

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2017-128596

(P2017-128596A)

(43) 公開日 平成29年7月27日 (2017.7.27)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 471/04 (2006.01)	C07D 471/04 101	4C050
C07D 487/04 (2006.01)	C07D 487/04 142	4C065
A61K 31/5377 (2006.01)	A61K 31/5377	4C072
A61K 31/519 (2006.01)	A61K 31/519	4C085
C07D 519/00 (2006.01)	C07D 519/00 311	4C086
審査請求 有 請求項の数 1 O L 外国語出願 (全 250 頁) 最終頁に続く		

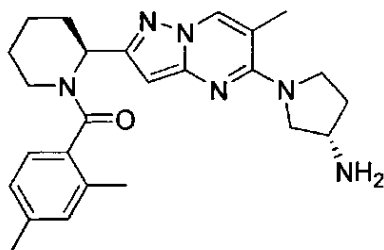
(21) 出願番号	特願2017-54488 (P2017-54488)	(71) 出願人	500029420
(22) 出願日	平成29年3月21日 (2017.3.21)		ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド
(62) 分割の表示	特願2015-507151 (P2015-507151) の分割		アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 333
原出願日	平成25年4月17日 (2013.4.17)	(74) 代理人	100078282
(31) 優先権主張番号	61/625,480		弁理士 山本 秀策
(32) 優先日	平成24年4月17日 (2012.4.17)	(74) 代理人	100113413
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 森下 夏樹
(特許庁注: 以下のものは登録商標)		(72) 発明者	ダスティン シーゲル
1. Combiflash			アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, バウンティードライブ 758, アパートメント 5803
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 抗ウイルス処置のための化合物および方法

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 ニューモウイルス亜科ウイルス感染症を処置するための化合物、及び薬学的に許容されるその塩、及びエステル、並びにそれらの組成物の提供。

【解決手段】 下記に表されるピラゾロピリジン誘導体に代表され、抗呼吸器合胞体ウイルス (RSV) 活性を有する、特定の含窒素縮合複素環骨格を有する化合物、及びそれを含有する組成物。



【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

明細書中に記載の発明。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(関連出願への相互参照)

本特許出願は、2012年4月17日に提出された米国出願第61/625480号の優先権の利益を主張する。これにより、この仮特許出願の内容は、その全体が、本明細書において援用される。

10

【背景技術】

【0002】

(発明の背景)

ニューモウイルス亜科のウイルスは、多くの流行性のヒトおよび動物疾患に関与するネガティブセンス一本鎖RNAウイルスである。ウイルスのニューモウイルス亜科サブファミリーは、パラミクソウイルス科ファミリーの一部であり、ヒト呼吸器合胞体ウイルス(HRSV)が含まれる。殆ど全ての小児は、2才の誕生日までにHRSVに感染している。HRSVは、幼児および小児において下気道感染症の主な原因であり、感染したものの0.5%から2%は入院を必要とする。慢性の心臓疾患、肺疾患を有する高齢者および成人、または免疫抑制されている人はまた、重症のHRSV疾患を発症する高い危険性を有する(www.cdc.gov/rsv/index.html)。HRSV感染症を予防するワクチンは現在使用可能でない。モノクローナル抗体であるパリーブマブは免疫学的予防に使用可能であるが、その使用は、危険性が高い幼児、例えば、未熟児、または先天性の心臓疾患もしくは肺疾患を有する人に制限されており、一般使用のための費用は法外に高いことが多い。さらに、ヌクレオシド類似体であるリバビリンは、HRSV感染症を処置する唯一の抗ウイルス剤として承認されてきているが、有効性は限定される。したがって、抗ニューモウイルス亜科の処置が必要とされている。

20

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0003】

30

(発明の要旨)

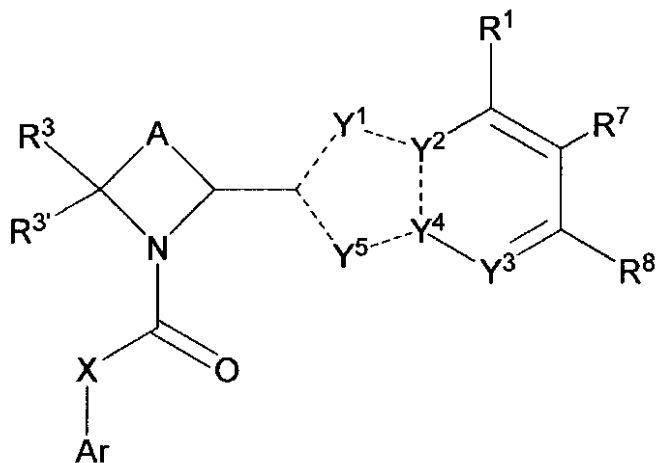
本明細書では、ニューモウイルス亜科ウイルスファミリーに起因する感染症を処置するための方法および化合物を提供する。

【0004】

したがって、一実施形態は、式Iの化合物

【0005】

【化 1】



式 I

【0006】

または薬学的に許容されるその塩

〔式中、

a) Y^1 は、N、NH、またはCHであり、 Y^2 はCであり、 Y^3 は、Nまたは CR^8 であり、 Y^4 は、NまたはCであり、 Y^5 は、N、 $NR^{2'}$ 、または CR^2 であり、ここで、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、 Y^4 、および Y^5 のうちの少なくとも2個は、独立に、N、NH、または $NR^{2'}$ であるか；あるいは

b) Y^1 は、N、NH、またはCHであり、 Y^2 は、NまたはCであり、 Y^3 は、Nまたは CR^8 であり、 Y^4 は、NまたはCであり、 Y^5 は、Nまたは $NR^{2'}$ であり、ここで、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、 Y^4 、および Y^5 のうちの少なくとも2個は、独立に、N、NH、または $NR^{2'}$ であるか；あるいは

c) Y^1 は、N、NH、またはCHであり、 Y^2 は、NまたはCであり、 Y^3 は CR^8 であり、 Y^4 は、NまたはCであり、 Y^5 は、N、 $NR^{2'}$ 、または CR^2 であり、ここで、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、 Y^4 、および Y^5 のうちの少なくとも2個は、独立に、N、NH、または $NR^{2'}$ であり、

破線結合----は、芳香環系をもたらすように、単結合および二重結合から選択され；

Aは $-(CR^4R^{4'})_n-$ であり、ここで、上記 $-(CR^4R^{4'})_n-$ のうちのいずれか1個の $CR^4R^{4'}$ は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)_p-$ 、NH、または NR^a で必要に応じて置き換えられていてもよく；

nは、3、4、5、または6であり；

各pは、1または2であり；

Arは、 $C_2 \sim C_{20}$ ヘテロシクリル基または $C_6 \sim C_{20}$ アリール基であり、ここで、上記 $C_2 \sim C_{20}$ ヘテロシクリル基または上記 $C_6 \sim C_{20}$ アリール基は、1～5個の R^6 で必要に応じて置換されており；

Xは、 $-C(R^{13})(R^{14})-$ 、 $-N(CH_2R^{14})-$ 、もしくは $-NH-$ であるか、またはXは存在せず；

R^1 は、H、 $-OR^{11}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}C(O)R^{11}$ 、 $-NR^{11}C(O)OR^{11}$ 、 $-NR^{11}C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 N_3 、CN、 NO_2 、 $-SR^{11}$ 、 $-S(O)_pR^a$ 、 $NR^{11}S(O)_pR^a$ 、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 、 $-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-C(=O)SR^{11}$ 、 $-S(O)_p(OR^{11})$ 、 $-SO_2NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}S(O)_p(OR^{11})$ 、 $-NR^{11}SO_pNR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}C(=NR^{11})NR^{11}R^{12}$ 、ハロゲン、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルキニル、アリール $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $C_6 \sim C_{20}$ アリール、 $C_2 \sim C_{20}$ ヘテロシクリル、 $C_2 \sim C_{20}$ ヘテロシクリル $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキルまたは $(C_3 \sim C_7$

10

20

30

40

50

) シクロアルキル ($C_1 \sim C_8$) アルキルであり;

R^2 は、H、CN、 NO_2 、ハロゲン、または ($C_1 \sim C_8$) アルキルであり;

$R^{2'}$ は、Hまたは ($C_1 \sim C_8$) アルキルであり;

R^3 は、H、 $-OR^{11}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}C(O)R^{11}$ 、 $-NR^{11}C(O)OR^{11}$ 、 $-NR^{11}C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 N_3 、CN、 NO_2 、 $-SR^{11}$ 、 $-S(O)_pR^a$ 、 $-NR^{11}S(O)_pR^a$ 、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 、 $-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-C(=O)SR^{11}$ 、 $-S(O)_p(OR^{11})$ 、 $-SO_2NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}S(O)_p(OR^{11})$ 、 $-NR^{11}SO_pNR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}C(=NR^{11})NR^{11}R^{12}$ 、ハロゲン、($C_1 \sim C_8$) アルキル、($C_2 \sim C_8$) アルケニル、($C_2 \sim C_8$) アルキニル、アリール ($C_1 \sim C_8$) アルキル、 $C_6 \sim C_{20}$ アリール、 $C_2 \sim C_{20}$ ヘテロシクリル、 $C_2 \sim C_{20}$ ヘテロシクリル ($C_1 \sim C_8$) アルキル、($C_3 \sim C_7$) シクロアルキルまたは ($C_3 \sim C_7$) シクロアルキル ($C_1 \sim C_8$) アルキルであり;

$R^{3'}$ は、H、 $-OR^{11}$ 、($C_1 \sim C_8$) アルキル、($C_2 \sim C_8$) アルケニル、($C_2 \sim C_8$) アルキニル、アリール ($C_1 \sim C_8$) アルキル、 $C_6 \sim C_{20}$ アリール、 $C_2 \sim C_{20}$ ヘテロシクリル、 $C_2 \sim C_{20}$ ヘテロシクリル ($C_1 \sim C_8$) アルキル、($C_3 \sim C_7$) シクロアルキル、または ($C_3 \sim C_7$) シクロアルキル ($C_1 \sim C_8$) アルキルであり;

各 R^4 は、独立に、H、 $-OR^{11}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}C(O)R^{11}$ 、 $-NR^{11}C(O)OR^{11}$ 、 $-NR^{11}C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 N_3 、CN、 NO_2 、 SR^{11} 、 $-S(O)_pR^a$ 、 $-NR^{11}S(O)_pR^a$ 、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 、 $-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-C(=O)SR^{11}$ 、 $-S(O)_p(OR^{11})$ 、 $-SO_2NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}S(O)_p(OR^{11})$ 、 $-NR^{11}SO_pNR^{11}R^{12}$ 、 $NR^{11}C(=NR^{11})NR^{11}R^{12}$ 、ハロゲン、($C_1 \sim C_8$) アルキル、($C_2 \sim C_8$) アルケニル、($C_2 \sim C_8$) アルキニル、アリール ($C_1 \sim C_8$) アルキル、 $C_6 \sim C_{20}$ アリール、 $C_2 \sim C_{20}$ ヘテロシクリル、 $C_2 \sim C_{20}$ ヘテロシクリル ($C_1 \sim C_8$) アルキル、($C_3 \sim C_7$) シクロアルキルまたは ($C_3 \sim C_7$) シクロアルキル ($C_1 \sim C_8$) アルキルであり;

各 $R^{4'}$ は、独立に、H、 OR^{11} 、($C_1 \sim C_8$) アルキル、($C_2 \sim C_8$) アルケニル、($C_2 \sim C_8$) アルキニル、アリール ($C_1 \sim C_8$) アルキル、 $C_6 \sim C_{20}$ アリール、 $C_2 \sim C_{20}$ ヘテロシクリル、 $C_2 \sim C_{20}$ ヘテロシクリル ($C_1 \sim C_8$) アルキル、($C_3 \sim C_7$) シクロアルキル、または ($C_3 \sim C_7$) シクロアルキル ($C_1 \sim C_8$) アルキルであるか; あるいは

隣接する炭素原子上の 2 個の R^4 は、一緒になる場合、それらが結合している 2 個の炭素の間に二重結合を形成していてよい、または ($C_3 \sim C_7$) シクロアルキル環を形成していてよく、ここで、上記 ($C_3 \sim C_7$) シクロアルキル環の 1 個の炭素原子は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)_p-$ 、 $-NH-$ 、または $-NR^a-$ によって必要に応じて置き換えられていてもよい; あるいは

隣接していない炭素原子上の 2 個の R^4 は、一緒になる場合、($C_3 \sim C_7$) シクロアルキル環を形成していてよく、ここで、上記 ($C_3 \sim C_7$) シクロアルキル環の 1 個の炭素原子は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)_p-$ 、 $-NH-$ 、または $-NR^a-$ によって必要に応じて置き換えられていてもよい; あるいは

隣接する炭素原子上の 2 個の R^4 および 2 個の $R^{4'}$ は、一緒になる場合、必要に応じて置換されている C_6 アリール環を形成していてよい; あるいは

同じ炭素原子上の 1 個の R^4 および 1 個の $R^{4'}$ は、一緒になる場合、($C_3 \sim C_7$) シクロアルキル環を形成していてよく、ここで、上記 ($C_3 \sim C_7$) シクロアルキル環の 1 個の炭素原子は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)_p-$ 、 $-NH-$ 、または $-NR^a-$ によって必要に応じて置き換えられていてもよく;

各 R^5 は、独立に、H、 $-OR^{11}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}C(O)R^{11}$ 、 $-NR^{11}C(O)OR^{11}$ 、 $-NR^{11}C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 N_3 、CN、 NO_2

10

20

30

40

50

、 $-SR^{11}$ 、 $-S(O)_pR^a$ 、 $-NR^{11}S(O)_pR^a$ 、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 、 $-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-C(=O)SR^{11}$ 、 $-S(O)_p(OR^{11})$ 、 $-SO_2NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}S(O)_p(OR^{11})$ 、 $-NR^{11}SO_pNR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}C(=NR^{11})NR^{11}R^{12}$ 、ハロゲン、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルキニル、アリール $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $C_6 \sim C_{20}$ アリール、 $C_2 \sim C_{20}$ ヘテロシクリル、 $C_2 \sim C_{20}$ ヘテロシクリル $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキルまたは $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル $(C_1 \sim C_8)$ アルキルであり；

各 R^5 は、独立に、H、 $-OR^{11}$ 、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルキニル、アリール $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $C_6 \sim C_{20}$ アリール、 $C_2 \sim C_{20}$ ヘテロシクリル、 $C_2 \sim C_{20}$ ヘテロシクリル $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキルまたは $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル $(C_1 \sim C_8)$ アルキルであり；

各 R^6 は、独立に、H、オキソ、 $-OR^{11}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}C(O)R^{11}$ 、 $-NR^{11}C(O)OR^{11}$ 、 $-NR^{11}C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 N_3 、CN、 NO_2 、 $-SR^{11}$ 、 $-S(O)_pR^a$ 、 $-NR^{11}S(O)_pR^a$ 、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 、 $-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-C(=O)SR^{11}$ 、 $-S(O)_p(OR^{11})$ 、 $-SO_2NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}S(O)_p(OR^{11})$ 、 $-NR^{11}SO_pNR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}C(=NR^{11})NR^{11}R^{12}$ 、ハロゲン、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルキニル、アリール $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $C_6 \sim C_{20}$ アリール、 $C_2 \sim C_{20}$ ヘテロシクリル、 $C_2 \sim C_{20}$ ヘテロシクリル $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキルまたは $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル $(C_1 \sim C_8)$ アルキルであるか；あるいは

隣接する炭素原子上の2個の R^6 は、一緒になる場合、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル環を形成していてよく、ここで、上記 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル環の1個の炭素原子は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)_p-$ 、 $-NH-$ 、または $-NR^a-$ によって必要に応じて置き換えられていてもよい；あるいは

上記Arの必須のカルボニル基に隣接する任意の R^6 は、 R^3 と一緒にいる場合、結合または $-(CR^5R^5)_m-$ 基を形成していてよく、ここで、mは1または2であるか；あるいは

上記Arの必須のカルボニル基に隣接する任意の R^6 は、 R^2 または $R^{2'}$ と一緒にいる場合、結合を形成していてよく；

R^7 は、H、 $-OR^{11}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}C(O)R^{11}$ 、 $-NR^{11}C(O)OR^{11}$ 、 $-NR^{11}C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 N_3 、CN、 NO_2 、 $-SR^{11}$ 、 $-S(O)_pR^a$ 、 $-NR^{11}S(O)_pR^a$ 、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 、 $-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-C(=O)SR^{11}$ 、 $-S(O)_p(OR^{11})$ 、 $-SO_2NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}S(O)_p(OR^{11})$ 、 $-NR^{11}SO_pNR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}C(=NR^{11})NR^{11}R^{12}$ 、ハロゲン、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルキニル、アリール $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $C_6 \sim C_{20}$ アリール、 $C_2 \sim C_{20}$ ヘテロシクリル、 $C_2 \sim C_{20}$ ヘテロシクリル $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキルまたは $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル $(C_1 \sim C_8)$ アルキルであり；

R^8 は、H、 $-OR^{11}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}C(O)R^{11}$ 、 $-NR^{11}C(O)OR^{11}$ 、 $-NR^{11}C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 N_3 、CN、 NO_2 、 $-SR^{11}$ 、 $-S(O)_pR^a$ 、 $-NR^{11}S(O)_pR^a$ 、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 、 $-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-C(=O)SR^{11}$ 、 $-S(O)_p(OR^{11})$ 、 $-SO_2NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}S(O)_p(OR^{11})$ 、 $-NR^{11}SO_pNR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}C(=NR^{11})NR^{11}R^{12}$ 、ハロゲン、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルキニル、アリール $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $C_6 \sim C_{20}$ アリール、 $C_2 \sim C_{20}$ ヘテロシクリル、 $C_2 \sim C_{20}$ ヘテ

10

20

30

40

50

ロシクリル ($C_1 \sim C_8$) アルキル、($C_3 \sim C_7$) シクロアルキルまたは ($C_3 \sim C_7$) シクロアルキル ($C_1 \sim C_8$) アルキルであり；

$R^{8'}$ は、H、 $-OR^{11}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}C(O)R^{11}$ 、 $-NR^{11}C(O)OR^{11}$ 、 $-NR^{11}C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 N_3 、CN、 NO_2 、 $-SR^{11}$ 、 $-S(O)_pR^a$ 、 $-NR^{11}S(O)_pR^a$ 、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 、 $-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-C(=O)SR^{11}$ 、 $-S(O)_p(OR^{11})$ 、 $-SO_2NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}S(O)_p(OR^{11})$ 、 $-NR^{11}SO_pNR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}C(=NR^{11})NR^{11}R^{12}$ 、ハロゲン、($C_1 \sim C_8$) アルキル、($C_2 \sim C_8$) アルケニル、($C_2 \sim C_8$) アルキニル、アリール ($C_1 \sim C_8$) アルキル、 $C_6 \sim C_{20}$ アリール、 $C_2 \sim C_{20}$ ヘテロシクリル、 $C_2 \sim C_{20}$ ヘテロシクリル ($C_1 \sim C_8$) アルキル、($C_3 \sim C_7$) シクロアルキルまたは ($C_3 \sim C_7$) シクロアルキル ($C_1 \sim C_8$) アルキルであり；

各 R^a は、独立に、($C_1 \sim C_8$) アルキル、($C_1 \sim C_8$) ハロアルキル、($C_2 \sim C_8$) アルケニル、($C_2 \sim C_8$) アルキニル、アリール ($C_1 \sim C_8$) アルキル、 $C_6 \sim C_{20}$ アリール、 $C_2 \sim C_{20}$ ヘテロシクリル、 $C_2 \sim C_{20}$ ヘテロシクリル ($C_1 \sim C_8$) アルキル、($C_3 \sim C_7$) シクロアルキル、または ($C_3 \sim C_7$) シクロアルキル ($C_1 \sim C_8$) アルキルであり、ここで、 R^a の任意の ($C_1 \sim C_8$) アルキル、($C_1 \sim C_8$) ハロアルキル、($C_2 \sim C_8$) アルケニル、または ($C_2 \sim C_8$) アルキニルは、1 個または複数の OH、 NH_2 、 CO_2H 、 $C_2 \sim C_{20}$ ヘテロシクリルで必要に応じて置換されており、 R^a の任意のアリール ($C_1 \sim C_8$) アルキル、 $C_6 \sim C_{20}$ アリール、 $C_2 \sim C_{20}$ ヘテロシクリル、($C_3 \sim C_7$) シクロアルキル、または ($C_3 \sim C_7$) シクロアルキル ($C_1 \sim C_8$) アルキルは、1 個または複数の $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 CO_2H 、 $C_2 \sim C_{20}$ ヘテロシクリル、または ($C_1 \sim C_8$) アルキルで必要に応じて置換されており；

各 R^{11} または各 R^{12} は、独立に、H、($C_1 \sim C_8$) アルキル、($C_2 \sim C_8$) アルケニル、($C_2 \sim C_8$) アルキニル、アリール ($C_1 \sim C_8$) アルキル、 $C_6 \sim C_{20}$ アリール、 $C_2 \sim C_{20}$ ヘテロシクリル、($C_3 \sim C_7$) シクロアルキル、($C_3 \sim C_7$) シクロアルキル ($C_1 \sim C_8$) アルキル、 $-C(=O)R^a$ 、または $-S(O)_pR^a$ であるか；あるいは R^{11} および R^{12} が窒素に結合している場合、それらは必要に応じて、それらが両方とも結合している窒素と一緒に、3～7 員の複素環を形成していてもよく、ここで、上記複素環の任意の 1 個の炭素原子は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)_p-$ 、 $-NH-$ 、 $-NR^a-$ 、または $-C(O)-$ で必要に応じて置き換えられていてもよく；

R^{13} は、H または ($C_1 \sim C_8$) アルキルであり；

R^{14} は、H、($C_1 \sim C_8$) アルキル、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $NR^{11}C(O)R^{11}$ 、 $NR^{11}C(O)OR^{11}$ 、 $NR^{11}C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $NR^{11}S(O)_pR^a$ 、 $-NR^{11}S(O)_p(OR^{11})$ 、または $NR^{11}SO_pNR^{11}R^{12}$ であり；

ここで、各 R^1 、各 R^2 、各 $R^{2'}$ 、各 R^3 、各 $R^{3'}$ 、各 R^4 、各 $R^{4'}$ 、各 R^5 、各 $R^{5'}$ 、各 R^6 、各 R^7 、各 R^8 、各 $R^{8'}$ 、各 R^{11} 、または各 R^{12} の各 ($C_1 \sim C_8$) アルキル、各 ($C_2 \sim C_8$) アルケニル、各 ($C_2 \sim C_8$) アルキニル、各アリール ($C_1 \sim C_8$) アルキル、各 $C_6 \sim C_{20}$ アリール、各 $C_2 \sim C_{20}$ ヘテロシクリル、各 $C_2 \sim C_{20}$ ヘテロシクリル ($C_1 \sim C_8$) アルキル、各 ($C_3 \sim C_7$) シクロアルキル、または各 ($C_3 \sim C_7$) シクロアルキル ($C_1 \sim C_8$) アルキルは、独立に、1 個または複数のオキソ、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-NH_2$ 、CN、 N_3 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-NHR^a$ 、 $-SH$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)_pR^a$ 、 $-OR^a$ 、($C_1 \sim C_8$) アルキル、($C_1 \sim C_8$) ハロアルキル、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)H$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)N(R^a)_2$ 、 $-C(=O)NHR^a$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-NHS(O)_pR^a$ 、 $-NR^aS(O)_pR^a$ 、 $-NHC(O)R^a$ 、 $-NR^aC(O)R^a$ 、 $-NHC(O)OR^a$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-NR^aC(O)NHR^a$ 、 $-NR^aC(O)N(R^a)_2$ 、 $-NR^aC(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)NHR^a$

、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $=\text{NH}$ 、 $=\text{NOH}$ 、 $=\text{NOR}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_p\text{NHR}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_p\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_p\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_p\text{NHR}^a$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_p\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_p\text{NH}_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$ または R^a で必要に応じて置換されている」を提供する。

【0007】

一実施形態は、式 1～103 の化合物（すなわち、実施例 117～218 に記載のとおり化合物 1～103）またはその塩もしくはエステルを提供する。

【0008】

一実施形態は、式 I の化合物（実施例 219～237 の化合物 104～122 を含む）またはその立体異性体（例えば、エナンチオマー、ジアステロ異性体（*diastereomer*）、アトロプ異性体）もしくは塩もしくはエステル、あるいは式 1～103 の化合物またはその立体異性体（例えば、エナンチオマー、ジアステロ異性体、アトロプ異性体）もしくは塩もしくはエステルを提供する。

10

【0009】

一実施形態は、本明細書において開示する化合物または薬学的に許容されるその塩もしくはエステル（例えば、式 I の化合物または薬学的に許容されるその塩もしくはエステル、あるいは式 1～103 の化合物または薬学的に許容されるその塩もしくはエステル）と、薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物を提供する。

20

【0010】

一実施形態は、治療有効量の本明細書において開示する化合物または薬学的に許容されるその塩もしくはエステル（例えば、式 I の化合物または薬学的に許容されるその塩もしくはそのエステル、あるいは式 1～103 の化合物または薬学的に許容されるその塩もしくはエステル）を投与することによって、ニューモウイルス亜科感染症の処置を必要とする哺乳動物（例えば、ヒト）におけるニューモウイルス亜科感染症を処置する方法を提供する。

【0011】

一実施形態は、治療有効量の本明細書において開示する化合物または薬学的に許容されるその塩もしくはエステル（例えば、式 I の化合物または薬学的に許容されるその塩もしくはエステル、あるいは式 1～103 の化合物または薬学的に許容されるその塩もしくはエステル）の互変異性体、多形、擬多形、非晶質形態、水和物、または溶媒和物を投与することによって、ニューモウイルス亜科感染症の処置を必要とする哺乳動物（例えば、ヒト）におけるニューモウイルス亜科感染症を処置する方法を提供する。

30

【0012】

一実施形態は、治療有効量の本明細書において開示する化合物または薬学的に許容されるその塩もしくはエステル（例えば、式 I の化合物または薬学的に許容されるその塩もしくはエステル）を投与することによって、呼吸器合胞体ウイルス感染症の処置を必要とする哺乳動物（例えば、ヒト）における呼吸器合胞体ウイルス感染症を処置する方法を提供する。

40

【0013】

一実施形態は、治療有効量の本明細書において開示する化合物または薬学的に許容されるその塩もしくはエステル（例えば、式 I の化合物または薬学的に許容されるその塩もしくはエステル、あるいは式 1～103 の化合物または薬学的に許容されるその塩もしくはエステル）の互変異性体、多形、擬多形、非晶質形態、水和物、または溶媒和物を投与することによって、呼吸器合胞体ウイルス感染症の処置を必要とする哺乳動物（例えば、ヒト）における呼吸器合胞体ウイルス感染症を処置する方法を提供する。

【0014】

一実施形態は、治療有効量の本明細書において開示する化合物または薬学的に許容されるその塩もしくはエステル（例えば、式 I の化合物または薬学的に許容されるその塩もし

50

くはエステル、あるいは式 1～103 の化合物または薬学的に許容されるその塩もしくはエステル）と、薬学的に許容される賦形剤または担体とを投与することによって、ニューモウイルス亜科感染症（例えば、呼吸器合胞体ウイルス感染症）の処置を必要とする哺乳動物（例えば、ヒト）におけるニューモウイルス亜科感染症（例えば、呼吸器合胞体ウイルス感染症）を処置する方法を提供する。

【0015】

一実施形態は、治療有効量の本明細書において開示する化合物または薬学的に許容されるその塩もしくはエステル（例えば、式 I の化合物または薬学的に許容されるその塩もしくはエステル、あるいは式 1～103 の化合物または薬学的に許容されるその塩もしくはエステル）を少なくとも 1 種の追加の治療剤と組み合わせて投与することによって、ニューモウイルス亜科感染症（例えば、呼吸器合胞体ウイルス感染症）の処置を必要とする哺乳動物（例えば、ヒト）におけるニューモウイルス亜科感染症（例えば、呼吸器合胞体ウイルス感染症）を処置する方法を提供する。

10

【0016】

一実施形態は、

a) 本明細書において開示する化合物または薬学的に許容されるその塩もしくはエステル（例えば、式 I の化合物または薬学的に許容されるその塩もしくはエステル、あるいは式 1～103 の化合物または薬学的に許容されるその塩もしくはエステル）を含む第 1 の医薬組成物と；

b) 感染性ニューモウイルス亜科ウイルスに対して活性な少なくとも 1 種の追加の治療剤を含む第 2 の医薬組成物とを含む治療有効量の組合せ医薬品を投与することによって、ニューモウイルス亜科感染症の処置を必要とする哺乳動物（例えば、ヒト）におけるニューモウイルス亜科感染症を処置する方法を提供する。

20

【0017】

一実施形態は、

a) 本明細書において開示する化合物または薬学的に許容されるその塩もしくはエステル（例えば、式 I の化合物ならびに薬学的に許容されるその塩およびエステル、ならびに式 1～103 の化合物および薬学的に許容されるその塩またはエステルから選択される治療剤と；

b) 感染性ニューモウイルス亜科ウイルスに対して活性な治療剤とを含む治療有効量の組合せ医薬品を投与することによって、ニューモウイルス亜科感染症の処置を必要とする哺乳動物（例えば、ヒト）におけるニューモウイルス亜科感染症を処置する方法を提供する。

30

【0018】

一実施形態は、

a) 本明細書において開示する化合物または薬学的に許容されるその塩もしくはエステル（例えば、式 I の化合物または薬学的に許容されるその塩もしくはエステル、あるいは式 1～103 の化合物または薬学的に許容されるその塩もしくはエステル）を含む第 1 の医薬組成物と；

b) 感染性呼吸器合胞体ウイルスに対して活性な少なくとも 1 種の追加の治療剤を含む第 2 の医薬組成物とを含む治療有効量の組合せ医薬品を投与することによって、呼吸器合胞体ウイルス感染症の処置を必要とする哺乳動物（例えば、ヒト）における呼吸器合胞体ウイルス感染症を処置する方法を提供する。

40

【0019】

一実施形態は、

a) 本明細書において開示する化合物または薬学的に許容されるその塩もしくはエステル（例えば、式 I の化合物ならびに薬学的に許容されるその塩およびエステル、ならびに式 1～103 の化合物および薬学的に許容されるその塩またはエステル）から選択される

50

治療剤と；

b) 感染性ニューモウイルス亜科ウイルスに対して活性な治療剤と

を含む治療有効量の組合せ医薬品を投与することによって、呼吸器合胞体ウイルス感染症の処置を必要とする哺乳動物（例えば、ヒト）における呼吸器合胞体ウイルス感染症を処置する方法を提供する。

【0020】

一実施形態は、医薬療法において使用するための、本明細書において開示する化合物または薬学的に許容されるその塩もしくはエステル（例えば、式 I の化合物または薬学的に許容されるその塩もしくはそのエステル、あるいは式 1～103 の化合物または薬学的に許容されるその塩もしくはエステル）を提供する。

10

【0021】

一実施形態は、ニューモウイルス亜科ウイルスまたは呼吸器合胞体ウイルスに起因するウイルス感染症の予防的または治療的処置において使用するための、本明細書において開示する化合物または薬学的に許容されるその塩もしくはエステル（例えば、式 I の化合物または薬学的に許容されるその塩もしくはそのエステル、あるいは式 1～103 の化合物または薬学的に許容されるその塩もしくはそのエステル）を提供する。

【0022】

一実施形態は、ニューモウイルス亜科ウイルスまたは呼吸器合胞体ウイルスに起因するウイルス感染症を処置するのに有用な医薬を製造するための、本明細書において開示する化合物または薬学的に許容されるその塩もしくはエステル（例えば、式 I の化合物または薬学的に許容されるその塩もしくはそのエステル、あるいは式 1～103 の化合物または薬学的に許容されるその塩もしくはそのエステル）の使用を提供する。

20

【0023】

一実施形態は、本明細書において開示する化合物（例えば、式 I の化合物または式 1～103 の化合物）を調製するのに有用な、本明細書において開示するプロセスおよび新規の中間体を提供する。

【0024】

一実施形態は、本明細書において開示する化合物を合成、分析、分離、単離、精製、特性決定、および検査するための新規の方法を提供する。

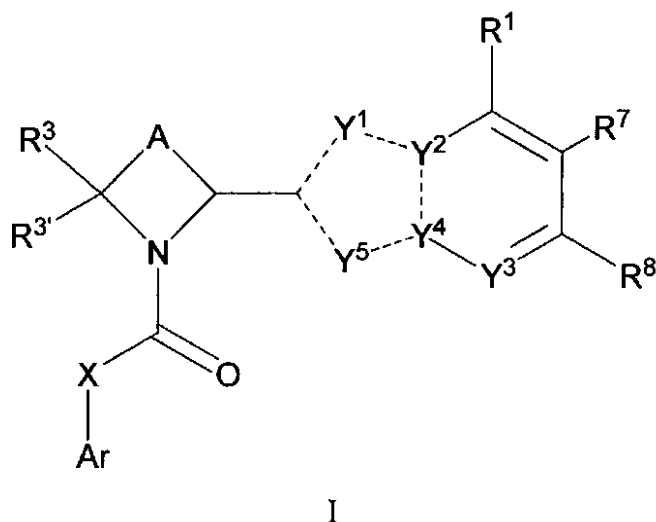
例えば、本発明は、以下の項目を提供する。

30

（項目 1）

式 I の化合物

【化 279】



40

または薬学的に許容されるその塩であって、

50

式中、

a) Y^1 は、N、NH、またはCHであり、 Y^2 はCであり、 Y^3 は、Nまたは CR^8 であり、 Y^4 は、NまたはCであり、 Y^5 は、N、 $NR^{2'}$ 、または CR^2 であり、ここで、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、 Y^4 、および Y^5 のうちの少なくとも2個は、独立に、N、NH、または $NR^{2'}$ であるか；あるいは

b) Y^1 は、N、NH、またはCHであり、 Y^2 は、NまたはCであり、 Y^3 は、Nまたは CR^8 であり、 Y^4 は、NまたはCであり、 Y^5 は、Nまたは $NR^{2'}$ であり、ここで、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、 Y^4 、および Y^5 のうちの少なくとも2個は、独立に、N、NH、または $NR^{2'}$ であるか；あるいは

c) Y^1 は、N、NH、またはCHであり、 Y^2 は、NまたはCであり、 Y^3 は CR^8 であり、 Y^4 は、NまたはCであり、 Y^5 は、N、 $NR^{2'}$ 、または CR^2 であり、ここで、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、 Y^4 、および Y^5 のうちの少なくとも2個は、独立に、N、NH、または $NR^{2'}$ であり、

破線結合----は、芳香環系をもたらすように、単結合および二重結合から選択され；

Aは $-(CR^4R^{4'})_n-$ であり、ここで、前記 $-(CR^4R^{4'})_n-$ のうちのいずれか1個の $CR^4R^{4'}$ は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)_p-$ 、NH、または NR^a で必要に応じて置き換えられていてもよく；

nは、3、4、5、または6であり；

各pは、1または2であり；

Arは、 $C_2 \sim C_{20}$ ヘテロシクリル基または $C_6 \sim C_{20}$ アリール基であり、ここで、前記 $C_2 \sim C_{20}$ ヘテロシクリル基または前記 $C_6 \sim C_{20}$ アリール基は、1～5個の R^6 で必要に応じて置換されており；

Xは、 $-C(R^{13})(R^{14})-$ 、 $-N(CH_2R^{14})-$ 、もしくは $-NH-$ であるか、またはXは存在せず；

R^1 は、H、 $-OR^{11}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}C(O)R^{11}$ 、 $-NR^{11}C(O)OR^{11}$ 、 $-NR^{11}C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 N_3 、CN、 NO_2 、 $-SR^{11}$ 、 $-S(O)_pR^a$ 、 $-NR^{11}S(O)_pR^a$ 、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 、 $-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-C(=O)SR^{11}$ 、 $-S(O)_p(OR^{11})$ 、 $-SO_2NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}S(O)_p(OR^{11})$ 、 $-NR^{11}SO_pNR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}C(=NR^{11})NR^{11}R^{12}$ 、ハロゲン、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルキニル、アリール $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $C_6 \sim C_{20}$ アリール、 $C_2 \sim C_{20}$ ヘテロシクリル、 $C_2 \sim C_{20}$ ヘテロシクリル $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキルまたは $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル $(C_1 \sim C_8)$ アルキルであり；

R^2 は、H、CN、 NO_2 、ハロゲン、または $(C_1 \sim C_8)$ アルキルであり；

$R^{2'}$ は、Hまたは $(C_1 \sim C_8)$ アルキルであり；

R^3 は、H、 $-OR^{11}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}C(O)R^{11}$ 、 $-NR^{11}C(O)OR^{11}$ 、 $-NR^{11}C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 N_3 、CN、 NO_2 、 $-SR^{11}$ 、 $-S(O)_pR^a$ 、 $-NR^{11}S(O)_pR^a$ 、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 、 $-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-C(=O)SR^{11}$ 、 $-S(O)_p(OR^{11})$ 、 $-SO_2NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}S(O)_p(OR^{11})$ 、 $-NR^{11}SO_pNR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}C(=NR^{11})NR^{11}R^{12}$ 、ハロゲン、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルキニル、アリール $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $C_6 \sim C_{20}$ アリール、 $C_2 \sim C_{20}$ ヘテロシクリル、 $C_2 \sim C_{20}$ ヘテロシクリル $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキルまたは $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル $(C_1 \sim C_8)$ アルキルであり；

$R^{3'}$ は、H、 $-OR^{11}$ 、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルキニル、アリール $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $C_6 \sim C_{20}$ アリール、 $C_2 \sim C_{20}$ ヘテロシクリル、 $C_2 \sim C_{20}$ ヘテロシクリル $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキルまたは $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル $(C_1 \sim C_8)$ アルキル

10

20

30

40

50

であり；

各 R^4 は、独立に、 H 、 $-OR^{11}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}C(O)R^{11}$ 、 $-NR^{11}C(O)OR^{11}$ 、 $-NR^{11}C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 N_3 、 CN 、 NO_2 、 SR^{11} 、 $-S(O)_pR^a$ 、 $-NR^{11}S(O)_pR^a$ 、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 、 $-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-C(=O)SR^{11}$ 、 $-S(O)_p(OR^{11})$ 、 $-SO_2NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}S(O)_p(OR^{11})$ 、 $-NR^{11}SO_pNR^{11}R^{12}$ 、 $NR^{11}C(=NR^{11})NR^{11}R^{12}$ 、ハロゲン、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルキニル、アリール $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $C_6 \sim C_{20}$ アリール、 $C_2 \sim C_{20}$ ヘテロシクリル、 $C_2 \sim C_{20}$ ヘテロシクリル $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキルまたは $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル $(C_1 \sim C_8)$ アルキルであり；

各 $R^{4'}$ は、独立に、 H 、 OR^{11} 、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルキニル、アリール $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $C_6 \sim C_{20}$ アリール、 $C_2 \sim C_{20}$ ヘテロシクリル、 $C_2 \sim C_{20}$ ヘテロシクリル $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル、または $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル $(C_1 \sim C_8)$ アルキルであるか；あるいは

隣接する炭素原子上の 2 個の R^4 は、一緒になる場合、それらが結合している 2 個の炭素の間に二重結合を形成してよい、または $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル環を形成してよく、ここで、前記 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル環の 1 個の炭素原子は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)_p-$ 、 $-NH-$ 、または $-NR^a-$ によって必要に応じて置き換えられていてもよい；あるいは

隣接していない炭素原子上の 2 個の R^4 は、一緒になる場合、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル環を形成してよく、ここで、前記 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル環の 1 個の炭素原子は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)_p-$ 、 $-NH-$ 、または $-NR^a-$ によって必要に応じて置き換えられていてもよい；あるいは

隣接する炭素原子上の 2 個の R^4 および 2 個の $R^{4'}$ は、一緒になる場合、必要に応じて置換されている C_6 アリール環を形成してよい；あるいは

同じ炭素原子上の 1 個の R^4 および 1 個の $R^{4'}$ は、一緒になる場合、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル環を形成してよく、ここで、前記 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル環の 1 個の炭素原子は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)_p-$ 、 $-NH-$ 、または $-NR^a-$ によって必要に応じて置き換えられていてもよく；

各 R^5 は、独立に、 H 、 $-OR^{11}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}C(O)R^{11}$ 、 $-NR^{11}C(O)OR^{11}$ 、 $-NR^{11}C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 N_3 、 CN 、 NO_2 、 SR^{11} 、 $-S(O)_pR^a$ 、 $-NR^{11}S(O)_pR^a$ 、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 、 $-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-C(=O)SR^{11}$ 、 $-S(O)_p(OR^{11})$ 、 $-SO_2NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}S(O)_p(OR^{11})$ 、 $-NR^{11}SO_pNR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}C(=NR^{11})NR^{11}R^{12}$ 、ハロゲン、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルキニル、アリール $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $C_6 \sim C_{20}$ アリール、 $C_2 \sim C_{20}$ ヘテロシクリル、 $C_2 \sim C_{20}$ ヘテロシクリル $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキルまたは $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル $(C_1 \sim C_8)$ アルキルであり；

各 $R^{5'}$ は、独立に、 H 、 $-OR^{11}$ 、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルキニル、アリール $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $C_6 \sim C_{20}$ アリール、 $C_2 \sim C_{20}$ ヘテロシクリル、 $C_2 \sim C_{20}$ ヘテロシクリル $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキルまたは $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル $(C_1 \sim C_8)$ アルキルであり；

各 R^6 は、独立に、 H 、オキソ、 $-OR^{11}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}C(O)R^{11}$ 、 $-NR^{11}C(O)OR^{11}$ 、 $-NR^{11}C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 N_3 、 CN 、 NO_2 、 SR^{11} 、 $-S(O)_pR^a$ 、 $-NR^{11}S(O)_pR^a$ 、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 、 $-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-C(=O)SR^{11}$ 、 $-$

10

20

30

40

50

$S(O)_p(OR^{11})$ 、 $-SO_2NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}S(O)_p(OR^{11})$ 、 $-NR^{11}SO_pNR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}C(=NR^{11})NR^{11}R^{12}$ 、ハロゲン、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルキニル、アリール $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $C_6 \sim C_{20}$ アリール、 $C_2 \sim C_{20}$ ヘテロシクリル、 $C_2 \sim C_{20}$ ヘテロシクリル $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキルまたは $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル $(C_1 \sim C_8)$ アルキルであるか；あるいは

隣接する炭素原子上の 2 個の R^6 は、一緒になる場合、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル環を形成してよく、ここで、前記 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル環の 1 個の炭素原子は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)_p-$ 、 $-NH-$ 、または $-NR^a-$ によって必要に応じて置き換えられていてもよい；あるいは

前記 Ar の必須のカルボニル基に隣接する任意の R^6 は、 R^3 と一緒になる場合、結合または $-(CR^5R^{5'})_m-$ 基を形成してよく、ここで、 m は 1 または 2 であるか；あるいは

前記 Ar の必須のカルボニル基に隣接する任意の R^6 は、 R^2 または $R^{2'}$ と一緒になる場合、結合を形成してよく；

R^7 は、 H 、 $-OR^{11}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}C(O)R^{11}$ 、 $-NR^{11}C(O)OR^{11}$ 、 $-NR^{11}C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 N_3 、 CN 、 NO_2 、 $-SR^{11}$ 、 $-S(O)_pR^a$ 、 $-NR^{11}S(O)_pR^a$ 、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 、 $-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-C(=O)SR^{11}$ 、 $-S(O)_p(OR^{11})$ 、 $-SO_2NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}S(O)_p(OR^{11})$ 、 $-NR^{11}SO_pNR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}C(=NR^{11})NR^{11}R^{12}$ 、ハロゲン、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルキニル、アリール $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $C_6 \sim C_{20}$ アリール、 $C_2 \sim C_{20}$ ヘテロシクリル、 $C_2 \sim C_{20}$ ヘテロシクリル $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキルまたは $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル $(C_1 \sim C_8)$ アルキルであり；

R^8 は、 H 、 $-OR^{11}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}C(O)R^{11}$ 、 $-NR^{11}C(O)OR^{11}$ 、 $-NR^{11}C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 N_3 、 CN 、 NO_2 、 $-SR^{11}$ 、 $-S(O)_pR^a$ 、 $-NR^{11}S(O)_pR^a$ 、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 、 $-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-C(=O)SR^{11}$ 、 $-S(O)_p(OR^{11})$ 、 $-SO_2NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}S(O)_p(OR^{11})$ 、 $-NR^{11}SO_pNR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}C(=NR^{11})NR^{11}R^{12}$ 、ハロゲン、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルキニル、アリール $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $C_6 \sim C_{20}$ アリール、 $C_2 \sim C_{20}$ ヘテロシクリル、 $C_2 \sim C_{20}$ ヘテロシクリル $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキルまたは $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル $(C_1 \sim C_8)$ アルキルであり；

$R^{8'}$ は、 H 、 $-OR^{11}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}C(O)R^{11}$ 、 $-NR^{11}C(O)OR^{11}$ 、 $-NR^{11}C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 N_3 、 CN 、 NO_2 、 $-SR^{11}$ 、 $-S(O)_pR^a$ 、 $-NR^{11}S(O)_pR^a$ 、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 、 $-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-C(=O)SR^{11}$ 、 $-S(O)_p(OR^{11})$ 、 $-SO_2NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}S(O)_p(OR^{11})$ 、 $-NR^{11}SO_pNR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}C(=NR^{11})NR^{11}R^{12}$ 、ハロゲン、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルキニル、アリール $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $C_6 \sim C_{20}$ アリール、 $C_2 \sim C_{20}$ ヘテロシクリル、 $C_2 \sim C_{20}$ ヘテロシクリル $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキルまたは $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル $(C_1 \sim C_8)$ アルキルであり；

各 R^a は、独立に、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_8)$ ハロアルキル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルキニル、アリール $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $C_6 \sim C_{20}$ アリール、 $C_2 \sim C_{20}$ ヘテロシクリル、 $C_2 \sim C_{20}$ ヘテロシクリル $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル、または $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル $(C_1 \sim C_8)$ アルキルであり、ここで、 R^a の任意の $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_1$

10

20

30

40

50

～C₈) ハロアルキル、(C₂～C₈) アルケニル、または(C₂～C₈) アルキニルは、1個または複数のOH、NH₂、CO₂H、C₂～C₂₀ ヘテロシクリルで必要に応じて置換されており、R^aの任意のアリール(C₁～C₈) アルキル、C₆～C₂₀ アリール、C₂～C₂₀ ヘテロシクリル、(C₃～C₇) シクロアルキル、または(C₃～C₇) シクロアルキル(C₁～C₈) アルキルは、1個または複数の-OH、-NH₂、CO₂H、C₂～C₂₀ ヘテロシクリル、または(C₁～C₈) アルキルで必要に応じて置換されており；

各R^{1 1}または各R^{1 2}は、独立に、H、(C₁～C₈) アルキル、(C₂～C₈) アルケニル、(C₂～C₈) アルキニル、アリール(C₁～C₈) アルキル、C₆～C₂₀ アリール、C₂～C₂₀ ヘテロシクリル、(C₃～C₇) シクロアルキル、(C₃～C₇) シクロアルキル(C₁～C₈) アルキル、-C(=O)R^a、または-S(O)_pR^aであるか；あるいはR^{1 1}およびR^{1 2}が窒素に結合している場合、それらは必要に応じて、それらが両方とも結合している窒素と一緒に、3～7員の複素環を形成していてもよく、ここで、前記複素環の任意の1個の炭素原子は、-O-、-S-、-S(O)_p-、-NH-、-NR^a-、または-C(O)-で必要に応じて置き換えられていてもよく；

R^{1 3}は、Hまたは(C₁～C₈) アルキルであり；

R^{1 4}は、H、(C₁～C₈) アルキル、NR^{1 1}R^{1 2}、NR^{1 1}C(O)R^{1 1}、NR^{1 1}C(O)OR^{1 1}、NR^{1 1}C(O)NR^{1 1}R^{1 2}、NR^{1 1}S(O)_pR^a、-NR^{1 1}S(O)_p(OR^{1 1})、またはNR^{1 1}SO_pNR^{1 1}R^{1 2}であり；

ここで、各R¹、各R²、各R^{2'}、各R³、各R^{3'}、各R⁴、各R^{4'}、各R⁵、各R^{5'}、各R⁶、各R⁷、各R⁸、各R^{8'}、各R^{1 1}、または各R^{1 2}の各(C₁～C₈) アルキル、各(C₂～C₈) アルケニル、各(C₂～C₈) アルキニル、各アリール(C₁～C₈) アルキル、各C₆～C₂₀ アリール、各C₂～C₂₀ ヘテロシクリル、各C₂～C₂₀ ヘテロシクリル(C₁～C₈) アルキル、各(C₃～C₇) シクロアルキル、または各(C₃～C₇) シクロアルキル(C₁～C₈) アルキルは、独立に、1個または複数のオキソ、ハロゲン、ヒドロキシ、-NH₂、CN、N₃、-N(R^a)₂、-NHR^a、-SH、-SR^a、-S(O)_pR^a、-OR^a、(C₁～C₈) アルキル、(C₁～C₈) ハロアルキル、-C(O)R^a、-C(O)H、-C(=O)OR^a、-C(=O)OH、-C(=O)N(R^a)₂、-C(=O)NHR^a、-C(=O)NH₂、-NHS(O)_pR^a、-NR^aS(O)_pR^a、-NHC(O)R^a、-NR^aC(O)R^a、-NHC(O)OR^a、-NR^aC(O)OR^a、-NR^aC(O)NHR^a、-NR^aC(O)N(R^a)₂、-NR^aC(O)NH₂、-NHC(O)NHR^a、-NHC(O)N(R^a)₂、-NHC(O)NH₂、=NH、=NOH、=NOR^a、-NR^aS(O)_pNHR^a、-NR^aS(O)_pN(R^a)₂、-NR^aS(O)_pNH₂、-NHS(O)_pNHR^a、-NHS(O)_pN(R^a)₂、-NHS(O)_pNH₂、-OC(=O)R^a、-OP(O)(OH)₂またはR^aで必要に応じて置換されている、

化合物または薬学的に許容されるその塩。

(項目2)

a) Y¹が、N、NH、またはCHであり、Y²がCであり、Y³が、NまたはCR^{8'}であり、Y⁴が、NまたはCであり、Y⁵が、N、NR^{2'}またはCR²であり、ここで、Y¹、Y²、Y³、Y⁴、およびY⁵のうちの少なくとも2個は、独立に、N、NH、またはNR^{2'}であるか；あるいは

b) Y¹が、N、NH、またはCHであり、Y²が、NまたはCであり、Y³が、NまたはCR^{8'}であり、Y⁴が、NまたはCであり、Y⁵が、NまたはNR^{2'}であり、ここで、Y¹、Y²、Y³、Y⁴、およびY⁵のうちの少なくとも2個は、独立に、N、NH、またはNR^{2'}であるか；あるいは

c) Y¹が、N、NH、またはCHであり、Y²が、NまたはCであり、Y³がCR^{8'}であり、Y⁴が、NまたはCであり、Y⁵が、N、NR^{2'}またはCR²であり、こ

10

20

30

40

50

で、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、 Y^4 、および Y^5 のうちの少なくとも2個は、独立に、N、NH、または NR^2 であり；

破線結合----は、芳香環系をもたらすように、単結合および二重結合から選択され；

Aが $-(CR^4R^4')_n-$ であり、ここで、前記 $-(CR^4R^4')_n-$ のうちの任意の1個の CR^4R^4' は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)_p-$ 、NH、または NR^a が必要に応じて置き換えられていてもよく；

nが、3、4、5、または6であり；

各pが、1または2であり；

Arが、 $C_2 \sim C_{20}$ ヘテロシクリル基または $C_6 \sim C_{20}$ アリール基であり、ここで、前記 $C_2 \sim C_{20}$ ヘテロシクリル基または前記 $C_6 \sim C_{20}$ アリール基は、1～5個の R^6 が必要に応じて置換されており；

Xが、 $-C(R^{13})(R^{14})-$ 、 $-N(CH_2R^{14})-$ 、もしくは $-NH-$ であるか、またはXが存在せず；

R^1 が、H、 $-OR^{11}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}C(O)R^{11}$ 、 $-NR^{11}C(O)OR^{11}$ 、 $-NR^{11}C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 N_3 、CN、 NO_2 、 $-SR^{11}$ 、 $-S(O)_pR^a$ 、 $-NR^{11}S(O)_pR^a$ 、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 、 $-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-C(=O)SR^{11}$ 、 $-S(O)_p(OR^{11})$ 、 $-SO_2NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}S(O)_p(OR^{11})$ 、 $-NR^{11}SO_pNR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}C(=NR^{11})NR^{11}R^{12}$ 、ハロゲン、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルキニル、アリール $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $C_6 \sim C_{20}$ アリール、 $C_2 \sim C_{20}$ ヘテロシクリル、 $C_2 \sim C_{20}$ ヘテロシクリル $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキルまたは $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル $(C_1 \sim C_8)$ アルキルであり；

R^2 が、H、CN、 NO_2 、ハロゲン、または $(C_1 \sim C_8)$ アルキルであり；

$R^{2'}$ が、Hまたは $(C_1 \sim C_8)$ アルキルであり；

R^3 が、H、 $-OR^{11}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}C(O)R^{11}$ 、 $-NR^{11}C(O)OR^{11}$ 、 $-NR^{11}C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 N_3 、CN、 NO_2 、 $-SR^{11}$ 、 $-S(O)_pR^a$ 、 $-NR^{11}S(O)_pR^a$ 、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 、 $-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-C(=O)SR^{11}$ 、 $-S(O)_p(OR^{11})$ 、 $-SO_2NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}S(O)_p(OR^{11})$ 、 $-NR^{11}SO_pNR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}C(=NR^{11})NR^{11}R^{12}$ 、ハロゲン、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルキニル、アリール $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $C_6 \sim C_{20}$ アリール、 $C_2 \sim C_{20}$ ヘテロシクリル、 $C_2 \sim C_{20}$ ヘテロシクリル $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキルまたは $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル $(C_1 \sim C_8)$ アルキルであり；

$R^{3'}$ が、H、 $-OR^{11}$ 、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルキニル、アリール $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $C_6 \sim C_{20}$ アリール、 $C_2 \sim C_{20}$ ヘテロシクリル、 $C_2 \sim C_{20}$ ヘテロシクリル $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキルまたは $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル $(C_1 \sim C_8)$ アルキルであり；

各 R^4 が、独立に、H、 $-OR^{11}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}C(O)R^{11}$ 、 $-NR^{11}C(O)OR^{11}$ 、 $-NR^{11}C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 N_3 、CN、 NO_2 、 SR^{11} 、 $-S(O)_pR^a$ 、 $-NR^{11}S(O)_pR^a$ 、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 、 $-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-C(=O)SR^{11}$ 、 $-S(O)_p(OR^{11})$ 、 $-SO_2NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}S(O)_p(OR^{11})$ 、 $-NR^{11}SO_pNR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}C(=NR^{11})NR^{11}R^{12}$ 、ハロゲン、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルキニル、アリール $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $C_6 \sim C_{20}$ アリール、 $C_2 \sim C_{20}$ ヘテロシクリル、 $C_2 \sim C_{20}$ ヘテロシクリル $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキルまたは $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル $(C_1 \sim C_8)$ アルキルであり；

各 R^4 が、独立に、H、 OR^{11} 、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルキニル、アリール $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $C_6 \sim C_{20}$ アリール、 $C_2 \sim C_{20}$ ヘテロシクリル、 $C_2 \sim C_{20}$ ヘテロシクリル $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキルまたは $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル $(C_1 \sim C_8)$ アルキルであり；

各 R^6 が、独立に、H、オキソ、 $-OR^{11}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}C(O)R^{11}$ 、 $-NR^{11}C(O)OR^{11}$ 、 $-NR^{11}C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 N_3 、 CN 、 NO_2 、 $-SR^{11}$ 、 $-S(O)_pR^a$ 、 $-NR^{11}S(O)_pR^a$ 、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 、 $-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-C(=O)SR^{11}$ 、 $-S(O)_p(OR^{11})$ 、 $-SO_2NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}S(O)_p(OR^{11})$ 、 $-NR^{11}SO_pNR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}C(=NR^{11})NR^{11}R^{12}$ 、ハロゲン、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルキニル、アリール $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $C_6 \sim C_{20}$ アリール、 $C_2 \sim C_{20}$ ヘテロシクリル、 $C_2 \sim C_{20}$ ヘテロシクリル $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキルまたは $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル $(C_1 \sim C_8)$ アルキルであり；

R^7 が、H、 $-OR^{11}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}C(O)R^{11}$ 、 $-NR^{11}C(O)OR^{11}$ 、 $-NR^{11}C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 N_3 、 CN 、 NO_2 、 $-SR^{11}$ 、 $-S(O)_pR^a$ 、 $-NR^{11}S(O)_pR^a$ 、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 、 $-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-C(=O)SR^{11}$ 、 $-S(O)_p(OR^{11})$ 、 $-SO_2NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}S(O)_p(OR^{11})$ 、 $-NR^{11}SO_pNR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}C(=NR^{11})NR^{11}R^{12}$ 、ハロゲン、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルキニル、アリール $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $C_6 \sim C_{20}$ アリール、 $C_2 \sim C_{20}$ ヘテロシクリル、 $C_2 \sim C_{20}$ ヘテロシクリル $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキルまたは $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル $(C_1 \sim C_8)$ アルキルであり；

R^8 が、H、 $-OR^{11}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}C(O)R^{11}$ 、 $-NR^{11}C(O)OR^{11}$ 、 $-NR^{11}C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 N_3 、 CN 、 NO_2 、 $-SR^{11}$ 、 $-S(O)_pR^a$ 、 $-NR^{11}S(O)_pR^a$ 、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 、 $-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-C(=O)SR^{11}$ 、 $-S(O)_p(OR^{11})$ 、 $-SO_2NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}S(O)_p(OR^{11})$ 、 $-NR^{11}SO_pNR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}C(=NR^{11})NR^{11}R^{12}$ 、ハロゲン、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルキニル、アリール $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $C_6 \sim C_{20}$ アリール、 $C_2 \sim C_{20}$ ヘテロシクリル、 $C_2 \sim C_{20}$ ヘテロシクリル $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキルまたは $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル $(C_1 \sim C_8)$ アルキルであり；

R^8 が、H、 $-OR^{11}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}C(O)R^{11}$ 、 $-NR^{11}C(O)OR^{11}$ 、 $-NR^{11}C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 N_3 、 CN 、 NO_2 、 $-SR^{11}$ 、 $-S(O)_pR^a$ 、 $-NR^{11}S(O)_pR^a$ 、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 、 $-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-C(=O)SR^{11}$ 、 $-S(O)_p(OR^{11})$ 、 $-SO_2NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}S(O)_p(OR^{11})$ 、 $-NR^{11}SO_pNR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}C(=NR^{11})NR^{11}R^{12}$ 、ハロゲン、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルキニル、アリール $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $C_6 \sim C_{20}$ アリール、 $C_2 \sim C_{20}$ ヘテロシクリル、 $C_2 \sim C_{20}$ ヘテロシクリル $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキルまたは $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル $(C_1 \sim C_8)$ アルキルであり；

各 R^a が、独立に、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_8)$ ハロアルキル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルキニル、アリール $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $C_6 \sim C_{20}$ アリール、 $C_2 \sim C_{20}$ ヘテロシクリル、 $C_2 \sim C_{20}$ ヘテロシクリル $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル、または $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル $(C_1 \sim C_8)$ アルキルであり、ここで、 R^a の任意の $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_1$

10

20

30

40

50

～C₈) ハロアルキル、(C₂～C₈) アルケニル、または(C₂～C₈) アルキニルは、1個または複数のOH、NH₂、CO₂H、C₂～C₂₀ ヘテロシクリルで必要に応じて置換されており、R^aの任意のアリール(C₁～C₈) アルキル、C₆～C₂₀ アリール、C₂～C₂₀ ヘテロシクリル、(C₃～C₇) シクロアルキル、または(C₃～C₇) シクロアルキル(C₁～C₈) アルキルは、1個または複数の-OH、-NH₂、CO₂H、C₂～C₂₀ ヘテロシクリル、または(C₁～C₈) アルキルで必要に応じて置換されており；

各R^{1 1}または各R^{1 2}が、独立に、H、(C₁～C₈) アルキル、(C₂～C₈) アルケニル、(C₂～C₈) アルキニル、アリール(C₁～C₈) アルキル、C₆～C₂₀ アリール、C₂～C₂₀ ヘテロシクリル、(C₃～C₇) シクロアルキル、(C₃～C₇) シクロアルキル(C₁～C₈) アルキル、-C(=O)R^a、または-S(O)_pR^aであるか；あるいはR^{1 1}およびR^{1 2}が窒素に結合している場合、それらは必要に応じて、それらが両方とも結合している窒素と一緒に、3～7員の複素環を形成していてもよく、ここで、前記複素環の任意の1個の炭素原子は、-O-、-S-、-S(O)_p-、-NH-、-NR^a-、または-C(O)-で必要に応じて置き換えられていてもよく；

R^{1 3}が、Hまたは(C₁～C₈) アルキルであり；

R^{1 4}が、H、(C₁～C₈) アルキル、NR^{1 1}R^{1 2}、NR^{1 1}C(O)R^{1 1}、NR^{1 1}C(O)OR^{1 1}、NR^{1 1}C(O)NR^{1 1}R^{1 2}、NR^{1 1}S(O)_pR^a、-NR^{1 1}S(O)_p(OR^{1 1})、またはNR^{1 1}SO_pNR^{1 1}R^{1 2}であり；

ここで、各R¹、各R²、各R^{2'}、各R³、各R^{3'}、各R⁴、各R^{4'}、各R⁶、各R⁷、各R⁸、各R^{8'}、各R^{1 1}、または各R^{1 2}の各(C₁～C₈) アルキル、各(C₂～C₈) アルケニル、各(C₂～C₈) アルキニル、各アリール(C₁～C₈) アルキル、各C₆～C₂₀ アリール、各C₂～C₂₀ ヘテロシクリル、各C₂～C₂₀ ヘテロシクリル(C₁～C₈) アルキル、各(C₃～C₇) シクロアルキル、または各(C₃～C₇) シクロアルキル(C₁～C₈) アルキルは、独立に、1個または複数のオキソ、ハロゲン、ヒドロキシ、-NH₂、CN、N₃、-N(R^a)₂、-NHR^a、-SH、-SR^a、-S(O)_pR^a、-OR^a、(C₁～C₈) アルキル、(C₁～C₈) ハロアルキル、-C(O)R^a、-C(O)H、-C(=O)OR^a、-C(=O)OH、-C(=O)N(R^a)₂、-C(=O)NHR^a、-C(=O)NH₂、-NHS(O)_pR^a、-NR^aS(O)_pR^a、-NHC(O)R^a、-NR^aC(O)R^a、-NHC(O)OR^a、-NR^aC(O)OR^a、-NR^aC(O)NHR^a、-NR^aC(O)N(R^a)₂、-NR^aC(O)NH₂、-NHC(O)NHR^a、-NHC(O)N(R^a)₂、-NHC(O)NH₂、=NH、=NOH、=NOR^a、-NR^aS(O)_pNHR^a、-NR^aS(O)_pN(R^a)₂、-NR^aS(O)_pNH₂、-NHS(O)_pNHR^a、-NHS(O)_pN(R^a)₂、-NHS(O)_pNH₂、-OC(=O)R^a、-OP(O)(OH)₂またはR^aで必要に応じて置換されている、項目1に記載の化合物。

(項目3)

前記式Iの化合物が式Icの化合物

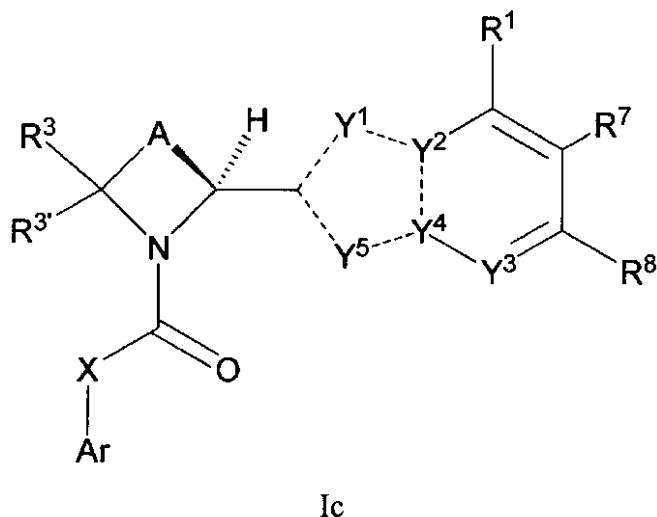
10

20

30

40

【化 2 8 0】



10

である、項目 1 に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

(項目 4)

R^3 および $R^{3'}$ が各々 H である、項目 1 から 3 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 5)

n が 3 である、項目 1 から 4 のいずれか一項に記載の化合物。

20

(項目 6)

各 R^4 および各 $R^{4'}$ が H である、項目 1 から 5 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 7)

A が $-(CH_2)_3-$ である、項目 1 から 6 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 8)

a) Y^1 が、N、NH、または CH であり、 Y^2 が C であり、 Y^3 が N であり、 Y^4 が、N または C であり、 Y^5 が、 $NR^{2'}$ または CR^2 であり、ここで、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、 Y^4 、および Y^5 のうちの少なくとも 2 個は、独立に、N、NH、または $NR^{2'}$ であるか；あるいは

30

b) Y^1 が、N、NH、または CH であり、 Y^2 が、N または C であり、 Y^3 が、N または $CR^{8'}$ であり、 Y^4 が、N または C であり、 Y^5 が N であり、ここで、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、 Y^4 、および Y^5 のうちの少なくとも 2 個は、独立に、N または NH であるか；あるいは

c) Y^1 が、N、NH、または CH であり、 Y^2 が、N または C であり、 Y^3 が $CR^{8'}$ であり、 Y^4 が、N または C であり、 Y^5 が、 $NR^{2'}$ または CR^2 であり、ここで、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、 Y^4 、および Y^5 のうちの少なくとも 2 個は、独立に、N、NH、または $NR^{2'}$ である、項目 1 から 7 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 9)

a) Y^1 が N であり、 Y^2 が C であり、 Y^3 が N であり、 Y^4 が N であり、 Y^5 が CR^2 であるか；または

40

b) Y^1 が N であり、 Y^2 が N であり、 Y^3 が $CR^{8'}$ であり、 Y^4 が C であり、 Y^5 が CR^2 である、項目 1 から 7 のいずれか一項に記載の化合物。

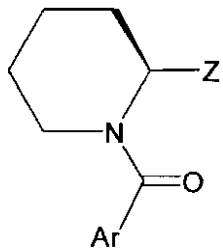
(項目 10)

$R^{2'}$ 、 R^2 、および $R^{8'}$ が各々 H である、項目 1 から 8 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 11)

前記式 I の化合物が、式 I x 4 の化合物

【化 2 8 1】

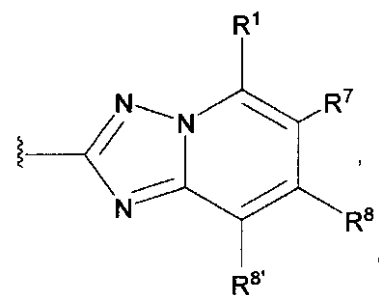
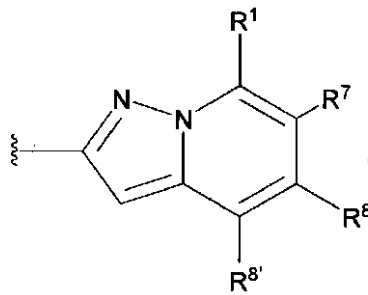
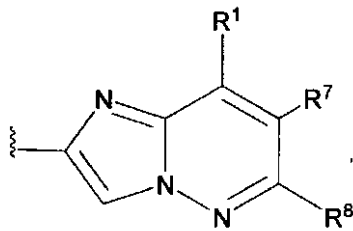


Ix4

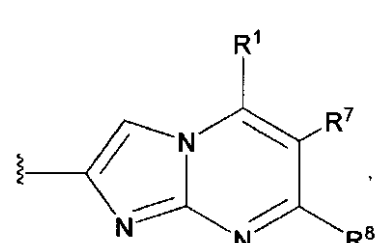
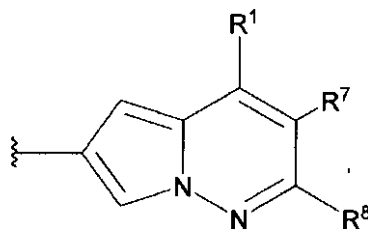
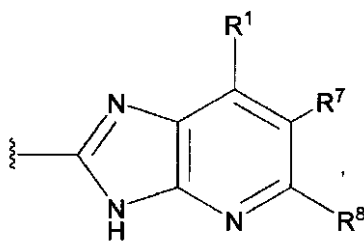
10

であり、式中、Zは、

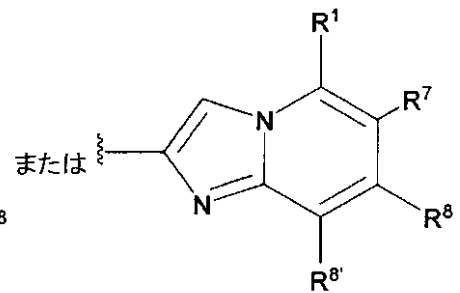
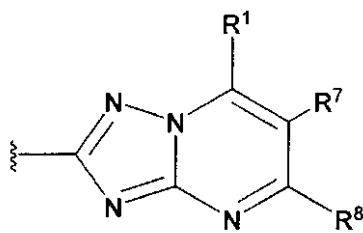
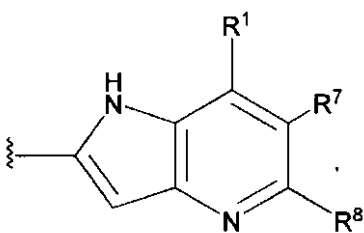
【化 2 8 2】



20



30



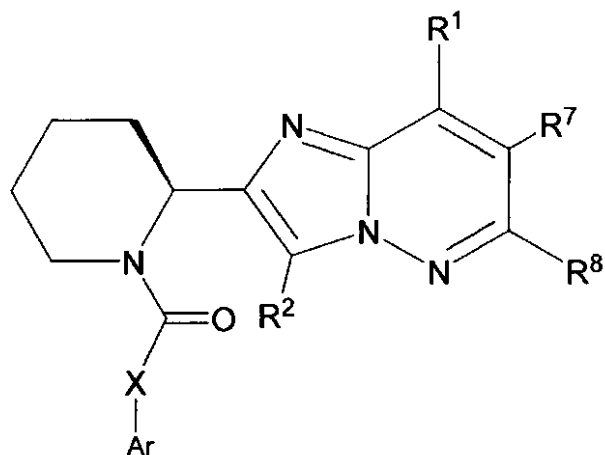
である、項目 1 に記載の化合物またはその塩。

40

(項目 1 2)

前記式 I の化合物が、式 I m の化合物である、

【化 2 8 3】



Im

10

項目 1 に記載の化合物またはその塩。

(項目 1 3)

R^2 が H である、項目 1 2 に記載の化合物。

20

(項目 1 4)

X が $-C(R^{13})(R^{14})-$ であるか、または X が存在しない、項目 1 から 1 0 または 1 2 から 1 3 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 1 5)

R^{13} が H であり、 R^{14} が $-NHS(O)_2(C_1 \sim C_3)$ アルキルである、項目 1 から 1 0 または 1 2 から 1 3 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 1 6)

X が存在しない、項目 1 から 1 0 または 1 2 から 1 3 からのいずれか一項に記載の化合物。

(項目 1 7)

30

R^7 が、H または $(C_1 \sim C_8)$ アルキルであり、ここで、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキルは、1 個または複数のオキソ、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-NH_2$ 、CN、 N_3 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-NHR^a$ 、 $-SH$ 、 $-SR^a$ 、 $S(O)_p R^a$ 、 $-OR^a$ 、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_8)$ ハロアルキル、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)H$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)N(R^a)_2$ 、 $-C(=O)NHR^a$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-NHS(O)_p R^a$ 、 $-NR^a S(O)_p R^a$ 、 $-NHC(O)R^a$ 、 $-NR^a C(O)R^a$ 、 $-NHC(O)OR^a$ 、 $-NR^a C(O)OR^a$ 、 $-NR^a C(O)NHR^a$ 、 $-NR^a C(O)N(R^a)_2$ 、 $-NR^a C(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)NHR^a$ 、 $-NHC(O)N(R^a)_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $=NH$ 、 $=NOH$ 、 $=NOR^a$ 、 $-NR^a S(O)_p NHR^a$ 、 $-NR^a S(O)_p N(R^a)_2$ 、 $-NR^a S(O)_p NH_2$ 、 $-NHS(O)_p NHR^a$ 、 $-NHS(O)_p N(R^a)_2$ 、 $-NHS(O)_p NH_2$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-OP(O)(OH)_2$ または R^a で必要に応じて置換されている、項目 1 から 1 6 のいずれか一項に記載の化合物。

40

(項目 1 8)

R^7 が、H またはメチルである、項目 1 から 1 6 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 1 9)

R^1 が、H、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、または $C_2 \sim C_{20}$ ヘテロシクリルであり、ここで、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキルまたは $C_2 \sim C_{20}$ ヘテロシクリルは、1 個または複数のオキソ、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-NH_2$ 、CN、 N_3 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-NHR^a$ 、 $-SH$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)_p R^a$ 、 $-OR^a$ 、 $(C_1 \sim C_8)$ ア

50

ルキル、 $(C_1 \sim C_8)$ ハロアルキル、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)H$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)N(R^a)_2$ 、 $-C(=O)NHR^a$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $NHS(O)_pR^a$ 、 $-NR^aS(O)_pR^a$ 、 $-NHC(O)R^a$ 、 $-NR^aC(O)R^a$ 、 $-NHC(O)OR^a$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-NR^aC(O)NHR^a$ 、 $-NR^aC(O)N(R^a)_2$ 、 $-NR^aC(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)NHR^a$ 、 $-NHC(O)N(R^a)_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $=NH$ 、 $=NOH$ 、 $=NOR^a$ 、 $-NR^aS(O)_pNHR^a$ 、 $-NR^aS(O)_pN(R^a)_2$ 、 $-NR^aS(O)_pNH_2$ 、 $-NHS(O)_pNHR^a$ 、 $-NHS(O)_pN(R^a)_2$ 、 $-NHS(O)_pNH_2$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-OP(O)(OH)_2$ または R^a で必要に応じて置換されている、項目 1 から 18 のいずれか一項に記載の化合物。

10

(項目 20)

R^1 が、 H 、 $(C_1 \sim C_3)$ アルキル、または $-NR^{11}R^{12}$ であり、ここで、各 R^{11} または各 R^{12} は、独立に、 H または $(C_1 \sim C_3)$ アルキルであるか；あるいは R^{11} および R^{12} は、それらが両方とも結合している窒素と一緒に、3～7 員の複素環を形成しており、ここで、前記複素環の任意の 1 個の炭素原子は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)_p-$ 、 $-NH-$ 、 $-NR^a-$ 、または $-C(O)-$ で必要に応じて置き換えられていてもよい、項目 1 から 18 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 21)

R^1 が、 H 、メチル、またはアゼチジニルである、項目 1 から 18 のいずれか一項に記載の化合物。

20

(項目 22)

R^8 が、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、または $C_2 \sim C_{20}$ ヘテロシクリルであり、ここで、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキルまたは $C_2 \sim C_{20}$ ヘテロシクリルは、1 個または複数のオキソ、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-NH_2$ 、 CN 、 N_3 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-NHR^a$ 、 $-SH$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)_pR^a$ 、 $-OR^a$ 、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_8)$ ハロアルキル、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)H$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)N(R^a)_2$ 、 $-C(=O)NHR^a$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-NHS(O)_pR^a$ 、 $-NR^aS(O)_pR^a$ 、 $-NHC(O)R^a$ 、 $-NR^aC(O)R^a$ 、 $-NHC(O)OR^a$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-NR^aC(O)NHR^a$ 、 $-NR^aC(O)N(R^a)_2$ 、 $-NR^aC(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)NHR^a$ 、 $-NHC(O)N(R^a)_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $=NH$ 、 $=NOH$ 、 $=NOR^a$ 、 $-NR^aS(O)_pNHR^a$ 、 $-NR^aS(O)_pN(R^a)_2$ 、 $-NR^aS(O)_pNH_2$ 、 $-NHS(O)_pNHR^a$ 、 $-NHS(O)_pN(R^a)_2$ 、 $-NHS(O)_pNH_2$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-OP(O)(OH)_2$ または R^a で必要に応じて置換されている、項目 1 から 21 のいずれか一項に記載の化合物。

30

(項目 23)

R^8 が、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、アゼチジニル、またはピロリジニルであり、ここで、アゼチジニルまたはピロリジニルは、1 個または複数のオキソ、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-NH_2$ 、 CN 、 N_3 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-NHR^a$ 、 $-SH$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)_pR^a$ 、 $-OR^a$ 、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_8)$ ハロアルキル、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)H$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)N(R^a)_2$ 、 $-C(=O)NHR^a$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-NHS(O)_pR^a$ 、 $-NR^aS(O)_pR^a$ 、 $-NHC(O)R^a$ 、 $-NR^aC(O)R^a$ 、 $-NHC(O)OR^a$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-NR^aC(O)NHR^a$ 、 $-NR^aC(O)N(R^a)_2$ 、 $-NR^aC(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)NHR^a$ 、 $-NHC(O)N(R^a)_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $=NH$ 、 $=NOH$ 、 $=NOR^a$ 、 $-NR^aS(O)_pNHR^a$ 、 $-NR^aS(O)_pN(R^a)_2$ 、 $-NR^aS(O)_pNH_2$ 、 $-NHS(O)_pNHR^a$ 、 $-NHS(O)_pN(R^a)_2$ 、 $-NHS(O)_pNH_2$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-OP(O)(OH)_2$ または R^a で必要に応じて置換されている、項目 1 から 21 のいずれか一項に記載の化合物。

40

50

(項目 2 4)

R⁸ が、メチル、アゼチジニル、またはピロリジニルであり、ここで、アゼチジニルまたはピロリジニルは、1 個または複数のヒドロキシ、NH₂、または CN で必要に応じて置換されている、項目 1 から 2 1 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 2 5)

A r が、フェニルまたは 5 ～ 6 員の単環式ヘテロアリールであり、ここで、フェニルまたは 5 ～ 6 員の単環式ヘテロアリールは、1 ～ 5 個の R⁶ で必要に応じて置換されている、項目 1 から 2 4 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 2 6)

A r が、フェニル、ピリジニル、またはチエニルであり、ここで、フェニル、ピリジニル、またはチエニルは、1 ～ 5 個の R⁶ で必要に応じて置換されている、項目 1 から 2 4 のいずれか一項に記載の化合物。

10

(項目 2 7)

各 R⁶ が、-NR^{1 1}S(O)_pR^a、ハロゲン、または(C₁～C₈)アルキルである、項目 1 から 2 6 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 2 8)

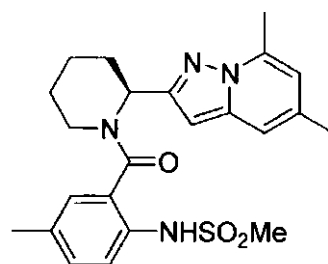
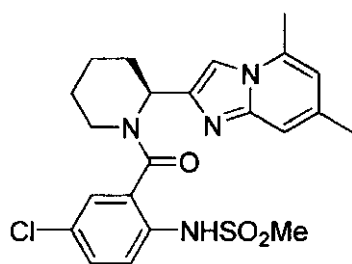
各 R⁶ が、-NHS(O)₂CH₃、クロロ、ブロモ、またはメチルである、項目 1 から 2 6 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 2 9)

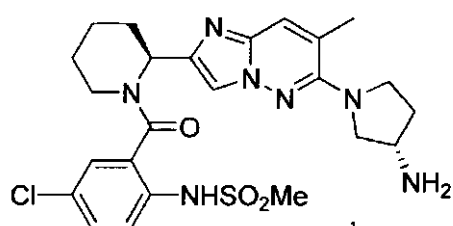
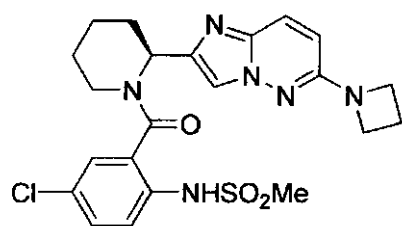
以下の

20

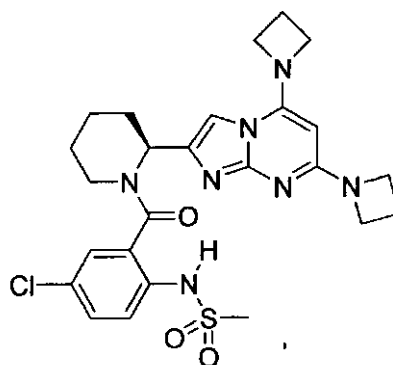
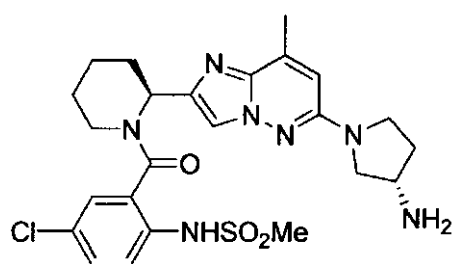
【化 2 8 4 - 1】



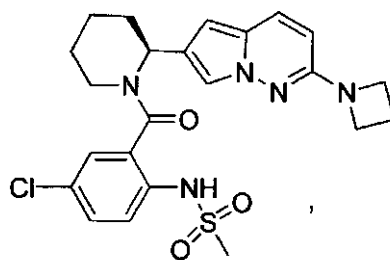
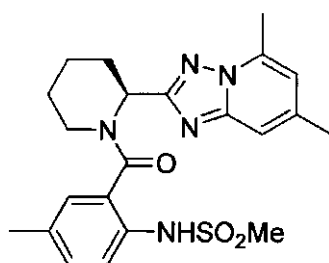
10



20

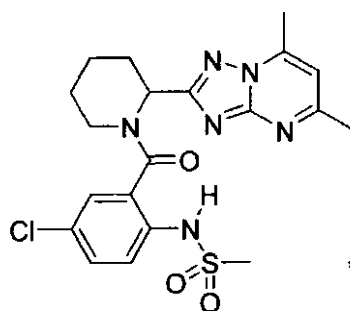
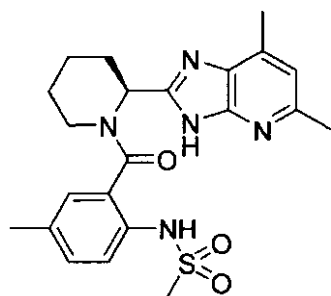


30

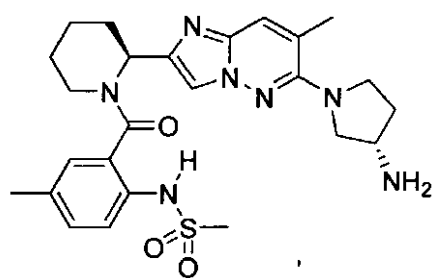
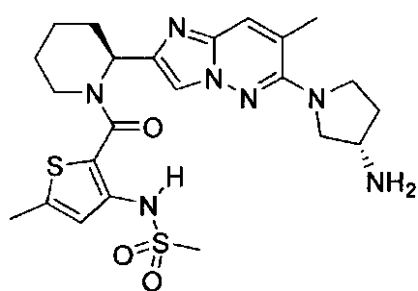


40

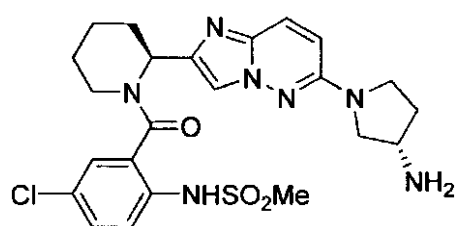
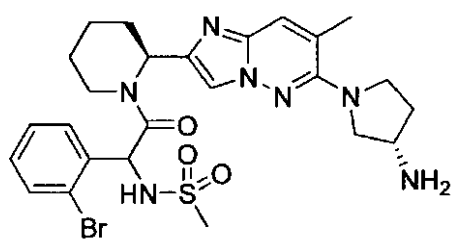
【化 2 8 4 - 2】



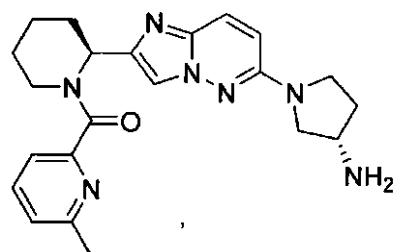
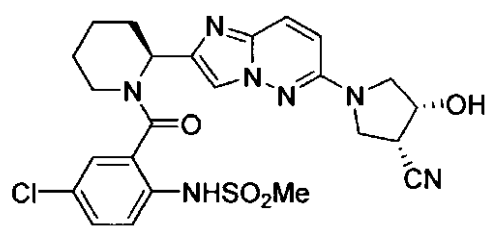
10



20

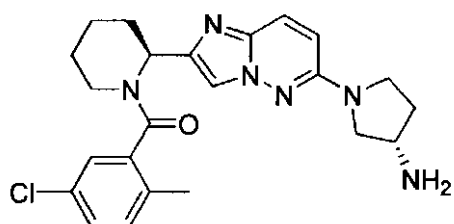
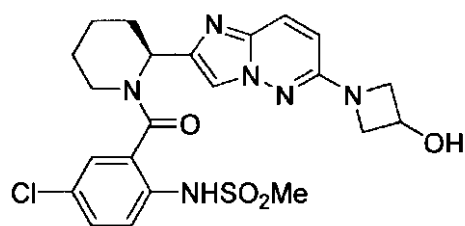


30



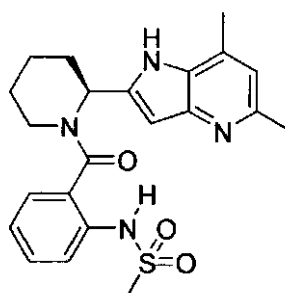
40

【化 2 8 4 - 3】



10

および



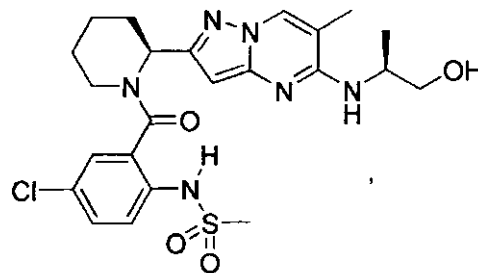
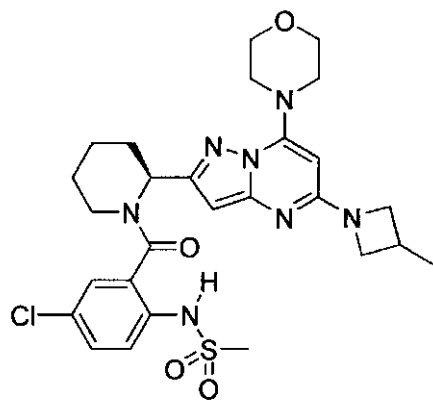
20

ならびに薬学的に許容されるこれらの塩から選択される、項目 1 に記載の化合物。

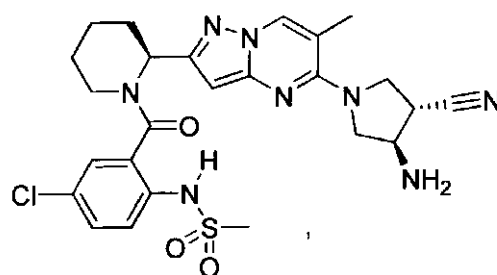
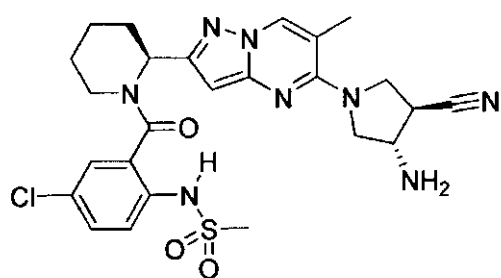
(項目 3 0)

以下の

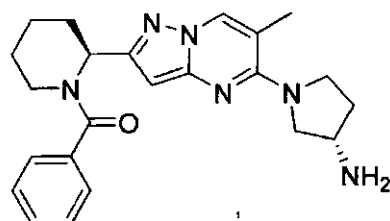
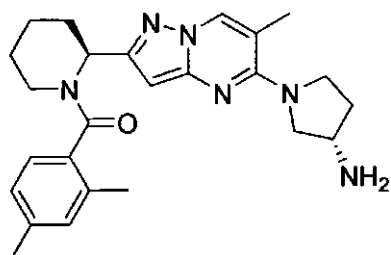
【化 2 8 5 - 1】



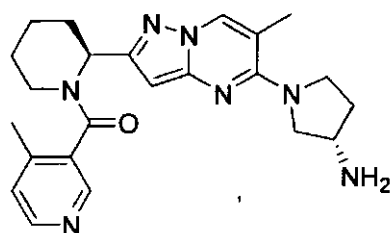
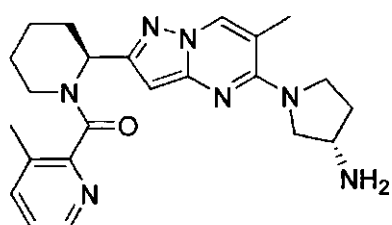
10



20

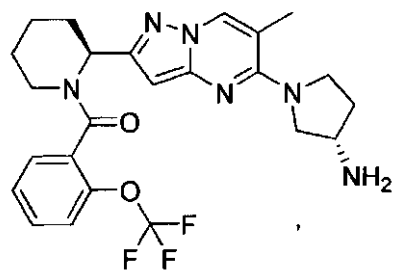
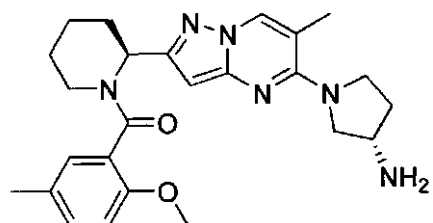


30

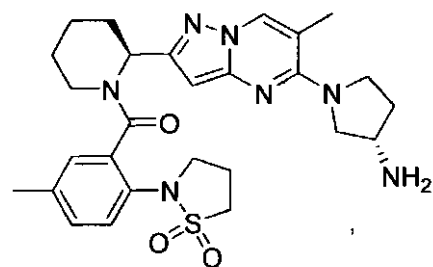
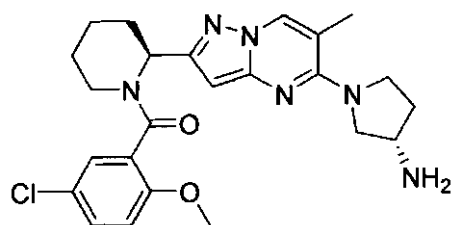


40

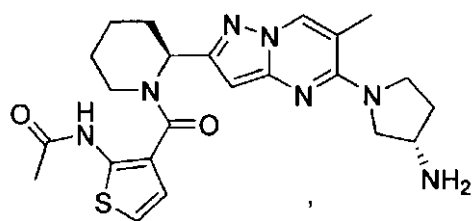
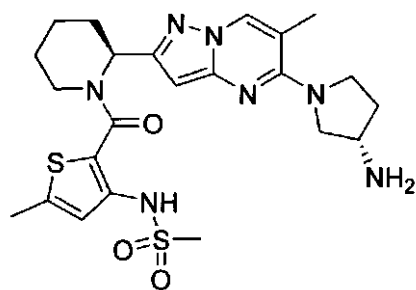
【化 2 8 5 - 2】



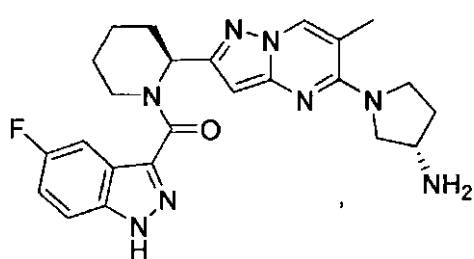
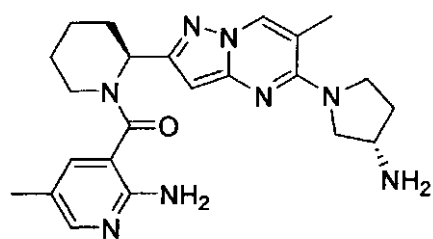
10



20

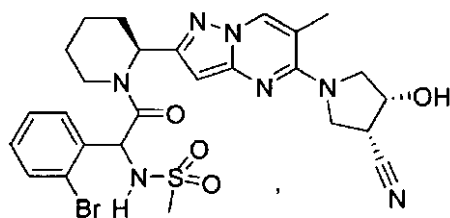
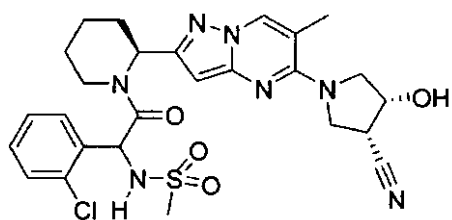
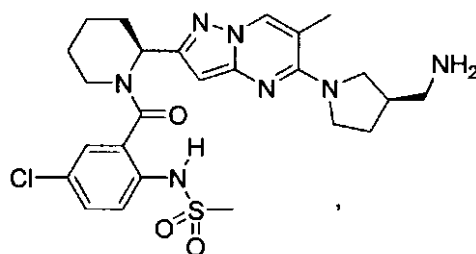
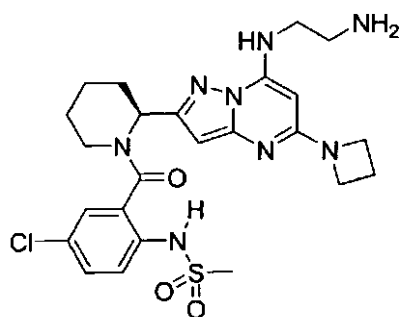
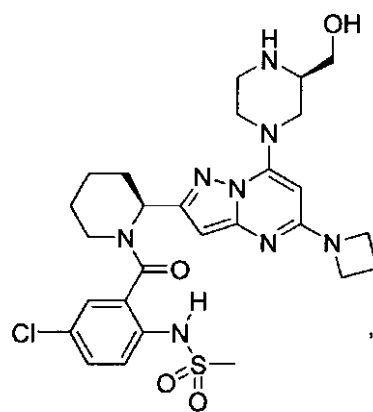
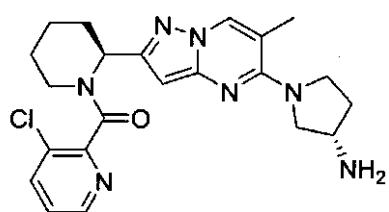
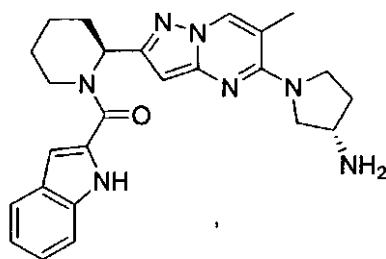
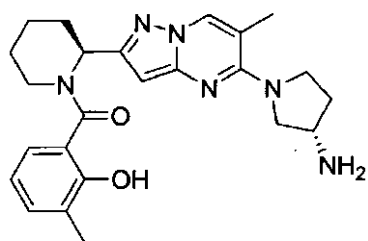


30

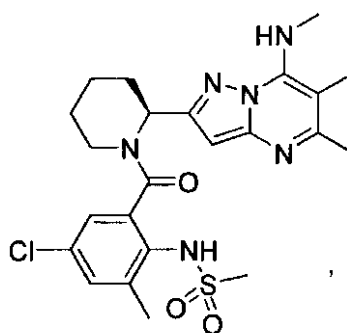
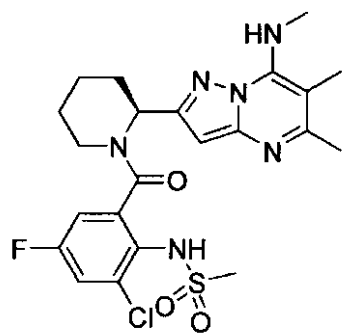


40

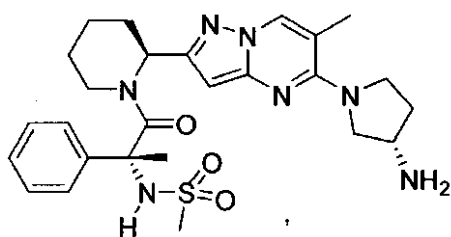
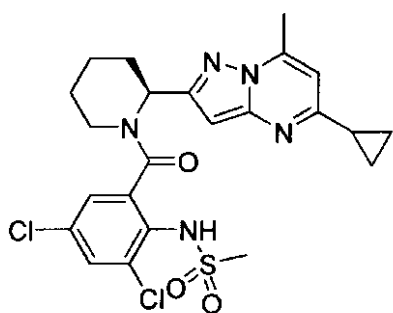
【化 2 8 5 - 3】



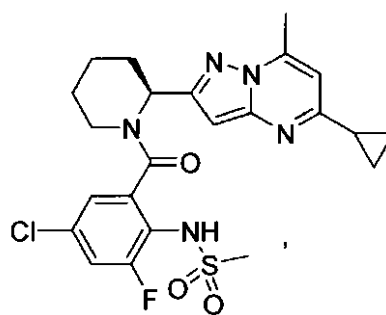
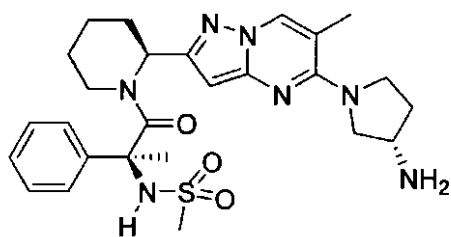
【化 2 8 5 - 4】



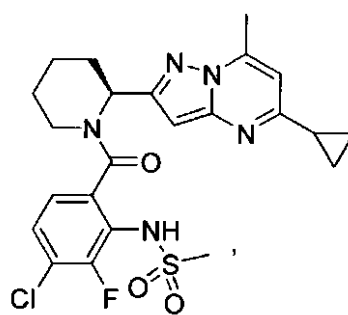
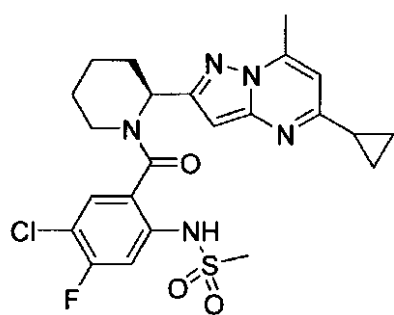
10



20

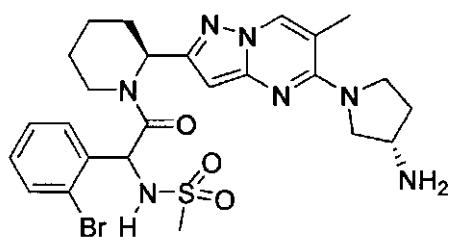
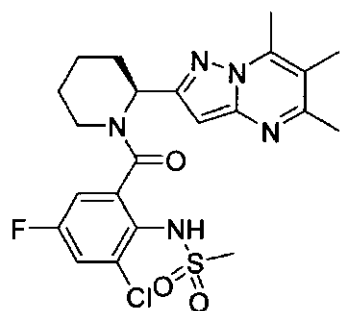


30

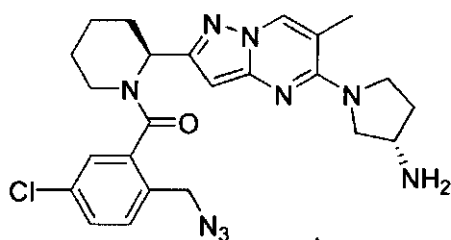
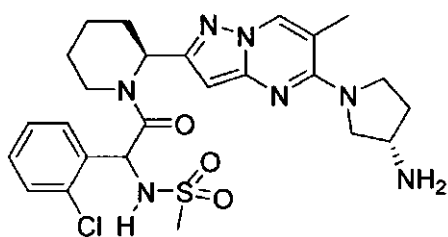


40

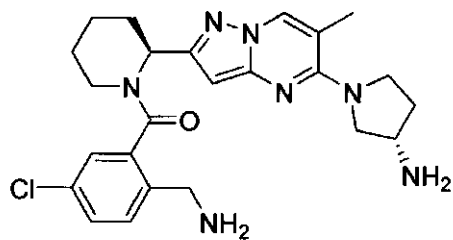
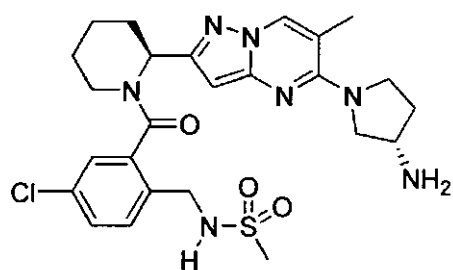
【化 2 8 5 - 5】



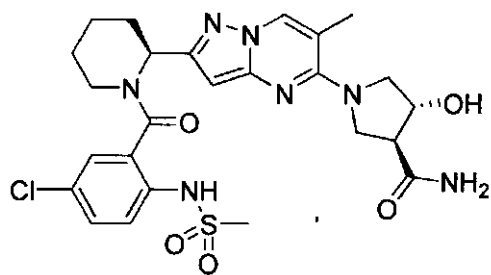
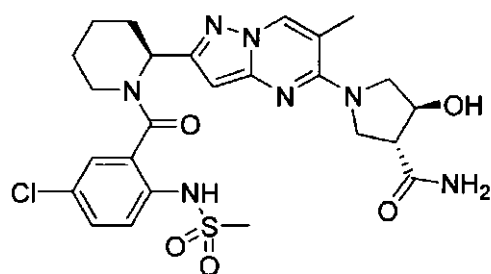
10



20

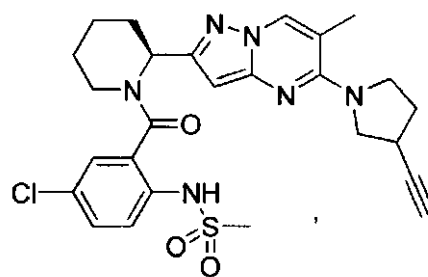
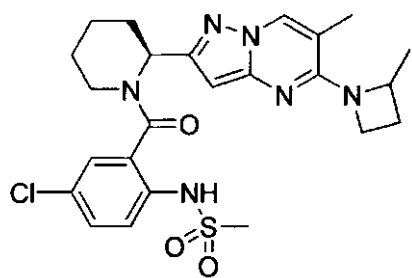


30

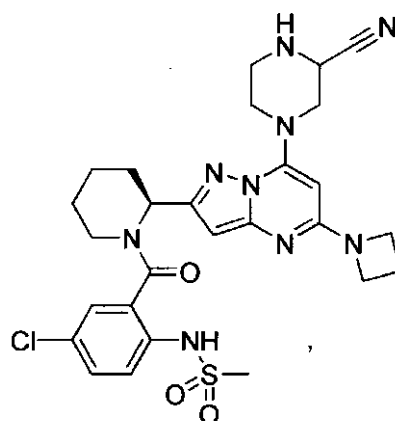
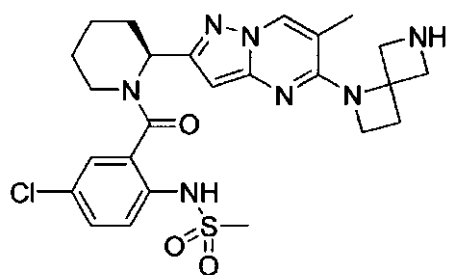


40

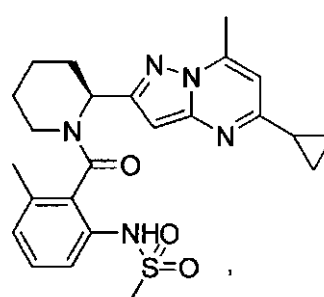
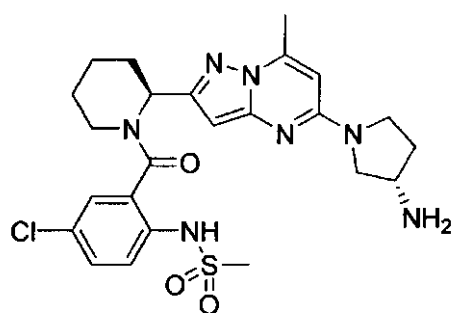
【化 2 8 5 - 6】



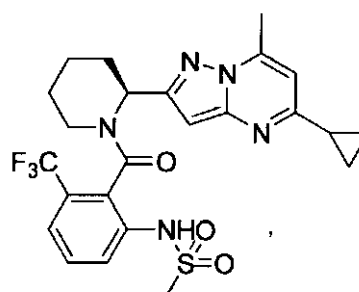
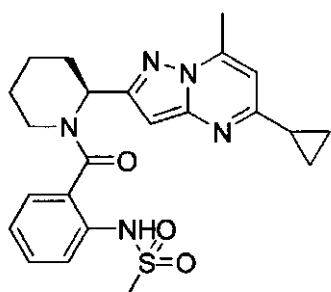
10



20

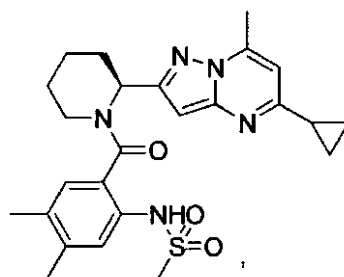
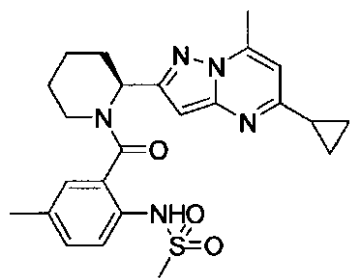


30

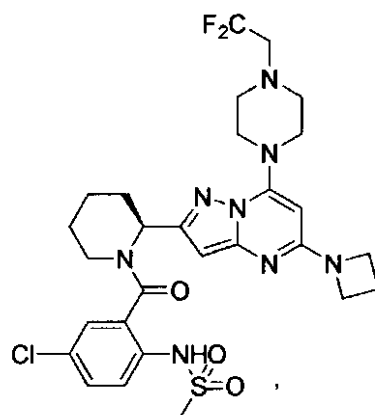
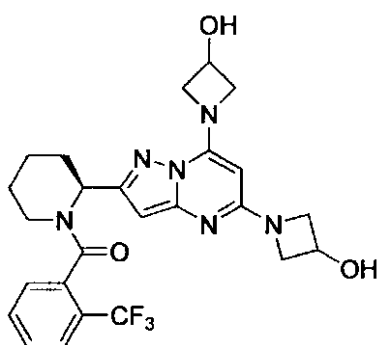


40

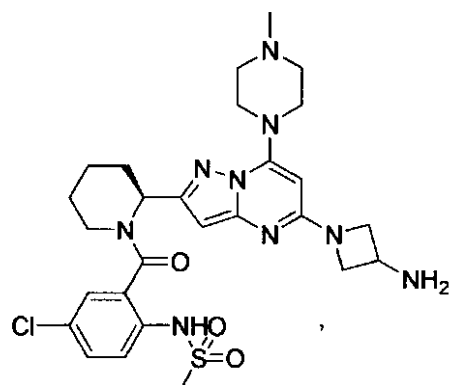
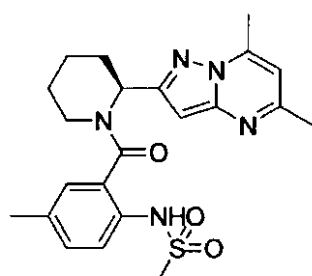
【化 2 8 5 - 7】



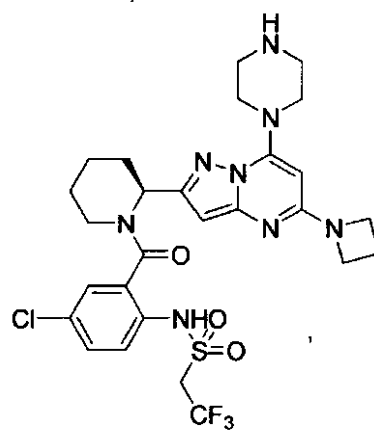
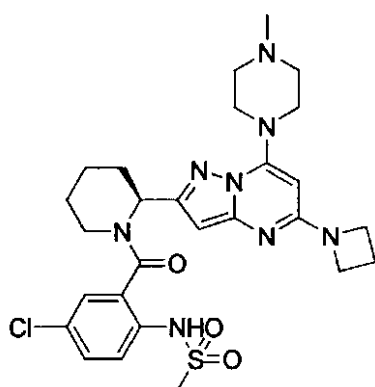
10



20

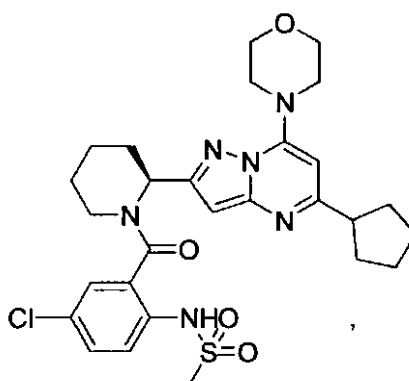
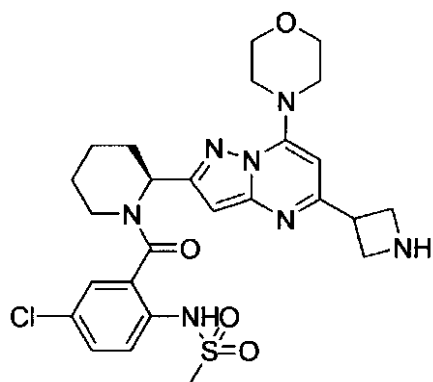


30

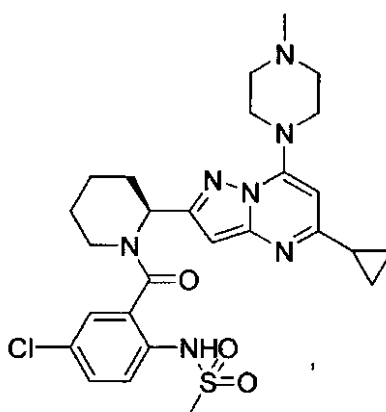
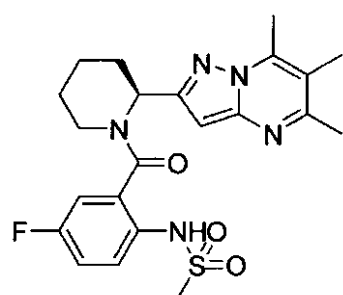


40

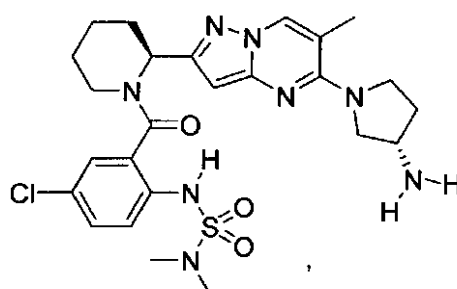
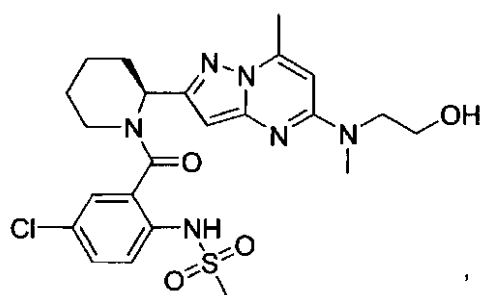
【化 2 8 5 - 8】



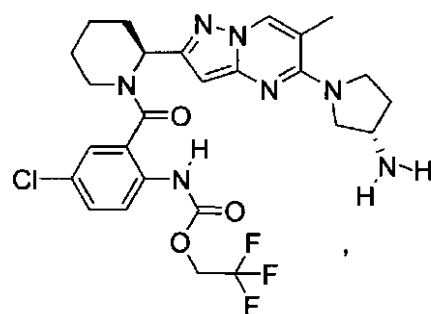
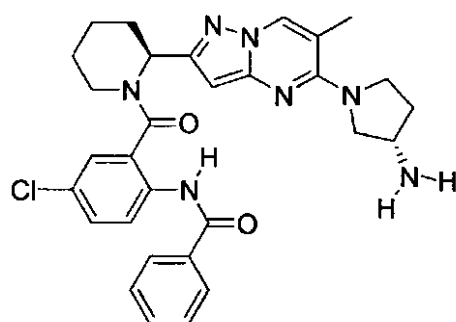
10



20

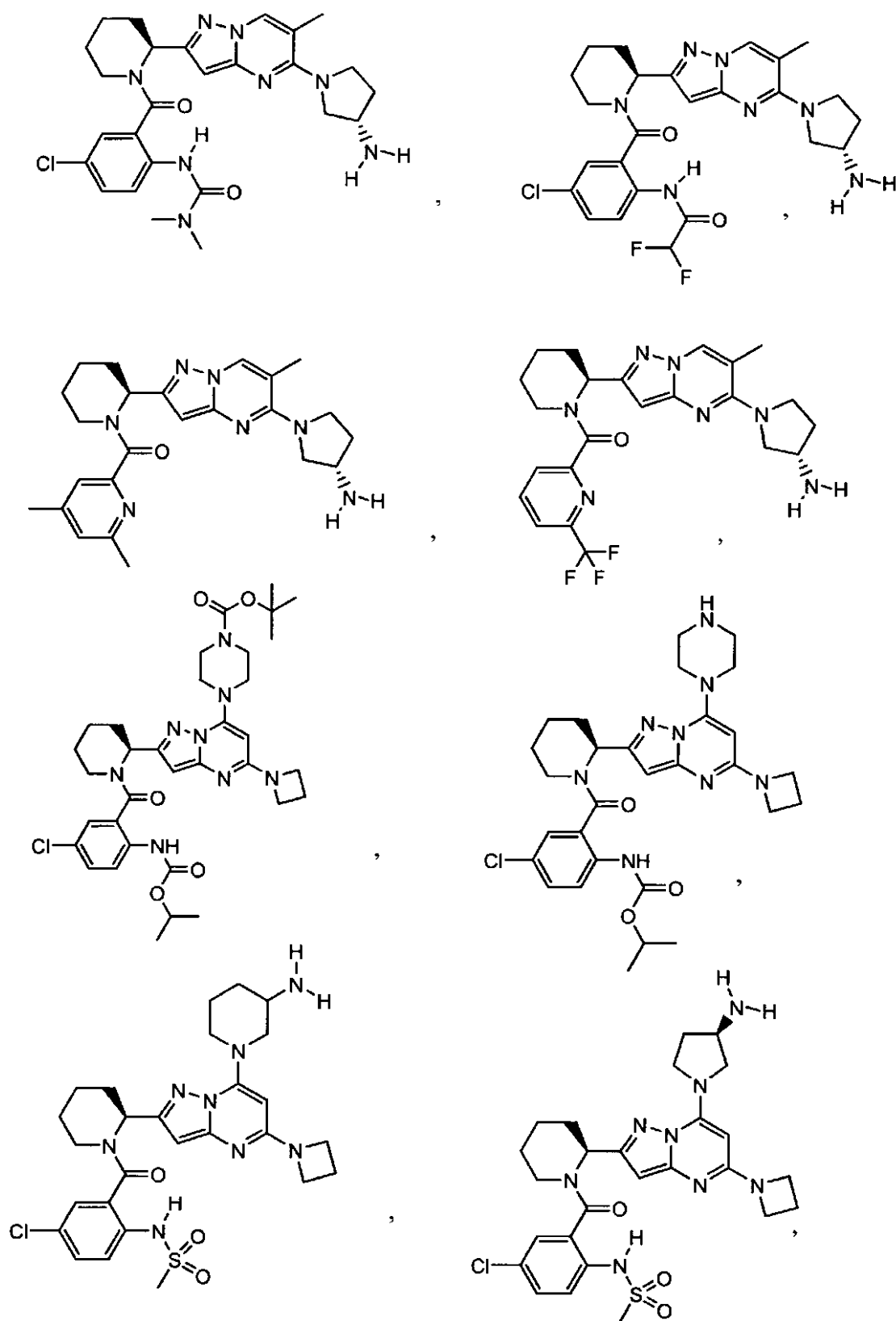


30



40

【化 2 8 5 - 9】



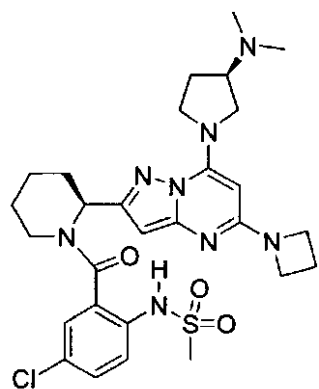
10

20

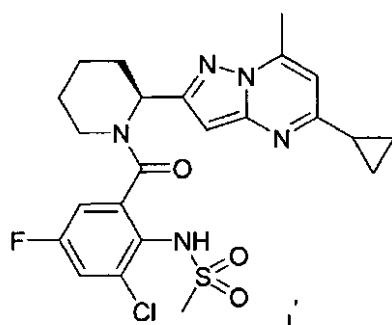
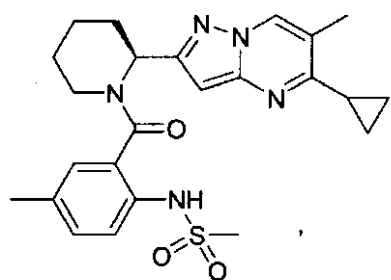
30

40

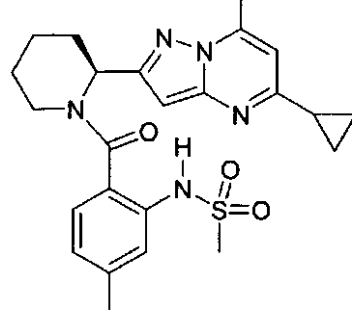
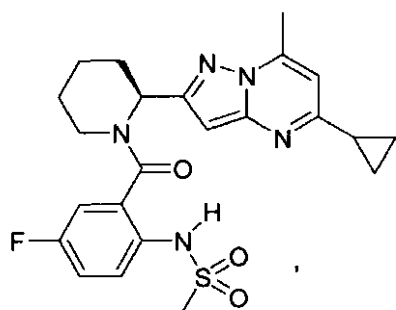
【化 285-10】



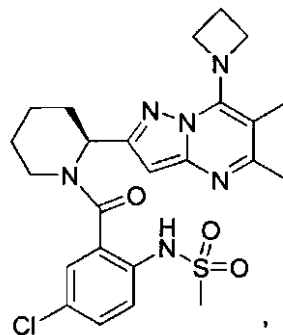
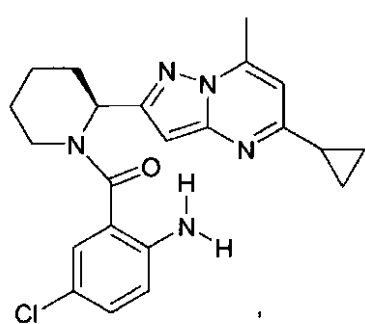
10



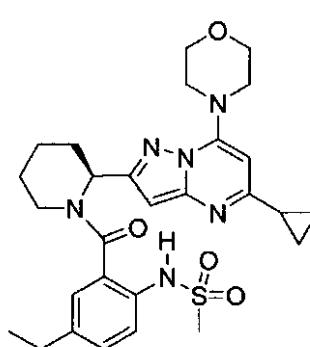
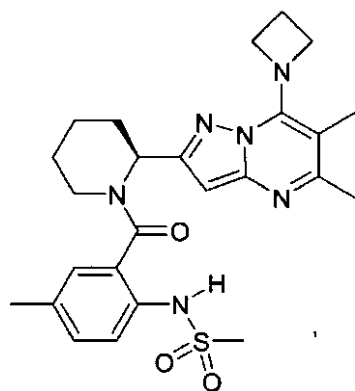
20



30

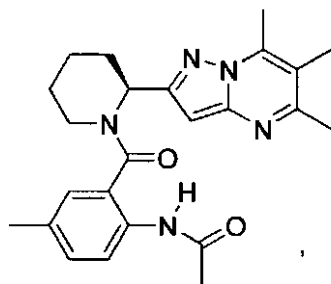
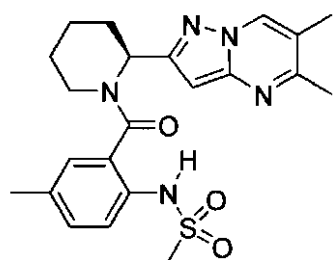


40

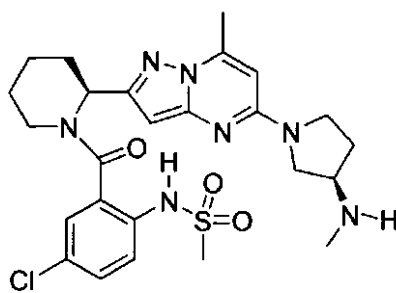
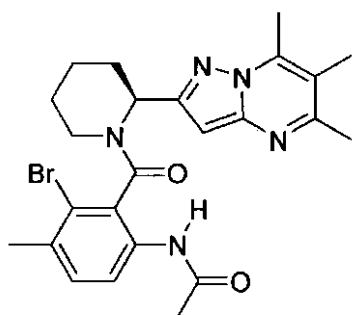


50

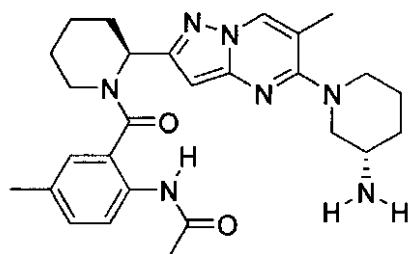
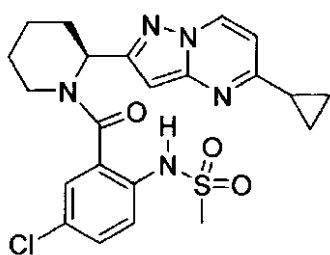
【化 2 8 5 - 1 1】



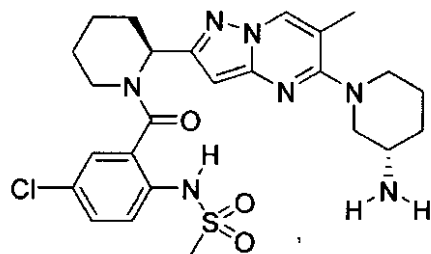
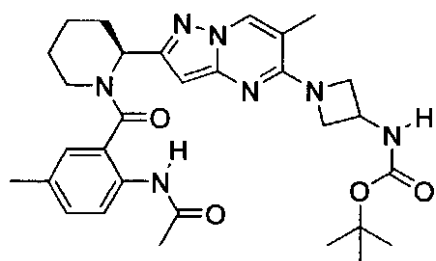
10



20

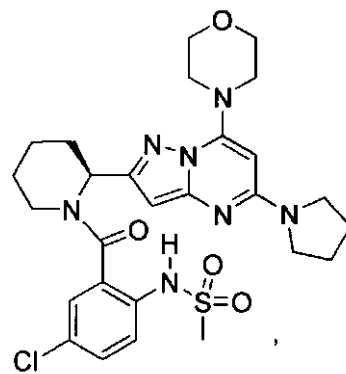
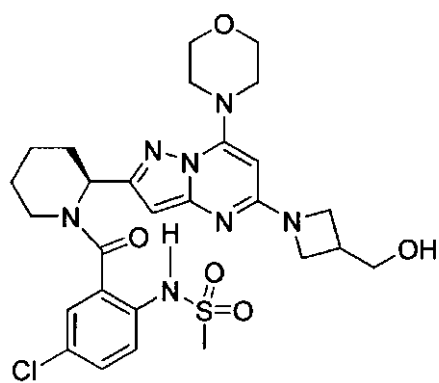


30

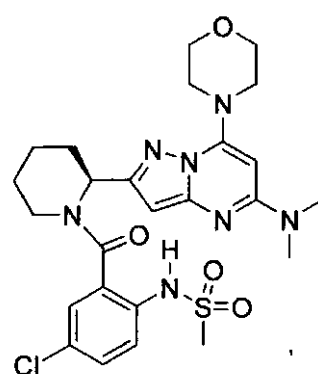
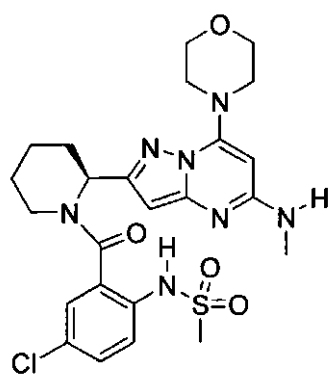


40

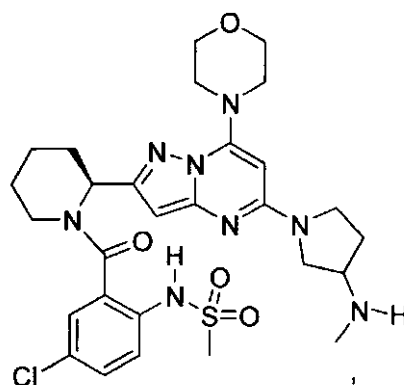
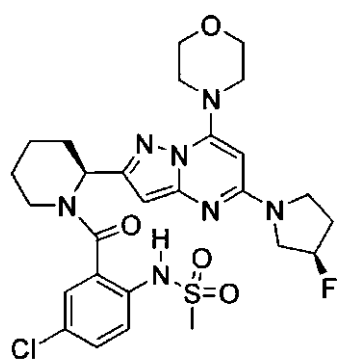
【化 2 8 5 - 1 2】



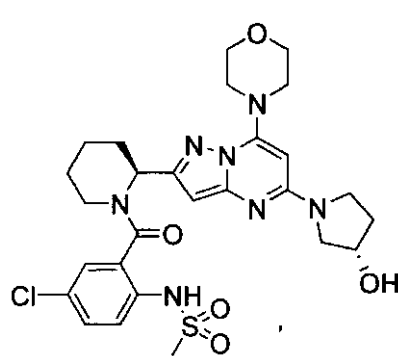
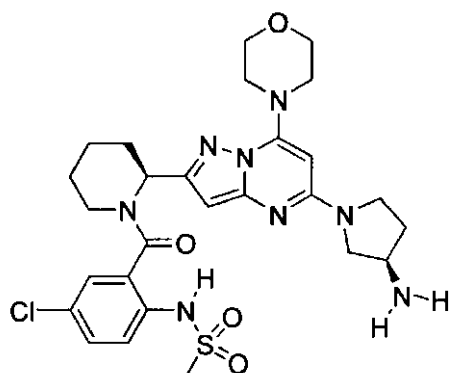
10



20

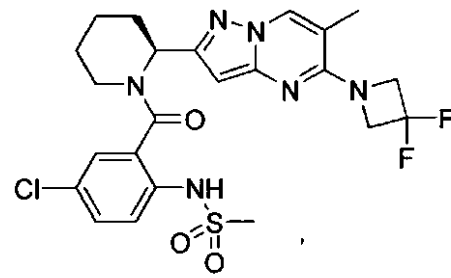
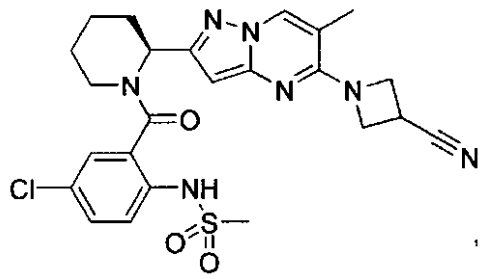


30

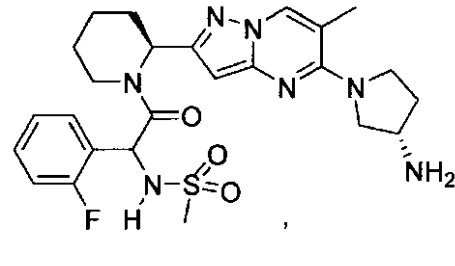
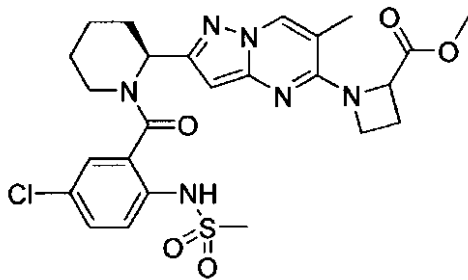


40

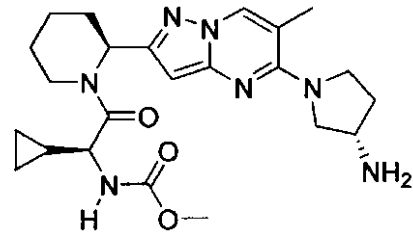
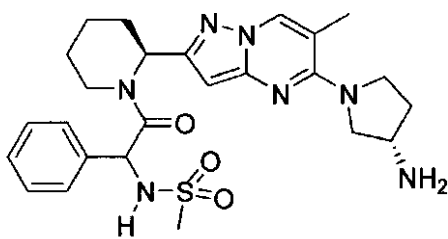
【化 2 8 5 - 1 3】



10

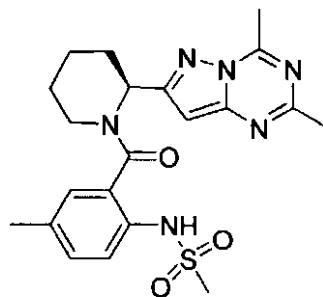


20



30

および



40

ならびに薬学的に許容されるこれらの塩から選択される化合物。

(項目 3 1)

治療有効量の、項目 1 から 3 0 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩と、薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物。

(項目 3 2)

リバピリン、パリビズマブ、モタビズマブ、RSV-IGIV、MEDI-557、A

50

－60444、MDT－637、BMS－433771、ALN－RSV01、およびALX－0171、ならびにその混合物から選択される少なくとも1種の治療剤をさらに含む、項目31に記載の医薬組成物。

(項目33)

ニューモウイルス亜科ウイルス感染症の処置を必要とする哺乳動物におけるニューモウイルス亜科ウイルス感染症を処置する方法であって、前記哺乳動物に、治療有効量の、請求項1から30のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩を投与することを含む方法。

(項目34)

前記ニューモウイルス亜科ウイルス感染症が呼吸器合胞体ウイルスに起因する、項目33に記載の方法。

10

(項目35)

治療有効量の、リバビリン、パリビズマブ、モタビズマブ、RSV－IGIV、MEDI－557、A－60444、MDT－637、BMS－433771、ALN－RSV01、およびALX－0171、ならびにその混合物からなる群から選択される少なくとも1種の他の治療剤を投与することをさらに含む、項目33または項目34に記載の方法。

(項目36)

ニューモウイルス亜科ウイルス感染症または呼吸器合胞体ウイルス感染症の治療的または予防的処置において使用するための、項目1から30のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

20

(項目37)

リバビリン、パリビズマブ、モタビズマブ、RSV－IGIV、MEDI－557、A－60444、MDT－63、BMS－433771、ALN－RSV01、およびALX－0171、ならびにその混合物からなる群から選択される、治療有効量の少なくとも1種の他の治療剤またはその組成物を投与することをさらに含む、項目36に記載の化合物。

(項目38)

医学的療法において使用するための、項目1から30のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

30

(項目39)

ニューモウイルス亜科ウイルス感染症または呼吸器合胞体ウイルス感染症を処置するための医薬を製造するための、項目1から30のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩の使用。

【0025】

発明の詳細な説明

定義

他に述べない限り、次の用語および語句は、本明細書で使用する場合、次の意味を有することが意図されている。

【0026】

商品名を本明細書で使用する場合、本出願人らは、その商品名の製品および商品名の製品の活性医薬成分（複数可）を独立に含むことを意図している。

40

【0027】

用語「アルキル」は、直鎖または分枝鎖の炭化水素を指す。例えば、アルキル基は、1～20個の炭素原子（すなわち、 $C_1 \sim C_{20}$ アルキル）、1～8個の炭素原子（すなわち、 $C_1 \sim C_8$ アルキル）、または1～6個の炭素原子（すなわち、 $C_1 \sim C_6$ アルキル）を有することができる。適切なアルキル基の例には、メチル（Me、 $-CH_3$ ）、エチル（Et、 $-CH_2CH_3$ ）、1-プロピル（n-Pr、n-プロピル、 $-CH_2CH_2CH_3$ ）、2-プロピル（i-Pr、i-プロピル、 $-CH(CH_3)_2$ ）、1-ブチル（n-Bu、n-ブチル、 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ ）、2-メチル-1-プロピル（

50

i-Bu、i-ブチル、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、2-ブチル(s-Bu、s-ブチル、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$)、2-メチル-2-プロピル(t-Bu、t-ブチル、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$)、1-ペンチル(n-ペンチル、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、2-ペンチル($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、3-ペンチル($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$)、2-メチル-2-ブチル($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、3-メチル-2-ブチル($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、3-メチル-1-ブチル($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、2-メチル-1-ブチル($-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$)、1-ヘキシル($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、2-ヘキシル($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、3-ヘキシル($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)$)、2-メチル-2-ペンチル($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、3-メチル-2-ペンチル($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$)、4-メチル-2-ペンチル($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、3-メチル-3-ペンチル($-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$)、2-メチル-3-ペンチル($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、2, 3-ジメチル-2-ブチル($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、3, 3-ジメチル-2-ブチル($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)_3$)およびオクチル($-(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$)が含まれるが、これらに限定されない。

10

【0028】

用語「アルコキシ」は、上で定義したとおりのアルキル基が酸素原子を介して親分子に結合している式-O-アルキルを有する基を指す。アルコキシ基のアルキル部分は、1～20個の炭素原子(すなわち、 $\text{C}_1\sim\text{C}_{20}$ アルコキシ)、1～12個の炭素原子(すなわち、 $\text{C}_1\sim\text{C}_{12}$ アルコキシ)、または1～6個の炭素原子(すなわち、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルコキシ)を有することができる。適切なアルコキシ基の例には、メトキシ($-\text{O}-\text{CH}_3$ または $-\text{OMe}$)、エトキシ($-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ または $-\text{OEt}$)、およびt-ブトキシ($-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ または $-\text{OtBu}$)などが含まれるが、これらに限定されない。

20

【0029】

用語「ハロアルキル」は、上記アルキル基の1個または複数の水素原子がハロゲン原子で置き換えられている、上で定義したとおりのアルキル基を指す。ハロアルキル基のアルキル部分は、1～20個の炭素原子(すなわち、 $\text{C}_1\sim\text{C}_{20}$ ハロアルキル)、1～12個の炭素原子(すなわち、 $\text{C}_1\sim\text{C}_{12}$ ハロアルキル)、または1～6個の炭素原子(すなわち、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル)を有することができる。適切なハロアルキル基の例には、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CFH}_2$ 、および $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ などが含まれるが、これらに限定されない。

30

【0030】

用語「アルケニル」は、少なくとも1個の不飽和部位、すなわち、炭素-炭素、 sp^2 二重結合を有する直鎖または分枝鎖の炭化水素を指す。例えば、アルケニル基は、2～20個の炭素原子(すなわち、 $\text{C}_2\sim\text{C}_{20}$ アルケニル)、2～8個の炭素原子(すなわち、 $\text{C}_2\sim\text{C}_8$ アルケニル)、または2～6個の炭素原子(すなわち、 $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ アルケニル)を有することができる。適切なアルケニル基の例には、エチレンまたはビニル($-\text{CH}=\text{CH}_2$)、アリル($-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$)、シクロペンテニル($-\text{C}_5\text{H}_7$)、および5-ヘキセニル($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$)が含まれるが、これらに限定されない。

40

【0031】

用語「アルキニル」は、少なくとも1個の不飽和部位、すなわち、炭素-炭素、 sp^3 三重結合を有する直鎖または分枝鎖の炭化水素を指す。例えば、アルキニル基は、2～20個の炭素原子(すなわち、 $\text{C}_2\sim\text{C}_{20}$ アルキニル)、2～8個の炭素原子(すなわち、 $\text{C}_2\sim\text{C}_8$ アルキン)、または2～6個の炭素原子(すなわち、 $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ アルキニル)を有することができる。適切なアルキニル基の例には、アセチレン系($-\text{C}\equiv\text{CH}$)、およびプロパルギル($-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$)などが含まれるが、これらに限定されない。

50

【0032】

用語「ハロゲン」または「ハロ」は、F、Cl、Br、またはIを指す。

【0033】

用語「アリール」は、親芳香環系の単一の炭素原子から1個の水素原子を除去することにより誘導される芳香族炭化水素基を指す。例えば、アリール基は、6～20個の炭素原子、6～14個の炭素原子、または6～10個の炭素原子を有することができる。典型的なアリール基には、ベンゼン（例えば、フェニル）、置換ベンゼン、ナフタレン、アントラセン、およびビフェニルなどに由来する基が含まれるが、これらに限定されない。

【0034】

用語「アリールアルキル」は、炭素原子に結合している水素原子のうちの1個が本明細書に記載のとおりのアリール基に置き換えられている、本明細書に記載のとおり非環式アルキル基を指す。典型的なアリールアルキル基には、ベンジル、2-フェニルエタン-1-イル、ナフチルメチル、2-ナフチルエタン-1-イル、ナフトベンジル、および2-ナフトフェニルエタン-1-イルなどが含まれるが、これらに限定されない。アリールアルキル基は、7～20個の炭素原子を含むことができ、例えば、アルキル部分は1～6個の炭素原子であり、アリール部分は6～14個の炭素原子である。

【0035】

「置換（されている）」という用語は、アルキル、アルキレン、アリール、アリールアルキル、アルコキシ、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、カルボシクリルなど、例えば、「置換アルキル」、「置換アルキレン」、「置換アリール」、「置換アリールアルキル」、「置換ヘテロシクリル」、および「置換カルボシクリル」に関して、他に示さない限り、1個または複数の水素原子が、各々独立に、非水素置換基で置き換えられている、アルキル、アルキレン、アリール、アリールアルキル、ヘテロシクリル、カルボシクリルをそれぞれ意味する。典型的な置換基には、 $-X$ 、 $-R^b$ 、 $-O^-$ 、 $=O$ 、 $-OR^b$ 、 $-SR^b$ 、 $-S^-$ 、 $-NR^b_2$ 、 $-N^+R^b_3$ 、 $=NR^b$ 、 $-CX_3$ 、 $-CN$ 、 $-OCN$ 、 $-SCN$ 、 $-N=C=O$ 、 $-NCS$ 、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $=N_2$ 、 $-N_3$ 、 $-NHC(=O)R^b$ 、 $-OC(=O)R^b$ 、 $-NHC(=O)NR^b_2$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-S(=O)_2OH$ 、 $-S(=O)_2R^b$ 、 $-OS(=O)_2OR^b$ 、 $-S(=O)_2NR^b_2$ 、 $-S(=O)R^b$ 、 $-OP(=O)(OR^b)_2$ 、 $-P(=O)(OR^b)_2$ 、 $-P(=O)(O^-)_2$ 、 $-P(=O)(OH)_2$ 、 $-P(O)(OR^b)(O^-)$ 、 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)X$ 、 $-C(S)R^b$ 、 $-C(O)OR^b$ 、 $-C(O)O^-$ 、 $-C(S)OR^b$ 、 $-C(O)SR^b$ 、 $-C(S)SR^b$ 、 $-C(O)NR^b_2$ 、 $-C(S)NR^b_2$ 、 $-C(=NR^b)NR^b_2$ が含まれるが、これらに限定されず、各Xは、独立に、ハロゲンであるF、Cl、Br、またはIであり、各 R^b は、独立に、H、アルキル、アリール、アリールアルキル、複素環、または保護基またはプロドラッグ部分である。アルキレン、アルケニレン、およびアルキニレン基はまた、同様に置換されていてもよい。他に示さない限り、「置換（されている）」という用語が、置換することができる2つ以上の部分を有するアリールアルキルなどの基と併せて使用されるとき、置換基は、アリール部分もしくはアルキル部分または両方に結合することができる。

【0036】

用語「複素環」または「ヘテロシクリル」は、本明細書において使用する場合、限定のためではなく例示として、Paquette, Leo A.; Principles of Modern Heterocyclic Chemistry (W. A. Benjamin, New York, 1968年)、特に、第1章、第3章、第4章、第6章、第7章、および第9章；「The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A Series of Monographs」(John Wiley & Sons, New York, 1950年から現在まで)、特に、第13巻、第14巻、第16巻、第19巻、および第28巻；ならびにJ. Am. Chem. Soc. (1960年) 82巻：5566頁に記載されているそれらの複素環を含む。本発明の1つの特定の実施形態において、「複素環」は、1個または複数（

10

20

30

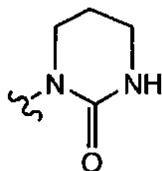
40

50

例えば、1個、2個、3個、もしくは4個)の炭素原子が、ヘテロ原子(例えば、O、N、またはS)で置き換えられている本明細書に定義されている「炭素環」を含む。「複素環」または「ヘテロシクリル」という用語は、飽和環、部分不飽和環、および芳香環(すなわち、芳香族複素環)を含む。置換ヘテロシクリルは、例えば、本明細書において開示されている置換基のいずれか(カルボニル基を含めた)で置換されている複素環を含む。カルボニル置換ヘテロシクリルの非限定的な例は、

【0037】

【化2】



10

【0038】

である。

【0039】

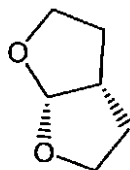
複素環の例には、限定のためではなく例示として、ピリジル、ジヒドロピリジル、テトラヒドロピリジル(ピペリジル)、チアゾリル、テトラヒドロチオフェニル、硫黄酸化テトラヒドロチオフェニル、ピリミジニル、フラニル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、テトラゾリル、ベンゾフラニル、チアナフタレニル、インドリル、インドレニル、キノリニル、イソキノリニル、ベンゾイミダゾリル、ピペリジニル、4-ピペリドニル、ピロリジニル、2-ピロリドニル、ピロリニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、デカヒドロキノリニル、オクタヒドロイソキノリニル、アゾシニル、トリアジニル、6H-1, 2, 5-チアジャジニル、2H, 6H-1, 5, 2-ジチアジニル、チエニル、チアントレニル、ピラニル、イソベンゾフラニル、クロメニル、キサンテニル、フェノキサチニル、2H-ピロリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、ピラジニル、ピリダジニル、インドリジニル、イソインドリル、3H-インドリル、1H-インダゾリル、プリニル、4H-キノリジニル、フタラジニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニル、プテリジニル、4aH-カルバゾリル、カルバゾリル、β-カルボリニル、フェナントリジニル、アクリジニル、ピリミジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フラザニル、フェノキサジニル、イソクロマニル、クロマニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ペラジニル、インドリニル、イソインドリニル、キヌクリジニル、モルホリニル、オキサゾリジニル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、オキシンドリル、ベンゾオキサゾリニル、イサチノイル、およびビス-テトラヒドロフラニル

20

30

【0040】

【化3】



40

【0041】

が含まれる。

【0042】

限定のためではなく例示として、炭素結合複素環は、ピリジンの2位、3位、4位、5位、または6位、ピリダジンの3位、4位、5位、または6位、ピリミジンの2位、4位

50

、5位、または6位、ピラジンの2位、3位、5位、または6位、フラン、テトラヒドロフラン、チオフラン、チオフエン、ピロールまたはテトラヒドロピロールの2位、3位、4位、または5位、オキサゾール、イミダゾールまたはチアゾールの2位、4位、または5位、イソオキサゾール、ピラゾール、またはイソチアゾールの3位、4位、または5位、アジリジンの2位または3位、アゼチジンの2位、3位、または4位、キノリンの2位、3位、4位、5位、6位、7位、または8位、あるいはイソキノリンの1位、3位、4位、5位、6位、7位、または8位において結合している。またより典型的には、炭素結合複素環には、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、5-ピリジル、6-ピリジル、3-ピリダジニル、4-ピリダジニル、5-ピリダジニル、6-ピリダジニル、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、5-ピリミジニル、6-ピリミジニル、2-ピラジニル、3-ピラジニル、5-ピラジニル、6-ピラジニル、2-チアゾリル、4-チアゾリル、または5-チアゾリルが含まれる。

10

【0043】

限定のためではなく例示として、窒素結合複素環は、アジリジン、アゼチジン、ピロール、ピロリジン、2-ピロリン、3-ピロリン、イミダゾール、イミダゾリジン、2-イミダゾリン、3-イミダゾリン、ピラゾール、ピラゾリン、2-ピラゾリン、3-ピラゾリン、ピペリジン、ピペラジン、インドール、インドリン、1H-インダゾールの1位、イソインドール、またはイソインドリンの2位、モルホリンの4位、およびカルバゾール、またはβ-カルボリンの9位において結合している。またより典型的には、窒素結合複素環には、1-アジリジル、1-アゼテジル (azetedy l)、1-ピロリル、1-イミダゾリル、1-ピラゾリル、および1-ピペリジニルが含まれる。

20

【0044】

用語「ヘテロシクリル」は、環系内に2～20個の炭素原子ならびに環系内に酸素、窒素、および硫黄から選択される1、2、3、または4個のヘテロ原子を有する単環式ヘテロシクリル環または多環式ヘテロシクリル環を指し、ここで、このヘテロシクリルは、C₂～C₂₀ヘテロシクリルとも称される。C₂～C₂₀ヘテロシクリルは、飽和、部分不飽和、または芳香族であってよい。多環式C₂～C₂₀ヘテロシクリルの環は、縮合、架橋、またはスピロ結合によって、互いに連結されていてよい。

【0045】

用語「ヘテロアリール」とは、環中に少なくとも1個のヘテロ原子を有する芳香族ヘテロシクリルを意味する。芳香環に含まれ得る適切なヘテロ原子の非限定的な例には、酸素、硫黄、および窒素が含まれる。ヘテロアリール環の非限定的な例には、ピリジニル、ピロリル、オキサゾリル、インドリル、イソインドリル、プリニル、フラニル、チエニル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフエニル、カルバゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、イソチアゾリル、キノリル、イソキノリル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニルなどを含めて、「ヘテロシクリル」の定義において一覧表示されている芳香環の全てが含まれる。

30

【0046】

用語「ヘテロシクリルアルキル」は、炭素原子に結合している水素原子のうちの1個が本明細書に記載のとおりヘテロシクリル基で置き換えられている、本明細書に記載のとおり非環式アルキル基を指す。ヘテロシクリルは、ヘテロシクリルの任意の許容される炭素またはヘテロ原子においてアルキル基に連結されていてよいことが理解されるべきである。典型的な、ただし非限定的なヘテロシクリルアルキル基の例には、ピリジルメチル、ピリミジニルエチル、ピペリジニルメチル、および1-イミダゾリルエチルが含まれる。

40

【0047】

用語「炭素環」または「カルボシクリル」とは、単環として3～7個の炭素原子、二環として7～12個の炭素原子、および多環として約20個までの炭素原子を有する、飽和環（すなわち、シクロアルキル）、部分不飽和環（例えば、シクロアルケニル (cycloalkenyl)、シクロアルカジエニルなど）または芳香環を意味する。単環式炭素環

50

は、3～7個の環原子、またより典型的には5個または6個の環原子を有する。二環式炭素環は、例えば、ビシクロ[4, 5]、[5, 5]、[5, 6]もしくは[6, 6]系として配置されている7～12個の環原子、またはビシクロ[5, 6]もしくは[6, 6]系として配置されている9個もしくは10個の環原子、またはスピロ縮合環を有する。単環式炭素環の非限定的な例には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、1-シクロペンター1-エニル、1-シクロペンター2-エニル、1-シクロペンター3-エニル、シクロヘキシル、1-シクロヘキサ-1-エニル、1-シクロヘキサ-2-エニル、1-シクロヘキサ-3-エニル、およびフェニルが含まれる。ビシクロ炭素環の非限定的な例には、ナフチル、テトラヒドロナフタレン、およびデカリン(decaline)が含まれる。

10

【0048】

用語「シクロアルキル」とは、単環として3～7個の炭素原子、二環として7～12個の炭素原子、および多環として約20個までの炭素原子を有する飽和環または部分不飽和環を意味する。単環式シクロアルキル基は、3～7個の環原子、またより典型的には5個または6個の環原子を有する。二環式シクロアルキル基は、例えば、ビシクロ(4, 5)、(5, 5)、(5, 6)もしくは(6, 6)系として配置されている7～12個の環原子、またはビシクロ(5, 6)もしくは(6, 6)系として配置されている9個もしくは10個の環原子を有する。シクロアルキル基には、縮合型であろうと架橋型であろうとスピロ型であろうと、炭化水素の単環式環、二環式環、および多環式環が含まれる。単環式炭素環の非限定的な例には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、1-シクロペンター1-エニル、1-シクロペンター2-エニル、1-シクロペンター3-エニル、シクロヘキシル、1-シクロヘキサ-1-エニル、1-シクロヘキサ-2-エニル、1-シクロヘキサ-3-エニル、ビシクロ[3, 1, 0]ヘキサ-6-イルなどが含まれる。

20

【0049】

用語「シクロアルキルアルキル」は、炭素原子に結合している水素原子のうちの1個が本明細書に記載のとおりシクロアルキル基で置き換えられている、本明細書に記載のとおり非環式アルキル基を指す。典型的な、ただし非限定的なカルボシクリルアルキル基の例には、シクロプロピルメチル、シクロプロピルエチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、およびシクロヘキシルメチルが含まれる。

30

【0050】

用語「カルボシクリルアルキル」は、炭素原子に結合している水素原子のうちの1個が本明細書に記載のとおりカルボシクリル基で置き換えられている、本明細書に記載のとおり非環式アルキル基を指す。典型的な、ただし非限定的なカルボシクリルアルキル基の例には、シクロプロピルメチル、シクロプロピルエチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、およびシクロヘキシルメチルが含まれる。

【0051】

式Iの化合物の特定の部分に関しての用語「必要に応じて置換されている」(例えば、必要に応じて置換されているアリールまたはアルキル基)は、すべての置換基(substituents)が水素である部分か、あるいは、上記部分の水素のうちの1個または複数「置換(されている)」の定義において一覧表示したものなどの置換基によって、または他に示すとおりに置き換えられていてよい部分を指す。

40

【0052】

式Iの化合物を構成する選択された置換基は、反復する程度まで存在してもよい。この状況において、「反復置換基」とは、置換基がそれ自体の別の例を列挙し得ることを意味する。複数の列挙は、一連の他の置換基によって直接的または間接的であり得る。このような置換基の反復的な性質によって、理論的に、多数の化合物が任意の所与の実施形態において存在し得る。このような置換基の総数は、意図する化合物の所望の特性によって適度に制限されることを、医薬品化学の当業者は理解する。このような特性には、限定のためではなく例示として、物理的特性(分子量、溶解度またはlog Pなど)、適用特性(意

50

図する標的に対する活性など)、および実用的特性(合成の容易さなど)が含まれる。反復置換基は、本発明の意図する態様でよい。医薬品化学の当業者は、このような置換基の汎用性を理解する。反復置換基が本発明の一実施形態において存在する程度まで、反復置換基はそれら自体の別の例を、0回、1回、2回、3回、または4回列举し得る。

【0053】

当業者であれば、許容され得る安定な医薬組成物へと製剤化することができる薬学的に有用な化合物を得るのに十分に安定な化合物が得られるように、式Iの化合物の置換基および他の部分を選択すべきであることを認めるであろう。そのような安定性を有する式Iの化合物は、本発明の範囲内に該当すると企図されている。

【0054】

「保護基」とは、官能基の特性または化合物全体としての特性を遮蔽または変化させる化合物の部分を意味する。保護基の化学的下部構造は広範に変化する。保護基の1つの機能は、親薬物物質の合成における中間体としての役割を果たすことである。化学的保護基および保護/脱保護のための戦略は、当技術分野で周知である。「Protective Groups in Organic Chemistry」、Theodora W. Greene (John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991年)を参照されたい。保護基を利用して、特定の官能基の反応性を遮蔽し、所望の化学反応の効率を補助し、例えば、順序付けて計画した様式で化学結合を形成および分解することが多い。化合物の官能基を保護することは、保護されている官能基の反応性以外の他の物理的特性(通常的分析ツールによって測定することができる極性、親油性(疎水性)、および他の特性など)を変化させる。化学的に保護された中間体は、それら自体が生物学的に活性であっても不活性であってもよい。

【0055】

保護された化合物はまた、変化した特性、場合によっては、最適化された特性(細胞膜の通過、および酵素分解または金属イオン封鎖に対する抵抗性など)をインビトロおよびインビボで示し得る。この役割において、意図する治療作用を有する保護された化合物は、プロドラッグと称し得る。保護基の別の機能は、親薬物をプロドラッグに変換させることであり、それによってプロドラッグのインビボでの変換によって親薬物が放出される。活性プロドラッグは親薬物より効果的に吸収され得るため、プロドラッグは、親薬物より大きな効力をインビボで有し得る。保護基は、化学的中间体の場合は、インビトロで、またはプロドラッグの場合は、インビボで除去される。化学的中间体では、脱保護の後このように得られた生成物、例えば、アルコールは、生理学的に許容されることは特に重要でないが、一般に、生成物が薬理学的に無害であればより望ましい。

【0056】

用語「プロドラッグ」は、本明細書で使用する場合、生物系に投与されると、自発的な化学反応(複数可)、酵素に触媒される化学反応(複数可)、光分解、および/または代謝による化学反応(複数可)の結果として、薬物物質、すなわち、活性成分を生成する任意の化合物を指す。したがって、プロドラッグは、治療活性な化合物の、共有結合により修飾された類似体または潜在形態である。

【0057】

「プロドラッグ部分」とは、全身的に、細胞内で、加水分解によって、酵素的切断によって、またはいくつかの他の過程によって、代謝の間に活性阻害性化合物から分離する不安定な官能基を意味する(Bundgaard, Hans, 「Design and Application of Prodrugs」、Textbook of Drug Design and Development (1991年)、P. Krosgaard-LarsenおよびH. Bundgaard編、Harwood Academic Publishers、113~191頁)。例えば、本発明の任意のホスフェートまたはホスホネートプロドラッグ化合物を用いる酵素的活性化機序を有し得る酵素には、アミダーゼ、エステラーゼ、微生物酵素、ホスホリパーゼ、コリンエステラーゼ、およびホスファターゼ(phosphatases)が含まれるが、これらに限定されない

10

20

30

40

50

。プロドラッグ部分は、溶解度、吸収および親油性を増強し、薬物送達、バイオアベイラビリティおよび有効性を最適化する役割を果たすことができる。プロドラッグ部分は、活性代謝物または薬物自体を含み得る。

【0058】

式 I の範囲内の化合物ならびに薬学的に許容されるその塩およびエステル、ならびに式 1～103 の化合物ならびに薬学的に許容されるその塩およびエステルのすべての互変異性体、多形、擬多形が、本発明に包含されることに留意されたい。

【0059】

式 I の範囲内の化合物ならびに薬学的に許容されるその塩およびエステル、ならびに式 1～103 の化合物ならびに薬学的に許容されるその塩およびエステルのすべての立体異性体（例えば、エナンチオマー、ジアステレオ異性体、アトロプ異性体など）が本発明に包含されることに留意されたい。

10

【0060】

式 I の化合物または式 1～103 の化合物およびそれらの薬学的に許容される塩は、種々の多形または擬多形として存在し得る。本明細書で使用する場合、結晶多形性は、結晶質化合物の、種々の結晶構造で存在する能力を意味する。結晶多形性は、結晶充填の相違（充填多形性（packing polymorphism））または同じ分子の異なる配座異性体の間での充填の相違（配座異性多形性）の結果として生じ得る。本明細書で使用する場合、結晶擬多形性は、化合物の水和物または溶媒和物の、種々の結晶構造で存在する能力を意味する。本発明の擬多形性は、結晶充填の相違（充填擬多形性）によって、または同じ分子の異なる配座異性体の間での充填の相違（配座異性擬多形性）によって存在し得る。本発明は、式 I および式 1～103 の化合物ならびにそれらの薬学的に許容される塩のすべての多形および擬多形を含む。

20

【0061】

式 I の化合物または式 1～103 の化合物およびそれらの薬学的に許容される塩はまた、非晶質固体として存在し得る。本明細書で使用する場合、非晶質固体は、固体内に原子の位置の長距離秩序が存在しない固体である。この定義は、結晶サイズが 2 ナノメートル以下である場合にも適用される。溶媒を含む添加物を使用して、本発明の非晶質形態を作製することができる。本発明は、式 I および式 1～103 の化合物ならびにそれらの薬学的に許容される塩のすべての非晶質形態を含む。

30

【0062】

量に関連して使用する修飾語句「約」は、表示の値を含み、内容によって規定される意味を有する（例えば、特定の量の測定に関連した誤差程度を含む）。

【0063】

用語「処置すること」は、本明細書で使用する場合、他に示さない限り、そのような用語が適用される障害もしくは状態、またはそのような障害もしくは状態の一つもしくは複数の症状を反転させることか、該障害もしくは該状態または該一つもしくは複数の症状を緩和することか、該障害もしくは該状態または該一つもしくは複数の症状の進行を阻害することか、あるいは、該障害もしくは該状態または該一つもしくは複数の症状を予防することを意味する。「処置すること」は直前で定義したが、用語「処置」は、本明細書で使用する場合、処置することの行為を指す。

40

【0064】

用語「治療有効量」は、本明細書で使用する場合、選択した投与経路によって当該組成物を投与した場合に、所望のレベルの薬物を気道および肺の分泌物および組織に、または別法では、処置する被験体の血流に提供して、予期している生理学的応答または所望の生物学的作用をもたらすために必要な、本明細書に記載の組成物中に存在する式 I の化合物または式 1～103 の化合物の量である。正確な量は、多数の因子、例えば、特定の式 I の化合物または式 1～103 の化合物、組成物の具体的な活性、使用される送達デバイス、組成物の物理的特性、その意図されている使用、さらには病態の重症度、患者の協力などの患者側の事情などに依存し、当業者であれば、本明細書中で提供されている情報を参

50

照して容易に決定することができる。

【0065】

用語「生理食塩水」は、0.9% (w/v) NaClを含有する水溶液を意味する。

【0066】

用語「高張食塩水」は、0.9% (w/v) 超のNaClを含有する水溶液を意味する。例えば、3%高張食塩水は、3% (w/v) NaClを含有するであろう。

【0067】

本明細書に記載の本発明の化合物についてのいずれの言及も、生理学的に許容されるその塩（例えば、薬学的に許容される塩）についての言及を含む。本発明の化合物の生理学的に許容される塩の例には、アルカリ金属またはアルカリ土類金属（例えば、 Na^+ 、 Li^+ 、 K^+ 、 Ca^{+2} 、および Mg^{+2} ）、アンモニウム、および NR_4^+ （式中、Rは本明細書において定義されている）などの適切な塩基に由来する塩が含まれる。窒素原子またはアミノ基の生理学的に許容される塩には、（a）無機酸、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、スルファミン酸、リン酸、および硝酸などと共に形成される酸付加塩；（b）例えば、酢酸、シュウ酸、酒石酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、グルコン酸、クエン酸、リンゴ酸、アスコルビン酸、安息香酸、イセチオン酸、ラクトビオン酸、タンニン酸、パルミチン酸、アルギン酸、ポリグルタミン酸、ナフタレンスルホン酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、ナフタレンジスルホン酸、ポリガラクトロン酸、マロン酸、スルホサリチル酸、グリコール酸、2-ヒドロキシ-3-ナフトエート、パモエート、サリチル酸、ステアリン酸、フタル酸、マンデル酸、乳酸、エタンスルホン酸、リシン、アルギニン、グルタミン酸、グリシン、セリン、トレオニン、アラニン、イソロイシン、およびロイシンなどの有機酸と共に形成される塩；および（c）元素アニオン、例えば、塩素、臭素、およびヨウ素から形成される塩が含まれる。ヒドロキシ基の化合物の生理学的に許容される塩には、 Na^+ および NR_4^+ などの適切なカチオンと組み合わせた上記化合物のアニオンが含まれる。一実施形態では、各Rは、独立に、Hまたは（ $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ ）アルキルである。

【0068】

治療用途では、本発明の化合物の活性成分の塩は生理学的に許容される、すなわち、それらは、生理学的に許容される酸または塩基に由来する塩である。しかしながら、生理学的に許容されない酸または塩基の塩も、例えば、生理学的に許容される化合物の調製または精製において有用である。生理学的に許容される酸または塩基に由来するかどうかに関わらず、すべての塩は本発明の範囲内である。

【0069】

本明細書に記載の組成物は、非イオン化形態、さらには双性イオン形態の本発明の化合物、および、水和物の場合と同様に、化学量論的量の水との組合せを含むことが理解されるべきである。

【0070】

本明細書において使用される立体化学の定義および規則は一般に、S. P. Parker編、McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms（1984年）McGraw-Hill Book Company、New York；およびElieil, E. およびWilens, S.、Stereochemistry of Organic Compounds（1994年）John Wiley & Sons, Inc.、New Yorkに従う。多くの有機化合物は光学活性な形態で存在し、すなわち、平面偏光面を回転させる能力を有する。光学活性な化合物の記載において、接頭辞DおよびLまたはRおよびSは、そのキラル中心（複数可）の周りの分子の絶対配置を表すために使用される。接頭辞dおよびl、DおよびL、または（+）および（-）は、化合物による平面偏光の回転の向き（sign of rotation）を指定するために用いられ、S、（-）、またはlは、化合物が左旋性であり、一方、R、（+）、またはdを接頭辞として付けた化合物は右旋性であることを意味する。所与の化学構造について、これらの立体異性体は、互いの鏡像であることを除いて

同一である。特定の立体異性体はまた、エナンチオマーと称されてもよく、このような異性体の混合物は、エナンチオマー混合物と称されることが多い。エナンチオマーの50：50混合物は、ラセミ混合物またはラセミ化合物と称され、これは化学反応または化学過程において立体選択または立体特異性がなかった場合に生じ得る。「ラセミ混合物」および「ラセミ化合物」という用語は、2つのエナンチオマー種の等モル混合物を意味し、これは光学活性を欠く。

【0071】

式Iおよび式1～103によって例示される本明細書において開示する化合物は、キラル中心、例えば、キラル炭素を有することがある。本発明の化合物には、任意またはすべての不斉キラル原子における、富化された光学異性体または分割された光学異性体が含まれる。言い換えると、描写から明らかなキラル中心は、キラル異性体として提供される。それらのエナンチオマーまたはジアステレオ異性体パートナーを実質的に含まずに単離または合成された個々のエナンチオマーまたはジアステレオ異性体はすべて、本発明の範囲内である。例えば、光学的に活性な補助剤、例えば、酸または塩基と共に形成されるジアステレオ異性体塩を分離し、続いて、光学的に活性な物質に再び変換するなどの周知の技法を介して、立体異性体の混合物をそれらの個々の、実質的に光学的に純粋な異性体に分離する。多くの場合に、所望の出発材料の適切な立体異性体から開始して、立体特異的反応によって、所望の光学異性体を合成する。

【0072】

用語「キラル」は、その鏡像パートナーを重ね合わせることができないという特性を有する分子を指すのに対して、用語「アキラル」は、鏡像対に重ね合わせることができる分子を指す。

【0073】

用語「立体異性体」は、同一の化学構造を有するが、空間における原子または基の配置については異なる化合物を指す。

【0074】

「ジアステレオ異性体」は、2個以上のキラリティー中心を有し、それらの分子が互いに鏡像ではない立体異性体を指す。ジアステレオ異性体は、異なる物理的特性、例えば、融点、沸点、スペクトル特性、および反応性を有する。ジアステレオ異性体の混合物は、電気泳動およびクロマトグラフィーなどの高分解能分析手順で分離し得る。エナンチオマーは、互いに重ね合わせることができない鏡像である、化合物の2種の立体異性体を指す。

【0075】

本発明の化合物（例えば、式Iの化合物（化合物104～122）および化合物1～103）を含む本明細書において開示する化合物について、結合が非立体化学的手法（例えば、平面）で図示されている場合、その結合が付されている原子は、すべての立体化学の可能性を含むことが理解されるべきである。また、結合が立体化学的手法（例えば、太字、太字のくさび、破線、または破線のくさび）で図示されている場合、その立体化学的結合が付されている原子は、他に特記しない限り、示されているとおりの立体化学を有することが理解されるべきである。

【0076】

したがって、一実施形態では、本発明の化合物は50%超が、単一エナンチオマーである。別の実施形態では、本発明の化合物は少なくとも51%が、単一エナンチオマーである。別の実施形態では、本発明の化合物は少なくとも60%が、単一エナンチオマーである。別の実施形態では、本発明の化合物は少なくとも70%が、単一エナンチオマーである。別の実施形態では、本発明の化合物は少なくとも80%が、単一エナンチオマーである。別の実施形態では、本発明の化合物は少なくとも90%が、単一エナンチオマーである。別の実施形態では、本発明の化合物は少なくとも95%が、単一エナンチオマーである。別の実施形態では、本発明の化合物は少なくとも98%が、単一エナンチオマーである。別の実施形態では、本発明の化合物は少なくとも99%が、単一エナンチオマーであ

る。別の実施形態では、本発明の化合物は50%超が、単一ジアステレオ異性体である。別の実施形態では、本発明の化合物は少なくとも51%が、単一ジアステレオ異性体である。別の実施形態では、本発明の化合物は少なくとも60%が、単一ジアステレオ異性体である。別の実施形態では、本発明の化合物は少なくとも70%が、単一ジアステレオ異性体である。別の実施形態では、本発明の化合物は少なくとも80%が、単一ジアステレオ異性体である。別の実施形態では、本発明の化合物は少なくとも90%が、単一ジアステレオ異性体である。別の実施形態では、本発明の化合物は少なくとも95%が、単一ジアステレオ異性体である。別の実施形態では、本発明の化合物は少なくとも98%が、単一ジアステレオ異性体である。別の実施形態では、本発明の化合物は少なくとも99%が、単一のジアステレオ異性体である。

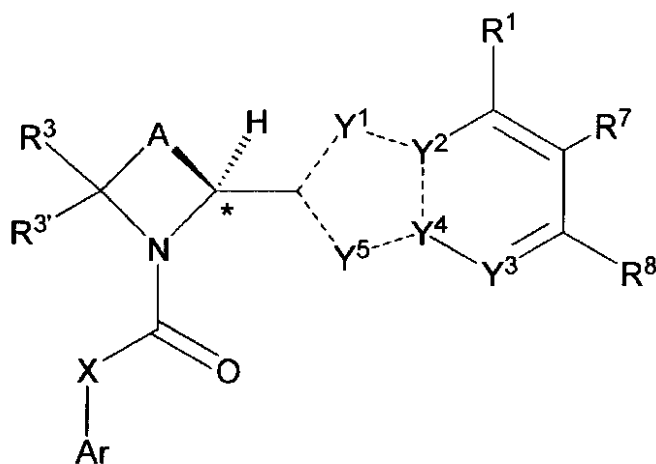
10

【0077】

本発明の化合物を含む本明細書において開示する特定の化合物は、キラリティーの位置にアスタリスクが付されている以下に示すとおり の式 I c (ならびにその塩およびエステル)

【0078】

【化4】



20

Ic

30

【0079】

によって表される。

【0080】

アスタリスクの位置のキラリティーは、これらの特定の式 I c の化合物 (さらには関連する式の化合物) の特徴である。式 I c について上で示したようにアスタリスクが付されている炭素における立体化学は、A が、Cahn-Ingold-Prelog 系に従うとアスタリスク炭素の3個の置換基のうちで最も低く (3) または最も高く (1) ランクされることを条件とする (S) 立体化学であるか、または A が、Cahn-Ingold-Prelog 系に従うとアスタリスク炭素の3個の置換基のうちで2番にランクされることを条件とする (R) 立体化学である (March, J., Advanced Organic Chemistry, 4th Edition, John Wiley and Sons, 109~111頁)。例えば、A が例えば、アルキル基 (例えば、 $-(CH_2)_{3-6}-$) である式 I c について、上に示したようにアスタリスクが付されている炭素での立体化学は、(S) 立体化学である。一実施形態では、式 I c の本発明の化合物は50%超が、上記アスタリスク位置において単一の立体異性体である。別の実施形態では、式 I c の本発明の化合物は少なくとも60%が、上記アスタリスク位置において単一の立体異性体である。別の実施形態では、式 I c の本発明の化合物は少なくとも70%が、上記アスタリスク位置において単一の立体異性体である。別の実施形態では、式 I c の本発明の化合物は少なくとも80%が、上記アスタリスク位置において単一の立体

40

50

異性体である。別の実施形態では、式 I c の本発明の化合物は少なくとも 90 % が、上記アステリスク位置において単一の立体異性体である。別の実施形態では、式 I c の本発明の化合物は少なくとも 95 % が、上記アステリスク位置において単一の立体異性体である。

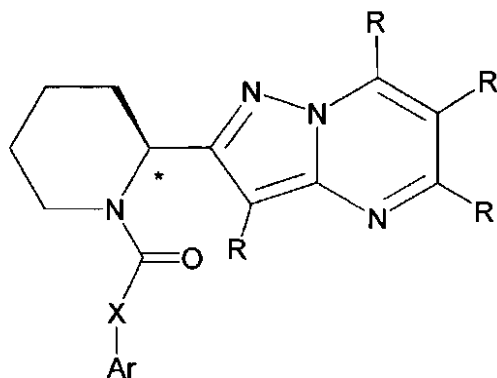
【0081】

本発明の化合物を含む本明細書において開示する特定の化合物は、キラリティーの位置にアステリスクが付されている以下に示すとおり式 I I（ならびに塩およびエステル）によって表され得る。この式は、式 I I 中の R、X、および Ar 基が化合物 1～103 の対応する基を表す化合物 1～103 を表す。

【0082】

10

【化5-1】



20

II

【0083】

アステリスクの位置のキラリティーは、これらの特定の式 I I の本発明の化合物（さらには関連する式の化合物）の特徴である。式 I I について、上に示したようにアステリスクが付されている炭素での立体化学は（S）立体化学である。一実施形態では、式 I I によって表される本発明の化合物は 50 % 超が、上記アステリスク位置において単一の立体異性体である。別の実施形態では、式 I I によって表される本発明の化合物は少なくとも 60 % が、上記アステリスク位置において単一の立体異性体である。別の実施形態では、式 I I によって表される本発明の化合物は少なくとも 70 % が、上記アステリスク位置において単一の立体異性体である。別の実施形態では、式 I I によって表される本発明の化合物は少なくとも 80 % が、上記アステリスク位置において単一の立体異性体である。別の実施形態では、式 I I によって表される本発明の化合物は少なくとも 90 % が、上記アステリスク位置において単一の立体異性体である。別の実施形態では、式 I I によって表される本発明の化合物は少なくとも 95 % が、上記アステリスク位置において単一の立体異性体である。

30

【0084】

式 I および式 1～103 の化合物を含む本明細書において開示する化合物には、特定の分子中に、指定された原子の同位体を含んでいる分子も含まれる。これらの同位体の非限定的例には、D、T、 ^{14}C 、 ^{13}C 、および ^{15}N が含まれる。

40

【0085】

本明細書に記載の化合物が、同一の指定基（例えば、「R」または「R¹」）のうちの一個より多くのもので置換されている場合は常に、それらの基は同じであっても異なってもよく、すなわち、各基は、独立に選択されることが理解される。波線

【0086】

【化5-2】

~~~~~

50

## 【0087】

は、隣接する下部構造、基、部分、または原子への共有結合の部位を示している。

## 【0088】

本発明の化合物はまた、特定の場合には、互変異性体として存在し得る。唯一の非局在化共鳴構造を図示することもあるが、すべてのそのような形態が、本発明の範囲内であると企図されている。

## 【発明を実施するための形態】

## 【0089】

例示的な実施形態の詳細な説明

次に、本発明の特定の実施形態について詳細に言及し、それらの例を添付の説明、構造、および式において説明する。本発明を実施形態に関連して説明するが、それらは、本発明をそれらの実施形態に限定することを意図したものではないことは理解されるであろう。それとは逆に、本発明は、本明細書に記載の本発明の全範囲内に含まれ得るすべての改変形態、変更形態、および均等物を網羅することが意図されている。

## 【0090】

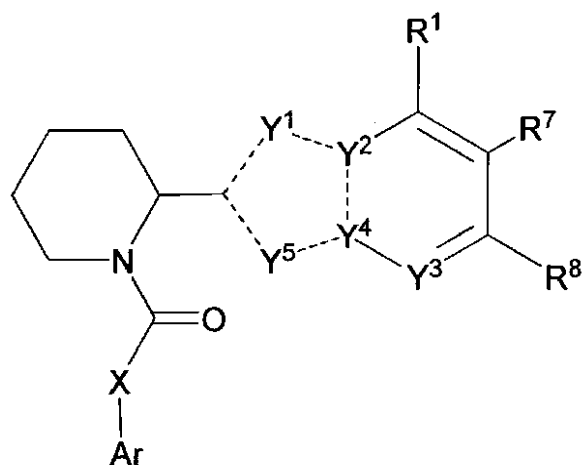
基、置換基、および範囲について以下に一覧表示する特定の値は、実例に過ぎず、それらは、他の規定値ならびに基および置換基についての規定範囲内の他の値を排除するものではない。一覧表示する特定の値は、式 I の化合物、さらには、すべての関連する式（例えば、式 I a、I b、I c、I d、I e、I f、I g、I h、I i、I j、I k、I m、I n、I p 1、I p 2、I p 3、I p 4、I q 1、I q 2、I q 3、I q 4、I r 1、I r 2、I r 3、I r 4、I s 1、I s 2、I s 3、I s 4、I t 1、I t 2、I t 3、I t 4、I u 1、I u 2、I u 3、I u 4、I v 1、I v 2、I v 3、I v 4、I w 1、I w 2、I w 3、I w 4、I x 1、I x 2、I x 3、または I x 4）についての値である。

## 【0091】

式 I の化合物の特定の群は、式 I a の化合物

## 【0092】

## 【化 6】



Ia

## 【0093】

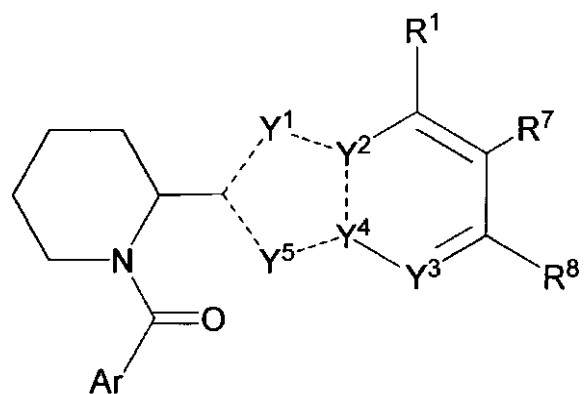
ならびにその塩およびエステルである。

## 【0094】

式 I の化合物の別の特定の群は、式 I b の化合物

## 【0095】

【化 7】



Ib

10

【0096】

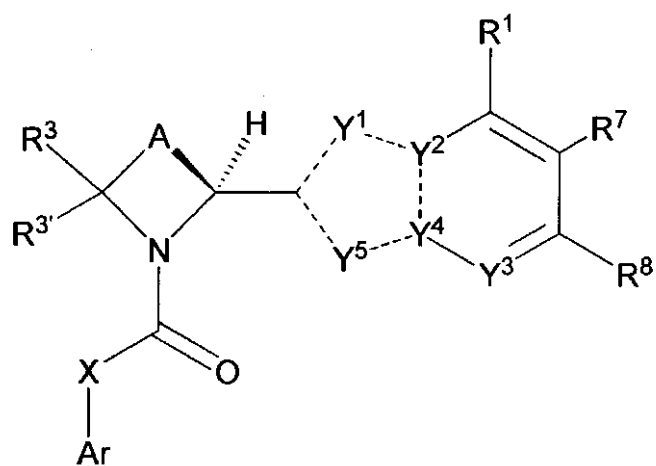
ならびにその塩およびエステルである。

【0097】

式 I の化合物の別の特定の群は、式 I c の化合物

【0098】

【化 8】



Ic

20

30

【0099】

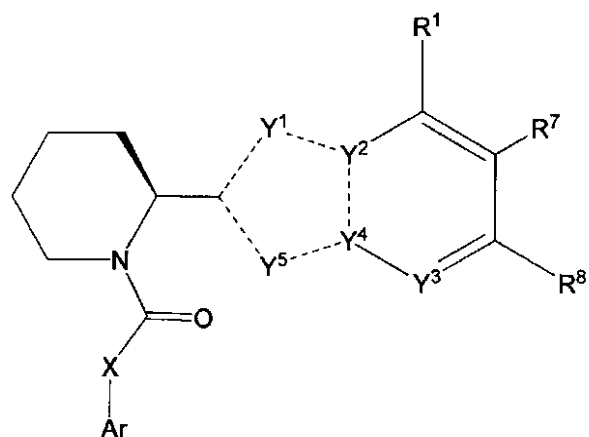
ならびにその塩およびエステルである。

【0100】

式 I の化合物の別の特定の群は、式 I d の化合物

【0101】

【化 9】



Id

10

【 0 1 0 2 】

ならびにその塩およびエステルである。

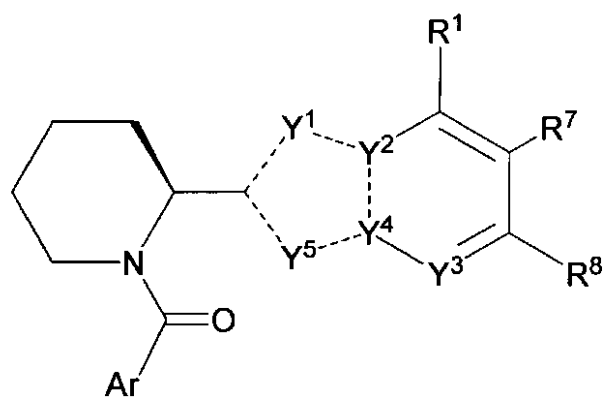
【 0 1 0 3 】

式 I の化合物の別の特定の群は、式 I e の化合物

【 0 1 0 4 】

20

【化 1 0】



Ie

30

【 0 1 0 5 】

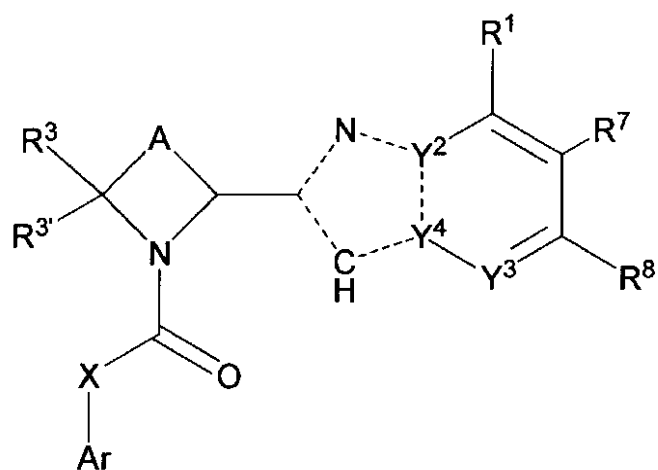
である。

【 0 1 0 6 】

式 I の化合物の別の特定の群は、式 I f の化合物

【 0 1 0 7 】

【化 1 1】



If

10

【0 1 0 8】

ならびにその塩およびエステルである。

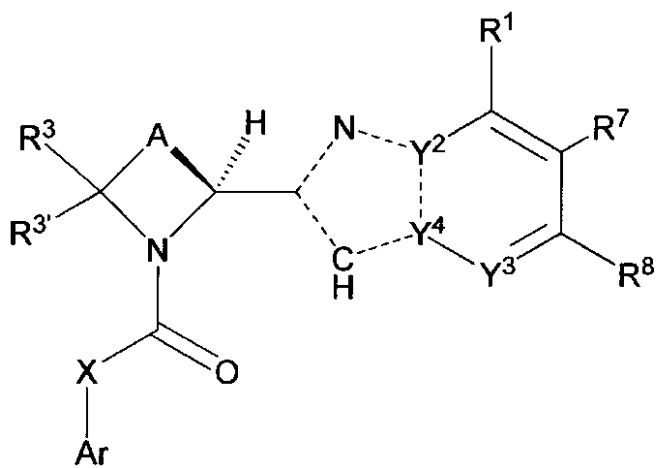
【0 1 0 9】

式 I の化合物の別の特定の群は、式 I g の化合物

【0 1 1 0】

20

【化 1 2】



Ig

30

【0 1 1 1】

ならびにその塩およびエステルである。

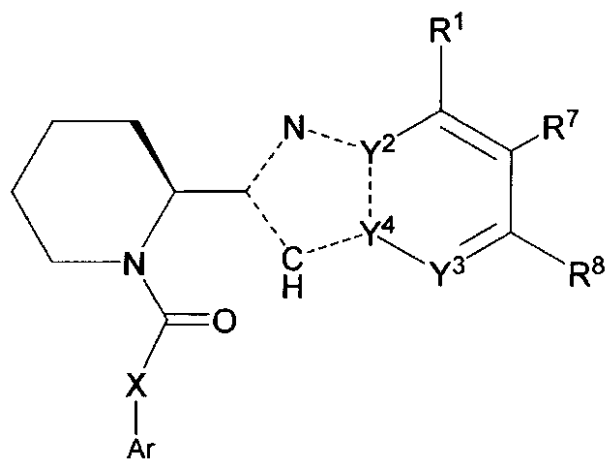
【0 1 1 2】

式 I の化合物の別の特定の群は、式 I h の化合物

【0 1 1 3】

40

【化 1 3】



10

Ih

【0 1 1 4】

ならびにその塩およびエステルである。

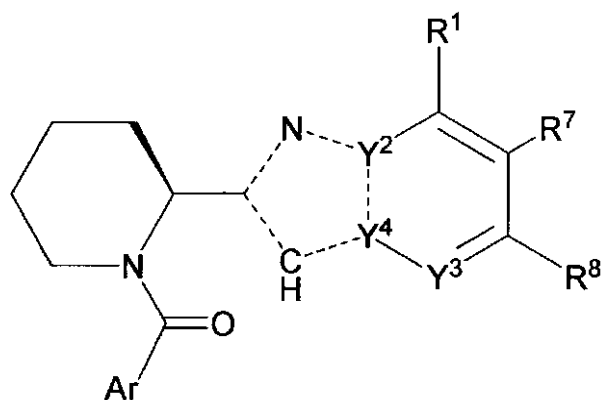
【0 1 1 5】

式 I の化合物の別の特定の群は、式 I i の化合物

【0 1 1 6】

20

【化 1 4】



30

Ii

【0 1 1 7】

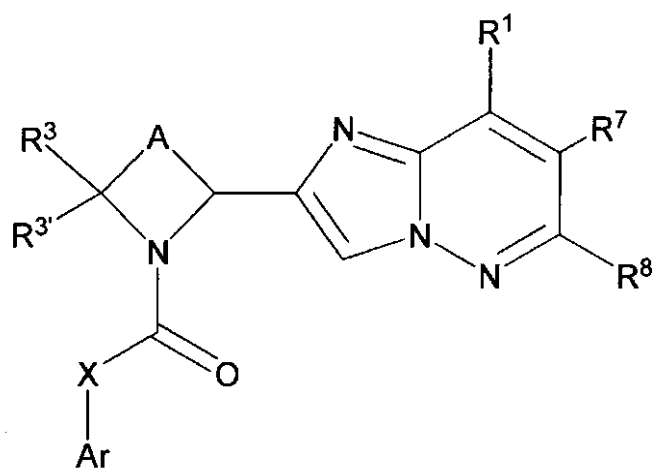
ならびにその塩およびエステルである。

【0 1 1 8】

式 I の化合物の別の特定の群は、式 I j の化合物

【0 1 1 9】

【化 1 5】



10

Ij

【0 1 2 0】

ならびにその塩およびエステルである。

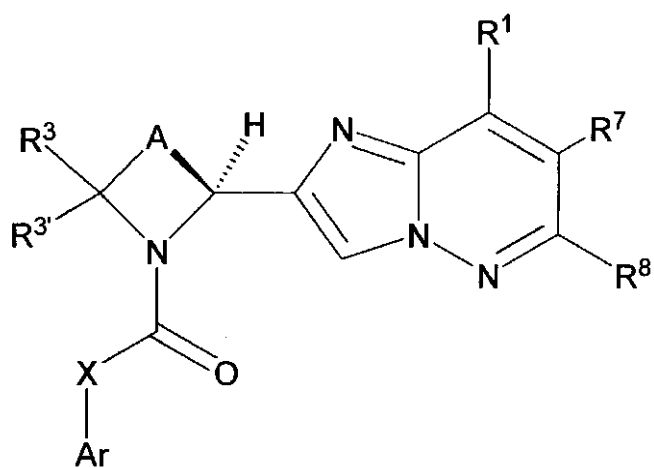
【0 1 2 1】

式 I の化合物の別の特定の群は、式 I k の化合物

20

【0 1 2 2】

【化 1 6】



30

Ik

【0 1 2 3】

ならびにその塩およびエステルである。

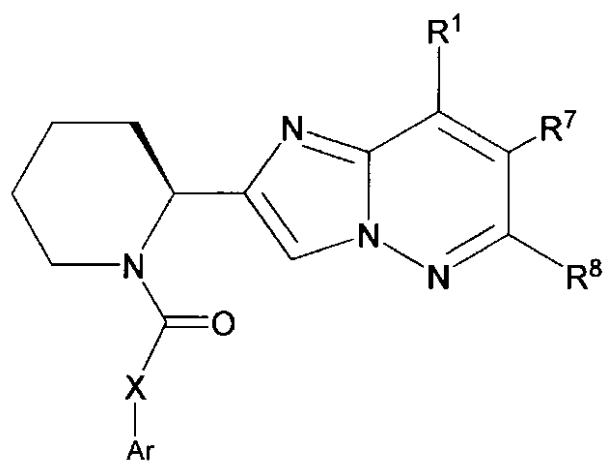
【0 1 2 4】

式 I の化合物の別の特定の群は、式 I m の化合物

40

【0 1 2 5】

【化 1 7】



Im

10

【0 1 2 6】

ならびにその塩およびエステルである。

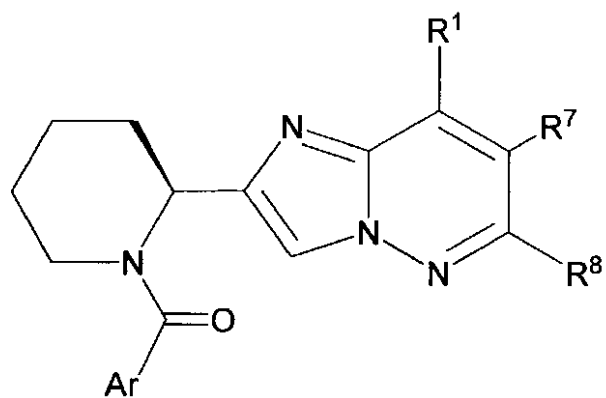
【0 1 2 7】

式 I の化合物の別の特定の群は、式 I n の化合物

20

【0 1 2 8】

【化 1 8】



In

30

【0 1 2 9】

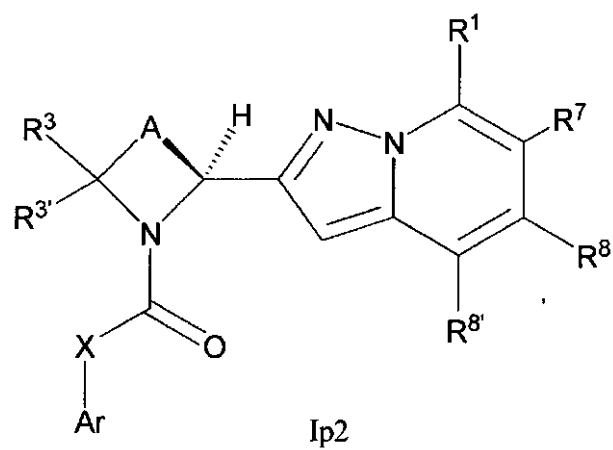
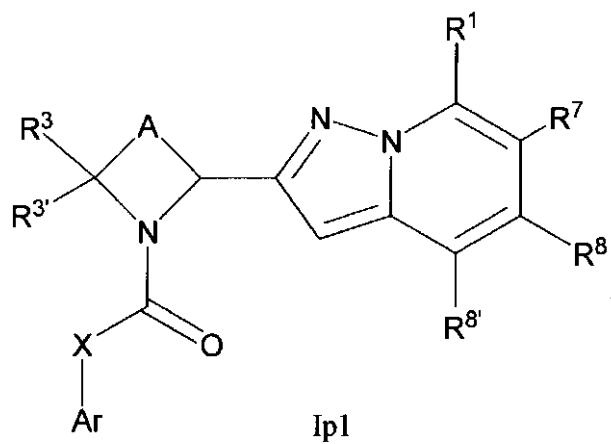
ならびにその塩およびエステルである。

【0 1 3 0】

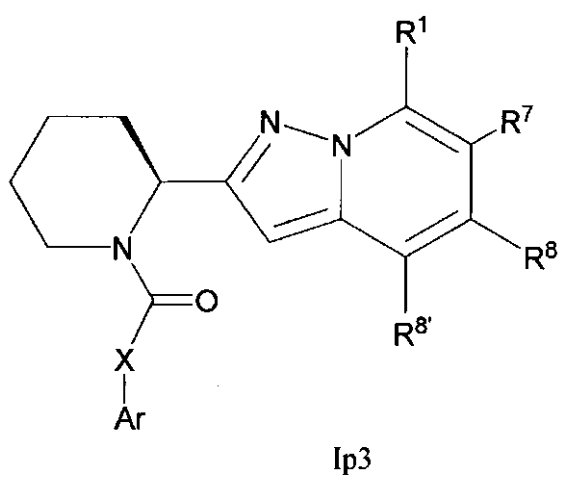
式 I の化合物の追加の特定の群は、式 I p 1、I p 2、I p 3、または I p 4 の化合物

【0 1 3 1】

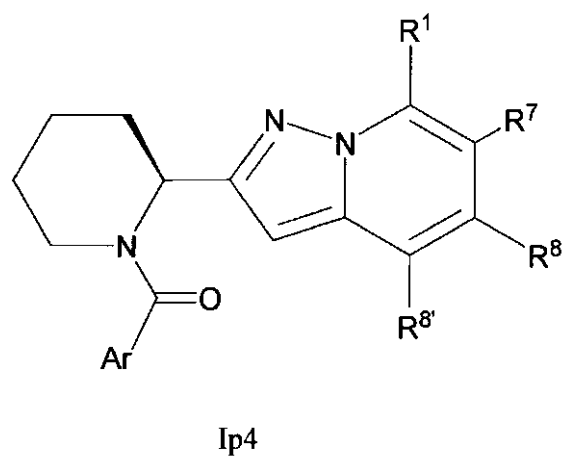
【化 1 9】



10



または



20

【 0 1 3 2 】

30

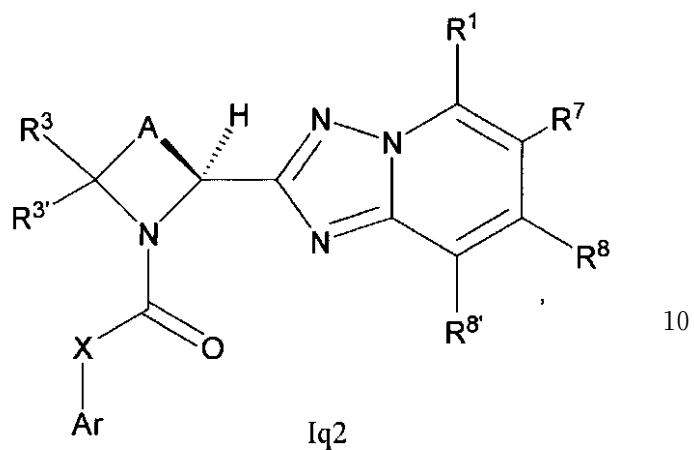
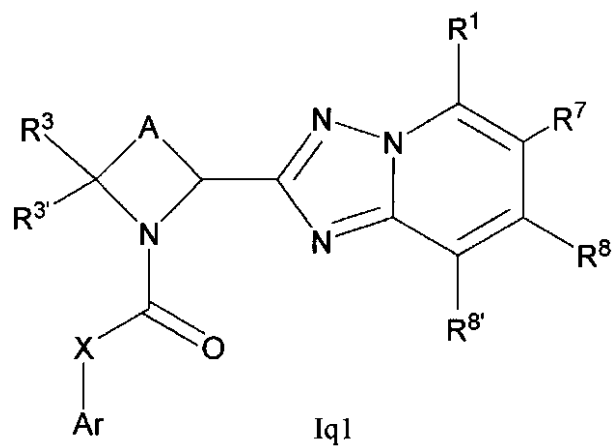
またはその塩もしくはエステルである。

【 0 1 3 3 】

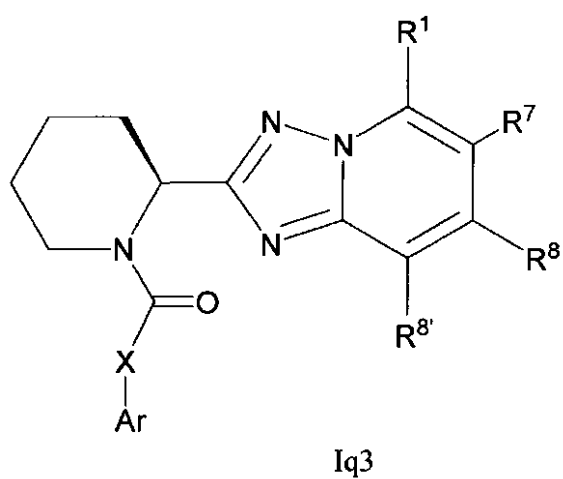
式 I の化合物の追加の特定の群は、式 I q 1、I q 2、I q 3、または I q 4 の化合物

【 0 1 3 4 】

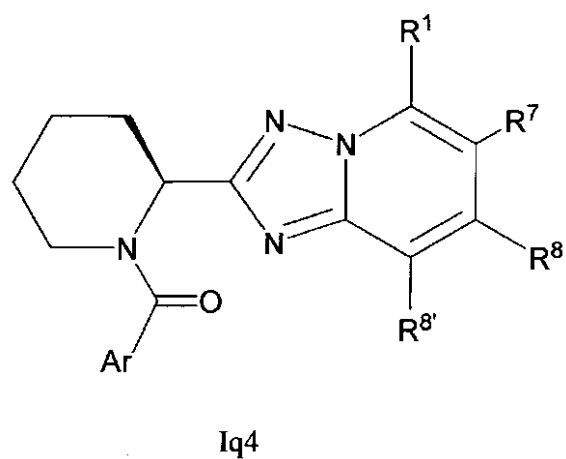
【化 20】



10



または



20

【0135】

30

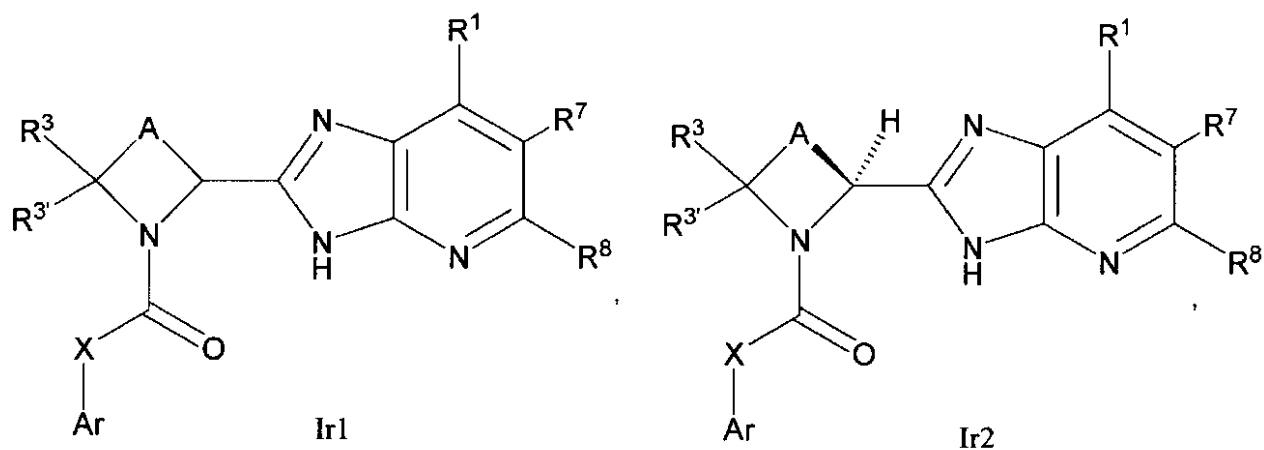
またはその塩もしくはエステルである。

【0136】

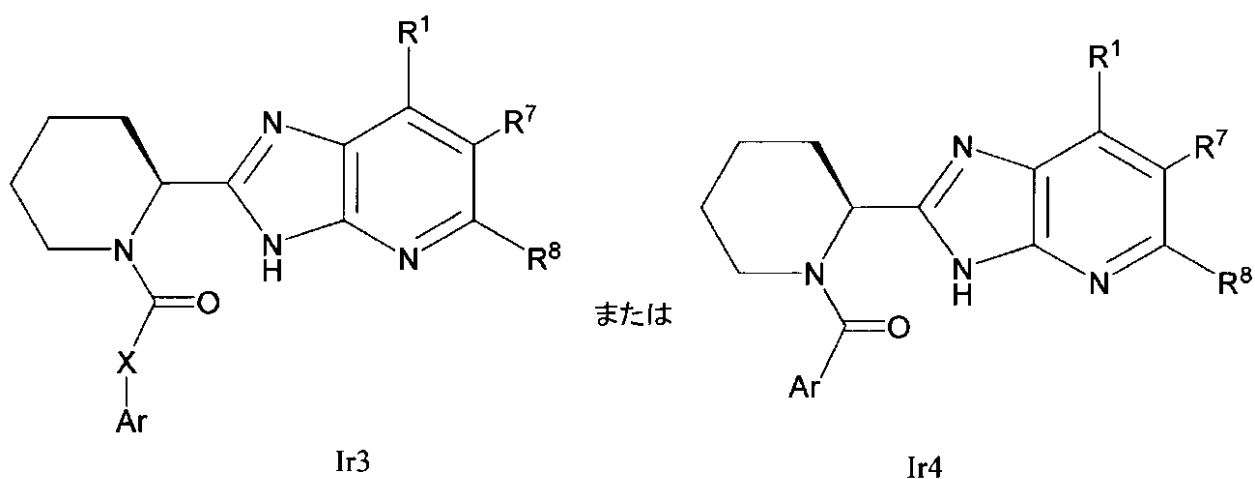
式 I の化合物の追加の特定の群は、式 I r 1、I r 2、I r 3、または I r 4 の化合物

【0137】

【化 2 1】



10



20

【0138】

またはその塩もしくはエステルである。

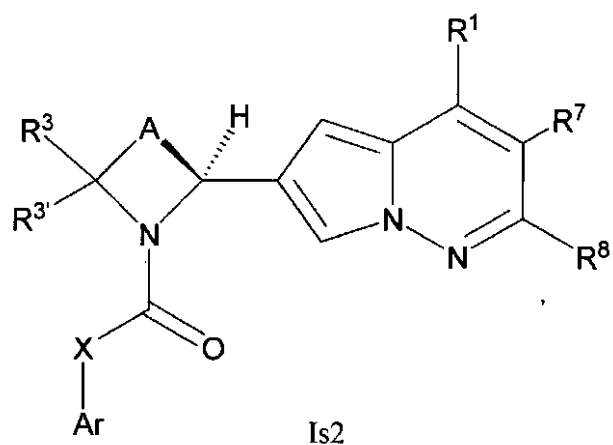
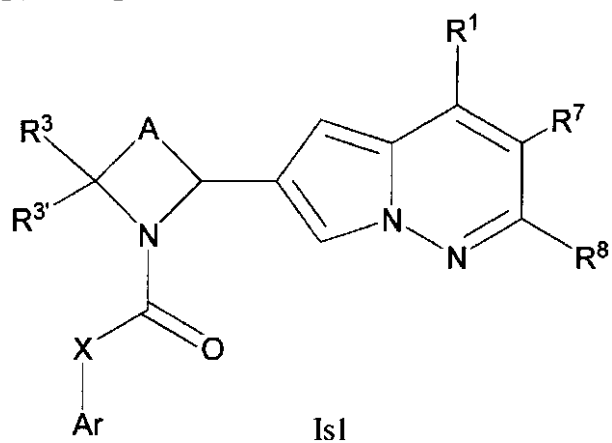
30

【0139】

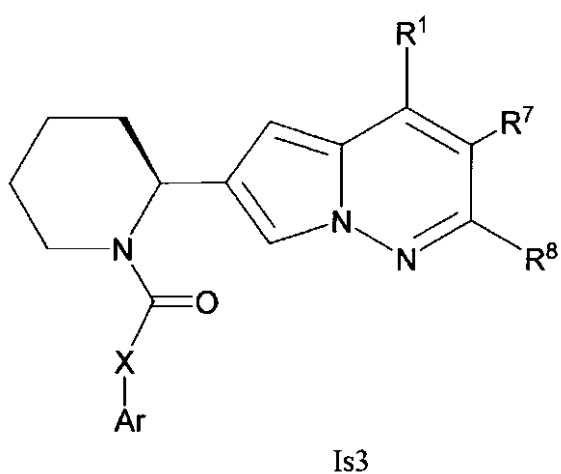
式 I の化合物の追加の特定の群は、式 I s 1、I s 2、I s 3、または I s 4 の化合物

【0140】

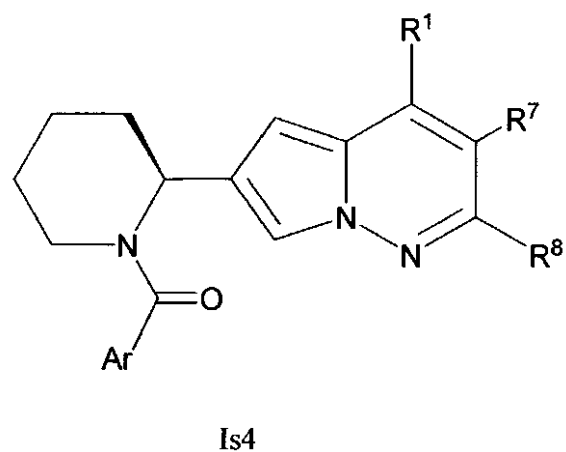
【化 2 2】



10



または



20

【0141】

またはその塩もしくはエステルである。

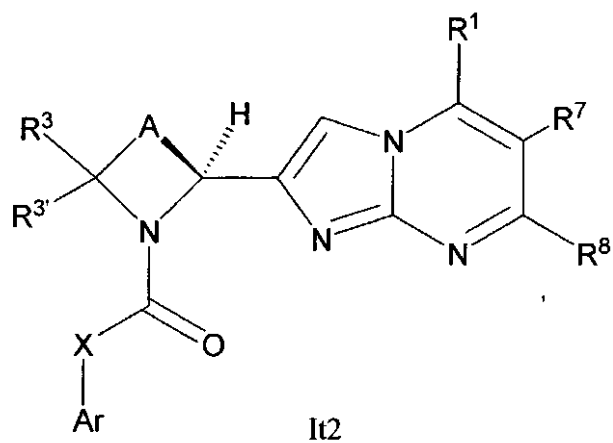
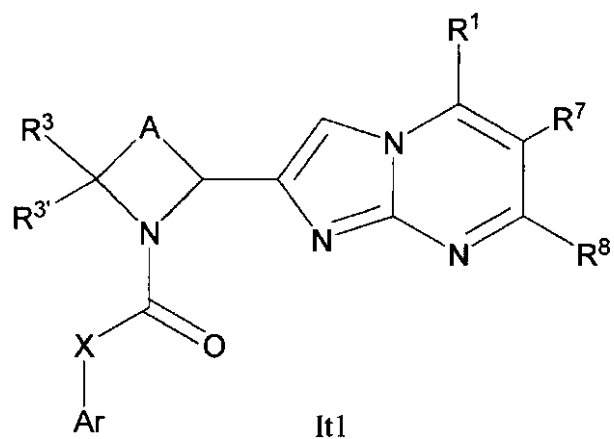
【0142】

式 I の化合物の追加の特定の群は、式 It 1、It 2、It 3、または It 4 の化合物

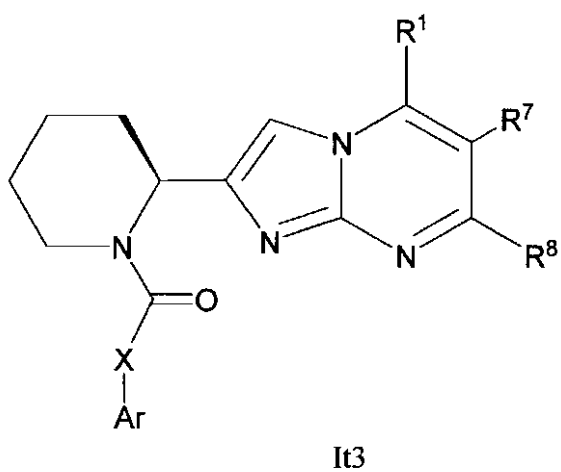
30

【0143】

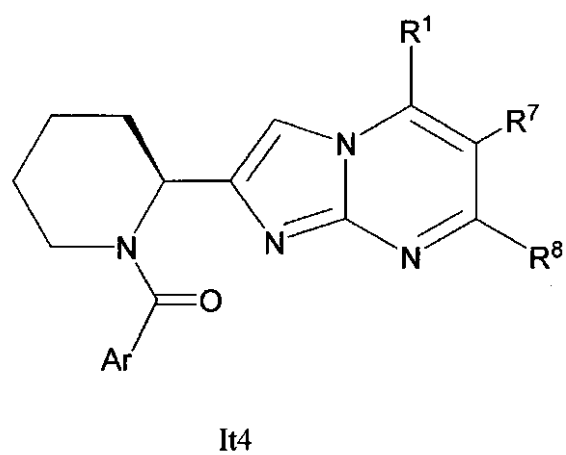
【化 2 3】



10



または



20

【0144】

またはその塩もしくはエステルである。

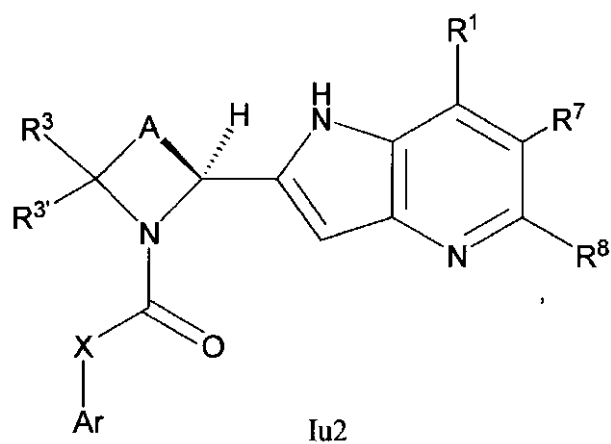
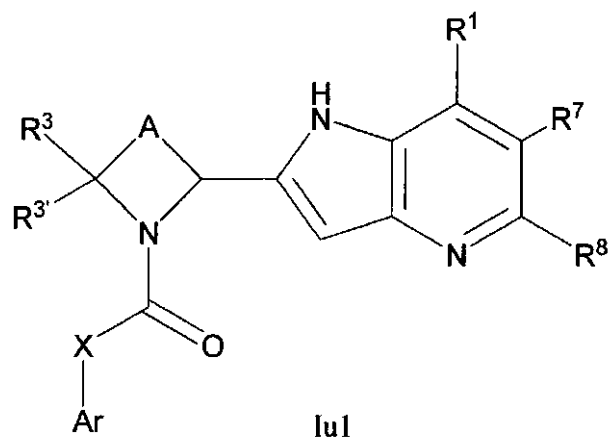
30

【0145】

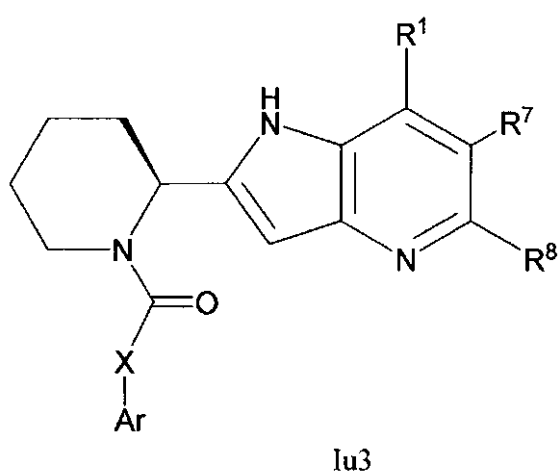
式 I の化合物の追加の特定の群は、式 I u 1、I u 2、I u 3、または I u 4 の化合物

【0146】

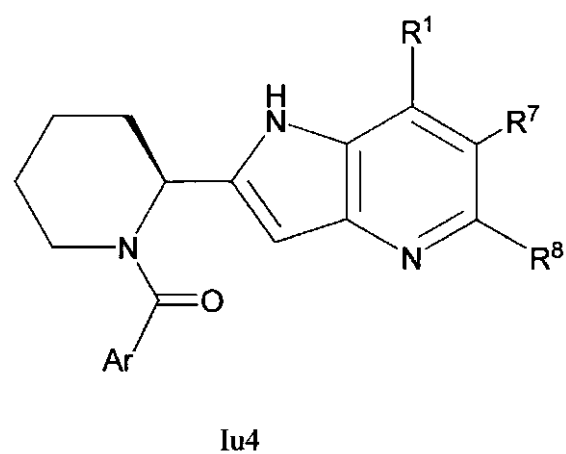
【化 2 4】



10



または



20

【0147】

またはその塩もしくはエステルである。

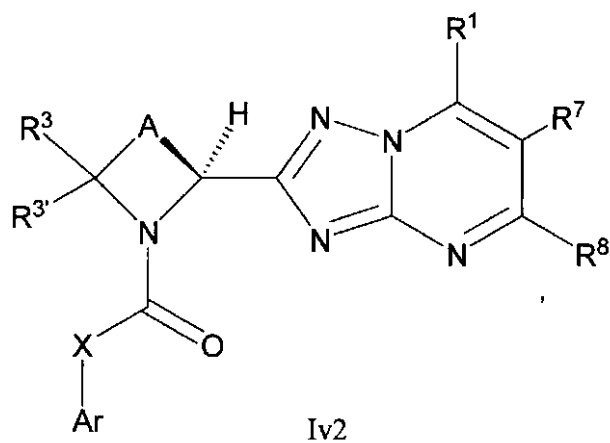
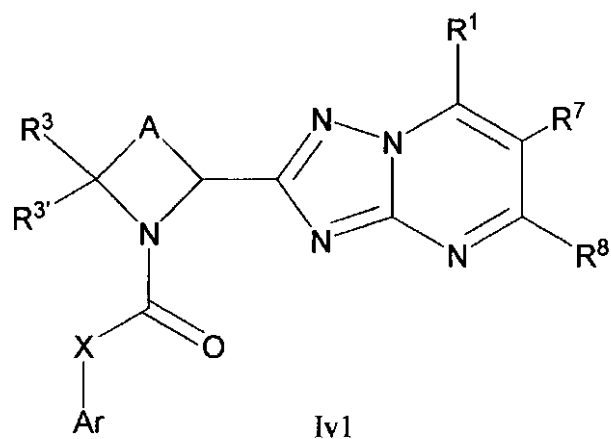
30

【0148】

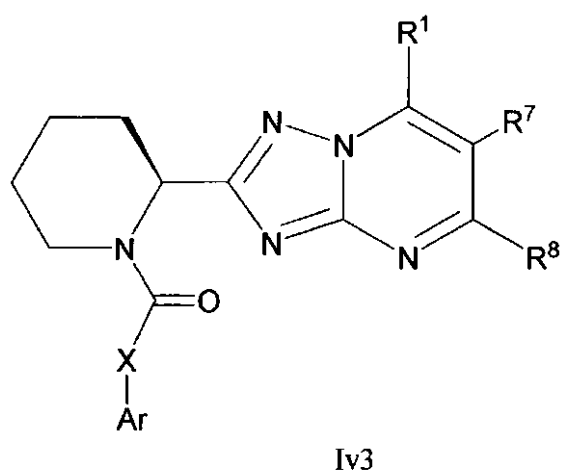
式 I の化合物の追加の特定の群は、式 I v 1、I v 2、I v 3、または I v 4 の化合物

【0149】

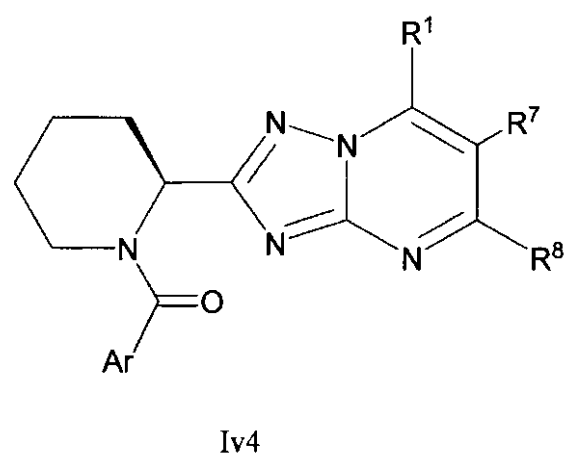
【化 2 5】



10



または



20

【0150】

またはその塩もしくはエステルである。

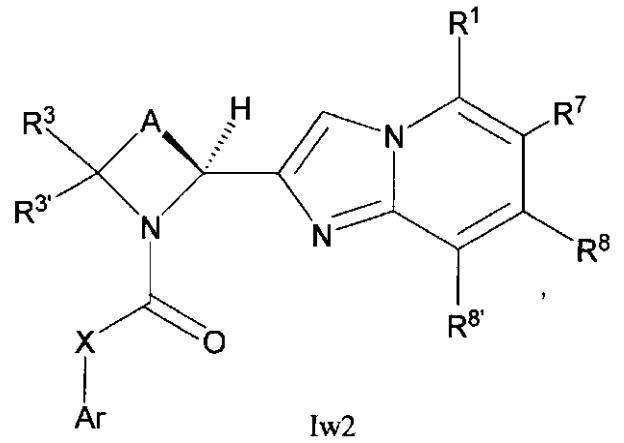
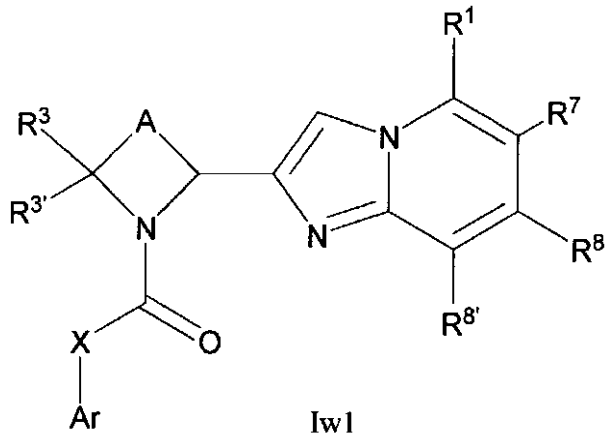
30

【0151】

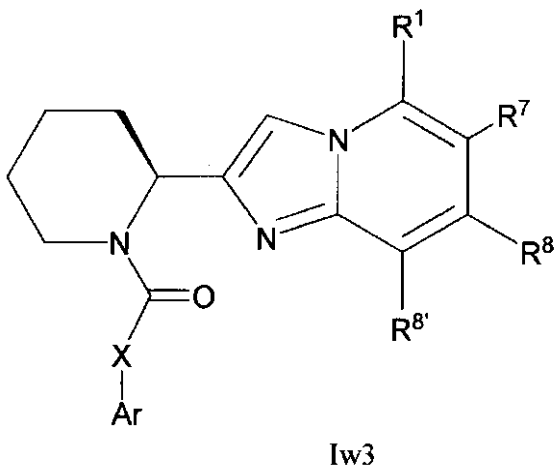
式 I の化合物の追加の特定の群は、式 I w 1、I w 2、I w 3、または I w 4 の化合物

【0152】

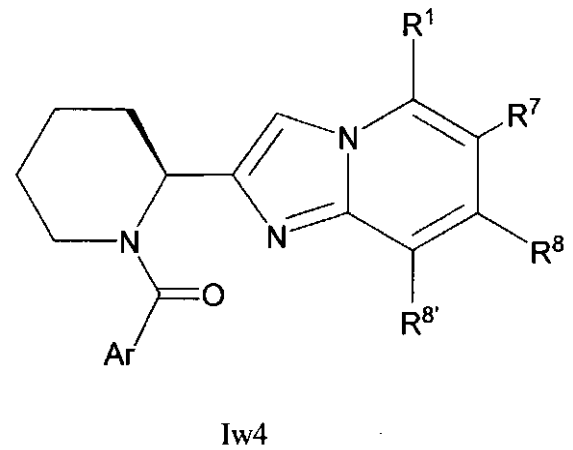
【化 2 6】



10



または



20

【0153】

またはその塩もしくはエステルである。

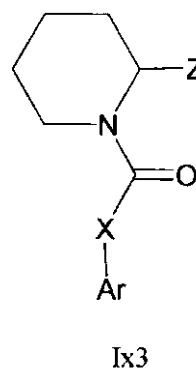
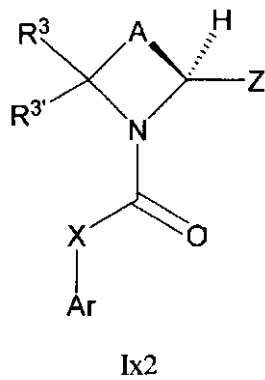
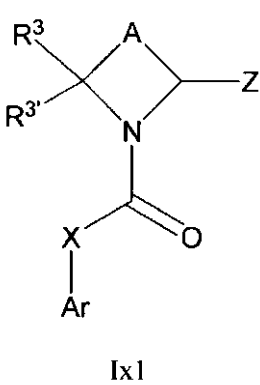
30

【0154】

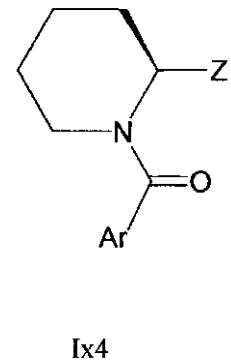
式 I の化合物の追加の特定の群は、式 I x 1、I x 2、I x 3 または I x 4 の化合物

【0155】

【化 2 7】



または



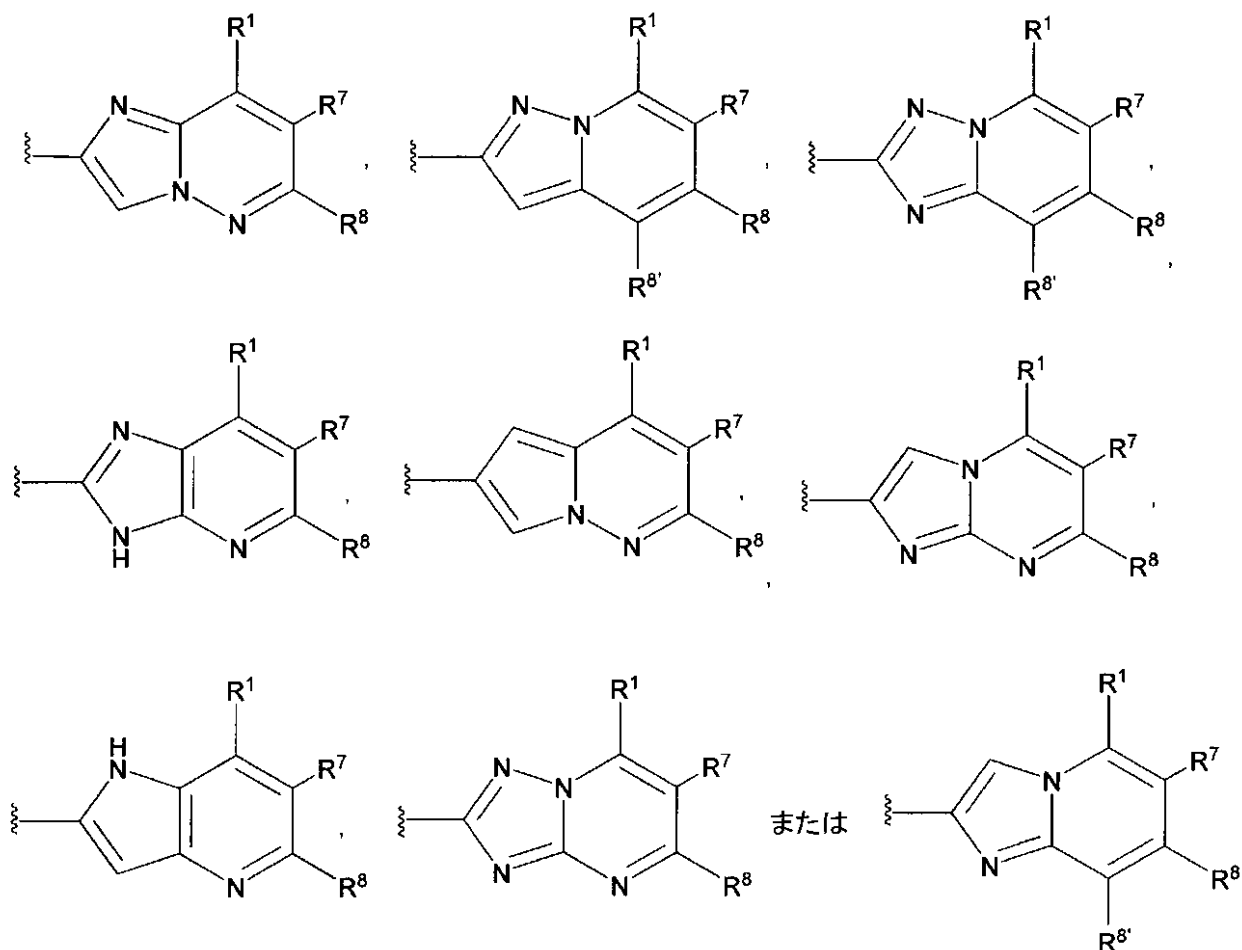
40

【0156】

またはその塩もしくはエステルであり、  
式中、Zは

【0157】

【化 28】



10

20

【0158】

である。

【0159】

式 I の化合物の特定の群は、各  $R^3$  および各  $R^{3'}$  が H である化合物である。

30

【0160】

 $R^3$  についての特定の値は H である。

【0161】

 $R^{3'}$  についての特定の値は H である。

【0162】

n についての特定の値は 3 である。

【0163】

式 I の化合物の特定の群は、各 p が 2 である化合物である。

【0164】

式 I の化合物の特定の群は、各  $R^4$  および各  $R^{4'}$  が H である化合物である。

40

【0165】

 $R^4$  についての特定の値は H である。

【0166】

 $R^{4'}$  についての特定の値は H である。

【0167】

A についての特定の値は  $-(CH_2)_3-$  である。

【0168】

式 I の化合物の特定の群は、

a)  $Y^1$  が、N、NH、または CH であり、 $Y^2$  が C であり、 $Y^3$  が、N または  $CR^8$  であり、 $Y^4$  が、N または C であり、 $Y^5$  が、N、 $NR^{2'}$ 、または  $CR^2$  であり、こ

50

ここで、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 、 $Y^4$ 、および $Y^5$ のうちの少なくとも2個が、独立に、N、NH、または $NR^{2'}$ であるか；あるいは

b)  $Y^1$ が、N、NH、またはCHであり、 $Y^2$ が、NまたはCであり、 $Y^3$ が $CR^8$ であり、 $Y^4$ が、NまたはCであり、 $Y^5$ が、N、 $NR^{2'}$ 、または $CR^2$ であり、ここで、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 、 $Y^4$ 、および $Y^5$ のうちの少なくとも2個が、独立に、N、NH、または $NR^{2'}$ である化合物である。

#### 【0169】

式Iの化合物の別の特定の群は、

a)  $Y^1$ がNであり、 $Y^2$ がCであり、 $Y^3$ がNであり、 $Y^4$ がNであり、 $Y^5$ が $CR^2$ であるか；または

b)  $Y^1$ がCHであり、 $Y^2$ がCであり、 $Y^3$ がNであり、 $Y^4$ がNであり、 $Y^5$ が $CR^2$ であるか；または

c)  $Y^1$ がNであり、 $Y^2$ がNであり、 $Y^3$ が $CR^8$ であり、 $Y^4$ がCであり、 $Y^5$ がNであるか；または

d)  $Y^1$ がNであり、 $Y^2$ がNであり、 $Y^3$ が $CR^8$ であり、 $Y^4$ がCであり、 $Y^5$ が $CR^2$ であるか；または

e)  $Y^1$ がNであり、 $Y^2$ がNであり、 $Y^3$ がNであり、 $Y^4$ がCであり、 $Y^5$ がNであるか；または

f)  $Y^1$ がCHであり、 $Y^2$ がNであり、 $Y^3$ がNであり、 $Y^4$ がCであり、 $Y^5$ がNであるか；または

g)  $Y^1$ がNであり、 $Y^2$ がCであり、 $Y^3$ がNであり、 $Y^4$ がCであり、 $Y^5$ が $NR^2$ であるか；または

h)  $Y^1$ がCHであり、 $Y^2$ がNであり、 $Y^3$ が $CR^8$ であり、 $Y^4$ がCであり、 $Y^5$ がNであるか；または

i)  $Y^1$ がNHであり、 $Y^2$ がCであり、 $Y^3$ がNであり、 $Y^4$ がCであり、 $Y^5$ が $CR^2$ である化合物である。

#### 【0170】

式Iの化合物の別の特定の群は、

a)  $Y^1$ がNまたはCHであり、 $Y^2$ がCであり、 $Y^3$ がNであり、 $Y^4$ がNであり、 $Y^5$ が $CR^2$ であるか；または

b)  $Y^1$ がNであり、 $Y^2$ がNであり、 $Y^3$ が $CR^8$ であり、 $Y^4$ がCであり、 $Y^5$ がNまたは $CR^2$ であるか；または

c)  $Y^1$ がNまたはCHであり、 $Y^2$ がNであり、 $Y^3$ がNであり、 $Y^4$ がCであり、 $Y^5$ がNであるか；または

d)  $Y^1$ がNであり、 $Y^2$ がCであり、 $Y^3$ がNであり、 $Y^4$ がCであり、 $Y^5$ が $NR^2$ であるか；または

e)  $Y^1$ がCHであり、 $Y^2$ がNであり、 $Y^3$ が $CR^8$ であり、 $Y^4$ がCであり、 $Y^5$ がNであるか；または

f)  $Y^1$ がNHであり、 $Y^2$ がCであり、 $Y^3$ がNであり、 $Y^4$ がCであり、 $Y^5$ が $CR^2$ である化合物である。

#### 【0171】

式Iの化合物の別の特定の群は、

a)  $Y^1$ がNであり、 $Y^2$ がCであり、 $Y^3$ がNであり、 $Y^4$ がNであり、 $Y^5$ が $CR^2$ であるか；または

b)  $Y^1$ がNであり、 $Y^2$ がNであり、 $Y^3$ が $CR^8$ であり、 $Y^4$ がCであり、 $Y^5$ が $CR^2$ である化合物である。

#### 【0172】

式Iの化合物の別の特定の群は、

a)  $Y^1$ が、N、NH、またはCHであり、 $Y^2$ がCであり、 $Y^3$ がNであり、 $Y^4$ が、NまたはCであり、 $Y^5$ が、 $NR^{2'}$ または $CR^2$ であり、ここで、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$

、 $Y^4$ 、および $Y^5$ のうちの少なくとも2個は、独立に、N、NH、または $NR^{2'}$ であるか；あるいは

b)  $Y^1$ が、N、NH、またはCHであり、 $Y^2$ が、NまたはCであり、 $Y^3$ が、Nまたは $CR^8$ であり、 $Y^4$ が、NまたはCであり、 $Y^5$ がNであり、ここで、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 、 $Y^4$ 、および $Y^5$ のうちの少なくとも2個は、独立に、NまたはNHであるか；あるいは

c)  $Y^1$ が、N、NH、またはCHであり、 $Y^2$ が、NまたはCであり、 $Y^3$ が $CR^8$ であり、 $Y^4$ が、NまたはCであり、 $Y^5$ が、 $NR^{2'}$ または $CR^2$ であり、ここで、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 、 $Y^4$ 、および $Y^5$ のうちの少なくとも2個は、独立に、N、NH、または $NR^{2'}$ である化合物である。

10

# 【0173】

$Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 、 $Y^4$ 、および $Y^5$ についての値は各々、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^4$ 、 $Y^5$ 、ならびに $Y^1$ および $Y^5$ に連結されている炭素原子によって形成される環が芳香環であるように選択されることが理解されるべきである。

# 【0174】

$Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 、 $Y^4$ 、および $Y^5$ についての値は各々、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^4$ 、 $Y^5$ 、ならびに $Y^1$ および $Y^5$ に連結されている炭素原子によって形成される環が芳香環であるように選択され、破線結合(----)は、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^4$ 、 $Y^5$ が、 $Y^1$ および $Y^5$ に連結されている炭素原子と共に形成する環が芳香環であるように、単結合および二重結合から選択されることが理解されるべきである。

20

# 【0175】

$Y^1$ についての特定の値はNである。

# 【0176】

$Y^5$ についての特定の値は $CR^2$ である。

# 【0177】

$R^2$ についての特定の値はHである。

# 【0178】

$R^{2'}$ についての特定の値はHである。

# 【0179】

$R^8$ についての特定の値はHである。

30

# 【0180】

式Iの化合物の特定の群は、 $R^{2'}$ 、 $R^2$ 、および $R^8$ が各々Hである化合物である。

# 【0181】

$R^7$ についての特定の値は、Hまたは( $C_1 \sim C_8$ )アルキルであり、ここで、( $C_1 \sim C_8$ )アルキルは、1個または複数のオキソ、ハロゲン、ヒドロキシ、 $NH_2$ 、CN、 $N_3$ 、 $N(R^a)_2$ 、 $NHR^a$ 、SH、 $SR^a$ 、 $S(O)_p R^a$ 、 $OR^a$ 、( $C_1 \sim C_8$ )アルキル、( $C_1 \sim C_8$ )ハロアルキル、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)H$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)N(R^a)_2$ 、 $-C(=O)NHR^a$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-NHS(O)_p R^a$ 、 $-NR^a S(O)_p R^a$ 、 $-NHC(O)R^a$ 、 $-NR^a C(O)R^a$ 、 $-NHC(O)OR^a$ 、 $-NR^a C(O)OR^a$ 、 $-NR^a C(O)NHR^a$ 、 $-NR^a C(O)N(R^a)_2$ 、 $-NR^a C(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)NHR^a$ 、 $-NHC(O)N(R^a)_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $=NH$ 、 $=NOH$ 、 $=NOR^a$ 、 $-NR^a S(O)_p NHR^a$ 、 $-NR^a S(O)_p N(R^a)_2$ 、 $-NR^a S(O)_p NH_2$ 、 $-NHS(O)_p NHR^a$ 、 $-NHS(O)_p N(R^a)_2$ 、 $-NHS(O)_p NH_2$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-OP(O)(OH)_2$ または $R^a$ が必要に応じて置換されている。

40

# 【0182】

$R^7$ についての別の特定の値は、Hまたは( $C_1 \sim C_8$ )アルキルである。

# 【0183】

50

$R^7$  についての別の特定の値は、H または  $(C_1 \sim C_2)$  アルキルである。

【0184】

$R^7$  についての別の特定の値は、H またはメチルである。

【0185】

$R^1$  についての特定の値は、H、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $(C_1 \sim C_8)$  アルキル、または  $C_2 \sim C_{20}$  ヘテロシクリルであり、ここで、 $(C_1 \sim C_8)$  アルキルまたは  $C_2 \sim C_{20}$  ヘテロシクリルは、1 個または複数のオキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-NH_2$ 、 $CN$ 、 $N_3$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-NHR^a$ 、 $-SH$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)_pR^a$ 、 $-OR^a$ 、 $(C_1 \sim C_8)$  アルキル、 $(C_1 \sim C_8)$  ハロアルキル、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)H$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)N(R^a)_2$ 、 $-C(=O)NHR^a$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-NHS(O)_pR^a$ 、 $-NR^aS(O)_pR^a$ 、 $-NHC(O)R^a$ 、 $-NR^aC(O)R^a$ 、 $-NHC(O)OR^a$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-NR^aC(O)NHR^a$ 、 $-NR^aC(O)N(R^a)_2$ 、 $-NR^aC(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)NHR^a$ 、 $-NHC(O)N(R^a)_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $=NH$ 、 $=NOH$ 、 $=NOR^a$ 、 $-NR^aS(O)_pNHR^a$ 、 $-NR^aS(O)_pN(R^a)_2$ 、 $-NR^aS(O)_pNH_2$ 、 $-NHS(O)_pNHR^a$ 、 $-NHS(O)_pN(R^a)_2$ 、 $-NHS(O)_pNH_2$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-OP(O)(OH)_2$  または  $R^a$  で必要に応じて置換されている。

10

【0186】

$R^1$  についての別の特定の値は、H、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $(C_1 \sim C_8)$  アルキル、または  $C_2 \sim C_{20}$  ヘテロシクリルである。

20

【0187】

$R^1$  についての別の特定の値は、H、 $(C_1 \sim C_8)$  アルキル、または  $C_2 \sim C_{20}$  ヘテロシクリルである。

【0188】

$R^1$  についての別の特定の値は、H、 $-NR^{11}R^{12}$ 、または  $(C_1 \sim C_8)$  アルキルである。

【0189】

$R^1$  についての別の特定の値は、H、 $(C_1 \sim C_3)$  アルキル、または  $-NR^{11}R^{12}$  であり、ここで、各  $R^{11}$  または各  $R^{12}$  は、独立に、H または  $(C_1 \sim C_3)$  アルキルであるか；あるいは  $R^{11}$  および  $R^{12}$  は、それらが両方とも結合している窒素と一緒に、3～7 員の複素環を形成しており、ここで、上記複素環のいずれか 1 個の炭素原子は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)_p-$ 、 $-NH-$ 、 $-NR^a-$ 、または  $-C(O)-$  で必要に応じて置き換えられていてもよい。

30

【0190】

$R^1$  についての別の特定の値は、H、 $(C_1 \sim C_3)$  アルキル、または  $-NR^{11}R^{12}$  であり、ここで、各  $R^{11}$  または各  $R^{12}$  は、独立に、H または  $(C_1 \sim C_3)$  アルキルであるか；あるいは  $R^{11}$  および  $R^{12}$  は、それらが両方とも結合している窒素と一緒に、4～5 員の複素環を形成している。

【0191】

$R^1$  についての別の特定の値は、H、メチル、またはアゼチジニルである。

40

【0192】

$R^1$  についての別の特定の値は、H、 $(C_1 \sim C_8)$  アルキル、または  $C_2 \sim C_{20}$  ヘテロシクリルであり、ここで、 $C_2 \sim C_{20}$  ヘテロシクリルは、1 個または複数のオキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-NH_2$ 、 $CN$ 、 $N_3$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-NHR^a$ 、 $-SH$ 、 $SR^a$ 、 $-S(O)_pR^a$ 、 $-OR^a$ 、 $(C_1 \sim C_8)$  アルキル、 $(C_1 \sim C_8)$  ハロアルキル、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)H$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)N(R^a)_2$ 、 $-C(=O)NHR^a$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-NHS(O)_pR^a$ 、 $-NR^aS(O)_pR^a$ 、 $-NHC(O)R^a$ 、 $-NR^aC(O)R^a$ 、 $-NHC(O)OR^a$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-NR^aC(O)NHR^a$ 、 $-NR^aC(O)$

50

)  $N(R^a)_2$ 、 $-NR^aC(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)NHR^a$ 、 $-NHC(O)N(R^a)_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $=NH$ 、 $=NOH$ 、 $=NOR^a$ 、 $-NR^aS(O)_pNHR^a$ 、 $-NR^aS(O)_pN(R^a)_2$ 、 $-NR^aS(O)_pNH_2$ 、 $-NHS(O)_pNHR^a$ 、 $-NHS(O)_pN(R^a)_2$ 、 $-NHS(O)_pNH_2$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-OP(O)(OH)_2$  または  $R^a$  で必要に応じて置換されている。

#### 【0193】

$R^1$  についての別の特定の値は、 $H$ 、 $(C_1 \sim C_8)$  アルキル、または  $C_2 \sim C_{20}$  ヘテロシクリルである。

#### 【0194】

$R^1$  についての別の特定の値は、 $H$ 、 $(C_1 \sim C_8)$  アルキル、または 3～7 員の単環式飽和ヘテロシクリルである。

10

#### 【0195】

$R^1$  についての別の特定の値は、 $H$ 、 $(C_1 \sim C_8)$  アルキル、または 3～7 員の単環式飽和ヘテロシクリルであり、ここで、3～7 員の単環式飽和ヘテロシクリルは、環内に 2～6 個の炭素原子ならびに環内に酸素、硫黄、および窒素から選択される 1～3 個のヘテロ原子を含む。

#### 【0196】

$R^1$  についての別の特定の値は、 $H$ 、 $(C_1 \sim C_3)$  アルキル、または 3～7 員の単環式飽和ヘテロシクリルであり、ここで、3～7 員の単環式飽和ヘテロシクリルは、環内に 2～6 個の炭素原子ならびに環内に酸素、硫黄、および窒素から選択される 1～3 個のヘテロ原子を含む。

20

#### 【0197】

$R^1$  についての別の特定の値は、 $H$ 、 $(C_1 \sim C_3)$  アルキル、または 4～5 員の単環式飽和ヘテロシクリルであり、ここで、4～5 員の単環式飽和ヘテロシクリルは、環内に 3～4 個の炭素原子ならびに環内に酸素、硫黄、および窒素から選択される 1 個のヘテロ原子を含む。

#### 【0198】

$R^8$  についての特定の値は、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $(C_1 \sim C_8)$  アルキル、または  $C_2 \sim C_{20}$  ヘテロシクリルであり、ここで、 $(C_1 \sim C_8)$  アルキルまたは  $C_2 \sim C_{20}$  ヘテロシクリルは、1 個または複数のオキソ、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-NH_2$ 、 $CN$ 、 $N_3$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-NHR^a$ 、 $-SH$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)_pR^a$ 、 $-OR^a$ 、 $(C_1 \sim C_8)$  アルキル、 $(C_1 \sim C_8)$  ハロアルキル、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)H$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)N(R^a)_2$ 、 $-C(=O)NHR^a$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-NHS(O)_pR^a$ 、 $-NR^aS(O)_pR^a$ 、 $-NHC(O)R^a$ 、 $-NR^aC(O)R^a$ 、 $-NHC(O)OR^a$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-NR^aC(O)NHR^a$ 、 $-NR^aC(O)N(R^a)_2$ 、 $-NR^aC(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)NHR^a$ 、 $-NHC(O)N(R^a)_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $=NH$ 、 $=NOH$ 、 $=NOR^a$ 、 $-NR^aS(O)_pNHR^a$ 、 $-NR^aS(O)_pN(R^a)_2$ 、 $-NR^aS(O)_pNH_2$ 、 $-NHS(O)_pNHR^a$ 、 $-NHS(O)_pN(R^a)_2$ 、 $-NHS(O)_pNH_2$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-OP(O)(OH)_2$  または  $R^a$  で必要に応じて置換されている。

30

40

#### 【0199】

$R^8$  についての別の特定の値は、 $(C_1 \sim C_8)$  アルキルまたは 3～7 員の単環式飽和ヘテロシクリルであり、ここで、 $(C_1 \sim C_8)$  アルキルまたは 3～7 員の単環式飽和ヘテロシクリルは、1 個または複数のオキソ、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-NH_2$ 、 $CN$ 、 $N_3$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-NHR^a$ 、 $-SH$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)_pR^a$ 、 $-OR^a$ 、 $(C_1 \sim C_8)$  アルキル、 $(C_1 \sim C_8)$  ハロアルキル、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)H$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)N(R^a)_2$ 、 $-C(=O)NHR^a$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-NHS(O)_pR^a$ 、 $-NR^aS(O)_pR^a$ 、 $-NHC(O)R^a$ 、 $-NR^aC(O)R^a$ 、 $-NHC(O)OR^a$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、

50

$-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{NHR}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、  
 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}^a$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $=\text{NH}$ 、  
 $=\text{NOH}$ 、 $=\text{NOR}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_p\text{NHR}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_p\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、  
 $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_p\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_p\text{NHR}^a$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_p\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、  
 $-\text{NHS}(\text{O})_p\text{NH}_2$ 、 $-\text{OC}(\text{=O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$  または  $\text{R}^a$   
 $\text{R}^a$  で必要に応じて置換されている。

#### 【0200】

$\text{R}^8$  についての別の特定の値は、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_8)$  アルキルまたは 3～7 員の単環式飽和  
 ヘテロシクリルであり、ここで、3～7 員の単環式飽和ヘテロシクリルは、環内に 2～6  
 個の炭素原子ならびに環内に酸素、硫黄、および窒素から選択される 1～3 個のヘテロ原子  
 を含み、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_8)$  アルキルまたは 3～7 員の単環式飽和ヘテロシクリルは、1 個  
 または複数のオキソ、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-\text{NH}_2$ 、 $\text{CN}$ 、 $\text{N}_3$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、  
 $-\text{NHR}^a$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^a$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_8)$  アルキル  
 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_8)$  ハロアルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{C}(\text{=O})\text{OR}^a$ 、  
 $-\text{C}(\text{=O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{=O})\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $-\text{C}(\text{=O})\text{NHR}^a$ 、 $-\text{C}(\text{=O})\text{NH}_2$ 、  
 $-\text{NHS}(\text{O})_p\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_p\text{R}^a$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、  
 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、  
 $-\text{NHC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $=\text{NH}$ 、 $=\text{NOH}$ 、 $=\text{NOR}^a$ 、  
 $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_p\text{NHR}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_p\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_p\text{NH}_2$ 、  
 $-\text{NHS}(\text{O})_p\text{NHR}^a$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_p\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_p\text{NH}_2$ 、  
 $-\text{OC}(\text{=O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$  または  $\text{R}^a$  で必要に応じて置換  
 されている。

#### 【0201】

$\text{R}^8$  についての別の特定の値は、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_8)$  アルキルまたは 3～7 員の単環式飽和  
 ヘテロシクリルであり、ここで、3～7 員の単環式飽和ヘテロシクリルは、1 個または複  
 数のヒドロキシ、 $\text{NH}_2$ 、または  $\text{CN}$  で必要に応じて置換されている。

#### 【0202】

$\text{R}^8$  についての別の特定の値は、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_8)$  アルキルまたは 3～7 員の単環式飽和  
 ヘテロシクリルであり、ここで、3～7 員の単環式飽和ヘテロシクリルは、環内に 2～6  
 個の炭素原子ならびに環内に酸素、硫黄、および窒素から選択される 1～3 個のヘテロ原子  
 を含み、3～7 員の単環式飽和ヘテロシクリルは、1 個または複数のヒドロキシ、 $\text{NH}_2$ 、  
 または  $\text{CN}$  で必要に応じて置換されている。

#### 【0203】

$\text{R}^8$  についての別の特定の値は、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_3)$  アルキルまたは 3～7 員の単環式飽和  
 ヘテロシクリルであり、ここで、3～7 員の単環式飽和ヘテロシクリルは、1 個または複  
 数のヒドロキシ、 $\text{NH}_2$ 、または  $\text{CN}$  で必要に応じて置換されている。

#### 【0204】

$\text{R}^8$  についての別の特定の値は、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_3)$  アルキルまたは 3～7 員の単環式飽和  
 ヘテロシクリルであり、ここで、3～7 員の単環式飽和ヘテロシクリルは、環内に 2～6  
 個の炭素原子ならびに環内に酸素、硫黄、および窒素から選択される 1～3 個のヘテロ原子  
 を含み、3～7 員の単環式飽和ヘテロシクリルは、1 個または複数のヒドロキシ、 $\text{NH}_2$ 、  
 または  $\text{CN}$  で必要に応じて置換されている。

#### 【0205】

$\text{R}^8$  についての別の特定の値は、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_2)$  アルキルまたは 4～5 員の単環式飽和  
 ヘテロシクリルであり、ここで、4～5 員の単環式飽和ヘテロシクリルは、環内に 3～4  
 個の炭素原子および環内に 1 個の窒素原子を含み、4～5 員の単環式飽和ヘテロシクリル  
 は、1 個または複数のヒドロキシ、 $\text{NH}_2$ 、または  $\text{CN}$  で必要に応じて置換されている。

#### 【0206】

$\text{R}^8$  についての別の特定の値は、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_8)$  アルキル、アゼチジニル、またはピロ

リジニルであり、ここで、アゼチジニルまたはピロリジニルは、1個または複数のオキソ、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-\text{NH}_2$ 、 $\text{CN}$ 、 $\text{N}_3$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $-\text{NHR}^a$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^a$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_8)$ アルキル、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_8)$ ハロアルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHR}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_p\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_p\text{R}^a$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{NHR}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}^a$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $=\text{NH}$ 、 $=\text{NOH}$ 、 $=\text{NOR}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_p\text{NHR}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_p\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_p\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_p\text{NHR}^a$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_p\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_p\text{NH}_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$ または $\text{R}^a$ で必要に応じて置換されている。

## 【0207】

$\text{R}^8$ についての別の特定の値は、メチル、アゼチジニル、またはピロリジニルであり、ここで、アゼチジニルまたはピロリジニルは、1個または複数のヒドロキシ、 $\text{NH}_2$ 、または $\text{CN}$ で必要に応じて置換されている。

## 【0208】

式Iの化合物の特定の群は、各 $\text{R}^a$ が $(\text{C}_1 \sim \text{C}_8)$ アルキルである化合物である。

## 【0209】

式Iの化合物の特定の群は、各 $\text{R}^a$ が $(\text{C}_1 \sim \text{C}_3)$ アルキルである化合物である。

## 【0210】

式Iの化合物の特定の群は、各 $\text{R}^a$ が $(\text{C}_1 \sim \text{C}_2)$ アルキルである化合物である。

## 【0211】

式Iの化合物の特定の群は、各 $\text{R}^a$ がメチルである化合物である。

## 【0212】

式Iの化合物の特定の群は、 $\text{X}$ が $-\text{C}(\text{R}^{13})(\text{R}^{14})-$ であるか、または $\text{X}$ が存在しない化合物である。

## 【0213】

$\text{R}^{13}$ についての特定の値は $\text{H}$ である。

## 【0214】

$\text{R}^{14}$ についての特定の値は $-\text{NR}^{11}\text{S}(\text{O})_p\text{R}^a$ である。

## 【0215】

$\text{R}^{14}$ についての特定の値は $-\text{NHS}(\text{O})_2(\text{C}_1 \sim \text{C}_3)$ アルキルである。

## 【0216】

$\text{R}^{14}$ についての特定の値は $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ である。

## 【0217】

式Iの化合物の特定の群は、 $\text{R}^{13}$ が $\text{H}$ であり、 $\text{R}^{14}$ が $-\text{NR}^{11}\text{S}(\text{O})_p\text{R}^a$ である化合物である。

## 【0218】

式Iの化合物の特定の群は、 $\text{R}^{13}$ が $\text{H}$ であり、 $\text{R}^{14}$ が $-\text{NHS}(\text{O})_2(\text{C}_1 \sim \text{C}_3)$ アルキルである化合物である。

## 【0219】

式Iの化合物の特定の群は、 $\text{R}^{13}$ が $\text{H}$ であり、 $\text{R}^{14}$ が $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ である化合物である。

## 【0220】

式Iの化合物の特定の群は、 $\text{X}$ が $-\text{C}(\text{H})(\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3)-$ であるか、または $\text{X}$ が存在しない化合物である。

## 【0221】

式Iの化合物の特定の群は、 $\text{X}$ が存在しない化合物である。

## 【0222】

10

20

30

40

50

A<sub>r</sub> についての特定の値は、フェニルまたはピリジルであり、ここで、フェニルまたはピリジルは、1～5個のR<sup>6</sup>で必要に応じて置換されている。

【0223】

A<sub>r</sub> についての別の特定の値は、フェニルまたは5～6員の単環式ヘテロアリアルであり、ここで、フェニルまたは5～6員の単環式ヘテロアリアルは、1～5個のR<sup>6</sup>で必要に応じて置換されている。

【0224】

A<sub>r</sub> についての別の特定の値は、フェニル、ピリジニル、またはチエニルであり、ここで、フェニル、ピリジニル、またはチエニルは、1～5個のR<sup>6</sup>で必要に応じて置換されている。

10

【0225】

R<sup>6</sup> についての別の特定の値は、-NR<sup>1 1</sup>S(O)<sub>p</sub>R<sup>a</sup>、ハロゲン、(C<sub>1</sub>～C<sub>8</sub>)アルキル、またはNR<sup>1 1</sup>C(O)R<sup>1 1</sup>である。

【0226】

R<sup>6</sup> についての別の特定の値は、-NR<sup>1 1</sup>S(O)<sub>p</sub>R<sup>a</sup>、ハロゲン、または(C<sub>1</sub>～C<sub>8</sub>)アルキルである。

【0227】

R<sup>6</sup> についての別の特定の値は、-NHS(O)<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>)アルキル、ハロゲン、または(C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>)アルキルである。

【0228】

R<sup>6</sup> についての別の特定の値は、-NHS(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、クロロ、ブロモ、またはメチルである。

20

【0229】

式Iの化合物の特定の群は、

a) Y<sup>1</sup>がNであり、Y<sup>2</sup>がCであり、Y<sup>3</sup>がNであり、Y<sup>4</sup>がNであり、Y<sup>5</sup>がCR<sup>2</sup>であるか；または

b) Y<sup>1</sup>がCHであり、Y<sup>2</sup>がCであり、Y<sup>3</sup>がNであり、Y<sup>4</sup>がNであり、Y<sup>5</sup>がCR<sup>2</sup>であるか；または

c) Y<sup>1</sup>がNであり、Y<sup>2</sup>がNであり、Y<sup>3</sup>がCR<sup>8'</sup>であり、Y<sup>4</sup>がCであり、Y<sup>5</sup>がNであるか；または

30

d) Y<sup>1</sup>がNであり、Y<sup>2</sup>がNであり、Y<sup>3</sup>がCR<sup>8'</sup>であり、Y<sup>4</sup>がCであり、Y<sup>5</sup>がCR<sup>2</sup>であるか；または

e) Y<sup>1</sup>がNであり、Y<sup>2</sup>がNであり、Y<sup>3</sup>がNであり、Y<sup>4</sup>がCであり、Y<sup>5</sup>がNであるか；または

f) Y<sup>1</sup>がCHであり、Y<sup>2</sup>がNであり、Y<sup>3</sup>がNであり、Y<sup>4</sup>がCであり、Y<sup>5</sup>がNであるか；または

g) Y<sup>1</sup>がNであり、Y<sup>2</sup>がCであり、Y<sup>3</sup>がNであり、Y<sup>4</sup>がCであり、Y<sup>5</sup>がNR<sup>2</sup>であるか；または

h) Y<sup>1</sup>がCHであり、Y<sup>2</sup>がNであり、Y<sup>3</sup>がCR<sup>8'</sup>であり、Y<sup>4</sup>がCであり、Y<sup>5</sup>がNであるか；または

40

i) Y<sup>1</sup>がNHであり、Y<sup>2</sup>がCであり、Y<sup>3</sup>がNであり、Y<sup>4</sup>がCであり、Y<sup>5</sup>がCR<sup>2</sup>であり、

破線結合----は、芳香環系をもたらすように、単結合および二重結合から選択され；

Aが-(CR<sup>4</sup>R<sup>4'</sup>)<sub>n</sub>-であり；

nが3であり；

各pが2であり；

A<sub>r</sub>が、C<sub>2</sub>～C<sub>20</sub>ヘテロシクリル基またはC<sub>6</sub>～C<sub>20</sub>アリアル基であり、ここで、上記C<sub>2</sub>～C<sub>20</sub>ヘテロシクリル基または上記C<sub>6</sub>～C<sub>20</sub>アリアル基は、1～5個のR<sup>6</sup>で必要に応じて置換されており；

Xが-C(R<sup>1 3</sup>)(R<sup>1 4</sup>)-であるか、またはXは存在せず；

50

$R^1$  が、H、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $(C_1 \sim C_8)$  アルキル、または  $C_2 \sim C_{20}$  ヘテロシクリルであり；

$R^2$  が H であり；

$R^{2'}$  が H であり；

$R^3$  が H であり；

$R^{3'}$  が H であり；

各  $R^4$  が H であり；

各  $R^{4'}$  が H であり；

各  $R^6$  が、独立に、 $-NR^{11}S(O)_pR^a$ 、ハロゲン、または  $(C_1 \sim C_8)$  アルキルであり；

$R^7$  が、H または  $(C_1 \sim C_8)$  アルキルであり；

$R^8$  が、 $(C_1 \sim C_8)$  アルキルまたは  $C_2 \sim C_{20}$  ヘテロシクリルであり；

$R^{8'}$  が H であり；

各  $R^a$  が、独立に、 $(C_1 \sim C_8)$  アルキルであり；

各  $R^{11}$  または各  $R^{12}$  が、独立に H であるか；あるいは  $R^{11}$  および  $R^{12}$  が窒素に結合している場合、それらは必要に応じて、両方とも結合している窒素と一緒に、3～7 員の複素環を形成していてもよく、ここで、上記複素環のいずれか 1 個の炭素原子は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)_p-$ 、 $-NH-$ 、 $-NR^a-$ 、または  $-C(O)-$  で必要に応じて置き換えられていてもよく；

$R^{13}$  が H であり；

$R^{14}$  が  $NR^{11}S(O)_pR^a$  であり；

ここで、各  $R^1$  または各  $R^8$  の各  $C_2 \sim C_{20}$  ヘテロシクリルは、独立に、1 個または複数のヒドロキシ、 $-NH_2$ 、または CN で必要に応じて置換されている、化合物である。

#### 【0230】

一実施形態では、式 I の化合物は、 $Y^3$  が N であり、 $R^1$  が OH である化合物を含まない。

#### 【0231】

式 I の化合物ならびにその塩およびエステルの特定の群は、

a)  $Y^1$  が、N、NH、または CH であり、 $Y^2$  が C であり、 $Y^3$  が、N または  $CR^8$  であり、 $Y^4$  が、N または C であり、 $Y^5$  が、N、 $NR^{2'}$  または  $CR^2$  であり、ここで、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 、 $Y^4$ 、および  $Y^5$  のうちの少なくとも 2 個が、独立に、N、NH、または  $NR^{2'}$  であるか；あるいは

b)  $Y^1$  は、N、NH、または CH であり、 $Y^2$  は、N または C であり、 $Y^3$  は、N または  $CR^8$  であり、 $Y^4$  は、N または C であり、 $Y^5$  は、N または  $NR^{2'}$  であり、ここで、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 、 $Y^4$ 、および  $Y^5$  のうちの少なくとも 2 個は、独立に、N、NH、または  $NR^{2'}$  であるか；あるいは

c)  $Y^1$  は、N、NH、または CH であり、 $Y^2$  は、N または C であり、 $Y^3$  は  $CR^8$  であり、 $Y^4$  は、N または C であり、 $Y^5$  は、N、 $NR^{2'}$ 、または  $CR^2$  であり、ここで、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 、 $Y^4$ 、および  $Y^5$  のうちの少なくとも 2 個は、独立に、N、NH、または  $NR^{2'}$  であり、

破線結合 ---- は、芳香環系をもたらすように、単結合および二重結合から選択され；

A は  $-(CR^4R^{4'})_n-$  であり、ここで、上記  $-(CR^4R^{4'})_n-$  のうちのいずれか 1 個の  $CR^4R^{4'}$  は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)_p-$ 、NH、または  $NR^a$  で必要に応じて置き換えられていてもよく；

n は、3、4、5、または 6 であり；

各 p は、1 または 2 であり；

Ar は、 $C_2 \sim C_{20}$  ヘテロシクリル基または  $C_6 \sim C_{20}$  アリール基であり、ここで、上記  $C_2 \sim C_{20}$  ヘテロシクリル基または上記  $C_6 \sim C_{20}$  アリール基は、1～5 個の  $R^6$  で必要に応じて置換されており；

10

20

30

40

50

Xは、 $-C(R^{13})(R^{14})-$ 、 $-N(CH_2R^{14})-$ 、もしくは $-NH-$ であるか、またはXは存在せず；

$R^1$ が、 $H$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}C(O)R^{11}$ 、 $-NR^{11}C(O)OR^{11}$ 、 $-NR^{11}C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $N_3$ 、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-S(O)_pR^a$ 、 $NR^{11}S(O)_pR^a$ 、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 、 $-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-C(=O)SR^{11}$ 、 $-S(O)_p(OR^{11})$ 、 $-SO_2NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}S(O)_p(OR^{11})$ 、 $-NR^{11}SO_pNR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}C(=NR^{11})NR^{11}R^{12}$ 、ハロゲン、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルキニル、アリール $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $C_6 \sim C_{20}$ アリール、 $C_2 \sim C_{20}$ ヘテロシクリル、 $C_2 \sim C_{20}$ ヘテロシクリル $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキルまたは $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル $(C_1 \sim C_8)$ アルキルであり；

$R^2$ が、 $H$ 、 $CN$ 、 $NO_2$ 、ハロゲン、または $(C_1 \sim C_8)$ アルキルであり；

$R^{2'}$ が、 $H$ または $(C_1 \sim C_8)$ アルキルであり；

$R^3$ が、 $H$ 、 $OR^{11}$ 、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $NR^{11}C(O)R^{11}$ 、 $NR^{11}C(O)OR^{11}$ 、 $NR^{11}C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $N_3$ 、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $SR^{11}$ 、 $S(O)_pR^a$ 、 $NR^{11}S(O)_pR^a$ 、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 、 $-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-C(=O)SR^{11}$ 、 $-S(O)_p(OR^{11})$ 、 $-SO_2NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}S(O)_p(OR^{11})$ 、 $-NR^{11}SO_pNR^{11}R^{12}$ 、 $NR^{11}C(=NR^{11})NR^{11}R^{12}$ 、ハロゲン、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルキニル、アリール $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $C_6 \sim C_{20}$ アリール、 $C_2 \sim C_{20}$ ヘテロシクリル、 $C_2 \sim C_{20}$ ヘテロシクリル $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキルまたは $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル $(C_1 \sim C_8)$ アルキルであり；

$R^{3'}$ が、 $H$ 、 $OR^{11}$ 、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルキニル、アリール $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $C_6 \sim C_{20}$ アリール、 $C_2 \sim C_{20}$ ヘテロシクリル、 $C_2 \sim C_{20}$ ヘテロシクリル $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキルまたは $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル $(C_1 \sim C_8)$ アルキルであり；

$R^4$ が、 $H$ 、 $OR^{11}$ 、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $NR^{11}C(O)R^{11}$ 、 $NR^{11}C(O)OR^{11}$ 、 $NR^{11}C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $N_3$ 、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $SR^{11}$ 、 $S(O)_pR^a$ 、 $NR^{11}S(O)_pR^a$ 、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 、 $-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-C(=O)SR^{11}$ 、 $-S(O)_p(OR^{11})$ 、 $-SO_2NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}S(O)_p(OR^{11})$ 、 $-NR^{11}SO_pNR^{11}R^{12}$ 、 $NR^{11}C(=NR^{11})NR^{11}R^{12}$ 、ハロゲン、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルキニル、アリール $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $C_6 \sim C_{20}$ アリール、 $C_2 \sim C_{20}$ ヘテロシクリル、 $C_2 \sim C_{20}$ ヘテロシクリル $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキルまたは $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル $(C_1 \sim C_8)$ アルキルであり；

$R^{4'}$ が、 $H$ 、 $OR^{11}$ 、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルキニル、アリール $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $C_6 \sim C_{20}$ アリール、 $C_2 \sim C_{20}$ ヘテロシクリル、 $C_2 \sim C_{20}$ ヘテロシクリル $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキルまたは $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル $(C_1 \sim C_8)$ アルキルであり；

$R^5$ が、 $H$ 、 $OR^{11}$ 、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $NR^{11}C(O)R^{11}$ 、 $NR^{11}C(O)OR^{11}$ 、 $NR^{11}C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $N_3$ 、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $SR^{11}$ 、 $S(O)_pR^a$ 、 $NR^{11}S(O)_pR^a$ 、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 、 $-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-C(=O)SR^{11}$ 、 $-S(O)_p(OR^{11})$ 、 $-SO_2NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}S(O)_p(OR^{11})$ 、 $-NR^{11}SO_pNR^{11}R^{12}$ 、 $NR^{11}C(=NR^{11})NR^{11}R^{12}$ 、ハロゲン、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_2$

10

20

30

40

50

～C<sub>8</sub>) アルケニル、(C<sub>2</sub>～C<sub>8</sub>) アルキニル、アリール(C<sub>1</sub>～C<sub>8</sub>) アルキル、C<sub>6</sub>～C<sub>20</sub> アリール、C<sub>2</sub>～C<sub>20</sub> ヘテロシクリル、C<sub>2</sub>～C<sub>20</sub> ヘテロシクリル(C<sub>1</sub>～C<sub>8</sub>) アルキル、(C<sub>3</sub>～C<sub>7</sub>) シクロアルキルまたは(C<sub>3</sub>～C<sub>7</sub>) シクロアルキル(C<sub>1</sub>～C<sub>8</sub>) アルキルであり；

R<sup>5'</sup> が、H、OR<sup>11</sup>、(C<sub>1</sub>～C<sub>8</sub>) アルキル、(C<sub>2</sub>～C<sub>8</sub>) アルケニル、(C<sub>2</sub>～C<sub>8</sub>) アルキニル、アリール(C<sub>1</sub>～C<sub>8</sub>) アルキル、C<sub>6</sub>～C<sub>20</sub> アリール、C<sub>2</sub>～C<sub>20</sub> ヘテロシクリル、C<sub>2</sub>～C<sub>20</sub> ヘテロシクリル(C<sub>1</sub>～C<sub>8</sub>) アルキル、(C<sub>3</sub>～C<sub>7</sub>) シクロアルキルまたは(C<sub>3</sub>～C<sub>7</sub>) シクロアルキル(C<sub>1</sub>～C<sub>8</sub>) アルキルであり；

各R<sup>6</sup> が、独立に、H、オキソ、OR<sup>11</sup>、NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、NR<sup>11</sup>C(O)R<sup>11</sup>、NR<sup>11</sup>C(O)OR<sup>11</sup>、NR<sup>11</sup>C(O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、N<sub>3</sub>、CN、NO<sub>2</sub>、SR<sup>11</sup>、S(O)<sub>p</sub>R<sup>a</sup>、NR<sup>11</sup>S(O)<sub>p</sub>R<sup>a</sup>、-C(=O)R<sup>11</sup>、-C(=O)OR<sup>11</sup>、-C(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、-C(=O)SR<sup>11</sup>、-S(O)<sub>p</sub>(OR<sup>11</sup>)、-SO<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、-NR<sup>11</sup>S(O)<sub>p</sub>(OR<sup>11</sup>)、-NR<sup>11</sup>SO<sub>p</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、NR<sup>11</sup>C(=NR<sup>11</sup>)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、ハロゲン、(C<sub>1</sub>～C<sub>8</sub>) アルキル、(C<sub>2</sub>～C<sub>8</sub>) アルケニル、(C<sub>2</sub>～C<sub>8</sub>) アルキニル、アリール(C<sub>1</sub>～C<sub>8</sub>) アルキル、C<sub>6</sub>～C<sub>20</sub> アリール、C<sub>2</sub>～C<sub>20</sub> ヘテロシクリル、C<sub>2</sub>～C<sub>20</sub> ヘテロシクリル(C<sub>1</sub>～C<sub>8</sub>) アルキル、(C<sub>3</sub>～C<sub>7</sub>) シクロアルキルまたは(C<sub>3</sub>～C<sub>7</sub>) シクロアルキル(C<sub>1</sub>～C<sub>8</sub>) アルキルであり；

R<sup>7</sup> が、H、OR<sup>11</sup>、NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、NR<sup>11</sup>C(O)R<sup>11</sup>、NR<sup>11</sup>C(O)OR<sup>11</sup>、NR<sup>11</sup>C(O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、N<sub>3</sub>、CN、NO<sub>2</sub>、SR<sup>11</sup>、S(O)<sub>p</sub>R<sup>a</sup>、NR<sup>11</sup>S(O)<sub>p</sub>R<sup>a</sup>、-C(=O)R<sup>11</sup>、-C(=O)OR<sup>11</sup>、-C(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、-C(=O)SR<sup>11</sup>、-S(O)<sub>p</sub>(OR<sup>11</sup>)、-SO<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、-NR<sup>11</sup>S(O)<sub>p</sub>(OR<sup>11</sup>)、-NR<sup>11</sup>SO<sub>p</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、NR<sup>11</sup>C(=NR<sup>11</sup>)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、ハロゲン、(C<sub>1</sub>～C<sub>8</sub>) アルキル、(C<sub>2</sub>～C<sub>8</sub>) アルケニル、(C<sub>2</sub>～C<sub>8</sub>) アルキニル、アリール(C<sub>1</sub>～C<sub>8</sub>) アルキル、C<sub>6</sub>～C<sub>20</sub> アリール、C<sub>2</sub>～C<sub>20</sub> ヘテロシクリル、C<sub>2</sub>～C<sub>20</sub> ヘテロシクリル(C<sub>1</sub>～C<sub>8</sub>) アルキル、(C<sub>3</sub>～C<sub>7</sub>) シクロアルキルまたは(C<sub>3</sub>～C<sub>7</sub>) シクロアルキル(C<sub>1</sub>～C<sub>8</sub>) アルキルであり；

R<sup>8</sup> が、H、OR<sup>11</sup>、NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、NR<sup>11</sup>C(O)R<sup>11</sup>、NR<sup>11</sup>C(O)OR<sup>11</sup>、NR<sup>11</sup>C(O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、N<sub>3</sub>、CN、NO<sub>2</sub>、SR<sup>11</sup>、S(O)<sub>p</sub>R<sup>a</sup>、NR<sup>11</sup>S(O)<sub>p</sub>R<sup>a</sup>、-C(=O)R<sup>11</sup>、-C(=O)OR<sup>11</sup>、-C(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、-C(=O)SR<sup>11</sup>、-S(O)<sub>p</sub>(OR<sup>11</sup>)、-SO<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、-NR<sup>11</sup>S(O)<sub>p</sub>(OR<sup>11</sup>)、-NR<sup>11</sup>SO<sub>p</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、NR<sup>11</sup>C(=NR<sup>11</sup>)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、ハロゲン、(C<sub>1</sub>～C<sub>8</sub>) アルキル、(C<sub>2</sub>～C<sub>8</sub>) アルケニル、(C<sub>2</sub>～C<sub>8</sub>) アルキニル、アリール(C<sub>1</sub>～C<sub>8</sub>) アルキル、C<sub>6</sub>～C<sub>20</sub> アリール、C<sub>2</sub>～C<sub>20</sub> ヘテロシクリル、C<sub>2</sub>～C<sub>20</sub> ヘテロシクリル(C<sub>1</sub>～C<sub>8</sub>) アルキル、(C<sub>3</sub>～C<sub>7</sub>) シクロアルキルまたは(C<sub>3</sub>～C<sub>7</sub>) シクロアルキル(C<sub>1</sub>～C<sub>8</sub>) アルキルであり；

R<sup>8'</sup> が、H、OR<sup>11</sup>、NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、NR<sup>11</sup>C(O)R<sup>11</sup>、NR<sup>11</sup>C(O)OR<sup>11</sup>、NR<sup>11</sup>C(O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、N<sub>3</sub>、CN、NO<sub>2</sub>、SR<sup>11</sup>、S(O)<sub>p</sub>R<sup>a</sup>、NR<sup>11</sup>S(O)<sub>p</sub>R<sup>a</sup>、-C(=O)R<sup>11</sup>、-C(=O)OR<sup>11</sup>、-C(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、-C(=O)SR<sup>11</sup>、-S(O)<sub>p</sub>(OR<sup>11</sup>)、-SO<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、-NR<sup>11</sup>S(O)<sub>p</sub>(OR<sup>11</sup>)、-NR<sup>11</sup>SO<sub>p</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、NR<sup>11</sup>C(=NR<sup>11</sup>)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、ハロゲン、(C<sub>1</sub>～C<sub>8</sub>) アルキル、(C<sub>2</sub>～C<sub>8</sub>) アルケニル、(C<sub>2</sub>～C<sub>8</sub>) アルキニル、アリール(C<sub>1</sub>～C<sub>8</sub>) アルキル、C<sub>6</sub>～C<sub>20</sub> アリール、C<sub>2</sub>～C<sub>20</sub> ヘテロシクリル、C<sub>2</sub>～C<sub>20</sub> ヘテロシクリル(C<sub>1</sub>～C<sub>8</sub>) アルキル、(C<sub>3</sub>～C<sub>7</sub>) シクロアルキルまたは(C<sub>3</sub>～C<sub>7</sub>) シクロアルキル(C<sub>1</sub>～C<sub>8</sub>) アルキルであり；

各R<sup>a</sup> は、独立に、(C<sub>1</sub>～C<sub>8</sub>) アルキル、(C<sub>1</sub>～C<sub>8</sub>) ハロアルキル、(C<sub>2</sub>～

C<sub>8</sub>) アルケニル、(C<sub>2</sub>~C<sub>8</sub>) アルキニル、アリール (C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>) アルキル、C<sub>6</sub>~C<sub>20</sub> アリール、C<sub>2</sub>~C<sub>20</sub> ヘテロシクリル、(C<sub>3</sub>~C<sub>7</sub>) シクロアルキル、または (C<sub>3</sub>~C<sub>7</sub>) シクロアルキル (C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>) アルキルであり、ここで、R<sup>a</sup> の任意の (C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>) アルキル、(C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>) ハロアルキル、(C<sub>2</sub>~C<sub>8</sub>) アルケニル、または (C<sub>2</sub>~C<sub>8</sub>) アルキニルは、1 個または複数の OH、NH<sub>2</sub>、CO<sub>2</sub>H、C<sub>2</sub>~C<sub>20</sub> ヘテロシクリルで必要に応じて置換されており、R<sup>a</sup> の任意のアリール (C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>) アルキル、C<sub>6</sub>~C<sub>20</sub> アリール、C<sub>2</sub>~C<sub>20</sub> ヘテロシクリル、(C<sub>3</sub>~C<sub>7</sub>) シクロアルキル、または (C<sub>3</sub>~C<sub>7</sub>) シクロアルキル (C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>) アルキルは、1 個または複数 (例えば、1、2、3、4、または 5 個) の OH、NH<sub>2</sub>、CO<sub>2</sub>H、C<sub>2</sub>~C<sub>20</sub> ヘテロシクリル、または (C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>) アルキルで必要に応じて置換されており；

各 R<sup>1 1</sup> または各 R<sup>1 2</sup> は、独立に、H、(C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>) アルキル、(C<sub>2</sub>~C<sub>8</sub>) アルケニル、(C<sub>2</sub>~C<sub>8</sub>) アルキニル、アリール (C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>) アルキル、C<sub>6</sub>~C<sub>20</sub> アリール、C<sub>2</sub>~C<sub>20</sub> ヘテロシクリル、(C<sub>3</sub>~C<sub>7</sub>) シクロアルキル、(C<sub>3</sub>~C<sub>7</sub>) シクロアルキル (C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>) アルキル、-C(=O)R<sup>a</sup>、または -S(O)<sub>p</sub>R<sup>a</sup> であるか；あるいは R<sup>1 1</sup> および R<sup>1 2</sup> が、それらが両方とも結合している窒素と一緒にあって、3~7 員の複素環を形成し、ここで、上記複素環の任意の 1 個の炭素原子は、-O-、-S-、-S(O)<sub>p</sub>-、-NH-、-NR<sup>a</sup>-、または -C(O)- で必要に応じて置き換えられていてもよく；

R<sup>1 3</sup> は、H または (C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>) アルキルであり；

R<sup>1 4</sup> は、H、(C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>) アルキル、NR<sup>1 1</sup>R<sup>1 2</sup>、NR<sup>1 1</sup>C(O)R<sup>1 1</sup>、NR<sup>1 1</sup>C(O)OR<sup>1 1</sup>、NR<sup>1 1</sup>C(O)NR<sup>1 1</sup>R<sup>1 2</sup>、NR<sup>1 1</sup>S(O)<sub>p</sub>R<sup>a</sup>、-NR<sup>1 1</sup>S(O)<sub>p</sub>(OR<sup>1 1</sup>)、または NR<sup>1 1</sup>SO<sub>p</sub>NR<sup>1 1</sup>R<sup>1 2</sup> であり；

ここで、各 R<sup>1</sup>、各 R<sup>2</sup>、各 R<sup>2'</sup>、各 R<sup>3</sup>、各 R<sup>3'</sup>、各 R<sup>4</sup>、各 R<sup>4'</sup>、各 R<sup>5</sup>、各 R<sup>5'</sup>、各 R<sup>6</sup>、各 R<sup>7</sup>、各 R<sup>8</sup>、各 R<sup>8'</sup>、各 R<sup>1 1</sup>、または各 R<sup>1 2</sup> の各 (C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>) アルキル、各 (C<sub>2</sub>~C<sub>8</sub>) アルケニル、各 (C<sub>2</sub>~C<sub>8</sub>) アルキニル、各アリール (C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>) アルキル、各 C<sub>6</sub>~C<sub>20</sub> アリール、各 C<sub>2</sub>~C<sub>20</sub> ヘテロシクリル、各 (C<sub>3</sub>~C<sub>7</sub>) シクロアルキル、または各 (C<sub>3</sub>~C<sub>7</sub>) シクロアルキル (C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>) アルキルは、独立に、1 個または複数 (例えば、1 個、2 個、3 個、4 個、5 個、またはそれより多数) のオキソ、ハロゲン、ヒドロキシ、NH<sub>2</sub>、CN、N<sub>3</sub>、N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>、NHR<sup>a</sup>、SH、SR<sup>a</sup>、S(O)<sub>p</sub>R<sup>a</sup>、OR<sup>a</sup>、(C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>) アルキル、(C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>) ハロアルキル、-C(O)R<sup>a</sup>、-C(O)H、-C(=O)OR<sup>a</sup>、-C(=O)OH、-C(=O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>、-C(=O)NHR<sup>a</sup>、-C(=O)NH<sub>2</sub>、NHS(O)<sub>p</sub>R<sup>a</sup>、NR<sup>a</sup>S(O)<sub>p</sub>R<sup>a</sup>、NHC(O)R<sup>a</sup>、NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>a</sup>、NHC(O)OR<sup>a</sup>、NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>a</sup>、NR<sup>a</sup>C(O)NHR<sup>a</sup>、NR<sup>a</sup>C(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>、NR<sup>a</sup>C(O)NH<sub>2</sub>、NHC(O)NHR<sup>a</sup>、NHC(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>、NHC(O)NH<sub>2</sub>、=NH、=NOH、=NOR<sup>a</sup>、NR<sup>a</sup>S(O)<sub>p</sub>NHR<sup>a</sup>、NR<sup>a</sup>S(O)<sub>p</sub>N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>、NR<sup>a</sup>S(O)<sub>p</sub>NH<sub>2</sub>、NHS(O)<sub>p</sub>NHR<sup>a</sup>、NHS(O)<sub>p</sub>N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>、NHS(O)<sub>p</sub>NH<sub>2</sub>、-OC(=O)R<sup>a</sup>、-OP(O)(OH)<sub>2</sub> または R<sup>a</sup> で必要に応じて置換されている、化合物である。

#### 【0232】

一実施形態では、式 I の化合物は、

a) Y<sup>1</sup> は、N、NH、または CH であり、Y<sup>2</sup> は C であり、Y<sup>3</sup> は、N または CR<sup>8'</sup> であり、Y<sup>4</sup> は、N または C であり、Y<sup>5</sup> は、N、NR<sup>2'</sup>、または CR<sup>2</sup> であり、ここで、Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>、Y<sup>3</sup>、Y<sup>4</sup>、および Y<sup>5</sup> のうちの少なくとも 2 個は、独立に、N、NH、または NR<sup>2'</sup> であるか；あるいは

b) Y<sup>1</sup> は、N、NH、または CH であり、Y<sup>2</sup> は、N または C であり、Y<sup>3</sup> は、N または CR<sup>8'</sup> であり、Y<sup>4</sup> は、N または C であり、Y<sup>5</sup> は、N または NR<sup>2'</sup> であり、ここで、Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>、Y<sup>3</sup>、Y<sup>4</sup>、および Y<sup>5</sup> のうちの少なくとも 2 個は、独立に、N、NH、または NR<sup>2'</sup> であるか；あるいは

c) Y<sup>1</sup> は、N、NH、または CH であり、Y<sup>2</sup> は、N または C であり、Y<sup>3</sup> は CR<sup>8</sup>

であり、 $Y^4$ は、NまたはCであり、 $Y^5$ は、N、 $NR^{2'}$ 、または $CR^2$ であり、ここで、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 、 $Y^4$ 、および $Y^5$ のうちの少なくとも2個は、独立に、N、NH、または $NR^{2'}$ であり、

破線結合----は、芳香環系をもたらしように、単結合および二重結合から選択され；

Aは $-(CR^4R^{4'})_n-$ であり、ここで、上記 $-(CR^4R^{4'})_n-$ のうちのいずれか1個の $CR^4R^{4'}$ は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)_p-$ 、NH、または $NR^a$ で必要に応じて置き換えられていてもよく；

nは、3、4、5、または6であり；

各pは、1または2であり；

Arは、 $C_2 \sim C_{20}$ ヘテロシクリル基または $C_6 \sim C_{20}$ アリール基であり、ここで、上記 $C_2 \sim C_{20}$ ヘテロシクリル基または上記 $C_6 \sim C_{20}$ アリール基は、1～5個の $R^6$ で必要に応じて置換されており；

Xが、 $-C(R^{13})(R^{14})-$ 、 $-N(CH_2R^{14})-$ 、または $-NH-$ であるか、あるいはXが存在せず（例えば、Arが、式Iのカルボニルに直接結合している）；

$R^1$ が、H、 $-OR^{11}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}C(O)R^{11}$ 、 $-NR^{11}C(O)OR^{11}$ 、 $-NR^{11}C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $N_3$ 、CN、 $NO_2$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-S(O)_pR^a$ 、 $NR^{11}S(O)_pR^a$ 、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 、 $-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-C(=O)SR^{11}$ 、 $-S(O)_p(OR^{11})$ 、 $-SO_2NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}S(O)_p(OR^{11})$ 、 $-NR^{11}SO_pNR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}C(=NR^{11})NR^{11}R^{12}$ 、ハロゲン、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルキニル、アリール $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $C_6 \sim C_{20}$ アリール、 $C_2 \sim C_{20}$ ヘテロシクリル、 $C_2 \sim C_{20}$ ヘテロシクリル $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキルまたは $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル $(C_1 \sim C_8)$ アルキルであり；

$R^2$ が、H、CN、 $NO_2$ 、ハロゲン、または $(C_1 \sim C_8)$ アルキルであり；

$R^{2'}$ が、Hまたは $(C_1 \sim C_8)$ アルキルであり；

$R^3$ が、H、 $OR^{11}$ 、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $NR^{11}C(O)R^{11}$ 、 $NR^{11}C(O)OR^{11}$ 、 $NR^{11}C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $N_3$ 、CN、 $NO_2$ 、 $SR^{11}$ 、 $S(O)_pR^a$ 、 $NR^{11}S(O)_pR^a$ 、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 、 $-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-C(=O)SR^{11}$ 、 $-S(O)_p(OR^{11})$ 、 $-SO_2NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}S(O)_p(OR^{11})$ 、 $-NR^{11}SO_pNR^{11}R^{12}$ 、 $NR^{11}C(=NR^{11})NR^{11}R^{12}$ 、ハロゲン、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルキニル、アリール $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $C_6 \sim C_{20}$ アリール、 $C_2 \sim C_{20}$ ヘテロシクリル、 $C_2 \sim C_{20}$ ヘテロシクリル $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキルまたは $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル $(C_1 \sim C_8)$ アルキルであり；

$R^{3'}$ が、H、 $OR^{11}$ 、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルキニル、アリール $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $C_6 \sim C_{20}$ アリール、 $C_2 \sim C_{20}$ ヘテロシクリル、 $C_2 \sim C_{20}$ ヘテロシクリル $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキルまたは $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル $(C_1 \sim C_8)$ アルキルであり；

各 $R^4$ が、独立に、H、 $OR^{11}$ 、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $NR^{11}C(O)R^{11}$ 、 $NR^{11}C(O)OR^{11}$ 、 $NR^{11}C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $N_3$ 、CN、 $NO_2$ 、 $SR^{11}$ 、 $S(O)_pR^a$ 、 $NR^{11}S(O)_pR^a$ 、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 、 $-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-C(=O)SR^{11}$ 、 $-S(O)_p(OR^{11})$ 、 $-SO_2NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}S(O)_p(OR^{11})$ 、 $-NR^{11}SO_pNR^{11}R^{12}$ 、 $NR^{11}C(=NR^{11})NR^{11}R^{12}$ 、ハロゲン、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルキニル、アリール $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $C_6 \sim C_{20}$ アリール、 $C_2 \sim C_{20}$ ヘテロシクリル、 $C_2 \sim C_{20}$ ヘテロシクリル $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキルまたは $(C_3 \sim C_7)$ シク

ロアルキル ( $C_1 \sim C_8$ ) アルキルであり；

各  $R^4$  が、独立に、H、 $OR^{11}$ 、( $C_1 \sim C_8$ ) アルキル、( $C_2 \sim C_8$ ) アルケニル、( $C_2 \sim C_8$ ) アルキニル、アリール ( $C_1 \sim C_8$ ) アルキル、 $C_6 \sim C_{20}$  アリール、 $C_2 \sim C_{20}$  ヘテロシクリル、 $C_2 \sim C_{20}$  ヘテロシクリル ( $C_1 \sim C_8$ ) アルキル、( $C_3 \sim C_7$ ) シクロアルキルまたは ( $C_3 \sim C_7$ ) シクロアルキル ( $C_1 \sim C_8$ ) アルキルであるか；あるいは

隣接する炭素原子上の 2 個の  $R^4$  が、一緒になる場合、それらが結合している 2 個の炭素の間に二重結合を形成してよい、または ( $C_3 \sim C_7$ ) シクロアルキル環を形成してよく、ここで、上記 ( $C_3 \sim C_7$ ) シクロアルキル環の 1 個の炭素原子は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)_p-$ 、 $-NH-$ 、または  $-NR^a-$  によって必要に応じて置き換えられていてもよい；あるいは

10

隣接していない炭素原子上の 2 個の  $R^4$  が、一緒になる場合、( $C_3 \sim C_7$ ) シクロアルキル環を形成してよく、ここで、上記 ( $C_3 \sim C_7$ ) シクロアルキル環の 1 個の炭素原子は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)_p-$ 、 $-NH-$ 、または  $-NR^a-$  によって必要に応じて置き換えられていてもよい；あるいは

隣接する炭素原子上の 2 個の  $R^4$  および 2 個の  $R^4$  が、一緒になる場合、必要に応じて置換されている  $C_6$  アリール環を形成してよい；あるいは

同じ炭素原子上の 1 個の  $R^4$  および 1 個の  $R^4$  が、一緒になる場合、( $C_3 \sim C_7$ ) シクロアルキル環を形成してよく、ここで、上記 ( $C_3 \sim C_7$ ) シクロアルキル環の 1 個の炭素原子は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)_p-$ 、 $-NH-$ 、または  $-NR^a-$  によって必要に応じて置き換えられていてもよく；

20

各  $R^5$  が、独立に、H、 $OR^{11}$ 、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $NR^{11}C(O)R^{11}$ 、 $NR^{11}C(O)OR^{11}$ 、 $NR^{11}C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $N_3$ 、CN、 $NO_2$ 、 $SR^{11}$ 、 $S(O)_pR^a$ 、 $NR^{11}S(O)_pR^a$ 、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 、 $-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-C(=O)SR^{11}$ 、 $-S(O)_p(OR^{11})$ 、 $-SO_2NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}S(O)_p(OR^{11})$ 、 $-NR^{11}SO_pNR^{11}R^{12}$ 、 $NR^{11}C(=NR^{11})NR^{11}R^{12}$ 、ハロゲン、( $C_1 \sim C_8$ ) アルキル、( $C_2 \sim C_8$ ) アルケニル、( $C_2 \sim C_8$ ) アルキニル、アリール ( $C_1 \sim C_8$ ) アルキル、 $C_6 \sim C_{20}$  アリール、 $C_2 \sim C_{20}$  ヘテロシクリル、 $C_2 \sim C_{20}$  ヘテロシクリル ( $C_1 \sim C_8$ ) アルキル、( $C_3 \sim C_7$ ) シクロアルキルまたは ( $C_3 \sim C_7$ ) シクロアルキル ( $C_1 \sim C_8$ ) アルキルであり；

30

各  $R^5$  が、独立に、H、 $OR^{11}$ 、( $C_1 \sim C_8$ ) アルキル、( $C_2 \sim C_8$ ) アルケニル、( $C_2 \sim C_8$ ) アルキニル、アリール ( $C_1 \sim C_8$ ) アルキル、 $C_6 \sim C_{20}$  アリール、 $C_2 \sim C_{20}$  ヘテロシクリル、 $C_2 \sim C_{20}$  ヘテロシクリル ( $C_1 \sim C_8$ ) アルキル、( $C_3 \sim C_7$ ) シクロアルキルまたは ( $C_3 \sim C_7$ ) シクロアルキル ( $C_1 \sim C_8$ ) アルキルであり；

各  $R^6$  が、独立に、H、オキソ、 $OR^{11}$ 、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $NR^{11}C(O)R^{11}$ 、 $NR^{11}C(O)OR^{11}$ 、 $NR^{11}C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $N_3$ 、CN、 $NO_2$ 、 $SR^{11}$ 、 $S(O)_pR^a$ 、 $NR^{11}S(O)_pR^a$ 、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 、 $-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-C(=O)SR^{11}$ 、 $-S(O)_p(OR^{11})$ 、 $-SO_2NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}S(O)_p(OR^{11})$ 、 $-NR^{11}SO_pNR^{11}R^{12}$ 、 $NR^{11}C(=NR^{11})NR^{11}R^{12}$ 、ハロゲン、( $C_1 \sim C_8$ ) アルキル、( $C_2 \sim C_8$ ) アルケニル、( $C_2 \sim C_8$ ) アルキニル、アリール ( $C_1 \sim C_8$ ) アルキル、 $C_6 \sim C_{20}$  アリール、 $C_2 \sim C_{20}$  ヘテロシクリル、 $C_2 \sim C_{20}$  ヘテロシクリル ( $C_1 \sim C_8$ ) アルキル、( $C_3 \sim C_7$ ) シクロアルキルまたは ( $C_3 \sim C_7$ ) シクロアルキル ( $C_1 \sim C_8$ ) アルキルであるか；あるいは

40

隣接する炭素原子上の 2 個の  $R^6$  が、一緒になる場合、( $C_3 \sim C_7$ ) シクロアルキル環を形成してよく、ここで、上記 ( $C_3 \sim C_7$ ) シクロアルキル環の 1 個の炭素原子は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)_p-$ 、 $-NH-$ 、または  $-NR^a-$  によって必要に応じて置き換えられていてもよい；あるいは

50

上記 Ar の必須のカルボニル基に隣接する任意の R<sup>6</sup> が、R<sup>3</sup> と一緒になる場合、結合または  $-(CR^5R^5')_m-$  基を形成してよく、ここで、m は 1 または 2 であるか；あるいは

上記 Ar の必須のカルボニル基に隣接する任意の R<sup>6</sup> が、R<sup>2</sup> または R<sup>2'</sup> と一緒になる場合、結合を形成してよく；

R<sup>7</sup> が、H、OR<sup>11</sup>、NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、NR<sup>11</sup>C(O)R<sup>11</sup>、NR<sup>11</sup>C(O)OR<sup>11</sup>、NR<sup>11</sup>C(O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、N<sub>3</sub>、CN、NO<sub>2</sub>、SR<sup>11</sup>、S(O)<sub>p</sub>R<sup>a</sup>、NR<sup>11</sup>S(O)<sub>p</sub>R<sup>a</sup>、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 、 $-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-C(=O)SR^{11}$ 、 $-S(O)_p(OR^{11})$ 、 $-SO_2NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}S(O)_p(OR^{11})$ 、 $-NR^{11}SO_pNR^{11}R^{12}$ 、NR<sup>11</sup>C(=NR<sup>11</sup>)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、ハロゲン、(C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>) アルキル、(C<sub>2</sub>~C<sub>8</sub>) アルケニル、(C<sub>2</sub>~C<sub>8</sub>) アルキニル、アリール (C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>) アルキル、C<sub>6</sub>~C<sub>20</sub> アリール、C<sub>2</sub>~C<sub>20</sub> ヘテロシクリル、C<sub>2</sub>~C<sub>20</sub> ヘテロシクリル (C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>) アルキル、(C<sub>3</sub>~C<sub>7</sub>) シクロアルキルまたは (C<sub>3</sub>~C<sub>7</sub>) シクロアルキル (C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>) アルキルであり；

R<sup>8</sup> が、H、OR<sup>11</sup>、NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、NR<sup>11</sup>C(O)R<sup>11</sup>、NR<sup>11</sup>C(O)OR<sup>11</sup>、NR<sup>11</sup>C(O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、N<sub>3</sub>、CN、NO<sub>2</sub>、SR<sup>11</sup>、S(O)<sub>p</sub>R<sup>a</sup>、NR<sup>11</sup>S(O)<sub>p</sub>R<sup>a</sup>、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 、 $-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-C(=O)SR^{11}$ 、 $-S(O)_p(OR^{11})$ 、 $-SO_2NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}S(O)_p(OR^{11})$ 、 $-NR^{11}SO_pNR^{11}R^{12}$ 、NR<sup>11</sup>C(=NR<sup>11</sup>)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、ハロゲン、(C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>) アルキル、(C<sub>2</sub>~C<sub>8</sub>) アルケニル、(C<sub>2</sub>~C<sub>8</sub>) アルキニル、アリール (C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>) アルキル、C<sub>6</sub>~C<sub>20</sub> アリール、C<sub>2</sub>~C<sub>20</sub> ヘテロシクリル、C<sub>2</sub>~C<sub>20</sub> ヘテロシクリル (C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>) アルキル、(C<sub>3</sub>~C<sub>7</sub>) シクロアルキルまたは (C<sub>3</sub>~C<sub>7</sub>) シクロアルキル (C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>) アルキルであり；

R<sup>8'</sup> が、H、OR<sup>11</sup>、NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、NR<sup>11</sup>C(O)R<sup>11</sup>、NR<sup>11</sup>C(O)OR<sup>11</sup>、NR<sup>11</sup>C(O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、N<sub>3</sub>、CN、NO<sub>2</sub>、SR<sup>11</sup>、S(O)<sub>p</sub>R<sup>a</sup>、NR<sup>11</sup>S(O)<sub>p</sub>R<sup>a</sup>、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 、 $-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-C(=O)SR^{11}$ 、 $-S(O)_p(OR^{11})$ 、 $-SO_2NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}S(O)_p(OR^{11})$ 、 $-NR^{11}SO_pNR^{11}R^{12}$ 、NR<sup>11</sup>C(=NR<sup>11</sup>)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、ハロゲン、(C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>) アルキル、(C<sub>2</sub>~C<sub>8</sub>) アルケニル、(C<sub>2</sub>~C<sub>8</sub>) アルキニル、アリール (C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>) アルキル、C<sub>6</sub>~C<sub>20</sub> アリール、C<sub>2</sub>~C<sub>20</sub> ヘテロシクリル、C<sub>2</sub>~C<sub>20</sub> ヘテロシクリル (C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>) アルキル、(C<sub>3</sub>~C<sub>7</sub>) シクロアルキルまたは (C<sub>3</sub>~C<sub>7</sub>) シクロアルキル (C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>) アルキルであり；

各 R<sup>a</sup> は、独立に、(C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>) アルキル、(C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>) ハロアルキル、(C<sub>2</sub>~C<sub>8</sub>) アルケニル、(C<sub>2</sub>~C<sub>8</sub>) アルキニル、アリール (C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>) アルキル、C<sub>6</sub>~C<sub>20</sub> アリール、C<sub>2</sub>~C<sub>20</sub> ヘテロシクリル、C<sub>2</sub>~C<sub>20</sub> ヘテロシクリル (C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>) アルキル、(C<sub>3</sub>~C<sub>7</sub>) シクロアルキル、または (C<sub>3</sub>~C<sub>7</sub>) シクロアルキル (C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>) アルキルであり、ここで、R<sup>a</sup> の任意の (C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>) アルキル、(C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>) ハロアルキル、(C<sub>2</sub>~C<sub>8</sub>) アルケニル、または (C<sub>2</sub>~C<sub>8</sub>) アルキニルは、1 個または複数の OH、NH<sub>2</sub>、CO<sub>2</sub>H、C<sub>2</sub>~C<sub>20</sub> ヘテロシクリルで必要に応じて置換されており、R<sup>a</sup> の任意のアリール (C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>) アルキル、C<sub>6</sub>~C<sub>20</sub> アリール、C<sub>2</sub>~C<sub>20</sub> ヘテロシクリル、(C<sub>3</sub>~C<sub>7</sub>) シクロアルキル、または (C<sub>3</sub>~C<sub>7</sub>) シクロアルキル (C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>) アルキルは、1 個または複数 (例えば、1、2、3、4、または 5 個) の OH、NH<sub>2</sub>、CO<sub>2</sub>H、C<sub>2</sub>~C<sub>20</sub> ヘテロシクリル、または (C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>) アルキルで必要に応じて置換されており；

各 R<sup>11</sup> または各 R<sup>12</sup> は、独立に、H、(C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>) アルキル、(C<sub>2</sub>~C<sub>8</sub>) アルケニル、(C<sub>2</sub>~C<sub>8</sub>) アルキニル、アリール (C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>) アルキル、C<sub>6</sub>~C<sub>20</sub> アリール、C<sub>2</sub>~C<sub>20</sub> ヘテロシクリル、(C<sub>3</sub>~C<sub>7</sub>) シクロアルキル、(C<sub>3</sub>~C<sub>7</sub>)

) シクロアルキル ( $C_1 \sim C_8$ ) アルキル、 $-C(=O)R^a$ 、または $-S(O)_pR^a$ であるか；あるいは $R^{11}$ および $R^{12}$ が窒素に結合している場合、それらは必要に応じて、それらが両方とも結合している窒素と一緒にあって、3～7員の複素環を形成していてもよく、ここで、上記複素環の任意の1個の炭素原子は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)_p-$ 、 $-NH-$ 、 $-NR^a-$ 、または $-C(O)-$ で必要に応じて置き換えられていてもよく；

$R^{13}$ は、Hまたは( $C_1 \sim C_8$ ) アルキルであり；

$R^{14}$ は、H、( $C_1 \sim C_8$ ) アルキル、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $NR^{11}C(O)R^{11}$ 、 $NR^{11}C(O)OR^{11}$ 、 $NR^{11}C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $NR^{11}S(O)_pR^a$ 、 $-NR^{11}S(O)_p(OR^{11})$ 、または $NR^{11}SO_pNR^{11}R^{12}$ であり；

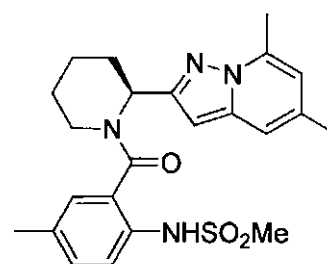
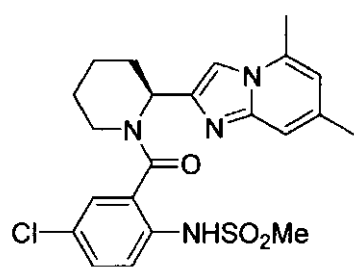
ここで、各 $R^1$ 、各 $R^2$ 、各 $R^{2'}$ 、各 $R^3$ 、各 $R^{3'}$ 、各 $R^4$ 、各 $R^{4'}$ 、各 $R^5$ 、各 $R^{5'}$ 、各 $R^6$ 、各 $R^7$ 、各 $R^8$ 、各 $R^{8'}$ 、各 $R^{11}$ 、または各 $R^{12}$ の各( $C_1 \sim C_8$ ) アルキル、各( $C_2 \sim C_8$ ) アルケニル、各( $C_2 \sim C_8$ ) アルキニル、各アリール( $C_1 \sim C_8$ ) アルキル、各 $C_6 \sim C_{20}$  アリール、各 $C_2 \sim C_{20}$  ヘテロシクリル、各 $C_2 \sim C_{20}$  ヘテロシクリル( $C_1 \sim C_8$ ) アルキル、各( $C_3 \sim C_7$ ) シクロアルキル、または各( $C_3 \sim C_7$ ) シクロアルキル( $C_1 \sim C_8$ ) アルキルは、独立に、1個または複数(例えば、1個、2個、3個、4個、5個、またはそれより多数)のオキソ、ハロゲン、ヒドロキシ、 $NH_2$ 、 $CN$ 、 $N_3$ 、 $N(R^a)_2$ 、 $NHR^a$ 、 $SH$ 、 $SR^a$ 、 $S(O)_pR^a$ 、 $OR^a$ 、( $C_1 \sim C_8$ ) アルキル、( $C_1 \sim C_8$ ) ハロアルキル、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)H$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)N(R^a)_2$ 、 $-C(=O)NHR^a$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $NHS(O)_pR^a$ 、 $NR^aS(O)_pR^a$ 、 $NHC(O)R^a$ 、 $NR^aC(O)R^a$ 、 $NHC(O)OR^a$ 、 $NR^aC(O)OR^a$ 、 $NR^aC(O)NHR^a$ 、 $NR^aC(O)N(R^a)_2$ 、 $NR^aC(O)NH_2$ 、 $NHC(O)NHR^a$ 、 $NHC(O)N(R^a)_2$ 、 $NHC(O)NH_2$ 、 $=NH$ 、 $=NOH$ 、 $=NOR^a$ 、 $NR^aS(O)_pNHR^a$ 、 $NR^aS(O)_pN(R^a)_2$ 、 $NR^aS(O)_pNH_2$ 、 $NHS(O)_pNHR^a$ 、 $NHS(O)_pN(R^a)_2$ 、 $NHS(O)_pNH_2$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-OP(O)(OH)_2$ または $R^a$ が必要に応じて置換されている、式 I の化合物またはその塩もしくはエステルから選択される。

#### 【0233】

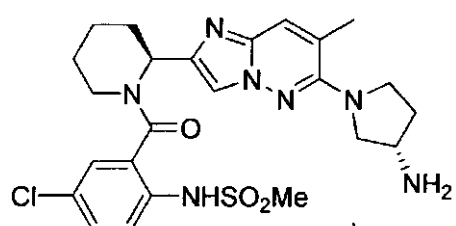
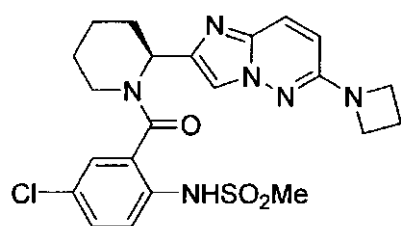
一実施形態では、式 I の化合物は、

#### 【0234】

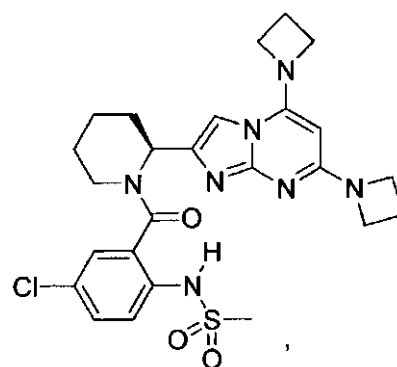
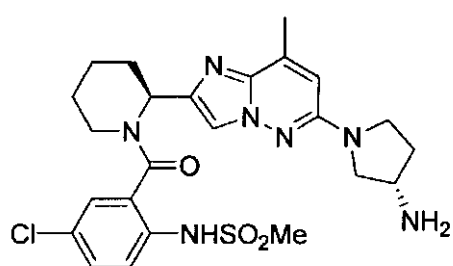
【化 29-1】



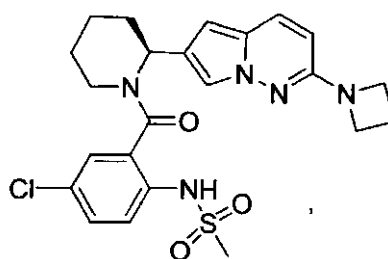
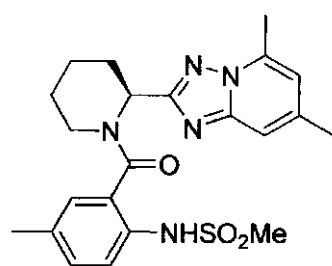
10



20



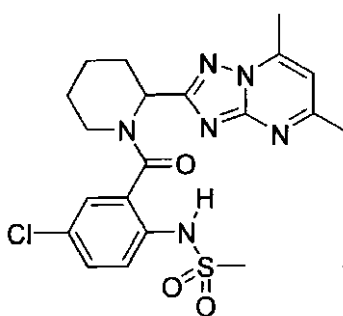
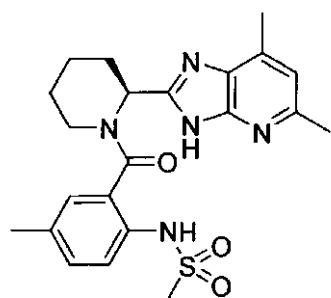
30



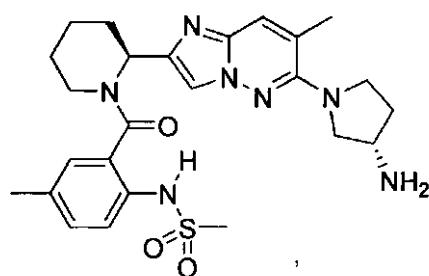
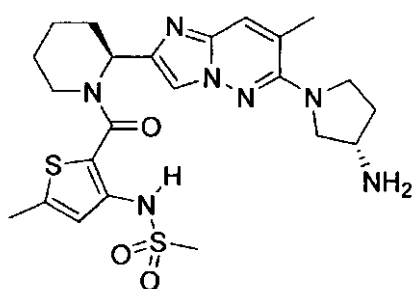
40

【0235】

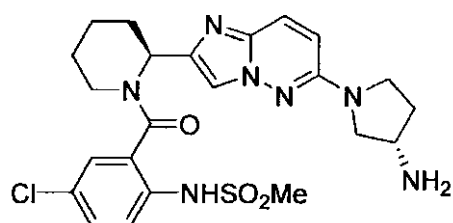
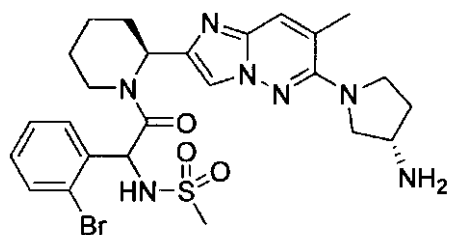
【化 2 9 - 2】



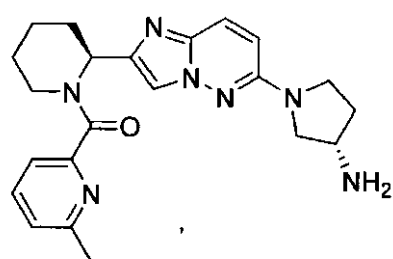
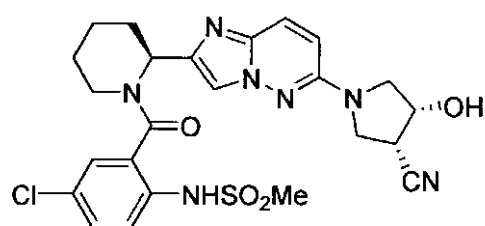
10



20



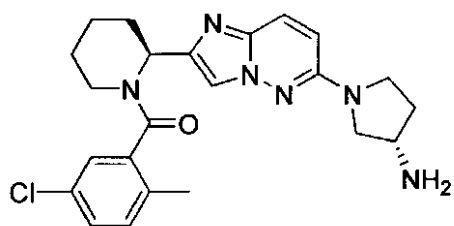
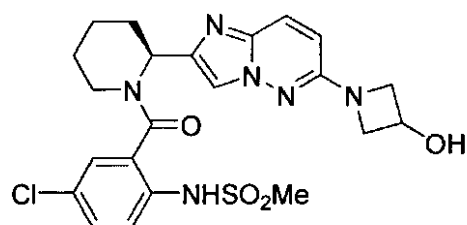
30



40

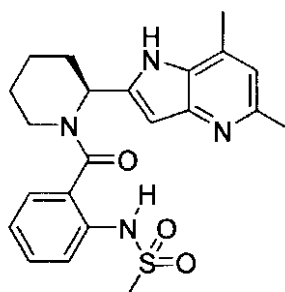
【 0 2 3 6】

【化 2 9 - 3】



10

および



20

【 0 2 3 7】

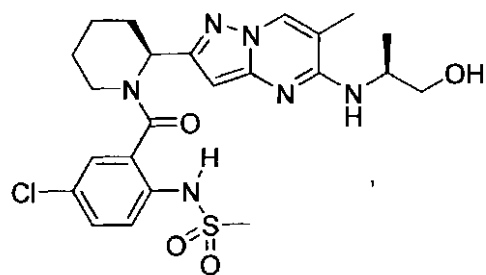
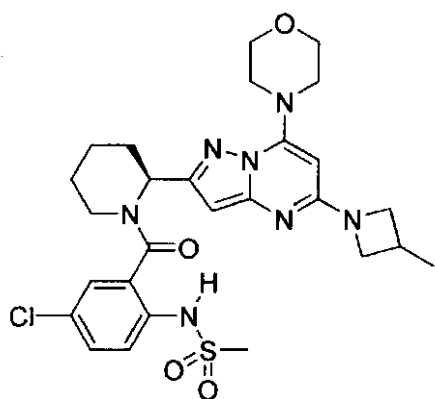
ならびにその塩およびエステルから選択される。

【 0 2 3 8】

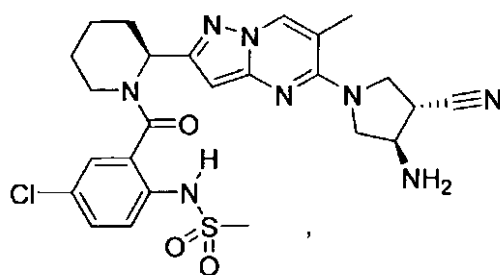
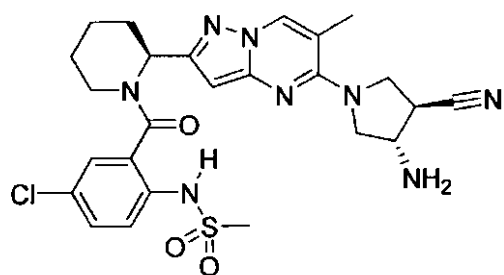
一実施形態では、本発明の化合物は、

【 0 2 3 9】

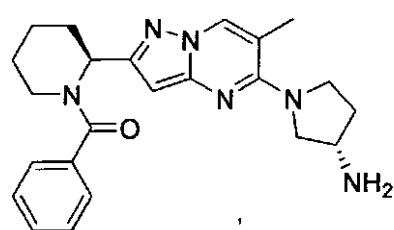
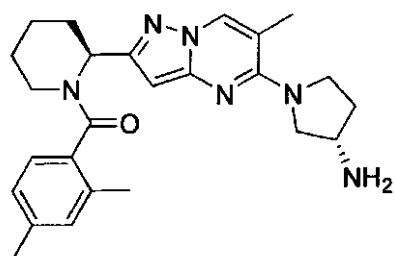
【化 3 0 - 1】



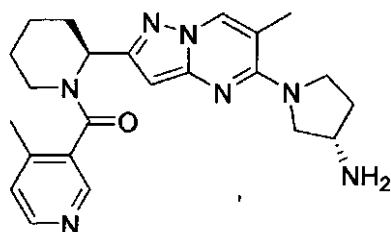
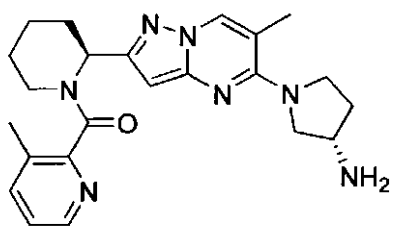
10



20



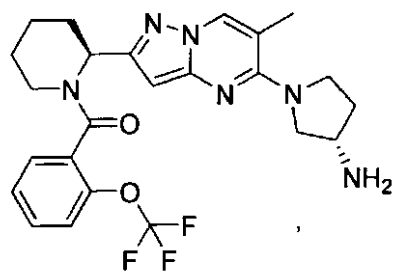
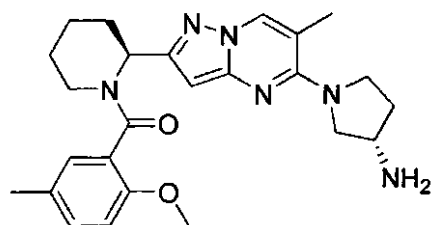
30



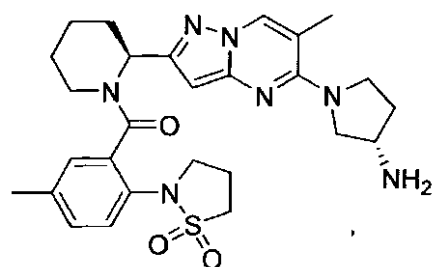
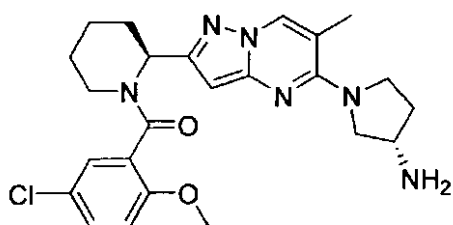
40

【 0 2 4 0】

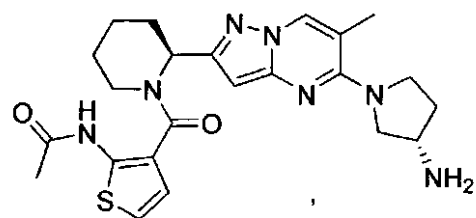
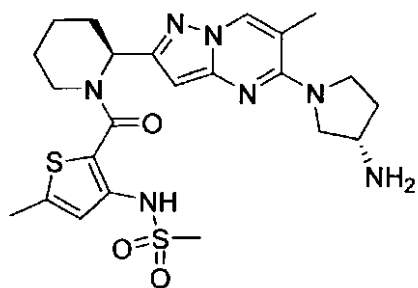
【化 3 0 - 2】



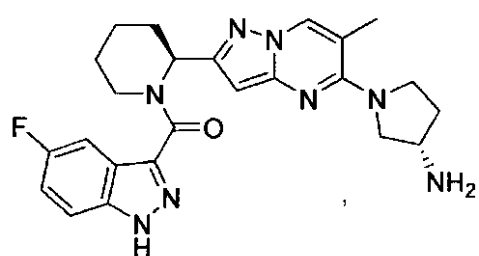
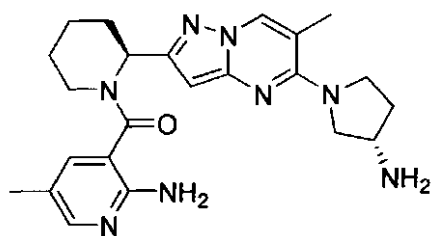
10



20



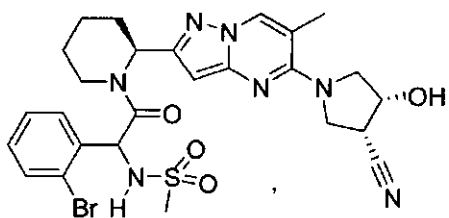
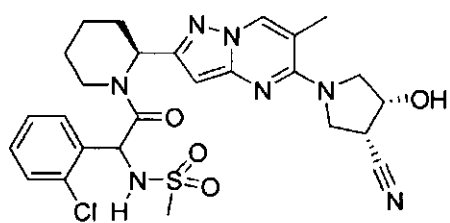
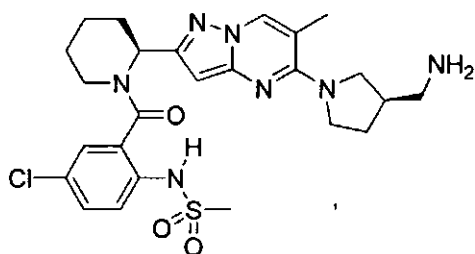
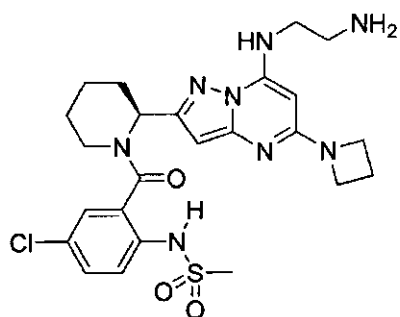
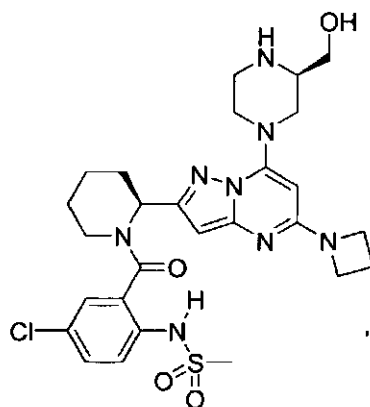
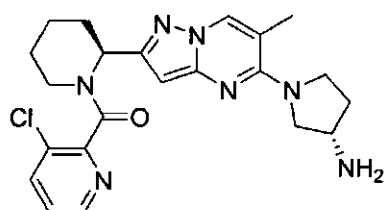
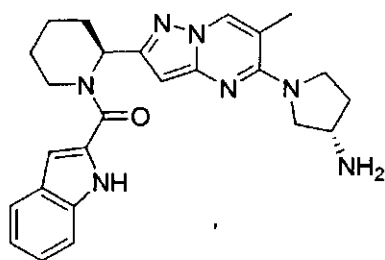
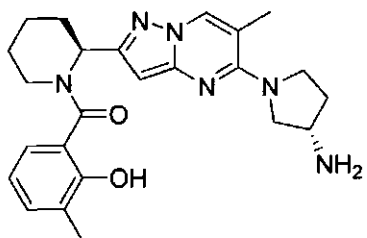
30



40

【 0 2 4 1】

【化 3 0 - 3】



【 0 2 4 2】

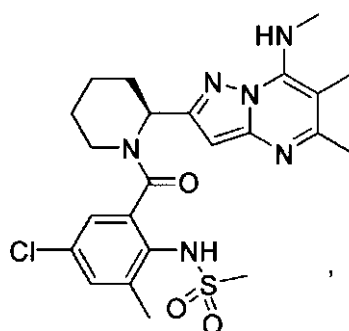
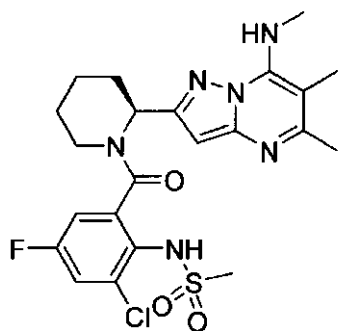
10

20

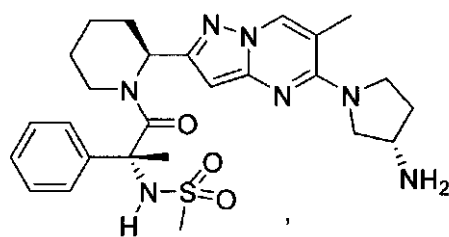
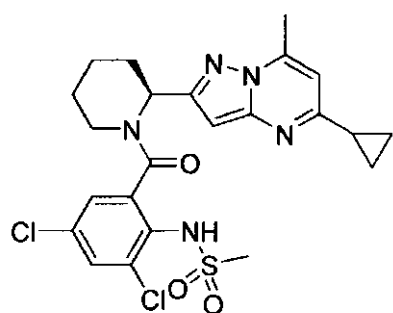
30

40

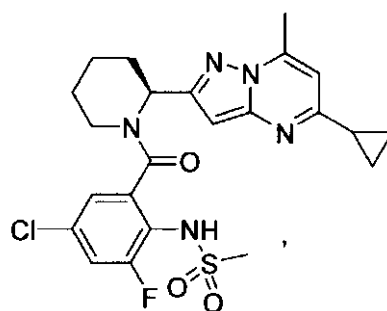
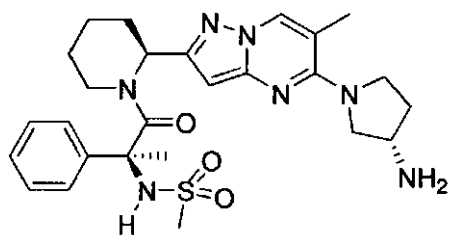
【化 3 0 - 4】



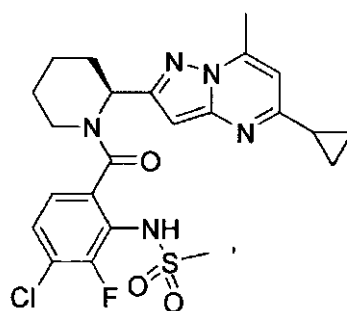
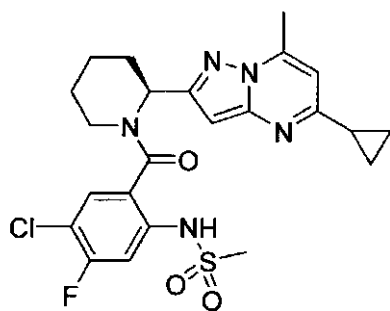
10



20



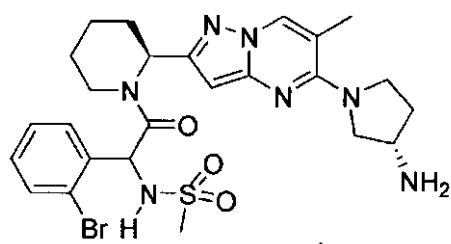
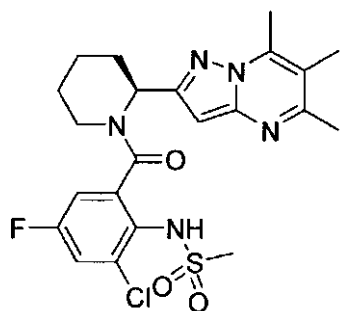
30



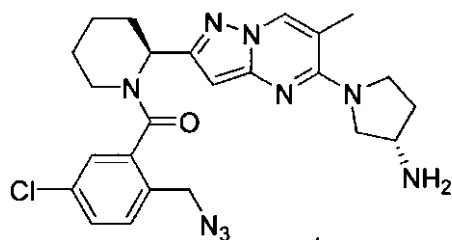
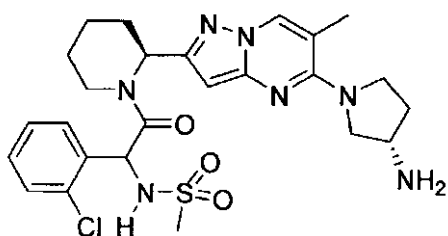
40

【 0 2 4 3】

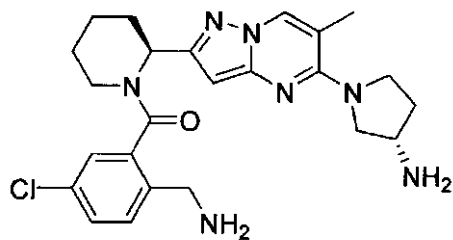
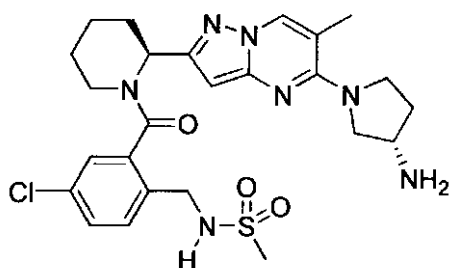
【化 30 - 5】



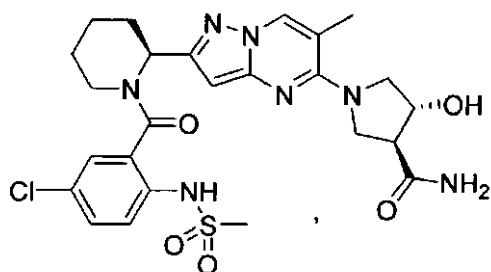
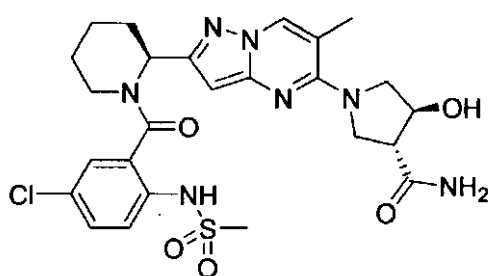
10



20



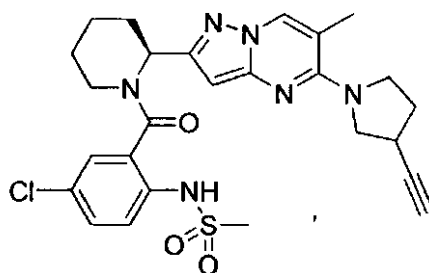
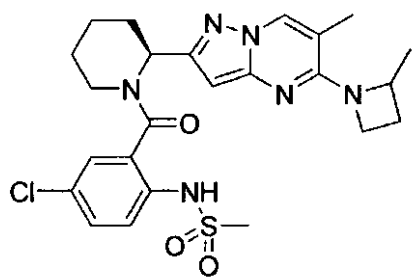
30



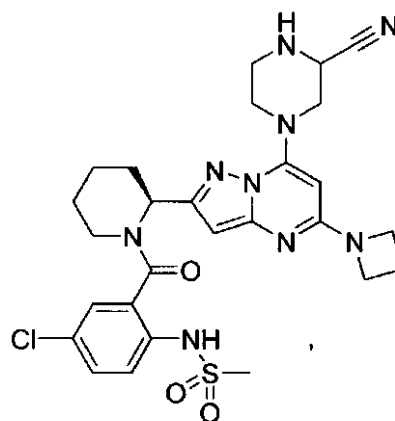
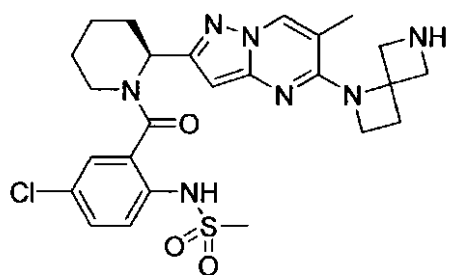
40

【 0 2 4 4 】

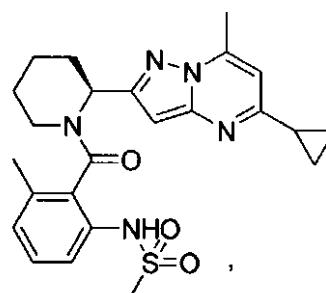
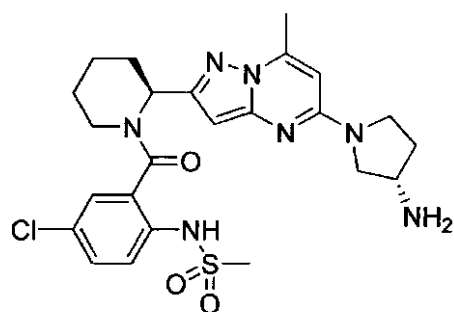
【化 30 - 6】



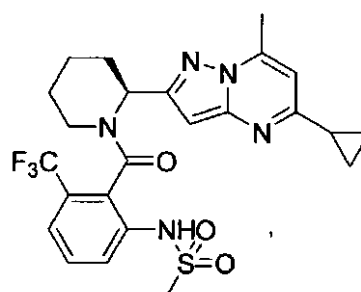
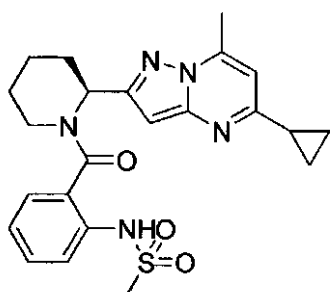
10



20



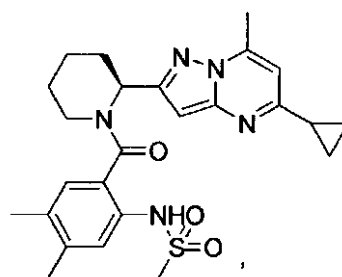
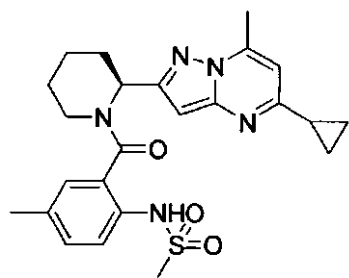
30



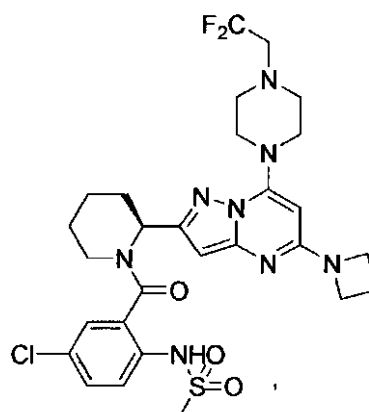
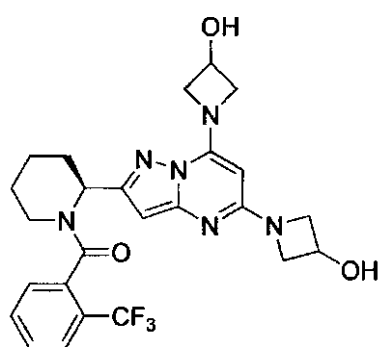
40

【 0 2 4 5 】

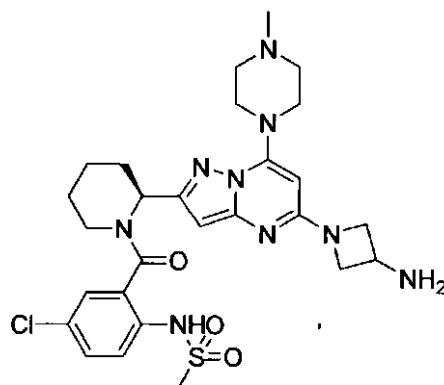
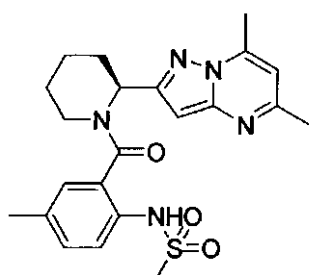
【化 3 0 - 7】



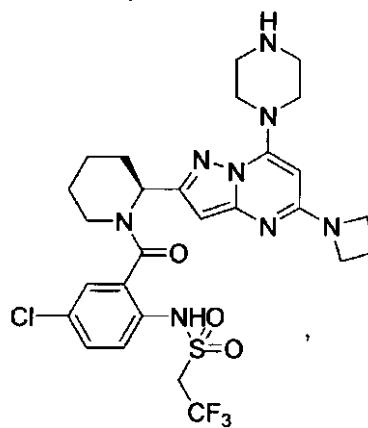
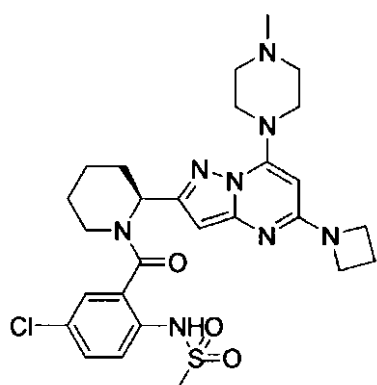
10



20



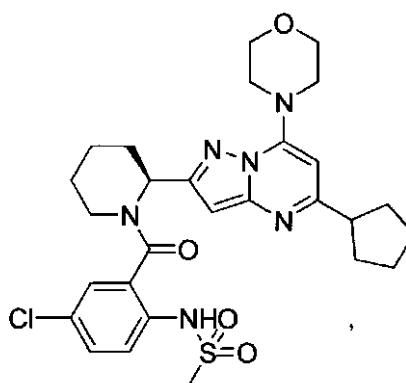
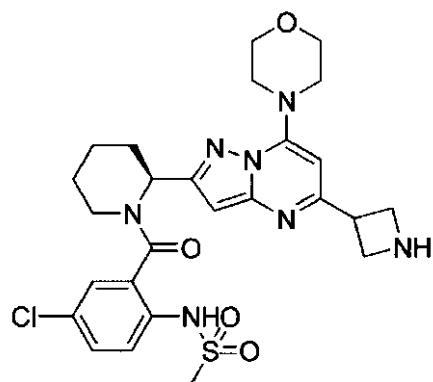
30



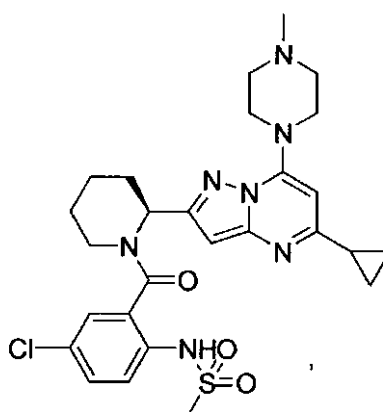
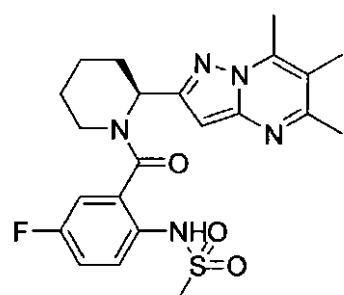
40

【 0 2 4 6】

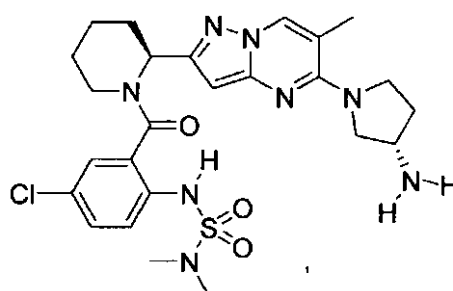
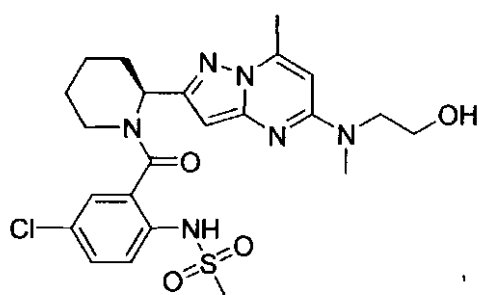
【化 30 - 8】



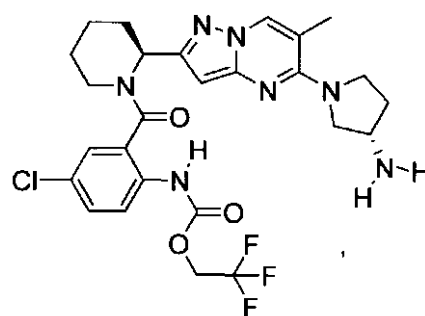
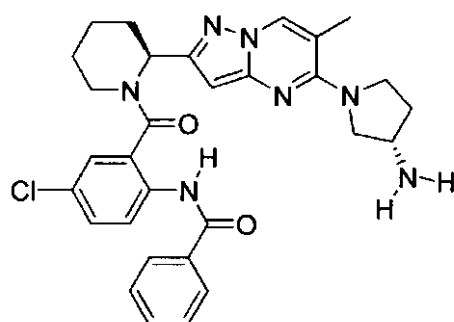
10



20



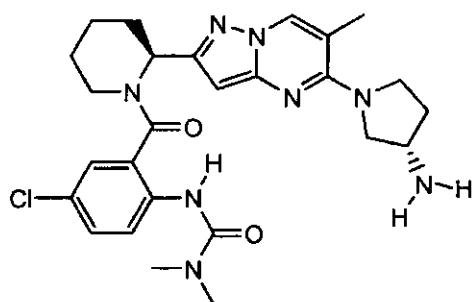
30



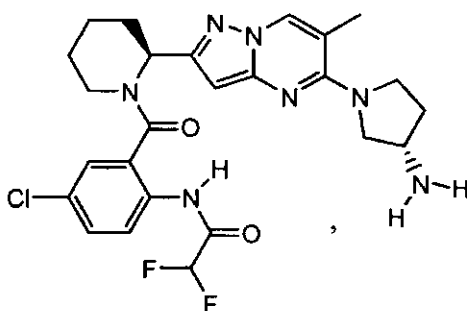
40

【 0 2 4 7 】

【化 30-9】

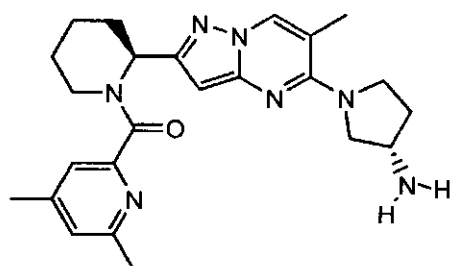


,

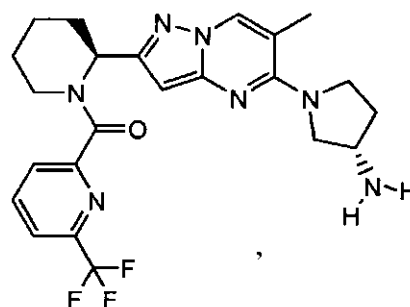


,

10

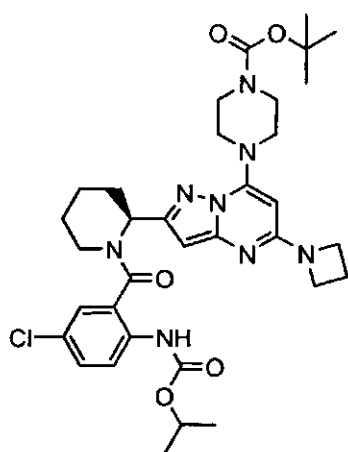


,

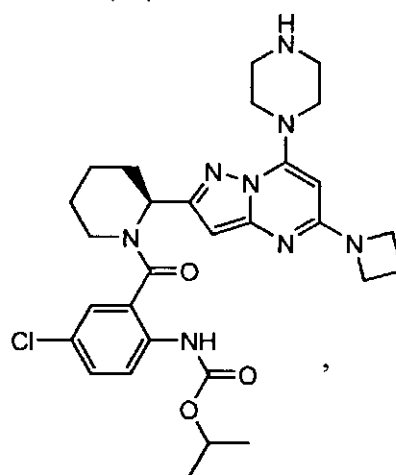


,

20

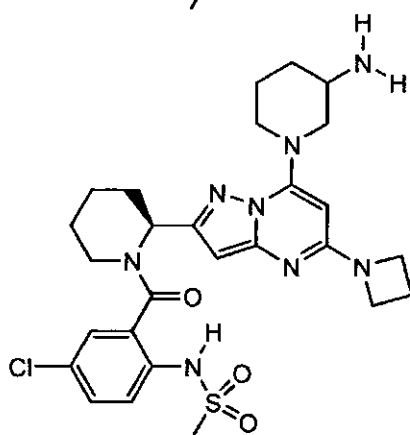


,

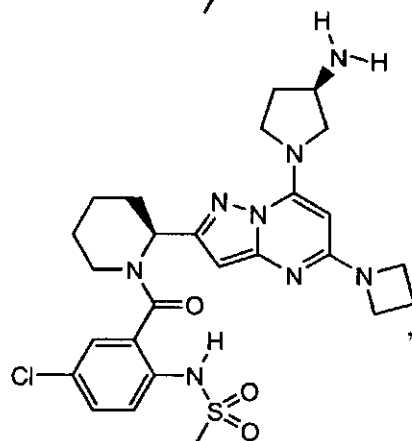


,

30



,

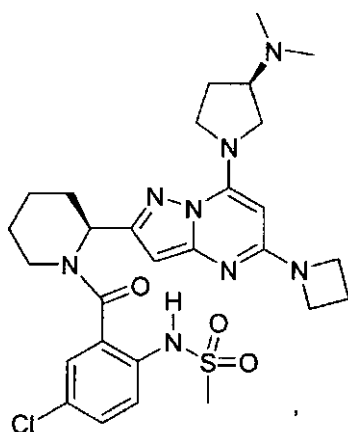


,

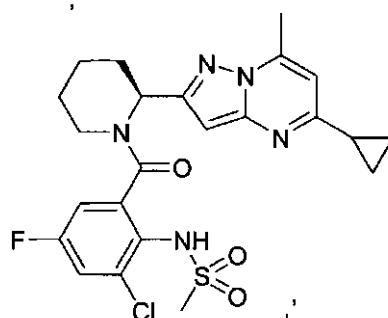
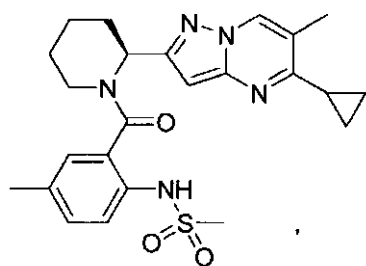
40

【 0 2 4 8 】

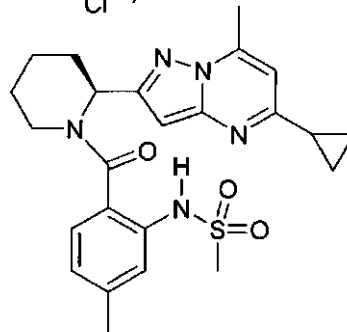
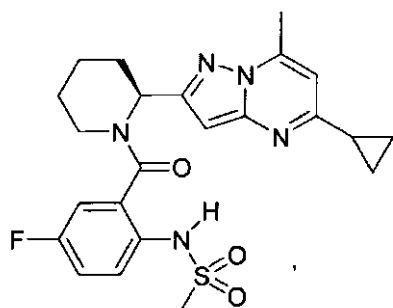
【化 30 - 10】



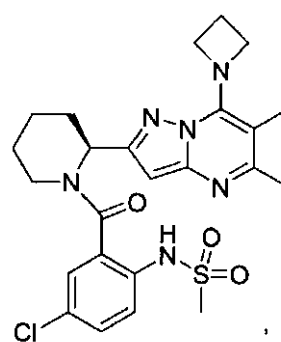
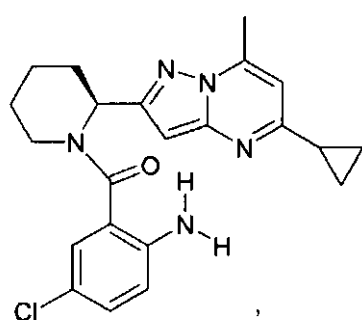
10



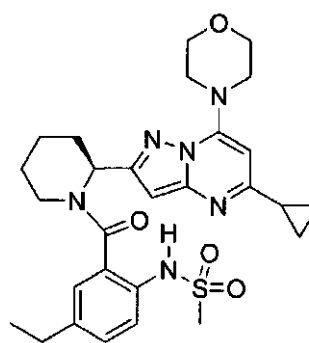
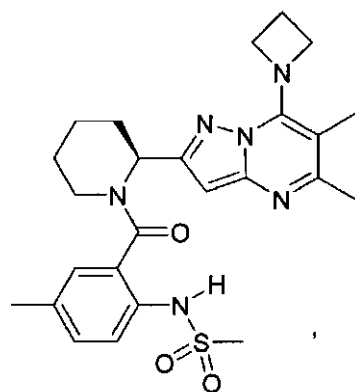
20



30



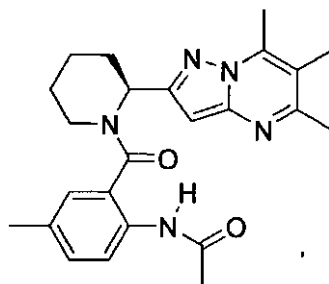
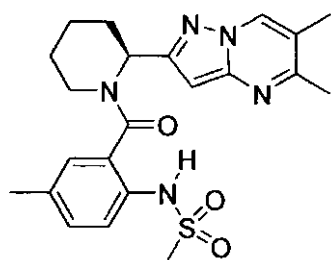
40



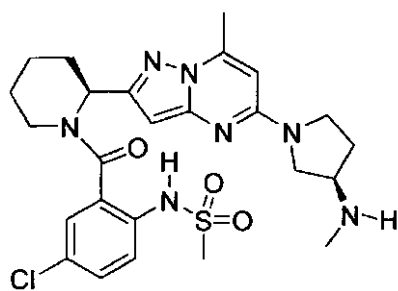
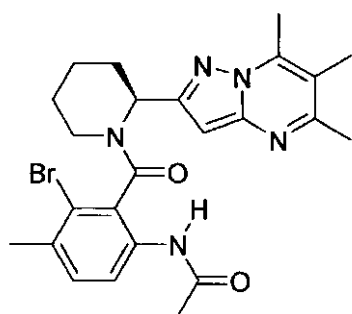
【 0 2 4 9 】

50

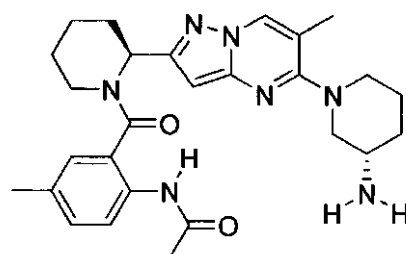
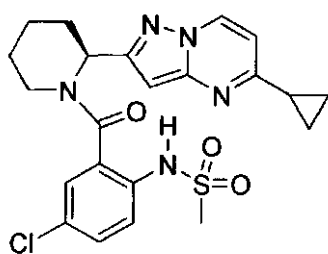
【化 3 0 - 1 1】



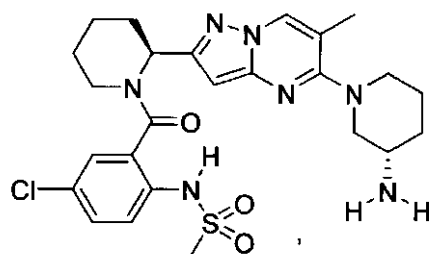
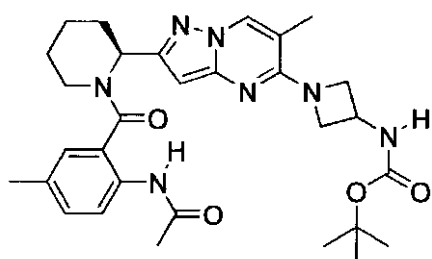
10



20



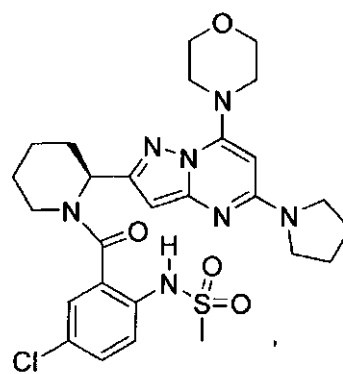
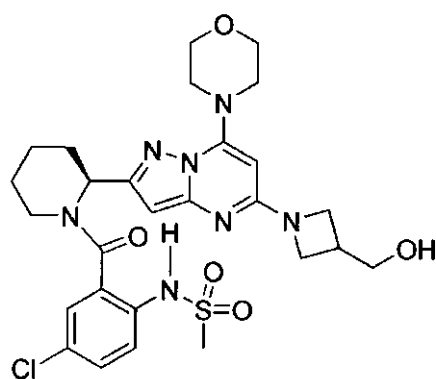
30



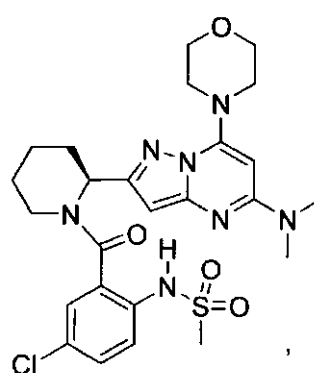
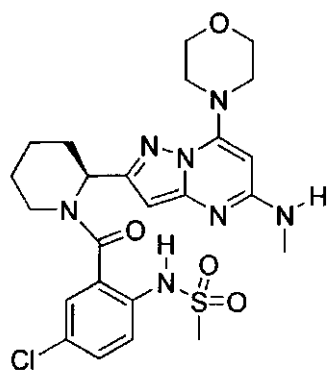
40

【 0 2 5 0】

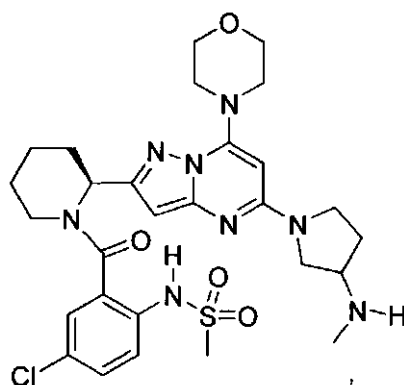
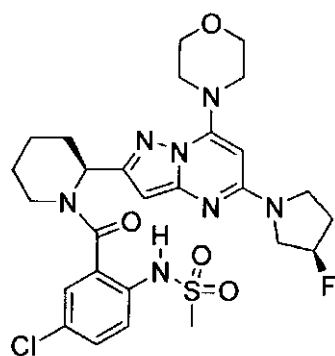
【化 3 0 - 1 2】



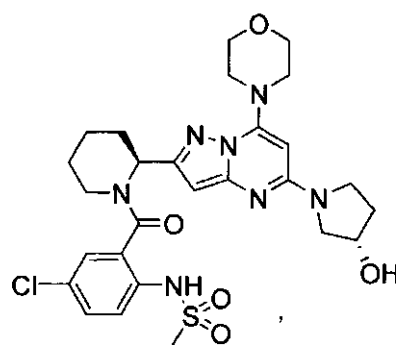
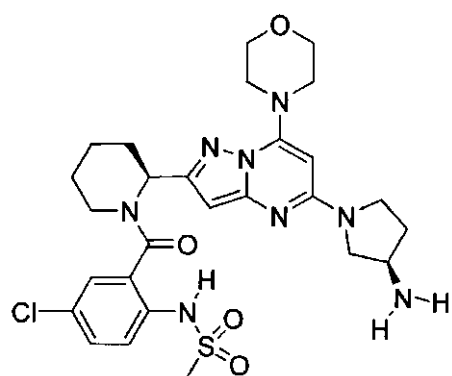
10



20



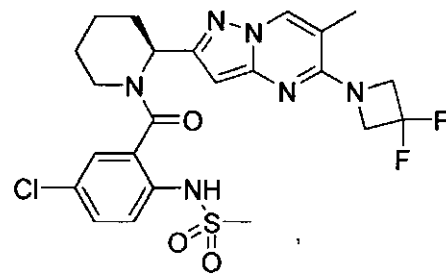
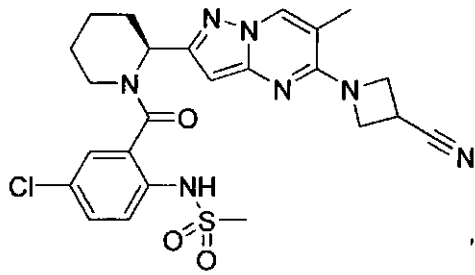
30



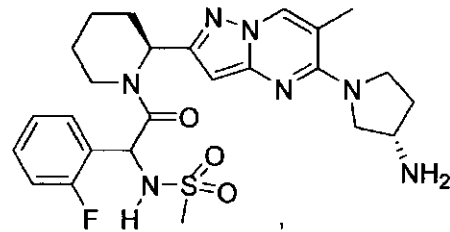
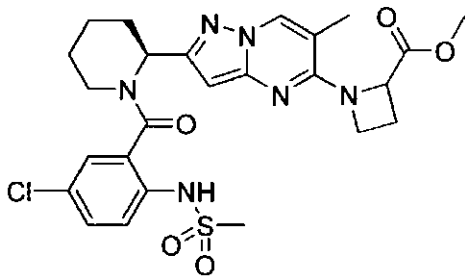
40

【 0 2 5 1】

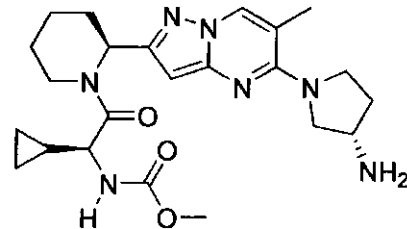
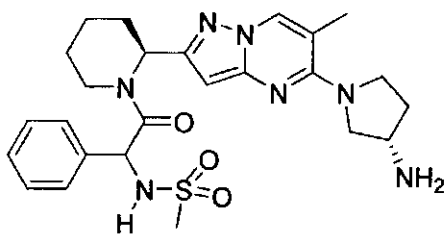
## 【化 3 0 - 1 3】



10

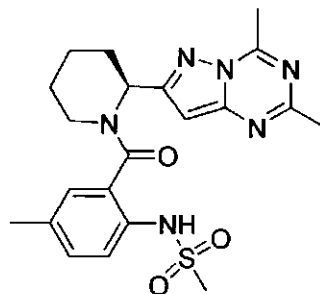


20



30

および



40

## 【 0 2 5 2】

ならびにその塩およびエステルから選択される。

## 【 0 2 5 3】

本発明の化合物のエステル

本発明の化合物には、本発明の化合物の「エステル」も含まれる。したがって、本発明の化合物のエステルの一例には、本発明の化合物のヒドロキシル基がエステルであるエステルが含まれる。これらの本発明のエステルは典型的には、不安定であり、したがって、

50

このエステルは、インビボで（例えば、投与後に）対応するヒドロキシル基に変換され得る。エステルには、炭素およびリンをベースとするエステルが含まれる。

#### 【0254】

典型的なエステルには： $(R^aO)_2P(=O)O-$ 、 $(HO)_2P(=O)O-$ 、 $(C_1 \sim C_8)$  アルキル  $(C=O)O-$ 、 $C_6 \sim C_{20}$  アリール  $(C=O)O-$ 、 $C_2 \sim C_{20}$  ヘテロシクリル (heterocycl)  $(C=O)O-$ 、または  $(C_3 \sim C_7)$  シクロアルキル (cycloalkyl)  $(C=O)O-$  が含まれ、ここで、各  $(C_1 \sim C_8)$  アルキル  $(C=O)O-$ 、 $C_6 \sim C_{20}$  アリール  $(C=O)O-$ 、 $C_2 \sim C_{20}$  ヘテロシクリル  $(C=O)O-$ 、または  $(C_3 \sim C_7)$  シクロアルキル  $(C=O)O-$  は、独立に、1個または複数のオキソ、ハロゲン、ヒドロキシ、 $NH_2$ 、 $CN$ 、 $N_3$ 、 $N(R^a)_2$ 、 $NHR^a$ 、 $SH$ 、 $SR^a$ 、 $S(O)_pR^a$ 、 $OR^a$ 、 $(C_1 \sim C_8)$  アルキル、 $(C_1 \sim C_8)$  ハロアルキル、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)H$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)N(R^a)_2$ 、 $-C(=O)NHR^a$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $NHS(O)_pR^a$ 、 $NR^aS(O)_pR^a$ 、 $NHC(O)R^a$ 、 $NR^aC(O)R^a$ 、 $NHC(O)OR^a$ 、 $NR^aC(O)OR^a$ 、 $NR^aC(O)NHR^a$ 、 $NR^aC(O)N(R^a)_2$ 、 $NR^aC(O)NH_2$ 、 $NHC(O)NHR^a$ 、 $NHC(O)N(R^a)_2$ 、 $NHC(O)NH_2$ 、 $=NH$ 、 $=NOH$ 、 $=NOR^a$ 、 $NR^aS(O)_pNHR^a$ 、 $NR^aS(O)_pN(R^a)_2$ 、 $NR^aS(O)_pNH_2$ 、 $NHS(O)_pNHR^a$ 、 $NHS(O)_pN(R^a)_2$ 、 $NHS(O)_pNH_2$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-OP(O)(OH)_2$  または  $R^a$  で必要に応じて置換されており；

各  $R^a$  は、独立に、 $(C_1 \sim C_8)$  アルキル、 $(C_1 \sim C_8)$  ハロアルキル、 $(C_2 \sim C_8)$  アルケニル、 $(C_2 \sim C_8)$  アルキニル、アリール  $(C_1 \sim C_8)$  アルキル、 $C_6 \sim C_{20}$  アリール、 $C_2 \sim C_{20}$  ヘテロシクリル、 $(C_3 \sim C_7)$  シクロアルキル、または  $(C_3 \sim C_7)$  シクロアルキル  $(C_1 \sim C_8)$  アルキルであり、ここで、 $R^a$  のいずれの  $(C_1 \sim C_8)$  アルキル、 $(C_1 \sim C_8)$  ハロアルキル、 $(C_2 \sim C_8)$  アルケニル、または  $(C_2 \sim C_8)$  アルキニルも、1個または複数の  $OH$ 、 $NH_2$ 、 $CO_2H$ 、 $C_2 \sim C_{20}$  ヘテロシクリルで必要に応じて置換されており、 $R^a$  のいずれのアリール  $(C_1 \sim C_8)$  アルキル、 $C_6 \sim C_{20}$  アリール、 $C_2 \sim C_{20}$  ヘテロシクリル、 $(C_3 \sim C_7)$  シクロアルキル、または  $(C_3 \sim C_7)$  シクロアルキル  $(C_1 \sim C_8)$  アルキルも、1個または複数の  $OH$ 、 $NH_2$ 、 $CO_2H$ 、 $C_2 \sim C_{20}$  ヘテロシクリル、または  $(C_1 \sim C_8)$  アルキルで必要に応じて置換されている。

#### 【0255】

本発明の化合物への、エステル  $(R^aO)_2P(=O)O-$ 、 $(HO)_2P(=O)O-$ 、 $(C_1 \sim C_8)$  アルキル  $(C=O)O-$ 、 $C_6 \sim C_{20}$  アリール  $(C=O)O-$ 、 $C_2 \sim C_{20}$  ヘテロシクリル  $(C=O)O-$ 、および  $(C_3 \sim C_7)$  シクロアルキル  $(C=O)O-$  の連結点は、エステルの酸素を介するものであることが理解されるべきである。

#### 【0256】

本発明の化合物の調製

式 I の化合物および化合物 1～103 を、本明細書中、以下で提示する実施例 1～237 に記載の手順によって調製した。記載の化合物に関連する化合物は、これらの手順を変更するか、または他の合成手順を使用することによって調製することができ、そのような合成変形形態は十分に、実務者の理解の範囲内であることが理解されるべきである。

#### 【0257】

一般的スキーム 1～9 は、本発明の追加の実施形態として提供されるものであり、本発明の化合物を調製するために使用することができる方法を説明している。

#### 【0258】

一般的スキーム 1

#### 【0259】

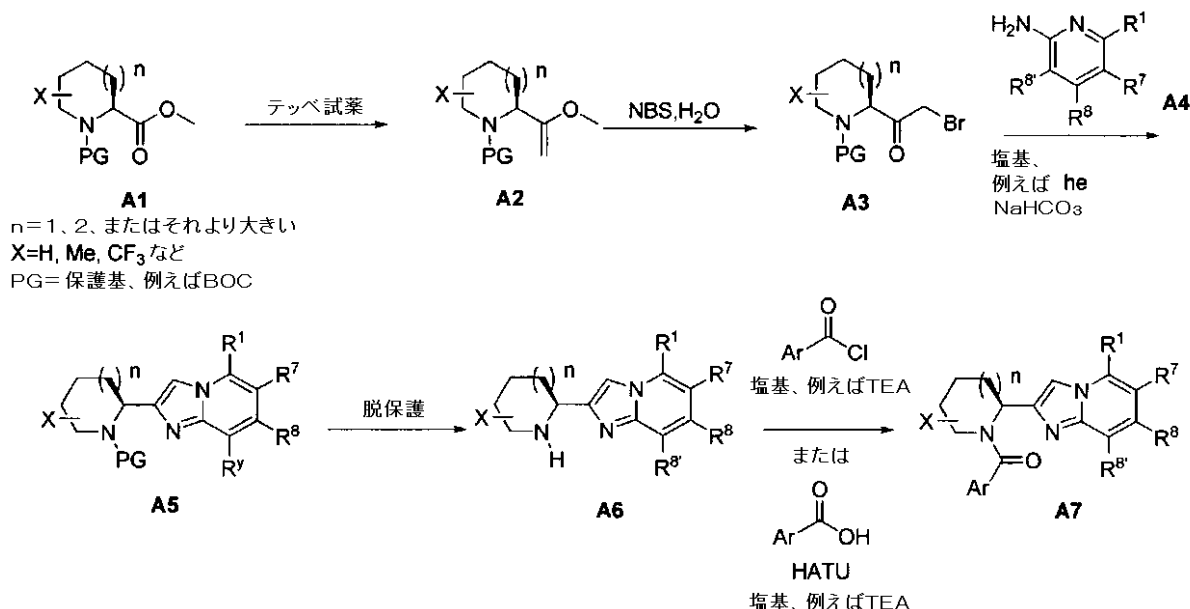
10

20

30

40

## 【化 3 1】



10

## 【0260】

一般的スキーム1は、本発明の化合物A7を調製することができる方法を説明している。出発材料は、6員環、7員環、もしくはそれを超える大きさの環であり得、また、環の周囲に置換基を必要に応じて含有し得る、保護(PG)シクロアミノアルキル環である。このシクロアミノアルキル環は、窒素基に隣接する炭素原子において、メチルエステル基で置換されている。一実施形態では、この位置での立体化学は(S)立体化学である。シクロアミノアルキル窒素に対する保護基は、Green and Wutts、Protecting Groups in Organic Synthesis 3rd Editionに記載されている方法を使用して合成の間に除去することができる。前出のスキームでは、N保護シクロアミノアルキルA1のカルボン酸メチルエステル基を初めに、テッペ試薬の溶液を利用してエノールエーテルに変換して、A2を得る。典型的には、低温(−78℃)にて、適切な溶媒(例えば、乾燥THF)中で、エステルをテッペ試薬と反応させる。次いで、生成物A2を、エノールエーテルの臭素化を介してアルファβプロモケトンA3に転換する。この転換を、混合溶媒(例えば、THFおよび水)中でNBSなどの臭素化試薬を使用して実施する。次いで、塩基、例えば、炭酸水素ナトリウムが存在する状態で、高温下で、A3を2-アミノピリジン、例えばA4と縮合させることを介して、イミダゾピリジンA5の形成を達成する。Green and Wutts、Protecting Groups in Organic Synthesis 3rd Editionに記載されている手順を使用して、シクロアルキルアミンに対する保護基、例えば、BOCまたはCBZの除去を行い、A6を得る。例えばBOC基は、有機溶媒(例えば、ジクロロメタン)中でTFAを使用して、またはリン酸で処理して除去する。A6のシクロアミノアルキル環中の保護されていないNHを、標準的なアシル化手順を使用してアシル化して、構造A7の化合物を得る。例えば、有機溶媒、例えば、ジクロロメタン中で、有機塩基、例えばトリエチルアミンが存在する状態で、塩化チオニルまたは塩化オキサリルを使用して対応する酸から生成した酸塩化物をA6と反応させる。別法では、A6と酸とのペプチドカップリングを、様々な標準的なカップリング剤を使用して行うことができる。例えば、初めに有機溶媒、例えば、DMF中で、HATUおよび酸と一緒に混合し、次いで、短時間、例えば、30分後に、アミンA6および有機塩基、例えば、トリエチルアミンを加えることによって、A6をアシル化して、A7を生成する。

20

30

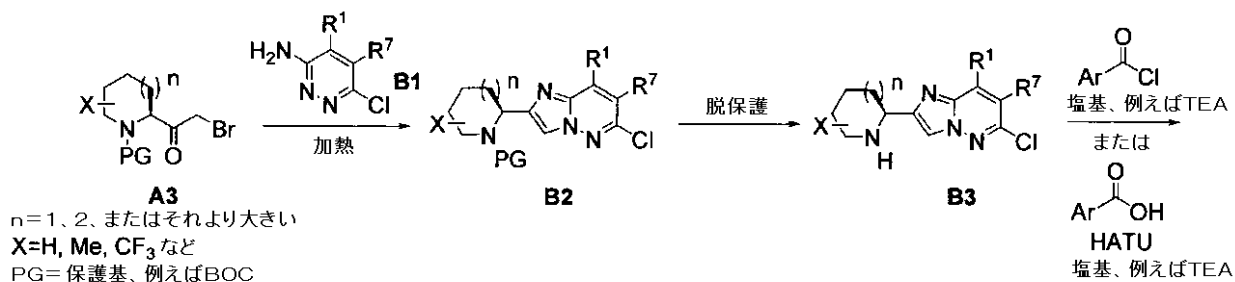
40

## 【0261】

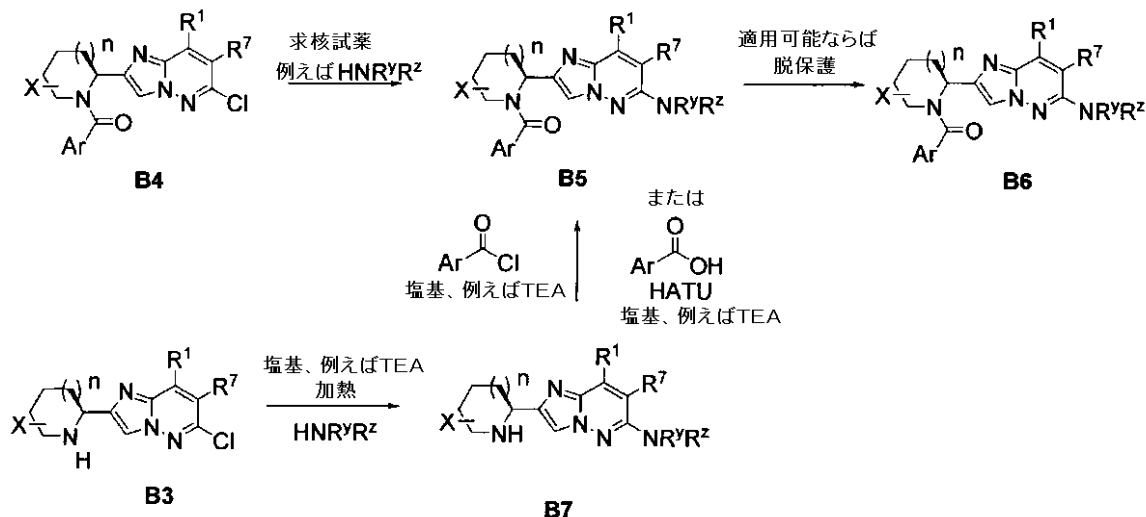
一般的スキーム2

## 【0262】

## 【化 3 2】



10



20

## 【0263】

( $\text{NR}^y\text{R}^z$  は、 $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$  などのアミンまたは  $\text{C}_2 \sim \text{C}_{20}$  ヘテロシクリルまたは変数  $\text{R}^8$  の任意のアミンを表す)。

## 【0264】

一般的スキーム 2 は、本発明の化合物 B 6 を調製することができる方法を説明している。出発材料 A 3 (一般的スキーム 1) は、6 員環、7 員環、もしくはそれを超える大きさの環であり得、また、環の周囲に置換基を必要に応じて含有し得る、保護 (PG) シクロアミノアルキル環である。このシクロアミノアルキル環は、窒素基に隣接する炭素原子において、ハロケトンで置換されている。一実施形態では、この位置での立体化学は (S) 立体化学である。シクロアミノアルキル窒素に対する保護基は、Green and Wutts、Protecting Groups in Organic Synthesis 3rd Edition に記載されている方法を使用して合成の間に除去することができる。高温にて、有機溶媒、例えば、エタノール中で、A 3 と置換 6-クロロピリダジン-3-アミン B 1 とを縮合させることにより、イミダゾピリダジン骨格 B 2 がもたらされる。Green and Wutts、Protecting Groups in Organic Synthesis 3rd Edition に記載されている手順を使用して、シクロアルキルアミンに対する保護基、例えば、BOC または CBZ の除去を行い、B 3 を得る。例えば BOC 基は、有機溶媒 (例えば、ジクロロメタン) 中で TEA を使用して、またはリン酸で処理して除去する。B 3 のシクロアミノアルキル環中の保護されていない NH を、標準的なアシル化手順を使用してアシル化して、構造 B 4 の化合物を得る。例えば、有機溶媒、例えば、ジクロロメタン中で、有機塩基、例えばトリエチルアミンが存在する状態で、塩化チオニルまたは塩化オキサリルを使用して対応する酸から生成した酸塩化物を B 3 と反応させる。別法では、B 3 と酸とのペプチドカップリングを、様々な標準的なカップリング剤を使用して行うことができる。例えば、初めに有機溶媒、例えば、DMF 中で HATU および酸を一緒に混合し、次いで、短時間、例えば、30 分後に、アミン B 3 および有機塩基、例えば、トリエチルアミンを加えることによって、B 3 をアシル化して、B 4 を生成する。

30

40

50

## 【0265】

次いで、B 4 中のクロリドを求核性アミンで置き換えて、B 5 を形成する。典型的には、塩基、例えば、トリエチルアミンおよび適切なアミンが存在する状態で、50℃超の高温にて、B 4 を処理して、B 5 を形成する。必要な場合には次いで、化合物 B 5 に対する残っているいずれの保護基も、Green and Wutts、Protecting Groups in Organic Synthesis 3rd Edition に記載されているとおりの条件を使用して除去して、B 6 型の化合物を得る。

## 【0266】

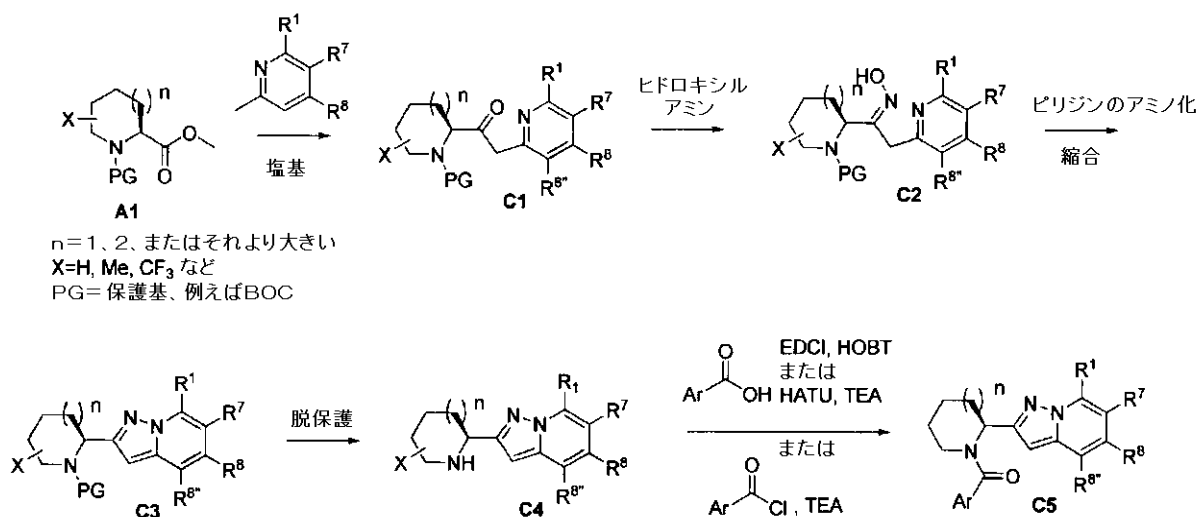
ステップの代替シーケンスを利用して、B 3 を B 5 に変換することもできる。塩基、例えば、トリエチルアミンが存在する状態で、50℃超の高温にて、イミダゾクロロピリダジン B 3 をアミンと反応させて、クロリドを置き換え、B 7 を形成する。次いで、B 7 のシクロアミノアルキル環中の保護されていない NH を上記のとおりアシル化して、構造 B 5 の化合物を得る。

## 【0267】

一般的スキーム 3

## 【0268】

## 【化 3 3】



## 【0269】

一般的スキーム 3 は、本発明の化合物 C 5 を調製することができる方法を説明している。出発材料は、6 員環、7 員環、またはそれを超える大きさの環であり得、また、環の周囲に置換基を必要に応じて含有し得る、保護 (PG) シクロアミノアルキル環 A 1 である。このシクロアミノアルキル環は、窒素基に隣接する炭素原子において、エステル基で置換されている。一実施形態では、この位置での立体化学は (S) 立体化学である。シクロアミノアルキル窒素に対する保護基は、Green and Wutts、Protecting Groups in Organic Synthesis 3rd Edition に記載されている方法を使用して合成の間に除去することができる。N 保護環式アミノ複素環 A 1 を初めに、アルファ-メチル置換ピリジンのアニオンと反応させて、C 1 を形成する。例えば、初めに、THF などの有機溶媒中のピリジン試薬を塩基 (BuLi、NaHMDs、LDA、または KOi-Bu などの塩基が好ましいが、これらに限定されない) で処理することによってアニオンを生成し、次いで、A 1 を加える。次いで、ヒドロキシルアミンで処理することによって、中間体 C 1 を C 2 に変換する。典型的な生産は、酢酸ナトリウムが存在する状態で、エタノール溶液中のケトンヒドロキシルアミンで処理して、C 2 を得ることを含む。次のステップで、ヒドロキシルアミン-オースルホン酸、O- (ジフェニル-ホスフィニル) ヒドロキシルアミン/ヨウ化水素、および O- (2, 4-ジニトロフェニル) ヒドロキシルアミンなどの、この転換について文献に記

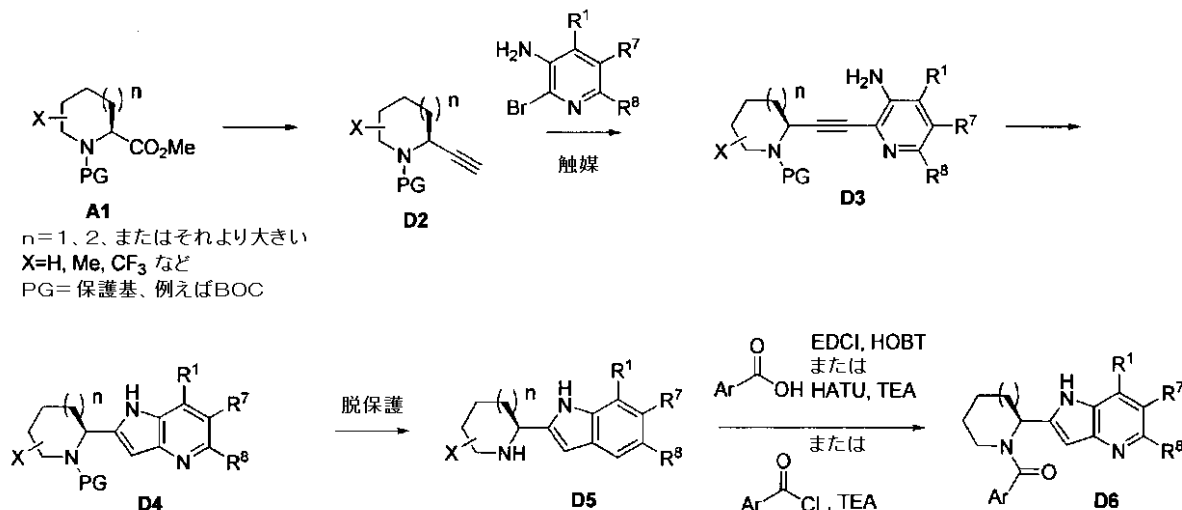
載されている様々な試薬を使用することによって、C 2 中のピリジン窒素をアミノ化する。典型的には、C 2 を適切な有機溶媒（例えば、アセトニトリル）に溶かし、塩基、例えば、炭酸セシウムが存在する状態で、アミノ化試薬で処理する。対応するアミノ化ピリジンを多くの場合に、その場で反応させて、所望の環化生成物 C 3 を形成することができるか、または別法では、酸または塩基を加えて、C 3 へのこの変換を容易にすることができる。次いで、A 6 を經由する A 5 から A 7 への変換についてスキーム 1 において説明したとおりに、生成物 C 3 を C 4 に、次いで、C 5 に変換する。

【0270】

一般的スキーム 4

【0271】

【化34】



【0272】

一般的スキーム 4 は、本発明の化合物 D 6 を調製することができる方法を説明している。出発材料は、6 員環、7 員環、もしくはそれを超える大きさの環であり得、また、環の周囲に置換基を必要に応じて含有し得る、保護 (PG) シクロアミノアルキル環である。このシクロアミノアルキル環は、窒素基に隣接する炭素原子において、メチルエステル基で置換されている。一実施形態では、この位置での立体化学は (S) 立体化学である。シクロアミノアルキル窒素に対する保護基は、Green and Wutts、Protecting Groups in Organic Synthesis 3rd Edition に記載されている方法を使用して合成の間に除去することができる。文献で公知の多くの方法のうちの 1 つによって、典型的には、A 1 の対応するアルデヒド類似体を経由して、N 保護環式アミノ複素環 A 1 のエステル基を初めにアルキン D 2 に変換する。例えば、DIBAL を適切な有機溶媒（例えば、ジクロロメタンおよび THF など）中で使用し、エステル基を還元することによって、アルデヒドを形成する。アルデヒドからアルキンへの変換は、文献 Corey-Fuchs、OHIRA Bestmann reagent などに記載されているいくつかの有効な方法によって達成することができる。例えば、有機溶媒（例えば、ジクロロメタン）中でアルデヒドとトリフェニルホスフィンおよび四臭化炭素とをカップリングさせて、中間体ジプロモアルケンを形成し、次いで、これを、THF 中  $-78^{\circ}\text{C}$  にて強塩基、例えば、 $n\text{BuLi}$  で処理して、アルキンを生成する。別法では、ジアルキル（ジアゾメチル）ホスホネート（OHIRA Bestmann）または（ジアゾメチル）ートリメチルシランとアルデヒドおよびアリールケトンとの塩基促進反応は直接、対応する同族アルキンをもたらす。例えば、アルコール溶媒中で、炭酸カリウムが存在する状態でアルデヒドを OHIRA-Bestmann ホスホネート試薬で処理することによって、アルキンを生成する。次いで、典型的には、菌頭型の条件下およびそれらの多くの変形形態下（ただし、これらに限定されない）で、アルキンをプロモピリジンと反応させる。例えば、トリエチルアミン中、CuI およびパラジウム

ム (I I) 触媒、例えば、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  が存在する状態で、アルキン D 2 をハロゲン化ピリジンで処理して、D 3 を得る。生じたピリジルアルキンは多くの場合に、反応条件下で環化して、生成物 D 4 になるか、または別法では、これをフッ化物塩基、例えば、TBAF または触媒量の遷移金属と反応させて、環化させることができる。次いで、A 6 を經由する A 5 から A 7 への変換についてスキーム 1 において説明したとおりに、生成物 D 4 を D 5 に、次いで、D 6 に変換する。

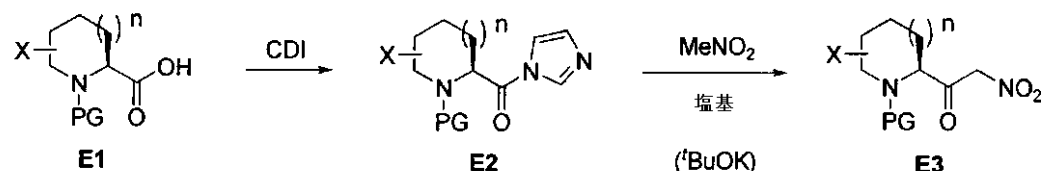
## 【0273】

一般的スキーム 5

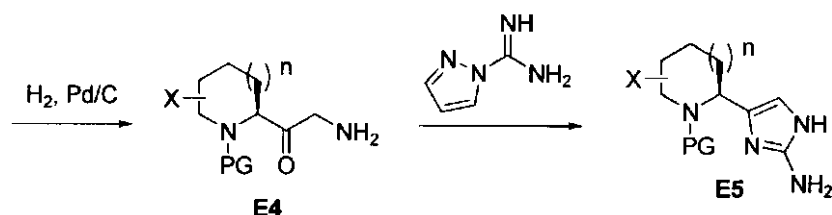
## 【0274】

## 【化35】

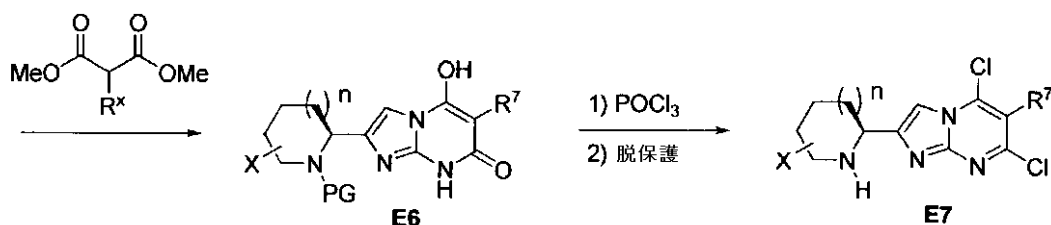
10



$n=1, 2$ , またはそれより大きい  
 $\text{X}=\text{H}, \text{Me}, \text{CF}_3$  など  
 PG=保護基、例えば BOC

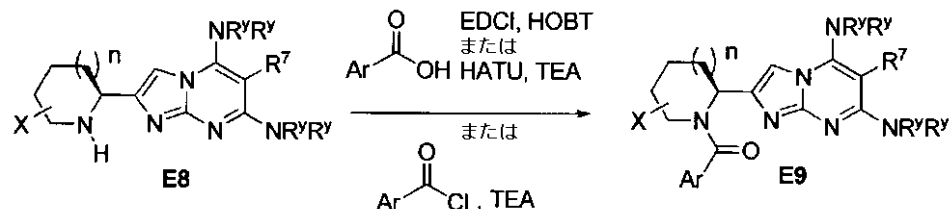


20



30

求核試薬  
 例えば  $\text{HNR}^y\text{R}^y$   
 場合による塩基、例えば TEA



## 【0275】

40

( $\text{NR}^y\text{R}^y$  は、 $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$  などのアミンまたは  $\text{C}_2 \sim \text{C}_{20}$  ヘテロシクリルまたは変数  $\text{R}^1$  もしくは  $\text{R}^8$  の任意のアミンを表す)。

## 【0276】

一般的スキーム 5 は、本発明の化合物 E 9 を調製することができる方法を説明している。出発材料は、6 員環、7 員環、もしくはそれを超える大きさの環であり得、また、環の周囲に置換基を必要に応じて含有し得る、保護 (PG) シクロアミノアルキル環である。このシクロアミノアルキル環は、窒素基に隣接する炭素原子において、酸基で置換されている。一実施形態では、この位置での立体化学は (S) 立体化学である。シクロアミノアルキル窒素に対する保護基は、Green and Wutts、Protecting Groups in Organic Synthesis 3rd Edition

50

に記載されている方法を使用して合成の間に除去することができる。カルボン酸 E 1 を初めに、適切な脱離基、例えば、イミダゾールで活性化させる。典型的には、不活性有機溶媒中で、このカルボン酸をカルボニルジイミダゾールで処理することによって、イミダゾール生成物 E 2 が生成される。この酸をアシルイミダゾール E 2 として活性化させたら、ニトロメタンアニオンの付加を行う。DMSO などの溶媒中で、アニオンをニトロメタンおよび強塩基（例えば、カリウム *tert*-ブトキシド）から生成し、次いで、これに E 2 を加えて、E 3 を形成する。次いで、ニトロ基の還元についての文献に記載されている様々な方法のうちの 1 つを使用して、ニトロケトン還元して、E 4 を得る。例えば、酢酸およびエタノール中のニトロ化合物の溶液を、炭素上のパラジウムが存在する状態で水素ガスで還元して、アミノケトン中間体 E 4 を生成する。次いで、アミノケトンを 1 H-ピラゾール-1-カルボキシイミドアミドと反応させて、アミノイミダゾール中間体 E 5 を生成する。この変換を、エタノール／酢酸などの有機溶媒中で塩基、例えば、炭酸ナトリウムが存在する状態で実施する。中間体 E 5 を使用し、塩基が存在する状態での非置換マロネートおよび置換マロネートとの縮合反応によって二環式複素環 E 6 を形成する。例えば、マロン酸ジメチルをエタノール中の中間体 E 5 に加え、ナトリウムエトキシドで処理し、続いて加熱して、R<sub>x</sub> が H である E 6 を得る。次いで、E 6 をニートの POCl<sub>3</sub> で高温で処理して、ジクロリド E 7 を得る。POCl<sub>3</sub> 条件下で、酸に不安定な保護基、例えば、BOC を典型的には除去するが、これが一部である場合には、酸、例えば、ジオキサン中 4 N の HCl でのさらなる処理を使用して、残りの BOC 保護された材料を除去することができる。他の保護基を利用する場合には、Green and Wutts、Protecting groups in Organic Synthesis 3rd Edition に記載されている手順を使用して、保護基を除去することができる。次いで、芳香族塩化物の置き換えを、様々な求核試薬で行う。典型的な求核試薬は、例えば、トリエチルアミンなどの塩基が存在しない状態で、または存在する状態で反応して、E 8 を形成することができるアミンであろう。次いで、A 6 から A 7 の形成について一般的スキーム 1 に説明したとおり、シクロアミノアルキル環中の保護されていない NH をアシル化して E 9 にする。E 9 が続いて、保護基の除去を必要とする場合には、これを、Green and Wutts、Protecting groups in Organic Synthesis 3rd Edition に記載されているとおりの条件を使用して達成する。

10

20

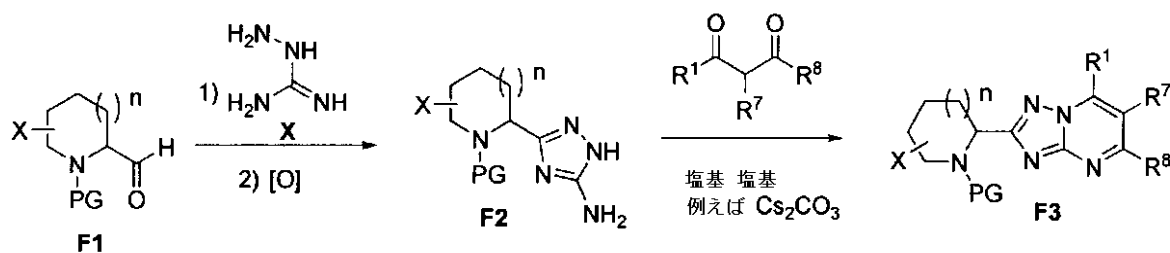
30

【0277】

一般的スキーム 6

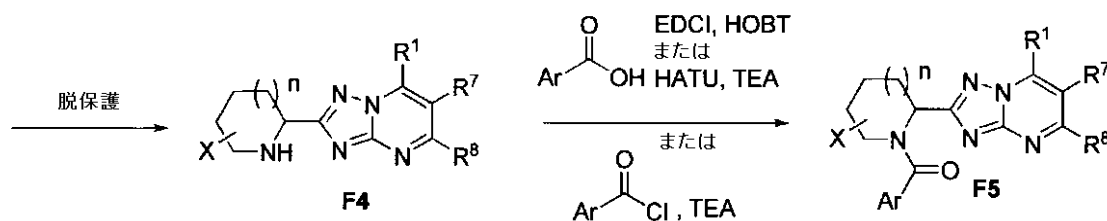
【0278】

## 【化 3 6】



$n=1, 2$ , またはそれより大きい  
 $X=H, Me, CF_3$  など  
 PG=保護基、例えばBOC

10



## 【0279】

20

スキーム 1 は、本発明の化合物 F 5 を調製することができる方法を説明している。出発材料は、上記のアルデヒド F 1 である。アルデヒド F 1 を初めに、ヒドラジンカルボキシイミドアミドと縮合させると、自己酸化の後に、アミノトリアゾール F 2 が生成する。一実施形態では、F 1 についてアルデヒドを担持する炭素の立体化学は (S) 立体化学である。典型的にはこれを、有機溶媒、例えば、DMF 中で行う。次いで、この重要な中間体 F 2 を使用し、種々の縮合反応によって種々の側鎖を有する二環式複素環 F 3 を形成する。例えば、1, 3-ジカルボニル化合物と縮合させて、 $R^1, R^8 = Me$  および  $R^7 = H$  である複素環 F 3 を形成する。典型的には、有機溶媒、例えば、DMF 中、塩基、例えば、炭酸セシウムが存在する状態で、アミノトリアゾール F 2 をアセチルアセトンと共に加熱する。次いで、A 6 を経由する A 5 から A 7 への変換についてスキーム 1 において説明したとおりに、生成物 F 3 を F 4 に、次いで、F 5 に変換する。

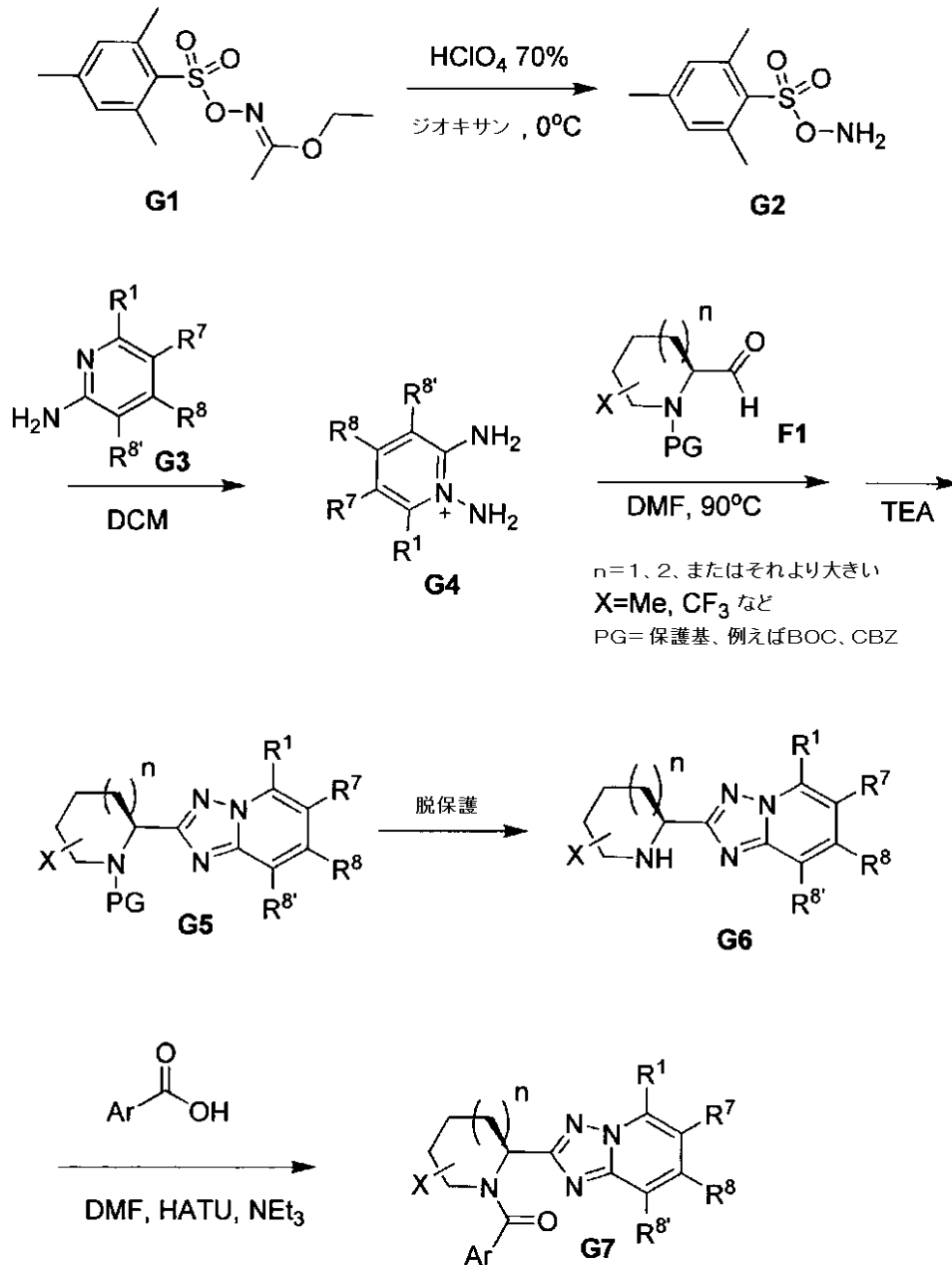
30

## 【0280】

一般的スキーム 7

## 【0281】

## 【化 3 7】



## 【0282】

一般的スキーム 7 は、本発明の化合物 G 7 を調製することができる方法を説明している。出発材料は、上記のアルデヒド F 1 であり、これをアミノピリジニウム中間体で処理し、次いで、環化させて、標的の複素環を形成する。例えば、エチルオーメシチルスルホンルアセトヒドロキサネートをジオキササン中 70% の  $\text{HClO}_4$  で処理して、スルホン酸アンモニウム塩 G 2 を形成し、次いで、これを、アミノピリジン G 3 と反応させて、アミノピリジニウム塩 G 4 を形成する。典型的には、G 3 をジクロロメタンなどの有機溶媒中で試薬 G 2 で処理して、G 4 を形成する。G 4 をアルデヒド F 1 と縮合させて、トリアゾロピリジン G 5 を得る。このステップでは、典型的な手順は、有機溶媒、例えば、DMF 中、塩基、例えば、トリエチルアミンが存在する状態で、混合物を加熱することである。次いで、A 6 を経由する A 5 から A 7 への変換についてスキーム 1 において説明したとおりに、生成物 G 5 を G 6 に、次いで、G 7 に変換する。

## 【0283】

一般的スキーム 8

## 【0284】

10

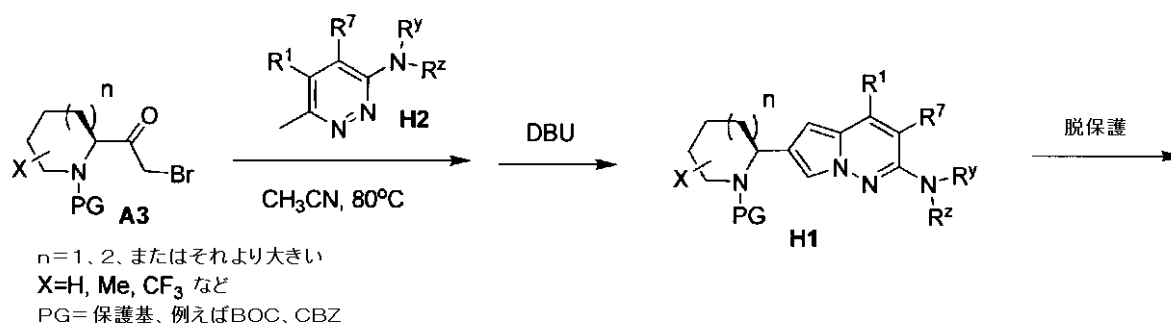
20

30

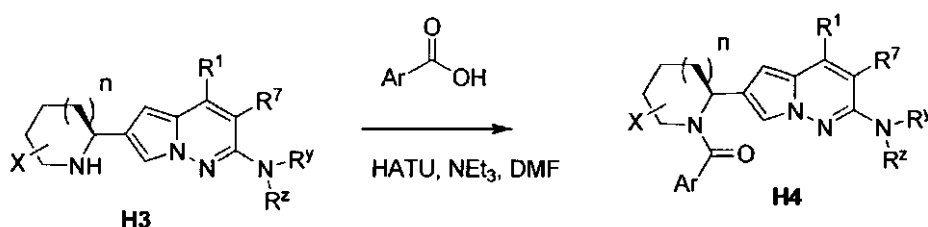
40

50

## 【化 3 8】



10



## 【 0 2 8 5】

( $\text{NR}^y \text{R}^z$  は、 $\text{NR}^{11} \text{R}^{12}$  などのアミンまたは  $\text{C}_2 \sim \text{C}_{20}$  ヘテロシクリルまたは変数  $\text{R}^8$  の任意のアミンを表す)。

20

## 【 0 2 8 6】

一般的スキーム 8 は、本発明の化合物 H 4 を調製することができる方法を説明している。出発材料は、上記のプロモケトン A 3 である。化合物 A 3 をピリダジン H 2 と反応させる。典型的には、有機溶媒、例えば、アセトニトリル中、高温にて、プロモケトン A 3 を処理して、最初の縮合を行い、次いで、DBU を加え、続いて、さらに加熱して環化させて、H 1 を得る。次いで、A 6 を経由する A 5 から A 7 への変換についてスキーム 1 において説明したとおりに、生成物 H 1 を H 3 に、次いで、H 4 に変換する。

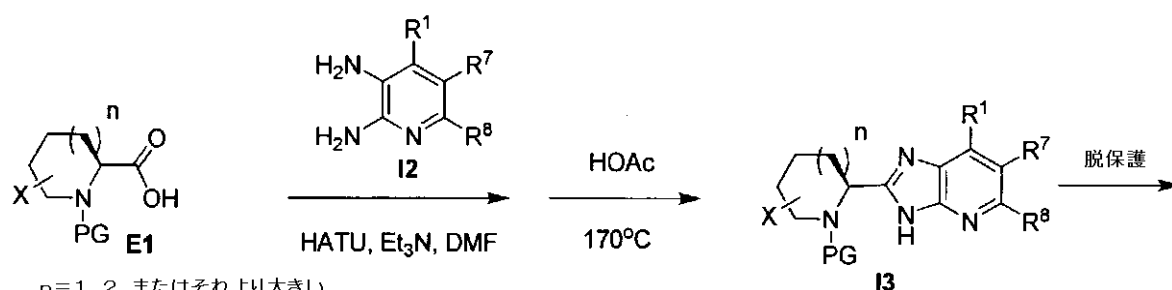
## 【 0 2 8 7】

一般的スキーム 9

30

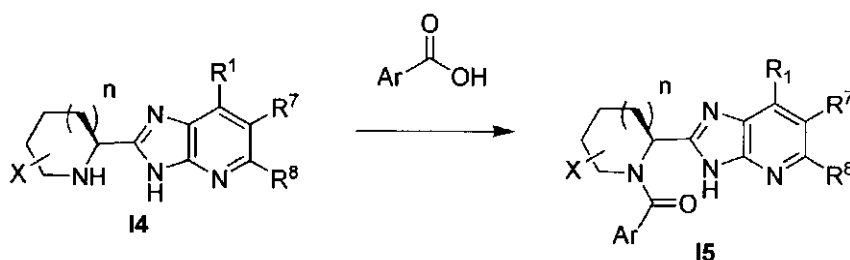
## 【 0 2 8 8】

## 【化 3 9】



$n = 1, 2$ , またはそれより大きい  
 $X = \text{H}, \text{Me}, \text{CF}_3$  など  
 PG = 保護基、例えば BOC、CBZ

40



50

## 【0289】

一般的スキーム9は、本発明の化合物I5を調製することができる方法を説明している。出発材料は、上記の酸E1である。酸E1を初めに、アミドカップリング試薬が存在する状態で、ジアミノピリジンI2にカップリングさせ、その後続いて、酸が存在する状態で環化させて、複素環I3を形成する。典型的には、有機溶媒、例えば、DMF中、カップリング試薬、例えば、HATUおよび塩基、例えば、トリエチルアミンが存在する状態で、化合物E1をジアミノピリジンI2と反応させる。次いで、混合物を酸、例えば、HOAcで処理し、高温170℃にて加熱して、I3を形成する。次いで、A6を経由するA5からA7への変換についてスキーム1において説明したとおりに、生成物I3をI4に、次いで、I5に変換する。

10

## 【0290】

## 医薬製剤

本明細書に開示される化合物は、通常の実践を踏まえて選択される通常の担体および添加剤と共に製剤される。錠剤は、添加剤、流動促進剤、充填剤、結合剤などを含有する。水性製剤は無菌の形態で調製され、経口投与以外による送達を意図するとき、一般に等張である。全ての製剤は、「Handbook of Pharmaceutical Excipients」(1986年)に記載されているものなどの添加剤を必要に応じて含有する。添加剤には、アスコルビン酸および他の抗酸化剤、キレート剤(EDTAなど)、炭水化物、例えば、デキストラン、ヒドロキシアルキルセルロース、ヒドロキシアルキルメチルセルロース、ステアリン酸などが含まれる。製剤のpHは約3～約11の範囲であるが、通常約7～10である。

20

## 【0291】

活性成分を単独で投与することが可能である一方、活性成分を医薬製剤として与えることが好ましい可能性がある。獣医学およびヒトへの使用の両方のための本発明の製剤は、1種または複数種の許容される担体および必要に応じて他の治療成分、特に、本明細書において考察されているようなさらなる治療成分と一緒に、上記定義のような少なくとも1種の活性成分を含む。担体(複数可)は、製剤の他の成分と適合性であり、そのレシピエントに対して生理学的に無害であるという意味で「許容可能」でなくてはならない。

## 【0292】

製剤には、上記投与経路に適したものが含まれる。製剤は、単位剤形で好都合に与えられてもよく、製剤分野で周知の方法のいずれかによって調製されてもよい。技術および製剤は一般に、Remington's Pharmaceutical Sciences(Mack Publishing Co.、Easton、PA)に見出される。このような方法は、活性成分と1種または複数種の補助成分を構成する担体とを合わせるステップを含む。一般に、製剤は、活性成分と液体担体もしくは微粉化した固体担体またはその両方とを均一および密接に合わせ、次いで必要に応じて、生成物を成形することによって調製される。

30

## 【0293】

経口投与に適した本発明の製剤は、個別単位(各々が所定の量の活性成分を含有するカプセル剤、カシェ剤または錠剤など)として；散剤または顆粒剤として；水性もしくは非水性液体中の液剤または懸濁剤として；あるいは水中油型液体乳剤または油中水型液体乳剤として与えられ得る。活性成分はまた、ボラス、舐剤またはペースト剤として投与され得る。

40

## 【0294】

錠剤は、必要に応じて1種または複数種の補助成分と共に、圧縮または成形によって作製される。圧縮錠剤は、適切な機械において、易流動性形態(粉末または顆粒など)の活性成分を圧縮し、結合剤、滑沢剤、不活性な賦形剤、保存剤、界面活性剤または分散化剤と必要に応じて混合することによって調製され得る。成形錠剤は、適切な機械において、不活性な液体賦形剤で湿らせた粉末状活性成分の混合物を成形することによって作製され得る。錠剤は必要に応じてコーティングまたは刻み目を付けてもよく、そこから活性成分

50

の持続放出または制御放出をもたらすように必要に応じて製剤される。

【0295】

目または他の外部組織、例えば、口および皮膚の感染症については、製剤は、例えば、0.075~20%w/w(0.6%w/w、0.7%w/wなど、0.1%w/w刻みで0.1%~20%の範囲の活性成分(複数可)を含めた)、好ましくは0.2~15%w/w、最も好ましくは0.5~10%w/wの量で、活性成分(複数可)を含有する局所軟膏剤またはクリーム剤として好ましくは塗布される。軟膏剤に製剤されるとき、活性成分をパラフィン性または水混和性軟膏基剤と共に用いてもよい。代わりに、活性成分は、水中油型クリーム基剤を有するクリーム剤に製剤され得る。

【0296】

所望される場合、クリーム基剤の水相は、例えば、少なくとも30%w/wの多価アルコール、すなわち、2つ以上のヒドロキシル基を有するアルコール、例えば、プロピレングリコール、ブタン1,3-ジオール、マンニトール、ソルビトール、グリセロールおよびポリエチレングリコール(PEG400を含めた)およびこれらの混合物を含み得る。局所製剤は望ましくは、皮膚または他の患部を通した活性成分の吸収または浸透を増強させる化合物を含めてもよい。このような皮膚浸透促進剤の例には、ジメチルスルホキシドおよび関連する類似体が含まれる。

【0297】

本発明の乳剤の油性相は、公知の様式で公知の成分から構成されてもよい。相は単に乳化剤(別にエマルジェントとしても公知である)を含み得る一方、少なくとも1種の乳化剤と、脂肪もしくは油または脂肪および油の両方との混合物を望ましくは含む。好ましくは安定剤として作用する親油性乳化剤と一緒に、親水性乳化剤が含まれる。油および脂肪の両方を含むこともまた好ましい。一緒に、乳化剤(複数可)は、安定剤(複数可)を伴ってまたは伴わずに、いわゆる乳化ワックスを構成し、ワックスは、油脂と一緒に、いわゆるクリーム製剤の油性分散相を形成する乳化軟膏基剤を構成する。

【0298】

本発明の製剤における使用に適したエマルジェントおよび乳化安定剤には、Tween(登録商標)60、Span(登録商標)80、セトステアリルアルコール、ベンジルアルコール、ミリスチルアルコール、モノステアリン酸グリセリルおよびラウリル硫酸ナトリウムが含まれる。

【0299】

製剤のための適切な油または脂肪の選択は、所望の表面的特性の達成に基づく。クリーム剤は好ましくは、チューブまたは他の容器からの漏れを避けるのに適切な粘稠性を有する、脂っぽくなく非汚染性で可洗の生成物であるべきである。直鎖または分岐鎖の一塩基性または二塩基性アルキルエステル、例えば、ジイソアジペート、ステアリン酸イソセチル、ココナツ脂肪酸のプロピレングリコールジエステル、ミリスチン酸イソプロピル、オレイン酸デシル、パルミチン酸イソプロピル、ステアリン酸ブチル、パルミチン酸2-エチルヘキシル、または分岐鎖エステルのブレンド(CrodamolCAPとして公知である)を使用してもよいが、最後の3つが好ましいエステルである。これらは、必要とされる特性に応じて、単独で、または組み合わせて使用され得る。代わりに、高融点の脂質(白色軟パラフィンおよび/または流動パラフィンまたは他の鉱油など)を使用する。

【0300】

本発明による医薬製剤は、1種または複数種の薬学的に許容される担体または添加剤および必要に応じて他の治療剤と一緒に、本発明による組合せたものを含む。活性成分を含有する医薬製剤は、意図する投与方法に適した任意の形態でよい。経口使用で使用されるとき、例えば、錠剤、トローチ剤、ロゼンジ剤、水性もしくは油懸濁剤、分散性散剤もしくは顆粒剤、乳剤、硬質もしくは軟質カプセル剤、シロップ剤またはエリキシル剤を調製し得る。経口使用が意図されている組成物は、医薬組成物の製造のために当業者に公知の任意の方法によって調製されてもよく、このような組成物は、味の良い調製物を提供するために、甘味剤、香味剤、着色剤および保存料を含めた1種または複数種の剤を含有し得

10

20

30

40

50

る。錠剤の製造に適した無毒性の薬学的に許容される添加剤と混合した、活性成分を含有する錠剤は許容され得る。これらの添加剤は、例えば、不活性な賦形剤（炭酸カルシウムもしくは炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウムもしくはリン酸ナトリウムなど）；造粒剤および崩壊剤（トウモロコシデンプン、またはアルギン酸など）；結合剤（デンプン、ゼラチンまたはアカシアなど）；ならびに滑沢剤（ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸またはタルクなど）でよい。錠剤はコーティングされていなくてもよく、またはマイクロカプセル化を含めた公知の技術によってコーティングされており、消化管における崩壊および吸着を遅延させ、それによってより長期間に亘る持続作用を提供してもよい。例えば、時間遅延材料（モノステアリン酸グリセリルまたはジステアリン酸グリセリルなど）を、単独でまたはワックスと共に用いてもよい。

10

#### 【0301】

経口使用のための製剤はまた、硬質ゼラチンカプセル剤として与えられてもよく、ここで活性成分は不活性な固体賦形剤、例えば、リン酸カルシウムもしくはカオリンと混合されるか、または上記製剤は軟質ゼラチンカプセル剤として与えられてもよく、ここで活性成分は水または油媒体（落花生油、流動パラフィンもしくはオリーブ油など）と混合される。

#### 【0302】

本発明の水性懸濁剤は、水性懸濁剤の製造に適した添加剤と混合した活性材料を含有する。このような添加剤には、懸濁化剤（カルボキシルメチルセルロースナトリウム、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（*methylcellulose*）、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガカントガムおよびアラビアゴムなど）、ならびに分散化剤または湿潤剤（天然ホスファチド（例えば、レシチン）など）、アルキレンオキシドと脂肪酸との縮合生成物（例えば、ポリオキシエチレンステアレート）、酸化エチレンと長鎖脂肪族アルコールとの縮合生成物（例えば、ヘプタデカエチレンオキシセタノール）、酸化エチレンと脂肪酸およびヘキシトール無水物に由来する部分エステルとの縮合生成物（例えば、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート）が含まれる。水性懸濁液はまた、1種または複数種の保存剤（エチル *p*-ヒドロキシベンゾエートまたは *n*-プロピル *p*-ヒドロキシベンゾエートなど）、1種または複数種の着色剤、1種または複数種の香味剤、ならびに1種または複数種の甘味剤（スクロースまたはサッカリンなど）を含有し得る。

20

30

#### 【0303】

油懸濁剤は、植物油（ラッカセイ油、オリーブ油、ゴマ油もしくはヤシ油）に、または鉱油（流動パラフィンなど）に活性成分を懸濁させることによって製剤され得る。経口懸濁剤は、増粘剤（蜜蝋、固形パラフィンまたはセチルアルコールなど）を含有し得る。甘味剤（上に記載したものなど）、および香味剤を加えて、味の良い経口調製物を提供し得る。これらの組成物は、抗酸化剤（アスコルビン酸など）を加えることによって保存され得る。

#### 【0304】

水を加えることによる水性懸濁液の調製に適した本発明の分散性散剤もしくは顆粒剤は、分散化剤または湿潤剤、懸濁化剤、および1種もしくは複数の保存剤と混合した活性成分を提供する。適切な分散化剤または湿潤剤および懸濁化剤は、上で開示したものによって例示される。さらなる添加剤、例えば、甘味剤、香味剤および着色剤もまた存在してもよい。

40

#### 【0305】

本発明の医薬組成物はまた、水中油型乳剤の形態でよい。油性相は、植物油（オリーブ油もしくはラッカセイ油など）、鉱油（流動パラフィンなど）、またはこれらの混合物でよい。適切な乳化剤には、天然ゴム（アラビアゴムおよびトラガカントガムなど）、天然ホスファチド（ダイズレシチンなど）、脂肪酸およびヘキシトール無水物に由来するエステルまたは部分エステル（ソルビタンモノオレエートなど）、ならびにこれらの部分エステルと酸化エチレンとの縮合生成物（ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエートなど

50

）が含まれる。乳剤はまた、甘味剤および香味剤を含有し得る。シロップ剤およびエリキシル剤は、甘味剤（グリセロール、ソルビトールまたはスクロースなど）と共に製剤され得る。このような製剤はまた、粘滑剤、保存剤、香味剤または着色剤を含有し得る。

#### 【0306】

本発明の医薬組成物は、無菌の注射可能な調製物（無菌の注射可能な水性または油性の懸濁剤など）の形態でよい。この懸濁剤は、上記の適切な分散化剤または湿潤剤および懸濁化剤を使用して公知の技術によって製剤され得る。無菌の注射可能な調製物はまた、無毒性の非経口的に許容される賦形剤または溶剤中の無菌の注射可能な液剤または懸濁剤（1，3-ブタンジオールの溶液など）であってよく、あるいは凍結乾燥した散剤として調製されてもよい。用いてもよい許容されるビヒクルおよび溶剤の中には、水、リンゲル液および等張食塩液がある。さらに、無菌の不揮発性油を、溶剤または懸濁媒として通常に用いてもよい。この目的で、合成モノグリセリドまたは合成ジグリセリドを含めた任意の無刺激性の不揮発性油を用いてもよい。さらに、オレイン酸などの脂肪酸を同様に、注射剤の調製において使用し得る。

#### 【0307】

担体材料と合わせて単一の剤形を生成し得る活性成分の量は、処置を受けるホストおよび特定の投与方法によって変化する。例えば、ヒトへの経口投与を意図する持効性製剤（time-release formulation）は、総組成物の約5～約95%（重量：重量）で変化し得る適当および好都合な量の担体材料と共に配合した、概ね1～1000mgの活性材料を含有し得る。医薬組成物は、投与するために容易に測定可能な量を提供するように調製され得る。例えば、静脈内注入を意図する水溶液は、約30mL／時間の速度で適切な容量の注入が起き得るように、溶液1ミリリットル毎に約3～500μgの活性成分を含有し得る。

#### 【0308】

目への局所投与に適した製剤はまた、活性成分が、適切な担体、特に、活性成分のための水性溶剤に溶解または懸濁している点眼薬を含む。活性成分は好ましくは、このような製剤中に、0.5～20%w/w、有利には、0.5～10%w/w、特に、約1.5%w/wの濃度で存在する。

#### 【0309】

口中の局所投与に適した製剤には、香味を付けたベース（通常、スクロースおよびアカシアまたはトラガカント）中に活性成分を含むロゼンジ剤；不活性なベース（ゼラチンおよびグリセリン、またはスクロースおよびアカシアなど）中に活性成分を含む香錠；ならびに適切な液体担体中に活性成分を含む口内洗剤が含まれる。

#### 【0310】

直腸投与のための製剤は、例えば、カカオバターまたはサリチレートを含む適切な基剤と共に坐剤として与えられ得る。

#### 【0311】

肺内または経鼻投与に適した製剤は、肺胞嚢に達するように、鼻道を通した急速な吸入によって、または口を通した吸入によって投与される、例えば、0.5ミクロン、1ミクロン、30ミクロン、35ミクロンなどの0.1～500ミクロンの範囲の粒径を有する。適切な製剤は、活性成分の水性または油性の液剤を含む。エアゾールまたは乾燥粉末投与に適した製剤は、通常の方法によって調製されてもよく、他の治療剤（下記のようなニューモウイルス亜科感染症の処置または予防において今までに使用された化合物など）と共に送達されてもよい。

#### 【0312】

別の態様では、本発明は、ニューモウイルス亜科感染症および関連する可能性がある細気管支炎を処置するのに適した、本明細書において開示する化合物または薬学的に許容されるその塩（例えば、式Iの化合物もしくは薬学的に許容されるその塩または式1～103の化合物もしくは薬学的に許容されるその塩）を含む新規、有効、安全、非刺激性、かつ生理学的に適合可能な吸入可能組成物である。好ましい薬学的に許容される塩は、より

小さい肺刺激を引き起こし得るので、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、またはリン酸塩を含む無機酸塩である。好ましくは、吸入可能製剤を気管支内空間に、約1～約5  $\mu\text{m}$ の空気動学的中央粒子径 (mass median aerodynamic diameter; MMAD) を有する粒子を含むエアロゾルで送達する。好ましくは、本明細書において開示する化合物または薬学的に許容されるその塩（例えば、式Iの化合物もしくは薬学的に許容されるその塩または式1～103の化合物もしくは薬学的に許容されるその塩）を、ネブライザー、加圧式定量用量吸入器 (pMDI)、または乾燥粉末吸入器 (DPI) を使用するエアロゾル送達用に製剤化する。

#### 【0313】

ネブライザーの非限定的例には、適応エアロゾル送達技術を利用するネブライザー (Denyer, J. Aerosol medicine Pulmonary Drug Delivery 2010、23巻、Supp 1、S1～S10) を含む噴霧式、ジェット式、超音波式、加圧式、振動多孔板式、または同等のネブライザーが含まれる。ジェット式ネブライザーは空気圧を利用して、液体溶液をエアロゾル液滴にする。超音波式ネブライザーは、液体を小さなエアロゾル液滴に剪断 (shear) する圧電結晶によって作動する。加圧式噴霧システムは、溶液を圧力下で小さな空孔から押し出して、エアロゾル液滴を生成する。振動多孔板デバイスは急速振動を利用して、液流を適切な液滴サイズに剪断する。

#### 【0314】

好ましい実施形態では、本明細書において開示する化合物または薬学的に許容されるその塩（例えば、式Iの化合物もしくは薬学的に許容されるその塩または式1～103の化合物もしくは薬学的に許容されるその塩）の製剤を、必要なMMADの粒子にエアロゾル化することができるネブライザーを使用して、噴霧用の製剤を気管支内空間に、主に約1～約5  $\mu\text{m}$ のMMADを有する粒子を含むエアロゾルで送達する。最適に治療上有効であるように、かつ上気道および全身性副作用を回避するために、大部分のエアロゾル化粒子は、約5  $\mu\text{m}$ 超のMMADを有するべきではない。エアロゾルが、5  $\mu\text{m}$ 超のMMADを有する粒子を多数含有する場合には、それらの粒子は上気道に沈着し、下気道内の炎症および気管支収縮部位に送達される薬物の量が低減する。エアロゾルのMMADが約1  $\mu\text{m}$ 未満である場合には、それらの粒子は、吸入空気中に懸濁したままとなる傾向を有し、その後、呼気の最中に吐き出される。

#### 【0315】

本発明の方法に従って製剤化および送達される場合、噴霧用のエアロゾル製剤は、ニューモウイルス亜科感染症を処置するのに十分な治療有効用量の本明細書において開示する化合物または薬学的に許容されるその塩（例えば、式Iの化合物もしくは薬学的に許容されるその塩または式1～103の化合物もしくは薬学的に許容されるその塩）をニューモウイルス亜科感染部位に送達する。投与する薬物の量を、本明細書において開示する化合物または薬学的に許容されるその塩の治療有効用量の送達の効率を反映するように調整する必要がある。好ましい実施形態では、水性エアロゾル製剤と噴霧式、ジェット式、加圧式、振動多孔板式、または超音波式ネブライザーとの組合せによって、ネブライザーに応じて、本明細書において開示する化合物または薬学的に許容されるその塩（例えば、式Iの化合物もしくは薬学的に許容されるその塩または式1～103の化合物もしくは薬学的に許容されるその塩）の投与用量のうちの少なくとも約20～約90%、典型的には約70%の送達が可能となる。好ましい実施形態では、活性化合物のうちの少なくとも約30～約50%が送達される。より好ましくは、活性化合物のうちの約70～約90%が送達される。

#### 【0316】

別の実施形態では、本明細書において開示する化合物または薬学的に許容されるその塩（例えば、式Iの化合物もしくは薬学的に許容されるその塩または式1～103の化合物もしくは薬学的に許容されるその塩）を乾燥吸入可能粉末として送達する。乾燥粉末吸入器または定量用量吸入器を使用して、本発明の化合物を気管支内に、乾燥粉末製剤として

投与して、化合物の微粒子を気管支内空間に有効に送達する。D P I による送達では、本明細書において開示する化合物を、粉碎噴霧乾燥、臨界流体加工、または溶液からの沈殿によって、主に約  $1\ \mu\text{m}$ ～約  $5\ \mu\text{m}$  の M M A D を有する粒子に加工する。約  $1\ \mu\text{m}$ ～約  $5\ \mu\text{m}$  の M M A D を有する粒径を製造することができる媒体粉碎、ジェット粉碎、および噴霧乾燥デバイスならびに手順は、当技術分野で周知である。一実施形態では、必要なサイズの粒子に加工する前に、添加剤を、本明細書において開示する化合物または薬学的に許容されるその塩（例えば、式 I の化合物もしくは薬学的に許容されるその塩または式 1～103 の化合物もしくは薬学的に許容されるその塩）に加える。別の実施形態では、添加剤を必要なサイズの粒子とブレンドして、例えば、ラクトースを添加剤として使用することによって、薬物粒子の分散を助ける。

10

#### 【0317】

当技術分野で周知のデバイスを使用して、粒径を決定する。例えば、多段式 A n d e r s o n カスケードインパクト、または定量用量吸入器および乾燥粉末吸入器内のエアロゾル用の特性決定デバイスとして U S P h a r m a c o p o e i a C h a p t e r 601 内に特に引用されている方法などの他の適切な方法である。

#### 【0318】

別の好ましい実施形態では、本明細書において開示する化合物または薬学的に許容されるその塩（例えば、式 I の化合物もしくは薬学的に許容されるその塩または式 1～103 の化合物もしくは薬学的に許容されるその塩）を乾燥粉末として、乾燥粉末吸入器または他の乾燥粉末分散デバイスなどのデバイスを使用して送達する。乾燥粉末吸入器およびデバイスの非限定的例には、U S 5, 458, 135; U S 5, 740, 794; U S 5 7 7 5 3 2 0; U S 5, 785, 049; U S 3, 906, 950; U S 4, 013, 075; U S 4, 069, 819; U S 4, 995, 385; U S 5, 522, 385; U S 4, 668, 218; U S 4, 667, 668; U S 4, 805, 811、および U S 5, 388, 572 において開示されているものが含まれる。乾燥粉末吸入器には 2 種の主要なデザインが存在する。一方のデザインは、薬物用のレザバーがデバイス内に位置し、患者がある用量の薬物を吸入チャンバーに加える計量デバイスである。第二のデザインは、各々個別の用量が別々のコンテナで製造されている工場定量デバイス ( f a c t o r y - m e t e r e d d e v i c e ) である。両システムは、 $1\ \mu\text{m}$ ～約  $5\ \mu\text{m}$  の M M A D の小さな粒子への薬物の製剤化に依存しており、多くの場合に、これに限定されないが、ラクトースなどのより大きな添加剤粒子との共製剤化を含む。薬物粉末は、吸入チャンバーに入れられ（デバイスによる計量か、または工場定量投薬量の破碎かのいずれかによる）、患者の吸気フローが、デバイスから口腔への粉末の運動を加速する。粉末経路の非層状フローという特徴は、添加剤-薬物凝集体を分解させ、大きな添加剤粒子の塊は、喉の後部でのそれらの嵌入を引き起こす一方で、より小さな薬物粒子は、肺の深部に沈着する。好ましい実施形態では、本明細書において開示する化合物または薬学的に許容されるその塩（例えば、式 I の化合物もしくは薬学的に許容されるその塩または式 1～103 の化合物もしくは薬学的に許容されるその塩）を乾燥粉末として、本明細書に記載されたような乾燥粉末吸入器のいずれかのタイプを使用して送達するが、その際、添加剤はいずれも除いて、乾燥粉末の M M A D は、主に  $1\ \mu\text{m}$ ～約  $5\ \mu\text{m}$  の範囲内である。

20

30

40

#### 【0319】

別の好ましい実施形態では、本明細書において開示する化合物または薬学的に許容されるその塩（例えば、式 I の化合物もしくは薬学的に許容されるその塩または式 1～103 の化合物もしくは薬学的に許容されるその塩）を乾燥粉末として、定量用量吸入器を使用して送達する。定量用量吸入器およびデバイスの非限定的例には、U S 5, 261, 538; U S 5, 544, 647; U S 5, 622, 163; U S 4, 955, 371; U S 3, 565, 070; U S 3, 361 306、および U S 6, 116, 234 に開示されているものが含まれる。好ましい実施形態では、本明細書において開示する化合物または薬学的に許容されるその塩（例えば、式 I の化合物もしくは薬学的に許容されるその塩または式 1～103 の化合物もしくは薬学的に許容されるその塩）を乾燥粉末として、定量

50

用量吸入器を使用して送達するが、その際、添加剤はいずれも除いて、乾燥粉末のMMA Dは、主に1  $\mu$ m～約5  $\mu$ mの範囲内である。

#### 【0320】

腔投与に適した製剤は、活性成分に加えて、当技術分野において適当であることが公知である担体を含む、ペッサリー、タンポン、クリーム剤、ゲル剤、ペースト剤、フォーム剤またはスプレー製剤として与えられ得る。

#### 【0321】

非経口投与に適した製剤は、水性および非水性の無菌注射液（抗酸化剤、緩衝剤、制菌剤、および製剤を目的のレシピエントの血液と等張性にする溶質を含む）；ならびに水性および非水性の無菌懸濁剤（懸濁化剤および増粘剤を含む）を含む。

10

#### 【0322】

製剤は単位用量または複数用量の容器、例えば、密封したアンプルおよびバイアルで与えられ、注射のために、使用の直前に、無菌の液体担体、例えば、水を加えることのみを必要とする冷凍乾燥（凍結乾燥）条件で貯蔵され得る。即席の注射液および懸濁剤は、上記の種類の無菌の散剤、顆粒剤および錠剤から調製される。好ましい単位投与量製剤は、活性成分の、本明細書中で上に記載される通りの1日用量もしくは1日の単位部分用量、またはその適当な画分を含むものである。

#### 【0323】

特に上記成分に加えて、本発明の製剤は、問題となっている製剤のタイプを考慮して、当技術分野で常用の他の剤を含んでもよく、例えば、経口投与に適したものは、香味剤を含んでもよいことを理解すべきである。

20

#### 【0324】

本発明は、その獣医学的担体と一緒に、上で定義したような少なくとも1種の活性成分を含む獣医学的組成物をさらに提供する。

#### 【0325】

獣医学の担体は、組成物を投与する目的に対して有用な材料であり、獣医学の技術分野においてその他の点で不活性であるかまたは許容され、かつ活性成分と適合性である、固体、液体または気体材料であってよい。これらの獣医学的組成物は、経口的、非経口的に、または任意の他の所望の経路によって投与され得る。

#### 【0326】

本発明の化合物を使用して、活性成分として1種または複数種の本発明の化合物を含む制御放出医薬製剤（「制御放出製剤」）を提供し、ここで、活性成分の放出は制御および調節され、より少ない頻度の投与を可能とするか、または所与の活性成分の薬物動態もしくは毒性プロファイルを改善する。

30

#### 【0327】

活性成分の有効用量は、処置される状態の性質、毒性、化合物が予防的に（より低い用量で）または活動性ウイルス感染に対して使用されているかどうか、送達方法、および医薬製剤によって少なくとも決まり、通常の用量増大研究を使用して臨床医が決定する。活性成分の有効用量は、1日当たり約0.0001～約100mg/kg体重、典型的には1日当たり約0.01～約10mg/kg体重、より典型的には1日当たり約0.01～約5mg/kg体重、最も典型的には1日当たり約0.05～約0.5mg/kg体重であると予想することができる。例えば、およそ70kgの体重の成人のヒトについての毎日の候補用量は、1mg～1000mg、好ましくは5mg～500mgの範囲であり、単一または複数回用量の形態をとり得る。

40

#### 【0328】

##### 投与経路

1種または複数種の本発明の化合物（本明細書で活性成分と称する）は、処置される状態に適した任意の経路によって投与される。適切な経路には、経口、直腸、経鼻、肺、局所（口腔および舌下を含む）、腔ならびに非経口（皮下、筋内、静脈内、皮内、くも膜下腔内および硬膜外を含む）などが含まれる。好ましい経路は例えば、レシピエントの状態

50

によって変わり得ることが理解されるべきである。本発明の化合物の利点は、当該化合物が経口で生物学的に利用可能であり、経口投与できることである。

### 【0329】

#### 併用療法

本発明の組成物をまた、他の活性成分と組み合わせて使用する。ニューモウイルス亜科ウイルス感染症を処置するために、好ましくは、他の活性治療剤は、ニューモウイルス亜科ウイルス感染症、特に呼吸器合胞体ウイルス感染症に対して活性である。これらの他の活性治療剤の非限定的例は、リバビリン、パリビズマブ、モタビズマブ、RSV-IGIV (RespiGam (登録商標))、MED-557、A-60444 (RSV604としても公知)、MDT-637、BMS-433771、ALN-RSV01、ALX-0171、およびそれらの混合物である。

10

### 【0330】

ニューモウイルス亜科ウイルスの感染症のうちの多くが、呼吸器感染症である。したがって、呼吸器症状および感染症の続発症を処置するために使用される追加の活性治療剤は、本明細書において開示する化合物または薬学的に許容されるその塩（例えば、式Iの化合物もしくは薬学的に許容されるその塩または式1～103の化合物もしくは薬学的に許容されるその塩）と組み合わせて使用することができる。追加の薬剤を好ましくは、経口で、または直接吸入によって投与する。例えば、ウイルス性呼吸器感染症を処置するために本明細書において開示する化合物と組み合わせる他の好ましい追加の治療剤には、気管支拡張剤およびコルチコステロイドが含まれるが、これらに限定されない。

20

### 【0331】

1950年に喘息療法として最初に導入されたグルココルチコイド (Carrier, Journal of Allergy, 21巻、282～287頁、1950年) は、この疾患に対する最も強力かつ一貫して有効な療法であり続けているが、それらの作用機序は未だ十分には分かっていない (Morris, J. Allergy Clin. Immunol., 75巻 (1 Pt) 1～13頁、1985年)。残念なことに、経口グルココルチコイド療法は、体幹肥満、高血圧、緑内障、グルコース不耐性、白内障形成の加速、骨ミネラル損失、および心理的作用などの重大な望ましくない副作用に関連しており、これらの副作用すべてによって、長期治療剤としてのそれらの使用は制限されている (Goodman and Gilman, 第10版、2001年)。全身性副作用の解決法は、炎症部位に直接、ステロイド薬を送達することである。吸入用コルチコステロイド (ICS) が、経口ステロイドの重度の有害作用を緩和するために開発されてきた。本明細書において開示する化合物または薬学的に許容されるその塩（例えば、式Iの化合物もしくは薬学的に許容されるその塩または式1～103の化合物もしくは薬学的に許容されるその塩）と組み合わせて使用することができるコルチコステロイドの非限定的例は、デキサメタゾン、リン酸デキサメタゾンナトリウム、フルオロメトロン、酢酸フルオロメトロン、ロテプレドノール、ロテプレドノールエタボナート、ヒドロコルチゾン、プレドニゾン、フルドロコルチゾン、トリアムシノロン、トリアムシノロンアセトニド、ベタメタゾン、ジプロピオン酸ベクロメタゾン、メチルプレドニゾン、フルオシノロン、フルオシノロンアセトニド、フルニソリド、フルオコルチン-21-ブチレート、フルメタゾン、ピバル酸フルメタゾン、ブデソニド、プロピオン酸ハロベタゾール、フロ酸モメタゾン、プロピオン酸フルチカゾン、シクレソニド；または薬学的に許容されるその塩である。

30

40

### 【0332】

抗炎症カスケード機序を介して作動する他の抗炎症剤も、ウイルス性呼吸器感染症を処置するために、本明細書において開示する化合物または薬学的に許容されるその塩（例えば、式Iの化合物もしくは薬学的に許容されるその塩または式1～103の化合物もしくは薬学的に許容されるその塩）と組み合わせる追加の治療剤として有用である。ホスホジエステラーゼ阻害剤（例えば、PDE-4、PDE-5、またはPDE-7特異的なもの）、転写因子阻害剤（例えば、IKK阻害を介してNFκBを遮断）、またはキナーゼ阻

50

害剤（例えば、P 3 8 M A P、J N K、P I 3 K、E G F R、またはS y kを遮断）などの「抗炎症性シグナル伝達調節剤」（本文書においてはA I S T Mと称される）を適用することは、これらの小分子が、限られた数の共通する細胞内経路、すなわち、抗炎症性治療介入のための臨界点であるシグナル伝達経路を標的化しているので、炎症のスイッチを切るための論理的取組みである（P. J. B a r n e s、2006年による総説を参照されたい）。これらの非限定的な追加の治療剤には、5-（2, 4-ジフルオロフェノキシ）-1-イソブチル-1H-インダゾール-6-カルボン酸（2-ジメチルアミノエチル）-アミド（P 3 8 M a p キナーゼ阻害剤A R R Y-797）；3-シクロプロピルメトキシ-N-（3, 5-ジクロロピリジン-4-イル）-4-ジフルオロメトキシ（d i f l u o r o r m e t h o x y）-ベンズアミド（P D E-4阻害剤ロフルミラスト）；4-[2-（3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル）-2-フェニル-エチル]-ピリジン（P D E-4阻害剤C D P-840）；N-（3, 5-ジクロロ-4-ピリジニル）-4-（ジフルオロメトキシ）-8-[（メチルスルホニル）アミノ]-1-ジベンゾフランカルボキサミド（P D E-4阻害剤オグレミラスト）；N-（3, 5-ジクロロピリジン-4-イル）-2-[1-（4-フルオロベンジル）-5-ヒドロキシ-1H-インドール-3-イル]-2-オキソアセトアミド（P D E-4阻害剤A W D 1 2-281）；8-メトキシ-2-トリフルオロメチルキノリン-5-カルボン酸（3, 5-ジクロロ-1-オキシピリジン-4-イル）-アミド（P D E-4阻害剤S c h 3 5 1 5 9 1）；4-[5-（4-フルオロフェニル）-2-（4-メタンスルフィニル-フェニル）-1H-イミダゾール-4-イル]-ピリジン（P 3 8 阻害剤S B-203850）；4-[4-（4-フルオロフェニル）-1-（3-フェニルプロピル）-5-ピリジン-4-イル-1H-イミダゾール-2-イル]-ブタ-3-イン-1-オール（P 3 8 阻害剤R W J-67657）；4-シアノ-4-（3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル）-シクロヘキサカルボン酸2-ジエチルアミノエチルエステル（シロミラストの2-ジエチル-エチルエステルプロドラッグ、P D E-4阻害剤）；（3-クロロ-4-フルオロフェニル）-[7-メトキシ-6-（3-モルホリン-4-イルプロポキシ）-キナゾリン-4-イル]-アミン（ゲフィチニブ、E G F R阻害剤）；および4-（4-メチルピペラジン-1-イルメチル）-N-[4-メチル-3-（4-ピリジン-3-イルピリミジン-2-イルアミノ）-フェニル]-ベンズアミド（イマチニブ、E G F R阻害剤）が含まれる。

### 【0333】

ホルモテロール、アルブテロール、またはサルメテロールなどの吸入β2-アドレノレセプターアゴニスト気管支拡張剤を本明細書において開示する化合物または薬学的に許容されるその塩（例えば、式Iの化合物もしくは薬学的に許容されるその塩または式1～103の化合物もしくは薬学的に許容されるその塩）と共に含む組合せも、呼吸器ウイルス感染症を処置するのに有用で適切であるが、非限定的な組合せである。

### 【0334】

ホルモテロールまたはサルメテロールなどの吸入β2-アドレノレセプターアゴニスト気管支拡張剤とI C Sとの組合せも、気管支収縮および炎症の両方を処置するために使用される（それぞれS y m b i c o r t（登録商標）およびA d v a i r（登録商標））。これらのI C Sおよびβ2-アドレノレセプターアゴニストの組合せを本明細書において開示する化合物と共に含む組合せも、呼吸器ウイルス感染症を処置するのに有用で適切であるが、非限定的な組合せである。

### 【0335】

肺気管支収縮の処置または予防では、抗コリン作動剤も使用することができ、したがって、呼吸器ウイルス感染症を処置するために本明細書において開示する化合物または薬学的に許容されるその塩（例えば、式Iの化合物もしくは薬学的に許容されるその塩または式1～103の化合物もしくは薬学的に許容されるその塩）と組み合わせる追加の治療剤として有用である。これらの抗コリン作動剤には、C O P Dにおけるコリン作動性緊張の制御についてヒトにおいて治療効力を示しているムスカリン様受容体（特に、M3サブタ

10

20

30

40

50

イブ) のアンタゴニスト (W i t e k、1999 年) ; 1- {4-ヒドロキシ-1- [3, 3-トリス- (4-フルオロ-フェニル) -プロピオニル] -ピロリジン-2-カルボニル} -ピロリジン-2-カルボン酸 (1-メチル-ペリジン-4-イルメチル) -アミド ; 3- [3- (2-ジエチルアミノ-アセトキシ) -2-フェニル-プロピオニルオキシ] -8-イソプロピル-8-メチル-8-アゾニア-ビシクロ [3. 2. 1] オクタン (イプラトロピウム-N, N-ジエチルグリシネート) ; 1-シクロヘキシル-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸 1-アザ-ビシクロ [2. 2. 2] オクタ-3-イルエステル (ソリフェナシン) ; 2-ヒドロキシメチル-4-メタンスルフィニル-2-フェニル-酪酸 1-アザ-ビシクロ [2. 2. 2] オクタ-3-イルエステル (レバトロパート) ; 2- {1- [2- (2, 3-ジヒドロ-ベンゾフラン-5-イル) -エチル] -ピロリジン-3-イル} -2, 2-ジフェニル-アセトアミド (ダリフェナシン) ; 4-アゼパン-1-イル-2, 2-ジフェニル-ブチルアミド (ブゼピド) ; 7- [3- (2-ジエチルアミノ-アセトキシ) -2-フェニル-プロピオニルオキシ] -9-エチル-9-メチル-3-オキサ-9-アゾニア-トリシクロ [3. 3. 1. 02, 4] ノナン (オキシトロピウム-N, N-ジエチルグリシネート) ; 7- [2- (2-ジエチルアミノ-アセトキシ) -2, 2-ジ-チオフェン-2-イル-アセトキシ] -9, 9-ジメチル-3-オキサ-9-アゾニア-トリシクロ [3. 3. 1. 02, 4] ノナン (チオトロピウム-N, N-ジエチルグリシネート) ; ジメチルアミノ-酢酸 2- (3-ジイソプロピルアミノ-1-フェニル-プロピル) -4-メチル-フェニルエステル (トルテロジン-N, N-ジメチルグリシネート) ; 3- [4, 4-ビス- (4-フルオロ-フェニル) -2-オキソ-イミダゾリジン-1-イル] -1-メチル-1- (2-オキソ-2-ピリジン-2-イル-エチル) -ピロリジニウム ; 1- [1- (3-フルオロ-ベンジル) -ペリジン-4-イル] -4, 4-ビス- (4-フルオロ-フェニル) -イミダゾリジン-2-オン ; 1-シクロオクチル-3- (3-メトキシ-1-アザ-ビシクロ [2. 2. 2] オクタ-3-イル) -1-フェニル-プロパ-2-イン-1-オール ; 3- [2- (2-ジエチルアミノ-アセトキシ) -2, 2-ジ-チオフェン-2-イル-アセトキシ] -1- (3-フェノキシ-プロピル) -1-アゾニア-ビシクロ [2. 2. 2] オクタン (アクリジニウム (A c l i d i n i u m) -N, N-ジエチルグリシネート) ; または (2-ジエチルアミノ-アセトキシ) -ジ-チオフェン-2-イル-酢酸 1-メチル-1- (2-フェノキシ-エチル) -ペリジン-4-イルエステルが含まれるが、これらに限定されない。

### 【0336】

式 I の化合物または式 1 ~ 103 の化合物をまた、呼吸器感染症の感染および症状の両方を処置するために粘液溶解剤と組み合わせることもできる。粘液溶解剤の非限定的例はアンブロキソールである。同様に、式 I の化合物または式 1 ~ 103 の化合物は、呼吸器感染症の感染および症状の両方を処置するために去痰剤と組み合わせることができる。去痰剤の非限定的例はグアイフェネシンである。

### 【0337】

肺疾患患者の末梢気道の即時および長期クリアランスを改善するために、噴霧高張食塩水が使用される (K u z i k, J. P e d i a t r i c s、2007 年、266 巻)。特に、ニューモウイルス亜科ウイルス感染症を細気管支炎と併発している場合には、式 I の化合物または式 1 ~ 103 の化合物を、噴霧高張食塩水と組み合わせることもできる。式 I の化合物または式 1 ~ 103 の化合物と高張食塩水との組合せは、上で検討した追加の剤のうちのいずれを含んでもよい。好ましい態様では、噴霧約 3 % 高張食塩水を使用する。

患者への同時または逐次投与のための単位剤形において、任意の本発明の化合物と 1 種または複数種のさらなる活性治療剤とを合わせることがまた可能である。併用療法は、同時または逐次の投与計画として投与し得る。逐次的に投与されるとき、組合せたものは 2 回以上の投与で投与され得る。

### 【0338】

10

20

30

40

50

本発明の化合物と１種または複数種の他の活性治療剤との共投与は一般に、治療有効量の本発明の化合物および１種または複数種の他の活性治療剤が、患者の体内に両方存在するように、本発明の化合物と１種または複数種の他の活性治療剤とを同時または逐次に投与することを意味する。

#### 【０３３９】

共投与は、１種または複数種の他の活性治療剤の単位用量の投与の前または後の、本発明の化合物の単位投与量の投与、例えば、１種または複数種の他の活性治療剤の投与の数秒、数分、または数時間以内の本発明の化合物の投与を含む。例えば、本発明の化合物の単位用量を最初に投与し、続いて数秒または数分以内に１種または複数種の他の活性治療剤の単位用量を投与することができる。代わりに、１種または複数種の他の治療剤の単位用量を最初に投与し、続いて数秒または数分以内に、本発明の化合物の単位用量を投与することができる。場合によっては、最初に本発明の化合物の単位用量を投与し、続いて数時間の期間（例えば、１～１２時間）後に、１種または複数種の他の活性治療剤の単位用量を投与することが望ましい可能性がある。他の場合、最初に１種または複数種の他の活性治療剤の単位用量を投与し、続いて数時間の期間（例えば、１～１２時間）後に、本発明の化合物の単位用量を投与することが望ましい可能性がある。

10

#### 【０３４０】

併用療法は、「相乗作用」および「相乗的」をもたらし得る、すなわち、活性成分と一緒に使用した場合に達成される作用が、化合物を別々に使用した結果生じる作用の合計より大きい。活性成分が、（１）一緒に製剤にされ（*co-formulate*）、合わせた製剤で同時に投与もしくは送達される場合か、（２）別々の製剤として交互にもしくは平行して送達される場合か、または（３）ある他の投与計画による場合に、相乗作用を達成し得る。交互療法において送達されるとき、化合物が、逐次的に、例えば、別々の錠剤、丸剤もしくはカプセル剤で、または別々のシリンジで異なる注射によって投与もしくは送達されるとき、相乗作用を達成し得る。一般に、交互療法の間、有効量の各活性成分は、逐次的、すなわち、連続的に投与されるのに対し、併用療法において、有効量の２種以上の活性成分は一緒に投与される。相乗的な抗ウイルス作用は、組合せの個々の化合物の予想される純粋に相加的な作用より大きい抗ウイルス作用を表す。

20

#### 【０３４１】

一実施形態は、患者（例えば、ヒト）に、治療有効量の式Ⅰの化合物もしくは式１～１０３の化合物、または薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、および／もしくはエステルを投与することを含む、患者におけるニューモウイルス亜科ウイルス感染症（例えば、ヒト呼吸器合胞体ウイルス感染症）を処置する方法を提供する。

30

#### 【０３４２】

一実施形態は、患者（例えば、ヒト）に、治療有効量の式Ⅰの化合物もしくは式１～１０３の化合物、または薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、および／もしくはエステルと、少なくとも１種の追加の活性治療剤とを投与することを含む、患者におけるニューモウイルス亜科ウイルス感染症を処置する方法を提供する。

#### 【０３４３】

一実施形態は、患者（例えば、ヒト）に、治療有効量の式Ⅰの化合物もしくは式１～１０３の化合物、または薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、および／もしくはエステルと、少なくとも１種の追加の活性治療剤とを投与することを含む、患者におけるヒト呼吸器合胞体ウイルス感染症を処置する方法を提供する。

40

#### 【０３４４】

本発明の化合物の代謝物

また、本明細書に記載されている化合物のインビボの代謝産物が、従来技術と比較して新規であり自明でないならば、当該代謝産物は本発明の範囲内に入る。このような産物は、例えば、主に酵素的プロセスによる、投与した化合物の酸化、還元、加水分解、アミド化、エステル化などに起因し得る。したがって、本発明は、本発明の化合物の代謝産物を生じさせるのに十分な期間、本発明の化合物と哺乳動物とを接触させることを含むプロセ

50

スによって生成される新規であり自明でない化合物を含む。このような生成物は典型的には、放射性標識（例えば、 $^{14}\text{C}$ または $^3\text{H}$ ）した本発明の化合物を調製し、それを非経口的に検出可能な用量（例えば、約 $0.5\text{ mg/kg}$ 超）で動物（ラット、マウス、モルモット、サルなど）に、またはヒトに投与し、代謝のための十分な時間が経過することを可能にし（典型的には、約30秒から30時間）、その変換生成物を尿、血液または他の生体試料から単離することによって同定される。これらの生成物は、標識されているので容易に単離される（他のものは代謝物中に残存するエピトープに結合することができる抗体を使用することによって単離される）。代謝物の構造は、通常の様式において、例えば、MSまたはNMR分析によって決定する。一般に、代謝物の分析は、当業者には周知の通常の薬物代謝研究と同様に行われる。変換生成物は、インビボでその他に見出されない限り、たとえそれら自体ではHSV抗ウイルス活性を有さなくても、本発明の化合物の治療的投与についての診断アッセイにおいて有用である。

10

#### 【0345】

代用消化管分泌物における化合物の安定性を決定するための手法および方法は公知である。保護された基の約50モルパーセント未満が、 $37^\circ\text{C}$ での1時間のインキュベーションによって、代用腸液または胃液中で脱保護される場合、化合物は本明細書において、消化管において安定であると定義される。化合物が消化管に対して安定であるというだけの理由で、化合物はインビボで加水分解され得ないことを意味しない。本発明のプロドラッグは典型的には、消化器系において安定であるが、消化腔、肝臓、肺もしくは他の代謝器官において、または一般に細胞内で、親薬物へと実質的に加水分解され得る。

20

#### 【0346】

##### 組織分布

本発明の本明細書に開示される特定の化合物は、治療に有益であり得る高い肺血漿比を示すことがまた発見されてきた。この特性を示す本発明の化合物の1つの特定の群は、アミン官能基を含む化合物である。

#### 【実施例】

#### 【0347】

実験の詳細を説明する際に、特定の略語および頭字語を使用する。これらのうちのほとんどは、当業者に理解されるであろうが、表1は、その略語および頭字語のうちの多くの一覧からなる。

30

#### 【0348】

## 【表 1 - 1】

表1. 略語および頭字語の一覧

| 略語                | 意味                             |
|-------------------|--------------------------------|
| Ac <sub>2</sub> O | 無水酢酸                           |
| AIBN              | 2, 2' - アゾビス(2-メチルプロピオニトリル)    |
| Bn                | ベンジル                           |
| BnBr              | 臭化ベンジル                         |
| BSA               | ビス(トリメチルシリル)アセトアミド             |
| BzCl              | 塩化ベンゾイル                        |
| CDI               | カルボニルジイミダゾール                   |
| DABCO             | 1, 4-ジアザビシクロ[2. 2. 2]オクタン      |
| DBN               | 1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 0]ノナ-5-エン   |
| DDQ               | 2, 3-ジクロロ-5, 6-ジシアノ-1, 4-ベンゾキノ |
| DBU               | 1, 5-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカ-5-エン |
| DCA               | ジクロロアセトアミド                     |
| DCC               | ジシクロヘキシルカルボジイミド                |
| DCM               | ジクロロメタン                        |
| DMAP              | 4-ジメチルアミノピリジン                  |
| DME               | 1, 2-ジメトキシエタン                  |
| DMTCI             | 塩化ジメトキシトリチル                    |
| DMSO              | ジメチルスルホキシド                     |
| DMTr              | 4, 4' -ジメトキシトリチル               |

10

20

【 0 3 4 9 】

【表 1 - 2】

|                 |                                |
|-----------------|--------------------------------|
| DMF             | ジメチルホルムアミド                     |
| EtOAc           | 酢酸エチル                          |
| ESI             | エレクトロスプレーイオン化                  |
| HMDS            | ヘキサメチルジシラザン                    |
| HPLC            | 高圧液体クロマトグラフィー                  |
| LDA             | リチウムジイソプロピルアミド                 |
| LRMS            | 低分解能質量スペクトル                    |
| MCPBA           | メタクロロ過安息香酸                     |
| MeCN            | アセトニトリル                        |
| MeOH            | メタノール                          |
| MMTC            | 塩化モノメトキシトリチル                   |
| m/z または m/e     | 質量電荷比                          |
| MH <sup>+</sup> | 質量プラス1                         |
| MH <sup>-</sup> | 質量マイナス1                        |
| MsOH            | メタンスルホン酸                       |
| MSまたはms         | 質量スペクトル                        |
| NBS             | N-ブロモスクシンイミド                   |
| Ph              | フェニル                           |
| rt または r.t.     | 室温                             |
| TBAF            | テトラブチルアンモニウムフルオリド              |
| TMSCl           | クロロトリメチルシラン                    |
| TMSBr           | ブロモトリメチルシラン                    |
| TMSI            | ヨードトリメチルシラン                    |
| TMSOTf          | (トリメチルシリル)トリフルオロメチルスルホネート      |
| TEA             | トリエチルアミン                       |
| TBA             | トリブチルアミン                       |
| TBAP            | ピロリン酸トリブチルアンモニウム               |
| TBSCl           | t-ブチルジメチルシリルクロリド               |
| TEAB            | 炭酸水素トリエチルアンモニウム                |
| TFA             | トリフルオロ酢酸                       |
| TLC または tlc     | 薄層クロマトグラフィー                    |
| Tr              | トリフェニルメチル                      |
| Tol             | 4-メチルベンゾイル                     |
| Turbo Grignard  | 塩化イソプロピルマグネシウムおよび塩化リチウムの1:1混合物 |
| δ               | テトラメチルシランから低磁場への百万分率           |

10

20

30

## 【0350】

本発明を、以下の非限定的な本発明の化合物を調製することによって例示する。本明細書に記載の特定の間体も、本発明の化合物であり得ることが理解されるべきである。

40

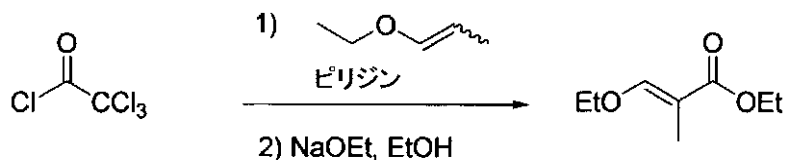
## 【0351】

(実施例 1 a)

中間体 1 の調製

## 【0352】

## 【化 4 0】



## 【0353】

1-エトキシプロペン（5.1 mL、46 mmol）のピリジン（3.4 mL）溶液を添加漏斗（約1滴/秒）を介して、ニートのトリクロロアセチルクロリド（4.7 mL、42 mmol）に $-10^\circ\text{C}$ にてアルゴン雰囲気下で徐々に加えた。次いで、反応混合物を $23^\circ\text{C}$ まで徐々に加温した。20時間後に、反応混合物をジクロロメタン（50 mL）で希釈し、生じた混合物を0.01 NのHCl（ $3 \times 50$  mL）およびブライン（50 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製の残渣に、ナトリウムエトキシド（エタノール中21重量%、7.1 g、44 mmol）をシリンジを介して徐々に加えた。30分後に、反応混合物をジクロロメタン（500 mL）と水（500 mL）とに分配した。相を分割し、水性層をジクロロメタン（500 mL）で抽出した。合わせた有機抽出物を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、中間体1（6.8 g、95%）を橙色の油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 7.28 (ほぼs, 1H), 4.09 (q,  $J=7.1$  Hz, 2H), 3.96 (q,  $J=7.1$  Hz, 2H), 1.66 (s, 3H), 1.25 (t,  $J=7.1$  Hz, 3H), 1.20 (t,  $J=7.1$  Hz, 3H)。

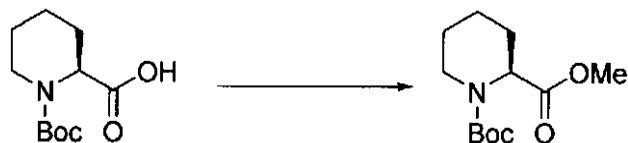
## 【0354】

（実施例1b）

中間体2の調製

## 【0355】

## 【化 4 1】



## 【0356】

DMF（100 mL）中のN-Boc-(S)-ピペリジン-2-カルボン酸（5.0 g、22 mmol）を $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ （3.5 g、10.9 mmol）およびMeI（1.5 mL、24 mmol）で処理した。混合物を4時間攪拌し、MTBE（250 mL）で希釈した。混合物を水（100 mLで2回）および飽和塩化ナトリウム溶液（100 mL）で洗浄した。溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、エステル中間体2（粗製物5.1 g、96%）を油状物として得、これをさらに精製することなく使用した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  4.80 (m, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.93 (m, 1H), 2.18 (ほぼd,  $J=13.2$  Hz, 1H), 1.67 (m, 2H), 1.45 (br s, 10H), 1.20 (ほぼt,  $J=13.5$  Hz, 1H)。

$R_f = 0.90$  (30% EtOAc-ヘキサン)。

## 【0357】

（実施例2）

中間体3の調製

## 【0358】

10

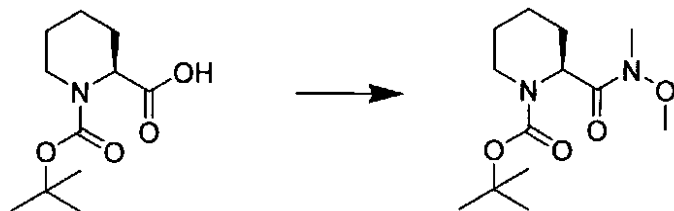
20

30

40

50

## 【化 4 2】



## 【0359】

DMF (500 mL) 中の (S)-1-Boc-ピペリジン-2-カルボン酸 (25 g、109 mmol、Sigma-Aldrich) を順次、MeNHOMe・HCl (11.2 g、115 mmol)、N-メチルモルホリン (36 mL、327 mmol)、HOBt (16.2 g、120 mmol)、および EDCI (23 g、120 mmol) で処理し、18 時間攪拌した。溶液を EtOAc (1000 mL) で希釈し、H<sub>2</sub>O (500 mL で 2 回) および飽和 NaCl 溶液 (500 mL) で洗浄した。溶液を MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を 330 g SiO<sub>2</sub> Combiflash High Performance Gold カラム (0~100% EtOAc-ヘキサン勾配) に掛けて、ワインレブアミド中間体 3 (18.4 g、61%) を透明な油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 5.06 (br m, 1H), 3.93 (br m, 1H), 3.77 (br s, 3H), 3.18 (s, 3H), 2.01 (ほぼ d, J = 13.5 Hz, 1H), 1.71 (m, 4H), 1.45 (s, 9H);

LCMS (ESI) m/z 273 [M+H]<sup>+</sup>、t<sub>R</sub> = 2.31 分;

HPLC (RP: 6~98% MeCN-H<sub>2</sub>O 勾配、0.05% TFA 調整剤) t<sub>R</sub> = 4.423 分。

R<sub>f</sub> = 0.60 (50% EtOAc-ヘキサン)。

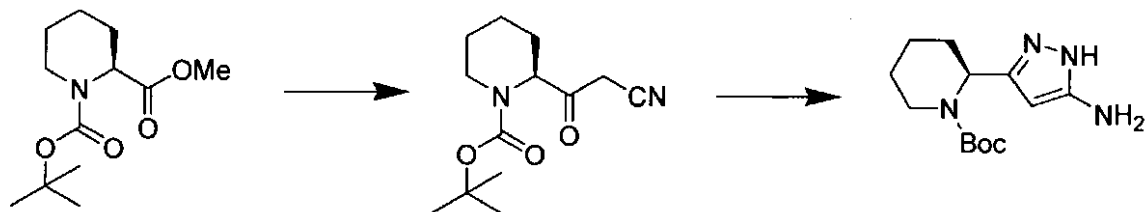
## 【0360】

(実施例 3)

中間体 4 の調製

## 【0361】

## 【化 4 3】



## 【0362】

アセトニトリル (5 mL、93.8 mmol) の乾燥 THF (50 mL) 溶液に -78 °C にて、NaN(TMS)<sub>2</sub> (34 mL、68 mmol、ヘキサン中 2 M) を滴下添加した。溶液を -40 °C まで加温し、20 分間攪拌した。次いで、溶液を -78 °C に冷却し、エステル (中間体 2) (7.6 g、31.1 mmol) の THF (20 mL) 溶液を滴下添加した。溶液を -40 °C まで加温し、2 時間攪拌した。次いで、溶液を -78 °C に冷却し、酢酸 (4.8 mL、80 mmol) の THF (20 mL) 溶液を滴下添加した。次いで、溶液を室温まで加温し、揮発性物質を減圧下、40 °C にて除去した。生じた残渣を EtOAc (300 mL) に溶かし、有機相を 2 回、それぞれブラインで洗浄した。揮発性物質を減圧下、40 °C にて除去した。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO, 300 MHz): δ 4.63 (br s, 1H)

, 4.18–4.13 (m, 1H), 3.82–3.78 (m, 1H), 3.65 (s, 2H), 2.85–2.63 (m, 1H), 1.65–1.52 (m, 9H), 1.38 (s, 9H).

LCMS m/z : 153 [M–Boc基+H]、t<sub>R</sub> = 2.50分。

#### 【0363】

残渣をEtOH (150ml) に溶かし、酢酸ヒドラジン (4.5g、47mmol) を加えた。溶液を室温にて16時間攪拌した。揮発性物質を減圧下、40℃にて除去し、EtOAc (200ml) を加え、有機相を希NaHCO<sub>3</sub>水溶液、次いで、H<sub>2</sub>O、続いて、ブラインで洗浄した。揮発性物質を減圧下、40℃にて除去し、生じた残渣をシリカゲルカラム (DCM/MeOH、0%から20%への勾配) によって精製して、生成物

10

中間体4 (7.5g、90%) を油状物として得た。

LCMS m/z [M+H]<sup>+</sup> C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> の必要値 : 266.34。実測値 266.84

HPLC (分、純度) t<sub>R</sub> = 2.13、100%

<sup>1</sup>H NMR (DMSO, 300MHz) : δ 11.20 (br s, 1H), 5.09 (m, 1H), 5.07 (s, 1H), 4.67 (br s, 2H), 3.81 (ほぼd, J=12.0Hz, 1H), 2.72 (ほぼbr t, J=12.0Hz, 1H), 2.08 (ほぼd, J=12.9Hz, 1H), 1.57 (m, 4H), 1.39 (s, 9H); MS (ESI) m/z 267 [M+H]<sup>+</sup>、t<sub>R</sub> = 1.97分。(3.5分法); HPLC (キラル: Chiralpak AD-H、定組成n-ヘプタン-イソプロパノール 70 : 30)。t<sub>R</sub> (所望) = 22.42分、t<sub>R</sub> (所望の異性体のエナンチオマー) = 25.67分; %ee = 93。

20

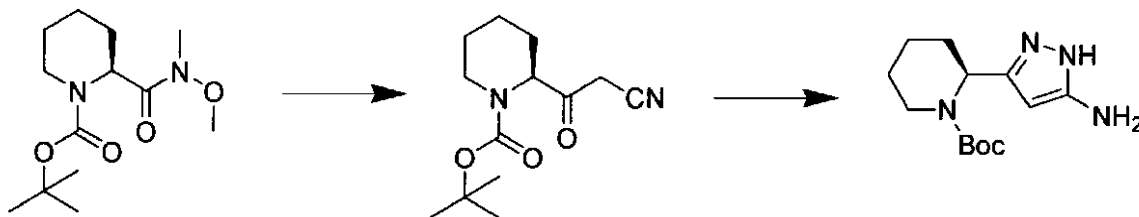
#### 【0364】

(実施例4)

ワインレブアミドを経由する中間体4の調製

#### 【0365】

#### 【化44】



30

#### 【0366】

THF (50mL) 中のMeCN (3.20mL、60.7mmol) を−78℃にAr下で冷却した。NaHMDS溶液 (THF中1.0M、36.8mL、36.8mmol) を5分かけて滴下添加したが、その時間の間に、オフホワイト色の懸濁液が形成した。懸濁液を−20℃まで加温し、20分間攪拌した。懸濁液を−78℃に冷却し、カニユールを介して、THF (50mL) 中のワインレブアミド中間体3 (5.02g、18.4mmol) に−78℃にて5分かけて移した。懸濁液を−45℃まで加温し、3時間攪拌したが、その時間の間に、懸濁液は黄色の溶液になった。溶液を−78℃に冷却し、AcOH (THF 10mL中に4.2mL、73.6mmol) を滴下添加した。溶液を室温まで加温し、EtOAc (100mL) で希釈した。溶液をH<sub>2</sub>O (50mL) および飽和NaCl溶液 (50mL) で洗浄した。溶液をMgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濃縮して、シアノケトン

40

#### 【0367】

粗製のα-シアノケトンを次の反応で、酢酸ヒドラジンと共に使用して、所望のアミノピラゾール中間体4を上記のとおり合成した。

50

MS (ESI)  $m/z$  267  $[M+H]^+$ 、 $t_R = 1.81$  分。

HPLC (RP: 6~98% MeCN- $H_2O$  勾配、0.05% TFA 調整剤)  $t_R = 3.212$  分 (純度 > 95% @ 254 nm)。

HPLC (キラル: Chiralpak AD-H  $250 \times 4.6$  mm、5 ミクロン; 定組成 n-ヘプタン-イソプロパノール 70:30)  $t_R$  (所望の異性体) = 22.35 分、 $t_R$  (b 異性体) = 25.78 分;  $\alpha = 1.15$ ; % ee = > 90%。

【0368】

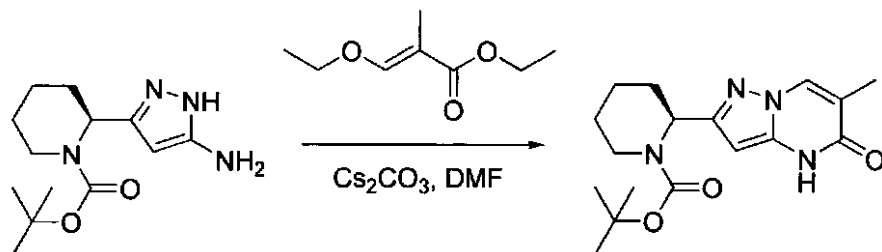
(実施例 5)

中間体 5 の調製

【0369】

10

【化 45】



【0370】

20

中間体 1 (11.8 g、67.6 mmol) および  $Cs_2CO_3$  (22.0 g、67.6 mmol) を中間体 4 (12.0 g、45.1 mmol) の溶液に室温にて加え、反応混合物を  $130^\circ C$  に加熱した。17 時間後に、反応混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮した。粗製の残渣を酢酸エチル (250 mL) で希釈し、濾過した。生じた濾液を減圧下で濃縮し、残渣を  $SiO_2$  カラムクロマトグラフィー (330 g  $SiO_2$  Combiflash HP Gold Column、0~100% 酢酸エチル/ヘキサン) によって精製して、中間体 5 (8.58 g、57%) を薄黄色の固体として得た。

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz):  $\delta$  12.01 (br s, 1H), 7.99 (s, 1H), 5.73 (s, 1H), 5.42 (br s, 1H), 4.01 (br d,  $J = 12.2$  Hz, 1H), 2.81 (br t,  $J = 11.2$  Hz, 1H), 2.29 (d,  $J = 13.5$  Hz, 1H), 2.07 (d,  $J = 1.1$  Hz, 3H), 1.87–1.69 (m, 1H), 1.68–1.41 (m, 4H), 1.48 (s, 9H)。

30

$^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ , 100 MHz):  $\delta$  162.87, 156.34, 155.43, 140.16, 135.00, 113.29, 86.50, 79.75, 28.41, 27.79, 25.27, 21.00, 19.88, 13.38。

LCMS (ESI)  $m/z$  333.0  $[M+H]^+$ 、 $t_R = 2.24$  分。

HPLC  $t_R$  (分)、純度%: 3.969、99%。

40

$R_f = 0.50$  (EtOAc)。

キラル HPLC、98% ee (Chiralpak IC 5 mM、 $4.6 \times 150$  mm、10~95% MeCN/ $H_2O$ 、0.05% トリフルオロ酢酸調整剤) (S)-異性体  $t_R = 22.234$  分、(R)-異性体  $t_R = 20.875$  分。

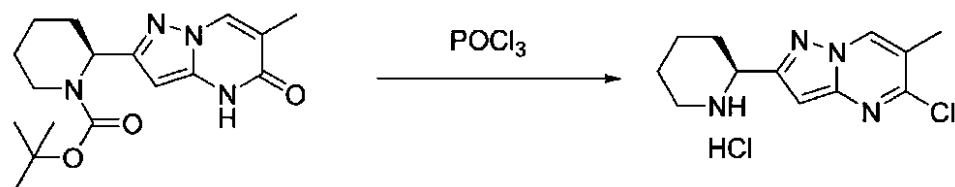
【0371】

(実施例 6)

中間体 6 の調製

【0372】

## 【化 4 6】



## 【0373】

$\text{POCl}_3$  (5.60 mL、59.8 mmol) を中間体 5 (993.4 mg、2.99 mmol) に室温にて加え、反応混合物を  $100^\circ\text{C}$  に加熱した。2 時間後に、反応混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮して、中間体 6 を橙色の半固体として得、これをそのまま、次のステップで使用した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  9.40 (br d,  $J=7.6$  Hz, 1H), 9.27–9.16 (m, 2H), 6.85 (s, 1H), 4.54 (t,  $J=112.4$  Hz, 1H), 3.32 (d,  $J=12.8$  Hz, 1H), 3.08 (q,  $J=8.81$  Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.23–2.14 (m, 1H), 1.92–1.61 (m, 5H).

LCMS (ESI)  $m/z$  251.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 、 $t_R = 0.21$  分。

HPLC  $t_R = 2.35$  分。

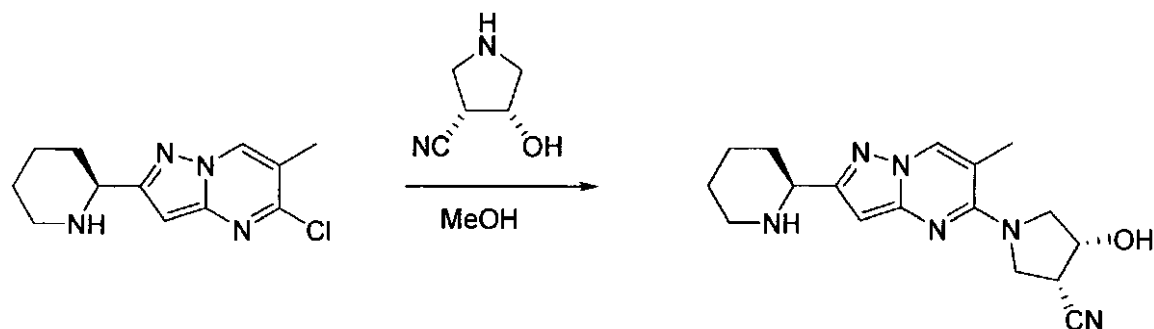
## 【0374】

(実施例 7)

中間体 7 の調製

## 【0375】

## 【化 4 7】



## 【0376】

中間体 10 の溶液 (実施例 11 の中間体 10 の合成において記載したとおり、BOC 中間体 1 g から、ギ酸を使用して調製) を MeOH (10 mL) に溶かした。溶液に、中間体 6 (944 mg、3.76 mmol) および  $\text{NEt}_3$  (2 mL) を加えた。反応混合物を  $70^\circ\text{C}$  にて一晩加熱した。溶媒を蒸発させ、残渣をコンビーフラッシュカラムクロマトグラフィー (0~100% MeOH/DCM) によって精製して、中間体 7 (922 mg、60%) を得た。

LCMS ( $m/z$ ) 327.40  $[\text{M}+\text{H}]^+$

MW 326.19。

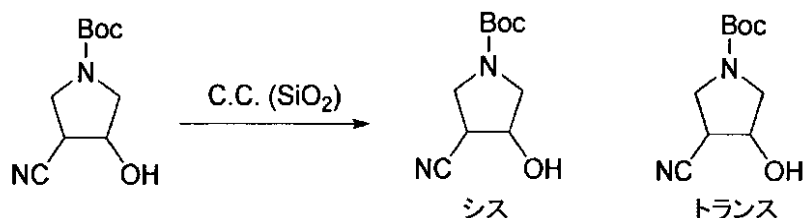
## 【0377】

(実施例 8)

中間体 8 (異性体のシス混合物) の調製

## 【0378】

## 【化 4 8】



## 【0379】

シス／トランス *tert*-ブチル 3-シアノ-4-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキシレート混合物を、EA：PE＝1：10、EA：PE＝1：5で溶離するシリカカラム（200～300）で分離して、中間体8（初期溶離ピークとしての異性体のシス混合物、30g、46%）を白色の固体として得た。TLC（溶離剤：PE：EA＝1：1）：出発材料はシス／トランス混合物（ $R_f$ ＝0.4および0.45）

$^1\text{H}$  NMR：（400MHz DMSO）： $\delta$  4.60–4.48（m, 1H），3.8–3.65（m, 1H），3.51–3.63（m, 1H），3.5–3.3（m, 2H），2.9–3.1（m, 1H），2.70（s, 1H），1.3–1.45（s, 9H）。

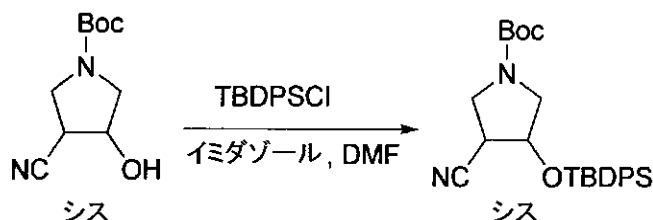
## 【0380】

（実施例9）

中間体9の調製

## 【0381】

## 【化 4 9】



## 【0382】

DMF（100ml）中の中間体8（10g、0.047mol）およびイミダゾール（6.4g、0.094mol）の混合物に、TBDPSCI（14.2g、0.05mol）を滴下添加し、混合物を室温にて一晩攪拌した。クエン酸（10%）を加え、EAで抽出し、乾燥させ、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（EA：PE＝1：50から1：25）によって精製して、中間体9を無色の油状物（9g、60%）として得た。

## 【0383】

TLC情報（溶離剤：PE：EA＝1：1）、出発材料 $R_f$ ＝0.40、生成物 $R_f$ ＝0.90

$^1\text{H}$  NMR（400MHz DMSO）： $\delta$  7.74–7.62（m, 4H），7.47–7.41（m, 6H），4.51（m, 1H），3.8–3.65（m, 1H），3.51–3.63（m, 1H），3.5–3.3（m, 2H），2.9–3.1（m, 1H），1.3–1.45（s, 9H）。

## 【0384】

（実施例10）

中間体9aおよび9bの調製

## 【0385】

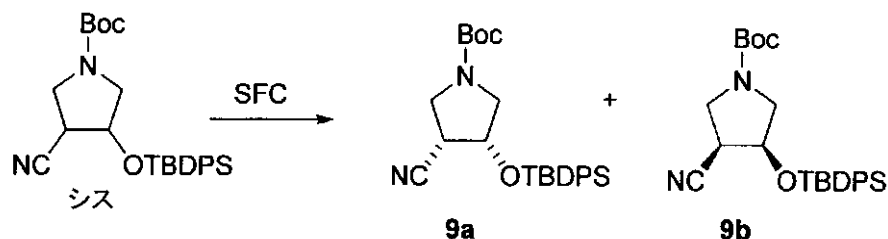
10

20

30

40

## 【化 50】



## 【0386】

10

中間体 9 をキラル SFC (下記参照) によって分離して、中間体 9a (初期溶離、16.3 g、41%) および中間体 9b (後期溶離、16.7 g、41%) を白色の固体として得た。

## 【0387】

カラム: Chiral Pak IC-H、250×50 mm I.D、移動相: CO<sub>2</sub>/iPrOH (35%定組成)、保持時間 (9a) 1.94 分、保持時間 (9b) : 2.73 分。

## 【0388】

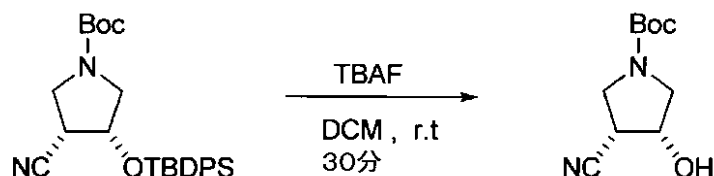
(実施例 11)

中間体 10 の調製

20

## 【0389】

## 【化 51】



## 【0390】

中間体 9a (16.3 g、0.036 mol) の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 mL) 溶液に室温にて、TBAF (8.0 g、0.025 mol) を加えた。反応混合物を室温にて 30 分間攪拌し、次いで、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (500 mL) で希釈し、飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液およびブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製の生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (PE:EA=10:1 から 2:1) によって精製して、BOC ピロリジン中間体を単一のシス異性体 (5.9 g、収率: 76%) として白色の固体として得た。

30

TLC 情報 (10a) (溶離剤: PE:EA=1:1)

1. 出発材料 (R<sub>f</sub> = 0.90)

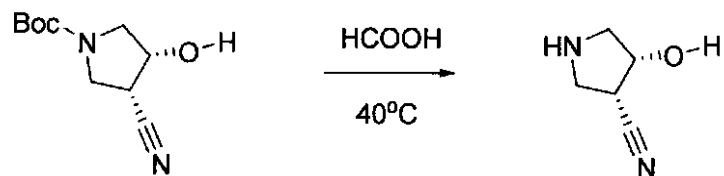
2. 反応混合物 (生成物: R<sub>f</sub> = 0.4)

<sup>1</sup>H NMR: 400 MHz DMSO: δ 4.60–4.58 (m, 1H), 3.87–3.79 (m, 1H), 3.69–3.64 (m, 1H), 3.56–3.49 (m, 2H), 2.9–3.1 (m, 1H), 1.4–1.5 (s, 9H)

40

## 【0391】

## 【化 5 2】



## 【0 3 9 2】

B O C ピロリジン中間体 (1 g、4.7 mmol) を H C O O H (5 mL) に加え、40 °C にて 2 時間加熱した。溶媒を減圧下で蒸発させ、予め加熱した I P A (100 °C) を加えて、残渣を溶かした。I P A 溶液を冷却した後に、白色の沈殿物が形成された。生成物を濾過し、I P A で洗浄して、中間体 10 (470 mg、63%) を得、これをさらに精製することなく、後続の反応で使用した。

10

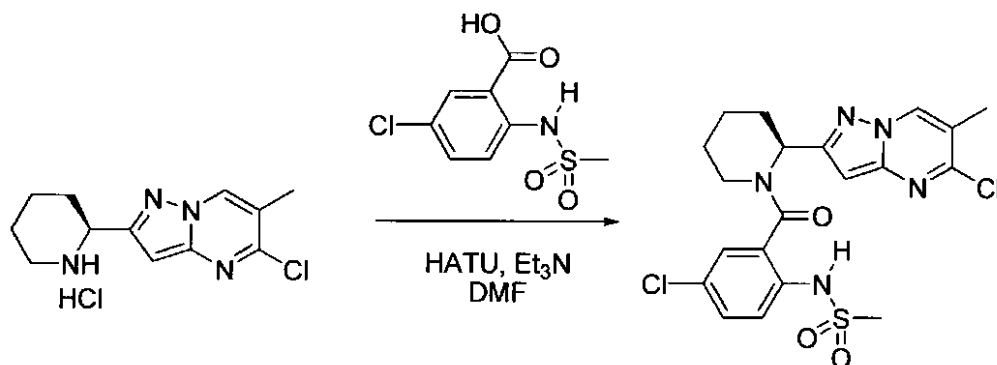
## 【0 3 9 3】

(実施例 12)

中間体 11 の調製

## 【0 3 9 4】

## 【化 5 3】



20

## 【0 3 9 5】

H A T U (1.37 g、3.59 mmol) を、5-クロロ-2-(メチルスルホンアミド)安息香酸 (823 mg、3.29 mmol) の D M F (15.0 mL) 溶液に加え、反応混合物を室温にて攪拌した。1 時間後に、粗製の中間体 6 (220 mg、2.99 mmol) の D M F (1 mL) 溶液を加え、続いて、トリエチルアミン (2.00 mL、14.3 mmol) を加え、反応混合物を室温にて 19 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (250 mL) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (200 mL) とに分配し、層を分離した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (200 mL) および飽和塩化ナトリウム溶液 (200 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製の残渣を S i O<sub>2</sub> カラムクロマトグラフィー (12 g S i O<sub>2</sub> C o m b i f l a s h H P G o l d C o l u m n、0 ~ 100 % 酢酸エチル / ヘキサン) によって精製して、中間体 11 (736.2 mg、51% (2 ステップ)) を白色の固体として得た。

30

40

<sup>1</sup> H N M R (C D C l<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 10.05 (br s, 0.2 H), 9.13 (br s, 1 H), 8.95 (br s, 1 H), 8.81 (br s, 0.2 H), 7.70 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.56 (d, J = 8.8 Hz, 0.2 H), 7.40 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1 H), 7.33 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.31 (d, J = 4.4 Hz, 0.2 H), 6.45 (s, 1 H), 6.40 (br s, 0.2 H), 6.28 (br d, J = 4.4 Hz, 1 H), 5.01 (br s, 0.2 H), 4.54 (br d, J = 14.0 Hz, 0.2 H), 3.35 (br d, J = 13.2 Hz, 1 H), 3.15 - 3.03 (m, 1 H), 2.92 (s, 3 H), 2.39 (s,

50

3 H), 2.13–1.98 (m, 1 H), 1.90–1.59 (m, 2 H), 1.59–1.31 (m, 3 H).

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  167.09, 156.12, 153.13, 147.86, 135.68, 131.79, 131.66, 131.38, 130.12, 125.91, 125.44, 117.08, 93.74, 47.65, 44.07, 39.81, 27.83, 25.47, 19.78, 16.90.

LCMS (ESI)  $m/z$  482.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $t_R$  = 2.79 分。

HPLC  $t_R$  (分)、純度%: 5.438、99%

$R_f$  = 0.47 (50% EtOAc / ヘキサン)。

キラルHPLC、99% ee (Chiralpak IC 5mM、 $4.6 \times 150$  mm、10~95% MeCN /  $\text{H}_2\text{O}$ 、0.05% トリフルオロ酢酸調整剤) (S) - 異性体  $t_R$  = 29.739 分、(R) - 異性体  $t_R$  = 29.495 分。

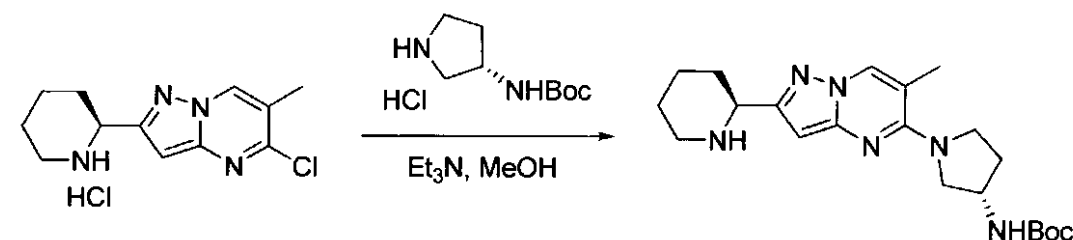
【0396】

(実施例 13)

中間体 12 の調製

【0397】

【化 54】



【0398】

中間体 6 (100.0 mg、0.35 mmol) の MeOH (1.74 mL) 溶液に、(S) - tert-ブチルピロリジン-3-イルカルバメート (648 mg、3.48 mmol) およびトリエチルアミン (970  $\mu\text{L}$ 、6.96 mmol) を室温にて加え、反応混合物を 70 °C に加熱した。4 時間後に、反応混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮した。粗製の残渣を分取 HPLC (5~100% MeCN /  $\text{H}_2\text{O}$ 、0.1% トリフルオロ酢酸調整剤) によって精製して、中間体 12 (169 mg、95%) を橙色の固体として得た。

LCMS (ESI)  $m/z$  401.23  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $t_R$  = 1.86 分。

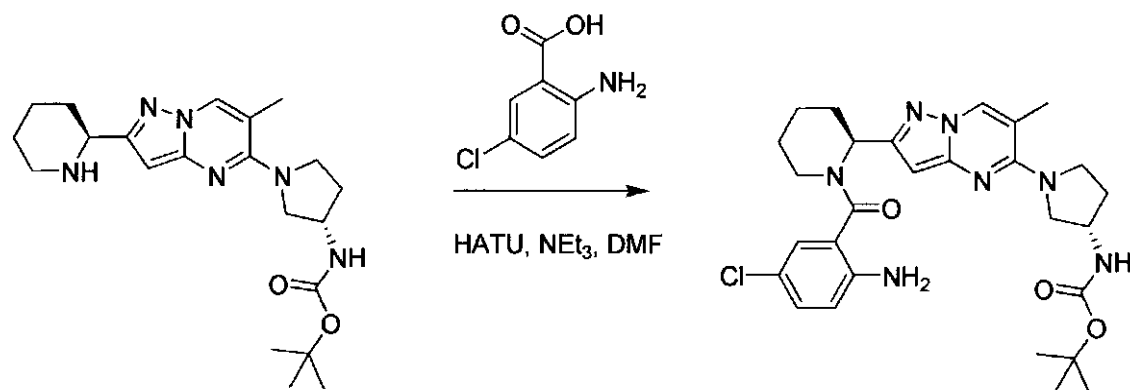
【0399】

(実施例 14)

中間体 14 の調製

【0400】

## 【化 5 5】



10

## 【0 4 0 1】

2-アミノ-5-クロロ安息香酸 (82 mg、0.48 mmol) および HATU (228 mg、0.6 mmol) を無水 DMF (2 ml) に溶かした。1 時間活性化させた後に、中間体 12 (120 mg、0.3 mmol) およびトリエチルアミン (0.17 ml) を、上記溶液に加えた。反応物を窒素下で 2 時間攪拌した。溶媒を回転蒸発によって除去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、中間体 14 を得た。(収率 134 mg、81%)。

20

LCMS m/z [M+H]<sup>+</sup> C<sub>28</sub>H<sub>36</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>3</sub> の必要値：554.26。実測値 554.18

HPLC Tr (分)、純度%：2.00、98%。

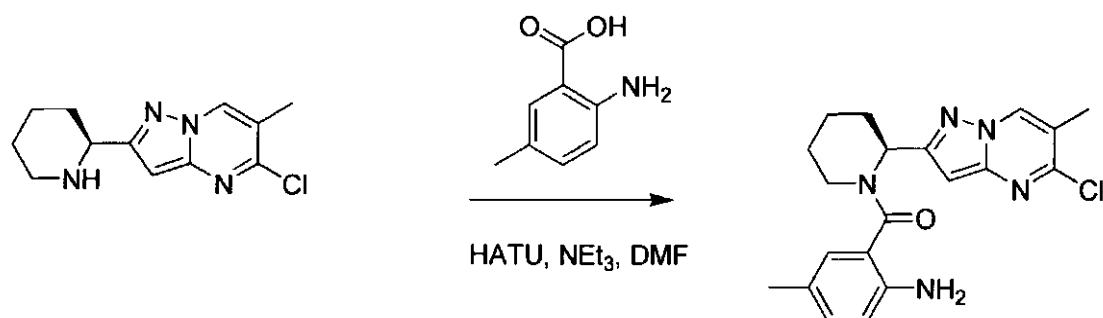
## 【0 4 0 2】

(実施例 15)

中間体 15 の調製

## 【0 4 0 3】

## 【化 5 6】



30

## 【0 4 0 4】

2-アミノ-5-メチル安息香酸 (316 mg、2.09 mmol) および HATU (992 mg、2.61 mmol) を無水 DMF (2 ml) に溶かした。1 時間活性化させた後に、中間体 6 (500 mg、1.74 mmol) およびトリエチルアミン (0.7 ml) を上記溶液に加えた。反応物を窒素下で 2 時間攪拌した。溶媒を回転蒸発によって除去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、中間体 15 (収率 320 mg、42%) を得た。

40

LCMS m/z [M+H]<sup>+</sup> C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>5</sub>O の必要値：384.15。実測値 383.99

HPLC Tr (分)、純度%：2.00、98%。

## 【0 4 0 5】

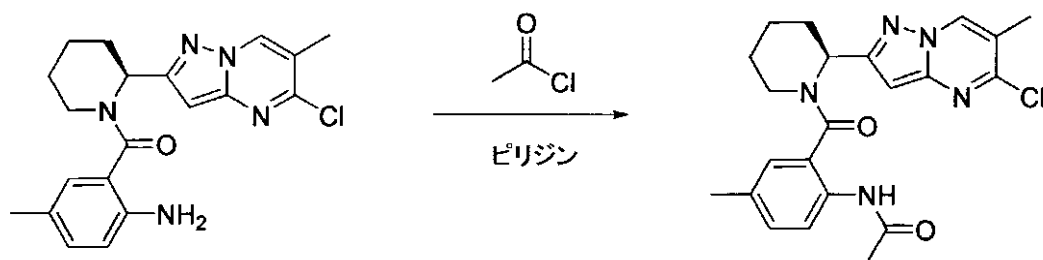
(実施例 16)

中間体 16 の調製

50

【0406】

【化57】



10

【0407】

中間体15 (320 mg、0.84 mmol) をピリジン (2 ml) に溶かした。次いで、塩化アセチル (78 mg、1.0 mmol) を上記溶液に加えた。反応物を窒素下で30分間攪拌した。溶媒を回転蒸発によって除去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、中間体16 (収率305 mg、86%) を得た。

LCMS  $m/z$   $[M+H]^+$   $C_{22}H_{24}ClN_5O_2$  の必要値: 426.16。実測値 425.89

HPLC Tr (分)、純度%: 2.40、98%。

【0408】

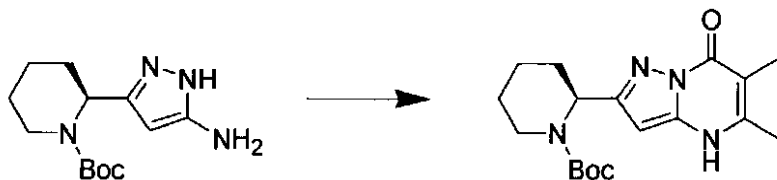
(実施例17)

中間体18の調製

20

【0409】

【化58】



【0410】

30

ピラゾール中間体4 (7.2 g、27.1 mmol) の酢酸 (100 ml) 溶液に、2-メチルアセトアセテート (3.9 ml、27.1 mM) を加え、溶液を100℃にて45分間攪拌した。揮発性物質を減圧下、40℃にて除去し、生じた残渣をシリカゲルカラム (DCM/MeOH、0%から20%への勾配) によって精製して、中間体18 (7.23 g、77%) を油状物として得た。

$^1H$ -NMR (DMSO, 400 MHz):  $\delta$  7.26 (s, 1H), 5.79 (s, 1H), 5.42 (s, 1H), 3.99 (m, 1H), 2.81 (m, 1H), 2.56 (m, 1H), 2.36 (m, 3H), 2.08 (m, 3H), 1.76 (m, 3H), 1.53–1.28 (m, 14H)。

40

LCMS  $m/z$   $[M+H]^+$   $C_{18}H_{26}N_4O_3$  の必要値: 346.42。実測値 347.07

HPLC Tr (分)、純度%: 1.45、100%。

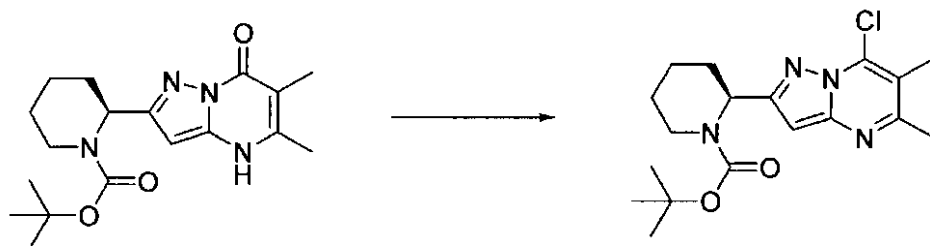
【0411】

(実施例18)

中間体19の調製

【0412】

## 【化 5 9】



## 【0 4 1 3】

10

中間体 18 (0.3 g、0.867 mmol) および DMAP (0.117 g、0.958 mmol) を無水ピリジン (15 mL) に溶かし、攪拌しながら窒素下に置いた。POCl<sub>3</sub> (0.567 mL、6.07 mmol) をそのまま加え、反応物を 100℃ に 2 時間加熱した。反応物を LC/MS によってモニタリングした。反応が約 2 時間で完了したら、反応物を室温に冷却し、溶媒を回転蒸発によって除去した。残渣を DCM 200 mL に再び溶かし、水 200 mL で洗浄した。有機層を収集し、MgSO<sub>4</sub> (無水) で乾燥させ、濾過し、次いで、蒸発させた。生成物を、ヘキサン中の酢酸エチル (25%) を使用するカラムクロマトグラフィーによって精製して、中間体 19 (0.234 g、0.643 mmol、74%) を溶離した。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>CN, 300 MHz): δ 1.45 (m, 11H), 1.64 (m, 2H), 1.87 (m, 1H), 2.39 (m, 4H), 2.55 (s, 3H), 2.95 (t, 1H), 4.04 (d, 1H), 5.57 (d, 1H), 6.39 (s, 1H)。

20

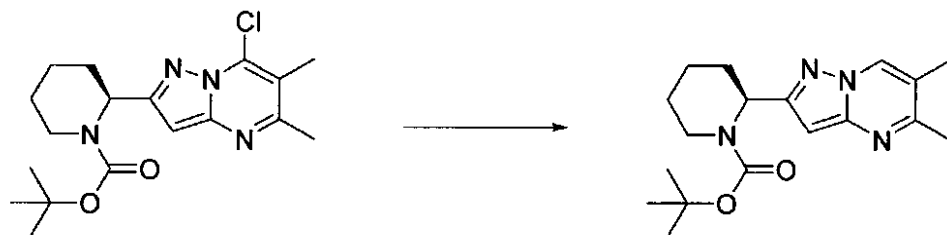
## 【0 4 1 4】

(実施例 19)

中間体 20 の調製

## 【0 4 1 5】

## 【化 6 0】



30

## 【0 4 1 6】

出発中間体 19 (0.06 g、0.165 mmol) を酢酸ナトリウム (0.027 g、0.330 mmol) と一緒に、無水エタノール (10 mL) に溶かした。固体 Pd/C (5 重量%) (0.030 g) を加え、反応物を水素バルーン下に 20 分間置いた。40 ミクロンシリンジフィルターを使用して、触媒を濾別した。溶媒を回転蒸発によって除去した。残渣を DCM に溶かし、シリカゲルカラムに載せた。中間体 20 をヘキサン中 0% から 50% EtOAc への勾配で溶離した。(収率約 40 mg、0.121 mmol、73%)。

40

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>CN, 300 MHz): δ 1.45 (m, 11H), 1.64 (m, 2H), 1.87 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.38 (d, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.95 (t, 1H), 4.02 (d, 1H), 5.55 (d, 1H), 6.25 (s, 1H), 8.41 (s, 1H)。

## 【0 4 1 7】

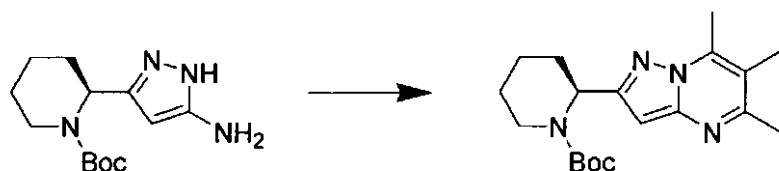
(実施例 20)

50

中間体 2 1 の調製

【0418】

【化61】



【0419】

10

ピラゾール中間体 4 (0.5 g、2.2 mmol) の酢酸 (5 mL) 溶液に、3-メチルペンタン-2, 4-ジオン (0.25 g、2.2 mmol) を加え、溶液を 90 °C にて 30 分間攪拌した。揮発性物質を減圧下、40 °C にて除去し、生じた残渣をシリカゲルカラム (DCM/MeOH、0% から 10% への勾配) によって精製して、生成物中間体 2 1 (0.353 g、47%) を粘稠性油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO, 400 MHz):  $\delta$  6.31 (s, 1H), 5.58 (s, 1H), 4.06 (d,  $J=12.8$ , 1H), 2.92 (m, 1H), 2.79 (m, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.52 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.91 (m, 1H), 1.57–1.40 (m, 12H).

20

LCMS  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_2$  の必要値: 344.45。実測値 345.20

HPLC Tr (分)、純度%: 5.96、95%。

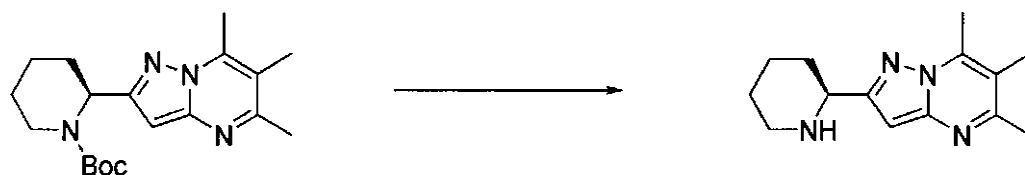
【0420】

(実施例 2 1)

中間体 2 2 の調製

【0421】

【化62】



30

【0422】

中間体 2 1 (56 mg、0.16 mmol) を 1, 4-ジオキサン (2 mL) に溶かし、溶液に、濃 HCl (0.5 mL) を加えた。反応混合物を室温にて 1 時間攪拌し、次いで、溶媒を蒸発させた。残渣の中間体 2 2 をさらに精製することなく使用した。

【0423】

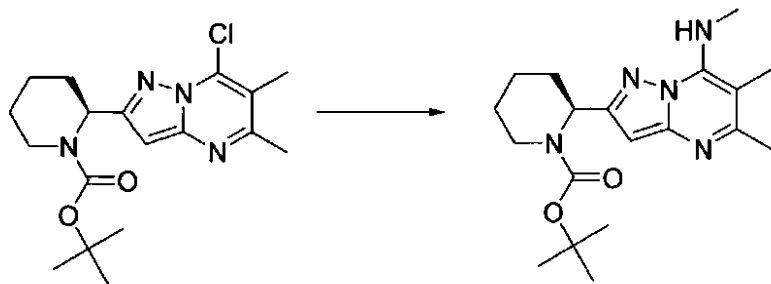
(実施例 2 2)

中間体 2 3 の調製

【0424】

40

## 【化 6 3】



10

## 【0 4 2 5】

中間体 19 (0.110 g、0.301 mmol) を 1,4-ジオキサン 5 ml に溶かした。メチルアミン (水中 40%) (2 mL) を加え、反応物を 2 時間攪拌した。溶媒を回転蒸発によって除去した。残渣を DCM に溶かし、シリカゲルカラムに載せた。中間体 23 をヘキサン中 0~80% EtOAc 勾配で溶離した (98 mg、0.272 mmol、90%)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{CN}$ , 300 MHz):  $\delta$  1.45 (m, 11H), 1.60 (m, 2H), 1.82 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.40 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.95 (t, 1H), 3.35 (d, 3H), 4.01 (d, 1H), 5.49 (m, 1H), 6.00 (s, 1H), 6.29 (bs, 1H)。

20

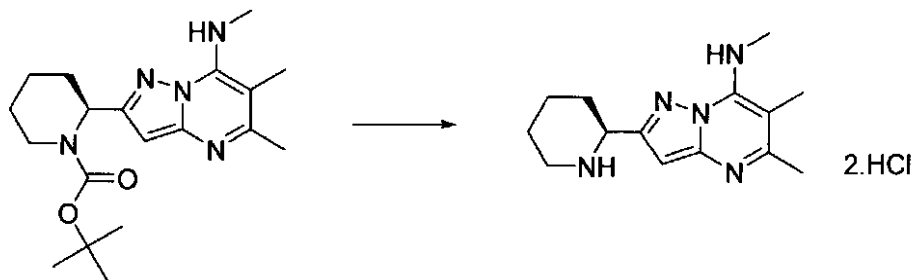
## 【0 4 2 6】

(実施例 23)

中間体 24 の調製

## 【0 4 2 7】

## 【化 6 4】



30

## 【0 4 2 8】

中間体 23 (0.10 g、0.28 mmol) を無水 1,4-ジオキサン (6 ml) に溶かした。窒素下で攪拌しながら、ジオキサン中 4 N の HCl (3 ml) を、シリンジを介して加えた。反応物を室温にて 2 時間攪拌し、その間、LC/MS によってモニタリングした。反応が完了したら、溶媒を回転蒸発によって除去した。生成物の中間体 24 を、LC/MS によって特性決定した後に、さらに精製することなく持ち越した (収率約 73 mg、0.28 mmol、100%)。

40

LCMS  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  261。

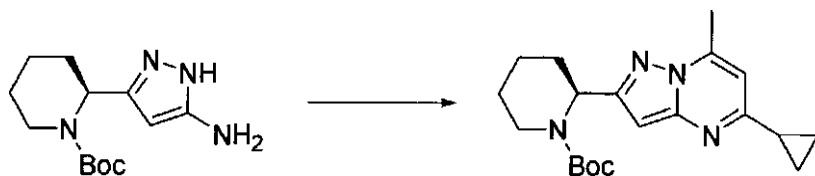
## 【0 4 2 9】

(実施例 24)

中間体 25 の調製

## 【0 4 3 0】

## 【化 6 5】



## 【0 4 3 1】

ピラゾール中間体 4 (3.22 g、12.08 mmol) の酢酸 (25 ml) 溶液に、1-シクロプロピル-1, 3-ブタンジオン (2.28 g、18.13 mmol) を加え、溶液を 120 °C にて 30 分間攪拌した。揮発性物質を減圧下、40 °C にて除去し、生じた残渣をシリカゲルカラム (ヘキサン/EtOAc、0% から 50% への勾配) によって精製して、中間体 25 (1.72 g、26%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  6.44 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.58 (s, 1H), 4.13–4.04 (m, 1H), 2.96–2.92 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.46–2.42 (m, 1H), 2.14–1.85 (m, 4H), 1.47 (s, 9H), 1.13–1.02 (m, 6H).

LCMS  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_2$  の必要値: 357.46。実測値 357.13。

## 【0 4 3 2】

(実施例 25)

中間体 26 の調製

## 【0 4 3 3】

## 【化 6 6】



## 【0 4 3 4】

中間体 25 (0.60 g、1.68 mmol) を無水 1, 4-ジオキサン (6 ml) に溶かした。窒素下で攪拌しながら、ジオキサン中 4N の HCl (3 ml) を、シリンジを介して加えた。反応物を室温にて 2 時間攪拌し、その間、LC/MS によってモニタリングした。反応が完了したら、溶媒を回転蒸発によって除去した。生成物の中間体 26 をさらに精製することなく、持ち越した (収率 0.55 g、100%)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CH}_3\text{OD}$ , 400 MHz):  $\delta$  6.95 (d,  $J=1.2$  Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.64 (d,  $J=12$  Hz, 1H), 3.52–3.51 (m, 1H), 3.23–3.20 (m, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.40–2.02 (m, 2H), 2.26–1.81 (m, 5H), 1.41–1.30 (m, 4H).

LCMS  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_4$  の必要値: 257.35。実測値 257.15

HPLC Tr (分)、純度%: 1.65、98%。

## 【0 4 3 5】

(実施例 26)

中間体 27 の調製

## 【0 4 3 6】

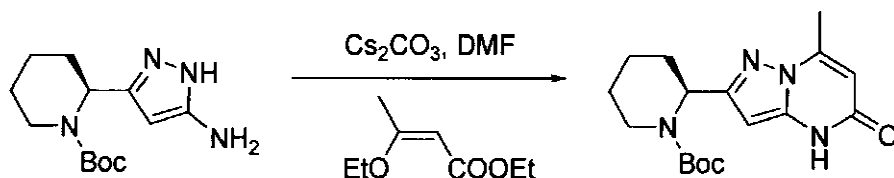
10

20

30

40

## 【化 6 7】



## 【0 4 3 7】

中間体 4 (10 g、37.5 mmol) を無水 DMF (60 mL) に溶かした。エチル 3-エトキシ-2-ブテノエート (butenoate) (11 g、67.5 mmol) および炭酸セシウム (18 g、56.3 mmol) を加えた。反応物を 110℃ にて 48 時間攪拌し、室温に冷却した。反応物を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。有機抽出物を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、次いで、減圧下で濃縮した。粗製の材料をシリカゲルカラム (ヘキサン中 0~80% EtOAc) で精製して、中間体 27 (9.55 g、収率 77%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  5.86 (s, 1H), 5.73 (s, 1H), 5.40 (m, 1H), 4.00 (m, 1H), 2.91 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.36 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.63 (m, 2H), 1.58–1.45 (m, 11H).

LC/MS ( $m/z$ ): 333.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

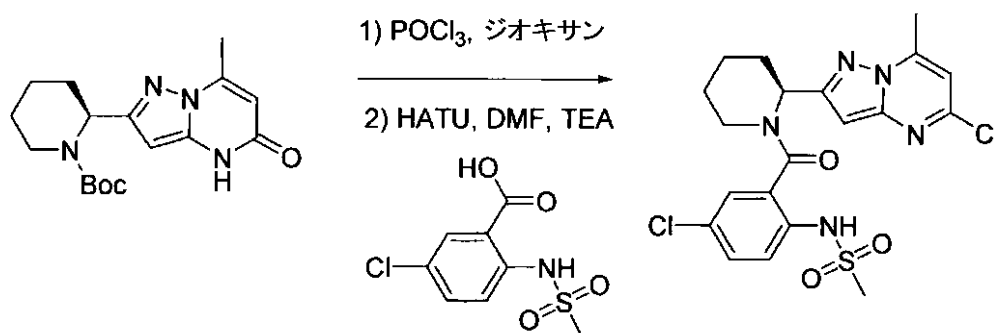
## 【0 4 3 8】

(実施例 27)

中間体 28 の調製

## 【0 4 3 9】

## 【化 6 8】



## 【0 4 4 0】

中間体 27 (S)-tert-ブチル-2-(7-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート (100 mg、0.3 mmol) を  $\text{POCl}_3$  (1 mL) と混合し、110℃ にて 1 時間攪拌した。材料を減圧下で濃縮し、次いで、アセトニトリルに溶かし、少量の MeOH を加えた。反応物を 0℃ にて 30 分間攪拌した。固体を収集し、高真空下で乾燥させた。

## 【0 4 4 1】

5-クロロ-2-(メチルスルホンアミド)安息香酸 (47 mg、0.187 mmol) を HATU (71 mg、0.187 mmol) と混合し、無水 DMF (1 mL) に溶かし、1 時間攪拌した。上記のアミン塩酸塩 (amine hydrogen chloride) (49 mg、0.17 mmol) を無水 DMF (1 mL) に溶かし、反応物に TEA (71  $\mu\text{L}$ 、0.51 mmol) を加え、材料を 16 時間攪拌した。反応材料を酢酸エチルで希釈し、飽和塩化ナトリウム水溶液で 2 回洗浄した。有機抽出物を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、次いで、減圧下で濃縮し、シリカゲルカラム (ヘキサン中 0~50% EtOAc) で精製して、中間体 28 (57 mg、収率 39%) を得た。

LC/MS (m/z) : 482.2 [M+H]<sup>+</sup>。

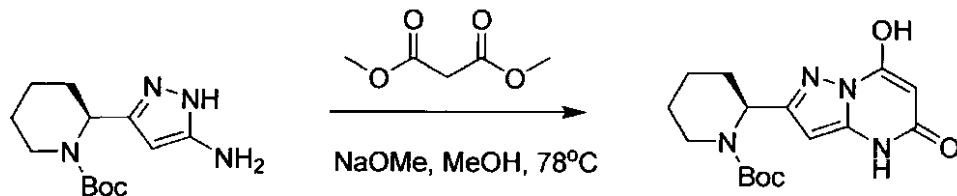
【0442】

(実施例28)

中間体29の調製

【0443】

【化69】



10

【0444】

中間体4 (3 g、0.02 mol) を MeOH (30 ml) に溶かし、溶液にマロン酸ジメチル (2.6 ml、0.02 mmol) および MeOH 中 10% NaOMe (25 ml、0.1 mmol) を加えた。反応混合物を 78℃ にて 5 時間加熱した。溶媒を蒸発させ、残渣を EtOAc (20 mL) に再び溶かし、HOAc を加えて、溶液をやや酸性にし、ブラインで洗浄し、有機溶媒を蒸発させ、残渣を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、中間体29 (3 g、78%) を得た。

LCMS m/z [M+H]<sup>+</sup> C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> の必要値 : 335.16。実測値 335.05

20

HPLC Tr (分)、純度% : 2.82、98%。

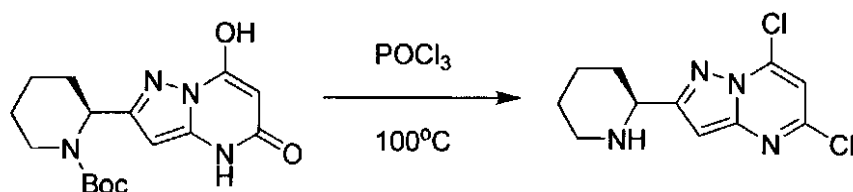
【0445】

(実施例29)

中間体30の調製

【0446】

【化70】



30

【0447】

中間体29 (10 g) をニートの POCl<sub>3</sub> (25 ml) に加え、反応混合物を 100℃ にて 3 時間加熱した。溶媒を蒸発させ、気泡が形成されなくなるまで、残渣に MeOH を加えた。次いで、アセトニトリル 30 mL を上記残渣に加えると、橙色の固体が混合物から沈殿して、中間体30 (7.4 g、92%) が得られた。

LCMS m/z [M+H]<sup>+</sup> C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub> の必要値 : 271.04。実測値 271.07

40

HPLC Tr (分)、純度% : 1.78、98%。

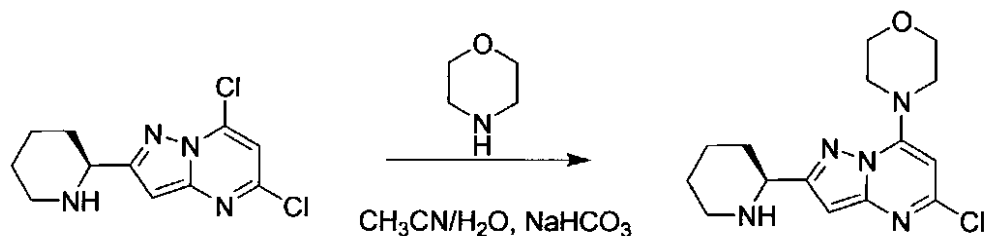
【0448】

(実施例30)

中間体31の調製

【0449】

## 【化 7 1】



## 【0 4 5 0】

中間体 30 (4.2 g、15.5 mmol) を  $\text{CH}_3\text{CN}$  (40 ml) および  $\text{H}_2\text{O}$  (40 ml) に加え、上記混合物に  $\text{NaHCO}_3$  (2.6 g、31 mmol) およびモルホリン (1.35 g、15.5 mmol) を加えた。反応混合物を室温にて 30 分間攪拌し、溶媒を蒸発させ、残渣に  $\text{DCM}$  20 ml を加え、混合物を濾過し、濾液を蒸発させて、中間体 31 (4.5 g、91%) を得た。

LCMS  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{ClN}_5\text{O}$  の必要値：322.14。実測値 322.10

HPLC Tr (分)、純度%：1.81、98%。

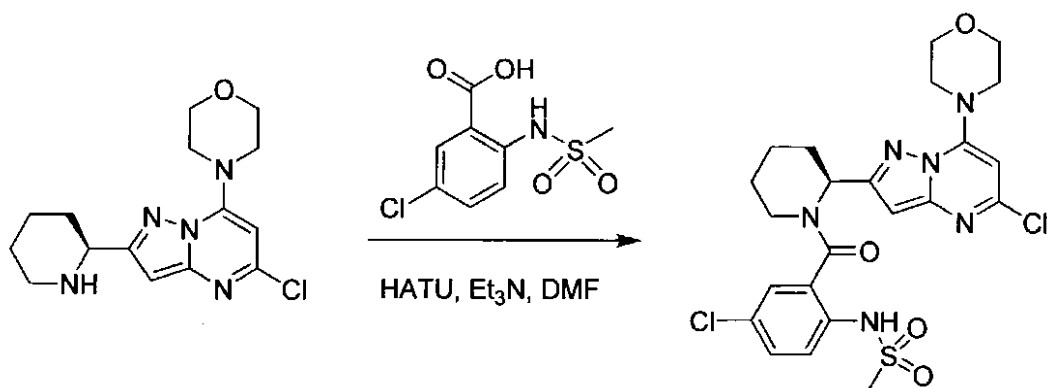
## 【0 4 5 1】

(実施例 31)

中間体 32 の調製

## 【0 4 5 2】

## 【化 7 2】



## 【0 4 5 3】

5-クロロ-2-(メチルスルホンアミド)安息香酸 (5 g、19.94 mmol) および HATU (9.5、24.92 mmol) を無水 DMF (50 ml) に溶かした。1 時間活性化させた後に、上記溶液に中間体 31 (4 g、12.46 mmol) およびトリエチルアミン (6.93 ml) を加えた。反応物を窒素下で 2 時間攪拌した。溶媒を回転蒸発によって除去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、中間体 32 (収率 4.7 g、68%) を得た。

LCMS  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}_4\text{S}$  の必要値：553.11。実測値 553.16

HPLC Tr (分)、純度%：2.72、98%。

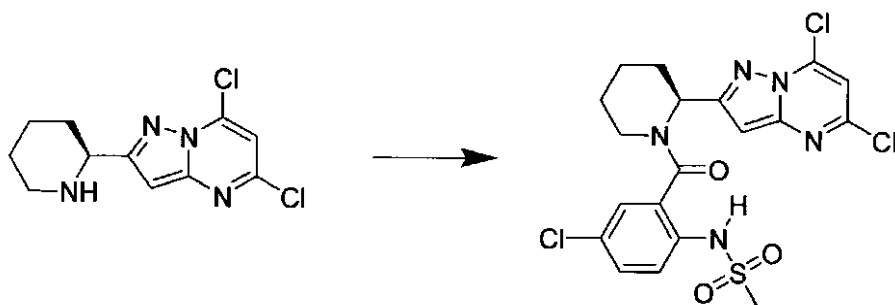
## 【0 4 5 4】

(実施例 32)

中間体 33 の調製

## 【0 4 5 5】

【化 7 3】



10

【0 4 5 6】

DCM (6 ml) 中の (5-クロロ-2-(メチルスルホンアミド)安息香酸) (0.7 g、2.8 mmol) の懸濁液に、塩化オキサリル (DCM 中 2 M、6 ml、12 mmol) および DMF (5 マイクロリットル) を加え、室温にて 3 時間攪拌した。揮発性物質を真空下で除去し、残渣を DCM (20 ml) に溶かした。氷水浴で冷却しながら、アミン中間体 30 (0.78 g、2.54 mmol) および  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.55 g) を加え、10 分間攪拌し、次いで、室温にて 30 分間攪拌した。反応混合物を DCM (100 ml) で希釈し、水で 3 回洗浄した。揮発性物質を除去し、残渣をシリカゲル (ヘキサン/Acet = 1/1) で精製した。生成物の中間体 33 が純度 75% の無色の油状物として得られ、さらに精製することなく、次のステップで使用した。

20

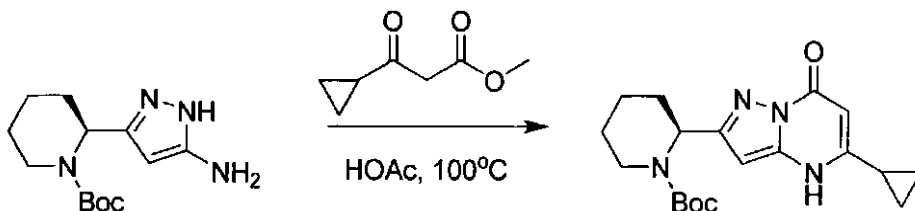
【0 4 5 7】

(実施例 33)

中間体 34 の調製

【0 4 5 8】

【化 7 4】



30

【0 4 5 9】

HOAc (20 mL) 中の中間体 4 (5 g、0.02 mol) を 3-シクロプロピル-3-オキソプロパン酸メチルエステル (14 g、0.1 mmol) で処理し、混合物を 100 °C にて一晩攪拌した。混合物を濃縮し、 $\text{SiO}_2$  カラムクロマトグラフィー (40 g  $\text{SiO}_2$  Combiflash HP Gold Column、0~100% EtOAc/ヘキサン勾配) によって精製して、中間体 34 (4 g、83%) を得た。

LCMS  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_3$  の必要値: 359.20。実測値 359.10

HPLC Tr (分)、純度%: 2.45、98%。

40

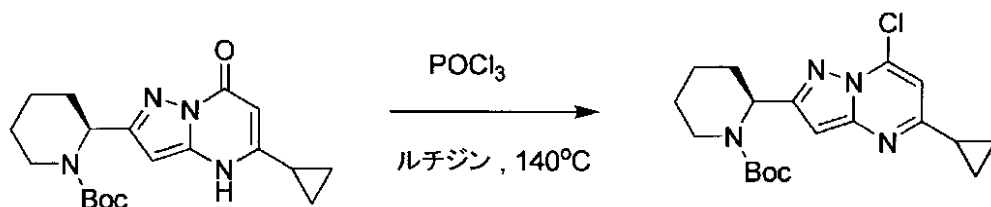
【0 4 6 0】

(実施例 34)

中間体 35 の調製

【0 4 6 1】

## 【化 7 5】



## 【0 4 6 2】

出発材料中間体 3 4 (400 mg、1.1 mmol) をルチジン (5 ml) に溶かし、この混合物に  $\text{POCl}_3$  (340 mg、2.2 mmol) を加え、混合物を 140°C にて加熱した。反応は 30 分で完了した。混合物を濃縮し、 $\text{SiO}_2$  カラムクロマトグラフィー (40 g  $\text{SiO}_2$  Combiflash HP Gold Column、0~100% EtOAc/ヘキサン勾配) によって精製して、中間体 3 5 (388 mg、92%) を得た。

LCMS  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{ClN}_4\text{O}_2$  の必要値: 377.17。実測値 377.11

HPLC Tr (分)、純度%: 3.21、98%。

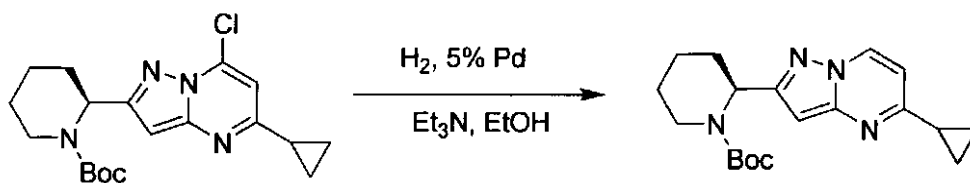
## 【0 4 6 3】

(実施例 3 5)

中間体 3 6 の調製

## 【0 4 6 4】

## 【化 7 6】



## 【0 4 6 5】

出発材料の中間体 3 5 (400 mg、1.1 mmol) を EtOH (10 ml) に溶かし、混合物に、炭素に担持されている 5% Pd (20 mg、0.053 mmol) および  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.5 ml) を加えた。混合物を水素バルーン下、室温にて 1.5 時間加熱した。混合物を濾過し、濾液を濃縮し、 $\text{SiO}_2$  カラムクロマトグラフィーによって精製して、中間体 3 6 (283 mg、80%) を得た。

LCMS  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2$  の必要値: 343.21。実測値 343.13

HPLC Tr (分)、純度%: 2.93、98%。

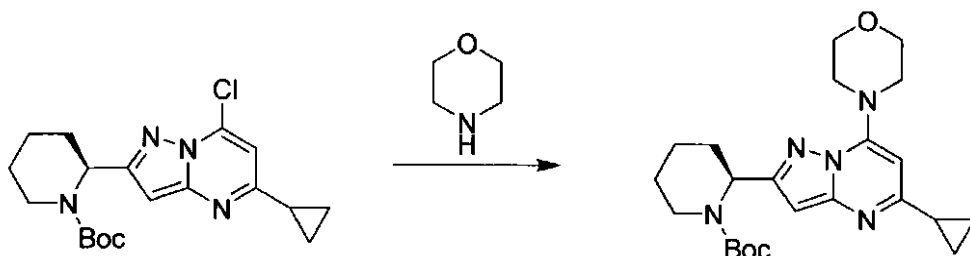
## 【0 4 6 6】

(実施例 3 6)

中間体 3 7 の調製

## 【0 4 6 7】

## 【化 7 7】



10

20

30

40

50

## 【0468】

出発材料の中間体35 (200 mg、0.55 mmol) をモルホリン (10 mL) に溶かし、混合物を室温にて30分間攪拌した。混合物を濃縮し、SiO<sub>2</sub> カラムクロマトグラフィーによって精製して、中間体37 (200 mg、88%) を得た。

LCMS m/z [M+H]<sup>+</sup> C<sub>23</sub>H<sub>33</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> の必要値: 428.26。実測値 428.17

HPLC Tr (分)、純度%: 2.90、98%。

## 【0469】

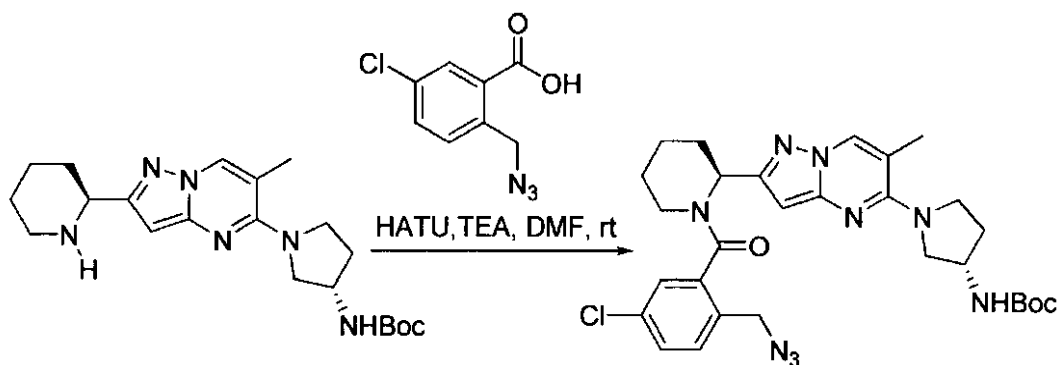
(実施例37)

中間体38の調製

10

## 【0470】

【化78】



20

## 【0471】

化合物32を合成するための手順に従って、中間体115 (54 mg、0.255 mmol) およびtert-ブチル(S)-1-(6-メチル-2-((S)-ピペリジン-2-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ピロリジン-3-イルカルバメート (中間体12 (79 mg、0.198 mmol)) から開始して、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中15~75%酢酸エチル) の後に、中間体38を白色の固体 (107 mg、90%) として合成した。

## 【0472】

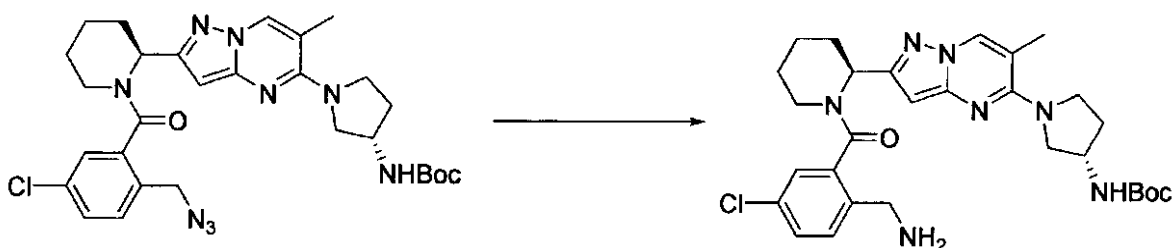
30

(実施例38)

中間体39の調製

## 【0473】

【化79】



40

## 【0474】

トリフェニルホスフィン (87 mg、0.332 mmol) を中間体38 (97 mg、0.163 mmol) のTHF (5 mL) 溶液に室温にて加えた。90分後に、水0.2 mLを加え、混合物を60℃にて一晩加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン中0~10%メタノール) によって精製して、中間体39 (44 mg、48%) を得た。

## 【0475】

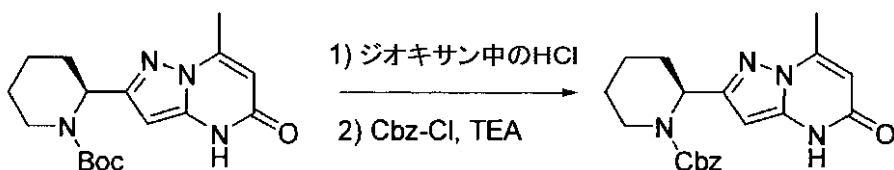
(実施例39)

50

中間体 40 の調製

【0476】

【化80】



【0477】

10

中間体 27 (1.68 g、5 mmol) をジオキサン中 4 N の HCl (5 mL) に溶かし、1 時間攪拌した。材料を減圧下で濃縮し、高真空下で乾燥させて、固体を得、次いで、これを、THF (10 mL) および TEA (2.1 mL、15 mmol) と混合した。Cbz-Cl (739  $\mu$ L、5.25 mmol) を滴下添加し、1 時間攪拌した。材料を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。有機抽出物を無水硫酸ナトリウム上に置き、次いで、減圧下で濃縮した。材料をシリカゲルカラム (ヘキサン中 0~80% EtOAc) で精製して、中間体 40 (929 mg、収率 51%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7.31 (m, 5H), 5.85 (s, 1H), 5.74 (s, 1H), 5.47 (m, 1H), 5.20–5.10 (m, 2H), 4.08 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.34 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.63–1.51 (m, 4H).

LC/MS (m/z): 367.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

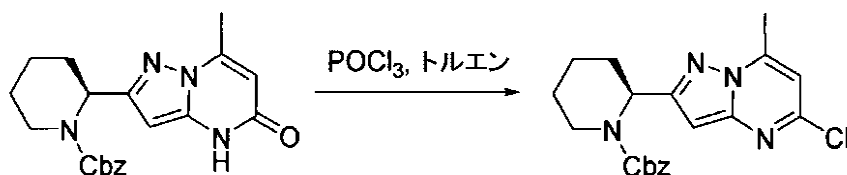
【0478】

(実施例 40)

中間体 41 の調製

【0479】

【化81】



【0480】

30

中間体 40 (848 mg、2.3 mmol) をトルエン (7 mL) と混合した。POCl<sub>3</sub> (635  $\mu$ L、6.94 mmol) を加え、110 °C にて 1.5 時間攪拌した。材料を減圧下で濃縮した。材料を酢酸エチルで溶かし、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で 2 回および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。有機抽出物を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、次いで、減圧下で濃縮した。材料をシリカゲルカラム (ヘキサン中 0~30% EtOAc) で精製して、中間体 41 (425 mg、収率 48%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7.29 (m, 5H), 6.88 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.64 (m, 1H), 5.21–5.10 (m, 2H), 4.12 (m, 1H), 3.08 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.41 (m, 1H), 1.94 (m, 1H), 1.67–1.49 (m, 4H).

LC/MS (m/z): 385.0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

【0481】

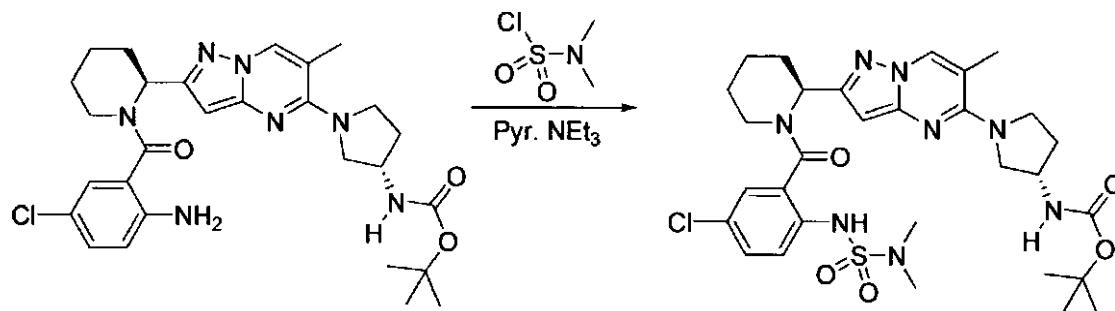
(実施例 41)

50

中間体 4 2 の調製

【0482】

【化82】



10

【0483】

中間体 1 4 (100 mg、0.18 mmol) のピリジン (2.00 mL) 溶液に、N, N-ジメチルスルファモイルクロリド (258 mg、0.19 mmol) およびトリエチルアミン (500  $\mu$ L、3.6 mmol) を加え、反応混合物を 90  $^{\circ}$ C にて一晩攪拌した。次いで、反応混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮した。粗製の残渣をコンビーフラッシュカラムクロマトグラフィー (0~100% EtOAc / ヘキサン) によって精製して、中間体 4 2 (20 mg、17%) を得た。

20

LCMS ( $m/z$ ) 661.09 [ $M+H$ ]<sup>+</sup>

MW 660.26。

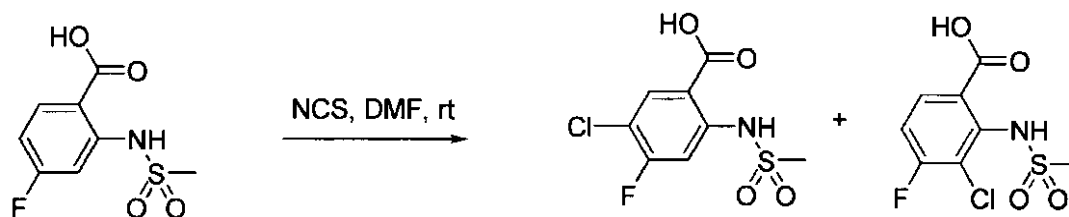
【0484】

(実施例 4 2)

中間体 4 3 の調製

【0485】

【化83】



30

5 : 1

【0486】

N-クロロスクシンイミド (239 mg、1.79 mmol) を、4-フルオロ-2-(メチルスルホンアミド)安息香酸 (351 mg、1.51 mmol) の DMF (9 mL) 溶液に室温にて加えた。一晩攪拌した後に、混合物を水 90 mL の中に注ぎ入れ、酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた有機層を水およびブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、減圧下で濃縮して、中間体 4 3 (384 mg、95%) を 5-クロロ-4-フルオロ-2-(メチルスルホンアミド)安息香酸と 3-クロロ-4-フルオロ-2-(メチルスルホンアミド)安息香酸との 5:1 混合物として得、これをさらに精製することなく使用した。

40

LCMS  $m/z$  [ $M+H$ ]<sup>-</sup> C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>ClFNO<sub>4</sub>S の必要値: 265.98。実測値 266.07。

【0487】

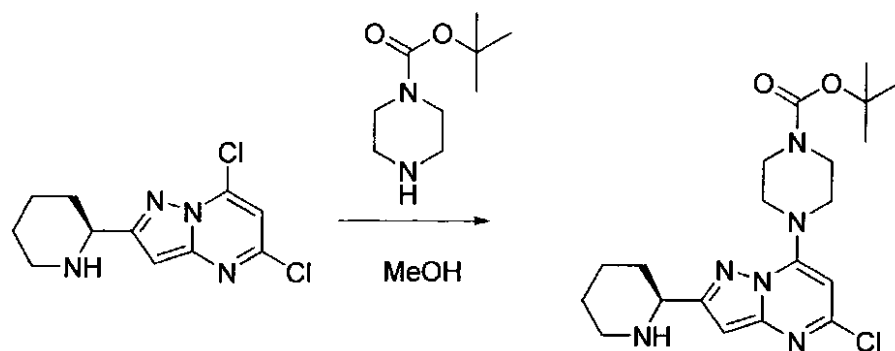
(実施例 4 3)

中間体 4 4 の調製

50

【0488】

【化84】



10

【0489】

中間体30 (1 g、3.7 mmol) を MeOH (5 ml) に溶かし、溶液に、1-N-Boc-ピペラジン (0.83 g、4.4 mmol) を加えた。反応混合物を室温にて10分間攪拌した。溶媒を減圧蒸発させ、残渣をコンビーフラッシュカラムクロマトグラフィー (0~50% MeOH / DCM) で精製して、中間体44 (1.7 g、100%) を得た。

LCMS (m/z) 421.05 [M+H]<sup>+</sup>

MW 420.20。

20

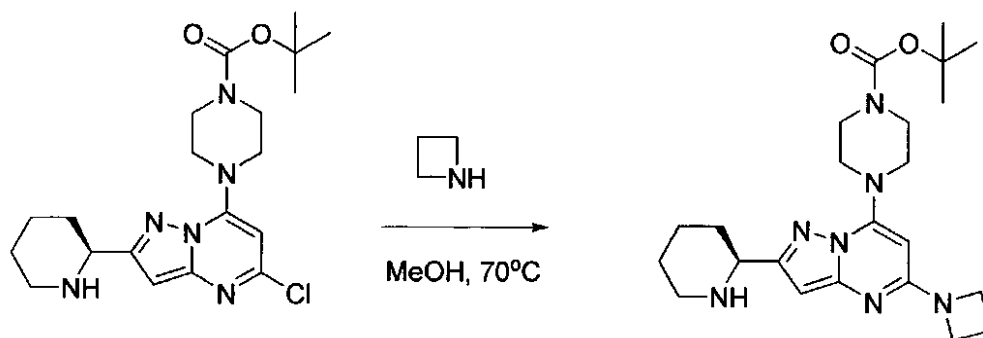
【0490】

(実施例44)

中間体45の調製

【0491】

【化85】



30

【0492】

中間体44 (800 mg、1.9 mmol) を MeOH (3 ml) に溶かし、溶液に、アゼチジン (1 g、19 mmol) を加えた。反応混合物を70℃にて一晩加熱した。溶媒を減圧蒸発させ、残渣をコンビーフラッシュカラムクロマトグラフィー (0~60% MeOH / DCM) で精製して、中間体45 (0.54 g、65%) を得た。

LCMS (m/z) 442.39 [M+H]<sup>+</sup>

MW 441.57。

40

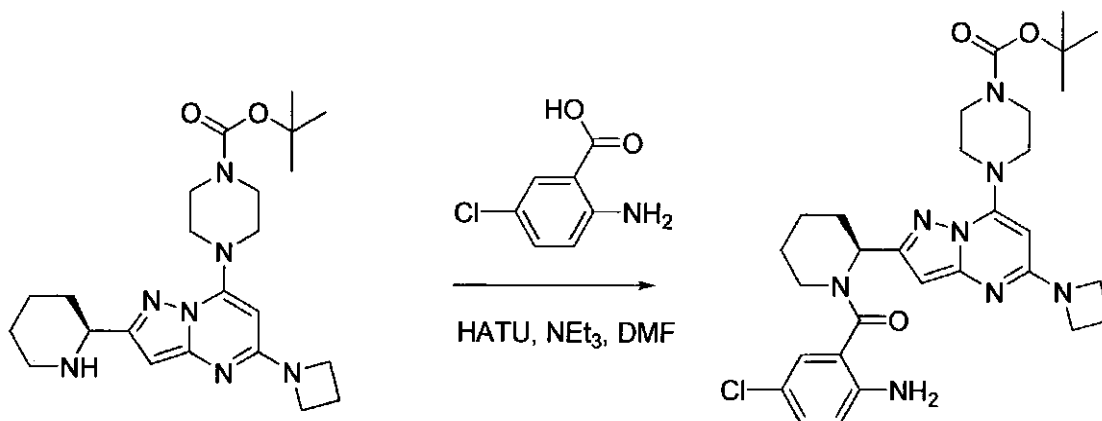
【0493】

(実施例45)

中間体46の調製

【0494】

## 【化 8 6】



10

## 【0 4 9 5】

2-アミノ-5-クロロ安息香酸 (340 mg、1.96 mmol) および HATU (930 mg、2.44 mmol) を DMF (3 ml) に溶かした。反応混合物を室温にて 10 分間攪拌した。上記溶液に、中間体 45 (500 mg、1.22 mmol) および NEt<sub>3</sub> (680 μl) を加えた。反応物を室温にて 30 分間攪拌し、ブライン (10 ml) でクエンチし、次いで、EtOAc (20 ml) で抽出した。有機層をブライン (10 ml) で 2 回洗浄し、次いで、減圧下で蒸発させた。残渣をコンビーフラッシュカラムクロマトグラフィー (0~100% EtOAc/ヘキサン) で精製して、中間体 46 (0.5 g、75%) を得た。

20

LCMS (m/z) 595.28 [M+H]<sup>+</sup>

MW 594.14。

## 【0 4 9 6】

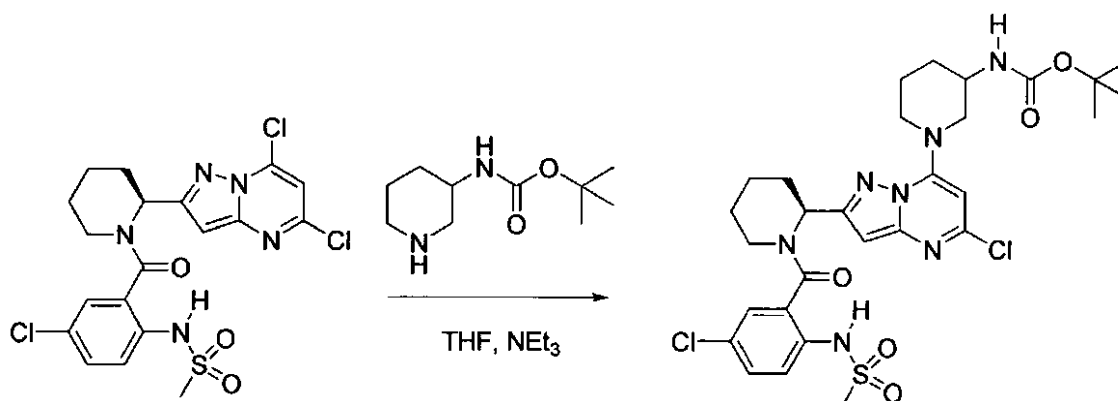
(実施例 46)

中間体 47 の調製

## 【0 4 9 7】

## 【化 8 7】

30



40

## 【0 4 9 8】

中間体 33 (50 mg、0.1 mmol) を THF (2 mL) に溶かし、溶液に、(S)-3-(Boc-アミノ)ピペリジン (22 mg、0.11 mmol) および NEt<sub>3</sub> (27 μl) を加えた。反応混合物を室温にて一晩攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をコンビーフラッシュカラムクロマトグラフィー (0~50% MeOH/DCM) で精製して、中間体 47 (29 mg、44%) を得た。

## 【0 4 9 9】

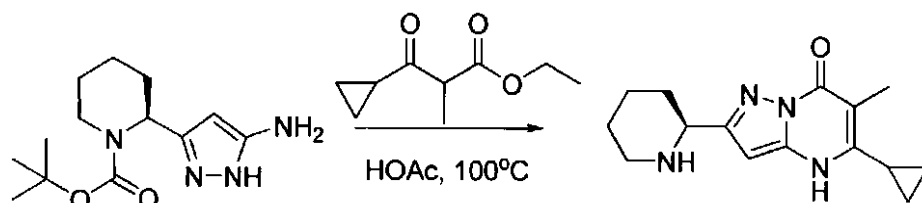
(実施例 47)

中間体 48 の調製

50

【0500】

【化88】



【0501】

3-(5-アミノ-1H-ピラゾール-3-イル)-モルホリン-4-カルボン酸 tert-ブチルエステルおよび中間体4(100mg、0.37mmol)をHOAc(2ml)に溶かし、3-シクロプロピル-2-メチル-3-オキソプロピオン酸エチルエステル(0.24ml、1.88mmol)を加えた。材料を還流にて1時間攪拌し、減圧下で濃縮した。物質を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。有機抽出物を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、次いで、減圧下で濃縮した。材料をCombiflashシリカゲルカラム(DCM中0~80% MeOHの直線勾配)で精製して、中間体48(78mg、71%)を得た。

10

LCMS (m/z) 273.25 [M+H]<sup>+</sup>

MW 272.16。

【0502】

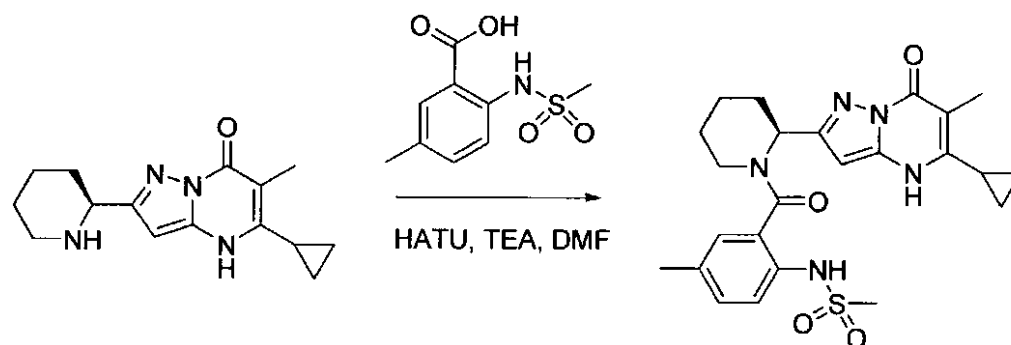
(実施例48)

中間体49の調製

20

【0503】

【化89】



30

【0504】

5-メチル-2-[(メチルスルホニル)アミノ]安息香酸(126mg、0.55mmol)のDMF(3ml)溶液に、HATU(281mg、0.74mmol)を加え、室温にて20分間攪拌した。上記溶液に、DMF(1ml)中の中間体48を加え、続いて、TEA(0.1ml)を加えた。反応物を室温にて1時間攪拌した。酢酸エチルで希釈し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。有機抽出物を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、次いで、減圧下で濃縮した。残渣を分取HPLCで精製して、中間体49(110mg、62%)を得た。

40

LCMS (m/z) 474.23 [M+H]<sup>+</sup>

MW 483.19。

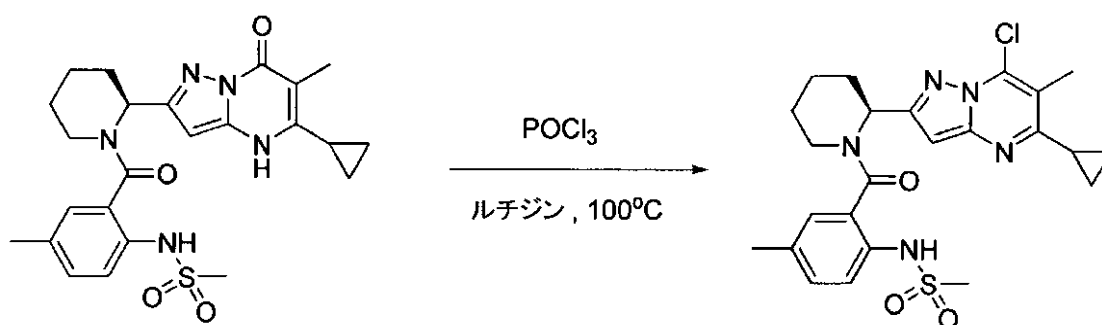
【0505】

(実施例49)

中間体50の調製

【0506】

## 【化 9 0】



10

## 【0507】

中間体 49 (30 mg、0.06 mmol) を  $\text{POCl}_3$  (30  $\mu\text{L}$ ) とルチジン (2 mL) 中で混合し、100°Cにて3時間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮した。材料をDCMに溶かし、CombiFlashシリカゲルカラム (ヘキサン中0~80% EtOAcの直線勾配) で精製して、中間体 50 (15 mg、48%) を得た。

LCMS ( $m/z$ ) 502.10  $[\text{M}+\text{H}]^+$

MW 501.03。

## 【0508】

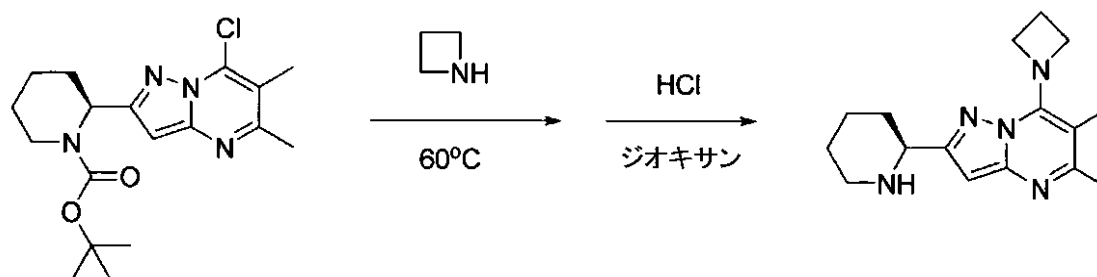
(実施例 50)

中間体 51 の調製

20

## 【0509】

## 【化 9 1】



30

## 【0510】

中間体 19 (200 mg、0.55 mmol) をアゼチジン (1 mL) に溶かし、反応混合物を60°Cにて30分間加熱した。溶媒を蒸発させ、残渣を1,4-ジオキサンに再び溶かし、4NのHCl (1 mL) を上記溶液に加えた。反応混合物を室温にて2時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を分取HPLC (0~100%  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ ) で精製して、中間体 51 (144 mg、92%) を得た。

LCMS ( $m/z$ ) 286.21  $[\text{M}+\text{H}]^+$

MW 285。

## 【0511】

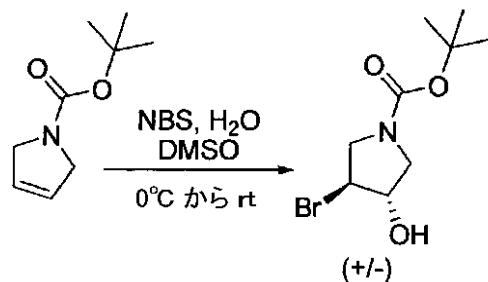
(実施例 51)

中間体 52 の調製

40

## 【0512】

## 【化 9 2】



## 【0513】

10

DMSO 7 mL および水 0.3 mL 中の tert-ブチル 2,5-ジヒドロ-1H-ピロロール-1-カルボキシレート (955 mg、5.64 mmol) の溶液を 0°C に冷却した。NBS (1.51 g、8.44 mmol) を 8 分かけて徐々に加え、次いで、反応混合物を室温まで加温した。4 時間後に、混合物を水 100 mL の中に注ぎ入れ、酢酸エチル (2 × 70 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 100 mL およびブライン 100 mL で洗浄し、次いで、乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、減圧下で濃縮して、中間体 52 (1.48 g、99%) を黄色のフィルムとして得、これをさらに精製することなく、次のステップで使用した。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 4.46 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 4.02 (dd, J = 5.2 Hz, 1.3 Hz), 3.81 (m, 2H), 3.40 (m, 1H), 1.46 (s, 9H)。

20

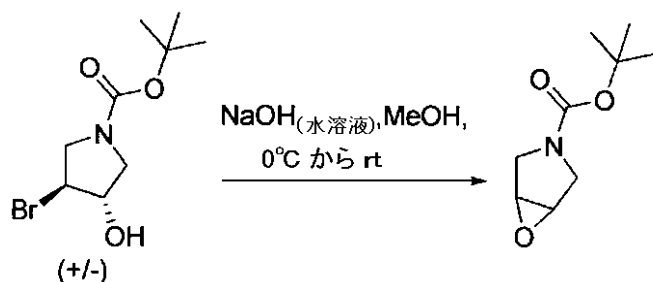
## 【0514】

(実施例 52)

中間体 53 の調製

## 【0515】

## 【化 9 3】



30

## 【0516】

中間体 52 (467 mg、1.75 mmol) のメタノール (7 mL) 溶液に 0°C にて、1.0 N の NaOH 水溶液 (2.4 mL、2.4 mmol) を徐々に加えた。反応混合物を室温まで加温し、一晩攪拌した。次いで、メタノールを減圧下で濃縮し、水 20 mL を加えた。水性層を酢酸エチル (3 × 25 mL) で抽出し、合わせた有機層をブライン 50 mL で洗浄し、次いで、乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、減圧下で濃縮して、中間体 53 (1.48 g、99%) を無色の油状物として得、これをさらに精製することなく、次のステップで使用した。

40

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 3.80 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.73 (d, J = 12.8 Hz), 3.65 (d, J = 3.2 Hz, 2H), 3.31 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 3.28 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 1.43 (s, 9H)。

## 【0517】

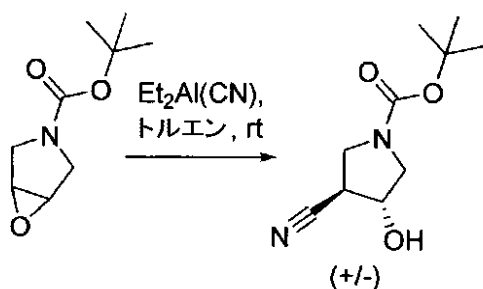
(実施例 53)

中間体 54 の調製

50

【0518】

【化94】



10

【0519】

ジエチルアルミニウムシアニドのトルエン溶液（1.0 M、3.3 mL、3.3 mmol）を中間体53（298 mg、1.61 mmol）のトルエン（9 mL）溶液に室温にて徐々に加えた。一晩撹拌した後に、1.0 NのNaOH溶液（水溶液）を徐々に加えることによって、反応混合物を慎重にクエンチし（注意：発熱性）、次いで、水15 mLで希釈した。水性層を酢酸エチル（2×60 mL）で抽出し、合わせた有機層を水（2×60 mL）およびブライン60 mLで洗浄し、次いで、乾燥させ（MgSO<sub>4</sub>）、濾過し、減圧下で濃縮して、中間体54（314 mg、85%）を薄黄色の油状物として得、これをさらに精製することなく使用した。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 4.63 (m, 1H), 3.80–3.61 (m, 3H), 3.36 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.64 (br s, 1H), 1.47 (s, 9H)。

20

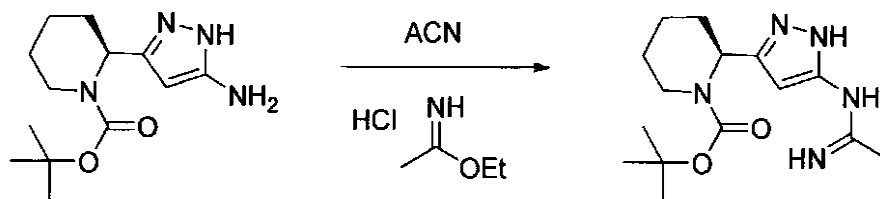
【0520】

(実施例54)

中間体55の調製

【0521】

【化95】



30

【0522】

中間体4（266 mg、1 mmol）をアセトニトリル（5 mL）に溶かした。次いで、エチルアセトイミデート塩酸塩（247 mg、2 mmol）を加え、続いて、酢酸（57 μL、1 mmol）を滴下添加した。エタノール（1 mL）を加え、反応混合物を48時間撹拌した。生じた固体を濾過し、アセトニトリルで洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、分取HPLC（水中5～95%アセトニトリル、0.1%酢酸緩衝液）で精製して、中間体55（185 mg、60%）を得た。

40

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 5.93 (s, 1H), 5.45 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 2.78 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.18 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 1.70–1.60 (m, 2H), 1.47 (m, 12H).  
LC/MS (m/z): 308.1 [M+H]<sup>+</sup>.

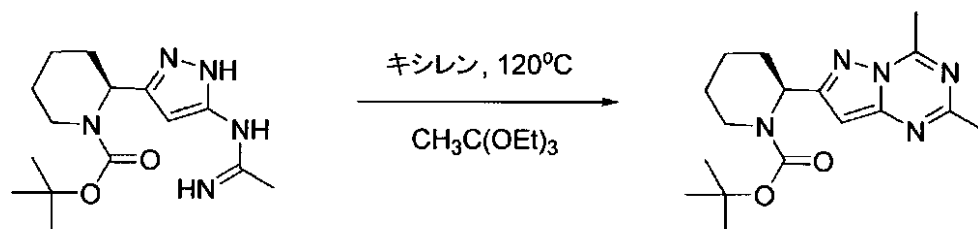
【0523】

(実施例55)

中間体56の調製

【0524】

## 【化 9 6】



## 【0525】

中間体 55 (31 mg、0.1 mmol) をキシレン (2 mL) と混合した。オルト酢酸トリエチル (60  $\mu$ L、0.33 mmol) を加え、反応混合物を 120  $^{\circ}$ C にて 24 時間攪拌した。室温に冷却した後に、混合物を減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 40% EtOAc) で精製して、中間体 56 (16 mg、48%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  6.30 (s, 1H), 5.54 (m, 1H), 4.04 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.47 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 1.65 (m, 2H), 1.47 (m, 12H).

LC/MS (m/z): 332.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

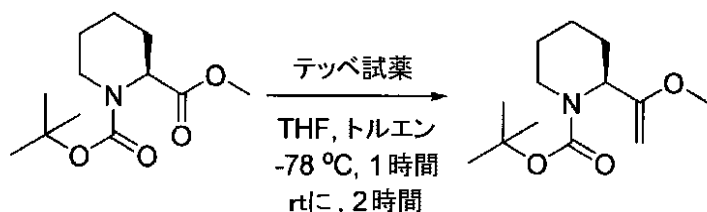
## 【0526】

(実施例 56)

中間体 57 の調製

## 【0527】

## 【化 9 7】



## 【0528】

中間体 2 (1.52 g、6.26 mmol) の無水 THF (15 mL) 溶液をアルゴン下で -78  $^{\circ}$ C に冷却した。テッベ試薬の溶液 (トルエン中 0.5 M、15 mL、7.5 mmol) を滴下添加し、反応混合物を -78  $^{\circ}$ C にて 1 時間攪拌し、次いで、室温まで加温した。2 時間後に、反応混合物を滴下漏斗に入れ、次いで、1 N の NaOH (水溶液) の攪拌溶液が入っている 500 mL 丸底フラスコに 0  $^{\circ}$ C にて滴下添加した。添加が完了した後に、酢酸エチル 75 mL を加え、混合物を一晩激しく攪拌した (黄色の沈殿物)。次いで、混合物を中等級フリット (medium frit) で濾過し、濾液を分液漏斗に加えた。水性層を分離した後に、残りの有機層をブライン (2  $\times$  125 mL) で洗浄し、乾燥させ ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濾過し、減圧下で濃縮すると、黄色の油状残渣が残った。ヘキサンを加えて、さらなる固体を破碎し、混合物を濾過した。濾液を濃縮し、残りの残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 0~25% 酢酸エチル) によって精製して、中間体 57 (332 mg、22%) を透明な油状物として得た。

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  4.74 (m, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 2.91 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 1.65-1.50 (m, 3H), 1.47 (s, 9H), 1.45-1.32 (m, 2H).

## 【0529】

10

20

30

40

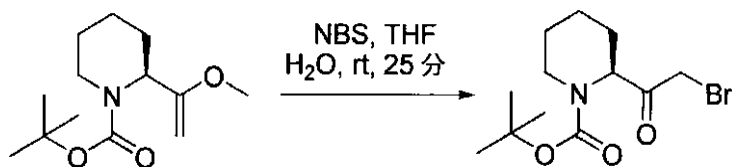
50

(実施例 57)

中間体 58 の調製

【0530】

【化98】



10

【0531】

NBS (339 mg、1.89 mmol) を、THF 10 mL および水 3 mL 中の中間体 57 (454 mg、1.88 mmol) の溶液に室温にて徐々に加えた。25 分後に、反応混合物を飽和  $\text{NaHCO}_3$  (水溶液) 45 mL に注いだ。水性層を酢酸エチル (3 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン 75 mL で洗浄し、乾燥させ ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濾過し、減圧下で濃縮した。生じた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 5 ~ 20 % 酢酸エチル) して、中間体 58 (219 mg、40 %) を透明な油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  4.89 (m, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.05–2.75 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 1.75–1.61 (m, 3H), 1.47 (s, 9H), 1.44–1.33 (m, 2H)。

20

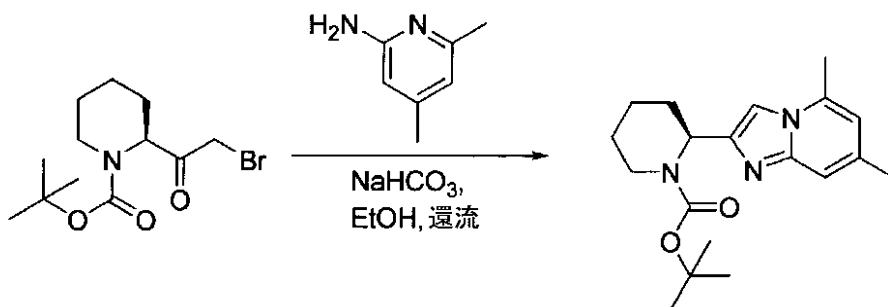
【0532】

(実施例 58)

中間体 59 の調製

【0533】

【化99】



30

【0534】

エタノール 3 mL 中の中間体 58 (73 mg、0.238 mmol)、 $\text{NaHCO}_3$  (41 mg、0.488 mmol)、および 2,4-ジメチル-6-アミノピリジン (60 mg、0.491 mmol) の混合物を一晩還流加熱した。室温に冷却した後に、反応混合物を減圧下で濃縮し、分取 HPLC (水 (0.1 % トリフルオロ酢酸を含む) 中 15 ~ 100 % アセトニトリル (0.1 % トリフルオロ酢酸を含む)) によって精製して、凍結乾燥の後に、中間体 59 (6.0 mg、7.6 %) を固体のトリフルオロ酢酸塩として得た。

40

LCMS  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2$  の必要値: 330.21。実測値 330.38。

【0535】

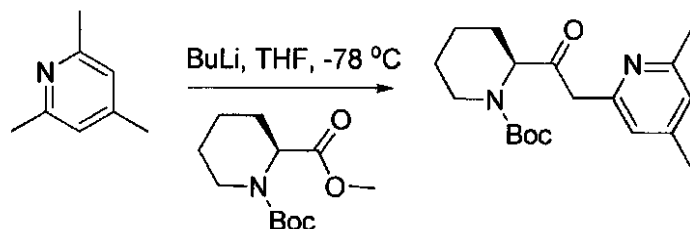
(実施例 59)

中間体 60 の調製

【0536】

50

## 【化100】



## 【0537】

コリジン（1 g、8.25 mmol）のTHF（5 mL）溶液を−78 °Cに冷却し、BuLi（5.15 mL、ヘキサン中1.6 M）を滴下添加した。すぐに、暗赤色が生じた。溶液を−78 °Cにて10分間攪拌した。THF（5 mL）中の中間体2（0.5 g、0.2 mmol）を滴下添加し、−78 °Cにて15分間攪拌した。溶液をTHF（2 mL）中の酢酸（0.5 mL）でクエンチし、室温まで加温した。揮発性物質を減圧下で部分的に除去し、EtOAc（50 mL）を加えた。有機層をブライン（2×50 mL）で洗浄し、乾燥させ、減圧下で濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中0～60 % EtOAc）によって、中間体60を無色の油状物（1.36 g、91 %）として得た。

LCMS  $m/z$   $[M+H]^+$  332.99。

HPLC Tr（分）、純度%：2.34、60 %。

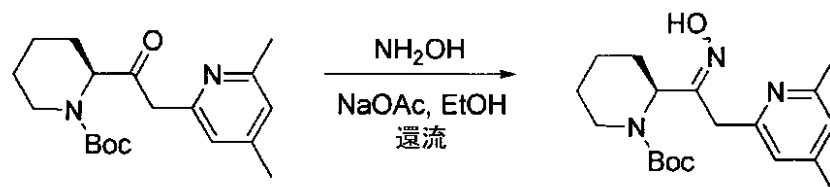
## 【0538】

（実施例60）

中間体61の調製

## 【0539】

## 【化101】



## 【0540】

中間体60（1.3 g、3.91 mmol）、ヒドロキシルアミン（1.35 g、19.5 mmol）、およびNaOAc（1.92 g、23.46 mmol）を還流にて、EtOH（20 mL）中で1時間攪拌した。揮発性物質を減圧下で部分的に除去した。EtOAc（50 mL）を加え、有機層をブライン（2×50 mL）で洗浄し、乾燥させ、減圧下で濃縮した。化合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中0～60 % EtOAc）によって精製して、中間体61を無色の油状物（1.10 g、81 %）として得た。

LCMS  $m/z$   $[M+H]^+$  348.04

HPLC Tr（分）、純度%：2.28、80 %。

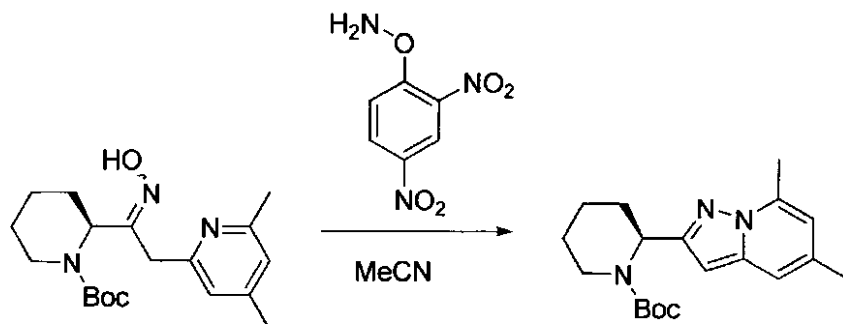
## 【0541】

（実施例61）

中間体62の調製

## 【0542】

## 【化 102】



10

## 【0543】

中間体 61 (0.348 g、1.0 mmol) および *O*-(2,4-ジニトロフェニル)-ヒドロキシルアミン (0.239 g、1.2 mmol) を MeCN 中、窒素下で 16 時間攪拌した。Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.5 g) を加え、懸濁液を室温にて 2 時間攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、残渣を MeCN/水に溶かし、分取 HPLC (5~95% H<sub>2</sub>O/MeCN、0.1% TFA) によって精製して、中間体 62 を無色の粉末 (0.119 g、34%) として得た。

LCMS m/z [M+H]<sup>+</sup> 329.95

HPLC Tr (分)、純度% : 2.81、98%。

## 【0544】

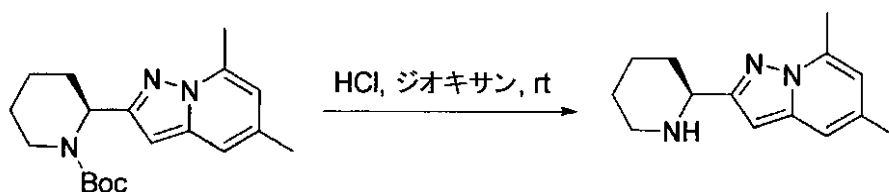
(実施例 62)

中間体 63 の調製

20

## 【0545】

## 【化 103】



30

## 【0546】

中間体 62 (0.119 g、0.362 mmol) をジオキサン (2 mL) 中で攪拌し、HCl (4 mL、ジオキサン中 4 M) を室温にて加え、1 時間攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去して、中間体 63 の HCl 塩をオフホワイト色の粉末 (0.125 g、>100%) として得た。

LCMS m/z [M+H]<sup>+</sup> 230.16

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) : δ 9.44 (s, 2H), 7.36 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.46 (m, 1H), 3.28 (d, 12.4 Hz, 1H), 3.04 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.10 (d, 13.6 Hz), 1.93-1.78 (m, 4H), 1.66 (m, 1H).

HPLC Tr (分)、純度% : 1.34、98%。

40

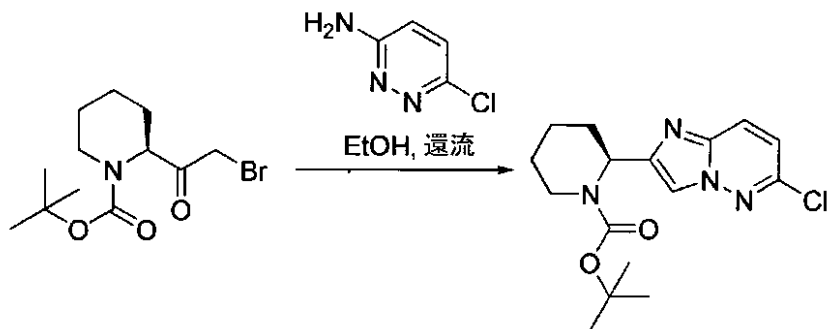
## 【0547】

(実施例 63)

中間体 64 の調製

## 【0548】

## 【化104】



10

## 【0549】

エタノール 1.2 mL 中の中間体 58 (14 mg、0.046 mmol) および 6-クロロピリダジン-3-アミン (17 mg、0.131 mmol) の混合物を一晩還流加熱した。室温に冷却した後に、反応混合物を減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 5~50% 酢酸エチル) によって精製して、中間体 64 を透明なフィルム (9 mg、60%) として得た。

LCMS  $m/z$   $[M+H]^+$   $C_{17}H_{22}ClN_3O_2$  の必要値: 337.14。実測値 337.04。

## 【0550】

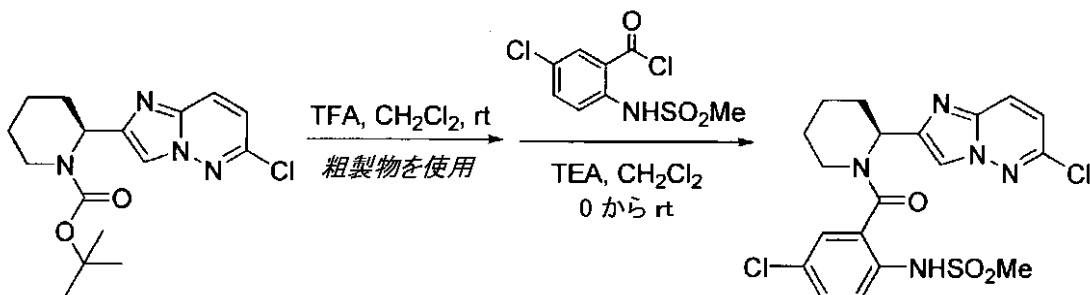
(実施例 64)

中間体 65 の調製

20

## 【0551】

## 【化105】



30

## 【0552】

トリフルオロ酢酸 (0.070 mL、0.831 mmol) を中間体 64 (8 mg、0.024 mmol) の  $CH_2Cl_2$  (1 mL) 溶液に加えた。一晩攪拌した後に、LC/MS によって、Boc 基の完全な除去が示された。反応混合物を減圧下で濃縮し、真空下で 2 時間乾燥させた。生じた残渣を無水  $CH_2Cl_2$  1.5 mL に溶かした溶液に、5-クロロ-2-(メチルスルホンアミド)ベンゾイルクロリド (6.5 mg、0.0252 mmol) を加えた。混合物を 0°C に冷却し、トリエチルアミン (7.0  $\mu$ L、0.049 mmol) を加え、生じた混合物を室温まで加温し、一晩攪拌した。LC/MS モニタリングによって、中間体 65 (11.5 mg、99%) への完全な変換が示された。反応混合物を減圧下で濃縮し、さらに精製することなく使用した。

40

LCMS  $m/z$   $[M+H]^+$   $C_{19}H_{19}Cl_2N_5O_3S$  の必要値: 468.06。実測値 467.89。

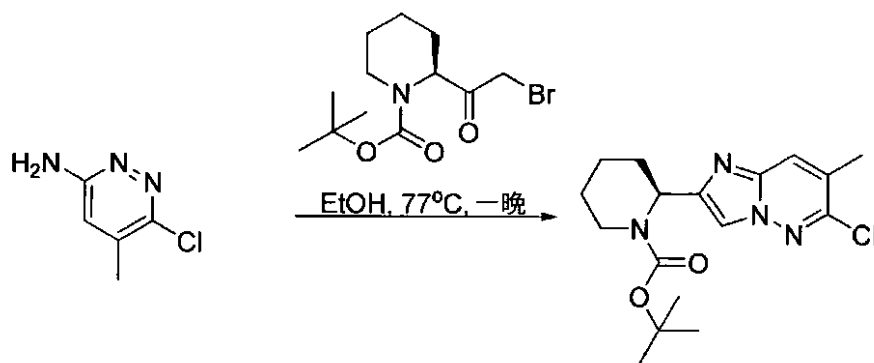
## 【0553】

(実施例 65)

中間体 66 の調製

## 【0554】

## 【化 106】



10

## 【0555】

エタノール 16 mL 中の中間体 58 (293 mg、0.958 mmol) および 6-クロロ-5-メチルピリダジン-3-アミン (195 mg、1.35 mmol) の混合物を 77°C にて一晩加熱した。室温に冷却した後に、反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 5~100% 酢酸エチル) によって精製して、中間体 66 (125 mg、38%) を白色の固体として得た。

LCMS  $m/z$   $[M+H]^+$   $C_{17}H_{23}ClN_4O_2$  の必要値: 351.15。実測値 351.12。

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7.76 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.57 (m, 1H), 4.09 (m, 1H), 2.89 (m, 1H), 2.52 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.86 (m, 1H), 1.70–1.30 (m, 4H), 1.47 (s, 9H)。

20

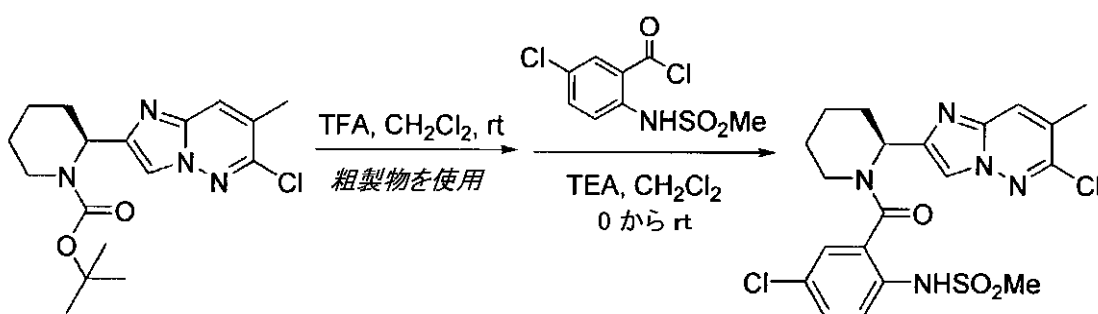
## 【0556】

(実施例 66)

中間体 67 の調製

## 【0557】

## 【化 107】



30

## 【0558】

中間体 65 を合成するための手順に従って、中間体 66 (120 mg、0.343 mmol) から開始して、中間体 67 (129 mg、78%) を白色の固体として合成した。LCMS  $m/z$   $[M+H]^+$   $C_{20}H_{21}Cl_2N_5O_3S$  の必要値: 482.07。実測値 481.86。

40

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz):  $\delta$  10.0 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.73–7.53 (m, 2H), 7.37–7.30 (m, 1H), 6.27 (s, 1H), 3.31 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.27 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 1.68–1.38 (m, 4H)。

## 【0559】

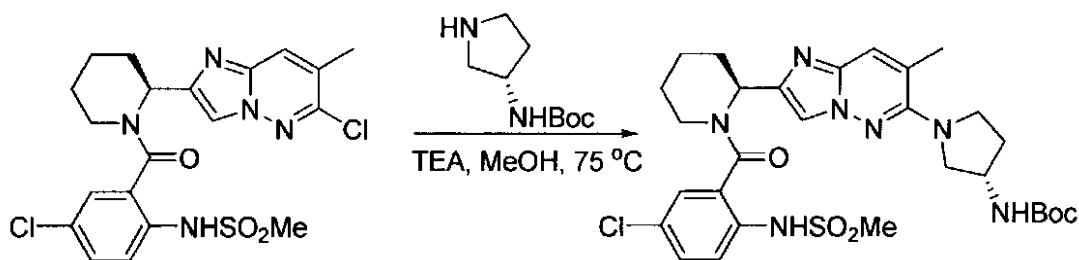
(実施例 67)

50

## 中間体 68 の調製

【0560】

【化108】



10

【0561】

トリエチルアミン (0.35 mL、2.51 mmol) を、無水メタノール 9 mL 中の中間体 67 (109 mg、0.226 mmol) および (S)-tert-ブチルピロリジン-3-イルカルバメート (469 mg、2.52 mmol) の混合物に加えた。混合物を 75 °C にて一晩加熱した。分析 HPLC によって、中間体 68 への約 15 % の変換率が示された。追加の (S)-tert-ブチルピロリジン-3-イルカルバメート (1.81 g) をトリエチルアミン (0.9 mL) と共に加え、混合物を再び 5 日間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮し、生じた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 10 ~ 50 % 酢酸エチル) によって精製して、中間体 68 (91 mg、64 %) を白色の固体として得た。

20

LCMS  $m/z$   $[M+H]^+$   $C_{29}H_{38}ClN_7O_5S$  の必要値：632.23。実測値 632.55。

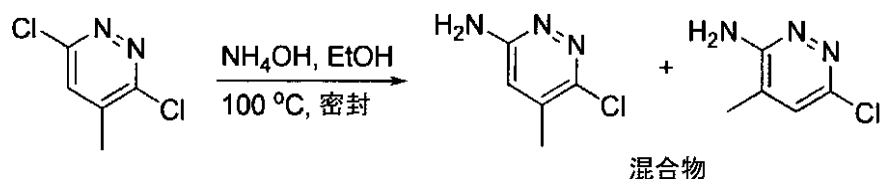
【0562】

(実施例 68)

## 中間体 69 の調製

【0563】

【化109】



30

【0564】

28 %  $NH_4OH$  3.3 mL およびエタノール 2 mL 中の、3,6-ジクロロ-4-メチルピリダジン (333 mg、2.04 mmol) の混合物を 100 °C にて、密閉管中で 48 時間加熱した。室温に冷却した後に、反応混合物を減圧下で濃縮した。生じた固体をエーテルで洗浄およびデカンテーション (5 ×) して、薄黄色の固体 (123 mg、42 %) を、分析 HPLC によると 6-クロロ-5-メチルピリダジン-3-アミンおよび中間体 69 の 55 / 45 混合物として得た。

40

LCMS  $m/z$   $[M+H]^+$   $C_5H_6ClN_3$  の必要値：144.03。実測値 144.10。

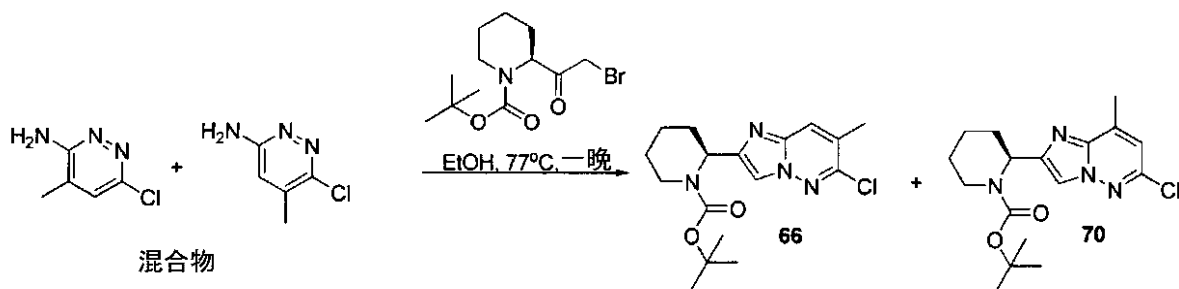
【0565】

(実施例 69)

## 中間体 70 の調製

【0566】

## 【化 1 1 0】



10

## 【0 5 6 7】

中間体 58 (105 mg、0.343 mmol) と、エタノール 6 mL 中の 6-クロロ-5-メチルピリダジン-3-アミンおよび中間体 69 (75 mg、0.521 mmol) の混合物との混合物を 77°C にて一晩加熱した。室温に冷却した後に、反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中 5～40% 酢酸エチル）によって精製して、中間体 70 (7 mg、6%) を最初に溶離する生成物として得、続いて、その異性体の中間体 66 (17 mg、14%) を得た。

中間体 70: LCMS  $m/z$   $[M+H]^+$   $C_{17}H_{23}ClN_4O_2$  の必要値: 351.15。実測値 351.04。

## 【0 5 6 8】

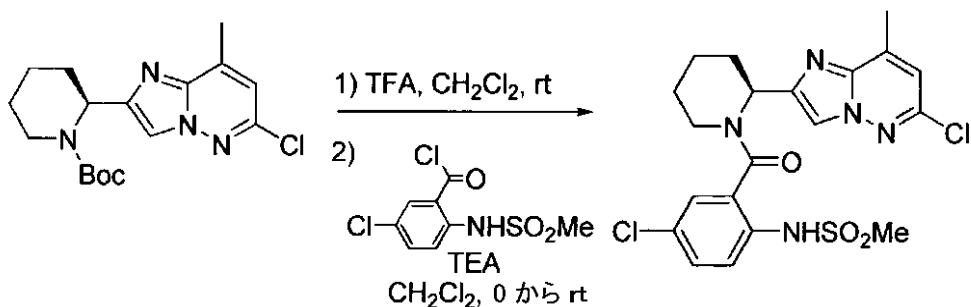
20

(実施例 70)

中間体 72 の調製

## 【0 5 6 9】

## 【化 1 1 1】



30

## 【0 5 7 0】

中間体 65 を合成するための手順に従って、ただし、中間体 70 (7 mg、0.020 mmol) から開始して、中間体 72 を透明なフィルム (5.8 mg、60%) として回収した。

LCMS  $m/z$   $[M+H]^+$   $C_{20}H_{21}Cl_2N_5O_3S$  の必要値: 482.07。実測値 481.94。

## 【0 5 7 1】

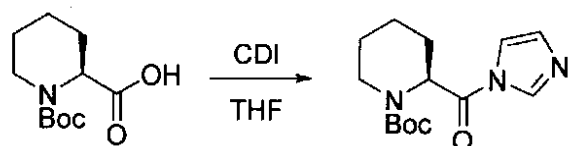
40

(実施例 71)

中間体 73 の調製

## 【0 5 7 2】

## 【化 1 1 2】



## 【0 5 7 3】

50

(S)-1-(tert-butoxycarbonyl)piperidine-2-carboxylic acid (30.0 g, 130 mmol) のテトラヒドロフラン (260 mL) 溶液に、カルボニルジイミダゾール (21.2 g, 130 mmol) を室温にて加えた。18 時間後に、反応混合物を減圧下で濃縮し、粗製の残渣を酢酸エチル (600 mL) と水 (200 mL) とに分配した。相を分離し、有機層を水 (200 mL)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (200 mL)、および飽和塩化ナトリウム溶液 (200 mL) で洗浄した。有機層を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、減圧下で濃縮して、中間体 73 (36 g, 99%) を白色の結晶質の固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  8.21 (br s, 1H), 7.51 (br s, 1H), 7.08 (br s, 1H), 5.45–5.01 (m, 1H), 3.92 (br d,  $J=13.6$  Hz, 1H), 3.39–3.05 (m, 1H), 2.13–1.98 (m, 1H), 1.96–1.82 (m, 1H), 1.78–1.56 (m, 2H), 1.55–1.30 (m, 11H).

$R_f = 0.30$  (50% 酢酸エチル/ヘキサン)。

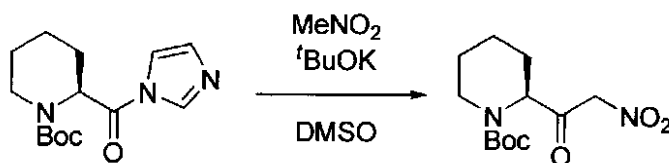
【0574】

(実施例 72)

中間体 74 の調製

【0575】

【化 113】



【0576】

カリウム 2-メチルプロパン-2-オレート (14.5 g, 129 mmol) のジメチルスルホキシド (129 mL) 溶液に、ニトロメタン (6.93 mL, 129 mmol) を室温にて加えた。1 時間後に、中間体 73 (36.0 g, 129 mmol) のジメチルスルホキシド溶液を、カニューレを介して加え、反応混合物を室温にて攪拌した。15 時間後に、酢酸 (50 mL) を加え、生じた混合物をジクロロメタン (400 mL) と水 (1 L) とに分配した。相を分離し、水性層をジクロロメタン ( $3 \times 400$  mL) で抽出した。合わせた有機層を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製の残渣を  $\text{SiO}_2$  カラムクロマトグラフィー (330 g  $\text{SiO}_2$  Combiflash HP Gold Column、0~100% 酢酸エチル/ヘキサン) によって精製して、中間体 74 (35.2 g, 99%) を黄色の固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  5.36 (s, 2H), 4.73 (br s, 1H), 4.09–3.74 (m, 1H), 3.04–2.69 (m, 1H), 2.14 (br d,  $J=10.6$  Hz, 1H), 1.75–1.55 (m, 3H), 1.54–1.39 (m, 11H). LCMS (ESI)  $m/z$  271.42  $[\text{M}-\text{H}]^-$ ,  $t_R = 2.48$  分。

$R_f = 0.70$  (50% 酢酸エチル/ヘキサン)。

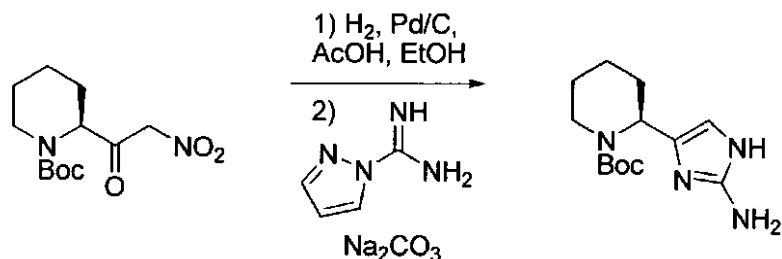
【0577】

(実施例 73)

中間体 75 の調製

【0578】

## 【化 1 1 4】



## 【0 5 7 9】

10

エタノール（3.6 mL）中の炭素上のパラジウム（10重量%、78.0 mg、73.0  $\mu\text{mol}$ ）の懸濁液に、中間体74（400 mg、1.47 mmol）を室温にてアルゴン雰囲気下に加えた。反応容器から気体を抜き、かつ反応容器に水素ガスを再充填し（3 $\times$ ）、水素ガスを充填したバルーンを容器に取り付けた。反応混合物を2時間激しく攪拌し、2時間たった時点で、反応物をセライトパッドで濾過した。濾液に、1H-ピラゾール-1-カルボキシイミドアミド（323 mg、2.20 mmol）を、続いて、炭酸ナトリウム（233 mg、2.20 mmol）を加え、生じた混合物を室温にて攪拌した。16時間後に、反応混合物を酢酸エチル（150 mL）と水（150 mL）とに分配した。相を分離し、水性層を酢酸エチル（2 $\times$ 150 mL）で抽出した。合わせた有機層を $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製の残渣を $\text{SiO}_2$ カラムクロマトグラフィー（12 g  $\text{SiO}_2$  Combiflash HP Gold Column、0~20%メタノール/ジクロロメタン）によって精製して、中間体75（119 mg、30%）を黄色の油状物として得た。

20

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz):  $\delta$  6.25 (s, 1H), 5.19 (d,  $J=4.9$  Hz, 1H), 3.93 (d,  $J=10.4$  Hz, 1H), 2.91 (t,  $J=13.4$  Hz, 1H), 2.13 (d,  $J=13.3$  Hz, 1H), 1.76–1.62 (m, 1H), 1.62–1.51 (m, 3H), 1.43 (s, 10H).

HPLC  $t_R$  (分)、純度%: 2.83、99%。

$R_f = 0.45$  (20%メタノール/ジクロロメタン)。

30

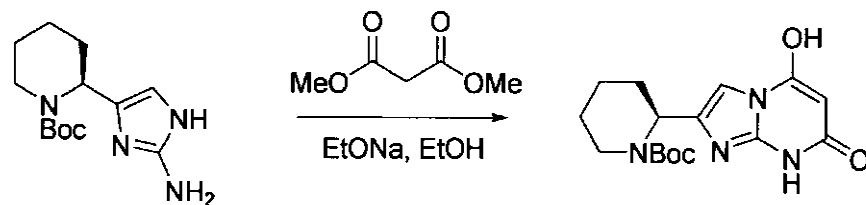
## 【0 5 8 0】

(実施例74)

中間体76の調製

## 【0 5 8 1】

## 【化 1 1 5】



40

## 【0 5 8 2】

中間体75（92 mg、0.35 mmol）およびマロン酸ジメチル（80  $\mu\text{L}$ 、0.70 mmol）のエタノール（1.7 mL）溶液に、ナトリウムエトキシド（エタノール中21重量%、225 mg、0.70 mmol）を室温にてアルゴン雰囲気下に加え、生じた混合物を70 $^\circ\text{C}$ に加熱した。19時間後に、反応混合物を室温に冷却し、混合物が $\text{pH}=7$ になるまで、酢酸を加えた。生じた混合物を分取HPLC（5~100% MeCN/ $\text{H}_2\text{O}$ 、0.1%トリフルオロ酢酸調整剤）によって精製して、中間体76（80 mg、69%）を無色の油状物として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz):  $\delta$  7.26 (s, 1H),

50

7.08 (s, 1H), 5.44 (d,  $J=4.8$  Hz, 1H), 4.04 (d,  $J=14.0$  Hz, 1H), 2.90 (t,  $J=13.1$  Hz, 1H), 2.16 (d,  $J=14.0$  Hz, 1H), 1.94–1.81 (m, 1H), 1.75–1.52 (m, 4H), 1.49 (s, 9H). LCMS (ESI)  $m/z$  335.14  $[M+H]^+$ ,  $t_R=2.24$  分。

【0583】

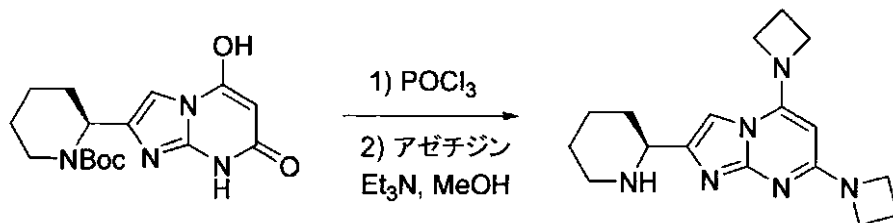
(実施例75)

中間体77の調製

【0584】

【化116】

10



【0585】

塩化ホスホリル (1 mL) を中間体76 (38 mg、0.11 mmol) に室温にてアルゴン雰囲気下に加え、生じた混合物を100℃に加熱した。7時間後に、反応混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮した。生じた残渣に、アゼチジン塩酸塩 (106 mg、1.14 mmol)、トリエチルアミン (317  $\mu$ L、2.28 mmol)、およびメタノール (2 mL) を室温にて加え、反応混合物を70℃に加熱した。16時間後に、反応混合物を室温に冷却し、分取HPLC (5~100% MeCN/ $H_2O$ 、0.1% トリフルオロ酢酸調整剤) によって精製して、中間体77 (20.2 mg、56%) を橙色の油状物として得た。

20

LCMS (ESI)  $m/z$  313.13  $[M+H]^+$ ,  $t_R=1.49$  分。

【0586】

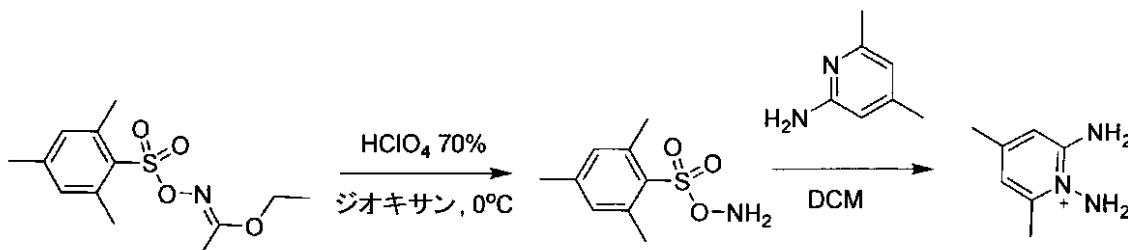
(実施例76)

中間体78の調製

【0587】

【化117】

30



40

【0588】

エチルO-メシチルスルホニルアセトヒドロキサネート (1 g、3.5 mmol) およびジオキサン (3 mL) をアルゴン下で混合した。懸濁液を0℃に冷却し、次いで、 $HClO_4$  (70% 水溶液、0.39 mL) で処理した。0℃にて30分間攪拌した後に、氷水 (7 mL) を反応混合物に加えた。形成した白色の沈殿物を濾過し、水で洗浄し、湿ったままで丸底フラスコに移し、直ちにDCM (30 mL) に溶かした。痕跡量の水を、分液漏斗を介して除去し、有機層を $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過した。次いで、上記DCM溶液に、6-アミノ-2,4-ルチジンのDCM (2 mL) 溶液を0℃にて徐々に加えた。次いで、反応混合物を室温にて1時間攪拌した。反応混合物に、tert-ブチルメチルエーテル (5 mL) を加えた。白色の沈殿物を濾過し、DCM/tert-ブチルメチ

50

ルエーテル（１／１、４０ｍＬ）で洗浄し、真空乾燥して、中間体７８（０．６８ｇ、５８％）を得た。

LCMS  $m/z$   $[M+H]^+$   $C_7H_{12}N_3$  の必要値：１３８．１９。実測値１３８．１２

HPLC Tr（分）、純度％：０．３９、９５％。

【０５８９】

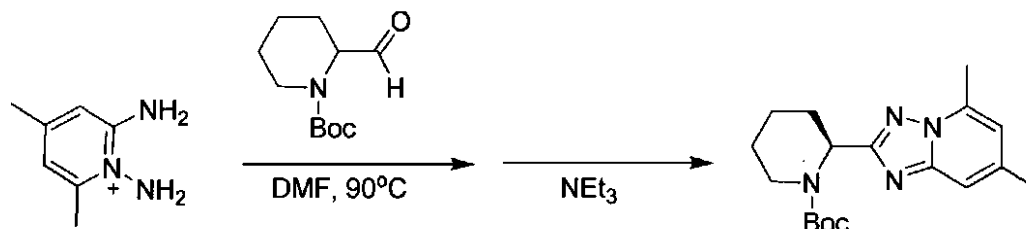
（実施例７７）

中間体７９の調製

【０５９０】

【化１１８】

10



【０５９１】

中間体７８（１００ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）および（Ｓ）－２－ホルミル－ピペリジン－１－カルボン酸 tert-ブチルエステル（１２８ｍｇ、１．２ｍｍｏｌ）をDMF（２ｍＬ）に溶かした。反応物を一晩９０℃にて加熱し、次いで、トリエチルアミン（０．１７ｍＬ、１．２ｍｍｏｌ）を加えた。１時間後に、反応物を酢酸エチル（２０ｍＬ）で希釈し、ブライン（３×２０ｍＬ）で洗浄した。有機相を真空下で蒸発させ、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中０～１００％酢酸エチル）で精製して、中間体７９（１６ｍｇ、１１％）を得た。

LCMS  $m/z$   $[M+H]^+$   $C_{18}H_{26}N_4O_2$  の必要値：３３０．４２。実測値３３０．９７

HPLC Tr（分）、純度％：２．４０、９８％。

【０５９２】

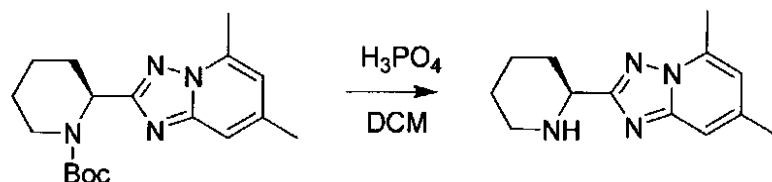
（実施例７８）

中間体８０の調製

【０５９３】

【化１１９】

30



40

【０５９４】

８５％リン酸水溶液（０．０１０ｍＬ）を、中間体７９（１６ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）のDCM（０．２ｍＬ）溶液に加えた。室温にて１０分間攪拌した後に、反応混合物を減圧下で蒸発させ、残渣を、分取HPLC（水中０～１００％アセトニトリル）を使用して精製して、中間体８０（９．６ｍｇ、８６％）を得た。

LCMS  $m/z$   $[M+H]^+$   $C_{13}H_{18}N_4$  の必要値：２３１．３１。実測値２３１．０８

HPLC Tr（分）、純度％：１．３０、９８％。

【０５９５】

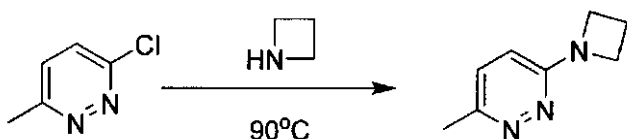
（実施例７９）

50

中間体 8 1 の調製

【0596】

【化120】



【0597】

3クロロ-6-メチルピリダジン (1 g、7.8 mmol) をアゼチジン (4.5 g、78 mmol) に溶かした混合物を、90℃にて一晩加熱した。次いで、反応混合物を減圧下で蒸発させ、残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン中0~10%メタノール) を使用して精製して、中間体 8 1 (980 mg、84%) を得た。

L C M S  $m/z$   $[M+H]^+$   $C_8H_{11}N_3$  の必要値: 149.19。実測値 149.08

H P L C Tr (分)、純度%: 1.80、98%。

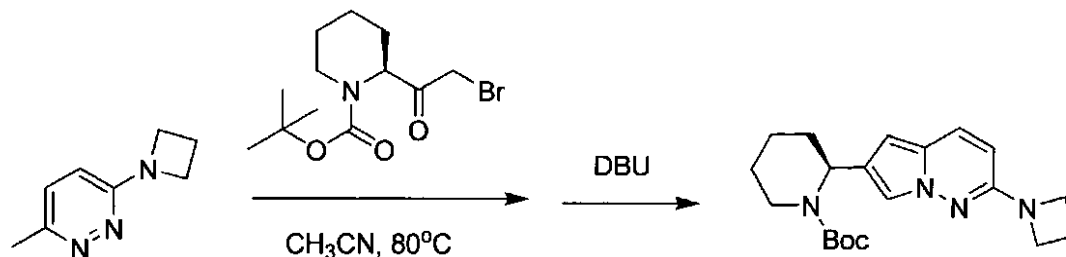
【0598】

(実施例 80)

中間体 8 2 の調製

【0599】

【化121】



【0600】

中間体 8 1 (387 mg、2.6 mmol) および中間体 5 8 (200 mg、0.65 mmol) を  $CH_3CN$  (2 mL) に溶かした。反応物を 90℃にて一晩加熱し、次いで、1,8-ジアザビシクロ-[5,4,0]ウンデカ-7-エン (0.19 mL、1.3 mmol) を加えた。1時間後に、反応物を酢酸エチル (20 mL) で希釈し、ブライン (3×20 mL) で洗浄した。有機相を減圧下で蒸発させ、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中0~100%酢酸エチル) で精製して、中間体 8 2 (14 mg、4%) を得た。

L C M S  $m/z$   $[M+H]^+$   $C_{20}H_{28}N_4O_2$  の必要値: 356.46。実測値 356.94

H P L C Tr (分)、純度%: 2.64、98%。

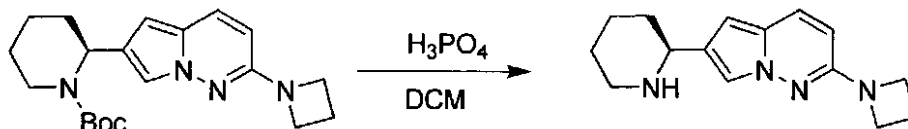
【0601】

(実施例 81)

中間体 8 3 の調製

【0602】

【化122】



【0603】

10

20

30

40

50

中間体 8 2 (14 mg、0.04 mmol) を DCM (0.2 mL) に溶かし、85% リン酸水溶液 (0.010 mL) を加えた。室温にて 10 分間攪拌した後に、反応混合物を  $\text{NaHCO}_3$  でクエンチし、EtOAc で抽出した。有機相を減圧下で蒸発させ、残渣を、分取 HPLC (水中 0~100% アセトニトリル) を使用して精製して、中間体 8 3 (10 mg、100%) を得た。

LCMS  $m/z$   $[M+H]^+$   $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_4$  の必要値: 257.35。実測値 257.13

HPLC Tr (分)、純度%: 1.59、98%。

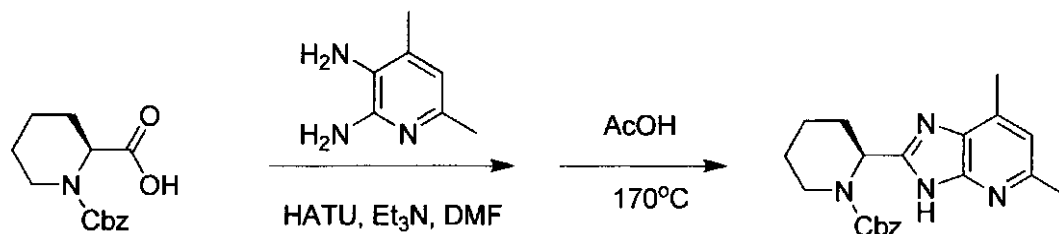
【0604】

(実施例 8 2)

中間体 8 4 の調製

【0605】

【化 1 2 3】



【0606】

(S) - (-) - 1 - (カルボベンジルオキシ) - 2 - ピペリジンカルボン酸 (500 mg、1.9 mmol) および HATU (1.16 g、3 mmol) を無水 DMF (1 mL) に溶かした。1 時間活性化させた後に、2, 3 - ジアミノ - 4, 6 - ジメチルピリジン (253 mg、1.9 mmol) およびトリエチルアミン (0.53 mL、3.80 mmol) を加えた。反応混合物を窒素下で 2 時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を酢酸 (2.5 mL) で処理し、170°C にて加熱した。溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 0~100% 酢酸エチル) によって精製して、中間体 8 4 (収率 111 mg、16%) を得た。

LCMS  $m/z$   $[M+H]^+$   $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2$  の必要値: 365.19。実測値 365.12

HPLC Tr (分)、純度%: 2.47、98%。

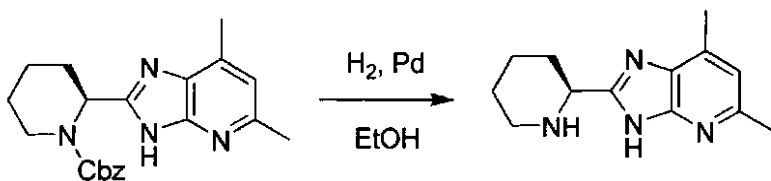
【0607】

(実施例 8 3)

中間体 8 5 の調製

【0608】

【化 1 2 4】



【0609】

中間体 8 4 (43 mg、0.118 mmol) を EtOH (5 mL) にアルゴン下で溶かした。溶液に、炭素に担持された Pd (40 mg) を加え、反応混合物を  $\text{H}_2$  雰囲気下で室温にて一晩攪拌した。混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残りの残渣を分取 HPLC (水中 0~100% アセトニトリル) で精製して、中間体 8 5 (27 mg、87%) を得た。

LCMS  $m/z$   $[M+H]^+$   $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_4$  の必要値: 231.15。実測値 231.13

10

20

30

40

50

1. 07

HPLC Tr (分)、純度%: 0.79、98%。

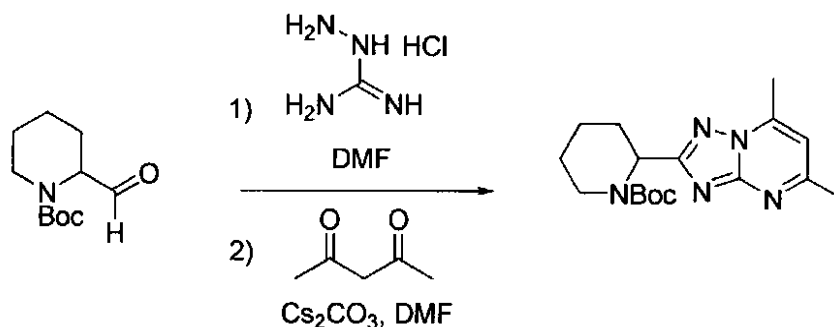
【0610】

(実施例84)

中間体86の調製

【0611】

【化125】



10

【0612】

ヒドラジンカルボキシイミドアミド塩酸塩 (320 mg、2.81 mmol) のジメチルホルムアミド (14 mL) 溶液に、tert-ブチル-2-ホルミルピペリジン-1-カルボキシレート (600 mg、2.81 mmol) を室温にて、大気に開放した状態で加えた。生じた混合物を90℃に加熱し、大気に開放した状態で激しく攪拌した。16時間後に、反応混合物を室温に冷却し、大気に開放した状態で激しく攪拌した。2日後に、アセチルアセトン (290  $\mu\text{L}$ 、2.81 mmol) および炭酸セシウム (915 mg、2.81 mmol) を加え、反応混合物を大気に開放した状態で90℃に加熱した。6時間後に、反応物を室温に冷却し、酢酸エチル (250 mL) と水 (250 mL) とに分配した。相を分離し、有機層を飽和塩化ナトリウム溶液 (3×100 mL) で洗浄した。有機層を $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製の残渣を、 $\text{SiO}_2$  カラムクロマトグラフィー (12 g  $\text{SiO}_2$  Combiflash HP Gold Column、0~100% 酢酸エチル/ヘキサン) によって精製して、中間体86 (67.6 mg、7%) を黄色の油状物として得た。

20

30

LCMS (ESI)  $m/z$  332.14  $[\text{M}-\text{H}]^-$ 、 $t_R = 2.38$  分。 $R_f = 0.45$  (酢酸エチル)。

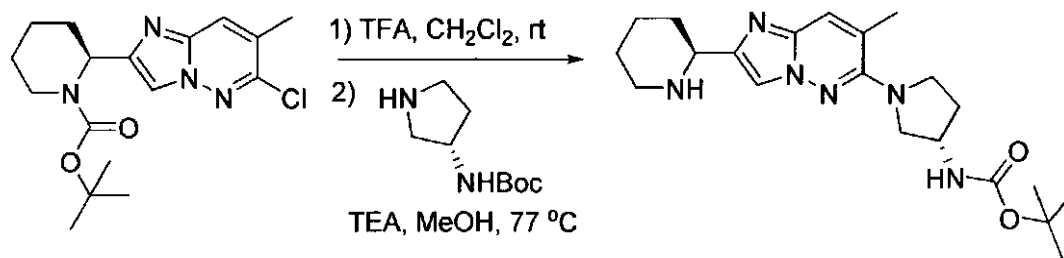
【0613】

(実施例85)

中間体87の調製

【0614】

【化126】



40

【0615】

トリフルオロ酢酸 (1 mL、12.9 mmol) を中間体66 (131 mg、0.375 mmol) のジクロロメタン (20 mL) 溶液に室温にて加えた。一晚攪拌した後に、反応混合物を減圧下で濃縮し、2時間真空乾燥した。生じたフィルムをメタノール4 mL

50

に溶かし、(S)-tert-ブチルピロリジン-3-イルカルバメート (710 mg、3.82 mmol) およびトリエチルアミン (0.52 mL、3.7 mmol) を加えた。混合物を 77℃ にて一晩加熱した。LC/MS によって、所望の生成物への約 25% の変換率が示された。さらに (S)-tert-ブチルピロリジン-3-イルカルバメート (1.1 g、5.9 mmol) を加え、混合物を 77℃ にて 72 時間攪拌した。室温に冷却した後に、生じた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン中 0~10% メタノール) によって精製して、中間体 87 (135 mg、90%) をオフホワイト色のフィルムとして得た。

LCMS m/z [M+H]<sup>+</sup> C<sub>21</sub>H<sub>32</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> の必要値: 401.26。実測値 401.24。

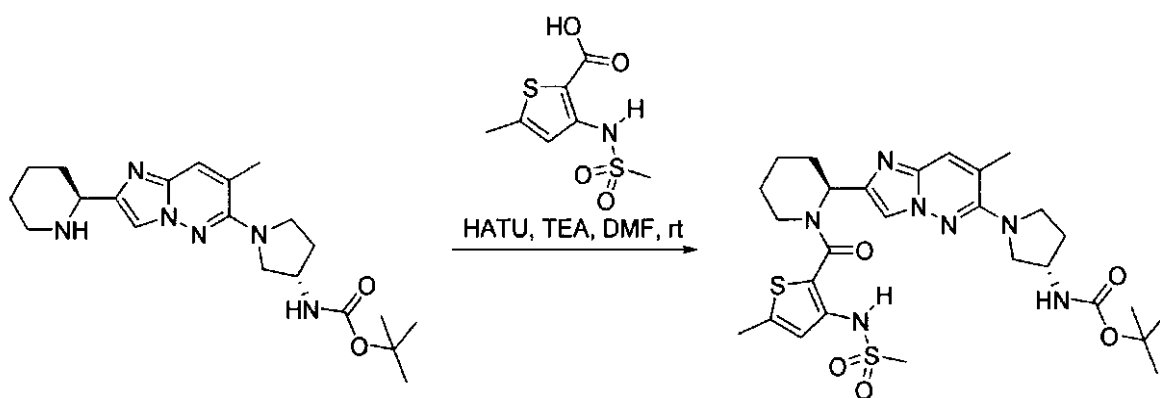
#### 【0616】

(実施例 86)

中間体 88 の調製

#### 【0617】

#### 【化127】



#### 【0618】

HATU (48 mg、0.126 mmol) を、5-メチル-3-(メチルスルホンアミド)チオフェン-2-カルボン酸 (24 mg、0.102 mmol) の無水 DMF (2 mL) 溶液に室温にて加えた。90 分後に、中間体 87 (36 mg、0.09 mmol) のアセトニトリル 0.5 mL 溶液を加え、続いて、トリエチルアミン (0.030 mL、0.217 mmol) を加えた。一晩攪拌した後に、反応混合物を水およびブラインの 1:1 溶液の中に注ぎ入れ、酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた有機相を水およびブラインの 1:1 溶液で洗浄し、乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 5~100% 酢酸エチル) によって精製して、中間体 88 (22 mg、40%) を透明なフィルムとして得た。

LCMS m/z [M+H]<sup>+</sup> C<sub>28</sub>H<sub>39</sub>N<sub>7</sub>O<sub>5</sub>S の必要値: 618.25。実測値 618.28。

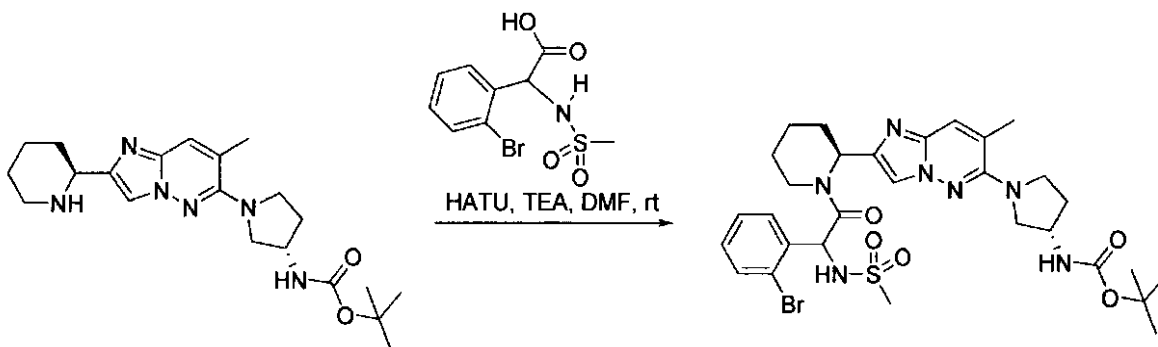
#### 【0619】

(実施例 87)

中間体 89 の調製

#### 【0620】

## 【化 1 2 8】



10

## 【0 6 2 1】

中間体 88 の手順に従って、中間体 87 (38 mg、0.095 mmol) および中間体 95 (44 mg、0.143 mmol) から開始して、中間体 89 (12 mg、18%) を透明なフィルムとして回収した。

LCMS  $m/z$   $[M+H]^+$   $C_{30}H_{40}BrN_7O_5S$  の必要値: 690.20。実測値 690.21。

## 【0 6 2 2】

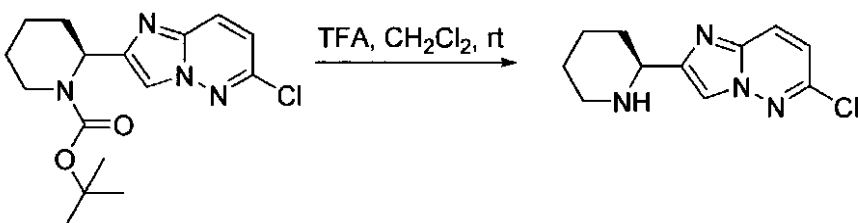
(実施例 88)

中間体 90 の調製

20

## 【0 6 2 3】

## 【化 1 2 9】



## 【0 6 2 4】

30

トリフルオロ酢酸 (0.070 mL、0.831 mmol) を、中間体 64 (110 mg、0.33 mmol) の  $CH_2Cl_2$  (5 mL) 溶液に加えた。室温にて一晩攪拌した後に、反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を、分取 HPLC (水 (0.1% トリフルオロ酢酸を含む) 中 15~100% アセトニトリル (0.1% トリフルオロ酢酸を含む)) によって精製して、凍結乾燥の後に、中間体 90 (114 mg、100%) を固体のトリフルオロ酢酸塩として得た。

LCMS  $m/z$   $[M+H]^+$   $C_{11}H_{13}ClN_4$  の必要値: 237.08。実測値 237.10。

HPLC Tr (分)、純度%: 1.36、95%。

## 【0 6 2 5】

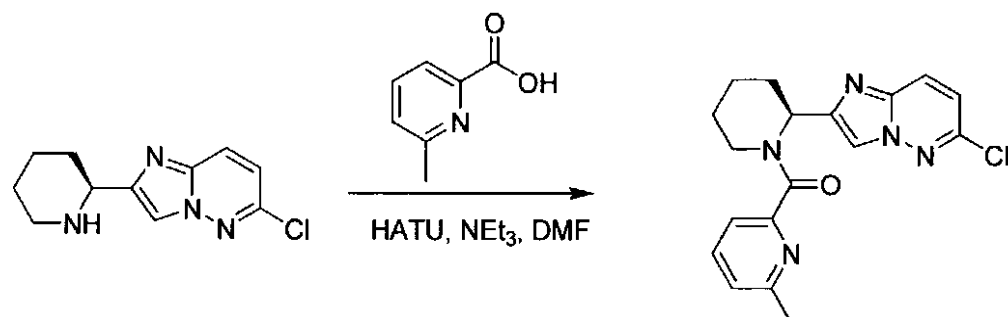
40

(実施例 89)

中間体 91 の調製

## 【0 6 2 6】

## 【化 1 3 0】



10

## 【0 6 2 7】

HATU (45 mg、0.12 mmol) および 6-メチル-2-ピコリン酸 (12 mg、0.09 mmol) を DMF 2 mL 中で混合し、反応混合物を 10 分間攪拌し、その後、中間体 90 (20 mg、0.06 mmol) および トリエチルアミン (33  $\mu$ L、0.24 mmol) を溶液に加えた。反応混合物を室温にて 1 時間攪拌し、 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  (2/2 mL) で希釈し、次いで、分取 HPLC (水 (0.1% トリフルオロ酢酸を含む) 中 15~100% アセトニトリル (0.1% トリフルオロ酢酸を含む)) によって精製して、凍結乾燥の後に、中間体 91 (12 mg、63%) を固体のトリフルオロ酢酸塩として得た。

LCMS  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{ClN}_5\text{O}$  の必要値: 356.12。実測値 356.14。

20

HPLC Tr (分)、純度%: 1.89、98%。

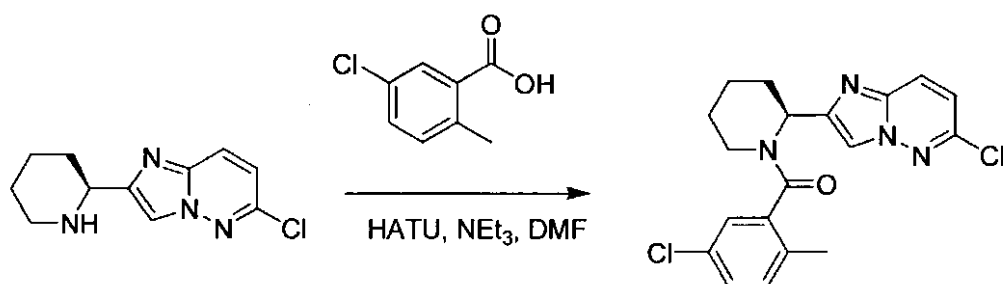
## 【0 6 2 8】

(実施例 90)

中間体 92 の調製

## 【0 6 2 9】

## 【化 1 3 1】



30

## 【0 6 3 0】

HATU (45 mg、0.12 mmol) および 2-メチル-5-クロロ安息香酸 (16 mg、0.09 mmol) を DMF 2 mL 中で混合し、反応混合物を 10 分間攪拌し、その後、中間体 90 (20 mg、0.06 mmol) および トリエチルアミン (33  $\mu$ L、0.24 mmol) を溶液に加えた。反応混合物を室温にて 1 時間攪拌し、 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  (2/2 mL) で希釈し、次いで、分取 HPLC (水 (0.1% トリフルオロ酢酸を含む) 中 15~100% アセトニトリル (0.1% トリフルオロ酢酸を含む)) によって精製して、凍結乾燥の後に、中間体 92 (14 mg、64%) を固体のトリフルオロ酢酸塩として得た。

40

LCMS  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}$  の必要値: 389.09。実測値 389.13。

HPLC Tr (分)、純度%: 2.34、98%。

## 【0 6 3 1】

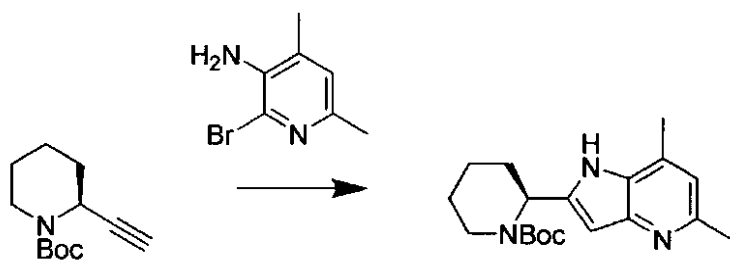
(実施例 91)

中間体 93 の調製

50

【0632】

【化132】



10

【0633】

(S)-tert-butyl 2-ethynylpiperidine-1-carboxylate (Anichem LLC, North Brunswick, NJ, USA) (100 mg, 0.48 mmol)、2-ブロモ-4,6-ジメチルピリジン-3-アミン (96 mg, 0.48 mmol)、CuI (4.3 mg, 0.0225 mmol)、およびPd(CI)<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (16 mg, 0.025 mmol) のトリエチルアミン (5 mL) 溶液を窒素下、0℃にて5分間攪拌し、続いて、90℃に1時間加熱した。室温に冷却した後に、揮発性物質を減圧下で除去し、粗製の生成物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中0～60%酢酸エチル）によって精製して、中間体93 (78 mg, 49%) を無色の油状物として得た。

20

LCMS m/z [M+H]<sup>+</sup> 330.02。

HPLC Tr (分)、純度%：2.41、95%。

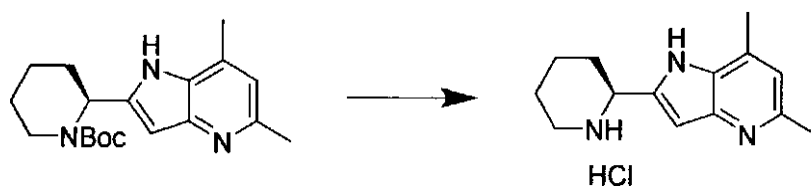
【0634】

(実施例92)

中間体94の調製

【0635】

【化133】



30

【0636】

塩化水素のジオキサン溶液 (4 N、8 mL、32 mmol) を、ジオキサン10 mL 中の中間体93 (429 mg, 1.3 mmol) の混合物に加えた。1時間攪拌した後に、揮発性物質を減圧下で除去し、生じた残渣をアセトニトリルおよび水から凍結乾燥して、中間体94 (366 mg, >100%) をオフホワイト色粉末の塩酸塩として得た。

LCMS m/z [M+H]<sup>+</sup> 229.97

HPLC Tr (分)、純度%：1.57、95%。

40

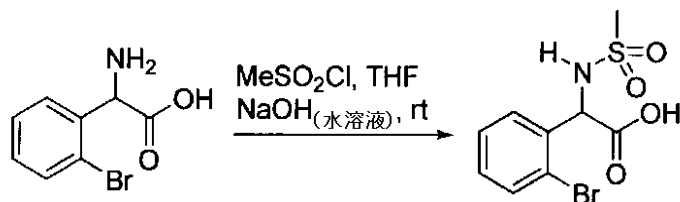
【0637】

(実施例93)

中間体95の調製

【0638】

## 【化 1 3 4】



## 【0 6 3 9】

塩化メタンスルホニル (0.7 mL、9.14 mmol) を、THF 8 mL および 1 N の水酸化ナトリウム水溶液 7 mL (7 mmol) 中の 2-アミノ-2-(2-ブロモフェニル) 酢酸 (660 mg、2.87 mmol) の混合物に徐々に加えた。混合物を室温にて一晩激しく攪拌し、次いで、水 5 mL に注いだ。材料を酢酸エチルで 3 回抽出し、合わせた有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、減圧下で濃縮して、中間体 95 (742 mg、84%) を白色の固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO, 400 MHz): δ 13.2 (s, 1H), 8.24 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 5.42 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 2.84 (s, 3H)。

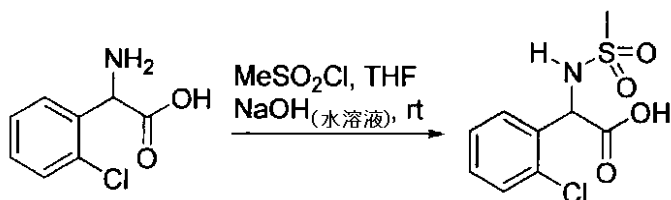
## 【0 6 4 0】

(実施例 94)

中間体 96 の調製

## 【0 6 4 1】

## 【化 1 3 5】



## 【0 6 4 2】

中間体 95 の手順に従って、2-アミノ-2-(2-クロロフェニル) 酢酸 (535 mg、2.88 mmol) から開始して、中間体 96 (397 mg、52%) を白色の固体として合成した。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO, 400 MHz): δ 13.2 (s, 1H), 8.21 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.51-7.25 (m, 4H), 5.42 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 2.84 (s, 3H)。

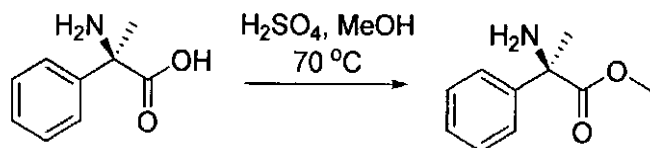
## 【0 6 4 3】

(実施例 95)

中間体 97 の調製

## 【0 6 4 4】

## 【化 1 3 6】



## 【0 6 4 5】

(R)-2-アミノ-2-フェニルプロパン酸 (304 mg、1.84 mmol) および濃 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 0.7 mL の無水メタノール (6.5 mL) 溶液を一晩加熱した。室温に

10

20

30

40

50

冷却した後に、メタノールを減圧下で濃縮した。残渣を水 40 mL に溶かし、分液漏斗に加えた。ガスの発生が止まるまで (pH 9 ~ 10)、固体の炭酸ナトリウムを徐々に加えた。水性層を酢酸エチル (3 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層を飽和 NaHCO<sub>3</sub> (水溶液) 100 mL およびブライン 100 mL で洗浄し、分離し、乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、減圧下で濃縮して、中間体 97 (225 mg、68%) を油状の残渣として得、これをさらに精製することなく、次のステップで使用した。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO, 400 MHz): δ 7.44 (m, 2H), 7.30 (m, 2H), 7.22 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.36 (s, 2H), 1.50 (s, 3H)。

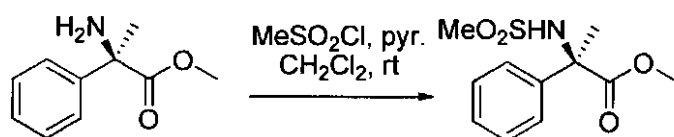
【0646】

(実施例 96)

中間体 98 の調製

【0647】

【化137】



【0648】

中間体 97 (225 mg、1.25 mmol) およびピリジン (0.30 mL、3.75 mmol) の無水 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 mL) 溶液に、メタンシルホニルクロリド (0.15 mL、1.91 mmol) を徐々に加えた。一晩攪拌した後に、反応混合物を 1 N の HCl (水溶液) 30 mL でクエンチした。水性混合物を酢酸エチル (3 × 30 mL) で抽出し、合わせた有機層を 1 N の HCl (水溶液) で、次いで、ブラインで洗浄した。有機層を乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、減圧下で濃縮して、中間体 98 (312 mg、97%) を黄緑色の油状残渣として得、これをさらに精製することなく、次のステップで使用した。

LCMS m/z [M+H]<sup>+</sup> C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>4</sub>S の必要値: 258.08。実測値 258.31。

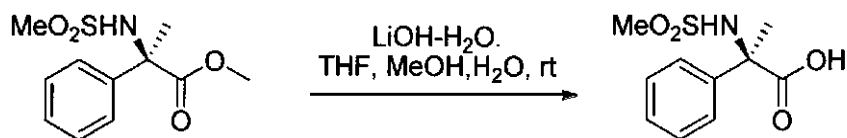
【0649】

(実施例 97)

中間体 99 の調製

【0650】

【化138】



【0651】

水酸化リチウム一水和物 (507 mg、12.1 mmol) を、中間体 98 (310 mg、1.2 mmol) の THF:MeOH:H<sub>2</sub>O (1:1:1、15 mL) 溶液に室温にて加えた。反応混合物を一晩攪拌し、次いで、1 N の HCl (水溶液) 40 mL で酸性化し、酢酸エチル (3 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン 100 mL で洗浄し、分離し、乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、減圧下で濃縮して、中間体 99 を油状の残渣 (285 mg、98%) として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO, 400 MHz): δ 13.1 (s, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.39 (m, 2H), 7.31 (m, 1H), 2.80 (s, 3H), 1.86 (s, 3H)。

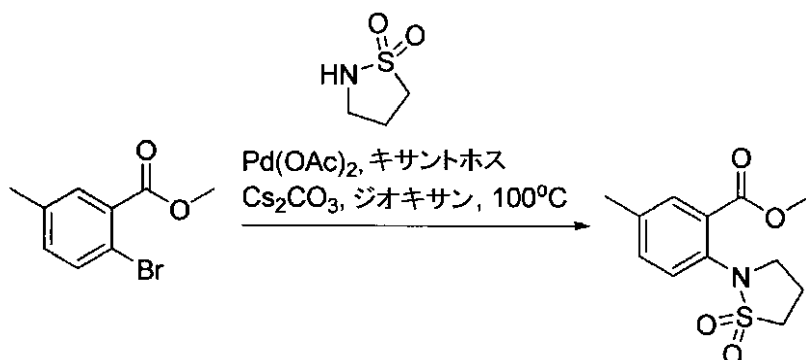
【0652】

(実施例98)

中間体100の調製

【0653】

【化139】



10

【0654】

オープン乾燥した50 mL丸底フラスコに、メチル2-ブロモ-5-メチルベンゾエート(352 mg、1.54 mmol)、スルタム(236 mg、1.95 mmol)、炭酸セシウム(732 mg、2.25 mmol)、酢酸パラジウム(40.4 mg、0.18 mmol)、およびキサントホス(Xantphos)(136 mg、0.235 mmol)を加え、フラスコをアルゴン下に置いた。試薬を無水ジオキサン8 mLに懸濁させ、混合物を100℃にて一晩加熱した。室温に冷却した後に、反応混合物を濾過し、酢酸エチルで洗浄した。合わせた濾液を減圧下で濃縮し、生じたフィルムをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン中25~100%酢酸エチル)によって精製して、中間体100(322 mg、78%)を黄色オフホワイト色の固体として得た。

20

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO, 400 MHz):  $\delta$  7.75 (d, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.81 (t, 2H), 3.28 (t, 2H), 2.55 (m, 2H), 2.39 (s, 3H).

LCMS m/z  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_4\text{S}$ の必要値: 270.07。実測値 270.12。

30

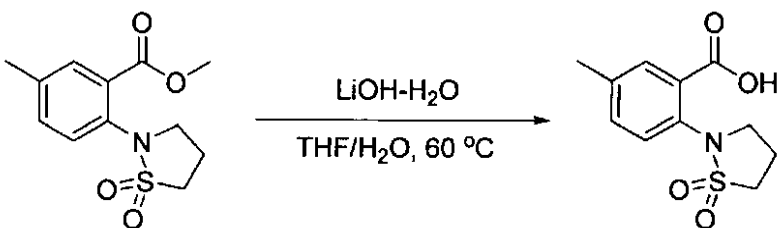
【0655】

(実施例99)

中間体101の調製

【0656】

【化140】



40

【0657】

水酸化リチウム一水和物(496 mg、11.8 mmol)を、THF 22 mLおよび水 12 mL中の中間体100(316 mg、1.17 mmol)の溶液に室温にて加えた。反応混合物を60℃にて2時間加熱した。室温に冷却した後に、反応混合物を1 NのHCl(水溶液)40 mLで酸性化し、酢酸エチル(3×30 mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン50 mLで洗浄し、分離し、乾燥させ( $\text{MgSO}_4$ )、濾過し、減圧下で濃縮して、中間体101をオフホワイト色の固体(293 mg、98%)として得た。

50

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO, 400 MHz):  $\delta$  12.9 (s, 1H), 7.57 (d,  $J=1.6$  Hz, 1H), 7.41–7.34 (m, 2H), 3.66 (t,  $J=6.8$  Hz, 2H), 3.28 (m, 2H), 2.37 (m, 2H), 2.33 (s, 3H).

LCMS  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_4\text{S}$  の必要値: 254.06。実測値 254.18。

【0658】

(実施例100)

中間体102の調製

【0659】

10

【化141】



【0660】

DMF (0.070 mL, 0.908 mmol) を、無水ジクロロメタン 11 mL 中の 5-メチル-2-(メチルスルホンアミド)安息香酸 (1.01 g, 4.59 mmol) および塩化オキサリル (1.6 mL, 18.3 mmol) の懸濁液に徐々に加えた。3時間後に、反応混合物を濃縮し、真空中で乾燥させて、中間体102を黄色の固体 (987 mg, 90%) として得、これをさらに精製することなく、次のステップで使用した。

20

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  10.2 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.39 (m, 1H), 3.03 (s, 3H), 2.35 (s, 3H)。

【0661】

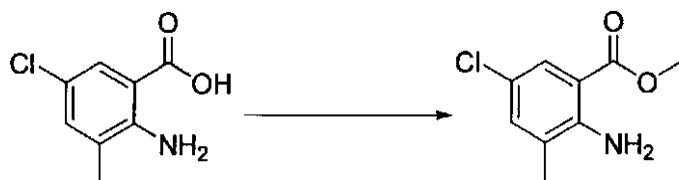
(実施例101)

中間体103の調製

30

【0662】

【化142】



【0663】

2-アミノ-5-クロロ-3-メチル安息香酸 (928 mg, 4.99 mmol) および濃  $\text{H}_2\text{SO}_4$  2.0 mL の無水メタノール (15 mL) 溶液を66時間加熱した。室温に冷却した後に、メタノールを減圧下で濃縮した。残渣を水 50 mL に溶かし、分液漏斗に加えた。ガスの発生が止むまで (pH 9~10)、固体の炭酸ナトリウムを徐々に加えた。水性層を酢酸エチル (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機層を飽和  $\text{NaHCO}_3$  (水溶液) 100 mL およびブライン 100 mL で洗浄し、分離し、乾燥させ ( $\text{MgSO}_4$ )、濾過し、減圧下で濃縮して、中間体103 (817 mg, 83%) を褐色の固体として得、これをさらに精製することなく使用した。

40

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  7.75 (d,  $J=2.7$  Hz, 1H), 7.17 (d,  $J=2.7$  Hz, 1H), 5.83 (br s, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.16 (s, 3H)

50

LCMS  $m/z$   $[M+H]^+$   $C_9H_{10}ClNO_2$  の必要値：200.04。実測値 200.10。

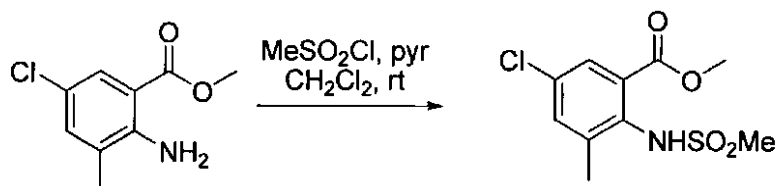
【0664】

(実施例102)

中間体104の調製

【0665】

【化143】



10

【0666】

中間体103 (392 mg、1.97 mmol) およびピリジン (0.45 mL、5.68 mmol) の無水  $CH_2Cl_2$  (9 mL) 溶液に、メタンスルホニルクロリド (0.46 mL、5.66 mmol) を徐々に加えた。一晩攪拌した後に、追加のピリジンおよびメタンスルホニルクロリドを各々 0.7 mL ずつ加え、反応混合物を2時間攪拌した。次いで、反応混合物を1NのHCl (水溶液) 30 mL でクエンチした。水性混合物を酢酸エチル (3×40 mL) で抽出し、合わせた有機層を1NのHCl (水溶液) で、次いで、ブラインで洗浄した。有機層を乾燥させ ( $MgSO_4$ )、濾過し、減圧下で濃縮して、薄黄色のフィルムを得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中0~50%酢酸エチル) によって精製して、中間体104 (330、60%) を薄黄色の固体として得た。

20

$^1H-NMR$  ( $CDCl_3$ , 300 MHz):  $\delta$  8.47 (s, 1H), 7.86 (d,  $J=2.4$  Hz, 1H), 7.50 (d,  $J=2.4$  Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.90 (s, 3H), 2.53 (s, 3H)

LCMS  $m/z$   $[M+H]^+$   $C_{10}H_{12}ClNO_4S$  の必要値：278.03。実測値 278.08。

30

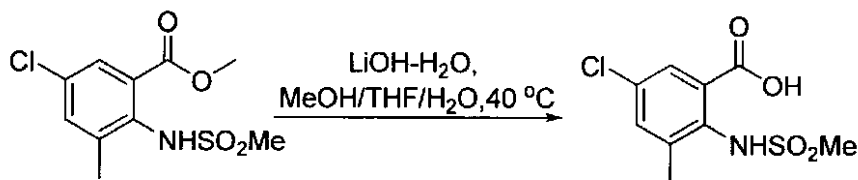
【0667】

(実施例103)

中間体105の調製

【0668】

【化144】



40

【0669】

水酸化リチウム一水和物 (228 mg、5.43 mmol) を中間体104 (120 mg、0.433 mmol) のTHF:MeOH:H<sub>2</sub>O (1:1:1、3 mL) 溶液に室温にて加えた。反応混合物を50℃にて4時間加熱した。室温に冷却した後に、反応混合物を1NのHCl (水溶液) 20 mL で酸性化し、酢酸エチル (3×20 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン50 mL で洗浄し、分離し、乾燥させ ( $MgSO_4$ )、濾過し、減圧下で濃縮して、中間体105を白色の固体 (114 mg、100%) として得た。

$^1H-NMR$  ( $DMSO$ , 300 MHz):  $\delta$  9.2 (s, 1H), 7. 50

50

5.9 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.37 (s, 3H)  
 LCMS m/z [M+H]<sup>+</sup> C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>ClNO<sub>4</sub>Sの必要値：264.00。実測値264.09。

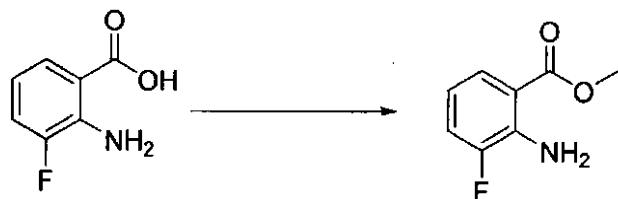
【0670】

(実施例104)

中間体106の調製

【0671】

【化145】



10

【0672】

2-アミノ-3-フルオロ安息香酸(559mg、3.62mmol)および1.7mLの濃H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>の無水メタノール(11mL)溶液を66時間加熱した。室温に冷却した後、メタノールを減圧下で濃縮した。残渣を水30mLに溶かし、分液漏斗に加えた。ガスの発生が止むまで(pH9~10)、固体の炭酸ナトリウムを徐々に加えた。水性層を酢酸エチル(3×40mL)で抽出した。合わせた有機層を飽和NaHCO<sub>3</sub>(水溶液)100mLおよびブライン100mLで洗浄し、分離し、乾燥させ(MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー(ヘキサン中5%酢酸エチル)によって、中間体106(491mg、80%)を白色の固体として得た。

20

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz): δ 7.66-7.63(m, 1H), 7.15-7.08(m, 1H), 6.60-6.55(m, 1H), 5.40(br s, 2H), 3.89(s, 3H),  
 LCMS m/z [M+H]<sup>+</sup> C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>の必要値：170.05。実測値170.10。

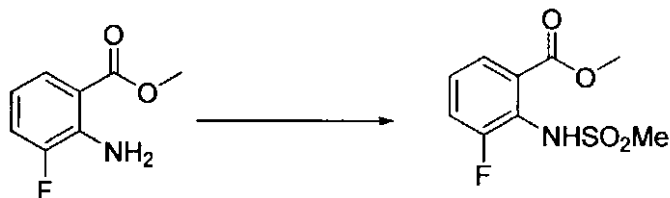
【0673】

(実施例105)

中間体107の調製

【0674】

【化146】



30

【0675】

ジクロロメタン5.5mL中の、中間体106(334mg、1.97mmol)およびピリジン(0.41mL、4.95mmol)の混合物に0℃にて、塩化メタンスルホン(0.40mL、4.95mmol)を徐々に加えた。混合物を室温まで加温し、一晚攪拌した。HPLCによって、所望の生成物への約48%の変換率が示された。次いで、ピリジン(0.55mL)および塩化メタンスルホン0.50mL(各々約6.8mmol)を室温にて加えた。合計40時間後に、反応混合物を1NのHCl10mLでクエンチした。5分間の攪拌の後に、混合物を水20mLに注いだ。水性層を酢酸エチル(3×30mL)で抽出した。合わせた有機層を1NのHCl(水溶液)100mLおよびブライン100mLで洗浄し、分離し、乾燥させ(MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー(ヘキサン中15~50%酢酸エチル)によって、中間

40

50

体 107 (360 mg、74%) を白色の固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  9.79 (s, 1H), 7.83 (d,  $J=7.8$  Hz, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.19–7.17 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 7.21 3.35 (s, 3H)

LCMS  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{FNO}_4\text{S}$  の必要値: 248.03。実測値 248.08。

【0676】

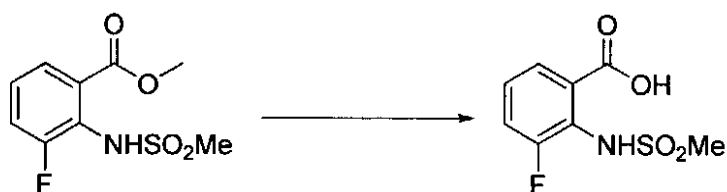
(実施例 106)

中間体 108 の調製

10

【0677】

【化 147】



【0678】

$\text{NaOH}$  水溶液 (2.85 M、3 mL、8.55 mmol) を、激しく攪拌している、中間体 107 の THF (8.5 mL) 溶液に加えた。反応混合物を室温にて一晩攪拌した。次いで、混合物を 15 mL の 1 N の  $\text{HCl}$  で酸性化し、酢酸エチル (3×30 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン 80 mL で洗浄し、分離し、乾燥させ ( $\text{MgSO}_4$ )、濾過し、減圧下で濃縮して、中間体 108 を白色の固体 (284 mg、91%) として得た。

20

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}$ , 300 MHz):  $\delta$  9.77 (s, 1H), 7.70–7.68 (m, 1H), 7.57–7.50 (m, 1H), 7.38–7.33 (m, 1H), 3.15 (s, 3H)

LCMS  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{FNO}_4\text{S}$  の必要値: 234.02。実測値 234.09。

30

【0679】

(実施例 107)

中間体 109 の調製

【0680】

【化 148】



40

【0681】

$\text{N}$ -クロロスクシンイミド (528 mg、3.95 mmol) を、5-フルオロ-2-(メチルスルホンアミド)安息香酸 (705 mg、3.03 mmol) の無水 DMF (9 mL) 溶液に加えた。一晩攪拌した後に、反応混合物を水 100 mL およびブライン 50 mL の中に注ぎ入れ、酢酸エチル (3×100 mL) で抽出した。合わせた有機層を 1:1 の水:ブライン 300 mL で洗浄し、乾燥させ ( $\text{MgSO}_4$ )、濾過し、減圧下で濃縮して、中間体 109 (746 mg、93%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}$ , 400 MHz):  $\delta$  9.5 (s, 1H), 7. 50

50

7.6 (dd,  $J_{\text{HF}} = 8 \text{ Hz}$ ,  $J_{\text{HH}} = 3 \text{ Hz}$ , 1H), 7.52 (dd,  $J_{\text{HF}} = 8 \text{ Hz}$ ,  $J_{\text{HH}} = 3 \text{ Hz}$ , 1H), 3.01 (s, 3H)  
 LCMS m/z  $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{ C}_8\text{H}_7\text{ClFNO}_4\text{S}$  の必要値: 265.98。実測値 265.09。

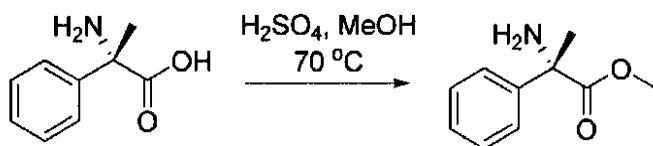
【0682】

(実施例 108)

中間体 112 の調製

【0683】

【化 149】



10

【0684】

(S)-2-アミノ-2-フェニルプロパン酸 (246.2 mg、1.49 mmol) および 0.6 mL の濃  $\text{H}_2\text{SO}_4$  の無水メタノール (6 mL) 溶液を一晩加熱した。室温に冷却した後に、メタノールを減圧下で濃縮した。残渣を水 20 mL に溶かし、分液漏斗に加えた。ガスの発生が止むまで (pH 9~10)、固体の炭酸ナトリウムを徐々に加えた。水性層を酢酸エチル (3×30 mL) で抽出した。合わせた有機層を飽和  $\text{NaHCO}_3$  (水溶液) 80 mL およびブライン 80 mL で洗浄し、分離し、乾燥させ ( $\text{MgSO}_4$ )、濾過し、減圧下で濃縮して、中間体 112 (117 mg、44%) を黄緑色の油状残渣として得た。

20

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}$ , 400 MHz):  $\delta$  7.44 (m, 2H), 7.32 (m, 2H), 7.24 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.37 (s, 2H), 1.51 (s, 3H)  
 LCMS m/z  $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{ C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_2$  の必要値: 180.09。実測値 180.19。

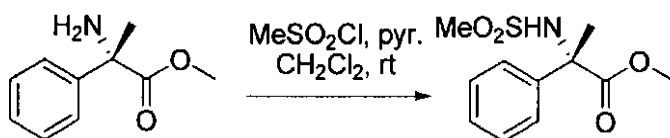
【0685】

(実施例 109)

中間体 113 の調製

【0686】

【化 150】



30

【0687】

中間体 112 (116 mg、0.647 mmol) およびピリジン (0.16 mL、1.98 mmol) の無水  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 mL) 溶液に、メタンスルホニルクロリド (0.070 mL、0.91 mmol) を徐々に加えた。一晩攪拌した後に、反応混合物を 1 N の  $\text{HCl}$  (水溶液) 20 mL でクエンチした。水性混合物を酢酸エチル (3×20 mL) で抽出し、合わせた有機層を 1 N の  $\text{HCl}$  (水溶液) で、次いで、ブラインで洗浄した。有機層を乾燥させ ( $\text{MgSO}_4$ )、濾過し、減圧下で濃縮して、中間体 113 (312 mg、97%) を黄緑色の油状残渣として得、これをさらに精製することなく、次のステップで使用した。

40

LCMS m/z  $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{ C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_4\text{S}$  の必要値: 258.08。実測値 258.19。

【0688】

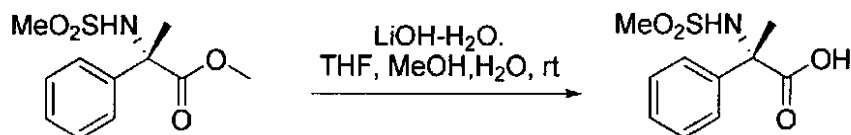
50

(実施例 110)

中間体 114 の調製

【0689】

【化151】



【0690】

水酸化リチウム一水和物 (169 mg、4.02 mmol) を、中間体 113 (102 mg、0.397 mmol) の THF : MeOH : H<sub>2</sub>O (1 : 1 : 1、6 mL) 溶液に室温にて加えた。反応混合物を一晩攪拌し、次いで、1 N の HCl (水溶液) 15 mL で酸性化し、酢酸エチル (3 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン 50 mL で洗浄し、分離し、乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、減圧下で濃縮して、中間体 114 を薄緑色のフィルム (93.6 mg、97%) として得た。

LCMS m/z [M+H]<sup>+</sup> C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>4</sub>S の必要値 : 242.06。実測値 242.10。

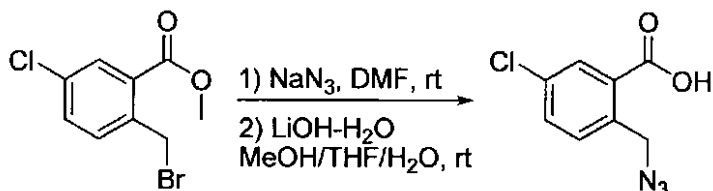
【0691】

(実施例 111)

中間体 115 の調製

【0692】

【化152】



【0693】

ステップ 1 : アジ化ナトリウム (158 mg、2.43 mmol) を、メチル 2-(ブロモメチル)-5-クロロ安息香酸塩 (518 mg、1.97 mmol) の DMF (3 mL) 溶液に室温にて加えた。一晩攪拌した後に、反応混合物を水 25 mL でクエンチした。水性層を酢酸エチル (3 × 30 mL) で抽出し、合わせた有機層を水 (2 × 40 mL) およびブライン 50 mL で洗浄した。有機層を乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過し、減圧下で濃縮して、メチル 2-(アジドメチル)-5-クロロベンゾエート (429 mg、97%) をオフホワイト色の固体として得、これをさらに精製することなく、次のステップで使用した。

【0694】

ステップ 2 : 水酸化リチウム一水和物 (794 mg、18.9 mmol) を、前のステップからのメチル 2-(アジドメチル)-5-クロロベンゾエート (426 mg、1.88 mmol) の、THF : メタノール : 水 (1 : 1 : 1、27 mL) 溶液に室温にて加えた。一晩攪拌した後に、反応混合物を 2 N の HCl (水溶液) 20 mL でクエンチし、酢酸エチル (3 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、減圧下で濃縮して、中間体 115 (395 mg、99%) を白色の固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO, 400 MHz) : δ 7.88 (m, 1H), 7.70-7.65 (m, 1H), 7.54 (m, 1H), 4.78 (s, 2H)。

【0695】

(実施例 112)

10

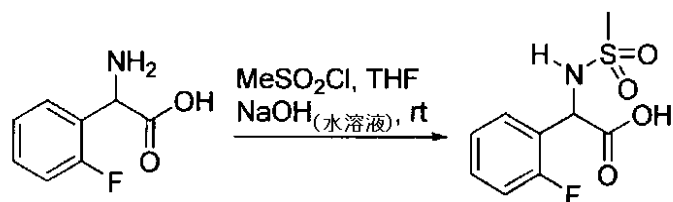
20

30

40

50

中間体 1 1 6 の調製  
 【 0 6 9 6 】  
 【 化 1 5 3 】



10

【 0 6 9 7 】  
 中間体 9 5 の手順に従って、2-アミノ-2-(2-フルオロフェニル)酢酸 (1. 2 7 g、7. 5 1 mmol) から開始して、中間体 1 1 6 (1. 3 3 g、7 2 %) を黄色の固体として合成した。

【 0 6 9 8 】

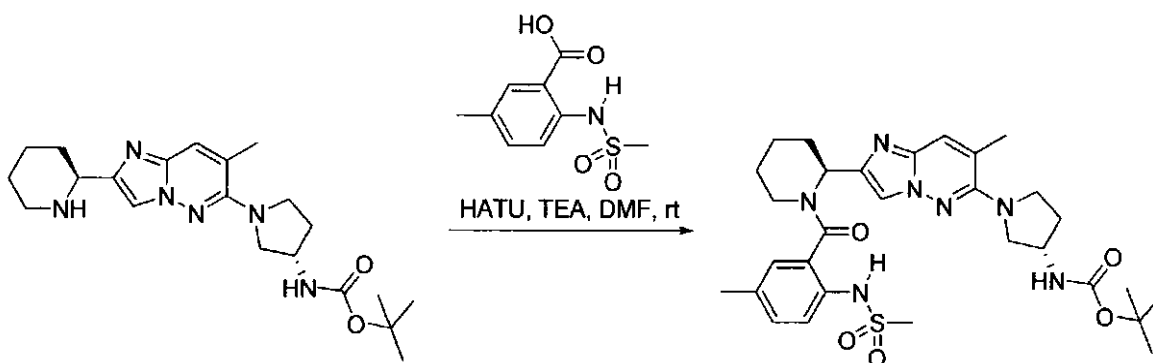
(実施例 1 1 3)

中間体 1 1 7 の調製

【 0 6 9 9 】

【 化 1 5 4 】

20



30

【 0 7 0 0 】

中間体 8 8 を合成するための手順に従って、ただし、中間体 8 7 (5 3 mg、0. 1 3 3 mmol) および 5-メチル-2-(メチルスルホンアミド)安息香酸 (4 2 mg、0. 1 8 3 mmol) から開始して、中間体 1 1 7 (3 1 mg、3 8 %) を透明なフィルムとして回収した。

LCMS m/z [M+H]<sup>+</sup> C<sub>30</sub>H<sub>41</sub>N<sub>7</sub>O<sub>5</sub>S の必要値：6 1 2. 2 9。実測値 6 1 2. 3 1。

【 0 7 0 1 】

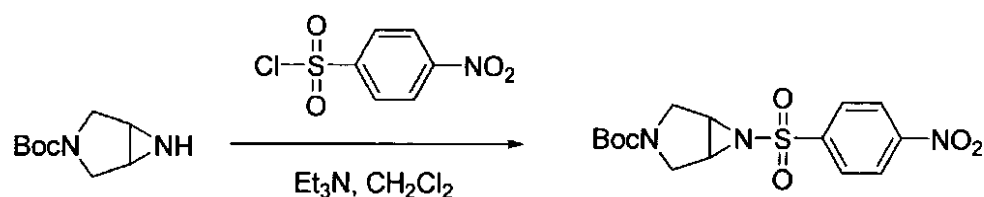
(実施例 1 1 4)

中間体 1 1 8 の調製

【 0 7 0 2 】

【 化 1 5 5 】

40



【 0 7 0 3 】

ジクロロメタン (1. 4 ml) 中の tert-ブチル 3, 6-ジアザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-カルボキシレート (5 0 mg、0. 2 7 1 mmol) およびトリエ

50

チルアミン（38  $\mu$ L、0.271 mmol）の混合物に、4-ニトロベンゼン-1-スルホニルクロリド（60 mg、0.271 mmol）を加えた。6.5時間後に、反応混合物をそのまま、ヘキサン／酢酸エチル1：0から0：1への勾配を使用するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、中間体118（57 mg、52%）を無色の油状物として得た。

$^1\text{H}$  NMR（400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ）  $\delta$  8.41（d,  $J=8.9$  Hz, 2H）, 8.16（d,  $J=8.9$  Hz, 2H）, 3.76–3.67（m, 3H）, 3.62（dd,  $J=5.6, 2.6$  Hz, 1H）, 3.45–3.37（m, 1H）, 1.41（s, 9H）。

【0704】

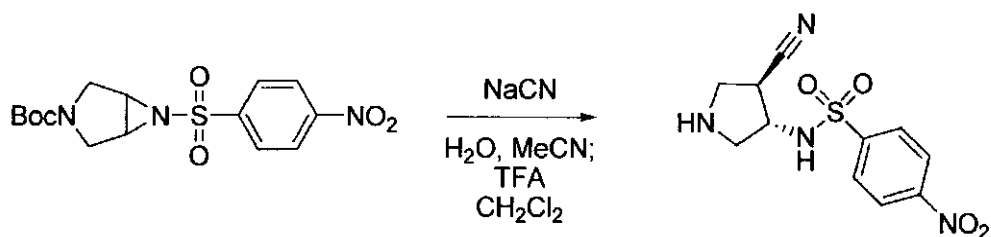
（実施例115）

中間体119の調製

【0705】

【化156】

10



20

【0706】

アセトニトリル（564  $\mu$ L）および水（141  $\mu$ L）中の、中間体118（57 mg、0.141 mmol）の混合物に、シアン化ナトリウム（10.4 mg、0.21 mmol）を加えた。24時間後に、反応混合物をそのまま、水／アセトニトリル（0.1% TFA調整剤を含む）75：15から0：1への勾配を使用する分取シリカHPLC（Gemini C18、100×30 mm、5ミクロンカラム）によって精製した。生じた中間体にジクロロメタン（1 mL）中で、トリフルオロ酢酸（1 mL）を加えた。2時間後に、反応混合物を濃縮して、中間体119（20 mg、37%）を無色の油状物として得た。

30

LCMS（ $m/z$ ）297.04 [M+H]<sup>+</sup>、 $t_r$  = 1.63分。

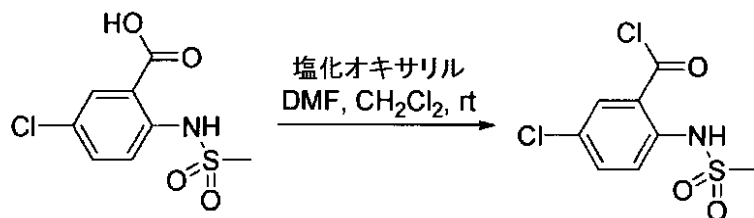
【0707】

（実施例116）

中間体120の調製

【0708】

【化157】



40

【0709】

DCM（6 mL）中の（5-クロロ-2-（メチルスルホンアミド）安息香酸）（0.7 g、2.8 mmol）の懸濁液に、塩化オキサリル（DCM中2 M、6 mL、12 mmol）およびDMF（5マイクロリットル）を加え、材料を室温にて3時間攪拌した。揮発性物質を真空下で除去して、中間体120を粗製の残渣として得、これをさらに精製することなく使用した。

【0710】

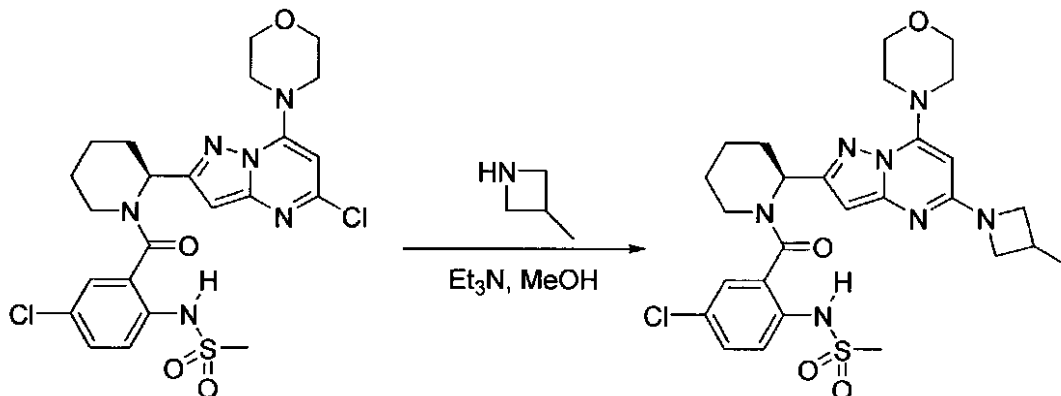
50

(実施例 117)

化合物 1 の調製

【0711】

【化158】



10

【0712】

中間体 32 (20.0 mg、0.036 mmol) の MeOH (1.00 mL) 溶液に、3-メチルアゼチジン塩酸塩 (165 mg、0.72 mmol) およびトリエチルアミン (200  $\mu$ L、1.44 mmol) を加え、反応混合物を 70  $^{\circ}$ C にて攪拌した。2 時間後に、反応混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮した。粗製の残渣を分取 HPLC (5~100% MeCN/H<sub>2</sub>O、0.1% トリフルオロ酢酸調整剤) によって精製して、化合物 1 (28 mg、96%) を白色の固体として得た。

20

LCMS ( $m/z$ ) 588.20 [M+H]<sup>+</sup>

MW 587.21。

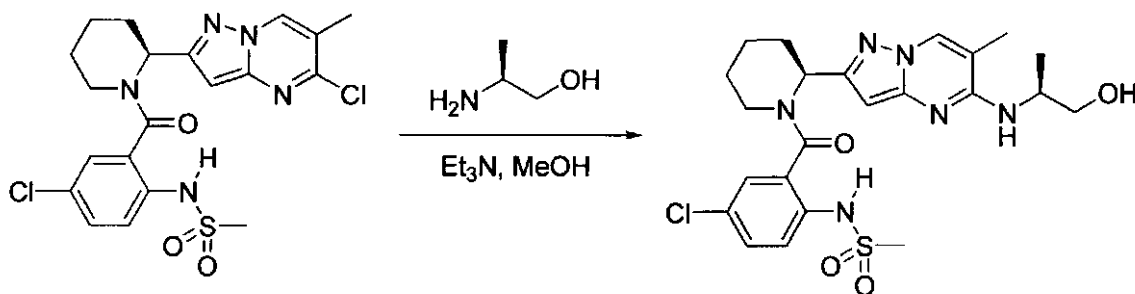
【0713】

(実施例 118)

化合物 2 の調製

【0714】

【化159】



30

【0715】

中間体 11 (30.0 mg、0.06 mmol) の MeOH (1.0 mL) 溶液に、(S)-2-アミノプロパン-1-オール (47 mg、0.62 mmol) およびトリエチルアミン (174  $\mu$ L、1.25 mmol) を加え、反応混合物を 70  $^{\circ}$ C にて攪拌した。2 時間後に、反応混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮した。粗製の残渣を分取 HPLC (5~100% MeCN/H<sub>2</sub>O、0.1% トリフルオロ酢酸調整剤) によって精製して、化合物 2 (6.7 mg、22%) を白色の固体 (TFA 塩) として得た。

40

LCMS ( $m/z$ ) 521.10 [M+H]<sup>+</sup>

MW 520.17。

【0716】

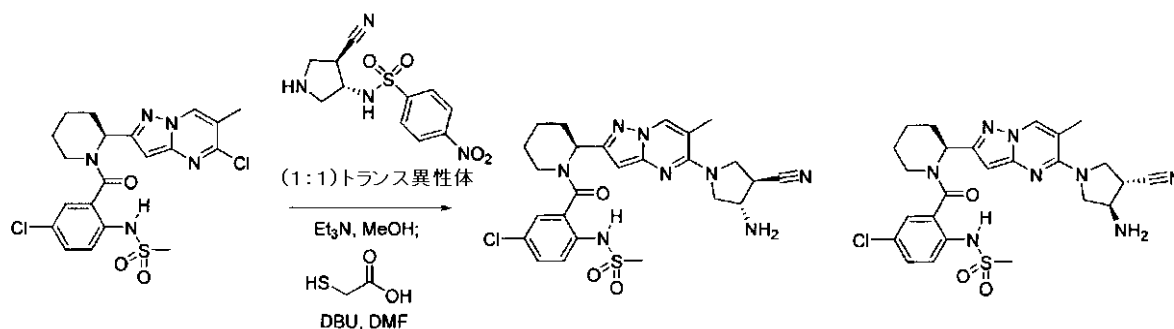
(実施例 119)

化合物 3 の調製

50

【0717】

【化160】



10

【0718】

中間体11 (25 mg、0.05 mmol) のMeOH (0.5 mL) 溶液に、中間体119 (20 mg、0.047 mmol) およびトリエチルアミン (174  $\mu$ L、1.25 mmol) を加え、反応混合物を70℃にて攪拌した。2時間後に、反応混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮した。生じた残渣に、DMF (0.5 mL) およびDBU (40.0  $\mu$ L、0.268 mmol) を加え、続いて、2-メルカプト酢酸 (5  $\mu$ L、0.07 mmol) を加えた。18時間後に、反応混合物を分取HPLC (5~100% MeCN/H<sub>2</sub>O、0.1% トリフルオロ酢酸調整剤) によって精製して、化合物3 (4.2 mg、14%、1:1 のジアステレオ異性体混合物) を白色の固体 (TFA塩) として得た。

20

LCMS (m/z) 557.10 [M+H]<sup>+</sup>

MW 556.18。

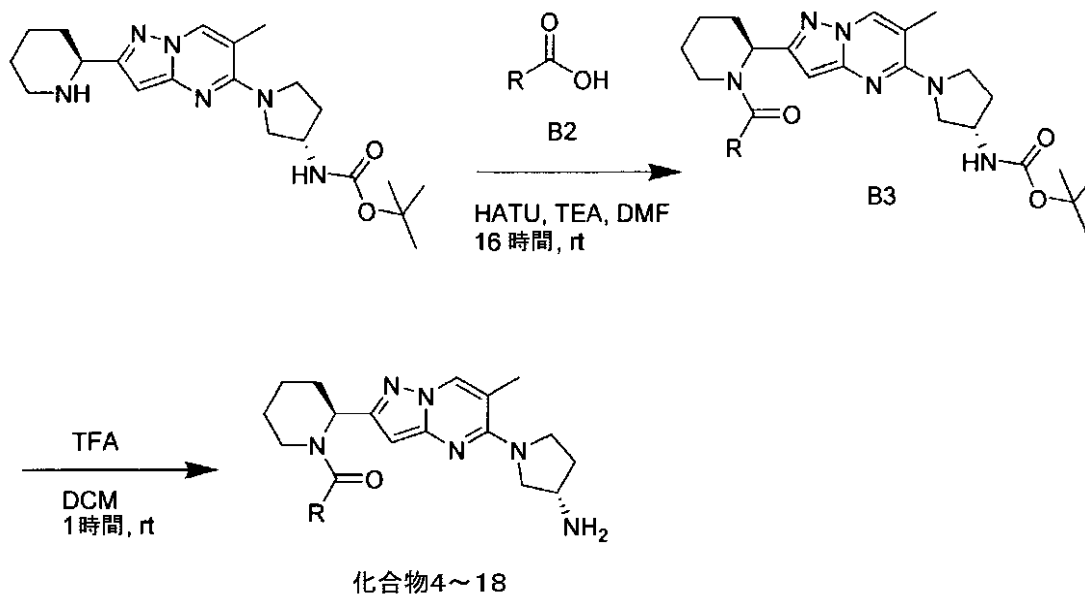
【0719】

(実施例120)

化合物4~18を調製するための一般的手順

【0720】

【化161】



30

40

【0721】

50 mL 一口丸底フラスコに、DMF (8.8 mL) 中の中間体12 (2640 mg、6.59 mmol) およびTEA (1.83 mL、13.2 mmol) を入れた。カルボン酸 (B2) (0.10 mmol~0.50 mmol) を別々の2 mL バイアルに入れた。次いで、各バイアルに、中間体12 (0.050 mmol) の溶液を分配し、続いて、HATU (38 mg、0.10 mmol) を加えた。生じた反応混合物を室温にて16時

50

間攪拌した。次いで、各反応混合物に、EtOAc (4 mL) を加え、飽和 NaHCO<sub>3</sub> (2 mL × 2) で洗浄し、濃縮して、カップリングした生成物 (B3) を粗製の固体として得た。粗製の生成物をジクロロメタン (0.5 mL) に再び溶かし、続いて、TFA (0.2 mL) を加えた。反応混合物を室温にて1時間攪拌した後に、これをCUBCXカラムに載せた。混合物をMeOH:EtOAc (1:4、4 mL) およびMeOH:ジクロロメタン (1:4、4 mL) で洗浄し、7 NのNH<sub>4</sub>OMe:EtOAc (3:7、4 mL) で溶離し、濃縮して、最終化合物 (すなわち、化合物4~18) を得た。

【0722】

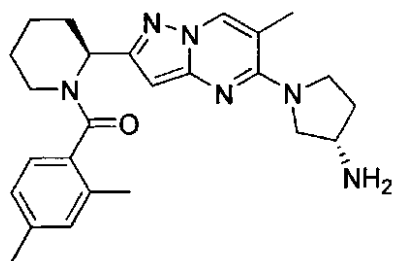
(実施例121)

化合物4の調製

10

【0723】

【化162】



20

【0724】

実施例120の一般的手順に従って、中間体12および2,4-ジメチル安息香酸から出発して、表題化合物を収率15%で調製した。

LCMS (m/z) 433.46 [M+H]<sup>+</sup>

MW 432.26。

【0725】

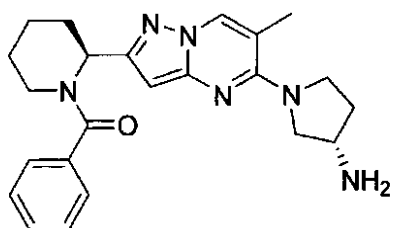
(実施例122)

化合物5の調製

【0726】

【化163】

30



【0727】

実施例120の一般的手順に従って、中間体12および安息香酸から出発して、表題化合物を収率65%で調製した。

40

LCMS (m/z) 405.48 [M+H]<sup>+</sup>

MW 404.23。

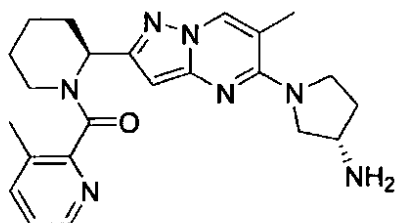
【0728】

(実施例123)

化合物6の調製

【0729】

## 【化 1 6 4】



## 【0 7 3 0】

実施例 1 2 0 の一般的手順に従って、中間体 1 2 および 3-メチルピコリン酸から出発して、表題化合物を収率 9 5 % で調製した。 10

L C M S (m/z) 4 2 0 . 3 3 [M+H]<sup>+</sup>

MW 4 1 9 . 2 4 。

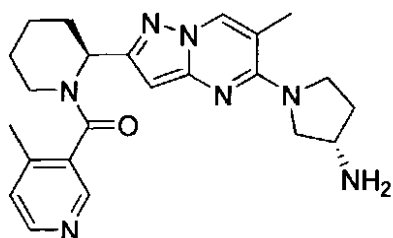
## 【0 7 3 1】

(実施例 1 2 4)

化合物 7 の調製

## 【0 7 3 2】

## 【化 1 6 5】



20

## 【0 7 3 3】

実施例 1 2 0 の一般的手順に従って、中間体 1 2 および 4-メチルニコチン酸から出発して、表題化合物を収率 8 0 % で調製した。

L C M S (m/z) 4 2 0 . 4 1 [M+H]<sup>+</sup>

MW 4 1 9 . 2 4 。

30

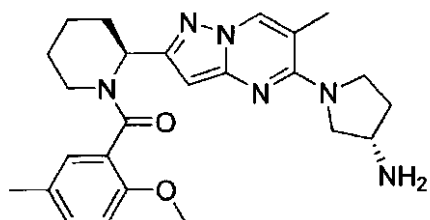
## 【0 7 3 4】

(実施例 1 2 5)

化合物 8 の調製

## 【0 7 3 5】

## 【化 1 6 6】



40

## 【0 7 3 6】

実施例 1 2 0 の一般的手順に従って、中間体 1 2 および 2-メトキシ-5-メチル安息香酸から出発して、表題化合物を収率 8 9 % で調製した。

L C M S (m/z) 4 4 9 . 3 6 [M+H]<sup>+</sup>

MW 4 4 8 . 2 6 。

## 【0 7 3 7】

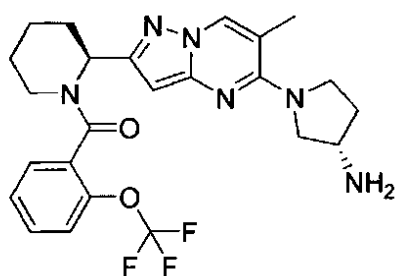
(実施例 1 2 6)

化合物 9 の調製

50

【 0 7 3 8 】

【 化 1 6 7 】



10

【 0 7 3 9 】

一般的手順に従って、中間体 1 2 および 2 - (トリフルオロメトキシ) 安息香酸から出発して、表題化合物を収率 6 8 % で調製した。

L C M S ( m / z ) 4 8 9 . 3 0 [ M + H ] <sup>+</sup>

M W 4 4 8 . 2 1 。

【 0 7 4 0 】

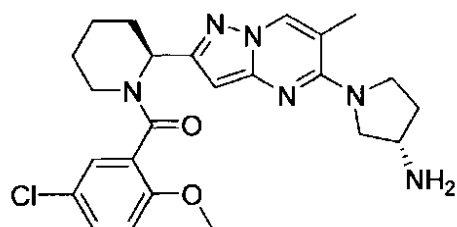
( 実施例 1 2 7 )

化合物 1 0 の調製

【 0 7 4 1 】

【 化 1 6 8 】

20



【 0 7 4 2 】

実施例 1 2 0 の一般的手順に従って、中間体 1 2 および 5 - クロロ - 2 - メトキシ安息香酸から出発して、表題化合物を収率 3 9 % で調製した。

L C M S ( m / z ) 4 6 9 . 3 0 [ M + H ] <sup>+</sup>

M W 4 6 8 . 2 0 。

30

【 0 7 4 3 】

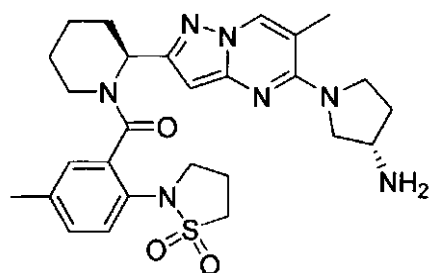
( 実施例 1 2 8 )

化合物 1 1 の調製

【 0 7 4 4 】

【 化 1 6 9 】

40



【 0 7 4 5 】

実施例 1 2 0 の一般的手順に従って、中間体 1 2 および中間体 1 0 1 から出発して、表題化合物を収率 6 7 % で調製した。

L C M S ( m / z ) 5 3 8 . 1 4 [ M + H ] <sup>+</sup>

M W 5 3 7 . 2 5 。

50

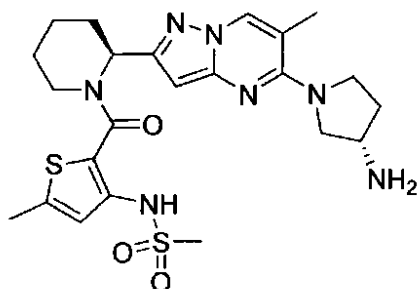
【 0 7 4 6 】

( 実施例 1 2 9 )

化合物 1 2 の調製

【 0 7 4 7 】

【 化 1 7 0 】



10

【 0 7 4 8 】

実施例 1 2 0 の一般的手順に従って、中間体 1 2 および 5-メチル-3-(メチルスルホンアミド)チオフエン-2-カルボン酸から出発して、表題化合物を収率 2 3 % で調製した。

LCMS ( $m/z$ ) 518.04  $[M+H]^+$

MW 517.19。

20

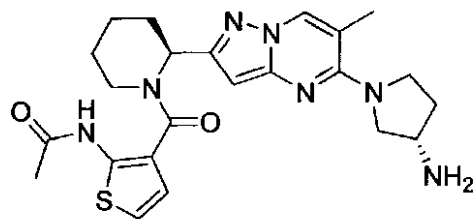
【 0 7 4 9 】

( 実施例 1 3 0 )

化合物 1 3 の調製

【 0 7 5 0 】

【 化 1 7 1 】



30

【 0 7 5 1 】

実施例 1 2 0 の一般的手順に従って、中間体 1 2 および 2-アセトアミドチオフエン-3-カルボン酸から出発して、表題化合物を調製した。

LCMS ( $m/z$ ) 468.4  $[M+H]^+$

MW 467.21。

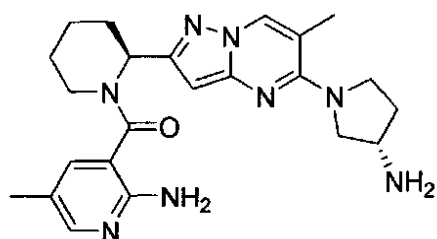
【 0 7 5 2 】

( 実施例 1 3 1 )

化合物 1 4 の調製

【 0 7 5 3 】

【 化 1 7 2 】



【 0 7 5 4 】

50

実施例 120 の一般的手順に従って、中間体 12 および 2-アミノ-5-メチルニコチン酸から出発して、表題化合物を調製した。

LCMS ( $m/z$ ) 435.4  $[M+H]^+$

MW 434.25。

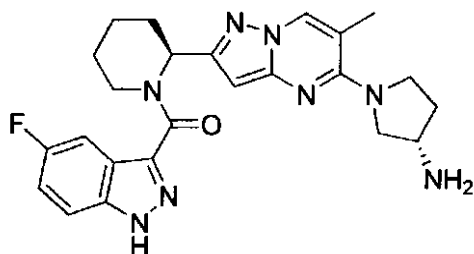
【0755】

(実施例 132)

化合物 15 の調製

【0756】

【化 173】



10

【0757】

実施例 120 の一般的手順に従って、中間体 12 および 5-フルオロ-1H-インダゾール-3-カルボン酸から出発して、表題化合物を調製した。

LCMS ( $m/z$ ) 463.4  $[M+H]^+$

MW 462.23。

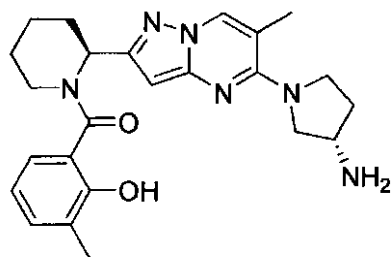
【0758】

(実施例 133)

化合物 16 の調製

【0759】

【化 174】



30

【0760】

実施例 120 の一般的手順に従って、中間体 12 および 2-ヒドロキシ-3-メチル安息香酸から出発して、表題化合物を調製した。

LCMS ( $m/z$ ) 435.4  $[M+H]^+$

MW 434.24。

【0761】

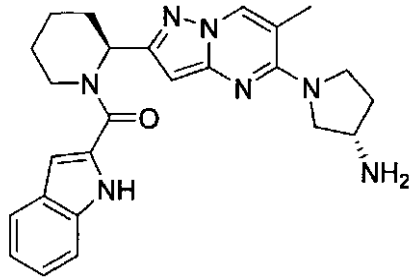
(実施例 134)

化合物 17 の調製

【0762】

40

## 【化 1 7 5】



## 【0 7 6 3】

10

実施例 1 2 0 の一般的手順に従って、中間体 1 2 および 1 H-インドール-2-カルボン酸から出発して、表題化合物を調製した。

LCMS ( $m/z$ ) 444.4 [M+H]<sup>+</sup>

MW 443.24。

## 【0 7 6 4】

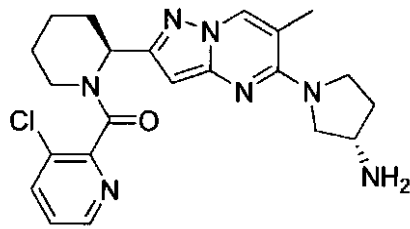
(実施例 1 3 5)

化合物 1 8 の調製

## 【0 7 6 5】

## 【化 1 7 6】

20



## 【0 7 6 6】

実施例 1 2 0 の一般的手順に従って、中間体 1 2 および 3-クロロピコリン酸から出発して、表題化合物を収率 9 2 % で調製した。

LCMS ( $m/z$ ) 440.05 [M+H]<sup>+</sup>

MW 439.19。

## 【0 7 6 7】

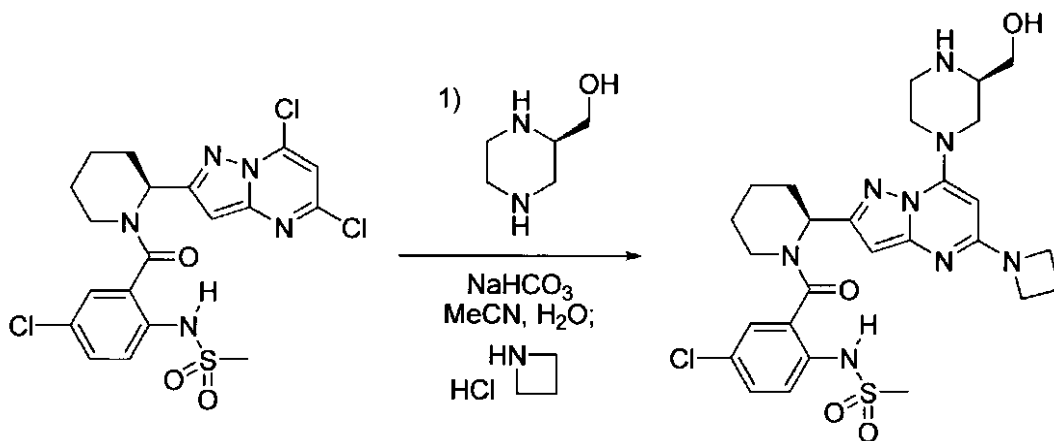
(実施例 1 3 6)

化合物 1 9 の調製

## 【0 7 6 8】

## 【化 1 7 7】

40



## 【0 7 6 9】

(R)-ピペラジン-2-イルメタノール (11.6  $\mu$ L、0.10 mmol) および

50

炭酸水素ナトリウム（16.0 mg、0.20 mmol）を、アセトニトリル（0.50 mL）および水（0.50 mL）中の中間体 33（50 mg、0.10 mmol）の溶液に加え、反応混合物を室温にて攪拌した。12時間後に、アゼチジン塩酸塩（46.0 mg、0.50 mmol）を加え、反応混合物を70℃にて攪拌した。5時間後に、反応混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮した。粗製の残渣を分取HPLC（5～100% MeCN/H<sub>2</sub>O、0.1%トリフルオロ酢酸調整剤）によって精製して、化合物 19（16 mg、22%）を白色の固体として得た。

LCMS (m/z) 603.14 [M+H]<sup>+</sup>

MW 602.22。

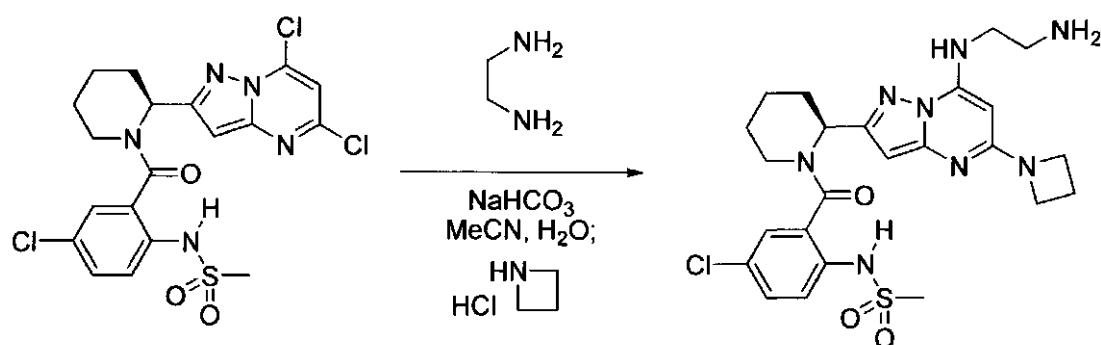
【0770】

（実施例 137）

化合物 20 の調製

【0771】

【化 178】



10

20

【0772】

エタン-1,2-ジアミン（6.7 μL、0.10 mmol）および炭酸水素ナトリウム（16.0 mg、0.20 mmol）を、アセトニトリル（0.50 mL）および水（0.50 mL）中の中間体 33（50 mg、0.10 mmol）の溶液に加え、反応混合物を室温にて攪拌した。12時間後に、アゼチジン塩酸塩（46.0 mg、0.50 mmol）を加え、反応混合物を70℃にて攪拌した。5時間後に、反応混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮した。粗製の残渣を分取HPLC（5～100% MeCN/H<sub>2</sub>O、0.1%トリフルオロ酢酸調整剤）によって精製して、化合物 20（2 mg、3%）を白色の固体として得た。

30

LCMS (m/z) 547.13 [M+H]<sup>+</sup>

MW 546.19。

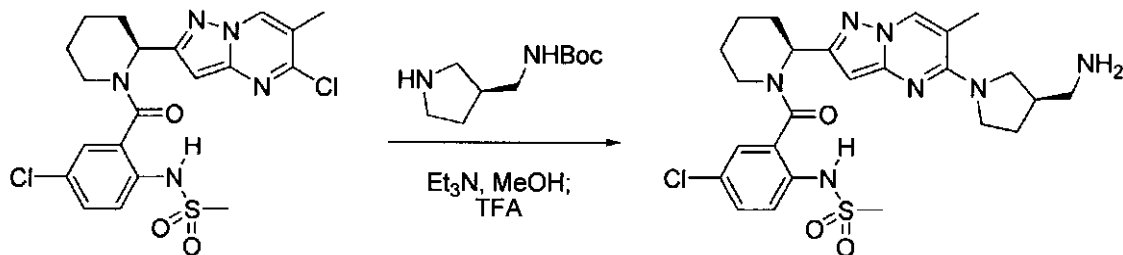
【0773】

（実施例 138）

化合物 21 の調製

【0774】

【化 179】



40

【0775】

中間体 11（30.0 mg、62.0 μmol）の MeOH（1 mL）溶液に、（S）

50

tert-ブチルピロリジン-3-イルメチルカルバメート (146 mg、0.62 mmol) およびトリエチルアミン (174  $\mu$ L、1.25 mmol) を室温にて加え、反応混合物を70℃に加熱した。12時間後に、反応混合物を室温に冷却し、分取HPLC (5~100% MeCN/H<sub>2</sub>O、0.1% トリフルオロ酢酸調整剤) によって精製した。トリフルオロ酢酸 (1 mL) を室温にて加えた。30分後に、生じた混合物を濃縮して、化合物21 (40.0 mg、98%) を薄黄色固体のトリフルオロ酢酸塩として得た。

LCMS (ESI) m/z 546.19 [M+H]<sup>+</sup>、t<sub>R</sub> = 1.95分。

MW 545.20。

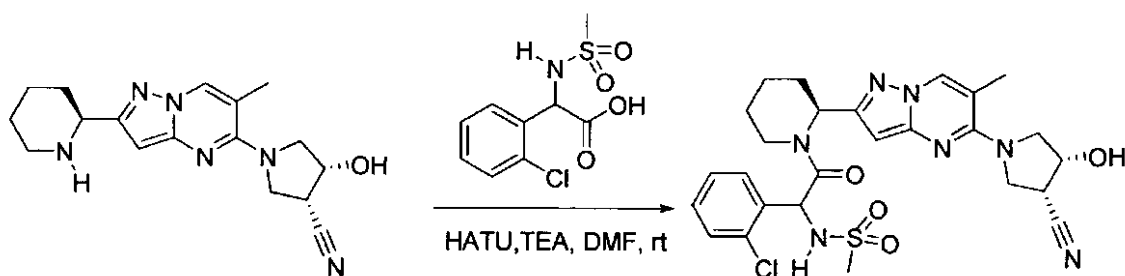
【0776】

(実施例139)

化合物22の調製

【0777】

【化180】



【0778】

HATU (57 mg、0.149 mmol) を、中間体96 (34 mg、0.129 mmol) のDMF (1.2 mL) 溶液に室温にて加えた。60分間の攪拌の後に、中間体7 (22 mg、0.067 mmol) を加え、すぐ後にトリエチルアミン (0.023 mL、0.168 mmol) を加えた。反応混合物を室温にてアルゴン下で一晩攪拌した。次いで、混合物をH<sub>2</sub>O 30 mLの中に注ぎ入れ、酢酸エチル 30 mLで3回抽出した。合わせた有機層をブライン 50 mLで洗浄し、乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、減圧下で濃縮すると、残渣が残り、これを分取HPLC (水 (0.1% トリフルオロ酢酸を含む) 中15~100% アセトニトリル (0.1% トリフルオロ酢酸を含む)) によって精製して、凍結乾燥の後に、化合物22を固体 (5 mg、11%) トリフルオロ酢酸塩 (ジアステレオ異性体の約1:1混合物) として得た。

LCMS m/z [M+H]<sup>+</sup> C<sub>26</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>4</sub>Sの必要値: 572.18。

実測値 572.08。

HPLC Tr (分)、純度%: 5.65、88%。

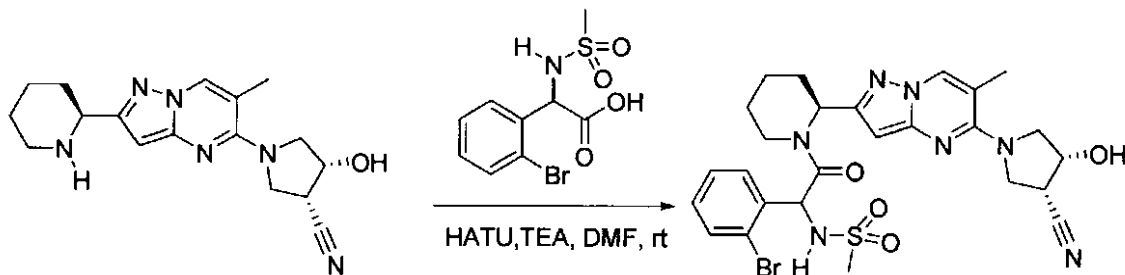
【0779】

(実施例140)

化合物23の調製

【0780】

【化181】



【0781】

化合物 22 を合成するための手順に従って、中間体 95 (40 mg、0.130 mmol) および中間体 7 (25 mg、0.076 mmol) から開始して、凍結乾燥の後に、化合物 23 を固体 (7 mg、13%) トリフルオロ酢酸塩 (ジアステレオ異性体の約 1 : 1 混合物) として合成した。

LCMS  $m/z$   $[M+H]^+$   $C_{26}H_{30}BrN_7O_4S$  の必要値 : 616.13。  
実測値 615.98。

HPLC Tr (分)、純度 % : 5.69、93%。

【0782】

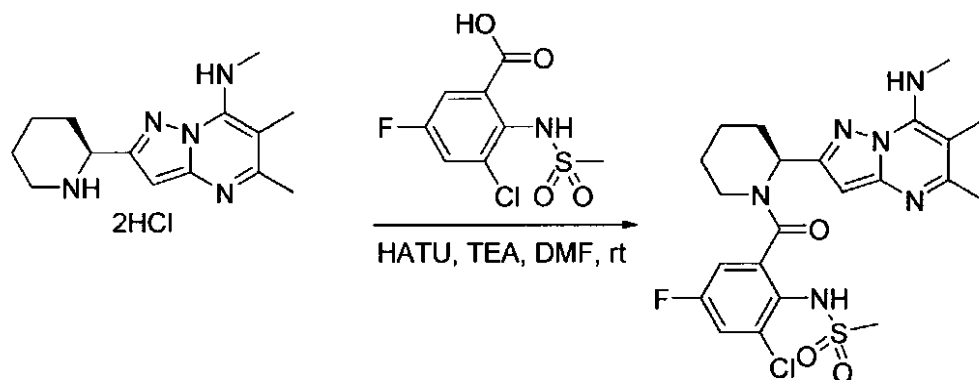
(実施例 141)

化合物 24 の調製

10

【0783】

【化 182】



20

【0784】

化合物 22 の合成に従って、中間体 109 (31.4 mg、0.117 mmol) および中間体 24 (30.6 mg、0.09 mmol) およびトリエチルアミン (0.045 mL、0.315 mmol) から開始して、凍結乾燥の後に、化合物 24 (38 mg、68%) を白色固体のトリフルオロ酢酸塩として合成した。

LCMS  $m/z$   $[M+H]^+$   $C_{22}H_{26}ClN_6O_3S$  の必要値 : 509.15。  
実測値 509.30。

30

HPLC Tr (分)、純度 % : 5.00、99%。

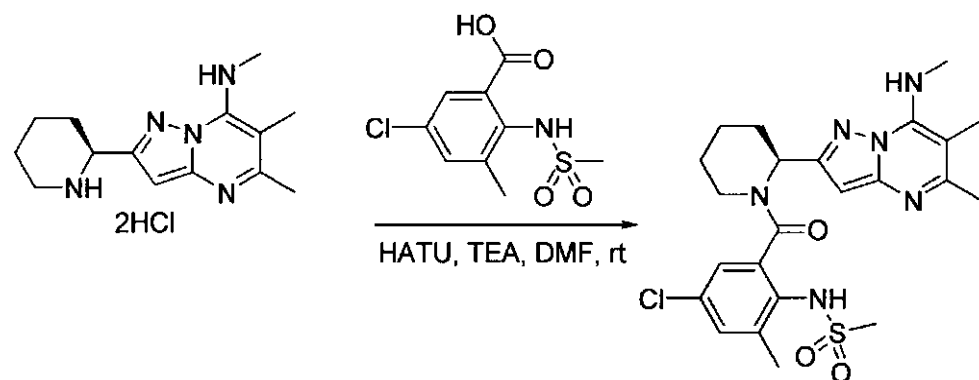
【0785】

(実施例 142)

化合物 25 の調製

【0786】

【化 183】



40

【0787】

化合物 22 の合成に従って、中間体 105 (21.5 mg、0.081 mmol) および中間体 24 (20.1 mg、0.06 mmol) およびトリエチルアミン (0.030 mL、0.210 mmol) から開始して、凍結乾燥の後に、化合物 25 (29 mg、7

50

7 %) を白色固体のトリフルオロ酢酸塩として合成した。

LCMS  $m/z$   $[M+H]^+$   $C_{23}H_{29}ClN_6O_3S$  の必要値：505.17。

実測値 505.32。

HPLC  $Tr$  (分)、純度 %：5.58、99 %。

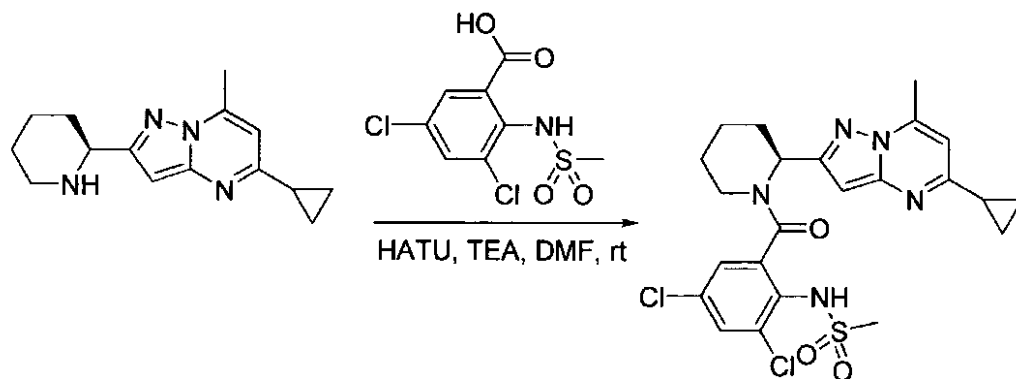
【0788】

(実施例 143)

化合物 26 の調製

【0789】

【化 184】



10

20

【0790】

化合物 22 の合成に従って、3, 5-ジクロロ-2-(メチルスルホンアミド)安息香酸 (58 mg、0.204 mmol)、0.5 M の中間体 26 の DMF 溶液 (0.3 mL、0.15 mmol)、およびトリエチルアミン (0.060 mL、0.420 mmol) から開始して、凍結乾燥の後に、化合物 26 (69 mg、72 %) を白色固体のトリフルオロ酢酸塩として合成した。

LCMS  $m/z$   $[M+H]^+$   $C_{23}H_{25}Cl_2N_5O_3S$  の必要値：522.11。  
実測値 522.41。

HPLC  $Tr$  (分)、純度 %：7.19、99 %。

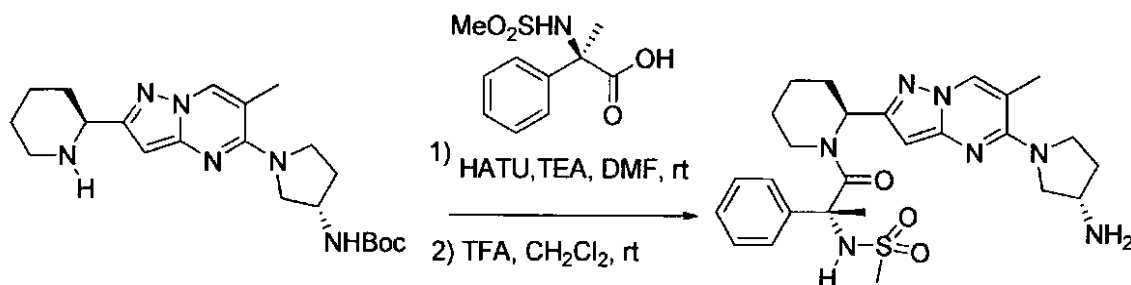
【0791】

(実施例 144)

化合物 27 の調製

【0792】

【化 185】



40

【0793】

HATU (150 mg、0.394 mmol) を、中間体 99 (80 mg、0.33 mmol) の DMF (3.3 mL) 溶液に室温にて加えた。45 分間の攪拌の後に、中間体 12 (106 mg、0.266 mmol) を加え、直後にトリエチルアミン (0.090 mL、0.639 mmol) を加えた。反応混合物を室温にてアルゴン下で一晩攪拌した。次いで、混合物を  $H_2O$  30 mL の中に注ぎ入れ、酢酸エチル 30 mL で 3 回抽出した。合わせた有機層をブライン 50 mL で洗浄し、乾燥させ ( $MgSO_4$ )、濾過し、減圧

50

下で濃縮すると、残渣が残り、これをジクロロメタン 7 mL に溶かした。トリフルオロ酢酸 (0.7 mL、8.9 mmol) を加え、反応混合物を室温にて 18 時間攪拌した。次いで、混合物を減圧下で濃縮し、分取 HPLC (水 (0.1% トリフルオロ酢酸を含む) 中 15~100% アセトニトリル (0.1% トリフルオロ酢酸を含む)) によって精製して、凍結乾燥の後に、化合物 27 (7.5 mg、5%) を白色固体のトリフルオロ酢酸塩として得た。

LCMS  $m/z$   $[M+H]^+$   $C_{26}H_{35}N_7O_3S$  の必要値: 526.25。実測値 526.18。

HPLC Tr (分)、純度%: 4.87、96%。

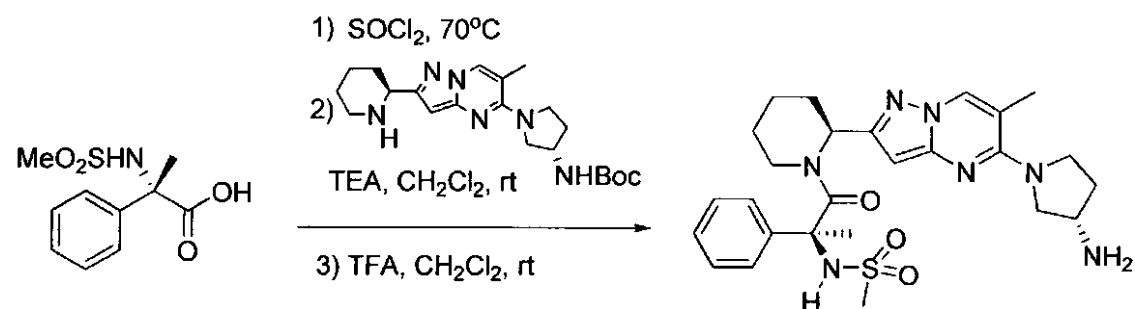
【0794】

(実施例 145)

化合物 28 の調製

【0795】

【化 186】



【0796】

中間体 114 (59 mg、0.243 mmol) を、ニートの塩化チオニル (2 mL、27.5 mmol) に室温にて懸濁させた。混合物を 70 °C にて一晩加熱した。室温に冷却した後に、反応混合物を濃縮して、残渣を得た。この残渣のジクロロメタン (2 mL) 溶液に、中間体 12 (78 mg、0.195 mmol) およびトリエチルアミン (0.040 mL、0.283 mmol) を加え、混合物を室温にて一晩攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 10~80% 酢酸エチル) によって精製して、所望の前駆体 27 mg を得、これをジクロロメタン 2 mL に溶かし、トリフルオロ酢酸 (0.150 mL、1.95 mmol) で処理した。室温にて 1 時間攪拌した後に、反応混合物を減圧下で濃縮して、化合物 28 (26 mg、3 ステップで 17%) を橙黄色固体のトリフルオロ酢酸塩として得た。

LCMS  $m/z$   $[M+H]^+$   $C_{26}H_{35}N_7O_3S$  の必要値: 526.25。実測値 526.19。

HPLC Tr (分)、純度%: 4.88、97%。

【0797】

(実施例 146)

化合物 29 の調製

【0798】

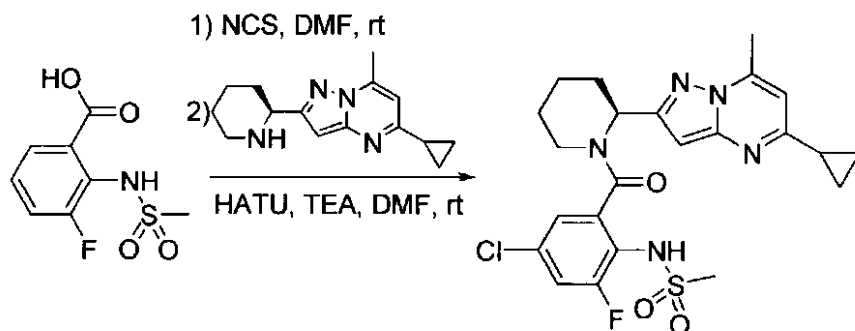
10

20

30

40

## 【化 1 8 7】



10

## 【0 7 9 9】

N-クロロスクシンイミド (chlorosuccinimide) (99.4 mg、0.744 mmol) を、中間体 108 (142 mg、0.609 mmol) の DMF (3.5 mL) 溶液に室温にて加えた。一晚攪拌した後に、反応混合物を水中に注ぎ入れ、酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた有機層を水およびブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、減圧下で濃縮して、5-クロロ-3-フルオロ-2-(メチルスルホンアミド)安息香酸 (142 mg、87%、HPLC 純度 90%) を得、これをさらに精製することなく使用した。HATU (87.4 mg、0.230 mmol) を、5-クロロ-3-フルオロ-2-(メチルスルホンアミド)安息香酸 (55.1 mg、0.206 mmol) の DMF (5 mL) 溶液に室温にて加えた。45 分後に、0.5 M の中間体 26 の DMF 溶液 (0.3 mL、0.15 mmol) およびトリエチルアミン (0.050 mL、0.375 mmol) を加えた。反応混合物を室温にてアルゴン下で一晩攪拌した。次いで、混合物を H<sub>2</sub>O 50 mL の中に注ぎ入れ、酢酸エチル 30 mL で 3 回抽出した。合わせた有機層をブライン 50 mL で洗浄し、乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、減圧下で濃縮すると、残渣が残った。生成物を分取 HPLC (水 (0.1% トリフルオロ酢酸を含む) 中 15~100% アセトニトリル (0.1% トリフルオロ酢酸を含む)) によって精製して、凍結乾燥の後に、化合物 29 (28 mg、31%) を白色固体のトリフルオロ酢酸塩として得た。

20

LCMS m/z [M+H]<sup>+</sup> C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>ClFN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S の必要値：506.14。実測値 506.07。

30

HPLC Tr (分)、純度%：7.52、99%。

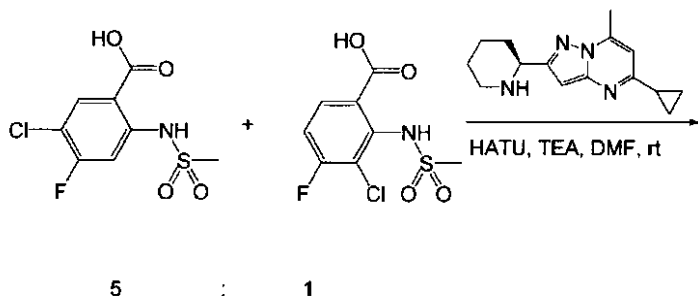
## 【0 8 0 0】

(実施例 147)

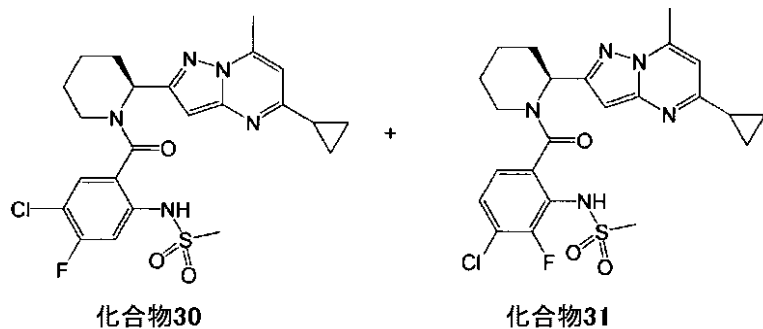
化合物 30 および化合物 31 の調製

## 【0 8 0 1】

## 【化 1 8 8】



10



20

## 【0 8 0 2】

化合物 29 の手順に従って、5-クロロ-4-フルオロ-2-(メチルスルホンアミド)安息香酸および中間体 43 (53 mg、0.198 mmol) の約 5 : 1 混合物、0.5 M の中間体 26 の DMF 溶液 (0.3 mL、0.15 mmol)、およびトリエチルアミン (0.060 mL、0.420 mmol) から開始して、凍結乾燥の後に、化合物 30 (36 mg、39%) および化合物 31 (7 mg、8%) を白色固体のトリフルオロ酢酸塩として合成した。

化合物 30 : LCMS  $m/z$   $[M+H]^+$   $C_{23}H_{25}ClFN_5O_3S$  の必要値 : 506.14。実測値 506.12。

HPLC Tr (分)、純度% : 7.62、98%。

30

化合物 31 : LCMS  $m/z$   $[M+H]^+$   $C_{23}H_{25}ClFN_5O_3S$  の必要値 : 506.14。実測値 506.10。

HPLC Tr (分)、純度% : 6.73、99%。

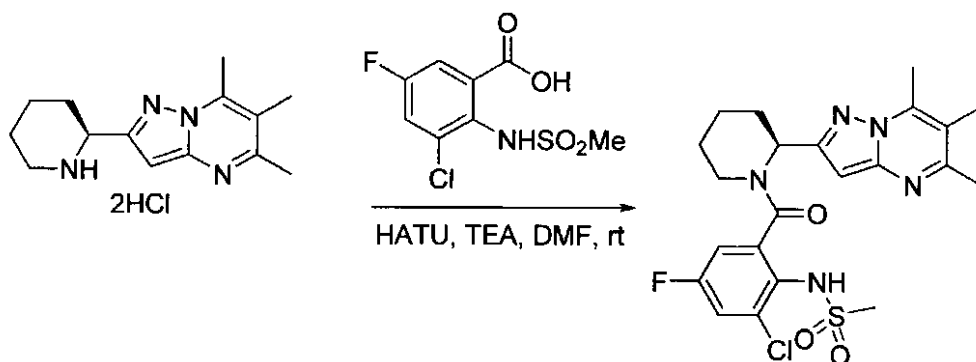
## 【0 8 0 3】

(実施例 148)

化合物 32 の調製

## 【0 8 0 4】

## 【化 1 8 9】



40

## 【0 8 0 5】

化合物 22 の合成に従って、中間体 109 (15.1 mg、0.056 mmol) およ

50

び中間体 22 およびトリエチルアミン (0.020 mL、0.137 mmol) から開始して、凍結乾燥の後に、化合物 32 (13 mg、55%) を白色固体のトリフルオロ酢酸塩として合成した。

LCMS  $m/z$   $[M+H]^+$   $C_{22}H_{25}ClFN_5O_3S$  の必要値: 494.14。実測値 494.30。

HPLC Tr (分)、純度%: 6.19、95%。

【0806】

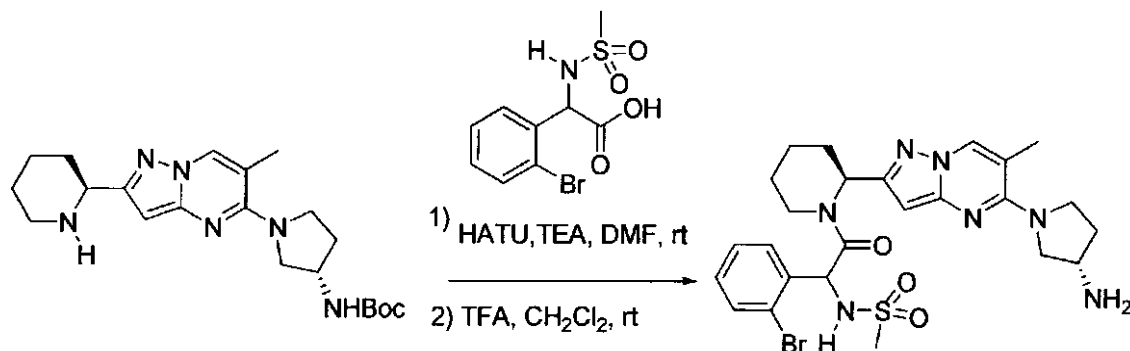
(実施例 149)

化合物 33 の調製

【0807】

10

【化 190】



20

【0808】

化合物 27 の合成に従って、中間体 95 (148 mg、0.795 mmol) および中間体 12 (82 mg、0.151 mmol) から開始して、化合物 33 (89 mg、2ステップで 84%) を白色固体のトリフルオロ酢酸塩 (ジアステレオ異性体の約 1:1 混合物) として合成した。

LCMS  $m/z$   $[M+H]^+$   $C_{25}H_{32}BrN_7O_3S$  の必要値: 590.15。実測値 590.33。

HPLC Tr (分)、純度%: 4.93、99%。

【0809】

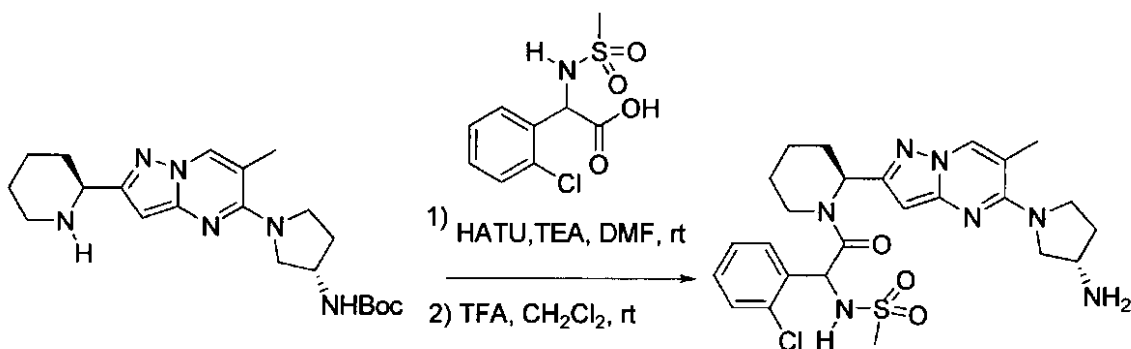
30

(実施例 150)

化合物 34 の調製

【0810】

【化 191】



40

【0811】

化合物 27 の合成に従って、中間体 96 (48 mg、0.183 mmol) および中間体 12 (49 mg、0.122 mmol) から開始して、化合物 34 (47 mg、2ステップで 58%) を白色固体のトリフルオロ酢酸塩 (ジアステレオ異性体の約 1:1 混合物) として合成した。

LCMS  $m/z$   $[M+H]^+$   $C_{25}H_{32}ClN_7O_3S$  の必要値: 546.20。

50

実測値 546.32。

HPLC Tr (分)、純度% : 4.88、96%。

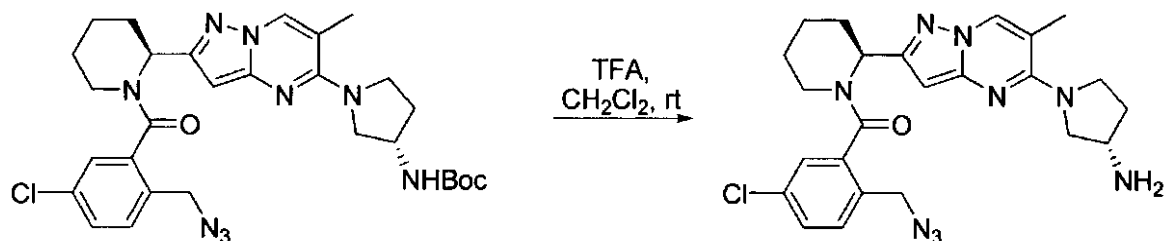
【0812】

(実施例151)

化合物35の調製

【0813】

【化192】



10

【0814】

化合物27の合成におけるBOC脱保護ステップに従って、ただし、中間体38 (11 mg) から開始して、化合物35 (11 mg、99%) を白色の固体フィルムとして合成した。

LCMS m/z [M+H]<sup>+</sup> C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>9</sub>Oの必要値 : 494.21。実測値 494.09。

20

HPLC Tr (分)、純度% : 5.24、99%。

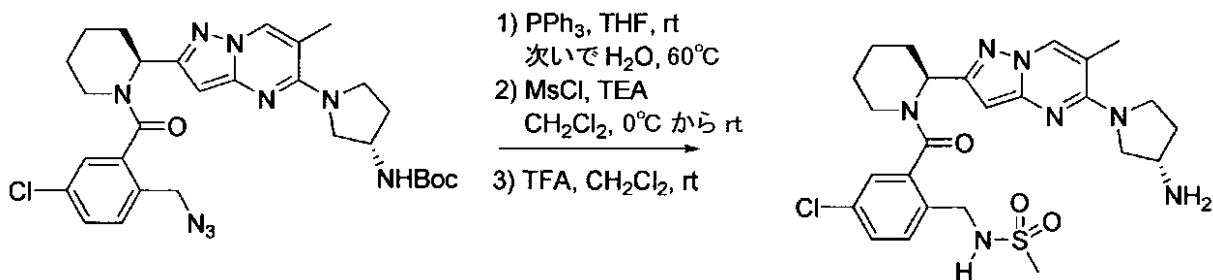
【0815】

(実施例152)

化合物36の調製

【0816】

【化193】



30

【0817】

ステップ1 : トリフェニルホスフィン (87 mg、0.332 mmol) を、中間体38 (97 mg、0.163 mmol) のTHF (5 mL) 溶液に室温にて加えた。90分後に、水0.2 mLを加え、混合物を60℃にて一晩加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン中0~10%メタノール) によって精製して、中間体ベンジルアミン (44 mg、48%) を得た。

40

【0818】

ステップ2 : ステップ1からの上述の中間体をジクロロメタン2 mLに溶かし、トリエチルアミン (0.035 mL、0.249 mmol) を加えた。溶液を0℃に冷却し、メタンスルホンクロリド (0.020 mL、0.238 mmol) を加えた。反応混合物を室温まで加温し、一晩攪拌し、次いで、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中10~90%酢酸エチル) によって精製して、中間体ベンジルスルホンアミド (35 mg、78%) を得た。

【0819】

ステップ3 : ステップ2からの上述の中間体 (27 mg、0.042 mmol) をジクロロメタン1.5 mLに室温にて溶かした。トリフルオロ酢酸 (0.135 mL、1.7

50

4 mmol) を加え、反応混合物を一晩攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、化合物 36 (26 mg、99%) を白色の固体フィルムのトリフルオロ酢酸塩として得た。

LCMS m/z [M+H]<sup>+</sup> C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>3</sub>S の必要値：546.20。実測値 546.32。

HPLC Tr (分)、純度%：4.96、99%。

#### 【0820】

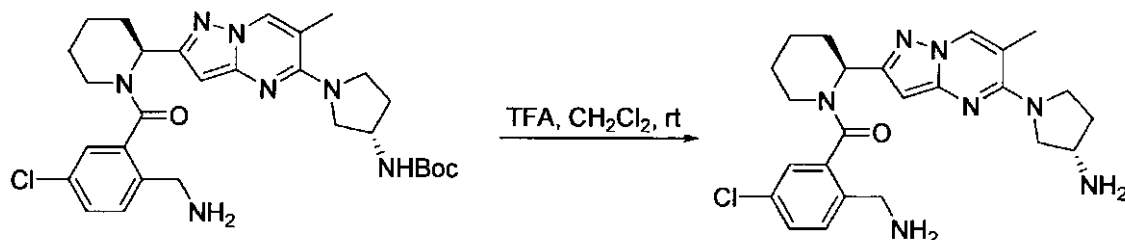
(実施例 153)

化合物 37 の調製

#### 【0821】

【化 194】

10



#### 【0822】

中間体 39 (5 mg、0.00882 mmol) を、ジクロロメタン 0.5 mL に室温にて溶かした。トリフルオロ酢酸 (0.03 mL、0.386 mmol) を加え、混合物を室温にて 1 時間攪拌した。次いで、反応混合物を減圧下で濃縮して、化合物 37 (6.6 mg、93%) をビス-トリフルオロ酢酸塩として得た。

20

LCMS m/z [M+H]<sup>+</sup> C<sub>24</sub>H<sub>3</sub>ClN<sub>7</sub>O の必要値：468.22。実測値 468.09。

HPLC Tr (分)、純度%：4.32、97%。

#### 【0823】

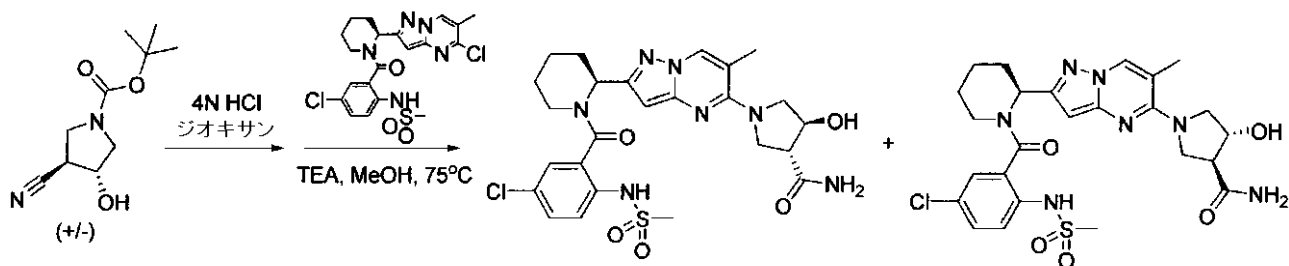
(実施例 154)

化合物 38 および化合物 39 の調製

#### 【0824】

【化 195】

30



#### 【0825】

塩酸のジオキサン溶液 (4 N、1.25 mL、5 mmol) を、中間体 54 (106 mg、0.5 mmol) のジオキサン (6 mL) 溶液に加えた。18 時間攪拌した後に、溶媒を減圧下で濃縮して、残渣を生じさせ、これをメタノール 4 mL に溶かし、中間体 11 (41.4 mg、0.0858 mmol) およびトリエチルアミン (0.14 mL、1.00 mmol) で処理した。混合物を 75 °C にて一晩加熱した。室温に冷却した後に、反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を生じさせた。分取 HPLC (水 (0.1% トリフルオロ酢酸を含む) 中 15~100% アセトニトリル (0.1% トリフルオロ酢酸を含む)) によって精製して、凍結乾燥の後に、化合物 38 (18 mg、19%) および化合物 39 (3 mg、3%) を白色固体のトリフルオロ酢酸塩として得た。

40

化合物 38：LCMS m/z [M+H]<sup>+</sup> C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>5</sub>S の必要値：576.17。実測値 576.44。

50

HPLC Tr (分)、純度% : 5.36、99%

化合物 39 : LCMS  $m/z$   $[M+H]^+$   $C_{25}H_{30}ClN_7O_5S$  の必要値 : 576.17。実測値 576.43。

HPLC Tr (分)、純度% : 5.51、76%。

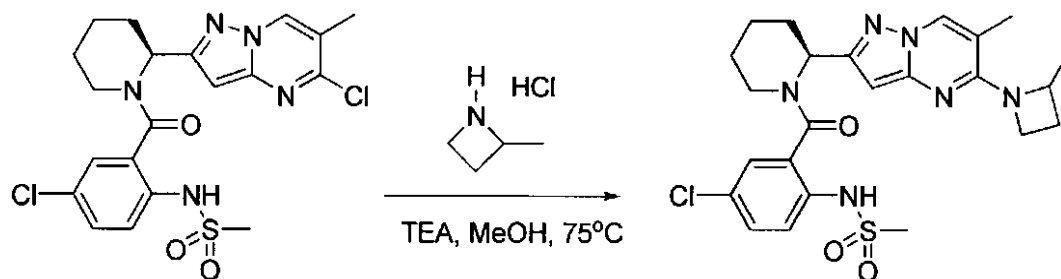
【0826】

(実施例 155)

化合物 40 の調製

【0827】

【化196】



10

【0828】

実施例 154 の第 2 ステップの手順に従って、中間体 11 (50 mg、0.104 mmol) および 2-メチルアゼチジン塩酸塩 (72 mg、0.669 mmol) から開始して、化合物 40 (43 mg、80%) を白色の固体 (ジアステレオ異性体の約 1 : 1 混合物) として合成した。

20

LCMS  $m/z$   $[M+H]^+$   $C_{24}H_{29}ClN_6O_3S$  の必要値 : 517.17。実測値 517.06。

HPLC Tr (分)、純度% : 6.62、96%。

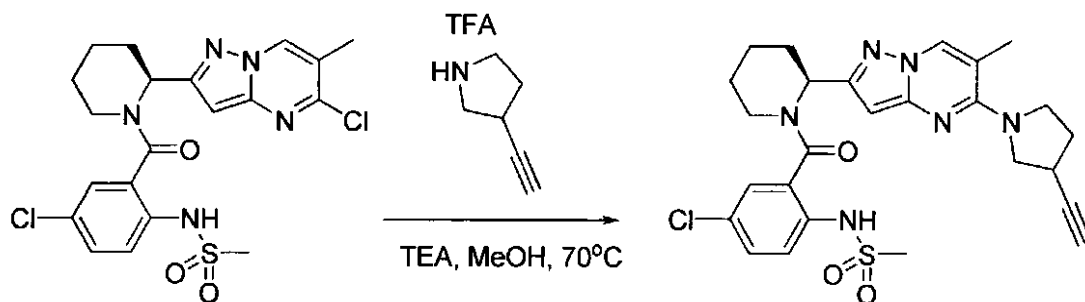
【0829】

(実施例 156)

化合物 41 の調製

【0830】

【化197】



30

【0831】

実施例 154 の第 2 ステップの手順に従って、中間体 11 (54 mg、0.112 mmol) および 3-エチニルピロリジン 2, 2, 2-トリフルオロアセテート (108 mg、0.519 mmol) から開始して、化合物 41 (59 mg、96%) を白色の固体 (ジアステレオ異性体の約 1 : 1 混合物) として合成した。

40

LCMS  $m/z$   $[M+H]^+$   $C_{26}H_{29}ClN_6O_3S$  の必要値 : 541.17。実測値 541.07。

HPLC Tr (分)、純度% : 7.25、99%。

【0832】

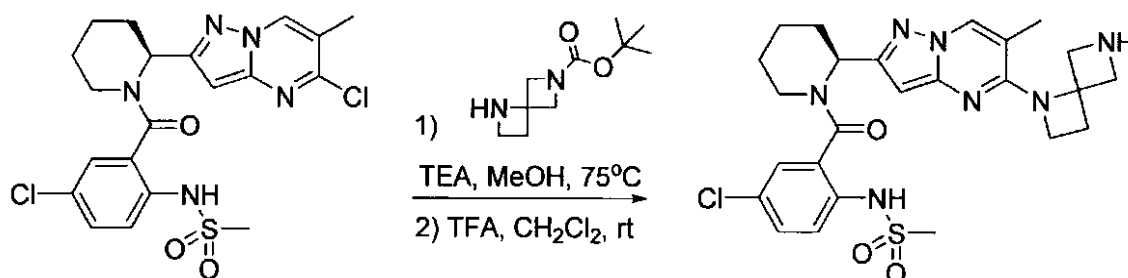
(実施例 157)

化合物 42 の調製

50

【0833】

【化198】



10

【0834】

トリエチルアミン (0.100 mL、0.717 mmol) を、メタノール 5 mL 中の中間体 11 (71 mg、0.147 mmol) および tert-ブチル 1,6-ジアザスピロ [3.3] ヘプタン-6-カルボキシレート (114 mg、0.575 mmol) の混合物に室温にて加えた。75°C にて一晚加熱した後に、反応混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮した。残りの残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 5~75% 酢酸エチル) によって精製して、(S)-tert-ブチル 1-(2-(1-(5-クロロ-2-(メチルスルホンアミド)ベンゾイル)ピペリジン-2-イル)-6-メチルピラゾロ [1,5-a] ピリミジン-5-イル)-1,6-ジアザスピロ [3.3] ヘプタン-6-カルボキシレートを固体 (33 mg、35%) として得た。この固体をジクロロメタン 3 mL に溶かし、トリフルオロ酢酸 (0.15 mL、1.95 mmol) を加えた。一晚攪拌した後に、反応混合物を減圧下で濃縮して、化合物 42 (33 mg、99%) を白色の固体として得た。

20

LCMS m/z [M+H]<sup>+</sup> C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>3</sub> の必要値: 544.18。実測値 544.37。

HPLC Tr (分)、純度%: 5.67、96%。

【0835】

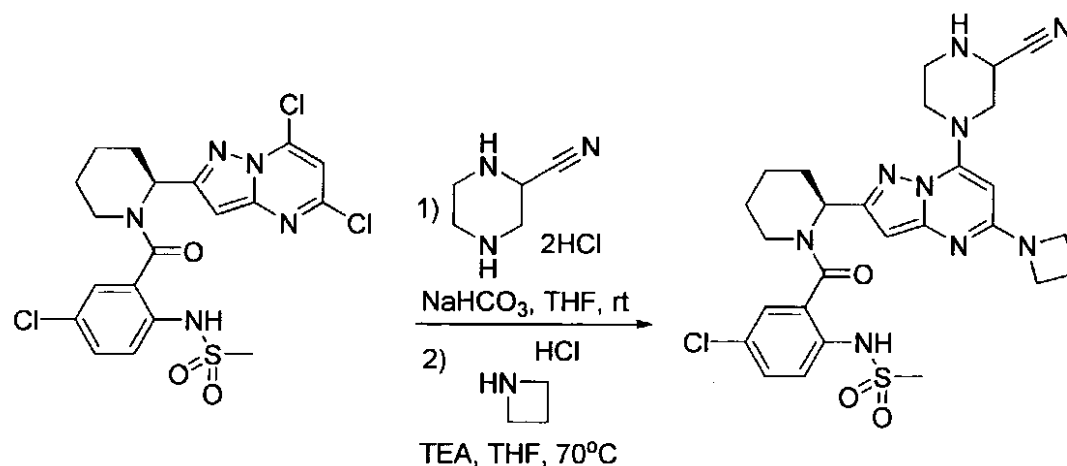
(実施例 158)

化合物 43 の調製

【0836】

30

【化199】



40

【0837】

炭酸水素ナトリウム (54 mg、0.643 mmol) およびピペラジン-2-カルボニトリル二塩酸塩 (38 mg、0.206 mmol) を中間体 33 (99 mg、0.197 mmol) の溶液に加えた。混合物を室温にて一晚激しく攪拌した。次いで、混合物を濾過し、減圧下で濃縮し、残渣を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、N-(4-クロロ-2-((2S)-2-(5-クロロ-7-(3-シアノピペラジン

50

ー1ーイル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)ピペリジン-1-カルボニル)フェニル)メタンスルホンアミド(30mg、26%)を得た。この黄色のフィルム(27mg、0.047mmol)をTHF3mLに溶かし、アゼチジン塩酸塩(22mg、0.237mmol)およびトリエチルアミン(0.066mL、0.470mmol)を加えた。反応混合物を70℃にて一晩加熱した。次いで、反応混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮し、生じた残渣を分取HPLC(水(0.1%トリフルオロ酢酸を含む)中15~100%アセトニトリル(0.1%トリフルオロ酢酸を含む))によって精製して、凍結乾燥の後に、化合物43(10mg、30%)を薄黄色固体のトリフルオロ酢酸塩(ジアステレオ異性体の約1:1混合物)として得た。

LCMS  $m/z$   $[M+H]^+$   $C_{27}H_{32}ClN_9O_3S$ の必要値: 597.21。

実測値 597.17。

HPLC Tr(分)、純度%: 4.79、91%。

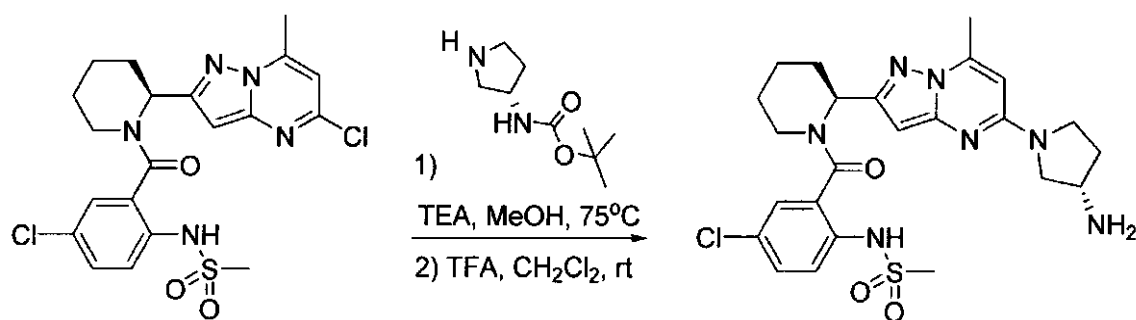
【0838】

(実施例159)

化合物44の調製

【0839】

【化200】



【0840】

化合物42の手順に従って、中間体28(49.7mg、0.103mmol)および(S)-tert-ブチルピロリジン-3-イルカルバメート(144mg、0.744mmol)から開始して、凍結乾燥の後に、化合物44(63mg、95%)をオフホワイト色固体のトリフルオロ酢酸塩として得た。

LCMS  $m/z$   $[M+H]^+$   $C_{24}H_{30}ClN_7O_3S$ の必要値: 532.18。

実測値 532.03。

HPLC Tr(分)、純度%: 4.79、99%。

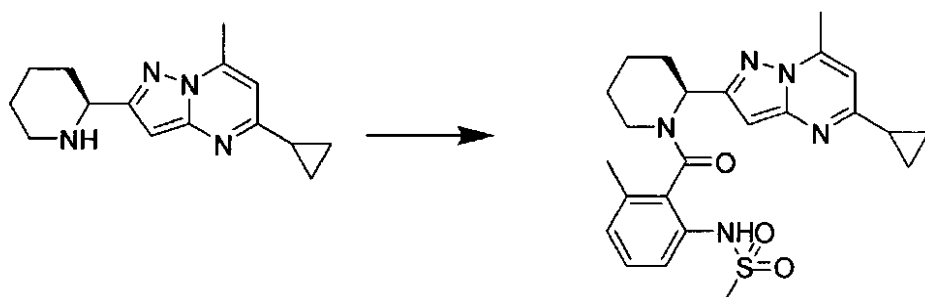
【0841】

(実施例160)

化合物45の調製

【0842】

【化201】



【0843】

中間体26(100mg、0.034mmol)のDMF(5mL)溶液に、2-アミノノ-6-メチル安息香酸(0.5g、3.3mmol)およびHATU(1.13g、3

10

20

30

40

50

． 9 mmol) を加えた。室温にて 5 時間撹拌した後に、揮発性物質を減圧下で除去した。粗製の残渣を分取 HPLC (5～100% MeCN/H<sub>2</sub>O、0.1% トリフルオロ酢酸調整剤) によって精製して、カップリングした中間体 (44 mg、33%) を白色の固体として得た。次いで、この中間体をメタンスルホニルクロリド (0.3 ml) と DMF (3 ml) 中で室温にて反応させた。室温にて 0.5 時間撹拌した後に、揮発性物質を減圧下で除去した。粗製の残渣を分取 HPLC (5～100% MeCN/H<sub>2</sub>O、0.1% トリフルオロ酢酸調整剤) によって精製して、生成物 45 (44 mg、47%) を白色の固体として得た。

LCMS (m/z) 468.15 [M+H]<sup>+</sup>

MW 467.6。

10

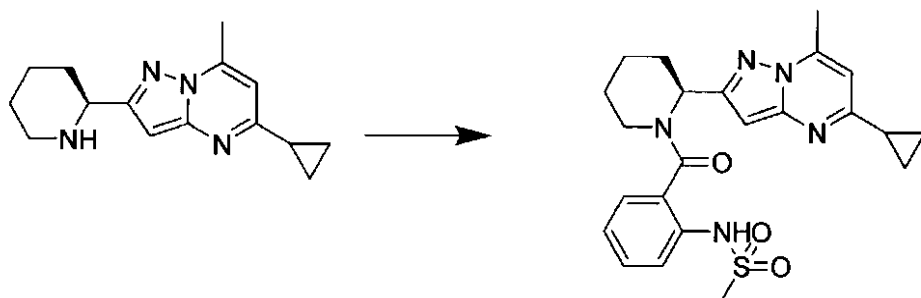
【0844】

(実施例 161)

化合物 46 の調製

【0845】

【化 202】



20

【0846】

中間体 26 (0.5 mmol) の DMF (1.5 ml) 溶液に、カルボキシレート (0.1 g、0.46 mmol) および HATU (0.132 g、0.46 mmol) を加えた。室温にて 1 時間撹拌した後に、揮発性物質を減圧下で除去した。粗製の残渣を分取 HPLC (5～100% MeCN/H<sub>2</sub>O、0.1% トリフルオロ酢酸調整剤) によって精製して、生成物 46 (66 mg、32%) を白色の固体として得た。

30

LCMS (m/z) 454.19 [M+H]<sup>+</sup>

MW 453.6。

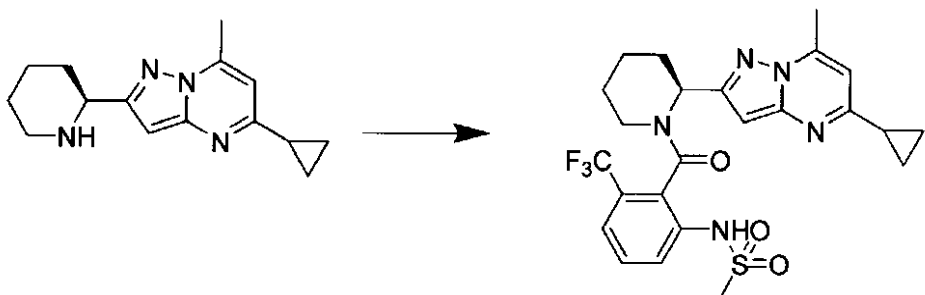
【0847】

(実施例 162)

化合物 47 の調製

【0848】

【化 203】



40

【0849】

化合物 46 の手順に従って、生成物を白色の固体 (5.4 mg、12%) として得た。

LCMS (m/z) 522.15 [M+H]<sup>+</sup>

MW 521.6。

50

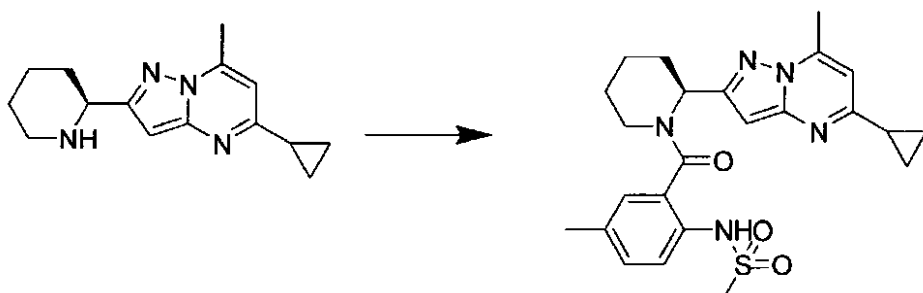
【0850】

(実施例163)

化合物48の調製

【0851】

【化204】



10

【0852】

化合物46の手順に従って、生成物を白色の固体(46.1mg、24%)として得た。

。

LCMS (m/z) 375.16 [M+H]<sup>+</sup>

MW 374.5。

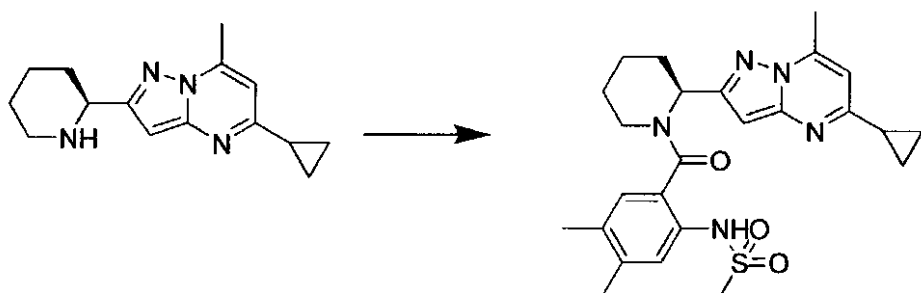
【0853】

(実施例164)

化合物49の調製

【0854】

【化205】



30

【0855】

化合物46の手順に従って、生成物を白色の固体(100mg、43%)として得た。

LCMS (m/z) 389.17 [M+H]<sup>+</sup>

MW 388.5。

【0856】

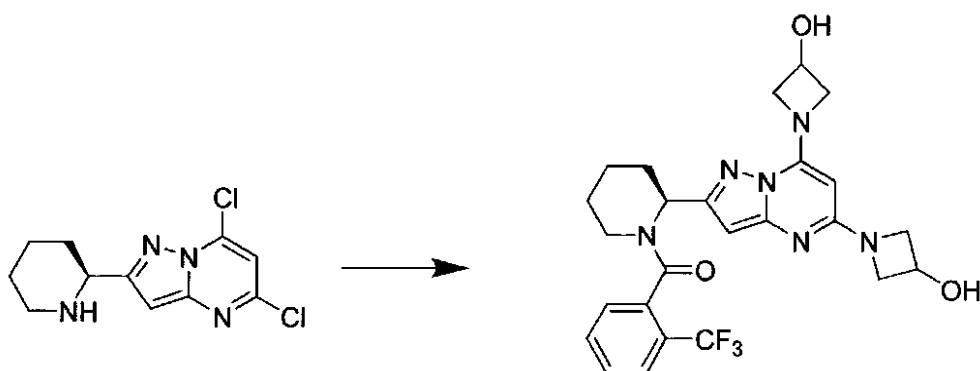
(実施例165)

化合物50の調製

【0857】

40

【化 2 0 6】



10

【0 8 5 8】

中間体 30 (1 g、3.68 mmol) の MeOH (5 ml) 溶液に、3-ヒドロキシ  
アゼチジン (2 g、18.4 mmol) を加えた。還流にて 16 時間攪拌した後に、揮発  
性物質を減圧下で除去した。粗製の残渣を分取 HPLC (5~100% MeCN/H<sub>2</sub>O  
、0.1% トリフルオロ酢酸調整剤) によって精製して、ビス-付加物 (92 mg、9%  
) を白色の固体として得た。この固体を DMF (2.5 ml) に溶かし、NEt<sub>3</sub> (0.  
3 ml) および 2-トリフルオロ (trifluoro) メチルーベンゾイルクロリド (0.  
2 ml) を加えた。室温にて 1 時間攪拌した後に、揮発性物質を減圧下で除去した。粗  
製の残渣を分取 HPLC (5~100% MeCN/H<sub>2</sub>O、0.1% トリフルオロ酢酸調  
整剤) によって精製して、生成物 50 (81 mg、64%) を白色の粉末として得た。

20

LCMS (m/z) 517.3 [M+H]<sup>+</sup>

MW 516.5。

【0 8 5 9】

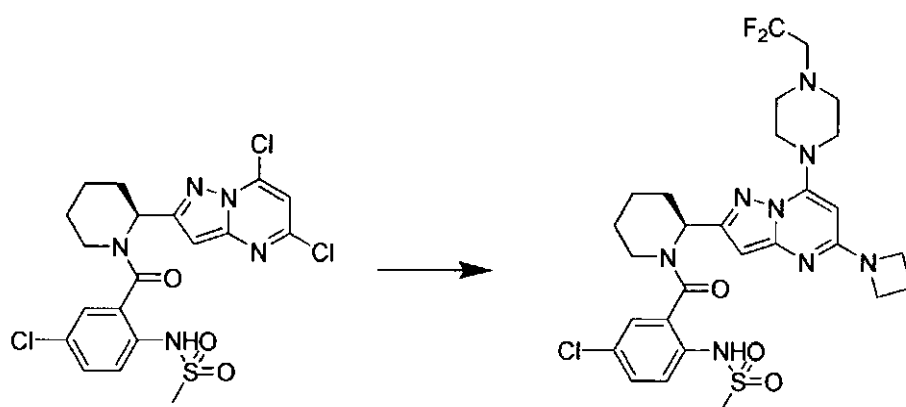
(実施例 166)

化合物 51 の調製

【0 8 6 0】

【化 2 0 7】

30



40

【0 8 6 1】

中間体 33 (0.14 g、0.28 mmol) の MeCN (4 ml) 溶液に、N-ジフ  
ルオロエチルーピペラジン (0.062 g、0.42 mmol) を加えた。室温にて 10  
分間攪拌した後に、揮発性物質を減圧下で除去した。粗製の材料を MeOH (3 ml) に  
溶かし、アゼチジン (1 ml) を加えた。室温にて 16 時間攪拌した後に、揮発性物質を  
減圧下で除去した。粗製の残渣を分取 HPLC (5~100% MeCN/H<sub>2</sub>O、0.1  
% トリフルオロ酢酸調整剤) によって精製して、生成物 51 (133 mg、74%) を白  
色の粉末として得た。

LCMS (m/z) 637.26 [M+H]<sup>+</sup>

50

MW 637.2。

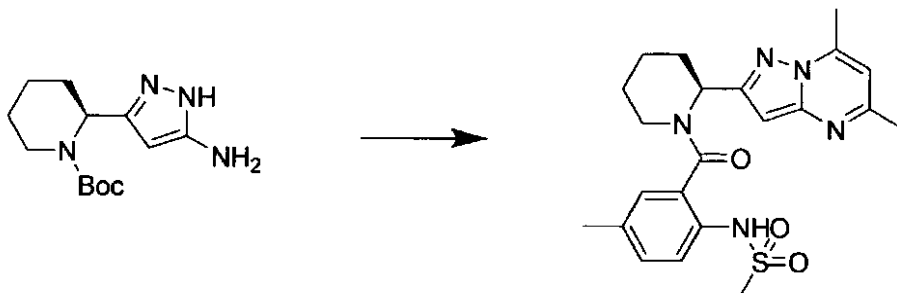
【0862】

(実施例167)

化合物52の調製

【0863】

【化208】



10

【0864】

EtOH (2 ml) および HOAc (2 ml) 中の、中間体4 (0.59 g、2.21 mmol) の溶液に、2,5-ペンタンジオン (0.332 g) を加えた。還流にて1時間攪拌した後に、揮発性物質を減圧下で除去した。粗製の残渣を、ヘキサン/酢酸エチル 1:0 から 0:1 への勾配を使用するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製した。残渣を DCM (2 ml) および TFA (2 ml) に溶かし、2時間攪拌した。溶媒を除去した後に、生じたアミン (0.078 g、0.34 mmol) に DMF (1.5 ml) 中で、カルボキシレート (0.102 g、0.44 mmol)、HATU (0.146 g、0.51 mmol)、および NEt<sub>3</sub> (0.1 ml) を加えた。室温にて1時間攪拌した後に、揮発性物質を減圧下で除去した。粗製の残渣を分取 HPLC (5~100% MeCN/H<sub>2</sub>O、0.1% トリフルオロ酢酸調整剤) によって精製して、生成物52 (108 mg、95%) を白色の固体として得た。

20

LCMS (m/z) 442.14 [M+H]<sup>+</sup>

MW 441.6。

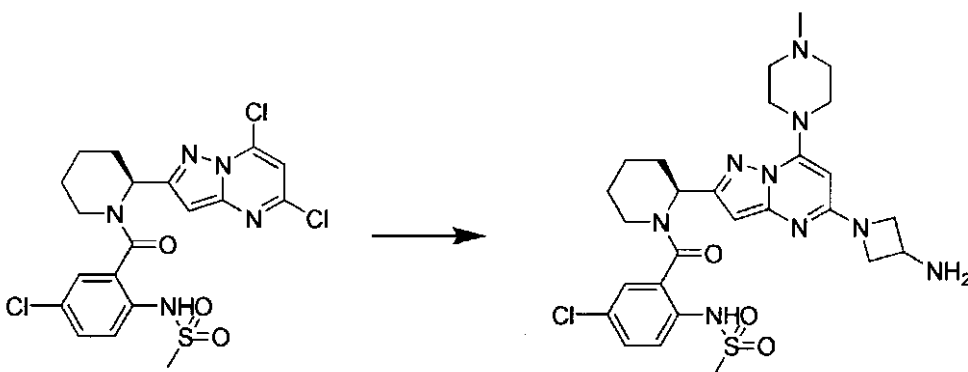
【0865】

(実施例168)

化合物53の調製

【0866】

【化209】



40

【0867】

中間体33 (0.2 g、0.65 mmol) の MeCN (3 ml) 溶液に、N-メチル-ピペラジン (0.071 g、0.65 mmol) および飽和 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 水溶液を加えて、pH を 8 未満に調整した。室温にて1.5時間攪拌した後に、揮発性物質を減圧下で除去した。粗製の材料を MeOH (3 ml) に溶かし、N-Boc-アミノ-アゼチジン

50

(0.167 g)を加えた。室温にて16時間攪拌した後に、揮発性物質を減圧下で除去した。残渣をDCM(2 ml)に溶かし、TFA(2 ml)を加え、室温にて2時間攪拌した。揮発性物質を除去し、粗製の残渣を分取HPLC(5~100% MeCN/H<sub>2</sub>O、0.1%トリフルオロ酢酸調整剤)によって精製して、生成物53(49 mg、12%)を白色の粉末として得た。

LCMS (m/z) 602.18 [M+H]<sup>+</sup>

MW 602.2。

【0868】

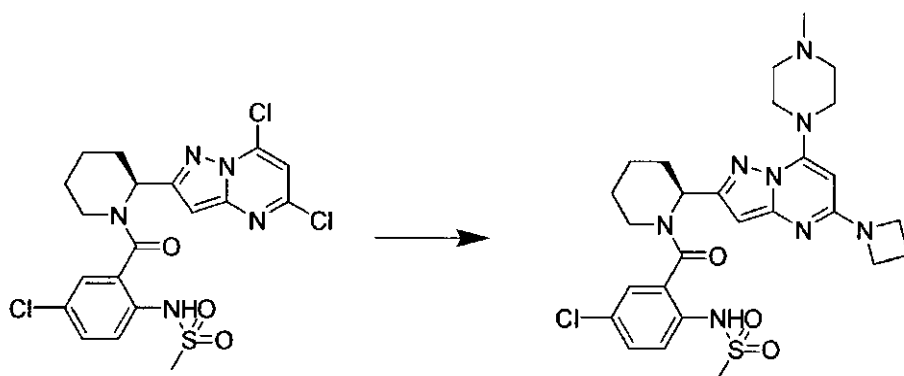
(実施例169)

化合物54の調製

10

【0869】

【化210】



20

【0870】

中間体33(0.1 g、0.2 mmol)のMeCN(3 ml)溶液に、N-メチルピペラジン(0.114 g、0.4 mmol)を加えた。室温にて1.5時間攪拌した後に、揮発性物質を減圧下で除去した。粗製の材料をMeOH(3 ml)に溶かし、アゼチジン(1 ml)を加えた。室温にて16時間攪拌した後に、揮発性物質を減圧下で除去した。残渣をTHF(3 ml)およびヒドラジン(1 ml)に溶かし、室温にて2時間還流させた。揮発性物質を除去し、粗製の残渣を分取HPLC(5~100% MeCN/H<sub>2</sub>O、0.1%トリフルオロ酢酸調整剤)によって精製して、対応するアゼチジンアミドを得た。アミドを、水(5 ml)中のLiOH(1.1 g)に、還流させながら2時間曝し、分取HPLC(5~100% MeCN/H<sub>2</sub>O、0.1%トリフルオロ酢酸調整剤)による精製の後に、生成物54(36 mg)を白色の粉末として得た。

30

LCMS (m/z) 615.15 [M-H]<sup>-</sup>

MW 617.1。

【0871】

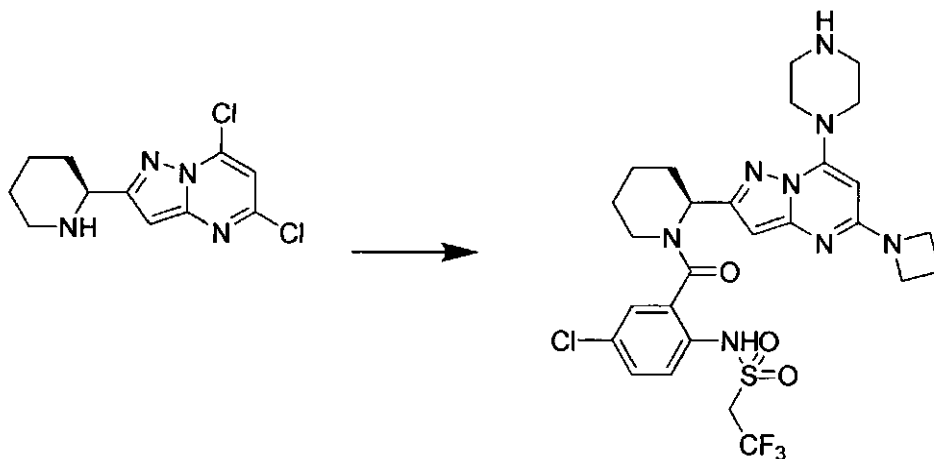
(実施例170)

化合物55の調製

【0872】

40

## 【化 2 1 1】



10

## 【0 8 7 3】

中間体 30 (0.111 g、0.4 mmol) の MeCN (5 ml) 溶液に、N-Boc-ピペラジン (0.152 g、0.82 mmol) を加えた。室温にて 2 時間攪拌した後に、揮発性物質を減圧下で除去した。粗製の材料を MeOH (3 ml) に溶かし、アゼチジン (1 ml) を加えた。室温にて 16 時間攪拌した後に、揮発性物質を減圧下で除去した。粗製の残渣を分取 HPLC (5~100% MeCN/H<sub>2</sub>O、0.1% トリフルオロ酢酸調整剤) によって精製して、アミンを白色の固体として得た。生じたアミン (0.078 g、0.34 mmol) に DMF (1.5 ml) 中で、2-アミノ-5-クロロ安息香酸 (0.102 g、0.44 mmol) および HATU (0.146 g、0.51 mmol) および NEt<sub>3</sub> (0.1 ml) を加えた。室温にて 1 時間攪拌した後に、揮発性物質を減圧下で除去した。粗製の残渣を分取 HPLC (5~100% MeCN/H<sub>2</sub>O、0.1% トリフルオロ酢酸調整剤) によって精製して、アニリン (108 mg、95%) を白色の固体として得た。この固体をピリジン (2.5 ml) に溶かし、完全な変換が観察されるまで、塩化スルホニルを室温にて滴下添加した。揮発性物質を除去し、残渣を DCM (2 ml) に溶かし、TFA (2 ml) を加え、室温にて 2 時間攪拌した。揮発性物質を除去し、粗製の残渣を分取 HPLC (5~100% MeCN/H<sub>2</sub>O、0.1% トリフルオロ酢酸調整剤) によって精製して、生成物 55 (49 mg、12%) を白色の粉末として得た。

20

30

LCMS (m/z) 641.24 [M+H]<sup>+</sup>  
MW 641.1。

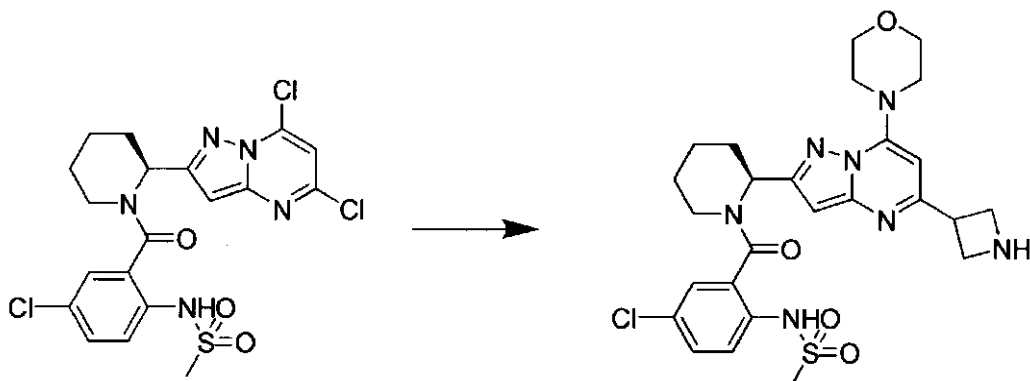
## 【0 8 7 4】

(実施例 171)

化合物 56 の調製

## 【0 8 7 5】

## 【化 2 1 2】



40

50

## 【0876】

中間体33 (0.1 g、0.2 mmol) の MeCN (3 ml) 溶液に、モルホリン (0.2 mmol) を加えた。室温にて1.5時間攪拌した後に、揮発性物質を減圧下で除去した。粗製の残渣を分取HPLC (5~100% MeCN/H<sub>2</sub>O、0.1%トリフルオロ酢酸調整剤) によって精製して、モノ付加物を得た。この中間体 (0.06 g) を THF (2 ml) に溶かし、NMP (0.2 ml)、Fe(acac)<sub>3</sub> (0.002 g)、および3-ヨード-N-boc-アゼチジン (0.31 g) を加えた。iPrMgCl 溶液 (1.3 M、1.7 ml) を -78℃ にて滴下添加し、溶液を室温まで徐々に加温した。反応物を飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液でクエンチした。揮発性物質を除去し、粗製の残渣を分取HPLC (5~100% MeCN/H<sub>2</sub>O、0.1%トリフルオロ酢酸調整剤) によって精製して、生成物56 (16.1 mg) を白色の粉末として得た。

LCMS (m/z) 574.19 [M+H]<sup>+</sup>

MW 574.1。

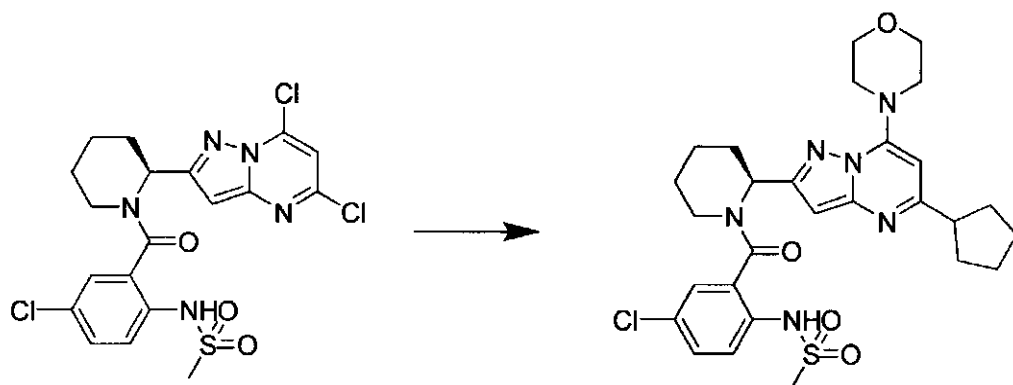
## 【0877】

(実施例172)

化合物57の調製

## 【0878】

## 【化213】



## 【0879】

化合物56のための手順に従って、臭化シクロペンチルマグネシウムを用いて、生成物57を白色の固体 (16 mg、30%) として得た。

LCMS (m/z) 587.32 [M+H]<sup>+</sup>

MW 587.1。

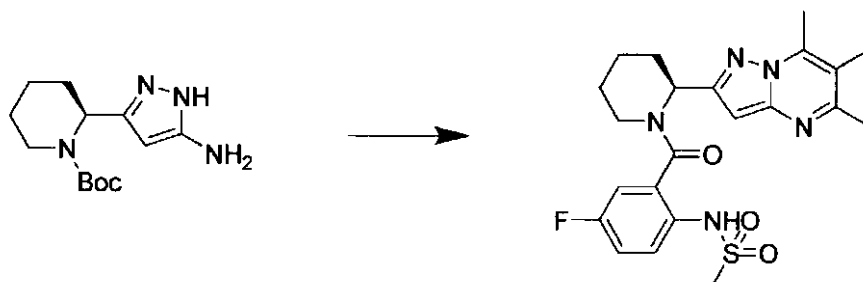
## 【0880】

(実施例173)

化合物58の調製

## 【0881】

## 【化214】



## 【0882】

中間体4 (0.94 g、4.15 mmol) の HOAc (5 ml) 溶液に、3-メチル-2,5-ペンタンジオン (0.332 g) を加えた。還流にて0.5時間攪拌した後に

、揮発性物質を減圧下で除去した。粗製の残渣を、ヘキサン／酢酸エチル 1 : 0 から 0 : 1 への勾配を使用するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製した。残渣を DCM (2 ml) および TFA (2 ml) に溶かし、2 時間攪拌した。溶媒を除去した後に、生じたアミン (0.26 g) に DMF (1.5 ml) 中で、5-フルオロ-2-(メチルスルホンアミド)安息香酸カルボキシレート (0.26 g)、HATU (0.35 g)、および NEt<sub>3</sub> (0.1 ml) を加えた。室温にて 1 時間攪拌した後に、揮発性物質を減圧下で除去した。粗製の残渣を分取 HPLC (5~100% MeCN/H<sub>2</sub>O、0.1% トリフルオロ酢酸調整剤) によって精製して、生成物 58 (101 mg、72%) を白色の固体として得た。

LCMS (m/z) 460.12 [M+H]<sup>+</sup>

MW 459.5。

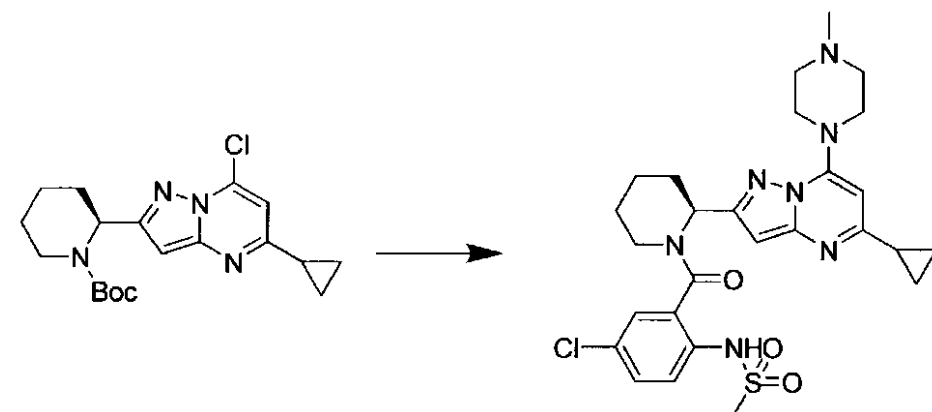
【0883】

(実施例 174)

化合物 59 の調製

【0884】

【化 215】



【0885】

中間体 35 (0.54 g、1.4 mmol) の MeOH (2 ml) 溶液に、N-メチルピペラジン (2 ml) を加え、室温にて 4 時間攪拌した。揮発性物質を除去し、粗製の残渣を、ヘキサン／酢酸エチルの勾配を使用するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製した。残渣を DCM (2 ml) および TFA (2 ml) に溶かし、2 時間攪拌した。溶媒を除去した後に、生じたアミン (0.09 g) に DMF (1.5 ml) 中で、カルボキシレート (0.26 g)、HATU (0.35 g)、および NEt<sub>3</sub> (0.1 ml) を加えた。室温にて 1 時間攪拌した後に、揮発性物質を減圧下で除去した。粗製の残渣を分取 HPLC (5~100% MeCN/H<sub>2</sub>O、0.1% トリフルオロ酢酸調整剤) によって精製して、生成物 59 (70.8 mg、44%) を白色の固体として得た。

LCMS (m/z) 572.24 [M+H]<sup>+</sup>

MW 572.1。

【0886】

(実施例 175)

化合物 60 の調製

【0887】

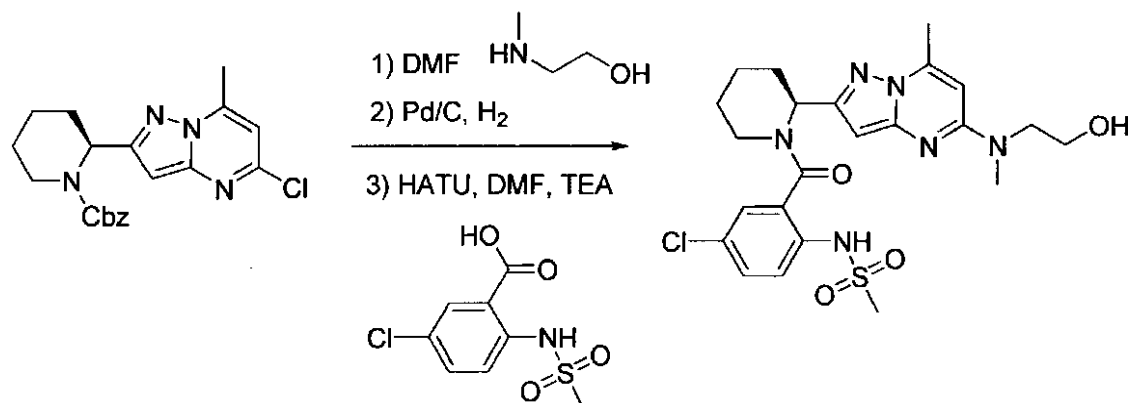
10

20

30

40

## 【化 2 1 6】



10

## 【0 8 8 8】

中間体 4 1 (43 mg、0.109 mmol) を DMF (500  $\mu$ L) および 2-(メチルアミノ)エタノール (88  $\mu$ L、1.09 mmol) に溶かし、TEA (304  $\mu$ L、2.18 mmol) を加えた。材料を 70  $^{\circ}$ C にて 2 時間攪拌し、次いで、室温に冷却した。酢酸エチルで溶かし、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で 2 回および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。有機抽出物を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、次いで、減圧下で濃縮した。材料を MeOH に溶かし、Pd/C を加え、H<sub>2</sub> (g) 雰囲気下で 1 時間攪拌した。セライトで濾過し、減圧下で濃縮した。5-クロロ-2-(メチルスルホンアミド)安息香酸 (28 mg、0.109 mmol) を HATU (42 mg、0.109 mmol) と混合し、無水 DMF (300  $\mu$ L) に溶かした。1 時間攪拌した。水素化生成物を無水 DMF (300  $\mu$ L) に溶かし、反応物に加えた。TEA (30  $\mu$ L、0.218 mmol) を加えた。12 時間攪拌した。アセトニトリルで希釈し、分取 HPLC で精製して、表題生成物 6 0 (19 mg、収率 27%) を得た。

20

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  7.49 (m, 3H), 6.72 (m, 1H), 6.08 (m, 1H), 4.60 (m, 1H), 3.85 (m, 4H), 3.45–3.30 (m, 4H), 3.02 (m, 4H), 2.79 (s, 3H), 2.40–2.05 (m, 2H), 1.73–1.50 (m, 4H).

30

LC/MS (m/z): 521.3 [M+H]<sup>+</sup>.

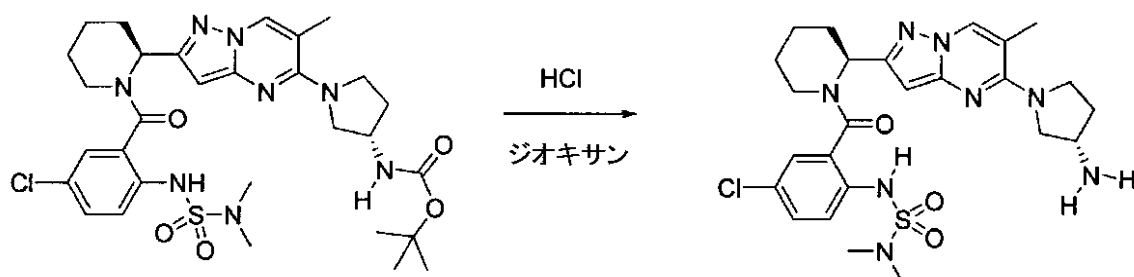
## 【0 8 8 9】

(実施例 176)

化合物 6 1 の調製

## 【0 8 9 0】

## 【化 2 1 7】



40

## 【0 8 9 1】

中間体 4 2 (12 mg、0.018 mmol) のジオキサン (2.00 mL) 溶液に、濃 HCl (50  $\mu$ L) を加え、反応混合物を室温にて一晩攪拌した。次いで、反応混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮した。粗製の残渣を分取 HPLC (0~100% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O) によって精製して、化合物 6 1 (8 mg、86%) を得た。

LCMS (m/z) 561.11 [M+H]<sup>+</sup>

50

MW 560.10。

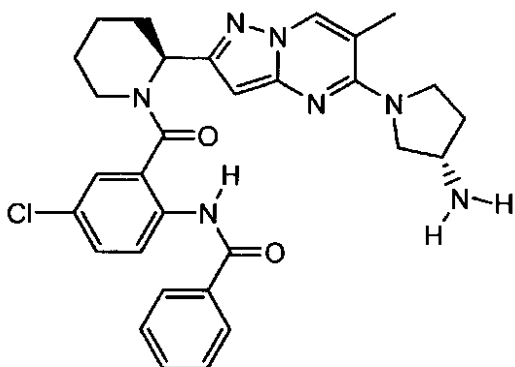
【0892】

(実施例177)

化合物62の調製

【0893】

【化218】



10

【0894】

化合物61のための一般的な手順（すなわち、中間体42を調製するためのアシル化ステップおよび化合物61を調製するためのBOC除去ステップ）に従って、中間体14および塩化ベンゾイルから出発して、表題化合物を合計収率54%で調製した。

20

LCMS (m/z) 558.12 [M+H]<sup>+</sup>

MW 557.07。

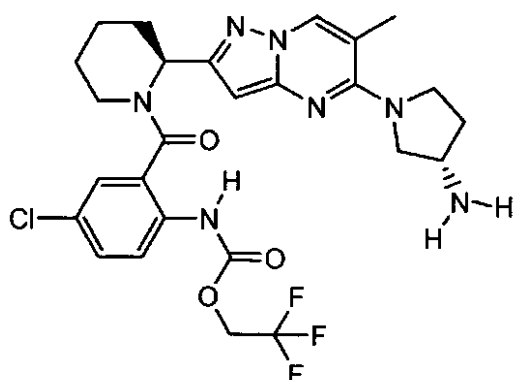
【0895】

(実施例178)

化合物63の調製

【0896】

【化219】



30

【0897】

40

化合物61のための一般的な手順（すなわち、中間体42を調製するためのアシル化ステップおよび化合物61を調製するためのBOC除去ステップ）に従って、中間体14および2, 2, 2-トリフルオロエチルカルボノクロリデートから出発して、表題化合物を合計収率14%で調製した。

LCMS (m/z) 580.20 [M+H]<sup>+</sup>

MW 579.00。

【0898】

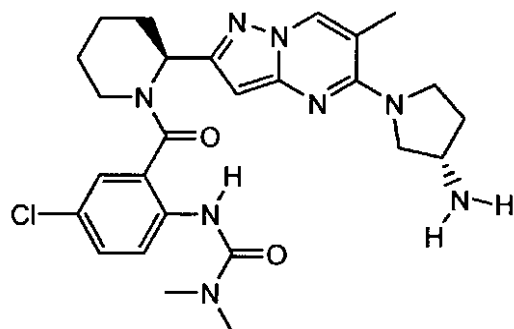
(実施例179)

化合物64の調製

【0899】

50

【化 2 2 0】



10

【0 9 0 0】

化合物 6 1 のための一般的手順（すなわち、中間体 4 2 を調製するためのアシル化ステップおよび化合物 6 1 を調製するための BOC 除去ステップ）に従って、中間体 1 4 およびジメチルカルバモイルクロリドから出発して、表題化合物を合計収率 2 7 % で調製した。

L C M S (m/z) 5 2 5 . 0 5 [M+H]<sup>+</sup>

MW 5 2 4 . 0 5 。

【0 9 0 1】

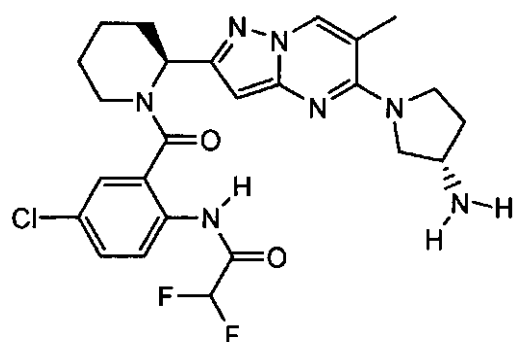
（実施例 1 8 0）

化合物 6 5 の調製

20

【0 9 0 2】

【化 2 2 1】



30

【0 9 0 3】

化合物 6 1 のための一般的手順（すなわち、中間体 4 2 を調製するためのアシル化ステップおよび化合物 6 1 を調製するための BOC 除去ステップ）に従って、中間体 1 4 およびジフルオロ酢酸無水物から出発して、表題化合物を合計収率 4 7 % で調製した。

L C M S (m/z) 5 3 2 . 2 5 [M+H]<sup>+</sup>

MW 5 3 0 . 9 9 。

【0 9 0 4】

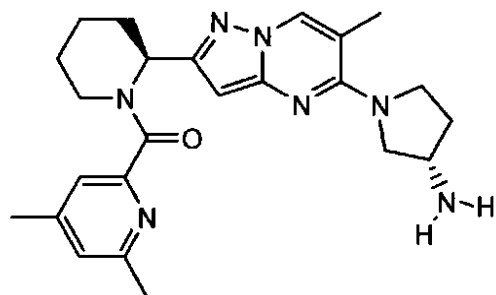
（実施例 1 8 1）

化合物 6 6 の調製

40

【0 9 0 5】

【化 2 2 2】



【0 9 0 6】

10

化合物 4～18 のための一般的手順に従って、中間体 1 2 および 4, 6-ジメチル-ピリジン-2-カルボン酸から出発して、表題化合物を合計収率 25% で調製した。

LCMS (m/z) 434. 27 [M+H]<sup>+</sup>

MW 433. 55。

【0 9 0 7】

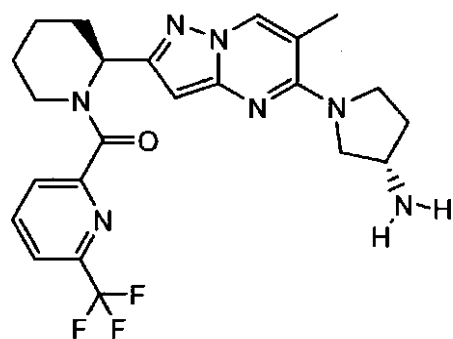
(実施例 182)

化合物 67 の調製

【0 9 0 8】

【化 2 2 3】

20



【0 9 0 9】

30

化合物 4～18 のための一般的手順に従って、中間体 1 2 および 6-トリフルオロメチル-ピリジン-2-カルボン酸から出発して、表題化合物を合計収率 68% で調製した。

LCMS (m/z) 473. 85 [M+H]<sup>+</sup>

MW 472. 49。

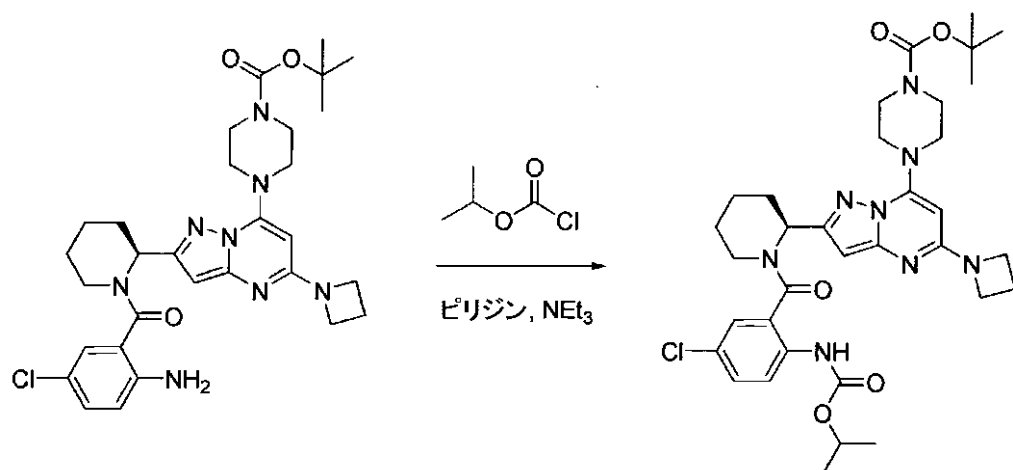
【0 9 1 0】

(実施例 183)

化合物 68 の調製

【0 9 1 1】

## 【化 2 2 4】



10

## 【0 9 1 2】

中間体 4 6 (80 mg、0.13 mmol) をピリジン (2 ml) に溶かし、溶液に、クロロギ酸イソプロピル (331 mg、2.7 mmol) および NEt<sub>3</sub> (54 μl) を加えた。反応物を室温にて一晩攪拌し、溶媒を蒸発させた。残渣をコンビーフラッシュカラムクロマトグラフィー (0~100% EtOAc / ヘキサン) で精製して、化合物 6 8 (46 mg、50%) を得た。

20

LCMS (m/z) 681.21 [M+H]<sup>+</sup>

MW 680.22。

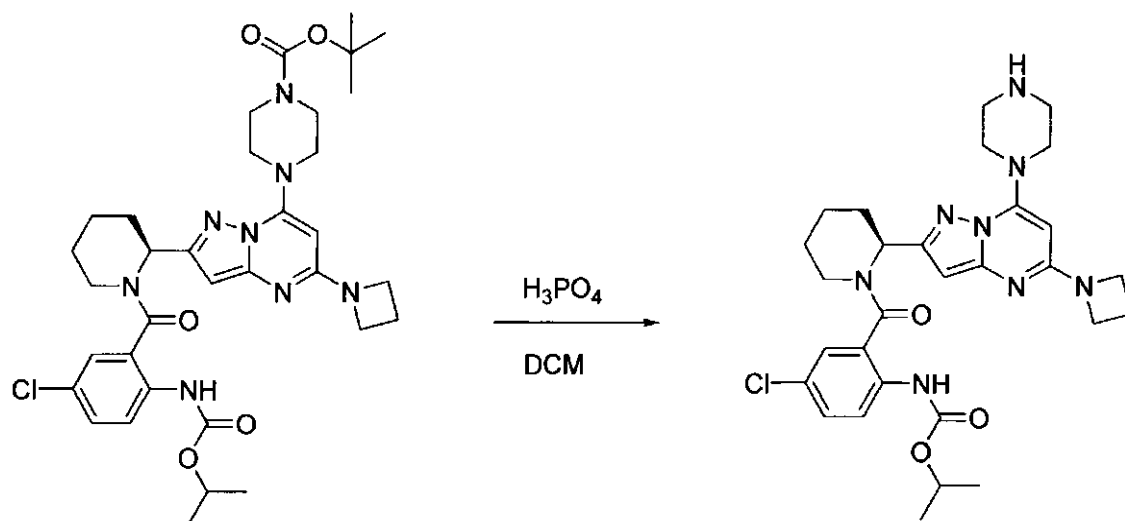
## 【0 9 1 3】

(実施例 184)

化合物 6 9 の調製

## 【0 9 1 4】

## 【化 2 2 5】



30

40

## 【0 9 1 5】

化合物 6 8 を DCM (0.2 mL) に溶かし、H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (5 μL) を溶液に加えた。反応混合物を室温にて 2 時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を分取 HPLC (0~100% CH<sub>3</sub>CN / H<sub>2</sub>O) で精製して、化合物 6 9 (11 mg、50%) を得た。

LCMS (m/z) 581.26 [M+H]<sup>+</sup>

MW 580.11。

## 【0 9 1 6】

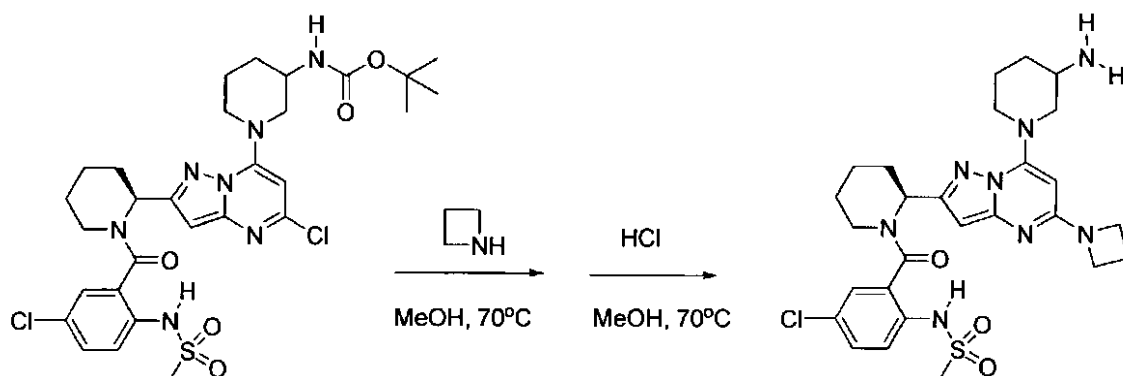
(実施例 185)

50

## 化合物 70 の調製

【0917】

【化226】



10

【0918】

中間体 47 (29 mg、0.04 mmol) を MeOH (2 mL) に溶かし、溶液に、アゼチジン (0.1 mL) を加えた。反応物を 70 °C に一晩加熱した。次いで、上記反応混合物に、濃 HCl (0.1 mL) を加え、70 °C にて一晩加熱した。次いで、反応物を NaHCO<sub>3</sub> (10 mL) でクエンチし、EtOAc (20 mL) で抽出した。有機溶媒を減圧下で除去し、残渣を分取 HPLC (0 ~ 100 % CH<sub>3</sub>CN / H<sub>2</sub>O) で精製して、化合物 70 (6 mg、24 %) を得た。

20

LCMS (m/z) 587.20 [M+H]<sup>+</sup>

MW 586.14。

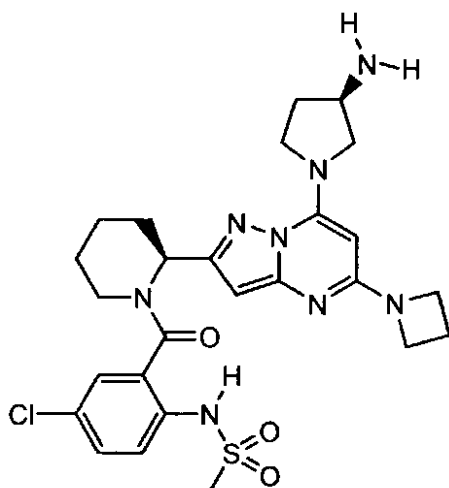
【0919】

(実施例 186)

化合物 71 の調製

【0920】

【化227】



30

40

【0921】

中間体 47 および化合物 70 を合成するための一般的手順に従って、表題化合物を収率 27 % で調製した。したがって、中間体 33 から出発して、中間体 47 の調製に従って (R) - (+) - 3 - (Boc-アミノ) ピロリジンを導入し、次いで、化合物 70 の手順に従ってアゼチジンを導入して、化合物 71 を得た。

LCMS (m/z) 573.31 [M+H]<sup>+</sup>

MW 572.11。

【0922】

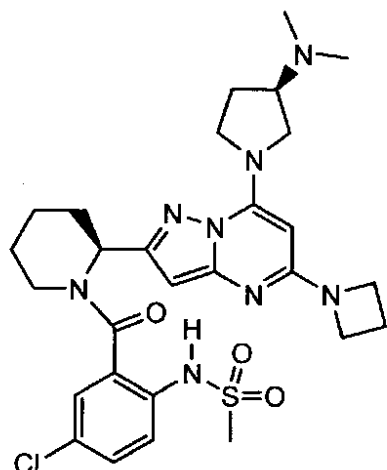
50

(実施例 187)

化合物 72 の調製

【0923】

【化228】



10

【0924】

中間体 47 および化合物 70 を合成するための一般的手順に従って、表題化合物を収率 30% で調製した。したがって、中間体 33 から出発して、中間体 47 の調製に従って (R) - (+) - 3 - (ジメチルアミノ) ピロリジンを導入し、次いで、化合物 70 の手順に従ってアゼチジンを導入して、化合物 72 を得た。

20

LCMS (m/z) 600.92 [M+H]<sup>+</sup>

MW 600.16。

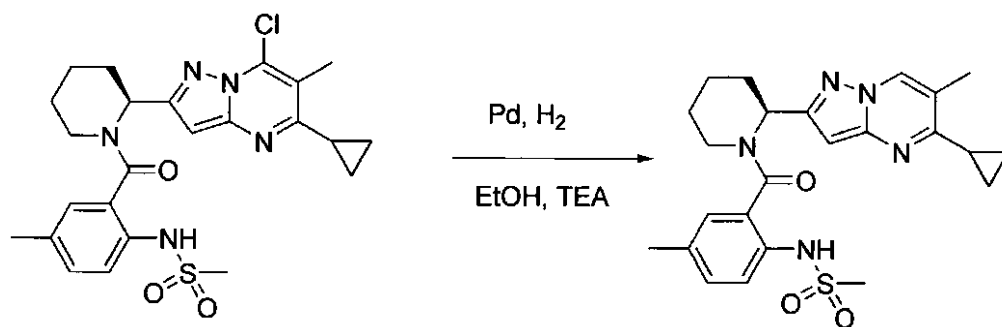
【0925】

(実施例 188)

化合物 73 の調製

【0926】

【化229】



30

【0927】

中間体 50 (15 mg、0.03 mmol) を EtOH (2 mL) に溶かした。溶液に、5% Pd (0.006 mmol) および TEA (17 μl) を加えた。反応物を室温にて 45 分間攪拌した。触媒をセライトで濾過し、溶媒を減圧下で濃縮した。残渣を分取 HPLC で精製して、化合物 73 (14 mg、100%) を得た。

40

LCMS (m/z) 467.75 [M+H]<sup>+</sup>

MW 466.58。

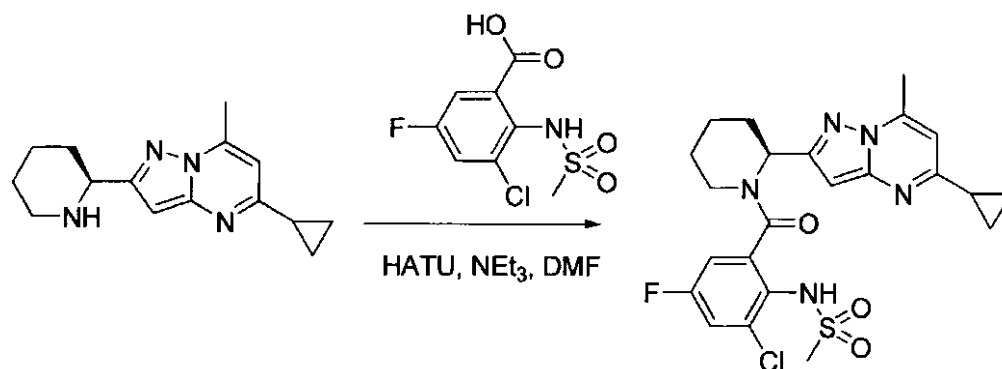
【0928】

(実施例 189)

化合物 74 の調製

【0929】

## 【化 2 3 0】



10

## 【0 9 3 0】

中間体 109 (85 mg、0.32 mmol) および HATU (152 mg、0.4 mmol) を DMF (3 ml) に溶かした。反応混合物を室温にて 10 分間攪拌した。上記溶液に、中間体 26 (50 mg、0.2 mmol) および NEt<sub>3</sub> (50 μl) を加えた。反応物を室温にて 30 分間攪拌し、ブライン (10 ml) でクエンチし、次いで、EtOAc (20 ml) で抽出した。有機層をブライン (10 ml) で 2 回洗浄し、次いで、減圧下で蒸発させた。残渣をコンビーフラッシュカラムクロマトグラフィー (0~100% EtOAc/ヘキサン) で精製して、化合物 74 (35 mg、36%) を得た。

20

LCMS (m/z) 506.21 [M+H]<sup>+</sup>

MW 504.99。

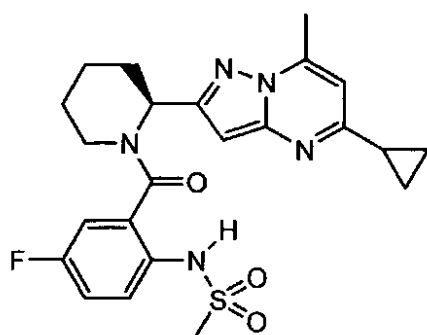
## 【0 9 3 1】

(実施例 190)

化合物 75 の調製

## 【0 9 3 2】

## 【化 2 3 1】



30

## 【0 9 3 3】

化合物 74 のための手順に従って、中間体 26 および 5-フルオロ-2-メタンサルホンアミド安息香酸から出発して、表題化合物を収率 16% で調製した。

LCMS (m/z) 471.68 [M+H]<sup>+</sup>

40

MW 470.55。

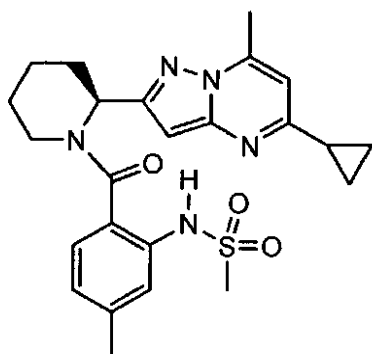
## 【0 9 3 4】

(実施例 191)

化合物 76 の調製

## 【0 9 3 5】

【化 2 3 2】



10

【0 9 3 6】

化合物 7 4 のための手順に従って、中間体 2 6 および 4-メチル-2-メタンスルホンアミド安息香酸から出発して、表題化合物を収率 3 2 % で調製した。

L C M S (m/z) 4 6 7 . 8 2 [M+H]<sup>+</sup>

MW 4 6 6 . 5 8 。

【0 9 3 7】

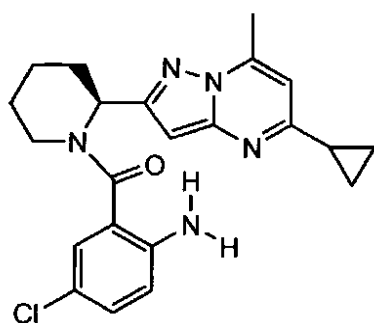
(実施例 1 9 2)

化合物 7 7 の調製

【0 9 3 8】

20

【化 2 3 3】



30

【0 9 3 9】

化合物 7 4 のための手順に従って、中間体 2 6 および 5-クロロ-2-アミノ安息香酸から出発して、表題化合物を収率 6 8 % で調製した。

L C M S (m/z) 4 1 0 . 1 0 [M+H]<sup>+</sup>

MW 4 0 8 . 9 1 。

【0 9 4 0】

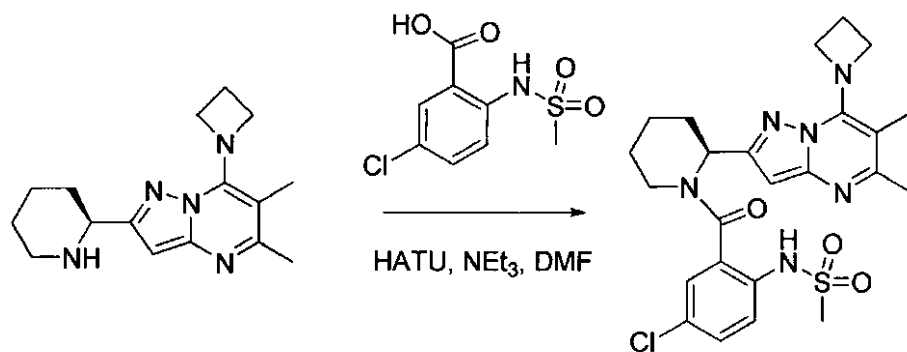
(実施例 1 9 3)

化合物 7 8 の調製

【0 9 4 1】

40

## 【化 2 3 4】



10

## 【0 9 4 2】

5-クロロ-2-メタンスルホンアミド安息香酸 (18 mg、0.073 mmol) および HATU (32 mg、0.084 mmol) を DMF (3 ml) に溶かした。反応混合物を室温にて 10 分間攪拌した。上記溶液に、中間体 51 (16 mg、0.056 mmol) および NEt<sub>3</sub> (16 μl) を加えた。反応物を室温にて 30 分間攪拌し、ブライン (10 ml) でクエンチし、次いで、EtOAc (20 ml) で抽出した。有機層をブライン (10 ml) で 2 回洗浄し、次いで、減圧下で蒸発させた。残渣を分取 HPLC (0~100% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O) で精製して、化合物 78 (10 mg、34%) を得た。

20

LCMS (m/z) 517.17 [M+H]<sup>+</sup>  
MW 516.04。

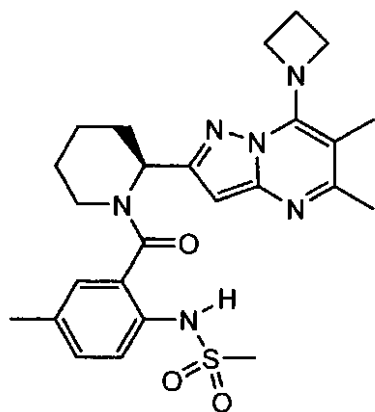
## 【0 9 4 3】

(実施例 194)

化合物 79 の調製

## 【0 9 4 4】

## 【化 2 3 5】



30

## 【0 9 4 5】

化合物 78 のための手順に従って、中間体 51 および 5-メチル-2-メタンスルホンアミド安息香酸から出発して、表題化合物を収率 39% で調製した。

40

LCMS (m/z) 497.28 [M+H]<sup>+</sup>  
MW 496.62。

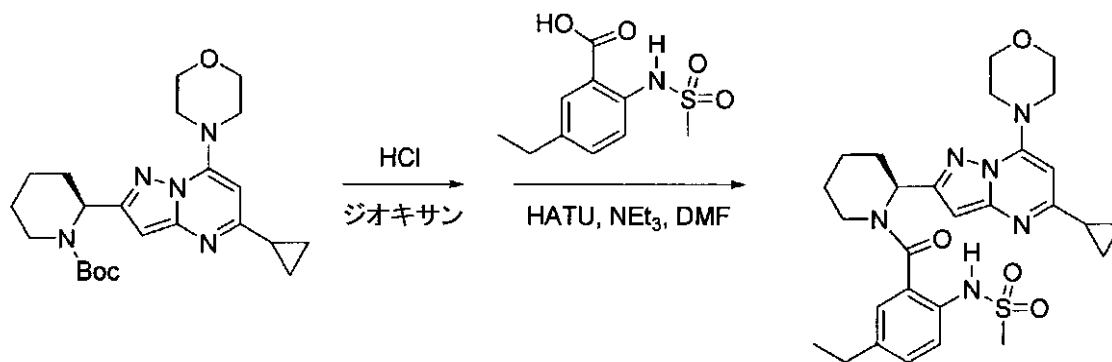
## 【0 9 4 6】

(実施例 195)

化合物 80 の調製

## 【0 9 4 7】

## 【化 2 3 6】



10

## 【0 9 4 8】

中間体 37 (65 mg、0.13 mmol) を 1,4-ジオキサン (2 mL) に溶かし、この溶液に、濃 HCl (0.5 mL) を加えた。反応混合物を室温にて 1 時間攪拌し、次いで、溶媒を蒸発させた。次いで、残渣を 5-エチル-2-メタンスルホンアミド安息香酸 (47 mg、0.2 mmol) の DMF 溶液 (3 mL) および HATU (95 mg、0.26 mmol) に加え、続いて、NEt<sub>3</sub> (50 μl) を加えた。反応物を室温にて 30 分間攪拌し、ブライン (10 mL) でクエンチし、次いで、EtOAc (20 mL) で抽出した。有機層をブライン (10 mL) で 2 回洗浄し、次いで、減圧下で蒸発させた。残渣をコンビーフラッシュカラムクロマトグラフィー (0~100% EtOAc / ヘキサン) で精製して、化合物 80 (39 mg、46%) を得た。

20

LCMS (m/z) 552.94 [M+H]<sup>+</sup>

MW 551.69。

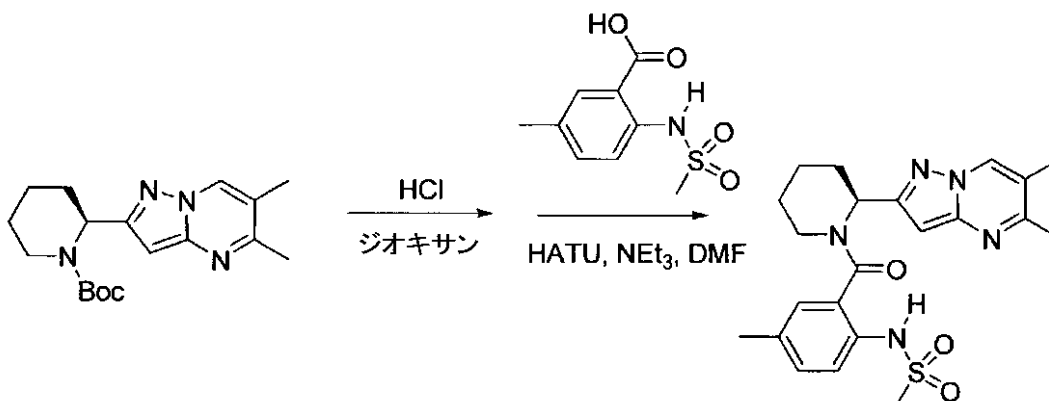
## 【0 9 4 9】

(実施例 196)

化合物 81 の調製

## 【0 9 5 0】

## 【化 2 3 7】



30

## 【0 9 5 1】

中間体 20 (1.08 g、3.3 mmol) を 1,4-ジオキサン (20 mL) に溶かし、この溶液に、濃 HCl (2 mL) を加えた。反応混合物を室温にて 1 時間攪拌し、次いで、溶媒を蒸発させた。次いで、残渣を 5-メチル-2-メタンスルホンアミド安息香酸 (1.1 g、5 mmol) および HATU (2.5 g、6.6 mmol) の DMF 溶液 (20 mL) に加え、続いて、NEt<sub>3</sub> (1.4 mL) を加えた。反応物を室温にて 30 分間攪拌し、ブライン (10 mL) でクエンチし、次いで、EtOAc (20 mL) で抽出した。有機層をブライン (10 mL) で 2 回洗浄し、次いで、減圧下で蒸発させた。残渣をコンビーフラッシュカラムクロマトグラフィー (0~100% EtOAc / ヘキサン) で精製して、化合物 81 (652 mg、45%) を得た。

40

LCMS (m/z) 442.16 [M+H]<sup>+</sup>

50

MW 441.55。

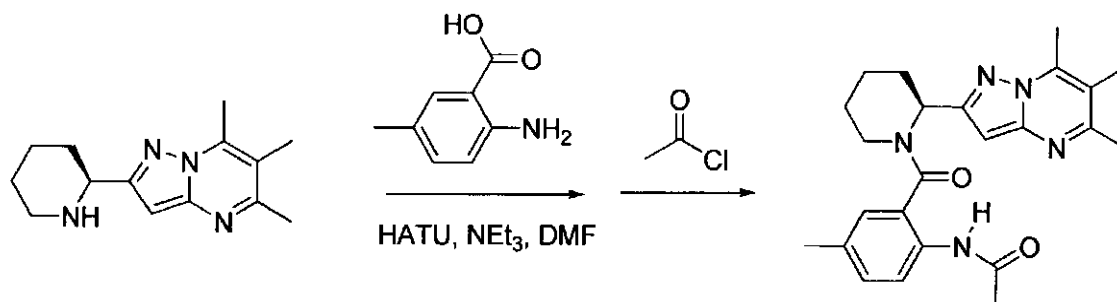
【0952】

(実施例197)

化合物82の調製

【0953】

【化238】



10

【0954】

中間体22を、5-メチル-2-アミノ安息香酸(35mg、0.19mmol)およびHATU(85mg、0.22mmol)のDMF溶液(2mL)に加え、続いて、NEt<sub>3</sub>(50μl)を加えた。反応物を室温にて30分間攪拌し、カーボネート樹脂(carbonate resin)(50mg)を加え、振盪機を使用して一晩攪拌した。次いで、樹脂を濾過し、濾液に、塩化アセチル(50μl)を加えた。溶媒を減圧下で蒸発させた。残渣を分取HPLC(0~100%CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O)で精製して、化合物82(54mg、59%)を得た。

20

LCMS(m/z)419.68[M+H]<sup>+</sup>

MW 418.52。

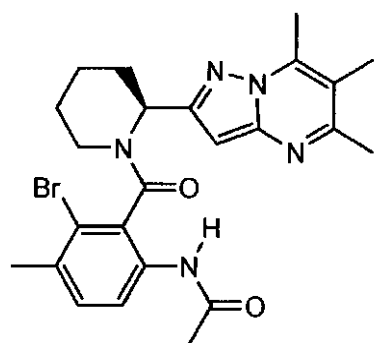
【0955】

(実施例198)

化合物83の調製

【0956】

【化239】



30

【0957】

化合物82のための手順に従って、中間体22および2-アミノ-5-メチル-6-ブロモ安息香酸から出発して、表題化合物を収率26%で調製した。

40

LCMS(m/z)498.35[M+H]<sup>+</sup>

MW 497.42。

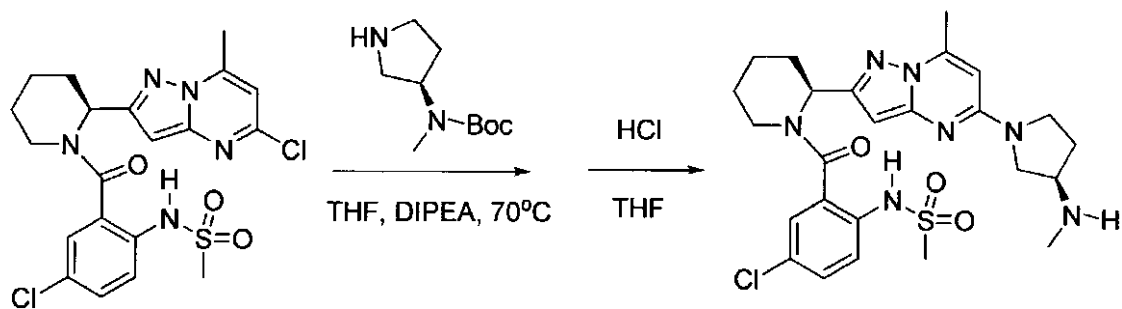
【0958】

(実施例199)

化合物84の調製

【0959】

## 【化 2 4 0】



10

## 【0 9 6 0】

中間体 28 (50 mg、0.1 mmol) を THF (2 mL) に溶かし、溶液に、(R)-3-N-Boc-N-メチルアミノピロリジン (200 mg) および DIPEA (0.3 mL) を加えた。反応混合物を 70 °C に 3 時間加熱した。上記溶液に濃 HCl (0.2 mL) を加え、70 °C に 30 分間加熱した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を分取 HPLC (0~100% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O) で精製して、化合物 84 (20 mg、35%) を得た。

LCMS (m/z) 546.23 [M+H]<sup>+</sup>

MW 545.08。

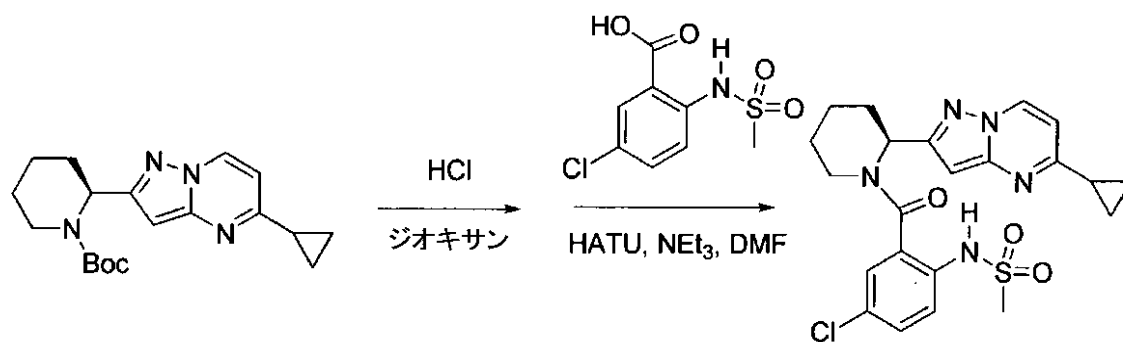
## 【0 9 6 1】

(実施例 200)

化合物 85 の調製

## 【0 9 6 2】

## 【化 2 4 1】



30

## 【0 9 6 3】

中間体 36 (66 mg、0.16 mmol) を 1,4-ジオキサン (2 mL) に溶かし、この溶液に、濃 HCl (0.2 mL) を加えた。反応混合物を室温にて 30 分間攪拌し、次いで、溶媒を蒸発させた。次いで、残渣を 5-クロロ-2-メタンスルホンアミド安息香酸 (60 mg、0.24 mmol) および HATU (122 mg、0.32 mmol) の DMF 溶液 (2 mL) に加え、続いて、NEt<sub>3</sub> (50 μl) を加えた。反応物を室温にて 30 分間攪拌し、ブライン (10 mL) でクエンチし、次いで、EtOAc (20 mL) で抽出した。有機層をブライン (10 mL) で 2 回洗浄し、次いで、減圧下で蒸発させた。残渣を分取 HPLC (0~100% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O) で精製して、化合物 85 (39 mg、52%) を得た。

40

LCMS (m/z) 474.12 [M+H]<sup>+</sup>

MW 472.98。

## 【0 9 6 4】

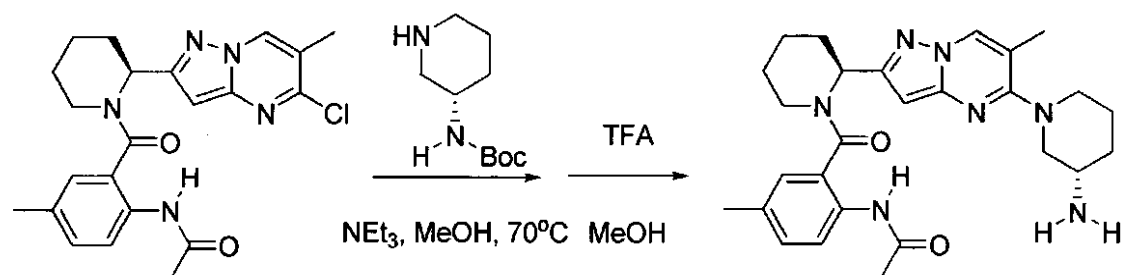
(実施例 201)

化合物 86 の調製

## 【0 9 6 5】

50

## 【化 2 4 2】



10

## 【0 9 6 6】

中間体 1 6 (50 mg、0.11 mmol) を MeOH (2 mL) に溶かし、この溶液に、(S)-3-(Boc-アミノ) ピペリジン (65 mg、0.33 mmol) および NEt<sub>3</sub> (60 μl) を加えた。反応混合物を 70 °C に 3 時間加熱した。上記溶液に TFA (0.2 mL) を加え、室温にて 30 分間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を分取 HPLC (0~100% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O) で精製して、化合物 8 6 (10 mg、18%) を得た。

LCMS (m/z) 489.98 [M+H]<sup>+</sup>

MW 488.61。

## 【0 9 6 7】

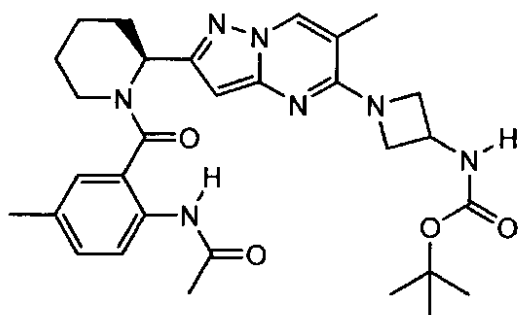
(実施例 202)

化合物 8 7 の調製

20

## 【0 9 6 8】

## 【化 2 4 3】



30

## 【0 9 6 9】

実施例 154 の第 2 ステップの手順に従って、中間体 1 6 および 3-N-Boc-アミノアゼチジンから出発して、表題化合物を収率 56% で調製した。

LCMS (m/z) 561.92 [M+H]<sup>+</sup>

MW 560.68。

## 【0 9 7 0】

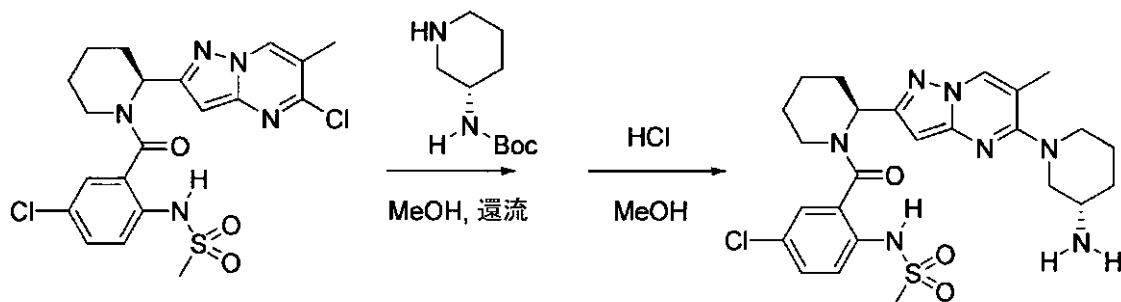
(実施例 203)

化合物 8 8 の調製

40

## 【0 9 7 1】

## 【化 2 4 4】



10

## 【0 9 7 2】

中間体 11 (40 mg、0.083 mmol) を MeOH (2 mL) に溶かし、この溶液に、(S)-3-(Boc-アミノ) ピペリジン (166 mg、0.83 mmol) を加えた。反応混合物を一晩還流させた。上記溶液に、濃 HCl (0.2 mL) を加え、室温にて 30 分間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を分取 HPLC (0~100% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O) で精製して、化合物 88 (20 mg、45%) を得た。

LCMS (m/z) 546.21 [M+H]<sup>+</sup>

MW 545.08。

## 【0 9 7 3】

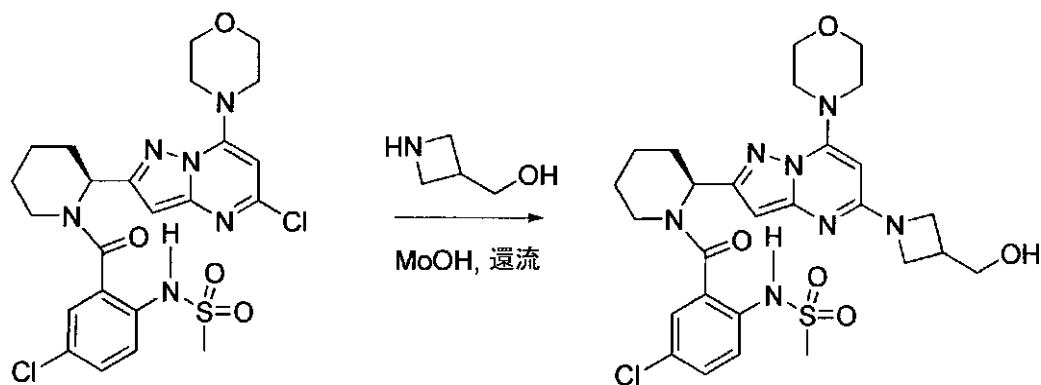
(実施例 204)

化合物 89 の調製

20

## 【0 9 7 4】

## 【化 2 4 5】



30

## 【0 9 7 5】

中間体 32 (10.0 mg、0.018 mmol) の MeOH (1.00 mL) 溶液に、3-ヒドロキシメチルアゼチジン (20 mg、0.23 mmol) およびトリエチルアミン (55 μL、0.4 mmol) を加え、反応混合物を 70℃にて攪拌した。2 時間後に、反応混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮した。粗製の残渣を分取 HPLC (5~100% MeCN/H<sub>2</sub>O) によって精製して、化合物 89 (10 mg、91%) を白色の固体として得た。

40

LCMS (m/z) 604.35 [M+H]<sup>+</sup>

MW 603.12。

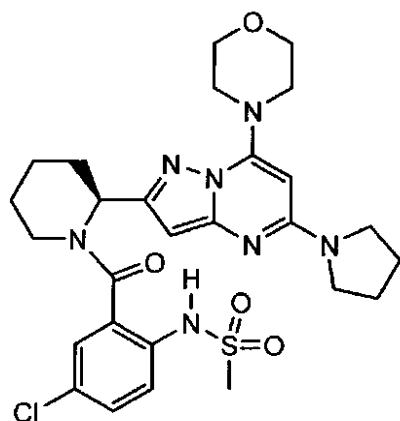
## 【0 9 7 6】

(実施例 205)

化合物 90 の調製

## 【0 9 7 7】

【化 2 4 6】



10

【0 9 7 8】

化合物 8 9 のための手順に従って、中間体 3 2 およびピロリジンから出発して、表題化合物を収率 9 2 % で調製した。

L C M S (m/z) 5 8 8 . 3 1 [M+H]<sup>+</sup>

M W 5 8 7 . 1 2 。

【0 9 7 9】

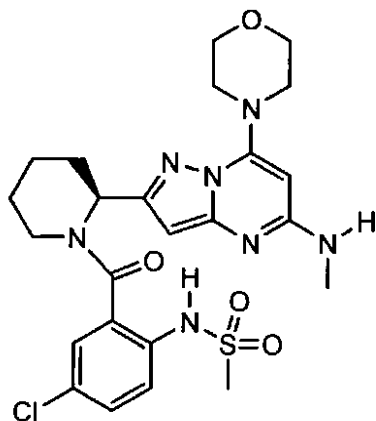
(実施例 2 0 6)

化合物 9 1 の調製

20

【0 9 8 0】

【化 2 4 7】



30

【0 9 8 1】

化合物 8 9 のための手順に従って、中間体 3 2 およびメチルアミンから出発して、表題化合物を収率 3 1 % で調製した。

L C M S (m/z) 5 4 8 . 1 6 [M+H]<sup>+</sup>

M W 5 4 7 . 0 6 。

40

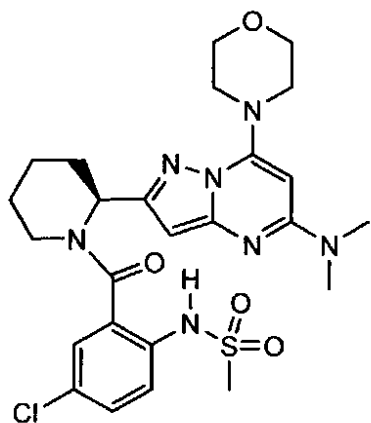
【0 9 8 2】

(実施例 2 0 7)

化合物 9 2 の調製

【0 9 8 3】

【化 2 4 8】



10

【0 9 8 4】

化合物 8 9 のための手順に従って、中間体 3 2 およびジメチルアミンから出発して、表題化合物を収率 5 7 % で調製した。

L C M S (m/z) 5 6 2 . 1 4 [M+H]<sup>+</sup>

MW 5 6 1 . 0 8 。

【0 9 8 5】

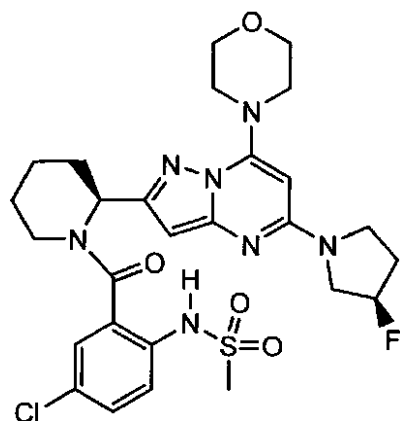
(実施例 2 0 8)

化合物 9 3 の調製

20

【0 9 8 6】

【化 2 4 9】



30

【0 9 8 7】

化合物 8 9 のための手順に従って、中間体 3 2 および (R) - ( - ) - 3 - フルオロピロリジンから出発して、表題化合物を収率 5 0 % で調製した。

L C M S (m/z) 6 0 6 . 2 1 [M+H]<sup>+</sup>

MW 6 0 5 . 1 1 。

40

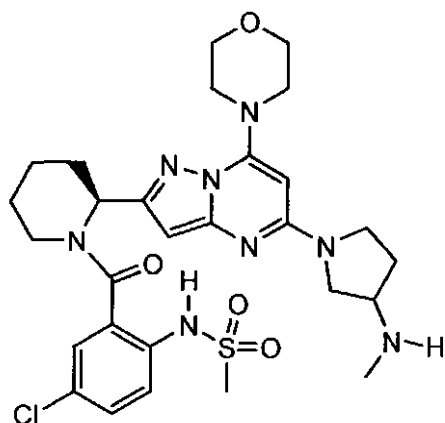
【0 9 8 8】

(実施例 2 0 9)

化合物 9 4 の調製

【0 9 8 9】

【化 2 5 0】



10

【0 9 9 0】

化合物 8 8 のための手順に従って、中間体 3 2 および 3-N-Boc-3-N-メチルアミノ-ピロリジンから出発して、表題化合物を収率 2 7 % で調製した。

LCMS (m/z) 617.25 [M+H]<sup>+</sup>

MW 616.23。

【0 9 9 1】

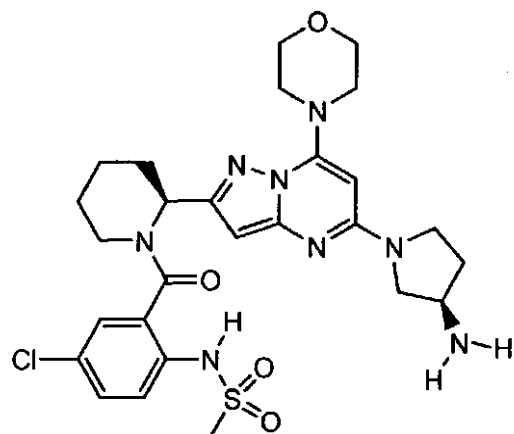
(実施例 2 1 0)

化合物 9 5 の調製

20

【0 9 9 2】

【化 2 5 1】



30

【0 9 9 3】

化合物 8 8 のための手順に従って、中間体 3 2 および (R)-(-)-3-N-Boc-3-N-メチルアミノ-ピロリジンから出発して、表題化合物を収率 2 1 % で調製した。

LCMS (m/z) 603.21 [M+H]<sup>+</sup>

MW 602.14。

40

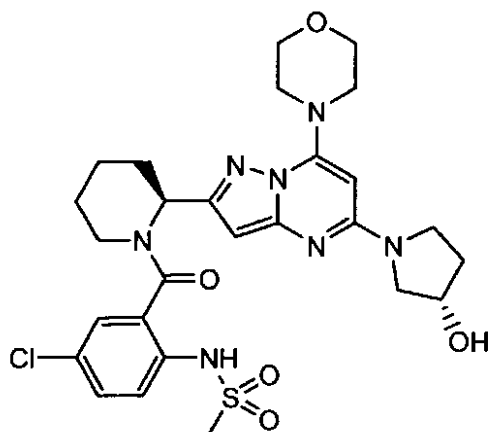
【0 9 9 4】

(実施例 2 1 1)

化合物 9 6 の調製

【0 9 9 5】

【化 2 5 2】



10

【0 9 9 6】

化合物 8 9 のための手順に従って、中間体 3 2 および (S) - ( - ) - 3 - ヒドロキシピロリジンから出発して、表題化合物を収率 5 0 % で調製した。

LCMS (m/z) 6 0 4 . 2 3 [M+H]<sup>+</sup>

MW 6 0 3 . 1 2 。

【0 9 9 7】

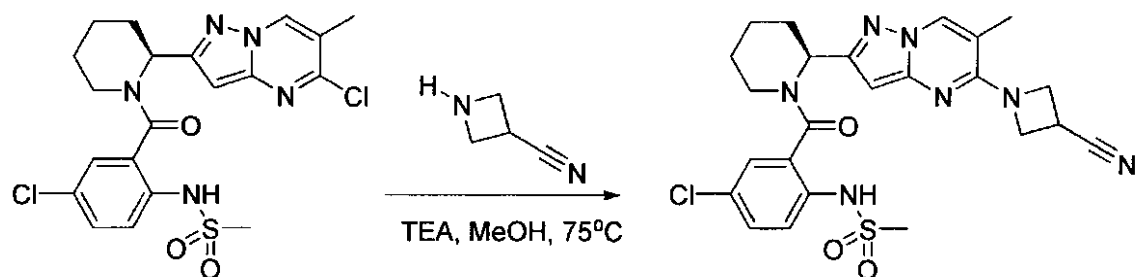
(実施例 2 1 2)

化合物 9 7 の調製

20

【0 9 9 8】

【化 2 5 3】



30

【0 9 9 9】

実施例 1 5 4 の第 2 ステップの手順に従って、中間体 1 1 ( 6 7 m g 、 0 . 1 3 9 m m o l ) およびアゼチジン-3-カルボニトリル ( 5 7 m g 、 0 . 6 9 5 m m o l ) から開始して、化合物 9 7 ( 1 0 m g 、 1 4 % ) を合成した。

LCMS m/z [M+H]<sup>+</sup> C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>3</sub>S の必要値 : 5 2 8 . 1 5 。

実測値 5 2 8 . 1 5 。

HPLC Tr (分)、純度% : 6 . 8 7 、 9 9 % 。

【1 0 0 0】

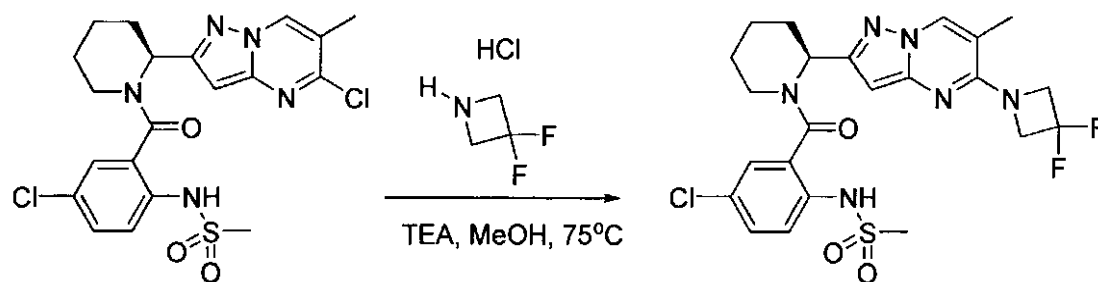
(実施例 2 1 3)

化合物 9 8 の調製

40

【1 0 0 1】

## 【化 2 5 4】



10

## 【1 0 0 2】

実施例 1 5 4 の第 2 ステップの手順に従って、中間体 1 1 (6 0 m g、0 . 1 2 4 m m o l) および 3, 3-ジフルオロアゼチジン塩酸塩 (8 0 m g、0 . 6 1 8 m m o l) から開始して、化合物 9 8 (2 1 m g、3 1 %) を合成した。

L C M S  $m/z$   $[M+H]^+$   $C_{23}H_{25}ClF_2N_6O_3S$  の必要値: 5 3 9 . 1 4。実測値 5 1 7 . 0 6。

H P L C  $T_r$  (分)、純度 % : 7 . 6 2、9 9 %。

## 【1 0 0 3】

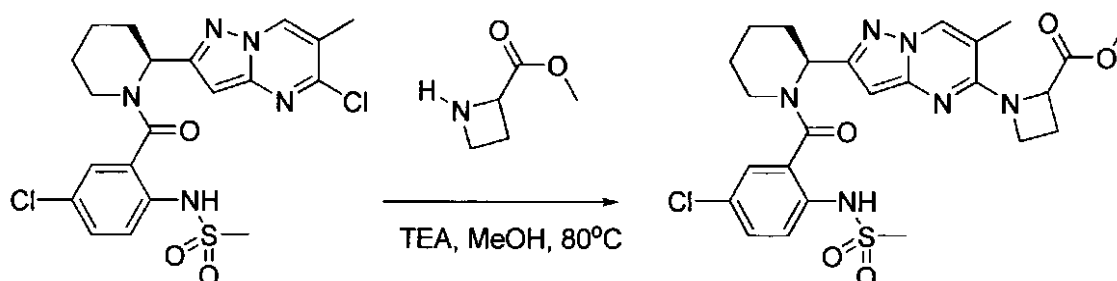
(実施例 2 1 4)

化合物 9 9 の調製

20

## 【1 0 0 4】

## 【化 2 5 5】



30

## 【1 0 0 5】

実施例 1 5 4 の第 2 ステップの手順に従って、中間体 1 1 (8 0 m g、0 . 1 2 4 m m o l) およびメチルアゼチジン-2-カルボキシレート (9 8 m g、0 . 6 4 6 m m o l) から開始し、8 0 °C に加熱して、化合物 9 9 (3 8 m g、4 0 %) をジアステレオ異性体の混合物として合成した。

L C M S  $m/z$   $[M+H]^+$   $C_{25}H_{29}ClN_6O_5S$  の必要値: 5 6 1 . 1 6。実測値 5 6 1 . 3 7。

H P L C  $T_r$  (分)、純度 % : 7 . 0 4、8 6 %。

## 【1 0 0 6】

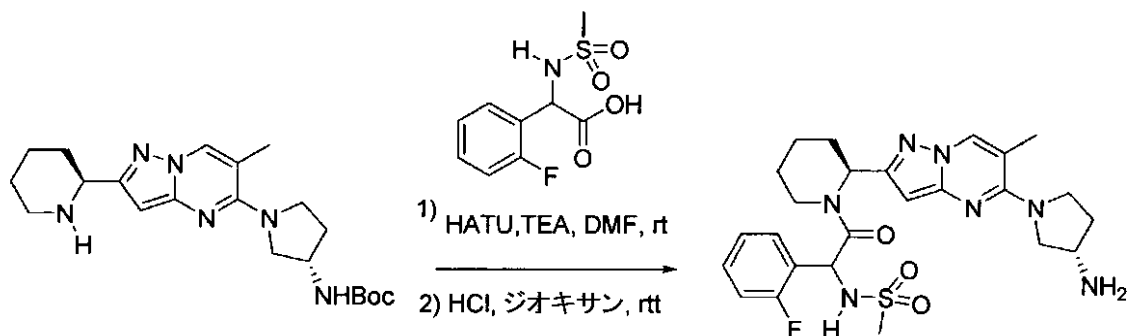
(実施例 2 1 5)

化合物 1 0 0 の調製

40

## 【1 0 0 7】

## 【化 2 5 6】



10

## 【1008】

化合物 27 の合成に従って、中間体 116 (66 mg、0.27 mmol) および中間体 12 (28 mg、0.07 mmol) から開始し、ステップ 2 において HCl で Boc の脱保護をして、化合物 100 (10 mg、2 ステップで 25%) を合成した (ジアステレオ異性体の約 1 : 1 混合物)。

LCMS  $m/z$   $[M+H]^+$   $C_{25}H_{32}FN_7O_3S$  の必要値 : 530.23。実測値 530.42。

HPLC Tr (分)、純度 % : 4.74、96%。

## 【1009】

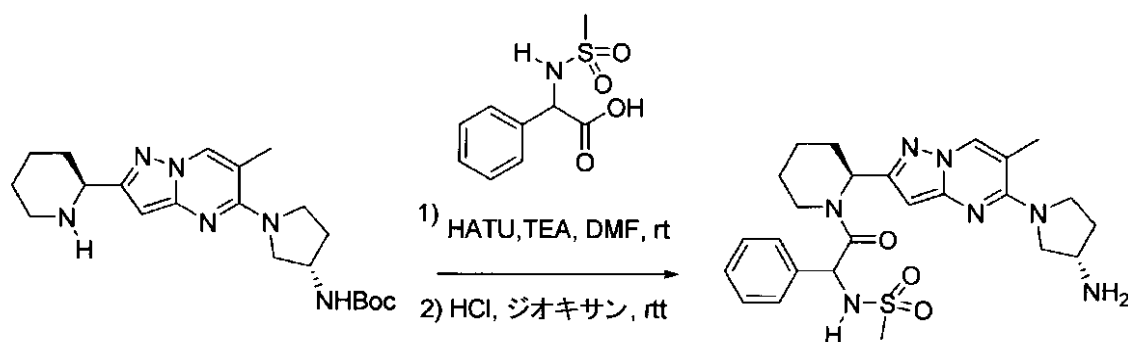
20

(実施例 216)

化合物 101 の調製

## 【1010】

## 【化 2 5 7】



30

## 【1011】

化合物 27 の合成に従って、2-(メチルスルホンアミド)-2-フェニル酢酸 (90 mg、0.39 mmol) および中間体 12 (60 mg、0.15 mmol) から開始し、ステップ 2 において HCl で Boc の脱保護をして、化合物 101 (8 mg、2 ステップで 10%) を合成した (ジアステレオ異性体の約 1 : 1 混合物)。

LCMS  $m/z$   $[M+H]^+$   $C_{25}H_{33}N_7O_3S$  の必要値 : 512.24。実測値 512.15。

HPLC Tr (分)、純度 % : 4.72、97%。

40

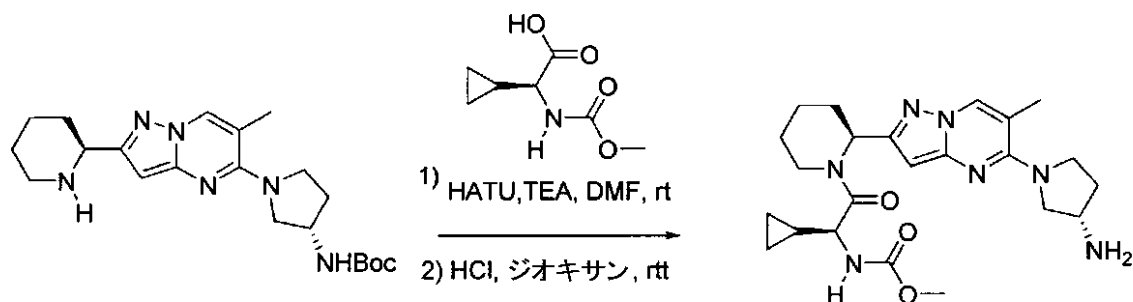
## 【1012】

(実施例 217)

化合物 102 の調製

## 【1013】

## 【化 2 5 8】



10

## 【1 0 1 4】

化合物 27 の合成に従って、(S) - 2 - シクロプロピル - 2 - (メトキシカルボニル) 酢酸 (42 mg、0.243 mmol) および中間体 12 (75 mg、0.188 mmol) から開始し、ステップ 2 において HCl で Boc の脱保護をして、化合物 102 (18 mg、2 ステップで 20%) を合成した。

LCMS m/z [M+H]<sup>+</sup> C<sub>23</sub>H<sub>33</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub> の必要値：456.26。実測値 546.32。

HPLC Tr (分)、純度%：4.36、99%。

## 【1 0 1 5】

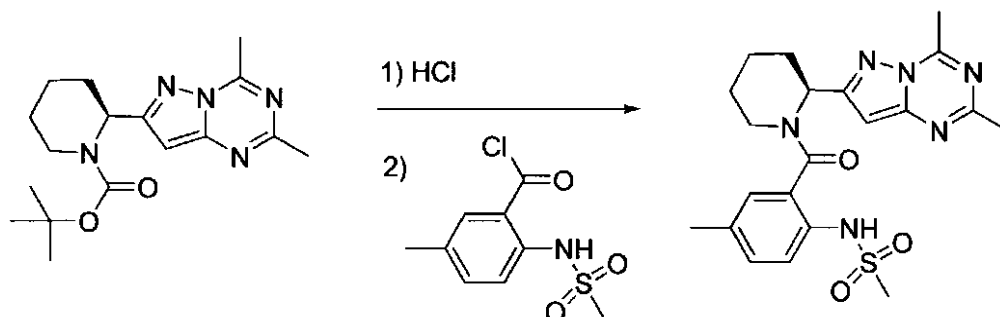
(実施例 218)

化合物 103 の調製

20

## 【1 0 1 6】

## 【化 2 5 9】



30

## 【1 0 1 7】

中間体 56 (16 mg、0.048 mmol) をメタノール (1 mL) に溶かした。HCl (ジオキサン中 4 N、1 mL、4 mmol) を加え、反応混合物を 30 分間攪拌した。減圧下で濃縮した後に、残渣を無水 DCM (2 mL) および TEA (0.020 mL、0.144 mmol) と混合し、中間体 102 (12 mg、0.048 mmol) を加えた。30 分後に、トリエチルアミン (0.020 mL、0.144 mmol) を加えた。30 分後に、追加のメタノールを加え、次いで、混合物を減圧下で濃縮した。分取 HPLC (水中 5~95% アセトニトリル) によって精製して、化合物 103 (12 mg、56%) を得た。

40

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.40-7.25 (m, 3H), 6.55-6.45 (m, 1H), 6.21 (m, 1H), 2.95 (m, 7H), 2.60 (s, 3H), 2.45-2.34 (m, 5H), 2.11 (m, 1H), 1.75-1.55 (m, 4H)。

LC/MS (m/z) : 443.2 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【1 0 1 8】

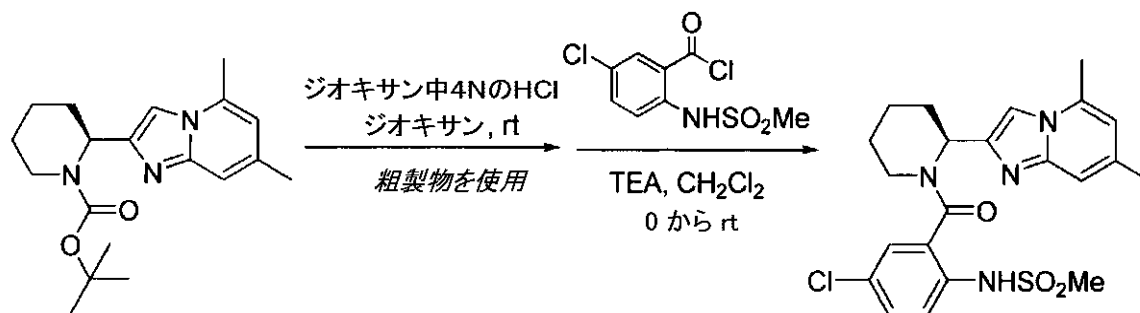
(実施例 219)

化合物 104 の調製

## 【1 0 1 9】

50

## 【化 2 6 0】



10

## 【1 0 2 0】

塩化水素のジオキサン溶液（4 N、0.25 mL、1.0 mmol）を中間体 59（5.8 mg、0.0176 mmol）のジオキサン（1 mL）溶液に加えた。一晩攪拌した後に、LC/MSによって、Boc基の完全な除去が示された。反応混合物を減圧下で濃縮し、2時間真空乾燥した。生じた残渣を無水CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 2 mLに溶かした溶液に、中間体 120（5-クロロ-2-（メチルスルホンアミド）ベンゾイルクロリド）（5.1 mg、0.020 mmol）を加えた。0℃に冷却した後に、トリエチルアミン（7.0 μL、0.049 mmol）を加え、生じた混合物を室温まで加温し、一晩攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、分取HPLC（水（0.1%トリフルオロ酢酸を含む）中15～100%アセトニトリル（0.1%トリフルオロ酢酸を含む））によって精製して、凍結乾燥の後に、化合物 104（3 mg、37%）を黄色固体のトリフルオロ酢酸塩として得た。

20

LCMS m/z [M+H]<sup>+</sup> C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>Sの必要値：461.13。  
実測値 461.31。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO, 400 MHz): δ 7.76 (s, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.43–7.31 (m, 3H), 6.93 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 3.65 (s, 1H), 3.16 (s, 3H), 3.14 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.50 (m, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 1.71–1.45 (m, 4H)。

30

HPLC Tr (分)、純度%：5.15、99%。

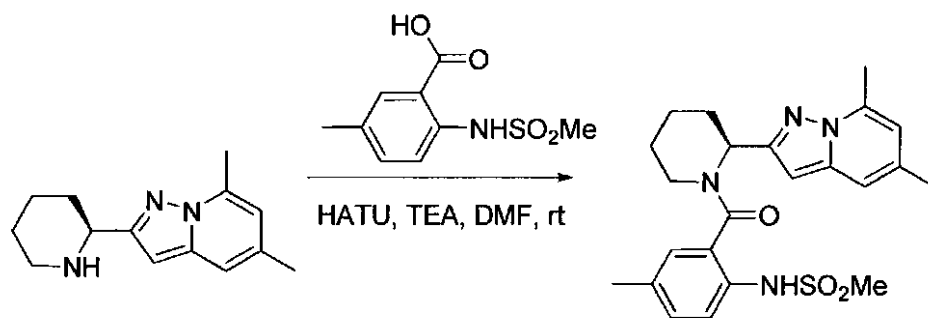
## 【1 0 2 1】

（実施例 220）

化合物 105 の調製

## 【1 0 2 2】

## 【化 2 6 1】



40

## 【1 0 2 3】

HATU（0.225 mg、1.49 mmol）を、DMF（2 mL）中の5-メチル-2-（メチルスルホンアミド）安息香酸（0.15 g、0.65 mmol）の懸濁液に加えた。懸濁液を室温にて30分間攪拌した。中間体 63（0.125 g、0.54 mmol）をDMF（2 mL）に溶かし、トリエチルアミン（0.1 mL、9.88 mmol）

50

）を加えた。これに、5-メチル-2-(メチルスルホンアミド)安息香酸およびHATUのDMF溶液を加えた。室温にて2時間攪拌した後に、揮発性物質を減圧下で除去し、残渣をMeCN/水に溶かし、分取HPLC(5~95% $H_2O$ /MeCN、0.1%TFA)によって精製して、化合物105を無色の粉末(0.134g、57%)として得た。

$^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz):  $\delta$  8.95 (s, 1H), 7.31-7.19 (m, 3H), 6.61 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.04 (s, 1H), 4.90 (s, 0.5H), 4.46 (s, 0.5H), 4.22-3.33 (m, 3H), 3.18 (m, 0.5H), 3.04 (m, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.19-1.29 (4H)

LCMS m/z [M+H] $^+$  441.14

HPLC Tr (分)、純度%: 2.48、98%。

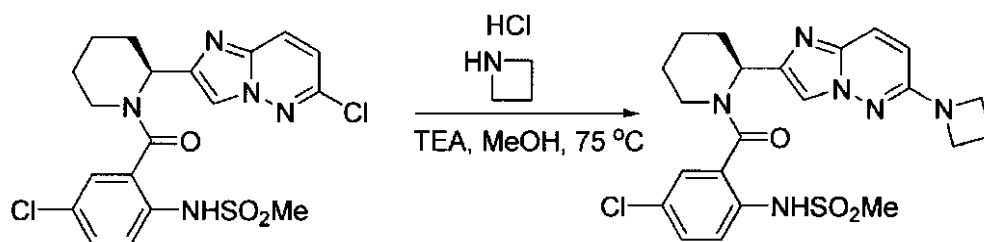
#### 【1024】

(実施例221)

化合物106の調製

#### 【1025】

#### 【化262】



#### 【1026】

トリエチルアミン(0.050mL、0.363mmol)を、無水メタノール2mL中の中間体65(11.2mg、0.024mmol)およびアゼチジン塩酸塩(14mg、0.150mmol)の混合物に加えた。混合物を75℃に一晩加熱した。室温に冷却した後に、反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を分取HPLC(水(0.1%トリフルオロ酢酸を含む)中の15~100%アセトニトリル(0.1%トリフルオロ酢酸を含む))によって精製して、凍結乾燥の後に、化合物106(5.8mg、40%)を固体のトリフルオロ酢酸塩として得た。

LCMS m/z [M+H] $^+$   $C_{22}H_{25}ClN_6O_3S$ の必要値: 489.14。

実測値489.05。

$^1H$ -NMR (DMSO, 400MHz):  $\delta$  9.19 (s, 1H), 8.66 (m, 1H), 7.55-7.36 (m, 3H), 6.32 (s, 1H), 5.98 (m, 1H), 3.88 (m, 2H), 3.57 (m, 1H), 3.22 (m, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.89 (t, J = 12.4Hz, 2H), 2.37 (m, 1H), 2.06-1.82 (m, 2H), 1.74-1.41 (m, 4H)。

HPLC Tr (分)、純度%: 5.49、85%。

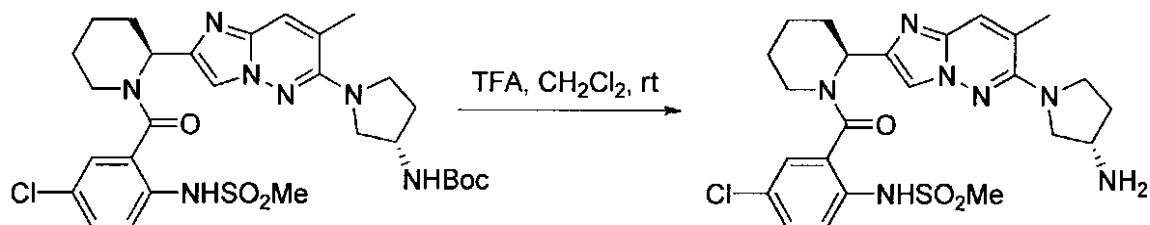
#### 【1027】

(実施例222)

化合物107の調製

#### 【1028】

## 【化 2 6 3】



## 【1 0 2 9】

トリフルオロ酢酸 (0.45 mL、5.78 mmol) を中間体 68 (65 mg、0.10 mmol) のジクロロメタン (6 mL) 溶液に室温にて加えた。150 分後に、反応混合物を減圧下で濃縮し、24 時間真空乾燥して、化合物 107 (66 mg、99%) を褐色固体のトリフルオロ酢酸塩として得た。

LCMS  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{ClN}_7\text{O}_3\text{S}$  の必要値: 532.18。  
実測値 532.01。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}$ , 400 MHz):  $\delta$  10.1 (s, 1H), 8.05 (s, 3H), 7.85 (s, 1H), 7.61–7.40 (m, 3H), 5.99 (m, 1H), 4.76 (m, 1H), 4.30–3.45 (m, 3H), 3.18 (m, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.37–2.17 (m, 3H), 2.04–1.82 (m, 3H), 1.71–1.21 (m, 5H)。

HPLC Tr (分)、純度%: 4.37、97%。

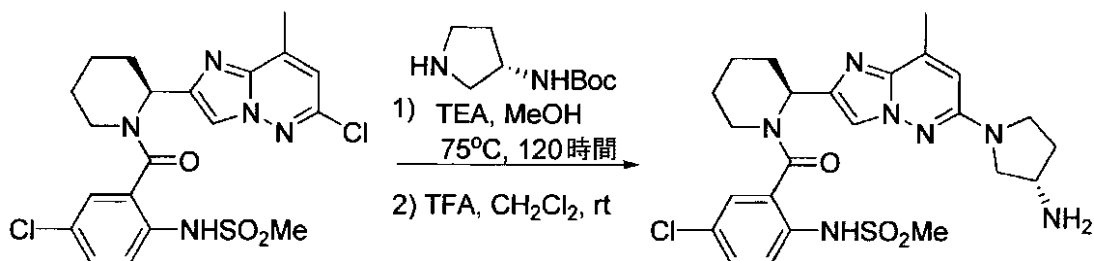
## 【1 0 3 0】

(実施例 223)

化合物 108 の調製

## 【1 0 3 1】

## 【化 2 6 4】



## 【1 0 3 2】

メタノール 2.5 mL 中の中間体 72 (5.8 mg、0.012 mmol) および (S)-tert-ブチルピロリジン-3-イルカルバメート (73 mg、0.28 mmol) およびトリエチルアミン (0.030 mL、0.21 mmol) の混合物を 75°C にて 120 時間加熱した。LC/MS 分析によって、中間体 72 から分離不可能な所望の生成物への約 12% の変換率が示された。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得、これを  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  2 mL に溶かし、トリフルオロ酢酸 (0.100 mL、1.30 mmol) を加えた。1 時間後に、反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を分取 HPLC (水 (0.1% トリフルオロ酢酸を含む) 中 15–100% アセトニトリル (0.1% トリフルオロ酢酸を含む)) によって精製して、凍結乾燥の後に、化合物 108 (0.8 mg、10%) を黄色のフィルムのトリフルオロ酢酸塩として得た。

LCMS  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{ClN}_7\text{O}_3\text{S}$  の必要値: 532.18。  
実測値 532.02。

HPLC Tr (分)、純度%: 4.33、99%。

## 【1 0 3 3】

10

20

30

40

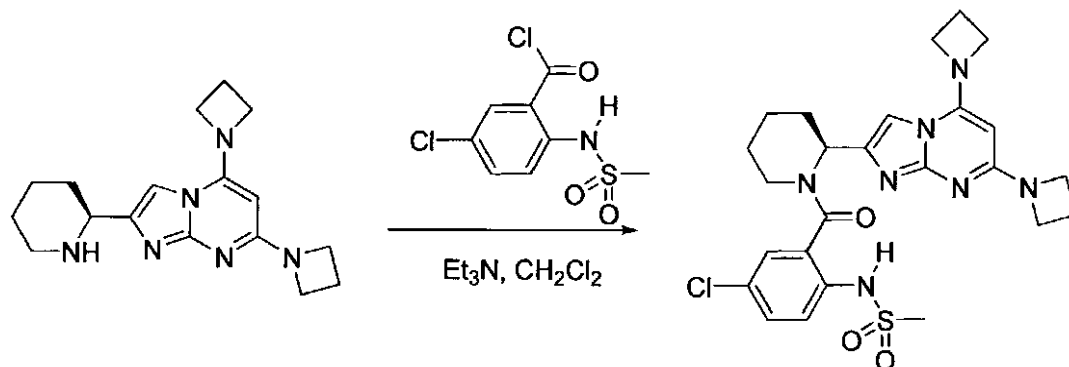
50

(実施例 224)

化合物 109 の調製

【1034】

【化 265】



10

【1035】

中間体 77 (20 mg、0.06 mmol) およびトリエチルアミン (25  $\mu$ l、0.18 mmol) のジクロロメタン (0.5 mL) 溶液に、中間体 120 (5-クロロ-2-(メチルスルホンアミド)ベンゾイルクロリド) (16 mg、0.06 mmol) を室温にてアルゴン雰囲気下に加えた。2 時間後に、反応混合物をそのまま、SiO<sub>2</sub> カラムクロマトグラフィー (4 g SiO<sub>2</sub> Combiflash HP Gold Column、0~100% 酢酸エチル/ヘキサン) によって精製して、化合物 109 (8.2 mg、25%) を無色の固体として得た。

20

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz):  $\delta$  7.53–7.47 (m, 1H), 7.46–7.39 (m, 3H), 5.85 (s, 1H), 4.39–4.25 (m, 5H), 4.10 (t, J=7.8 Hz, 4H), 3.09 (s, 3H), 2.47 (五重線, J=7.7 Hz, 2H), 2.39 (五重線, J=7.5 Hz, 2H), 2.05–1.87 (m, 1H), 1.78–1.53 (m, 3H), 1.46–1.24 (m, 4H)

30

HPLC  $t_R$  (分)、純度%: 3.55、85%。

LCMS (ESI)  $m/z$  545.19 [M+H]<sup>+</sup>、 $t_R$  = 1.97 分。

$R_f$  = 0.50 (5% メタノール/ジクロロメタン)。

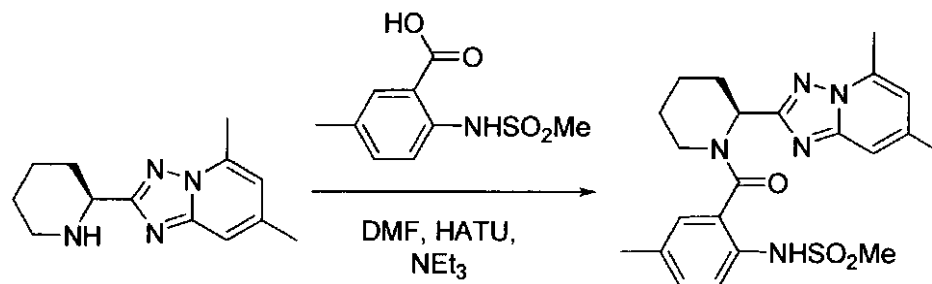
【1036】

(実施例 225)

化合物 110 の調製

【1037】

【化 266】



40

【1038】

HATU (23 mg、0.06 mmol) および 5-メチル-2-(メチルスルホンアミド)安息香酸 (11 mg、0.05 mmol) を無水 DMF (1 mL) に溶かした。1 時間活性化させた後に、中間体 80 (7 mg、0.03 mmol) およびトリエチルアミ

50

ン (0.1 mL、0.72 mmol) を加えた。反応物を窒素下で2時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去した。残渣を分取HPLC (水中0~100%アセトニトリル) で精製して、化合物110 (2 mg、15%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz):  $\delta$  7.61 (s, 1H), 7.46 (bs, 1H), 7.34 (d,  $J=12\text{ Hz}$ , 1H), 7.22–7.19 (m, 1H), 6.80 (bs, 1H), 6.10 (bs, 1H), 2.89–2.81 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.93 (bs, 1H), 1.67–1.64 (m, 3H), 1.46 (bs, 2H), 1.19 (s, 3H).

LCMS  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$  の必要値: 442.55。実測値 442.13

HPLC Tr (分)、純度%: 3.35、98%。

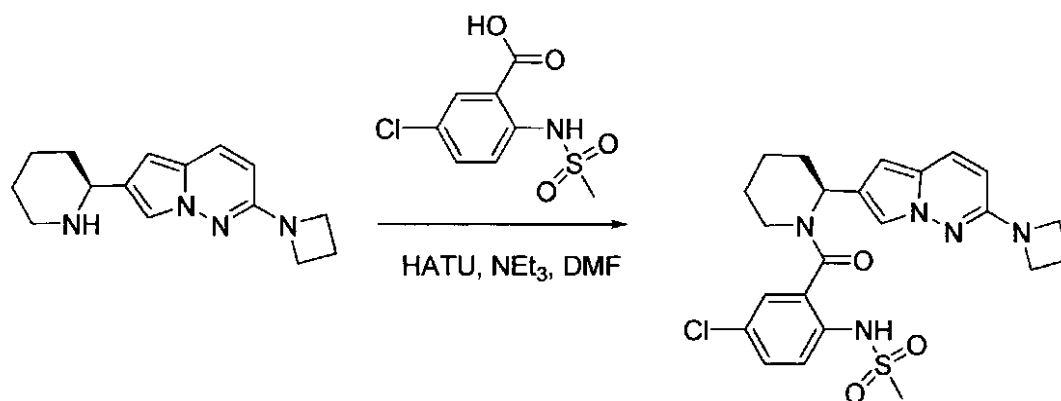
【1039】

(実施例226)

化合物111の調製

【1040】

【化267】



【1041】

HATU (9.5 mg、0.038 mmol) および5-クロロ-2-(メチルスルホンアミド)安息香酸 (7.8 mg、0.03 mmol) を無水DMF (1 mL) に溶かした。1時間活性化させた後に、中間体83 (5 mg、0.019 mmol) およびトリエチルアミン (0.1 mL、0.718 mmol) を加えた。反応物を窒素下で2時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を分取HPLC (水中0~100%アセトニトリル) で精製して、化合物111 (3 mg、32%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz):  $\delta$  7.94 (d,  $J=1.8\text{ Hz}$ , 1H), 7.47 (d,  $J=6.6\text{ Hz}$ , 2H), 7.42–7.36 (m, 2H), 7.30–7.26 (m, 2H), 5.99 (d,  $J=7.2\text{ Hz}$ , 1H), 3.94 (t,  $J=5.4\text{ Hz}$ , 4H), 2.96–2.95 (m, 3H), 2.85 (s, 3H), 2.30 (五重線,  $J=5.7\text{ Hz}$ , 2H), 2.29 (s, 3H), 2.09–1.98 (m, 2H), 1.59–1.48 (m, 4H)

LCMS  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{ClN}_5\text{O}_3\text{S}$  の必要値: 488.00。実測値 488.00

HPLC Tr (分)、純度%: 2.32、98%。

【1042】

(実施例227)

化合物112の調製

【1043】

10

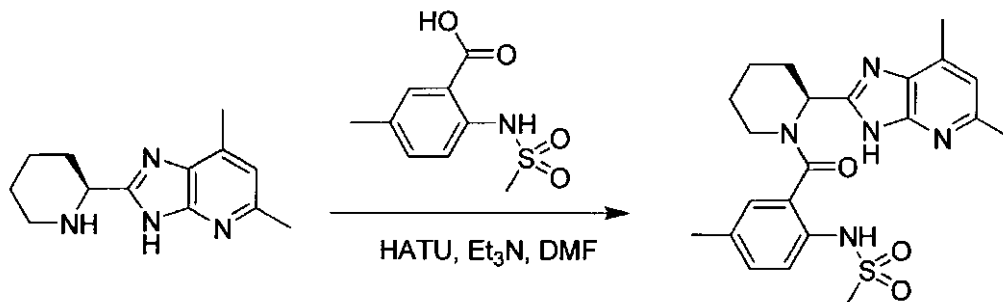
20

30

40

50

## 【化 2 6 8】



10

## 【1044】

HATU (32 mg、0.084 mmol) および 5-メチル-2-(メチルスルホンアミド)安息香酸 (15.5 mg、0.068 mmol) を無水 DMF (2 mL) に溶かした。1 時間活性化させた後に、中間体 85 (15 mg、0.056 mmol) およびトリエチルアミン (0.1 mL、0.718 mmol) を加えた。反応混合物を窒素下で 2 時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を分取 HPLC (水中 0~100% アセトニトリル) で精製して、化合物 112 (16 mg、57%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz):  $\delta$  7.60 (d,  $J=6.0$  Hz, 1H), 7.31–7.26 (m, 1H), 7.23–7.09 (m, 2H), 6.33 (bs, 1H), 3.54–3.51 (m, 2H), 3.16–3.12 (m, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.88 (bs, 2H), 1.55 (bs, 2H).

LCMS  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$  の必要値: 442.18。実測値 442.12

HPLC Tr (分)、純度%: 2.26、98%。

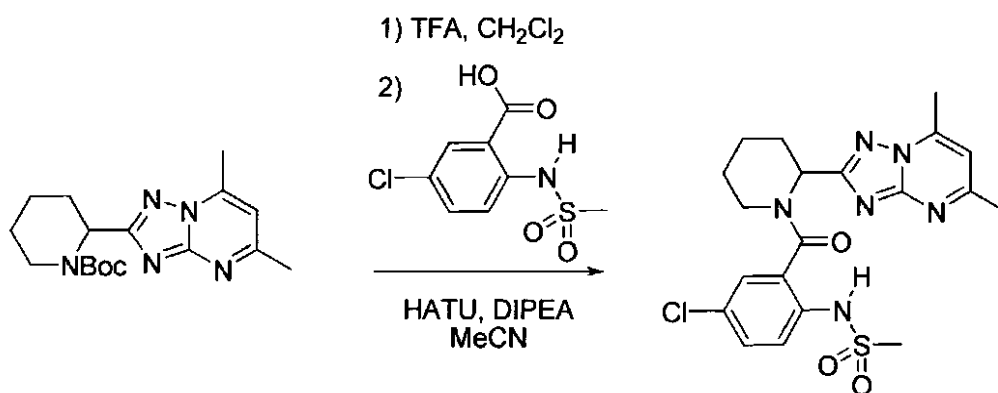
## 【1045】

(実施例 228)

化合物 113 の調製

## 【1046】

## 【化 2 6 9】



40

## 【1047】

中間体 86 (67 mg、0.20 mmol) のジクロロメタン (2 mL) 溶液に、トリフルオロ酢酸 (2 mL) を室温にて加えた。1 時間後に、生じた混合物を減圧下で濃縮した。残渣に、5-クロロ-2-(メチルスルホンアミド)安息香酸 (54.9 mg、0.22 mmol)、HATU (83.7 mg、0.22 mmol) を加え、続いて、アセトニトリル (1 mL) およびジイソプロピルエチルアミン (139  $\mu\text{L}$ 、0.80 mmol) を加え、生じた混合物を室温にて攪拌した。16 時間後に、反応混合物を酢酸エチル (50 mL) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 mL) とに分配した。相を分離し、有

50

機層を飽和塩化ナトリウム溶液（ $2 \times 50 \text{ mL}$ ）で洗浄した。有機層を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製の残渣を分取 HPLC（ $5 \sim 100\% \text{ MeCN} / \text{H}_2\text{O}$ 、 $0.1\%$  トリフルオロ酢酸調整剤）によって精製して、化合物 113（ $25.8 \text{ mg}$ 、 $28\%$ ）を単褐色の固体として得た。

LCMS (ESI)  $m/z$  463.10  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 、 $t_R = 2.35$  分。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $400 \text{ MHz}$ ):  $\delta$  7.71–7.32 (m, 3H), 7.11 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 3.59–3.37 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.15–2.01 (m, 1H), 1.84–1.37 (m, 5H).

HPLC  $t_R$  (分)、純度%: 4.03、95%。

$R_f = 0.55$  (酢酸エチル)。

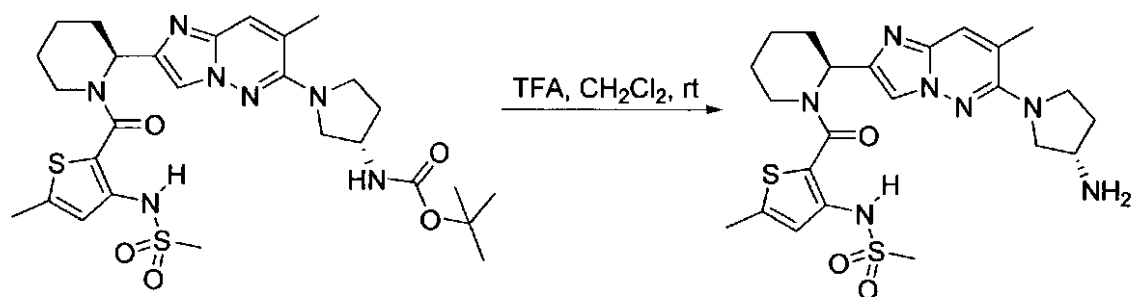
【1048】

(実施例 229)

化合物 114 の調製

【1049】

【化 270】



【1050】

化合物 107 を合成するための手順に従って、ただし、中間体 88（ $21 \text{ mg}$ 、 $0.034 \text{ mmol}$ ）から開始して、化合物 114（ $20 \text{ mg}$ 、 $99\%$ ）を薄黄色のフィルムのトリフルオロ酢酸塩として回収した。

LCMS  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_7\text{O}_3\text{S}_2$  の必要値: 518.19。実測値 518.19。

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{DMSO}$ ,  $400 \text{ MHz}$ ):  $\delta$  10.4 (s, 1H), 8.01 (s, 3H), 7.94 (m, 1H), 7.73 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.51 (br s, 2H), 3.89 (m, 2H), 3.68 (m, 3H), 3.07 (s, 3H), 2.65 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.35–2.21 (m, 3H), 1.97 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.68–1.38 (m, 3H).

HPLC  $T_R$  (分)、純度%: 4.36、98%。

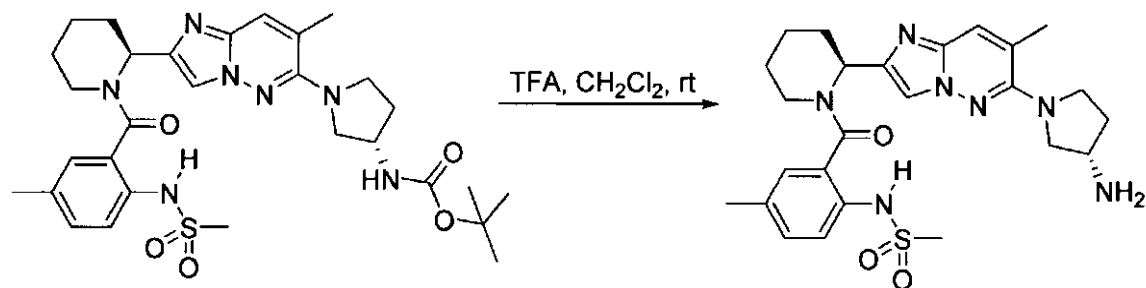
【1051】

(実施例 230)

化合物 115 の調製

【1052】

## 【化 2 7 1】



## 【1 0 5 3】

10

化合物 1 0 7 を合成するための手順に従って、ただし、中間体 1 1 7 (3 0 m g、0 . 0 4 9 m m o l) から開始して、化合物 1 1 5 (2 7 m g、8 8 %) を薄黄褐色のフィルムのトリフルオロ酢酸塩として回収した。

L C M S  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> C<sub>25</sub>H<sub>33</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>S の必要値：5 1 2 . 2 4。実測値 5 1 2 . 2 7。

<sup>1</sup>H-NMR (MeOD, 400 MHz) : δ 8 . 2 8 (s, 1H), 7 . 8 6 (s, 1H), 7 . 4 1 - 7 . 2 2 (m, 2H), 7 . 3 3 (s, 2H), 6 . 1 5 (s, 1H), 4 . 0 0 (m, 3H), 3 . 8 2 (m, 2H), 3 . 5 8 (m, 1H), 3 . 1 7 (m, 1H), 3 . 0 2 (s, 3H), 3 . 0 0 (m, 1H), 2 . 6 6 (s, 3H), 2 . 5 8 - 2 . 3 2 (m, 4H), 2 . 4 0 (s, 3H), 2 . 1 9 (m, 2H), 1 . 8 5 (m, 1H), 1 . 7 8 - 1 . 5 8 (m, 2H) .

20

H P L C Tr (分)、純度% : 4 . 3 0、9 4 %。

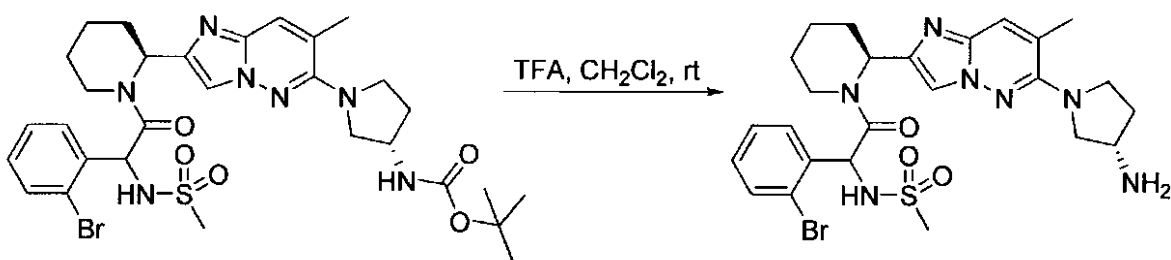
## 【1 0 5 4】

(実施例 2 3 1)

化合物 1 1 6 の調製

## 【1 0 5 5】

## 【化 2 7 2】



30

## 【1 0 5 6】

化合物 1 0 7 を調製するために使用した手順に従って、ただし、中間体 8 9 (1 1 m g、0 . 0 4 9 m m o l) から開始して、化合物 1 1 6 (1 0 . 6 m g、9 4 %) を薄黄色のフィルムのトリフルオロ酢酸塩として回収した。

40

L C M S  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>BrN<sub>7</sub>O<sub>3</sub>S の必要値：5 9 0 . 1 5。実測値 5 9 0 . 4 8。

H P L C Tr (分)、純度% : 4 . 8 4、9 5 %。

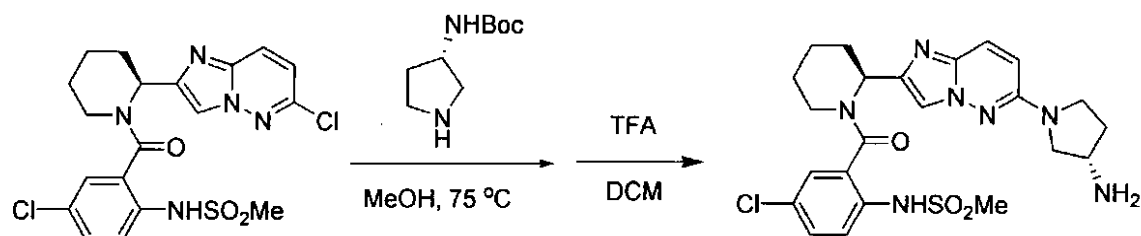
## 【1 0 5 7】

(実施例 2 3 2)

化合物 1 1 7 の調製

## 【1 0 5 8】

## 【化 2 7 3】



## 【1 0 5 9】

10

中間体 65 (20 mg、0.043 mmol) および (S)-tert-ブチルピロリジン-3-イルカルバメート (240 mg、1.29 mmol) を無水メタノール 2 mL 中で混合した。混合物を 75 °C に 3 日間加熱した。室温に冷却した後に、反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣をジクロロメタン (1 mL) に溶かし、TFA (0.1 mL、1.30 mmol) を溶液に加えた。反応混合物を 2 時間攪拌し、溶媒を減圧下で濃縮した。残渣を分取 HPLC (水 (0.1% トリフルオロ酢酸を含む) 中 15~100% アセトニトリル (0.1% トリフルオロ酢酸を含む)) によって精製して、凍結乾燥の後に、化合物 117 (10 mg、45%) を固体のトリフルオロ酢酸塩として得た。

LCMS  $m/z$   $[M+H]^+$   $C_{23}H_{28}ClN_7O_3S$  の必要値: 518.17。実測値 518.22。

20

$^1H$ -NMR (DMSO, 400 MHz):  $\delta$  8.01 (d,  $J=9.2$  Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.49–7.37 (m, 3H), 6.91 (bs, 1H), 6.04 (s, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.75–3.66 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.43–2.40 (m, 2H), 2.31–2.13 (m, 2H), 1.89 (bs, 2H), 1.68 (m, 2H), 1.49 (s, 2H)。

HPLC Tr (分)、純度%: 2.26、85%。

## 【1 0 6 0】

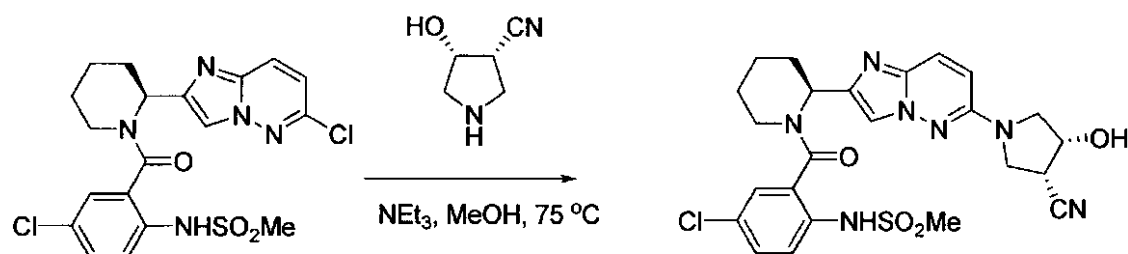
(実施例 233)

30

化合物 118 の調製

## 【1 0 6 1】

## 【化 2 7 4】



40

## 【1 0 6 2】

中間体 65 (20 mg、0.043 mmol) および (3S, 4R)-4-ヒドロキシピロリジン-3-カルボニトリル (120 mg、1.08 mmol) を無水メタノール 2 mL 中で混合した。混合物に、トリエチルアミン (0.12 mL、0.868 mmol) を加え、反応混合物を 75 °C に 5 日間加熱した。室温に冷却した後に、反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を分取 HPLC (水 (0.1% トリフルオロ酢酸を含む) 中 15~100% アセトニトリル (0.1% トリフルオロ酢酸を含む)) によって精製して、凍結乾燥の後に、化合物 118 (10 mg、45%) を固体のトリフルオロ酢酸塩として得た。

LCMS  $m/z$   $[M+H]^+$   $C_{24}H_{26}ClN_7O_4S$  の必要値: 544.15。

50

実測値 544.21。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO, 400 MHz):  $\delta$  8.20 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.52–7.46 (m, 4H), 6.15 (s, 1H), 4.10–3.95 (m, 2H), 3.81–3.62 (m, 4H), 3.61–3.45 (m, 4H), 3.02 (s, 3H), 1.81 (bs, 2H), 1.66 (bs, 3H)。

HPLC Tr (分)、純度%: 2.07、90%。

【1063】

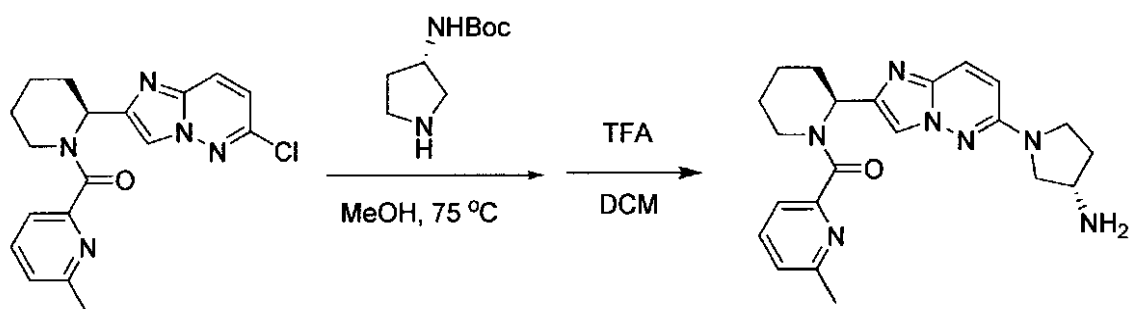
(実施例234)

化合物119の調製

10

【1064】

【化275】



20

【1065】

中間体91 (12 mg、0.034 mmol) および (S)-tert-ブチルピロリジン-3-イルカルバメート (375 mg、2.04 mmol) を無水メタノール 2 mL 中で混合した。混合物を 75 °C にて 5 日間加熱した。室温に冷却した後に、反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣をジクロロメタン (1 mL) に溶かし、TFA (0.1 mL、1.30 mmol) を溶液に加えた。反応混合物を 2 時間攪拌し、溶媒を減圧下で濃縮した。残渣を分取 HPLC (水 (0.1% トリフルオロ酢酸を含む) 中 15~100% アセトニトリル (0.1% トリフルオロ酢酸を含む)) によって精製して、凍結乾燥の後に、化合物 119 (8 mg、56%) を固体のトリフルオロ酢酸塩として得た。

30

LCMS m/z [M+H]<sup>+</sup> C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>N<sub>7</sub>O の必要値: 406.23。実測値 406.30。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO, 400 MHz):  $\delta$  8.31 (s, 1H), 8.09–8.04 (m, 1H), 7.96–7.88 (m, 1H), 7.61–7.30 (m, 3H), 6.22 (s, 1H), 4.12 (s, 1H), 3.95–3.90 (m, 1H), 3.85–3.66 (m, 4H), 2.60 (s, 3H), 2.55–2.42 (m, 3H), 2.15–2.00 (m, 2H), 1.83–1.60 (m, 5H)。

HPLC Tr (分)、純度%: 1.52、90%。

【1066】

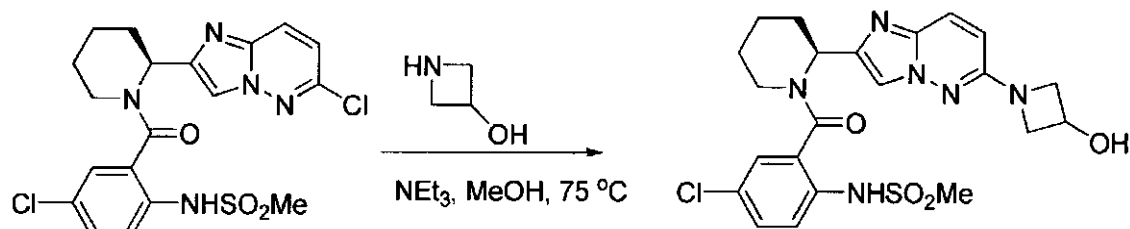
(実施例235)

化合物120の調製

40

【1067】

## 【化 2 7 6】



## 【1 0 6 8】

中間体 6 5 (20 mg、0.043 mmol) および 3-ヒドロキシアゼチジン (46 mg、0.43 mmol) を無水メタノール 2 mL 中で混合した。溶液に、トリエチルアミン (0.24 mL、1.72 mmol) を加えた。混合物を 75 °C に 2 日間加熱した。室温に冷却した後に、反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を分取 HPLC (水 (0.1 % トリフルオロ酢酸を含む) 中 15 ~ 100 % アセトニトリル (0.1 % トリフルオロ酢酸を含む)) によって精製して、凍結乾燥の後に、化合物 120 (7 mg、47 %) を固体のトリフルオロ酢酸塩として得た。

LCMS  $m/z$   $[M+H]^+$   $C_{22}H_{25}ClN_6O_4S$  の必要値: 505.13。実測値 505.19。

$^1H$ -NMR (DMSO, 400 MHz):  $\delta$  7.95 (s, 1H), 7.76-7.44 (m, 1H), 7.33 (m, 3H), 6.59-6.50 (m, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.64-4.59 (m, 2H), 4.23-4.19 (m, 2H), 3.78-3.75 (m, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.43-2.16 (m, 2H), 1.94-1.44 (m, 6H)。

HPLC Tr (分)、純度 %: 2.02、95 %。

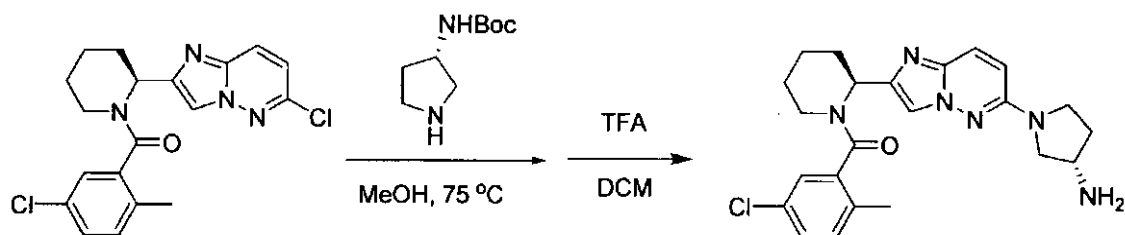
## 【1 0 6 9】

(実施例 236)

化合物 121 の調製

## 【1 0 7 0】

## 【化 2 7 7】



## 【1 0 7 1】

中間体 9 2 (14 mg、0.036 mmol) および (S)-tert-ブチルピロリジン-3-イルカルバメート (375 mg、2.04 mmol) を無水メタノール 2 mL 中で混合した。混合物を 75 °C に 5 日間加熱した。室温に冷却した後に、反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣をジクロロメタン (1 mL) に溶かし、TFA (0.1 mL、1.30 mmol) を溶液に加えた。反応混合物を 2 時間攪拌し、溶媒を減圧下で濃縮した。残渣を分取 HPLC (水 (0.1 % トリフルオロ酢酸を含む) 中 15 ~ 100 % アセトニトリル (0.1 % トリフルオロ酢酸を含む)) によって精製して、凍結乾燥の後に、化合物 121 (12 mg、73 %) を固体のトリフルオロ酢酸塩として得た。

LCMS  $m/z$   $[M+H]^+$   $C_{23}H_{27}ClN_6O$  の必要値: 439.19。実測値 439.30。

$^1H$ -NMR (DMSO, 400 MHz):  $\delta$  7.90-7.61 (m, 2H), 7.38-7.19 (m, 3H), 7.02-6.10 (m, 1H)

, 6.10 (s, 1H), 4.00 (s, 1H), 3.78–3.59 (m, 5H), 2.28 (s, 3H), 2.20–2.05 (m, 2H), 1.93–1.80 (m, 2H), 1.70–1.50 (m, 6H).  
HPLC Tr (分)、純度%: 1.71、90%。

## 【1072】

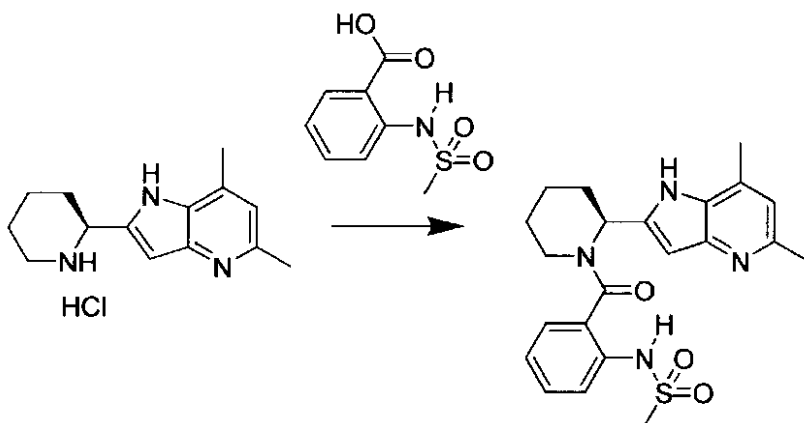
(実施例237)

化合物122の調製

## 【1073】

## 【化278】

10



20

## 【1074】

PyBOP (223 mg、0.78 mmol) を、DMF 2 mL 中の 2-(メチルスルホンアミド)安息香酸 (150 mg、0.69 mmol) の懸濁液に室温にて加えた。30 分後に、中間体 94 (150 mg、0.65 mmol) を加え、続いて、pH が > 9 になるまで、トリエチルアミンを加えた。窒素下で 3 時間攪拌した後に、揮発性物質を減圧下で除去した。残渣を MeCN/水に溶かし、分取 HPLC (5~95% H<sub>2</sub>O/MeCN、0.1% TFA) によって精製して、化合物 122 (154 mg、54%) を無色の粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 9.07 (s, 1H), 7.31–7.23 (m, 5H), 6.85 (s, 1H), 4.93 (s, 1H), 3.31 (m, 5H), 2.98 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.08–1.53 (m, 6H).

30

LCMS m/z [M+H]<sup>+</sup> 441.12

HPLC Tr (分)、純度%: 2.11、98%。

## 【1075】

抗ウイルス活性

本発明の別の態様は、本発明の組成物を用いるウイルス感染の阻害を必要としている疑いがある試料を処理するかまたは被験体を処置するステップを含む、ウイルス感染を阻害する方法に関する。

40

## 【1076】

本発明の状況内で、ウイルスを含有する疑いがある試料には、天然または人造の材料、例えば、生存している生物；組織または細胞培養物；生体試料、例えば、生体材料試料（血液、血清、尿、脳脊髄液、涙、痰、唾液、組織試料など）；実験室試料；食物、水、または空気の試料；バイオ製品試料（細胞、特に、所望の糖タンパク質を合成する組換え細胞の抽出物など）などが含まれる。典型的には、試料は、ウイルス感染を誘発する生物、しばしば病原生物（腫瘍ウイルスなど）を含有することが疑われる。試料は、水および有機溶媒/水混合物を含めた任意の媒体中に含まれ得る。試料には、生存している生物（ヒトなど）、および人造の材料（細胞培養物など）が含まれる。

## 【1077】

50

必要に応じて、組成物の適用後の本発明の化合物の抗ウイルス活性は、このような活性を検出する直接的および間接的方法を含めた任意の方法によって観察することができる。このような活性を決定する定量的、定性的、および半定量的方法は、全て意図される。典型的には上記のスクリーニング方法の1つが利用されるが、生存している生物の生理学的特性の観察などの任意の他の方法もまた、利用可能である。

#### 【1078】

本発明の化合物の抗ウイルス活性は、公知の標準的スクリーニングプロトコルを使用して測定することができる。例えば、化合物の抗ウイルス活性は、下記の一般プロトコルを使用して測定することができる。

#### 【1079】

呼吸器合胞体ウイルス（RSV）抗ウイルス活性および細胞毒性アッセイ  
抗RSV活性

RSVに対する抗ウイルス活性を、Hep 2細胞におけるインビトロの細胞保護アッセイを使用して決定した。このアッセイにおいて、ウイルス複製を阻害する化合物は、ウイルスが誘発する細胞死滅に対して細胞保護的作用を示し、細胞生存度試薬を使用して定量化した。使用した方法は、公開されている文献（Chapmanら、Antimicrob Agents Chemother.、2007年、51巻（9号）：3346～53頁）において従前に記載されている方法と同様であった。

#### 【1080】

Hep 2細胞をATCC（Manassas, VI）から得て、10%ウシ胎仔血清およびペニシリン／ストレプトマイシンを補充したMEM培地中に保持した。細胞を週2回継代し、サブコンフルエントな段階に保持した。化合物の試験の前に、RSV株A2の市販の系統（Advanced Biotechnologies, Columbia, MD）を滴定し、Hep 2細胞において望ましい細胞変性作用を生じさせるウイルス系統の適当な希釈を決定した。

#### 【1081】

抗ウイルス試験のために、Hep 2細胞を、アッセイの24時間前に3,000個の細胞／ウェルの密度で96ウェルプレートに播種した。別々の96ウェルプレート上に、試験する化合物を細胞培地中で連続希釈した。各々の試験した化合物について3倍連続希釈比で8つの濃度を調製し、100  $\mu$ L／ウェルの各希釈物を播種したHep 2細胞を有するプレートに2連で移した。引き続いて、滴定によって事前に決定されたウイルス系統の適当な希釈物を細胞培地において調製し、100  $\mu$ L／ウェルを細胞および連続希釈した化合物を含有する試験プレートに加えた。各プレートは、各々、0%および100%ウイルス阻害対照としての役割を果たす、感染した未処理細胞の3つのウェルおよび未感染細胞の3つのウェルを含んだ。RSVによる感染の後、試験プレートを組織培養インキュベーター中で4日間インキュベートした。インキュベート後、RSVが誘発する細胞変性作用を、Cell Titer Glo試薬（Promega, Madison, WI）を使用し、続いて発光読取りを使用して決定した。阻害百分率を、0%および100%阻害対照に対して各々の試験した濃度について計算し、各化合物についてのEC50値を、RSVが誘発する細胞変性作用を50%阻害する濃度として非線形回帰によって決定した。リ

#### 【1082】

化合物はまた、384ウェルフォーマットを使用してHep 2細胞においてRSVに対する抗ウイルス活性について試験した。化合物は、4つの隣接する複製物の各々において3倍の比での10ステップの連続希釈を使用して自動制御によってDMSOで希釈した。希釈プレート毎に8つの化合物を試験した。次いで、0.4  $\mu$ Lの希釈した化合物を、Biomekによって20  $\mu$ Lの培地（グルタミン、10%FBSおよびPen／Strepを補充したMediatech Inc.のMEM）を含有する384ウェルプレート（Nunc 142761または164730w／lid 264616）中にスタンプした

。DMSOおよび適切な陽性対照化合物（80 μMのGS-329467または10 μMの427346など）を、各々、100%および0%細胞死滅対照のために使用した。

#### 【1083】

Hep2細胞（ $1.0 \times 10^5$  個の細胞/mL）を、試料プレートの数の少なくとも40 mL過剰までバッチで上記のように調製し（プレート毎に8 mLの細胞ミックス）、販売業者が供給した（ABI）RSV株A2に感染させ、1:1000（ウイルス：細胞数）または1:3000（ウイルス容量：細胞容量）のMOIにした。ウイルスを加えた直後、RSVに感染したHep2細胞懸濁液を、uFlowディスペンサーを使用してウェル毎に20 μLでスタンプした384ウェルプレートにそれぞれ加え、各々が2000個の感染細胞を有する40 μL/ウェルの最終容量とした。次いで、プレートを、37℃および5%CO<sub>2</sub>で5日間インキュベートした。インキュベート後、プレートをバイオセーフティキャビネットフード中で1.5時間室温に平衡化し、40 μLのCell-Titer Glo生存度試薬（Promega）を、uFlowによって各ウェルに加えた。10～20分のインキュベーション後、プレートを、EnVisionまたはVictor発光プレートリーダー（Perkin-Elmer）を使用して読み取った。次いで、データをアップロードし、RSVの細胞感染力および8-プレートEC50-Hep2-384または8-プレートEC50-Hep2-EnVisionプロトコル下でバイオインフォマティクスのポータルで分析した。

10

#### 【1084】

アッセイにおいて生じた複数のポイントデータを、Pipeline Pilot（Accelrys、Inc.、Version 7.0）を使用して分析し、4パラメーター曲線に対する最小二乗適合に基づいた用量反応曲線を生成させた。次いで、曲線について生成させた式を使用して、所与の濃度における阻害%を計算した。次いで、表に報告する阻害%は、曲線阻害%値の最小値および最大値を、各々、0%および100%に正規化することに基づいて調節した。

20

#### 【1085】

RSV誘発細胞変性効果に対する本明細書において開示する化合物での代表的な活性を以下の表に示す。

#### 【1086】

#### 【表2-1】

30

| 化合物式 | 0.5 μMでの<br>阻害率(%) |
|------|--------------------|
| 1    | 95                 |
| 2    | 97                 |
| 3    | 100                |
| 4    | 100                |
| 5    | 100                |
| 6    | 100                |
| 7    | 100                |
| 8    | 100                |
| 9    | 100                |
| 10   | 100                |
| 11   | 100                |
| 12   | 100                |
| 13   | 98                 |
| 14   | 97                 |

40

#### 【1087】

【表 2 - 2】

|    |     |
|----|-----|
| 15 | 92  |
| 16 | 100 |
| 17 | 96  |
| 18 | 100 |
| 19 | 100 |
| 20 | 100 |
| 21 | 100 |
| 22 | 100 |
| 23 | 100 |
| 24 | 91  |
| 25 | 97  |
| 26 | 97  |
| 27 | 100 |
| 28 | 100 |
| 29 | 90  |
| 30 | 91  |
| 31 | 86  |
| 32 | 85  |
| 33 | 100 |
| 34 | 100 |
| 35 | 100 |
| 36 | 100 |
| 37 | 100 |
| 38 | 100 |
| 39 | 99  |
| 40 | 100 |
| 41 | 100 |
| 42 | 100 |
| 43 | 100 |
| 44 | 100 |
| 45 | 100 |
| 46 | 97  |
| 47 | 99  |
| 48 | 93  |
| 49 | 94  |
| 50 | 100 |
| 51 | 100 |
| 52 | 99  |
| 53 | 99  |
| 54 | 98  |
| 55 | 98  |
| 56 | 93  |
| 57 | 93  |

10

20

30

40

【 1 0 8 8 】

【表 2 - 3】

|     |     |
|-----|-----|
| 58  | 89  |
| 59  | 92  |
| 60  | 87  |
| 61  | 100 |
| 62  | 100 |
| 63  | 100 |
| 64  | 100 |
| 65  | 100 |
| 66  | 100 |
| 67  | 99  |
| 68  | 100 |
| 69  | 99  |
| 70  | 100 |
| 71  | 100 |
| 72  | 100 |
| 73  | 100 |
| 74  | 97  |
| 75  | 100 |
| 76  | 99  |
| 77  | 94  |
| 78  | 99  |
| 79  | 100 |
| 80  | 99  |
| 81  | 100 |
| 82  | 97  |
| 83  | 100 |
| 84  | 95  |
| 85  | 86  |
| 86  | 84  |
| 87  | 89  |
| 88  | 89  |
| 89  | 90  |
| 90  | 100 |
| 91  | 91  |
| 92  | 98  |
| 93  | 56  |
| 94  | 89  |
| 95  | 99  |
| 96  | 90  |
| 97  | 97  |
| 98  | 100 |
| 99  | 100 |
| 100 | 100 |

10

20

30

40

【 1 0 8 9】

【表 2 - 4】

|     |     |
|-----|-----|
| 101 | 100 |
| 102 | 99  |
| 103 | 27  |
| 104 | 3   |
| 105 | 96  |
| 106 | 100 |
| 107 | 100 |
| 108 | 100 |
| 109 | 64  |
| 110 | 60  |
| 111 | 56  |
| 112 | 5   |
| 113 | 16  |
| 114 | 100 |
| 115 | 100 |
| 116 | 100 |
| 117 | 100 |
| 118 | 100 |
| 119 | 83  |
| 120 | 100 |
| 121 | 100 |
| 122 | 15  |

10

20

## 【1090】

## 細胞毒性

他の細胞型（Cihlarら、Antimicrob Agents Chemother.、2008年、52巻（2号）：655～65頁）について従前に記載されているのと同様の様式で、感染していないHep2細胞において、細胞生存度試薬を使用した抗ウイルス活性と平行して、試験した化合物の細胞毒性を決定した。細胞がRSVに感染していなかったことを除いて、抗ウイルス活性の決定のためのプロトコルと同じプロトコルを、化合物の細胞毒性の測定のために使用した。代わりに、ウイルスを有さない新鮮な細胞培地（100  $\mu$ L／ウェル）を、細胞および事前に希釈した化合物を有する試験プレートに加えた。次いで、細胞を4日間インキュベートし、続いてCell Titer Glo試薬および発光読取りを使用した細胞生存度試験を行った。未処理細胞、および50  $\mu$ g/mLのピューロマイシン（Sigma、St. Louis、MO）で処理した細胞を、各々、100%および0%細胞生存度対照として使用した。細胞生存度のパーセントを、0%および100%対照に対して、試験した化合物濃度のそれぞれについて計算し、CC50値を、細胞生存度を50%減少させる化合物濃度として非線形回帰によって決定した。

30

40

## 【1091】

384ウェルフォーマットを使用してHep2細胞における化合物の細胞毒性について試験するために、化合物を、4つの隣接する複製物の各々において3倍の比での10段階連続希釈を使用して自動制御によってDMSOで希釈した。希釈プレート毎に8つの化合物を試験した。次いで、0.4  $\mu$ Lの希釈した化合物を、Biomekによって20  $\mu$ Lの培地（グルタミン、10%FBSおよびPen/Strepを補充したMediatech Inc.のMEM）を含有する384ウェルプレート（Nunc 142761または164730w/lid 264616）中にスタンプした。50  $\mu$ g/mLのピューロマイシンおよびDMSOを、各々、100%および0%細胞毒性対照のために使用した。

50

## 【1092】

Hep2細胞（ $1.0 \times 10^5$  個の細胞／mL）を、スタンプした各プレートにウェル毎に20  $\mu$ lで加え、全部で2000個の細胞／ウェルおよび40  $\mu$ L／ウェルの最終容量を得た。通常、細胞は、試料プレートを超えて $1.0 \times 10^5$  個の細胞／mLまでバッチで事前希釈し、uFlowディスペンサーを使用してウェル毎に20  $\mu$ lで各アッセイプレート中に加えた。次いで、プレートを、37℃および5%CO<sub>2</sub>で4日間インキュベートした。インキュベート後、プレートをバイオセーフティキャビネットフード中で1.5時間室温に平衡化し、40  $\mu$ LのCell-Titer Glo生存度試薬（Promega）をuFlowによって各ウェルに加えた。10～20分のインキュベート後、EnVisionまたはVictor発光プレートリーダー（Perkin-Elmer）を使用してプレートを読み取った。次いで、データをアップロードし、細胞毒性アッセイ下で、8-プレートCC50-Hep2または8-プレートCC50-Hep2 Envisionプロトコルを使用して、バイオインフォマティクスのポータル（Pipeline Pilot）で分析した。

10

## 【1093】

本明細書において上で引用した全ての出版物、特許、および特許文献は、個々に参考として援用されているかのように、本明細書において参考として援用される。様々な具体的な実施形態および好ましい実施形態、ならびに様々な具体的な技術および好ましい技術に関して本発明について記載してきた。しかし、当業者は、本発明の精神および範囲内であることを維持しながら、多くの変形および改変を行い得ることを理解する。

20

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 K 31/53 (2006.01)   | C 0 7 D 487/04  | 1 4 1       |
| A 6 1 K 31/4545 (2006.01) | A 6 1 K 31/53   |             |
| A 6 1 K 31/5025 (2006.01) | C 0 7 D 471/04  | 1 0 8 Q     |
| A 6 1 P 43/00 (2006.01)   | A 6 1 K 31/4545 |             |
| A 6 1 P 31/14 (2006.01)   | C 0 7 D 471/04  | 1 0 6 A     |
| A 6 1 K 31/7056 (2006.01) | C 0 7 D 487/04  | 1 4 4       |
| A 6 1 K 39/395 (2006.01)  | A 6 1 K 31/5025 |             |
|                           | C 0 7 D 487/04  | 1 4 0       |
|                           | C 0 7 D 471/04  | 1 0 7 Z     |
|                           | C 0 7 D 487/04  | 1 4 6       |
|                           | C 0 7 D 471/04  | 1 0 4 Z     |
|                           | A 6 1 P 43/00   | 1 2 1       |
|                           | A 6 1 P 31/14   |             |
|                           | A 6 1 K 31/7056 |             |
|                           | A 6 1 K 39/395  | S           |

- (72)発明者 デイビッド スペランディオ  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 3 0 3, パロ アルト, ネイサン ウェイ 3 8 0 4
- (72)発明者 ハイ ヤン  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 4 0 2, サン マテオ, ジョディー コート 3 2
- (72)発明者 マイケル サンギ  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 6 1 8, オークランド, カレッジ アベニュー 5 5  
0 7, アpartment 7
- (72)発明者 ジェイ ピー. パリシュ  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0 6 3, レッドウッド シティ, ブレア アイランド  
ロード 7 2 0, ナンバー 1 0 6
- (72)発明者 ホン チャン フィ  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 4 0 1, サン マテオ, ウッドサイド ウェイ 8 5  
3, ナンバー 2 2 9
- (72)発明者 リチャード エル. マックマン  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 4 0 4, フォスター シティ, レイクサイド ドライ  
ブ 3 3 3, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付

Fターム(参考) 4C050 AA01 BB04 BB05 BB06 CC07 CC08 EE02 EE03 EE04 FF02  
FF10 GG04 HH03 HH04  
4C065 AA03 AA04 BB03 BB04 BB05 BB06 CC01 DD02 DD03 EE02  
HH02 JJ01 KK06 LL01 PP03 PP13  
4C072 MM02 UU01  
4C085 AA14 EE03  
4C086 AA01 AA02 AA03 CB05 CB06 EA11 GA16 MA01 MA02 MA04  
NA14 ZA59 ZB33 ZC75

【外国語明細書】  
2017128596000001.pdf