それらが結合されている窒素原子と一緒にになって、ちょうど 1 個の環ヘテロ原子又はちょうど 2 個の環ヘテロ原子を有している 4 員、5 員、6 員、又は 7 員非芳香族環を形成しており、前記ちょうど 2 個の環ヘテロ原子のうちの一方は N であって、前記ちょうど 2 個の環ヘテロ原子のうちの他方は独立して N 又は O であり；
 40

それぞれの - R^{J A 1} は、独立して、
 - R^{J B 1}、 - R^{J B 2}、 - R^{J B 3}、 - R^{J B 4}、 - R^{J B 5}、 - R^{J B 6}、 - R^{J B 7}、 - R^{J B 8}、
 - L^{J B} - R^{J B 4}、 - L^{J B} - R^{J B 5}、 - L^{J B} - R^{J B 6}、 - L^{J B} - R^{J B 7}、
 又は - L^{J B} - R^{J B 8}、

であり；

10

20

30

40

50

それぞれの $-R^J B^1$ は、独立して、飽和脂肪族 $C_{1 \sim 6}$ アルキルであり；
 それぞれの $-R^J B^2$ は、独立して、脂肪族 $C_{2 \sim 6}$ アルケニルであり；
 それぞれの $-R^J B^3$ は、独立して、脂肪族 $C_{2 \sim 6}$ アルキニルであり；
 それぞれの $-R^J B^4$ は、独立して、飽和 $C_{3 \sim 6}$ シクロアルキルであり；
 それぞれの $-R^J B^5$ は、独立して、 $C_{3 \sim 6}$ シクロアルケニルであり；
 それぞれの $-R^J B^6$ は、独立して、非芳香族 $C_{3 \sim 8}$ ヘテロシクリルであり；
 それぞれの $-R^J B^7$ は、独立して、 $C_{6 \sim 10}$ カルボアリールであり；
 それぞれの $-R^J B^8$ は、独立して、 $C_{5 \sim 10}$ ヘテロアリールであり；
 それぞれの $-L^J B$ は、独立して、飽和脂肪族 $C_{1 \sim 3}$ アルキレンであり；
 それぞれの $-R^J B^4$ 、 $-R^J B^5$ 、 $-R^J B^6$ 、 $-R^J B^7$ 、及び $-R^J B^8$ は、1 10
 つ又はそれ以上の置換基 $-R^J C^1$ 及び／又は1つ又はそれ以上の置換基 $-R^J C^2$ で場合により置換されており、

それぞれの $-R^J B^1$ 、 $-R^J B^2$ 、 $-R^J B^3$ 、及び $-L^J B$ は、1つ又はそれ以上の置換基 $-R^J C^2$ で場合により置換されており、及び

それぞれの $-R^J C^1$ は、独立して、飽和脂肪族 $C_{1 \sim 4}$ アルキル、フェニル、又はベンジルであり；

それぞれの $-R^J C^2$ は、独立して、

- F、- Cl、- Br、- I、
- CF₃、- OC₂F₃、- SC₂F₃、
- OH、- L^JD - OH、- O - L^JD - OH、
- OR^JD¹、- L^JD - OR^JD¹、- O - L^JD - OR^JD¹、
- SH、- SR^JD¹、
- CN、
- NO₂、
- NH₂、- NH R^JD¹、- NR^JD¹₂、- NR^JD²R^JD³、
- L^JD - NH₂、- L^JD - NH R^JD¹、- L^JD - NR^JD¹₂、- L^JD - NR^JD²R^JD³、
- C(=O)OH、- C(=O)OR^JD¹、
- C(=O)NH₂、- C(=O)NHR^JD¹、- C(=O)NR^JD¹₂、又は - C(=O)NR^JD²R^JD³、

であり；

それぞれの $-R^J D^1$ は、独立して、飽和脂肪族 $C_{1 \sim 4}$ アルキル、フェニル、又はベンジルであり；

それぞれの $-L^J D$ は、独立して、飽和脂肪族 $C_{1 \sim 5}$ アルキレンであり；及び

それぞれの基 $-NR^J D^2 R^J D^3$ においては、 $R^J D^2$ 及び $R^J D^3$ は、それらが結合されている窒素原子と一緒にになって、ちょうど1個の環ヘテロ原子又はちょうど2個の環ヘテロ原子を有している4員4員、5員、6員、又は7員非芳香族環を形成しており、前記ちょうど2個の環ヘテロ原子のうちの一方はNであって、前記ちょうど2個の環ヘテロ原子のうちの他方は独立してN又はOである]

から独立に選択される、請求項1～133のいずれかに記載の化合物。

【請求項135】

それぞれの $-R^J$ が、存在している場合は、

- R^JA¹、
- F、- Cl、- Br、- I、
- CF₃、- OC₂F₃、- SC₂F₃、
- OH、- L^JA - OH、- O - L^JA - OH、- NH - L^JA - OH、- NR^JA¹ - L^JA - OH、
- OR^JA¹、- L^JA - OR^JA¹、- O - L^JA - OR^JA¹、- NH - L^JA - O R^JA¹、- NR^JA¹ - L^JA - OR^JA¹、
- SH、- SR^JA¹、

10

20

30

40

50

- C N、
 - N O₂、
 - N H₂、 - N H R^{J A 1}、 - N R^{J A 1}₂、 - N R^{J A 2} R^{J A 3}、
 - L^{J A} - N H₂、 - L^{J A} - N H R^{J A 1}、 - L^{J A} - N R^{J A 1}₂、 - L^{J A} - N R^{J A 2} R^{J A 3}、
 - O - L^{J A} - N H₂、 - O - L^{J A} - N H R^{J A 1}、 - O - L^{J A} - N R^{J A 1}₂、 - O - L^{J A} - N R^{J A 2} R^{J A 3}、
 - N H - L^{J A} - N H₂、 - N R^{J A 1} - L^{J A} - N H₂、 - N H - L^{J A} - N H R^{J A 1}₂、 - N R^{J A 1} - L^{J A} - N H R^{J A 1}、
 - N H - L^{J A} - N R^{J A 1}₂、 - N R^{J A 1} - L^{J A} - N R^{J A 1}₂、
 - N H - L^{J A} - N R^{J A 2} R^{J A 3}、 - N R^{J A 1} - L^{J A} - N R^{J A 2} R^{J A 3}、
 - O C (= O) R^{J A 1}、
 - C (= O) O H、 - C (= O) O R^{J A 1}、
 - C (= O) R^{J A 1}、
 - C (= O) N H₂、 - C (= O) N H R^{J A 1}、 - C (= O) N R^{J A 1}₂、 - C (= O) N R^{J A 2} R^{J A 3}、
 - N H C (= O) R^{J A 1}、 - N R^{J A 1} (= O) R^{J A 1}、
 - N H C (= O) O R^{J A 1}、 - N R^{J A 1} (= O) O R^{J A 1}、
 - O C (= O) N H₂、 - O C (= O) N H R^{J A 1}、 - O C (= O) N R^{J A 1}₂、 - O C (= O) N R^{J A 2} R^{J A 3}、
 - N H C (= O) N H₂、 - N H C (= O) N H R^{J A 1}、
 - N H C (= O) N R^{J A 1}₂、 - N H C (= O) N R^{J A 2} R^{J A 3}、
 - N R^{J A 1} (= O) N H₂、 - N R^{J A 1} (= O) N H R^{J A 1}、
 - N R^{J A 1} (= O) N R^{J A 1}₂、 - N R^{J A 1} (= O) N R^{J A 2} R^{J A 3}、
 - N H S (= O)₂ R^{J A 1}、 - N R^{J A 1} S (= O)₂ R^{J A 1}、
 - S (= O)₂ N H₂、 - S (= O)₂ N H R^{J A 1}、 - S (= O)₂ N R^{J A 1}₂、 - S (= O)₂ N R^{J A 2} R^{J A 3}、
 - S (= O) R^{J A 1}、 及び - S (= O)₂ R^{J A 1}、
 から独立に選択される、請求項 134 に記載の化合物。

【請求項 136】
 それぞれの - R^J が、存在している場合は、
 - R^{J A 1}、
 - F、 - C l、 - Br、 - I、
 - C F₃、 - O C F₃、 - S C F₃、
 - O H、 - L^{J A} - O H、 - O - L^{J A} - O H、 - N H - L^{J A} - O H、 - N R^{J A 1} - L^{J A} - O H、
 - O R^{J A 1}、 - L^{J A} - O R^{J A 1}、 - O - L^{J A} - O R^{J A 1}、 - N H - L^{J A} - O R^{J A 1}、 - N R^{J A 1} - L^{J A} - O R^{J A 1}、
 - C N、
 - N H₂、 - N H R^{J A 1}、 - N R^{J A 1}₂、 - N R^{J A 2} R^{J A 3}、
 - L^{J A} - N H₂、 - L^{J A} - N H R^{J A 1}、 - L^{J A} - N R^{J A 1}₂、 - L^{J A} - N R^{J A 2} R^{J A 3}、
 - O - L^{J A} - N H₂、 - O - L^{J A} - N H R^{J A 1}、 - O - L^{J A} - N R^{J A 1}₂、 - O - L^{J A} - N R^{J A 2} R^{J A 3}、
 - N H - L^{J A} - N H₂、 - N R^{J A 1} - L^{J A} - N H₂、 - N H - L^{J A} - N H R^{J A 1}₂、 - N R^{J A 1} - L^{J A} - N H R^{J A 1}、
 - N H - L^{J A} - N R^{J A 1}₂、 - N R^{J A 1} - L^{J A} - N R^{J A 1}₂、
 - N H - L^{J A} - N R^{J A 2} R^{J A 3}、 - N R^{J A 1} - L^{J A} - N R^{J A 2} R^{J A 3}、
 - C (= O) N H₂、 - C (= O) N H R^{J A 1}、 - C (= O) N R^{J A 1}₂、 - C (= O) N R^{J A 2} R^{J A 3}、

30

40

50

- N H S (= O) ₂ R ^J A ¹ 、 - N R ^J A ¹ S (= O) ₂ R ^J A ¹ 、
 - S (= O) ₂ N H ₂ 、 - S (= O) ₂ N H R ^J A ¹ 、 - S (= O) ₂ N R ^J A ¹ ₂ 、 -
 S (= O) ₂ N R ^J A ² R ^J A ³ 、
 - S (= O) R ^J A ¹ 、 及び - S (= O) ₂ R ^J A ¹ 、
 から独立に選択される、請求項 134 に記載の化合物。

【請求項 137】

それぞれの - R ^J が、存在している場合は、

- R ^J A ¹ 、
 - F 、 - C 1 、 - B r 、 - I 、
 - C F ₃ 、 - O C F ₃ 、 - S C F ₃ 、
 - O H 、 - L ^J A - O H 、 - O - L ^J A - O H 、 - N H - L ^J A - O H 、 - N R ^J A ¹ -
 L ^J A - O H 、
 - O R ^J A ¹ 、 - L ^J A - O R ^J A ¹ 、 - O - L ^J A - O R ^J A ¹ 、 - N H - L ^J A - O
 R ^J A ¹ 、 - N R ^J A ¹ - L ^J A - O R ^J A ¹ 、
 - C N 、
 - N H ₂ 、 - N H R ^J A ¹ 、 - N R ^J A ¹ ₂ 、 - N R ^J A ² R ^J A ³ 、
 - C (= O) N H ₂ 、 - C (= O) N H R ^J A ¹ 、 - C (= O) N R ^J A ¹ ₂ 、 - C (=
 O) N R ^J A ² R ^J A ³ 、
 - S (= O) ₂ N H ₂ 、 - S (= O) ₂ N H R ^J A ¹ 、 - S (= O) ₂ N R ^J A ¹ ₂ 、 -
 S (= O) ₂ N R ^J A ² R ^J A ³ 、

10

20

から独立に選択される、請求項 134 に記載の化合物。

【請求項 138】

それぞれの - L ^J A - が、存在している場合は、独立して、 - (C H ₂) _n ₂ - [式中、
 n ₂ は、独立して、 1 ~ 4 である] である、請求項 134 ~ 137 のいずれかに記載の
 化合物。

【請求項 139】

それぞれの - L ^J A - が、存在している場合は、独立して、 - C H ₂ - 又は - C H ₂ C
 H ₂ - である、請求項 134 ~ 137 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 140】

それぞれの - N R ^J A ² R ^J A ³ が、存在している場合は、独立して、アゼチジノ、ピ
 ロリジノ、イミダゾリジノ、ピラゾリジノ、ピペリヂノ、ピペラジノ、モルホリノ、アゼ
 ピノ、又はジアゼピノであって、 - R ^J ₄ ₄ 、 - C F ₃ 、 - F 、 - O H 、 - O R ^J ₄ ₄ 、
 - N H ₂ 、 - N H R ^J ₄ ₄ 、及び - N R ^J ₄ ₄ ₂ [式中、それぞれの - R ^J ₄ ₄ は、独立
 して、飽和脂肪族 C ₁ ~ ₄ アルキルである] から選択される 1 つ又はそれ以上の基で場合
 により置換されている、請求項 134 ~ 139 のいずれかに記載の化合物。

30

【請求項 141】

それぞれの - N R ^J A ² R ^J A ³ が、存在している場合は、独立して、ピロリジノ、ピ
 ペリヂノ、ピペラジノ、又はモルホリノであって、 - R ^J ₄ ₄ 、 - C F ₃ 、 - F 、 - O H
 、 - O R ^J ₄ ₄ 、 - N H ₂ 、 - N H R ^J ₄ ₄ 、及び - N R ^J ₄ ₄ ₂ [式中、それぞれの -
 R ^J ₄ ₄ は、独立して、飽和脂肪族 C ₁ ~ ₄ アルキルである] から選択される 1 つ又はそれ
 以上の基で場合により置換されている、請求項 134 ~ 139 のいずれかに記載の化合物。

40

【請求項 142】

それぞれの - N R ^J A ² R ^J A ³ が、存在している場合は、独立して、ピロリジノ、ピ
 ペリヂノ、ピペラジノ、又はモルホリノであって、 - R ^J ₄ ₄ [式中、それぞれの - R ^J
₄ ₄ は、独立して、飽和脂肪族 C ₁ ~ ₄ アルキルである] から選択される 1 つ又はそれ
 以上の基で場合により置換されている、請求項 134 ~ 139 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 143】

それぞれの - R ^J A ¹ が、存在している場合は、独立して、
 - R ^J B ₁ 、 - R ^J B ₄ 、 - R ^J B ₆ 、 - R ^J B ₇ 、 - R ^J B ₈ 、

50

- L^JB - R^JB⁴、 - L^JB - R^JB⁶、 - L^JB - R^JB⁷、 又は - L^JB - R^JB⁸、

である、請求項 134 ~ 142 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 144】

それぞれの - R^JA¹ が、存在している場合は、独立して、
- R^JB¹、 - R^JB⁷、 - R^JB⁸、
- L^JB - R^JB⁷、 又は - L^JB - R^JB⁸ である、

請求項 134 ~ 142 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 145】

それぞれの - R^JA¹ が、存在している場合は、独立して、
- R^JB¹、 - R^JB⁷、 又は - L^JB - R^JB⁷ である、

請求項 134 ~ 142 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 146】

それぞれの - R^JB² が、存在している場合は、独立して、アリルである、請求項 134 ~ 145 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 147】

それぞれの - R^JB³ が、存在している場合は、独立して、プロパルギルである、請求項 134 ~ 145 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 148】

それぞれの - R^JB⁴ が、存在している場合は、独立して、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、又はシクロヘキシルである、請求項 134 ~ 147 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 149】

それぞれの - R^JB⁴ が、存在している場合は、独立して、シクロプロピルである、請求項 134 ~ 147 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 150】

それぞれの - R^JB⁶ が、存在している場合は、独立して、アゼチジニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、アゼピニル、ジアゼピニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ジオキサンルであって、場合により置換されている、請求項 134 ~ 149 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 151】

それぞれの - R^JB⁶ が、存在している場合は、独立して、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、テトラヒドロフラニル、又はテトラヒドロピラニルであって、場合により置換されている、請求項 134 ~ 149 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 152】

それぞれの - R^JB⁷ が、存在している場合は、独立して、フェニルであって、場合により置換されている、請求項 134 ~ 151 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 153】

それぞれの - R^JB⁸ が、存在している場合は、独立して、C₅ ~ ₆ ヘテロアリールであって、場合により置換されている、請求項 134 ~ 152 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 154】

それぞれの - R^JB⁸ が、存在している場合は、独立して、フラニル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピリジル、ピリミジニル、又はピリダジニルであって、場合により置換されている、請求項 134 ~ 152 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 155】

それぞれの - R^JB⁸ が、存在している場合は、独立して、C₉ ~ ₁₀ ヘテロアリールであって、場合により置換されている、請求項 134 ~ 152 のいずれかに記載の化合物。

10

20

30

40

50

【請求項 156】

それぞれの - R^{J B}⁸ が、存在している場合は、独立して、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾピロリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾピラゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾピリジル、ベンゾピリミジニル、又はベンゾピリダジニルであって、場合により置換されている、請求項 134～152 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 157】

それぞれの - L^{J B} - が、存在している場合は、独立して、 - CH₂ - 又は - CH₂C_H₂ - である、請求項 134～156 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 158】

それぞれの - L^{J B} - が、存在している場合は、独立して、 - CH₂ - である、請求項 134～156 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 159】

それぞれの - R^{J C}¹ が、存在している場合は、独立して、飽和脂肪族 C₁～₄ アルキルである、請求項 134～158 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 160】

それぞれの - R^{J C}² が、独立して、 - F、 - Cl、 - Br、 - I、 - OH、 - OR^{J D}¹、 - CN、 - NO₂、 - NH₂、 - NHR^{J D}¹、 - N₂R^{J D}¹、 又は - N₂R^{J D}² R^{J D}³ である、請求項 134～159 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 161】

それぞれの - R^{J D}¹ が、存在している場合は、独立して、飽和脂肪族 C₁～₄ アルキルである、請求項 134～160 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 162】

それぞれの - L^{J D} - が、存在している場合は、独立して、 - (CH₂)_m - [式中、m は、独立して、1～4 である] である、請求項 134～161 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 163】

それぞれの - L^{J D} - が、存在している場合は、独立して、 - CH₂ - 又は - CH₂C_H₂ - である、請求項 134～161 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 164】

それぞれの - N₂R^{J D}² R^{J D}³ が、存在している場合は、独立して、アゼチジノ、ピロリジノ、イミダゾリジノ、ピラゾリジノ、ピペリヂノ、ピペラジノ、モルホリノ、アゼピノ、又はジアゼピノであって、 - R^{J 5}⁵、 - CF₃、 - F、 - OH、 - OR^{J 5}⁵、 - NH₂、 - NHR^{J 5}⁵、及び - N₂R^{J 5}⁵ [式中、それぞれの - R^{J 5}⁵ は、独立して、飽和脂肪族 C₁～₄ アルキルである] から選択される 1 つ又はそれ以上の基で場合により置換されている、請求項 134～163 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 165】

それぞれの - N₂R^{J D}² R^{J D}³ が、存在している場合は、独立して、ピロリジノ、ピペリヂノ、ピペラジノ、又はモルホリノであって、 - R^{J 5}⁵、 - CF₃、 - F、 - OH、 - OR^{J 5}⁵、 - NH₂、 - NHR^{J 5}⁵、及び - N₂R^{J 5}⁵ [式中、それぞれの - R^{J 5}⁵ は、独立して、飽和脂肪族 C₁～₄ アルキルである] から選択される 1 つ又はそれ以上の基で場合により置換されている、請求項 134～163 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 166】

それぞれの - N₂R^{J D}² R^{J D}³ が、存在している場合は、独立して、ピロリジノ、ピペリヂノ、ピペラジノ、又はモルホリノであって、 - R^{J 5}⁵ [式中、それぞれの - R^{J 5}⁵ は、独立して、飽和脂肪族 C₁～₄ アルキルである] から選択される 1 つ又はそれ以上の基で場合により置換されている、請求項 134～163 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 167】

- J が、1 つ又はそれ以上の置換基、 - R^J 、で場合により置換されており、それぞれ

10

20

30

40

50

の - R⁶ が、存在している場合は、独立して、

- R⁶、
 - F、 - Cl、 - Br、 - I、
 - CF₃、 - OCF₃、 - SCF₃、
 - OH、
 - OR⁶、
 - CN、
 - NH₂、 - NHR⁶、 - NR⁶₂、 - NR⁶NAR⁶NB、
 - C(=O)NH₂、 - C(=O)NHR⁶、 - C(=O)NR⁶₂、 - C(=O)NR⁶NAR⁶NB、
 - S(=O)₂NH₂、 - S(=O)₂NHR⁶、 - S(=O)₂NR⁶₂、 及び - S(=O)₂NR⁶NAR⁶NB；

【式中、

それぞれの - R⁶ は、独立して、

飽和脂肪族 C₁ ~ ₆ アルキル（これは置換されていないか又は - OH、 - OR⁶₆、 - NH₂、 - NHR⁶₆、 - NR⁶₆₂、又は - NR⁶NAR⁶NB から選択される 1 つ又はそれ以上の基で置換されている）、

飽和 C₃ ~ ₆ シクロアルキル（これは置換されていないか又は - OH、 - OR⁶₆、 - NH₂、 - NHR⁶₆、及び - NR⁶₆₂ から選択される 1 つ又はそれ以上の基で置換されている）、

アゼチジニル、ピロリジニル、もしくはピペリジニル（これは置換されていないか又は - R⁶₆ から選択される 1 つ又はそれ以上の基で置換されている）、又は

フェニルもしくは C₅ ~ ₆ ヘテロアリール（これは - F、 - Cl、 - Br、 - I、 - R⁶₆、 - OH、 - OR⁶₆、 - CF₃、 - OCF₃ から独立に選択される 1 つ又はそれ以上の基で場合により置換されている）、

であり；

それぞれの - NR⁶NAR⁶NB は、独立して、アゼチジノ、ピロリジノ、ピペリヂノ、ピペリジノ、モルホリノ、アゼピノ、又はジアゼピノであって、 - R⁶₆、 - CF₃、 - F、 - OH、 - OR⁶₆、 - NH₂、 - NHR⁶₆、及び - NR⁶₆₂ から選択される 1 つ又はそれ以上の基で場合により置換されており；

それぞれの - R⁶₆ は、独立して、飽和脂肪族 C₁ ~ ₄ アルキルである】

から独立に選択される、請求項 1 ~ 133 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 168】

それぞれの - R⁶ が、存在している場合は、独立して、

飽和脂肪族 C₁ ~ ₆ アルキル（これは置換されていないか又は - OH、 - OR⁶₆、 - NH₂、 - NHR⁶₆、 - NR⁶₆₂、又は - NR⁶NAR⁶NB から選択される 1 つ又はそれ以上の基で置換されている）；

アゼチジニル、ピロリジニル、もしくはピペリジニル（これは置換されていないか又は - R⁶₆ から選択される 1 つ又はそれ以上の基で置換されている）；又は

フェニルもしくは C₅ ~ ₆ ヘテロアリール（これは - F、 - Cl、 - Br、 - I、 - R⁶₆、 - OH、 - OR⁶₆、 - CF₃、 - OCF₃ から独立に選択される 1 つ又はそれ以上の基で場合により置換されている）；

である、請求項 167 に記載の化合物。

【請求項 169】

それぞれの - R⁶ が、存在している場合は、独立して、

飽和脂肪族 C₁ ~ ₆ アルキル（これは置換されていないか又は - OH、 - OR⁶₆、 - NH₂、 - NHR⁶₆、 - NR⁶₆₂、又は - NR⁶NAR⁶NB から選択される 1 つ又はそれ以上の基で置換されている）；又は

アゼチジニル、ピロリジニル、もしくはピペリジニル（これは置換されていないか又は - R⁶₆ から選択される 1 つ又はそれ以上の基で置換されている）；

10

20

30

40

50

である、請求項 167 に記載の化合物。

【請求項 170】

それぞれの - R⁶ が、存在している場合は、独立して、飽和脂肪族 C₁ ~ 6 アルキル（これは置換されていないか又は - OH、 - OR⁶、 - NH₂、 - NHR⁶、 - N₂R⁶、又は - N₂R⁶N^AR⁶N^B から選択される 1 つ又はそれ以上の基で置換されている）；

である、請求項 167 に記載の化合物。

【請求項 171】

それぞれの - R⁶ が、存在している場合は、独立して、飽和脂肪族 C₁ ~ 6 アルキルである、請求項 167 に記載の化合物。

10

【請求項 172】

それぞれの - N₂R⁶N^AR⁶N^B が、存在している場合は、独立して、ピロリジノ、ピペリジノ、ピペリジノ、又はモルホリノであって、 - R⁶ から選択される 1 つ又はそれ以上の基で場合により置換されている、請求項 167 ~ 171 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 173】

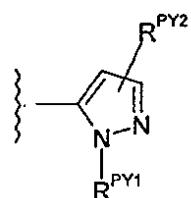
それぞれの - R⁶ が、存在している場合は、独立して、飽和 - Me 又は - Et である、請求項 167 ~ 172 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 174】

- J が、独立して、以下の基：

20

【化 15】



[式中、

- R^{PY1} は、独立して、フェニル又は C₅ ~ 6 ヘテロアリールであって、1 つ又はそれ以上の置換基 - R^{PZ1} で場合により置換されており；又は

30

- R^{PY1} は、独立して、飽和脂肪族 C₁ ~ 6 アルキル、脂肪族 C₂ ~ 6 アルケニル、脂肪族 C₂ ~ 6 アルキニル、飽和 C₃ ~ 7 シクロアルキル、又は飽和 C₃ ~ 7 シクロアルキル - 飽和脂肪族 C₁ ~ 6 アルキルであって、1 つ又はそれ以上の置換基 - R^{PZ2} で場合により置換されており；

それぞれの - R^{PZ1} は、存在している場合は、独立して、 - F、 - Cl、 - Br、 - I、 - R^{7A}、 - OH、 - OR^{7A}、及び - S(=O)₂R^{7A} から選択され；

30

それぞれの - R^{7A} は、独立して、飽和脂肪族 C₁ ~ 6 アルキルであり；

それぞれの - R^{PZ2} は、存在している場合は、独立して、 - F、 - Cl、 - Br、 - I、 - OH、 - OR^{7B}、 - NH₂、 - NHR^{7B}、及び - N₂R^{7B} から選択され；及び

40

それぞれの - R^{7B} は、存在している場合は、独立して、飽和脂肪族 C₁ ~ 6 アルキルであり；

- R^{PY2} は、独立して、 - F、 - Cl、 - Br、 - I、 - R⁸、 - OH、 - OR⁸、 - CF₃、 - OCF₃、 - SCF₃、又は 1 つ又はそれ以上の置換基 - R^{PZ3} で置換されていてもよいフェニルであり；

それぞれの - R⁸ は、独立して、飽和脂肪族 C₁ ~ 6 アルキル又は飽和 C₃ ~ 6 シクロアルキルであり；

それぞれの - R^{PZ3} は、独立して、 - F、 - Cl、 - Br、 - I、 - R^V、 - OH、 - OR^V、 - NH₂、 - NHR^V、 - N₂R^V、 - N₂R^VN^AR^VN^B、 - CN、 - S(=O)₂NH₂、 - S(=O)₂NHR^V、 - S(=O)₂NR^V、 - S(=O)₂N

50

$R^V N A R^V N^B$ 、又は $-C(=O)NR^V N A R^V N^B$ であり；

それぞれの $-R^V$ は、独立して、

飽和脂肪族 $C_1 \sim 6$ アルキル（これは置換されていないか又は $-OH$ 、 $-OR^W$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^W$ 、及び $-NR^W_2$ から選択される 1 つ又はそれ以上の基で置換されている）、

飽和 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル（これは置換されていないか又は $-OH$ 、 $-OR^W$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^W$ 、及び $-NR^W_2$ から選択される 1 つ又はそれ以上の基で置換されている）、又は

アゼチジニル、ピロリジニル、もしくはピペリジニル（これは置換されていないか又は $-R^W$ から選択される 1 つ又はそれ以上の基で置換されている）、

であり；

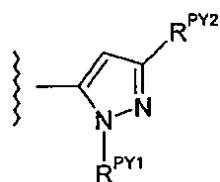
$-NR^V N A R^V N^B$ は、独立して、アゼチジノ、ピロリジノ、ピペリヂノ、ピペリジノ、モルホリノ、アゼピノ、又はジアゼピノであって、 $-R^W$ 、 $-CF_3$ 、 $-F$ 、 $-OH$ 、 $-OR^W$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^W$ 、及び $-NR^W_2$ から選択される 1 つ又はそれ以上の基で場合により置換されており；

それぞれの $-R^W$ は、独立して、飽和脂肪族 $C_1 \sim 4$ アルキルである】
である、請求項 1 ~ 124 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 175】

- J が、独立に、

【化 16】



である、請求項 174 に記載の化合物。

【請求項 176】

$-R^P Y^1$ が、フェニル又は $C_5 \sim 6$ ヘテロアリールであって、1 つ又はそれ以上の置換基 $-R^P Z^1$ で場合により置換されている、請求項 174 又は 175 に記載の化合物。

【請求項 177】

$-R^P Y^1$ が、独立して、フェニル、フラニル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピリジル、ピリミジニル、又はピリダジニルであって、1 つ又はそれ以上の置換基 $-R^P Z^1$ で場合により置換されている、請求項 174 又は 175 に記載の化合物。

【請求項 178】

$-R^P Y^1$ が、独立して、フェニル、ピリジル又はチエニルであって、1 つ又はそれ以上の置換基 $-R^P Z^1$ で場合により置換されている、請求項 174 又は 175 に記載の化合物。

【請求項 179】

$-R^P Y^1$ が、独立して、フェニル又はピリジルであって、1 つ又はそれ以上の置換基 $-R^P Z^1$ で場合により置換されている、請求項 174 又は 175 に記載の化合物。

【請求項 180】

$-R^P Y^1$ が、独立して、フェニルであって、1 つ又はそれ以上の置換基 $-R^P Z^1$ で場合により置換されている、請求項 174 又は 175 に記載の化合物。

【請求項 181】

$-R^P Y^1$ が、独立して、フェニル又はピリジルであって、1 つ又はそれ以上の置換基 $-R^P Z^1$ で場合により置換されている、請求項 174 又は 175 に記載の化合物。

【請求項 182】

$-R^P Y^1$ が、独立して、フェニル又はチエニルであって、1 つ又はそれ以上の置換基 $-R^P Z^1$ で場合により置換されている、請求項 174 又は 175 に記載の化合物。

10

20

30

40

50

【請求項 183】

それぞれの $-R^{P\ Z^1}$ が、存在している場合は、独立に、-F、-Cl、-Br、-I、-R^{7A}、-OH、及び-OR^{7A}から選択される、請求項174～182のいずれかに記載の化合物。

【請求項 184】

それぞれの $-R^{P\ Z^1}$ が、存在している場合は、独立に、-R^{7A}、-OH、及び-OR^{7A}から選択される、請求項174～182のいずれかに記載の化合物。

【請求項 185】

それぞれの $-R^{7A}$ が、存在している場合は、独立して、飽和脂肪族C_{1～4}アルキルである、請求項174～184のいずれかに記載の化合物。 10

【請求項 186】

それぞれの $-R^{7A}$ が、存在している場合は、独立して、-Meである、請求項174～184のいずれかに記載の化合物。

【請求項 187】

-R^{PY1}が、独立して、飽和脂肪族C_{1～6}アルキル、脂肪族C_{2～6}アルケニル、脂肪族C_{2～6}アルキニル、飽和C_{3～7}シクロアルキル、又は飽和C_{3～7}シクロアルキル-飽和脂肪族C_{1～6}アルキルであって、1つ又はそれ以上の置換基-R^{PZ2}で場合により置換されている、請求項174又は175に記載の化合物。

【請求項 188】

-R^{PY1}が、独立して、飽和脂肪族C_{1～6}アルキルであって、1つ又はそれ以上の置換基-R^{PZ2}で場合により置換されている、請求項174又は175に記載の化合物。 20

【請求項 189】

-R^{PY1}が、独立して、脂肪族C_{2～6}アルケニルであって、1つ又はそれ以上の置換基-R^{PZ2}で場合により置換されている、請求項174又は175に記載の化合物。

【請求項 190】

-R^{PY1}が、独立して、脂肪族C_{2～6}アルケニルであって、1つ又はそれ以上の置換基-R^{PZ2}で場合により置換されている、請求項174又は175に記載の化合物。

【請求項 191】

-R^{PY1}が、独立して、飽和C_{3～7}シクロアルキルであって、1つ又はそれ以上の置換基-R^{PZ2}で場合により置換されている、請求項174又は175に記載の化合物。 30

【請求項 192】

-R^{PY1}が、独立して、飽和C_{3～7}シクロアルキル-飽和脂肪族C_{1～6}アルキルであって、1つ又はそれ以上の置換基-R^{PZ2}で場合により置換されている、請求項174又は175に記載の化合物。

【請求項 193】

それぞれの $-R^{P\ Z^2}$ が、存在している場合は、独立に、-OH、-OR^{7B}、-NH₂、-NHR^{7B}、及び-NR^{7B}₂から選択される、請求項187～192のいずれかに記載の化合物。 40

【請求項 194】

それぞれの $-R^{7B}$ が、存在している場合は、独立して、飽和脂肪族C_{1～4}アルキルである、請求項187～193のいずれかに記載の化合物。

【請求項 195】

それぞれの $-R^{7B}$ が、存在している場合は、独立して、-Meである、請求項187～193のいずれかに記載の化合物。

【請求項 196】

-R^{PY1}が、独立して、飽和脂肪族C_{1～6}アルキルである、請求項174又は175に記載の化合物。

【請求項 197】

- R^{P Y 1} が、 - M e、 - E t、 - n P r、 - i P r、 - n B u、 - i B u、 - s B u、 又は - t B u である、請求項 174 又は 175 に記載の化合物。

【請求項 198】

- R^{P Y 1} が、独立して、脂肪族 C₂ ~ 6 アルケニルである、請求項 174 又は 175 に記載の化合物。

【請求項 199】

- R^{P Y 1} が、アリルである、請求項 174 又は 175 に記載の化合物。

【請求項 200】

- R^{P Y 1} が、独立して、脂肪族 C₂ ~ 6 アルキニルである、請求項 174 又は 175 に記載の化合物。

10

【請求項 201】

- R^{P Y 1} が、プロパルギルである、請求項 174 又は 175 に記載の化合物。

【請求項 202】

- R^{P Y 1} が、独立して、飽和 C₃ ~ 7 シクロアルキルである、請求項 174 又は 175 に記載の化合物。

【請求項 203】

- R^{P Y 1} が、独立して、シクロプロピル又はシクロブチルである、請求項 174 又は 175 に記載の化合物。

【請求項 204】

- R^{P Y 1} が、独立して、シクロプロピルである、請求項 174 又は 175 に記載の化合物。

20

【請求項 205】

- R^{P Y 1} が、独立して、飽和 C₃ ~ 7 シクロアルキル - 飽和脂肪族 C₁ ~ 6 アルキルである、請求項 174 又は 175 に記載の化合物。

【請求項 206】

- R^{P Y 1} が、独立して、シクロブチルメチル、シクロブチルエチル、シクロプロピルメチル、又はシクロプロピルエチルである、請求項 174 又は 175 に記載の化合物。

【請求項 207】

- R^{P Y 2} が、独立して、- F、- C l、- B r、- I、- R⁸、- O H、- O R⁸、- C F₃、- O C F₃、- S C F₃ である、請求項 174 ~ 206 のいずれかに記載の化合物。

30

【請求項 208】

- R^{P Y 2} が、独立して、- R⁸ 又は - C F₃ である、請求項 174 ~ 206 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 209】

- R^{P Y 2} が、独立して、- R⁸ である、請求項 174 ~ 206 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 210】

それぞれの - R⁸ が、独立して、飽和脂肪族 C₁ ~ 6 アルキルである、請求項 174 ~ 209 のいずれかに記載の化合物。

40

【請求項 211】

- R^{P Y 2} が、独立して、飽和脂肪族 C₁ ~ 4 アルキルである、請求項 174 ~ 206 のいずれかに記載の化合物。

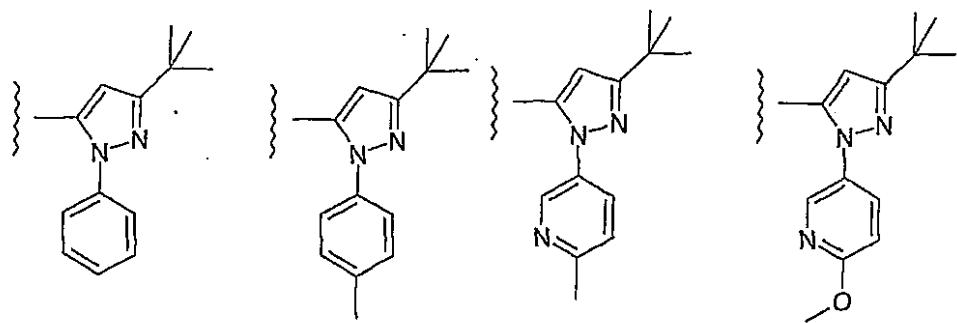
【請求項 212】

- R^{P Y 2} が、独立して、- t B u である、請求項 174 ~ 206 のいずれかに記載の化合物。

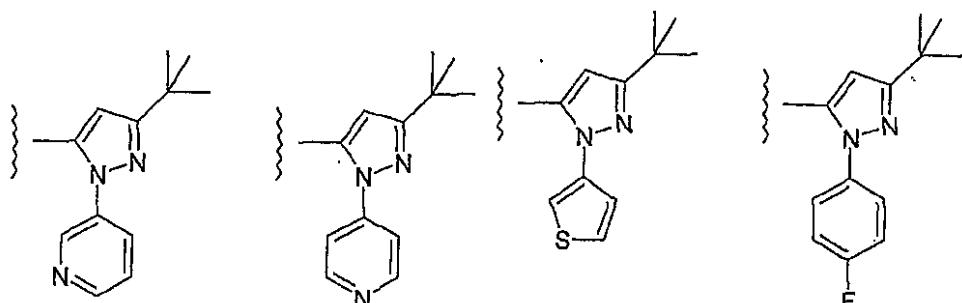
【請求項 213】

- J が、

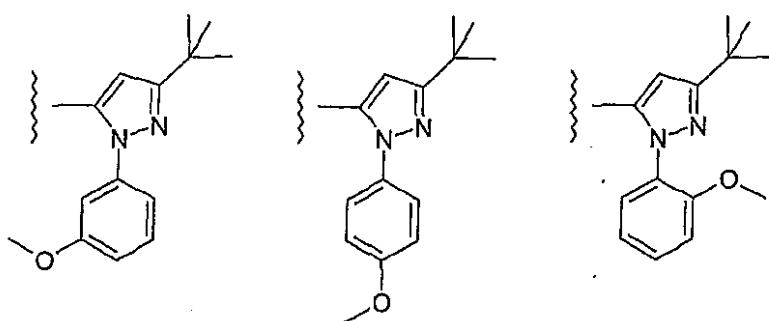
【化17】



10



20



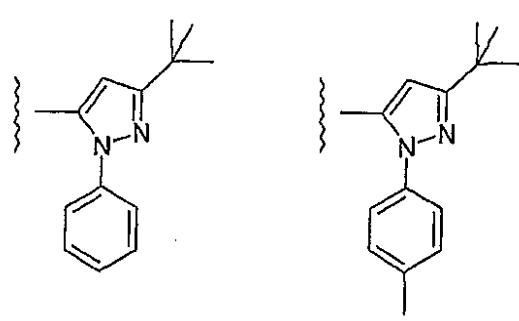
から独立に選択される、請求項 1～124 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 214】

- J が、

30

【化18】



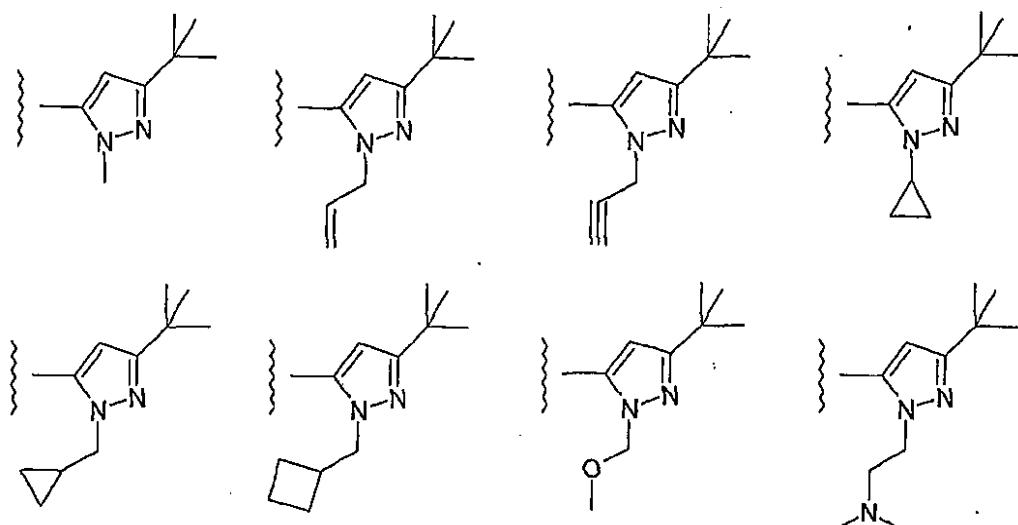
40

から独立に選択される、請求項 1～124 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 215】

- J が、

【化19】



10

から独立に選択される、請求項 1 ~ 124 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 216】

- J が、独立して、

【化20】



20

[式中、

m は、独立して、0、1、2、又は3 であり；

それぞれの R^{PH2} は、独立して、

- F、- Cl、- Br、- I、- R^9、- OH、- OR^9、- NH_2、- NH R^9、- N R^9_2、- N R^9 N^A R^9 N^B、- CF_3、- OC F_3、又は- SC F_3 であり；

それぞれの - R^9 は、独立して、

飽和脂肪族 C_1 ~ 6 アルキル（これは置換されていないか又は - OH、- OR^9_2、- NH_2、- NH R^9_2、- N R^9_2、及び - N R^9 N^A R^9 N^B から選択される1つ又はそれ以上の基で置換されている）、

飽和 C_3 ~ 6 シクロアルキル（これは置換されていないか又は - OH、- OR^9_2、- NH_2、- NH R^9_2、及び - N R^9_2 から選択される1つ又はそれ以上の基で置換されている）、

アゼチジニル、ピロリジニル、もしくはピペリジニル（これは置換されていないか又は - R^9_2 から選択される1つ又はそれ以上の基で置換されている）、又は

フェニルもしくは C_5 ~ 6 ヘテロアリール（これは置換されていないか又は - F、- Cl、- Br、- I、- R^9_2、- CF_3、- OH、- OR^9_2、- OC F_3、- NH_2、- NH R^9_2、- N R^9_2、及び - N R^9 N^A R^9 N^B から選択される1つ又はそれ以上の基で置換されている）、

であり；

- N R^9 N^A R^9 N^B は、独立して、アゼチジノ、ピロリジノ、ピペリヂノ、モルホリノ、アゼピノ、又はジアゼピノであって、- R^9_2、- CF_3、- F、- OH、- OR^9_2、- NH_2、- NH R^9_2、及び - N R^9_2 から選択される1つ又はそれ以上の基で場合により置換されており；

それぞれの - R^9_2 は、独立して、飽和脂肪族 C_1 ~ 4 アルキルである】
である、請求項 1 ~ 124 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 217】

m が、独立して、0、1、又は2 である、請求項 216 に記載の化合物。

30

40

50

【請求項 218】

m が、独立して、1又は2である、請求項216に記載の化合物。

【請求項 219】

それぞれの- R^9 が、独立して、

飽和脂肪族 $C_{1\sim 6}$ アルキル(これは置換されていないか又は- OH 、- $OR^{9\ 9}$ 、- NH_2 、- $NHR^{9\ 9}$ 、- $NR^{9\ 9}_2$ 、及び- $NR^{9\ N}A R^{9\ N}B$ から選択される1つ又はそれ以上の基で置換されている)；

飽和 $C_{3\sim 6}$ シクロアルキル(これは置換されていないか又は- OH 、- $OR^{9\ 9}$ 、- NH_2 、- $NHR^{9\ 9}$ 、及び- $NR^{9\ 9}_2$ から選択される1つ又はそれ以上の基で置換されている)；又は

アゼチジニル、ピロリジニル、もしくはピペリジニル(これは置換されていないか又は- $R^{9\ 9}$ から選択される1つ又はそれ以上の基で置換されている)；

である、請求項216～218のいずれかに記載の化合物。

【請求項 220】

それぞれの- R^9 が、存在している場合は、独立して、

飽和脂肪族 $C_{1\sim 6}$ アルキル(これは置換されていないか又は- OH 、- $OR^{9\ 9}$ 、- NH_2 、- $NHR^{9\ 9}$ 、- $NR^{9\ 9}_2$ 、及び- $NR^{9\ N}A R^{9\ N}B$ から選択される1つ又はそれ以上の基で置換されている)；又は

アゼチジニル、ピロリジニル、もしくはピペリジニル(これは置換されていないか又は- $R^{9\ 9}$ から選択される1つ又はそれ以上の基で置換されている)；

である、請求項216～218のいずれかに記載の化合物。

【請求項 221】

それぞれの- R^9 が、存在している場合は、独立して、

飽和脂肪族 $C_{1\sim 6}$ アルキル(これは置換されていないか又は- OH 、- $OR^{9\ 9}$ 、- NH_2 、- $NHR^{9\ 9}$ 、- $NR^{9\ 9}_2$ 、及び- $NR^{9\ N}A R^{9\ N}B$ から選択される1つ又はそれ以上の基で置換されている)；

である、請求項216～218のいずれかに記載の化合物。

【請求項 222】

それぞれの- R^9 が、存在している場合は、独立して、飽和脂肪族 $C_{1\sim 6}$ アルキルである、請求項216～218のいずれかに記載の化合物。

【請求項 223】

- $NR^{9\ N}B R^{9\ N}B$ が、存在している場合は、独立して、ピロリジノ、ピペリヂノ、ピペリジノ、又はモルホリノであって、- $R^{9\ 9}$ から選択される1つ又はそれ以上の基で場合により置換されている、請求項216～222のいずれかに記載の化合物。

【請求項 224】

それぞれの $R^{P\ H\ 2}$ が、独立して、- F 、- $C1$ 、- Br 、- I 、- R^9 、- OH 、- OR^9 、- CF_3 、- $O CF_3$ 、又は- SCF_3 である、請求項216～218のいずれかに記載の化合物。

【請求項 225】

それぞれの $R^{P\ H\ 2}$ が、独立して、- F 、- $C1$ 、- tBu 、- CF_3 、- $O CF_3$ 、又は- SCF_3 である、請求項216～218のいずれかに記載の化合物。

【請求項 226】

以下の化合物群：

化合物番号AA-001～AA-018及びBB-001～BB-013、

並びにそれらの薬学的に許容される塩、水和物、及び溶媒和物から選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項 227】

請求項1～226のいずれかに記載の化合物と、薬学的に許容される担体又は希釈剤とを含んでいる、医薬組成物。

【請求項 228】

10

20

30

40

50

請求項 1 ~ 226 のいずれかに記載の化合物と、薬学的に許容される担体又は希釈剤とを混合する工程を含む、医薬組成物の調製方法。

【請求項 229】

治療薬によりヒト又は動物身体を治療する方法で使用するための、請求項 1 ~ 226 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 230】

R A F (例えば B - R A F) 機能を阻害することによって改善される疾患又は障害を治療する方法で使用するための、請求項 1 ~ 226 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 231】

増殖性障害を治療する方法で使用するための、請求項 1 ~ 226 のいずれかに記載の化合物。 10

【請求項 232】

ガンを治療する方法で使用するための、請求項 1 ~ 226 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 233】

R A F (例えば B - R A F) 機能を阻害することによって改善される疾患又は障害を治療するための医薬の製造における、請求項 1 ~ 226 のいずれかに記載の化合物の使用。

【請求項 234】

増殖性障害を治療するための医薬の製造における、請求項 1 ~ 226 のいずれかに記載の化合物の使用。

【請求項 235】

ガンを治療するための医薬の製造における、請求項 1 ~ 226 のいずれかに記載の化合物の使用。 20

【請求項 236】

治療を必要としている対象に請求項 1 ~ 226 のいずれかに記載の化合物の治療有効量を投与することを含む、R A F (例えば B - R A F) 機能を阻害することによって改善される疾患又は障害の治療方法。

【請求項 237】

治療を必要としている対象に請求項 1 ~ 226 のいずれかに記載の化合物の治療有効量を投与することを含む、増殖性障害の治療方法。

【請求項 238】

治療を必要としている対象に請求項 1 ~ 226 のいずれかに記載の化合物の治療有効量を投与することを含む、ガンの治療方法。 30

【請求項 239】

請求項 1 ~ 226 のいずれかに記載の化合物の有効量と R A F (例えば B - R A F) を接触させることを含む、インビトロ又はインビボで、R A F (例えば B - R A F) 機能を阻害する方法。

【請求項 240】

請求項 1 ~ 226 のいずれかに記載の化合物の有効量と細胞を接触させることを含む、インビトロ又はインビボで、細胞の R A F (例えば B - R A F) 機能を阻害する方法。

【請求項 241】

請求項 1 ~ 226 のいずれかに記載の化合物の有効量と細胞を接触させることを含む、インビトロ又はインビボで、細胞増殖を阻害する、細胞周期進行を阻害する、アポトーシスを促進させる、又はこれらの 1 つ又はそれ以上を組み合わせた、方法。 40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、全体としては、増殖性障害、ガン、他を治療するための治療薬化合物の分野に関し、そしてより詳細には、特に、R A F (例えば B - R A F) 活性を阻害する、本明細書に記載されているある種のアリール - キノリル化合物に関する。本発明は、そのような化合物を含んでいる医薬組成物、並びに、そのような化合物及び組成物の、R A F (例 50

えばB R A F)活性を阻害するための、受容体チロシンキナーゼ(T R K)活性を阻害するための、細胞増殖を阻害するための、インビトロ並びにインビボでの使用、及び、R A F 、R T K 、他を阻害することによって改善される疾患や障害、ガン(例えば、結腸直腸ガン、黒色腫)のような増殖性障害、他の治療での使用にも関する。

【背景技術】

【0 0 0 2】

本明細書では、本発明並びに本発明が関係する技術の現状をより十分に説明及び開示するために、多くの特許及び刊行物が引用されている。本明細書では、そのような文献のそれぞれは、参照によりその全体が、あたかもそれぞれの個々の文献が参照により組み込まれると具体的にまた個々に記されているのと同じ程度に本開示に組み込まれる。

10

【0 0 0 3】

本明細書(後にある特許請求の範囲も含めて)を通して、文脈がそうでないことを必要としている限り、言葉「含む」、及び「含んでなる」及び「含んでいる」のような変形体は、記載されている単体もしくは工程又は単体もしくは工程の群の包含を意味するものであって、いかなる他の単体もしくは工程又は単体もしくは工程の群の排除を意味するものでないと理解する。

【0 0 0 4】

注意すべきこととして、本明細書及び添付の特許請求の範囲で使われているように、単数形には、文脈がそうでないことを明確に示していない限り、複数の言及も含まれる。つまり、例えば、「医薬単体」への言及には、2種以上のそのような担体の混合物も含まれる、等である。

20

【0 0 0 5】

本明細書では、範囲は、多くの場合、「約」1つの特定値から、及び/又は「約」もう1つの特定値までとして表されている。そのような範囲が表されている場合、もう1つの実施形態には、その1つの特定値から及び/又はそのもう1つの特定値までが含まれる。同様に、先行詞「約」を使って値が近似として表されている場合は、その特定値はもう1つの実施形態を形成することは理解されるだろう。

【0 0 0 6】

本開示には、本発明を理解するうえで有用であり得る情報が含まれているが、本明細書に提供されている情報が先行技術であるということ又は特許請求されている本発明に関連しているということを認めるものではなく、また具体的に又は暗示的に言及されている刊行物が先行技術であるということを認めるものではない。

30

【0 0 0 7】

R A F 、増殖性障害、及びガン

細胞の増殖及び分化を直接的又は間接的に制御する遺伝子での突然変異がガンの主な原因であると一般には考えられている。悪性腫瘍は一連の段階的、進行的な変化を通して成長するものであり、これは、ガン細胞の特徴である増殖性制御の喪失(すなわち、停止することのない制御されていない増殖)、周囲組織を侵襲する能力、及び別の器官部位に転移する能力をもたらす。注意深く管理されたインビトロ研究は、正常細胞及び新生物細胞の増殖を特色づける因子を確定するのに役に立っており、細胞の増殖及び分化を制御する特異的なタンパク質を同定するに至っている。

40

【0 0 0 8】

R A F は r a s G T P a s e にとってのキーとなる下流標的であり、 r a f - M E K - E R K から構成されているM A P キナーゼカスケードの活性化を仲介する。活性化されたE R K は、そのあと、特に、この経路の増殖、生存及び転写機能を仲介する役割を担っている数多くのタンパク質を標的にするキナーゼである。そのようなものとしては、転写因子E L K 1 、C - J U N 、E t s ファミリー(E t s 1 、2 、及び7が挙げられる)、及びF O S ファミリーが挙げられる。 r a s - r a f - M E K - E R K シグナル伝達経路は、E G F 、P D G F 、K G F 他のような増殖因子を含めた多くの細胞刺激因子に反応して活性化される。この経路は、増殖因子作用にとっての主要標的であるので、 r a f - M

50

E K - E R K の活性は、多くの因子依存腫瘍では、上方調節されていることが見出されている。全腫瘍の約 20 % はその r a s タンパク質の 1 つに活性化突然変異を受けているという観察は、この経路は、腫瘍形成では、より広範に重要であることを示している。この経路の他の構成要素における活性化突然変異はヒト腫瘍でも起こるという証拠が増加しつつある。このことは R A F にも言えることである。

【 0 0 0 9 】

R A F ガン遺伝子ファミリーとしては、A - R A F 、 B - R A F 及び C - R A F (R a f - 1 とも呼ばれる) と呼ばれる 3 種の高度保存遺伝子が挙げられる。 R A F 遺伝子は、細胞増殖を調節するシグナル伝達プロセスで重要な調節の役割を演じていると考えられているタンパク質キナーゼをコードしている。 R A F 遺伝子は高度保存セリン - スレオニン - 特異的タンパク質キナーゼをコードしており、これは、 R a s 小グアニン - ヌクレオチド結合性タンパク質に直接結合したあと形質膜にリクルートされる (これが R A F 活性化の開始事象である) 。 R A F タンパク質は、受容体チロシンキナーゼ、 p 2 1 R a s 、 R A F タンパク質キナーゼ、 M e k 1 (E R K アクチベーター又は M A P K K) キナーゼ及び E R K (M A P K) キナーゼから構成されていると考えられるシグナル伝達経路の一部であり、これは、最終的には、転写因子も含めたいくつかの細胞基質をリン酸化する。この経路を通るシグナル伝達は、分化、増殖又はガン遺伝子変換をさまざまな細胞状況で仲介し得る。つまり、 R A F キナーゼは、正常細胞のシグナル伝達経路では、多数の増殖因子をそれらの最終の効果である細胞増殖に結びつけるという基本的な役割を演じていると考えられる。 R A F タンパク質は r a s タンパク質機能の直接下流エフェクターであるので、 R A F キナーゼに対して向けられた治療薬は、 r a s - 依存腫瘍の治療で有用であると考えられる。

10

20

30

【 0 0 1 0 】

R A F キナーゼは、特質的に調節され、発現される。すなわち、 C - R A F は、もっとも十分に特性評価されており、調べられたことのあるすべての器官及びすべての細胞系で発現されている。 A - R A F 及び B - R A F も、どこにでもあるように思われるが、尿生殖器組織及び脳組織で、それぞれ、最も高度に発現されている。 B - R A F は神経組織で高度に発現されているので、かつてはそのような組織に限定されていると考えられていたが、その後、より広く発現されていることが見出されている。すべての R A F タンパク質は活性 R a s に結合し得るが、 B - r a f が、腫瘍形成性 R a s によって最も強く活性化されるので、変換された細胞では腫瘍形成性 R a s の第一標的であり得る。

【 0 0 1 1 】

最近の証拠は、突然変異による B - R A F の活性化は、悪性黒色腫の 6 5 % 超、結腸直腸ガンの 1 0 % 超 (非特許文献 1 ; 非特許文献 2) 、卵巣ガン (非特許文献 3) 及び甲状腺乳頭ガン (非特許文献 4 ; 非特許文献 5) を含めて、多くのさまざまな腫瘍で見られることを示している。多岐にわたる B - R A F 突然変異がさまざまな腫瘍で明らかにされているが、最も共通的なのが、いわゆるキナーゼドメインの活性化ループ内にある V 6 0 0 E 突然変異である (非特許文献 6) 。

【 0 0 1 2 】

ヒトガンと関連していることが見出されている B - R A F の他の突然変異は、必ずしも、直接 B - R A F を活性化することはないかも知れないが、まだ十分には理解されていないが A - R A F のような他の R A F イソフォームとのクロストークが関連していると思われるメカニズムによって、 r a s - r a f - M E K - E R K 経路の活性を、たしかに、上方調節する (非特許文献 7) 。そのようなケースでは、 R A F 活性の阻害は、依然としてガン治療における有効な目標となるだろう。

40

【 0 0 1 3 】

B - R A F とある種のガンとの関連に加えて、 R A F 活性のより広い阻害は、抗腫瘍治療として有効であり得るということを示すかなりの量の証拠がある。 B - R A F のレベルでのこの経路の遮断は、腫瘍形成性 r a s 突然変異によって引き起こされるこの経路の上方調節並びにこの経路を介して増殖因子作用に反応している腫瘍における上方調節に反対

50

作用するのに効果があるだろう。ショウジョウバエ及び線虫での遺伝学的証拠は、分化に対する *r a s* 依存作用には R A F 相同体が必須であることを示している（非特許文献 8）。N I H 3 T 3 細胞への構造活性 M E K の導入は変換作用を有し得るが他方ではドミナントネガティブ型 M E K タンパク質の発現が *r a s* 変換細胞系の腫瘍形成性を抑制し得る（非特許文献 9；非特許文献 10）。ドミナントネガティブ型 *r a f* タンパク質の発現は、アンチセンスオリゴヌクレオチド構築物を用いた *r a f* 発現の抑制と同じように *r a s* 依存シグナル伝達を阻害することも見出されている（非特許文献 11；非特許文献 12）。

【 0 0 1 4 】

この証拠及び他の証拠は、R A F（例えば B - R A F）活性の阻害はガンの治療で有効であること、及び R A F（例えば B - R A F）活性の阻害は、構造的活性化 B - *r a f* 突然変異を含有しているガンで特に有効であり得ることを示唆するものである。

10

【 0 0 1 5 】

r a f - M E K - E R K 経路は、多くの受容体及び刺激因子の下流で機能しており、これは、細胞機能の調節での広い役割を意味するものである。この理由から、R A F の阻害物質は、この経路を介したシグナル伝達の上方調節と関連している他の疾患病態で用途を見出しえる。*r a f* - M E K - E R K 経路は、増殖因子作用に対する非変換細胞の正常反応の重要な構成要素でもある。したがって、R A F の阻害物質は、正常組織の不適切又は過剰な増殖がある疾患で有用であり得る。そのようなものとしては、限定するものではないが、糸球体腎炎及び乾癬が挙げられる。R A F がその一部である細胞シグナル伝達経路は、組織移植片拒絶、エンドトキシンショック、さらには糸球体腎炎のような、T - 細胞増殖（T - 細胞活性化及び増殖）によって特徴づけられる炎症性障害でも関連していることが示されている。

20

【 0 0 1 6 】

R A F（例えば B - R A F）は、ガン等の過剰増殖障害の有効な治療標的であることが明らかにされた。R A F（例えば B - R A F）の活性化された変形体は哺乳動物細胞を変換させることができ、それらにガン細胞の特徴を取らせ、そのような細胞の増殖は、突然変異 R A F（例えば B - R A F）タンパク質によって決まるようになる。R A F（例えば B - R A F）の突然変異形態を発現しているヒトガン細胞系内の R A F（例えば B - R A F）活性の阻害は、そのような細胞の増殖を遮断し、最終的にはその死を引き起す。

30

【 0 0 1 7 】

新血管形成

慢性増殖性疾患には多くの場合深刻な新血管形成が伴うものであり、これは炎症性及び/又は増殖性状態を引き起こすもととなり得るあるいはそのような状態を維持させ得るか、又は血管の侵襲性増殖によって組織破壊をもたらす。（非特許文献 13；非特許文献 14；非特許文献 15）。

【 0 0 1 8 】

新血管形成は一般には新規な又は置き換えの血管の成長（つまり新生血管形成）を言うのに使われている。これは必要な及び生理上の正常なプロセスであり、これによって胚では血管構造が確立される。一般には、新血管形成は、たいていの正常成体組織では起こらないものであり、例外は、排卵の部位、月経及び創傷治癒である。しかしながら、多くの疾患は、持続的な及び調節されていない新血管形成によって特徴づけられる。例えば、関節炎では、新規な毛細血管が関節を侵襲し、軟骨を破壊する（非特許文献 16）。糖尿病では（及び多くのさまざまな眼疾患では）、新規な管が斑 [macula] 又は網膜あるいは他の眼構造体を侵襲し、そうして失明を引き起こし得る（非特許文献 17）。アテローム硬化のプロセスは新血管形成に関連づけされている（非特許文献 18）。腫瘍の成長及び転移は新血管形成 - 依存性であることが見出されている（非特許文献 19；非特許文献 20；非特許文献 21）。

40

【 0 0 1 9 】

主要疾患で新血管形成が関与していることが認識されたことに伴って、新血管形成の阻害物質を明らかにし、それを開発しようとする研究が行われた。そのような阻害物質は、

50

新血管形成力スケードの個別標的、例えば新血管形成シグナルによる内皮細胞の活性化；分解酵素の合成及び放出；内皮細胞移動；内皮細胞の増殖；及び毛細小管の形成；に応じて、一般には、分類されている。したがって、新血管形成は多くの段階で起こるものであり、そのようなさまざまな段階において新血管形成を遮断するよう働く化合物を発見し、開発しようとする試みが進行中である。

【0020】

さまざまなメカニズムによって働く、新血管形成の阻害物質が、ガン及び転移（非特許文献22；非特許文献23）、眼疾患（非特許文献24）、関節炎（非特許文献25；非特許文献26）及び血管腫（非特許文献27）のような疾患で有効であることを教示している刊行物がある。

10

【0021】

R T K

受容体チロシンキナーゼ（R T K）は、細胞の形質膜を貫通しての生化学シグナルの伝達で重要である。そのような膜横断分子は、特徴として、形質膜中にあるセグメントを通って細胞内チロシンキナーゼドメインに接続されている細胞外リガンド結合ドメインから構成されている。受容体にリガンドが結合すると、結果として、受容体・関与チロシンキナーゼ活性の刺激を生じ、これは、受容体上と他の細胞内タンパク質上にあるチロシン残基のリン酸化をもたらし、さまざまな細胞反応を引き起こす。今日までに、アミノ酸配列相同性によって確定される、少なくとも19の個別のR T Kサブファミリーが明らかにされている。

20

【0022】

F G F R

シグナル伝達ポリペプチドの線維芽細胞増殖因子（F G F）ファミリーは、有糸分裂誘発、創傷治癒、細胞分化及び新血管形成を含めた多岐にわたる生理機能、及び成長を調節している。正常細胞及び悪性細胞増殖並びに分化はいずれも、オートクライイン因子として同時にパラクリン因子としても作用するそのような細胞外シグナル伝達分子の局所濃度の変化によって影響を受ける。オートクライインF G Fシグナル伝達は、ステロイドホルモン・依存ガンの進行で、及び、ホルモン非依存状態に、特に重要であり得る（非特許文献28）。

30

【0023】

F G F 及びその受容体はいくつかの組織及び細胞系では増大されたレベルで発現されており、過剰発現は悪性表現型の原因になっていると考えられている。さらに、多くのガン遺伝子は、増殖因子受容体をコードしている遺伝子の相同体であるので、ヒト膵臓ガンにはF G F - 依存シグナル伝達の異常活性化の可能性がある（非特許文献29）。

【0024】

2つの原型構成要素が酸性線維芽細胞増殖因子（a F G F又はF G F 1）と塩基性線維芽細胞増殖因子（b F G F又はF G F 2）であり、そして今日までに、少なくとも20の別個のF G Fファミリー構成要素が明らかにされている。F G Fに対する細胞反応は、4つの型の高親和性膜横断チロシン・キナーゼ線維芽細胞増殖因子受容体番号1～4（F G F R - 1～F G F R - 4）を経て伝達される。リガンドが結合すると、受容体は二量体化し、特定の細胞質チロシン残基を自己・又は交換・リン酸化して、細胞内シグナルを伝達し、このシグナルが最終的に核内転写因子エフェクターに到達する。

40

【0025】

F G F R - 1経路の搅乱は、このキナーゼは増殖性内皮細胞に加えて多くの腫瘍型でも活性化されていることから腫瘍細胞増殖に影響するはずである。腫瘍・関与血管構造体でのF G F R - 1の過剰発現及び活性化は、そのような分子の腫瘍新血管形成での役割を示唆したことがある。

【0026】

F G F R - 2は、ケラチン産生細胞増殖因子リガンドと同じくらいに、酸性及び／又は塩基性線維芽細胞増殖因子に対して高い親和性を有している。F G F R - 2は、骨芽細胞

50

増殖及び分化の間に FGF の強力な骨形成効果も伝播する。複雑な機能改変をもたらす、FGFR-2 の突然変異は、頭蓋縫合（頭蓋骨癒合）の異常骨形成を引き起こすことが明らかにされたが、これは、FGFR シグナル伝達は膜内性骨形成で主な役割を演じていることを意味するものである。例えば、早期頭蓋縫合骨形成によって特徴づけされるアペール（AP）症候群では、多くのケースは、機能の獲得を生み出す FGFR-2 の点突然変異が関連している（非特許文献 30）。

【0027】

アペール症候群、クルゾン症候群、ジャクソン・ワイズ症候群、ベーレ・スティーブンソン脳回状頭皮症候群、及びブファイファー症候群を含めた、ヒト骨格成長におけるいくつかの深刻な異常は、FGFR-2 の突然変異の発生が関連している。ブファイファー症候群（PS）の、全てでないにしても、多くのケースも、FGFR-2 遺伝子のデノボの（新規の）突然変異によって引き起こされ（非特許文献 31；非特許文献 32）、そして FGFR-2 の突然変異は、リガンド特異性を支配している基本法則のうちの 1 つを破っていることが、最近になって、明らかにされた。すなわち、線維芽細胞増殖因子受容体の 2 つの突然変異スプライス形態（FGFR2c 及び FGFR2b）が、非定型 FGFR リガンドに結合しましたそれによって活性化されるという能力を獲得していたのである。このリガンド特異性の喪失は異常シグナル伝達をもたらすものであり、そのような疾患症候群の深刻な表現型は FGFR-2 の異所性リガンド依存活性化から生じることを示唆するものである（非特許文献 33）。

10

【0028】

染色体転座又は点突然変異のような FGFR-3 受容体チロシンキナーゼの活性化突然変異は、多くの黒色腫並びに膀胱及び頸部癌に関与しているとされてきた、脱調節された、構造的活性、FGFR-3 受容体を生じる（非特許文献 34）。したがって、FGFR-3 阻害は、多くの黒色腫、膀胱癌及び頸部癌の治療で有用であるだろう。

20

【0029】

VEGFR

血管内皮増殖因子（VEGF）（ポリペプチド）は、インビトロでは内皮細胞に対して有糸分裂誘発性であり、インビボでは新血管形成反応を刺激する。VEGF は、不適切新血管形成にも関与しているとされてきた（非特許文献 35）。VEGFR は、タンパク質チロシンキナーゼ（PTK）である。PTK は、細胞増殖及び分化の調節に関与しているタンパク質の特定のチロシン残基のリン酸化を触媒する。（非特許文献 36；非特許文献 37；非特許文献 38；非特許文献 39；非特許文献 40）。

30

【0030】

VEGF に対する 3 つの PTK 受容体が明らかにされている、すなわち VEGFR-1（Flt-1）、VEGFR-2（Flk-1 又は KDR）、及び VEGFR-3（Flt-4）である。これらの受容体は、新血管形成に関与しており、シグナル伝達に参加している（非特許文献 41）。

【0031】

特に対象となるのは VEGFR-2 であり、これは、主に内皮細胞に発現されている膜横断受容体 PTK である。VEGF による VEGFR-2 の活性化は、シグナル伝達経路の決定的な段階であり、これが腫瘍新血管形成を開始させる。VEGF 発現は、腫瘍細胞に対しては構造性であり得、ある種の刺激に反応して上方調節もされ得る。1 つのそのような刺激は低酸素症であり、ここでは VEGF 発現は腫瘍組織及び関連の宿主組織のいずれにおいても上方調節されている。VEGF リガンドは、VEGFR-2 の細胞外 VEGF 結合部位と結合することによって VEGFR-2 を活性化する。これは、VEGFR 受容体二量体化及び VEGFR-2 細胞内キナーゼドメインにあるチロシン残基の自己リン酸化をもたらす。このキナーゼドメインはリン酸塩を ATP からチロシン残基に移動させるよう働く、つまり VEGFR-2 の下流にあるシグナル伝達タンパク質に結合部位を提供し、最終的には新血管形成の開始をもたらす（非特許文献 42）。

40

【0032】

50

VEGFR-2 のキナーゼドメイン結合部位での阻害はチロシン残基のリン酸化を遮断し、新血管形成の開始を攪乱するのに役立つであろう。

【0033】

TIE

内皮 - 特異的受容体チロシンキナーゼ TIE-2 のためのリガンドである、アンギオポイエテン 1 (Ang 1) は、新規な新血管形成性因子である（非特許文献 43；非特許文献 44；特許文献 1；特許文献 2；特許文献 3；及び特許文献 4）。頭字語 TIE は、「チロシンキナーゼ含 Ig 及び EGFR 相同ドメイン」を表す。TIE は、血管内皮細胞及び早期造血細胞にもっぱら発現されている、受容体チロシンキナーゼの群を識別するために使われている。典型的には、TIE 受容体キナーゼは、鎖内ジスルフィド結合によって安定化されている細胞外折り畳みユニットから構成されている、EGFR-様ドメイン及び免疫グロブリン (Ig) 様ドメインの存在を特徴としている（非特許文献 45）。血管成長の早期段階の間に機能する VEGF とは違って、Ang 1 及びその受容体 TIE-2 は、血管成長の後期段階で、すなわち、血管リモデリング（リモデリングとは血管腔形成のことをいう）と成熟の間に機能する（非特許文献 46；非特許文献 47；非特許文献 48）。

【0034】

したがって、TIE-2 の阻害は、新血管形成によって開始される新血管のリモデリング及び成熟を攪乱し、それによって新血管形成プロセスを攪乱するのに役立つことが期待されるだろう。

【0035】

Eph

受容体チロシンキナーゼ (RTK) の最も大きいサブファミリー (Eph ファミリー) 及びそのリガンド (エフェリン) は、生理性及び病理性血管プロセスで重要な役割を演じている。Eph (受容体) 及びエフェリン (リガンド) のいずれも、2 つの群、A サブファミリーと B サブファミリーとに分類されている (Eph 命名委員会 [Eph Nomenclature Committee]、1997 年)。Eph 受容体へのエフェリンリガンドの結合は、細胞 - 細胞相互作用に依存的である。エフェリンと Eph との相互作用は、双方向シグナル伝達を介して機能していることが、最近になって、明らかにされた。Eph 受容体にエフェリンが結合すると、Eph 受容体の細胞質ドメインにある特定のチロシン残基のところでリン酸化を開始させる。Eph 受容体結合に反応して、エフェリンリガンドも、チロシンリン酸化、いわゆる「逆」シグナル伝達を受ける（非特許文献 49；非特許文献 50）。

【0036】

Eph RTK 及びそのエフェリンリガンドは、胚血管成長で重要な役割を演じている。特定の Eph 受容体及びリガンド (エフェリン - B2 を含めて) の攪乱は、欠陥ある血管リモデリング、組織化、及び成長をもたらし、結果として胚の死をもたらす（非特許文献 51；非特許文献 52；非特許文献 53；非特許文献 54）。Eph / エフェリン系の協調された発現は、胚血管構造の表現型を決定する。すなわち、エフェリン - B2 は、動脈内皮細胞 (EC) 上に存在しており、Eph B4 は静脈 EC 上に存在している（非特許文献 55；非特許文献 56）。最近のこととして、特定の Eph 及びエフェリンが腫瘍増殖及び新血管形成に関与していることが示された。

【0037】

Eph 及びエフェリンは、多くのヒト腫瘍で過剰発現されていることが見出されている。特には、Eph B2 の役割が、小細胞肺ガンで（非特許文献 57）、ヒト神経芽細胞腫で（非特許文献 58）、及び結腸直腸ガンで（非特許文献 59）明らかにされており、さらには Eph 及びエフェリン (Eph B2 も含めた) のより高い発現レベルは、より侵襲性及び転移性の腫瘍と相関していることが見出されている（非特許文献 60）。

【0038】

したがって、Eph B2 の阻害は、新血管形成を攪乱するのに、そして特に過剰発現が起こっている一部の腫瘍で攪乱するのに役立つことが期待されるだろう。

10

20

30

40

50

【先行技術文献】

【特許文献】

【0039】

【特許文献1】米国特許第5,521,073号明細書

【特許文献2】米国特許第5,879,672号明細書

【特許文献3】米国特許第5,877,020号明細書

【特許文献4】米国特許第6,030,831号明細書

【非特許文献】

【0040】

【非特許文献1】Davies, H., et al., 2002, *Nature*, Vol. 417, pp. 949-954 10【非特許文献2】Rajagopalan, H. et al., 2002, *Nature*, Vol. 418, p. 934【非特許文献3】Singer, G., et al., 2003, *J. Natl. Cancer Inst*, Vol. 95, pp. 484-486【非特許文献4】Brose, M., et al., 2002, *Cancer Res.*, Vol. 62, pp. 6997-7000【非特許文献5】Cohen, Y., et al., 2003, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, Vol. 44, pp. 2876-2878【非特許文献6】Davies, H., et al., 2002, *Nature*, Vol. 417, pp. 949-954【非特許文献7】Wan, P., et al., 2004, *Cell*, Vol. 116, pp. 855-867【非特許文献8】Dickson, B., et al., 1993, *Nature*, Vol. 360, pp. 600-603【非特許文献9】Mansour, S.J., et al., 1994, *Science*, Vol. 265, pp. 966-970 20【非特許文献10】Cowley, S., et al., 1994, *Cell*, Vol. 77, pp. 841-852【非特許文献11】Koch, W., et al., 1991, *Nature*, Vol. 349, pp. 426-428【非特許文献12】Bruder, T.T., et al., 1992, *Genes and Development*, Vol. 6, pp. 545-556【非特許文献13】Folkman, 1997, *EXS*, Vol. 79, pp. 1-81【非特許文献14】Folkman, 1995, *Nature Medicine*, Vol. 1, pp. 27-31【非特許文献15】Folkman and Shing, 1992, *J. Biol. Chem.*, Vol. 267, p. 10931【非特許文献16】Colville-Nash and Scott, 1992, *Ann. Rhum. Dis.*, Vol. 51, p. 91 9【非特許文献17】Brooks et al., 1994, *Cell*, Vol. 79, p. 1157 30【非特許文献18】Kahlon et al., 1992, *Can. J. Cardiol.*, Vol. 8, p. 60【非特許文献19】Folkman, 1992, *Cancer Biol.*, Vol. 3, p. 65【非特許文献20】Denekamp, 1993, *Br. J. Rad.*, Vol. 66, p. 181【非特許文献21】Fidler and Ellis, 1994, *Cell*, Vol. 79, p. 185【非特許文献22】O'Reilly et al., 1994, *Cell*, Vol. 79, p. 315【非特許文献23】Ingber et al., 1990, *Nature*, Vol. 348, p. 555【非特許文献24】Friedlander et al., 1995, *Science*, Vol. 270, p. 1500【非特許文献25】Peacock et al., 1992, *J. Exp. Med.*, Vol. 175, p. 1135【非特許文献26】Peacock et al., 1995, *Cell. Immun.*, Vol. 160, p. 178【非特許文献27】Taraboletti et al., 1995, *J. Natl. Cancer Inst.*, Vol. 87, p. 2 93 40【非特許文献28】Powers et al., 2000, *Endocr. Relat. Cancer*, Vol. 7, pp. 165-19 7【非特許文献29】Ozawa et al., 2001, *Teratog. Carcinog. Mutagen.*, Vol. 21, pp. 27-44【非特許文献30】Lemonnier et al., 2001, *J. Bone Miner. Res.*, Vol. 16, pp. 832-845【非特許文献31】Meyers et al., 1996, *Am. J. Hum. Genet.*, Vol. 58, pp. 491-498【非特許文献32】Plomp et al., 1998, *Am. J. Med. Genet.*, Vol. 75, 245-251【非特許文献33】Yu et al., 2000, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, Vol. 97, pp. 1

50

4536-14541

【非特許文献 3 4】Powers, C.J., et al., 2000, *Endocr. Rel. Cancer*, Vol. 7, p. 16 5

【非特許文献 3 5】Pinedo, H.M., et al., 2000, *The Oncologist*, Vol. 5 (90001), pp. 1-2

【非特許文献 3 6】Wilks, A.F., 1990, *Progress in Growth Factor Research*, Vol. 2, pp. 97-111

【非特許文献 3 7】Courtneidge, S.A., 1993, *Dev. Suppl.*, pp. 57-64

【非特許文献 3 8】Cooper, J.A., 1994, *Semin. Cell Biol.*, Vol. 5(6), pp. 377-387

【非特許文献 3 9】Paulson, R.F., 1995, *Semin. Immunol.*, Vol. 7(4), pp. 267-277

【非特許文献 4 0】Chan, A.C., 1996, *Curr. Opin. Immunol.*, Vol. 8(3), pp. 394-401

【非特許文献 4 1】Mustonen, T., et al., 1995, *J. Cell Biol.*, Vol. 129, pp. 895 8 98

【非特許文献 4 2】McMahon, G., 2000, *The Oncologist*, Vol. 5(90001), pp. 3-10

【非特許文献 4 3】Davis et al., 1996, *Cell*, Vol. 87, pp. 1161-1169

【非特許文献 4 4】Partanen et al., 1992, *Mol. Cell Biol.*, Vol. 12, pp. 1698-1707

【非特許文献 4 5】Partanen et al., 1999, *Curr. Topics Microbiol. Immunol.*, Vol. 237, pp. 159-172

【非特許文献 4 6】Yancopoulos et al., 1998, *Cell*, Vol. 93, pp. 661-664

【非特許文献 4 7】Peters, K. G., 1998, *Circ. Res.*, Vol. 83(3), pp. 342-343

【非特許文献 4 8】Suri et al., 1996, *Cell*, Vol. 87, pp. 1171-1180

【非特許文献 4 9】Holland, S.J., et al., 1996, *Nature*, Vol. 383, pp. 722 725

【非特許文献 5 0】Bruckner et al., 1997, *Science*, Vol. 275, pp. 1640 1643

【非特許文献 5 1】Wang, H.U., et al., 1998, *Cell*, Vol. 93, pp. 741 753

【非特許文献 5 2】Adams, R.H., et al., 1999, *Genes Dev.*, Vol. 13, pp. 295 306

【非特許文献 5 3】Gale and Yancopoulos, 1999, *Genes Dev.*, Vol. 13, pp. 1055 1066

【非特許文献 5 4】Helbling, P.M., et al., 2000, *Development*, Vol. 127, pp. 269 2 78

【非特許文献 5 5】Gale and Yancopoulos, 1999, *Genes Dev.*, Vol. 13, pp. 1055 1066

【非特許文献 5 6】Shin, D., et al., 2001, *Dev Biol.*, Vol. 230, pp. 139 150

【非特許文献 5 7】Tang, X.X., et al., 1999, *Clin Cancer Res.*, Vol. 5, pp. 455 460

【非特許文献 5 8】Tang, X.X., et al., 1999, *Clin Cancer Res.*, Vol. 5, pp. 1491 14 96

【非特許文献 5 9】Liu, W., et al., 2004, *Brit. J. Canc.*, Vol. 90, pp. 1620-1626

【非特許文献 6 0】Nakamoto, M. and Bergemann, A.D., 2002, *Microsc. Res Tech.*, Vol. 59, pp. 58 67

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0 0 4 1】

本発明者は、例えば、R A F (例えば B - R A F) 活性を阻害する、及び / 又は、例えば、増殖性障害、ガン他の治療で有用である、化合物を見出した。

【課題を解決するための手段】

【0 0 4 2】

本発明の 1 つの態様は、本明細書に記載されている、ある種のアリール - キノリル化合物 (本明細書では「 A Q 化合物」と呼ぶ) に関する。

【0 0 4 3】

本発明のもう 1 つの態様は、本明細書に記載されている A Q 化合物と、薬学的に許容される担体又は希釈剤とを含んでいる組成物 (例えば医薬組成物) に関する。

【0 0 4 4】

本発明のもう 1 つの態様は、本明細書に記載されている A Q 化合物と薬学的に許容され

10

20

30

40

50

る担体又は希釈剤を混合する工程を含む、組成物（例えば医薬組成物）の調製方法に関する。

【0045】

本発明のもう1つの態様は、本明細書に記載されているAQ化合物の有効量と細胞を接觸させることを含む、細胞内のRAF（例えばB-RAF）活性のインピトロ又はインピボ阻害方法に関する。

【0046】

本発明のもう1つの態様は、本明細書に記載されているAQ化合物の有効量と細胞を接觸させることを含む、細胞内の、例えばFGFR、Tie、VEGFRのような受容体チロシンキナーゼ（RTK）活性、及び／又はEph活性（例えば、FGFR-1、FGFR-2、FGFR-3、Tie2、VEGFR-2）、及び／又はEphB2活性のインピトロ又はインピボ阻害方法に関する。

10

【0047】

本発明のもう1つの態様は、本明細書に記載されているAQ化合物の有効量と細胞を接觸させることを含む、細胞増殖（例えば細胞が増殖すること）の調節（例えば阻害）方法、細胞周期進行の阻害方法、アポトーシスの促進方法、又はこれらの1つ又は複数を組み合わせた方法に関する。

【0048】

本発明のもう1つの態様は、治療を必要としている対象に、本明細書に記載されているAQ化合物の治療有効量を、好ましくは医薬組成物の形態で投与することを含む、治療方法に関する。

20

【0049】

本発明のもう1つの態様は、治療薬によるヒト又は動物身体の治療方法で使用するための、本明細書に記載されているAQ化合物に関する。

【0050】

本発明のもう1つの態様は、治療薬によるヒト又は動物身体の治療方法で使用するための、そのような化合物が、医薬として活性な他の物質との組み合わせで用いられる、本明細書に記載されているAQ化合物に関する。

【0051】

本発明のもう1つの態様は、治療で使用するための医薬の製造における、本明細書に記載されているAQ化合物の使用に関する。

30

【0052】

一実施形態では、治療は、RAF（例えばB-RAF）の上方調節及び／又は活性化を特徴としている、及び／又はRAF（例えばB-RAF）の阻害によって改善される、疾患又は障害（例えばガン）の治療である。

【0053】

一実施形態では、治療は、受容体チロシンキナーゼ（RTK）の上方調節及び／又は活性化を特徴としている、及び／又は受容体チロシンキナーゼ（RTK）の阻害によって改善される、疾患又は障害（例えばガン）の治療である。RTKの例としては、FGFR、Tie、VEGFR及び／又はEph、例えば、FGFR-1、FGFR-2、FGFR-3、Tie2、VEGFR-2及び／又はEphB2が挙げられる。

40

【0054】

一実施形態では、治療は、不適切な、過剰な、及び／又は望ましくない新血管形成を特徴としている疾患又は障害の治療である。

【0055】

一実施形態では、治療は、増殖性障害の治療である。

【0056】

一実施形態では、治療は、ガンの治療である。

【0057】

本発明のもう1つの態様は、（a）本明細書に記載されている、好ましくは医薬組成物

50

としてまた適する収容器に入れられて及び／又は適する包装をされて提供されるAQ化合物；及びいかにして化合物を投与するかについての使用説明書（例えば書面による説明書）；を含んでいるキットに関する。

【0058】

本発明のもう1つの態様は、本明細書に記載されている合成方法、又は本明細書に記載されている合成方法を含む方法により得ることが可能なAQ化合物に関する。

【0059】

本発明のもう1つの態様は、本明細書に記載されている合成方法、又は本明細書に記載されている合成方法を含む方法により得られたAQ化合物に関する。

【0060】

本発明のもう1つの態様は、本明細書に記載されている合成方法で使用するのに適している、本明細書に記載されている、新規な中間体に関する。

【0061】

本発明のもう1つの態様は、本明細書に記載されている合成方法における、本明細書に記載されているそのような新規な中間体の使用に関する。

【0062】

当業者なら分かるように、本発明の1つの態様の特徴要件及び好ましい実施形態は、本発明の他の態様にも関する。

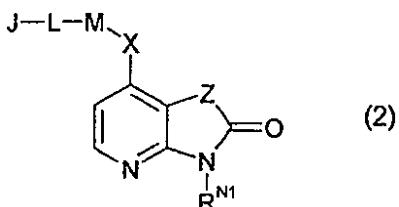
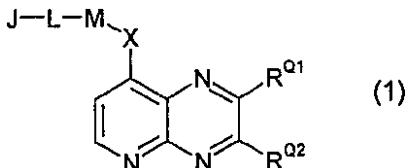
【発明を実施するための形態】

【0063】

化合物

本発明の1つの態様は、以下の式：

【化1】



【0064】

〔式中、

- $\text{R}^{\text{Q}1}$ は、独立して、-H又は- $\text{R}^{\text{Q}1}\text{R}$ であり；

- $\text{R}^{\text{Q}1}\text{R}$ は、独立して、

- R^1 、- R^1X 、-C1、-OH、-OR¹、-OR¹X、-SH、-SR¹、-NH₂、-NHR¹、-NR¹₂、又は-NR¹₂NR¹₂ であり；

それぞれの- R^1 は、独立して、

飽和脂肪族C₁～₆アルキル（これは置換されていないか又は、例えば、-OH、-OR¹₁、-NH₂、-NHR¹₁、又は-NR¹₁₂から選択される1つ又はそれ以上の基で置換されている）、

飽和C₃～₆シクロアルキル（これは置換されていないか又は、例えば、-OH、-OR¹₁、-NH₂、-NHR¹₁、及び-NR¹₁₂から選択される1つ又はそれ以上の基で置換されている）、又は

アゼチジニル、ピロリジニル、もしくはピペリジニル（これは置換されていないか又は、例えば、-R¹₁から選択される1つ又はそれ以上の基で置換されている）、

であり；及び

10

20

30

40

50

それぞれの $-R^{1\ X}$ は、存在している場合は、独立して、-F、-Cl、-Br、及び-I から選択される 1 つ又はそれ以上の基で置換された飽和脂肪族 C₁ ~ 4 アルキルであり；及び

-NR^{1 N A}R^{1 N B} は、独立して、アゼチジノ、ピロリジノ、ピペリヂノ、ピペリジノ、モルホリノ、アゼピノ、又はジアゼピノであって、-R^{1 1}、-CF₃、-F、-OH、-OR^{1 1}、-NH₂、-NHR^{1 1}、及び-NR^{1 1}₂ から選択される 1 つ又はそれ以上の基で場合により置換されており；

それぞれの $-R^{1 1}$ は、独立して、飽和脂肪族 C₁ ~ 4 アルキルであり；及び

-R^{Q 2} は、独立して、-H 又は -R^{Q 2 R} であり；

-R^{Q 2 R} は、独立して、

-R²、-R^{2 X}、-Cl、-OH、-OR²、-OR^{2 X}、-SH、-SR²、-NH₂、-NHR²、-NR²₂、又は-NR^{2 N A}R^{2 N B} であり；

それぞれの $-R^2$ は、独立して、

飽和脂肪族 C₁ ~ 6 アルキル（これは置換されていないか又は、例えば、-OH、-OR^{2 2}、-NH₂、-NHR^{2 2}、又は-NR^{2 2}₂ から選択される 1 つ又はそれ以上の基で置換されている）、

飽和 C₃ ~ 6 シクロアルキル（これは置換されていないか又は、例えば、-OH、-OR^{2 2}、-NH₂、-NHR^{2 2}、及び-NR^{2 2}₂ から選択される 1 つ又はそれ以上の基で置換されている）、又は

アゼチジニル、ピロリジニル、もしくはピペリジニル（これは置換されていないか又は、例えば、-R^{2 2} から選択される 1 つ又はそれ以上の基で置換されている）、及び

それぞれの $-R^{2 X}$ は、存在している場合は、独立して、-F、-Cl、-Br、及び-I から選択される 1 つ又はそれ以上の基で置換された飽和脂肪族 C₁ ~ 4 アルキルであり；及び

-NR^{2 N A}R^{2 N B} は、独立して、アゼチジノ、ピロリジノ、ピペリヂノ、ピペリジノ、モルホリノ、アゼピノ、又はジアゼピノであって、-R^{2 2}、-CF₃、-F、-OH、-OR^{2 2}、-NH₂、-NHR^{2 2}、及び-NR^{2 2}₂ から選択される 1 つ又はそれ以上の基で場合により置換されており；

それぞれの $-R^{2 2}$ は、独立して、飽和脂肪族 C₁ ~ 4 アルキルであり；及び

-R^{N 1} は、独立して、-H 又は飽和脂肪族 C₁ ~ 4 アルキルであり；

-Z- は、独立して、-NR^{N 2}- 又は-O- であり；

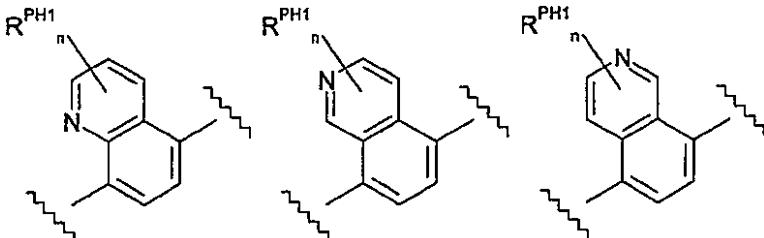
-R^{N 2} は、独立して、-H であるか又は -CF₃、-F、-OH、-OR³、-NH₂、-NHR³、及び-NR³₂ から選択される 1 つ又はそれ以上の基で場合により置換された飽和脂肪族 C₁ ~ 4 アルキルであり [式中、それぞれの $-R^3$ は、独立して、飽和脂肪族 C₁ ~ 4 アルキルである] ；

及び

-X- は、独立して、-O- 又は -S- であり；

-M- は、独立して、

【化 2】

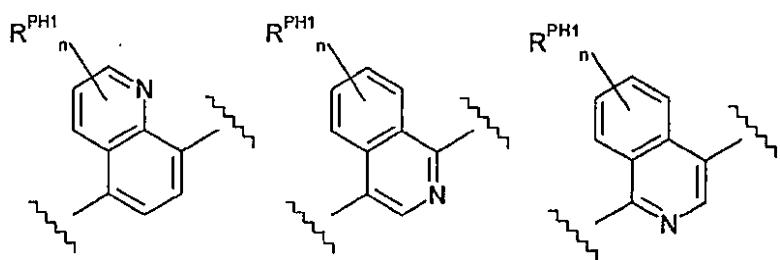


10

20

30

40



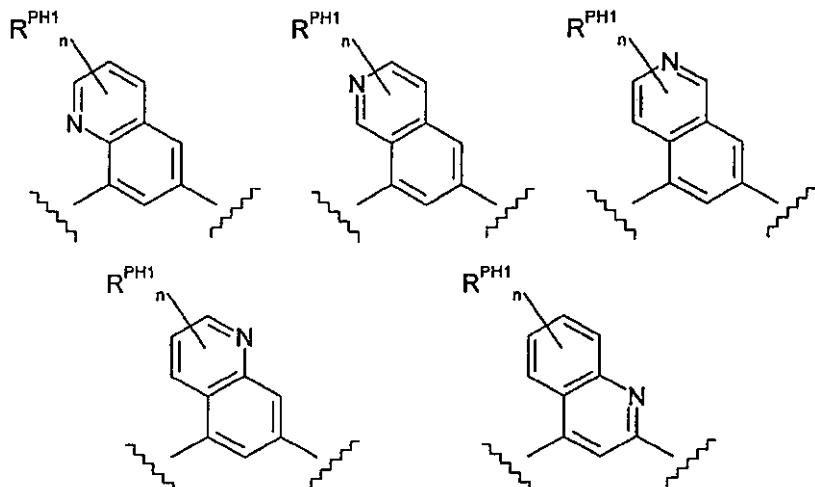
【0065】

から選択され；

又は - M - は、独立して、

10

【化3】



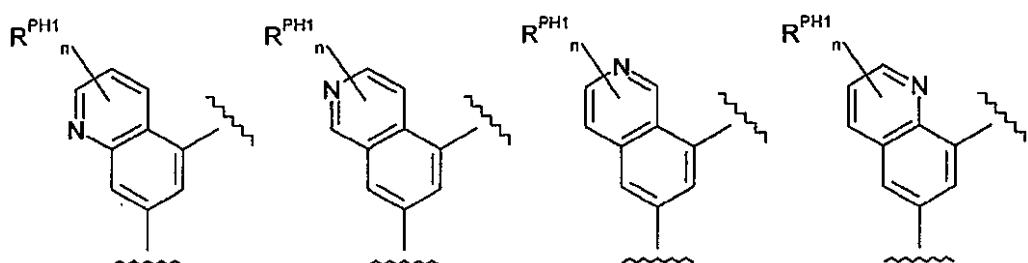
20

【0066】

から選択され；

又は - M - は、独立して、

【化4】



30

【0067】

から選択され；

それぞれの n は、独立して、0、1 又は 2 であり；及び

それぞれの R^PH1 は、独立して、-F、-Cl、-Br、-I、-R^4、-OH、-OR^4、-SH、又は -SR^4 であり；

40

それぞれの -R^4 は、独立して、飽和脂肪族 C₁ ~ 4 アルキルであり；

J - L - は、独立して、

J - N R^{N 3} - C (= Y) - N R^{N 3} -、
 J - C H₂ - N R^{N 3} - C (= Y) - N R^{N 3} -、
 J - N R^{N 3} - C (= Y) - N R^{N 3} - C H₂ -、
 J - N R^{N 3} - C (= Y) -、
 J - C H₂ - N R^{N 3} - C (= Y) -、
 J - N R^{N 3} - C (= Y) - C H₂ -、
 J - C H₂ - N R^{N 3} - C (= Y) - C H₂ -、
 J - C H₂ - C H₂ - N R^{N 3} - C (= Y) -、

50

J - N R ^N ₃ - C (= Y) - C H ₂ - C H ₂ - ,
 J - N R ^N ₃ - C (= Y) - C H ₂ - N R ^N ₃ - ,
 J - N R ^N ₃ - C H ₂ - N R ^N ₃ - C (= Y) - ,
 J - C (= Y) - N R ^N ₃ - ,
 J - C H ₂ - C (= Y) - N R ^N ₃ - ,
 J - C (= Y) - N R ^N ₃ - C H ₂ - ,
 J - C H ₂ - C (= Y) - N R ^N ₃ - C H ₂ - ,
 J - C H ₂ - C H ₂ - C (= Y) - N R ^N ₃ - ,
 J - C (= Y) - N R ^N ₃ - C H ₂ - C H ₂ - ,
 J - N R ^N ₃ - C H ₂ - C (= Y) - N R ^N ₃ - ,
 J - C (= Y) - N R ^N ₃ - C H ₂ - N R ^N ₃ - ,
 J - C (= Y) - C H ₂ - N R ^N ₃ - ,
 J - C (= Y) - C H ₂ - N R ^N ₃ - C H ₂ - ,
 J - C (= Y) - C H ₂ - N R ^N ₃ - ,
 J - C H ₂ - C (= Y) - C H ₂ - N R ^N ₃ - ,
 J - N R ^N ₃ - C H ₂ - C (= Y) - ,
 J - N R ^N ₃ - C H ₂ - C (= Y) - C H ₂ - ,
 J - N R ^N ₃ - C H ₂ - C H ₂ - C (= Y) - ,
 J - C H ₂ - N R ^N ₃ - C H ₂ - C (= Y) - ,
 J - N R ^N ₃ - S (= O) ₂ - N R ^N ₃ - ,
 J - N R ^N ₃ - S (= O) ₂ - N R ^N ₃ - C H ₂ - ,
 J - C H ₂ - N R ^N ₃ - S (= O) ₂ - N R ^N ₃ - ,
 J - N R ^N ₃ - S (= O) ₂ - ,
 J - N R ^N ₃ - S (= O) ₂ - C H ₂ - ,
 J - C H ₂ - N R ^N ₃ - S (= O) ₂ - ,
 J - C H ₂ - C H ₂ - N R ^N ₃ - S (= O) ₂ - ,
 J - N R ^N ₃ - S (= O) ₂ - C H ₂ - C H ₂ - ,
 J - N R ^N ₃ - S (= O) ₂ - C H ₂ - N R ^N ₃ - ,
 J - N R ^N ₃ - C H ₂ - N R ^N ₃ - S (= O) ₂ - ,
 J - S (= O) ₂ - N R ^N ₃ - ,
 J - S (= O) ₂ - N R ^N ₃ - C H ₂ - ,
 J - C H ₂ - S (= O) ₂ - N R ^N ₃ - ,
 J - C H ₂ - S (= O) ₂ - N R ^N ₃ - C H ₂ - ,
 J - C H ₂ - C H ₂ - S (= O) ₂ - N R ^N ₃ - ,
 J - S (= O) ₂ - N R ^N ₃ - C H ₂ - C H ₂ - ,
 J - S (= O) ₂ - N R ^N ₃ - C H ₂ - N R ^N ₃ - , 及び
 J - N R ^N ₃ - C H ₂ - S (= O) ₂ - N R ^N ₃ - ,

から選択され；

それぞれの - R ^N ₃ - は、独立して、 - H 又は飽和脂肪族 C ₁ ~ ₄ アルキルであり；及び

それぞれの = Y は、独立して、 = O 又は = S であり；
及び

- J は、独立して、フェニル又は C ₅ ~ ₆ ヘテロアリールであって、場合により置換されている】

で表される化合物群並びにそれらの薬学的に許容される塩、水和物、及び溶媒和物（便宜のため、本明細書では、「アリール - キノリル化合物」及び「AQ 化合物」と集合的に呼ぶ）から選択される化合物に関する。

【0068】

ピリド [2 , 3 - b] ピラジン

10

20

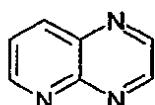
30

40

50

一実施形態においては、本化合物は、ピリド[2,3-b]ピラジン：

【化5】



ピリド[2,3-b]ピラジン

【0069】

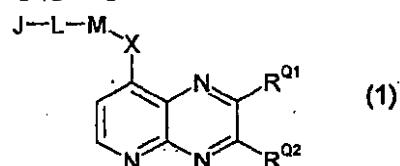
に関する。

【0070】

一実施形態においては、本化合物は、以下の式：

10

【化6】



【0071】

で表される化合物群並びにそれらの薬学的に許容される塩、水和物、及び溶媒和物から選択される化合物である。

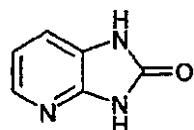
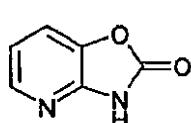
20

【0072】

3H-オキサゾール[4,5-b]ピリジン-2-オン及び1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オン

一実施形態においては、本化合物は、3H-オキサゾール[4,5-b]ピリジン-2-オン及び/又は1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オン：

【化7】



3H-オキサゾール[4,5-b]ピリジン-2-オン

30

1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オン

【0073】

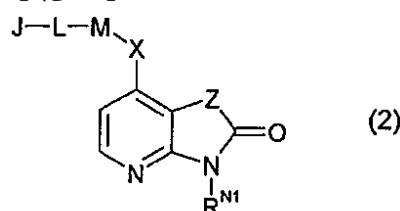
に関する。

【0074】

一実施形態においては、本化合物は、以下の式：

40

【化8】



【0075】

で表される化合物群並びにそれらの薬学的に許容される塩、水和物、及び溶媒和物から選択される化合物である。

【0076】

基-R^N1

50

一実施形態においては、-R^N1は、存在している場合は、独立して、-H又は飽和脂肪族C₁~₄アルキルである。

一実施形態においては、-R^N1は、存在している場合は、独立して、-H又は-Meである。

一実施形態においては、-R^{N1}は、存在している場合は、独立して、-Hである。

【0077】

基-Z-

一実施形態においては、-Z-は、存在している場合は、独立して、-NR^{N2}-又は-O-である。

一実施形態においては、-Z-は、存在している場合は、独立して、-NR^{N2}-である。

一実施形態においては、-Z-は、存在している場合は、独立して、-O-である。

【0078】

基-R^{N2}

一実施形態においては、-R^{N2}は、存在している場合は、独立して、-Hであるか又は-CF₃、-F、-OH、-OR³、-NH₂、-NHR³、及び-NR³₂〔式中、それぞれの-R³は、独立して、飽和脂肪族C₁~₄アルキルである〕から選択される1つ又はそれ以上の基で置換されていてよい飽和脂肪族C₁~₄アルキルである。

【0079】

一実施形態においては、それぞれの-R³は、存在している場合は、独立して、飽和脂肪族C₁~₄アルキルである。

一実施形態においては、それぞれの-R³は、存在している場合は、独立して、飽和脂肪族C₁~₃アルキルである。

一実施形態においては、それぞれの-R³は、存在している場合は、独立して、-Me又は-Etである。

【0080】

一実施形態においては、-R^{N2}は、存在している場合は、独立して、-H又は飽和脂肪族C₁~₄アルキルである。

一実施形態においては、-R^{N2}は、存在している場合は、独立して、-H又は-Meである。

一実施形態においては、-R^{N2}は、存在している場合は、独立して、-Hである。

【0081】

基-R^{Q1}

一実施形態においては、-R^{Q1}は、存在している場合は、独立して、-H又は-R^{Q1R}である。

一実施形態においては、-R^{Q1}は、存在している場合は、独立して、-Hである。

一実施形態においては、-R^{Q1}は、存在している場合は、独立して、-R^{Q1R}である。

【0082】

基-R^{Q2}

一実施形態においては、-R^{Q2}は、存在している場合は、独立して、-H又は-R^{Q2R}である。

一実施形態においては、-R^{Q2}は、存在している場合は、独立して、-Hである。

一実施形態においては、-R^{Q2}は、存在している場合は、独立して、-R^{Q2R}である。

【0083】

基-R^{Q1R}

一実施形態においては、-R^{Q1R}は、存在している場合は、独立して、-R¹、-R^{1X}、-C1、-OH、-OR¹、-OR^{1X}、-SH、-SR¹、-NH₂、-NHR¹、-NR¹₂、又は-NR^{1NAR1NB}である。

【0084】

一実施形態においては、-R^{Q1R}は、存在している場合は、独立して、-R¹、-R^{1X}、-C1、-OR¹、-OR^{1X}、-SH、-SR¹、-NH₂、-NHR¹、-NR¹₂、又は-NR^{1NAR1NB}である。

10

20

30

40

50

【0085】

—実施形態においては、 $-R^{Q1}R$ は、存在している場合は、独立して、
 $-R^1$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-OR^1$ 、 $-SH$ 、 $-SR^1$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^1$ 、 $-NR^{12}$ 、又は $-NRA^{1N}R^{1N}B$ である。

【0086】

—実施形態においては、 $-R^{Q1}R$ は、存在している場合は、独立して、
 $-R^1$ 、 $-Cl$ 、 $-OR^1$ 、 $-SH$ 、 $-SR^1$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^1$ 、 $-NR^{12}$ 、又は $-NRA^{1N}R^{1N}B$ である。

【0087】

—実施形態においては、 $-R^{Q1}R$ は、存在している場合は、独立して、
 OH 、 $-Me$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHMe$ 、 $-NMe_2$ 、モルホリノ、ピペリジノ、又はピペリジノ、又はN-メチル-ピペリジノである。

【0088】

—実施形態においては、 $-R^{Q1}R$ は、存在している場合は、独立して、
 $-Me$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHMe$ 、 $-NMe_2$ 、モルホリノ、ピペリジノ、又はピペリジノ、又はN-メチル-ピペリジノである。

【0089】

—実施形態においては、 $-R^{Q1}R$ は、存在している場合は、独立して、
 OH 、 $-Me$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHMe$ 、モルホリノ、ピペリジノ、又はピペリジノ、又はN-メチル-ピペリジノである。

【0090】

—実施形態においては、 $-R^{Q1}R$ は、存在している場合は、独立して、
 $-Me$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHMe$ 、モルホリノ、ピペリジノ、ピペリジノ、又はN-メチル-ピペリジノである。

【0091】

—実施形態においては、 $-R^{Q1}R$ は、存在している場合は、独立して、 $-OH$ 、 $-Me$ 、又は $-NH_2$ である。

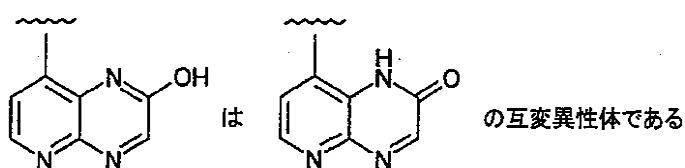
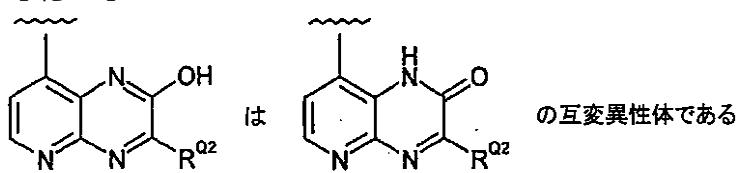
—実施形態においては、 $-R^{Q1}R$ は、存在している場合は、独立して、 $-Me$ 又は $-NH_2$ である。

—実施形態においては、 $-R^{Q1}R$ は、存在している場合は、独立して、 $-Me$ である。

【0092】

—実施形態においては、 $-R^{Q1}R$ は、存在している場合は、 $-OH$ である。このケースでは、互変異性があり得るので、2つの等価互変異性体が以下に示されている。

【化9】



【0093】

誤解を避けるためにも、特に断らないかぎり、特定の互変異性体への言及には、その互変異性体及び対応する等価互変異性体（1つ又はそれ以上）のいずれもが包含される。

【0094】

基 - $R^{Q2}R$

10

20

30

40

50

—実施形態においては、-R^{Q 2 R}は、存在している場合は、独立して、-R²、-R^{2 X}、-C1、-OH、-OR²、-OR^{2 X}、-SH、-SR²、-NH₂、-NHR²、-NR²₂、又は-NR^{2 N A}R^{2 N B}である。

【0095】

—実施形態においては、-R^{Q 2 R}は、存在している場合は、独立して、-R²、-R^{2 X}、-C1、-OR²、-OR^{2 X}、-SH、-SR²、-NH₂、-NHR²、-NR²₂、又は-NR^{2 N A}R^{2 N B}である。

【0096】

—実施形態においては、-R^{Q 2 R}は、存在している場合は、独立して、-R²、-C1、-OH、-OR²、-SH、-SR²、-NH₂、-NHR²、-NR²₂、又は-NR^{2 N A}R^{2 N B}である。

【0097】

—実施形態においては、-R^{Q 2 R}は、存在している場合は、独立して、-R²、-C1、-OR²、-SH、-SR²、-NH₂、-NHR²、-NR²₂、又は-NR^{2 N A}R^{2 N B}である。

【0098】

—実施形態においては、-R^{Q 2 R}は、存在している場合は、独立して、OH、-Me、-CF₃、-CH₂Br、-NH₂、-NHMe、-NMe₂、モルホリノ、ピペリヂノ、又はピペリジノ、又はN-メチル-ピペリジノである。

【0099】

—実施形態においては、-R^{Q 2 R}は、存在している場合は、独立して、-Me、-CF₃、-CH₂Br、-NH₂、-NHMe、-NMe₂、モルホリノ、ピペリヂノ、又はピペリジノ、又はN-メチル-ピペリジノである。

【0100】

—実施形態においては、-R^{Q 2 R}は、存在している場合は、独立して、OH、-Me、-NH₂、-NHMe、モルホリノ、ピペリヂノ、ピペリジノ、又はN-メチル-ピペリジノである。

【0101】

—実施形態においては、-R^{Q 2 R}は、存在している場合は、独立して、-Me、-NH₂、-NHMe、モルホリノ、ピペリヂノ、ピペリジノ、又はN-メチル-ピペリジノである。

【0102】

—実施形態においては、-R^{Q 2 R}は、存在している場合は、独立して、-OH、-Me、又は-NH₂である。

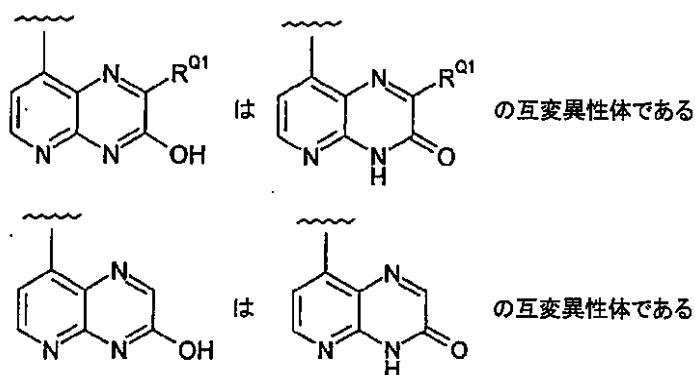
—実施形態においては、-R^{Q 2 R}は、存在している場合は、独立して、-Me又は-NH₂である。

—実施形態においては、-R^{Q 2 R}は、存在している場合は、独立して、-Meである。

【0103】

—実施形態においては、-R^{Q 2 R}は、存在している場合は、-OHである。このケースでは、互変異性があり得るので、2つの等価互変異性体が以下に示されている。

【化10】



10

【0104】

誤解を避けるためにも、特に断らないかぎり、特定の互変異性体への言及には、その互変異性体及び対応する等価互変異性体（1つ又はそれ以上）のいずれもが包含される。

【0105】

基 - R^{Q1} 及び - R^{Q2} のいくつかの組み合わせ：いずれもが - H でない

—実施形態においては：

- R^{Q1} は、存在している場合は、独立して、- H 又は - R^{Q1R} である；及び
- R^{Q2} は、存在している場合は、独立して、- R^{Q2R} である；

20

又は

- R^{Q1} は、存在している場合は、独立して、- R^{Q1R} である；及び
- R^{Q2} は、存在している場合は、独立して、- H 又は - R^{Q2R} である。

【0106】

基 - R^{Q1} 及び - R^{Q2} のいくつかの組み合わせ：少なくとも一方が - OH である

—実施形態においては：

- R^{Q1} は、存在している場合は、独立して、- R^{Q1R} である；
- R^{Q1R} は、存在している場合は、独立して、- OH である；及び
- R^{Q2} は、存在している場合は、独立して、- H 又は - R^{Q2R} である。

30

【0107】

—実施形態においては：

- R^{Q1} は、存在している場合は、独立して、- H 又は - R^{Q1R} である；
- R^{Q2} は、存在している場合は、独立して、- R^{Q2R} である；及び
- R^{Q2R} は、存在している場合は、独立して、- OH である。

40

【0108】

基 - R^{Q1} 及び - R^{Q2} のいくつかの組み合わせ：ちょうど一方が - OH : - R^{Q1} である

—実施形態においては：

- R^{Q1} は、存在している場合は、独立して、- R^{Q1R} である；
 - R^{Q1R} は、存在している場合は、独立して、- OH である；
 - R^{Q2} は、存在している場合は、独立して、- H 又は - R^{Q2R} である；及び
 - R^{Q2R} は、存在している場合は、独立して、
- R²、- R^{2X}、- C¹、- OR²、- OR^{2X}、- SH、- SR²、- NH₂、- NH²、- NR²、又は - NR^{2N}_A R^{2N}_B である。

50

【0109】

—実施形態においては：

- R^{Q1} は、存在している場合は、独立して、- R^{Q1R} である；
- R^{Q1R} は、存在している場合は、独立して、- OH である；
- R^{Q2} は、存在している場合は、独立して、- H 又は - R^{Q2R} である；及び
- R^{Q2R} は、存在している場合は、独立して、

- R²、- Cl、- OR²、- SH、- SR²、- NH₂、- NHR²、- N₂R²、又は- NR₂^{N A}R₂^{N B}である。

【0110】

—実施形態においては：

- R^{Q1}は、存在している場合は、独立して、- R^{Q1R}である；
 - R^{Q1R}は、存在している場合は、独立して、- OHである；
 - R^{Q2}は、存在している場合は、独立して、- H又は- R^{Q2R}である；及び
 - R^{Q2R}は、存在している場合は、独立して、
 - Me、- CF₃、- CH₂Br、- NH₂、- NHMe、- NMe₂、モルホリノ、ピペリヂノ、又はピペリジノ、又はN-メチル-ピペリジノである。

10

【0111】

—実施形態においては：

- R^{Q1}は、存在している場合は、独立して、- R^{Q1R}である；
 - R^{Q1R}は、存在している場合は、独立して、- OHである；
 - R^{Q2}は、存在している場合は、独立して、- H又は- R^{Q2R}である；及び
 - R^{Q2R}は、存在している場合は、独立して、
 - Me、- NH₂、- NHMe、モルホリノ、ピペリヂノ、ピペリジノ、又はN-メチル-ピペリジノである。

【0112】

—実施形態においては：

- R^{Q1}は、存在している場合は、独立して、- R^{Q1R}である；
 - R^{Q1R}は、存在している場合は、独立して、- OHである；及び
 - R^{Q2}は、存在している場合は、独立して、- Hである。

20

【0113】

—実施形態においては：

- R^{Q1}は、存在している場合は、独立して、- R^{Q1R}である；
 - R^{Q1R}は、存在している場合は、独立して、- OHである；
 - R^{Q2}は、存在している場合は、独立して、- R^{Q2R}である；及び
 - R^{Q2R}は、存在している場合は、独立して、
 - R²、- R^{2X}、- Cl、- OR²、- OR^{2X}、- SH、- SR²、- NH₂、- NHR²、- N₂R²、- NR₂^{N A}R₂^{N B}である。

30

【0114】

—実施形態においては：

- R^{Q1}は、存在している場合は、独立して、- R^{Q1R}である；
 - R^{Q1R}は、存在している場合は、独立して、- OHである；
 - R^{Q2}は、存在している場合は、独立して、- R^{Q2R}である；及び
 - R^{Q2R}は、存在している場合は、独立して、
 - R²、- Cl、- OR²、- SH、- SR²、- NH₂、- NHR²、- N₂R²、又は- NR₂^{N A}R₂^{N B}である。

【0115】

—実施形態においては：

- R^{Q1}は、存在している場合は、独立して、- R^{Q1R}である；
 - R^{Q1R}は、存在している場合は、独立して、- OHである；
 - R^{Q2}は、存在している場合は、独立して、- R^{Q2R}である；及び
 - R^{Q2R}は、存在している場合は、独立して、
 - Me、- CF₃、- CH₂Br、- NH₂、- NHMe、- NMe₂、モルホリノ、ピペリヂノ、又はピペリジノ、又はN-メチル-ピペリジノである。

40

【0116】

—実施形態においては：

- R^{Q1}は、存在している場合は、独立して、- R^{Q1R}である；

50

- $R^{Q1}R$ は、存在している場合は、独立して、-OHである；
- $R^{Q2}R$ は、存在している場合は、独立して、- $R^{Q2}R$ である；及び
- $R^{Q2}R$ は、存在している場合は、独立して、
- Me、-NH₂、-NHE、モルホリノ、ピペリヂノ、ピペリジノ、又はN-メチルピペリジノである。

【0117】

—実施形態においては：

- R^{Q1} は、存在している場合は、独立して、- $R^{Q1}R$ である；
- $R^{Q1}R$ は、存在している場合は、独立して、-OHである；
- $R^{Q2}R$ は、存在している場合は、独立して、- $R^{Q2}R$ である；及び
- $R^{Q2}R$ は、存在している場合は、独立して、-Me又は-NH₂である。

10

【0118】

—実施形態においては：

- R^{Q1} は、存在している場合は、独立して、- $R^{Q1}R$ である；
- $R^{Q1}R$ は、存在している場合は、独立して、-OHである；
- $R^{Q2}R$ は、存在している場合は、独立して、- $R^{Q2}R$ である；及び
- $R^{Q2}R$ は、存在している場合は、独立して、-Meである。

【0119】

基 - R^{Q1} 及び - R^{Q2} のいくつかの組み合わせ：ちょうど一方が -OH : - R^{Q2} である

20

—実施形態においては：

- R^{Q1} は、存在している場合は、独立して、-H又は- $R^{Q1}R$ である；
- $R^{Q1}R$ は、存在している場合は、独立して、
- R¹、-R¹X、-Cl、-OR¹、-OR¹X、-SH、-SR¹、-NH₂、-NHR¹、-NR¹₂、又は-NR¹₂N^AR¹N^Bである；
- $R^{Q2}R$ は、存在している場合は、独立して、- $R^{Q2}R$ である；及び
- $R^{Q2}R$ は、存在している場合は、独立して、-OHである。

【0120】

—実施形態においては：

- R^{Q1} は、存在している場合は、独立して、-H又は- $R^{Q1}R$ である；
- $R^{Q1}R$ は、存在している場合は、独立して、
- R¹、-Cl、-OR¹、-SH、-SR¹、-NH₂、-NHR¹、-NR¹₂、又は-NR¹₂N^AR¹N^Bである；
- $R^{Q2}R$ は、存在している場合は、独立して、- $R^{Q2}R$ である；及び
- $R^{Q2}R$ は、存在している場合は、独立して、-OHである。

30

【0121】

—実施形態においては：

- R^{Q1} は、存在している場合は、独立して、-H又は- $R^{Q1}R$ である；
- $R^{Q1}R$ は、存在している場合は、独立して、
- Me、-CF₃、-CH₂Br、-NH₂、-NHE、-NMe₂、モルホリノ、ピペリヂノ、又はピペリジノ、又はN-メチルピペリジノである；
- $R^{Q2}R$ は、存在している場合は、独立して、- $R^{Q2}R$ である；及び
- $R^{Q2}R$ は、存在している場合は、独立して、-OHである。

40

【0122】

—実施形態においては：

- R^{Q1} は、存在している場合は、独立して、-H又は- $R^{Q1}R$ である；
- $R^{Q1}R$ は、存在している場合は、独立して、
- Me、-NH₂、-NHE、モルホリノ、ピペリヂノ、ピペリジノ、又はN-メチルピペリジノである；
- $R^{Q2}R$ は、存在している場合は、独立して、- $R^{Q2}R$ である；及び

50

- $R^{Q2}R$ は、存在している場合は、独立して、-OHである。

【0123】

—実施形態においては：

- R^{Q1} は、存在している場合は、独立して、-Hである；
- R^{Q2} は、存在している場合は、独立して、- $R^{Q2}R$ である；及び
- $R^{Q2}R$ は、存在している場合は、独立して、-OHである。

【0124】

—実施形態においては：

- R^{Q1} は、存在している場合は、独立して、- $R^{Q1}R$ である；
- $R^{Q1}R$ は、存在している場合は、独立して，
10
- R^1 、- R^{1X} 、-C1、-OR¹、-OR^{1X}、-SH、-SR¹、-NH₂、-NHR¹、-NHR¹₂、-NHR¹₂、又は-NR^{1NAR1NB}である；
- R^{Q2} は、存在している場合は、独立して、- $R^{Q2}R$ である；及び
- $R^{Q2}R$ は、存在している場合は、独立して、-OHである。

【0125】

—実施形態においては：

- R^{Q1} は、存在している場合は、独立して、- $R^{Q1}R$ である；
- $R^{Q1}R$ は、存在している場合は、独立して，
20
- R^1 、-C1、-OR¹、-SH、-SR¹、-NH₂、-NHR¹、-NHR¹₂、又は-NR^{1NAR1NB}である；
- R^{Q2} は、存在している場合は、独立して、- $R^{Q2}R$ である；及び
- $R^{Q2}R$ は、存在している場合は、独立して、-OHである。

【0126】

—実施形態においては：

- R^{Q1} は、存在している場合は、独立して、- $R^{Q1}R$ である；
- $R^{Q1}R$ は、存在している場合は、独立して，
30
- Me、-CF₃、-CH₂Br、-NH₂、-NHMe、-NMe₂、モルホリノ、ピペリヂノ、又はピペリジノ、又はN-メチル-ピペリジノである；
- R^{Q2} は、存在している場合は、独立して、- $R^{Q2}R$ である；及び
- $R^{Q2}R$ は、存在している場合は、独立して、-OHである。

【0127】

—実施形態においては：

- R^{Q1} は、存在している場合は、独立して、- $R^{Q1}R$ である；
- $R^{Q1}R$ は、存在している場合は、独立して，
40
- Me、-NH₂、-NHMe、モルホリノ、ピペリヂノ、ピペリジノ、又はN-メチル-ピペリジノである；
- R^{Q2} は、存在している場合は、独立して、- $R^{Q2}R$ である；及び
- $R^{Q2}R$ は、存在している場合は、独立して、-OHである。

【0128】

—実施形態においては：

- R^{Q1} は、存在している場合は、独立して、- $R^{Q1}R$ である；
- $R^{Q1}R$ は、存在している場合は、独立して、-Me又は-NH₂である；
- R^{Q2} は、存在している場合は、独立して、- $R^{Q2}R$ である；及び
- $R^{Q2}R$ は、存在している場合は、独立して、-OHである。

【0129】

—実施形態においては：

- R^{Q1} は、存在している場合は、独立して、- $R^{Q1}R$ である；
- $R^{Q1}R$ は、存在している場合は、独立して、-Meである；
- R^{Q2} は、存在している場合は、独立して、- $R^{Q2}R$ である；及び
- $R^{Q2}R$ は、存在している場合は、独立して、-OHである。

10

20

30

40

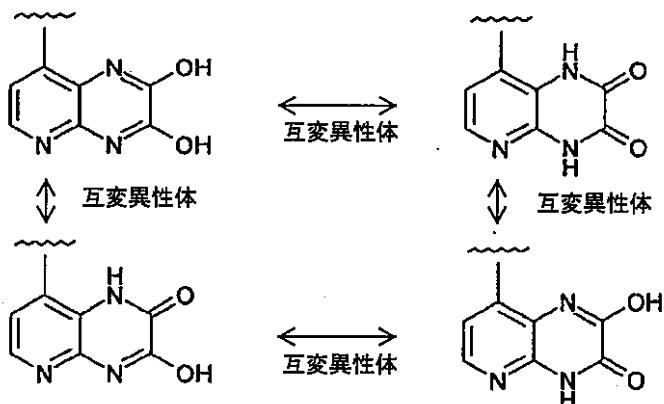
50

【0130】

基 - R^{Q1} 及び - R^{Q2} のいくつかの組み合わせ：いずれもが - OH である

—実施形態においては、- R^{Q1} は、存在している場合は、独立して、- R^{Q1} R である；- R^{Q1} R は、存在している場合は、独立して、- OH である；- R^{Q2} は、存在している場合は、独立して、- R^{Q2} R である；及び - R^{Q2} R は、存在している場合は、独立して、- OH である。このケースでは、互変異性があり得るので、等価互変異性体が以下に示されている。

【化11】



10

20

【0131】

誤解を避けるためにも、特に断らないかぎり、特定の互変異性体への言及には、その互変異性体及び対応する等価互変異性体（1つ又はそれ以上）のいずれもが包含される。

【0132】

基 - R¹

—実施形態においては、それぞれの - R¹ は、存在している場合は、独立して、飽和脂肪族 C₁ ~ ₆ アルキル（これは置換されていないか又は、例えば、- OH、- OR¹₁、- NH₂、- NHR¹₁、又は - NRR¹₂ から選択される1つ又はそれ以上の基で置換されている）；

飽和 C₃ ~ ₆ シクロアルキル（これは置換されていないか又は、例えば、- OH、- OR¹₁、- NH₂、- NHR¹₁、及び - NRR¹₂ から選択される1つ又はそれ以上の基で置換されている）；又は

アゼチジニル、ピロリジニル、もしくはピペリジニル（これは置換されていないか又は、例えば、- R¹₁ から選択される1つ又はそれ以上の基で置換されている）；

である。

【0133】

—実施形態においては、それぞれの - R¹ は、存在している場合は、独立して、飽和脂肪族 C₁ ~ ₆ アルキル（これは置換されていないか又は、例えば、- OH、- OR¹₁、- NH₂、- NHR¹₁、又は - NRR¹₂ から選択される1つ又はそれ以上の基で置換されている）；又は

アゼチジニル、ピロリジニル、もしくはピペリジニル（これは置換されていないか又は、例えば、- R¹₁ から選択される1つ又はそれ以上の基で置換されている）；

である。

【0134】

—実施形態においては、それぞれの - R¹ は、存在している場合は、独立して、飽和脂肪族 C₁ ~ ₆ アルキル（これは置換されていないか又は、例えば、- OH、- OR¹₁、- NH₂、- NHR¹₁、又は - NRR¹₂ から選択される1つ又はそれ以上の基で置換されている）；

である。

【0135】

—実施形態においては、それぞれの - R¹ は、存在している場合は、独立して、飽和脂

30

40

50

肪族 C₁ ~ 6 アルキルである。

【0136】

—実施形態においては、それぞれの - R¹ は、存在している場合は、独立して、飽和脂肪族 C₁ ~ 3 アルキルである。

【0137】

基 - R¹ X

—実施形態においては、それぞれの - R¹ X は、存在している場合は、独立して、 - F 、 - C₁ 、 - Br 、及び - I から選択される 1 つ又はそれ以上の基で置換された飽和脂肪族 C₁ ~ 4 アルキルである。

【0138】

—実施形態においては、それぞれの - R¹ X は、存在している場合は、独立して、 - F 又は - C₁ から選択される 1 つ又はそれ以上の基で置換された飽和脂肪族 C₁ ~ 4 アルキルである。

【0139】

—実施形態においては、それぞれの - R¹ X は、存在している場合は、独立して、 - CF₃ 又は - CH₂Br である。

【0140】

—実施形態においては、それぞれの - R¹ X は、存在している場合は、独立して、 - CF₃ である。

【0141】

基 - R²

—実施形態においては、それぞれの - R² は、存在している場合は、独立して、飽和脂肪族 C₁ ~ 6 アルキル（これは置換されていないか又は、例えば、 - OH 、 - OR² 、 - NH₂ 、 - NHR² 、又は - NRR² から選択される 1 つ又はそれ以上の基で置換されている）；

飽和 C₃ ~ 6 シクロアルキル（これは置換されていないか又は、例えば、 - OH 、 - OR² 、 - NH₂ 、 - NHR² 、及び - NRR² から選択される 1 つ又はそれ以上の基で置換されている）；又は

アゼチジニル、ピロリジニル、もしくはピペリジニル（これは置換されていないか又は、例えば、 - R² から選択される 1 つ又はそれ以上の基で置換されている）；

である。

【0142】

—実施形態においては、それぞれの - R² は、存在している場合は、独立して、飽和脂肪族 C₁ ~ 6 アルキル（これは置換されていないか又は、例えば、 - OH 、 - OR² 、 - NH₂ 、 - NHR² 、又は - NRR² から選択される 1 つ又はそれ以上の基で置換されている）；又は

アゼチジニル、ピロリジニル、もしくはピペリジニル（これは置換されていないか又は、例えば、 - R² から選択される 1 つ又はそれ以上の基で置換されている）；

である。

【0143】

—実施形態においては、それぞれの - R² は、存在している場合は、独立して、飽和脂肪族 C₁ ~ 6 アルキル（これは置換されていないか又は、例えば、 - OH 、 - OR² 、 - NH₂ 、 - NHR² 、又は - NRR² から選択される 1 つ又はそれ以上の基で置換されている）；

である。

【0144】

—実施形態においては、それぞれの - R² は、存在している場合は、独立して、飽和脂肪族 C₁ ~ 6 アルキルである。

—実施形態においては、それぞれの - R² は、存在している場合は、独立して、飽和脂肪族 C₁ ~ 3 アルキルである。

10

20

30

40

50

【0145】

基 - R²X

—実施形態においては、それぞれの - R²X は、存在している場合は、独立して、 - F 、 - C₁ 、 - Br 、及び - I から選択される 1 つ又はそれ以上の基で置換された飽和脂肪族 C₁ ~₄ アルキルである。

【0146】

—実施形態においては、それぞれの - R²X は、存在している場合は、独立して、 - F 又は - C₁ から選択される 1 つ又はそれ以上の基で置換された飽和脂肪族 C₁ ~₄ アルキルである。

【0147】

—実施形態においては、それぞれの - R²X は、存在している場合は、独立して、 - CF₃ 又は - CH₂Br である。

【0148】

—実施形態においては、それぞれの - R²X は、存在している場合は、独立して、 - CF₃ である。

【0149】

基 - NR¹NAR¹NB

—実施形態においては、 - NR¹NAR¹NB は、存在している場合は、独立して、アゼチジノ、ピロリジノ、ピペリヂノ、ピペリジノ、モルホリノ、アゼピノ、又はジアゼピノであって、 - R¹₁ 、 - CF₃ 、 - F 、 - OH 、 - OR¹₁ 、 - NH₂ 、 - NHR¹₁ 、及び - NR¹₂ から選択される 1 つ又はそれ以上の基で場合により置換されている。

【0150】

—実施形態においては、 - NR¹NAR¹NB は、存在している場合は、独立して、アゼチジノ、ピロリジノ、ピペリヂノ、ピペリジノ、モルホリノ、アゼピノ、又はジアゼピノであって、 - R¹₁ から選択される 1 つ又はそれ以上の基で場合により置換されている。

【0151】

—実施形態においては、 - NR¹NAR¹NB は、存在している場合は、独立して、ピロリジノ、ピペリヂノ、ピペリジノ、又はモルホリノであって、 - R¹₁ から選択される 1 つ又はそれ以上の基で場合により置換されている。

【0152】

基 - NR²NAR²NB

—実施形態においては、 - NR²NAR²NB は、存在している場合は、独立して、アゼチジノ、ピロリジノ、ピペリヂノ、ピペリジノ、モルホリノ、アゼピノ、又はジアゼピノであって、 - R²₂ 、 - CF₃ 、 - F 、 - OH 、 - OR²₂ 、 - NH₂ 、 - NHR²₂ 、及び - NR²₂ から選択される 1 つ又はそれ以上の基で場合により置換されている。

【0153】

—実施形態においては、 - NR²NAR²NB は、存在している場合は、独立して、アゼチジノ、ピロリジノ、ピペリヂノ、ピペリジノ、モルホリノ、アゼピノ、又はジアゼピノであって、 - R²₂ から選択される 1 つ又はそれ以上の基で場合により置換されている。

【0154】

—実施形態においては、 - NR²NAR²NB は、存在している場合は、独立して、ピロリジノ、ピペリヂノ、ピペリジノ、又はモルホリノであって、 - R²₂ から選択される 1 つ又はそれ以上の基で場合により置換されている。

【0155】

基 - R¹₁

—実施形態においては、それぞれの - R¹₁ は、存在している場合は、独立して、飽和脂肪族 C₁ ~₄ アルキルである。

—実施形態においては、それぞれの - R¹₁ は、存在している場合は、独立して、飽和

10

20

30

40

50

脂肪族 C₁ ~ C₃ アルキルである。

—実施形態においては、それぞれの - R¹ は、存在している場合は、独立して、- M e 又は - E t である。

【0156】

基 - R² 2

—実施形態においては、それぞれの - R² は、存在している場合は、独立して、飽和脂肪族 C₁ ~ C₄ アルキルである。

—実施形態においては、それぞれの - R² は、存在している場合は、独立して、飽和脂肪族 C₁ ~ C₃ アルキルである。

—実施形態においては、それぞれの - R² は、存在している場合は、独立して、- M e 又は - E t である。

【0157】

基 - X -

—実施形態においては、- X - は、独立して、- O - 又は - S - である。

—実施形態においては、- X - は、独立して、- O - である。

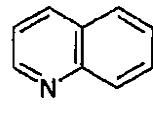
—実施形態においては、- X - は、独立して、- S - である。

【0158】

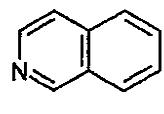
基 - M -

基 - M - は、キノリン又はイソキノリンに関係するものである。

【化12】



キノリン

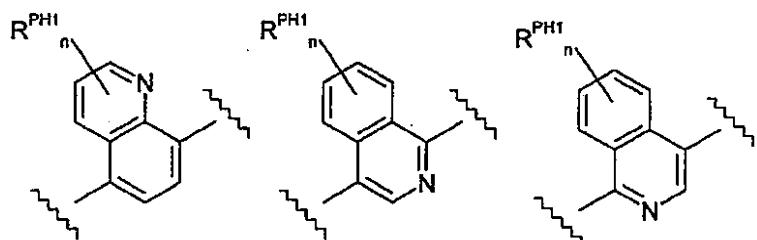
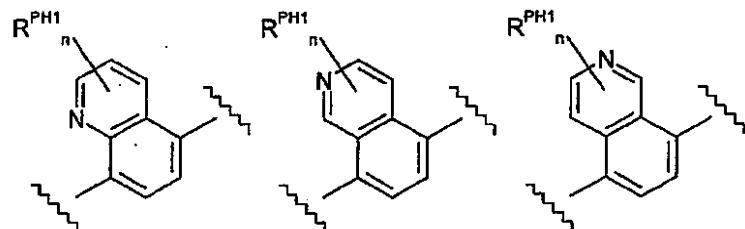


イソキノリン

【0159】

—実施形態においては、- M - は、独立に、

【化13】



【0160】

から選択される。

【0161】

—実施形態においては、- M - は、独立に、

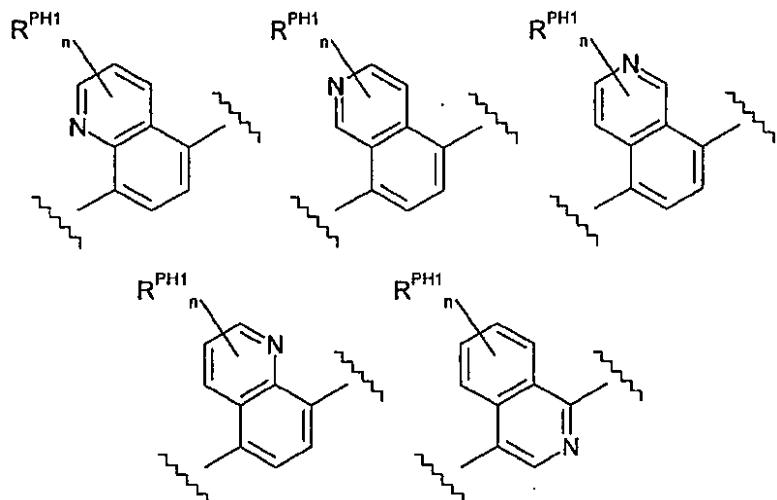
10

20

30

40

【化14】



10

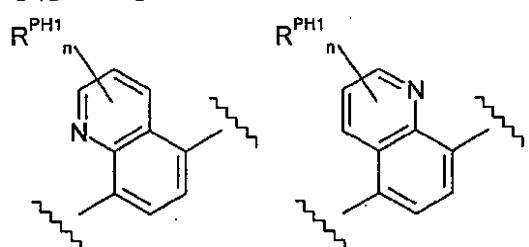
【0162】

から選択される。

【0163】

—実施形態においては、-M-は、独立に、

【化15】



20

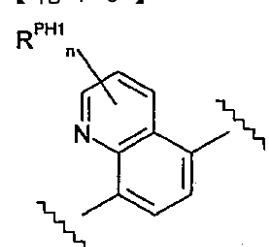
【0164】

から選択される。

【0165】

—実施形態においては、-M-は、独立して、

【化16】



30

【0166】

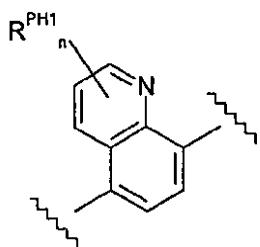
である。

【0167】

—実施形態においては、-M-は、独立して、

40

【化17】



【0168】

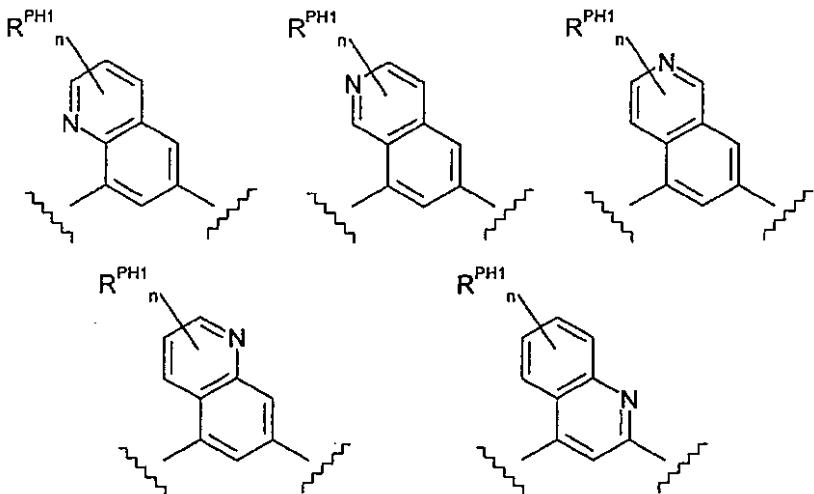
である。

10

【0169】

—実施形態においては、-M-は、独立に、

【化18】



20

【0170】

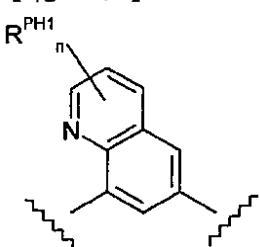
から選択される。

【0171】

—実施形態においては、-M-は、独立に、

30

【化19】



【0172】

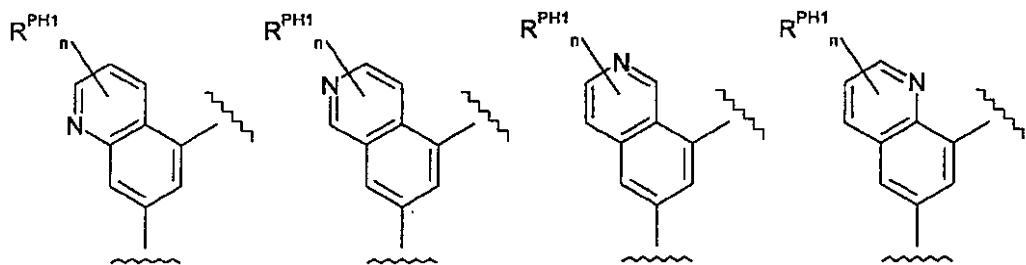
から選択される。

40

【0173】

—実施形態においては、-M-は、独立に、

【化20】



【0174】

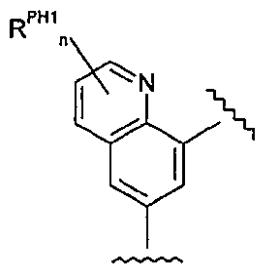
から選択される。

10

【0175】

—実施形態においては、-M-は、独立に、

【化21】



20

【0176】

から選択される。

【0177】

—実施形態においては、それぞれのnは、独立して、0、1又は2である。

—実施形態においては、それぞれのnは、独立して、0又は1である。

—実施形態においては、それぞれのnは、独立して、1又は2である。

—実施形態においては、それぞれのnは、独立して、1である。

—実施形態においては、それぞれのnは、独立して、2である。

【0178】

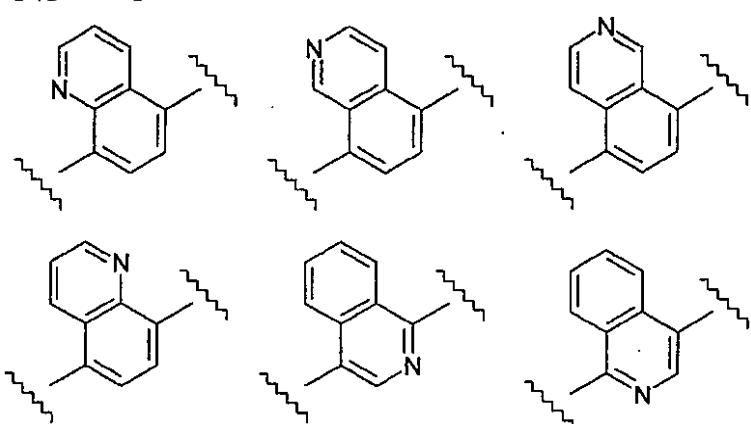
—実施形態においては、それぞれのnは、以下の実施形態にあるように、独立に、0である。

30

【0179】

—実施形態においては、-M-は、独立に、

【化22】



40

【0180】

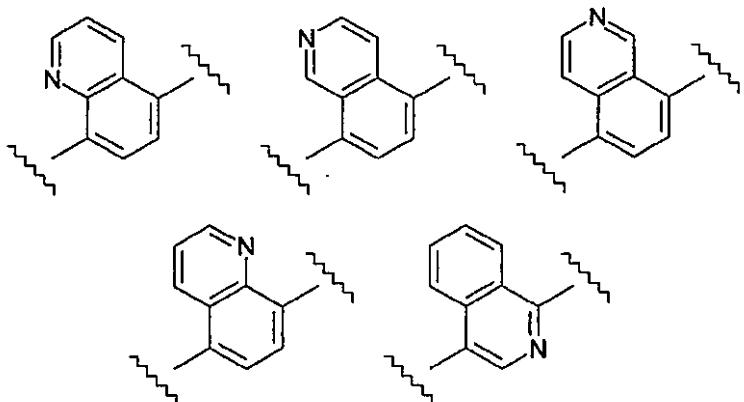
から選択される。

【0181】

—実施形態においては、-M-は、独立に、

50

【化23】



10

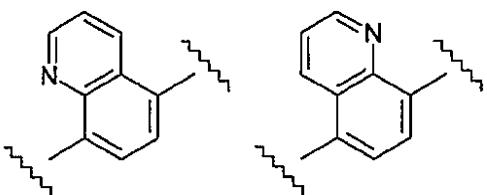
【0182】

から選択される。

【0183】

—実施形態においては、-M-は、独立に、

【化24】



20

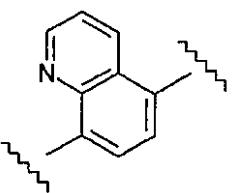
【0184】

から選択される。

【0185】

—実施形態においては、-M-は、独立に、

【化25】



30

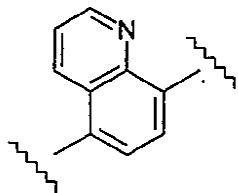
【0186】

から選択される。

【0187】

—実施形態においては、-M-は、独立に、

【化26】



40

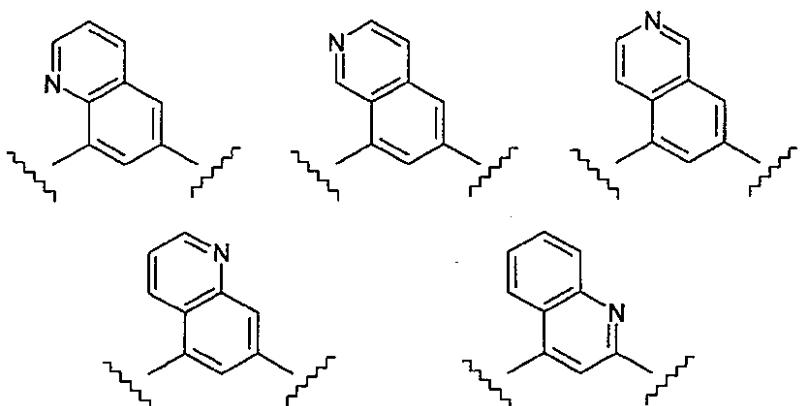
【0188】

から選択される。

【0189】

—実施形態においては、-M-は、独立に、

【化27】



10

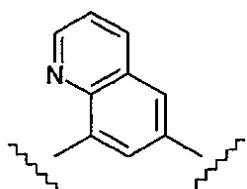
【0190】

から選択される。

【0191】

一実施形態においては、-M-は、独立に、

【化28】



20

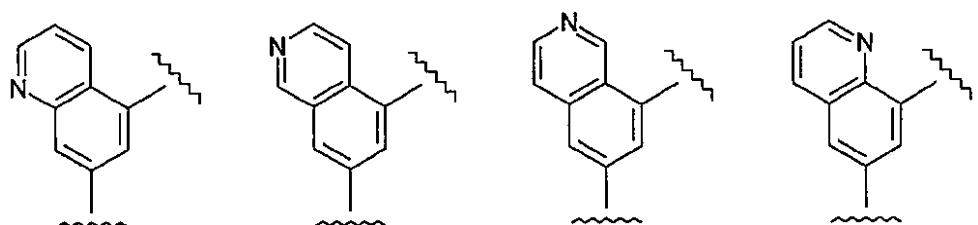
【0192】

から選択される。

【0193】

一実施形態においては、-M-は、独立に、

【化29】



30

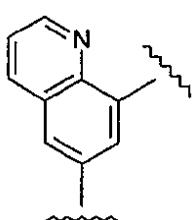
【0194】

から選択される。

【0195】

一実施形態においては、-M-は、独立に、

【化30】



40

【0196】

から選択される。

【0197】

基-R^PH¹一実施形態においては、それぞれのR^PH¹は、存在している場合は、独立して、-F

50

、 - C l 、 - B r 、 - I 、 - R ⁴ 、 - O H 、 - O R ⁴ 、 - S H 、又は - S R ⁴ [式中、それぞれの - R ⁴ は、独立して、飽和脂肪族 C ₁ ~ ₄ アルキルである]である。

【0198】

一実施形態においては、それぞれの R ^{P H 1} は、存在している場合は、独立して、 - F 、 - C l 、 - B r 、 - I 、 - R ⁴ 、 - O H 、又は - O R ⁴ である。

【0199】

基 - R ⁴

一実施形態においては、それぞれの - R ⁴ は、存在している場合は、独立して、飽和脂肪族 C ₁ ~ ₄ アルキルである。

一実施形態においては、それぞれの - R ⁴ は、存在している場合は、独立して、飽和脂肪族 C ₁ ~ ₃ アルキルである。 10

一実施形態においては、それぞれの - R ⁴ は、存在している場合は、独立して、 - M e である。

【0200】

基 - L -

一実施形態においては、J - L - は、独立に、

J - N R ^{N 3} - C (= Y) - N R ^{N 3} - 、
 J - C H ₂ - N R ^{N 3} - C (= Y) - N R ^{N 3} - 、
 J - N R ^{N 3} - C (= Y) - N R ^{N 3} - C H ₂ - 、
 J - N R ^{N 3} - C (= Y) - 、
 J - C H ₂ - N R ^{N 3} - C (= Y) - 、
 J - N R ^{N 3} - C (= Y) - C H ₂ - 、
 J - C H ₂ - N R ^{N 3} - C (= Y) - C H ₂ - 、
 J - C H ₂ - C H ₂ - N R ^{N 3} - C (= Y) - 、
 J - N R ^{N 3} - C (= Y) - C H ₂ - C H ₂ - 、
 J - N R ^{N 3} - C (= Y) - C H ₂ - N R ^{N 3} - 、
 J - N R ^{N 3} - C H ₂ - N R ^{N 3} - C (= Y) - 、
 J - C (= Y) - N R ^{N 3} - 、
 J - C H ₂ - C (= Y) - N R ^{N 3} - 、
 J - C (= Y) - N R ^{N 3} - C H ₂ - 、 20
 J - C H ₂ - C (= Y) - N R ^{N 3} - C H ₂ - 、
 J - C H ₂ - C H ₂ - C (= Y) - N R ^{N 3} - 、
 J - N R ^{N 3} - C (= Y) - C H ₂ - C H ₂ - 、
 J - N R ^{N 3} - C (= Y) - C H ₂ - N R ^{N 3} - 、
 J - C (= Y) - N R ^{N 3} - C H ₂ - N R ^{N 3} - 、
 J - C (= Y) - N R ^{N 3} - C H ₂ - C H ₂ - 、
 J - C (= Y) - N R ^{N 3} - C H ₂ - N R ^{N 3} - 、
 J - C (= Y) - C H ₂ - N R ^{N 3} - 、
 J - C (= Y) - C H ₂ - N R ^{N 3} - C H ₂ - 、
 J - C (= Y) - C H ₂ - C H ₂ - N R ^{N 3} - 、
 J - C H ₂ - C (= Y) - C H ₂ - N R ^{N 3} - 、
 J - N R ^{N 3} - C H ₂ - C (= Y) - 、
 J - N R ^{N 3} - C H ₂ - C (= Y) - C H ₂ - 、
 J - N R ^{N 3} - C H ₂ - C H ₂ - C (= Y) - 、
 J - C H ₂ - N R ^{N 3} - C H ₂ - C (= Y) - 、
 J - N R ^{N 3} - S (= O) ₂ - N R ^{N 3} - 、
 J - N R ^{N 3} - S (= O) ₂ - N R ^{N 3} - C H ₂ - 、
 J - C H ₂ - N R ^{N 3} - S (= O) ₂ - N R ^{N 3} - 、
 J - N R ^{N 3} - S (= O) ₂ - 、
 J - N R ^{N 3} - S (= O) ₂ - C H ₂ - 、
 J - C H ₂ - N R ^{N 3} - S (= O) ₂ - 、
 J - C H ₂ - N R ^{N 3} - S (= O) ₂ - C H ₂ - 、 40
 J - C H ₂ - N R ^{N 3} - S (= O) ₂ - 、
 J - N R ^{N 3} - C H ₂ - C (= Y) - C H ₂ - 、
 J - N R ^{N 3} - C H ₂ - C H ₂ - C (= Y) - 、
 J - C H ₂ - N R ^{N 3} - C H ₂ - C (= Y) - 、
 J - N R ^{N 3} - S (= O) ₂ - N R ^{N 3} - 、
 J - N R ^{N 3} - S (= O) ₂ - N R ^{N 3} - C H ₂ - 、
 J - C H ₂ - N R ^{N 3} - S (= O) ₂ - N R ^{N 3} - 、
 J - N R ^{N 3} - S (= O) ₂ - 、
 J - N R ^{N 3} - S (= O) ₂ - C H ₂ - 、
 J - C H ₂ - N R ^{N 3} - S (= O) ₂ - 、
 J - C H ₂ - N R ^{N 3} - S (= O) ₂ - C H ₂ - 、 50
 J - C H ₂ - N R ^{N 3} - S (= O) ₂ - 、

J - C H₂ - C H₂ - N R^N³ - S (= O)₂ - 、
 J - N R^N³ - S (= O)₂ - C H₂ - C H₂ - 、
 J - N R^N³ - S (= O)₂ - C H₂ - N R^N³ - 、
 J - N R^N³ - C H₂ - N R^N³ - S (= O)₂ - 、
 J - S (= O)₂ - N R^N³ - 、
 J - S (= O)₂ - N R^N³ - C H₂ - 、
 J - C H₂ - S (= O)₂ - N R^N³ - 、
 J - C H₂ - S (= O)₂ - N R^N³ - C H₂ - 、
 J - C H₂ - C H₂ - S (= O)₂ - N R^N³ - 、
 J - S (= O)₂ - N R^N³ - C H₂ - C H₂ - 、
 J - S (= O)₂ - N R^N³ - C H₂ - N R^N³ - 、及び
 J - N R^N³ - C H₂ - S (= O)₂ - N R^N³ - ；

10

[式中、
 それぞれの - R^N³ - は、独立して、 - H 又は飽和脂肪族 C₁ ~ ₄ アルキルであり；及び
 それぞれの = Y は、独立して、 = O 又は = S である]
 から選択される。

【0201】

—実施形態においては、基 J - L - は、独立に、

J - N R^N³ - C (= Y) - N R^N³ - 、
 J - C H₂ - N R^N³ - C (= Y) - N R^N³ - 、
 J - N R^N³ - C (= Y) - 、
 J - C (= Y) - N R^N³ - 、
 J - N R^N³ - C H₂ - C (= Y) - N R^N³ - 、
 J - C H₂ - N R^N³ - C (= Y) - ；及び
 J - C H₂ - C (= Y) - N R^N³ - 、

20

から選択される。

【0202】

—実施形態においては、基 J - L - は、独立に、

J - N R^N³ - C (= Y) - N R^N³ - 、
 J - C H₂ - N R^N³ - C (= Y) - N R^N³ - 、及び
 J - N R^N³ - C (= Y) - N R^N³ - C H₂ - 、

30

から選択される

—実施形態においては、基 J - L - は、独立に、

J - N R^N³ - C (= Y) - N R^N³ - 、及び
 J - C H₂ - C (= Y) - N R^N³ - 、
 から選択される。

【0203】

—実施形態においては、基 J - L - は、独立して、 J - N R^N³ - C (= Y) - N R^N³ - である。

【0204】

—実施形態においては、基 J - L - は、独立して、 J - C H₂ - C (= Y) - N R^N³ - である。

40

【0205】

—実施形態においては、基 J - L - は、独立して、 J - N R^N³ - C (= Y) - 又は J - C (= Y) - N R^N³ - である。

【0206】

—実施形態においては、基 J - L - は、独立して、 J - C (= Y) - N R^N³ - である。

。

【0207】

—実施形態においては、基 J - L - は、独立して、 J - N R^N³ - C (= Y) - である

50

。

【0208】

—実施形態においては、基J-L-は、独立に、
 $J - NR^{N^3} - C (=O) - NR^{N^3} -$ 、及び
 $J - CH_2 - C (=O) - NR^{N^3} -$ 、
 から選択される。

【0209】

—実施形態においては、基J-L-は、独立して、 $J - NR^{N^3} - C (=O) - NR^{N^3} -$ である。

—実施形態においては、基J-L-は、独立して、 $J - NH - C (=O) - NH -$ である。 10

【0210】

—実施形態においては、基J-L-は、独立して、 $J - CH_2 - C (=O) - NR^{N^3} -$ である。

—実施形態においては、基J-L-は、独立して、 $J - CH_2 - C (=O) - NH -$ である。

【0211】

—実施形態においては、基J-L-は、独立して、 $J - C (=O) - NR^{N^3} -$ である。

—実施形態においては、基J-L-は、独立して、 $J - C (=O) - NH -$ である。 20

【0212】

—実施形態においては、基J-L-は、独立して、 $J - NR^{N^3} - C (=O) -$ である。

—実施形態においては、基J-L-は、独立して、 $J - NH - C (=O) -$ である。

【0213】

—実施形態においては、基J-L-は、独立に、
 $A - NR^{N^3} - S (=O)_2 - NR^{N^3} -$ 、

$A - NR^{N^3} - S (=O)_2 -$ 、

$A - S (=O)_2 - NR^{N^3} -$ 、

$A - CH_2 - NR^{N^3} - S (=O)_2 - NR^{N^3} -$ 、及び

$A - CH_2 - NR^{N^3} - S (=O)_2 -$ 、

から選択される。

【0214】

—実施形態においては、基J-L-は、独立して、 $J - NR^{N^3} - S (=O)_2 -$ 又は
 $J - S (=O)_2 - NR^{N^3} -$ である。

【0215】

—実施形態においては、基J-L-は、独立して、 $J - S (=O)_2 - NR^{N^3} -$ である。

—実施形態においては、基J-L-は、独立して、 $J - S (=O)_2 - NH -$ である。

【0216】

基-R^{N³}

—実施形態においては、それぞれの-R^{N³}は、存在している場合は、独立して、-H
 又は飽和脂肪族C₁~₄アルキルである。

—実施形態においては、それぞれの-R^{N³}は、存在している場合は、独立して、-H
 又は-Meである。

—実施形態においては、それぞれの-R^{N³}は、存在している場合は、独立して、-H
 である。

【0217】

基=Y

—実施形態においては、それぞれの=Yは、存在している場合は、独立して、=O又は

40 50

= S である。

—実施形態においては、それぞれの = Y は、存在している場合は、独立して、 = O (「尿素」、「アミド」等) である。

—実施形態においては、それぞれの = Y は、存在している場合は、独立して、 = S (「チオ尿素」、「チオアミド」等) である。

【0218】

基 - J -

—実施形態においては、 - J は、独立して、フェニル又は C₅ ~ C₆ ヘテロアリールであって、場合により置換されている。

【0219】

—実施形態においては、 - J は、独立して、フェニル、フラニル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニルであって、場合により置換されている。

【0220】

—実施形態においては、 - J は、独立して、フェニル、ピラゾリル、又はピリジルであって、場合により置換されている。

【0221】

—実施形態においては、 - J は、独立して、フェニル又はピラゾリルであって、場合により置換されている。

【0222】

—実施形態においては、 - J は、独立して、フェニルであって、場合により置換されている。

【0223】

—実施形態においては、 - J は、独立して、ピラゾリルであって、場合により置換されている。

—実施形態においては、 - J は、独立して、1H-ピラゾリルであって、場合により置換されている。

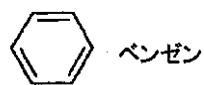
—実施形態においては、 - J は、独立して、1H-ピラゾール-5-イルであって、場合により置換されている。

【0224】

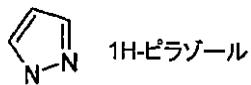
—実施形態においては、 - J は、独立して、ピリジルであって、場合により置換されている。

—実施形態においては、 - J は、独立して、ピリド-3-イルであって、場合により置換されている。

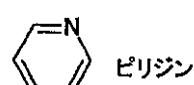
【化31】



ベンゼン



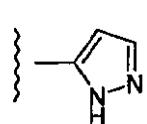
1H-ピラゾール



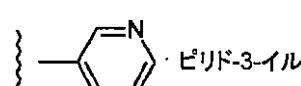
ピリジン



フェニル



1H-ピラゾール-5-イル



ピリド-3-イル

【0225】

基 - J 上の場合による置換基

—実施形態においては、 - J は、独立して、場合により置換されている。

—実施形態においては、 - J は、独立して、置換されていない。

【0226】

—実施形態においては、 - J は、1つ又はそれ以上の置換基、 - R^J、で場合により置換されている。

10

20

30

40

50

【0227】

—実施形態においては、それぞれの $-R^J$ は、存在している場合は、独立して、

$-R^{J A 1}$ 、
 $-F$ 、 $-C1$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、
 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-SCF_3$ 、
 $-OH$ 、 $-L^{JA} - OH$ 、 $-O - L^{JA} - OH$ 、 $-NH - L^{JA} - OH$ 、 $-NR^{JA 1} - L^{JA} - OH$ 、
 $-OR^{JA 1} - L^{JA} - OR^{JA 1}$ 、 $-O - L^{JA} - OR^{JA 1}$ 、 $-NH - L^{JA} - OR^{JA 1}$ 、
 $-SH$ 、 $-SR^{JA 1}$ 、
 $-CN$ 、
 $-NO_2$ 、
 $-NH_2$ 、 $-NHR^{JA 1}$ 、 $-NR^{JA 1} 2$ 、 $-NR^{JA 2} R^{JA 3}$ 、
 $-L^{JA} - NH_2$ 、 $-L^{JA} - NHR^{JA 1}$ 、 $-L^{JA} - NR^{JA 1} 2$ 、 $-L^{JA} - NR^{JA 2} R^{JA 3}$ 、
 $-O - L^{JA} - NH_2$ 、 $-O - L^{JA} - NHR^{JA 1}$ 、 $-O - L^{JA} - NR^{JA 1} 2$ 、 $-O - L^{JA} - NR^{JA 2} R^{JA 3}$ 、
 $-NH - L^{JA} - NH_2$ 、 $-NR^{JA 1} - L^{JA} - NH_2$ 、 $-NH - L^{JA} - NHR^{JA 1}$ 、 $-NR^{JA 1} - L^{JA} - NHR^{JA 1}$ 、
 $-NH - L^{JA} - NR^{JA 1} 2$ 、 $-NR^{JA 1} - L^{JA} - NR^{JA 1} 2$ 、
 $-NH - L^{JA} - NR^{JA 2} R^{JA 3}$ 、 $-NR^{JA 1} - L^{JA} - NR^{JA 2} R^{JA 3}$ 、
 $-OC(=O)R^{JA 1}$ 、
 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OR^{JA 1}$ 、
 $-C(=O)R^{JA 1}$ 、
 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NHR^{JA 1}$ 、 $-C(=O)NR^{JA 1} 2$ 、 $-C(=O)NR^{JA 2} R^{JA 3}$ 、
 $-NHC(=O)R^{JA 1}$ 、 $-NR^{JA 1}(=O)R^{JA 1}$ 、
 $-NHC(=O)OR^{JA 1}$ 、 $-NR^{JA 1}(=O)OR^{JA 1}$ 、
 $-OC(=O)NH_2$ 、 $-OC(=O)NHR^{JA 1}$ 、 $-OC(=O)NR^{JA 1} 2$ 、 $-OC(=O)NR^{JA 2} R^{JA 3}$ 、
 $-NHC(=O)NH_2$ 、 $-NHC(=O)NHR^{JA 1}$ 、
 $-NHC(=O)NR^{JA 1} 2$ 、 $-NHC(=O)NR^{JA 2} R^{JA 3}$ 、
 $-NR^{JA 1}(=O)NH_2$ 、 $-NR^{JA 1}(=O)NHR^{JA 1}$ 、
 $-NR^{JA 1}(=O)NR^{JA 1} 2$ 、 $-NR^{JA 1}(=O)NR^{JA 2} R^{JA 3}$ 、
 $-NHS(=O)_2 R^{JA 1}$ 、 $-NR^{JA 1} S(=O)_2 R^{JA 1}$ 、
 $-S(=O)_2 NH_2$ 、 $-S(=O)_2 NHR^{JA 1}$ 、 $-S(=O)_2 NR^{JA 1} 2$ 、 $-S(=O)_2 NR^{JA 2} R^{JA 3}$ 、
 $-S(=O)_2 R^{JA 1}$ 、 $-S(=O)_2 R^{JA 1}$ 、 $-OS(=O)_2 R^{JA 1}$ 、 $-S(=O)_2 OH$ 、及び $-S(=O)_2 OR^{JA 1}$ ；

[式中、

それぞれの $-L^{JA}$ は、独立して、飽和脂肪族 $C_{1 \sim 5}$ アルキレンであり；

それぞれの基 $-NR^{JA 2} R^{JA 3}$ においては、 $R^{JA 2}$ 及び $R^{JA 3}$ は、それらが結合されている窒素原子と一緒にになって、ちょうど 1 個の環ヘテロ原子又はちょうど 2 個の環ヘテロ原子を有している 4 員、5 員、6 員、又は 7 員非芳香族環を形成しており、前記ちょうど 2 個の環ヘテロ原子のうちの一方は N であって、前記ちょうど 2 個の環ヘテロ原子のうちの他方は独立して N 又は O であり；

それぞれの $-R^{JA 1}$ は、独立して、

$-R^{JB 1}$ 、 $-R^{JB 2}$ 、 $-R^{JB 3}$ 、 $-R^{JB 4}$ 、 $-R^{JB 5}$ 、 $-R^{JB 6}$ 、 $-R^{JB 7}$ 、 $-R^{JB 8}$ 、
 $-L^{JB} - R^{JB 4}$ 、 $-L^{JB} - R^{JB 5}$ 、 $-L^{JB} - R^{JB 6}$ 、 $-L^{JB} - R^{JB 7}$ 、

10

20

30

40

50

又は - L^J B - R^J B⁸、

であり；

それぞれの - R^J B¹ は、独立して、飽和脂肪族 C₁ ~ ₆ アルキルであり；
 それぞれの - R^J B² は、独立して、脂肪族 C₂ ~ ₆ アルケニルであり；
 それぞれの - R^J B³ は、独立して、脂肪族 C₂ ~ ₆ アルキニルであり；
 それぞれの - R^J B⁴ は、独立して、飽和 C₃ ~ ₆ シクロアルキルであり；
 それぞれの - R^J B⁵ は、独立して、C₃ ~ ₆ シクロアルケニルであり；
 それぞれの - R^J B⁶ は、独立して、非芳香族 C₃ ~ ₈ ヘテロシクリルであり；
 それぞれの - R^J B⁷ は、独立して、C₆ ~ ₁₀ カルボアリールであり；
 それぞれの - R^J B⁸ は、独立して、C₅ ~ ₁₀ ヘテロアリールであり；
 10 それぞれの - L^J B - は、独立して、飽和脂肪族 C₁ ~ ₃ アルキレンであり；
 それぞれの - R^J B⁴、 - R^J B⁵、 - R^J B⁶、 - R^J B⁷、及び - R^J B⁸ は、例
 えば、1つ又はそれ以上の置換基 - R^J C¹ 及び / 又は1つ又はそれ以上の置換基 - R^J
 C² で場合により置換されており、
 それぞれの - R^J B¹、 - R^J B²、 - R^J B³、及び - L^J B - は、例えれば、1つ又
 はそれ以上の置換基 - R^J C² で場合により置換されており、及び
 それぞれの - R^J C¹ は、独立して、飽和脂肪族 C₁ ~ ₄ アルキル、フェニル、又はベ
 ンジルであり；
 それぞれの - R^J C² は、独立して、
 - F、 - C₁、 - Br、 - I、
 - CF₃、 - OCF₃、 - SCF₃、
 - OH、 - L^J D - OH、 - O - L^J D - OH、
 - OR^J D¹、 - L^J D - OR^J D¹、 - O - L^J D - OR^J D¹、
 - SH、 - SR^J D¹、
 - CN、
 - NO₂、
 - NH₂、 - NH R^J D¹、 - NR^J D¹₂、 - NR^J D² R^J D³、
 - L^J D - NH₂、 - L^J D - NH R^J D¹、 - L^J D - NR^J D¹₂、 - L^J D - NR_J D²
 R^J D³、
 - C(=O)OH、 - C(=O)OR^J D¹、
 - C(=O)NH₂、 - C(=O)NHR^J D¹、 - C(=O)NR^J D¹₂、又は - C
 (=O)NR^J D² R^J D³、
 30 であり；

それぞれの - R^J D¹ は、独立して、飽和脂肪族 C₁ ~ ₄ アルキル、フェニル、又はベ
 ンジルであり；

それぞれの - L^J D - は、独立して、飽和脂肪族 C₁ ~ ₅ アルキレンであり；及び
 それぞれの基 - NR^J D² R^J D³ においては、R^J D² 及び R^J D³ は、それらが結
 合されている窒素原子と一緒にになって、ちょうど1個の環ヘテロ原子又はちょうど2個の
 環ヘテロ原子を有している4員、5員、6員、又は7員非芳香族環を形成しており、前記
 ちょうど2個の環ヘテロ原子のうちの一方はNであって、前記ちょうど2個の環ヘテロ原
 子のうちの他方は独立してN又はOである】
 40 から選択される。

【0228】

一実施形態においては、それぞれの - R^J は、存在している場合は、独立して、

- R^J A¹、
 - F、 - C₁、 - Br、 - I、
 - CF₃、 - OCF₃、 - SCF₃、
 - OH、 - L^J A - OH、 - O - L^J A - OH、 - NH - L^J A - OH、 - NR^J A¹ -
 L^J A - OH、
 - OR^J A¹、 - L^J A - OR^J A¹、 - O - L^J A - OR^J A¹、 - NH - L^J A - O
 50

R^JA¹、 - N R^JA¹ - L^JA - O R^JA¹、
 - S H、 - S R^JA¹、
 - C N、
 - N O₂、
 - N H₂、 - N H R^JA¹、 - N R^JA¹₂、 - N R^JA²R^JA³、
 - L^JA - N H₂、 - L^JA - N H R^JA¹、 - L^JA - N R^JA¹₂、 - L^JA - N R^JA²R^JA³、
 - O - L^JA - N H₂、 - O - L^JA - N H R^JA¹、 - O - L^JA - N R^JA¹₂、 - O - L^JA - N R^JA²R^JA³、
 - N H - L^JA - N H₂、 - N R^JA¹ - L^JA - N H₂、 - N H - L^JA - N H R^JA¹₂、 - N R^JA¹ - L^JA - N H R^JA¹、
 - N H - L^JA - N R^JA¹₂、 - N R^JA¹ - L^JA - N R^JA¹₂、
 - N H - L^JA - N R^JA²R^JA³、 - N R^JA¹ - L^JA - N R^JA²R^JA³、
 - O C (= O) R^JA¹、
 - C (= O) O H、 - C (= O) O R^JA¹、
 - C (= O) R^JA¹、
 - C (= O) N H₂、 - C (= O) N H R^JA¹、 - C (= O) N R^JA¹₂、 - C (= O) N R^JA²R^JA³、
 - N H C (= O) R^JA¹、 - N R^JA¹ (= O) R^JA¹、
 - N H C (= O) O R^JA¹、 - N R^JA¹ (= O) O R^JA¹、
 - O C (= O) N H₂、 - O C (= O) N H R^JA¹、 - O C (= O) N R^JA¹₂、 - O C (= O) N R^JA²R^JA³、
 - N H C (= O) N H₂、 - N H C (= O) N H R^JA¹、
 - N H C (= O) N R^JA¹₂、 - N H C (= O) N R^JA²R^JA³、
 - N R^JA¹ (= O) N H₂、 - N R^JA¹ (= O) N H R^JA¹、
 - N R^JA¹ (= O) N R^JA¹₂、 - N R^JA¹ (= O) N R^JA²R^JA³、
 - N H S (= O)₂R^JA¹、 - N R^JA¹S (= O)₂R^JA¹、
 - S (= O)₂N H₂、 - S (= O)₂N H R^JA¹、 - S (= O)₂N R^JA¹₂、 - S (= O)₂N R^JA²R^JA³、
 - S (= O) R^JA¹、 及び - S (= O)₂R^JA¹、
 から選択される。 30

【0229】

—実施形態においては、それぞれの - R^J は、存在している場合は、独立して、

- R^JA¹、
 - F、 - C l、 - B r、 - I、
 - C F₃、 - O C F₃、 - S C F₃、
 - O H、 - L^JA - O H、 - O - L^JA - O H、 - N H - L^JA - O H、 - N R^JA¹ - L^JA - O H、
 - O R^JA¹、 - L^JA - O R^JA¹、 - O - L^JA - O R^JA¹、 - N H - L^JA - O R^JA¹、 - N R^JA¹ - L^JA - O R^JA¹、
 - C N、
 - N H₂、 - N H R^JA¹、 - N R^JA¹₂、 - N R^JA²R^JA³、
 - L^JA - N H₂、 - L^JA - N H R^JA¹、 - L^JA - N R^JA¹₂、 - L^JA - N R^JA²R^JA³、
 - O - L^JA - N H₂、 - O - L^JA - N H R^JA¹、 - O - L^JA - N R^JA¹₂、 - O - L^JA - N R^JA²R^JA³、
 - N H - L^JA - N H₂、 - N R^JA¹ - L^JA - N H₂、 - N H - L^JA - N H R^JA¹₂、 - N R^JA¹ - L^JA - N H R^JA¹、
 - N H - L^JA - N R^JA¹₂、 - N R^JA¹ - L^JA - N R^JA¹₂、
 - N H - L^JA - N R^JA²R^JA³、 - N R^JA¹ - L^JA - N R^JA²R^JA³、 50

- C (=O) NH₂、 - C (=O) NHR^{J A 1}、 - C (=O) N R^{J A 1}₂、 - C (=O) N R^{J A 2} R^{J A 3}、
 - NHS (=O)₂ R^{J A 1}、 - N R^{J A 1} S (=O)₂ R^{J A 1}、
 - S (=O)₂ NH₂、 - S (=O)₂ NHR^{J A 1}、 - S (=O)₂ N R^{J A 1}₂、 - S (=O)₂ N R^{J A 2} R^{J A 3}、
 - S (=O) R^{J A 1}、 及び - S (=O)₂ R^{J A 1}、

から選択される。

【0230】

一実施形態においては、それぞれの - R^J は、存在している場合は、独立して、

- R^{J A 1}、
 - F、 - C₁、 - Br、 - I、
 - CF₃、 - OCF₃、 - SCF₃、
 - OH、 - L^{J A} - OH、 - O - L^{J A} - OH、 - NH - L^{J A} - OH、 - N R^{J A 1} - L^{J A} - OH、
 - OR^{J A 1}、 - L^{J A} - OR^{J A 1}、 - O - L^{J A} - OR^{J A 1}、 - NH - L^{J A} - O R^{J A 1}、 - N R^{J A 1} - L^{J A} - OR^{J A 1}、
 - CN、
 - NH₂、 - NHR^{J A 1}、 - N R^{J A 1}₂、 - N R^{J A 2} R^{J A 3}、
 - C (=O) NH₂、 - C (=O) NHR^{J A 1}、 - C (=O) N R^{J A 1}₂、 - C (=O) N R^{J A 2} R^{J A 3}、
 - S (=O)₂ NH₂、 - S (=O)₂ NHR^{J A 1}、 - S (=O)₂ N R^{J A 1}₂、 - S (=O)₂ N R^{J A 2} R^{J A 3}、

から選択される。

【0231】

一実施形態においては、それぞれの - L^{J A} は、存在している場合は、独立して、 - (CH₂)_n - [式中、n 2 は、独立して、1 ~ 4 である] である。

【0232】

一実施形態においては、それぞれの - L^{J A} は、存在している場合は、独立して、 - CH₂ - 又は - CH₂ CH₂ - である。

【0233】

一実施形態においては、それぞれの - N R^{J A 2} R^{J A 3} は、存在している場合は、独立して、アセチジノ、ピロリジノ、イミダゾリジノ、ピラゾリジノ、ピペリヂノ、ピペラジノ、モルホリノ、アゼピノ、又はジアゼピノであって、例えば、 - R^{J 4}₄、 - CF₃、 - F、 - OH、 - OR^{J 4}₄、 - NH₂、 - NHR^{J 4}₄、及び - N R^{J 4}₂ [式中、それぞれの - R^{J 4}₄ は、独立して、飽和脂肪族 C₁ ~ 4 アルキルである] から選択される 1 つ又はそれ以上の基で場合により置換されている。

【0234】

一実施形態においては、それぞれの - N R^{J A 2} R^{J A 3} は、存在している場合は、独立して、ピロリジノ、ピペリヂノ、ピペラジノ、又はモルホリノであって、例えば、 - R^{J 4}₄、 - CF₃、 - F、 - OH、 - OR^{J 4}₄、 - NH₂、 - NHR^{J 4}₄、及び - N R^{J 4}₂ [式中、それぞれの - R^{J 4}₄ は、独立して、飽和脂肪族 C₁ ~ 4 アルキルである] から選択される 1 つ又はそれ以上の基で場合により置換されている。

【0235】

一実施形態においては、それぞれの - N R^{J A 2} R^{J A 3} は、存在している場合は、独立して、ピロリジノ、ピペリヂノ、ピペラジノ、又はモルホリノであって、例えば、 - R^{J 4}₄ [式中、それぞれの - R^{J 4}₄ は、独立して、飽和脂肪族 C₁ ~ 4 アルキルである] から選択される 1 つ又はそれ以上の基で場合により置換されている。

【0236】

一実施形態においては、それぞれの - R^{J A 1} は、存在している場合は、独立して、 - R^{J B 1}、 - R^{J B 4}、 - R^{J B 6}、 - R^{J B 7}、 - R^{J B 8}、

10

20

30

40

50

- L^JB - R^JB⁴、 - L^JB - R^JB⁶、 - L^JB - R^JB⁷、 又は - L^JB - R^JB⁸、

である。

【0237】

一実施形態においては、それぞれの - R^JA¹ は、存在している場合は、独立して、
- R^JB¹、 - R^JB⁷、 - R^JB⁸、
- L^JB - R^JB⁷、 又は - L^JB - R^JB⁸、

である。

【0238】

一実施形態においては、それぞれの - R^JA¹ は、存在している場合は、独立して、
- R^JB¹、 - R^JB⁷、 又は - L^JB - R^JB⁷、

である。

【0239】

一実施形態においては、それぞれの - R^JB² は、存在している場合は、独立して、アリルである。

【0240】

一実施形態においては、それぞれの - R^JB³ は、存在している場合は、独立して、プロパルギルである。

【0241】

一実施形態においては、それぞれの - R^JB⁴ は、存在している場合は、独立して、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、又はシクロヘキシルである。

【0242】

一実施形態においては、それぞれの - R^JB⁴ は、存在している場合は、独立して、シクロプロピルである。

【0243】

一実施形態においては、それぞれの - R^JB⁶ は、存在している場合は、独立して、アゼチジニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、アゼピニル、ジアゼピニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ジオキサンニルであって、場合により置換されている。

【0244】

一実施形態においては、それぞれの - R^JB⁶ は、存在している場合は、独立して、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、テトラヒドロフラニル、又はテトラヒドロピラニルであって、場合により置換されている。

【0245】

一実施形態においては、それぞれの - R^JB⁷ は、存在している場合は、独立して、フェニルであって、場合により置換されている。

【0246】

一実施形態においては、それぞれの - R^JB⁸ は、存在している場合は、独立して、C₅ ~ C₆ ヘテロアリールであって、場合により置換されている。

【0247】

一実施形態においては、それぞれの - R^JB⁸ は、存在している場合は、独立して、フラニル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピリジル、ピリミジニル、又はピリダジニルであって、場合により置換されている。

【0248】

一実施形態においては、それぞれの - R^JB⁸ は、存在している場合は、独立して、C₉ ~ C₁₀ ヘテロアリールであって、場合により置換されている。

【0249】

一実施形態においては、それぞれの - R^JB⁸ は、存在している場合は、独立して、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾピロリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾピラゾリ

10

20

30

40

50

ル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾピリジル、ベンゾピリミジニル、又はベンゾピリダジニルであって、場合により置換されている。

【0250】

一実施形態においては、それぞれの- L^{J^B} は、存在している場合は、独立して、- CH_2 又は- CH_2CH_2 である。

一実施形態においては、それぞれの- L^{J^B} は、存在している場合は、独立して、- CH_2 である。

【0251】

一実施形態においては、それぞれの- R^{J^C1} は、存在している場合は、独立して、飽和脂肪族 $C_{1~4}$ アルキルである。 10

【0252】

一実施形態においては、それぞれの- R^{J^C2} は、独立して、
 -F、-Cl、-Br、-I、
 -OH、
 -OR^{J^D1}、
 -CN、
 -NO₂、
 -NH₂、-NHR^{J^D1}、-NR^{J^D1}₂、又は-NR^{J^D2}R^{J^D3}、
 である。 20

【0253】

一実施形態においては、それぞれの- R^{J^D1} は、存在している場合は、独立して、飽和脂肪族 $C_{1~4}$ アルキルである。

【0254】

一実施形態においては、それぞれの- L^{J^D} は、存在している場合は、独立して、-(CH_2)_{m2}〔式中、m2は、独立して、1~4である〕である。

【0255】

一実施形態においては、それぞれの- L^{J^D} は、存在している場合は、独立して、- CH_2 又は- CH_2CH_2 である。

【0256】

一実施形態においては、それぞれの-NR^{J^D2}R^{J^D3}は、存在している場合は、独立して、アゼチジノ、ピロリジノ、イミダゾリジノ、ピラゾリジノ、ピペリヂノ、ピペラジノ、モルホリノ、アゼピノ、又はジアゼピノであって、例えば、-R^{J^55}、-CF₃、-F、-OH、-OR^{J^55}、-NH₂、-NHR^{J^55}、及び-NR^{J^55}₂〔式中、それぞれの-R^{J^55}は、独立して、飽和脂肪族 $C_{1~4}$ アルキルである〕から選択される1つ又はそれ以上の基で場合により置換されている。 30

【0257】

一実施形態においては、それぞれの-NR^{J^D2}R^{J^D3}は、存在している場合は、独立して、ピロリジノ、ピペリヂノ、ピペラジノ、又はモルホリノであって、例えば、-R^{J^55}、-CF₃、-F、-OH、-OR^{J^55}、-NH₂、-NHR^{J^55}、及び-NR^{J^55}₂〔式中、それぞれの-R^{J^55}は、独立して、飽和脂肪族 $C_{1~4}$ アルキルである〕から選択される1つ又はそれ以上の基で場合により置換されている。 40

【0258】

一実施形態においては、それぞれの-NR^{J^D2}R^{J^D3}は、存在している場合は、独立して、ピロリジノ、ピペリヂノ、ピペラジノ、又はモルホリノであって、例えば、-R^{J^55}〔式中、それぞれの-R^{J^55}は、独立して、飽和脂肪族 $C_{1~4}$ アルキルである〕から選択される1つ又はそれ以上の基で場合により置換されている。

【0259】

基-J上のいくつかの好ましい場合による置換基

一実施形態においては、それぞれの-R^Jは、存在している場合は、独立して、

50

- R⁶、
 - F、 - C 1、 - B r、 - I、
 - C F₃、 - O C F₃、 - S C F₃、
 - O H、
 - O R⁶、
 - C N、
 - N H₂、 - N H R⁶、 - N R⁶₂、 - N R⁶ N A R⁶ N B、
 - C (= O) N H₂、 - C (= O) N H R⁶、 - C (= O) N R⁶₂、 - C (= O) N R₆ N A R⁶ N B、
 - S (= O)₂ N H₂、 - S (= O)₂ N H R⁶、 - S (= O)₂ N R⁶₂、 及び - S (= O)₂ N R⁶ N A R⁶ N B； 10
 [式中、

それぞれの - R⁶ は、独立して、
 飽和脂肪族 C₁ ~ ₆ アルキル（これは置換されていないか又は、例えば、 - O H、 - O R⁶₆、 - N H₂、 - N H R⁶₆、 - N R⁶₆₂、又は - N R⁶ N A R⁶ N B から選択される 1 つ又はそれ以上の基で置換されている）、
 飽和 C₃ ~ ₆ シクロアルキル（これは置換されていないか又は、例えば、 - O H、 - O R⁶₆、 - N H₂、 - N H R⁶₆、及び - N R⁶₆₂ から選択される 1 つ又はそれ以上の基で置換されている）、
 アゼチジニル、ピロリジニル、もしくはピペリジニル（これは置換されていないか又は、
 例えは、 - R⁶₆ から選択される 1 つ又はそれ以上の基で置換されている）、又は
 フェニルもしくは C₅ ~ ₆ ヘテロアリール（これは、例えは、 - F、 - C 1、 - B r、 - I、 - R⁶₆、 - O H、 - O R⁶₆、 - C F₃、 - O C F₃ から独立に選択される 1 つ又はそれ以上の置換基で場合により置換されている）、
 であり；

それぞれの - N R⁶ N A R⁶ N B は、独立して、アゼチジノ、ピロリジノ、ピペリヂノ、
 ピペリジノ、モルホリノ、アゼビノ、又はジアゼビノであって、 - R⁶₆、 - C F₃、
 - F、 - O H、 - O R⁶₆、 - N H₂、 - N H R⁶₆、及び - N R⁶₆₂ から選択される
 1 つ又はそれ以上の基で場合により置換されており；

それぞれの - R⁶₆ は、独立して、飽和脂肪族 C₁ ~ ₄ アルキルである】 30
 から選択される。

【0260】

一実施形態においては、それぞれの - R⁶ は、存在している場合は、独立して、
 飽和脂肪族 C₁ ~ ₆ アルキル（これは置換されていないか又は、例えは、 - O H、 - O R⁶₆、 - N H₂、 - N H R⁶₆、 - N R⁶₆₂、又は - N R⁶ N A R⁶ N B から選択される 1 つ又はそれ以上の基で置換されている）；

アゼチジニル、ピロリジニル、もしくはピペリジニル（これは置換されていないか又は、
 例えは、 - R⁶₆ から選択される 1 つ又はそれ以上の基で置換されている）；又は
 フェニルもしくは C₅ ~ ₆ ヘテロアリール（これは、例えは、 - F、 - C 1、 - B r、 - I、 - R⁶₆、 - O H、 - O R⁶₆、 - C F₃、 - O C F₃ から独立に選択される 1 つ又はそれ以上の置換基で場合により置換されている）； 40
 である。

【0261】

一実施形態においては、それぞれの - R⁶ は、存在している場合は、独立して、
 飽和脂肪族 C₁ ~ ₆ アルキル（これは置換されていないか又は、例えは、 - O H、 - O R⁶₆、 - N H₂、 - N H R⁶₆、 - N R⁶₆₂、又は - N R⁶ N A R⁶ N B から選択される 1 つ又はそれ以上の基で置換されている）；又は

アゼチジニル、ピロリジニル、もしくはピペリジニル（これは置換されていないか又は、
 例えは、 - R⁶₆ から選択される 1 つ又はそれ以上の基で置換されている）；

である。

20

30

40

50

【0262】

—実施形態においては、それぞれの $-R^6$ は、存在している場合は、独立して、飽和脂肪族 $C_{1\sim 6}$ アルキル（これは置換されていないか又は、例えば、 $-OH$ 、 $-OR^6$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^{6\sim 6}$ 、 $-NR^{6\sim 6}2$ 、又は $-NR^{6\sim 6}NA R^{6\sim 6}NB$ から選択される1つ又はそれ以上の基で置換されている）；
である。

【0263】

—実施形態においては、それぞれの $-R^6$ は、存在している場合は、独立して、飽和脂肪族 $C_{1\sim 6}$ アルキルである。

【0264】

—実施形態においては、それぞれの $-NR^{6\sim 6}NA R^{6\sim 6}NB$ は、存在している場合は、独立して、ピロリジノ、ピペリヂノ、ピペリジノ、又はモルホリノであって、 $-R^{6\sim 6}$ から選択される1つ又はそれ以上の基で場合により置換されている。

【0265】

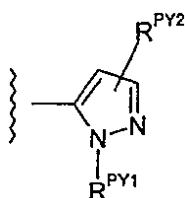
—実施形態においては、それぞれの $-R^{6\sim 6}$ は、存在している場合は、独立して、飽和 $-Me$ 又は $-Et$ である。

【0266】

基-J：ピラゾリルのいくつかの好ましい例

—実施形態においては、-Jは、独立して、以下の基

【化32】



【0267】

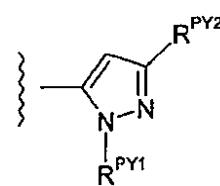
[式中、 R^{PY1} 及び R^{PY2} のそれぞれは、独立して、本明細書中 $-R^J$ に対して定義されている置換基である]

である。

【0268】

—実施形態においては、-Jは、独立して、以下の基

【化33】



【0269】

[式中、 R^{PY1} 及び R^{PY2} のそれぞれは、独立して、本明細書中 $-R^J$ に対して定義されている置換基である]

である。

【0270】

基-J：ピラゾリル：基- R^{PY1} のいくつかの好ましい例

—実施形態においては：

$-R^{PY1}$ は、独立して、フェニル又は $C_{5\sim 6}$ ヘテロアリールであって、例えば、1つ又はそれ以上の置換基 $-R^{PZ1}$ で場合により置換されており；又は

$-R^{PY1}$ は、独立して、飽和脂肪族 $C_{1\sim 6}$ アルキル、脂肪族 $C_{2\sim 6}$ アルケニル、脂肪族 $C_{2\sim 6}$ アルキニル、飽和 $C_{3\sim 7}$ シクロアルキル、又は飽和 $C_{3\sim 7}$ シクロアルキル-飽和脂肪族 $C_{1\sim 6}$ アルキルであって、例えば、1つ又はそれ以上の置換基 $-R^{PZ1}$

10

20

30

40

50

² で場合により置換されている。

【0271】

基 - J : ピラゾリル : 基 - R^PY¹ : アリールのいくつかの好ましい例

一実施形態においては、-R^PY¹は、独立して、フェニル又はC₅~₆ヘテロアリールであって、例えば、1つ又はそれ以上の置換基-R^PZ¹で場合により置換されている。

【0272】

一実施形態においては、-R^PY¹は、独立して、フェニル、フラニル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピリジル、ピリミジニル、又はピリダジニルであって、例えば、1つ又はそれ以上の置換基-R^PZ¹で場合により置換されている。

【0273】

一実施形態においては、-R^PY¹は、独立して、フェニル、チエニル、ピリジルであって、例えば、1つ又はそれ以上の置換基-R^PZ¹で場合により置換されている。

【0274】

一実施形態においては、-R^PY¹は、独立して、フェニル又はピリジルであって、例えば、1つ又はそれ以上の置換基-R^PZ¹で場合により置換されている。

【0275】

一実施形態においては、-R^PY¹は、独立して、フェニルであって、例えば、1つ又はそれ以上の置換基-R^PZ¹で場合により置換されている。

【0276】

一実施形態においては、-R^PY¹は、独立して、ピリジルであって、例えば、1つ又はそれ以上の置換基-R^PZ¹で場合により置換されている。

【0277】

一実施形態においては、-R^PY¹は、独立して、チエニルであって、例えば、1つ又はそれ以上の置換基-R^PZ¹で場合により置換されている。

【0278】

一実施形態においては、それぞれの-R^PZ¹は、存在している場合は、独立して、-F、-Cl、-Br、-I、-R^{7A}、-OH、-OR^{7A}、及び-S(=O)₂R^{7A}から選択される。

【0279】

一実施形態においては、それぞれの-R^PZ¹は、存在している場合は、独立して、-F、-Cl、-Br、-I、-R^{7A}、-OH、及び-OR^{7A}から選択される。

【0280】

一実施形態においては、それぞれの-R^PZ¹は、存在している場合は、独立して、-R^{7A}、-OH、及び-OR^{7A}から選択される。

【0281】

一実施形態においては、それぞれの-R^{7A}は、存在している場合は、独立して、飽和脂肪族C₁~₆アルキルである。

一実施形態においては、それぞれの-R^{7A}は、存在している場合は、独立して、飽和脂肪族C₁~₄アルキルである。

一実施形態においては、それぞれの-R^{7A}は、存在している場合は、独立して、-Meである。

【0282】

基 - J : ピラゾリル : 基 - R^PY¹ : 他のいくつかの好ましい例

一実施形態においては、-R^PY¹は、独立して、飽和脂肪族C₁~₆アルキル、脂肪族C₂~₆アルケニル、脂肪族C₂~₆アルキニル、飽和C₃~₇シクロアルキル、又は飽和C₃~₇シクロアルキル-飽和脂肪族C₁~₆アルキルであって、例えば、1つ又はそれ以上の置換基-R^PZ²で場合により置換されている。

【0283】

10

20

30

40

50

—実施形態においては、-R^PY¹は、独立して、飽和脂肪族C₁～₆アルキルであって、例えは、1つ又はそれ以上の置換基-R^PZ²で場合により置換されている。

【0284】

—実施形態においては、-R^PY¹は、独立して、脂肪族C₂～₆アルケニルであって、例えは、1つ又はそれ以上の置換基-R^PZ²で場合により置換されている。

【0285】

—実施形態においては、-R^PY¹は、独立して、脂肪族C₂～₆アルキニルであって、例えは、1つ又はそれ以上の置換基-R^PZ²で場合により置換されている。

【0286】

—実施形態においては、-R^PY¹は、独立して、飽和C₃～₇シクロアルキルであって、例えは、1つ又はそれ以上の置換基-R^PZ²で場合により置換されている。

10

【0287】

—実施形態においては、-R^PY¹は、独立して、飽和C₃～₇シクロアルキル・飽和脂肪族C₁～₆アルキルであって、例えは、1つ又はそれ以上の置換基-R^PZ²で場合により置換されている。

【0288】

—実施形態においては、それぞれの-R^PZ²は、存在している場合は、独立して、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-OR^{7B}、-NH₂、-NHR^{7B}、及び-NR^{7B}₂から選択される。

【0289】

—実施形態においては、それぞれの-R^PZ²は、存在している場合は、独立して、-OH、-OR^{7B}、-NH₂、-NHR^{7B}、及び-NR^{7B}₂から選択される。

20

【0290】

—実施形態においては、それぞれの-R^{7B}は、存在している場合は、独立して、飽和脂肪族C₁～₆アルキルである。

—実施形態においては、それぞれの-R^{7B}は、存在している場合は、独立して、飽和脂肪族C₁～₄アルキルである。

—実施形態においては、それぞれの-R^{7B}は、存在している場合は、独立して、-Meである。

【0291】

—実施形態においては、-R^PY¹は、独立して、飽和脂肪族C₁～₆アルキルである。

30

【0292】

—実施形態においては、-R^PY¹は、-Me、-Et、-nPr、-iPr、-nBu、-iBu、-sBu、又は-tBuである。

【0293】

—実施形態においては、-R^PY¹は、-Meである。

【0294】

—実施形態においては、-R^PY¹は、独立して、脂肪族C₂～₆アルケニルである。

40

【0295】

—実施形態においては、-R^PY¹は、アリルである。

【0296】

—実施形態においては、-R^PY¹は、独立して、脂肪族C₂～₆アルキニルである。

【0297】

—実施形態においては、-R^PY¹は、プロパルギルである。

【0298】

—実施形態においては、-R^PY¹は、独立して、飽和C₃～₇シクロアルキルである。

50

【0299】

—実施形態においては、-R^PY¹は、独立して、シクロプロピル又はシクロブチルで

ある。

【0300】

—実施形態においては、 $-R^P Y^1$ は、独立して、シクロプロピルである。

【0301】

—実施形態においては、 $-R^P Y^1$ は、独立して、飽和C₃～₇シクロアルキル-飽和脂肪族C₁～₆アルキルである。

【0302】

—実施形態においては、 $-R^P Y^1$ は、独立して、シクロブチルメチル、シクロブチルエチル、シクロプロピルメチル、又はシクロプロピルエチルである。

【0303】

基 - J : ピラゾリル : 基 - R^{P Y 2} のいくつかの好ましい例

—実施形態においては：

$-R^P Y^2$ は、独立して、-F、-Cl、-Br、-I、-R⁸、-OH、-OR⁸、-CF₃、-OCF₃、-SCF₃、又は置換されていてよいフェニル（例えば、1つ又はそれ以上の置換基-R^{P Z 3}で場合により置換されたフェニル）；

[式中、

それぞれの-R⁸は、独立して、飽和脂肪族C₁～₆アルキル又は飽和C₃～₆シクロアルキルであり；

それぞれの-R^{P Z 3}は、独立して、-F、-Cl、-Br、-I、-R^V、-OH、-OR^V、-NH₂、-NHR^V、-NR^V₂、-NR^{V N A}R^{V N B}、-CN、-S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂NHR^V、-S(=O)₂NR^V₂、-S(=O)₂NR^{V N A}R^{V N B}、又は-C(=O)NR^{V N A}R^{V N B}であり；

それぞれの-R^Vは、独立して、

飽和脂肪族C₁～₆アルキル（これは置換されていないか又は、例えば、-OH、-OR^W、-NH₂、-NHR^W、及び-NR^W₂から選択される1つ又はそれ以上の基で置換されている）、

飽和C₃～₆シクロアルキル（これは置換されていないか又は、例えば、-OH、-OR^W、-NH₂、-NHR^W、及び-NR^W₂から選択される1つ又はそれ以上の基で置換されている）、又は

アゼチジニル、ピロリジニル、もしくはピペリジニル（これは置換されていないか又は、例えば、-R^Wから選択される1つ又はそれ以上の基で置換されている）、又は

-NR^{V N A}R^{V N B}は、独立して、アゼチジノ、ピロリジノ、ピペリヂノ、ピペリジノ、モルホリノ、アゼピノ、又はジアゼピノであって、-R^W、-CF₃、-F、-OH、-OR^W、-NH₂、-NHR^W、及び-NR^W₂から選択される1つ又はそれ以上の基で場合により置換されており；

それぞれの-R^Wは、独立して、飽和脂肪族C₁～₄アルキルである]

である。

【0304】

—実施形態においては、R^{P Y 2}は、独立して、-F、-Cl、-Br、-I、-R⁸、-OH、-OR⁸、-CF₃、-OCF₃、-SCF₃である。

【0305】

—実施形態においては、-R^{P Y 2}は、独立して、-R⁸又は-CF₃である。

【0306】

—実施形態においては、-R^{P Y 2}は、独立して、-R⁸である。

【0307】

—実施形態においては、それぞれの-R⁸は、独立して、飽和脂肪族C₁～₆アルキルである。

—実施形態においては、それぞれの-R⁸は、独立して、飽和脂肪族C₁～₄アルキルである。

10

20

30

40

50

一実施形態においては、それぞれの - R⁸ は、独立して、 - tBu である。

【0308】

一実施形態においては、 - R^{PY2} は、独立して、飽和脂肪族 C₁ ~ ₆ アルキルである

。一実施形態においては、 - R^{PY2} は、独立して、飽和脂肪族 C₁ ~ ₄ アルキルである

。一実施形態においては、 - R^{PY2} は、独立して、 - tBu である。

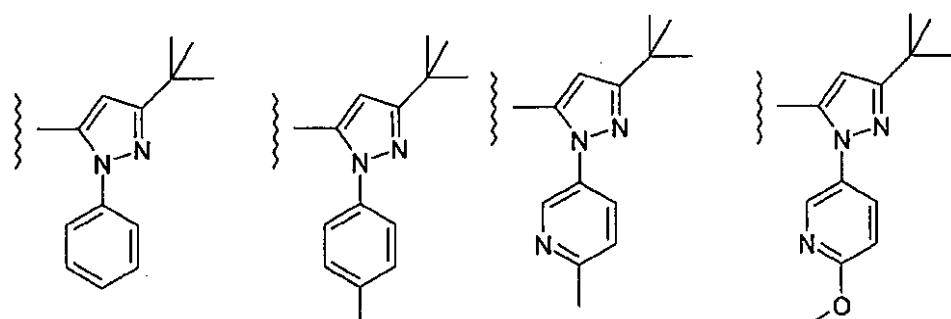
【0309】

基 - J : ピラゾリル : 具体的な例のいくつかの好ましい例

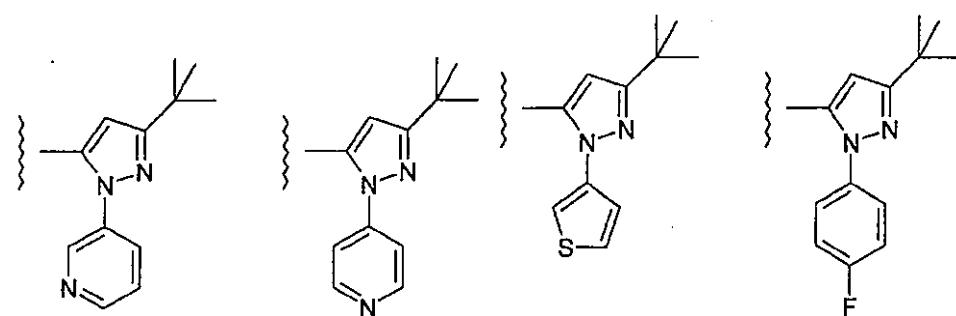
一実施形態においては、 - J は、独立して、

10

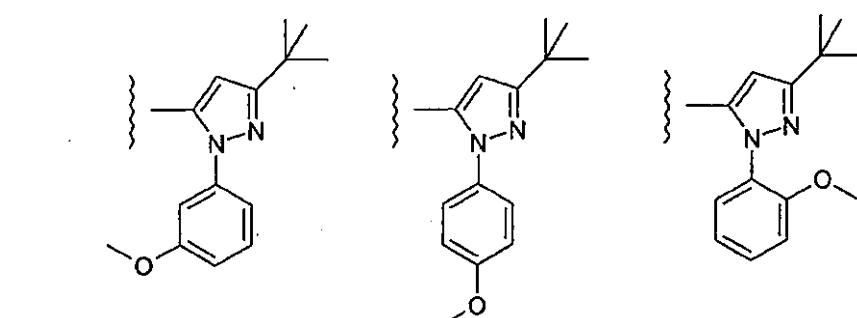
【化34】



20



30



【0310】

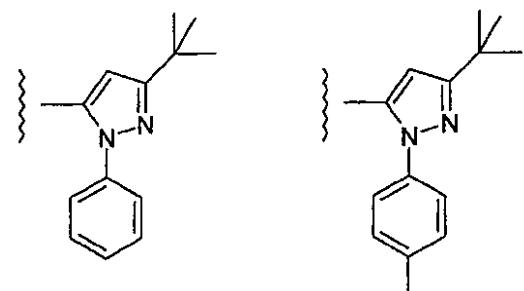
から選択される。

【0311】

一実施形態においては、 - J は、独立して、

40

【化35】



50

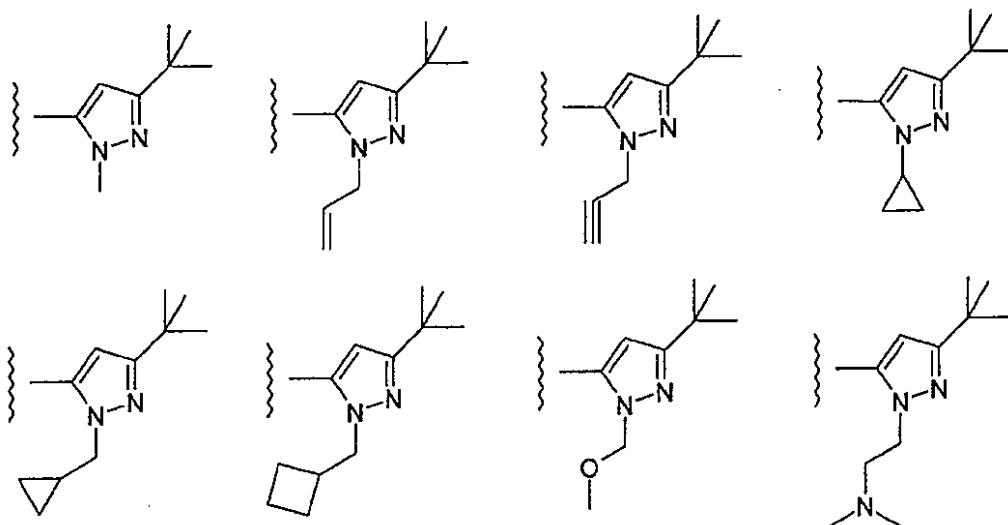
【0312】

から選択される。

【0313】

一実施形態においては、-Jは、独立して、

【化36】



10

20

【0314】

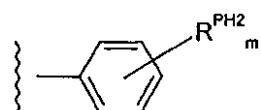
から選択される。

【0315】

基-J：フェニルのいくつかの好ましい例

一実施形態においては、-Jは、独立して、以下の基

【化37】



【0316】

[式中、mは、独立して、0、1、2、又は3であり；それぞれの-R^PH2は、独立して、本明細書中-R'に対して定義されている置換基である] 30
である。

【0317】

一実施形態においては、mは、独立して、0、1、又は2である。

一実施形態においては、mは、独立して、1又は2である。

一実施形態においては、mは、独立して、0である。

一実施形態においては、mは、独立して、1である。

一実施形態においては、mは、独立して、2である。

【0318】

一実施形態においては、それぞれの-R^PH2は、独立して、

-F、-Cl、-Br、-I、-R^9、-OH、-OR^9、-NH2、-NHR^9、-NR^92、-NR^9NA R^9NB、-CF3、-OCF3、又は-SCF3；

[式中、

それぞれの-R^9は、独立して、

飽和脂肪族C1~6アルキル（これは置換されていないか又は、例えば、-OH、-OR^92、-NH2、-NHR^92、-NR^92、及び-NR^9NA R^9NBから選択される1つ又はそれ以上の基で置換されている）、

飽和C3~6シクロアルキル（これは置換されていないか又は、例えば、-OH、-OR^92、-NH2、-NHR^92、及び-NR^92から選択される1つ又はそれ以上の基で置換されている）、

40

50

アゼチジニル、ピロリジニル、もしくはピペリジニル（これは置換されていないか又は、例えば、-R⁹⁹から選択される1つ又はそれ以上の基で置換されている）、又はフェニルもしくはC₅~₆ヘテロアリール（これは置換されていないか又は、例えば、-F、-Cl、-Br、-I、-R⁹⁹、-CF₃、-OH、-OR⁹⁹、-OCF₃、-NH₂、-NHR⁹⁹、-NR⁹⁹₂、及び-NR⁹⁹NAR⁹⁹N^Bから選択される1つ又はそれ以上の基で置換されている）、

であり；

-NR⁹⁹NAR⁹⁹N^Bは、独立して、アゼチジノ、ピロリジノ、ピペリヂノ、モルホリノ、アゼピノ、又はジアゼピノであって、-R⁹⁹、-CF₃、-F、-OH、-OR⁹⁹、-NH₂、-NHR⁹⁹、及び-NR⁹⁹₂から選択される1つ又はそれ以上の基で場合により置換されており；

それぞれの-R⁹⁹は、独立して、飽和脂肪族C₁~₄アルキルである】
である。

【0319】

一実施形態においては、それぞれの-R⁹は、存在している場合は、独立して、飽和脂肪族C₁~₆アルキル（これは置換されていないか又は、例えば、-OH、-OR⁹⁹、-NH₂、-NHR⁹⁹、-NR⁹⁹₂、及び-NR⁹⁹NAR⁹⁹N^Bから選択される1つ又はそれ以上の基で置換されている）；

飽和C₃~₆シクロアルキル（これは置換されていないか又は、例えば、-OH、-OR⁹⁹、-NH₂、-NHR⁹⁹、及び-NR⁹⁹₂から選択される1つ又はそれ以上の基で置換されている）；又は

アゼチジニル、ピロリジニル、もしくはピペリジニル（これは置換されていないか又は、例えば、-R⁹⁹から選択される1つ又はそれ以上の基で置換されている）；
である。

【0320】

一実施形態においては、それぞれの-R⁹は、存在している場合は、独立して、飽和脂肪族C₁~₆アルキル（これは置換されていないか又は、例えば、-OH、-OR⁹⁹、-NH₂、-NHR⁹⁹、-NR⁹⁹₂、及び-NR⁹⁹NAR⁹⁹N^Bから選択される1つ又はそれ以上の基で置換されている）；又は

アゼチジニル、ピロリジニル、もしくはピペリジニル（これは置換されていないか又は、例えば、-R⁹⁹から選択される1つ又はそれ以上の基で置換されている）；
である。.

一実施形態においては、それぞれの-R⁹は、存在している場合は、独立して、飽和脂肪族C₁~₆アルキル（これは置換されていないか又は、例えば、-OH、-OR⁹⁹、-NH₂、-NHR⁹⁹、-NR⁹⁹₂、及び-NR⁹⁹NAR⁹⁹N^Bから選択される1つ又はそれ以上の基で置換されている）；
である。

【0321】

一実施形態においては、それぞれの-R⁹は、存在している場合は、独立して、飽和脂肪族C₁~₆アルキルである。

【0322】

一実施形態においては、-NR⁹⁹N^BR⁹⁹N^Bは、存在している場合は、独立して、ピロリジノ、ピペリヂノ、ピペリジノ、又はモルホリノであって、-R⁹⁹から選択される1つ又はそれ以上の基で場合により置換されている。

【0323】

一実施形態においては、それぞれの-R^PH²は、独立して、-F、-Cl、-Br、-I、-R⁹、-OH、-OR⁹、-CF₃、-OCF₃、又は-SCF₃である。

【0324】

一実施形態においては、それぞれの-R^PH²は、独立して、-F、-Cl、-tBu、-CF₃、-OCF₃、又は-SCF₃である。

10

20

30

40

50

【 0 3 2 5 】

組み合わせ

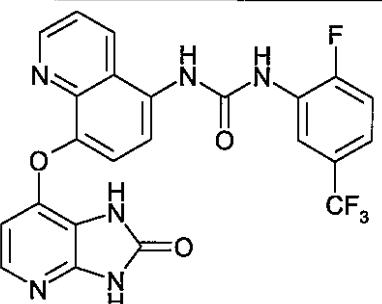
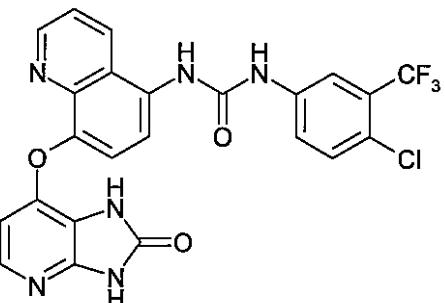
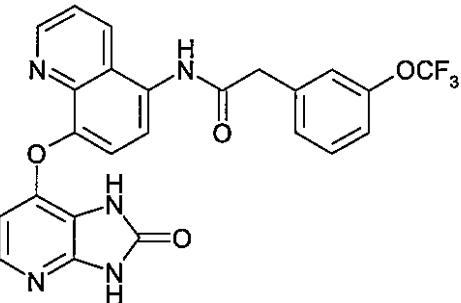
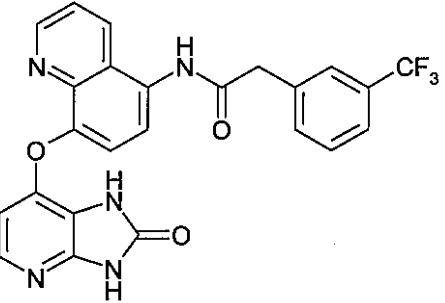
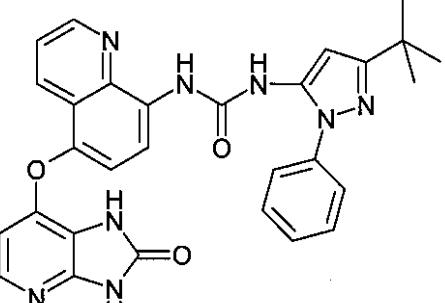
先に述べた各実施形態のあらゆる適合性のある組み合わせは、あたかもあらゆる組み合わせが個々に且つ明確に列挙されているがごとくに、本明細書に明確に開示されている。

【 0 3 2 6 】

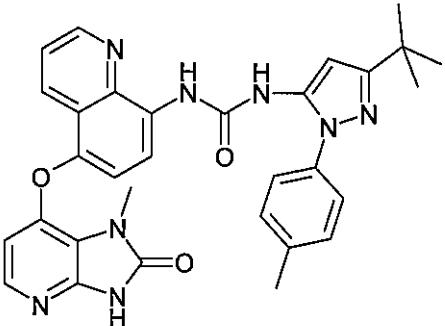
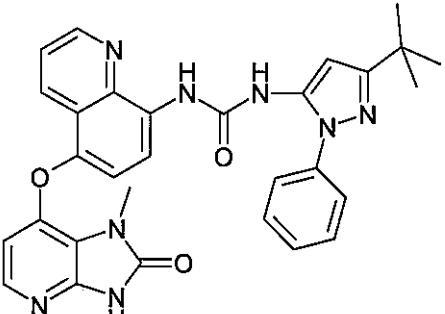
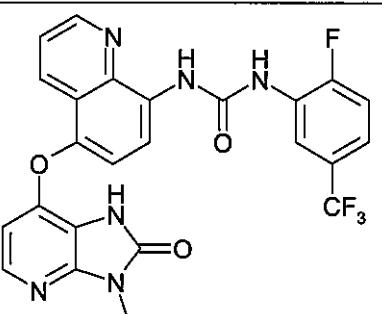
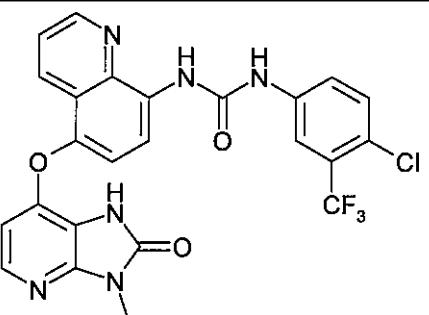
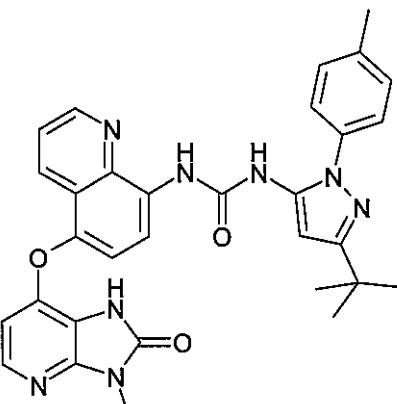
具体的な実施形態の例

— 実施形態においては、化合物は、以下の式群：

【表1】

化合物	合成	構造	
AA-001	14		10
AA-002	15		
AA-003	16		20
AA-004	17		30
AA-005	18		40

化合物	合成	構造
AA-006	19	
AA-007	20	
AA-008	21	
AA-009	22	
AA-010	23	

化合物	合成	構造
AA-011	24	
AA-012	25	
AA-013	26	
AA-014	27	
AA-015	29	

10

20

30

40

化合物	合成	構造
AA-016	36	
AA-017	40	
AA-018	37	

【0327】

30

で表される化合物群並びにそれらの薬学的に許容される塩、水和物、及び溶媒和物から選択される。

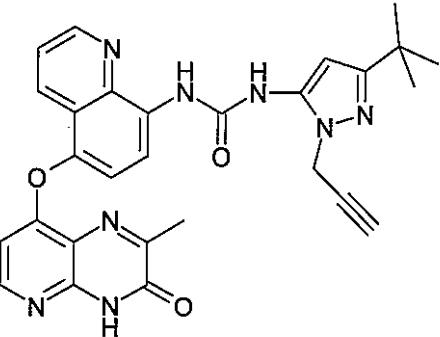
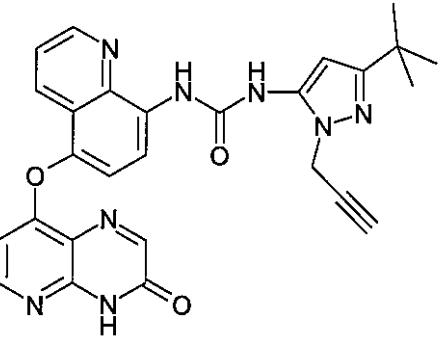
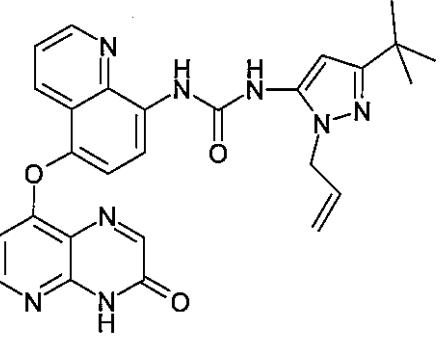
【0328】

—実施形態においては、化合物は、以下の式群：

【表2】

化合物	合成	構造	
BB-001	28		10
BB-002	32		20
BB-003	33		30
BB-004	30		40
BB-005	31		

化合物	合成	構造	
BB-006	39		10
BB-007	34		20
BB-008	35		
BB-009	41		30
BB-010	38		40

化合物	合成	構造
BB-011	42	
BB-012	43	
BB-013	44	

10

20

30

40

50

【0329】

で表される化合物群並びにそれらの薬学的に許容される塩、水和物、及び溶媒和物から選択される。

【0330】

実質的に精製された形態

本発明の1つの態様は、実質的に精製された形態にある及び／又は実質的に不純物を含まない形態にある、本明細書に記載されているAQ化合物に関する。

【0331】

一実施形態においては、この実質的に精製された形態は、少なくとも50重量%、例えば少なくとも60重量%、例えば少なくとも70重量%、例えば少なくとも80重量%、例えば少なくとも90重量%、例えば少なくとも95重量%、例えば少なくとも97重量%、例えば少なくとも98重量%、例えば少なくとも99重量%である。

【0332】

特に指定しない限り、実質的に精製された形態とは、任意の立体異性又は鏡像異性形態にある化合物のことをいう。例えば、一実施形態においては、実質的に精製された形態とは、立体異性体の混合物のこと、すなわち、他の化合物に関して純粋にされた立体異性体の混合物のことをいう。一実施形態においては、実質的に精製された形態とは、1立体異性体のこと、例えば、光学的に純粋な立体異性体のことをいう。一実施形態においては、実質的に精製された形態とは、鏡像異性体の混合物のことをいう。一実施形態においては、実質的に精製された形態とは、鏡像異性体の等モル混合物のことをいう（すなわち、ラ

セミ混合物、ラセミ体)。一実施形態においては、実質的に精製された形態とは、1鏡像異性体のこと、例えば、光学的に純粹な鏡像異性体のことをいう。

【0333】

一実施形態においては、不純物は、50重量%以下、例えば40重量%以下、例えば30重量%以下、例えば20重量%以下、例えば10重量%以下、例えば5重量%以下、例えば3重量%以下、例えば2重量%以下、例えば1重量%以下を占めている。

【0334】

特に指定しない限り、不純物とは、他の化合物のこと、すなわち、立体異性体又は鏡像異性体以外の化合物のことをいう。一実施形態においては、不純物とは、他の化合物及び他の立体異性体のことをいう。一実施形態においては、不純物とは、他の化合物及び他の鏡像異性体のことをいう。

10

【0335】

一実施形態においては、実質的に精製された形態は、少なくとも60%光学的に純粹(すなわち、モルベースで、60%の化合物が、所望の立体異性体又は鏡像異性体であり、そして40%が、望まれていない立体異性体又は鏡像異性体である)、例えば少なくとも70%光学的に純粹、例えば少なくとも80%光学的に純粹、例えば少なくとも90%光学的に純粹、例えば少なくとも95%光学的に純粹、例えば少なくとも97%光学的に純粹、例えば少なくとも98%光学的に純粹、例えば少なくとも99%光学的に純粹である。

20

【0336】

異性体

一部の化合物は、限定するものではないが、シス-及びトランス-形；E-及びZ-形；c-、t-、及びr-形；エンド-及びエキソ-形；R-、S-、及びメソ-形；D-及びL-形；d-及びl-形；(+)及び(-)形；ケト-、エノール-、及びエノラート-形；シン-及びアンチ-形；向斜-及び背斜-形；-及び-形；軸方向-及び赤道方向-形；ボート-、チェアー-、ツイスト-、エンベロープ-、さらにはハーフチェアー-形；及びこれらの組み合わせ；を含めた、1つ又はそれ以上の特定の位置形態、光学形態、鏡像形態、ジアステレオマー形態、エピマー形態、アトロビン形態、立体異性形態、互変異性形態、構造形態、又はアノマー形態にあり得、以下、集合して、「異性体」(又は「異性体形態」と呼ぶ)。

30

【0337】

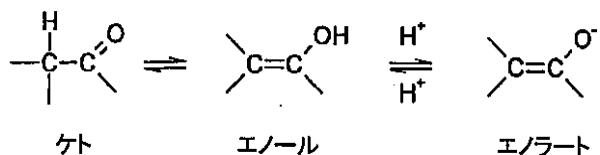
注記すべきこととして、以下に説明される互変異性形態を除いて、本明細書で使われている用語「異性体」から特別に除外されるのは、構造(又は構成)異性体である(すなわち、単に配置空間における原子の位置が異なっているのではなく原子と原子との接続が異なっている異性体)。例えば、メトキシ基(-OCH₃)への言及は、その構造異性体であるヒドロキシメチル(-CH₂OH)への言及と解釈すべきでない。同様に、オルト-クロロフェニルへの言及は、その構造異性体であるメタ-クロロフェニルへの言及と解釈すべきでない。しかしながら、構造の群への言及には、その群の範囲内に入る構造異性形態が当然含まれ得る(例えば、C₁~₇アルキルには、n-ブロピル及びイソ-ブロピルが含まれ；ブチルには、n-、iso-、sec-、及びtert-ブチルが含まれ；メトキシフェニルには、オルト-、メタ-、及びパラ-メトキシフェニルが含まれる)。

40

【0338】

上記除外は、例えば、以下の互変異性体：ケト/エノール(以下に図示)、イミン/エナミン、アミド/イミノアルコール、アミジン/アミジン、ニトロソ/オキシム、チオケトン/エンチオール、N-ニトロソ/ヒドロキシアゾ、及びニトロ/アシ-ニトロにおける同じように、互変異性形態(例えば、ケト-形、エノール-形、及びエノラート-形)には関係しない。

【化38】



【0339】

注記すべきこととして、用語「異性体」に特別に含まれるのは、1つ又はそれ以上の同位体置換がある化合物である。例えば、Hは、¹H、²H(D)、及び³H(T)を含めて、任意の同位体形にあり得；Cは、¹²C、¹³C、及び¹⁴Cを含めて、任意の同位体形にあり得；Oは、¹⁶O及び¹⁸Oを含めて、任意の同位体形にあり得る；等である。

10

【0340】

特に指定しない限り、特定の化合物への言及には、そのような異性形態のすべてが、それらの混合物（例えばラセミ混合物）も含めて、含まれる。そのような異性形態の調製方法（例えば不斉合成）及び分離方法（例えば分別晶出及びクロマトグラフィー手法）は当技術分野では知られており、そうでなければそのようなものは、本明細書に教示されている方法又は公知の方法を、公知の手法で、適応することによって、容易に得られる。

【0341】

塩

化合物の対応する塩（例えば薬学的に許容される塩）を調製、精製、及び／又は取り扱いするのが都合のよい又は望ましいことであり得る。薬学的に許容される塩の例は、Berg et al., 1977, "Pharmaceutically Acceptable Salts," J. Pharm. Sci., Vol. 66, pp. 1-19に説明されている。

20

【0342】

例えば、化合物が陰イオン性である、あるいは陰イオン性であり得る官能性基（例えば、-COOHは、-COO⁻であり得る）を有している場合は、適する陽イオンで塩が形成され得る。適する無機陽イオンの例としては、限定するものではないが、アルカリ金属イオン例えばNa⁺及びK⁺、アルカリ土類陽イオン例えばCa²⁺及びMg²⁺、及び他の陽イオン例えばAl³⁺が挙げられる。適する有機陽イオンの例としては、限定するものではないが、アンモニウムイオン（すなわちNH₄⁺）及び置換されたアンモニウムイオン（例えば、NH₃R⁺、NH₂R₂⁺、NHR₃⁺、NR₄⁺）が挙げられる。いくつかの適する置換されたアンモニウムイオンの例は、エチルアミン、ジエチルアミン、ジシクロヘキシリルアミン、トリエチルアミン、ブチルアミン、エチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、ピペラジン、ベンジルアミン、フェニルベンジルアミン、コリン、メグルミン、及びトロメタミン、並びにアミノ酸、例えばリシン及びアルギニン、から誘導されるアンモニウムイオンである。汎用四級アンモニウムイオンの例は、N(CH₃)₄⁺である。

30

【0343】

化合物が陽イオン性である、あるいは陽イオン性であり得る官能性基（例えば、-NH₂は、-NH₃⁺であり得る）を有している場合は、適する陰イオンで塩が形成され得る。適する無機陰イオンの例としては、限定するものではないが、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、亜硫酸、硝酸、亜硝酸、リン酸、及び亜リン酸が挙げられる。

40

【0344】

適する有機陰イオンの例としては、限定するものではないが、以下の有機酸：2-アセチオキシ安息香酸、酢酸、アスコルビン酸、アスパラギン酸、安息香酸、ショウノウスルホン酸、ケイ皮酸、クエン酸、エデト酸、エタンジスルホン酸、エタンスルホン酸、フマル酸、グルケプトン酸、グルコン酸、グルタミン酸、グリコール酸、ヒドロキシマレイン酸、ヒドロキシナフタレンカルボン酸、イセチオン酸、乳酸、ラクトビオン酸、ラウリン酸、マレイン酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、粘液酸、オレイン酸、シュウ酸、パルミ

50

チン酸、パモ酸、パントテン酸、フェニル酢酸、フェニルスルホン酸、プロピオン酸、ピルビン酸、サリチル酸、ステアリン酸、コハク酸、スルファニル酸、酒石酸、トルエンスルホン酸、及び吉草酸から誘導される陰イオンが挙げられる。適する高分子有機陰イオンの例としては、限定するものではないが、以下の高分子酸：タンニン酸；カルボキシメチルセルロース；から誘導される陰イオンが挙げられる。

【0345】

特に指定しない限り、特定の化合物への言及には、その塩形も含まれる。

【0346】

溶媒和物及び水和物

化合物の対応する溶媒和物を調製、精製、及び／又は取り扱いすることが都合がよい又は望ましいことであり得る。本明細書では、用語「溶媒和物」は、溶質（例えば、化合物、化合物の塩）と溶媒の複合体を言うのに一般的な意味で使われている。溶媒が水である場合は、溶媒和物は、簡便に水和物（例えば、一水和物、二水和物、三水和物他）と呼ばれる。

10

【0347】

特に指定しない限り、特定の化合物への言及には、その溶媒和物及び水和物も含まれる。

【0348】

化学的保護形態

化合物を化学的保護形態で調製、精製、及び／又は取り扱いすることが都合よい又は望ましいことであり得る。本明細書では、用語「化学的保護形態」は、通常の化学的な意味で使われており、1つ又はそれ以上の反応性の官能性基が特定の条件下での（例えば、pH、温度、放射線、溶媒等）望ましくない化学反応から保護されている化合物、に関する。実際のところは、周知化学的手法が、そうしないと反応性であろう官能性基を、特定の条件下では可逆的に非反応性にするために、用いられる。化学的保護形態では、1つ又はそれ以上の反応性の官能性基が保護もしくは保護基の形態にある（マスクされた状態もしくはマスク基又はロックされた状態もしくはロック基とも呼ばれる）。反応性の官能性基を保護することによって、他の保護されていない反応性の官能性基が関連する反応が、保護基に影響を及ぼすことなく行われ得；保護基は、普通次の段階で、その分子の残りの部分に実質的に影響を及ぼすことなく、除去され得る。例えば、Protective Groups in Organic Synthesis (T. Green and P. Wuts; 3rd Edition; John Wiley and Sons, 1999)、を参照されたい。

20

30

40

【0349】

さまざまなそのような「保護」方法、「ロック」方法、又は「マスク」方法が広く用いられており、有機合成ではよく知られている。例えば、2つの非等価に反応性の官能性基を有している化合物であって、その2つのいずれもが特定の条件下では反応性であろう化合物を、誘導体化し、その官能性基のうちの一方を、「保護状態」にする、すなわち、したがって、その特定の条件下では非反応性にすることができ；そのように保護された、その化合物は、実際上、1つだけの反応性の官能性基を有している反応体として用いられ得る。（他方の官能性基が関与する）所望の反応が完結した後、保護基を「脱保護」し、その基をその元の官能基に戻すことができる。

【0350】

例えば、ヒドロキシ基は、エーテル（-OR）又はエステル（-OC(=O)R）として、例えば、t-ブチルエーテル；ベンジル、ベンズヒドリル（ジフェニルメチル）、又はトリチル（トリフェニルメチル）エーテル；トリメチルシリルもしくはt-ブチルジメチルシリルエーテル；又はアセチルエステル（-OC(=O)CH₃、-OAc）；として保護され得る。

【0351】

例えば、アルデヒド又はケトン基は、それぞれ、アセタール（R-CH(OR)₂）又はケタール（R₂C(OR)₂）として保護され得、ここではカルボニル基（>C=O）

50

が、例えば、一級アルコールとの反応によって、ジエーテル($>C(OR)_2$)に変換される。アルデヒド又はケトン基は、酸の存在下にある大過剰の水を用いた加水分解によって容易に再生される。

【0352】

例えば、アミン基は、例えば、アミド(-NRCO-R)又はウレタン(-NRCO-OR)として、例えば、メチルアミド(-NHCO-CH₃)；ベンジルオキシアミド(-NHCO-OCH₂C₆H₅、-NH-Cbz)；として、t-ブトキシアミド(-NHCO-OC(CH₃)₃、-NH-Boc)；2-ビフェニル-2-プロポキシアミド(-NHCO-OC(CH₃)₂C₆H₄C₆H₅、-NH-Broc)；として、9-フルオレニルメトキシアミド(-NH-Fmoc)として、6-ニトロベラトリルオキシアミド(-NH-Nvoc)として、2-トリメチルシリルエチルオキシアミド(-NH-Teoc)として、2,2,2-トリクロロエチルオキシアミド(-NH-Trroc)として、アリルオキシアミド(-NH-Alloc)として、2(-フェニルスルホニル)エチルオキシアミド(-NH-Psec)として、保護され得；あるいは、適するケース(例えば環状アミン)では、ニトロキシドラジカル($>N-O\cdot$)として、保護され得る。

10

【0353】

例えば、カルボン酸基はエステルとして保護され得、例えば、C₁~₇アルキルエステル(例えば、メチルエステル；t-ブチルエステル)；C₁~₇ハロアルキルエステル(例えばC₁~₇トリハロアルキルエステル)；トリC₁~₇アルキルシリル-C₁~₇アルキルエステル；又はC₅~₂₀アリール-C₁~₇アルキルエステル(例えば、ベンジルエステル、ニトロベンジルエステル)；として、保護され得、あるいはアミドとしても、例えば、メチルアミドとしても、保護され得る。

20

【0354】

例えば、チオール基はチオエーテル(-SR)として保護され得、例えば、ベンジルチオエーテル；アセトアミドメチルエーテル(-S-CH₂NHC(=O)CH₃)；として、保護され得る。

【0355】

プロドラッグ

化合物をプロドラッグの形態で調製、精製、及び/又は取り扱いするのが都合よい又は望ましいことあり得る。本明細書で使われている用語「プロドラッグ」は、代謝された場合に(例えばインビボで)、所望の活性化合物を生じる化合物に関する。典型的には、プロドラッグは、非活性である、又は所望活性化合物よりも活性がより低いが、有利な取り扱い、投与、又は代謝特性を提供し得るものである。

30

【0356】

例えば、一部のプロドラッグは、活性化合物のエステル(例えば、生理的に許容され、代謝的に不安定なエステル)である。代謝の間に、エステル基(-C(=O)OR)は開裂されて、活性薬物を生じる。そのようなエステルは、例えば、親化合物中にある任意のカルボン酸基(-C(=O)OH)を、適切な場合は、親化合物中に存在するその他の反応性基を事前に保護してから、エステル化し、そのあと必要なら脱保護することによって生成され得る。

40

【0357】

また、一部のプロドラッグは、酵素的に活性化されて、その活性化合物、又は、さらなる化学反応を受けるとその活性化合物を生じる化合物(例えば、ADEPT、GDEPT、LIDEPト他におけるように)を生じる。例えば、プロドラッグは、糖誘導体又は他のグリコシドコンジュゲートであり得、あるいはアミノ酸エステル誘導体であり得る。

【0358】

化学合成

本発明のAQ化合物を化学合成するためのいくつかの方法が本明細書に記載されている。そのような及び/又は他のよく知られた方法は、本発明の範囲内にあるさらなる化合物

50

の合成を容易にするために、公知の手法で、改変及び／又は適応され得る。

【0359】

組成物

本発明の1つの態様は、本明細書に記載されているAQ化合物と、薬学的に許容される担体、希釈剤、又は賦形剤とを含んでいる組成物（例えば医薬組成物）に関する。

【0360】

本発明のもう1つの態様は、本明細書に記載されているAQ化合物と、薬学的に許容される担体、希釈剤、又は賦形剤とを混合することを含む、組成物（例えば医薬組成物）の調製方法に関する。

【0361】

使用

本明細書に記載されている化合物は、例えば、例えば増殖性障害、ガン他のような、RAF（例えばB-RAF）の阻害によって改善される疾患及び障害の治療で、有用である。

【0362】

RAF（例えばB-RAF）阻害方法での使用

本発明の1つの態様は、本明細書に記載されているAQ化合物の有効量とRAF（例えばB-RAF）を接触させることを含む、RAF（例えばB-RAF）機能のインピトロ又はインピボ阻害方法に関する。

【0363】

本発明の1つの態様は、本明細書に記載されているAQ化合物の有効量と細胞を接触させることを含む、細胞内のRAF（例えばB-RAF）機能のインピトロ又はインピボ阻害方法に関する。

【0364】

一実施形態においては、この方法は、インピトロで行われる。

【0365】

一実施形態においては、この方法は、インピボで行われる。

【0366】

当業者は、候補化合物がRAF（例えばB-RAF）機能を阻害するかどうか、及び／又は阻害する程度を、容易に測定することができる。RAF（例えばB-RAF）機能阻害を測定するのに適しているアッセイは、本明細書に記載されている及び／又は当技術分野では知られている。

【0367】

B-Rafキナーゼ活性：

B-rafキナーゼ活性は、Marais R., et al., 1997, J. Biol. Chem., Vol. 272, p. 4378-4383、によって報告されている4段カスケード酵素アッセイと同じようなアッセイを用いて測定される。V600E突然変異 (Davies, H., et al., 2002, Nature, Vol. 417, pp. 949-954) 及びN-末端MDRGSH6タグ含有B-RafをSf9昆虫細胞中に発現させる。この細胞からの洗剤可溶抽出物を、800 μM ATP及び適切な濃度の阻害物質又は対照としての希釈物質を含有しているバッファー中にGST-MEK-H6 (6.5 μg/ml) 及びGST-ERK-H6 (100 μg/ml) を含有しているアッセイ混合液に、1:100に希釈する。この混合液を30℃で10分間までインキュベートし、そのERKをB-Raf依存式にそのカスケード内で活性化させる。反応をこのあと20mM EDTAを加えることによって停止させる。GST-ERKの活性化の程度をこのあとこのクエンチされた反応混合物の一部を、MBP及び100 μM ATP/gamma[³²P]ATP含有のさらなる反応混合物に加えることによって測定する。30℃で12分のインキュベーションの後、B-raf活性の尺度としてのMBP基質への[³²P]の組み込みを、リン酸による沈殿及びp81ホスホセルロースペーパー上への濾過による単離により測定する。B-rafキナーゼ活性の%阻害を計算し、B-rafキナーゼ活性の50%を阻害するのに必要とされる試験化合物の濃度 (IC₅₀)

10

20

30

40

50

を決定するためにプロットする。

【0368】

別法としては、B-rafキナーゼ活性を、別の4段カスケード酵素アッセイを用いて測定する。V600E突然変異(Davies, H., et al., 2002, *Nature*, Vol. 417, pp. 949-954)及びN-末端MDRGSH6タグ含有のB-RafをSf9昆虫細胞中に発現させる。この細胞からの洗剤可溶抽出物を、適切な濃度の阻害物質又は対照としての希釈物質を含有しているバッファー中にGST-MEK-H6(25 μg/ml)、GST-ERK-H6(281.25 μg/ml)及びMBPを含有するアッセイ混合液に、1:250に、希釈する。0.03 μL(100 μM)ATPを加え、この混合液を30で10分間までインキュベートし、そのERKをB-Raf依存式にそのカスケード内で活性化させる。GST-ERKの活性化の程度をこのあと0.033 μL(100 μM)HO-T³²Pを加えることによって測定する。30で10分のインキュベートの後、反応混合物の一部をp81ホスホセルロースペーパー上に単離し、このペーパーを0.4%オルトリン酸中に浸漬することによって反応を停止させる。B-raf活性の尺度としてのMBP基質への[³²P]の組み込みを、Packard Cernekovカウンターを用いて、測定する。B-rafキナーゼ活性の%阻害を計算し、B-rafキナーゼ活性の50%を阻害するのに必要とされる試験化合物の濃度(IC₅₀)を決定するためにプロットする。

10

【0369】

C-RAFアッセイ：

C-raf(ヒト)を、50 mM Tris pH 7.5、0.1 mM EGTA、0.1 mMバナジウム酸ナトリウム、0.1% -メルカプトエタノール、1 mg/ml BSA中に、10×作業ストックに、希釈する。1分間当たり1ユニットは、1分間当たり1 nmolリン酸塩のミエリン塩基性タンパク質への組み込みに等しい。25 μlの最終反応体積量中で、c-raf(5~10 μU)を、25 mM Tris pH 7.5、0.02 mM EGTA、0.66 mg/mlミエリン塩基性タンパク質、10 mM酢酸Mg、[⁻³³P-ATP](比活性度およそ500 cpm/pmol、必要とされる濃度)及び適切な濃度の阻害物質又は対照としての希釈物質と、インキュベートする。反応を、Mg²⁺[⁻³³P-ATP]を加えることによって、開始させる。室温で40分間インキュベートした後、反応を、5 μlの3%リン酸溶液を加えることによって停止させる。反応液の10 μlをP30フィルターマット上にスポットし、75 mMリン酸中で5分間3回洗浄し、もう一度メタノール中で洗浄してから乾燥させ、カウンターにかけてC-raf活性を測定する。C-rafキナーゼ活性の%阻害を計算し、C-rafキナーゼ活性の50%を阻害するのに必要とされる試験化合物の濃度(IC₅₀)を決定するためにプロットする。

20

30

【0370】

選択性：

一実施形態においては、AQ化合物は、1つのRAF(例えばB-RAF)を、少なくとも1つの他のRAF(例えばA-RAF及び/又はC-RAF)以上に、選択的に阻害する。

40

【0371】

例えば、一実施形態においては、B-RAFに対するIC₅₀値対他のRAF(例えばA-RAF及び/又はC-RAF)に対するIC₅₀値の比が、少なくとも10(より好ましくは少なくとも100、最も好ましくは少なくとも1000)である。

【0372】

細胞増殖他を阻害する方法での使用

本明細書に記載されているAQ化合物は、例えば、(a)細胞増殖を調節(例えば阻害)する；(b)細胞周期進行を阻害する；(c)アポトーシスを促進する；又は(d)これらの1つ又はそれ以上の組み合わせをする。

【0373】

50

本発明の1つの態様は、本明細書に記載されているAQ化合物の有効量と細胞を接触させることを含む、インビトロ又はインビボでの細胞増殖（例えば細胞が増殖すること）の調節（例えば阻害）方法、細胞周期進行の阻害方法、アポトーシスの促進方法、又はこれらの1つ又はそれ以上を組み合わせた方法に関する。

【0374】

一実施形態では、この方法は、本明細書に記載されているAQ化合物の有効量と細胞を接触させることを含む、インビトロ又はインビボでの細胞増殖（例えば細胞が増殖すること）の調節（例えば阻害）方法である。

【0375】

一実施形態では、この方法は、インビトロで行われる。

10

【0376】

一実施形態では、この方法は、インビボで行われる。

【0377】

一実施形態では、AQ化合物は、薬学的に許容される組成物の形態で提供される。

【0378】

限定するものではないが、肺、胃腸管（例えば、腸、結腸、を含めて）、乳（乳房）、卵巣、前立腺、肝臓（肝）、腎臓（腎）、膀胱、肺臓、脳、及び皮膚を含めて、いずれの型の細胞も処理され得る。

【0379】

当業者は、候補化合物が細胞増殖を調節（例えば阻害）するかどうかを容易に確定することができる。例えば、特定の化合物によってもたらされる活性を評価するのに都合よく用いられ得るアッセイが本明細書に記載されている。

20

【0380】

例えば、細胞（例えば腫瘍からの）のサンプルがインビトロで増殖され、化合物がその細胞と接触され、そうしてそのような細胞に対する化合物の効果が観測され得る。「効果」の例としては、細胞の形態状態（例えば、生きているか死んでいるか、他）が確定され得る。化合物が、細胞に対して影響を及ぼすことが見出された場合、これは、同じ細胞型の細胞をもっている患者を治療する方法で、化合物の有効性についての徴候又は診断マークとして用いられ得る。

【0381】

30

治療薬による方法での使用

本発明のもう1つの態様は、治療薬によりヒト又は動物身体を治療する方法で使用するための、本明細書に記載されているAQ化合物に関する。

【0382】

医薬の製造における使用

本発明のもう1つの態様は、治療で使用するための医薬の製造における、本明細書に記載されているAQ化合物の使用に関する。

【0383】

一実施形態では、医薬は、AQ化合物を含んでいる。

40

【0384】

治療の方法

本発明のもう1つの態様は、治療を必要としている患者に、好ましくは医薬組成物の形態にある、本明細書に記載されているAQ化合物の治療有効量を投与することを含む、治療方法に関する。

【0385】

治療される病態 - RAFの阻害によって改善される病態

一実施形態では（例えば、治療薬による方法での使用の、医薬の製造における使用の、治療の方法の）、治療は、RAF（例えばB-RAF）の上方調節及び/又は活性化を特徴としている疾患又は障害、及び/又はRAF（例えばB-RAF）の阻害によって改善される疾患又は障害の治療である。

50

【0386】

—実施形態では、治療は、R A F (例えばB - R A F)の上方調節及び／又は活性化を特徴としているガン、及び／又はR A F (例えばB - R A F)の阻害によって改善されるガンの治療である。

【0387】

治療される病態 - R T K の阻害によって改善される病態

—実施形態では(例えば、治療薬による方法での使用の、医薬の製造における使用の、治療の方法の)、治療は、受容体チロシンキナーゼ(R T K)の上方調節及び／又は活性化を特徴としている疾患又は障害、及び／又は受容体チロシンキナーゼ(R T K)の阻害によって改善される疾患又は障害の治療である。R T K の例としては、F G F R 、T i e 10 、V E G F R 及び／又はE p h 、例えば、F G F R - 1 、F G F R - 2 、F G F R - 3 、T i e 2 、V E G F R - 2 及び／又はE p h B 2 が挙げられる。

【0388】

—実施形態では、治療は、受容体チロシンキナーゼ(R T K)の上方調節及び／又は活性化を特徴としているガン、及び／又は受容体チロシンキナーゼ(R T K)の阻害によって改善されるガンの治療である。

【0389】

治療される病態 - 新血管形成を特徴としている病態

—実施形態では(例えば、治療薬による方法での使用の、医薬の製造における使用の、治療の方法の)、治療は、不適切、過剰、及び／又は望ましくない新血管形成を特徴としている疾患又は障害の治療である(「抗新血管形成剤」としての)。そのような障害の例は本明細書に説明されている。

【0390】

治療される病態 - 増殖性障害及びガン

A Q 化合物は、増殖性障害の治療で(「抗増殖剤」として)、ガン他の治療で(「抗ガン剤」として)、有用である。

【0391】

—実施形態では(例えば、治療薬による方法での使用の、医薬の製造における使用の、治療の方法の)、治療は、増殖性障害の治療である。

【0392】

本明細書で使われている用語「増殖性障害」は、腫瘍性又は過形成増殖のような、望まれていない、過剰又は異常細胞の望ましくない又は制御されていない細胞増殖に関する。

【0393】

—実施形態では、治療は、限定するものではないが、新生物、過形成、並びに腫瘍(例えば、組織球細胞腫、神経膠腫、星状細胞腫、骨腫)、ガン(下記を参照されたい)、乾癬、骨疾患、線維性増殖障害(例えば結合組織の)、肺線維症、アテローム硬化症、血管内平滑筋細胞増殖(例えば血管形成術後の狭窄又は再狭窄)を含めた、良性、悪性前、又は悪性の細胞増殖によって特徴づけられる増殖性障害、の治療である。

【0394】

—実施形態では、治療は、ガンの治療である。

【0395】

—実施形態では、治療は、肺ガン、小細胞肺ガン、非小細胞肺ガン、胃腸ガン、胃ガン、腸ガン、大腸ガン、直腸ガン、結腸直腸ガン、甲状腺ガン、乳ガン、卵巣ガン、子宮内膜ガン、前立腺ガン、精巣ガン、肝臓ガン、腎臓ガン、腎臓細胞ガン、膀胱ガン、肺ガン、脳腫瘍、神経膠腫、肉腫、骨肉腫、骨ガン、皮膚ガン、扁平上皮ガン、カポージ肉腫、黒色腫、悪性黒色腫、リンパ腫、又は白血病の治療である。

【0396】

—実施形態では、治療は、
癌、例えば膀胱、乳房、結腸(例えば、結腸腺癌及び結腸腺腫のような結腸の癌)、腎臓、表皮、肝臓、肺臓(例えば、腺癌、小細胞肺ガン及び非小細胞肺ガン)、食道、胆嚢、

10

20

30

40

50

卵巣、脾臓（例えば外分泌脾臓癌）、胃、頸部、甲状腺、前立腺、皮膚（例えば扁平上皮癌）の癌；

リンパ系の造血性腫瘍、例えば白血病、急性リンパ球性白血病、B細胞リンパ腫、T細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、毛様細胞リンパ腫、又はバーケットリンパ腫；

骨髄系の造血性腫瘍、例えば急性及び慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、又は前骨髄球性白血病；

間葉起源の腫瘍、例えば線維肉腫又は横紋筋肉腫；

中枢又は末梢神経系の腫瘍、例えば星状細胞腫、神経芽細胞腫、神経膠腫又は神経鞘腫；

黑色腫；精上皮腫；奇形癌；骨肉腫；色素異形成癌 [xenoderma pigmentoum]；角化棘細胞腫 [keratoctanthoma]；甲状腺小胞ガン；又はカボージ肉腫；

の治療である。

【0397】

一実施形態では、治療は、固形腫瘍ガンの治療である。

【0398】

一実施形態では、治療は、黑色腫又は悪性黑色腫の治療である。

【0399】

一実施形態では、治療は、結腸直腸ガンの治療である。

【0400】

抗ガン作用は、限定するものではないが、細胞増殖の調節、細胞周期進行の阻害、新血管形成（新規な血管が生成すること）の阻害、転移（腫瘍がその原点から広がること）の阻害、侵襲（腫瘍細胞が近傍の正常組織に広がること）の阻害、又はアポトーシス（プログラムされた細胞の死）の促進を含めた、1つ又はそれ以上のメカニズムを通して、生じ得る。本発明のAQ化合物は、本明細書に説明されているメカニズムとは関係なく、本明細書に記載されているガンの治療で、使用され得る。

【0401】

治療される病態 - 増殖性障害及びRAF関連ガン

例えば、ras、raf及びEGFRの突然変異活性化、又は、イソフォームも含めたras、raf及びEGFRの過剰発現を有するガンは、RAF（例えばB-RAF）活性の阻害物質に対しては特に感受性であり得る。RAF（例えばB-RAF）の突然変異活性化を有する患者も、RAF（例えばB-RAF）活性の阻害物質による治療を特に有効であると見出しえる。上方調節されたraf-MEK-ERK経路シグナルをもたらす他の異常を有するガンも、RAF（例えばB-RAF）活性の阻害物質による治療に対しては特に感受性であり得る。そのような異常の例としては、増殖因子受容体の構成的活性化 [constitutive activation]；1つ又は複数の増殖因子受容体の過剰発現；及び1つ又は複数の増殖因子の過剰発現；が挙げられる。

【0402】

一実施形態では（例えば、治療薬による方法での使用の、医薬の製造における使用の、治療の方法の）、治療は、先に記載した増殖性障害、例えば、

(a) ras又はrafの突然変異活性化；

(b) ras又はrafの上方調節；

(c) 上方調節されたraf-MEK-ERK経路シグナル；

(d) ERBB2及びEGFR等の増殖因子受容体の上方調節；

によって特徴づけられるガンの治療である。

【0403】

一実施形態では、増殖性障害は、RAF（例えばB-RAF）を過剰発現している又は突然変異raf（例えばB-RAF）を発現又は過剰発現している細胞によって特徴づけられる。一実施形態では、増殖性障害は、raf（例えばB-RAF）を過剰発現している細胞によって特徴づけられる。一実施形態では、増殖性障害は、突然変異raf（例えばB-RAF）を発現又は過剰発現している細胞によって特徴づけられる。一実施形態で

10

20

30

40

50

は、増殖性障害は、対応する正常細胞に比較して、R A F (例えば B - R A F) を過剰発現している、又は突然変異 R A F (例えば B - R A F) を過剰発現している細胞によって特徴づけられる。一実施形態では、過剰発現は、1 . 5 、 2 、 3 、 5 、 1 0 、又は 2 0 の倍数でのものである。

【 0 4 0 4 】

一実施形態では (例えば、治療薬による方法での使用の、医薬の製造における使用の、治療の方法の) 、治療は、例えば、Wan, P., et al., 2004, Cell, Vol. 116, pp. 855-867 、及び、公開された国際特許出願の公開番号 W O 0 3 / 0 5 6 0 3 6 号に記載されている突然変異のような R A F (例えば B - R A F) の突然変異形態が関連している疾患又は障害の治療である。

10

【 0 4 0 5 】

治療される病態 - 炎症他

A Q 化合物は、炎症、他が関連している障害の治療で有用である (「抗炎症剤」として) 。

【 0 4 0 6 】

炎症細胞の機能は多くの因子によって調節されているが、因子の作用は、さまざまなシグナル伝達経路によって仲介されている。一部のキーとなる向 - 炎症作用は p 3 8 M a p キナーゼによって仲介されているが (例えば T N F 放出) 、他は、他の経路によって仲介されている。多くの炎症細胞では、特に、 r a f - M E K - E R K 経路が、重要な活性化及び増殖化のシグナルである。特に、 B リンパ球及び T リンパ球は、クローン性増殖及びエフェクター母集団作出のための r a f - M E K - E R K 経路の活性化を必要とする (例えば、Cantrell, D.A., 2003, Immunol Rev., Vol. 192, pp. 122-130 ; Genot, E. and Cantrell, D.A., 2000, Curr. Opin. Immunol., Vol. 12(3), pp. 289-294 ; を参照されたい) 。

20

【 0 4 0 7 】

一実施形態では、治療は、関節リウマチ、骨関節炎、リウマチ様脊椎炎、痛風性関節炎、外傷性関節炎、風疹関節炎、乾癬性関節炎、及び他の関節炎様病態のような炎症性疾患 ; アルツハイマー病 ; 毒素性ショック症候群、エンドトキシン又は炎症性腸疾患によって誘発される炎症反応 ; 結核 ; アテローム硬化症 ; 筋肉退化 ; ライター症候群 ; 痛風 ; 急性関節滑膜炎 ; 敗血症 ; 敗血性ショック ; エンドトキシンショック ; グラム陰性敗血症 ; 成人呼吸窮迫症候群 ; 脳マラリア ; 慢性肺炎症性疾患 ; 硅肺症 ; 肺類肉腫症 ; 骨吸収疾患 ; 再灌流障害 ; 移植片対宿主反応 ; 同種移植拒絶 ; インフルエンザ、悪液質 (特には、感染又は悪性疾患に続発性の悪液質、後天性免疫不全症候群 (A I D S) に続発性の悪液質) 等の感染症による熱と筋肉痛 ; A I D S (エイズ) ; A R C (エイズ関連複合病) ; ケロイド形成 ; 痢痕組織形成 ; クローン病 ; 潰瘍性大腸炎 ; 全身不全麻痺 ; 慢性閉塞性肺疾患 (C O P D) ; 急性呼吸障害症候群 (A R D S) ; 喘息 ; 肺線維症 ; 細菌性肺炎 ; の治療である。

30

【 0 4 0 8 】

好みしい一実施形態では、治療は、関節リウマチ及びリウマチ様脊椎炎を含めた、関節炎病態 ; クローン病及び潰瘍性大腸炎を含めた、炎症性腸疾患 ; 及び慢性閉塞性肺疾患 (C O P D) ; の治療である。

40

【 0 4 0 9 】

好みしい一実施形態では、治療は、 T - 細胞増殖 (T - 細胞の活性化と増殖) によって特徴づけられる炎症性の障害、例えば、組織移植片拒絶、エンドトキシンショック、及び糸球体腎炎、の治療である。

【 0 4 1 0 】

スクリーニング

治療に先立って、患者は、患者が病んでいる又は病んでいると思われる疾患又は障害が、R A F (例えば B - R A F) 活性を阻害する又は R T K (例えば、F G F R - 1 、 F G F R - 2 、 F G F R - 3 、 V E G F R - 2 、 T i e 2 、 E p h B 2) に対して活性を有し

50

ている化合物による治療を受け入れることができるものであるかどうかを決定するために、スクリーニングされ得る。

【0411】

例えば、患者から採取された生物サンプルは、患者が病んでいる又は病んでいると思われる疾患又は障害（例えばガン）が、R A F（例えばB - R A F）（又はR T K（例えば、F G F R - 1、F G F R - 2、F G F R - 3、V E G F R - 2、T i e 2、E p h B 2））の発現又は活性化の増大を特徴としているものであるかどうか、あるいは突然変異活性化の結果であるかどうかを決定するために、分析され得る。つまり、患者は、R A F（例えばB - R A F）又はR T K（例えば、F G F R - 1、F G F R - 2、F G F R - 3、V E G F R - 2、T i e 2、E p h B 2）の過剰・発現又は活性化（又はそれらの突然変異）の特性マーカーを検出するための診断試験に付され得る。

10

【0412】

本明細書で使われている、用語「マーカー」としては、遺伝子マーカー（例えば、r a f、r a s、M E K、E R KあるいはE R B B 2又はE G F Rのような増殖因子の突然変異を確認するためにD N A組成を測定するものを含めて）、及び、r a f、r a s、M E K、E R K、増殖因子受容体（例えばE R B B 2又はE G F R）の、酵素活性、酵素濃度、酵素状態（例えばリン酸化されているか否か）及び前記したタンパク質のm R N A濃度も含めた、上方調節の特性を示すマーカー、が挙げられる。突然変異の確認及び分析方法は周知である。例えば、Anticancer Research, 1999, Vol. 19(4A), pp. 2481-2483; C l i n. Chem., 2002, Vol. 48, p. 428; Cancer Research, 2003, Vol. 63(14), pp. 3955-3957; を参照されたい。

20

【0413】

用語「マーカー」としては、さらに、例えば、R T K（例えば、F G F R - 1、F G F R - 2、F G F R - 3、V E G F R - 2、T i e 2、及びE p h B 2）の突然変異を確認するためにD N A組成を測定するものを含めた遺伝子マーカー、が挙げられる。用語「マーカー」としては、R T Kの、酵素活性、酵素濃度、酵素状態（例えばリン酸化されているか否か）及び前記したタンパク質のm R N A濃度も含めた、上方・調節の特性を示すマーカーも挙げられる。

30

【0414】

上方調節としては、遺伝子増幅（すなわち、遺伝子多複製）、転写作用による発現の増大、高活性、さらには活性化（突然変異による活性化を含めて）を含めた、発現の増大又は過剰発現が挙げられる。

30

【0415】

r a f - M E K - E R K 経路シグナルが上方調節されている他の腫瘍も、R A F（例えばB - R A F）活性の阻害物質に対しては特に感受性であり得る。r a f - M E K - E R K 経路において上方調節を呈している腫瘍を確認することができるアッセイが、C h e m i c o n I n t e r n a t i o n a lから市販されているM E K 1 / 2 (M A P K K i n a s e)アッセイを含めて、数多く存在する。上方調節は、E R B B 2及びE G F R等の増殖因子受容体の過剰発現又は活性化、又は突然変異r a s又はr a fタンパク質、から生じ得る。

40

【0416】

過剰発現、上方調節又は突然変異をスクリーニングするための代表的な方法としては、限定するものではないが、逆転写ポリメラーゼ連鎖反応（R T - P C R）又は原位置ハイブリッド形成法のような標準的な方法が挙げられる。

【0417】

R T - P C Rによるスクリーニングでは、腫瘍中の前記したタンパク質のm R N Aの濃度は、そのm R N Aのc D N Aコピーアップを複数回行い、続いてそのc D N AをP C Rにより増幅することによって、検出される。P C R増幅の方法、プライマーのセレクション、及び増幅のための条件は、当業者には知られている。核酸操作及びP C Rは、例えば、Ausubel, F.M. et al., eds., Current Protocols in Molecular Biology, 2004 (John Wiley & S

50

ons Inc.) ; Innis, M.A. et-al., eds., PCR Protocols: A Guide to Methods and Applications, 1990 (Academic Press) ; に記載されている、標準的な方法で行われる。核酸手技を伴う反応及び操作は、Sambrook et al., Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 3rd edition, 2001 (Cold Spring Harbor Laboratory Press)、にも記載されている。あるいは、RT - PCR の市販キット (例えば Roche Molecular Biochemicals) が用いられ得、また米国特許第 4,666,828 号明細書 ; 第 4,683,202 号明細書 ; 第 4,801,531 号明細書 ; 第 5,192,659 号明細書、5,272,057 号明細書、5,882,864 号明細書、及び 6,218,529 号明細書 ; に開示されている方法も用いられ得る。

【0418】

10

原位置ハイブリッド形成法の 1 例は、蛍光 *in situ* ハイブリッド形成 (FISH) であるだろう (例えば、Angerer, 1987, Meth. Enzymol., Vol. 152, p. 649、を参照されたい)。一般には、*in situ* ハイブリッド形成には、以下の主工程 : (1) 分析されることになる組織の固定 ; (2) 標的核酸のアクセスし易さを増大させるための、また非特異的結合を減らすための、サンプルの事前ハイブリッド形成処理 ; (3) 生物構造体又は組織中の核酸への核酸混合物のハイブリッド形成 ; (4) ハイブリッド形成で結合されなかった核酸フラグメントを除去するための、ハイブリッド形成後洗浄 ; 及び (5) ハイブリッド形成された核酸フラグメントの検出 ; が含まれる。そのような用途で用いられているプローブは、典型的には、例えば、放射性同位体又は蛍光性のレポーターで、標識化されている。好ましいプローブは、緊縮条件下での標的核酸との特異的ハイブリッド形成ができるよう、例えば、約 50、100、又は 200 ヌクレオチドから約 1000 又はそれ以上のヌクレオチドまでと、十分に長いものである。FISH を行う標準的な方法は、例えば、Ausubel, F.M. et al., eds., Current Protocols in Molecular Biology, 2004 (John Wiley & Sons Inc.) ; Bartlett, John M. S., "Fluorescence In Situ Hybridization: Technical Overview," in: Molecular Diagnosis of Cancer, Methods and Protocols, 2nd ed. (Series: Methods in Molecular Medicine), March 2004, pp. 77-88 (ISBN: 1-59259-760-2) ; に記載されている。

20

【0419】

30

あるいは、mRNA から発現されたタンパク質生成物は、腫瘍部の免疫組織化学法、マイクロタイープレートを用いての固相免疫アッセイ、ウエスタンブロッティング、2 次元 SDS - ポリアクリルアミドゲル電気泳動法、ELISA、及び特異的タンパク質を検出する技術分野で知られている他の方法、によりアッセイされ得る。検出方法には、ホスホ *r a f*、ホスホ *E R K*、ホスホ *M E K*、又はホスホチロシンのような、部位特異的抗体を用いることが含まれるだろう。腫瘍生検に加えて、利用され得る他のサンプルとしては、胸膜液、腹腔液、尿、便生検物、痰、血液 (流出腫瘍細胞の単離と濃縮) が挙げられる。

【0420】

40

加えて、*r a f*、*E G F R* 又は *r a s* の突然変異形態は、例えば、PCR を用いた腫瘍生検体の直接配列決定により、及び、例えば、本明細書に記載されている方法を用いて、PCR 生成物を直接配列決定する方法により、確認され得る。過剰発現、活性化、又は突然変異を検出するためのこのような、及び、他の、周知の手法が用いられ得る。

【0421】

40

また、*r a f*、*r a s* 及び *E G F R* 等のタンパク質の異常濃度は、標準的な酵素アッセイを用いて測定され得、例えば *r a f* については本明細書に記載されているアッセイを用いて測定され得る。

【0422】

50

F G F R、T i e、V E G F R 又は E p h キナーゼ (特にイソフォームも含めた V E G F R) の過剰発現又は活性化を測定するための代わりの方法には、微小血管密度を測定することが含まれる。これは、例えば、Orre and Rogers, 1999, Int. J. Cancer, Vol. 84(2), pp. 101-108、によって報告されている方法を用いて、測定され得る。アッセイ方

法には、マーカーを用いることも含まれ；例えば、V E G F R のケースでは、マーカーとしては、C D 3 1、C D 3 4 及び C D 1 0 5 が挙げられる (Mineo et al., 2004, J. Clin. Pathol., Vol. 57(6), pp. 591-597)。

【0423】

治療

疾患又は障害を治療するという文脈で本明細書中に使われている、用語「治療」は、一般には、ヒトのであれ動物のであれ（例えば家畜動物用途での）、いくらかの所望治療効果が達成されている（例えば疾患又は障害の進行が阻害されている）、治療及び治療薬に関し、それには、進行の速度における低下、進行の速度の停止、疾患又は障害の症状の軽減、疾患又は障害の改善、及び疾患又は障害の治癒が含まれる。予防的な措置としての治療（すなわち、予防薬）も含まれる。例えば、疾患又は障害にまだ罹っていないが、疾患又は障害に罹るリスク状態にある患者による使用は、用語「治療」に含まれる。

10

【0424】

例えば、治療には、ガンを予防すること、ガンの発生確率を低下させること、ガンの症状を軽減させること他が含まれる。

【0425】

本明細書で使われている、用語「治療有効量」は、所望治療計画に従って投与された場合、合理的な効果 / リスク比と釣り合った、いくらかの所望治療効果を生じさせるのに効果がある、化合物（又は物質）、化合物を含んでいる組成物又は投与形態物、の量に関する。

20

【0426】

組み合わせ治療薬

用語「治療」には、2つ又はそれ以上の治療又は治療薬が、例えば、順次に又は同時に組み合わせられる、組み合わせ治療及び治療薬が含まれる。例えば、本明細書に記載されている化合物は、例えば、他の薬剤、例えば、細胞傷害剤、抗ガン剤他と一緒に、組み合わせ治療薬中にも用いられ得る。治療及び治療薬の例としては、限定するものではないが、化学療法（例えば、薬物、抗体（例えば免疫療法においてのよう）、プロドラッグ（例えば、光力学治療、G D E P T、A D E P T他においてのよう）を含めた、活性薬剤を、投与すること）；手術；放射線治療；光力学治療；遺伝子治療；及び管理された食事療法；が挙げられる。

30

【0427】

例えば、細胞増殖又は生存あるいは分化を異なるメカニズムを経て調節する1種又はそれ以上の他の（例えば、1、2、3、4種の）薬剤又は治療薬による治療と、本明細書に記載されている化合物による治療を組み合わせる、つまりガン成長のいくつかの特徴的な特徴を治療するのが、効果的であり得る。

【0428】

本発明の1つの態様は、以下に記載される、1種又はそれ以上のさらなる治療剤との組み合わせにある、本明細書に記載されている化合物に関する。

【0429】

本明細書に記載されている化合物と一緒に（並行してであれ又は異なる時間間隔であれ）投与され得るさらなる治療剤の例としては、

40

- (a) トポイソメラーゼ I 阻害薬；
- (b) 代謝拮抗薬；
- (c) チュープリン標的剤；
- (d) D N A 結着剤及びトポイソメラーゼ I I 阻害薬；
- (e) アルキル化剤；
- (f) モノクローナル抗体；
- (g) 抗 - ホルモン剤；
- (h) シグナル伝達阻害薬；
- (i) プロテアソーム阻害薬；

50

(j) D N A メチルトランスフェラーゼ ;
(k) サイトカイン及びレチノイド ;
が挙げられる。

【 0 4 3 0 】

その特定の組み合わせは医師の判断するところであるだろうし、医師は、その医師の広い一般知識及び当該医療従事者には知られている投薬計画を用いて、用量を選択するだろう。

【 0 4 3 1 】

各薬剤（すなわち、本明細書に記載されている化合物、プラス、1種又はそれ以上の他の薬剤）は、同時に又は順次に投与され得るし、また、個々に異なる投与スケジュールで且つさまざまな経路を介して投与され得る。例えば、順次に投与される場合、各薬剤は、短い時間を置いた間隔で（例えば5～10分の時間で）又はより長い間隔で（例えば、1、2、3、4又はそれ以上の時間を離して、あるいは、必要な場合は、さらにより長い時間を離して）投与され得、その精確な投薬計画は、その治療剤の特性と釣り合ったものにする。

10

【 0 4 3 2 】

各薬剤（すなわち、本明細書に記載されている化合物、プラス、1種又はそれ以上の他の薬剤）は、一緒にして、単一の投薬形態に製剤され得るし、あるいは別の形態としては、個々の薬剤は、別々に製剤され、場合によっては薬剤の使用についての説明書が入ったキットの形態で、一緒にして、提供され得る。

20

【 0 4 3 3 】

他の使用

本明細書に記載されているA Q 化合物は、細胞増殖を阻害するための、R A F（例えばB - R A F）機能を阻害する細胞培養添加物としても用いられ得る。

【 0 4 3 4 】

本明細書に記載されているA Q 化合物は、例えば、候補宿主が当該の化合物による治療から恩恵を受けそうであるかどうかを確定するために、インビトロアッセイの一部としても用いられ得る。

30

【 0 4 3 5 】

本明細書に記載されているA Q 化合物は、例えば、アッセイで、他の化合物、他のR A F（例えばB - R A F）機能阻害剤、他の抗増殖剤、他の抗-ガン剤を同定するために、標準物質としても用いられ得る。

【 0 4 3 6 】

キット

本発明の1つの態様は、(a) 例えば、好ましくは適する収容器に入れて及び／又は適する包装がされて提供される、本明細書に記載されているA Q 化合物（又は本明細書に記載されているA Q 化合物を含んでいる組成物）；及び(b) 使用についての説明書、例えば、化合物又は組成物をどのようにして投与するかについての書面による説明書；を含んでいるキットに関する。

40

【 0 4 3 7 】

書面による説明書は、その活性成分が適する措置である適応症、のリストも含み得る。

【 0 4 3 8 】

投与の経路

A Q 化合物又はA Q 化合物を含んでいる医薬組成物は、全身的／周辺的であれ局所的（すなわち、所望作用部位のところで）であれ、いずれの都合のよい投与の経路によっても対象に投与され得る。

【 0 4 3 9 】

投与の経路としては、限定するものではないが、経口（例えば摂食により）；経頸；舌下；経皮（例えば、パッチ、プラスター、他によるものも含めて）；経粘膜（例えば、パッチ、プラスター、他によるものも含めて）；鼻内（例えば鼻内スプレーによるもの）；

50

眼内（例えば点眼液によるもの）；肺内（例えば、（例えばエアロゾル、を介した、例えば口又は鼻、を通した）吸入又は吹き込み療法によるもの）；直腸（例えば坐剤又は浣腸によるもの）；膣内（例えばペッサリーによるもの）；非経口、例えば、注射によるもので、皮下、皮内、筋肉内、静脈内、動脈内、心臓内、鞘内、髄内、包膜内、包膜下、眼窓内、腹腔内、気管内、表皮下、関節内、くも膜下、及び胸骨内が挙げられ；デポー又はレザバーの埋め込みによるもので、例えば、皮下的又は筋肉内的；が挙げられる。

【0440】

対象 / 患者

対象 / 患者は、脊索動物、脊椎動物、哺乳動物、有胎盤哺乳動物、有袋動物（例えばカンガルー、ウォンバット）、齧歯類動物（例えばモルモット、ハムスター、ネズミ、マウス）、ネズミ類動物（例えばマウス）、兔目動物（例えばウサギ）、鳥類動物（例えば鳥）、イヌ類動物（例えば犬）、ネコ科動物（例えば猫）、ウマ科動物（例えば馬）、ブタ科動物（例えば豚）、ヒツジ科動物（例えば羊）、ウシ科動物（例えば牛）、靈長類動物、サル科動物（例えば猿又は類人猿）、猿（例えばマーモセット、ヒヒ）、類人猿（例えばゴリラ、チンパンジー、オランウータン、テナガザル）、又は人間であり得る。

10

【0441】

さらに、対象 / 患者は、その発達のいずれの形態にあってもよい（例えば胎児）。

【0442】

好ましい一実施形態では、対象 / 患者は、ヒトである。

20

【0443】

製剤

A Q 化合物が単独で投与されるということもあり得るが、限定するものではないが、薬学的に許容される担体、希釈剤、賦形剤、補佐剤、增量剤、緩衝剤、防腐剤、酸化防止剤、潤滑剤、安定化剤、可溶化剤、界面活性剤（例えば湿潤剤）、マスキング剤、着色剤、香味剤、及び甘味剤を含めた、当業者には周知の 1 種又はそれ以上の他の薬学的に許容される成分と一緒に、本明細書に記載されている、少なくとも 1 種の A Q 化合物、を含んでいる医薬製剤（例えば、組成物、調製物、医薬）としてそれを提供するのが好ましい。製剤は、さらに、他の活性薬剤（例えば他の治療用薬剤又は予防用薬剤）を含み得る。

【0444】

つまり、本発明は、先に定義した医薬組成物、及び、本明細書に記載されている、少なくとも 1 種の A Q 化合物を、当業者には周知の 1 種又はそれ以上の他の薬学的に許容される成分、例えば、担体、希釈剤、賦形剤、他と一緒に混合することを含む、医薬組成物の製造方法、をさらに提供する。個別の単位体（例えば、タブレット、他）として製剤される場合は、各単位体は、化合物の所定量（用量）を含有している。

30

【0445】

本明細書で使われている、用語「薬学的に許容される」は、妥当な医学的判断の範囲内で、合理的な効果 / リスク比と釣り合って、過度の毒性、刺激、アレルギー反応、あるいは他の問題又は合併症なしに、当該の対象（例えばヒト）の組織と接触して用いられるのに適している、化合物、成分、材料、組成物、投薬形態物、他に関する。それぞれの担体、希釈剤、賦形剤、他も、その製剤の他の成分と適合するものであるという意味で、「許容される」ものでなければならない。

40

【0446】

適する担体、希釈剤、賦形剤、他は、標準的な薬学の教科書、例えば、RemingtonのPharmaceutical Sciences, 18th edition, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1990；及びHandbook of Pharmaceutical Excipients, 5th edition, 2005；に見出され得る。

【0447】

製剤は、製薬の技術分野でよく知られているいずれの方法によっても調製され得る。そのような方法には、化合物と、1 種又はそれ以上の補助的な成分から構成されている担体とを会合にもって行く工程が含まれる。一般には、製剤は、化合物と担体（例えば、液体担体、微細粉碎固体担体、他）とを均一、緊密に組み合わせ、次いで、必要であれば、そ

50

の製造物を成形することによって調製される。

【0448】

製剤は、急速又は遅速放出；瞬時、遅延、定期、又は持続放出；あるいはこれらの組み合わせ；を提供するよう、調製され得る。

【0449】

製剤は、好適には、液体、溶液（例えば、水性、非水性）、懸濁液（例えば、水性、非水性）、エマルジョン（例えば、水中油型、油中水型）、エリキリル、シロップ、舐剤、マウスウォッシュ、トローチ、タブレット（例えば、コートされたタブレットを含めて）、顆粒、粉末、ロゼンジ、ドロップ、カプセル（例えばハードゼラチンカプセル及びソフトゼラチンカプセルを含めて）、カシェ、ピル、アンプル、ボーラス、坐剤、ペッサリー、チンキ、ジェル、ペースト、軟膏、クリーム、ローション、オイル、フォーム、スプレー、ミスト、又はエアロゾルの形態にあり得る。

10

【0450】

製剤は、好適には、1種又はそれ以上の化合物、及び、場合により、例えば、浸透促進剤、透過促進剤、及び吸収促進剤を含めた、1種又はそれ以上の他の薬学的に許容される成分が含浸された、パッチ、接着性プラスター、絆創膏、ドレッシング等として提供され得る。製剤は、また、デポー又はレザバーの形態でも好適に提供され得る。

20

【0451】

本化合物は、1種又はそれ以上の他の薬学的に許容される成分に溶解、懸濁、又はそれと混和され得る。本化合物は、例えば、血液成分あるいは1つ又はそれ以上の器官に化合物を標的するよう設計されたリポソーム又は他の微粒子状物質中に入れて、提供され得る。

20

【0452】

経口投与（例えば摂食による）に適している製剤としては、液剤、溶液剤（例えば、水性、非水性）、懸濁液剤（例えば、水性、非水性）、エマルジョン剤（例えば、水中油型、油中水型）、エリキリル剤、シロップ剤、舐剤、タブレット剤、顆粒剤、粉末剤、カプセル剤、カシェ剤、ピル剤、アンプル剤、ボーラス剤が挙げられる。

30

【0453】

経頸投与に適している製剤としては、マウスウォッシュ剤、ロゼンジ剤、トローチ剤、並びにパッチ、接着性プラスター、デポー、及びレザバーが挙げられる。ロゼンジ剤は、典型的には、本化合物を、香味が付けられた基剤（通常は、スクロース、アカシア又はトラガカント）中に含んでいる。トローチ剤は、典型的には、本化合物を、不活性マトリックス（例えば、ゼラチン、グリセリン、あるいはスクロース及びアカシア）中に含んでいる。マウスウォッシュ剤は、典型的には、本化合物を、適する液体担体中に含んでいる。

30

【0454】

舌下投与に適している製剤としては、タブレット剤、ロゼンジ剤、トローチ剤、カプセル剤、及びピル剤が挙げられる。

【0455】

経口経粘膜投与に適している製剤としては、液剤、溶液剤（例えば、水性、非水性）、懸濁液剤（例えば、水性、非水性）、エマルジョン剤（例えば、水中油型、油中水型）、マウスウォッシュ剤、ロゼンジ剤、トローチ剤、並びにパッチ、接着性プラスター、デポー、及びレザバー、が挙げられる。

40

【0456】

非経口経粘膜投与に適している製剤としては、液剤、溶液剤（例えば、水性、非水性）、懸濁液剤（例えば、水性、非水性）、エマルジョン剤（例えば、水中油型、油中水型）、坐剤、ペッサリー剤、ジェル剤、ペースト剤、軟膏剤、クリーム剤、ローション剤、オイル剤、並びにパッチ、接着性プラスター、デポー、及びレザバー、が挙げられる。

【0457】

経皮投与に適している製剤としては、ジェル剤、ペースト剤、軟膏剤、クリーム剤、ローション剤、及びオイル剤、並びにパッチ、接着性プラスター、絆創膏、ドレッシング、

50

デボー、及びレザバー、が挙げられる。

【0458】

タブレットは、通常の方法で、例えば、場合により1種又はそれ以上の補助的な成分と一緒に、圧縮又は成型することで製造され得る。圧縮タブレットは、粉末又は顆粒のような易流動性の形態にある本化合物を、場合により1種又はそれ以上の結着剤（例えば、ポビドン、ゼラチン、アカシア、ソルビトール、トラガカント、ヒドロキシプロピルメチセルロース）；増量剤又は希釈剤（例えば、ラクトース、微結晶セルロース、リン酸水素カルシウム）；滑剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルク、シリカ）；崩壊剤（例えば、デンブングリコール酸ナトリウム、架橋されたポビドン、架橋されたナトリウムカルボキシメチルセルロース）；表面活性又は分散又は湿潤剤（例えば、ラウリル硫酸ナトリウム）；防腐剤（例えば、メチルp-ヒドロキシベンゾアート、プロピルp-ヒドロキシベンゾアート、ソルビン酸）；香味剤、香味増強剤、及び甘味剤；と混合して、適する機械で、圧縮することによって調製され得る。成型タブレットは、不活性液体希釈剤で湿らせた粉末にされた本化合物の混合物を適する機械で成型することで製造され得る。タブレットは、場合によっては、コートされ得る又は刻み目を入れられ得、例えば、所望の放出プロファイルをもたらすように、さまざまな割合にあるヒドロキシプロピルメチセルロースを用いて、タブレット中の化合物の遅延又は制御放出をもたらすように、製剤され得る。タブレットには、場合によっては、例えば、放出に影響を与えるためのコーティング、例えば、胃以外の消化管の部分で放出をもたらすための腸溶性コーティングが、施され得る。

10

20

30

40

【0459】

軟膏剤は、典型的には、本化合物と、パラフィン系又は水混和性の軟膏基剤とから調製される。

【0460】

クリーム剤は、典型的には、本化合物と、水中油型クリーム基剤とから調製される。望ましいなら、クリーム基剤の水性相には、例えば少なくとも約30%w/wの多価アルコール、すなわち、2個又はそれ以上のヒドロキシル基を有しているアルコール、例えば、プロピレングリコール、ブタン-1,3-ジオール、マンニトール、ソルビトール、グリセリン、及びポリエチレングリコール、並びにこれらの混合物、が含まれ得る。この局所用製剤には、望ましくは、皮膚又は他の冒された部分を通っての化合物の吸収又は浸透を促進させる化合物が含まれ得る。そのような皮膚浸透促進剤の例としては、ジメチルスルホキシド並びに関連の類似化合物が挙げられる。

30

【0461】

エマルジョン剤は、典型的には、本化合物と、油性相とから調製されるが、この油性相には、場合によっては、乳化剤（又はemulsionとも呼ばれる）が含まれ得るか、又は、この油性相は、少なくとも1種の乳化剤と、脂又は油もしくは脂及び油の両者との混合物を含み得る。好ましくは、親水性乳化剤は、安定化剤として働く脂肪親和性乳化剤と一緒に含まれている。また、油及び脂のいずれもが含まれているのが好ましい。一緒に、安定化剤の有無に拘らず乳化剤は、いわゆる乳化性ワックスを作り出し、そしてこの乳化性ワックスは、油及び/又は脂と一緒に、いわゆる乳化性軟膏基剤を作り出し、これが、クリーム製剤の油性分散相を形成する。

40

【0462】

適するemulsion及びエマルジョン安定化剤としては、Tween 60、Span 80、セトステアリルアルコール、ミリスチルアルコール、グリセリルモノステアラート及びラウリル硫酸ナトリウム、が挙げられる。医薬エマルジョン製剤中に用いられている可能性が高いたいていの油中における本化合物の溶解度は非常に低くあり得るので、製剤に適している油又は脂の選択は、所望の化粧品特性が達成されるかどうかに基づいたものとなる。つまり、クリーム剤は、好ましくは、チューブ又は他の収容器からの漏れを避けるために適する粘稠度を有した、グリース様でない、汚れを付けない、洗うことができる製品とすべきである。直鎖又は分枝鎖、モノ又はジ塩基性のアルキルエステル、例

50

えば、ジ-イソアジパート、イソセチルステアラート、ココナツ脂肪酸のプロピレングリコールジエステル、イソプロピルミリストアート、デシルオレアート、イソプロピルパルミタート、ブチルステアラート、2-エチルヘキシルパルミタート、又は、C_{ro}d a m o 1 C A P として知られる分枝鎖エステル同士のブレンドが用いられ得、最後の3つが、好ましいエステルである。これらは、必要とされる特性に応じて、単独又は組み合わせで用いられ得る。別の形態としては、高融点脂質、例えば、ワセリン及び/又は液状パラフィンあるいは他のミネラルオイル類が、用いられ得る。

【0463】

鼻内投与に適している、担体が液体である製剤としては、例えば、鼻内スプレー剤、点鼻剤、が挙げられ、また、ネプライザーによるエアロゾル投与では、化合物の水性又は油性溶液剤が挙げられる。

10

【0464】

鼻内投与に適している、担体が固体である製剤としては、例えば、鼻で吸い込みが行われる方式で投与される、すなわち、鼻の下近くに保持された粉末の収容器から鼻腔を通して急速に吸入することによって投与される、粒子サイズが、例えば、約20～約500ミクロンの範囲内にある粗い粉末として提供されているものが、挙げられる。

【0465】

肺内投与（例えば吸入又は吹き入れ療法による）に適している製剤としては、適する推進剤、例えばジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロ-テトラフルオロエタン、二酸化炭素、又は、他の適するガスを用いた、加圧パックから放出されるエアロゾルスプレー剤として提供されているものが挙げられる。

20

【0466】

眼内投与に適している製剤としては、本化合物が、適する担体（特には本化合物の水性溶媒）に溶解又は懸濁されている点眼剤が挙げられる。

【0467】

直腸投与に適している製剤は、例えば、天然又は硬化油、ワックス、脂、半液体又は液体ポリオールを含んでいる、例えば、カカオ脂又はサリチラートを含んでいる、適する基剤での坐剤として；あるいは浣腸による措置用の溶液剤又は懸濁液剤として；提供され得る。

30

【0468】

腔内投与に適している製剤は、本化合物に加えて、当技術分野で適切であると知られている担体を含有している、ペッサリー剤、タンポン剤、クリーム剤、ジェル剤、ペースト剤、フォーム剤又はスプレー製剤として、提供され得る。

【0469】

非経口投与（例えば注射による）に適している製剤としては、本化合物が、溶解、懸濁、又はそうでなければ包含（例えばリポソーム又は他の微粒子状物質中に）されている、水性又は非水性、等張性、バイロジエンを含まない、滅菌の、液剤（例えば、溶液剤、懸濁液剤）が挙げられる。そのような液剤は、さらに、他の薬学的に許容される成分、例えば抗酸化剤、緩衝剤、防腐剤、安定化剤、静菌剤、懸濁化剤、増粘剤、及び、製剤を対象の受容者の血液（又は他の適切な体液）と等張にする溶質、を含有し得る。賦形剤の例としては、例えば、水、アルコール、ポリオール、グリセロール、植物油等が挙げられる。等張性の製剤中に用いるのに適している等張性の担体の例としては、Sodium Chloride Injection、Ringer's Solution（リングル液）、又はLactated Ringer's Injection、が挙げられる。典型的には、液剤中の本化合物の濃度は、約1ng/ml～約10μg/ml（例えば約10ng/ml～約1μg/ml）である。製剤は、単位-用量又は複数-用量の密封容器、例えば、アンプル、バイアル、中に入れて提供され得、そして、使用直前に、滅菌液体担体（例えば注射用の水）を加えることを必要とする、凍結乾燥された（lyophilized）状態で、保存され得る。即席の注射溶液剤及び懸濁液剤は、滅菌の粉末剤、顆粒剤、及びタブレット剤から、調製され得る。

40

50

【0470】

用量

当業者なら、AQ化合物、またAQ化合物を含んでいる組成物、の適切な用量は、患者から患者で、変わり得るものであることは解るだろう。最適な用量を決定することには、一般には、あらゆるリスク又は有害な副作用に対して、治療薬の効果のレベルをバランスさせることができるものである。選択される用量レベルは、限定するものではないが、その特定のAQ化合物の活性、投与の経路、投与の回数、AQ化合物の排泄の速度、治療の期間、組み合わせで用いられている他の薬物、化合物、及び／又は材料、疾患又は障害の重症度、並びに患者の種、性、年齢、体重、状態、一般健康、及びこれまでの病歴を含めたさまざまな要因に左右されるものである。AQ化合物の量及び投与の経路は、最終的には、医師、獣医、又は臨床医の判断するところであるが、一般には、用量は、所望の効果を、実質的に危険な又は有害な副作用を引き起こすことなしに達成する、作用の部位での局所濃度、を達成するように選択されるものである。

【0471】

投与は、治療の過程を通して、1投与量で、連続的に又は間欠的に（例えば適切な間隔で分割された投与量で）行われ得る。投与の最も効果的な方法及び投与の用量を決定する方法は当業者には周知であり、治療に用いられる製剤、治療の目的、治療されている標的細胞、さらには治療されている対象により、変わるものである。1回投与または複数回投与も、治療を行っている医師、獣医、又は臨床医によって選択される投与量濃度及び方式で行われ得る。

【0472】

一般には、AQ化合物の1日当たりの適する投与量は、対象の体重1キログラム当たり約100μg～約250mg（より典型的には約100μg～約25mg）の範囲内にある。化合物が塩、エステル、アミド、プロドラッグ等である場合は、投与される量は、親化合物を基準にして計算されるので、用いられるべき実際の量は、比例して、増大する。

【実施例】

【0473】

以下の実施例は、本発明を説明するためだけに提供されるものであって、本明細書に記載されている、発明の範囲を、限定しようとするものではない。

【0474】

化学合成

本発明の化合物の化学合成についてのいくつかの方法が本明細書に記載されている。これらの及び／又は他の公知の方法は、本発明の範囲内にあるさらなる化合物の合成を容易にするために、公知の手法で、改変及び／又は適応され得る。

【0475】

本明細書に記載されている化合物の調製に有用な、一般実験方法と手順についての説明は、Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry, 5th Edition, 1989, (Editors: Furniss, B. S., Hannaford, A. J., Smith, P. W. G., Tatchell, A. R.) (published by Longmann, UK)、に提供されている。

【0476】

特に、ピリジン化合物の合成方法は、Heterocyclic Chemistry, 3rd Edition, 1998, Joule, J.A., Mills, R. and Smith, G.F. (published by Chapman & Hall, UK)、に記載されている。

【0477】

本明細書に記載されている化合物は、キーとなる中間体(2)を経て調製され得る。この中間体は、市販の出発物質、2-アミノ-3-ニトロ-4-クロロピリジン(1)、及び、置換されていてもよいアミノ-ヒドロキシ-キノリン又はアミノ-ヒドロキシ-イソキノリンから調製され得る。化合物(2)はこのあとアミノ基のところが選択的に保護されて（例えばBOCカルバマート又はトリフルオロアセトアミドとして）、中間体(3)を生じる。中間体(3)は、直接、2-アミノ-3-ニトロ-4-クロロピリジン(1)

10

20

30

40

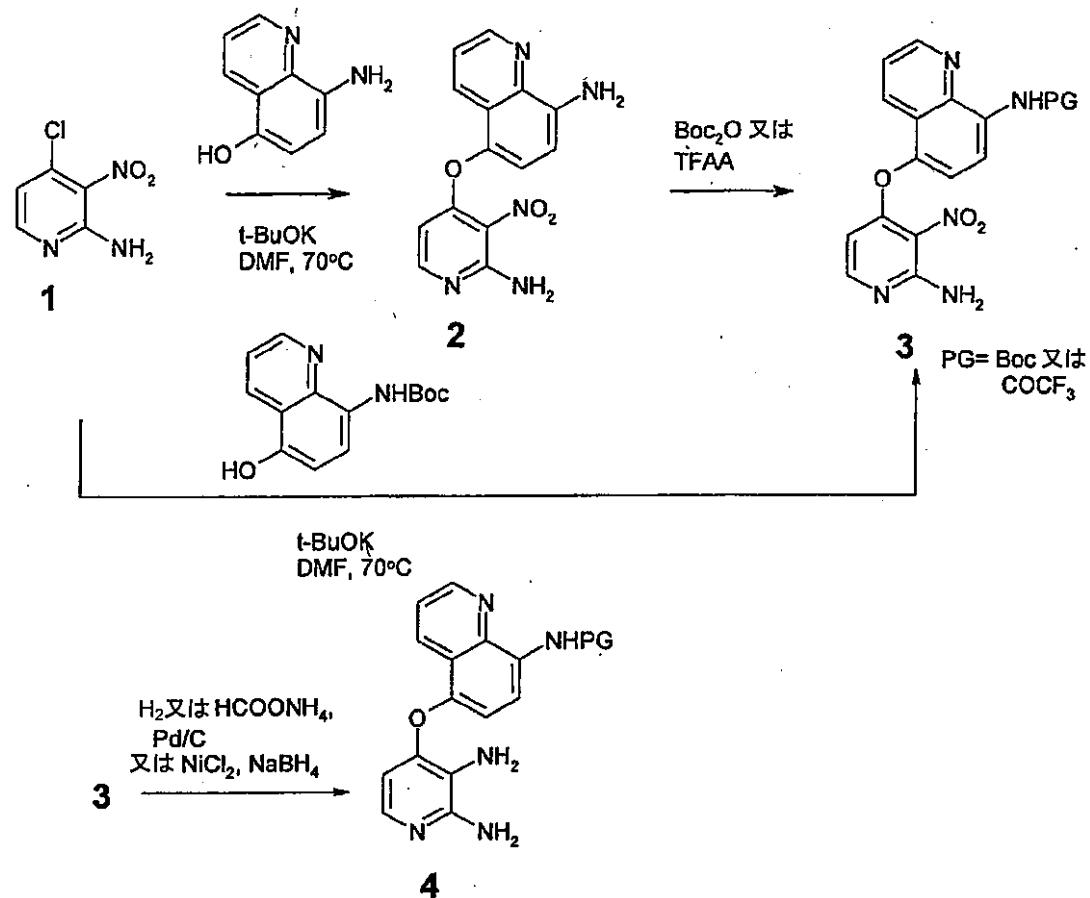
50

、及びN - BOC - 保護アミノ - ヒドロキシ - キノリン又はアミノ - ヒドロキシ - イソキノリンからも得られ得る。保護された中間体(3)のニトロ基は、Pd/C及びギ酸アンモニウム又は水素で、又はNiCl₂及びNaBH₄で、アミノ基に還元されて、ジアミノ中間体(4)が得られ得る。以下の表1に示されているアミノ - ヒドロキシ - キノリン又は - イソキノリンのいずれを用いても同じ方法が適用され得る。中間体(4)は、ホスゲン又はトリホスゲンを用いて環化されて、ピリドトイミダゾロン(5)が得られ得る。(5)の脱保護によりキーとなる共通の中間体(6)が得られる。そのような方法の1例が、以下のスキームに、5 - ヒドロキシ - 8 - アミノキノリンを用いて、図説されている。

【0478】

スキーム1

【化39】



【表3】

表 1		
出発物質	構造	中間体 (4)
5-アミノ-8-ヒドロキシ-キノリン		
5-アミノ-8-ヒドロキシ-イソキノリン		
8-アミノ-5-ヒドロキシ-イソキノリン		
8-アミノ-5-ヒドロキシ-キノリン		
1-アミノ-4-ヒドロキシ-イソキノリン		

10

20

30

40

表 1

出発物質	構造	中間体 (4)
2-アミノ-7-ヒドロキシ-イソキノリン		
6-アミノ-8-ヒドロキシ-キノリン		
8-アミノ-6-ヒドロキシ-キノリン		
2-アミノ-4-ヒドロキシ-キノリン		

【 0 4 7 9 】

表 1 (上記) に示されている各出発物質は、例えば、次のスキームに示すようにして調製され得る 1 - アミノ - 4 - ヒドロキシ - イソキノリン、及び、例えばその次のスキームに示すようにして調製され得る 1 - ヒドロキシ - 4 - アミノ - イソキノリンを除いて、すべて市販されている。

【 0 4 8 0 】

スキーム 2 A

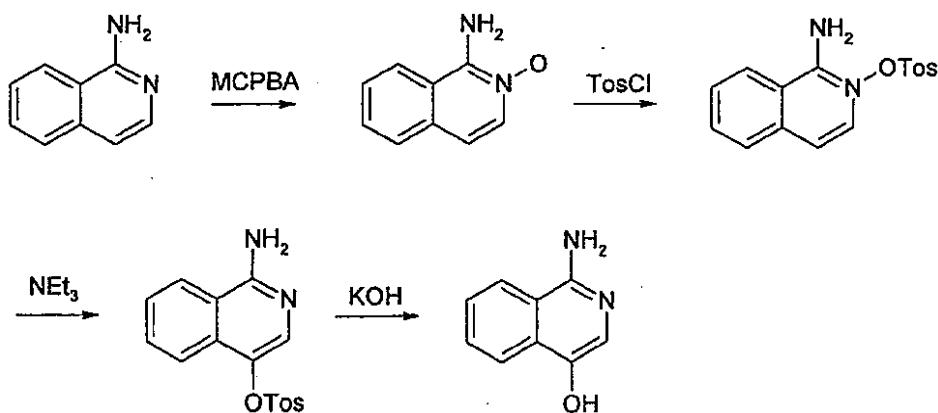
10

20

30

40

【化40】

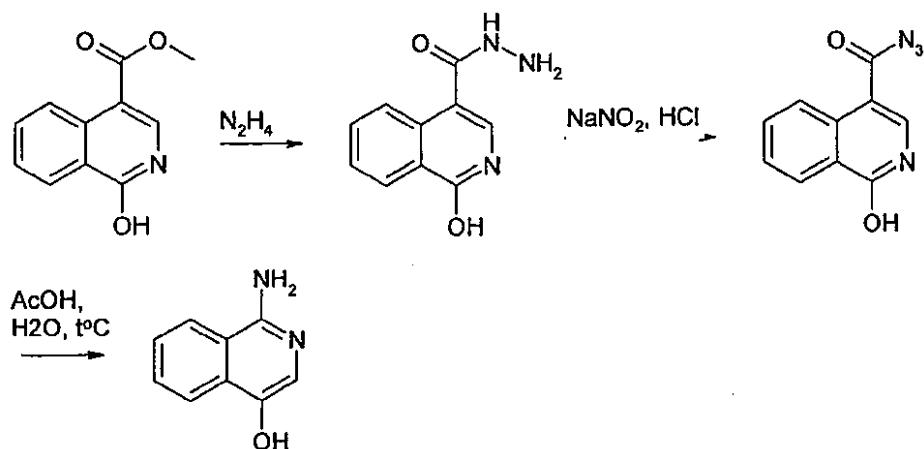


10

【0481】

スキーム2B

【化41】



20

【0482】

以下の方法及びスキームは、置換されていないキノリニル/イソキノリニル基を用いて、図説されているが、これらの方法は、置換されたキノリニル/イソキノリニル基を有する化合物の調製にも適していることは理解されるべきである。

30

【0483】

ジアミノ中間体(4)の二環式系への環化が、スキーム3に、8-アミノ-5-ヒドロキシキノリンに対して、例示されている。同じような方法が、上記表1に記載されている他のキノリン及びイソキノリンで、用いられ得る。中間体(4)は、ホスゲン又はトリホスゲンを用いて、ピリドイミダゾロン(5)に環化され得る。(5)の脱保護によりキとなる共通の中間体(6)が得られる。そのような方法の1例が以下のスキームに5-ヒドロキシ-8-アミノキノリンを用いて図説されている。ピリドピラジノンは、中間体(4)から、エチルグリオキシラート、エチルピルバート又は類似の-ケトエステルと反応させることにより、得られ得る。異性体(7)及び(8)は、いずれも、(4)をエチルグリオキシラートと反応させることにより、得られ得る。保護基(PG)をTFAもしくは四ブチルアンモニウムフルオリド(TBAF)(Boc保護基に対して)又はアンモニア(トリフルオロアセトアミドに対して)で脱保護することにより共通の中間体(9)又は(10)が生成される。同様に、2つの異性体、(13)及び(14)、が、(4)をエチルピルバートと反応させ、そのあと脱保護することにより、得られ得る。アミノ-ピリドピラジノン(17)及び(18)は、中間体(4)から、エチル2-エトキシ-2-イミノアセタートと反応させ、脱保護することにより、得られ得る。2つの異性体の比は選択される溶媒によって影響されるので、一方が選択的に得られ得る。ピリドピラジン(20)は、中間体(4)から、グリオキサール又は1,4-ジオキサン-2,3-ジオールと反応させ、そのあと脱保護することにより、得られ得る。ピリドピラジン-ジオ

40

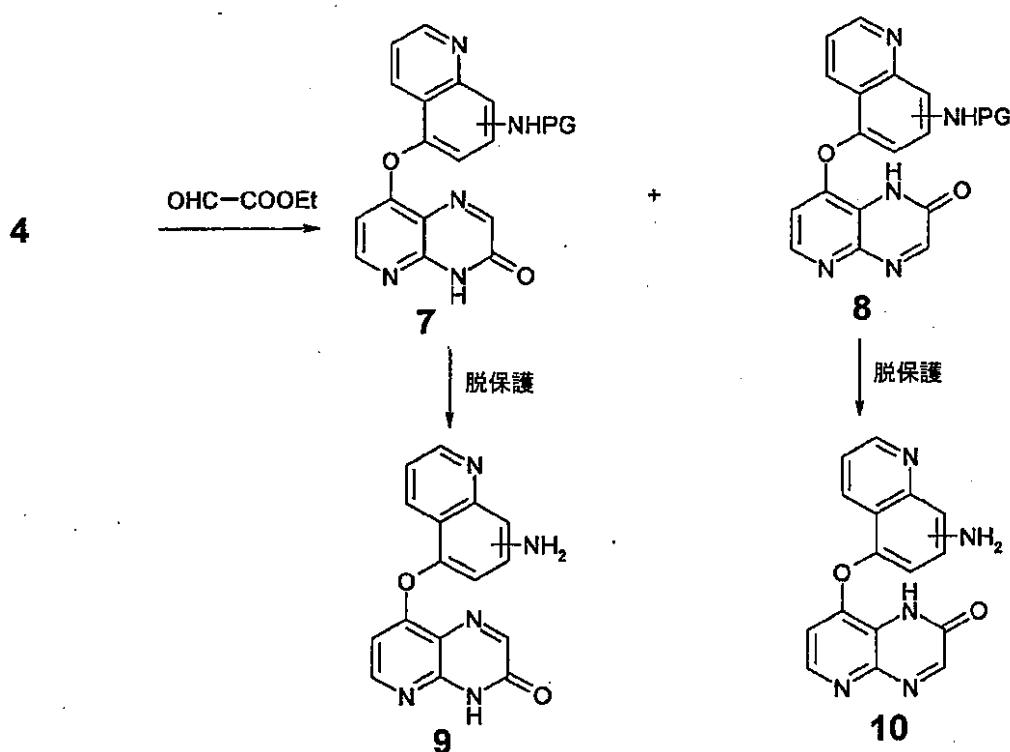
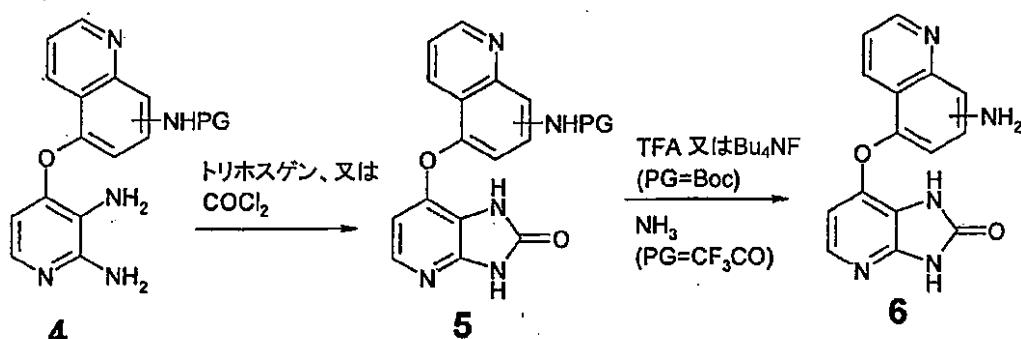
50

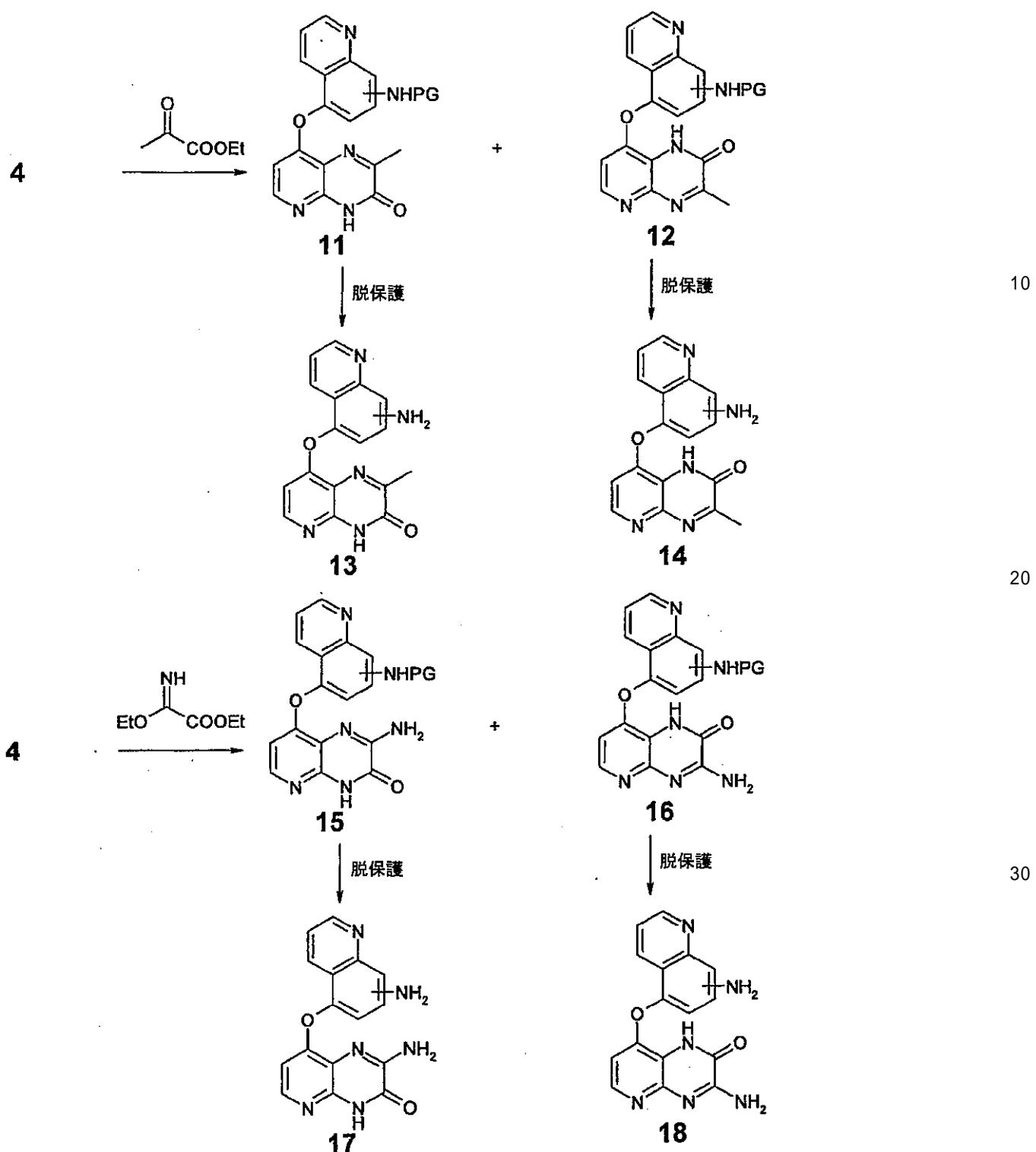
ン(22)は、中間体(4)から、ジエチルオキサラート又はオキサリルクロリドと反応させ、そのあと脱保護することにより、得られ得る。

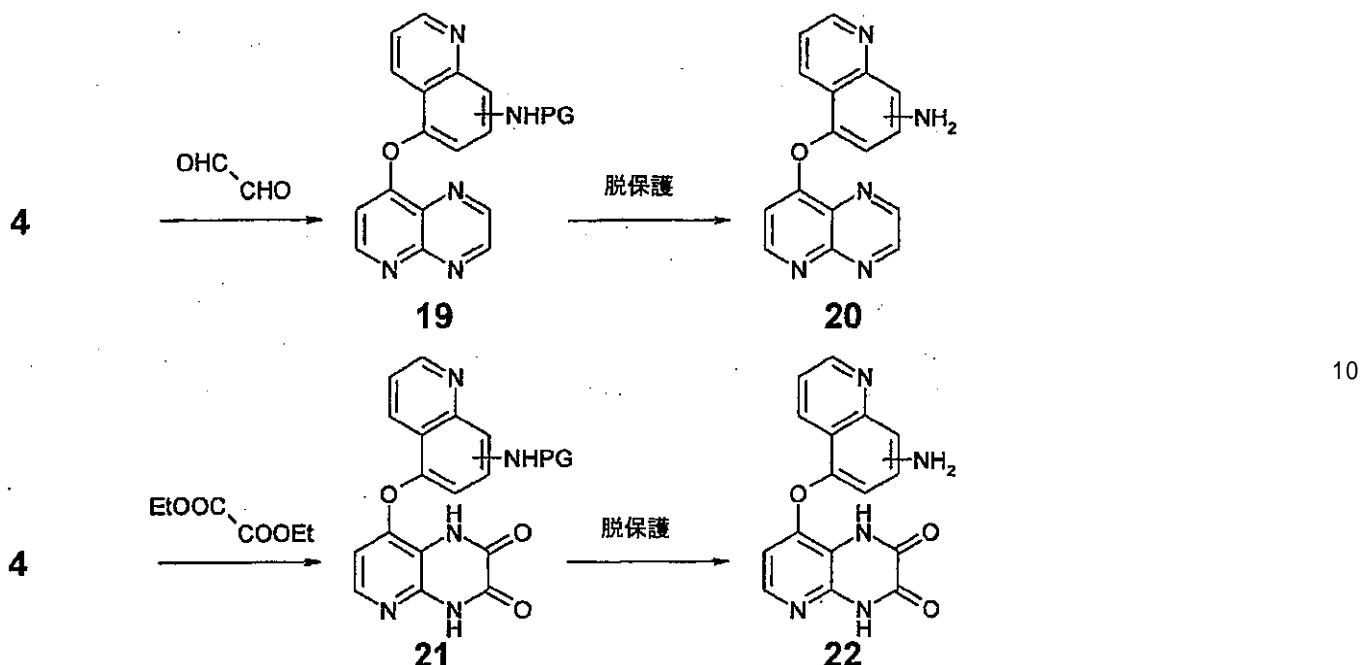
【0484】

スキーム3

【化42】







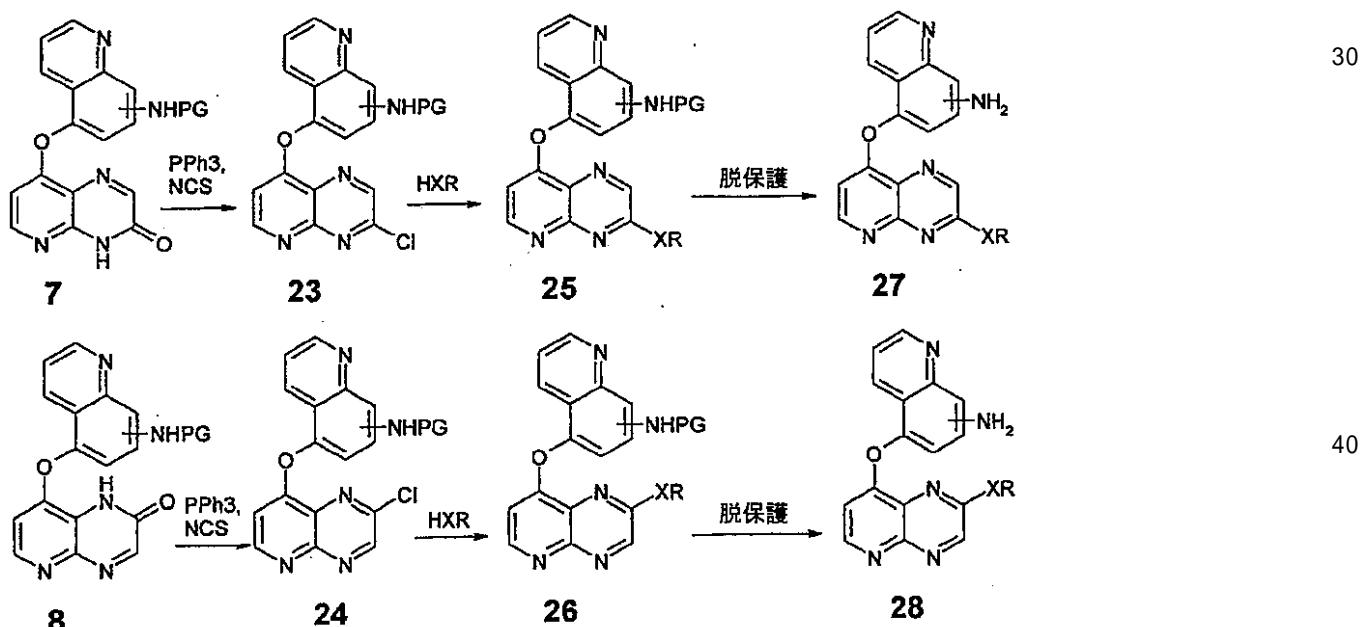
【0485】

置換されたピリドピラジン (27) 及び (28) は中間体 (7) 及び (8) から得られる。ピラジノンのカルボニル基を PPh_3 及び $\text{N}-\text{クロロスクシンイミド}$ で変換するとクロロピラジン中間体 (23) 又は (24) が得られるので、そのあとクロロ基をアンモニア、一級又は二級アミン、アルコール及びチオールで置換するとアミン、エーテル及びチオエーテル (25) 又は (26) が得られる。脱保護により共通の中間体 (27) 又は (28) が得られる。例えば、以下のスキームを、参照されたい。

【0486】

スキーム 4

【化43】



【0487】

もう 1 つの経路では、キーとなる中間体 (32) は、中間体 (4) から出発して調製される。ピリジン上のより求核性の 3 - アミノ基を選択的にカルバマートに変換し、BOC 基を脱保護し、そしてそのカルバマートをアルキル化する。塩基性条件下での閉環によりイミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 2 - オンが得られる。

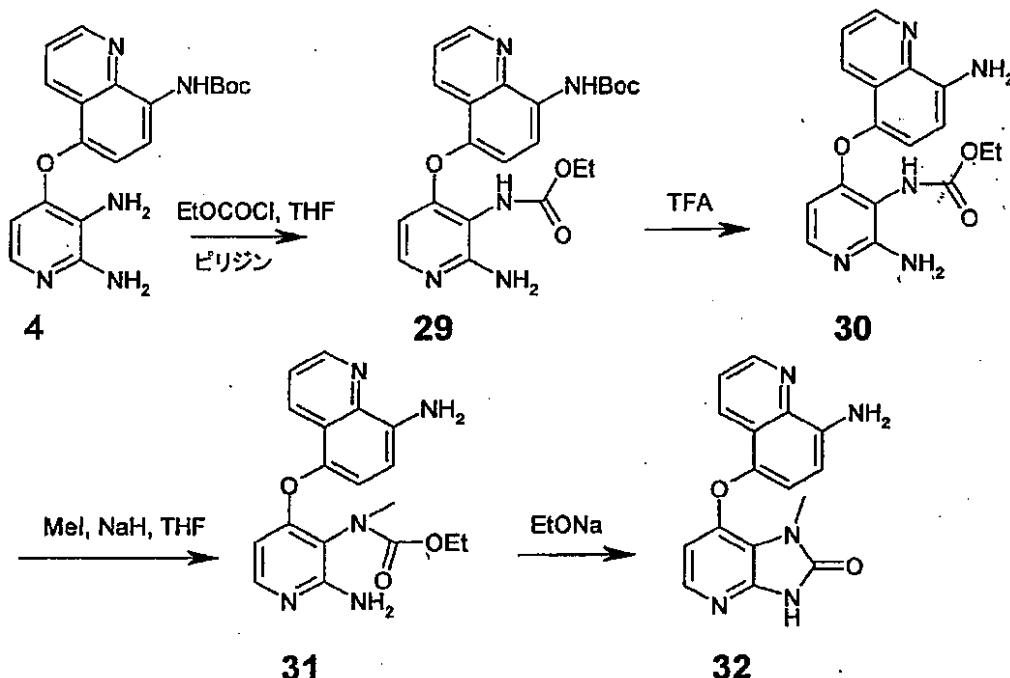
【0488】

例えば、中間体(4)をエチルカルバマート(29)に変換し、BOC基をTFAで除去すると(30)が得られる。酸性カルバマートプロトンをNaHで脱プロトンするとN-3上にアニオンが生じ、これをアルキル化すると中間体(31)が得られる。中間体(31)は塩基の存在下で共通の中間体(32)に環化される。そのような方法の1例が以下のスキームに図説されている。

【0489】

スキーム5

【化44】



【0490】

もう1つの経路では、N-2位(ピリジン環に関して)のところが置換された化合物が、出発物質のアミノ基のアルキル化により、得られ得る。

【0491】

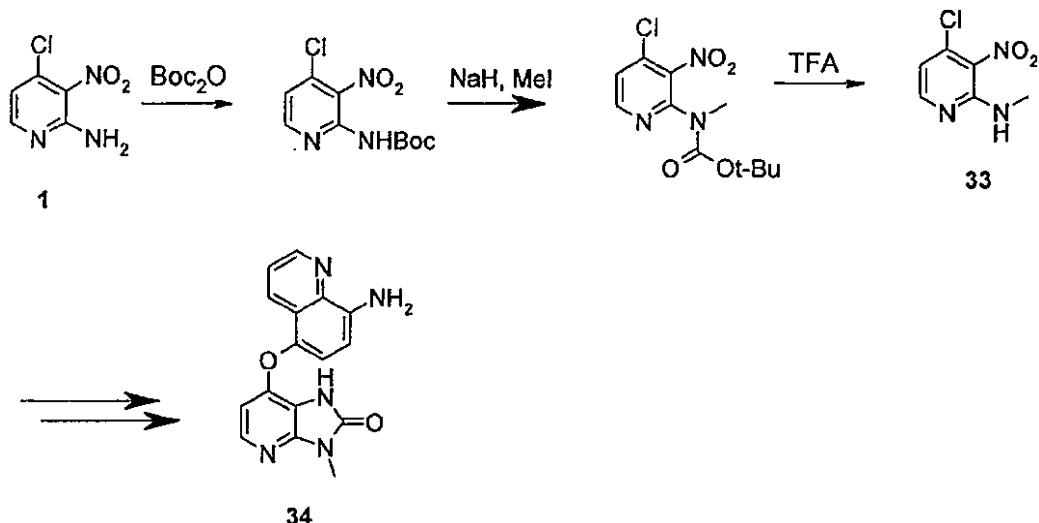
例えば、2-アミノ-3-ニトロ-4-クロロピリジン(1)をアミノ基のところでBOC保護し、MeI及びNaHでメチル化し、BOC保護を除去すると(33)が得られる。先のスキーム1に記載されていると同じ方法を用いて、中間体(33)を、中間体1と同じように用いると、共通の中間体(34)が得られ得る。そのような方法の1例が以下のスキームに図説されている。

【0492】

スキーム6

30

【化45】



【0493】

もう1つの経路では、もう1つのキーとなる中間体が、市販の試薬3-ヒドロキシ-4-クロロ-ピリジンから調製される。試薬をニトロ化し、ヒドロキシル基をベンジルエーテルとして保護し、そしてクロロ基をBOC保護ヒドロキシル-アミノ-キノリン/イソキノリンで置き換える。ベンジル基をニトロ官能の還元と同時に除去する。この後、環を、トリホスゲン、ホスゲン又はカルボニルジイミダゾールを用いて閉じ、そして最初のアミノ基を脱保護して、所望の中間体ピリドイミダゾロンを得る。

20

【0494】

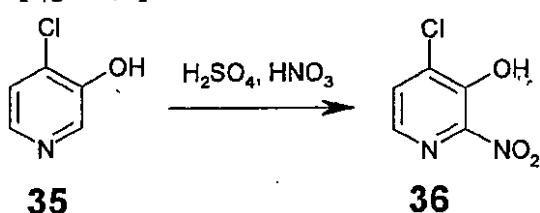
例えば、3-ヒドロキシ-4-クロロピリジン(35)を、選択的に、その2位においてニトロ化し、そのあとそのフェノールをBnエーテルとして保護して(37)を得る。4-クロロを8-N-BOC-アミノ-5-ヒドロキシキノリンで置き換えて(38)を得る。この中間体を、この後、ベンジル保護の除去と同時に、還元して、ニトロ基をアミノに変換させて、(39)を生じさせる。トリホスゲンで閉環し、そのあとTFAで脱保護すると共通の中間体(41)が得られる。例えば、以下のスキームを、参照されたい。

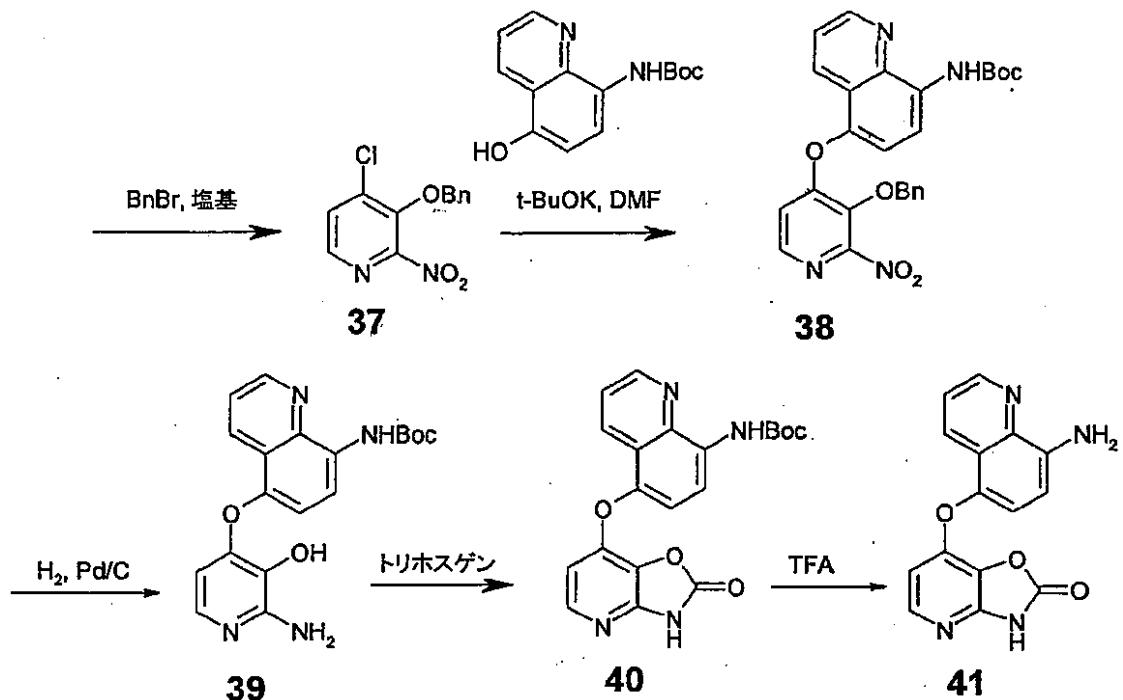
30

【0495】

スキーム7

【化46】





【0496】

キーとなる中間体(6)、(9)、(10)、(13)、(14)、(17)、(18)、(20)、(22)、(27)、(28)、(32)、(34)及び(41)は、この後、各種のリンカーベース、L、及び、各種の末端基、A、を有するさまざまな化合物を調製するのに用いられ得る。このことは、以下に、中間体(6)で、例示されているが、これは、上記に示されているキーとなる各中間体のいずれにも適用可能である。

【0497】

例えば、中間体(6)を、活性化されたカルボン酸又は酸塩化物と反応させるとアミド(NHCO)が得られ得；活性化されたチオ酢酸と反応させるとチオアミド(NHCS)が得られ得；イソシアナートと反応させると尿素(NHC(=O)NH)が得られ得；活性化されたカルバマートと反応させると尿素(NHC(=O)NH)が得られ得；イソチオシアナートと反応させるとチオ尿素(NHCSNH)が得られ得；塩化スルホニルと反応させるとスルホニアミド(SO₂NH)が得られ得；活性化されたスルファモイル誘導体と反応させるとスルファミド(NHSO₂NH)が得られ得；ハロ酢酸アミドと反応させるとグリシンアミド(NHCH₂CONH)が得られ得る。

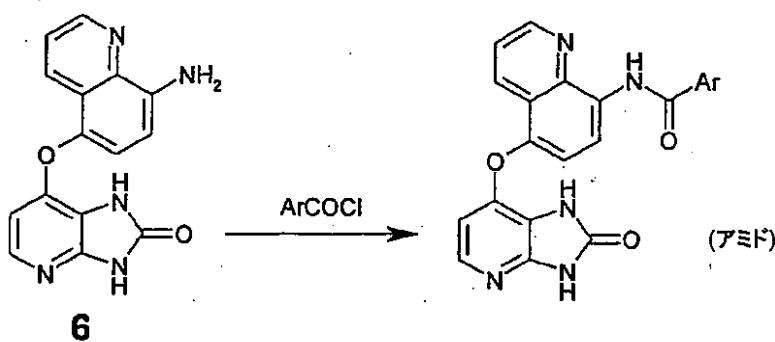
【0498】

そのような方法の例が、以下のスキームに、キノリン基のうちの1つで、例示されている。先の表1に記載されているキノリン及びイソキノリン環、及び、中間体(9)、(10)、(13)、(14)、(17)、(18)、(20)、(22)、(27)、(28)、(32)、(34)及び(41)におけるものと同じ二環式環を有する共通の中間体の他の例のすべても、同じ方法で、用いられ得ることは理解されるべきである。

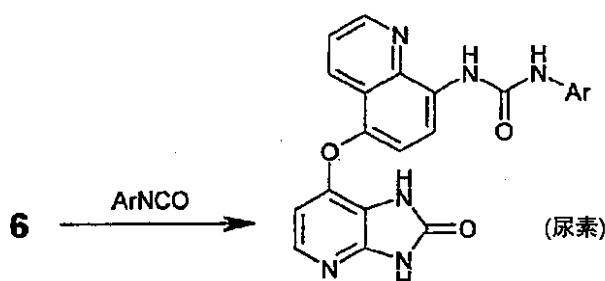
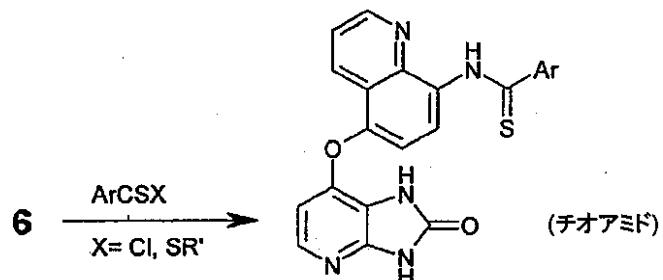
【0499】

スキーム8

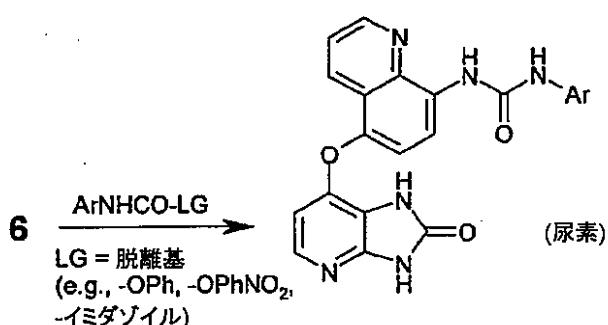
【化47】



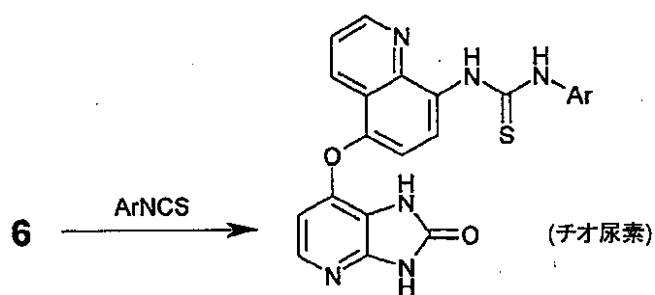
10



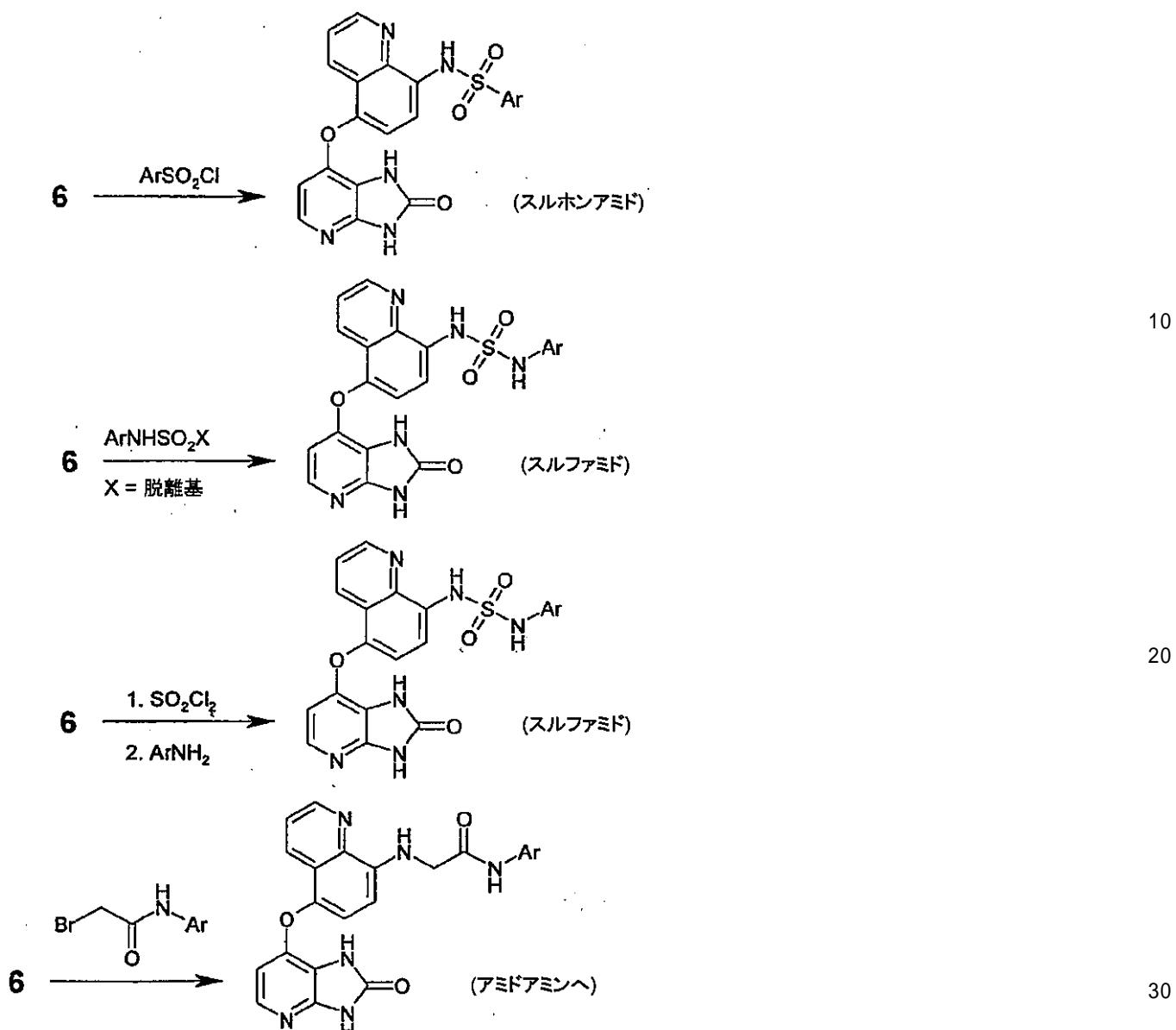
20



30



40



【0500】

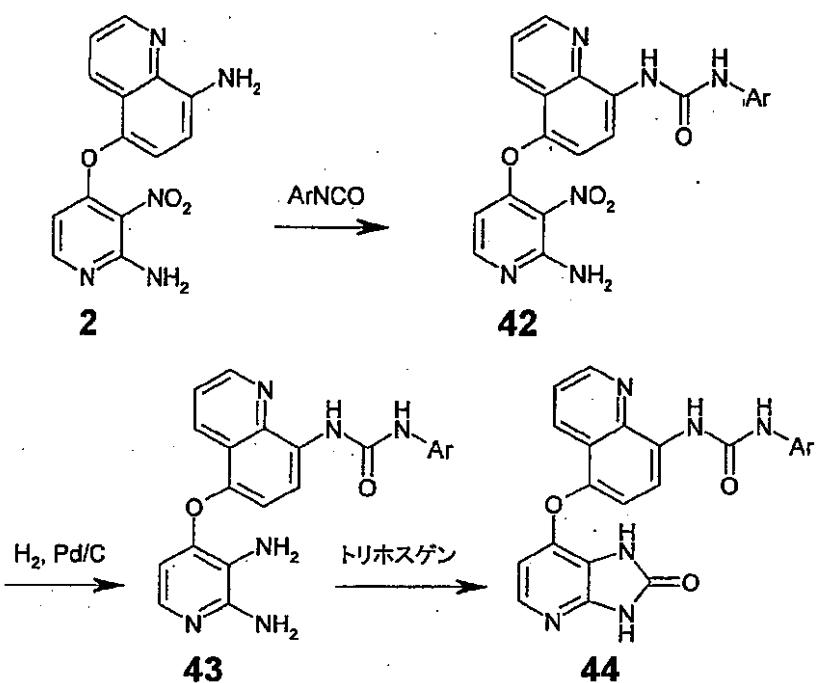
もう1つの経路では、キーとなる中間体(2)は、上記スキーム8に記載されている方法を用いて、最初に、尿素、チオ尿素、アミド、チオアミド、スルホンアミド、又はスルファミドに変換されて、その後先のスキーム3に記載されている二環式系のいずれかに変換される。以下のスキームにこの経路が尿素リンカー(L)、8-アミノ-5-ヒドロキシキノリン、及びイミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オン二環式系に対して例示されている。スキーム8に示されているリンカーリー、先の表1に示されているキノリン/イソキノリン、及びスキーム3に記載されている二環式系は、いずれも、置換されていてもよい。例えば、(2)をイソシアナートと反応させると尿素(42)が生成される。ニトロ基を還元し、その後(43)をイミダゾロンに環化させると最終生成物(44)が得られる。そのような方法の1例が以下のスキームに図説されている。

【0501】

スキーム9

【化 4 8】

Scheme 9



10

20

30

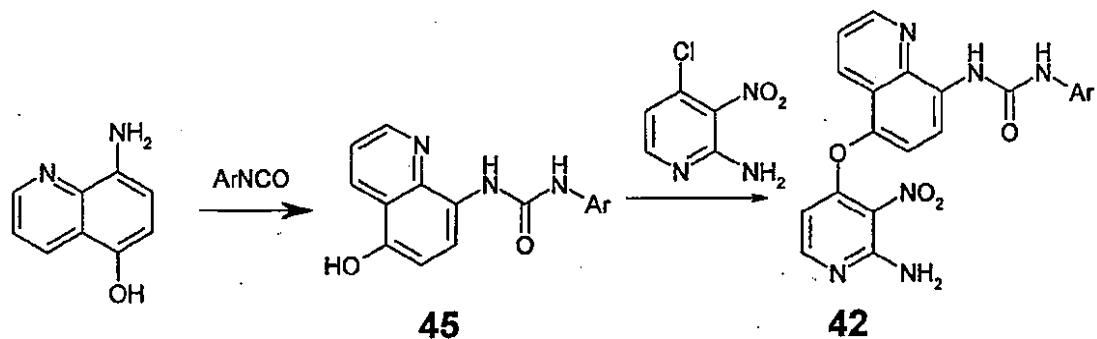
【 0 5 0 2 】

もう1つの経路では、ヒドロキシル・アミノキノリン又はヒドロキシル・アミノイソキノリン（先の表1に示されている）を、最初に、先に説明した方法を用いて、尿素、チオ尿素、アミド、チオアミド、スルホンアミド、又はスルファミドに変換して、そのあと2-アミノ-3-ニトロ-4-クロロピリジン（1）と反応させると、中間体（42）が生成される。この中間体を、この後、例えば、先のスキーム8に記載されている、還元及び環化によって、目標化合物に変換させる。例えば、8-アミノ-5-ヒドロキシキノリンをイソシアナートと反応させると尿素（45）が生成される。そのヒドロキシル基を2-アミノ-3-ニトロ-4-クロロピリジン（1）と反応させると中間体（42）が生じる。ニトロ基を還元すると中間体（43）が得られ、そのあとイミダゾロンに環化させると目標化合物（44）が得られる。そのような方法の1例が以下のスキームに図説されている。別法としては、先のスキーム8に示されている各リンカーベースは、また先の表1に示されている各キノリン又はイソキノリンは、また先のスキーム3に記載されている各二環式系は、いずれも、単独でも、組み合わせでも、用いられ得る。

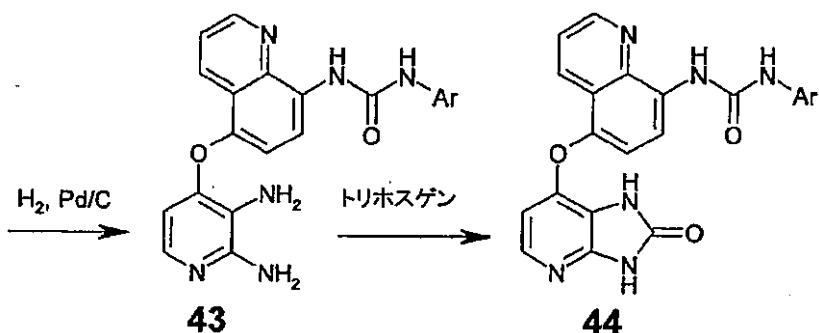
【 0 5 0 3 】

スキ - ム 1 0

【化 4 9】



40



〔 0 5 0 4 〕

10

化学合成

反応用の出発物質、試薬及び溶媒はすべて試薬等級であり、購入されたときと同じで用いた。クロマトグラフィー溶媒は、HPLC等級であり、さらに精製することなく用いた。反応は、Merckシリカゲル60 F-254薄層プレートを用いる薄層クロマトグラフィー(TLC)分析により、追跡された。フラッシュカラムクロマトグラフィーは、Merckシリカゲル60(0.015~0.040mm)上で、又は、使い捨て式Isolute Flash Si and Si IIシリカゲルカラム中で行われた。分取TLCは、Macherey-Nagel[809 023]プレ-コート済みTLCプレートIL G-25 UV₂₅₄、又は、Analytech[2015]プレ-コート済み分取TLCプレート、で行われた(UV₂₅₄で2000μm)。LCMS分析は、Supelco製Discovery 5μm、C₁₈、50mm×4.6mm内径カラムが装着されたMicromass LCT/Water's Alliance 2795 HPLC装置で1mL/minの流動速度にある次の溶媒系：溶媒A：メタノール；溶媒B：0.1%ギ酸/水；を用いて22の温度で行われた。勾配は、0分から0.5分までは10%A/90%Bで開始し、そのあと0.5分から6.5分までは10%A/90%B 90%A/10%Bで、10分までは90%A/10%Bで続けた。10分から10.5分までは勾配を元の10%A/90%Bに戻し、この濃度を12分まで続けた。UV検出は254nmであり、イオン化はポジティブ又はネガティブ・イオン・エレクトロスプレーであった。分子量走査範囲は50~1000である。サンプルはDMSO又はメタノール中1mg/mLとして供給され、3μLがパーシャル・ループ・フィル(partial loop fill)で注入された。NMRスペクトルは、DMSO-d₆中、Bruker Advance 500MHz分光計で記録された。

20

30

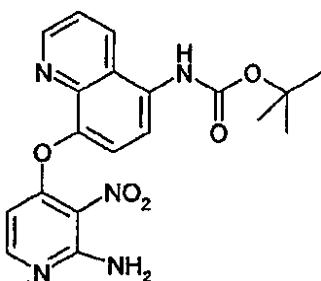
【 0 5 0 5 】

(合成1)

4 - (5 - N - B O C - アミノ - キノリニル - 8 - オキシ) - 5 - ニトロ - 6 - アミノ - ピリジン (3 a)

【化 5 0】

40



【 0 5 0 6 】

30 mL D M F (乾燥) に溶解された 400 mg (2.32 mmol) の 5 - N - B O C - アミノ - 8 - ヒドロキシ - キノリンに、攪拌及びアルゴン雰囲気下で、360 mg (3.20 mmol) *tert* - BuOK を加えた。30 分後、400 mg (2.32 mmol) 2 - アミノ - 3 - ニトロ - 4 - クロロピリジンを一度に加え、この反応混合物を

50

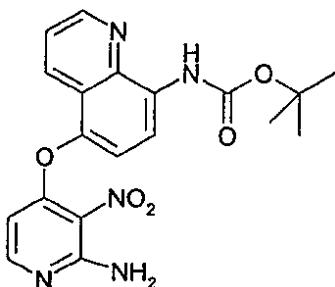
85 (バス) で 5 時間加熱した。冷却させた後、200 mL AcOEt を加え、この溶液を 2×200 mL ブラインで抽出した。溶液を乾燥 ($MgSO_4$) させ、真空下で蒸発させた。その残留物を、AcOEt で溶離する Isolute カラム (Flash Si II; 50 g、170 mL) で精製した。表題の化合物を黄色の固体物: 0.534 g として得た。収率: 58%。 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) : 1.51 (s, 9H, $C(CH_3)_3$), 5.65 (d, 1H, H_{Pyrr} , $J=5.6$ Hz), 7.14 (s, 2H, NH_2), 7.58-7.61 (m, 1H, H_{Arom}), 7.64 (d, 1H, H_{Arom} , $J=8.3$ Hz), 7.74 (d, 1H, H_{Arom} , $J=8.3$ Hz), 7.82 (d, 1H, H_{Pyrr}), 8.53-8.55 (m, 1H, H_{Arom}), 8.84-8.86 (m, 1H, H_{Arom}), 9.51 (s, 1H, NH); LC-MS, $t_R = 6.51$ min, m/z : 397.1 (M)⁺, $C_{19}H_{19}N_5O_5$ の計算。

【0507】

(合成2)

4-(8-N-BOC-アミノ-キノリニル-5-オキシ)-5-ニトロ-6-アミノ-ピリジン (3b)

【化51】



【0508】

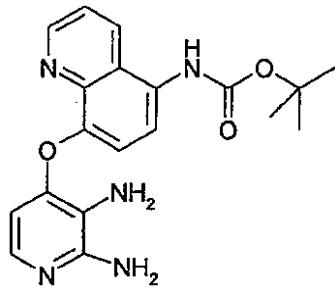
1.2 g (4.61 mmol) 8-N-BOC-アミノ-5-ヒドロキシ-キノリンから出発し、(3a) に対して記載したと同じ手順を用いて、クロマトグラフィーによる精製の後、1.048 g の表題の化合物を得た。収率: 57%。 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) : 1.54 (s, 9H, $C(CH_3)_3$), 5.89 (d, 1H, H_{Pyrr} , $J=5.6$ Hz), 7.24 (s, 2H, NH_2), 7.48 (d, 1H, $J=8.4$ Hz, H_{Arom}), 7.69-7.72 (m, 1H, H_{Arom}), 7.92 (d, 1H, H_{Pyrr}), 8.28-8.32 (m, 2H, H_{Arom}), 8.96-8.97 (m, 2H, $NH + H_{Arom}$); LC-MS, $t_R = 8.39$ min, m/z : 397.1 (M)⁺, $C_{19}H_{19}N_5O_5$ の計算。

【0509】

(合成3)

4-(5-N-BOC-アミノ-キノリニル-8-オキシ)-5,6-ジアミノ-ピリジン (4a)

【化52】



【0510】

300 mL AcOEt : EtOH 1:1 に溶解された 2.5 g (6.29 mmol) 4-(5-N-BOC-アミノ-キノリニル-8-オキシ)-5-ニトロ-6-アミノ-ピリジン (3a) を、480 mg Pd/C 10% 触媒の存在下に室温で水素化した。18時間後、触媒を濾過し、溶媒を真空下で蒸発させた。このようにして得られた残留物を、溶離液として AcOEt : EtOH 9:1 を用いる Isolute カラム (Flash Si II; 50 g / 170 mL) で精製した。溶媒を蒸発させた後、1.1

10

20

30

40

50

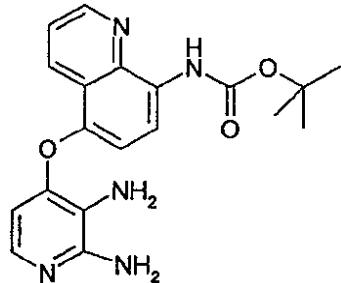
2.0 g の表題の化合物を得た。収率：4.9%。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ : 1.50 (s, 9H, C(CH₃)₃), 4.48 (s, 2H, NH₂), 5.51 (s, 2H, NH₂), 5.78 (d, 1H, H_{Pyrr}, J=5.7 Hz), 7.15 (m, 1H, J=5.6 Hz, H_{Arom}), 7.31 (d, 1H, H_{Arom}, J=8.3 Hz), 7.58 (m, 2H, H_{Pyrr}+H_{Arom}), 8.45 (m, 1H, H_{Arom}), 8.86-8.88 (m, 1H, H_{Arom}), 9.33 (s, 1H, NH) ; LC-MS, t_R = 3.89 min, m/z : 367.1 (M)⁺, C₁₉H₂₁N₅O₃の計算。

【0511】

(合成4)

4-(8-N-BOC-アミノ-キノリニル-5-オキシ)-5,6-ジアミノ-ピリジン (4b)

【化53】



10

【0512】

水素化キューブとPd/C 10%カートリッジを用いて、200 mL AcOEt : EtOH 1 : 1 に溶解された 1.037 g (2.61 mmol) 4-(8-N-BOC-アミノ-キノリニル-5-オキシ)-5-ニトロ-6-アミノ-ピリジン (3b) を水素化した。流量速度は 1 mL / min であった。溶媒を蒸発させた後、0.941 g の表題の化合物を得た。収率：9.8%。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ : 1.53 (s, 9H, C(CH₃)₃), 4.60 (s, 2H, NH₂), 5.65 (s, 2H, NH₂), 5.92 (d, 1H, H_{Pyrr}, J=5.7 Hz), 7.11 (d, 1H, J=8.5 Hz, H_{Arom}), 7.19 (d, 1H, H_{Pyrr}, J=5.6 Hz), 7.67 (m, 1H, H_{Arom}), 8.19 (d, 1H, J=8.5 Hz, H_{Arom}), 8.43 (m, 1H, H_{Arom}), 8.87 (s, 1H, NH), 8.94 (m, 1H, H_{Arom}) ; LC-MS, t_R = 5.02 min, m/z : 367.1 (M)⁺, C₁₉H₂₁N₅O₃の計算。

20

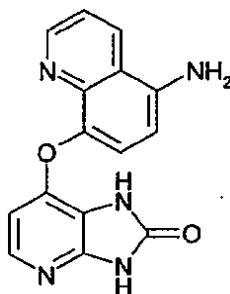
【0513】

(合成5)

4-(5-アミノ-キノリニル-8-オキシ)-ピリジン-5,6-イミダゾロン (6a)

30

【化54】



40

【0514】

環化：1.071 g (2.92 mmol) 4a 及び 1.370 mL (16.9 mmol) ピリジンを、攪拌及びアルゴン雰囲気下で、50 mL THF 乾燥に溶解させた。この反応混合物を冷却させ（アイスバス）、0.893 g (3.0 mmol) トリホスゲン/20 mL 乾燥 THF 溶液を 1 時間かけて滴下で加えた。反応混合物を室温まで到達させ、その後さらに 1.6 時間攪拌した。反応混合物を真空下で蒸発させ、4~5 mL アセトン、続いて 50 mL H₂O を加えた。沈殿物を濾過し、乾燥させ、50 mL 乾燥 THF + 1.3 mL ピリジンに溶解させた。この溶液を 2.4 時間還流させ、同じ後処理を繰り返した。0.769 g の 4-(5-N-BOC-アミノ-キノリニル-8-オキシ)-ピリジ

50

ン - 5 , 6 - イミダゾロン、5 a、を得た。

【0515】

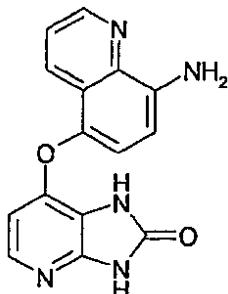
脱保護：0.769 g の 5 a を室温にて 15 mL TFA に溶解させ、2.5 時間攪拌した。この溶液を真空下で蒸発させ、2 × 10 mL AcOEt を加え、そしてこの溶液をもう一度真空下で蒸発させた。この油状の残留物を 20 mL H₂O に溶解させ、Na₂CO₃ 溶液で pH 7.5 ~ 8.0 に調整した。その沈殿物を濾過し、洗浄 (H₂O) し、乾燥させ、0.520 g の表題の化合物を得た。収率：61% (2 ステップで)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) : 5.89 (d, 1H, H_{Pyrr}, J=5.7 Hz), 6.04 (s, 2H, NH₂), 6.72 (d, 1H, J=8.2 Hz, H_{Arom}), 7.37 (d, 1H, H_{Arom}, J=8.2 Hz), 7.41-7.44 (m, 1H, H_{Arom}), 7.54 (d, 1H, H_{Pyrr}), 8.58 (m, 1H, H_{Arom}), 8.70 (m, 1H, H_{Arom}), 11.18 (s, 1H, NH), 11.21 (s, 1H, NH) ; LC-MS, t_R = 2.63 min, m/z : 293.1 (M)⁺, C₁₅H₁₁N₅O₂ の計算。

【0516】

(合成 6)

4 - (8 - アミノ - キノリニル - 5 - オキシ) - ピリジン - 5 , 6 - イミダゾロン (6 b)

【化 55】



20

【0517】

環化：370 mg (1.0 mmol) 4 b 及び 0.470 mL (5.85 mmol) ピリジンを、攪拌及びアルゴン雰囲気下で、20 mL THF 乾燥に溶解させた。この反応混合物を冷却させ (アイスバス)、300 mg (1.01 mmol) トリホスゲン / 5 mL 乾燥 THF 溶液を 1 時間かけて滴下で加えた。反応混合物を室温まで到達させ、その後さらに 16 時間攪拌した。反応混合物を真空下で蒸発させ、4 mL アセトン、続いて 50 mL H₂O を加えた。沈殿物を濾過し、乾燥させ、20 mL 乾燥 THF + 0.5 mL ピリジンに溶解させた。この溶液を 24 時間還流させ、同じ後処理を繰り返した。368 mg の 4 - (8 - N - BOC - アミノ - キノリニル - 5 - オキシ) - ピリジン - 5 , 6 - イミダゾロン、5 b、を得た。

30

【0518】

脱保護：300 mg の 5 b を室温にて 10 mL TFA に溶解させ、2.5 時間攪拌した。この溶液を真空下で蒸発させ、2 × 10 mL AcOEt を加え、そしてこの溶液をもう一度真空下で蒸発させた。この油状の残留物を 20 mL H₂O に溶解させ、Na₂CO₃ 溶液で pH 7.5 ~ 8.0 に調整した。その沈殿物を濾過し、洗浄 (H₂O) し、乾燥させて、275 mg の表題の化合物を得た。収率：94% (2 ステップで)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) : 5.99 (s, 2H, NH₂), 6.11 (d, 1H, H_{Pyrr}, J=5.9 Hz), 6.87 (d, 1H, J=8.2 Hz, H_{Arom}), 7.22 (d, 1H, H_{Arom}, J=8.2 Hz), 7.49-7.51 (m, 1H, H_{Arom}), 7.64 (d, 1H, H_{Pyrr}), 8.10 (d, 1H, J=7.5 Hz, H_{Arom}), 8.79 (d, 1H, J=1.8 Hz, H_{Arom}), 11.26 (s, 1H, NH), 11.31 (s, 1H, NH)。

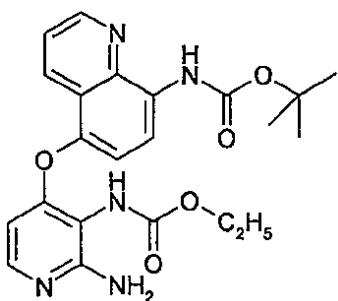
40

【0519】

(合成 7)

4 - (8 - N - BOC - アミノ - キノリニル - 5 - オキシ) - 5 - N - カルバモイルエチル - 6 - アミノ - ピリジン (29)

【化56】



【0520】

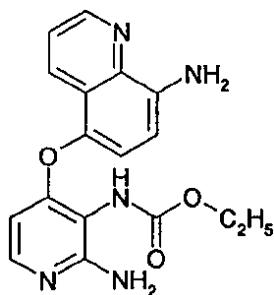
25 mL THF (極乾燥) 中 900 mg (2.45 mmol) 4-(8-N-BOC-アミノ-キノリニル-5-オキシ)-5,6-ジアミノ-ピリジン、4b、及び 2.8 mL ピリジン含有溶液に、攪拌下、アルゴン雰囲気下及び 0 下で、1.52 mL エチルクロロホルマートを一度で加えた。30分後、この反応混合物を室温まで到達させ、もう 18 時間攪拌した。反応混合物を乾固まで蒸発させ、得られた固体物を AcOEt (30 mL) と Na₂CO₃ 溶液 (30 mL) とに分配させた。有機層をブライン (2 × 30 mL) で洗浄し、乾燥させ、真空下で蒸発させた。その残留物を、を Isolute カラム (Flash Si II; 50 g / 170 mL) 用いる、フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、805 mg の表題の化合物を得た。収率: 75%。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) : 1.17 (t, 3H, J = 3.4 Hz, CH₃), 1.54 (s, 9H, C(CH₃)₃), 4.04 (q, 2H, CH₂), 5.71 (d, 1H, H_{Pyrr}, J = 5.7 Hz), 5.86 (s, 1H, H_{Arom}), 7.29 (d, 1H, J = 8.3 Hz, H_{Arom}), 7.62 (d, 1H, H_{Pyrr}), 7.65-7.67 (m, 1H, H_{Arom}), 8.25 (d, 1H, J = 8.3 Hz, H_{Arom}), 8.40 (s, broad, 2H, 2xNH), 8.93 (d, 1H, J = 1.8 Hz, H_{Arom})。 10

【0521】

(合成8)

4-(8-アミノ-キノリニル-5-オキシ)-5-N-カルバモイルエチル-6-アミノ-ピリジン (30)

【化57】



【0522】

850 mg 4-(8-N-BOC-アミノ-キノリニル-5-オキシ)-5-N-カルバモイルエチル-6-アミノ-ピリジン (17) を 15 mL TFA に攪拌下室温で溶解させた。2.5時間後、この溶液を真空下で蒸発させ、2 × 10 mL AcOEt を加え、溶液をもう一度真空下で蒸発させた。この油状の残留物を 20 mL H₂O に溶解させ、Na₂CO₃ 溶液で pH 7.5 ~ 8.0 に調整した。その沈殿物を濾過し、洗浄 (H₂O) し、乾燥させ、AcOEt から再結晶化させて、500 mg の表題の化合物を得た。収率: 77%。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) : 1.16 (t, 3H, J = 3.4 Hz, CH₃), 4.04 (q, 2H, CH₂), 5.60 (d, 1H, H_{Pyrr}, J = 5.7 Hz), 5.92 (s, 2H, NH₂), 5.86 (s, 2H, NH₂), 6.85 (d, 1H, J = 8.2 Hz, H_{Arom}), 7.08 (d, 1H, J = 8.2 Hz, H_{Arom}), 7.42-7.48 (m, 1H, H_{Arom}), 7.57 (d, 1H, H_{Pyrr}), 8.25 (s, broad, 1H, NH), 8.77 (m, 1H, H_{Arom})。 40

【0523】

(合成9)

4-(8-アミノ-キノリニル-5-オキシ)-5-N-カルバモイルエチル-N-メチ

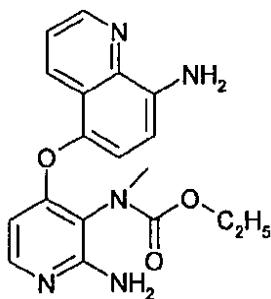
30

40

50

ル - 6 - アミノ - ピリジン (3 1)

【化 5 8】



10

【0 5 2 4】

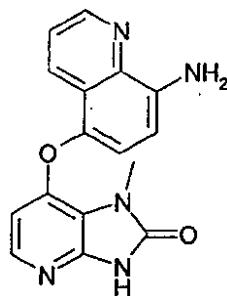
20 mL 乾燥 D M F 中 485 mg (1.45 mmol) 4 - (8 - アミノ - キノリニル - 5 - オキシ) - 5 - N - カルバモイルエチル - 6 - アミノ - ピリジン (18) 含有溶液に、攪拌下、アルゴン下、0 度、78 mg (1.93 mmol) NaH / ミネラルオイル 60 % を一度で加えた。この反応混合物を 40 分間攪拌し、次いで 100 μ L (1.61 mmol) メチルヨージドを一度で加えた。30 分後、この反応混合物を室温まで到達させ、もう 16 時間攪拌した。終了時点に、反応混合物を 100 mL AcOEt で希釈し、ブライン (2 \times 100 mL) で抽出した。有機層を乾燥させ、4 ~ 5 mL まで蒸発させて、沈殿物を黄色の固体として得た。沈殿物を AcOEt から再結晶化させた後、140 mg の表題の化合物を得た。収率：27 %。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ : 1.15 (t, 3H, J= 3.4 Hz, CH₃), 3.36 (s, 3H, CH₃), 4.04 (q, 2H, CH₂), 5.56 (d, 1H, H_{Pyrr}, J= 5.8 Hz), 5.95 (s, 2H, NH₂), 5.99 (s, 1H, NH₂), 6.20 (s, 1H, H_{Arom}), 7.07 (d, 1H, J= 8.3 Hz, H_{Arom}), 7.08 (d, 1H, J= 8.2 Hz, H_{Arom}), 7.48-7.51 (m, 1H, H_{Arom}), 7.58 (d, 1H, H_{Pyrr}), 7.74 (s, 1H, H_{Arom}), 8.78 (m, 1H, H_{Arom})。

【0 5 2 5】

(合成 10)

4 - (8 - アミノ - キノリニル - 5 - オキシ) - ピリジン - 5 - N - メチル - 6 - イミダゾロン (32)

【化 5 9】



30

【0 5 2 6】

140 mg (0.4 mmol) の 4 - (8 - アミノ - キノリニル - 5 - オキシ) - 5 - N - カルバモイルエチル - N - メチル - 6 - アミノ - ピリジン (19) をマイクロ波試験管中 5 mL の NaOEt / EtOH 1.0 M 溶液に懸濁させた。このサンプルを、攪拌下 100 (150 W) にある、マイクロ波オーブン中で 60 分間加熱した。冷却させた後、反応混合物を真空中で蒸発させ、その残留物を 20 mL H₂O に溶解させ、AcOH を加えて pH 5.5 ~ 6.0 にした。その沈殿物を濾過し、乾燥させて、98 mg の表題の化合物を得た。収率：80 %。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ : 3.60 (s, 3H, CH₃), 5.98 (s, 2H, NH₂), 6.13 (d, 1H, H_{Pyrr}, J= 5.7 Hz), 6.88 (d, 1H, J= 8.2 Hz, H_{Arom}), 7.21 (d, 1H, J= 8.2 Hz, H_{Arom}), 7.49-7.51 (m, 1H, H_{Arom}), 7.65 (d, 1H, H_{Pyrr}), 8.22-8.24 (m, 1H, H_{Arom}), 8.80 (m, 1H, H_{Arom}), 11.4 (s, 1H, NH)。

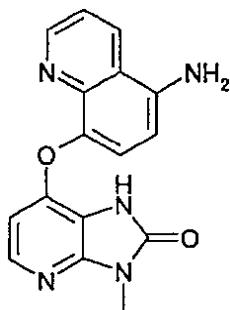
【0 5 2 7】

(合成 11)

50

4 - (5 - アミノ - キノリニル - 8 - オキシ) - ピリジン - 5 , 6 - N - メチル - イミダゾロン (34)

【化 6 0 】



10

【 0 5 2 8 】

環化 : 500 mg (1.30 mmol) 4 - (5 - アミノ - キノリニル - 8 - オキシ) - 5 , 6 - N - メチル - ジアミノ - ピリジン及び 630 μ L (16.9 mmol) ピリジンを、攪拌下及びアルゴン雰囲気下で、25 mL THF 乾燥に溶解させた。この反応混合物を冷却 (アイスバス) させ、401 mg (1.35 mmol) トリホスゲン / 10 mL 乾燥 THF 溶液を 1 時間かけて滴下で加えた。反応混合物を真空下で蒸発させ、4~5 mL アセトン、続いて 50 mL H₂O を加えた。その沈殿物を濾過し、乾燥させて、512 mg (収率 96 %) の 4 - (5 - N - BOC - アミノ - キノリニル - 8 - オキシ) - ピリジン - 5 , 6 - N - メチル - イミダゾロンを得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) : 1.53 (s, 9H), 3.33 (s, 3H), 6.39 (d, 1H, J = 5.9 Hz), 7.35 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 7.67-7.7.69 (m, 1H), 7.80 (d, 1H, J = 5.9 Hz), 8.25 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 8.39 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 8.89-9.02 (m, 2H), 11.18 (s, 1H, NH), 11.54 (s, 1H, NH)。HRMS : (M+H)⁺ C₂₁H₂₁N₅O₄ の計算 408.1666, 実測 : 408.1666。

20

【 0 5 2 9 】

脱保護 : 4 - (5 - N - BOC - アミノ - キノリニル - 8 - オキシ) - ピリジン - 5 , 6 - N - メチル - イミダゾロン (100 mg, 0.21 mmol) を 8 mL TBAF / THF 1.0 M 溶液に溶解させ、そして 48 時間還流した。溶媒を真空下で蒸発させ、20 mL H₂O を加え、その沈殿物を濾過し、乾燥させて、71 mg の表題の化合物を得た。収率 : 93 %。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) : 3.32 (s, 3H), 5.99 (s, 2H, NH₂), 6.17 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 6.88 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 7.22 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 7.47-7.7.51 (m, 1H), 7.72 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 8.09 (d, 1H, J = 5.8 Hz), 8.79-8.82 (m, 1H), 11.54 (s, 1H, NH), 11.54 (s, 1H, NH)。HRMS : (M+H)⁺ C₁₆H₁₄N₅O₂ の計算 308.1142, 実測 : 308.1144。

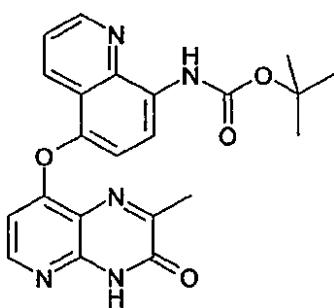
30

【 0 5 3 0 】

(合成 12)

5 - (8 - BOC - アミノ - キノリニル - 5 - オキシ) - ピリジン - [2 , 3] - 3 - メチルピラジン - 2 - オン (11)

【化 6 1 】



40

【 0 5 3 1 】

攪拌下及び還流にある 15 mL EtOH に溶解された 500 mg (1.36 mmol) の 4 - (8 - BOC - アミノ - キノリニル - 5 - オキシ) - 5 , 6 - ジアミノピリジン

50

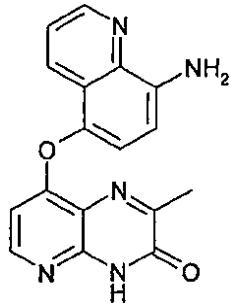
に、 $246\mu\text{L}$ (2.22 mmol) のエチルピルバートを一度で加えた。この反応をさらに2時間続け、そうしてそのあと室温に到達させた。このようにして生成された固体物を濾過して、230mg (収率、40%) の表題の化合物を白色の固体物として得た。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 1.55 (s, 9H), 2.46 (s, 3H), 6.41 (d, 1H, $J = 5.7\text{ Hz}$), 7.47 (d, 1H, $J = 8.5\text{ Hz}$), 7.64-7.67 (m, 1H), 8.19 (d, 1H, $J = 5.7\text{ Hz}$), 8.26-8.28 (m, 1H), 8.58 (d, 1H, $J = 8.6\text{ Hz}$), 8.31 (d, 1H, $J = 8.6\text{ Hz}$), 8.96-8.98 (m, 1H), 8.99 (s, 1H, NH), 12.80 (s, 1H)。LC-MS, $t_{\text{R}} = 2.67\text{ min}$, m/z : 420.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_4$ の計算; HRMS : ($\text{M}+\text{H}$)⁺ $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_4$ の計算, 420.1666, 実測 : 420.1664。

【0532】

(合成13)

5 - (8 - アミノ - キノリニル - 5 - オキシ) - ピリジン - [2, 3] - 3 - メチルピリジン - 2 - オン (13)

【化62】



10

20

30

40

【0533】

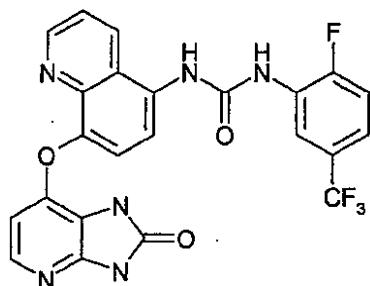
200mg (0.48 mmol) の 4 - (8 - BOC - アミノ - キノリニル - 5 - オキシ) - 5, 6 - ジアミノ ピリジンを 5mL TBAF に溶解させ、24時間還流させた。溶媒を真空下で蒸発させ、10mL の水を加えた。表題化合物が、白色の固体物、100mg (収率、65%)、として沈殿した。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 2.48 (s, 3H), 6.04 (s, 2H, NH₂), 6.27 (d, 1H, $J = 5.7\text{ Hz}$), 6.91 (d, 1H, $J = 8.3\text{ Hz}$), 7.25 (d, 1H, $J = 8.3\text{ Hz}$), 7.46-7.48 (m, 1H), 8.01 (d, 1H, $J = 8.5\text{ Hz}$), 8.13 (d, 1H, $J = 5.7\text{ Hz}$), 8.80 (m, 1H), 12.73 (s, 1H)。LC-MS, $t_{\text{R}} = 1.67\text{ min}$, m/z : 320 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_2$ の計算; HRMS : ($\text{M}+\text{H}$)⁺ $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_2$ の計算, 320.1142, 実測 : 320.1157。

【0534】

(合成14)

4 - [(5 - アミノ - キノリニル - 8 - オキシ)カルボニルアミノ - (2 - フルオロ - 5 - トリフルオロメチルフェニル)] - ピリジン - 5, 6 - イミダゾロン (AA-001)

【化63】



【0535】

5mL の THF に溶解された 40mg (0.14 mmol) の 4 - (5 - アミノ - キノリニル - 8 - オキシ) - ピリジン - 5, 6 - イミダゾロン、6a、に、攪拌下及び不活性雰囲気下で 24 μL (33mg, 0.16 mmol) の 2 - フルオロ - 3 - トリフルオロメチル - フェニルイソシアナートを加えた。この反応混合物を 40 度で 20 時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、その固体残留物を Et₂O で破碎し、濾過した。33.4mg (収率、48%) の表題の化合物を得た。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 6.01 (d, 1H, H_{Pyrr},

50

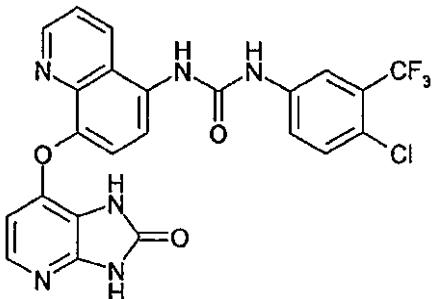
$J=5.9$ Hz), 7.37-7.72 (m, 5H, $H_{\text{Pyr}} + H_{\text{Arom}}$), 8.11 (d, 1H, $J=8.4$ Hz, H_{Arom}), 8.64 (d, 1H, $J=6.8$ Hz, H_{Arom}), 8.67 (d, 1H, H_{Arom} , $J=7.2$ Hz), 8.89 (d, 1H, $J=5.4$ Hz, H_{Arom}), 9.34 (s, 1H, NH_{urea}), 9.50 (s, 1H, NH_{urea}), 11.26 (s, 1H, NH), 11.31 (s, 1H, NH); LC-MS, $t_R = 4.71$ min, $m/z : 498.1$ (M^+), $C_{23}\text{H}_{14}\text{N}_6\text{O}_3\text{F}_4$ の計算。

【0536】

(合成15)

4 - [(8 - オキシ - キノリニル - 5 - アミノ)カルボニルアミノ - (3 - トリフルオロメチル - 4 - クロロ - フェニル)] - ピリジン - 5, 6 - イミダゾロン (AA-002)

【化64】



10

【0537】

5 mL の THF に溶解された 40 mg (0.14 mmol) の 4 - (5 - アミノ - キノリニル - 8 - オキシ) - ピリジン - 5, 6 - イミダゾロン、6 a、に、攪拌下及び不活性雰囲気下で 36 mg (0.16 mmol) の 3 - トリフルオロメチル - 4 - クロロ - フェニルイソシアナートを加えた。この反応混合物を 40 °C で 20 時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、その固体残留物を Et₂O で破碎し、濾過した。49 mg (収率、68%) の表題の化合物を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) : 6.02 (d, 1H, H_{Pyr} , $J=5.9$ Hz), 7.36-7.77 (m, 5H, $H_{\text{Pyr}} + H_{\text{Arom}}$), 7.97 (d, 1H, $J=8.4$ Hz, H_{Arom}), 8.16 (d, 1H, $J=2.8$ Hz, H_{Arom}), 8.55 (d, 1H, H_{Arom} , $J=7.2$ Hz), 8.87 (d, 1H, $J=2.8$ Hz, H_{Arom}), 9.09 (s, 1H, NH_{urea}), 9.50 (s, 1H, NH_{urea}), 11.26 (s, 1H, NH), 11.31 (s, 1H, NH); LC-MS, $t_R = 4.89$ min, $m/z : 515.1$ (M^+), $C_{23}\text{H}_{14}\text{N}_6\text{O}_3\text{ClF}_3$ の計算。

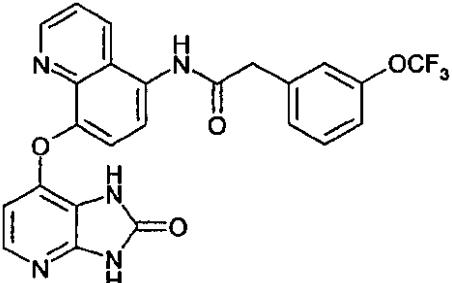
20

【0538】

(合成16)

4 - [(8 - オキシ - キノリニル - 5 - アミノ)カルボニル - メチル - (3 - トリフルオロメチルオキシ - フェニル)] - ピリジン - 5, 6 - イミダゾロン (AA-003)

【化65】



30

【0539】

7 mL のジオキサン (乾燥) に溶解された 50 mg (0.17 mmol) の 4 - (5 - アミノ - キノリニル - 8 - オキシ) - ピリジン - 5, 6 - イミダゾロン、6 a、に、攪拌下及び不活性雰囲気下で 96 μL (0.20 mmol) の 3 - トリフルオロメチルオキシ - フェニル - メチレン - カルボニルクロリド及び 150 μL トリエチルアミンを加えた。この反応混合物を 80 °C で 20 時間攪拌した。溶媒を真空下で蒸発させ、その残留物を 5 mL 水で洗浄し、乾燥させ、Et₂O で破碎し、濾過した。39 mg (収率、46%) の表題の化合物を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) : 3.93 (s, 2H, CH_2), 6.00 (d, 1H, H_{Pyr} , $J=5.9$ Hz), 7.25-7.81 (m, 8H, $H_{\text{Pyr}} + H_{\text{Arom}}$), 8.53 (d, 1H, H_{Arom} , $J=8.3$ Hz)

40

50

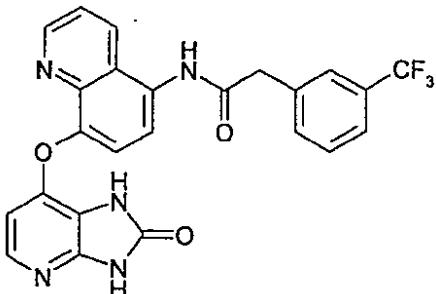
), 8.86 (d, 1H, $J=2.8$ Hz, H_{Arom}), 10.41 (s, 1H, NH_{amide}), 11.31 (s, 1H, NH), 11.36 (s, 1H, NH); LC-MS, $t_R = 4.32$ min, $m/z: 479.1$ (M^+), $C_{24}H_{16}N_5O_4F_3$ の計算; HRMS: $(M+H)^+$ $C_{24}H_{17}N_5O_4F_3$ の計算, 496.1233, 実測: 496.1228。

【0540】

(合成17)

4 - [(8 - オキシ - キノリニル - 5 - アミノ) カルボニル - メチル - (3 - トリフルオロメチル - フェニル)] - ピリジン - 5, 6 - イミダゾロン (AA-004)

【化66】



10

【0541】

7 mL のジオキサン (乾燥) に溶解された 50 mg (0.17 mmol) の 4 - (5 - アミノ - キノリニル - 8 - オキシ) - ピリジン - 5, 6 - イミダゾロン、6a、に、攪拌下及び不活性雰囲気下で 80 μ L (0.20 mmol) の 3 - トリフルオロメチル - フェニル - メチレン - カルボニルクロリド及び 150 μ L トリエチルアミンを加えた。この反応混合物を 80 $^{\circ}$ C で 20 時間攪拌した。溶媒を真空下で蒸発させ、その残留物を 5 mL 水で洗浄し、乾燥させ、Et₂O で破碎し、濾過した。53 mg (収率、65%) の表題の化合物を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ : 3.99 (s, 2H, CH_2), 6.00 (d, 1H, H_{Pyrr} , $J=5.9$ Hz), 7.53-7.82 (m, 8H, H_{Pyrr} + H_{Arom}), 8.57 (d, 1H, H_{Arom} , $J=8.3$ Hz), 8.86 (d, 1H, $J=1.2$ Hz, H_{Arom}), 10.43 (s, 1H, NHアミド), 11.30 (s, 1H, NH), 11.36 (s, 1H, NH); LC-MS, $t_R = 4.21$ min, $m/z: 479.1$ (M^+), $C_{24}H_{16}N_5O_3F_3$ の計算; HRMS: $(M+H)^+$ $C_{24}H_{17}N_5O_3F_3$ の計算, 480.1283, 実測: 480.1292。

20

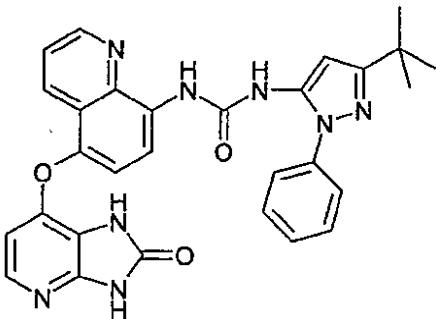
【0542】

(合成18)

4 - [(5 - オキシ - キノリニル - 8 - アミノ) カルボニル - アミノ - (1 - N - フェニル - 3 - t - プチル - ピラゾール - 5 - イル)] - ピリジン - 5, 6 - イミダゾロン (AA-005)

30

【化67】



40

【0543】

6 mL の THF (乾燥) に溶解された 50 mg (0.17 mmol) の 4 - (8 - アミノ - キノリニル - 5 - オキシ) - ピリジン - 5, 6 - イミダゾロン、6b、に、攪拌下及び不活性雰囲気下で、0.19 mmol の 1 - N - フェニル - 3 - t - プチル - ピラゾール - 5 - イルイソシアナート含有 1.0 mL 溶液を加えた。この反応混合物を 40 $^{\circ}$ C で 20 時間攪拌した。溶媒を真空下で蒸発させ、その残留物を 5 mL 水で洗浄し、乾燥させ、Et₂O で破碎し、濾過した。57 mg (収率、63%) の表題の化合物を得た。¹H NMR

50

(500 MHz, DMSO- d_6) 1.30 (s, 9H, t-Bu), 6.30 (d, 1H, H_{Pyr} , $J=5.9$ Hz), 6.43 (s, 1H, H_{Pyrazol}), 7.33-7.71 (m, 8H, $H_{\text{Pyr}} + H_{\text{Arom}}$), 8.37 (d, 1H, H_{Arom}), 8.52 (d, 1H, H_{Arom} , $J=8.6$ Hz), 9.08 (d, 1H, H_{Arom}), 9.57 (s, 1H, NH_{urea}), 9.94 (s, 1H, NH_{urea}), 11.27 (s, 1H, NH); LC-MS, $t_R = 5.12$ min, m/z : 534.2 (M) $^+$, $C_{29}H_{27}N_8O_3$ の計算; HRMS : (M+H) $^+$ $C_{29}H_{27}N_8O_3$ の計算, 535.2206, 実測 : 535.2208.

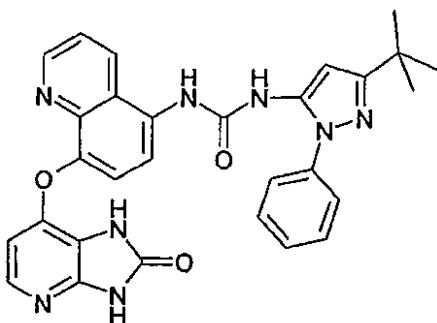
【0544】

(合成19)

4 - [(8 - オキシ - キノリニル - 5 - アミノ) カルボニル - アミノ - (1 - N - フェニル - 3 - t - ブチル - ピラゾール - 5 - イル)] - ピリジン - 5 , 6 - イミダゾロン (AA-006)

10

【化68】



20

【0545】

5 mL THF (乾燥) に溶解された 40 mg (0.14 mmol) の 4 - (5 - アミノ - キノリニル - 8 - オキシ) - ピリジン - 5 , 6 - イミダゾロン、6a、に、攪拌下及び不活性雰囲気下で 0.19 mmol の 1 - N - フェニル - 3 - t - ブチル - ピラゾール - 5 - イルイソシアナート含有 1.0 mL 溶液を加えた。この反応混合物を 40 で 20 時間攪拌した。溶媒を真空下で蒸発させ、その残留物を Et₂O で破碎し、濾過した。65 mg (収率、87%) の表題の化合物を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) : 1.29 (s, 9H, t-Bu), 5.99 (d, 1H, H_{Pyr} , $J=5.9$ Hz), 6.41 (s, 1H, H_{Pyrazol}), 7.44-7.63 (m, 8H, $H_{\text{Pyr}} + H_{\text{Arom}}$), 7.93 (d, 1H, H_{Arom} , $J=8.3$ Hz), 8.43 (d, 1H, H_{Arom}), 8.76 (s, 1H, NH_{urea}), 8.85 (d, 1H, H_{Arom}), 9.20 (s, 1H, NH_{urea}), 11.24 (s, 1H, NH), 11.30 (s, 1H, NH); LC-MS, $t_R = 4.63$ min, m/z : 534.2 (M) $^+$, $C_{29}H_{27}N_8O_3$ の計算; HRMS : (M+H) $^+$ $C_{29}H_{27}N_8O_3$ の計算, 535.2206, 実測 : 535.2202.

30

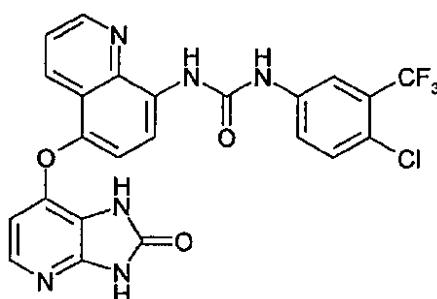
【0546】

(合成20)

4 - [(5 - オキシ - キノリニル - 8 - アミノ) カルボニルアミノ - (3 - トリフルオロメチル - 4 - クロロ - フェニル)] - ピリジン - 5 , 6 - イミダゾロン (AA-007)

30

【化69】



40

【0547】

6 mL の THF (乾燥) に溶解された 50 mg (0.17 mmol) の 4 - (8 - アミノ - キノリニル - 5 - オキシ) - ピリジン - 5 , 6 - イミダゾロン、6b、に、攪拌下及び不活性雰囲気下で 40 mg (0.18 mmol) の 3 - トリフルオロメチル - 4 - クロロ - フェニルイソシアナートを加えた。この反応混合物を 40 で 20 時間攪拌した。溶

50

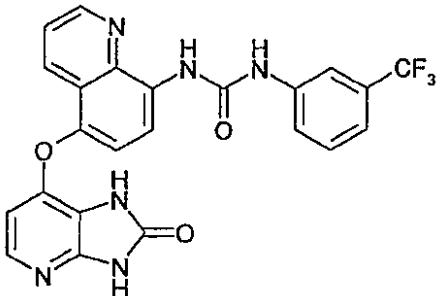
媒を真空下で蒸発させ、その残留物を Et_2O で破碎し、濾過した。6.6 mg (収率、75%) の表題の化合物を得た。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) : 6.33 (d, 1H, H_{Pyr} , $J=5.9$ Hz), 7.37 (d, 1H, H_{Arom}), 7.64-7.72 (m, 6H, $\text{H}_{\text{Pyr}} + \text{H}_{\text{Arom}}$), 8.17 (d, 1H, $J=2.2$ Hz, H_{Arom}), 8.41 (d, 1H, H_{Arom}), 8.56 (d, 1H, $J=8.5$ Hz, H_{Arom}), 9.02 (d, 1H, $J=1.8$ Hz, H_{Arom}), 9.75 (s, 1H, NH_{urea}), 10.33 (s, 1H, NH_{urea}), 11.28 (s, 1H, NH), 11.40 (s, 1H, NH) ; LC-MS, $t_{\text{R}} = 5.44$ min, m/z : 514.1 (M) $^+$, $\text{C}_{23}\text{H}_{14}\text{N}_6\text{O}_3\text{ClF}_3$ の計算 ; HRMS : (M+H) $^+$ $\text{C}_{23}\text{H}_{15}\text{N}_6\text{O}_3\text{ClF}_3$ の計算, 515.0846, 実測 : 515.0845。

【0548】

(合成21)

4 - [(5 - オキシ - キノリニル - 8 - アミノ) カルボニルアミノ - (3 - トリフルオロメチル - フェニル)] - ピリジン - 5 , 6 - イミダゾロン (AA-008) 10

【化70】



20

【0549】

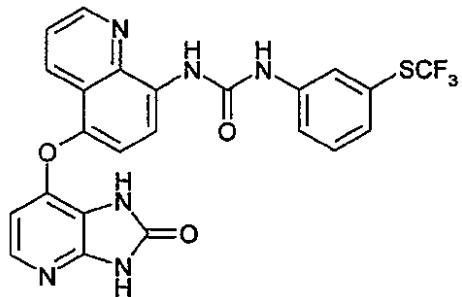
6 mL の THF (乾燥) に溶解された 5.0 mg (0.17 mmol) の 4 - (8 - アミノ - キノリニル - 5 - オキシ) - ピリジン - 5 , 6 - イミダゾロン、6 b、に、攪拌下及び不活性雰囲気下で 2.4 mg (0.18 mmol) の 3 - トリフルオロメチル - フェニルイソシアナートを加えた。この反応混合物を 4.0 で 20 時間攪拌した。溶媒を真空下で蒸発させ、その残留物を Et_2O で破碎し、濾過した。5.4 mg (収率、66%) の表題の化合物を得た。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) : 6.32 (d, 1H, H_{Pyr} , $J=5.9$ Hz), 7.37-7.72 (m, 6H, $\text{H}_{\text{Pyr}} + \text{H}_{\text{Arom}}$), 8.09 (s, 1H, H_{Arom}), 8.40 (d, 1H, $J=8.2$ Hz, H_{Arom}), 8.57 (d, 2H, H_{Arom}), 9.01 (d, 1H, $J=2.9$ Hz, H_{Arom}), 9.75 (s, 1H, NH_{urea}), 10.22 (s, 1H, NH_{urea}), 11.28 (s, 1H, NH), 11.40 (s, 1H, NH) ; LC-MS, $t_{\text{R}} = 5.17$ min, m/z : 480.1 (M) $^+$, $\text{C}_{23}\text{H}_{15}\text{N}_6\text{O}_3\text{F}_3$ の計算 ; HRMS : (M+H) $^+$ $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{O}_3\text{F}_3$ の計算, 481.1236, 実測 : 481.1237。 30

【0550】

(合成22)

4 - [(5 - オキシ - キノリニル - 8 - アミノ) カルボニルアミノ - (3 - トリフルオロメチルチオ - フェニル)] - ピリジン - 5 , 6 - イミダゾロン (AA-009)

【化71】



40

【0551】

6 mL の THF (乾燥) に溶解された 5.0 mg (0.17 mmol) の 4 - (8 - アミノ - キノリニル - 5 - オキシ) - ピリジン - 5 , 6 - イミダゾロン、6 b、に、攪拌下及び不活性雰囲気下で、4.0 mg (0.18 mmol) の 3 - トリフルオロメチルチオ - フェニルイソシアナートを加えた。この反応混合物を 4.0 で 20 時間攪拌した。溶媒を真

50

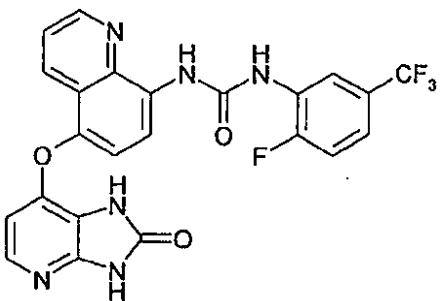
空下で蒸発させ、その残留物を Et_2O で破碎し、濾過した。6.1 mg (収率、70%) の表題の化合物を得た。 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) : 6.32 (d, 1H, H_{Pyrr} , $J=5.9$ Hz), 7.35-7.72 (m, 6H, $\text{H}_{\text{Pyrr}} + \text{H}_{\text{Arom}}$), 8.06 (s, 1H, H_{Arom}), 8.40 (d, 1H, $J=8.2$ Hz, H_{Arom}), 8.57 (d, 2H, H_{Arom}), 9.01 (d, 1H, $J=2.9$ Hz, H_{Arom}), 9.74 (s, 1H, NH_{urea}), 10.16 (s, 1H, NH_{urea}), 11.28 (s, 1H, NH), 11.40 (s, 1H, NH); LC-MS, $t_{\text{R}} = 5.39$ min, $m/z : 512.1$ (M^+), $\text{C}_{23}\text{H}_{15}\text{N}_6\text{O}_3\text{SF}_3$ の計算; HRMS : $(\text{M}+\text{H})^+$ $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{O}_3\text{SF}_3$ の計算, 513.0951, 実測 : 513.0957。

【0552】

(合成23)

4 - [(5 - オキシ - キノリニル - 8 - アミノ) カルボニルアミノ - (2 - フルオロ - 5 - トリフルオロメチル - フェニル)] - ピリジン - 5 , 6 - イミダゾロン AA - 010

【化72】



10

20

【0553】

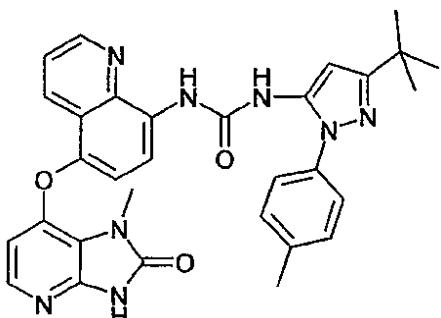
6 mL の THF (乾燥) に溶解された 5.0 mg (0.17 mmol) の 4 - (8 - アミノ - キノリニル - 5 - オキシ) - ピリジン - 5 , 6 - イミダゾロン、6b、に、攪拌下及び不活性雰囲気下で 3.7 μL (0.18 mmol) の 2 - フルオロ - 5 - トリフルオロメチル - フェニルイソシアナートを加えた。この反応混合物を 40 °C で 20 時間攪拌した。溶媒を真空下で蒸発させ、その残留物を Et_2O で破碎し、濾過した。6.3 mg (収率、74%) の表題の化合物を得た。 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) : 6.33 (d, 1H, H_{Pyrr} , $J=5.9$ Hz), 7.35-7.72 (m, 5H, $\text{H}_{\text{Pyrr}} + \text{H}_{\text{Arom}}$), 8.40 (d, 1H, $J=5.4$ Hz, H_{Arom}), 8.52 (d, 2H, H_{Arom}), 8.70 (d, 1H, $J=6.7$ Hz, H_{Arom}), 9.02 (d, 1H, $J=2.8$ Hz, H_{Arom}), 10.10 (s, 1H, NH_{urea}), 10.33 (s, 1H, NH_{urea}), 11.28 (s, 1H, NH), 11.40 (s, 1H, NH); LC-MS, $t_{\text{R}} = 5.20$ min, $m/z : 498.1$ (M^+), $\text{C}_{23}\text{H}_{14}\text{N}_6\text{O}_3\text{F}_4$ の計算; HRMS : $(\text{M}+\text{H})^+$ $\text{C}_{23}\text{H}_{15}\text{N}_6\text{O}_3\text{F}_4$ の計算, 499.1143, 実測 : 499.1142。

【0554】

(合成24)

4 - [(5 - オキシ - キノリニル - 8 - アミノ) カルボニル - アミノ - (1 - N - p - トリル - 3 - t - ブチル - ピラゾール - 5 - イル)] - ピリジン - 5 - N - メチル - 6 - イミダゾロン (AA - 011)

【化73】



30

40

【0555】

6 mL の THF (乾燥) に溶解された 4.0 mg (0.13 mmol) の 4 - (8 - アミノ - キノリニル - 5 - オキシ) - ピリジン - 5 - N - メチル - 6 - イミダゾロン、32、

50

に、攪拌下及び不活性雰囲気下で 1.0 mL (0.18 mmol) の 1N-p-トリル-3-t-ブチル-ピラゾール-5-イルイソシアナート / DCM 溶液を加えた。この反応混合物を 40 度で 18 時間攪拌した。溶媒を真空下で蒸発させ、その残留物を Et₂O で破碎し、濾過した。55 mg (収率、75%) の表題の化合物を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) : 1.29 (s, 9H, t-Bu), 2.37 (s, 1H, C-CH₃), 3.54 (s, 3H, N-CH₃), 6.30 (d, 1H, H_{Pyrr}, J=5.9 Hz), 6.41 (s, 1H, H_{Pyrazol}), 7.34-7.70 (m, 6H, H_{Pyrr} + H_{Arom}), 7.73 (d, 1H, H_{Arom}), 8.52-8.54 (2xd, 2H, H_{Arom}), 8.95 (d, 1H, J=8.6 Hz, H_{Arom}), 9.51 (s, 1H, NH_{urea}), 9.95 (s, 1H, NH_{urea}), 11.64 (s, 1H, NH); LC-MS, t_R = 5.39 min, m/z : 562.2 (M)⁺, C₃₁H₃₀N₈O₃ の計算; HRMS : (M+H)⁺ C₃₁H₃₁N₈O₃ の計算, 563.25 13, 実測 : 563.2510.

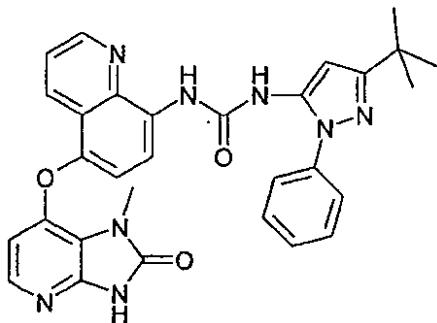
10

【0556】

(合成 25)

4-[(5-オキシ-キノリニル-8-アミノ)カルボニル-アミノ-(1-N-フェニル-3-t-ブチル-ピラゾール-5-イル)]-ピリジン-5-N-メチル-6-イミダゾロン (AA-012)

【化74】



20

【0557】

6 mL の THF (乾燥) に溶解された 40 mg (0.13 mmol) の 4-(8-アミノ-キノリニル-5-オキシ)-ピリジン-5-N-メチル-6-イミダゾロン、32、に、攪拌下及び不活性雰囲気下で 1.0 mL (0.18 mmol) の 1N-フェニル-3-t-ブチル-ピラゾール-5-イルイソシアナート / DCM 溶液を加えた。この反応混合物を 40 度で 18 時間攪拌した。溶媒を真空下で蒸発させ、その残留物を Et₂O で破碎し、濾過した。55 mg (収率、75%) の表題の化合物を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) : 1.30 (s, 9H, t-Bu), 3.54 (s, 3H, N-CH₃), 6.31 (d, 1H, H_{Pyrr}, J=5.9 Hz), 6.43 (s, 1H, H_{Pyrazol}), 7.34-7.70 (m, 7H, H_{Pyrr} + H_{Arom}), 7.73 (d, 1H, H_{Arom}), 8.52-8.54 (2xd, 2H, H_{Arom}), 8.95 (d, 1H, J=8.6 Hz, H_{Arom}), 9.58 (s, 1H, NH_{urea}), 9.95 (s, 1H, NH_{urea}), 11.64 (s, 1H, NH); LC-MS, t_R = 5.29 min, m/z : 548.2 (M)⁺, C₃₀H₂₈N₈O₃ の計算; HRMS : (M+H)⁺ C₃₀H₂₉N₈O₃ の計算, 549.2357, 実測 : 549.2353.

30

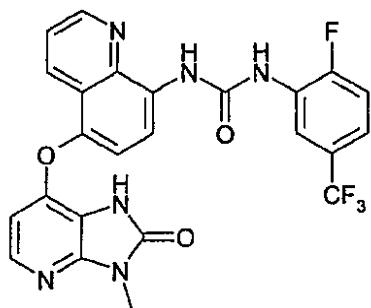
【0558】

(合成 26)

5-[(8-アミノ-キノリニル-5-オキシ)カルボニルアミノ-3-(2-フルオロ-5-トリフルオロメチル-フェニル)]-ピリジン-[2,3]1-N-メチルイミダゾール-2-オン (AA-013)

40

【化75】



10

【0559】

同じ方法を 50 mg (0.16 mmol) の 5 - (8 - アミノ - キノリニル - 5 - オキシ) - ピリジン - [2, 3] - 1N - メチルピラジン - 2 - オン、及び 43 μ L (0.21 mmol) の 2 - フルオロ - 5 - トリフルオロメチル - フェニル - イソシアナートで用いて、56 mg (収率、68%) の表題の化合物を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 3.34 (s, 3H), 6.39 (d, 1H, J = 5.9 Hz), 7.37 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 7.38-7.42 (m, 1H), 7.49 (t, 1H, J = 9.4 Hz), 7.66-7.72 (m, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.65-7.69 (m, 1H), 7.80 (d, 1H, J = 5.9 Hz), 8.39 (dd, 1H, J = 10.1 Hz), 8.59 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 8.68-8.72 (m, 1H), 8.97-9.02 (m, 1H), 9.02-9.04 (m, 1H), 10.10 (s, 1H), 10.33 (s, 1H), 11.56 (s, 1H)。LC-MS, t_R = 2.80 min, m/z : 512.1 M+, C₂₄H₁₆F₄N₆O₃ の計算 ; HRMS : (M+H)⁺ C₂₄H₁₇F₄N₆O₃ の計算, 513.1293, 実測 : 513.1299。

20

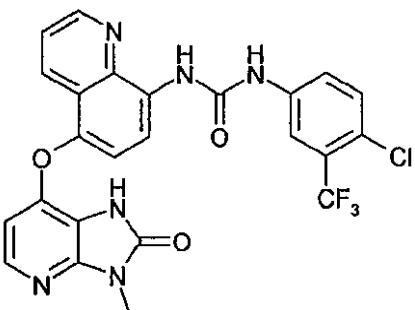
【0560】

(合成27)

5 - [(8 - アミノ - キノリニル - 5 - オキシ)カルボニルアミノ - 3 - (2 - トリフルオロメチル - 3 - クロロ - フェニル)] - ピリジン - [2, 3] 1 - N - メチルイミダゾール - 2 - オン (AA-014)

30

【化76】



【0561】

同じ方法を 50 mg (0.16 mmol) の 5 - (8 - アミノ - キノリニル - 5 - オキシ) - ピリジン - [2, 3] - 1N - メチルピラジン - 2 - オン、及び 47 mg (0.21 mmol) の 2 - トリフルオロメチル - 3 - クロロ - フェニル - イソシアナートで用いて、63 mg (収率、75%) の表題の化合物を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 3.34 (s, 3H), 6.39 (d, 1H, J = 5.9 Hz), 7.37 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 7.59-7.72 (m, 3H), 7.80 (d, 1H, J = 5.9 Hz), 8.17 (d, 1H, J = 2.5 Hz), 8.40 (dd, 1H, J = 10.1 Hz), 8.56 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 9.00-9.04 (m, 1H), 9.76 (s, 1H), 10.34 (s, 1H), 11.56 (s, 1H)。LC-MS, t_R = 2.98 min, m/z : 528.1 M+, C₂₄H₁₆ClF₃N₆O₃ の計算 ; HRMS : (M+H)⁺ C₂₄H₁₇ClF₃N₆O₃ の計算, 529.0997, 実測 : 529.1009。

40

【0562】

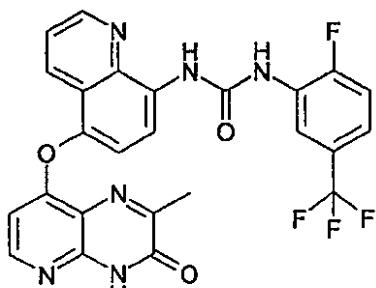
(合成28)

5 - [(8 - アミノ - キノリニル - 5 - オキシ)カルボニルアミノ - (2 - フルオロ - 5 - トリフルオロメチルフェニル)] - ピリジン - [2, 3] - 3 - メチルピラジン - 2 -

50

オン (B B - 0 0 1)

【化 7 7】



【0 5 6 3】

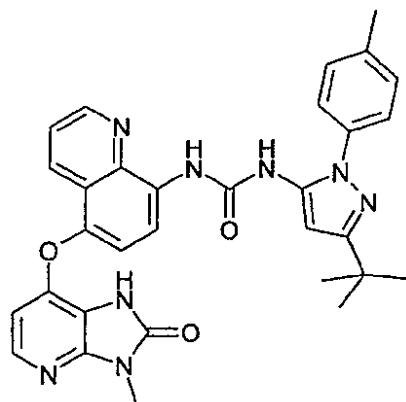
方法 A : 5 mL の D M S O に溶解された 4 0 m g (0 . 1 3 m m o l) の 5 - (8 - アミノ - キノリニル - 5 - オキシ) - ピリジン - [2 , 3] - 3 - メチルピラジン - 2 - オン (1 3) に、攪拌下及び不活性雰囲気下で 2 9 μ L (0 . 2 0 m m o l) の 2 - フルオロ - 3 - トリフルオロメチル - フェニルイソシアナートを加えた。この反応混合物を室温で 1 8 時間攪拌した。この反応混合物に 1 5 mL Ac O E t を加えた。この溶液をブライン (2 \times 2 0 mL) で洗浄し、その有機層を乾燥 (M g S O ₄) させ、真空下で蒸発させた。このようにして得られた固体を E t ₂ O で破碎し、濾過した。5 3 m g (収率、 7 7 %) の表題の化合物を得た。¹H NMR (500 MHz, D M S O - d ₆) 2.47 (s, 3H), 6.42 (d, 1H, J = 5.7 Hz), 7.48 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 7.48-7.53 (m, 2H), 7.65-7.68 (m, 1H), 8.20 (d, 1H, J = 5.7 Hz), 8.28 (dd, 1H, J = 1.6 Hz, J _o = 8.5 Hz), 8.64 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 9.03-9.05 (m, 1H), 10.13 (s, 1H), 10.38 (s, 1H), 12.79 (s, 1H)。LC-MS, t _R = 2.83 min, m/z : 525.2 (M+H)⁺, C ₂₅H ₁₆F ₄N ₆O ₃ の計算 ; HRMS : (M+H)⁺ C ₂₅H ₁₆F ₄N ₆O ₃ の計算, 525.1293, 実測 : 525.1295。

【0 5 6 4】

(合成 2 9)

5 - [(8 - アミノ - キノリニル - 5 - オキシ) カルボニルアミノ - 3 - (2 - トリフルオロメチル - 3 - クロロ - フェニル)] - ピリジン - [2 , 3] 1 - N - メチルイミダゾール - 2 - オン (A A - 0 1 5)

【化 7 8】



【0 5 6 5】

同じ方法を 5 0 m g (0 . 1 6 m m o l) の 5 - (8 - アミノ - キノリニル - 5 - オキシ) - ピリジン - [2 , 3] - 1 N - メチルピラジン - 2 - オン、及び 0 . 2 1 m m o l の 1 - N - p - トリル - 3 - t - ブチル - イミダゾール - 5 - イル - イソシアナートで用いて、 6 8 m g (収率、 7 6 %) の表題の化合物を得た。¹H NMR (500 MHz, D M S O - d ₆) 1.29 (s, 9H), 2.38 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 6.36 (d, 1H, J = 5.9 Hz), 6.40 (s, 1H), 7.31-7.35 (m, 3H), 7.41 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.63-7.68 (m, 1H), 7.79 (d, 1H, J = 5.9 Hz), 8.36 (dd, 1H, J = 10.1 Hz), 8.53 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 8.93-8.96 (m, 1H), 9.52 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 11.55 (s, 1H)。LC-MS, t _R = 2.76 min, m/z : 562.50

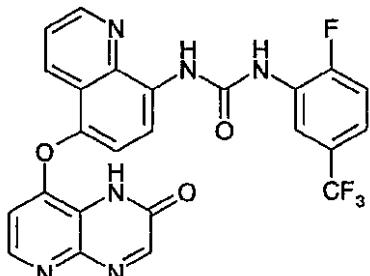
2 M+, C₃₁H₃₀N₈O₃の計算; HRMS: (M+H)⁺ C₃₁H₃₁N₈O₃の計算, 563.2527, 実測: 563.2513。

【0566】

(合成30)

5 - [(8 - アミノ - キノリニル - 5 - オキシ)カルボニルアミノ - 5 - (2 - フルオロ - 5 - トリフルオロメチル - フェニル)] - ピリジン - [2, 3] ピラジン - 3 - オン (BB - 004)

【化79】



10

【0567】

5 mL DMSOに溶解された、30 mg (0.13 mmol) の5 - (8 - アミノ - キノリニル - 5 - オキシ) - ピリジン - [2, 3] - ピラジン - 3 - オンに、27 μ L (0.18 mmol) の2 - フルオロ - 5 - トリフルオロメチル - フェニル - イソシアナートを加え、この溶液を18時間室温にて攪拌した。この反応混合物を20 mL AcEtで希釈し、20 mL クエン酸溶液で、その後20 mL NaHCO₃溶液で、最後にブライン (2 x 20 mL) で、洗浄した。その有機層を乾燥 (MgSO₄) させ、そして乾固まで蒸発させて、27 mg (収率、41%) の表題の化合物を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 6.79 (d, 1H, J = 5.4 Hz), 7.40-7.45 (m, 1H), 7.48-7.55 (m, 2H), 7.65-7.71 (m, 1H), 8.28 (d, 1H, J = 5.3 Hz), 8.41 (dd, 1H, J = 8.5 Hz), 8.46 (s, 1H), 8.64 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 8.71 (d, 1H, J = 7.3 Hz), 9.02-9.05 (m, 1H), 10.13 (s, 1H), 10.38 (s, 1H), 12.76 (s, 1H)。LC-MS, t_R = 2.65 min, m/z: 511.1 (M+H)⁺, C₂₄H₁₄F₄N₆O₃の計算。

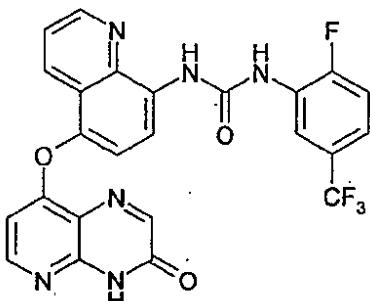
20

【0568】

(合成31)

5 - [(8 - アミノ - キノリニル - 5 - オキシ)カルボニルアミノ - 5 - (2 - フルオロ - 5 - トリフルオロメチル - フェニル)] - ピリジン - [2, 3] ピラジン - 2 - オン (BB - 005)

【化80】



30

【0569】

5 mL DMSOに溶解された、30 mg (0.13 mmol) の5 - (8 - アミノ - キノリニル - 5 - オキシ) - ピリジン - [2, 3] - ピラジン - 2 - オンに、27 μ L (0.18 mmol) の2 - フルオロ - 5 - トリフルオロメチル - フェニル - イソシアナートを加え、この溶液を18時間室温にて攪拌した。この反応混合物を20 mL AcEtで希釈し、20 mL クエン酸溶液で、その後20 mL NaHCO₃溶液で、最後にブライン (2 x 20 mL) で、洗浄した。その有機層を乾燥 (MgSO₄) させ、そうし

40

50

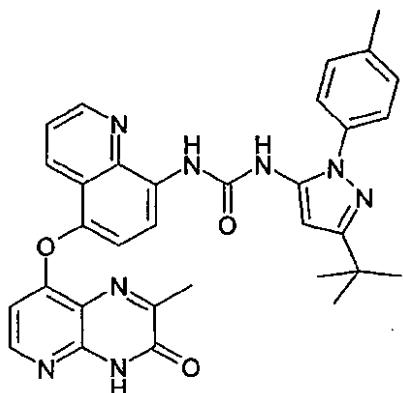
て乾固まで蒸発させて、25mg（収率、38%）の表題の化合物を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 6.49 (d, 1H, J = 5.7 Hz), 7.46-7.50 (m, 1H), 7.55-7.64 (m, 2H), 7.69-7.71 (m, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.28-8.32 (m, 2H), 8.64 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 8.70 (dd, 1H, J = 7.2 Hz), 9.03-9.06 (m, 1H), 10.13 (s, 1H), 10.38 (s, 1H), 12.94 (s, 1H)。LC-MS, t_R = 2.73 min, m/z : 511.1 (M+H)⁺, C₂₄H₁₄F₄N₆O₃の計算；HRMS : (M+H)⁺ C₂₄H₁₅F₄N₆O₃の計算, 511.1136, 実測 : 511.1139。

【0570】

(合成32)

5 - [(8 - アミノ - キノリニル - 5 - オキシ) カルボニルアミノ - 5 - (1 - N - p - トトリル - 3 - t - ブチル - イミダゾリル)] - ピリジン - [2, 3] - 3 - メチルピラジン - 2 - オン (BB-002) 10

【化81】



10

20

【0571】

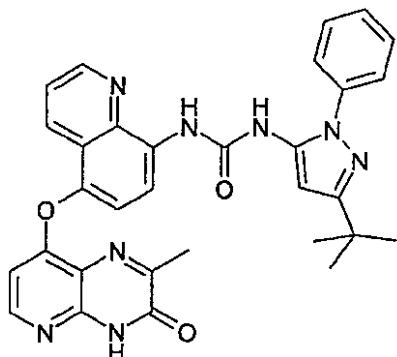
40mg (0.13mmol) の 5 - (8 - アミノ - キノリニル - 5 - オキシ) - ピリジン - [2, 3] - 3 - メチルピラジン - 2 - オン (13)、及び 0.2mmol の 1 - p - トトリル - 3 - t - ブチル - イミダゾリル - 5 - イソシアナートで、方法Aと同じような方法を用いて、63mg (収率、84%) の表題の化合物を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 1.30 (s, 9H), 2.38 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 6.40 (d, 1H, J = 5.7 Hz), 6.41 (s, 1H), 7.34 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.41-7.45 (m, 3H), 7.62-7.65 (m, 1H), 8.19 (d, 1H, J = 5.7 Hz), 8.24 (dd, 1H, J = 1.6 Hz, J_o = 8.5 Hz), 8.58 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 8.85-8.87 (m, 1H), 9.54 (s, 1H), 9.99 (s, 1H), 12.75 (s, 1H)。LC-MS, t_R = 2.85 min, m/z : 575.2 (M+H)⁺, C₃₂H₃₀N₈O₃の計算；HRMS : (M+H)⁺ C₃₂H₃₀N₈O₃の計算, 575.2513, 実測 : 575.2520。 30

【0572】

(合成33)

5 - [(8 - アミノ - キノリニル - 5 - オキシ) カルボニルアミノ - 5 - (1 - N - p - フェニル - 3 - t - ブチル - イミダゾリル)] - ピリジン - [2, 3] - 3 - メチルピラジン - 2 - オン (BB-003) 40

【化82】



40

50

【0573】

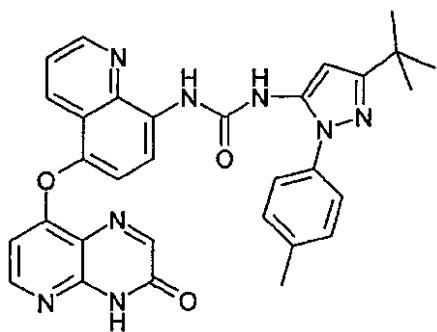
4.0 mg (0.13 mmol) の 5-(8-アミノ-キノリニル-5-オキシ)-ピリジン-[2,3]-3-メチルピラジン-2-オン(13)、及び0.2 mmol の 1-p-トリル-3-t-ブチル-イミダゾリル-5-イソシアナートで、方法Aと同じような方法を用いて、4.9 mg (収率、67%) の表題の化合物を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 1.31 (s, 9H), 2.47 (s, 3H), 6.40 (d, 1H, J = 5.7 Hz), 6.44 (s, 1H), 7.34 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 7.54-7.56 (m, 3H), 7.62-7.65 (m, 1H), 8.18 (d, 1H, J = 5.7 Hz), 8.27 (dd, 1H, J = 1.6 Hz, J_o = 8.5 Hz), 8.58 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 8.85-8.87 (m, 1H), 9.61 (s, 1H), 9.99 (s, 1H), 12.78 (s, 1H)。LC-MS, t_R = 2.78 min, m/z : 561.2 (M+H)⁺, C₃₁H₂₈N₈O₃の計算; HRMS : (M+H)⁺ C₃₁H₂₈N₈O₃の計算, 561.2357, 実測 : 561.2356。 10

【0574】

(合成34)

5-[(8-アミノ-キノリニル-5-オキシ)カルボニルアミノ-5-(1-p-トリル-3-t-ブチル-イミダゾリル)]-ピリジン-[2,3]ピラジン-2-オン (BB-007)

【化83】



20

【0575】

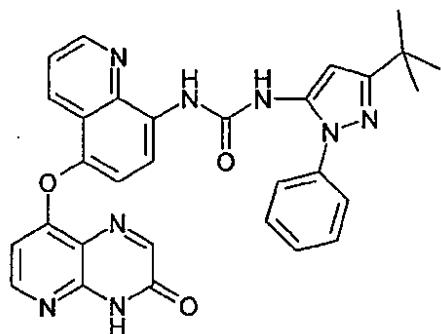
同じ方法を 3.0 mg (0.10 mmol) の 5-(8-アミノ-キノリニル-5-オキシ)-ピリジン-[2,3]-ピラジン-2-オン、及び0.18 mmol の 1-p-トリル-3-t-ブチル-イミダゾリル-5-イソシアナートで用いて、3.8 mg (収率、70%) の表題の化合物を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 1.29 (s, 9H), 6.42 (s, 1H), 6.46 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 6.46 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 7.42 (d, 2H), 7.47 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 7.62-7.66 (m, 1H), 8.22-8.29 (m, 2H), 8.58 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 8.95-9.00 (m, 1H), 9.58 (s, 1H), 10.02 (s, 1H), 12.98 (s, 1H)。LC-MS, t_R = 2.78 min, m/z : 561.2 (M+H)⁺, C₃₁H₂₈N₈O₃の計算; HRMS : (M+H)⁺ C₃₁H₂₉N₈O₃の計算, 561.2357, 実測 : 561.2366。 30

【0576】

(合成35)

5-[(8-アミノ-キノリニル-5-オキシ)カルボニルアミノ-5-(1-フェニル-3-t-ブチル-イミダゾリル)]-ピリジン-[2,3]ピラジン-2-オン (BB-008) 40

【化 8 4】



10

【0 5 7 7】

同じ方法を 30 mg (0.10 mmol) の 5 - (8 - アミノ - キノリニル - 5 - オキシ) - ピリジン - [2, 3] - ピラジン - 2 - オン、及び 0.18 mmol の 1 - フェニル - 3 - t - ブチル - イミダゾリル - 5 - イソシアナートで用いて、35 mg (収率、64%) の表題の化合物を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 1.29 (s, 9H), 6.44 (s, 1H), 6.47 (d, 1H, J = 5.7 Hz), 7.38 (t, 1H, J = 6.6 Hz), 7.46 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 7.52-7.58 (m, 4H), 7.61-7.67 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.27 (d, 1H, J = 5.7 Hz), 8.57 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 8.95-8.97 (m, 1H), 9.61 (s, 1H), 9.99 (s, 1H), 12.92 (s, 1H)。LC-MS, t_R = 2.70 min, m/z : 546.2 M+, C₃₀H₂₆N₈O₃ の計算 ; HRMS : (M+H)⁺ C₃₀H₂₇N₈O₃ の計算, 547.2201, 実測 : 547.2201。

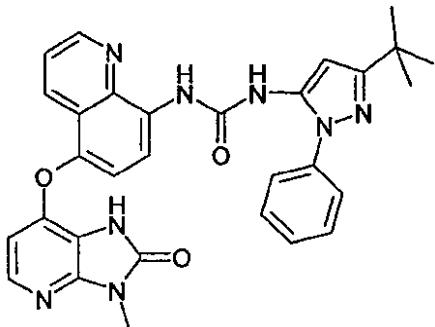
20

【0 5 7 8】

(合成 3 6)

5 - [(8 - アミノ - キノリニル - 5 - オキシ) カルボニルアミノ - 5 - (1 - フェニル - 3 - t - ブチル - イミダゾリル)] - ピリジン - [2, 3] 1 - N - メチルイミダゾール - 2 - オン (AA-016)

【化 8 5】



30

【0 5 7 9】

同じ方法を 50 mg (0.16 mmol) の 5 - (8 - アミノ - キノリニル - 5 - オキシ) - ピリジン - [2, 3] - 1 N - メチルピラジン - 2 - オン、及び 0.21 mmol の 1 - フェニル - 3 - t - ブチル - イミダゾリル - 5 - イソシアナートで用いて、60 mg (収率、68%) の表題の化合物を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 1.30 (s, 9H), 3.34 (s, 3H), 6.36 (d, 1H, J = 5.9 Hz), 6.43 (s, 1H), 7.35 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 7.36-7.42 (m, 1H), 7.50-7.57 (m, 4H), 7.64-7.68 (m, 1H), 7.79 (d, 1H, J = 5.9 Hz), 8.36 (dd, 1H, J = 10.1 Hz), 8.53 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 8.94-9.00 (m, 1H), 9.58 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 11.55 (s, 1H)。LC-MS, t_R = 3.20 min, m/z : 549.2 (M+H)⁺, C₃₀H₂₉N₈O₃ の計算 ; HRMS : (M+H)⁺ C₃₀H₂₉N₈O₃ の計算, 549.2357, 実測 : 549.2356。

40

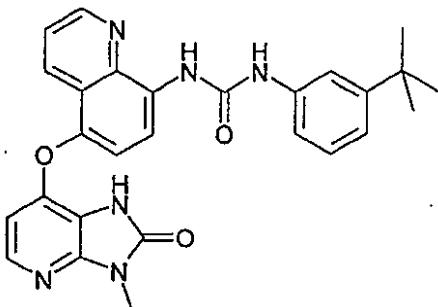
【0 5 8 0】

(合成 3 7)

5 - [(8 - アミノ - キノリニル - 5 - オキシ) カルボニルアミノ - 3 - (t - ブチル - フェニル)] - ピリジン - [2, 3] 1 - N - メチルイミダゾール - 2 - オン (AA-018)

50

【化86】



10

【0581】

同じ方法を 50 mg (0.16 mmol) の 5 - (8 - アミノ - キノリニル - 5 - オキシ) - ピリジン - [2, 3] - 1N - メチルピラジン - 2 - オン、及び 0.21 mmol の 1 - t - ブチル - フェニル - 3 - イソシアナートで用いて、63 mg (収率、81%) の表題の化合物を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 1.30 (s, 9H), 3.34 (s, 3H), 6.36 (d, 1H, J = 5.9 Hz), 7.03 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 7.23 (t, 1H, J = 7.9 Hz), 7.34-7.41 (m, 2H), 7.54 (m, 1H), 7.65-7.69 (m, 1H), 7.79 (d, 1H, J = 5.9 Hz), 8.36 (dd, 1H, J = 10.1 Hz), 8.58 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 8.97-9.02 (m, 1H), 9.67 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 11.56 (s, 1H)。LC-MS, t_R = 3.30 min, m/z : 487.2 (M+H)⁺, C₂₇H₂₇N₆O₃の計算; HRMS : (M+H)⁺ C₂₇H₂₇N₆O₃の計算, 483.2139, 実測 : 483.2143。

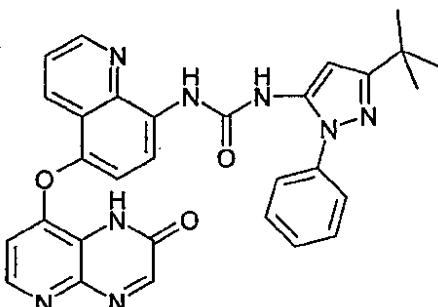
20

【0582】

(合成38)

5 - [(8 - アミノ - キノリニル - 5 - オキシ) カルボニルアミノ - 5 - (1 - フェニル - 3 - t - ブチル - イミダゾリル)] - ピリジン - [2, 3] ピラジン - 3 - オン (BB-010)

【化87】



30

【0583】

5 mL DMSO に溶解された、30 mg (0.13 mmol) の 5 - (8 - アミノ - キノリニル - 5 - オキシ) - ピリジン - [2, 3] - ピラジン - 3 - オンに、55 mg (0.20 mmol) の 1 - フェニル - 3 - t - ブチル - イミダゾリル - 5 - イソシアナートを加え、この溶液を 18 時間室温にて攪拌した。この反応混合物を 20 mL AcOE で希釈し、20 mL クエン酸溶液で、その後 20 mL NaHCO₃ 溶液で、最後にブライン (2 × 20 mL) で、洗浄した。その有機層を乾燥 (MgSO₄) させ、そして乾固まで蒸発させて、33 mg (収率、46%) の表題の化合物を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 1.31 (s, 9H), 6.43 (s, 1H), 6.77 (d, 1H, J = 5.3 Hz), 7.49 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 7.51-7.57 (m, 3H), 7.63-7.68 (m, 1H), 8.28 (d, 1H, J = 5.3 Hz), 8.38 (dd, 1H, J = 8.5 Hz), 8.58 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 8.95-8.99 (m, 1H), 9.61 (s, 1H), 9.99 (s, 1H), 12.75 (s, 1H)。LC-MS, t_R = 2.78 min, m/z : 546.2 (M+H)⁺, C₃₀H₂₆N₈O₃の計算; HRMS : (M+H)⁺ C₃₀H₂₇N₈O₃の計算 547.2200, 実測 : 547.2197。

40

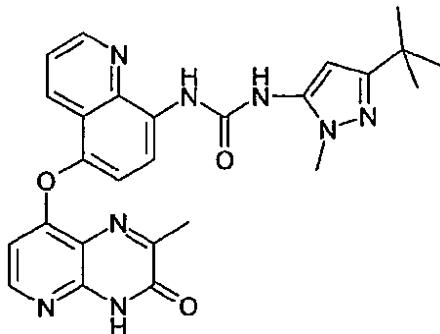
【0584】

(合成39)

50

5 - [(8 - アミノ - キノリニル - 5 - オキシ) カルボニルアミノ - 5 - (1 - メチル - 3 - t - ブチル - イミダゾリル)] - ピリジン - [2 , 3] - 3 - メチルピラジン - 2 - オン (B B - 0 0 6)

【化 8 8】



10

【0 5 8 5】

5 mL DMSO に溶解された、40 mg (0.13 mmol) の 5 - (8 - アミノ - キノリニル - 5 - オキシ) - ピリジン - [2 , 3] - 3 - メチルピラジン - 2 - オンに、55 mg (0.2 mmol) の 1 - メチル - 3 - t - ブチル - イミダゾリル - 5 - N - フェニルカルバマートを加え、この溶液を 18 時間室温にて攪拌した。この反応混合物を 20 mL AcOEt で希釈し、20 mL クエン酸溶液で、そのあと 20 mL NaHCO₃ 溶液で、最後にブライン (2 × 20 mL) で、洗浄した。この有機層を乾燥 (MgSO₄) させ、乾固まで蒸発させて、39 mg (収率、67%) の表題の化合物を得た。Isoluteカラム (Flash Si II, 10 g; 溶離液: AcOEt : EtOH 4 : 1) でのクロマトグラフィーの後は、17 mg を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 1.23 (s, 9H), 2.47 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 6.16 (s, 1H), 6.41 (d, 1H, J = 5.6 Hz), 7.47 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 7.64-7.70 (m, 1H), 8.19 (d, 1H, J = 5.6 Hz), 8.27 (dd, 1H, J = 9.9 Hz), 8.60 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 9.00-9.04 (m, 1H), 9.65 (s, 1H), 9.97 (s, 1H), 12.80 (s, 1H)。LC-MS, t_R = 2.60 min, m/z : 499.2 (M+H)⁺, C₂₆H₂₇N₈O₃ の計算; HRMS : (M+H)⁺ C₂₆H₂₇N₈O₃ の計算, 499.2201, 実測 : 499.2200。

20

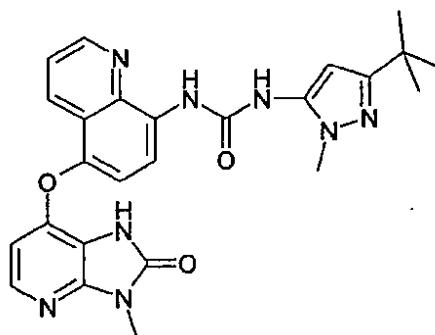
【0 5 8 6】

(合成 4 0)

30

5 - [(8 - アミノ - キノリニル - 5 - オキシ) カルボニルアミノ - 5 - (1 - メチル - 3 - t - ブチル - イミダゾリル)] - ピリジン - [2 , 3] 1 - N - メチルイミダゾール - 2 - オン (A A - 0 1 7)

【化 8 9】



40

【0 5 8 7】

6 mL DMSO に溶解された、50 mg (0.16 mmol) の 5 - (8 - アミノ - キノリニル - 5 - オキシ) - ピリジン - [2 , 3] - 1 N - メチルイミダゾール - 2 - オンに、55 mg (0.2 mmol) の 1 - メチル - 3 - t - ブチル - イミダゾリル - 5 - N - フェニルカルバマートを加え、この溶液を 18 時間室温にて攪拌した。この反応混合物を 20 mL AcOEt で希釈し、20 mL クエン酸溶液で、そのあと 20 mL NaHCO₃ 溶液で、最後にブライン (2 × 20 mL) で、洗浄した。この有機層を乾燥 (M

50

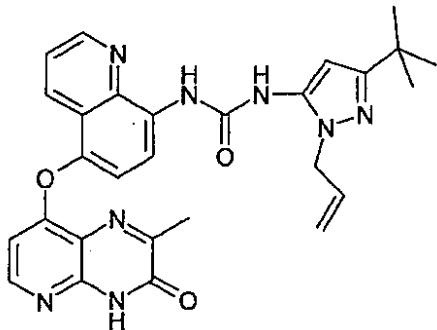
g SO_4) させ、乾固まで蒸発させて、40 mg (収率、54%) の表題の化合物を得た。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) 1.22 (s, 9H), 2.49 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 6.16 (s, 1H), 6.36 (d, 1H, $J = 5.9$ Hz), 7.38 (d, 1H, $J = 8.6$ Hz), 7.67-7.71 (m, 1H), 7.79 (d, 1H, $J = 5.9$ Hz), 8.77 (dd, 1H, $J = 10.1$ Hz), 8.55 (d, 1H, $J = 8.6$ Hz), 8.98-9.02 (m, 1H), 9.67 (s, 1H), 9.96 (s, 1H), 11.61 (s, 1H)。LC-MS, $t_R = 2.78$ min, m/z : 487.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_8\text{O}_3$ の計算; HRMS : ($\text{M}+\text{H}$)⁺ $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_8\text{O}_3$ の計算, 487.2201, 実測 : 487.2192。

【0588】

(合成41)

5 - [(8 - アミノ - キノリニル - 5 - オキシ) カルボニルアミノ - 5 - (1 - アリル - 3 - t - プチル - イミダゾリル)] - ピリジン - [2, 3] - 3 - メチルピラジン - 2 - オン (BB-009) 10

【化90】



20

【0589】

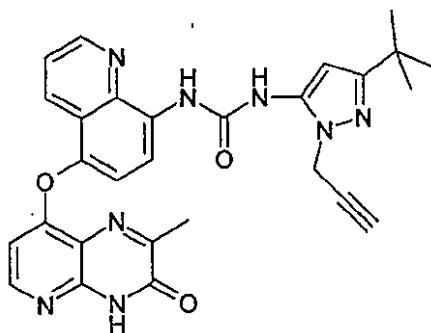
3 - t e r t - プチル - 1 - (アリル) - 1H - ピラゾール - 5 - カルボン酸 (65.2 mg, 0.313 mmol) を攪拌下及びアルゴン下で乾燥トリエチルアミン (0.044 mL, 0.313 mmol) + 乾燥 DMF (1.5 mL) に加えて無色の溶液を得た。この溶液を0まで冷却させ、DPPA (0.067 mL, 0.313 mmol) を一回で加え、この溶液を0にてさらに30分間、そのあと室温にて1時間攪拌した。その後、8 - (8 - アミノ - キノリニル - 5 - オキシ) ピリド [2, 3 - b] - 2 - メチルピラジン - 3 (4 H) - オン (50 mg, 0.157 mmol) を一回で加え、この溶液を100に30分間加熱した。この反応混合物を室温まで冷却させ、次いで10 mL AcOEt を加え、この溶液を(2 × 10 mL) ブラインで洗浄した。その有機層を乾燥 (MgSO_4) させ、ロータリーエバポレーターを用いて濃縮した。得られた固体残留物を Et_2O で破碎し、濾過して、38 mg (収率、46.5%) の表題の化合物を得た。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) 1.24 (s, 9H), 4.67 (d, 2H, $J = 4.9$ Hz), 4.94 (d, 1H, $J = 17.1$ Hz), 5.13 (d, 1H, $J = 10.3$ Hz), 5.92-6.04 (m, 1H), 6.22 (s, 1H), 6.41 (d, 1H, $J = 5.7$ Hz), 7.46 (d, 1H, $J = 8.6$ Hz), 7.62-7.71 (m, 1H), 8.19 (d, 1H, $J = 5.7$ Hz), 8.27 (d, 1H, $J = 7.1$ Hz), 8.60 (d, 1H, $J = 8.6$ Hz), 8.95-9.02 (m, 1H), 9.57 (s, 1H), 9.96 (s, 1H), 12.80 (s, 1H)。LC-MS, $t_R = 2.70$ min, m/z : 524.2 M+, $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{N}_8\text{O}_3$ の計算; HRMS : ($\text{M}+\text{H}$)⁺ $\text{C}_{31}\text{H}_{29}\text{N}_8\text{O}_3$ の計算, 525.2357, 実測 : 525.2356。 30

【0590】

(合成42)

5 - [(8 - アミノ - キノリニル - 5 - オキシ) カルボニルアミノ - 5 - (1 - プロパルギル - 3 - t - プチル - イミダゾリル)] - ピリジン - [2, 3] - 3 - メチルピラジン - 2 - オン (BB-011) 40

【化91】



10

【0591】

3 - t e r t - ブチル - 1 - (プロパルギル) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸 (64.6 mg, 0.313 mmol) を攪拌下及びアルゴン下で乾燥トリエチルアミン (0.044 mL, 0.313 mmol) + 乾燥 D M F (1.5 mL) に加えて無色の溶液を得た。この溶液を 0 まで冷却させ、D P P A (0.067 mL, 0.313 mmol) を一回で加え、この溶液を 0 にてさらに 30 分間、そのあと室温にて 1 時間攪拌した。その後、8 - (8 - アミノ - キノリル - 5 - オキシ) ピリド [2 , 3 - b] - 2 - メチルピラジン - 3 (4 H) - オン (50 mg, 0.157 mmol) を一回で加え、この溶液を 100 に 30 分間加熱した。この反応混合物を室温まで冷却させ、次いで 10 mL

A c O E t を加え、この溶液を (2 × 10 mL) ブラインで洗浄した。その有機層を乾燥 (M g S O ₄) させ、ロータリーエバポレーターを用いて濃縮した。得られた固体残留物を E t ₂ O で破碎し、濾過して、58 mg (71 %) の所望化合物を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 1.24 (s, 9H), 2.47 (s, 3H), 4.90 (s, 2H), 6.23 (s, 1H), 6.41 (d, 1H, J = 5.7 Hz), 7.47 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 7.65-7.71 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.19 (d, 1H, J = 5.7 Hz), 8.28 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 8.61 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 8.90-9.07 (m, 1H), 9.78 (s, 1H), 9.99 (s, 1H), 12.80 (s, 1H)。LC-MS, t_R = 2.59 min, m/z : 522.2 M+, C₂₈H₂₆N₈O₃ の計算 ; HRMS : (M+H)⁺ C₂₈H₂₇N₈O₃ の計算, 523.2201, 実測 : 523.2200。

20

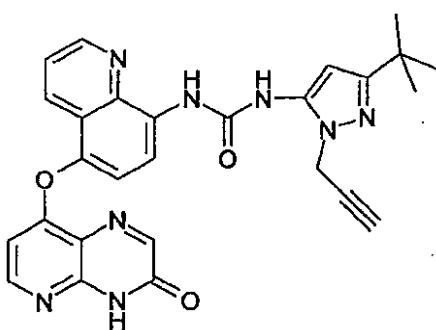
【0592】

(合成 43)

30

5 - [(8 - アミノ - キノリニル - 5 - オキシ) カルボニルアミノ - 5 - (1 - プロパルギル - 3 - t - ブチル - イミダゾリル)] - ピリジン - [2 , 3] ピラジン - 2 - オン (B B - 012)

【化92】



40

【0593】

B B - 009 に対すると同じ方法を用いて、3 - t e r t - ブチル - 1 - (プロパルギル) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸 (135 mg, 0.655 mmol) 、乾燥トリエチルアミン (0.091 mL, 0.655 mmol) 及び乾燥 D M F (2.5 mL) を D P P A (0.141 mL, 0.655 mmol) と、そのあと 4 - (8 - アミノ - キナゾリル - 5 - オキシ) ピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 3 (4 H) - オン (100 mg, 0.328 mmol) と反応させた。E t ₂ O で破碎した後、固体物が得られた (11

50

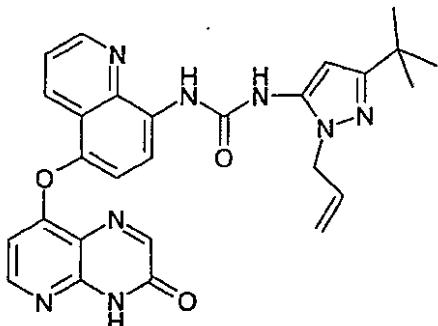
0 mg)。これをシリカでの分取HPLCを用いて精製して、表題の化合物を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 1.24 (s, 9H), 4.89 (s, 2H), 6.24 (s, 1H), 6.48 (d, 1H, J = 5.7 Hz), 7.49 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 7.65-7.71 (m, 1H), 8.24-8.30 (m, 3H), 8.61 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 9.01-9.04 (m, 1H), 9.82 (s, 1H), 10.02 (s, 1H), 12.99 (s, 1H)。LC-MS, t_R = 2.58 min, m/z : 509.2 (M+H)⁺, C₂₇H₂₄N₈O₃の計算; HRMS : (M+H)⁺ C₂₇H₂₄N₈O₃の計算, 509.2044, 実測 : 509.2032。

【0594】

(合成44)

5 - [(8 - アミノ - キノリニル - 5 - オキシ) カルボニルアミノ - 5 - (1 - アリル - 3 - t - プチル - イミダゾリル)] - ピリジン - [2, 3] ピラジン - 2 - オン (BB - 013)

【化93】



10

20

【0595】

3 - t e r t - プチル - 1 - (アリル) - 1H - ピラゾール - 5 - カルボン酸 (135 mg、0.655 mmol)、乾燥トリエチルアミン (0.091 mL、0.655 mmol) 及び乾燥DMF (2.5 mL) をDPPA (0.141 mL、0.655 mmol) と反応させ、その後4 - (8 - アミノ - キナゾリル - 5 - オキシ) ピリド [2, 3 - b] ピラジン - 3 (4 H) - オン (100 mg、0.328 mmol) に反応させた。Et₂Oで破碎した後、固体物が得られた (110 mg)。これをシリカでの分取HPLCを用いて精製して、表題の化合物を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 1.24 (s, 9H), 4.66 (d, 2H, J = 4.8 Hz), 4.92 (d, 1H, J = 17.1 Hz), 5.13 (d, 1H, J = 10.3 Hz), 5.92-6.02 (m, 1H), 6.22 (s, 1H), 6.48 (d, 1H, J = 5.7 Hz), 7.48 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 7.61-7.69 (m, 1H), 8.24-8.29 (m, 3H), 8.61 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 8.97-9.03 (m, 1H), 9.60 (s, 1H), 9.99 (s, 1H), 12.98 (s, 1H)。LC-MS, t_R = 2.89 min, m/z : 511.2201 (M+H)⁺, C₂₇H₂₆N₈O₃の計算; HRMS : (M+H)⁺ C₂₇H₂₆N₈O₃の計算, 511.2201, 実測 : 511.2189。

30

【0596】

生物学的方法

【0597】

生物学的方法 - DELFIAキナーゼアッセイ

以下のプロトコルに従って行ったキナーゼアッセイにより化合物を評価した。

40

【0598】

以下の試薬を調製した：

D E L F I A K i n a s e B u f f e r (D K B) :

【表4】

試薬	ストック濃度	mL あたりの量(μL)	10 mL プレート あたりの量(μL)
20 mM MOPS pH 7.2	0.2 M	100	1000
0.5 M EGTA pH 8.0	0.5 M	10	100
10 mM MgCl ₂	1 M	10	100
0.1% β-メルカプトエタノール	-	1	10
25 mM β-グリセロホスファート	0.5 M	50	500
水	100%	829	8290

MOPS = 3-[N-モルホリノ] プロパンスルホン酸 (Sigma M3183).

10

EGTA = エチレングリコール-ビス(2-アミノエチルエテル)-N,N,N',N'-四酢酸 (Sigma E3889).

【0599】

DKB1 (B-RAF 及びMEKタンパク質を含むDKB) :

4950 μL のDKBと50 μL の2.5 mg / mL GST-MEKストックを組み合わせる (40 μLあたり1 mg のMEKを得る)。そのあと22.5 μL のB-RAFを加え、40 μLあたりおよそ0.2 μL のB-RAFを得る。

【0600】

DKB2 (MEKタンパク質を含むDKB) :

4950 μL のDKBと50 μL の2.5 mg / mL GST-MEKストックを組み合わせる (40 μLあたり1 mg のMEKを得る)。これの500 μL をプローアウト (BO) 及びエンプティベクター (EV) の対照に使用する。

20

【0601】

ATP :

100 mMストックを、500 μM に希釈し、100 μM のアッセイ最終濃度を得る。

【0602】

阻害物質 (試験化合物) :

100 mMストックを、10、3、1、0.3、0.1、0.03、0.01、0.003、0.001、0.0001、0.0003、0.0001 mM / DMSO に薬物プレートで希釈し、100、30、10、3、1、0.3、0.1、0.03、0.01、0.003、0.001 μM のアッセイ濃度を得る。

30

【0603】

一次抗体 :

DELFIAアッセイバッファー (AB) に1:1000 に希釈されたPhospho-MEK1/2 CST #9121S。使用前に抗体を室温にて30分間AB中で事前インキュベートする。

40

【0604】

二次抗体 :

DELFIAアッセイバッファー (AB) に1:1000 に希釈された抗-ウサギ-Eur 標識二次Perkin Elmer #AD0105。使用前に抗体を室温にて30分間AB中で事前インキュベートする。(一次抗体及び二次抗体は一緒にインキュベートされた)。

【0605】

Tween :

0.1% Tween 20 / 水。

【0606】

アッセイバッファー :

DELFIAアッセイバッファー Perkin Elmer #4002-0010。

【0607】

増強用溶液 (Enhancement Solution) :

50

D E L F I A 増強用溶液 P e r k i n E l m e r # 4 0 0 1 - 0 0 1 0 。

【 0 6 0 8 】

アッセイプレート :

9 6 ウェルグルタチオン - コート黒色プレート P e r b i o # 1 5 3 4 0 。

【 0 6 0 9 】

手順 :

- 1 . ウェルを 5 % 牛乳 / T B S で 1 時間事前ブロックする。
- 2 . ウェルを 2 0 0 μ L T B S で 3 \times 洗浄する。
- 3 . すべての阻害物質 (試験化合物) 、 D M S O 対照、 及び場合による他の対照化合物に 10
4 0 μ L の D K B 1 をプレート出しする。
- 4 . B O ウェル及び E V ウェルに 4 0 μ L の D K B 2 をプレート出しする。
- 5 . 所望プレートレイアウトに従って 1 ウェルあたり 0 . 5 μ L で阻害物質 (試験化合物) を加える。
- 6 . ビーカー対照ウェルに 0 . 5 μ L D M S O を加える。
- 7 . B O ウェル及び E V ウェルに 2 μ L の B - R A F を加える。
- 8 . 震盪しながら室温にて 1 0 分間阻害物質 (試験化合物) と共に事前インキュベートする。
- 9 . 1 0 μ L の 5 0 0 μ M A T P ストック (D K B 中) を加え、 1 0 0 μ M アッセイ濃度を得る。
- 10 . プレートを T o p S e a l で密封し、 4 5 分間震盪しながら室温でインキュベートする。 20
- 11 . 2 0 0 μ L 0 . 1 % T w e e n 2 0 / 水で 3 \times プレートを洗浄して反応を停止させる。
- 12 . 1 ウェルあたり 5 0 μ L の抗体ミックスを加え、 震盪しながら室温にて 1 時間インキュベートする。
- 13 . 2 0 0 μ L 0 . 1 % T w e e n 2 0 / 水で 3 \times プレートを洗浄する。
- 14 . 1 ウェルあたり 1 0 0 μ L D E L F I A 増強用溶液を加え、 ホイルでカバーし、 30
そして震盪しながら 3 0 分間室温でインキュベートする。
- 15 . ヨーロピウムプロトコルを用いて V i c t o r で読み取る。

【 0 6 1 0 】

プランク (E m p t y V e c t o r) の値をすべての値から差し引く。 D M S O 対照を 1 0 0 % 活性として設定し、 アッセイポイント (応答) を D M S O 対照のパーセントとして計算する。 G r a p h p a d P r i s m ソフトウエアを用いてデータをプロットし、 可変スロープ S 字用語 - 応答方程式 [variable slope sigmoidal dose-response equation] ($Y = B o t t o m + (T o p - B o t t o m) / (1 + 1 0 ^ { ((L o g E C 5 0 - X) ^ { H i l l S l o p e }) }$) (ここで、 X は、 濃度の対数であり ; Y は、 応答である) を用いて非線型回帰線を計算する。この手順によって発生させられる I C 5 0 は、 飽和状態と、 ゼロ効果停滞状態との間の中ほどのパーセント抑制蛍光発光値を生じる薬物の濃度である。 3 つの独立したアッセイが通常行われ、 その平均 I C 5 0 が報告される。

【 0 6 1 1 】

生物学的方法 - 細胞ベースのホスホ - E R K アッセイ

化合物を、 以下のプロトコルに従って行われた細胞 - ベースのアッセイを用いて評価した。

【 0 6 1 2 】

日 0 :

9 6 - ウェルプレートの 9 9 μ L 培地に 1 6 , 0 0 0 細胞 / ウェルをプレート出しする。

【 0 6 1 3 】

日 1 :

1 . 細胞に 1 μ L 阻害物質を加える (全体 1 μ L 溶液) 。

2 . 細胞を試験化合物と共に 3 7 で 6 時間インキュベートする。 50

3. すべてのウェルから溶液を吸いだす。
4. 細胞を 1 ウェルあたり $100 \mu L$ 4% ホルムアルデヒド / 0.25% Triton X-100 PBS で固定する。
5. プレートを 4 度で 1 時間インキュベートする。
6. 固定用溶液を吸出し、1 ウェルあたり $300 \mu L$ TBS を加える。
7. プレートを 4 度で一晩そのままにしておく。

【0614】

日2:

1. 1 ウェルあたり $200 \mu L$ PBS で $2 \times$ プレートを洗浄する。
2. $100 \mu L$ 5% 粉ミルク / TBS でプロックする。
3. プレートを 37 度で 20 分間インキュベートする。
4. プレートを 0.1% tween / H₂O で $2 \times$ 洗浄する。
5. 各ウェルに、5% 粉ミルク / TBS 中に希釈された、 $50 \mu L$ の $3 \mu g / mL$ 一次抗体 pERK (Sigma 8159) を加える。
6. プレートを 37 度で 2 時間インキュベートする。
7. プレートを 0.1% tween / H₂O で $3 \times$ 洗浄する。
8. 各ウェルに $50 \mu L$ の $0.45 \mu g / mL$ 二次ユーロピウム - 標識抗 - マウス抗体 (Perkin Elmer) を加える。
9. プレートを 37 度で 1 時間インキュベートする。
10. プレートを 0.1% tween / H₂O で $3 \times$ 洗浄する。

10

11. 各ウェルに $100 \mu L$ 増強用溶液 (Perkin Elmer) を加える。
12. プレートを室温におよそ 10 分間そのままにしておき、その後緩くプレートを震盪する。
13. Victor 2 で Europium Time Resolved Fluorescence (ユーロピウム時間分解蛍光発光) を読み取る。
14. プレートを 0.1% tween / H₂O で $2 \times$ 洗浄する。
15. タンパク質濃度を BCA (Sigma) で 1 ウェルあたり $200 \mu L$ の溶液を加えることによって測定する。
16. プレートを 37 度で 30 分間インキュベートする。
17. プレート読み取り機で 570 nm での吸光レベルを読み取る。

20

30

【0615】

ユーロピウムカウントはタンパク質濃度についてはカウントを吸光度で割ることによって正規化されていることに注意されたい。

【0616】

ランク (細胞なし) の値をすべての値から差し引く。DMSO 対照を 100% 活性として設定し、アッセイポイント (応答) を DMSO 対照のパーセントとして計算する。Graphpad Prism ソフトウェアを用いてデータをプロットし、可変スロープ S 字用量 - 応答方程式 ($Y = Bottom + (Top - Bottom) / (1 + 10^{(LogEC50 - X) * HillSlope})$) (ここで、X は、濃度の対数であり; Y は、応答である) を用いて非線型回帰線を計算する。この手順によって発生させられる IC50 は、飽和状態と、ゼロ効果停滞状態との間の中ほどのパーセント抑制蛍光発光値を生じる薬物の濃度である。3 つの独立したアッセイが通常行われ、その平均 IC50 が報告される。

40

【0617】

生物学的方法 - SRB 細胞増殖アッセイ (SRB GI₅₀)

WM266-4 黒色腫細胞の培養液を、37 度の、5% CO₂ 水飽和雰囲気中にある DMEM / 10% ウシ胎仔血清中で、通常行われるとおりに、培養する。コンフルーエントとなるまで培養液を継代培養することによって指数増殖期に維持する (3 ~ 5 日の間隔)。5 mL 市販トリプシン EDTA で 80 cm^2 純粋培養フラスコを収穫することによって単一細胞懸濁液を調製する。5 分後、脱付着された細胞を 5 mL 完全補完培養培地と混合

50

し、遠心的にペレット化する(1000 rpm 7分間)。上澄みを吸い出した後、この細胞ペレットを10 mL新鮮培地に再懸濁させ、その全体量を19-ゲージニードルの中を5回上／下に抜き通すことによって細胞を完全にバラバラにする。血球計算器(1/10希釈)を用いて細胞の濃度を測定する。この細胞懸濁液を10,000 / mLに希釈することによって、行われている試験の数の少なくとも2倍過剰を扱うのに適している量(典型的には100 ~ 200 mL)を調製し、そうしてプログラマブル8-チャネル蠕動ポンプを用いて100 μ L / ウェルを、カラム12はブランクに残して(空)、96 ウェルプレートに分注し、1000 細胞 / ウェルを得る。プレートをインキュベーターに24時間戻して細胞を再付着させる。

【0618】

10

試験されている化合物を20 mM / ジメチルスルホキシドに調製する。アリコート(200 μ L)を20 mL培養培地に希釈して200 μ Mを得、そうして3×の10連続希釈を5 mL ~ 10 mLを移すことによって行う。8-チャネルピッパーを用いて、それぞれの希釈のアリコート(100 μ L)を各ウェルに加える、つまり最終のさらなる2×希釈を行い、そうして100 μ M ~ 0.005 μ Mの範囲にある用量を得る。カラム11には何も入っていない培養培地のみが加えられる。それぞれの化合物を4反復で試験し、各反復は4ウェルの平均であるので、1化合物あたり2プレートである。

【0619】

20

さらに6日増殖させた後、プレートを空にし、そうしてその細胞を氷上にある10%トリクロロ酢酸中で10分間固定する。流下水道水で十分灌ぎ洗いした後、プレートを乾燥させ、そうして1%酢酸中0.1%スルホローダミン-B溶液の50 μ Lを加えることによって、室温で10分間染色する。染色液を注ぎ出し、プレートを1%酢酸の流れ下で十分灌ぎ洗いする、つまり未結合株を除去し、そうして乾燥させる。150 μ L Trisバッファー pH 8を加えることにより溶液中に結合株を取り込み、続いて10分間プレートシェーカー(およそ500 rpm)上に。プレート読み取り機を用いてそれぞれのウェルの540 nmでの吸収(存在している細胞の数に比例する)を測定する。

【0620】

30

行A ~ D及びE ~ Hの結果を平均した後、ブランク値(行12)を差し引き、そうして結果を非処理値(行11)のパーセントとして表す。そのようにして導き出された(4反復で)10個の値を薬物濃度の対数に対してプロットし、そうして非線型回帰により、検査が推奨する場合は制約を設定して、4パラメーター対数方程式に対して解析する。この手順によって発生させられたGI₅₀は、飽和状態と、ゼロ効果停滞状態との間の中ほどのパーセント抑制A₅₀を生じる薬物の濃度である。

【0621】

30

生物学的方法 - BRAF セルベース I P アッセイ

以下のプロトコルに従って行われたセルベースアッセイ [cell-based assay] を用いて化合物を評価した。

【0622】

40

WM266-4細胞をD MEM / 10% FCS 培地に10 cmディッシュあたり10⁶細胞で播種した。次の日、細胞をさまざまな濃度の試験化合物で6時間処理し、その後N P 40バッファーに溶解させた。

【0623】

溶解産物を20 μ Lの抗-BRAF抗体(Santa-Cruz F-7)と共に4で1時間インキュベートした。タンパク質GセファロースビーズをPBSで3回洗浄し、20 μ Lのビーズをこの溶解産物に加え、2 ~ 3時間4でインキュベートした。ビーズをこのあと遠心分離により回収し、1 M KClバッファー、0.1 M KClバッファー、その後塩を含まないバッファーで洗浄した。

【0624】

50

ビーズを乾燥させ、MEK + ERK GST - 融合タンパク質 / キナーゼバッファー(MKKバッファー)と共に30で10分間インキュベートした。反応を20 μ Lのキル

バッファー [kill buffer] で停止させた。ビーズを遠心分離し、その上澄み液 (25 μL) を新鮮試験管に取り出した。

【0625】

各上澄み液の5 μLを25 μLのA / M B Pバッファーに加えることにより、30で10分間、最終反応を開始させた。反応を、20 μLをP81紙にスポットし、0.4%オルトリニン酸に浸漬することにより、終了させた。

【0626】

放射能標識されたATPのMBP基質への取り込みをチエレンコフカウンティング [Cerenkov counting] により測定した。ブランク (BRAFなし) の値をすべての値から差し引いた。DMSO対照を100%活性として設定し、アッセイポイント (応答) をDMSO対照のパーセントとして計算した。Graphpad Prismソフトウェアを用いてデータをプロットし、可変スロープS字用方程式 ($Y = Bottom + (Top - Bottom) / (1 + 10^{(LogEC50 - X) * HillSlope})$) (ここで、Xは、濃度の対数であり；Yは、応答である) を用いて非線型回帰線を計算した。この手順によって発生させられるIC50は、飽和状態と、ゼロ効果停滞状態との間の中ほどのパーセント値を生じる薬物の濃度である。

【表5】

NP40 バッファー		
最終濃度	ストック	10 mLに対する量 (mL)
50 mM Tris pH 7.5	1 M	0.5
150 mM NaCl	5 M	0.3
0.5% NP40	10%	0.5
5 mM NaF	0.5 M	0.1
0.2 mM Na ₃ VO ₄	20 mM	0.1
水	100%	8.5

* 使用前にEDTA-なしミニコンプリートタブレットを加える

【表6】

KCl 洗浄 バッファー				
成分	ストック	最終濃度		
		1 M KCl (mL)	0.1 M KCl (mL)	KCl-なし (mL)
		20 mLに対する量		
30 mM Tris pH 7.5	1 M	0.6	0.6	0.6
0.1 mM EDTA	0.5 M	0.004	0.004	0.004
0.1% TX-100	10%	0.2	0.2	0.2
0.2 mM Na ₃ VO ₄	20 mM	0.2	0.2	0.2
5 mM NaF	0.5 M	0.2	0.2	0.2
10% グリセロール	50%	4	4	-
KCl	2 M	10	1	-
0.3% β-ME	100%	0.060	0.060	0.060
水	100%	4.74	13.74	18.74

10

20

30

40

【表7】

MKK バッファー		
最終濃度	ストック	1 mL に対する量 (mL)
30 mM Tris pH 7.5	1 M	30
0.1 mM EDTA	0.5 M	0.2
10 mM MgCl ₂	1 M	10
0.1% TX-100	10%	10
5 mM NaF	0.5 M	10
0.2 mM Na ₃ VO ₄	20 mM	10
800 mM ATP	100 mM	8
0.3% β-Me	100%	3
6.5 mg/mL GST-MEK	6.5 mg/mL	1
100 mg/mL GST-ERK	20 mg/mL	5
水	100%	913

10

【表8】

キル バッファー		
最終濃度	ストック	1 mL に対する量 (mL)
30 mM Tris pH 7.5	1 M	30
6 mM EDTA	0.5 M	12
0.1% TX-100	10%	10
5 mM NaF	0.5 M	10
0.2 mM Na ₃ VO ₄	20 mM	10
0.3% β-Me	100%	3
水	100%	913

20

【表9】

A/MBP バッファー		
最終濃度	ストック	1 mL に対する量 (mL)
50 mM Tris pH 7.5	1 M	50
0.1 mM EDTA	0.5 M	0.2
10 mM MgCl ₂	1 M	10
0.1% TX-100	10%	10
5 mM NaF	0.5 M	10
0.2 mM Na ₃ VO ₄	20 mM	10
100 μM ATP	100 mM	1
0.3% β-Me	100%	3
1 mg/mL MBP	36.5 mg/mL	30
160 mg/mL BSA	20 mg/mL	8
500 μM ³² P-ATP	100 mM	5
水	100%	878

30

【0627】

40

生物学的結果

以下の化合物を先に記載した「DELFAキナーゼアッセイ」で試験した：
AA-001～AA-018 及び BB-001～BB-013。

【0628】

以下の化合物は1.0 μM未満のIC50 BRAFを有する：
AA-001、AA-002、AA-005、AA-007、AA-008、AA-009、AA-010、AA-012、AA-013、AA-014、AA-017、AA-018、BB-001、BB-003、BB-004、BB-005、BB-006、BB-007、BB-008、BB-009、BB-011、BB-012、BB-013。

50

【0629】

1つの化合物、化合物AA-012は、1.0 μMのIC50 BRAFを有する。

【0630】

以下の化合物を先に記載した「セルベース ホスホ-ERKアッセイ」で試験した：
AA-001～AA-018及びBB-001～BB-013。

【0631】

以下の化合物は1.0 μM未満のIC50 pERKを有する：

AA-005、AA-006、AA-007、AA-008、AA-009、AA-010、AA-011、AA-012、AA-013、AA-014、AA-015、AA-016、AA-017、AA-018、BB-001、BB-002、BB-003、BB-004、BB-005、BB-006、BB-007、BB-008、BB-009、BB-010、BB-011、BB-012、BB-013。 10

【0632】

1つの化合物、化合物AA-012は、0.19 μMのIC50 ppERKを有する。

【0633】

以下の化合物を先に記載した「SRB細胞増殖アッセイ」で試験した：
AA-001～AA-018及びBB-001～BB-013。

【0634】

以下の化合物は1.0 μM未満のG150 SRBを有する：

AA-001、AA-005、AA-006、AA-007、AA-008、AA-009、AA-010、AA-011、AA-012、AA-014、AA-015、AA-016、AA-017、AA-018、BB-001、BB-002、BB-003、BB-004、BB-005、BB-006、BB-007、BB-008、BB-009、BB-010、BB-011、BB-012、BB-013。 20

【0635】

1つの化合物、化合物AA-012は、0.11 μMのG150 SRBを有する。

【0636】

以下の化合物を先に記載した「BRAFセルベースIPアッセイ」で試験した：
AA-011、AA-012、BB-003、BB-007、BB-008。 30

【0637】

以下の化合物は1.0 μM未満のIC50 BRAF IPを有する：

AA-011、AA-012、BB-003、BB-007、BB-008。

【0638】

1つの化合物、化合物AA-012は、0.21 μMのIC50 BRAF IPを有する。

【0639】

ここまで本発明の原理、好ましい実施形態、及び操作の方式を説明してきた。しかしながら、本発明は、考察した特定の実施形態に限定されると取るべきでない。そうではなく、先に記載した実施形態は、限定するものというよりむしろ説明するものとみなされるべきであって、そのような実施形態においては当業者なら本発明の範囲から逸脱することなく変形態を作成し得ることを解るべきである。 40

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2009/001077

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D471/04 A61K31/4985 A61P35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2006/043090 A (CANCER REC TECH LTD [GB]; CANCER RES INST ROYAL [GB]; ASTEX THERAPEUTI) 27 April 2006 (2006-04-27) abstract; claim 1 compounds CJS 3675 and CJS 3681 (page 135); CJS 3679 (page 151); CJS 3680 (152) -----	1-240
A	WO 2008/044688 A (DAIICHI SANKYO CO LTD [JP]; WADA KUNIO; ITO MITSURU; FUJIWARA KOSAKU;) 17 April 2008 (2008-04-17) claim 1 schemes of pages 28 and 49 -----	1-240

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the International filing date
- "L" document which may throw doubts on priority, claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the International search 11 September 2009	Date of mailing of the International search report 21 SEP 2009
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.O. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Matés Valdivielso, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/GB2009/001077

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006043090 A	27-04-2006	AU 2005297089 A1	27-04-2006
		CA 2584651 A1	27-04-2006
		CN 101084217 A	05-12-2007
		EP 1812433 A1	01-08-2007
		US 2007287838 A1	13-12-2007
		ZA 200703999 A	29-10-2008
WO 2008044688 A	17-04-2008	NONE	

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 31/04	(2006.01)	A 6 1 P 19/02
A 6 1 P 25/28	(2006.01)	A 6 1 P 29/00
A 6 1 P 19/06	(2006.01)	A 6 1 P 29/00 1 0 1
A 6 1 P 33/06	(2006.01)	A 6 1 P 31/04
A 6 1 P 19/08	(2006.01)	A 6 1 P 25/28
A 6 1 P 9/10	(2006.01)	A 6 1 P 19/06
A 6 1 P 37/06	(2006.01)	A 6 1 P 33/06
A 6 1 P 31/16	(2006.01)	A 6 1 P 19/08
A 6 1 P 7/00	(2006.01)	A 6 1 P 9/10
A 6 1 P 31/18	(2006.01)	A 6 1 P 37/06
A 6 1 P 17/02	(2006.01)	A 6 1 P 31/16
A 6 1 P 1/04	(2006.01)	A 6 1 P 7/00
A 6 1 P 11/06	(2006.01)	A 6 1 P 31/18
A 6 1 P 17/06	(2006.01)	A 6 1 P 17/02
A 6 1 P 19/00	(2006.01)	A 6 1 P 1/04
A 6 1 P 19/04	(2006.01)	A 6 1 P 11/06
A 6 1 P 11/00	(2006.01)	A 6 1 P 17/06
A 6 1 P 35/02	(2006.01)	A 6 1 P 19/00
A 6 1 P 9/00	(2006.01)	A 6 1 P 19/04
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 11/00
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 9/10 1 0 1
		A 6 1 P 35/02
		A 6 1 P 9/00
		A 6 1 P 35/00
		A 6 1 P 43/00 1 1 1

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

(74) 代理人 100091096

弁理士 平木 祐輔

(74) 代理人 100118773

弁理士 藤田 節

(74) 代理人 100122389

弁理士 新井 栄一

(74) 代理人 100111741

弁理士 田中 夏夫

(72) 発明者 ニクレスク - デュヴァズ, イオン

イギリス国 エスエム2 5エヌジー, サリー, サットン, コツウォルド ロード 15, ザ イ
ンスティチュート オブ キャンサー リサーチ, キャンサー リサーチ ユーケー センター
フォー キャンサー セラピューティクス

(72) 発明者 ザンボン, アルフォンソ

イギリス国 エスエム2 5エヌジー, サリー, サットン, コツウォルド ロード 15, ザ イ

ンスティチュート オブ キャンサー リサーチ, キャンサー リサーチ ユーケー センター
フォー キャンサー セラピューティクス

(72)発明者 ニクレスク - デュヴァズ, ダン
イギリス国 エスエム2 5エヌジー, サリー, サットン, コツウォルド ロード 15, ザ イ
ンスティチュート オブ キャンサー リサーチ, キャンサー リサーチ ユーケー センター
フォー キャンサー セラピューティクス

(72)発明者 ホイッタカー スティーブン
アメリカ合衆国 02142 マサチューセッツ州, ケンブリッジ, ケンブリッジ センター 7
, ダナ ファーバー キャンサー インスティチュート アンド ザ ブロード インスティチュ
ート

(72)発明者 マレ, リチャード
イギリス国 エスエム2 5エヌジー, サリー, サットン, コツウォルド ロード 15, ザ イ
ンスティチュート オブ キャンサー リサーチ, キャンサー リサーチ ユーケー センター
フォー キャンサー セラピューティクス

(72)発明者 スプリンガー, キャロライン ジョイ
イギリス国 エスエム2 5エヌジー, サリー, サットン, コツウォルド ロード 15, ザ イ
ンスティチュート オブ キャンサー リサーチ, キャンサー リサーチ ユーケー センター
フォー キャンサー セラピューティクス

F ターム(参考) 4C065 AA04 BB06 BB12 CC01 DD03 EE02 HH01 JJ03 KK01 KK02

LL04 PP03 PP09 PP19 QQ02

4C086 AA01 AA02 AA03 CB05 CB09 MA01 MA04 MA13 MA17 MA22
MA23 MA24 MA28 MA31 MA32 MA35 MA37 MA41 MA43 MA44
MA52 MA56 MA57 MA58 MA59 MA60 MA63 MA66 MA67 NA14
ZA16 ZA36 ZA45 ZA51 ZA59 ZA66 ZA68 ZA89 ZA94 ZA96
ZB08 ZB11 ZB15 ZB26 ZB27 ZB33 ZB35 ZB37 ZC20