(19)日本国特許庁(JP)　　(12)公表特許公報(A)　　(11)公表番号
特表2024-525480
(P2024-525480A)
(43)公表日　令和6年7月12日(2024.7.12)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
C07D 471/04 (2006.01)		C07D	471/04	１０８	４Ｃ０８６
A61P 43/00 (2006.01)		A61P	43/00	１１１	
A61P 25/04 (2006.01)		A61P	25/04		
A61P 17/00 (2006.01)		A61P	17/00		
A61P 31/14 (2006.01)		A61P	31/14		

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全194頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2023-580750(P2023-580750)
(86)(22)出願日　令和4年6月30日(2022.6.30)
(85)翻訳文提出日　令和6年2月7日(2024.2.7)
(86)国際出願番号　PCT/US2022/035703
(87)国際公開番号　WO2023/278686
(87)国際公開日　令和5年1月5日(2023.1.5)
(31)優先権主張番号　63/217,264
(32)優先日　令和3年6月30日(2021.6.30)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,
最終頁に続く

(71)出願人　523001289
４イー セラピューティクス， インコーポレイテッド
アメリカ合衆国 テキサス ７８７５６，オースティン， エヌ． ラマー ブールバード ３８００， スイート ２００
(74)代理人　100078282
弁理士　山本 秀策
(74)代理人　100113413
弁理士　森下 夏樹
(74)代理人　100181674
弁理士　飯田 貴敏
(74)代理人　100181641
弁理士　石川 大輔
(74)代理人　230113332
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　ＭＮＫ阻害を示すスピロ環式ピリジン－１，５－ジオン及びその使用方法

(57)【要約】
式（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容される塩、立体異性体、互変異性体、若しくはプロドラッグを含む、ＭＮＫの阻害剤としての活性を有する化合物が提供され、R^{1a}、R^{1b}、R^{1}、R^{2}、R^{3}、R^{4d}、R^{4c}、Z^{1}、及びｎが、本明細書で定義されるとおりである。そのような化合物の調製及び使用に関連する方法、そのような化合物を含む薬学的組成物、並びにＭＮＫの活性を調節することによって神経因性疼痛を治療するための方法も提供される。
【選択図】図１

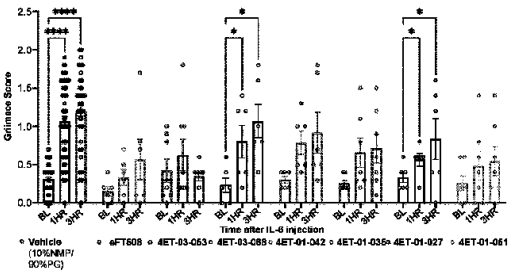
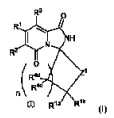
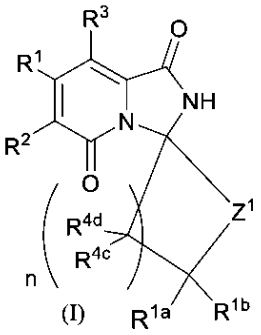


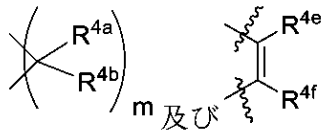
Fig. 1



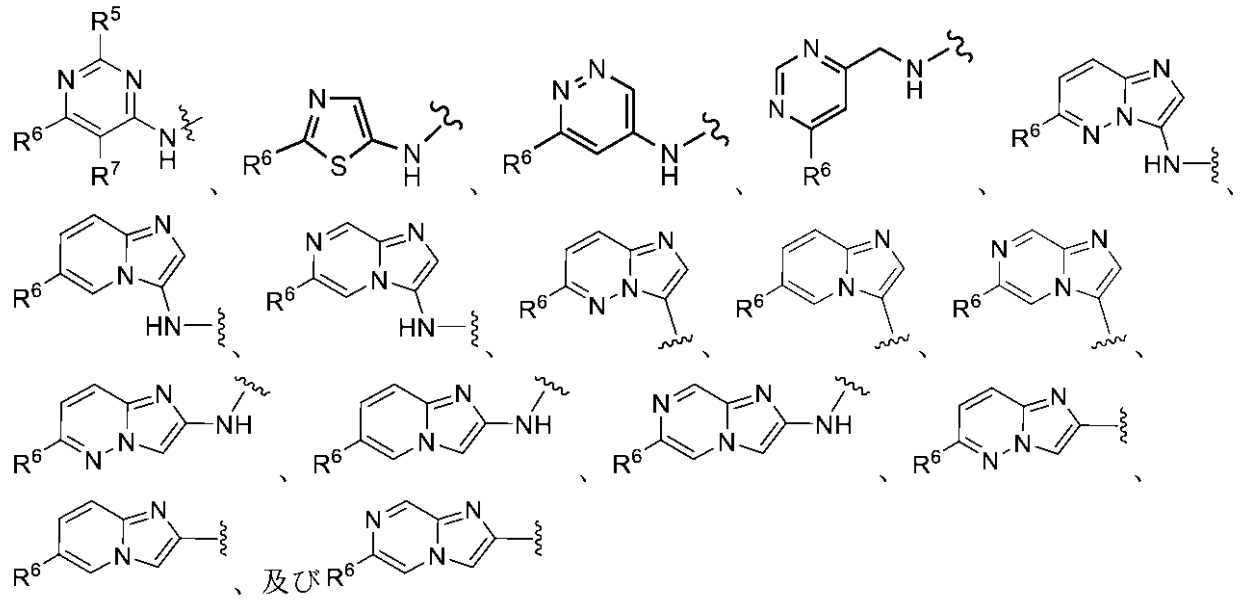
【特許請求の範囲】
【請求項１】
式（Ｉ）を有する化合物であって、
【化１６７】



式中、
Ｚ１が、
【化１６８】



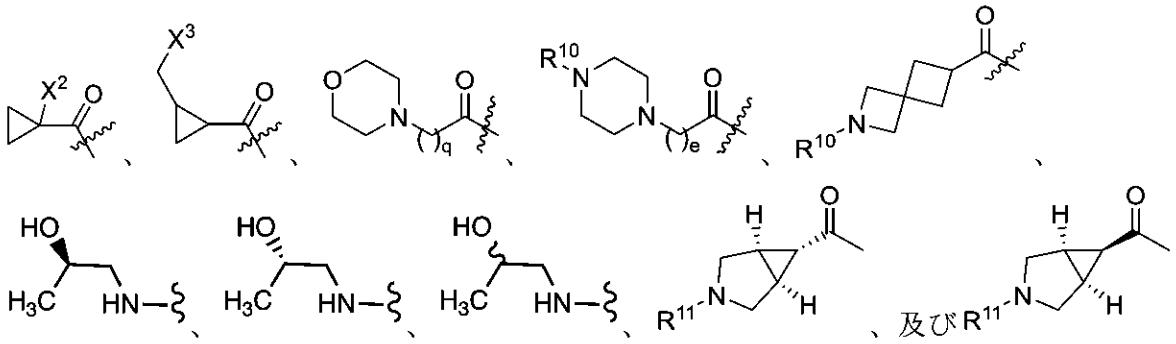
からなる群から選択され、
Ｒ１が、水素、ハロゲン、Ｃ１－６アルキル、Ｃ３－７分岐アルキル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ３－７分岐ハロアルキル、Ｃ１－６ヒドロキシアルキル、Ｃ３－７分岐ヒドロキシアルキル、シアノ、Ｃ１－６アルコキシル、Ｃ３－７分岐アルコキシ、ヒドロキシ、並びにハロゲン、Ｃ１－６アルキル、Ｃ１－６ハロアルキル、及びＣ１－６ヒドロキシアルキルからなる群から選択される１～３個の置換基で任意選択的に置換されるＣ３－６シクロアルキルからなる群から選択され、
Ｒ２が、
【化１６９】



からなる群から選択され、
Ｒ３が、水素、ハロゲン、Ｃ１－６アルキル、Ｃ３－７分岐アルキル、Ｃ１－６ハロアルキ

ル、Ｃ３－７分岐ハロアルキル、Ｃ１－６ヒドロキシアルキル、Ｃ３－７分岐ヒドロキシアルキル、シアノ、Ｃ１－６アルコキシル、Ｃ３－７分岐アルコキシ、ヒドロキシ、並びにハロゲン、Ｃ１－６アルキル、Ｃ１－６ハロアルキル、及びＣ１－６ヒドロキシアルキルからなる群から選択される１～３個の置換基で任意選択的に置換されるＣ３－６シクロアキル（ｃｙｃｌｏａｋｙｌ）からなる群から選択され、
Ｒ４ａが、各出現時に、独立して、水素、ハロゲン、Ｃ１－６アルキル、Ｃ３－７分岐アルキル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ３－７分岐ハロアルキル、ヒドロキシ、Ｃ１－６アルコキシル、Ｃ３－７分岐アルコキシ、ＮＨＣＯ（Ｃ１－６アルキル）、ＮＨＣＯ（Ｃ３－７分岐アルキル）、ＮＨＣＯ（Ｃ３－７シクロアルキル）、ＮＨＳＯ２（Ｃ１－６アルキル）、ＮＨＳＯ２（Ｃ３－７分岐アルキル）、及びＮＨＳＯ２（Ｃ３－７シクロアルキル）からなる群から選択され、
Ｒ４ｂが、各出現時に、独立して、水素、ハロゲン、Ｃ１－６アルキル、Ｃ３－７分岐アルキル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ３－７分岐ハロアルキル、ヒドロキシ、Ｃ１－６アルコキシル、Ｃ３－７分岐アルコキシ、ＮＨＣＯ（Ｃ１－６アルキル）、ＮＨＣＯ（Ｃ３－７分岐アルキル）、ＮＨＣＯ（Ｃ３－７シクロアルキル）、ＮＨＳＯ２（Ｃ１－６アルキル）、ＮＨＳＯ２（Ｃ３－７分岐アルキル）、及びＮＨＳＯ２（Ｃ３－７シクロアルキル）からなる群から選択され、
Ｒ４ｃが、各出現時に、独立して、水素、ハロゲン、Ｃ１－６アルキル、Ｃ３－７分岐アルキル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ３－７分岐ハロアルキル、Ｃ１－６ヒドロキシアルキル、Ｃ３－７分岐ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、Ｃ１－６アルコキシル、Ｃ３－７分岐アルコキシ、ＮＨＣＯ（Ｃ１－６アルキル）、ＮＨＣＯ（Ｃ３－７分岐アルキル）、ＮＨＣＯ（Ｃ３－７シクロアルキル）、ＮＨＳＯ２（Ｃ１－６アルキル）、ＮＨＳＯ２（Ｃ３－７分岐アルキル）、及びＮＨＳＯ２（Ｃ３－７シクロアルキル）からなる群から選択され、
Ｒ４ｄが、各出現時に、独立して、水素、ハロゲン、Ｃ１－６アルキル、Ｃ３－７分岐アルキル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ３－７分岐ハロアルキル、Ｃ１－６ヒドロキシアルキル、Ｃ３－７分岐ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、Ｃ１－６アルコキシル、Ｃ３－７分岐アルコキシ、ＮＨＣＯ（Ｃ１－６アルキル）、ＮＨＣＯ（Ｃ３－７分岐アルキル）、ＮＨＣＯ（Ｃ３－７シクロアルキル）、ＮＨＳＯ２（Ｃ１－６アルキル）、ＮＨＳＯ２（Ｃ３－７分岐アルキル）、及びＮＨＳＯ２（Ｃ３－７シクロアルキル）からなる群から選択され、
Ｒ４ｅが、水素、ハロゲン、Ｃ１－６アルキル、Ｃ３－７分岐アルキル、Ｃ１－６ハロアルキル、及びＣ３－７分岐ハロアルキルであり、
Ｒ４ｆが、水素、ハロゲン、Ｃ１－６アルキル、Ｃ３－７分岐アルキル、Ｃ１－６ハロアルキル、及びＣ３－７分岐ハロアルキルであり、
Ｒ１ａとＲ１ｂが一緒になって、任意選択的にＸ１基を含有する任意選択的に置換された３～７員環を形成し、
Ｘ１が、ＣＦ２、ＣＨＣＯ２Ｒ１２、Ｏ、ＮＨ、ＮＲ８、及びＳＯ２からなる群から選択され、
ｍが、０、１、又は２であり、
ｎが、１、２、又は３であり、
Ｒ５が、水素、ハロゲン、Ｃ１－６アルキル、Ｃ３－７分岐アルキル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ３－７分岐ハロアルキル、Ｃ１－６アルコキシル、Ｃ３－７分岐アルコキシ、及びヒドロキシからなる群から選択され、
Ｒ６が、水素、ＮＨ２、ＮＨＲ６ａ、ＮＨＣＨ２ＣＨ２ＯＨ、ＮＨＣＨ２ＣＨ２ＮＨＳＯ２Ｍｅ、Ｃ１－６アルコキシル、Ｃ３－７分岐アルコキシ、及びヒドロキシからなる群から選択され、
Ｒ６ａが、－（ＣＯ）Ｃ１－６アルキル、－（ＣＯ）Ｃ３－７分岐アルキル、－（ＣＯ）Ｃ１－６ヒドロキシアルキル、

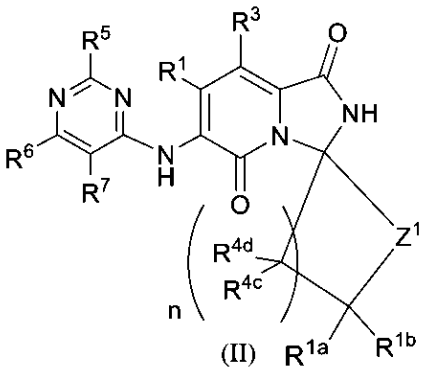
【化１７０】



からなる群から選択され、
ｑが、１、２、３、４、５、又は６であり、
ｅが、１、２、３、４、５、又は６であり、
Ｘ^{2}が、水素、ハロゲン、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{3-7}$分岐アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、Ｃ$_{3-7}$分岐ハロアルキル、ヒドロキシ、Ｃ$_{1-6}$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_{3-7}$分岐ヒドロキシアルキル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、Ｃ$_{3-7}$分岐アルコキシ、Ｃ$_{1-6}$ハロアルコキシ、Ｃ$_{3-7}$分岐ハロアルコキシ、ＮＨ$_{2}$、ＮＨ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）、Ｎ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）２、Ｃ$_{1-5}$（ＣＯＯＨ）、Ｃ$_{1-6}$（ＮＨＳＯ$_{2}$Ｍｅ）からなる群から選択され、
Ｘ^{3}が、水素、ハロゲン、Ｃ$_{1-5}$アルキル、Ｃ$_{3-7}$分岐アルキル、Ｃ$_{1-5}$ハロアルキル、Ｃ$_{3-7}$分岐ハロアルキル、ヒドロキシ、Ｃ$_{1-5}$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_{3-7}$分岐ヒドロキシアルキル、Ｃ$_{1-5}$アルコキシ、Ｃ$_{3-7}$分岐アルコキシ、Ｃ$_{1-5}$ハロアルコキシ、Ｃ$_{3-7}$分岐ハロアルコキシ、ＮＨ$_{2}$、ＮＨ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）、Ｎ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）$_{2}$、ＣＯＯＨ、Ｃ$_{1-5}$（ＣＯＯＨ）、ＮＨＳＯ$_{2}$Ｍｅ、Ｃ$_{1-5}$（ＮＨＳＯ$_{2}$Ｍｅ）からなる群から選択され、
Ｒ^{7}が、水素、ハロゲン、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{3-7}$分岐アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、Ｃ$_{3-7}$分岐ハロアルキル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシル、Ｃ$_{3-7}$分岐アルコキシ、及びヒドロキシからなる群から選択され、
Ｒ^{8}が、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、Ｃ$_{3-7}$分岐ハロアルキル、Ｃ$_{1-6}$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_{3-7}$分岐ヒドロキシアルキル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシル、Ｃ$_{3-7}$分岐アルコキシ、ＣＯ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）、ＣＯ（Ｃ$_{3-7}$分岐アルキル）、ＳＯ$_{2}$（Ｃ$_{1-6}$アルキル）、及びＳＯ$_{2}$（Ｃ$_{3.7}$分岐アルキル）からなる群から選択され、
Ｒ^{10}が、水素、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、Ｃ$_{3-7}$分岐ハロアルキル、Ｃ$_{1-6}$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシル、Ｃ$_{3-7}$分岐アルコキシ、ＣＯ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）、ＣＯ（Ｃ$_{3-7}$分岐アルキル）、ＳＯ$_{2}$（Ｃ$_{1-6}$アルキル）、及びＳＯ$_{2}$（Ｃ$_{3.7}$分岐アルキル）からなる群から選択され、
Ｒ^{11}が、水素及びＣ$_{1-6}$アルキルからなる群から選択され、
Ｒ^{12}が、水素及びＣ$_{1-6}$アルキルからなる群から選択される、式（Ｉ）を有する化合物、その水和物、溶媒和物、薬学的に許容される塩、プロドラッグ又は複合体。

【請求項２】
式（ＩＩ）を有する、請求項１に記載の化合物、

【化１７１】

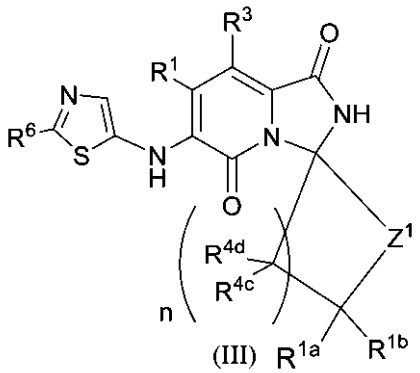


そのエナンチオマー、ジアステロエマー、水和物、溶媒和物、薬学的に許容される塩、又は複合体。

【請求項３】

式（ＩＩＩ）を有する、請求項１に記載の化合物、

【化１７２】

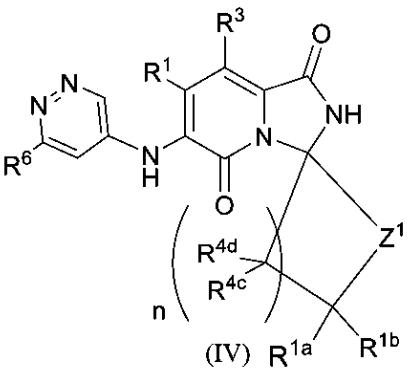


そのエナンチオマー、ジアステロエマー、水和物、溶媒和物、薬学的に許容される塩、又は複合体。

【請求項４】

式（ＩＶ）を有する、請求項１に記載の化合物、

【化１７３】

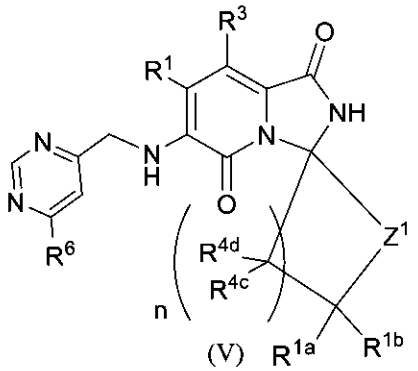


そのエナンチオマー、ジアステロエマー、水和物、溶媒和物、薬学的に許容される塩、又は複合体。

【請求項５】

式（Ｖ）を有する請求項１に記載の化合物であって、

【化１７４】

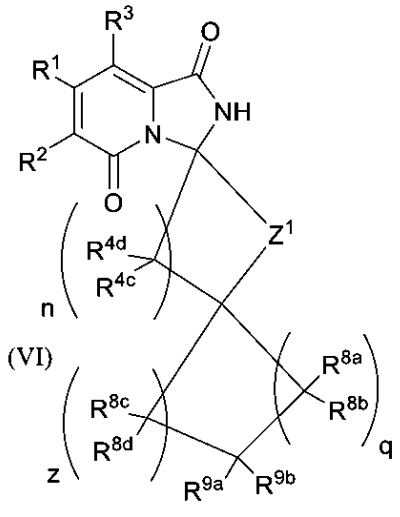


そのエナンチオマー、ジアステロエマー、水和物、溶媒和物、薬学的に許容される塩、及び複合体を含む、請求項１に記載の化合物。

【請求項６】

式（ＶＩ）を有し、

【化１７５】



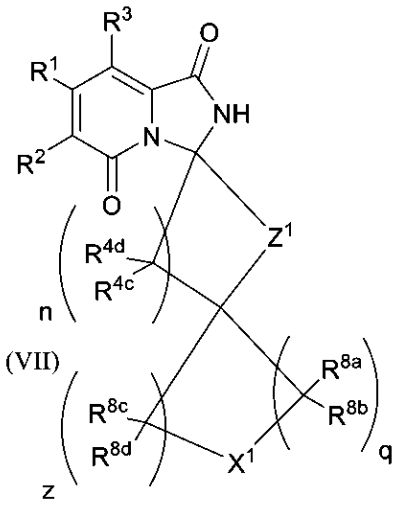
式中、

R^{8a}が、各出現時に、独立して、水素、ハロゲン、C_{1-6}アルキル、C_{3-7}分岐アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{3-7}分岐ハロアルキル、C_{1-6}ヒドロキシアルキル、C_{3-7}分岐ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、C_{1-6}アルコキシル、C_{3-7}分岐アルコキシ、ＮＨＣＯ（C_{1-6}アルキル）、ＮＨＣＯ（C_{3-7}分岐アルキル）、ＮＨＳＯ$_2$（C_{1-6}アルキル）、及びＮＨＳＯ$_2$（C_{3-7}分岐アルキル）からなる群から選択され、

R^{8b}が、各出現時に、独立して、水素、ハロゲン、C_{1-6}アルキル、C_{3-7}分岐アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{3-7}分岐ハロアルキル、C_{1-6}ヒドロキシアルキル、C_{3-7}分岐ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、C_{1-6}アルコキシル、C_{3-7}分岐アルコキシ、ＮＨＣＯ（C_{1-6}アルキル）、ＮＨＣＯ（C_{3-7}分岐アルキル）、ＮＨＳＯ$_2$（C_{1-6}アルキル）、及びＮＨＳＯ$_2$（C_{3-7}分岐アルキル）からなる群から選択され、

R^{8c}が、各出現時に、独立して、水素、ハロゲン、C_{1-6}アルキル、C_{3-7}分岐アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{3-7}分岐ハロアルキル、C_{1-6}ヒドロキシアルキル、C_{3-7}分岐ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、C_{1-6}アルコキシル、C_{3-7}分岐アルコキシ、ＮＨＣＯ（C_{1-6}アルキル）、ＮＨＣＯ（C_{3-7}分岐アルキル）、ＮＨＳＯ$_2$（C_{1-6}アルキル）、及びＮＨＳＯ$_2$（C_{3-7}分岐アルキル）からなる群から選択

され、
R^{8d}が、各出現時に、独立して、水素、ハロゲン、C_{1-6}アルキル、C_{3-7}分岐アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{3-7}分岐ハロアルキル、C_{1-6}ヒドロキシアルキル、C_{3-7}分岐ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、C_{1-6}アルコキシル、C_{3-7}分岐アルコキシ、ＮＨＣＯ（C_{1-6}アルキル）、ＮＨＣＯ（C_{3-7}分岐アルキル）、ＮＨＳＯ$_2$（C_{1-6}アルキル）、及びＮＨＳＯ$_2$（C_{3-7}分岐アルキル）からなる群から選択され、
R^{9a}が、水素、ハロゲン、C_{1-6}アルキル、C_{3-7}分岐アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{3-7}分岐ハロアルキル、C_{1-6}ヒドロキシアルキル、C_{3-7}分岐ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、C_{1-6}アルコキシル、及びC_{3-7}分岐アルコキシからなる群から選択され、
R^{9b}が、水素、ハロゲン、C_{1-6}アルキル、C_{3-7}分岐アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{3-7}分岐ハロアルキル、C_{1-6}ヒドロキシアルキル、C_{3-7}分岐ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、C_{1-6}アルコキシル、及びC_{3-7}分岐アルコキシからなる群から選択され、
R^{9a}とR^{9b}が一緒になって、任意選択的に置換された３～７員環を形成し、
ｑが、１、２、又は３であり、
ｚが、０、１、又は２である、請求項１に記載の化合物、そのエナンチオマー、ジアステロエマー、水和物、溶媒和物、薬学的に許容される塩、又は複合体。
【請求項７】
式（ＶＩＩ）を有し、
【化１７６】



式中、
R^{8a}が、各出現時に、独立して、水素、ハロゲン、C_{1-6}アルキル、C_{3-7}分岐アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{3-7}分岐ハロアルキル、C_{1-6}ヒドロキシアルキル、C_{3-7}分岐ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、C_{1-6}アルコキシル、C_{3-7}分岐アルコキシ、ＮＨＣＯ（C_{1-6}アルキル）、ＮＨＣＯ（C_{3-7}分岐アルキル）、ＮＨＳＯ$_2$（C_{1-6}アルキル）、及びＮＨＳＯ$_2$（C_{3-7}分岐アルキル）からなる群から選択され、
R^{8b}が、各出現時に、独立して、水素、ハロゲン、C_{1-6}アルキル、C_{3-7}分岐アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{3-7}分岐ハロアルキル、C_{1-6}ヒドロキシアルキル、C_{3-7}分岐ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、C_{1-6}アルコキシル、C_{3-7}分岐アルコキシ、ＮＨＣＯ（C_{1-6}アルキル）、ＮＨＣＯ（C_{3-7}分岐アルキル）、ＮＨＳＯ$_2$（C_{1-6}アルキル）、及びＮＨＳＯ$_2$（C_{3-7}分岐アルキル）からなる群から選択され、

R^{8c}が、各出現時に、独立して、水素、ハロゲン、C_{1-6}アルキル、C_{3-7}分岐アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{3-7}分岐ハロアルキル、C_{1-6}ヒドロキシアルキル、C_{3-7}分岐ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、C_{1-6}アルコキシル、C_{3-7}分岐アルコキシ、ＮＨＣＯ（C_{1-6}アルキル）、ＮＨＣＯ（C_{3-7}分岐アルキル）、ＮＨＳＯ$_2$（C_{1-6}アルキル）、及びＮＨＳＯ$_2$（C_{3-7}分岐アルキル）からなる群から選択され、

R^{8d}が、各出現時に、独立して、水素、ハロゲン、C_{1-6}アルキル、C_{3-7}分岐アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{3-7}分岐ハロアルキル、C_{1-6}ヒドロキシアルキル、C_{3-7}分岐ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、C_{1-6}アルコキシル、C_{3-7}分岐アルコキシ、ＮＨＣＯ（C_{1-6}アルキル）、ＮＨＣＯ（C_{3-7}分岐アルキル）、ＮＨＳＯ$_2$（C_{1-6}アルキル）、及びＮＨＳＯ$_2$（C_{3-7}分岐アルキル）からなる群から選択され、

ｑが、１、２、又は３であり、

ｚが、０、１、又は２である、請求項１に記載の化合物、そのエナンチオマー、ジアステロエマー、水和物、溶媒和物、薬学的に許容される塩、又は複合体。

【請求項８】

Ｎ－（６－（（８’’－メチル－１’’，５’’－ジオキソ－１’’，５’’－ジヒドロ－２’’ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－３’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－６’’－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）シクロプロパンカルボキサミド、

６’’－（（６－アミノピリミジン－４－イル）アミノ）－８’’－メチル－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－３’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－１’’，５’’－ジオン、

Ｎ－（６－（（８’’－メチル－１’’，５’’－ジオキソ－１’’，５’’－ジヒドロ－２’’ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－６’’－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）シクロプロパンカルボキサミド、

Ｎ－（６－（（８’’－メチル－１’’，５’’－ジオキソ－１’’，５’’－ジヒドロ－２’’ジスピロ［アジリジン－２，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－６’’－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）シクロプロパンカルボキサミド、

Ｎ－（６－（（８’’－メチル－１’’，５’’－ジオキソ－１’’，５’’－ジヒドロ－２’’ジスピロ［シクロブタン－１，１’－シクロブタン－３’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－６’’－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）シクロプロパンカルボキサミド、

Ｎ－（６－（（８’’－メチル－１’’，５’’－ジオキソ－１－（２－オキソ－２－フェニル－１ｌ２－エチル）－１’’，５’’－ジヒドロ－２’’Ｈ－ジスピロ［アジリジン－２，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－６’’－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）シクロプロパンカルボキサミド、

ｔｅｒｔ－ブチル６’’－（（６－（シクロプロパンカルボキサミド）ピリミジン－４－イル）アミノ）－８’’－メチル－１’’，５’’－ジオキソ－１’’，５’’－ジヒドロ－２’’ジスピロ［アゼチジン－３，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－１－カルボキシレート、

Ｎ－（６－（（８’’－メチル－１’’，５’’－ジオキソ－１’’，５’’－ジヒドロ－２’’ジスピロ［アゼチジン－３，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－６’’－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）シクロプロパンカルボキサミド、

６’’－（（６－（（２－ヒドロキシエチル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－８’’－メチル－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－１’’，５’’－ジオン、

６’’－（（６－アミノピリミジン－４－イル）アミノ）－８’’－メチル－２’’Ｈ－ジス

ピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－１’’，５’’－ジオン、
６’’－（（６－アミノピリミジン－４－イル）アミノ）－８’’－メチル－１－（２－オキソ－２－フェニル－１ｌ２－エチル）－２’’Ｈ－ジスピロ［アジリジン－２，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－１’’，５’’－ジオン、
１－（アミノメチル）－Ｎ－（６－（（８’’－メチル－１’’，５’’－ジオキソ－１’’，５’’－ジヒドロ－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－６’’－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド、
（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－Ｎ－（６－（（８’’－メチル－１’’，５’’－ジオキソ－１’’，５’’－ジヒドロ－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－６’’－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－６－カルボキサミド、
Ｎ－（６－（（８’’－メチル－１’’，５’’－ジオキソ－１’’，５’’－ジヒドロ－２’’ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－６’’－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－カルボキサミド、
２－メチル－Ｎ－（６－（（８’’－メチル－１’’，５’’－ジオキソ－１’’，５’’－ジヒロ－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－６’’－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－カルボキサミド、
（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－３－メチル－Ｎ－（６－（（８’’－メチル－１’’，５’’－ジオキソ－１’’，５’’－ジヒドロ－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－６’’－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－６－カルボキサミド、
Ｎ－（６－（（８’’－メチル－１’’，５’’－ジオキソ－１’’，５’’－ジヒドロ－２’’ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－６’’－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－１－（メチルスルホンアミドメチル）シクロプロパン－１－カルボキサミド、
１－（（ジメチルアミノ）メチル）－Ｎ－（６－（（８’’－メチル－１’’，５’’－ジオキソ－１’’，５’’－ジヒドロ－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－６’’－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド、
６’’－（（６－アミノピリミジン－４－イル）アミノ）－８’’－メチル－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロブタン－１，１’－シクロブタン－３’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－１’’，５’’－ジオン、
６’’－（（６－アミノピリミジン－４－イル）アミノ）－８’’－メチル－２’’Ｈ－ジスピロ［アジリジン－２，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－１’’，５’’－ジオン、
６’’－（（６－アミノピリミジン－４－イル）アミノ）－８’’－メチル－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロペンタン－３’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－１’’，５’’－ジオン、
６’’－（（６－アミノピリミジン－４－イル）アミノ）－８’’－メチル－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロペンタン－１，１’－シクロペンタン－３’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－１’’，５’’－ジオン、
６’’－（（６－アミノピリミジン－４－イル）アミノ）－３，３－ジフルオロ－８’’－メチル－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロブタン－１，１’－シクロブタン－３’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－１’’，５’’－ジオン、
６’’－（（６－アミノピリミジン－４－イル）アミノ）－８’’－メチル－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロペンタン－１，１’－シクロブタン－３’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピ

リジン］－１’’，５’’－ジオン、
６’’－（（６－アミノピリミジン－４－イル）アミノ）－８’’－メチル－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロブタン－１，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－１’’，５’’－ジオン、
６’’－（（６－アミノピリミジン－４－イル）アミノ）－８’’－メチル－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロヘキサン－１，１’－シクロブタン－３’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－１’’，５’’－ジオン、
エチル６’’－（（６－（シクロプロパンカルボキサミド）ピリミジン－４－イル）アミノ）－８’’－メチル－１’’，５’’－ジオキソ－１’’，５’’－ジヒドロ－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－２－カルボキシレート、
ｔｅｒｔ－ブチル（６’’－（（６－（シクロプロパンカルボキサミド）ピリミジン－４－イル）アミノ）－８’’－メチル－１’’，５’’－ジオキソ－１’’，５’’－ジヒドロ－２’’－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－２－イル）カルバメート、
Ｎ－（６－（（２，２－ジフルオロ－８’’－メチル－１’’，５’’－ジオキソ－１’’，５’’－ジヒドロ－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－６’’－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）シクロプロパンカルボキサミド、
６’’－（（６－アミノピリミジン－４－イル）アミノ）－２，２－ジフルオロ－８’’－メチル－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－１’’，５’’－ジオン、
６’’－（（６－アミノピリミジン－４－イル）アミノ）－８’’－メチル－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘプタン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－１’’，５’’－ジオン、
６’’－（（６－アミノピリミジン－４－イル）アミノ）－８’’－メチル－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－２’－エン－１’’，５’’－ジオン、
又はその薬学的に許容される形態である、請求項１に記載の化合物。

【請求項９】
請求項１～８のいずれか一項に記載の有効量の少なくとも１つの化合物を含む、組成物。

【請求項１０】
少なくとも１つの賦形剤を更に含む、請求項９に記載の組成物。

【請求項１１】
前記少なくとも１つの化合物が、
Ｎ－（６－（（８’’－メチル－１’’，５’’－ジオキソ－１’’，５’’－ジヒドロ－２’’－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－３’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－６’’－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）シクロプロパンカルボキサミド、
６’’－（（６－アミノピリミジン－４－イル）アミノ）－８’’－メチル－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－３’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－１’’，５’’－ジオン、
Ｎ－（６－（（８’’－メチル－１’’，５’’－ジオキソ－１’’，５’’－ジヒドロ－２’’－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－６’’－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）シクロプロパンカルボキサミド、
Ｎ－（６－（（８’’－メチル－１’’，５’’－ジオキソ－１’’，５’’－ジヒドロ－２’’－ジスピロ［アジリジン－２，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－６’’－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）シクロプロパンカルボキサミ

ド、
Ｎ－（６－（（８’’－メチル－１’’，５’’－ジオキソ－１’’，５’’－ジヒドロ－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロブタン－１，１’－シクロブタン－３’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－６’’－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）シクロプロパンカルボキサミド、
Ｎ－（６－（（８’’－メチル－１’’，５’’－ジオキソ－１－（２－オキソ－２－フェニル－１ｌ２－エチル）－１’’，５’’－ジヒドロ－２’’Ｈ－ジスピロ［アジリジン－２，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－６’’－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）シクロプロパンカルボキサミド、
ｔｅｒｔ－ブチル６’’－（（６－（シクロプロパンカルボキサミド）ピリミジン－４－イル）アミノ）－８’’－メチル－１’’，５’’－ジオキソ－１’’，５’’－ジヒドロ－２’’ジスピロ［アゼチジン－３，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－１－カルボキシレート、
Ｎ－（６－（（８’’－メチル－１’’，５’’－ジオキソ－１’’，５’’－ジヒドロ－２’’ジスピロ［アゼチジン－３，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－６’’－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）シクロプロパンカルボキサミド、
６’’－（（６－（（２－ヒドロキシエチル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－８’’－メチル－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－１’’，５’’－ジオン、
６’’－（（６－アミノピリミジン－４－イル）アミノ）－８’’－メチル－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－１’’，５’’－ジオン、
６’’－（（６－アミノピリミジン－４－イル）アミノ）－８’’－メチル－１－（２－オキソ－２－フェニル－１ｌ２－エチル）－２’’Ｈ－ジスピロ［アジリジン－２，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－１’’，５’’－ジオン、
１－（アミノメチル）－Ｎ－（６－（（８’’－メチル－１’’，５’’－ジオキソ－１’’，５’’－ジヒドロ－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－６’’－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド、
（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－Ｎ－（６－（（８’’－メチル－１’’，５’’－ジオキソ－１’’，５’’－ジヒドロ－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－６’’－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－６－カルボキサミド、
Ｎ－（６－（（８’’－メチル－１’’，５’’－ジオキソ－１’’，５’’－ジヒドロ－２’’ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－６’’－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－カルボキサミド、
２－メチル－Ｎ－（６－（（８’’－メチル－１’’，５’’－ジオキソ－１’’，５’’－ジヒロ－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－６’’－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－カルボキサミド、
（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－３－メチル－Ｎ－（６－（（８’’－メチル－１’’，５’’－ジオキソ－１’’，５’’－ジヒドロ－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－６’’－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－６－カルボキサミド、
Ｎ－（６－（（８’’－メチル－１’’，５’’－ジオキソ－１’’，５’’－ジヒドロ－２’’ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－６’’－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－１－（メチルスルホンアミドメチル）シクロプロパン－１－カルボキサミド、

１－（（ジメチルアミノ）メチル）－Ｎ－（６－（（８’’－メチル－１’’，５’’－ジオキソ－１’’，５’’－ジヒドロ－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－６’’－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド、
６’’－（（６－アミノピリミジン－４－イル）アミノ）－８’’－メチル－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロブタン－１，１’－シクロブタン－３’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－１’’，５’’－ジオン、
６’’－（（６－アミノピリミジン－４－イル）アミノ）－８’’－メチル－２’’Ｈ－ジスピロ［アジリジン－２，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－１’’，５’’－ジオン、
６’’－（（６－アミノピリミジン－４－イル）アミノ）－８’’－メチル－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロペンタン－３’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－１’’，５’’－ジオン、
６’’－（（６－アミノピリミジン－４－イル）アミノ）－８’’－メチル－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロペンタン－１，１’－シクロペンタン－３’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－１’’，５’’－ジオン、
６’’－（（６－アミノピリミジン－４－イル）アミノ）－３，３－ジフルオロ－８’’－メチル－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロブタン－１，１’－シクロブタン－３’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－１’’，５’’－ジオン、
６’’－（（６－アミノピリミジン－４－イル）アミノ）－８’’－メチル－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロペンタン－１，１’－シクロブタン－３’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－１’’，５’’－ジオン、
６’’－（（６－アミノピリミジン－４－イル）アミノ）－８’’－メチル－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロブタン－１，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－１’’，５’’－ジオン、
６’’－（（６－アミノピリミジン－４－イル）アミノ）－８’’－メチル－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロヘキサン－１，１’－シクロブタン－３’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－１’’，５’’－ジオン、
エチル６’’－（（６－（シクロプロパンカルボキサミド）ピリミジン－４－イル）アミノ）－８’’－メチル－１’’，５’’－ジオキソ－１’’，５’’－ジヒドロ－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－２－カルボキシレート、
ｔｅｒｔ－ブチル（６’’－（（６－（シクロプロパンカルボキサミド）ピリミジン－４－イル）アミノ）－８’’－メチル－１’’，５’’－ジオキソ－１’’，５’’－ジヒドロ－２’’－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－２－イル）カルバメート、
Ｎ－（６－（（２，２－ジフルオロ－８’’－メチル－１’’，５’’－ジオキソ－１’’，５’’－ジヒドロ－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－６’’－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）シクロプロパンカルボキサミド、
６’’－（（６－アミノピリミジン－４－イル）アミノ）－２，２－ジフルオロ－８’’－メチル－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－１’’，５’’－ジオン、
６’’－（（６－アミノピリミジン－４－イル）アミノ）－８’’－メチル－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘプタン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－１’’，５’’－ジオン、
６’’－（（６－アミノピリミジン－４－イル）アミノ）－８’’－メチル－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－２’－エン－１’’，５’’－ジオン、
又はその薬学的に許容される形態からなる群から選択される少なくとも１つのメンバー

であり、
そのエナンチオマー、ジアステロエマー、水和物、溶媒和物、薬学的に許容される塩、及び複合体を含む、請求項１０に記載の組成物。
【請求項１２】
異常ＭＮＫ活性に関連する疾患又は状態を治療又は予防する方法であって、前記方法が、対象に、有効量の請求項１～８のいずれか一項に記載の少なくとも１つの化合物を投与することを含む、方法。
【請求項１３】
前記少なくとも１つの化合物が、少なくとも１つの賦形剤を更に含む組成物中で投与される、請求項１２に記載の方法。
【請求項１４】
神経因性疼痛、狼瘡、ウイルス感染誘発性疼痛、ＣＯＶＩＤ１９関連急性呼吸窮迫症候群（ＡＲＤＳ）、非アルコール性脂肪性肝疾患（ＮＡＦＬＤ）、高脂肪食誘発性肥満、アルジエマー病（Ａｌｚｈｉｅｍｅｒ’ｓ　ｄｉｓｅａｓｅ）、脆性Ｘ症候群を治療又は予防する方法であって、前記方法が、対象に、有効量の請求項１～８のいずれか一項に記載の少なくとも１つの化合物を投与することを含む、方法。
【請求項１５】
前記少なくとも１つの化合物が、少なくとも１つの賦形剤を更に含む組成物中で投与される、請求項１４に記載の方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
政府利権の声明
本発明は、米国国立衛生研究所（Ｎａｔｉｏｎａｌ　Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅｓ　ｏｆ　Ｈｅａｌｔｈ）によって授与されたＮｏ．１Ｕ４４ＮＳ１１５６９２－０１に基づき、政府の支援を受けて作製された。政府は、本発明において、特定の権利を有する。
【０００２】
本開示は、ＭＮＫ阻害剤として有用であり、神経因性疼痛、狼瘡、ウイルス感染誘発性疼痛、ＣＯＶＩＤ１９関連急性呼吸窮迫症候群（ＡＲＤＳ）、非アルコール性脂肪性肝疾患（ＮＡＦＬＤ）、高脂肪食誘発性肥満、アルツハイマー疾患、脆性Ｘ症候群及び関連する状態の治療に有用な化合物及び方法を記載する。本開示は更に、異常なＭＮＫ活性を伴う他の疾患タイプ及び他の疾患の治療に有用な新規な化学型を記載する。
【背景技術】
【０００３】
疼痛の不十分な治療は、米国において深刻な健康問題である。全ての米国人の３分の１は、何らかの形態の慢性疼痛に罹患しており、彼らの３分の１は、現在の薬物療法に対して耐性である疼痛を有する。疼痛の経済的影響も同様に大きく、年間約１０００億ドルにのぼる。モルヒネに代表されるオピオイド又は麻薬性鎮痛薬は、急性及び慢性の激痛に対する最も有効な治療である。しかしながら、それらの臨床的有用性は、同等な疼痛緩和を達成するために漸増用量が必要となる、鎮痛耐性の発生によって妨げられることが多い。更に、これらの薬物は、神経因性疼痛の治療には効果がないことが多い。この複雑な病態生理学的サイクルは、結果として生じる薬物誘発性鎮静、身体活動の低下、便秘、呼吸抑制、嗜癖の高い可能性、及び他の副作用のために、これらの患者の生活の質に対する重大な障壁となる。
【０００４】
神経因性疼痛は、典型的には経時的に発症するものであり、その発症及び／又は継続に関与する経路を妨害する療法から利益が得られ得る。
【０００５】
神経因性疼痛を引き起こす疾患又は損傷は、（末梢神経系のみに影響を及ぼす侵害受容性疼痛の原因とは対照的に）中枢神経系（ＣＮＳ）、末梢神経系、又はその両方に影響を

及ぼし得る。神経因性疼痛の一般的な原因としては、脊髄傷害、多発性硬化、中枢神経系虚血、脊髄神経病、糖尿、他の代謝疾患、帯状ヘルペス感染、ＨＩＶ関連のニューロパシー、栄養欠乏、毒素、悪性疾患の遠隔発現、免疫媒介性障害、手術の間のような神経幹への物理的外傷、末梢虚血、末梢神経損傷、神経圧迫、化学治療又は他の薬物誘発性神経損傷、放射線傷害、関節炎、自己免疫性疾患、及び罹患した神経の近くの領域における感染が挙げられる。

【０００６】

神経因性疼痛は、異常な侵害受容器感受性を伴うことが多い。侵害受容器は、疼痛を検出する特殊化されたニューロンである。侵害受容器感受性は固定されておらず、時間とともに変化し得る。神経因性疼痛のいくつかの原因は、「末梢感作」を誘発することによって侵害受容器感受性に影響を及ぼす。末梢感作としては、自発的な病理学的活性、異常な興奮性、化学的刺激に対する高められた感受性、熱刺激に対する高められた感受性、機械的刺激に対する高められた感受性、及びこれらの任意の組み合わせが挙げられる。

【０００７】

したがって、末梢感作の破壊は、このような末梢感作を最初に減少させるか若しくは予防することによるか、又は既に発症した末梢感作の程度を減少させることによるかのいずれかで、神経因性疼痛を治療し得る。本開示は１つの作用機序に限定されないが、本明細書に開示されるＭＮＫ阻害剤は、末梢感作を妨害し得る。

【０００８】

ＭＮＫは、真核生物翻訳開始因子４Ｅ（ｅＩＦ４Ｅ）及び特定のメッセンジャーＲＮＡ（ｍＲＮＡ）の３’非翻訳領域中のＡＵリッチエレメントに結合する因子をリン酸化する。ＭＮＫは、Ｓｅｒ／Ｔｈｒキナーゼのサブファミリーであり、系統学的にCa^{2+}／カルモジュリン依存性キナーゼ（ＣａＭＫ）と考えられている。ＭＮＫは、増殖因子刺激Ｒａｓ／細胞外シグナル調節キナーゼ経路及びストレス誘発性ｐ３８経路によるリン酸化を介して活性化される。

【０００９】

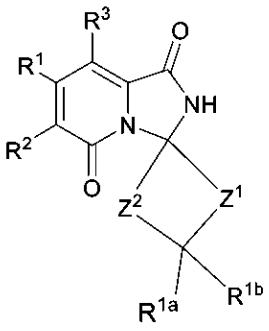
侵害受容器感作は、マイトジェン活性化プロテインキナーゼ（ＭＡＰＫ）経路の機構的標的化を介して活性依存性ｍＲＮＡ翻訳を阻害することによって遮断され得る。ＭＡＰＫ経路は、真核生物翻訳開始因子（ｅＩＦ）４Ｆ複合体にシグナル伝達して、侵害受容器の感作を調節する。例えば、ＷＯ２０２０／２３７１６７を参照されたい。神経因性疼痛を治療するための効果的な治療法を更に開発する必要性が残っている。

【発明の概要】

【００１０】

本開示は、末梢制限ＭＮＫ阻害剤を含む小分子ＭＮＫ阻害剤を対象とし、これは、ＭＡＰＫ経路を中断し得、それによって、侵害受容器の感作を低下させ、神経因性疼痛に対する治療効果を達成することができる。したがって、一実施形態は、式（Ｉ’）の化合物であって、

【化１】



式（Ｉ’）

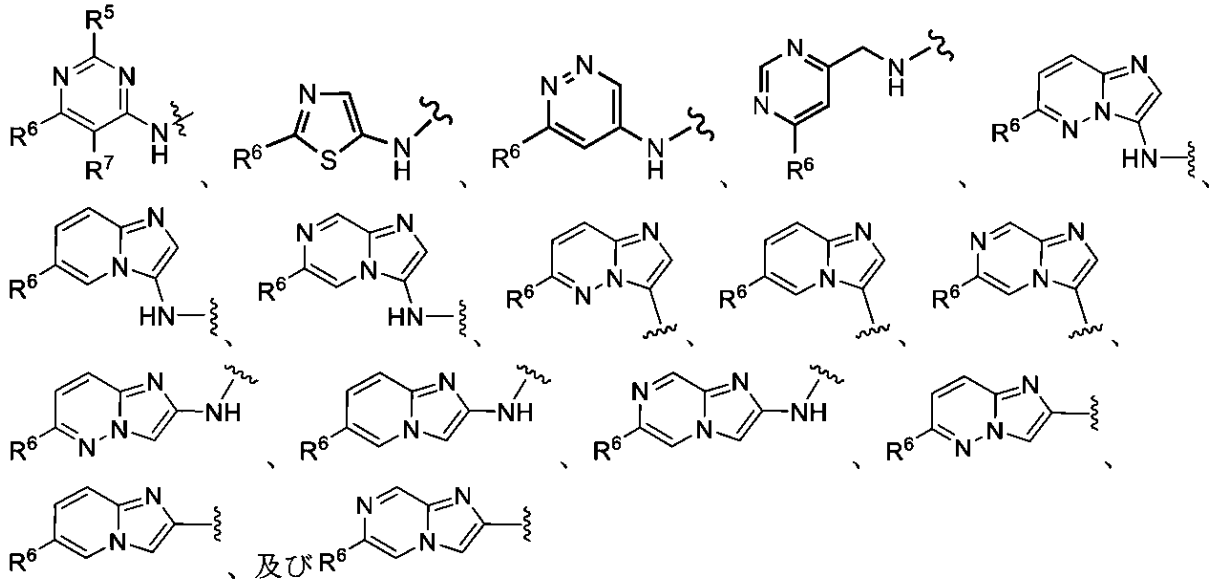
式中、

R^1が、水素、ハロゲン、C_{1-6}アルキル、C_{3-7}分岐アルキル、C_{1-6}ハロアルキ

ル、Ｃ３－７分岐ハロアルキル、Ｃ１－６ヒドロキシアルキル、Ｃ３－７分岐ヒドロキシアルキル、シアノ、Ｃ１－６アルコキシル、Ｃ３－７分岐アルコキシ、ヒドロキシ、並びにハロゲン、Ｃ１－６アルキル、Ｃ１－６ハロアルキル、及びＣ１－６ヒドロキシアルキルからなる群から選択される１～３個の置換基で任意選択的に置換されるＣ３－６シクロアルキルからなる群から選択され、

Ｒ２が、

【化２】



からなる群から選択され、

Ｒ３が、水素、ハロゲン、Ｃ１－６アルキル、Ｃ３－７分岐アルキル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ３－７分岐ハロアルキル、Ｃ１－６ヒドロキシアルキル、Ｃ３－７分岐ヒドロキシアルキル、シアノ、Ｃ１－６アルコキシル、Ｃ３－７分岐アルコキシ、ヒドロキシ、並びにハロゲン、Ｃ１－６アルキル、Ｃ１－６ハロアルキル、及びＣ１－６ヒドロキシアルキルからなる群から選択される１～３個の置換基で任意選択的に置換されるＣ３－６シクロアキル（ｃｙｃｌｏａｋｙｌ）からなる群から選択され、

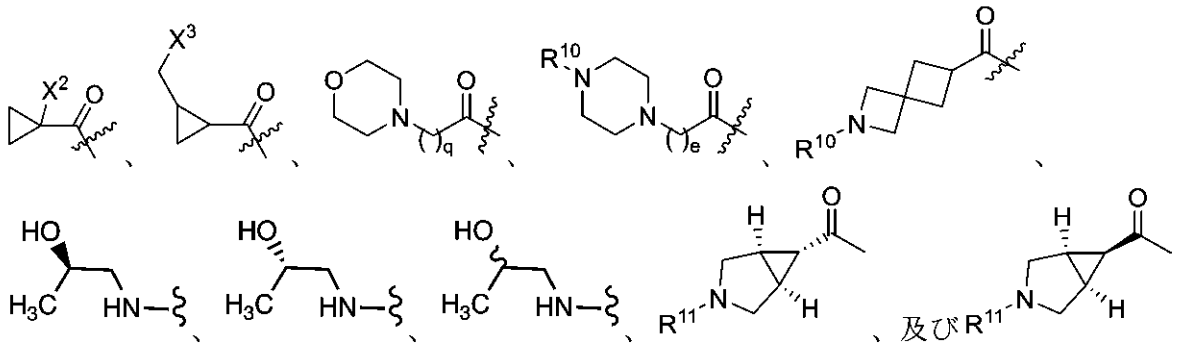
Ｒ１ａとＲ１ｂが一緒になって、Ｎ、Ｏ及びＳからなる群から選択される０～２個のヘテロ原子を有する３～７員環を形成し、３～７員環が、ハロ、オキソ、Ｃ１－６アルキル、Ｒ８、及び－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ９からなる群から選択される１つ以上の置換基で更に任意選択的に置換されてもよく、

Ｚ１及びＺ２が、各々独立して、直接結合又は－｛Ｃ（Ｒ４ａ）（Ｒ４ｂ）｝ｐ－Ｙ－であり、ｐが、０、１、２、３、４、又は５であり、Ｙが、直接結合、－Ｏ－、又は－Ｎ（Ｒ８）－であり、

Ｒ４ａが、各出現時に、独立して、水素、ハロゲン、Ｃ１－６アルキル、Ｃ３－７分岐アルキル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ３－７分岐ハロアルキル、ヒドロキシ、Ｃ１－６アルコキシル、Ｃ３－７分岐アルコキシ、ＮＨＣＯ（Ｃ１－６アルキル）、ＮＨＣＯ（Ｃ３－７分岐アルキル）、ＮＨＣＯ（Ｃ３－７シクロアルキル）、ＮＨＳＯ２（Ｃ１－６アルキル）、ＮＨＳＯ２（Ｃ３－７分岐アルキル）、及びＮＨＳＯ２（Ｃ３－７シクロアルキル）からなる群から選択されるか、又は２つのＲ４ａが２つの隣接する炭素に結合して直接結合を形成し、

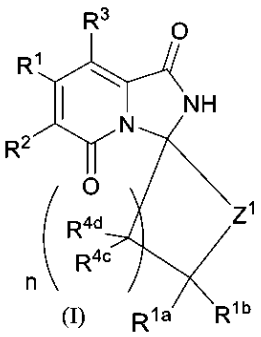
Ｒ４ｂが、各出現時に、独立して、水素、ハロゲン、Ｃ１－６アルキル、Ｃ３－７分岐アルキル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ３－７分岐ハロアルキル、ヒドロキシ、Ｃ１－６アルコキシル、Ｃ３－７分岐アルコキシ、ＮＨＣＯ（Ｃ１－６アルキル）、ＮＨＣＯ（Ｃ３－７分岐アルキル）、ＮＨＣＯ（Ｃ３－７シクロアルキル）、ＮＨＳＯ２（Ｃ１－６アルキル）、ＮＨＳＯ２（Ｃ３－７分岐アルキル）、及びＮＨＳＯ２（Ｃ３－７シクロアルキル）からな

る群から選択され、
R^5が、水素、ハロゲン、C_{1-6}アルキル、C_{3-7}分岐アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{3-7}分岐ハロアルキル、C_{1-6}アルコキシル、C_{3-7}分岐アルコキシ、及びヒドロキシからなる群から選択され、
R^6が、水素、NH_2、NHR^{6a}、$NHCH_2CH_2OH$、$NHCH_2CH_2NHSO_2Me$、C_{1-6}アルコキシル、C_{3-7}分岐アルコキシ、及びヒドロキシからなる群から選択され、
R^{6a}が、－（CO）C_{1-6}アルキル、－（CO）C_{3-7}分岐アルキル、－（CO）C_{1-6}ヒドロキシアルキル、
【化３】



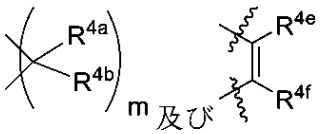
からなる群から選択され、
qが、１、２、３、４、５、又は６であり、
eが、１、２、３、４、５、又は６であり、
X^2が、水素、ハロゲン、C_{1-6}アルキル、C_{3-7}分岐アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{3-7}分岐ハロアルキル、ヒドロキシ、C_{1-6}ヒドロキシアルキル、C_{3-7}分岐ヒドロキシアルキル、C_{1-6}アルコキシ、C_{3-7}分岐アルコキシ、C_{1-6}ハロアルコキシ、C_{3-7}分岐ハロアルコキシ、NH_2、NH（C_{1-6}アルキル）、N（C_{1-6}アルキル）２、C_{1-5}（COOH）、C_{1-6}（$NHSO_2Me$）からなる群から選択され、
X^3が、水素、ハロゲン、C_{1-5}アルキル、C_{3-7}分岐アルキル、C_{1-5}ハロアルキル、C_{3-7}分岐ハロアルキル、ヒドロキシ、C_{1-5}ヒドロキシアルキル、C_{3-7}分岐ヒドロキシアルキル、C_{1-5}アルコキシ、C_{3-7}分岐アルコキシ、C_{1-5}ハロアルコキシ、C_{3-7}分岐ハロアルコキシ、NH_2、NH（C_{1-6}アルキル）、N（C_{1-6}アルキル）$_2$、COOH、C_{1-5}（COOH）、$NHSO_2Me$、C_{1-5}（$NHSO_2Me$）からなる群から選択され、
R^7が、水素、ハロゲン、C_{1-6}アルキル、C_{3-7}分岐アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{3-7}分岐ハロアルキル、C_{1-6}アルコキシル、C_{3-7}分岐アルコキシ、及びヒドロキシルからなる群から選択され、
R^8が、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{3-7}分岐ハロアルキル、C_{1-6}ヒドロキシアルキル、C_{3-7}分岐ヒドロキシアルキル、C_{1-6}アルコキシル、C_{3-7}分岐アルコキシ、CO（C_{1-6}アルキル）、CO（C_{3-7}分岐アルキル）、SO_2（C_{1-6}アルキル）、及びSO_2（$C_{3.7}$分岐アルキル）からなる群から選択され、
R^9が、水素、C_{1-6}アルキル、及びアラルキルからなる群から選択される、式（Ｉ’）の化合物、又はその立体異性体、水和物、溶媒和物、薬学的に許容される塩、プロドラッグ及び複合体を提供する。
【００１１】
より具体的な実施形態では、ＭＮＫ阻害剤は、式（Ｉ）の新規のピリジン－１，５－ジオンであって、

【化４】

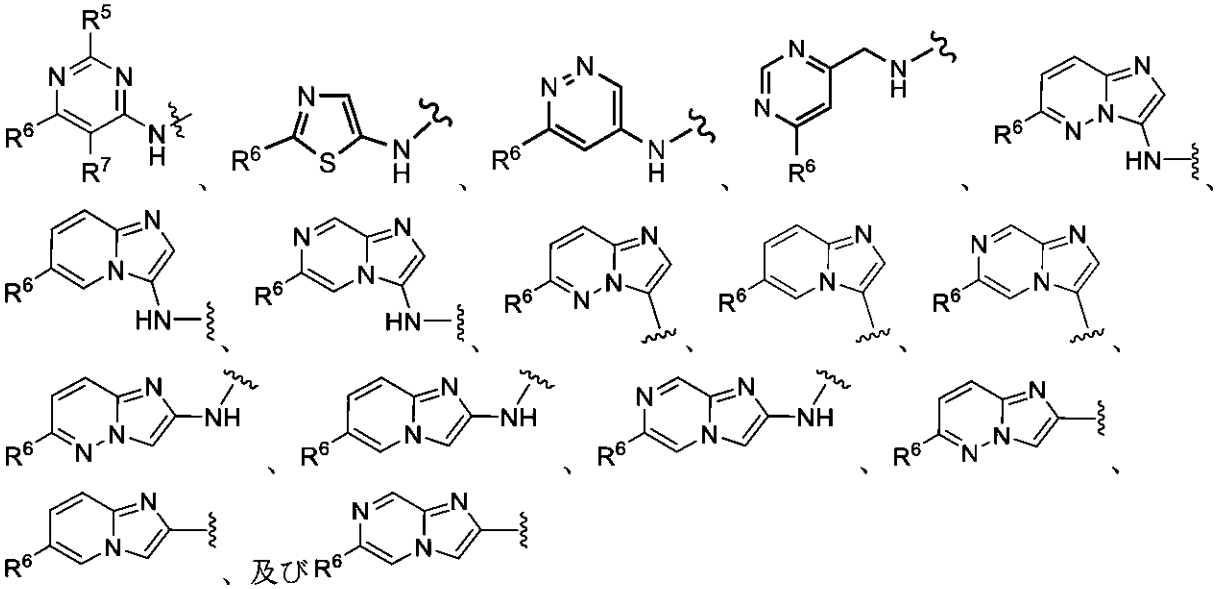


(I)

式中、
Ｚ１が、
【化５】



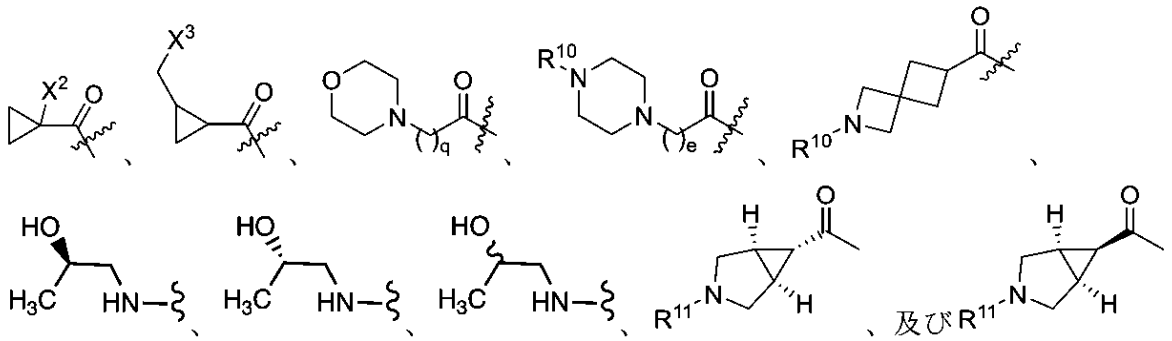
からなる群から選択され、
Ｒ１が、水素、ハロゲン、Ｃ１－６アルキル、Ｃ３－７分岐アルキル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ３－７分岐ハロアルキル、Ｃ１－６ヒドロキシアルキル、Ｃ３－７分岐ヒドロキシアルキル、シアノ、Ｃ１－６アルコキシル、Ｃ３－７分岐アルコキシ、ヒドロキシ、並びにハロゲン、Ｃ１－６アルキル、Ｃ１－６ハロアルキル、及びＣ１－６ヒドロキシアルキルからなる群から選択される１～３個の置換基で任意選択的に置換されるＣ３－６シクロアルキルからなる群から選択され、
Ｒ２が、
【化６】



からなる群から選択され、
Ｒ３が、水素、ハロゲン、Ｃ１－６アルキル、Ｃ３－７分岐アルキル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ３－７分岐ハロアルキル、Ｃ１－６ヒドロキシアルキル、Ｃ３－７分岐ヒドロキシアルキル、シアノ、Ｃ１－６アルコキシル、Ｃ３－７分岐アルコキシ、ヒドロキシ、並びにハロゲン、Ｃ１－６アルキル、Ｃ１－６ハロアルキル、及びＣ１－６ヒドロキシアルキルか

らなる群から選択される１～３個の置換基で任意選択的に置換されるＣ$_{3-6}$シクロアキル（ｃｙｃｌｏａｋｙｌ）からなる群から選択され、
Ｒ^{4a}が、各出現時に、独立して、水素、ハロゲン、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{3-7}$分岐アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、Ｃ$_{3-7}$分岐ハロアルキル、ヒドロキシ、Ｃ$_{1-6}$アルコキシル、Ｃ$_{3-7}$分岐アルコキシ、ＮＨＣＯ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）、ＮＨＣＯ（Ｃ$_{3-7}$分岐アルキル）、ＮＨＣＯ（Ｃ$_{3-7}$シクロアルキル）、ＮＨＳＯ$_2$（Ｃ$_{1-6}$アルキル）、ＮＨＳＯ$_2$（Ｃ$_{3-7}$分岐アルキル）、及びＮＨＳＯ$_2$（Ｃ$_{3-7}$シクロアルキル）からなる群から選択され、
Ｒ^{4b}が、各出現時に、独立して、水素、ハロゲン、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{3-7}$分岐アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、Ｃ$_{3-7}$分岐ハロアルキル、ヒドロキシ、Ｃ$_{1-6}$アルコキシル、Ｃ$_{3-7}$分岐アルコキシ、ＮＨＣＯ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）、ＮＨＣＯ（Ｃ$_{3-7}$分岐アルキル）、ＮＨＣＯ（Ｃ$_{3-7}$シクロアルキル）、ＮＨＳＯ$_2$（Ｃ$_{1-6}$アルキル）、ＮＨＳＯ$_2$（Ｃ$_{3-7}$分岐アルキル）、及びＮＨＳＯ$_2$（Ｃ$_{3-7}$シクロアルキル）からなる群から選択され、
Ｒ^{4c}が、各出現時に、独立して、水素、ハロゲン、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{3-7}$分岐アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、Ｃ$_{3-7}$分岐ハロアルキル、Ｃ$_{1-6}$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_{3-7}$分岐ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、Ｃ$_{1-6}$アルコキシル、Ｃ$_{3-7}$分岐アルコキシ、ＮＨＣＯ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）、ＮＨＣＯ（Ｃ$_{3-7}$分岐アルキル）、ＮＨＣＯ（Ｃ$_{3-7}$シクロアルキル）、ＮＨＳＯ$_2$（Ｃ$_{1-6}$アルキル）、ＮＨＳＯ$_2$（Ｃ$_{3-7}$分岐アルキル）、及びＮＨＳＯ$_2$（Ｃ$_{3-7}$シクロアルキル）からなる群から選択され、
Ｒ^{4d}が、各出現時に、独立して、水素、ハロゲン、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{3-7}$分岐アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、Ｃ$_{3-7}$分岐ハロアルキル、Ｃ$_{1-6}$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_{3-7}$分岐ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、Ｃ$_{1-6}$アルコキシル、Ｃ$_{3-7}$分岐アルコキシ、ＮＨＣＯ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）、ＮＨＣＯ（Ｃ$_{3-7}$分岐アルキル）、ＮＨＣＯ（Ｃ$_{3-7}$シクロアルキル）、ＮＨＳＯ$_2$（Ｃ$_{1-6}$アルキル）、ＮＨＳＯ$_2$（Ｃ$_{3-7}$分岐アルキル）、及びＮＨＳＯ$_2$（Ｃ$_{3-7}$シクロアルキル）からなる群から選択され、
Ｒ^{4e}が、水素、ハロゲン、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{3-7}$分岐アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、及びＣ$_{3-7}$分岐ハロアルキルであり、
Ｒ^{4f}が、水素、ハロゲン、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{3-7}$分岐アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、及びＣ$_{3-7}$分岐ハロアルキルであり、
Ｒ^{1a}とＲ^{1b}が一緒になって、任意選択的にＸ^{1}基を含有する任意選択的に置換された３～７員環を形成し、
Ｘ^{1}が、ＣＦ$_2$、ＣＨＣＯ$_2$Ｒ^{12}、Ｏ、ＮＨ、ＮＲ^8、及びＳＯ$_2$からなる群から選択され、
ｍは、０、１、又は２であり、
ｎは、１、２、又は３であり、
Ｒ^{5}が、水素、ハロゲン、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{3-7}$分岐アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、Ｃ$_{3-7}$分岐ハロアルキル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシル、Ｃ$_{3-7}$分岐アルコキシ、及びヒドロキシからなる群から選択され、
Ｒ^{6}が、水素、ＮＨ$_2$、ＮＨＲ^{6a}、ＮＨＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＨ、ＮＨＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨＳＯ$_2$Ｍｅ、Ｃ$_{1-6}$アルコキシル、Ｃ$_{3-7}$分岐アルコキシ、及びヒドロキシからなる群から選択され、
Ｒ^{6a}が、－（ＣＯ）Ｃ$_{1-6}$アルキル、－（ＣＯ）Ｃ$_{3-7}$分岐アルキル、－（ＣＯ）Ｃ$_{1-6}$ヒドロキシアルキル、

【化７】



からなる群から選択され、
ｑが、１、２、３、４、５、又は６であり、
ｅが、１、２、３、４、５、又は６であり、
X^2が、水素、ハロゲン、C_{1-6}アルキル、C_{3-7}分岐アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{3-7}分岐ハロアルキル、ヒドロキシ、C_{1-6}ヒドロキシアルキル、C_{3-7}分岐ヒドロキシアルキル、C_{1-6}アルコキシ、C_{3-7}分岐アルコキシ、C_{1-6}ハロアルコキシ、C_{3-7}分岐ハロアルコキシ、NH_2、NH（C_{1-6}アルキル）、N（C_{1-6}アルキル）２、C_{1-5}（ＣＯＯＨ）、C_{1-6}（$NHSO_2Me$）からなる群から選択され、
X^3が、水素、ハロゲン、C_{1-5}アルキル、C_{3-7}分岐アルキル、C_{1-5}ハロアルキル、C_{3-7}分岐ハロアルキル、ヒドロキシ、C_{1-5}ヒドロキシアルキル、C_{3-7}分岐ヒドロキシアルキル、C_{1-5}アルコキシ、C_{3-7}分岐アルコキシ、C_{1-5}ハロアルコキシ、C_{3-7}分岐ハロアルコキシ、NH_2、NH（C_{1-6}アルキル）、N（C_{1-6}アルキル）$_2$、ＣＯＯＨ、C_{1-5}（ＣＯＯＨ）、$NHSO_2Me$、C_{1-5}（$NHSO_2Me$）からなる群から選択され、
R^7が、水素、ハロゲン、C_{1-6}アルキル、C_{3-7}分岐アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{3-7}分岐ハロアルキル、C_{1-6}アルコキシル、C_{3-7}分岐アルコキシ、及びヒドロキシからなる群から選択され、
R^8が、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{3-7}分岐ハロアルキル、C_{1-6}ヒドロキシアルキル、C_{3-7}分岐ヒドロキシアルキル、C_{1-6}アルコキシル、C_{3-7}分岐アルコキシ、ＣＯ（C_{1-6}アルキル）、ＣＯ（C_{3-7}分岐アルキル）、SO_2（C_{1-6}アルキル）、及びSO_2（$C_{3.7}$分岐アルキル）からなる群から選択され、
R^{10}が、水素、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{3-7}分岐ハロアルキル、C_{1-6}ヒドロキシアルキル、C_{1-6}アルコキシル、C_{3-7}分岐アルコキシ、ＣＯ（C_{1-6}アルキル）、ＣＯ（C_{3-7}分岐アルキル）、SO_2（C_{1-6}アルキル）、及びSO_2（$C_{3.7}$分岐アルキル）からなる群から選択され、
R^{11}が、水素及びC_{1-6}アルキルからなる群から選択され、
R^{12}が、水素及びC_{1-6}アルキルからなる群から選択される、その水和物、溶媒和物、薬学的に許容される塩、プロドラッグ及び複合体を含む式（Ｉ）の新規のピリジン－１，５－ジオンである。

【００１２】

本開示は、更に
薬学的に許容される賦形剤、並びに式（Ｉ’）、（Ｉ）、又は下位構造のうちのいずれか１つを含む、有効量の本発明による１つ以上の化合物を含む薬学的組成物に関する。

【００１３】

本開示はまた、例えば、神経因性疼痛、狼瘡、ウイルス感染誘発性疼痛、ＣＯＶＩＤ１９関連急性呼吸窮迫症候群（ＡＲＤＳ）、非アルコール性脂肪性肝疾患（ＮＡＦＬＤ）、高脂肪食誘発性肥満、アルツハイマー疾患、脆性Ｘ症候群を含む、異常なＭＮＫ活性を伴

う疾患を治療又は予防するための方法に関し、当該方法は、対象に、有効量の本開示による化合物又は組成物を投与することを含む。

【００１４】

本開示は更に、例えば、神経因性疼痛、狼瘡、ウイルス感染誘発性疼痛、ＣＯＶＩＤ１９関連急性呼吸窮迫症候群（ＡＲＤＳ）、非アルコール性脂肪性肝疾患（ＮＡＦＬＤ）、高脂肪食誘発性肥満、アルジエマー病（Ａｌｚｈｉｅｍｅｒ’ｓ　ｄｉｓｅａｓｅ）、及び脆性Ｘ症候群を含む、異常なＭＮＫ活性を伴う疾患を治療又は予防するための方法に関し、当該方法は、対象に、薬学的に許容される賦形剤と、有効量の本開示による１つ以上の化合物とを含む組成物を投与することを含む。

【００１５】

本開示はまた、神経因性疼痛、狼瘡、ウイルス感染誘発性疼痛、ＣＯＶＩＤ１９関連急性呼吸窮迫症候群（ＡＲＤＳ）、非アルコール性脂肪性肝疾患（ＮＡＦＬＤ）、高脂肪食誘発性肥満、アルツハイマー疾患、脆性Ｘ症候群、及び異常なＭＮＫ活性を伴う疾患に関連する疾患又は状態を治療又は予防するための方法に関する。当該方法は、対象に有効量の本開示による化合物又は組成物を投与することを含む。

【００１６】

本開示は更に、神経因性疼痛、狼瘡、ウイルス感染誘発性疼痛、ＣＯＶＩＤ１９関連急性呼吸窮迫症候群（ＡＲＤＳ）、非アルコール性脂肪性肝疾患（ＮＡＦＬＤ）、高脂肪食誘発性肥満、アルジエマー病（Ａｌｚｈｉｅｍｅｒ’ｓ　ｄｉｓｅａｓｅ）、脆性Ｘ症候群、及び異常なＭＮＫ活性を伴う疾患に関連する疾患又は状態を治療又は予防するための方法に関し、当該方法は、対象に、薬学的に許容される賦形剤と、有効量の本開示による１つ以上の化合物とを含む組成物を投与することを含む。

【００１７】

本開示はまた、異常なＭＮＫ活性に関連する疾患又は状態を治療又は予防するための方法に関する。当該方法は、対象に有効量の本開示による化合物又は組成物を投与することを含む。

【００１８】

本開示は更に、異常なＭＮＫ活性に関連する疾患又は状態を治療又は予防するための方法に関し、当該方法は、対象に、有効量の本開示による１つ以上の化合物及び賦形剤を含む組成物を投与することを含む。

【００１９】

本開示は更に、本開示のＭＮＫ阻害剤を調製するためのプロセスに関する。

【００２０】

これら及び他の目的、特徴、及び利点は、以下の詳細な説明及び添付の特許請求の範囲の読み取りから当業者に明らかになるであろう。別段の指定がない限り、本明細書における全てのパーセンテージ、比率、及び割合は、重量によるものである。別段の指定がない限り、全ての温度は、摂氏温度（℃）である。引用される全ての文書は、関連する部分にあり、参照により本明細書に組み込まれ、任意の文書の引用は、本開示に関してそれが先行技術であることを認めるものとして解釈されるべきではない。

【図面の簡単な説明】

【００２１】

【図１】ＩＬ－６誘起しかめ顔試験（ｇｒｉｍａｃｅ　ｔｅｓｔ）における化合物の評価を示す。

【図２】ＩＬ－６誘起しかめ顔試験における効果の大きさの比較を示す。

【図３】４ＥＴ－０３－０５３で治療したＣＩＰＮマウスを用いたＣＰＰを示す。

【図４】ＯＳＭ（１０及び５０ｎｇ／ｍｌ）がｅＩＦ４Ｅのリン酸化を増加させることを示す。

【図５】示される濃度での３０分間の４ＥＴ－０３－０５３によるｈＤＲＧの治療を示す。

【図６】ＯＳＭの存在下での４ＥＴ－０３－０５３によるｈＤＲＧの治療を示す。

【図７】４ＥＴ－０３－０５３を投与したマウス由来の組織におけるウェスタンブロット分析を示す。
【図８】ＯＳＭラットしかめ顔試験における４ＥＴ－０３－０５３の評価を示す。
【図９】４ＥＴ－０３－０５３の異なる用量での効果の大きさの比較を示す。
【図１０】ラットへの１ｍｇ／ｋｇの単回ＩＶ投与後の４ＥＴ－０３－０５３の血漿中濃度を示す。
【図１１】ラット（ビヒクル：１０％ＤＭＡ／ＰＧ）への１ｍｇ／ｋｇの単回ＰＯ投与後の４ＥＴ－０３－０５３の経口吸収曲線を示す。
【図１２】ラット（ビヒクル：０．５％ＨＰＭＣ）への１ｍｇ／ｋｇの単回ＰＯ投与後の４ＥＴ－０３－０５３の経口吸収曲線を示す。
【図１３】ラット（ビヒクル：０．５％ＨＰＭＣ）への１日５回の１ｍｇ／ｋｇのＰＯ用量の５回目の用量後の４ＥＴ－０３－０５３の経口吸収曲線を示す。
【図１４】ラット（ビヒクル：０．５％ＨＰＭＣ）への１０ｍｇ／ｋｇの単回ＰＯ投与後の４ＥＴ－０３－０５３の経口吸収曲線を示す。
【図１５】ラット（ビヒクル：０．５％ＨＰＭＣ）への１日５回の１０ｍｇ／ｋｇのＰＯ用量の５回目の用量後の４ＥＴ－０３－０５３の経口吸収曲線を示す。
【図１６】ラット（ビヒクル：０．５％ＨＰＭＣ）への２５ｍｇ／ｋｇのＰＯ単回投与後の４ＥＴ－０３－０５３の経口吸収曲線を示す。
【図１７】ラット（ビヒクル：０．５％ＨＰＭＣ）への１日５回の２５ｍｇ／ｋｇのＰＯ用量の５回目の用量後の４ＥＴ－０３－０５３の経口吸収曲線を示す。
【図１８】それぞれ、オキシコンドン（「ＯＸＹ」）、４ＥＴ－０３－０５３（「０５３」）、及び生理食塩水の静脈内自己投与のための平均注入回数を示す。
【図１９】４ＥＴ－０１－０２７（「ｒａｃ－４ＥＴ－０１－０２７」）のラセミ混合物の分離からの第１の溶出ピーク（すなわち、「４ＥＴ－０１－０２７のエナチオマー１」）の分析スケールクロマトグラムを示す。
【図２０】４ＥＴ－０１－０２７（「ｒａｃ－４ＥＴ－０１－０２７」）のラセミ混合物の分離からの第２の溶出ピーク（すなわち、「４ＥＴ－０１－０２７のエナチオマー２」）の分析スケールクロマトグラムを示す。
【発明を実施するための形態】
【００２２】
本開示のスピロ環式ピリジン－１，５－ジオンは、異常なＭＮＫ活性に関連する疾患、例えば、神経因性疼痛、狼瘡、ウイルス感染誘発性疼痛、ＣＯＶＩＤ１９関連急性呼吸窮迫症候群（ＡＲＤＳ）、非アルコール性脂肪性肝疾患（ＮＡＦＬＤ）、高脂肪食誘発性肥満、アルツハイマー疾患、脆性Ｘ症候群を治療及び予防することができる。ＭＮＫが疼痛シグナル伝達において重要な役割を果たすことが発見されている。その結果、ＭＮＫは、神経因性疼痛、並びに狼瘡、ウイルス感染誘発性疼痛、ＣＯＶＩＤ１９関連急性呼吸窮迫症候群（ＡＲＤＳ）、非アルコール性脂肪性肝疾患（ＮＡＦＬＤ）、高脂肪食誘発性肥満、アルツハイマー疾患、脆性Ｘ症候群を含む疼痛関連の障害の治療のための潜在的な薬物標的とされている。
【００２３】
本明細書を通じて、組成物が特定の成分を有する、含有する、若しくは含むと記載されている場合、又はプロセスが特定のプロセスステップを有する、包含する、若しくは含むと記載されている場合、本教示の組成物はまた、列挙された成分から本質的になる、又はそれからなることが、並びに、本教示のプロセスはまた、列挙されたプロセスステップから本質的になる、又はそれからなることが、企図される。
【００２４】
本出願において、要素又はコンポーネントが列挙された要素又はコンポーネントのリストに含まれる、及び／又はそのリストから選択されると言われる場合、要素又はコンポーネントは、列挙された要素又はコンポーネントのうちのいずれか１つであり得、列挙された要素又はコンポーネントのうちの２つ以上からなる群から選択され得ることが理解され

るべきである。

【００２５】

本明細書における単数形の使用は、別段の明記がない限り、複数形（及びその逆）を含む。更に、「約」という用語の使用が定量的な値の前にある場合、本教示は、別段の明記がない限り、特定の定量的な値自体も含む。

【００２６】

本教示が動作可能なままである限り、ステップの順序又は特定の行為を実行するための順序は、重要ではないことを理解されたい。更に、２つ以上のステップ又は行為を同時に実行することができる。

【００２７】

定義

本明細書で使用される場合、「ＭＮＫ」という用語は、マイトジェン活性化タンパク質（ＭＡＰ）キナーゼ（ＭＡＰＫ）相互作用キナーゼを意味するものとする。

【００２８】

本明細書で使用される場合、「ハロゲン」という用語は、塩素、臭素、フッ素、及びヨウ素を意味するものとする。

【００２９】

本明細書で使用される場合、別段の記載がない限り、「アルキル」及び／又は「脂肪族」は、単独で使用されようと置換基の一部として使用されようと、１～２０個の炭素原子又はこの範囲内の任意の数、例えば、１～６個の炭素原子又は１～４個の炭素原子を有する直鎖及び分岐炭素鎖を指す。炭素原子の指定された数（例えば、C_{1-6}）は、独立して、アルキル部分中の炭素原子の数又はより大きなアルキル含有置換基のアルキル部分を指すものとする。アルキル基の非限定的な例としては、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソ－プロピル、ｎ－ブチル、ｓｅｃ－ブチル、イソ－ブチル、ｔｅｒｔ－ブチルなどが挙げられる。アルキル基は、任意選択的に置換され得る。置換アルキル基の非限定的な例としては、ヒドロキシメチル、クロロメチル、トリフルオロメチル、アミノメチル、１－クロロエチル、２－ヒドロキシエチル、１，２－ジフルオロエチル、３－カルボキシプロピルなどが挙げられる。（C_{1-6}アルキル）$_2$アミノなどの複数のアルキル基を有する置換基では、アルキル基は、同じであっても異なっていてもよい。

【００３０】

本明細書で使用される場合、別段の記載がない限り、「ヒドロキシアルキル」は、単独で使用されようと置換基の一部として使用されようと、１～２０個の炭素原子、又はこの範囲内の任意の数、例えば、１～６個の炭素原子、又はヒドロキシル置換基も含む１～４個の炭素原子を有する直鎖及び分岐炭素鎖を指す。炭素原子の指定された数（例えば、C_{1-6}）は、独立して、アルキル部分中の炭素原子の数又はより大きなアルキル含有置換基のアルキル部分を指すものとする。ヒドロキシアルキル基の非限定的な例としては、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシ－ｎ－プロピル、ヒドロキシ－イソ－プロピル、ヒドロキシ－ｎ－ブチル、ヒドロキシ－ｓｅｃ－ブチル、ヒドロキシ－イソ－ブチルなどが挙げられる。ヒドロキシアルキル基は、任意選択的に置換され得る。（C_{2-6}ヒドロキシアルキル）$_2$アミノなどの複数のアルキル基を有する置換基では、ヒドロキシアルキル基は、同じであっても異なっていてもよい。

【００３１】

本明細書で使用される場合、「アルケニル」及び「アルキニル」基という用語は、単独で使用されようと置換基の一部として使用されようと、２個以上の炭素原子、好ましくは２～２０個の炭素原子を有する直鎖及び分岐炭素鎖を指し、アルケニル鎖は、鎖内に少なくとも１つの二重結合を有し、アルキニル鎖は、鎖内に少なくとも１つの三重結合を有する。アルケニル基及びアルキニル基は、任意選択的に置換され得る。アルケニル基の非限定的な例としては、エテニル、３－プロペニル、１－プロペニル（また、２－メチルテニル）、イソプロペニル（また、２－メチルテン－２－イル）、ブテン－４－イルなどが挙げられる。置換アルケニル基の非限定的な例としては、２－クロロエテニル（また、２－

クロロビニル）、４－ヒドロキシブテン－１－イル、７－ヒドロキシ－７－メチルオクト－４－エン－２－イル、７－ヒドロキシ－７－メチルオクト－３，５－ジエン－２－イルなどが挙げられる。アルキニル基の非限定的な例としては、エチニル、プロプ－２－イニル（また、プロパルギル）、プロピン－１－イル、及び２－メチル－ヘキサ－４－イン－１－イルが挙げられる。置換アルキニル基の非限定的な例としては、５－ヒドロキシ－５－メチルヘキサ－３－イニル、６－ヒドロキシ－６－メチルヘプタ－３－イン－２－イル、５－ヒドロキシ－５－エチルヘプタ－３－イニルなどが挙げられる。

【００３２】

本明細書で使用される場合、「シクロアルキル」は、単独で使用されようと別の基の一部として使用されようと、環化アルキル、アルケニル、及びアルキニル基を含む非芳香族炭素含有環を指し、例えば、３～１４個の環炭素原子、好ましくは３～７個又は３～６個の環炭素原子、あるいは３～４個の環炭素原子を有し、任意選択的に、１つ以上の（例えば、１、２、又は３個）二重又は三重結合を含有する。シクロアルキル基は、単環式（例えば、シクロヘキシル）又は多環式（例えば、縮合環系、架橋環系、及び／又はスピロ環系を含有する）であり得、炭素原子は、環系の内側又は外側に位置する。シクロアルキル基の任意の好適な環位置は、定義された化学構造に共有結合することができる。シクロアルキル環は、任意選択的に置換され得る。シクロアルキル基の非限定的な例としては、シクロプロピル、２－メチル－シクロプロピル、シクロプロペニル、シクロブチル、２，３－ジヒドロキシシクロブチル、シクロブテニル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロペンタジエニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘプチル、シクロオクタニル、デカリニル、２，５－ジメチルシクロペンチル、３，５－ジクロロシクロヘキシル、４－ヒドロキシシクロヘキシル、３，３，５－トリメチルシクロヘキサ－１－イル、オクタヒドロペンテニル、オクタヒドロ－１Ｈ－インデニル、３ａ，４，５，６，７，７ａ－ヘキサヒドロ－３Ｈ－インデニル－４－イル、デカヒドロアズレニル、ビシクロ［６．２．０］デカニル、デカヒドロナフタリニル、及びドデカヒドロ－１Ｈ－フルオレニルが挙げられる。「シクロアルキル」という用語はまた、二環式炭化水素環である炭素環も含み、その非限定的な例としては、二環式－［２．１．１］ヘキサニル、二環式［２．２．１］ヘプタニル、二環式［３．１．１］ヘプタニル、１，３－ジメチル［２．２．１］ヘプタン－２－イル、二環式［２．２．２］オクタニル、及び二環式［３．３．３］ウンデカニルが挙げられる。

【００３３】

「ハロアルキル」は、１つ以上のハロゲンで置換された、指定された数の炭素原子を有する分岐鎖及び直鎖飽和脂肪族炭化水素基の両方を含むことが意図される。ハロアルキル基は、ペルハロアルキル基を含み、アルキル基の全ての水素は、ハロゲン（例えば、－CF_3、－CF_2CF_3）に置き換えられている。ハロアルキル基は、任意選択的に、ハロゲンに加えて１つ以上の置換基で置換することができる。ハロアルキル基の例としては、フルオロメチル、ジクロロエチル、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、ペンタフルオロエチル、及びペンタクロロエチル基が挙げられるが、これらに限定されない。

【００３４】

「アルコキシ」という用語は、基－Ｏ－アルキルを指し、アルキル基は、上記で定義されるとおりである。アルコキシ基は、任意選択的に置換され得る。C_3－C_6環状アルコキシという用語は、３～６個の炭素原子及び少なくとも１つの酸素原子（例えば、テトラヒドロフラン、テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン）を含む環を指す。C_3－C_6環状アルコキシ基は、任意選択的に置換され得る。

【００３５】

単独で又は別の基の一部として使用される「アリール」という用語は、本明細書において、６個の炭素メンバーの不飽和芳香族単環式環、又は１０～１４個の炭素メンバーの不飽和芳香族多環式環として定義される。アリール環は、例えば、各々、１つ以上の水素原子を置換することができる１つ以上の部分で任意選択的に置換されたフェニル又はナフチル環であり得る。アリール基の非限定的な例としては、フェニル、ナフチレン－１－イル

、ナフチレン－２－イル、４－フルオロフェニル、２－ヒドロキシフェニル、３－メチルフェニル、２－アミノ－４－フルオロフェニル、２－（Ｎ，Ｎ－ジエチルアミノ）フェニル、２－シアノフェニル、２，６－ジ－ｔｅｒｔ－ブチルフェニル、３－メトキシフェニル、８－ヒドロキシナフチレン－２－イル４，５－ジメトキシナフチレン－１－イル、及び６－シアノ－ナフチレン－１－イルが挙げられる。アリール基はまた、例えば、芳香族及び／又は飽和又は部分飽和環の１つ以上の炭素原子で置換され得る１つ以上の飽和又は部分飽和炭素環（例えば、ビシクロ［４．２．０］オクター１，３，５－トリエニル、インダニル）と縮合したフェニル又はナフチル環を含む。

【００３６】

「アリールアルキル」又は「アラルキル」という用語は、基－アルキル－アリールを指し、アルキル及びアリール基は、本明細書で定義されるとおりである。本開示のアラルキル基は、任意選択的に置換されている。アリールアルキル基の例としては、例えば、ベンジル、１－フェニルエチル、２－フェニルエチル、３－フェニルプロピル、２－フェニルプロピル、フルオレニルメチルなどが挙げられる。

【００３７】

「複素環式」及び／又は「複素環」及び／又は「ヘテロシリル」という用語は、単独で使用されようと別の基の一部として使用されようと、本明細書では、３～２０個の原子を有する１つ以上の環として定義され、少なくとも１つの環内の少なくとも１つの原子は、窒素（Ｎ）、酸素（Ｏ）、又は硫黄（Ｓ）から選択されるヘテロ原子であり、ヘテロ原子を含む環は、更に非芳香族である。２つ以上の縮合環を含む複素環基では、非ヘテロ原子軸受環は、アリール（例えば、インドリニル、テトラヒドロキノリニル、クロマニル）であり得る。例示的な複素環基は、３～１４個の環原子を有し、そのうちの１～５個は、窒素（Ｎ）、酸素（Ｏ）、又は硫黄（Ｓ）から独立して選択されるヘテロ原子である。複素環基中の１つ以上のＮ又はＳ原子は、酸化され得る。複素環基は、任意選択的に置換され得る。

【００３８】

単環を有するヘテロ環単位の非限定的な例としては、アジリジニル、アジリジニル、ウラリル、アゼチジニル、ピラゾリジニル、イミダゾリジニル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリニル、イソオキサゾリル、チアゾリジニル、イソチアゾリル、イソチアゾリノン、オキサチアゾリノニル、オキサゾリジノニル、ヒダントイニル、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロピラニル、ピペリジン－２－オニル（バレロラクタム）、２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－アゼピニル、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インドール、及び１，２，３，４－テトラヒドロ－キノリンが挙げられる。２つ以上の環を有する複素環式単位の非限定的な例としては、ヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジニル、３ａ，４，５，６，７，７ａ－ヘキサヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾリル、３ａ，４，５，６，７，７ａ－ヘキサヒドロ－１Ｈ－インドリル、１，２，３，４－テトラヒドロキノリニル、クロマニル、イソクロマニル、インドリニル、イソインドリニル、及びデカヒドロ－１Ｈ－シクロオクタ［ｂ］ピロリルが挙げられる。

【００３９】

「ヘテロアリール」という用語は、単独で使用されようと別の基の一部として使用されようと、本明細書では、５～２０個の原子を有する１つ以上の環として定義され、少なくとも１つの環内の少なくとも１つの原子は、窒素（Ｎ）、酸素（Ｏ）、又は硫黄（Ｓ）から選択されるヘテロ原子であり、ヘテロ原子を含む環のうちの更に少なくとも１つが芳香族である。２つ以上の縮合環を含むヘテロアリール基では、非ヘテロ原子軸受環は、炭素環（例えば、６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタピリミジン）又はアリール（例えば、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、インドリル）であり得る。例示的なヘテロアリール基は、５～１４個の環原子を有し、窒素（Ｎ）、酸素（Ｏ）、又は硫黄（Ｓ）から独立して選択される１～５個の環ヘテロ原子を含有する。ヘテロアリール基中の１つ以上のＮ又はＳ原子は、酸化され得る。ヘテロアリール基は、置換であり得る。単環を含有する

ヘテロアリール環の非限定的な例としては、１，２，３，４－テトラゾリル、［１，２，３］トリアゾリル、［１，２，４］トリアゾリル、トリアジニル、チアゾリル、１Ｈ－イミダゾリル、オキサゾリル、フラニル、チオフェニル、ピリミジニル、２－フェニルピリミジニル、ピリジニル、３－メチルピリジニル、及び４－ジメチルアミノピリジニルが挙げられる。２つ以上の縮合環を含有するヘテロアリール環の非限定的な例としては、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾオキサゾリル、ベンズチアゾリル、ベンズトリアゾリル、シンノリニル、ナフチリジニル、フェナントリジニル、７Ｈ－プリニル、９Ｈ－プリニル、６－アミノ－９Ｈ－プリニル、５Ｈ－ピロロ［３，２－ｄ］ピリミジニル、７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジニル、ピリド［２，３－ｄ］ピリミジニル、２－フェニルベンゾ［ｄ］チアゾリル、１Ｈ－インドリル、４，５，６，７－テトラヒドロ－１－Ｈ－インドリル、キノキサリニル、５－メチルキノキサリニル、キナゾリニル、キノリニル、８－ヒドロキシ－キノリニル、及びイソキノリニルが挙げられる。

【００４０】

上述のヘテロアリール基の非限定的な一例は、１～５個の炭素環原子、及び窒素（Ｎ）、酸素（Ｏ）、又は硫黄（Ｓ）から独立して選択されるヘテロ原子（好ましくは、ヘテロ原子である１～４個の追加の環原子）である少なくとも１つの追加の環原子を有するC_1－C_5ヘテロアリールである。C_1－C_5ヘテロアリールの例としては、トリアジニル、チアゾール－２－イル、チアゾール－４－イル、イミダゾール－１－イル、１Ｈ－イミダゾール－２－イル、１Ｈ－イミダゾール－４－イル、イソオキサゾリン－５－イル、フラン－２－イル、フラン－３－イル、チオフェン－２－イル、チオフェン－４－イル、ピリミジン－２－イル、ピリミジン－４－イル、ピリミジン－５－イル、ピリジン－２－イル、ピリジン－３－イル、及びピリジン－４－イルが挙げられるが、これらに限定されない。

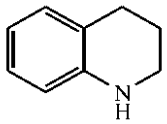
【００４１】

別段の記載がない限り、２つの置換基が合わさって特定の数の環原子を有する環を形成する場合（例えば、R^2及びR^3が、それらが結合している窒素（Ｎ）と合わさって、３～７個の環員を有する環を形成する場合）、環は、炭素原子と、任意選択的に独立して、窒素（Ｎ）、酸素（Ｏ）、又は硫黄（Ｓ）から選択される１つ以上（例えば、１～３）の追加のヘテロ原子と、を有し得る。環は、飽和又は部分飽和であり得、任意選択的に置換され得る。

【００４２】

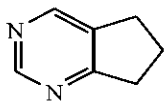
本開示の目的では、単一のヘテロ原子を含む縮合環単位、並びにスピロ環式環、二環式環などは、ヘテロ原子含有環に対応する環式ファミリーに属すると考えられる。例えば、以下の式を有する１，２，３，４－テトラヒドロキノリン：

【化８】



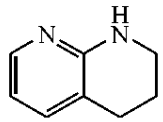
は、本開示の目的では、ヘテロ環単位と考えられる。以下の式を有する６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタピリミジン：

【化９】



は、本開示の目的では、ヘテロアリール単位と考えられる。縮合環単位が飽和環及びアリール環の両方にヘテロ原子を含有する場合、アリール環が優勢であり、環が割り当てられるカテゴリーのタイプを決定する。例えば、以下の式を有する１，２，３，４－テトラヒ

ドロ－［１，８］ナフチリジン：
【化１０】



は、本開示の目的では、ヘテロアリール単位と考えられる。
【００４３】
用語又はそれらの接頭辞の語根のいずれかが置換基の名称に現れるときはいつでも、その名称は、本明細書に提供されるそれらの限定を含むものと解釈されるべきである。例えば、「アルキル」若しくは「アリール」という用語又はそれらの接頭辞語根のいずれかが置換基の名称（例えば、アリールアルキル、アルキルアミノ）に現れるときはいつでも、その名称は、「アルキル」及び「アリール」について上で与えられたそれらの限定を含むと解釈されるべきである。
【００４４】
「置換された」という用語は、本明細書全体を通して使用される。「置換された」という用語は、非環式であるか環式であるかにかかわらず、１つ以上の水素原子が、本明細書において以下に定義される置換基又はいくつか（例えば１～１０個）の置換基によって置き換えられた部分として本明細書において定義される。置換基は、一度に単一部分の１個又は２個の水素原子を置換することができる。更に、これらの置換基は、２つの隣接する炭素上の２つの水素原子を置換して、当該置換基、新しい部分又は単位を形成することができる。例えば、単一の水素原子置換を必要とする置換単位としては、ハロゲン、ヒドロキシルなどが挙げられる。２個の水素原子の置換としては、カルボニル、オキシミノなどが挙げられる。隣接する炭素原子からの２個の水素原子の置換には、エポキシなどが挙げられる。「置換された」という用語は、本明細書全体を通して、ある部分が、１つ以上の水素原子を置換基によって置換することができることを示すために使用される。ある部分が「置換されている」と記載される場合、任意の数の水素原子が置換され得る。例えば、ジフルオロメチルは、置換C_1アルキルであり、トリフルオロメチルは、置換C_1アルキルであり、４－ヒドロキシフェニルは、置換芳香族環であり、（Ｎ，Ｎ－ジメチル－５－アミノ）オクタニルは、置換C_8アルキルであり、３－グアニジノプロピルは、置換C_3アルキルであり、２－カルボキシピリジニルは、置換ヘテロアリールである。
【００４５】
本明細書で定義される可変基、例えば、本明細書で定義されるアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アリール、ヘテロ環及びヘテロアリール基は、単独で使用されようと別の基の一部として使用されようと、任意選択的に置換され得る。任意選択的に置換される基は、そのように示される。
【００４６】
以下は、部分上の水素原子を置換することができる置換基の非限定的な例である：ハロゲン（塩素（Ｃｌ）、臭素（Ｂｒ）、フッ素（Ｆ）及びヨウ素（Ｉ））、－ＣＮ、－NO_2、オキソ（＝Ｏ）、－OR^x、－SR^x、－$N(R^x)_2$、－$NR^xC(O)R^x$、－SO_2R^x、－SO_2OR^x、－$SO_2N(R^x)_2$、－$C(O)R^x$、－$C(O)OR^x$、－$C(O)N(R^x)_2$、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{1-6}アルコキシ、C_{2-8}アルケニル、C_{2-8}アルキニル、C_{3-14}シクロアルキル、アリール、複素環、又はヘテロアリールであり、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シクロアルキル、アリール、複素環、及びヘテロアリール基の各々が、ハロゲン、－ＣＮ、－NO_2、オキソ、及びR^xから独立して選択される１～１０（例えば、１～６又は１～４）個の基で任意選択的に置換され、R^xは、各出現時に、独立して、水素、－OR^{x+1}、－SR^{x+1}、－$C(O)R^{x+1}$、－$C(O)OR^{x+1}$、－$C(O)N(R^{x+1})_2$、－SO_2R^{x+1}、－$S(O)_2OR^{x+1}$、－$N(R^{x+1})_2$、－

$NR^{x+1}C(O)R^{x+1}$、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{2-8}アルケニル、C_{2-8}アルキニル、シクロアルキル（例えば、C_{3-6}シクロアルキル）、アリール、複素環、若しくはヘテロアリールであるか、又はそれらが結合している原子（複数可）と一緒になっている２つのR^x単位は、任意選択的に置換された炭素環若しくは複素環を形成し、当該炭素環又は複素環は、３～７個の環原子を有し、R^{x+1}は、各出現時に、独立して、水素、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{2-8}アルケニル、C_{2-8}アルキニル、シクロアルキル（例えば、C_{3-6}シクロアルキル）、アリール、複素環、若しくはヘテロアリールであるか、又はそれらが結合している原子（複数可）と一緒になっている２つのR^{x+1}単位は、任意選択的に置換された炭素環若しくは複素環を形成し、当該炭素環又は複素環は、好ましくは、３～７個の環原子を有する。

【００４７】

いくつかの実施形態では、置換基は、

ｉ）$-OR^{x+2}$、例えば、－ＯＨ、$-OCH_3$、$-OCH_2CH_3$、$-OCH_2CH_2CH_3$、

ｉｉ）$-C(O)R^{x+2}$、例えば、$-COCH_3$、$-COCH_2CH_3$、$-COCH_2CH_2CH_3$、

ｉｉｉ）$-C(O)OR^{x+2}$、例えば、$-CO_2CH_3$、$-CO_2CH_2CH_3$、$-CO_2CH_2CH_2CH_3$、

ｉｖ）$-C(O)N(R^{x+2})_2$、例えば、$-CONH_2$、$-CONHCH_3$、$-CON(CH_3)_2$、

ｖ）$-N(R^{x+2})_2$、例えば、$-NH_2$、$-NHCH_3$、$-N(CH_3)_2$、$-NH(CH_2CH_3)$、

ｖｉ）ハロゲン、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、及び－Ｉ、

ｖｉｉ）$-CH_eX_g$、式中、Ｘはハロゲンであり、ｍは０～２であり、ｅ＋ｇ＝３、例えば、$-CH_2F$、$-CHF_2$、$-CF_3$、$-CCl_3$、又は$-CBr_3$、

ｖｉｉｉ）$-SO_2R^{x+2}$、例えば、$-SO_2H$、$-SO_2CH_3$、$-SO_2C_6H_5$、

ｉｘ）C_1-C_6直鎖、分岐鎖、又は環状アルキル、

ｘ）シアノ

ｘｉ）ニトロ、

ｘｉｉ）$N(R^{x+2})C(O)R^{x+2}$、

ｘｉｉｉ）オキソ（＝Ｏ）、

ｘｉｖ）複素環、並びに

ｘｖ）ヘテロアリールから選択され、

各R^{x+2}は、独立して、水素、任意選択的に置換されたC_1-C_6直鎖若しくは分岐鎖アルキル（例えば、任意選択的に置換されたC_1-C_4直鎖又は分岐鎖アルキル）、若しくは任意選択的に置換されたC_3-C_6シクロアルキル（例えば、任意選択的に置換されたC_3-C_4シクロアルキル）であるか、又は２つのR^{x+2}単位が、一緒になって、３～７個の環原子を含む環を形成することができる。ある特定の態様では、各R^{x+2}は、独立して、ハロゲン又はC_{3-6}シクロアルキル又はC_3-C_6シクロアルキルで任意選択的に置換された水素、C_1-C_6直鎖又は分岐鎖アルキルである。

【００４８】

本明細書の種々の箇所において、本発明の化合物の置換基は、基又は範囲で開示される。本発明は、このような基及び範囲のメンバーの各々及び全ての個々の部分的組み合わせを含むことが具体的に意図される。例えば、「C_{1-6}アルキル」という用語は、具体的には、C_1、C_2、C_3、C_4、C_5、C_6、C_1-C_6、C_1-C_5、C_1-C_4、C_1-C_3、C_1-C_2、C_2-C_6、C_2-C_5、C_2-C_4、C_2-C_3、C_3-C_6、C_3-C_5、C_3-C_4、C_4-C_6、C_4-C_5、及びC_5-C_6、アルキルを個別に開示することを意図している。

【００４９】

本開示の目的のために、「化合物」、「類似体」、及び「物質の組成」という用語は、全てのエナンチオマー形態、ジアステレオマー形態、塩などを含む、本明細書に記載のＭＮＫ阻害剤に対して等しくよく使用され、「化合物」、「類似体」、及び「物質の組成」という用語は、本明細書を通して互換的に使用される。

【００５０】

本明細書に記載の化合物は、非対称原子（キラル中心とも呼ばれる）を含有することができ、化合物のいくつかは、１つ以上の非対称原子又は中心を含有することができ、したがって、光学異性体（エナンチオマー）及びジアステレオマーを生じさせることができる。本明細書に開示される本教示及び化合物は、そのようなエナンチオマー及びジアステレオマー、並びにラセミ及び分解されたエナンチオマー的に純粋なＲ及びＳ立体異性体、並びにＲ及びＳ立体異性体の他の混合物、並びにその薬学的に許容される塩を含む。光学異性体としては、当業者に既知の標準的な手順によって純粋な形態で得ることができ、これには、ジアステレオマー塩の形成、動態分解能、及び非対称合成が挙げられるが、これらに限定されない。本教示はまた、アルケニル部分（例えば、アルケン及びイミン）を含有する化合物のシス及びトランス異性体を包含する。また、本教示は、当業者に既知の標準的な分離手順によって純粋な形態で得ることができ、カラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、及び高速液体クロマトグラフィーが挙げられるが、これらに限定されない、全ての可能な位置異性体、及びそれらの混合物を包含することも理解される。

【００５１】

酸性部分を有し得る本教示の化合物の薬学的に許容される塩は、有機及び無機塩基を使用して形成することができる。脱プロトン化に利用可能な酸性水素の数に応じて、モノ塩及びポリアニオン塩の両方が企図される。塩基とともに形成される好適な塩としては、アルカリ金属又はアルカリ土類金属塩（例えば、ナトリウム、カリウム、又はマグネシウム塩）などの金属塩、アンモニア塩及び有機アミン塩（例えば、モルホリン、チオモルホリン、ピペリジン、ピロリジン、モノ－、ジ－又はトリ－低級アルキルアミン（例えば、エチル－ｔｅｒｔ－ブチル－、ジエチル－、ジイソプロピル－、トリエチル－、トリブチル－又はジメチルプロピルアミン）、又はモノ－、ジ－又はトリヒドロキシ低級アルキルアミン（例えば、モノ－、ジ－又はトリエタノールアミン）とともに形成されるものなど）が挙げられる。無機塩基の特定の非限定的な例としては、$NaHCO_3$、Na_2CO_3、$KHCO_3$、K_2CO_3、Cs_2CO_3、ＬｉＯＨ、ＮａＯＨ、ＫＯＨ、NaH_2PO_4、Na_2HPO_4、及びNa_3PO_4が挙げられる。内部塩も形成することができる。同様に、本明細書に開示される化合物が塩基性部分を含有する場合、有機酸及び無機酸を使用して塩を形成することができる。例えば、塩は、以下の酸：酢酸、プロピオン酸、乳酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、カンファースルホン酸、クエン酸、酒石酸、コハク酸、ジクロロ酢酸、エチンスルホン酸、ギ酸、フマル酸、グルコン酸、グルタミン酸、馬尿酸、臭化水素酸、塩酸、イセチオン酸、乳酸、マレイン酸、リンゴ酸、マロン酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、粘液酸、ナフタレンスルホン酸、硝酸、シュウ酸、パモ酸、パントテン酸、リン酸、フタル酸、プロピオン酸、コハク酸、硫酸、酒石酸、トルエンスルホン酸、及びカンファースルホン酸並びに他の既知の薬学的に許容される酸から形成され得る。

【００５２】

任意の変数が任意の構成要素又は任意の式において２回以上出現する場合、各出現におけるその定義は、他の全ての出現におけるその定義とは独立している（例えば、$N(R^{x+1})_2$において、各R^{x+1}は、他のものと同じであっても異なっていてもよい）。置換基及び／又は変数の組み合わせは、このような組み合わせが安定した化合物をもたらす場合のみ許容される。

【００５３】

本明細書で使用される場合、「治療する」及び「治療すること」及び「治療」という用語は、患者が苦しむと疑われる状態を部分的に又は完全に緩和すること（ａｌｌｅｖｉａｔｉｎｇ）、阻害すること、改善すること、及び／又は緩和すること（ｒｅｌｉｅｖｉｎ

ｇ）を指す。

【００５４】

本明細書で使用される場合、「治療的に有効な」及び「有効用量」は、望ましい生物学的活性又は効果を誘発する物質又は量を指す。

【００５５】

注記されている場合を除き、「対象」又は「患者」という用語は、互換的に使用され、ヒト患者及び非ヒト霊長類などの哺乳動物、並びにウサギ、ラット、及びマウスなどの実験動物、及び他の動物を指す。したがって、本明細書で使用される「対象」又は「患者」という用語は、本開示の化合物を投与することができる任意の哺乳動物の患者又は対象を意味する。本開示の例示的な実施形態では、本開示の方法による治療のための対象患者を特定するために、標的又は、疑いのある疾患又は、状態に関連する危険因子を決定する、又は、対象における既存の疾患又は、状態の状態を決定するために、許容されるスクリーニング方法が用いられる。これらのスクリーニング方法は、例えば、標的又は疑いのある疾患又は状態に関連し得る危険因子を決定するための従来のワークアップを含む。これら及び他の日常的な方法は、臨床医が、本開示の方法及び化合物を使用して治療を必要とする患者を選択することを可能にする。

【００５６】

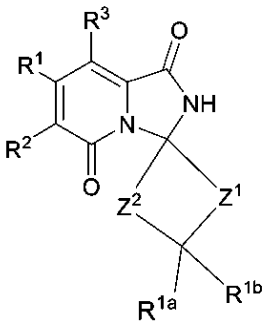
いくつかの実施形態では、「患者」又は「対象」は、哺乳動物（例えば、ヒト）を含む動物を指す。本明細書に記載される方法は、ヒト治療及び獣医学的適用の両方において有用であり得る。いくつかの実施形態では、対象は、哺乳動物であり、いくつかの実施形態では、対象は、ヒトである。他の対象としては、オピオイドを十分に許容しない哺乳動物、又は一般的なペット若しくは家畜（例えば、イヌ、ネコ、及びウマ）である哺乳動物が挙げられる。

【００５７】

ＭＮＫ阻害剤

本開示のＭＮＫ阻害剤は、式（Ｉ’）を有するピリジン－１，５－ジオンであって、

【化１１】



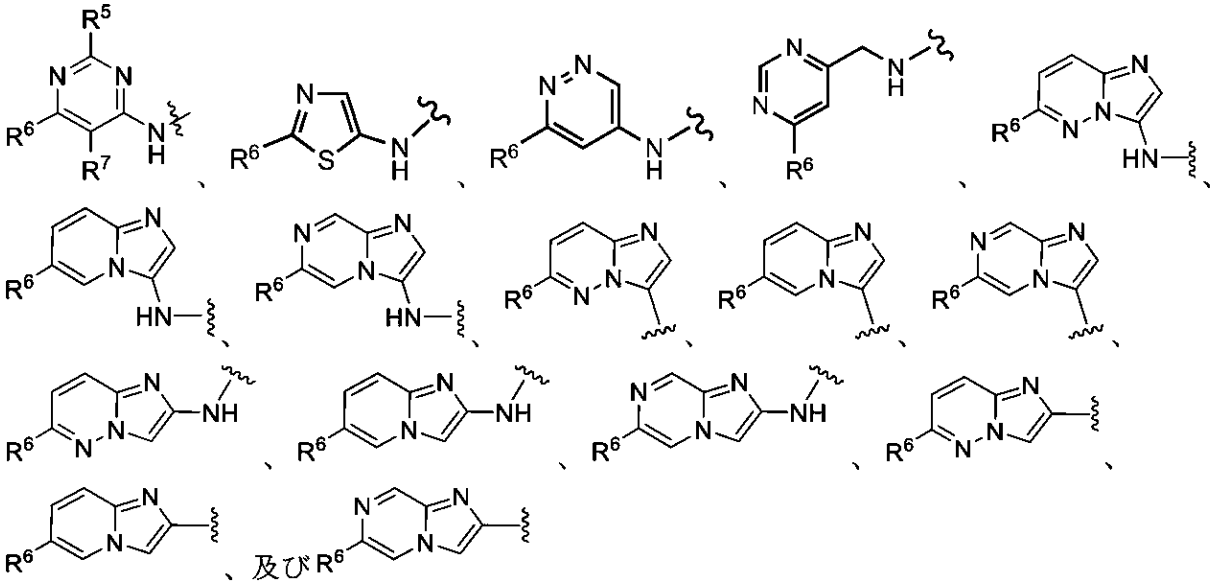
式（Ｉ’）

式中、

R^1が、水素、ハロゲン、C_{1-6}アルキル、C_{3-7}分岐アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{3-7}分岐ハロアルキル、C_{1-6}ヒドロキシアルキル、C_{3-7}分岐ヒドロキシアルキル、シアノ、C_{1-6}アルコキシル、C_{3-7}分岐アルコキシ、ヒドロキシ、並びにハロゲン、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、及びC_{1-6}ヒドロキシアルキルからなる群から選択される１～３個の置換基で任意選択的に置換されるC_{3-6}シクロアルキルからなる群から選択され、

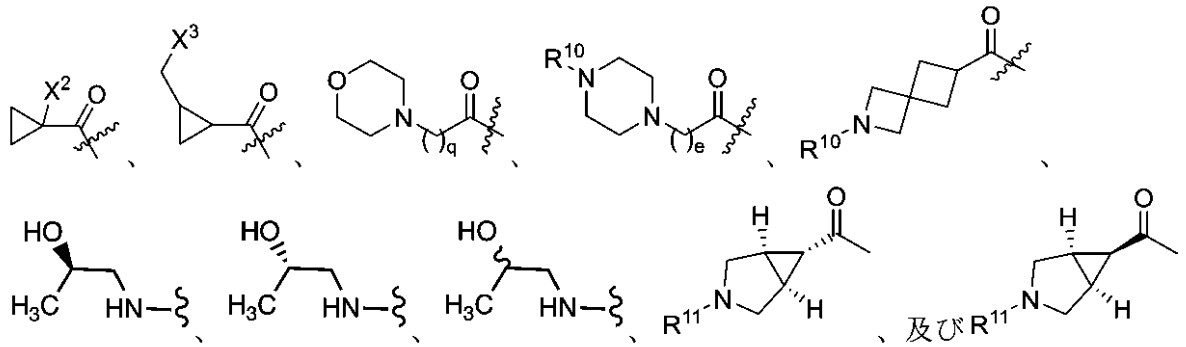
R^2が、

【化１２】



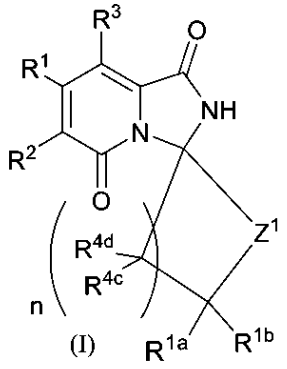
からなる群から選択され、
R^3が、水素、ハロゲン、C_{1-6}アルキル、C_{3-7}分岐アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{3-7}分岐ハロアルキル、C_{1-6}ヒドロキシアルキル、C_{3-7}分岐ヒドロキシアルキル、シアノ、C_{1-6}アルコキシル、C_{3-7}分岐アルコキシ、ヒドロキシ、並びにハロゲン、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、及びC_{1-6}ヒドロキシアルキルからなる群から選択される１～３個の置換基で任意選択的に置換されるC_{3-6}シクロアキル（ｃｙｃｌｏａｋｙｌ）からなる群から選択され、
R^{1a}とR^{1b}が一緒になって、Ｎ、Ｏ及びＳからなる群から選択される０～２個のヘテロ原子を有する３～７員環を形成し、３～７員環が、ハロ、オキソ、C_{1-6}アルキル、R^8、及び－Ｃ（＝Ｏ）ＯR^9からなる群から選択される１つ以上の置換基で更に任意選択的に置換されてもよく、
Z^1及びZ^2が、各々独立して、直接結合又は－｛Ｃ（R^{4a}）（R^{4b}）｝$_p$－Ｙ－であり、ｐが、０、１、２、３、４、又は５であり、Ｙが、直接結合、－Ｏ－、又は－Ｎ（R^8）－であり、
R^{4a}が、各出現時に、独立して、水素、ハロゲン、C_{1-6}アルキル、C_{3-7}分岐アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{3-7}分岐ハロアルキル、ヒドロキシ、C_{1-6}アルコキシル、C_{3-7}分岐アルコキシ、ＮＨＣＯ（C_{1-6}アルキル）、ＮＨＣＯ（C_{3-7}分岐アルキル）、ＮＨＣＯ（C_{3-7}シクロアルキル）、ＮＨＳＯ$_2$（C_{1-6}アルキル）、ＮＨＳＯ$_2$（C_{3-7}分岐アルキル）、及びＮＨＳＯ$_2$（C_{3-7}シクロアルキル）からなる群から選択されるか、又は２つのR^{4a}が２つの隣接する炭素に結合して直接結合を形成し、
R^{4b}が、各出現時に、独立して、水素、ハロゲン、C_{1-6}アルキル、C_{3-7}分岐アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{3-7}分岐ハロアルキル、ヒドロキシ、C_{1-6}アルコキシル、C_{3-7}分岐アルコキシ、ＮＨＣＯ（C_{1-6}アルキル）、ＮＨＣＯ（C_{3-7}分岐アルキル）、ＮＨＣＯ（C_{3-7}シクロアルキル）、ＮＨＳＯ$_2$（C_{1-6}アルキル）、ＮＨＳＯ$_2$（C_{3-7}分岐アルキル）、及びＮＨＳＯ$_2$（C_{3-7}シクロアルキル）からなる群から選択され、
R^5が、水素、ハロゲン、C_{1-6}アルキル、C_{3-7}分岐アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{3-7}分岐ハロアルキル、C_{1-6}アルコキシル、C_{3-7}分岐アルコキシ、及びヒドロキシからなる群から選択され、
R^6が、水素、ＮＨ$_2$、ＮＨR^{6a}、ＮＨＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＨ、ＮＨＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨＳＯ$_2$Ｍｅ、C_{1-6}アルコキシル、C_{3-7}分岐アルコキシ、及びヒドロキシからなる群から

選択され、
R^{6a}が、－（ＣＯ）C_{1-6}アルキル、－（ＣＯ）C_{3-7}分岐アルキル、－（ＣＯ）C_{1-6}ヒドロキシアルキル、
【化１３】

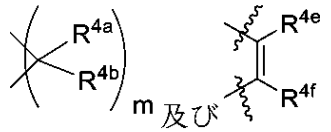


からなる群から選択され、
ｑが、１、２、３、４、５、又は６であり、
ｅが、１、２、３、４、５、又は６であり、
X^2が、水素、ハロゲン、C_{1-6}アルキル、C_{3-7}分岐アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{3-7}分岐ハロアルキル、ヒドロキシ、C_{1-6}ヒドロキシアルキル、C_{3-7}分岐ヒドロキシアルキル、C_{1-6}アルコキシ、C_{3-7}分岐アルコキシ、C_{1-6}ハロアルコキシ、C_{3-7}分岐ハロアルコキシ、NH_2、ＮＨ（C_{1-6}アルキル）、Ｎ（C_{1-6}アルキル）２、C_{1-5}（ＣＯＯＨ）、C_{1-6}（$NHSO_2Me$）からなる群から選択され、
X^3が、水素、ハロゲン、C_{1-5}アルキル、C_{3-7}分岐アルキル、C_{1-5}ハロアルキル、C_{3-7}分岐ハロアルキル、ヒドロキシ、C_{1-5}ヒドロキシアルキル、C_{3-7}分岐ヒドロキシアルキル、C_{1-5}アルコキシ、C_{3-7}分岐アルコキシ、C_{1-5}ハロアルコキシ、C_{3-7}分岐ハロアルコキシ、NH_2、ＮＨ（C_{1-6}アルキル）、Ｎ（C_{1-6}アルキル）$_2$、ＣＯＯＨ、C_{1-5}（ＣＯＯＨ）、$NHSO_2Me$、C_{1-5}（$NHSO_2Me$）からなる群から選択され、
R^7が、水素、ハロゲン、C_{1-6}アルキル、C_{3-7}分岐アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{3-7}分岐ハロアルキル、C_{1-6}アルコキシル、C_{3-7}分岐アルコキシ、及びヒドロキシルからなる群から選択され、
R^8が、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{3-7}分岐ハロアルキル、C_{1-6}ヒドロキシアルキル、C_{3-7}分岐ヒドロキシアルキル、C_{1-6}アルコキシル、C_{3-7}分岐アルコキシ、ＣＯ（C_{1-6}アルキル）、ＣＯ（C_{3-7}分岐アルキル）、SO_2（C_{1-6}アルキル）、及びSO_2（$C_{3.7}$分岐アルキル）からなる群から選択され、
R^9が、水素、C_{1-6}アルキル、及びアラルキルからなる群から選択される、式（Ｉ’）を有するピリジン－１，５－ジオン、又はその立体異性体、水和物、溶媒和物、薬学的に許容される塩、プロドラッグ及び複合体である。
【００５８】
　より具体的な実施形態では、ＭＮＫ阻害を示す化合物は、式（Ｉ）で表される以下の構造であって、

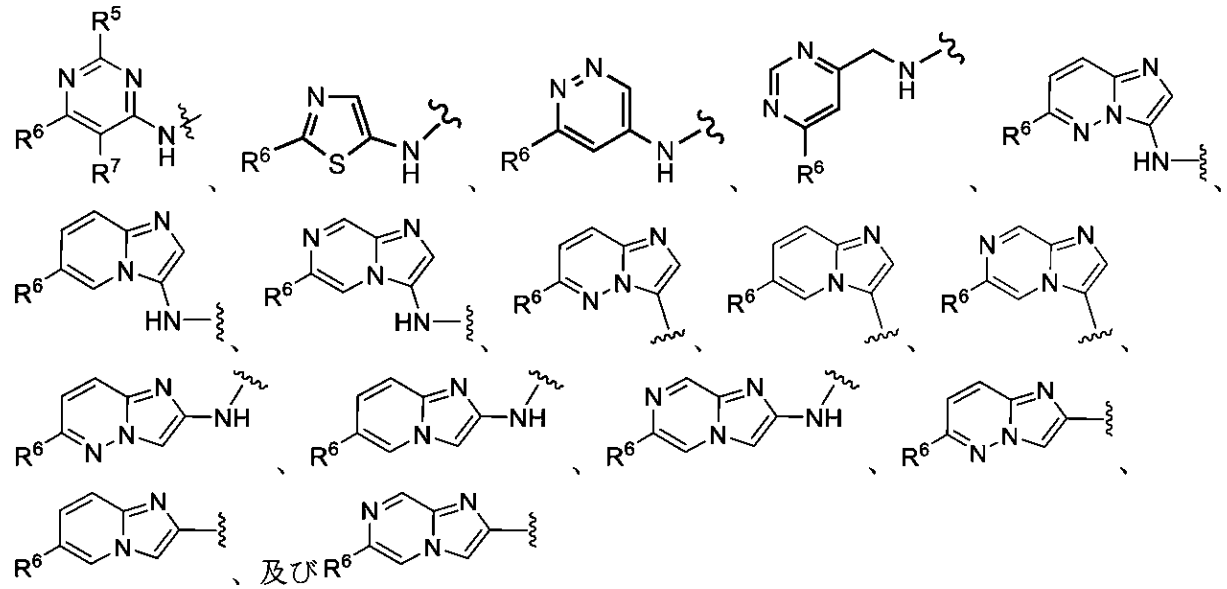
【化１４】



式中、
Ｚ１が、
【化１５】



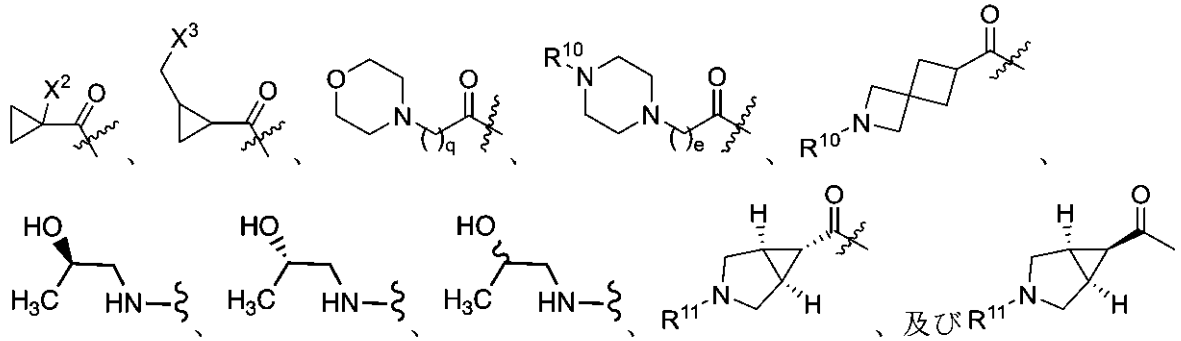
からなる群から選択され、
Ｒ１が、水素、ハロゲン、Ｃ１－６アルキル、Ｃ３－７分岐アルキル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ３－７分岐ハロアルキル、Ｃ１－６ヒドロキシアルキル、Ｃ３－７分岐ヒドロキシアルキル、シアノ、Ｃ１－６アルコキシル、Ｃ３－７分岐アルコキシ、ヒドロキシ、並びにハロゲン、Ｃ１－６アルキル、Ｃ１－６ハロアルキル、及びＣ１－６ヒドロキシアルキルからなる群から選択される１～３個の置換基で任意選択的に置換されるＣ３－６シクロアルキルからなる群から選択され、
Ｒ２が、
【化１６】



からなる群から選択され、
Ｒ３が、水素、ハロゲン、Ｃ１－６アルキル、Ｃ３－７分岐アルキル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ３－７分岐ハロアルキル、Ｃ１－６ヒドロキシアルキル、Ｃ３－７分岐ヒドロキシアルキル、シアノ、Ｃ１－６アルコキシル、Ｃ３－７分岐アルコキシ、ヒドロキシ、並びに

ハロゲン、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、及びC_{1-6}ヒドロキシアルキルからなる群から選択される１～３個の置換基で任意選択的に置換されるC_{3-6}シクロアキル（ｃｙｃｌｏａｋｙｌ）からなる群から選択され、
R^{4a}が、各出現時に、独立して、水素、ハロゲン、C_{1-6}アルキル、C_{3-7}分岐アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{3-7}分岐ハロアルキル、ヒドロキシ、C_{1-6}アルコキシル、C_{3-7}分岐アルコキシ、ＮＨＣＯ（C_{1-6}アルキル）、ＮＨＣＯ（C_{3-7}分岐アルキル）、ＮＨＣＯ（C_{3-7}シクロアルキル）、$NHSO_2$（C_{1-6}アルキル）、$NHSO_2$（C_{3-7}分岐アルキル）、及び$NHSO_2$（C_{3-7}シクロアルキル）からなる群から選択され、
R^{4b}が、各出現時に、独立して、水素、ハロゲン、C_{1-6}アルキル、C_{3-7}分岐アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{3-7}分岐ハロアルキル、ヒドロキシ、C_{1-6}アルコキシル、C_{3-7}分岐アルコキシ、ＮＨＣＯ（C_{1-6}アルキル）、ＮＨＣＯ（C_{3-7}分岐アルキル）、ＮＨＣＯ（C_{3-7}シクロアルキル）、$NHSO_2$（C_{1-6}アルキル）、$NHSO_2$（C_{3-7}分岐アルキル）、及び$NHSO_2$（C_{3-7}シクロアルキル）からなる群から選択され、
R^{4c}が、各出現時に、独立して、水素、ハロゲン、C_{1-6}アルキル、C_{3-7}分岐アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{3-7}分岐ハロアルキル、C_{1-6}ヒドロキシアルキル、C_{3-7}分岐ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、C_{1-6}アルコキシル、C_{3-7}分岐アルコキシ、ＮＨＣＯ（C_{1-6}アルキル）、ＮＨＣＯ（C_{3-7}分岐アルキル）、ＮＨＣＯ（C_{3-7}シクロアルキル）、$NHSO_2$（C_{1-6}アルキル）、$NHSO_2$（C_{3-7}分岐アルキル）、及び$NHSO_2$（C_{3-7}シクロアルキル）からなる群から選択され、
R^{4d}が、各出現時に、独立して、水素、ハロゲン、C_{1-6}アルキル、C_{3-7}分岐アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{3-7}分岐ハロアルキル、C_{1-6}ヒドロキシアルキル、C_{3-7}分岐ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、C_{1-6}アルコキシル、C_{3-7}分岐アルコキシ、ＮＨＣＯ（C_{1-6}アルキル）、ＮＨＣＯ（C_{3-7}分岐アルキル）、ＮＨＣＯ（C_{3-7}シクロアルキル）、$NHSO_2$（C_{1-6}アルキル）、$NHSO_2$（C_{3-7}分岐アルキル）、及び$NHSO_2$（C_{3-7}シクロアルキル）からなる群から選択され、
R^{4e}が、水素、ハロゲン、C_{1-6}アルキル、C_{3-7}分岐アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、及びC_{3-7}分岐ハロアルキルであり、
R^{4f}が、水素、ハロゲン、C_{1-6}アルキル、C_{3-7}分岐アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、及びC_{3-7}分岐ハロアルキルであり、
R^{1a}とR^{1b}が一緒になって、任意選択的に環の一部を形成するX^1基を含有する、任意選択的に置換された３～７員環を形成し、
X^1が、－Ｃ（Ｆ）$_2$－、－ＣＨ（CO_2R^{12}）－、－Ｏ－、－ＮＨ－、－Ｎ（R^8）－、及び－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－からなる群から選択され、
ｍは、０、１、又は２であり、
ｎは、１、２、又は３であり、
R^5が、水素、ハロゲン、C_{1-6}アルキル、C_{3-7}分岐アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{3-7}分岐ハロアルキル、C_{1-6}アルコキシル、C_{3-7}分岐アルコキシ、及びヒドロキシからなる群から選択され、
R^6が、水素、NH_2、NHR^{6a}、$NHCH_2CH_2OH$、$NHCH_2CH_2NHSO_2Me$、C_{1-6}アルキル、C_{3-7}分岐アルキル、C_{1-6}アルコキシル、C_{3-7}分岐アルコキシ、及びヒドロキシからなる群から選択され、
R^{6a}が、－（ＣＯ）C_{1-6}アルキル、－（ＣＯ）C_{3-7}分岐アルキル、－（ＣＯ）C_{1-6}ヒドロキシアルキル、

【化１７】

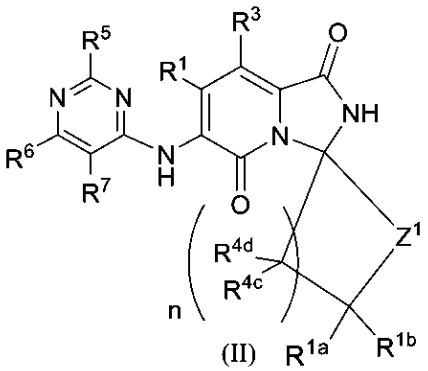


からなる群から選択され、
ｑが、１、２、３、４、５、又は６であり、
ｅが、１、２、３、４、５、又は６であり、
X^2が、水素、ハロゲン、C_{1-6}アルキル、C_{3-7}分岐アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{3-7}分岐ハロアルキル、ヒドロキシ、C_{1-6}ヒドロキシアルキル、C_{3-7}分岐ヒドロキシアルキル、C_{1-6}アルコキシ、C_{3-7}分岐アルコキシ、C_{1-6}ハロアルコキシ、C_{3-7}分岐ハロアルコキシ、NH_2、NH（C_{1-6}アルキル）、N（C_{1-6}アルキル）２、C_{1-5}（ＣＯＯＨ）、C_{1-6}（$NHSO_2Me$）からなる群から選択され、
X^3が、水素、ハロゲン、C_{1-5}アルキル、C_{3-7}分岐アルキル、C_{1-5}ハロアルキル、C_{3-7}分岐ハロアルキル、ヒドロキシ、C_{1-5}ヒドロキシアルキル、C_{3-7}分岐ヒドロキシアルキル、C_{1-5}アルコキシ、C_{3-7}分岐アルコキシ、C_{1-5}ハロアルコキシ、C_{3-7}分岐ハロアルコキシ、NH_2、NH（C_{1-6}アルキル）、N（C_{1-6}アルキル）$_2$、ＣＯＯＨ、C_{1-5}（ＣＯＯＨ）、$NHSO_2Me$、C_{1-5}（$NHSO_2Me$）からなる群から選択され、
R^7が、水素、ハロゲン、C_{1-6}アルキル、C_{3-7}分岐アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{3-7}分岐ハロアルキル、C_{1-6}アルコキシル、C_{3-7}分岐アルコキシ、及びヒドロキシからなる群から選択され、
R^8が、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{3-7}分岐ハロアルキル、C_{1-6}ヒドロキシアルキル、C_{3-7}分岐ヒドロキシアルキル、C_{1-6}アルコキシル、C_{3-7}分岐アルコキシ、ＣＯ（C_{1-6}アルキル）、ＣＯ（C_{3-7}分岐アルキル）、SO_2（C_{1-6}アルキル）、及びSO_2（$C_{3.7}$分岐アルキル）からなる群から選択され、
R^{10}が、水素、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{3-7}分岐ハロアルキル、C_{1-6}ヒドロキシアルキル、C_{1-6}アルコキシル、C_{3-7}分岐アルコキシ、ＣＯ（C_{1-6}アルキル）、ＣＯ（C_{3-7}分岐アルキル）、SO_2（C_{1-6}アルキル）、及びSO_2（$C_{3.7}$分岐アルキル）からなる群から選択され、
R^{11}が、水素及びC_{1-6}アルキルからなる群から選択され、
R^{12}が、水素及びC_{1-6}アルキルからなる群から選択される、式（Ｉ）で表される以下の構造、その水和物、溶媒和物、薬学的に許容される塩、プロドラッグ、同位体異性体、及び複合体を有する。

【００５９】

より具体的な実施形態では、本開示の化合物は、式（ＩＩ）を有する化合物であって、

【化１８】

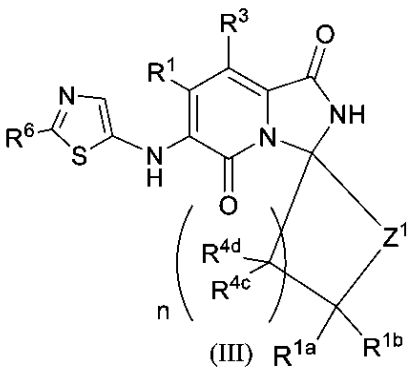


R^{1a}、R^{1b}、R^{1}、R^{3}、R^{4d}、R^{4c}、n、Z^{1}、R^{5}、R^{6}及びR^{7}が、本明細書で定義されるとおりである、式（ＩＩ）を有する化合物、その水和物、溶媒和物、薬学的に許容される塩、プロドラッグ、同位体異性体、又は複合体を含む。

【００６０】

より具体的な実施形態では、本開示の化合物は、式（ＩＩＩ）を有する化合物であって、

【化１９】

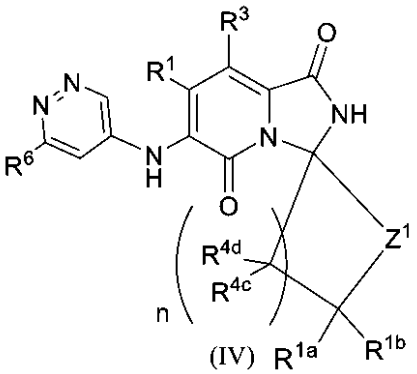


R^{1a}、R^{1b}、R^{1}、R^{3}、R^{4d}、R^{4c}、n、Z^{1}、及びR^{6}が、本明細書で定義されるとおりである、式（ＩＩＩ）を有する化合物、その水和物、溶媒和物、薬学的に許容される塩、プロドラッグ、同位体異性体、又は複合体を含む。

【００６１】

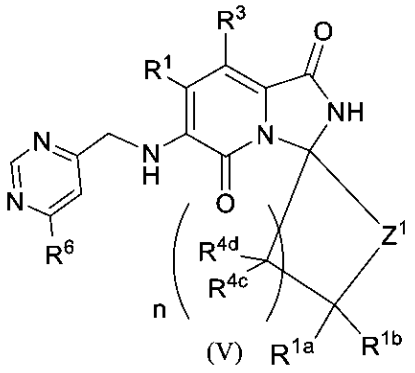
より具体的な実施形態では、本開示の化合物は、式（ＩＶ）を有する化合物であって、

【化２０】

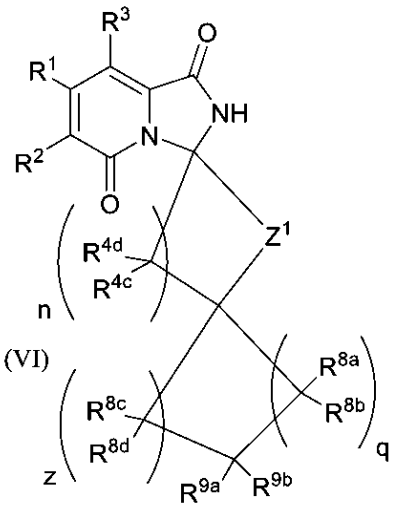


R^{1a}、R^{1b}、R^{1}、R^{3}、R^{4d}、R^{4c}、n、Z^{1}、及びR^{6}が、本明細書で定義されるとおりである、式（ＩＶ）を有する化合物、その水和物、溶媒和物、薬学的に許容される塩、プロドラッグ、同位体異性体、又は複合体を含む。

【００６２】
より具体的な実施形態では、本開示の化合物は、式（Ｖ）を有する化合物であって、
【化２１】



Ｒ１ａ、Ｒ１ｂ、Ｒ１、Ｒ３、Ｒ４ｄ、Ｒ４ｃ、ｎ、Ｚ１、及びＲ６が、本明細書で定義されるとおりである、式（Ｖ）を有する化合物、その水和物、溶媒和物、薬学的に許容される塩、プロドラッグ、同位体異性体、又は複合体を含む。
【００６３】
より具体的な実施形態では、本開示の化合物は、式（ＶＩ）を有する化合物であって、
【化２２】



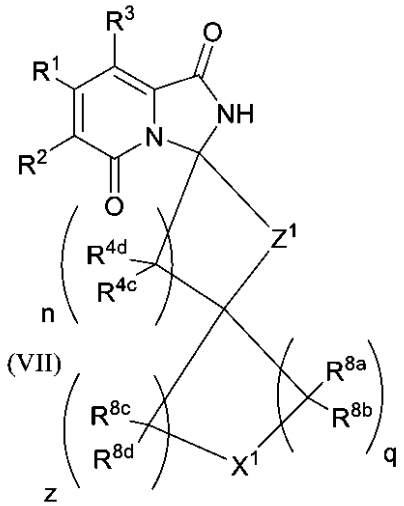
式中、
Ｒ１、Ｒ２、Ｒ３、Ｒ４ｄ、Ｒ４ｃ、ｎ、及びＺ１が、本明細書で定義されるとおりであり、
Ｒ８ａが、各出現時に、独立して、水素、ハロゲン、Ｃ１－６アルキル、Ｃ３－７分岐アルキル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ３－７分岐ハロアルキル、Ｃ１－６ヒドロキシアルキル、Ｃ３－７分岐ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、Ｃ１－６アルコキシル、Ｃ３－７分岐アルコキシ、ＮＨＣＯ（Ｃ１－６アルキル）、ＮＨＣＯ（Ｃ３－７分岐アルキル）、ＮＨＳＯ２（Ｃ１－６アルキル）、及びＮＨＳＯ２（Ｃ３－７分岐アルキル）からなる群から選択され、
Ｒ８ｂが、各出現時に、独立して、水素、ハロゲン、Ｃ１－６アルキル、Ｃ３－７分岐アルキル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ３－７分岐ハロアルキル、Ｃ１－６ヒドロキシアルキル、Ｃ３－７分岐ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、Ｃ１－６アルコキシル、Ｃ３－７分岐アルコキシ、ＮＨＣＯ（Ｃ１－６アルキル）、ＮＨＣＯ（Ｃ３－７分岐アルキル）、ＮＨＳＯ２（Ｃ１－６アルキル）、及びＮＨＳＯ２（Ｃ３－７分岐アルキル）からなる群から選択され、

R^{8c}が、各出現時に、独立して、水素、ハロゲン、C_{1-6}アルキル、C_{3-7}分岐アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{3-7}分岐ハロアルキル、C_{1-6}ヒドロキシアルキル、C_{3-7}分岐ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、C_{1-6}アルコキシル、C_{3-7}分岐アルコキシ、ＮＨＣＯ（C_{1-6}アルキル）、ＮＨＣＯ（C_{3-7}分岐アルキル）、$NHSO_2$（C_{1-6}アルキル）、及び$NHSO_2$（C_{3-7}分岐アルキル）からなる群から選択され、
R^{8d}が、各出現時に、独立して、水素、ハロゲン、C_{1-6}アルキル、C_{3-7}分岐アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{3-7}分岐ハロアルキル、C_{1-6}ヒドロキシアルキル、C_{3-7}分岐ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、C_{1-6}アルコキシル、C_{3-7}分岐アルコキシ、ＮＨＣＯ（C_{1-6}アルキル）、ＮＨＣＯ（C_{3-7}分岐アルキル）、$NHSO_2$（C_{1-6}アルキル）、及び$NHSO_2$（C_{3-7}分岐アルキル）からなる群から選択され、
R^{9a}が、水素、ハロゲン、C_{1-6}アルキル、C_{3-7}分岐アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{3-7}分岐ハロアルキル、C_{1-6}ヒドロキシアルキル、C_{3-7}分岐ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、C_{1-6}アルコキシル、及びC_{3-7}分岐アルコキシからなる群から選択され、
R^{9b}が、水素、ハロゲン、C_{1-6}アルキル、C_{3-7}分岐アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{3-7}分岐ハロアルキル、C_{1-6}ヒドロキシアルキル、C_{3-7}分岐ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、C_{1-6}アルコキシル、及びC_{3-7}分岐アルコキシからなる群から選択され、
R^{9a}とR^{9b}が一緒になって、任意選択的に置換された３～７員環を形成し、
ｑは、１、２、又は３であり、
ｚが、０、１、又は２である、式（ＶＩ）を有する化合物、その水和物、溶媒和物、薬学的に許容される塩、プロドラッグ、同位体異性体、又は複合体を含む。

【００６４】

より具体的な実施形態では、本開示の化合物は、式（ＶＩＩ）を有する化合物であって、

【化２３】



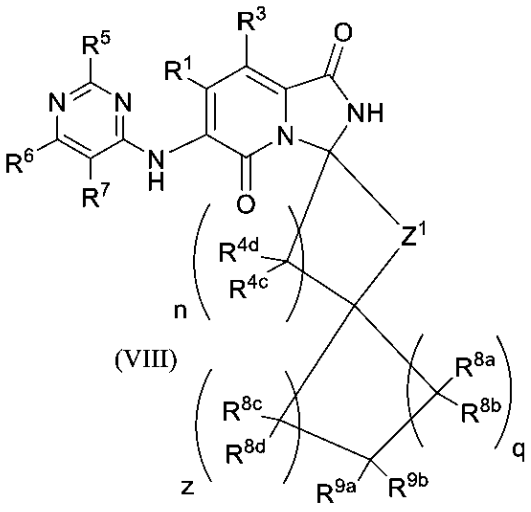
式中、
R^{1}、R^{2}、R^{3}、R^{4d}、R^{4c}、Z^{1}、X^{1}及びｎが、本明細書で定義されるとおりであり、
R^{8a}が、各出現時に、独立して、水素、ハロゲン、C_{1-6}アルキル、C_{3-7}分岐アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{3-7}分岐ハロアルキル、C_{1-6}ヒドロキシアルキル、C_{3-7}分岐ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、C_{1-6}アルコキシル、C_{3-7}分岐アルコキシ、ＮＨＣＯ（C_{1-6}アルキル）、ＮＨＣＯ（C_{3-7}分岐アルキル）、$NHSO_2$

（Ｃ１－６アルキル）、及びＮＨＳＯ２（Ｃ３－７分岐アルキル）からなる群から選択され、
Ｒ８ｂが、各出現時に、独立して、水素、ハロゲン、Ｃ１－６アルキル、Ｃ３－７分岐アルキル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ３－７分岐ハロアルキル、Ｃ１－６ヒドロキシアルキル、Ｃ３－７分岐ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、Ｃ１－６アルコキシル、Ｃ３－７分岐アルコキシ、ＮＨＣＯ（Ｃ１－６アルキル）、ＮＨＣＯ（Ｃ３－７分岐アルキル）、ＮＨＳＯ２（Ｃ１－６アルキル）、及びＮＨＳＯ２（Ｃ３－７分岐アルキル）からなる群から選択され、
Ｒ８ｃが、各出現時に、独立して、水素、ハロゲン、Ｃ１－６アルキル、Ｃ３－７分岐アルキル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ３－７分岐ハロアルキル、Ｃ１－６ヒドロキシアルキル、Ｃ３－７分岐ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、Ｃ１－６アルコキシル、Ｃ３－７分岐アルコキシ、ＮＨＣＯ（Ｃ１－６アルキル）、ＮＨＣＯ（Ｃ３－７分岐アルキル）、ＮＨＳＯ２（Ｃ１－６アルキル）、及びＮＨＳＯ２（Ｃ３－７分岐アルキル）からなる群から選択され、
Ｒ８ｄが、各出現時に、独立して、水素、ハロゲン、Ｃ１－６アルキル、Ｃ３－７分岐アルキル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ３－７分岐ハロアルキル、Ｃ１－６ヒドロキシアルキル、Ｃ３－７分岐ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、Ｃ１－６アルコキシル、Ｃ３－７分岐アルコキシ、ＮＨＣＯ（Ｃ１－６アルキル）、ＮＨＣＯ（Ｃ３－７分岐アルキル）、ＮＨＳＯ２（Ｃ１－６アルキル）、及びＮＨＳＯ２（Ｃ３－７分岐アルキル）からなる群から選択され、
ｑは、１、２、又は３であり、
ｚが、０、１、又は２である、式（ＶＩＩ）を有する化合物、その水和物、溶媒和物、薬学的に許容される塩、プロドラッグ、同位体異性体、又は複合体を含む。

【００６５】

より具体的な実施形態では、本開示の化合物は、式（ＶＩＩＩ）を有する化合物であって、

【化２４】



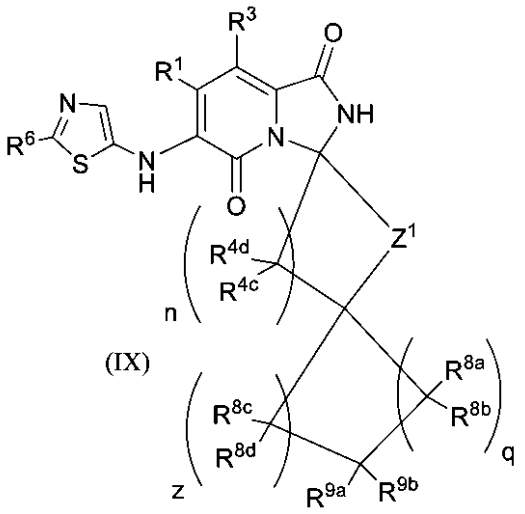
式中、
Ｒ１、Ｒ３、Ｒ４ｄ、Ｒ４ｃ、Ｚ１、Ｒ５、Ｒ６、Ｒ７、及びｎが、本明細書で定義されるとおりであり、
Ｒ８ａが、各出現時に、独立して、水素、ハロゲン、Ｃ１－６アルキル、Ｃ３－７分岐アルキル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ３－７分岐ハロアルキル、Ｃ１－６ヒドロキシアルキル、Ｃ３－７分岐ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、Ｃ１－６アルコキシル、Ｃ３－７分岐アルコキシ、ＮＨＣＯ（Ｃ１－６アルキル）、ＮＨＣＯ（Ｃ３－７分岐アルキル）、ＮＨＳＯ２（Ｃ１－６アルキル）、及びＮＨＳＯ２（Ｃ３－７分岐アルキル）からなる群から選択さ

れ、
R^{8b}が、各出現時に、独立して、水素、ハロゲン、C_{1-6}アルキル、C_{3-7}分岐アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{3-7}分岐ハロアルキル、C_{1-6}ヒドロキシアルキル、C_{3-7}分岐ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、C_{1-6}アルコキシル、C_{3-7}分岐アルコキシ、ＮＨＣＯ（C_{1-6}アルキル）、ＮＨＣＯ（C_{3-7}分岐アルキル）、$NHSO_2$（C_{1-6}アルキル）、及び$NHSO_2$（C_{3-7}分岐アルキル）からなる群から選択され、
R^{8c}が、各出現時に、独立して、水素、ハロゲン、C_{1-6}アルキル、C_{3-7}分岐アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{3-7}分岐ハロアルキル、C_{1-6}ヒドロキシアルキル、C_{3-7}分岐ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、C_{1-6}アルコキシル、C_{3-7}分岐アルコキシ、ＮＨＣＯ（C_{1-6}アルキル）、ＮＨＣＯ（C_{3-7}分岐アルキル）、$NHSO_2$（C_{1-6}アルキル）、及び$NHSO_2$（C_{3-7}分岐アルキル）からなる群から選択され、
R^{8d}が、各出現時に、独立して、水素、ハロゲン、C_{1-6}アルキル、C_{3-7}分岐アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{3-7}分岐ハロアルキル、C_{1-6}ヒドロキシアルキル、C_{3-7}分岐ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、C_{1-6}アルコキシル、C_{3-7}分岐アルコキシ、ＮＨＣＯ（C_{1-6}アルキル）、ＮＨＣＯ（C_{3-7}分岐アルキル）、$NHSO_2$（C_{1-6}アルキル）、及び$NHSO_2$（C_{3-7}分岐アルキル）からなる群から選択され、
R^{9a}が、水素、ハロゲン、C_{1-6}アルキル、C_{3-7}分岐アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{3-7}分岐ハロアルキル、C_{1-6}ヒドロキシアルキル、C_{3-7}分岐ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、C_{1-6}アルコキシル、C_{3-7}分岐アルコキシ、ＮＨＣＯ（C_{1-6}アルキル）、ＮＨＣＯ（C_{3-7}分岐アルキル）、$NHSO_2$（C_{1-6}アルキル）、及び$NHSO_2$（C_{3-7}分岐アルキル）からなる群から選択され、
R^{9b}が、水素、ハロゲン、C_{1-6}アルキル、C_{3-7}分岐アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{3-7}分岐ハロアルキル、C_{1-6}ヒドロキシアルキル、C_{3-7}分岐ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、C_{1-6}アルコキシル、C_{3-7}分岐アルコキシ、ＮＨＣＯ（C_{1-6}アルキル）、ＮＨＣＯ（C_{3-7}分岐アルキル）、$NHSO_2$（C_{1-6}アルキル）、及び$NHSO_2$（C_{3-7}分岐アルキル）からなる群から選択され、
ｑは、１、２、又は３であり、
ｚが、０、１、又は２である、式（ＶＩＩＩ）を有する化合物、その水和物、溶媒和物、薬学的に許容される塩、プロドラッグ、同位体異性体、又は複合体を含む。

【００６６】

より具体的な実施形態では、本開示の化合物は、式（ＩＸ）を有する化合物であって、

【化２５】

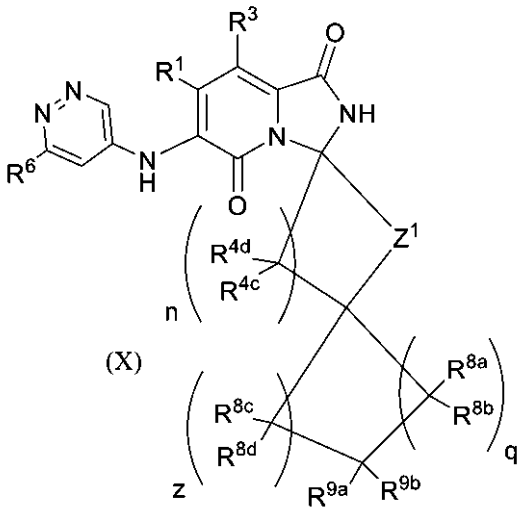


Ｒ１、Ｒ３、Ｒ４ｄ、Ｒ４ｃ、Ｚ１、Ｒ６、Ｒ８ａ、Ｒ８ｂ、Ｒ８ｃ、Ｒ８ｄ、ｎ及びｚが、本明細書で定義されるとおりである、式（ＩＸ）を有する化合物、その水和物、溶媒和物、薬学的に許容される塩、プロドラッグ、同位体異性体、及び複合体を含む。

【００６７】

より具体的な実施形態では、本開示の化合物は、式（Ｘ）を有する化合物であって、

【化２６】

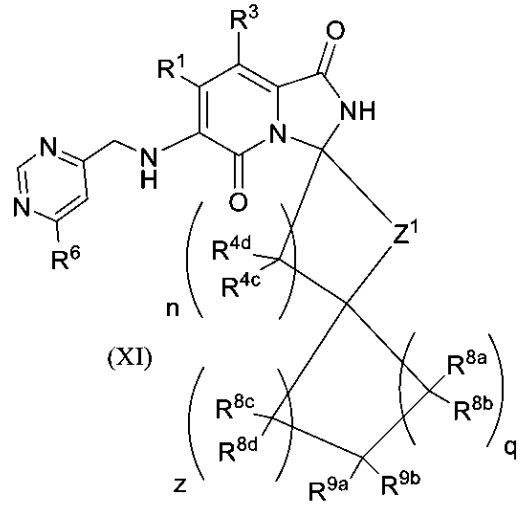


Ｒ１、Ｒ３、Ｒ４ｄ、Ｒ４ｃ、Ｚ１、Ｒ６、Ｒ８ａ、Ｒ８ｂ、Ｒ８ｃ、Ｒ８ｄ、Ｒ９ａ、Ｒ９ｂ、ｎ及びｚが、本明細書で定義されるとおりである、式（Ｘ）を有する化合物、その水和物、溶媒和物、薬学的に許容される塩、プロドラッグ、同位体異性体、又は複合体を含む。

【００６８】

より具体的な実施形態では、本開示の化合物は、式（ＸＩ）を有する化合物であって、

【化２７】

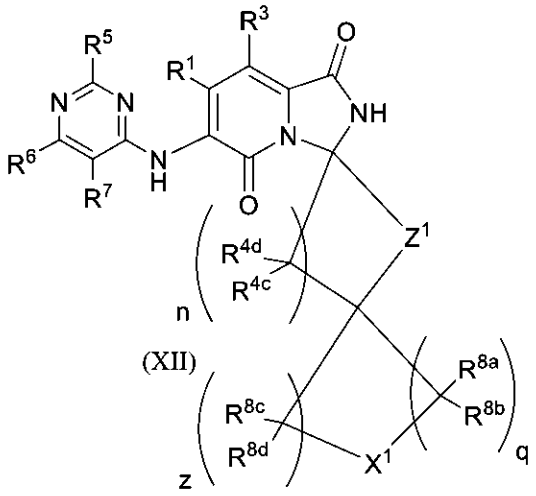


Ｒ１、Ｒ３、Ｒ４ｄ、Ｒ４ｃ、Ｚ１、Ｒ６、Ｒ８ａ、Ｒ８ｂ、Ｒ８ｃ、Ｒ８ｄ、Ｒ９ａ、Ｒ９ｂ、ｎ及びｚが、本明細書で定義されるとおりである、式（ＸＩ）を有する化合物、その水和物、溶媒和物、薬学的に許容される塩、プロドラッグ、同位体異性体、及び複合体を含む。

【００６９】

より具体的な実施形態では、本開示の化合物は、式（ＸＩＩ）を有する化合物であって、

【化２８】

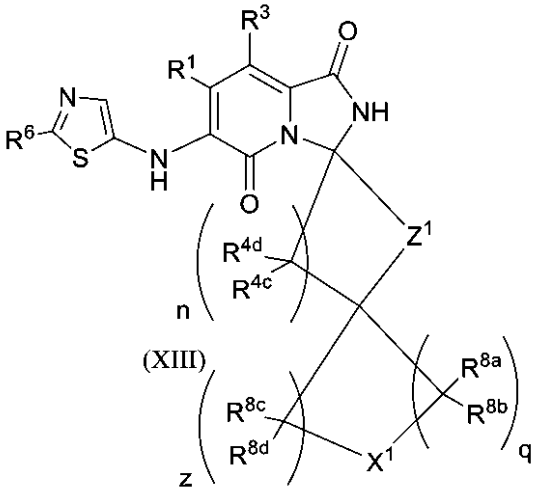


式中、
Ｒ１、Ｒ３、Ｒ４ｄ、Ｒ４ｃ、Ｚ１、Ｒ５、Ｒ６、Ｒ７、Ｘ１、及びｎが、本明細書で定義されるとおりであり、
Ｒ８ａが、各出現時に、独立して、水素、ハロゲン、Ｃ１－６アルキル、Ｃ３－７分岐アルキル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ３－７分岐ハロアルキル、Ｃ１－６ヒドロキシアルキル、Ｃ３－７分岐ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、Ｃ１－６アルコキシル、Ｃ３－７分岐アルコキシ、ＮＨＣＯ（Ｃ１－６アルキル）、ＮＨＣＯ（Ｃ３－７分岐アルキル）、ＮＨＳＯ２（Ｃ１－６アルキル）、及びＮＨＳＯ２（Ｃ３－７分岐アルキル）からなる群から選択され、
Ｒ８ｂが、各出現時に、独立して、水素、ハロゲン、Ｃ１－６アルキル、Ｃ３－７分岐アルキル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ３－７分岐ハロアルキル、Ｃ１－６ヒドロキシアルキル、Ｃ３－７分岐ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、Ｃ１－６アルコキシル、Ｃ３－７分岐アルコキシ、ＮＨＣＯ（Ｃ１－６アルキル）、ＮＨＣＯ（Ｃ３－７分岐アルキル）、ＮＨＳＯ２（Ｃ１－６アルキル）、及びＮＨＳＯ２（Ｃ３－７分岐アルキル）からなる群から選択され、
Ｒ８ｃが、各出現時に、独立して、水素、ハロゲン、Ｃ１－６アルキル、Ｃ３－７分岐アルキル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ３－７分岐ハロアルキル、Ｃ１－６ヒドロキシアルキル、Ｃ３－７分岐ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、Ｃ１－６アルコキシル、Ｃ３－７分岐アルコキシ、ＮＨＣＯ（Ｃ１－６アルキル）、ＮＨＣＯ（Ｃ３－７分岐アルキル）、ＮＨＳＯ２（Ｃ１－６アルキル）、及びＮＨＳＯ２（Ｃ３－７分岐アルキル）からなる群から選択され、
Ｒ８ｄが、各出現時に、独立して、水素、ハロゲン、Ｃ１－６アルキル、Ｃ３－７分岐アルキル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ３－７分岐ハロアルキル、Ｃ１－６ヒドロキシアルキル、Ｃ３－７分岐ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、Ｃ１－６アルコキシル、Ｃ３－７分岐アルコキシ、ＮＨＣＯ（Ｃ１－６アルキル）、ＮＨＣＯ（Ｃ３－７分岐アルキル）、ＮＨＳＯ２（Ｃ１－６アルキル）、及びＮＨＳＯ２（Ｃ３－７分岐アルキル）からなる群から選択され、
ｑは、１、２、又は３であり、
ｚが、０、１、又は２である、式（ＸＩＩ）を有する化合物、その水和物、溶媒和物、薬学的に許容される塩、プロドラッグ、同位体異性体、又は複合体を含む。

【００７０】

より具体的な実施形態では、本開示の化合物は、式（ＸＩＩＩ）を有する化合物であって、

【化２９】

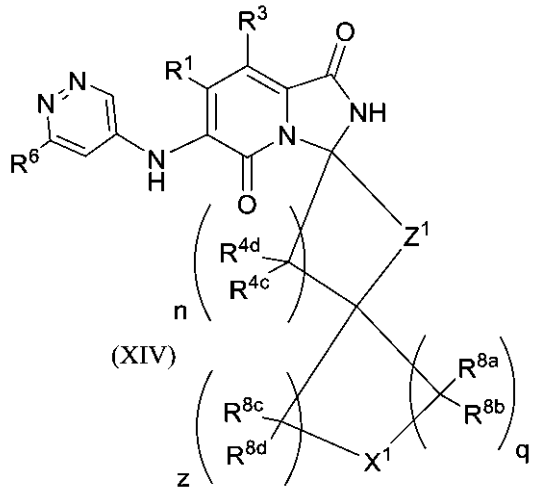


Ｒ１、Ｒ３、Ｒ４ｄ、Ｒ４ｃ、Ｚ１、Ｒ６、Ｒ８ａ、Ｒ８ｂ、Ｒ８ｃ、Ｒ８ｄ、Ｘ１、ｎ及びｚが、本明細書で定義されるとおりである、式（ＸＩＩＩ）を有する化合物、その水和物、溶媒和物、薬学的に許容される塩、プロドラッグ、同位体異性体、又は複合体を含む。

【００７１】

より具体的な実施形態では、本開示の化合物は、式（ＸＩＶ）を有する化合物であって、

【化３０】

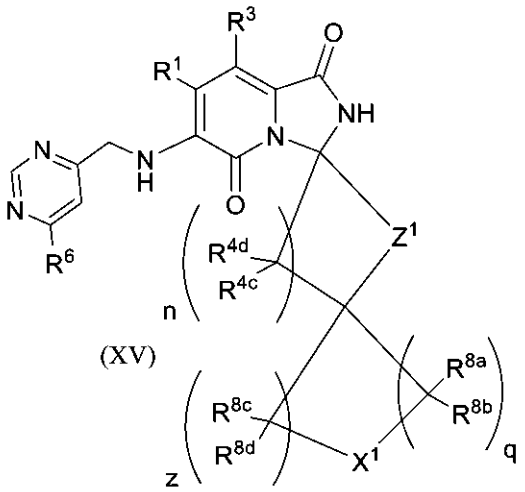


Ｒ１、Ｒ３、Ｒ４ｄ、Ｒ４ｃ、Ｚ１、Ｒ６、Ｒ８ａ、Ｒ８ｂ、Ｒ８ｃ、Ｒ８ｄ、Ｘ１、ｎ及びｚが、本明細書で定義されるとおりである、式（ＸＩＶ）を有する化合物、その水和物、溶媒和物、薬学的に許容される塩、プロドラッグ、同位体異性体、又は複合体を含む。

【００７２】

より具体的な実施形態では、本開示の化合物は、式（ＸＶ）を有する化合物であって、

【化３１】



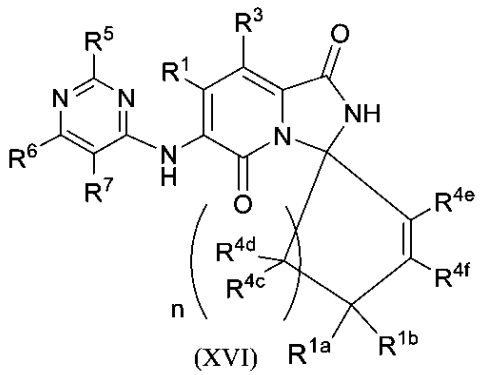
(XV)

Ｒ１、Ｒ３、Ｒ４ｄ、Ｒ４ｃ、Ｚ１、Ｒ６、Ｒ８ａ、Ｒ８ｂ、Ｒ８ｃ、Ｒ８ｄ、Ｘ１、ｎ及びｚが、本明細書で定義されるとおりである、式（ＸＶ）を有する化合物、その水和物、溶媒和物、薬学的に許容される塩、プロドラッグ、同位体異性体、又は複合体を含む。

【００７３】

より具体的な実施形態では、本開示の化合物は、式（ＸＶＩ）を有する化合物であって、

【化３２】



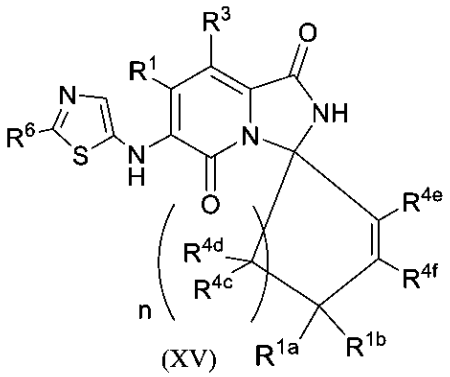
(XVI)

Ｒ１ａ、Ｒ１ｂ、Ｒ１、Ｒ３、Ｒ４ｄ、Ｒ４ｃ、Ｒ４ｅ、Ｒ４ｆ、Ｒ５、Ｒ６、Ｒ７及びｎが、本明細書で定義されるとおりである、式（ＸＶＩ）を有する化合物、その水和物、溶媒和物、薬学的に許容される塩、プロドラッグ、同位体異性体、又は複合体を含む。

【００７４】

本開示の化合物は、式（ＸＶ）を有する化合物であって、

【化３３】



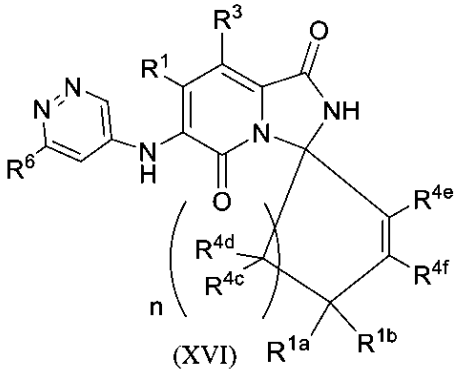
(XV)

R^{1a}、R^{1b}、R^{1}、R^{3}、R^{4d}、R^{4c}、R^{4e}、R^{4f}、R^{6}、及びｎが、本明細書で定義されるとおりである、式（ＸＶ）を有する化合物、その水和物、溶媒和物、薬学的に許容される塩、プロドラッグ、同位体異性体、又は複合体を含む。

【００７５】

より具体的な実施形態では、本開示の化合物は、式（ＸＶＩ）を有する化合物であって、

【化３４】



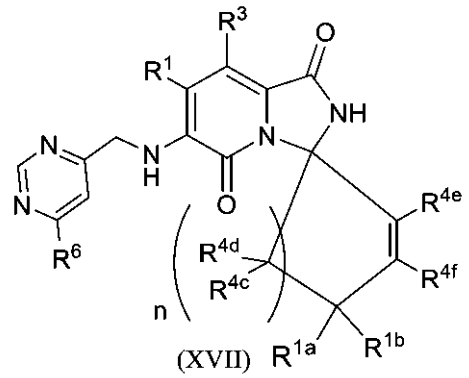
(XVI)

R^{1a}、R^{1b}、R^{1}、R^{3}、R^{4d}、R^{4c}、R^{4e}、R^{4f}、R^{6}、及びｎが、本明細書で定義されるとおりである、式（ＸＶＩ）を有する化合物、その水和物、溶媒和物、薬学的に許容される塩、プロドラッグ、同位体異性体、又は複合体を含む。

【００７６】

より具体的な実施形態では、本開示の化合物は、式（ＸＶＩＩ）を有する化合物であって、

【化３５】



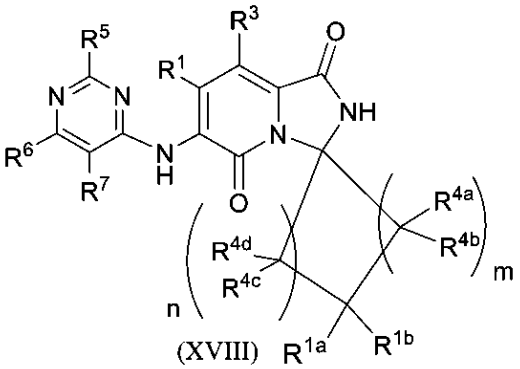
(XVII)

R^{1a}、R^{1b}、R^{1}、R^{3}、R^{4d}、R^{4c}、R^{4e}、R^{4f}、R^{6}、及びｎが、本明細書で定義されるとおりである、式（ＸＶＩＩ）を有する化合物、その水和物、溶媒和物、薬学的に許容される塩、プロドラッグ、同位体異性体、又は複合体を含む。

【００７７】

より具体的な実施形態では、本開示の化合物は、式（ＸＶＩＩＩ）を有する化合物であって、

【化３６】



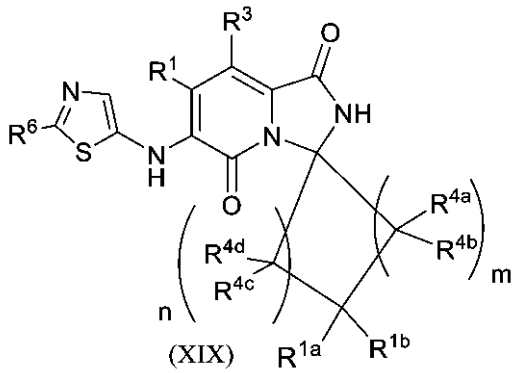
(XVIII)

Ｒ１ａ、Ｒ１ｂ、Ｒ１、Ｒ３、Ｒ４ａ、Ｒ４ｂ、Ｒ４ｄ、Ｒ４ｃ、Ｒ５、Ｒ６、Ｒ７、ｍ及びｎが、本明細書で定義されるとおりである、式（ＸＶＩＩＩ）を有する化合物、その水和物、溶媒和物、薬学的に許容される塩、プロドラッグ、同位体異性体、又は複合体を含む。

【００７８】

より具体的な実施形態では、本開示の化合物は、式（ＸＩＸ）を有する化合物であって、

【化３７】



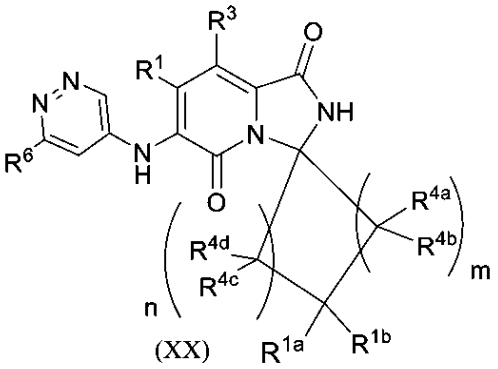
(XIX)

Ｒ１ａ、Ｒ１ｂ、Ｒ１、Ｒ３、Ｒ４ｄ、Ｒ４ｃ、Ｒ４ａ、Ｒ４ｂ、Ｒ６、ｍ及びｎが、本明細書で定義されるとおりである、式（ＸＩＸ）を有する化合物、その水和物、溶媒和物、薬学的に許容される塩、プロドラッグ、同位体異性体、又は複合体を含む。

【００７９】

より具体的な実施形態では、本開示の化合物は、式（ＸＸ）を有する化合物であって、

【化３８】



(XX)

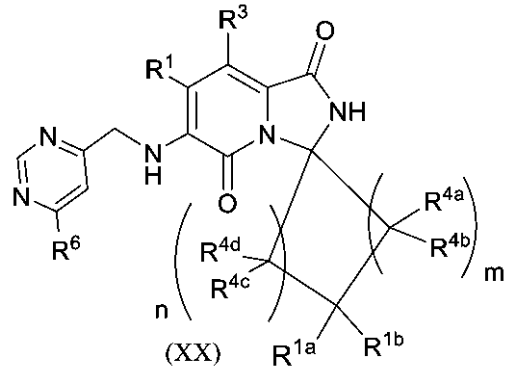
Ｒ１ａ、Ｒ１ｂ、Ｒ１、Ｒ３、Ｒ４ｄ、Ｒ４ｃ、Ｒ４ａ、Ｒ４ｂ、Ｒ６、ｍ及びｎが、本明細書で定義されるとおりである、式（ＸＸ）を有する化合物、その水和物、溶媒和物、薬

学的に許容される塩、プロドラッグ、同位体異性体、又は複合体を含む。

【００８０】

より具体的な実施形態では、本開示の化合物は、式（ＸＸ）を有する化合物であって、

【化３９】



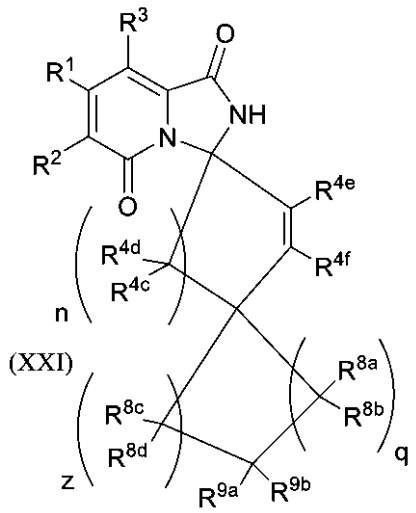
(XX)

Ｒ^{1a}、Ｒ^{1b}、Ｒ^{1}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4d}、Ｒ^{4c}、Ｒ^{4a}、Ｒ^{4b}、Ｒ^{6}、ｍ及びｎが、本明細書で定義されるとおりである、式（ＸＸ）を有する化合物、その水和物、溶媒和物、薬学的に許容される塩、プロドラッグ、同位体異性体、又は複合体を含む。

【００８１】

より具体的な実施形態では、本開示の化合物は、式（ＸＸＩ）を有する化合物であって、

【化４０】



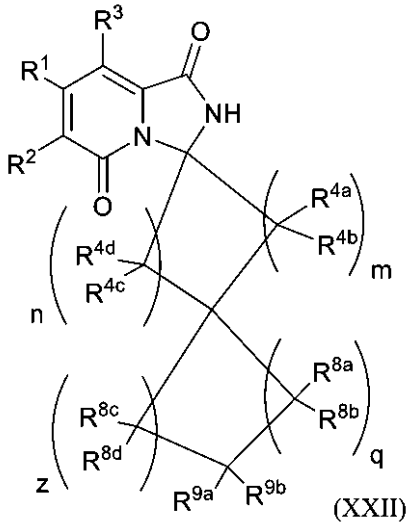
(XXI)

Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4d}、Ｒ^{4c}、Ｒ^{4e}、Ｒ^{4f}、Ｒ^{8a}、Ｒ^{8b}、Ｒ^{8c}、Ｒ^{8d}、Ｒ^{9a}、Ｒ^{9b}、ｎ、ｑ及びｚが、本明細書で定義されるとおりである、式（ＸＸＩ）を有する化合物、その水和物、溶媒和物、薬学的に許容される塩、プロドラッグ、同位体異性体、又は複合体を含む。

【００８２】

より具体的な実施形態では、本開示の化合物は、式（ＸＸＩＩ）を有する化合物であって、

【化４１】



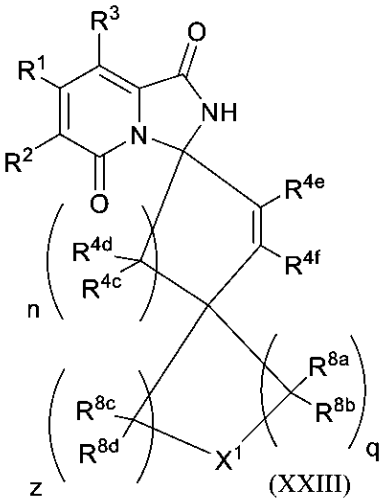
(XXII)

Ｒ１、Ｒ２、Ｒ３、Ｒ４ｄ、Ｒ４ｃ、Ｒ４ｅ、Ｒ４ｆ、Ｒ８ａ、Ｒ８ｂ、Ｒ８ｃ、Ｒ８ｄ、Ｒ９ａ、Ｒ９ｂ、ｍ、ｎ、ｑ及びｚが、本明細書で定義されるとおりである、式（ＸＸＩＩ）を有する化合物、その水和物、溶媒和物、薬学的に許容される塩、プロドラッグ、同位体異性体、又は複合体を含む。

【００８３】

より具体的な実施形態では、本開示の化合物は、式（ＸＸＩＩＩ）を有する化合物であって、

【化４２】



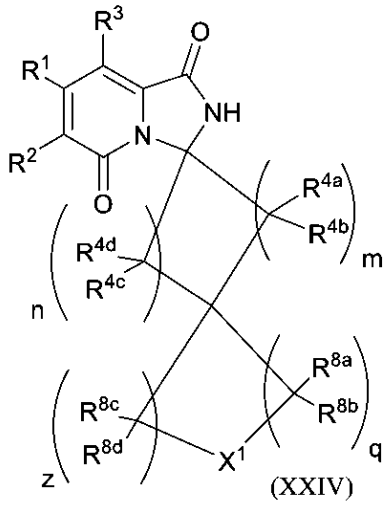
(XXIII)

Ｒ１、Ｒ２、Ｒ３、Ｒ４ｄ、Ｒ４ｃ、Ｒ４ｅ、Ｒ４ｆ、Ｒ８ａ、Ｒ８ｂ、Ｒ８ｃ、Ｒ８ｄ、Ｘ１、ｎ、ｑ及びｚが、本明細書で定義されるとおりである、式（ＸＸＩＩＩ）を有する化合物、その水和物、溶媒和物、薬学的に許容される塩、プロドラッグ、同位体異性体、又は複合体を含む。

【００８４】

より具体的な実施形態では、本開示の化合物は、式（ＸＸＩＶ）を有する化合物であって、

【化４３】



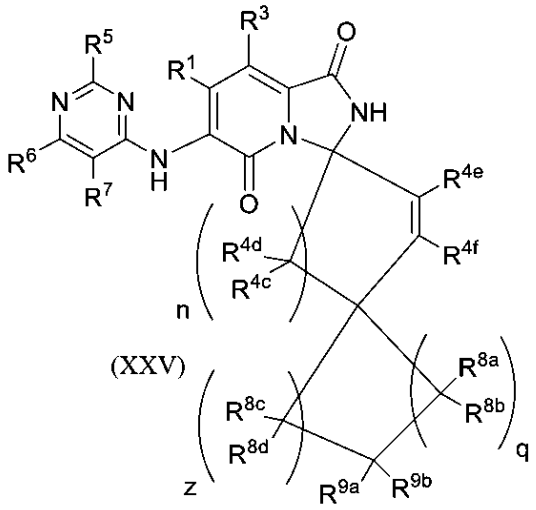
(XXIV)

Ｒ１、Ｒ２、Ｒ３、Ｒ４ｄ、Ｒ４ｃ、Ｒ４ｅ、Ｒ４ｆ、Ｒ８ａ、Ｒ８ｂ、Ｒ８ｃ、Ｒ８ｄ、Ｘ１、ｍ、ｎ、ｑ及びｚが、本明細書で定義されるとおりである、式（ＸＸＩＶ）を有する化合物、その水和物、溶媒和物、薬学的に許容される塩、プロドラッグ、同位体異性体、又は複合体を含む。

【００８５】

より具体的な実施形態では、本開示の化合物は、式（ＸＸＶ）を有する化合物であって、

【化４４】



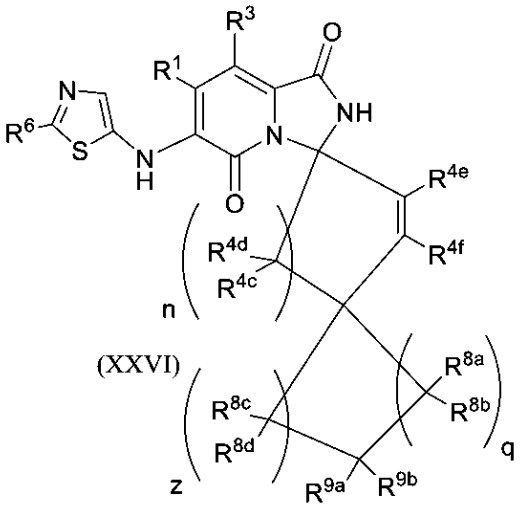
(XXV)

Ｒ１、Ｒ３、Ｒ４ｄ、Ｒ４ｃ、Ｒ４ｅ、Ｒ４ｆ、Ｒ５、Ｒ６、Ｒ７、Ｒ８ａ、Ｒ８ｂ、Ｒ８ｃ、Ｒ８ｄ、Ｒ９ａ、Ｒ９ｂ、ｎ、ｑ及びｚが、本明細書で定義されるとおりである、式（ＸＸＶ）を有する化合物、その水和物、溶媒和物、薬学的に許容される塩、プロドラッグ、同位体異性体、又は複合体を含む。

【００８６】

より具体的な実施形態では、本開示の化合物は、式（ＸＸＶＩ）を有する化合物であって、

【化４５】

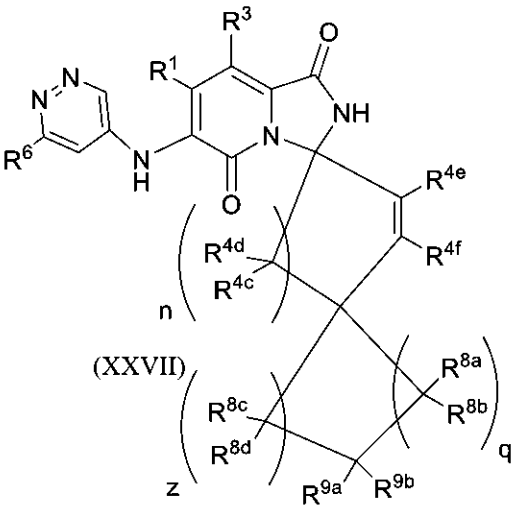


R1、R3、R4d、R4c、R4e、R4f、R6、R8a、R8b、R8c、R8d、R9a、R9b、n、q及びzが、本明細書で定義されるとおりである、式（ＸＸＶＩ）を有する化合物、その水和物、溶媒和物、薬学的に許容される塩、プロドラッグ、同位体異性体、又は複合体を含む。

【００８７】

より具体的な実施形態では、本開示の化合物は、式（ＸＸＶＩＩ）を有する化合物であって、

【化４６】

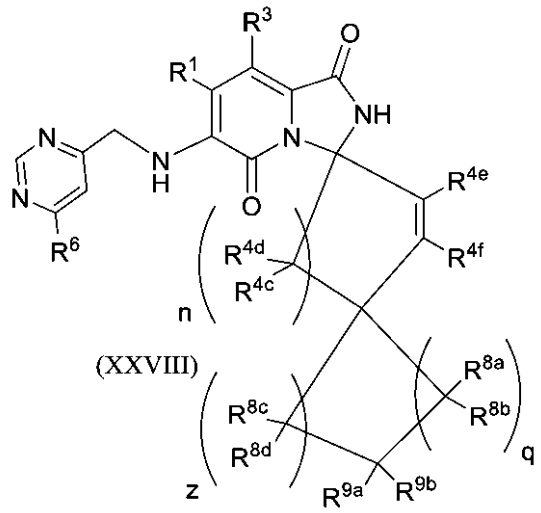


R1、R3、R4d、R4c、R4e、R4f、R6、R8a、R8b、R8c、R8d、R9a、R9b、n、q及びzが、本明細書で定義されるとおりである、式（ＸＸＶＩＩ）を有する化合物、その水和物、溶媒和物、薬学的に許容される塩、プロドラッグ、同位体異性体、又は複合体を含む。

【００８８】

より具体的な実施形態では、本開示の化合物は、式（ＸＸＶＩＩＩ）を有する化合物であって、

【化４７】



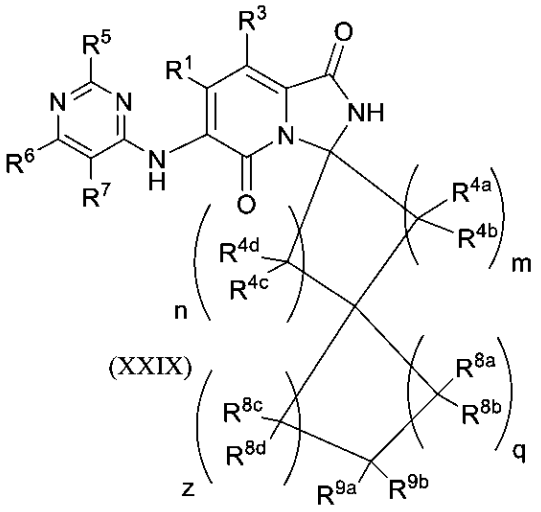
(XXVIII)

Ｒ１、Ｒ３、Ｒ４ｄ、Ｒ４ｃ、Ｒ４ｅ、Ｒ４ｆ、Ｒ６、Ｒ８ａ、Ｒ８ｂ、Ｒ８ｃ、Ｒ８ｄ、Ｒ９ａ、Ｒ９ｂ、ｎ、ｑ及びｚが、本明細書で定義されるとおりである、式（ＸＸＶＩＩＩ）を有する化合物、その水和物、溶媒和物、薬学的に許容される塩、プロドラッグ、同位体異性体、又は複合体を含む。

【００８９】

より具体的な実施形態では、本開示の化合物は、式（ＸＸＩＸ）を有する化合物であって、

【化４８】



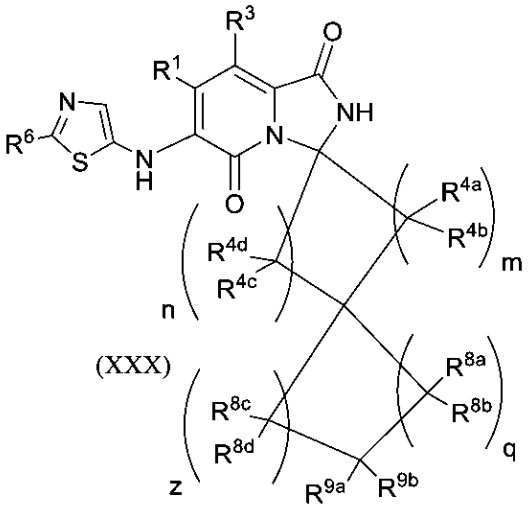
(XXIX)

Ｒ１、Ｒ３、Ｒ４ａ、Ｒ４ｂ、Ｒ４ｄ、Ｒ４ｃ、Ｒ５、Ｒ６、Ｒ７、Ｒ８ａ、Ｒ８ｂ、Ｒ８ｃ、Ｒ８ｄ、Ｒ９ａ、Ｒ９ｂ、ｍ、ｎ、ｑ及びｚが、本明細書で定義されるとおりである、式（ＸＸＩＸ）を有する化合物、その水和物、溶媒和物、薬学的に許容される塩、プロドラッグ、同位体異性体、又は複合体を含む。

【００９０】

より具体的な実施形態では、本開示の化合物は、式（ＸＸＸ）を有する化合物であって、

【化４９】



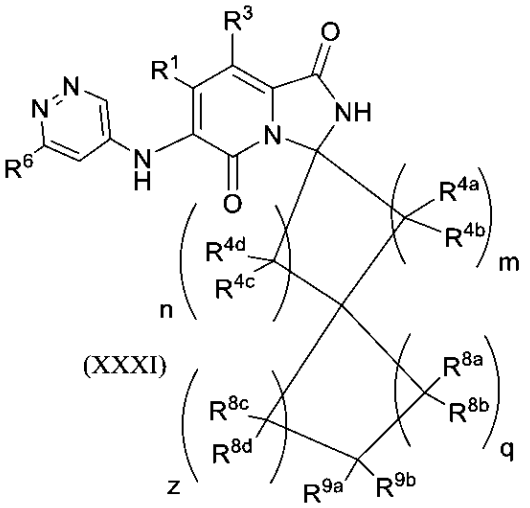
(XXX)

Ｒ１、Ｒ３、Ｒ４ａ、Ｒ４ｂ、Ｒ４ｄ、Ｒ４ｃ、Ｒ６、Ｒ８ａ、Ｒ８ｂ、Ｒ８ｃ、Ｒ８ｄ、Ｒ９ａ、Ｒ９ｂ、ｍ、ｎ、ｑ及びｚが、本明細書で定義されるとおりである、式（ＸＸＸ）を有する化合物、その水和物、溶媒和物、薬学的に許容される塩、プロドラッグ、同位体異性体、又は複合体を含む。

【００９１】

より具体的な実施形態では、本開示の化合物は、式（ＸＸＸＩ）を有する化合物であって、

【化５０】



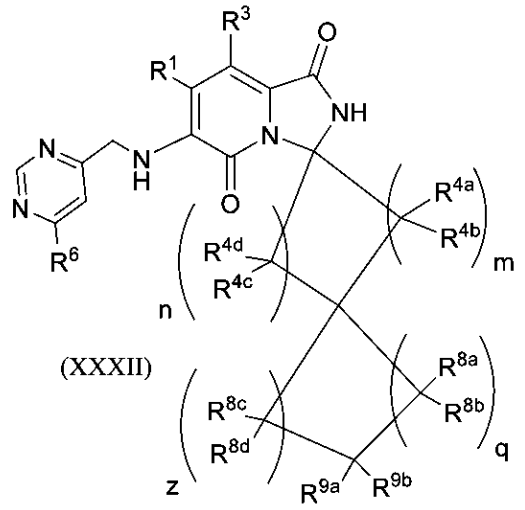
(XXXI)

Ｒ１、Ｒ３、Ｒ４ａ、Ｒ４ｂ、Ｒ４ｄ、Ｒ４ｃ、Ｒ６、Ｒ８ａ、Ｒ８ｂ、Ｒ８ｃ、Ｒ８ｄ、Ｒ９ａ、Ｒ９ｂ、ｍ、ｎ、ｑ及びｚが、本明細書で定義されるとおりである、式（ＸＸＸＩ）を有する化合物、その水和物、溶媒和物、薬学的に許容される塩、プロドラッグ、同位体異性体、又は複合体を含む。

【００９２】

より具体的な実施形態では、本開示の化合物は、式（ＸＸＸＩＩ）を有する化合物であって、

【化５１】



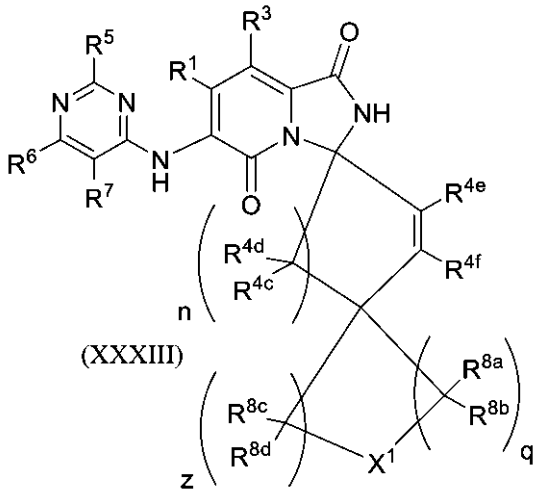
(XXXII)

Ｒ１、Ｒ３、Ｒ４ａ、Ｒ４ｂ、Ｒ４ｄ、Ｒ４ｃ、Ｒ６、Ｒ８ａ、Ｒ８ｂ、Ｒ８ｃ、Ｒ８ｄ、Ｒ９ａ、Ｒ９ｂ、ｍ、ｎ、ｑ及びｚが、本明細書で定義されるとおりである、式（ＸＸＸＩＩ）を有する化合物、その水和物、溶媒和物、薬学的に許容される塩、プロドラッグ、同位体異性体、又は複合体を含む。

【００９３】

より具体的な実施形態では、本開示の化合物は、式（ＸＸＸＩＩＩ）を有する化合物であって、

【化５２】



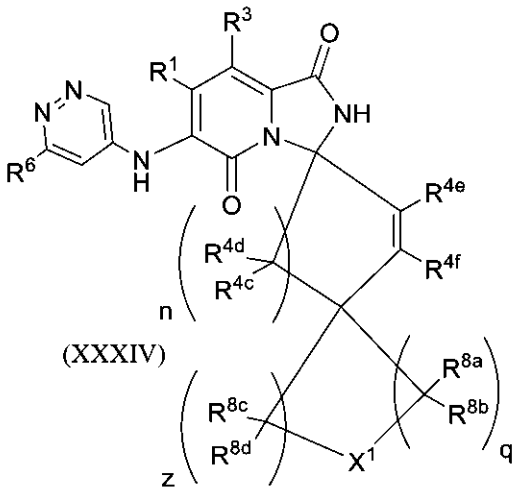
(XXXIII)

Ｒ１、Ｒ３、Ｒ４ｄ、Ｒ４ｃ、Ｒ４ｅ、Ｒ４ｆ、Ｒ５、Ｒ６、Ｒ７、Ｒ８ａ、Ｒ８ｂ、Ｒ８ｃ、Ｒ８ｄ、Ｘ１、ｎ、ｑ及びｚが、本明細書で定義されるとおりである、式（ＸＸＸＩＩＩ）を有する化合物、その水和物、溶媒和物、薬学的に許容される塩、プロドラッグ、同位体異性体、又は複合体を含む。

【００９４】

より具体的な実施形態では、本開示の化合物は、式（ＸＸＸＩＶ）を有する化合物であって、

【化５３】

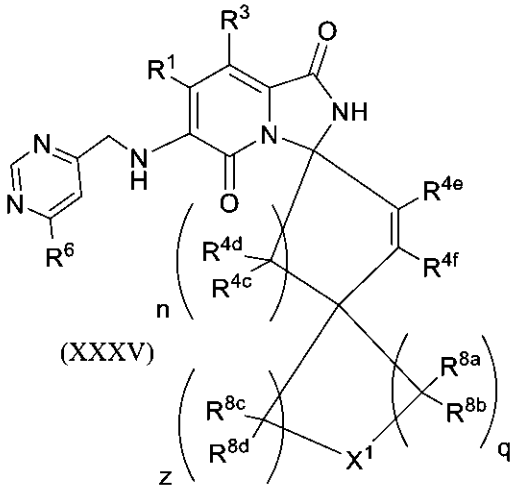


Ｒ１、Ｒ３、Ｒ４ｄ、Ｒ４ｃ、Ｒ４ｅ、Ｒ４ｆ、Ｒ６、Ｒ８ａ、Ｒ８ｂ、Ｒ８ｃ、Ｒ８ｄ、Ｘ１、ｎ、ｑ及びｚが、本明細書で定義されるとおりである、式（ＸＸＸＩＶ）を有する化合物、その水和物、溶媒和物、薬学的に許容される塩、プロドラッグ、同位体異性体、又は複合体を含む。

【００９５】

より具体的な実施形態では、本開示の化合物は、式（ＸＸＸＶ）を有する化合物であって、

【化５４】

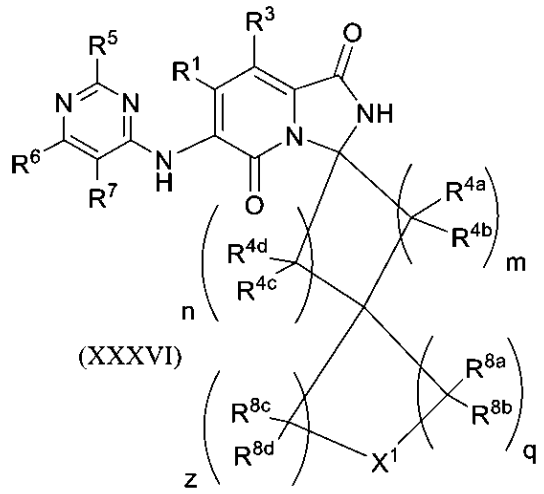


Ｒ１、Ｒ３、Ｒ４ｄ、Ｒ４ｃ、Ｒ４ｅ、Ｒ４ｆ、Ｒ６、Ｒ８ａ、Ｒ８ｂ、Ｒ８ｃ、Ｒ８ｄ、Ｘ１、ｎ、ｑ及びｚが、本明細書で定義されるとおりである、式（ＸＸＸＶ）を有する化合物、その水和物、溶媒和物、薬学的に許容される塩、プロドラッグ、同位体異性体、又は複合体を含む。

【００９６】

より具体的な実施形態では、本開示の化合物は、式（ＸＸＸＶＩ）を有する化合物であって、

【化５５】



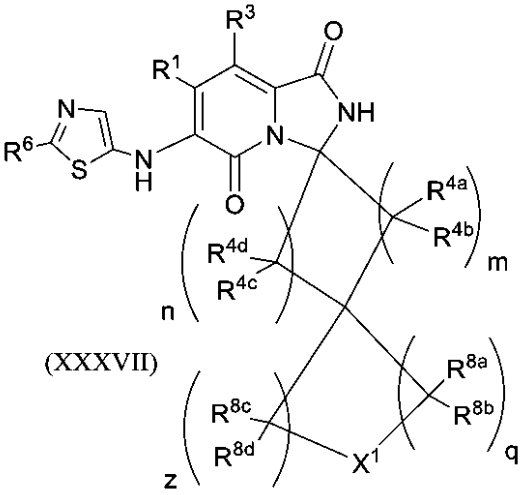
(XXXVI)

Ｒ１、Ｒ３、Ｒ４ｄ、Ｒ４ｃ、Ｒ４ａ、Ｒ４ｂ、Ｒ５、Ｒ６、Ｒ７、Ｒ８ａ、Ｒ８ｂ、Ｒ８ｃ、Ｒ８ｄ、Ｘ１、ｍ、ｎ、ｑ及びｚが、本明細書で定義されるとおりである、式（ＸＸＸＶＩ）を有する化合物、その水和物、溶媒和物、薬学的に許容される塩、プロドラッグ、同位体異性体、又は複合体を含む。

【００９７】

より具体的な実施形態では、本開示の化合物は、式（ＸＸＸＶＩＩ）を有する化合物であって、

【化５６】



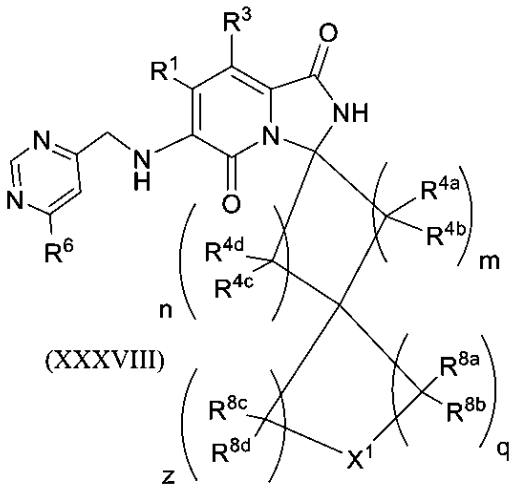
(XXXVII)

Ｒ１、Ｒ３、Ｒ４ｄ、Ｒ４ｃ、Ｒ４ａ、Ｒ４ｂ、Ｒ６、Ｒ８ａ、Ｒ８ｂ、Ｒ８ｃ、Ｒ８ｄ、Ｘ１、ｍ、ｎ、ｑ及びｚが、本明細書で定義されるとおりである、式（ＸＸＸＶＩＩ）を有する化合物、その水和物、溶媒和物、薬学的に許容される塩、プロドラッグ、同位体異性体、又は複合体を含む。

【００９８】

より具体的な実施形態では、本開示の化合物は、式（ＸＸＸＶＩＩＩ）を有する化合物であって、

【化５７】



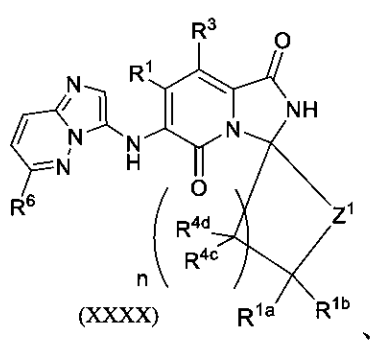
(XXXVIII)

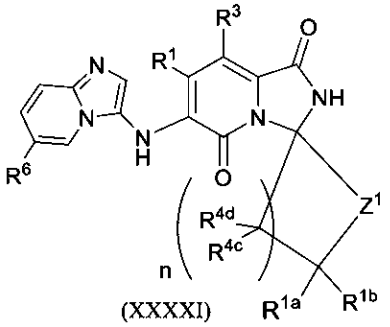
Ｒ１、Ｒ３、Ｒ４ｄ、Ｒ４ｃ、Ｒ４ａ、Ｒ４ｂ、Ｒ６、Ｒ８ａ、Ｒ８ｂ、Ｒ８ｃ、Ｒ８ｄ、Ｘ１、ｍ、ｎ、ｑ及びｚが、本明細書で定義されるとおりである、式（ＸＸＸＶＩＩＩ）を有する化合物、その水和物、溶媒和物、薬学的に許容される塩、プロドラッグ、同位体異性体、又は複合体を含む。

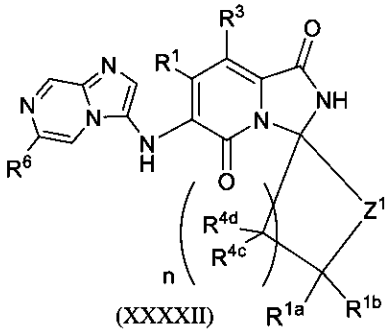
【００９９】

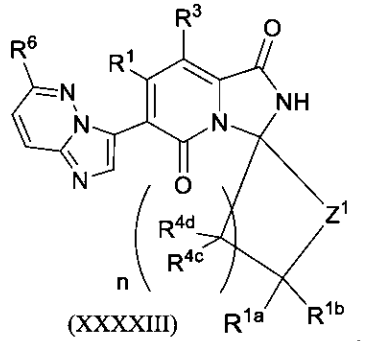
より具体的な実施形態では、本開示の化合物は、式（ＸＸＸＶＩＩＩＩ）～（ＬＩ）を有する化合物であって、

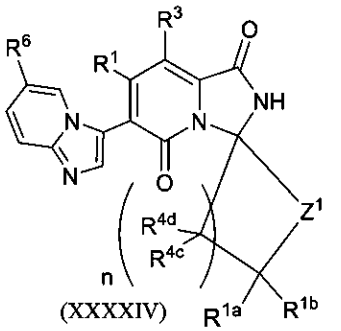
【化５８】

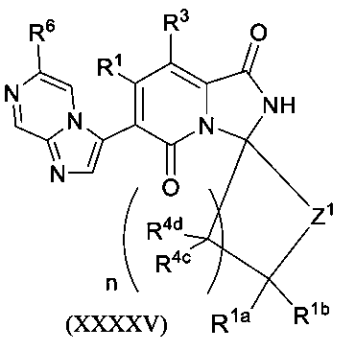

(XXXX)、

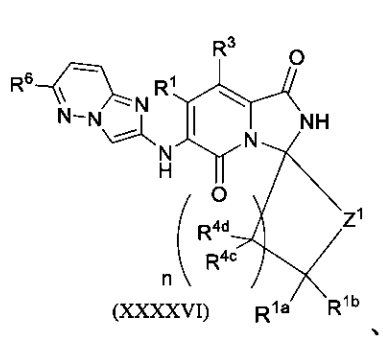

(XXXXI)、

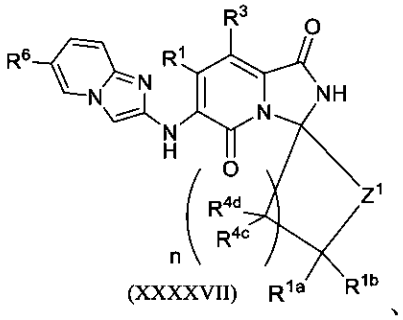

(XXXXII)、

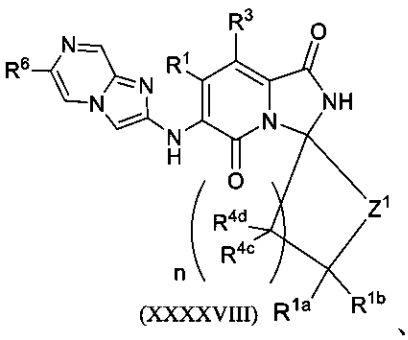

(XXXXIII)、

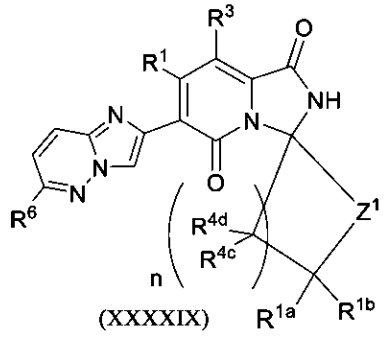

(XXXXIV)、

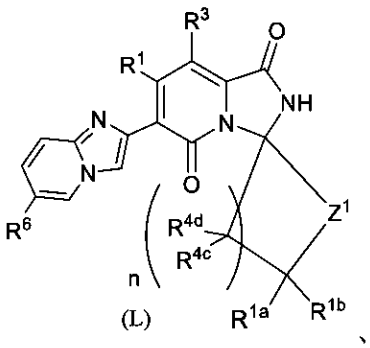

(XXXXV)、

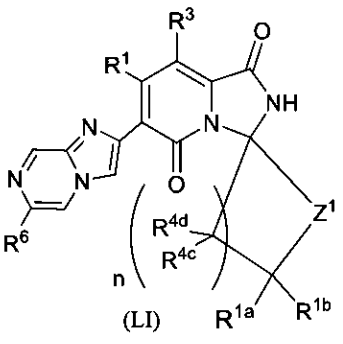

(XXXXVI)、


(XXXXVII)、


(XXXXVIII)、


(XXXXIX)、


(L)、


(LI)、

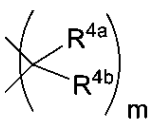
【０１００】

その水和物、溶媒和物、薬学的に許容される塩、プロドラッグ、同位体異性体、及び複合体を含む。

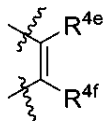
【０１０１】

いくつかの実施形態では、Ｚ^{1}は、

【化５９】

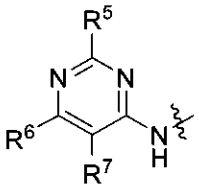


である。
【０１０２】
いくつかの実施形態では、Z^1は、
【化６０】



である。
【０１０３】
いくつかの実施形態では、R^1は、水素である。
【０１０４】
いくつかの実施形態では、R^1は、ハロゲンである。
【０１０５】
いくつかの実施形態では、R^1は、C_{1-6}アルキルである。
【０１０６】
いくつかの実施形態では、R^1は、C_{3-7}分岐アルキルである。
【０１０７】
いくつかの実施形態では、R^1は、C_{1-6}ハロアルキルである。
【０１０８】
いくつかの実施形態では、R^1は、C_{3-7}分岐ハロアルキルである。
【０１０９】
いくつかの実施形態では、R^1は、C_{1-6}ヒドロキシアルキルである。
【０１１０】
いくつかの実施形態では、R^1は、C_{3-7}分岐ヒドロキシアルキルである。
【０１１１】
いくつかの実施形態では、R^1は、シアノである。
【０１１２】
いくつかの実施形態では、R^1は、C_{1-6}アルコキシルである。
【０１１３】
いくつかの実施形態では、R^1は、C_{3-7}分岐アルコキシである。
【０１１４】
いくつかの実施形態では、R^1は、ヒドロキシである。
【０１１５】
いくつかの実施形態では、R^1は、C_{3-6}シクロアルキルである。
【０１１６】
いくつかの実施形態では、R^1は、ハロゲン、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、及びC_{1-6}ヒドロキシアルキルからなる群から選択される１個の置換基で置換されるC_{3-6}シクロアルキルである。
【０１１７】
いくつかの実施形態では、R^1は、ハロゲン、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、及びC_{1-6}ヒドロキシアルキルからなる群から選択される２個の置換基で置換されるC_{3-6}シクロアルキルである。
【０１１８】
いくつかの実施形態では、R^1は、ハロゲン、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、及びC_{1-6}ヒドロキシアルキルからなる群から選択される３個の置換基で置換されるC_{3-6}シクロアルキルである。
【０１１９】
いくつかの実施形態では、R^2は、

【化６１】

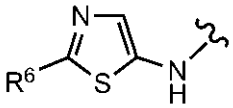


である。

【０１２０】

いくつかの実施形態では、Ｒ^{2}は、

【化６２】

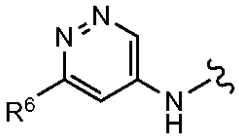


である。

【０１２１】

いくつかの実施形態では、Ｒ^{2}は、

【化６３】

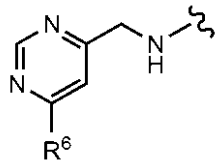


である。

【０１２２】

いくつかの実施形態では、Ｒ^{2}は、

【化６４】

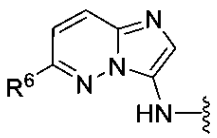


である。

【０１２３】

いくつかの実施形態では、Ｒ^{2}は、

【化６５】

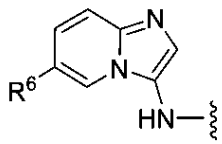


である。

【０１２４】

いくつかの実施形態では、Ｒ^{2}は、

【化６６】

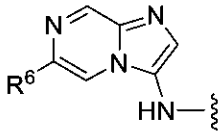


である。

【０１２５】

いくつかの実施形態では、Ｒ^{2}は、

【化６７】

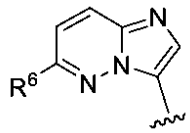


である。

【０１２６】

いくつかの実施形態では、Ｒ^{2}は、

【化６８】

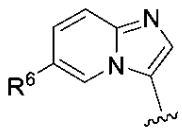


である。

【０１２７】

いくつかの実施形態では、Ｒ^{2}は、

【化６９】

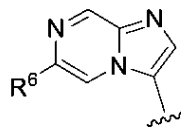


である。

【０１２８】

いくつかの実施形態では、Ｒ^{2}は、

【化７０】

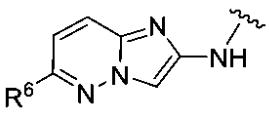


である。

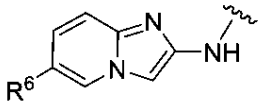
【０１２９】

いくつかの実施形態では、Ｒ^{2}は、

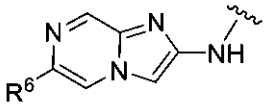
【化７１】



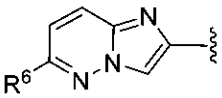
である。
【０１３０】
いくつかの実施形態では、R^2は、
【化７２】



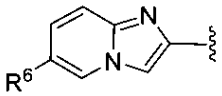
である。
【０１３１】
いくつかの実施形態では、R^2は、
【化７３】



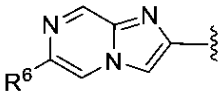
である。
【０１３２】
いくつかの実施形態では、R^2は、
【化７４】



である。
【０１３３】
いくつかの実施形態では、R^2は、
【化７５】



である。
【０１３４】
いくつかの実施形態では、R^2は、
【化７６】



である。
【０１３５】
いくつかの実施形態では、R^3は、水素である。
【０１３６】
いくつかの実施形態では、R^3は、ハロゲンである。
【０１３７】
いくつかの実施形態では、R^3は、C_{1-6}アルキルである。
【０１３８】
いくつかの実施形態では、R^3は、C_{3-7}分岐アルキルである。
【０１３９】

いくつかの実施形態では、R^3は、C_{1-6}ハロアルキルである。
【０１４０】
いくつかの実施形態では、R^3は、C_{3-7}分岐ハロアルキルである。
【０１４１】
いくつかの実施形態では、R^3は、C_{1-6}ヒドロキシアルキルである。
【０１４２】
いくつかの実施形態では、R^3は、C_{3-7}分岐ヒドロキシアルキルである。
【０１４３】
いくつかの実施形態では、R^3は、シアノである。
【０１４４】
いくつかの実施形態では、R^3は、C_{1-6}アルコキシルである。
【０１４５】
いくつかの実施形態では、R^3は、C_{3-7}分岐アルコキシである。
【０１４６】
いくつかの実施形態では、R^3は、ヒドロキシである。
【０１４７】
いくつかの実施形態では、R^3は、C_{3-6}シクロアルキルである。
【０１４８】
いくつかの実施形態では、R^3は、ハロゲン、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、及びC_{1-6}ヒドロキシアルキルからなる群から選択される１個の置換基で置換されるC_{3-6}シクロアキルである。
【０１４９】
いくつかの実施形態では、R^3は、ハロゲン、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、及びC_{1-6}ヒドロキシアルキルからなる群から選択される２個の置換基で置換されるC_{3-6}シクロアキルである。
【０１５０】
いくつかの実施形態では、R^3は、ハロゲン、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、及びC_{1-6}ヒドロキシアルキルからなる群から選択される３個の置換基で置換されるC_{3-6}シクロアキルである。
【０１５１】
いくつかの実施形態では、R^{4a}は、水素である。
【０１５２】
いくつかの実施形態では、R^{4a}は、ハロゲンである。
【０１５３】
いくつかの実施形態では、R^{4a}は、C_{1-6}アルキルである。
【０１５４】
いくつかの実施形態では、R^{4a}は、C_{3-7}分岐アルキルである。
【０１５５】
いくつかの実施形態では、R^{4a}は、C_{1-6}ハロアルキルである。
【０１５６】
いくつかの実施形態では、R^{4a}は、C_{3-7}分岐ハロアルキルである。
【０１５７】
いくつかの実施形態では、R^{4a}は、ヒドロキシである。
【０１５８】
いくつかの実施形態では、R^{4a}は、C_{1-6}アルコキシルである。
【０１５９】
いくつかの実施形態では、R^{4a}は、C_{3-7}分岐アルコキシである。
【０１６０】
いくつかの実施形態では、R^{4a}は、ＮＨＣＯ（C_{1-6}アルキル）である。
【０１６１】

いくつかの実施形態では、R^{4a}は、ＮＨＣＯ（C_{3-7}分岐アルキル）である。
【０１６２】
いくつかの実施形態では、R^{4a}は、ＮＨＣＯ（C_{3-7}シクロアルキル）である。
【０１６３】
いくつかの実施形態では、R^{4a}は、ＮＨＳＯ$_2$（C_{1-6}アルキル）である。
【０１６４】
いくつかの実施形態では、R^{4a}は、ＮＨＳＯ$_2$（C_{3-7}分岐アルキル）である。
【０１６５】
いくつかの実施形態では、R^{4a}は、ＮＨＳＯ$_2$（C_{3-7}シクロアルキル）である。
【０１６６】
いくつかの実施形態では、R^{4b}は、水素である。
【０１６７】
いくつかの実施形態では、R^{4b}は、ハロゲンである。
【０１６８】
いくつかの実施形態では、R^{4b}は、C_{1-6}アルキルである。
【０１６９】
いくつかの実施形態では、R^{4b}は、C_{3-7}分岐アルキルである。
【０１７０】
いくつかの実施形態では、R^{4b}は、C_{1-6}ハロアルキルである。
【０１７１】
いくつかの実施形態では、R^{4b}は、C_{3-7}分岐ハロアルキルである。
【０１７２】
いくつかの実施形態では、R^{4b}は、ヒドロキシである。
【０１７３】
いくつかの実施形態では、R^{4b}は、C_{1-6}アルコキシルである。
【０１７４】
いくつかの実施形態では、R^{4b}は、C_{3-7}分岐アルコキシである。
【０１７５】
いくつかの実施形態では、R^{4b}は、ＮＨＣＯ（C_{1-6}アルキル）である。
【０１７６】
いくつかの実施形態では、R^{4b}は、ＮＨＣＯ（C_{3-7}分岐アルキル）である。
【０１７７】
いくつかの実施形態では、R^{4b}は、ＮＨＣＯ（C_{3-7}シクロアルキル）である。
【０１７８】
いくつかの実施形態では、R^{4b}は、ＮＨＳＯ$_2$（C_{1-6}アルキル）である。
【０１７９】
いくつかの実施形態では、R^{4b}は、ＮＨＳＯ$_2$（C_{3-7}分岐アルキル）である。
【０１８０】
いくつかの実施形態では、R^{4b}は、ＮＨＳＯ$_2$（C_{3-7}シクロアルキル）である。
【０１８１】
いくつかの実施形態では、R^{4c}は、水素である。
【０１８２】
いくつかの実施形態では、R^{4c}は、ハロゲンである。
【０１８３】
いくつかの実施形態では、R^{4c}は、C_{1-6}アルキルである。
【０１８４】
いくつかの実施形態では、R^{4c}は、C_{3-7}分岐アルキルである。
【０１８５】
いくつかの実施形態では、R^{4c}は、C_{1-6}ハロアルキルである。
【０１８６】

いくつかの実施形態では、R^{4c}は、C_{3-7}分岐ハロアルキルである。
【０１８７】
いくつかの実施形態では、R^{4c}は、ヒドロキシである。
【０１８８】
いくつかの実施形態では、R^{4c}は、C_{1-6}アルコキシルである。
【０１８９】
いくつかの実施形態では、R^{4c}は、C_{3-7}分岐アルコキシである。
【０１９０】
いくつかの実施形態では、R^{4c}は、ＮＨＣＯ（C_{1-6}アルキル）である。
【０１９１】
いくつかの実施形態では、R^{4c}は、ＮＨＣＯ（C_{3-7}分岐アルキル）である。
【０１９２】
いくつかの実施形態では、R^{4c}は、ＮＨＣＯ（C_{3-7}シクロアルキル）である。
【０１９３】
いくつかの実施形態では、R^{4c}は、$NHSO_2$（C_{1-6}アルキル）である。
【０１９４】
いくつかの実施形態では、R^{4c}は、$NHSO_2$（C_{3-7}分岐アルキル）である。
【０１９５】
いくつかの実施形態では、R^{4c}は、$NHSO_2$（C_{3-7}シクロアルキル）である。
【０１９６】
いくつかの実施形態では、R^{4d}は、水素である。
【０１９７】
いくつかの実施形態では、R^{4d}は、ハロゲンである。
【０１９８】
いくつかの実施形態では、R^{4d}は、C_{1-6}アルキルである。
【０１９９】
いくつかの実施形態では、R^{4d}は、C_{3-7}分岐アルキルである。
【０２００】
いくつかの実施形態では、R^{4d}は、C_{1-6}ハロアルキルである。
【０２０１】
いくつかの実施形態では、R^{4d}は、C_{3-7}分岐ハロアルキルである。
【０２０２】
いくつかの実施形態では、R^{4d}は、ヒドロキシである。
【０２０３】
いくつかの実施形態では、R^{4d}は、C_{1-6}アルコキシルである。
【０２０４】
いくつかの実施形態では、R^{4d}は、C_{3-7}分岐アルコキシである。
【０２０５】
いくつかの実施形態では、R^{4d}は、ＮＨＣＯ（C_{1-6}アルキル）である。
【０２０６】
いくつかの実施形態では、R^{4d}は、ＮＨＣＯ（C_{3-7}分岐アルキル）である。
【０２０７】
いくつかの実施形態では、R^{4d}は、ＮＨＣＯ（C_{3-7}シクロアルキル）である。
【０２０８】
いくつかの実施形態では、R^{4d}は、$NHSO_2$（C_{1-6}アルキル）である。
【０２０９】
いくつかの実施形態では、R^{4d}は、$NHSO_2$（C_{3-7}分岐アルキル）である。
【０２１０】
いくつかの実施形態では、R^{4d}は、$NHSO_2$（C_{3-7}シクロアルキル）である。
【０２１１】

いくつかの実施形態では、R^{4e}は、水素である。

【０２１２】

いくつかの実施形態では、R^{4e}は、ハロゲンである。

【０２１３】

いくつかの実施形態では、R^{4e}は、C_{1-6}アルキルである。

【０２１４】

いくつかの実施形態では、R^{4e}は、C_{3-7}分岐アルキルである。

【０２１５】

いくつかの実施形態では、R^{4e}は、C_{1-6}ハロアルキルである。

【０２１６】

いくつかの実施形態では、R^{4e}は、C_{3-7}分岐ハロアルキルである。

【０２１７】

いくつかの実施形態では、R^{4f}は、水素である。

【０２１８】

いくつかの実施形態では、R^{4f}は、ハロゲンである。

【０２１９】

いくつかの実施形態では、R^{4f}は、C_{1-6}アルキルである。

【０２２０】

いくつかの実施形態では、R^{4f}は、C_{3-7}分岐アルキルである。

【０２２１】

いくつかの実施形態では、R^{4f}は、C_{1-6}ハロアルキルである。

【０２２２】

いくつかの実施形態では、R^{4f}は、C_{3-7}分岐ハロアルキルである。

【０２２３】

いくつかの実施形態では、R^{1a}とR^{1b}は一緒になって、任意選択的に置換された３員環を形成する。

【０２２４】

いくつかの実施形態では、R^{1a}とR^{1b}は一緒になって、任意選択的に置換された４員環を形成する。

【０２２５】

いくつかの実施形態では、R^{1a}とR^{1b}は一緒になって、任意選択的に置換された５員環を形成する。

【０２２６】

いくつかの実施形態では、R^{1a}とR^{1b}は一緒になって、任意選択的に置換された６員環を形成する。

【０２２７】

いくつかの実施形態では、R^{1a}とR^{1b}は一緒になって、任意選択的に置換された７員環を形成する。

【０２２８】

いくつかの実施形態では、R^{1a}とR^{1b}は一緒になって、X^1基を含有する任意選択的に置換された３員環を形成する。

【０２２９】

いくつかの実施形態では、R^{1a}とR^{1b}は一緒になって、X^1基を含有する任意選択的に置換された４員環を形成する。

【０２３０】

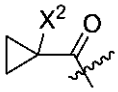
いくつかの実施形態では、R^{1a}とR^{1b}は一緒になって、X^1基を含有する任意選択的に置換された５員環を形成する。

【０２３１】

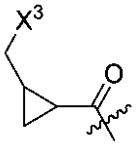
いくつかの実施形態では、R^{1a}とR^{1b}は一緒になって、X^1基を含有する任意選択的に置換された６員環を形成する。

【０２３２】
いくつかの実施形態では、R^{1a}とR^{1b}は一緒になって、X^1基を含有する任意選択的に置換された７員環を形成する。
【０２３３】
いくつかの実施形態では、X^1は、CF_2である。
【０２３４】
いくつかの実施形態では、X^1は、$CHCO_2R^{12}$である。
【０２３５】
いくつかの実施形態では、X^1は、Ｏである。
【０２３６】
いくつかの実施形態では、X^1は、ＮＨである。
【０２３７】
いくつかの実施形態では、X^1は、NR^8である。
【０２３８】
いくつかの実施形態では、X^1は、SO_2である。
【０２３９】
いくつかの実施形態では、ｍは、０である。
【０２４０】
いくつかの実施形態では、ｍは、１である。
【０２４１】
いくつかの実施形態では、ｍは、２である。
【０２４２】
いくつかの実施形態では、ｎは、１である。
【０２４３】
いくつかの実施形態では、ｎは、２である。
【０２４４】
いくつかの実施形態では、ｎは、３である。
【０２４５】
いくつかの実施形態では、R^5は、水素である。
【０２４６】
いくつかの実施形態では、R^5は、ハロゲンである。
【０２４７】
いくつかの実施形態では、R^5は、C_{1-6}アルキルである。
【０２４８】
いくつかの実施形態では、R^5は、C_{3-7}分岐アルキルである。
【０２４９】
いくつかの実施形態では、R^5は、C_{1-6}ハロアルキルである。
【０２５０】
いくつかの実施形態では、R^5は、C_{3-7}分岐ハロアルキルである。
【０２５１】
いくつかの実施形態では、R^5は、C_{1-6}アルコキシルである。
【０２５２】
いくつかの実施形態では、R^5は、C_{3-7}分岐アルコキシである。
【０２５３】
いくつかの実施形態では、R^5は、ヒドロキシである。
【０２５４】
いくつかの実施形態では、R^6は、水素である。
【０２５５】
いくつかの実施形態では、R^6は、NH_2である。
【０２５６】

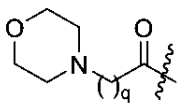
いくつかの実施形態では、R^6は、NHR^{6a}である。
【０２５７】
いくつかの実施形態では、R^6は、$NHCH_2CH_2OH$である。
【０２５８】
いくつかの実施形態では、R^6は、$NHCH_2CH_2NHSO_2Me$である。
【０２５９】
いくつかの実施形態では、R^6は、C_{1-6}アルコキシルである。
【０２６０】
いくつかの実施形態では、R^6は、C_{3-7}分岐アルコキシである。
【０２６１】
いくつかの実施形態では、R^6は、ヒドロキシである。
【０２６２】
いくつかの実施形態では、R^{6a}は、－（ＣＯ）C_{1-6}アルキルである。
【０２６３】
いくつかの実施形態では、R^{6a}は、－（ＣＯ）C_{3-7}分岐アルキルである。
【０２６４】
いくつかの実施形態では、R^{6a}は、－（ＣＯ）C_{1-6}ヒドロキシアルキルである。
【０２６５】
いくつかの実施形態では、R^{6a}は、
【化７７】



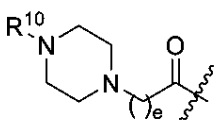
である。
【０２６６】
いくつかの実施形態では、R^{6a}は、
【化７８】



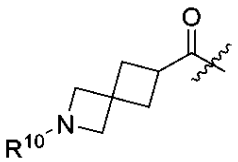
である。
【０２６７】
いくつかの実施形態では、R^{6a}は、
【化７９】



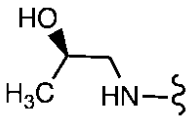
である。
【０２６８】
いくつかの実施形態では、R^{6a}は、
【化８０】



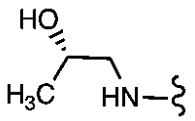
である。
【０２６９】
いくつかの実施形態では、R^{6a}は、
【化８１】



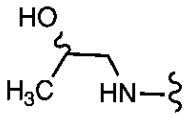
である。
【０２７０】
いくつかの実施形態では、R^{6a}は、
【化８２】



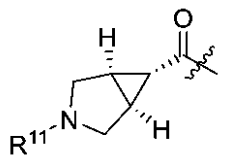
である。
【０２７１】
いくつかの実施形態では、R^{6a}は、
【化８３】



である。
【０２７２】
いくつかの実施形態では、R^{6a}は、
【化８４】

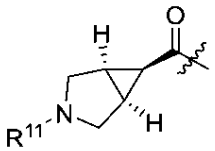


である。
【０２７３】
いくつかの実施形態では、R^{6a}は、
【化８５】



である。
【０２７４】
いくつかの実施形態では、R^{6a}は、

【化８６】



である。

【０２７５】

いくつかの実施形態では、ｑは、１である。

【０２７６】

いくつかの実施形態では、ｑは、２である。

【０２７７】

いくつかの実施形態では、ｑは、３である。

【０２７８】

いくつかの実施形態では、ｑは、４である。

【０２７９】

いくつかの実施形態では、ｑは、５である。

【０２８０】

いくつかの実施形態では、ｑは、６である。

【０２８１】

いくつかの実施形態では、ｅは、１である。

【０２８２】

いくつかの実施形態では、ｅは、２である。

【０２８３】

いくつかの実施形態では、ｅは、３である。

【０２８４】

いくつかの実施形態では、ｅは、４である。

【０２８５】

いくつかの実施形態では、ｅは、５である。

【０２８６】

いくつかの実施形態では、ｅは、６である。

【０２８７】

いくつかの実施形態では、X^2は、水素である。

【０２８８】

いくつかの実施形態では、X^2は、ハロゲンである。

【０２８９】

いくつかの実施形態では、X^2は、C_{1-6}アルキルである。

【０２９０】

いくつかの実施形態では、X^2は、C_{3-7}分岐アルキルである。

【０２９１】

いくつかの実施形態では、X^2は、C_1-C_6ハロアルキルである。

【０２９２】

いくつかの実施形態では、X^2は、C_{3-7}分岐ハロアルキルである。

【０２９３】

いくつかの実施形態では、X^2は、ヒドロキシである。

【０２９４】

いくつかの実施形態では、X^2は、C_{1-6}ヒドロキシアルキルである。

【０２９５】

いくつかの実施形態では、X^2は、C_{3-7}分岐ヒドロキシアルキルである。

【０２９６】

いくつかの実施形態では、X^2は、C_{1-6}アルコキシである。
【０２９７】
いくつかの実施形態では、X^2は、C_{3-7}分岐アルコキシである。
【０２９８】
いくつかの実施形態では、X^2は、C_{1-6}ハロアルコキシである。
【０２９９】
いくつかの実施形態では、X^2は、C_{3-7}分岐ハロアルコキシである。
【０３００】
いくつかの実施形態では、X^2は、NH_2である。
【０３０１】
いくつかの実施形態では、X^2は、NH（C_{1-6}ａｌｋｙｌ）である。
【０３０２】
いくつかの実施形態では、X^2は、N（C_{1-6}ａｌｋｙｌ）$_2$である。
【０３０３】
いくつかの実施形態では、X^2は、C_{1-5}（ＣＯＯＨ）である。
【０３０４】
いくつかの実施形態では、X^2は、C_{1-6}（$NHSO_2Me$）である。
【０３０５】
いくつかの実施形態では、X^3は、水素である。
【０３０６】
いくつかの実施形態では、X^3は、ハロゲンである。
【０３０７】
いくつかの実施形態では、X^3は、C_{1-5}アルキルである。
【０３０８】
いくつかの実施形態では、X^3は、C_{3-7}分岐アルキルである。
【０３０９】
いくつかの実施形態では、X^3は、C_{1-5}ハロアルキルである。
【０３１０】
いくつかの実施形態では、X^3は、C_{3-7}分岐ハロアルキルである。
【０３１１】
いくつかの実施形態では、X^3は、ヒドロキシである。
【０３１２】
いくつかの実施形態では、X^3は、C_{1-5}ヒドロキシアルキルである。
【０３１３】
いくつかの実施形態では、X^3は、C_{3-7}分岐ヒドロキシアルキルである。
【０３１４】
いくつかの実施形態では、X^3は、C_{1-5}アルコキシである。
【０３１５】
いくつかの実施形態では、X^3は、C_{3-7}分岐アルコキシである。
【０３１６】
いくつかの実施形態では、X^3は、C_{1-5}ハロアルコキシである。
【０３１７】
いくつかの実施形態では、X^3は、C_{3-7}分岐ハロアルコキシである。
【０３１８】
いくつかの実施形態では、X^3は、NH_2である。
【０３１９】
いくつかの実施形態では、X^3は、NH（C_{1-6}アルキル）である。
【０３２０】
いくつかの実施形態では、X^3は、N（C_{1-6}アルキル）$_2$である。
【０３２１】

いくつかの実施形態では、X^3は、ＣＯＯＨである。
【０３２２】
いくつかの実施形態では、X^3は、C_{1-5}（ＣＯＯＨ）である。
【０３２３】
いくつかの実施形態では、X^3は、$NHSO_2Me$である。
【０３２４】
いくつかの実施形態では、X^3は、C_{1-5}（$NHSO_2Me$）である。
【０３２５】
いくつかの実施形態では、R^7は、水素である。
【０３２６】
いくつかの実施形態では、R^7は、ハロゲンである。
【０３２７】
いくつかの実施形態では、R^7は、C_{1-6}アルキルである。
【０３２８】
いくつかの実施形態では、R^7は、C_{3-7}分岐アルキルである。
【０３２９】
いくつかの実施形態では、R^7は、C_{1-6}ハロアルキルである。
【０３３０】
いくつかの実施形態では、R^7は、C_{3-7}分岐ハロアルキルである。
【０３３１】
いくつかの実施形態では、R^7は、C_{1-6}アルコキシルである。
【０３３２】
いくつかの実施形態では、R^7は、C_{3-7}分岐アルコキシである。
【０３３３】
いくつかの実施形態では、R^7は、ヒドロキシである。
【０３３４】
いくつかの実施形態では、R^8は、C_{1-6}アルキルである。
【０３３５】
いくつかの実施形態では、R^8は、C_{1-6}ハロアルキルである。
【０３３６】
いくつかの実施形態では、R^8は、C_{3-7}分岐ハロアルキルである。
【０３３７】
いくつかの実施形態では、R^8は、C_{1-6}ヒドロキシアルキルである。
【０３３８】
いくつかの実施形態では、R^8は、C_{3-7}分岐ヒドロキシアルキルである。
【０３３９】
いくつかの実施形態では、R^8は、C_{1-6}アルコキシルである。
【０３４０】
いくつかの実施形態では、R^8は、C_{3-7}分岐アルコキシである。
【０３４１】
いくつかの実施形態では、R^8は、ＣＯ（C_{1-6}アルキル）である。
【０３４２】
いくつかの実施形態では、R^8は、ＣＯ（C_{3-7}分岐アルキル）である。
【０３４３】
いくつかの実施形態では、R^8は、SO_2（C_{1-6}アルキル）である。
【０３４４】
いくつかの実施形態では、R^8は、SO_2（$C_{3.7}$分岐アルキル）である。
【０３４５】
いくつかの実施形態では、R^{8a}は、水素である。
【０３４６】

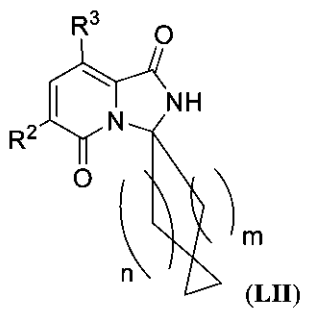
いくつかの実施形態では、R^{8a}は、ハロゲンである。
【０３４７】
いくつかの実施形態では、R^{8a}は、C_{1-6}アルキルである。
【０３４８】
いくつかの実施形態では、R^{8a}は、C_{3-7}分岐アルキルである。
【０３４９】
いくつかの実施形態では、R^{8a}は、C_{1-6}ハロアルキルである。
【０３５０】
いくつかの実施形態では、R^{8a}は、C_{3-7}分岐ハロアルキルである。
【０３５１】
いくつかの実施形態では、R^{8a}は、C_{1-6}ヒドロキシアルキルである。
【０３５２】
いくつかの実施形態では、R^{8a}は、C_{3-7}分岐ヒドロキシアルキルである。
【０３５３】
いくつかの実施形態では、R^{8a}は、ヒドロキシである。
【０３５４】
いくつかの実施形態では、R^{8a}は、C_{1-6}アルコキシルである。
【０３５５】
いくつかの実施形態では、R^{8a}は、C_{3-7}分岐アルコキシである。
【０３５６】
いくつかの実施形態では、R^{8a}は、ＮＨＣＯ（C_{1-6}アルキル）である。
【０３５７】
いくつかの実施形態では、R^{8a}は、ＮＨＣＯ（C_{3-7}分岐アルキル）である。
【０３５８】
いくつかの実施形態では、R^{8a}は、$NHSO_2$（C_{1-6}アルキル）である。
【０３５９】
いくつかの実施形態では、R^{8a}は、$NHSO_2$（C_{3-7}分岐アルキル）である。
【０３６０】
いくつかの実施形態では、R^{8b}は、水素である。
【０３６１】
いくつかの実施形態では、R^{8b}は、ハロゲンである。
【０３６２】
いくつかの実施形態では、R^{8b}は、C_{1-6}アルキルである。
【０３６３】
いくつかの実施形態では、R^{8b}は、C_{3-7}分岐アルキルである。
【０３６４】
いくつかの実施形態では、R^{8b}は、C_{1-6}ハロアルキルである。
【０３６５】
いくつかの実施形態では、R^{8b}は、C_{3-7}分岐ハロアルキルである。
【０３６６】
いくつかの実施形態では、R^{8b}は、C_{1-6}ヒドロキシアルキルである。
【０３６７】
いくつかの実施形態では、R^{8b}は、C_{3-7}分岐ヒドロキシアルキルである。
【０３６８】
いくつかの実施形態では、R^{8b}は、ヒドロキシである。
【０３６９】
いくつかの実施形態では、R^{8b}は、C_{1-6}アルコキシルである。
【０３７０】
いくつかの実施形態では、R^{8b}は、C_{3-7}分岐アルコキシである。
【０３７１】

いくつかの実施形態では、R^{8b}は、ＮＨＣＯ（C_{1-6}アルキル）である。
【０３７２】
いくつかの実施形態では、R^{8b}は、ＮＨＣＯ（C_{3-7}分岐アルキル）である。
【０３７３】
いくつかの実施形態では、R^{8b}は、$NHSO_2$（C_{1-6}アルキル）である。
【０３７４】
いくつかの実施形態では、R^{8b}は、$NHSO_2$（C_{3-7}分岐アルキル）である。
【０３７５】
いくつかの実施形態では、R^{8c}は、水素である。
【０３７６】
いくつかの実施形態では、R^{8c}は、ハロゲンである。
【０３７７】
いくつかの実施形態では、R^{8c}は、C_{1-6}アルキルである。
【０３７８】
いくつかの実施形態では、R^{8c}は、C_{3-7}分岐アルキルである。
【０３７９】
いくつかの実施形態では、R^{8c}は、C_{1-6}ハロアルキルである。
【０３８０】
いくつかの実施形態では、R^{8c}は、C_{3-7}分岐ハロアルキルである。
【０３８１】
いくつかの実施形態では、R^{8c}は、C_{1-6}ヒドロキシアルキルである。
【０３８２】
いくつかの実施形態では、R^{8c}は、C_{3-7}分岐ヒドロキシアルキルである。
【０３８３】
いくつかの実施形態では、R^{8c}は、ヒドロキシである。
【０３８４】
いくつかの実施形態では、R^{8c}は、C_{1-6}アルコキシルである。
【０３８５】
いくつかの実施形態では、R^{8c}は、C_{3-7}分岐アルコキシである。
【０３８６】
いくつかの実施形態では、R^{8c}は、ＮＨＣＯ（C_{1-6}アルキル）である。
【０３８７】
いくつかの実施形態では、R^{8c}は、ＮＨＣＯ（C_{3-7}分岐アルキル）である。
【０３８８】
いくつかの実施形態では、R^{8c}は、$NHSO_2$（C_{1-6}アルキル）である。
【０３８９】
いくつかの実施形態では、R^{8c}は、$NHSO_2$（C_{3-7}分岐アルキル）である。
【０３９０】
いくつかの実施形態では、R^{8d}は、水素である。
【０３９１】
いくつかの実施形態では、R^{8d}は、ハロゲンである。
【０３９２】
いくつかの実施形態では、R^{8d}は、C_{1-6}アルキルである。
【０３９３】
いくつかの実施形態では、R^{8d}は、C_{3-7}分岐アルキルである。
【０３９４】
いくつかの実施形態では、R^{8d}は、C_{1-6}ハロアルキルである。
【０３９５】
いくつかの実施形態では、R^{8d}は、C_{3-7}分岐ハロアルキルである。
【０３９６】

いくつかの実施形態では、R^{8d}は、C_{1-6}ヒドロキシアルキルである。
【０３９７】
いくつかの実施形態では、R^{8d}は、C_{3-7}分岐ヒドロキシアルキルである。
【０３９８】
いくつかの実施形態では、R^{8d}は、ヒドロキシである。
【０３９９】
いくつかの実施形態では、R^{8d}は、C_{1-6}アルコキシルである。
【０４００】
いくつかの実施形態では、R^{8d}は、C_{3-7}分岐アルコキシである。
【０４０１】
いくつかの実施形態では、R^{8d}は、ＮＨＣＯ（C_{1-6}アルキル）である。
【０４０２】
いくつかの実施形態では、R^{8d}は、ＮＨＣＯ（C_{3-7}分岐アルキル）である。
【０４０３】
いくつかの実施形態では、R^{8d}は、$NHSO_2$（C_{1-6}アルキル）である。
【０４０４】
いくつかの実施形態では、R^{8d}は、$NHSO_2$（C_{3-7}分岐アルキル）である。
【０４０５】
いくつかの実施形態では、R^{9a}は、水素である。
【０４０６】
いくつかの実施形態では、R^{9a}は、ハロゲンである。
【０４０７】
いくつかの実施形態では、R^{9a}は、C_{1-6}アルキルである。
【０４０８】
いくつかの実施形態では、R^{9a}は、C_{3-7}分岐アルキルである。
【０４０９】
いくつかの実施形態では、R^{9a}は、C_{1-6}ハロアルキルである。
【０４１０】
いくつかの実施形態では、R^{9a}は、C_{3-7}分岐ハロアルキルである。
【０４１１】
いくつかの実施形態では、R^{9a}は、C_{1-6}ヒドロキシアルキルである。
【０４１２】
いくつかの実施形態では、R^{9a}は、C_{3-7}分岐ヒドロキシアルキルである。
【０４１３】
いくつかの実施形態では、R^{9a}は、ヒドロキシである。
【０４１４】
いくつかの実施形態では、R^{9a}は、C_{1-6}アルコキシルである。
【０４１５】
いくつかの実施形態では、R^{9a}は、C_{3-7}分岐アルコキシである。
【０４１６】
いくつかの実施形態では、R^{9b}は、水素である。
【０４１７】
いくつかの実施形態では、R^{9b}は、ハロゲンである。
【０４１８】
いくつかの実施形態では、R^{9b}は、C_{1-6}アルキルである。
【０４１９】
いくつかの実施形態では、R^{9b}は、C_{3-7}分岐アルキルである。
【０４２０】
いくつかの実施形態では、R^{9b}は、C_{1-6}ハロアルキルである。
【０４２１】

いくつかの実施形態では、R^{9b}は、C_{3-7}分岐ハロアルキルである。
【０４２２】
いくつかの実施形態では、R^{9b}は、C_{1-6}ヒドロキシアルキルである。
【０４２３】
いくつかの実施形態では、R^{9b}は、C_{3-7}分岐ヒドロキシアルキルである。
【０４２４】
いくつかの実施形態では、R^{9b}は、ヒドロキシである。
【０４２５】
いくつかの実施形態では、R^{9b}は、C_{1-6}アルコキシルである。
【０４２６】
いくつかの実施形態では、R^{9b}は、C_{3-7}分岐アルコキシである。
【０４２７】
いくつかの実施形態では、R^{9a}とR^{9b}は一緒になって、３員環を形成する。
【０４２８】
いくつかの実施形態では、R^{9a}とR^{9b}は一緒になって、４員環を形成する。
【０４２９】
いくつかの実施形態では、R^{9a}とR^{9b}は一緒になって、５員環を形成する。
【０４３０】
いくつかの実施形態では、R^{9a}とR^{9b}は一緒になって、６員環を形成する。
【０４３１】
いくつかの実施形態では、R^{9a}とR^{9b}は一緒になって、７員環を形成する。
【０４３２】
いくつかの実施形態では、R^{9a}とR^{9b}は一緒になって、任意選択的に置換された３員環を形成する。
【０４３３】
いくつかの実施形態では、R^{9a}とR^{9b}は一緒になって、任意選択的に置換された４員環を形成する。
【０４３４】
いくつかの実施形態では、R^{9a}とR^{9b}は一緒になって、任意選択的に置換された５員環を形成する。
【０４３５】
いくつかの実施形態では、R^{9a}とR^{9b}は一緒になって、任意選択的に置換された６員環を形成する。
【０４３６】
いくつかの実施形態では、R^{9a}とR^{9b}は一緒になって、任意選択的に置換された７員環を形成する。
【０４３７】
いくつかの実施形態では、ｑは、１である。
【０４３８】
いくつかの実施形態では、ｑは、２である。
【０４３９】
いくつかの実施形態では、ｑは、３である。
【０４４０】
いくつかの実施形態では、ｚは、０である。
【０４４１】
いくつかの実施形態では、ｚは、１である。
【０４４２】
いくつかの実施形態では、ｚは、２である。
【０４４３】
いくつかの実施形態では、R^{10}は、水素である。

【０４４４】
いくつかの実施形態では、R^{10}は、C_{1-6}アルキルである。
【０４４５】
いくつかの実施形態では、R^{10}は、C_{1-6}ハロアルキルである。
【０４４６】
いくつかの実施形態では、R^{10}は、C_{3-7}分岐ハロアルキルである。
【０４４７】
いくつかの実施形態では、R^{10}は、C_{1-6}ヒドロキシアルキルである。
【０４４８】
いくつかの実施形態では、R^{10}は、C_{1-6}アルコキシルである。
【０４４９】
いくつかの実施形態では、R^{10}は、C_{3-7}分岐アルコキシである。
【０４５０】
いくつかの実施形態では、R^{10}は、ＣＯ（C_{1-6}アルキル）である。
【０４５１】
いくつかの実施形態では、R^{10}は、ＣＯ（C_{3-7}分岐アルキル）である。
【０４５２】
いくつかの実施形態では、R^{10}は、SO_2（C_{1-6}アルキル）である。
【０４５３】
いくつかの実施形態では、R^{10}は、SO_2（$C_{3.7}$分岐アルキル）である。
【０４５４】
いくつかの実施形態では、R^{11}は、水素である。
【０４５５】
いくつかの実施形態では、R^{11}は、C_{1-6}アルキルである。
【０４５６】
いくつかの実施形態では、R^{12}は、水素である。
【０４５７】
いくつかの実施形態では、R^{12}は、C_{1-6}アルキルである。
【０４５８】
いくつかの実施形態では、式（Ｉ）、（Ｉ’）又は下位構造の化合物は、Ｎ－（６－（（８’’－メチル－１’’、５’’－ジオキソ－１’’、５’’－ジヒドロ－２’’Ｈ－ジスピロ［ロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－６’’－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）シクロプロパンカルボキサミド、及び／又は３－（（６－（（８’’－メチル－１’’，５’’－ジオキソ－１’’，５’’－ジヒドロ－２Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－６’’－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）プロパノ酸を除外する。
本開示の化合物は、式（ＬＩＩ）又はその薬学的に許容される塩の形態を有する化合物を含み、
【化８７】

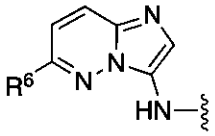
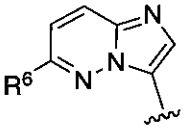
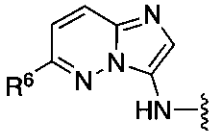
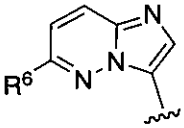
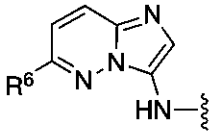
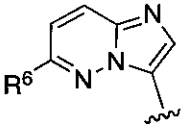
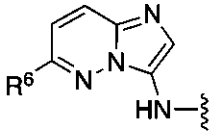
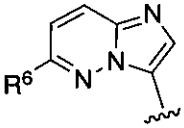


(LII)

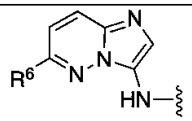
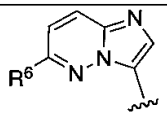
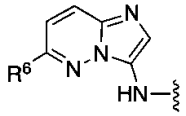
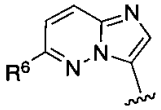
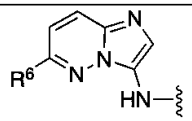
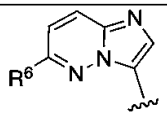
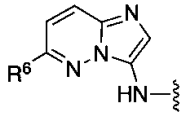
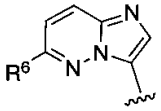
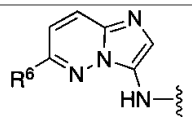
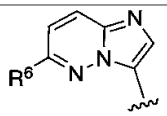
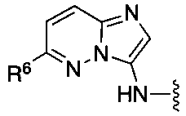
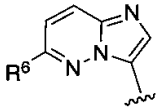
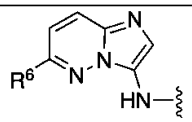
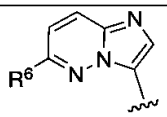
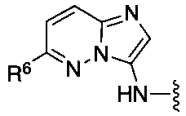
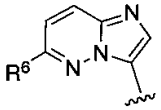
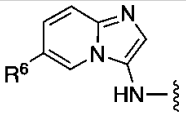
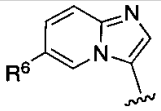
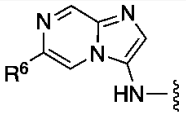
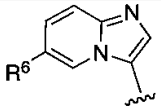
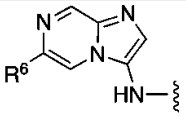
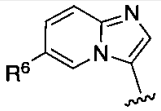
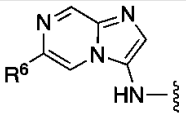
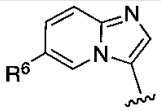
m、n、R^3及びR^2は、本明細書で定義されるとおりである。

【０４５９】
Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、ｍ及びｎの例を、限定するものではないが、表１に示す。
【表１－１】

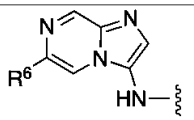
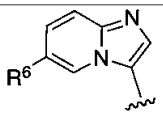
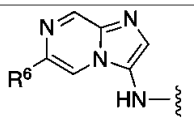
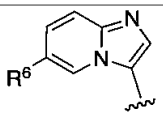
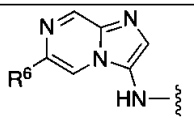
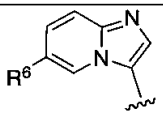
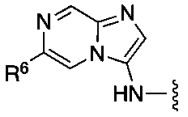
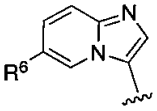
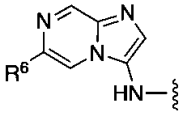
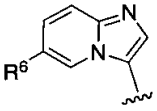
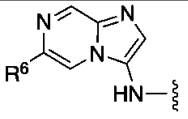
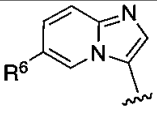
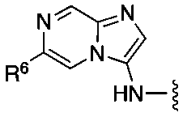
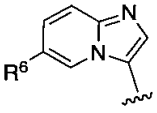
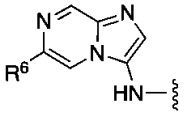
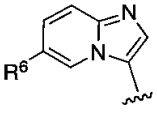
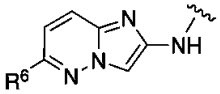
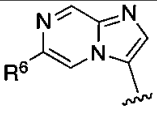
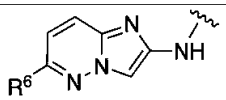
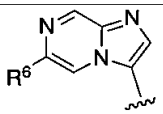
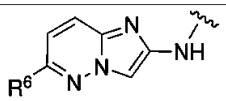
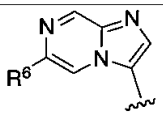
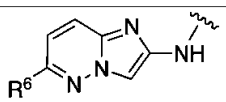
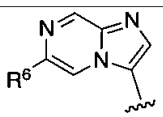
表１

エントリ	R^2	R^3	n	m	エントリ	R^2	R^3	m	n
1		CH_3	1	1	73		CH_3	1	1
2		CH_3	2	1	74		CH_3	2	1
3		CH_3	3	1	75		CH_3	3	1
4		CH_3	2	2	76		CH_3	2	2

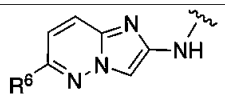
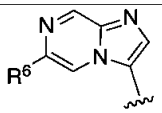
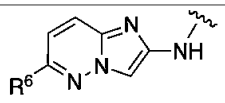
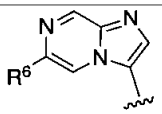
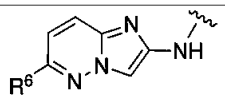
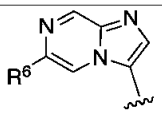
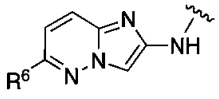
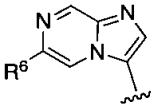
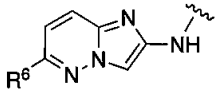
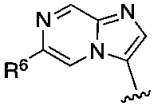
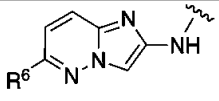
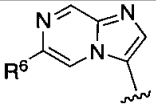
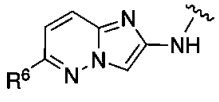
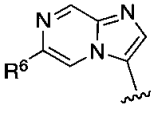
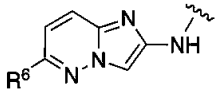
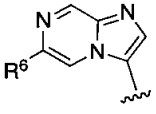
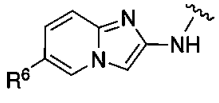
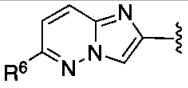
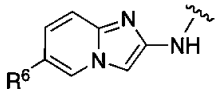
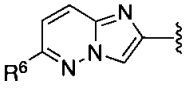
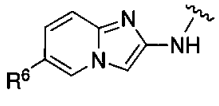
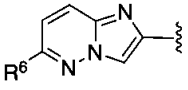
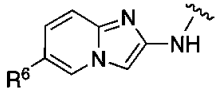
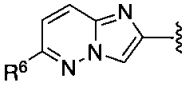
【表１－２】

5		CH_3	3	2	77		CH_3	3	2
6		CH_3	4	1	78		CH_3	4	1
7		Cl	1	1	79		Cl	1	1
8		Cl	2	1	80		Cl	2	1
9		Cl	3	1	81		Cl	3	1
10		Cl	2	2	82		Cl	2	2
11		Cl	3	2	83		Cl	3	2
12		Cl	4	1	84		Cl	4	1
13		CH_3	1	1	85		CH_3	1	1
14		CH_3	2	1	86		CH_3	2	1
15		CH_3	3	1	87		CH_3	3	1
16		CH_3	2	2	88		CH_3	2	2

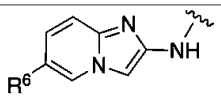
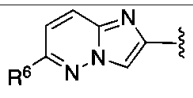
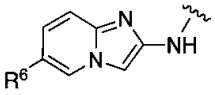
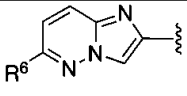
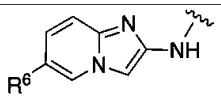
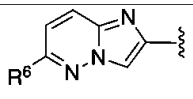
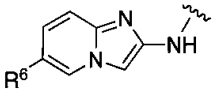
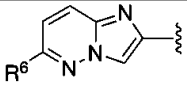
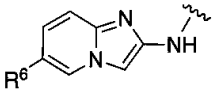
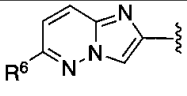
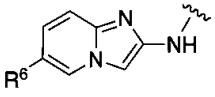
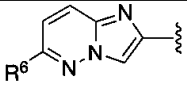
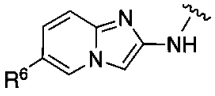
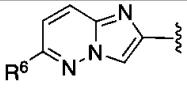
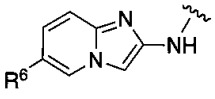
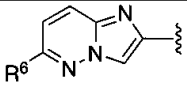
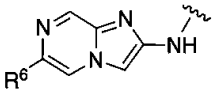
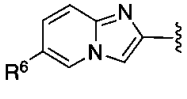
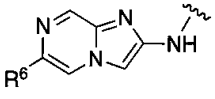
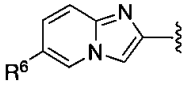
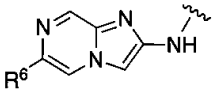
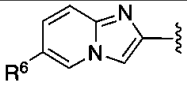
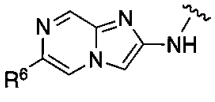
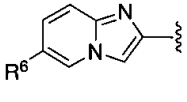
【表１－３】

17		CH_3	3	2	89		CH_3	3	2
18		CH_3	4	1	90		CH_3	4	1
19		Cl	1	1	91		Cl	1	1
20		Cl	2	1	92		Cl	2	1
21		Cl	3	1	93		Cl	3	1
22		Cl	2	2	94		Cl	2	2
23		Cl	3	2	95		Cl	3	2
24		Cl	4	1	96		Cl	4	1
25		CH_3	1	1	97		CH_3	1	1
26		CH_3	2	1	98		CH_3	2	1
27		CH_3	3	1	99		CH_3	3	1
28		CH_3	2	2	100		CH_3	2	2

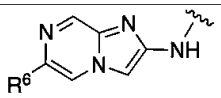
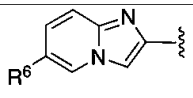
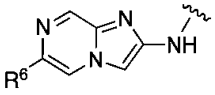
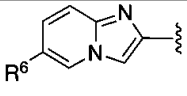
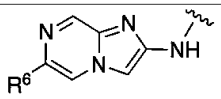
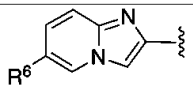
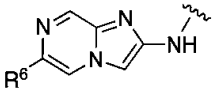
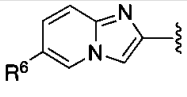
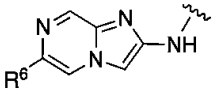
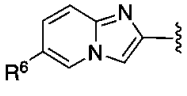
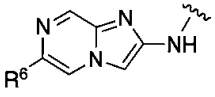
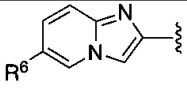
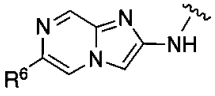
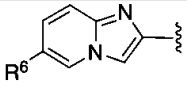
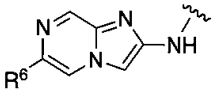
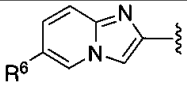
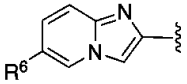
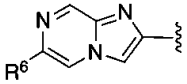
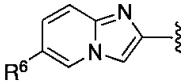
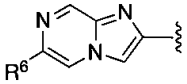
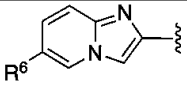
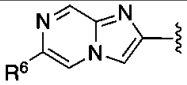
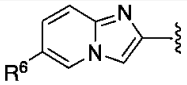
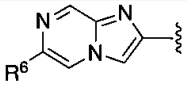
【表１－４】

29		CH_3	3	2	101		CH_3	3	2
30		CH_3	4	1	102		CH_3	4	1
31		Cl	1	1	103		Cl	1	1
32		Cl	2	1	104		Cl	2	1
33		Cl	3	1	105		Cl	3	1
34		Cl	2	2	106		Cl	2	2
35		Cl	3	2	107		Cl	3	2
36		Cl	4	1	108		Cl	4	1
37		CH_3	1	1	109		CH_3	1	1
38		CH_3	2	1	110		CH_3	2	1
39		CH_3	3	1	111		CH_3	3	1
40		CH_3	2	2	112		CH_3	2	2

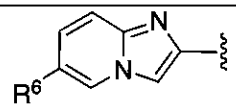
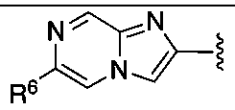
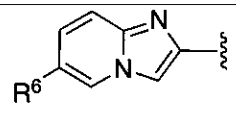
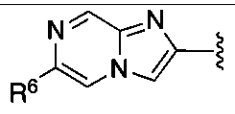
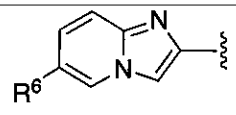
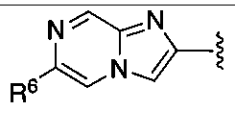
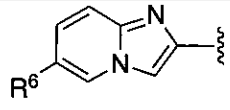
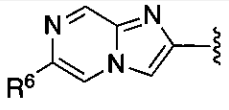
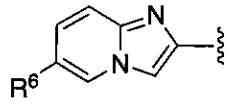
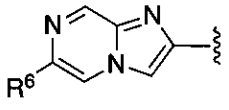
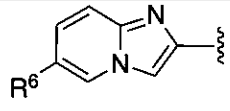
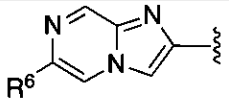
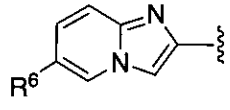
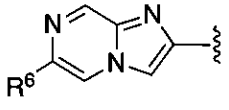
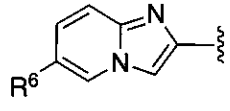
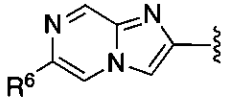
【表１－５】

41		CH_3	3	2	113		CH_3	3	2
42		CH_3	4	1	114		CH_3	4	1
43		Cl	1	1	115		Cl	1	1
44		Cl	2	1	116		Cl	2	1
45		Cl	3	1	117		Cl	3	1
46		Cl	2	2	118		Cl	2	2
47		Cl	3	2	119		Cl	3	2
48		Cl	4	1	120		Cl	4	1
49		CH_3	1	1	121		CH_3	1	1
50		CH_3	2	1	122		CH_3	2	1
51		CH_3	3	1	123		CH_3	3	1
52		CH_3	2	2	124		CH_3	2	2

【表１－６】

53		CH_3	3	2	125		CH_3	3	2
54		CH_3	4	1	126		CH_3	4	1
55		Cl	1	1	127		Cl	1	1
56		Cl	2	1	128		Cl	2	1
57		Cl	3	1	129		Cl	3	1
58		Cl	2	2	130		Cl	2	2
59		Cl	3	2	131		Cl	3	2
60		Cl	4	1	132		Cl	4	1
61		CH_3	1	1	133		CH_3	1	1
62		CH_3	2	1	132		CH_3	2	1
63		CH_3	3	1	135		CH_3	3	1
64		CH_3	2	2	136		CH_3	2	2

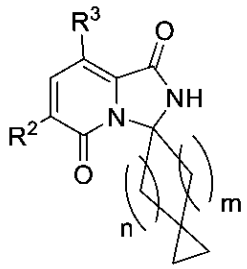
【表１－７】

65		CH_3	3	2	137		CH_3	3	2
66		CH_3	4	1	138		CH_3	4	1
67		Cl	1	1	139		Cl	1	1
68		Cl	2	1	140		Cl	2	1
69		Cl	3	1	141		Cl	3	1
70		Cl	2	2	142		Cl	2	2
71		Cl	3	2	143		Cl	3	2
72		Cl	4	1	144		Cl	4	1

【０４６０】

本開示の化合物は、式（ＬＩＩＩ）又はその薬学的に許容される塩の形態を有する化合物を含み、

【化８８】

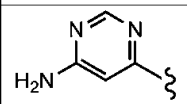
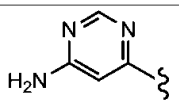
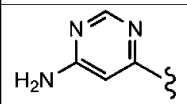
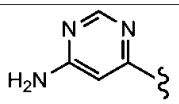
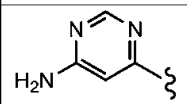
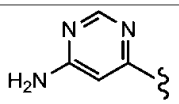
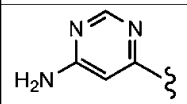
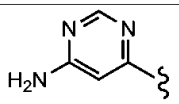
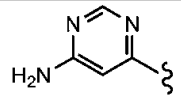
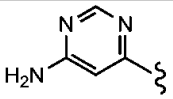
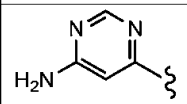
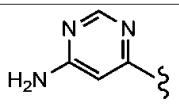
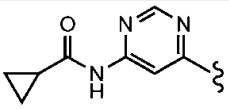
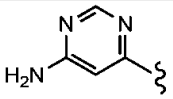
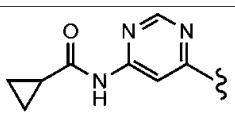
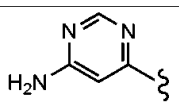
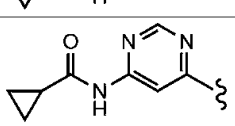
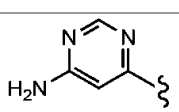
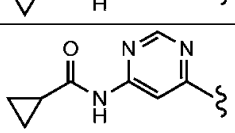
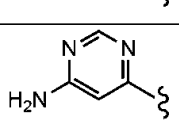
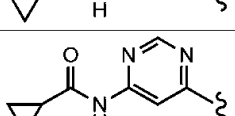
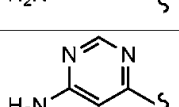
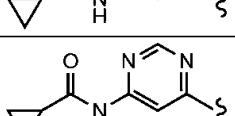
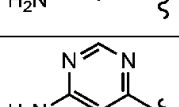
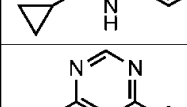
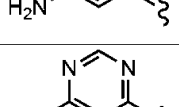


(LIII)

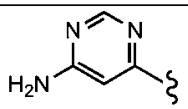
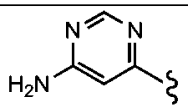
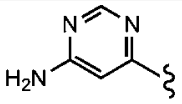
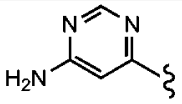
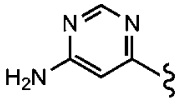
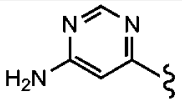
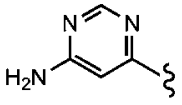
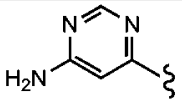
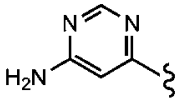
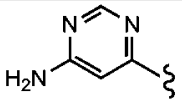
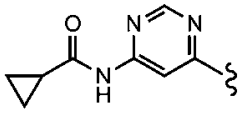
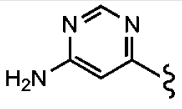
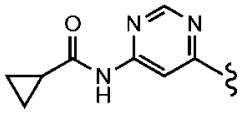
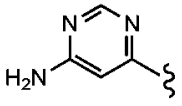
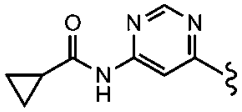
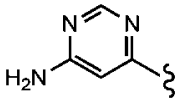
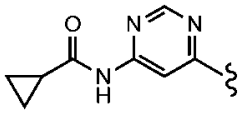
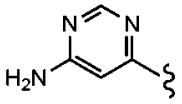
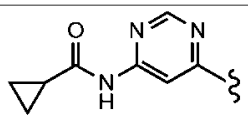
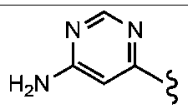
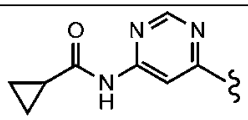
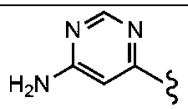
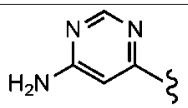
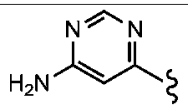
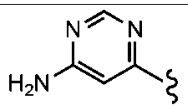
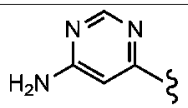
Ｒ１、Ｒ２、及びｍの非限定的な例は、以下の表２で定義される。

【表２－１】

表２

エントリ	R^3	R^2	m	n	エントリ	R^3	R^2	m	n
1	CH_3		1	1	27	CH_2F		1	1
2	CH_3		2	1	28	CH_2F		2	1
3	CH_3		3	1	29	CH_2F		3	1
4	CH_3		2	2	30	CH_2F		2	2
5	CH_3		3	2	31	CH_2F		3	2
6	CH_3		4	1	32	CH_2F		4	1
7	CH_3		1	1	33	CH_2CH_3		1	1
8	CH_3		2	1	34	CH_2CH_3		2	1
9	CH_3		3	1	35	CH_2CH_3		3	1
10	CH_3		2	2	36	CH_2CH_3		2	2
11	CH_3		3	2	37	CH_2CH_3		3	2
12	CH_3		4	1	38	CH_2CH_3		4	1
13	Cl		1	1	39	CH_2CH_2F		1	1

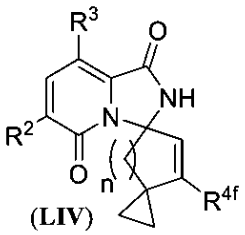
【表２－２】

14	Cl		2	1	40	CH_2CH_2F		2	1
15	Cl		3	1	41	CH_2CH_2F		3	1
16	Cl		2	2	42	CH_2CH_2F		2	2
17	Cl		3	2	43	CH_2CH_2F		3	2
18	Cl		4	1	44	CH_2CH_2F		4	1
19	CH_3		1	1	45	CF_2CH_3		1	1
20	CH_3		2	1	46	CF_2CH_3		2	1
21	CH_3		3	1	47	CF_2CH_3		3	1
22	CH_3		2	2	48	CF_2CH_3		2	2
23	CH_3		3	2	49	CF_2CH_3		3	2
24	CH_3		4	1	50	CF_2CH_3		4	1
25	Br		1	1	51	Br		3	
26	Br		2	1	52	Br		4	

【０４６１】

本開示の化合物は、式（ＬＩＶ）又はその薬学的に許容される塩の形態を有する化合物を含み、

【化８９】



(LIV)

Ｒ１、Ｒ２、及びｍの非限定的な例は、以下の表３で定義される。

【表３】

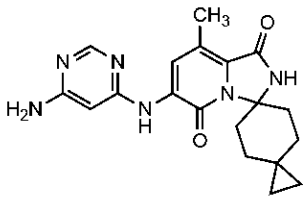
表３

エントリ	R^3	R^{4f}	n	エントリ	R^3	R^{4f}	N
1	CH_3	H	1	19	Cl	H	1
2	CH_3	CH_3	1	20	Cl	CH_3	1
3	CH_3	CH_2CH_3	1	21	Cl	CH_2CH_3	1
4	CH_3	$CH(CH_3)_2$	1	22	Cl	$CH(CH_3)_2$	1
5	CH_3	CH_2F	1	23	Cl	CH_2F	1
6	CH_3	CH_2CH_2F	1	24	Cl	CH_2CH_2F	1
7	CH_3	H	2	25	Cl	H	2
8	CH_3	CH_3	2	29	Cl	CH_3	2
9	CH_3	CH_2CH_3	2	27	Cl	CH_2CH_3	2
10	CH_3	$CH(CH_3)_2$	2	28	Cl	$CH(CH_3)_2$	2
11	CH_3	CH_2F	2	29	Cl	CH_2F	2
12	CH_3	CH_2CH_2F	2	30	Cl	CH_2CH_2F	2
13	CH_3	H	3	31	Cl	H	3
14	CH_3	CH_3	3	32	Cl	CH_3	3
15	CH_3	CH_2CH_3	3	33	Cl	CH_2CH_3	3
16	CH_3	$CH(CH_3)_2$	3	34	Cl	$CH(CH_3)_2$	3
17	CH_3	CH_2F	3	35	Cl	CH_2F	3
18	CH_3	CH_2CH_2F	3	36	Cl	CH_2CH_2F	3

【０４６２】

本開示の化合物が本明細書に命名され、参照される方法を実証するために、以下の式：

【化９０】

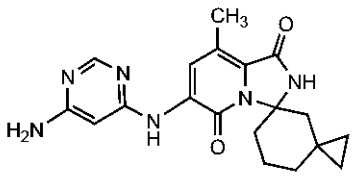


は、化学名６’’－（（６－アミノピリミジン－４－イル）アミノ）－８’’－メチル－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－１’’，５’’－ジオンを有する。

【０４６３】

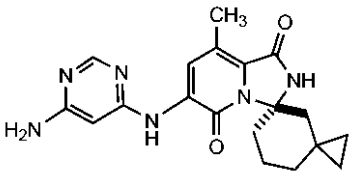
本開示の目的のために、ラセミ式によって示される化合物、例えば、

【化９１】



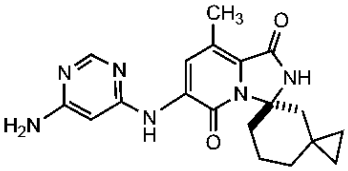
は、以下の式：

【化９２】



又は以下の式：

【化９３】



を有する２つのエナンチオマーのいずれか又はそれらの混合物、又は第２のキラル中心が存在する場合には、全てのジアステレオマーに対して等しく良好に立つ。

【０４６４】

本開示の目的のために、ラセミ式によって示される化合物は、２つのエナンチオマー又はその混合物のいずれか、又は第２のキラル中心が存在する場合、全てのジアステレオマーに対して等しく良好に立つ。

【０４６５】

本明細書で提供される全ての実施形態では、好適な任意選択的な置換基の例は、特許請求される開示の範囲を限定することを意図していない。本開示の化合物は、本明細書で提供される置換基又は置換基の組み合わせのいずれかを含んでもよい。

【０４６６】

プロセス

本開示は更に、本開示のＭＮＫ阻害剤を調製するためのプロセスに関する。

【０４６７】

本教示の化合物は、市販の出発材料、文献で既知の化合物、又は容易に調製される中間体から、当業者に既知の標準的な合成方法及び手順を用いることによって、本明細書に概説される手順に従って調製することができる。有機分子の調製及び官能基の変換及び操作のための標準的な合成方法及び手順は、関連する科学文献又は当該分野の標準的な教科書から容易に得ることができる。典型的な又は好ましいプロセス条件（すなわち、反応温度、時間、反応物のモル比、溶媒、圧力など）が与えられている場合、特に明記しない限り、他のプロセス条件も使用できることが理解されよう。最適な反応条件は、使用される特定の反応剤又は溶媒によって異なり得るが、そのような条件は、当業者が日常的な最適化手順によって決定することができる。有機合成分野の当業者は、本明細書に記載の化合物の形成を最適化する目的で、提示された合成ステップの性質及び順序が変化し得ることを認識するであろう。

【０４６８】

本明細書に記載のプロセスは、当該技術分野で知られている任意の好適な方法に従って

監視され得る。例えば、生成物形成は、核磁気共鳴分光法（例えば、^{1}Ｈ若しくは^{13}Ｃ）、赤外線分光法、分光測光法（例えば、ＵＶ－可視光）、質量分光法などの分光学的手段によって、又は高圧液体クロマトグラフィー（ＨＰＬＣ）、ガスクロマトグラフィー（ＧＣ）、ゲル透過クロマトグラフィー］（ＧＰＣ）、若しくは薄層クロマトグラフィー（ＴＬＣ）などのクロマトグラフィー方法によって監視され得る。

【０４６９】

化合物の調製は、種々の化学基の保護及び脱保護を伴い得る。保護及び脱保護の必要性、並びに適切な保護基の選択は、当業者によって容易に決定することができる。保護基の化学は、例えば、Ｇｒｅｅｎｅ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，２ｄ．Ｅｄ．（Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，１９９１）に見出すことができ、その全体の開示は、あらゆる目的のために参照により本明細書に組み込まれる。

【０４７０】

本明細書に記載の反応又はプロセスは、有機合成分野の当業者によって容易に選択され得る好適な溶媒中で行われ得る。好適な溶媒は、典型的には、反応が行われる温度、すなわち、溶媒の凍結温度から溶媒の沸騰温度までの範囲であり得る温度で、反応剤、中間体、及び／又は生成物と実質的に非反応性である。所与の反応を、１つの溶媒又は１つより多い溶媒の混合物中で実行することができる。特定の反応ステップに応じて、特定の反応ステップに好適な溶媒が選択され得る。

【０４７１】

これらの教示の化合物は、有機化学の分野で知られる方法によって調製することができる。これらの教示の化合物の調製に使用される試薬は、市販されているか、又は文献に記載されている標準的な手順によって調製することができる。例えば、本開示の化合物は、一般的な合成スキームに示される方法に従って調製することができる。

【０４７２】

化合物の調製のための一般的な合成スキーム

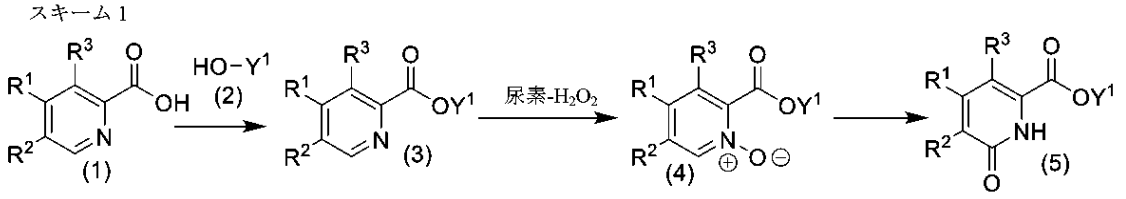
本開示の化合物の調製に使用される試薬は、市販されているか、又は文献に記載されている標準的な手順によって調製することができる。本開示によれば、属中の化合物は、以下の反応スキームのうちの１つによって産生され得る。

【０４７３】

式（Ｉ）の化合物は、スキーム１～１８に概説されるプロセスに従って調製してもよい。

【化９４】

スキーム１

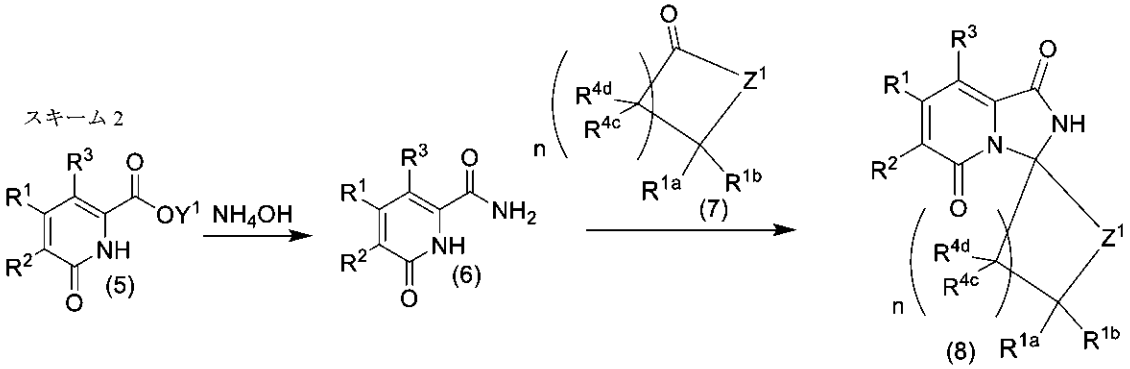


【０４７４】

式（１）の化合物、既知の化合物、又は既知の方法によって調製された化合物を、式（２）の化合物、既知の化合物、又はＹ^{1}がＣ$_{1-6}$アルキルである既知の方法によって調製された化合物と、塩酸、硫酸、酢酸、トリフルオロ酢酸などの酸の存在下、エタノール、メタノール、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、塩化メチレンなどの溶媒中で、任意選択的に加熱して、任意選択的にマイクロ波照射によって反応させて、式（３）の化合物を得る。式（３）の化合物を、過酸化水素尿素と、トリフルオロ酢酸無水物、酢酸無水物などの酸無水物の存在下、塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサンなどの溶媒中で、任意選択的に加熱して、任意選択的にマイクロ波照射によって反応させて、式（４）の化合物を得る。式（４）の化合物を、トリフルオロ酢酸無水物、酢酸無水物などの酸無水物と、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド

、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサンなどの溶媒中で、任意選択的に加熱して、任意選択的にマイクロ波照射と反応させて、式（５）の化合物を得る。

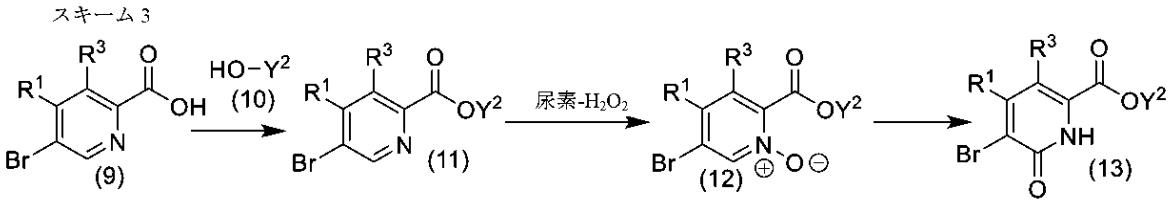
【化９５】



【０４７５】

式（５）の化合物を、水酸化アンモニウムと、任意選択的にメタノール、エタノール、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサンなどの溶媒の存在下、任意選択的に加熱して、任意選択的にマイクロ波照射と反応させて、式（６）の化合物を得る。式（６）の化合物を、式（７）の化合物、既知の化合物、又は既知の方法によって調製された化合物と、塩酸、硫酸、酢酸、トリフルオロ酢酸などの酸の存在下、エタノール、メタノール、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、塩化メチレンなどの溶媒中で、任意選択的に加熱して、任意選択的にマイクロ波照射によって反応させて、式（８）の化合物を得る。

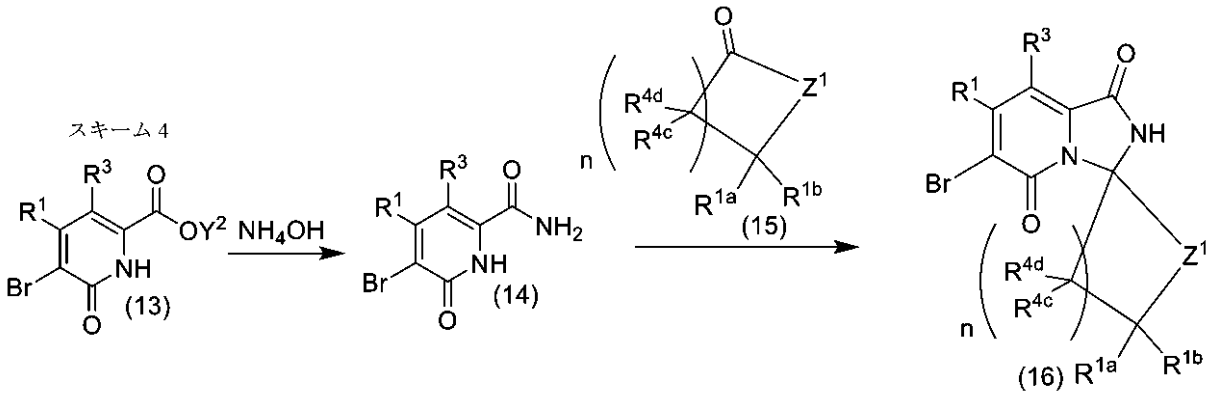
【化９６】



【０４７６】

式（９）の化合物、既知の化合物、又は既知の方法によって調製された化合物を、式（１０）の化合物、既知の化合物、又はＹ^{2}がC_{1-6}アルキルである既知の方法によって調製された化合物と、塩酸、硫酸、酢酸、トリフルオロ酢酸などの酸の存在下、エタノール、メタノール、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、塩化メチレンなどの溶媒中で、任意選択的に加熱して、任意選択的にマイクロ波照射によって反応させて、式（１１）の化合物を得る。式（１１）の化合物を、過酸化水素尿素と、トリフルオロ酢酸無水物、酢酸無水物などの酸無水物の存在下、塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサンなどの溶媒中で、任意選択的に加熱して、任意選択的にマイクロ波照射によって反応させて、式（１２）の化合物を得る。式（１２）の化合物を、トリフルオロ酢酸無水物、酢酸無水物などの酸無水物と、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサンなどの溶媒中で、任意選択的に加熱して、任意選択的にマイクロ波照射と反応させて、式（１３）の化合物を得る。

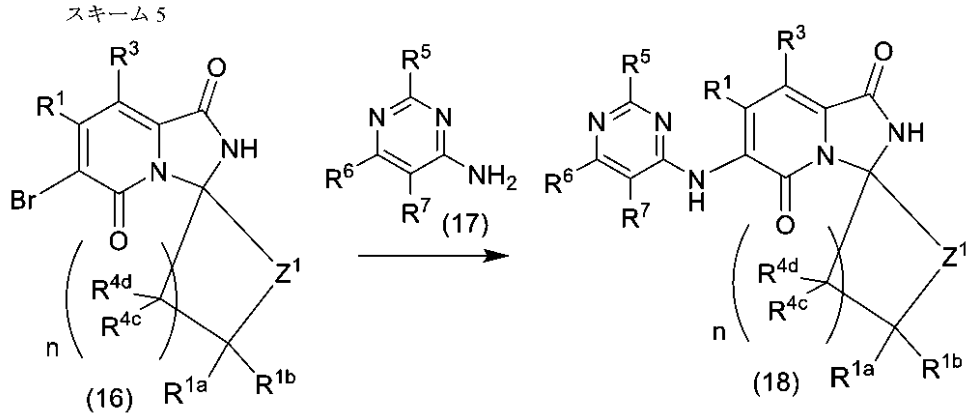
【化９７】



【０４７７】

式（１３）の化合物を、水酸化アンモニウムと、任意選択的にメタノール、エタノール、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサンなどの溶媒の存在下、任意選択的に加熱して、任意選択的にマイクロ波照射と反応させて、式（１４）の化合物を得る。式（１４）の化合物を、式（１５）の化合物、既知の化合物、又は既知の方法によって調製された化合物と、塩酸、硫酸、酢酸、トリフルオロ酢酸などの酸の存在下、エタノール、メタノール、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、塩化メチレンなどの溶媒中で、任意選択的に加熱して、任意選択的にマイクロ波照射によって反応させて、式（１６）の化合物を得る。

【化９８】



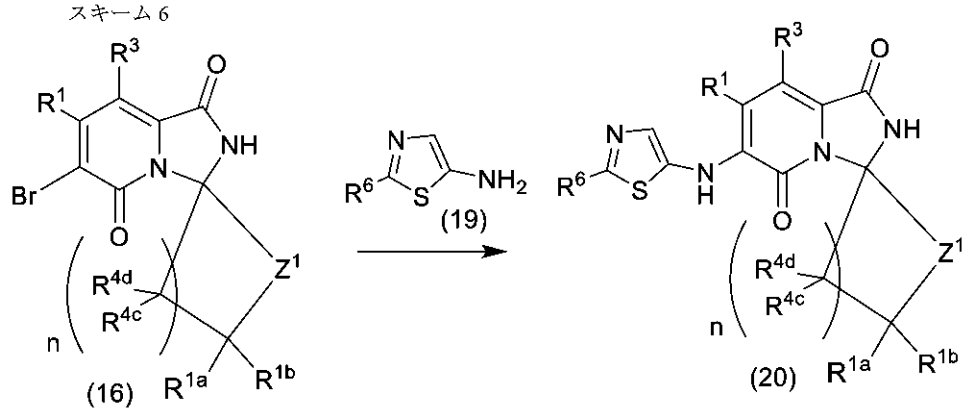
【０４７８】

式（１６）の化合物を、式（１７）の化合物、既知の化合物、又は既知の方法によって調製された化合物と、酢酸パラジウム（ＩＩ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）、ジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）、炭素上パラジウム、ビス（アセトニトリル）ジクロロパラジウム（ＩＩ）、１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）、ビスパラジウム－トリ（１，３－ジベンジリデン）アセトンなどのパラジウム触媒の存在下、任意選択的に４，５－ビス（ジフェニルホスフィノ）－９，９－ジメチルキサンテネ、ジシクロヘキシル（２’，６’－ジメトキシビフェニル－２－イル）ホスフィン、２－ジシクロヘキシホスフィノ－２’，６’－ジメトキシビフェニル、２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）ビフェニル、２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，４’，６’－トリイソプロピルビフェニル、２－ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ－２’，４’，６’－トリイソプロピルビフェニル、（２－ビフェニル）ジシクロヘキシルホスフィン、（２－ビフェニル）ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィン、２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２

’，６’－ジイソプロポキシビフェニル、２－ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ－３，４，５，６－テトラメチル－２’，４’，６’－トリイソプロピル－１，１’－ビフェニル、ナトリウム２’－ジシクロヘキシルホスフィノ－２，６－ジメトキシ－１，１’－ビフェニル－３－スルホネート、２－ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ－２’－メチルビフェニル、２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’－メチルビフェニル、２’－（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルビフェニル－２－アミン、２’－（ジフェニルホスフィノ）－Ｎ，Ｎ’－ジメチル－（１，１’－ビフェニル）－２－アミンなどの有機ホスフィンの存在下、炭酸ナトリウム、炭酸リチウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、水酸化カリウム、トリエチルアミン、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、２，６－ジメチルピリジンなどの塩基の存在下、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、アセトニトリル、塩化メチレン、クロロホルム、１，２－ジクロロエタン、１，２－ジメトキシエタンなどの溶媒中で、任意選択的に水の存在下、任意選択的に加熱して、任意選択的にマイクロ波照射によって反応させて、式（１８）の化合物を得る。

【化９９】

スキーム６



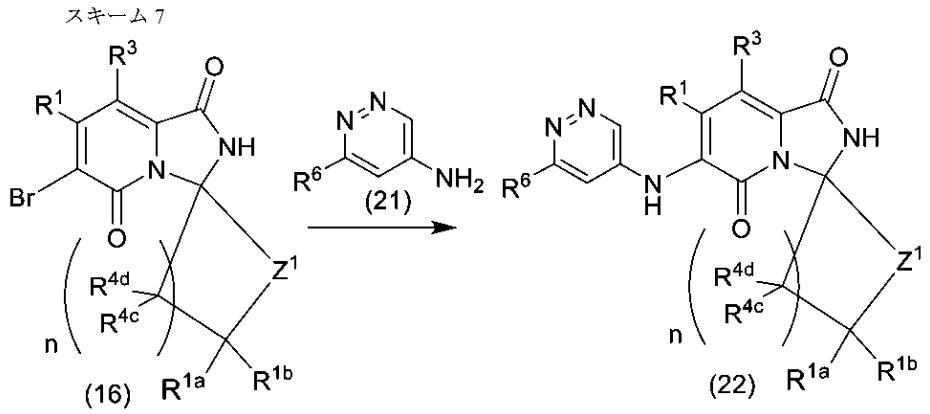
【０４７９】

式（１６）の化合物を、式（１９）の化合物、既知の化合物、又は既知の方法によって調製された化合物と、酢酸パラジウム（ＩＩ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）、ジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）、炭素上パラジウム、ビス（アセトニトリル）ジクロロパラジウム（ＩＩ）、１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）、ビスパラジウム－トリ（１，３－ジベンジリデン）アセトンなどのパラジウム触媒の存在下、任意選択的に４，５－ビス（ジフェニルホスフィノ）－９，９－ジメチルキサンテネ、ジシクロヘキシル（２’，６’－ジメトキシビフェニル－２－イル）ホスフィン、２－ジシクロヘキシホスフィノ－２’，６’－ジメトキシビフェニル、２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）ビフェニル、２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，４’，６’－トリイソプロピルビフェニル、２－ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ－２’，４’，６’－トリイソプロピルビフェニル、（２－ビフェニル）ジシクロヘキシルホスフィン、（２－ビフェニル）ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィン、２－ジシクロヘキシルホスフィン－２’，６’－ジイソプロポキシビフェニル、２－ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ－３，４，５，６－テトラメチル－２’，４’，６’－トリイソプロピル－１，１’－ビフェニル、ナトリウム２’－ジシクロヘキシルホスフィノ－２，６－ジメトキシ－１，１’－ビフェニル－３－スルホネート、２－ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ－２’－メチルビフェニル、２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’－メチルビフェニル、２’－（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルビフェニル－２－アミン、２’－（ジフェニルホスフィノ）－Ｎ，Ｎ’－ジメチル－（１，１’－ビフェニル）－２－アミンなどの有機ホスフィンの存在下、炭酸ナトリウム、炭酸リチウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、水酸化カリウム、トリエチルアミン、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエ

チルアミン、ピリジン、２，６－ジメチルピリジンなどの塩基の存在下、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、アセトニトリル、塩化メチレン、クロロホルム、１，２－ジクロロエタン、１，２－ジメトキシエタンなどの溶媒中で、任意選択的に水の存在下、任意選択的に加熱して、任意選択的にマイクロ波照射によって反応させて、式（２０）の化合物を得る。

【化１００】

スキーム７

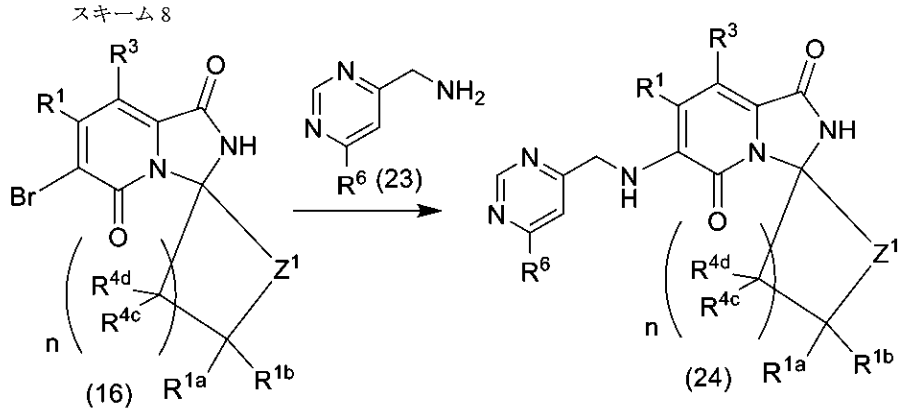


【０４８０】

式（１６）の化合物を、式（２１）の化合物、既知の化合物、又は既知の方法によって調製された化合物と、酢酸パラジウム（ＩＩ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）、ジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）、炭素上パラジウム、ビス（アセトニトリル）ジクロロパラジウム（ＩＩ）、１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）、ビスパラジウム－トリ（１，３－ジベンジリデン）アセトンなどのパラジウム触媒の存在下、任意選択的に４，５－ビス（ジフェニルホスフィノ）－９，９－ジメチルキサンテネ、ジシクロヘキシル（２’，６’－ジメトキシビフェニル－２－イル）ホスフィン、２－ジシクロヘキシホスフィノ－２’，６’－ジメトキシビフェニル、２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）ビフェニル、２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，４’，６’－トリイソプロピルビフェニル、２－ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ－２’，４’，６’－トリイソプロピルビフェニル、（２－ビフェニル）ジシクロヘキシルホスフィン、（２－ビフェニル）ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィン、２－ジシクロヘキシルホスフィン－２’，６’－ジイソプロポキシビフェニル、２－ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ－３，４，５，６－テトラメチル－２’，４’，６’－トリイソプロピル－１，１’－ビフェニル、ナトリウム２’－ジシクロヘキシルホスフィノ－２，６－ジメトキシ－１，１’－ビフェニル－３－スルホネート、２－ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ－２’－メチルビフェニル、２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’－メチルビフェニル、２’－（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルビフェニル－２－アミン、２’－（ジフェニルホスフィノ）－Ｎ，Ｎ’－ジメチル－（１，１’－ビフェニル）－２－アミンなどの有機ホスフィンの存在下、炭酸ナトリウム、炭酸リチウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、水酸化カリウム、トリエチルアミン、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、２，６－ジメチルピリジンなどの塩基の存在下、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、アセトニトリル、塩化メチレン、クロロホルム、１，２－ジクロロエタン、１，２－ジメトキシエタンなどの溶媒中で、任意選択的に水の存在下、任意選択的に加熱して、任意選択的にマイクロ波照射によって反応させて、式（２２）の化合物を得る。

【化１０１】

スキーム８

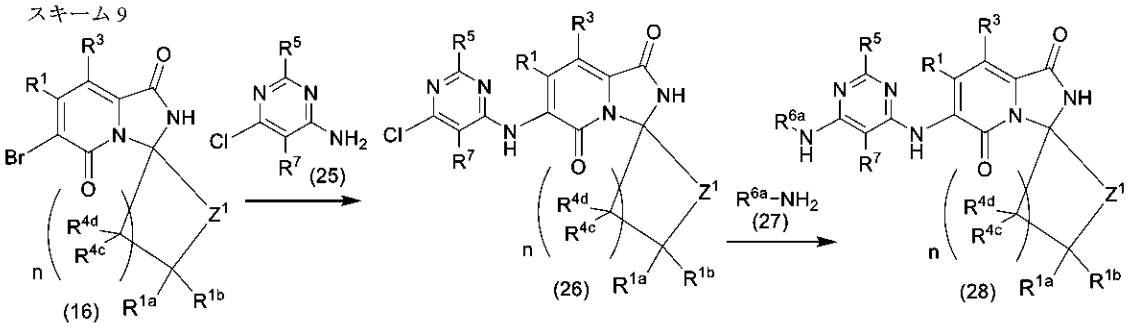


【０４８１】

式（１６）の化合物を、式（２３）の化合物、既知の化合物、又は既知の方法によって調製された化合物と、酢酸パラジウム（ＩＩ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）、ジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）、炭素上パラジウム、ビス（アセトニトリル）ジクロロパラジウム（ＩＩ）、１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）、ビスパラジウム－トリ（１，３－ジベンジリデン）アセトンなどのパラジウム触媒の存在下、任意選択的に４，５－ビス（ジフェニルホスフィノ）－９，９－ジメチルキサンテネ、ジシクロヘキシル（２’，６’－ジメトキシビフェニル－２－イル）ホスフィン、２－ジシクロヘキシホスフィノ－２’，６’－ジメトキシビフェニル、２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）ビフェニル、２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，４’，６’－トリイソプロピルビフェニル、２－ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ－２’，４’，６’－トリイソプロピルビフェニル、（２－ビフェニル）ジシクロヘキシルホスフィン、（２－ビフェニル）ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィン、２－ジシクロヘキシルホスフィン－２’，６’－ジイソプロポキシビフェニル、２－ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ－３，４，５，６－テトラメチル－２’，４’，６’－トリイソプロピル－１，１’－ビフェニル、ナトリウム２’－ジシクロヘキシルホスフィノ－２，６－ジメトキシ－１，１’－ビフェニル－３－スルホネート、２－ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ－２’－メチルビフェニル、２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’－メチルビフェニル、２’－（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルビフェニル－２－アミン、２’－（ジフェニルホスフィノ）－Ｎ，Ｎ’－ジメチル－（１，１’－ビフェニル）－２－アミンなどの有機ホスフィンの存在下、炭酸ナトリウム、炭酸リチウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、水酸化カリウム、トリエチルアミン、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、２，６－ジメチルピリジンなどの塩基の存在下、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、アセトニトリル、塩化メチレン、クロロホルム、１，２－ジクロロエタン、１，２－ジメトキシエタンなどの溶媒中で、任意選択的に水の存在下、任意選択的に加熱して、任意選択的にマイクロ波照射によって反応させて、式（２４）の化合物を得る。

【化１０２】

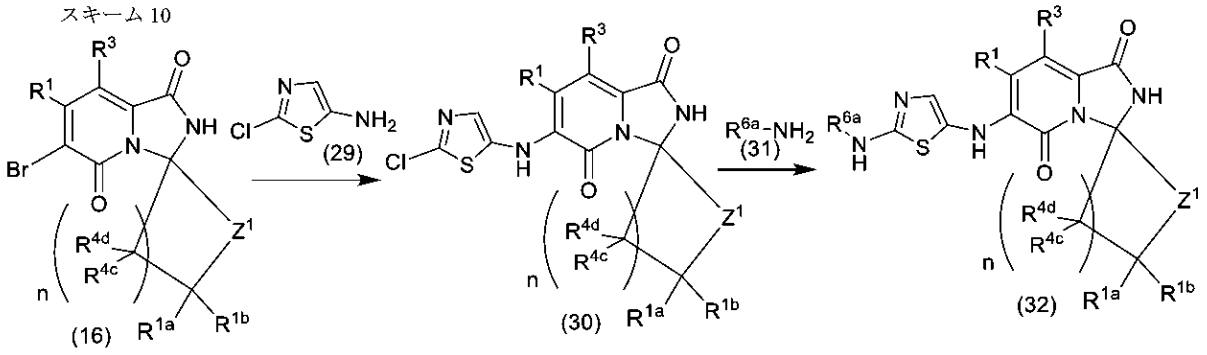
スキーム９



【０４８２】

式（１６）の化合物を、式（２５）の化合物、既知の化合物、又は既知の方法によって調製された化合物と、酢酸パラジウム（ＩＩ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）、ジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）、炭素上パラジウム、ビス（アセトニトリル）ジクロロパラジウム（ＩＩ）、１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）、ビスパラジウム－トリ（１，３－ジベンジリデン）アセトンなどのパラジウム触媒の存在下、任意選択的に４，５－ビス（ジフェニルホスフィノ）－９，９－ジメチルキサンテネ、ジシクロヘキシル（２’，６’－ジメトキシビフェニル－２－イル）ホスフィン、２－ジシクロヘキシホスフィノ－２’，６’－ジメトキシビフェニル、２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）ビフェニル、２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，４’，６’－トリイソプロピルビフェニル、２－ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ－２’，４’，６’－トリイソプロピルビフェニル、（２－ビフェニル）ジシクロヘキシルホスフィン、（２－ビフェニル）ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィン、２－ジシクロヘキシルホスフィン－２’，６’－ジイソプロポキシビフェニル、２－ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ－３，４，５，６－テトラメチル－２’，４’，６’－トリイソプロピル－１，１’－ビフェニル、ナトリウム２’－ジシクロヘキシルホスフィノ－２，６－ジメトキシ－１，１’－ビフェニル－３－スルホネート、２－ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ－２’－メチルビフェニル、２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’－メチルビフェニル、２’－（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルビフェニル－２－アミン、２’－（ジフェニルホスフィノ）－Ｎ，Ｎ’－ジメチル－（１，１’－ビフェニル）－２－アミンなどの有機ホスフィンの存在下、炭酸ナトリウム、炭酸リチウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、水酸化カリウム、トリエチルアミン、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、２，６－ジメチルピリジンなどの塩基の存在下、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、アセトニトリル、塩化メチレン、クロロホルム、１，２－ジクロロエタン、１，２－ジメトキシエタンなどの溶媒中で、任意選択的に水の存在下、任意選択的に加熱して、任意選択的にマイクロ波照射によって反応させて、式（２６）の化合物を得る。式（２６）の化合物を、式（２７）の化合物、既知の化合物、又は既知の方法によって調製された化合物と、トリエチルアミン、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、２，６－ジメチルピリジンなどの塩基の存在下、メタノール、エタノール、イソプロパノール、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサンなどの溶媒中で、任意選択的に加熱して、任意選択的にマイクロ波照射によって反応させて、式（２８）の化合物を得る。

【化１０３】

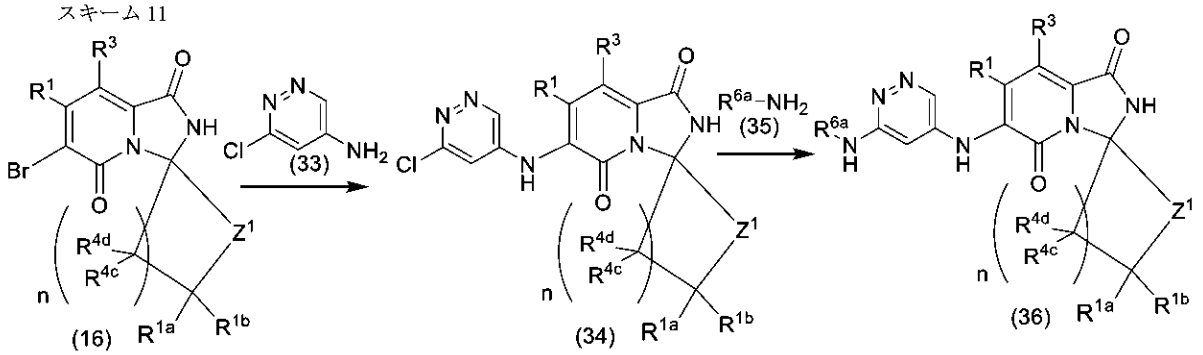


【０４８３】

式（１６）の化合物を、式（２９）の化合物、既知の化合物、又は既知の方法によって調製された化合物と、酢酸パラジウム（ＩＩ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）、ジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）、炭素上パラジウム、ビス（アセトニトリル）ジクロロパラジウム（ＩＩ）、１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）、ビスパラジウム－トリ（１，３－ジベンジリデン）アセトンなどのパラジウム触媒の存在下、任意選択的に４，５－ビス（ジフェニルホスフィノ）－９，９－ジメチルキサンテネ、ジシクロヘキシル（２’，６’－ジメトキシビフェニル－２－イル）ホスフィン、２－ジシクロヘキシホスフィノ－２’，６’－ジメトキシビフェニル、２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）ビフェニル、２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，４’，６’－トリイソプロピルビフェニル、２－ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ－２’，４’，６’－トリイソプロピルビフェニル、（２－ビフェニル）ジシクロヘキシルホスフィン、（２－ビフェニル）ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィン、２－ジシクロヘキシルホスフィン－２’，６’－ジイソプロポキシビフェニル、２－ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ－３，４，５，６－テトラメチル－２’，４’，６’－トリイソプロピル－１，１’－ビフェニル、ナトリウム２’－ジシクロヘキシルホスフィノ－２，６－ジメトキシ－１，１’－ビフェニル－３－スルホネート、２－ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ－２’－メチルビフェニル、２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’－メチルビフェニル、２’－（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルビフェニル－２－アミン、２’－（ジフェニルホスフィノ）－Ｎ，Ｎ’－ジメチル－（１，１’－ビフェニル）－２－アミンなどの有機ホスフィンの存在下、炭酸ナトリウム、炭酸リチウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、水酸化カリウム、トリエチルアミン、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、２，６－ジメチルピリジンなどの塩基の存在下、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、アセトニトリル、塩化メチレン、クロロホルム、１，２－ジクロロエタン、１，２－ジメトキシエタンなどの溶媒中で、任意選択的に水の存在下、任意選択的に加熱して、任意選択的にマイクロ波照射によって反応させて、式（３０）の化合物を得る。式（３０）の化合物を、式（３１）の化合物、既知の化合物、又は既知の方法によって調製された化合物と、トリエチルアミン、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、２，６－ジメチルピリジンなどの塩基の存在下、メタノール、エタノール、イソプロパノール、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサンなどの溶媒中で、任意選択的に加熱して、任意選択的にマイクロ波照射によって反応させて、式（３２）の化合物を得る。

【化１０４】

スキーム 11

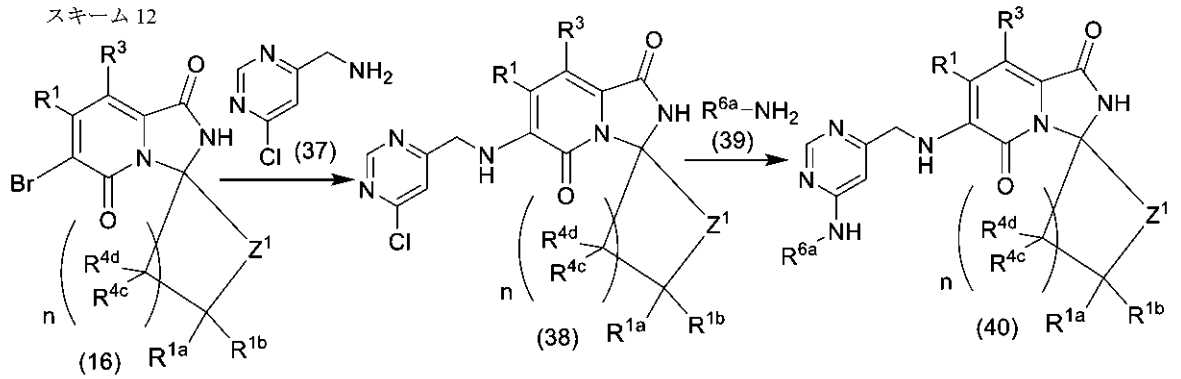


【０４８４】

式（１６）の化合物を、式（３３）の化合物、既知の化合物、又は既知の方法によって調製された化合物と、酢酸パラジウム（ＩＩ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）、ジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）、炭素上パラジウム、ビス（アセトニトリル）ジクロロパラジウム（ＩＩ）、１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）、ビスパラジウム－トリ（１，３－ジベンジリデン）アセトンなどのパラジウム触媒の存在下、任意選択的に４，５－ビス（ジフェニルホスフィノ）－９，９－ジメチルキサンテネ、ジシクロヘキシル（２’，６’－ジメトキシビフェニル－２－イル）ホスフィン、２－ジシクロヘキシホスフィノ－２’，６’－ジメトキシビフェニル、２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）ビフェニル、２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，４’，６’－トリイソプロピルビフェニル、２－ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ－２’，４’，６’－トリイソプロピルビフェニル、（２－ビフェニル）ジシクロヘキシルホスフィン、（２－ビフェニル）ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィン、２－ジシクロヘキシルホスフィン－２’，６’－ジイソプロポキシビフェニル、２－ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ－３，４，５，６－テトラメチル－２’，４’，６’－トリイソプロピル－１，１’－ビフェニル、ナトリウム２’－ジシクロヘキシルホスフィノ－２，６－ジメトキシ－１，１’－ビフェニル－３－スルホネート、２－ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ－２’－メチルビフェニル、２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’－メチルビフェニル、２’－（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルビフェニル－２－アミン、２’－（ジフェニルホスフィノ）－Ｎ，Ｎ’－ジメチル－（１，１’－ビフェニル）－２－アミンなどの有機ホスフィンの存在下、炭酸ナトリウム、炭酸リチウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、水酸化カリウム、トリエチルアミン、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、２，６－ジメチルピリジンなどの塩基の存在下、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、アセトニトリル、塩化メチレン、クロロホルム、１，２－ジクロロエタン、１，２－ジメトキシエタンなどの溶媒中で、任意選択的に水の存在下、任意選択的に加熱して、任意選択的にマイクロ波照射によって反応させて、式（３４）の化合物を得る。式（３４）の化合物を、式（３５）の化合物、既知の化合物、又は既知の方法によって調製された化合物と、トリエチルアミン、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、２，６－ジメチルピリジンなどの塩基の存在下、メタノール、エタノール、イソプロパノール、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサンなどの溶媒中で、任意選択的に加熱して、任意選択的にマイクロ波照射によって反応させて、式（３６）の化合物を得る。

【化１０５】

スキーム 12

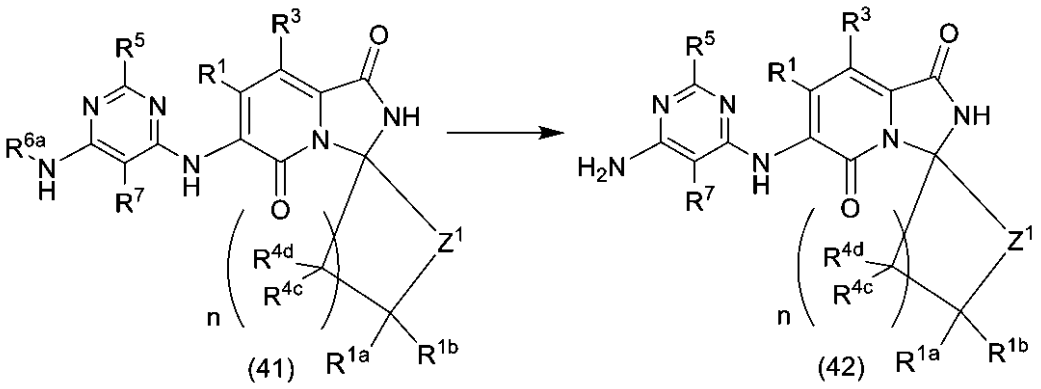


【０４８５】

式（１６）の化合物を、式（３７）の化合物、既知の化合物、又は既知の方法によって調製された化合物と、酢酸パラジウム（ＩＩ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）、ジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）、炭素上パラジウム、ビス（アセトニトリル）ジクロロパラジウム（ＩＩ）、１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）、ビスパラジウム－トリ（１，３－ジベンジリデン）アセトンなどのパラジウム触媒の存在下、任意選択的に４，５－ビス（ジフェニルホスフィノ）－９，９－ジメチルキサンテネ、ジシクロヘキシル（２’，６’－ジメトキシビフェニル－２－イル）ホスフィン、２－ジシクロヘキシホスフィノ－２’，６’－ジメトキシビフェニル、２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）ビフェニル、２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，４’，６’－トリイソプロピルビフェニル、２－ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ－２’，４’，６’－トリイソプロピルビフェニル、（２－ビフェニル）ジシクロヘキシルホスフィン、（２－ビフェニル）ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィン、２－ジシクロヘキシルホスフィン－２’，６’－ジイソプロポキシビフェニル、２－ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ－３，４，５，６－テトラメチル－２’，４’，６’－トリイソプロピル－１，１’－ビフェニル、ナトリウム２’－ジシクロヘキシルホスフィノ－２，６－ジメトキシ－１，１’－ビフェニル－３－スルホネート、２－ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ－２’－メチルビフェニル、２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’－メチルビフェニル、２’－（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルビフェニル－２－アミン、２’－（ジフェニルホスフィノ）－Ｎ，Ｎ’－ジメチル－（１，１’－ビフェニル）－２－アミンなどの有機ホスフィンの存在下、炭酸ナトリウム、炭酸リチウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、水酸化カリウム、トリエチルアミン、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、２，６－ジメチルピリジンなどの塩基の存在下、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、アセトニトリル、塩化メチレン、クロロホルム、１，２－ジクロロエタン、１，２－ジメトキシエタンなどの溶媒中で、任意選択的に水の存在下、任意選択的に加熱して、任意選択的にマイクロ波照射によって反応させて、式（３８）の化合物を得る。式（３８）の化合物を、式（３９）の化合物、既知の化合物、又は既知の方法によって調製された化合物と、トリエチルアミン、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、２，６－ジメチルピリジンなどの塩基の存在下、メタノール、エタノール、イソプロパノール、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサンなどの溶媒中で、任意選択的に加熱して、任意選択的にマイクロ波照射によって反応させて、式（４０）の化合物を得る。

【化１０６】

スキーム 13

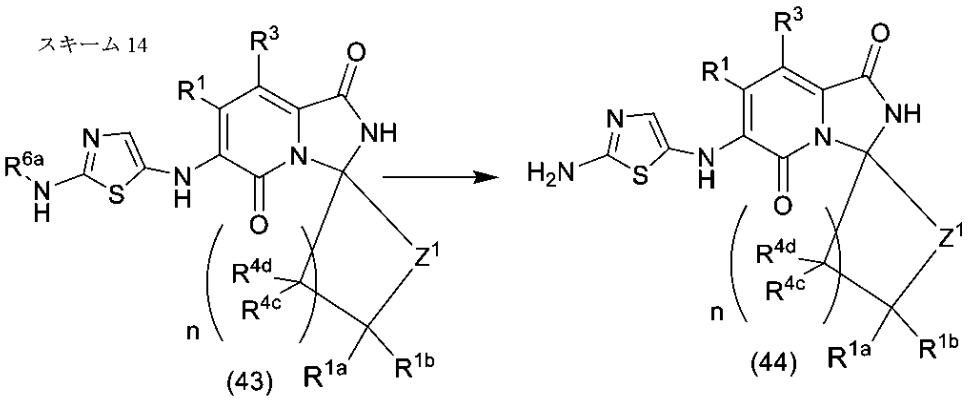


【０４８６】

式（４１）の化合物を、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸リチウム、炭酸カリウム、炭酸セシウムなどの塩基と、任意選択的にエチレンジアミンの存在下、任意選択的に水の存在下、メタノール、エタノール、イソプロパノール、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサンなどの溶媒の存在下、任意選択的に加熱して、任意選択的にマイクロ波照射によって反応させて、式（４２）の化合物を得る。

【化１０７】

スキーム 14

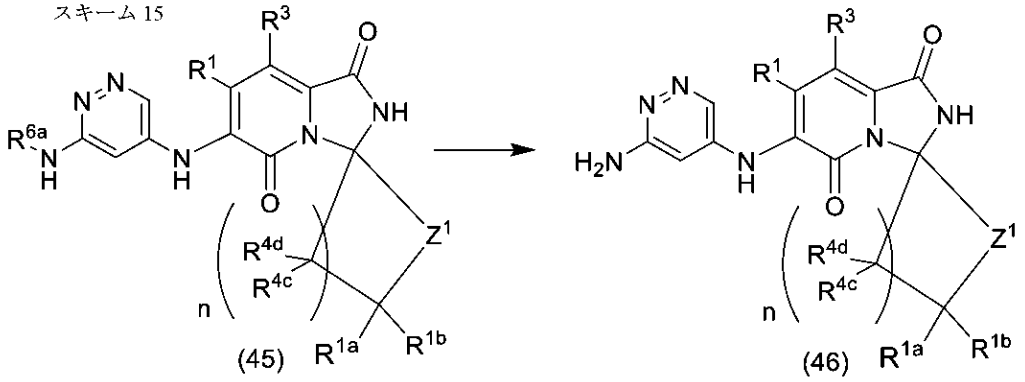


【０４８７】

式（４３）の化合物を、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸リチウム、炭酸カリウム、炭酸セシウムなどの塩基と、任意選択的にエチレンジアミンの存在下、任意選択的に水の存在下、メタノール、エタノール、イソプロパノール、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサンなどの溶媒の存在下、任意選択的に加熱して、任意選択的にマイクロ波照射によって反応させて、式（４４）の化合物を得る。

【化１０８】

スキーム 15

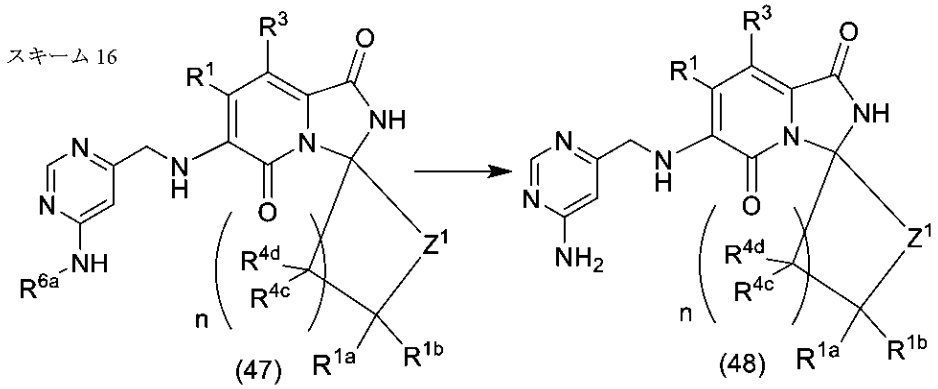


【０４８８】

式（４５）の化合物を、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸リチウム、炭酸カリウム、炭酸セシウムなどの塩基と、任意選択的にエチレンジアミンの存在下、任意選択的に水の存在下、メタノール、エタノール、イソプロパノール、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサンなどの溶媒の存在下、任意選択的に加熱して、任意選択的にマイクロ波照射によって反応させて、式（４６）の化合物を得る。

【化１０９】

スキーム 16

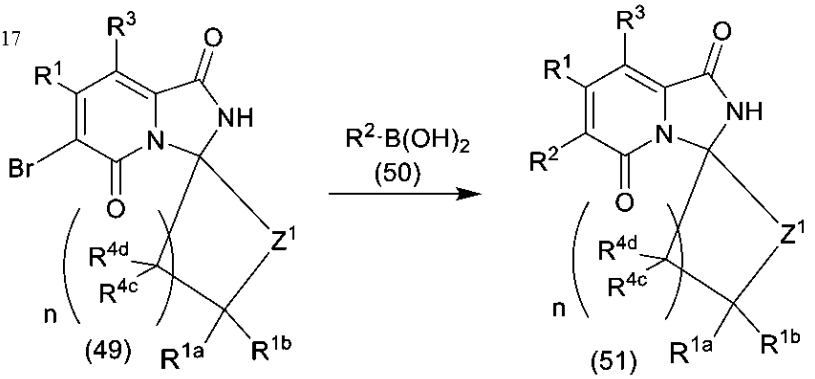


【０４８９】

式（４７）の化合物を、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸リチウム、炭酸カリウム、炭酸セシウムなどの塩基と、任意選択的にエチレンジアミンの存在下、任意選択的に水の存在下、メタノール、エタノール、イソプロパノール、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサンなどの溶媒の存在下、任意選択的に加熱して、任意選択的にマイクロ波照射によって反応させて、式（４８）の化合物を得る。

【化１１０】

スキーム 17

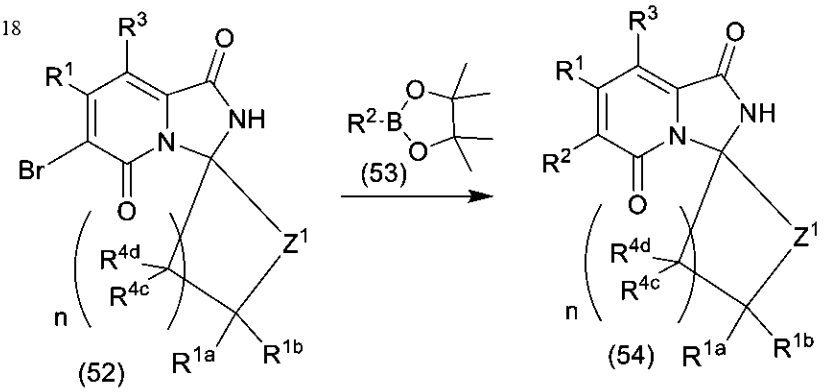


【０４９０】

式（４９）の化合物を、式（５０）の化合物、既知の化合物、又は既知の方法によって調製された化合物と、酢酸パラジウム（ＩＩ）、酢酸テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）、ジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）、ビス（アセトニトリル）ジクロロパラジウム（ＩＩ）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）などのパラジウム触媒の存在下、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素リチウム、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジンなど塩基の存在下、任意選択的に水の存在下、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、アセトニトリル、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、塩化メチレン、１，２－ジクロロエタンなどの溶媒中で、任意選択的に加熱して、任意選択的にマイクロ波照射によって反応させて、式（５１）の化合物を得る。

【化１１１】

スキーム 18



【０４９１】

式（５２）の化合物を、式（５３）の化合物、既知の化合物、又は既知の方法によって調製された化合物と、酢酸パラジウム（ＩＩ）、酢酸テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）、ジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）、ビス（アセトニトリル）ジクロロパラジウム（ＩＩ）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）などのパラジウム触媒の存在下、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素リチウム、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジンなど塩基の存在下、任意選択的に水の存在下、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、アセトニトリル、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、塩化メチレン、１，２－ジクロロエタンなどの溶媒中で、任意選択的に加熱して、任意選択的にマイクロ波照射によって反応させて、式（５４）の化合物を得る。

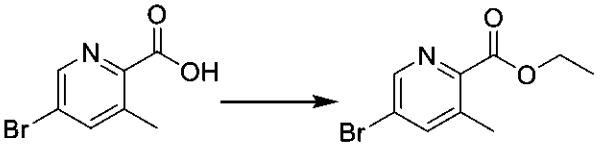
【０４９２】

以下に提供される実施例は、本開示の例示的な化合物を調製するための代表的な方法を提供する。当業者は、本開示の化合物を調製するために、当業者に既知の適切な試薬、出発物質、及び精製方法を置き換える方法を知っているであろう。

【０４９３】

５－ブロモ－３－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－２－カルボキサミドの合成

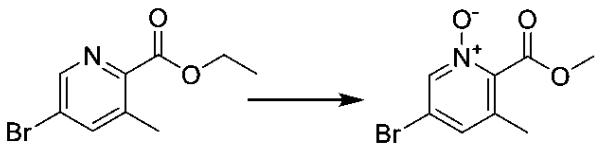
【化１１２】



【０４９４】

ステップ１：エチル５－ブロモ－３－メチルピコリネートの合成。エタノール（３７ｍＬ）中の５－ブロモ－３－メチルピコリン酸（１０ｇ、４２．３ｍｍｏｌ）の溶液に、H_2SO_4（２．３ｍＬ、１８．４Ｍ、４２．３ｍｍｏｌ）を２３℃で添加した。反応混合物を１６時間８０℃で加熱した。溶媒を減圧下で除去し、酢酸エチル（２５０ｍＬ）を添加した。$NaHCO_3$（２００ｍＬ×２）及び水（２００ｍＬ×２）で洗浄した後、有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、エチル５－ブロモ－３－メチルピコリネート（９．６ｇ、３９ｍｍｏｌ、９３％）を無色液体として得た。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３） δ ８．５８（ｓ，１Ｈ），７．７６（ｓ，１Ｈ），４．４３（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），２．５６（ｓ，３Ｈ），１．４１（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）．

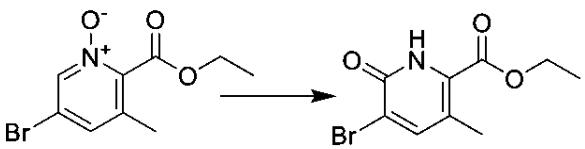
【化１１３】



【０４９５】

ステップ２：５－ブロモ－２－（エトキシカルボニル）－３－メチルピリジン１－オキシドの合成。CH_2Cl_2（１１１ｍＬ）中のエチル５－ブロモ－３－メチルピコリネート（９．６ｇ、３９ｍｍｏｌ）の溶液に、尿素過酸化水素（６．４ｇ、６８．３ｍｍｏｌ）を添加し、続いて無水トリフルオロ酢酸（９．６ｍＬ、６８．３ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。反応混合物を２３℃で４時間撹拌し、氷／水混合物（１００ｍＬ）に注いだ。CH_2Cl_2（５０ｍＬ×３）で抽出した後、合わせた有機相を$NaHCO_3$（５０ｍＬ×３）及び水（５０ｍＬ×３）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、５－ブロモ－２－（エトキシカルボニル）－３－メチルピリジン１－オキシド（１０．１ｇ、３９ｍｍｏｌ、９９％）を無色液体として得た。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３） δ ８．２０（ｓ，１Ｈ），７．２６（ｓ，１Ｈ），４．４７（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），２．２７（ｓ，３Ｈ），１．３９（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）．

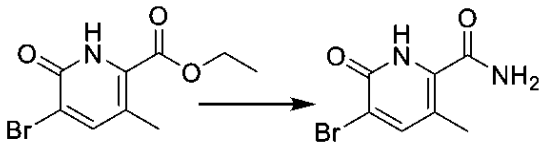
【化１１４】



【０４９６】

ステップ３：エチル５－ブロモ－３－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－２－カルボキシレートの合成。Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（３０．５ｍＬ）中の化合物３（１０．１ｇ、３９ｍｍｏｌ）の溶液に、無水トリフルオロ酢酸（９．６ｍＬ、６８．３ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。混合物を４０℃で８時間撹拌し、水（１００ｍＬ）で希釈した。酢酸エチル（１００ｍＬ×３）で抽出した後、合わせた有機相をブライン（１００ｍＬ×５）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をＢｉｏｔａｇｅフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、ヘキサン中０％～３０％酢酸エチル）によって精製して、エチル５－ブロモ－３－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－２－カルボキシレート（６．８ｇ、２６．１ｍｍｏｌ、６７％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３）　δ　７．８３（ｓ，１Ｈ），４．４２（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），２．４５（ｓ，３Ｈ），１．４１（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）．

【化１１５】



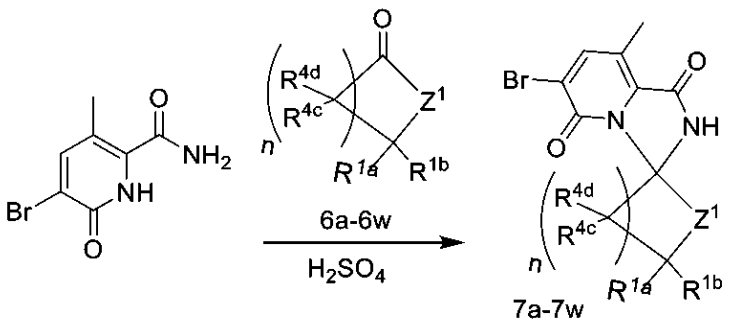
【０４９７】

ステップ４：５－ブロモ－３－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－２－カルボキサミドの合成。水酸化アンモニウム（１３０．５ｍＬ、水中２８％）をエチル５－ブロモ－３－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－２－カルボキシレート（６．８ｇ、２６．１ｍｍｏｌ）に０℃で添加した。反応混合物を０℃で６時間撹拌し、減圧下で濃縮して、５－ブロモ－３－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－２－カルボキサミド（５、６．０ｇ、２６ｍｍｏｌ、９９％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ　７．８７（ｓ，１Ｈ），７．８４（ｓ，１Ｈ），７．７１（ｓ，１Ｈ），２．１２（ｓ，３Ｈ）．

【０４９８】

一般的手順Ａスピロシクロアルキルピリドン（７ａ－７ｗ）の合成

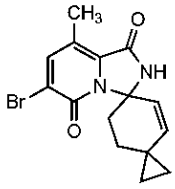
【化１１６】



【０４９９】

１，４－ジオキサン（０．２Ｍ）中の化合物５－ブロモ－３－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－２－カルボキサミド（１当量）の溶液に、ケトン６ａ～６ｗ（４当量）を添加し、続いてH_2SO_4（０．５当量）を添加した。反応混合物を圧力容器中に密閉し、１００℃で１６時間加熱した。反応混合物を２３℃に冷却し、減圧下で濃縮した。得られた粗物質を、Ｂｉｏｔａｇｅフラッシュクロマトグラフィー（勾配溶出、ヘキサン中３０～８５％の酢酸エチル、又はCH_2Cl_2中０～１０％のＭｅＯＨ）によって精製して、化合物７ａ～７ｗを得た。

【化１１７】

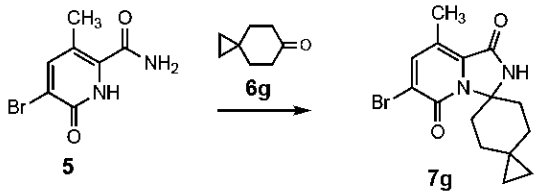


（７ｆ３）

【０５００】

６’’－ブロモ－８’’－メチル－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－２’－エン－１’’，５’’－ジオン（７ｆ３）の合成。表題化合物（７ｆ３）を、４オングストロームのモレキュラーシーブを反応に添加することを除いて、一般的手順Ａに従って、５－ブロモ－３－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－２－カルボキサミド及びスピロ［２．５］オクト－４－エン－６－オン（６ｕ）を使用して調製して、６’’－ブロモ－８’’－メチル－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－２’－エン－１’’，５’’－ジオン（７ｆ３）を４３％の収率で得た：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　１０．１５（ｓ，１Ｈ），８．０１（ｓ，１Ｈ），５．４３（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），５．３６（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），３．１６－３．１０（ｍ，１Ｈ），２．３８（ｓ，３Ｈ），２．２８（ｔ，Ｊ＝１４．２Ｈｚ，１Ｈ），１．５８（ｄ，Ｊ＝１２．５Ｈｚ，１Ｈ），１．２３（ｄ，Ｊ＝１２．９Ｈｚ，１Ｈ），０．７８－０．５３（ｍ，４Ｈ）．

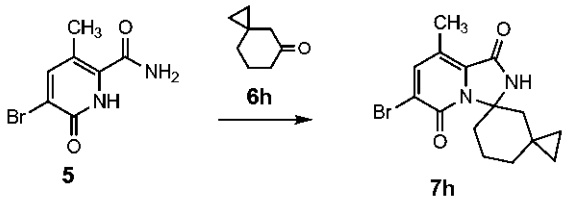
【化１１８】



【０５０１】

６’’－ブロモ－８’’－メチル－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－１’’，５’’－ジオン（７ｇ）の合成。５－ブロモ－３－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－２－カルボキサミド（１４４ｍｇ、０．６３ｍｍｏｌ）、スピロ［２．５］オクタン－６－オン（６ｇ、２３２ｍｇ、１．８７ｍｍｏｌ）、H_2SO_4（０．０１７ｍＬ、０．３１ｍｍｏｌ）、及び１，４－ジオキサン（６．３ｍＬ）を使用して、一般的手順Ａに従って表題化合物（７ｇ）を調製した。６’’－ブロモ－８’’－メチル－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－１’’，５’’－ジオン（７ｇ）収率：（１０５ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ、５０％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　１０．４２（ｓ，１Ｈ），８．０２（ｓ，１Ｈ），３．１１（ｄｔ，Ｊ＝１３．３，４．５Ｈｚ，２Ｈ），２．３９（ｓ，３Ｈ），２．１２（ｄｔ，Ｊ＝１４．６，３．８Ｈｚ，２Ｈ），１．４１（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，２Ｈ），０．８８（ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，２Ｈ），０．３８（ｍ，２Ｈ），０．２９（ｍ，２Ｈ）．ＵＨＰＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：Ｒｔ　０．７９分、ｍ／ｚ　３３７．１［Ｍ］$^{+}$．

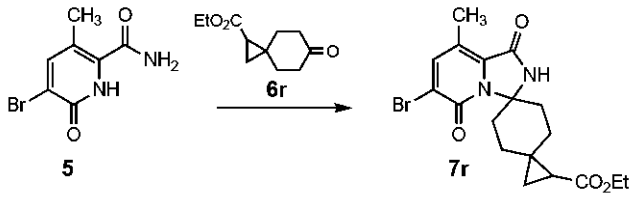
【化１１９】



【０５０２】

６’’－ブロモ－８’’－メチル－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－３’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－１’’，５’’－ジオンの合成（７ｈ）。５－ブロモ－３－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－２－カルボキサミド（１５０ｍｇ、０．６５ｍｍｏｌ）、スピロ［２．５］オクタン－５－オン（６ｈ、１２１ｍｇ、０．９７ｍｍｏｌ）、H_2SO_4（０．０１８ｍＬ、０．３３ｍｍｏｌ）、及び１，４－ジオキサン（６．０ｍＬ）を使用して、一般的手順Ａに従って表題化合物（７ｈ）を調製した。６’’－ブロモ－８’’－メチル－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－３’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－１’’，５’’－ジオン（７ｈ）収率：（１１４ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ、５２％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ８．００（ｂｒ，１Ｈ），７．７３（ｓ，１Ｈ），３．７３（ｍ，１Ｈ），３．２０（ｄｔ，Ｊ＝４．０，１３．６Ｈｚ，１Ｈ），２．４８（ｓ，３Ｈ），２．００－１．９０（ｍ，２Ｈ），１．６５（ｍ，１Ｈ），１．５８（ｍ，１Ｈ），０．９３（ｄ，Ｊ＝１３．６Ｈｚ，１Ｈ），０．７６（ｄｔ，Ｊ＝１３．０，２．０Ｈｚ，１Ｈ），０．４６－０．４０（ｍ，３Ｈ），０．３２（ｍ，１Ｈ）；ＵＨＰＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ ３３９．１［Ｍ］$^+$．

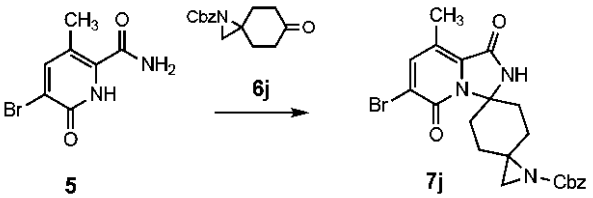
【化１２０】



【０５０３】

エチル６’’－ブロモ－８’’－メチル－１’’，５’’－ジオキソ－１’’，５’’－ジヒドロ’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－２－カルボキシレート（７ｒ）の合成。反応物を３時間行ったことを除き、５－ブロモ－３－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－２－カルボキサミド（１４１ｍｇ、０．６１ｍｍｏｌ）、エチル６－オキソスピロ［２．５］オクタン－１－カルボキシレート（６ｒ、２４０ｍｇ、１．２２ｍｍｏｌ）、H_2SO_4（０．０１６ｍＬ、０．３１ｍｍｏｌ）、及び１，４－ジオキサン（１．２２ｍＬ）を使用して、一般的手順Ａに従って表題化合物（７ｒ）を調製した。エチル６’’－ブロモ－８’’－メチル－１’’，５’’－ジオキソ－１’’，５’’－ジヒドロ－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－２－カルボキシレート（７ｒ）収率：（１２３ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ、５０％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$） δ ７．７３（ｓ，１Ｈ），４．１７（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），３．３７（ｍ，２Ｈ），２．４６（ｓ，３Ｈ），２．２５－１．３４（ｍ，７Ｈ），１．２５（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ），１．１１－０．９０（ｍ，２Ｈ）．ＵＨＰＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：Ｒｔ ０．７７分、ｍ／ｚ ４０９．０［Ｍ］$^+$．

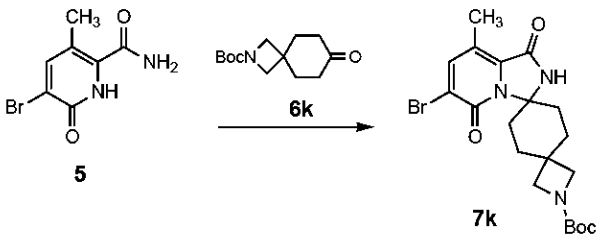
【化１２１】



【０５０４】

ベンジル６’’－ブロモ－８’’－メチル－１’’，５’’－ジオキソ－１’’，５’’－ジヒド２’’Ｈ－ジスピロ［アジリジン－２，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－１－カルボキシレート（７ｊ）の合成。５－ブロモ－３－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－２－カルボキサミド（２０５ｍｇ、０．８９ｍｍｏｌ）、ベンジル６－オキソ－１－アザスピロ［２．５］オクタン－１－カルボキシレート（６ｊ、３４５ｍｇ、１．３３ｍｍｏｌ）、H_2SO_4（０．０２４ｍＬ、０．４４ｍｍｏｌ）、及び１，４－ジオキサン（９．０ｍＬ）を使用して、一般的手順Ａに従って表題化合物（７ｊ）を調製した。ベンジル６’’－ブロモ－８’’－メチル－１’’，５’’－ジオキソ－１’’，５’’－ジヒドロ－２’’Ｈ－ジスピロ［アジリジン－２，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－１－カルボキシレート（７ｊ）収率：（１８７ｍｇ、０．４０ｍｍｏｌ、４６％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6） δ １０．０２（ｓ，１Ｈ），８．０４（ｓ，１Ｈ），７．４１－７．２３（ｍ，５Ｈ），５．０４（ｓ，２Ｈ），３．６２（ｍ，２Ｈ），３．０１（ｍ，２Ｈ），２．３９（ｓ，３Ｈ），２．２１（ｍ，２Ｈ），１．９３（ｍ，１Ｈ），１．５８（ｍ，１Ｈ），１．２６（ｍ，１Ｈ），０．８６（ｍ，１Ｈ）．ＵＨＰＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：Ｒｔ ０．７６分、ｍ／ｚ ３３７．１［Ｍ］$^+$．

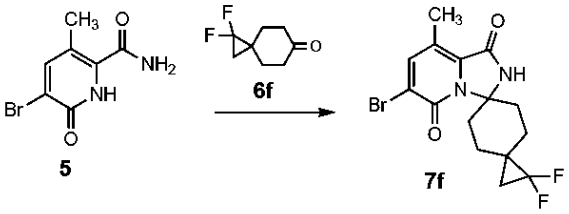
【化１２２】



【０５０５】

６’’－ブロモ－８’’－メチル－２’’Ｈ－ジスピロ［アゼチジン－３，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－１’’，５’’－ジオン（７ｋ）の合成。５－ブロモ－３－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－２－カルボキサミド（１００ｍｇ、０．４３ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル７－オキソ－２－アザスピロ［３．５］ノナン－２－カルボキシレート（６ｋ、４１４ｍｇ、１．７３ｍｍｏｌ）、H_2SO_4（０．０１２ｍＬ、０．２２ｍｍｏｌ）、及び１，４－ジオキサン（４．０ｍＬ）を使用して、一般的手順Ａに従って表題化合物（７ｋ）を調製した。６’’－ブロモ－８’’－メチル－２’’Ｈ－ジスピロ［アゼチジン－３，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－１’’，５’’－ジオン（７ｋ）収率：（１０１ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ、６６％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6） δ ８．０２（ｓ，１Ｈ），７．７８（ｓ，１Ｈ），３．０５－２．８０（ｍ，４Ｈ），２．３７（ｓ，３Ｈ），２．００－１．９２（ｍ，４Ｈ），１．４１（ｄｄ，Ｊ＝２５．２，１２．９Ｈｚ，４Ｈ）．ＵＨＰＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：Ｒｔ ０．５９分、ｍ／ｚ ３５２．２［Ｍ］$^+$．

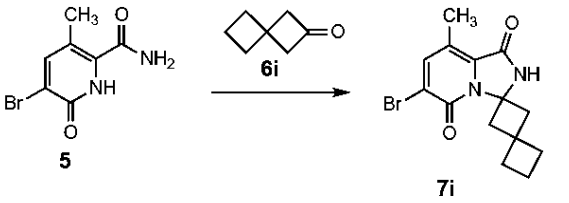
【化１２３】



【０５０６】

６’’－ブロモ－２，２－ジフルオロ－８’’－メチル－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－１’’，５’’－ジオン（７ｆ）の合成。５－ブロモ－３－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－２－カルボキサミド（１２５ｍｇ、０．５４ｍｍｏｌ）、１，１－ジフルオロスピロ［２．５］オクタン－６－オン（６ｆ、８６ｍｇ、０．５４ｍｍｏｌ）、H_2SO_4（０．０１ｍＬ、０．２７ｍｍｏｌ）、及び１，４－ジオキサン（１．１ｍＬ）を使用して、一般的手順Ａに従って表題化合物（７ｆ）を調製した。６’’－ブロモ－２，２－ジフルオロ－８’’－メチル－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－１’’，５’’－ジオン（７ｆ）収率：（３９ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ、１９％）。ＵＨＰＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：Ｒｔ　０．８０分、ｍ／ｚ　３７３．０［Ｍ］$^+$．

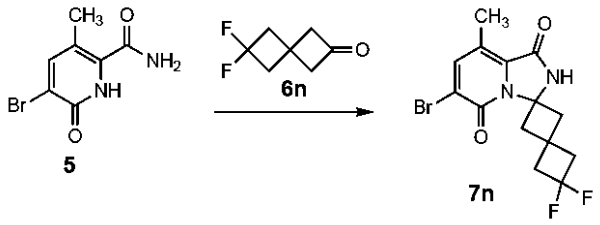
【化１２４】



【０５０７】

６’’－ブロモ－８’’－メチル－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロブタン－１，１’－シクロブタン－３’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－１’’，５’’－ジオン（７ｉ）の合成。５－ブロモ－３－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－２－カルボキサミド（１００ｍｇ、０．４３ｍｍｏｌ）、スピロ［３．３］ヘプタン－２－オン（６ｉ、１９１ｍｇ、１．７３ｍｍｏｌ）、H_2SO_4（０．０１２ｍＬ、０．２２ｍｍｏｌ）、及び１，４－ジオキサン（４．０ｍＬ）を使用して、一般的手順Ａに従って表題化合物（７ｉ）を調製した。６’’－ブロモ－８’’－メチル－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロブタン－１，１’－シクロブタン－３’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－１’’，５’’－ジオン（７ｉ）収率：（１０１ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ、７２％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）　δ　１０．２６（ｓ，１Ｈ），８．０２（ｓ，１Ｈ），３．５６（ｄ，Ｊ＝１４．２Ｈｚ，２Ｈ），２．３８（ｓ，３Ｈ），２．３５－２．２９（ｍ，２Ｈ），２．２３－２．１２（ｍ，４Ｈ），１．８０（ｄｔ，Ｊ＝１４．７，７．２Ｈｚ，２Ｈ）．ＵＨＰＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：Ｒｔ　０．７６分、ｍ／ｚ　３２３．１［Ｍ］$^+$．

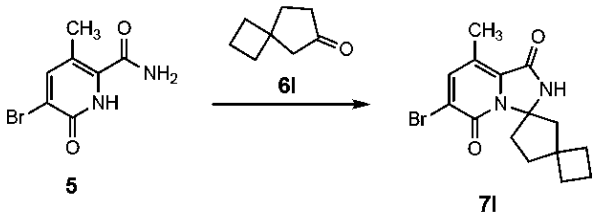
【化１２５】



【０５０８】

６’’－ブロモ－３，３－ジフルオロ－８’’－メチル－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロブタン－１，１’－シクロブタン－３’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－１’’，５’’－ジオン（７ｎ）の合成。５－ブロモ－３－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－２－カルボキサミド（１００ｍｇ、０．４３ｍｍｏｌ）、６，６－ジフルオロスピロ［３．３］ヘプタン－２－オン（６ｎ、１０８ｍｇ、０．７４ｍｍｏｌ）、H_2SO_4（０．０１２ｍＬ、０．２２ｍｍｏｌ）、及び１，４－ジオキサン（４．０ｍＬ）を使用して、一般的手順Ａに従って表題化合物（７ｎ）を調製した。６’’－ブロモ－３，３－ジフルオロ－８’’－メチル－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロブタン－１，１’－シクロブタン－３’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－１’’，５’’－ジオン（７ｎ）収率：（９３ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ、６０％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １０．２６（ｓ，１Ｈ），８．０２（ｓ，１Ｈ），３．５３（ｄ，Ｊ＝１４．７Ｈｚ，２Ｈ），２．７８（ｄｔ，Ｊ＝３３．０，１２．７Ｈｚ，４Ｈ），２．５２（ｓ，１Ｈ），２．４９（ｓ，１Ｈ），２．３４（ｓ，３Ｈ）．ＵＨＰＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：Ｒｔ ０．７７分、ｍ／ｚ ３５８．８［Ｍ］$^+$．

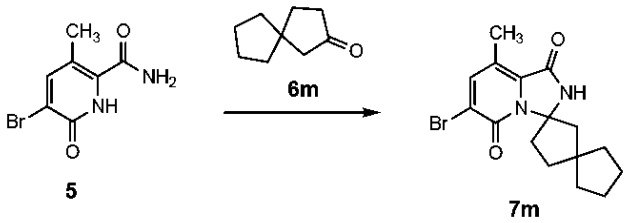
【化１２６】



【０５０９】

６’’－ブロモ－８’’－メチル－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロブタン－１，１’－シクロペンタン－３’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－１’’，５’’－ジオン（７ｌ）の合成。５－ブロモ－３－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－２－カルボキサミド（１００ｍｇ、０．４３ｍｍｏｌ）、スピロ［３．４］オクタン－６－オン（６ｌ、１０７ｍｇ、０．８６６ｍｍｏｌ）、H_2SO_4（０．０１２ｍＬ、０．２２ｍｍｏｌ）、及び１，４－ジオキサン（３．０ｍＬ）を使用して、一般的手順Ａに従って表題化合物（７ｌ）を調製した。６’’－ブロモ－８’’－メチル－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロブタン－１，１’－シクロペンタン－３’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－１’’，５’’－ジオン（７ｌ）収率：（１０１ｍｇ、６９％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6） δ １０．０５（ｓ，１Ｈ），７．９９（ｓ，１Ｈ），２．８２（ｄ，Ｊ＝１３．８Ｈｚ，１Ｈ），２．７０（ｄｔ，Ｊ＝１３．１，８．１Ｈｚ，１Ｈ），２．３４（ｓ，３Ｈ），２．１６－１．６１（ｍ，９Ｈ）．ＵＨＰＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：Ｒｔ ０．８２分、ｍ／ｚ ３３９．２［Ｍ］$^+$．

【化１２７】

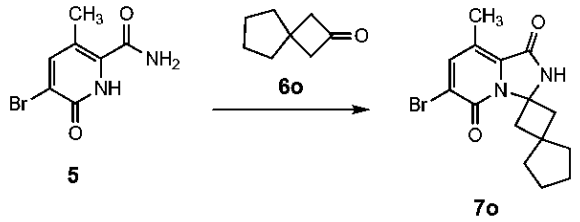


5　　7m

【０５１０】

６’’－ブロモ－８’’－メチル－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロペンタン－１，１’－シクロペンタン－３’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－１’’，５’’－ジオン（７ｍ）の合成。５－ブロモ－３－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－２－カルボキサミド（１００ｍｇ、０．４３ｍｍｏｌ）、スピロ［４．４］ノナン－２－オン（６ｍ、１２０ｍｇ、０．８６６ｍｍｏｌ）、H_2SO_4（０．０１２ｍＬ、０．２２ｍｍｏｌ）、及び１，４－ジオキサン（３．０ｍＬ）を使用して、一般的手順Ａに従って表題化合物（７ｍ）を調製した。６’’－ブロモ－８’’－メチル－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロペンタン－１，１’－シクロペンタン－３’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－１’’，５’’－ジオン（７ｍ）収率：（９１ｍｇ、５９ｍｇ）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）　δ　１０．１５（ｓ，１Ｈ），７．９９（ｓ，１Ｈ），２．８８－２．７６（ｍ，２Ｈ），２．３５（ｓ，３Ｈ），１．９５－１．８６（ｍ，１Ｈ），１．８１－１．７４（ｍ，１Ｈ），１．７４－１．６６（ｍ，３Ｈ），１．６４－１．５２（ｍ，８Ｈ）．ＵＨＰＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：Ｒｔ　０．８６分、ｍ／ｚ　３５１．１［Ｍ］$^+$．

【化１２８】

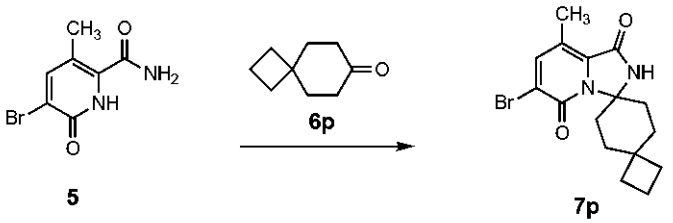


5　　7o

【０５１１】

６’’－ブロモ－８’’－メチル－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロペンタン－１，１’－シクロブタン－３’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－１’’，５’’－ジオン（７ｏ）の合成。５－ブロモ－３－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－２－カルボキサミド（１００ｍｇ、０．４３ｍｍｏｌ）、スピロ［３．４］オクタン－２－オン（６ｏ、２１５ｍｇ、１．７３ｍｍｏｌ）、H_2SO_4（０．０１２ｍＬ、０．２２ｍｍｏｌ）、及び１，４－ジオキサン（４．０ｍＬ）を使用して、一般的手順Ａに従って表題化合物（７ｏ）を調製した。６’’－ブロモ－８’’－メチル－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロペンタン－１，１’－シクロブタン－３’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－１’’，５’’－ジオン（７ｏ）収率：（１００ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ、６９％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）　δ　１０．３８（ｓ，１Ｈ），８．００（ｓ，１Ｈ），３．４２（ｄ，Ｊ＝１３．５Ｈｚ，２Ｈ），２．３５（ｓ，３Ｈ），２．０７（ｄ，Ｊ＝１３．６Ｈｚ，２Ｈ），１．９１－１．８２（ｍ，２Ｈ），１．８２－１．７３（ｍ，２Ｈ），１．６３－１．４１（ｍ，４Ｈ）．ＵＨＰＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：Ｒｔ　０．８５分、ｍ／ｚ　３３７．１［Ｍ］$^+$．

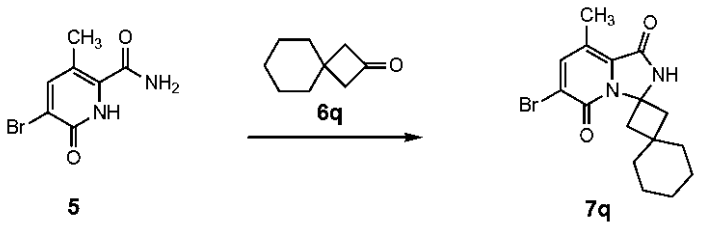
【化１２９】



【０５１２】

６’’－ブロモ－８’’－メチル－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロブタン－１，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－１’’，５’’－ジオン（７ｐ）の合成。５－ブロモ－３－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－２－カルボキサミド（１００ｍｇ、０．４３ｍｍｏｌ）、スピロ［３．５］ノナン－７－オン（６ｐ、１２０ｍｇ、０．８７ｍｍｏｌ）、H_2SO_4（０．０１２ｍＬ、０．２２ｍｍｏｌ）、及び１，４－ジオキサン（４．０ｍＬ）を使用して、一般的手順Ａに従って表題化合物（７ｐ）を調製した。６’’－ブロモ－８’’－メチル－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロブタン－１，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－１’’，５’’－ジオン（７ｐ）収率：（７３ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ、４８％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6） δ １０．３２（ｓ，１Ｈ），７．９９（ｓ，１Ｈ），２．９７（ｔ，Ｊ＝１１．７Ｈｚ，２Ｈ），２．３６（ｓ，３Ｈ），１．８２（ｓ，４Ｈ），１．７８－１．５６（ｍ，６Ｈ），１．２６（ｄ，Ｊ＝１２．３Ｈｚ，２Ｈ）．ＵＨＰＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：Ｒｔ ０．８６分、ｍ／ｚ ３５１．２［Ｍ］$^+$．

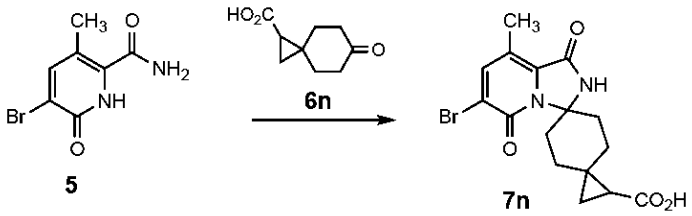
【化１３０】



【０５１３】

６’’－ブロモ－８’’－メチル－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロヘキサン－１，１’－シクロブタン－３’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－１’’，５’’－ジオン（７ｑ）の合成。５－ブロモ－３－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－２－カルボキサミド（１００ｍｇ、０．４３ｍｍｏｌ）、スピロ［３．５］ノナン－２－オン（６ｑ、１２０ｍｇ、０．８７ｍｍｏｌ）、H_2SO_4（０．０１２ｍＬ、０．２２ｍｍｏｌ）、及び１，４－ジオキサン（４．０ｍＬ）を使用して、一般的手順Ａに従って表題化合物（７ｑ）を調製した。６’’－ブロモ－８’’－メチル－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロヘキサン－１，１’－シクロブタン－３’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－１’’，５’’－ジオン（７ｑ）収率：（９５ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ、６３％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6） δ １０．２７（ｓ，１Ｈ），８．００（ｓ，１Ｈ），３．２３（ｄ，Ｊ＝１３．６Ｈｚ，２Ｈ），２．３５（ｓ，３Ｈ），１．９５（ｄ，Ｊ＝１３．７Ｈｚ，２Ｈ），１．８６－１．７５（ｍ，２Ｈ），１．７３－１．６０（ｍ，２Ｈ），１．４３－１．３１（ｍ，６Ｈ）．ＵＨＰＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：Ｒｔ ０．８９分、ｍ／ｚ ３５１．１［Ｍ］$^+$．

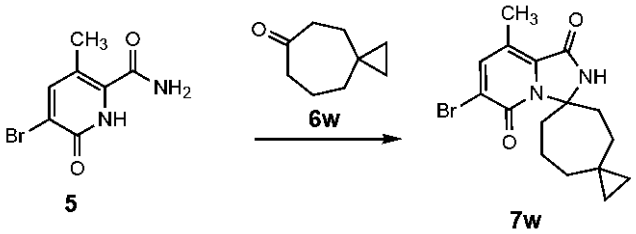
【化１３１】



【０５１４】

６’’－ブロモ－８’’－メチル－１’’，５’’－ジオキソ－１’’，５’’－ジヒドロ－２’ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－２－カルボン酸（７ｎ）の合成。５－ブロモ－３－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－２－カルボキサミド（４６０ｍｇ、１．９９ｍｍｏｌ）、６－オキソスピロ［２．５］オクタン－１－カルボン酸（６ｎ、６６８ｍｇ、３．９７ｍｍｏｌ）、H_2SO_4（０．０５ｍＬ、０．１ｍｍｏｌ）、及び１，４－ジオキサン（４．０ｍＬ）を使用して、一般的手順Ａに従って表題化合物（７ｎ）を調製した。６’’－ブロモ－８’’－メチル－１’’，５’’－ジオキソ－１’’，５’’－ジヒドロ－２’’Ｈ－ジスピシクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－２－カルボン酸（７ｎ）収率：（２１０ｍｇ、０．５５ｍｍｏｌ、２８％）。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$） δ ７．７７（ｓ，１Ｈ），３．４９－３．２５（ｍ，２Ｈ），２．４６（ｓ，３Ｈ），２．２４－１．４４（ｍ，７Ｈ），１．３０－１．０４（ｍ，２Ｈ）．ＵＨＰＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：Ｒｔ ０．６７分、ｍ／ｚ ３８１．０［Ｍ］$^+$．

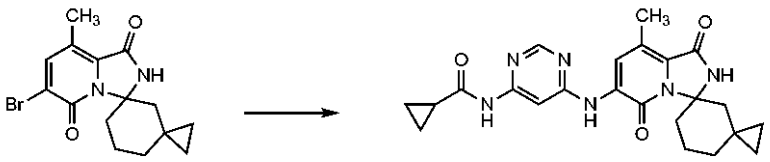
【化１３２】



【０５１５】

６’’－ブロモ－８’’－メチル－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘプタン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－１’’，５’’－ジオン（７ｗ）の合成。乾燥イソプロパノール中の５（２５ｍｇ、０．１０８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ケトン６ｗ（１８ｍｇ、０．１３０ｍｍｏｌ）、続いてＴｉ（ｉＯＰｒ）$_4$（４６ｍｇ、０．１６２ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を密閉し、１００℃で１２時間加熱した。フラッシュカラムクロマトグラフィー（勾配溶出、５％～５０％のヘキサン／酢酸エチル）を介した精製により、８ｍｇの７ｗ（２８％）を得た：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$） δ １０．２９（ｓ，１Ｈ），８．００（ｓ，１Ｈ），２．９９－２．６９（ｍ，２Ｈ），２．３７（ｓ，３Ｈ），１．８９（ｓ，１Ｈ），１．８１（ｄｄ，Ｊ＝１４．８，１０．８Ｈｚ，１Ｈ），１．６８（ｄｄ，Ｊ＝１４．４，９．２Ｈｚ，２Ｈ），１．５９（ｄｄ，Ｊ＝１４．０，８．０Ｈｚ，２Ｈ），１．３６（ｄｄ，Ｊ＝１４．４，８．０Ｈｚ，２Ｈ），０．３１（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，４Ｈ）．

【化１３３】

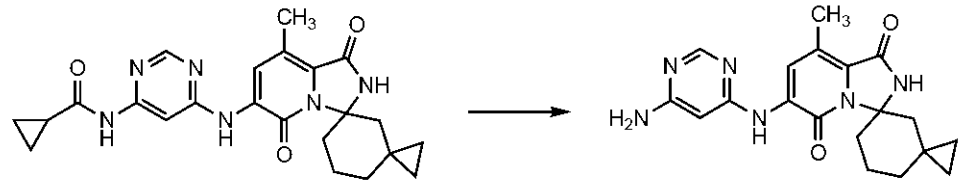


7h　　4ET-03-084

【０５１６】

Ｎ－（６－（（８’’－メチル－１’’，５’’－ジオキソ－１’’，５’’－ジヒドロ－２’’ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－３’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－６’’－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）シクロプロパンカルボキサミド（４ＥＴ－０３－０８４）の合成：１，４－ジオキサン（４．０ｍＬ）中の６’’－ブロモ－８’’－メチル－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－３’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－１’’，５’’－ジオン（７ｈ）（６０ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）、Ｎ－（６－アミノピリミジン－４－イル）シクロプロパンカルボキサミド（３８．０ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3、（１７４．０ｍｇ、０．５３ｍｍｏｌ）、４，５－ビス（ジフェニルホスフィノ）－９，９－ジメチルキサンテン（キサントホス）（２１．２ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）及び$Pd(OAc)_2$（４．０ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）の混合物を、不活性ガス（窒素又はアルゴン）で２０分間パージした。反応容器を密封し、９５℃で１２時間加熱した後、２３℃まで冷却し、減圧下で濃縮した。得られた粗物質をＢｉｏｔａｇｅフラッシュクロマトグラフィー（勾配溶出、CH_2Cl_2中０％～１０％ＭｅＯＨ）によって精製して、４ＥＴ－０３－０８４（４８．０ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ、６３％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）　δ　１０．８６（ｓ，１Ｈ），９．９２（ｓ，１Ｈ），９．１１（ｓ，１Ｈ），８．５３（ｓ，１Ｈ）．８．４７（ｓ，１Ｈ），７．８５（ｓ，１Ｈ），３．４９（ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，１Ｈ），３．０３（ｄｔ，Ｊ＝４．２，１３．３Ｈｚ，１Ｈ），２．４４（ｓ，３Ｈ），２．０２（ｐｅｎｔ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，１Ｈ），１．９０（ｍ，１Ｈ），１．７９－１．７０（ｍ，２Ｈ），１．５２（ｍ，１Ｈ），０．８９（ｍ，１Ｈ），０．８４（ｍ，４Ｈ），０．７５（ｄ，Ｊ＝１２．２Ｈｚ，１Ｈ），０．４３（ｍ，２Ｈ），０．２８（ｍ，１Ｈ），０．１９（ｍ，１Ｈ）；ＵＨＰＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　４３５．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【化１３４】



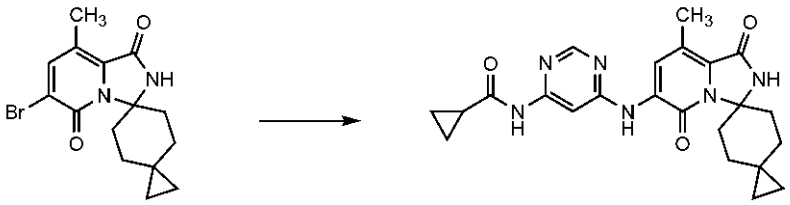
4ET-03-084　　4ET-01-042

【０５１７】

６’’－（（６－アミノピリミジン－４－イル）アミノ）－８’’－メチル－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－３’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－１’’，５’’－ジオン（４ＥＴ－０１－０４２）の合成：ＥｔＯＨ／ＴＨＦ／H_2O（１ｍＬ、ｖ：ｖ：ｖ／２：１：１）中の４ＥＴ－０３－０８４（３０ｍｇ，０．０７ｍｍｏｌ）の懸濁液に、６Ｎ　ＫＯＨ水溶液（０．２３ｍＬ、１．３８ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を２３℃で１６時間撹拌し、追加の６Ｎ　ＫＯＨ水溶液（０．２３ｍＬ、１．３８ｍｍｏｌ）を添加し、ＨＰＬＣ／ＭＳが出発物質の完全な消費を示すまで更に

６時間撹拌した。反応物を減圧下で濃縮し、得られた粗物質をＢｉｏｔａｇｅフラッシュクロマトグラフィー（勾配溶出、CH_2Cl_2中の０％～１５％の３Ｍ　NH_3／ＭｅＯＨ）によって精製して、４ＥＴ－０１－０４２（１９ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ、７５％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）　δ　９．８６（ｓ，１Ｈ），８．６２（ｓ，１Ｈ），８．３７（ｓ，１Ｈ），８．１８（ｓ，１Ｈ）．６．５７（ｂｒ，２Ｈ），６．１６（ｓ，１Ｈ），３．４９（ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，１Ｈ），３．０４（ｄｔ，Ｊ＝４．２，１３．３Ｈｚ，１Ｈ），２．４２（ｓ，３Ｈ），１．８９（ｍ，１Ｈ），１．７８－１．７０（ｍ，２Ｈ），１．５１（ｍ，１Ｈ），０．８９（ｍ，１Ｈ），０．７４（ｄ，Ｊ＝１３．０Ｈｚ，１Ｈ），０．４３（ｍ，２Ｈ），０．２７（ｍ，１Ｈ），０．１８（ｍ，１Ｈ）；ＵＨＰＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ／）：ｍ／ｚ　３６７．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【化１３５】

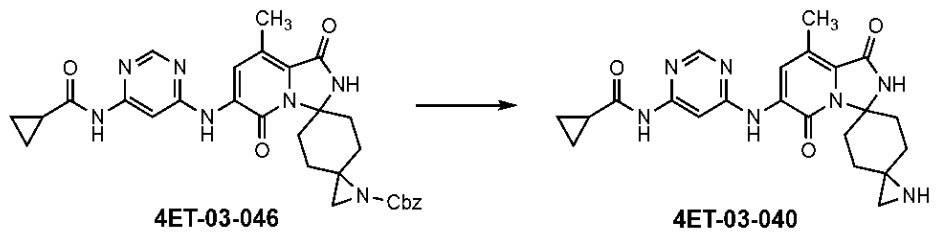


7g　　4ET-03-029

【０５１８】

Ｎ－（６－（（８’’－メチル－１’’，５’’－ジオキソ－１’’，５’’－ジヒドロ－２’’ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－６’’－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）シクロプロパンカルボキサミド（４ＥＴ－０３－０２９）の合成：表題化合物を、６’’－ブロモ－８’’－メチル－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－３’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－１’’，５’’－ジオンを６’’－ブロモ－８’’－メチル－２’’Ｈ－スピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－１’’，５’’－ジオンに置き換えることを除いて、Ｎ－（６－（（８’’－メチル－１’’，５’’－ジオキソ－１’’，５’’－ジヒドロ－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－３’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－６’’－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）シクロプロパンカルボキサミドの手順に従って調製して、表題化合物４ＥＴ－０３－０２９を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）　δ　１０．８６（ｓ，１Ｈ），１０．１２（ｓ，１Ｈ），９．１７（ｓ，１Ｈ），８．５４（ｓ，１Ｈ），８．４８（ｓ，１Ｈ），７．８４（ｓ，１Ｈ），３．２２（ｄｔ，Ｊ＝１３．４，４．４Ｈｚ，２Ｈ），２．４５（ｓ，３Ｈ），２．１５（ｔ，Ｊ＝１３．６Ｈｚ，２Ｈ），２．０２（ｐｅｎｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），１．４２（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，２Ｈ），０．９０（ｄ，Ｊ＝１３．４Ｈｚ，２Ｈ），０．８３（ｍ，４Ｈ），０．３９（ｍ，２Ｈ），０．３０（ｍ，２Ｈ）．ＵＨＰＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：Ｒｔ　０．７７分、ｍ／ｚ　４３５．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【化１３６】

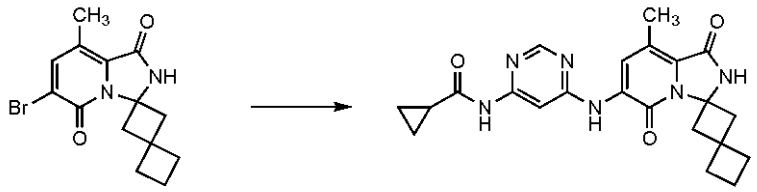


4ET-03-046　　4ET-03-040

【０５１９】

Ｎ－（６－（（８’’－メチル－１’’，５’’－ジオキソ－１’’，５’’－ジヒドロ－２’’ジスピロ［アジリジン－２，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－６’’－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）シクロプロパンカルボキサミド（４ＥＴ－０３－０４０）の合成：エタノール（１ｍＬ）中のＮ－（６－（（８’’－メチル－１’’，５’’－ジオキソ－１－（２－オキソ－２－フェニル－１ｌ２－エチル）－１’’，５’’－ジヒドロ－２’’Ｈ－ジスピロ［アジリジン－２，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－６’’－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）シクロプロパンカルボキサミド（４ＥＴ－０３－０４６）（５０ｍｇ、０．０８７ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｐｄ／Ｃ（木炭上で活性化された１０％、１０ｍｇ、０．００８７ｍｍｏｌ）を添加した。懸濁液を脱気し、水素ガスで再パージした（このプロセスを３回繰り返した）。反応物を２３℃で１６時間水素雰囲気下で撹拌した。反応物をセライトを通して濾過し、所望の生成物が完全に回収されるまで１ＭのＮＨ$_3$／ＭｅＯＨ溶液で洗浄した（CH_2Cl_2中のＴＬＣ分析１０％１ＭのＮＨ$_3$／ＭｅＯＨ）。濾液を濃縮し、Ｂｉｏｔａｇｅフラッシュクロマトグラフィー（勾配溶出、CH_2Cl_2中の０～２５％の３ＭＮＨ$_3$／ＭｅＯＨ）によって精製して、所望の化合物４ＥＴ－０３－０４０（１１ｍｇ、０．０２５ｍｍｏｌ、３０％）を白色粉末として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6） δ １０．８５（ｂｒ，１Ｈ），９．１４（ｂｒ，１Ｈ），８．５３（ｓ，１Ｈ），８．４９（ｓ，１Ｈ），７．８７（ｓ，１Ｈ），５．５３（ｍ，１Ｈ），３．７０（ｍ，１Ｈ），３．１０（ｍ，４Ｈ），２．３５－２．１９（ｍ，３Ｈ），２．０２（ｐｅｎｔ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，１Ｈ），１．９３（ｍ，１Ｈ），１．５７（ｍ，１Ｈ），０．８５（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，４Ｈ）．ＵＨＰＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：Ｒｔ ０．６１分、ｍ／ｚ ４３６．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

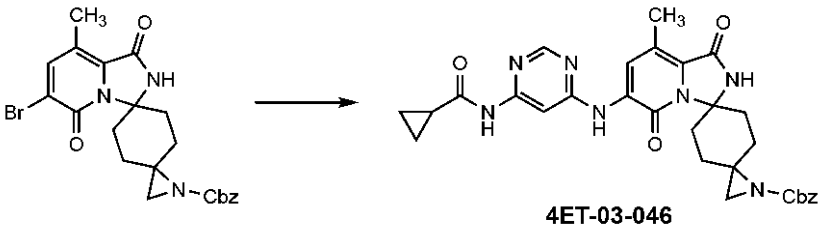
【化１３７】



【０５２０】

Ｎ－（６－（（８’’－メチル－１’’，５’’－ジオキソ－１’’，５’’－ジヒドロ－２’’ジスピロ［シクロブタン－１，１’－シクロブタン－３’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－６’’－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）シクロプロパンカルボキサミド（４ＥＴ－０３－０４３）の合成：表題化合物を、６’’－ブロモ－８’’－メチル－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－３’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－１’’，５’’－ジオンを６’’－ブロモ－８’’－メチル－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロブタン－１，１’－シクロブタン－３’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－１’’，５’’－ジオンに置き換えることを除いて、Ｎ－（６－（（８’’－メチル－１’’，５’’－ジオキソ－１’’，５’’－ジヒドロ－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１－シクロヘキサン－３’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－６’’－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）シクロプロパンカルボキサミドの手順に従って調製して、表題化合物４ＥＴ－０３－０４３を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6） δ １０．８２（ｓ，１Ｈ），９．９６（ｓ，１Ｈ），９．２７（ｓ，１Ｈ），８．５０（ｄ，Ｊ＝１６．６Ｈｚ，２Ｈ），７．８９（ｓ，１Ｈ），３．５５（ｄ，Ｊ＝１３．８Ｈｚ，２Ｈ），２．４０（ｓ，３Ｈ），２．３２（ｄ，Ｊ＝１３．６Ｈｚ，２Ｈ），２．２４－２．１１（ｍ，４Ｈ），２．０７－１．９６（ｍ，１Ｈ），１．７９（ｄｔ，Ｊ＝１４．９，７．６Ｈｚ，２Ｈ），０．８３（ｄ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，４Ｈ）．ＵＨＰＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：Ｒｔ ０．７７分、ｍ／ｚ ４２１．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【化１３８】

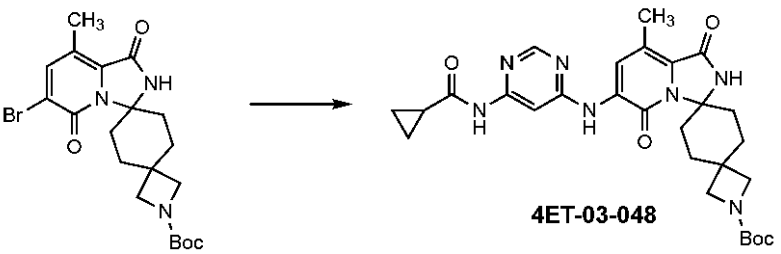


7j　　4ET-03-046

【０５２１】

Ｎ－（６－（（８’’－メチル－１’’，５’’－ジオキソ－１－（２－オキソ－２－フェニル－１ｌ２－エチル）－１’’，５’’－ジヒドロ－２’’Ｈ－ジスピロ［アジリジン－２，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－６’’－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）シクロプロパンカルボキサミド（４ＥＴ－０３－０４６）の合成：表題化合物を、６’’－ブロモ－８’’－メチル－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－３’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－１’’，５’’－ジオンをベンジル６’’－ブロモ－８’’－メチル－１’’，５’’－ジオキソ－１’’，５’’－ヒドロ－２’’Ｈ－ジスピロ［アジリジン－２，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－１－カルボキシレートに置き換えることを除いて、Ｎ－（６－（（８’’－メチル－１’’，５’’－ジオキソ－１’’，５’’－ジヒドロ－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－３’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－６’’－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）シクロプロパンカルボキサミドの手順に従って調製して、表題化合物４ＥＴ－０３－０４６を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　１０．８５（ｓ，１Ｈ），９．７０（ｂｒ，１Ｈ），９．１４（ｓ，１Ｈ），８．５３（ｓ，１Ｈ），８．４９（ｓ，１Ｈ），７．８７（ｓ，１Ｈ），７．４０－７．２１（ｍ，５Ｈ），５．０４（ｓ，２Ｈ），３．７３－３．５９（ｍ，３Ｈ），３．０７（ｍ，２Ｈ），２．４５（ｓ，３Ｈ），２．２５（ｍ，２Ｈ），２．０２（ｐｅｎｔ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，１Ｈ），１．９４（ｍ，１Ｈ），１．５８（ｍ，２），０．８４（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，４Ｈ）．ＵＨＰＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：Ｒｔ　０．７８分、ｍ／ｚ　５７０．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【化１３９】



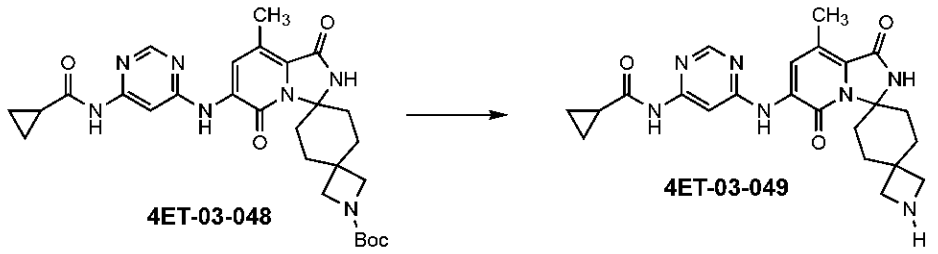
7k　　4ET-03-048

【０５２２】

ｔｅｒｔ－ブチル６’’－（（６－（シクロプロパンカルボキサミド）ピリミジン－４－イル）アミノ）－８’’－メチル－１’’，５’’－ジオキソ－１’’，５’’－ジヒドロ－２’’ジスピロ［アゼチジン－３，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－１－カルボキシレート（４ＥＴ－０３－０４８）の合成：表題化合物を、６’’－ブロモ－８’’－メチル－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－３’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－１’’，５’’－ジオンをｔｅｒｔ－ブチル６’’－ブロモ－８’’－メチル－１’’，５’’－ジオキソ－１’’，５’’－ジヒドロ－２－ジスピロ［アゼチジン－３，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ

］ピリジン］－１－カルボキシレート（７ｋ）に置き換えることを除いて、Ｎ－（６－（（８’’－メチル－１’’，５’’－ジオキソ－１’’，５’’－ジヒドロ－２’’Ｈ－ジスピロ［ロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－３’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－６’’－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）シクロプロパンカルボキサミドの手順に従って調製して、表題化合物４ＥＴ－０３－０４８を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　１０．８１（ｓ，１Ｈ），１０．０６（ｓ，１Ｈ），９．２０（ｓ，１Ｈ），８．４９（ｄ，Ｊ＝１３．１Ｈｚ，２Ｈ），７．８４（ｓ，１Ｈ），３．７３－３．５７（ｍ，２Ｈ），３．５７－３．４１（ｍ，２Ｈ），３．０９－２．９７（ｍ，２Ｈ），２．４１（ｓ，３Ｈ），１．９３－１．７３（ｍ，４Ｈ），１．４５－１．３１（ｍ，１０Ｈ），１．１９－１．０８（ｍ，２Ｈ），０．８７－０．７７（ｍ，４Ｈ）．ＵＨＰＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：Ｒｔ　０．７８分、ｍ／ｚ　５５０．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

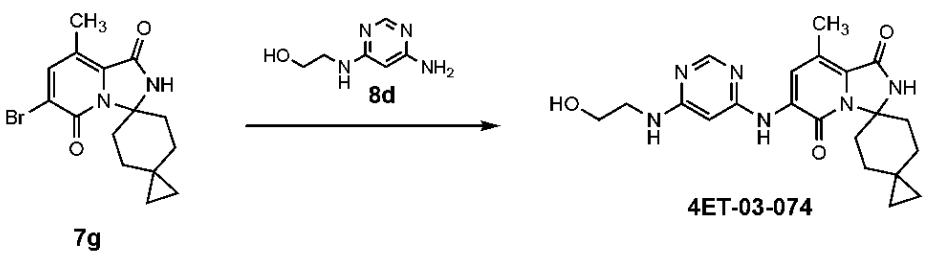
【化１４０】



【０５２３】

Ｎ－（６－（（８’’－メチル－１’’，５’’－ジオキソ－１’’，５’’－ジヒドロ－２’’ジスピロ［アゼチジン－３，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－６’’－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）シクロプロパンカルボキサミド（４ＥＴ－０３－０４９）の合成：トリフルオロ酢酸／ＣＨ$_{2}$Ｃｌ$_{2}$［７０：３０］（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６’’－（（６－（シクロプロパンカルボキサミド）ピリミジン－４－イル）アミノ）－８’’－メチル－１’’，５’’－ジオキソ－１’’，５’’－ジヒド－２’’Ｈ－ジスピロ［アゼチジン－３，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－１－カルボキシレート（４ＥＴ－０３－０４８）（１２．５ｍｇ、０．０２３ｍｍｏｌ）の溶液を、２３℃で１時間攪拌した。反応物を濃縮し、強陽イオン交換（ＳＣＸ）フラッシュカラムを介して精製し、ＣＨ$_{2}$Ｃｌ$_{2}$、ＭｅＯＨ、及び最終的にはＭｅＯＨ中の１ＭのＮＨ$_{3}$で溶出して、表題化合物４ＥＴ－０３－０４９（８ｍｇ、０．０１８ｍｍｏｌ、７８％）を生成した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　１０．８２（ｓ，１Ｈ），９．２１（ｓ，１Ｈ），８．５０（ｄ，Ｊ＝１５．６Ｈｚ，２Ｈ），７．８５（ｓ，１Ｈ），３．４８－３．３９（ｍ，２Ｈ），３．１２－２．９５（ｍ，２Ｈ），２．４３（ｓ，３Ｈ），２．０８－１．９５（ｍ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，４Ｈ），１．８４－１．７１（ｍ，２Ｈ），１．４５－１．３１（ｍ，Ｊ＝１２．７Ｈｚ，２Ｈ），０．８３（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，４Ｈ）．ＵＨＰＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：Ｒｔ　０．６１分、ｍ／ｚ　４５０．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【化１４１】

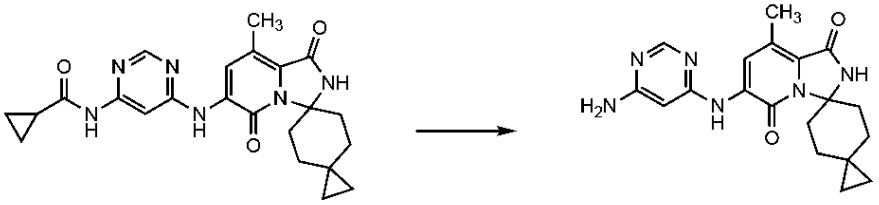


【０５２４】

６’’－（（６－（（２－ヒドロキシエチル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）

－８’’－メチル－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－１’’，５’’－ジオン（４ＥＴ－０３－０７４）の合成：表題化合物を、６’’－ブロモ－８’’－メチル－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－３’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－１’’，５’’－ジオンを６’’－ブロモ－８’’－メチル－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－１’’，５’’－ジオンに置き換えること、及びＮ－（６－アミノピリミジン－４－イル）シクロプロパンカルボキサミドを２－（６－アミノピリミジン－４－イル）アミノ）エタン－１－オール（８ｄ）に置き換えることを除いて、Ｎ－（６－（（８’’－メチル－１’’，５’’－ジオキソ－１’’，５’’－ジヒドロ－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－３’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－６’’－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）シクロプロパンカルボキサミドの手順に従って調製して、表題化合物４ＥＴ－０３－０７４を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　１０．０３（ｓ，１Ｈ），８．６１（ｓ，１Ｈ），８．３７（ｓ，１Ｈ），８．１９（ｓ，１Ｈ），６．９７（ｓ，１Ｈ），６．２４（ｓ，１Ｈ），４．６８（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），３．５３－３．４３（ｍ，２Ｈ），３．２４－３．１１（ｍ，４Ｈ），２．４１（ｓ，３Ｈ），２．１８－２．０５（ｍ，２Ｈ），１．３９（ｄ，Ｊ＝１１．７Ｈｚ，２Ｈ），０．８７（ｄ，Ｊ＝１３．９Ｈｚ，２Ｈ），０．３７（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，２Ｈ），０．２８（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，２Ｈ）．ＵＨＰＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：Ｒｔ　０．６６分、ｍ／ｚ　４１１．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

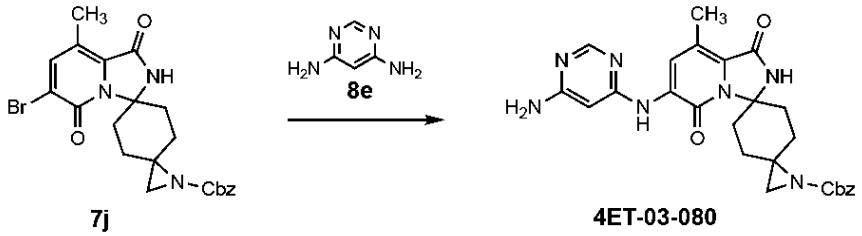
【化１４２】



【０５２５】

６’’－（（６－アミノピリミジン－４－イル）アミノ）－８’’－メチル－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－１’’，５’’－ジオン（４ＥＴ－０３－０５３）の合成：表題化合物を、Ｎ－（６－（（８’’－メチル－１’’，５’’－ジオキソ－１’’，５’’－ジヒドロ－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－３’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－６’’－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）シクロプロパンカルボキサミドをＮ－（６－（（８’’－メチル－１’’，５’’－ジオキソ－１’’，５’’－ジヒドロ－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－６’’－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）シクロプロパンカルボキサミド（４ＥＴ－０３－０２９）に置き換えることを除いて、６’’－（（６－アミノピリミジン－４－イル）アミノ）－８’’－メチル－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－３’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－１’’，５’’－ジオンの手順に従って調製して、表題化合物４ＥＴ－０３－０５３（１２ｍｇ、０．０３３ｍｍｏｌ、７５％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　１０．０４（ｓ，１Ｈ），８．６２（ｓ，１Ｈ），８．４０（ｓ，１Ｈ），８．１７（ｓ，１Ｈ），６．５０（ｂｒ，２Ｈ），６．１５（ｓ，１Ｈ），３．２３（ｄｔ，Ｊ＝１３．４，４．４Ｈｚ，２Ｈ），２．４３（ｓ，３Ｈ），２．１５（ｔ，Ｊ＝１３．４Ｈｚ，２Ｈ），１．４１（ｍ，２Ｈ），０．８９（ｍ，２Ｈ），０．４０（ｍ，２Ｈ），０．２９（ｍ，２Ｈ）．ＵＨＰＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：Ｒｔ　０．６１分、ｍ／ｚ　３６７．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【化１４３】

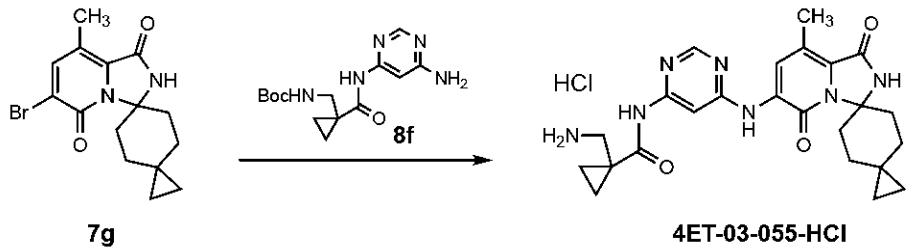


7j

【０５２６】

６’’－（（６－アミノピリミジン－４－イル）アミノ）－８’’－メチル－１－（２－オキソ－２－フェニル－１ｌ２－エチル）－２’’Ｈ－ジスピロ［アジリジン－２，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－１’’，５’’－ジオン（４ＥＴ－０３－０８０）の合成：表題化合物を、６’’－ブロモ－８’’－メチル－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－３’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－１’’，５’’－ジオンをベンジル６’’－ブロモ－８’’－メチル－１’’，５’’－ジオキソ－１’’，５’’－ジヒドロ－２’’Ｈ－ジスピロ［アジリジン－２，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－１－カルボキシレート（７ｊ）に置き換えること、及びＮ－（６－アミノピリミジン－４－イル）シクロプロパンカルボキサミドを、ピリミジン－４，６－ジアミン（８ｅ）に置き換えることを除いて、Ｎ－（６－（（８’’－メチル－１’’，５’’－ジオキソ－１’’，５’’－ジヒドロ－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－３’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－６’’－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）シクロプロパンカルボキサミドの手順に従って調製して、表題化合物４ＥＴ－０３－０８０を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８．５９（ｓ，１Ｈ），８．４１（ｓ，１Ｈ），８．１６（ｓ，１Ｈ），７．４４－７．２３（ｍ，５Ｈ），６．５０（ｂｒ，２Ｈ），６．１８（ｓ，１Ｈ），５．５５（ｓ，１Ｈ），５．０４（ｓ，２Ｈ），３．７３－３．５５（ｍ，２Ｈ），３．１４－２．９０（ｍ，２Ｈ），２．４３（ｓ，３Ｈ），２．３０（ｍ，１Ｈ），２．１８（ｍ，１Ｈ），１．９３（ｍ，１Ｈ），１．５８（ｍ，１Ｈ），１．４２（ｍ，２Ｈ）．ＵＨＰＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：Ｒｔ　０．６６分、ｍ／ｚ　５０２．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【化１４４】



7g

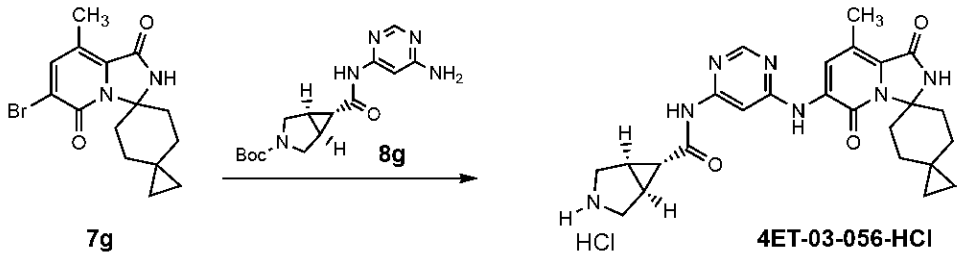
4ET-03-055-HCl

【０５２７】

１－（アミノメチル）－Ｎ－（６－（（８’’－メチル－１’’，５’’－ジオキソ－１’’，５’’－ジヒドロ－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－６’’－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（４ＥＴ－０３－０５５－ＨＣｌ）の合成：６’’－ブロモ－８’’－メチル－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－３’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－１’’，５’’－ジオンを、６’’－ブロモ－８’’－メチル－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－３’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－１’’，５’’－ジオンを６’’－ブロモ－８’’－メチル－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミ

ダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－１’’，５’’－ジオン（７ｇ）（７０ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）に置き換えること、及びＮ－（６－アミノピリミジン－４－イル）シクロプロパンカルボキサミドをｔｅｒｔ－ブチル（（１－（（６－アミノピリミジン－４－イル）カルバモイル）シクロプロピル）メチル）カルバメート（８ｆ）（８３ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（２０３ｍｇ、０．６２ｍｍｏｌ）、ビス（ジフェニルホスフィノ）－９，９－ジメチルキサンテン（２４ｍｇ、０．０４１ｍｍｏｌ）、 $Pd(OAc)_2$（４．７ｍｇ、０．０２７ｍｍｏｌ）、及び１，４－ジオキサン（２．０ｍＬ）に置き換えることを除いて、Ｎ－（６－（（８’’－メチル－１’’，５’’－ジオキソ－１’’，５’’－ヒドロ－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－３’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－６’’－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）シクロプロパンカルボキサミドの手順に従って調製して、Ｂｏｃで保護された中間体ｔｅｒｔ－ブチル（（１－（（６－（（８’’－メチル－１’’，５’’－ジオキソ－１’’，５’’－ジヒド－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－６’’－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）カルバモイル）シクロプロピル）メチル）カルバメート（１１０ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ、９５％）を生成した。Ｂｏｃで保護された中間体をCH_2Cl_2／メタノール（ｖ：ｖ／１：１、２ｍＬ）中に溶解させ、ＨＣｌ（０．１５ｍＬ、１，４－ジオキサン中の４Ｍ溶液）を添加した。ＨＰＬＣ／ＭＳによるモニタリングによって決定されるように、反応完了時に反応物をジエチルエーテル（３０ｍＬ）で希釈した。得られた沈殿物を濾過によって収集し、ジエチルエーテルで洗浄して、表題化合物４ＥＴ－０３－０５５を塩酸塩（９８ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ、９３％）として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １０．１５（ｓ，１Ｈ），１０．０２（ｍ，１Ｈ），９．３６（ｍ，１Ｈ），８．５８（ｓ，１Ｈ），８．４９（ｓ，１Ｈ），７．９６（ｂｒ ｓ，２Ｈ），７．８７（ｓ，１Ｈ），３．２６－３．１５（ｍ，４Ｈ），２．４５（ｓ，３Ｈ），２．１５（ｍ，２Ｈ），１．４３（ｍ，４Ｈ），１．１１（ｍ，２Ｈ），０．９０（ｍ，２Ｈ），０．４０（ｍ，２Ｈ），０．２９（ｍ，２Ｈ）．ＵＨＰＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：Ｒｔ ０．６３分、ｍ／ｚ ４６４．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【化１４５】

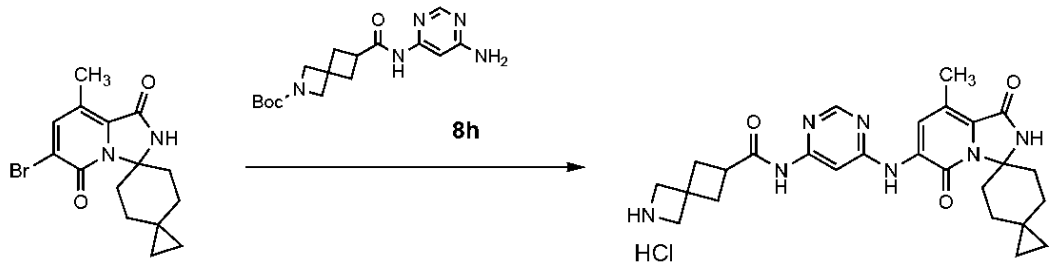


【０５２８】

（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－Ｎ－（６－（（８’’－メチル－１’’，５’’－ジオキソ－１’’，５’’－ジヒドロ－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－６’’－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－６－カルボキサミド（４ＥＴ－０３－０５６－ＨＣｌ）の合成：ｔｅｒｔ－ブチル（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（（６－（（８’’－メチル－１’’，５’’－ジオキソ－１’’，５’’－ジヒドロ－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン）－６’’－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）カルバモイル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキシレートを、６’’－ブロモ－８’’－メチル－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－３’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－１’’，５’’－ジオン、並びにＮ－（６－アミノピリミジン－４－イル）シクロプロパンカルボキサミドを、６’’－ブロモ－８’’－メチル－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－１

’，５’’－ジオン（７ｇ）（７０ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル－（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（（６－アミノピリミジン－４－イル）カルバモイル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキシレート（８ｇ）（８６ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（２０３ｍｇ、０．６２ｍｍｏｌ）、ビス（ジフェニルホスフィノ）－９，９－ジメチルキサンテン（２４ｍｇ、０．０４１ｍｍｏｌ）、$Pd(OAc)_2$（４．７ｍｇ、０．０２７ｍｍｏｌ）、及び１，４－ジオキサン（２．０ｍＬ）に置き換えることを除いて、Ｎ－（６－（（８’’－メチル－１’’，５’’－ジオキソ－１’’，５’－ジヒドロ－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－３’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－６’’－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）シクロプロパンカルボキサミドの手順に従って調製して、Ｂｏｃで保護された中間体ｔｅｒｔ－ブチル（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（（６－（（８’’－メチル－１’’，５’’－ジオキソ－１’’，５’’－ジヒドロ－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１．１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－６’’－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）カルバモイル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキシレート（１１５ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ、９６％）を生成した。Ｂｏｃで保護された中間体をCH_2Cl_2／メタノール（ｖ：ｖ／１：１、２ｍＬ）中に溶解させ、ＨＣｌ（０．１５ｍＬ、１，４－ジオキサン中の４Ｍ溶液）を添加した。ＨＰＬＣ／ＭＳによるモニタリングによって決定されるように、反応完了時に反応物をジエチルエーテル（３０ｍＬ）で希釈し、得られた沈殿物を濾過によって収集し、ジエチルエーテルで洗浄して、表題化合物４ＥＴ－０３－０５６を塩酸塩（９５ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ、８８％）として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）　δ　１１．０９（ｓ，１Ｈ），１０．１４（ｓ，１Ｈ），９．６７（ｂｒ，１Ｈ），９．３１（ｓ，１Ｈ），９．１０（ｂｒ，１Ｈ），８．５６（ｓ，１Ｈ），８．４６（ｓ，１Ｈ），７．８０（ｓ，１Ｈ），３．３７（ｍ，４Ｈ），３．２１（ｄｔ，Ｊ＝１４．０，４．４Ｈｚ，２Ｈ），２．４５（ｓ，３Ｈ），２．２２（ｍ，２Ｈ），２．１５（ｔ，Ｊ＝１４．０Ｈｚ，２Ｈ），２．０９（ｔ，Ｊ＝３．２Ｈｚ，１Ｈ），１．４２（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，２Ｈ），０．８９（ｄ，Ｊ＝１３．２Ｈｚ，２Ｈ），０．４０（ｍ，２Ｈ），０．２９（ｍ，２Ｈ）．ＵＨＰＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：Ｒｔ　０．６４分、ｍ／ｚ　４７６．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【化１４６】



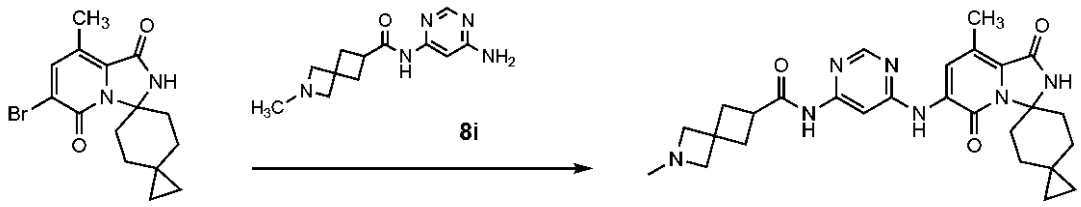
7g　　4ET-03-057-HCl

【０５２９】

Ｎ－（６－（（８’’－メチル－１’’，５’’－ジオキソ－１’’，５’’－ジヒドロ－２’’ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－６’’－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－カルボキサミド（４ＥＴ－０３－０５７－ＨＣｌ）の合成：ｔｅｒｔ－ブチル６－（（６－（（８’’－メチル－１’’，５’’－ジオキソ－１’’，５’’－ジヒドロ２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン）－６’’－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）カルバモイル）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボキシレートを、６’’－ブロモ－８’’－メチル－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－３’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－１’’，５’’－ジオンを６’’－ブロモ－８’’－メチル－

２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－１’’，５’’－ジオン（７ｇ）（７０ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）に置き換えること、及びＮ－（６－アミノピリミジン－４－イル）シクロプロパンカルボキサミドをｔｅｒｔ－ブチル６－（（６－アミノピリミジン－４－イル）カルバモイル）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボキシレート８ｈ（９０ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（２０３ｍｇ、０．６２ｍｍｏｌ）、ビス（ジフェニルホスフィノ）－９，９－ジメチルキサンテン（２４ｍｇ、０．０４１ｍｍｏｌ）、$Pd(OAc)_2$（４．７ｍｇ、０．０２７ｍｍｏｌ）、及び１，４－ジオキサン（２．０ｍＬ）に置き換えることを除いて、Ｎ－（６－（（８’’－メチル－１’’，５’’－ジオキソ－１’’，５’’－ジヒドロ－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－３’，３’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン）－６’’－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）シクロプロパンカルボキサミドの手順に従って調製して、Ｂｏｃで保護された中間体ｔｅｒｔ－ブチル６－（（６－（（８’’－メチル－１’’，５’’－ジオキソ－１’’，５’’－ジヒド－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン）－６’’－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）カルバモイル）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボキシレート（９２ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ、７５％）を生成した。Ｂｏｃで保護された中間体をCH_2Cl_2／メタノール（ｖ：ｖ／１：１、２ｍＬ）中に溶解させ、ＨＣｌ（０．１５ｍＬ、１，４－ジオキサン中の４Ｍ溶液）を添加した。ＨＰＬＣ／ＭＳによるモニタリングによって決定されるように、反応完了時に反応物をジエチルエーテル（３０ｍＬ）で希釈し、得られた沈殿物を濾過によって収集し、ジエチルエーテルで洗浄して、表題化合物４ＥＴ－０３－０５７を塩酸塩（７７ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ、９４％）として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）　δ　１０．５９（ｂｒ，１Ｈ），１０．１４（ｓ，１Ｈ），９．３３（ｂｒ，１Ｈ），８．９２（ｂｒ，１Ｈ），８．５４（ｓ，１Ｈ），８．４６（ｓ，１Ｈ），８．１２（ｍ，１Ｈ），７．８６（ｓ，１Ｈ），３．９３（ｍ，４Ｈ），３．２１（ｍ，３Ｈ），２．４５（ｓ，３Ｈ），２．４１（ｍ，２Ｈ），２．２１（ｍ，２Ｈ），２．１５（ｍ，２Ｈ），１．４２（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，２Ｈ），０．９０（ｄ，Ｊ＝１３．６Ｈｚ，２Ｈ），０．４０（ｍ，２Ｈ），０．３０（ｍ，２Ｈ）．ＵＨＰＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：Ｒｔ　０．６５分、ｍ／ｚ　４９０．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【化１４７】



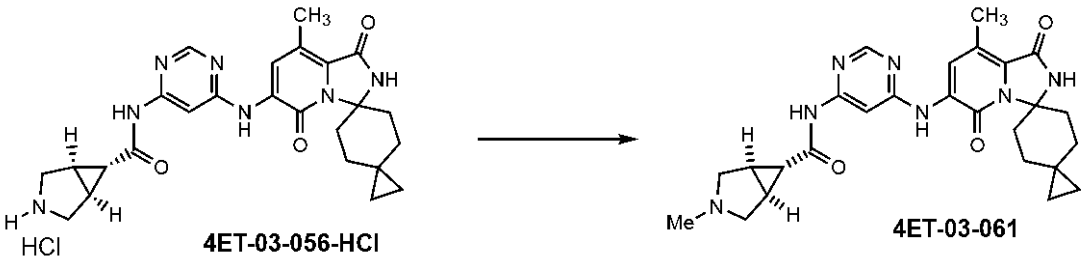
7g　　4ET-03-060

【０５３０】

２－メチル－Ｎ－（６－（（８’’－メチル－１’’，５’’－ジオキソ－１’’，５’’－ジヒロ－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－６’’－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－カルボキサミド（４ＥＴ－０３－０６０）の合成：表題化合物を、６’’－ブロモ－８’’－メチル－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－３’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－１’’，５’’－ジオンを６’’－ブロモ－８’’－メチル－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－１’’，５’’－ジオン（７ｇ）（４８ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）に置き換えること、並びにＮ－（６－アミノピリミジン－４－イル）シクロプロパンカルボキサミドをＮ－（６－アミノピリミジン－４－イル）－２

－メチル－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－カルボキサミド（８ｉ）（５０ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（１４５ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）、ビス（ジフェニルホスフィノ）－９，９－ジメチルキサンテン（１７．１ｍｇ、０．０２９ｍｍｏｌ）、$Pd(OAc)_2$（３．３ｍｇ、０．０１４ｍｍｏｌ）、及び１，４－ジオキサン（１．５ｍＬ）に置き換えることを除いて、Ｎ－（６－（（８’’－メチル－１’’，５’’－ジオキソ－１’’，５’’－ジヒドロ－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－３’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－６’’－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）シクロプロパンカルボキサミドの手順に従って調製して、表題化合物４ＥＴ－０３－０６０（１８ｍｇ、０．０３５ｍｍｏｌ、２４％）を生成した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）　δ　１０．３９（ｓ，１Ｈ），１０．１２（ｓ，１Ｈ），９．１８（ｓ，１Ｈ），８．５１（ｓ，１Ｈ，８．４８（ｓ，１Ｈ），７．９０（ｓ，１Ｈ），３．２２（ｍ，４Ｈ），３．１３（ｍ，３Ｈ），２．４５（ｓ，３Ｈ），２．２６（ｍ，４Ｈ），２．２１（ｓ，３Ｈ），２．１５（ｍ，２Ｈ），１．４２（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，２Ｈ），０．９１（ｄ，Ｊ＝１３．２Ｈｚ，２Ｈ），０．４０（ｍ，２Ｈ），０．３０（ｍ，２Ｈ）．ＵＨＰＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：Ｒｔ　０．６５分、ｍ／ｚ　５０４．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

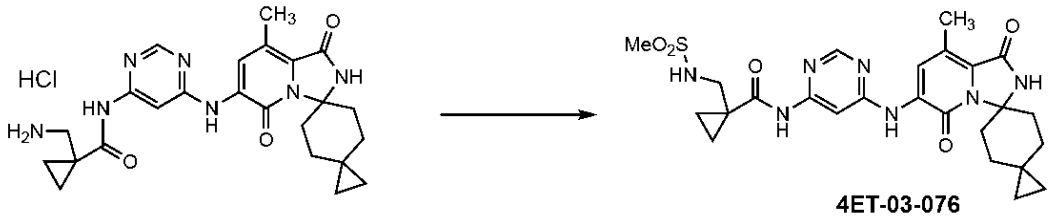
【化１４８】



【０５３１】

（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－３－メチル－Ｎ－（６－（（８’’－メチル－１’’，５’’－ジオキソ－１’’，５’’－ジヒドロ－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－６’’－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－６－カルボキサミド（４ＥＴ－０３－０６１）の合成：CH_2Cl_2／メタノール（ｖ：ｖ／２：１、１．５ｍＬ）中の（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－Ｎ－（６－（（８’’－メチル－１’’，５’’－ジオキソ－１’’，５’’－ジヒドロ－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－６’’－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－６－カルボキサミドＨＣｌ（４ＥＴ－０３－０５６－ＨＣｌ）（５０ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）の溶液に、ホルムアルデヒド（４０％水溶液、０．１０ｍＬ、１．５７ｍｍｏｌ）及び酢酸（３．１５ｍｇ、０．０５２ｍｍｏｌ）を添加し、$NaCNBH_3$（１３．２ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）を添加する前に、反応物を０℃まで冷却した。反応物を０℃で２時間撹拌し、減圧下で濃縮し、得られた材料をＢｉｏｔａｇｅフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、CH_2Cl_2中０％～２０％の３Ｍ　NH_3／ＭｅＯＨ）によって精製して、表題化合物４ＥＴ－０３－０６１（３２ｍｇ、０．０６５ｍｍｏｌ、６３％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）　δ　１０．６９（ｂｒ，１Ｈ），１０．１２（ｓ，１Ｈ），９．１５（ｓ，１Ｈ），８．５２（ｓ，１Ｈ），８．４８（ｓ，１Ｈ），７．８２（ｓ，１Ｈ），３．２２（ｄｔ，Ｊ＝１３．２，４．２Ｈｚ，２Ｈ），２．９８（ｍ，３Ｈ），２．４５（ｓ，３Ｈ），２．３６（ｍ，２Ｈ），２．２８（ｍ，３Ｈ），２．１５（ｍ，２Ｈ），１．９０（ｍ，２Ｈ），１．４２（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，２Ｈ），０．９０（ｄ，Ｊ＝１３．２Ｈｚ，２Ｈ），０．４０（ｍ，２Ｈ），０．３０（ｍ，２Ｈ）．ＵＨＰＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：Ｒｔ　０．６５分、ｍ／ｚ　５０４．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

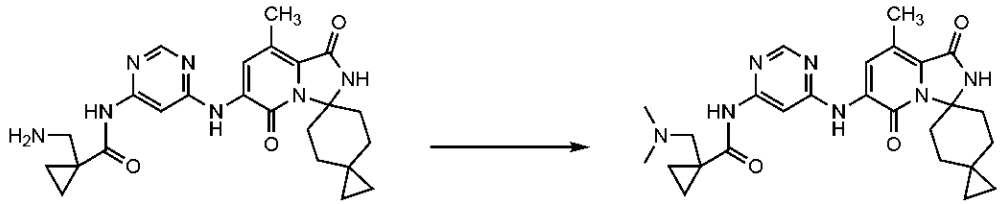
【化１４９】



【０５３２】

Ｎ－（６－（（８’’－メチル－１’’，５’’－ジオキソ－１’’，５’’－ジヒドロ－２’’ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－６’’－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－１－（メチルスルホンアミドメチル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（４ＥＴ－０３－０７６）の合成：不活性雰囲気下にて、２３℃での無水アセトニトリル（２．０ｍＬ）中の１－（アミノメチル）－Ｎ－（６－（（８’’－メチル－１’’，５’’－ジオキソ－１’’，５’’－ジヒドロ－’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－６’’－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミドＨＣｌ（４ＥＴ－０３－０５５－ＨＣｌ）（２０ｍｇ、０．０３７ｍｍｏｌ）の攪拌溶液に、トリメチルアミン（０．０２６ｍＬ、０．１８７ｍｍｏｌ）及びメタンスルホニルクロリド（０．００９ｍＬ、０．１１２ｍｍｏｌ）を添加した。３時間後、ピリジン（０．５ｍＬ）及び追加のメタンスルホニルクロリド（０．０１０ｍＬ）を添加した。１６時間攪拌した後、混合物を塩化メチレン（３ｍＬ）で希釈し、強力な陽イオン交換（ＳＣＸ）ＳＰＥカートリッジ（２ｇのＳＣＸ、CH_2Cl_2／ＭｅＯＨ、次いでＭｅＯＨ中の１ＭのＮＨ$_3$）に供した。生成物は、ピリジンとともにCH_2Cl_2及びＭｅＯＨ画分であった。これらの画分を合わせ、シリカに前吸着し、フラッシュクロマトグラフィー（４ｇ　SiO_2、CH_2Cl_2：酢酸エチル１０～１００％勾配）によって精製して、表題化合物４ＥＴ－０３－０７６（１．１ｍｇ、６％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）　δ　１０．１０（ｓ，１Ｈ），９．７０（ｓ，１Ｈ），９．２４（ｓ，１Ｈ），８．５３（ｓ，１Ｈ），８．４９（ｓ，１Ｈ），７．８４（ｄ，Ｊ＝１．１Ｈｚ，１Ｈ），７．３４（ｔ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，１Ｈ），３．２７（ｓ，２Ｈ），３．２６－３．１３（ｍ，２Ｈ），２．９２（ｓ，３Ｈ），２．４３（ｓ，４Ｈ），２．１３（ｔ，Ｊ＝１３．４Ｈｚ，２Ｈ），１．４０（ｄ，Ｊ＝１２．１Ｈｚ，２Ｈ），１．１６（ｄ，Ｊ＝２．９Ｈｚ，３Ｈ），０．９３－０．８１（ｍ，３Ｈ），０．４５－０．２２（ｍ，４Ｈ）．ＵＨＰＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：Ｒｔ　０．７７０分、ｍ／ｚ　５４２．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【化１５０】

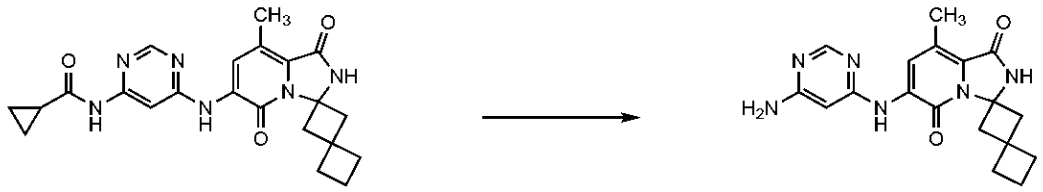


【０５３３】

１－（（ジメチルアミノ）メチル）－Ｎ－（６－（（８’’－メチル－１’’，５’’－ジオキソ－１’’，５’’－ジヒドロ－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－６’’－イル）アミノ）ピリミジン

－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（４ＥＴ－０３－０８１）の合成：０℃に冷却したＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（２．０ｍＬ）中の１－（アミノメチル）－Ｎ－（６－（（８’’－メチル－１’’，５’’－ジオキソ－１’’，５’’－ジヒドロ－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロパン－１，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－６’’－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド（４ＥＴ－０３－０５５）（１５ｍｇ、０．０３４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、酢酸（０．０１０ｍＬ、０．１７２ｍｍｏｌ）及び４０％ホルムアルデヒド（０．０３９ｍＬ、０．５１７ｍｍｏｌ）を添加した。混合物をトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（９ｍｇ、０．１３８ｍｍｏｌ）で処理し、徐々に２３℃に温めた。１６時間撹拌した後、溶媒を除去し、残渣をトリフルオロエタノール（２．０ｍＬ）で取り込み、水素化ホウ素ナトリウム（６．４ｍｇ、０．１７０ｍｍｏｌ）で一度に２３℃で処理した。１時間後、混合物をＭｅＯＨ（３．０ｍＬ）で希釈し、強力な陽イオン交換（ＳＣＸ）ＳＰＥカートリッジ（２ｇのＳＣＸ）に供し、メタノール、次いでジクロロメタン、次いでメタノール中のＭのＮＨ３で溶出して、表題化合物４ＥＴ－０３－０８１（４．３ｍｇ、２７％）を得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）　δ　８．５８（ｓ，１Ｈ），８．５５（ｓ，１Ｈ），８．２２（ｓ，１Ｈ），８．０２（ｓ，１Ｈ），７．６４（ｓ，１Ｈ），３．３４（ｔｄ，Ｊ＝１４．０，１２．８，４．５Ｈｚ，２Ｈ），２．５７（ｓ，３Ｈ），２．５１（ｓ，２Ｈ），２．４１（ｓ，６Ｈ），２．０２（ｔｄ，Ｊ＝１３．３，１２．０，３．７Ｈｚ，２Ｈ），１．５５（ｄ，Ｊ＝１１．３Ｈｚ，２Ｈ），１．３９（ｑ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，２Ｈ），１．０７（ｄ，Ｊ＝１３．９Ｈｚ，２Ｈ），０．６７（ｑ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，２Ｈ），０．４５（ｓ，４Ｈ）．ＵＨＰＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：Ｒｔ　０．６５分、ｍ／ｚ　４９２．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【化１５１】

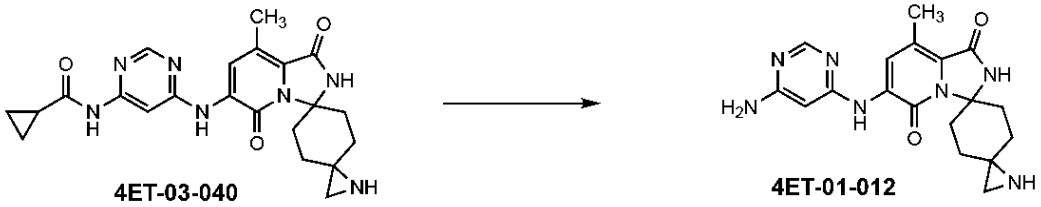


【０５３４】

６’’－（（６－アミノピリミジン－４－イル）アミノ）－８’’－メチル－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロブタン－１，１’－シクロブタン－３’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－１’’，５’’－ジオン（４ＥＴ－０１－００９）の合成：表題化合物を、Ｎ－（６－（（８’’－メチル－１’’，５’’－ジオキソ－１’’，５’’－ジヒドロ－２’’Ｈ－ジスピシクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－３’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－６’’－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）シクロプロパンカルボキサミドをＮ－（６－（（８’’－メチル－１’’，５’’－ジオキソ－１’’，５’’－ジヒドロ－２’’Ｈ－ピロ［シクロブタン－１，１’－シクロブタン－３’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－６’’－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）シクロプロパンカルボキサミド（４ＥＴ－０３－０４３）に置き換えることを除いて、６’’－（（６－アミノピリミジン－４－イル）アミノ）－８’’－メチル－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－３’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－１’’，５’’－ジオンの手順に従って調製して、表題化合物４ＥＴ－０１－００９（８ｍｇ、０．０２３ｍｍｏｌ、８７％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　９．８９（ｓ，１Ｈ），８．７１（ｓ，１Ｈ），８．４２（ｓ，１Ｈ），８．１６（ｓ，１Ｈ），６．４９（ｓ，２Ｈ），６．２１（ｓ，１Ｈ），３．５６（ｄ，Ｊ＝１４．２Ｈｚ，２Ｈ），２．３８（ｓ，３Ｈ），２．３５－２．２９（ｍ，２Ｈ），２．２４－２．１２（ｍ，４Ｈ），１．８０（ｄｔ，Ｊ＝１４．７，７．２Ｈｚ，２Ｈ）．ＵＨＰＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ／）

：Ｒｔ　０．６３分、ｍ／ｚ　３５３．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

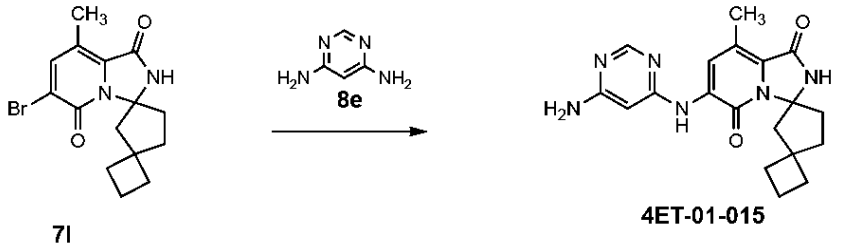
【化１５２】



【０５３５】

６’’－（（６－アミノピリミジン－４－イル）アミノ）－８’’－メチル－２’’Ｈ－ジスピロ［アジリジン－２，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－１’’，５’’－ジオン（４ＥＴ－０１－０１２）の合成：表題化合物を、Ｎ－（６－（（８’’－メチル－１’’，５’’－ジオキソ－１’’，５’’－ジヒドロ－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－３’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－６’’－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）シクロプロパンカルボキサミドをＮ－（６－（（８’’－メチル－１’’，５’’－ジオキソ－１’’，５’’－ジヒドロ－２’’Ｈ－ピロ［アジリジン－２，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－６’’－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）シクロプロパンカルボキサミド（４ＥＴ－０３－０４０）に置き換えることを除いて、６’’－（（６－アミノピリミジン－４－イル）アミノ）－８’’－メチル－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－３’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－１’’，５’’－ジオンの手順に従って調製して、表題化合物４ＥＴ－０１－０１２（７ｍｇ、０．０１９ｍｍｏｌ、３８％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８．５８（ｓ，１Ｈ），８．４１（ｓ，１Ｈ），８．１６（ｓ，１Ｈ），６．５１（ｂｒ，２Ｈ），６．１７（ｓ，１Ｈ），５．６２（ｍ，１Ｈ），３．７２（ｍ，１Ｈ），３．２１（ｂｒ，１Ｈ），３．１０（ｍ，２Ｈ），２．４３（ｓ，３Ｈ），２．２９（ｍ，２Ｈ），１．９６（ｍ，２Ｈ），１．６０（ｍ，２Ｈ）．ＵＨＰＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ／）：Ｒｔ　０．５５分、ｍ／ｚ　３６８．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【化１５３】

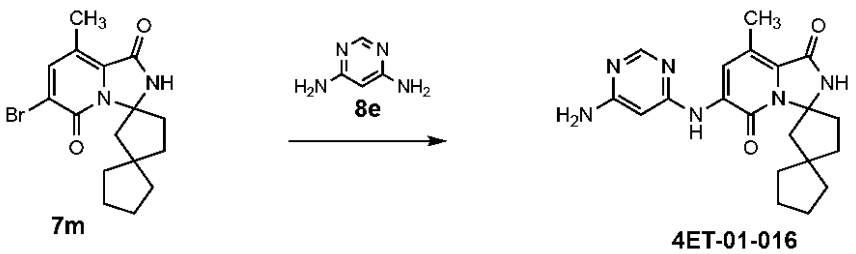


【０５３６】

６’’－（（６－アミノピリミジン－４－イル）アミノ）－８’’－メチル－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロペンタン－３’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－１’’，５’’－ジオン（４ＥＴ－０１－０１５）の合成：表題化合物を、６’’－ブロモ－８’’－メチル－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－３’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－１’’，５’’－ジオンを６’’－ブロモ－８’’－メチル－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロペン－３’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－１’’，５’’－ジオン（７ｌ）に置き換えること、及びＮ－（６－アミノピリミジン－４－イル）シクロプロパンカルボキサミドを４，６－ジアミノピリミド（８ｅ）に置き換えることを除いて、Ｎ－（６－（（８’’－メチル－１’’，５’’－ジオキソ－１’’，５’’－ジヒドロ－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－３’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－６’’－イル）アミ

）ピリミジン－４－イル）シクロプロパンカルボキサミドの手順に従って調製して、表題化合物４ＥＴ－０１－０１５（１６ｍｇ、３７％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　９．６８（ｓ，１Ｈ），８．６４（ｓ，１Ｈ），８．３９（ｓ，１Ｈ），８．１４（ｓ，１Ｈ），６．４７（ｓ，２Ｈ），６．１６（ｄ，Ｊ＝１．０Ｈｚ，１Ｈ），２．９０（ｄ，Ｊ＝１３．７Ｈｚ，１Ｈ），２．７５（ｄｔ，Ｊ＝１３．１，７．９Ｈｚ，１Ｈ），２．３８（ｓ，３Ｈ），２．２２－２．０１（ｍ，２Ｈ），１．９９－１．６４（ｍ，５Ｈ）．ＵＨＰＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：Ｒｔ　０．６４分、ｍ／ｚ　３６７．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

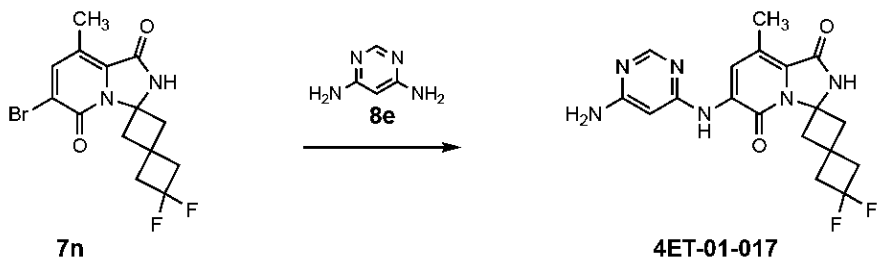
【化１５４】



【０５３７】

６’’－（（６－アミノピリミジン－４－イル）アミノ）－８’’－メチル－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロペンタン－１，１’－シクロペンタン－３’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－１’’，５’’－ジオン（４ＥＴ－０１－０１６）の合成：表題化合物を、６’’－ブロモ－８’’－メチル－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－３’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン－１’’，５’’－ジオンを６’’－ブロモ－８’－メチル－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロペンタン－１，１’－シクロペンタン－３’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－１’’，５’’－ジオンに置き換えること、及びＮ－（６－アミノピリミジン－４－イル）シクロプロパンカルボキサミドを４，６－ジアモピリミジン（８ｅ）に置き換えることを除いて、Ｎ－（６－（（８’’－メチル－１’’，５’’－ジオキソ－１’’，５’’－ジヒドロ－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－３’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－６’’－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）シクロプロパンカルボキサミドの手順に従って調製して、表題化合物４ＥＴ－０１－０１６を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　９．７７（ｓ，１Ｈ），８．６８（ｓ，１Ｈ），８．４１（ｓ，１Ｈ），８．１４（ｄ，Ｊ＝０．９Ｈｚ，１Ｈ），６．４６（ｓ，２Ｈ），６．１８（ｄ，Ｊ＝１．０Ｈｚ，１Ｈ），２．９１（ｄ，Ｊ＝１４．０Ｈｚ，１Ｈ），２．８８－２．８０（ｍ，０Ｈ），２．３９（ｓ，３Ｈ），２．０３－１．９１（ｍ，１Ｈ），１．８６－１．６８（ｍ，２Ｈ），１．６０（ｔ，Ｊ＝１０．１Ｈｚ，９Ｈ）．ＵＨＰＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：Ｒｔ　０．６６分、ｍ／ｚ　３８１．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【化１５５】

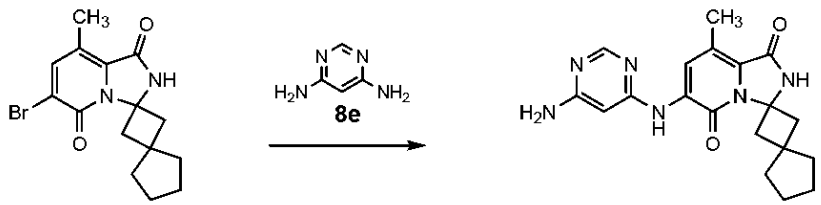


【０５３８】

６’’－（（６－アミノピリミジン－４－イル）アミノ）－３，３－ジフルオロ－８’’－メチル－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロブタン－１，１’－シクロブタン－３’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－１’’，５’’－ジオン（４ＥＴ－０１－０１７）の合成：表

題化合物を、６’’－ブロモ－８’’－メチル－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－３’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン－１’’，５’’－ジオンを６’’－ブロモ－３，３－ジフルオロ－８’’－メチル－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロブタン－１，１’－シクロブタン－３’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－１’’，５’’－ジオン（７ｎ）に置き換えること、及びＮ－（６－アミノピリミジン－４－イル）シクロプロパンカルボキサミドを４，６－ジアモピリミジン　８ｅに置き換えることを除いて、Ｎ－（６－（（８’’－メチル－１’’，５’’－ジオキソ－１’’，５’’－ジヒドロ－２’’Ｈ－スピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－３’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－６’’－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）シクロプロパンカルボキサミドの手順に従って調製して、表題化合物４ＥＴ－０１－０１７を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　９．９１（ｓ，１Ｈ），８．７１（ｓ，１Ｈ），８．４１（ｓ，１Ｈ），８．１４（ｓ，１Ｈ），６．４８（ｓ，２Ｈ），６．２０（ｓ，１Ｈ），３．６１（ｄ，Ｊ＝１４．４Ｈｚ，２Ｈ），２．８８－２．６９（ｍ，４Ｈ），２．３６（ｓ，３Ｈ），２．０２－１．９２（ｍ，２Ｈ）．ＵＨＰＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：Ｒｔ　０．６３分、ｍ／ｚ　３８１．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

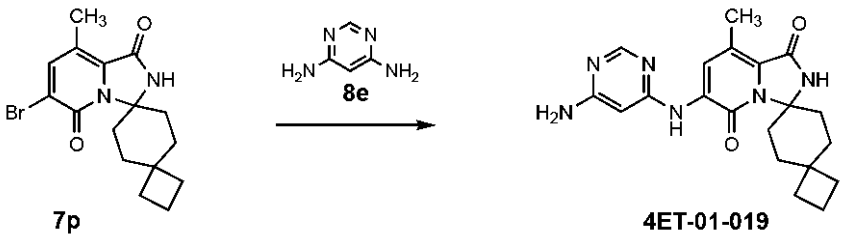
【化１５６】



【０５３９】

６’’－（（６－アミノピリミジン－４－イル）アミノ）－８’’－メチル－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロペンタン－１，１’－シクロブタン－３’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－１’’，５’’－ジオン（４ＥＴ－０１－０１８）の合成：表題化合物を、６’’－ブロモ－８’’－メチル－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－３’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－１’’，５’’－ジオンを６’’－ブロモ－８’’－メチル－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロペンタン－１，１’－シクロブタン－３’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－１’’，５’’－ジオン（７ｏ）に置き換えること、及びＮ－（６－アミノピリミジン－４－イル）シクロプロパンカルボキサミドを４，６－ジアミノピリミジン（８ｅ）に置き換えることを除いて、Ｎ－（６－（（８’’－メチル－１’’，５’’－ジオキソ－１’’，５’’－ジヒドロ－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－３’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－６’’－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）シクロプロパンカルボキサミドの手順に従って調製して、表題化合物４ＥＴ－０１－０１８を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　１０．００（ｓ，１Ｈ），８．７２（ｓ，１Ｈ），８．４３（ｓ，１Ｈ），８．１７（ｓ，１Ｈ），６．５０（ｓ，２Ｈ），６．２１（ｓ，１Ｈ），３．５１（ｄ，Ｊ＝１３．７Ｈｚ，２Ｈ），２．４０（ｓ，３Ｈ），２．１１（ｄ，Ｊ＝１３．６Ｈｚ，２Ｈ），１．９７－１．８７（ｍ，２Ｈ），１．８６－１．７７（ｍ，２Ｈ），１．６１－１．５３（ｍ，４Ｈ）．ＵＨＰＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：Ｒｔ　０．７３分、ｍ／ｚ　３６７．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

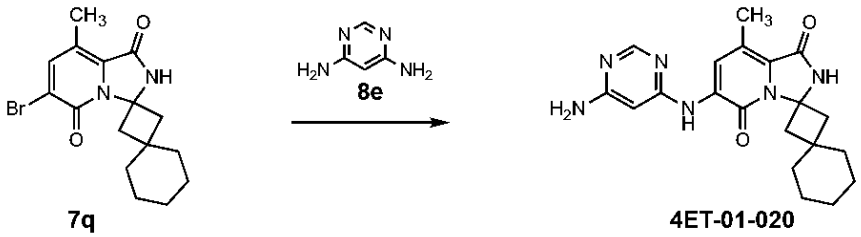
【化１５７】



【０５４０】

６’’－（（６－アミノピリミジン－４－イル）アミノ）－８’’－メチル－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロブタン－１，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－１’’，５’’－ジオン（４ＥＴ－０１－０１９）の合成：表題化合物を、６’’－ブロモ－８’’－メチル－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－３’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン－１’’，５’’－ジオンを６’’－ブロモ－８’’－メチル－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロブタン－１，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－１’’，５’’－ジオン（７ｐ）に置き換えること、及びＮ－（６－アミノピリミジン－４－イル）シクロパンカルボキサミドを４，６－ジアミノピリミジン（８ｅ）に置き換えることを除いて、Ｎ－（６－（（８’’－メチル－１’’，５’’－ジオキソ－１’’，５’’－ジヒドロ－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－３’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－６’’－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）シクロプロパンカルボキサミドの手順に従って調製して、表題化合物４ＥＴ－０１－０１９を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　９．９５（ｓ，１Ｈ），８．６８（ｓ，１Ｈ），８．４０（ｓ，１Ｈ），８．１４（ｓ，１Ｈ），６．４７（ｓ，２Ｈ），６．１５（ｓ，１Ｈ），３．１４－３．００（ｍ，２Ｈ），２．３９（ｓ，３Ｈ），１．８８－１．８１（ｍ，３Ｈ），１．８０－１．６０（ｍ，Ｊ＝１２．９Ｈｚ，５Ｈ），１．３２－１．１９（ｍ，４Ｈ）．ＵＨＰＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：Ｒｔ　０．６６分、ｍ／ｚ　３８１．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【化１５８】

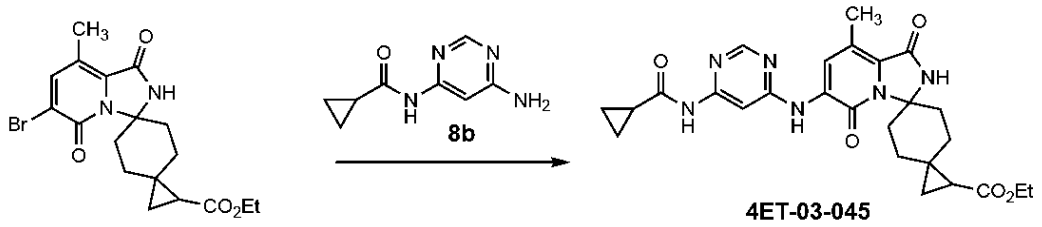


【０５４１】

６’’－（（６－アミノピリミジン－４－イル）アミノ）－８’’－メチル－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロヘキサン－１，１’－シクロブタン－３’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－１’’，５’’－ジオン（４ＥＴ－０１－０２０）の合成：表題化合物を、６’’－ブロモ－８’’－メチル－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－３’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン－１’’，５’’－ジオンを６’’－ブロモ－８’’－メチル－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロヘキサン－１，１’－シクロブタン－３’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－１’’，５’’－ジオン（７ｑ）に置き換えること、及びＮ－（６－アミノピリミジン－４－イル）シクロパンカルボキサミドを４，６－ジアミノピリミジン（８ｅ）に置き換えることを除いて、Ｎ－（６－（（８’’－メチル－１’’，５’’－ジオキソ－１’’，５’’－ジヒドロ－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－３’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－６’’－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）シクロプロパンカルボキサミドの手順に従って調製して、表題化合

物４ＥＴ－０１－０２０（１８ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ、３３％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　９．９４－９．８７（ｍ，１Ｈ），８．６９（ｓ，１Ｈ），８．４３（ｓ，１Ｈ），８．１７（ｓ，１Ｈ），６．５０（ｓ，２Ｈ），６．２０（ｓ，１Ｈ），３．３０－３．２５（ｍ，２Ｈ），２．４０（ｓ，３Ｈ），２．００（ｄ，Ｊ＝１３．７Ｈｚ，２Ｈ），１．９４－１．８４（ｍ，２Ｈ），１．７５－１．６５（ｍ，２Ｈ），１．４７－１．３０（ｍ，６Ｈ）．ＵＨＰＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：Ｒｔ　０．６７分、ｍ／ｚ　３８１．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

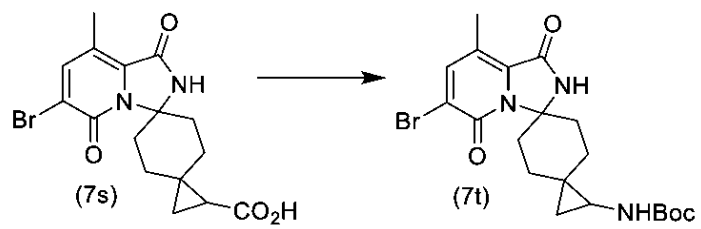
【化１５９】



【０５４２】

エチル６’’－（（６－（シクロプロパンカルボキサミド）ピリミジン－４－イル）アミノ）－８’’－メチル－１’’，５’’－ジオキソ－１’’，５’’－ジヒドロ－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－２－カルボキシレート（４ＥＴ－０３－０４５）の合成：表題化合物を、６’’－ブロモ－８’’－メチル－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－３’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－１’’，５’’－ジオンをエチル６’’－ブロモ－８’’－メチル－１’’，５’’－ジオキソ－１’’，５’’－ジヒドロ－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－２－カルボキシレート（７ｒ）に置き換えることを除いて、Ｎ－（６－（（８’’－メチル－１’’，５’’－ジオキソ－１’’，５’’－ジヒドロ－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－３’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－６’’－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）シクロプロパンカルボキサミドの手順に従って調製して、表題化合物４ＥＴ－０３－０４５（３８ｍｇ、０．０７５ｍｍｏｌ、２５％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　１０．８３（ｓ，１Ｈ），１０．０９（ｂｓ，１Ｈ），９．１２（ｓ，１Ｈ），８．５０（ｓ，１Ｈ），８．４４（ｓ，１Ｈ），７．８２（ｓ，１Ｈ），４．０７（ｑ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，２Ｈ），３．２４－３．１２（ｍ，２Ｈ），２．４２（ｓ，３Ｈ），２．３０－２．１２（ｍ，２Ｈ），１．９０－１．２９（ｍ，６Ｈ），１．２０（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ），１．０８－０．９２（ｍ，２Ｈ），０．８２（ｄ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，４Ｈ）．ＵＨＰＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：Ｒｔ　０．７７分、ｍ／ｚ　５０７．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【化１６０】

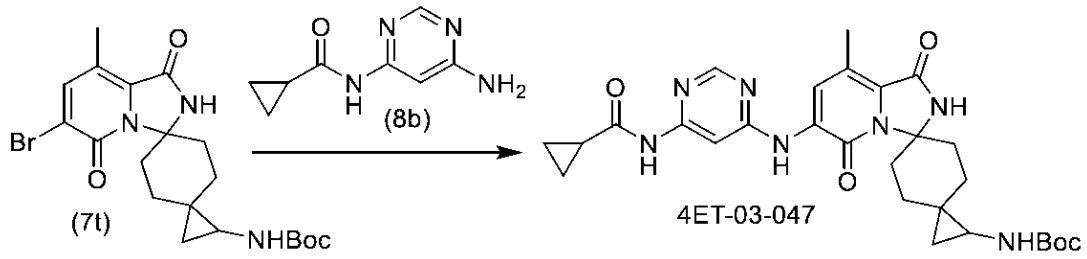


【０５４３】

ｔｅｒｔ－ブチル（６’’－ブロモ－８’’－メチル－１’’，５’’－ジオキソ－１’’，５’’－ジヒドロ－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－２－イル）カルバメートの合成：トルエン（１．８ｍＬ）中の６’’－ブロモ－８’’－メチル－１’’，５’’－ジオキソ－１’’，５’’－ジヒド

２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－２－カルボン酸（７ｓ）（２１０ｍｇ、０．５５ｍｍｏｌ）の溶液に、トリエチルアミン（０．１２ｍＬ、０．８３ｍｍｏｌ）及びジフェニルホスホリルアジド（０．１８ｍＬ、０．８３ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を２時間加熱還流した。次に、ｔ－ＢｕＯＨ（０．０６ｍＬ、０．６０５ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を１６時間還流させた。溶媒を減圧下で除去し、ＮａＨＣＯ$_3$（５０ｍＬ）を添加した。酢酸エチル（５０ｍＬ×３）で洗浄した後、有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた材料をＢｉｏｔａｇｅフラッシュクロマトグラフィー（勾配溶出、CH_2Cl_2中０～１０％ＭｅＯＨ）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（６’’－ブロモ－８’’－メチル－１’’，５’’－ジオキソ－１’’，５’’－ジヒドロ－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－２－イル）カルバメート（７ｔ）（１４ｍｇ、０．０３１ｍｍｏｌ）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$） δ ７．７３（ｓ，１Ｈ），３．２３（ｍ，２Ｈ），２．５１（ｍ，１Ｈ），２．４８（ｓ，３Ｈ），２．１０（ｍ，２Ｈ），１．５３（ｍ，２Ｈ），１．３０（ｍ，２Ｈ），１．１１（ｍ，９Ｈ），０．８１（ｍ，１Ｈ），０．４２（ｍ，１Ｈ）．ＵＨＰＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：Ｒｔ ０．７４分、ｍ／ｚ ４５１．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

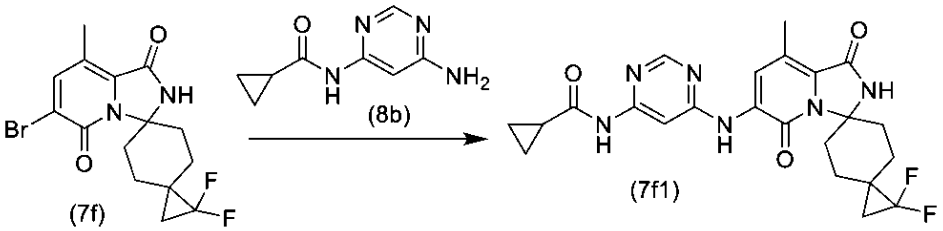
【化１６１】



【０５４４】

ｔｅｒｔ－ブチル（６’’－（（６－（シクロプロパンカルボキサミド）ピリミジン－４－イル）アミノ）－８’’－メチル－１’’，５’’－ジオキソ－１’’，５’’－ジヒドロ－２’’－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－２－イル）カルバメート（４ＥＴ－０３－０４７）の合成：表題化合物を、６’’－ブロモ－８’’－メチル－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－３’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－１’’，５’’－ジオンをｔｅｒｔ－ブチル（６’’－ブロモ－８’’－メチル－１’’，５’’－ジオキソ－１’’，５’’－ジヒドロ－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－２－イル）カルバメート（７ｔ）に置き換えることを除いて、Ｎ－（６－（（８’’－メチル－１’’，５’’－ジオキソ－１’’，５’’－ジヒドロ－２’’－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－３’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－６’’－イル）アミノ）ピリジン－４－イル）シクロプロパンカルボキサミドの手順に従って調製して、表題化合物４ＥＴ－０３－０４７（２ｍｇ、０．００４ｍｍｏｌ、１２％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6） δ １０．８３（ｓ，１Ｈ），１０．０６（ｂｓ，１Ｈ），９．１６（ｓ，１Ｈ），８．５１（ｓ，１Ｈ），８．４６（ｓ，１Ｈ），７．８２（ｓ，１Ｈ），３．２３－３．０９（ｍ，２Ｈ），２．５９（ｍ，１Ｈ），２．４２（ｓ，３Ｈ），２．０４－１．９３（ｍ，２Ｈ），１．５７（ｍ，１．０），１．５０－１．３１（ｍ，４Ｈ），０．９８－０．８２（ｍ，１１Ｈ），０．５３（ｍ，２Ｈ）．ＵＨＰＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：Ｒｔ ０．７５分、ｍ／ｚ ５４９．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

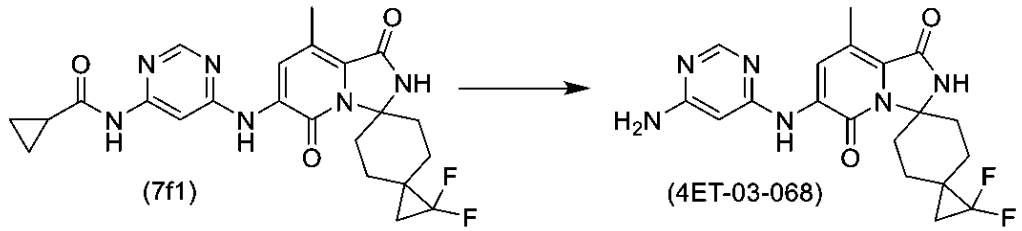
【化１６２】



【０５４５】

Ｎ－（６－（（２，２－ジフルオロ－８’’－メチル－１’’，５’’－ジオキソ－１’’，５’’－ジヒドロ－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－６’’－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）シクロプロパンカルボキサミド（７ｆ１）の合成：表題化合物を、６’’－ブロモ－８’’－メチル－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－３’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－１’’，５’’－ジオンを６’’－ブロモ－２，２－ジフルオロ－８’’－メチル－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－１’’，５’’－ジオン（７ｆ）に置き換えることを除いて、Ｎ－（６－（（８’’－メチル－１’’，５’’－ジオキソ－１’’，５’’－ジヒドロ－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－３’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－６’’－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）シクロプロパンカルボキサミドの手順に従って調製して、表題化合物（７ｆ１）（２１ｍｇ、０．０４５ｍｍｏｌ、４３％）を得た。

【化１６３】

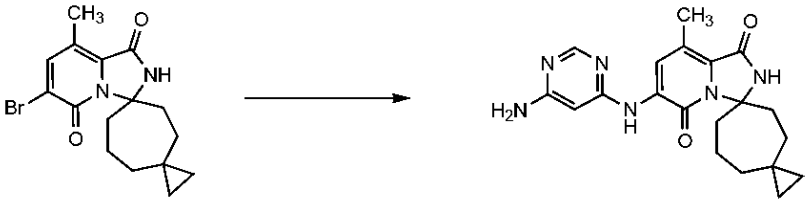


【０５４６】

６’’－（（６－アミノピリミジン－４－イル）アミノ）－２，２－ジフルオロ－８’’－メチル－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－１’’，５’’－ジオン（４ＥＴ－０３－０６８）の合成表題化合物を、６’’－ブロモ－８’’－メチル－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－３’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－１’’，５’’－ジオンをＮ－（６－（（２，２－ジフルオロ－８’’－メチル－１’’，５’’－ジオキソ－１’’，５’’－ジヒドロ－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－３’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－６’’－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）シクロプロパンカルボキサミド（７ｆ１）に置き換えることを除いて、Ｎ－（６－（（８’’－メチル－１’’，５’’－ジオキソ－１’’，５’’－ジヒドロ－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－３’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－６’’－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）シクロプロパンカルボキサミドの手順に従って調製して、表題化合物４ＥＴ－０３－０６８（１５ｍｇ、０．０３７ｍｍｏｌ、８３％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８．６８（ｓ，１Ｈ），８．６０（ｓ，１Ｈ），８．３８（ｓ，１Ｈ），８．１５（ｓ，１Ｈ），６．４９（ｓ，２Ｈ），６．１３（ｓ，１Ｈ），３．２３－３．０４（ｍ，２Ｈ），２．４１（ｓ，３Ｈ），２．１８－１．９７（ｍ，２Ｈ），１．５０（ｄ，Ｊ＝１１．５Ｈｚ，２Ｈ）

，１．３９（ｄ，Ｊ＝１２．９Ｈｚ，２Ｈ），１．３１（ｔ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ）．ＵＨＰＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：Ｒｔ　０．６５分、ｍ／ｚ　４０３．３［Ｍ＋Ｈ］＋．

【化１６４】



7w　　4ET-01-027

【０５４７】

６’’－（（６－アミノピリミジン－４－イル）アミノ）－８’’－メチル－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘプタン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－１’’，５’’－ジオン（ｒａｃ－４ＥＴ－０１－０２７）の合成：表題化合物を、６’’－ブロモ－８’’－メチル－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－３’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－１’’，５’’－ジオンを６’’－ブロモ－８’’－メチル－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘプタン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－１’’，５’’－ジオンに置き換えること、及びＮ－（６－アミノピリミジン－４－イル）シクロプロパンカルボキサミドを４，６－ジアミノピリミジンに置き換えることを除いて、Ｎ－（６－（（８’’－メチル－１’’，５’’－ジオキソ－１’’，５’’－ジヒドロ－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－３’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－６’’－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）シクロプロパンカルボキサミドの手順に従って調製した；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　９．９１（ｓ，１Ｈ），８．６９（ｓ，１Ｈ），８．４０（ｓ，１Ｈ），８．１７（ｓ，１Ｈ），６．５０（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），６．１８（ｄ，Ｊ＝１．１Ｈｚ，１Ｈ），３．０４－２．９４（ｍ，１Ｈ），２．８８（ｄｄ，Ｊ＝１４．２，１０．１Ｈｚ，１Ｈ），２．４１（ｓ，３Ｈ），２．０－１．９７（ｍ，１Ｈ），１．９０－１．８０（ｍ，１Ｈ），１．７１（ｄｄ，Ｊ＝１４．４，９．３Ｈｚ，２Ｈ），１．５９（ｄｄ，Ｊ＝１４．０，７．７Ｈｚ，２Ｈ），１．３５（ｄｔ，Ｊ＝１５．５，８．５Ｈｚ，２Ｈ），０．３２（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，４Ｈ）．

【０５４８】

ｒａｃ－４ＥＴ－０１－０２７のエナチオマー（「４ＥＴ－０１－０２７のエナンチオマー１」及び「４ＥＴ－０１－０２７のエナチオマー２」）を、キラル分析及び分取ＨＰＬＣを使用して分離することによって得た。分離は、Ａｖｅｒｉｃａ　Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ（Ｍｉｌｆｏｒｄ　Ｍａｓｓａｃｈｕｓｅｔｔｓ）で実施された。分析及び調製方法の詳細を以下に提供する。

【表２６】

分析的超臨界流体（ＳＦＣ）方法の詳細：

カラム	Chiral Technologies(West Chester,PA)製 4.6×100mm Chiralcel OD-H
CO_2 共溶媒(溶媒 B)	0.1%イソプロピルアミンを含むメタノール/ アセトニトリル(1:3)
勾配方法	4mL/分の 5～65%の共溶媒
システム圧力	125bar
カラム温度	40°C
試料希釈液	メタノール:ジクロロメタン(1:1)

【表２７】

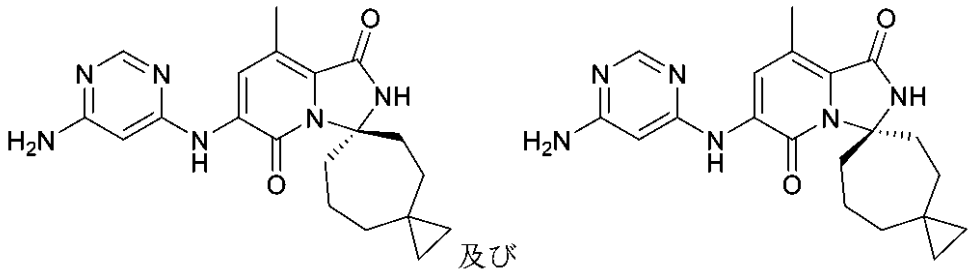
分取ＳＦＣ方法の詳細：

カラム	Chiral Technologies(West Chester,PA)製 2.1×25.0cm Chiralcel OX-H
CO_2 共溶媒(溶媒 B)	0.25%イソプロピルアミンを含むメタノール/ アセトニトリル(1:3)
アイソクラティック方法	80g/分の 40%共溶媒
システム圧力	100bar
カラム温度	25°C
試料希釈液	メタノール:ジクロロメタン(1:1)

【０５４９】

４ＥＴ－０１－０２７のエナンチオマー１及び４ＥＴ－０１－０２７のエナチオマー２の構造は以下のとおりである（立体化学は割り当てられていない）。

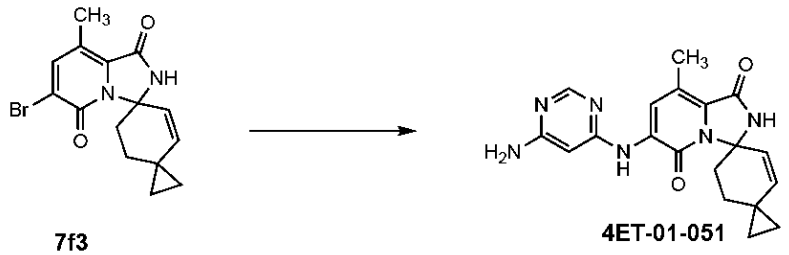
【化１６５】



【０５５０】

第１の溶出ピークは、２５４ｎｍのダイオードアレイを使用して、３．２４分の保持時間、２５，５１８のピーク高さ、及び１３３３．８０のピーク面積を有した（例えば、図１９を参照されたい）。第２の溶出ピークは、２５４ｎｍのダイオードアレイを使用して、３．４３分の保持時間、９，１４４のピーク高さ、及び６２８．４５のピーク面積を有した（例えば、図２０を参照されたい）。

【化１６６】



【０５５１】

６’’－（（６－アミノピリミジン－４－イル）アミノ）－８’’－メチル－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－２’－エン－１’’，５’’－ジオン（４ＥＴ－０１－０５１）の合成：表題化合物を、６’’－ブロモ－８’’－メチル－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－３’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－１’’，５’’－ジオンを６’’－ブロモ－８’’－メチル－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－２’－エン－１’’，５’’－ジオンに置き換えること、及びＮ－（６－アミノピリミジン－４－イル）シクロプロパンカルボキサ

ミドを４，６－ジアミノピリミジンに置き換えることを除いて、Ｎ－（６－（（８’’－メチル－１’’，５’’－ジオキソ－１’’，５’’－ジヒドロ－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパ－１，１’－シクロヘキサン－３’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－６’’－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）シクロプロパンカルボキサミドの手順に従って調製した；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　９．７９（ｓ，１Ｈ），８．６３（ｓ，１Ｈ），８．３９（ｓ，１Ｈ），８．１７（ｓ，１Ｈ），６．５０（ｓ，２Ｈ），６．１３（ｓ，１Ｈ），５．４４（ｄ，Ｊ＝９．８Ｈｚ，１Ｈ），５．３６（ｄ，Ｊ＝９．８Ｈｚ，１Ｈ），３．２８－３．２０（ｍ，１Ｈ），２．４２（ｓ，３Ｈ），２．３０（ｔ，Ｊ＝１３．０Ｈｚ，１Ｈ），１．６０（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，１Ｈ），１．２３（ｄ，Ｊ＝１１．８Ｈｚ，１Ｈ），０．７５－０．５１（ｍ，４Ｈ）．ＵＨＰＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）：Ｒｔ　０．８８分、ｍ／ｚ　３６５．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０５５２】

製剤

本開示はまた、本開示によるＭＮＫ阻害剤を含む組成物又は製剤に関する。概して、本開示の組成物は、神経因性疼痛、狼瘡、ウイルス感染誘発性疼痛、ＣＯＶＩＤ１９関連急性呼吸窮迫症候群（ＡＲＤＳ）、非アルコール性脂肪性肝疾患（ＮＡＦＬＤ）、高脂肪食誘発性肥満、アルジエマー病（Ａｌｚｈｉｅｍｅｒ’ｓ　ｄｉｓｅａｓｅ）、脆性Ｘ症候群、及び１つ以上の賦形剤を提供するのに有効な、本開示による１つ以上のスピロ環式ピリジン－１，５－ジオン及びその塩を含む。

【０５５３】

本開示の目的のために、「賦形剤」及び「担体」という用語は、本開示の説明全体を通して互換的に使用され、前記用語は、本明細書において、「安全で有効な薬学的組成物を製剤化する実践において使用される成分」として定義される。

【０５５４】

製剤者は、賦形剤が主に、安全で安定した機能的な医薬品を送達するために使用され、送達のための全体的なビヒクルの一部としてだけでなく、有効成分のレシピエントによる効果的な吸収を達成するための手段としても機能することを理解するであろう。賦形剤は、不活性充填剤であるのと同じくらい単純かつ直接的な役割を果たし得るか、又は本明細書で使用される賦形剤は、成分の胃への安全な送達を保証するためのｐＨ安定化システム又はコーティングの一部であり得る。製剤はまた、本開示の化合物が改善された細胞効力、薬物動態特性、並びに改善された経口バイオアベイラビリティを有するという事実を利用することができる。

【０５５５】

本教示はまた、本明細書に記載の少なくとも１つの化合物と、１つ以上の薬学的に許容される担体、賦形剤、又は希釈剤とを含む薬学的組成物を提供する。そのような担体の例は、当業者に周知であり、例えば、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，１７ｔｈ　ｅｄｉｔｉｏｎ，ｅｄ．Ａｌｆｏｎｏｓｏ　Ｒ．Ｇｅｎｎａｒｏ，Ｍａｃｋ　Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ　Ｃｏｍｐａｎｙ，Ｅａｓｔｏｎ，ＰＡ（１９８５）に記載されるもの（その全体の開示は、あらゆる目的のために参照により本明細書に組み込まれる）など、許容される薬事手順に従って調製することができる。本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される」とは、毒物学的観点から薬学的用途で使用することが許容され、活性成分と悪影響を及ぼさない物質を指す。したがって、薬学的に許容される担体は、製剤中の他の成分と適合性があり、生物学的に許容されるものである。補充的な活性成分を薬学的組成物中に組み込むこともできる。

【０５５６】

本教示の化合物は、経口又は非経口、きちんと、又は従来の薬学的担体と組み合わせて投与することができる。適用可能な固体担体は、香料剤、潤滑剤、可溶化剤、懸濁剤、充填剤、流動促進剤、圧縮補助剤、結合剤、又は錠剤崩壊剤、又は封入材料として作用することができる１つ以上の物質を含むことができる。化合物は、従来の方法で、例えば、既知のＭＮＫ阻害剤に使用される方法と同様の方法で製剤化することができる。本明細書に

開示される化合物を含有する経口製剤は、錠剤、カプセル、口腔形態、トローチ、ロゼンジ及び経口液体、懸濁液又は溶液を含む、従来使用される任意の経口形態を含むことができる。粉末では、担体は、微細に分割された化合物と混合された微細に分割された固体であり得る。錠剤では、本明細書に開示される化合物は、好適な割合で必要な圧縮特性を有する担体と混合され、所望の形状及びサイズで圧縮され得る。粉末及び錠剤は、最大９９％の化合物を含有することができる。

【０５５７】

カプセルは、本明細書に開示される１つ以上の化合物と、薬学的に許容されるデンプン（例えば、トウモロコシ、ジャガイモ、又はタピオカデンプン）、糖、人工甘味料、粉末セルロース（例えば、結晶及び微結晶セルロース）、小麦粉、ゼラチン、ガムなどの不活性充填剤（複数可）及び／又は希釈剤（複数可）との混合物を含有し得る。

【０５５８】

有用な錠剤製剤は、従来の圧縮、湿式造粒又は乾式造粒法によって作製され得、薬学的に許容され得る希釈剤、結合剤、潤滑剤、崩壊剤、表面改質剤（界面活性剤を含む）、懸濁化剤又は安定化剤（ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、ラウリル硫酸ナトリウム、タルク、糖、ラクトース、デキストリン、デンプン、ゼラチン、セルロース、メチルセルロース、微結晶セルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、ポリビニルピロリドン、アルギン酸、アラビアゴム、キサンタンガム、クエン酸ナトリウム、複合ケイ酸塩、炭酸カルシウム、グリシン、スクロース、ソルビトール、リン酸二カルシウム、硫酸カルシウム、ラクトース、カオリン、マンニトール、塩化ナトリウム、低融点ワックス、及びイオン交換樹脂が含まれるが、これらに限定されない）を利用し得る。表面改質剤には、非イオン性及びアニオン性の表面改質剤が含まれる。表面改質剤の代表的な例としては、ポロキサマー１８８、塩化ベンザルコニウム、ステアリン酸カルシウム、セトステアリルアルコール、セトマクロゴール乳化ワックス、ソルビタンエステル、コロイド状二酸化ケイ素、リン酸塩、ドデシル硫酸ナトリウム、ケイ酸アルミニウムマグネシウム及びトリエタノールアミンが挙げられるが、これらに限定されない。本明細書の経口製剤は、標準的な遅延又は時間放出製剤を利用して、化合物（複数可）の吸収を変更することができる。経口製剤は、必要に応じて適切な可溶化剤又は乳化剤を含有する、本明細書に開示の化合物を水又はフルーツジュース中に投与することも含み得る。

【０５５９】

液体担体は、溶液、懸濁液、エマルション、シロップ、エリキシル剤物を調製する際に、及び吸入送達のために使用され得る。本教示の化合物は、水、有機溶媒、両方の混合物、又は薬学的に許容される油若しくは脂肪などの薬学的に許容される液体担体に溶解又は懸濁され得る。液体担体は、可溶化剤、乳化剤、緩衝液、防腐剤、甘味料、香味剤、懸濁剤、増粘剤、着色剤、粘度調節剤、安定剤、及びオスモ調節剤などの他の好適な薬学的添加剤を含有し得る。経口及び非経口投与のための液体担体の例としては、水（特に、本明細書に記載される添加剤、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム溶液などのセルロース誘導体を含む）、アルコール（一価アルコール及び多価アルコール、例えば、グリコールを含む）、並びにそれらの誘導体、並びに油（例えば、分画ココナッツ油及びアラキス油）が挙げられるが、これらに限定されない。非経口投与のために、担体は、オレイン酸エチル及びミリスチン酸イソプロピルなどの油性エステルであり得る。滅菌液体担体は、非経口投与のための無菌液体形態組成物で使用される。加圧組成物のための液体担体は、ハロゲン化炭化水素又は他の薬学的に許容される推進剤であり得る。

【０５６０】

滅菌溶液又は懸濁液である液体薬学的組成物は、例えば、筋肉内、腹腔内又は皮下注射によって利用することができる。滅菌溶液は、静脈内に投与することもできる。経口投与用の組成物は、液体又は固体のいずれかの形態であり得る。

【０５６１】

好ましくは、薬学的組成物は、単位剤形、例えば、錠剤、カプセル、粉末、溶液、懸濁

液、エマルション、顆粒、又は坐剤である。そのような形態において、薬学的組成物は、適切な量の化合物を含有する単位用量（複数可）で細分化することができる。単位剤形は、包装された粉末、バイアル、アンプル、予め充填された注射器、又は液体を含む小袋などの、包装された組成物であり得る。あるいは、単位剤形は、カプセル若しくは錠剤自体であってもよく、又はそれは、パッケージ形態の任意のそのような組成物の適切な数であってもよい。そのような単位剤形は、約１ｍｇ／ｋｇの化合物～約５００ｍｇ／ｋｇの化合物を含有することができ、単回投与又は２回以上の投与で投与することができる。そのような用量は、経口的に、インプラントを介して、非経口的に（静脈内、腹腔内、及び皮下注射を含む）、直腸的に、膣的に、及び経皮的に、化合物（複数可）をレシピエントの血流に向けるのに有用な任意の方法で投与することができる。

【０５６２】

特定の疾患状態又は障害の治療又は阻害のために投与される場合、有効投与量は、使用される特定の化合物、投与様式、及び治療される状態の重症度、並びに治療される個体に関連する様々な物理的要因に応じて変化し得ることを理解されたい。治療用途において、本教示の組成物は、疾患及びその合併症の症状を治癒又は少なくとも部分的に改善するのに十分な量で、疾患に既に罹患している患者に投与することができる。特定の個体の治療に使用される投与量は、典型的には、主治医によって主観的に決定されなければならない。関連する変数には、特定の状態及びその状態、並びに患者のサイズ、年齢、及び応答パターンが含まれる。

【０５６３】

場合によっては、限定されないが、定量吸入器、呼吸作動吸入器、多量乾燥粉末吸入器、ポンプ、スクイーズ作動噴霧スプレーディスペンサー、エアロゾルディスペンサー、及びエアロゾル噴霧器などのデバイスを使用して、化合物を患者の気道に直接投与することが望ましい場合がある。鼻腔内又は気管支内吸入による投与のために、本教示の化合物は、液体組成物、固体組成物、又はエアロゾル組成物に製剤化することができる。液体組成物は、例示として、１つ以上の薬学的に許容される溶媒中に溶解、部分的に溶解、又は懸濁した本教示の１つ以上の化合物を含むことができ、例えば、ポンプ又はスクイーズ作動噴霧スプレーディスペンサーによって投与することができる。溶媒は、例えば、等張生理食塩水又は静菌水であり得る。固体組成物は、例示として、ラクトース又は気管支内使用に許容される他の不活性粉末と混合した本教示の１つ以上の化合物を含む粉末調製物であり得、例えば、エアロゾルディスペンサー又は固体組成物を封入するカプセルを破壊若しくは穿刺し、吸入のために固体組成物を送達するデバイスによって投与することができる。エアロゾル組成物は、例示として、本教示の１つ以上の化合物、推進剤、界面活性剤、及び共溶媒を含むことができ、例えば、メータデバイスによって投与することができる。推進剤は、クロロフルオロカーボン（ＣＦＣ）、ヒドロフルオロアルカン（ＨＦＡ）、又は生理学的及び環境的に許容される他の推進剤であり得る。

【０５６４】

本明細書に記載の化合物は、非経口的に又は腹腔内に投与することができる。これらの化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、又はエステルの溶液若しくは懸濁液は、ヒドロキシルプロピルセルロースなどの界面活性剤と適切に混合された水中で調製することができる。分散液はまた、グリセロール、液体ポリエチレングリコール、及びこれらの混合物を油中で調製することもできる。通常の保存及び使用の条件下では、これらの調製物は、典型的には、微生物の増殖を阻害するための保存剤を含有する。

【０５６５】

注射液に好適な医薬品形態としては、滅菌水溶液又は分散、及び滅菌注射液又は分散の即時調製のための滅菌粉末が挙げられる。いくつかの実施形態では、形態は、滅菌することができ、その粘度は注射器を通って流れることを可能にする。形態は好ましくは、製造及び保存の条件下で安定でなければならず、細菌及び真菌などの微生物の汚染作用から保護されることができる。担体は、例えば、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、及び液体ポリエチレングリコールなど）、これらの好適

な混合物、及び植物油を含有する溶媒又は分散媒であることができる。

【０５６６】

本明細書に記載の化合物は、経皮的に投与することができ、すなわち、上皮組織及び粘膜組織を含む身体通路の表面及び内層にわたって投与することができる。そのような投与は、ローション、クリーム、泡、パッチ、懸濁液、溶液、及び坐剤（直腸及び膣）中の、その薬学的に許容される塩、水和物、又はエステルを含む、本教示の化合物を使用して実行することができる。

【０５６７】

経皮投与は、本明細書に開示される化合物などの化合物を含有する経皮パッチと、化合物に対して不活性であり得、皮膚に無毒であり得、皮膚を介して血流に全身吸収するための化合物の送達を可能にすることができる担体とを使用することによって達成することができる。担体は、クリーム及び軟膏、ペースト、ゲル、及び閉塞デバイスなどの任意の数の形態を取ることができる。クリーム及び軟膏は、水中油型又は油中水型のいずれかの粘性液体又は半固体エマルションであり得る。化合物を含有する石油又は親水性石油中に分散した吸収性粉末からなるペーストも好適であり得る。様々な閉塞性デバイスを使用して、化合物を血流に放出することができ、例えば、担体の有無にかかわらず化合物を含有するリザーバを覆う半透過性膜、又は化合物を含有するマトリックスが挙げられる。他の閉塞デバイスは、文献において既知である。

【０５６８】

本明細書に記載の化合物は、従来の座薬の形態で直腸又は腹腔内に投与することができる。座薬製剤は、座薬の融点を変更するためのワックスの添加の有無にかかわらず、カカオバターを含む従来の材料、及びグリセリンから作製することができる。様々な分子量のポリエチレングリコールなどの水溶性座薬基剤も使用することができる。

【０５６９】

脂質製剤又はナノカプセルを使用して、インビトロ又はインビボのいずれかで本教示の化合物を宿主細胞に導入することができる。脂質製剤及びナノカプセル剤は、当該技術分野で既知の方法によって調製することができる。

【０５７０】

本教示の化合物の有効性を高めるために、標的疾患の治療に有効な他の薬剤と化合物を組み合わせることが望ましい場合がある。例えば、標的疾患の治療に有効な他の活性化合物（すなわち、他の活性成分又は薬剤）は、本教示の化合物とともに投与することができる。他の薬剤は、本明細書に開示する化合物と同時に又は異なる時間に投与することができる。

【０５７１】

本教示の化合物は、哺乳動物、例えば、ヒト対象における病理学的状態又は障害の治療又は阻害に有用であり得る。したがって、本教示は、薬学的に許容される塩を含む本教示の化合物）又は薬学的に許容される担体と組み合わせて、又は薬学的に許容される担体と会合して、本教示の１つ以上の化合物を含む薬学的組成物を哺乳動物に提供することによって、病理学的状態又は障害を治療又は阻害する方法を提供する。本教示の化合物は、単独で、又は病理学的状態若しくは障害の治療若しくは阻害のために他の治療上有効な化合物若しくは療法と組み合わせて投与することができる。

【０５７２】

本開示による組成物の非限定的な例としては、約０．００１ｍｇ～約１０００ｍｇの本開示による１つ以上のピリジン－１，５－ジオン及び１つ以上の賦形剤、約０．０１ｍｇ～約１００ｍｇの本開示による１つ以上のピリジン－１，５－ジオン及び１つ以上の賦形剤、並びに約０．１ｍｇ～約１０ｍｇの本開示による１つ以上のピリジン－１，５－ジオン及び１つ以上の賦形剤が挙げられる。

【０５７３】

薬学的使用

神経因性疼痛を引き起こす疾患又は損傷は、（末梢神経系のみに影響を及ぼす侵害受容

性疼痛の原因とは対照的に）中枢神経系、末梢神経系、又はその両方に影響を及ぼし得る。神経因性疼痛の一般的な原因としては、脊髄傷害、多発性硬化、中枢神経系虚血、脊髄神経病、糖尿、他の代謝疾患、帯状ヘルペス感染、ＨＩＶ関連のニューロパシー、栄養欠乏、毒素、悪性疾患の遠隔発現、免疫媒介性障害、手術の間のような神経幹への物理的外傷、末梢虚血、末梢神経損傷、神経圧迫、化学治療又は他の薬物誘発性神経損傷、放射線傷害、関節炎、自己免疫性疾患、及び典型的には罹患した神経の近くの領域における感染が挙げられる。

【０５７４】

神経因性疼痛は、異常な侵害受容器感受性を伴うことが多い。侵害受容器は、疼痛を検出する特殊化されたニューロンである。侵害受容器感受性は固定されておらず、時間とともに変化し得る。神経因性疼痛のいくつかの原因は、「末梢感作」を誘発することによって侵害受容器感受性に影響を及ぼす。末梢感作としては、自発的な病理学的活性、異常な興奮性、化学的刺激に対する高められた感受性、熱刺激に対する高められた感受性、機械的刺激に対する高められた感受性、及びこれらの任意の組み合わせが挙げられる。

【０５７５】

したがって、末梢感作の破壊は、このような末梢感作を最初に減少させるか若しくは予防することによるか、又は既に発症した末梢感作の程度を減少させることによるかのいずれかで、神経因性疼痛を治療し得る。本開示は１つの作用機序に限定されないが、本明細書に開示されるＭＮＫ阻害剤は、末梢感作を妨害し得る。

【０５７６】

ＭＮＫは、真核生物翻訳開始因子４Ｅ（ｅＩＦ４Ｅ）及び特定のメッセンジャーＲＮＡ（ｍＲＮＡ）の３’非翻訳領域中のＡＵリッチエレメントに結合する因子をリン酸化する。ＭＮＫは、Ｓｅｒ／Ｔｈｒキナーゼのサブファミリーであり、系統学的にCa^{2+}／カルモジュリン依存性キナーゼ（ＣａＭＫ）と考えられている。ＭＮＫは、増殖因子刺激Ｒａｓ／細胞外シグナル調節キナーゼ経路及びストレス誘発性ｐ３８経路によるリン酸化を介して活性化される。

【０５７７】

侵害受容器感作は、マイトジェン活性化プロテインキナーゼ（ＭＡＰＫ）経路の機構的標的化を介して活性依存性ｍＲＮＡ翻訳を阻害することによって遮断され得る。ＭＡＰＫ経路は、真核生物翻訳開始因子（ｅＩＦ）４Ｆ複合体にシグナル伝達して、侵害受容器の感作を調節する。本明細書に開示されるＭＮＫ阻害剤は、ＭＡＰＫ経路を遮断し、それによって侵害受容器の感作を減少させ、神経因性疼痛に対する治療効果を達成することができる。

【０５７８】

したがって、本開示は、有効量の本明細書に開示されるＭＮＫ阻害剤を投与することによって、神経因性疼痛を治療する方法、又は神経因性疼痛を治療するための本明細書に開示される治療の使用に関する。

【０５７９】

本開示はまた、有効量の本明細書に開示されるＭＮＫ阻害剤を投与することによって、患者におけるｅＩＦ４Ｅリン酸化部位を阻害することにおける、本明細書に開示される方法又は治療の使用に関する。このような方法は、神経因性疼痛の治療をもたらし得る。

【０５８０】

本開示の実施形態は、宿主種における神経因性疼痛のモジュレーターとして有用である。宿主種又は患者は、任意の哺乳動物種、例えば、霊長類種、特にヒトであり得る。いくつかの実施形態では、宿主種は、げっ歯類（例えば、マウス、ラット、及びハムスター）、ウサギ、ウマ、ウシ、イヌ、ネコなどである。動物モデルは、ヒト疾患の治療のためのモデルを提供する実験的研究のために興味深い。いくつかの実施形態では、宿主種は、ウマである。いくつかの実施形態では、宿主種は、イヌである。いくつかの実施形態では、宿主種は、ネコである。いくつかの実施形態では、宿主種は、家畜（例えば、ウシ、ヒツジ、ヤギ、ニワトリ、ブタ、ウマ、ロバなど）である。

【０５８１】
ウイルス感染は、侵害受容器と直接相互作用してウイルス誘発性疼痛を生じることが知られている１型インターフェロンのレベルを増加させる。この疼痛は、活動性ウイルス感染の急性期又は最初のウイルス感染から１カ月若しくは２カ月以内、及び最初のウイルス感染から少なくとも２カ月後の長期又は慢性期の両方において、本開示のＭＮＫ阻害剤を投与することによって減少又は緩和され得る。いくつかの実施形態では、ウイルス誘発性疼痛のための投与は、神経因性疼痛のための投与と同様であり得る。
【０５８２】
狼瘡は、様々な体組織及び臓器のいずれかに対する自己免疫反応によって特徴付けられ、過剰量の１型インターフェロン及び他の炎症性分子によっても特徴付けられ、したがって、本開示のＭＮＫ阻害剤を投与することによって治療され得る。
【０５８３】
ＣＯＶＩＤ１９関連のＡＲＤＳは、同様に、本開示のＭＮＫ阻害剤を投与することによって減少され得る炎症分子の過剰産生によって特徴付けられる。
【０５８４】
アルツハイマー疾患は、細胞内神経原線維変化、細胞外プラーク、及びニューロン細胞死の増加を特徴とし、ニューロンの喪失をもたらす。神経原線維変化は、典型的には凝集タウから形成され、一方、細胞外プラークは、典型的にはβアミロイドから形成される。神経原線維濃縮体に見られるタウは過剰リン酸化される。本開示のＭＮＫ阻害剤は、タウ過剰リン酸化を妨害することによって、かかる濃縮体の形成を妨害し、アルツハイマー病の症状を緩和するか、又はその進行を遅延させ得る。タウの過剰リン酸化又は不適切なリン酸化から生じる他の疾患及び障害は、本開示のＭＮＫ阻害剤を使用して同様に治療又は予防され得る。
【０５８５】
ハンチントン病は、ハンチンチン遺伝子におけるＣＡＧ反復の存在に関連する脳内の神経細胞の不治の破壊を特徴とする。これらの変異は、ＭＮＫを不適切に活性化し得るＥＲＫ経路における様々な異常を引き起こす。したがって、本開示のＭＮＫ阻害剤は、ハンチントン病患者におけるＭＮＫ活性化の負の効果のいくつかと対峙することができ、結果として、病気の１つ以上の症状を緩和するか、又は病気の進行を遅らせることができる。
【０５８６】
時に食事誘発性肥満とも呼ばれる高脂肪誘発性肥満は、ｅＩＦ４Ｅのリン酸化に関連する。したがって、本開示のＭＮＫ阻害剤は、高脂肪誘発性肥満を低減するか、又は更なる肥満の発症を予防し得る。
【０５８７】
ＮＡＦＬＤはまた、肥満ｅＩＦ４Ｅのリン酸化にも関連し、本開示のＭＮＫ阻害剤を使用して予防又は治療し得る。
【０５８８】
脆性Ｘ症候群は、Ｆｍｒ１遺伝子のエピジェネティックなサイレンシングを誘発する変異から生じる。Ｆｍｒ１のサイレンシングは、ｅＩＦ４ＥをリンＭＮＫの活性化を含む、マイトジェン活性化プロテインキナーゼ（ＭＡＰＫ）経路の活性の増加をもたらす。ｅＩＦ４Ｅの過剰なリン酸化は、脆性Ｘ症候群に関連する認知及び行動の欠陥に直接関与している。したがって、本開示のＭＮＫ阻害剤は、特に患者の生涯の初期に投与された場合、脆性Ｘ症候群に関連する行動障害の認知のうちの１つ以上の発症を改善又は予防し得る。
【０５８９】
本開示の実施形態はまた、マイトジェン活性化タンパク質キナーゼ相互作用キナーゼ（ＭＮＫ）活性によって引き起こされ、媒介され、及び／又は調節される疾患の予防的若しくは治療的治療及び／又はモニタリングのための、構造（Ｉ）若しくは（ＩＩ）による化合物及び／又はその生理学的に許容される塩の使用に関する。更に、本開示の実施形態は、疾患の予防的若しくは治療的治療及び／又はモニタリングのための医薬の製造のための

、構造（Ｉ）若しくは（ＩＩ）による化合物及び／又はその生理学的に許容される塩の使用に関する。特定の実施形態は、予防的又は治療的治療のための医薬の製造のための、構造（Ｉ）若しくは（ＩＩ）による化合物又はその生理学的に許容される塩の使用である。

【０５９０】

本明細書に開示されるＭＮＫ阻害剤は、単回用量又は複数回用量として投与されてもよい。例えば、複数回用量が投与される場合、それらは、２４時間当たり３回、２４時間当たり２回、２４時間当たり１回、１日おきに１回、３日ごとに１回、４日ごとに１回、週当たり１回、週当たり２回、又は週当たり３回の間隔で投与され得る。ＭＮＫ阻害剤はまた、例えば、連続ポンプを介して、連続的に送達され得る。投与スケジュールは、投与される用量、疾患の重症度、治療に対する応答、及び他の因子、又はそれらの任意の組み合わせに依存し得る。

【０５９１】

用量は、任意の有効量であり得る。しかしながら、特定の例では、用量は、２５ｍｇ、５０ｍｇ、１００ｍｇ、２００ｍｇ、又は５００ｍｇであり得る。

【０５９２】

初回用量はその後の用量より多くてもよく、又は全ての用量が同じであってもよい。用量は、投与スケジュール、疾患の重症度、治療に対する応答、及び他の因子、又はそれらの任意の組み合わせに依存し得る。ＭＮＫ阻害剤は、１週間、２週間、３週間、４週間、１カ月、２カ月、３カ月、４カ月、５カ月、６カ月、７カ月、８カ月、９カ月、１０カ月、１１カ月、１年、２年又は３年の期間にわたって投与することができる。投与期間は、疾患の重症度、治療に対する応答、及び他の因子、又はそれらの任意の組み合わせに依存し得る。

【０５９３】

例えば、患者が治療に応答するときは、同じ用量についてのより少ない頻度の投与スケジュールが採用され得る。あるいは、投与スケジュールは不変のままであってもよいが、患者が治療に応答するときは用量を減少させてもよい。

【０５９４】

別の例として、治療に良好に応答し、神経因性疼痛をほとんど又は全く有さない患者、又は神経因性疼痛の発症を回避するための予防的手段としてＭＮＫ阻害剤を投与されている患者は、低用量のＭＮＫ阻害剤のみを投与されてもよく、及び／又はより少ない頻度の投与スケジュールを有してもよい。あるいは、神経因性疼痛の発症を回避するための予防的手段としてＭＮＫ阻害剤を投与されている患者は、通常若しくは高用量を投与されてもよく、又は頻繁な投与スケジュールを有してもよいが、神経因性疼痛が発症する可能性が最も高い１～６カ月などの限られた期間のみとし得る。

【０５９５】

本開示によるＭＮＫ阻害剤は、別のＭＮＫ阻害剤又はＭＮＫ阻害剤ではない治療剤、特に別の疼痛治療剤、アルツハイマー病治療剤、ハンチントン病治療剤、脆性Ｘ症候群治療剤、狼瘡治療剤、ＣＯＶＩＤ１９関連のＡＲＤＳ治療剤、ＮＡＦＬＤ治療剤、又は体重減少若しくは他の肥満関連の治療剤を含む、追加の治療剤と併せて投与され得る。好適な追加の治療薬としては、小分子及び生物製剤の両方が挙げられる。ＭＮＫ阻害剤は、追加の治療剤の任意の組み合わせとともに投与することができる。

【０５９６】

例えば、本開示のＭＮＫ阻害剤は、１つ以上のオピオイドとともに投与され得る。好適なオピオイドとしては、モルヒネ、アヘン、ヒドロモルホン、ニコモルヒネ、オキシコドン、ジヒドロコデイン、ジアモルヒネ、パパベレタム、コデイン、フェニルピペリジン誘導体、ケトベミドン、ペチジン、フェンタニル、ペチジン、ジフェニルプロピルアミン誘導体、ピリトラミド、デキストロプロポキシフェン、ベジトラミド、メタドン、デキストロプロポキシフェン、ベンゾモルファン誘導体、ペンタゾシン、フェナゾシン、オリパビン誘導体、ブプレノルフィン、エトルフィン、オリパビン誘導体、モルフィナン誘導体、ブトルファノール、ナルブフィン、チリジン、トラマドール及びデゾシン、並びにそれら

の任意の組み合わせが挙げられる。

【０５９７】

別の例としては、本開示のＭＮＫ阻害剤は、１つ以上のガバペンチノイドとともに投与され得る。好適なガバペンチノイドとしては、ガバペンチン及びプレガバリン、並びにガバペンチンプロドラッグ、ガバペンチンエナカルビル、及びそれらの任意の組み合わせが挙げられる。

【０５９８】

更なる例として、本開示のＭＮＫ阻害剤は、１つ以上の他の小分子疼痛治療薬とともに投与され得る。好適な他の低分子疼痛治療薬としては、サリチル酸塩、例えばアスピリン（アセチルサルチル酸）、ジフルニサル及びサルサレート、プロピオン酸誘導体（イブプロフェン、デクスイブプロフェン、ナプロフェン、フェノプロフェン、ケトプロフェン、デクスケトプロフェン、フルルビプロフェン、オキサプロジン、ロキソプロフェン）、酢酸誘導体（インドメタシン、トルメチン、スリンダク、エトドラク、ケトロラク、ジクロフェナック、ナブメトン）、エノール酸（オキシカム）誘導体（ピロキシカム、メロキシカム、テノキシカム、ドロキシカム、ロルノキシカム、イソキシカム）、フェナム酸誘導体又は「フェナメート」（メフェナム酸、メクロフェナム酸、フルフェナム酸、トルフェナム酸）、選択的ＣＯＸ－２阻害剤（セレコキシブ、ロフェコキシブ、バルデコキシブ、パレコキシブ、ルミラコキシブ、エトリコキシブ、フィロコキシブ）、スルホンアニリド、例えばニメスリド、及びある範囲の他の化合物（リコフェロン、リジンクロニキシネート、ヒペルフォリン、ゴマノハグサ）、並びにそれらの任意の組み合わせが挙げられる。

【０５９９】

別の鎮痛剤とともに投与される場合、本開示によるＭＮＫ阻害剤は、他の鎮痛剤の用量若しくは投与頻度の減少、又は他の治療剤が投与される総時間の減少を可能にし得る。このような投与スケジュールは、追加の疼痛治療薬がオピオイドなどの嗜癖性である場合に特に有益であり得る。

【０６００】

別の例として、本開示によるＭＮＫ阻害剤は、抗ウイルス治療剤又は抗１型インターフェロン治療剤、例えば、アバカビル、アシクロビル（アシクロビル）、アデフォビル、アマンタジン、アンプリゲン、アンプレナビル（アゲネラーゼ）、アミフェノビル（アルビドール）、アタザナビル、アトリプラ、バロキサビルマルボキシル（キソフルザ）、ビクタリビ、ボセプレビル、ブレビルチド、シドフォビル、コビシスタット（タイボスト）、コンビビル、ダクラタスビル（ダクルインザ）、ダルナビル、デラビルジン、デスコビー、ジダノシン、ドコサノール、ドルテグラビル、

【０６０１】

ドラビリン（ピフェルトロ）、エドキシジン、エファビレンツ、エルビテグラビル、エムトリシタビン、エンフビルチド、エンテカビル、エトラビリン（インテレンス）、ファムシクロビル、フォミビルセン、フォサンプレナビル、フォスカルネット、

【０６０２】

ガンシクロビア（サイトベン）、イバシタビン、イバリズマブ（トロガルゾ）、イドクスウリジン、イミキモド、

【０６０３】

イムノビル、インジナビル、ラミブジン、レテルモビル（プレビミス）、ロピナビル、ロビリド、マラビロク、メチサゾン、モロキシジン、ネルフィナビル、ネビラピン、ネクサビル（クタプレッシン）、ノルビル、オセルタミビル（タミフル）、ペンシクロビル、ペラミビル、ペンシクロビル、ペラミビル（ラピバブ）、プレコナリル、ポドフィロトキシン、ラルテグラビル、レムデシビル、リバビリン、リルピビリン（エドゥラント）、リルピビリン、リマンタジン、リトナビル、サキナビル、シメプレビル（オリシオ）、ソホスブビル、スタブジン、タリバビリン（ビラミジン）、テラプレビル、テルビブジン（チゼカ）、テノホビルアラフェナミド、テノホビルジソプロキシル、チプラナビル、トリフルリジン、トリジビル、トロマンタジン、トルバド、アミフェノビル、バラシクロビル（

バルトレックス）、バルガンシクロビル（バルサイト）、ビクリビロク、ビダラビン、ザルシタビン、ザナミビル（レレンツァ）、又はジドブジンであり得る。

【０６０４】

別の例として、本開示のＭＮＫ阻害剤は、アデュカヌマブ（Ａｄｕｈｅｌｍ）、ドネペジル（Ａｒｉｃｅｐｔ）、リバスチグミン（Ｅｘｅｌｏｎ）、ガランタミン（Ｒａｚａｄｙｎｅ）、メマンチン（Ｎａｍｅｎｄａ）、ドネペジルとメマンチンの組み合わせ（Ｎａｍｚａｒｉｃ）、又はスボレキサント（Ｂｅｌｓｏｍｒａ）などのアルツハイマー病又は他のｔａｕ関連疾患治療剤とともに投与され得る。

【０６０５】

更に別の例として、本開示のＭＮＫ阻害剤は、メトホルミン、オルリスタット（Ｘｅｎｉｃａｌ又はＡｌｌｉ）、フェンテルミン－トピラメート（Ｑｓｙｍｉａ）、ナルトレキソン・ブプロピオン（Ｃｏｎｔｒａｖｅ）、リラグルチド（Ｓａｘｅｎｄａ）、セマグルチド（Ｗｅｇｏｖｙ）、フェンテルミン、ベンズフェタミン、ジエチルプロピオン、又はフェンジメトラジンなどの体重減少又は他の肥満関連治療薬又はＮＡＦＬＤ治療薬とともに投与されてもよい。

【０６０６】

別の例として、本開示のＭＮＫ阻害剤は、テトラベナジン（Ｘｅｎａｚｉｎｅ）、デュテトラベナジン（Ａｕｓｔｅｄｏ）、アラペリドール（Ｈａｌｄｏｌ）、フルフェナジン、リスペリドン（Ｒｉｓｐｅｒｄａｌ）、オランザピン（Ｚｙｐｒｅｘａ）、クエチアピン（Ｓｅｒｏｑｕｅｌ）、アマンタジン（ＧｏｃｏｖｒｉＥＲ、ＯｓｍｏｌｅｘＥＲ）、レベチラセタム（Ｋｅｐｐｒａ、ＥｌｅｐｓｉａＸＲ、Ｓｐｒｉｔａｍ）、クロナゼパム（Ｋｌｏｎｏｐｉｎ）、シタロプラム（Ｃｅｌｅｘａ）、エスシタロプラム（Ｌｅｘａｐｒｏ）、フルオキセチン（Ｐｒｏｚａｃ、Ｓａｒａｆｅｍ）、セルトラリン（Ｚｏｌｏｆｔ）、ジバルプロエクス（Ｄｅｐａｋｏｔｅ）、カルバマゼピン（Ｃａｒｂａｔｒｏｌ、Ｅｐｉｔｏｌ）、又はラモトリギン（Ｌａｍｉｃｔａｌ）などのハンチントン病治療剤とともに投与されてもよい。

【０６０７】

別の例として、本開示のＭＮＫ阻害剤は、セルトラリン（Ｚｏｌｏｆｔ）、メトホルミン、カンナビジオール、アカンプロサート、ロバスタチン、ミノサイクリン、他の気分安定剤、他の抗不安薬、又は他の抗うつ剤などの脆性Ｘ症候群治療薬とともに投与されてもよい。

【０６０８】

別の例として、本開示のＭＮＫ阻害剤は、抗ウイルス治療薬、ステロイド、抗炎症薬、又はＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２抗体などのＣＯＶＩＤ　１９　ＡＲＤＳ治療剤とともに投与され得る。

【０６０９】

本明細書に開示される薬剤又は他の適切な薬剤は、治療される症状に応じて投与される。したがって、いくつかの実施形態では、本開示の１つ以上の化合物は、他の薬剤と同時投与される。併用療法で使用される場合、本明細書に記載の化合物は、第２の薬剤と同時に又は別々に投与される。この併用投与は、同じ剤形での２つ以上の薬剤の同時投与、別々の剤形での同時投与、及び別々の投与を含むことができる。すなわち、本明細書中に記載される化合物及び任意の更なる薬剤（例えば、抗炎症剤、疼痛抑制剤など）は、同じ投薬形態で一緒に製剤化され得、そして同時に投与され得る。あるいは、本開示の化合物及び追加の薬剤を同時に投与することができ、ここで、両方の薬剤は別々の製剤中に存在する。別の代替法では、本開示の化合物を投与した直後に追加の薬剤を投与することができ、又はその逆も可能である。別個の投与プロトコルのいくつかの実施形態では、本開示の化合物及び追加の薬剤は、数分離して、又は数時間離して、又は数日離して投与される。いくつかの実施形態では、構造（Ｉ）又は（ＩＩ）の化合物は、単剤療法として投与される。

【０６１０】

本開示の実施形態の方法は、インビトロ又はインビボのいずれかで行うことができる。構造（Ｉ）又は（ＩＩ）の化合物による治療に対する特定の患者、対象、又は細胞の感受性は、研究又は臨床適用の過程であるかどうかにかかわらず、インビトロ試験によって具体的に決定することができる。

【実施例】

【０６１１】

以下の手順を利用して、化合物をＭＮＫ阻害剤として評価及び選択することができる。

【０６１２】

本明細書に記載されるＭＮＫ阻害剤がＭＮＫ１の活性を阻害する能力を、昆虫細胞において発現される組換え全長ヒトキナーゼＭＮＫ１を使用して試験した。放射活性アッセイでは、試験化合物をＭＮＫ１キナーゼ、基質、補因子、及び放射性同位体標識ＡＴＰとインキュベートし、基質リン酸化の程度に基づいて％キナーゼ活性を決定する。IC_{50}データを表４に提供する。

【０６１３】

本明細書に記載されるＭＮＫ阻害剤がＭＮＫ２の活性を阻害する能力を、昆虫細胞において発現される組換え全長ヒトキナーゼＭＮＫ２を使用して試験した。追加の詳細は、上記のパラグラフに提供される。

【０６１４】

ヒト胎児腎臓（ｈｕｍａｎ　ｅｍｂｒｙｏｎｉｃ　ｋｉｄｎｅｙ、ＨＥＫ）２９３細胞株におけるセリン２０９でのｅＩＦ４Ｅリン酸化を阻害する本明細書に記載のＭＮＫ阻害剤の能力を、細胞を化合物に２時間曝露し、次いで、蛍光プレートリーダーでリン酸化特異的抗体を用いてｅＩＦ４Ｅリン酸化を測定することによって、試験した。IC_{50}データを表４に提供する。これらの実験は、９６ウェルプレート上にプレーティングしたＨＥＫ－２９３細胞を用いて行った。処理後、細胞を氷冷メタノールで１０分間固定し、次いで、１×リン酸緩衝生理食塩水（ｐｈｏｓｐｈａｔｅ　ｂｕｆｆｅｒｅｄ　ｓａｌｉｎｅ、ＰＢＳ）で洗浄し、ＰＢＳ中で調製した１０％正常ヤギ血清中の０．０２％Ｔｒｉｔｏｎ（登録商標）　Ｘ－１００で透過処理した。一次抗体を、１：２０００の濃度希釈で一晩適用した（Ｃｅｌｌ　Ｓｉｇｎａｌｉｎｇ　ａｂ７６２５６からのｐ－ｅＩＦ４Ｅ抗体）。洗浄後、細胞をａｌｅｘａ－ｆｌｕｏｒ　４８８にコンジュゲートした二次抗体に曝露し、次いでＳｙｎｇｅｒｇｙ　ＨＴＸプレートリーダーで可視化した。ｐ－ｅＩＦ４Ｅの蛍光を測定し、全ＤＡＰＩ蛍光に対して正規化して、各ウェルにおけるｅＩＦ４Ｅリン酸化のパーセンテージを決定した。データをＧｒａｐｈｐａｄ　Ｐｒｉｓｍ　Ｖ８でプロットして、濃度－応答効果を決定し、IC_{50}値を計算した。IC_{50}データを表４に提供する。

【０６１５】

生物学的データ

【表４－１】

表４

化合物	MNK1(nM)	MNK2(nM)	HEK293 細胞(nM)
4ET-01-009	13.1	0.8	3.6
4ET-01-012	27.9	3.0	57.1
4ET-01-015	30.9	2.6	3.9
4ET-01-016	33.0	3.5	8.9
4ET-01-017	69.2	7.9	41.6
4ET-01-018	41.8	4.1	4.1
4ET-01-019	43.9	4.2	4.9
4ET-01-020	36.0	3.0	4.3
4ET-01-023	63.8	3.0	36.7
4ET-01-025	73.3	5.5	4.4
rac-4ET-01-027	35.2	1.6	12.6
4ET-01-027 のエナチオマー1	73.4	2.4	11.6
4ET-01-027 のエナチオマー2	177.0	9.7	25.4
4ET-01-030	48.0	2.3	9.9
4ET-01-036	48.4	3.5	52.2
4ET-01-039	96.6	4.4	9.7
4ET-01-035	22.7	1.8	0.9
4ET-01-038	66.2	4.2	6.0
4ET-01-042	16.5	2.0	0.8
4ET-01-051	58.6	3.1	7.3
4ET-03-040	38.6	2.0	27.4
4ET-03-043	44.9	1.7	0.9
4ET-03-045	130.8	12.1	17.7
4ET-03-046	49.8	1.7	6.4
4ET-03-047	ND	ND	ND
4ET-03-048	144.9	5.2	6.1
4ET-03-049	80.0	2.8	110.5
4ET-03-053	214.9	20.9	10.1
4ET-03-055	126.7	29.5	44.0
4ET-03-056	51.8	3.5	11.1

【表４－２】

化合物	MNK1(nM)	MNK2(nM)	HEK293 細胞(nM)
4ET-03-057	61.6	3.4	8.7
4ET-03-060	31.0	1.7	6.5
4ET-03-061	36.2	1.7	5.2
4ET-03-068	25.3	1.5	3.4
4ET-03-074	45.9	3.1	11.3
4ET-03-076	37.5	12.2	ND
4ET-03-081	30.3	10.1	ND

ND:未決定

【０６１６】

実施例１：血液脳関門透過性

本開示の様々なＭＮＫ阻害剤及び比較としてのｅＦＴ５０８に対する血液脳関門の透過性を、インビトロ薬物及び代謝薬物動態（ｄｒｕｇ　ａｎｄ　ｍｅｔａｂｏｌｉｓｍ　ｐｈａｒｍａｃｏｋｉｎｅｔｉｃ、ＤＭＰＫ）試験を用いて評価した。特に、この試験は、排出タンパク質Ｐ－ｇｐをコードするＭＤＲ１遺伝子（ＡＢＣＢ１）を発現するメイディン・ダービー・イヌ腎臓（Ｍａｄｉｎ　Ｄａｒｂｙ　Ｃａｎｉｎｅ　Ｋｉｄｎｅｙ、ＭＤＣＫ）細胞において行った。ＭＤＣＫ－ＭＤＲ１は、ヒトＭＤＲ１遺伝子の過剰発現を伴う、ＭＤＣＫ細胞に由来する安定なトランスフェクト細胞株である。ＭＤＣＫ－ＭＤＲ１透過性は脳曝露とよく相関するため、血液脳関門透過の予測因子としてしばしば利用される。アッセイにおいて、試験化合物を５ｕＭで評価し、２回の実験の平均をＰａｐｐ　Ａ－Ｂ及びＰａｐｐ　Ｂ－Ａについて報告した。ＬＣ－ＭＳ／ＭＳを用いて分析を行った。見かけの透過性（Ｐａｐｐ）値は、以下の式を用いて計算される。Ｐａｐｐ＝（ｄＱ／ｄｔ）／Ａ／C_0（式中、ｄＱ／ｄｔは細胞単層を横切って輸送される試験化合物の量の初期速度であり、Ａはフィルター膜の表面積であり、C_0は試験化合物の初期濃度であり、ＬＣ－ＭＳ／ＭＳによる４点較正曲線を用いて各方向について計算される）。２つの方向性の輸送間の正味のフラックス比を、以下の式によって計算した。比＝Ｐａｐｐ，Ｂ－Ａ／Ｐａｐｐ，Ａ－Ｂ（式中、Ｐａｐｐ，Ｂ－Ａ及びＰａｐｐ，Ａ－Ｂは、各々、細胞単層の基底側から頂端側及び頂端側から基底側への試験化合物の見かけの透過性を表す）。結果を表５に提示する。

【表５】

表５

化合物	P_{app}A-Bx10^{-6}cm/s#	P_{app}B-Ax10^{-6}cm/s*#	流出比 (比 B-A/A-B)
4ET-01-015	49.2	51.4	1.0
4ET-01-016	48.6	46.5	1.0
4ET-01-017	29.0	47.2	1.6
4ET-01-018	50.8	66.7	1.3
4ET-01-019	43.9	71.9	1.6
4ET-01-020	46.7	70.7	1.5
4ET-01-022	45.5	52.0	1.1
4ET-01-023	1.6	7.5	4.7
4ET-01-025	28.3	73.9	2.6
rac-4ET-01-027	52.9	62.1	1.2
4ET-01-030	52.6	52.1	1.0
4ET-01-035	52.0	59.1	1.1
4ET-01-036	12.5	55.0	4.4
4ET-01-038	46.5	54.9	1.2
4ET-01-039	26.4	44.7	1.7
4ET-01-042	50.4	68.9	1.4
4ET-01-051	22.7	52.4	2.3
4ET-03-040	0.6	1.6	2.4
4ET-03-043	27.4	56.3	2.1
4ET-03-049	0.3	0.7	2.1
4ET-03-053	63.3	68.1	1.1
4ET-03-055	3.0	57.6	19.0
4ET-03-056	0.5	15.9	31.8
4ET-03-057	0.3	1.1	4.2
4ET-03-068	18.7	71.0	3.8
4ET-03-074	7.6	58.1	7.6
4ET-03-081	17.1	23.4	1.4

#頂端側から基底側への輸送、*#基底側から頂端側への輸送。

【０６１７】

実施例２：肝ミクロソームの安定性

本開示のＭＮＫ阻害剤及び比較としてのｅＦＴ５０８の肝臓ミクロソーム安定度を試験して、げっ歯類及びヒトの両方の肝臓ミクロソームにおける半減期（Ｔ１／２）及び固有クリアランス（ＣＬｉｎｔ）を評価した。インビトロ肝ミクロソームアッセイからのＴ１／２及びＣＬｉｎｔを使用して、肝臓における代謝速度を予測する。肝ミクロソームによって急速に代謝される化合物は、限定された全身曝露及び乏しい経口生物学的利用能を有すると予測される。結果を表６に提示する。

【表６】

表６

化合物	マウス肝ミクロソーム $t_{1/2}$ (分)
4ET-01-015	311
4ET-01-016	679
4ET-01-017	261
4ET-01-018	51.2
4ET-01-019	252
4ET-01-020	47.6
4ET-01-022	20.0
4ET-01-023	99.0
4ET-01-025	52.8
4ET-01-027	66.4
4ET-01-030	449
4ET-01-035	81.9
4ET-01-036	168
4ET-01-038	198
4ET-01-039	227
4ET-01-042	113
4ET-01-051	835
4ET-03-040	77
4ET-03-043	201
4ET-03-044	163
4ET-03-049	146
4ET-03-053	228
4ET-03-056	177
4ET-03-057	219
4ET-03-068	296
4ET-03-074	112
4ET-03-081	74.2

$t_{1/2}$=半減期(式中、$t_{1/2}$は0.693/スロープに等しい)、CL_{int}=内因性肝クリアランス(uL/分/mg)(式中、CL_{int}は$0.693/(t_{1/2}\times C_{mp})$に等しい)、$C_{mp}$=ミクロソームタンパク質濃度(mg/mL)。

【０６１８】

実施例３：ＩＶ及びＰＯ投薬を伴うＣＤ－１雄マウスにおける４ＥＴ－０３－０５３のＰＫ研究

マウスにおいて、１．５ｍｇ／ｋｇでのＩＶ投与後、血漿中濃度は多フェーズ様式で減少し、７０８ｎｇ／ｍＬの初期濃度（Ｃｏ）及び投与後２４時間で５．２９ｎｇ／ｍＬの最終測定可能濃度（Ｃｌａｓｔ）であった。この化合物は、１９．３ｍＬ／分／ｋｇの低い全身クリアランス（ＣＬｐ）及び５．６３Ｌ／ｋｇの高い定常状態分布容積（Ｖｓｓ）を示し、中程度の代謝及び広範な組織分布を示唆した。全身曝露（ＡＵＣｉｎｆ）は１．３２４ｈ＊ｕｇ／ｍＬであり、最終半減期（ｔ１／２）は６．１７時間であった。

【０６１９】

１０ｍｇ／ｋｇのマウスへの経口投与後、化合物は、３０分以内に８０７ｎｇ／ｍＬの平均ピーク血漿中濃度（Ｃｍａｘ）を示した。その後、その血漿中濃度はほぼ単相的に低下し、最終測定可能濃度は２４時間で３３．２ｎｇ／ｍＬ、最終半減期（ｔ１／２）は５

．１４時間であった。全身曝露（ＡＵＣｉｎｆ）は６．６２ｈ＊ｕｇ／ｍＬであり、経口バイオアベイラビリティは７５％であった。結果を表７及び８に提示する。表７に提示される結果に関して、最初の動物は、３ｍｇ／ｋｇでのゆっくりとしたＩＶ注射の直後に死亡した。その後、用量レベルを１．５ｍｇ／ｋｇに減少させた。投薬直後、全ての動物は横向きに横たわり、約１分間激しい呼吸で動かずにいた。その後、約２分間ケージの周りを歩き回ることが困難であり、１５分後に正常に見えた。

【表７－１】

表７．10% DMI:15% EtOH:35% PG:40%N5 中での 1.5mg/mL の 4ET-03-053 の IV 投与*

動物の数	$t_{1/2}$(時間)	C_o (ng/mL)	T_{last}(時間)	C_{last} (ng/mL)	AUC_{last} (時間*ng/mL)
1	5.99	820	24.0	6.17	1482
2	6.26	713	24.0	5.21	1304
3	6.27	591	24.0	4.50	1049
平均 (n=3)	**6.17**	**708**	**24.0**	**5.29**	**1278**
SD	0.160	114	0	0.838	218
%CV	2.59	16.2	0	15.8	17.0

【表７－２】

表７（続き）

動物の数	AUC_{inf} (時間*ng/mL)	Vss(L/kg)	AUC_{inf}/D (時間*mg/mL)	MRT_{inf} (時間)	CLp (mL/分/kg)
1	1534	4.82	1023	4.93	16.3
2	1350	5.21	900	4.69	18.5
3	1089	6.85	726	4.97	23.0
平均 (n=3)	**1324**	**5.63**	**883**	**4.87**	**19.3**
SD	224	1.08	149	0.153	3.39
%CV	16.9	19.1	16.9	4.93	17.6

*DMI:ジメチルイソソルビド、EtOH:エタノール、PG:プロピレングリコール、NS:生理食塩水。

【０６２０】

表８に提示される結果に関して、投薬直後に異常な臨床症状はなかった。動物は、投薬後約３０分から２時間まで、呼吸が増加し、目が斜視するケージの中で腹側に横たわっていることが見出された。全ては、投薬の約４時間後に正常な挙動を示した。

【表８－１】

表８．10% DMA/PG 中の 4ET-03-053 の 10mg/mL の PO 投与*

動物の数	$t_{1/2}$(時間)	T_{max}(時間)	C_{max} (ng/mL)	$C_{max/D}$ (kg/kL)	T_{last} (時間)	C_{last} (ng/mL)
1	5.24	0.500	934	93.4	24.0	33.4
2	5.07	0.500	854	85.4	24.0	37.6
3	5.11	0.500	632	63.2	24.0	28.7
平均 (n=3)	**5.14**	**0.500**	**807**	**80.7**	**24.0**	**33.2**
SD	0.092	0.00	156	15.6	0.00	4.45
%CV	1.80	0.00	19.4	19.4	0.00	13.4

【表８－２】

動物の数	AUC_{last} (時間*ng/mL)	AUC_{inf} (時間*ng/mL)	AUC_{inf}/D (時間*kg/kL)	MRT_{inf}(時間)	F(%)
1	6422	6674	667	6.70	75.6
2	7266	7539	754	6.81	85.4
3	5433	5644	564	6.86	63.9
平均 (n=3)	**6374**	**6619**	**662**	**6.79**	**75.0**
SD	917	949	94.9	0.080	10.7
%CV	14.4	14.3	14.3	1.18	14.3

*DMA:ジメチルアセトアミド、PG:プロピレングリコール。

【０６２１】

マウスにおいて、４ＥＴ－０３－０５３は、以下の表９に示される投薬後２時間で０．０３９（Ｂ：Ｐ比＝０．０３９）の脳対血漿比を有する。

【表９】

表９．雄CD1マウスの血漿及び脳組織。

マトリックス	血漿又は組織ホモジネート中濃度 (ng/mL) n=3			平均 (ng/mL)	平均組織 (ng/g)	SD (ng/mL)	CV (%)	平均組織/血漿中濃度比
血漿	488	584	661	578	N/A	86.7	15.0	N/A
脳	4.61	5.89	6.41	5.64	22.5	0.926	16.4	0.039

N/A=該当なし

【０６２２】

実施例４：ＩＶ及びＰＯ投薬を伴う雄Ｓｐｒａｇｕｅ　Ｄａｗｌｅｙ（ＳＤ）ラットにおける４ＥＴ－０３－０５３のＰＫ研究

ラットにおいて、１ｍｇ／ｋｇのＩＶ投薬で、血漿中濃度は多フェーズ様式で減少し、投与後２４時間で７．７３ｕｇ／ｍＬの高い初期濃度（Ｃｏ）及び３５０ｎｇ／ｍＬの最終測定可能濃度（Ｃｌａｓｔ）であった。化合物は、０．３３ｍＬ／ｍｉｎ／ｋｇの低い全身クリアランス（ＣＬｐ）及び０．１５Ｌ／ｋｇの低い定常状態分布容積（Ｖｓｓ）を示し、顕著でない代謝及びマイナーな組織分布を示唆した。全身曝露（ＡＵＣｉｎｆ）は５１．５ｈ＊ｕｇ／ｍＬであり、最終半減期（ｔ１／２）は６．３６時間であった。結果を表１０に提示する。２匹目の動物は、ゆっくりとしたＩＶ注射の直後に死亡した。代替ラットを投与した。投薬直後、全ての動物は横向きに横たわり、約１０分間激しい呼吸で動かずにいた。その後、全員が依然として横／腹側に１時間横たわっていた。１～８時間の間に定期的に横たわってケージを探索した。８時間後に全て正常に見えた。

【表１０－１】

表１０．10%DMI:15%EtOH:35%PG:40%N5 中の 1mg/mL の 4ET-03-053 の IV 投与

動物の数	$t_{1/2}$(時間)	C_o (ng/mL)	T_{last}(時間)	C_{last} (ng/mL)	AUC_{last} (時間*ng/mL)
1	6.19	7726	24.0	336	50110
2	6.63	8106	24.0	411	51112
3	6.19	7353	24.0	302	43568
平均 (n=3)	**6.36**	**7728**	**24.0**	**350**	**48263**
SD	0.281	377	0.00	55.8	4097
%CV	4.43	437	0.00	15.9	8.49

【表１０－２】

表１０（続き）

動物の数	AUCinf (時間*ng/mL)	Vss (L/kg)	AUCinf/D (時間*kg/kL)	MRTinf (時間)	CLp (mL/分/kg)
1	53103	0.136	53103	7.24	0.314
2	55049	0.145	55049	7.97	0.303
3	46264	0.161	46264	7.44	0.360
平均(n=3)	**51472**	**0.147**	**51472**	**7.55**	**0.326**
SD	4614	0.0124	4614	0.376	0.0305
%CV	8.96	8.42	8.96	4.98	9.37

【０６２３】

１０ｍｇ／ｋｇのラットへの経口投与後、化合物は、３０分以内に、１７．５ｕｇ／ｍＬの最高ピーク血漿中濃度（Ｃｍａｘ）に急速に達した。その後、その血漿中濃度はほぼ単相的に低下し、２４時間で２．６２ｕｇ／ｍＬの最終測定可能濃度、最終半減期（ｔ１／２）は９．１０時間であった。全身曝露（ＡＵＣｉｎｆ）は２２１ｈ＊ｕｇ／ｍＬであり、経口バイオアベイラビリティは４２．９％であった。結果を表１１に提示する。投薬直後に異常な臨床症状はなかった。動物は、投薬後約３０分から４時間まで、呼吸が増加し、目が斜視するケージの中で腹側に横たわっていることが見出された。全ての動物は、投薬後４～８時間の間にケージの探索を開始し、約８時間で正常に見えた。

【表１１－１】

表１１．10% DMA/PG 中の SD ラットへの 4ET-03-053 の 10mg/mL の PO 投与

動物の数	$t_{1/2}$(時間)	T_{max}(時間)	C_{max} (ng/mL)	$C_{max/D}$ (kg/kL)	T_{last}(時間)	C_{last} (ng/mL)
1	9.22	0.500	19600	1960	24.0	2710
2	9.01	0.500	18400	1840	24.0	2950
3	9.07	0.500	14400	1440	24.0	2210
平均 (n=3)	**9.10**	**0.500**	**17467**	**1747**	**24.0**	**2623**
SD	0.108	0.00	2723	272	0.00	378
%CV	1.19	0.00	15.6	15.6	0000	14.4

【表１１－２】

表１１（続き）

動物の数	AUClast (時間*ng/mL)	AUCinf (時間*ng/mL)	AUCinf/D (時間*kg/kL)	MRTinf(時間)	F(%)
1	193960	229999	23000	12.1	44.7
2	206657	245044	24504	123	47.6
3	158552	187510	18751	12.1	36.4
平均(n=3)	**186390**	**2208151**	**22085**	**12.2**	**42.9**
SD	24930	29838	2983.8	0.0989	5.80
%CV	13.4	13.5	13.5	0.810	13.5

【０６２４】

ＳＤラットにおける０．０９６（ＢＰ＝０．０９６）の脳対血漿比は、４ＥＴ－０３－０５３の１０ｍｇ／ｋｇの単回投与後２時間で観察される。結果を表１２に提示する。

【表１２】

表１２．SD ラットの血漿及び脳組織は、10mg/kg の単回 PO 用量の 2 時間後に投与される。

マトリックス	血漿又は組織ホモジネート中濃度 (ng/mL) n=3			平均 (ng/mL)	平均組織 (ng/g)	SD (ng/mL)	CV (%)	平均組織/血漿中濃度比
血漿	12200	16900	14400	14500	N/A	2352	16.2	N/A
脳	319	406	323	349	1397	49.1	14.1	0.096

【０６２５】

実施例５：ＩＶ（０．５ｍｇ／ｋｇ、１０％ＤＭＩ／１５％ＥｔＯＨ／３５％ＰＧ／４０％ＮＳ）及びＰＯ（１ｍｇ／ｋｇ、１０％ＤＭＡ／ＰＧ）投薬を伴う雄Ｓｐｒａｇｕｅ－Ｄａｗｌｅｙラットにおける４ＥＴ－０３－０５３のＰＫ研究。

雄Ｓｐｒａｇｕｅ－Ｄａｗｌｅｙラットにおいて、０．５ｍｇ／ｋｇの４ＥＴ－０３－０５３でのＩＶ投与後、血漿中濃度は多フェーズ様式で減少し、１．２４ｕｇ／ｍＬの初期濃度（Ｃｏ）及び投与後２４時間で３３．２ｎｇ／ｍＬの最終測定可能濃度（Ｃｌａｓｔ）であった。化合物は、１．８７ｍＬ／分／ｋｇの低い全身クリアランス（ＣＬｐ）及び０．８７Ｌ／ｋｇの中程度の定常状態分布容積（Ｖｓｓ）を示し、顕著でない代謝及び血漿と組織との間のほぼ均一な分布を示唆した。全身曝露（ＡＵＣｉｎｆ）は４．５０ｈ＊ｕｇ／ｍＬで、最終半減期（ｔ１／２）は７．３３時間であった。図１０は、濃度対時間のグラフを示し、表１３は、薬物動態データを提供する。

【表１３－１】

表１３．0.5mg/mL の IV 投薬 4ET-03-053(10%DMI:15%EtOH:35%PG:40%N5)からの PK データ

動物の数	$t_{1/2}$(時間)	C_o (ng/mL)	T_{last}(時間)	C_{last} (ng/mL)	AUClast (時間*ng/mL)
1	7.44	1256	24.0	29.7	3767
2	7.26	1141	24.0	33.1	4033
3	7.29	1313	24.0	36.7	4654
平均 (n=3)	**7.33**	**1237**	**24.0**	**33.2**	**4151**
SD	0.095	87.6	0	3.50	455
%CV	1.29	7.09	0	10.6	11.0

【表１３－２】

表１３（続き）

動物の数	AUCinf (時間*ng/mL)	Vss (L/kg)	AUCinf/D (時間*kg/kL)	MRTinf(時間)	CLp (mL/分/kg)
1	4084	0.942	8167	7.69	2.04
2	4377	0.905	8753	7.92	1.90
3	5036	0.761	10073	7.67	1.65
平均(n=3)	**4499**	**0.870**	**8998**	**7.76**	**1.87**
SD	488	0.095	976	0.139	0.196
%CV	10.8	11.0	10.8	1.79	10.5

【０６２６】

Ｓｐｒａｇｕｅ－Ｄａｗｌｅｙラットにおいて、１ｍｇ／ｋｇの４ＥＴ－０３－０５３の単回ＰＯ投与後、血漿中濃度は３０分以内に６８３ｎｇ／ｍＬの最高ピーク血漿中濃度（Ｃｍａｘ）に達した。その後、その血漿中濃度は多フェーズ様式で減少し、最終測定可能濃度は２４時間で７４．６ｎｇ／ｍＬ、最終半減期（ｔ１／２）は９．２３時間であった。全身曝露（ＡＵＣｉｎｆ）は６．９０ｈ＊ｕｇ／ｍＬであり、経口バイオアベイラビリティは７６．７％であった。図１１は、濃度対時間のグラフを示し、表１４は、薬物動態データを提供する。表１５は、１ｍｇ／ｋｇの単回ＰＯ用量後の２時間における血漿及び脳の濃度を提供する。脳：血漿比は０．０８３であり、４ＥＴ－０３－０５３が非脳透過性化合物であることを示す。

【表１４－１】

表１４．4ET-03-053(10%DMA/PG)の 1mg/mL の PO 投薬からの PK データ

動物の数	$t_{1/2}$(時間)	T_{max}(時間)	C_{max} (ng/mL)	$C_{max/D}$ (kg/kL)	T_{last}(時間)	C_{last} (ng/mL)
1	8.89	0.500	765	765	24.0	71.2
2	9.21	0.500	628	628	24.0	58.6
3	9.58	0.500	656	656	24.0	94.1
平均 (n=3)	**9.23**	**0.500**	**683**	**683**	**24.0**	**74.6**
SD	0.344	0.00	72.4	72.4	0.00	18.0
%CV	3.73	0.00	10.6	10.6	0.00	24.1

【表１４－２】

表１４（続き）

動物の数	AUC_{last} (時間*ng/mL)	AUC_{inf} (時間*ng/mL)	AUC_{inf}/D (時間*kg/kL)	MRT_{inf}(時間)	F(%)
1	6112	7023	7023	10.6	78.1
2	4934	5713	5713	10.8	63.5
3	6652	7949	7949	12.4	88.3
平均 (n=3)	**5899**	**6895**	**6895**	**11.2**	**76.6**
SD	879	1124	1124	0.969	12.5
%CV	14.9	16.3	16.3	8.62	16.3

【表１５】

表１５．4ET-03-053 の血漿及び脳組織濃度及び脳対血漿比。

マトリックス	血漿又は組織ホモジネート中濃度 (ng/mL) n=3			平均 (ng/mL)	平均組織 (ng/g)	SD (ng/mL)	CV (%)	平均組織/血漿中濃度比
血漿	506	539	652	**566**	N/A	76.6	13.5	N/A
脳	9.82	11.4	14.2	**11.8**	**47.2**	2.22	18.4	**0.083**

【０６２７】

実施例６：雄Ｓｐｒａｇｕｅ－Ｄａｗｌｅｙラットにおける４ＥＴ－０３－０５３のＰＫ研究を、１日１回５日間投与した（ＰＯ、１ｍｇ／ｋｇ、０．５％ＨＰＭＣ水性懸濁液）。

雄Ｓｐｒａｇｕｅ－Ｄａｗｌｅｙラットにおいて、０．５％水性ヒドロキシプロピルメチルセルロース懸濁液として１ｍｇ／ｋｇの４ＥＴ－０３－０５３の単回ＰＯ投与後、血漿中濃度は、２時間以内に２．５８ｕｇ／ｍＬの最高ピーク血漿中濃度（C_{max}）に達した。その後、その血漿中濃度は減少し、最終測定可能濃度は２４時間で２１３ｎｇ／ｍＬ、最終半減期（ｔ１／２）は５．７３時間であった。全身曝露（ＡＵＣｉｎｆ）は３３．６ｈ＊ｕｇ／ｍＬであり、経口バイオアベイラビリティは６５．４％であった。図１２は、４ＥＴ－０３－０５３濃度対時間のグラフを示し、表１６は薬物動態データを提供する。

【表１６－１】

表１６．4ET-03-053(0.5%HPMC 懸濁液)の 1mg/mL の PO 投薬からの PK データ。

動物の数	$t_{1/2}$(時間)	T_{max}(時間)	C_{max} (ng/mL)	$C_{max/D}$ (kg/kL)	T_{last}(時間)	C_{last} (ng/mL)
1	5.77	2.00	2750	2750	24.0	237
2	5.92	2.00	2580	2580	24.0	224
3	5.51	2.00	2400	2400	24.0	179
平均(n=3)	**5.73**	**2.00**	**2577**	**2577**	**24.0**	**213**
SD	0.208	0.00	175	175	0.00	30.4
%CV	3.64	0.00	6.79	6.79	0.00	14.3

【表１６－２】

表１６（続き）

動物の数	AUC_{last} (時間*ng/mL)	AUC_{inf} (時間*ng/mL)	AUC_{inf}/D (時間*kg/kL)	MRT_{inf}(時間)	F(%)
1	35139	37178	37178	8.25	72.2
2	31340	33302	33302	8.31	64.7
3	28992	30451	30451	7.83	59.2
平均 (n=3)	**31824**	**33644**	**33644**	**8.13**	**65.4**
SD	3102	3376	3376	0.261	6.56
%CV	9.75	10.0	10.0	3.21	10.0

【０６２８】

Ｓｐｒａｇｕｅ－Ｄａｗｌｅｙラットにおいて、０．５％水性ヒドロキシプロピルメチ

ルセルロース懸濁液として１ｍｇ／ｋｇの４ＥＴ－０３－０５３の１日５回のＰＯ用量後、血漿中濃度は、２時間以内に４．４０ｕｇ／ｍＬの最高ピーク血漿中濃度（C_{max}）に達した。その後、その血漿中濃度は減少し、最終測定可能濃度は２４時間で２７８ｎｇ／ｍＬ、最終半減期（ｔ１／２）は６．０１時間であった。全身曝露（ＡＵＣｉｎｆ）は４３．２ｈ＊ｕｇ／ｍＬであり、経口バイオアベイラビリティは８４．０％であった。図１３は、４ＥＴ－０３－０５３濃度対時間のグラフを示し、表１７は薬物動態データを提供する。表１８は、１日５回のＰＯ用量の最後の用量の２４時間後の４ＥＴ－０３－００５３の血漿及び脳濃度を提供する。脳：血漿比は０．０８６であり、４ＥＴ－０３－０５３が非脳透過性化合物であることを示す。

【表１７－１】

表１７．4ET-03-053(0.5%HPMC 懸濁液)の 1mg/mL の PO 投薬の 5 日目の PK データ

動物の数	$t_{1/2}$(時間)	T_{max}(時間)	C_{max} (ng/mL)	$C_{max/D}$ (kg/kL)	T_{last}(時間)	C_{last} (ng/mL)
1	5.90	2.00	4550	4550	24.0	318
2	6.21	1.00	4500	4500	24.0	291
3	5.91	1.00	4150	4150	24.0	226
平均 (n=3)	**6.01**	**1.33**	**4400**	**4400**	**24.0**	**278**
SD	0.179	0.577	218	218	0.00	47.3
%CV	2.97	43.3	4.95	4.95	0.00	17.0

【表１７－２】

表１７（続き）

動物の数	AUC_{last} (時間 *ng/mL)	AUC_{inf} (時間 *ng/mL)	AUC_{inf}/D (時間 *kg/kL)	MRT_{inf} (時間)	F(%)
1	47073	49825	49825	7.89	96.8
2	40882	43537	43537	7.96	84.6
3	34335	36277	36277	7.55	70.5
平均(n=3)	**40763**	**43213**	**43213**	**7.80**	**84.0**
SD	6370	6780	6780	0.221	13.2
%CV	15.6	15.7	15.7	2.83	15.7

【表１８】

表１８．4ET-03-053 の血漿及び脳組織濃度並びに脳対血漿比は、5 日目の最後の 1mg/kg の PO 用量の 24 時間後である。

マトリックス	血漿又は組織ホモジネート中濃度 (ng/mL) n=3			平均 (ng/mL)	平均組織 (ng/g)	SD (ng/mL)	CV (%)	平均組織/血漿中濃度比
血漿	318	291	226	**278**	N/A	47.3	17.0	N/A
脳	7.22	5.79	5.04	**6.02**	**24.1**	1.11	18.4	**0.086**

【０６２９】

実施例７．雄Ｓｐｒａｇｕｅ－Ｄａｗｌｅｙラットにおける４ＥＴ－０３－０５３のＰＫ研究を、１日１回５日間投与した（ＰＯ、１０ｍｇ／ｋｇ、０．５％ＨＰＭＣ水性懸濁液）。

雄Ｓｐｒａｇｕｅ－Ｄａｗｌｅｙラットにおいて、０．５％水性ヒドロキシプロピルメ

チルセルロース懸濁液として１０ｍｇ／ｋｇの４ＥＴ－０３－０５３の単回ＰＯ投与後、血漿中濃度は、２時間以内に２２．３ｕｇ／ｍＬの最高ピーク血漿中濃度（C_{max}）に達した。その後、その血漿中濃度は減少し、最終測定可能濃度は２４時間で１．３４ｕｇ／ｍＬ、最終半減期（ｔ１／２）は５．１１時間であった。全身曝露（ＡＵＣｉｎｆ）は２７２ｈ＊ｕｇ／ｍＬであり、経口バイオアベイラビリティは５２．８％であった。図１４は、４ＥＴ－０３－０５３濃度対時間のグラフを示し、表１９は薬物動態データを提供する。

【表１９－１】

表１９．4ET-03-053(0.5%HPMC 懸濁液)の単回 10mg/mL の PO 用量からの PK データ

動物の数	$t_{1/2}$ (時間)	T_{max} (時間)	C_{max} (ng/mL)	$C_{max/D}$ (kg/kL)	T_{last} (時間)	C_{last} (ng/mL)
1	4.83	1.00	19900	1990	24.0	1120
2	5.11	2.00	21800	2180	24.0	1560
3	5.38	2.00	25100	2510	24.0	1330
平均(n=3)	**5.11**	**1.67**	**22267**	**2227**	**24.0**	**1337**
SD	0.277	0.577	2631	263	0.00	220
%CV	5.42	34.6	11.8	11.8	0.00	16.5

【表１９－２】

表１９（続き）

動物の数	AUC_{last} (時間 *ng/mL)	AUC_{inf} (時間 *ng/mL)	AUC_{inf}/D (時間 *kg/kL)	MRT_{inf}(時間)	F(%)
1	247198	255254	25525	7.18	49.6
2	296855	308776	30878	7.59	60.0
3	240643	251304	25130	7.51	48.8
平均 (n=3)	**261565**	**271778**	**27178**	**7.43**	**52.8**
SD	30737	32102	3210.2	0.216	6.24
%CV	11.8	11.8	11.8	2.91	11.8

【０６３０】

Ｓｐｒａｇｕｅ－Ｄａｗｌｅｙラットにおいて、０．５％水性ヒドロキシプロピルメチルセルロース懸濁液として１０ｍｇ／ｋｇの４ＥＴ－０３－０５３の１日５回のＰＯ用量後、血漿中濃度は、２時間以内に２２．８ｕｇ／ｍＬの最高ピーク血漿中濃度（C_{max}）に達した。その後、その血漿中濃度は減少し、最終測定可能濃度は２４時間で２．６７ｕｇ／ｍＬ、最終半減期（ｔ１／２）は６．８２時間であった。全身曝露（ＡＵＣｉｎｆ）は３０８ｈ＊ｕｇ／ｍＬであり、経口バイオアベイラビリティは５９．９％であった。図１５は、４ＥＴ－０３－０５３の濃度対時間のグラフを示し、表２０は、４ＥＴ－０３－０５３の薬物動態データを提供する。表２１は、４ＥＴ－０３－０５３の１日５回のＰＯ用量の最終投与の２４時間後の血漿及び脳濃度を提供する。

【表２０－１】

表２０．4ET-03-053(0.5%HPMC 懸濁液)の 10mg/mL の PO 投薬の 5 日目の PK データ

動物の数	$t_{1/2}$(時間)	T_{max}(時間)	C_{max} (ng/mL)	$C_{max/D}$ (kg/kL)	T_{last}(時間)	C_{last} (ng/mL)
1	7.19	1.00	18800	1880	24.0	2390
2	6.73	2.00	25100	2510	24.0	2740
3	6.54	2.00	24600	2460	24.0	2880
平均(n=3)	**6.82**	**1.67**	**22833**	**2283**	**24.0**	**2670**
SD	0.335	0.577	3502	350	0.00	252
%CV	4.91	34.6	15.3	15.3	0.00	9.45

【表２０－２】

表２０．（続き）

動物の数	AUC_{last} (時間 *ng/mL)	AUC_{inf} (時間 *ng/mL)	AUC_{inf}/D (時間 *kg/kL)	MRT_{inf}(時間)	F(%)
1	233589	258620	25862	9.79	50.2
2	291659	318204	31820	9.17	61.8
3	320410	347920	34792	9.18	67.6
平均(n=3)	**281886**	**308248**	**30825**	**9.38**	**59.9**
SD	44228	45475	4548	0.355	8.83
%CV	15.7	14.8	14.8	3.78	14.8

【表２１】

表２１．4ET-03-053 の血漿及び脳組織濃度及び脳対血漿比は、5 回の最後の 10mg/kg の PO 用量の 24 時間後である。

マトリックス	血漿又は組織ホモジネート中濃度 (ng/mL) n=3			平均 (ng/mL)	平均組織 (ng/g)	SD (ng/mL)	CV (%)	平均組織/血漿中濃度比
血漿	2390	2740	2880	**2670**	N/A	252	9.45	N/A
脳	75.6	88.2	93.0	**85.6**	**342**	8.99	10.5	**0.128**

【０６３１】

実施例８．雄Ｓｐｒａｇｕｅ－Ｄａｗｌｅｙラットにおける４ＥＴ－０３－０５３のＰＫ研究を、１日１回５日間投与した（ＰＯ、２５ｍｇ／ｋｇ、０．５％ＨＰＭＣ水性懸濁液）。

Ｓｐｒａｇｕｅ－Ｄａｗｌｅｙラットにおいて、０．５％水性ヒドロキシプロピルメチルセルロース懸濁液として２５ｍｇ／ｋｇの４ＥＴ－０３－０５３の単回ＰＯ投与後、血漿中濃度は、２時間以内に２５．９ｕｇ／ｍＬの最高ピーク血漿中濃度（$Ｃ_{ｍａｘ}$）に達した。その後、その血漿中濃度は減少し、最終測定可能濃度は２４時間で２．８９ｕｇ／ｍＬ、最終半減期（ｔ１／２）は６．８２時間であった。全身曝露（ＡＵＣｉｎｆ）は３４１ｈ＊ｕｇ／ｍＬであり、経口バイオアベイラビリティは２６．５％であった。図１６は、４ＥＴ－０３－０５３濃度対時間のグラフを示し、表２２は薬物動態データを提供する。

【表２２－１】

表２２．4ET-03-053(0.5%HPMC 懸濁液)の単回 25mg/mL の PO 用量からの PK データ

動物の数	$t_{1/2}$(時間)	T_{max} (時間)	C_{max} (ng/mL)	$C_{max/D}$ (kg/kL)	T_{last} (時間)	C_{last} (ng/mL)
1	6.94	2.00	24600	984	24.0	2660
2	6.50	1.00	28800	1152	24.0	2870
3	7.03	1.00	24400	976	24.0	3130
平均 (n=3)	**6.82**	**1.33**	**25933**	**1037**	**24.0**	**2887**
SD	0.284	0.58	2485	99.4	0.00	235
%CV	4.16	43.3	9.58	9.58	0.00	8.16

【表２２－２】

表２２（続き）

動物の数	AUC_{last} (時間 *ng/mL)	AUC_{inf} (時間 *ng/mL)	AUC_{inf}/D (時間 *kg/kL)	MRT_{inf}(時間)	F(%)
1	287918	314979	12599	9.26	24.5
2	336460	363793	14552	8.89	28.3
3	313078	345084	13803	9.60	26.8
平均 (n=3)	**312485**	**341285**	**13651**	**9.25**	**26.5**
SD	24277	24628	985	0.357	1.91
%CV	7.77	7.22	7.22	3.86	7.22

【０６３２】

Ｓｐｒａｇｕｅ－Ｄａｗｌｅｙラットにおいて、０．５％水性ヒドロキシプロピルメチルセルロース懸濁液として４ＥＴ－０３－０５３の２５ｍｇ／ｋｇの１日５回のＰＯ用量の最後の後、血漿中濃度は、１時間以内に２８．８ｕｇ／ｍＬの最高ピーク血漿中濃度（Ｃｍａｘ）に達した。その後、その血漿中濃度は減少し、最終測定可能濃度は２４時間で５．８９ｕｇ／ｍＬ、最終半減期（ｔ１／２）は１０．５時間であった。全身曝露（ＡＵＣｉｎｆ）は４５６ｈ＊ｕｇ／ｍＬであり、経口バイオアベイラビリティは３５．５％であった。図１７は、４ＥＴ－０３－０５３の濃度対時間のグラフを示し、表２３は、４ＥＴ－０３－０５３の薬物動態データを提供する。表２４は、４ＥＴ－０３－０５３の１日５回のＰＯ用量の最後の用量の２４時間後の血漿及び脳濃度を提供する。

【表２３－１】

表２３．4ET-03-053(0.5%HPMC 懸濁液)の 25mg/mL の PO 投薬の 5 日目の PK データ

動物の数	$t_{1/2}$(時間)	T_{max} (時間)	C_{max} (ng/mL)	$C_{max/D}$ (kg/kL)	T_{last} (時間)	C_{last} (ng/mL)
1	10.7	1.00	26800	1072	24.0	5340
2	9.67	1.00	29900	1196	24.0	6120
3	11.0	1.00	29600	1184	24.0	6220
平均 (n=3)	**10.5**	**1.00**	**28767**	**1151**	**24.0**	**5893**
SD	0.718	0.00	1710	68.4	0.00	482
%CV	6.85	0.00	5.94	5.94	0.00	8.18

【表２３－２】

表２３（続き）

動物の数	AUC_{last} (時間 *ng/mL)	AUC_{inf} (時間 *ng/mL)	AUC_{inf}/D (時間 *kg/kL)	MRT_{inf}(時間)	F(%)
1	324395	407906	16316	14.5	31.7
2	403575	489224	19569	13.2	38.0
3	371995	471587	18863	14.8	36.6
平均 (n=3)	**366655**	**456239**	**18250**	**14.1**	**35.5**
SD	39859	42776	1711	0.856	3.32
%CV	10.9	9.38	9.38	6.06	9.38

【表２４】

表２４．4ET-03-053の血漿及び脳組織濃度及び脳対血漿比は、5回の最後の25mg/kgのPO用量の24時間後である。

マトリックス	血漿又は組織ホモジネート中濃度 (ng/mL) n=3			平均 (ng/mL)	平均組織 (ng/g)	SD (ng/mL)	CV (%)	平均組織/血漿中濃度比
血漿	5340	6120	6220	**5893**	N/A	482	8.18	N/A
脳	104	127	136	**122**	**489**	16.5	13.5	**0.183**

【０６３３】

実施例９：インビボ効力試験－ＩＬ－６誘起しかめ顔試験

図１は、ＩＬ－６誘起しかめ顔試験における化合物の評価を示す。これらの実験では、雄及び雌Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅ ｆｏｒ Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓｅａｒｃｈ（ＩＣＲ）マウスを使用した。マウスは、Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ ｏｆ Ｔｅｘａｓ ａｔ Ｄａｌｌａｓにおいて学内で繁殖させ、１２～２４週齢で使用した。マウスを、開放可能な上部を有する約４×６インチサイズのプレキシガラスボックスに馴化させた。馴化を２日間にわたって行い、動物をボックスに少なくとも３０分間曝露した。盲検化された観察者は、Ｍｏｇｉｌ及び共同研究者によって以前に記載された方法（Ｌａｎｇｆｏｒｄ ＤＪ，ｅｔ ａｌ．“Ｃｏｄｉｎｇ ｏｆ ｆａｃｉａｌ ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎｓ ｏｆ ｐａｉｎ ｉｎ ｔｈｅ ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ ｍｏｕｓｅ”Ｎａｔ Ｍｅｔｈｏｄｓ ７：４４７－４４９（２０１０））を使用してベースラインのグリメーシングを採点した。試験日に、マウスに、インターロイキン６（ヒト組換えＩＬ－６、Ｒ＆Ｄ Ｓｙｓｔｅｍｓ）の注射の１時間前に試験化合物を与え、その際、以前に報告されたように、内部足底注入を経て、生理食塩水中の０．１ｎｇの用量で投与した（Ｍｏｙ ＪＫ，ｅｔ ａｌ．“Ｔｈｅ ＭＮＫ－ｅＩＦ４Ｅ Ｓｉｇｎａｌｉｎｇ Ａｘｉｓ Ｃｏｎｔｒｉｂｕｔｅｓ ｔｏ Ｉｎｊｕｒｙ－Ｉｎｄｕｃｅｄ Ｎｏｃｉｃｅｐｔｉｖｅ Ｐｌａｓｔｉｃｉｔｙ ａｎｄ ｔｈｅ Ｄｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔ ｏｆ Ｃｈｒｏｎｉｃ Ｐａｉｎ．”Ｊ Ｎｅｕｒｏｓｃｉ．３７：７４８１－７４９９（２０１７））。試験化合物を、マウス用に構築された可撓性経口胃管栄養カニューレを介して経口（ＰＯ）投与した。４ＥＴ－０３－０５３は、マウス（ＰＯ、１０ｍｇ／ｋｇ）におけるＩＬ－６誘起しかめ顔試験において有効である。加えて、４ＥＴ－０１－０３５、４ＥＴ－０１－０２７、及び４ＥＴ－０１－０５１は、ＩＬ－６誘起しかめ顔アッセイにおいて有効である。

【０６３４】

図２は、ＩＬ－６誘起しかめ顔試験における効果の大きさの比較を示す。１時間及び３時間の時点のしかめ顔スコアの合計からベースラインしかめ顔スコアを差し引くことによ

って、マウス当たりの効果の大きさを計算した。４ＥＴ－０３－０５３は、ＩＬ－６誘起しかめ顔試験（一元ＡＮＯＶＡ）において統計的に有意な効果の大きさを有する。

【０６３５】

実施例１０：インビボ有効性試験、化学療法誘発性末梢神経障害（ＣＩＰＮ）マウスを伴う条件付き場所選好（ＣＰＰ）試験（ＣＰＰ／ＣＩＰＮ）

図３は、４ＥＴ－０３－０５３で治療したＣＩＰＮマウスを用いたＣＰＰを示す。マウスを、エタノール及びコリファービヒクルで作製されたパクリタキセルの４回の注射で８日間にわたって、各々４ｍｇ／ｋｇで１６ｍｇ／ｋｇの累積用量で治療した。マウスを、第１のパクリタキセル治療の少なくとも１４日後にＣＰＰボックスに慣れさせ、ＣＰＰ実験を、前述のように単一の薬物対合パラダイムで行った（Ｍｅｇａｔ Ｓ，ｅｔ ａｌ．”Ｎｏｃｉｃｅｐｔｏｒ Ｔｒａｎｓｌａｔｉｏｎａｌ Ｐｒｏｆｉｌｉｎｇ Ｒｅｖｅａｌｓ ｔｈｅ Ｒａｇｕｌａｔｏｒ－Ｒａｇ ＧＴＰａｓｅ Ｃｏｍｐｌｅｘ ａｓ ａ Ｃｒｉｔｉｃａｌ Ｇｅｎｅｒａｔｏｒ ｏｆ Ｎｅｕｒｏｐａｔｈｉｃ Ｐａｉｎ”Ｊ Ｎｅｕｒｏｓｃｉ．３９：３９３－４１１（２０１９））。４ＥＴ－０３－０５３は、ＣＰＰボックス内の白いチャンバとペアリングして、白いチャンバ内の痛みの緩和が、マウスが明るい光のある領域に持っている自然な嫌悪感に対抗するという考えで与えられた。４ＥＴ－０３－０５３（１０ｍｇ／ｋｇ）で治療したＣＩＰＮマウスは、白色チャンバ対暗色チャンバでより多くの時間を費やし、化合物が神経因性疼痛を緩和するのに有効であることを示した。ＣＩＰＮを有さなかったマウスにおいて、４ＥＴ－０３－０５３の効果はなく、化合物はそれ自体では有益ではないことが示された。

【０６３６】

実施例１１：培養ヒト背根神経節細胞（ｈＤＲＧ）

図４は、ＯＳＭ（１０及び５０ｎｇ／ｍｌ）がｅＩＦ４Ｅのリン酸化を増加させることを示す。オンコスタチンＭ（ＯＳＭ）によるｈＤＲＧの治療は、検証済みのホスホ特異的抗体（Ｃｅｌｌ Ｓｉｇｎａｌｉｎｇ ａｂ７６２５６）を使用したｐ－ｅＩＦ４Ｅの免疫蛍光測定によって決定されるように、ｅＩＦ４Ｅのリン酸化を増加させた。全てのヒトＤＲＧ実験について、ＤＲＧは、Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ ｏｆ Ｔｅｘａｓ ａｔ ＤａｌｌａｓのＩＲＢ承認プロトコルに従って、Ｓｏｕｔｈｗｅｓｔ Ｔｒａｎｓｐｌａｎｔ Ａｌｌｉａｎｃｅの臓器ドナーから回収された。クロスクランプから３時間以内にＤＲＧを回収した。ＤＲＧを回収し、Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ ｏｆ Ｔｅｘａｓの研究室に持ち帰り、前述のプロトコルを使用して培養した。培養物を顕微鏡検査のためにガラスカバースリップ上で培養した。カバースリップをポリＤ－リジン及びラミニンでコーティングして、カバースリップへのニューロンの付着を改善した。ヒトＤＲＧニューロンの培養物を、ＯＳＭで治療する前に４～７日間増殖させた。ＯＳＭ治療を培地中で３０分間行った。細胞を、ＨＥＫ２９３細胞について上述したのと同じプロトコルを使用して抗体で染色した。イメージングをＯｌｙｍｐｕｓ ＦＶ１２００顕微鏡で行い、画像解析をＣｅｌｌＳｅｎｓソフトウェアで行った。統計分析をＧｒａｐｈｐａｄ Ｐｒｉｓｍ Ｖ８を用いて行った。

【０６３７】

図５は、示される濃度で３０分間の４ＥＴ－０３－０５３によるｈＤＲＧの治療を示す。４ＥＴ－０３－０５３によるｈＤＲＧの治療は、検証済みのホスホ特異的抗体（Ｃｅｌｌ Ｓｉｇｎａｌｉｎｇ ａｂ７６２５６）を使用したｐ－ｅＩＦ４Ｅの免疫蛍光測定によって決定されるように、ｅＩＦ４Ｅのリン酸化を低減する。ヒトＤＲＧ回収及び他の実験プロトコルは、本明細書に記載のものと同じであった。

【０６３８】

図６は、ＯＳＭの存在下での４ＥＴ－０３－０５３によるｈＤＲＧの治療を示す。ＯＳＭの存在下での４ＥＴ－０３－０５３によるｈＤＲＧの治療は、検証済みのホスホ特異的抗体を使用したｐ－ｅＩＦ４Ｅの免疫蛍光測定によって決定されるように、ｅＩＦ４Ｅのリン酸化を低減する。ヒトＤＲＧ回収及び他の実験プロトコルは、本明細書に記載のものと同じであった。

【０６３９】
実施例１２：４ＥＴ－０３－０５３の投与２時間後の異なる組織におけるｅＩＦ４Ｅリン酸化のレベルを決定するためのマウスにおけるインビボ生化学アッセイ。
図７は、４ＥＴ－０３－０５３を投与したマウス由来の組織におけるウェスタンブロット分析を示す。マウスは、経口胃管栄養を介してＰＯ注射を受け、次いで、４時間後にガス麻酔下で子宮頸部脱臼によって　殺した。組織を急性解剖し、即座に凍結した。凍結した試料を、後にホモジナイゼーション緩衝液中に存在するプロテアーゼ及びホスファターゼ阻害剤カクテルで均質化し、次いでタンパク質をＢｒａｄｆｏｒｄアッセイによって定量した。１レーン当たり２０ｕｇのタンパク質を標準ＳＤＳ－ＰＡＧＥ上で測定した。ブロットを、ｐ－ｅＩＦ４Ｅ及びｔｏｔａｌ－ｅＩＦ４Ｅに対する抗体でプローブし、ＢｉｏＲａｄイメージングシステム上でイメージングした。４ＥＴ－０３－０５３（ＰＯ、１０ｍｇ／ｋｇ）で治療したマウスは、投与２時間後、ＤＲＧ、坐骨神経、及び脾臓において、ｅＩＦ４Ｅリン酸化の有意な阻害を示した。しかしながら、皮質からの脳組織のウェスタンブロット分析によって決定されるように、脳におけるｅＩＦ４Ｅのリン酸化は観察されなかった。
【０６４０】
実施例１３：自己投与オキシコドンと生理食塩水レジメンの組み合わせで投与された場合の４ＥＴ－０３－０５３の評価
動物
この研究において、１０匹の雄及び１１匹の雌のＷｉｓｔａｒラット（Ｃｈａｒｌｅｓ Ｒｉｖｅｒ、Ｈｏｌｌｉｓｔｅｒ、ＣＡ）を使用した。ラットを、手術前にケージごとに２～３個のグループに収容し、次いで、それらのカテーテルを保護するために、１２／１２時間の明暗サイクル（午前８時に消灯）で、温度制御された（２２℃）ビバリウムに個別に収容し、食物及び水に自由にアクセスした。ラットは、手術前に少なくとも７日間動物施設に順応した。全ての手順は、実験動物のケア及び使用のための国立衛生研究所ガイドに準拠し、Ｉｎｓｔｉｔｕｔｉｏｎａｌ Ａｎｉｍａｌ Ｃａｒｅ ａｎｄ Ｕｓｅ Ｃｏｍｍｉｔｔｅｅ ｏｆ Ｔｈｅ Ｓｃｒｉｐｐｓ Ｒｅｓｅａｒｃｈ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅによって承認された。
【０６４１】
外科的手順
手術のために、ラットを２～３％のイソフルランで麻酔した。無菌条件下で、右外頸静脈にシラスティックカテーテル（０．３ｍｍ内径×０．６４ｍｍ外径、Ｄｏｗ Ｃｏｒｎｉｎｇ Ｃｏ．Ｍｉｄｌａｎｄ，ＭＩ）を植え込んだ。カテーテルの遠位端をラットの背面に皮下に通し、ラットの背面に固定された金属ガイドカニューレ（２２Ｇ；Ｐｌａｓｔｉｃｓ Ｏｎｅ Ｉｎｃ．、Ｒｏａｎｏｋｅ，ＶＡ）を介して出口に至り、カテーテルの内側部分を清潔に保ち保護するために、小さなプラスチックキャップ及び金属カバーキャップで閉じた（Ｃａｉｎｅ ＳＢ，ｅｔ ａｌ．”Ｅｆｆｅｃｔｓ ｏｆ ｄｏｐａｍｉｎｅ Ｄ－１ ａｎｄ Ｄ－２ ａｎｔａｇｏｎｉｓｔｓ ｏｎ ｃｏｃａｉｎｅ ｓｅｌｆ－ａｄｍｉｎｉｓｔｒａｔｉｏｎ ｕｎｄｅｒ ｄｉｆｆｅｒｅｎｔ ｓｃｈｅｄｕｌｅｓ ｏｆ ｒｅｉｎｆｏｒｃｅｍｅｎｔ ｉｎ ｔｈｅ ｒａｔ”Ｊ Ｐｈａｒｍａｃｏｌ Ｅｘｐ Ｔｈｅｒ．２７０（１）：２０９－１８（１９９４）、Ｗｅｅ Ｓ，ｅｔ ａｌ．”Ｅｆｆｅｃｔｓ ｏｆ ｄｏｓｅ ａｎｄ ｓｅｓｓｉｏｎ ｄｕｒａｔｉｏｎ ｏｎ ｃｏｃａｉｎｅ ｓｅｌｆ－ａｄｍｉｎｉｓｔｒａｔｉｏｎ ｉｎ ｒａｔｓ”Ｊ Ｐｈａｒｍａｃｏｌ Ｅｘｐ Ｔｈｅｒ．３２０（３）：１１３４－４３（２００７）、Ｚｏｒｒｉｌｌａ ＥＰ，ｅｔ ａｌ．”Ｅｘｔｅｎｄｅｄ ａｃｃｅｓｓ ｃｏｃａｉｎｅ ｓｅｌｆ－ａｄｍｉｎｉｓｔｒａｔｉｏｎ ｄｉｆｆｅｒｅｎｔｉａｌｌｙ ａｃｔｉｖａｔｅｓ ｄｏｒｓａｌ ｒａｐｈｅ ａｎｄ ａｍｙｇｄａｌａ ｃｏｒｔｉｃｏｔｒｏｐｉｎ－ｒｅｌｅａｓｉｎｇ ｆａｃｔｏｒ ｓｙｓｔｅｍｓ ｉｎ ｒａｔｓ” Ａｄｄｉｃｔ Ｂｉｏｌ．１７（２）：３００－８（２０１２）、Ｖａｌｔｃｈｅｖａ ＭＶ，ｅｔ ａｌ．”Ｓｕｒｇｉｃａｌ ｅｘｔｒａｃｔｉｏｎ ｏｆ ｈｕｍａｎ ｄｏｒｓａ

l root ganglia from organ donors and preparation of primary sensory neuron cultures” Nat Protoc.11:1877-1888(2016))。全ての切開は、獣医組織接着剤を使用して閉じた。手術後、ラットに鎮痛剤（フルニキシン、2.5mg/kg皮下）を投与した。自己投与前に、回復のためにラットを5～7日間投与した。それらは、回復期間中、次いで、52.4mg/0.2mLの抗生物質セファゾリンを含有する0.9%の静菌性塩化ナトリウム（Hospira,Lake Forest,IL,United States）中のヘパリン化生理食塩水（10U/mLのヘパリンナトリウム、American Pharmaceutical Partners、Schaumberg,IL,United States）を用いて、各自己投与セッションの後に毎日モニタリング及びフラッシュした。

【0642】

ラットにおけるカテーテルの開存性を、試験中に10～12日ごとに超短時間作用型バルビツレートメトヘキシタールナトリウム（Brevital,Eli Lilly,Indianapolis,IN,10mg/mL、2mg/ラット）を使用して試験した。一般に、メトヘキシタルナトリウム注射後3秒以内の筋緊張の完全な喪失は、カテーテルの開存を示す。試験に合格しなかった動物は、研究から除外された。

【0643】

実験手順

実験セッション中、各ラットを標準的なオペラントチャンバに配置し、これを光及び音減衰キュービクル（28×26×20cm、Med Associates Inc.、St.Albans,VT）に配置した。チャンバの正面扉と背面壁は透明なプラスチックで作られており、他の壁は不透明な金属であった。チャンバは、不透明な壁の片側に取り付けられた2つの格納可能な応答レバーを有していた。各レバーの上に刺激ライトを取り付けた。薬剤注射を、キュービクルの上部に位置するシリンジポンプ（Razel Scientific Instruments,Georgia,VT）によって送達した。実験セッションは、実験室内のカスタムインターフェース及びソフトウェアを備えたPCコンピュータによって制御され、記録された。

【0644】

実験セッションは、暗い（活動的な）サイクルの間、週に5～7日、1日1回実施した。0.9%生理食塩水で洗い流された後、ラットの留置カテーテルを、金属ばね及び旋回器を介してチャンバを出るチューブに接続し、シリンジポンプに接続した。薬物送達システムをラットに接続した後、チャンバを閉じ、2時間セッションを直ちに開始した。セッションの開始は、チャンバへの2つの応答レバーの提示によって合図された。右レバーで応答すると、4秒間にわたって0.1mLの薬物注射が送達された。注射中、両方のレバーの上の刺激ライトが点灯し、各注射に続くタイムアウト期間（20秒）を通して持続した。左レバーを押すことはカウントされたが、それ以外のプログラム上の結果はなかった。セッションの開始から30分以内にラットがアクティブレバーを自発的に押さなかった場合、最大3日間、1～2回のプライミング注射を行った。セッション後、カテーテルに52.4mg/0.2mLの抗生物質セファゾリンを含有する0.9%生理食塩水を充填し、ラットをホームケージに戻した。

【0645】

全てのラットは、最初に0.15mg/kgのオキシコドン（毎週新鮮に作製され、平均体重に基づいて雄及び雌について別々に作製された）を投与された。この用量は、公開された文献に基づいて選択した（Kimbrough A,et al.”Oxycodone self-administration and withdrawal behaviors in male and female Wistar rats”Psychopharmacology(Berl);237(5):1545-1555(2020)、Blackwood CA,et al.”Escalated Oxycodone Self-Administration and Punishmen

ｔ：Ｄｉｆｆｅｒｅｎｔｉａｌ Ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ ｏｆ Ｏｐｉｏｉｄ Ｒｅｃｅｐｔｏｒｓ ａｎｄ Ｉｍｍｅｄｉａｔｅ Ｅａｒｌｙ Ｇｅｎｅｓ ｉｎ ｔｈｅ Ｒａｔ Ｄｏｒｓａｌ Ｓｔｒｉａｔｕｍ ａｎｄ Ｐｒｅｆｒｏｎｔａｌ Ｃｏｒｔｅｘ”Ｆｒｏｎｔ Ｎｅｕｒｏｓｃｉ．１３：１３９２（２０２０）、Ｂｌａｃｋｗｏｏｄ ＣＡ，ｅｔ ａｌ．”Ｏｘｙｃｏｄｏｎｅ ｓｅｌｆ－ａｄｍｉｎｉｓｔｒａｔｉｏｎ ａｃｔｉｖａｔｅｓ ｔｈｅ ｍｉｔｏｇｅｎ－ａｃｔｉｖａｔｅｄ ｐｒｏｔｅｉｎ ｋｉｎａｓｅ／ｍｉｔｏｇｅｎ－ ａｎｄ ｓｔｒｅｓｓ－ａｃｔｉｖａｔｅｄ ｐｒｏｔｅｉｎ ｋｉｎａｓｅ（ＭＡＰＫ－ＭＳＫ）ｓｉｇｎａｌｉｎｇ ｐａｔｈｗａｙ ｉｎ ｔｈｅ ｒａｔ ｄｏｒｓａｌ ｓｔｒｉａｔｕｍ” Ｓｃｉ Ｒｅｐ．１１（１）：２５６７（２０２１））。オキシコドンセッションは、ラットが、これらの日々にわたる注入の２０％未満のばらつきを有する３日連続の基準を達成するまで継続した。この基準が達成されると、ラットは、同じ基準が達成されるまで、０．０５ｍｇ／ｋｇの４ＥＴ－０３－０５３を投与された。次いで、ラットは、以下の一連の溶液を経た：０．１５ｍｇ／ｋｇのオキシコドン、生理食塩水、０．０５ｍｇ／ｋｇの４ＥＴ－０３－０５３、０．１５ｍｇ／ｋｇのオキシコドン、生理食塩水、０．１ｍｇ／ｋｇの４ＥＴ－０３－０５３、最終的に０．１５ｍｇ／ｋｇのオキシコドンに戻した（以下の要約タイムラインを参照されたい）。このようにして、ラットは、造影効果を評価するために、オキシコドン及び生理食塩水の両方の後に４ＥＴ－０３－０５３を経験した。低い数値の２０％は非常に低く、生理食塩水への応答にはより多様性がある傾向があるため、生理食塩水でこの取得基準を使用することは常に可能ではなかったことに留意されたい。

【０６４６】

結果

２１匹のラット（雄１０匹、雌１１匹）が静脈内カテーテル手術を受け、そのうち１７匹のラット（雄９匹、雌８匹）が研究を完了した。１匹の雄は良好なカテーテルを有したが、取得基準を満たしておらず、３匹の雌はカテーテルチェックに失敗した。

【０６４７】

各薬物の最後の３日間（すなわち、取得基準を評価するために使用される日数）の平均を統計分析に使用した（ｍａｃＯＳ（登録商標）についてはＰｒｉｓｍ９）。対象の性別及び対象の薬物による反復測定ＡＮＯＶＡでは、雌は一般的に雄より多くのオキシコドンを摂取しているにもかかわらず、性別による影響（Ｆ（１，１５）＝３．３５，ｐ＝０．０８）及び薬物による性別による影響（Ｆ（８，１２０）＝０．９３８，ｐ＝０．４９）は全体的に有意ではなかった（文献、すなわち、Ｋｉｍｂｒｏｕｇｈ Ａ，ｅｔ ａｌ．”Ｏｘｙｃｏｄｏｎｅ ｓｅｌｆ－ａｄｍｉｎｉｓｔｒａｔｉｏｎ ａｎｄ ｗｉｔｈｄｒａｗａｌ ｂｅｈａｖｉｏｒｓ ｉｎ ｍａｌｅ ａｎｄ ｆｅｍａｌｅ Ｗｉｓｔａｒ ｒａｔｓ”Ｐｓｙｃｈｏｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｙ（Ｂｅｒｌ）；２３７（５）：１５４５－１５５５（２０２０）と一致している）．しかしながら、注入回数に対する薬物の効果は非常に有意であった（Ｆ（８，１２０）＝１０．１１、ｐ＜０．０００１）。性別の有意な影響がないため、雄及び雌からのデータは、更なる分析のために崩壊した。連続した薬物チャレンジのＳｉｄａｋの多重比較試験（以下の表２５を参照）では、オキシコドンとその後の生理食塩水（これが両方とも発生した）、０．０５ｍｇ／ｋｇの４ＥＴ－０３－０５３とその後のオキシコドン、及び０．１ｍｇ／ｋｇの４ＥＴ－０３－０５３と最終的なオキシコドン試験との間の有意差が明らかになった。

【表２５】

表２５．実施例１３による様々な投薬戦略の統計的結果及び比較。

Sidak の多重比較試験	平均差	95.00%信頼区間の差	閾値未満か?	概要	調整済みP値
0.15mg/kg オキシコドン対 0.05 4ET-03-053	5.441	-1.536～12.42	なし	ns	0.1930
0.05mg/kg 4ET-03-053 対 0.15 オキシコドン	-8.041	-16.19～0.1062	なし	ns	0.0544
0.15mg/kg オキシコドン対 生理食塩水	6.547	1.157～11.94	あり	*	0.0123
生理食塩水対 0.05 4ET-03-053	1.500	-2.437～5.437	なし	ns	0.8995
0.05mg/kg 4ET-03-053 対 0.15mg/kg オキシコドン	-9.588	-17.13～-2.051	あり	**	0.0084
0.15mg/kg オキシコドン対 生理食塩水	9.006	1.748～16.26	あり	*	0.0104
生理食塩水対 0.1mg/kg 4ET-03-053	1.871	-4.133～7.875	なし	ns	0.9654
0.1mg/kg 4ET-03-053 対 0.15mg/kg オキシコドン	-11.56	-17.61～-5.516	あり	***	0.0001

【０６４８】

結論

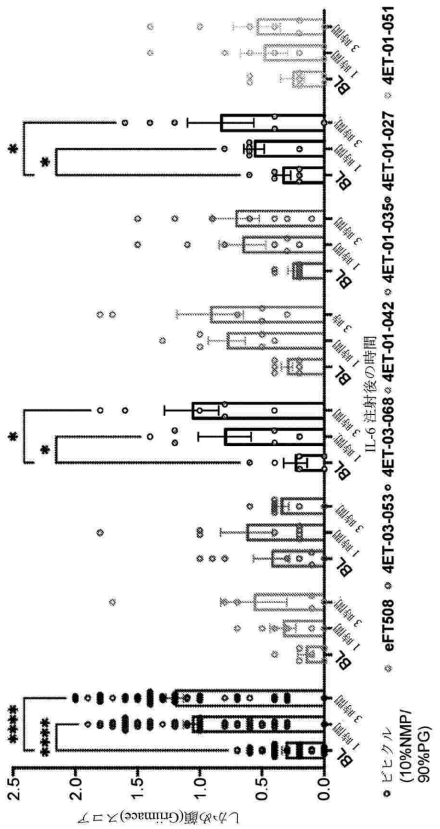
４ＥＴ－０３－０５３を２回投与したところ、雄及び雌のＷｉｓｔａｒラットにおける静脈内自己投与をサポートしなかった。摂取レベルは、生理食塩水の可用性に関連するレベルと有意差はなく、オキシコドンの可用性に関連するレベルよりも有意に低かった。重要なことに、これは、ラットがオキシコドン又は生理食塩水を経験したばかりであるかどうかにかかわらず真実であった。言い換えれば、４ＥＴ－０３－０５３がオキシコドンよりも価値が低く、生理食塩水よりも価値があるとは思われなかった。この研究の結果は、４ＥＴ－０３－０５３が、採用された実験条件の下では、無視できる中毒性を有することを示唆している。

【０６４９】

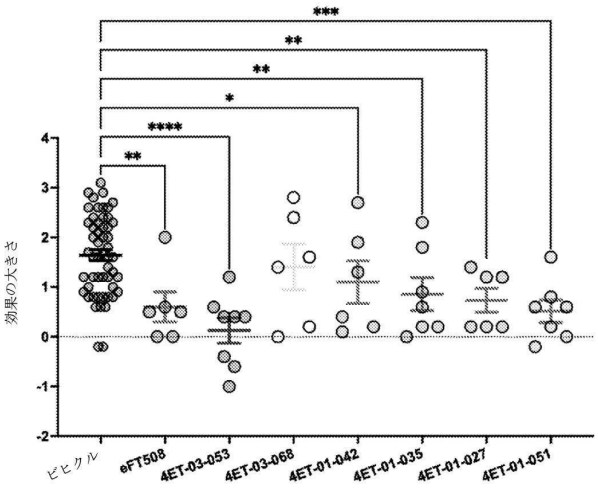
本出願は、２０２１年６月３０日に出願された、米国特許仮出願第６３／２１７，２６４号の優先権の利益を主張し、その出願は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【図面】

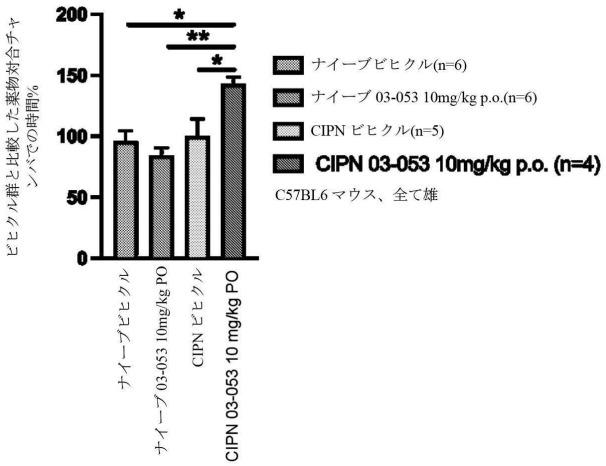
【図１】


ビヒクル (10%NMP/ 90%PG)
eFT508
4ET-03-053
4ET-03-068
4ET-01-042
4ET-01-035
4ET-01-027
4ET-01-051
IL-6 注射後の時間
しきい値(Grimace)スコア
3 時間
1 時間
BL

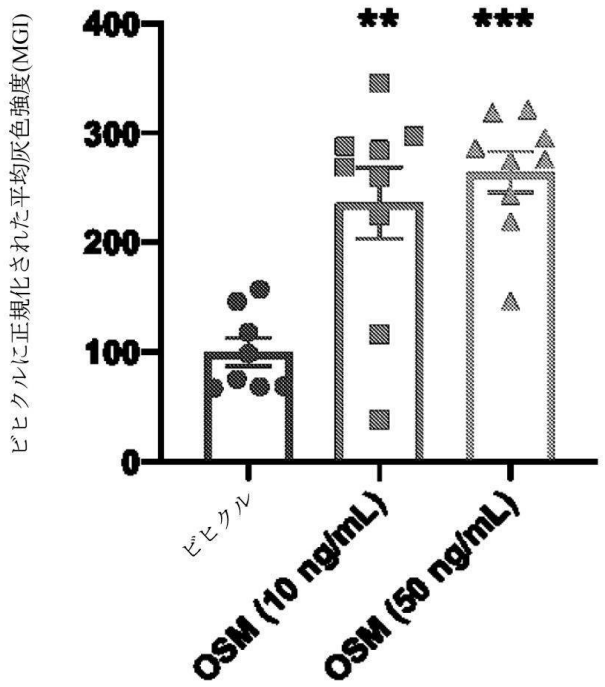
【図２】


効果の大きさ
ビヒクル
eFT508
4ET-03-053
4ET-03-068
4ET-01-042
4ET-01-035
4ET-01-027
4ET-01-051

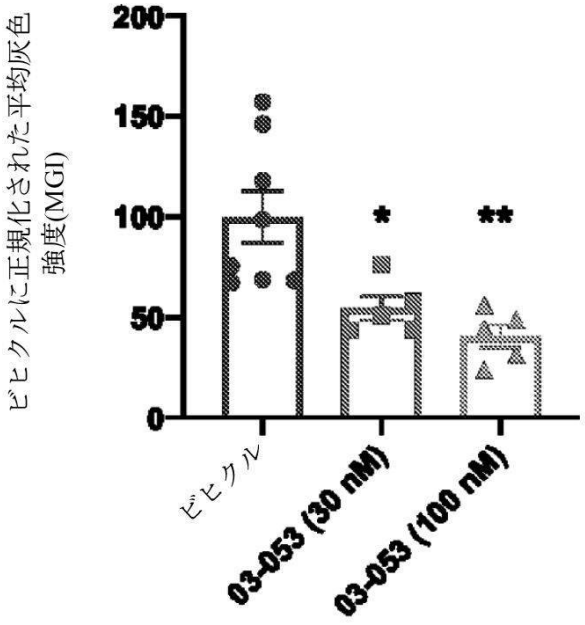
【図３】


ビヒクル群と比較した薬物対合チャンバでの時間%
ナイーブビヒクル
ナイーブ 03-053 10mg/kg PO
CIPN ビヒクル
CIPN 03-053 10 mg/kg PO
ナイーブビヒクル(n=6)
ナイーブ 03-053 10mg/kg p.o.(n=6)
CIPN ビヒクル(n=5)
CIPN 03-053 10mg/kg p.o. (n=4)
C57BL6 マウス、全て雄

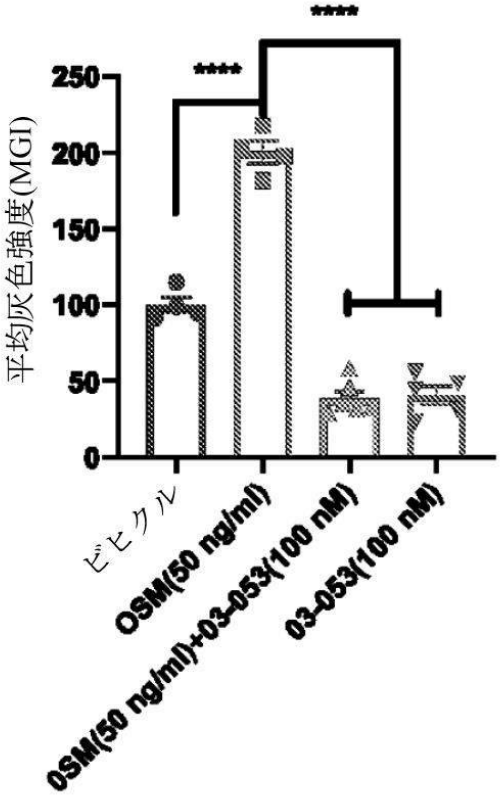
【図４】


ビヒクルに正規化された平均灰色強度(MGI)
ビヒクル
OSM (10 ng/mL)
OSM (50 ng/mL)

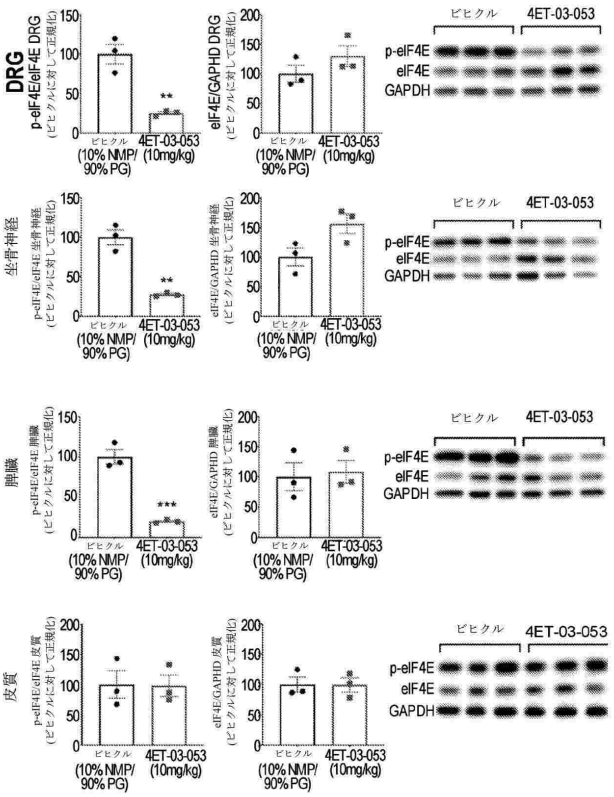
【図５】


ビヒクルに正規化された平均灰色強度(MGI)
200
150
100
50
0
*
**
ビヒクル
03-053 (30 nM)
03-053 (100 nM)

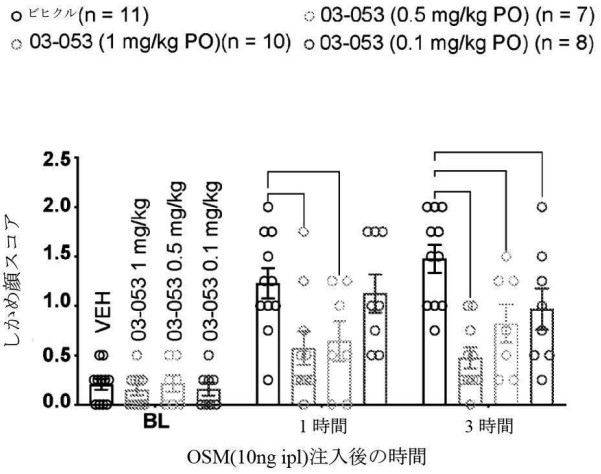
【図６】


平均灰色強度(MGI)
250
200
150
100
50
0
****
****
ビヒクル
OSM(50 ng/ml)
OSM(50 ng/ml)+03-053(100 nM)
03-053(100 nM)

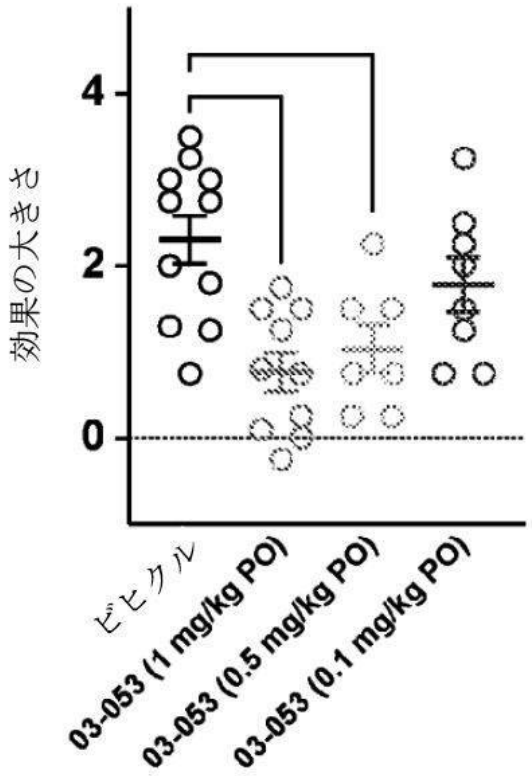
【図７】


DRG
p-eIF4E/eIF4E DRG
eIF4E/GAPHD DRG
坐骨神経
脾臓
皮質
ビヒクル
4ET-03-053
(10% NMP/ 90% PG)
(10mg/kg)
p-eIF4E
eIF4E
GAPDH

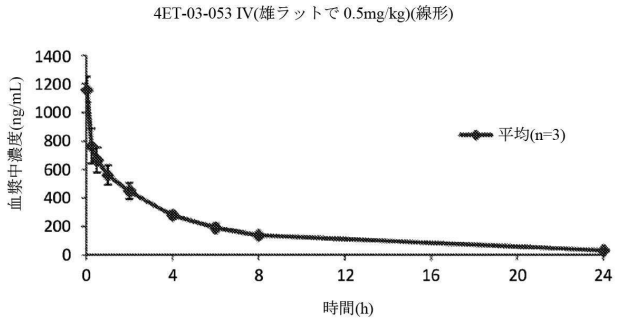
【図８】


ビヒクル(n = 11)
03-053 (0.5 mg/kg PO) (n = 7)
03-053 (1 mg/kg PO)(n = 10)
03-053 (0.1 mg/kg PO) (n = 8)
しかめ顔スコア
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
VEH
03-053 1 mg/kg
03-053 0.5 mg/kg
03-053 0.1 mg/kg
BL
1 時間
3 時間
OSM(10ng ipl)注入後の時間

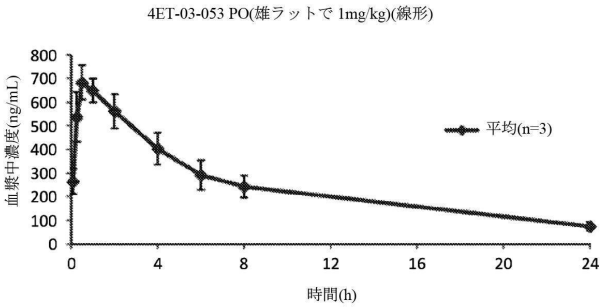
【図９】



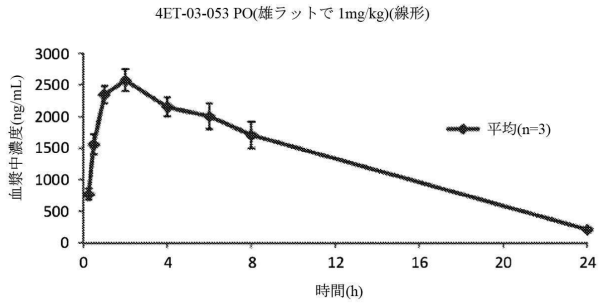
【図１０】



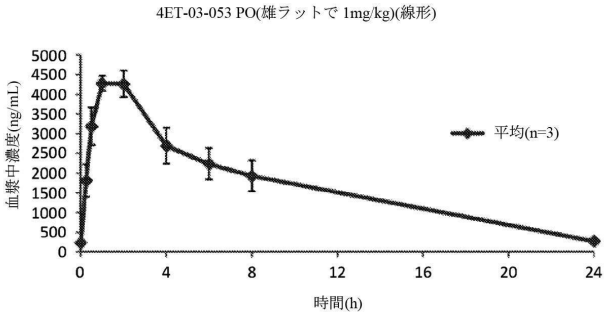
【図１１】



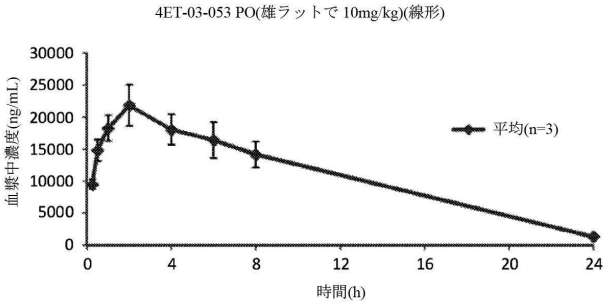
【図１２】



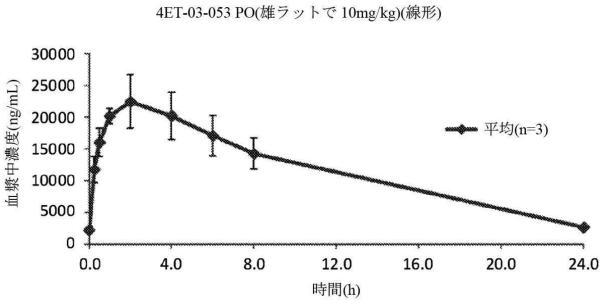
【図１３】



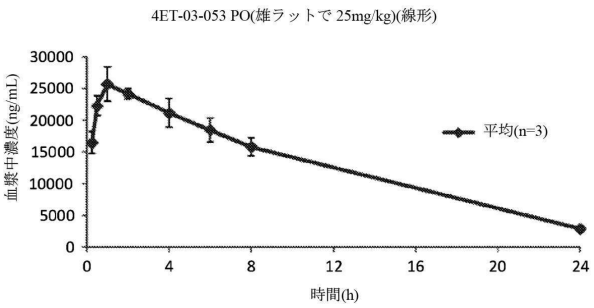
【図１４】



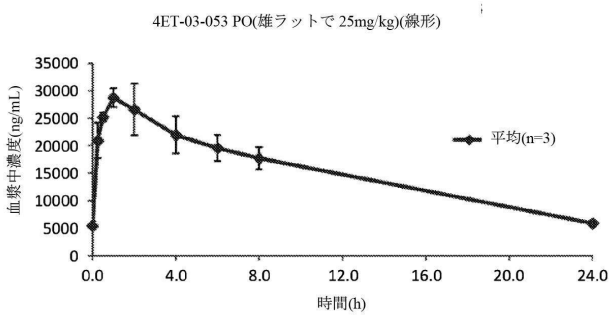
【図１５】



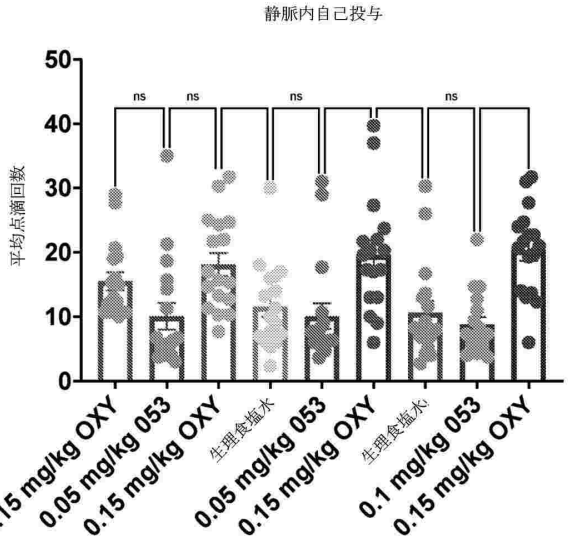
【図１６】



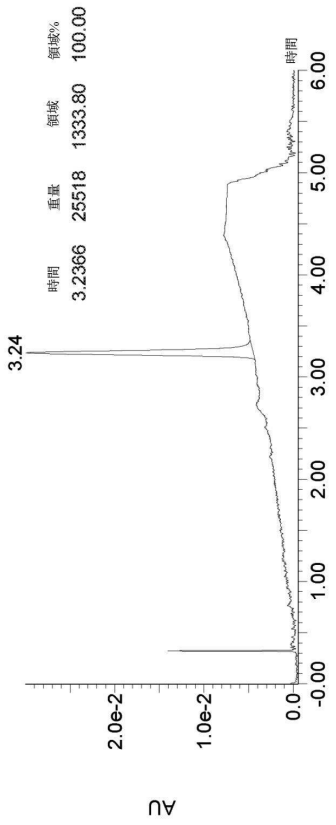
【図１７】



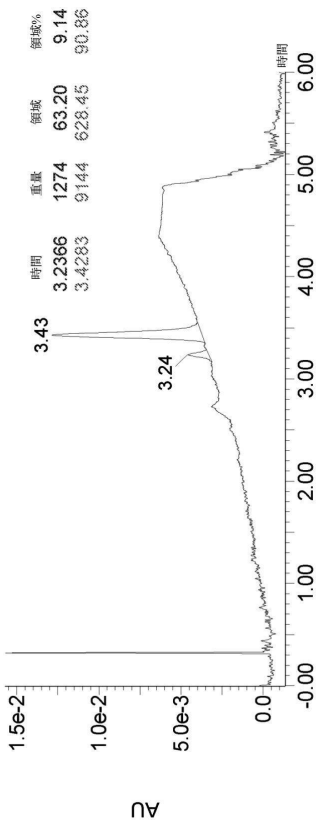
【図１８】



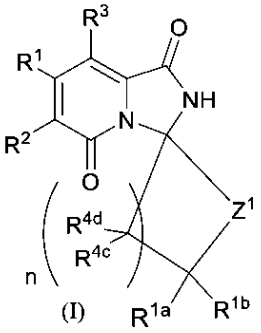
【図１９】


時間 重量 領域 領域%
3.2366 25518 1333.80 100.00
3.24
時間
6.00
5.00
4.00
3.00
2.00
1.00
-0.00
2.0e-2
1.0e-2
0.0
AU

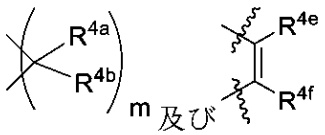
【図２０】


時間 重量 領域 領域%
3.2366 1274 63.20 9.14
3.4283 9144 628.45 90.86
3.43
3.24
時間
6.00
5.00
4.00
3.00
2.00
1.00
-0.00
1.5e-2
1.0e-2
5.0e-3
0.0
AU

【手続補正書】
【提出日】令和６年２月２９日(２０２４.２.２９)
【手続補正１】
【補正対象書類名】特許請求の範囲
【補正対象項目名】全文
【補正方法】変更
【補正の内容】
【特許請求の範囲】
【請求項１】
式（Ｉ）を有する化合物であって、
【化１６７】

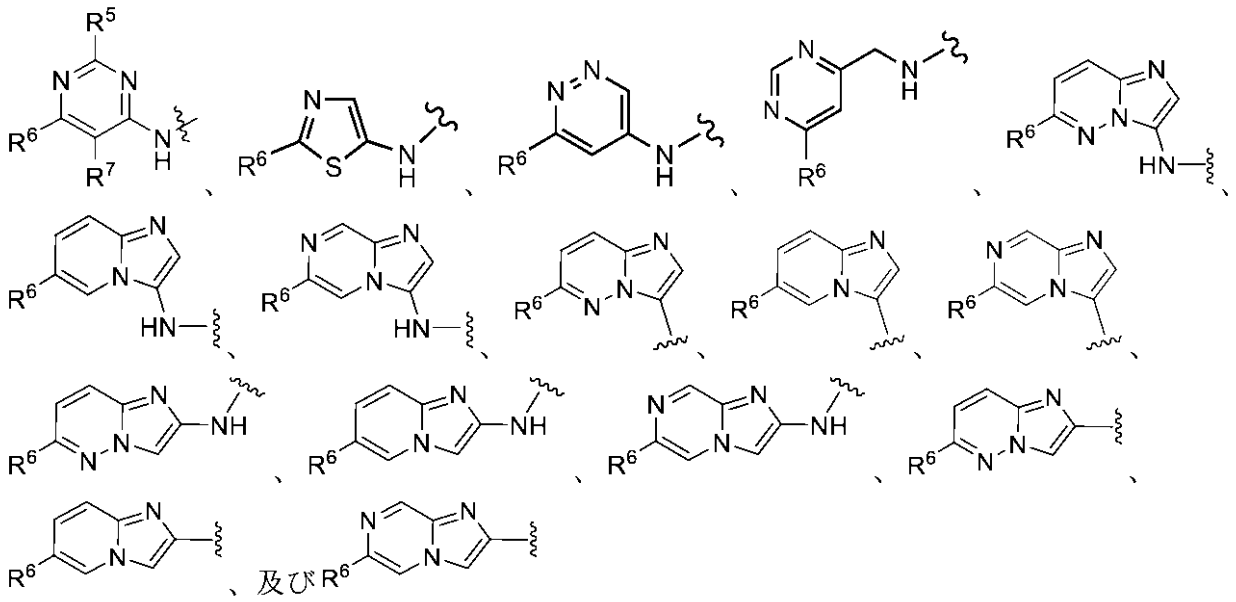


式中、
Ｚ１が、
【化１６８】



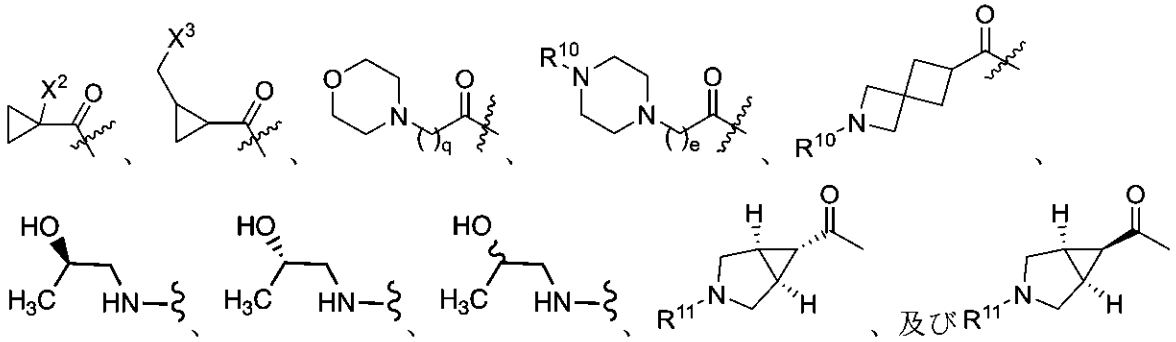
からなる群から選択され、
Ｒ１が、水素、ハロゲン、Ｃ１－６アルキル、Ｃ３－７分岐アルキル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ３－７分岐ハロアルキル、Ｃ１－６ヒドロキシアルキル、Ｃ３－７分岐ヒドロキシアルキル、シアノ、Ｃ１－６アルコキシル、Ｃ３－７分岐アルコキシ、ヒドロキシ、並びにハロゲン、Ｃ１－６アルキル、Ｃ１－６ハロアルキル、及びＣ１－６ヒドロキシアルキルからなる群から選択される１～３個の置換基で任意選択的に置換されるＣ３－６シクロアルキルからなる群から選択され、
Ｒ２が、

【化１６９】



からなる群から選択され、
R^3が、水素、ハロゲン、C_{1-6}アルキル、C_{3-7}分岐アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{3-7}分岐ハロアルキル、C_{1-6}ヒドロキシアルキル、C_{3-7}分岐ヒドロキシアルキル、シアノ、C_{1-6}アルコキシル、C_{3-7}分岐アルコキシ、ヒドロキシ、並びにハロゲン、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、及びC_{1-6}ヒドロキシアルキルからなる群から選択される１～３個の置換基で任意選択的に置換されるC_{3-6}シクロアキル（ｃｙｃｌｏａｋｙｌ）からなる群から選択され、
R^{4a}が、各出現時に、独立して、水素、ハロゲン、C_{1-6}アルキル、C_{3-7}分岐アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{3-7}分岐ハロアルキル、ヒドロキシ、C_{1-6}アルコキシル、C_{3-7}分岐アルコキシ、ＮＨＣＯ（C_{1-6}アルキル）、ＮＨＣＯ（C_{3-7}分岐アルキル）、ＮＨＣＯ（C_{3-7}シクロアルキル）、$NHSO_2$（C_{1-6}アルキル）、$NHSO_2$（C_{3-7}分岐アルキル）、及び$NHSO_2$（C_{3-7}シクロアルキル）からなる群から選択され、
R^{4b}が、各出現時に、独立して、水素、ハロゲン、C_{1-6}アルキル、C_{3-7}分岐アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{3-7}分岐ハロアルキル、ヒドロキシ、C_{1-6}アルコキシル、C_{3-7}分岐アルコキシ、ＮＨＣＯ（C_{1-6}アルキル）、ＮＨＣＯ（C_{3-7}分岐アルキル）、ＮＨＣＯ（C_{3-7}シクロアルキル）、$NHSO_2$（C_{1-6}アルキル）、$NHSO_2$（C_{3-7}分岐アルキル）、及び$NHSO_2$（C_{3-7}シクロアルキル）からなる群から選択され、
R^{4c}が、各出現時に、独立して、水素、ハロゲン、C_{1-6}アルキル、C_{3-7}分岐アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{3-7}分岐ハロアルキル、C_{1-6}ヒドロキシアルキル、C_{3-7}分岐ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、C_{1-6}アルコキシル、C_{3-7}分岐アルコキシ、ＮＨＣＯ（C_{1-6}アルキル）、ＮＨＣＯ（C_{3-7}分岐アルキル）、ＮＨＣＯ（C_{3-7}シクロアルキル）、$NHSO_2$（C_{1-6}アルキル）、$NHSO_2$（C_{3-7}分岐アルキル）、及び$NHSO_2$（C_{3-7}シクロアルキル）からなる群から選択され、
R^{4d}が、各出現時に、独立して、水素、ハロゲン、C_{1-6}アルキル、C_{3-7}分岐アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{3-7}分岐ハロアルキル、C_{1-6}ヒドロキシアルキル、C_{3-7}分岐ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、C_{1-6}アルコキシル、C_{3-7}分岐アルコキシ、ＮＨＣＯ（C_{1-6}アルキル）、ＮＨＣＯ（C_{3-7}分岐アルキル）、ＮＨＣＯ（C_{3-7}シクロアルキル）、$NHSO_2$（C_{1-6}アルキル）、$NHSO_2$（C_{3-7}分岐アルキル）、及び$NHSO_2$（C_{3-7}シクロアルキル）からなる群から選択され、
R^{4e}が、水素、ハロゲン、C_{1-6}アルキル、C_{3-7}分岐アルキル、C_{1-6}ハロアル

キル、及びＣ３－７分岐ハロアルキルであり、
Ｒ４ｆが、水素、ハロゲン、Ｃ１－６アルキル、Ｃ３－７分岐アルキル、Ｃ１－６ハロアルキル、及びＣ３－７分岐ハロアルキルであり、
Ｒ１ａとＲ１ｂが一緒になって、任意選択的にＸ１基を含有する任意選択的に置換された３～７員環を形成し、
Ｘ１が、ＣＦ２、ＣＨＣＯ２Ｒ１２、Ｏ、ＮＨ、ＮＲ８、及びＳＯ２からなる群から選択され、
ｍが、０、１、又は２であり、
ｎが、１、２、又は３であり、
Ｒ５が、水素、ハロゲン、Ｃ１－６アルキル、Ｃ３－７分岐アルキル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ３－７分岐ハロアルキル、Ｃ１－６アルコキシル、Ｃ３－７分岐アルコキシ、及びヒドロキシからなる群から選択され、
Ｒ６が、水素、ＮＨ２、ＮＨＲ６ａ、ＮＨＣＨ２ＣＨ２ＯＨ、ＮＨＣＨ２ＣＨ２ＮＨＳＯ２Ｍｅ、Ｃ１－６アルコキシル、Ｃ３－７分岐アルコキシ、及びヒドロキシからなる群から選択され、
Ｒ６ａが、－（ＣＯ）Ｃ１－６アルキル、－（ＣＯ）Ｃ３－７分岐アルキル、－（ＣＯ）Ｃ１－６ヒドロキシアルキル、
【化１７０】



からなる群から選択され、
ｑが、１、２、３、４、５、又は６であり、
ｅが、１、２、３、４、５、又は６であり、
Ｘ２が、水素、ハロゲン、Ｃ１－６アルキル、Ｃ３－７分岐アルキル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ３－７分岐ハロアルキル、ヒドロキシ、Ｃ１－６ヒドロキシアルキル、Ｃ３－７分岐ヒドロキシアルキル、Ｃ１－６アルコキシ、Ｃ３－７分岐アルコキシ、Ｃ１－６ハロアルコキシ、Ｃ３－７分岐ハロアルコキシ、ＮＨ２、ＮＨ（Ｃ１－６アルキル）、Ｎ（Ｃ１－６アルキル）２、Ｃ１－５（ＣＯＯＨ）、Ｃ１－６（ＮＨＳＯ２Ｍｅ）からなる群から選択され、
Ｘ３が、水素、ハロゲン、Ｃ１－５アルキル、Ｃ３－７分岐アルキル、Ｃ１－５ハロアルキル、Ｃ３－７分岐ハロアルキル、ヒドロキシ、Ｃ１－５ヒドロキシアルキル、Ｃ３－７分岐ヒドロキシアルキル、Ｃ１－５アルコキシ、Ｃ３－７分岐アルコキシ、Ｃ１－５ハロアルコキシ、Ｃ３－７分岐ハロアルコキシ、ＮＨ２、ＮＨ（Ｃ１－６アルキル）、Ｎ（Ｃ１－６アルキル）２、ＣＯＯＨ、Ｃ１－５（ＣＯＯＨ）、ＮＨＳＯ２Ｍｅ、Ｃ１－５（ＮＨＳＯ２Ｍｅ）からなる群から選択され、
Ｒ７が、水素、ハロゲン、Ｃ１－６アルキル、Ｃ３－７分岐アルキル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ３－７分岐ハロアルキル、Ｃ１－６アルコキシル、Ｃ３－７分岐アルコキシ、及びヒドロキシからなる群から選択され、
Ｒ８が、Ｃ１－６アルキル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ３－７分岐ハロアルキル、Ｃ１－６ヒドロキシアルキル、Ｃ３－７分岐ヒドロキシアルキル、Ｃ１－６アルコキシル、Ｃ３－７分岐アルコキシ、ＣＯ（Ｃ１－６アルキル）、ＣＯ（Ｃ３－７分岐アルキル）、ＳＯ２（Ｃ１－６アルキル）、及びＳＯ２（Ｃ３．７分岐アルキル）からなる群から選択され、

Ｒ^{10}が、水素、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、Ｃ$_{3-7}$分岐ハロアルキル、Ｃ$_{1-6}$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシル、Ｃ$_{3-7}$分岐アルコキシ、ＣＯ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）、ＣＯ（Ｃ$_{3-7}$分岐アルキル）、ＳＯ$_2$（Ｃ$_{1-6}$アルキル）、及びＳＯ$_2$（Ｃ$_{3.7}$分岐アルキル）からなる群から選択され、

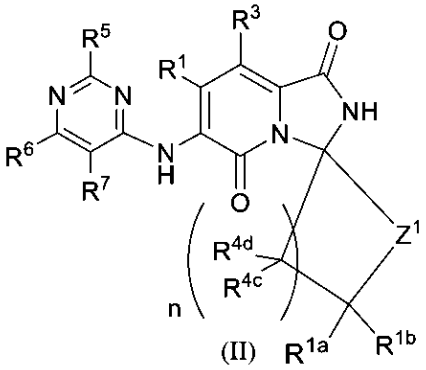
Ｒ^{11}が、水素及びＣ$_{1-6}$アルキルからなる群から選択され、

Ｒ^{12}が、水素及びＣ$_{1-6}$アルキルからなる群から選択される、式（Ｉ）を有する化合物、その水和物、溶媒和物、薬学的に許容される塩、プロドラッグ又は複合体。

【請求項２】

式（ＩＩ）を有する、請求項１に記載の化合物、

【化１７１】

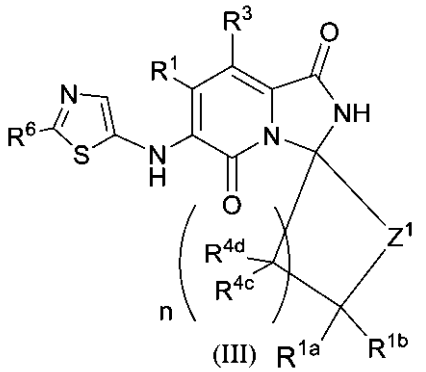


そのエナンチオマー、ジアステロエマー、水和物、溶媒和物、薬学的に許容される塩、又は複合体。

【請求項３】

式（ＩＩＩ）を有する、請求項１に記載の化合物、

【化１７２】

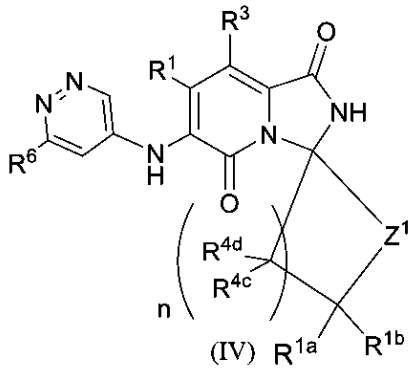


そのエナンチオマー、ジアステロエマー、水和物、溶媒和物、薬学的に許容される塩、又は複合体。

【請求項４】

式（ＩＶ）を有する、請求項１に記載の化合物、

【化１７３】

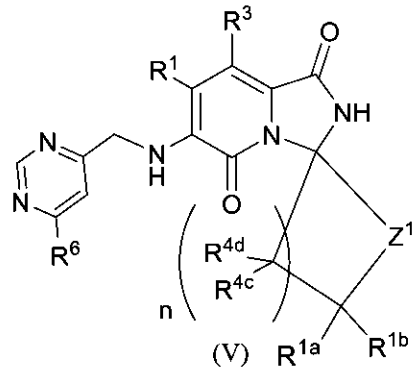


そのエナンチオマー、ジアステロエマー、水和物、溶媒和物、薬学的に許容される塩、又は複合体。

【請求項５】

式（Ｖ）を有する請求項１に記載の化合物であって、

【化１７４】

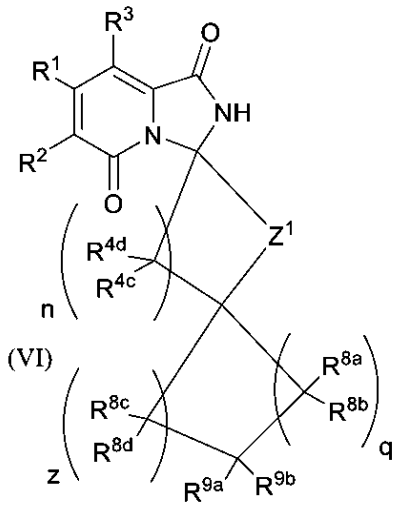


そのエナンチオマー、ジアステロエマー、水和物、溶媒和物、薬学的に許容される塩、及び複合体を含む、請求項１に記載の化合物。

【請求項６】

式（ＶＩ）を有し、

【化１７５】



式中、

R^{8a}が、各出現時に、独立して、水素、ハロゲン、C_{1-6}アルキル、C_{3-7}分岐ア

ルキル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ３－７分岐ハロアルキル、Ｃ１－６ヒドロキシアルキル、Ｃ３－７分岐ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、Ｃ１－６アルコキシル、Ｃ３－７分岐アルコキシ、ＮＨＣＯ（Ｃ１－６アルキル）、ＮＨＣＯ（Ｃ３－７分岐アルキル）、ＮＨＳＯ２（Ｃ１－６アルキル）、及びＮＨＳＯ２（Ｃ３－７分岐アルキル）からなる群から選択され、

Ｒ８ｂが、各出現時に、独立して、水素、ハロゲン、Ｃ１－６アルキル、Ｃ３－７分岐アルキル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ３－７分岐ハロアルキル、Ｃ１－６ヒドロキシアルキル、Ｃ３－７分岐ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、Ｃ１－６アルコキシル、Ｃ３－７分岐アルコキシ、ＮＨＣＯ（Ｃ１－６アルキル）、ＮＨＣＯ（Ｃ３－７分岐アルキル）、ＮＨＳＯ２（Ｃ１－６アルキル）、及びＮＨＳＯ２（Ｃ３－７分岐アルキル）からなる群から選択され、

Ｒ８ｃが、各出現時に、独立して、水素、ハロゲン、Ｃ１－６アルキル、Ｃ３－７分岐アルキル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ３－７分岐ハロアルキル、Ｃ１－６ヒドロキシアルキル、Ｃ３－７分岐ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、Ｃ１－６アルコキシル、Ｃ３－７分岐アルコキシ、ＮＨＣＯ（Ｃ１－６アルキル）、ＮＨＣＯ（Ｃ３－７分岐アルキル）、ＮＨＳＯ２（Ｃ１－６アルキル）、及びＮＨＳＯ２（Ｃ３－７分岐アルキル）からなる群から選択され、

Ｒ８ｄが、各出現時に、独立して、水素、ハロゲン、Ｃ１－６アルキル、Ｃ３－７分岐アルキル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ３－７分岐ハロアルキル、Ｃ１－６ヒドロキシアルキル、Ｃ３－７分岐ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、Ｃ１－６アルコキシル、Ｃ３－７分岐アルコキシ、ＮＨＣＯ（Ｃ１－６アルキル）、ＮＨＣＯ（Ｃ３－７分岐アルキル）、ＮＨＳＯ２（Ｃ１－６アルキル）、及びＮＨＳＯ２（Ｃ３－７分岐アルキル）からなる群から選択され、

Ｒ９ａが、水素、ハロゲン、Ｃ１－６アルキル、Ｃ３－７分岐アルキル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ３－７分岐ハロアルキル、Ｃ１－６ヒドロキシアルキル、Ｃ３－７分岐ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、Ｃ１－６アルコキシル、及びＣ３－７分岐アルコキシからなる群から選択され、

Ｒ９ｂが、水素、ハロゲン、Ｃ１－６アルキル、Ｃ３－７分岐アルキル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ３－７分岐ハロアルキル、Ｃ１－６ヒドロキシアルキル、Ｃ３－７分岐ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、Ｃ１－６アルコキシル、及びＣ３－７分岐アルコキシからなる群から選択され、

Ｒ９ａとＲ９ｂが一緒になって、任意選択的に置換された３～７員環を形成し、

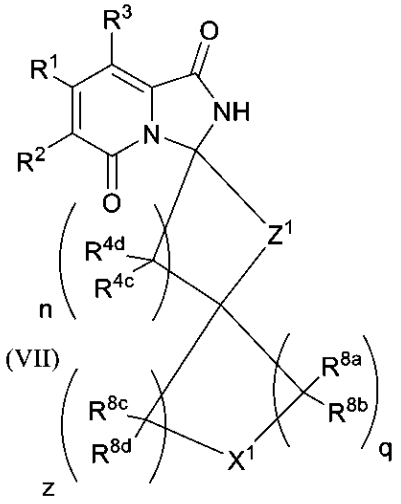
ｑが、１、２、又は３であり、

ｚが、０、１、又は２である、請求項１に記載の化合物、そのエナンチオマー、ジアステロエマー、水和物、溶媒和物、薬学的に許容される塩、又は複合体。

【請求項７】

式（ＶＩＩ）を有し、

【化１７６】



式中、
Ｒ^{8a}が、各出現時に、独立して、水素、ハロゲン、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{3-7}$分岐アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、Ｃ$_{3-7}$分岐ハロアルキル、Ｃ$_{1-6}$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_{3-7}$分岐ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、Ｃ$_{1-6}$アルコキシル、Ｃ$_{3-7}$分岐アルコキシ、ＮＨＣＯ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）、ＮＨＣＯ（Ｃ$_{3-7}$分岐アルキル）、ＮＨＳＯ$_2$（Ｃ$_{1-6}$アルキル）、及びＮＨＳＯ$_2$（Ｃ$_{3-7}$分岐アルキル）からなる群から選択され、
Ｒ^{8b}が、各出現時に、独立して、水素、ハロゲン、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{3-7}$分岐アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、Ｃ$_{3-7}$分岐ハロアルキル、Ｃ$_{1-6}$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_{3-7}$分岐ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、Ｃ$_{1-6}$アルコキシル、Ｃ$_{3-7}$分岐アルコキシ、ＮＨＣＯ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）、ＮＨＣＯ（Ｃ$_{3-7}$分岐アルキル）、ＮＨＳＯ$_2$（Ｃ$_{1-6}$アルキル）、及びＮＨＳＯ$_2$（Ｃ$_{3-7}$分岐アルキル）からなる群から選択され、
Ｒ^{8c}が、各出現時に、独立して、水素、ハロゲン、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{3-7}$分岐アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、Ｃ$_{3-7}$分岐ハロアルキル、Ｃ$_{1-6}$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_{3-7}$分岐ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、Ｃ$_{1-6}$アルコキシル、Ｃ$_{3-7}$分岐アルコキシ、ＮＨＣＯ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）、ＮＨＣＯ（Ｃ$_{3-7}$分岐アルキル）、ＮＨＳＯ$_2$（Ｃ$_{1-6}$アルキル）、及びＮＨＳＯ$_2$（Ｃ$_{3-7}$分岐アルキル）からなる群から選択され、
Ｒ^{8d}が、各出現時に、独立して、水素、ハロゲン、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{3-7}$分岐アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、Ｃ$_{3-7}$分岐ハロアルキル、Ｃ$_{1-6}$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_{3-7}$分岐ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、Ｃ$_{1-6}$アルコキシル、Ｃ$_{3-7}$分岐アルコキシ、ＮＨＣＯ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）、ＮＨＣＯ（Ｃ$_{3-7}$分岐アルキル）、ＮＨＳＯ$_2$（Ｃ$_{1-6}$アルキル）、及びＮＨＳＯ$_2$（Ｃ$_{3-7}$分岐アルキル）からなる群から選択され、ｑが、１、２、又は３であり、
ｚが、０、１、又は２である、請求項１に記載の化合物、そのエナンチオマー、ジアステロエマー、水和物、溶媒和物、薬学的に許容される塩、又は複合体。
【請求項８】
Ｎ－（６－（（８’’－メチル－１’’，５’’－ジオキソ－１’’，５’’－ジヒドロ－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－３’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－６’’－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）シクロプロパンカルボキサミド、
６’’－（（６－アミノピリミジン－４－イル）アミノ）－８’’－メチル－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－３’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］

ピリジン］－１’’，５’’－ジオン、
Ｎ－（６－（（８’’－メチル－１’’，５’’－ジオキソ－１’’，５’’－ジヒドロ－２’’ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－６’’－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）シクロプロパンカルボキサミド、
Ｎ－（６－（（８’’－メチル－１’’，５’’－ジオキソ－１’’，５’’－ジヒドロ－２’’ジスピロ［アジリジン－２，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－６’’－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）シクロプロパンカルボキサミド、
Ｎ－（６－（（８’’－メチル－１’’，５’’－ジオキソ－１’’，５’’－ジヒドロ－２’’ジスピロ［シクロブタン－１，１’－シクロブタン－３’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－６’’－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）シクロプロパンカルボキサミド、
Ｎ－（６－（（８’’－メチル－１’’，５’’－ジオキソ－１－（２－オキソ－２－フェニル－１ｌ２－エチル）－１’’，５’’－ジヒドロ－２’’Ｈ－ジスピロ［アジリジン－２，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－６’’－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）シクロプロパンカルボキサミド、
ｔｅｒｔ－ブチル６’’－（（６－（シクロプロパンカルボキサミド）ピリミジン－４－イル）アミノ）－８’’－メチル－１’’，５’’－ジオキソ－１’’，５’’－ジヒドロ－２’’ジスピロ［アゼチジン－３，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－１－カルボキシレート、
Ｎ－（６－（（８’’－メチル－１’’，５’’－ジオキソ－１’’，５’’－ジヒドロ－２’’ジスピロ［アゼチジン－３，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－６’’－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）シクロプロパンカルボキサミド、
６’’－（（６－（（２－ヒドロキシエチル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－８’’－メチル－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－１’’，５’’－ジオン、
６’’－（（６－アミノピリミジン－４－イル）アミノ）－８’’－メチル－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－１’’，５’’－ジオン、
６’’－（（６－アミノピリミジン－４－イル）アミノ）－８’’－メチル－１－（２－オキソ－２－フェニル－１ｌ２－エチル）－２’’Ｈ－ジスピロ［アジリジン－２，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－１’’，５’’－ジオン、
１－（アミノメチル）－Ｎ－（６－（（８’’－メチル－１’’，５’’－ジオキソ－１’’，５’’－ジヒドロ－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－６’’－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド、
（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－Ｎ－（６－（（８’’－メチル－１’’，５’’－ジオキソ－１’’，５’’－ジヒドロ－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－６’’－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－６－カルボキサミド、
Ｎ－（６－（（８’’－メチル－１’’，５’’－ジオキソ－１’’，５’’－ジヒドロ－２’’ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－６’’－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－カルボキサミド、
２－メチル－Ｎ－（６－（（８’’－メチル－１’’，５’’－ジオキソ－１’’，５’’－ジヒロ－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－６’’－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－カルボキサミド、

（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－３－メチル－Ｎ－（６－（（８’’－メチル－１’’，５’’－ジオキソ－１’’，５’’－ジヒドロ－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－６’’－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－６－カルボキサミド、

Ｎ－（６－（（８’’－メチル－１’’，５’’－ジオキソ－１’’，５’’－ジヒドロ－２’’ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－６’’－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－１－（メチルスルホンアミドメチル）シクロプロパン－１－カルボキサミド、

１－（（ジメチルアミノ）メチル）－Ｎ－（６－（（８’’－メチル－１’’，５’’－ジオキソ－１’’，５’’－ジヒドロ－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－６’’－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド、

６’’－（（６－アミノピリミジン－４－イル）アミノ）－８’’－メチル－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロブタン－１，１’－シクロブタン－３’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－１’’，５’’－ジオン、

６’’－（（６－アミノピリミジン－４－イル）アミノ）－８’’－メチル－２’’Ｈ－ジスピロ［アジリジン－２，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－１’’，５’’－ジオン、

６’’－（（６－アミノピリミジン－４－イル）アミノ）－８’’－メチル－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロペンタン－３’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－１’’，５’’－ジオン、

６’’－（（６－アミノピリミジン－４－イル）アミノ）－８’’－メチル－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロペンタン－１，１’－シクロペンタン－３’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－１’’，５’’－ジオン、

６’’－（（６－アミノピリミジン－４－イル）アミノ）－３，３－ジフルオロ－８’’－メチル－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロブタン－１，１’－シクロブタン－３’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－１’’，５’’－ジオン、

６’’－（（６－アミノピリミジン－４－イル）アミノ）－８’’－メチル－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロペンタン－１，１’－シクロブタン－３’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－１’’，５’’－ジオン、

６’’－（（６－アミノピリミジン－４－イル）アミノ）－８’’－メチル－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロブタン－１，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－１’’，５’’－ジオン、

６’’－（（６－アミノピリミジン－４－イル）アミノ）－８’’－メチル－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロヘキサン－１，１’－シクロブタン－３’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－１’’，５’’－ジオン、

エチル６’’－（（６－（シクロプロパンカルボキサミド）ピリミジン－４－イル）アミノ）－８’’－メチル－１’’，５’’－ジオキソ－１’’，５’’－ジヒドロ－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－２－カルボキシレート、

ｔｅｒｔ－ブチル（６’’－（（６－（シクロプロパンカルボキサミド）ピリミジン－４－イル）アミノ）－８’’－メチル－１’’，５’’－ジオキソ－１’’，５’’－ジヒドロ－２’’－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－２－イル）カルバメート、

Ｎ－（６－（（２，２－ジフルオロ－８’’－メチル－１’’，５’’－ジオキソ－１’’，５’’－ジヒドロ－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－６’’－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）シクロプロパンカルボキサミド、

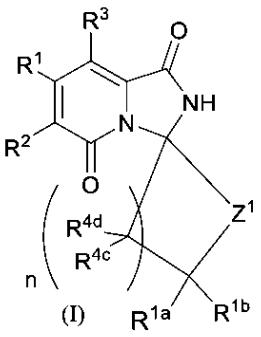
６’’－（（６－アミノピリミジン－４－イル）アミノ）－２，２－ジフルオロ－８’’－メチル－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イ

ミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－１’’，５’’－ジオン、
６’’－（（６－アミノピリミジン－４－イル）アミノ）－８’’－メチル－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘプタン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－１’’，５’’－ジオン、
６’’－（（６－アミノピリミジン－４－イル）アミノ）－８’’－メチル－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－２’－エン－１’’，５’’－ジオン、
又はその薬学的に許容される形態である、請求項１に記載の化合物。
【請求項９】
請求項１～８のいずれか一項に記載の有効量の少なくとも１つの化合物を含む、組成物。
【請求項１０】
少なくとも１つの賦形剤を更に含む、請求項９に記載の組成物。
【請求項１１】
前記少なくとも１つの化合物が、
Ｎ－（６－（（８’’－メチル－１’’，５’’－ジオキソ－１’’，５’’－ジヒドロ－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－３’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－６’’－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）シクロプロパンカルボキサミド、
６’’－（（６－アミノピリミジン－４－イル）アミノ）－８’’－メチル－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－３’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－１’’，５’’－ジオン、
Ｎ－（６－（（８’’－メチル－１’’，５’’－ジオキソ－１’’，５’’－ジヒドロ－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－６’’－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）シクロプロパンカルボキサミド、
Ｎ－（６－（（８’’－メチル－１’’，５’’－ジオキソ－１’’，５’’－ジヒドロ－２’’Ｈ－ジスピロ［アジリジン－２，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－６’’－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）シクロプロパンカルボキサミド、
Ｎ－（６－（（８’’－メチル－１’’，５’’－ジオキソ－１’’，５’’－ジヒドロ－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロブタン－１，１’－シクロブタン－３’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－６’’－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）シクロプロパンカルボキサミド、
Ｎ－（６－（（８’’－メチル－１’’，５’’－ジオキソ－１－（２－オキソ－２－フェニル－１ｌ２－エチル）－１’’，５’’－ジヒドロ－２’’Ｈ－ジスピロ［アジリジン－２，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－６’’－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）シクロプロパンカルボキサミド、
ｔｅｒｔ－ブチル６’’－（（６－（シクロプロパンカルボキサミド）ピリミジン－４－イル）アミノ）－８’’－メチル－１’’，５’’－ジオキソ－１’’，５’’－ジヒドロ－２’’Ｈ－ジスピロ［アゼチジン－３，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－１－カルボキシレート、
Ｎ－（６－（（８’’－メチル－１’’，５’’－ジオキソ－１’’，５’’－ジヒドロ－２’’Ｈ－ジスピロ［アゼチジン－３，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－６’’－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）シクロプロパンカルボキサミド、
６’’－（（６－（（２－ヒドロキシエチル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－８’’－メチル－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－１’’，５’’－ジオン、
６’’－（（６－アミノピリミジン－４－イル）アミノ）－８’’－メチル－２’’Ｈ－ジス

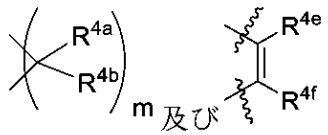
ピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－１’’，５’’－ジオン、
６’’－（（６－アミノピリミジン－４－イル）アミノ）－８’’－メチル－１－（２－オキソ－２－フェニル－１ｌ２－エチル）－２’’Ｈ－ジスピロ［アジリジン－２，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－１’’，５’’－ジオン、
１－（アミノメチル）－Ｎ－（６－（（８’’－メチル－１’’，５’’－ジオキソ－１’’，５’’－ジヒドロ－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－６’’－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド、
（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－Ｎ－（６－（（８’’－メチル－１’’，５’’－ジオキソ－１’’，５’’－ジヒドロ－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－６’’－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－６－カルボキサミド、
Ｎ－（６－（（８’’－メチル－１’’，５’’－ジオキソ－１’’，５’’－ジヒドロ－２’’ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－６’’－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－カルボキサミド、
２－メチル－Ｎ－（６－（（８’’－メチル－１’’，５’’－ジオキソ－１’’，５’’－ジヒロ－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－６’’－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－カルボキサミド、
（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－３－メチル－Ｎ－（６－（（８’’－メチル－１’’，５’’－ジオキソ－１’’，５’’－ジヒドロ－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－６’’－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－６－カルボキサミド、
Ｎ－（６－（（８’’－メチル－１’’，５’’－ジオキソ－１’’，５’’－ジヒドロ－２’’ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－６’’－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－１－（メチルスルホンアミドメチル）シクロプロパン－１－カルボキサミド、
１－（（ジメチルアミノ）メチル）－Ｎ－（６－（（８’’－メチル－１’’，５’’－ジオキソ－１’’，５’’－ジヒドロ－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－６’’－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド、
６’’－（（６－アミノピリミジン－４－イル）アミノ）－８’’－メチル－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロブタン－１，１’－シクロブタン－３’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－１’’，５’’－ジオン、
６’’－（（６－アミノピリミジン－４－イル）アミノ）－８’’－メチル－２’’Ｈ－ジスピロ［アジリジン－２，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－１’’，５’’－ジオン、
６’’－（（６－アミノピリミジン－４－イル）アミノ）－８’’－メチル－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロペンタン－３’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－１’’，５’’－ジオン、
６’’－（（６－アミノピリミジン－４－イル）アミノ）－８’’－メチル－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロペンタン－１，１’－シクロペンタン－３’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－１’’，５’’－ジオン、
６’’－（（６－アミノピリミジン－４－イル）アミノ）－３，３－ジフルオロ－８’’－メチル－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロブタン－１，１’－シクロブタン－３’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－１’’，５’’－ジオン、
６’’－（（６－アミノピリミジン－４－イル）アミノ）－８’’－メチル－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロペンタン－１，１’－シクロブタン－３’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピ

リジン］－１’’，５’’－ジオン、
６’’－（（６－アミノピリミジン－４－イル）アミノ）－８’’－メチル－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロブタン－１，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－１’’，５’’－ジオン、
６’’－（（６－アミノピリミジン－４－イル）アミノ）－８’’－メチル－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロヘキサン－１，１’－シクロブタン－３’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－１’’，５’’－ジオン、
エチル６’’－（（６－（シクロプロパンカルボキサミド）ピリミジン－４－イル）アミノ）－８’’－メチル－１’’，５’’－ジオキソ－１’’，５’’－ジヒドロ－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－２－カルボキシレート、
ｔｅｒｔ－ブチル（６’’－（（６－（シクロプロパンカルボキサミド）ピリミジン－４－イル）アミノ）－８’’－メチル－１’’，５’’－ジオキソ－１’’，５’’－ジヒドロ－２’’－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－２－イル）カルバメート、
Ｎ－（６－（（２，２－ジフルオロ－８’’－メチル－１’’，５’’－ジオキソ－１’’，５’’－ジヒドロ－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－６’’－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）シクロプロパンカルボキサミド、
６’’－（（６－アミノピリミジン－４－イル）アミノ）－２，２－ジフルオロ－８’’－メチル－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－１’’，５’’－ジオン、
６’’－（（６－アミノピリミジン－４－イル）アミノ）－８’’－メチル－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘプタン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－１’’，５’’－ジオン、
６’’－（（６－アミノピリミジン－４－イル）アミノ）－８’’－メチル－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－２’－エン－１’’，５’’－ジオン、
又はその薬学的に許容される形態からなる群から選択される少なくとも１つのメンバーであり、
そのエナンチオマー、ジアステロエマー、水和物、溶媒和物、薬学的に許容される塩、及び複合体を含む、請求項１０に記載の組成物。
【手続補正２】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０６４９
【補正方法】変更
【補正の内容】
【０６４９】
本出願は、２０２１年６月３０日に出願された、米国特許仮出願第６３／２１７，２６４号の優先権の利益を主張し、その出願は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。
本発明は、例えば、以下の項目を提供する。
（項目１）
式（Ｉ）を有する化合物であって、

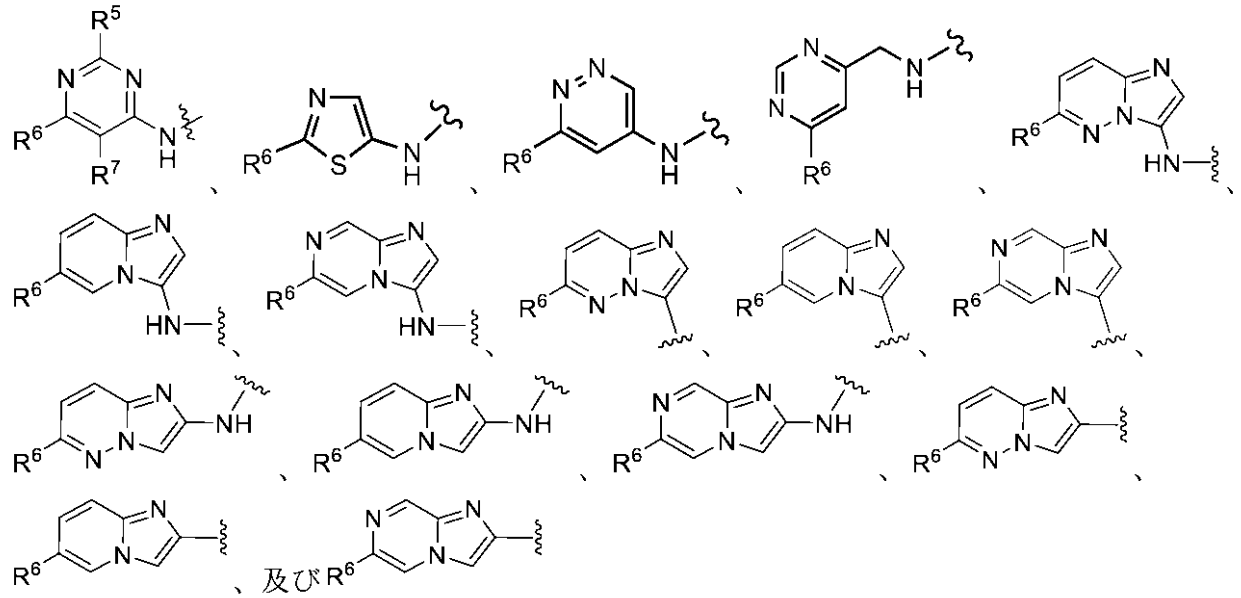
【化１６７】



式中、
Ｚ１が、
【化１６８】



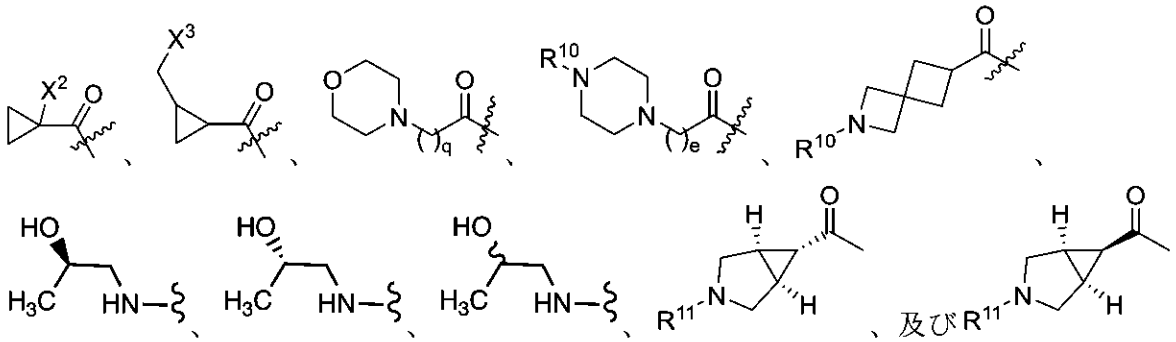
からなる群から選択され、
Ｒ１が、水素、ハロゲン、Ｃ１－６アルキル、Ｃ３－７分岐アルキル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ３－７分岐ハロアルキル、Ｃ１－６ヒドロキシアルキル、Ｃ３－７分岐ヒドロキシアルキル、シアノ、Ｃ１－６アルコキシル、Ｃ３－７分岐アルコキシ、ヒドロキシ、並びにハロゲン、Ｃ１－６アルキル、Ｃ１－６ハロアルキル、及びＣ１－６ヒドロキシアルキルからなる群から選択される１～３個の置換基で任意選択的に置換されるＣ３－６シクロアルキルからなる群から選択され、
Ｒ２が、
【化１６９】



からなる群から選択され、
Ｒ３が、水素、ハロゲン、Ｃ１－６アルキル、Ｃ３－７分岐アルキル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ３－７分岐ハロアルキル、Ｃ１－６ヒドロキシアルキル、Ｃ３－７分岐ヒドロキシアルキル、シアノ、Ｃ１－６アルコキシル、Ｃ３－７分岐アルコキシ、ヒドロキシ、並びにハロゲン、Ｃ１－６アルキル、Ｃ１－６ハロアルキル、及びＣ１－６ヒドロキシアルキルか

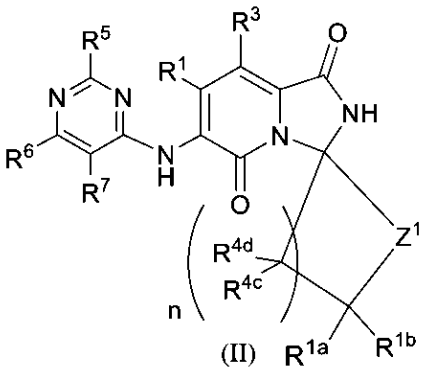
らなる群から選択される１～３個の置換基で任意選択的に置換されるＣ$_{3-6}$シクロアキル（ｃｙｃｌｏａｋｙｌ）からなる群から選択され、
Ｒ^{4a}が、各出現時に、独立して、水素、ハロゲン、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{3-7}$分岐アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、Ｃ$_{3-7}$分岐ハロアルキル、ヒドロキシ、Ｃ$_{1-6}$アルコキシル、Ｃ$_{3-7}$分岐アルコキシ、ＮＨＣＯ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）、ＮＨＣＯ（Ｃ$_{3-7}$分岐アルキル）、ＮＨＣＯ（Ｃ$_{3-7}$シクロアルキル）、ＮＨＳＯ$_2$（Ｃ$_{1-6}$アルキル）、ＮＨＳＯ$_2$（Ｃ$_{3-7}$分岐アルキル）、及びＮＨＳＯ$_2$（Ｃ$_{3-7}$シクロアルキル）からなる群から選択され、
Ｒ^{4b}が、各出現時に、独立して、水素、ハロゲン、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{3-7}$分岐アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、Ｃ$_{3-7}$分岐ハロアルキル、ヒドロキシ、Ｃ$_{1-6}$アルコキシル、Ｃ$_{3-7}$分岐アルコキシ、ＮＨＣＯ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）、ＮＨＣＯ（Ｃ$_{3-7}$分岐アルキル）、ＮＨＣＯ（Ｃ$_{3-7}$シクロアルキル）、ＮＨＳＯ$_2$（Ｃ$_{1-6}$アルキル）、ＮＨＳＯ$_2$（Ｃ$_{3-7}$分岐アルキル）、及びＮＨＳＯ$_2$（Ｃ$_{3-7}$シクロアルキル）からなる群から選択され、
Ｒ^{4c}が、各出現時に、独立して、水素、ハロゲン、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{3-7}$分岐アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、Ｃ$_{3-7}$分岐ハロアルキル、Ｃ$_{1-6}$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_{3-7}$分岐ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、Ｃ$_{1-6}$アルコキシル、Ｃ$_{3-7}$分岐アルコキシ、ＮＨＣＯ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）、ＮＨＣＯ（Ｃ$_{3-7}$分岐アルキル）、ＮＨＣＯ（Ｃ$_{3-7}$シクロアルキル）、ＮＨＳＯ$_2$（Ｃ$_{1-6}$アルキル）、ＮＨＳＯ$_2$（Ｃ$_{3-7}$分岐アルキル）、及びＮＨＳＯ$_2$（Ｃ$_{3-7}$シクロアルキル）からなる群から選択され、
Ｒ^{4d}が、各出現時に、独立して、水素、ハロゲン、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{3-7}$分岐アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、Ｃ$_{3-7}$分岐ハロアルキル、Ｃ$_{1-6}$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_{3-7}$分岐ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、Ｃ$_{1-6}$アルコキシル、Ｃ$_{3-7}$分岐アルコキシ、ＮＨＣＯ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）、ＮＨＣＯ（Ｃ$_{3-7}$分岐アルキル）、ＮＨＣＯ（Ｃ$_{3-7}$シクロアルキル）、ＮＨＳＯ$_2$（Ｃ$_{1-6}$アルキル）、ＮＨＳＯ$_2$（Ｃ$_{3-7}$分岐アルキル）、及びＮＨＳＯ$_2$（Ｃ$_{3-7}$シクロアルキル）からなる群から選択され、
Ｒ^{4e}が、水素、ハロゲン、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{3-7}$分岐アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、及びＣ$_{3-7}$分岐ハロアルキルであり、
Ｒ^{4f}が、水素、ハロゲン、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{3-7}$分岐アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、及びＣ$_{3-7}$分岐ハロアルキルであり、
Ｒ^{1a}とＲ^{1b}が一緒になって、任意選択的にＸ^{1}基を含有する任意選択的に置換された３～７員環を形成し、
Ｘ^{1}が、ＣＦ$_2$、ＣＨＣＯ$_2$Ｒ^{12}、Ｏ、ＮＨ、ＮＲ^{8}、及びＳＯ$_2$からなる群から選択され、
ｍが、０、１、又は２であり、
ｎが、１、２、又は３であり、
Ｒ^{5}が、水素、ハロゲン、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{3-7}$分岐アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、Ｃ$_{3-7}$分岐ハロアルキル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシル、Ｃ$_{3-7}$分岐アルコキシ、及びヒドロキシからなる群から選択され、
Ｒ^{6}が、水素、ＮＨ$_2$、ＮＨＲ^{6a}、ＮＨＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＨ、ＮＨＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨＳＯ$_2$Ｍｅ、Ｃ$_{1-6}$アルコキシル、Ｃ$_{3-7}$分岐アルコキシ、及びヒドロキシからなる群から選択され、
Ｒ^{6a}が、－（ＣＯ）Ｃ$_{1-6}$アルキル、－（ＣＯ）Ｃ$_{3-7}$分岐アルキル、－（ＣＯ）Ｃ$_{1-6}$ヒドロキシアルキル、

【化１７０】



からなる群から選択され、
ｑが、１、２、３、４、５、又は６であり、
ｅが、１、２、３、４、５、又は６であり、
X^2が、水素、ハロゲン、C_{1-6}アルキル、C_{3-7}分岐アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{3-7}分岐ハロアルキル、ヒドロキシ、C_{1-6}ヒドロキシアルキル、C_{3-7}分岐ヒドロキシアルキル、C_{1-6}アルコキシ、C_{3-7}分岐アルコキシ、C_{1-6}ハロアルコキシ、C_{3-7}分岐ハロアルコキシ、NH_2、ＮＨ（C_{1-6}アルキル）、Ｎ（C_{1-6}アルキル）２、C_{1-5}（ＣＯＯＨ）、C_{1-6}（$NHSO_2Me$）からなる群から選択され、
X^3が、水素、ハロゲン、C_{1-5}アルキル、C_{3-7}分岐アルキル、C_{1-5}ハロアルキル、C_{3-7}分岐ハロアルキル、ヒドロキシ、C_{1-5}ヒドロキシアルキル、C_{3-7}分岐ヒドロキシアルキル、C_{1-5}アルコキシ、C_{3-7}分岐アルコキシ、C_{1-5}ハロアルコキシ、C_{3-7}分岐ハロアルコキシ、NH_2、ＮＨ（C_{1-6}アルキル）、Ｎ（C_{1-6}アルキル）$_2$、ＣＯＯＨ、C_{1-5}（ＣＯＯＨ）、$NHSO_2Me$、C_{1-5}（$NHSO_2Me$）からなる群から選択され、
R^7が、水素、ハロゲン、C_{1-6}アルキル、C_{3-7}分岐アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{3-7}分岐ハロアルキル、C_{1-6}アルコキシル、C_{3-7}分岐アルコキシ、及びヒドロキシからなる群から選択され、
R^8が、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{3-7}分岐ハロアルキル、C_{1-6}ヒドロキシアルキル、C_{3-7}分岐ヒドロキシアルキル、C_{1-6}アルコキシル、C_{3-7}分岐アルコキシ、ＣＯ（C_{1-6}アルキル）、ＣＯ（C_{3-7}分岐アルキル）、SO_2（C_{1-6}アルキル）、及びSO_2（$C_{3.7}$分岐アルキル）からなる群から選択され、
R^{10}が、水素、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{3-7}分岐ハロアルキル、C_{1-6}ヒドロキシアルキル、C_{1-6}アルコキシル、C_{3-7}分岐アルコキシ、ＣＯ（C_{1-6}アルキル）、ＣＯ（C_{3-7}分岐アルキル）、SO_2（C_{1-6}アルキル）、及びSO_2（$C_{3.7}$分岐アルキル）からなる群から選択され、
R^{11}が、水素及びC_{1-6}アルキルからなる群から選択され、
R^{12}が、水素及びC_{1-6}アルキルからなる群から選択される、式（Ｉ）を有する化合物、その水和物、溶媒和物、薬学的に許容される塩、プロドラッグ又は複合体。
（項目２）
式（ＩＩ）を有する、項目１に記載の化合物、

【化１７１】

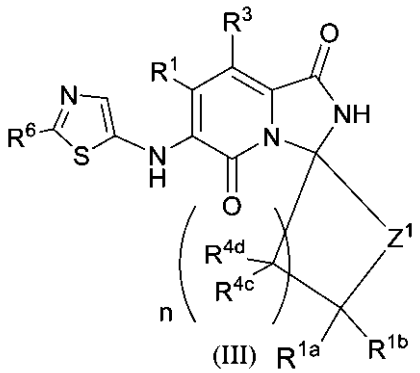


そのエナンチオマー、ジアステロエマー、水和物、溶媒和物、薬学的に許容される塩、又は複合体。

（項目３）

式（ＩＩＩ）を有する、項目１に記載の化合物、

【化１７２】

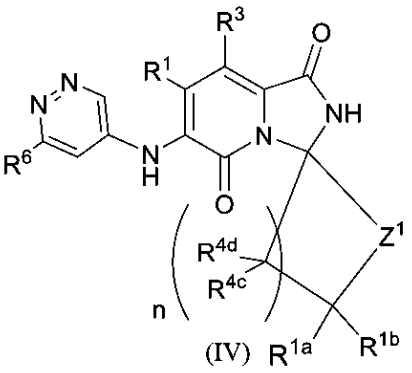


そのエナンチオマー、ジアステロエマー、水和物、溶媒和物、薬学的に許容される塩、又は複合体。

（項目４）

式（ＩＶ）を有する、項目１に記載の化合物、

【化１７３】

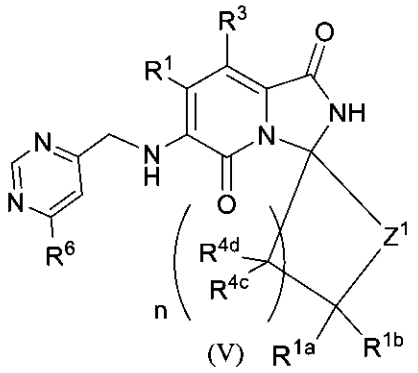


そのエナンチオマー、ジアステロエマー、水和物、溶媒和物、薬学的に許容される塩、又は複合体。

（項目５）

式（Ｖ）を有する項目１に記載の化合物であって、

【化１７４】



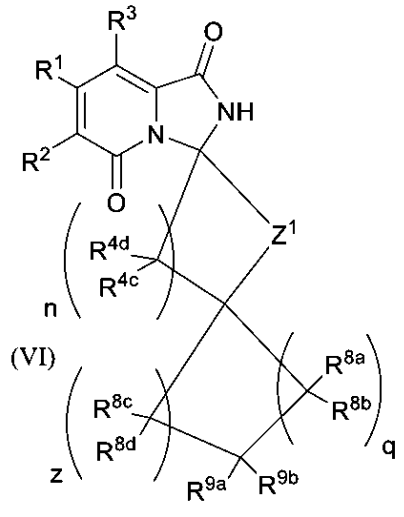
(V)

そのエナンチオマー、ジアステロエマー、水和物、溶媒和物、薬学的に許容される塩、及び複合体を含む、項目１に記載の化合物。

（項目６）

式（ＶＩ）を有し、

【化１７５】



(VI)

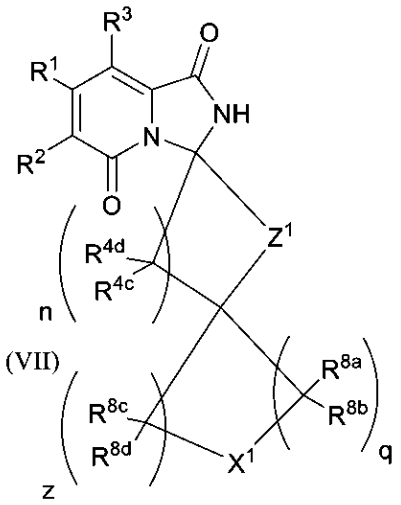
式中、

R^{8a}が、各出現時に、独立して、水素、ハロゲン、C_{1-6}アルキル、C_{3-7}分岐アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{3-7}分岐ハロアルキル、C_{1-6}ヒドロキシアルキル、C_{3-7}分岐ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、C_{1-6}アルコキシル、C_{3-7}分岐アルコキシ、ＮＨＣＯ（C_{1-6}アルキル）、ＮＨＣＯ（C_{3-7}分岐アルキル）、ＮＨＳＯ$_2$（C_{1-6}アルキル）、及びＮＨＳＯ$_2$（C_{3-7}分岐アルキル）からなる群から選択され、

R^{8b}が、各出現時に、独立して、水素、ハロゲン、C_{1-6}アルキル、C_{3-7}分岐アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{3-7}分岐ハロアルキル、C_{1-6}ヒドロキシアルキル、C_{3-7}分岐ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、C_{1-6}アルコキシル、C_{3-7}分岐アルコキシ、ＮＨＣＯ（C_{1-6}アルキル）、ＮＨＣＯ（C_{3-7}分岐アルキル）、ＮＨＳＯ$_2$（C_{1-6}アルキル）、及びＮＨＳＯ$_2$（C_{3-7}分岐アルキル）からなる群から選択され、

R^{8c}が、各出現時に、独立して、水素、ハロゲン、C_{1-6}アルキル、C_{3-7}分岐アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{3-7}分岐ハロアルキル、C_{1-6}ヒドロキシアルキル、C_{3-7}分岐ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、C_{1-6}アルコキシル、C_{3-7}分岐アルコキシ、ＮＨＣＯ（C_{1-6}アルキル）、ＮＨＣＯ（C_{3-7}分岐アルキル）、ＮＨＳＯ$_2$（C_{1-6}アルキル）、及びＮＨＳＯ$_2$（C_{3-7}分岐アルキル）からなる群から選択

され、
R^{8d}が、各出現時に、独立して、水素、ハロゲン、C_{1-6}アルキル、C_{3-7}分岐アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{3-7}分岐ハロアルキル、C_{1-6}ヒドロキシアルキル、C_{3-7}分岐ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、C_{1-6}アルコキシル、C_{3-7}分岐アルコキシ、ＮＨＣＯ（C_{1-6}アルキル）、ＮＨＣＯ（C_{3-7}分岐アルキル）、ＮＨＳＯ$_2$（C_{1-6}アルキル）、及びＮＨＳＯ$_2$（C_{3-7}分岐アルキル）からなる群から選択され、
R^{9a}が、水素、ハロゲン、C_{1-6}アルキル、C_{3-7}分岐アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{3-7}分岐ハロアルキル、C_{1-6}ヒドロキシアルキル、C_{3-7}分岐ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、C_{1-6}アルコキシル、及びC_{3-7}分岐アルコキシからなる群から選択され、
R^{9b}が、水素、ハロゲン、C_{1-6}アルキル、C_{3-7}分岐アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{3-7}分岐ハロアルキル、C_{1-6}ヒドロキシアルキル、C_{3-7}分岐ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、C_{1-6}アルコキシル、及びC_{3-7}分岐アルコキシからなる群から選択され、
R^{9a}とR^{9b}が一緒になって、任意選択的に置換された３～７員環を形成し、
ｑが、１、２、又は３であり、
ｚが、０、１、又は２である、項目１に記載の化合物、そのエナンチオマー、ジアステロエマー、水和物、溶媒和物、薬学的に許容される塩、又は複合体。
（項目７）
式（ＶＩＩ）を有し、
【化１７６】



式中、
R^{8a}が、各出現時に、独立して、水素、ハロゲン、C_{1-6}アルキル、C_{3-7}分岐アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{3-7}分岐ハロアルキル、C_{1-6}ヒドロキシアルキル、C_{3-7}分岐ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、C_{1-6}アルコキシル、C_{3-7}分岐アルコキシ、ＮＨＣＯ（C_{1-6}アルキル）、ＮＨＣＯ（C_{3-7}分岐アルキル）、ＮＨＳＯ$_2$（C_{1-6}アルキル）、及びＮＨＳＯ$_2$（C_{3-7}分岐アルキル）からなる群から選択され、
R^{8b}が、各出現時に、独立して、水素、ハロゲン、C_{1-6}アルキル、C_{3-7}分岐アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{3-7}分岐ハロアルキル、C_{1-6}ヒドロキシアルキル、C_{3-7}分岐ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、C_{1-6}アルコキシル、C_{3-7}分岐アルコキシ、ＮＨＣＯ（C_{1-6}アルキル）、ＮＨＣＯ（C_{3-7}分岐アルキル）、ＮＨＳＯ$_2$（C_{1-6}アルキル）、及びＮＨＳＯ$_2$（C_{3-7}分岐アルキル）からなる群から選択され、

Ｒ^{8c}が、各出現時に、独立して、水素、ハロゲン、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{3-7}$分岐アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、Ｃ$_{3-7}$分岐ハロアルキル、Ｃ$_{1-6}$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_{3-7}$分岐ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、Ｃ$_{1-6}$アルコキシル、Ｃ$_{3-7}$分岐アルコキシ、ＮＨＣＯ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）、ＮＨＣＯ（Ｃ$_{3-7}$分岐アルキル）、ＮＨＳＯ$_2$（Ｃ$_{1-6}$アルキル）、及びＮＨＳＯ$_2$（Ｃ$_{3-7}$分岐アルキル）からなる群から選択され、

Ｒ^{8d}が、各出現時に、独立して、水素、ハロゲン、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{3-7}$分岐アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、Ｃ$_{3-7}$分岐ハロアルキル、Ｃ$_{1-6}$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_{3-7}$分岐ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、Ｃ$_{1-6}$アルコキシル、Ｃ$_{3-7}$分岐アルコキシ、ＮＨＣＯ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）、ＮＨＣＯ（Ｃ$_{3-7}$分岐アルキル）、ＮＨＳＯ$_2$（Ｃ$_{1-6}$アルキル）、及びＮＨＳＯ$_2$（Ｃ$_{3-7}$分岐アルキル）からなる群から選択され、ｑが、１、２、又は３であり、

ｚが、０、１、又は２である、項目１に記載の化合物、そのエナンチオマー、ジアステロエマー、水和物、溶媒和物、薬学的に許容される塩、又は複合体。

（項目８）

Ｎ－（６－（（８’’－メチル－１’’，５’’－ジオキソ－１’’，５’’－ジヒドロ－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－３’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－６’’－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）シクロプロパンカルボキサミド、

６’’－（（６－アミノピリミジン－４－イル）アミノ）－８’’－メチル－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－３’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－１’’，５’’－ジオン、

Ｎ－（６－（（８’’－メチル－１’’，５’’－ジオキソ－１’’，５’’－ジヒドロ－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－６’’－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）シクロプロパンカルボキサミド、

Ｎ－（６－（（８’’－メチル－１’’，５’’－ジオキソ－１’’，５’’－ジヒドロ－２’’Ｈ－ジスピロ［アジリジン－２，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－６’’－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）シクロプロパンカルボキサミド、

Ｎ－（６－（（８’’－メチル－１’’，５’’－ジオキソ－１’’，５’’－ジヒドロ－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロブタン－１，１’－シクロブタン－３’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－６’’－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）シクロプロパンカルボキサミド、

Ｎ－（６－（（８’’－メチル－１’’，５’’－ジオキソ－１－（２－オキソ－２－フェニル－１ｌ２－エチル）－１’’，５’’－ジヒドロ－２’’Ｈ－ジスピロ［アジリジン－２，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－６’’－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）シクロプロパンカルボキサミド、

ｔｅｒｔ－ブチル６’’－（（６－（シクロプロパンカルボキサミド）ピリミジン－４－イル）アミノ）－８’’－メチル－１’’，５’’－ジオキソ－１’’，５’’－ジヒドロ－２’’Ｈ－ジスピロ［アゼチジン－３，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－１－カルボキシレート、

Ｎ－（６－（（８’’－メチル－１’’，５’’－ジオキソ－１’’，５’’－ジヒドロ－２’’Ｈ－ジスピロ［アゼチジン－３，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－６’’－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）シクロプロパンカルボキサミド、

６’’－（（６－（（２－ヒドロキシエチル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－８’’－メチル－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－１’’，５’’－ジオン、

６’’－（（６－アミノピリミジン－４－イル）アミノ）－８’’－メチル－２’’Ｈ－ジス

ピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－１’’，５’’－ジオン、
６’’－（（６－アミノピリミジン－４－イル）アミノ）－８’’－メチル－１－（２－オキソ－２－フェニル－１ｌ２－エチル）－２’’Ｈ－ジスピロ［アジリジン－２，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－１’’，５’’－ジオン、
１－（アミノメチル）－Ｎ－（６－（（８’’－メチル－１’’，５’’－ジオキソ－１’’，５’’－ジヒドロ－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－６’’－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド、
（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－Ｎ－（６－（（８’’－メチル－１’’，５’’－ジオキソ－１’’，５’’－ジヒドロ－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－６’’－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－６－カルボキサミド、
Ｎ－（６－（（８’’－メチル－１’’，５’’－ジオキソ－１’’，５’’－ジヒドロ－２’’ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－６’’－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－カルボキサミド、
２－メチル－Ｎ－（６－（（８’’－メチル－１’’，５’’－ジオキソ－１’’，５’’－ジヒロ－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－６’’－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－カルボキサミド、
（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－３－メチル－Ｎ－（６－（（８’’－メチル－１’’，５’’－ジオキソ－１’’，５’’－ジヒドロ－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－６’’－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－６－カルボキサミド、
Ｎ－（６－（（８’’－メチル－１’’，５’’－ジオキソ－１’’，５’’－ジヒドロ－２’’ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－６’’－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－１－（メチルスルホンアミドメチル）シクロプロパン－１－カルボキサミド、
１－（（ジメチルアミノ）メチル）－Ｎ－（６－（（８’’－メチル－１’’，５’’－ジオキソ－１’’，５’’－ジヒドロ－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－６’’－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド、
６’’－（（６－アミノピリミジン－４－イル）アミノ）－８’’－メチル－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロブタン－１，１’－シクロブタン－３’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－１’’，５’’－ジオン、
６’’－（（６－アミノピリミジン－４－イル）アミノ）－８’’－メチル－２’’Ｈ－ジスピロ［アジリジン－２，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－１’’，５’’－ジオン、
６’’－（（６－アミノピリミジン－４－イル）アミノ）－８’’－メチル－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロペンタン－３’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－１’’，５’’－ジオン、
６’’－（（６－アミノピリミジン－４－イル）アミノ）－８’’－メチル－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロペンタン－１，１’－シクロペンタン－３’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－１’’，５’’－ジオン、
６’’－（（６－アミノピリミジン－４－イル）アミノ）－３，３－ジフルオロ－８’’－メチル－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロブタン－１，１’－シクロブタン－３’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－１’’，５’’－ジオン、
６’’－（（６－アミノピリミジン－４－イル）アミノ）－８’’－メチル－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロペンタン－１，１’－シクロブタン－３’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピ

リジン］－１’’，５’’－ジオン、
６’’－（（６－アミノピリミジン－４－イル）アミノ）－８’’－メチル－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロブタン－１，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－１’’，５’’－ジオン、
６’’－（（６－アミノピリミジン－４－イル）アミノ）－８’’－メチル－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロヘキサン－１，１’－シクロブタン－３’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－１’’，５’’－ジオン、
エチル６’’－（（６－（シクロプロパンカルボキサミド）ピリミジン－４－イル）アミノ）－８’’－メチル－１’’，５’’－ジオキソ－１’’，５’’－ジヒドロ－２’’Ｈ－ジスピシクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－２－カルボキシレート、
ｔｅｒｔ－ブチル（６’’－（（６－（シクロプロパンカルボキサミド）ピリミジン－４－イル）アミノ）－８’’－メチル－１’’，５’’－ジオキソ－１’’，５’’－ジヒドロ－２’’－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－２－イル）カルバメート、
Ｎ－（６－（（２，２－ジフルオロ－８’’－メチル－１’’，５’’－ジオキソ－１’’，５’’－ジヒドロ－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－６’’－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）シクロプロパンカルボキサミド、
６’’－（（６－アミノピリミジン－４－イル）アミノ）－２，２－ジフルオロ－８’’－メチル－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－１’’，５’’－ジオン、
６’’－（（６－アミノピリミジン－４－イル）アミノ）－８’’－メチル－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘプタン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－１’’，５’’－ジオン、
６’’－（（６－アミノピリミジン－４－イル）アミノ）－８’’－メチル－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－２’－エン－１’’，５’’－ジオン、
又はその薬学的に許容される形態である、項目１に記載の化合物。
（項目９）
項目１～８のいずれか一項に記載の有効量の少なくとも１つの化合物を含む、組成物。
（項目１０）
少なくとも１つの賦形剤を更に含む、項目９に記載の組成物。
（項目１１）
前記少なくとも１つの化合物が、
Ｎ－（６－（（８’’－メチル－１’’，５’’－ジオキソ－１’’，５’’－ジヒドロ－２’’ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－３’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－６’’－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）シクロプロパンカルボキサミド、
６’’－（（６－アミノピリミジン－４－イル）アミノ）－８’’－メチル－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－３’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－１’’，５’’－ジオン、
Ｎ－（６－（（８’’－メチル－１’’，５’’－ジオキソ－１’’，５’’－ジヒドロ－２’’ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－６’’－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）シクロプロパンカルボキサミド、
Ｎ－（６－（（８’’－メチル－１’’，５’’－ジオキソ－１’’，５’’－ジヒドロ－２’’ジスピロ［アジリジン－２，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－６’’－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）シクロプロパンカルボキサミド、

Ｎ－（６－（（８’’－メチル－１’’，５’’－ジオキソ－１’’，５’’－ジヒドロ－２’’ジスピロ［シクロブタン－１，１’－シクロブタン－３’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－６’’－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）シクロプロパンカルボキサミド、
Ｎ－（６－（（８’’－メチル－１’’，５’’－ジオキソ－１－（２－オキソ－２－フェニル－１ｌ２－エチル）－１’’，５’’－ジヒドロ－２’’Ｈ－ジスピロ［アジリジン－２，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－６’’－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）シクロプロパンカルボキサミド、
ｔｅｒｔ－ブチル６’’－（（６－（シクロプロパンカルボキサミド）ピリミジン－４－イル）アミノ）－８’’－メチル－１’’，５’’－ジオキソ－１’’，５’’－ジヒドロ－２’’ジスピロ［アゼチジン－３，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－１－カルボキシレート、
Ｎ－（６－（（８’’－メチル－１’’，５’’－ジオキソ－１’’，５’’－ジヒドロ－２’’ジスピロ［アゼチジン－３，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－６’’－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）シクロプロパンカルボキサミド、
６’’－（（６－（（２－ヒドロキシエチル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－８’’－メチル－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－１’’，５’’－ジオン、
６’’－（（６－アミノピリミジン－４－イル）アミノ）－８’’－メチル－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－１’’，５’’－ジオン、
６’’－（（６－アミノピリミジン－４－イル）アミノ）－８’’－メチル－１－（２－オキソ－２－フェニル－１ｌ２－エチル）－２’’Ｈ－ジスピロ［アジリジン－２，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－１’’，５’’－ジオン、
１－（アミノメチル）－Ｎ－（６－（（８’’－メチル－１’’，５’’－ジオキソ－１’’，５’’－ジヒドロ－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－６’’－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド、
（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－Ｎ－（６－（（８’’－メチル－１’’，５’’－ジオキソ－１’’，５’’－ジヒドロ－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－６’’－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－６－カルボキサミド、
Ｎ－（６－（（８’’－メチル－１’’，５’’－ジオキソ－１’’，５’’－ジヒドロ－２’’ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－６’’－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－カルボキサミド、
２－メチル－Ｎ－（６－（（８’’－メチル－１’’，５’’－ジオキソ－１’’，５’’－ジヒドロ－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－６’’－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－カルボキサミド、
（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－３－メチル－Ｎ－（６－（（８’’－メチル－１’’，５’’－ジオキソ－１’’，５’’－ジヒドロ－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－６’’－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－６－カルボキサミド、
Ｎ－（６－（（８’’－メチル－１’’，５’’－ジオキソ－１’’，５’’－ジヒドロ－２’’ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－６’’－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－１－（メチルスルホンアミドメチル）シクロプロパン－１－カルボキサミド、
１－（（ジメチルアミノ）メチル）－Ｎ－（６－（（８’’－メチル－１’’，５’’－ジオ

キソ－１’’，５’’－ジヒドロ－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－６’’－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド、
６’’－（（６－アミノピリミジン－４－イル）アミノ）－８’’－メチル－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロブタン－１，１’－シクロブタン－３’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－１’’，５’’－ジオン、
６’’－（（６－アミノピリミジン－４－イル）アミノ）－８’’－メチル－２’’Ｈ－ジスピロ［アジリジン－２，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－１’’，５’’－ジオン、
６’’－（（６－アミノピリミジン－４－イル）アミノ）－８’’－メチル－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロペンタン－３’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－１’’，５’’－ジオン、
６’’－（（６－アミノピリミジン－４－イル）アミノ）－８’’－メチル－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロペンタン－１，１’－シクロペンタン－３’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－１’’，５’’－ジオン、
６’’－（（６－アミノピリミジン－４－イル）アミノ）－３，３－ジフルオロ－８’’－メチル－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロブタン－１，１’－シクロブタン－３’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－１’’，５’’－ジオン、
６’’－（（６－アミノピリミジン－４－イル）アミノ）－８’’－メチル－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロペンタン－１，１’－シクロブタン－３’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－１’’，５’’－ジオン、
６’’－（（６－アミノピリミジン－４－イル）アミノ）－８’’－メチル－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロブタン－１，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－１’’，５’’－ジオン、
６’’－（（６－アミノピリミジン－４－イル）アミノ）－８’’－メチル－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロヘキサン－１，１’－シクロブタン－３’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－１’’，５’’－ジオン、
エチル６’’－（（６－（シクロプロパンカルボキサミド）ピリミジン－４－イル）アミノ）－８’’－メチル－１’’，５’’－ジオキソ－１’’，５’’－ジヒドロ－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－２－カルボキシレート、
ｔｅｒｔ－ブチル（６’’－（（６－（シクロプロパンカルボキサミド）ピリミジン－４－イル）アミノ）－８’’－メチル－１’’，５’’－ジオキソ－１’’，５’’－ジヒドロ－２’’－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－２－イル）カルバメート、
Ｎ－（６－（（２，２－ジフルオロ－８’’－メチル－１’’，５’’－ジオキソ－１’’，５’’－ジヒドロ－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－６’’－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）シクロプロパンカルボキサミド、
６’’－（（６－アミノピリミジン－４－イル）アミノ）－２，２－ジフルオロ－８’’－メチル－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－１’’，５’’－ジオン、
６’’－（（６－アミノピリミジン－４－イル）アミノ）－８’’－メチル－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘプタン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－１’’，５’’－ジオン、
６’’－（（６－アミノピリミジン－４－イル）アミノ）－８’’－メチル－２’’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，１’－シクロヘキサン－４’，３’’－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン］－２’－エン－１’’，５’’－ジオン、
又はその薬学的に許容される形態からなる群から選択される少なくとも１つのメンバーであり、

そのエナンチオマー、ジアステロエマー、水和物、溶媒和物、薬学的に許容される塩、及び複合体を含む、項目１０に記載の組成物。

（項目１２）

異常ＭＮＫ活性に関連する疾患又は状態を治療又は予防する方法であって、前記方法が、対象に、有効量の項目１～８のいずれか一項に記載の少なくとも１つの化合物を投与することを含む、方法。

（項目１３）

前記少なくとも１つの化合物が、少なくとも１つの賦形剤を更に含む組成物中で投与される、項目１２に記載の方法。

（項目１４）

神経因性疼痛、狼瘡、ウイルス感染誘発性疼痛、ＣＯＶＩＤ１９関連急性呼吸窮迫症候群（ＡＲＤＳ）、非アルコール性脂肪性肝疾患（ＮＡＦＬＤ）、高脂肪食誘発性肥満、アルジエマー病（Ａｌｚｈｉｅｍｅｒ’ｓ　ｄｉｓｅａｓｅ）、脆性Ｘ症候群を治療又は予防する方法であって、前記方法が、対象に、有効量の項目１～８のいずれか一項に記載の少なくとも１つの化合物を投与することを含む、方法。

（項目１５）

前記少なくとも１つの化合物が、少なくとも１つの賦形剤を更に含む組成物中で投与される、項目１４に記載の方法。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 22/35703

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC - INV. C07D 471/04, C07D 487/04; ADD. A61K 31/519, A61K 31/52 (2022.01)
CPC - INV. C07D 471/10, C07D 471/04, C07D 471/04; ADD. C07D 519/00, A61K 31/519, C07D 491/20

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
See Search History document

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
See Search History document

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
See Search History document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	"Pubchem CID 139317491" Create Date: 02 November 2019 (02.11.2019) Date Accessed: 25 October 2022 (25.10.2022); pg. 2	1-2, 6, (9-10, 12-15)/(1-2, 6)
A	US 2019/0209560 A1 (eFFECTOR Therapeutics, Inc.) 11 July 2019 (11.07.2019); para [0226]	1-2, 6, (9-10, 12-15)/(1-2, 6)
A	WO 2014/044691 A1 (BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT) 27 March 2014 (27.03.2014); pg. 1, ln 15-17	1-2, 6, (9-10, 12-15)/(1-2, 6)
A	WO 2020/155842 A1 (NOVOSTAR PHARMACEUTICALS, LTD.) 06 August 2020 (06.08.2020); entire document	1-2, 6, (9-10, 12-15)/(1-2, 6)
P, X	WO 2022/006331 A2 (4E THERAPEUTICS, INC.) 06 January 2022 (06.01.2022); entire document	1-2, 6, (9-10, 12-15)/(1-2, 6)

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"D" document cited by the applicant in the international application
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
25 October 2022	NOV 16 2022
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer Karl Rodriquez Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2019)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 22/35703

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

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

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

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

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
(see supplemental page)

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
1-2, 6 and (9-10, 12-15)/(1-2, 6)

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (2)) (July 2019)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 22/35703

--continued from Box No. III--

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be searched, the appropriate additional search fees must be paid.

Group I+: Claims 1-15, directed to a compound of claim 1, formula I. The compound of claim 1 will be searched to the extent that it encompasses the first species of claim 1, represented by a compound of formula I wherein Z1 is first group listed; R1 is hydrogen; R2 is first structure listed; R3 is hydrogen; R4a is hydrogen; R4b is hydrogen; R4c is hydrogen; R4d is hydrogen; R1a and R1b are taken together to form a 3 membered ring; m is 0; n is 1; R5 is hydrogen; R6 is hydrogen; R7 is hydrogen (wherein optional groups are omitted). It is believed that claims 1-2, 6 and (9-10, 12-15)/(1-2, 6) read on this first named invention, and thus these claims will be searched without fee. This first named invention has been selected based on the guidance set forth in section 10.54 of the PCT International Search and Preliminary Examination Guidelines. Applicant is invited to elect additional compounds of claim 1, wherein each additional compound elected will require one additional invention fee. Applicants must specify the claims that encompass any additionally elected compound. Applicants must further indicate, if applicable, the claims which encompass the first named invention, if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the '+' group(s) will result in only the first claimed invention to be searched. Additionally, an exemplary election wherein different actual variables are selected is suggested. An exemplary election would be a compound of formula I wherein Z1 is first group listed; R1 is hydrogen; R2 is second structure listed; R3 is hydrogen; R4a is hydrogen; R4b is hydrogen; R4c is hydrogen; R4d is hydrogen; R1a and R1b are taken together to form a 3 membered ring; m is 0; n is 1; R6 is hydrogen (wherein optional groups are omitted) (i.e., claims 1, 3, 6 and (9-10, 12-15)/(1, 3, 6)).

The group of inventions listed above do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

Special Technical Features:

Group I+ includes the technical feature of a unique compound of formula I, which is not required by any other invention of Group I+.

Common technical features:

The inventions of Groups I+ share the technical feature of a compound of formula I.

These shared technical features, however, do not provide a contribution over the prior art, as being anticipated by a document entitled "Pubchem CID 139317491" (hereinafter Pubchem-491). Pubchem-491 discloses a compound of formula I wherein Z1 is first group listed; R1 is hydrogen; R2 is first structure listed; R3 is halogen; R4A and R4B are hydrogen; R4C and R4D are hydrogen; R1a and R1b are taken together to form a 4 membered ring; m is 2; n is 2; R5 is hydrogen; R6 is NH2; R7 is hydrogen (pg. 2, compound listed).

As said compound was known in the art at the time of the invention, these cannot be considered special technical features that would otherwise unify the inventions of Groups I+. The inventions of Group I+ thus lack unity under PCT Rule 13.

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｐ　11/00	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	11/00	
Ａ６１Ｐ　1/16	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	1/16	
Ａ６１Ｐ　25/28	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/28	
Ａ６１Ｐ　3/04	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	3/04	
Ａ６１Ｐ　3/06	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	3/06	
Ａ６１Ｋ　31/437	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/437	
Ｃ０７Ｄ　471/20	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ	471/20	ＣＳＰ
Ａ６１Ｋ　31/506	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/506	

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

弁護士　山本 健策

(72)発明者　プライス， セオドア ジェイ．

アメリカ合衆国 テキサス ７８７５６， オースティン， エヌ． ラマー ブールバード ３８００ ， スイート ２００， ４イー セラピューティクス， インコーポレイテッド 気付

(72)発明者　サーン， ジェイムズ ジェイ．

アメリカ合衆国 テキサス ７８７５６， オースティン， エヌ． ラマー ブールバード ３８００ ， スイート ２００， ４イー セラピューティクス， インコーポレイテッド 気付

Ｆターム（参考）　4C086　AA01 AA02 AA03 CB05 MA01 MA04 NA14 ZA08 ZA16 ZA59 ZA70 ZA75 ZA89 ZB33 ZC20 ZC33