

(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2014-504640

(P2014-504640A)

(43) 公表日 平成26年2月24日(2014.2.24)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 471/04 (2006.01)	C07D 471/04 102	4C065
A61K 45/00 (2006.01)	C07D 471/04 CSP	4C084
A61P 43/00 (2006.01)	A61K 45/00	4C086
A61P 9/00 (2006.01)	A61P 43/00 111	
A61P 9/10 (2006.01)	A61P 9/00	

審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全 187 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2013-552610 (P2013-552610)	(71) 出願人	505324881 プレキシコン インコーポレーテッド PLEXXIKON INC. アメリカ合衆国 94710 カリフォル ニア州 パークレイ, ポリバー ドライブ 91, スイート エー
(86) (22) 出願日	平成24年2月1日 (2012.2.1)	(74) 代理人	100068526 弁理士 田村 恭生
(85) 翻訳文提出日	平成25年10月7日 (2013.10.7)	(74) 代理人	100100158 弁理士 鮫島 睦
(86) 国際出願番号	PCT/US2012/023543	(74) 代理人	100138900 弁理士 新田 昌宏
(87) 国際公開番号	W02012/109075	(74) 代理人	100157174 弁理士 佐藤 洋
(87) 国際公開日	平成24年8月16日 (2012.8.16)		
(31) 優先権主張番号	61/440, 339		
(32) 優先日	平成23年2月7日 (2011.2.7)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 キナーゼ調節のための化合物および方法、ならびにそれに対する適応症

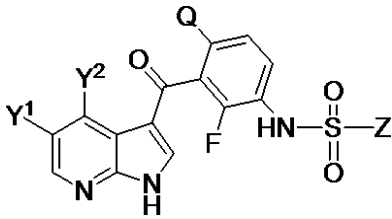
(57) 【要約】

プロテインキナーゼに活性な化合物が、プロテインキナーゼの異常の活性に関連した疾患及び症状を治療するためにそのような化合物を製造し用いる方法と同様に記述される。

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式I:



I

(式中:Y¹は、CN、ハロゲン、-OHおよび随意に置換されたC₁₋₆アルキル、随意に置換されたC₁₋₆アルコキシ、随意に置換されたC₃₋₆シクロアルキル、随意に置換されたC₁₋₆ハロアルキル、随意に置換されたC₁₋₆ハロアルコキシ、随意に置換されたアリールおよび随意に置換されたヘテロアリールから成る群から選択され;

随意に、ここで、アリールまたはヘテロアリール環上の2つの隣接した置換基は、それらが結合している原子と一緒に、N、OまたはSから選択された0~3個の追加のヘテロ原子を有する随意に置換された5または6-員環を形成し;

Y²は、H、ハロゲン、CN、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆ハロアルキル、C₁₋₆ハロアルコキシ、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、C₃₋₈シクロアルキル-C₀₋₄アルキル、または(R²)(R³)N-であり、ここで、R²およびR³は各々、H、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、C₃₋₈シクロアルキル-C₀₋₄アルキル、ヘテロシクロアルキルおよびヘテロシクロアルキル-C₁₋₄アルキルから成る群から独立して選択され;または、R²およびR³は、それらが結合している窒素原子と一緒に、N、OまたはSから選択された環メンバーとして0-2個の追加のヘテロ原子を有する3~8員環を形成し;ここで、Y²は、R⁶から独立して選択された1~3個の基で随意に置換され;

QはH、F、ClまたはCH₃から選択され;

Zは-N(R⁴)(R⁵)または-C(R⁶)(R⁷)(R⁸)であり、ここで

R⁴およびR⁵は各々、H、随意に置換されたC₁₋₆アルキル、随意に置換されたC₃₋₈シクロアルキル、随意に置換されたC₃₋₈シクロアルキルアルキル、随意に置換されたヘテロシクロアルキル、随意に置換されたヘテロシクロアルキルアルキル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたアリールアルキル、随意に置換されたヘテロアリールおよび随意に置換されたヘテロアリールアルキルから成る群から独立して選択され;または、R⁴およびR⁵は、それらが結合している窒素原子と一緒に、環メンバーとしてN、OまたはSから選択された0-2個の追加のヘテロ原子を有する4~8員環を形成し、ここで4~8-員環は随意に置換され;

R⁶、R⁷およびR⁸は各々独立して、H、随意に置換されたC₁₋₆アルキル、随意に置換されたC₁₋₆ハロアルキル、随意に置換されたC₁₋₆ハロアルコキシ、随意に置換されたC₃₋₈シクロアルキル、随意に置換されたC₃₋₈シクロアルキルアルキル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたアリールアルキル、随意に置換されたヘテロシクロアルキル、随意に置換されたヘテロシクロアルキルアルキル、随意に置換されたヘテロアリール、随意に置換されたヘテロアリールアルキルまたは-X²R⁹であり、ここでX²は-NR¹⁰、OまたはSであり;R¹⁰はH、C₁₋₆アルキルまたはアリールであり;および、R⁹はH、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₁₋₆ハロアルコキシ、C₃₋₈シクロアルキル、C₃₋₈シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであり、ここでR⁹は、1~3個のR⁹置換基で随意に置換され;または、R⁶、R⁷およびR⁸基のうちいかなる2個も、それらが結合している炭素原子と一緒に、N、OまたはSから選択された0~2個のヘテロ原子を有する3~8員の随意に置換された非芳香環を形成し;但し、各場合において、R⁶、R⁷およびR⁸基の少なくとも2つは、同時に水素ではなく;および、但し、(i) Y¹がハロゲン、-CH₃、-CN、-OMeまたは2-メトキシピリミジン-5-イルであるとき、Zは

10

20

30

40

50

$^f\text{C}(\text{S})\text{R}^f$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^f$ 、 $-\text{NR}^f\text{S}(\text{O})_2\text{R}^f$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}^f$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})\text{NHR}^f$ 、 $-\text{NR}^f\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NR}^f\text{C}(\text{S})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NR}^f\text{C}(\text{O})\text{NHR}^f$ 、 $-\text{NR}^f\text{C}(\text{S})\text{NHR}^f$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^f$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})\text{NR}^f\text{R}^f$ 、 $-\text{NR}^f\text{C}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^f$ 、 $-\text{NR}^f\text{C}(\text{S})\text{NR}^f\text{R}^f$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NHR}^f$ 、 $-\text{NR}^f\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NR}^f\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}^f$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NR}^f\text{R}^f$ 、 $-\text{NR}^f\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^f\text{R}^f$ 、 $-\text{NHR}^f$ 、 $-\text{NR}^f\text{R}^f$ および R^f 、ここで、 R^f は C_{1-6} アルキル又はアリールであり；又は、アリール又はヘテロアリール環上の2つの隣接した R^1 基は、それらが結合している原子と一緒に、1~3個の R^d 置換基で随意に置換された、N、O又はSから選択された0~2個の追加的なヘテロ原子を有する5又は6員環を形成する；

R^4 および R^5 は各々、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキルから成る群から独立して選択され、ここで、 R^4 又は R^5 は、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル又は R^e から独立して選択された1~3個のメンバーで随意に置換され；又は R^4 および R^5 は、それらが結合している窒素原子と一緒に、N、O又はSから選択された環メンバーとしての0-2個の追加的なヘテロ原子を有する4~8員環を形成し、ここで、前記4~8員環は、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル又は R^e から独立して選択された1~3個の基で随意に置換され；及び、 R^6 、 R^7 および R^8 は各々独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル又は $-\text{X}^2\text{R}^9$ であり；

ここで、 R^6 、 R^7 および R^8 の脂肪族又は芳香族の部分は、各々随意に、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルおよび R^e から成る群から独立して選択された1~3個のメンバーで置換され；又は、 R^6 、 R^7 および R^8 群のうちのかなる2つも、それらが結合している炭素原子と一緒に、3~8員環式炭素環、又は環メンバーとしてのN、O又はSから選択された1~2個のヘテロ原子を有する4~8員環式ヘテロ環を形成し、ここで、3~8員環式炭素環又は4~8員環式ヘテロ環は、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 R^e で随意に置換された C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール若しくはヘテロアリールアルキル又は R^e から独立して選択された1~3個の基で随意に置換される、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

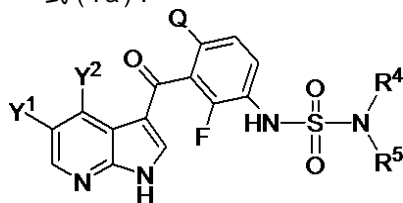
Y^1 はアリールまたはヘテロアリール基であり、ここで、環要員としてのヘテロアリール基はN、OまたはSから選択され；及びアリールまたはヘテロアリール基が1~3個の R^1 置換基で随意に置換されている、請求項2に記載の化合物。

【請求項4】

Y^1 はCN、ハロゲン、 $-\text{OH}$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル又は C_{1-6} ハロアルコキシである、請求項1に記載の化合物。

【請求項5】

式(1a):

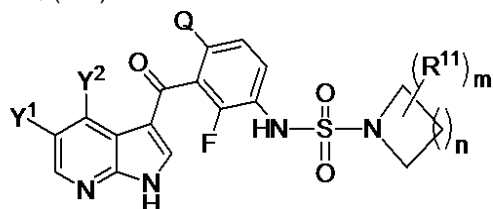


1a

を有する、請求項1に記載の化合物。

【請求項6】

式(1b):



1b

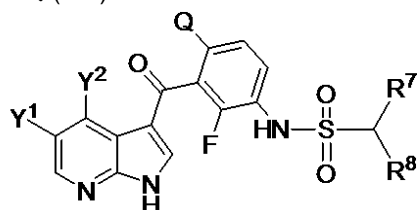
(式中、 R^{11} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル又は R^e であり；

添字 m は0から3までの整数であり；及び添字 n は1から5までの整数である。)を有する、請求項1に記載の化合物。

10

【請求項7】

式(1c):



1c

(式中、 R^7 および R^8 は各々独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル又は $-X^2R^9$ であり、ここで、 R^7 及び R^8 の脂肪族又は芳香族の部分が、各々随意に、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルおよび R^e から成る群から独立して選択された1~3個のメンバーで置換されており、但し、各場合で、 R^6 、 R^7 および R^8 基の少なくとも2個は、同時に水素ではなく；及び、ここで、 X^2 は $-NR^{10}$ 、O又はSであり； R^{10} はH、 C_{1-6} アルキル又はアリールであり；及び、 R^9 は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキルであり、ここで、 R^9 は、1~3個の R^e 置換基で随意に置換され；又は R^7 および R^8 基は、それらが結合している炭素原子と一緒に、N、O又はSから選択された1~2個のヘテロ原子を環メンバーとして有する3~8員環式炭素環又は4~8員環式ヘテロ環を形成し、ここで、3~8員環式炭素環又は4~8員環式ヘテロ環は、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール若しくはヘテロアリールアルキル又はReから独立して選択された1~3個の基で随意に置換される。)を有する、請求項1に記載の化合物。

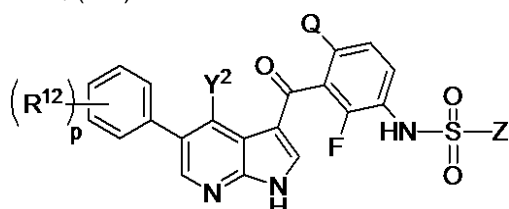
20

30

40

【請求項8】

式(1d):



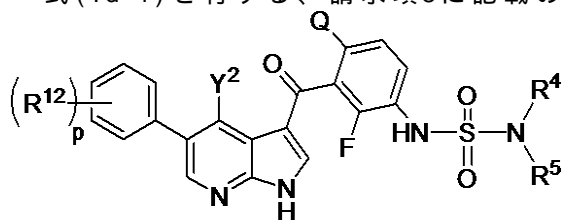
1d

50

(式中: R^{12} はHまたは R^1 であり;
又は、2つの隣接した R^{12} が、それらが結合している原子と一緒に、O、N又はSから
選択され0-2個のた環メンバーとしてのヘテロ原子を有する5~6員環を形成し; 及び
添字pは1から5までの整数である。)を有する、請求項1に記載の化合物。

【請求項9】

式(1d-1)を有する、請求項8に記載の化合物:

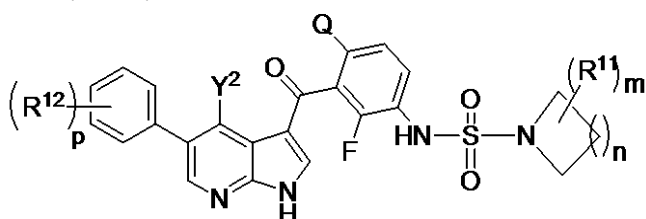


1d-1

10

【請求項10】

式(1d-2):



1d-2

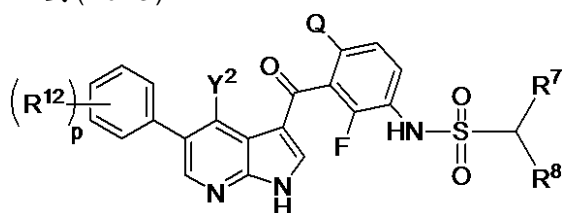
20

(式中、 R^{11} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} シクロアルキルアルキル、ア
リール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクロア
ルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル又は R^e であり;

添字mは0から3までの整数であり; および、添字nは1から5までの整数である。)を有する
、請求項8に記載の化合物。

【請求項11】

式(1d-3):



1d-3

30

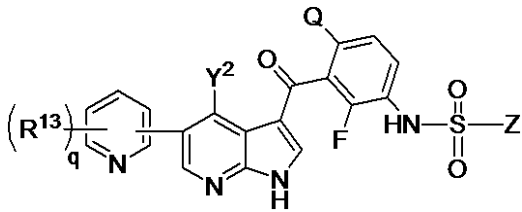
(式中、 R^7 および R^8 は各々独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルコ
キシ、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル
、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル又は $-X^2R^9$ であり、ここで、 R^7 及び R^8 の脂肪
族又は芳香族の部分が各々随意に、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} シクロアルキルアルキル、
アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルおよび R^e から成
る群から独立して選択された1~3個のメンバーで置換され、但し、各場合で、 R^6 、 R^7 およ
び R^8 基の少なくとも2つは、同時に水素ではなく; 及び、ここで、 X^2 は $-NR^{10}$ 、O又はSであ
り; R^{10} はH、 C_{1-6} アルキル又はアリールであり; 及び、 R^9 は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハ
ロアルキル、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} シクロアルキルアルキル、
アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキルであり、ここ
で、 R^9 は、1~3個の R^e 置換基で随意に置換される。)を有する、請求項8に記載の化合物
。

40

【請求項12】

式(1e):

50



Ie

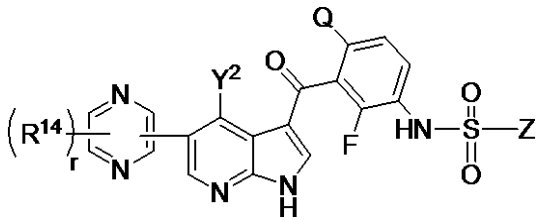
(式中、 R^{13} はHまたは R^1 であり；

又は、2個の隣接した R^{13} は、それらが結合している原子と一緒に、環メンバーとしてO、N又はSから選択された0-2つのヘテロ原子を有する5~6員環を形成し；および、添字qは1から4までの整数である。)を有する、請求項1に記載の化合物。

10

【請求項13】

式(I f):



I f

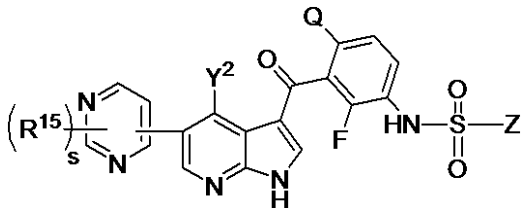
(式中、 R^{14} はHまたは R^1 であり；

又は、2つの隣接した R^{14} が、それらが結合している原子と一緒に、0、N又はSから選択された0-2個のヘテロ原子を環メンバーとして有している5~6員環を形成し；および、添字rは1から3までの整数である。)を有する請求項1に記載の化合物。

20

【請求項14】

式(I g):



I g

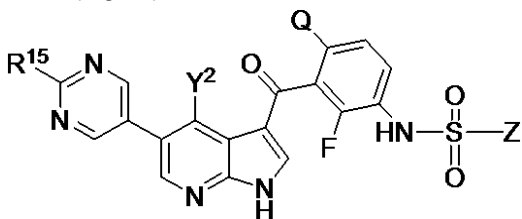
(式中、 R^{15} はHまたは R^1 であり；

又は、2つの隣接した R^{15} が、それらが結合している原子と一緒に、0、N又はSから選択された0-2個のヘテロ原子を環メンバーとして有している5~6員環を形成し；及び添字sは1から3までの整数である。)を有する請求項1に記載の化合物。

30

【請求項15】

式(I g-1):



I g-1

を有する、請求項14に記載の化合物。

40

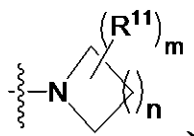
【請求項16】

Zは-N(R^4)(R^5)である、請求項14または15に記載の化合物。

【請求項17】

50

Zは式：



(式中、 R^{11} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} シクロアルキルアルキル、アリーール、アリーールアルキル、ヘテロアリーール、ヘテロアリーールアルキル、又は R^e であり；添字 m は0から3までの整数であり；添字 n は1から5までの整数であり；及び、波線は、式1g又は1g-1の SO_2 基への結合部位を示す。)である、請求項14または15に記載の化合物。

10

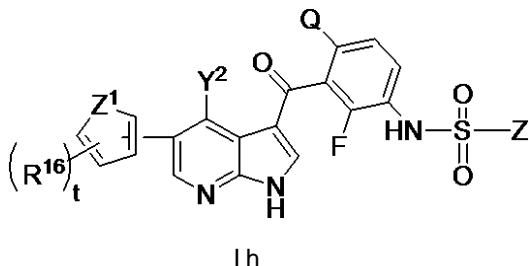
【請求項18】

Zは $-CH(R^7)(R^8)$ であり；及び、 R^7 及び R^8 は各々独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} シクロアルキルアルキル、アリーール、アリーールアルキル、ヘテロアリーール、ヘテロアリーールアルキル又は $-X^2R^9$ であり、ここで、 R^7 及び R^8 の脂肪族又は芳香族部分が各々随意に、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} シクロアルキルアルキル、アリーール、アリーールアルキル、ヘテロアリーール、ヘテロアリーールアルキルおよび R^e から成る群から独立して選択された1~3個のメンバーで置換されており、但し、各場合で、 R^6 、 R^7 および R^8 基の少なくとも2つは、同時に水素ではなく；及び、ここで、 X^2 は $-NR^{10}$ 、O又はSであり； R^{10} はH、 C_{1-6} アルキル又はアリーールであり；及び、 R^9 は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} シクロアルキルアルキル、アリーール、アリーールアルキル、ヘテロアリーール又はヘテロアリーールアルキルであり、ここで、 R^9 は、1~3個の R^e 置換基で随意に置換されている、請求項14または15に記載の化合物。

20

【請求項19】

式(1h)：



1h

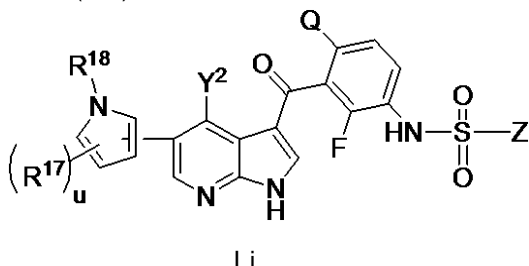
30

(式中、 Z^1 はOまたはSであり；

R^{16} はHまたは R^1 であり；又は、2つの隣接した R^{16} が、それらが結合している原子と一緒にあって、O、N又はSから選択された0-2個のヘテロ原子を環メンバーとして有している5~6員環を形成し；及び添字 t は1から3までの整数である。)、を有する請求項1に記載の化合物。

【請求項20】

式(1i)：



1i

40

(式中、 R^{17} はHまたは R^1 であり；

又は、2つの隣接した R^{17} が、それらが結合している原子と一緒にあって、O、N又はSから選択された0-2個のヘテロ原子を環メンバーとして有している5~6員環を形成し；又は、 R^{17} および R^{18} が、それらが結合している原子と一緒にあって、O、N又はSから選択された0-

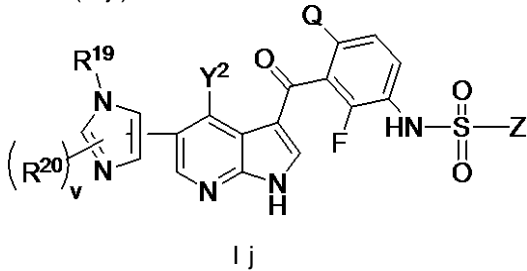
50

2個のヘテロ原子を環メンバーとして有している5~6員環を形成し；

R^{18} は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル又は C_{3-6} シクロアルキルであり；及び添字uは1から3までの整数である。）、を有する、請求項1に記載の化合物。

【請求項21】

式(1j)を有する、請求項1に記載の化合物：



10

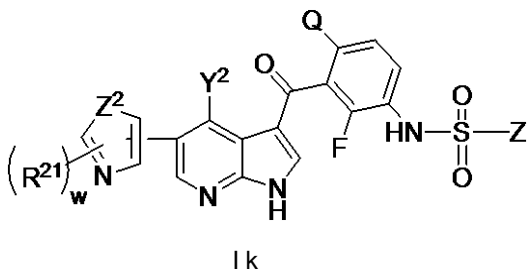
R^{20} はHまたは R^1 であり；又は、2つの隣接した R^{20} が、それらが結合している原子と一緒にあって、O、N又はSから選択された0-2個のヘテロ原子を環メンバーとして有している5~6員環を形成し；又は、 R^{20} および R^{19} が、それらが結合している原子と一緒にあって、O、N又はSから選択された0-2個のヘテロ原子を環メンバーとして有している5~6員環を形成し；

R^{19} は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル又は C_{3-6} シクロアルキルであり；及び添字vは1から2までの整数である、請求項1に記載の化合物。

20

【請求項22】

式(1k)：



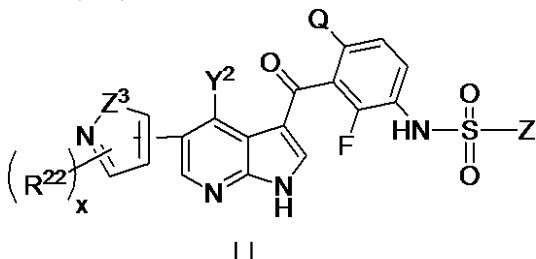
(式中、 R^{21} はHまたは R^1 であり；又は、2つの隣接した R^{21} が、それらが結合している原子と一緒にあって、O、N又はSから選択された0-2個のヘテロ原子を環メンバーとして有している5~6員環を形成し；

30

ここで、 Z^2 はOまたはSであり；及び添字wは1または2の整数である。)
を有する請求項1に記載の化合物。

【請求項23】

式(1l)：



40

(式中、 R^{22} はHまたは R^1 であり；又は、2つの隣接した R^{22} が、それらが結合している原子と一緒にあって、O、N又はSから選択された0-2個のヘテロ原子を環メンバーとして有している5~6員環を形成し；

Z^3 はO、S又は $-N(R^{30})$ であり、式中、 R^{30} は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル又は C_{3-6} シクロアルキルであり；及び添字xは1または2の整数である。)
を有する、請求項1に記載の化合物。

【請求項24】

50

Y¹はフェニル及びナフチルから成る群から選択され、その各々は、独立して1-3個のR¹基で随意に置換され、ここで、R¹の芳香族部分はR^eから独立して選択された1-3個の置換基で随意に置換され、又は、フェニル又はナフチル環上の2つの隣接したR¹基は、それらが結合している原子と一緒にあって、1~3個のR^d置換基で随意に置換された、N、O又はSから選択された0~2個の追加的なヘテロ原子を有する5又は6員環を形成する、請求項1-7のいずれか1つに記載の化合物。

【請求項25】

Y¹は5又は6員ヘテロアリアルであり、その各々は、独立して随意に1-3個のR¹基で置換され、ここで、R¹の芳香族部分はR^eから独立して選択された1-3個の置換基で随意に置換され、又は、フェニル又はナフチル環上の2つの隣接したR¹基は、それらが結合している原子と一緒にあって、1~3個のR^d置換基で随意に置換された、N、O又はSから選択された0~2個の追加的なヘテロ原子を有する5又は6員環を形成する、請求項1-7のいずれか1つに記載の化合物。

10

【請求項26】

R¹がそれぞれ独立に、ハロゲン、-CN、-OH、-CF₃、CF₃O-、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、C₃₋₆シクロアルコキシ、-NO₂、ベンジル、フェニル、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、1-シアノシクロプロピル、1-カルボキシシクロプロピル、1-カルバモイルシクロプロピル、1-メトキシカルボニルシクロプロピル、1-シアノイソプロピル、1-ヒドロキシシクロプロピル、1-ヒドロキシイソプロピル、シクロブトキシ、シクロペンタオキシ、シクロヘキシルオキシ、C₁₋₆アルキル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル、5-C₁₋₆アルキル-1,3,4-オキサジアゾール-2イル、5-ジ(C₁₋₆アルキル)アミノ-1,3,4-オキサジアゾール-2イルおよび5-C₁₋₆アルキルアミノ-1,3,4-チアジアゾール-2-イルシクロブチル、シクロブチルメチル、シクロペンチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシル、シクロヘキシルメチル、-OC(O)R^b、-C(O)R^b、-C(O)OR^b、-NHC(O)R^b、-C(O)NHR^b、-NHR^b又は-NR^bR^bから選択される、請求項24または25に記載の化合物。

20

【請求項27】

R¹は、F、Cl、Br、I、-CN、-OH、-CF₃、NH₂、CF₃O-、CH₃-、CH₃O、C₂H₅O-、NO₂、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロプロピルアミノ、シクロプロピルメチルアミノ、1-シアノシクロプロピル、1-カルボキシシクロプロピル、1-カルバモイルシクロプロピル、1-メトキシカルボニルシクロプロピル、1つのシアノイソプロピル、1-ヒドロキシシクロプロピル、1-ヒドロキシイソプロピル、シクロブトキシ、シクロペンタオキシ、シクロヘキシルオキシ、4-モルホリノ、4-ヒドロキシピペリジニル、1-ピペリジニル、ピペラジニル、4-メチルピペラジニル、4-t-ブトキシカルボニルピペラジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、シクロプロピルカルバモイル、5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル、5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2イル、5-ジメチルアミノ-1,3,4-オキサジアゾール-2イル、5-メチルアミノ-1,3,4-チアジアゾール-2-イル、メチルアミノ、ジメチルアミノ、メチルチオ、アセトキシ、アセチル、メトキシカルボニル、アセトアミド、メチルカルバモイル、イソプロピル、1-ピロリジニル、1-シクロプロピルエチル、2-シクロプロピルエチル、1-シクロプロピルエチルアミノ、2-シクロプロピルエチルアミノ又は1-ヒドロキシ-1-メチルエチルである、請求項26に記載の化合物。

30

40

【請求項28】

Y¹はCN、ハロゲン、-OH、CH₃、CH₃O-、CF₃、CF₃O、シクロプロピルまたはシクロプロピルメチルである、請求項1、および3-7のいずれか1つに記載の化合物。

【請求項29】

請求項1-7のいずれか1つに記載の化合物であって、ここで、(i) Y¹は5-ピリミジニル、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、2-メトキシ-5-ピリミジニル、2-メトキシ-3-ピリミジニル、2-メトキシ-4-ピリミジニル、4-メトキシ-2-ピリミジニル、4-メトキシ-4-ピリミジニル、4-メトキシ-5-ピリミジニル、5-メトキシ-2-ピリミジニル、5-メトキシ-4-ピリミジニル、2-シクロプロピル-5-ピリミジニル、2-シクロプロピル-3-ピリミジニル、2-シクロプロピル-4-ピリミジニル、4-シクロプロピル-2-ピリミジニル、4-シクロプロピル

50

-ピリジル、5-シクロプロピルアミノ-2-ピリジル、6-シクロプロピルアミノ-2-ピリジル、2-シクロプロピルアミノ-3-ピリジル、4-シクロプロピルアミノ-3-ピリジル、5-シクロプロピルアミノ-3-ピリジル、6-シクロプロピルアミノ-3-ピリジル、2-シクロプロピルアミノ-4-ピリジル、3-シクロプロピルアミノ-4-ピリジル、3-シクロプロピルメチルアミノ-2-ピリジル、4-シクロプロピルメチルアミノ-2-ピリジル、5-シクロプロピルメチルアミノ-2-ピリジル、6-シクロプロピルメチルアミノ-2-ピリジル、2-シクロプロピルメチルアミノ-3-ピリジル、4-シクロプロピルメチルアミノ-3-ピリジル、5-シクロプロピルメチルアミノ-3-ピリジル、6-シクロプロピルメチルアミノ-3-ピリジル、2-シクロプロピルメチルアミノ-4-ピリジル、3-シクロプロピルメチルアミノ-4-ピリジル、3-メチルアミノ-2-ピリジル、4-メチルアミノ-2-ピリジル、5-メチルアミノ-2-ピリジル、6-メチルアミノ-2-ピリジル、2-メチルアミノ-3-ピリジル、4-メチルアミノ-3-ピリジル、5-メチルアミノ-3-ピリジル、6-メチルアミノ-3-ピリジル、2-メチルアミノ-4-ピリジル、3-メチルアミノ-4-ピリジル、3-ジメチルアミノ-2-ピリジル、4-ジメチルアミノ-2-ピリジル、5-ジメチルアミノ-2-ピリジル、6-ジメチルアミノ-2-ピリジル、2-ジメチルアミノ-3-ピリジル、4-ジメチルアミノ-3-ピリジル、5-ジメチルアミノ-3-ピリジル、6-ジメチルアミノ-3-ピリジル、2-ジメチルアミノ-4-ピリジル、3-ジメチルアミノ-4-ピリジル、3-メチルチオ-2-ピリジル、4-メチルチオ-2-ピリジル、5-メチルチオ-2-ピリジル、6-メチルチオ-2-ピリジル、2-メチルチオ-3-ピリジル、4-メチルチオ-3-ピリジル、5-メチルチオ-3-ピリジル、6-メチルチオ-3-ピリジル、2-メチルチオ-4-ピリジル、3-メチルチオ-4-ピリジル、3-アセトキシ-2-ピリジル、4-アセトキシ-2-ピリジル、5-アセトキシ-2-ピリジル、6-アセトキシ-2-ピリジル、2-アセトキシ-ピリジル、4-アセトキシ-3-ピリジル、5-アセトキシ-3-ピリジル、6-アセトキシ-3-ピリジル、2-アセトキシ-4-ピリジル、3-アセトキシ-4-ピリジル、3-アセチル-2-ピリジル、4-アセチル-2-ピリジル、5-アセチル-2-ピリジル、6-アセチル-2-ピリジル、2-アセチル-ピリジル、4-アセチル-3-ピリジル、5-アセチル-3-ピリジル、6-アセチル-3-ピリジル、2-アセチル-4-ピリジル、3-アセチル-4-ピリジル、3-メトキシカルボニル-2-ピリジル、4-メトキシカルボニル-2-ピリジル、5-メトキシカルボニル-2-ピリジル、6-メトキシカルボニル-2-ピリジル、2-メトキシカルボニル-3-ピリジル、4-メトキシカルボニル-3-ピリジル、5-メトキシカルボニル-3-ピリジル、6-メトキシカルボニル-3-ピリジル、2-メトキシカルボニル-4-ピリジル、3-メトキシカルボニル-4-ピリジル、3-メチルカルバモイル-2-ピリジル、4-メチルカルバモイル-2-ピリジル、5-メチルカルバモイル-2-ピリジル、6-メチルカルバモイル-2-ピリジル、2-メチルカルバモイル-3-ピリジル、4-メチルカルバモイル-3-ピリジル、5-メチルカルバモイル-3-ピリジル、6-メチルカルバモイル-3-ピリジル、2-メチルカルバモイル-4-ピリジル、3-メチルカルバモイル-4-ピリジル、3-アセトアミド-2-ピリジル、4-アセトアミド-2-ピリジル、5-アセトアミド-2-ピリジル、6-アセトアミド-2-ピリジル、2-アセトアミド-3-ピリジル、4-アセトアミド-3-ピリジル、5-アセトアミド-3-ピリジル、6-アセトアミド-3-ピリジル、2-アセトアミド-4-ピリジルおよび3-アセトアミド-4-ピリジル、3-(1-シアノシクロプロピル)-2-ピリジル、4-(1-シアノシクロプロピル)-2-ピリジル、5-(1-シアノシクロプロピル)-2-ピリジル、6-(1-シアノシクロプロピル)-2-ピリジル、2-(1-シアノシクロプロピル)-3-ピリジル、4-(1-シアノシクロプロピル)-3-ピリジル、5-(1-シアノシクロプロピル)-3-ピリジル、6-(1-シアノシクロプロピル)-3-ピリジルおよび2-(1-シアノシクロプロピル)-4-ピリジル、3-(1-シアノシクロプロピル)-4-ピリジルから成る群から選択され、その各々は、随意に、独立して、F、Cl、Br、I、-CN、-OH、-CF₃、NH₂、CF₃O⁻、CH₃⁻、CH₃O⁻、-NO₂、シクロプロピル、1-シアノシクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロプロピルアミノ、シクロプロピルメチルアミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、メチルチオ、アセトキシ、アセチル、メトキシカルボニル、アセトアミドまたはメチルカルバモイルから選択された1~2つの置換基で置換さる；または、Y¹は(ii)4-ピリミジニル、5-ピリミジニル、2-ピラジニル、2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル、2-チオフェニル、3-チオフェニル、2-アミノ-キナゾリン-5-イル、2-アミノ-キナゾリン-6-イル、2-アミノ-キナゾリン-7-イル、

2-アミノ-キナゾリン-8-イル, 『c(2-オキソ-6-インドリル)2-オキソ-4-インドリニル、2-オキソ-5-インドリニル、2-オキソ-7-インドリニル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、1H-インダゾール-4-イル、1H-インダゾール-5-イル、1H-インダゾール-6-イル、および1H-インダゾール-7-イルから成る群から選択され：その各々は、F、Cl、Br、I、-CN、-OH、-CF₃、NH₂、CF₃O⁻、CH₃⁻、CH₃O、C₂H₅O⁻、NO₂、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロプロピルアミノ、シクロプロピルメチルアミノ、1-シアノシクロプロピル、1-カルボキシシクロプロピル、1-カルバモイルシクロプロピル、1-メトキシカルボニルシクロプロピル、1-シアノイソプロピル、1-ヒドロキシシクロプロピル、1-ヒドロキシイソプロピル、シクロブトキシ、シクロペンタオキシ、シクロヘキシルオキシ、4-モルホリノ、4-ヒドロキシピペリジニル、1-ピペリジニル、ピペラジニル、4-メチルピペラジニル、4-t-ブトキシカルボニルピペラジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、シクロプロピルカルバモイル、5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル、5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2イル、5-ジメチルアミノ-1,3,4-オキサジアゾール-2イル、5-メチルアミノ-1,3,4-チアジアゾール-2-イル、メチルアミノメチルアミノ、ジメチルアミノ、メチルチオ、アセトキシ、アセチル、メトキシカルボニル、アセトアミド、メチルカルバモイル、イソプロピル、1-ピロリジニル、1-シクロプロピルエチル、2-シクロプロピルエチル、1-シクロプロピルエチルアミノ、2-シクロプロピルエチルアミノまたは1-ヒドロキシ-1-メチルエチル以下から独立して選択された1から2個の置換基で置換される、化合物。

【請求項30】

請求項1-7のいずれか1つに記載の化合物であって、ここで、(i)Y¹はフェニル、2-ハロフェニル、3-ハロフェニル、4-ハロフェニル、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、2-シアノフェニル、3-シアノフェニル、4-シアノフェニル、2-ヒドロキシフェニル、3-ヒドロキシフェニル、4-ヒドロキシフェニル、2-トリフルオロメチルフェニル、3-トリフルオロメチルフェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、2-アミノフェニル、3-アミノフェニル、4-アミノフェニル、2-トリフルオロメチルフェニル、3-トリフルオロメチルフェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、2-メチルフェニル、3-メチルフェニル、4-メチルフェニル、2-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、2-シクロプロピルフェニル、3-シクロプロピルフェニル、4-シクロプロピルフェニル、2-シクロプロピルメチルフェニル、3-シクロプロピルメチルフェニル、4-シクロプロピルメチルフェニル、2-シクロプロピルメチルアミノフェニル、3-シクロプロピルメチルアミノフェニル、4-シクロプロピルアミノフェニル、3-シクロプロピルアミノフェニル、4-シクロプロピルアミノフェニル、2-メチルアミノフェニル、3-メチルアミノフェニル、4-メチルアミノフェニル、2-ジメチルアミノフェニル、3-ジメチルアミノフェニル、4-ジメチルアミノフェニル、2-メチルチオフェニル、3-メチルチオフェニル、4-メチルチオフェニル、2-アセトキシフェニル、3-アセトキシフェニル、4-アセトキシフェニル、2-アセチルフェニル、3-アセチルフェニル、4-アセチルフェニル、2-メトキシカルボニルフェニル、3-メトキシカルボニルフェニル、4-メトキシカルボニルフェニル、2-アセトアミドフェニル、3-アセトアミドフェニル、4-アセトアミドフェニル、2-メチルカルバモイルフェニル、3-メチルカルバモイルフェニル、4-メチルカルバモイルフェニル、2-(1-シアノシクロプロピル)フェニル、3-(1-シアノシクロプロピル)フェニルおよび4-(1-シアノシクロプロピル)フェニル、その各々はF、Cl、Br、I、-CN、-OH、-CF₃、NH₂、CF₃O⁻、CH₃⁻、CH₃O、-NO₂、シクロプロピル、1-シアノシクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロプロピルアミノ、シクロプロピルメチルアミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、メチルチオ、アセトキシ、アセチル、メトキシカルボニル、アセトアミドまたはメチルカルバモイルから選択され；又は、(ii) Y¹は、F、Cl、Br、I、-CN、-OH、-CF₃、NH₂、CF₃O⁻、-CH₃、CH₃O⁻、C₂H₅O⁻、-NO₂、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロプロピルアミノ、シクロプロピルメチルアミノ、1-シアノシクロプロピル、1-カルボキシシクロプロピル、1-メトキシカルボニルシクロプロピル、1-シアノイソプロピル、1-ヒドロキシシクロプロピル、1-ヒドロキシイソプロピル、シクロブトキシ、シクロペンタオキシ、シクロヘキシルオキシ、4-モルホリノ、4-ヒ

ドロキシピペリジニル、1-ピペリジニル、ピペラジニル、4-メチルピペラジニル、4-t-ブトキシカルボニルピペラジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、シクロプロピルカルバモイル、5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル、5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル、5-ジメチルアミノ-1,3,4-オキサジアゾール-2イル、5-メチルアミノ-1,3,4-チアジアゾール-2-イル、メチルアミノメチル、ジメチルアミノ、メチルチオ、アセトキシ、アセチル、メトキシカルボニル、アセトアミド、メチルカルバモイル、イソプロピル、1-ピロリジニル、1-シクロプロピルエチル、2-シクロプロピルエチルアミノ1-シクロプロピルエチル、2-シクロプロピルエチル、1-シクロプロピルエチルアミノまたは1-ヒドロキシ-1-メチルエチルから独立して選択された1から2個の置換基で置換されたフェニルである、化合物。

10

【請求項 3 1】

Y^2 はH、ハロゲン、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキルアミノ、 C_{3-6} シクロアルキル- C_{1-3} アルキルアミノ、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキルまたはヘテロアリールアルキルである、請求項1-23のいずれか1つに記載の化合物。

【請求項 3 2】

Y^2 はH、F、Cl、I、CN、 CH_3 、 CH_3O- 、シクロプロピルアミノまたはシクロプロピルメチルアミノである、請求項30に記載の化合物。

【請求項 3 3】

請求項1-5、8-9、12-16および19-23のいずれか1つに記載の化合物であって、ここで、 R^4 および R^5 は各々、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} シクロアルキルアルキル、アリール、アリール- C_{1-4} アルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから独立して選択され、それらの各々は、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル又は R^e から独立して選択された1-3個の置換基で随意に置換される、化合物。

20

【請求項 3 4】

請求項1-5、8-9、12-16および19-23のいずれか1つに記載の化合物であって、 R^4 は- CH_3 であり、および R^5 は C_{2-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} シクロアルキルアルキル、アリール、アリール- C_{1-4} アルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリール- C_{1-4} アルキルであり、それらの各々は、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルまたは R^e から独立して選択された1-3個の置換基で随意に置換される、化合物。

30

【請求項 3 5】

請求項33に記載の化合物であって、ここで、 R^4 および R^5 は各々、 CH_3 、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロブチル、シクロブチルメチル、シクロペンチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシル、シクロヘキシルメチル、フェニル、またはベンジルから独立して選択され、各々、随意にF、Cl、Br、I、-CN、-OH、- CF_3 、 NH_2 、 CF_3O- 、 CH_3- 、 CH_3O- 、- NO_2 、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロプロピルアミノ、シクロプロピルメチルアミノ、1-シアノシクロプロピル、メチルアミノ、ジメチルアミノ、メチルチオ、アセトキシ、アセチル、メトキシカルボニル、アセトアミド、メチルカルバモイル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-ピリジルメチル、3-ピリジルメチル、4-ピリジルメチル、2-オキセタニル、3-オキセタニル、2-オキセタニルメチル、3-オキセタニルメチル、2-テトラヒドロフラニル、3-テトラヒドロフラニル、2-テトラヒドロフラニルメチル、3-テトラヒドロフラニルメチル、1-ピロリジニル、2-ピロリジニル、3-ピロリジニル、2-テトラヒドロチオフェニル、3-テトラヒドロチオフェニル、4-モルホリニル、2-モルホリニルまたは3-モルホリニルから独立して選択された1-3つの置換基で置換される、化合物。

40

【請求項 3 6】

請求項33に記載の化合物であって、 R^4 は CH_3 であり、 R^5 がエチル、プロピル、ブチル、

50

ペンチル、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロブチル、シクロブチルメチル、シクロペンチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシル、シクロヘキシルメチル、フェニル、またはベンジルから選択され、各々、随意に、F、Cl、Br、I、-CN、-OH、-CF₃、N H₂、CF₃O-、CH₃-、CH₃O、-NO₂、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロプロピルアミノ、シクロプロピルメチルアミノ)(1つのシアノシクロプロピル、メチルアミノ、ジメチルアミノ、メチルチオ、アセトキシ、アセチル、メトキシカルボニル、アセトアミド、メチルカルバモイル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-ピリジルメチル、3-ピリジルメチル、4-ピリジルメチル、3-テトラヒドロチオフェニル2-オキセタニル、3-オキセタニル、2-オキセタニルメチル、3-オキセタニルメチル、2-テトラヒドロフラニル、3-テトラヒドロフラニル(2-テトラヒドロフラニルメチル)(2-テトラヒドロチオフェニル)、3-テトラヒドロフラニルメチル、1-ピロリジニル、2-ピロリジニル、3-ピロリジニル、4-モルホリニル、2-モルホリニルまたは3-モルホリニルから独立して選択された1-3個の置換基で置換される、化合物。

10

【請求項 3 7】

請求項1-4、8-9、12-16および19-23のいずれか1つに記載の化合物であって、ここで、Zは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシル、シクロペンチル、シクロヘプチル、シクロオクチル、1-アゼチジニル、1-ピロリジニル、1-ピペリジニル、4-モルホリニル、4-チオモルホリニル3-オキサゾリジニル、3-チアゾリジニル、2-イソオキサゾリジニル、2-イソチアゾリジニル、1-ピラゾリジニル、1-ピペラジニル、1-ヘキサヒドロピリミジニル及び1-ヘキサヒドロピリダジニルからなる群から選択され、その各々が、ハロゲン、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆ハロアルキル、C₁₋₆ハロアルコキシ、C₁₋₆アルキル、C₃₋₈シクロアルキル、C₃₋₈シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルおよびR^cから成る群から独立して選択された、1~3つのR²⁴置換基で随意に置換されるか；または、2つの隣接したR²⁴置換基が、それらが結合している原子と一緒にあって、環メンバーとしてO、NまたはSから選択された0~2個の追加の原子を有している5-または6-員芳香環を形成する、化合物。

20

【請求項 3 8】

請求項1-4、8-9、12-16および19-23のいずれか1つに記載の化合物であって、ここで、Zは1-ピロリジニル、sec-ブチル、ペンタン-2-イル、ペンタン-3-イル、シクロプロピル、CH(CF₃CH₂)₃N-、シクロプロピルメチルアミノ、シクロブチル及びシクロペンチルから成る群から選択され、その各々が、-F、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、-CH₃、CH₃(CO)NH-、ビニル、プロペン-3-イル又はCH₃(CO)(CH₃)N-から選択された1-2個の基で随意に置換される、化合物。

30

【請求項 3 9】

nが1、2、3又は4である、請求項6、10および17のいずれか1つに記載の化合物。

【請求項 4 0】

添字mが0である、請求項6、10および17のいずれか1つに記載の化合物。

【請求項 4 1】

請求項6、10および17のいずれか1つに記載の化合物であって、ここで、R¹¹は、H、F、Cl、Br、I、-CN、-OH、-CF₃、NH₂、CF₃O-、CH₃-、CH₃O、-NO₂、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロプロピルアミノ、シクロプロピルメチルアミノ、1-シアノシクロプロピル、フェニル、ベンジル、メチルアミノ、ジメチルアミノ、メチルチオ、アセトキシ、アセチル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、アセタミド、メチルカルバモイル、2-ピリジン基、3-ピリジン基、4-ピリジン基、2-ピリジルメチル、3-ピリジルメチル、4-ピリジルメチル、2-オキセタニル、3-オキセタニル、2-オキセタニルメチル、3-オキセタニルメチル、2-テトラヒドロフラニル、3-テトラヒドロフラニル、2-テトラヒドロフラニルメチル、3-テトラヒドロフラニルメチル、1-ピロリジニル、2-ピロリジニル、3-ピロリジニル、2-テトラヒドロチオフェニル、3-テトラヒドロチオフェニル、4-モルホリニル、2-モルホリニル、3-モルホリニル、1-ピロリジニル、2-ピロリジニル、1-ピラゾリル

40

50

、3-ピラゾリル、4-ピラゾリル、5-ピラゾリル、2-チオフェニル、3-チオフェニル、1-イミダゾリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル、5-イミダゾリル又は2-チアゾリルである、化合物。

【請求項42】

請求項9-23のいずれか1つに記載の化合物であって、ここで、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} および R^{22} は各々、H、CN、ハロゲン、-OH、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、ヘテロアリールおよびヘテロシクロアルキルから独立して選択され、ここで、 R^{12} の脂肪族が芳香族部分は、さらにF、Cl、Br、I、-CN、-OH、-CF₃、NH₂、CF₃O⁻、CH₃、CH₃O⁻、-NO₂、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロプロピルアミノ、シクロプロピルメチルアミノ、1-シアノシクロプロピル、ベンジル、ベンジルオキシ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、メチルチオ、アセトキシ、アセチル、メトキシカルボニル、アセタミドまたはメチルカルバモイルから選択された1-3個の置換基で随意に置換される、化合物。

10

【請求項43】

R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} および R^{22} は各々、H、F、Cl、Br、I、-CN、-OH、-CF₃、NH₂、CF₃O⁻、CH₃、CH₃O⁻、-NO₂、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロプロピルアミノ、シクロプロピルメチルアミノ、1-シアノシクロプロピル、ベンジル、メチルアミノ、ジメチルアミノ、メチルチオ、アセトキシ、アセチル、メトキシカルボニル、アセタミドまたはメチルカルバモイルから独立して選択される、請求項42に記載の化合物。

20

【請求項44】

表2に提示されるような化合物P-0012からP-0117およびP-0223からP-0351のうちのいずれかから選択される化合物、またはその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、互変異性体および異性体。

【請求項45】

表3に提示されるような化合物P-0118からP-0222までのいずれかから選択された化合物、またはその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、互変異性体および異性体。

30

【請求項46】

請求項1-45のいずれか1つに記載の化合物、薬学的に許容できる賦形剤又は担体を含んでなる組成物。

【請求項47】

請求項1-45のいずれか1つに記載の化合物および別の治療薬を含んでなる組成物。

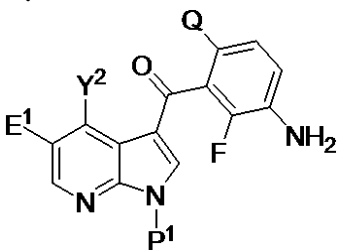
【請求項48】

請求項1-45のいずれか1つに記載の化合物を含んでなるキット。

【請求項49】

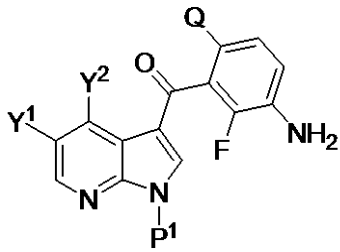
請求項1に記載の式(I)の化合物を調製する方法であって、前記方法は式II：

40

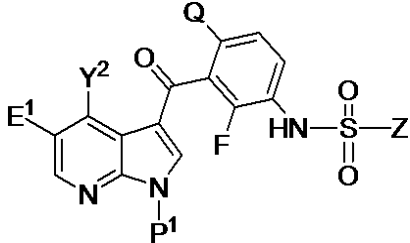


II

を有する化合物と式(III)： Y^1-G^1 の剤又は式(IV)： $A^1-S(O)_2-Z$ (IV)の剤とを、式(V)又は(VI)：



(V)



(VI)

を有する化合物を形成するのに十分な条件下に接触させる工程：

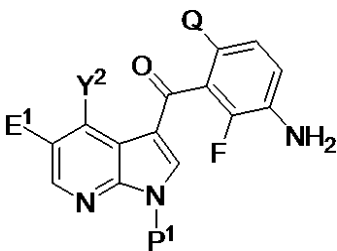
(i) 式(V)の化合物を式(IV)の化合物と、又は(ii) 式(VI)の化合物を式(III)の剤と、式(I)の化合物を生成するのに十分な条件の下で反応させる工程；ここで、前記接触工程又は式(III)の剤との反応工程は、パラジウム錯体が存在する条件下であり；及び、式中、

E^1 はハロゲン、トシラート又はメシラートであり；
 G^1 は $-B(OR^{25})_2$ 又は $-Sn(Bu)_3$ であり、式中、 R^{25} は $-OH$ 、アルキルであり、又は2つの $-OR^{25}$ 置換基は、それらが結合しているハウ素原子と一緒に、随意に置換された5又は6員環を形成し；

A^1 は脱離基であり；および、 P^1 はHまたはアミノ保護基である、工程を含んでなる方法。

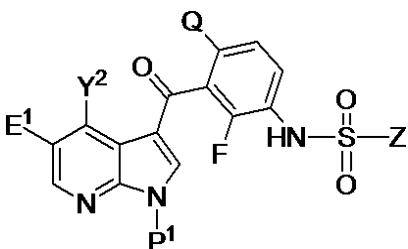
【請求項50】

請求項1に記載の式(I)の化合物を調製する方法であって、該方法は式II：



II

を有する化合物と式(IV): $A^1-S(O)_2-Z$ の化合物とを、式(VI)：



(VI)

を有する化合物を生成するのに十分な条件の下で反応させる工程：

式(VI)の化合物を式： Y^1-E^2 の化合物および式： $(OR^{31})_2BB(OR^{31})_2$ の化合物と、化学式(I)の化合物を生成するのに十分な条件のパラジウム錯体の存在下で反応させる工程、ここで、 R^{31} は $-OH$ 、アルキルであり、又は、2つの OR^{31} 置換基はそれらが結合しているハウ素原子と一緒に、5又は6員環を生成してよく；及び、ここで

10

20

30

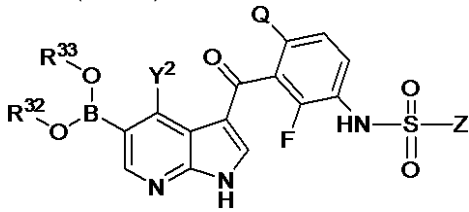
40

50

E¹及びE²は各々独立してハロゲン、トシラート又はメシラートであり；
A¹は脱離基であり；及び、
P¹はHまたはアミノ保護基である；工程を含んでなる方法。

【請求項51】

式(VIII)：



VIII

(式中、R³²およびR³³は各々独立して、H、随意に置換されたアルキル、随意に置換されたアリールアルキル又は随意に置換されたアリールであり；
Y²、QおよびZは、請求項1-45のいずれか1つに記載された様に規定される。)を有する化合物。

【請求項52】

蛋白質燐酸化酵素を媒介とした疾患又は症状の危険性から、又はその危険性で苦しむ被検者を治療する方法であって、該方法は、請求項1-45のいずれか1つに記載の化合物又は請求項46または47のいずれか1つに記載の組成物の有効量を該被検者に投与することを含んでなる方法。

【請求項53】

蛋白質燐酸化酵素がB-Rafおよびそのいかなる突然変異体である、請求項52に記載の方法。

【請求項54】

前記疾患又は症状は、虚血性脳卒中、脳血管虚血、多発梗塞性痴呆、頭部外傷、脊髄損傷、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、認知症、老年舞蹈病、ハンチントン病、腫瘍疾患、腫瘍疾患で合併症、化学療法に誘発された低酸素症、消化管間質腫瘍、前立腺腫瘍、肥満細胞腫、イヌの肥満細胞腫、急性骨髄白血病、急性リンパ性白血病、慢性骨髄白血病、慢性リンパ球性白血病、多発性骨髄腫、黒色腫、肥満細胞症、神経膠腫、神経膠芽腫、星状細胞腫、神経芽腫、肉腫、神経外胚葉の起原の肉腫、平滑筋肉腫、肺癌、乳癌、膵癌、結腸癌、肝細胞癌、腎癌、女性生殖管の癌腫、扁平上皮癌、上皮内癌、リンパ腫、細網肉腫、非ホジキンリンパ腫、MEN2症候群、神経繊維腫症、シュワン細胞新形成、骨髄異形成症候群、白血病、腫瘍血管形成、甲状腺癌、肝臓癌、骨肉腫、皮膚癌、脳腫瘍、中枢神経系の癌、膵臓癌、肺癌、小細胞肺癌、non小細胞肺癌、乳癌、結腸癌、膀胱癌、前立腺癌、胃腸管癌、子宮内膜の癌、fallopian tubecancer、睾丸癌、卵巣癌、神経障害性の起原の痛み、炎症性の起原の痛み、急性痛み、慢性的疼痛、片頭痛、心疾患、心不全、心肥大、血栓症、血栓性微小血管障害症候群、アテローム性動脈硬化症、再灌流傷害、虚血、脳血管虚血、肝臓虚血、炎症、腎多嚢胞病、加齢黄斑変性症、リウマチ性関節炎、アレルギー性鼻炎、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、全身性の狼瘡erythematosis、シェーグレン症候群、ヴェーゲナー肉芽腫症、乾癬、強皮症、慢性甲状腺炎、グレーブス病、重症筋無力症、多発性硬化症、骨関節症、子宮内膜症、皮膚の癒痕化、組織癒痕化、脈管の再狭窄、繊維症の障害、過好酸球増加症、CNS炎症、膵炎、腎炎、アトピー性皮膚炎、肝炎、免疫不全病、重症複合免疫不全、移植臓器拒絶、移植片対宿主疾患、腎臓病、前立腺疾患、糖尿病性腎症、腎硬化症、糸球体腎炎、間質性腎炎、狼瘡腎炎、前立腺肥大、慢性腎不全、尿細管壊死、糖尿病に関連する腎臓併発症、関連する腎臓肥大、1型糖尿病、2型糖尿病、メタボリック症候群、肥満、肝臓脂肪症、インシュリン抵抗性、高血糖、脂肪分解肥満、感染、ヘリコバクター・ピロリ感染、インフルエンザウイルス感染、熱、敗血症、肺疾患、慢性閉塞性肺疾患、急性呼吸窮迫症候群、喘息、アレルギー、気管支炎、気腫、肺線維症、遺伝発達障害、ヌーナン症候群、クルーゾン症

10

20

30

40

50

候群、尖頭合指症型、パイファー症候群、ジャクソン-ワイス症候群、コステロ症候群、faciocutaneoskeletal症候群(HRAS遺伝子異常による先天奇形の1種；コステロ症候群と同義)、レオパード症候群I、cardio-faciocutaneous症候群、心血管系、骨格、腸、皮膚、髪又は内分泌疾患、骨構造または鈣化の障害を引き起こす神経堤症候群異常、骨粗鬆症、骨折の増加した危険性、高カルシウム血症、骨転移、グレーヴス病、ヒルシュスブルング病、リンパ浮腫、選択的T細胞欠陥、X染色体性無ガンマグロブリン血症、糖尿病性網膜症、脱毛、勃起不全、及び結節硬化症から成る群から選択される、請求項52に記載の方法。

【請求項55】

前記疾患又は症状が、黒色腫、甲状腺又は結腸癌から選択される、請求項54に記載の方法。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、選択的にキナーゼを調節するキナーゼおよび化合物、ならびにその用途に関する。特別の実施態様は、本発明の化合物によるキナーゼ活性の調節による治療に従順な疾病徴候を意図する。

【背景技術】

【0002】

受容体蛋白質キナーゼは、細胞の成長および増殖、細胞分化、細胞の成長、細胞分裂、細胞接着、ストレス応答、射程の短い接触を媒介とした軸索の誘導、転写規則、異常な有糸分裂誘発、血管形成、脈管の成長の間の異常な内皮の細胞細胞または細胞基質の相互作用、炎症、リンパ球造血系の幹細胞活性、具体的なバクテリアに対する防御免疫、アレルギー喘息、JNK情報伝達経路の活性化に対する異常な組織特異的な応答、細胞形質転換、記憶、細胞死、神経筋シナプスで競合的な活性依存のシナプス修飾、疾病の免疫学的な存在およびカルシウム規則を含むおびただしい数の生理機能を制御する、またはそこに含まれている、重要な情報伝達カスケードを規制する。

20

【0003】

プロテインキナーゼの異常な規則に関連した特異的疾患状態は、非限定的に、例えば、以下を含む：尖頭合指症タイプI、急性骨髄白血病、AIDSに誘発された非ホジキンリンパ腫、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、関節炎、喘息、アテローム性動脈硬化症、アトピー性皮膚炎、自己免疫疾患、細菌感染、膀胱癌、乳癌、中枢神経系の癌、結腸癌、子宮内膜の癌、卵管の癌、胃腸管の癌、卵巣の癌、心不全、慢性骨髄白血病、結腸癌、結腸直腸癌、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、クルーゾン症候群、糖尿病、糖尿病腎症、肺気腫、子宮内膜症、類表皮癌、繊維症の疾患、胃腸間質性腫瘍(GIST)、糸球体腎炎、グレーヴス病、頭部外傷、肝細胞癌、ヒルシュスブルング病、ヒト神経膠腫、免疫不全症、炎症性障害、虚血性脳卒中、ジャクソン-ワイス症候群、平滑筋肉腫、白血病、ループス腎炎、悪性黒色腫、悪性腎硬化症、組織肥満細胞症、肥満細胞腫、結腸の黒色腫、MEN2症候群、代謝障害、片頭痛、多発性硬化症、骨髄増殖性障害、腎炎、神経変性病、神経性精神的外傷の疾病、非小細胞肺癌、移植臓器拒絶、骨粗鬆症、痛み、パーキンソン病、ファイフェル症候群、腎多嚢胞病、原発性のリンパ浮腫、前立腺癌、乾癬、脈管の再狭窄、関節リウマチ、皮膚および組織癒着化、選択的なT細胞欠陥(STD)、重症複合免疫不全(SCID)、小細胞肺癌、脊髄損傷、扁平上皮癌、全身性エリテマトーデス、精巣癌、血栓性微小血管障害症候群、ヴェーゲナー肉芽腫症、X染色体性無ガンマグロブリン血症、ウイルス感染変化、糖尿病性網膜症、脱毛症、勃起障害、黄斑変性、慢性リンパ球性白血病(CLL)、骨髄異形成症候群(MDS)、神経繊維腫症および結節硬化症。従って、当分野には、受容体蛋白質キナーゼの調節のための化合物およびその使用の方法にニーズがある。本発明はこれおよび他のニーズを満たす。

30

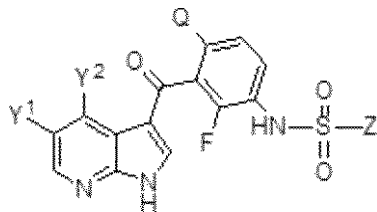
40

【発明の概要】

【0004】

50

1つの側面において、本発明は、式Iの化合物を提供する：



I

及びその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、互変異性体および異性体；

式中：

Y¹は、CN、ハロゲン、-OH、随意に置換されたC₁₋₆アルキル、随意に置換されたC₁₋₆アルコキシ、随意に置換されたC₃₋₈シクロアルキル、随意に置換されたC₁₋₆ハロアルキル、随意に置換されたC₁₋₆ハロアルコキシ、随意に置換されたアリールおよび随意に置換されたヘテロアリールから成る基から選択され；随意に、ここで、置換されたアリール又は置換されたヘテロアリール環上の2つの隣接した置換基は、それらが結合している原子と一緒になって随意に置換された、N、O又はSから選択された0~2個の追加的なヘテロ原子を有する5又は6員環を形成し；

Y²は、H、ハロゲン、CN、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆ハロアルキル、C₁₋₆ハロアルコキシ、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、C₃₋₈シクロアルキル-C₀₋₄アルキルまたは(R²)(R³)N-であり、ここで、R²およびR³は各々、H、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、C₃₋₈シクロアルキル-C₀₋₄アルキル、ヘテロシクロアルキルおよびヘテロシクロアルキル-C₁₋₄アルキルから成る群から独立して選択され；または、R²およびR³は、それらが結合している窒素原子と一緒になって、N、OまたはSから選択された環メンバーとして0-2個の追加のヘテロ原子を有する3~8員環を形成し；ここで、Y²は、R⁶から独立して選択された1~3つの基で随意に置換され；

QはH、F、ClまたはCH₃から選択され；

Zは-N(R⁴)(R⁵)または-C(R⁶)(R⁷)(R⁸)であり、ここで、R⁴およびR⁵は各々、H、随意に置換されたC₁₋₆アルキル、随意に置換されたC₃₋₈シクロアルキル、随意に置換されたC₃₋₈シクロアルキルアルキル、随意に置換されたヘテロシクロアルキル、随意に置換されたヘテロシクロアルキルアルキル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたアリールアルキル、随意に置換されたヘテロアリールおよび随意に置換されたヘテロアリールアルキルから成る群から独立して選択され；

または、R⁴およびR⁵は、それらが結合している窒素原子と一緒になって、環メンバーとしてN、OまたはSから選択された0-2個の追加のヘテロ原子を有する4~8員環を形成し、ここで4~8-員環は随意に置換され；

R⁶、R⁷およびR⁸は各々独立して、H、随意に置換されたC₁₋₆アルキル、随意に置換されたC₁₋₆ハロアルキル、随意に置換されたC₁₋₆ハロアルコキシ、随意に置換されたC₃₋₈シクロアルキル、随意に置換されたC₃₋₈シクロアルキルアルキル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたアリールアルキル、随意に置換されたヘテロシクロアルキル、随意に置換されたヘテロシクロアルキルアルキル、随意に置換されたヘテロアリール、随意に置換されたヘテロアリールアルキルまたは-X²R⁹であり、ここで、X²は-NR¹⁰、OまたはSであり；R¹⁰はH、C₁₋₆アルキルまたはアリールであり；および、R⁹は、H、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₁₋₆ハロアルコキシ、C₃₋₈シクロアルキル、C₃₋₈シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであり、ここでR⁹は、1~3つのR⁹置換基で随意に置換され；又は

R⁶、R⁷およびR⁸基のうちのいかなる2つも、それらが結合している炭素原子と一緒になって、随意に置換されたN、OまたはSから選択された0~2つのヘテロ原子を有する、3~8員の非芳香環を形成する；但し、各場合で、R⁶、R⁷およびR⁸基の少なくとも2つは、同時に水素ではなく；および、但し、(i) Y¹がハロゲン、-CH₃、-CN、-OMeまたは2-メトキシピリミ

10

20

30

40

50

ジン-5-イルであるとき、Zは、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、1-ピロリジン、1-ピペリジニル、4-モルホリニル、イソプロピル、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシル以外であり；および、(ii) Y^1 が1-メチル-4-ピラゾリル、3-メチルスルホニルフェニルまたは3-メチルスルホニルアミノフェニルのとき、Zはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシル以外である。

【0005】

ある実施形態において、

Y^1 は、CN、ハロゲン、 $-\text{OH}$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、随意に置換された C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルコキシ、アリーールおよびヘテロアリーールであり、ここで、 Y^1 の脂肪族または芳香族部分は各々、独立して1-5の R^1 置換基で随意に置換され；

10

R^1 はそれぞれ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} シクロアルキル- C_{1-4} -アルキル、アリーール、アリーールアルキル、ヘテロアリーール、ヘテロアリーールアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキルまたは $-\text{R}^a$ から独立して選択され、ここで、 R^a は、ハロゲンおよび $-\text{C}=\text{CH}_2$ 、

$-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NH}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{NH})\text{NH}_2$ 、 $-\text{OR}^b$ 、 $-\text{SR}^b$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{R}^b$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{R}^b$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{OR}^b$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^b$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NHR}^b$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^b$

20

、
 $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^b\text{R}^b$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}^b$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^b\text{R}^b$ 、 $-\text{C}(\text{NH})\text{NHR}^b$ 、 $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^b\text{R}^b$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(\text{S})\text{R}^b$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^b\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}^b$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})\text{NHR}^b$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(\text{S})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{NHR}^b$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(\text{S})\text{NHR}^b$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^b$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})\text{NR}^b\text{R}^b$

、
 $-\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(\text{S})\text{NR}^b\text{R}^b$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NHR}^b$ 、 $-\text{NR}^b\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NR}^b\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}^b$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NR}^b\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^b\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^b\text{R}^b$ 、 $-\text{NHR}^b$ または $-\text{NR}^b\text{R}^b$ から選択され、

R^b はそれぞれ、 C_{1-6} アルキル、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} シクロアルキル- C_{1-4} -アルキル、 $-\text{OH}$ 、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルコキシ、アリーール、アリーール- C_{1-4} アルキル、ヘテロアリーールおよびヘテロアリーールアルキルから成る群から独立して選択され；または2つの R^b 置換基は、同じ窒素原子に結合する時は、窒素原子と一緒にあって、環メンバーとしてN、OまたはSから選択された0-2個の追加のヘテロ原子を有する3~8員環を形成し；ここで、 R^1 の脂肪族か芳香族部分は、さらに、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルコキシ、アリーール、アリーールアルキル、ヘテロアリーール、ヘテロアリーールアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキルまたは $-\text{R}^c$ から選択された1-3個の基で随意に置換され、

30

R^c はそれぞれ、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NH}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{NH})\text{NH}_2$ 、 $-\text{OR}^d$ 、 $-\text{SR}^d$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^d$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^d$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{OR}^d$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^d$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^d$ 、

40

$-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^d$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NHR}^d$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^d\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^d\text{R}^d$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}^d$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^d\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(\text{NH})\text{NHR}^d$ 、 $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^d\text{R}^d$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^d$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^d\text{C}(\text{S})\text{R}^d$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^d\text{S}(\text{O})_2\text{R}^d$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}^d$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})\text{NHR}^d$ 、 $-\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NR}^d\text{C}(\text{S})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{NHR}^d$ 、 $-\text{NR}^d\text{C}(\text{S})\text{NHR}^d$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^d\text{R}^d$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})\text{NR}^d\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{NR}^d\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^d\text{C}(\text{S})\text{NR}^d\text{R}^d$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NHR}^d$ 、 $-\text{NR}^d\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NR}^d\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}^d$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NR}^d\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^d\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^d\text{R}^d$ 、 $-\text{NHR}^d\text{R}^d$ 又は $-\text{NR}^d\text{R}^d$ から独立して選択され、

R^d はそれぞれ、 C_{1-6} アルキル、アリーールアルキル、アリーール、ヘテロアリーール、ヘテロアリーールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル又はヘテロシクロアルキルアルキルから独立して選択され；及びここで、 R^1 の芳香族部分は R^e から独立して選択された1-3個の置換基で随意に置換され、

50

R^e は、ハロゲン、-CNおよび-CH=CH₂、-OH、-NH₂、-NO₂、-C(O)OH、-C(S)OH、-C(O)NH₂、
 -C(S)NH₂、-S(O)₂NH₂、-NHC(O)NH₂、-NHC(S)NH₂、-NHS(O)₂NH₂、-C(NH)NH₂、-OR^f、-SR^f
 、
 -OC(O)R^f、-OC(S)R^f、-C(O)R^f、-C(S)R^f、-C(O)OR^f、-C(S)OR^f、-S(O)R^f、-S(O)₂R^f、
 -C(O)NHR^f、-C(S)NHR^f、-C(O)NR^fR^f、-C(S)NR^fR^f、-S(O)₂NHR^f、-S(O)₂NR^fR^f、-C(NH)
)NHR^f、-C(NH)NR^fR^f、-NHC(O)R^f、-NHC(S)R^f、-NR^fC(O)R^f、-NR^fC(S)R^f、-NHS(O)₂R^f、
 -NR^fS(O)₂R^f、-NHC(O)NHR^f、-NHC(S)NHR^f、-NR^fC(O)NH₂、-NR^fC(S)NH₂、-NR^fC(O)NHR^f、
 -NR^fC(S)NHR^f、-NHC(O)NR^fR^f、-NHC(S)NR^fR^f、-NR^fC(O)NR^fR^f、-NR^fC(S)NR^fR^f、
 -NHS(O)₂NHR^f、-NR^fS(O)₂NH₂、-NR^fS(O)₂NHR^f、-NHS(O)₂NR^fR^f、-NR^fS(O)₂NR^fR^f、-NH
 R^f、

10

-NR^fR^f およびR^fから成る群から選択され、

R^fはC₁₋₆アルキル又はアリールであり；又は、アリール又はヘテロアリール環上の2つの隣
 接したR^f基は、それらが結合している原子と一緒に、1~3個のR^d置換基で随意に置
 換された、N、O又はSから選択された0~2個の追加的なヘテロ原子を有する5又は6員環を
 形成する；

R⁴およびR⁵は各々、H、C₁₋₆アルキル、C₃₋₈シクロアルキル、C₃₋₈シクロアルキルアルキ
 ル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキ
 ル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキルから成る群から独立して選択され、こ
 こで、R⁴またはR⁵は、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆ハロアルキル、C₁₋₆ハロアルコキシ、C₁₋₆ア
 ルキル、C₃₋₈シクロアルキル、C₃₋₈シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘ
 テロシクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロア
 リールアルキル又はR^eから独立して選択された1~3つのメンバーで随意に置換され；又は
 または、R⁴およびR⁵は、それらが結合している窒素原子と一緒に、環メンバーとし
 てN、OまたはSから選択された0-2個の追加のヘテロ原子を有する4~8員環を形成し、；こ
 こで、前記4~8員環は、C₁₋₆ハロアルキル、C₁₋₆ハロアルコキシ、C₁₋₆アルキル、C₃₋₈シ
 クロアルキル、C₃₋₈シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキルまたはR^eから
 独立して選択された1~3つの基で随意に置換され；及び

20

R⁶、R⁷およびR⁸は各々独立して、H、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₁₋₆ハロアルコ
 キシ、C₃₋₈シクロアルキル、C₃₋₈シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル
 、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロア
 リールアルキルまたは-X²R⁹であり；ここで、R⁶、R⁷およびR⁸の脂肪族又は芳香性の部分は、
 各々随意に、C₃₋₈シクロアルキル、C₃₋₈シクロアルキルアルキル、アリール、アリールア
 ルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテ
 ロアリールアルキルおよびR^eから成る群から独立して選択された1~3個の構成で置換され
 ；又は

30

R⁶、R⁷およびR⁸基のうちのいかなる2つも、それらが結合している炭素原子と一緒になっ
 て、環メンバーとしてN、OまたはSから選択された0~2つのヘテロ原子を有する、随意に
 置換された3~8員の炭素環または4~8員の複素環を形成し；ここで、3~8員の炭素環また
 は4~8員の複素環は、C₁₋₆ハロアルキル、C₁₋₆ハロアルコキシ、R^eで随意に置換されたC<sub>1-
 6</sub>アルキル、C₃₋₈シクロアルキル、C₃₋₈シクロアルキルアルキル、アリール、アリール
 アルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルまたはR^eから独立して選択され
 た1~3つの基で随意に置換される。

40

【0006】

別の側面において、発明は組成物を提供する。組成物は、式I~Inのうちのいずれかの
 化合物(請求項のうちのいずれかに記載され及び明細書で記述した様な化合物)、またはそ
 の薬学的に許容できる塩または溶媒和物、並びに薬学的に許容できる賦形剤または担体
 を含む。本発明は同様に組成物を提供する。それは請求項において挙げられ、ここに記述さ
 れるような化合物、薬学的に許容できる賦形剤または、担体、および別の治療薬を含む。

【0007】

まだ別の側面において、本発明はキットを提供する。それは、式I~Inのいずれかの化

50

合物、請求項のいずれかにおいても記載し、ここに記述した様な化合物、その薬学的に許容できる塩または溶媒和物を含む。本発明はキットをも提供する。それは、式I~Inのいずれかの化合物、請求項のいずれかにおいても記載しここに記述した様な化合物、その薬学的に許容できる塩または溶媒和物を含んでなる組成物を含む。

【0008】

別の側面において、本発明は、式(1)および亜属の式のいずれかの化合物を調製する方法を提供する。

【0009】

また別の側面において、本発明は、プロテインキナーゼを媒介とした疾病または症状の危険に、またはその危険で苦しむ対象を治療する方法を提供する。本方法は、対象に式I~Inのうちのいずれかの有効量の化合物、いずれかの請求項に挙げられ及びここに記載された様な化合物または薬学的に許容できるその塩または溶媒和物を投与すること、あるいは式I~Inのうちのいずれかの化合物、いずれかの請求項に挙げられ及びここに記載された様な化合物または薬学的に許容できるその塩または溶媒和物を含んでなる組成物を含む。

発明の詳細な説明

1. 定義

【0010】

本明細書で使用されるように、もし明白にほかに示されなかったならば、以下の定義が当てはまる：

【0011】

この明細書および添付された請求項において使用されるように、もし文脈が明白にほかに指示しなければ、単数形態"a," "an," および "the"が複数の言及を含むことはここで示される。

【0012】

"ハロゲン"または "ハロ"は、全てのハロゲン、即ち、クロロ (Cl)、フルオロ (F)、ブロモ (Br)、またはヨード (I)を示す。

【0013】

「ヒドロキシル」又は「ヒドロキシ」は基-OHを指す。

【0014】

「チオール」は基-SHを指す。

【0015】

用語「アルキル」は、それ自体で、または別の置換基の一部として、もしほかに述べられなかったならば、指定された炭素原子数(すなわち、 C_{1-6} は1~6つの炭素を意味する)を有する直鎖または分岐鎖炭化水素を意味する。代表的なアルキル基は、1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11または12炭素原子を有する直鎖および分岐鎖のアルキル基を含む。更に代表的なアルキル基は、1, 2, 3, 4, 5, 6, 7または8炭素原子を有する直鎖および分岐鎖のアルキル基を含む。アルキル基の例は、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、t-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル、n-ヘプチル、n-オクチルおよびその他同種のものを含む。ここでの定義の各々について(例えばアルキル、アルコキシ、アルキルアミノ、アルキルチオ、アルキレン、ハロアルキル、アリーラルアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、ヘテロアリーラルアルキル)、接頭語がアルキル部分中の炭素原子の数を示すためには含まれていないとき、そのアルキル部分または部位は、12またはより少数の主鎖炭素原子、または8またはより少数の主鎖炭素原子、または6またはより少数の主鎖炭素原子を有するだろう。例えば、 C_{1-8} アルキルは、1, 2, 3, 4, 5又は6炭素原子を有する直鎖又は分岐した炭化水素を指し、及び、しかし非限定的に、 C_{1-2} アルキル、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-6} アルキル、 C_{2-4} アルキル、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-8} アルキル、 C_{1-7} アルキル、 C_{2-7} アルキルおよび C_{3-6} アルキルを含む。「フルオロ置換アルキル」は、1つ以上のフルオロ原子で置換された(パーフルオアルキルの様な)アルキル基を示し、ここで、好ましくは、低級アルキルが1, 2, 3, 4又

10

20

30

40

50

は5フルオロ原子で置換され、同様に1、2または3フルオロ原子で置換される。置換基は安定した化合物を製造するためにいかなる利用可能な原子にでも結合していることが理解される一方、随意に置換されたアルキルが、部分(-OR(例えばアルコキシ)、-SR(例えばチオアルキル)、-NHR(例えばアルキルアミノ)および-C(O)NHRなど)のR基であるとき、アルキルR基の置換は、部分のいずれかのO、SまたはN(Nがヘテロアリアル環原子の場合を除く)に結合されたアルキル炭素の置換基が、部分のいずれかのO、SまたはNに結合されたアルキル炭素に結合されている置換基のいずれかのO、SまたはN(Nがヘテロアリアル環原子の場合を除く)に帰着する置換基を除外するような状態である。

【0016】

単独でまたは別の置換基の一部としての用語「アルキレン」は、接頭語において示された炭素原子数を有するアルカンに由来した鎖状又は分岐した飽和している二価炭化水素部分を意味する。例えば、(すなわち、 C_{1-6} は1~6の炭素を意味する； C_{1-6} アルキレンは、メチレン、エチレン、プロピレン、2-メチルプロピレン、ペンチレン、ヘキシレンなどを含むのが目的である。)。 C_{1-4} アルキレンはメチレン- CH_2- 、エチレン- CH_2CH_2- 、プロピレン- $CH_2CH_2CH_2-$ 、およびイソプロピレン- $CH(CH_3)CH_2-$ 、 $-CH_2CH(CH_3)-$ 、 $-CH_2-(CH_2)_2CH_2-$ 、 $-CH_2-CH(CH_3)CH_2-$ 、 $-CH_2-C(CH_3)_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH(CH_3)-$ を含む。典型的には、アルキル(またはアルキレン)基は1~24の炭素原子を有し、本発明において好ましくは、10以下、または8以下、または6以下の炭素原子を有するであろう。接頭語がアルキレン部分における炭素原子の数を示すためには含まれていないとき、そのアルキレン部分または部分は12以下の主鎖炭素原子、または8以下の主鎖炭素原子、6以下少数の主鎖炭素原子、または4以下の主鎖炭素原子を有するだろう。

10

20

【0017】

用語「アルケニレン」は、接頭語において示され、少なくとも1つの二重結合を含んでいる炭素原子数を有する鎖状の二価の炭化水素部分または分岐した1価の炭化水素部分を指す。例えば、すなわち、 C_{2-6} は2~6の炭素を意味する； C_{2-6} アルケニレンは、 $-CH=CH-$ 、 $-CH_2-CH=CH-$ 、 $-CH_2-CH=C(CH_3)-$ 、 $-CH=CH-CH=CH-$ 、などを含むのが目的であるが、制限されない。同様に、用語「アルキニレン」は、少なくとも1つの三重結合を含んでおり、接頭語において示された炭素原子の数を有している鎖状の二価の炭化水素部分または分岐した1価の炭化水素部分を指す。例えば、(すなわち、 C_{2-6} は2~6の炭素を意味する； C_{2-6} アルキニレンは、 $-C \equiv C-$ 、 $-C \equiv CCH_2-$ 、 $-CH_2-C \equiv CCH_2-$ 、 $-C \equiv CCH(CH_3)-$ 、などを含むのが目的であるが、それらに制限されない。)接頭語がアルケニレン又はアルキニレン部分における炭素原子の数を示すためには含まれていないとき、そのアルケニレン部分または部分は12以下の主鎖炭素原子、または8以下の主鎖炭素原子、または6以下の主鎖炭素原子、または4以下の主鎖炭素原子を有するだろう。

30

40

【0018】

単独でまたは別の置換基の一部としての「シクロアルキル」は、1つの環当たりの環メンバーが3-10、同様に3-8、好ましくは、3-6の飽和又は不飽和の、非芳香族単環式、二環式又は三環式の炭素環系、例えば、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、1-シクロヘキセニル、アダマンチルなどを示す。シクロアルキルは、環原子の示された数がある炭化水素環を指す(例えば、 C_{3-8} シクロアルキルは3~8の環炭素原子を意味する)。

【0019】

「シクロアルキルアルキル」は-(アルキレン)-シクロアルキル基を指し、ここで、ここに規定されるようなアルキレンは表示された炭素原子数を有し、又は、無指定の場合、6以下の、好ましくは4以下の主鎖炭素原子を有し；及び、シクロアルキルはここに規定された通り、表示された炭素原子数を有している。 C_{3-8} シクロアルキルアルキルは、3~8つの環炭素原子を有することを意味する。典型的なシクロアルキルアルキルは、例えば、シクロプロピルメチレン、シクロブチルエチレン、シクロブチルメチレンなどを含む。

【0020】

「ハロアルキル」は、1~7つのハロゲン原子によって置換されたアルキルを含むことを意味する。ハロアルキルはモノハロアルキルおよびポリハロアルキルを含む。例えば、用

50

語「C₁₋₆ ハロアルキル」は、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、2,2,2-トリフルオロエチル、4-クロロブチル、3-プロモプロピルなどを含むのが目的である。

【0021】

「ハロアルコキシ」は-Oハロアルキル基を指し、ここで、ハロアルキルは、ここに定義され様に、例えば、トリフルオロメトキシ、2,2,2-トリフルオロエトキシ、ジフルオロメトキシ、などである。

【0022】

「アルコキシ」は-O-アルキル基を指し、アルキルはここに規定された通りである。「シクロアルコキシ」は-O-シクロアルキル基を指し、シクロアルキルはここに規定された通りである。「フルオロ置換アルコキシ」はアルキルが1つ以上のフルオロ原子で置換されるアルコキシを示し、ここで、好ましくは、アルコキシが1, 2, 3, 4 または5個のフルオロ原子、同様に1, 2または3個フルオロ原子で置換される。アルコキシ上の置換基は安定した化合物を製造するためにいかなる利用可能な原子にでも結合していることが理解される一方、アルコキシの置換基は、O、SまたはN(Nがヘテロアリール環原子以外の)がアルコキシOに結合したアルキル炭素に結合しないような状態である。さらに、アルコキシが別の部分の置換基と評される場合、アルコキシ酸素は、別の部分のO、SまたはN(Nがヘテロアリール環原子の場合を除く)、または別の部分のアルケンまたはアルキンの炭素に結合される炭素原子に結合しない。

10

【0023】

「アミノ」又は「アミン」は基-NH₂を示す。

20

【0024】

「アルキルアミノ」は-NH-アルキル基を指し、アルキルはここに規定された通りである。典型的なアルキルアミノ基はCH₃NH-、エチルアミノ、などを含む。

【0025】

「ジアルキルアミノ」は-NH(アルキル)-アルキル基を指し、各アルキルは独立に、ここに規定された通りである。典型的なジアルキルアミノ基はジメチルアミノ、ジエチルアミノ、エチルメチルアミノなどを含む。

【0026】

「シクロアルキルアミノ」は基-NR^{dd}R^{ee}を示し、ここで、R^{dd}およびR^{ee}は窒素で結合して5-7員のヘテロシクロアルキル環を形成し、ここで、ヘテロシクロアルキルは、環内の追加のヘテロ原子(O、NまたはS)を含んでいてもよく、アルキルでさらに置換されてもよい。それに代えて、「シクロアルキルアミノ」は-NH-シクロアルキル基を指し、シクロアルキルはここに規定された通りである。

30

【0027】

「アルキルチオ」は-S-アルキル基を指し、アルキルはここに規定された通りである。典型的なアルキルアミノ基はCH₃S-、エチルチオ、などを含む。

【0028】

「アリール」は単独でまたは別の置換基の一部としての、6~14の環炭素原子を含んでいる単環式か、二環式か、または多環式のポリ不飽和芳香族炭化水素部分を指す。非置換アリール基の非限定的な例は、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチルおよび4-ピフェニルを含む。典型的なアリール基、フェニルまたはナフチルのように、それは随意にシクロアルキルで、好ましくは5-7、より好ましくは5-6の環メンバーで縮合されてもよい。

40

【0029】

「アリールアルキル」は-(アルキレン)-アリールを指し、ここで、アルキレン基はここに定義された通りで、炭素原子の示された数を有し、またはもし特定されなければ、6以下の主鎖炭素原子を、または4以下の主鎖炭素原子を有しており;および、アリールはここに定義された通りである。アリールアルキルの例はベンジル、フェネチルなどを含む。

【0030】

単独でまたは別の置換基の一部としての「ヘテロアリール」は、5または6個の環原子を含んでいる単環式の芳香族環構造を、または、1以上、好ましくは1-4、、さらに好ましく

50

は1-3、更により好ましくは1-2個の、O、SおよびNから成る群から独立して選択されたヘテロ原子を含有する8~10原子を有する二環式の芳香族基を指す。ヘテロアリアルは又、酸化したSまたはN(スルフィニル、スルフォニルおよび3級環窒素のN-酸化物)を含むように意図される。安定した化合物が製造されるように、炭素又は窒素原子はヘテロアリアル環構造の結合部位である。ヘテロアリアル基の例は含む、しかし制限されない、ピリジニル、ピリダジニル、ピラジニル、インドリジニル、ベンゾ[b]チエニル、キナゾリニル、プリニル、インドリル、キノリニル、ピリミジニル、ピロリル、ピラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、チエニル、イソオキサゾリル、オキサチアジアゾリル、イソチアゾリル、テトラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、フラニル、ベンゾフラニル、インドリル、トリアジニル、キノキサリニル、シノリニル、フタラジニル、ベンゾトリアジニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾピラゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンズイソオキサゾリル、イソベンゾフラニル、イソインドリル、インドリジニル、ベンゾトリアジニル、チエノピリジニル、チエノピリミジニル、ピロゾロピリミジニル、イミダゾピリジン、ベンゾチアキソリル、ベンゾチエニル、キノリル、イソキノリル、インダゾリル、プテリジニルおよびチアジアゾリル。「ヘテロアリアルを含んでいる窒素」は、いずれかのヘテロ原子もNであることを特徴とするヘテロアリアルを指す。

10

20

30

40

50

【0031】

「ヘテロアリアルアルキル」は-(アルキレン)-ヘテロアリアルを指し、ここで、アルキレン基はここに定義された通りで、炭素原子の示された数を有し、または、もし無指定ならば、6以下の主鎖炭素原子、または4以下の主鎖炭素原子を有し;及び、ヘテロアリアルはここに規定された通りである。ヘテロアリアルアルキルの例は2-ピリジルメチル、2-チアゾリルエチルなどを含む。

【0032】

「ヘテロシクロアルキル」は、N、OおよびSから選択された1~5つのヘテロ原子を含んでいる、飽和しているか不飽和非芳香族シクロアルキル基を指す、ここで、窒素及び硫黄原子は随意に酸化される。そして、窒素原子は随意に四級化され、残存する環原子はCであり、ここで、1又は2個のC原子はカルボニルと随意に置換されてもよい。ヘテロシクロアルキルは、好ましくは単環式、二環式又は3~12の多環式系であってよく、好ましくは4~10の環原子およびより好ましくは5~8の環原子であり、その中で1~5の環原子は-N=、-N-、-O、-S、-S(O)、又は-S(O)₂から選択されたヘテロ原子であり、及びさらに、その中の1又は2個の環原子は、随意に-C(O)-基で置換される。ヘテロシクロアルキルは、さらにシクロアルキル、アリアル又はヘテロアリアル環と縮合したヘテロ環式アルキル環になりえる。ヘテロシクロアルキル基の非限定的な例は、ピロリジニル、ペペリジニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、プチロラクタム部分、バレロラクタム部分、イミダゾリノン部分、ヒダントイン、ジオキソラン部分、フタルイミド部分、ペペリジン、1,4-ジオキサン部分、モルホリニル、チオモルホリニル、チオモルホリニル-Sオキシド、チオモルホリニル-S,S-オキシド、ピペラジニル、ピラニル基、ピリジン部分、3-ピロリニル、チオピラニル、ピロン部分、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフエニル、キヌクリジニル、などを含む。ヘテロシクロアルキル基は、環炭素又はヘテロ原子を通して分子の残部に結合してもよい。

【0033】

「ヘテロシクロアルキルアルキル」は-(アルキレン)-ヘテロシクロアルキルを指す。(ここで、アルキレン基はここに規定された通りで、炭素原子の表示された数を有する、又は、無指定の場合、6以下の主鎖炭素原子又は4以下の主鎖炭素原子を有する。)及び、ヘテロシクロアルキルはここに規定された通りである。ヘテロシクロアルキルアルキルの例は、2-ピリジルメチル、2-チアゾリルエチルなどを含む。

【0034】

アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アルキレン、アルケニレン、アルキニレンに対する置換基は、非限定的に、R'、ハロゲン、-OH、-NH₂、-NO₂、-CNおよび-C(O)OH、-C(S)OH、-C(O)NH₂、-C(S)NH₂、

$-S(O)_2NH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHC(S)NH_2$ 、 $-NHS(O)_2NH_2$ 、 $-C(NH)NH_2$ 、 $-OR'$ 、 $-SR'$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-OC(S)R'$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-C(S)R'$ 、 $-C(O)OR'$ 、 $-C(S)OR'$ 、 $-S(O)R'$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-C(O)NHR'$ 、 $-C(S)NHR'$ 、 $-C(O)NR'R''$ 、 $-C(S)NR'R''$ 、 $-S(O)_2NHR'$ 、 $-S(O)_2NR'R''$ 、 $-C(NH)NHR'$ 、 $-C(NH)NR'R''$ 、 $-NHC(O)R'$ 、 $-NHC(S)R'$ 、 $-NR'C(O)R'$ 、 $-NR'C(S)R'$ 、 $-NHS(O)_2R'$ 、 $-NR'S(O)_2R'$ 、 $-NHC(O)NHR'$ 、 $-NHC(S)NHR'$ 、 $-NR'C(O)NH_2$ 、 $-NR'C(S)NH_2$ 、 $-NR'C(O)NHR''$ 、 $-NR'C(S)NHR''$ 、 $-NHC(O)NR'R''$ 、 $-NHC(S)NR'R''$ 、 $-NR'C(O)NR'R''$ 、 $-NR'C(S)NR'R''$ 、 $-NHS(O)_2NHR'$ 、 $-NR'S(O)_2NH_2$ 、 $-NR'S(O)_2NHR''$ 、 $-NHS(O)_2NR'R''$ 、 $-NR'S(O)_2NR'R''$ 、 $-NHR'$ 、および $-NR'R''$ を、0から $(2m'+1)$ にわたる数の範囲で含み、ここで、 m' はそのような基中の炭素原子の総数である。 R' 、 R'' 及び R''' 各々独立して水素、 C_{1-8} アルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、1-3個のハロゲン、 C_{1-8} アルコキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ又は C_{1-8} チオアルコキシ基と置換されたアリール又は非置換アリール- C_{1-4} アルキル基を指す。 R' および R'' が同じ窒素原子に結合しているとき、それらは窒素原子と結合して、3-、4-、5-、6-または7-員環を形成することができる。例えば $-NR'R''$ は、1-ピロリジニルおよび4-モルホリニルを含む意味である。 R' 、 R'' および R''' は、さらに R^{a1} 、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ および $-C(O)OH$ 、 $-C(S)OH$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(S)NH_2$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ で置換することができる、 $-NHC(S)NH_2$ 、 $-NHS(O)_2NH_2$ 、 $-C(NH)NH_2$ 、 $-OR^{a1}$ 、 $-SR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(S)R^{a1}$ 、 $-C(O)R^{a1}$ 、 $-C(S)R^{a1}$ 、 $-C(O)OR^{a1}$ 、 $-C(S)OR^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$ 、 $-C(O)NHR^{a1}$ 、 $-C(S)NHR^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a2}$ 、 $-C(S)NR^{a1}R^{a2}$ 、 $-S(O)_2NHR^{a1}$ 、 $-S(O)_2NR^{a1}R^{a2}$ 、 $-C(NH)NHR^{a1}$ 、 $-C(NH)NR^{a1}R^{a2}$ 、 $-NHC(O)R^{a1}$ 、 $-NHC(S)R^{a1}$ 、 $-NR^{a2}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(S)R^{a2}$ 、 $-NHS(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a2}$ 、 $-NHC(O)NHR^{a1}$ 、 $-NHC(S)NHR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NH_2$ 、 $-NR^{a1}C(S)NH_2$ 、 $-NR^{a1}C(O)NHR^{a2}$ 、 $-NR^{a1}C(S)NHR^{a2}$ 、 $-NHC(O)NR^{a1}R^{a2}$ 、 $-NHC(S)NR^{a1}R^{a2}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a2}R^{a3}$ 、 $-NR^{a3}C(S)NR^{a1}R^{a2}$ 、 $-NHS(O)_2NHR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NH_2$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NHR^{a2}$ 、 $-NHS(O)_2NR^{a1}R^{a2}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a2}R^{a3}$ 、 $-NHR^{a1}$ および $-NR^{a1}R^{a2}$ (0から $(2n'+1)$ まで変動する数の範囲で)、ここで、 n' はそのような基中の炭素原子の総数である。 R^{a1} 、 R^{a2} および R^{a3} は、各々独立して、水素、 C_{1-8} アルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、1-3個のハロゲン、 C_{1-8} アルコキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ又は C_{1-8} チオアルコキシ基で置換されたアリール又は未置換アリール- C_{1-4} アルキル基を指す。 R^{a1} 、 R^{a2} および R^{a3} は、さらに R^{b1} 、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ および $-C(O)OH$ 、 $-C(S)OH$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(S)NH_2$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ で置換することができる、 $-NHC(S)NH_2$ 、 $-NHS(O)_2NH_2$ 、 $-C(NH)NH_2$ 、 $-OR^{b1}$ 、 $-SR^{b1}$ 、 $-OC(O)R^{b1}$ 、 $-OC(S)R^{b1}$ 、 $-C(O)R^{b1}$ 、 $-C(S)R^{b1}$ 、 $-C(O)OR^{b1}$ 、 $-C(S)OR^{b1}$ 、 $-S(O)R^{b1}$ 、 $-S(O)_2R^{b1}$ 、 $-C(O)NHR^{b1}$ 、 $-C(S)NHR^{b1}$ 、 $-C(O)NR^{b1}R^{b2}$ 、 $-C(S)NR^{b1}R^{b2}$ 、 $-S(O)_2NHR^{b1}$ 、 $-S(O)_2NR^{b1}R^{b2}$ 、 $-C(NH)NHR^{b1}$ 、 $-C(NH)NR^{b1}R^{b2}$ 、 $-NHC(O)R^{b1}$ 、 $-NHC(S)R^{b1}$ 、 $-NR^{b2}C(O)R^{b1}$ 、 $-NR^{b1}C(S)R^{b2}$ 、 $-NHS(O)_2R^{b1}$ 、 $-NR^{b1}S(O)_2R^{b2}$ 、 $-NHC(O)NHR^{b1}$ 、 $-NHC(S)NHR^{b1}$ 、 $-NR^{b1}C(O)NH_2$ 、 $-NR^{b1}C(S)NH_2$ 、 $-NR^{b1}C(O)NHR^{b2}$ 、 $-NR^{b1}C(S)NHR^{b2}$ 、 $-NHC(O)NR^{b1}R^{b2}$ 、 $-NHC(S)NR^{b1}R^{b2}$ 、 $-NR^{b1}C(O)NR^{b2}R^{b3}$ 、 $-NR^{b3}C(S)NR^{b1}R^{b2}$ 、 $-NHS(O)_2NHR^{b1}$ 、 $-NR^{b1}S(O)_2NH_2$ 、 $-NR^{b1}S(O)_2NHR^{b2}$ 、 $-NHS(O)_2NR^{b1}R^{b2}$ 、 $-NR^{b1}S(O)_2NR^{b2}R^{b3}$ 、 $-NHR^{b1}$ 、および数中の $-NR^{b1}R^{b2}$ 、0から変動すること、に $(2p'+1)$ 、ここで、 p' はそのような基中の炭素原子の総数である。 R^{b1} 、 R^{b2} および R^{b3} は各々独立して、水素、 C_{1-8} アルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、1-3個のハロゲン、 C_{1-8} アルコキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ又は C_{1-8} チオアルコキシ群で置換されたアリール又は非置換のアリール- C_{1-4} アルキル基を指す。

【0035】

アリール及びヘテロアリール基としての置換基は変えられ、次のものから一般に選択される： R' 、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ および $-C(O)OH$ 、 $-C(S)OH$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(S)NH_2$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHC(S)NH_2$ 、 $-NHS(O)_2NH_2$ 、 $-C(NH)NH_2$ 、 $-OR'$ 、 $-SR'$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-OC(S)R'$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-C(S)R'$ 、 $-C(O)OR'$ 、 $-C(S)OR'$ 、 $-S(O)R'$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-C(O)NHR'$ 、 $-C(S)NHR'$ 、 $-C(O)NR'R''$ 、 $-C(S)NR'R''$ 、 $-S(O)_2NHR'$ 、 $-S(O)_2NR'R''$ 、 $-C(NH)NHR'$ 、 $-C(NH)NR'R''$ 、 $-NHC(O)R'$ 、 $-NHC(S)R'$ 、 $-NR'C(O)R'$ 、 $-NR'C(S)R'$ 、 $-NHS(O)_2R'$ 、 $-NR'S(O)$

$O)_2R''$ 、 $-NHC(O)NHR'$ 、 $-NHC(S)NHR'$ 、 $-NR'C(O)NH_2$ 、 $-NR'C(S)NH_2$ 、 $-NR'C(O)NHR''$ 、 $-NR'C(S)NHR''$ 、 $-NHC(O)NR'R''$ 、 $-NHC(S)NR'R''$ 、 $-NR'C(O)NR'R''$ 、 $-NR''C(S)NR'R''$ 、 $-NHS(O)_2NHR'$ 、 $-NR'S(O)_2NH_2$ 、 $-NR'S(O)_2NHR''$ 、 $-NHS(O)_2NR'R''$ 、 $-NR'S(O)_2NR''R''$ 、 $-NHR'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-N_3$ 、パーフルオロ(C_1 - C_4)アルコキシおよびパーフルオロ(C_1 - C_4)アルキル、0から芳香族環系上のオープンな原子価の総数までわたる数だけ;及び、ここで、 R' 、 R'' および R''' は、水素、ハロアルキル、ハロアルコキシ、 C_{1-8} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アリール- C_{1-4} アルキルおよびアリールオキシ- C_{1-4} アルキルから独立して選択される。他の適切な置換基は、1-4個の炭素原子のアルキレン連結によって環原子に結合している上記のアリール置換基の各々を含む。

R' 、 R'' および R''' は、さらに R^{a1} 、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ および $-C(O)OH$ 、 $-C(S)OH$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(S)NH_2$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ と置換することができる、 $-NHC(S)NH_2$ 、 $-NHS(O)_2NH_2$ 、 $-C(NH)NH_2$ 、 $-OR^{a1}$ 、 $-SR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(S)R^{a1}$ 、 $-C(O)R^{a1}$ 、 $-C(S)R^{a1}$ 、 $-C(O)OR^{a1}$ 、 $-C(S)OR^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$ 、 $-C(O)NHR^{a1}$ 、 $-C(S)NHR^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a2}$ 、 $-C(S)NR^{a1}R^{a2}$ 、 $-S(O)_2NHR^{a1}$ 、 $-S(O)_2NR^{a1}R^{a2}$ 、 $-C(NH)NHR^{a1}$ 、 $-C(NH)NR^{a1}R^{a2}$ 、 $-NHC(O)R^{a1}$ 、 $-NHC(S)R^{a1}$ 、 $-NR^{a2}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(S)R^{a2}$ 、 $-NHS(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a2}$ 、 $-NHC(O)NHR^{a1}$ 、 $-NHC(S)NHR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NH_2$ 、 $-NR^{a1}C(S)NH_2$ 、 $-NR^{a1}C(O)NHR^{a2}$ 、 $-NR^{a1}C(S)NHR^{a2}$ 、 $-NHC(O)NR^{a1}R^{a2}$ 、 $-NHC(S)NR^{a1}R^{a2}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a2}R^{a3}$ 、 $-NR^{a3}C(S)NR^{a1}R^{a2}$ 、 $-NHS(O)_2NHR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NH_2$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NHR^{a2}$ 、 $-NHS(O)_2NR^{a1}R^{a2}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a2}R^{a3}$ 、 $-NHR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a2}$ 、 $-N_3$ 、パーフルオロ(C_1 - C_4)アルコキシおよびパーフルオロ(C_1 - C_4)アルキル、0から芳香族環系上のオープンな原子価の総数までわたる数だけ;及び、ここで、 R^{a1} 、 R^{a2} および R^{a3} は各々、水素、ハロアルキル、ハロアルコキシ、 C_{1-8} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アリール- C_{1-4} アルキル又はアリールオキシ- C_{1-4} アルキルから独立して選択される。他のふさわしい置換基は、1-4個の炭素原子のアルキレン連結によって環原子に結合している上記のアリール置換基の各々を含む。

10

20

30

40

50

【0036】

2つの置換基が置換されたアリール又は置換されたヘテロアリール環の隣接した原子上で存在する場合、そのような置換基は式 $-T-C(O)-(CH_2)_q-U-$ の置換基と随意に置き換えられてもよく、ここで、 T および U は独立して $-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 又は単結合であり、及び q は0~2の整数である。代わりに、2つの置換基が置換されたアリール又は置換されたヘテロアリール環の隣接した原子上で存在する場合、そのような置換基は式 $-A-(CH_2)_r-B-$ の置換基と随意に置換されてもよく、ここで、 A および B は独立して $-(CH_2)-$ 、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2NR'$ 又は単結合であり、及び、 r は1~3の整数である。そのように形成された新しい環の単結合のうちの1つは、随意に二重結合と置換されてもよい。代わりに、2つの置換基が置換されたアリール又は置換されたヘテロアリール環の隣接した原子上に存在する場合、そのような置換基は、式 $-(CH_2)_s-(X)-(CH_2)_t-$ の置換基で随意に置き換えられてもよく、ここで、 s 及び t は独立して0~3の整数であり、そして、 X は $-O-$ 、 $-NR'$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 又は $-S(O)_2NR'$ である。 $-NR'$ および $-S(O)_2NR'$ 中の置換基 R' は水素又は非置換の C_{1-6} である。

【0037】

「保護基」は、分子中の反応性基に結合したときに、その反応性にマスキングをするか、減じるか、阻害する原子の集合を指す。保護基の例はT.W. Greene and P.G. Wuts, *Protective Groups in Organic Chemistry*, (Wiley, 4th ed. 2006)、Beaucage and Iyer, *Tetrahedron* 48:2223-2311 (1992)およびHarrison and Harrison et al., *Compendium of Synthetic Organic Methods*, Vols. 1-8 (John Wiley and Sons. 1971-1996)において見いだすことができる。代表的なアミノ保護基はホルミル、アセチル、トリフルオロアセチル、ベンジル、ベンジルオキシカルボニル(CBZ)、ターシャリ-ブトキシカルボニル(Boc)、トリメチルのシリル(TM)、2-トリメチルシリル-エタンスルホニル(SES)、トリチルおよ

び置換トリチル基、アリルオキシカルボニル、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル(FMOC)、ニトロ-ベラトリルオキシカルボニル(NVOC)、トリ-イソプロピルシリル(TIPS)、フェニルスルホニルなどを含む。(同様に、Boyle, A.L.(エディター)、を参照せよ。カルバメート、アミド、N-スルフォニル誘導体、式-C(O)ORの基、ここで、Rは、例えば、メチル、エチル、t-ブチル、ベンジル、フェニルエチル、 $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2-$ 、などであり、式-C(O)R'の基、ここで、R'は、例えば、メチル、フェニル、トリフルオロメチルなどであり、式-SO₂R''の基、ここで、R''は、例えば、トリル、フェニル、トリフルオロメチル、2,2,5,7,8-ペンタメチルクロマン-6-イル、2,3,6-トリメチル-4-メトキシフェニルなどであり、及びシラニル含有基、例えば、2-トリメチルシリルエトキシメチル、t-ブチルジメチルシリル、トリイソプロピルシリルなどである、Current Protocols in Nucleic Acid Chemistry, John Wiley and Sons, New York, Volume 1, 2000)。

10

【0038】

本明細書で使用されるように、用語「組成物」は少なくとも1つの薬学的活性体および少なくとも1つの薬学的に許容できる担体又は、添加物を含んでいる治療目的のための意図した動物被検体への投与に適している配合物を指す。

【0039】

用語「薬学的に許容できる」は、疾患又は治療される条件およびそれぞれの投与経路を考慮に入れて、示された物質が合理的に思慮深い医師に患者への物質の投与を回避させる特性を有していないことを示す。例えば、そのような材料が例えば注射剤について、本質的に無菌であることは一般に必要とされる。

20

【0040】

「薬学的に許容できる塩」は、患者(哺乳動物など)への投与に許容できる塩を指す(例えば所与の投薬処方のための許容できる哺乳類安全性がある塩)。そのような塩は、ここに記述された化合物上に見出された特別の置換基に応じて、薬学的に許容できる無機又は有機塩基、および薬学的に許容できる無機又は有機酸から誘導されることができる。本発明の化合物が比較的酸性の官能性を含んでいるとき、塩基付加塩も、生、または適切な不活性溶媒中でそのような化合物の中性の形態と十分な量の所要の塩基とを接触させることにより得ることができる。薬学的に許容できる無機塩基から誘導された塩は、アルミニウム、アンモニウム、カルシウム、銅、鉄酸、鉄、リチウム、マグネシウム、マンガン酸、亜マンガン酸、カリウム、ナトリウム、亜鉛およびその他同種のものを含む。薬学的に許容できる有機塩基に由来した塩類は、一級、二級、三級・四級のアミンの塩類を含み、以下のアミンを含む:置換アミン環状アミン、自然に発生するアミンおよびその他同種のもの(アルギニン、ペタイン、カフェイン、コリン)、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン、ジエチルアミン、2-ジエチルアミノエタノール、2-ジメチルアミノエタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、N-エチルモルホリン、N-エチルピペリジンおよびグルカミン、グルコサミン、ヒスチジンヒドラバミン(hydrabamine)、イソプロピルアミン、リジン、メチルグルカミン(methylglucamine)、モルホリン、ピペラジン、ピペリジン、ポリアミン樹脂、プロカイン、プリン、テオプロミン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、トリプロピルアミン、トロメタミンおよびその他同種のもの。本発明の化合物が比較的塩基性の官能性を含んでいるとき、酸付加塩も、生、または適切な不活性溶媒中でそのような化合物の中性の形態と十分な量の所要の酸とを接触させることにより得ることができる。薬学的に許容できる酸に由来した塩類は、酢酸、アスコルビン酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、カンファースルホン酸(camphosulfonic)、クエン酸、エタンスルホン酸、フマル酸、グルコン酸、グルコロニック酸(glucuronic)、グルタミン酸、馬尿酸、臭化水素酸、塩酸、イセチオン酸、乳酸、ラクトビオニック酸(lactobionic)、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、ムチン酸、ナフタリンスルホン、ニコチン酸、硝酸、パモニック酸(pamoic)、パントテン酸、リン酸、コハク酸、硫酸、酒石酸、p-トルエンスルホン酸、などを含む。

30

40

【0041】

同様に、アミノ酸の塩類(アルギン酸塩およびその他同種のもの)、およびグルクロン酸

50

またはガラクトン酸(galactunoric)およびその他同種のもののような有機酸の塩類が含まれている(例えば、Berge, S. M. et al, "Pharmaceutical Salts", J. Pharmaceutical Science, 1977, 66:1 -19を参照)。本発明のある具体的な化合物は、化合物が一方の塩基または酸付加塩類に変換されることを可能にする、塩基性・酸性の官能性を含んでいる。

【0042】

化合物の中性の形態は、塩を塩基または酸と接触させ、従来の方法で親化合物を分離することにより再生成され得る。化合物の親形態はある物理的性質(極性溶媒での溶解度の様な)において様々な塩形態と異なる。しかし、それ以外では、塩類は、本発明のための化合物の親形態と等価である。

10

【0043】

現在の文脈の中で、用語「治療上有効な」、「有効量」は、物質または物質の量が疾病または症状の1つ以上の徴候を予防するか、緩和するか、改善しかつ、または治療されている対象の存続を長引かすのに有効であることを示す。

【0044】

現在の文脈の中で、用語「相乗的に有効な」または、「相乗効果」は、治療上有効な2つ以上の化合物が、併用して使用された時、単独で使用される各化合物の効果に基づいて期待される相加作用より大きな改善された治療効果を提供することを示す。

【0045】

「分析すること」によって、実験条件の生成、および具体的な実験条件への曝露の特別の結果に関するデータの収集が意味される。例えば、酵素は検知できるサブストレートに作用するそれらの性能に基づいて分析することができる。化合物は、特別の標的分子または分子に結合するその性能に基づいて分析することができる。

20

【0046】

ここに使用されるように、「配位子」、「モジュレーター」という用語はターゲット生体分子(例えば酵素(キナーゼ))の活性を変更する(すなわち増加または減少する)化合物に言及するために等しく使用される。一般に、配位子またはモジュレーターは小さな分子になるであろう。そこでは、「小分子」は、1500ダルトン以下の、または好ましくは1000ダルトン以下の、800ダルトン以下のまたは600ダルトン以下の分子量を持つ化合物を指す。したがって、「改良された配位子」は、標準化合物よりよい薬理学的かつ、または薬物動態学的特性を所有する配位子であり、ここで、「よりよい」は、特別の生物系または治療上の使用に当業者によって定義することができる。

30

【0047】

用語「結合する」は、ターゲットおよび潜在的な結合化合物の間の相互作用に関して、タンパク質との関連と比較して、潜在的な結合化合物が統計的に有意な程度にターゲットと一般に会合すること(すなわち非特異性の結合)を示す。したがって、用語「結合化合物」は、標的分子と統計的に有意な関連を有する化合物を指す。好ましくは、結合化合物は、1mm以下、1 μ M以下、100nm以下、10nm以下または1nm以下の解離定数(KD)を持った規定されたターゲットと相互作用する。

【0048】

ターゲットに結合する化合物の文脈において、用語「より大きなアフィニティー」および「選択的な」は、化合物が標準化合物より堅くまたは標準状態における同じ化合物より堅く(すなわちより低い解離定数で)結合することを示す。ある実施形態において、より大きな親和性は、少なくとも2、3、4、5、8、10、50、100、200、400、500、1000又は10,000倍のより大きな親和性である。

40

【0049】

発明の化合物に関してここに使用されたように、用語「合成する」および同様の用語は、1つ以上の先駆物質からの化学合成を意味する。更に、「分析すること」によって、実験条件の生成、および具体的な実験条件への曝露の特別の結果に関するデータの収集が意味される。例えば、酵素は検知できるサブストレートに作用するそれらの性能に基づいて

50

分析することができる。化合物またはリガンドは、特別の標的分子または分子に結合するその性能に基づいて分析することができる。

【0050】

本明細書で使用されるように、用語「調節する」こと又は「調節する」は、生物学的活性を変更する効果、とりわけ、特別の生体分子(蛋白質リン酸化酵素)に関連した生物学的活性を指す。例えば、特別の生体分子のアゴニストまたは拮抗薬は、生体分子(酵素)の活性を増加する(例えばアゴニスト、賦活物質)または減少させる(例えば拮抗薬、阻害剤)ことによって、その生体分子(例えば酵素)の活性を調節する。そのような活性は、例えば酵素に関して、阻害剤または賦活物質のための化合物の阻害濃度(IC₅₀)または活性化濃度(EC₅₀)の点から典型的にそれぞれ示される。

10

【0051】

「プロドラッグ」は、そのようなプロドラッグが哺乳類の対象に投与される時、式Iに従って活性な親薬物を生体内で遊離するあらゆる化合物を意味する。式Iの化合物のプロドラッグは、修飾が親化合物を遊離するために生体内で開裂されてもよいのと同じ方法で式Iの化合物の中にある官能基の修飾により調製される。プロドラッグは、親化合物にルーチン手技の中で、または生体内で、修飾が開裂されるのと同じ方法で化合物中にある官能基を修飾することにより調製されていてもよい。プロドラッグは、式Iの化合物を含む、ここで、式Iの化合物中の水酸基、アミノ基、カルボキシル、またはメルカプト基は、自由なヒドロキシル、アミノ、またはメルカプト基、それぞれを再生成するために生体内で開裂されてもよいあらゆる基に接合される。プロドラッグの例は、式Iの化合物中の水酸基の官能基のエステル(例えば酢酸塩、蟻酸エステルおよび安息香酸エステル誘導体)、アミド、グアニジン、カルバマート(例えばN,N-ジメチルアミノカルボニル)などを含むが、これらに限定的ではない。調製、淘汰およびプロドラッグの使用は、T. Higuchi and V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series; "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985; および Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987で議論されている。その各々の全体は、言及によって本明細書に組込まれる。

20

【0052】

「互変異性体」は、分子の1つの原子のプロトンが別の原子へ移動する現象によって製造された化合物を意味する。Jerry March, *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structures*, Fourth Edition, John Wiley & Sons, pages 69-74 (1992)を参照せよ。互変異性体は、さらに平衡において存在し、容易にある異性体の形態から別の形態に変換される、2つ以上の構造的な異性体のうちの1つを示す。その例は、ケト-エノール互変異性体(例えば、アセトン/プロペン-2-オール)、イミン-エナミン互変異性体およびその他同種のもの、環-鎖互変異性体(例えば、グルコース/2,3,4,5,6-ペンタヒドロキシ-ヘキサナールなどのような)、-N=C(H)-NH-環原子配置を含んでいるヘテロアリアル基の互変異性体(例えば、ピラゾール、イミダゾール、ベンゾイミダゾール、トリアゾールおよびテトラゾール)、を含む。化合物が、例えば、ケトン又はオキシム基又は芳香族部分を含んでいる場合、互変体の異性現象(「互変異性」)が生じることがある。本明細書に記述された化合物は一以上の互変異性体を有し得て、したがって、様々な異性体を含んでもよい。当業者は、他の互変体の環原子配置が可能であることを認識するであろう。これらの化合物のそのような異性体の形態はすべて、本発明に明らかに含まれる。

30

40

【0053】

「異性体」の中間の化合物は同一の分子式を有するが、それらの原子の結合する性質又は配列、又は空間内のそれらの原子の配置において異なる。空間中でそれらの原子の配置において異なる異性体は「立体異性体」と名付けられる。「立体異性体」および「立体異性体」は、それらが不斉の置換と一以上の不斉中心又は二重結合を所有し、したがって、各々の立体異性体、又は混合物として製造することができる場合、異なる立体異性形態で存在する化合物を示す。立体異性体はエナンチオマー及びジアステレオマーを含む。互い

50

の鏡像でない立体異性体は「ジアステレオマー」と名付けられる。そして、互いの重ねられない鏡像であるものは「エナンチオマー」と名付けられる。化合物に不斉中心がある場合、例えば、それが4つの異なる群に結合され、1組のエナンチオマーが可能である。エナンチオマーは、その不斉中心の絶対配置によって特徴付けることができ、CahnおよびPrelogのR及びS-配列規則によって、又は分子が偏光面を回転させる方法によって記述され、右旋性又は左旋性(すなわち、それぞれ(+))又は(-)-異性体)として指定される。キラル化合物はいずれか各々のエナンチオマー、又はその混合物として存在することができる。エナンチオマーの等しい大きさを含んでいる混合物は「ラセミ混合物」と呼ばれる。もし他の方法で示されなかったならば、説明は混合物と同様に各々の立体異性体も含むように意図される。立体化学の確定および立体異性体の分離のための方法は、当分野において(Chapter 4 of Advanced Organic Chemistry, 6th edition J. March, John Wiley and Sons, New York, 2007で議論を参照)周知であり、一以上の立体中心のキラリティーにおいて異なる。

10

【0054】

本発明のある化合物は、水和された形態を含む溶媒和された形態でも溶媒和されていない形態でも存在することができる。「水和物」は、溶質の分子又はイオンと水分子との組み合わせによって形成された錯体を指す。「溶媒和物」は、溶質の分子又はイオンで溶媒分子との組み合わせによって形成された錯体を指す。溶媒は、有機化合物、無機化合物又は両方の混合物でありえる。溶媒和物は、水和物を含むのが目的である。ジメチルスルホキシド溶媒のいくつかの実施例は、非限定的に、メタノール、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド及び水を含む。一般に、溶媒和された形態は溶媒和されていない形態への均等物であり、本発明の範囲内に包含される。本発明のある化合物は多数の結晶が無定形の形態で存在してもよい。一般に、物理的な形態はすべて本発明によって思考された用途としての均等物であり、本発明の範囲内になるように意図される。

20

【0055】

モジュレーターであるか又はそうかもしれない化合物の用途、試験又は検査の文脈において、用語「接触」は、特別の分子、錯体、細胞、組織、生物体又は他の特定された物質に十分接近して化合物があり、化合物及び他の特定された物質の間の潜在的な結合性相互作用および(または)化学反応が生じ得ることを意味する。

30

【0056】

本明細書で使用されるように、用語「被検者」は、化合物で本明細書に記載されるように処理される生体系を指し、いかなる哺乳動物、ヒト、他の霊長類、スポーツ動物、経済的利害の動物(牛)、家畜(ウマ)、又はペット(犬及び猫)を含めるが、限定されない。

【0057】

「固体形態」は、薬学的に治療目的のための意図した動物被検者への投与に適している活性体の固形剤(即ち、ガスでも液体でもない調製)を指す。固体形態は化合物のいかなる多形体と同様にいかなる錯体(塩、共結晶又は無定形の錯体)も含む。固体形態は実質的に結晶であってよく、あるいは半結晶、または、実質的に無定形であってよい。固体形態は直接投与されるか、又は改善された薬学上の特性を有する適切な組成物の調製で用いられてもよい。例えば、固体形態は、少なくとも1つの薬学的に許容できる担体又は添加物を含んでなる配合物で用いられてもよい。

40

【0058】

「痛み」又は「痛み症状」は非限定的に、以下の痛みを含む急性および(または)慢性的疼痛であり得る;クモ膜炎;関節炎(例えば骨関節症、リウマチ性関節炎、強直性脊椎炎、痛風);背部の痛み(例えば坐骨神経痛、破裂した視神経乳頭、脊椎骨前転位、神経根症);火傷痛み;癌性疼痛;月経困難症;頭痛(例えば片頭痛、群発性頭痛、緊張性頭痛);頭部および顔面痛(例えば頭蓋神経痛、三叉神経痛);痛覚過敏;痛覚異常鋭敏;炎症性疼痛(例えば過敏性大腸症候群、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、膀胱炎、細菌からの痛み、菌により又はウイルス感染に関連した痛み);ケロイド又は瘢痕組織生成;出産又は分娩痛;筋肉痛(例えば多発性筋炎、皮膚筋炎、封入体筋炎、反復運動過多損傷(例えば書痙、手根

50

管症候群、腱炎、腱滑膜炎)の結果の);筋筋膜疼痛症候群(例えば線維筋痛症);神経障害性疼痛(例えば糖尿病性神経障害、灼熱痛、神経障害、腕神経叢剥離、後頭神経痛、痛風、反射性交感神経性ジストロフィー症候群、幻影肢又は、切断後痛み、ヘルペス後神経痛、中枢性疼痛症候群又は外傷(例えば神経損傷)、疾患(例えば糖尿病、多発性硬化症、ギリアン-バーレ症候群(Guillan-Barre Syndrome)、重症筋無力症、神経変性疾患(パーキンソン病)、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症又は癌治療)から起因する神経痛;)皮膚病(例えば帯状疱疹、単純疱疹、皮膚腫瘍、嚢腫、神経繊維腫症)に関連した痛み;スポーツ損傷;(例えばは切断、捻挫、引張、打撲傷、転位、骨折、脊柱神経、頭)脊椎管狭窄症;外科の痛み;接触性アロデニア;顎機能障害;血管疾患又は傷害(例えば脈管炎、冠動脈疾患、再灌流傷害(例えば次の虚血、卒中又は心筋梗塞));他の特別の器官又は組織痛み(例えば視覚の痛み、角膜の痛み、骨痛、心臓痛み、内臓痛(例えば腎臓、胆嚢、消化器)、関節痛、歯痛、骨盤の過敏症、骨盤の痛み、腎仙痛、尿失禁);他の疾患に関連する痛み(例えば鎌状赤血球貧血、AIDS、帯状疱疹、乾癬、子宮内膜症、喘息、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、珪肺症、肺サルコイドーシス、食道炎、胸焼け、胃食道逆流症、胃および十二指腸潰瘍、機能性消化不良、骨吸収疾患、骨粗鬆症、脳性マラリア、細菌性髄膜炎);移植対宿主拒絶又は異型移植拒絶による痛み。

10

20

30

40

50

【0059】

「単位剤形」は、疾患又は症状から苦しむ被検者を治療するために単一の投与に意図した組成物を指す。単位剤形は、典型的にはそれぞれ、薬学的に許容できる添加物と本発明の活性成分の各々を含んでなる。単位投与形態の例は、各々の錠剤、各々のカプセル、混合散剤、液溶体、軟膏、クリーム、目薬、坐薬、エマルジョン又は懸濁液である。疾患又は症状の治療は、単位投与形態の定期的な投与を必要としてもよい、例えば、:1日当たり1単位の剤形2回以上、食事毎に1回、4時間毎にまたは他の間隔で1回、又は1日に1回。表現「経口の単位剤形」は、単位剤形が経口的に摂取されるように設計されることを示す。

【0060】

本発明の化合物は、さらにそのような化合物を構成する原子の一以上の原子のアイソトープの非自然の割合を含んでいてもよい。例えば、化合物が放射性同位体で標識化されてもよく、例えばトリチウム (^3H)、ヨウ素-125 (^{125}I)又は炭素-14 (^{14}C)。本発明の化合物のアイソトープの変化はすべて、放射性でも放射性でなくても、本発明の範囲内に包含されることを意図する。

【0061】

アミノ酸または核酸配列に関して本明細書で使用されるように、用語「隔離する」は、配列が少なくともそれが通常関係しているであろうアミノ酸および(または)核酸配列の一部から分離されていることを示す。

【0062】

アミノ酸または核酸配列に関して、用語「精製された」は、対象分子が先の組成物で(例えば細胞培養で)観察された割合より組成物中の生体分子の著しくより大きな割合を構成することを示す。より大きな割合は、先の組成物中で見出された割合に関して2倍、5倍、10倍、又は10倍以上であり得る。

【0063】

自然界において通常見いだされる原子質量又は質量数と異なる原子質量又は質量数を有する一以上の原子が原子と置換されるという事実が無ければ、発明がここに挙げられたものと同一の本発明の同位体標識化合物をさらに包含する。発明の化合物へ組み込むことができる同位体の例は、水素、炭素、窒素、酸素、亜リン酸、フッ素、及び塩素の同位体を含み、例えば、限定的ではないが、 ^2H (重水素、D)、 ^3H (トリチウム)、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}F 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 、及び ^{125}I などである。他に述べない限り、位置が特別に「H」又は「水素」として指される場合、位置はその自然存在比同位体組成又はその同位体(重水素(D)又はトリチウム(^3H))で水素を有するものと了解される。本発明のある同位体で標識された化合物(例えば、 ^3H 及び ^{14}C とラベルされたもの)は、化合物および(または)

) サブストレート生体内分布アッセイにおいて有益である。トリチウム(即ち、 ^3H)、炭素14(即ち、 ^{14}C)同位体は、調製及び探知可能性のそれらの容易さ故に有益である。さらに、より重い同位体(重水素(つまり ^2H))での置換は、より大きな代謝の安定性(例えば増加した生体内の半減期又は減じられた投薬要件)から起因するある治療上の利点を与え、従っていくつかの状況において好ましいかもしれない。本発明の同位体で標識した化合物は、非同位体で標識した試薬の代わりに同位体で標識した試薬を用いることにより、本明細書の以下のスキーム、および実施例で開示したものと類似した手順によって一般に調製することができる。

II. 総論

【0064】

本発明は、プロテインキナーゼのモジュレーターである式Iおよびすべての亜属の式の化合物、請求項において挙げられるような化合物、およびここに記述された化合物に関する、例えば非限定的に、化合物は、ABL1、ABL2、ACK、ADRBK1、AKT1、AMPK_A2、A-RAF、ARK5、Aurora_A-C、BMX、CDC42_BPA、CAMK2Aから成る基から選択されたキナーゼの少なくとも1つのモジュレーターである、CDK5_p35、CSF1R、DYRK1B、EPHA5、EPHA8、EPHB4、FES、FLT3、FYN、GSK3、JAK1、KDR、KIT、MAP4K2、MAPK3、MARK2、MARK4、MATK、MET、MIN K1、NEK1、NEK2、PAK3、PAK6、PDGFRb、PHKG1、PKC_beta_I、PKC_beta_II、PKC_delta、PKC_gamma、PKC_zeta、SRC、STK24、STK4、ACVR1B_(ALK4)、ADRBK2_(GRK3)、AKT2_(PKBb)、AKT3_(PKBg)、ALK、AMPK_A1/B1/G1、ARK5、ASK1、AXL、BRSK1_(SAD1)、BrSK2、BTK、CAMK1、CAMK1D、CAMK2A、CAMK2B、CAMK2D、CaMKIdelta、CaMKIIBeta、CaMKIIdelta、CaMKIIgamma、CDC42_BPB、CDK1/CyclinB、CDK2/CyclinA、CDK2/cyclinE、CDK3/cyclinE、CDK5_p25、CDK6/cyclinD3、CDK7/CyclinH/MNAT1、CDK9/CyclinT1、CHEK1、CHEK2、CK1delta、CK1gamma1、CK1gamma2、CK1gamma3、CK2alpha2、CLK1、CLK2、CLK3、CSNK1A1、CSNK1D、CSNK1E、CSNK1G1、CSNK1G2、CSNK1G3、CSNK2A1、CSNK2A2、DAPK1、DAPK2、DAPK3_(ZIPK)、DCAMKL2_(DCK2)、DDR2、DMPK、DRAK1、DYRK1A、DYRK2、DYRK3、DYRK4、EEF2K、EGFR、EPHA1、EPHA2、EPHA3、EPHA4、EphA7、EPHB1、EPHB2、EPHB3、ERBB2、ERBB4、FER、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4、FLT1、FLT4、FRAP1、GCK、GRK4、GRK5、GRK6、GRK7、GSK3A、GSK3B、Hspasin、HCK、活性化されたHck、HIPK、HIPK2、HIPK3、HIPK4、IGF1R、活性化されたIGF-1R、IKBKB、IKBKE、IKKalpha、IKKbeta、INSR、INSRR、活性化されたIR、IRAK1、IRAK4、ITK、JAK2、JAK2_JH1_JH2、JAK3、JNK1alpha1、JNK2alpha2、活性化されたLck、LIMK1、LKB1、LOK、LTK、MAP2K1、MAP2K2、MAP2K6、MAP3K8、MAP3K9、MAP4K4、MAPK1、MAPK10、MAPK11、MAPK12、MAPK13、MAPK14、MAPK2、MAPK8、MAPK9、MAPKAPK2、MAPKAPK3、MAPKAPK5、MARK1、MARK3、MELK、MERTK、MCK7beta、MLCK、MRCKalpha、MRCKbeta、MST1R、MST4、mTOR/FKBP12、MUSK、NEK3、NEK4、NEK6、NEK7、NEK9、NLK、NTRK1、NTRK2、NTRK3、PAK2、PAK4、PAK7_(K1AA1264)、PAR-1Balpha、PASK、PDGFRalpha、PDGFRbeta、PDK1、PHKG2、PhKgamma2、PIK3CA/PIK3R1、PIK3CG、PIM1、PIM2、Pim-3、PKBalpha、PKBbeta、PKBgamma、PKCalpha、PKCbetaI、PKCbetaII、PKCdelta、PKCepsilon、PKCeta、PKCgamma、PKCiota、PKCmu、PKCtheta、PKCzeta、PKG1alpha、PKG1beta、PKN1、PLK2、PLK3、PRK2、PRKACA、PRKCA、PRKCE、PRKCH、PRKCI、PRKCN、PRKCQ、PRKD1、PRKD2、PRKG1、PRKG2、PRKX、PTK2、PTK2B、RET、RIPK2、ROCK1、ROCK2、ROS1、RPS6KA1、RPS6KA2、RPS6KA3、RPS6KA4、RPS6KA5、RPS6KA6、RPS6KB1、SGK、SGK2、SGKL、SIK、SNF1LK2、Snk、SRPK1、SRPK2、STK22B、STK22D、STK23、STK25、STK3、STK33、SYK、TAK1、TAO3、TAOK2、TBK1、活性化されたTec、TEK、TLK2、Txk、TYK2、TYRO3、ULK2、ULK3、VRK2、WNK2、WNK3、及びZAP70、および疾患または症状の治療中のそのような化合物の使用。ある実施形態において、キナーゼは1 μM で20%未満の阻害を有している。他の実施形態において、キナーゼは1 μM で10%未満の阻害を有している。

III. 化合物

【0065】

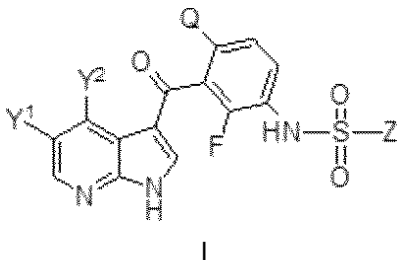
1つの側面において、本発明は、式(1)の化合物を提供する：

10

20

30

40



及び薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、互変異性体およびその異性体；ここで、置換基は発明の概要で規定された通りである。

【0066】

式(1)の化合物のある実施形態において、Y¹は発明の概要で規定された通りである。式(1)の他のすべての置換基はここに記述された実施形態のうちのいずれでも規定された通りである。ある好ましい実施形態において、化合物は600未満の分子量を有しており、より好ましくは、化合物は550未満の分子量を有する。他の好ましい実施形態において、化合物は500未満の分子量を有する。

【0067】

式(1)の化合物のある実施形態において、Y¹は、CN、ハロゲン、-OH、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、C₃₋₆シクロアルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₁₋₆ハロアルコキシ、アリール又はヘテロアリールであり、ここで、Y¹の脂肪族又は芳香族部分が各々1-5のR¹置換基で独立して随意に置換され；R¹はそれぞれ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆ハロアルキル、C₁₋₆ハロアルコキシ、C₃₋₈シクロアルキル、C₃₋₈シクロアルキル-C₁₋₄-アルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄アルキル又は-R^aから独立して選択され、ここで、R^aは以下からから選択される：ハロゲン、-CH=CH₂、-CN、-OH、-NH₂、-NO₂、-C(O)OH、-C(S)OH、-C(O)NH₂、-C(S)NH₂、-S(O)₂NH₂、-NHC(O)NH₂、-NHC(S)NH₂、-NHS(O)₂NH₂、-C(NH)NH₂、-OR^b、-SR^b、-OC(O)R^b、-OC(S)R^b、-C(O)R^b、-C(S)R^b、-C(O)OR^b、-C(S)OR^b、-S(O)R^b、-S(O)₂R^b、-C(O)NHR^b、-C(S)NHR^b、-C(O)NR^bR^b、-C(S)NR^bR^b、-S(O)₂NHR^b、-S(O)₂NR^bR^b、-C(NH)NHR^b、-C(NH)NR^bR^b、-NHC(O)R^b、-NHC(S)R^b、-NR^bC(O)R^b、-NR^bC(S)R^b、-NHS(O)₂R^b、-NR^bS(O)₂R^b、-NHC(O)NHR^b、-NHC(S)NHR^b、-NR^bC(O)NH₂、-NR^bC(S)NH₂、-NR^bC(O)NHR^b、-NR^bC(S)NHR^b、-NHC(O)NR^bR^b、-NHC(S)NR^bR^b、-NR^bC(O)NR^bR^b、-NR^bC(S)NR^bR^b、-NHS(O)₂NHR^b、-NR^bS(O)₂NH₂、-NR^bS(O)₂NHR^b、-NHS(O)₂NR^bR^b、-NR^bS(O)₂NR^bR^b、-NHR^b or -NR^bR^b、ここで、R^bはそれぞれ、C₁₋₆アルキルおよびハロゲン(-CN)から成る群から独立して選択され、C₁₋₆アルコキシ、C₃₋₈シクロアルキル、C₃₋₈シクロアルキル-C₁₋₄-アルキル、-OH、C₁₋₆ハロアルキル、C₁₋₆ハロアルコキシ、アリール、アリール-C₁₋₄アルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキル；または2つのR^b置換基は、同じ窒素原子に結合する時は、窒素原子と一緒にあって、環メンバーとしてN、OまたはSから選択された0-2個の追加のヘテロ原子を有する3~8員環を形成し；ここで、R¹の脂肪族か芳香族部分は、さらに、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆ハロアルキル、C₁₋₆ハロアルコキシ、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄アルキルまたは-R^cから選択された1-3個の基で随意に置換され、ここで、R^cはそれぞれ、以下から独立して選択される：ハロゲン、CH=CH₂、-CN、-OH、-NH₂、-NO₂、-C(O)OH、-C(S)OH、-C(O)NH₂、-C(S)NH₂、-S(O)₂NH₂、-NHC(O)NH₂、-NHC(S)NH₂、-NHS(O)₂NH₂、-C(NH)NH₂、-OR^d、-SR^d、-OC(O)R^d、-OC(S)R^d、-C(O)R^d、-C(S)R^d、-C(O)OR^d、-C(S)OR^d、-S(O)R^d、-S(O)₂R^d、-C(O)NHR^d、-C(S)NHR^d、-C(O)NR^dR^d、-C(S)NR^dR^d、-S(O)₂NHR^d、-S(O)₂NR^dR^d、-C(NH)NHR^d、-C(NH)NR^dR^d、-NHC(O)R^d、-NHC(S)R^d、-NR^dC(O)R^d、-NR^dC(S)R^d、-NHS(O)₂R^d、-NR^dS(O)₂R^d、-NHC(O)NHR^d、-NHC(S)NHR^d、-NR^dC(O)NH₂、-NR^dC(S)NH₂、-NR^dC(O)NHR^d、-NR^dC(S)NHR^d、-NHC(O)NR^dR^d、-NHC(S)NR^dR^d、-NR^dC(O)NR^dR^d、-NR^dC(S)NR^dR^d、-NHS(O)₂NHR^d、-NR^dS(O)₂NH₂、-NR^dS(O)₂NHR^d、-NHS(O)₂NR^dR^d、-NR^dS(O)₂NR^dR^d、-NHR^d、R^f or -NR^dR^d、ここで、R^dはそれぞれ、C₁₋₆アルキル、アリールアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シク

10

20

30

40

50

ロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル又はヘテロシクロアルキルアルキルから独立して選択され;及びここで、 R^e の芳香族部分は R^e から独立して選択された1-3個の置換基で随意に置換され、ここで、 R^e は、以下から成る群から選択される: ハロゲン、 $-\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NH}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{NH})\text{NH}_2$ 、 $-\text{OR}^f$ 、 $-\text{SR}^f$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^f$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{R}^f$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^f$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{R}^f$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^f$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{OR}^f$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^f$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^f$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^f$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NHR}^f$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^f$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^f\text{R}^f$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}^f$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^f\text{R}^f$ 、 $-\text{C}(\text{NH})\text{NHR}^f$ 、 $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^f\text{R}^f$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^f$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})\text{R}^f$ 、 $-\text{NR}^f\text{C}(\text{O})\text{R}^f$ 、 $-\text{NR}^f\text{C}(\text{S})\text{R}^f$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^f$ 、 $-\text{NR}^f\text{S}(\text{O})_2\text{R}^f$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}^f$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})\text{NHR}^f$ 、 $-\text{NR}^f\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NR}^f\text{C}(\text{S})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NR}^f\text{C}(\text{O})\text{NHR}^f$ 、 $-\text{NR}^f\text{C}(\text{S})\text{NHR}^f$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^f$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})\text{NR}^f\text{R}^f$ 、 $-\text{NR}^f\text{C}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^f$ 、 $-\text{NR}^f\text{C}(\text{S})\text{NR}^f\text{R}^f$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NHR}^f$ 、 $-\text{NR}^f\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NR}^f\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}^f$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NR}^f\text{R}^f$ 、 $-\text{NR}^f\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^f\text{R}^f$ 、 $-\text{NHR}^f$ 、 $-\text{NR}^f\text{R}^f$ および R^f 、ここで、 R^f は C_{1-6} アルキル又はアリールであり;又は、アリール又はヘテロアリール環上の2つの隣接した R^f 基は、それらが結合している原子と一緒に、1~3個の R^d または R^e 置換基で随意に置換された、N、O又はSから選択された0~2個の追加的なヘテロ原子を有する5又は6員環を形成する;ある場合には、 R^f は C_{1-6} アルキルである。他の例において、 R^f はアリール(例えばフェニル)である。式(1)の Y^2 、Q、およびZ、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 は、ここに記述された実施形態のいずれかで規定される通りである。

【0068】

式(1)の化合物のある実施形態において、 Y^1 はアリールまたはヘテロアリール基であり、ここで、ヘテロアリール基はN、O又はSから選択された環メンバーとして1~4個までのヘテロ原子を有しており;及びここで、アリールまたはヘテロアリール基が1~3個の R^1 置換基で随意に置換され;又は、フェニル又はナフチル環上の2つの隣接した R^1 基は、それらが結合している原子と一緒に、1~3個の R^d 置換基で随意に置換された、N、O又はSから選択された0~2個の追加的なヘテロ原子を有する5又は6員環を形成する。他の実施形態において、 Y^1 は、CN、ハロゲン、 $-\text{OH}$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル又は C_{1-6} ハロアルコキシである。ある場合には、 Y^1 はフェニル、1-ナフチル又は2-ナフチルであり、その各々は、1~3個の R^1 で随意に置換される。他の例において、 Y^1 はフェニル、1-ナフチル又は2-ナフチルであり、その各々は、1~3個の R^a で随意に置換される。他の例において、 Y^1 はフェニル、1-ナフチル又は2-ナフチルであり、その各々は、1~3個の R^b で随意に置換される。他の例において、 Y^1 はフェニル、1-ナフチル又は2-ナフチルであり、その各々は、1~3個の R^c で随意に置換される。他の例において、 Y^1 はフェニル、1-ナフチル又は2-ナフチルであり、その各々は、1~3個の R^d で随意に置換される。他の例において、 Y^1 はフェニル、1-ナフチル又は2-ナフチルであり、その各々は、1~3個の R^e で随意に置換される。また他の例において、 Y^1 はフェニル、1-ナフチル又は2-ナフチルであり、その各々は、1~3個の R^a で随意に置換される。ある場合には、 Y^1 はフェニル、1-ナフチル又は2-ナフチルであり、F、Cl、Br、I、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 NH_2 、 $\text{CF}_3\text{O}-$ 、 CH_3- 、 CH_3O 、 $-\text{NO}_2$ 、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロプロピルアミノ、シクロプロピルメチルアミノ、1-シアノシクロプロピル、メチルアミノ、ジメチルアミノ、メチルチオ、アセトキシ、アセチル、メトキシカルボニル、アセトアミド、1-シクロプロピルエチル、2-シクロプロピルエチル、1-シクロプロピルエチルアミノ、2-シクロプロピルエチルアミノ又は1-ヒドロキシ-1-メチルエチル又はメチルカルバモイルである。式(1)の Y^2 、Q、およびZ、並びに、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 は、ここに記述された実施形態のいずれかで規定される通りである。

【0069】

式(1)の化合物のある実施形態において、 Y^1 は1H-4-ベンゾトリアゾリル、1H-5-ベンゾトリアゾリル、1H-4-ベンゾイミダゾリル、1H-5-ベンゾイミダゾリル、1H-4-インダゾリル、1H-5-インダゾリル、1H-6-インダゾリル、1H-7-インダゾリル、1H-4-インドリル、1H-5-インドリル、1H-6-インドリル、1H-7-インドリル、2-オキソ-6-インドリニル、2-オキソ-4-インドリニル、2-オキソ-5-インドリニル、2-オキソ-7-インドリニル、1,2-ベンゾオキサゾール-4-イル、1,2-ベンゾオキサゾール-5-イル、1,2-ベンゾオキサゾール-6-イ

10

20

30

40

50

ル、1,2-ベンゾオキサゾール-7-イル、1,3-ベンゾオキサゾール-4-イル、1,3-ベンゾオキサゾール-5-イル、1,3-ベンゾオキサゾール-6-イル、1,3-ベンゾオキサゾール-7-イル、1,2-ベンゾチアゾール-4-イル、1,2-ベンゾチアゾール-5-イル、1,2-ベンゾチアゾール-6-イル、1,2-ベンゾチアゾール-7-イル、5-キノリニル、6-キノリニル、7-キノリニル、8-キノリニル、5-イソキノリニル、6-イソキノリニル、7-イソキノリニル、8-イソキノリニル、5-シンノリニル、6-シンノリニル、7-シンノリニル、8-シンノリニル、5-キナゾリニル、6-キナゾリニル、7-キナゾリニル、8-キナゾリニル、5-キノキサリニル、6-キノキサリニル、7-キノキサリニル、8-キノキサリニル、4-インダニル、5-インダニル、5-テトラリニル、6-テトラリニル、1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-4-イル、1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル、2,3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル、2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル、2,3-ジヒドロベンゾフラン-6-イル、2,3-ジヒドロベンゾフラン-7-イル、1,3-ジヒドロイソベンゾチオフエン-4-イル、1,3-ジヒドロイソベンゾチオフエン-5-イル、2,3-ジヒドロベンゾチオフエン-4-イル、2,3-ジヒドロベンゾチオフエン-5-イル、2,3-ジヒドロベンゾチオフエン-6-イル、2,3-ジヒドロベンゾチオフエン-7-イル、4-インドリニル、5-インドリニル、6-インドリニル、7-インドリニル、5-イソクロマニル、6-イソクロマニル、7-イソクロマニル、8-イソクロマニル、5-クロマニル、6-クロマニル、7-クロマニル、8-クロマニル、2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾチアゾ-4-イル、2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾチアゾ-5-イル、2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾチアゾール-4-イル、(2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾチアゾ-6-イル)(2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾチアゾ-7-イル)(2,3-ジヒドロ-1,2-ベンゾチアゾ-4-イル)、(2,3-ジヒドロ-1,2-ベンゾチアゾ-5-イル)(2,3-ジヒドロ-1,2-ベンゾチアゾ-6-イル)(2,3-ジヒドロ-1,2-ベンゾチアゾ-7-イル)2,3-ジヒドロ-1,2-ベンゾチアゾール-7-イル、(2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾチアゾール-5-イル)(2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾチアゾール-6-イル)(2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾチアゾール-7-イル)、(2,3-ジヒドロ-1,2-ベンゾチアゾール-4-イル)(2,3-ジヒドロ-1,2-ベンゾチアゾール-5-イル)(2,3-ジヒドロ-1,2-ベンゾチアゾール-6-イル)4-ベンゾフラニル、5-ベンゾフラニル、6-ベンゾフラニル、7-ベンゾフラニル、4-ベンゾチオフエニル(5-ベンゾチオフエニル)(6-ベンゾチオフエニル)(又は7-ベンゾチオフエニル)(その各々は、1~3 R¹置換基で随意に置換される)又は1~3つのR^a置換基;又は1~3つのR^b置換基;又は1~3つのR^c置換基;又は1~3つのR^d置換基;又は1~3つのR^e置換基;1~3つのR^f置換基;又はF、Cl、Br、I、-CN、-OH、-CF₃、NH₂、CF₃Oから選択された1~3-置換基、CH₃、CH₃O、-NO₂、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロプロピルアミノ、シクロプロピルメチルアミノ、1-シアノシクロプロピル、メチルアミノ、ジメチルアミノ、メチルチオ、アセトキシ、アセチル、メトキシカルボニル、アセトアミド、1-シクロプロピルエチル、2-シクロプロピルエチル、1-シクロプロピルエチルアミノ、2-シクロプロピルエチルアミノ又は1-ヒドロキシ-1-メチルエチル 又はメチルカルバモイル。ここに記述された実施形態のうちの中にも規定されるように、Y²、Q、式(1)およびR⁴のZ、R⁵、R⁶、R⁷およびR⁸がそうである他のすべての変数。

【0070】

ある実施形態において、Y¹は、5又は6員ヘテロアリール(その各々は1-3個のR¹群から随意に独立して置換される)であり、ここで、R¹の芳香族部分は、R^eから選択された1-3個の置換基で独立して随意に置換される;又は、フェニル又はナフチル環上の2-隣接したR¹基は、それらが結合している原子と一緒にあって、1~3個のR^d置換基で随意に置換された、N、O又はSから選択された0~2個の追加的なヘテロ原子を有する5又は6員環を形成する。ここに記述された実施形態のうちの中にも規定されるように、Y²、Q、式(1)およびR⁴のZ、R⁵、R⁶、R⁷およびR⁸がそうである他のすべての変数。

【0071】

式(1)の化合物のある実施形態において、Y¹は、5-ピリミジニル、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-ピラジニル、2-ピリダジニル、3-ピリダジニル、1-ピロリル、2-ピロリル、3-ピロリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル、1-ピラゾリル、2-ピラゾリル、3-ピラゾリル、2-オキサゾリル、4-オキサゾリル、5-オキサゾリル、2-チアゾリル、4-チアゾリルである。5-チアゾリル、3-イソオキサゾリル

、4-イソオキサゾリル、5-イソオキサゾリル、3-イソチアゾリル、4-イソチアゾリル、5-イソチアゾリル、1,2,3-トリアゾル-1-イル、1,2,3-トリアゾル-2-イル、1,2,3-トリアゾル-3-イル、1,2,3-トリアゾル-4-イル、1,2,3-トリアゾル-5-イル、1,2,4-トリアゾル-1-イル、1,2,4-トリアゾル-2-イル、1,2,4-トリアゾル-3-イル、1,2,4-トリアゾル-4-イル、1,2,4-トリアゾル-5-イル、1-オキサ-2,3-ジアゾール-4-イル、1-オキサ-2,3-ジアゾール-5-イル、1-オキサ-2,4-ジアゾール-3-イル、1-オキサ-2,4-ジアゾール-5-イル、1-オキサ-2,5-ジアゾール-3-イル、1-オキサ-2,5-ジアゾール-4-イル、1-チア-2,3-ジアゾール-4-イル、1-チア-2,3-ジアゾール-5-イル、1-チア-2,4-ジアゾール-3-イル、1-チア-2,4-ジアゾール-5-イル、1-チア-2,5-ジアゾール-3-イル、1-チア-2,5-ジアゾール-4-イル、(1-テトラゾリル、3-テトラゾリル、1H-5-テトラゾリル、3H-5-テトラゾリル、2-フラニル、3-フラニル、2-チオフェニル又は3-チオフェニル(その各々は1~3個の R¹置換基で随意に置換される)；又は1~3つのR^a置換基；又は1~3つのR^b置換基；又は1~3つのR^c置換基；又は1~3つのR^d置換基；又は1~3つのR^e置換基；1~3つのR^f置換基；又は以下からから選択された1~3つの置換基：F、Cl、Br、I、-CN、-OH、-CF₃、NH₂、CF₃O、CH₃、CH₃O、-NO₂、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロプロピルアミノ、シクロプロピルメチルアミノ、1-シアノシクロプロピル、メチルアミノ、ジメチルアミノ、メチルチオ、アセトキシ、アセチル、メトキシカルボニル、アセトアミド、1-シクロプロピルエチル、2-シクロプロピルエチル、1-シクロプロピルエチルアミノ、2-シクロプロピルエチルアミノ、1-ヒドロキシ-1-メチルエチル、メチルカルバモイル、1-カルボキシシクロプロピル、1-カルバモイルシクロプロピル、1-メトキシカルボニルシクロプロピル、1-シアノイソプロピル、1-ヒドロキシシクロプロピル、1-ヒドロキシイソプロピル、シクロブトキシ、シクロペンタオキシ、シクロヘキシルオキシ、4-モルホリノ、4-ヒドロキシピペリジニル、1-ピペリジニル、ピペラジニル、4-メチルピペラジニル、4-t-ブトキシカルボニルピペラジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、シクロプロピルカルバモイル、5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル、5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2イル、5-ジメチルアミノ-1,3,4-オキサジアゾール-2イルまたは5-メチルアミノ-1,3,4-チアジアゾール-2-イル。式(1)のY²、Q、およびZ、並びに、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷およびR⁸は、ここに記述された実施形態のいずれかで規定される通りである。

10

20

【0072】

式(1)の化合物のある実施形態において、Y¹は以下から成る群から選択される：4-ピリミジニル、5-ピリミジニル、2-ピラジニル、2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル、2-チオフェニル、3-チオフェニル、2-アミノ-キナゾリン-5-イル、2-アミノ-キナゾリン-6-イル、2-アミノ-キナゾリン-7-イル、2-アミノ-キナゾリン-8-イル、2-オキソ-6-インドリニル、2-オキソ-4-インドリニル、2-オキソ-5-インドリニル、2-オキソ-7-インドリニル、2-ピリジニル、3-ピリジニル、4-ピリジニル、1H-インダゾール-4-イル、1H-インダゾール-5-イル、1H-インダゾール-6-イルおよび1H-インダゾール-7-イル、その各々は以下から独立して選択された1から2個の置換基で置換される：F、Cl、Br、I、-CN、-OH、-CF₃、NH₂、CF₃O、CH₃、CH₃O、C₂H₅O、NO₂、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロプロピルアミノ、シクロプロピルメチルアミノ、1-シアノシクロプロピル、1-カルボキシシクロプロピル、1-ヒドロキシシクロプロピル、1-ヒドロキシイソプロピル、シクロブトキシ、シクロペンタオキシ、シクロヘキシルオキシ、4-モルホリノ、4-ヒドロキシピペリジニル、1-ピペリジニル、ピペラジニル、4-メチルピペラジニル、4-t-ブトキシカルボニルピペラジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、シクロプロピルカルバモイル、5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル、5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール2イル、5-ジメチルアミノ-1,3,4-オキサジアゾール2イル、5-メチルアミノ-1,3,4-チアジアゾール-2-イル、メチルアミノメチルアミノ、ジメチルアミノ、メチルチオ、アセトキシ、アセチル、メトキシカルボニル、アセトアミド、メチルカルバモイル、イソプロピル、1-ピロリジニル、1-シクロプロピルエチル、2-シクロプロピルエチル、1-シクロプロピルエチルアミノ、2-シクロプロピルエチルアミノ又は1-ヒドロキシ-1-メチルエチル。式(1)のY²、Q、およびZ、並びに、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷およびR⁸は、ここに

30

40

50

記述された実施形態のいずれかで規定される通りである。

【0073】

式(1)の化合物の他の実施形態において、Y¹は1-ベンゾトリアゾリル、1-ベンゾイミダゾリル、1H-2-ベンゾイミダゾリル、1-インダゾリル、1H-3-インダゾリル、1-インドリル、1H-2-インドリル、1H-3-インドリル、1,2-ベンゾチアゾール-3-イル、1,3-ベンゾチアゾール-2-イル、1,2-ベンゾチアゾール-3-イル、1,3-ベンゾチアゾール-2-イル、2-キノリニル、3-キノリニル、4-キノリニル、1-イソキノリニル、3-イソキノリニル、4-イソキノリニル、3-シンノリニル、4-シンノリニル、2-キナゾリニル、4-キナゾリニル、2-キノキサリニル、2-ベンゾフラニル、3-ベンゾフラニル、2-ベンゾチオフェニル又は3-ベンゾチオフェニルであり、その各々は、1~3つのR¹置換基で随意に置換され；又は1~3つのR^a置換基；又は1~3つのR^b置換基；又は1~3つのR^c置換基；又は1~3つのR^d置換基；又は1~3つのR^e置換基；1~3つのR^f置換基；又は以下から選択された1~3つの置換基：F、Cl、Br、I、-CN、-OH、-CF₃、NH₂、CF₃O、CH₃、CH₃O、-NO₂、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロプロピルアミノ、シクロプロピルメチルアミノ、1-シアノシクロプロピル、メチルアミノ、ジメチルアミノ、メチルチオ、アセトキシ、アセチル、メトキシカルボニル、アセトアミド、1-シクロプロピルエチル、2-シクロプロピルエチル、1-シクロプロピルエチルアミノ、2-シクロプロピルエチルアミノ、1-ヒドロキシ-1-メチルエチル、メチルカルバモイル、1-カルボキシシクロプロピル、1-カルバモイルシクロプロピル、1-メトキシカルボニルシクロプロピル、1-シアノイソプロピル、1-ヒドロキシシクロプロピル、1-ヒドロキシイソプロピル、シクロブトキシ、シクロペンタオキシ、シクロヘキシルオキシ、4-モルホリノ、4-ヒドロキシピペリジニル、1-ピペリジニル、ピペラジニル、4-メチルピペラジニル、4-t-ブトキシカルボニルピペラジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、シクロプロピルカルバモイル、5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル、5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2イル、5-ジメチルアミノ-1,3,4-オキサジアゾール-2イルまたは5-メチルアミノ-1,3,4-チアジアゾール-2-イル。式(1)のY²、Q、およびZ、並びに、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷およびR⁸は、ここに記述された実施形態のいずれかで規定される通りである。

10

20

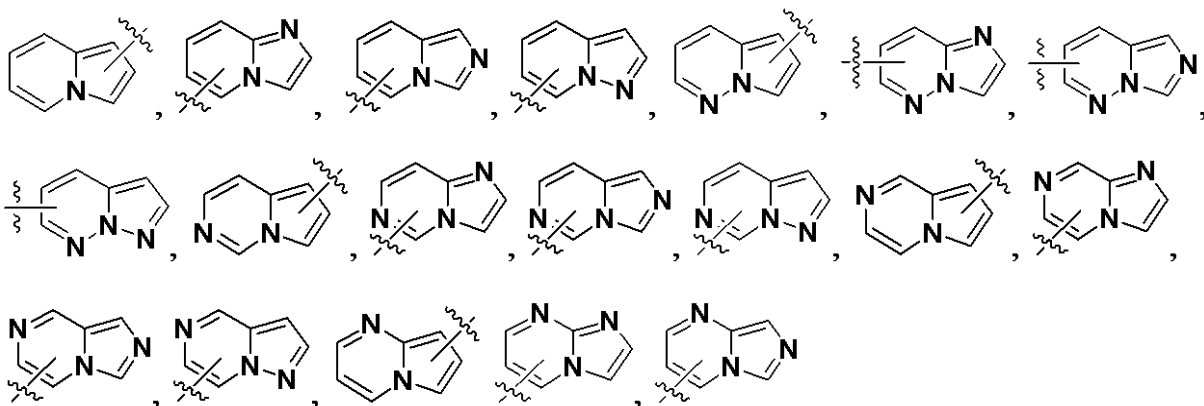
30

40

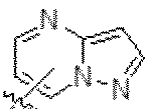
50

【0074】

式(1)の化合物のある実施形態において、Y¹は次のものから選択される：



または



その各々は、1~3 R¹置換基で随意に置換される；又は1~3つのR^a置換基；又は1~3つのR^b置換基；又は1~3つのR^c置換基；又は1~3つのR^d置換基；又は1~3つのR^e置換基；1~3つのR^f置換基；又は以下から選択された1~3つの置換基：F、Cl、Br、I、-CN、-OH、-CF₃、NH₂、CF₃O、CH₃、CH₃O、-NO₂、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロプロピルアミノ、シクロプロピルメチルアミノ、1-シアノシクロプロピル、メチルアミノ、ジメチルアミノ、メチルチオ、アセトキシ、アセチル、メトキシカルボニル、アセトアミド、1-シク

ロプロピルエチル、2-シクロプロピルエチル、1-シクロプロピルエチルアミノ、2-シクロプロピルエチルアミノ、1-ヒドロキシ-1-メチルエチル、メチルカルバモイル、1-カルボキシシクロプロピル、1-カルバモイルシクロプロピル、1-メトキシカルボニルシクロプロピル、1-シアノイソプロピル、1-ヒドロキシシクロプロピル、1-ヒドロキシイソプロピル、シクロブトキシ、シクロペンタオキシ、シクロヘキシルオキシ、4-モルホリノ、4-ヒドロキシピペリジニル、1-ピペリジニル、ピペラジニル、4-メチルピペラジニル、4-t-ブトキシカルボニルピペラジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、シクロプロピルカルバモイル、5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル、5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2イル、5-ジメチルアミノ-1,3,4-オキサジアゾール-2イルまたは5-メチルアミノ-1,3,4-チアジアゾール-2-イル、ここで、波線は分子の残りへの結合部位を示す。表記

10



は、上に設定されたY¹基の利用可能な位置のうちのどれでも分子の残りにY¹を結合しているかもしれないことを意味する。

式

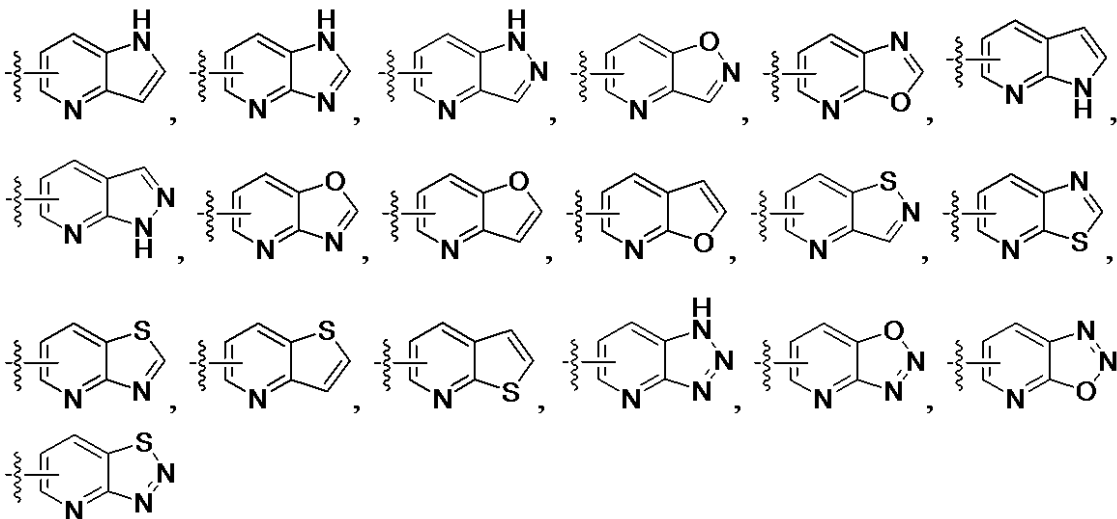


は、例えば、1-インドリジニル、2-インドリジニル、3-インドリジニル、4-インドリジニル、5-インドリジニル、6-インドリジニル、7-インドリジニルおよび8-インドリジニル(つまり、置換が、インドリジン環の1、2、3、5、6、7又は8の位置にある場合がある)を含む意味である。

20

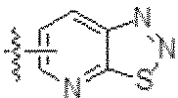
【0075】

式(1)の化合物のある実施形態において、Y¹は次のものから選択される：



30

又は



40

その各々は、1~3 R¹置換基で随意に置換される；又は1~3つのR^a置換基；又は1~3つのR^b置換基；又は1~3つのR^c置換基；又は1~3つのR^d置換基；又は1~3つのR^e置換基；1~3つのR^f置換基；又は以下から選択された1~3つの置換基：F、Cl、Br、I、-CN、-OH、-CF₃、NH₂、CF₃O、CH₃、CH₃O、-NO₂、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロプロピルアミノ、シクロプロピルメチルアミノ、1-シアノシクロプロピル、メチルアミノ、ジメチルアミノ、メチルチオ、アセトキシ、アセチル、メトキシカルボニル、アセトアミド、1-シクロプロピルエチル、2-シクロプロピルエチル、1-シクロプロピルエチルアミノ、2-シクロ

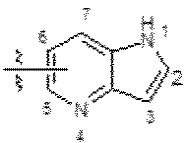
50

プロピルエチルアミノ、1-ヒドロキシ-1-メチルエチル、メチルカルバモイル、1-カルボキシシクロプロピル、1-カルバモイルシクロプロピル、1-メトキシカルボニルシクロプロピル、1-シアノイソプロピル、1-ヒドロキシシクロプロピル、1-ヒドロキシイソプロピル、シクロブトキシ、シクロペンタオキシ、シクロヘキシルオキシ、4-モルホリノ、4-ヒドロキシピペリジニル、1-ピペリジニル、ピペラジニル、4-メチルピペラジニル、4-t-ブトキシカルボニルピペラジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、シクロプロピルカルバモイル、5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル、5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2イル、5-ジメチルアミノ-1,3,4-オキサジアゾール-2イルまたは5-メチルアミノ-1,3,4-チアジアゾール-2-イル、ここで、波線は分子の残りへの結合部位を示す。

表記：



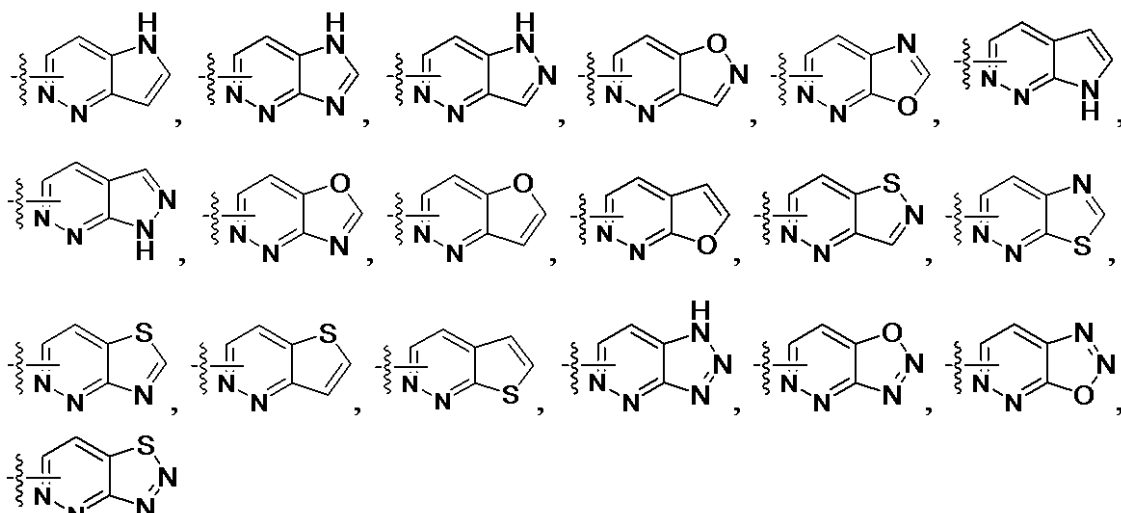
は、上に設定されたY¹基の利用可能な位置のうちのどれでも分子の残りにY¹を結合しているかもしれないことを意味する。例えば、式：



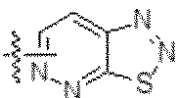
は、1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル、1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-2-イル、1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル、1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-5-イル、1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-6-イルおよび1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-7-イルを含むことを意味する(即ち、置換は、ピロロ[3,2-b]ピリジン環の1、2、3、5、6、又は7位置にある場合がある)。式(1)のY²、Q、およびZ、並びに、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷およびR⁸は、ここに記述された実施形態のいずれかで規定される通りである。

【0076】

式(1)の化合物のある実施形態において、Y¹は次のものから選択される：



又は、



その各々は、1~3つのR¹置換基で随意に置換される；又は1~3つのR^a置換基；又は1~3つのR^b置換基；又は1~3つのR^c置換基；又は1~3つのR^d置換基；又は1~3つのR^e置換基；1~3つのR^f置換基；又は以下から選択された1~3つの置換基：F、Cl、Br、I、-CN、-OH、-CF₃、NH₂、CF₃O、CH₃、CH₃O、-NO₂、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロプロピルアミノ、シクロプロピルメチルアミノ、1-シアノシクロプロピル、メチルアミノ、ジメチルアミノ、メチルチオ、アセトキシ、アセチル、メトキシカルボニル、アセトアミド、1-シ

10

20

30

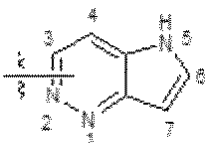
40

50

クロプロピルエチル、2-シクロプロピルエチル、1-シクロプロピルエチルアミノ、2-シクロプロピルエチルアミノ、1-ヒドロキシ-1-メチルエチル、メチルカルバモイル、1-カルボキシシクロプロピル、1-カルバモイルシクロプロピル、1-メトキシカルボニルシクロプロピル、1-シアノイソプロピル、1-ヒドロキシシクロプロピル、1-ヒドロキシイソプロピル、シクロブトキシ、シクロペンタオキシ、シクロヘキシルオキシ、4-モルホリノ、4-ヒドロキシピペリジニル、1-ピペリジニル、ピペラジニル、4-メチルピペラジニル、4-t-ブトキシカルボニルピペラジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、シクロプロピルカルバモイル、5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル、5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル、5-ジメチルアミノ-1,3,4-オキサジアゾール-2イルまたは5-メチルアミノ-1,3,4-チアジアゾール-2-イル、ここで、波線は分子の残りへの結合部位を示す。表記：



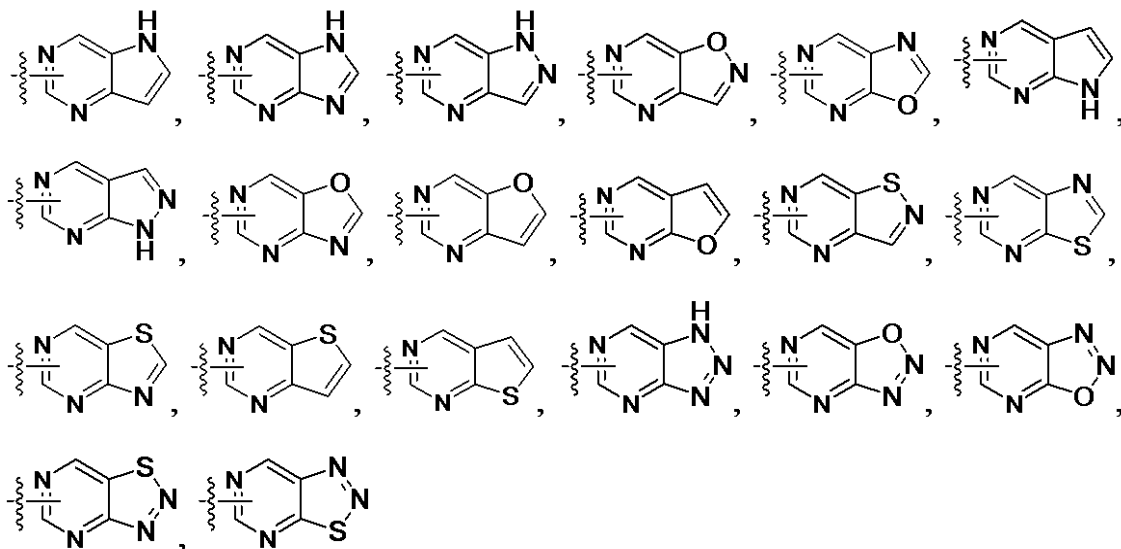
は、上に設定されたY¹基の利用可能な位置のうちのどれでも分子の残りにY¹を結合しているかもしれないことを意味する。例えば、式：



は、5H-ピロロ[3,2-c]ピリダジン-3-イル、5H-ピロロ[3,2-c]ピリダジン-4-イル、5H-ピロロ[3,2-c]ピリダジン-5-イル、5H-ピロロ[3,2-c]ピリダジン-6-イル、5H-ピロロ[3,2-c]ピリダジン-7-イルを含むことを意味する(即ち、置換は、5H-ピロロ[3,2-c]ピリダジン環の3、4、5、6、又は7位置にある場合がある)。式(1)のY²、Q、およびZ、並びに、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷およびR⁸は、ここに記述された実施形態のいずれかで規定される通りである。

【0077】

式(1)の化合物のある実施形態において、Y¹は次のものから選択される：



その各々は、1~3つのR¹置換基で随意に置換される；又は1~3つのR^a置換基；又は1~3つのR^b置換基；又は1~3つのR^c置換基；又は1~3つのR^d置換基；又は1~3つのR^e置換基；1~3つのR^f置換基；又は以下から選択された1~3つの置換基：F、Cl、Br、I、-CN、-OH、-CF₃、NH₂、CF₃O、CH₃、CH₃O、-NO₂、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロプロピルアミノ、シクロプロピルメチルアミノ、1-シアノシクロプロピル、メチルアミノ、ジメチルアミノ、メチルチオ、アセトキシ、アセチル、メトキシカルボニル、アセトアミド、1-シクロプロピルエチル、2-シクロプロピルエチル、1-シクロプロピルエチルアミノ、2-シクロプロピルエチルアミノ、1-ヒドロキシ-1-メチルエチル、メチルカルバモイル、1-カルボキシシクロプロピル、1-カルバモイルシクロプロピル、1-メトキシカルボニルシクロプロピル、1-シアノイソプロピル、1-ヒドロキシシクロプロピル、1-ヒドロキシイソプロピ

10

20

30

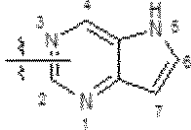
40

50

ル、シクロブトキシ、シクロペンタオキシ、シクロヘキシルオキシ、4-モルホリノ、4-ヒドロキシピペリジニル、1-ピペリジニル、ピペラジニル、4-メチルピペラジニル、4-t-ブトキシカルボニルピペラジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、シクロプロピルカルバモイル、5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル、5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル、5-ジメチルアミノ-1,3,4-オキサジアゾール-2イルまたは5-メチルアミノ-1,3,4-チアジアゾール-2-イル、ここで、波線は分子の残りへの結合部位を示す。表記：



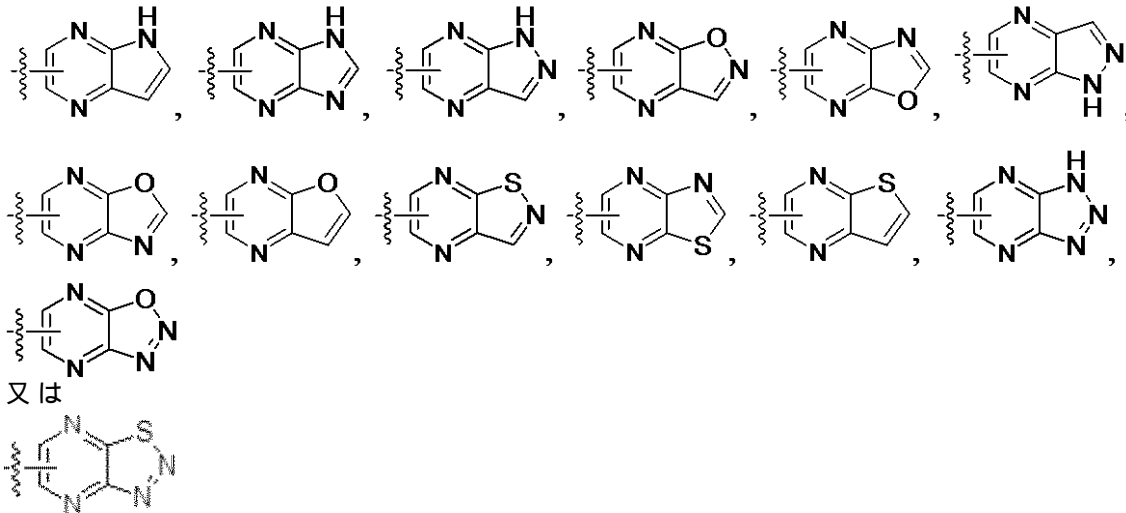
は、上に設定されたY¹基の利用可能な位置のうちのどれでも分子の残りにY¹を結合しているかもしれないことを意味する。例えば、式：



は、5H-ピロロ[3,2-c]ピリミジン-2-イル、5H-ピロロ[3,2-c]ピリミジン-4-イル、5H-ピロロ[3,2-c]ピリミジン-5-イル、5H-ピロロ[3,2-c]ピリミジン-6-イル、および5H-ピロロ[3,2-c]ピリミジン-7-イルを含むことを意味する(即ち、置換は、5H-ピロロ[3,2-c]ピリミジン環の2、4、5、6、又は7位置にある場合がある)。式(1)のY²、Q、およびZ、並びに、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷およびR⁸は、ここに記述された実施形態のいずれかで規定される通りである。

【0078】

式(1)の化合物のある実施形態において、Y¹は次のものから選択される：



その各々は、1~3 R¹置換基で随意に置換される；又は1~3つのR^a置換基；又は1~3つのR^b置換基；又は1~3つのR^c置換基；又は1~3つのR^d置換基；又は1~3つのR^e置換基；1~3つのR^f置換基；又は以下から選択された1~3つの置換基：F、Cl、Br、I、-CN、-OH、-CF₃、NH₂、CF₃O、CH₃、CH₃O、-NO₂、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロプロピルアミノ、シクロプロピルメチルアミノ、1-シアノシクロプロピル、メチルアミノ、ジメチルアミノ、メチルチオ、アセトキシ、アセチル、メトキシカルボニル、アセトアミド、1-シクロプロピルエチル、2-シクロプロピルエチル、1-シクロプロピルエチルアミノ、2-シクロプロピルエチルアミノ、1-ヒドロキシ-1-メチルエチル、メチルカルバモイル、1-カルボキシシクロプロピル、1-カルバモイルシクロプロピル、1-メトキシカルボニルシクロプロピル、1-シアノイソプロピル、1-ヒドロキシシクロプロピル、1-ヒドロキシイソプロピル、シクロブトキシ、シクロペンタオキシ、シクロヘキシルオキシ、4-モルホリノ、4-ヒドロキシピペリジニル、1-ピペリジニル、ピペラジニル、4-メチルピペラジニル、4-t-ブトキシカルボニルピペラジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、シクロプロピルカルバモイル、5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル、5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2イ

10

20

30

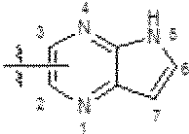
40

50

ル、5-ジメチルアミノ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イルまたは5-メチルアミノ-1,3,4-チアジアゾール-2-イル、ここで、波線は分子の残りへの結合部位を示す。表記：



は、上に設定されたY¹基の利用可能な位置のうちのどれでも分子の残りにY¹を結合しているかもしれないことを意味する。例えば、式：



は、5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル、5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-3-イル、5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-5-イル、5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-6-イル、5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イルを含むことを意味する(即ち、置換は、5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン環の2、3、5、6、又は7位置にある場合がある)。式(1)のY²、Q、およびZ、並びに、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷およびR⁸は、ここに記述された実施形態のいずれかで規定される通りである。

【0079】

式(1)の化合物のある実施形態において、Y¹は、CN、ハロゲン、-OHおよび随意に置換されたC₁₋₆アルキル、随意に置換されたC₁₋₆アルコキシ、随意に置換されたC₁₋₆ハロアルキル又は随意に置換されたC₁₋₆ハロアルコキシである。他の実施形態において、Y¹は、CN、ハロゲン、-OH、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆ハロアルキル又はC₁₋₆ハロアルコキシであり、その各々は、1~3つのR¹置換基で随意に置換され；又は1~3つのR^a置換基；又は1~3つのR^b置換基；又は1~3つのR^c置換基；又は1~3つのR^d置換基；又は1~3つのR^e置換基；1~3つのR^f置換基；又は以下から選択された1~3つの置換基：F、Cl、Br、I、-CN、-OH、-CF₃、NH₂、CF₃O、CH₃、CH₃O、-NO₂、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロプロピルアミノ、シクロプロピルメチルアミノ、1-シアノシクロプロピル、メチルアミノ、ジメチルアミノ、メチルチオ、アセトキシ、アセチル、メトキシカルボニル、アセトアミド又はメチルカルボニル。ある実施形態において、Y¹は、CN、ハロゲン、-OH、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆ハロアルキル又はC₁₋₆ハロアルコキシである。他の実施形態において、Y¹は、CN、Cl、Br、F、I、-OH、-OCH₃、-CF₃又は-OCF₃であり、その各々は、1~3つのR¹置換基で随意に置換され；又は1~3つのR^a置換基；又は1~3つのR^b置換基；又は1~3つのR^c置換基；又は1~3つのR^d置換基；又は1~3つのR^e置換基；1~3つのR^f置換基；又は以下から選択された1~3つの置換基：F、Cl、Br、I、-CN、-OH、-CF₃、NH₂、CF₃O、CH₃、CH₃O、-NO₂、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロプロピルアミノ、シクロプロピルメチルアミノ、1-シアノシクロプロピル、メチルアミノ、ジメチルアミノ、メチルチオ、アセトキシ、アセチル、メトキシカルボニル、アセトアミド、1-シクロプロピルエチル、2-シクロプロピルエチル、1-シクロプロピルエチルアミノ、2-シクロプロピルエチルアミノ、1-ヒドロキシ-1-メチルエチル、メチルカルバモイル、1-カルボキシシクロプロピル、1-カルバモイルシクロプロピル、1-メトキシカルボニルシクロプロピル、1-シアノイソプロピル、1-ヒドロキシシクロプロピル、1-ヒドロキシイソプロピル、シクロブトキシ、シクロペンタオキシ、シクロヘキシルオキシ、4-モルホリノ、4-ヒドロキシピペリジニル、1-ピペリジニル、ピペラジニル、4-メチルピペラジニル、4-t-ブトキシカルボニルピペラジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、シクロプロピルカルバモイル、5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル、5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル、5-ジメチルアミノ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イルまたは5-メチルアミノ-1,3,4-チアジアゾール-2-イル、他の実施形態に於いて、Y¹はCN、ハロゲン、-OH、CH₃、CH₃O、CF₃、CF₃O、シクロプロピルまたはシクロプロピルメチルである。式(1)のY²、Q、およびZ、並びに、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷およびR⁸は、ここに記述された実施形態のいずれかで規定される通りである。

【0080】

上記で記述された式(1)の化合物の実施形態のうちのどれでもここに、ここで、適切な

場合には、 R^1 がそれぞれ独立に、以下から選択される：ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $\text{CF}_3\text{O}-$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルコキシ、 $-\text{NO}_2$ 、ベンジル、フェニル、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、1-シアノシクロプロピル、1-カルボキシシクロプロピル、1-カルバモイルシクロプロピル、1-メトキシカルボニルシクロプロピル、1-シアノイソプロピル、1-ヒドロキシシクロプロピル、1-ヒドロキシイソプロピル、シクロプロトキシ、シクロペンタオキシ、シクロヘキシルオキシ、 C_{1-6} アルキル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル、5- C_{1-6} アルキル-1,3,4-オキサジアゾール-2イル、5-ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ-1,3,4-オキサジアゾール-2イルおよび5- C_{1-6} アルキルアミノ-1,3,4-チアジアゾール-2-イルシクロブチル、シクロブチルメチル、シクロペンチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシル、シクロヘキシルメチル、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^b$ 、 $-\text{NHR}^b$ 又は $-\text{NR}^b\text{R}^b$ 。ある例では、 R^1 は、F、Cl、Br、I、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 NH_2 、 $\text{CF}_3\text{O}-$ 、 CH_3- 、 CH_3O 、 $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}-$ 、 NO_2 、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロプロピルアミノ、シクロプロピルメチルアミノ、1-シアノシクロプロピル、1-カルボキシシクロプロピル、1-カルバモイルシクロプロピル1-メトキシカルボニルシクロプロピル、1-シアノイソプロピル、1-ヒドロキシシクロプロピル、1-ヒドロキシイソプロピル、シクロプロトキシ、シクロペンタオキシ、シクロヘキシルオキシ、4-モルホリノ、4-ヒドロキシピペリジニル、1-ピペリジニル、ピペラジニル、4-メチルピペラジニル、4-t-ブトキシカルボニルピペラジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、シクロプロピルカルバモイル、5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル、5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2イル、5-ジメチルアミノ-1,3,4-オキサジアゾール-2イル、1,3,4-チアジアゾール-2-イル、メチルアミノ、ジメチルアミノ、メチルチオ、アセトキシ、アセチル、メトキシカルボニル、アセトアミド、メチルカルバモイル、イソプロピル、1-ピロリジニル、1-シクロプロピルエチル、2-シクロプロピルエチル、1-シクロプロピルエチルアミノ、2-シクロプロピルエチルアミノ又は1-ヒドロキシ-1-メチルエチルである。

【0081】

式(1)の化合物のある実施形態においては、(i) Y^1 は以下から成る群から選択される：5-ピリミジニル、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、2-メトキシ-5-ピリミジニル、2-メトキシ-3-ピリミジニル、2-メトキシ-4-ピリミジニル、4-メトキシ-2-ピリミジニル、4-メトキシ-4-ピリミジニル、4-メトキシ-5-ピリミジニル、5-メトキシ-2-ピリミジニル、5-メトキシ-4-ピリミジニル、2-シクロプロピル-5-ピリミジニル、2-シクロプロピル-3-ピリミジニル、2-シクロプロピル-4-ピリミジニル、4-シクロプロピル-2-ピリミジニル、4-シクロプロピル-4-ピリミジニル、4-シクロプロピル-5-ピリミジニル、5-シクロプロピル-2-ピリミジニル、5-シクロプロピル-4-ピリミジニル、2-シクロプロピルメチル-5-ピリミジニル、2-シクロプロピルメチル-3-ピリミジニル、2-シクロプロピルメチル-4-ピリミジニル、4-シクロプロピルメチル-2-ピリミジニル、4-シクロプロピルメチル-4-ピリミジニル、4-シクロプロピルメチル-5-ピリミジニル、5-シクロプロピルメチル-2-ピリミジニル、5-シクロプロピルメチル-4-ピリミジニル、2-メチル-5-ピリミジニル、2-メチル-3-ピリミジニル、2-メチル-4-ピリミジニル、4-メチル-2-ピリミジニル、4-メチル-4-ピリミジニル、4-メチル-5-ピリミジニル、5-メチル-2-ピリミジニル、5-メチル-4-ピリミジニル、2-ハロ-5-ピリミジニル、2-ハロ-3-ピリミジニル、2-ハロ-4-ピリミジニル、4-ハロ-2-ピリミジニル、4-ハロ-4-ピリミジニル、4-ハロ-5-ピリミジニル、5-ハロ-2-ピリミジニル、5-ハロ-4-ピリミジニル、2-(1-シアノシクロプロピル)-5-ピリミジニル、2-(1-シアノシクロプロピル)-3-ピリミジニル、2-(1-シアノシクロプロピル)-4-ピリミジニル、4-(1-シアノシクロプロピル)-2-ピリミジニル、4-(1-シアノシクロプロピル)-4-ピリミジニル、4-(1-シアノシクロプロピル)-5-ピリミジニル、5-(1-シアノシクロプロピル)-2-ピリミジニル、5-(1-シアノシクロプロピル)-4-ピリミジニル、2-シクロプロピルアミノ-5-ピリミジニル、2-シクロプロピルアミノ-3-ピリミジニル、2-シクロプロピルアミノ-4-ピリミジニル、4-シクロプロピルアミノ-2-ピリミジニル、4-シクロプロピルアミノ-4-ピリミジニル、4-シクロプロピルアミノ-5-ピリミジニル、5-シクロプロピルアミノ-2-ピリミジニル、5-シクロプロピルアミノ-4-ピリミジニル、2-ジメチルアミノ-5-ピリミジニル

、2-ジメチルアミノ-3-ピリミジニル、2-ジメチルアミノ-4-ピリミジニル、4-ジメチルア
 ミノ-2-ピリミジニル、4-ジメチルアミノ-4-ピリミジニル、4-ジメチルアミノ-5-ピリミ
 ジニル、5-ジメチルアミノ-2-ピリミジニル、5-ジメチルアミノ-4-ピリミジニル、2-シア
 ノ-5-ピリミジニル、2-シアノ-3-ピリミジニル、2-シアノ-4-ピリミジニル、4-シアノ-2-
 ピリミジニル、4-シアノ-4-ピリミジニル、4-シアノ-5-ピリミジニル、5-シアノ-2-ピリ
 ミジニル、5-シアノ-4-ピリミジニル、2-トリフルオロメチル-5-ピリミジニル、2-トリフ
 ルオロメチル-3-ピリミジニル、2-トリフルオロメチル-4-ピリミジニル、4-トリフルオロ
 メチル-2-ピリミジニル、4-トリフルオロメチル-4-ピリミジニル、4-トリフルオロメチル
 -5-ピリミジニル、5-トリフルオロメチル-2-ピリミジニル、5-トリフルオロメチル-4-ピ
 リミジニル、2-トリフルオロメトキシ-5-ピリミジニル、2-トリフルオロメトキシ-3-ピリ
 ミジニル、2-トリフルオロメトキシ-4-ピリミジニル、4-トリフルオロメトキシ-2-ピリミ
 ジニル、4-トリフルオロメトキシ-4-ピリミジニル、4-トリフルオロメトキシ-5-ピリミジ
 ニル、5-トリフルオロメトキシ-2-ピリミジニル、5-トリフルオロメトキシ-4-ピリミジ
 ニル、2-ヒドロキシ-5-ピリミジニル、2-ヒドロキシ-3-ピリミジニル、2-ヒドロキシ-4-ピ
 リミジニル、4-ヒドロキシ-2-ピリミジニル、4-ヒドロキシ-4-ピリミジニル、4-ヒドロキ
 シ-5-ピリミジニル、5-ヒドロキシ-2-ピリミジニル、5-ヒドロキシ-4-ピリミジニル、2-
 アミノ-5-ピリミジニル、2-アミノ-3-ピリミジニル、2-アミノ-4-ピリミジニル、4-アミ
 ノ-2-ピリミジニル、4-アミノ-4-ピリミジニル、4-アミノ-5-ピリミジニル、5-アミノ-2-
 ピリミジニル、5-アミノ-4-ピリミジニル、2-メチルアミノ-5-ピリミジニル、2-メチルア
 ミノ-3-ピリミジニル、2-メチルアミノ-4-ピリミジニル、4-メチルアミノ-2-ピリミジニ
 ル、4-メチルアミノ-4-ピリミジニル、4-メチルアミノ-5-ピリミジニル、5-メチルアミノ
 -2-ピリミジニル、5-メチルアミノ-4-ピリミジニル、2-ジメチルアミノ-5-ピリミジニル
 、2-ジメチルアミノ-3-ピリミジニル、2-ジメチルアミノ-4-ピリミジニル、4-ジメチルア
 ミノ-2-ピリミジニル、4-ジメチルアミノ-4-ピリミジニル、4-ジメチルアミノ-5-ピリミ
 ジニル、5-ジメチルアミノ-2-ピリミジニル、5-ジメチルアミノ-4-ピリミジニル、2-アセ
 トアミド-5-ピリミジニル、2-アセトアミド-3-ピリミジニル、2-アセトアミド-4-ピリミ
 ジニル、4-アセトアミド-2-ピリミジニル、4-アセトアミド-4-ピリミジニル、4-アセトア
 ミド-5-ピリミジニル、5-アセトアミド-2-ピリミジニル、5-アセトアミド-4-ピリミジ
 ニル、2-メチルチオ-5-ピリミジニル、2-メチルチオ-3-ピリミジニル、2-メチルチオ-4-ピ
 リミジニル、4-メチルチオ-2-ピリミジニル、4-メチルチオ-4-ピリミジニル、4-メチルチ
 オ-5-ピリミジニル、5-メチルチオ-2-ピリミジニル、5-メチルチオ-4-ピリミジニル、2-
 アセトキシ-5-ピリミジニル、2-アセトキシ-3-ピリミジニル、2-アセトキシ-4-ピリミジ
 ニル、4-アセトキシ-2-ピリミジニル、4-アセトキシ-4-ピリミジニル、4-アセトキシ-5-
 ピリミジニル、5-アセトキシ-2-ピリミジニル、5-アセトキシ-4-ピリミジニル、2-アセチ
 ル-5-ピリミジニル、2-アセチル-3-ピリミジニル、2-アセチル-4-ピリミジニル、4-アセ
 チル-2-ピリミジニル、4-アセチル-4-ピリミジニル、4-アセチル-5-ピリミジニル、5-ア
 セチル-2-ピリミジニル、5-アセチル-4-ピリミジニル、2-メトキシカルボニル-5-ピリミ
 ジニル、2-メトキシカルボニル-3-ピリミジニル、2-メトキシカルボニル-4-ピリミジニル
 、4-メトキシカルボニル-2-ピリミジニル、4-メトキシカルボニル-4-ピリミジニル、4-メ
 トキシカルボニル-5-ピリミジニル、5-メトキシカルボニル-2-ピリミジニル、5-メトキシ
 カルボニル-4-ピリミジニル、2-メチルカルバモイル-5-ピリミジニル、2-メチルカルバモ
 イル-3-ピリミジニル、2-メチルカルバモイル-4-ピリミジニル、4-メチルカルバモイル-2
 -ピリミジニル、4-メチルカルバモイル-4-ピリミジニル、4-メチルカルバモイル-5-ピリ
 ミジニル、5-メチルカルバモイル-2-ピリミジニル、5-メチルカルバモイル-4-ピリミジ
 ニル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、5-ピリジル、3-メトキシ-2-ピリジル、4-メ
 トキシ-2-ピリジル、5-メトキシ-2-ピリジル、6-メトキシ-2-ピリジル、2-メトキシ-3-ピ
 リジル、4-メトキシ-3-ピリジル、5-メトキシ-3-ピリジル、6-メトキシ-3-ピリジル、2-
 メトキシ-4-ピリジル、3-メトキシ-4-ピリジル、3-ハロ-2-ピリジル、4-ハロ-2-ピリジル
 、5-ハロ-2-ピリジル、6-ハロ-2-ピリジル、2-ハロ-3-ピリジル、4-ハロ-3-ピリジル、5-
 ハロ-3-ピリジル、6-ハロ-3-ピリジル、2-ハロ-4-ピリジル、3-ハロ-4-ピリジル、3-シア

ノ-2-ピリジル、4-シアノ-2-ピリジル、5-シアノ-2-ピリジル、6-シアノ-2-ピリジル、2-
 シアノ-3-ピリジル、4-シアノ-3-ピリジル、5-シアノ-3-ピリジル、6-シアノ-3-ピリジル
 、2-シアノ-4-ピリジル、3-シアノ-4-ピリジル、3-ヒドロキシ-2-ピリジル、4-ヒドロキ
 シ-2-ピリジル、5-ヒドロキシ-2-ピリジル、6-ヒドロキシ-2-ピリジル、2-ヒドロキシ-3-
 ピリジル、4-ヒドロキシ-3-ピリジル、5-ヒドロキシ-3-ピリジル、6-ヒドロキシ-3-ピリ
 ジル、2-ヒドロキシ-4-ピリジル、3-ヒドロキシ-4-ピリジル、3-トリフルオロメチル-2-
 ピリジル、4-トリフルオロメチル-2-ピリジル、5-トリフルオロメチル-2-ピリジル、6-ト
 リフルオロメチル-2-ピリジル、2-トリフルオロメチル-3-ピリジル、4-トリフルオロメチ
 ル-3-ピリジル、5-トリフルオロメチル-3-ピリジル、6-トリフルオロメチル-3-ピリジル
 、2-トリフルオロメチル-4-ピリジル、3-トリフルオロメチル-4-ピリジル、3-アミノ-2-
 ピリジル、4-アミノ-2-ピリジル、5-アミノ-2-ピリジル、6-アミノ-2-ピリジル、2-アミ
 ノ-3-ピリジル、4-アミノ-3-ピリジル、5-アミノ-3-ピリジル、6-アミノ-3-ピリジル、2-
 アミノ-4-ピリジル、3-アミノ-4-ピリジル、3-トリフルオロメトキシ-2-ピリジル、4-ト
 リフルオロメトキシ-2-ピリジル、5-トリフルオロメトキシ-2-ピリジル、6-トリフルオロ
 メトキシ-2-ピリジル、2-トリフルオロメトキシ-3-ピリジル、4-トリフルオロメトキシ-3
 -ピリジル、5-トリフルオロメトキシ-3-ピリジル、6-トリフルオロメトキシ-3-ピリジル
 、2-トリフルオロメトキシ-4-ピリジル、3-トリフルオロメトキシ-4-ピリジル、3-メチル
 -2-ピリジル、4-メチル-2-ピリジル、5-メチル-2-ピリジル、6-メチル-2-ピリジル、2-メ
 チル-3-ピリジル、4-メチル-3-ピリジル、5-メチル-3-ピリジル、6-メチル-3-ピリジル、
 2-メチル-4-ピリジル、3-メチル-4-ピリジル、3-メトキシ-2-ピリジル、4-メトキシ-2-ピ
 リジル、5-メトキシ-2-ピリジル、6-メトキシ-2-ピリジル、2-メトキシ-3-ピリジル、4-
 メトキシ-3-ピリジル、5-メトキシ-3-ピリジル、6-メトキシ-3-ピリジル、2-メトキシ-4-
 ピリジル、3-メトキシ-4-ピリジル、3-シクロプロピル-2-ピリジル、4-シクロプロピル-2
 -ピリジル、5-シクロプロピル-2-ピリジル、6-シクロプロピル-2-ピリジル、2-シクロプ
 ロピル-3-ピリジル、4-シクロプロピル-3-ピリジル、5-シクロプロピル-3-ピリジル、6-
 シクロプロピル-3-ピリジル、2-シクロプロピル-4-ピリジル、3-シクロプロピル-4-ピリ
 ジル、3-シクロプロピルメチル-2-ピリジル、4-シクロプロピルメチル-2-ピリジル、5-シ
 クロプロピルメチル-2-ピリジル、6-シクロプロピルメチル-2-ピリジル、2-シクロプロピ
 ルメチル-3-ピリジル、4-シクロプロピルメチル-3-ピリジル、5-シクロプロピルメチル-3
 -ピリジル、6-シクロプロピルメチル-3-ピリジル、2-シクロプロピルメチル-4-ピリジル
 、3-シクロプロピルメチル-4-ピリジル、3-シクロプロピルアミノ-2-ピリジル、4-シクロ
 プロピルアミノ-2-ピリジル、5-シクロプロピルアミノ-2-ピリジル、6-シクロプロピルア
 ミノ-2-ピリジル、2-シクロプロピルアミノ-3-ピリジル、4-シクロプロピルアミノ-3-ピ
 リジル、5-シクロプロピルアミノ-3-ピリジル、6-シクロプロピルアミノ-3-ピリジル、2-
 シクロプロピルアミノ-4-ピリジル、3-シクロプロピルアミノ-4-ピリジル、3-シクロプロ
 ピルメチルアミノ-2-ピリジル、4-シクロプロピルメチルアミノ-2-ピリジル、5-シクロプ
 ロピルメチルアミノ-2-ピリジル、6-シクロプロピルメチルアミノ-2-ピリジル、2-シクロ
 プロピルメチルアミノ-3-ピリジル、4-シクロプロピルメチルアミノ-3-ピリジル、5-シク
 ロプロピルメチルアミノ-3-ピリジル、6-シクロプロピルメチルアミノ-3-ピリジル、2-シ
 クロプロピルメチルアミノ-4-ピリジル、3-シクロプロピルメチルアミノ-4-ピリジル、3-
 メチルアミノ-2-ピリジル、4-メチルアミノ-2-ピリジル、5-メチルアミノ-2-ピリジル、6
 -メチルアミノ-2-ピリジル、2-メチルアミノ-3-ピリジル、4-メチルアミノ-3-ピリジル、
 5-メチルアミノ-3-ピリジル、6-メチルアミノ-3-ピリジル、2-メチルアミノ-4-ピリジル
 、3-メチルアミノ-4-ピリジル、3-ジメチルアミノ-2-ピリジル、4-ジメチルアミノ-2-ピ
 リジル、5-ジメチルアミノ-2-ピリジル、6-ジメチルアミノ-2-ピリジル、2-ジメチルアミ
 ノ-3-ピリジル、4-ジメチルアミノ-3-ピリジル、5-ジメチルアミノ-3-ピリジル、6-ジメ
 チルアミノ-3-ピリジル、2-ジメチルアミノ-4-ピリジル、3-ジメチルアミノ-4-ピリジル
 、3-メチルチオ-2-ピリジル、4-メチルチオ-2-ピリジル、5-メチルチオ-2-ピリジル、6-
 メチルチオ-2-ピリジル、2-メチルチオ-3-ピリジル、4-メチルチオ-3-ピリジル、5-メチ
 ルチオ-3-ピリジル、6-メチルチオ-3-ピリジル、2-メチルチオ-4-ピリジル、3-メチルチ

10

20

30

40

50

オ-4-ピリジル、3-アセトキシ-2-ピリジル、4-アセトキシ-2-ピリジル、5-アセトキシ-2-ピリジル、6-アセトキシ-2-ピリジル、2-アセトキシ-ピリジル、4-アセトキシ-3-ピリジル、5-アセトキシ-3-ピリジル、6-アセトキシ-3-ピリジル、2-アセトキシ-4-ピリジル、3-アセトキシ-4-ピリジル、3-アセチル-2-ピリジル、4-アセチル-2-ピリジル、5-アセチル-2-ピリジル、6-アセチル-2-ピリジル、2-アセチル-ピリジル、4-アセチル-3-ピリジル、5-アセチル-3-ピリジル、6-アセチル-3-ピリジル、2-アセチル-4-ピリジル、3-アセチル-4-ピリジル、3-メトキシカルボニル-2-ピリジル、4-メトキシカルボニル-2-ピリジル、5-メトキシカルボニル-2-ピリジル、6-メトキシカルボニル-2-ピリジル、2-メトキシカルボニル-3-ピリジル、4-メトキシカルボニル-3-ピリジル、5-メトキシカルボニル-3-ピリジル、6-メトキシカルボニル-3-ピリジル、2-メトキシカルボニル-4-ピリジル、3-メトキシカルボニル-4-ピリジル、3-メチルカルバモイル-2-ピリジル、4-メチルカルバモイル-2-ピリジル、5-メチルカルバモイル-2-ピリジル、6-メチルカルバモイル-2-ピリジル、2-メチルカルバモイル-3-ピリジル、4-メチルカルバモイル-3-ピリジル、5-メチルカルバモイル-3-ピリジル、6-メチルカルバモイル-3-ピリジル、2-メチルカルバモイル-4-ピリジル、3-メチルカルバモイル-4-ピリジル、3-アセトアミド-2-ピリジル、4-アセトアミド-2-ピリジル、5-アセトアミド-2-ピリジル、6-アセトアミド-2-ピリジル、2-アセトアミド-3-ピリジル、4-アセトアミド-3-ピリジル、5-アセトアミド-3-ピリジル、6-アセトアミド-3-ピリジル、2-アセトアミド-4-ピリジルおよび3-アセトアミド-4-ピリジル、3-(1-シアノシクロプロピル)-2-ピリジル、4-(1-シアノシクロプロピル)-2-ピリジル、5-(1-シアノシクロプロピル)-2-ピリジル、6-(1-シアノシクロプロピル)-2-ピリジル、2-(1-シアノシクロプロピル)-3-ピリジル、4-(1-シアノシクロプロピル)-3-ピリジル、5-(1-シアノシクロプロピル)-3-ピリジル、6-(1-シアノシクロプロピル)-3-ピリジル、2-(1-シアノシクロプロピル)-4-ピリジル、3-(1-シアノシクロプロピル)-4-ピリジル、その各々はF、Cl、Br、I、-CN、-OH、-CF₃、NH₂、CF₃O⁻、CH₃⁻、CH₃O⁻、-NO₂、シクロプロピル、1-シアノシクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロプロピルアミノ、シクロプロピルメチルアミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、メチルチオ、アセトキシ、アセチル、メトキシカルボニル、アセトアミドまたはメチルカルバモイル、イソプロピル、1-ピロリジニル、1-シクロプロピルエチル、2-シクロプロピルエチル、1-シクロプロピルエチルアミノ、2-シクロプロピルエチルアミノ又は1-ヒドロキシ-1-メチルエチルから独立して選択された1、2または3個の置換基で随意に置換される。ある例において、1、2、および3つの置換基がY¹の芳香族部分上にある。他の例において、1、2および3つの置換基がY¹の脂肪族部分上にある。式(1)のY²、Q、およびZ、並びに、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷およびR⁸は、ここに記述された実施形態のいずれかで規定される通りである。

【0082】

式(1)の化合物のある実施形態において、Y¹は、以下から独立して選択された1から2個の置換基で置換されたフェニルである：F、Cl、Br、I、-CN、-OH、-CF₃、NH₂、CF₃O⁻、CH₃⁻、CH₃O⁻、C₂H₅O⁻、NO₂、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロプロピルアミノ、シクロプロピルメチルアミノ、1-シアノシクロプロピル、1-カルボキシシクロプロピル、1-メトキシカルボニルシクロプロピル、1-シアノイソプロピル、1-ヒドロキシシクロプロピル、1-ヒドロキシイソプロピル、シクロブトキシ、シクロペンタオキシ、シクロヘキシルオキシ、4-モルホリノ、4-ヒドロキシピペリジニル、1-ピペリジニル、ピペラジニル、4-メチルピペラジニル、4-t-ブトキシカルボニルピペラジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、シクロプロピルカルバモイル、5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル、5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル、5-ジメチルアミノ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル、5-メチルアミノ-1,3,4-チアジアゾール-2-イル、メチルアミノメチルアミノ、ジメチルアミノ、メチルチオ、アセトキシ、アセチル、メトキシカルボニル、アセトアミド、メチルカルバモイル、イソプロピル、1-ピロリジニル、1-シクロプロピルエチル、2-シクロプロピルエチル、1-シクロプロピルエチルアミノ、2-シクロプロピルエチルアミノまたは1-ヒドロキシ-1-メチルエチル。

ここで、(i)Y¹は以下から成る群から選択される：フェニル、2-ハロフェニル、3-ハロフ

10

20

30

40

50

エニル、4-ハロフェニル、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、2-シアノフェニル、3-シアノフェニル、4-シアノフェニル、2-ヒドロキシフェニル、3-ヒドロキシフェニル、4-ヒドロキシフェニル、2-トリフルオロメチルフェニル、3-トリフルオロメチルフェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、3-アミノフェニル、2-アミノフェニル、4-アミノフェニル、2-トリフルオロメチルフェニル、3-トリフルオロメチルフェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、2-メチルフェニル、3-メチルフェニル、4-メチルフェニル、2-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、2-シクロプロピルフェニル、3-シクロプロピルフェニル、4-シクロプロピルフェニル、2-シクロプロピルメチルフェニル、3-シクロプロピルメチルフェニル、4-シクロプロピルメチルフェニル、2-シクロプロピルメチルアミノフェニル、3-シクロプロピルメチルアミノフェニル、4-シクロプロピルメチルアミノフェニル、2-シクロプロピルアミノフェニル、3-シクロプロピルアミノフェニル、4-シクロプロピルアミノフェニル、2-メチルアミノフェニル、3-メチルアミノフェニル、4-メチルアミノフェニル、2-ジメチルアミノフェニル、3-ジメチルアミノフェニル、4-ジメチルアミノフェニル、2-メチルチオフェニル、3-メチルチオフェニル、4-メチルチオフェニル、2-アセトキシフェニル、3-アセトキシフェニル、4-アセトキシフェニル、2-アセチルフェニル、3-アセチルフェニル、4-アセチルフェニル、2-メトキシカルボニルフェニル、3-メトキシカルボニルフェニル、4-メトキシカルボニルフェニル、2-アセトアミドフェニル、3-アセトアミドフェニル、4-アセトアミドフェニル、2-メチルカルバモイルフェニル、3-メチルカルバモイルフェニル、4-メチルカルバモイルフェニル、2-(1-シアノシクロプロピル)フェニル、3-(1-シアノシクロプロピル)フェニルおよび4-(1-シアノシクロプロピル)フェニル、その各々は、随意に、F、Cl、Br、I、-CN、-OH、-CF₃、NH₂、CF₃O-、CH₃-、CH₃O-、-NO₂、シクロプロピル、1-シアノシクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロプロピルアミノ、シクロプロピルメチルアミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、メチルチオ、アセトキシ、アセチル、メトキシカルボニル、アセトアミド、1-シクロプロピルエチル、1-シクロプロピルエチルアミノ、2-シクロプロピルエチルアミノ又は1-ヒドロキシ-1-メチルエチルまたはメチルカルバモイルから選択された1~2つの置換基で置換される。ある例において、1、2、および3つの置換基がY¹の芳香族部分上にある。他の例において、1、2および3つの置換基がY¹の脂肪族部分上にある。式(1)のY²、Q、およびZ、並びに、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷およびR⁸は、ここに記述された実施形態のいずれかで規定される通りである。

【0083】

式(1)の化合物のある実施形態において、Y²は発明の概要で規定された通りであり、及び式(1)のY²、Q、およびZ、並びに、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷およびR⁸は、上記実施形態およびここに記述された実施形態のいずれかで規定される通りである。

【0084】

式(1)の化合物のある実施形態に於いて、Y²はH、ハロゲン、CN、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、C₃₋₆シクロアルキルアミノ、C₃₋₆シクロアルキル-C₁₋₃アルキルアミノ、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル又はヘテロアリールアルキルであり、ここで、Y²の脂肪族又は芳香族部分は、H、F、Cl、I、CN、CH₃、CH₃O-、フェニル、CF₃又はCF₃Oから独立して選択された1、2又は3個の置換基で随意に置換される。ある実例において、Y²は、H、ハロゲン、CN、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、C₃₋₆シクロアルキルアミノ又はC₃₋₆シクロアルキル-C₁₋₃アルキルアミノであり、ここで、Y²の脂肪族又は芳香族部分は、H、F、Cl、I、CN、CH₃、CH₃O-、フェニル、CF₃又はCF₃Oから独立して選択された1、2又は3個の置換基で随意に置換される。式(1)のY¹、Q、およびZ、並びに、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷およびR⁸は、ここに記述された実施形態のいずれかで規定される通りである。

【0085】

式(1)の化合物のある実施形態において、Y²はH、F、Cl、I、CN、CH₃、CH₃O-、シクロプロピルアミノまたはシクロプロピルメチルアミノである。他の全ての変数、式(1)のY¹、Q、およびZ、並びに、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷およびR⁸は、ここに記述された実施形態のいずれかで規定される通りである。

【0086】

式(1)の化合物のある好ましい実施形態において、 Y^2 はHであり、および他の全ての変数、式(1)の Y^1 、Q、およびZ、並びに、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 は、ここに記述された実施形態のいずれかで規定される通りである。

【0087】

式(1)の化合物のある実施形態において、QはH、F、Cl又は CH_3 から選択される。ある実施形態では、QはHである。別の実施形態において、QはFである。また別の実施形態において、Qは CH_3 である。更に他の実施形態において、QはClである。別の実施形態において、QはHまたはFである。他の全ての変数、式(1)の Y^1 、 Y^2 、Q、およびZ、並びに、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 は、ここに記述された実施形態のいずれかで規定される通りである。

10

【0088】

式(1)の化合物のある実施形態において、Zは発明の概要で規定された通りである。式(1)の他の全ての変数、並びに、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 は、ここに記述された実施形態のいずれかで規定される通りである。

【0089】

式(1)の化合物のある実施形態において、Zは $-N(R^4)(R^5)$ 又は $-C(R^6)(R^7)(R^8)$ であり、ここで、 R^4 および R^5 は各々、H、随意に置換された C_{1-6} アルキル、随意に置換された C_{3-8} シクロアルキル、随意に置換された C_{3-8} シクロアルキルアルキル、随意に置換されたヘテロシクロアルキル、随意に置換されたヘテロシクロアルキルアルキル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたアリールアルキル、随意に置換されたヘテロアリールおよび随意に置換されたヘテロアリールアルキルから成る群から独立して選択され；又は R^4 および R^5 は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、N、O又はSから選択された環メンバーとしての0-2個の追加的なヘテロ原子を有する4~8員環を形成し、ここで、前記4~8員環は、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル又は R^e から独立して選択された1~3個の基で随意に置換され；及び、 R^6 、 R^7 および R^8 は各々独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル又は $-X^2R^9$ であり；ここで、 R^6 、 R^7 および R^8 の脂肪族又は芳香族部分が、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルおよび R^e から成る群から独立して選択された1~3個のメンバーで、各々随意に置換されており；又は、 R^6 、 R^7 および R^8 群のうちのいかなる2つも、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、3~8員環式炭素環、又は環メンバーとしてのN、O又はSから選択された1~2個のヘテロ原子を有する4~8員環式ヘテロ環を形成し、ここで、3~8員環式炭素環又は4~8員環式ヘテロ環は、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール若しくはヘテロアリールアルキル又は R^e から独立して選択された1~3個の基で随意に置換され、但し、各場合で、 R^6 、 R^7 および R^8 基の少なくとも2個は、同時に水素ではない。式(1)の他のすべての変数 Y^1 、 Y^2 及びQはここに記述された実施形態のうちのいずれかで規定された通りである。

20

30

40

【0090】

式(1)の化合物のある実施形態において、Zは $-N(R^4)(R^5)$ である、ここで、 R^4 および R^5 は各々、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} シクロアルキルアルキル、アリール、アリール- C_{1-4} アルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから独立して選択され、それらの各々は、以下の置換基で随意に置換される：(i) C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル又は R^e から独立して選択された1~3個の置換基；又は(ii)1、2又は3個の R^a 置換基；又は(iii)1、2又は3個の R^b 置換基；

50

又は(iv)1、2又は3個の R^c置換基;又は(v)1、2又は3個のR^d置換基;又は(vi)1、2又は3個の R^f基。式(1)の他のすべての変数 Y¹, Y²及びQはここに記述された実施形態のうちのいずれが規定された通りである。

【0091】

式(1)の化合物のある実施形態において、R⁴は-CH₃である。そして、R⁵は、C₂₋₆アルキル、C₃₋₈シクロアルキル、C₃₋₈シクロアルキルアルキル、アリール、アリール-C₁₋₄アルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリール-C₁₋₄アルキルであり、それらの各々は、以下の置換基で任意に置換される:(i) C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆ハロアルキル、C₁₋₆ハロアルコキシ、C₁₋₆アルキル、C₃₋₈シクロアルキル、C₃₋₈シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル又はR^cから独立して選択された1~3個の置換基;又は(ii)1、2又は3個の R^a置換基;又は(iii)1、2又は3個の R^b置換基;又は(iv)1、2又は3個の R^c置換基;又は(v)1、2又は3個の R^d置換基;又は(vi)1、2又は3個の R^f基。ある実例において、R⁴は-CH₃であり、そして、R⁵はC₂₋₆アルキルである。式(1)の他のすべての変数 Y¹, Y²及びQはここに記述された実施形態のうちのいずれが規定された通りである。

10

20

30

【0092】

式(1)の化合物のある実施形態において、R⁴およびR⁵は、C₁₋₆アルキル、C₃₋₈シクロアルキル、C₃₋₈シクロアルキルアルキル、アリール、アリール-C₁₋₄アルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリール-C₁₋₄アルキルからそれぞれ独立して選択され、それらの各々は、F、Cl、Br、I、-CN、-OH、-CF₃、NH₂、CF₃O⁻、CH₃、CH₃O⁻、-NO₂、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロプロピルアミノ、シクロプロピルメチルアミノ、1-シアノシクロプロピル、メチルアミノ、ジメチルアミノ、メチルチオ、アセトキシ、アセチル、メトキシカルボニル、アセトアミド、メチルカルバモイル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-ピリジルメチル、3-ピリジルメチル、4-ピリジルメチル、2-オキシタニル、3-オキシタニル、2-オキシタニルメチル、3-オキシタニルメチル、2-テトラヒドロフラニル、3-テトラヒドロフラニル(2-テトラヒドロフラニルメチル)(2-テトラヒドロチオフェニル)、3-テトラヒドロフラニルメチル、1-ピロリジニル、2-ピロリジニル、3-ピロリジニル、4-モルホリニル、2-モルホリニルまたは3-モルホリニルから独立して選択された1-3個の置換基で置換される。ある例において、R^xは、F、Cl、Br、I、-CN、-OH、-CF₃、NH₂、CF₃O⁻、CH₃、CH₃O⁻、-NO₂、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロプロピルアミノ、シクロプロピルメチルアミノ、1-シアノシクロプロピル、メチルアミノ、ジメチルアミノ、メチルチオ、アセトキシ、アセチル、メトキシカルボニル、アセトアミド又はメチルカルボニル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-ピリジルメチル、3-ピリジルメチル、4-ピリジルメチル、2-オキシタニル、3-オキシタニル、2-オキシタニルメチル、3-オキシタニルメチル、2-テトラヒドロフラニル、3-テトラヒドロフラニル(2-テトラヒドロフラニルメチル)(2-テトラヒドロチオフェニル)、3-テトラヒドロフラニルメチル、1-ピロリジニル、2-ピロリジニル、3-ピロリジニル、4-モルホリニル、2-モルホリニルまたは3-モルホリニルである。式(1)の他のすべての変数 Y¹, Y²及びQはここに記述された実施形態のうちのいずれが規定された通りである。

40

50

【0093】

式(1)の化合物のある実施形態において、R⁴は-CH₃である。そして、R⁵は、C₂₋₆アルキル、C₃₋₈シクロアルキル、C₃₋₈シクロアルキルアルキル、アリール、アリール-C₁₋₄アルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリール-C₁₋₄アルキルであり、それらの各々は、F、Cl、Br、I、-CN、-OH、-CF₃、NH₂、CF₃O⁻、CH₃、CH₃O⁻、-NO₂、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロプロピルアミノ、シクロプロピルメチルアミノ、1-シアノシクロプロピル、メチルアミノ、ジメチルアミノ、メチルチオ、アセトキシ、アセチル、メトキシカルボニル、アセトアミド、メチルカルバモイル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-ピリジルメチル、3-ピリジルメチル、4-ピリジルメチル、2-オキシタニル、3-オキシタニル、2-オキシタニルメチル、3-オキシタニルメチル、2-テトラヒドロフラニル、3-テトラヒドロフラニル(2-テトラヒドロフラニルメチル)(2-テトラヒドロチオフェニル)、3-テ

トラヒドロフラニルメチル、1-ピロリジニル、2-ピロリジニル、3-ピロリジニル、4-モルホリニル、2-モルホリニルまたは3-モルホリニルから選択された1、2又は3個の置換基で随に置換される。ある例において、 R^x は、F、Cl、Br、I、-CN、-OH、-CF₃、NH₂、CF₃O、C₆H₅、CH₃O、-NO₂、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロプロピルアミノ、シクロプロピルメチルアミノ、1-シアノシクロプロピル、メチルアミノ、ジメチルアミノ、メチルチオ、アセトキシ、アセチル、メトキシカルボニル、アセトアミド又はメチルカルボニル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-ピリジルメチル、3-ピリジルメチル、4-ピリジルメチル、2-オキセタニル、3-オキセタニル、2-オキセタニルメチル、3-オキセタニルメチル、2-テトラヒドロフラニル、3-テトラヒドロフラニル(2-テトラヒドロフラニルメチル)(2-テトラヒドロチオフェニル)、3-テトラヒドロフラニルメチル、1-ピロリジニル、2-ピロリジニル、3-ピロリジニル、4-モルホリニル、2-モルホリニルまたは3-モルホリニルである。式(1)の他のすべての変数 Y^1 、 Y^2 及びQはここに記述された実施形態のうちのいずれか規定された通りである。

10

【0094】

式(1)の化合物のある実施形態において、 R^4 は-CH₃である。そして、 R^5 はエチル、プロピル、ブチル、ペンチル、シクロプロピル、シクロプロピルメチルシクロブチル、シクロブチルメチル、(シクロペンチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシル、シクロヘキシルメチル、フェニル又はベンジルから選択され、それらの各々は、F、Cl、Br、I、-CN、-OH、-CF₃、NH₂、CF₃O、CH₃、CH₃O、-NO₂、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロプロピルアミノ、シクロプロピルメチルアミノ、1-シアノシクロプロピル、メチルアミノ、ジメチルアミノ、メチルチオ、アセトキシ、アセチル、メトキシカルボニル、アセトアミド、メチルカルバモイル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-ピリジルメチル、3-ピリジルメチル、4-ピリジルメチル、2-オキセタニル、3-オキセタニル、2-オキセタニルメチル、3-オキセタニルメチル、2-テトラヒドロフラニル、3-テトラヒドロフラニル(2-テトラヒドロフラニルメチル)(2-テトラヒドロチオフェニル)、3-テトラヒドロフラニルメチル、1-ピロリジニル、2-ピロリジニル、3-ピロリジニル、4-モルホリニル、2-モルホリニルまたは3-モルホリニルから独立して選択された1-3個の置換基で置換される。式(1)の他のすべての変数 Y^1 、 Y^2 及びQはここに記述された実施形態のうちのいずれか規定された通りである。

20

【0095】

式(1)の化合物のある実施形態において、Zは-N(R^4)(R^5)である、ここで、-N(R^4)(R^5)は、1-アゼチジニル、1-ピロリジニル、1-ピペリジニル、4-モルホリニル、4-チオモルホリニル、3-オキサゾリジニル、3-チアゾリジニル、2-イソオキサゾリジニル、2-イソチアゾリジニル、1-ピラゾリジニル、1-ピペラジニル、1-ヘキサヒドロピリミジニル、又は1-ヘキサヒドロピリダジニルから選択され、ここで、それらの各々は、(i) ハロゲン、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆ハロアルキル、C₁₋₆ハロアルコキシ、C₁₋₆アルキル、C₃₋₈シクロアルキル、C₃₋₈シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルおよびR^cから成る群から独立して選択された1~3個のR²⁶置換基で随意に置換され;または、(ii) 2つの隣接したR²⁶置換基が、それらが結合している原子と一緒にあって、環メンバーとしてO、NまたはSから選択された0~2個の追加の原子を有している5-または6-員芳香環を形成し、又は(iii) 各重水素について少なくとも52.5%、60%、70%、75%、80%、90%、95%、99%、99.5%又は99.9%の重水素取り込み有する1~8個の重水素で随意に置換されている。ある例において、R²⁶は、F、Cl、Br、I、-CN、-OH、-CF₃、NH₂、CF₃O、CH₃、CH₃O、-NO₂、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロプロピルアミノ、シクロプロピルメチルアミノ、1-シアノシクロプロピル、メチルアミノ、ジメチルアミノ、メチルチオ、アセトキシ、アセチル、メトキシカルボニル、アセトアミド又はメチルカルボニル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-ピリジルメチル、3-ピリジルメチル、4-ピリジルメチル、2-オキセタニル、3-オキセタニル、2-オキセタニルメチル、3-オキセタニルメチル、2-テトラヒドロフラニル、3-テトラヒドロフラニル(2-テトラヒドロフラニルメチル)(2-テ

30

40

50

トラヒドロチオフェニル)、3-テトラヒドロフラニルメチル、1-ピロリジニル、2-ピロリジニル、3-ピロリジニル、4-モルホリニル、2-モルホリニルまたは3-モルホリニルである。他の例において、 R^{26} は、F、Cl、Br、I、-CN、-OH、-CF₃、NH₂、CF₃O、CH₃、CH₃O、-NO₂、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロプロピルアミノ、シクロプロピルメチルアミノ、1-シアノシクロプロピル、メチルアミノ、ジメチルアミノ、メチルチオ、アセトキシ、アセチル、メトキシカルボニル、アセトアミ、メチルカルボニル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-ピリジルメチル、3-ピリジルメチル、4-ピリジルメチル、2-オキセタニル、3-オキセタニル、2-オキセタニルメチル、3-オキセタニルメチル、2-テトラヒドロフラニル、3-テトラヒドロフラニル(2-テトラヒドロフラニルメチル)(2-テトラヒドロチオフェニル)、3-テトラヒドロフラニルメチル、1-ピロリジニル、2-ピロリジニル、3-ピロリジニル、4-モルホリニル、2-モルホリニルまたは3-モルホリニルである。他の例に於いて、 R^{26} は、-F、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、-CH₃、CH₃(CO)NH-、ビニル、プロペン-3-イル又はCH₃(CO)(CH₃)N-である。ある実施形態に於いて、Z中の各水素原子は、各重水素について少なくとも52.5%、60%、70%、75%、80%、90%、95%、99%、99.5%又は99.9%の重水素取り込み有する重水素で随意に置換される。式(1)の他のすべての変数 Y^1 、 Y^2 及びQはここに記述された実施形態のうちのいずれか規定された通りである。

10

【0096】

式(1)の化合物のある実施形態において、Zは-N(R^6)(R^7)(R^8)であり、ここで、 R^6 はHであり、並びに、 R^7 及び R^8 は各々独立して、1~3個の R^d 又は R^e で随意に置換されたC₁₋₆アルキルである。ある実施形態において、 R^6 はHであり、並びに、 R^7 及び R^8 は各々独立して、1~3個の R^d 又は R^e で随意に置換されたC₁₋₆アルキルである。ある実施形態において、-C(R^6)(R^7)(R^8)はシクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシル、シクロペンチル、シクロヘプチル、シクロオクチルであり、それらの各々は、F、Cl、Br、I、-CN、-OH、-CF₃、NH₂、CF₃O⁻、CH₃、CH₃O、-CH₂CH=CH₂、-NO₂、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロプロピルアミノ、シクロプロピルメチルアミノ、1-シアノシクロプロピル、ビニル、メチルアミノ、ジメチルアミノ、メチルチオ、アセトキシ、アセチル、メトキシカルボニル、アセトアミド、メチルカルバモイル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-ピリジルメチル、3-ピリジルメチル、4-ピリジルメチル、2-オキセタニル、3-オキセタニル、2-オキセタニルメチル、3-オキセタニルメチル、2-テトラヒドロフラニル、3-テトラヒドロフラニル(2-テトラヒドロフラニルメチル)(2-テトラヒドロチオフェニル)、3-テトラヒドロフラニルメチル、1-ピロリジニル、2-ピロリジニル、3-ピロリジニル、4-モルホリニル、2-モルホリニルまたは3-モルホリニルから独立に選択された1~3個の R^{28} 置換基で随意に置換される。ある例において、 R^{28} は、F、Cl、Br、I、-CN、-OH、-CF₃、NH₂、CF₃O、CH₃、CH₃O、-NO₂、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロプロピルアミノ、シクロプロピルメチルアミノ、1-シアノシクロプロピル、メチルアミノ、ジメチルアミノ、メチルチオ、アセトキシ、アセチル、メトキシカルボニル、アセトアミ、メチルカルボニル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-ピリジルメチル、3-ピリジルメチル、4-ピリジルメチル、2-オキセタニル、3-オキセタニル、2-オキセタニルメチル、3-オキセタニルメチル、2-テトラヒドロフラニル、3-テトラヒドロフラニル(2-テトラヒドロフラニルメチル)(2-テトラヒドロチオフェニル)、3-テトラヒドロフラニルメチル、1-ピロリジニル、2-ピロリジニル、3-ピロリジニル、4-モルホリニル、2-モルホリニルまたは3-モルホリニルである。ある実施形態において、-C(R^6)(R^7)(R^8)は、2-アゼチジニル、3-アゼチジニル、3-ピロリジニル、2-ピロリジニル、2-ピペリジニル、3-ピペリジニル、4-ピペリジニル、2-モルホリニル、3-モルホリニル、2-チオモルホリニル、3-チオモルホリニル、2-オキサゾリジニル、4-オキサゾリジニル、5-オキサゾリジニル、2-チアゾリジニル、4-チアゾリジニル、5-チアゾリジニル、3-イソオキサゾリジニル、4-イソオキサゾリジニル、5-イソオキサゾリジニル、3-イソチアゾリジニル、4-イソチアゾリジニル、5-イソチアゾリジニル、3-ピラゾリジニル、4-ピラゾリジニル、2-ピペラジニル、2-ヘキサヒドロピリミジニル、4-ヘキサヒドロピリミジニル、5-ヘキサヒドロピリミジニル、3-ヘキサヒ

20

30

40

50

ドロピリダジニル又は4-ヘキサヒドロピリダジニルであり、その各々は、1~3つの R^{28} 置換基で随意に置換される。ある実施形態に於いて、Z中の各水素原子は、各重水素について少なくとも52.5%、60%、70%、75%、80%、90%、95%、99%、99.5%又は99.9%の重水素取り込み有する重水素で随意に置換される。式(1)の他のすべての変数 Y^1 、 Y^2 及びQはここに記述された実施形態のうちのいずれか規定された通りである。

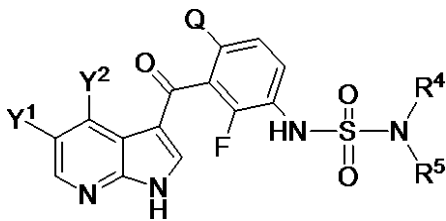
【0097】

式(1)の化合物のある実施形態において、Zは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシル、シクロペンチル、シクロヘプチル、シクロオクチル、1-アゼチジニル、1-ピロリジニル、1-ピペリジニル、4-モルホリニル4-チオモルホリニル3-オキサゾリジニル、3-チアゾリジニル、2-イソオキサゾリジニル、2-イソチアゾリジニル、1-ピラゾリジニル、1-ピペラジニル、1-ヘキサヒドロピリミジニル、1-ヘキサヒドロピリダジニル、(CF₃CH₂)₃N-、シクロプロピルメチルアミノ、sec-ブチル、ペンタノ-2-イルおよびペンタノ-3-イルから成る群から選択され、ここで、それらの各々は、(i) ハロゲン、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆ハロアルキル、C₁₋₆ハロアルコキシ、C₁₋₆アルキル、C₃₋₈シクロアルキル、C₃₋₈シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルおよびR^cから成る群から独立して選択された1~3個のR²⁷置換基で随意に置換され;または、(ii) 2つの隣接したR²⁷置換基が、それらが結合している原子と一緒に、環メンバーとしてO、NまたはSから選択された0~2個の追加の原子を有している5-または6-員芳香環を形成し、又は(iii) 各重水素について少なくとも52.5%、60%、70%、75%、80%、90%、95%、99%、99.5%又は99.9%の重水素取り込み有する1~11個の重水素で随意に置換されている。ある実施形態では、Zは1~2つのR²⁷基で随意に置換されたシクロプロピルである。別の実施態様において、Zは1~2つのR²⁷基で随意に置換されたシクロペンチルである。また別の実施形態において、Zは1~2つのR²⁷基で随意に置換された1-ピロリジニルである。他の実施形態において、Zは1~2つのR²⁷基で随意に置換された1-ピペリジニルである。別の実施態様において、Zは1-ピロリジニル、3-フルオロ-1-ピロリジニル、(3S)-3-フルオロ-1-ピロリジニル、(3R)-3-フルオロ-1-ピロリジニル、3,3-ジフルオロ-1-ピロリジニル、3-C₁₋₆アルキルC(O)-C₁₋₆アルキル-N-1-ピロリジニル、3-C₁₋₆アルキル-C(O)NH-1-ピロリジニル、C₁₋₆アルコキシカルボニル-1-ピロリジニル又は3,3-ジメチル-1-ピロリジニルである。ある例において、R²⁷は、F、Cl、Br、I、-CN、-OH、-CF₃、NH₂、CF₃O、CH₃、CH₃O、-NO₂、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロプロピルアミノ、シクロプロピルメチルアミノ、1-シアノシクロプロピル、メチルアミノ、ジメチルアミノ、メチルチオ、アセトキシ、アセチル、メトキシカルボニル、アセトアミド又はメチルカルボニル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-ピリジルメチル、3-ピリジルメチル、4-ピリジルメチル、2-オキセタニル、3-オキセタニル、2-オキセタニルメチル、3-オキセタニルメチル、2-テトラヒドロフラニル、3-テトラヒドロフラニル(2-テトラヒドロフラニルメチル)(2-テトラヒドロチオフェニル)、3-テトラヒドロフラニルメチル、1-ピロリジニル、2-ピロリジニル、3-ピロリジニル、4-モルホリニル、2-モルホリニルまたは3-モルホリニルである。一つの例に於いて、R²⁷は、-F、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、-CH₃、CH₃(CO)NH-、ビニル、プロペン-3-イル又はCH₃(CO)(CH₃)N-である。他の例に於いて、R²⁷は、-F、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、-CH₃、CH₃(CO)NH-、ビニル、プロペン-3-イル又はCH₃(CO)(CH₃)N-である。また別の例において、R²⁷はビニル又はプロペン-3-イルである。式(1)の他のすべての変数 Y^1 、 Y^2 及びQはここに記述された実施形態のうちのいずれか規定された通りである。

【0098】

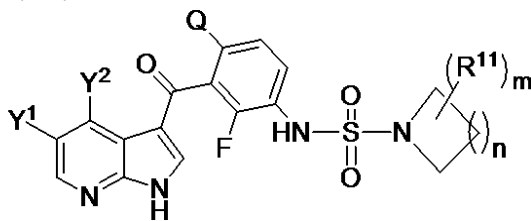
式Iの下位式

発明の1つの実施形態において、式(1)の化合物は下位式(1a)を有する:



Ia

式中、置換基 Y^1 、 Y^2 、 Q 、 R^4 および R^5 はここに開示された実施形態のうちのいずれかで定義された通りである。ある実施形態において、 R^4 は CH_3 であり、および R^5 は、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、 NH_2 、 CF_3O- 、 CH_3 、 CH_3O 、 $-NO_2$ 、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロプロピルアミノ、シクロプロピルメチルアミノ、1-シアノシクロプロピル、メチルアミノ、ジメチルアミノ、メチルチオ、アセトキシ、アセチル、メトキシカルボニル、アセトアミド、メチルカルバモイル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-ピリジルメチル、3-ピリジルメチル、4-ピリジルメチル、2-オキセタニル、3-オキセタニル、2-オキセタニルメチル、3-オキセタニルメチル、2-テトラヒドロフラニル、3-テトラヒドロフラニル(2-テトラヒドロフラニルメチル)(2-テトラヒドロチオフエニル)、3-テトラヒドロフラニルメチル、1-ピロリジニル、2-ピロリジニル、3-ピロリジニル、4-モルホリニル、2-モルホリニルまたは3-モルホリニルから独立して選択された1-3個の置換基で置換された C_{2-6} アルキルである。発明の第二の実施形態において、式(1)の化合物は下位式(1b)を有する：

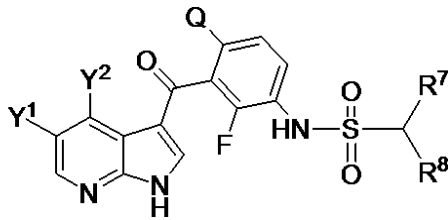


Ib

式中、 R^{11} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル又は R^e であり；それらの各々は、以下の置換基で随意に置換される：(i) C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル又は R^d から独立して選択された1~3個の置換基；又は(ii)1、2又は3個の R^a 置換基；又は(iii)1、2又は3個の R^b 置換基；又は(iv)1、2又は3個の R^c 置換基；又は(v)1、2又は3個の R^d 置換基；又は(vi)1、2又は3個の R^f 基；添字 n は1、2、3、4又は5である。そして、添字 m は0、1、2又は3である。ある実施形態において、 R^{11} は、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、 NH_2 、 CF_3O 、 CH_3 、エチル、プロピル、ブチル、 CH_3O 、 $-NO_2$ 、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロプロピルアミノ、シクロプロピルメチルアミノ、1-シアノシクロプロピル、メチルアミノ、ジメチルアミノ、メチルチオ、アセトキシ、アセチル、メトキシカルボニル、アセトアミド又はメチルカルボニル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-ピリジルメチル、3-ピリジルメチル、4-ピリジルメチル、2-オキセタニル、3-オキセタニル、2-オキセタニルメチル、3-オキセタニルメチル、2-テトラヒドロフラニル、3-テトラヒドロフラニル(2-テトラヒドロフラニルメチル)(2-テトラヒドロチオフエニル)、3-テトラヒドロフラニルメチル、1-ピロリジニル、2-ピロリジニル、3-ピロリジニル、4-モルホリニル、2-モルホリニルまたは3-モルホリニルである。ある実施形態において、 m は0である。他の実施形態において、添字 n は1、2、3又は4である。ある実施形態において、 n は1、2又は3であり、 m は1または2である。他のすべての変数 Y^1 、 Y^2 および Q はここに記述された実施形態のうちのいずれかで規定された通りである。

【 0 0 9 9 】

発明の第三の実施形態において、式(1)の化合物は下位式(1c)を有する：

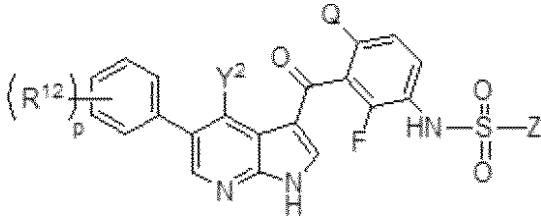


1c

式中、 R^7 および R^8 は各々独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル又は $-X^2R^9$ であり、ここで、 R^7 及び R^8 の脂肪族又は芳香族の部分が各々随意に、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルおよび R^9 から成る群から独立して選択された1~3個のメンバーで置換され、及び、ここで、 X^2 は $-NR^{10}$ 、O又はSであり； R^{10} はH、 C_{1-6} アルキル又はアリールであり；及び、 R^9 は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキルであり、ここで、 R^9 は、1~3個の R^e 置換基で随意に置換されている。ある実施形態に於いて、 R^7 および R^8 基は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、N、O又はSから選択された1~2個のヘテロ原子を環メンバーとして有する3~8員環式炭素環又は4~8員環式ヘテロ環を形成し、ここで、3~8員環式炭素環又は4~8員環式ヘテロ環は、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール若しくはヘテロアリールアルキル又は R^e から独立して選択された1~3個の基で随意に置換される。他のすべての変数 Y^1 、 Y^2 およびQはここに記述された実施形態のうちのいずれかで規定された通りである。

【 0 1 0 0 】

発明の第四の実施形態において、式(1)の化合物は下位式(1d)を有する：



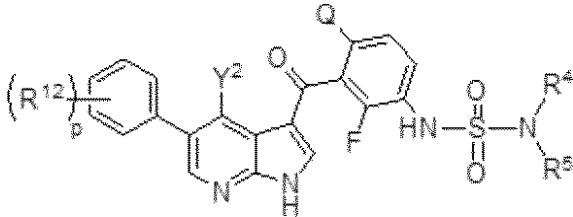
1d

式中： R^{12} はHまたは R^1 であり；又は、2つの隣接した R^{12} が、それらが結合している原子と一緒にあって、O、N又はSから選択された0-2個のヘテロ原子を環メンバーとして有している5~6員環を形成し；ここで、5~6員から成る環は、1-3個の R^d 又は R^e 置換基で随意に置換され、および、添字pは1から5までの整数である。ある実施形態において、pは1である。別の実施形態において、pは2である。また別の実施形態において、pは5であり、および、2つの隣接した R^{12} 置換基は、それらが結合している原子と一緒にあって、O、N又はSから選択された0-2個のヘテロ原子を環メンバーとして有する5~6員環を形成する；ここで、5~6員から成る環は、1-3個の R^d 又は R^e 置換基で随意に置換され、および、各 R^{12} は独立に、H、 R^d 又は R^e である。ある実施形態において、2つの隣接した R^{12} は、それらが結合している原子と一緒にあって、随意に置換された縮合環式炭素環を生成し、それらは非限定的に、ベンゼン、シクロペンタン及びシクロヘキサン環を含む。環式炭素環上の置換基は1-2個の R^d 又は R^e 基でありえる。他の実施形態において、2つの隣接した R^{12} は、それらが結合している原子と一緒にあって、随意に置換された縮合環式ヘテロ環を形成し、限定的では無く、ピロール、フラン、チオフェン、ピラゾール、イミダゾール、オキサゾール、イソキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、ピリジン、ピラジン、ピリダジン、テ

トラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロチオフェン、ピラゾリジン、イソオキサゾリジン、イミダゾリジン、オキサゾリジン、チアゾリジン、イソチアゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、及びヘキサヒドロピリミジン環を含んでいる。他のすべての変数 Y^2 、 Q および Z はここに記述された実施形態のうちのいずれかで規定された通りである。

【0101】

発明の第5の実施形態において、式(1)の化合物は下位式(Id)を有する：

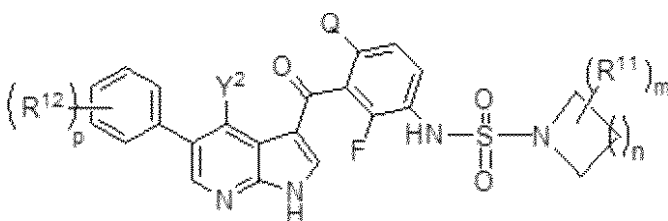


Id-1

式中： R^{12} はHまたは R^1 であり；又は、2つの隣接した R^{12} が、それらが結合している原子と一緒にあって、O、N又はSから選択された0-2個のヘテロ原子を環メンバーとして有している5~6員環を形成し；ここで、5~6員から成る環は、1-3個の R^d 又は R^e 置換基で随意に置換され、および、添字pは1から5までの整数である。ある実施形態において、pは1である。別の実施形態において、pは2である。また別の実施形態において、pは5であり、および、2つの隣接した R^{12} 置換基は、それらが結合している原子と一緒にあって、O、N又はSから選択された0-2個のヘテロ原子を環メンバーとして有する5~6員環を形成する；ここで、5~6員から成る環は、1-3個の R^d 又は R^e 置換基で随意に置換され、および、他の3個の R^{12} はそれぞれ独立に、H、 R^d 又は R^e である。ある実施形態において、2つの隣接した R^{12} は、それらが結合している原子と一緒にあって、随意に置換された縮合環式炭素環を生成し、それらは非限定的に、ベンゼン、シクロペンタン、シクロヘキサン及びベンゼン環を含む。環式炭素環上の置換基は1-2個の R^d 又は R^e 基でありえる。他の実施形態において、2つの隣接した R^{12} は、それらが結合している原子と一緒にあって、随意に置換された縮合環式ヘテロ環を形成し、限定的では無く、ピロール、フラン、チオフェン、ピラゾール、イミダゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、ピリジン、ピラジン、ピリダジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロチオフェン、ピラゾリジン、イソオキサゾリジン、イミダゾリジン、オキサゾリジン、チアゾリジン、イソチアゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、及びヘキサヒドロピリミジン環を含んでいる。他のすべての変数 Y^2 、 Q 、 R^4 および R^5 は、ここに記述された実施形態のうちのいずれかで定義された通りである。

【0102】

発明の第6の実施形態において、式(1)の化合物は下位式(Id-2)を有する：



Id-2

他のすべての変数 R^{12} 、p、m、n、 Y^2 、 Q および R^{11} は、ここに記述された実施形態のうちのいずれかで定義された通りである。式中、 R^{11} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} シクロアルキルアルキル、アリアル、アリアルアルキル、ヘテロアリアル、ヘテロアリアルアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル又は R^e であり；添字mは0から3までの整数であり、及び添字nは1から5までの整数である。

【0103】

発明の第7の実施形態において、式(1)の化合物は下位式(Id-3)を有する：

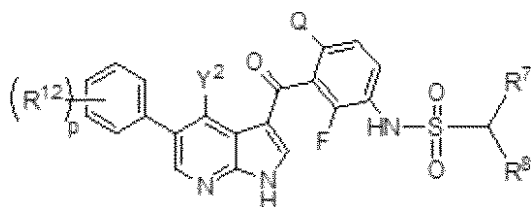
10

20

30

40

50



Id-3

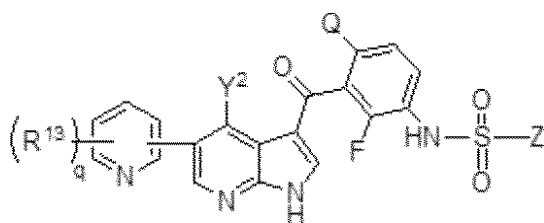
式中、他のすべての変数 R^{12} 、 p 、 Y^2 、 Q 、 R^7 および R^8 は、ここに記述された実施形態のうちいずれかで定義された通りである。ある実施形態において、 R^7 及び R^8 は各々独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル又は $-X^2R^9$ であり、ここで、 R^7 及び R^8 の脂肪族又は芳香族の部分が各々随意に、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルおよび R^9 から成る群から独立して選択された1~3個のメンバーで置換され、但し、各場合で、 R^6 、 R^7 および R^8 基の少なくとも2個は、同時に水素ではなく；及び、ここで、 X^2 は $-NR^{10}$ 、 O 又は S であり； R^{10} は H 、 C_{1-6} アルキル又はアリールであり；及び、 R^9 は、 H 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキルであり、ここで、 R^9 は、1~3個の R^9 置換基で随意に置換されている。

10

20

【0104】

発明の第8の実施形態において、式(1)の化合物は下位式(1e)を有する：



1e

式中、 R^{13} は H または R^1 であり；又は、2個の隣接した R^{13} は、それらが結合している原子と一緒にあって、環メンバーとして O 、 N 又は S から選択された0-2つのヘテロ原子を有する5~6員環を形成し；および、添字 q は1から4までの整数であり、ここで、5~6員から成る環は、1-3個の R^d 又は R^e 置換基で随意に置換される。ある実施形態において、 q は1である。別の実施形態において、 q は2である。また別の実施形態において、 q は4であり、および、2つの隣接した R^{13} 置換基は、それらが結合している原子と一緒にあって、 O 、 N 又は S から選択された0-2個のヘテロ原子を環メンバーとして有する5~6員環を形成する；ここで、5~6員から成る環は、1-3個の R^d 又は R^e 置換基で随意に置換され、および、他の2個の R^{13} はそれぞれ独立に、 H 、 R^d 又は R^e である。ある実施形態において、2つの隣接した R^{13} は、それらが結合している原子と一緒にあって、随意に置換された縮合環式炭素環を生成し、それらは非限定的に、ベンゼン、シクロペンタン及びシクロヘキサン環を含む。環式炭素環上の置換基は1-2個の R^d 又は R^e 基でありえる。他の実施形態において、2つの隣接した R^{13} 基は、それらが結合している原子と一緒にあって、随意に置換された縮合環式ヘテロ環を形成し、限定的では無く、ピロール、フラン、チオフェン、ピラゾール、イミダゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、ピリジン、ピラジン、ピリダジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロチオフェン、ピラゾリジン、イソオキサゾリジン、イミダゾリジン、オキサゾリジン、チアゾリジン、イソチアゾリジン、ペペリジン、ペペラジン、及びヘキサヒドロピリミジン環を含んでいる。他のすべての変数 Y^2 、 Q および Z はここに記述された実施形態のうちいずれかで規定された通りである。

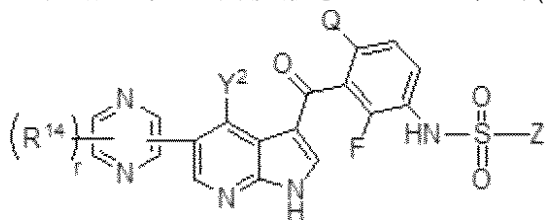
30

40

【0105】

50

発明の第9の実施形態において、式(1)の化合物は下位式(1f)を有し：



1f

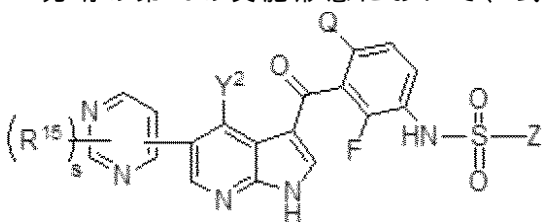
式中、 R^{14} はHまたは R^1 であり；又は、2つの隣接した R^{14} が、それらが結合している原子と一緒にあって、O、N又はSから選択された0-2個のヘテロ原子を環メンバーとして有している5~6員環を形成し；及び、添字rは1~3の整数であり、ここで、5~6員から成る環は、1-3個の R^d 又は R^e 置換基で随意に置換される。ある実施形態では、rは1である。別の実施形態様において、rは2である。まだ別の実施形態において、rは3であり、および、2つの隣接した R^{14} 置換基は、それらが結合している原子と一緒にあって、O、N又はSから選択された0-2個のヘテロ原子を環メンバーとして有する5~6員環を形成する；ここで、5~6員から成る環は、1-3個の R^d 又は R^e 置換基で随意に置換され、および、他の R^{14} はそれぞれ独立に、H、 R^d 又は R^e である。ある実施形態において、2つの隣接した R^{14} は、それらが結合している原子と一緒にあって、随意に置換された縮合環式炭素環を生成し、それらは非限定的に、ベンゼン、シクロペンタン及びシクロヘキサン環を含む。環式炭素環上の置換基は1-2個の R^d 又は R^e 基でありえる。他の実施形態において、2つの隣接した R^{14} 基は、それらが結合している原子と一緒にあって、随意に置換された縮合環式ヘテロ環を形成し、限定的では無く、ピロール、フラン、チオフェン、ピラゾール、イミダゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、ピリジン、ピラジン、ピリダジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロチオフェン、ピラゾリジン、イソオキサゾリジン、イミダゾリジン、オキサゾリジン、チアゾリジン、イソチアゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、及びヘキサヒドロピリミジン環を含んでいる。他のすべての変数 Y^2 、QおよびZはここに記述された実施形態のうちのいずれかで規定された通りである。

10

20

【0106】

発明の第10の実施形態において、式(1)の化合物は下位式(1g)を有し：



1g

式中、 R^{15} はHまたは R^1 であり；又は、2つの隣接した R^{15} が、それらが結合している原子と一緒にあって、O、N又はSから選択された0-2個のヘテロ原子を環メンバーとして有している5~6員環を形成し；及び、添字sは1~3の整数である、ここで、5~6員から成る環は、1-3個の R^d 又は R^e 置換基で随意に置換される。ある実施形態では、sは1である。別の実施形態様において、sは2である。まだ別の実施形態において、sは3であり、および、2つの隣接した R^{15} 置換基は、それらが結合している原子と一緒にあって、O、N又はSから選択された0-2個のヘテロ原子を環メンバーとして有する5~6員環を形成する；ここで、5~6員から成る環は、1-3個の R^d 又は R^e 置換基で随意に置換され、および、他の R^{15} はそれぞれ独立に、H、 R^d 又は R^e である。ある実施形態において、2つの隣接した R^{15} は、それらが結合している原子と一緒にあって、随意に置換された縮合環式炭素環を生成し、それらは非限定的に、ベンゼン、シクロペンタン及びシクロヘキサン環を含む。環式炭素環上の置換基は1-2個の R^d 又は R^e 基でありえる。他の実施形態において、2つの隣接した R^{15} 基は、それらが結合している原子と一緒にあって、随意に置換された縮合環式ヘテロ環を形成し、限定

40

50

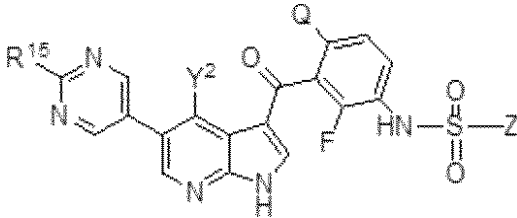
的では無く、ピロール、フラン、チオフェン、ピラゾール、イミダゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、ピリジン、ピラジン、ピリダジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロチオフェン、ピラゾリジン、イソオキサゾリジン、イミダゾリジン、オキサゾリジン、チアゾリジン、イソチアゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、及びヘキサヒドロピリミジン環を含んでいる。他の実施形態において、 R^{15} は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、 CF_3O 、 $-$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 $-NO_2$ 、ベンジル、フェニル、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロブチル、シクロブチルメチル、シクロペンチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシル、シクロヘキシルメチル、 $-OC(O)R^b$ 、 $-C(O)R^b-C(O)OR^b$ 、 $-NHC(O)R^b$ 、 $-C(O)NHR^b$ 、 $-NHR^b$ 又は $-NR^bR^b$ である。ある実施形態において、 R^{15} は、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、 NH_2 、 CF_3O 、 CH_3 、 CH_3O 、 NO_2 、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロプロピルアミノ、シクロプロピルメチルアミノ、1-シアノシクロプロピル、メチルアミノ、ジメチルアミノ、メチルチオ、アセトキシ、アセチル、メトキシカルボニル、アセトアミド又はメチルカルボニル、イソプロピル、1-ピロリジニル、1-シクロプロピルエチル、2-シクロプロピルエチル、1-シクロプロピルエチルアミノ、2-シクロプロピルエチルアミノ又は1-ヒドロキシ-1-メチルエチルルから独立して選択された1、2または3個の置換基で随意に置換される。他のすべての変数 Y^2 、 Q および Z はここに記述された実施形態のうちのいずれかで規定された通りである。

10

【0107】

発明の第11の実施形態において、式(1)の化合物は下位式(Ig-1)を有する：

20



Ig-1

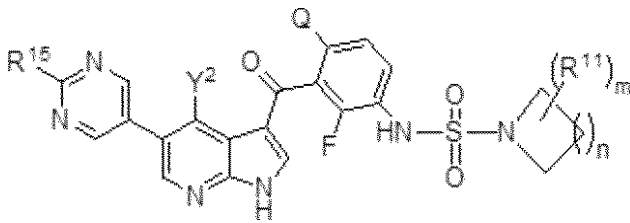
式中、他のすべての変数 R^{15} 、 Y^2 、 Q および Z はここに記述された実施形態のうちのいずれかで規定された通りである。好ましい実施形態において、 Y^2 は H である。ある実施形態において、 R^{15} は H または R^1 である。ある実施形態において、 R^{15} は R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 又は R^e である。他の実施形態において、 R^{15} は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、 CF_3O 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 $-NO_2$ 、ベンジル、フェニル、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロブチル、シクロブチルメチル、シクロペンチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシル、シクロヘキシルメチル、 $-OC(O)R^b$ 、 $-C(O)R^b-C(O)OR^b$ 、 $-NHC(O)R^b$ 、 $-C(O)NHR^b$ 、 $-NHR^b$ 又は $-NR^bR^b$ である。ある実施形態において、 R^{15} は、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、 NH_2 、 CF_3O 、 CH_3 、 CH_3O 、 $-NO_2$ 、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロプロピルアミノ、シクロプロピルメチルアミノ、1-シアノシクロプロピル、メチルアミノ、ジメチルアミノ、メチルチオ、アセトキシ、アセチル、メトキシカルボニル、アセトアミド又はメチルカルボニル、イソプロピル、1-ピロリジニル、1-シクロプロピルエチル、2-シクロプロピルエチル、1-シクロプロピルエチルアミノ、2-シクロプロピルエチルアミノ又は1-ヒドロキシ-1-メチルエチルルから独立して選択された1、2または3個の置換基で随意に置換される。ある実施形態において、 Z は $-N(R^4)(R^5)$ 又は $-N(CH_3)(R^5)$ である。他のすべての変数はここに記述された実施形態のうちのいずれかで規定された通りである。

30

40

【0108】

発明の第12の実施例において、式(1)の化合物はサブ式(Ig-2)を有する：

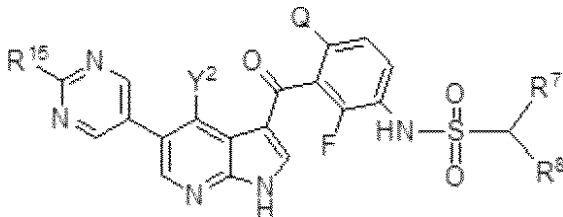


Ig-2

式中、他のすべての変数 R^{15} 、 Y^2 、 Q 、 R^{11} 、 m および n は、ここに記述された実施形態のうちの一つで定義された通りである。好適な実施形態では、 Y^2 はHである。ある実施形態において、 R^{15} はHまたは R^1 である。ある実施形態において、 R^{15} は R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 又は R^e である。ある実施形態では、 R^{15} は C_{1-6} アルキルである。別の実施形態において、 R^{15} は C_{3-6} シクロアルキルである。また別の実施形態において、 R^{15} はヘテロシクロアルキルである。添字 m は0から3までの整数である。添字 n は1から5までの整数である。ある実施形態において、 m は0である。他の実施形態において、添字 n は1、2、3又は4である。ある実施形態において、 n は1、2又は3である。そして、 m は1または2である。ある実施形態において、 R^{11} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} シクロアルキルアルキル、アリーール、アリーールアルキル、ヘテロアリーール、ヘテロアリーールアルキル又は R^e である。ある実施形態において、 R^{11} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} シクロアルキルアルキル、アリーール、アリーールアルキル、ヘテロアリーール、ヘテロアリーールアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル又は R^e である。その各々は、(i) C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} シクロアルキルアルキル、アリーール、アリーールアルキル、ヘテロアリーール、ヘテロアリーールアルキル、 R^d 又は R^e から独立して選択された1-3個の置換基で随意に置換され；又は(ii)1、2又は3個の R^a 置換基；又は(iii)1、2又は3個の R^b 置換基；又は(iv)1、2又は3個の R^c 置換基；又は(v)1、2又は3個の R^d 置換基；又は(vi)1、2又は3個の R^f 基：添字 n は1、2、3、4又は5である。そして、添字 m は0、1、2又は3である。他の実施形態において、 R^{11} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} シクロアルキルアルキル、アリーール、アリーールアルキル、ヘテロアリーール、ヘテロアリーールアルキル又は R^e である。ある実施形態において、 R^{11} はハロゲン、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキル-(CO)NH-又は C_{1-6} アルキル-(CO)(C_{1-6} アルキル)N-である。ある実施形態に於いて、 R^{11} は、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、 $-CH_3$ 、 $CH_3(CO)NH-$ 、ビニル、プロペン-3-イル又は $CH_3(CO)(CH_3)N-$ である。式Ig-2の化合物の一つの実施形態において、添字 n は1であり、 m は0または1である。式Ig-2の化合物の別の実施形態において、添字 n は2であり、 m は0、1又は2である。式Ig-2の化合物のまだ別の実施形態において、添字 n は3であり、 m は0、1又は2である。他のすべての変数はここに記述された実施形態のうちの一つに規定された通りである。

【0109】

発明の13番めの実施形態において、式(1)の化合物は下位式(Ig-3)を有する：



Ig-3

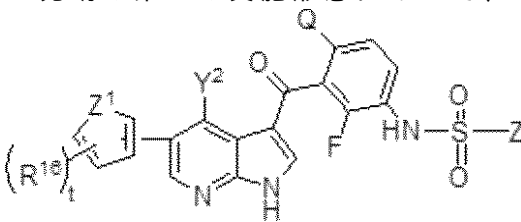
式中、他のすべての変数 R^{15} 、 Y^2 、 Q 、 R^7 および R^8 は、ここに記述された実施形態のうちの一つで定義された通りである。好適な実施形態では、 Y^2 はHである。ある実施形態において、 R^{15} はHまたは R^1 である。ある実施形態において、 R^{15} は R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 又は R^e である。ある実施形態では、 R^{15} は C_{1-6} アルキルである。別の実施形態において、 R^{15} は C_{3-6} シクロアルキルである。また別の実施形態において、 R^{15} はヘテロシクロアルキルであ

る。ある実施形態において、 R^7 及び R^8 は各々独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル又は $-X^2R^9$ であり、ここで、 R^7 及び R^8 の脂肪族又は芳香族の部分が各々随意に、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルおよび R^9 から成る群から独立して選択された1~3個のメンバーで置換され、但し、各場合で、 R^6 、 R^7 および R^8 基の少なくとも2個は、同時に水素ではなく；及び、ここで、 X^2 は-N R^{10} 、O又はSであり； R^{10} はH、 C_{1-6} アルキル又はアリールであり；及び、 R^9 は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキルであり、ここで、 R^9 は、1~3個の R^9 置換基で随意に置換されている。ある实例において、 $-C(R^7)(R^8)$ は分岐した C_{3-6} アルキルである。ある実施形態では、 $-C(R^7)(R^8)$ はイソプロピルである。別の実施形態において、 $-C(R^7)(R^8)$ はsec-ブチルである。また別の実施形態において、 $-C(R^7)(R^8)$ はペンタノ-2-イルである。さらに別の実施形態において、 $-C(R^7)(R^8)$ はペンタノ-3-イルである。他のすべての変数はここに記述された実施形態のうちのいずれかに規定された通りである。

10

【0110】

発明の第14の実施形態において、式(I)の化合物は下位式(Ih)を有し：



20

Ih

式中、 Z^1 はOまたはSであり； R^{16} はHまたは R^1 であり；又は、2つの隣接した R^{16} が、それらが結合している原子と一緒にあって、O、N又はSから選択された0-2個のヘテロ原子を環メンバーとして有している5~6員環を形成し；ここで、5~6員から成る環は、1-3個の R^d 又は R^e 置換基で随意に置換される。及び添字 t は1から3までの整数である、請求項1に記載の化合物。ある実施形態では、 Z^1 はOである。別の実施形態において、 Z^1 はSである。ある実施形態では、 t は1である。別の実施形態において、 t は2である。また別の実施形態において、 t は3であり、および、2つの隣接した R^{16} 置換基は、それらが結合している原子と一緒にあって、O、N又はSから選択された0-2個のヘテロ原子を環メンバーとして有する5~6員環を形成する；ここで、5~6員から成る環は、1-3個の R^d 又は R^e 置換基で随意に置換され、および、他の R^{16} はそれぞれ独立に、H、 R^d 又は R^e である。ある実施形態において、2つの隣接した R^{16} は、それらが結合している原子と一緒にあって、随意に置換された縮合環式炭素環を生成し、それらは非限定的に、ベンゼン、シクロペンタン及びシクロヘキサン環を含む。環式炭素環上の置換基は1-2個の R^d 又は R^e 基でありえる。他の実施形態において、2つの隣接した R^{16} 基は、それらが結合している原子と一緒にあって、随意に置換された縮合環式ヘテロ環を形成し、限定的では無く、ピロール、フラン、チオフェン、ピラゾール、イミダゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、ピリジン、ピラジン、ピリダジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロチオフェン、ピラゾリジン、イソオキサゾリジン、イミダゾリジン、オキサゾリジン、チアゾリジン、イソチアゾリジン、ペペリジン、ペペラジン、及びヘキサヒドロピリミジン環を含んでいる。他の実施形態において、 R^{16} は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、 CF_3O 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 $-NO_2$ 、ベンジル、フェニル、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロブチル、シクロブチルメチル、シクロペンチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシル、シクロヘキシルメチル、 $-OC(O)R^b$ 、 $-C(O)R^b-C(O)OR^b$ 、 $-NHC(O)R^b$ 、 $-C(O)NHR^b$ 、 $-NHR^b$ 又は $-NR^bR^b$ である。ある実施形態において、 R^{16} は、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、 NH_2 、 CF_3O 、 CH_3 、 CH_3O 、 $-NO_2$ 、シクロプロピル、シクロプロピルメチ

30

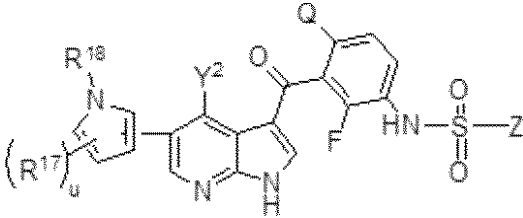
40

50

ル、シクロプロピルアミノ、シクロプロピルメチルアミノ、1-シアノシクロプロピル、メチルアミノ、ジメチルアミノ、メチルチオ、アセトキシ、アセチル、メトキシカルボニル、アセトアミド又はメチルカルボニル、イソプロピル、1-ピロリジニル、1-シクロプロピルエチル、2-シクロプロピルエチル、1-シクロプロピルエチルアミノ、2-シクロプロピルエチルアミノ又は1-ヒドロキシ-1-メチルエチルである。他のすべての変数 Y^2 , QおよびZはここに記述された実施形態のうちのいずれかで規定された通りである。

【0111】

発明の第15の実施形態において、式(I)の化合物は下位式(ii)を有し：



ii

式中、 R^{18} は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル又は C_{3-6} シクロアルキルであり； R^{17} はHまたは R^1 であり；又は、2つの隣接した R^{17} が、それらが結合している原子と一緒にあって、O、N又はSから選択された0-2個のヘテロ原子を環メンバーとして有している5~6員環を形成し；又は、 R^{17} および R^{18} が、それらが結合している原子と一緒にあって、O、N又はSから選択された0-2個のヘテロ原子を環メンバーとして有している5~6員環を形成し、ここで、5~6員から成る環は、1-3個の R^d 又は R^e 置換基で随意に置換される。 R^{18} はH、 C_{1-6} アルキル又は C_{1-6} ハロアルキルであり；及び添字uは1から3までの整数である。ある実施形態では、uは1である。別の実施形態において、uは2である。また別の実施形態において、pは5であり、および、2つの隣接した R^{12} 置換基は、それらが結合している原子と一緒にあって、O、N又はSから選択された0-2個のヘテロ原子を環メンバーとして有する5~6員環を形成する；ここで、5~6員から成る環は、1-3個の R^d 又は R^e 置換基で随意に置換され、および、他の R^{17} はそれぞれ独立に、H、 R^d 又は R^e である。他の実施形態において、 R^{17} および R^{18} は、それらが結合している原子と一緒にあって、O、N又はSから選択された0-2個のヘテロ原子を環メンバーとして有している5~6員環を形成し、ここで、5~6員から成る環は、1-3個の R^d 又は R^e 置換基で随意に置換される。ある実施形態において、(i)2つの隣接した R^{17} は、それらが結合している原子と一緒にあって、又は(ii) R^{17} および R^{18} はそれらが結合している原子と一緒にあって、随意に置換された縮合環式炭素環を形成し、それらは、非限定的に、ベンゼン、シクロペンタン及びシクロヘキサン環を含む。環式炭素環上の置換基は1-2個の R^d 又は R^e 基でありえる。他の実施形態において、(i)2つの隣接した R^{17} 基は、それらが結合している原子と一緒にあって、又は(ii) R^{17} および R^{18} はそれらが結合している原子と一緒にあって、随意に置換された縮合ヘテロ環を形成し、非限定的に、ピロール、フラン、チオフェン、ピラゾール、イミダゾール、オキサゾール、イソキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、ピリジン、ピラジン、ピリダジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロチオフェン、ピラゾリジン、イソキサゾリジン、イミダゾリジン、オキサゾリジン、チアゾリジン、イソチアゾリジン、ピペリジン、ピペラジンおよびヘキサヒドロピリミジン環を含んでいる。ある実施形態において、 R^{17} は、ハロゲン、-CN、-OH、-CF₃、CF₃O-、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、-NO₂、ベンジル、フェニル、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロブチル、シクロブチルメチル、シクロペンチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシル、シクロヘキシルメチル、-OC(O) R^b 、-C(O) R^b -C(O)OR^b、-NHC(O) R^b 、-C(O)NHR^b、-NHR^b又は-NR^bR^bである。ある実施形態において、 R^{17} は、F、Cl、Br、I、-CN、-OH、-CF₃、NH₂、CF₃O、CH₃、CH₃O、-NO₂、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロプロピルアミノ、シクロプロピルメチルアミノ、1-シアノシクロプロピル、メチルアミノ、ジメチルアミノ、メチルチオ、アセトキシ、アセチル、メトキシカルボニル、アセトアミド又はメチルカルボニル、イソプロピル、1-ピロリジニル、1-シクロプロピルエチル、2-シクロプロピ

10

20

30

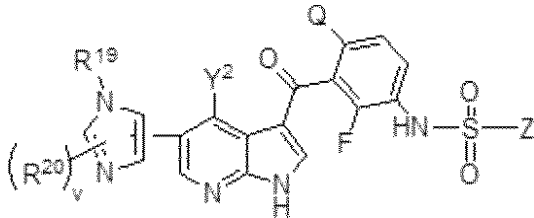
40

50

ルエチル、1-シクロプロピルエチルアミノ、2-シクロプロピルエチルアミノ又は1-ヒドロキシ-1-メチルエチルである。ある例において、 R^{18} はH、 C_{1-6} アルキル又は C_{1-6} ハロアルキルである。ある実施形態において、 R^{18} は、H、 C_{1-6} アルキル又は、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロブチル、シクロブチルメチル、シクロペンチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシル又はシクロヘキシルメチルである。ある実施形態において、 R^{18} はHまたは CH_3 である。他のすべての変数 Y^2 、QおよびZはここに記述された実施形態のうちのいずれかで規定された通りである。

【0112】

発明の第16の実施形態において、式(1)の化合物は下位式(1j)を有し：



1j

式中、 R^{19} は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル又は C_{3-6} シクロアルキルである。 R^{20} はHまたは R^1 であり；又は、2つの隣接した R^{20} が、それらが結合している原子と一緒にあって、O、N又はSから選択された0-2個のヘテロ原子を環メンバーとして有している5~6員環を形成し；又は、 R^{20} および R^{19} が、それらが結合している原子と一緒にあって、O、N又はSから選択された0-2個のヘテロ原子を環メンバーとして有している5~6員環を形成し； R^{19} はH、 C_{1-6} アルキル又は C_{1-6} ハロアルキルであり；及び、添字vは1または2の整数である、ここで、5~6員から成る環は、1-3個の R^d 又は R^e 置換基で随意に置換される。ある実施形態では、vは1である。ある実施形態において、2つの隣接した R^{20} 置換基は、それらが結合している原子と一緒にあって、O、N又はSから選択された0-2個のヘテロ原子を環メンバーとして有する5~6員環を形成する；ここで、5~6員から成る環は、1-3個の R^d 又は R^e 置換基で随意に置換される。他の実施形態において、vは2であり、並びに、 R^{19} および R^{20} は、それらが結合している原子と一緒にあって、O、N又はSから選択された0-2個のヘテロ原子を環メンバーとして有する5~6員環を形成し、ここで、5~6員から成る環は、1-3個の R^d 又は R^e 置換基で随意に置換され、他の R^{20} はH、 R^d 又は R^e である。ある実施形態において、(i)2つの隣接した R^{20} は、それらが結合している原子と一緒にあって、又は(ii) R^{19} および R^{20} はそれらが結合している原子と一緒にあって、随意に置換された縮合環式炭素環を形成し、それらは、非限定的に、シクロペンタン、シクロヘキサンおよびベンゼン環を含む。環式炭素環上の置換基は1-2個の R^d 又は R^e 基でありえる。他の実施形態において、(i)2つの隣接した R^{19} 基は、それらが結合している原子と一緒にあって、又は(ii) R^{19} および R^{20} はそれらが結合している原子と一緒にあって、随意に置換された縮合ヘテロ環を形成し、非限定的に、ピロール、フラン、チオフェン、ピラゾール、イミダゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、ピリジン、ピラジン、ピリダジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロチオフェン、ピラゾリジン、イソオキサゾリジン、イミダゾリジン、オキサゾリジン、チアゾリジン、イソチアゾリジン、ピペリジン、ピペラジンおよびヘキサヒドロピリミジン環を含んでいる。他の実施形態において、 R^{20} は、ハロゲン、-CN、-OH、-CF₃、CF₃O-、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、-NO₂、ベンジル、フェニル、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロブチル、シクロブチルメチル、シクロペンチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシル、シクロヘキシルメチル、-OC(O) R^b 、-C(O) R^b -C(O)OR^b、-NHC(O) R^b 、-C(O)NHR^b、-NHR^b又は-NR^bR^bである。ある実施形態において、 R^{20} は、F、Cl、Br、I、-CN、-OH、-CF₃、NH₂、CF₃O、CH₃、CH₃O、-NO₂、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロプロピルアミノ、シクロプロピルメチルアミノ、1-シアノシクロプロピル、メチルアミノ、ジメチルアミノ、メチルチオ、アセトキシ、アセチル、メトキシカルボニル、アセトアミド又はメチルカルボニル、イソプロピル、1-ピロリジニル、1-シクロプロピルエ

10

20

30

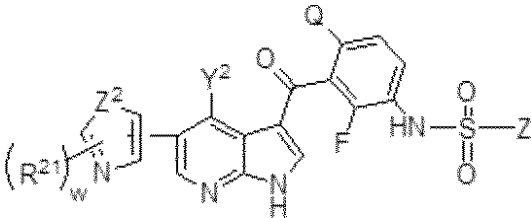
40

50

チル、2-シクロプロピルエチル、1-シクロプロピルエチルアミノ、2-シクロプロピルエチルアミノ又は1-ヒドロキシ-1-メチルエチルである。ある例において、 R^{19} はH、 C_{1-6} アルキル又は C_{1-6} ハロアルキルである。ある実施形態において、 R^{19} は、H、 C_{1-6} アルキル又は、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロブチル、シクロブチルメチル、シクロペンチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシル又はシクロヘキシルメチルである。ある実施形態において、 R^{19} はHまたは CH_3 である。他のすべての変数 Y^2 、 Q および Z はここに記述された実施形態のうちのいずれかで規定された通りである。

【0113】

発明の第17の実施形態において、式(1)の化合物は下位式(1k)を有する：



1k

式中、 Z^2 はOまたはSである。添字 w は1または2である。 R^{21} はHまたは R^1 であり；又は、2つの隣接した R^{21} が、それらが結合している原子と一緒にあって、O、N又はSから選択された0-2個のヘテロ原子を環メンバーとして有している5~6員環を形成し；ここで、5~6員から成る環は、1-3個の R^d 又は R^e 置換基で随意に置換される。ある実施形態では、 w は1である。別の実施形態様において、 w は2である。ある実施形態において、2つの隣接した R^{21} 置換基は、それらが結合している原子と一緒にあって、O、N又はSから選択された0-2個のヘテロ原子を環メンバーとして有する5~6員環を形成する；ここで、5~6員から成る環は、1-3個の R^d 又は R^e 置換基で随意に置換される。ある実施形態において、2つの隣接した R^{21} は、それらが結合している原子と一緒にあって、随意に置換された縮合環式炭素環を生成し、それらは非限定的に、シクロペンタン、シクロヘキサン及びベンゼン環を含む。ある例では、環式炭素環上の置換基は1-2個の R^d 又は R^e 基でありえる。他の実施形態において、2つの隣接した R^{21} 基は、それらが結合している原子と一緒にあって、随意に置換された縮合環式ヘテロ環を形成し、限定的では無く、ピロール、フラン、チオフェン、ピラゾール、イミダゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、ピリジン、ピラジン、ピリダジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロチオフェン、ピラゾリジン、イソオキサゾリジン、イミダゾリジン、オキサゾリジン、チアゾリジン、イソチアゾリジン、ペペリジン、ペペラジン、及びヘキサヒドロピリミジン環を含んでいる。ある例では、ヘテロ環上の置換基は1-2個の R^d 又は R^e 基でありえる。他の実施形態において、 R^{21} は、ハロゲン、-CN、-OH、-CF₃、CF₃O-、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、-NO₂、ベンジル、フェニル、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロブチル、シクロブチルメチル、シクロペンチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシル、シクロヘキシルメチル、-OC(O) R^b 、-C(O) R^b -C(O)OR^b、-NHC(O) R^b 、-C(O)NHR^b、-NHR^b又は-NR^bR^bである。ある実施形態において、 R_{21} は、F、Cl、Br、I、-CN、-OH、-CF₃、NH₂、CF₃O、CH₃、CH₃O、-NO₂、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロプロピルアミノ、シクロプロピルメチルアミノ、1-シアノシクロプロピル、メチルアミノ、ジメチルアミノ、メチルチオ、アセトキシ、アセチル、メトキシカルボニル、アセトアミド又はメチルカルボニル、イソプロピル、1-ピロリジニル、1-シクロプロピルエチル、2-シクロプロピルエチル、1-シクロプロピルエチルアミノ、2-シクロプロピルエチルアミノ又は1-ヒドロキシ-1-メチルエチルである。他のすべての変数 Y^2 、 Q および Z はここに記述された実施形態のうちのいずれかで規定された通りである。

【0114】

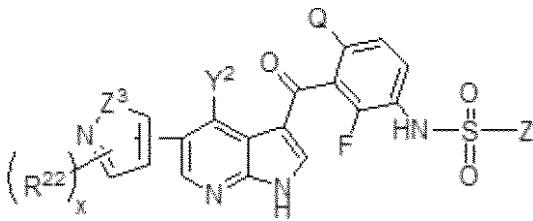
発明の第18の実施形態において、式(1)の化合物は下位式(1l)を有する：

10

20

30

40

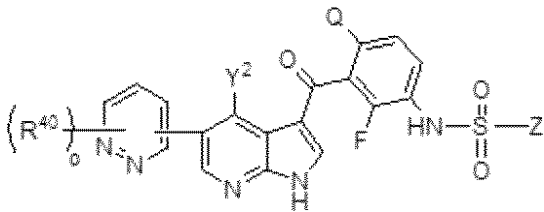


II

式中、 Z^3 はO、S又は $-N(R^{30})$ であり、ここで、 R^{30} は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル又は C_{3-6} シクロアルキルである。添字 x は1または2である。 R^{22} はHまたは R^1 であり；又は、2つの隣接した R^{22} が、それらが結合している原子と一緒になっ
 て、O、N又はSから選択された0-2個のヘテロ原子を環メンバーとして有している5~6員環
 を形成し；ここで、5~6員から成る環は、1-3個の R^d 又は R^e 置換基で随意に置換される。
 ひとつの実施形態において、 x は1である。別の実施態様において、 x は2である。ある実施
 形態において、2つの隣接した R^{22} 置換基は、それらが結合している原子と一緒になっ
 て、O、N又はSから選択された0-2個のヘテロ原子を環メンバーとして有する5~6員環を形成す
 る；ここで、5~6員から成る環は、1-3個の R^d 又は R^e 置換基で随意に置換される。他の実
 施形態において、 x は2であり、 R^{22} および R^{30} は、それらが結合している原子と一緒になっ
 て、O、N又はSから選択された0-2個のヘテロ原子を環メンバーとして有している5~6員環
 を形成し、ここで、5~6員から成る環は、1-3個の R^d 又は R^e 置換基で随意に置換される。
 ある実施形態において、(i)2つの隣接した R^{22} は、それらが結合している原子と一緒にな
 っ
 て、又は(ii) R^{22} および R^{30} はそれらが結合している原子と一緒になっ
 て、随意に置換され
 た縮合環式炭素環を形成し、それらは、非限定的に、シクロペンタン、シクロヘキサン
 およびベンゼン環を含む。ある例では、環式炭素環上の置換基は1-2個の R^d 又は R^e 基であ
 りえる。他の実施形態において、(i)2つの隣接した R^{22} 基は、それらが結合している原子
 と一緒になっ
 て、又は(ii) R^{22} および R^{30} はそれらが結合している原子と一緒になっ
 て、随
 意に置換された縮合ヘテロ環を形成し、非限定的に、ピロール、フラン、チオフェン、ピ
 ラゾール、イミダゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾ
 ール、ピリジン、ピラジン、ピリダジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、テ
 ラヒドロチオフェン、ピラゾリジン、イソオキサゾリジン、イミダゾリジン、オキサゾ
 リジン、チアゾリジン、イソチアゾリジン、ペペリジン、ペペラジンおよびヘキサヒドロ
 ピ
 リミジン環を含んでいる。他の実施形態において、 R^{22} は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、 C
 F_3O 、 $-$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 $-NO_2$ 、ベンジル、フェニル、シクロプロピル、
 シクロプロピルメチル、シクロブチル、シクロブチルメチル、シクロペンチル、シクロ
 ペ
 ンチルメチル、シクロヘキシル、シクロヘキシルメチル、 $-OC(O)R^b$ 、 $-C(O)R^b-C(O)OR^b$ 、
 $-NHC(O)R^b$ 、 $-C(O)NHR^b$ 、 $-NHR^b$ 又は $-NR^bR^b$ である。ある実施形態において、 R^{22} は、F、Cl
 、Br、I、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、 NH_2 、 CF_3O 、 CH_3 、 CH_3O 、 $-NO_2$ 、シクロプロピル、シクロ
 プ
 ロ
 ピルメチル、シクロプロピルアミノ、シクロプロピルメチルアミノ、1-シアノシクロ
 プ
 ロ
 ピル、メチルアミノ、ジメチルアミノ、メチルチオ、アセトキシ、アセチル、メトキシ
 カ
 ルボニル、アセトアミド又はメチルカルボニル、イソプロピル、1-ピロリジニル、1-シ
 ク
 ロ
 プ
 ロ
 ピルエチル、2-シクロプロピルエチル、1-シクロプロピルエチルアミノ、2-シ
 ク
 ロ
 プ
 ロ
 ピルエチルアミノ又は1-ヒドロキシ-1-メチルエチルである。ある実例において、 R^{30}
 はH、 C_{1-6} アルキル又は C_{1-6} ハロアルキルである。ある実施形態において、 R^{30} は、H、 C_{1-6}
 アルキル又は、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロブチル、シクロブチ
 ル
 メチル、シクロペンチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシル又はシクロヘキシル
 メ
 チルである。ある実施形態において、 R^{30} はHまたは CH_3 である。他のすべての変数 R^{15} 、 Y^2 、
 QおよびZはここに記述された実施形態のうちのいずれかで規定された通りである。

【0115】

発明の第19番の実施形態において、式(I)の化合物は下位式(Im)を有し：

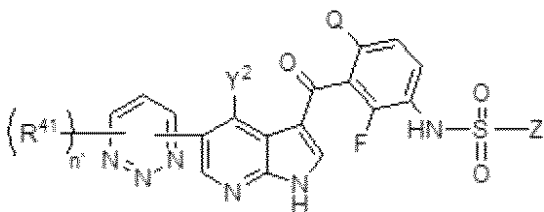


Im

式中、 R^{40} はHまたは R^1 であり；又は、2つの隣接した R^{40} が、それらが結合している原子と一緒にあって、O、N又はSから選択された0-2個のヘテロ原子を環メンバーとして有している5~6員環を形成し；及び、添字oは1~3の整数であり、ここで、5~6員から成る環は、1-3個の R^d 又は R^e 置換基で随意に置換される。ひとつの実施形態において、添字oは1である。別の実施形態において、添字oは2である。また別の実施形態において、添字oは3であり、および、2つの隣接した R^{40} 置換基は、それらが結合している原子と一緒にあって、O、N又はSから選択された0-2個のヘテロ原子を環メンバーとして有する5~6員環を形成する；ここで、5~6員から成る環は、1-3個の R^d 又は R^e 置換基で随意に置換され、および、他の R^{40} はそれぞれ独立に、H、 R^d 、 R^e 又は R^f である。ある実施形態において、2つの隣接した R^{40} は、それらが結合している原子と一緒にあって、随意に置換された縮合環式炭素環を生成し、それらは非限定的に、ベンゼン、シクロペンタン及びシクロヘキサン環を含む。環式炭素環上の置換基は1-2個の R^d 又は R^e 基でありえる。他の実施形態において、2つの隣接した R^{40} 基は、それらが結合している原子と一緒にあって、随意に置換された縮合環式ヘテロ環を形成し、限定的では無く、ピロール、フラン、チオフェン、ピラゾール、イミダゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、ピリジン、ピラジン、ピリダジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロチオフェン、ピラゾリジン、イソオキサゾリジン、イミダゾリジン、オキサゾリジン、チアゾリジン、イソチアゾリジン、ペリリジン、ペラジン、及びヘキサヒドロピリミジン環を含んでいる。他の実施形態において、 R^{40} は、ハロゲン、-CN、-OH、-CF₃、CF₃O-、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、-NO₂、ベンジル、フェニル、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロブチル、シクロブチルメチル、シクロペンチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシル、シクロヘキシルメチル、-OC(O) R^b 、-C(O) R^b -C(O)OR^b、-NHC(O) R^b 、-C(O)NHR^b、-NHR^b又は-NR^bR^bである。ある実施形態において、 R^{40} は、F、Cl、Br、I、-CN、-OH、-CF₃、NH₂、CF₃O、CH₃、CH₃O、-NO₂、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロプロピルアミノ、シクロプロピルメチルアミノ、1-シアノシクロプロピル、メチルアミノ、ジメチルアミノ、メチルチオ、アセトキシ、アセチル、メトキシカルボニル、アセトアミド又はメチルカルボニル、イソプロピル、1-ピロリジニル、1-シクロプロピルエチル、2-シクロプロピルエチル、1-シクロプロピルエチルアミノ、2-シクロプロピルエチルアミノ又は1-ヒドロキシ-1-メチルエチルである。他のすべての変数 R^{15} 、 Y^2 、QおよびZはここに記述された実施形態のうちのいずれかで規定された通りである。

【0116】

発明の第20の実施形態において、式(1)の化合物は下位式(In)を有し：



In

式中、 R^{41} はHまたは R^1 であり；又は、2つの隣接した R^{41} が、それらが結合している原子と一緒にあって、O、N又はSから選択された0-2個のヘテロ原子を環メンバーとして有している5~6員環を形成し；及び、添字n'は1または2の整数であり、ここで、5~6員から成る環は、1-3個の R^d 又は R^e 置換基で随意に置換される。1つの実施形態において、添字n'は1

である。別の実施態様において、subscript n'は2である。ある実施形態において、2つの隣接したR⁴¹置換基は、それらが結合している原子と一緒にあって、O、N又はSから選択された0-2個のヘテロ原子を環メンバーとして有する5~6員環を形成する；ここで、5~6員から成る環は、1-3個のR^d又はR^e置換基で随意に置換される。ある実施形態において、2つの隣接したR⁴¹は、それらが結合している原子と一緒にあって、随意に置換された縮合環式炭素環を生成し、それらは非限定的に、ベンゼン、シクロペンタン及びシクロヘキサン環を含む。環式炭素環上の置換基は1-2個のR^d又はR^e基でありえる。他の実施形態において、2つの隣接したR⁴¹基は、それらが結合している原子と一緒にあって、随意に置換された縮合環式ヘテロ環を形成し、限定的では無く、ピロール、フラン、チオフェン、ピラゾール、イミダゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、ピリジン、ピラジン、ピリダジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロチオフェン、ピラゾリジン、イソオキサゾリジン、イミダゾリジン、オキサゾリジン、チアゾリジン、イソチアゾリジン、ペペリジン、ペペラジン、及びヘキサヒドロピリミジン環を含んでいる。他の実施形態において、R⁴¹は、ハロゲン、-CN、-OH、-CF₃、CF₃O、-、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、-NO₂、ベンジル、フェニル、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロブチル、シクロブチルメチル、シクロペンチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシル、シクロヘキシルメチル、-OC(O)R^b、-C(O)R^b-C(O)OR^b、-NH C(O)R^b、-C(O)NHR^b、-NHR^b又は-NR^bR^bである。ある実施形態において、R⁴¹は、F、Cl、Br、I、-CN、-OH、-CF₃、NH₂、CF₃O、CH₃、CH₃O、-NO₂、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロプロピルアミノ、シクロプロピルメチルアミノ、1-シアノシクロプロピル、メチルアミノ、ジメチルアミノ、メチルチオ、アセトキシ、アセチル、メトキシカルボニル、アセトアミド又はメチルカルボニル、イソプロピル、1-ピロリジニル、1-シクロプロピルエチル、2-シクロプロピルエチル、1-シクロプロピルエチルアミノ、2-シクロプロピルエチルアミノ又は1-ヒドロキシ-1-メチルエチルである。他のすべての変数 R¹⁵、Y²、QおよびZはここに記述された実施形態のうちのいずれかで規定された通りである。

10

20

30

40

50

【0117】

ある実施形態において、発明は、次から成る群から選択された化合物を提供する：

N-[3-[5-(4-クロロフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2-フルオロ-フェニル]ピロリジン-1-スルホンアミド(P-0012)；

5-クロロ-3-[3-[[エチル(メチル)スルファモイル]アミノ]-2,6-ジフルオロ-ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0013)；

5-(4-クロロフェニル)-3-[3-[[エチル(メチル)スルファモイル]アミノ]-2,6-ジフルオロベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0014)；

3-[3-[[エチル(メチル)スルファモイル]アミノ]-2,6-ジフルオロ-ベンゾイル]-5-(2-メトキシピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0015)；

N-[2,4-ジフルオロ-3-(5-フルオロ-4-ヨード-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)フェニル]ピロリジン-1-スルホンアミド(P-0016)；

N-[3-[4-(シクロプロピルメチルアミノ)-5-フルオロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロ-フェニル]ピロリジン-1-スルホンアミド(P-0017)；

5-シアノ-3-[3-[[エチル(メチル)スルファモイル]アミノ]-2,6-ジフルオロ-ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0018)；

5-クロロ-3-[3-[[エチル(メチル)スルファモイル]アミノ]-2-フルオロベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0019)；

5-(4-クロロフェニル)-3-[3-[[エチル(メチル)スルファモイル]アミノ]-2-フルオロベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0020)；

3-[3-[[エチル(メチル)スルファモイル]アミノ]-2-フルオロ-ベンゾイル]-5-(2-メトキシピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0021)；

N-[3-[5-(4-クロロフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロ-フェニル]ピロリジン-1-スルホンアミド(P-0022)；

N-[3-[5-[2-(ジメチルアミノ)ピリミジン-5-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボ

- ニル]-2,4-ジフルオロ-フェニル]ピロリジン-1-スルホンアミド(P-0023) ;
- N-[2-フルオロ-3-(5-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)フェニル]ピロリジン-1-スルホンアミド(P-0024) ;
- N-[2,4-ジフルオロ-3-(5-ヨード-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)フェニル]ピロリジン-1-スルホンアミド(P-0025) ;
- 3-[3-[[シクロプロピル(メチル)スルファモイル]アミノ]-2-フルオロベンゾイル]-5-(2-メトキシピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0026) ;
- [2-フルオロ-3-(メチルスルファモイルアミノ)フェニル]-[5-(2-メトキシピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]メタン(P-0027) ;
- 5-(4-シアノフェニル)-3-[3-(ジメチルスルファモイルアミノ)-2-フルオロ-ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0028) ;
- 3-[3-(ジメチルスルファモイルアミノ)-2-フルオロ-ベンゾイル]-5-(3-ピリジル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0029) ;
- 3-[3-(ジメチルスルファモイルアミノ)-2-フルオロ-ベンゾイル]-5-(6-メチル-3-ピリジル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0030) ;
- 5-[6-(ジメチルアミノ)-3-ピリジル]-3-[3-(ジメチルスルファモイルアミノ)-2-フルオロ-ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0031) ;
- 5-(4-シアノフェニル)-3-[3-[[エチル(メチル)スルファモイル]アミノ]-2-フルオロベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0032) ;
- 3-[3-[[エチル(メチル)スルファモイル]アミノ]-2-フルオロ-ベンゾイル]-5-(3-ピリジル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0033) ;
- 3-[3-[[エチル(メチル)スルファモイル]アミノ]-2-フルオロ-ベンゾイル]-5-(6-メチル-3-ピリジル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0034) ;
- 3-[3-[[エチル(メチル)スルファモイル]アミノ]-2-フルオロ-ベンゾイル]-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0035) ;
- 3-[3-(ジメチルスルファモイルアミノ)-2-フルオロ-ベンゾイル]-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン ;
- 3-[3-[[エチル(メチル)スルファモイル]アミノ]-2-フルオロ-ベンゾイル]-5フェニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0036) ;
- 3-[3-(ジメチルスルファモイルアミノ)-2-フルオロ-ベンゾイル]-5-フェニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0037) ;
- 5-プロモ-3-[3-[[エチル(メチル)スルファモイル]アミノ]-2-フルオロベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0038) ;
- 5-シアノ-3-[3-[[エチル(メチル)スルファモイル]アミノ]-2-フルオロベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0039) ;
- 3-[2-フルオロ-3-[[メチル(プロピル)スルファモイル]アミノ]ベンゾイル]-5-(2-メトキシピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0040) ;
- 3-ベンジルオキシ-N-[2-フルオロ-3-[5-(2-メトキシピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]フェニル]ピロリジン-1-スルホンアミド(P-0041) ;
- 1-シクロプロピル-N-[2-フルオロ-3-[5-(1-メチルピラゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]フェニル]メタンスルホンアミド(P-0042) ;
- N-[2-フルオロ-3-[5-(3-ピリジル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]フェニル]ピロリジン-1-スルホンアミド(P-0043) ;
- N-[3-[5-(2,4-ジメトキシピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2-フルオロ-フェニル]ピロリジン-1-スルホンアミド(P-0044) ;
- N-[2-フルオロ-3-[5-(6-メチル-3-ピリジル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]フェニル]ピロリジン-1-スルホンアミド(P-0045) ;
- N-[3-[5-[6-(ジメチルアミノ)-3-ピリジル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2-フルオロ-フェニル]ピロリジン-1-スルホンアミド(P-0046) ;
- N-[2-フルオロ-3-[5-(2-イソプロピルピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-

- カルボニル]フェニル]ピロリジン-1-スルホンアミド(P-0047) ;
- N-[3-[5-(2-シクロプロピルピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2-フルオロ-フェニル]ピロリジン-1-スルホンアミド(P-0048) ;
- N-[3-[5-(4-シアノ-3-メトキシ-フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2-フルオロ-フェニル]ピロリジン-1-スルホンアミド(P-0049) ;
- N-[3-[5-[4-(1-シアノシクロプロピル)フェニル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2-フルオロ-フェニル]ピロリジン-1-スルホンアミド(P-0050) ;
- 3-[3-(ジメチルスルファモイルアミノ)-2-フルオロ-ベンゾイル]-5-(2-イソプロピルピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0051) ;
- 5-(2-シクロプロピルピリミジン-5-イル)-3-[3-(ジメチルスルファモイルアミノ)-2-フルオロ-ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0052) ; 10
- 3-[3-(ジメチルスルファモイルアミノ)-2-フルオロ-ベンゾイル]-5-[6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0053) ;
- 5-(4-シアノ-3-メトキシ-フェニル)-3-[3-(ジメチルスルファモイルアミノ)-2-フルオロ-ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0054) ;
- 5-[4-(1-シアノシクロプロピル)フェニル]-3-[3-(ジメチルスルファモイルアミノ)-2-フルオロ-ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0055) ;
- 3-[3-[[エチル(メチル)スルファモイル]アミノ]-2-フルオロ-ベンゾイル]-5-(2-メチルピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0056) ;
- 3-[3-[[エチル(メチル)スルファモイル]アミノ]-2-フルオロ-ベンゾイル]-5-(2-イソプロピルピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0057) ; 20
- 5-(2-シクロプロピルピリミジン-5-イル)-3-[3-[[エチル(メチル)スルファモイル]アミノ]-2-フルオロ-ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0058) ;
- 3-[3-[[エチル(メチル)スルファモイル]アミノ]-2-フルオロ-ベンゾイル]-5-[6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0059) ;
- 5-(4-シアノ-3-メトキシ-フェニル)-3-[3-[[エチル(メチル)スルファモイル]アミノ]-2-フルオロ-ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0060) ;
- 5-[4-(1-シアノシクロプロピル)フェニル]-3-[3-[[エチル(メチル)スルファモイル]アミノ]-2-フルオロ-ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0061) ;
- N-[2-フルオロ-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]フェニル]ピロリジン-1-スルホンアミド(P-0062) ; 30
- N-[2-フルオロ-3-(5-フェニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)フェニル]ピロリジン-1-スルホンアミド(P-0063) ;
- 5-[2-(シクロプロピルアミノ)ピリミジン-5-イル]-3-[3-(ジメチルスルファモイルアミノ)-2-フルオロ-ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0064) ;
- N-[2-フルオロ-3-[5-(2-メトキシピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]フェニル]-2-メトキシ-エタンスルホンアミド(P-0065) ;
- メチル3-[[2-フルオロ-3-[5-(2-メトキシピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]フェニル]スルファモイル]プロパノアート(P-0066) ;
- N-[2-フルオロ-3-[5-(2-メトキシピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]フェニル]シクロプロパンスルホンアミド(P-0067) ; 40
- [3-(エチルスルファモイルアミノ)-2-フルオロ-フェニル]-[5-(2-メトキシピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]メタノン(P-0068) ;
- [3-(エチルスルファモイルアミノ)-2-フルオロ-フェニル]-[5-ヨード-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]メタノン(P-0069) ;
- 3-[2-フルオロ-3-[[イソブチル(メチル)スルファモイル]アミノ]ベンゾイル]-5-ヨード-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0070) ;
- [2-フルオロ-3-(イソプロピルスルファモイルアミノ)フェニル]-[5-ヨード-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]メタノン(P-0071) ;
- 3-[2-フルオロ-3-[[イソブチル(メチル)スルファモイル]アミノ]ベンゾイル]-5-(2-メト 50

- キシピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0072) ;
- 3-[2-フルオロ-3-[[2-メトキシエチル(メチル)スルファモイル]アミノ]ベンゾイル]-5-(2-メトキシピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0073) ;
- N-[2-フルオロ-3-[5-(2-メトキシピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]フェニル]-2-メチル-ピロリジン-1-スルホンアミド(P-0074) ;
- 3-[2-フルオロ-3-[[イソプロピル(メチル)スルファモイル]アミノ]ベンゾイル]-5-(2-メトキシピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0075) ;
- 5-[6-(ジメチルアミノ)-3-ピリジル]-3-[3-[[エチル(メチル)スルファモイル]アミノ]-2-フルオロ-ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0076) ;
- 5-[2-(シクロプロピルアミノ)ピリミジン-5-イル]-3-[3-[[エチル(メチル)スルファモイル]アミノ]-2-フルオロ-ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0077) ;
- 5-(2-シクロプロピルピリミジン-5-イル)-3-[2,6-ジフルオロ-3-[[メチル(プロピル)スルファモイル]アミノ]ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0078) ;
- 5-[4-(1-シアノシクロプロピル)フェニル]-3-[2,6-ジフルオロ-3-[[メチル(プロピル)スルファモイル]アミノ]ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0079) ;
- 5-[4-(1-シアノシクロプロピル)フェニル]-3-[2-フルオロ-3-[[2-メトキシエチル(メチル)スルファモイル]アミノ]ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0080) ;
- 5-[2-(シクロプロピルアミノ)ピリミジン-5-イル]-3-[2-フルオロ-3-[[2-メトキシエチル(メチル)スルファモイル]アミノ]ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0081) ;
- 5-[2-(シクロプロピルアミノ)ピリミジン-5-イル]-3-[2-フルオロ-3-[[メチル(プロピル)スルファモイル]アミノ]ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0082) ;
- 3-[3-[[シクロプロピルメチル(メチル)スルファモイル]アミノ]-2-フルオロベンゾイル]-5-(2-メトキシピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0083) ;
- 3-[3-[[シクロプロピルメチル(メチル)スルファモイル]アミノ]-2-フルオロベンゾイル]-5-(2-シクロプロピルピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0084) ;
- 5-(2-シクロプロピルピリミジン-5-イル)-3-[2-フルオロ-3-[[2-メトキシエチル(メチル)スルファモイル]アミノ]ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0085) ;
- 5-(2-シクロプロピルピリミジン-5-イル)-3-[2-フルオロ-3-[[メチル(プロピル)スルファモイル]アミノ]ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0086) ;
- 5-(6-シクロプロピル-3-ピリジル)-3-[3-[[エチル(メチル)スルファモイル]アミノ]-2-フルオロ-ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0087) ;
- 3,3-ジフルオロ-N-[2-フルオロ-3-[5-(2-メトキシピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]フェニル]アゼチジン-1-スルホンアミド(P-0088) ;
- 4-[[[(1S)-1-シクロプロピルエチル]アミノ]-5-[3-[[エチル(メチル)スルファモイル]アミノ]-2-フルオロ-ベンゾイル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン(P-0089) ;
- N-[3-[5-(4-シアノフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2-フルオロ-フェニル]ピロリジン-1-スルホンアミド(P-0090) ;
- N-[3-[5-(2-シアノピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2-フルオロ-フェニル]ピロリジン-1-スルホンアミド(P-0091) ;
- N-[2-フルオロ-3-[5-(2-メチルピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]フェニル]ピロリジン-1-スルホンアミド(P-0092) ;
- N-[3-[5-(5-シアノ-3-ピリジル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2-フルオロ-フェニル]ピロリジン-1-スルホンアミド(P-0093) ;
- N-[2-フルオロ-3-[5-[6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]フェニル]ピロリジン-1-スルホンアミド(P-0095) ;
- 5-(2-シアノピリミジン-5-イル)-3-[3-(ジメチルスルファモイルアミノ)-2-フルオロ-ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0096) ;
- 3-[3-(ジメチルスルファモイルアミノ)-2-フルオロ-ベンゾイル]-5-(2-メチルピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0097) ;
- 5-(5-シアノ-3-ピリジル)-3-[3-(ジメチルスルファモイルアミノ)-2-フルオロ-ベンゾイ

- ル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0098) ;
- 5-(6-シアノ-3-ピリジル)-3-[3-(ジメチルスルファモイルアミノ)-2-フルオロ-ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0099) ;
- 5-(2-シアノピリミジン-5-イル)-3-[3-[[エチル(メチル)スルファモイル]アミノ]-2-フルオロ-ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0100) ;
- 5-(5-シアノ-3-ピリジル)-3-[3-[[エチル(メチル)スルファモイル]アミノ]-2-フルオロ-ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0101) ;
- 5-(6-シアノ-3-ピリジル)-3-[3-[[エチル(メチル)スルファモイル]アミノ]-2-フルオロ-ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0102) ;
- 3-[3-(ジメチルスルファモイルアミノ)-2-フルオロ-ベンゾイル]-5-[4-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)フェニル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0103) ; 10
- 3-[3-[[エチル(メチル)スルファモイル]アミノ]-2-フルオロ-ベンゾイル]-5-[4-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)フェニル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0104) ;
- N-[2-フルオロ-3-[5-[4-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)フェニル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]フェニル]ピロリジン-1-スルホンアミド(P-0105) ;
- 5-[2-(ジメチルアミノ)ピリミジン-5-イル]-3-[3-(ジメチルスルファモイルアミノ)-2-フルオロ-ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0106) ;
- 3-[3-(ジメチルスルファモイルアミノ)-2-フルオロ-ベンゾイル]-5-(2-ピロリジン-1-イルピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0107) ;
- 3-[3-[[エチル(メチル)スルファモイル]アミノ]-2-フルオロ-ベンゾイル]-5-(2-ピロリジン-1-イルピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0108) ; 20
- N-[2-フルオロ-3-[5-(2-ピロリジン-1-イルピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]フェニル]ピロリジン-1-スルホンアミド(P-0109) ;
- 3-[3-(ジメチルスルファモイルアミノ)-2-フルオロ-ベンゾイル]-5-ヨード-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0110) ;
- 3-[2-フルオロ-3-[[メチル(プロピル)スルファモイル]アミノ]ベンゾイル]-5-(2-メチルピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0111) ;
- 3-[3-[[シクロプロピルメチル(メチル)スルファモイル]アミノ]-2-フルオロベンゾイル]-5-(2-メチルピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0112) ;
- 5-(6-シクロプロピル-3-ピリジル)-3-[3-(ジメチルスルファモイルアミノ)-2-フルオロ-ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0113) ; 30
- 5-(6-シクロプロピル-3-ピリジル)-3-[2-フルオロ-3-[[メチル(プロピル)スルファモイル]アミノ]ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0114) ;
- 3-[3-[[シクロプロピルメチル(メチル)スルファモイル]アミノ]-2-フルオロベンゾイル]-5-(6-シクロプロピル-3-ピリジル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0115) ;
- 3-[2,6-ジフルオロ-3-[[メチル(プロピル)スルファモイル]アミノ]ベンゾイル]-5-(2-メトキシピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0116) ;
- [2-フルオロ-3-(プロピルスルファモイルアミノ)フェニル]-(5-ヨード-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)メタノン(P-0117) ;
- [2-フルオロ-3-(プロピルスルファモイルアミノ)フェニル]-(5-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)メタノン(P-0223) ; 40
- N-[2-フルオロ-3-[5-(2-メトキシピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]フェニル]ブタン-2-スルホンアミド(P-0024) ;
- N-[2-フルオロ-3-[5-(2-ピロリジン-1-イルピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]フェニル]ブタン-2-スルホンアミド(P-0225) ;
- N-[3-[5-[2-(シクロプロピルアミノ)ピリミジン-5-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2-フルオロ-フェニル]ブタン-2-スルホンアミド(P-0226) ;
- N-[3-[5-[4-(1-シアノシクロプロピル)フェニル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2-フルオロ-フェニル]ブタン-2-スルホンアミド(P-00227) ;
- N-[3-[5-(2-シクロプロピルピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]フェニル]ブタン-2-スルホンアミド(P-0228) ; 50

- ル]-2-フルオロ-フェニル]ブタン-2-スルホンアミド(P-0228) ;
- N-[2-フルオロ-3-[5-(2-イソプロピルピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]フェニル]ブタン-2-スルホンアミド(P-0229) ;
- N-[3-[5-[6-(ジメチルアミノ)-3-ピリジル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2-フルオロ-フェニル]ブタン-2-スルホンアミド(P-0230) ;
- N-[2-フルオロ-3-[5-(2-メチルピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]フェニル]ブタン-2-スルホンアミド(P-0231) ;
- N-[3-[5-[2-(シクロプロピルアミノ)ピリミジン-5-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2-フルオロ-フェニル]ピロリジン-1-スルホンアミド(P-0232) ;
- 5-(2-シクロプロピルピリミジン-5-イル)-3-[2-フルオロ-3-[[イソプロピル(メチル)スルファモイル]アミノ]ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0233) ; 10
- N-[2-フルオロ-3-[5-(2-モルホリノピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]フェニル]ピロリジン-1-スルホンアミド ; (P-0235) ;
- N-[2-フルオロ-3-[5-(2-モルホリノピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]フェニル]ブタン-2-スルホンアミド(P-0236) ;
- 5-[4-(1-シアノシクロプロピル)フェニル]-3-[3-(ジメチルスルファモイルアミノ)-2,6-ジフルオロ-ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0237) ;
- 5-(2-シクロプロピルピリミジン-5-イル)-3-[3-(ジメチルスルファモイルアミノ)-2,6-ジフルオロ-ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0238) ;
- 5-[4-(1-シアノシクロプロピル)フェニル]-3-[3-[[エチル(メチル)スルファモイル]アミノ]-2,6-ジフルオロ-ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0239) ; 20
- 5-(2-シクロプロピルピリミジン-5-イル)-3-[3-[[エチル(メチル)スルファモイル]アミノ]-2,6-ジフルオロ-ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0240) ;
- N-[3-[5-(2-シクロプロピルピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロ-フェニル]ピロリジン-1-スルホンアミド(P-0241) ;
- [2-フルオロ-3-(プロピルスルファモイルアミノ)フェニル]-[5-(1-メチルピラゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]メタノン(P-0242) ;
- 1-[4-[3-[2-フルオロ-3-(ピロリジン-1-イルスルホニルアミノ)ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル]フェニル]シクロプロパンカルボキシル酸(P-0243) ;
- 3-[3-(ジメチルスルファモイルアミノ)-2,6-ジフルオロ-ベンゾイル]-5-(5-エトキシピラジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0244) ; 30
- 5-[4-(1-シアノ-1-メチル-エチル)フェニル]-3-[3-(ジメチルスルファモイルアミノ)-2-フルオロ-ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0245) ;
- N-[3-[5-(2-シクロプロピルピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2-フルオロ-フェニル]-3,3-ジメチル-ピロリジン-1-スルホンアミド(P-0246) ;
- N-[3-[5-(2-シクロプロピルピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2-フルオロ-フェニル]-3-メチル-ピロリジン-1-スルホンアミド(P-0247) ;
- N-[3-[5-[4-(1-シアノシクロプロピル)フェニル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロ-フェニル]ピロリジン-1-スルホンアミド(P-0248) ;
- 3-[3-[[シクロプロピル(メチル)スルファモイル]アミノ]-2-フルオロベンゾイル]-5-(2-シクロプロピルピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0249) ; 40
- [5-(2-シクロプロピルピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]-[2-フルオロ-3-(プロピルスルファモイルアミノ)フェニル]メタノン(P-0251) ;
- 3-[3-[[シクロプロピル(メチル)スルファモイル]アミノ]-2,6-ジフルオロ-ベンゾイル]-5-(2-シクロプロピルピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0252) ;
- 1-[4-[3-[2-フルオロ-3-(ピロリジン-1-イルスルホニルアミノ)ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル]フェニル]シクロプロパンカルボキサミド(P-0253) ;
- メチル1-[4-[3-[2-フルオロ-3-(ピロリジン-1-イルスルホニルアミノ)ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル]フェニル]シクロプロパンカルボキシラート(P-0254) ;
- 5-[4-(1-シアノ-1-メチル-エチル)フェニル]-3-[3-(ジメチルスルファモイルアミノ)-2,6 50

- ジフルオロ-ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0255) ;
- 5-(2-エトキシピリミジン-5-イル)-3-[3-[[エチル(メチル)スルファモイル]アミノ]-2,6-ジフルオロ-ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0256) ;
- エチル1-[[2-フルオロ-3-[5-(2-メトキシピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]フェニル]スルファモイル]ピロリジン-2-カルボキシラート(P-0257) ;
- 4-[5-[3-[3-[[エチル(メチル)スルファモイル]アミノ]-2,6-ジフルオロ-ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル]ピリミジン-2-イル]モルホリン(P-0258) ;
- 4-[3-[3-[3-[[エチル(メチル)スルファモイル]アミノ]-2,6-ジフルオロ-ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル]フェニル]モルホリン(P-0259) ;
- N-[2,4-ジフルオロ-3-[5-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリミジン-5-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]フェニル]ピロリジン-1-スルホンアミド(P-0260) ; 10
- N-[2,4-ジフルオロ-3-[5-(2-ピペラジン-1-イル)ピリミジン-5-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]フェニル]ピロリジン-1-スルホンアミド(P-0261) ;
- N-[2,4-ジフルオロ-3-[5-[2-(4-ヒドロキシ-1-ピペリジル)ピリミジン-5-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]フェニル]ピロリジン-1-スルホンアミド(P-0262) ;
- 3-[3-[[エチル(メチル)スルファモイル]アミノ]-2,6-ジフルオロ-ベンゾイル]-5-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリミジン-5-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0263) ;
- tert-ブチル4-[5-[3-[3-[[エチル(メチル)スルファモイル]アミノ]-2,6-ジフルオロ-ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル]ピリミジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボキシラート(P-0264) ; 20
- N-[2,4-ジフルオロ-3-[5-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)チアゾール-4-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]フェニル]ピロリジン-1-スルホンアミド(P-0265) ;
- N-[2,4-ジフルオロ-3-[5-(2-モルホリノピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]フェニル]ピロリジン-1-スルホンアミド(P-0266) ;
- N-[1-[[3-[5-(2-シクロプロピルピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2-フルオロフェニル]スルファモイル]ピロリジン-3-イル]-N-メチルアセトアミド(P-0267) ;
- 3-[3-[[エチル(メチル)スルファモイル]アミノ]-2,6-ジフルオロ-ベンゾイル]-5-(2-ピペラジン-1-イル)ピリミジン-5-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0268) ;
- N-[3-[5-[2-(アゼチジン-1-イル)ピリミジン-5-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロ-フェニル]ピロリジン-1-スルホンアミド(P-0269) ; 30
- N-[2,4-ジフルオロ-3-[5-(2-メチルチアゾール-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]フェニル]ピロリジン-1-スルホンアミド(P-0270) ;
- (3R)-N-[3-[5-(2-シクロプロピルピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2-フルオロフェニル]-3-メチル-ピロリジン-1-スルホンアミド(P-0271) ;
- N-[3-[5-(2-シクロプロピルピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2-フルオロ-フェニル]-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-スルホンアミド(P-0272) ;
- N-[2,4-ジフルオロ-3-[5-(4-ピリジル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]フェニル]ピロリジン-1-スルホンアミド(P-0273) ;
- N-[3-(5-シクロプロピル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2-フルオロ-フェニル]ピロリジン-1-スルホンアミド(P-0274) ; 40
- 3-[3-[[エチル(メチル)スルファモイル]アミノ]-2,6-ジフルオロ-ベンゾイル]-5-[2-(4-ヒドロキシ-1-ピペリジル)ピリミジン-5-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0275) ;
- 5-[3-(1-シアノシクロプロピル)フェニル]-3-[3-[[エチル(メチル)スルファモイル]アミノ]-2,6-ジフルオロ-ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0276) ;
- 5-[2-(アゼチジン-1-イル)ピリミジン-5-イル]-3-[3-[[エチル(メチル)スルファモイル]アミノ]-2,6-ジフルオロ-ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0277) ;
- N-[3-[5-(2-アミノピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロ-フェニル]ピロリジン-1-スルホンアミド(P-0279) ;
- N-[3-[5-(2-アミノピリミジン-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-
- 50

- ジフルオロ-フェニル]ピロリジン-1-スルホンアミド(P-0280) ;
 N-[2-フルオロ-3-[5-(4-ピリジル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]フェニル]ピロリジン-1-スルホンアミド(P-0281) ;
 N-[2,4-ジフルオロ-3-[5-(2-モルホリノピリミジン-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]フェニル]ピロリジン-1-スルホンアミド(P-0282) ;
 3-[3-[[エチル(メチル)スルファモイル]アミノ]-2,6-ジフルオロ-ベンゾイル]-5-(2-フルオロ-4-ピリジル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0283) ;
 N-[2,4-ジフルオロ-3-[5-(2-モルホリノ-4-ピリジル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]フェニル]ピロリジン-1-スルホンアミド(P-0284) ;
 N-[2,4-ジフルオロ-3-[5-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-4-ピリジル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]フェニル]ピロリジン-1-スルホンアミド(P-0285) ;
 N-[3-[5-[2-(シクロブトキシ)-4-ピリジル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロ-フェニル]ピロリジン-1-スルホンアミド(P-0286) ;
 N-[2,4-ジフルオロ-3-[5-(2-メトキシ-4-ピリジル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]フェニル]ピロリジン-1-スルホンアミド(P-0287) ;
 N-[3-[5-(2-シクロプロピルピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロ-フェニル]-3,3-ジフルオロ-ピロリジン-1-スルホンアミド(P-0288) ;
 ;
 (3S)-N-[3-[5-(2-シクロプロピルピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロ-フェニル]-3-フルオロ-ピロリジン-1-スルホンアミド(P-0289) ;
 ;
 メチル2-[[3-[5-(2-シクロプロピルピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2-フルオロ-フェニル]スルファモイル]プロパノアート(P-0291) ;
 5-[2-(ジメチルアミノ)ピリミジン-5-イル]-3-[3-[[エチル(メチル)スルファモイル]アミノ]-2,6-ジフルオロ-ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0292) ;
 3-[3-[[エチル(メチル)スルファモイル]アミノ]-2,6-ジフルオロ-ベンゾイル]-5-(2-ピロリジン-1-イルピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0293) ;
 N-[2,4-ジフルオロ-3-[5-[6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]フェニル]ピロリジン-1-スルホンアミド(P-0294) ;
 N-[3-[5-(2-シクロプロピル-4-ピリジル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロ-フェニル]ピロリジン-1-スルホンアミド(P-0295) ;
 5-シクロブチル-3-[3-[[エチル(メチル)スルファモイル]アミノ]-2-フルオロベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0297) ;
 5-シクロプロピル-3-[3-[[エチル(メチル)スルファモイル]アミノ]-2-フルオロベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0298) ;
 N-[3-[5-(6-アミノピリミジン-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2-フルオロ-フェニル]ピロリジン-1-スルホンアミド(P-0299) ;
 5-(4-シアノフェニル)-3-[3-[[エチル(メチル)スルファモイル]アミノ]-2,6-ジフルオロ-ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0300) ;
 3-[3-[[エチル(メチル)スルファモイル]アミノ]-2,6-ジフルオロ-ベンゾイル]-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0301) ;
 5-[3-(ジメチルアミノ)フェニル]-3-[3-[[エチル(メチル)スルファモイル]アミノ]-2,6-ジフルオロ-ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0302) ;
 3-[3-[[エチル(メチル)スルファモイル]アミノ]-2,6-ジフルオロ-ベンゾイル]-5-(4-ピロリジン-1-イルフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0303) ;
 2-[4-[3-[3-[[エチル(メチル)スルファモイル]アミノ]-2,6-ジフルオロ-ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル]フェニル]-5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール(P-0304) ;
 2-[4-[3-[3-[[エチル(メチル)スルファモイル]アミノ]-2,6-ジフルオロ-ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル]フェニル]-5-(メチルアミノ)-1,3,4-チアジアゾール(P-0305) ;

10

20

30

40

50

- 3-[3-[[エチル(メチル)スルファモイル]アミノ]-2,6-ジフルオロ-ベンゾイル]-5-[5-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-3-ピリジル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0306) ;
- 3-[3-[[エチル(メチル)スルファモイル]アミノ]-2,6-ジフルオロ-ベンゾイル]-5-[6-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-3-ピリジル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0307) ;
- 5-[4-(ジエチルアミノ)フェニル]-3-[3-[[エチル(メチル)スルファモイル]アミノ]-2,6-ジフルオロ-ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0308) ;
- 3-[3-[[エチル(メチル)スルファモイル]アミノ]-2,6-ジフルオロ-ベンゾイル]-5-(2-オキソインドリン-6-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0309) ;
- 3-[5-[3-[3-[[エチル(メチル)スルファモイル]アミノ]-2,6-ジフルオロ-ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル]-2-チエニル]-5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール(P-0310) ;
- 2-アミノ-6-[3-[3-[[エチル(メチル)スルファモイル]アミノ]-2,6-ジフルオロ-ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル]キナゾリン(P-0311) ;
- N-シクロプロピル-5-[3-[3-[[エチル(メチル)スルファモイル]アミノ]-2,6-ジフルオロ-ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル]ピリジン-2-カルボキサミド(P-0312) ;
- 2-(ジメチルアミノ)-6-[3-[3-[[エチル(メチル)スルファモイル]アミノ]-2,6-ジフルオロ-ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル]キナゾリン(P-0313) ;
- 3-[3-[[エチル(メチル)スルファモイル]アミノ]-2,6-ジフルオロ-ベンゾイル]-5-[4-(1-ヒドロキシシクロプロピル)フェニル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0314) ;
- 5-[3-[3-[[エチル(メチル)スルファモイル]アミノ]-2,6-ジフルオロ-ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル]チアゾール(P-0315) ;
- 4-[3-[3-[[エチル(メチル)スルファモイル]アミノ]-2,6-ジフルオロ-ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル]-2-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)チアゾール(P-0316) ;
- 3-[3-[[エチル(メチル)スルファモイル]アミノ]-2,6-ジフルオロ-ベンゾイル]-5-(6-メトキシピリダジン-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0317) ;
- N-[2,4-ジフルオロ-3-[5-(6-モルホリノピリミジン-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]フェニル]ピロリジン-1-スルホンアミド(P-0318) ;
- N-[2,4-ジフルオロ-3-[5-[6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリミジン-4-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]フェニル]ピロリジン-1-スルホンアミド(P-0319) ;
- (3S)-N-[3-[5-(2-シクロプロピルピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロ-フェニル]-3-メチル-ピロリジン-1-スルホンアミド(P-0320) ;
- N-[2-フルオロ-3-[5-(6-モルホリノピリミジン-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]フェニル]ピロリジン-1-スルホンアミド(P-0321) ;
- N-[2-フルオロ-3-[5-[6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリミジン-4-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]フェニル]ピロリジン-1-スルホンアミド(P-0322) ;
- N-[2-フルオロ-3-[5-[6-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-ピリジル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]フェニル]ピロリジン-1-スルホンアミド(P-0324) ;
- N-[2-フルオロ-3-[5-(4-メトキシピリミジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]フェニル]ピロリジン-1-スルホンアミド(P-0325) ;
- N-[2-フルオロ-3-[5-(4-メチルピリミジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]フェニル]ピロリジン-1-スルホンアミド(P-0326) ;
- (3R)-N-[3-[5-(2-シクロプロピルピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2-フルオロ-フェニル]-3-フルオロ-ピロリジン-1-スルホンアミド(P-0327) ;
- [5-(2-シクロプロピルピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]-[2,6-ジフルオロ-3-(メチルスルファモイルアミノ)フェニル]メタノン(P-0334) ;
- [5-(2-シクロプロピルピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]-[3-(エチルスルファモイルアミノ)-2,6-ジフルオロ-フェニル]メタノン(P-0335) ;
- 5-(2-シクロプロピルピリミジン-5-イル)-3-[2,6-ジフルオロ-3-(スルファモイルアミノ)ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0336) ;
- N-[3-[5-(4-クロロフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロ

-フェニル]ブタン-2-スルホンアミド(P-0337) ;
 (3R)-N-[3-[5-(2-シクロプロピルピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロ-フェニル]-3-フルオロ-ピロリジン-1-スルホンアミド(P-0338)
 ;

N-[3-[5-(2-シクロプロピルピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロ-フェニル]-3-フルオロ-ピロリジン-1-スルホンアミド(P-0339) ;
 5-(2-シクロプロピルピリミジン-5-イル)-3-[2,6-ジフルオロ-3-[[メチル(2,2,2-トリフルオロエチル)スルファモイル]アミノ]ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0340)
 ;

N-[3-[5-(2-シクロプロピルピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロ-フェニル]ブタン-2-スルホンアミド(P-0342) ;
 5-[3-[3-[[エチル(メチル)スルファモイル]アミノ]-2,6-ジフルオロ-ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル]-2-メトキシ-チアゾール(P-0343) ;

3-[3-[[エチル(メチル)スルファモイル]アミノ]-2,6-ジフルオロ-ベンゾイル]-5-(1H-インダゾール-6-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0344) ;

N-[2,4-ジフルオロ-3-[5-(2-ピロリジン-1-イルピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]フェニル]ピロリジン-1-スルホンアミド(P-0345) ;

N-[3-(5-シクロブチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2-フルオロ-フェニル]ピロリジン-1-スルホンアミド(P-0346) ;

N-[2-フルオロ-3-[5-(2-メトキシピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]フェニル]シクロプロパンスルホンアミド(P-0347) ;

1-アリル-N-[3-(5-シアノ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロ-フェニル]シクロプロパンスルホンアミド(P-0348) ;

N-[2,4-ジフルオロ-3-[5-(2-メトキシピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]フェニル]シクロプロパンスルホンアミド(P-0349) ;

N-[2,4-ジフルオロ-3-[5-(5-メトキシ-3-ピリジル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]フェニル]シクロプロパンスルホンアミド(P-0350) ; 及び

N-[3-(5-シアノ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロ-フェニル]シクロプロパンスルホンアミド(P-0351) ;

又はそれらの薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、互変異性体又は異性体。ある実施形態において、発明はそれらの上記の選択された化合物および薬学的に許容される塩を提供する。他の実施形態において、発明はそれらの上記の選択された化合物および薬学的に許容される塩、および互変異性体および異性体を提供する。

【0118】

他の実施形態において、発明は、表3に設定されるようなP-0108からP-0222のうちのいずれかから選択された化合物及びその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、互変異性体および異性体を提供する。ある実施形態において、発明は上記の任意に選択された化合物のいずれか及びその薬学的に許容される塩を提供する。ある実施形態において、発明は上記の任意に選択された化合物のいずれかおよびその薬学的に許容される塩、および互変異性体および異性体を提供する。

【0119】

ある実施形態において、Y¹が随意に置換された2-ピリジル、3-ピリジル又は4-ピリジルである場合、Zは-N(CH₃)(CH₃)又は-N(R⁴)₂以外であり、ここで、R⁴はC₁₋₆アルキルである。ある実施形態において、Y¹がフェニルである場合、Zは-N(CH₃)又は-N(R⁴)₂(CH₃)以外であり、ここで、R⁴はC₁₋₆アルキルである。他の実施形態において、Y¹がハロゲンである場合、Zは、-N(CH₃)(CH₃)、-N(Et)₂、1-ピロリニル、1-ペリジニル、4-モルホリニル又は-N(R⁴)₂以外であり、ここで、R⁴はC₁₋₆アルキルである。ある実施形態において、Y¹がCH₃又はC₁₋₆アルキルである場合、Zは、-N(CH₃)(CH₃)、-N(Et)₂、1-ピロリニル、1-ペリジニル、4-モルホリニル又は-N(R⁴)₂以外であり、ここで、R⁴はC₁₋₆アルキルである。ある実施形態において、Y¹がCH₃O-又はC₁₋₆アルコキシである場合、Zは、-N(CH₃)(CH₃)、-N(E

10

20

30

40

50

t)₂、1-ピロリニル、1-ピペリジニル、4-モルホリニル又は-N(R⁴)₂以外であり、ここで、R⁴はC₁₋₆アルキルである。ある実施形態において、Y¹がCNである場合、Zは、-N(CH₃)(CH₃)、-N(Et)₂、1-ピロリニル、1-ピペリジニル、4-モルホリニル又は-N(R⁴)₂以外であり、ここで、R⁴はC₁₋₆アルキルである。ある例において、Y¹がハロゲン、-CH₃、-CN、-OMe又は2-メトキシピリミジン-5-イルである場合、ZはC₃₋₆シクロアルキル以外である。他の例において、Y¹が1-メチル-4-ピラゾリル、3-メチルスルホニルフェニル又は3-メチルスルホニルアミノフェニルである場合、ZはC₃₋₆シクロアルキル以外である。他の事例において、Y¹がC₁₋₆アルキル又はC₁₋₆アルコキシである場合、ZはC₃₋₆シクロアルキル以外である。他の例において、Y¹が1-C₁₋₆アルキル-4-ピラゾリルである場合、ZはC₃₋₆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以外である。他の事例において、Y¹が1-C₁₋₆アルキル-4-ピラゾリルである場合、ZはC₃₋₆シクロアルキル以外である。他の例において、Y¹がメチルスルホニルフェニルまたはメチルスルホニルアミノフェニルである場合、Zはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル又はシクロヘキシル以外である。他の例において、Y¹がメチルスルホニルフェニルまたはメチルスルホニルアミノフェニルである場合、ZはC₃₋₆シクロアルキル以外である。ある例において、Y¹が3-C₁₋₆アルキルスルホニルフェニル又は3-C₁₋₆アルキルスルホニルアミノフェニルである場合、Zはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル又はシクロヘキシル以外である。他の事例中に、Y¹が3-C₁₋₆アルキルスルホニルフェニル又は3-C₁₋₆アルキルスルホニルアミノフェニルである場合、ZはC₃₋₆シクロアルキル以外である。

10

20

【0120】

表1中の以下の化合物が、一般式 I 及び Ia~Inから除外される：

表1:

- 3-[3-(ジメチルスルファモイルアミノ)-2,6-ジフルオロ-ベンゾイル]-5-(3-ピリジル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン；
- 5-プロモ-3-[3-(ジメチルスルファモイルアミノ)-2,6-ジフルオロ-ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン；
- 3-[3-(ジメチルスルファモイルアミノ)-2,6-ジフルオロ-ベンゾイル]-5-フェニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン；
- N-[3-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロ-フェニルピペリジン]プロパン-1-スルホンアミド
- 5-(4-クロロフェニル)-3-[3-(ジメチルスルファモイルアミノ)-2,6-ジフルオロ-ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン；
- 5-クロロ-3-[3-(ジメチルスルファモイルアミノ)-2,6-ジフルオロ-ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン；
- (5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-[3-[ジメチルスルファモイル(メチル)アミノ]-2,6-ジフルオロ-フェニル]メタノン；
- N-[2,4-ジフルオロ-3-(5-メトキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)フェニル]ピロリジン-1-スルホンアミド；
- N-[3-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロ-フェニルピロリジン]プロパン-1-スルホンアミド
- N-[2,4-ジフルオロ-3-(5-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)フェニル]ピロリジン-1-スルホンアミド；
- N-[3-(5-シアノ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロ-フェニルピロリジン]プロパン-1-スルホンアミド
- 5-シアノ-3-[3-(ジメチルスルファモイルアミノ)-2,6-ジフルオロ-ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン；
- 3-[3-(ジメチルスルファモイルアミノ)-2,6-ジフルオロ-ベンゾイル]-5-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン；
- 5-クロロ-3-[3-(ジエチルスルファモイルアミノ)-2,6-ジフルオロ-ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン；

30

40

50

5-シアノ-3-[3-(ジエチルスルファモイルアミノ)-2,6-ジフルオロ-ベンゾイル]-1H-ピロ
 ロ[2,3-b]ピリジン ;

3-[3-(ジエチルスルファモイルアミノ)-2,6-ジフルオロ-ベンゾイル]-5-メチル-1H-ピロ
 ロ[2,3-b]ピリジン ;

3-[3-(ジエチルスルファモイルアミノ)-2,6-ジフルオロ-ベンゾイル]-5-メトキシ-1H-ピ
 ロロ[2,3-b]ピリジン ;

N-[3-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロ-フェニル]モ
 ルホリン-4-スルホンアミド

N-[2,4-ジフルオロ-3-(5-メトキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)フェニル]
 モルホリン-4-スルホンアミド ;

N-[2,4-ジフルオロ-3-(5-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)フェニル]モ
 ルホリン-4-スルホンアミド ;

N-[3-(5-シアノ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロ-フェニル]モ
 ルホリン-4-スルホンアミド ;

3-[3-(ジメチルスルファモイルアミノ)-2,6-ジフルオロ-ベンゾイル]-5-(2-メトキシピリ
 ミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン ;

N-[2,4-ジフルオロ-3-[5-(2-メトキシピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-
 カルボニル]フェニル]ピロリジン-1-スルホンアミド ;

3-[3-(ジエチルスルファモイルアミノ)-2,6-ジフルオロ-ベンゾイル]-5-(2-メトキシピリ
 ミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン ;

N-[2,4-ジフルオロ-3-[5-(2-メトキシピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-
 カルボニル]フェニル]モルホリン-4-スルホンアミド ;

5-シアノ-3-[3-(ジメチルスルファモイルアミノ)-2-フルオロ-ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,
 3-b]ピリジン ;

N-[3-(5-シアノ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2-フルオロ-フェニル]ピロリ
 ジン-1-スルホンアミド ;

N-[3-(5-シアノ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2-フルオロ-フェニル]モルホ
 リン-4-スルホンアミド ;

N-[2-フルオロ-3-[5-(2-メトキシピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カル
 ボニル]フェニル]ピロリジン-1-スルホンアミド ;

5-(4-クロロフェニル)-3-[3-(ジメチルスルファモイルアミノ)-2-フルオロ-ベンゾイル]-
 1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン ;

3-[3-(ジメチルスルファモイルアミノ)-2-フルオロ-ベンゾイル]-5-(2-メトキシピリミジ
 ン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン ;

プロパン-2-スルホン酸[2,4-ジフルオロ-3-(5-メトキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カ
 ルボニル)-フェニル]-アミド ;

ピロリジン-1-スルホン酸[2,4-ジフルオロ-3-(5-メトキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-
 カルボニル)-フェニル]-アミド ;

プロパン-2-スルホン酸[3-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジ
 フルオロ-フェニル]-アミド ;

プロパン-2-スルホン酸[3-(5-シアノ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジ
 フルオロ-フェニル]-アミド ;

プロパン-2-スルホン酸{2,4-ジフルオロ-3-[5-(2-メトキシ-ピリミジン-5-イル)-1H-ピロ
 ロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-フェニル}-アミド ;

ブタン-2-スルホン酸[2,4-ジフルオロ-3-(5-メトキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カル
 ボニル)-フェニル]-アミド ;

ペンタン-2-スルホン酸[2,4-ジフルオロ-3-(5-メトキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カ
 ルボニル)-フェニル]-アミド ;

ブタン-2-スルホン酸[3-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフ
 ルオロ-フェニル]-アミド ;

10

20

30

40

50

ペンタン-2-スルホン酸[3-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロ-フェニル]-アミド ;
 ブタン-2-スルホン酸[2,4-ジフルオロ-3-(5-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-フェニル]-アミド ;
 ペンタン-2-スルホン酸[3-(5-シアノ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロ-フェニル]-アミド ;
 ペンタン-2-スルホン酸[2,4-ジフルオロ-3-(5-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-フェニル]-アミド ;
 ブタン-2-スルホン酸[3-(5-シアノ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロ-フェニル]-アミド ;
 ブタン-2-スルホン酸{2,4-ジフルオロ-3-[5-(2-メトキシ-ピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-フェニル}-アミド ;
 シクロブタンスルホン酸[3-(5-シアノ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロ-フェニル]-アミド ;
 シクロブタンスルホン酸[3-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロ-フェニル]-アミド ;
 シクロヘキサンスルホン酸[2,4-ジフルオロ-3-(5-メトキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-フェニル]-アミド ;
 シクロペンタンスルホン酸[2,4-ジフルオロ-3-(5-メトキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-フェニル]-アミド ;
 シクロヘキサンスルホン酸[3-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロ-フェニル]-アミド ;
 シクロペンタンスルホン酸[3-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロ-フェニル]-アミド ;
 シクロペンタンスルホン酸[3-(5-シアノ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロ-フェニル]-アミド ;
 シクロヘキサンスルホン酸[2,4-ジフルオロ-3-(5-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-フェニル]-アミド ;
 シクロブタンスルホン酸[2,4-ジフルオロ-3-(5-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-フェニル]-アミド ;
 シクロペンタンスルホン酸[2,4-ジフルオロ-3-(5-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-フェニル]-アミド ;
 シクロヘキサンスルホン酸[3-(5-シアノ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロ-フェニル]-アミド ;
 シクロヘキサンスルホン酸2,4-ジフルオロ-3-[5-(2-メトキシ-ピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-フェニル}-アミド ;
 シクロペンタンスルホン酸2,4-ジフルオロ-3-[5-(2-メトキシ-ピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-フェニル}-アミド ;
 シクロブタンスルホン酸2,4-ジフルオロ-3-[5-(2-メトキシ-ピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-フェニル}-アミド ;
 ピロリジン-1-スルホン酸[2,4-ジフルオロ-3-(5-メトキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-フェニル]-アミド ;
 ピロリジン-1-スルホン酸[3-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロ-フェニル]-アミド ;
 ピロリジン-1-スルホン酸[2,4-ジフルオロ-3-(5-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-フェニル]-アミド ;
 ピロリジン-1-スルホン酸[2,4-ジフルオロ-3-(5-シアノ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-フェニル]-アミド ;
 N,N-ジメチルアミノ-スルホン酸([2,4-ジフルオロ-3-(5-シアノ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-フェニル]-アミド) ;

10

20

30

40

50

N,N-ジメチルアミノ-スルホン酸([2,4-ジフルオロ-3-(5-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-フェニル]-アミド);

N,N-ジエチルアミノ-スルホン酸([3-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロ-フェニル]-アミド);

N,N-ジエチルアミノ-スルホン酸([3-(5-シアノ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロ-フェニル]-アミド);

N,N-ジエチルアミノ-スルホン酸([2,4-ジフルオロ-3-(5-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-フェニル]-アミド);

N,N-ジエチルアミノ-スルホン酸([2,4-ジフルオロ-3-(5-メトキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-フェニル]-アミド);

10 モルホリン-4-スルホン酸[3-(5-シアノ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロ-フェニル]-アミド;

モルホリン-4-スルホン酸[3-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロ-フェニル]-アミド;

モルホリン-4-スルホン酸[2,4-ジフルオロ-3-(5-メトキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-フェニル]-アミド;

モルホリン-4-スルホン酸[2,4-ジフルオロ-3-(5-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-フェニル]-アミド;

20 プロパン-2-スルホン酸[3-(5-シアノ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2-フルオロ-フェニル]-アミド;

ブタン-2-スルホン酸[3-(5-シアノ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2-フルオロ-フェニル]-アミド;

シクロヘキサンスルホン酸[3-(5-シアノ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2-フルオロ-フェニル]-アミド;

シクロペンタンスルホン酸[3-(5-シアノ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2-フルオロ-フェニル]-アミド;

シクロブタンスルホン酸[3-(5-シアノ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2-フルオロ-フェニル]-アミド;

シクロプロパンスルホン酸4-フルオロ-3-[5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-フェニル{()-アミド;}

30 シクロヘキサンスルホン酸4-フルオロ-3-[5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-フェニル{()-アミド;}

シクロプロパンスルホン酸[3-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-4-フルオロ-フェニル]-アミド;

シクロヘキサンスルホン酸[4-フルオロ-3-(5-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-フェニル]-アミド;

シクロヘキサンスルホン酸4-フルオロ-3-[5-(3-メタンスルホニル-フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-フェニル{()-アミド;}

40 シクロペンタンスルホン酸4-フルオロ-3-[5-(3-メタンスルホニル-フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-フェニル{()-アミド;}

シクロヘキサンスルホン酸4-フルオロ-3-[5-(3-メタンスルホニルアミノ-フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-フェニル{()-アミド;}

シクロペンタンスルホン酸4-フルオロ-3-[5-(3-メタンスルホニルアミノ-フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-フェニル{()-アミド;}

シクロペンタンスルホン酸[4-フルオロ-3-(5-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-フェニル]-アミド;

ピペリジン-1-スルホン酸[3-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-4-フルオロ-フェニル]-アミド;

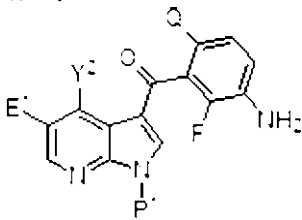
N,N-ジメチルアミノ-スルホン酸([3-(5-プロモ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2-フルオロ-フェニル]-アミド);

50

[3-(5-プロモ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2-フルオロ-フェニル]-アミド
ピロリジン-1-スルホン酸。

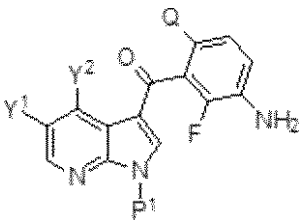
【0121】

別の側面において、本発明は、式(I)~(In)の化合物を調製する方法を提供する。方法は式II



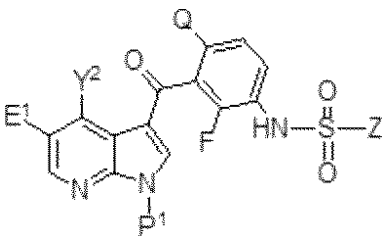
II

を有する化合物を、Z(IV)式(V)又は(VI)を有する化合物を生成するのに十分な条件下で、 Y^1-G^1 (III)又は $A^1-S(O)_2$ -から選択された剤と接触させることを含む：



(V)

または



(VI)

(i)式(V)の化合物を式(IV)の化合物と反応させること、又は(ii)式(I)の化合物を生成するのに十分な条件下で、式(VI)の化合物を式(III)の化合物と反応させること；及び、ここで、 E^1 はハロゲン、トシラート又はメシラートであり； G^1 は $-B(OR^{25})_2$ 又は $-Sn(Bu)_3$ であり、ここで、 R^{25} は $-OH$ 、アルキルであり、又は2つの OR^{25} 置換基は、それらが結合してホウ素原子と一緒にあって、随意に置換された5又は6員環を生成し； A^1 は脱離基である。それはアリールアミノ基によって容易に置換することができ；及び、 P^1 はHまたはアミノ保護基である。ある例では、5又は6員環に対する置換基は、1~4員の R^e 基である。ある実施形態において、式(II)の化合物と(In)のひとつの実施形態との反応において、 E^1 はCl、BrまたはIである。別の実施態様において、 E^1 はトシラート、メシラート又はトリフラートである。ある実施形態では、 G^1 は $-B(OH)_2$ である。別の実施態様において、 G^1 は2-ヒドロキシ-1,3,2-ベンゾジオキサボローレ又は2-ヒドロキシ-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ベンゾジオキサボロである。別の実施態様において、 G^1 は $-Sn(Bu)_3$ である。一つの実施形態では、 A^1 はClまたはBrである。別の実施態様において、 A^1 はトシラートまたはメシラートである。ある実施形態では、 P^1 はHである。置換基 Y^1 、 Y^2 、QおよびZは、式(I)~(In)のうちのいずれか、およびここに開示した実施形態のうちのいずれかにおいて規定される通りである。

【0122】

ある実施形態において、方法は式(II)の化合物を式(III)： Y^1-G^1 の剤と接触させ式(V)の化合物を生成し、続いて、式(V)の化合物を式(IV)： $A^1-S(O)_2-Z$ の剤と反応させることにより式(I)の化合物を生成することを含む。他の実施形態において、方法は式(II)の化合物を式(IV)： $A^1-S(O)_2-Z$ の剤と接触させて式(VI)の化合物を生成し、続いて、式(VI)の

10

20

30

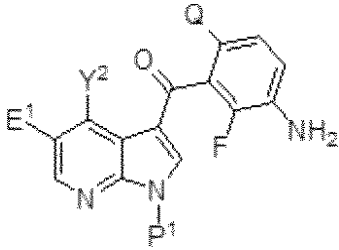
40

50

化合物を式 (III): Y^1-G^1 の剤と反応させることにより式 (I) の化合物を生成することを含む。

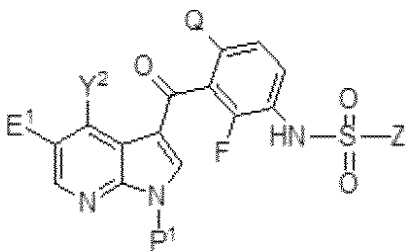
【 0 1 2 3 】

別の実施形態において、発明は、式 (I) ~ (In) の化合物を調製する方法を提供する。方法は、式 II を有する化合物を反応させる工程を含む：



II

式 (VI) の化合物を形成するのに十分な条件の下に 式 (VI): $A^1-S(O)_2-Z$ の化合物と：

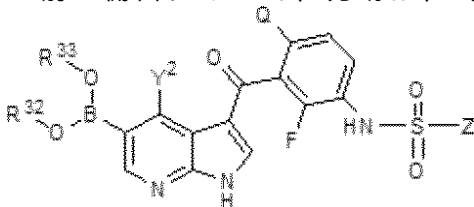


(VI)

式 (VI) の化合物を式: Y^1-E^1 の化合物および式: $(OR^{31})_2B-B(O R^{31})_2$ の化合物と、式 (I) の化合物を生成するのに十分な条件下に、パラジウム錯体の存在下で反応させる工程、式中、 R^{31} は $-OH$ 、アルキルであり、又は、2つの OR^{31} 置換基はそれらが結合しているホウ素原子と一緒にあって5又は6員環を生成する；及び、ここで、 E^1 及び E^2 は各々独立してハロゲン、トシラート又はメシラートであり； A^1 は脱離基であり；及び、 P^1 はHまたはアミノ保護基である。 $P^d(O)$ および $P^d(II)$ 錯体の両方を用いることができる。ある実施形態において、 E^1 は Cl 、 Br 、 I 、トシラート又はメシラートである。ある実施形態において、 E^2 は Cl 、 Br 、 I 、トシラート又はメシラートである。ある場合において、パラジウム錯体は $Pd(PPh_3)_4$ 、ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウムなどを含む(これらに限定されないが)。置換基 Y^1 、 Y^2 、 Q および Z は、式 (I) ~ (In) のうちのいずれか、およびここに開示した実施形態のうちのいずれかにおいて規定される通りである。

【 0 1 2 4 】

別の側面において、発明は、式 (VIII) を持つ化合物を提供する：



VIII

式中、 R^{32} および R^{33} は各々独立して、H、随意に置換されたアルキル、随意に置換されたアリールアルキル又は随意に置換されたアリールである。ある実施形態において、 R^{32} または R^{33} のアリール又はアルキル部分は、1~4個の R^e 置換基で随意に置換される；又は、 R^{32} および R^{33} は、それらが結合している酸素原子と一緒にあって、5又は6員環を生成する、ここで、5又は6員環は、1~4個の R^e 基で随意に置換され、又は、随意に置換された5又は6員の芳香環と縮合される。式 VIII 中の置換基 Y^2 、 Q および Z は、式 (I) ~ (In) のうちのいずれか、およびここに開示した実施形態のうちのいずれかにおいて規定される通りである。

【 0 1 2 5 】

10

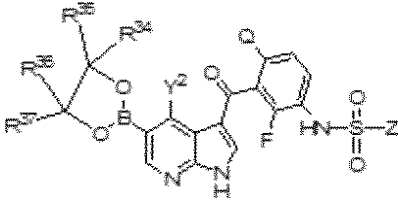
20

30

40

50

ある実施形態において、式VIIIの化合物は下位式VIIIaを有し：

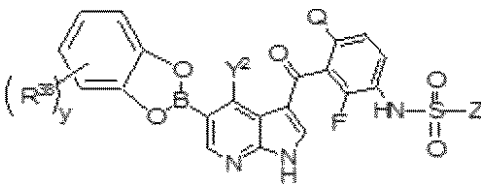


VIIIa

R³⁴、R³⁵、R³⁶およびR³⁷は各々独立してR^eまたはR^fである。ある場合には、R³⁴、R³⁵、R³⁶およびR³⁷は各々独立してC₁₋₆アルキルである。他の場合には、R³⁴、R³⁵、R³⁶およびR³⁷は各々独立してCH₃である。式VIIIa中の置換基Y²、QおよびZは、式(1)~(In)のうちのいずれか、およびここに開示した実施形態のうちのいずれかにおいて規定される通りである。

【0126】

ある実施形態において、式VIIIの化合物は下位式VIIIbを有する：

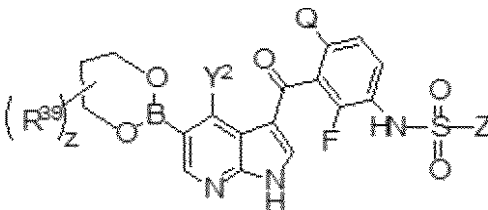


VIIIb

添字yは1~4の整数である。R³⁸はそれぞれ独立してH、R^e又はR^fである。式VIIIb中の置換基Y²、QおよびZは、式(1)~(In)のうちのいずれか、およびここに開示した実施形態のうちのいずれかにおいて規定される通りである。

【0127】

ある実施形態において、式VIIIの化合物は下位式VIIIcを有する：



VIIIc

添字zは1~4の整数である。R³⁹はそれぞれ独立してH、R^e又はR^fである。式VIIIc中の置換基Y²、QおよびZは、式(1)~(In)のうちのいずれか、およびここに開示した実施形態のうちのいずれかにおいて規定される通りである。

【0128】

有機合成手法

潜在的なモジュレーターの構築を容易にするために、当該技術分野には多くの有機合成法がある。これらの有機合成法の多くは、当業者によって使用される標準的な参考文献にその詳細が記載されている。そのような参考文献の一例は、1994年3月、Advanced Organic Chemistry ; Reactions , Mechanisms and Structure、ニューヨーク、マグロウヒルである。したがって、キナーゼ機能の潜在的なモジュレーターを合成するのに有用な技術は、有機化学合成業界の当業者には容易に利用可能である。

【0129】

別の化合物形態または誘導体

本明細書中で意図される化合物は、一般式と具体的な化合物の両方を参照して記載する。さらに、本明細書に記載の化合物は、様々な形または誘導体として存在することができ、これらは全て本明細書の範囲内に含まれる。別の形状または誘導体としては、たとえば(a)プロドラッグ、及び活性代謝物、(b)互変異性体、異性体(立体異性体及び位置異性体

を含む)、並びにラセミ混合物、(c)薬学的に許容可能な塩、及び(d)固体形態、たとえば様々な結晶形、多形またはアモルファス固体、たとえば水和物及び溶媒和物、並びに他の形態が挙げられる。

【0130】

(a)プロドラッグ及び代謝物質

本明細書に記載の現在の式及び化合物に加えて、本発明は、プロドラッグ(一般的に薬学的に許容可能なプロドラッグ)、活性代謝誘導体(active metabolic derivative)(活性代謝産物)、及びその薬学的に許容可能な塩も包含する。

【0131】

プロドラッグは、生理学的条件下で代謝されるとまたは加溶媒分解により転換されると、所望の活性化合物を産生する化合物またはその薬学的に許容可能な塩である。プロドラッグとしては、エステル類、アミド類、カルバメート類、カーボネート類、ウレイド類、活性化合物の溶媒和物または水和物が挙げられるが、これらに限定されない。通常、プロドラッグは不活性であるか、活性化合物よりもやや活性が低いが、一つ以上の好都合な取り扱い、投与及び/または代謝特性を提供することができる。たとえば、プロドラッグには活性化合物のエステルがあり、代謝の間、このエステル基は開裂して活性薬剤を産生する。エステルとしては、カルボン酸基のエステル、チオール、アルコール、またはフェノール基のS-アシル若しくはO-アシル誘導体が挙げられる。これに関連して、一般的な例は、カルボン酸のアルキルエステルである。プロドラッグは変異体も含むことができ、ここで前記化合物の-NH基、たとえば本明細書中に記載の化合物のスルホンアミド基の窒素またはピロロ[2,3-b]ピリジン環の1-位置などはアシル化を受け、ここで前記アシル基の開裂により活性薬剤の遊離-NH基が提供される。プロドラッグによっては、酵素的に活性化されて活性化合物を産生するか、または化合物はさらなる化学反応を受けて、活性化合物を産生することができる。プロドラッグは、単一段階でプロドラッグ形から活性形に進進しうるか、またはそれ自体活性をもつか若しくは不活性であってもよい一つ以上の中間形をもつことができる。

10

20

【0132】

The Practice of Medicinal Chemistry、31-32章(Wermuth編、Academic Press、San Diego、CA、2001年)に記載されているように、プロドラッグは、概念的には二つの非限定的なカテゴリー、生物学的前駆体及びキャリア前駆体に分けることができる。一般に、生物学的前駆体は、一つ以上の保護基を含み、且つ代謝若しくは加溶媒分解により活性形に転換される、対応する活性薬剤化合物と比較して不活性であるか、または低い活性である化合物である。活性薬剤及び全ての放出された代謝産物はいずれも、許容可能な低毒性をもつべきである。通常、活性薬剤化合物の形成は、以下の種類の一つである代謝的プロセスまたは反応が含まれる。

30

【0133】

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

40

【0134】

還元反応：還元反応は、これらに限定されないが、カルボニル官能基の還元、アルコール官能基及び炭素-炭素二重結合の還元、窒素含有官能基の還元、並びに他の還元反応などの反応により例示される。

【0135】

酸化状態における変化を伴わない反応：酸化の状態で変化を伴わない反応は、これらに限定されないが、エステル及びエーテルの加水分解、炭素-窒素単結合の加水分解(hydrolytic cleavage)、非芳香族複素環の加水分解、多重結合における水素化及び脱水素、脱水素反応により得られた新しい原子結合、加水分解的脱ハロゲン化、ハロゲン化水素分子の

50

除去並びに他のそのような反応などが例示される。

【0136】

キャリアプロドラッグは、作用の(単数または複数種類の)部位への取り込み及び/または局所送達を促進するなどの、輸送部分(transport moiety)を含む薬剤化合物である。望ましくは、そのようなキャリアプロドラッグに関しては、薬剤部分と輸送部分との間の結合は共有結合であり、プロドラッグは非活性であるか、または薬剤化合物よりもやや活性が弱く、プロドラッグ及び全ての放出輸送部分は許容可能に非毒性である。輸送部分が取り込みを促進するようになっているプロドラッグに関しては、通常、輸送部分の放出は迅速であるべきである。別の場合には、シクロデキストリンなど特定のポリマーまたは他の部分など、徐放性を提供する部分を使用するのが望ましい。(たとえば本明細書中、参照として含まれるChengら、米国特許公開第20040077595号、出願番号第10/656,838号を参照されたい)そのようなキャリアプロドラッグは、経口投与に好都合であることが多い。場合によっては、輸送部分は薬剤の標的とする送達を提供し、たとえば薬剤は抗体または抗体フラグメントに結合していてもよい。キャリアプロドラッグは、たとえば以下の特性の一つ以上を改善するために使用することができる：増大した親油性、薬理学的効果の期間増加、部位特異性の増大、毒性及び有害反応の低下、及び/または製剤の改善(たとえば、安定性、水溶性、好ましくない感覚刺激性または生理化学的特性の抑制)。たとえば、親油性は、ヒドロキシル基と親油性カルボン酸とのエステル化、またはカルボン酸基とアルコール類、たとえば脂肪族アルコールとのエステル化により増大させることができる。We

10

20

【0137】

代謝産物(例えば活性代謝物)は、上述したようにプロドラッグと重複する、例えばバイオ前駆体プロドラッグ。したがって、そのような代謝産物は、薬理学的に被検者の身体で代謝プロセスに起因する誘導体である薬理学的な活性化合物にさらに代謝する活性化合物又は化合物である。これらのうち、活性代謝物はそのような薬理学的に活性な派生的な化合物である。プロドラッグについては、プロドラッグ化合物は、代謝産物より一般に不活性か、又はより低い活性である。活性代謝物については、親化合物は活性化合物かもしれないし、又は不活性なプロドラッグかもしれない。例えば、ある化合物において、一以上のアルコキシ基は、薬理学的活性を保持しつつ水酸基に代謝することができ、及び/または、カルボキシ基はエステル化することができる、例えばグルクロン酸抱合。ある場合には、代謝中間産物が活性代謝物を提供するためにさらに代謝される場合、1つを超える代謝産物がある場合がある。例えばある場合には、代謝のグルクロン酸抱合に起因する誘導体化合物が不活性かもしれないし、また低活性かもしれない。また、さらに代謝して、活性代謝物を提供することもできる。

30

【0138】

化合物の代謝産物は、当業界で公知の所定の技術を使用して同定することができ、その活性は本明細書に記載されているような試験を使用して決定することができる。たとえば、Bertoliniら、1997年、J.Med.Chem.、40巻：2011-2016頁；Shanら、1997年、J Pharm Sci 86(7)巻：756-757頁；Bagshawe、1995年、Drug Dev.Res.、34巻：220-230頁；Wermuth、上掲参照。

40

【0139】

(b)互変異性体、立体異性体及び位置異性体

化合物によっては互変異性を示すものがあることは理解されよう。その場合、本明細書中に提供される式は可能な互変異性形のたった一つを明示的に示しているに過ぎない。従って、本明細書で提供される式は、示された化合物の全ての互変異性形を示そうとするものであり、式の図面によって示された特定の互変異性形のみ限定されるものではないことは、理解すべきである。

【0140】

同様に、本明細書に記載の化合物の幾つかは、立体異性体、即ち、原子の空間的定位がやや違っている共有結合原子の同一原子接続性(atomic connectivity)をもつもの、とし

50

て存在することができる。たとえば、化合物は一つ以上のキラル中心を含む光学立体異性体であることができるので、二つ以上の立体異性形(たとえばエナンチオマーまたはジアステレオマー)で存在することができる。従ってそのような化合物は、単一立体異性体(即ち、他の立体異性体が本質的に含まれない)、ラセミ化合物、及び/またはエナンチオマー及び/またはジアステレオマーの混合物として存在することができる。別の例としては、立体異性体は、幾何異性体、たとえば二重結合の隣接する炭素上の置換基のシスまたはトランス配置を含むことができる。そのような全ての単一立体異性体、ラセミ化合物及びその混合物は、本発明の範囲内に含まれるものとする。反対のことを記載しないかぎり、そのような全ての立体異性体は、本明細書に提供された式に含まれるものである。

【0141】

態様によっては、本明細書に記載のキラル化合物は、少なくとも80%の単一異性体(60%エナンチオマー過剰率(enantiomeric excess: "e.e.")またはジアステレオマー過剰率(diastereomeric excess: "d.e."), または少なくとも85%(70%e.e.若しくはd.e.)、90%(80%e.e.若しくはd.e.)、95%(90%e.e.若しくはd.e.)、97.5%(95%e.e.若しくはd.e.)、または99%(98%e.e.若しくはd.e.)を含む。当業者により通常理解されるように、一つのキラル中心をもつ光学的に純粋な化合物とは、二つの可能性のあるエナンチオマーの一つから本質的になるものであり(即ちエナンチオマー的に純粋である)、二つ以上のキラル中心をもつ光学的に純粋な化合物とは、ジアステレオマー的に純粋(diastereomecally pure)であり且つエナンチオマー的に純粋(enantiomerically pure)であるものである。態様によっては、化合物は、光学的に純粋形で存在し、そのような光学的純粋形は、当業界で公知の方法(たとえば再結晶化法、キラル合成法(たとえば光学的に純粋な物質から合成することを含む)、及びキラルカラムを使用するクロマトグラフィー分離)を使用して製造及び/または単離する。

【0142】

(c)薬学的に許容可能な塩

反対のことを記載しない限り、本明細書における化合物の特定は、かかる化合物の薬学的に許容可能な塩を含む。従って本明細書に記載の化合物は、薬学的に許容可能な塩の形態であるか、または薬学的に許容可能な塩として配合することができる。意図される薬学的に許容可能な塩形としては、これらに限定されないが、モノ、ビス、トリス、テトラキスなどを含む。薬学的に許容可能な塩は、これらが投与される量及び濃度では非毒性である。かかる塩の製剤は、その生理的な作用の発揮を阻止せずに、化合物の物理的特徴を変えることによって薬学的に利用し易くすることができる。物理的特性における有用な変更としては、経粘膜投与を容易にするために融点を下げること、及び高濃度の薬剤を投与し易くするために溶解度を高めることが挙げられる。本明細書に記載の化合物は、十分に酸性基、十分に塩基性基、または両方の官能基をもつことができるので、多くの無機または有機塩基、並びに無機及び有機酸のいずれとも反応して、薬学的に許容可能な塩を形成することができる。

【0143】

薬学的に許容可能な塩としては、酸付加塩、たとえば塩化物、臭化物、ヨウ化物、塩酸塩、酢酸塩、酢酸フェニル、アクリル酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、2-フェノキシ安息香酸塩、2-アセトキシ安息香酸塩、ジニトロ安息香酸塩、ヒドロキシ安息香酸塩、メトキシ安息香酸塩、メチル安息香酸塩、重炭酸塩、ブチン-1,4ジオエート、ヘキシン-1,6-ジオエート、カプリル酸塩(caproate)、カプリル酸塩(caprylate)、クロロ安息香酸塩、ケイ皮酸塩、クエン酸塩、デカン酸塩、蟻酸塩、フマル酸塩、グリコール酸塩、グルコン酸塩、グルタル酸塩、グルクロン酸塩、グルコース-6-リン酸塩、グルタミン酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、イセチオン酸塩、イソ酪酸塩、ガンマ-ヒドロキシ酪酸塩、フェニル酪酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、ヒドロキシマレイン酸塩、メチルマレイン酸塩、マロン酸塩、マンデル酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、イソニコチン酸塩、オクタン酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パモ酸塩、リン酸塩、モノヒドロゲンホスフェート、ジヒドロゲンホスフェート、オルトリン酸塩、メタリン

10

20

30

40

50

酸塩、ピロリン酸塩、2-ホスホグリセリン酸塩、3-ホスホグリセリン酸塩、フタル酸塩、プロピオン酸塩、フェニルプロピオン酸塩、プロピオレート(propiolate)、ピルビン酸塩、キナ酸塩、サリチル酸塩、4-アミノサリチル酸塩、セバシン酸塩、ステアリン酸塩、スベリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、ピロ硫酸塩、重硫酸塩、亜硫酸塩、亜硫酸水素塩、スルファミン酸塩、スルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩(即ちベシル酸塩)、エタンスルホン酸塩(即ちエシレート)、エタン-1,2-ジスルホン酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩(即ちイセチオン酸塩)、メタンスルホン酸塩(即ちメシル酸塩)、ナフタレン-1-スルホン酸塩、ナフタレン-2-スルホン酸塩(即ちナプシル酸塩)、プロパンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩(即ちトシル酸塩)、キシレンスルホン酸塩、シクロヘキシルスルファミン酸塩、酒石酸塩、及びトリフルオロ酢酸塩を含むものが挙げられる。これらの薬学的に許容可能な酸付加塩は、好適な相当する酸を使用して製造することができる。

10

【0144】

酸性官能基、たとえばカルボン酸またはフェノールが存在する場合、薬学的に許容可能な塩としては、塩基付加塩、たとえばベンザチン、クロロプロカイン、コリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、t-ブチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、エチレンジアミン、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン、メグルミン、ヒドロキシエチルピロリジン、ピペリジン、モルホリン、ピペラジン、プロカイン、アルミニウム、カルシウム、銅、鉄、リチウム、マグネシウム、マンガン、カリウム、ナトリウム、亜鉛、アンモニウム、及びモノ-、ジ-、またはトリ-アルキルアミン(たとえばジエチルアミン)、またはL-ヒスチジン、L-グリシン、L-リジン及びL-アルギニンなどのアミノ酸から誘導された塩を含むものも挙げられる。たとえばRemington's Pharmaceutical Sciences、第19版、Mack Publishing Co.、Easton、PA、第2巻、1457頁、1995年を参照されたい。これらの薬学的に許容可能な塩基付加塩は、好適な相当する塩基から製造することができる。

20

【0145】

薬学的に許容可能な塩は、標準的な方法により製造することができる。たとえば、化合物の遊離塩基形を、好適な酸を含む水性または水性アルコール溶液などの好適な溶媒に溶解し、次いでこの溶液を蒸発させることにより単離する。別の例では、塩は、有機溶媒中で遊離塩基と酸とを反応させることによって製造することができる。特定の化合物が酸の場合、所望の薬学的に許容可能な塩は、任意の好適な方法、たとえば遊離酸と好適な無機または有機塩基との処理により製造することができる。

30

【0146】

(d)他の化合物形

固体の薬剤の場合には、当業者には、化合物及び塩は、様々な結晶形若しくは多形体として存在することができるか、共結晶として処方することができるか、アモルファス形で存在することができるか、その任意の組み合わせ(たとえば部分的に結晶質、部分的にアモルファス、または多形の混合物)であることを理解されるが、その全ては本発明及び指定の式の範囲に含まれるものとする。塩は、酸/塩基付加、即ち、当該化合物の遊離塩基若しくは遊離酸は、それぞれ対応する付加塩基または付加酸との酸/塩基反応により形成され、イオン電荷相互作用を生じ、共結晶は、中性化合物の間で形成される新しい化学種であり、同一結晶構造中に化合物と追加の分子種が得られる。

40

【0147】

任意に、本明細書に記載の化合物は、塩基付加塩、たとえばアンモニウム、ジエチルアミン、エタノールアミン、エチレンジアミン、ジエタノールアミン、t-ブチルアミン、ピペラジン、メグルミン；酸付加塩、たとえば酢酸塩、アセチルサリチル酸塩、ベシル酸塩、カンシル酸塩、クエン酸塩、蟻酸塩、フマル酸塩、グルタル酸塩、ヒドロクロラート(hydrochlorate)、マレイン酸塩、メシル酸塩、硝酸塩、シュウ酸塩、リン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩及びトシル酸塩；並びにアミノ酸、たとえばアラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グルタミン、グルタミン酸、グリシン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リジン、メチオニン、フェニ

50

ルアラニン、プロリン、セリン、トレオニン、トリプトファン、チロシンまたはバリンなどの、酸または塩基と複合体を形成してもよい。本明細書に記載の化合物と酸または塩基とを混合する場合、典型的な塩または共結晶などの結晶質材料よりも、アモルファス複合体が形成するのが好ましい。場合により、複合体のアモルファス形は、追加の処理、たとえば噴霧乾燥、機械化学的方法、たとえばローラー圧縮、または親化合物と酸または塩基とのマイクロ波照射により促進する。そのようなアモルファス複合体には幾つかの好都合な点がある。たとえば、遊離塩基に対して融点を下げると、ホットメルト押しなどの追加の処理が容易になり、さらに化合物の生物薬学的特性を改善する。また、アモルファス複合体は砕け易いので、固体をカプセルまたは錠剤形に充填するのに圧縮が改善される。

10

【0148】

さらに、本明細書に記載の化合物は、特定の化合物の水和若しくは溶媒和並びに非水和若しくは非溶媒和形を含むことができる。たとえば、表示の化合物は、水和及び非水和形の両方を含む。溶媒和物の他の例としては、イソプロパノール、エタノール、メタノール、DMSO、酢酸エチル、酢酸、またはエタノールアミンなどの好適な溶媒と組み合わせた本明細書に記載の化合物が挙げられる。

【0149】

IV. 製剤および投与

別の側面において、本発明は、薬学的に許容できる担体又は賦形剤を含んでなる/含む医薬組成物及びここに記述された発明の化合物又はその薬学的に許容される塩又は溶媒和物を提供する。典型的な実施態様において、本発明は、本明細書に記載されるような化合物を含んでなる/含む医薬製剤を提供する。一つの実施態様において、化合物は、式I、並びにIa~Inのうちのいずれかを有している。

20

【0150】

これらの方法および化合物は、一般に、ヒト対象のための治療で用いられるであろう。しかし、これらの方法および化合物を用いて、他の動物対象の同様のまたは同一の適応症を治療してもよい。本明細書に記載の式Iもしくは下位式(sub formula)のいずれかの化合物、または実施形態および実施例のいずれかに開示した化合物のいずれか、および薬学的に許容される塩もしくはその溶媒和物は、注射(すなわち、静脈内、腹腔内、皮下、および筋肉内を含む非経口経路)、経口経路、経皮経路、経粘膜経路、直腸経路、または吸入薬を含む異なる経路によって投与することができる。かかる投薬形態は、この化合物が標的細胞に達することを可能にすべきである。他の要因は、当技術分野で周知であり、毒性、ならびに化合物または組成物とその効果を発揮するのを遅らせる投薬形態などの考慮すべき事柄を含む。技術および製剤は、一般に、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第21版, Lippincott, Williams and Wilkins, フィラデルフィア, ペンシルベニア州, 2005(これにより、参照により本明細書に組み込まれる)で見出すことができる。

30

【0151】

態様によっては、フィラー、バインダー、崩壊剤、流動促進剤、滑剤、錯化剤、可溶化剤及び界面活性剤などの薬学的に許容可能なキャリアまたは賦形剤を含み、これらは特定の経路によって化合物を投与しやすくするために選択することができる。キャリアの例としては、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、種々の糖、たとえば乳糖、ブドウ糖若しくは蔗糖、スターチ、セルロース誘導体、ゼラチン、脂質、リポソーム、ナノ粒子などが挙げられる。キャリアとしては、溶媒としてまたは懸濁液用の生理学的に許容可能な液体、たとえば注射用の水の滅菌溶液(WFI)、生理食塩水溶液、デキストロース溶液、ハンクス溶液、リンガー液、植物油、鉱油、動物油、ポリエチレングリコール、液体パラフィンなどが挙げられる。賦形剤としては、たとえばコロイド状二酸化ケイ素、シリカゲル、タルク、ケイ酸マグネシウム、ケイ酸カルシウム、アルミノケイ酸ナトリウム、三ケイ酸マグネシウム、粉末セルロース、微結晶質セルロース、カルボキシメチルセルロース、架橋ナ

40

50

トリウムカルボキシメチルセルロース、安息香酸ナトリウム、炭酸カルシウム、炭酸マグネシウム、ステアリン酸、ステアリン酸アルミニウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸亜鉛、ナトリウムステアリルフマレート、シロイド(syloid)、ステアロウエット(stearowet)C、酸化マグネシウム、スターチ、ナトリウムスターチグリコレート、グリセリルモノステアレート、グリセリルジベヘネート、グリセリルパルミトステアレート、水素化植物油、水素化綿実油、ひまし油、鉱油、ポリエチレングリコール(たとえばPEG4000-8000)、ポリオキシエチレングリコール、ポロキサマー、ポビドン、クロスポビドン、クロスカーメロースナトリウム、アルギン酸、カゼイン、メタクリル酸及びジビニルベンゼンコポリマー、ドキュセート・ナトリウム、シクロデキストリン(たとえば2-ヒドロキシプロピル-デルタ-シクロデキストリン)、ポリソルベート(たとえばポリソルベート80)、セトリミド、TPGS(d-アルファ-トコフェリルポリエチレングリコール1000スクシネート)、ラウリル硫酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリエチレングリコールエーテル、ポリエチレングリコールの二脂肪酸エステル、ポリアルキレンソルビタン脂肪酸エステル(たとえば、ポリオキシエチレンソルビタンエステルTween(登録商標))、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、たとえばオレイン酸、ステアリン酸若しくはパルミチン酸由来のソルビタン脂肪酸エステル、マンニトール、キシリトール、ソルビトール、マルトース、ラクトース、ラクトース-水和物若しくは噴霧乾燥ラクトース、蔗糖、フルクトース、リン酸カルシウム、二塩基性リン酸カルシウム、三塩基性リン酸カルシウム、硫酸カルシウム、デキストレート(dextrate)、デキストラン、デキストリン、デキストロース、酢酸セルロース、マルトデキストリン、シメチコン、ポリデキストロセム、キトサン、ゼラチン、HPMC(ヒドロキシプロピルメチルセルロース)、HPC(ヒドロキシプロピルセルロース)、ヒドロキシエチルセルロースなども挙げられる。

10

20

30

40

50

【0152】

医薬製剤は、単位用量あたり所定量の有効成分を含む単位用量形態で存在し得る。かかる単位には、治療される病状、投与経路、患者の年齢、体重および病状に応じて、例えば、0.5mg~1g、好ましくは、1mg~700mg、より好ましくは、5mg~100mgの本発明の化合物が(遊離塩基、(水和物を含む)溶媒和物または塩として、任意に形態で)含まれ得る。好ましい単位投薬製剤は、有効成分を1日用量、1週間用量、1ヶ月用量、サブ用量またはその適切な画分を含む製剤である。さらに、かかる医薬製剤は、薬学分野で周知の方法のいずれかによって調製され得る。

【0153】

医薬製剤はいかなる適切なルートによって投与に適用してもよく、例えば、経口(カプセル、錠剤、液体-充填カプセル、崩壊性錠剤、即時、遅延、制御放出錠剤、経口細片、溶液、シロップ、パッカルおよび舌下錠を含む)、直腸、鼻腔、吸入、局所的(経皮を含んで)、膺又は非経腸(皮下か筋肉内か、静脈内か、皮内を含む)ルートによってよい。そのような製剤は薬学について当分野において知られたいかなる方法によって、例えば、活性成分を担体、賦形剤又は希釈剤と組合せることによって、調製されてもよい。一般的に、医薬製剤において採用される担体、賦形剤又は希釈剤は「無毒である」、即ち、それらは医薬組成物において送達された量での消費にとって安全であると考えられることを意味し、及び「不活性」である、即ち、それはあまり活性成分の治療活性に対して反応しない又は望ましくない効果にならないことを意味する。

【0154】

態様によっては、経口投与を使用することができる。経口用途用の薬学的製剤は、カプセル、錠剤などの慣用の経口剤形並びに、シロップエリキシル及び濃縮ドロップなどの液体製剤に配合することができる。本明細書に記載の化合物は、固体賦形剤と混合することができ、得られた混合物を任意に粉碎し、顆粒の混合物を加工し、所望により好適な賦形剤を添加した後、錠剤、コーティング化錠剤、ハードカプセル、ソフトカプセル、溶液(たとえば水溶液、アルコール溶液若しくは油性溶液)などを得ることができる。好適な賦形剤としては、特にフィラー、たとえば糖、たとえば乳糖、ブドウ糖、蔗糖、マンニトール

ル、若しくはソルビトール；セルロース製剤、たとえばコーンスターチ、コムギスターチ、コメスターチ、ジャガイモスターチ、ゼラチン、トラガカントゴム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチル-セルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース(CMC)、及び/またはポリビニルピロリドン(PVP：ポビドン)；油性賦形剤、たとえば植物油及び動物油、たとえばヒマワリ油、オリーブ油、若しくは肝油である。経口投与処方は、崩壊剤、たとえば架橋ポリビニルピロリドン、寒天若しくはアルギン酸、またはアルギン酸ナトリウムなどのその塩；滑剤、たとえばタルク若しくはステアリン酸マグネシウム；可塑剤、たとえばグリセロール若しくはソルビトール；甘味料、たとえば蔗糖、果糖、乳糖若しくはアスパルテム；天然または人工甘味料、たとえばペパーミント、ウインターグリーンの油、またはさくらんぼフレーバー剤；または、様々な用量若しくは組み合わせの同定または特徴付けに使用することができる染料若しくは顔料も含むことができる。好適なコーティングを施したドラジェも提供する。この目的に関しては、濃縮糖溶液を使用することができ、これは任意にアラビアゴム、タルク、ポリビニルピロリドン、カルボポールゲル、ポリエチレングリコール、及び/または二酸化チタン、ラッカー溶液、及び好適な有機溶媒または溶媒混合物を含むことができる。

10

20

30

40

50

【0155】

経口的に用いることができる医薬品は、ゼラチンからなる柔軟な密閉カプセルおよび可塑剤(グリセロールまたはソルビトール)と同様にゼラチン(「gel caps」)からなる押しを付属品付きのカプセルを含む。押しを付属品付きのカプセルは、充填剤(乳糖、結合剤(澱粉)および(または)滑剤(タルク又はステアリン酸マグネシウムおよび随意に安定化剤))と混合剤に活性成分を含むことができる。軟カプセル剤において、活性化化合物は、適切な液体(脂肪油、流動パラフィン又は液体のポリエチレングリコール)において溶解されるか懸濁されてもよい。

【0156】

態様によっては、たとえば筋肉内、静脈内、腹腔内、及び/または皮下などの注射(非経口投与)を使用することができる。本明細書に記載の注射用化合物は、滅菌液体溶液中、好ましくは生理学的に適合性の緩衝液または溶液、たとえば生理食塩水、ハंकス溶液、またはリンガー液に配合することができる。分散液は、グリセロール、プロピレングリコール、エタノール、液体ポリエチレングリコール、トリアセチン及び植物油などの非水溶液中でも製造することができる。溶液は、メチルパラベン、プロピルパラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸、チメロサルなどの防腐剤も含むことができる。さらに、化合物は凍結形などの固体形状に配合して、使用前に再溶解または懸濁することができる。

【0157】

態様によっては、経粘膜、局所または経皮投与も使用することができる。本明細書に記載の化合物のそのような製剤では、浸透させるべきバリアに適当な浸透剤を使用する。そのような浸透剤は通常、当業界で公知であり、たとえば経粘膜投与用には、胆汁塩及びフシジン酸誘導体が挙げられる。さらに、浸透しやすくするために洗剤を使用することができる。経粘膜投与は、たとえば鼻腔用スプレーまたは坐剤(直腸または膣内)を介することができる。本明細書に記載の化合物の局所投与用組成物は、オイル、クリーム、ローション、軟膏などとして、当業界で公知の好適なキャリアを選択することによって配合することができる。好適なキャリアとしては、たとえば植物若しくは鉱油、白色ワセリン(白色ソフトパラフィン)、分岐鎖脂肪若しくは油、動物性脂肪及び高分子量アルコール(C_{12} を超える)が挙げられる。態様によっては、活性成分が溶解性であるように、キャリアを選択する。乳化剤、安定剤、保湿剤及び酸化防止剤も、所望により色または芳香を付与する薬剤と同様に含むことができる。局所投与用のクリームは、鉱油、自己乳化性(self-emulsifying)蜜蝋及び水の混合物から製造するのが好ましく、その混合物では、少量の溶媒(たとえば油)に溶解した活性成分を混合する。さらに、経皮による投与は、任意に、当業界で公知の一つ以上のキャリアまたは賦形剤と、活性成分で含浸させた包帯などの経皮パッチまたは包帯(ドレッシング)を含むことができる。経皮送達系の形状で投与するためには

、用量の投与は、投薬計画を通じて断続的ではなく連続的であろう。

【0158】

態様によっては、化合物は吸入剤として投与される。本明細書に記載の化合物は、乾燥粉末または好適な溶液、懸濁液若しくはエロゾルとして配合することができる。粉末及び溶液は当業界で公知の好適な添加剤と共に配合することができる。たとえば、粉末は、乳糖若しくはスターチなどの好適な粉末ベースを含むことができ、溶液はプロピレングリコール、滅菌水、エタノール、塩化ナトリウム並びに他の添加剤、たとえば酸、アルカリ及び緩衝塩を含むことができる。そのような溶液または懸濁液は、スプレー、ポンプ、アトマイザーまたはネブライザーなどを介して吸入することにより投与することができる。本明細書に記載の化合物は、他の吸入投与治療剤、たとえばコルチコステロイド、たとえばフルチカゾンプロピオネート、ベクロメタゾンジプロピオネート、トリアンシノロンアセトニド、ブデソニド、及びモメタゾンフロエート；ベータアゴニスト、たとえばアルブテロール、サルメテロール、及びホルモテロール；抗コリン剤、たとえばイパトロプリウムプロミド若しくはチオトロピウム；血管拡張剤、たとえばトレボスチナル及びイロプロスト；酵素、たとえばDNAase；治療タンパク質；免疫グロブリン抗体；オリゴヌクレオチド、たとえば一重鎖若しくは二重鎖DNA若しくはRNA、siRNA；抗生物質、たとえばトブラマイシン；ムスカリン性受容体アンタゴニスト；ロイコトリエンアンタゴニスト；サイトカインアンタゴニスト；プロテアーゼ阻害剤；クロモグリク酸ナトリウム；ネドクリル・ナトリウム(nedocril sodium)；及びカロモグリク酸ナトリウムと組み合わせて使用することもできる。

10

20

【0159】

投与すべき本明細書に記載の化合物の量は、化合物の活性(インビトロ、たとえば化合物IC₅₀対標的、または動物薬効モデルにおけるインビボ活性)、動物モデルにおける薬物動態学的結果(たとえば生物学的半減期、または生物学的利用能)、被験者の年齢、サイズ及び体重、並びに被験者に関する疾患などの因子を考慮に入れる標準手順により決定することができる。これら及び他の因子の重要性は、当業者に公知である。通常、用量は治療を受ける被験者の約0.01~50mg/kg、また約0.1~20mg/kgの範囲である。複数回投与も使用し得る。

【0160】

ここに記述された化合物も、同一の疾患を治療するための他の療法と結合して用いられてもよい。そのような組み合わせ使用は、化合物及び一以上の投与を含む異なる時間に他の療法、又は化合物及び一以上の共同投与と他の療法。ある実施形態において、投薬量は、当業者に周知の方法によって組み合わせ(例えば孤独で用いられる化合物又は療法に比べて投薬された量の減少)において用いられる本発明の化合物又は他の療法の一以上のに対して変性されてもよい。

30

【0161】

組み合わせでの使用には、他の治療薬、薬剤、医療処置などとの使用が含まれることが理解され、ここで他の治療または処置は、様々な時間(たとえば本明細書に記載の化合物よりも短い時間、たとえば数時間(たとえば、1、2、3、4~24時間)以内、または長い時間(たとえば1~2日、2~4日、4~7日、1~4週間))で、あるいは本明細書に記載の化合物と同時に投与することができる。組み合わせでの使用では、他の治療または処置の前後の短い時間または長い時間内に投与された本発明に記載の化合物に加えて、一度または頻りに、たとえば手術など、行う治療または医療処置と共に使用することも含む。態様によっては、本発明は、異なる投与経路または同一投与経路により送達される本明細書に記載の化合物と一つ以上の他の治療薬の送達を提供する。任意の投与経路での組み合わせ使用としては、二つの化合物が投与されたときにその治療活性を維持できるような方法で、二つの化合物が化学的に結合している製剤を含む、任意の製剤と一緒に同一投与経路により送達される本明細書に記載の化合物と一つ以上の他の治療薬(drug therapeutic)の投与が挙げられる。一側面において、他の薬物療法は、本明細書に記載の化合物と同時投与することができる。同時投与による組み合わせ使用としては、化学的に結合した化合物の共製剤(c

40

50

o-formulation)若しくは製剤の投与または、同一若しくは異なる経路により投与された、互いに短い時間の間で(たとえば1時間以内、2時間以内、3時間以内、24時間以下)別々の製剤中で二つ以上の化合物を投与することが挙げられる。別々の製剤の同時投与としては、一つの装置による、たとえば同一吸入装置、同一シリンジを介する送達による同時投与、または互いに短い時間の間で別々の装置から投与することが挙げられる。同一経路により送達される本明細書に記載の化合物と一つ以上の追加の治療薬との共製剤としては、化学的に結合されているが、依然としてその生物学的活性を保持するように変更されている化合物または、一つの製剤にあわされている別々の化合物を含む、これらが一つの装置により投与しうるように一緒に材料を調製することが挙げられる。そのように化学的に結合した化合物は、実質的にインビボで保持される結合をもつか、インビボで分解して、二つの活性成分に分離する結合をもつことができる。

10

【0162】

V. 本発明のキナーゼの標的および適応症

タンパク質キナーゼは、多様な生物経路における生化学シグナルを広めるのに重要な役割を果たす。500種を超えるキナーゼについて記載されており、特定のキナーゼが、例えば、癌、心疾患、炎症性疾患、神経疾患、および他の疾患を含むがこれらに限定されない広範囲の疾患または病状(すなわち、適応症)に関連付けられている。したがって、キナーゼは、小分子の治療的介入の重要な制御点を表す。米国特許出願番号第11/473,347号(PCT公開WO2007002433も参照されたい)に記載のタンパク質キナーゼを含むが、これらに限定されない本発明によって企図される特定の標的タンパク質キナーゼについて当技術分野で記載されており、この開示は、かかるキナーゼ標的ならびに以下のものに関して、参照により本明細書に組み込まれる。

20

【0163】

A-Raf: 標的キナーゼA-Raf(即ち、v-rafネズミ肉腫3611ウイルスオンコジーン・ホモログ1)は、染色体Xp11.4-p11.2(記号:ARAF)によりコードされる67.6kDaセリン/トレオニンキナーゼである。成熟タンパク質はRBD(即ち、Ras結合ドメイン)及びホルボール-エステル/DAG-型亜鉛フィンガー領域を含み、細胞膜から核へマイトジェン(分裂促進的)シグナルへの形質導入に関係する。A-Raf阻害剤は、以下のものの治療に有用でありうる:神経疾患、たとえば多発脳梗塞性認知症、頭部外傷、脊髄損傷、アルツハイマー病(AD)、パーキンソン病;腫瘍性疾患、たとえば黒色腫、神経膠腫、肉腫、上皮性悪性腫瘍(たとえば結腸直腸、肺、乳房、膵臓、甲状腺、腎臓、卵巣)、リンパ腫(たとえば組織球性リンパ腫)、神経線維腫症、骨髄異形成症候群、白血病、腫瘍血管新生が挙げられるが、これらに限定されない;神経または炎症性由来の痛み、たとえば急性疼痛、慢性疼痛、癌に関連した痛み及び偏頭痛;並びに筋再生または筋変性に関連する疾患、たとえば血管再狭窄、サルコペニア、筋ジストロフィー(デュシェンヌ、ベッカー、エメリー・ドレイフュス、肢帯、顔面肩甲上腕型、筋緊張性、眼球咽頭、遠位及び先天性筋ジストロフィーを含むが、これらに限定されない)、運動ニューロン疾患(筋萎縮性側索硬化症、乳児進行性脊髄性筋萎縮症、中間脊髄性筋萎縮症、若年性脊髄性筋萎縮症、脊髄延髄性筋萎縮症、及び成人性脊髄性筋萎縮症を含むが、これらに限定されない)、炎症性ミオパシー(皮膚筋炎、多発性筋炎、及び封入体筋炎を含むが、これらに限定されない)、神経筋接合部の疾患(重症筋無力症、ランバー・イートン症候群、及び先天性筋無力症候群を含むが、これらに限定されない)、内分泌異常によるミオパシー(甲状腺機能亢進性ミオパシー及び甲状腺機能低下症ミオパシーを含むが、これらに限定されない)末梢神経の疾患(シャルコー・マリー・トゥース病、デジェリン・ソッタス病、及びフリードライヒ運動失調を含むが、これらに限定されない)、他のミオパシー(先天性筋緊張症、先天性異常筋緊張症、筋中心軸病、ネマリン筋障害、筋細管ミオパシー、及び周期性四肢麻痺を含むが、これらに限定されない)、及び筋肉の代謝異常(ホスホリラーゼ欠損症、酸性マルターゼ欠損症、ホスホフルクトキナーゼ欠損症、脱分枝酵素欠損症、ミトコンドリア筋症、カルニチン欠乏症、カルニチンパルマチルトランスフェラーゼ欠乏症、ホスホグリセリン酸キナーゼ異常症、ホスホグリセリン酸ムターゼ欠乏症、乳酸脱水素酵素欠損症、及びミオアデニル酸デアミナーゼ欠損

30

40

50

症を含むが、これらに限定されない)。

【0164】

B-Raf：標的キナーゼB-Raf(即ち、v-rafネズミ肉腫ウイルスオンコジーン・ホモログB1)は染色体7q34(記号：BRAF)によりコードされる84.4kDaセリン/トレオニンキナーゼである。成熟タンパク質はRBD(即ち、Ras結合ドメイン)、C1(即ち、プロテインキナーゼC保存領域1)及びSTK(即ち、セリン/トレオニンキナーゼ)ドメインを含む。

【0165】

標的キナーゼB-Rafは、細胞膜から核へのマイトジェン(分裂促進的)シグナルの形質導入に関係し、海馬ニューロンのシナプス後応答で役割を果たす。従って、RAFファミリーの遺伝子は、Rasにより調節されるキナーゼをコードし、成長シグナルへの細胞応答を仲介する。実際、B-Rafキナーゼは、RAS->Raf->MEK->ERK/MAPキナーゼシグナル伝達経路の重要な要素であり、これは細胞成長、分割及び増殖の調節で基本的な役割を果たし、構成的に活性化されると、腫瘍形成を生じる。Rafキナーゼの数種のイソフォームの中でも、B-型、即ちB-Rafは下流MAPキナーゼシグナル伝達の最強の活性化剤である。

10

【0166】

BRAF遺伝子は、様々なヒト腫瘍、特に悪性黒色腫及び結腸上皮性悪性腫瘍において頻繁に変異する。最も一般的に報告された変異は、悪性黒色腫の80%で観察される、ヌクレオチド1796におけるミスセンスチミン(T)からアデニン(A)塩基変換(T1796A；B-Rafタンパク質におけるアミノ酸変化はVal<600>からGlu<600>)である。機能分析から、この塩基変換は、B-Rafを優勢な形質転換タンパク質に変換することにより、RAS活性化とは独立して、B-Rafキナーゼ活性の構成的活性化(constitutive activation)を生じる唯一検出された変異であることが判明している。先例に基づいて、ヒト腫瘍は、「ゲートキーパー」として触媒的ドメインで特定のアミノ酸を変異させることにより、キナーゼ阻害剤に対する耐性を発達させる(Balakら、Clin Cancer Res. 2006年、12巻：6494-501頁)。従って、BRAFにおけるThr-529のIleへの変異は、BRAF阻害剤への耐性のメカニズムとして予測され、ACCからATCへのコドン529における転移として予想することができる。

20

【0167】

Niihoriらは、心臓・顔皮膚(CFC)症候群の43人において、3人で二つの異型接合KRAS変異と、16人で8つのBRAF変異を同定し、このことからRAS-RAF-ERK経路の異常調節は、三つの関連する疾患に関して共通の分子的基盤であることを示唆している(Niihoriら、Nat Genet. 2006年、38(3)巻：294-6頁)。

30

【0168】

RAS-RAF-ERK経路の調節異常に関連した多くの癌、例えばB-Raf V600を有する(V600E突然変異又はNRAS突然変異の様な)癌は、Rafキナーゼ阻害剤、例えば本明細書に記載される様なPanRaf(PanRaf)キナーゼ阻害剤、で治療され得る。これらの化合物が、c-Raf-1、B-RafおよびV600Eの様なB-Raf V600、を含む多数のRafキナーゼ標的を阻害する能力は、この経路内で活性化する突然変異の阻害に対して追加的な利点を備えており、それらの阻害剤が経路内の数ポイントを標的とするので、そのような癌がそのような阻害剤に対する抵抗を発達させ難くする。PanRafキナーゼ阻害剤は、本明細書に記載されるように、黒色腫、神経膠腫、神経膠芽腫多形態、毛様細胞性星状細胞腫、癌腫(例えば消化器、肝臓、胆管、胆管(肝内胆管癌)、結腸直腸、肺、脳、膀胱、胆嚢、胸、脾臓、甲状腺、腎臓、卵巣、副腎皮質、前立腺)、消化管間質腫瘍、骨髄の甲状腺癌腫瘍血管形成、急性骨髄白血病、慢性骨髄単球性白血病、幼年期急性リンパ性白血病、形質細胞性白血病および多発性骨髄腫を含み、これらに限定されずに、様々な癌を治療するのに有益であり得る。McDermott et al., PNAS, 2007, 104(50): 19936-19941; and Jaiswal et al., PLoS One, 2009, 4(5): e5717を参照せよ。

40

【0169】

c-Raf-1：標的キナーゼc-Raf-1(即ち、v-rafネズミ肉腫ウイルスオンコジーン・ホモログ1)は、染色体3p25(記号：RAF1)によりコードされる73.0kDa STKである。c-Raf-1は、アポトーシス性細胞死のモジュレーターであるBCL2(即ち、オンコジーンB-cell白血病2)に

50

よりミトコンドリアへターゲットすることができる。活性c-Raf-1は、アポトーシスに対するBCL2-介在耐性(mediated resistance)を促進し、c-Raf-1はBAD(即ち、BCL2-結合タンパク質)をリン酸化する。c-Raf-1は、上皮性悪性腫瘍、たとえば結腸直腸、卵巣、肺及び腎臓細胞上皮性悪性腫瘍に関係している。c-Raf-1も、腫瘍血管新生の重要なメディエーターとして関係している(Hood、J.D.ら、2002年、Science 296巻、2404頁)。C-Raf-1阻害剤も、急性骨髄性白血病及び骨髄異形成症候群の治療に有用でありうる(Crump、Curr Pharm Des 2002年、8(25)巻：2243-8頁)。Raf-1アクチベーターは、神経内分泌腫瘍、たとえば延髄甲状腺癌、癌様腫(カルチノイド)、小細胞肺癌及びクローム親和細胞腫の治療に有用でありうる(Kunnimalaiyaanら、Anticancer Drugs 2006年、17(2)巻：139-42頁)。

【0170】

A-Raf、B-Raf及び/またはC-Raf-1阻害剤は、以下のものからなる群から選択されるA-Raf-媒介、B-Raf-媒介またはc-Raf-1-媒介疾患または症状の治療で有用でありうる：神経疾患、たとえば多発脳梗塞性認知症、頭部外傷、脊髄損傷、アルツハイマー病(AD)、パーキンソン病発作及びてんかんを含むが、これらに限定されない；腫瘍性疾患、たとえば黒色腫、神経膠腫、多形性膠芽腫、毛様細胞性星状細胞腫、肉腫、上皮性悪性腫瘍(たとえば胃腸、肝臓、胆道(たとえば胆管、胆管癌)、結腸直腸、肺、胆嚢、乳房、膵臓、甲状腺、腎臓、卵巣、副腎皮質、前立腺)、リンパ腫(たとえば組織球性リンパ腫)神経線維腫症、急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、白血病、腫瘍血管新生、消化管間質腫瘍、神経内分泌腫瘍、たとえば延髄甲状腺癌、癌様腫(カルチノイド)、小細胞肺癌、カボジ肉腫、及びクローム親和細胞腫を含むが、これらに限定されない；神経障害または炎症由来の痛み、たとえば急性疼痛、慢性疼痛、癌に関連した痛み、及び偏頭痛；心血管疾患、たとえば心不全、虚血性発作、心臓肥大、血栓症(たとえば血栓性微小血管症)、アテローム性動脈硬化症、及び再かん流障害を含むが、これらに限定されない；炎症及び/または増殖、たとえば乾癬、湿疹、関節炎並びに自己免疫疾患及び症状、変形性関節炎、子宮内膜症、癒痕化、血管再狭窄、線維性疾患、リウマチ様関節炎、炎症性腸疾患(IBD)を含むが、これらに限定されない；免疫不全症、たとえば臓器移植拒否反応、移植片対宿主拒絶反応、及びHIVに関連したカボジ肉腫を含むが、これらに限定されない；腎臓、嚢胞、または前立腺疾患、たとえば糖尿病性ネフロパシー、多発性嚢胞腎、腎硬化、糸球体腎炎、前立腺過形成、多発性肝嚢胞症、結節性硬化症、フォンヒッペル・リンドウ病、延髄嚢胞腎臓病、髄質性嚢胞腎、及び嚢胞性線維症を含むが、これらに限定されない；代謝異常、たとえば肥満を含むが、これらに限定されない；感染症、たとえばヘリコバクター・ピロリ、肝炎及びインフルエンザウイルス、発熱、HIV及び敗血症を含むが、これらに限定されない；肺疾患、たとえば慢性閉鎖性肺疾患(COPD)及び急性呼吸不全症候群(ARDS)を含むが、これらに限定されない；遺伝的発達障害、たとえばヌーナン症候群、コストロ症候群、(顔皮膚骨格症候群)、LEOPARD症候群、心臓・顔皮膚症候群(CFC)、並びに心臓脈管、骨格、腸、皮膚、毛髪及び内分泌疾患を生じる神経堤症候群異常を含むが、これらに限定されない；並びに筋再生または筋変性に関連する疾患、たとえば、サルコペニア、筋ジストロフィー(たとえばデュシェンヌ、ベッカー、エメリー・ドレイフス、肢帯、顔面肩甲上腕型、筋緊張性、眼球咽頭、遠位及び先天性筋ジストロフィーを含むが、これらに限定されない)、運動ニューロン疾患(たとえば筋萎縮性側索硬化症、乳児進行性脊髄性筋萎縮症、中間脊髄性筋萎縮症、若年性脊髄性筋萎縮症、脊髄延髄性筋萎縮症、及び成人性脊髄性筋萎縮症を含むが、これらに限定されない)、炎症性ミオパシー(たとえば皮膚筋炎、多発性筋炎、及び封入体筋炎を含むが、これらに限定されない)、神経筋接合部の疾患(たとえば重症筋無力症、ランバー・イートン症候群、及び先天性筋無力症候群を含むが、これらに限定されない)、内分泌異常によるミオパシー(たとえば甲状腺機能亢進性ミオパシー及び甲状腺機能低下症ミオパシーを含むが、これらに限定されない)末梢神経の疾患(たとえばシャルコー・マリー・トゥース病、デジェリン・ソッタス病、及びフリードライヒ運動失調を含むが、これらに限定されない)、他のミオパシー(たとえば先天性筋緊張症、先天性異常筋緊張症、筋中心軸病、ネマリン筋障害、筋細管ミオパシー、及び周期性四肢麻痺を含むが、これらに限定されない)、及び筋肉の代謝異常(たとえばホスホリラーゼ欠損症、酸

10

20

30

40

50

性マルターゼ欠損症、ホスホフルクトキナーゼ欠損症、脱分枝酵素欠損症、ミトコンドリア筋症、カルニチン欠乏症、カルニチンパルマチルトランスフェラーゼ欠乏症、ホスホグリセリン酸キナーゼ異常症、ホスホグリセリン酸ムターゼ欠乏症、乳酸脱水素酵素欠損症、及びミオアデニル酸デアミナーゼ欠損症を含むが、これらに限定されない)。

【0171】

Erk2: 標的キナーゼErk2(つまり細胞外のシグナルで調節されたキナーゼ2)は、染色体22q11.2(シンボル: MAPK1)によってコード化された41.4kDa二元機能セリン/スレオニンチロシンキナーゼである。Erk2はマイトーゲン活性化タンパク質(MAP)キナーゼファミリーのメンバーであり、MAPキナーゼ1(つまりMAPK1)としても知られている。マップ(MAP)キナーゼは多数の生化学のシグナルのための統合ポイントとして作用し、種々様々の細胞プロセス(増殖、分化、転写調節および成長)に関係する。

10

【0172】

Erk2の活性化は上流のキナーゼによってリン酸化を必要とする。活性化に際して、Erk2は刺激された細胞の核に移動し、そこで、Erk2は、微小管付属蛋白質2、ミエリン塩基性蛋白質及びELK1を含む他の標的に加えて、核標的をリン酸化する。MacKenzieらは、cAMPに特有のホスホジエステラーゼファミリー4、サブファミリーD、アイソフォーム3(即ちPDE4D3)は、Erk2のためのFQF(即ち、Phe-Gln-Phe)およびKIM(即ち、Kinase Interaction Motif)結合サイトを有することが示されると述べている。これらのサイトは、PDE4D3のErk2リン酸化に対してSer(579)標的残基にまたがる。突然変異又はこれらのドッキングサイトのいずれか又は両方共、Erk2がPDE4D3で免疫沈殿させられるのを阻害し、上皮成長因子(EGF)がトランスフェクトされたCOS細胞中でErk2作用を通じてPDE4D3を阻害する能力を除去し、Erk2がPDE4D3をインビトロでリン酸化する能力を減ずる。2つの保存されたNH(2)-PDE4長いアイソフォームを特徴付ける上流に保存された部位1および2(つまりUCR1及びUCR2)と呼ばれるシーケンスのターミナルブロックは、Erk2リン酸化がPDE4D3の触媒単位に及ぼす小さく固有の妨害作用を増幅すると提案されている。これとは対照的に、PDE4D1中に見出された孤立した完全なUCR2部位は、この短いアイソフォームの活性化を引き起こすようにCOOH末端のErk2リン酸化を指示する。PDE4D3断片の解析から、UCR1及びUCR2がErk2リン酸化の機能的な結果を結集する役目をする調節性シグナル統合モジュールを提供することが示唆される。従って、PDE4D3遺伝子は、Erk2リン酸化によって阻害されるか活性化される一連のイソ酵素をコード化し、その結果として、細胞区画中のcAMPレベルの増加又は減少のいずれかをもたらすERK2活性化の可能性を提供する(MacKenzie et al., J Biol Chem 2000, 275(22):16609-17)。

20

30

【0173】

OMIMによれば、Pleschka et al. (Nature Cell Biol., 2001, 3: 301-305)は、Erk2がウイルスの核輸出タンパク質機能に含まれる細胞性因子を調節することを提案した。それらは、薬剤耐性のウイルス変種(OMIM MIMナンバー: 176948: 10/27/2005)を生じさせずに、ウイルス複製を阻害する一方で、宿主上にMEK阻害剤の局所適用が小さな毒作用だけを有していてもよいことを示唆した。Erk2はサイトカイン信号伝達に関係し、炎症治療の標的である。Ramesh及びPhilippは、リポタンパク質が重要な炎症性の分子型(ライム病を引き起こすスピロヘータ)のボレリア・ブルグドルフェリ(ボレリア・ブルグドルフェリ)であると述べている。彼らは、p38およびErk1/2 MAPKの特定の阻害が、TNFアルファおよびIL-6生産およびしたがって星状細胞アポトーシス、及び増殖をそれぞれに抑制するかどうかを研究した。リポタンパク質に刺激されたIL-6生産は、MAPK阻害剤によって影響されなかった。対照的に、p38及びErk1/2の両方の阻害は著しくTNFアルファ生産を縮小し、両方のMAPK経路が同時に阻害されたときに、完全にこのサイトカインの生産を廃止した。MAPK阻害は、したがって、Lyme神経ボレリオ症における、炎症およびアポトーシスをコントロールするための戦略と見なされてもよい(Ramesh and Philipp, Neurosci Lett 2005, 384(1-2):112-6)。細胞分化、増殖および生存の信号伝達におけるErk2の役割は、Erk2の阻害がいくつかの型の癌に対する治療かもしれないことを示唆する。Husainらは、胃癌における、MAPK活性およびリン酸化に対するNSAIDsの効果を検討した。彼らは、NS-398(選択的

40

50

COX-2インヒビター)およびインドメタシン(非選択的NSAID)がヒト胃癌細胞株MKN28の増殖および生長を著しく抑制すると結論を下している。この効果は、MAPK(ERK2)キナーゼシグナル経路(細胞増殖にとって必須)のエヌセイドに誘発された阻害によって媒介される(Husain et al., Life Sci 2001, 69(25-6):3045-54)。Erk2阻害剤は、胃癌を含む癌を治療するのに、および、Lyme神経ボレリオ症における、炎症およびアポトーシスのコントロールを含む炎症を治療するのに有益であり得る。

【0174】

キナーゼ活性アッセイ

活性モジュレーターのアッセイ及び/または特定のキナーゼまたは群またはキナーゼのモジュレーターの特異性を評価するために、多くの様々なアッセイを使用することができる。以下に記載の実施例で述べるアッセイに加えて、当業者は他のアッセイを使用することができ、特定の用途に関してアッセイを修正することができる。たとえば、キナーゼに関して多くの論文が、使用し得るアッセイについて記載している。

10

【0175】

ある実施形態において、ここに開示される化合物はB-Rafプロテインキナーゼ活性を測定するアッセイにおいて活性である。ある実施形態において、本明細書に記載されている化合物は、一般に容認されたB-Rafキナーゼ活性アッセイにおいて決定されて、1,000nM未満、500nM未満、100nM未満、50nM未満、20nM未満、10nM未満、5nM未満又は1nM未満のIC₅₀を有する。ある実施形態において、本明細書に記載されている化合物は、一般に容認された突然変異体B-Rafキナーゼ(例えば、V600A、V600M、V600R、V600E、V600K又はV600G)活性アッセイにおいて決定されて、1,000nM未満、500nM未満、100nM未満、50nM未満、20nM未満、10nM未満、5nM未満又は1nM未満のIC₅₀を有する。ある実施形態において、B-Rafキナーゼ活性および(または)突然変異体B-Rafキナーゼ(V600A、V600M、V600R、V600E、V600K又はV600Gのような)活性を測定するためのアッセイは、実施例9に、又は実施例9に記載されていたものに似ている技術において周知のアッセイに記載されているようなアッセイ(例えば、生化学的又は細胞基準アッセイ)を含む。

20

【0176】

ある実施形態において、化合物は、本明細書に記載されるように、ERK経路の(即ち、ERK 1/2のリン酸化を刺激する際に)活性化を測定するアッセイ中にほとんど又はまったく活性を有しない。ある実施形態において、化合物は、本明細書に記載されるように、ERK活性化アッセイにおいて、1µMを超える;又は2µMを超える;又は3µMを超える;又は4µMを超える;又は5µMを超える;又は8µMを超える;又は10µMを超えるEC50を有している。ある実施形態において、ERK経路の活性化を測定するためのアッセイは、実施例9に記載されているアッセイ(例えば、生化学的又は細胞基準アッセイ)を含む。又は、実施例9に記載されているアッセイに似ているERK活性の測定に対して当分野において周知の一以上のアッセイを含む。

30

【0177】

ある実施形態において、本明細書に記載される化合物は、B-Rafプロテインキナーゼ活性を測定するアッセイおよび(または)突然変異体B-Raf(V600A、V600M、V600R、V600E、V600K又はV600Gのような)プロテインキナーゼ活性を測定するためのアッセイにおいて活性であり、ERK経路の活性化を測定するアッセイにおいて活性をほとんど又はまったく有していない。ある実施形態において、本明細書に記載されている化合物は、一般に容認されたB-Rafキナーゼ活性アッセイ(突然変異体B-Rafキナーゼ活性アッセイを含む)において決定されて、1,000nM未満、500nM未満、100nM未満、50nM未満、20nM未満、10nM未満、5nM未満又は1nM未満のIC50を有し、並びにERK活性アッセイにおける、1µMを超える;又は2µMを超える;又は3µMを超える;又は4µMを超える;又は5µMを超える;又は8µMを超える;又は10µMを超えるEC50を有する。ある実施形態において、化合物は、本明細書に記載されるように、V600A、V600M、V600R、V600E、V600K又は、V600G突然変異体B-Raf活性アッセイにおいて100nM未満のIC50を有し、並びに、ERK活性化アッセイにおいて10を超えるEC50を有する。

40

50

【0178】

VI. キナーゼで媒介された症状を処置するための方法

別の側面において、本発明は、プロテインキナーゼを媒介とした疾患又は症状の危険性から、又はその危険性で苦しむ被検者を治療する方法を提供する。方法は、式 I および Ia~In のうちのいずれかの化合物又は本明細書に記載されている化合物の有効量を、又は式 I and Ia to In のうちのいずれか、及びここに記述された化合物またはその薬学的に許容される塩又は溶媒和物又は水和物のうちのいずれかを含んでなる組成物を、被検者に投与することを含む。ある実施形態において、方法は、本明細書に記載されているいずれか一以上の化合物の有効量を、その疾患又は症状の他の一以上の療法と組合せて被検者に投与することを含む。

10

【0179】

ある実施形態において、本発明の化合物で治療可能な疾患又は症状は、以下の疾患を含むが、これらに限定されるものではない:多発梗塞性痴呆、頭部外傷、脊髄損傷、アルツハイマー病(AD)、パーキンソン病、発作および癲癇;非限定的に、以下を含む腫瘍疾患:黒色腫、神経膠腫、多形神経膠芽腫、毛様細胞性星状細胞腫、肉腫、癌腫(例えば消化器、肝臓、胆管、胆管(肝内胆管癌)、結腸直腸、肺、胆嚢、胸、膵臓、甲状腺、腎臓、卵巣、副腎皮質、前立腺)、リンパ腫(例えば細網肉腫)神経繊維腫症、消化管間質腫瘍、急性骨髄白血病、骨髄異形成症候群、白血病、腫瘍血管形成、神経内分泌腫瘍(骨髄の甲状腺癌)、カルチノイド、小細胞肺癌、カポジ肉腫および褐色細胞腫;急性疼痛、慢性的疼痛、癌関連の疼痛および片頭痛を含み、これらに限定されない神経障害性または炎症性起源の疼痛;心不全、虚血性脳卒中、心肥大、血栓症(例えば血栓性微小血管障害症候群)、アテローム性動脈硬化症および再灌流傷害を含み、これらに限定されない心疾患;乾癬、湿疹、関節炎および自己免疫疾患および症状、骨関節症、子宮内膜症、瘢痕化、脈管の再狭窄、繊維症の障害、リウマチ性関節炎、炎症性腸疾患(IBD)を含み、これらに限定されない、炎症および(または)増殖;移植臓器拒絶、移植片対宿主疾患、およびHIVに関連したカポジ肉腫を含み、これらに限定されない免疫不全病;腎臓、嚢胞性、又は糖尿病性腎症、腎多嚢胞病、腎硬化症、糸球体腎炎、前立腺肥大、多嚢胞肝疾患、結節硬化症、フォンヒッペル-リンドウ病、髄質性嚢胞腎疾患、髄質性嚢胞腎および嚢胞性線維症を含み、これらに限定されない前立腺疾患;肥満を含み、これらに限定されない代謝異常;ヘリコバクター・ピロリ、肝炎およびインフルエンザウイルス、熱、HIVおよび敗血症を含み、これらに限定されない感染;慢性閉塞性肺疾患(COPD)および急性呼吸窮迫症候群(ARDS)を含み、これらに限定されない肺疾患;ヌーナン症候群、コストロ症候群(faciocutaneouskeletalな症候群)、レオパード症候群、cardio-faciocutaneous症候群(CFC)および心血管系、骨格、腸、皮膚、髪及び内分泌疾患引き起こす神経堤症候群異常を含み、これらに限定されない遺伝発達障害;並びに、以下の疾患を含み、これらに限定されない筋肉再生又は変性に関連した疾患:サルコペニア、筋ジストロフィー(Duchenne、Becker、エメリー-Dreifuss、肢帯、Facioscapulohumeralな、筋緊張症の、眼球咽頭の、遠位および先天型筋ジストロフィーを含み、これらに限定されない)、運動ニューロン疾患(筋萎縮性側索硬化症および乳児進行性脊髄性筋萎縮、中間脊髄筋萎縮症、若年性脊髄性筋萎縮症を含み、これらに限定されない)球脊髄性筋萎縮症、及び成人の脊髄筋萎縮症、炎症性のミオパシー、神経筋接合部の疾患(重症筋無力症、ランバート-イートン症候群および先天性の筋無力症候群を含み、これらに限定されない)、末梢神経の内分泌異常疾患(甲状腺亢進の筋疾患およびホフマン症候群を含み、これらに限定されない)によるミオパシー(皮膚筋炎、多発性筋炎および封入体筋炎を含み、これらに限定されない)(シャルコー-マリー-トゥス病、進行性肥厚性間質性神経炎およびフリードライヒ運動失調を含み、これらに限定されずに)他のミオパシー(先天性緊張症、先天性筋緊張症、中心コア病、ネマリン筋障害、ミオチューブ様ミオパシーおよび周期性麻痺を含み、これらに限定されない)、及び筋肉の代謝病(ホスホリラーゼ欠損、酸マルターゼ欠損、ホスホフルクトキナーゼ欠損、debrancher酵素欠乏症、ミトコンドリア性筋障害、カルニチン欠乏症、カルニチンpalmityl転移酵素欠損、ホスホグリセリン酸キナーゼ異常症、ホスホグリセリン酸塩ムターゼ欠損、乳酸脱水素酵素欠

20

30

40

50

損およびミオアデニル酸デアミナーゼ欠損を含み、これらに限定されない)。ある実施形態では、疾患又は症状は、黒色腫、神経膠腫、多形神経膠芽腫、毛様細胞性星状細胞腫、肉腫、肝臓癌、胆道癌、肝内胆管癌、結腸直腸癌、肺癌、胆嚢癌、乳癌、膵臓癌、甲状腺癌、腎臓癌、卵巣癌、副腎皮質癌、前立腺癌、細網肉腫、神経繊維腫症、消化管間質腫瘍、急性骨髄白血病、骨髄異形成症候群、白血病、腫瘍血管形成、骨髄の甲状腺癌、カルチノイド、小細胞肺癌、カポジ肉腫、褐色細胞腫、急性疼痛、慢性的疼痛および腎多嚢胞病から成る群から選択される。好適な実施形態では、疾患又は症状は、黒色腫、神経膠腫、多形神経膠芽腫、毛様細胞性星状細胞腫、結腸直腸癌、甲状腺癌、肺癌、卵巣癌、前立腺癌、肝臓癌、胆嚢癌、消化管間質腫瘍、胆道癌、肝内胆管癌、急性疼痛、慢性的疼痛および腎多嚢胞病から成る群から選択される。

10

【0180】

他の実施形態において、本発明の化合物で治療可能な疾患又は症状は以下を含むがこれらに限定されない：、虚血性脳卒中、脳血管虚血、多発梗塞性痴呆、頭部外傷、脊髄損傷、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、認知症、老年舞蹈病、ハンチントン病、腫瘍疾患、腫瘍疾患で合併症、化学療法に誘発された低酸素症、消化管間質腫瘍、前立腺腫瘍、肥満細胞腫、イヌの肥満細胞腫、イヌの肥満細胞腫、急性骨髄白血病、急性リンパ性白血病、慢性骨髄白血病、慢性リンパ球性白血病、多発性骨髄腫、黒色腫、肥満細胞症、神経膠腫、神経膠芽腫、星状細胞腫、神経芽腫、肉腫、神経外胚葉の起原の肉腫、平滑筋肉腫、肺癌、乳癌、膵癌、結腸癌、肝細胞癌、腎癌、女性生殖管の癌腫、扁平上皮癌、上皮内癌、リンパ腫、細網肉腫、非ホジキンリンパ腫、MEN2症候群、神経繊維腫症、シュワン細胞新形成、骨髄異形成症候群、白血病、腫瘍血管形成、甲状腺癌、肝臓癌、骨肉腫、皮膚癌、脳腫瘍、中枢神経系の癌、膵臓癌、肺癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、乳癌、結腸癌、膀胱癌、前立腺癌、胃腸管癌、子宮内膜の癌、卵管癌、睾丸癌、卵巣癌、神経障害性の起原の疼痛、炎症性の起原の疼痛、急性疼痛、慢性的疼痛、片頭痛、心疾患、心不全、心肥大、血栓症、血栓性微小血管障害症候群、アテローム性動脈硬化症、再灌流傷害、虚血、脳血管虚血、肝臓虚血、炎症、腎多嚢胞病、加齢黄斑変性症、リウマチ性関節炎、アレルギー性鼻炎、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、全身性の紅斑性狼瘡、シェーグレン症候群、ヴェーゲナー肉芽腫症、乾癬、強皮症、慢性甲状腺炎、グレーブス病、重症筋無力症、多発性硬化症、骨関節症、子宮内膜症、皮膚の癒痕化、組織癒痕化、脈管の再狭窄、繊維症の障害、過好酸球増加症、CNS炎症、膵炎、腎炎、アトピー性皮膚炎、肝炎、免疫不全病、重症複合免疫不全、移植臓器拒絶、移植片対宿主疾患、腎臓病、前立腺疾患、糖尿病性腎症、腎硬化症、糸球体腎炎、間質性腎炎、狼瘡腎炎、前立腺肥大、慢性腎不全、尿細管壊死、糖尿病に関連する腎臓併発症、関連する腎臓肥大、1型糖尿病、2型糖尿病、メタボリック症候群、肥満、肝臓脂肪症、インシュリン抵抗性、高血糖、脂肪分解肥満、感染、ヘリコバクター・ピロリ感染、インフルエンザウイルス感染、熱、敗血症、肺疾患、慢性閉塞性肺疾患、急性呼吸窮迫症候群、喘息、アレルギー、気管支炎、気腫、肺線維症、遺伝発達障害、ヌーナン症候群、クルーゾン症候群、尖頭合指症型、パイファー症候群、ジャクソン-ワイズ症候群、コストロ症候群、faciocutaneouskeletalな症候群、レオパード症候群、心臓-faciocutaneousな症候群、心血管系、骨格、腸、皮膚、髪、骨構造または鉱化作用の障害を引き起こす神経堤症候群異常、骨粗鬆症、骨折、高カルシウム血症、骨転移、グレーブス病、ヒルシュスブルング病、lymphoedema、選択的T細胞欠損症、X染色体性無ガンマグロブリン血症、糖尿病性網膜症、脱毛、勃起不全および結節硬化症の増加した危険性又は内分泌疾患。

20

30

40

【0181】

ある実施形態において、病気は、黒色腫、神経膠腫、神経膠芽腫、毛様細胞性星状細胞腫、肝臓癌、胆道癌、肝内胆管癌、結腸直腸癌、肺癌、膀胱癌、胆嚢癌、乳癌、膵臓癌、甲状腺癌、腎臓癌、卵巣癌、副腎皮質癌、前立腺癌、消化管間質腫瘍、骨髄の甲状腺癌、腫瘍血管形成、急性骨髄白血病、慢性骨髄単球性白血病、幼年期急性リンパ性白血病、から成る群から選択された癌である。ある実例において、病気は、B-Raf V600(V600A、V600E、V600G、V600K、V600M又はV600Rの突然変異体を媒介とした病気)である。一つの実施形

50

態において、病気はV600E突然変異体を媒介とした病気である。一つの実施形態において、疾患又は症状は癌であり、好ましくは、黒色腫、神経膠腫、多形神経膠芽腫、毛様細胞性星状細胞腫、結腸直腸癌、甲状腺癌、肺癌、卵巣癌、前立腺癌、肝臓癌、胆嚢癌、消化管間質腫瘍、胆道癌、肝内胆管癌、急性疼痛、慢性的疼痛、腎多嚢胞病および胆管癌から成る群から選択される。一つの実施形態において、癌は黒色腫、結腸直腸癌、甲状腺癌又は肺癌である。

【0182】

ある実施形態において、発明は、いかなるB-Rafプロテインキナーゼを媒介とした疾患又は症状、その必要にある動物被検者のB-Raf突然変異体キナーゼを媒介としたいかなる疾患又は症状も含む、を治療する方法を提供し、ここで、該方法は、本明細書に記載されたいずれか一つ以上の化合物の有効量を被検者に投与することを含む。ある実施形態において、方法は、本明細書に記載されているいずれか一以上の化合物の有効量を、その疾患又は症状の他の一以上の療法と組合せて被検者に投与することを含む。

10

【0183】

ある実施形態において、発明は、B-Raf V600突然変異蛋白質キナーゼ(V600A、V600E、V600G、V600K、V600M又はV600R突然変異蛋白質キナーゼ)で媒介されたいかなる疾患又は症状をそれらを必要とする動物被検者において治療する方法を提供し、ここで、該方法は、本明細書に記載されたいずれか一つ以上の化合物の有効量を被検者に投与することを含む。ある実施形態において、方法は、本明細書に記載されているいずれか一以上の化合物の有効量を、その疾患又は症状の他の一以上の療法と組合せて被検者に投与することを含む。

20

【0184】

ある実施形態において、本明細書に記載されている化合物はRafキナーゼ阻害剤であり、一般に容認されたB-Rafキナーゼ活性アッセイにおいて決定されて、1,000nM未満、500nM未満、100nM未満、50nM未満、20nM未満、10nM未満、5nM未満又は1nM未満のIC50を有する。ある実施形態において、本明細書に記載された化合物は、B-Raf、c-Raf-1又はB-Raf V600E突然変異体に関して500nM未満、100nM未満、50nM未満、20nM未満、10nM未満、5nM未満又は1nM未満のIC50を有するであろう。ある実施形態において、化合物は、本明細書に記載されるように選択的に1つ以上の他のRafキナーゼに比べて一以上のRafキナーゼを阻害するであろう。

30

【0185】

ある実施形態において、発明は、B-Raf V600突然変異蛋白質キナーゼ(V600A、V600E、V600G、V600K、V600M又はV600R突然変異蛋白質キナーゼ)を阻害する方法を提供する。方法は、式 I および Ia ~ In のうちのいずれかの化合物又は本明細書に記載されている化合物の有効量を、又は式 I 及び Ia to In のうちのいずれか、及びここに記述された化合物またはその薬学的に許容される塩又は溶媒和物又は水和物のうちのいずれかを含んでなる組成物を、細胞又はB-Raf V600突然変異体タンパク質キナーゼのいずれかと生体外または生体内において接触させることを含む。

【0186】

ある実施形態において、発明は、式 I および Ia ~ In のうちのいずれかの化合物又は本明細書に記載されている化合物の有効量を、又は式 I 及び Ia to In のうちのいずれか、及びここに記述された化合物またはその薬学的に許容される塩又は溶媒和物又は水和物のうちのいずれかを含んでなる組成物を、細胞又はB-Raf V600突然変異体タンパク質キナーゼのいずれかを、本明細書に記載された疾病または症状の治療のための医薬を製造するための使用を提供する。

40

【0187】

他の実施形態において、発明は、式 I および Ia ~ In のうちのいずれかの化合物又は本明細書に記載されている化合物の有効量を、又は式 I 及び Ia to In のうちのいずれか、及びここに記述された化合物またはその薬学的に許容される塩又は溶媒和物又は水和物のうちのいずれかを含んでなる組成物を、細胞又はB-Raf V600突然変異体タンパク質キナ-得

50

のいずれかを、本明細書に記載された疾病または症状の治療のための使用を提供する。

【0188】

ある実施形態において、発明は、UV誘導細胞アポトーシスを抑制する方法を提供する。方法は、細胞をUV暴露または照射に付する前に、細胞を、式 I および Ia ~ In のうちのいずれかの化合物又は本明細書に記載されている化合物の有効量を、又は式 I 及び Ia to In のうちのいずれか、及びここに記述された化合物またはその薬学的に許容される塩又は溶媒和物又は水和物のうちのいずれかを含んでなる組成物と接触させることを含む。

併用療法

【0189】

プロテインキナーゼモジュレーターは、特に、癌の治療において、他の薬理的に活性な化合物と、又は2つ以上の他の薬理的に活性な化合物と有用に組み合わせてもよい。ある実施形態では、組成物は、本明細書に記載されたいかなる一以上の化合物と共に同一の疾患適応症に治療上有効である一以上の化合物も含み、ここで、それらの化合物は疾患適応症に相乗効果を有する。ある実施形態では、組成物は癌を治療するのに有効な本明細書に記載されたいかなる一以上の化合物、および同一の癌を治療するのに有効な1つ以上の他の化合物も含み、さらにここで、これらの化合物は癌の治療において相乗的に有効である。

【0190】

ある実施形態において、発明は、式 (I) および式 Ia ~ 式 In のうちのいずれかの化合物、又はここに記述された化合物、又はその薬学的に許容される塩又は、溶媒和物、および一以上の剤を含んでなる組成物を提供する。いくつかの実施形態において、1以上の剤は、アドゼレシン、アルトレタミン、ベンダムスチン、ビゼレシン、ブスルファン、カルボプラチン、カルボコン、カルモフル、カルマスチン、クロラムブチル、シスプラチン、シクロホスファミド、ダカルバジン、エストラムスチン、エトグルシド、フォテムスチン、ヘプルスファム、イホスファミド、インプロスルファン、イロフルベン、ロムスチン、モノスルファン、メクロレタミン、メルファラン、ミトブロニトール、ネダプラチン、ニムスチン、オキサリプラチン、ピボスルファン、プレドニムスチン、プロカルバジン、ラニムスチン、サトラプラチン、セムスチン、ストレプトゾシン、テモゾロミド、チオテパ、トレスルファン、トリアジクオン、トリエチレンメラミン、トリプラチン四硝酸塩、トロファスファミドおよびウラムスチンを含み、これらに限定されないアルキル化剤から
30
; 選択され; アクラルピシン、アムルピシン、プレオマイシン、ダクチノマイシン、ダウノルピシン、アドリアマイシン、エルサミトルシン、エピルピシン、イダルピシン、メノガリル、マイトマイシン、ネオカルチノスタチン、ペントスタチン、ピラルピシン、プリカマイシン、バルルピシンおよびゾルピシンを含み、これらに限定されない抗生物質; アミノプテリン、アザシチジン、アザチオプリン、カペシタピン、クラドリピン、クロファラピン、シタラピン、デシタピン、フロクスウリジン、フルダラピン、5-フルオロウラシル、ゲムシタピン、ヒドロキシ尿素、メルカプトプリン、メトトレキサート、ネララピン、ベメトレキセド、アザチオプリン、ラルチトレキセド、テガフル・ウラシル、チオグアニン、トリメトプリム、トリメトレキサートおよびビダルピンを含み、これらに限定され
40
ない代謝拮抗剤; アレムツズマブ、ベバシズマブ、セツキシマブ、ガリキシマブ、ゲムツズマブ、パニツムマブ、ペルツズマブ、リツキシマブ、トシツムマブ、トラスツズマブ、90Yイブリツモマブチウクセタン、イピリムマブおよびトレメリムマブを含み、これらに
50
限定されない免疫療法; アナストロゾール、アンドロゲン、ブセレリン、ジエチルスチルベストロール、エキセメスタン、フルタミド、フルベストラント、ゴセレリン、イドキシフェン、レトロゾール、リュープロライド、マゲストロル、ラロキシフェン、タモキシフェンおよびトレミフェンを含み、これらに限定されないホルモン又は抗ホルモン; DJ-927、ドセタセル、TPI 287、ラロタキセル、オルタタキセル、パクリタキセル、DHAパクリタキセルおよびテセタキセルを含み、これらに限定されないタキサン; アリトレチノイン、ベクサロテン、フェンレチニド、イソトレチノインおよびトレチノインを含み、これらに
50
限定されないレチノイド; デメコルチン、ホモハリングトニン、ピンブラスチン、ピンク

リスチン、ビンデシン、ピンプルニンおよびピノレルピンを含み、これらに限定されないアルカロイド; AE-941(GW786034、ネオバスタート)、ABT-510、2-メトキシエストラジオール、レナリドマイドおよびサリドマイドを含み、これらに限定されない抗脈管原性の作用薬; アムサクリン、ベロテカン、エドテカリン、エトボシド、エトボシドリン酸塩、エクザテカン、イリノテカン(同様に活性な代謝産物Sn-38(7-エチル-10-ヒドロキシ-カンプトテシン)、ルカンゾン、ミトキサントロン、ピクサントロン、ルビテカン、テニボシド、トボテカンおよび9-アミノカンプトテシンを含み、これらに限定されないトポイソメラーゼ阻害剤; アクシチニブ(AG 013736)、ダサチニブ(BMS 354825)、エルロチニブ、ゲフィチニブ、フラボピリドール、イマチニブメシラート、ラパチニブ、モテサニブピロリン酸塩(AMG 706)、ニロチニブ(AMN107)、セリクリブ、ソラフェニブ、スニチニブリンゴ酸エステル、AEE-788、BMS-599626、UCN-01(7-ヒドロキシタウロスポリン)およびバタラニブを含み、これらに限定されないキナーゼ阻害剤; ボルテゾミブ、ゲルダナマイシンおよびラバマイシンを含み、これらに限定されない標的とされた情報伝達阻害剤; イミキノド、インターフェロン-(およびインターロイキン2; および3-AP(3-アミノ-2-カルボキシアルデヒドチオセミカルバゾンを含み、これらに限定されない他の化学療法剤)、アルトラセンタン、アミノグルテチミド、アナグレライド、アスパラギナーゼ、プリオスタチン1、シレンギチド、エレスクロモル、エリ布林メシレート(E7389)、イクサベピロン、ロニダミン、マソプロコル、ミトグアナゾン、オブリメルセン、スリンダク、テストラクトン、チアゾフリン、mTOR阻害剤(例えばテムシロリムス、エベロリムス、デフォロリムス)、PI3K阻害剤(例えばBEZ235、GDC-0941、XL147、XL765)、Cdk4阻害剤(例えばPd-332991)、Akt阻害剤、Hsp90阻害剤(例えばタネスピマイシン)およびファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤(例えばチピファルニブ)を含み、これらに限定されない生物学的応答調節剤; MEK阻害剤(例えばAS703026、AZD6244(selumetinib)、AZD8330、BIX02188、CI1040(PD184352)、D-87503、GSK1120212(JTP-74057)、PD0325901、PD318088、PD98059、PDEA119(BAY 869766)、TAK-733)。好ましくは、癌を治療する方法は、本明細書に記載されるようないかなる一以上の化合物も含む組成物の有効量を、カペシタビン、5-フルオロウラシル、カルボプラチン、ダカルバジン、ゲフィチニブ、オキサリプラチン、パクリタキセル、SN-38、テモゾロミド、ピンブラスチン、ベバシズマブ、セツキシマブ、インターフェロン-(インターロイキン2、またはエルロチニブ)から選択された化学療法剤と組み合わせて、被検者に投与することを含んでいる。ある実施形態において、プロテインキナーゼモジュレーター、特に式(1)~式(1n)のうちのいずれかの化合物、又はここに記述された化合物、又は上記で定義されたようなそれらの薬学的に許容される塩又は、溶媒和物は、上述したような一以上の剤と組み合わせて、同時に、逐次的に又は別々に投与されてもよい。

10

20

30

【0191】

ある実施形態では、発明は、B-Rafキナーゼ(その突然変異を含む)によって媒介された疾患または症状を、本明細書に記載されるようないかなる一以上の化合物も含む組成物の有効量と1つ以上の他のその病気の治療に適切な療法と組み合わせて被検者に投与することによって、治療する方法を提供する。

【0192】

ある実施形態では、発明は、B-Raf V600キナーゼ(例えば、V600A、V600E、V600G、V600K、V600M又はV600R突然変異体キナーゼ)によって媒介された疾患または症状を、本明細書に記載されるようないかなる一以上の化合物も含む組成物の有効量と1つ以上の他のその病気の治療に適切な療法と組み合わせて被検者に投与することによって、治療する方法を提供する。

40

【0193】

ある実施形態では、発明は、B-Raf V600キナーゼ(例えば、V600A、V600E、V600G、V600K、V600M又はV600R突然変異体キナーゼ)によって媒介された癌を、本明細書に記載されるようないかなる一以上の化合物も含む組成物の有効量を被検者に投与することによって、治療する方法を提供する。

【0194】

50

ある実施形態では、発明は、B-Raf V600キナーゼ(V600A, V600E, V600G, V600K, V600M又はV600R突然変異体キナーゼの様な)によって媒介された癌を、本明細書に記載されるようないかなる一以上の化合物も含む組成物の有効量と1つ以上の癌の治療に適切な抗癌療法(例えば1以上の化学療法剤)と組み合わせて被検者に投与することによって、治療する方法を提供する。1つの場合において、B-Raf突然変異体キナーゼはV600Aである。別の場合において、B-Raf突然変異体キナーゼはV600Eである。さらに別の場合において、B-Raf突然変異体キナーゼはV600Gである。別の場合において、B-Raf突然変異体キナーゼはV600Kである。別の場合において、B-Raf突然変異体キナーゼはV600Mである。別の場合において、B-Raf突然変異体キナーゼはV600Rである。

【0195】

一つの実施形態において、発明は、治療を要する患者の癌を、本明細書に記載されるようないかなる一以上の化合物も含む組成物の有効量と1つ以上の他のその病気の治療に適切な療法、又は癌を治療するのに有効な医学的処置と組み合わせて被検者に投与することによって治療する方法を提供する。他の療法又は医療処置は、適切な抗癌療法(例えば薬物治療、ワクチン療法、遺伝子治療、光線力学療法)又は医療処置(例えば手術、放射線処理、高熱加熱、骨髄又は幹細胞移植)を含む。一つの実施形態において、一以上の適切な抗癌療法又は医療処置は、化学療法剤(例えば化学療法薬)、放射線処理(例えばX線(-放射線、プロトン、中性子(すなわち電子)、又は(粒子線)高熱加熱(例えばマイクロ波、超音波、ラジオ波焼灼療法)、ワクチン療法(例えばAFP遺伝子肝細胞癌ワクチン、AFPのアデノウイルスのベクターワクチン、AG-858)、同種異型のGM-CSF分泌乳癌ワクチン、樹状細胞ペプチドワクチン、遺伝子治療(例えばAd5CMV-p53ベクター、アデノベクターコード化MDA7、アデノウイルス5-腫瘍壊死因子アルファ)、光線力学療法(例えばアミノレプリン酸、モテクサフィンルテチウム)、手術又は骨髄および幹細胞移植による治療から選択される。

【0196】

キット

別の側面において、発明は、本明細書に記載された式(1)~(1n)の化合物のうちのいずれかの化合物又は本明細書に記載されたその組成物を含む、キットを提供する。ある実施形態において、化合物又は組成物は、例えば、バイアル、ボトルおよびフラスコ内にパッケージにされ、それはさらに、例えば、ボックス、エンベロープ又はバッグ内にパッケージにされてもよい;化合物又は組成物は、哺乳動物(例えばヒト)への投与に対してアメリカ食品薬品局又は同様の取り締まり機関によって承認される;化合物又は組成物はプロテインキナーゼを媒介とした疾患又は症状に対して哺乳動物(例えばヒト)への投与に対して承認される;発明キットは、使用のための、および(または)化合物又は組成物がRafのプロテインキナーゼを媒介とした疾患又は症状に対して、適切か、または哺乳動物(例えばヒト)への投与に対して承認されるという他の指示のための、書面の説明書を含んでもよい;及び、化合物又は組成物は、単位服用量(例えば単回投与丸剤、カプセルなど)又は単回投与形態中に包装されてもよい。

【0197】

VII. 実施例

以下の実施例は説明するために供され、しかしクレームされた発明を限定するものではない。

【0198】

当業者に既知の様々な反応を用いて、下記に述べる様な本発明の範囲内の化合物は合成することができる。当業者は、さらに本発明の目標化合物を合成するために、代替方法が採用され、このドキュメントの本体内に記述されたアプローチが網羅的ではないが、興味のある化合物に広く適用可能で実際的なルートを提供することを認識するであろう。ある実施例において、化合物に対して表示された質量分析結果は、プロモまたはクロロの置換基を有する分子(化合物)において原子の同位体分布により1を超える値を有していてもよい。

10

20

30

40

50

【0199】

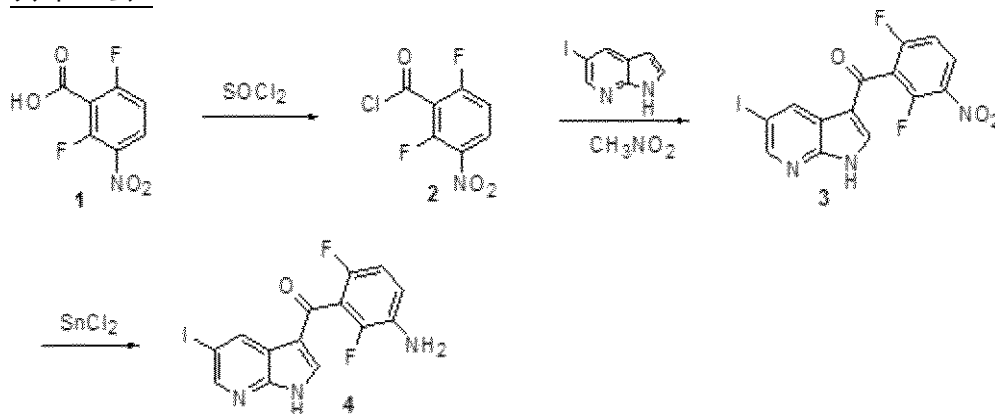
この特許においてクレームされたある分子は、異なる対掌体及びジアステレオマー形態中に存在することができる。そして、これらの化合物のそのような変種がすべてクレームされる。

【0200】

当業者は、さらに有機化学において標準後処理処置中に、酸及び塩基が頻繁に用いられることを認識するであろう。それらがこの特許内に記述された実験の手順の間に、必要な固有の酸性又は塩基性を持つ場合、親化合物の塩が時には生成する。

実施例 1 : (3-アミノ-2,6-ジフルオロフェニル)(5-ヨード-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)メタノン(4)の調製

スキーム1



【0201】

2,6-ジフルオロ-3-ニトロベンゾイルクロライド(2)の合成:2,6-ジフルオロ-3-ニトロ安息香酸(50g、246mmol)に、塩化チオニル(185mL、2536mmol)を添加した。その反応を80で一晩加熱し、室温に冷却した。揮発分を減圧下に除去し、及び、次に、トルエンから数回共沸蒸留して、次の工程で直接用いらた油を得た。

【0202】

(2,6-ジフルオロ-3-ニトロフェニル)(5-ヨード-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)メタノン(3)の合成:ニトロメタン(340mL)中で、5-ヨード-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(32.8g、134mmol)および塩化アルミニウム(108g、806mmol)を室温で1時間攪拌した。次に、ニトロメタン(340mL)中に2,6-ジフルオロ-3-ニトロベンゾイルクロライド(44.7g、202mmol)を添加した。そして、混合物を50で5日間加熱した。0Cまで冷却した後に、メタノール(250mL)で反応をクエンチし、沈澱を析出させた。その混合物を水(500mL)で希釈し、次に、濾過した。粗生成物は酢酸エチルで粉化し、追加の酢酸エチルで洗浄して濾過し、褐色固体として(2,6-ジフルオロ-3-ニトロフェニル)(5-ヨード-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)メタノン(42g、98mmol、72.8%の収率)を与えた。1H NMRスペクトルは化合物の構造と一致している。

【0203】

(3-アミノ-2,6-ジフルオロフェニル)(5-ヨード-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)メタノン(4)の合成:酢酸エチル(1732mL)およびTHF(1732mL)中の(2,6-ジフルオロ-3-ニトロフェニル)(5-ヨード-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)メタノン(44.6g、104mmol)に、塩化錫(II)二水和物(82g、364mmol)を60で加熱している間少量ずつ滴下し、及びこの温度で一晩で保持した。室温に冷却した後に、反応液を半飽和の水性重炭酸ナトリウムでクエンチし、酢酸エチルでケーキを洗浄し、セライトを通して濾過した。両層を分離し、有機層を塩水で洗浄し、次に、減圧下で濃縮して粗生成物を得、それをDCMで粉化し、濾過して、黄褐色の固体として(3-アミノ-2,6-ジフルオロフェニル)(5-ヨード-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)メタノン(34g、85mmol、82%の収率)を得た。1H NMRスペクトルは化合物の構造と一致している。

実施例 2 : N-[3-[5-(4つのクロロフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニ

10

20

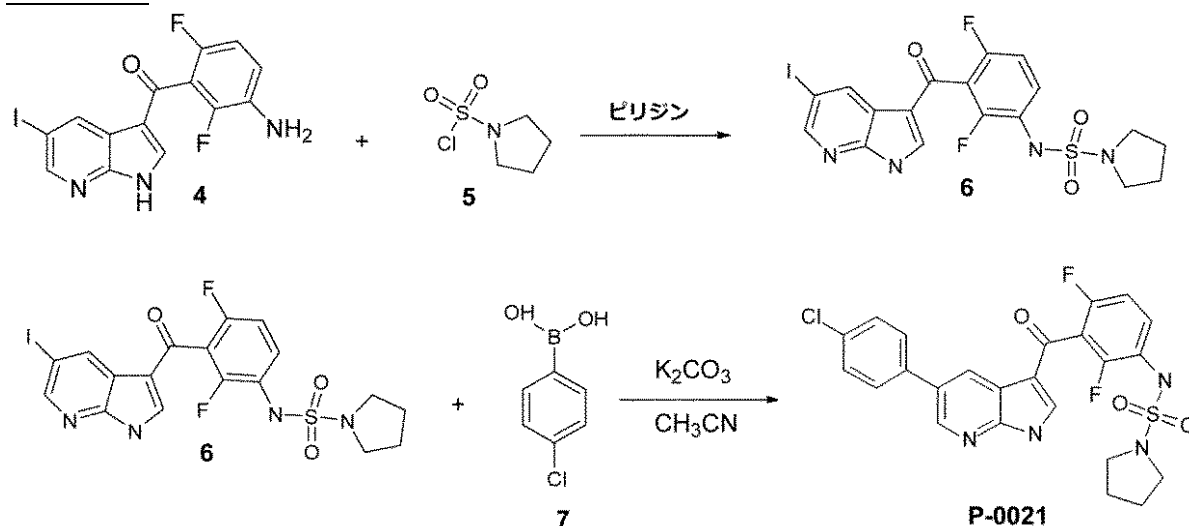
30

40

50

ル]-2、4-ジフルオロフェニル]ピロリジン-1-スルホンアミド(P-0021)。

スキーム2



10

【0204】

N-[2,4-ジフルオロ-3-(5-ヨード-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)フェニル]ピロリジン-1-スルホンアミドの合成 (6):ピリジン(11.2mL)中の(3-アミノ-2,6-ジフルオロ-フェニル)-(5-ヨード-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)メタン(4、2.9g、7.27mmol)に、ピロリジン-1-スルホニルクロライド(5、1.68mL、14.53mmol)を添加した。その混合物を室温で48時間攪拌した。得られた混合物を飽和したNH₄Cl水溶液へ注入し、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせて塩水で洗浄し、乾燥硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、及び濃縮した。粗生成物は、80gカートリッジ(酢酸エチル及びDCMで溶出した)を用いて、フラッシュクロマトグラフィーによって精製した。所望の生成物が、固体(6、2.06g、53.3%の収率)として得られた。MS(ESI)[M+H]⁺= 532.8。1H NMRスペクトルは化合物の構造と一致している。

20

【0205】

N-[3-[5-(4-クロロフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル]ピロリジン-1-スルホンアミド(P-0021)の合成:マイクロ波容器中で、N-[2,4-ジフルオロ-3-(5-ヨード-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)フェニル]ピロリジン-1-スルホンアミド(6、0.27g、0.51mmol)および(4-クロロフェニル)ボロン酸(7、0.1g、0.61mmol)及び、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(27mg)を、水およびアセトニトリル(1.31mL)中の1Mの炭酸カリウム中で混合した。その混合物をマイクロ波の下で130℃で15分間加熱した。得られた混合物を、有機層及び水性層に分離した。水層は酢酸エチルで抽出し、有機層と合体し、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、及び濃縮した。粗生成物は、40gカートリッジ(酢酸エチル及びジクロロメタンで溶出した)を用いて、フラッシュクロマトグラフィーによって精製した。精製された生成物は、固体(P-0021、0.071g、27%の収率)として得られた。MS(ESI)[M+H]⁺= 517.0および519.0。1H NMRスペクトルは化合物の構造と一致している。

30

40

【0206】

以下の化合物は、実施例1、2、4-9、スキーム1、2および4-9において設定されたプロトコルによって調製された。

表2:

- 5-クロロ-3-[3-[[エチル(メチル)スルファモイル]アミノ]-2,6-ジフルオロ-ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0012)、
- 5-(4-クロロフェニル)-3-[3-[[エチル(メチル)スルファモイル]アミノ]-2,6-ジフルオロ-ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0013)、
- 3-[3-[[エチル(メチル)スルファモイル]アミノ]-2,6-ジフルオロベンゾイル]-5-(2-メトキシピリミジン-5-イル)-1Hピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0014)、

50

N-[2,4-ジフルオロ-3-(5-フルオロ-4-ヨード-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)フェニル]ピロリジン-1-スルホンアミド(P-0015)、
 5-クロロ-3-[3-[[エチル(メチル)スルファモイル]アミノ]-2-フルオロベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0018)、
 5-(4-クロロフェニル)-3-[3-[[エチル(メチル)スルファモイル]アミノ]-2-フルオロベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0019)、
 3-[3-[[エチル(メチル)スルファモイル]アミノ]-2-フルオロ-ベンゾイル]-5-(2-メトキシピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0020)、
 N-[3-[5-(4-クロロフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロ-フェニル]ピロリジン-1-スルホンアミド(P-0021)、
 N-[3-[5-[2-(ジメチルアミノ)ピリミジン-5-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロ-フェニル]ピロリジン-1-スルホンアミド(P-0022)、
 N-[2-フルオロ-3-(5-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)フェニル]ピロリジン-1-スルホンアミド(P-0023)
 N-[2,4-ジフルオロ-3-(5-ヨード-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)フェニル]ピロリジン-1-スルホンアミド(P-0024)、
 3-[3-[[シクロプロピル(メチル)スルファモイル]アミノ]-2-フルオロベンゾイル]-5-(2-メトキシピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0025)、
 [2-フルオロ-3-(メチルスルファモイルアミノ)フェニル]-[5-(2-メトキシピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]メタノン(P-0026)、
 5-(4-シアノフェニル)-3-[3-(ジメチルスルファモイルアミノ)-2-フルオロ-ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(0027)、
 3-[3-(ジメチルスルファモイルアミノ)-2-フルオロ-ベンゾイル]-5-(3-ピリジル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0028)、
 3-[3-(ジメチルスルファモイルアミノ)-2-フルオロ-ベンゾイル]-5-(6-メチル-3-ピリジル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0029)、
 5-[6-(ジメチルアミノ)-3-ピリジル]-3-[3-(ジメチルスルファモイルアミノ)-2-フルオロ-ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0030)、
 5-(4-シアノフェニル)-3-[3-[[エチル(メチル)スルファモイル]アミノ]-2-フルオロベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0031)、
 3-[3-[[エチル(メチル)スルファモイル]アミノ]-2-フルオロ-ベンゾイル]-5-(3-ピリジル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(0032)、
 3-[3-[[エチル(メチル)スルファモイル]アミノ]-2-フルオロ-ベンゾイル]-5-(6-メチル-3-ピリジル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(0033)、
 3-[3-[[エチル(メチル)スルファモイル]アミノ]-2-フルオロ-ベンゾイル]-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(0034)、
 3-[3-(ジメチルスルファモイルアミノ)-2-フルオロ-ベンゾイル]-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0035)、
 3-[3-[[エチル(メチル)スルファモイル]アミノ]-2-フルオロ-ベンゾイル]-5-フェニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0036)、
 3-[3-(ジメチルスルファモイルアミノ)-2-フルオロ-ベンゾイル]-5-フェニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0037)、
 5-プロモ-3-[3-[[エチル(メチル)スルファモイル]アミノ]-2-フルオロベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0038)、
 3-[2-フルオロ-3-[[メチル(プロピル)スルファモイル]アミノ]ベンゾイル]-5-(2-メトキシピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0040)
 3-ベンジルオキシ-N-[2-フルオロ-3-[5-(2-メトキシピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]フェニル]ピロリジン-1-スルホンアミド(P-0041)
 1-シクロプロピル-N-[2-フルオロ-3-[5-(1-メチルピラゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]フェニル]メタンスルホンアミド(P-0042)

10

20

30

40

50

- N-[2-フルオロ-3-[5-(3-ピリジル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]フェニル]ピロリジン-1-スルホンアミド(P-0043)
- N-[3-[5-(2,4-ジメトキシピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2-フルオロ-フェニル]ピロリジン-1-スルホンアミド(P-0044)
- N-[2-フルオロ-3-[5-(6-メチル-3-ピリジル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]フェニル]ピロリジン-1-スルホンアミド(P-0045)
- N-[3-[5-[6-(ジメチルアミノ)-3-ピリジル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2-フルオロ-フェニル]ピロリジン-1-スルホンアミド(P-0046)
- N-[2-フルオロ-3-[5-(2-イソプロピルピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]フェニル]ピロリジン-1-スルホンアミド(P-0047) 10
- N-[3-[5-(2-シクロプロピルピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2-フルオロ-フェニル]ピロリジン-1-スルホンアミド(P-0048)
- N-[3-[5-(4-シアノ-3-メトキシ-フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2-フルオロ-フェニル]ピロリジン-1-スルホンアミド(P-0049)
- N-[3-[5-[4-(1-シアノシクロプロピル)フェニル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2-フルオロ-フェニル]ピロリジン-1-スルホンアミド(P-0050)
- 3-[3-(ジメチルスルファモイルアミノ)-2-フルオロ-ベンゾイル]-5-(2-イソプロピルピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0051)
- 5-(2-シクロプロピルピリミジン-5-イル)-3-[3-(ジメチルスルファモイルアミノ)-2-フルオロ-ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0052) 20
- 3-[3-(ジメチルスルファモイルアミノ)-2-フルオロ-ベンゾイル]-5-[6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0053)
- 5-(4-シアノ-3-メトキシ-フェニル)-3-[3-(ジメチルスルファモイルアミノ)-2-フルオロ-ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0054)
- 5-[4-(1-シアノシクロプロピル)フェニル]-3-[3-(ジメチルスルファモイルアミノ)-2-フルオロ-ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0055)
- 3-[3-[[エチル(メチル)スルファモイル]アミノ]-2-フルオロ-ベンゾイル]-5-(2-メチルピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0056)
- 3-[3-[[エチル(メチル)スルファモイル]アミノ]-2-フルオロ-ベンゾイル]-5-(2-イソプロピルピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0057) 30
- 5-(2-シクロプロピルピリミジン-5-イル)-3-[3-[[エチル(メチル)スルファモイル]アミノ]-2-フルオロ-ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0058)
- 3-[3-[[エチル(メチル)スルファモイル]アミノ]-2-フルオロ-ベンゾイル]-5-[6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0059)
- 5-(4-シアノ-3-メトキシ-フェニル)-3-[3-[[エチル(メチル)スルファモイル]アミノ]-2-フルオロ-ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0060)
- 5-[4-(1-シアノシクロプロピル)フェニル]-3-[3-[[エチル(メチル)スルファモイル]アミノ]-2-フルオロ-ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0061)
- N-[2-フルオロ-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]フェニル]ピロリジン-1-スルホンアミド(P-0062) 40
- N-[2-フルオロ-3-(5-フェニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)フェニル]ピロリジン-1-スルホンアミド(P-0063)
- 5-[2-(シクロプロピルアミノ)ピリミジン-5-イル]-3-[3-(ジメチルスルファモイルアミノ)-2-フルオロ-ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0064)
- N-[2-フルオロ-3-[5-(2-メトキシピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]フェニル]-2-メトキシ-エタンスルホンアミド(P-0065)
- メチル3-[[2-フルオロ-3-[5-(2-メトキシピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]フェニル]スルファモイル]プロパノアート(P-0066)
- N-[2-フルオロ-3-[5-(2-メトキシピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]フェニル]シクロプロパンスルホンアミド(P-0067) 50

[3-(エチルスルファモイルアミノ)-2-フルオロ-フェニル]-[5-(2-メトキシピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]メタノン(P-0068)

[3-(エチルスルファモイルアミノ)-2-フルオロ-フェニル]-[5-ヨード-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]メタノン(P-0069)

3-[2-フルオロ-3-[[イソブチル(メチル)スルファモイル]アミノ]ベンゾイル]-5-ヨード-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0070)

[2-フルオロ-3-(イソプロピルスルファモイルアミノ)フェニル]-[5-ヨード-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]メタノン(P-0071)

3-[2-フルオロ-3-[[イソブチル(メチル)スルファモイル]アミノ]ベンゾイル]-5-(2-メトキシピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0072)

10

3-[2-フルオロ-3-[[2-メトキシエチル(メチル)スルファモイル]アミノ]ベンゾイル]-5-(2-メトキシピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0073)

N-[2-フルオロ-3-[5-(2-メトキシピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]フェニル]-2-メチル-ピロリジン-1-スルホンアミド(P-0074)

3-[2-フルオロ-3-[[イソプロピル(メチル)スルファモイル]アミノ]ベンゾイル]-5-(2-メトキシピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0075)

5-[6-(ジメチルアミノ)-3-ピリジル]-3-[3-[[エチル(メチル)スルファモイル]アミノ]-2-フルオロ-ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0076)

5-[2-(シクロプロピルアミノ)ピリミジン-5-イル]-3-[3-[[エチル(メチル)スルファモイル]アミノ]-2-フルオロ-ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0077)

20

5-(2-シクロプロピルピリミジン-5-イル)-3-[2,6-ジフルオロ-3-[[メチル(プロピル)スルファモイル]アミノ]ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0078)

5-[4-(1-シアノシクロプロピル)フェニル]-3-[2,6-ジフルオロ-3-[[メチル(プロピル)スルファモイル]アミノ]ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0079)

5-[4-(1-シアノシクロプロピル)フェニル]-3-[2-フルオロ-3-[[2-メトキシエチル(メチル)スルファモイル]アミノ]ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0080)

5-[2-(シクロプロピルアミノ)ピリミジン-5-イル]-3-[2-フルオロ-3-[[2-メトキシエチル(メチル)スルファモイル]アミノ]ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0081)

5-[2-(シクロプロピルアミノ)ピリミジン-5-イル]-3-[2-フルオロ-3-[[メチル(プロピル)スルファモイル]アミノ]ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0082)

30

3-[3-[[シクロプロピルメチル(メチル)スルファモイル]アミノ]-2-フルオロベンゾイル]-5-(2-メトキシピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0083)

3-[3-[[シクロプロピルメチル(メチル)スルファモイル]アミノ]-2-フルオロベンゾイル]-5-(2-シクロプロピルピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0084)

5-(2-シクロプロピルピリミジン-5-イル)-3-[2-フルオロ-3-[[2-メトキシエチル(メチル)スルファモイル]アミノ]ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0085)

5-(2-シクロプロピルピリミジン-5-イル)-3-[2-フルオロ-3-[[メチル(プロピル)スルファモイル]アミノ]ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0086)

5-(6-シクロプロピル-3-ピリジル)-3-[3-[[エチル(メチル)スルファモイル]アミノ]-2-フルオロ-ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0087)

40

3,3-ジフルオロ-N-[2-フルオロ-3-[5-(2-メトキシピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]フェニル]アゼチジン-1-スルホンアミド(P-0088)

4-[[1S]-1-シクロプロピルエチル]アミノ]-5-[3-[[エチル(メチル)スルファモイル]アミノ]-2-フルオロ-ベンゾイル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン(P-0089)

N-[3-[5-(4-シアノフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2-フルオロ-フェニル]ピロリジン-1-スルホンアミド(P-0090)

N-[3-[5-(2-シアノピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2-フルオロ-フェニル]ピロリジン-1-スルホンアミド(P-0091)

N-[2-フルオロ-3-[5-(2-メチルピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]フェニル]ピロリジン-1-スルホンアミド(P-0092)

50

- N-[3-[5-(5-シアノ-3-ピリジル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2-フルオロ-フェニル]ピロリジン-1-スルホンアミド(P-0093)
- N-[3-[5-(6-シアノ-3-ピリジル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2-フルオロ-フェニル]ピロリジン-1-スルホンアミド(P-0094)
- N-[2-フルオロ-3-[5-[6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]フェニル]ピロリジン-1-スルホンアミド(P-0095)
- 5-(2-シアノピリミジン-5-イル)-3-[3-(ジメチルスルファモイルアミノ)-2-フルオロ-ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0096)
- 3-[3-(ジメチルスルファモイルアミノ)-2-フルオロ-ベンゾイル]-5-(2-メチルピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0097) 10
- 5-(5-シアノ-3-ピリジル)-3-[3-(ジメチルスルファモイルアミノ)-2-フルオロ-ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0098)
- 5-(6-シアノ-3-ピリジル)-3-[3-(ジメチルスルファモイルアミノ)-2-フルオロ-ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0099)
- 5-(2-シアノピリミジン-5-イル)-3-[3-[[エチル(メチル)スルファモイル]アミノ]-2-フルオロ-ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0100)
- 5-(5-シアノ-3-ピリジル)-3-[3-[[エチル(メチル)スルファモイル]アミノ]-2-フルオロ-ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0101)
- 5-(6-シアノ-3-ピリジル)-3-[3-[[エチル(メチル)スルファモイル]アミノ]-2-フルオロ-ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0102) 20
- 3-[3-(ジメチルスルファモイルアミノ)-2-フルオロ-ベンゾイル]-5-[4-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)フェニル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0103)
- 3-[3-[[エチル(メチル)スルファモイル]アミノ]-2-フルオロ-ベンゾイル]-5-[4-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)フェニル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0104)
- N-[2-フルオロ-3-[5-[4-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)フェニル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]フェニル]ピロリジン-1-スルホンアミド(P-0105)
- 5-[2-(ジメチルアミノ)ピリミジン-5-イル]-3-[3-(ジメチルスルファモイルアミノ)-2-フルオロ-ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0106)
- 3-[3-(ジメチルスルファモイルアミノ)-2-フルオロ-ベンゾイル]-5-(2-ピロリジン-1-イルピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0107) 30
- 3-[3-[[エチル(メチル)スルファモイル]アミノ]-2-フルオロ-ベンゾイル]-5-(2-ピロリジン-1-イルピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0108)
- N-[2-フルオロ-3-[5-(2-ピロリジン-1-イルピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]フェニル]ピロリジン-1-スルホンアミド(P-0109)
- 3-[3-(ジメチルスルファモイルアミノ)-2-フルオロ-ベンゾイル]-5-ヨード-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0110)
- 3-[2-フルオロ-3-[[メチル(プロピル)スルファモイル]アミノ]ベンゾイル]-5-(2-メチルピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0111)
- 3-[3-[[シクロプロピルメチル(メチル)スルファモイル]アミノ]-2-フルオロベンゾイル]-5-(2-メチルピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0112) 40
- 5-(6-シクロプロピル-3-ピリジル)-3-[3-(ジメチルスルファモイルアミノ)-2-フルオロ-ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0113)
- 5-(6-シクロプロピル-3-ピリジル)-3-[2-フルオロ-3-[[メチル(プロピル)スルファモイル]アミノ]ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0114)
- 3-[3-[[シクロプロピルメチル(メチル)スルファモイル]アミノ]-2-フルオロベンゾイル]-5-(6-シクロプロピル-3-ピリジル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0115)
- 3-[2,6-ジフルオロ-3-[[メチル(プロピル)スルファモイル]アミノ]ベンゾイル]-5-(2-メトキシピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0116)
- [2-フルオロ-3-(プロピルスルファモイルアミノ)フェニル]-5-ヨード-1H-ピロロ[2,3-b] 50

- ピリジン-3-イル)メタノン(P-0117)
 [2-フルオロ-3-(プロピルスルファモイルアミノ)フェニル]-(5-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)メタノン(P-0223)
 N-[2-フルオロ-3-[5-(2-メトキシピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]フェニル]ブタン-2-スルホンアミド(P-0224)
 N-[2-フルオロ-3-[5-(2-ピロリジン-1-イルピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]フェニル]ブタン-2-スルホンアミド(P-0225)
 N-[3-[5-[2-(シクロプロピルアミノ)ピリミジン-5-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2-フルオロ-フェニル]ブタン-2-スルホンアミド(P-0226)
 N-[3-[5-[4-(1-シアノシクロプロピル)フェニル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2-フルオロ-フェニル]ブタン-2-スルホンアミド(P-0227) 10
 N-[3-[5-(2-シクロプロピルピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2-フルオロ-フェニル]ブタン-2-スルホンアミド(P-0228)
 N-[2-フルオロ-3-[5-(2-イソプロピルピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]フェニル]ブタン-2-スルホンアミド(P-0229)
 N-[3-[5-[6-(ジメチルアミノ)-3-ピリジル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2-フルオロ-フェニル]ブタン-2-スルホンアミド(P-0230)
 N-[2-フルオロ-3-[5-(2-メチルピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]フェニル]ブタン-2-スルホンアミド(P-0231)
 N-[3-[5-[2-(シクロプロピルアミノ)ピリミジン-5-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2-フルオロ-フェニル]ピロリジン-1-スルホンアミド(P-0232) 20
 5-(2-シクロプロピルピリミジン-5-イル)-3-[2-フルオロ-3-[[イソプロピル(メチル)スルファモイル]アミノ]ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0233)
 N-[2-フルオロ-3-[5-(2-モルホリノピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]フェニル]ピロリジン-1-スルホンアミド(P-0235)
 N-[2-フルオロ-3-[5-(2-モルホリノピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]フェニル]ブタン-2-スルホンアミド(P-0236)
 5-[4-(1-シアノシクロプロピル)フェニル]-3-[3-(ジメチルスルファモイルアミノ)-2,6-ジフルオロ-ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0237)
 5-(2-シクロプロピルピリミジン-5-イル)-3-[3-(ジメチルスルファモイルアミノ)-2,6-ジフルオロ-ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0238) 30
 5-[4-(1-シアノシクロプロピル)フェニル]-3-[3-[[エチル(メチル)スルファモイル]アミノ]-2,6-ジフルオロ-ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0239)
 5-(2-シクロプロピルピリミジン-5-イル)-3-[3-[[エチル(メチル)スルファモイル]アミノ]-2,6-ジフルオロ-ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0240)
 N-[3-[5-(2-シクロプロピルピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロ-フェニル]ピロリジン-1-スルホンアミド(P-0241)
 [2-フルオロ-3-(プロピルスルファモイルアミノ)フェニル]-[5-(1-メチルピラゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]メタノン(P-0242)
 1-[4-[3-[2-フルオロ-3-(ピロリジン-1-イルスルホニルアミノ)ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル]フェニル]シクロプロパンカルボキシル酸(P-0243) 40
 3-[3-(ジメチルスルファモイルアミノ)-2,6-ジフルオロ-ベンゾイル]-5-(5-エトキシピラジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0244)
 5-[4-(1-シアノ-1-メチル-エチル)フェニル]-3-[3-(ジメチルスルファモイルアミノ)-2-フルオロ-ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0245)
 N-[3-[5-(2-シクロプロピルピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2-フルオロ-フェニル]-3,3-ジメチル-ピロリジン-1-スルホンアミド(P-0246)
 N-[3-[5-(2-シクロプロピルピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2-フルオロ-フェニル]-3-メチル-ピロリジン-1-スルホンアミド(P-0247) ;
 N-[3-[5-[4-(1-シアノシクロプロピル)フェニル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2-フルオロ-フェニル]ピロリジン-1-スルホンアミド(P-0248) 50

- ル]-2,4-ジフルオロ-フェニル]ピロリジン-1-スルホンアミド(P-0248)
- 3-[3-[[シクロプロピル(メチル)スルファモイル]アミノ]-2-フルオロベンゾイル]-5-(2-シクロプロピルピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0249)
- [5-(2-シクロプロピルピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]-[2-フルオロ-3-(プロピルスルファモイルアミノ)フェニル]メタノン(P-0251)
- 3-[3-[[シクロプロピル(メチル)スルファモイル]アミノ]-2,6-ジフルオロ-ベンゾイル]-5-(2-シクロプロピルピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0252)
- 1-[4-[3-[2-フルオロ-3-(ピロリジン-1-イルスルホニルアミノ)ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル]フェニル]シクロプロパンカルボキサミド(P-0253)
- メチル1-[4-[3-[2-フルオロ-3-(ピロリジン-1-イルスルホニルアミノ)ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル]フェニル]シクロプロパンカルボキシラート(P-0254) 10
- 5-[4-(1-シアノ-1-メチル-エチル)フェニル]-3-[3-(ジメチルスルファモイルアミノ)-2,6-ジフルオロ-ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0255)
- 5-(2-エトキシピリミジン-5-イル)-3-[3-[[エチル(メチル)スルファモイル]アミノ]-2,6-ジフルオロ-ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0256)
- エチル1-[[2-フルオロ-3-[5-(2-メトキシピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]フェニル]スルファモイル]ピロリジン-2-カルボキシラート(P-0257)
- 4-[5-[3-[3-[[エチル(メチル)スルファモイル]アミノ]-2,6-ジフルオロ-ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル]ピリミジン-2-イル]モルホリン(P-0258)
- 4-[3-[3-[3-[[エチル(メチル)スルファモイル]アミノ]-2,6-ジフルオロ-ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル]フェニル]モルホリン(P-0259) 20
- N-[2,4-ジフルオロ-3-[5-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリミジン-5-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]フェニル]ピロリジン-1-スルホンアミド(P-0260)
- N-[2,4-ジフルオロ-3-[5-(2-ピペラジン-1-イルピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]フェニル]ピロリジン-1-スルホンアミド(P-0261)
- N-[2,4-ジフルオロ-3-[5-[2-(4-ヒドロキシ-1-ピペリジル)ピリミジン-5-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]フェニル]ピロリジン-1-スルホンアミド(P-0262)
- 3-[3-[[エチル(メチル)スルファモイル]アミノ]-2,6-ジフルオロ-ベンゾイル]-5-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリミジン-5-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0263)
- tert-ブチル4-[5-[3-[3-[[エチル(メチル)スルファモイル]アミノ]-2,6-ジフルオロ-ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル]ピリミジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボキシラート(P-0264) 30
- N-[2,4-ジフルオロ-3-[5-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)チアゾール-4-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]フェニル]ピロリジン-1-スルホンアミド(P-0265)
- N-[2,4-ジフルオロ-3-[5-(2-モルホリノピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]フェニル]ピロリジン-1-スルホンアミド(P-0266)
- N-[1-[[3-[5-(2-シクロプロピルピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2-フルオロ-フェニル]スルファモイル]ピロリジン-3-イル]-N-メチルアセトアミド(P-0267)
- 3-[3-[[エチル(メチル)スルファモイル]アミノ]-2,6-ジフルオロ-ベンゾイル]-5-(2-ピペラジン-1-イルピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0268) 40
- N-[3-[5-[2-(アゼチジン-1-イル)ピリミジン-5-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロ-フェニル]ピロリジン-1-スルホンアミド(P-0269)
- N-[2,4-ジフルオロ-3-[5-(2-メチルチアゾール-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]フェニル]ピロリジン-1-スルホンアミド(P-0270)
- (3R)-N-[3-[5-(2-シクロプロピルピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2-フルオロ-フェニル]-3-メチル-ピロリジン-1-スルホンアミド(P-0271)
- N-[3-[5-(2-シクロプロピルピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2-フルオロ-フェニル]-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-スルホンアミド(P-0272)
- N-[2,4-ジフルオロ-3-[5-(4-ピリジル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]フェニル]ピロリジン-1-スルホンアミド(P-0273) 50

- ル]ピロリジン-1-スルホンアミド(P-0273)
- N-[3-(5-シクロプロピル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2-フルオロ-フェニル]ピロリジン-1-スルホンアミド(P-0274)
- 3-[3-[[エチル(メチル)スルファモイル]アミノ]-2,6-ジフルオロ-ベンゾイル]-5-[2-(4-ヒドロキシ-1-ピペリジル)ピリミジン-5-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0275)
- 5-[3-(1-シアノシクロプロピル)フェニル]-3-[3-[[エチル(メチル)スルファモイル]アミノ]-2,6-ジフルオロ-ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0276)
- 5-[2-(アゼチジン-1-イル)ピリミジン-5-イル]-3-[3-[[エチル(メチル)スルファモイル]アミノ]-2,6-ジフルオロ-ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0277)
- N-[3-[5-(2-アミノピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロ-フェニル]ピロリジン-1-スルホンアミド(P-0279) 10
- N-[3-[5-(2-アミノピリミジン-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロ-フェニル]ピロリジン-1-スルホンアミド(P-0280)
- N-[2-フルオロ-3-[5-(4-ピリジル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]フェニル]ピロリジン-1-スルホンアミド(P-0281)
- N-[2,4-ジフルオロ-3-[5-(2-モルホリノピリミジン-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]フェニル]ピロリジン-1-スルホンアミド(P-0282)
- 3-[3-[[エチル(メチル)スルファモイル]アミノ]-2,6-ジフルオロ-ベンゾイル]-5-(2-フルオロ-4-ピリジル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0283)
- N-[2,4-ジフルオロ-3-[5-(2-モルホリノ-4-ピリジル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]フェニル]ピロリジン-1-スルホンアミド(P-0284) 20
- N-[2,4-ジフルオロ-3-[5-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-4-ピリジル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]フェニル]ピロリジン-1-スルホンアミド(P-0285)
- N-[3-[5-[2-(シクロプトキシ)-4-ピリジル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロ-フェニル]ピロリジン-1-スルホンアミド(P-0286)
- N-[2,4-ジフルオロ-3-[5-(2-メトキシ-4-ピリジル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]フェニル]ピロリジン-1-スルホンアミド(P-0287)
- N-[3-[5-(2-シクロプロピルピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロ-フェニル]-3,3-ジフルオロ-ピロリジン-1-スルホンアミド(P-0288)
- (3S)-N-[3-[5-(2-シクロプロピルピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロ-フェニル]-3-フルオロ-ピロリジン-1-スルホンアミド(P-0289) 30
- メチル2-[[3-[5-(2-シクロプロピルピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2-フルオロ-フェニル]スルファモイル]プロパノアート(P-0291)
- 5-[2-(ジメチルアミノ)ピリミジン-5-イル]-3-[3-[[エチル(メチル)スルファモイル]アミノ]-2,6-ジフルオロ-ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0292)
- 3-[3-[[エチル(メチル)スルファモイル]アミノ]-2,6-ジフルオロ-ベンゾイル]-5-(2-ピロリジン-1-イルピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0293)
- N-[2,4-ジフルオロ-3-[5-[6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]フェニル]ピロリジン-1-スルホンアミド(P-0294)
- N-[3-[5-(2-シクロプロピル-4-ピリジル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロ-フェニル]ピロリジン-1-スルホンアミド(P-0295) 40
- 5-シクロブチル-3-[3-[[エチル(メチル)スルファモイル]アミノ]-2-フルオロベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0297)
- 5-シクロプロピル-3-[3-[[エチル(メチル)スルファモイル]アミノ]-2-フルオロベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0298)
- N-[3-[5-(6-アミノピリミジン-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2-フルオロ-フェニル]ピロリジン-1-スルホンアミド(P-0299)
- 5-(4-シアノフェニル)-3-[3-[[エチル(メチル)スルファモイル]アミノ]-2,6-ジフルオロ-ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0300)
- 3-[3-[[エチル(メチル)スルファモイル]アミノ]-2,6-ジフルオロ-ベンゾイル]-5-[4-(ト 50

- リフルオロメチル)フェニル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0301)
- 5-[3-(ジメチルアミノ)フェニル]-3-[3-[[エチル(メチル)スルファモイル]アミノ]-2,6-ジフルオロ-ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0302)
- 3-[3-[[エチル(メチル)スルファモイル]アミノ]-2,6-ジフルオロ-ベンゾイル]-5-(4-ピロリジン-1-イルフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0303)
- 2-[4-[3-[3-[[エチル(メチル)スルファモイル]アミノ]-2,6-ジフルオロ-ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル]フェニル]-5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール(P-0304)
- 2-[4-[3-[3-[[エチル(メチル)スルファモイル]アミノ]-2,6-ジフルオロ-ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル]フェニル]-5-(メチルアミノ)-1,3,4-チアジアゾール(P-0305)
- 3-[3-[[エチル(メチル)スルファモイル]アミノ]-2,6-ジフルオロ-ベンゾイル]-5-[5-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-3-ピリジル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0306)
- 3-[3-[[エチル(メチル)スルファモイル]アミノ]-2,6-ジフルオロ-ベンゾイル]-5-[6-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-3-ピリジル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0307)
- 5-[4-(ジエチルアミノ)フェニル]-3-[3-[[エチル(メチル)スルファモイル]アミノ]-2,6-ジフルオロ-ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0308)
- 3-[3-[[エチル(メチル)スルファモイル]アミノ]-2,6-ジフルオロ-ベンゾイル]-5-(2-オキソインドリン-6-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0309)
- 3-[5-[3-[3-[[エチル(メチル)スルファモイル]アミノ]-2,6-ジフルオロ-ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル]-2-チエニル]-5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール(P-0310)
- 2-アミノ-6-[3-[3-[[エチル(メチル)スルファモイル]アミノ]-2,6-ジフルオロ-ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル]キナゾリン(P-0311)
- N-シクロプロピル-5-[3-[3-[[エチル(メチル)スルファモイル]アミノ]-2,6-ジフルオロ-ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル]ピリジン-2-カルボキサミド(P-0312)
- 2-(ジメチルアミノ)-6-[3-[3-[[エチル(メチル)スルファモイル]アミノ]-2,6-ジフルオロ-ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル]キナゾリン(P-0313)
- 3-[3-[[エチル(メチル)スルファモイル]アミノ]-2,6-ジフルオロ-ベンゾイル]-5-[4-(1-ヒドロキシシクロプロピル)フェニル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0314)
- 5-[3-[3-[[エチル(メチル)スルファモイル]アミノ]-2,6-ジフルオロ-ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル]チアゾール(P-0315)
- 4-[3-[3-[[エチル(メチル)スルファモイル]アミノ]-2,6-ジフルオロ-ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル]-2-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)チアゾール(P-0316)
- 3-[3-[[エチル(メチル)スルファモイル]アミノ]-2,6-ジフルオロ-ベンゾイル]-5-(6-メトキシピリダジン-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0317)
- N-[2,4-ジフルオロ-3-[5-(6-モルホリノピリミジン-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]フェニル]ピロリジン-1-スルホンアミド(P-0318)
- N-[2,4-ジフルオロ-3-[5-[6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリミジン-4-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]フェニル]ピロリジン-1-スルホンアミド(P-0319)
- (3S)-N-[3-[5-(2-シクロプロピルピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロ-フェニル]-3-メチル-ピロリジン-1-スルホンアミド(P-0320)
- N-[2-フルオロ-3-[5-(6-モルホリノピリミジン-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]フェニル]ピロリジン-1-スルホンアミド(P-0321)
- N-[2-フルオロ-3-[5-[6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリミジン-4-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]フェニル]ピロリジン-1-スルホンアミド(P-0322)
- N-[2-フルオロ-3-[5-[6-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-ピリジル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]フェニル]ピロリジン-1-スルホンアミド(P-0324)
- N-[2-フルオロ-3-[5-(4-メトキシピリミジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]フェニル]ピロリジン-1-スルホンアミド(P-0325)
- N-[2-フルオロ-3-[5-(4-メチルピリミジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボ

ニル]フェニル]ピロリジン-1-スルホンアミド(P-0326)

(3R)-N-[3-[5-(2-シクロプロピルピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2-フルオロ-フェニル]-3-フルオロ-ピロリジン-1-スルホンアミド(P-0327)

[5-(2-シクロプロピルピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]-[2,6-ジフルオロ-3-(メチルスルファモイルアミノ)フェニル]メタノン(P-0334)

[5-(2-シクロプロピルピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]-[3-(エチルスルファモイルアミノ)-2,6-ジフルオロ-フェニル]メタノン(P-0335)

5-(2-シクロプロピルピリミジン-5-イル)-3-[2,6-ジフルオロ-3-(スルファモイルアミノ)ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0336)

N-[3-[5-(4-クロロフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロ-フェニル]ブタン-2-スルホンアミド(P-0337)

(3R)-N-[3-[5-(2-シクロプロピルピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロ-フェニル]-3-フルオロ-ピロリジン-1-スルホンアミド(P-0338)

N-[3-[5-(2-シクロプロピルピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロ-フェニル]-3-フルオロ-ピロリジン-1-スルホンアミド(P-0339)

5-(2-シクロプロピルピリミジン-5-イル)-3-[2,6-ジフルオロ-3-[[メチル(2,2,2-トリフルオロエチル)スルファモイル]アミノ]ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0340)

N-[3-[5-(2-シクロプロピルピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロ-フェニル]ブタン-2-スルホンアミド(P-0342)

5-[3-[3-[[エチル(メチル)スルファモイル]アミノ]-2,6-ジフルオロ-ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル]-2-メトキシ-チアゾール(P-0343)

3-[3-[[エチル(メチル)スルファモイル]アミノ]-2,6-ジフルオロ-ベンゾイル]-5-(1H-インダゾール-6-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0344)

N-[2,4-ジフルオロ-3-[5-(2-ピロリジン-1-イルピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]フェニル]ピロリジン-1-スルホンアミド(P-0345)

N-[3-(5-シクロブチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2-フルオロ-フェニル]ピロリジン-1-スルホンアミド(P-0346)

N-[2-フルオロ-3-[5-(2-メトキシピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]フェニル]シクロプロパンスルホンアミド(P-0347)

1-アリル-N-[3-(5-シアノ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロ-フェニル]シクロプロパンスルホンアミド(P-0348)

N-[2,4-ジフルオロ-3-[5-(2-メトキシピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]フェニル]シクロプロパンスルホンアミド(P-0349)

N-[2,4-ジフルオロ-3-[5-(5-メトキシ-3-ピリジル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]フェニル]シクロプロパンスルホンアミド(P-0350)

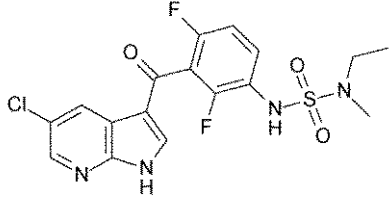
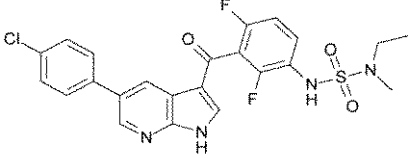
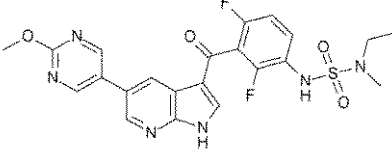
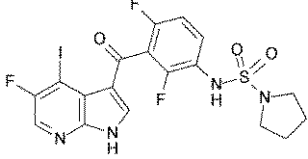
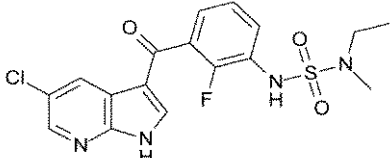
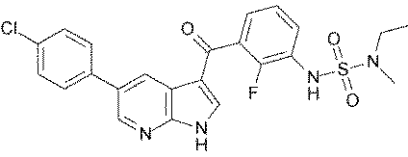
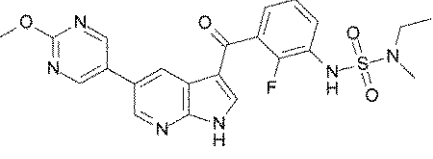
N-[3-(5-シアノ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロ-フェニル]シクロプロパンスルホンアミド(P-0351)

以下の表は、本発明のある化合物の構造および観察された質量を提供する。1H NMRスペクトルは化合物の構造と一致していた。

10

20

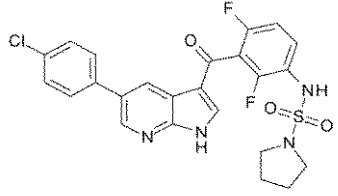
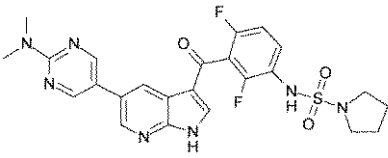
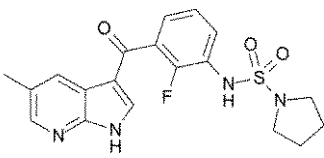
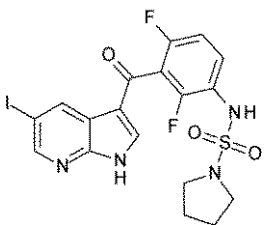
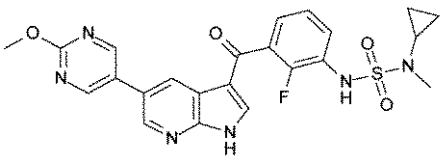
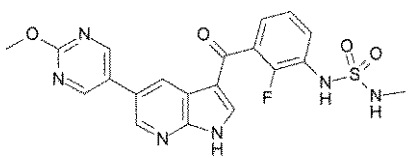
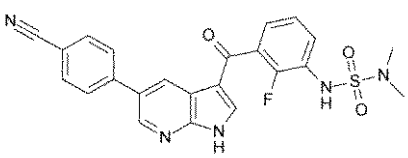
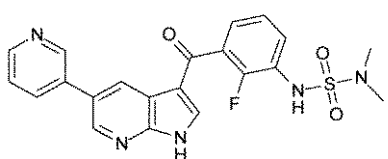
30

No.	化合物	MS(ESI) [M+H] ⁺ 測定値
P-0012		428.9
P-0013		504.9
P-0014		503.0
P-0015		551.1
P-0018		410.9
P-0019		489.0
P-0020		485.1

10

20

30

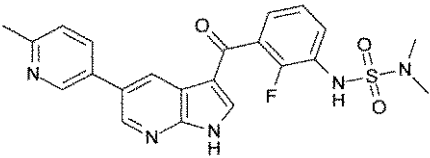
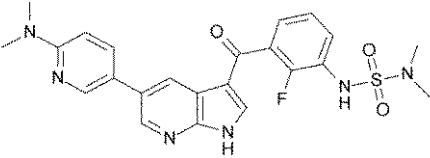
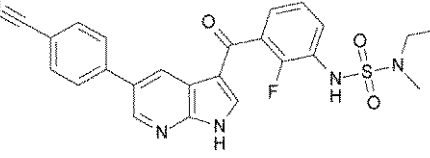
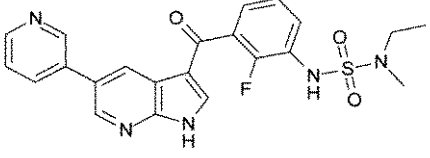
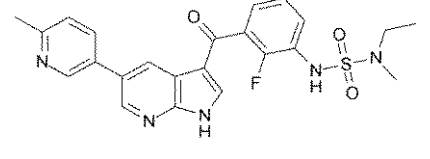
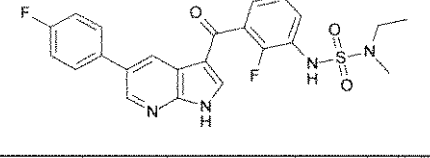
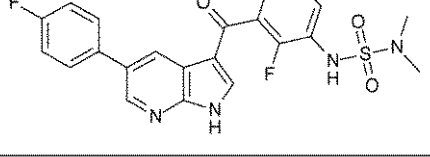
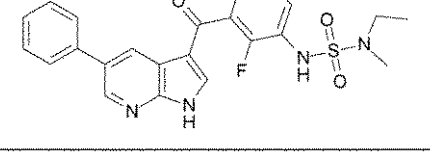
P-0021		517.0 及び 519.0
P-0022		528.1
P-0023		402.9
P-0024		532.8
P-0025		497.0
P-0026		457.0
P-0027		463.5
P-0028		439.5

10

20

30

40

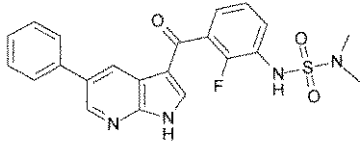
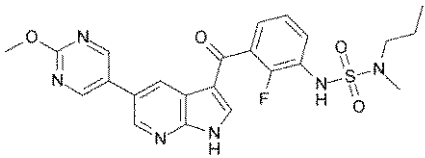
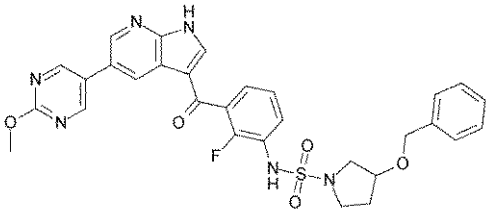
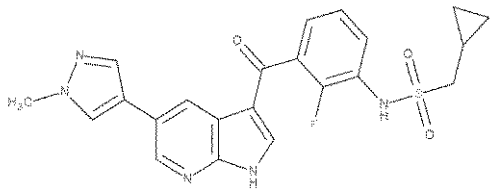
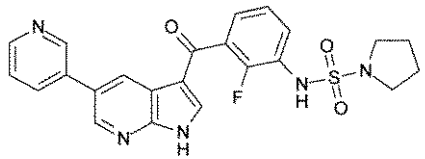
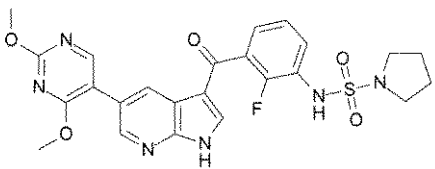
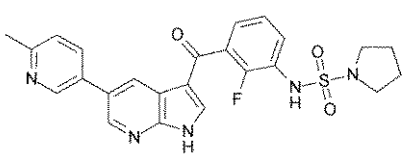
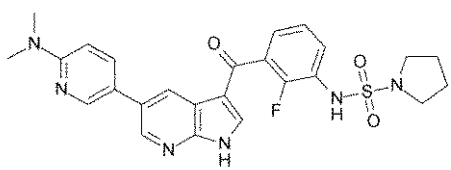
P-0029		454.5
P-0030		483.5
P-0031		478.5
P-0032		454.5
P-0033		468.2
P-0034		471.5
P-0035		457.5
P-0036		453.1

10

20

30

40

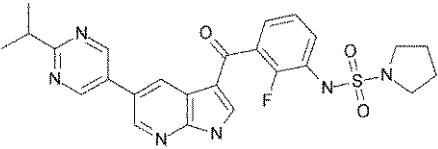
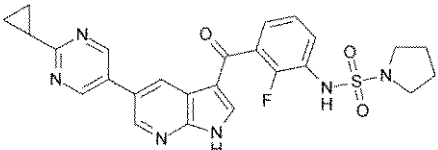
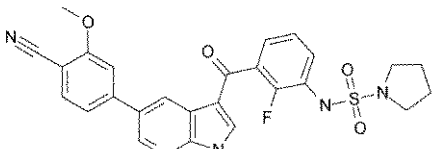
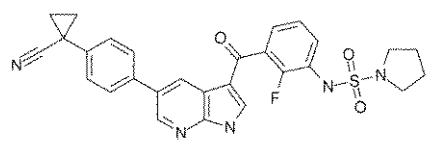
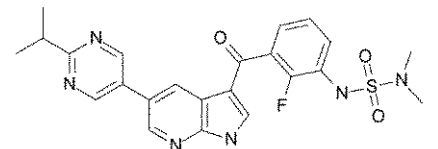
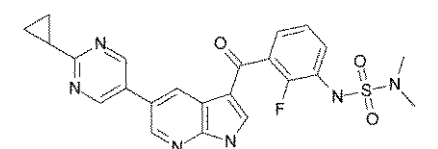
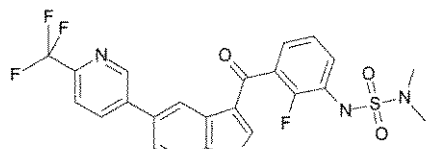
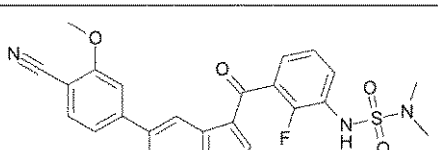
P-0037		439.2
P-0040		499.0
P-0041		603.6
P-0042		454.0
P-0043		466.0
P-0044		427.5
P-0045		480.5
P-0046		509.6

10

20

30

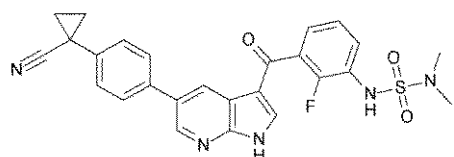
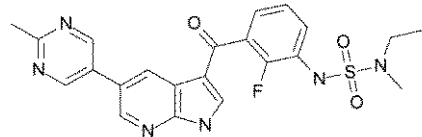
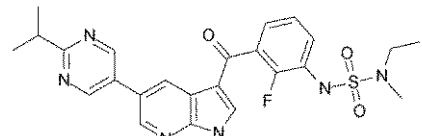
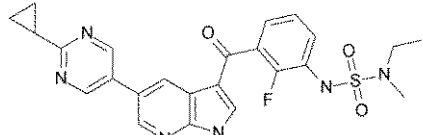
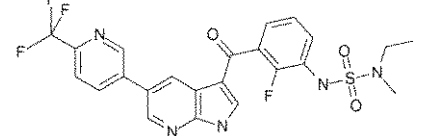
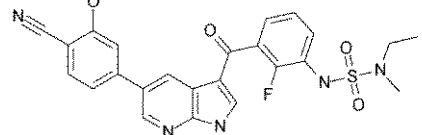
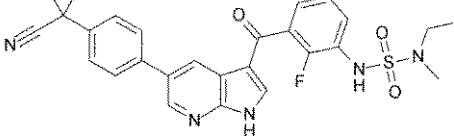
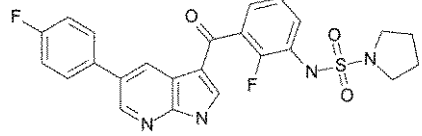
40

P-0047		509.0
P-0048		507.0
P-0049		520.0
P-0050		530.0
P-0051		483.1
P-0052		481.0
P-0053		508.0
P-0054		494.0

10

20

30

P-0055		504.1
P-0056		469.0
P-0057		497.0
P-0058		495.0
P-0059		522.0
P-0060		508.0
P-0061		518.1
P-0062		483.0

10

20

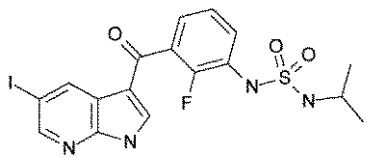
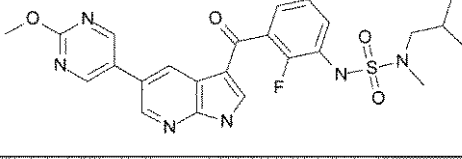
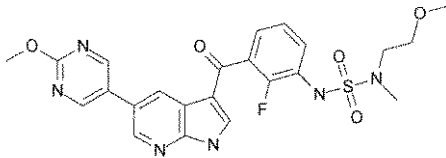
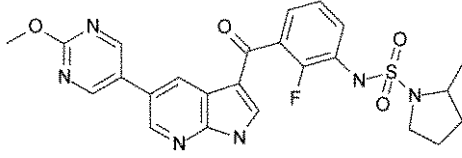
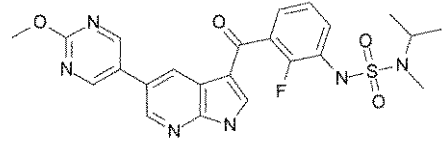
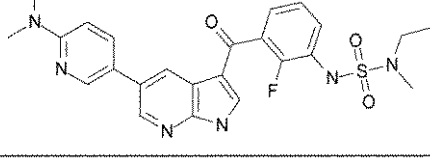
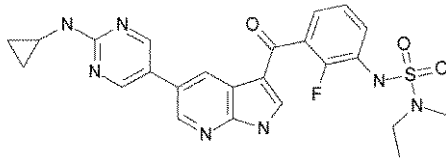
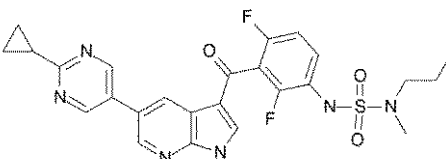
30

P-0063		465.0
P-0064		496.0
P-0065		486.0
P-0066		514.0
P-0067		468.0
P-0068		471.0
P-0069		489.0
P-0070		499.0

10

20

30

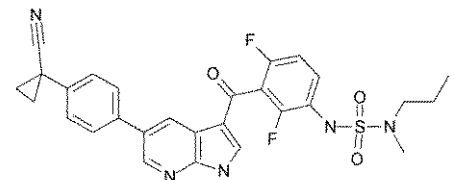
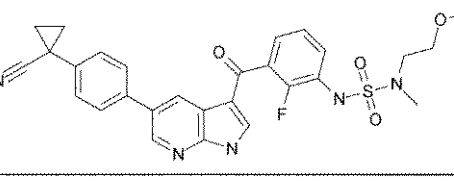
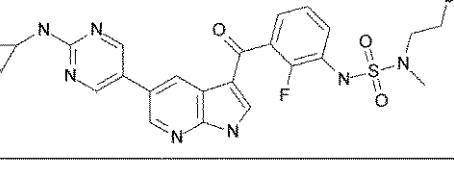
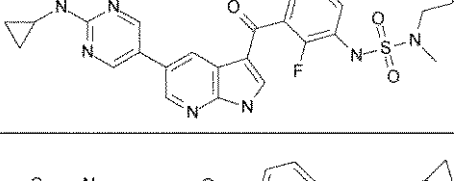
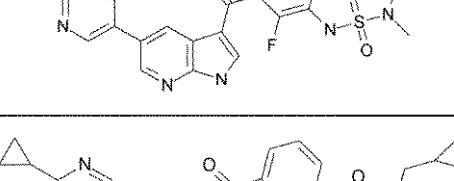
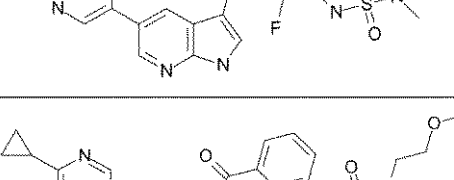
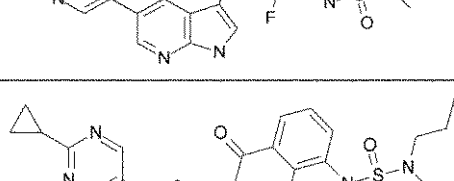
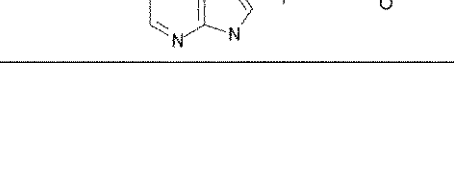
P-0071		503.1
P-0072		513.5
P-0073		515.1
P-0074		511.0
P-0075		499.0
P-0076		497.1
P-0077		510.5
P-0078		527.1

10

20

30

40

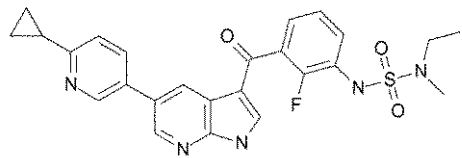
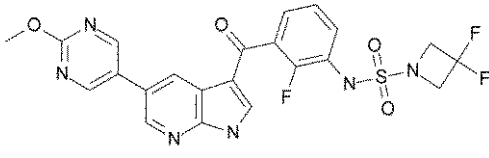
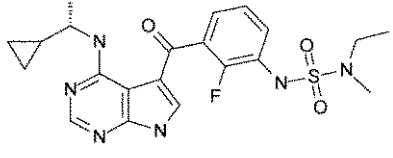
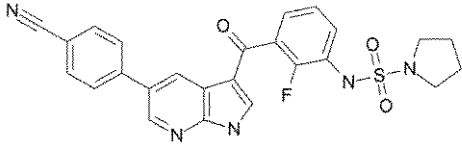
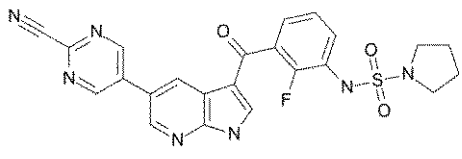
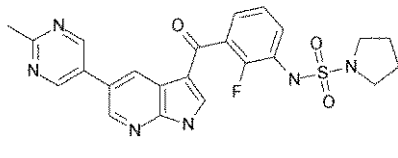
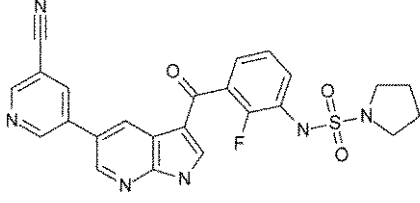
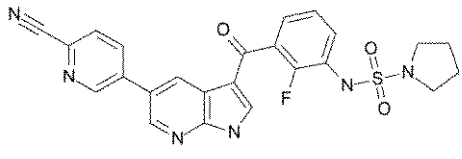
P-0079		550.0
P-0080		548.0
P-0081		540.1
P-0082		524.1
P-0083		511.1
P-0084		521.1
P-0085		525.1
P-0086		509.1

10

20

30

40

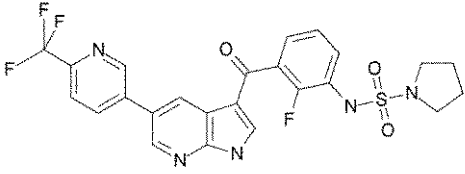
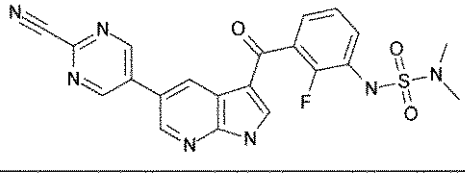
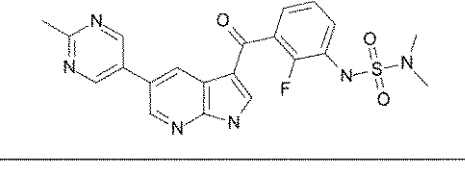
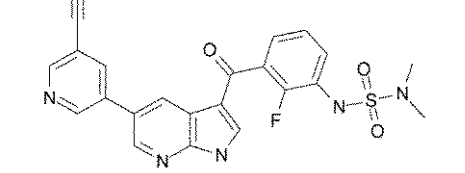
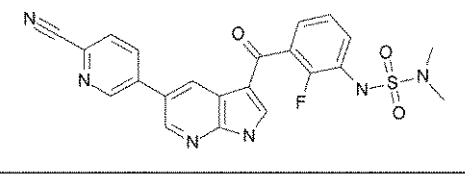
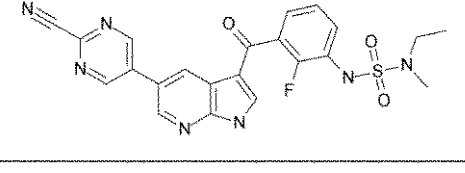
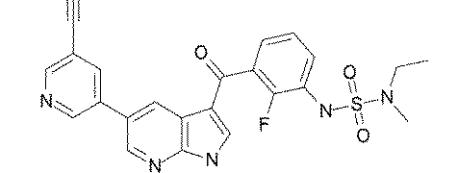
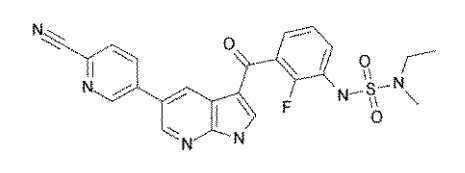
P-0087		494.2
P-0088		519.5
P-0089		461.1
P-0090		490.5
P-0091		492.5
P-0092		481.5
P-0093		491.5
P-0094		491.5

10

20

30

40

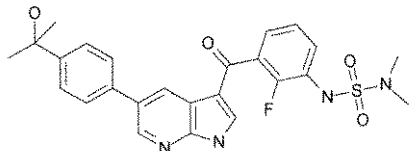
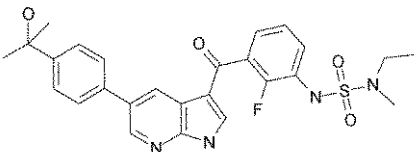
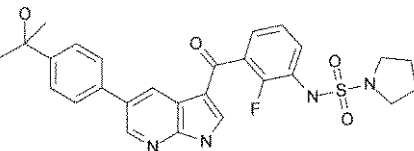
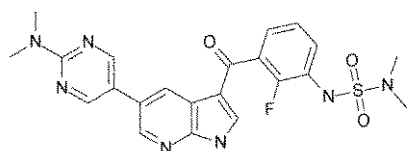
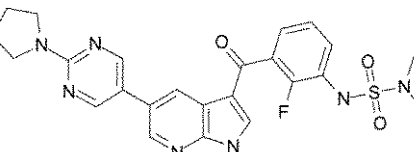
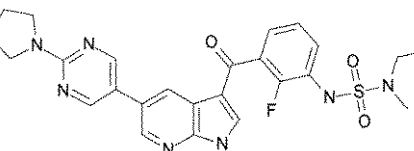
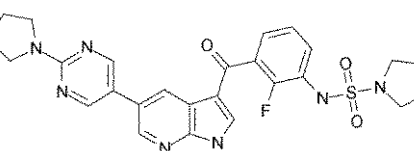
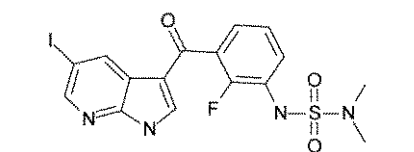
P-0095		534.5
P-0096		466.5
P-0097		455.5
P-0098		465.4
P-0099		465.5
P-0100		480.5
P-0101		479.5
P-0102		479.0

10

20

30

40

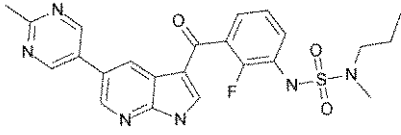
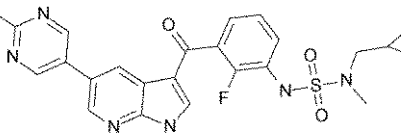
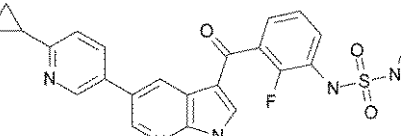
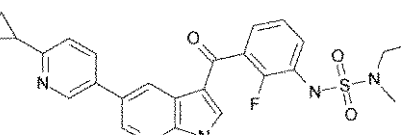
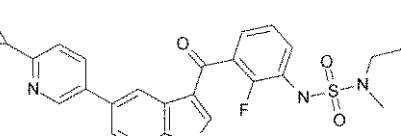
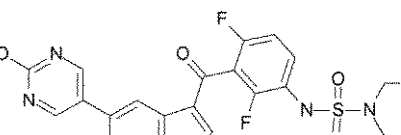
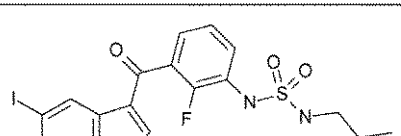
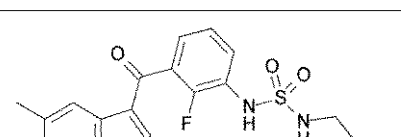
P-0103		497.5
P-0104		511.6
P-0105		523.6
P-0106		484.5
P-0107		510.6
P-0108		524.6
P-0109		536.6
P-0110		489.3

10

20

30

40

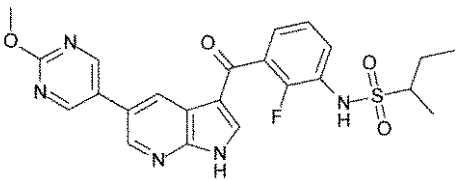
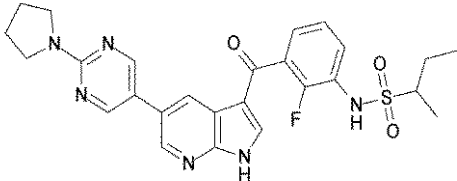
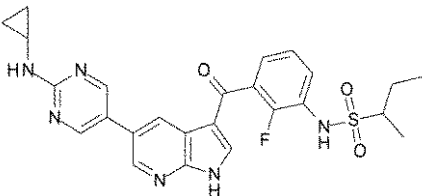
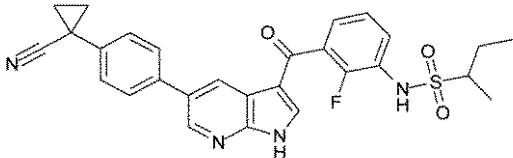
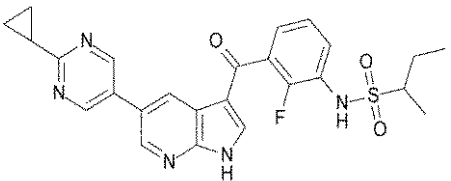
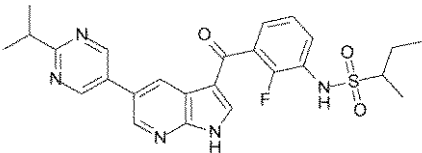
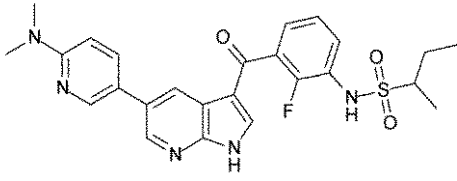
P-0111		483.5
P-0112		495.5
P-0113		480.1
P-0114		508.6
P-0115		520.6
P-0116		517.5
P-0117		503.0
P-0223		391.4

10

20

30

40

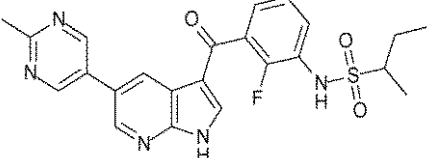
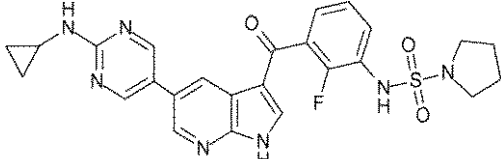
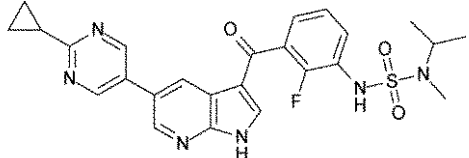
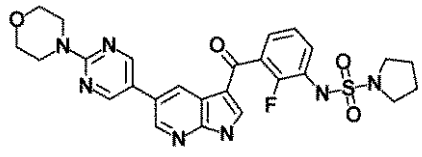
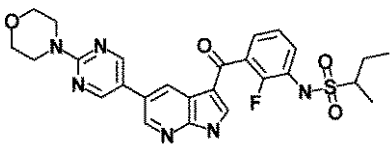
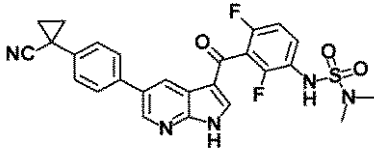
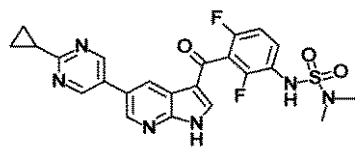
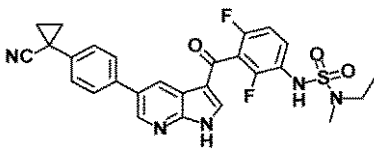
P-0224		484.5
P-0225		523.6
P-0226		509.6
P-0227		517.6
P-0228		494.6
P-0229		496.6
P-0230		496.6

10

20

30

40

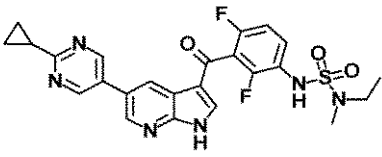
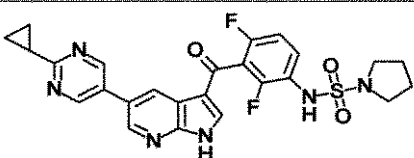
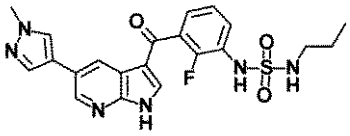
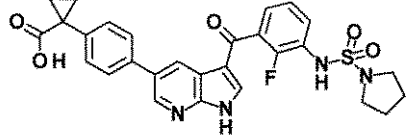
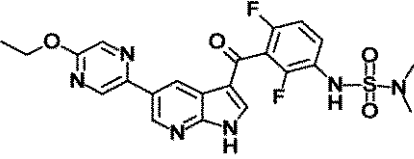
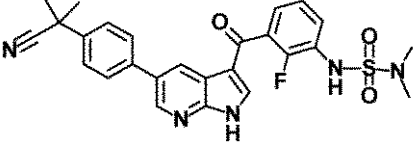
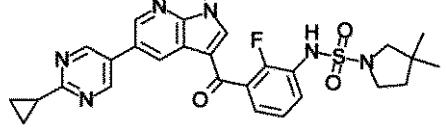
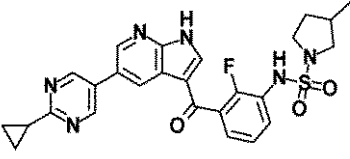
P-0231		468.6
P-0232		522.6
P-0233		509.6
P-0235		552.5
P-0236		539.4
P-0237		522.5
P-0238		499.5
P-0239		536.6

10

20

30

40

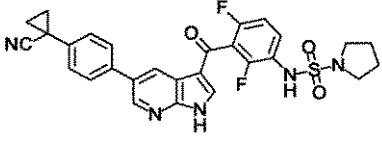
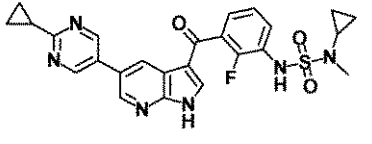
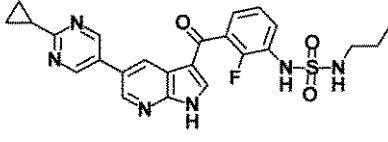
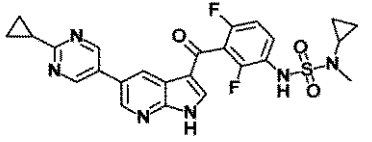
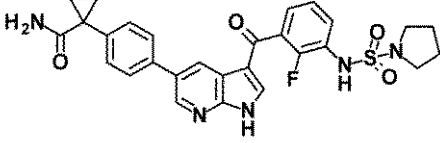
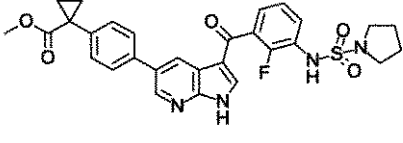
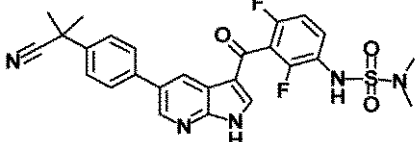
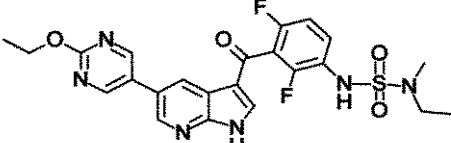
P-0240		513.5
P-0241		525.2
P-0242		457.5
P-0243		549.6
P-0244		503.5
P-0245		506.4
P-0246		535.6
P-0247		521.5

10

20

30

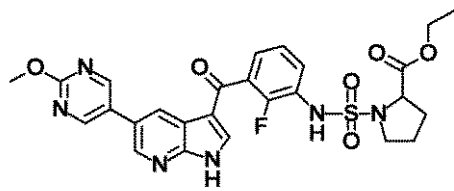
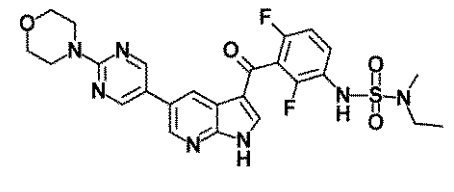
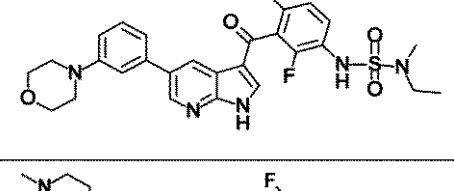
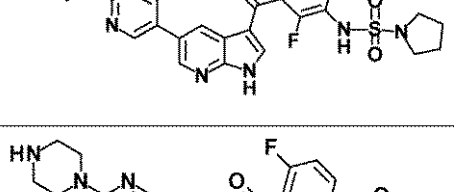
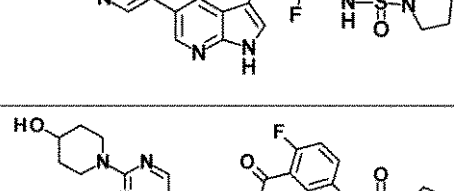
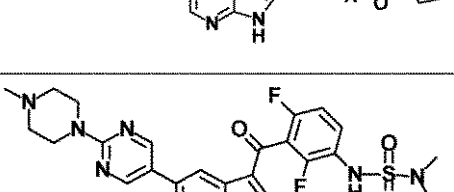
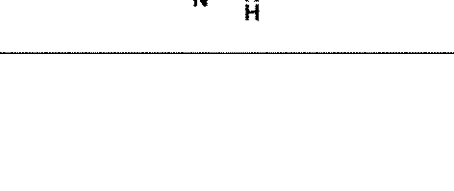
40

P-0248		548.5
P-0249		507.5
P-0251		495.5
P-0252		525.5
P-0253		548.6
P-0254		563.5
P-0255		524.5
P-0256		517.2

10

20

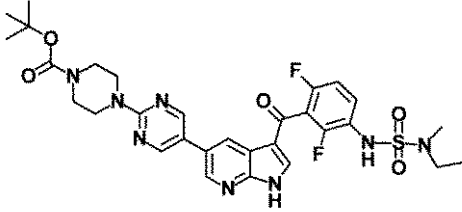
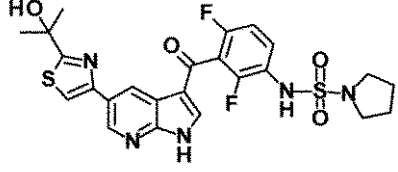
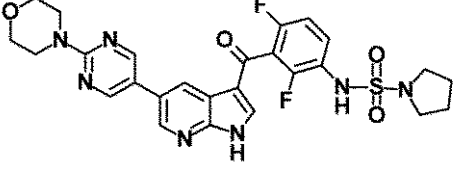
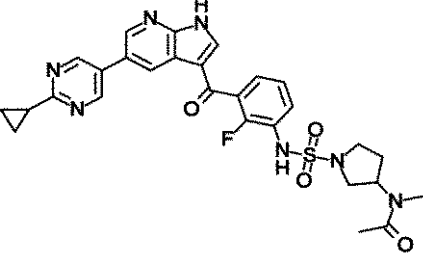
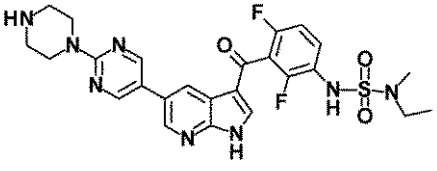
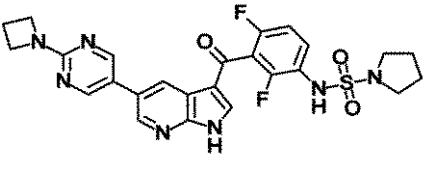
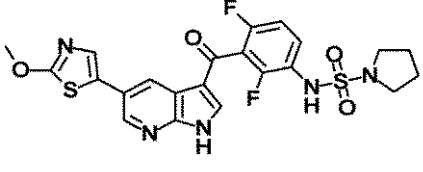
30

P-0257		569.6
P-0258		558.5
P-0259		556.6
P-0260		583.6
P-0261		569.4
P-0262		584.5
P-0263		571.6

10

20

30

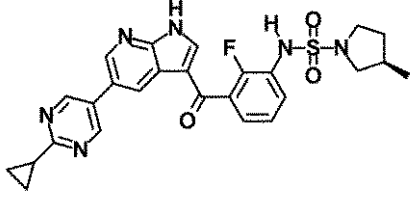
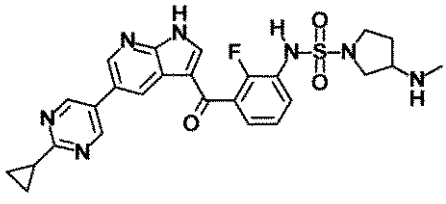
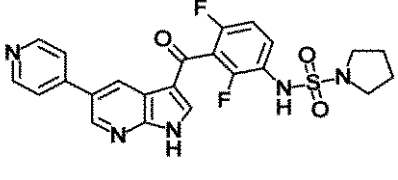
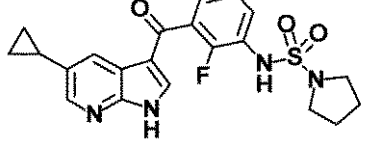
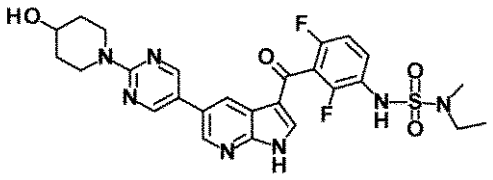
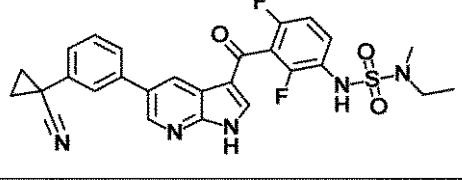
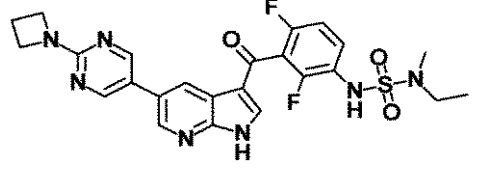
P-0264		657.7
P-0265		548.6
P-0266		570.5
P-0267		578.6
P-0268		557.5
P-0269		540.5
P-0270		520.6

10

20

30

40

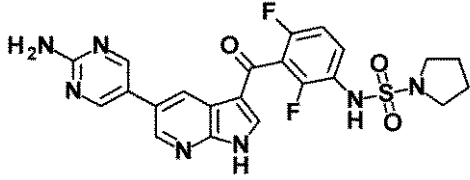
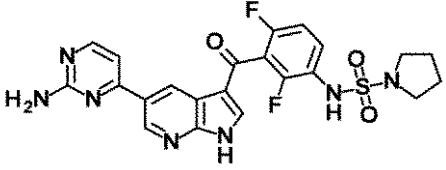
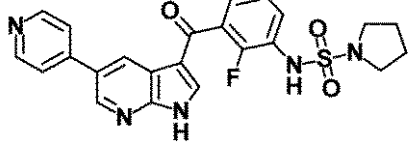
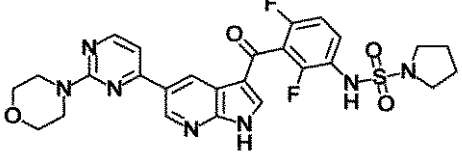
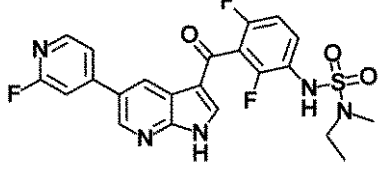
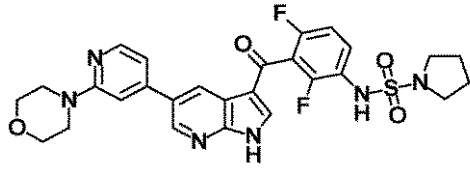
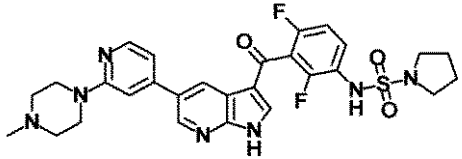
P-0271		521.5
P-0272		536.6
P-0273		484.4
P-0274		429.4
P-0275		572.6
P-0276		536.5
P-0277		528.5

10

20

30

40

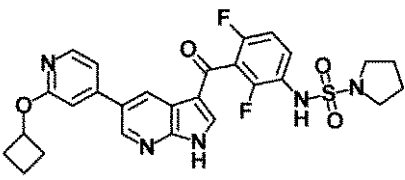
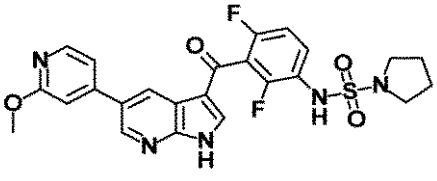
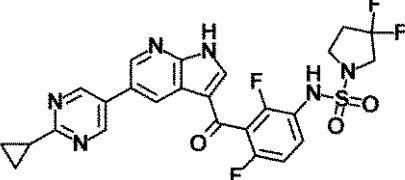
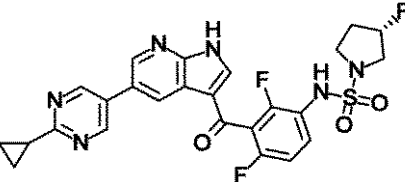
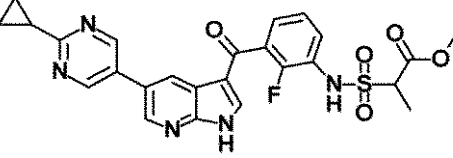
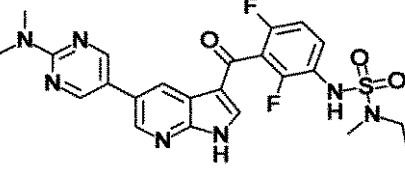
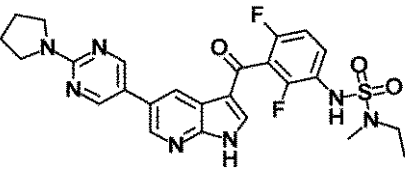
P-0279		500.3
P-0280		500.5
P-0281		466.5
P-0282		570.6
P-0283		490.4
P-0284		569.6
P-0285		582.5

10

20

30

40

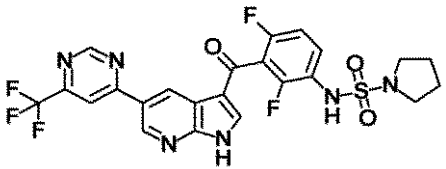
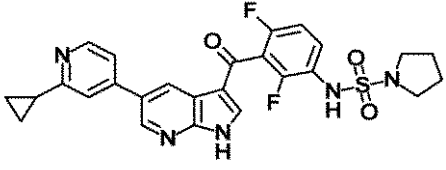
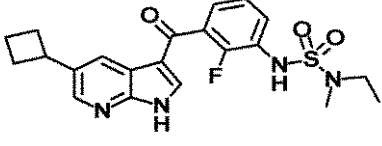
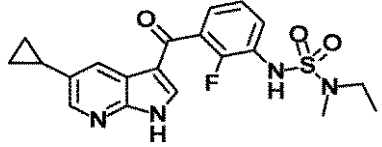
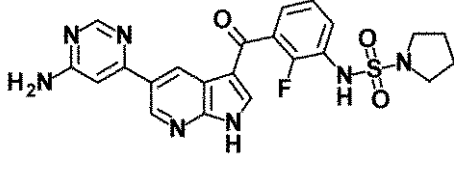
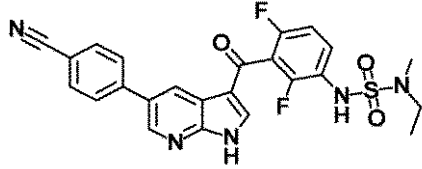
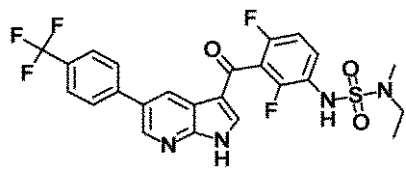
P-0286		554.6
P-0287		514.5
P-0288		561.5
P-0289		543.4
P-0291		524.2
P-0292		516.2
P-0293		542.5

10

20

30

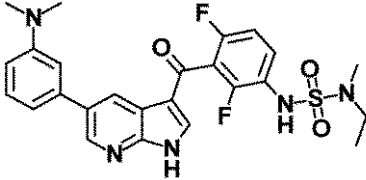
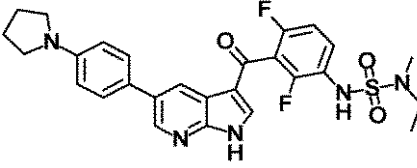
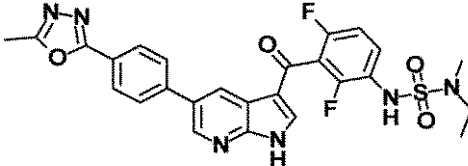
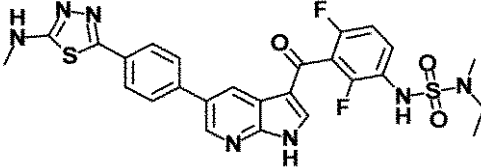
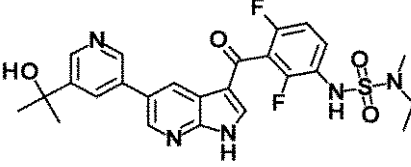
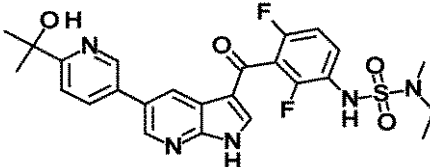
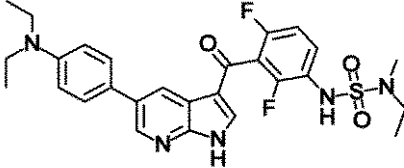
40

P-0294		553.5
P-0295		524.6
P-0297		431.5
P-0298		417.4
P-0299		482.5
P-0300		496.5
P-0301		539.4

10

20

30

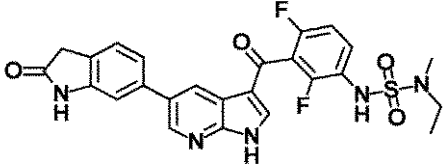
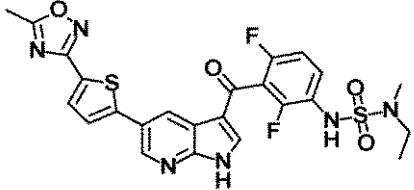
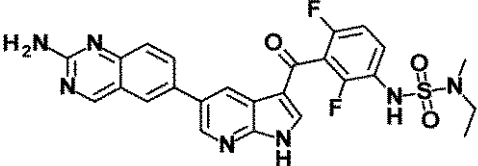
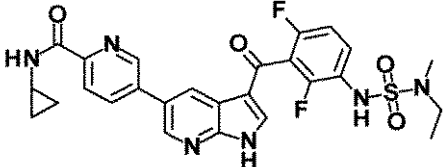
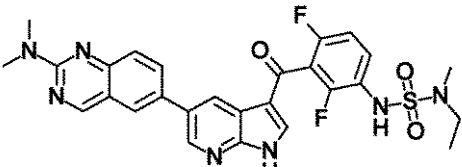
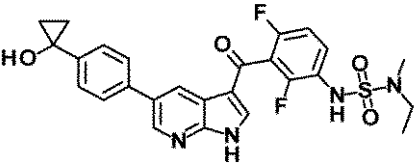
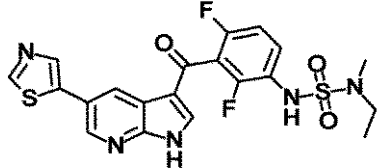
P-0302		514.6
P-0303		540.5
P-0304		553.6
P-0305		584.6
P-0306		530.5
P-0307		530.2
P-0308		542.5

10

20

30

40

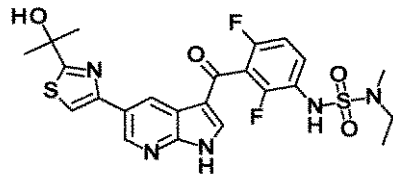
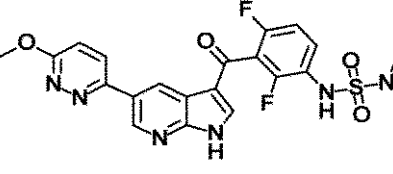
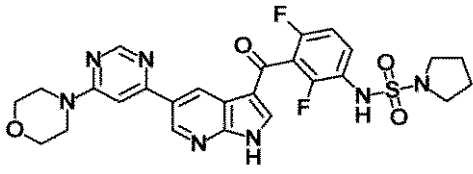
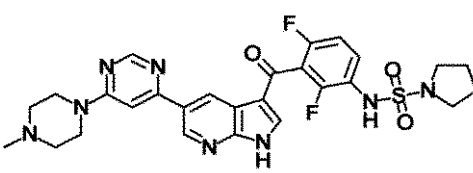
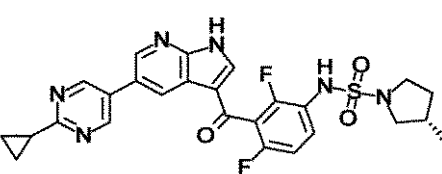
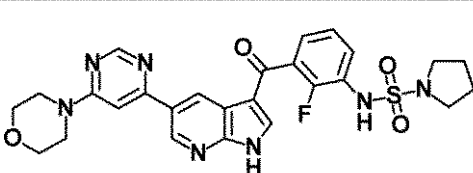
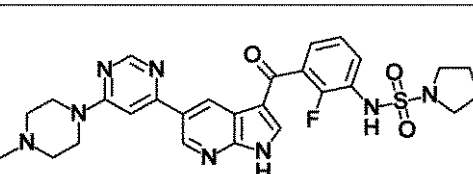
P-0309		526.5
P-0310		559.5
P-0311		538.5
P-0312		555.4
P-0313		566.6
P-0314		527.5
P-0315		478.5

10

20

30

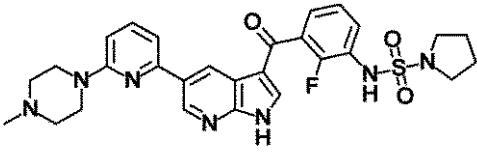
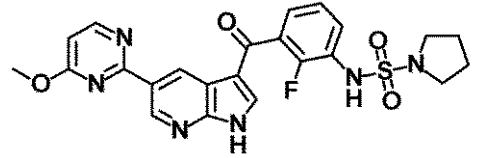
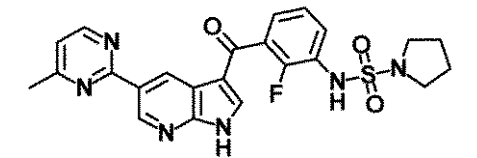
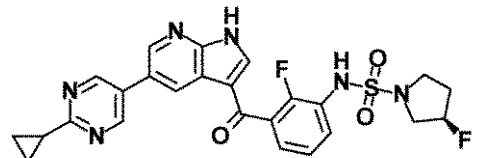
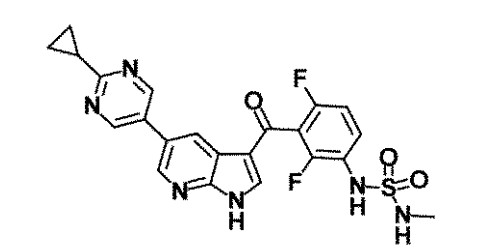
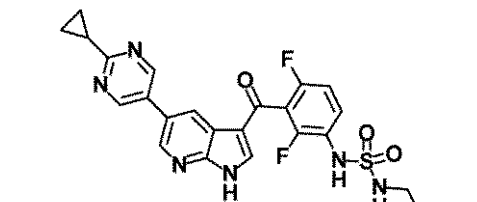
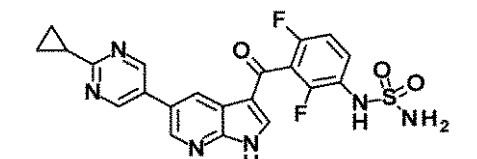
40

P-0316		536.0
P-0317		503.5
P-0318		570.5
P-0319		583.6
P-0320		539.4
P-0321		552.5
P-0322		565.5

10

20

30

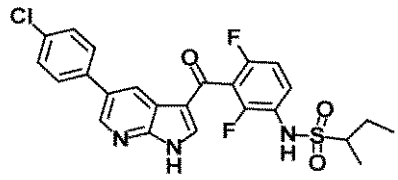
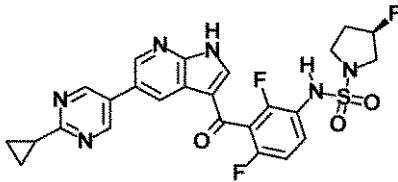
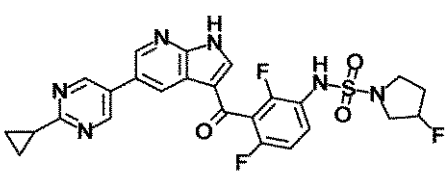
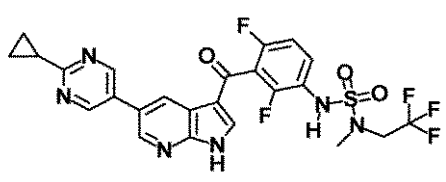
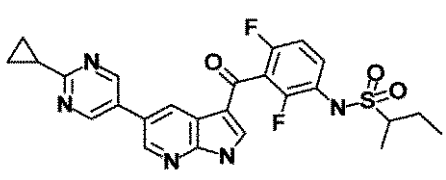
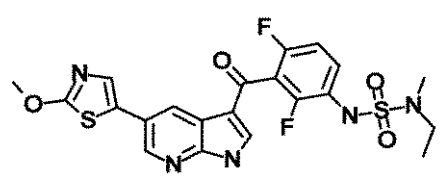
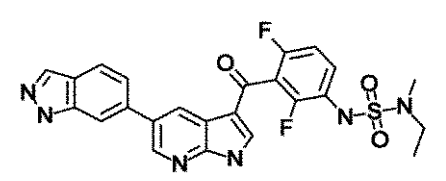
P-0324		564.8
P-0325		497.5
P-0326		481.4
P-0327		525.5
P-0334		485.4
P-0335		499.5
P-0336		471.4

10

20

30

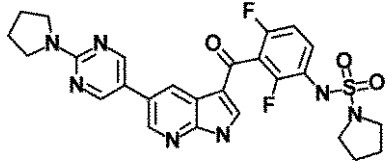
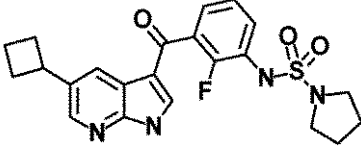
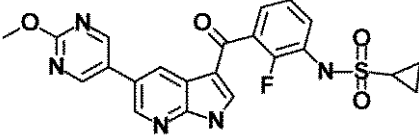
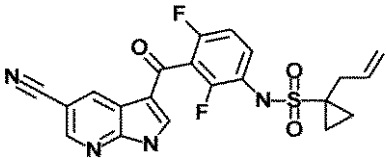
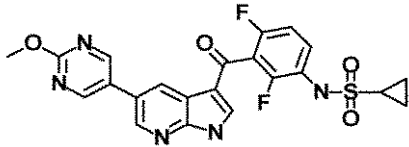
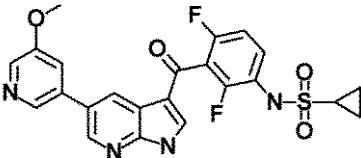
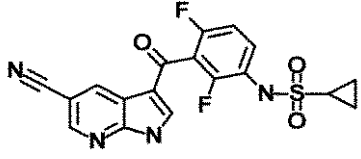
40

P-0337		504.0
P-0338		542.9
P-0339		543.5
P-0340		567.5
P-0342		512.5
P-0343		507.5401
P-0344		511.5

10

20

30

P-0345		554.6
P-0346		443.5
P-0347		468.4
P-0348		443.4
P-0349		486.4
P-0350		485.5
P-0351		403.3

10

20

30

40

【 0 2 0 7 】

以下の化合物も、実施例1、2、4-9、スキーム1、2および4-9において設定されたプロトコルによって調製されている。¹H NMRおよび質量分析からのデータは化合物の構造と一致している。

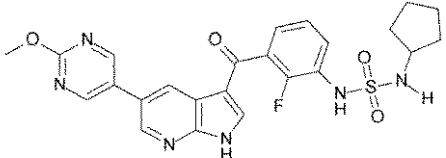
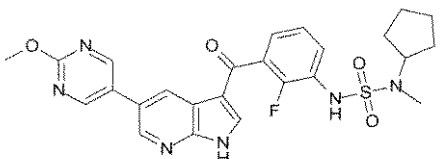
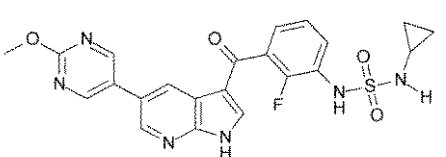
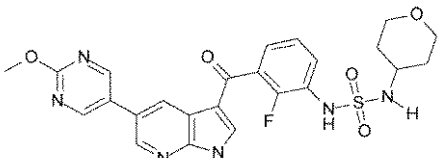
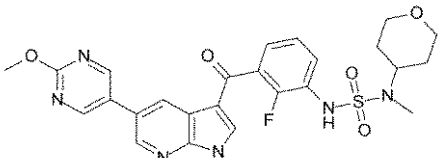
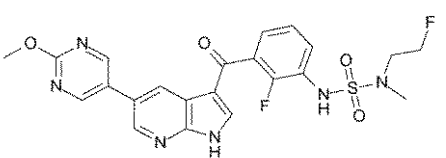
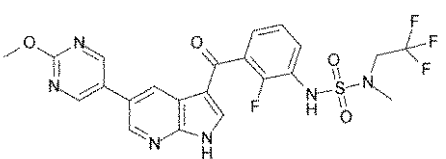
表3:

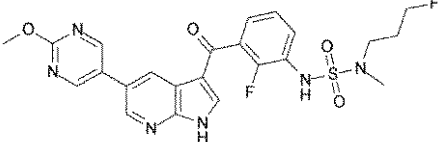
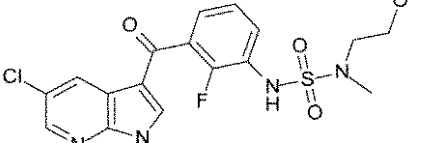
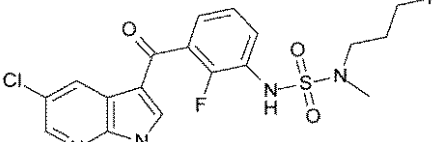
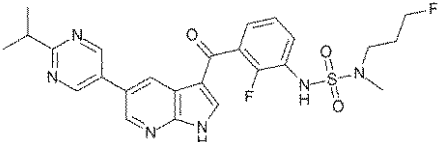
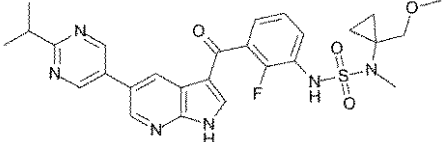
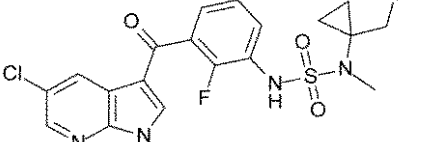
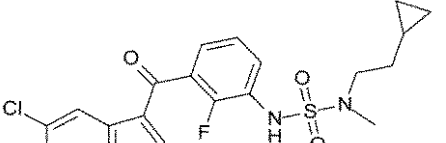
化合物 No.	名前 (MS(ESI) [M+H] ⁺)	構造
P-0118	[2-フルオロ-3-(フェニルスルファモイルアミノ)フェニル]-[5-(2-メトキシピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]メタノン (519.1)	
P-0119	3-[2-フルオロ-3-[[メチル(フェニル)スルファモイル]アミノ]ベンゾイル]-5-(2-メトキシピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン (533.1)	
P-0120	[2-フルオロ-3-(3-ピリジルスルファモイルアミノ)フェニル]-[5-(2-メトキシピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]メタノン (520.1)	
P-0121	3-[2-フルオロ-3-[[メチル(3-ピリジル)スルファモイル]アミノ]ベンゾイル]-5-(2-メトキシピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン (534.1)	
P-0122	[2-フルオロ-3-(チアゾール-5-イルスルファモイルアミノ)フェニル]-[5-(2-メトキシピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]メタノン (526.1)	
P-0123	5-[[2-フルオロ-3-[5-(2-メトキシピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]フェニル]スルファモイル-メチル-アミノ]チアゾール (540.1)	

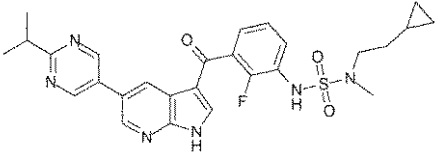
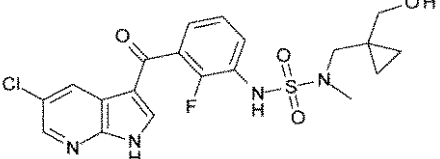
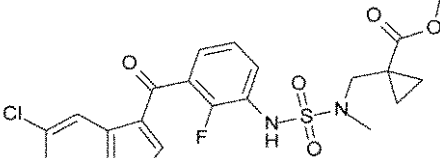
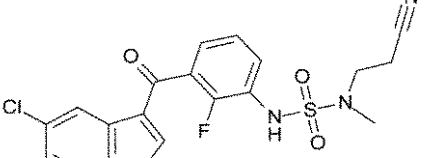
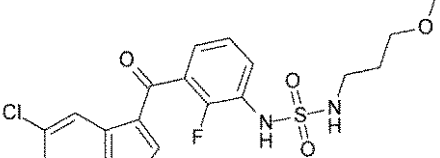
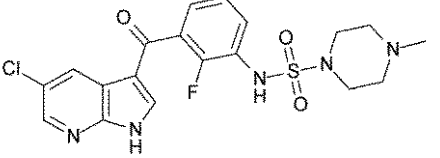
10

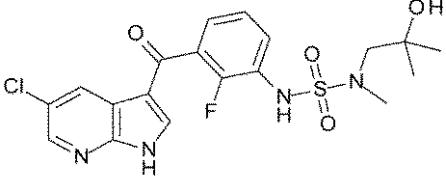
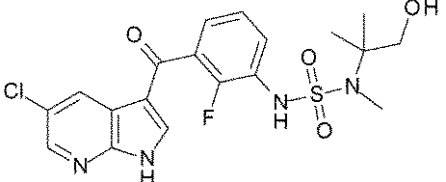
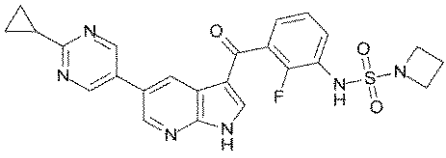
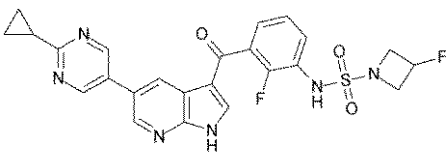
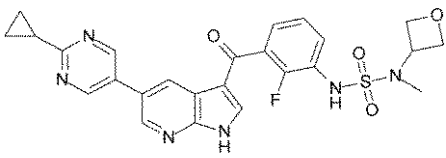
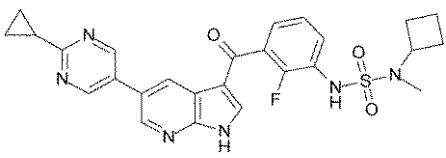
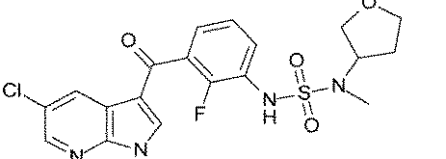
20

30

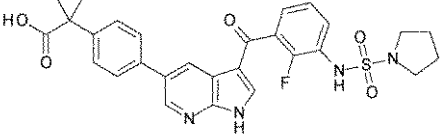
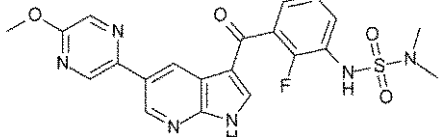
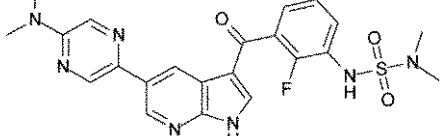
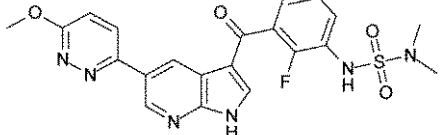
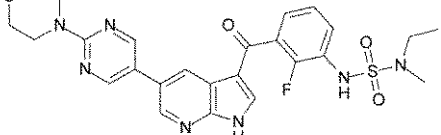
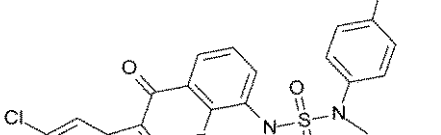
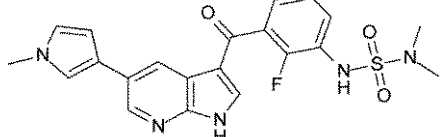
P-0124	[3-(シクロペンチルスルファモイルアミノ)-2-フルオロ-フェニル]-[5-(2-メトキシピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]メタノン (511.1)		10
P-0125	3-[3-[[シクロペンチル(メチル)スルファモイル]アミノ]-2-フルオロベンゾイル]-5-(2-メトキシピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン (525.2)		20
P-0126	[3-(シクロプロピルスルファモイルアミノ)-2-フルオロ-フェニル]-[5-(2-メトキシピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]メタノン (483.1)		30
P-0127	[2-フルオロ-3-(テトラヒドロピラン-4-イルスルファモイルアミノ)フェニル]-[5-(2-メトキシピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]メタノン (527.1)		40
P-0128	3-[2-フルオロ-3-[[メチル(テトラヒドロピラン-4-イル)スルファモイル]アミノ]ベンゾイル]-5-(2-メトキシピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン (541.2)		10
P-0129	3-[2-フルオロ-3-[[2-フルオロエチル(メチル)スルファモイル]アミノ]ベンゾイル]-5-(2-メトキシピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン (503.1)		20
P-0130	3-[2-フルオロ-3-[[メチル(2,2,2-トリフルオロエチル)スルファモイル]アミノ]ベンゾイル]-5-(2-メトキシピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン (539.1)		30

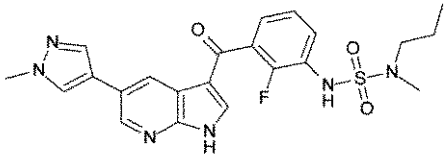
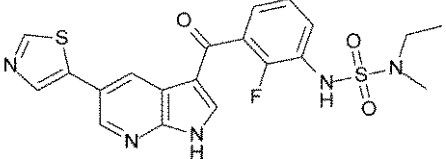
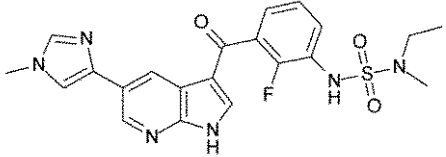
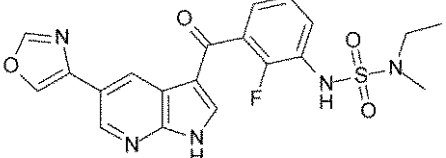
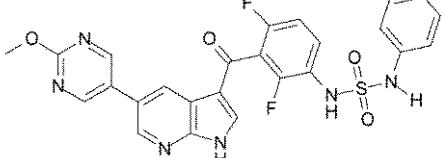
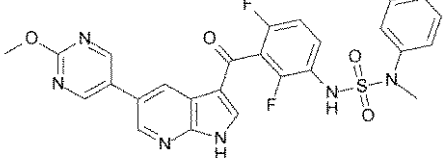
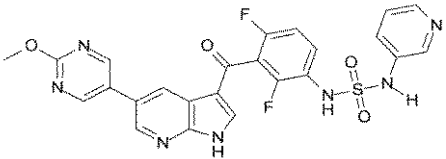
P-0131	3-[2-フルオロ-3-[[3-フルオロプロピル(メチル)スルファモイル]アミノ]ベンゾイル]-5-(2-メトキシピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン (517.1)		10
P-0132	5-クロロ-3-[2-フルオロ-3-[[2-メトキシエチル(メチル)スルファモイル]アミノ]ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン (441.1)		10
P-0133	5-クロロ-3-[2-フルオロ-3-[[3-フルオロプロピル(メチル)スルファモイル]アミノ]ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン (443.1)		10
P-0134	3-[2-フルオロ-3-[[3-フルオロプロピル(メチル)スルファモイル]アミノ]ベンゾイル]-5-(2-イソプロピルピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン (529.2)		20
P-0135	3-[2-フルオロ-3-[[[1-(メトキシメチル)シクロプロピル]-メチル-スルファモイル]アミノ]ベンゾイル]-5-(2-イソプロピルピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン (553.2)		20
P-0136	5-クロロ-3-[2-フルオロ-3-[[[1-(メトキシメチル)シクロプロピル]-メチル-スルファモイル]アミノ]ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン (467.1)		30
P-0137	5-クロロ-3-[3-[[2-シクロプロピルエチル(メチル)スルファモイル]アミノ]-2-フルオロ-ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン (451.1)		40

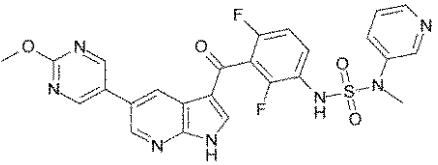
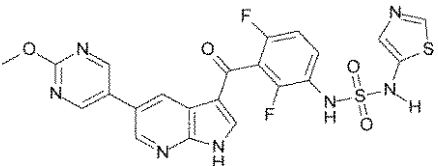
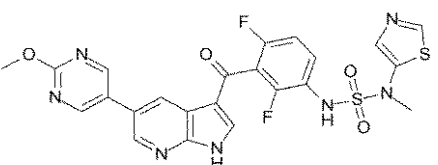
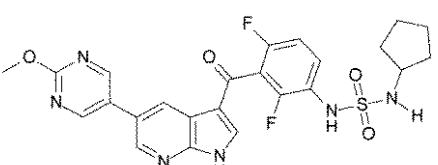
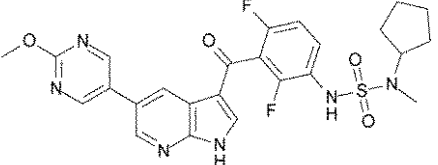
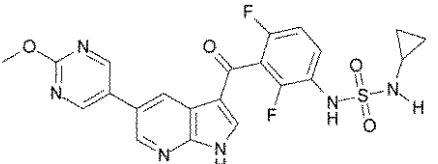
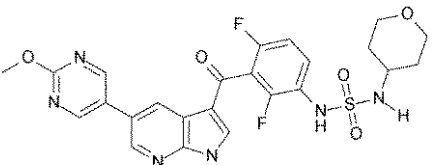
P-0138	3-[3-[[2-シクロプロピルエチル(メチル)スルファモイル]アミノ]-2-フルオロベンゾイル]-5-(2-イソプロピルピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(537.2)		10
P-0139	5-クロロ-3-[2-フルオロ-3-[[[1-(ヒドロキシメチル)シクロプロピル]メチルメチル-スルファモイル]アミノ]ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(467.1)		20
P-0140	メチル 1-[[[3-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2-フルオロフェニル]スルファモイル-メチルアミノ]メチル]シクロプロパンカルボキシラート(495.1)		30
P-0141	5-クロロ-3-[3-[[2-シアノエチル(メチル)スルファモイル]アミノ]-2-フルオロベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(436.1)		10
P-0142	(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-[2-フルオロ-3-(3-メトキシプロピルスルファモイルアミノ)フェニル]メタノン(441.1)		10
P-0143	N-[3-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2-フルオロフェニル]-4-メチル-ピペラジン-1-スルホンアミド(452.1)		10

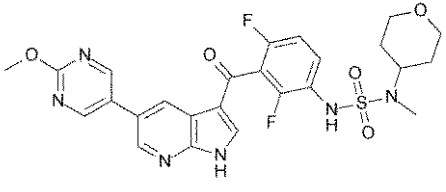
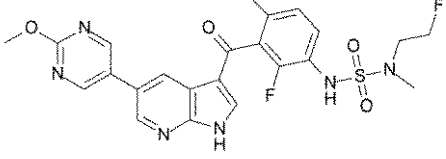
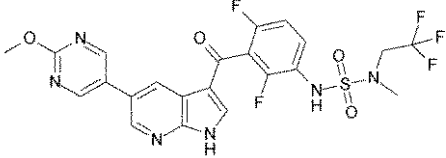
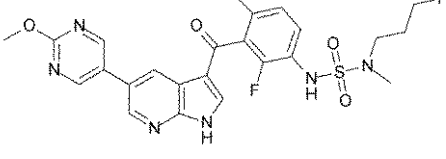
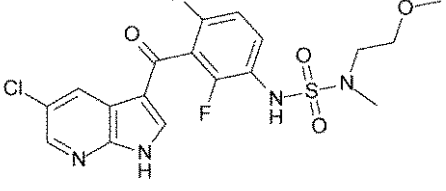
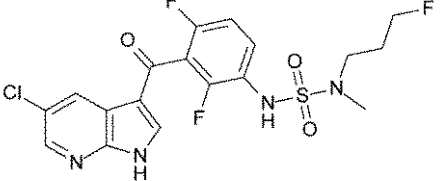
P-0144	5-クロロ-3-[2-フルオロ-3-[[2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-メチル-スルファモイル]アミノ]ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン (455.1)		10
P-0145	5-クロロ-3-[2-フルオロ-3-[[2-ヒドロキシ-1,1-ジメチル-エチル)-メチル-スルファモイル]アミノ]ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン (455.1)		10
P-0146	N-[3-[5-(2-シクロプロピルピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2-フルオロ-フェニル]アゼチジン-1-スルホンアミド (493.1)		10
P-0147	N-[3-[5-(2-シクロプロピルピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2-フルオロ-フェニル]-3-フルオロ-アゼチジン-1-スルホンアミド (511.1)		20
P-0148	5-(2-シクロプロピルピリミジン-5-イル)-3-[2-フルオロ-3-[[メチル(オキサタン-3-イル)スルファモイル]アミノ]ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン (523.1)		10
P-0149	3-[3-[[シクロブチル(メチル)スルファモイル]アミノ]-2-フルオロベンゾイル]-5-(2-シクロプロピルピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン (521.2)		30
P-0150	5-クロロ-3-[2-フルオロ-3-[[メチル(テトラヒドロフラン-3-イル)スルファモイル]アミノ]ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン (453.1)		40

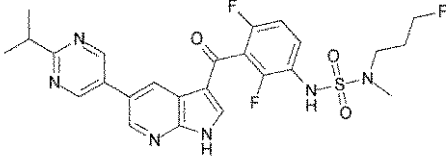
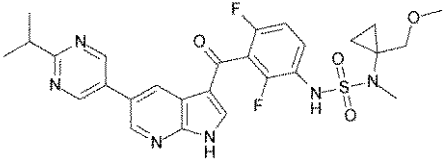
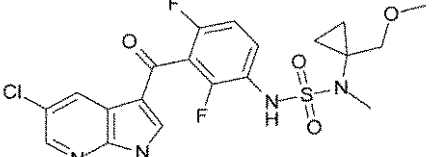
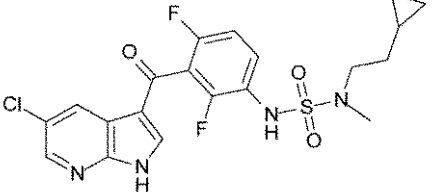
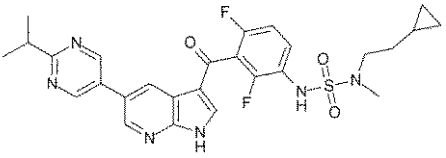
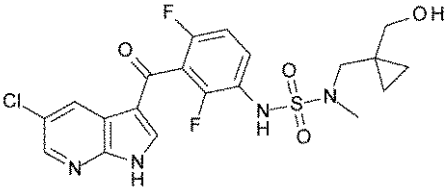
P-0151	N-[3-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2-フルオロ-フェニル]-3-メトキシ-ピロリジン-1-スルホンアミド (453.1)		10
P-0152	N-[3-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2-フルオロ-フェニル]-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-スルホンアミド (452.1)		10
P-0153	N-[3-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2-フルオロ-フェニル]-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-スルホンアミド (466.1)		10
P-0154	N-[3-[5-[6-(1-シアノシクロプロピル)-3-ピリジル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2-フルオロ-フェニル]ピロリジン-1-スルホンアミド (531.2)		20
P-0155	1-[5-[3-[2-フルオロ-3-(ピロリジン-1-イルスルホニルアミノ)ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル]-2-ピリジル]シクロプロパンカルボキサミド (549.2)		20
P-0156	1-[5-[3-[2-フルオロ-3-(ピロリジン-1-イルスルホニルアミノ)ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル]-2-ピリジル]シクロプロパンカルボキシル酸 (550.2)		30
P-0157	1-[4-[3-[2-フルオロ-3-(ピロリジン-1-イルスルホニルアミノ)ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル]フェニル]シクロプロパンカルボキサミド (548.2)		30

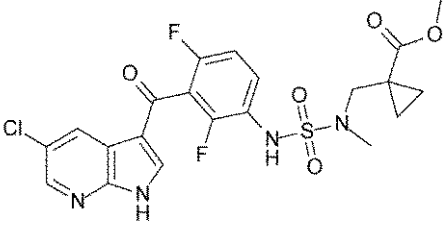
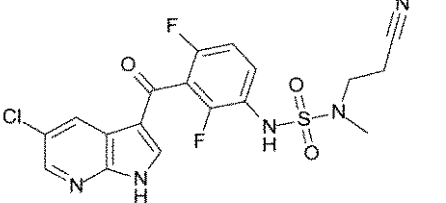
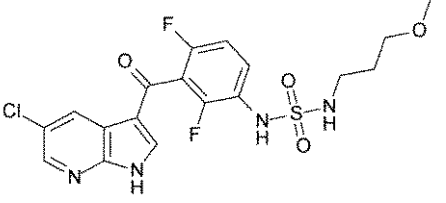
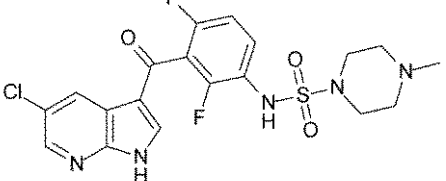
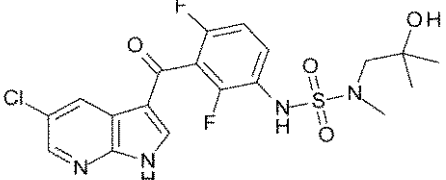
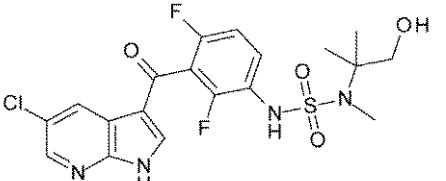
P-0158	1-[4-[3-[2-フルオロ-3-(ピロリジン-1-イルスルホニルアミノ)ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル]フェニル]シクロプロパンカルボキシル酸 (548.2)		10
P-0159	3-[3-(ジメチルスルファモイルアミノ)-2-フルオロ-ベンゾイル]-5-(5-メトキシピラジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン (471.1)		20
P-0160	5-[5-(ジメチルアミノ)ピラジン-2-イル]-3-[3-(ジメチルスルファモイルアミノ)-2-フルオロ-ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン (484.2)		30
P-0161	3-[3-(ジメチルスルファモイルアミノ)-2-フルオロ-ベンゾイル]-5-(6-メトキシピリダジン-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン (471.1)		40
P-0162	4-[5-[3-[3-[[エチル(メチル)スルファモイル]アミノ]-2-フルオロベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル]ピリミジン-2-イル]モルホリン (540.2)		10
P-0163	5-クロロ-3-[2-フルオロ-3-[[4-フルオロフェニル]-メチル-スルファモイル]アミノ]ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン (477.1)		10
P-0164	3-[3-[[エチル(メチル)スルファモイル]アミノ]-2-フルオロ-ベンゾイル]-5-(1-メチルピロール-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン (442.1)		20

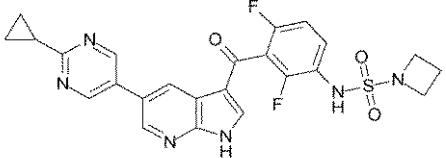
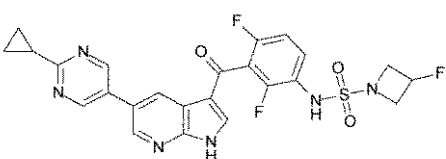
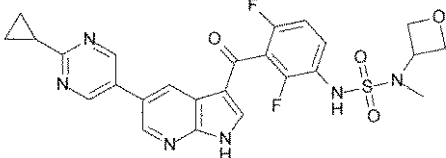
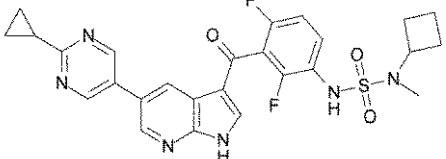
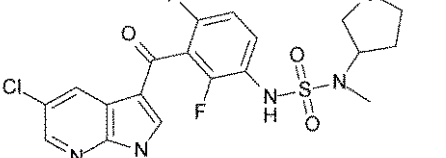
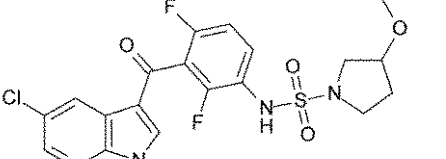
P-0165	3-[2-フルオロ-3-[[メチル(プロピル)スルファモイル]アミノ]ベンゾイル]-5-(1-メチルピラゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン (471.2)		10
P-0166	5-[3-[3-[[エチル(メチル)スルファモイル]アミノ]-2-フルオロベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル]チアゾール (460.1)		10
P-0167	3-[3-[[エチル(メチル)スルファモイル]アミノ]-2-フルオロ-ベンゾイル]-5-(1-メチルイミダゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン (457.1)		10
P-0168	4-[3-[3-[[エチル(メチル)スルファモイル]アミノ]-2-フルオロベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル]オキサゾール (444.1)		20
P-0169	[2,6-ジフルオロ-3-(フェニルスルファモイルアミノ)フェニル]-[5-(2-メトキシピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]メタノン (537.1)		20
P-0170	3-[2,6-ジフルオロ-3-[[メチル(フェニル)スルファモイル]アミノ]ベンゾイル]-5-(2-メトキシピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン (551.1)		30
P-0171	[2,6-ジフルオロ-3-(3-ピリジルスルファモイルアミノ)フェニル]-[5-(2-メトキシピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]メタノン (538.1)		30

P-0172	3-[2,6-ジフルオロ-3-[[メチル(3-ピリジル)スルファモイル]アミノ]ベンゾイル]-5-(2-メトキシピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン (552.1)		10
P-0173	[2,6-ジフルオロ-3-(チアゾール-5-イルスルファモイルアミノ)フェニル]-[5-(2-メトキシピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]メタノン 1 (544.1)		10
P-0174	5-[[2,4-ジフルオロ-3-[5-(2-メトキシピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]フェニル]スルファモイル-メチル-アミノ]チアゾール (558.1)		10
P-0175	[3-(シクロペンチルスルファモイルアミノ)-2,6-ジフルオロ-フェニル]-[5-(2-メトキシピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]メタノン (529.1)		20
P-0176	3-[3-[[シクロペンチル(メチル)スルファモイル]アミノ]-2,6-ジフルオロ-ベンゾイル]-5-(2-メトキシピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン (543.2)		20
P-0177	[3-(シクロプロピルスルファモイルアミノ)-2,6-ジフルオロ-フェニル]-[5-(2-メトキシピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]メタノン (501.1)		30
P-0178	[2,6-ジフルオロ-3-(テトラヒドロピラン-4-イルスルファモイルアミノ)フェニル]-[5-(2-メトキシピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]メタノン (545.1)		40

P-0179	3-[2,6-ジフルオロ-3-[[メチル(テトラヒドロピラン-4-イル)スルファモイル]アミノ]ベンゾイル]-5-(2-メトキシピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン (559.1)		
P-0180	3-[2,6-ジフルオロ-3-[[2-フルオロエチル(メチル)スルファモイル]アミノ]ベンゾイル]-5-(2-メトキシピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン (521.1)		10
P-0181	3-[2,6-ジフルオロ-3-[[メチル(2,2,2-トリフルオロエチル)スルファモイル]アミノ]ベンゾイル]-5-(2-メトキシピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン (556.1)		20
P-0182	3-[2,6-ジフルオロ-3-[[3-フルオロプロピル(メチル)スルファモイル]アミノ]ベンゾイル]-5-(2-メトキシピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン (534.1)		30
P-0183	5-クロロ-3-[2,6-ジフルオロ-3-[[2-メトキシエチル(メチル)スルファモイル]アミノ]ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン (458.1)		30
P-0184	5-クロロ-3-[2,6-ジフルオロ-3-[[3-フルオロプロピル(メチル)スルファモイル]アミノ]ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン (561.1)		

P-0185	3-[2,6-ジフルオロ-3-[[3-フルオロプロピル(メチル)スルファモイル]アミノ]ベンゾイル]-5-(2-イソプロピルピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン (547.2)		10
P-0186	3-[2,6-ジフルオロ-3-[[[1-(メトキシメチル)シクロプロピル]-メチル-スルファモイル]アミノ]ベンゾイル]-5-(2-イソプロピルピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン (571.2)		10
P-0187	5-クロロ-3-[2,6-ジフルオロ-3-[[[1-(メトキシメチル)シクロプロピル]-メチル-スルファモイル]アミノ]ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン (485.1)		10
P-0188	5-クロロ-3-[3-[[2-シクロプロピルエチル(メチル)スルファモイル]アミノ]-2,6-ジフルオロ-ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン (469.1)		20
P-0189	3-[3-[[2-シクロプロピルエチル(メチル)スルファモイル]アミノ]-2,6-ジフルオロ-ベンゾイル]-5-(2-イソプロピルピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン (555.2)		20
P-0190	5-クロロ-3-[2,6-ジフルオロ-3-[[[1-(ヒドロキシメチル)シクロプロピル]-メチル-メチル-スルファモイル]アミノ]ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン (485.1)		30

P-0191	メチル 1-[[[3-(5-クロロ-1H-ピロロ [2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロ-フェニル]スルファモイル-メチル-アミノ]メチル]シクロプロパンカルボキシラート (513.1)		
P-0192	5-クロロ-3-[3-[[2-シアノエチル(メチル)スルファモイル]アミノ]-2,6-ジフルオロ-ベンゾイル]-1H-ピロロ [2,3-b]ピリジン (454.0)		10
P-0193	(5-クロロ-1H-ピロロ [2,3-b]ピリジン-3-イル)-[2,6-ジフルオロ-3-(3-メトキシプロピルスルファモイルアミノ)フェニル]メタノン (459.1)		20
P-0194	N-[3-(5-クロロ-1H-ピロロ [2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロ-フェニル]-4-メチル-ピペラジン-1-スルホンアミド (470.1)		30
P-0195	5-クロロ-3-[2,6-ジフルオロ-3-[[2-(ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-メチルスルファモイル]アミノ]ベンゾイル]-1H-ピロロ [2,3-b]ピリジン (473.1)		30
P-0196	5-クロロ-3-[2,6-ジフルオロ-3-[[2-(ヒドロキシ-1,1-ジメチル-エチル)-メチルスルファモイル]アミノ]ベンゾイル]-1H-ピロロ [2,3-b]ピリジン (473.1)		30

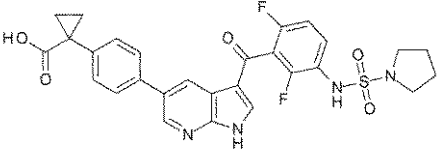
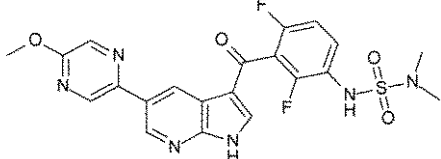
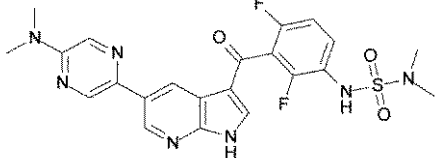
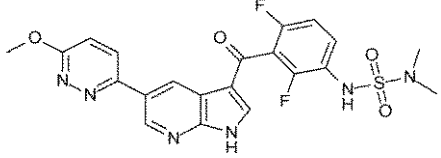
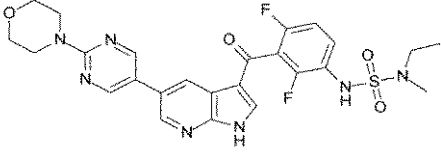
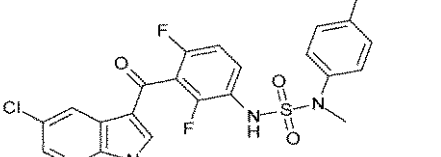
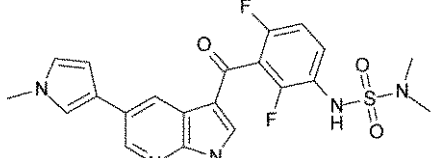
P-0197	N-[3-[5-(2-シクロプロピルピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロ-フェニル]アゼチジン-1-スルホンアミド (511.1)	
P-0198	N-[3-[5-(2-シクロプロピルピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロ-フェニル]-3-フルオロ-アゼチジン-1-スルホンアミド (529.1)	
P-0199	5-(2-シクロプロピルピリミジン-5-イル)-3-[2,6-ジフルオロ-3-[[メチル(oxetan-3-イル)スルファモイル]アミノ]ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン (541.1)	
P-0200	3-[3-[[シクロブチル(メチル)スルファモイル]アミノ]-2,6-ジフルオロ-ベンゾイル]-5-(2-シクロプロピルピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン (539.2)	
P-0201	5-クロロ-3-[2,6-ジフルオロ-3-[[メチル(テトラヒドロフラン-3-イル)スルファモイル]アミノ]ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン (471.1)	
P-0202	N-[3-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロ-フェニル]-3-メトキシ-ピロリジン-1-スルホンアミド (471.1)	

10

20

30

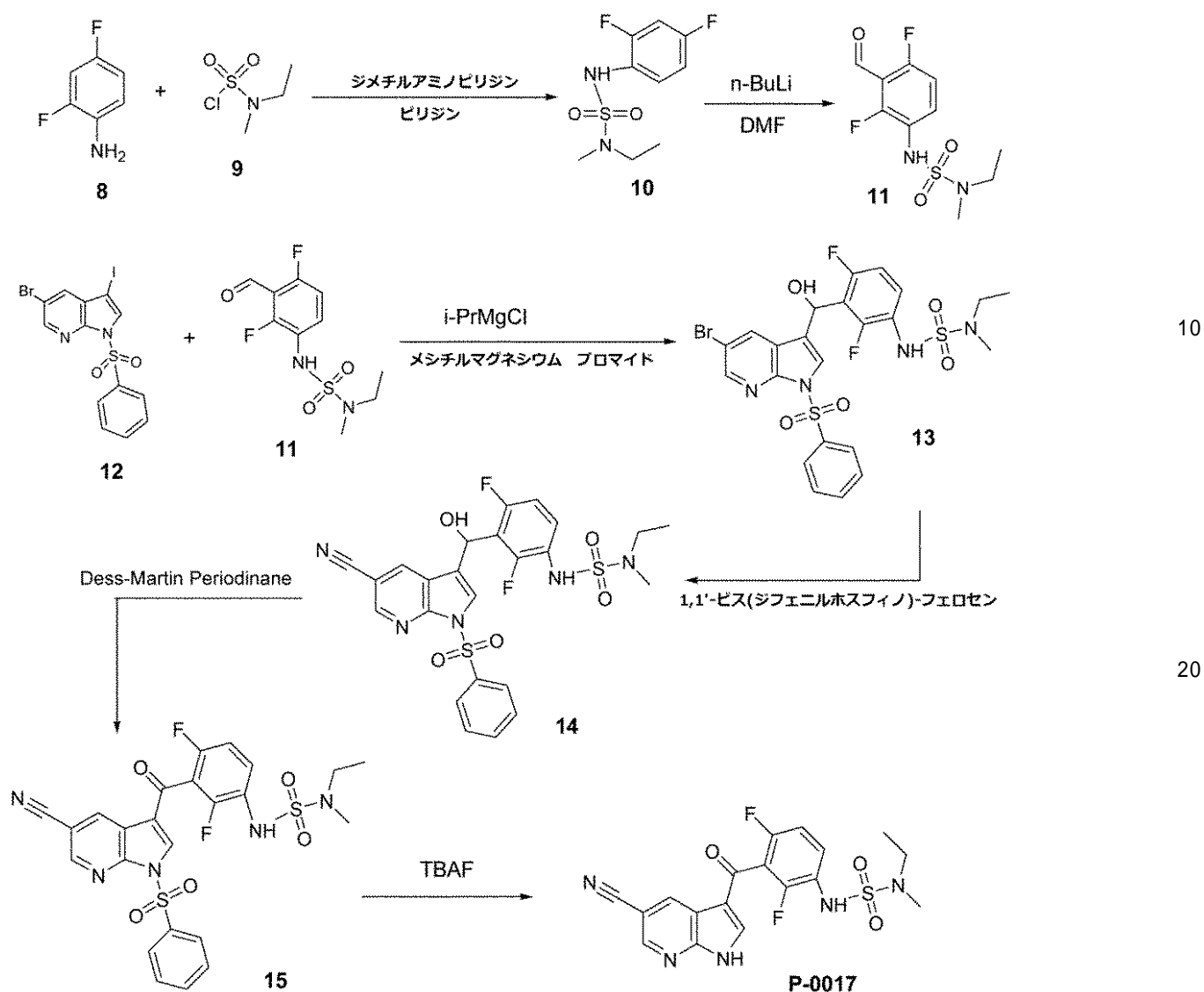
P-0203	N-[3-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-スルホンアミド (470.1)		10
P-0204	N-[3-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-スルホンアミド (484.1)		10
P-0205	N-[3-[5-[6-(1-シアノシクロプロピル)-3-ピリジル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル]ピロリジン-1-スルホンアミド (549.1)		10
P-0206	1-[5-[3-[2,6-ジフルオロ-3-(ピロリジン-1-イルスルホニルアミノ)ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル]-2-ピリジル]シクロプロパンカルボキサミド (567.2)		20
P-0207	1-[5-[3-[2,6-ジフルオロ-3-(ピロリジン-1-イルスルホニルアミノ)ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル]-2-ピリジル]シクロプロパンカルボキシル酸 (568.1)		30
P-0208	1-[4-[3-[2,6-ジフルオロ-3-(ピロリジン-1-イルスルホニルアミノ)ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル]フェニル]シクロプロパンカルボキサミド (566.2)		30

P-0209	1-[4-[3-[2,6-ジフルオロ-3-(ピロリジン-1-イルスルホニルアミノ)ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル]フェニル]シクロプロパンカルボキシル酸 (567.1)		10
P-0210	3-[3-(ジメチルスルファモイルアミノ)-2,6-ジフルオロ-ベンゾイル]-5-(5-メトキシピラジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン (489.1)		20
P-0211	5-[5-(ジメチルアミノ)ピラジン-2-イル]-3-[3-(ジメチルスルファモイルアミノ)-2,6-ジフルオロ-ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン (502.1)		30
P-0212	3-[3-(ジメチルスルファモイルアミノ)-2,6-ジフルオロ-ベンゾイル]-5-(6-メトキシピリダジン-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン (489.1)		40
P-0213	4-[5-[3-[3-[[エチル(メチル)スルファモイル]アミノ]-2,6-ジフルオロ-ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル]ピリミジン-2-イル]モルホリン (558.2)		
P-0214	5-クロロ-3-[2,6-ジフルオロ-3-[[4-フルオロフェニル]-メチル-スルファモイル]アミノ]ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン (495.0)		
P-0215	3-[3-(ジメチルスルファモイルアミノ)-2,6-ジフルオロ-ベンゾイル]-5-(1-メチルピロール-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン (460.1)		

P-0216	3-[2,6-ジフルオロ-3-[[メチル(プロピル)スルファモイル]アミノ]ベンゾイル]-5-(1-メチルピラゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン (489.1)		
P-0217	5-[3-[3-[[エチル(メチル)スルファモイル]アミノ]-2,6-ジフルオロ-ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル]チアゾール (478.1)		10
P-0218	3-[3-[[エチル(メチル)スルファモイル]アミノ]-2,6-ジフルオロ-ベンゾイル]-5-(1-メチルイミダゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン (475.1)		
P-0219	4-[3-[3-[[エチル(メチル)スルファモイル]アミノ]-2,6-ジフルオロ-ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル]オキサゾール (462.1)		20
P-0220	6-[3-[3-(ジメチルスルファモイルアミノ)-2,6-ジフルオロ-ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル]キノリン (508.1)		
P-0221	6-[3-[3-(ジメチルスルファモイルアミノ)-2,6-ジフルオロ-ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル]キナゾリン (509.1)		30
P-0222	6-[3-[3-(ジメチルスルファモイルアミノ)-2,6-ジフルオロ-ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル]-1,3-ベンゾチアゾール (514.1)		

実施例 3 : 5-シアノ-3-[3-[[エチル(メチル)スルファモイル]アミノ]-2,6-ジフルオロ-ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0017)の調製。

スキーム3



【0208】

30

1-[(エチル(メチル)スルファモイル)アミノ]-2,4-ジフルオロ-ベンゼン (10)の合成:ジクロロエタン(10mL)中の2,4-ジフルオロアニリン(2.21g、17.13mmol)の溶液に、4-ジメチルアミノピリジン(0.1g、0.82mmol)、N-エチル-N-メチル-スルファモイルクロライド(2.7g、17.13mmol)およびピリジン(2g、25.28mmol)を添加した。得られた混合液を室温で、終夜攪拌した。得られた混合物は水性の炭酸カリウム溶液へ注入し、酢酸エチル(EtOAc)で抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、ろ過した。ろ液を濃縮し、溶離剤としてヘキサン中の20%~100%酢酸エチルを用いて、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物(10、3.08g、71.8%の収率)を得た。MS(ESI) $[M+H]^+$ = 250.8。¹H NMRスペクトルは化合物の構造と一致している。

【0209】

40

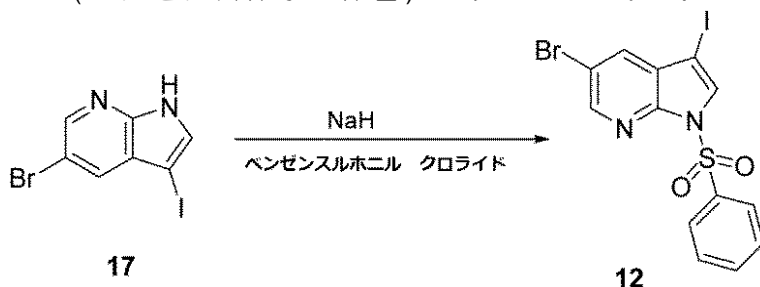
1-[(エチル(メチル)スルファモイル)アミノ]-2,4-ジフルオロ-3-ホルミル-ベンゼン(11)の合成:テトラヒドロフラン(THF)(25.0mL)中の1-[(エチル(メチル)スルファモイル)アミノ]-2,4-ジフルオロ-ベンゼン(10、3.08g、12.31mmol)の混合物に、THF(5mL)中の2.5M n-ブチルリチウム(n-BuLi)を-78℃で窒素雰囲気下に添加した。無色の反応液を-78℃で1時間維持し、そして、THF(5.4ml)中の2.5M n-BuLiを反応液に添加した。その反応は、-78℃で1時間保持し、およびN,N-ジメチルホルムアミド(DMF)(1.8mL、23.25mmol)を添加した。反応液は固体に変化した。固体の反応液を約5分間の間振り、スラリーを得た。反応液をドライアイスアセトン浴中で1時間維持し、室温まで1時間で暖めた。反応混合物を水性の塩化アンモニウム溶液へ注入し、酢酸エチル(EtOAc)で抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮し、溶離剤としてヘキサン中の30%~100%酢酸エチ

50

ルを用いて、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物(11、1.10g、32.1%の収率)を得た。MS(ESI) $[M+H]^+$ = 278.8 . 1H NMRスペクトルは化合物の構造と一致している。

【0210】

1-(ベンゼンスルホニル基)-5-ブロモ-3-ヨード-ピロロ[2,3-b]ピリジン (12)の合成。



10

【0211】

DMF(30.0mL)中の5-ブロモ-3-ヨード-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(2.7g、8.36mmol)の溶液に、水素化ナトリウム(60%、0.37g、9.2mmol)を、室温で添加した。10分間の後、ベンゼンスルホニル基クロライド(1.13ml、8.78mmol)を転化した。そして、その混合物を室温で3時間攪拌した。反応混合物を水中へ注入し、酢酸エチル(EtOAc)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、ろ過した。ろ液を酢酸エチルで濃縮し、ろ過し、洗浄して、所望の生成物12を白色固形物(2.70g)として得た。母液を、溶離剤としてヘキサン中の20%~100%酢酸エチルを用いて、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、追加の生成物(0.90g)を得た。合わせた収率は93.0%である。MS(ESI) $[M+H]^+$ = 464.1 . 1H NMRスペクトルは化合物の構造と一致している。

20

【0212】

1-(ベンゼンスルホニル基)-5-ブロモ-3-[[3-[[エチル(メチル)スルファモイル]アミノ]-2,6-ジフルオロ-フェニル]-ヒドロキシ-メチル]ピロロ[2,3-b]ピリジン (13)の合成:

工程 1: THF(5mL)中の1-[[エチル(メチル)スルファモイル]アミノ]-2,4-ジフルオロ-3-ホルミル-ベンゼン(11、0.76g、2.73mmol)の溶液に、窒素下、-78 でTHF(2.8ml)中の1M メシチルマグネシウムプロマイドを添加した。反応溶液を、40分間攪拌した。

工程 2: THF(10mL)中の1-(ベンゼンスルホニル)-5-ブロモ-3-ヨード-ピロロ[2,3-b]ピリジン(17、1.76g、3.79mmol)に、窒素の雰囲気下、-40 で、i-PrMgCl(THF、1.9mL中の2.0M)の溶液を添加した。反応液を1時間で5 まで暖ませた。反応液を-40 まで冷却し、工程1からの反応溶液を添加した。結果として生じる反応液を1時間で室温に暖ませ、水へ注入し、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮し、溶離剤としてヘキサン中の20%~100%酢酸エチルを用いて、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物(13、1.10g、65.4%の収率)を得た。MS(ESI) $[M+H]^+$ = 614.7および616.7 . 1H NMRスペクトルは化合物の構造と一致している。

30

【0213】

1-(ベンゼンスルホニル基)-5-シアノ-3-[[3-[[エチル(メチル)スルファモイル]アミノ]-2,6-ジフルオロ-フェニル]-ヒドロキシ-メチル]ピロロ[2,3-b]ピリジン (14)の合成: 1-(

ベンゼンスルホニル)-5-ブロモ-3-[[3-[[エチル(メチル)スルファモイル]アミノ]-2,6-ジフルオロ-フェニル]-ヒドロキシ-メチル]ピロロ[2,3-b]ピリジン(13、500mg、0.81mmol)に、シアン化亜鉛(0.05ml、0.77mmol)、亜鉛、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(90mg、0.09mmol)、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン(90mg、0.16mmol)およびDMF(10ml)を窒素下に添加した。反応液を120 で終夜加熱した。得られた反応混合物を水性の炭酸カリウム溶液へ注入し、酢酸エチル(EtOAc)で抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、ろ過した。ろ液を濃縮し、溶離剤としてヘキサン中の20%~100%酢酸エチルを用いて、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物(14、0.20g、43.8%の収率)を得た。MS(ESI) $[M+H]^+$ = 562.0 . 1H NMRスペクトルは化合物の構造と一致している。

40

50

【0214】

1-(ベンゼンスルホニル基)-5-シアノ-3-[3-[[エチル(メチル)スルファモイル]アミノ]-2,6-ジフルオロ-ベンゾイル]ピロロ[2,3-b]ピリジン (15)の合成:塩化メチレン(10mL)中の1-(ベンゼンスルホニル)-5-シアノ-3-[3-[[エチル(メチル)スルファモイル]アミノ]-2,6-ジフルオロ-フェニル]-ヒドロキシ-メチル]ピロロ[2,3-b]ピリジン(14、0.2g、0.36mmol)に、デスマーチン過沃化物(Dess-Martin Periodinane)(0.18g、0.43mmol)を添加した。反応混合物を室温で20分間攪拌した。反応混合物を濃縮し、溶離剤としてヘキサン中の25%~100%酢酸エチルを用いて、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物(15、170mg、85.3%の収率)を得た。MS(ESI)[M+H]⁺= 560.5 . 1H NMRスペクトルは化合物の構造と一致している。

10

【0215】

5-シアノ-3-[3-[[エチル(メチル)スルファモイル]アミノ]-2,6-ジフルオロ-ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0017)の合成:塩化メチレン(10mL)中の1-(ベンゼンスルホニル)-5-シアノ-3-[3-[[エチル(メチル)スルファモイル]アミノ]-2,6-ジフルオロ-ベンゾイル]ピロロ[2,3-b]ピリジン(15、0.17g、0.3mmol)に、テトラ-n-ブチルアンモニウムフルオリド(TBAF)(0.19g、0.61mmol)を添加した。得られた反応混合液を室温で、終夜攪拌した。結果として生じる反応液は、アンモニア水塩化物溶液へつがれ、酢酸エチルと抽出された。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、ろ過した。ろ液を濃縮し、溶離剤として塩化メチレン中の2%~10%メタノールを用いて、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物(P-0017、74.5mg、58.5%の収率)を得た。MS(ESI)[M+H]⁺= 420.1 . 1H NMRスペクトルは化合物の構造と一致している。

20

【0216】

以下の化合物は、実施例3およびスキーム3において設定されたプロトコルによって調製された。

5-クロロ-3-[3-[[エチル(メチル)スルファモイル]アミノ]-2,6-ジフルオロ-ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0012)、

N-[2,4-ジフルオロ-3-(5-フルオロ-4-ヨード-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)フェニル]ピロリジン-1-スルホンアミド(P-0013)、

5-クロロ-3-[3-[[エチル(メチル)スルファモイル]アミノ]-2-フルオロベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0018)、

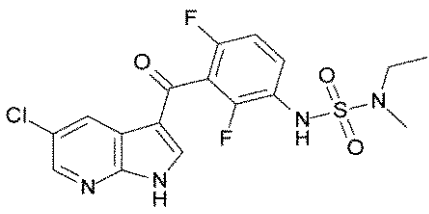
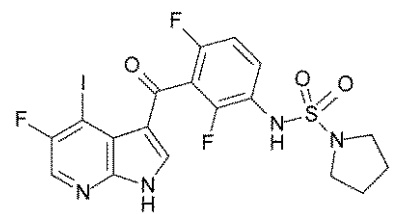
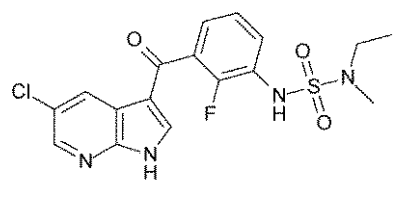
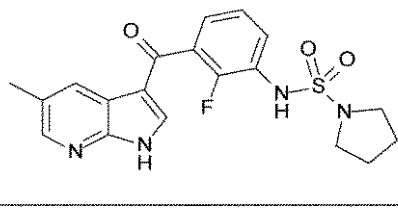
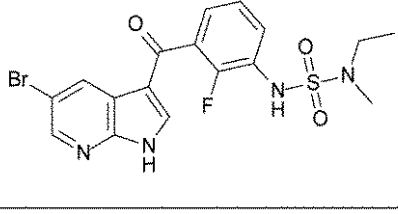
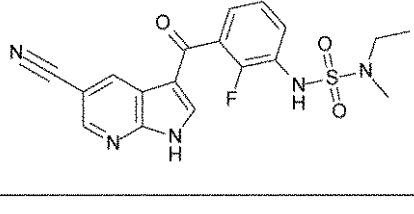
30

N-[2-フルオロ-3-(5-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)フェニル]ピロリジン-1-スルホンアミド(P-0023)

5-プロモ-3-[3-[[エチル(メチル)スルファモイル]アミノ]-2-フルオロベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0038)、

5-シアノ-3-[3-[[エチル(メチル)スルファモイル]アミノ]-2-フルオロベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-0039)、

以下の表は、本発明および観察された質量のある化合物の構造を提供する。1H NMRスペクトルは化合物の構造と一致していた。

	化合物	MS(ESI) [M+H] ⁺ 測定値
P-0012		428.9
P-0015		551.1
P-0018		410.9
P-0023		402.9
P-0038		455.0
P-0039		454.9 及び 456.9

10

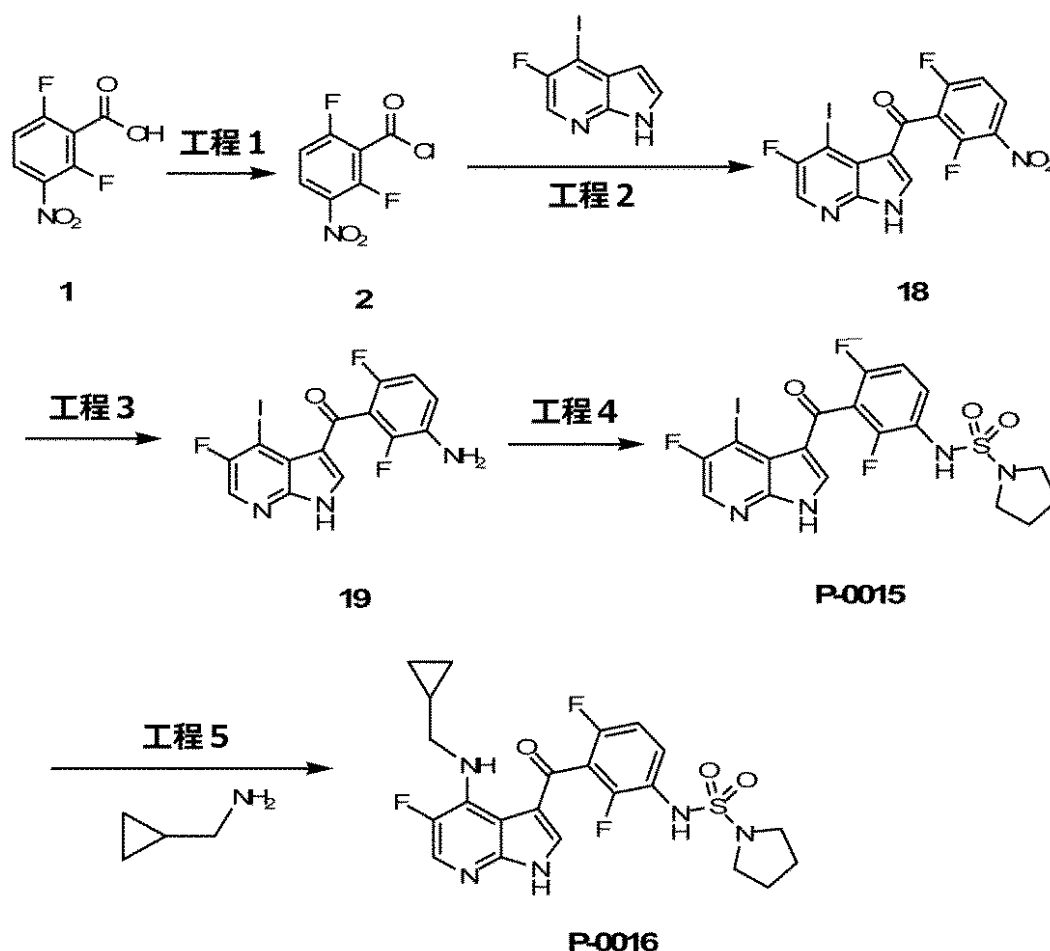
20

30

40

実施例 4 : N-[3-[4-(シクロプロピルメチルアミノ)-5-フルオロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロ-フェニル]ピロリジン-1-スルホンアミド (P-0016) の調製。

スキーム 4



10

20

【 0 2 1 7 】

工程1- 2,6-ジフルオロ-3-ニトロベンゾイルクロライド(2)の合成:丸底フラスコ中で、2,6-ジフルオロ-3-ニトロ安息香酸(5.5g、0.03mol)に、塩化チオニル(20mL、0.27mol)およびN,N-ジメチルホルムアミド(100 μ l、0.001mol)を添加した。反応液を80 $^{\circ}$ Cで4時間の間油浴中に置いた。揮発分はすべて除去し、そして、残留物からトルエンを2回ストリッピングし、高真空中で乾燥して、黄色油性液(2、5.95g、99%)を得た。それはそのまま用いられる。

30

【 0 2 1 8 】

工程2 -(2,6-ジフルオロ-3-ニトロのフェニル)-(5-フルオロ-4-ヨード-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)メタノン(18)の合成:パイアルにおいて、5-フルオロ-4-ヨード-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(450mg、1.72mmol)を、氷水浴中で冷却し、およびトリフルオロメタンスルホン酸(1.52ml、17.17mmol)を添加した。その反応は5分間氷水浴中で攪拌し、続いて、2,6-ジフルオロ-3-ニトロベンゾイルクロライド(2、500mg、2.26mmol)を添加した。得られた反応液を氷水浴で20分間攪拌し、室温まで暖めた。室温で24時間の後、反応液はメタノール5mLでクエンチし、室温で1時間攪拌した。その混合物を飽和したNaHCO₃水溶液に注入し、EtOAcで抽出した。その有機層を水および食塩水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥した。揮発分を減圧下に除去した。残留物をアセトニトリル中に懸濁し、45分間超音波で処理した。沈殿物をろ取し、アセトニトリルで数回洗浄した。所望の生成物(18および532mg、69%)は黄褐色の固体であった。MS(ESI)[M+H]⁺= 447.8。

40

【 0 2 1 9 】

工程3 -(3-アミノ-2,6-ジフルオロ-フェニル)-(5-フルオロ-4-ヨード-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)メタノン(19)の調製:丸底フラスコ中に、(2,6-ジフルオロ-3-ニトロ-フェニル)-(5-フルオロ-4-ヨード-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)メタノン(0.53g、0.001mol)に、EtOH(50ml)および錫(II)クロリド(788mg、4.16mmol)を添加した。反応液を50 $^{\circ}$ Cで一週間にわたり加熱した。反応液を水50mLおよび飽和した重炭酸ナトリウム50mLで

50

処理した。追加の酢酸エチル(20mL)を添加し、そして、乳白色の懸濁液をフィルタろ過の前にセライトで処理し、よく混合した。ろ液に塩水を添加し、淡明層を得た。その層を分した。有機層を水および食塩水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥した。揮発分を真空下に除去した。所望の生成物は、灰白色固体(19および365mg、73%)としてシリカゲルカラムクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン、0-80%のグラディエント)によって単離された。MS(ESI)[M+H]⁺= 417.9 .

【0220】

工程4 -N-[2,4-ジフルオロ-3-(5-フルオロ-4-ヨード-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)フェニル]ピロリジン-1-スルホンアミド(P-0015)の調製、丸底フラスコ中で、(3-アミノ-2,6-ジフルオロ-フェニル)-(5-フルオロ-4-ヨード-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)メタノン(19、180mg、0.43mmol)を、THF4mLに溶解し、ピリジン(106 μl、1.29mmol)およびピロリジン-1-スルホニルクロライド(110mg、0.65mmol)を添加した。その溶液を室温で約90時間攪拌した。反応混合物を水中へ注入し、酢酸エチル(EtOAc)で抽出した。有機層を水および食塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥した。揮発分を真空下に除去した。所望の生成物が、淡黄色色固体(P-0015、99 mg、41%)としてシリカゲルカラムクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン、0-80%のグラディエント)によって単離された。MS(ESI)[M+H]⁺= 551.1 .

10

【0221】

工程5 -N-[3-[4-(シクロプロピルメチルアミノ)-5-フルオロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロ-フェニル]ピロリジン-1-スルホンアミド(P-0016)の調製：イソプロピルアルコール(2ml)中のN-[2,4-ジフルオロ-3-(5-フルオロ-4-ヨード-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)フェニル]ピロリジン-1-スルホンアミド(95mg、0.17mmol)に、シクロプロピルメタンアミン(0.5mL、49.11mg、0.69mmol)を添加した。得られた溶液を90 で終夜攪拌した。反応液を真空下で濃縮し、溶離剤としてEtOAc/ヘキサン(0-65%のグラディエント)を用いて、8 gカートリッジを持ったシリカゲルによって精製した。得られた生成物を、分取HPLCによってさらに精製した。純粋な画分を併合し、凍結乾燥装置上で乾燥した。所望の生成物は、褐色固体(P-0016、6.5 mg、7.6%の収率)として得られた。MS(ESI)[M+H]⁺= 494.4 . 1H NMRスペクトル(THF-d₈)は化合物の構造と一致している。

20

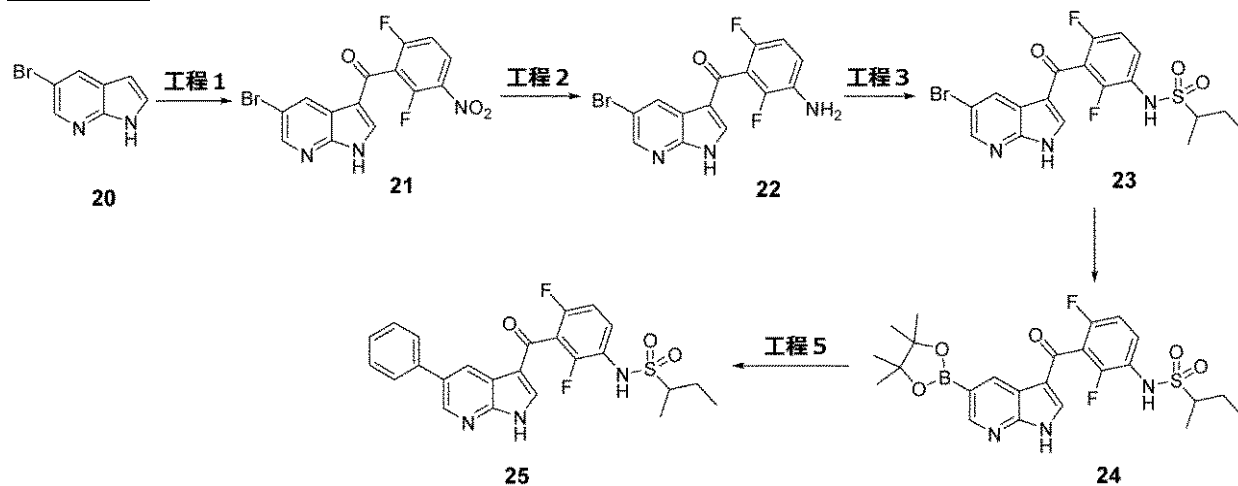
実施例5：N-(2-クロロ-5-{3-[2,6-ジフルオロ-3-(プロパン-1-スルホニルアミノ)-ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル}-ピリジン-3-イル)-ベンゼンスルホンアミド25の合成。

30

【0222】

N(2-クロロ-5-{3-[2,6-ジフルオロ-3-(プロパン-1-スルホニルアミノ)-ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル})-ピリジン-3-イル)-ベンゼンスルホンアミド 7 は、5-ブロモ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジンから6工程で調製された(スキーム1に示される様に)。

スキーム5



40

50

工程1 2,6-ジフルオロ-3-ニトロ-フェニル)-(5-プロモ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-メタノン(21)の調製:

【0223】

ニトロメタン(11mL)中の5-プロモ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(20、0.5g、2mmol)に、アルミニウム三塩化物(1.64g、12mmol)を添加した。その混合物は即座に透明になった。得られた溶液を室温で1時間攪拌した。次に、この混合物にニトロメタン中の2,6-ジフルオロ-3-ニトロ-ベンゾイルクロライド(0.681g、3mmol)を添加した。反応混合液を45℃で、終夜攪拌した。その反応をメタノールでクエンチした。数分間の後、いくつかの固体が析出した。固体をろ過によって収集した。それはクリーンな生成物(21、0.58g)であった。追加の生成物がクロマトグラフィーによるろ液から得られた(酢酸エチルおよびジクロロメタンで溶出された)。

10

【0224】

2,6-ジフルオロ-3-ニトロ-ベンゾイルクロライドの調製:2,6-ジフルオロ-3-ニトロ-安息香酸(2g、1mmol)に塩化チオニル(0.9mL、12mmol)を添加した。反応混合液を57℃で、終夜攪拌した。溶媒の除去の後に、残留物からトルエンを1回ストリッピングした。これは褐色の油を与え、NMRによってチェックした結果、酸塩化物への完全転換(18g、99%)を示した。これを精製せずに、そのまま用いた。

【0225】

工程2 (3-アミノ-2,6-ジフルオロ-フェニル)-(5-プロモ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-メタノン(22)の調製:

20

酢酸エチル(5mL)およびテトラヒドロフラン(5mL)中の2,6-ジフルオロ-3-ニトロ-フェニル)-(5-プロモ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-メタノン(0.123g、0.287mmol)の懸濁液に、塩化第一スズ二水和物(0.223g、1mmol)を添加した。反応混合液を60℃で、24時間攪拌した。反応液を水5mLおよび飽和重炭酸ナトリウム25mLの混合物中に注入した。この乳状混合物をセライトのベッドを通過してろ過し、そして、セライトベッドを酢酸エチルで洗浄した。ろ液の2つの層を分離した。有機層を集め、食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。乾燥剤及び溶媒を除去後、残留物はクロマトグラフィー(酢酸エチル及びジクロロメタンで溶出された)によって精製し、固体生成物(22、0.1g、87%)を得た。

【0226】

工程3 イソブタン-1-スルホン酸[3-(5-プロモ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロ-フェニル]-アミド(23)の調製:

30

(3-アミノ-2,6-ジフルオロ-フェニル)-(5-プロモ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-メタノン(47mg、0.13mmol)、イソブタン-1-塩化スルフォニル(62mg、0.4mmol)及びピリジン(0.5mL、6mmol)のテトラヒドロフラン(3mL)中の混合物をマイクロ波中で130℃で10分間照射した。その混合物を酢酸エチルによって希釈し、次に、水、塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。乾燥剤及び溶媒を除去後、残留物はクロマトグラフィー(ヘキサン及び酢酸エチルで溶出された)によって精製し、所望の生成物(23、24 mg、36%)を得た。

【0227】

工程4 イソブタン-1-スルホン酸{2,4-ジフルオロ-3-[5-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキソボロラン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-フェニル}-アミド(24)の調製:

40

化合物23、ビス(ピナコラート)ジボロンの適正量、および無水1,4-ジオキサン又は適切な溶媒中の酢酸カリウムの懸濁液に1',1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム((II))(ジクロロメタンと1:1の錯体)を添加する。その懸濁液を2~24時間油浴で加熱する。室温に冷却した後に、混合物を酢酸エチルで希釈し、セライトパッドを通してろ過し、濃縮する。残留物をクロマトグラフィーで精製して、イソブタン-1-スルホン酸{2,4-ジフルオロ-3-[5-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキソボロラン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-フェニル}-アミド(24)を与える。

【0228】

50

工程 5 イソブタン-1-スルホン酸{3-[5-フェニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロ-フェニル}-アミド(25)の調製:

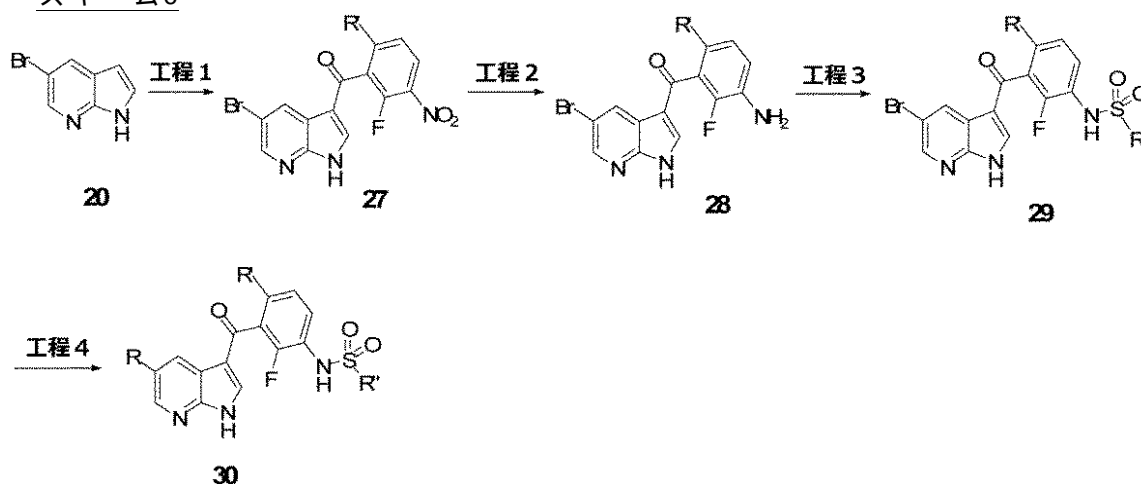
化合物24、フェニルプロマイド、無水1,4-ジオキサン又は適切な溶媒中の炭酸セシウムの適正量の混合物に、テトラキス(トリフェニルフォスフィン)パラジウムの適正量を添加する。次に、その混合物を2~48時間油浴で加熱する。室温に冷却した後に、混合物を酢酸エチル又は適正な溶媒で希釈し、セライトベッドを通してろ過し、濃縮する。残留物をクロマトグラフィーで精製して、イソブタン-1-スルホン酸{3-[5-フェニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロ-フェニル}-アミド(25)を得る。

【0229】

実施例 6 : 化合物 30の調製

化合物30は5-プロモ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジンからの4工程で調製される(スキーム2で示されるように)。

スキーム6



【0230】

工程1 化合物27の調製:

ニトロメタン又は適切な溶媒中の5-プロモ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン (20)に、アルミニウムトリクロリドの適正量を添加する。得られた溶液を、室温で1~24時間(必要ならば油浴で加熱する)攪拌する。次にこの混合物に、ニトロメタン又は適切な溶媒中の適正量の塩化ベンゾイルを添加する。反応混合物を油浴で2~48時間加熱する。反応はメタノール又は適切な溶媒でクエンチする。沈殿を濾過によって収集し、そして、それをクロマトグラフィーによって精製して化合物27を得る。

【0231】

工程 2 化合物28の調製:

適切な溶媒中の化合物20の懸濁液に、塩化第一スズの適正量を添加する。反応混合物を油浴で2~48時間加熱する。反応液を水および飽和重炭酸ナトリウムの混合物中に注入する。この乳状混合物をセライトのベッドを通過してろ過し、そして、セライトベッドを適正な溶媒で洗浄した。有機層を集め、食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。乾燥剤及び溶媒の除去の後、残留物はクロマトグラフィーによって精製して化合物28を得る。

【0232】

工程 3 化合物29の調製:

適切な溶媒中の化合物28、適切な塩化スルフォニル、およびピリジンの適正量の混合物を、10~60分間50℃以上でマイクロ波中で照射する。その混合物を適正な溶媒で希釈し、次に、水、塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥する。乾燥剤及び溶媒の除去の後、残留物はクロマトグラフィーによって精製して化合物29を得る。

【0233】

工程 4 化合物30の調製:

50

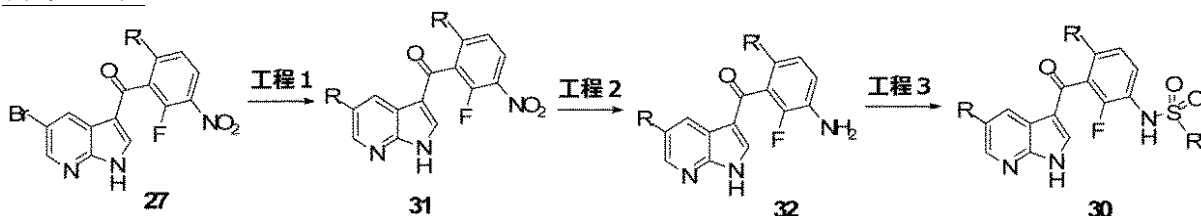
無水1,4-ジオキサン又は適切な溶媒中の、化合物29、適切なボロン酸又はボロン酸エステルの混合物、炭酸セシウムの適正量の混合物に、テトラキス(トリフェニルフォスフィン)パラジウムの適正量を添加する。次に、その混合物を2~48時間油浴で加熱する。室温に冷却した後に、混合物を酢酸エチル又は適正な溶媒で希釈し、セライトベッドを通してろ過し、濃縮する。残留物をクロマトグラフィーで精製して化合物30を得る。ボロン酸又はボロン酸エステルが市販で入手可能でない場合、化合物29のボロン酸又はエステルは、実施例、工程4で記述された手順に従って調製される。次に、化合物30は、化合物29の適切なボロン酸又はエステルおよび適正なハライドから上述の手順に従って調製される。

【0234】

実施例7：化合物30の調製

化合物30も又、5-プロモ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン11からの3工程で調製される(スキーム3で示されるように)。

スキーム7



【0235】

工程1 化合物31の調製：

無水1,4-ジオキサン又は適切な溶媒中の、化合物27、適切なボロン酸又はボロン酸エステルの混合物、炭酸セシウムの適正量の混合物に、テトラキス(トリフェニルフォスフィン)パラジウムの適正量を添加する。次に、その混合物を2~48時間油浴で加熱する。室温に冷却した後に、混合物を酢酸エチル又は適正な溶媒で希釈し、セライトベッドを通してろ過し、濃縮する。残留物をクロマトグラフィーで精製して化合物31を得る。ボロン酸又はボロン酸エステルが市販で入手可能でない場合、化合物27のボロン酸又はエステルは、実施例1、工程4で記述された手順に従って調製される。次に、化合物31は、化合物27の適切なボロン酸又はエステルおよび適正なハライドから上述の手順に従って調製される。

【0236】

工程2 化合物32の調製：

適切な溶媒中の化合物31の懸濁液に、塩化第一スズの適正量を添加する。反応混合物を油浴で2~48時間加熱する。反応液を水および飽和重炭酸ナトリウムの混合物中に注入する。この乳状混合物をセライトのベッドを通過してろ過し、そして、セライトベッドを適正な溶媒で洗浄した。有機層を集め、食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。乾燥剤及び溶媒の除去の後、残留物はクロマトグラフィーによって精製して化合物32を得る。

【0237】

工程3 化合物30の調製：

適切な溶媒中の化合物32、適切な塩化スルフォニル、およびピリジンの適正量の混合物を、10~60分間50℃以上でマイクロ波中で照射する。その混合物を適正な溶媒で希釈し、次に、水、塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥する。乾燥剤及び溶媒の除去の後、残留物はクロマトグラフィーによって精製して化合物30を得る。

【0238】

実施例8：化合物34の調製

化合物34は5-プロモ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジンからの2工程で調製される(スキーム8で示されるように)。

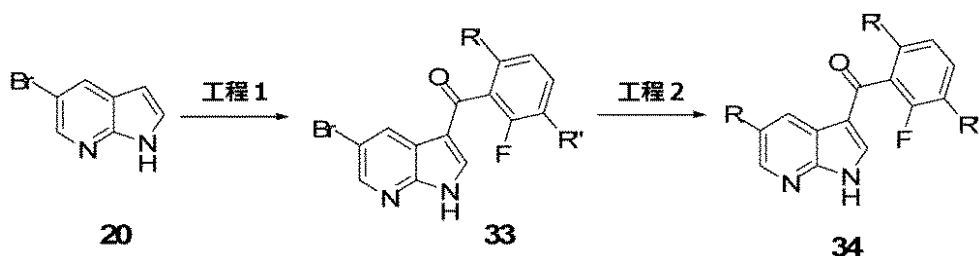
スキーム8

10

20

30

40



【 0 2 3 9 】

工程 1 化合物33の調製:

ニトロメタン又は適切な溶媒中の5-プロモ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン (20)に、アルミニウムトリクロリドの適正量を添加する。得られた溶液を、室温で1~48時間(必要ならば油浴で加熱する)攪拌する。次にこの混合物に、ニトロメタン又は適切な溶媒中の適正量の塩化ベンゾイルを添加する。反応混合物を油浴で2~48時間加熱する。反応を適切な溶媒でクエンチする。沈殿を濾過によって収集し、そして、それをクロマトグラフィーによって精製して化合物33を得る。

10

【 0 2 4 0 】

工程 2 化合物34の調製:

無水1,4-ジオキサン又は適切な溶媒中の、化合物33、適切なボロン酸又はボロン酸エステルの混合物、炭酸セシウムの適正量の混合物に、テトラキス(トリフェニルフォスフィン)パラジウムを添加する。次に、その混合物を2~48時間油浴で加熱する。室温に冷却した後に、混合物を酢酸エチル又は適正な溶媒で希釈し、セライトベッドを通して過し、濃縮する。残留物をクロマトグラフィーで精製して化合物34を得る。

20

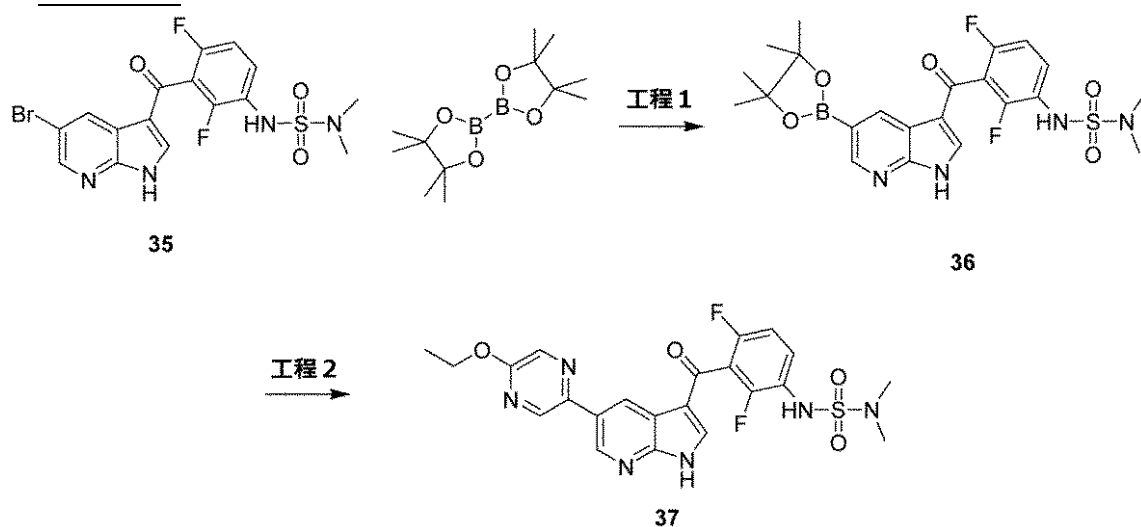
【 0 2 4 1 】

ボロン酸又はボロン酸エステルが市販で入手可能でない場合、化合物33のボロン酸又はエステルは、実施例6、工程4で記述された手順に従って調製される。次に、化合物34は、化合物33の適切なボロン酸又はエステルおよび適正なハライドから上述の手順に従って調製される。

【 0 2 4 2 】

実施例 9 : 3-[3-(ジメチルスルファモイルアミノ)-2,6-ジフルオロ-ベンゾイル]-5-(5-エトキシピラジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(37)の調製。

30

スキーム 9

40

工程 1

マイクロ波バイアル中で、5-プロモ-3-[3-(ジメチルスルファモイルアミノ)-2,6-ジフルオロ-ベンゾイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン 35(70%純度、200mg、0.3mmol)へ、4,4,5,5-テトラメチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン(216.75mg、0.85mmol)および酢酸カリウム(100mg、1.02mmol)を添加し、

50

続いてた(1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(II)ジクロロメタン二塩化物錯体(50mg、0.06mmol)を添加した。1,4-ジオキサン(3mL)は添加し、そして、混合物をマイクロ波反応器中で145 で45分間照射した。中間36の生成をLCMSによって確認した。Ms ESI[M+H]⁺ = 506.95[M-H]⁻ = 504.85 .

【0243】

工程 2

1,4-ジオキサン1.5mL中の2-ブromo-5-エトキシピラジン(200mg、0.99mmol)(工程1で合成した)を、反応混合物へ添加し、続いて、(1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(II)二塩化物ジクロロメタン)錯体(50mg、0.06mmol)および水(1.3ml)中の1M炭酸カリウムを添加した。その反応を135 で10分間マイクロ波反応器中で照射した。冷却の後、反応液を塩水および1N HCl中に注入した;水性層を酢酸エチルで抽出した。有機層を集め、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。乾燥剤及び溶媒の除去後、残留物を、酢酸エチル:ヘキサン(10-100%)のグラディエントで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、3-[3-(ジメチルスルファモイルアミノ)-2,6-ジフルオロ-ベンゾイル]-5-(5-エトキシピラジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン 37(16mg、10.2%)を得た。ESI[M+H]⁺ = 503.0[M-H]⁻ = 501.1 .

10

【0244】

実施例 10 化合物特性

いかなるRafキナーゼに対する化合物の阻害活性が疾患を治療する際にそれらの活性にとって重要である一方、ここに記述された化合物は医薬品として同様に利点を備えている都合のよい特性を示す。

20

【0245】

生化学的及び細胞ベースの活性のアッセイは、かかるアッセイに関連しているため本明細書中、その開示が参照として含まれる、PCT国際特許出願国際公開第WO2007/002433号に記載されているように、当業者に公知である。たとえば、生化学的活性IC₅₀値は、B-Raf V600Eキナーゼ活性の阻害に対して決定され、ここでペプチド基質のリン酸化の阻害は、化合物濃度の関数として測定される。試験すべき化合物をジメチルスルホキシド中、0.1mM濃度に希釈する。15µLをジメチルスルホキシド30µLに連続的に7回、全部で8つの希釈点に関して96ウエルプレートに希釈し、それぞれの希釈点に関して1µLをアッセイプレートのウエルに加える。プレートは、384個のウエルプレートのそれぞれのウエルが、0.1ngのRaf酵素(即ちA-Raf、B-Raf、c-Raf-1またはB-Raf V600Eのいずれか(Upstate Biotechnologyまたは当業者に公知の方法により製造したもの)、50mM HEPES、pH7.0、50mM NaCl、2mM MgCl₂、1mM MnCl₂、0.01%Tween-20、1mM DTT、及び基質として100nM ビオチン-MEK1を含む10µL容積に化合物1µLを含むように調製した。反応は、200µM ATP(即ち、最終100µM ATP)10µLを添加して開始する。キナーゼ反応を室温で45分間インキュベーションした後、ストップ溶液5µL/ウエルを添加する(25mM Hepes pH7.5、100mM EDTA、0.01%BSA、ドナービーズ(ストレプトアビジンコーティング化ビーズ、Perkin Elmer)、アクセプタビーズ(プロテインAコーティング、Perkin Elmer)、及び抗ホスホMEK1/2抗体(CellSignal)、それぞれ終濃度10µg/mL)。プレートは、室温で3時間インキュベートし、Envisionリーダー(Perkin Elmer)で読み取る。MEK1のリン酸化により、シグナルがキナーゼ活性と相関するように、抗ホスホMEK1/2抗体の結合と、ドナー及びアクセプタビーズの会合(association)となる。シグナル対化合物濃度を使用して、IC₅₀を決定する。

30

40

【0246】

化合物は様々な細胞ベースのアッセイで評価する。たとえば、B-Raf V600E変異(A375黒色腫、SKMEL3黒色腫、及びCOLO205結腸腺上皮性悪性腫瘍)をもつヒト細胞株、並びに野生型B-RAF(SW620結腸腺上皮性悪性腫瘍)またはRas変異(SKMEL2黒色腫及びIPC298黒色腫)をもつ発癌性細胞株である。同様のアッセイを使用して、M202、M207、M243、M244、M296、S117、HCT116、HCT15、DLD1、MiaPaCa、A549、NCI-H23、NCI-H460、HOP62、MDA-MB231、Hs-578T、HL60、MOLT-4、及びCCRF-CEMを含むが、これらに限定されないRas変異の追加の発癌性細胞株を評価することができる。

50

【 0 2 4 7 】

1日目、細胞をカウントし、次いで円錐管中、1000rpmで5分間遠心分離する。上清を取り除き、細胞を以下のように再懸濁させる。

SW620(ATCCカタログ#CCL-27)：リーボビッツ(Leibovitz)L-15培地、2mM L-グルタミン、10%ウシ胎児血清で 6×10^4 細胞/mLに再懸濁する。

A375(ATCCカタログ#CRL-1619)：ダルベッコ変性イーグル培地、4mM L-グルタミン、4.5g/L D-グルコース、10%ウシ胎児血清 6×10^4 細胞/mLに再懸濁する。

COLO205(ATCCカタログ#CCL-222)：RPMI1640、2mM L-グルタミン、1.5g/L重炭酸ナトリウム、4.5g/L D-グルコース、10mM HEPES、1.0mMピルビン酸ナトリウム、10%ウシ胎児血清 6×10^4 細胞/mLに再懸濁する。

10

SKMEL2(ATCCカタログ#HTB-68)：イーグル最小必須培地、2mM L-グルタミン、1.5g/L重炭酸ナトリウム、0.1mM非必須アミノ酸、1.0mMピルビン酸ナトリウム、10%ウシ胎児血清 6×10^4 細胞/mLに再懸濁する。

SKMEL3(ATCCカタログ#HTB-69)：マッコイ(McCoy)5A培地、1.5mM L-グルタミン、15%ウシ胎児血清 6×10^4 細胞/mLに再懸濁する。

IPC298(DSMZカタログ#ACC251)：RPMI1640、2mM L-グルタミン、10%ウシ胎児血清 6×10^4 細胞/mL。

【 0 2 4 8 】

細胞を96-ウエル皿(Corning 3610)のそれぞれのウエルに50 μ Lプレティングし、5%CO₂中、37^oで一晩インキュベートし、細胞を以下の細胞終濃度にプレティングした：

20

SW620：5,000細胞/ウエル。

A375：2,000細胞/ウエル。

COLO205：2,000細胞/ウエル。

SKMEL2：2,000細胞/ウエル。

SKMEL3：3,000細胞/ウエル。

IPC298：2,000細胞/ウエル。

【 0 2 4 9 】

2日目に、最大濃度5mMの化合物を、対照としてDMSOを使用して、全部で8点滴定のために1：3で段階希釈する。各希釈点と対照の1 μ Lアリコートに249 μ L成長培地に添加し、50 μ Lを細胞を含むウエルに添加すると、最大濃度点で10 μ M化合物となる。細胞は、5%CO₂中、37^oで3日間インキュベートする。

30

【 0 2 5 0 】

5日目に、ATPlite 1段階発光アッセイシステム(Luminescence Assay System)(Perkin Elmer #6016739)を細胞培養と共に室温にする。ATPliteをそれぞれのウエルに25 μ L添加し、2分間振盪し、次いで細胞を室温で10分間インキュベートし、次いで発光をSafireリーダーで読み取る。測定した発光は、化合物濃度の関数として読み取りを使用してIC₅₀値を決定するのに使用するように、細胞数と直接相関している。

【 0 2 5 1 】

B9は、皮膚発癌のDMBA/TPA-に誘発されたマウスモデルから単離された、活性化されたHRASを発現する扁平上皮癌細胞株である(Stoler, et al. The Journal of Cell Biology, 1993, 122(5), 1103-17)。IPC-298は活性化されたNRASを発現するヒトメラノーマ細胞株である(Aubert, et al. International Journal of Cancer, 1993, 54(5), 784-92)。化合物が燐酸化されたERKおよびMEKを誘発するかどうかを決定するために、細胞は96穴皿中に平板培養され、37^oで1時間、化合物の8ポイントの滴定で処理される。次に、媒体は除去される。そして、細胞は溶解緩衝液を含んでいるプロテアーゼおよび脱リン酸化酵素阻害薬で培養される。結果として生じる溶解産物中で、リン酸化されたERKおよびMEKはAlphaScreen技術を用いて検出される。リン酸化されたERKを検出するために、細胞溶解産物は、ストレプトアビジンをコーティングされたドナービーズ、抗マウスIgG受容体ビーズ、ビオチニル化抗ERK1/2ウサギ抗体、およびThr202及びTyr204の上でリン酸化される場合限り、ERK1/2を認識するマウス抗体で培養される。ビオチニル化ERK1/2抗体は、両方のス

40

50

トレプトアビジンをコーティングするドナービーズおよびERK1/2(そのリン酸化状態にかかわらず)に結合するであろう。そして、ホスホ-ERK1/2抗体は、受容体ビーズ、およびThr202/Tyr204でリン酸化されるERK1/2に結合するであろう。680nmレーザー光線でのビーズの励起は一重項酸素を製造する。もしビーズが隣接していなければ、それは急速にクエンチされる。ERKがリン酸化される場合、両方の抗体は同一のタンパク質を結合することができ、ドナー及び受容体のビーズを隣接する近傍に近づけ、580nmで測定することができるシグナルを生成する。MEKリン酸化はMEK1/2、およびSer217及びSer221でリン酸化されたMEK1/2の合計に向けられた抗体と共にのみ、同様のアプローチを用いて検出される。

【0252】

これらのアッセイの結果は、アッセイ条件が変動するにつれて変動し得ることは理解されよう。本明細書に記載の条件下で測定した阻害レベルは、使用した特定条件下で試験した化合物の相対活性を表す。細胞ベースのアッセイは、アッセイ条件における任意の変化に対する系の感受性及び複雑性のため、変動を示す可能性がある。従って、細胞ベースのアッセイにおける阻害レベルによっては、これらの細胞に関し幾らか阻害活性をもつ化合物の兆候であるものの、試験した最高濃度の閾値未満の阻害がないことは、化合物が細胞に対して阻害活性を全くもたず、試験条件下で、阻害が全く観察されないことを必ずしも示すわけではない。試験され、最高試験濃度未満で阻害を実質的に示さない化合物の結果は、以下の表中、「-」と表される。場合により、化合物は全てのアッセイで試験しなかったか、または以下の表中、NAで示されるように、有効ではなかった。

10

【0253】

以下の表は、ここに記述されるような典型的な化合物について、B-Raf V600EおよびIPC-298_P-ERK細胞活性化活性、A375_P-ERKおよびCOLO205細胞増殖抑制活性を示すデータを提供する：

20

化合物番号	生物化学的活性 (IC ₅₀ μM)	細胞活性 (EC ₅₀ μM)	細胞活性 (IC ₅₀ μM)	
	V600E	IPC-298_P-ERK	A375	COLO205
P-0012	<0.1	>10	<1	>1
P-0013	<0.1	>10	<1	>1
P-0014	<0.1	>8	<1	<1
P-0015	<0.1	>10	<1	>1
P-0016	<0.1	Na	<1	<1
P-0017	<0.1	>10	<1	>1
P-0018	<0.1	>10	<1	>1
P-0019	<0.1	>10	<1	>1
P-0020	<0.1	>10	<1	<1
P-0021	<0.1	>10	<1	<1
P-0022	<0.1	>10	<1	<1
P-0023	<0.1	>10	<1	>1
P-0024	<0.1	>10	<1	>1
P-0025	<0.1	>10	<1	<1
P-0026	>0.1	>10	>1	
P-0027	<0.1	Na	<1	<1
P-0028	<0.1	>10	<1	<1
P-0029	<0.1	>10	<1	<1
P-0030	<0.1	>10	<1	<1
P-0031	<0.1	>10	<1	<1
P-0032	<0.1	>10	<1	<1
P-0033	<0.1	>10	<1	<1
P-0034	<0.1	>10	<1	>1
P-0035	<0.1	>10	<1	>1
P-0036	<0.1	>10	<1	>1
P-0037	<0.1	>10	<1	>1
P-0038	<0.1	>10	<1	>1

10

20

30

40

化合物番号	生物化学的活性 (IC ₅₀ μM)	細胞活性 (EC ₅₀ μM)	細胞活性 (IC ₅₀ μM)	
	V600E	IPC-298_P-ERK	A375	COLO205
P-0039	<0.1	>10	<1	>1
P-0040	<0.1	>10	<1	<1
P-0041	>0.1	>10	>1	
P-0042	<0.1	>10	<1	<1
P-0043	<0.1	>10	<1	<1
P-0044	<0.1	>10	<1	<1
P-0045	<0.1	>10	<1	<1
P-0046	<0.1	>10	<1	<1
P-0047	<0.1	>10	<1	<1
P-0048	<0.1	>10		<1
P-0049	<0.1	>4	<1	<1
P-0050	<0.1	>10	<1	<1
P-0051	<0.1	>10	<1	<1
P-0052	<0.1	>10	<1	<1
P-0053	<0.1	>10	<1	<1
P-0054	<0.1	>1	<1	>1
P-0055	<0.1	>10	<1	<1
P-0056	<0.1	>10	<1	<1
P-0057	<0.1	>10	<1	<1
P-0058	<0.1	>10	<1	<1
P-0059	<0.1	>10	<1	<1
P-0060	<0.1	>2	<1	<1
P-0061	<0.1	>10	<1	<1
P-0062	<0.1	>10	<1	<1
P-0063	<0.1	>10	<1	<1
P-0064	<0.1	>10	<1	<1
P-0065	<0.1		<1	>1

10

20

30

40

化合物番号	生物化学的活性 (IC ₅₀ μM)	細胞活性 (EC ₅₀ μM)	細胞活性 (IC ₅₀ μM)	
	V600E	IPC-298_P-ERK	A375	COLO205
P-0066	<0.1		<1	<1
P-0067	<0.1		<1	>1
P-0068	<0.1			
P-0069	<0.1			
P-0070	>0.1		<1	>1
P-0071	>0.1		<1	>1
P-0072	>0.1		<1	>1
P-0073	>0.1		<1	>1
P-0074	>0.1		<1	>1
P-0075	>0.1		<1	>1
P-0076	<0.1		<1	<1
P-0077	<0.1		<1	<1
P-0078	<0.1		<1	>1
P-0079	<0.1		<1	<1
P-0080	<0.1		<1	>1
P-0081	<0.1		<1	<1
P-0082	<0.1		<1	<1
P-0083	<0.1		<1	<1
P-0084	<0.1		<1	<1
P-0085	<0.1		<1	>1
P-0086	<0.1		<1	<1
P-0087	<0.1		<1	<1
P-0088	<0.1		<1	>1
P-0089	<0.1		<1	>1
P-0090	<0.1		<1	<1
P-0091	<0.1		<1	<1
P-0092	<0.1		<1	<1

10

20

30

40

化合物番号	生物化学的活性 (IC ₅₀ μM)	細胞活性 (EC ₅₀ μM)	細胞活性 (IC ₅₀ μM)	
	V600E	IPC-298_P-ERK	A375	COLO205
P-0093	<0.1		<1	<1
P-0094	<0.1		<1	<1
P-0095	<0.1		<1	<1
P-0096	<0.1		<1	<1
P-0097	<0.1		<1	<1
P-0098	<0.1		<1	<1
P-0099	<0.1		<1	>1
P-0100	<0.1		<1	>1
P-0101	<0.1		<1	>1
P-0102	<0.1		<1	>1
P-0103	<0.1		<1	<1
P-0104	<0.1		<1	<1
P-0105	<0.1		<1	<1
P-0106	<0.1		<1	<1
P-0107	<0.1		<1	<1
P-0108	<0.1		<1	>1
P-0109	<0.1		<1	<1
P-0235	<0.1		<1	<1
P-0236	<0.1		<1	<1
P-0237	<0.1		<1	<1
P-0238	<0.1		<1	<1
P-0239	<0.1		<1	<1
P-0240	<0.1		<1	<1
P-0241	<0.1		<1	<1
P-0242	<0.1		>1	>1
P-0243	<0.1		>1	>1
P-0244	<0.1		>1	>1

10

20

30

40

化合物番号	生物化学的活性 (IC ₅₀ μM)	細胞活性 (EC ₅₀ μM)	細胞活性 (IC ₅₀ μM)	
	V600E	IPC-298_P-ERK	A375	COLO205
P-0245	<0.1		<1	<1
P-0246	<0.1		>1	>1
P-0247	<0.1		<1	<1
P-0248	<0.1		<1	<1
P-0249	<0.1		<1	<1
P-0251	<0.1		>1	>1
P-0252	<0.1		<1	<1
P-0253	<0.1		>1	>1
P-0254	<0.1		<1	<1
P-0255	<0.1		<1	<1
P-0256	<0.1		<1	<1
P-0257	>0.1			>1
P-0258	<0.1		<1	<1
P-0259	<0.1		<1	<1
P-0260	<0.1		<1	<1
P-0261	<0.1		<1	<1
P-0262	<0.1		<1	<1
P-0263	<0.1		<1	<1
P-0264	<0.1		<1	<1
P-0265	<0.1	>2	<1	<1
P-0266	<0.1		<1	<1
P-0267	>0.1			
P-0268	<0.1		<1	<1
P-0269	<0.1		<1	<1
P-0270	<0.1		<1	<1
P-0271	<0.1		<1	<1
P-0272	>0.1			

10

20

30

40

化合物番号	生物化学的活性 (IC ₅₀ μM)	細胞活性 (EC ₅₀ μM)	細胞活性 (IC ₅₀ μM)	
			V600E	IPC-298_P-ERK
P-0273			<1	<1
P-0274	<0.1		<1	>1
P-0275	<0.1		<1	<1
P-0276	<0.1		<1	>1
P-0277	>0.1		<1	<1
P-0279	<0.1		>1	<1
P-0280			<1	<1
P-0281	<0.1		<1	<1
P-0282	<0.1		<1	<1
P-0283	<0.1		>1	<1
P-0284			<1	<1
P-0285	<0.1		<1	<1
P-0286	<0.1		>1	<1
P-0287		>4	<1	<1
P-0288	<0.1	>2	<1	<1
P-0289	<0.1		<1	<1
P-0291	>0.1			
P-0292			<1	<1
P-0293	<0.1		<1	<1
P-0294	<0.1		>1	>1
P-0295	<0.1	>2	<1	<1
P-0297	<0.1		>1	>1
P-0298	<0.1		>1	>1
P-0299	<0.1		>1	>1
P-0300	<0.1	>4	<1	>1
P-0301	<0.1		<1	>1
P-0302	<0.1		<1	<1

10

20

30

40

化合物番号	生物化学的活性 (IC ₅₀ μM)	細胞活性 (EC ₅₀ μM)	細胞活性 (IC ₅₀ μM)	
			V600E	IPC-298_P-ERK
P-0303	<0.1		>1	>1
P-0304	<0.1		<1	<1
P-0305	<0.1		<1	<1
P-0306	<0.1		>1	<1
P-0307	<0.1		<1	<1
P-0308	<0.1		<1	<1
P-0309	<0.1		<1	<1
P-0310	<0.1		<1	<1
P-0311	<0.1		<1	<1
P-0312	<0.1		<1	<1
P-0313	<0.1		<1	<1
P-0314	<0.1		<1	<1
P-0315	<0.1		<1	<1
P-0316	<0.1		<1	<1
P-0317	<0.1		<1	<1
P-0318	<0.1		<1	<1
P-0319	<0.1		<1	<1
P-0320	>0.1			
P-0321	<0.1		<1	<1
P-0322	<0.1		<1	<1
P-0324	<0.1		<1	<1
P-0325	<0.1		<1	>1
P-0326	<0.1		>1	>1
P-0327	<0.1		<1	<1
P-0334	<0.1	>2	>1	>1
P-0335	<0.1		<1	<1
P-0336	>0.1	>4		

10

20

30

40

化合物番号	生物化学的活性 (IC ₅₀ μM)	細胞活性 (EC ₅₀ μM)	細胞活性 (IC ₅₀ μM)	
	V600E	IPC-298_P-ERK	A375	COLO205
P-0337	<0.1		>1	>1
P-0338	<0.1		<1	<1
P-0339	<0.1		<1	<1
P-0340	<0.1		<1	<1
P-0223	>0.1			
P-0224	<0.1		<1	<1
P-0225	<0.1		<1	<1
P-0226	<0.1		<1	<1
P-0227	<0.1		<1	<1
P-0228	<0.1		<1	<1
P-0229	<0.1		<1	<1
P-0230	<0.1		<1	<1
P-0231	<0.1		<1	<1
P-0232	<0.1		<1	<1
P-0233	<0.1		>1	>1
P-0117	>0.1		>1	>1
P-0116	<0.1		<1	<1
P-0115	<0.1		<1	<1
P-0114	<0.1		<1	<1
P-0113	<0.1		<1	<1
P-0112	<0.1		<1	<1
P-0111	<0.1		<1	<1
P-0110	<0.1		<1	<1

10

20

30

【 0 2 5 4 】

下記の表は当分野において知られている少数の典型的な化合物について、IPC-298_P-ERK細胞活性化活性、A375_P-ERKおよびCOLO205細胞増殖を抑制する活性データを供給する。

化合物	細胞活性 (EC ₅₀ μM)	細胞活性 (IC ₅₀ μM)	
	IPC-298_P-ERK	A375	COLO205
N-[3-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロ-フェニル]プロパン-1-スルホンアミド	<0.5	<0.8	<1
N-[2,4-ジフルオロ-3-[5-(2-メトキシピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]フェニル]-2-フルオロ-ベンゼンスルホンアミド	<0.5	<0.5	<1
N-[2,4-ジフルオロ-3-[5-(2-メトキシピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]フェニル]-2,5-ジフルオロ-ベンゼンスルホンアミド	<1	<0.5	<1

10

【0255】

化合物(任意の固体形態またはその製剤を含む)の薬物動態学的特性は、雄Sprague Dawleyラットまたは雄ビーグル犬で評価する。ラットは外科的に埋め込んだ頸部カテーテルを介してIV注射により、または経口強制飼養(PO)により化合物を毎日投与する。各化合物はジメチルスルホキシド中20mg/mLストック溶液として調製し、これをさらに希釈して、IVまたはPO製剤のための所望の濃度で投与ストックを提供する。IV投与に関しては、投与ストックをSolutol(登録商標):エタノール:水の1:1:8混合物に希釈する。PO投与に関しては、投与ストックは1%メチルセルロースに希釈する。カセットフォーマット(または各化合物、その固体形態、またはその製剤を個々に行う)では、化合物をIV投与用に0.5mg/mLにそれぞれ希釈し、PO投与用に0.4mg/mLにそれぞれ希釈し、それぞれ1mg/kg(2mL/kg)または2mg/kg(5mL/kg)で投与する。IV投与した動物に関しては、尾静脈血液サンプルを、毎日投与5、15、30、及び60分並びに4、8、及び24時間後にリチウムヘパリン抗凝血剤で集めた。PO投与した動物に関しては、尾静脈血液サンプルを、毎日投与30分、1、2、4、8、及び24時間後にリチウムヘパリン抗凝血剤で集めた。犬には、50mg/mLで好適な製剤中の経口カプセルにより毎日投与した。頭部静脈血液サンプルを、毎日投与30分、1、2、4、8、及び24時間後にリチウムヘパリン抗凝血剤で集めた。全てのサンプルは処理して血漿にして、LC/MS/MSによりそれぞれの化合物を後で分析するために凍結した。時間の関数として血漿レベルは、AUC(ng*hr/mL)を評価するためにプロットする。本発明に従った化合物は、好ましくは、従来記載された化合物に対して優れた薬物動態学的特性を示す。即ち、これらは、従来記載された化合物に対して、AUC、Cmax及び半減期の一つ以上に関して実質的に高い値を示す。

20

30

【0256】

明細書に引用された特許、特許出願および他の引用文献はすべて、発明が関係する当業者の熟練度を示し、あたかも引用文献がそれぞれその全体で参照によって個々に組み込まれたかのように、同一の程度までいかなる表および図も含むそれらの全体で参照によって組み込まれる。

40

【0257】

当業者は、本発明はが、固有の目的および利点と同様に、言及された目的及び利点を得るのによく適応すると言うことを容易に評価するであろう。現在好ましい実施形態の代表として本明細書に記載された方法、変化、及び組成物は、例示であって、本発明の範囲を制限する意図では無い。そこでの変更および他の用途が当業者に思い浮かぶだろう。それらは発明の精神内に包含され、請求項の範囲によって規定される。

50

【0258】

特別の実施形態に関して本発明を開示しているが、本発明の他の実施形態および変化が、発明の真実の趣旨および範囲から外れずに、他の当業者によって考案されてもよいことは明白である。

【0259】

更に、ここで、発明の特徴又は側面はマーカッシュ群又は選択肢をグループ化する他のものの表現で記述されるところ、当業者は次のことを認識するであろう。即ち、発明は、マーカッシュ群又は他の群のメンバーのいかなる個々のメンバー又はサブグループの表現でその結果として記述される。

【0260】

さらに、もし、それと反対に表示されなかったならば、実施形態のための様々な数値が提供される場合、追加的な実施形態は、範囲の終了点として2つのいかなる異なる値もとることにより記述される。そのような範囲は、さらに記述された発明の範囲内である。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US2012/023543
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A61K 31/407 (2012.01) USPC - 514/300 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) IPC(8) -A61K 31/407; C07D 209/00, 221/00 (2012.01) USPC - 514/255.05, 300; 546/113 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 practicable, search terms used) PatBase, Orbit, SureChemOpen, Google Scholar		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2010/0249118 A1 (IBRAHIM et al) 30 September 2010 (30.09.2010) entire document	1-5, 7-9, 11, 12, 19, 20, 24, 25, 28, 44, 45
X	US 2010/0286178 A1 (IBRAHIM et al) 11 November 2010 (11.11.2010) entire document	1, 6
X	WO 2010/129570 A1 (VISOR et al) 11 November 2010 (11.11.2010) entire document This document can be viewed by entering the doc number at the following url: http://worldwide.espacenet.com/numberSearch?locale=en_EP	1, 8, 10, 13-18, 21-23, 29, 30, 32, 49
Y		50
Y	WO 2010/059658 A1 (AXTEN et al) 27 May 2010 (27.05.2010) entire document This document can be viewed by entering the doc number at the following url: http://worldwide.espacenet.com/numberSearch?locale=en_EP	50
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/>		
* 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 application or patent 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 30 April 2012		Date of mailing of the international search report 31 MAY 2012
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201		Authorized officer: Blaine R. Copenheaver PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2012/023543

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. Claims Nos.: 26, 27, 31, 33-43, 46-48, 51-55
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

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	25/28 (2006.01)	A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	25/16 (2006.01)	A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	25/14 (2006.01)	A 6 1 P	25/16	
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	25/14	
A 6 1 P	1/04 (2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	13/08 (2006.01)	A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	35/02 (2006.01)	A 6 1 P	13/08	
A 6 1 P	17/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/02	
A 6 1 P	21/00 (2006.01)	A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	11/00 (2006.01)	A 6 1 P	21/00	
A 6 1 P	15/00 (2006.01)	A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	1/18 (2006.01)	A 6 1 P	15/00	
A 6 1 P	1/16 (2006.01)	A 6 1 P	1/18	
A 6 1 P	13/12 (2006.01)	A 6 1 P	1/16	
A 6 1 P	19/00 (2006.01)	A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	13/10 (2006.01)	A 6 1 P	19/00	
A 6 1 P	25/04 (2006.01)	A 6 1 P	13/10	
A 6 1 P	25/06 (2006.01)	A 6 1 P	25/04	
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P	25/06	
A 6 1 P	27/02 (2006.01)	A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	37/08 (2006.01)	A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	17/06 (2006.01)	A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	21/04 (2006.01)	A 6 1 P	37/08	
A 6 1 P	19/02 (2006.01)	A 6 1 P	17/06	
A 6 1 P	37/04 (2006.01)	A 6 1 P	21/04	
A 6 1 P	37/06 (2006.01)	A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	3/10 (2006.01)	A 6 1 P	37/04	
A 6 1 P	3/04 (2006.01)	A 6 1 P	37/06	
A 6 1 P	3/06 (2006.01)	A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	31/00 (2006.01)	A 6 1 P	3/04	
A 6 1 P	31/04 (2006.01)	A 6 1 P	3/06	
A 6 1 P	31/16 (2006.01)	A 6 1 P	31/00	
A 6 1 P	11/06 (2006.01)	A 6 1 P	31/04	
A 6 1 P	19/10 (2006.01)	A 6 1 P	31/16	
A 6 1 P	17/14 (2006.01)	A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	15/10 (2006.01)	A 6 1 P	19/10	
A 6 1 K	31/437 (2006.01)	A 6 1 P	17/14	
A 6 1 K	31/506 (2006.01)	A 6 1 P	15/10	
A 6 1 K	31/444 (2006.01)	A 6 1 K	31/437	
A 6 1 K	31/5377 (2006.01)	A 6 1 K	31/506	
A 6 1 K	31/496 (2006.01)	A 6 1 K	31/444	
A 6 1 K	31/501 (2006.01)	A 6 1 K	31/5377	
A 6 1 K	31/4709 (2006.01)	A 6 1 K	31/496	
A 6 1 K	31/497 (2006.01)	A 6 1 K	31/501	
		A 6 1 K	31/4709	
		A 6 1 K	31/497	

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, T, J, TM), EP(AL, 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, R, O, RS, SE, SI, SK, SM, 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, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, H, U, ID, IL, IN, IS, JP, KE, 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, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN

(74)代理人 100162684

弁理士 呉 英燦

(72)発明者 ブラバ・エヌ・イブラヒム

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

(72)発明者 チャオ・ジャン

アメリカ合衆国 9 4 5 5 6 カリフォルニア州モラガ、スプリングフィールド・プラザ 3 9 7 番

(72)発明者 ウェイン・スピバック

アメリカ合衆国 9 4 7 0 8 カリフォルニア州バークレー、キャンパス・ドライブ 1 5 8 5 番

(72)発明者 ジャン・ジアジョン

アメリカ合衆国 9 4 4 0 4 カリフォルニア州フォスター・シティ、フォスター・シティ・ブルバード 8 8 8 番、アパートメント・キュー 4

(72)発明者 グオシエン・ウ

アメリカ合衆国 9 4 3 0 6 カリフォルニア州パロ・アルト、ベントウーラ・アベニュー 2 4 0 番

(72)発明者 ジャック・リン

アメリカ合衆国 9 4 5 4 7 カリフォルニア州ハーキュリーズ、フェラギュット・ストリート 1 6 6 番

(72)発明者 ハンナ・チョ

アメリカ合衆国 9 4 6 1 9 カリフォルニア州オークランド、テラベラ・プレイス 4 3 6 3 番

(72)発明者 マリカ・ネスピ

アメリカ合衆国 9 4 7 0 7 カリフォルニア州バークレー、サン・ルイス・ロード 5 6 4 番

(72)発明者 ソンギュアン・シ

アメリカ合衆国 9 2 1 3 0 カリフォルニア州サンディエゴ、ピア・キャングレージョ 3 9 7 9 番

(72)発明者 トッド・ユーイング

アメリカ合衆国 9 4 5 9 6 カリフォルニア州ウォルナット・クリーク、エドムンド・コート 2 0 番

(72)発明者 ジャン・イン

アメリカ合衆国 9 4 5 3 8 カリフォルニア州フレモント、レッド・ホーク・テラス 3 9 2 0 1 番、ナンバー・エイ 2 0 4

Fターム(参考) 4C065 AA04 BB04 CC01 DD02 EE02 HH01 JJ02 KK04 LL01 PP03
PP06 PP07 PP08 PP09 PP10 PP12 PP13 PP14 PP16 PP17
4C084 AA19 MA02 NA05
4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 CB05 MA02 MA04 MA05 NA05 NA14
ZA02 ZA08 ZA15 ZA16 ZA22 ZA33 ZA36 ZA45 ZA59 ZA66
ZA70 ZA75 ZA81 ZA89 ZA94 ZA96 ZA97 ZB08 ZB09 ZB11
ZB13 ZB15 ZB26 ZB27 ZB32 ZB33 ZB35 ZC33 ZC35 ZC41