(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7101171号
(P7101171)

(45)発行日　令和4年7月14日(2022.7.14)

(24)登録日　令和4年7月6日(2022.7.6)

(51)国際特許分類

Ｃ０７Ｄ　487/04　(2006.01)	Ｃ０７Ｄ	487/04	１４０
Ａ６１Ｐ　7/00　(2006.01)	Ｃ０７Ｄ	487/04	ＣＳＰ
Ａ６１Ｐ　3/00　(2006.01)	Ａ６１Ｐ	7/00	
Ａ６１Ｐ　37/06　(2006.01)	Ａ６１Ｐ	3/00	
Ａ６１Ｐ　35/00　(2006.01)	Ａ６１Ｐ	37/06	

ＦＩ

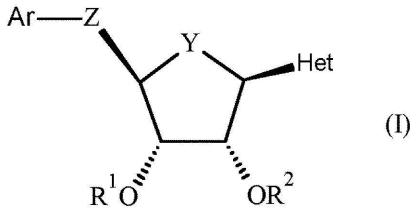
請求項の数　20　（全165頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2019-517909(P2019-517909)
(86)(22)出願日　平成29年10月2日(2017.10.2)
(65)公表番号　特表2019-534255(P2019-534255A)
(43)公表日　令和1年11月28日(2019.11.28)
(86)国際出願番号　PCT/EP2017/074983
(87)国際公開番号　WO2018/065365
(87)国際公開日　平成30年4月12日(2018.4.12)
審査請求日　令和2年9月29日(2020.9.29)
(31)優先権主張番号　62/403,336
(32)優先日　平成28年10月3日(2016.10.3)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　17157785.1
(32)優先日　平成29年2月24日(2017.2.24)
最終頁に続く

(73)特許権者　397060175
ヤンセン ファーマシューティカ エヌ．ベー．
ベルギー国 ベー．－２３４０ ベルセトルンハウッサーヴェヒ ３０
(74)代理人　100092783
弁理士　小林 浩
(74)代理人　100095360
弁理士　片山 英二
(74)代理人　100093676
弁理士　小林 純子
(74)代理人　100120134
弁理士　大森 規雄
(74)代理人　100104282
弁理士　鈴木 康仁
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　ＰＲＭＴ５阻害剤として使用するための新規な単環式および二環式環系置換カルバヌクレオシド類似体

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
式（Ｉ）の化合物
【化１】

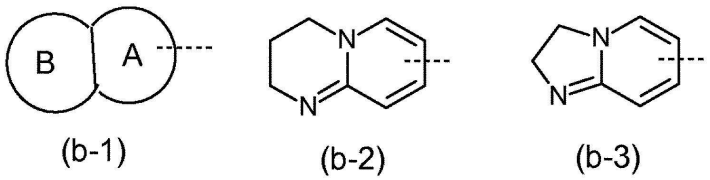


(I)

（式中、
Ｒ１は、水素原子または－Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ１～４アルキルを示し；
Ｒ２は、水素原子または－Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ１～４アルキルを示し；
Ｙは、－ＣＨ２－または－ＣＦ２－を示し；
Ｚは、－ＣＨ２－、－ＣＨＲ５ｉ－、－Ｘ－ＣＲ５ａＲ５ｂ－、－ＣＲ５ｃ＝ＣＲ５ｄ－、－ＣＲ５ｅＲ５ｇ－ＣＲ５ｆＲ５ｈ－、－ＣＲ５ａＲ５ｂ－Ｘ－、－Ｃ≡Ｃ－、－ＣＲ５ｃＲ５ｄ－ＣＲ５ｅＲ５ｇ－ＣＲ５ｆＲ５ｈ－、または－ＣＲ５ａＲ５ｂ－ＣＲ５ｃＲ５ｄ－ＣＲ５ｅＲ５ｇ－ＣＲ５ｆＲ５ｈ－を示し；

Ｒ５ａ、Ｒ５ｂ、Ｒ５ｃ、Ｒ５ｄ、Ｒ５ｅ、Ｒ５ｆ、Ｒ５ｇ、Ｒ５ｈ、およびＲ５ｉはそれぞれ独立して、水素原子またはＣ１～４アルキルを示し；
Ｘは、－Ｏ－を示し；
Ａｒは、単環式芳香環または二環式環系を示し；
ここで、前記単環式芳香環は、ピリジニル、ピリミジニル、ピラゾリル、およびイミダゾリルからなる群から選択され；
前記二環式環系は、
（ｉ）それぞれが独立してＯ、Ｓ、およびＮから選択される１個、２個または３個のヘテロ原子を含有する５員環と縮合した６員環からなる９員の二環式芳香環系であり、前記９員の二環式芳香環が、前記５員もしくは６員環の環炭素原子、または前記５員環の環窒素原子を介して分子の残部に結合しているか；
（ｉｉ）２つの縮合６員環からなる１０員の二環式芳香環系であり、任意選択的に１個または２個の環炭素原子は窒素原子で置換され；ただし、前記窒素原子が、２個の縮合炭素原子のうちの１個を置換する場合、カルボニル基が、前記二環式芳香環系中に存在し；
Ａｒが１０員の二環式芳香環系を示す場合、Ｚは、－ＣＲ５ｃＲ５ｄ－ＣＲ５ｅＲ５ｇ－ＣＲ５ｆＲ５ｈ－もしくは－ＣＲ５ａＲ５ｂ－ＣＲ５ｃＲ５ｄ－ＣＲ５ｅＲ５ｇ－ＣＲ５ｆＲ５ｈ－のみを示すことができるか；または
（ｉｉｉ）リンカーＺにつながる前記芳香環と結合した縮合二環式部分芳香環系であり、前記縮合二環式部分芳香環系は、（ｂ－１）、（ｂ－２）、および（ｂ－３）から選択され、

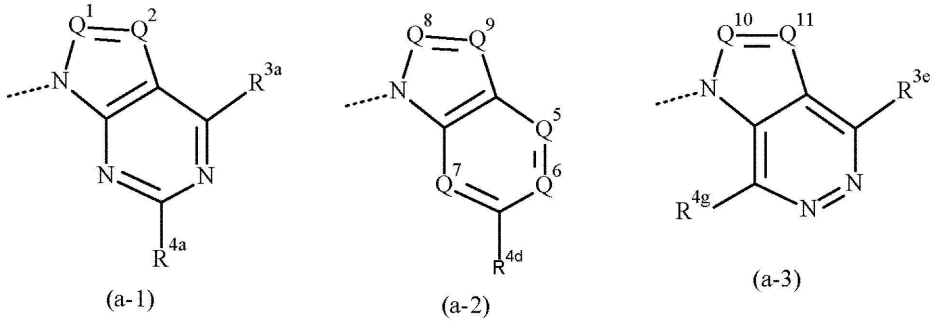
【化２】



(b-1) (b-2) (b-3)

環Ａは、ピリジニル、ピリミジニル、ピラゾリル、およびイミダゾリルからなる群から選択される単環式芳香環であり；
環Ｂは、Ｃ５～６シクロアルキル、またはＯ、Ｓ、およびＮからそれぞれ独立に選択される１個もしくは２個のヘテロ原子を含有する５員もしくは６員の飽和ヘテロシクリルであり；
Ａｒは、ハロ、オキソ、－ＯＨ、－ＮＨ２、－ＮＨ－Ｃ１～４アルキル、－ＮＨＲ１０、シアノ、－ＣＦ３、Ｃ１～４アルキルオキシ、Ｃ３～６シクロアルキル、－Ｏ－Ｃ３～６シクロアルキル、Ｃ２～６アルケニル、Ｃ１～４アルキル、および１個のＣ１～４アルキルオキシで置換されたＣ１～４アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される全体で１つ、２つ、３つまたは４つの置換基により前記炭素原子上で任意選択的に置換され；かつ可能なＡｒは、Ｃ１～４アルキル；Ｃ３～６シクロアルキル；１個、２個または３個のハロ原子で置換されたＣ１～４アルキル；および１個、２個または３個のハロ原子で置換されたＣ３～６シクロアルキルからなる群から選択される１つの置換基により１個のＮ原子上で任意選択的に置換され；
Ｒ１０は、－（Ｃ＝Ｏ）－Ｃ１～４アルキル；Ｃ３～６シクロアルキル；Ｒ１３；Ｒ１４；ハロ、－ＯＨおよび－Ｏ－Ｃ１～４アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される１つ、２つもしくは３つの置換基で置換されたＣ３～６シクロアルキル；ハロ、－ＯＨおよび－Ｏ－Ｃ１～４アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される１つ、２つもしくは３つの置換基で置換されたＣ１～４アルキル；またはＣ３～６シクロアルキル、Ｒ１３およびＲ１４からなる群から選択される１つの置換基で置換されたＣ１～４アルキルを示し；
Ｒ１３は、Ｏ、Ｓ、Ｓ（＝Ｏ）ｐおよびＮからそれぞれ独立に選択される１個、２個また

は３個のヘテロ原子を含有する４員～７員の単環式芳香環を示し；前記４員～７員の単環式芳香環は、Ｃ１～４アルキルからなる群から選択される１つまたは２つの置換基で任意選択的に置換され；
ｐは、１または２を示し；
Ｒ１４は、ハロからなる群からそれぞれ独立に選択される１つ、２つまたは３つの置換基で任意選択的に置換されたフェニルを示し；
Ｈｅｔは、（ａ－１）、（ａ－２）および（ａ－３）からなる群から選択される二環式芳香族ヘテロ環系を示し：
【化３】



Ｒ３ａ、Ｒ３ｄおよびＲ３ｅは、それぞれ独立して、水素原子、ハロ、－ＮＲ７ａＲ７ｂ、Ｃ１～４アルキル、Ｃ２～４アルケニル、Ｃ３～６シクロアルキル、－ＯＨ、または－Ｏ－Ｃ１～４アルキルを示し；
Ｒ７ａは、水素原子を示し；
Ｒ７ｂは、水素原子、Ｃ３～６シクロアルキル、またはＣ１～４アルキルを示し；
Ｒ４ａ、Ｒ４ｄ、Ｒ４ｅ、Ｒ４ｆおよびＲ４ｇは、それぞれ独立して、水素原子、ハロ、－ＮＲ８ａＲ８ｂ、またはＣ１～４アルキルを示し；
Ｒ８ａおよびＲ８ｂは、それぞれ独立して、水素原子またはＣ１～４アルキルを示し；
Ｑ１は、ＮまたはＣＲ６ａを示し；
Ｑ２は、ＮまたはＣＲ６ｂを示し；
Ｑ８は、ＮまたはＣＲ６ｇを示し；
Ｑ９は、ＮまたはＣＲ６ｈを示し；
Ｑ１０は、ＮまたはＣＲ６ｉを示し；
Ｑ１１は、ＮまたはＣＲ６ｊを示し；
Ｑ５はＣＲ３ｄを示し；Ｑ６はＮを示し；かつＱ７はＣＲ４ｆを示すか；
Ｑ５はＣＲ３ｄを示し；Ｑ６はＣＲ４ｅを示し；かつＱ７はＮを示すか；
Ｑ５はＮを示し；Ｑ６はＣＲ４ｅを示し；かつＱ７はＣＲ４ｆを示すか；
Ｑ５はＮを示し；Ｑ６はＣＲ４ｅを示し；かつＱ７はＮを示すか；
Ｑ５はＮを示し；Ｑ６はＮを示し；かつＱ７はＣＲ４ｆを示すか；または
Ｑ５はＮを示し；Ｑ６はＮを示し；かつＱ７はＮを示し；
Ｒ６ａ、Ｒ６ｂ、Ｒ６ｇ、Ｒ６ｈ、Ｒ６ｉおよびＲ６ｊは、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン、Ｃ１～４アルキル、－ＮＲ９ａＲ９ｂ、または１つ、２つまたは３つのハロ原子で置換されたＣ１～４アルキルを示し；
Ｒ９ａおよびＲ９ｂは、それぞれ独立して、水素原子またはＣ１～４アルキルを示す）
または薬学的に許容されるその付加塩もしくは溶媒和物。
【請求項２】
Ｚが、－ＣＨ２－、－Ｘ－ＣＲ５ａＲ５ｂ－、－ＣＲ５ｃ＝ＣＲ５ｄ－、－ＣＲ５ｅＲ５ｇ－ＣＲ５ｆＲ５ｈ－、－ＣＲ５ａＲ５ｂ－Ｘ－、または－Ｃ≡Ｃ－を示し；
Ｒ５ａ、Ｒ５ｂ、Ｒ５ｃ、Ｒ５ｄ、Ｒ５ｅ、Ｒ５ｆ、Ｒ５ｇ、およびＲ５ｈがそれぞれ独立して、水素原子またはＣ１～４アルキルを示し；
Ａｒが、ピリジニルおよびイミダゾリルから選択される単環式芳香環を示すか；またはそ

れぞれが独立してＯ、Ｓ、およびＮから選択される１個、２個または３個のヘテロ原子を含有する５員環と縮合した６員環からなる９員の二環式芳香環系を示し、前記９員の二環式芳香環が、前記５員もしくは６員環の環炭素原子、または前記５員環の環窒素原子を介して分子の残部に結合しており；
Ａｒが、ハロ、－ＯＨ、－ＮＨ２、－ＮＨ－Ｃ１～４アルキル、－ＮＨＲ１０、シアノ、－ＣＦ３、Ｃ１～４アルキルオキシ、Ｃ３～６シクロアルキル、－Ｏ－Ｃ３～６シクロアルキル、Ｃ２～６アルケニル、Ｃ１～４アルキル、および１個のＣ１～４アルキルオキシで置換されたＣ１～４アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される全体で１つ、２つ、３つまたは４つの置換基により前記炭素原子上で任意選択的に置換され；かつ
可能なＡｒが、Ｃ１～４アルキル；Ｃ３～６シクロアルキル；１個、２個または３個のハロ原子で置換されたＣ１～４アルキル；および１個、２個または３個のハロ原子で置換されたＣ３～６シクロアルキルからなる群から選択される１つの置換基により１個のＮ原子上で任意選択的に置換される、請求項１に記載の化合物または薬学的に許容されるその付加塩もしくは溶媒和物。
【請求項３】
Ｒ１が、水素原子を示し；Ｒ２が、水素原子を示し；
Ｙが、－ＣＨ２－を示し；
Ｚが、－ＣＨ２－、－ＣＨＲ５ｉ－、－Ｘ－ＣＲ５ａＲ５ｂ－、－ＣＲ５ｃ＝ＣＲ５ｄ－、－ＣＲ５ｅＲ５ｇ－ＣＲ５ｆＲ５ｈ－、－ＣＲ５ｃＲ５ｄ－ＣＲ５ｅＲ５ｇ－ＣＲ５ｆＲ５ｈ－、または－ＣＲ５ａＲ５ｂ－ＣＲ５ｃＲ５ｄ－ＣＲ５ｅＲ５ｇ－ＣＲ５ｆＲ５ｈ－を示し；
Ｒ５ａ、Ｒ５ｂ、Ｒ５ｃ、Ｒ５ｄ、Ｒ５ｅ、Ｒ５ｆ、Ｒ５ｇ、Ｒ５ｈ、およびＲ５ｉがそれぞれ独立して、水素原子またはＣ１～４アルキルを示し；
Ａｒが、単環式芳香環または二環式環系を示し；
ここで、前記単環式芳香環が、ピリジニル、ピリミジニル、ピラゾリル、およびイミダゾリルからなる群から選択され；
前記二環式環系が、
（ｉ）それぞれが独立してＯ、Ｓ、およびＮから選択される１個、２個または３個のヘテロ原子を含有する５員環と縮合した６員環からなる９員の二環式芳香環系であり、
前記９員の二環式芳香環が、前記５員もしくは６員環の環炭素原子、または前記５員環の環窒素原子を介して分子の残部に結合しているか；
（ｉｉ）２つの縮合６員環からなる１０員の二環式芳香環系であり、
１個または２個の環炭素原子は窒素原子で置換され；ただし、前記窒素原子が、２個の縮合炭素原子のうちの１個を置換する場合、カルボニル基が、前記二環式芳香環系中に存在し；
Ａｒが１０員の二環式芳香環系を示す場合、Ｚは、－ＣＲ５ｃＲ５ｄ－ＣＲ５ｅＲ５ｇ－ＣＲ５ｆＲ５ｈ－もしくは－ＣＲ５ａＲ５ｂ－ＣＲ５ｃＲ５ｄ－ＣＲ５ｅＲ５ｇ－ＣＲ５ｆＲ５ｈ－のみを示すことができるか；または
（ｉｉｉ）リンカーＺにつながる前記芳香環と結合した縮合二環式部分芳香環系であり、
前記縮合二環式部分芳香環系は、（ｂ－１）および（ｂ－３）から選択され、
環Ａがピリジニルであり；
環Ｂが、ＯおよびＮからそれぞれ独立に選択される１個もしくは２個のヘテロ原子を含有する５員もしくは６員の飽和ヘテロシクリルであり；
Ａｒが、ハロ、オキソ、－ＮＨ２、－ＮＨ－Ｃ１～４アルキル、－ＣＦ３、Ｃ３～６シクロアルキル、およびＣ１～４アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される全体で１つ、２つ、３つまたは４つの置換基により前記炭素原子上で任意選択的に置換され；かつ
可能なＡｒが、１個のＣ１～４アルキルにより１個のＮ原子上で任意選択的に置換され；
Ｈｅｔが、二環式芳香族ヘテロ環系（ａ－１）を示し；
Ｒ３ａが、ハロ、－ＮＲ７ａＲ７ｂ、または－Ｏ－Ｃ１～４アルキルを示し；
Ｒ７ａが、水素原子を示し；

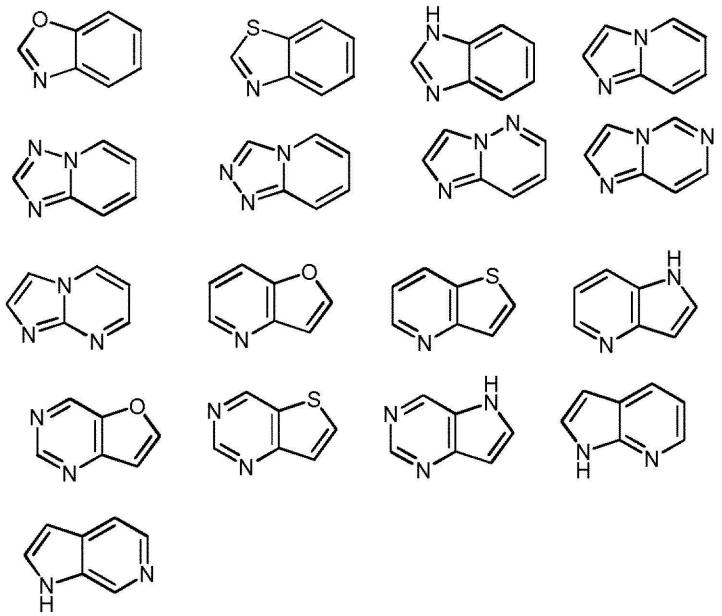
Ｒ７ｂが、水素原子またはＣ１～４アルキルを示し；
Ｒ４ａが、水素原子を示し；
Ｑ１が、ＣＲ６ａを示し；
Ｑ２が、ＮまたはＣＲ６ｂを示し；
ＲＲ６ａおよびＲ６ｂがそれぞれ独立して、水素原子またはハロゲンを示す、請求項１に記載の化合物または薬学的に許容されるその付加塩もしくは溶媒和物。
【請求項４】
Ｒ１が、水素原子を示し；
Ｒ２が、水素原子を示し；
Ｙが、－ＣＨ２－を示し；
Ｚが、－Ｘ－ＣＲ５ａＲ５ｂ－、－ＣＲ５ｃ＝ＣＲ５ｄ－、または－ＣＲ５ｅＲ５ｇ－ＣＲ５ｆＲ５ｈ－を示し；
Ｒ５ａ、Ｒ５ｂ、Ｒ５ｃ、Ｒ５ｄ、Ｒ５ｅ、Ｒ５ｆ、Ｒ５ｇ、およびＲ５ｈが、水素原子を示し；
Ａｒが、ピリジニルおよびイミダゾリルから選択される単環式芳香環を示すか；またはそれぞれが独立してＯ、Ｓ、およびＮから選択される１個、２個または３個のヘテロ原子を含有する５員環と縮合した６員環からなる９員の二環式芳香環系を示し、前記９員の二環式芳香環が、前記５員または６員環の環炭素原子を介して分子の残部に結合しており；
Ａｒが、ハロ、－ＮＨ２、－ＮＨ－Ｃ１～４アルキル、－ＣＦ３、Ｃ３～６シクロアルキル、およびＣ１～４アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される全体で１つ、２つ、３つまたは４つの置換基により前記炭素原子上で任意選択的に置換され；かつ
可能なＡｒが、Ｃ１～４アルキルからなる群から選択される１つの置換基により１個のＮ原子上で任意選択的に置換され；
Ｈｅｔが、（ａ－１）を示し；
Ｒ３ａが、ハロ、－ＮＲ７ａＲ７ｂ、または－Ｏ－Ｃ１～４アルキルを示し；
Ｒ７ａが、水素原子を示し；
Ｒ７ｂが、水素原子またはＣ１～４アルキルを示し；
Ｒ４ａが、水素原子を示し；
Ｑ１が、ＣＲ６ａを示し；
Ｑ２が、ＣＲ６ｂを示し；
ＲＲ６ａおよびＲ６ｂが、水素原子またはハロゲンを示す、請求項２に記載の化合物または薬学的に許容されるその付加塩もしくは溶媒和物。
【請求項５】
Ａｒが、ピリジニルおよびイミダゾリルから選択される単環式芳香環を示し；
Ａｒが、ハロ、－ＯＨ、－ＮＨ２、－ＮＨ－Ｃ１～４アルキル、－ＮＨＲ１０、シアノ、－ＣＦ３、Ｃ１～４アルキルオキシ、Ｃ３～６シクロアルキル、－Ｏ－Ｃ３～６シクロアルキル、Ｃ２～６アルケニル、Ｃ１～４アルキル、および１個のＣ１～４アルキルオキシで置換されたＣ１～４アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される全体で１つ、２つ、３つまたは４つの置換基により前記炭素原子上で任意選択的に置換される、請求項１または２に記載の化合物または薬学的に許容されるその付加塩もしくは溶媒和物。
【請求項６】
Ａｒが、それぞれが独立してＯ、Ｓ、およびＮから選択される１個、２個または３個のヘテロ原子を含有する５員環と縮合した６員環からなる９員の二環式芳香環系を示し、前記９員の二環式芳香環が、前記５員もしくは６員環の環炭素原子、または前記５員環の環窒素原子を介して分子の残部に結合しており；
Ａｒが、ハロ、－ＯＨ、－ＮＨ２、－ＮＨ－Ｃ１～４アルキル、－ＮＨＲ１０、シアノ、－ＣＦ３、Ｃ１～４アルキルオキシ、Ｃ３～６シクロアルキル、－Ｏ－Ｃ３～６シクロアルキル、Ｃ２～６アルケニル、Ｃ１～４アルキル、および１個のＣ１～４アルキルオキシで置換されたＣ１～４アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される全体で１つ、２つ、３つまたは４つの置換基により前記炭素原子上で任意選択的に置換され；かつ

可能なＡｒが、Ｃ１～４アルキル；Ｃ３～６シクロアルキル；１個、２個または３個のハロ原子で置換されたＣ１～４アルキル；および１個、２個または３個のハロ原子で置換されたＣ３～６シクロアルキルからなる群から選択される１つの置換基により１個のＮ原子上で任意選択的に置換される、請求項１または２に記載の化合物または薬学的に許容されるその付加塩もしくは溶媒和物。

【請求項７】

Ａｒが、ピリジニルおよびイミダゾリルから選択される単環式芳香環；または下記の式からなる群から選択される９員の二環式芳香環系を示し

【化４】



前記９員の二環式芳香環が、前記５員もしくは６員環の環炭素原子、または前記５員環の環窒素原子を介して分子の残部に結合しており；

Ａｒが、ハロ、－ＯＨ、－ＮＨ２、－ＮＨ－Ｃ１～４アルキル、－ＮＨＲ１０、シアノ、－ＣＦ３、Ｃ１～４アルキルオキシ、Ｃ３～６シクロアルキル、－Ｏ－Ｃ３～６シクロアルキル、Ｃ２～６アルケニル、Ｃ１～４アルキル、および１個のＣ１～４アルキルオキシで置換されたＣ１～４アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される全体で１つ、２つ、３つまたは４つの置換基により前記炭素原子上で任意選択的に置換され；かつ

可能なＡｒが、Ｃ１～４アルキル；Ｃ３～６シクロアルキル；１個、２個または３個のハロ原子で置換されたＣ１～４アルキル；および１個、２個または３個のハロ原子で置換されたＣ３～６シクロアルキルからなる群から選択される１つの置換基により１個のＮ原子上で任意選択的に置換される、請求項１または２に記載の化合物または薬学的に許容されるその付加塩もしくは溶媒和物。

【請求項８】

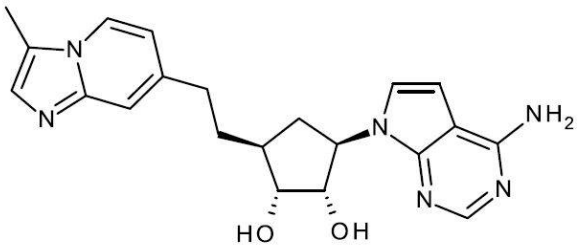
Ａｒが、ピリジニル、ピリミジニル、ピラゾリル、およびイミダゾリルからなる群から選択される単環式芳香環を示し；

Ａｒが、ハロ、－ＯＨ、－ＮＨ２、－ＮＨ－Ｃ１～４アルキル、－ＮＨＲ１０、シアノ、－ＣＦ３、Ｃ１～４アルキルオキシ、Ｃ３～６シクロアルキル、－Ｏ－Ｃ３～６シクロアルキル、Ｃ２～６アルケニル、Ｃ１～４アルキル、および１個のＣ１～４アルキルオキシで置換されたＣ１～４アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される全体で１つ、２つ、３つまたは４つの置換基により前記炭素原子上で任意選択的に置換され；かつ

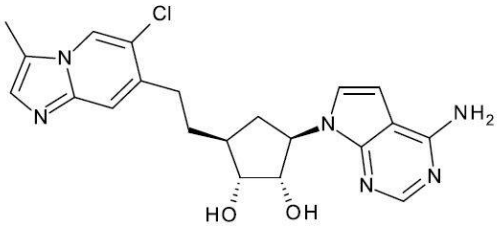
可能なＡｒが、Ｃ１～４アルキル；Ｃ３～６シクロアルキル；１個、２個または３個のハロ原子で置換されたＣ１～４アルキル；および１個、２個または３個のハロ原子で置換されたＣ３～６シクロアルキルからなる群から選択される１つの置換基により１個のＮ原子

上で任意選択的に置換される、請求項１に記載の化合物または薬学的に許容されるその付加塩もしくは溶媒和物。
【請求項９】
Ａｒが、二環式環系を示し；
Ａｒが、ハロ、オキソ、－ＯＨ、－ＮＨ２、－ＮＨ－Ｃ１～４アルキル、－ＮＨＲ１０、シアノ、－ＣＦ３、Ｃ１～４アルキルオキシ、Ｃ３～６シクロアルキル、－Ｏ－Ｃ３～６シクロアルキル、Ｃ２～６アルケニル、Ｃ１～４アルキル、および１つのＣ１～４アルキルオキシで置換されたＣ１～４アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される全体で１つ、２つ、３つまたは４つの置換基により前記炭素原子上で任意選択的に置換され；かつ可能なＡｒが、Ｃ１～４アルキル；Ｃ３～６シクロアルキル；１個、２個または３個のハロ原子で置換されたＣ１～４アルキル；および１個、２個または３個のハロ原子で置換されたＣ３～６シクロアルキルからなる群から選択される１つの置換基により１個のＮ原子上で任意選択的に置換される、請求項１に記載の化合物または薬学的に許容されるその付加塩もしくは溶媒和物。
【請求項１０】
Ｚが、－ＣＨ２－、－ＣＨＲ５ｉ－、－Ｘ－ＣＲ５ａＲ５ｂ－、－ＣＲ５ｃ＝ＣＲ５ｄ－、－ＣＲ５ｅＲ５ｇ－ＣＲ５ｆＲ５ｈ－、－ＣＲ５ｃＲ５ｄ－ＣＲ５ｅＲ５ｇ－ＣＲ５ｆＲ５ｈ－、または－ＣＲ５ａＲ５ｂ－ＣＲ５ｃＲ５ｄ－ＣＲ５ｅＲ５ｇ－ＣＲ５ｆＲ５ｈ－を示し；
Ｒ５ａ、Ｒ５ｂ、Ｒ５ｃ、Ｒ５ｄ、Ｒ５ｅ、Ｒ５ｆ、Ｒ５ｇ、Ｒ５ｈ、およびＲ５ｉがそれぞれ独立して、水素原子またはＣ１～４アルキルを示し；
Ｈｅｔが、二環式芳香族ヘテロ環系（ａ－１）を示し；
Ｒ３ａが、ハロ、－ＮＲ７ａＲ７ｂ、または－Ｏ－Ｃ１～４アルキルを示し；
Ｑ１が、ＣＲ６ａを示し；
Ｑ２は、ＣＲ６ｂを示す、請求項１に記載の化合物または薬学的に許容されるその付加塩もしくは溶媒和物。
【請求項１１】
Ｑ２がＣＲ６ｂを示す、請求項３に記載の化合物または薬学的に許容されるその付加塩もしくは溶媒和物。
【請求項１２】
Ｒ１およびＲ２が、水素原子を示す、請求項１～２および５～１１のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその付加塩もしくは溶媒和物。
【請求項１３】
Ｙが、－ＣＨ２－を示す、請求項１～２および５～１２のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその付加塩もしくは溶媒和物。
【請求項１４】
Ｈｅｔが、式（ａ－１）の二環式芳香族ヘテロ環系を示す、請求項１～２および５～１３のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその付加塩もしくは溶媒和物。
【請求項１５】
Ｒ３ａが、－ＮＲ７ａＲ７ｂを示し；かつＲ７ａおよびＲ７ｂが、水素原子を示す、請求項１４に記載の化合物または薬学的に許容されるその付加塩もしくは溶媒和物。
【請求項１６】
以下：

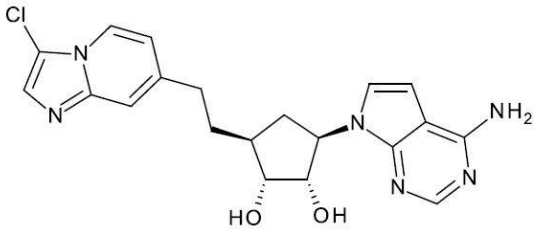
【化５】



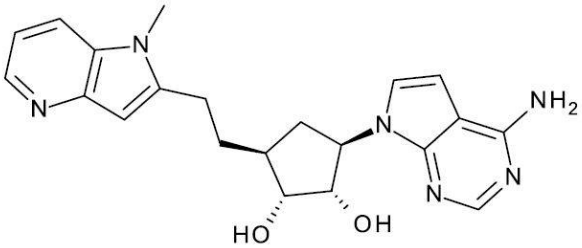
化合物 1



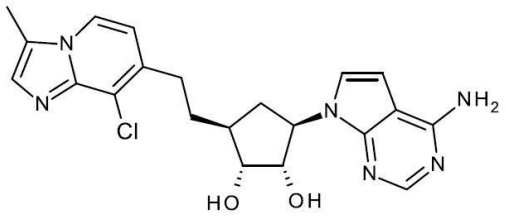
化合物 2



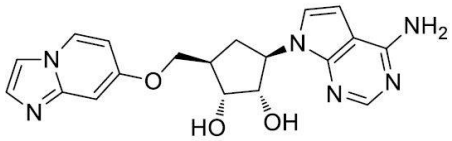
化合物 13



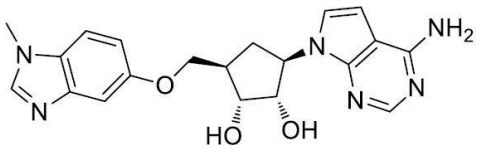
化合物 16



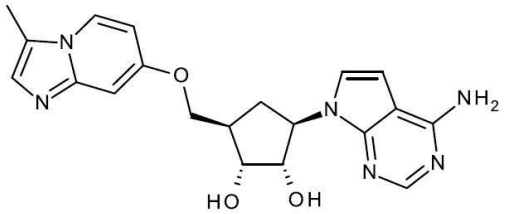
化合物 21



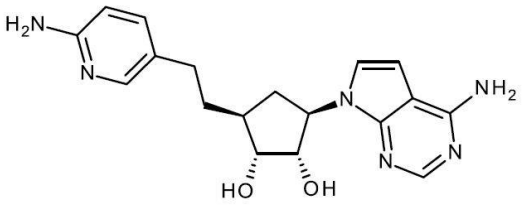
化合物 24



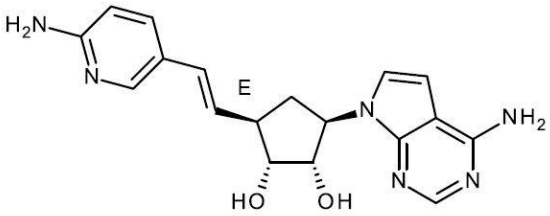
化合物 25



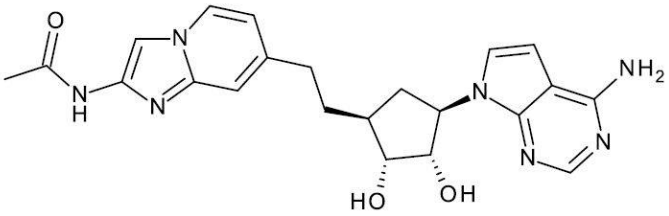
化合物 26



化合物 27

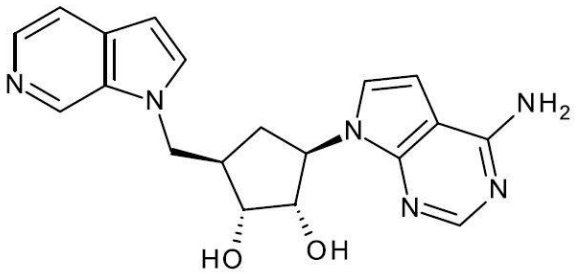


化合物30



および

化合物31



化合物75

からなる群から選択される化合物または薬学的に許容されるその付加塩もしくは溶媒和物。

【請求項１７】

薬学的に許容される担体、および、有効成分として、治療有効量の請求項１～１６のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその付加塩もしくは溶媒和物を含む医薬組成物。

【請求項１８】

請求項１～１６のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその付加塩もしくは溶媒和物を含む、医薬組成物。

【請求項１９】

血液疾患、代謝異常、自己免疫疾患、癌、炎症性疾患、心臓血管疾患、神経変性疾患、膵臓炎、多臓器不全、腎臓病、血小板凝集、精子運動性、移植拒絶反応、移植片拒絶および肺損傷から選択される疾患または病態を治療または予防するための医薬組成物であって、請求項１～１６のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその付加塩もしくは溶媒和物を含む、医薬組成物。

【請求項２０】

前記疾患または病態が、癌である、請求項１９に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

本発明は、ＰＲＭＴ５阻害剤として有用な新規な単環式および二環式環系置換カルバヌク

レオシド類似体に関する。本発明はさらに、有効成分として前記化合物を含む医薬組成物、および医薬としての前記化合物の使用に関する。

【背景技術】

【０００２】

Ｈｓｌ７、Ｊｂｐ１、Ｓｋｂ１、ＣａｐｓｕｌｅｅｎまたはＤａｒｔ５とも呼ばれるＰＲＭＴ５は、アルギニンのモノおよび対称性ジメチル化に関与する主要なメチルトランスフェラーゼの１つである。ヒストンおよび非ヒストンタンパク質上の翻訳後アルギニンメチル化は、ゲノム組織化、転写、分化、スプライソソーム機能、シグナル伝達および細胞周期進行の調節、幹細胞およびＴ細胞運命などの種々の生物学的プロセスに重要であると思われる［Ｓｔｏｐａ，Ｎ．ｅｔ ａｌ．，Ｃｅｌｌ Ｍｏｌ Ｌｉｆｅ Ｓｃｉ，２０１５．７２（１１）：ｐ．２０４１－５９］［Ｇｅｏｇｈｅｇａｎ，Ｖ．ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔ Ｃｏｍｍｕｎ，２０１５．６：ｐ．６７５８］。後生動物のＰＲＭＴ５は、Ｗｄｒ７７、アンドロゲン受容体コアクチベーターｐ４４およびＶａｌｏｉｓとも呼ばれるメチロソームタンパク質５０（ＭＥＰ５０）と機能的複合体を形成する。ＰＲＭＴ５－ＭＥＰ５０のタンパク質濃度の上昇と細胞質内蓄積の両方が癌の腫瘍形成に関与しており、近年、臨床転帰の不良と相関している［Ｓｈｉｌｏ，Ｋ．ｅｔ ａｌ．，Ｄｉａｇｎ Ｐａｔｈｏｌ，２０１３．８：ｐ．２０１］。ＰＲＭＴ５－ＭＥＰ５０複合体の触媒機能および足場機能の両方に対処する細胞レスキュー実験は、包括的な酵素学的研究の他に、タンパク質濃度、局在化および酵素機能の間の発癌性関連を実証した［Ｇｕ，Ｚ．ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏｃｈｅｍ Ｊ，２０１２．４４６（２）：ｐ．２３５－４１］［Ｄｉ Ｌｏｒｅｎｚｏ，Ａ．ｅｔ．ａｌ．，ＦＥＢＳ Ｌｅｔｔ，２０１１．５８５（１３）：ｐ．２０２４－３１］［Ｃｈａｎ－Ｐｅｎｅｂｒｅ，Ｅ．ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔ Ｃｈｅｍ Ｂｉｏｌ，２０１５．１１（６）：ｐ．４３２－７］。この相関がＰＲＭＴ５を癌および他の疾患に対する必須の小分子薬標的に変えている［Ｓｔｏｐａ，Ｎ．ｅｔ ａｌ．，Ｃｅｌｌ Ｍｏｌ Ｌｉｆｅ Ｓｃｉ，２０１５．７２（１１）：ｐ．２０４１－５９］。

【０００３】

ＰＲＭＴ５は、Ｓ－アデノシルメチオニン（ＳＡＭ）を利用して、ヒストンおよび非ヒストンタンパク質基質上に対称性ジメチル化アルギニンを生成し、かつＳ－アデノシルホモシステイン（ＳＡＨ）を生成するＩＩ型ＰＲＭＴサブファミリーのメンバーである。ＳＡＨおよびヒストンＨ４ペプチド基質と共結晶化したヒトヘテロ八量体複合体（ＰＲＭＴ５）４（ＭＥＰ５０）４の結晶構造は、メチル化および基質認識のメカニズムを説明した［Ａｎｔｏｎｙｓａｍｙ，Ｓ．ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ Ｎａｔｌ Ａｃａｄ Ｓｃｉ Ｕ Ｓ Ａ，２０１２．１０９（４４）：ｐ．１７９６０－５］。ＰＲＭＴ５活性の調節は、多数の種々の結合パートナー、翻訳後修飾クロストーク、ｍｉＲＮＡおよび細胞内局在化を介して起こる。

【０００４】

ヒストンＨ２ＡおよびＨ４のＡｒｇ３と、ヒストンＨ３のＡｒｇ８のメチル化は、分化、形質転換、細胞周期進行および腫瘍抑制に関与する遺伝子転写物の特異的抑制のためのクロマチン形成を調節する［Ｋａｒｋｈａｎｉｓ，Ｖ．ｅｔ ａｌ．，Ｔｒｅｎｄｓ Ｂｉｏｃｈｅｍ Ｓｃｉ，２０１１．３６（１２）：ｐ．６３３－４１］。さらに、ヒストンＨ４のＡｒｇ３のＰＲＭＴ５が介在するメチル化は、ＤＮＡ－メチルトランスフェラーゼＤＮＭＴ３Ａを動員して、長期遺伝子サイレンシングのためにヒストンとＤＮＡのメチル化を共役させるかもしれない［Ｚｈａｏ，Ｑ．ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔ Ｓｔｒｕｃｔ Ｍｏｌ Ｂｉｏｌ，２００９．１６（３）：ｐ．３０４－１１］。

【０００５】

非ヒストンメチル化は、ＰＲＭＴ５の細胞局在化に依存して、細胞質または核において起こり得る。核スプライソソームの構築に必要なＳｍタンパク質Ｄ１およびＤ３のメチル化はＰＲＭＴ５を含有する「メチロソーム」の一部として細胞質中で起こる［Ｆｒｉｅｓｅｎ，Ｗ．Ｊ．ｅｔ ａｌ．，Ｍｏｌ Ｃｅｌｌ Ｂｉｏｌ，２００１．２１（２４）：ｐ．８２８９－３００］。スプライシングに関与するＰＲＭＴ５についてのさらなる証拠は、

マウスの神経幹細胞における条件付きＰＲＭＴ５ノックアウトによって提供された。ＰＲＭＴ５を欠損した細胞は、イントロンの選択的保持および弱い５’供与部位を有するエキソンのスキッピングを示した［Ｂｅｚｚｉ，Ｍ．ｅｔ ａｌ．，Ｇｅｎｅｓ Ｄｅｖ，２０１３．２７（１７）：ｐ．１９０３－１６］。

【０００６】

スプライシングにおける役割に加えて、ＰＲＭＴ５は、ｐ５３［Ｊａｎｓｓｏｎ，Ｍ．ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔ Ｃｅｌｌ Ｂｉｏｌ，２００８．１０（１２）：ｐ．１４３１－９］、ＥＧＦＲ［Ｈｓｕ，Ｊ．Ｍ．ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔ Ｃｅｌｌ Ｂｉｏｌ，２０１１．１３（２）：ｐ．１７４－８１］、ＣＲＡＦ［Ａｎｄｒｅｕ－Ｐｅｒｅｚ，Ｐ．ｅｔ ａｌ．，Ｓｃｉ Ｓｉｇｎａｌ，２０１１．４（１９０）：ｐ．ｒａ５８］、ＰＩ３Ｋ／ＡＫＴ［Ｗｅｉ，Ｔ．Ｙ．ｅｔ ａｌ．，Ｃｅｌｌ Ｓｉｇｎａｌ，２０１４．２６（１２）：ｐ．２９４０－５０］、ＮＦκＢ［Ｗｅｉ，Ｈ．ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ Ｎａｔｌ Ａｃａｄ Ｓｃｉ Ｕ Ｓ Ａ，２０１３．１１０（３３）：ｐ．１３５１６－２１］のような重要なシグナル伝達ノードの直接的なメチル化によって、細胞運命および恒常性に関与する重要な経路に影響を与える。

【０００７】

ＰＲＭＴ５は主要なｓｙｍ－Ａｒｇメチルトランスフェラーゼの１つであり、多くの細胞プロセスに関与しているので、タンパク質発現の増加は、その腫瘍形成能における重要な要因であると思われる。興味深いことに、マントル細胞リンパ腫（ＭＣＬ）におけるＰＲＭＴ５の翻訳はｍｉＲＮＡによって調節されているようである。ＭＣＬ細胞は正常なＢリンパ球よりも少ないｍＲＮＡおよびより遅いＰＲＭＴ５の転写速度を示すが、ＰＲＭＴ５濃度と、Ｈ３Ｒ８およびＨ４Ｒ３のメチル化は著しく増加する［Ｐａｌ，Ｓ．ｅｔ ａｌ．，ＥＭＢＯ Ｊ，２００７．２６（１５）：ｐ．３５５８－６９］。ＰＲＭＴ５の３’ＵＴＲ領域に結合するｍｉＲＮＡの再発現は、ＰＲＭＴ５タンパク質濃度を減少させる［Ｗａｎｇ，Ｌ．ｅｔ ａｌ．，Ｍｏｌ Ｃｅｌｌ Ｂｉｏｌ，２００８．２８（２０）：ｐ．６２６２－７７］。驚くべきことに、ｐｒｍｔ５アンチセンスＲＮＡは、高いｍＲＮＡ発現量ではなく特異的翻訳調節の仮説を支持するヒトｐｒｍｔ５遺伝子内に見出された［Ｓｔｏｐａ，Ｎ．ｅｔ ａｌ．，Ｃｅｌｌ Ｍｏｌ Ｌｉｆｅ Ｓｃｉ，２０１５．７２（１１）：ｐ．２０４１－５９］。

【０００８】

ＰＲＭＴ５は臨床的に重要な標的と考えられるが、ＰＲＭＴ５の選択的阻害剤はまだほとんど発表されていない。ごく最近、多発性ＭＣＬ異種移植モデルにおける抗腫瘍活性を有する新規なナノモル濃度以下の強力なＰＲＭＴ５阻害剤（ＥＰＺ０１５６６６）が、ＰＲＭＴ５の生物学および癌における役割をさらに検証するのに適した最初の化学プローブであることが記載されている［Ｃｈａｎ－Ｐｅｎｅｂｒｅ，Ｅ．ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔ Ｃｈｅｍ Ｂｉｏｌ，２０１５．１１（６）：ｐ．４３２－７］。

【０００９】

ＰＲＭＴ５の特異的小分子阻害剤のさらなる開発は、癌のための新規な化学療法的アプローチに繋がり得る。

【００１０】

国際公開第２０１６／１３５５８２号パンフレットおよび米国特許出願公開第２０１６／０２４４４７５号明細書は、抗癌剤として有用な置換ヌクレオシド誘導体を記載している。

【００１１】

国際公開第２０１４／１００６９５Ａ１号パンフレットは、ＰＲＭＴ５活性を阻害するのに有用な化合物を開示しており、ＰＲＭＴ５介在疾患を治療するためのその化合物の使用方法もまた記載されている。

【００１２】

国際公開第２０１４／１００７３０Ａ１号パンフレットは、ジヒドロイソキノリンまたはテトラヒドロイソキノリンを含有するＰＲＭＴ５阻害剤およびその使用を開示している。

【００１３】

Ｄｅｖｋｏｔａ，Ｋ．ｅｔ ａｌ．，ＡＣＳ Ｍｅｄ Ｃｈｅｍ Ｌｅｔｔ，２０１４．５：ｐ．２９３－２９７は、天然産物のシネフンジンの一連の類似体の合成、およびこれらの類似体のＥＨＭＴ１およびＥＨＭＴ２の阻害能を記載している。

【００１４】

国際公開第２００３／０７０７３９号パンフレットは、Ａ１アデノシン受容体の部分的および完全なアゴニスト、それらの調製、およびそれらの治療的使用を開示している。

【００１５】

国際公開第２０１２／０８２４３６号パンフレットは、ヒストンメチルトランスフェラーゼの調節剤としての、またヒストンメチルトランスフェラーゼ活性の調節によって影響を受ける疾患を治療するための化合物および組成物を開示している。

【００１６】

国際公開第２０１４／１００７１９号パンフレットは、ＰＲＭＴ５阻害剤およびその使用を開示している。

【００１７】

国際公開第０３／０７４０８３号パンフレットは、メチルチオアデノシンホスホリラーゼ欠損細胞を選択的に殺す併用療法を開示している。ＭＴＡの類似体は、抗毒性剤として本明細書に記載されている。

【００１８】

Ｋｕｎｇ，Ｐ．－Ｐ．ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏｏｒｇ Ｍｅｄ Ｃｈｅｍ Ｌｅｔｔ，２００５．１５：ｐ．２８２９－２８３３は、新規なヒト５’－デオキシ－５’－メチルチオアデノシンホスホリラーゼ（ＭＴＡＰ）基質の設計、合成、および生物学的評価を記載している。

【００１９】

国際公開第２０１２／０７５５００号パンフレットは、ヒストンメチルトランスフェラーゼの７－デアザプリン調節剤を開示している。

【００２０】

国際公開第２０１４／０３５１４０号パンフレットは、ヒストンメチルトランスフェラーゼ活性を調節するための化合物および組成物を開示している。

【００２１】

国際公開第２０１５／２００６８０号パンフレットは、ＰＲＭＴ５阻害剤およびその使用を記載している。

【００２２】

国際公開第９６／４０６８６号パンフレットは、複素環式置換シクロペンタン化合物およびアデノシンキナーゼを阻害するためのそのような化合物の使用方法を記載している。

【００２３】

国際公開第２０１７／０３２８４０号パンフレットは、ＰＲＭＴ５阻害剤として有用な新規な６－６二環式芳香環置換ヌクレオシド類似体に関する。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【００２４】

このように、新規なＰＲＭＴ５阻害剤に対する強い必要性があり、それにより、例えば、マントル細胞リンパ腫などの癌の治療または予防のための新たな道が開かれる。したがって、本発明の目的は、そのような化合物を提供することである。

【００２５】

本発明の化合物は、先行技術において開示された化合物と比較して、構造的に異なり、例えば、向上した有効性、または向上した薬物動態（ＰＫ）および経口バイオアベイラビリティなどの向上した特性を有し得る。

【課題を解決するための手段】

【００２６】

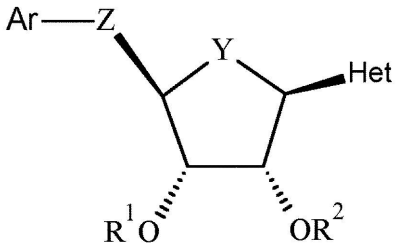
本発明の化合物は、ＰＲＭＴ５阻害剤として有用であることが判明している。本発明によ

る化合物およびその組成物は、血液疾患、代謝異常、自己免疫疾患、癌、炎症性疾患、心臓血管疾患、神経変性疾患、膵臓炎、多臓器不全、腎臓病、血小板凝集、精子運動性、移植拒絶反応、移植片拒絶、肺損傷などの疾患の治療または予防、特に治療に有用であり得る。

【００２７】

本発明は、式（Ｉ）：

【化１】



(I)

（式中、

Ｒ１は、水素原子または－Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ１～４アルキルを示し；

Ｒ２は、水素原子または－Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ１～４アルキルを示し；

Ｙは、－ＣＨ２－または－ＣＦ２－を示し；

Ｚは、－ＣＨ２－、－ＣＨＲ５ｉ－、－Ｘ－ＣＲ５ａＲ５ｂ－、－ＣＲ５ｃ＝ＣＲ５ｄ－、－ＣＲ５ｅＲ５ｇ－ＣＲ５ｆＲ５ｈ－、－ＣＲ５ａＲ５ｂ－Ｘ－、－Ｃ≡Ｃ－、－ＣＲ５ｃＲ５ｄ－ＣＲ５ｅＲ５ｇ－ＣＲ５ｆＲ５ｈ－、または－ＣＲ５ａＲ５ｂ－ＣＲ５ｃＲ５ｄ－ＣＲ５ｅＲ５ｇ－ＣＲ５ｆＲ５ｈ－を示し；

Ｒ５ａ、Ｒ５ｂ、Ｒ５ｃ、Ｒ５ｄ、Ｒ５ｅ、Ｒ５ｆ、Ｒ５ｇ、Ｒ５ｈ、およびＲ５ｉはそれぞれ独立して、水素原子またはＣ１～４アルキルを示し；

Ｘは、－Ｏ－、－Ｓ－、または－ＮＲ１１－を示し；

Ｒ１１は、水素原子、Ｃ１～４アルキル、または－ＯＨ、－Ｏ－Ｃ１～４アルキル、－ＮＨ２、－ＮＨ－Ｃ１～４アルキル、および－Ｎ（Ｃ１～４アルキル）２からなる群から選択される１つの置換基で置換されたＣ１～４アルキルを示し；

Ａｒは、単環式芳香環または二環式環系を示し；

ここで、単環式芳香環は、ピリジニル、ピリミジニル、ピラゾリル、およびイミダゾリルからなる群から選択され；

二環式環系は、

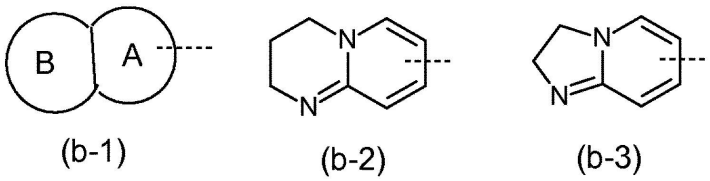
（ｉ）それぞれが独立してＯ、Ｓ、およびＮから選択される１個、２個または３個のヘテロ原子を含有する５員環と縮合した６員環からなる９員の二環式芳香環系であり、前記９員の二環式芳香環は、５員もしくは６員環の環炭素原子、または５員環の環窒素原子を介して分子の残部に結合しているか；

（ｉｉ）２つの縮合６員環からなる１０員の二環式芳香環系であり、任意選択的に１個または２個の環炭素原子は窒素原子で置換され；ただし、窒素原子が、２個の縮合炭素原子のうちの１個を置換する場合、カルボニル基が、前記二環式芳香環系中に存在し；

Ａｒが１０員の二環式芳香環系を示す場合、Ｚは、－ＣＲ５ｃＲ５ｄ－ＣＲ５ｅＲ５ｇ－ＣＲ５ｆＲ５ｈ－もしくは－ＣＲ５ａＲ５ｂ－ＣＲ５ｃＲ５ｄ－ＣＲ５ｅＲ５ｇ－ＣＲ５ｆＲ５ｈ－のみを示すことができるか；または

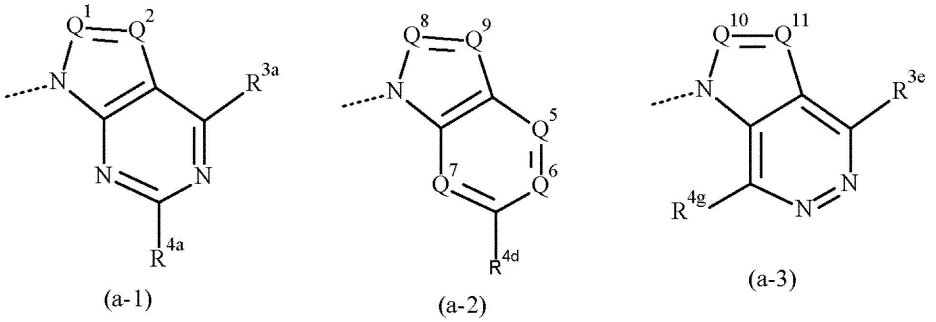
（ｉｉｉ）リンカーＺにつながる芳香環と結合した縮合二環式部分芳香環系であり、縮合二環式部分芳香環系は、（ｂ－１）、（ｂ－２）、および（ｂ－３）から選択され、

【化２】



環Ａは、ピリジニル、ピリミジニル、ピラゾリル、およびイミダゾリルからなる群から選択される単環式芳香環であり；
環Ｂは、Ｃ５～６シクロアルキル、またはＯ、Ｓ、およびＮからそれぞれ独立に選択される１個もしくは２個のヘテロ原子を含有する５員もしくは６員の飽和ヘテロシクリルであり；
Ａｒは、ハロ、オキソ、－ＯＨ、－ＮＨ２、－ＮＨ－Ｃ１～４アルキル、－ＮＨＲ１０、シアノ、－ＣＦ３、Ｃ１～４アルキルオキシ、Ｃ３～６シクロアルキル、－Ｏ－Ｃ３～６シクロアルキル、Ｃ２～６アルケニル、Ｃ１～４アルキル、および１個のＣ１～４アルキルオキシで置換されたＣ１～４アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される全体で１つ、２つ、３つまたは４つの置換基により炭素原子上で任意選択的に置換され；かつ
可能なＡｒは、Ｃ１～４アルキル；Ｃ３～６シクロアルキル；１個、２個または３個のハロ原子で置換されたＣ１～４アルキル；および１個、２個または３個のハロ原子で置換されたＣ３～６シクロアルキルからなる群から選択される１つの置換基により１個のＮ原子上で任意選択的に置換され；
Ｒ１０は、－（Ｃ＝Ｏ）－Ｃ１～４アルキル；Ｃ３～６シクロアルキル；Ｒ１３；Ｒ１４；ハロ、－ＯＨおよび－Ｏ－Ｃ１～４アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される１つ、２つもしくは３つの置換基で置換されたＣ３～６シクロアルキル；ハロ、－ＯＨおよび－Ｏ－Ｃ１～４アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される１つ、２つもしくは３つの置換基で置換されたＣ１～４アルキル；またはＣ３～６シクロアルキル、Ｒ１３およびＲ１４からなる群から選択される１つの置換基で置換されたＣ１～４アルキルを示し；
Ｒ１３は、Ｏ、Ｓ、Ｓ（＝Ｏ）ｐおよびＮからそれぞれ独立に選択される１個、２個または３個のヘテロ原子を含有する４員～７員の単環式芳香環を示し；前記４員～７員の単環式芳香環は、Ｃ１～４アルキルからなる群から選択される１つまたは２つの置換基で任意選択的に置換され；
ｐは、１または２を示し；
Ｒ１４は、ハロからなる群からそれぞれ独立に選択される１つ、２つまたは３つの置換基で任意選択的に置換されたフェニルを示し；
Ｈｅｔは、（ａ－１）、（ａ－２）および（ａ－３）からなる群から選択される二環式芳香族ヘテロ環系を示し：

【化３】



Ｒ３ａ、Ｒ３ｄおよびＲ３ｅは、それぞれ独立して、水素原子、ハロ、－ＮＲ７ａＲ７ｂ、Ｃ１～４アルキル、Ｃ２～４アルケニル、Ｃ３～６シクロアルキル、－ＯＨ、または－

Ｏ－Ｃ１～４アルキルを示し；
Ｒ７ａは、水素原子を示し；
Ｒ７ｂは、水素原子、Ｃ３～６シクロアルキル、またはＣ１～４アルキルを示し；
Ｒ４ａ、Ｒ４ｄ、Ｒ４ｅ、Ｒ４ｆおよびＲ４ｇは、それぞれ独立して、水素原子、ハロ、－ＮＲ８ａＲ８ｂ、またはＣ１～４アルキルを示し；
Ｒ８ａおよびＲ８ｂは、それぞれ独立して、水素原子またはＣ１～４アルキルを示し；
Ｑ１は、ＮまたはＣＲ６ａを示し；
Ｑ２は、ＮまたはＣＲ６ｂを示し；
Ｑ８は、ＮまたはＣＲ６ｇを示し；
Ｑ９は、ＮまたはＣＲ６ｈを示し；
Ｑ１０は、ＮまたはＣＲ６ｉを示し；
Ｑ１１は、ＮまたはＣＲ６ｊを示し；
Ｑ５はＣＲ３ｄを示し；Ｑ６はＮを示し；かつＱ７はＣＲ４ｆを示すか；
Ｑ５はＣＲ３ｄを示し；Ｑ６はＣＲ４ｅを示し；かつＱ７はＮを示すか；
Ｑ５はＮを示し；Ｑ６はＣＲ４ｅを示し；かつＱ７はＣＲ４ｆを示すか；
Ｑ５はＮを示し；Ｑ６はＣＲ４ｅを示し；かつＱ７はＮを示すか；
Ｑ５はＮを示し；Ｑ６はＮを示し；かつＱ７はＣＲ４ｆを示すか；または
Ｑ５はＮを示し；Ｑ６はＮを示し；かつＱ７はＮを示し；
Ｒ６ａ、Ｒ６ｂ、Ｒ６ｇ、Ｒ６ｈ、Ｒ６ｉおよびＲ６ｊは、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン、Ｃ１～４アルキル、－ＮＲ９ａＲ９ｂ、または１個、２個または３個のハロ原子で置換されたＣ１～４アルキルを示し；
Ｒ９ａおよびＲ９ｂは、それぞれ独立して、水素原子またはＣ１～４アルキルを示す）
の新規化合物、ならびに薬学的に許容されるその付加塩および溶媒和物に関する。

【００２８】

本発明はまた、本発明の化合物を調製する方法、およびそれらを含む医薬組成物に関する。

【００２９】

本発明の化合物は、それ自体でＰＲＭＴ５を阻害することが見出されたか、またはｉｎｖｉｖｏでの（より）活性形態への代謝を受けることができ（プロドラッグ）、したがって、血液疾患、代謝異常、自己免疫疾患、癌、炎症性疾患、心臓血管疾患、神経変性疾患、膵臓炎、多臓器不全、腎臓病、血小板凝集、精子運動性、移植拒絶反応、移植片拒絶、肺損傷などの疾患の治療または予防、特に治療に有用であり得る。

【００３０】

式（Ｉ）の化合物、ならびに薬学的に許容されるその付加塩および溶媒和物にかかる前述の薬理を考慮すると、これらは、医薬としての使用に好適であり得るということになる。

【００３１】

特に、式（Ｉ）、ならびに薬学的に許容されるその付加塩および溶媒和物は、本明細書中のここまでに、またはこれ以降に記載の疾患または病態のいずれか、特に癌の治療または予防、特に治療に好適であり得る。

【００３２】

本発明はまた、ＰＲＭＴ５を阻害する医薬を製造するための、本明細書中のここまでに、またはこれ以降に記載の疾患または病態のいずれか、特に癌を治療または予防するための、式（Ｉ）の化合物、ならびに薬学的に許容されるその付加塩および溶媒和物の使用に関する。

【００３３】

ここで本発明をさらに説明する。以下の節において、本発明の様々な態様をより詳細に定義する。そのように定義される各態様は、明白に否定されていない限り、他の任意の１つ以上の態様と組み合わせることができる。特に、好ましいまたは有利であると示されている任意の特徴を、好ましいまたは有利であると示されている他の任意の１つ以上の特徴と組み合わせることができる。

【発明を実施するための形態】

【００３４】
本発明の化合物を記述するとき、使用される用語は、文脈上別段の指示がない限り、以下の定義に従って理解されるべきである。
【００３５】
任意の変数が、任意の構成要素中または任意の式（例えば式（Ｉ））中で２回以上現れる場合、その定義は、それぞれ、あらゆる他の場合のその定義と無関係である。
【００３６】
用語「置換された」が本発明で使用されるときは常に、他に指示がない限り、または文脈から明らかでない限り、「置換された」を使用した表現で示される原子または基の１個以上の水素原子、特に１～３個の水素原子、好ましくは１または２個の水素原子、より好ましくは１個の水素原子が、示された群から選択されるものと置き換えられていることを示すものとするが、但し、通常の原子価を超えず、置換の結果として化学的に安定な化合物、すなわち反応混合物から有用な程度の純度までの単離、および治療薬への製剤に耐え抜く十分に強固な化合物が得られることを条件とする。
【００３７】
２つ以上の置換基がある部分に存在する場合、他に指示がない限り、または文脈から明らかでない限り、それらは、同じ原子上の水素原子を置換することも、その部分中の異なる原子上の水素原子を置換することもある。
【００３８】
接頭語の「Ｃｘ～ｙ」（ここで、ｘおよびｙは整数である）は、本明細書で使用される場合、所与の基の炭素原子数を指す。したがって、例えば、Ｃ１～４アルキル基は、１～４個の炭素原子を含み、Ｃ１～３アルキル基は、１～３個の炭素原子を含む。
【００３９】
基または基の一部としての「ハロ」という用語は、他に指示がない限り、または文脈から明らかでない限り、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨードの総称である。
【００４０】
基または基の一部としての「Ｃ１～４アルキル」という用語は、式ＣｎＨ２ｎ＋１（式中、ｎは１～４の範囲の数である）のヒドロカルビル基を指す。Ｃ１～４アルキル基は、１～４個の炭素原子、好ましくは１～３個の炭素原子、より好ましくは１～２個の炭素原子を含む。Ｃ１～４アルキル基は直鎖状でも分岐状でもよく、本明細書中に示されるように置換されていてもよい。本明細書で下付き文字を炭素原子の後で使用する場合、下付き文字は、指定する基が含有し得る炭素原子の数を指す。Ｃ１～４アルキルは１～４個の炭素原子を有する全ての直鎖または分岐アルキル基を含み、そのため、メチル、エチル、ｎ－プロピル、ｉ－プロピル、２－メチル－エチル、ブチル、および、その異性体（例えば、ｎ－ブチル、イソブチルおよびｔｅｒｔ－ブチル）などを含む。
【００４１】
基または基の一部としての「Ｃ１～４アルコキシ」または「Ｃ１～４アルキルオキシ」という用語が、式－ＯＲᶜ（式中、ＲᶜはＣ１～４アルキル基である）を有する基を指すことを当業者は理解するであろう。好適なＣ１～４アルキルオキシの非限定的な例としては、メチルオキシ（メトキシも）、エチルオキシ（エトキシも）、プロピルオキシ、イソプロピルオキシ、ブチルオキシ、イソブチルオキシ、ｓｅｃ－ブチルオキシおよびｔｅｒｔ－ブチルオキシが挙げられる。
【００４２】
用語「Ｃ２～４アルケニル」は、本明細書で基または基の一部として使用されるとき、限定はされないが、エテニル、プロペニル、ブテニル、１－プロペン－２－イルなどの２～４個の炭素原子を含有すると共に、炭素炭素二重結合を含有する直鎖または分岐鎖炭化水素基を示す。
【００４３】
用語「Ｃ２～６アルケニル」は、本明細書で基または基の一部として使用されるとき、限定はされないが、エテニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、１－プロペン－２－イ

ル、ヘキセニルなどの２～６個の炭素原子を含有すると共に、炭素炭素二重結合を含有する直鎖または分岐鎖炭化水素基を示す。

【００４４】

用語「Ｃ３～６シクロアルキル」は、本明細書で基または基の一部として使用されるとき、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシルなどの、３～６個の炭素原子を有する環状飽和炭化水素基を示す。

【００４５】

用語「Ｃ５～６シクロアルキル」は、本明細書で基または基の一部として使用されるとき、シクロペンチルまたはシクロヘキシルなどの、５～６個の炭素原子を有する環状飽和炭化水素基を示す。

【００４６】

用語「オキソ」は、置換基として結合した二重結合基（＝Ｏ）を意味する。

【００４７】

Ｚが－Ｘ－ＣＲ５ａＲ５ｂ－である場合、ＸがＡｒに結合していることが意図される。Ｚが－ＣＲ５ｃ＝ＣＲ５ｄ－である場合、Ｒ５ｃ置換基を有するＣ原子がＡｒに結合していることが意図される。Ｚが－ＣＲ５ｅＲ５ｇ－ＣＲ５ｆＲ５ｈ－である場合、Ｒ５ｅおよびＲ５ｇ置換基を有するＣ原子がＡｒに結合していることが意図される。Ｚが－ＣＲ５ａＲ５ｂ－Ｘ－である場合、Ｒ５ａおよびＲ５ｂ置換基を有するＣ原子がＡｒに結合していることが意図される。

【００４８】

他に指示がない限り、または文脈から明らかでない限り、（Ｒ１３の定義にあるように）１個、２個または３個のヘテロ原子を含有する４員～７員の単環式芳香環上の置換基（非限定的な例は、ピロリル、ピリジニル、フラニルなどである）が、環炭素原子上の、または可能であれば環窒素原子上（この場合、窒素原子上の水素原子が置換基によって置換され得る）の任意の水素原子を置換し得ることが当業者には明らかであろう。

【００４９】

（Ｒ１３の定義にあるように）１個、２個または３個のヘテロ原子を含有する４員～７員の単環式芳香環は、特に明記しない限り、適宜任意の利用可能な環炭素原子または環窒素原子を介して、式（Ｉ）の分子の残部に結合し得る。

【００５０】

典型的な４員～７員の単環式芳香環が、例えば、ピロリル、ピリジニル、フラニルなどの５員または６員の単環式芳香環であろうことを当業者は理解されよう。

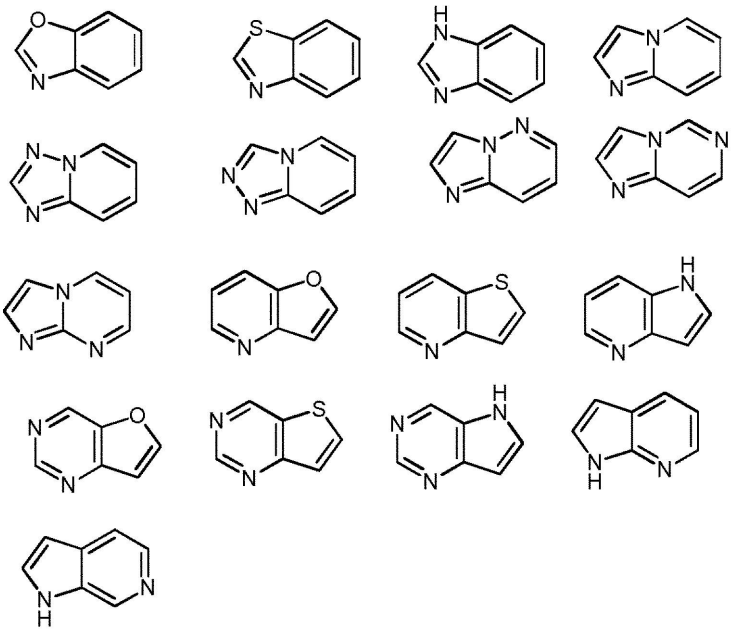
【００５１】

Ａｒがイミダゾリルを示す場合、それは環炭素原子または環窒素原子を介して当該分子の残部に結合し得る。

【００５２】

それぞれが独立してＯ、Ｓ、およびＮから選択される１個、２個または３個のヘテロ原子を含有する５員環と縮合した６員環からなる９員の二環式芳香環系であるＡｒ基の非限定的な例は、

【化４】

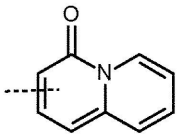


であり、前記９員の二環式芳香環は、５員もしくは６員環の環炭素原子、または５員環の環窒素原子を介して分子の残部に結合しており；
これらの各々は、本実施形態のいずれかに従って任意選択的に置換される。

【００５３】

Ａｒが２つの縮合６員環からなる１０員の二環式芳香環系を示し、窒素原子がＡｒ基における２個の縮合炭素原子のうちの１個を置換する場合、カルボニル基は、本実施形態のいずれかに従って任意選択的に置換される以下に示される構造：

【化５】

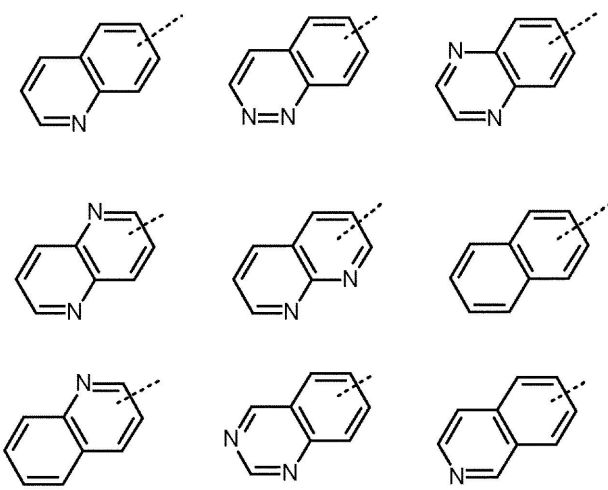


によって例示されるように前記二環式芳香環系中に存在する。この例が非限定的であることが明らかであろう。

【００５４】

任意選択的に１個または２個の環炭素原子が窒素原子で置換される２つの縮合６員環からなる１０員の二環式芳香環系であるＡｒ基の他の非限定的な例が、以下：

【化６】

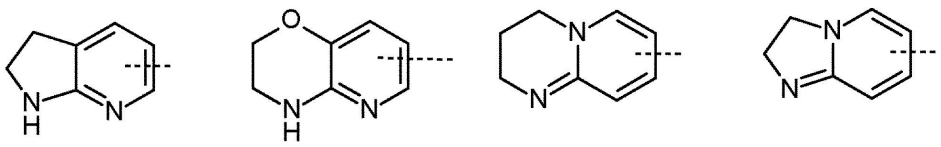


に示され、これらの各々は、本実施形態のいずれかに従って任意選択的に置換される。

【００５５】

リンカーＺにつながる芳香環と結合した縮合二環式部分芳香環系であるＡｒ基の非限定的な例が、以下：

【化７】



に示され、これらの各々は、本実施形態のいずれかに従って任意選択的に置換される。

【００５６】

置換基が化学構造によって示される場合は常に、

【化８】

“---”

は、式（Ｉ）の分子の残部との結合を示す。

【００５７】

他に指示がない限り、または文脈から明らかでない限り、置換基から環系へと引かれた線は、結合が、好適な環原子のいずれかに結合され得ることを示すことは明らかであろう。

【００５８】

本明細書で使用する場合、「被験体」という用語は、治療、観察または実験の対象であるか、または対象であった動物、好ましくは哺乳動物（例えば、ネコ、イヌ、霊長類もしくはヒト）、より好ましくはヒトを指す。

【００５９】

本明細書で使用する場合、「治療有効量」という用語は、研究者、獣医、医学博士もしくはその他の臨床医によって求められる、組織系、動物もしくはヒトにおける生物学的または医学的応答（治療対象の疾患もしくは障害の症状の軽減または回復を含む）を誘発する活性化合物または医薬品の量を意味する。

【００６０】

「組成物」という用語は、指定された成分を指定された量で含む生成物、ならびに指定された量での指定された成分の組み合わせから直接または間接的に得られる任意の生成物を包含するものとする。

【００６１】

本明細書で使用する場合、「治療」という用語は、疾患の進行の緩徐化、中断、抑制また

は停止であり得るあらゆるプロセスを指すものとするが、必ずしも全ての症状の完全な排除を示すわけではない。

【００６２】

本明細書で使用する場合、「（本）発明の化合物」という用語は、式（Ｉ）の化合物、ならびに薬学的に許容されるその付加塩および溶媒和物を含むものとする。

【００６３】

式（Ｉ）の化合物のいくつかは、互変異性体の形態でも存在し得る。「互変異性体」または「互変異性形態」という用語は、低エネルギー障壁を介して相互変換可能な、異なるエネルギーの構造異性体を指す。例えば、プロトン互変異性体（プロトトロピー互変異性体としても知られる）には、プロトンの移動を介した相互変換、例えば、ケト－エノールとイミン－エナミンの異性化が含まれる。原子価互変異性体には、結合電子のうちのいくつかの再編成による相互変換が含まれる。

このような形態は、たとえ上記式（Ｉ）、に明示されていなくても、それらが存在する限り、本発明の範囲内に含まれるものとする。

【００６４】

本明細書で使用する場合、実線の楔形または破線の楔形結合としてではなく、実線としてのみ示されるか、あるいは、１つ以上の原子の周囲に特定の立体配置（例えば、Ｒ、Ｓ）を有するものとして示される結合を有する化学式は全て、それぞれ考えられる立体異性体、または２つ以上の立体異性体の混合物を包含する。任意の特定のキラル原子の立体化学が本明細書中に示された構造において特定されていない場合、全ての立体異性体が、純粋な立体異性体として、または２つ以上の立体異性体の混合物として、本発明の化合物として企図され包含される。

【００６５】

本明細書の上記および下記において、「式（Ｉ）の化合物」という用語は、その立体異性体およびその互変異性形態を含むものとする。しかしながら、前の段落で記載したように、立体化学が実線の楔形または破線の楔形結合として示されるか、あるいは、特定の立体配置（例えば、Ｒ、Ｓ）を有するものとして示される結合によって特定されている場合、その立体異性体はそのように特定され定義される。これが式（Ｉ）のサブグループにも適用されることは明らかであろう。

【００６６】

したがって、１つの化合物が、可能であれば、立体異性形態および互変異性形態の両方の形態で存在し得るということになる。

【００６７】

本明細書の上記または下記において、「立体異性体」、「立体異性形態」または「立体化学的異性形態」という用語は、互換的に用いられる。

【００６８】

エナンチオマーは、重ね合わせることができない互いの鏡像となっている立体異性体である。１対のエナンチオマーの１：１混合物は、ラセミ体またはラセミ混合物である。

【００６９】

アトロプ異性体（またはアトロポ異性体）は、単結合の周りの回転が大きな立体障害によって制限されることによりもたらされる特定の空間立体配置を有する立体異性体である。式（Ｉ）の化合物のアトロプ異性形態は全て、本発明の範囲内に含まれるものとする。

【００７０】

ジアステレオマー（またはジアステレオ異性体）は、エナンチオマーではない立体異性体であり、すなわち、それらは鏡像の関係にない。化合物が二重結合を含有する場合、置換基はＥ配置またはＺ配置となり得る。二価の環状（部分的）飽和基上の置換基は、シス配置またはトランス配置を有し得る。例えば、化合物が二置換のシクロアルキル基を含有する場合、置換基はシス配置またはトランス配置であり得る。したがって、本発明は、化学的に可能な場合は常に、エナンチオマー、アトロプ異性体、ジアステレオマー、ラセミ体、Ｅ異性体、Ｚ異性体、シス異性体、トランス異性体、およびこれらの混合物を含む。

【００７１】
それらの全ての用語、すなわち、エナンチオマー、アトロプ異性体、ジアステレオマー、ラセミ体、Ｅ異性体、Ｚ異性体、シス異性体、トランス異性体およびこれらの混合物の意味は、当業者に知られている。
【００７２】
絶対配置は、カーン・インゴルド・プレローグ表示法に従って特定される。不斉原子における配置は、ＲまたはＳによって特定される。絶対配置が不明の分割された立体異性体は、それらが平面偏光を回転させる方向に応じて、（＋）または（－）で示すことができる。例えば、絶対配置が不明の分割されたエナンチオマーは、それらが平面偏光を回転させる方向に応じて（＋）または（－）で示すことができる。
【００７３】
特定の立体異性体が同定される場合、これは、前記立体異性体が他の立体異性体を実質的に含まない、すなわち他の立体異性体を、５０％未満、好ましくは２０％未満、より好ましくは１０％未満、より一層好ましくは５％未満、特に２％未満、最も好ましくは１％未満しか伴わないことを意味する。したがって、式（Ｉ）の化合物が例えば（Ｒ）として特定される場合、これは、その化合物が実質的に（Ｓ）異性体を含まないことを意味し、式（Ｉ）の化合物が例えばＥとして特定される場合、これは、その化合物が実質的にＺ異性体を含まないことを意味し、式（Ｉ）の化合物が例えばシスとして特定される場合、これは、その化合物が実質的にトランス異性体を含まないことを意味する。
【００７４】
治療用途には、式（Ｉ）の化合物の塩およびその溶媒和物は、対イオンが薬学的に許容されるものである。しかし、薬学的に許容されない酸塩および塩基塩も、例えば、薬学的に許容される化合物の調製または精製に用途を見出すことができる。薬学的に許容されるか否かにかかわらず、全ての塩が本発明の範囲に含まれる。
【００７５】
薬学的に許容される塩としては、酸付加塩および塩基付加塩が挙げられる。そのような塩は、従来の手段によって、例えば、遊離酸または遊離塩基形態の適切な酸または塩基との、任意選択により溶媒中で、または塩が溶解しない媒体中での反応、それに続く、標準的な手法による（例えば、真空中での、凍結乾燥による、または濾過による）前記溶媒または前記媒体の除去によって、生成し得る。塩はまた、塩の形態の本発明の化合物の対イオンを、例えば適切なイオン交換樹脂を用いて、別の対イオンと交換することによっても調製し得る。
【００７６】
上記および下記の薬学的に許容される付加塩は、式（Ｉ）の化合物およびその溶媒和物を生じることができる、治療上有効な非毒性の酸付加塩および塩基付加塩の形態を含むものとする。
【００７７】
適切な酸には、例えば、無機酸、例えば、塩酸もしくは臭化水素酸などのハロゲン化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの酸；または有機酸、例えば、酢酸、プロパン酸、ヒドロキシ酢酸、乳酸、ピルビン酸、シュウ酸（すなわち、エタン二酸）、マロン酸、コハク酸（すなわち、ブタン二酸）、マレイン酸、フマル酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸、シクラミン酸、サリチル酸、ｐ－アミノサリチル酸、パモ酸などの酸が含まれる。逆に、前記塩の形態を、適切な塩基で処理することにより遊離塩基の形態に変換することができる。
【００７８】
酸性プロトンを含有する式（Ｉ）の化合物およびその溶媒和物はまた、適切な有機塩基および無機塩基で処理することにより、それらの非毒性の金属付加塩またはアミン付加塩の形態に変換することができる。
【００７９】
適切な塩基塩の形態には、例えば、アンモニウム塩、アルカリ金属塩およびアルカリ土類

金属塩、例えば、リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、およびカルシウム塩など、有機塩基との塩、例えば、メチルアミン、エチルアミン、プロピルアミン、イソプロピルアミン、４種のブチルアミン異性体、ジメチルアミン、ジエチルアミン、ジエタノールアミン、ジプロピルアミン、ジイソプロピルアミン、ジ－ｎ－ブチルアミン、ピロリジン、ピペリジン、モルホリン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、キヌクリジン、ピリジン、キノリンおよびイソキノリンなどの一級、二級および三級脂肪族および芳香族アミンとの塩；ベンザチン塩、Ｎ－メチル－Ｄ－グルカミン塩、ヒドラバミン塩、ならびに、例えば、アルギニンおよびリシンなどのアミノ酸との塩が含まれる。逆に、塩の形態を、酸で処理することにより遊離酸の形態に変換することができる。

【００８０】

本発明の目的のために、プロドラッグもまた、本発明の範囲に含まれる。

【００８１】

本発明の関連化合物の「プロドラッグ」という用語は、経口または非経口投与後、特に経口投与後に、インビボで代謝されて、所定の時間内（例えば、６～２４時間の投与間隔内（すなわち、１日１～４回））に実験的に検出可能な量でその化合物を形成する、任意の化合物を包含する。誤解を避けるために、用語「非経口」投与は、経口投与以外の全ての投与形態、特に静脈内（ＩＶ）、筋肉内（ＩＭ）、および皮下（ＳＣ）注射を含む。プロドラッグは、当該化合物上に存在する官能基を、かかるプロドラッグが哺乳動物被験体に投与された際にインビボで修飾が切断されるような形で修飾することによって調製し得る。この修飾は、通常、プロドラッグ置換基を有する親化合物を合成することによって達成される。一般に、プロドラッグは、本発明の化合物中のヒドロキシル基、アミノ基、スルフヒドリル基、カルボキシ基またはカルボニル基がそれぞれインビボで切断されて、遊離したヒドロキシル基、アミノ基、スルフヒドリル基、カルボキシ基またはカルボニル基を再生し得る任意の基に結合した；特に、本発明の化合物中のヒドロキシル基がインビボで切断されて、遊離ヒドロキシルを再生し得る任意の基（例えば、－Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ$_{1～4}$アルキル）に結合した、本発明の化合物を含む。本発明の文脈においては、プロドラッグは特に、Ｒ^{1}および／またはＲ^{2}が－Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ$_{1～4}$アルキルを示す式（Ｉ）の化合物またはそのサブグループである。

【００８２】

プロドラッグの例としては、ヒドロキシ官能基のエステルおよびカルバメート、カルボキシル官能基のエステル基、Ｎ－アシル誘導体およびＮ－マンニッヒ塩基が挙げられるが、これらに限定されない。プロドラッグに関する一般的な情報は、例えばＢｕｎｄｅｇａａｒｄ，Ｈ．“Ｄｅｓｉｇｎ ｏｆ Ｐｒｏｄｒｕｇｓ”ｐ．１－９２，Ｅｌｅｓｅｖｉｅｒ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ－Ｏｘｆｏｒｄ（１９８５）に見出し得る。

【００８３】

溶媒和物という用語は、式（Ｉ）の化合物を生じることができる水和物および溶媒付加形態、ならびに薬学的に許容されるその塩を含む。そのような形態の例は、例えば、水和物、アルコラートなどである。

【００８４】

下記の方法で調製される本発明の化合物は、エナンチオマーの混合物、特にエナンチオマーのラセミ混合物の形態で合成することができ、それらは当技術分野で知られる分割手順に従って相互に分離することができる。式（Ｉ）の化合物、ならびに薬学的に許容されるその付加塩および溶媒和物のエナンチオマー形態の分離方法においては、キラル固定相を用いる液体クロマトグラフィーが利用される。前記純粋な立体化学的異性形態はまた、反応が立体特異的に起こるという条件で、適切な出発物質の対応する純粋な立体化学的異性体から誘導され得る。特定の立体異性体を所望する場合、前記化合物は、立体特異的な調製方法で合成することが好ましいであろう。これらの方法は、エナンチオマー的に純粋な出発物質を使用することが有利であろう。

【００８５】

本発明はまた、自然界で通常見られる原子質量または質量数（または自然界で見られる最も豊富なもの）とは異なる原子質量または質量数を有する原子により１個以上の原子が置換されている以外は、本明細書に記載の化合物と同一の、同位体標識された本発明の化合物も包含する。

【００８６】

本明細書において特定される任意の特定の原子または元素の全ての同位体および同位体混合物は、天然に存在するものも、合成的に生成されたものも、天然に豊富であるものも、同位体的に豊富な形態のものも、本発明の化合物の範囲内と考えられる。本発明の化合物に組み込むことができる同位体の例としては、水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素、塩素およびヨウ素の同位体、例えば^{2}Ｈ、^{3}Ｈ、^{11}Ｃ、^{13}Ｃ、^{14}Ｃ、^{13}Ｎ、^{15}Ｏ、^{17}Ｏ、^{18}Ｏ、^{32}Ｐ、^{33}Ｐ、^{35}Ｓ、^{18}Ｆ、^{36}Ｃｌ、^{122}Ｉ、^{123}Ｉ、^{125}Ｉ、^{131}Ｉ、^{75}Ｂｒ、^{76}Ｂｒ、^{77}Ｂｒおよび^{82}Ｂｒが挙げられる。好ましくは、放射性同位体は、^{2}Ｈ、^{3}Ｈ、^{11}Ｃおよび^{18}Ｆの群から選択される。より好ましくは、放射性同位元素は^{2}Ｈである。特に、重水素化化合物は本発明の範囲に含まれるものとする。

【００８７】

本発明の特定の同位体標識化合物（例えば、^{3}Ｈおよび^{14}Ｃで標識されたもの）は、基質組織分布アッセイにとって有用である。トリチウム化同位体（^{3}Ｈ）および炭素－１４同位体（^{14}Ｃ）は、それらの調製容易性および検出可能性のために有用である。さらに、重水素（すなわち、^{2}Ｈなどのより重い同位体による置換は、より大きな代謝安定性の結果としてもたらされる特定の治療上の利点（例えば、インビボ半減期の増加または投薬必要量の減少）をもたらし得、したがって、好ましい場合があり得る。^{15}Ｏ、^{13}Ｎ、^{11}Ｃおよび^{18}Ｆなどの陽電子放射性同位体は、基質受容体占有率を調べるための陽電子放射断層撮影（ＰＥＴ）の研究に有用である。

【００８８】

一実施形態において、本発明は、式（Ｉ）（式中、

R^{1}は、水素原子または－Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ$_{1\sim4}$アルキルを示し；

R^{2}は、水素原子または－Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ$_{1\sim4}$アルキルを示し；

Ｙは、－ＣH_{2}－または－ＣF_{2}－を示し；

Ｚは、－ＣH_{2}－、－ＣＨR^{5i}－、－Ｘ－Ｃ$R^{5a}R^{5b}$－、－ＣR^{5c}＝ＣR^{5d}－、－Ｃ$R^{5e}R^{5g}$－Ｃ$R^{5f}R^{5h}$－、－Ｃ$R^{5c}R^{5d}$－Ｃ$R^{5e}R^{5g}$－Ｃ$R^{5f}R^{5h}$－、または－Ｃ$R^{5a}R^{5b}$－Ｃ$R^{5c}R^{5d}$－Ｃ$R^{5e}R^{5g}$－Ｃ$R^{5f}R^{5h}$－を示し；

R^{5a}、R^{5b}、R^{5c}、R^{5d}、R^{5e}、R^{5f}、R^{5g}、R^{5h}、およびR^{5i}はそれぞれ独立して、水素原子またはＣ$_{1\sim4}$アルキルを示し；

Ｘは、－Ｏ－を示し；

R^{11}は、水素原子、Ｃ$_{1\sim4}$アルキル、または－ＯＨ、－Ｏ－Ｃ$_{1\sim4}$アルキル、－ＮH_{2}、－ＮＨ－Ｃ$_{1\sim4}$アルキル、および－Ｎ（Ｃ$_{1\sim4}$アルキル）$_{2}$からなる群から選択される１つの置換基で置換されたＣ$_{1\sim4}$アルキルを示し；

Ａｒは、単環式芳香環または二環式環系を示し；

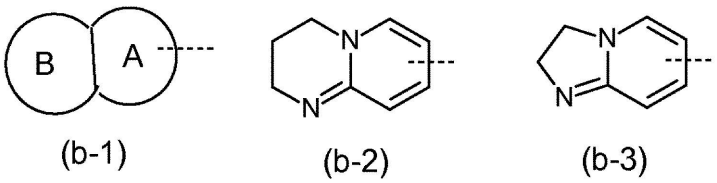
ここで、単環式芳香環は、ピリジニル、ピリミジニル、ピラゾリル、およびイミダゾリルからなる群から選択され；

二環式環系は、

（ｉ）それぞれが独立してＯ、Ｓ、およびＮから選択される１個、２個または３個のヘテロ原子を含有する５員環と縮合した６員環からなる９員の二環式芳香環系であり、前記９員の二環式芳香環は、５員もしくは６員環の環炭素原子、または５員環の環窒素原子を介して分子の残部に結合しているか；

（ｉｉ）２つの縮合６員環からなる１０員の二環式芳香環系であり、任意選択的に１個または２個の環炭素原子は窒素原子で置換され；ただし、窒素原子が、２個の縮合炭素原子のうちの１個を置換する場合、カルボニル基が、前記二環式芳香環系中に存在し；

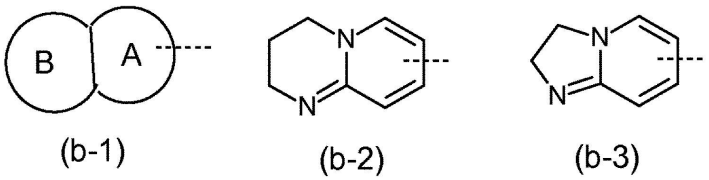
Ａｒが１０員の二環式芳香環系を示す場合、Ｚは、－ＣＲ５ｃＲ５ｄ－ＣＲ５ｅＲ５ｇ－ＣＲ５ｆＲ５ｈ－もしくは－ＣＲ５ａＲ５ｂ－ＣＲ５ｃＲ５ｄ－ＣＲ５ｅＲ５ｇ－ＣＲ５ｆＲ５ｈ－のみを示すことができるか；または
（ｉｉｉ）リンカーＺにつながる芳香環と結合した縮合二環式部分芳香環系であり、縮合二環式部分芳香環系は、（ｂ－１）、（ｂ－２）、および（ｂ－３）から選択され、
【化９】



(b-1) (b-2) (b-3)

環Ａは、ピリジニル、ピリミジニル、ピラゾリル、およびイミダゾリルからなる群から選択される単環式芳香環であり；
環Ｂは、Ｃ５～６シクロアルキル、またはＯ、Ｓ、およびＮからそれぞれ独立に選択される１個もしくは２個のヘテロ原子を含有する５員もしくは６員の飽和ヘテロシクリルであり；
Ａｒは、ハロ、オキソ、－ＯＨ、－ＮＨ２、－ＮＨ－Ｃ１～４アルキル、－ＮＨＲ１０、シアノ、－ＣＦ３、Ｃ１～４アルキルオキシ、Ｃ３～６シクロアルキル、－Ｏ－Ｃ３～６シクロアルキル、Ｃ２～６アルケニル、Ｃ１～４アルキル、および１個のＣ１～４アルキルオキシで置換されたＣ１～４アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される全体で１つ、２つ、３つまたは４つの置換基により炭素原子上で任意選択的に置換され；かつ
可能なＡｒは、Ｃ１～４アルキル；Ｃ３～６シクロアルキル；１個、２個または３個のハロ原子で置換されたＣ１～４アルキル；および１個、２個または３個のハロ原子で置換されたＣ３～６シクロアルキルからなる群から選択される１つの置換基により１個のＮ原子上で任意選択的に置換され；
Ｒ１０は、－（Ｃ＝Ｏ）－Ｃ１～４アルキル；Ｃ３～６シクロアルキル；Ｒ１３；Ｒ１４；ハロ、－ＯＨおよび－Ｏ－Ｃ１～４アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される１つ、２つもしくは３つの置換基で置換されたＣ３～６シクロアルキル；ハロ、－ＯＨおよび－Ｏ－Ｃ１～４アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される１つ、２つもしくは３つの置換基で置換されたＣ１～４アルキル；またはＣ３～６シクロアルキル、Ｒ１３およびＲ１４からなる群から選択される１つの置換基で置換されたＣ１～４アルキルを示し；
Ｒ１３は、Ｏ、Ｓ、Ｓ（＝Ｏ）ｐおよびＮからそれぞれ独立に選択される１個、２個または３個のヘテロ原子を含有する４員～７員の単環式芳香環を示し；前記４員～７員の単環式芳香環は、Ｃ１～４アルキルからなる群から選択される１つまたは２つの置換基で任意選択的に置換され；
ｐは、１または２を示し；
Ｒ１４は、ハロからなる群からそれぞれ独立に選択される１つ、２つまたは３つの置換基で任意選択的に置換されたフェニルを示し；
Ｈｅｔは、二環式芳香族ヘテロ環系（ａ－１）を示し；
Ｒ３ａは、ハロ、－ＮＲ７ａＲ７ｂ、または－Ｏ－Ｃ１～４アルキルを示し；
Ｒ７ａは、水素原子を示し；
Ｒ７ｂは、水素原子、Ｃ３～６シクロアルキル、またはＣ１～４アルキルを示し；
Ｒ４ａは、水素原子、ハロ、－ＮＲ８ａＲ８ｂ、またはＣ１～４アルキルを示し；
Ｒ８ａおよびＲ８ｂは、それぞれ独立して、水素原子またはＣ１～４アルキルを示し；
Ｑ１は、ＣＲ６ａを示し；
Ｑ２は、ＣＲ６ｂを示し；
Ｒ６ａおよびＲ６ｂは、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン、Ｃ１～４アルキル、－

ＮＲ９ａＲ９ｂ、または１個、２個または３個のハロ原子で置換されたＣ１～４アルキルを示し；
Ｒ９ａおよびＲ９ｂは、それぞれ独立して、水素原子またはＣ１～４アルキルを示す）
の新規化合物、ならびに薬学的に許容されるその付加塩および溶媒和物に関する。
【００８９】
一実施形態において、本発明は、式（Ｉ）（式中、
Ｒ１は、水素原子または－Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ１～４アルキルを示し；
Ｒ２は、水素原子または－Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ１～４アルキルを示し；
Ｙは、－ＣＨ２－または－ＣＦ２－を示し；
Ｚは、－ＣＨ２－、－ＣＨＲ５ｉ－、－ＣＲ５ｃ＝ＣＲ５ｄ－、－ＣＲ５ｅＲ５ｇ－ＣＲ５ｆＲ５ｈ－、－ＣＲ５ｃＲ５ｄ－ＣＲ５ｅＲ５ｇ－ＣＲ５ｆＲ５ｈ－、または－ＣＲ５ａＲ５ｂ－ＣＲ５ｃＲ５ｄ－ＣＲ５ｅＲ５ｇ－ＣＲ５ｆＲ５ｈ－を示し；
Ｒ５ａ、Ｒ５ｂ、Ｒ５ｃ、Ｒ５ｄ、Ｒ５ｅ、Ｒ５ｆ、Ｒ５ｇ、Ｒ５ｈ、およびＲ５ｉはそれぞれ独立して、水素原子またはＣ１～４アルキルを示し；
Ｒ１１は、水素原子、Ｃ１～４アルキル、または－ＯＨ、－Ｏ－Ｃ１～４アルキル、－ＮＨ２、－ＮＨ－Ｃ１～４アルキル、および－Ｎ（Ｃ１～４アルキル）２からなる群から選択される１つの置換基で置換されたＣ１～４アルキルを示し；
Ａｒは、単環式芳香環または二環式環系を示し；
ここで、単環式芳香環は、ピリジニル、ピリミジニル、ピラゾリル、およびイミダゾリルからなる群から選択され；
二環式環系は、
（ｉ）それぞれが独立してＯ、Ｓ、およびＮから選択される１個、２個または３個のヘテロ原子を含有する５員環と縮合した６員環からなる９員の二環式芳香環系であり、前記９員の二環式芳香環は、５員もしくは６員環の環炭素原子、または５員環の環窒素原子を介して分子の残部に結合しているか；
（ｉｉ）２つの縮合６員環からなる１０員の二環式芳香環系であり、任意選択的に１個または２個の環炭素原子は窒素原子で置換され；ただし、窒素原子が、２個の縮合炭素原子のうちの１個を置換する場合、カルボニル基が、前記二環式芳香環系中に存在し；
Ａｒが１０員の二環式芳香環系を示す場合、Ｚは、－ＣＲ５ｃＲ５ｄ－ＣＲ５ｅＲ５ｇ－ＣＲ５ｆＲ５ｈ－もしくは－ＣＲ５ａＲ５ｂ－ＣＲ５ｃＲ５ｄ－ＣＲ５ｅＲ５ｇ－ＣＲ５ｆＲ５ｈ－のみを示すことができるか；または
（ｉｉｉ）リンカーＺにつながる芳香環と結合した縮合二環式部分芳香環系であり、縮合二環式部分芳香環系は、（ｂ－１）、（ｂ－２）、および（ｂ－３）から選択され、
【化１０】



(b-1) (b-2) (b-3)

環Ａは、ピリジニル、ピリミジニル、ピラゾリル、およびイミダゾリルからなる群から選択される単環式芳香環であり；
環Ｂは、Ｃ５～６シクロアルキル、またはＯ、Ｓ、およびＮからそれぞれ独立に選択される１個もしくは２個のヘテロ原子を含有する５員もしくは６員の飽和ヘテロシクリルであり；
Ａｒは、ハロ、オキソ、－ＯＨ、－ＮＨ２、－ＮＨ－Ｃ１～４アルキル、－ＮＨＲ１０、シアノ、－ＣＦ３、Ｃ１～４アルキルオキシ、Ｃ３～６シクロアルキル、－Ｏ－Ｃ３～６シクロアルキル、Ｃ２～６アルケニル、Ｃ１～４アルキル、および１個のＣ１～４アルキルオキシで置換されたＣ１～４アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される全体で

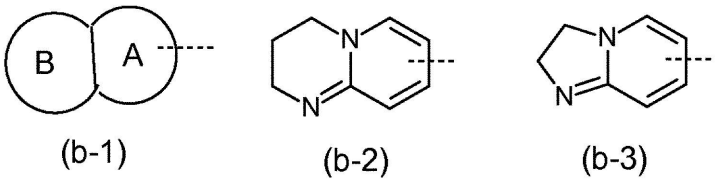
１つ、２つ、３つまたは４つの置換基により炭素原子上で任意選択的に置換され；かつ
可能なＡｒは、Ｃ１～４アルキル；Ｃ３～６シクロアルキル；１個、２個または３個のハロ原子で置換されたＣ１～４アルキル；および１個、２個または３個のハロ原子で置換されたＣ３～６シクロアルキルからなる群から選択される１つの置換基により１個のＮ原子上で任意選択的に置換され；
Ｒ１０は、－（Ｃ＝Ｏ）－Ｃ１～４アルキル；Ｃ３～６シクロアルキル；Ｒ１３；Ｒ１４；ハロ、－ＯＨおよび－Ｏ－Ｃ１～４アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される１つ、２つもしくは３つの置換基で置換されたＣ３～６シクロアルキル；ハロ、－ＯＨおよび－Ｏ－Ｃ１～４アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される１つ、２つもしくは３つの置換基で置換されたＣ１～４アルキル；またはＣ３～６シクロアルキル、Ｒ１３およびＲ１４からなる群から選択される１つの置換基で置換されたＣ１～４アルキルを示し；
Ｒ１３は、Ｏ、Ｓ、Ｓ（＝Ｏ）ｐおよびＮからそれぞれ独立に選択される１個、２個または３個のヘテロ原子を含有する４員～７員の単環式芳香環を示し；前記４員～７員の単環式芳香環は、Ｃ１～４アルキルからなる群から選択される１つまたは２つの置換基で任意選択的に置換され；
ｐは、１または２を示し；
Ｒ１４は、ハロからなる群からそれぞれ独立に選択される１つ、２つまたは３つの置換基で任意選択的に置換されたフェニルを示し；
Ｈｅｔは、二環式芳香族ヘテロ環系（ａ－１）を示し；
Ｒ３ａは、ハロ、－ＮＲ７ａＲ７ｂ、または－Ｏ－Ｃ１～４アルキルを示し；
Ｒ７ａは、水素原子を示し；
Ｒ７ｂは、水素原子、Ｃ３～６シクロアルキル、またはＣ１～４アルキルを示し；
Ｒ４ａは、水素原子、ハロ、－ＮＲ８ａＲ８ｂ、またはＣ１～４アルキルを示し；
Ｒ８ａおよびＲ８ｂは、それぞれ独立して、水素原子またはＣ１～４アルキルを示し；
Ｑ１は、ＣＲ６ａを示し；
Ｑ２は、ＣＲ６ｂを示し；
Ｒ６ａおよびＲ６ｂは、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン、Ｃ１～４アルキル、－ＮＲ９ａＲ９ｂ、または１個、２個または３個のハロ原子で置換されたＣ１～４アルキルを示し；
Ｒ９ａおよびＲ９ｂは、それぞれ独立して、水素原子またはＣ１～４アルキルを示す）の新規化合物、ならびに薬学的に許容されるその付加塩および溶媒和物に関する。

【００９０】

一実施形態において、本発明は、式（Ｉ）（式中、
Ｒ１は、水素原子または－Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ１～４アルキルを示し；
Ｒ２は、水素原子または－Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ１～４アルキルを示し；
Ｙは、－ＣＨ２－または－ＣＦ２－を示し；
Ｚは、－ＣＨ２－、－Ｘ－ＣＲ５ａＲ５ｂ－、－ＣＲ５ｃ＝ＣＲ５ｄ－、－ＣＲ５ｅＲ５ｇ－ＣＲ５ｆＲ５ｈ－、－ＣＲ５ａＲ５ｂ－Ｘ－、または－Ｃ≡Ｃ－を示し；
Ｒ５ａ、Ｒ５ｂ、Ｒ５ｃ、Ｒ５ｄ、Ｒ５ｅ、Ｒ５ｆ、Ｒ５ｇ、およびＲ５ｈはそれぞれ独立して、水素原子またはＣ１～４アルキルを示し；
Ｘは、－Ｏ－、－Ｓ－、または－ＮＲ１１－を示し；
Ｒ１１は、水素原子、Ｃ１～４アルキル、または－ＯＨ、－Ｏ－Ｃ１～４アルキル、－ＮＨ２、－ＮＨ－Ｃ１～４アルキル、および－Ｎ（Ｃ１～４アルキル）２からなる群から選択される１つの置換基で置換されたＣ１～４アルキルを示し；
Ａｒは、ピリジニルおよびイミダゾリルから選択される単環式芳香環を示すか；またはそれぞれが独立してＯ、Ｓ、およびＮから選択される１個、２個または３個のヘテロ原子を含有する５員環と縮合した６員環からなる９員の二環式芳香環系を示し、前記９員の二環式芳香環は、５員もしくは６員環の環炭素原子、または５員環の環窒素原子を介して分子の残部に結合しており；

Ａｒは、ハロ、－ＯＨ、－ＮＨ２、－ＮＨ－Ｃ１～４アルキル、－ＮＨＲ１０、シアノ、－ＣＦ３、Ｃ１～４アルキルオキシ、Ｃ３～６シクロアルキル、－Ｏ－Ｃ３～６シクロアルキル、Ｃ２～６アルケニル、Ｃ１～４アルキル、および１個のＣ１～４アルキルオキシで置換されたＣ１～４アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される全体で１つ、２つ、３つまたは４つの置換基により炭素原子上で任意選択的に置換され；かつ
可能なＡｒは、Ｃ１～４アルキル；Ｃ３～６シクロアルキル；１個、２個または３個のハロ原子で置換されたＣ１～４アルキル；および１個、２個または３個のハロ原子で置換されたＣ３～６シクロアルキルからなる群から選択される１つの置換基により１個のＮ原子上で任意選択的に置換され；
Ｒ１０は、－（Ｃ＝Ｏ）－Ｃ１～４アルキル；Ｃ３～６シクロアルキル；Ｒ１３；Ｒ１４；ハロ、－ＯＨおよび－Ｏ－Ｃ１～４アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される１つ、２つもしくは３つの置換基で置換されたＣ３～６シクロアルキル；ハロ、－ＯＨおよび－Ｏ－Ｃ１～４アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される１つ、２つもしくは３つの置換基で置換されたＣ１～４アルキル；またはＣ３～６シクロアルキル、Ｒ１３およびＲ１４からなる群から選択される１つの置換基で置換されたＣ１～４アルキルを示し；
Ｒ１３は、Ｏ、Ｓ、Ｓ（＝Ｏ）ｐおよびＮからそれぞれ独立に選択される１個、２個または３個のヘテロ原子を含有する４員～７員の単環式芳香環を示し；前記４員～７員の単環式芳香環は、Ｃ１～４アルキルからなる群から選択される１つまたは２つの置換基で任意選択的に置換され；
ｐは、１または２を示し；
Ｒ１４は、ハロからなる群からそれぞれ独立に選択される１つ、２つまたは３つの置換基で任意選択的に置換されたフェニルを示し；
Ｈｅｔは、（ａ－１）、（ａ－２）および（ａ－３）からなる群から選択される二環式芳香族ヘテロ環系を示し；
Ｒ３ａ、Ｒ３ｄおよび Ｒ３ｅは、それぞれ独立して、水素原子、ハロ、－ＮＲ７ａＲ７ｂ、Ｃ１～４アルキル、Ｃ２～４アルケニル、Ｃ３～６シクロアルキル、－ＯＨ、または－Ｏ－Ｃ１～４アルキルを示し；
Ｒ７ａは、水素原子を示し；
Ｒ７ｂは、水素原子、Ｃ３～６シクロアルキル、またはＣ１～４アルキルを示し；
Ｒ４ａ、Ｒ４ｄ、Ｒ４ｅ、Ｒ４ｆおよび Ｒ４ｇは、それぞれ独立して、水素原子、ハロ、－ＮＲ８ａＲ８ｂ、またはＣ１～４アルキルを示し；
Ｒ８ａおよびＲ８ｂは、それぞれ独立して、水素原子またはＣ１～４アルキルを示し；
Ｑ１は、ＮまたはＣＲ６ａを示し；
Ｑ２は、ＮまたはＣＲ６ｂを示し；
Ｑ８は、ＮまたはＣＲ６ｇを示し；
Ｑ９は、ＮまたはＣＲ６ｈを示し；
Ｑ１０は、ＮまたはＣＲ６ｉを示し；
Ｑ１１は、ＮまたはＣＲ６ｊを示し；
Ｑ５はＣＲ３ｄを示し；Ｑ６はＮを示し；かつＱ７はＣＲ４ｆを示すか；
Ｑ５はＣＲ３ｄを示し；Ｑ６はＣＲ４ｅを示し；かつＱ７はＮを示すか；
Ｑ５はＮを示し；Ｑ６はＣＲ４ｅを示し；かつＱ７はＣＲ４ｆを示すか；
Ｑ５はＮを示し；Ｑ６はＣＲ４ｅを示し；かつＱ７はＮを示すか；
Ｑ５はＮを示し；Ｑ６はＮを示し；かつＱ７はＣＲ４ｆを示すか；または
Ｑ５はＮを示し；Ｑ６はＮを示し；かつＱ７はＮを示し；
Ｒ６ａ、Ｒ６ｂ、Ｒ６ｇ、Ｒ６ｈ、Ｒ６ｉおよび Ｒ６ｊは、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン、Ｃ１～４アルキル、－ＮＲ９ａＲ９ｂ、または１個、２個または３個のハロ原子で置換されたＣ１～４アルキルを示し；
Ｒ９ａおよびＲ９ｂは、それぞれ独立して、水素原子またはＣ１～４アルキルを示す）
の新規化合物、ならびに薬学的に許容されるその付加塩および溶媒和物に関する。

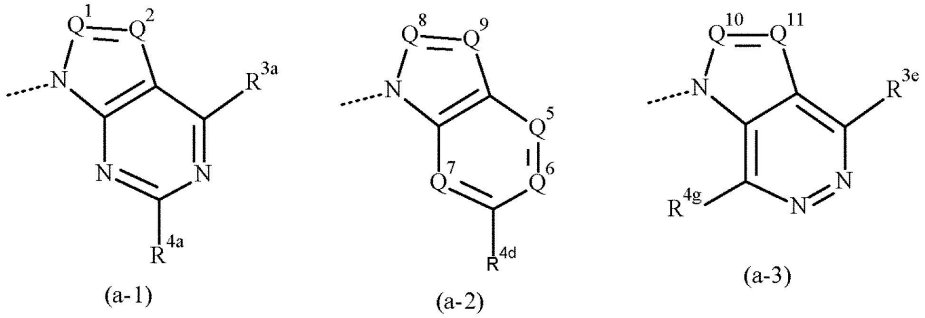
【００９１】
一実施形態において、本発明は、式（Ｉ）（式中、
Ｒ１は、水素原子または－Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ１～４アルキルを示し；
Ｒ２は、水素原子または－Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ１～４アルキルを示し；
Ｙは、－ＣＨ２－または－ＣＦ２－を示し；
Ｚは、－ＣＨ２－、－ＣＨＲ５ｉ－、－Ｘ－ＣＲ５ａＲ５ｂ－、－ＣＲ５ｃ＝ＣＲ５ｄ－、－ＣＲ５ｅＲ５ｇ－ＣＲ５ｆＲ５ｈ－、－ＣＲ５ａＲ５ｂ－Ｘ－、－Ｃ≡Ｃ－、－ＣＲ５ｃＲ５ｄ－ＣＲ５ｅＲ５ｇ－ＣＲ５ｆＲ５ｈ－、または－ＣＲ５ａＲ５ｂ－ＣＲ５ｃＲ５ｄ－ＣＲ５ｅＲ５ｇ－ＣＲ５ｆＲ５ｈ－を示し；
Ｒ５ａ、Ｒ５ｂ、Ｒ５ｃ、Ｒ５ｄ、Ｒ５ｅ、Ｒ５ｆ、Ｒ５ｇ、Ｒ５ｈ、およびＲ５ｉはそれぞれ独立して、水素原子またはＣ１～４アルキルを示し；
Ｘは、－Ｏ－、－Ｓ－、または－ＮＲ１１－を示し；
Ｒ１１は、水素原子、Ｃ１～４アルキル、または－ＯＨ、－Ｏ－Ｃ１～４アルキル、－ＮＨ２、－ＮＨ－Ｃ１～４アルキル、および－Ｎ（Ｃ１～４アルキル）２からなる群から選択される１つの置換基で置換されたＣ１～４アルキルを示し；
Ａｒは、単環式芳香環または二環式環系を示し；
ここで、単環式芳香環は、ピリジニル、ピリミジニル、ピラゾリル、およびイミダゾリルからなる群から選択され；
二環式環系は、
（ｉ）それぞれが独立してＯ、Ｓ、およびＮから選択される１個、２個または３個のヘテロ原子を含有する５員環と縮合した６員環からなる９員の二環式芳香環系であり、前記９員の二環式芳香環は、５員もしくは６員環の環炭素原子、または５員環の環窒素原子を介して分子の残部に結合しているか；
（ｉｉ）２つの縮合６員環からなる１０員の二環式芳香環系であり、任意選択的に１個または２個の環炭素原子は窒素原子で置換され；ただし、窒素原子が、２個の縮合炭素原子のうちの１個を置換する場合、カルボニル基が、前記二環式芳香環系中に存在し；
Ａｒが１０員の二環式芳香環系を示す場合、Ｚは、－ＣＲ５ｃＲ５ｄ－ＣＲ５ｅＲ５ｇ－ＣＲ５ｆＲ５ｈ－もしくは－ＣＲ５ａＲ５ｂ－ＣＲ５ｃＲ５ｄ－ＣＲ５ｅＲ５ｇ－ＣＲ５ｆＲ５ｈ－のみを示すことができるか；または
（ｉｉｉ）リンカーＺにつながる芳香環と結合した縮合二環式部分芳香環系であり、縮合二環式部分芳香環系は、（ｂ－１）、（ｂ－２）、および（ｂ－３）から選択され、
【化１１】



(b-1) (b-2) (b-3)

環Ａは、ピリジニル、ピリミジニル、ピラゾリル、およびイミダゾリルからなる群から選択される単環式芳香環であり；
環Ｂは、Ｃ５～６シクロアルキル、またはＯ、Ｓ、およびＮからそれぞれ独立に選択される１個もしくは２個のヘテロ原子を含有する５員もしくは６員の飽和ヘテロシクリルであり；
Ａｒは、ハロ、オキソ、－ＯＨ、－ＮＨ２、－ＮＨ－Ｃ１～４アルキル、－ＮＨＲ１０、シアノ、－ＣＦ３、Ｃ１～４アルキルオキシ、Ｃ３～６シクロアルキル、－Ｏ－Ｃ３～６シクロアルキル、Ｃ２～６アルケニル、Ｃ１～４アルキル、および１個のＣ１～４アルキルオキシで置換されたＣ１～４アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される全体で１つ、２つ、３つまたは４つの置換基により炭素原子上で任意選択的に置換され；かつ
可能なＡｒは、Ｃ１～４アルキル；Ｃ３～６シクロアルキル；１個、２個または３個のハロ原子で置換されたＣ１～４アルキル；および１個、２個または３個のハロ原子で置換さ

れたＣ３～６シクロアルキルからなる群から選択される１つの置換基により１個のＮ原子上で任意選択的に置換され；
Ｒ１０は、－（Ｃ＝Ｏ）－Ｃ１～４アルキル；Ｃ３～６シクロアルキル；Ｒ１４；ハロ、－ＯＨおよび－Ｏ－Ｃ１～４アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される１つ、２つもしくは３つの置換基で置換されたＣ３～６シクロアルキル；ハロ、－ＯＨおよび－Ｏ－Ｃ１～４アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される１つ、２つもしくは３つの置換基で置換されたＣ１～４アルキル；またはＣ３～６シクロアルキル、およびＲ１４からなる群から選択される１つの置換基で置換されたＣ１～４アルキルを示し；
Ｒ１４は、ハロからなる群からそれぞれ独立に選択される１つ、２つまたは３つの置換基で任意選択的に置換されたフェニルを示し；
Ｈｅｔは、（ａ－１）、（ａ－２）および（ａ－３）からなる群から選択される二環式芳香族ヘテロ環系を示し：
【化１２】



Ｒ３ａ、Ｒ３ｄおよびｒ３ｅは、それぞれ独立して、水素原子、ハロ、－ＮＲ７ａＲ７ｂ、Ｃ１～４アルキル、Ｃ２～４アルケニル、Ｃ３～６シクロアルキル、－ＯＨ、または－Ｏ－Ｃ１～４アルキルを示し；
Ｒ７ａは、水素原子を示し；
Ｒ７ｂは、水素原子、Ｃ３～６シクロアルキル、またはＣ１～４アルキルを示し；
Ｒ４ａ、Ｒ４ｄ、Ｒ４ｅ、Ｒ４ｆおよびｒ４ｇは、それぞれ独立して、水素原子、ハロ、－ＮＲ８ａＲ８ｂ、またはＣ１～４アルキルを示し；
Ｒ８ａおよびＲ８ｂは、それぞれ独立して、水素原子またはＣ１～４アルキルを示し；
Ｑ１は、ＮまたはＣＲ６ａを示し；
Ｑ２は、ＮまたはＣＲ６ｂを示し；
Ｑ８は、ＮまたはＣＲ６ｇを示し；
Ｑ９は、ＮまたはＣＲ６ｈを示し；
Ｑ１０は、ＮまたはＣＲ６ｉを示し；
Ｑ１１は、ＮまたはＣＲ６ｊを示し；
Ｑ５はＣＲ３ｄを示し；Ｑ６はＮを示し；かつＱ７はＣＲ４ｆを示すか；
Ｑ５はＣＲ３ｄを示し；Ｑ６はＣＲ４ｅを示し；かつＱ７はＮを示すか；
Ｑ５はＮを示し；Ｑ６はＣＲ４ｅを示し；かつＱ７はＣＲ４ｆを示すか；
Ｑ５はＮを示し；Ｑ６はＣＲ４ｅを示し；かつＱ７はＮを示すか；
Ｑ５はＮを示し；Ｑ６はＮを示し；かつＱ７はＣＲ４ｆを示すか；または
Ｑ５はＮを示し；Ｑ６はＮを示し；かつＱ７はＮを示し；
Ｒ６ａ、Ｒ６ｂ、Ｒ６ｇ、Ｒ６ｈ、Ｒ６ｉおよびｒ６ｊは、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン、Ｃ１～４アルキル、－ＮＲ９ａＲ９ｂ、または１個、２個または３個のハロ原子で置換されたＣ１～４アルキルを示し；
Ｒ９ａおよびＲ９ｂは、それぞれ独立して、水素原子またはＣ１～４アルキルを示す）
の新規化合物に関する。
【００９２】
一実施形態において、本発明は、式（Ｉ）（式中、

Ｒ１は、水素原子を示し；Ｒ２は、水素原子を示し；
Ｙは、－ＣＨ２－を示し；
Ｚは、－ＣＨ２－、－ＣＨＲ５ｉ－、－Ｘ－ＣＲ５ａＲ５ｂ－、－ＣＲ５ｃ＝ＣＲ５ｄ－、－ＣＲ５ｅＲ５ｇ－ＣＲ５ｆＲ５ｈ－、－ＣＲ５ｃＲ５ｄ－ＣＲ５ｅＲ５ｇ－ＣＲ５ｆＲ５ｈ－、または－ＣＲ５ａＲ５ｂ－ＣＲ５ｃＲ５ｄ－ＣＲ５ｅＲ５ｇ－ＣＲ５ｆＲ５ｈ－を示し；
Ｒ５ａ、Ｒ５ｂ、Ｒ５ｃ、Ｒ５ｄ、Ｒ５ｅ、Ｒ５ｆ、Ｒ５ｇ、Ｒ５ｈ、およびＲ５ｉはそれぞれ独立して、水素原子またはＣ１～４アルキルを示し；
Ｘは、－Ｏ－を示し；
Ａｒは、単環式芳香環または二環式環系を示し；
ここで、単環式芳香環は、ピリジニル、ピリミジニル、ピラゾリル、およびイミダゾリルからなる群から選択され；
二環式環系は、
（ｉ）それぞれが独立してＯ、Ｓ、およびＮから選択される１個、２個または３個のヘテロ原子を含有する５員環と縮合した６員環からなる９員の二環式芳香環系であり、前記９員の二環式芳香環は、５員もしくは６員環の環炭素原子、または５員環の環窒素原子を介して分子の残部に結合しているか；
（ｉｉ）２つの縮合６員環からなる１０員の二環式芳香環系であり、１個または２個の環炭素原子は窒素原子で置換され；ただし、窒素原子が、２個の縮合炭素原子のうちの１個を置換する場合、カルボニル基が、前記二環式芳香環系中に存在し；
Ａｒが１０員の二環式芳香環系を示す場合、Ｚは、－ＣＲ５ｃＲ５ｄ－ＣＲ５ｅＲ５ｇ－ＣＲ５ｆＲ５ｈ－もしくは－ＣＲ５ａＲ５ｂ－ＣＲ５ｃＲ５ｄ－ＣＲ５ｅＲ５ｇ－ＣＲ５ｆＲ５ｈ－のみを示すことができるか；または
（ｉｉｉ）リンカーＺにつながる芳香環と結合した縮合二環式部分芳香環系であり、縮合二環式部分芳香環系は、（ｂ－１）および（ｂ－３）から選択され、
環Ａはピリジニルであり；
環Ｂは、ＯおよびＮからそれぞれ独立に選択される１個もしくは２個のヘテロ原子を含有する５員もしくは６員の飽和ヘテロシクリルであり；
Ａｒは、ハロ、オキソ、－ＮＨ２、－ＮＨ－Ｃ１～４アルキル、－ＣＦ３、Ｃ３～６シクロアルキル、およびＣ１～４アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される全体で１つ、２つ、３つまたは４つの置換基により炭素原子上で任意選択的に置換され；かつ
可能なＡｒは、１個のＣ１～４アルキルにより１個のＮ原子上で任意選択的に置換され；
Ｈｅｔは、二環式芳香族ヘテロ環系（ａ－１）を示し；
Ｒ３ａは、ハロ、－ＮＲ７ａＲ７ｂ、または－Ｏ－Ｃ１～４アルキルを示し；
Ｒ７ａは、水素原子を示し；
Ｒ７ｂは、水素原子またはＣ１～４アルキルを示し；
Ｒ４ａは、水素原子を示し；
Ｑ１は、ＣＲ６ａを示し；
Ｑ２は、ＮまたはＣＲ６ｂを示し；
Ｒ６ａおよびＲ６ｂはそれぞれ独立して、水素原子またはハロゲンを示す）
の新規化合物、ならびに薬学的に許容されるその付加塩および溶媒和物に関する。
【００９３】
一実施形態において、本発明は、式（Ｉ）（式中、
Ｒ１は、水素原子を示し；Ｒ２は、水素原子を示し；
Ｙは、－ＣＨ２－を示し；
Ｚは、－ＣＨ２－、－ＣＨＲ５ｉ－、－Ｘ－ＣＲ５ａＲ５ｂ－、－ＣＲ５ｃ＝ＣＲ５ｄ－、－ＣＲ５ｅＲ５ｇ－ＣＲ５ｆＲ５ｈ－、－ＣＲ５ｃＲ５ｄ－ＣＲ５ｅＲ５ｇ－ＣＲ５ｆＲ５ｈ－、または－ＣＲ５ａＲ５ｂ－ＣＲ５ｃＲ５ｄ－ＣＲ５ｅＲ５ｇ－ＣＲ５ｆＲ５ｈ－を示し；
Ｒ５ａ、Ｒ５ｂ、Ｒ５ｃ、Ｒ５ｄ、Ｒ５ｅ、Ｒ５ｆ、Ｒ５ｇ、Ｒ５ｈ、およびＲ５ｉはそ

れぞれ独立して、水素原子またはＣ１～４アルキルを示し；
Ｘは、－Ｏ－を示し；
Ａｒは、単環式芳香環または二環式環系を示し；
ここで、単環式芳香環は、ピリジニル、ピリミジニル、ピラゾリル、およびイミダゾリルからなる群から選択され；
二環式環系は、
（ｉ）それぞれが独立してＯ、Ｓ、およびＮから選択される１個、２個または３個のヘテロ原子を含有する５員環と縮合した６員環からなる９員の二環式芳香環系であり、前記９員の二環式芳香環は、５員もしくは６員環の環炭素原子、または５員環の環窒素原子を介して分子の残部に結合しているか；
（ｉｉ）２つの縮合６員環からなる１０員の二環式芳香環系であり、１個または２個の環炭素原子は窒素原子で置換され；ただし、窒素原子が、２個の縮合炭素原子のうちの１個を置換する場合、カルボニル基が、前記二環式芳香環系中に存在し；
Ａｒが１０員の二環式芳香環系を示す場合、Ｚは、－ＣＲ５ｃＲ５ｄ－ＣＲ５ｅＲ５ｇ－ＣＲ５ｆＲ５ｈ－もしくは－ＣＲ５ａＲ５ｂ－ＣＲ５ｃＲ５ｄ－ＣＲ５ｅＲ５ｇ－ＣＲ５ｆＲ５ｈ－のみを示すことができるか；または
（ｉｉｉ）リンカーＺにつながる芳香環と結合した縮合二環式部分芳香環系であり、縮合二環式部分芳香環系は、（ｂ－１）および（ｂ－３）から選択され、
環Ａはピリジニルであり；
環Ｂは、ＯおよびＮからそれぞれ独立に選択される１個もしくは２個のヘテロ原子を含有する５員もしくは６員の飽和ヘテロシクリルであり；
Ａｒは、ハロ、オキソ、－ＮＨ２、－ＮＨ－Ｃ１～４アルキル、－ＣＦ３、Ｃ３～６シクロアルキル、およびＣ１～４アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される全体で１つ、２つ、３つまたは４つの置換基により炭素原子上で任意選択的に置換され；かつ
可能なＡｒは、１個のＣ１～４アルキルにより１個のＮ原子上で任意選択的に置換され；
Ｈｅｔは、二環式芳香族ヘテロ環系（ａ－１）を示し；
Ｒ３ａは、ハロ、－ＮＲ７ａＲ７ｂ、または－Ｏ－Ｃ１～４アルキルを示し；
Ｒ７ａは、水素原子を示し；
Ｒ７ｂは、水素原子またはＣ１～４アルキルを示し；
Ｒ４ａは、水素原子を示し；
Ｑ１は、ＣＲ６ａを示し；
Ｑ２は、ＣＲ６ｂを示し；
Ｒ６ａおよびＲ６ｂはそれぞれ独立して、水素原子またはハロゲンを示す）
の新規化合物、ならびに薬学的に許容されるその付加塩および溶媒和物に関する。
【００９４】
一実施形態において、本発明は、式（Ｉ）（式中、
Ｒ１は、水素原子を示し；Ｒ２は、水素原子を示し；
Ｙは、－ＣＨ２－を示し；
Ｚは、－ＣＨ２－、－ＣＨＲ５ｉ－、－Ｘ－ＣＲ５ａＲ５ｂ－、－ＣＲ５ｃ＝ＣＲ５ｄ－、－ＣＲ５ｅＲ５ｇ－ＣＲ５ｆＲ５ｈ－、－ＣＲ５ｃＲ５ｄ－ＣＲ５ｅＲ５ｇ－ＣＲ５ｆＲ５ｈ－、または－ＣＲ５ａＲ５ｂ－ＣＲ５ｃＲ５ｄ－ＣＲ５ｅＲ５ｇ－ＣＲ５ｆＲ５ｈ－を示し；
Ｒ５ａ、Ｒ５ｂ、Ｒ５ｃ、Ｒ５ｄ、Ｒ５ｅ、Ｒ５ｆ、Ｒ５ｇ、Ｒ５ｈ、およびＲ５ｉはそれぞれ独立して、水素原子またはＣ１～４アルキルを示し；
Ｘは、－Ｏ－を示し；
Ａｒは、単環式芳香環または二環式環系を示し；
ここで、単環式芳香環は、ピリジニル、ピリミジニル、ピラゾリル、およびイミダゾリルからなる群から選択され；
二環式環系は、
（ｉ）それぞれが独立してＯ、Ｓ、およびＮから選択される１個、２個または３個のヘテ

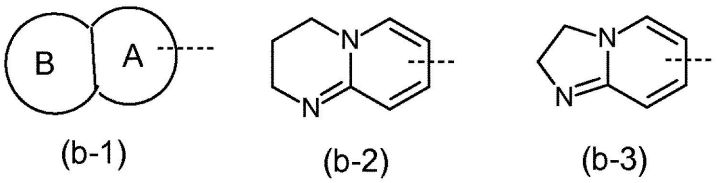
ロ原子を含有する５員環と縮合した６員環からなる９員の二環式芳香環系であり、前記９員の二環式芳香環は、５員もしくは６員環の環炭素原子、または５員環の環窒素原子を介して分子の残部に結合しているか；
（ｉｉ）２つの縮合６員環からなる１０員の二環式芳香環系であり、１個または２個の環炭素原子は窒素原子で置換され；ただし、窒素原子が、２個の縮合炭素原子のうちの１個を置換する場合、カルボニル基が、前記二環式芳香環系中に存在し；
Ａｒが１０員の二環式芳香環系を示す場合、Ｚは、－ＣＲ５ｃＲ５ｄ－ＣＲ５ｅＲ５ｇ－ＣＲ５ｆＲ５ｈ－もしくは－ＣＲ５ａＲ５ｂ－ＣＲ５ｃＲ５ｄ－ＣＲ５ｅＲ５ｇ－ＣＲ５ｆＲ５ｈ－のみを示すことができるか；または
（ｉｉｉ）リンカーＺにつながる芳香環と結合した縮合二環式部分芳香環系であり、縮合二環式部分芳香環系は、（ｂ－１）および（ｂ－３）から選択され、
環Ａはピリジニルであり；
環Ｂは、ＯおよびＮからそれぞれ独立に選択される１個もしくは２個のヘテロ原子を含有する５員もしくは６員の飽和ヘテロシクリルであり；
Ａｒは、ハロ、オキソ、－ＮＨ２、－ＮＨ－Ｃ１～４アルキル、－ＮＨＲ１０、－ＣＦ３、Ｃ３～６シクロアルキル、およびＣ１～４アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される全体で１つ、２つ、３つまたは４つの置換基により炭素原子上で任意選択的に置換され；かつ
可能なＡｒは、１個のＣ１～４アルキルにより１個のＮ原子上で任意選択的に置換され；
Ｒ１０は、－（Ｃ＝Ｏ）－Ｃ１～４アルキルを示し；
Ｈｅｔは、二環式芳香族ヘテロ環系（ａ－１）を示し；
Ｒ３ａは、ハロ、－ＮＲ７ａＲ７ｂ、または－Ｏ－Ｃ１～４アルキルを示し；
Ｒ７ａは、水素原子を示し；
Ｒ７ｂは、水素原子またはＣ１～４アルキルを示し；
Ｒ４ａは、水素原子を示し；
Ｑ１は、ＣＲ６ａを示し；
Ｑ２は、ＣＲ６ｂを示し；
Ｒ６ａおよびＲ６ｂはそれぞれ独立して、水素原子またはハロゲンを示す）
の新規化合物、ならびに薬学的に許容されるその付加塩および溶媒和物に関する。
【００９５】
一実施形態において、本発明は、式（Ｉ）（式中、
Ｒ１は、水素原子または－Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ１～４アルキルを示し；
Ｒ２は、水素原子または－Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ１～４アルキルを示し；
Ｙは、－ＣＨ２－または－ＣＦ２－を示し；
Ｚは、－ＣＨ２－、－ＣＨＲ５ｉ－、－Ｘ－ＣＲ５ａＲ５ｂ－、－ＣＲ５ｃ＝ＣＲ５ｄ－、－ＣＲ５ｅＲ５ｇ－ＣＲ５ｆＲ５ｈ－、－ＣＲ５ａＲ５ｂ－Ｘ－、－Ｃ≡Ｃ－、－ＣＲ５ｃＲ５ｄ－ＣＲ５ｅＲ５ｇ－ＣＲ５ｆＲ５ｈ－、または－ＣＲ５ａＲ５ｂ－ＣＲ５ｃＲ５ｄ－ＣＲ５ｅＲ５ｇ－ＣＲ５ｆＲ５ｈ－を示し；
Ｒ５ａ、Ｒ５ｂ、Ｒ５ｃ、Ｒ５ｄ、Ｒ５ｅ、Ｒ５ｆ、Ｒ５ｇ、Ｒ５ｈ、およびＲ５ｉはそれぞれ独立して、水素原子またはＣ１～４アルキルを示し；
Ｘは、－Ｏ－、－Ｓ－、または－ＮＲ１１－を示し；
Ｒ１１は、水素原子、Ｃ１～４アルキル、または－ＯＨ、－Ｏ－Ｃ１～４アルキル、－ＮＨ２、－ＮＨ－Ｃ１～４アルキル、および－Ｎ（Ｃ１～４アルキル）２からなる群から選択される１つの置換基で置換されたＣ１～４アルキルを示し；
Ａｒは、ピリジニル、ピリミジニル、ピラゾリル、およびイミダゾリルからなる群から選択される単環式芳香環を示し；
Ａｒは、ハロ、オキソ、－ＯＨ、－ＮＨ２、－ＮＨ－Ｃ１～４アルキル、－ＮＨＲ１０、シアノ、－ＣＦ３、Ｃ１～４アルキルオキシ、Ｃ３～６シクロアルキル、－Ｏ－Ｃ３～６シクロアルキル、Ｃ２～６アルケニル、Ｃ１～４アルキル、および１個のＣ１～４アルキルオキシで置換されたＣ１～４アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される全体で

１つ、２つ、３つまたは４つの置換基により炭素原子上で任意選択的に置換され；かつ
可能なＡｒは、Ｃ１～４アルキル；Ｃ３～６シクロアルキル；１個、２個または３個のハロ原子で置換されたＣ１～４アルキル；および１個、２個または３個のハロ原子で置換されたＣ３～６シクロアルキルからなる群から選択される１つの置換基により１個のＮ原子上で任意選択的に置換され；
Ｒ１０は、－（Ｃ＝Ｏ）－Ｃ１～４アルキル；Ｃ３～６シクロアルキル；Ｒ１４；ハロ、－ＯＨおよび－Ｏ－Ｃ１～４アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される１つ、２つもしくは３つの置換基で置換されたＣ３～６シクロアルキル；ハロ、－ＯＨおよび－Ｏ－Ｃ１～４アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される１つ、２つもしくは３つの置換基で置換されたＣ１～４アルキル；またはＣ３～６シクロアルキル、およびＲ１４からなる群から選択される１つの置換基で置換されたＣ１～４アルキルを示し；
Ｒ１４は、ハロからなる群からそれぞれ独立に選択される１つ、２つまたは３つの置換基で任意選択的に置換されたフェニルを示し；
Ｈｅｔは、（ａ－１）、（ａ－２）および（ａ－３）からなる群から選択される二環式芳香族ヘテロ環系を示し；
Ｒ３ａ、Ｒ３ｄおよびＲ３ｅは、それぞれ独立して、水素原子、ハロ、－ＮＲ７ａＲ７ｂ、Ｃ１～４アルキル、Ｃ２～４アルケニル、Ｃ３～６シクロアルキル、－ＯＨ、または－Ｏ－Ｃ１～４アルキルを示し；
Ｒ７ａは、水素原子を示し；
Ｒ７ｂは、水素原子、Ｃ３～６シクロアルキル、またはＣ１～４アルキルを示し；
Ｒ４ａ、Ｒ４ｄ、Ｒ４ｅ、Ｒ４ｆおよびＲ４ｇは、それぞれ独立して、水素原子、ハロ、－ＮＲ８ａＲ８ｂ、またはＣ１～４アルキルを示し；
Ｒ８ａおよびＲ８ｂは、それぞれ独立して、水素原子またはＣ１～４アルキルを示し、
Ｑ１は、ＮまたはＣＲ６ａを示し；
Ｑ２は、ＮまたはＣＲ６ｂを示し；
Ｑ８は、ＮまたはＣＲ６ｇを示し；
Ｑ９は、ＮまたはＣＲ６ｈを示し；
Ｑ１０は、ＮまたはＣＲ６ｉを示し；
Ｑ１１は、ＮまたはＣＲ６ｊを示し；
Ｑ５はＣＲ３ｄを示し；Ｑ６はＮを示し；かつＱ７はＣＲ４ｆを示すか；
Ｑ５はＣＲ３ｄを示し；Ｑ６はＣＲ４ｅを示し；かつＱ７はＮを示すか；
Ｑ５はＮを示し；Ｑ６はＣＲ４ｅを示し；かつＱ７はＣＲ４ｆを示すか；
Ｑ５はＮを示し；Ｑ６はＣＲ４ｅを示し；かつＱ７はＮを示すか；
Ｑ５はＮを示し；Ｑ６はＮを示し；かつＱ７はＣＲ４ｆを示すか；または
Ｑ５はＮを示し；Ｑ６はＮを示し；かつＱ７はＮを示し；
Ｒ６ａ、Ｒ６ｂ、Ｒ６ｇ、Ｒ６ｈ、Ｒ６ｉおよびＲ６ｊは、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン、Ｃ１～４アルキル、－ＮＲ９ａＲ９ｂ、または１個、２個または３個のハロ原子で置換されたＣ１～４アルキルを示し；
Ｒ９ａおよびＲ９ｂは、それぞれ独立して、水素原子またはＣ１～４アルキルを示す）の新規化合物、ならびに薬学的に許容されるその付加塩および溶媒和物に関する。

【００９６】

一実施形態において、本発明は、式（Ｉ）（式中、
Ｒ１は、水素原子または－Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ１～４アルキルを示し；
Ｒ２は、水素原子または－Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ１～４アルキルを示し；
Ｙは、－ＣＨ２－または－ＣＦ２－を示し；
Ｚは、－ＣＨ２－、－ＣＨＲ５ｉ－、－Ｘ－ＣＲ５ａＲ５ｂ－、－ＣＲ５ｃ＝ＣＲ５ｄ－、－ＣＲ５ｅＲ５ｇ－ＣＲ５ｆＲ５ｈ－、－ＣＲ５ａＲ５ｂ－Ｘ－、－Ｃ≡Ｃ－、－ＣＲ５ｃＲ５ｄ－ＣＲ５ｅＲ５ｇ－ＣＲ５ｆＲ５ｈ－、または－ＣＲ５ａＲ５ｂ－ＣＲ５ｃＲ５ｄ－ＣＲ５ｅＲ５ｇ－ＣＲ５ｆＲ５ｈ－を示し；
Ｒ５ａ、Ｒ５ｂ、Ｒ５ｃ、Ｒ５ｄ、Ｒ５ｅ、Ｒ５ｆ、Ｒ５ｇ、Ｒ５ｈ、およびＲ５ｉはそ

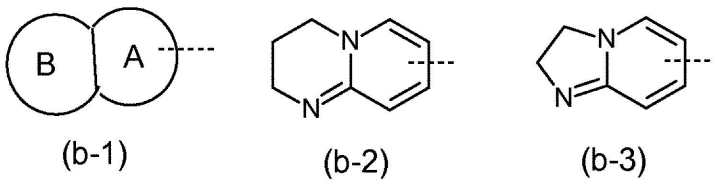
れぞれ独立して、水素原子またはＣ１～４アルキルを示し；
Ｘは、－Ｏ－、－Ｓ－、または－ＮＲ１１－を示し；
Ｒ１１は、水素原子、Ｃ１～４アルキル、または－ＯＨ、－Ｏ－Ｃ１～４アルキル、－ＮＨ２、－ＮＨ－Ｃ１～４アルキル、および－Ｎ（Ｃ１～４アルキル）２からなる群から選択される１つの置換基で置換されたＣ１～４アルキルを示し；
Ａｒは、二環式環系を示し；二環式環系は、
（ｉ）それぞれが独立してＯ、Ｓ、およびＮから選択される１個、２個または３個のヘテロ原子を含有する５員環と縮合した６員環からなる９員の二環式芳香環系であり、前記９員の二環式芳香環は、５員もしくは６員環の環炭素原子、または５員環の環窒素原子を介して分子の残部に結合しているか；
（ｉｉ）２つの縮合６員環からなる１０員の二環式芳香環系であり、任意選択的に１個または２個の環炭素原子は窒素原子で置換され；ただし、窒素原子が、２個の縮合炭素原子のうちの１個を置換する場合、カルボニル基が、前記二環式芳香環系中に存在し；
Ａｒが１０員の二環式芳香環系を示す場合、Ｚは、－ＣＲ５ｃＲ５ｄ－ＣＲ５ｅＲ５ｇ－ＣＲ５ｆＲ５ｈ－もしくは－ＣＲ５ａＲ５ｂ－ＣＲ５ｃＲ５ｄ－ＣＲ５ｅＲ５ｇ－ＣＲ５ｆＲ５ｈ－のみを示すことができるか；または
（ｉｉｉ）リンカーＺにつながる芳香環と結合した縮合二環式部分芳香環系であり、縮合二環式部分芳香環系は、（ｂ－１）、（ｂ－２）、および（ｂ－３）から選択され、
【化１３】



(b-1) (b-2) (b-3)

環Ａは、ピリジニル、ピリミジニル、ピラゾリル、およびイミダゾリルからなる群から選択される単環式芳香環であり；
環Ｂは、Ｃ５～６シクロアルキル、またはＯ、Ｓ、およびＮからそれぞれ独立に選択される１個もしくは２個のヘテロ原子を含有する５員もしくは６員の飽和ヘテロシクリルであり；
Ａｒは、ハロ、オキソ、－ＯＨ、－ＮＨ２、－ＮＨ－Ｃ１～４アルキル、－ＮＨＲ１０、シアノ、－ＣＦ３、Ｃ１～４アルキルオキシ、Ｃ３～６シクロアルキル、－Ｏ－Ｃ３～６シクロアルキル、Ｃ２～６アルケニル、Ｃ１～４アルキル、および１個のＣ１～４アルキルオキシで置換されたＣ１～４アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される全体で１つ、２つ、３つまたは４つの置換基により炭素原子上で任意選択的に置換され；かつ
可能なＡｒは、Ｃ１～４アルキル；Ｃ３～６シクロアルキル；１個、２個または３個のハロ原子で置換されたＣ１～４アルキル；および１個、２個または３個のハロ原子で置換されたＣ３～６シクロアルキルからなる群から選択される１つの置換基により１個のＮ原子上で任意選択的に置換され；
Ｒ１０は、－（Ｃ＝Ｏ）－Ｃ１～４アルキル；Ｃ３～６シクロアルキル；Ｒ１４；ハロ、－ＯＨおよび－Ｏ－Ｃ１～４アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される１つ、２つもしくは３つの置換基で置換されたＣ３～６シクロアルキル；ハロ、－ＯＨおよび－Ｏ－Ｃ１～４アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される１つ、２つもしくは３つの置換基で置換されたＣ１～４アルキル；またはＣ３～６シクロアルキル、およびＲ１４からなる群から選択される１つの置換基で置換されたＣ１～４アルキルを示し；
Ｒ１４は、ハロからなる群からそれぞれ独立に選択される１つ、２つまたは３つの置換基で任意選択的に置換されたフェニルを示し；
Ｈｅｔは、（ａ－１）、（ａ－２）および（ａ－３）からなる群から選択される二環式芳香族ヘテロ環系を示し；
Ｒ３ａ、Ｒ３ｄおよびＲ３ｅは、それぞれ独立して、水素原子、ハロ、－ＮＲ７ａＲ７ｂ

、Ｃ１～４アルキル、Ｃ２～４アルケニル、Ｃ３～６シクロアルキル、－ＯＨ、または－Ｏ－Ｃ１～４アルキルを示し；
Ｒ７ａは、水素原子を示し；
Ｒ７ｂは、水素原子、Ｃ３～６シクロアルキル、またはＣ１～４アルキルを示し；
Ｒ４ａ、Ｒ４ｄ、Ｒ４ｅ、Ｒ４ｆおよび Ｒ４ｇは、それぞれ独立して、水素原子、ハロ、－ＮＲ８ａＲ８ｂ、またはＣ１～４アルキルを示し；
Ｒ８ａおよびＲ８ｂは、それぞれ独立して、水素原子またはＣ１～４アルキルを示し；
Ｑ１は、ＮまたはＣＲ６ａを示し；
Ｑ２は、ＮまたはＣＲ６ｂを示し；
Ｑ８は、ＮまたはＣＲ６ｇを示し；
Ｑ９は、ＮまたはＣＲ６ｈを示し；
Ｑ１０は、ＮまたはＣＲ６ｉを示し；
Ｑ１１は、ＮまたはＣＲ６ｊを示し；
Ｑ５はＣＲ３ｄを示し；Ｑ６はＮを示し；かつＱ７はＣＲ４ｆを示すか；
Ｑ５はＣＲ３ｄを示し；Ｑ６はＣＲ４ｅを示し；かつＱ７はＮを示すか；
Ｑ５はＮを示し；Ｑ６はＣＲ４ｅを示し；かつＱ７はＣＲ４ｆを示すか；
Ｑ５はＮを示し；Ｑ６はＣＲ４ｅを示し；かつＱ７はＮを示すか；
Ｑ５はＮを示し；Ｑ６はＮを示し；かつＱ７はＣＲ４ｆを示すか；または
Ｑ５はＮを示し；Ｑ６はＮを示し；かつＱ７はＮを示し；
Ｒ６ａ、Ｒ６ｂ、Ｒ６ｇ、Ｒ６ｈ、Ｒ６ｉおよび Ｒ６ｊは、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン、Ｃ１～４アルキル、－ＮＲ９ａＲ９ｂ、または１個、２個または３個のハロ原子で置換されたＣ１～４アルキルを示し；
Ｒ９ａおよびＲ９ｂは、それぞれ独立して、水素原子またはＣ１～４アルキルを示す）
の新規化合物、ならびに薬学的に許容されるその付加塩および溶媒和物に関する。
【００９７】
一実施形態において、本発明は、式（Ｉ）（式中、
Ｒ１は、水素原子または－Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ１～４アルキルを示し；
Ｒ２は、水素原子または－Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ１～４アルキルを示し；
Ｙは、－ＣＨ２－または－ＣＦ２－を示し；
Ｚは、－ＣＨ２－、－ＣＨＲ５ｉ－、－Ｘ－ＣＲ５ａＲ５ｂ－、－ＣＲ５ｃ＝ＣＲ５ｄ－、－ＣＲ５ｅＲ５ｇ－ＣＲ５ｆＲ５ｈ－、－ＣＲ５ａＲ５ｂ－Ｘ－、－Ｃ≡Ｃ－、－ＣＲ５ｃＲ５ｄ－ＣＲ５ｅＲ５ｇ－ＣＲ５ｆＲ５ｈ－、または－ＣＲ５ａＲ５ｂ－ＣＲ５ｃＲ５ｄ－ＣＲ５ｅＲ５ｇ－ＣＲ５ｆＲ５ｈ－を示し；
Ｒ５ａ、Ｒ５ｂ、Ｒ５ｃ、Ｒ５ｄ、Ｒ５ｅ、Ｒ５ｆ、Ｒ５ｇ、Ｒ５ｈ、およびＲ５ｉはそれぞれ独立して、水素原子またはＣ１～４アルキルを示し；
Ｘは、－Ｏ－、－Ｓ－、または－ＮＲ１１－を示し；
Ｒ１１は、水素原子、Ｃ１～４アルキル、または－ＯＨ、－Ｏ－Ｃ１～４アルキル、－ＮＨ２、－ＮＨ－Ｃ１～４アルキル、および－Ｎ（Ｃ１～４アルキル）２からなる群から選択される１つの置換基で置換されたＣ１～４アルキルを示し；
Ａｒは、リンカーＺにつながる芳香環と結合した縮合二環式部分芳香環系を示し、縮合二環式部分芳香環系は、（ｂ－１）、（ｂ－２）、および（ｂ－３）から選択され、
【化１４】



(b-1) (b-2) (b-3)

環Ａは、ピリジニル、ピリミジニル、ピラゾリル、およびイミダゾリルからなる群から選択される単環式芳香環であり；

環Ｂは、Ｃ５～６シクロアルキル、またはＯ、Ｓ、およびＮからそれぞれ独立に選択される１個もしくは２個のヘテロ原子を含有する５員もしくは６員の飽和ヘテロシクリルであり；
Ａｒは、ハロ、オキソ、－ＯＨ、－ＮＨ２、－ＮＨ－Ｃ１～４アルキル、－ＮＨＲ１０、シアノ、－ＣＦ３、Ｃ１～４アルキルオキシ、Ｃ３～６シクロアルキル、－Ｏ－Ｃ３～６シクロアルキル、Ｃ２～６アルケニル、Ｃ１～４アルキル、および１個のＣ１～４アルキルオキシで置換されたＣ１～４アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される全体で１つ、２つ、３つまたは４つの置換基により炭素原子上で任意選択的に置換され；かつ
可能なＡｒは、Ｃ１～４アルキル；Ｃ３～６シクロアルキル；１個、２個または３個のハロ原子で置換されたＣ１～４アルキル；および１個、２個または３個のハロ原子で置換されたＣ３～６シクロアルキルからなる群から選択される１つの置換基により１個のＮ原子上で任意選択的に置換され；
Ｒ１０は、－（Ｃ＝Ｏ）－Ｃ１～４アルキル；Ｃ３～６シクロアルキル；Ｒ１４；ハロ、－ＯＨおよび－Ｏ－Ｃ１～４アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される１つ、２つもしくは３つの置換基で置換されたＣ３～６シクロアルキル；ハロ、－ＯＨおよび－Ｏ－Ｃ１～４アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される１つ、２つもしくは３つの置換基で置換されたＣ１～４アルキル；またはＣ３～６シクロアルキル、およびＲ１４からなる群から選択される１つの置換基で置換されたＣ１～４アルキルを示し；
Ｒ１４は、ハロからなる群からそれぞれ独立に選択される１つ、２つまたは３つの置換基で任意選択的に置換されたフェニルを示し；
Ｈｅｔは、（ａ－１）、（ａ－２）および（ａ－３）からなる群から選択される二環式芳香族ヘテロ環系を示し；
Ｒ３ａ、Ｒ３ｄおよび Ｒ３ｅは、それぞれ独立して、水素原子、ハロ、－ＮＲ７ａＲ７ｂ、Ｃ１～４アルキル、Ｃ２～４アルケニル、Ｃ３～６シクロアルキル、－ＯＨ、または－Ｏ－Ｃ１～４アルキルを示し；
Ｒ７ａは、水素原子を示し；
Ｒ７ｂは、水素原子、Ｃ３～６シクロアルキル、またはＣ１～４アルキルを示し；
Ｒ４ａ、Ｒ４ｄ、Ｒ４ｅ、Ｒ４ｆおよび Ｒ４ｇは、それぞれ独立して、水素原子、ハロ、－ＮＲ８ａＲ８ｂ、またはＣ１～４アルキルを示し；
Ｒ８ａおよびＲ８ｂは、それぞれ独立して、水素原子またはＣ１～４アルキルを示し；
Ｑ１は、ＮまたはＣＲ６ａを示し；
Ｑ２は、ＮまたはＣＲ６ｂを示し；
Ｑ８は、ＮまたはＣＲ６ｇを示し；
Ｑ９は、ＮまたはＣＲ６ｈを示し；
Ｑ１０は、ＮまたはＣＲ６ｉを示し；
Ｑ１１は、ＮまたはＣＲ６ｊを示し；
Ｑ５はＣＲ３ｄを示し；Ｑ６はＮを示し；かつＱ７はＣＲ４ｆを示すか；
Ｑ５はＣＲ３ｄを示し；Ｑ６はＣＲ４ｅを示し；かつＱ７はＮを示すか；
Ｑ５はＮを示し；Ｑ６はＣＲ４ｅを示し；かつＱ７はＣＲ４ｆを示すか；
Ｑ５はＮを示し；Ｑ６はＣＲ４ｅを示し；かつＱ７はＮを示すか；
Ｑ５はＮを示し；Ｑ６はＮを示し；かつＱ７はＣＲ４ｆを示すか；または
Ｑ５はＮを示し；Ｑ６はＮを示し；かつＱ７はＮを示し；
Ｒ６ａ、Ｒ６ｂ、Ｒ６ｇ、Ｒ６ｈ、Ｒ６ｉおよび Ｒ６ｊは、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン、Ｃ１～４アルキル、－ＮＲ９ａＲ９ｂ、または１個、２個または３個のハロ原子で置換されたＣ１～４アルキルを示し；
Ｒ９ａおよびＲ９ｂは、それぞれ独立して、水素原子またはＣ１～４アルキルを示す）
の新規化合物、ならびに薬学的に許容されるその付加塩および溶媒和物に関する。
【００９８】
一実施形態において、本発明は、式（Ｉ）（式中、
Ｒ１は、水素原子または－Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ１～４アルキルを示し；

Ｒ２は、水素原子または－Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ１～４アルキルを示し；
Ｙは、－ＣＨ２－または－ＣＦ２－を示し；
Ｚは、－ＣＨ２－、－ＣＨＲ５ｉ－、－Ｘ－ＣＲ５ａＲ５ｂ－、－ＣＲ５ｃ＝ＣＲ５ｄ－、－ＣＲ５ｅＲ５ｇ－ＣＲ５ｆＲ５ｈ－、－ＣＲ５ａＲ５ｂ－Ｘ－、－Ｃ≡Ｃ－、－ＣＲ５ｃＲ５ｄ－ＣＲ５ｅＲ５ｇ－ＣＲ５ｆＲ５ｈ－、または－ＣＲ５ａＲ５ｂ－ＣＲ５ｃＲ５ｄ－ＣＲ５ｅＲ５ｇ－ＣＲ５ｆＲ５ｈ－を示し；
Ｒ５ａ、Ｒ５ｂ、Ｒ５ｃ、Ｒ５ｄ、Ｒ５ｅ、Ｒ５ｆ、Ｒ５ｇ、Ｒ５ｈ、およびＲ５ｉはそれぞれ独立して、水素原子またはＣ１～４アルキルを示し；
Ｘは、－Ｏ－、－Ｓ－、または－ＮＲ１１－を示し；
Ｒ１１は、水素原子、Ｃ１～４アルキル、または－ＯＨ、－Ｏ－Ｃ１～４アルキル、－ＮＨ２、－ＮＨ－Ｃ１～４アルキル、および－Ｎ（Ｃ１～４アルキル）２からなる群から選択される１つの置換基で置換されたＣ１～４アルキルを示し；
Ａｒは、それぞれが独立してＯ、Ｓ、およびＮから選択される１個、２個または３個のヘテロ原子を含有する５員環と縮合した６員環からなる９員の二環式芳香環系を示し、前記９員の二環式芳香環は、５員もしくは６員環の環炭素原子、または５員環の環窒素原子を介して分子の残部に結合しており；
Ａｒは、ハロ、オキソ、－ＯＨ、－ＮＨ２、－ＮＨ－Ｃ１～４アルキル、－ＮＨＲ１０、シアノ、－ＣＦ３、Ｃ１～４アルキルオキシ、Ｃ３～６シクロアルキル、－Ｏ－Ｃ３～６シクロアルキル、Ｃ２～６アルケニル、Ｃ１～４アルキル、および
１個のＣ１～４アルキルオキシで置換されたＣ１～４アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される全体で１つ、２つ、３つまたは４つの置換基により炭素原子上で任意選択的に置換され；かつ
可能なＡｒは、Ｃ１～４アルキル；Ｃ３～６シクロアルキル；１個、２個または３個のハロ原子で置換されたＣ１～４アルキル；および１個、２個または３個のハロ原子で置換されたＣ３～６シクロアルキルからなる群から選択される１つの置換基により１個のＮ原子上で任意選択的に置換され；
Ｒ１０は、－（Ｃ＝Ｏ）－Ｃ１～４アルキル；Ｃ３～６シクロアルキル；Ｒ１４；ハロ、－ＯＨおよび－Ｏ－Ｃ１～４アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される１つ、２つもしくは３つの置換基で置換されたＣ３～６シクロアルキル；ハロ、－ＯＨおよび－Ｏ－Ｃ１～４アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される１つ、２つもしくは３つの置換基で置換されたＣ１～４アルキル；またはＣ３～６シクロアルキル、およびＲ１４からなる群から選択される１つの置換基で置換されたＣ１～４アルキルを示し；
Ｒ１４は、ハロからなる群からそれぞれ独立に選択される１つ、２つまたは３つの置換基で任意選択的に置換されたフェニルを示し；
Ｈｅｔは、（ａ－１）、（ａ－２）および（ａ－３）からなる群から選択される二環式芳香族ヘテロ環系を示し；
Ｒ３ａ、Ｒ３ｄおよびＲ３ｅは、それぞれ独立して、水素原子、ハロ、－ＮＲ７ａＲ７ｂ、Ｃ１～４アルキル、Ｃ２～４アルケニル、Ｃ３～６シクロアルキル、－ＯＨ、または－Ｏ－Ｃ１～４アルキルを示し；
Ｒ７ａは、水素原子を示し；
Ｒ７ｂは、水素原子、Ｃ３～６シクロアルキル、またはＣ１～４アルキルを示し；
Ｒ４ａ、Ｒ４ｄ、Ｒ４ｅ、Ｒ４ｆおよびＲ４ｇは、それぞれ独立して、水素原子、ハロ、－ＮＲ８ａＲ８ｂ、またはＣ１～４アルキルを示し；
Ｒ８ａおよびＲ８ｂは、それぞれ独立して、水素原子またはＣ１～４アルキルを示し；
Ｑ１は、ＮまたはＣＲ６ａを示し；
Ｑ２は、ＮまたはＣＲ６ｂを示し；
Ｑ８は、ＮまたはＣＲ６ｇを示し；
Ｑ９は、ＮまたはＣＲ６ｈを示し；
Ｑ１０は、ＮまたはＣＲ６ｉを示し；
Ｑ１１は、ＮまたはＣＲ６ｊを示し；

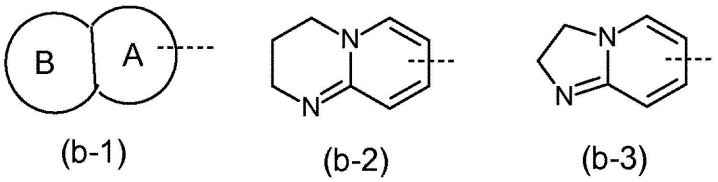
Ｑ５はＣＲ３ｄを示し；Ｑ６はＮを示し；かつＱ７はＣＲ４ｆを示すか；
Ｑ５はＣＲ３ｄを示し；Ｑ６はＣＲ４ｅを示し；かつＱ７はＮを示すか；
Ｑ５はＮを示し；Ｑ６はＣＲ４ｅを示し；かつＱ７はＣＲ４ｆを示すか；
Ｑ５はＮを示し；Ｑ６はＣＲ４ｅを示し；かつＱ７はＮを示すか；
Ｑ５はＮを示し；Ｑ６はＮを示し；かつＱ７はＣＲ４ｆを示すか；または
Ｑ５はＮを示し；Ｑ６はＮを示し；かつＱ７はＮを示し；
Ｒ６ａ、Ｒ６ｂ、Ｒ６ｇ、Ｒ６ｈ、Ｒ６ｉおよび Ｒ６ｊは、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン、Ｃ１～４アルキル、－ＮＲ９ａＲ９ｂ、または１個、２個または３個のハロ原子で置換されたＣ１～４アルキルを示し；
Ｒ９ａおよびＲ９ｂは、それぞれ独立して、水素原子またはＣ１～４アルキルを示す）の新規化合物、ならびに薬学的に許容されるその付加塩および溶媒和物に関する。

【００９９】

一実施形態において、本発明は、式（Ｉ）（式中、
Ｒ１は、水素原子または－Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ１～４アルキルを示し；
Ｒ２は、水素原子または－Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ１～４アルキルを示し；
Ｙは、－ＣＨ２－または－ＣＦ２－を示し；
Ｚは、－ＣＲ５ｃＲ５ｄ－ＣＲ５ｅＲ５ｇ－ＣＲ５ｆＲ５ｈ－、または－ＣＲ５ａＲ５ｂ－ＣＲ５ｃＲ５ｄ－ＣＲ５ｅＲ５ｇ－ＣＲ５ｆＲ５ｈ－を示し；
Ｒ５ａ、Ｒ５ｂ、Ｒ５ｃ、Ｒ５ｄ、Ｒ５ｅ、Ｒ５ｆ、Ｒ５ｇ、およびＲ５ｈはそれぞれ独立して、水素原子またはＣ１～４アルキルを示し；
Ｘは、－Ｏ－、－Ｓ－、または－ＮＲ１１－を示し；
Ｒ１１は、水素原子、Ｃ１～４アルキル、または－ＯＨ、－Ｏ－Ｃ１～４アルキル、－ＮＨ２、－ＮＨ－Ｃ１～４アルキル、および－Ｎ（Ｃ１～４アルキル）２からなる群から選択される１つの置換基で置換されたＣ１～４アルキルを示し；
Ａｒは、２つの縮合６員環からなる１０員の二環式芳香環系を示し、任意選択的に１個または２個の環炭素原子は窒素原子で置換され；ただし、窒素原子が、２個の縮合炭素原子のうちの１個を置換する場合、カルボニル基が、前記二環式芳香環系中に存在し；
Ａｒは、ハロ、オキソ、－ＯＨ、－ＮＨ２、－ＮＨ－Ｃ１～４アルキル、－ＮＨＲ１０、シアノ、－ＣＦ３、Ｃ１～４アルキルオキシ、Ｃ３～６シクロアルキル、－Ｏ－Ｃ３～６シクロアルキル、Ｃ２～６アルケニル、Ｃ１～４アルキル、および
１個のＣ１～４アルキルオキシで置換されたＣ１～４アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される全体で１つ、２つ、３つまたは４つの置換基により炭素原子上で任意選択的に置換され；かつ
可能なＡｒは、Ｃ１～４アルキル；Ｃ３～６シクロアルキル；１個、２個または３個のハロ原子で置換されたＣ１～４アルキル；および１個、２個または３個のハロ原子で置換されたＣ３～６シクロアルキルからなる群から選択される１つの置換基により１個のＮ原子上で任意選択的に置換され；
Ｒ１０は、－（Ｃ＝Ｏ）－Ｃ１～４アルキル；Ｃ３～６シクロアルキル；Ｒ１４；ハロ、－ＯＨおよび－Ｏ－Ｃ１～４アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される１つ、２つもしくは３つの置換基で置換されたＣ３～６シクロアルキル；ハロ、－ＯＨおよび－Ｏ－Ｃ１～４アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される１つ、２つもしくは３つの置換基で置換されたＣ１～４アルキル；またはＣ３～６シクロアルキル、およびＲ１４からなる群から選択される１つの置換基で置換されたＣ１～４アルキルを示し；
Ｒ１４は、ハロからなる群からそれぞれ独立に選択される１つ、２つまたは３つの置換基で任意選択的に置換されたフェニルを示し；
Ｈｅｔは、（ａ－１）、（ａ－２）および（ａ－３）からなる群から選択される二環式芳香族ヘテロ環系を示し；
Ｒ３ａ、Ｒ３ｄおよび Ｒ３ｅは、それぞれ独立して、水素原子、ハロ、－ＮＲ７ａＲ７ｂ、Ｃ１～４アルキル、Ｃ２～４アルケニル、Ｃ３～６シクロアルキル、－ＯＨ、または－Ｏ－Ｃ１～４アルキルを示し；

Ｒ７ａは、水素原子を示し；
Ｒ７ｂは、水素原子、Ｃ３～６シクロアルキル、またはＣ１～４アルキルを示し；
Ｒ４ａ、Ｒ４ｄ、Ｒ４ｅ、Ｒ４ｆおよびＲ４ｇは、それぞれ独立して、水素原子、ハロ、－ＮＲ８ａＲ８ｂ、またはＣ１～４アルキルを示し；
Ｒ８ａおよびＲ８ｂは、それぞれ独立して、水素原子またはＣ１～４アルキルを示し；
Ｑ１は、ＮまたはＣＲ６ａを示し；
Ｑ２は、ＮまたはＣＲ６ｂを示し；
Ｑ８は、ＮまたはＣＲ６ｇを示し；
Ｑ９は、ＮまたはＣＲ６ｈを示し；
Ｑ１０は、ＮまたはＣＲ６ｉを示し；
Ｑ１１は、ＮまたはＣＲ６ｊを示し；
Ｑ５はＣＲ３ｄを示し；Ｑ６はＮを示し；かつＱ７はＣＲ４ｆを示すか；
Ｑ５はＣＲ３ｄを示し；Ｑ６はＣＲ４ｅを示し；かつＱ７はＮを示すか；
Ｑ５はＮを示し；Ｑ６はＣＲ４ｅを示し；かつＱ７はＣＲ４ｆを示すか；
Ｑ５はＮを示し；Ｑ６はＣＲ４ｅを示し；かつＱ７はＮを示すか；
Ｑ５はＮを示し；Ｑ６はＮを示し；かつＱ７はＣＲ４ｆを示すか；または
Ｑ５はＮを示し；Ｑ６はＮを示し；かつＱ７はＮを示し；
Ｒ６ａ、Ｒ６ｂ、Ｒ６ｇ、Ｒ６ｈ、Ｒ６ｉおよびＲ６ｊは、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン、Ｃ１～４アルキル、－ＮＲ９ａＲ９ｂ、または１個、２個または３個のハロ原子で置換されたＣ１～４アルキルを示し；
Ｒ９ａおよびＲ９ｂは、それぞれ独立して、水素原子またはＣ１～４アルキルを示す）
の新規化合物、ならびに薬学的に許容されるその付加塩および溶媒和物に関する。
【０１００】
一実施形態において、本発明は、式（Ｉ）（式中、
Ｒ１は、水素原子を示し；
Ｒ２は、水素原子を示し；
Ｙは、－ＣＨ２－を示し；
Ｚは、－ＣＨ２－、－ＣＨＲ５ｉ－、－Ｘ－ＣＲ５ａＲ５ｂ－、－ＣＲ５ｃ＝ＣＲ５ｄ－、－ＣＲ５ｅＲ５ｇ－ＣＲ５ｆＲ５ｈ－、－ＣＲ５ａＲ５ｂ－Ｘ－、－Ｃ≡Ｃ－、－ＣＲ５ｃＲ５ｄ－ＣＲ５ｅＲ５ｇ－ＣＲ５ｆＲ５ｈ－、または－ＣＲ５ａＲ５ｂ－ＣＲ５ｃＲ５ｄ－ＣＲ５ｅＲ５ｇ－ＣＲ５ｆＲ５ｈ－を示し；
Ｒ５ａ、Ｒ５ｂ、Ｒ５ｃ、Ｒ５ｄ、Ｒ５ｅ、Ｒ５ｆ、Ｒ５ｇ、Ｒ５ｈ、およびＲ５ｉはそれぞれ独立して、水素原子またはＣ１～４アルキルを示し；
Ｘは、－Ｏ－、－Ｓ－、または－ＮＲ１１－を示し；
Ｒ１１は、水素原子、Ｃ１～４アルキル、または－ＯＨ、－Ｏ－Ｃ１～４アルキル、－ＮＨ２、－ＮＨ－Ｃ１～４アルキル、および－Ｎ（Ｃ１～４アルキル）２からなる群から選択される１つの置換基で置換されたＣ１～４アルキルを示し；
Ａｒは、単環式芳香環または二環式環系を示し；
ここで、単環式芳香環は、ピリジニル、ピリミジニル、ピラゾリル、およびイミダゾリルからなる群から選択され；
二環式環系は、
（ｉ）それぞれが独立してＯ、Ｓ、およびＮから選択される１個、２個または３個のヘテロ原子を含有する５員環と縮合した６員環からなる９員の二環式芳香環系であり、前記９員の二環式芳香環は、５員もしくは６員環の環炭素原子、または５員環の環窒素原子を介して分子の残部に結合しているか；
（ｉｉ）２つの縮合６員環からなる１０員の二環式芳香環系であり、任意選択的に１個または２個の環炭素原子は窒素原子で置換され；ただし、窒素原子が、２個の縮合炭素原子のうちの１個を置換する場合、カルボニル基が、前記二環式芳香環系中に存在し；
Ａｒが１０員の二環式芳香環系を示す場合、Ｚは、－ＣＲ５ｃＲ５ｄ－ＣＲ５ｅＲ５ｇ－ＣＲ５ｆＲ５ｈ－もしくは－ＣＲ５ａＲ５ｂ－ＣＲ５ｃＲ５ｄ－ＣＲ５ｅＲ５ｇ－ＣＲ５

ｆＲ５ｈ－のみを示すことができるか；または
（ｉｉｉ）リンカーＺにつながる芳香環と結合した縮合二環式部分芳香環系であり、縮合二環式部分芳香環系は、（ｂ－１）、（ｂ－２）、および（ｂ－３）から選択され、
【化１５】



(b-1) (b-2) (b-3)

環Ａは、ピリジニル、ピリミジニル、ピラゾリル、およびイミダゾリルからなる群から選択される単環式芳香環であり；
環Ｂは、Ｃ５～６シクロアルキル、またはＯ、Ｓ、およびＮからそれぞれ独立に選択される１個もしくは２個のヘテロ原子を含有する５員もしくは６員の飽和ヘテロシクリルであり；
Ａｒは、ハロ、オキソ、－ＯＨ、－ＮＨ２、－ＮＨ－Ｃ１～４アルキル、－ＮＨＲ１０、シアノ、－ＣＦ３、Ｃ１～４アルキルオキシ、Ｃ３～６シクロアルキル、－Ｏ－Ｃ３～６シクロアルキル、Ｃ２～６アルケニル、Ｃ１～４アルキル、および１個のＣ１～４アルキルオキシで置換されたＣ１～４アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される全体で１つ、２つ、３つまたは４つの置換基により炭素原子上で任意選択的に置換され；かつ
可能なＡｒは、Ｃ１～４アルキル；Ｃ３～６シクロアルキル；１個、２個または３個のハロ原子で置換されたＣ１～４アルキル；および１個、２個または３個のハロ原子で置換されたＣ３～６シクロアルキルからなる群から選択される１つの置換基により１個のＮ原子上で任意選択的に置換され；
Ｒ１０は、－（Ｃ＝Ｏ）－Ｃ１～４アルキル；Ｃ３～６シクロアルキル；Ｒ１３；Ｒ１４；ハロ、－ＯＨおよび－Ｏ－Ｃ１～４アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される１つ、２つもしくは３つの置換基で置換されたＣ３～６シクロアルキル；ハロ、－ＯＨおよび－Ｏ－Ｃ１～４アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される１つ、２つもしくは３つの置換基で置換されたＣ１～４アルキル；またはＣ３～６シクロアルキル、Ｒ１３およびＲ１４からなる群から選択される１つの置換基で置換されたＣ１～４アルキルを示し；
Ｒ１３は、Ｏ、Ｓ、Ｓ（＝Ｏ）ｐおよびＮからそれぞれ独立に選択される１個、２個または３個のヘテロ原子を含有する４員～７員の単環式芳香環を示し；前記４員～７員の単環式芳香環は、Ｃ１～４アルキルからなる群から選択される１つまたは２つの置換基で任意選択的に置換され；
ｐは、１または２を示し；
Ｒ１４は、ハロからなる群からそれぞれ独立に選択される１つ、２つまたは３つの置換基で任意選択的に置換されたフェニルを示し；
Ｈｅｔは、二環式芳香族ヘテロ環系（ａ－１）を示し；
Ｒ３ａは、－ＮＲ７ａＲ７ｂを示し；
Ｒ７ａは、水素原子を示し；Ｒ７ｂは、水素原子を示し；
Ｒ４ａは、水素原子を示し；
Ｑ１は、ＣＲ６ａを示し；Ｑ２は、ＣＲ６ｂを示し；
Ｒ６ａおよびＲ６ｂは、水素原子を示す）
の新規化合物、ならびに薬学的に許容されるその付加塩および溶媒和物に関する。
【０１０１】
一実施形態において、本発明は、式（Ｉ）（式中、
Ｒ１は、水素原子または－Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ１～４アルキルを示し；
Ｒ２は、水素原子または－Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ１～４アルキルを示し；
Ｙは、－ＣＨ２－または－ＣＦ２－を示し；

Ｚは、－ＣＨ２－、－Ｘ－ＣＲ５ａＲ５ｂ－、－ＣＲ５ｃ＝ＣＲ５ｄ－、－ＣＲ５ｅＲ５ｇ－ＣＲ５ｆＲ５ｈ－、－ＣＲ５ａＲ５ｂ－Ｘ－、または－Ｃ≡Ｃ－を示し；
Ｒ５ａ、Ｒ５ｂ、Ｒ５ｃ、Ｒ５ｄ、Ｒ５ｅ、Ｒ５ｆ、Ｒ５ｇ、およびＲ５ｈはそれぞれ独立して、水素原子またはＣ１～４アルキルを示し；
Ｘは、－Ｏ－、－Ｓ－、または－ＮＲ１１－を示し；
Ｒ１１は、水素原子、Ｃ１～４アルキル、または－ＯＨ、－Ｏ－Ｃ１～４アルキル、－ＮＨ２、－ＮＨ－Ｃ１～４アルキル、および－Ｎ（Ｃ１～４アルキル）２からなる群から選択される１つの置換基で置換されたＣ１～４アルキルを示し；
Ａｒは、ピリジニルおよびイミダゾリルから選択される単環式芳香環を示し；
Ａｒは、ハロ、－ＯＨ、－ＮＨ２、－ＮＨ－Ｃ１～４アルキル、－ＮＨＲ１０、シアノ、－ＣＦ３、Ｃ１～４アルキルオキシ、Ｃ３～６シクロアルキル、－Ｏ－Ｃ３～６シクロアルキル、Ｃ２～６アルケニル、Ｃ１～４アルキル、および１個のＣ１～４アルキルオキシで置換されたＣ１～４アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される全体で１つ、２つ、３つまたは４つの置換基により炭素原子上で任意選択的に置換され；
Ｒ１０は、－（Ｃ＝Ｏ）－Ｃ１～４アルキル；Ｃ３～６シクロアルキル；Ｒ１３；Ｒ１４；ハロ、－ＯＨおよび－Ｏ－Ｃ１～４アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される１つ、２つもしくは３つの置換基で置換されたＣ３～６シクロアルキル；ハロ、－ＯＨおよび－Ｏ－Ｃ１～４アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される１つ、２つもしくは３つの置換基で置換されたＣ１～４アルキル；またはＣ３～６シクロアルキル、Ｒ１３およびＲ１４からなる群から選択される１つの置換基で置換されたＣ１～４アルキルを示し；
Ｒ１３は、Ｏ、Ｓ、Ｓ（＝Ｏ）ｐおよびＮからそれぞれ独立に選択される１個、２個または３個のヘテロ原子を含有する４員～７員の単環式芳香環を示し；前記４員～７員の単環式芳香環は、Ｃ１～４アルキルからなる群から選択される１つまたは２つの置換基で任意選択的に置換され；
ｐは、１または２を示し；
Ｒ１４は、ハロからなる群からそれぞれ独立に選択される１つ、２つまたは３つの置換基で任意選択的に置換されたフェニルを示し；
Ｈｅｔは、（ａ－１）、（ａ－２）および（ａ－３）からなる群から選択される二環式芳香族ヘテロ環系を示し；
Ｒ３ａ、Ｒ３ｄおよびＲ３ｅは、それぞれ独立して、水素原子、ハロ、－ＮＲ７ａＲ７ｂ、Ｃ１～４アルキル、Ｃ２～４アルケニル、Ｃ３～６シクロアルキル、－ＯＨ、または－Ｏ－Ｃ１～４アルキルを示し；
Ｒ７ａは、水素原子を示し；
Ｒ７ｂは、水素原子、Ｃ３～６シクロアルキル、またはＣ１～４アルキルを示し；
Ｒ４ａ、Ｒ４ｄ、Ｒ４ｅ、Ｒ４ｆおよびＲ４ｇは、それぞれ独立して、水素原子、ハロ、－ＮＲ８ａＲ８ｂ、またはＣ１～４アルキルを示し；
Ｒ８ａおよびＲ８ｂは、それぞれ独立して、水素原子またはＣ１～４アルキルを示し；
Ｑ１は、ＮまたはＣＲ６ａを示し；
Ｑ２は、ＮまたはＣＲ６ｂを示し；
Ｑ８は、ＮまたはＣＲ６ｇを示し；
Ｑ９は、ＮまたはＣＲ６ｈを示し；
Ｑ１０は、ＮまたはＣＲ６ｉを示し；
Ｑ１１は、ＮまたはＣＲ６ｊを示し；
Ｑ５はＣＲ３ｄを示し；Ｑ６はＮを示し；かつＱ７はＣＲ４ｆを示すか；
Ｑ５はＣＲ３ｄを示し；Ｑ６はＣＲ４ｅを示し；かつＱ７はＮを示すか；
Ｑ５はＮを示し；Ｑ６はＣＲ４ｅを示し；かつＱ７はＣＲ４ｆを示すか；
Ｑ５はＮを示し；Ｑ６はＣＲ４ｅを示し；かつＱ７はＮを示すか；
Ｑ５はＮを示し；Ｑ６はＮを示し；かつＱ７はＣＲ４ｆを示すか；または
Ｑ５はＮを示し；Ｑ６はＮを示し；かつＱ７はＮを示し；

Ｒ６ａ、Ｒ６ｂ、Ｒ６ｇ、Ｒ６ｈ、Ｒ６ｉおよび Ｒ６ｊは、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン、Ｃ１～４アルキル、－ＮＲ９ａＲ９ｂ、または１個、２個または３個のハロ原子で置換されたＣ１～４アルキルを示し；
Ｒ９ａおよびＲ９ｂは、それぞれ独立して、水素原子またはＣ１～４アルキルを示す）の新規化合物、ならびに薬学的に許容されるその付加塩および溶媒和物に関する。

【０１０２】

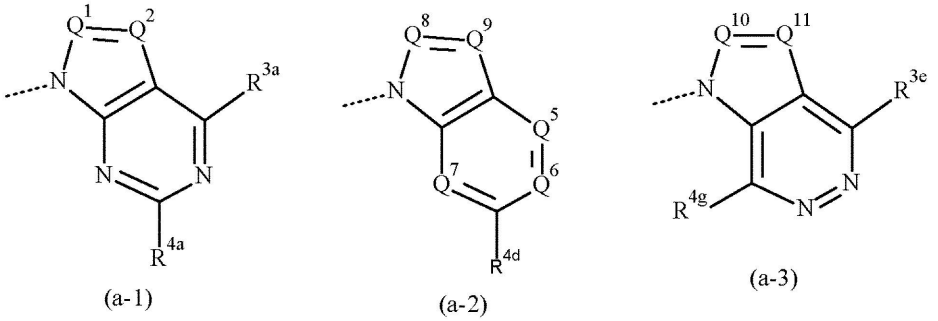
一実施形態において、本発明は、式（Ｉ）（式中、
Ｒ１は、水素原子または－Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ１～４アルキルを示し；
Ｒ２は、水素原子または－Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ１～４アルキルを示し；
Ｙは、－ＣＨ２－または－ＣＦ２－を示し；
Ｚは、－ＣＨ２－、－Ｘ－ＣＲ５ａＲ５ｂ－、－ＣＲ５ｃ＝ＣＲ５ｄ－、－ＣＲ５ｅＲ５ｇ－ＣＲ５ｆＲ５ｈ－、－ＣＲ５ａＲ５ｂ－Ｘ－、または－Ｃ≡Ｃ－を示し；
Ｒ５ａ、Ｒ５ｂ、Ｒ５ｃ、Ｒ５ｄ、Ｒ５ｅ、Ｒ５ｆ、Ｒ５ｇ、およびＲ５ｈはそれぞれ独立して、水素原子またはＣ１～４アルキルを示し；
Ｘは、－Ｏ－、－Ｓ－、または－ＮＲ１１－を示し；
Ｒ１１は、水素原子、Ｃ１～４アルキル、または－ＯＨ、－Ｏ－Ｃ１～４アルキル、－ＮＨ２、－ＮＨ－Ｃ１～４アルキル、および－Ｎ（Ｃ１～４アルキル）２からなる群から選択される１つの置換基で置換されたＣ１～４アルキルを示し；
Ａｒは、それぞれが独立してＯ、Ｓ、およびＮから選択される１個、２個または３個のヘテロ原子を含有する５員環と縮合した６員環からなる９員の二環式芳香環系を示し、前記９員の二環式芳香環は、５員もしくは６員環の環炭素原子、または５員環の環窒素原子を介して分子の残部に結合しており；
Ａｒは、ハロ、－ＯＨ、－ＮＨ２、－ＮＨ－Ｃ１～４アルキル、－ＮＨＲ１０、シアノ、－ＣＦ３、Ｃ１～４アルキルオキシ、Ｃ３～６シクロアルキル、－Ｏ－Ｃ３～６シクロアルキル、Ｃ２～６アルケニル、Ｃ１～４アルキル、および１個のＣ１～４アルキルオキシで置換されたＣ１～４アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される全体で１つ、２つ、３つまたは４つの置換基により炭素原子上で任意選択的に置換され；かつ
可能なＡｒは、Ｃ１～４アルキル；Ｃ３～６シクロアルキル；１個、２個または３個のハロ原子で置換されたＣ１～４アルキル；および１個、２個または３個のハロ原子で置換されたＣ３～６シクロアルキルからなる群から選択される１つの置換基により１個のＮ原子上で任意選択的に置換され；
Ｒ１０は、－（Ｃ＝Ｏ）－Ｃ１～４アルキル；Ｃ３～６シクロアルキル；Ｒ１３；Ｒ１４；ハロ、－ＯＨおよび－Ｏ－Ｃ１～４アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される１つ、２つもしくは３つの置換基で置換されたＣ３～６シクロアルキル；ハロ、－ＯＨおよび－Ｏ－Ｃ１～４アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される１つ、２つもしくは３つの置換基で置換されたＣ１～４アルキル；またはＣ３～６シクロアルキル、Ｒ１３およびＲ１４からなる群から選択される１つの置換基で置換されたＣ１～４アルキルを示し；
Ｒ１３は、Ｏ、Ｓ、Ｓ（＝Ｏ）ｐおよびＮからそれぞれ独立に選択される１個、２個または３個のヘテロ原子を含有する４員～７員の単環式芳香環を示し；前記４員～７員の単環式芳香環は、Ｃ１～４アルキルからなる群から選択される１つまたは２つの置換基で任意選択的に置換され；
ｐは、１または２を示し；
Ｒ１４は、ハロからなる群からそれぞれ独立に選択される１つ、２つまたは３つの置換基で任意選択的に置換されたフェニルを示し；
Ｈｅｔは、（ａ－１）、（ａ－２）および（ａ－３）からなる群から選択される二環式芳香族ヘテロ環系を示し；
Ｒ３ａ、Ｒ３ｄおよび Ｒ３ｅは、それぞれ独立して、水素原子、ハロ、－ＮＲ７ａＲ７ｂ、Ｃ１～４アルキル、Ｃ２～４アルケニル、Ｃ３～６シクロアルキル、－ＯＨ、または－Ｏ－Ｃ１～４アルキルを示し；

Ｒ７ａは、水素原子を示し；
Ｒ７ｂは、水素原子、Ｃ３～６シクロアルキル、またはＣ１～４アルキルを示し；
Ｒ４ａ、Ｒ４ｄ、Ｒ４ｅ、Ｒ４ｆおよびｒ４ｇは、それぞれ独立して、水素原子、ハロ、－ＮＲ８ａＲ８ｂ、またはＣ１～４アルキルを示し；
Ｒ８ａおよびＲ８ｂは、それぞれ独立して、水素原子またはＣ１～４アルキルを示し；
Ｑ１は、ＮまたはＣＲ６ａを示し；
Ｑ２は、ＮまたはＣＲ６ｂを示し；
Ｑ８は、ＮまたはＣＲ６ｇを示し；
Ｑ９は、ＮまたはＣＲ６ｈを示し；
Ｑ１０は、ＮまたはＣＲ６ｉを示し；
Ｑ１１は、ＮまたはＣＲ６ｊを示し；
Ｑ５はＣＲ３ｄを示し；Ｑ６はＮを示し；かつＱ７はＣＲ４ｆを示すか；
Ｑ５はＣＲ３ｄを示し；Ｑ６はＣＲ４ｅを示し；かつＱ７はＮを示すか；
Ｑ５はＮを示し；Ｑ６はＣＲ４ｅを示し；かつＱ７はＣＲ４ｆを示すか；
Ｑ５はＮを示し；Ｑ６はＣＲ４ｅを示し；かつＱ７はＮを示すか；
Ｑ５はＮを示し；Ｑ６はＮを示し；かつＱ７はＣＲ４ｆを示すか；または
Ｑ５はＮを示し；Ｑ６はＮを示し；かつＱ７はＮを示し；
Ｒ６ａ、Ｒ６ｂ、Ｒ６ｇ、Ｒ６ｈ、Ｒ６ｉおよびｒ６ｊは、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン、Ｃ１～４アルキル、－ＮＲ９ａＲ９ｂ、または１個、２個または３個のハロ原子で置換されたＣ１～４アルキルを示し；
Ｒ９ａおよびＲ９ｂは、それぞれ独立して、水素原子またはＣ１～４アルキルを示す）の新規化合物、ならびに薬学的に許容されるその付加塩および溶媒和物に関する。

【０１０３】

一実施形態において、本発明は、式（Ｉ）（式中、
Ｒ１は、水素原子または－Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ１～４アルキルを示し；
Ｒ２は、水素原子または－Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ１～４アルキルを示し；
Ｙは、－ＣＨ２－または－ＣＦ２－を示し；
Ｚは、－ＣＨ２－、－Ｘ－ＣＲ５ａＲ５ｂ－、－ＣＲ５ｃ＝ＣＲ５ｄ－、－ＣＲ５ｅＲ５ｇ－ＣＲ５ｆＲ５ｈ－、－ＣＲ５ａＲ５ｂ－Ｘ－、または－Ｃ≡Ｃ－を示し；
Ｒ５ａ、Ｒ５ｂ、Ｒ５ｃ、Ｒ５ｄ、Ｒ５ｅ、Ｒ５ｆ、Ｒ５ｇ、およびＲ５ｈはそれぞれ独立して、水素原子またはＣ１～４アルキルを示し；
Ｘは、－Ｏ－、－Ｓ－、または－ＮＲ１１－を示し；
Ｒ１１は、水素原子、Ｃ１～４アルキル、または－ＯＨ、－Ｏ－Ｃ１～４アルキル、－ＮＨ２、－ＮＨ－Ｃ１～４アルキル、および－Ｎ（Ｃ１～４アルキル）２からなる群から選択される１つの置換基で置換されたＣ１～４アルキルを示し；
Ａｒは、ピリジニルおよびイミダゾリルから選択される単環式芳香環を示すか；またはそれぞれが独立してＯ、Ｓ、およびＮから選択される１個、２個または３個のヘテロ原子を含有する５員環と縮合した６員環からなる９員の二環式芳香環系を示し、前記９員の二環式芳香環は、５員もしくは６員環の環炭素原子、または５員環の環窒素原子を介して分子の残部に結合しており；
Ａｒは、ハロ、－ＯＨ、－ＮＨ２、－ＮＨ－Ｃ１～４アルキル、－ＮＨＲ１０、シアノ、－ＣＦ３、Ｃ１～４アルキルオキシ、Ｃ３～６シクロアルキル、－Ｏ－Ｃ３～６シクロアルキル、Ｃ２～６アルケニル、Ｃ１～４アルキル、および１個のＣ１～４アルキルオキシで置換されたＣ１～４アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される全体で１つ、２つ、３つまたは４つの置換基により炭素原子上で任意選択的に置換され；
可能なＡｒは、Ｃ１～４アルキル；Ｃ３～６シクロアルキル；１個、２個または３個のハロ原子で置換されたＣ１～４アルキル；および１個、２個または３個のハロ原子で置換されたＣ３～６シクロアルキルからなる群から選択される１つの置換基により１個のＮ原子上で任意選択的に置換され；
Ｒ１０は、－（Ｃ＝Ｏ）－Ｃ１～４アルキル；Ｃ３～６シクロアルキル；ハロ、－ＯＨお

よび－Ｏ－Ｃ１～４アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される１つ、２つもしくは３つの置換基で置換されたＣ３～６シクロアルキル；ハロ、－ＯＨおよび－Ｏ－Ｃ１～４アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される１つ、２つもしくは３つの置換基で置換されたＣ１～４アルキル；または１個のＣ３～６シクロアルキルで置換されたＣ１～４アルキルを示し；
Ｈｅｔは、（ａ－１）、（ａ－２）および（ａ－３）からなる群から選択される二環式芳香族ヘテロ環系を示し：
【化１６】



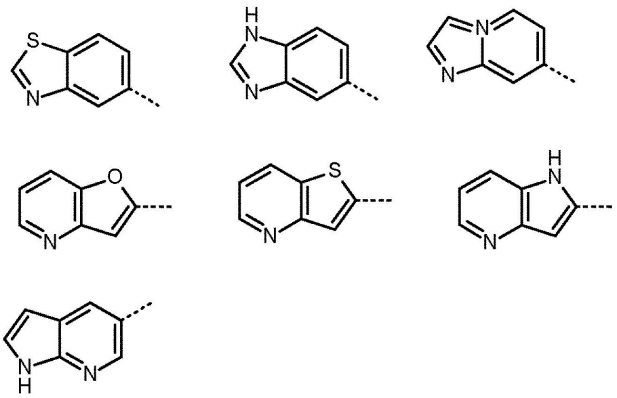
Ｒ３ａ、Ｒ３ｄおよび Ｒ３ｅは、それぞれ独立して、水素原子、ハロ、－ＮＲ７ａＲ７ｂ、Ｃ１～４アルキル、Ｃ２～４アルケニル、Ｃ３～６シクロアルキル、－ＯＨ、または－Ｏ－Ｃ１～４アルキルを示し；
Ｒ７ａは、水素原子を示し；
Ｒ７ｂは、水素原子、Ｃ３～６シクロアルキル、またはＣ１～４アルキルを示し；
Ｒ４ａ、Ｒ４ｄ、Ｒ４ｅ、Ｒ４ｆおよび Ｒ４ｇは、それぞれ独立して、水素原子、ハロ、－ＮＲ８ａＲ８ｂ、またはＣ１～４アルキルを示し；
Ｒ８ａおよび Ｒ８ｂは、それぞれ独立して、水素原子またはＣ１～４アルキルを示し；
Ｑ１は、ＣＲ６ａを示し；
Ｑ２は、ＣＲ６ｂを示し；
Ｑ８は、ＣＲ６ｇを示し；
Ｑ９は、ＣＲ６ｈを示し；
Ｑ１０は、ＣＲ６ｉを示し；
Ｑ１１は、ＣＲ６ｊを示し；
Ｑ５はＣＲ３ｄを示し；Ｑ６はＮを示し；かつＱ７はＣＲ４ｆを示すか；
Ｑ５はＣＲ３ｄを示し；Ｑ６はＣＲ４ｅを示し；かつＱ７はＮを示すか；
Ｑ５はＮを示し；Ｑ６はＣＲ４ｅを示し；かつＱ７はＣＲ４ｆを示すか；
Ｑ５はＮを示し；Ｑ６はＣＲ４ｅを示し；かつＱ７はＮを示すか；
Ｑ５はＮを示し；Ｑ６はＮを示し；かつＱ７はＣＲ４ｆを示すか；または
Ｑ５はＮを示し；Ｑ６はＮを示し；かつＱ７はＮを示し；
Ｒ６ａ、Ｒ６ｂ、Ｒ６ｇ、Ｒ６ｈ、Ｒ６ｉおよび Ｒ６ｊは、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン、Ｃ１～４アルキル、－ＮＲ９ａＲ９ｂ、または１個、２個または３個のハロ原子で置換されたＣ１～４アルキルを示し；
Ｒ９ａおよび Ｒ９ｂは、それぞれ独立して、水素原子またはＣ１～４アルキルを示す）
の新規化合物、ならびに薬学的に許容されるその付加塩および溶媒和物に関する。
【０１０４】
一実施形態において、本発明は、式（Ｉ）（式中、
Ｒ１は、水素原子を示し；
Ｒ２は、水素原子を示し；
Ｙは、－ＣＨ２－を示し；
Ｚは、－Ｘ－ＣＲ５ａＲ５ｂ－、－ＣＲ５ｃ＝ＣＲ５ｄ－、または－ＣＲ５ｅＲ５ｇ－ＣＲ５ｆＲ５ｈ－を示し；

Ｒ５ａ、Ｒ５ｂ、Ｒ５ｃ、Ｒ５ｄ、Ｒ５ｅ、Ｒ５ｆ、Ｒ５ｇ、およびＲ５ｈは、水素原子を示し；
Ｘは、－Ｏ－を示し；
Ａｒは、ピリジニルおよびイミダゾリルから選択される単環式芳香環を示すか；またはそれぞれが独立してＯ、Ｓ、およびＮから選択される１個、２個または３個のヘテロ原子を含有する５員環と縮合した６員環からなる９員の二環式芳香環系を示し、前記９員の二環式芳香環は、５員または６員環の環炭素原子を介して分子の残部に結合しており；
Ａｒは、ハロ、－ＮＨ２、－ＮＨ－Ｃ１～４アルキル、－ＣＦ３、Ｃ３～６シクロアルキル、およびＣ１～４アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される全体で１つ、２つ、３つまたは４つの置換基により炭素原子上で任意選択的に置換され；かつ
可能なＡｒは、Ｃ１～４アルキルからなる群から選択される１つの置換基により１個のＮ原子上で任意選択的に置換され；
Ｈｅｔは、（ａ－１）を示し；
Ｒ３ａは、ハロ、－ＮＲ７ａＲ７ｂ、または－Ｏ－Ｃ１～４アルキルを示し；
Ｒ７ａは、水素原子を示し；
Ｒ７ｂは、水素原子またはＣ１～４アルキルを示し；
Ｒ４ａは、水素原子を示し；
Ｑ１は、ＣＲ６ａを示し；
Ｑ２は、ＣＲ６ｂを示し；
Ｒ６ａおよびＲ６ｂは、水素原子またはハロゲンを示す）
の新規化合物、ならびに薬学的に許容されるその付加塩および溶媒和物に関する。

【０１０５】

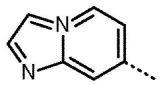
一実施形態において、本発明は、式（Ｉ）（式中、
Ｒ１は、水素原子を示し；
Ｒ２は、水素原子を示し；
Ｙは、－ＣＨ２－を示し；
Ｚは、－Ｘ－ＣＲ５ａＲ５ｂ－、－ＣＲ５ｃ＝ＣＲ５ｄ－、または－ＣＲ５ｅＲ５ｇ－ＣＲ５ｆＲ５ｈ－を示し；
Ｒ５ａ、Ｒ５ｂ、Ｒ５ｃ、Ｒ５ｄ、Ｒ５ｅ、Ｒ５ｆ、Ｒ５ｇ、およびＲ５ｈは、水素原子を示し；
Ｘは、－Ｏ－を示し；
Ａｒは、ピリジニルおよびイミダゾリルから選択される単環式芳香環を示すか；または下記の式からなる群から選択される９員の二環式芳香環系を示し

【化１７】

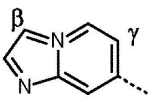


Ａｒは、ハロ、－ＮＨ２、－ＮＨ－Ｃ１～４アルキル、－ＣＦ３、Ｃ３～６シクロアルキル、およびＣ１～４アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される全体で１つ、２つ、３つまたは４つの置換基により炭素原子上で任意選択的に置換され；かつ
可能なＡｒは、Ｃ１～４アルキルからなる群から選択される１つの置換基により１個のＮ

原子上で任意選択的に置換され；
Ｈｅｔは、（ａ－１）を示し；
Ｒ３ａは、ハロ、－ＮＲ７ａＲ７ｂ、または－Ｏ－Ｃ１～４アルキルを示し；
Ｒ７ａは、水素原子を示し；
Ｒ７ｂは、水素原子またはＣ１～４アルキルを示し；
Ｒ４ａは、水素原子を示し；
Ｑ１は、ＣＲ６ａを示し；
Ｑ２は、ＣＲ６ｂを示し；
Ｒ６ａおよびＲ６ｂは、水素原子またはハロゲンを示す）
の新規化合物、ならびに薬学的に許容されるその付加塩および溶媒和物に関する。
【０１０６】
一実施形態において、本発明は、式（Ｉ）（式中、
Ｒ１は、水素原子を示し；
Ｒ２は、水素原子を示し；
Ｙは、－ＣＨ２－を示し；
Ｚは、－ＣＲ５ｅＲ５ｇ－ＣＲ５ｆＲ５ｈ－を示し；
Ｒ５ｅ、Ｒ５ｆ、Ｒ５ｇ、およびＲ５ｈは、水素原子を示し；
Ａｒは、下記の式を示し
【化１８】



Ａｒは、ハロ、－ＮＨ２、－ＮＨ－Ｃ１～４アルキル、－ＣＦ３、Ｃ３～６シクロアルキル、およびＣ１～４アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される全体で１つ、２つ、３つまたは４つの置換基により炭素原子上で任意選択的に置換され；
Ｈｅｔは、（ａ－１）を示し；
Ｒ３ａは、－ＮＲ７ａＲ７ｂを示し；
Ｒ７ａは、水素原子を示し；
Ｒ７ｂは、水素原子を示し；
Ｒ４ａは、水素原子を示し；
Ｑ１は、ＣＲ６ａを示し；
Ｑ２は、ＣＲ６ｂを示し；
Ｒ６ａおよびＲ６ｂは、水素原子を示す）
の新規化合物、ならびに薬学的に許容されるその付加塩および溶媒和物に関する。
【０１０７】
一実施形態において、本発明は、式（Ｉ）（式中、
Ｒ１は、水素原子を示し；
Ｒ２は、水素原子を示し；
Ｙは、－ＣＨ２－を示し；
Ｚは、－ＣＲ５ｅＲ５ｇ－ＣＲ５ｆＲ５ｈ－を示し；
Ｒ５ｅ、Ｒ５ｆ、Ｒ５ｇ、およびＲ５ｈは、水素原子を示し；
Ａｒは、下記の式を示し
【化１９】



Ａｒは、βによって示される位置でＣ１～４アルキルにより置換され；
Ａｒは、γによって示される位置でハロにより任意選択的に置換され；
Ｈｅｔは、（ａ－１）を示し；

Ｒ３ａは、－ＮＲ７ａＲ７ｂを示し；
Ｒ７ａは、水素原子を示し；
Ｒ７ｂは、水素原子を示し；
Ｒ４ａは、水素原子を示し；
Ｑ１は、ＣＲ６ａを示し；
Ｑ２は、ＣＲ６ｂを示し；
Ｒ６ａおよび Ｒ６ｂは、水素原子を示す）
の新規化合物、ならびに薬学的に許容されるその付加塩および溶媒和物に関する。
【０１０８】
一実施形態において、本発明は、式（Ｉ）（式中、
Ｒ１は、水素原子を示し；Ｒ２は、水素原子を示し；
Ｙは、－ＣＨ２－または－ＣＦ２－を示し；
Ｚは、－ＣＨ２－、－Ｘ－ＣＲ５ａＲ５ｂ－、－ＣＲ５ｃ＝ＣＲ５ｄ－、－ＣＲ５ｅＲ５ｇ－ＣＲ５ｆＲ５ｈ－、－ＣＲ５ａＲ５ｂ－Ｘ－、または－Ｃ≡Ｃ－を示し；
Ｒ５ａ、Ｒ５ｂ、Ｒ５ｃ、Ｒ５ｄ、Ｒ５ｅ、Ｒ５ｆ、Ｒ５ｇ、および Ｒ５ｈはそれぞれ独立して、水素原子または Ｃ１～４アルキルを示し；
Ｘは、－Ｏ－、－Ｓ－、または－ＮＲ１１－を示し；
Ｒ１１は、水素原子、Ｃ１～４アルキル、または－ＯＨ、－Ｏ－Ｃ１～４アルキル、－ＮＨ２、－ＮＨ－Ｃ１～４アルキル、および－Ｎ（Ｃ１～４アルキル）２からなる群から選択される１つの置換基で置換された Ｃ１～４アルキルを示し；
Ａｒは、ピリジニルおよびイミダゾリルから選択される単環式芳香環を示すか；またはそれぞれが独立して Ｏ、Ｓ、および Ｎから選択される１個、２個または３個のヘテロ原子を含有する５員環と縮合した６員環からなる９員の二環式芳香環系を示し、前記９員の二環式芳香環は、５員もしくは６員環の環炭素原子、または５員環の環窒素原子を介して分子の残部に結合しており；
Ａｒは、ハロ、－ＯＨ、－ＮＨ２、－ＮＨ－Ｃ１～４アルキル、－ＮＨＲ１０、シアノ、－ＣＦ３、Ｃ１～４アルキルオキシ、Ｃ３～６シクロアルキル、－Ｏ－Ｃ３～６シクロアルキル、Ｃ２～６アルケニル、Ｃ１～４アルキル、および１個の Ｃ１～４アルキルオキシで置換された Ｃ１～４アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される全体で１つ、２つ、３つまたは４つの置換基により炭素原子上で任意選択的に置換され；
可能な Ａｒは、Ｃ１～４アルキル；Ｃ３～６シクロアルキル；１個、２個または３個のハロ原子で置換された Ｃ１～４アルキル；および１個、２個または３個のハロ原子で置換された Ｃ３～６シクロアルキルからなる群から選択される１つの置換基により１個の Ｎ原子上で任意選択的に置換され；
Ｒ１０は、－（Ｃ＝Ｏ）－Ｃ１～４アルキル；Ｃ３～６シクロアルキル；Ｒ１３；Ｒ１４；ハロ、－ＯＨおよび－Ｏ－Ｃ１～４アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される１つ、２つもしくは３つの置換基で置換された Ｃ３～６シクロアルキル；ハロ、－ＯＨおよび－Ｏ－Ｃ１～４アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される１つ、２つもしくは３つの置換基で置換された Ｃ１～４アルキル；または Ｃ３～６シクロアルキル、Ｒ１３および Ｒ１４からなる群から選択される１つの置換基で置換された Ｃ１～４アルキルを示し；
Ｒ１３は、Ｏ、Ｓ、Ｓ（＝Ｏ）ｐおよび Ｎからそれぞれ独立に選択される１個、２個または３個のヘテロ原子を含有する４員～７員の単環式芳香環を示し；前記４員～７員の単環式芳香環は、Ｃ１～４アルキルからなる群から選択される１つまたは２つの置換基で任意選択的に置換され；
ｐは、１または２を示し；
Ｒ１４は、ハロからなる群からそれぞれ独立に選択される１つ、２つまたは３つの置換基で任意選択的に置換されたフェニルを示し；
Ｈｅｔは、（ａ－１）、（ａ－２）および（ａ－３）からなる群から選択される二環式芳香族ヘテロ環系を示し；

Ｒ３ａ、Ｒ３ｄおよびｒ３ｅは、それぞれ独立して、水素原子、ハロ、－ＮＲ７ａＲ７ｂ、Ｃ１～４アルキル、Ｃ２～４アルケニル、Ｃ３～６シクロアルキル、－ＯＨ、または－Ｏ－Ｃ１～４アルキルを示し；
Ｒ７ａは、水素原子を示し；
Ｒ７ｂは、水素原子、Ｃ３～６シクロアルキル、またはＣ１～４アルキルを示し；
Ｒ４ａ、Ｒ４ｄ、Ｒ４ｅ、Ｒ４ｆおよびｒ４ｇは、それぞれ独立して、水素原子、ハロ、－ＮＲ８ａＲ８ｂ、またはＣ１～４アルキルを示し；
Ｒ８ａおよびＲ８ｂは、それぞれ独立して、水素原子またはＣ１～４アルキルを示し；
Ｑ１は、ＮまたはＣＲ６ａを示し；
Ｑ２は、ＮまたはＣＲ６ｂを示し；
Ｑ８は、ＮまたはＣＲ６ｇを示し；
Ｑ９は、ＮまたはＣＲ６ｈを示し；
Ｑ１０は、ＮまたはＣＲ６ｉを示し；
Ｑ１１は、ＮまたはＣＲ６ｊを示し；
Ｑ５はＣＲ３ｄを示し；Ｑ６はＮを示し；かつＱ７はＣＲ４ｆを示すか；
Ｑ５はＣＲ３ｄを示し；Ｑ６はＣＲ４ｅを示し；かつＱ７はＮを示すか；
Ｑ５はＮを示し；Ｑ６はＣＲ４ｅを示し；かつＱ７はＣＲ４ｆを示すか；
Ｑ５はＮを示し；Ｑ６はＣＲ４ｅを示し；かつＱ７はＮを示すか；
Ｑ５はＮを示し；Ｑ６はＮを示し；かつＱ７はＣＲ４ｆを示すか；または
Ｑ５はＮを示し；Ｑ６はＮを示し；かつＱ７はＮを示し；
Ｒ６ａ、Ｒ６ｂ、Ｒ６ｇ、Ｒ６ｈ、Ｒ６ｉおよびｒ６ｊは、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン、Ｃ１～４アルキル、－ＮＲ９ａＲ９ｂ、または１個、２個または３個のハロ原子で置換されたＣ１～４アルキルを示し；
Ｒ９ａおよびＲ９ｂは、それぞれ独立して、水素原子またはＣ１～４アルキルを示す）
の新規化合物、ならびに薬学的に許容されるその付加塩および溶媒和物に関する。
【０１０９】
一実施形態において、本発明は、式（Ｉ）（式中、
Ｒ１は、水素原子または－Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ１～４アルキルを示し；
Ｒ２は、水素原子または－Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ１～４アルキルを示し；
Ｙは、－ＣＨ２－または－ＣＦ２－を示し；
Ｚは、－ＣＨ２－、－Ｘ－ＣＲ５ａＲ５ｂ－、－ＣＲ５ｃ＝ＣＲ５ｄ－、－ＣＲ５ｅＲ５ｇ－ＣＲ５ｆＲ５ｈ－、－ＣＲ５ａＲ５ｂ－Ｘ－、または－Ｃ≡Ｃ－を示し；
Ｒ５ａ、Ｒ５ｂ、Ｒ５ｃ、Ｒ５ｄ、Ｒ５ｅ、Ｒ５ｆ、Ｒ５ｇ、およびＲ５ｈはそれぞれ独立して、水素原子またはＣ１～４アルキルを示し；
Ｘは、－Ｏ－、－Ｓ－、または－ＮＲ１１－を示し；
Ｒ１１は、水素原子、Ｃ１～４アルキル、または－ＯＨ、－Ｏ－Ｃ１～４アルキル、－ＮＨ２、－ＮＨ－Ｃ１～４アルキル、および－Ｎ（Ｃ１～４アルキル）２からなる群から選択される１つの置換基で置換されたＣ１～４アルキルを示し；
Ａｒは、ピリジニルおよびイミダゾリルから選択される単環式芳香環を示すか；またはそれぞれが独立してＯ、Ｓ、およびＮから選択される１個、２個または３個のヘテロ原子を含有する５員環と縮合した６員環からなる９員の二環式芳香環系を示し、前記９員の二環式芳香環は、５員もしくは６員環の環炭素原子、または５員環の環窒素原子を介して分子の残部に結合しており；
Ａｒは、ハロ、－ＯＨ、－ＮＨ２、－ＮＨ－Ｃ１～４アルキル、－ＮＨＲ１０、シアノ、－ＣＦ３、Ｃ１～４アルキルオキシ、Ｃ３～６シクロアルキル、－Ｏ－Ｃ３～６シクロアルキル、Ｃ２～６アルケニル、Ｃ１～４アルキル、および１個のＣ１～４アルキルオキシで置換されたＣ１～４アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される全体で１つ、２つ、３つまたは４つの置換基により炭素原子上で任意選択的に置換され；
可能なＡｒは、Ｃ１～４アルキル；Ｃ３～６シクロアルキル；１個、２個または３個のハロ原子で置換されたＣ１～４アルキル；および１個、２個または３個のハロ原子で置換さ

れたＣ３～６シクロアルキルからなる群から選択される１つの置換基により１個のＮ原子上で任意選択的に置換され；
Ｒ１０は、－（Ｃ＝Ｏ）－Ｃ１～４アルキル；Ｃ３～６シクロアルキル；Ｒ１３；Ｒ１４；ハロ、－ＯＨおよび－Ｏ－Ｃ１～４アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される１つ、２つもしくは３つの置換基で置換されたＣ３～６シクロアルキル；ハロ、－ＯＨおよび－Ｏ－Ｃ１～４アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される１つ、２つもしくは３つの置換基で置換されたＣ１～４アルキル；またはＣ３～６シクロアルキル、Ｒ１３およびＲ１４からなる群から選択される１つの置換基で置換されたＣ１～４アルキルを示し；
Ｒ１３は、Ｏ、Ｓ、Ｓ（＝Ｏ）ｐおよびＮからそれぞれ独立に選択される１個、２個または３個のヘテロ原子を含有する４員～７員の単環式芳香環を示し；前記４員～７員の単環式芳香環は、Ｃ１～４アルキルからなる群から選択される１つまたは２つの置換基で任意選択的に置換され；
ｐは、１または２を示し；
Ｒ１４は、ハロからなる群からそれぞれ独立に選択される１つ、２つまたは３つの置換基で任意選択的に置換されたフェニルを示し；
Ｈｅｔは、（ａ－１）を示し；
Ｒ３ａは、水素原子、ハロ、－ＮＲ７ａＲ７ｂ、Ｃ１～４アルキル、Ｃ２～４アルケニル、Ｃ３～６シクロアルキル、－ＯＨ、または－Ｏ－Ｃ１～４アルキルを示し；
Ｒ７ａは、水素原子を示し；
Ｒ７ｂは、水素原子、Ｃ３～６シクロアルキル、またはＣ１～４アルキルを示し；
Ｒ４ａは、水素原子、ハロ、－ＮＲ８ａＲ８ｂ、またはＣ１～４アルキルを示し；
Ｒ８ａおよびＲ８ｂは、それぞれ独立して、水素原子またはＣ１～４アルキルを示し；
Ｑ１は、ＮまたはＣＲ６ａを示し；
Ｑ２は、ＮまたはＣＲ６ｂを示し；
Ｒ６ａおよびＲ６ｂは、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン、Ｃ１～４アルキル、－ＮＲ９ａＲ９ｂ、または１個、２個または３個のハロ原子で置換されたＣ１～４アルキルを示し；
Ｒ９ａおよびＲ９ｂは、それぞれ独立して、水素原子またはＣ１～４アルキルを示す）の新規化合物、ならびに薬学的に許容されるその付加塩および溶媒和物に関する。

【０１１０】

本発明の別の実施形態は、式（Ｉ）の化合物、ならびに薬学的に許容されるその付加塩および溶媒和物、または他の実施形態のいずれかに記載されているそのいずれかのサブグループに関するが、以下の限定の１つ以上が適用される：
（ｉ）Ｒ１およびＲ２が、水素原子を示す；
（ｉｉ）Ｙが、－ＣＨ２－を示す；
（ｉｉｉ）Ｚが、－Ｘ－ＣＲ５ａＲ５ｂ－、－ＣＲ５ｃ＝ＣＲ５ｄ－、または－ＣＲ５ｅＲ５ｇ－ＣＲ５ｆＲ５ｈ－を示す；
（ｉｖ）Ｒ５ａ、Ｒ５ｂ、Ｒ５ｃ、Ｒ５ｄ、Ｒ５ｅ、Ｒ５ｆ、Ｒ５ｇ、およびＲ５ｈが、水素原子を示す；
（ｖ）Ｘが、－Ｏ－を示す；
（ｖｉ）Ａｒが、ピリジニルおよびイミダゾリルから選択される単環式芳香環；またはそれぞれが独立してＯ、Ｓ、およびＮから選択される１個、２個もしくは３個のヘテロ原子を含有する５員環と縮合した６員環からなる９員の二環式芳香環系を示し、前記９員の二環式芳香環は、５員または６員環の環炭素原子を介して分子の残部に結合しており；
Ａｒは、ハロ、－ＮＨ２、－ＮＨ－Ｃ１～４アルキル、－ＣＦ３、Ｃ３～６シクロアルキル、およびＣ１～４アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される全体で１つ、２つ、３つまたは４つの置換基により炭素原子上で任意選択的に置換され；かつ
可能なＡｒは、Ｃ１～４アルキルからなる群から選択される１つの置換基により１個のＮ原子上で任意選択的に置換される；

（ｖｉｉ）Ｈｅｔが、（ａ－１）を示す；
（ｖｉｉｉ）Ｒ３ａが、ハロ、－ＮＲ７ａＲ７ｂ、または－Ｏ－Ｃ１～４アルキルを示す；
（ｉｘ）Ｒ７ａが水素原子を示し；Ｒ７ｂが水素原子またはＣ１～４アルキルを示す；
（ｘ）Ｒ４ａが、水素原子を示す；
（ｘｉ）Ｑ１がＣＲ６ａを示し；Ｑ２がＣＲ６ｂを示す；
（ｘｉｉ）Ｒ６ａおよびＲ６ｂが、水素原子またはハロゲンを示す。

【０１１１】

一実施形態において、本発明は、式（Ｉ）の化合物、ならびに薬学的に許容されるその付加塩および溶媒和物、または他の実施形態のいずれかに記載されているそのいずれかのサブグループに関するが、ここで、
Ｒ１およびＲ２は、水素原子を示す。

【０１１２】

一実施形態において、本発明は、式（Ｉ）の化合物、ならびに薬学的に許容されるその付加塩および溶媒和物、または他の実施形態のいずれかに記載されているそのいずれかのサブグループに関するが、ここで、
Ｒ１は、－Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ１～４アルキルを示し；Ｒ２は、－Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ１～４アルキルを示す。

【０１１３】

一実施形態において、本発明は、式（Ｉ）の化合物、ならびに薬学的に許容されるその付加塩および溶媒和物、または他の実施形態のいずれかに記載されているそのいずれかのサブグループに関するが、ここで、Ｙは、－ＣＨ２－を示す。

【０１１４】

一実施形態において、本発明は、式（Ｉ）の化合物、ならびに薬学的に許容されるその付加塩および溶媒和物、または他の実施形態のいずれかに記載されているそのいずれかのサブグループに関するが、ここで、Ｑ１およびＱ２の最大のものはＮを示す。

【０１１５】

一実施形態において、本発明は、式（Ｉ）の化合物、ならびに薬学的に許容されるその付加塩および溶媒和物、または他の実施形態のいずれかに記載されているそのいずれかのサブグループに関するが、ここで、Ｑ１はＣＲ６ａを示し；かつＱ２はＣＲ６ｂを示し；特に、Ｑ１はＣＨを示し；かつＱ２はＣＨを示す。

【０１１６】

一実施形態において、本発明は、式（Ｉ）の化合物、ならびに薬学的に許容されるその付加塩および溶媒和物、または他の実施形態のいずれかに記載されているそのいずれかのサブグループに関するが、ここで、Ｈｅｔは、（ａ－１）を示す。

【０１１７】

一実施形態において、本発明は、式（Ｉ）の化合物、ならびに薬学的に許容されるその付加塩および溶媒和物、または他の実施形態のいずれかに記載されているそのいずれかのサブグループに関するが、ここで、Ｈｅｔは（ａ－１）を示し、Ｑ１はＣＲ６ａを示し；かつＱ２はＣＲ６ｂを示し；特に、Ｑ１はＣＨを示し；かつＱ２はＣＨを示す。

【０１１８】

一実施形態において、本発明は、式（Ｉ）の化合物、ならびに薬学的に許容されるその付加塩および溶媒和物、または他の実施形態のいずれかに記載されているそのいずれかのサブグループに関するが、ここで、
Ｑ５はＣＲ３ｄを示し；Ｑ６はＮを示し；かつＱ７はＣＲ４ｆを示すか；
Ｑ５はＣＲ３ｄを示し；Ｑ６はＣＲ４ｅを示し；かつＱ７はＮを示すか；
Ｑ５はＮを示し；Ｑ６はＣＲ４ｅを示し；かつＱ７はＣＲ４ｆを示すか；または
Ｑ５はＮを示し；Ｑ６はＣＲ４ｅを示し；かつＱ７はＮを示す。

【０１１９】

一実施形態において、本発明は、式（Ｉ）の化合物、ならびに薬学的に許容されるその付加塩および溶媒和物、または他の実施形態のいずれかに記載されているそのいずれかのサ

ブグループに関するが、ここで、Ｈｅｔは、（ａ－１）および（ａ－２）からなる群から選択される二環式芳香族ヘテロ環系を示す。

【０１２０】

一実施形態において、本発明は、式（Ｉ）の化合物、ならびに薬学的に許容されるその付加塩および溶媒和物、または他の実施形態のいずれかに記載されているそのいずれかのサブグループに関するが、ここで、Ｈｅｔは、式（ａ－１）の二環式芳香族ヘテロ環系を示す。

【０１２１】

一実施形態において、本発明は、式（Ｉ）の化合物、ならびに薬学的に許容されるその付加塩および溶媒和物、または他の実施形態のいずれかに記載されているそのいずれかのサブグループに関するが、ここで、

Ｈｅｔは、式（ａ－１）の二環式芳香族ヘテロ環系を示し；

Ｒ１およびＲ２は、水素原子を示し；かつ

Ｒ１０は、－（Ｃ＝Ｏ）－Ｃ１～４アルキル；Ｃ３～６シクロアルキル；ハロ、－ＯＨおよび－Ｏ－Ｃ１～４アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される１つ、２つもしくは３つの置換基で置換されたＣ３～６シクロアルキル；ハロ、－ＯＨおよび－Ｏ－Ｃ１～４アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される１つ、２つもしくは３つの置換基で置換されたＣ１～４アルキル；または１個のＣ３～６シクロアルキルで置換されたＣ１～４アルキルを示す。

【０１２２】

一実施形態において、本発明は、式（Ｉ）の化合物、ならびに薬学的に許容されるその付加塩および溶媒和物、または他の実施形態のいずれかに記載されているそのいずれかのサブグループに関するが、ここで、

Ｒ１０は、－（Ｃ＝Ｏ）－Ｃ１～４アルキル；Ｃ３～６シクロアルキル；ハロ、－ＯＨおよび－Ｏ－Ｃ１～４アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される１つ、２つもしくは３つの置換基で置換されたＣ３～６シクロアルキル；ハロ、－ＯＨおよび－Ｏ－Ｃ１～４アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される１つ、２つもしくは３つの置換基で置換されたＣ１～４アルキル；または１個のＣ３～６シクロアルキルで置換されたＣ１～４アルキルを示す。

【０１２３】

一実施形態において、本発明は、式（Ｉ）の化合物、ならびに薬学的に許容されるその付加塩および溶媒和物、または他の実施形態のいずれかに記載されているそのいずれかのサブグループに関するが、ここで、

Ｒ３ａ、Ｒ３ｄ、Ｒ３ｅは、水素原子、ハロ、－ＮＲ７ａＲ７ｂまたは－Ｏ－Ｃ１～４アルキルを示し；特に、Ｒ３ａ、Ｒ３ｄ、Ｒ３ｅは、ハロ、－ＮＲ７ａＲ７ｂまたは－Ｏ－Ｃ１～４アルキルを示し；

Ｒ４ａ、Ｒ４ｄ、Ｒ４ｅ、Ｒ４ｆおよび Ｒ４ｇは、水素原子を示す。

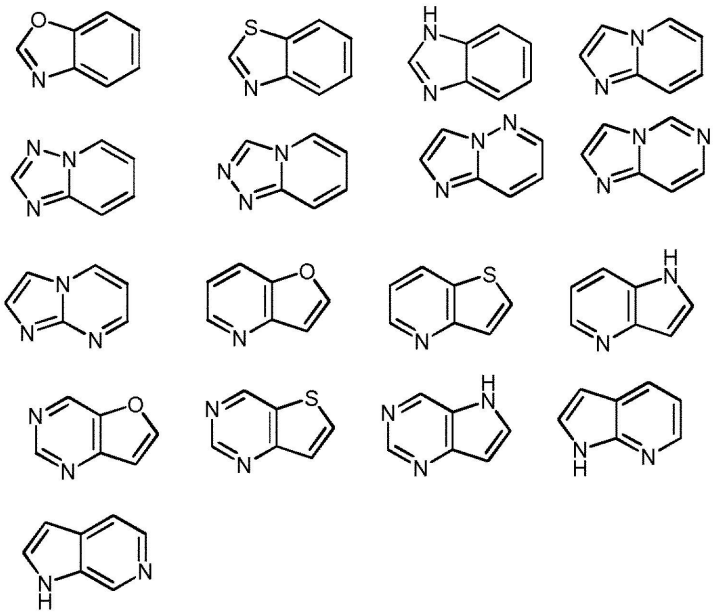
【０１２４】

一実施形態において、本発明は、式（Ｉ）の化合物、ならびに薬学的に許容されるその付加塩および溶媒和物、または他の実施形態のいずれかに記載されているそのいずれかのサブグループに関するが、ここで、Ａｒは、任意の他の実施形態において定義される単環式芳香環を示すか、またはＡｒは、定義（ｉ）もしくは（ｉｉ）に従う二環式環系を示す。

【０１２５】

一実施形態において、本発明は、式（Ｉ）の化合物、ならびに薬学的に許容されるその付加塩および溶媒和物、または他の実施形態のいずれかに記載されているそのいずれかのサブグループに関するが、ここで、Ａｒは、ピリジニルおよびイミダゾリルから選択される単環式芳香環を示すか；または下記の式からなる群から選択される９員の二環式芳香環系を示し

【化２０】

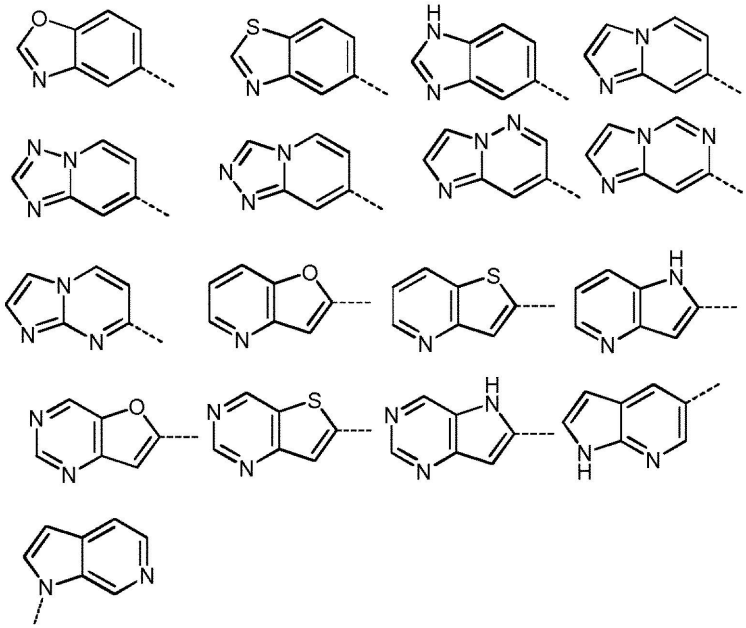


前記９員の二環式芳香環は、５員もしくは６員環の環炭素原子、または５員環の環窒素原子を介して分子の残部に結合しており；
Ａｒは、本実施形態のいずれかに従って任意選択的に置換される。

【０１２６】

一実施形態において、本発明は、式（Ｉ）の化合物、ならびに薬学的に許容されるその付加塩および溶媒和物、または他の実施形態のいずれかに記載されているそのいずれかのサブグループに関するが、ここで、
Ａｒは、２－ピリジニル、３－ピリジニル、４－ピリジニル、１Ｈ－イミダゾール－４－イルおよび１Ｈ－イミダゾール－５－イル；または下記の式からなる群から選択される９員の二環式芳香環系を示し

【化２１】

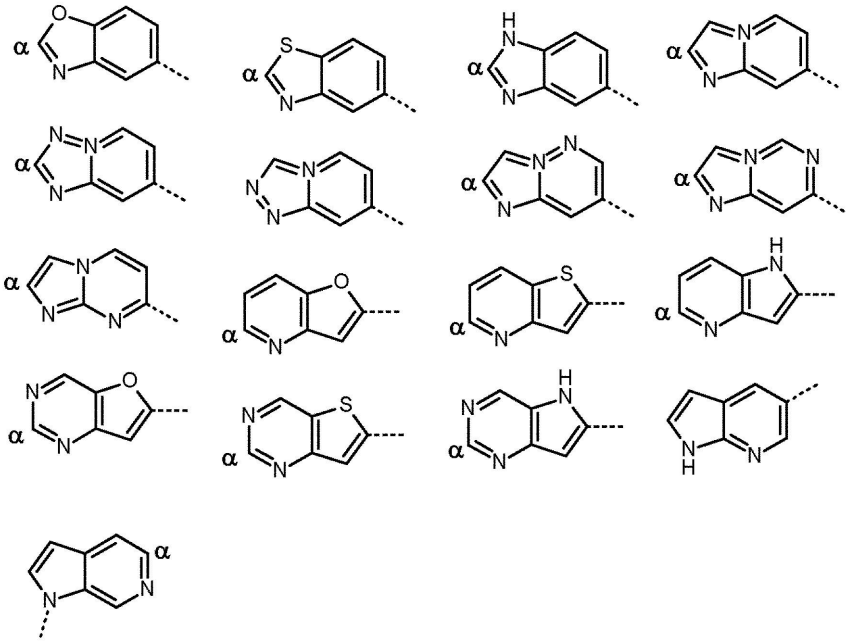


Ａｒは、本実施形態のいずれかに従って任意選択的に置換される。

【０１２７】

一実施形態において、本発明は、式（Ｉ）の化合物、ならびに薬学的に許容されるその付加塩および溶媒和物、または他の実施形態のいずれかに記載されているそのいずれかのサ

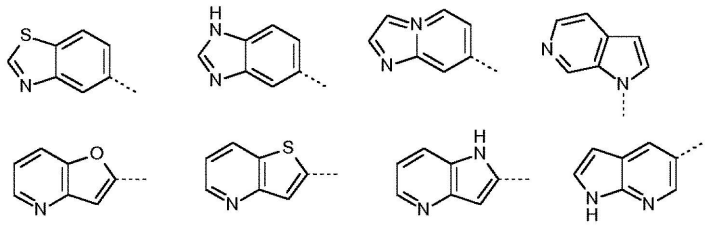
ブグループに関するが、ここで、
Ａｒは、２－ピリジニル、３－ピリジニル、４－ピリジニル、１Ｈ－イミダゾール－４－イルおよび１Ｈ－イミダゾール－５－イル；または下記の式からなる群から選択される９員の二環式芳香環系を示し
【化２２】



Ａｒは、α（もしあれば）によって示される位置で－ＮＨ２、－ＮＨ－Ｃ１～４アルキル、または－ＮＨＲ１０により置換され；かつＡｒは、他の実施形態のいずれかにおけるＡｒ上の置換基のリストから選択される置換基で任意選択的に置換される。
【０１２８】
一実施形態において、本発明は、式（Ｉ）の化合物、ならびに薬学的に許容されるその付加塩および溶媒和物、または他の実施形態のいずれかに記載されているそのいずれかのサブグループに関するが、ここで、Ａｒは、ピリジニルおよびイミダゾリルから選択される単環式芳香環；特に、
２－ピリジニル、３－ピリジニル、４－ピリジニル、１Ｈ－イミダゾール－４－イル、または１Ｈ－イミダゾール－５－イルを示し；
Ａｒは、本実施形態のいずれかに従って任意選択的に置換される。
【０１２９】
一実施形態において、本発明は、式（Ｉ）の化合物、ならびに薬学的に許容されるその付加塩および溶媒和物、または他の実施形態のいずれかに記載されているそのいずれかのサブグループに関するが、ここで、Ａｒは、ピリジニル、ピリミジニル、ピラゾリル、およびイミダゾリルから選択される単環式芳香環を示し；
Ａｒは、本実施形態のいずれかに従って任意選択的に置換される。
【０１３０】
一実施形態において、本発明は、式（Ｉ）の化合物、ならびに薬学的に許容されるその付加塩および溶媒和物、または他の実施形態のいずれかに記載されているそのいずれかのサブグループに関するが、ここで、
Ａｒは、二環式環系を示し；
Ａｒは、本実施形態のいずれかに従って任意選択的に置換される。
【０１３１】
一実施形態において、本発明は、式（Ｉ）の化合物、ならびに薬学的に許容されるその付加塩および溶媒和物、または他の実施形態のいずれかに記載されているそのいずれかのサブグループに関するが、ここで、Ａｒは、

それぞれが独立してＯ、Ｓ、およびＮから選択される１個、２個または３個のヘテロ原子を含有する５員環と縮合した６員環からなる９員の二環式芳香環系を示し、前記９員の二環式芳香環は、５員もしくは６員環の環炭素原子、または５員環の環窒素原子を介して分子の残部に結合しており；
Ａｒは、本実施形態のいずれかに従って任意選択的に置換される。
【０１３２】
一実施形態において、本発明は、式（Ｉ）の化合物、ならびに薬学的に許容されるその付加塩および溶媒和物、または他の実施形態のいずれかに記載されているそのいずれかのサブグループに関するが、ここで、Ａｒは、
２つの縮合６員環からなる１０員の二環式芳香環系を示し、
任意選択的に１個または２個の環炭素原子は窒素原子で置換され；ただし、窒素原子が、２個の縮合炭素原子のうちの１個を置換する場合、カルボニル基が、前記二環式芳香環系中に存在し；
Ａｒが１０員の二環式芳香環系を示す場合、Ｚは、－ＣＲ５ｃＲ５ｄ－ＣＲ５ｅＲ５ｇ－ＣＲ５ｆＲ５ｈ－または－ＣＲ５ａＲ５ｂ－ＣＲ５ｃＲ５ｄ－ＣＲ５ｅＲ５ｇ－ＣＲ５ｆＲ５ｈ－のみを示すことができ；
Ａｒは、本実施形態のいずれかに従って任意選択的に置換される。
【０１３３】
一実施形態において、本発明は、式（Ｉ）の化合物、ならびに薬学的に許容されるその付加塩および溶媒和物、または他の実施形態のいずれかに記載されているそのいずれかのサブグループに関するが、ここで、Ａｒは、
それぞれが独立してＯ、Ｓ、およびＮから選択される１個、２個または３個のヘテロ原子を含有する５員環と縮合した６員環からなる９員の二環式芳香環系を示し、前記９員の二環式芳香環は、５員もしくは６員環の環炭素原子、または５員環の環窒素原子を介して分子の残部に結合しているか；または
Ａｒは、２つの縮合６員環からなる１０員の二環式芳香環系を示し、任意選択的に１個または２個の環炭素原子は窒素原子で置換され；ただし、窒素原子が、２個の縮合炭素原子のうちの１個を置換する場合、カルボニル基が、前記二環式芳香環系中に存在し；
Ａｒが１０員の二環式芳香環系を示す場合、Ｚは、－ＣＲ５ｃＲ５ｄ－ＣＲ５ｅＲ５ｇ－ＣＲ５ｆＲ５ｈ－または－ＣＲ５ａＲ５ｂ－ＣＲ５ｃＲ５ｄ－ＣＲ５ｅＲ５ｇ－ＣＲ５ｆＲ５ｈ－のみを示すことができ；
Ａｒは、本実施形態のいずれかに従って任意選択的に置換される。
【０１３４】
一実施形態において、本発明は、式（Ｉ）の化合物、ならびに薬学的に許容されるその付加塩および溶媒和物、または他の実施形態のいずれかに記載されているそのいずれかのサブグループに関するが、ここで、Ａｒは、
リンカーＺにつながる芳香環と結合した縮合二環式部分芳香環系を示し、縮合二環式部分芳香環系は、（ｂ－１）、（ｂ－２）、および（ｂ－３）から選択され、
環Ａは、ピリジニル、ピリミジニル、ピラゾリル、およびイミダゾリルからなる群から選択される単環式芳香環であり；
環Ｂは、Ｃ５～６シクロアルキル、またはＯ、Ｓ、およびＮからそれぞれ独立に選択される１個もしくは２個のヘテロ原子を含有する５員もしくは６員の飽和ヘテロシクリルであり；
Ａｒは、本実施形態のいずれかに従って任意選択的に置換される。
【０１３５】
一実施形態において、本発明は、式（Ｉ）の化合物、ならびに薬学的に許容されるその付加塩および溶媒和物、または他の実施形態のいずれかに記載されているそのいずれかのサブグループに関するが、ここで、Ａｒは、下記の式から選択される９員の二環式芳香環系を示し

【化２３】

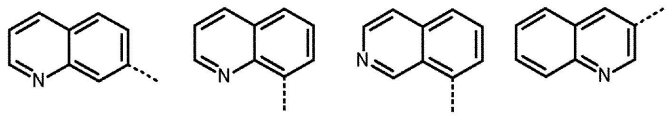


Ａｒは、本実施形態のいずれかに従って任意選択的に置換される。

【０１３６】

一実施形態において、本発明は、式（Ｉ）の化合物、ならびに薬学的に許容されるその付加塩および溶媒和物、または他の実施形態のいずれかに記載されているそのいずれかのサブグループに関するが、ここで、Ａｒは、下記の式から選択される１０員の二環式芳香環系を示し

【化２４】

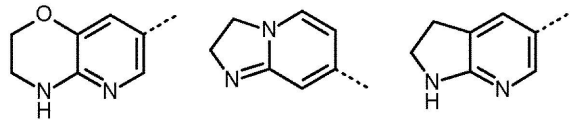


Ａｒは、本実施形態のいずれかに従って任意選択的に置換される。

【０１３７】

一実施形態では、本発明は、式（Ｉ）の化合物、ならびに薬学的に許容されるその付加塩および溶媒和物、または他の実施形態のいずれかに記載されているそのいずれかのサブグループに関するが、ここで、Ａｒは、下記の式から選択される縮合二環式部分芳香環系を示し

【化２５】

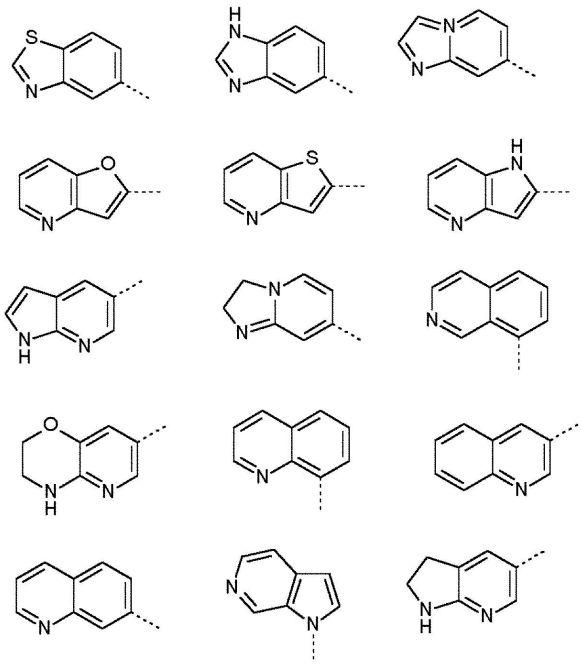


Ａｒは、本実施形態のいずれかに従って任意選択的に置換される。

【０１３８】

一実施形態において、本発明は、式（Ｉ）の化合物、ならびに薬学的に許容されるその付加塩および溶媒和物、または他の実施形態のいずれかに記載されているそのいずれかのサブグループに関するが、ここで、Ａｒは、ピリジニル、ピリミジニル、ピラゾリル、およびイミダゾリルから選択される単環式芳香環；または下記の式から選択される二環式環系を示し

【化２６】

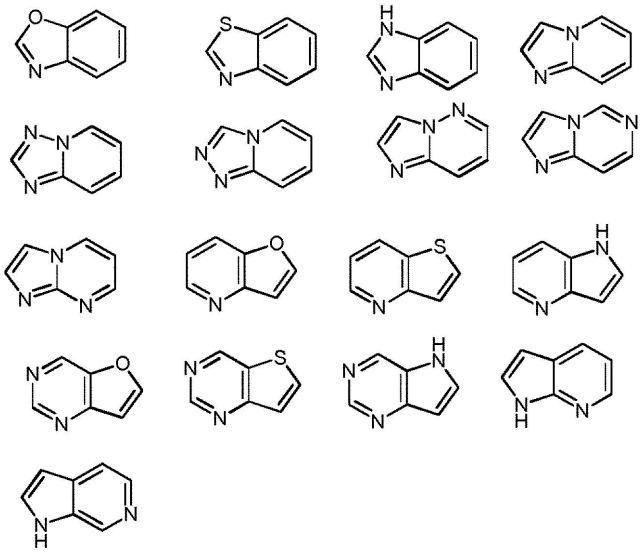


Ａｒは、本実施形態のいずれかに従って任意選択的に置換される。

【０１３９】

一実施形態において、本発明は、式（Ｉ）の化合物、ならびに薬学的に許容されるその付加塩および溶媒和物、または他の実施形態のいずれかに記載されているそのいずれかのサブグループに関するが、ここで、Ａｒは、下記の式からなる群から選択される９員の二環式芳香環系を示し

【化２７】



前記９員の二環式芳香環は、５員もしくは６員環の環炭素原子、または５員環の環窒素原子を介して分子の残部に結合しており；

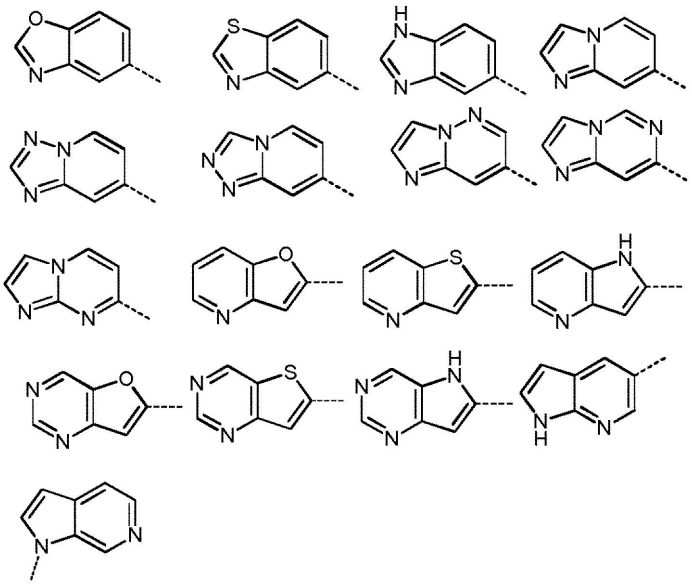
Ａｒは、本実施形態のいずれかに従って任意選択的に置換される。

【０１４０】

一実施形態において、本発明は、式（Ｉ）の化合物、ならびに薬学的に許容されるその付加塩および溶媒和物、または他の実施形態のいずれかに記載されているそのいずれかのサブグループに関するが、ここで、Ａｒは、下記の式からなる群から選択される９員の二環

式芳香環系を示し

【化２８】

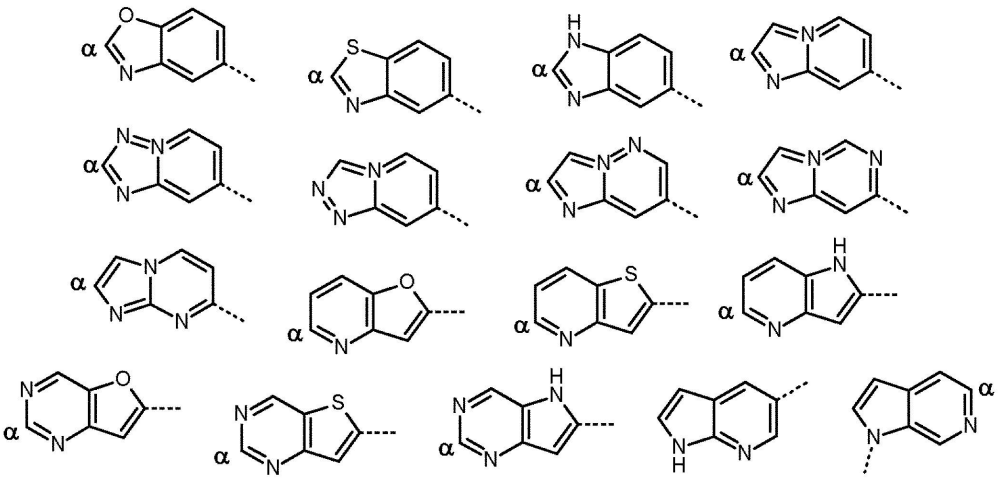


Ａｒは、本実施形態のいずれかに従って任意選択的に置換される。

【０１４１】

一実施形態において、本発明は、式（Ｉ）の化合物、ならびに薬学的に許容されるその付加塩および溶媒和物、または他の実施形態のいずれかに記載されているそのいずれかのサブグループに関するが、ここで、Ａｒは、下記の式からなる群から選択される９員の二環式芳香環系を示し

【化２９】

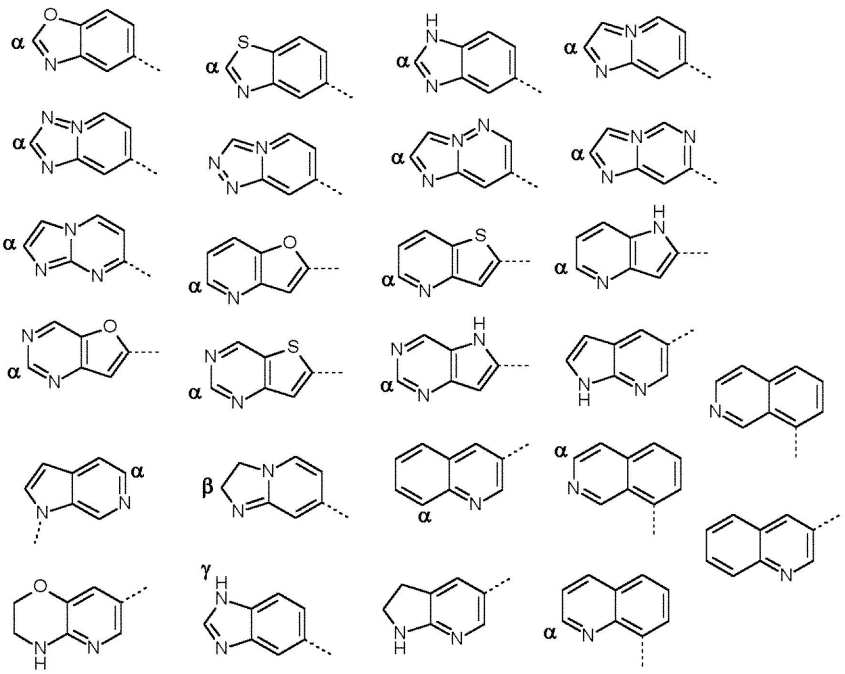


Ａｒは、α（もしあれば）によって示される位置で－ＮＨ２、－ＮＨ－Ｃ１～４アルキル、または－ＮＨＲ１０により置換され；かつＡｒは、他の実施形態のいずれかにおけるＡｒ上の置換基のリストから選択される置換基で任意選択的に置換される。

【０１４２】

一実施形態において、本発明は、式（Ｉ）の化合物、ならびに薬学的に許容されるその付加塩および溶媒和物、または他の実施形態のいずれかに記載されているそのいずれかのサブグループに関するが、ここで、Ａｒは、下記の式からなる群から選択される二環式環系を示し

【化３０】

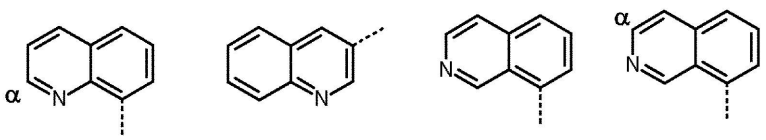


Ａｒは、α（もしあれば）によって示される位置で－ＮＨ２、－ＮＨ－Ｃ１～４アルキル、または－ＮＨＲ１０により置換され；
Ａｒは、β（もしあれば）によって示される位置でオキソにより置換され；
Ａｒは、γ（もしあれば）によって示される位置でＣ１～４アルキルにより置換され；
かつＡｒは、他の実施形態のいずれかにおけるＡｒ上の置換基のリストから選択される置換基で任意選択的に置換される。

【０１４３】

一実施形態において、本発明は、式（Ｉ）の化合物、ならびに薬学的に許容されるその付加塩および溶媒和物、または他の実施形態のいずれかに記載されているそのいずれかのサブグループに関するが、ここで、
Ｚは、－ＣＲ５ｃＲ５ｄ－ＣＲ５ｅＲ５ｇ－ＣＲ５ｆＲ５ｈ－、または－ＣＲ５ａＲ５ｂ－ＣＲ５ｃＲ５ｄ－ＣＲ５ｅＲ５ｇ－ＣＲ５ｆＲ５ｈ－を示し；
Ｒ５ａ、Ｒ５ｂ、Ｒ５ｃ、Ｒ５ｄ、Ｒ５ｅ、Ｒ５ｆ、Ｒ５ｇ、Ｒ５ｈ、およびＲ５ｉは、水素原子を示し；
Ａｒは、下記の式からなる群から選択される二環式環系を示し；

【化３１】

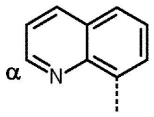


Ａｒは、α（もしあれば）によって示される位置で－ＮＨ２により置換される。

【０１４４】

一実施形態において、本発明は、式（Ｉ）の化合物、ならびに薬学的に許容されるその付加塩および溶媒和物、または他の実施形態のいずれかに記載されているそのいずれかのサブグループに関するが、ここで、
Ｚは、－ＣＲ５ｃＲ５ｄ－ＣＲ５ｅＲ５ｇ－ＣＲ５ｆＲ５ｈ－、または－ＣＲ５ａＲ５ｂ－ＣＲ５ｃＲ５ｄ－ＣＲ５ｅＲ５ｇ－ＣＲ５ｆＲ５ｈ－を示し；
Ｒ５ａ、Ｒ５ｂ、Ｒ５ｃ、Ｒ５ｄ、Ｒ５ｅ、Ｒ５ｆ、Ｒ５ｇ、Ｒ５ｈ、およびＲ５ｉは、水素原子を示し；

Ａｒは、下記の式からなる群から選択される二環式環系を示し；
【化３２】



Ａｒは、αによって示される位置で－ＮＨ２により置換される。
【０１４５】
一実施形態において、本発明は、式（Ｉ）の化合物、ならびに薬学的に許容されるその付加塩および溶媒和物、または他の実施形態のいずれかに記載されているそのいずれかのサブグループに関するが、ここで、Ａｒは、－ＮＨ２、－ＮＨ－Ｃ１～４アルキル、－ＮＨＲ１０からなる群から選択される１つの置換基で置換され；かつＡｒは、他の実施形態のいずれかにおけるＡｒ上の置換基のリストから選択される別の置換基で任意選択的に置換される。
【０１４６】
一実施形態において、本発明は、式（Ｉ）の化合物、ならびに薬学的に許容されるその付加塩および溶媒和物、または他の実施形態のいずれかに記載されているそのいずれかのサブグループに関するが、ここで、
Ａｒは、ピリジニルおよびイミダゾリルから選択される単環式芳香環を示し；
Ａｒは、ハロ、－ＯＨ、－ＮＨ２、－ＮＨ－Ｃ１～４アルキル、－ＮＨＲ１０、シアノ、－ＣＦ３、Ｃ１～４アルキルオキシ、Ｃ３～６シクロアルキル、－Ｏ－Ｃ３～６シクロアルキル、Ｃ２～６アルケニル、Ｃ１～４アルキル、および１個のＣ１～４アルキルオキシで置換されたＣ１～４アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される全体で１つ、２つ、３つまたは４つの置換基により炭素原子上で任意選択的に置換される。
【０１４７】
一実施形態において、本発明は、式（Ｉ）の化合物、ならびに薬学的に許容されるその付加塩および溶媒和物、または他の実施形態のいずれかに記載されているそのいずれかのサブグループに関するが、ここで、
Ａｒは、ピリジニルおよびイミダゾリルから選択される単環式芳香環を示し；
Ａｒは、本実施形態のいずれかに従って任意選択的に置換される。
【０１４８】
一実施形態において、本発明は、式（Ｉ）の化合物、ならびに薬学的に許容されるその付加塩および溶媒和物、または他の実施形態のいずれかに記載されているそのいずれかのサブグループに関するが、ここで、
Ａｒは、それぞれが独立してＯ、Ｓ、およびＮから選択される１個、２個または３個のヘテロ原子を含有する５員環と縮合した６員環からなる９員の二環式芳香環系を示し、前記９員の二環式芳香環は、５員もしくは６員環の環炭素原子、または５員環の環窒素原子を介して分子の残部に結合しており；
Ａｒは、ハロ、－ＯＨ、－ＮＨ２、－ＮＨ－Ｃ１～４アルキル、－ＮＨＲ１０、シアノ、－ＣＦ３、Ｃ１～４アルキルオキシ、Ｃ３～６シクロアルキル、－Ｏ－Ｃ３～６シクロアルキル、Ｃ２～６アルケニル、Ｃ１～４アルキル、および１個のＣ１～４アルキルオキシで置換されたＣ１～４アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される全体で１つ、２つ、３つまたは４つの置換基により炭素原子上で任意選択的に置換され；かつ
可能なＡｒは、Ｃ１～４アルキル；Ｃ３～６シクロアルキル；１個、２個または３個のハロ原子で置換されたＣ１～４アルキル；および１個、２個または３個のハロ原子で置換されたＣ３～６シクロアルキルからなる群から選択される１つの置換基により１個のＮ原子上で任意選択的に置換される。
【０１４９】
一実施形態において、本発明は、式（Ｉ）の化合物、ならびに薬学的に許容されるその付加塩および溶媒和物、または他の実施形態のいずれかに記載されているそのいずれかのサ

ブグループに関するが、ここで、
Ａｒは、それぞれが独立してＯ、Ｓ、およびＮから選択される１個、２個または３個のヘテロ原子を含有する５員環と縮合した６員環からなる９員の二環式芳香環系を示し、前記９員の二環式芳香環は、５員もしくは６員環の環炭素原子、または５員環の環窒素原子を介して分子の残部に結合しており；
Ａｒは、本実施形態のいずれかに従って任意選択的に置換される。
【０１５０】
一実施形態において、本発明は、式（Ｉ）の化合物、ならびに薬学的に許容されるその付加塩および溶媒和物、または他の実施形態のいずれかに記載されているそのいずれかのサブグループに関するが、ここで、Ｒ５ｂ、Ｒ５ｇおよび Ｒ５ｈは、水素原子を示す。
【０１５１】
一実施形態において、本発明は、式（Ｉ）の化合物、ならびに薬学的に許容されるその付加塩および溶媒和物、または他の実施形態のいずれかに記載されているそのいずれかのサブグループに関するが、ここで、Ｑ１はＣＲ６ａを示し；Ｑ２はＣＲ６ｂを示す。
【０１５２】
一実施形態において、本発明は、式（Ｉ）の化合物、ならびに薬学的に許容されるその付加塩および溶媒和物、または他の実施形態のいずれかに記載されているそのいずれかのサブグループに関するが、ここで、
Ｒ５ｂ、Ｒ５ｇおよび Ｒ５ｈは、水素原子を示し；
Ｙは、－ＣＨ２－を示し；
Ｈｅｔは、（ａ－１）を示し；
Ｑ１はＣＲ６ａを示し；かつＱ２はＣＲ６ｂを示し；特に、Ｑ１はＣＨを示し；かつＱ２はＣＨを示す。
【０１５３】
一実施形態において、本発明は、式（Ｉ）の化合物、ならびに薬学的に許容されるその付加塩および溶媒和物、または他の実施形態のいずれかに記載されているそのいずれかのサブグループに関するが、ここで、Ｑ２はＣＲ６ｂを示す。
【０１５４】
一実施形態において、本発明は、式（Ｉ）の化合物、ならびに薬学的に許容されるその付加塩および溶媒和物、または他の実施形態のいずれかに記載されているそのいずれかのサブグループに関するが、ここで、Ｙは、－ＣＨ２－を示す。
【０１５５】
一実施形態において、本発明は、式（Ｉ）の化合物、ならびに薬学的に許容されるその付加塩および溶媒和物、または他の実施形態のいずれかに記載されているそのいずれかのサブグループに関するが、ここで、
Ｚは、－Ｘ－ＣＲ５ａＲ５ｂ－、－ＣＲ５ｃ＝ＣＲ５ｄ－、または－ＣＲ５ｅＲ５ｇ－ＣＲ５ｆＲ５ｈ－を示し；
Ｒ５ａ、Ｒ５ｂ、Ｒ５ｃ、Ｒ５ｄ、Ｒ５ｅ、Ｒ５ｆ、Ｒ５ｇ、および Ｒ５ｈは、水素原子を示し；
Ｘは、－Ｏ－を示す。
【０１５６】
一実施形態において、本発明は、式（Ｉ）の化合物、ならびに薬学的に許容されるその付加塩および溶媒和物、または他の実施形態のいずれかに記載されているそのいずれかのサブグループに関するが、ここで、
Ｚは、－Ｘ－ＣＲ５ａＲ５ｂ－、－ＣＲ５ｃ＝ＣＲ５ｄ－、または－ＣＲ５ｅＲ５ｇ－ＣＲ５ｆＲ５ｈ－を示す。
【０１５７】
一実施形態において、本発明は、式（Ｉ）の化合物、ならびに薬学的に許容されるその付加塩および溶媒和物、または他の実施形態のいずれかに記載されているそのいずれかのサブグループに関するが、ここで、Ｚは、－ＣＨ２－、－Ｘ－ＣＲ５ａＲ５ｂ－、－ＣＲ５

ｃ＝ＣＲ５ｄ－、－ＣＲ５ｅＲ５ｇ－ＣＲ５ｆＲ５ｈ－、または－Ｃ≡Ｃ－を示す。

【０１５８】

一実施形態において、本発明は、式（Ｉ）の化合物、ならびに薬学的に許容されるその付加塩および溶媒和物、または他の実施形態のいずれかに記載されているそのいずれかのサブグループに関するが、ここで、Ｚは、

－Ｘ－ＣＲ５ａＲ５ｂ－、－ＣＲ５ｃ＝ＣＲ５ｄ－、－ＣＲ５ｅＲ５ｇ－ＣＲ５ｆＲ５ｈ－、－ＣＲ５ａＲ５ｂ－Ｘ－、または－Ｃ≡Ｃ－を示す。

【０１５９】

一実施形態において、本発明は、式（Ｉ）の化合物、ならびに薬学的に許容されるその付加塩および溶媒和物、または他の実施形態のいずれかに記載されているそのいずれかのサブグループに関するが、ここで、

Ｚは、－Ｘ－ＣＲ５ａＲ５ｂ－を示す。

【０１６０】

一実施形態において、本発明は、式（Ｉ）の化合物、ならびに薬学的に許容されるその付加塩および溶媒和物、または他の実施形態のいずれかに記載されているそのいずれかのサブグループに関するが、ここで、Ｚは、－Ｏ－ＣＨ$_2$－を示す。

【０１６１】

一実施形態において、本発明は、式（Ｉ）の化合物、ならびに薬学的に許容されるその付加塩および溶媒和物、または他の実施形態のいずれかに記載されているそのいずれかのサブグループに関するが、ここで、

Ｚは、－Ｘ－ＣＲ５ａＲ５ｂ－を示し；Ｘは、－Ｏ－を示し；かつＲ５ａおよびＲ５ｂは、水素原子を示す。

【０１６２】

一実施形態において、本発明は、式（Ｉ）の化合物、ならびに薬学的に許容されるその付加塩および溶媒和物、または他の実施形態のいずれかに記載されているそのいずれかのサブグループに関するが、ここで、

Ｘは、－Ｏ－または－ＮＲ１１－を示し；特にＸは、－Ｏ－を示す。

【０１６３】

一実施形態において、本発明は、式（Ｉ）の化合物、ならびに薬学的に許容されるその付加塩および溶媒和物、または他の実施形態のいずれかに記載されているそのいずれかのサブグループに関するが、ここで、

Ｒ７ａおよびＲ７ｂは、水素原子を示す。

【０１６４】

一実施形態において、本発明は、式（Ｉ）の化合物、ならびに薬学的に許容されるその付加塩および溶媒和物、または他の実施形態のいずれかに記載されているそのいずれかのサブグループに関するが、ここで、Ｈｅｔは、（ａ－１）を示し；Ｒ３ａは、－ＮＲ７ａＲ７ｂを示し；かつＲ７ａおよびＲ７ｂは、水素原子を示す。

【０１６５】

一実施形態において、本発明は、式（Ｉ）の化合物、ならびに薬学的に許容されるその付加塩および溶媒和物、または他の実施形態のいずれかに記載されているそのいずれかのサブグループに関するが、ここで、Ｒ３ａ、Ｒ３ｄおよびＲ３ｅは、ハロ以外を示す。

【０１６６】

一実施形態において、本発明は、式（Ｉ）の化合物、ならびに薬学的に許容されるその付加塩および溶媒和物、または他の実施形態のいずれかに記載されているそのいずれかのサブグループに関するが、ここで、

Ｒ３ａ、Ｒ３ｄおよびＲ３ｅは、－ＮＲ７ａＲ７ｂを示し；

Ｒ７ａは、水素原子を示し；

Ｒ７ｂは、水素原子を示す。

【０１６７】

一実施形態において、本発明は、式（Ｉ）の化合物、ならびに薬学的に許容されるその付

加塩および溶媒和物、または他の実施形態のいずれかに記載されているそのいずれかのサブグループに関するが、ここで、Ｒ３ａ、Ｒ３ｄおよびＲ３ｅは、－ＮＨ２を示す。

【０１６８】

一実施形態において、本発明は、式（Ｉ）の化合物、ならびに薬学的に許容されるその付加塩および溶媒和物、または他の実施形態のいずれかに記載されているそのいずれかのサブグループに関するが、ここで、

Ｚは、－ＣＨ２－、－ＣＨＲ５ｉ－、－Ｘ－ＣＲ５ａＲ５ｂ－、－ＣＲ５ｃ＝ＣＲ５ｄ－、－ＣＲ５ｅＲ５ｇ－ＣＲ５ｆＲ５ｈ－、－ＣＲ５ｃＲ５ｄ－ＣＲ５ｅＲ５ｇ－ＣＲ５ｆＲ５ｈ－、または－ＣＲ５ａＲ５ｂ－ＣＲ５ｃＲ５ｄ－ＣＲ５ｅＲ５ｇ－ＣＲ５ｆＲ５ｈ－を示し；

Ｒ５ａ、Ｒ５ｂ、Ｒ５ｃ、Ｒ５ｄ、Ｒ５ｅ、Ｒ５ｆ、Ｒ５ｇ、Ｒ５ｈ、およびＲ５ｉはそれぞれ独立して、水素原子またはＣ１～４アルキルを示し；

Ｘは、－Ｏ－を示し；

Ｈｅｔは、二環式芳香族ヘテロ環系（ａ－１）を示し；

Ｒ３ａは、ハロ、－ＮＲ７ａＲ７ｂ、または－Ｏ－Ｃ１～４アルキルを示し；

Ｑ１は、ＣＲ６ａを示し；

Ｑ２は、ＣＲ６ｂを示す。

【０１６９】

一実施形態において、本発明は、式（Ｉ）の化合物、ならびに薬学的に許容されるその付加塩および溶媒和物、または他の実施形態のいずれかに記載されているそのいずれかのサブグループに関するが、ここで、

Ｚは、－Ｘ－ＣＲ５ａＲ５ｂ－、－ＣＲ５ｃ＝ＣＲ５ｄ－、－ＣＲ５ｅＲ５ｇ－ＣＲ５ｆＲ５ｈ－、－ＣＲ５ｃＲ５ｄ－ＣＲ５ｅＲ５ｇ－ＣＲ５ｆＲ５ｈ－、または－ＣＲ５ａＲ５ｂ－ＣＲ５ｃＲ５ｄ－ＣＲ５ｅＲ５ｇ－ＣＲ５ｆＲ５ｈ－を示し；

Ｒ５ａ、Ｒ５ｂ、Ｒ５ｃ、Ｒ５ｄ、Ｒ５ｅ、Ｒ５ｆ、Ｒ５ｇ、およびＲ５ｈはそれぞれ独立して、水素原子またはＣ１～４アルキルを示し；

Ｘは、－Ｏ－を示し；

Ｈｅｔは、二環式芳香族ヘテロ環系（ａ－１）を示し；

Ｒ３ａは、－ＮＲ７ａＲ７ｂを示し；

Ｒ７ａおよびＲ７ｂは、水素原子を示し；

Ｑ１は、ＣＲ６ａを示し；

Ｑ２は、ＣＲ６ｂを示す。

【０１７０】

一実施形態において、本発明は、式（Ｉ）の化合物、ならびに薬学的に許容されるその付加塩および溶媒和物、または他の実施形態のいずれかに記載されているそのいずれかのサブグループに関するが、ここで、

Ｚは、－ＣＨ２－、－ＣＨＲ５ｉ－、－ＣＲ５ｃ＝ＣＲ５ｄ－、－ＣＲ５ｅＲ５ｇ－ＣＲ５ｆＲ５ｈ－、－ＣＲ５ｃＲ５ｄ－ＣＲ５ｅＲ５ｇ－ＣＲ５ｆＲ５ｈ－、または－ＣＲ５ａＲ５ｂ－ＣＲ５ｃＲ５ｄ－ＣＲ５ｅＲ５ｇ－ＣＲ５ｆＲ５ｈ－を示し；

Ｒ５ａ、Ｒ５ｂ、Ｒ５ｃ、Ｒ５ｄ、Ｒ５ｅ、Ｒ５ｆ、Ｒ５ｇ、Ｒ５ｈ、およびＲ５ｉはそれぞれ独立して、水素原子またはＣ１～４アルキルを示し；

Ｈｅｔは、二環式芳香族ヘテロ環系（ａ－１）を示し；

Ｒ３ａは、ハロ、－ＮＲ７ａＲ７ｂ、または－Ｏ－Ｃ１～４アルキルを示し；

Ｑ１は、ＣＲ６ａを示し；

Ｑ２は、ＣＲ６ｂを示す。

【０１７１】

一実施形態において、本発明は、式（Ｉ）の化合物、ならびに薬学的に許容されるその付加塩および溶媒和物、または他の実施形態のいずれかに記載されているそのいずれかのサブグループに関するが、ここで、

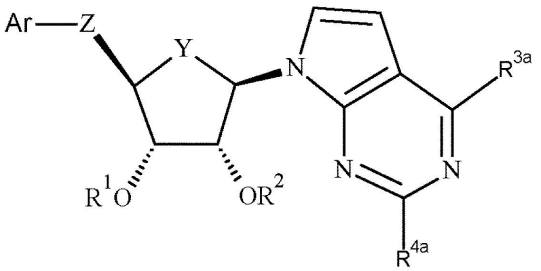
Ｚは、－ＣＲ５ｃ＝ＣＲ５ｄ－、－ＣＲ５ｅＲ５ｇ－ＣＲ５ｆＲ５ｈ－、－ＣＲ５ｃＲ５

ｄ－ＣＲ５ｅＲ５ｇ－ＣＲ５ｆＲ５ｈ－、または－ＣＲ５ａＲ５ｂ－ＣＲ５ｃＲ５ｄ－ＣＲ５ｅＲ５ｇ－ＣＲ５ｆＲ５ｈ－を示し；
Ｒ５ａ、Ｒ５ｂ、Ｒ５ｃ、Ｒ５ｄ、Ｒ５ｅ、Ｒ５ｆ、Ｒ５ｇ、およびＲ５ｈはそれぞれ独立して、水素原子またはＣ１～４アルキルを示し；
Ｈｅｔは、二環式芳香族ヘテロ環系（ａ－１）を示し；
Ｒ３ａは、－ＮＲ７ａＲ７ｂを示し；
Ｒ７ａおよびＲ７ｂは、水素原子を示し；
Ｑ１は、ＣＲ６ａを示し；
Ｑ２は、ＣＲ６ｂを示す。

【０１７２】

一実施形態において、本発明は、式（Ｉ）の化合物、ならびに薬学的に許容されるその付加塩および溶媒和物、または、他の実施形態のいずれかに記載されているそのいずれかのサブグループに関するが、式（Ｉ）の化合物は、式（Ｉ－ａ１）：

【化３３】



(I-a1)

の化合物に限定される。

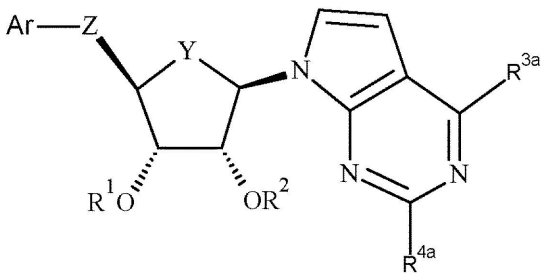
【０１７３】

式（Ｉ－ａ１）の構造における全ての可変要素が、式（Ｉ）の化合物、または、他の実施形態のいずれかに記載されているそのいずれかのサブグループについて定義されているように定義され得ることは明らかであろう。

【０１７４】

一実施形態において、本発明は、式（Ｉ）の化合物、ならびに薬学的に許容されるその付加塩および溶媒和物、または、他の実施形態のいずれかに記載されているそのいずれかのサブグループに関するが、式（Ｉ）の化合物は、式（Ｉ－ａ１）：

【化３４】



(I-a1)

の化合物に限定され、Ｒ３ａは、－ＮＨ２を示し；かつＲ４ａは、水素原子を示す。

【０１７５】

一実施形態において、本発明は、式（Ｉ）の化合物、ならびに薬学的に許容されるその付加塩および溶媒和物、または他の実施形態のいずれかに記載されているそのいずれかのサブグループに関するが、ここで、
Ｚは、－Ｘ－ＣＲ５ａＲ５ｂ－または－ＣＨ２ＣＨ２－を示す。

【０１７６】

一実施形態において、本発明は、式（Ｉ）の化合物、ならびに薬学的に許容されるその付加塩および溶媒和物、または他の実施形態のいずれかに記載されているそのいずれかのサ

ブグループに関するが、ここで、
Ｚは、－Ｘ－ＣＲ５ａＲ５ｂ－または－ＣＨ２ＣＨ２－を示し；
Ｒ５ｂは、水素原子を示す。
【０１７７】
一実施形態において、本発明は、式（Ｉ）の化合物、ならびに薬学的に許容されるその付加塩および溶媒和物、または他の実施形態のいずれかに記載されているそのいずれかのサブグループに関するが、ここで、
Ｒ５ｂは、水素原子を示す。
【０１７８】
一実施形態において、本発明は、式（Ｉ）の化合物、ならびに薬学的に許容されるその付加塩および溶媒和物、または他の実施形態のいずれかに記載されているそのいずれかのサブグループに関するが、ここで、
Ｚは、－Ｘ－ＣＲ５ａＲ５ｂ－または－ＣＨ２ＣＨ２－を示し；
Ｒ５ａおよびＲ５ｂは、水素原子を示し；
Ｘは、－Ｏ－を示す。
【０１７９】
一実施形態において、本発明は、式（Ｉ）の化合物、ならびに薬学的に許容されるその付加塩および溶媒和物、または他の実施形態のいずれかに記載されているそのいずれかのサブグループに関するが、ここで、
Ｚは、－Ｘ－ＣＲ５ａＲ５ｂ－または－ＣＨ２ＣＨ２－を示し；
Ｒ５ａおよびＲ５ｂは、水素原子を示し；
Ｘは、－Ｏ－を示し；
Ｈｅｔは、（ａ－１）を示す。
【０１８０】
一実施形態において、本発明は、式（Ｉ）の化合物、ならびに薬学的に許容されるその付加塩および溶媒和物、または他の実施形態のいずれかに記載されているそのいずれかのサブグループに関するが、ここで、
Ｚは、－Ｘ－ＣＲ５ａＲ５ｂ－または－ＣＨ２ＣＨ２－を示し；
Ｒ５ａおよびＲ５ｂは、水素原子を示し；
Ｘは、－Ｏ－を示し；
Ｈｅｔは、（ａ－１）を示し；
Ｒ３ａは、－ＮＲ７ａＲ７ｂを示し；
Ｒ７ａは、水素原子を示し；
Ｒ７ｂは、水素原子を示す。
【０１８１】
一実施形態において、本発明は、式（Ｉ）の化合物、ならびに薬学的に許容されるその付加塩および溶媒和物、または他の実施形態のいずれかに記載されているそのいずれかのサブグループに関するが、ここで、Ｘは、－Ｏ－を示す。
【０１８２】
一実施形態において、本発明は、式（Ｉ）の化合物、ならびに薬学的に許容されるその付加塩および溶媒和物、または他の実施形態のいずれかに記載されているそのいずれかのサブグループに関するが、ここで、
Ｈｅｔは、（ａ－１）を示し；
Ｒ３ａは、－ＮＲ７ａＲ７ｂを示し；
Ｒ７ａは、水素原子を示し；
Ｒ７ｂは、水素原子を示す。
【０１８３】
一実施形態において、本発明は、式（Ｉ）の化合物、ならびに薬学的に許容されるその付加塩および溶媒和物、または他の実施形態のいずれかに記載されているそのいずれかのサブグループに関するが、ここで、

Ｒ３ａ、Ｒ３ｄおよびｒ３ｅは、－ＮＲ７ａＲ７ｂを示し；
Ｒ７ａは、水素原子を示し；
Ｒ７ｂは、水素原子、Ｃ３～６シクロアルキル、またはＣ１～４アルキルを示す。
【０１８４】
一実施形態において、本発明は、式（Ｉ）の化合物、ならびに薬学的に許容されるその付加塩および溶媒和物、または他の実施形態のいずれかに記載されているそのいずれかのサブグループに関するが、ここで、
Ｒ３ａ、Ｒ３ｄおよびｒ３ｅは、－ＮＲ７ａＲ７ｂを示し；
Ｒ７ａは、水素原子を示し；
Ｒ７ｂは、水素原子を示す。
【０１８５】
一実施形態において、本発明は、式（Ｉ）の化合物、ならびに薬学的に許容されるその付加塩および溶媒和物、または他の実施形態のいずれかに記載されているそのいずれかのサブグループに関するが、ここで、Ｙは、－ＣＨ２－を示し；かつＺは、－ＣＨ２ＣＨ２－を示す。
【０１８６】
一実施形態において、本発明は、式（Ｉ）の化合物、ならびに薬学的に許容されるその付加塩および溶媒和物、または他の実施形態のいずれかに記載されているそのいずれかのサブグループに関するが、ここで、
Ｒ１は、水素原子を示し；Ｒ２は、水素原子を示し；
Ｙは、－ＣＨ２－を示し；
Ｚは、－ＣＨ２－、－ＣＨＲ５ｉ－、－Ｘ－ＣＲ５ａＲ５ｂ－、－ＣＲ５ｃ＝ＣＲ５ｄ－、－ＣＲ５ｅＲ５ｇ－ＣＲ５ｆＲ５ｈ－、－ＣＲ５ｃＲ５ｄ－ＣＲ５ｅＲ５ｇ－ＣＲ５ｆＲ５ｈ－、または－ＣＲ５ａＲ５ｂ－ＣＲ５ｃＲ５ｄ－ＣＲ５ｅＲ５ｇ－ＣＲ５ｆＲ５ｈ－を示し；
Ｒ５ａ、Ｒ５ｂ、Ｒ５ｃ、Ｒ５ｄ、Ｒ５ｅ、Ｒ５ｆ、Ｒ５ｇ、Ｒ５ｈ、およびＲ５ｉはそれぞれ独立して、水素原子またはＣ１～４アルキルを示し；
Ｘは、－Ｏ－を示し；
Ｈｅｔは、二環式芳香族ヘテロ環系（ａ－１）を示し；
Ｒ３ａは、ハロ、－ＮＲ７ａＲ７ｂ、または－Ｏ－Ｃ１～４アルキルを示し；
Ｒ７ａは、水素原子を示し；
Ｒ７ｂは、水素原子またはＣ１～４アルキルを示し；
Ｒ４ａは、水素原子を示し；
Ｑ１は、ＣＲ６ａを示し；
Ｑ２は、ＮまたはＣＲ６ｂを示し；
Ｒ６ａおよびＲ６ｂはそれぞれ独立して、水素原子またはハロゲンを示す。
【０１８７】
一実施形態において、本発明は、一般反応スキームに定義されている式（Ｉ）のサブグループに関する。
【０１８８】
一実施形態において、式（Ｉ）の化合物は、例示化合物のいずれか、
ならびに、その遊離塩基、薬学的に許容されるその付加塩および溶媒和物からなる群から選択される。
【０１８９】
上記の実施形態のあらゆる可能な組み合わせが、本発明の範囲に包含されると考えられる。
【０１９０】
調製方法
本節においては、他の全ての節と同様に文脈に別段の記載がない限り、式（Ｉ）への言及は、本明細書において定義されている全ての他のサブグループおよびその例も含む。
【０１９１】

式（Ｉ）の化合物のいくつかの典型的な例の一般的な調製を、以下および具体例において記載するが、それらは、市販されているか、または当業者に一般に用いられる標準的な合成方法によって調製される出発物質から一般に調製される。以下のスキームは単に本発明の例を示すものであって、本発明を決して限定するものではない。

【０１９２】

あるいは、本発明の化合物はまた、有機化学分野における当業者によって一般に用いられる標準的な合成方法と組み合わされた、以下の一般スキームの記載と類似した反応プロトコルによって調製され得る。

【０１９３】

スキームに記載の反応において、反応性官能基、例えば、ヒドロキシ着、アミノ基、またはカルボキシ基が最終生成物で望まれる場合、反応へのそれらの不必要な関与を避けるために、これらの反応性官能基を保護する必要がある場合があることを当業者は理解するであろう。従来の保護基を、標準的な実践に従って用いることが可能である。これは、具体例において例示される。

【０１９４】

スキームに記載の反応において、例えばＮａＨが反応に用いられる場合に、例えばN_2ガス雰囲気などの不活性雰囲気下で反応を行うことが望ましいか、または必要な場合があることを当業者は理解するであろう。

【０１９５】

反応後処理（例えばクエンチ、カラムクロマトグラフィー、抽出などの化学反応の生成物の単離および精製に必要とされる一連の操作を指す）の前に反応混合物を冷ます必要性があり得ることは当業者に明らかであろう。

【０１９６】

反応混合物を攪拌しながら加熱することで、反応による成果を高め得ることを当業者は理解するであろう。いくつかの反応においては、全体的な反応時間を短縮するために従来の加熱に代えてマイクロ波加熱を用いることができる。

【０１９７】

以下のスキームにおいて示されている化学反応は、別の順序で行われても所望の式（Ｉ）の化合物がもたらされ得ることを当業者は理解するであろう。

【０１９８】

下記スキームに示される中間体および化合物を、当業者によく知られた方法に従ってさらに官能化し得ることを当業者は理解するであろう。

【０１９９】

さらなる式（Ｉ）の化合物を、以下のスキームに記載されている同様の合成プロトコルを用いることによって調製可能であることを当業者は理解するであろう。

【０２００】

出発物質の１つが塩形態として利用可能である場合には、まず、塩を、例えばＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（ＤＩＰＥＡ）などの塩基で処理する必要があり得ることを当業者は理解するであろう。

【０２０１】

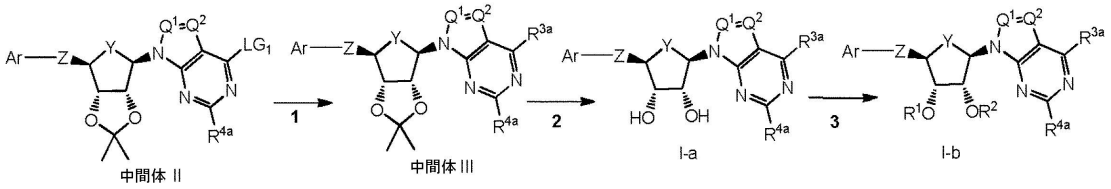
全ての可変要素は、他に指示がない限り、または文脈から明らかでない限り、上記のとおり定義される。

【０２０２】

スキーム１～９に記載される類似の化学（式中、Ｈｅｔは、（ａ－１）として示される）を、式（Ｉ）の化合物（式中、Ｈｅｔは、二環式芳香族ヘテロ環系（ａ－２）または（ａ－３）を示す）の作製にも適用し得ることを当業者は理解するであろう。さらに、この情報を、有機化学分野における当業者によって一般に用いられる標準的な合成方法と組み合わせて、さらなる式（Ｉ）の化合物（式中、Ｈｅｔは（ａ－２）または（ａ－３）を示す）を得ることができる。

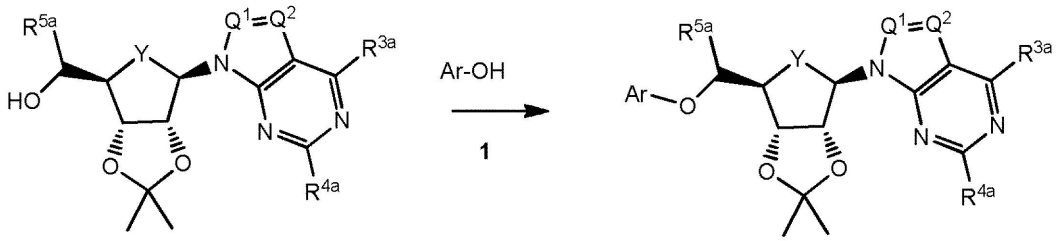
【０２０３】

一般的に、式（Ｉ）の化合物は、スキーム１に従って調製することができる。
一般的スキーム１
【化３５】

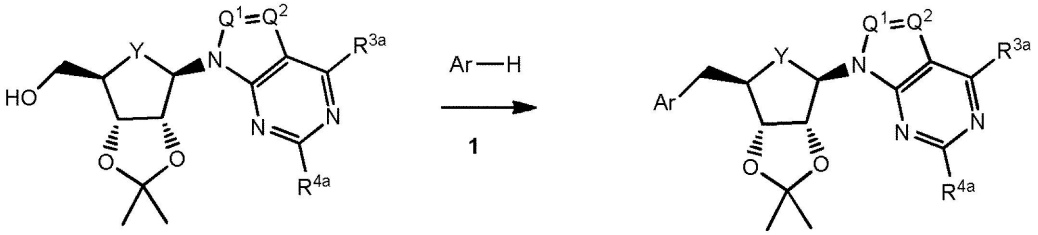


スキーム１において、「ＬＧ１」は、例えばハロゲンなどの好適な脱離基として定義される。スキーム１中の他の全ての可変要素は、本発明の範囲に従って定義される。
【０２０４】
スキーム１においては、以下の反応条件が一般に適用される。
１：Ｒ３ａの定義に応じた様々な反応条件：
１ａ：Ｒ３ａがハロゲンである場合、工程１をスキップすることができる；
１ｂ：Ｒ３ａがＮＲ７ａＲ７ｂである場合、典型的にマイクロ波条件下でまたは加熱用のオートクレーブ容器を用いて、例えば１００～１３０℃などの好適な温度で、例えば、Ｈ２Ｏ、ＭｅＯＨ、またはＥｔＯＨなどの好適な溶媒と共に、式ＨＮＲ７ａＲ７ｂの好適なアミンの存在下で。
１ｃ：Ｒ３ａが－Ｏ－Ｃ１～４アルキルである場合、好適な温度で、例えばテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）などの好適な溶媒中で、例えばＮａＨ、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（ｔＢｕＯＫ）などの好適な塩基と共に、好適なＨＯ－Ｃ１～４アルキルの存在下で。あるいは、例えばＨＣｌなどの好適な酸と共に、溶媒としての好適なＨＯ－Ｃ１～４アルキルの存在下で。
１ｄ：Ｒ３ａが水素原子である場合、水素化条件下：例えばメタノール（ＭｅＯＨ）、エタノール（ＥｔＯＨ）またはＴＨＦなどの好適な溶媒中で、例えばラネーＮｉ、Ｐｄ／Ｃ（例えば５重量％または１０重量％）またはＰｔ／Ｃ（例えば５重量％）などの触媒の存在下、Ｈ２ガス雰囲気下で。
１ｅ：Ｒ３ａがＣ１～４アルキルである場合、例えば１００℃などの好適な温度で、例えばジオキサン／Ｈ２Ｏ比５対１などの好適な溶媒混合物中で、例えば１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセンなどの好適な触媒および例えばＫ３ＰＯ４などの好適な塩基と共に、例えばメチルボロン酸などの好適なボロン酸またはエステルの存在下で。
【０２０５】
２：例えば室温などの好適な温度で、例えばＭｅＯＨなどの好適な溶媒と共に、例えばジオキサン中４ＭのＨＣｌまたはＭｅＯＨ中４ＭのＨＣｌなどの好適な酸の存在下で；あるいは例えば好適な温度でジクロロメタン（ＤＣＭ）中のトリフルオロ酢酸（ＴＦＡ）、または例えば室温などの好適な温度でＴＨＦおよび水中の酢酸などの好適な酸の存在下で。
【０２０６】
３：好適な温度で、ピリジンなどの好適な溶媒と共に、式（Ｃ１～４アルキルＣ＝Ｏ）２Ｏの好適な酸無水物の存在下で。Ｒ３ａがＮＨ２である場合、（Ｃ１～４アルキルＣ＝Ｏ）２ＯはＮＨ２と反応して、Ｎ（Ｃ１～４アルキルＣ＝Ｏ）２中間体を得ることができる。このような中間体は、マイクロ波条件下でまたは加熱用のオートクレーブ容器を用いて、例えば１００～１３０℃などの好適な温度で、例えばＭｅＯＨなどの好適な溶媒中で、目標生成物に転化され得る。反応は、ＨＣｌまたはＣ１～４アルキルＣＯ２Ｈなどの酸の存在から利益を得ることができる。
【０２０７】
スキーム１の出発物質は、市販されているか、あるいは当業者に自明の標準的な手段によって、または以下の一般的スキームに記載されるように調製することができる。
【０２０８】

一般的スキーム２ａ
一般に、式ＩＩＩ（式中、Ｚは、－Ｏ－ＣＨＲ５ａ－を示す）の中間体は、スキーム２ａに従って調製することができる。スキーム２ａ中の他の全ての可変要素は、本発明の範囲に従って定義される。当業者は、Ｒ３ａが、－ＮＨ２または－ＮＨＲ７ｂである場合、好適な保護基が必要であることを理解するであろう；
【化３６】



【０２０９】
スキーム２ａにおいては、以下の反応条件が一般に適用される。
１：光延反応：
１ａ：例えば室温などの好適な温度で、例えば無水ＴＨＦなどの好適な溶媒中で、ＰＰｈ３ポリマー担持、アゾジカルボン酸ジイソプロピル（ＤＩＡＤ）またはアゾジカルボン酸ジエチル（ＤＥＡＤ）またはアゾジカルボン酸ビス（１，１－ジメチルエチル）（ＤＢＡＤ）の存在下で。
１ｂ：例えば室温などの好適な温度で、例えば無水ＴＨＦなどの好適な溶媒中で、トリフェニルホスフィン（ＰＰｈ３）、ＤＩＡＤまたはＤＥＡＤの存在下で。
１ｃ：例えば８０℃などの好適な温度で、例えば無水トルエンなどの好適な溶媒中で、シアノメチレントリブチルホスホラン（ＣＭＢＰ）またはシアノメチレントリメチルホスホラン（ＣＭＭＰ）の存在下で。
【０２１０】
スキーム２ａの出発物質は、市販されているか、あるいは当業者に自明の標準的な手段によって、または以下の一般的スキームに記載されるように調製することができる。当業者は、Ｒ５ａがＣ１～４アルキルである場合、異なる異性体が、逆相高速液体クロマトグラフィー（ＲＰ－ＨＰＬＣ）または超臨界流体クロマトグラフィー（ＳＦＣ）を用いて互いに分離され得ることを理解するであろう。
【０２１１】
一般的スキーム２ｂ
一般に、式ＩＩＩ（式中、Ｚは、－Ｏ－ＣＨＲ５ａ－を示す）の中間体は、スキーム２ｂに従って調製することができる。スキーム２ｂ中の他の全ての可変要素は、本発明の範囲に従って定義される。当業者は、Ｒ３ａが、－ＮＨ２または－ＮＨＲ７ｂである場合、好適な保護基が必要であることを理解するであろう；
【化３７】



【０２１２】
スキーム２ｂにおいては、以下の反応条件が一般に適用される。
１：光延反応：

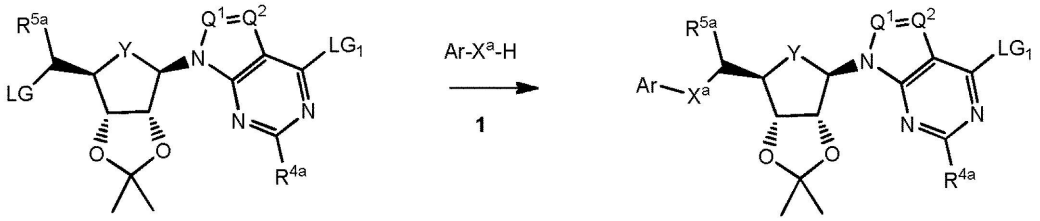
１ａ：例えば室温などの好適な温度で、例えば無水ＴＨＦなどの好適な溶媒中で、ＰＰｈ３ポリマー担持、アゾジカルボン酸ジイソプロピル（ＤＩＡＤ）またはアゾジカルボン酸ジエチル（ＤＥＡＤ）またはアゾジカルボン酸ビス（１，１－ジメチルエチル）（ＤＢＡＤ）の存在下で。
１ｂ：例えば室温などの好適な温度で、例えば無水ＴＨＦなどの好適な溶媒中で、トリフェニルホスフィン（ＰＰｈ３）、ＤＩＡＤまたはＤＥＡＤの存在下で。
１ｃ：例えば８０℃などの好適な温度で、例えば無水トルエンなどの好適な溶媒中で、シアノメチレントリブチルホスホラン（ＣＭＢＰ）またはシアノメチレントリメチルホスホラン（ＣＭＭＰ）の存在下で。

【０２１３】
スキーム２ｂの出発物質は、市販されているか、あるいは当業者に自明の標準的な手段によって、または以下の一般的スキームに記載されるように調製することができる。当業者は、Ｒ５ａがＣ１～４アルキルである場合、異なる異性体が、逆相高速液体クロマトグラフィー（ＲＰ－ＨＰＬＣ）または超臨界流体クロマトグラフィー（ＳＦＣ）を用いて互いに分離され得ることを理解するであろう。

【０２１４】
当業者は、スキーム２ｂはまた、類似の中間体（式中、Ｚは、－ＣＲ５ｅＲ５ｇ－ＣＲ５ｆＲ５ｈ－を示す）を調製するために使用され得ることを理解するであろう。

【０２１５】
一般的スキーム２ｃ
式ＩＩ（式中、Ｚは、－Ｘａ－ＣＨＲ５ａ－を示す）の中間体は、スキーム２ｃに従って調製することができる。スキーム２ｃにおいて、「Ｘａ」は、ＯまたはＳとして定義され；「ＬＧ」は、例えばハロゲン、メシラート（ＭｓＯ）およびトシラート（ＴｏｓＯ）、好ましくは、ＴｏｓＯなどの脱離基として定義される。「ＬＧ１」は、例えばハロゲンなどの脱離基として定義される。スキーム２ｃ中の他の全ての可変要素は、本発明の範囲に従って定義される。

【化３８】



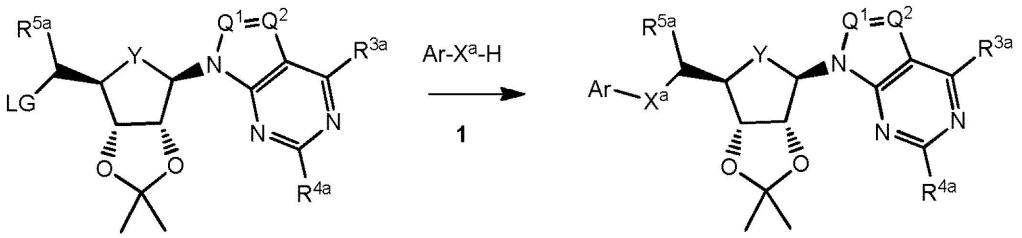
【０２１６】
スキーム２ｃにおいては、以下の反応条件が一般に適用される。
１：ＣＨ３ＣＮ、ＤＣＭまたはＮ，Ｎ－ジメチルアセトアミド（ＤＭＡ）などの好適な溶媒中で、例えばＫ２ＣＯ３、トリエチルアミン（Ｅｔ３Ｎ）またはＤＩＰＥＡなどの塩基の存在下で。

【０２１７】
スキーム２ｃの出発物質は、市販されているか、あるいは当業者に自明の標準的な手段によって、または以下の一般的スキームに記載されるように調製することができる。当業者は、Ｒ５ａがＣ１～４アルキルである場合、異なる異性体が、逆相高速液体クロマトグラフィー（ＲＰ－ＨＰＬＣ）または超臨界流体クロマトグラフィー（ＳＦＣ）を用いて互いに分離され得ることを理解するであろう。

【０２１８】
一般的スキーム２ｄ
式ＩＩＩ（式中、Ｚは、－Ｘａ－ＣＨＲ５ａ－を示す）の中間体は、スキーム２ｄに従って調製することができる。スキーム２ｄにおいて、「Ｘａ」は、ＯまたはＳとして定義される。「ＬＧ」は、例えばハロゲン、ＭｓＯまたはＴｏｓＯ、好ましくは、ＴｏｓＯなど

の脱離基として定義される。スキーム２ｄ中の他の全ての可変要素は、本発明の範囲に従って定義される。当業者は、Ｒ３ａが、－ＮＨ２または－ＮＨＲ７ｂである場合、好適な保護基が必要であることを理解するであろう。

【化３９】



【０２１９】

スキーム２ｄにおいては、以下の反応条件が一般に適用される。

１：ＣＨ３ＣＮ、ＤＣＭまたはＮ，Ｎ－ジメチルアセトアミド（ＤＭＡ）などの好適な溶媒中で、例えばＫ２ＣＯ３、Ｅｔ３ＮまたはＤＩＰＥＡなどの塩基の存在下で。

【０２２０】

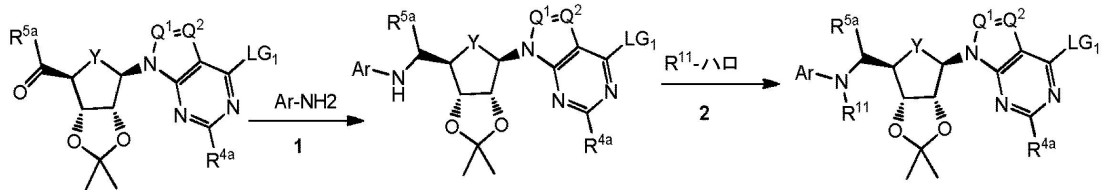
スキーム２ｄの出発物質は、市販されているか、あるいは当業者に自明の標準的な手段によって、または以下の一般的スキームに記載されるように調製することができる。当業者は、Ｒ５ａがＣ１～４アルキルである場合、異なる異性体が、逆相高速液体クロマトグラフィー（ＲＰ－ＨＰＬＣ）または超臨界流体クロマトグラフィー（ＳＦＣ）を用いて互いに分離され得ることを理解するであろう。

【０２２１】

一般的スキーム３

一般に、中間体（式中、Ｚは、－Ｘ－ＣＨＲ５ａ－を示し；かつＸは、－ＮＨ－または－ＮＲ１１－を示す）は、スキーム３に従って調製することができる。スキーム３において、「ＬＧ１」は、例えばハロゲンなどの脱離基として定義される。スキーム３中の他の全ての可変要素は、本発明の範囲に従って定義される。

【化４０】



【０２２２】

スキーム３においては、以下の反応条件が一般に適用される。

１：例えば室温などの好適な温度で、例えばＤＣＭなどの好適な溶媒と共に、例えばナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（ＮａＢＨ（ＡｃＯ）３）などの好適な還元試薬の存在下で；あるいは例えば室温から５０℃の間などの好適な温度で、例えばＭｅＯＨなどの好適な溶媒と共に、ＮａＢＨ３ＣＮの存在下で。

【０２２３】

２：例えば室温から５０℃などの好適な温度で、例えば無水ＴＨＦ、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）、ＤＭＡなどの好適な溶媒と共に、例えばＮａＨなどの好適な塩基の存在下で。

【０２２４】

スキーム３の出発物質は、市販されているか、あるいは当業者に自明の標準的な手段によって、または特定の実験部分に記載されるように調製することができる。当業者は、Ｒ５ａがＣ１～４アルキルである場合、異なる異性体が、逆相高速液体クロマトグラフィー（ＲＰ－ＨＰＬＣ）または超臨界流体クロマトグラフィー（ＳＦＣ）を用いて互いに分離さ

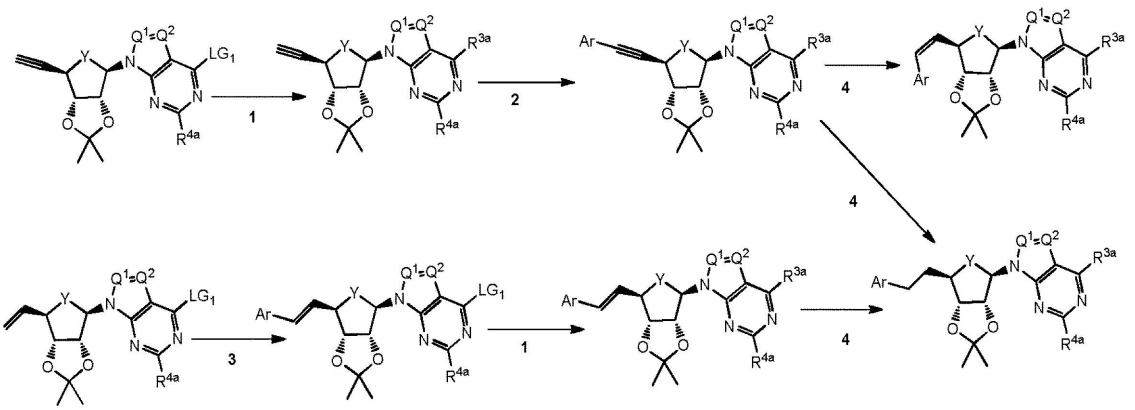
れ得ることを理解するであろう。

【０２２５】

一般的スキーム４

一般に、中間体（式中、Ｚは、－Ｃ≡Ｃ－、－ＣＨ＝ＣＨ－、または－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－を示す）は、スキーム４に従って調製することができる。スキーム４において、「ＬＧ$_1$」は、例えばハロゲンなどの脱離基として定義される。スキーム４中の他の全ての可変要素は、本発明の範囲に従って定義される。

【化４１】



【０２２６】

スキーム４においては、以下の反応条件が一般に適用される。

１：マイクロ波条件下でまたは加熱用のオートクレーブ容器を用いて、例えば１００～１３０℃などの好適な温度で、例えばＨ$_2$Ｏ、ＭｅＯＨ、またはＥｔＯＨなどの好適な溶媒と共に、ＨＮＲ’Ｒ’’またはＮａＯＲ’などの好適なアミンの存在下で。

【０２２７】

２：例えば８０℃などの好適な温度で、例えばトリエチルアミンなどの好適な塩基と共に、２－メチルテトラヒドロフランなどの好適な溶媒中で、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）ジクロリドおよびヨウ化銅（Ｉ）などの好適な触媒、好適な臭化Ａｒまたはヨウ化Ａｒの存在下で。

【０２２８】

３：例えば１００℃などの好適な温度で、例えばＤＩＰＥＡなどの好適な塩基および例えばＰｄ（ＯＡｃ）$_2$（酢酸パラジウム（ＩＩ））などのパラジウム触媒と共に、例えばＤＭＦなどの好適な溶媒中で、例えば塩化テトラエチルアンモニウム（Ｅｔ$_4$ＮＣｌ）などの好適な塩、好適な臭化Ａｒまたはヨウ化Ａｒの存在下で。

【０２２９】

４：例えばＭｅＯＨなどの好適な溶媒中で、Ｈ$_2$ガス雰囲気および例えばＰｄ／Ｃ（例えば５重量％または１０重量％）などの触媒の存在下で。

【０２３０】

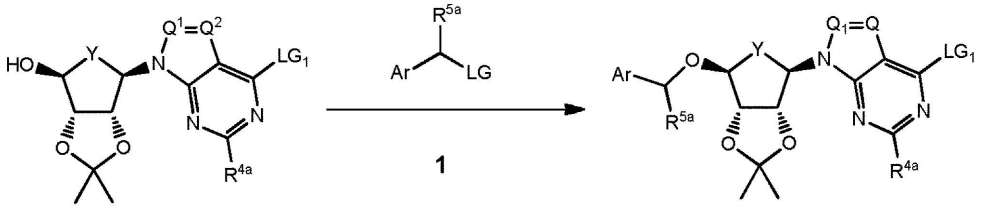
スキーム４の出発物質は、市販されているか、あるいは当業者に自明の標準的な手段によって、または特定の実験部分に記載されるように調製することができる。

【０２３１】

一般的スキーム５

一般に、中間体（式中、Ｚは、－ＣＨ$_2$Ｏ－を示す）は、スキーム５に従って調製することができる。スキーム５において、「ＬＧ$_1$」は、例えばハロゲンなどの脱離基として定義される。スキーム５中の他の全ての可変要素は、本発明の範囲に従って定義される。

【化４２】



【０２３２】

スキーム５においては、以下の反応条件が一般に適用される。

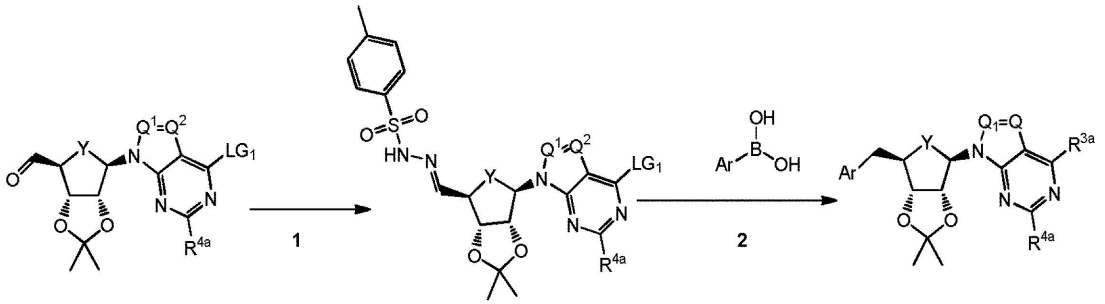
１：ＣＨ３ＣＮ、ＤＣＭまたはＮ，Ｎ－ジメチルアセトアミド（ＤＭＡ）などの好適な溶媒中で、例えばＫ２ＣＯ３、Ｅｔ３ＮまたはＤＩＰＥＡなどの塩基の存在下で。

【０２３３】

一般的スキーム６

一般に、中間体（式中、Ｚは、－ＣＨ２－を示す）は、スキーム６に従って調製することができる。スキーム６において、「ＬＧ１」は、例えばハロゲンなどの脱離基として定義される。スキーム６中の他の全ての可変要素は、本発明の範囲に従って定義される。

【化４３】



【０２３４】

スキーム６においては、以下の反応条件が一般に適用される。

１：室温などの好適な温度で、例えば、ＭｅＯＨ、ＥｔＯＨ、またはＤＣＭなどの好適な溶媒と共に、トシルヒドラジドの存在下で。

【０２３５】

２：９０℃などの好適な温度で、例えば、１，４－ジオキサンなどの好適な溶媒と共に、Ｋ２ＣＯ３、Ｎａ２ＣＯ３、Ｃｓ２ＣＯ３などの好適な塩基と共に、ボロン酸の存在下で。

【０２３６】

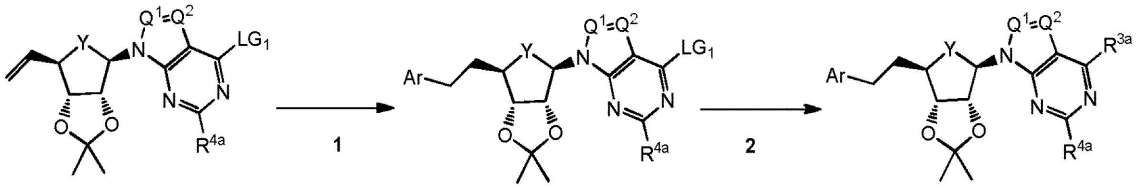
スキーム６の出発物質は、市販されているか、あるいは当業者に自明の標準的な手段によって、または特定の実験部分に記載されるように調製することができる。

【０２３７】

一般的スキーム７

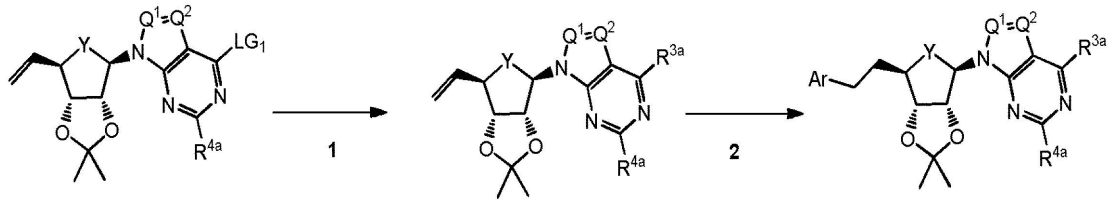
一般に、中間体（式中、Ｚは、－ＣＨ２－ＣＨ２－を示す）は、スキーム７に従って調製することができる。スキーム７において、「ＬＧ１」は、例えばハロゲンなどの脱離基として定義される。スキーム７中の他の全ての可変要素は、本発明の範囲に従って定義される。

【化４４】



【０２３８】
スキーム７においては、以下の反応条件が一般に適用される。
１：室温から還流温度の間および１～３時間の反応時間で、窒素雰囲気下で、アルケン前駆体およびＴＨＦ中０．５Ｍの９－ボラビシクロ（３．３．１）ノナン（９－ＢＢＮ）溶液の存在下での第１の工程において。５０℃から還流温度の間の好適な温度および１～３時間の好適な反応時間で、例えばＴＨＦおよび水のような好適な溶媒混合物中で、例えば、好適な臭化Ａｒまたはヨウ化Ａｒ、および例えば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）のような好適な触媒の存在下で、および例えばリン酸三カリウムのような好適な塩基の存在下での第２の工程において。
【０２３９】
２：Ｒ３ａの定義に応じた様々な反応条件：
２ａ：Ｒ３ａがハロゲンである場合、工程１をスキップすることができる；
２ｂ：Ｒ３ａがＮＲ７ａＲ７ｂである場合、典型的にマイクロ波条件下でまたは加熱用のオートクレーブ容器を用いて、例えば１００～１３０℃などの好適な温度で、例えば、Ｈ２Ｏ、ＭｅＯＨ、またはＥｔＯＨなどの好適な溶媒と共に、式ＨＮＲ７ａＲ７ｂの好適なアミンの存在下で。
２ｃ：Ｒ３ａが－Ｏ－Ｃ１～４アルキルである場合、好適な温度で、例えばテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）などの好適な溶媒中で、例えばＮａＨ、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（ｔＢｕＯＫ）などの好適な塩基と共に、好適なＨＯ－Ｃ１～４アルキルの存在下で。あるいは、例えばＨＣｌなどの好適な酸と共に、溶媒としての好適なＨＯ－Ｃ１～４アルキルの存在下で。
２ｄ：Ｒ３ａが水素原子である場合、水素化条件下：例えばメタノール（ＭｅＯＨ）、エタノール（ＥｔＯＨ）またはＴＨＦなどの好適な溶媒中で、例えばラネーＮｉ、Ｐｄ／Ｃ（例えば５重量％または１０重量％）またはＰｔ／Ｃ（例えば５重量％）などの触媒の存在下、Ｈ２ガス雰囲気下で。
２ｅ：Ｒ３ａがＣ１～４アルキルである場合、例えば１００℃などの好適な温度で、例えばジオキサン／Ｈ２Ｏ比５対１などの好適な溶媒混合物中で、例えば１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセンなどの好適な触媒および例えばＫ３ＰＯ４などの好適な塩基と共に、例えばメチルボロン酸などの好適なボロン酸またはエステルの存在下で。
【０２４０】
スキーム７の出発物質は、市販されているか、あるいは当業者に自明の標準的な手段によって、または特定の実験部分に記載されるように調製することができる。
【０２４１】
一般的スキーム８
一般に、中間体（式中、Ｚは、－ＣＨ２－ＣＨ２－を示す）は、スキーム８に従って調製することができる。スキーム８において、「ＬＧ１」は、例えばハロゲンなどの脱離基として定義される。スキーム８中の他の全ての可変要素は、本発明の範囲に従って定義される。

【化４５】



【０２４２】

スキーム８においては、以下の反応条件が一般に適用される。

１：Ｒ３ａの定義に応じた様々な反応条件：

１ａ：Ｒ３ａがハロゲンである場合、工程１をスキップすることができる；

１ｂ：Ｒ３ａがＮＲ７ａＲ７ｂである場合、典型的にマイクロ波条件下でまたは加熱用のオートクレーブ容器を用いて、例えば１００～１３０℃などの好適な温度で、例えば、Ｈ２Ｏ、ＭｅＯＨ、またはＥｔＯＨなどの好適な溶媒と共に、式ＨＮＲ７ａＲ７ｂの好適なアミンの存在下で。

１ｃ：Ｒ３ａが－Ｏ－Ｃ１～４アルキルである場合、好適な温度で、例えばテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）などの好適な溶媒中で、例えばＮａＨ、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（ｔＢｕＯＫ）などの好適な塩基と共に、好適なＨＯ－Ｃ１～４アルキルの存在下で。あるいは、溶媒として適切なＨＯ－Ｃ１～４アルキルの存在下、例えばＨＣｌなどの適切な酸を用いて。

１ｄ：Ｒ３ａが水素原子である場合、水素化条件下：Ｈ２ガス雰囲気、例えばラネーＮｉ、Ｐｄ／Ｃ（例えば５重量％もしくは１０重量％）またはＰｔ／Ｃ（例えば５重量％）などの触媒の存在下、例えばメタノール（ＭｅＯＨ）、エタノール（ＥｔＯＨ）またはテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）などの適切な溶媒中で。

１ｅ：Ｒ３ａがＣ１～４アルキルである場合、例えば１００℃などの好適な温度で、例えばジオキサン／Ｈ２Ｏ比５対１などの好適な溶媒混合物中で、例えば１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセンなどの好適な触媒および例えばＫ３ＰＯ４などの好適な塩基と共に、例えばメチルボロン酸などの好適なボロン酸またはエステルの存在下で。

【０２４３】

２：室温から還流温度の間および１～３時間の反応時間で、窒素雰囲気下で、アルケン前駆体およびＴＨＦ中０．５Ｍの９－ＢＢＮ溶液の存在下での第１の工程において。５０℃から還流温度の間の好適な温度および１～３時間の好適な反応時間で、例えばＴＨＦおよび水のような好適な溶媒混合物中で、好適な臭化Ａｒまたはヨウ化Ａｒ、および例えば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）のような好適な触媒の存在下で、および例えばリン酸三カリウムのような好適な塩基の存在下での第２の工程において。

【０２４４】

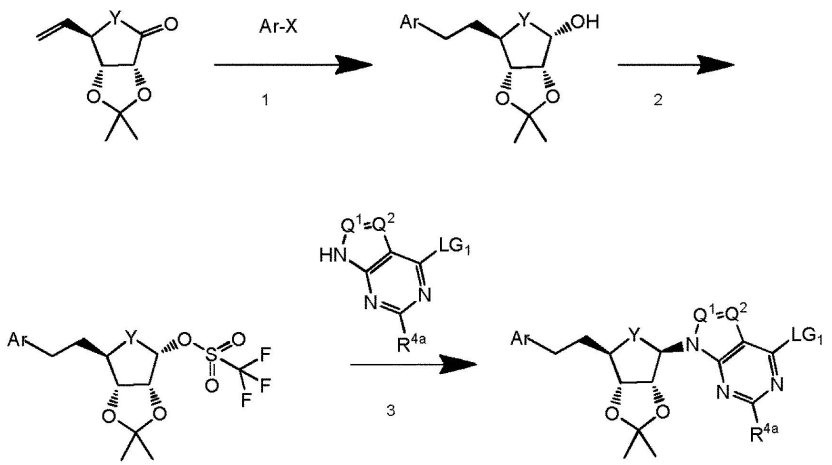
スキーム８の出発物質は、市販されているか、あるいは当業者に自明の標準的な手段によって、または特定の実験部分に記載されるように調製することができる。

【０２４５】

一般的スキーム９

一般に、スキーム９に示されるような中間体（式中、Ｚは、－ＣＨ２－ＣＨ２－を示す）は、スキーム９に従って調製することができる。スキーム９において、「ＬＧ１」は、例えばハロゲンなどの脱離基として定義される。スキーム９中の他の全ての可変要素は、本発明の範囲に従って定義される

【化４６】



【０２４６】
１：室温から還流温度の間および１～３時間の反応時間で、窒素雰囲気下で、アルケン前駆体およびＴＨＦ中０．５Ｍの９－ＢＢＮ溶液の存在下での第１の工程において。５０℃から還流温度の間の好適な温度および１～３時間の好適な反応時間で、例えばＴＨＦおよび水のような好適な溶媒混合物中で、例えば、好適な臭化Ａｒまたはヨウ化Ａｒ（Ｘが、それぞれＢｒまたはＩである）、および例えば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）のような好適な触媒の存在下で、および例えばリン酸三カリウムのような好適な塩基の存在下での第２の工程において。
【０２４７】
２：N_2ガスの不活性雰囲気下で、例えば０℃のような好適な温度で、例えばＤＣＭのような好適な溶媒中で、トリフルオロメタンスルホン酸無水物および例えばピリジンのような好適な塩基の存在下で。
【０２４８】
３：N_2ガスの不活性雰囲気下で、例えば室温のような好適な温度で、例えばＤＭＦのような好適な溶媒中で、例えばCs_2CO_3のような好適な塩基の存在下で。
【０２４９】
スキーム９の出発物質は、市販されているか、あるいは当業者に自明の標準的な手段によって、または特定の実験部分に記載されるように調製することができる。
【０２５０】
これらの全ての調製で、反応生成物を反応媒体から単離してもよく、また必要に応じて、例えば、抽出、結晶化、トリチュレーションおよびクロマトグラフィーなどの当技術分野で一般に知られている方法に従って、さらに精製してもよい。
【０２５１】
キラル的に純粋な形態の式（Ｉ）の化合物は、化合物の好ましい群を形成する。したがって、キラル的に純粋な形態の中間体およびその塩形態は、キラル的に純粋な式（Ｉ）の化合物の調製に特に有用である。中間体のエナンチオマー混合物も、対応する配置を有する式（Ｉ）の化合物の調製に有用である。
【０２５２】
薬理
本発明の化合物がＰＲＭＴ５活性を阻害することが判明している。
【０２５３】
特に、本発明の化合物は、ＰＲＭＴ５酵素に結合し、天然基質ＳＡＭ（Ｓ－アデノシル－Ｌ－メチオニン）と競合して、このような酵素を阻害する。
【０２５４】
したがって、本発明による化合物またはその医薬組成物は、血液疾患、代謝異常、自己免

疫疾患、癌、炎症性疾患、心臓血管疾患、神経変性疾患、膵臓炎、多臓器不全、腎臓病、血小板凝集、精子運動性、移植拒絶反応、移植片拒絶、肺損傷などの疾患の治療または予防、特に治療に有用であり得ると予想される。

【０２５５】

特に、本発明の化合物またはその医薬組成物は、アレルギー、喘息、造血器癌、肺癌、前立腺癌、メラノーマ、代謝異常、糖尿病、肥満、血液疾患、鎌状赤血球貧血などの疾患の治療または予防、特に治療に有用であり得る。

【０２５６】

本発明による化合物またはその医薬組成物は、自己免疫疾患、癌、良性新生物、または炎症性疾患などの増殖性疾患などの疾患の治療または予防、特に治療に有用であり得る。

【０２５７】

本発明による化合物またはその医薬組成物は、糖尿病、肥満を含む代謝異常；癌、造血器癌、肺癌、前立腺癌、メラノーマ、または膵臓癌を含む増殖性疾患；血液疾患；異常ヘモグロビン症；鎌状赤血球貧血；βサラセミア、炎症性疾患、および自己免疫疾患、例えば、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、シェーグレン症候群、下痢、胃食道逆流性疾患などの疾患の治療または予防、特に治療に有用であり得る。

【０２５８】

いくつかの実施形態において、提供される化合物によるＰＲＭＴ５の阻害は以下の非限定的な癌の一覧の治療または予防、特に治療に有用であり得る：乳癌、肺癌、食道癌、膀胱癌、造血器癌、リンパ腫、髄芽腫、直腸腺癌、結腸腺癌、胃癌、膵癌、肝癌、腺様嚢胞癌、肺腺癌、頭頸部扁平上皮癌、脳腫瘍、肝細胞癌、腎細胞癌、メラノーマ、乏突起膠腫、卵巣明細胞癌、および卵巣漿液性嚢胞腺腫。

【０２５９】

治療または予防され得る代謝異常、特に治療され得る代謝異常の例としては、糖尿病または肥満が挙げられるが、これらに限定されない。

【０２６０】

治療または予防され得る血液疾患、特に治療され得る血液疾患の例としては、鎌状赤血球症またはβサラセミアなどの異常ヘモグロビン症が挙げられるが、これらに限定されない。

【０２６１】

治療または予防され得る癌、特に治療され得る癌の例としては、聴神経腫、腺癌、副腎癌、肛門癌、血管肉腫（例えば、リンパ管肉腫、リンパ管内皮肉腫、血管肉腫）、虫垂癌、良性単クローン性免疫グロブリン血症、胆道癌（例えば、胆管癌）、膀胱癌、乳癌（例えば、乳腺癌、乳頭癌、乳房癌、乳腺髄様癌）、脳腫瘍（例えば、髄膜腫；神経膠腫、例えば、星状細胞腫；乏突起膠腫、髄芽腫）、気管支癌、カルチノイド腫瘍、子宮頸癌（例えば、子宮頚部腺癌）、脊索腫、絨毛癌、頭蓋咽頭腫、大腸癌（例えば、結腸癌、直腸癌、結腸直腸腺癌）、上皮癌、上衣腫、内皮肉腫（例えば、カポジ肉腫、多発性特発性出血性肉腫）、子宮内膜癌（例えば、子宮癌、子宮肉腫）、食道癌（例えば、食道腺癌、バレット腺癌）、ユーイング肉腫、眼癌（例えば、眼内黒色腫、網膜芽細胞腫）、身近な過好酸球増加症、胆嚢癌、胃癌（例えば、胃腺癌）、消化管間質腫瘍（ＧＩＳＴ）、頭頸部癌（例えば、頭頸部扁平上皮癌）、口腔癌（例えば、口腔扁平上皮癌（ＯＳＣＣ）、咽喉癌（例えば、咽頭癌、喉頭癌、鼻咽頭癌、口腔咽頭癌））、

造血器癌（例えば、急性リンパ性白血病（ＡＬＬ）（例えば、Ｂ細胞ＡＬＬ、Ｔ細胞ＡＬＬ）、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）（例えば、Ｂ細胞ＡＭＬ、Ｔ細胞ＡＭＬ）、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）（例えば、Ｂ細胞ＣＭＬ、Ｔ細胞ＣＭＬ）および、慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）（例えば、Ｂ細胞ＣＬＬ、Ｔ細胞ＣＬＬ）などの白血病；ホジキンリンパ腫（ＨＬ）（例えば、Ｂ細胞ＨＬ、Ｔ細胞ＨＬ）、および非ホジキンリンパ腫（ＮＨＬ）（例えば、びまん性大細胞型リンパ腫（ＤＬＣＬ）（例えば、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ））、濾胞性リンパ腫、慢性リンパ性白血病／小リンパ球性リンパ腫（ＣＬＬ／ＳＬＬ）、マントル細胞リンパ腫（ＭＣＬ）、辺縁帯Ｂ細胞リンパ腫（例えば、粘膜関連リンパ組織（ＭＡＬＴ）リンパ腫、節性辺縁帯Ｂ細胞リンパ腫、脾性辺縁帯Ｂ細

胞リンパ腫）、縦隔原発Ｂ細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、リンパ形質細胞性リンパ腫（すなわち、「ワルデンシュトレーム型マクログロブリン血症」）、免疫芽球性大細胞型リンパ腫、有毛細胞白血病（ＨＣＬ）、前駆Ｂリンパ芽球性リンパ腫および原発性中枢神経系（ＣＮＳ）リンパ腫；ならびに前駆Ｔリンパ芽球性リンパ腫／白血病、末梢Ｔ細胞リンパ腫（ＰＴＣＬ）（例えば、皮膚Ｔ細胞リンパ腫（ＣＴＣＬ）など（例えば、菌状息肉腫、セザリー症候群）、血管免疫芽球性Ｔ細胞リンパ腫、節外性ナチュラルキラーＴ細胞リンパ腫、腸症型Ｔ細胞リンパ腫、皮下脂肪膵炎様Ｔ細胞リンパ腫、未分化大細胞リンパ腫）などのＴ細胞ＮＨＬなどのリンパ腫；上記の１種以上の白血病／リンパ腫の混合；ならびに多発性骨髄腫（ＭＭ））、重鎖病（例えば、アルファ鎖病、ガンマ鎖病、ミュー鎖病）、血管芽細胞種、炎症性筋線維芽細胞性腫瘍、免疫球性アミロイドーシス、腎臓癌（例えば、腎芽腫（別名　ウィルムス腫瘍）、腎細胞癌）、肝臓癌（例えば、肝細胞癌（ＨＣＣ）、悪性ヘパトーマ）、肺癌（例えば、気管支癌、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）、扁平上皮肺癌（ＳＬＣ）、肺腺癌、ルイス肺癌、肺神経内分泌腫瘍：典型的なカルチノイド、非定型カルチノイド、小細胞肺癌（ＳＣＬＣ）、および大細胞神経内分泌癌）、平滑筋肉腫（ＬＭＳ）、肥満細胞症（例えば、全身性肥満細胞症）、骨髄異形成症候群（ＭＤＳ）、中皮腫、骨髄増殖性疾患（ＭＰＤ）（例えば、真性赤血球増加症（ＰＶ）、必須血小板増加症（ＥＴ）、原発性骨髄線維症（ＡＭＭ）（別名　骨髄線維症（ＭＦ））、慢性特発性骨髄線維症、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、慢性好中球性白血病（ＣＮＬ）、好酸球増加症候群（ＨＥＳ））、神経芽細胞種、神経線維腫（例えば、神経線維腫症（ＮＦ）１型または２型、神経鞘腫症）、神経内分泌癌（例えば、胃腸膵管系神経内分泌腫瘍（ＧＥＰ－ＮＥＴ）、カルチノイド腫瘍）、骨肉腫、卵巣癌（例えば、嚢胞腺癌、卵巣胚性癌、卵巣腺癌）、乳頭腺癌、膵臓癌（例えば、膵臓腺癌、膵管内乳頭粘液性腫瘍（ＩＰＭＮ）、膵島細胞腫瘍）、陰茎癌（例えば、陰茎および陰嚢のページェット病）、松果体腫、原始神経外胚葉性腫瘍（ＰＮＴ）、前立腺癌（例えば、前立腺腺癌）、直腸癌、横紋筋肉腫、唾液腺癌、皮膚癌（例えば、扁平上皮癌（ＳＣＣ）、角化棘細胞種（ＫＡ）、メラノーマ、基底細胞癌（ＢＣＣ））、小腸癌（例えば、虫垂体癌）、軟部肉腫（例えば、悪性線維組織球腫（ＭＦＨ）、脂肪肉腫、悪性末梢神経鞘腫瘍（ＭＰＮＳＴ）、軟骨肉腫、線維肉腫、粘液肉腫）、脂腺癌、汗腺癌、滑液腫瘍、精巣癌（例えば、精上皮腫、精巣胚性癌）甲状腺癌（例えば、甲状腺の乳頭癌、甲状腺乳頭癌（ＰＴＣ）、甲状腺髄様癌）、尿道癌、膣癌、および外陰癌（例えば、外陰部のページェット病）が挙げられるが、これらに限定されない。

【０２６２】

治療または予防され得る神経変性疾患、特に治療され得る神経変性疾患の例としては、運動ニューロン疾患、進行性核上麻痺、皮質基底膜変性、ピック病、アルツハイマー病、ＡＩＤＳ関連認知症、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、網膜色素変性、脊髄筋萎縮症、および小脳変性が挙げられるが、これらに限定されない。

【０２６３】

治療または予防され得る心臓血管疾患、特に治療され得る心臓血管疾患の例としては、心臓肥大、再狭窄、アテローム性動脈硬化症、および糸球体腎炎が挙げられるが、これらに限定されない。

【０２６４】

治療または予防され得る炎症性疾患、特に治療され得る炎症性疾患の例としては、座瘡、貧血（例えば、再生不良性貧血、溶血性自己免疫性貧血）、鼻炎、喘息、動脈炎（例えば、多発性動脈炎、側頭動脈炎、結節性動脈周囲炎、高安動脈炎）、関節炎（例えば、結晶性関節炎、変形性関節炎、乾癬性関節炎、痛風性関節炎、反応性関節炎、関節リウマチ、およびライター関節炎）、上気道疾患、強直性脊椎炎、アミローシス、筋萎縮性側索硬化症、自己免疫疾患、アレルギーおよびアレルギー反応、アテローム性動脈硬化症、気管支炎、滑液包炎、慢性前立腺炎、結膜炎、シャーガス病、慢性閉塞性肺炎、憩室炎、皮膚筋炎、糖尿病（例えば、１型糖尿病、２型糖尿病）、皮膚疾患（例えば、乾癬、湿疹、過敏反応性湿疹、熱傷、皮膚炎、掻痒症（掻痒））、子宮内膜症、ギラン・バレー症候群、感

染症、虚血性心疾患、川崎病、糸球体腎炎、歯肉炎、過敏症、頭痛（例えば、片頭痛、緊張性頭痛）、イレウス（例えば、術後イレウス、および敗血症におけるイレウス）、特発性血小板減少性紫斑病、間質性膀胱炎（疼痛性膀胱症候群）、胃腸障害（例えば、消化性潰瘍、局所性腸炎、憩室炎、胃腸出血、好酸球性消化管疾患（例えば、好酸球性食道炎、好酸球性胃炎、好酸球性胃腸炎、好酸球性大腸炎）、胃炎、下痢、胃食道逆流性疾患（ＧＯＲＤ、またはそのシノニムＧＥＲＤ）、炎症性腸疾患（ＩＢＤ）（例えば、クローン病、潰瘍性大腸炎、コラーゲン蓄積大腸炎、リンパ球性大腸炎、虚血性大腸炎、空置大腸炎、ベーチェット症候群、不確定大腸炎）および炎症性腸症候群（ＩＢＳ）から選択される）、ループス、限局性強皮症、重症筋無力症、心筋虚血、多発性硬化症、ネフローゼ症候群、尋常性天疱瘡、悪性貧血、消化性潰瘍、多発性筋炎、原発性胆汁性肝硬変、脳疾患関連神経炎症（例えば、パーキンソン病、ハンチントン病、およびアルツハイマー病）、前立腺炎、頭蓋照射傷害関連慢性炎症、骨盤内炎症性疾患、再潅流傷害、限局性腸炎、リウマチ熱、全身性エリテマトーデス、強皮症、強皮症、サルコイドーシス、脊椎関節症、シェーグレン症候群、甲状腺炎、移植拒絶反応、腱炎、外傷または傷害（例えば、凍傷、化学的刺激物質、毒素、瘢痕、熱傷、身体的傷害）、血管炎、白斑およびウェゲナー肉芽腫症が挙げられるが、これらに限定されない。

【０２６５】

特に、炎症性疾患は、急性炎症性疾患（例えば、例えば、感染から生じる炎症）である。特に、炎症性疾患は、慢性炎症性疾患（例えば、喘息、関節炎および炎症性腸疾患から生じる状態）である。本化合物はまた、外傷および非炎症性筋痛に関連する炎症の治療に有用であり得る。本化合物はまた、癌に関連する炎症の治療に有用であり得る。

【０２６６】

治療または予防され得る自己免疫疾患、特に治療され得る自己免疫疾患の例としては、関節炎（関節リウマチ、脊椎関節炎、痛風性関節炎、変形性関節炎、全身性エリテマトーデス、シェーグレン症候群などの変性性関節疾患、強直性脊椎炎、未分化脊椎炎、ベーチェット病、溶血性自己免疫貧血、筋萎縮性側索硬化症、アミロージス、多発性硬化症、急性疼痛、乾癬、および若年性関節炎）、喘息、アテローム性動脈硬化症、骨粗しょう症、気管支炎、腱炎、皮膚疾患（例えば、乾癬、湿疹、過敏反応性湿疹、熱傷、皮膚炎、掻痒症（掻痒））、遺尿症、好酸球性疾患、胃腸障害（例えば、消化性潰瘍、局所性腸炎、憩室炎、胃腸出血、好酸球性消化管疾患（例えば、好酸球性食道炎、好酸球性胃炎、好酸球性胃腸炎、好酸球性大腸炎）、胃炎、下痢、胃食道逆流性疾患（ＧＯＲＤ、またはそのシノニムＧＥＲＤ）、炎症性腸疾患（ＩＢＤ）（例えば、クローン病、潰瘍性大腸炎、コラーゲン蓄積大腸炎、リンパ球性大腸炎、虚血性大腸炎、空置大腸炎、ベーチェット症候群、不確定大腸炎）および炎症性腸症候群（ＩＢＳ）から選択される）、そして、胃運動促進薬によって改善される障害（例えば、イレウス、術後イレウス、および胚血症におけるイレウス；胃食道逆流性疾患（ＧＯＲＤ、またはそのシノニムＧＥＲＤ）；好酸球性食道炎、糖尿病性胃不全症などの胃不全症；食物不耐性および食物アレルギー、ならびに非潰瘍性消化不良（ＮＵＤ）および非心臓性胸痛（ＮＣＣＰ、肋軟骨炎を含む）などの他の機能性腸疾患）が挙げられるが、これらに限定されない。

【０２６７】

特定の実施形態では、提供される化合物は、体細胞を幹細胞に再プログラミングするなどの、体細胞再プログラミングにおいて有用であり得る。特定の実施形態では、提供される化合物は、生殖細胞の発生において有用であり得、したがって、生殖技術および再生医療の分野において有用であると想定される。

【０２６８】

治療または予防され得る他の疾患、特に治療され得る他の疾患としては、虚血傷害関連心筋梗塞、免疫学的疾患、脳卒中、不整脈、毒素誘発性またはアルコール関連肝疾患、アスピリン感受性副鼻腔炎、嚢胞性線維症、癌疼痛、ならびに血液学的疾患、例えば慢性貧血および再生不良性貧血が挙げられるが、これらに限定されない。

【０２６９】

本発明の化合物は、放射線療法および化学療法のために腫瘍細胞を増感する際の治療用途もあり得る。

【０２７０】

したがって、本発明の化合物は、「放射線増感剤」および／もしくは「化学増感剤」として使用されてもよく、または別の「放射線増感剤」および／もしくは「化学増感剤」と組み合わせて与えられ得る。

【０２７１】

本明細書で使用する場合、「放射線増感剤」という用語は、動物に治療有効量で投与されて、電離放射線に対する細胞の感受性を高め、かつ／または、電離放射線で治療可能な疾患の治療を促進させる分子、好ましくは低分子量分子と定義される。

【０２７２】

本明細書で使用する場合、「化学増感剤」という用語は、動物に治療的有効量で投与されて、化学療法に対する細胞の感受性を高め、かつ／または、化学療法で治療可能な疾患の治療を促進させる分子、好ましくは低分子量分子と定義される。

【０２７３】

例えば、酸素を擬態するか、または低酸素下で生体内還元剤のようにふるまう低酸素細胞増感剤（例えば、２－ニトロイミダゾール化合物およびベンゾトリアジンジオキシド化合物）；非低酸素細胞増感剤（例えば、ハロゲン化ピリミジン）は、ＤＮＡ塩基の類似物であることが可能であり、癌細胞のＤＮＡに優先的に組み込まれ、これにより、放射線によるＤＮＡ分子の切断が促進され、かつ／または、正常なＤＮＡ修復メカニズムを阻止されるなど、放射線増感剤の作用機構に関するメカニズムがいくつか文献において示唆されてきており、また、疾患の治療における放射線増感剤に関して、様々な他の潜在的な作用メカニズムの仮説が立てられている。

【０２７４】

多くの癌治療プロトコルは、現在、放射線増感剤をＸ線の照射と併用している。Ｘ線により活性化される放射線増感剤の例としては、以下のものが挙げられるが、これらに限定されない：メトロニダゾール、ミソニダゾール、デスメチルミソニダゾール、ピモニダゾール、エタニダゾール、ニモラゾール、マイトマイシンＣ、ＲＳＵ１０６９、ＳＲ４２３３、ＥＯ９、ＲＢ６１４５、ニコチンアミド、５－ブロモデオキシウリジン（ＢＵｄＲ）、５－ヨードデオキシウリジン（ＩＵｄＲ）、ブロモデオキシシチジン、フルオロデオキシウリジン（ＦｕｄＲ）、ヒドロキシウレア、シスプラチン、ならびにこれらの治療的に有効なアナログおよび誘導体。

【０２７５】

癌の光線力学療法（ＰＤＴ）では、増感剤の放射線アクチベーターとして可視光が利用される。光線力学的放射線増感剤の例としては、以下のものが挙げられるが、これらに限定されない：ヘマトポルフィリン誘導体、フォトフリン、ベンゾポルフィリン誘導体、スズエチオポルフィン、フェオボルビド－ａ、バクテリオクロロフィル－ａ、ナフタロシアニン、フタロシアニン、亜鉛フタロシアニン、ならびに、これらの治療的に有効なアナログおよび誘導体。

【０２７６】

放射線増感剤は、治療有効量の１種以上の他の化合物、例えば、限定はされないが、標的細胞への放射線増感剤の組み込みを促進させる化合物、標的細胞に対する治療薬、栄養分および／もしくは酸素の流れを制御する化合物、追加の放射線と共に、もしくは追加の放射線なしで腫瘍に作用する化学療法薬、または、癌もしくは他の疾患を治療するための他の治療的に有効な化合物と共に投与することができる。

【０２７７】

化学増感剤は、治療有効量の１種以上の他の化合物、例えば、限定はされないが、標的細胞に対する化学増感剤の組み込みを促進させる化合物、標的細胞に対する治療薬、栄養分および／もしくは酸素の流れを制御する化合物、腫瘍に作用する化学療法薬、または癌もしくは他の疾患を治療するための他の治療的に有効な化合物と共に投与することができる

。カルシウムアンタゴニスト、例えばベラパミルは、一般に認められている化学療法薬に耐性である腫瘍細胞において化学療法感受性を確立させ、かつ薬物感受性悪性腫瘍におけるこのような化合物の効力を増強させるために、抗新生物剤との組み合わせにおいて有用性が見出されている。

【０２７８】

発明の化合物はまた、癌の再発のリスクを低下させ得る。

【０２７９】

本発明は、医薬として使用するための、式（Ｉ）の化合物、ならびに薬学的に許容されるその付加塩および溶媒和物に関する。

【０２８０】

本発明は、ＰＲＭＴ５活性の阻害に使用するための式（Ｉ）の化合物、ならびに薬学的に許容されるその付加塩および溶媒和物に関する。

【０２８１】

本発明の化合物は「抗癌剤」であり得、この用語には「抗腫瘍細胞増殖剤」および「抗悪性腫瘍薬」も包含される。

【０２８２】

本発明は、上記疾患の治療に使用するための、式（Ｉ）の化合物、ならびに薬学的に許容されるその付加塩および溶媒和物に関する。

【０２８３】

本発明は、前記疾患の治療または予防のための、特に治療のための、式（Ｉ）の化合物、ならびに薬学的に許容されるその付加塩および溶媒和物に関する。

【０２８４】

本発明は、ＰＲＭＴ５が介在する疾患または病態の治療または予防のための、特に治療のための、式（Ｉ）の化合物、ならびに薬学的に許容されるその付加塩および溶媒和物に関する。

【０２８５】

本発明は、医薬を製造するための、式（Ｉ）の化合物、ならびに薬学的に許容されるその付加塩および溶媒和物に関する。

【０２８６】

本発明は、ＰＲＭＴ５阻害のための医薬を製造するための、式（Ｉ）の化合物、ならびに薬学的に許容されるその付加塩および溶媒和物に関する。

【０２８７】

本発明は、前述の疾病状態のいずれかを治療または予防する医薬、特に治療する医薬を製造するための、式（Ｉ）の化合物、ならびに薬学的に許容されるその付加塩および溶媒和物に関する。

【０２８８】

本発明は、前述の疾病状態のいずれかを治療する医薬を製造するための、式（Ｉ）の化合物、ならびに薬学的に許容されるその付加塩および溶媒和物に関する。

【０２８９】

本発明は、前述の疾患のいずれかを治療または予防するために、哺乳動物、好ましくはヒトに投与することができる、式（Ｉ）の化合物、ならびに薬学的に許容されるその付加塩および溶媒和物に関する。

【０２９０】

式（Ｉ）の化合物、ならびにその薬学的に許容可能な付加塩および溶媒和物の有用性を考慮して、前述の疾患のいずれかに罹患している、ヒトを含む温血動物を治療する方法、または、前述の疾患のいずれかに罹患している、ヒトを含む温血動物を予防する方法を提供する。

【０２９１】

前記方法は、式（Ｉ）の化合物、または薬学的に許容されるその付加塩もしくは溶媒和物を有効量、ヒトを含む温血動物へ投与、すなわち全身投与または局所投与、好ましくは経

口投与することを含む。
【０２９２】
そのような疾患の治療に熟練した者であれば、以下に示す試験結果から有効治療１日量を決定できるであろう。有効治療１日量は、約０．００５ｍｇ／ｋｇ体重～５０ｍｇ／ｋｇ体重、特に０．０１ｍｇ／ｋｇ体重～５０ｍｇ／ｋｇ体重、より特定すると０．０１ｍｇ／ｋｇ体重～２５ｍｇ／ｋｇ体重、好ましくは約０．０１ｍｇ／ｋｇ体重～約１５ｍｇ／ｋｇ体重、より好ましくは約０．０１ｍｇ／ｋｇ体重～約１０ｍｇ／ｋｇ体重、より一層好ましくは約０．０１ｍｇ／ｋｇ体重～約１ｍｇ／ｋｇ体重、最も好ましくは約０．０５ｍｇ／ｋｇ体重～約１ｍｇ／ｋｇ体重であろう。特に有効な治療１日量は、約０．０１～１．００ｇ、１日２回（ＢＩＤ）、より特定すると０．３０～０．８５ｇＢＩＤ、より一層特定すると０．４０ｇＢＩＤであろう。治療効果を達成するのに必要な、ここで有効成分とも称される本発明による化合物の量は、当然ながら、個別に、例えば、特定の化合物、投与経路、レシピエントの年齢および病態、ならびに治療される特定の障害または疾患に応じて変化するであろう。
【０２９３】
治療方法はまた、１日に１～４回摂取する投薬計画で有効成分を投与することを含み得る。これらの治療方法では、本発明による化合物は、投与前に製剤化することが好ましい。本明細書で下記に記載するように、好適な医薬製剤は、よく知られている容易に入手可能な成分を使用して、既知の手順で調製される。
【０２９４】
癌または癌関連の病態を治療または予防するのに好適であり得る本発明の化合物は、単独で投与してもよく、１種以上の追加の治療薬と併用して投与してもよい。併用療法としては、式（Ｉ）の化合物、薬学的に許容されるその付加塩、または溶媒和物、および１種以上の追加治療薬を含有する単一医薬投与製剤の投与、ならびに式（Ｉ）の化合物、薬学的に許容されるその付加塩、または溶媒和物、および各追加的治療薬の、独自の別個の医薬投与製剤での投与が挙げられる。例えば、式（Ｉ）の化合物、薬学的に許容されるその付加塩、または溶媒和物、および治療薬は、患者に、錠剤またはカプセル剤などの単一経口投与組成物として一緒に投与してもよく、各薬剤を別個の経口投与製剤として投与してもよい。
【０２９５】
有効成分を単独で投与することは可能であるが、医薬組成物として提供することが好ましい。
【０２９６】
したがって、本発明はさらに、医薬組成物、および、有効成分として、治療有効量の式（Ｉ）の化合物、薬学的に許容されるその付加塩、または溶媒和物を提供する。
【０２９７】
したがって、本発明はさらに、薬学的に許容される担体、および、有効成分として、治療有効量の式（Ｉ）による化合物、薬学的に許容されるその付加塩、または溶媒和物を含む医薬組成物を提供する。
【０２９８】
担体または希釈剤は、組成物の他の成分と混合可能であり、そのレシピエントに有害でないという意味で、「許容される」ものでなければならない。
【０２９９】
投与を容易にするために、対象化合物は、投与のための様々な剤形に製剤化することができる。本発明による化合物、特に式（Ｉ）の化合物、ならびに薬学的に許容されるその付加塩および溶媒和物、または、そのいずれかのサブグループもしくは組み合わせは、投与のための様々な剤形に製剤化することができる。適切な組成物として、全身投与薬物に通常使用される全ての組成物を挙げることができる。
【０３００】
本発明の医薬組成物を調製するために、有効成分としての有効量の特定の化合物は、薬学

的に許容される担体と均質に混合されて組み合わされるが、その担体は、投与に望ましい剤形に応じて、多種多様な形態をとることができる。これらの医薬組成物は、特に、経口投与、直腸内投与、経皮投与、非経口注射による投与、または吸入による投与に好適な単位剤形であることが望ましい。例えば、組成物を経口剤形に調製する際、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤、乳剤および液剤などの経口液体製剤の場合、例えば、水、グリコール類、油、およびアルコールなどの通常の医薬媒体のいずれかを使用することができ、または散剤、丸剤、カプセル剤および錠剤の場合、デンプン、糖、カオリン、希釈剤、滑沢剤、結合剤、および崩壊剤などの固体担体を使用することができる。投与が容易であるため、錠剤およびカプセル剤が最も有利な経口単位剤形であり、その場合、固体医薬担体が当然使用される。非経口組成物の場合、担体は、通常、滅菌水を少なくとも大部分含むことになるが、例えば溶解性を助ける他の成分が含まれてもよい。例えば、担体が生理食塩水、ブドウ糖溶液、または生理食塩水とブドウ糖溶液との混合物を含む注射用溶液を調製することができる。式（Ｉ）の化合物、薬学的に許容されるその付加塩、または溶媒和物を含有する注射液は、作用を持続させるために油中で製剤することが可能である。この目的に適した油は、例えば、落花生油、ゴマ油、綿実油、トウモロコシ油、大豆油、長鎖脂肪酸の合成グリセロールエステル、およびこれらと他の油との混合物である。注射用懸濁液を調製することもでき、その場合、適切な液体担体、懸濁化剤などが使用され得る。使用直前に液体形態の製剤に変換することが意図されている固体形態の製剤も含まれる。経皮投与に好適な組成物においては、担体は、任意の性質を持った好適な添加剤を低比率で任意選択的に組み合わせた、浸透促進剤および／または好適な湿潤剤を任意選択的に含むが、これらの添加剤は、皮膚に重大な有害作用をもたらさない。前記添加剤は、皮膚への投与を容易にし得、かつ／または所望の組成物を調製するのに役立ち得る。これらの組成物は、様々な方法で、例えば、経皮貼付剤として、スポットオン剤として、軟膏剤として投与され得る。式（Ｉ）の化合物の酸付加塩または塩基付加塩は、対応する塩基または酸の形態と比較して水に対する溶解性が高いため、水性組成物の調製により好適である。

【０３０１】

投与を容易にし、かつ投与量を均一にするために、前述した医薬組成物を単位剤形に製剤化することは特に有利である。本明細書で使用する単位剤形は、単位投与量として好適な物理的に個別の単位を指し、各単位は、必要な医薬担体と共同して所望の治療効果を生じるように計算された所定量の有効成分を含有する。そのような単位剤形の例は、錠剤（分割錠剤またはコーティング錠剤を含む）、カプセル剤、丸剤、粉末パケット、ウエハー、坐剤、注射用溶液または懸濁剤など、およびそれらの分離複合剤である。

【０３０２】

式（Ｉ）の化合物、ならびにその薬学的に許容されるその付加塩および溶媒和物の医薬組成物における溶解度および／または安定性を高めるために、α－、β－もしくはγ－シクロデキストリンまたはこれらの誘導体、特に、ヒドロキシアルキル置換シクロデキストリン、例えば２－ヒドロキシプロピル－β－シクロデキストリンまたはスルホブチル－β－シクロデキストリンを使用することが有利であり得る。また、アルコールなどの共溶媒も、医薬組成物中の本発明の化合物の溶解度および／または安定性を改善し得る。

【０３０３】

投与方法に応じて、医薬組成物は、式（Ｉ）の化合物、薬学的に許容されるその付加塩、または溶媒和物を、好ましくは０．０５～９９重量％、より好ましくは０．１～７０重量％、より一層好ましくは０．１～５０重量％と、薬学的に許容される担体を、好ましくは１～９９．９５重量％、より好ましくは３０～９９．９重量％、より一層好ましくは５０～９９．９重量％含むことになる（パーセンテージは全て組成物の総重量に基づく）。

【０３０４】

本発明の他の態様として、特に薬剤として使用するために、より具体的には癌または関連疾患の治療で使用するために、本発明の化合物と他の抗癌剤との併用が想定される。

【０３０５】

上記の病態の治療のために、本発明の化合物は、抗体をベースとした免疫細胞リダイレク

ト、例えば、Ｔ細胞／好中球リダイレクトと組み合わせて使用することが有利であり得る。これは、例えば、二重特異性モノクローナル抗体または人工Ｔ細胞受容体の使用によって達成され得る。

【０３０６】

上記の病態の治療のために、本発明の化合物は、１種以上の他の薬剤、より具体的には、癌治療における他の抗癌剤またはアジュバントと組み合わせで使用することが有利であり得る。抗癌剤またはアジュバント（療法における補助剤）の例としては、下記のものが挙げられるが、それらに限定はされない：

－アミホスチン、カルボプラチンまたはオキサリプラチンと任意選択的に組み合わせた、白金配位化合物、例えばシスプラチン；

－タキサン化合物、例えばパクリタキセル、パクリタキセルタンパク質結合粒子（Ａｂｒａｘａｎｅ（商標））またはドセタキセル；

－カンプトテシン化合物などのトポイソメラーゼＩ阻害剤、例えばイリノテカン、ＳＮ－３８、トポテカン、トポテカンｈｃｌ；

－抗腫瘍性エピポドフィロトキシンまたはポドフィロトキシン誘導体などのトポイソメラーゼＩＩ阻害剤、例えばエトポシド、リン酸エトポシドまたはテニポシド；

－抗腫瘍性ビンカアルカロイド、例えばビンブラスチン、ビンクリスチンまたはビノレルビン；

－抗腫瘍性ヌクレオシド誘導体、例えば５－フルオロウラシル、ロイコボリン、ゲムシタビン、ゲムシタビンｈｃｌ、カペシタビン、クラドリビン、フルダラビン、ネララビン；

－ナイトロジェンマスタードまたはニトロソ尿素などのアルキル化剤、例えばシクロホスファミド、クロラムブシル、カルマスティン、チオテパ、メファラン（メルファラン）、ロムスチン、アルトレタミン、ブスルファン、ダカルバジン、エストラムスチン、任意選択によりメスナと組み合わせたイホスファミド、ピポブロマン、プロカルバジン、ストレプトゾシン、テモゾロマイド、ウラシル；

－抗腫瘍性アントラサイクリン誘導体、例えばダウノルビシン、任意選択によりデクスラゾキサンと組み合わせたドキソルビシン、ドキシル、イダルビシン、ミトキサントロン、エピルビシン、エピルビシンｈｃｌ、バルルビシン；

－ＩＧＦ－１受容体を標的とする分子、例えばピクロポドフィリン；

－テトラカルシン誘導体、例えばテトロカルシンＡ；

－糖質コルチコイド、例えばプレドニゾン；

－抗体、例えばトラスツズマブ（ＨＥＲ２抗体）、リツキシマブ（ＣＤ２０抗体）、ゲムツズマブ、ゲムツズマブ・オゾガマイシン、セツキシマブ、ペルツズマブ、ベバシズマブ、アレムツズマブ、エクリズマブ、イブリツモマブ・チウキセタン、ノフェツモマブ、パニツムマブ、トシツモマブ、ＣＮＴＯ　３２８；

－エストロゲン受容体アンタゴニストまたは選択的エストロゲン受容体調節剤、あるいはエストロゲン合成の阻害剤、例えばタモキシフェン、フルベストラント、トレミフェン、ドロロキシフェン、フェソロデックス、ラロキシフェンまたはレトロゾール；

－エキセメスタン、アナストロゾール、レトラゾール、テストラクトンおよびボロゾールなどの、アロマターゼ阻害剤；

－レチノイド、ビタミンＤまたはレチノイン酸などの分化剤、およびレチノイン酸代謝遮断剤（ＲＡＭＢＡ）、例えばアキュテイン；

－ＤＮＡメチルトランスフェラーゼ阻害剤、例えばアザシチジンまたはデシタビン；

－抗葉酸剤、例えばペメトレキセドニナトリウム；

－抗生物質、例えばアンチノマイシンＤ、ブレオマイシン、マイトマイシンＣ、ダクチノマイシン、カルミノマイシン、ダウノマイシン、レバミソール、プリカマイシン、ミトラマイシン；

－代謝拮抗薬、例えばクロファラビン、アミノプテリン、シトシンアラビノシドまたはメトトレキサート、アザシチジン、シタラビン、フロクスウリジン、ペントスタチン、チオグアニン；

－Ｂｃｌ－２阻害剤などのアポトーシス誘導剤および抗血管新生薬、例えば、ＹＣ１３７、ＢＨ３１２、ＡＢＴ７３７、ゴシポール、ＨＡ１４－１、ＴＷ３７またはデカン酸；
－チューブリン結合剤、例えばコンブレスタチン、コルヒチンまたはノコダゾール；
－キナーゼ阻害剤（例えばＥＧＦＲ（上皮成長因子受容体）阻害剤、ＭＴＫＩ（マルチターゲット型キナーゼ阻害剤）、ｍＴＯＲ阻害剤）、例えばフラボペリドール、メシル酸イマチニブ、エルロチニブ、ゲフィチニブ、ダサチニブ、ラパチニブ、ラパチニブジトシラート、ソラフェニブ、スニチニブ、マレイン酸スニチニブ、テムシロリムス；
－ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤、例えばチピファルニブ；
－ヒストンデアセチラーゼ（ＨＤＡＣ）阻害剤、例えば、酪酸ナトリウム、サブエロイルアニリドヒドロキサミン酸（ＳＡＨＡ）、デプシペプチド（ＦＲ９０１２２８）、ＮＶＰ－ＬＡＱ８２４、Ｒ３０６４６５、ＪＮＪ－２６４８１５８５、トリコスタチンＡ、ボリノスタット；
－ユビキチン－プロテアソーム経路阻害剤、例えばＰＳ－３４１、ＭＬＮ．４１またはボルテゾミブ；
－ヨンデリス；
－テロメラーゼ阻害剤、例えばテロメスタチン；
－マトリックスメタロプロテアーゼ阻害剤、例えばバチマスタット、マリマスタット、プリノスタットまたはメタスタット。
－組換えインターロイキン、例えばアルデスロイキン、デニロイキンジフチトクス、インターフェロンアルファ２ａ、インターフェロンアルファ２ｂ、ペグインターフェロンアルファ２ｂ
－ＭＡＰＫ阻害剤
－レチノイド、例えばアリトレチノイン、ベキサロテン、トレチノイン；
－三酸化ヒ素
－アスパラギナーゼ
－ステロイド、例えばプロピオン酸ドロモスタノロン、酢酸メゲストロール、ナンドロロン（デカノエート、フェンプロピオネート）、デキサメタゾン
－ゴナドトロピン放出ホルモン作動薬または拮抗薬、例えばアバレリックス、酢酸ゴセレリン、酢酸ヒストレリン、酢酸リュープロリド
－サリドマイド、レナリドマイド
－メルカプトプリン、ミトタン、パミドロネート、ペガデマーゼ、ペグアスパラガーゼ、ラスブリカーゼ
－ＢＨ３模倣体、例えばＡＢＴ－７３７
－ＭＥＫ阻害剤、例えばＰＤ９８０５９、ＡＺＤ６２４４、ＣＩ－１０４０
－コロニー刺激因子類似体、例えばフィルグラスチム、ペグフィルグラスチム、サルグラモスチム；エリスロポエチン又はその類似体（例えばダルベポエチンα）；インターロイキン１１；オプレルベキン；ゾレドロネート、ゾレドロン酸；フェンタニール；ビスホスホネート；パリフェルミン
－ステロイド性チトクロームＰ４５０　１７α－ヒドロキシラーゼ－１７，２０－リアーゼ阻害剤（ＣＹＰ１７）、例えばアビラテロン、酢酸アビラテロン
－２－デオキシグルコースなどの解糖阻害剤
－ラパマイシンおよびラパログなどのｍＴＯＲ阻害剤、ならびにｍＴＯＲキナーゼ阻害剤
－ＰＩ３Ｋ阻害剤および二重ｍＴＯＲ／ＰＩ３Ｋ阻害剤
－クロロキンおよびヒドロキシクロロキンなどの自食作用阻害剤
－腫瘍に対する免疫応答を再活性化する抗体、例えばニボルマブ（抗ＰＤ－１）、ラムブロリズマブ（抗ＰＤ－１）、イピリムマブ（抗ＣＴＬＡ４）、およびＭＰＤＬ３２８０Ａ（抗ＰＤ－Ｌ１）。

【０３０７】

本発明はさらに、癌に罹患している患者の治療において、同時に、別々に、または逐次的に使用するための組み合わせ製剤として、第１の有効成分として本発明による化合物を、

またさらなる有効成分として１つ以上の抗癌剤を含有する製品に関する。
【０３０８】
１種以上の他の薬剤と本発明による化合物は、同時に（例えば、別個の組成物または単位組成物で）投与されても、いずれの順序で連続的に投与されてもよい。後者の場合、２種以上の化合物は、有利な効果または相乗効果が得られることを保証するのに十分な期間内、量および方法で投与される。好ましい投与方法および投与順序、ならびに組み合わせた各成分のそれぞれの投与量および投与計画が、投与されている個々の他の薬剤および本発明の化合物、それらの投与経路、治療されている個々の腫瘍、ならびに治療されている個々の宿主によって異なることは理解されよう。最適な投与方法および投与順序、投与量および投与計画は、本明細書に記載の情報を考慮し、従来の方法を使用して、当業者により容易に決定され得る。
【０３０９】
組み合わせとして与えられるとき、本発明による化合物と１種以上の他の抗癌剤との重量比は、当業者により決定され得る。前記比と、正確な投与量および投与頻度とは、当業者によく知られているとおり、使用されている本発明による個々の化合物および他の抗癌剤、治療されている個々の病態、治療されている病態の重症度、個々の患者の年齢、体重、性別、食事、投与時期および全身の健康状態、投与方法、ならびにその個体が摂取している可能性がある他の医薬によって異なる。さらに、治療対象の応答に応じて、かつ／または本発明の化合物を処方する医師の評価に応じて、有効１日量が低減または増加され得ることは明らかである。式（Ｉ）の本化合物と他の抗癌剤との具体的な重量比は、１／１０～１０／１、より具体的には１／５～５／１、さらにより具体的には１／３～３／１の範囲であり得る。
【０３１０】
白金配位化合物は、一連の治療ごとに、体表面積１平方メートル当たり１～５００ｍｇ（ｍｇ／ｍ^2）、例えば５０～４００ｍｇ／ｍ^{2}の投与量で、特にシスプラチンでは約７５ｍｇ／ｍ^{2}の投与量で、カルボプラチンでは約３００ｍｇ／ｍ^{2}の投与量で投与することが有利である。
【０３１１】
タキサン化合物は、一連の治療ごとに、体表面積１平方メートル当たり５０～４００ｍｇ（ｍｇ／ｍ^2）、例えば７５～２５０ｍｇ／ｍ^{2}の投与量で、特にパクリタキセルでは約１７５～２５０ｍｇ／ｍ^{2}の投与量、ドセタキセルでは約７５～１５０ｍｇ／ｍ^{2}の投与量で投与することが有利である。
【０３１２】
カンプトテシン化合物は、一連の治療ごとに、体表面積１平方メートル当たり０．１～４００ｍｇ（ｍｇ／ｍ^2）、例えば１～３００ｇ／ｍ^{2}の投与量で、特にイリノテカンでは約１００～３５０ｍｇ／ｍ^{2}の投与量で、トポテカンでは約１～２ｍｇ／ｍ^{2}の投与量で投与することが有利である。
【０３１３】
抗腫瘍ポドフィロトキシン誘導体は、一連の治療ごとに、体表面積１平方メートル当たり３０～３００ｍｇ（ｍｇ／ｍ^2）、例えば５０～２５０ｍｇ／ｍ^{2}の投与量で、特にエトポシドでは約３５～１００ｍｇ／ｍ^{2}の投与量で、テニポシドでは約５０～２５０ｍｇ／ｍ^{2}の投与量で投与することが有利である。
【０３１４】
抗腫瘍ビンカアルカロイドは、一連の治療ごとに、体表面積１平方メートル当たり２～３０ｍｇ（ｍｇ／ｍ^2）の投与量で、特にビンブラスチンでは約３～１２ｍｇ／ｍ^{2}の投与量で、ビンクリスチンでは約１～２ｍｇ／ｍ^{2}の投与量で、ビノレルビンでは約１０～３０ｍｇ／ｍ^{2}の投与量で投与することが有利である。
【０３１５】
抗腫瘍ヌクレオシド誘導体は、一連の治療ごとに、体表面積１平方メートル当たり２００～２５００ｍｇ（ｍｇ／ｍ^2）、例えば７００～１５００ｍｇ／ｍ^{2}の投与量で、特に５

－ＦＵでは２００～５００ｍｇ／ｍ２の投与量で、ゲムシタビンでは約８００～１２００ｍｇ／ｍ２の投与量で、カペシタビンでは約１０００～２５００ｍｇ／ｍ２の投与量で投与することが有利である。

【０３１６】

ナイトロジェンマスタードまたはニトロソウレアなどのアルキル化剤は、一連の治療ごとに、体表面積１平方メートル当たり１００～５００ｍｇ（ｍｇ／ｍ２）、例えば１２０～２００ｍｇ／ｍ２の投与量で、特にシクロホスファミドでは約１００～５００ｍｇ／ｍ２の投与量で、クロランブシルでは約０．１～０．２ｍｇ／ｋｇの投与量で、カルムスチンでは約１５０～２００ｍｇ／ｍ２の投与量で、ロムスチンでは約１００～１５０ｍｇ／ｍ２の投与量で投与することが有利である。

【０３１７】

抗腫瘍アントラサイクリン誘導体は、一連の治療ごとに、体表面積１平方メートル当たり１０～７５ｍｇ（ｍｇ／ｍ２）、例えば１５～６０ｍｇ／ｍ２の投与量で、特にドキソルビシンでは約４０～７５ｍｇ／ｍ２の投与量で、ダウノルビシンでは約２５～４５ｍｇ／ｍ２の投与量で、イダルビシンでは約１０～１５ｍｇ／ｍ２の投与量で投与することが有利である。

【０３１８】

抗エストロゲン剤は、個々の薬剤および治療されている病態に応じて、１日に約１～１００ｍｇの投与量で投与することが有利である。タモキシフェンは、５～５０ｍｇ、好ましくは１０～２０ｍｇの投与量で、１日２回、経口投与し、治療効果を達成し、かつ維持するのに十分な期間、治療を継続することが有利である。トレミフェンは、１日１回、約６０ｍｇの投与量で経口投与し、治療効果を達成し、かつ維持するのに十分な期間、治療を継続することが有利である。アナストロゾールは、１日１回、約１ｍｇの投与量で、経口投与することが有利である。ドロロキシフェンは、１日１回、約２０～１００ｍｇの投与量で経口投与することが有利である。ラロキシフェンは、１日１回、約６０ｍｇの投与量で経口投与することが有利である。エキセメスタンは、１日１回、約２５ｍｇの投与量で経口投与することが有利である。

【０３１９】

抗体は、体表面１平方メートル当たり約１～５ｍｇ（ｍｇ／ｍ２）の投与量で、または、異なる場合には、当技術分野で知られているとおりに投与することが有利である。トラスツズマブは、一連の治療ごとに、体表面積１平方メートル当たり１～５ｍｇ（ｍｇ／ｍ２）、特に、２～４ｍｇ／ｍ２の用量で投与することが有利である。これらの投与量は、一連の治療ごとに、例えば１回、２回またはそれ以上投与されてもよく、それが、例えば７日毎、１４日毎、２１日毎または２８日毎に繰り返されてもよい。

【０３２０】

以下の実施例により、本発明を説明する。化合物の立体中心に対して具体的な立体化学が示されていない場合、これは、Ｒ鏡像異性体とＳ鏡像異性体の混合物が得られたことを意味する。２つ以上の立体中心が構造中に存在する場合、特定の立体化学が示されていない各立体中心は、ＲおよびＳの混合として得られた。

【０３２１】

通常、カラムによる精製後、所望の画分を回収し、溶媒を蒸発させて所望の化合物または中間体を得たことを当業者は理解するであろう。

【実施例】

【０３２２】

以後、「ｒｔ」、「ｒ．ｔ．」または「ＲＴ」という用語は室温を意味し；「Ｍｅ」はメチルを意味し；「ＭｅＯＨ」はメタノールを意味し；「Ｅｔ」はエチルを意味し；「ＥｔＯＨ」はエタノールを意味し；「ＮａＨ」は水素化ナトリウムを意味し；「Ｂｏｃ」はｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルを意味し、；「Ｂｏｃ２Ｏ」はｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル無水物を意味し；「ＥｔＯＡｃ」は酢酸エチルを意味し；「Ｅｔ２Ｏ」はジエチルエーテルを意味し；「Ｅｔ３Ｎ」はトリエチルアミンを意味し；「ＤＣＭ」はジクロロメタン

を意味し；「ｑ．ｓ．」は適量を意味し；「Ｉｎｔ．」は中間体を意味し；「ＭｅＣＮ」または「ＡＣＮ」はアセトニトリルを意味し；「ＤＭＦ」はＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミドを意味し；「ＰｄＣｌ$_2$（ｄｐｐｆ）」は［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）を意味し；「ＴＨＦ」はテトラヒドロフランを意味し；「ＩＰＡ」または「ｉＰｒＯＨ」は２－プロパノールを意味し；「ＬＣ」は液体クロマトグラフィーを意味し；「ＬＣＭＳ」は液体クロマトグラフィー／質量分析法を意味し；「ＨＰＬＣ」は高速液体クロマトグラフィーを意味し；「ＴＦＡ」はトリフルオロ酢酸を意味し；「ＲＰ」は逆相を意味し；「ｍｉｎ」は分を意味し；「ｈ」は時間を意味し；「ｖ／ｖ」は体積／体積を意味し；「Ｃｅｌｉｔｅ（登録商標）」は珪藻土を意味し；「ＤＭＳＯ」はジメチルスルホキシドを意味し；「ＳＦＣ」は超臨界流体クロマトグラフィーを意味し；「ＤＩＰＥ」はジイソプロピルエーテルを意味し；「ＤＩＰＥＡ」はＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミンを意味し；「ＰＰｈ$_3$」はトリフェニルホスフィンを意味し；「Ｐｄ$_2$（ｄｂａ）$_3$はトリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウムを意味し；「ＤＩＡＤ」はアゾジカルボン酸ジイソプロピルを意味し；「ＴＢＡＦ」はフッ化テトラブチルアンモニウムを意味し；「ｐｓｉ」は重量ポンド毎平方インチを意味し；「ｅｑ．」は当量を意味し；「Ｐｄ（ＯＡｃ）$_2$」は酢酸パラジウム（ＩＩ）を意味し；「ＤＭＡＰ」は４－（ジメチルアミノ）ピリジンを意味し；「ｔ－ＢｕＯＫ」または「ＫＯｔＢｕ」はカリウムｔｅｒｔ－ブトキシドを意味し；「デス・マーチン・ペルヨージナン」は１，１，１－トリアセトキシ－１，１－ジヒドロ－１，２－ベンゾヨードキソール－３（１Ｈ）－オンを意味し；「ＴＢＤＭＳＣｌ」はｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルクロリドを意味し；「Ｂｎ」はベンジルを意味し；「９－ＢＢＮ」は９－ボラビシクロ［３．３．１］ノナンを意味し；「Ｐｄ－１１８」はジクロロ［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）を意味し；「Ｔｆ$_2$Ｏ」はトリフルオロメタンスルホン酸無水物を意味し；「ＴＢＤＭＳ」はｔｅｒｔブチルジメチルシリルを意味し；「ＴＭＳＣｌ」トリメチルシリルクロリド；「ＢｕＬｉ」はｎ－ブチルリチウムを意味し；「ａｑ．」は水性を意味し；「ＮａＯＭｅ」はナトリウムメトキシドを意味し；「ｔＢｕＯＨ」はｔｅｒｔ－ブチルアルコールを意味し；「ｎ－ＢｕＯＨ」はｎ－ブタノールを意味し；「ＮａＨＭＤＳ」はナトリウムビス（トリメチルシリル）アミドを意味し；「Ｄｉａｚａｌｄ（登録商標）」はＮ－メチル－Ｎ－（ｐ－トリルスルホニル）ニトロソアミドを意味し；「Ｔｓ」または「Ｔｏｓ」はトシル（ｐ－トルエンスルホニル）を意味する。

【０３２３】

ＥまたはＺ配置にあり得る置換基との二重結合を含有する中間体および化合物は、以下の実験部分において１つの特定の配置で示される。しかしながら、ＥまたはＺで明確に示されない限り、これらの中間体および化合物がＥもしくはＺ配置で得られたかまたは両方の配置の混合として得られたかは不明である。例えば、中間体８６、９０、９１、および１３９は、Ｅもしくはｚ配置であり得るか、またはそれらの混合であり得る。

例えば、中間体３０、３４、３５、３６、および３７は、Ｅ配置で得られ、以下の実験部分においてそのとおりにＥと明確に示される。

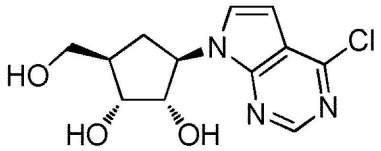
【０３２４】

Ａ．中間体の調製

実施例Ａ１

中間体１の調製

【化４７】



中間体１

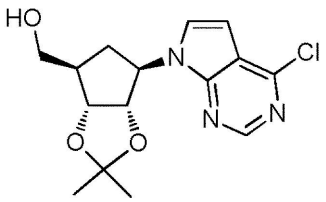
プロパン－２－オール／Ｈ２Ｏ（２０８ｍＬ、７：１）中の４，６－ジクロロ－５－（２，２－ジエトキシエチル）ピリミジン（１４．０ｇ、５２．８ｍｍｏｌ）および（１Ｒ，２Ｓ，３Ｒ，５Ｒ）－３－アミノ－５－（ヒドロキシメチル）シクロペンタン－１，２－ジオール塩酸塩（１０．７ｇ、５８．１ｍｍｏｌ）の混合物に、Ｅｔ３Ｎ（１３．４ｇ、１３２ｍｍｏｌ）を、Ｎ２下、２５℃で一度に加えた。混合物を９０℃で２３時間撹拌した。混合物を５０℃に冷却し、４ＭのＨＣｌ（２４ｍＬ、１０６ｍｍｏｌ）をゆっくりと加えた。続いて、残渣を５０℃で２時間撹拌した。反応混合物を２５℃に冷却し、ＮａＨＣＯ３（１４ｇ、１００ｍｍｏｌ）をゆっくりと加えた。酢酸エチル（２３０ｍＬ）を加えた後、半飽和ＮａＨＣＯ３溶液（適量）を加えた。有機相を単離し、水相を酢酸エチルで抽出した（２３０ｍＬ×２）。合わせた有機相を無水ＭｇＳＯ４で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、黄色固体として中間体１を得た（１７．４ｇ、２工程で定量的収量）。粗生成物をそのまま、さらに精製することなく、次の反応工程で直接使用した。

【０３２５】

実施例Ａ２

中間体２の調製

【化４８】



中間体 2

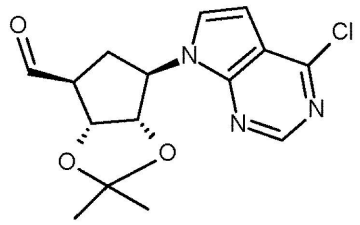
アセトン（２５０ｍｌ）中の中間体１（１７．４ｇ、５２．７ｍｍｏｌ）の混合物に、２，２－ジメトキシプロパン（１１．０ｇ、１０５ｍｍｏｌ）およびＴｓＯＨ・Ｈ２Ｏ（９０８ｍｇ、５．２７ｍｍｏｌ）を、Ｎ２下、２５℃で一度に加えた。混合物を６０℃で２時間撹拌した。混合物を２５℃に冷却し、溶液を真空中で部分的に濃縮し、飽和ＮａＨＣＯ３（１００ｍＬ）をゆっくり加えることにより反応をクエンチし、続いて酢酸エチル（１００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を飽和塩水（１００ｍＬ）で洗浄し、無水ＭｇＳＯ４で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー（勾配溶離：ＤＣＭ／酢酸エチル　１／０～２／１）により精製して、淡黄色ゴムとして中間体２を得た（１５．５ｇ、収率８９％）。

【０３２６】

実施例Ａ３

中間体３の調製

【化４９】



中間体 3

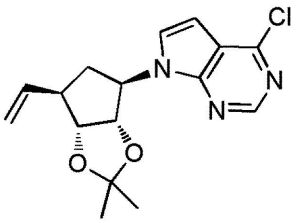
ＤＣＭ（１３０ｍＬ）中の中間体２（２．８５ｇ、８．８ｍｍｏｌ）の混合物に、Ｎ２下、０℃でデス・マーチン・ペルヨージナン（４．８５ｇ、１１．４ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を室温で２時間撹拌した。混合物を、飽和ＮａＨＣＯ３溶液（６５ｍＬ）中に溶解したＮａ２Ｓ２Ｏ３（１５ｇ）で処理し、さらに３０分間撹拌した。層を分離し、水相をＤＣＭ（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を飽和ＮａＨＣＯ３溶液（６５ｍＬ）で洗浄し、無水ＭｇＳＯ４で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮して、粗中間体３（２．９ｇ）を得、これをさらに精製することなく、次の反応工程で直接使用した。

【０３２７】

実施例Ａ４

中間体４の調製

【化５０】



中間体 4

方法１

ＴＨＦ（５００ｍＬ）中のメチルトリフェニルホスホニウムブロミド（４．８７ｇ、１３．６２ｍｍｏｌ）の混合物に、Ｎ２下、０℃でｔ－ＢｕＯＫ（１１．４ｍＬ、ＴＨＦ中１Ｍ、１．２７ｇ、１１．３５ｍｍｏｌ）を滴下して加えた。懸濁液は、鮮黄色に変化し、それを０℃で０．５時間撹拌し、次に、０．５時間で２５℃まで温めた。混合物を－４０℃に冷却した。ＴＨＦ（１３０ｍＬ）中の中間体３（１．４６ｇ、理論的に４．５４ｍｍｏｌ）の溶液を滴下して加え、次に、－２０℃で１時間撹拌し、その後、混合物を、２時間２５℃まで温めた。混合物に飽和ＮＨ４Ｃｌ（３００ｍｌ）を加え、１０分間撹拌した。層を分離し、水相をＤＣＭ（３００ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機相を飽和塩水（５００ｍＬ）で洗浄し、無水ＭｇＳＯ４で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）；８０ｇのＳｅｐａＦｌａｓｈ（登録商標）シリカフラッシュカラム、勾配溶離：０％から１５％の酢酸エチル／石油エーテル）により精製した。所望の画分を回収し、溶媒を蒸発させた。中間体４をオフホワイトの固体として得た（５３０ｍｇ、収率３６％）。

【０３２８】

方法２

ＴＨＦ（１００ｍＬ）中の中間体３（１０．０ｇ、理論的に３１．１ｍｍｏｌ）の溶液を、３０分間にわたってＮ２下で、ＴＨＦ中のビス（ヨードジンシオ）メタン溶液（１８０ｍＬ、０．３１Ｍ、５５．９ｍｍｏｌ、Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ ２００２，５８，８２５５～８２６２に記載される手順に従って調製された）に滴下して加え、完全な転化まで

（約２時間）撹拌を続けた。反応混合物を、飽和ＮＨ４Ｃｌ水溶液のゆっくりとした添加によってクエンチし、その間、塩形成が観察された。抽出（ＥｔＯＡｃ、２×２００ｍＬ）の前に、塩をアンモニア水溶液（２５％）の添加によって再度溶解させた。合わせた有機相を亜硫酸水素ナトリウム水溶液および塩水で洗浄し、無水ＭｇＳＯ４で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（溶離液：ジクロロメタン／ＥｔＯＡｃ　９５／５）により精製して、オフホワイトの固体として中間体４を得た（６．９ｇ、６６％）。

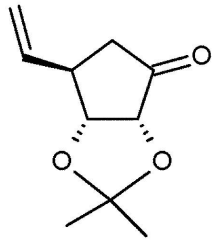
【０３２９】

方法３

工程１

中間体５の調製

【化５１】



中間体 5

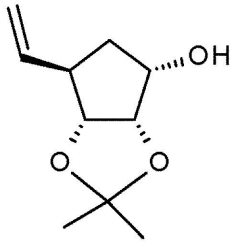
アセチルアセトナトビス（エチレン）ロジウム（Ｉ）（０．８３７ｇ、３．２４ｍｍｏｌ）および（Ｒ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルジナフト［２，１－Ｄ：１’，２’－Ｆ］［１，３，２］ジオキサホスフェピン－４－アミン（２．９１ｇ、８．１１ｍｍｏｌ）を、窒素雰囲気下でＥｔＯＨ（６２５ｍＬ）に溶解させた。混合物を室温で撹拌し、１５分間窒素ガスでフラッシュした。次に、（－）－（３ＡＲ，６ＡＲ）－３Ａ，６Ａ－ジヒドロ－２，２－ジメチル－４Ｈ－シクロペンタ－１，３－ジオキソール－４－オン（２５ｇ、１６２．１６ｍｍｏｌ）およびカリウムビニルトリフルオロボラート（４５．７３ｇ、３２４．３３ｍｍｏｌ）を加え、次に、反応混合物を撹拌し、４時間還流させた。反応混合物（懸濁液）を室温まで冷ました。沈殿物をＣｅｌｉｔｅ（登録商標）のパッド上で濾別し、エタノールで洗浄した。濾液の溶媒を蒸発させた。１Ｌのヘプタンを残渣に加えた。得られた懸濁液を、Ｃｅｌｉｔｅ（登録商標）のパッド上で濾別し、ヘプタンで洗浄して、暗褐色の固体残渣を得た。濾液を３００ｍＬのＮＨ４ＯＨで３回洗浄し、塩水で洗浄し、ＭｇＳＯ４で乾燥させ、濾過し、濾液の溶媒を蒸発させて、中間体５を得た（１６．１８ｇ、収率５１％）。

【０３３０】

工程２

中間体６の調製

【化５２】



中間体 6

ＴＨＦ（２００ｍＬ）中の中間体５（１６．１８ｇ、８２．５８ｍｍｏｌ）の溶液を、窒素雰囲気下、－７８℃でＴＨＦ（４００ｍＬ）中の水素化アルミニウムリチウムの撹拌Ｔ

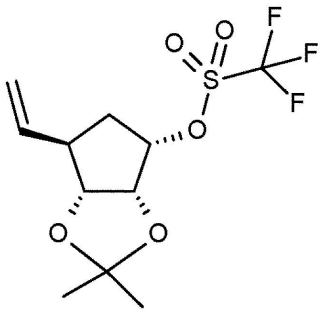
ＨＦ溶液（２４．７８ｍＬ、１Ｍ、２４．７８ｍｍｏｌ）に滴下して加えた。反応混合物を、窒素雰囲気下、－７８℃で３０分間撹拌した。反応を、アセトン（６．１ｍＬ）、続いて５０ｍＬの水を－７８℃で滴下して加えることによってクエンチした。添加の後、反応混合物を室温まで温め、次に、４００ｍＬのＥｔＯＡｃを加えた。混合物を激しく振盪した。有機層を分離し、水で３回洗浄し、塩水で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濾液の溶媒を蒸発させた。残渣を酢酸エチルに溶解させ、１００％のヘプタンから開始して、５０％のヘプタンおよび５０％の酢酸エチルで終了する勾配で、溶離液として酢酸エチルおよびヘプタンを用いて、Ａｒｍｅｎ Ｓｐｏｔ ＩＩ Ｕｌｔｉｍａｔｅ精製システムにおいて、SiO_2カラム、タイプＧｒａｃｅ Ｒｅｖｅｌｅｒｉｓ ＳＲＣ、８０ｇ、Ｓｉ ４０上で精製した。生成物を含有する画分を合わせ、溶媒を蒸発させて中間体６を得た（１０．７７ｇ、収率７１％）。

【０３３１】

工程３

中間体７の調製

【化５３】



中間体 7

無水ＤＣＭ（６０ｍｌ）中のTf_2O（１３．３ｍＬ、８０．９ｍｍｏｌ）の溶液を、０℃で無水ＤＣＭ（１４０ｍＬ）中の中間体６（９．９４ｇ、５３．９５ｍｍｏｌ）と無水ピリジン（８５ｍＬ）との混合物に滴下して加えた。反応混合物を３０分間撹拌し、次に、７５ｍＬの冷水を加えた。層を分離し、有機層を７５ｍＬの水で３回洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、溶媒を蒸発させ、２００ｍＬのトルエンと同時蒸発させた。残渣をヘプタンおよび酢酸エチルに溶解させ、１００％のヘプタンから開始し、５０％のヘプタンおよび５０％の酢酸エチルで終了する勾配で、溶離液として酢酸エチルおよびヘプタンを用いて、Ａｒｍｅｎ Ｓｐｏｔ ＩＩ Ｕｌｔｉｍａｔｅ精製システムにおいて、SiO_2カラム、タイプＧｒａｃｅ Ｒｅｖｅｌｅｒｉｓ ＳＲＣ、４０ｇ、Ｓｉ ４０上で精製した。生成物を含有する画分を合わせ、溶媒を蒸発させて中間体７を得た（１３．０ｇ、収率６７％）。

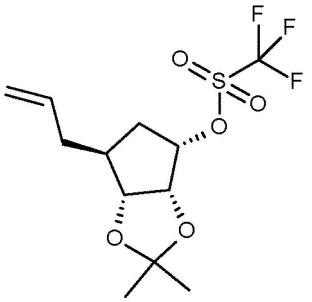
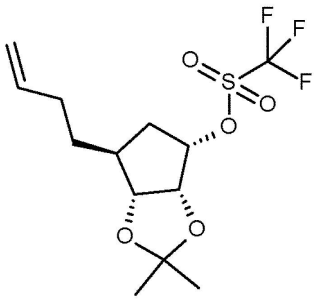
【０３３２】

以下の中間体を、適切な出発物質を用いて中間体７の調製に使用したのと類似の反応プロトコルにより調製した（表２２）。

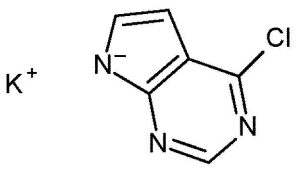
【０３３３】

【表１】

表 22:

中間体	構造	出発物質
97		*中間体 96*
116		*中間体 115*

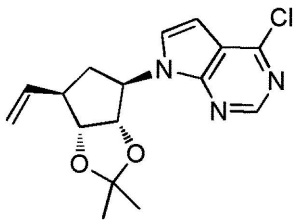
【０３３４】
工程４
中間体８の調製
【化５４】



中間体 8

ＴＨＦ（１Ｌ）中の、４－クロロ－７Ｈ－ピロロ［２，３－Ｄ］ピリミジン（１００ｇ、６５１ｍｍｏｌ）およびＫＯｔＢｕ（７３．０７ｇ、６５１ｍｍｏｌ）の混合物を、透明な溶液が得られるまで室温で４５分間撹拌した。溶媒を蒸発させた。残渣をＤＩＰＥでトリチュレートした。白色の固体を濾別し、３０℃の真空中において乾燥させて、中間体８を得た（１１２．６ｇ、収率９０％）。
【０３３５】
工程５
中間体４の調製

【化５５】



中間体 4

ＤＭＦ（５０ｍＬ）中の中間体７（１３ｇ、４１．１ｍｍｏｌ）の溶液を、０℃でＤＭＦ（１５０ｍＬ）中の中間体８（７．８８ｇ、４１．１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に滴下して加えた。添加の後、反応混合物を室温まで温め、次に、１８時間撹拌した。追加量の中間体８（１．５７ｇ、８．２２ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で２時間撹拌した。反応混合物を、氷および水（約０．５Ｌ）を含むビーカーに注いだ。得られた懸濁液を２時間撹拌し、次に、濾別した。濾塊を水で３回洗浄し、次に、真空中において５０℃で乾燥させて、白色の固体として中間体４を得た（８．７５ｇ、収率６５％）。

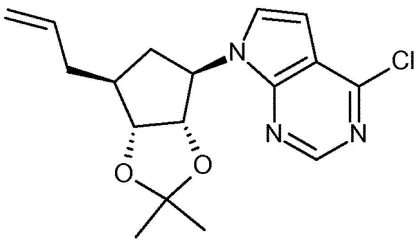
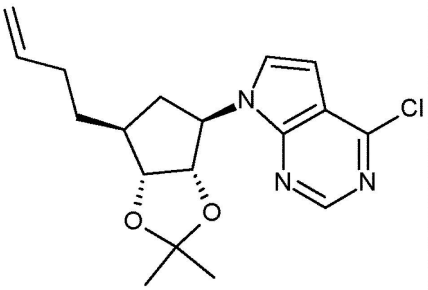
【０３３６】

以下の中間体を、適切な出発物質を用いて中間体４の調製に使用したのと類似の反応プロトコルにより調製した（表２３）。

【０３３７】

【表２】

表 23:

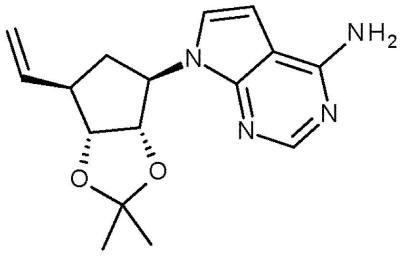
中間体	構造	出発物質
98		*中間体 97*
117		*中間体 116*

【０３３８】

実施例Ａ５

中間体９の調製

【化５６】



中間体 9

アンモニア水（２５％、１００ｍｌ）およびＴＨＦ（１００ｍｌ）の混合物中の中間体４（１８．３ｇ、５７．２２ｍｍｏｌ）の溶液を、完全な転化まで（約１６時間）、密閉した金属製圧力容器中において１１０℃で加熱した。反応混合物を室温まで冷まし、その後、酢酸エチルおよび塩水を加えた。両方の層を分離し、水層を酢酸エチルで１回抽出した。合わせた有機相を塩水で洗浄し、無水ＭｇＳＯ４で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、淡黄色の固体として中間体９を得て（１７．２ｇ、収率１００％）、これをさらに精製することなく、次の反応工程で使用した。

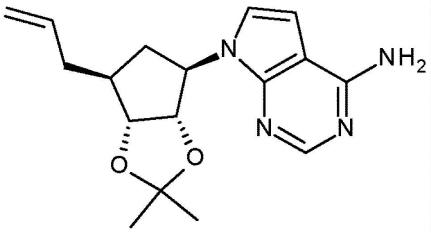
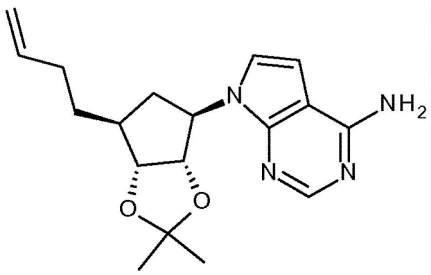
【０３３９】

以下の中間体を、適切な出発物質を用いて中間体９の調製に使用したのと類似の反応プロトコルにより調製した（表２４）。

【０３４０】

【表３】

表 24:

中間体	構造	出発物質
99		*中間体 98*
118		*中間体 117*

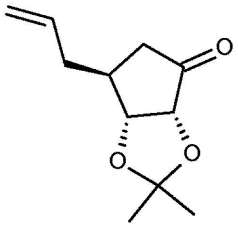
【０３４１】

実施例Ａ３１

中間体９６の調製

工程１

【化５７】



中間体 95

ＴＨＦ（３２０ｍＬ）中のヨウ化第一銅（４３．７ｇ、２２８ｍｍｏｌ）および塩化リチウム（９．６８ｇ、２２８ｍｍｏｌ）の溶液を室温で５分間撹拌し、その後窒素雰囲気下で－７８℃まで冷却した。この溶液にEt_2O（２２０ｍＬ、１Ｍ、２２０ｍｍｏｌ）中の１Ｍアリル臭化マグネシウムを２０分間にわたって滴下して加えた。反応を３０分間撹拌した後、ＴＭＳＣｌ（３０ｍＬ、２３５ｍｍｏｌ）およびヘキサメチルホスホルアミド（４２ｍＬ、２４１ｍｍｏｌ）を加え、その後ＴＨＦ（１１０ｍＬ）中の（－）－（３ＡＲ，６ＡＲ）－３Ａ，６Ａ－ジヒドロ－２，２－ジメチル－４Ｈ－シクロペンター１，３－ジオキソール－４－オン（１２．８ｇ、８３．０ｍｍｏｌ）を滴下して加えた。添加の後、反応混合物を２時間撹拌し、０℃まで温め、飽和NH_4Cl水溶液（１００ｍＬ）でクエンチした。ＥｔＯＡｃ（１Ｌ）の添加の後、有機層を分離し、水（２００ｍＬ）および塩水（２００ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させた。溶媒を減圧下で蒸発させた。残渣を、１００％ヘプタンから開始し、７０％ヘプタンおよび３０％酢酸エチルで終了する勾配で、溶離液としてヘプタンおよび酢酸エチルを用いるＧｒａｃｅ Ｒｅｖｅｌｅｒｉｓ Ｘ２精製システムにおける、SiO_2カラム、タイプＧｒａｃｅ Ｒｅｖｅｌｅｒｉｓ ＳＲＣ、１８０ｇ、Ｓｉ ４０上で精製した。生成物を含有する画分を合わせ、溶媒を蒸発させて中間体９５を得た（８．００ｇ、収率４７％）。

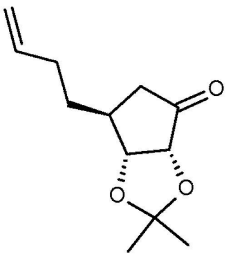
【０３４２】

以下の中間体を、適切な出発物質を用いて中間体９５の調製に使用したのと類似の反応プロトコルにより調製した（表２５）。

【０３４３】

【表４】

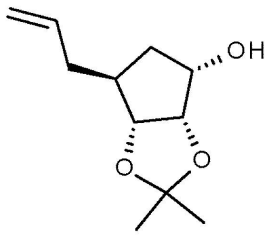
表 25:

中間体	構造	出発物質
114		*(-)-(3AR,6AR)-3A,6A-ジヒドロ-2,2-ジメチル-4H-シクロペンタ-1,3-ジオキソール-4-オン および 3-ブテニルマグネシウムブロミド*

【０３４４】

工程２

【化５８】



中間体 96

ＴＨＦ（４０ｍＬ）中の中間体９５（８ｇ、３９．５ｍｍｏｌ）の溶液を、窒素雰囲気下、０℃でＴＨＦ（４０ｍＬ）中の２Ｍ臭化リチウムの撹拌ＴＨＦ溶液（５．９３１ｍＬ、２Ｍ、１１．８６ｍｍｏｌ）に滴下して加えた。添加の後、反応混合物を室温で２時間撹拌した。８ｍＬの水、その後１５ｍＬのＮａＯＨ（１Ｎ）水溶液、さらに８ｍＬの水の添加により反応をクエンチした。得られた固体を濾別し、濾液の溶媒を酢酸エチルで希釈した。有機層を水で洗浄し、塩水で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濾液の溶媒を蒸発させて中間体９６を得た（７．４１ｇ、収率９２％）。

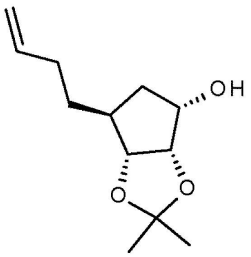
【０３４５】

以下の中間体を、適切な出発物質を用いて中間体９６の調製に使用したのと類似の反応プロトコルにより調製した（表２６）。

【０３４６】

【表５】

表26:

中間体	構造	出発物質
115		*中間体 114*

【０３４７】

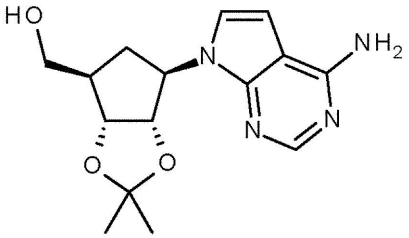
実施例Ａ２６

中間体４２の調製

工程１

中間体３９の調製

【化５９】



中間体 39

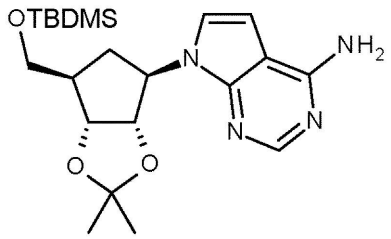
中間体２（１０ｇ、３０．５ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（１００ｍｌ）および水性ＮＨ４ＯＨ２８％（１００ｍｌ）の混合物中１２０℃で、オートクレーブ中において２日間撹拌した。揮発物を真空中で蒸発させた。水層をＤＣＭ／ＭｅＯＨ　９０／１０で数回抽出した。合わせた有機層を減圧下で濃縮した。粗製物を最小量のＭｅＯＨで再溶解させ、それにトルエンを加えた。得られた溶液を再度濃縮し、このプロセスを中間体３９（１０．２ｇ、収率１００％）が固体生成物として得られるまで２回繰り返し、これを次の工程においてそのまま使用した。

【０３４８】

工程２

中間体４０の調製

【化６０】



中間体 40

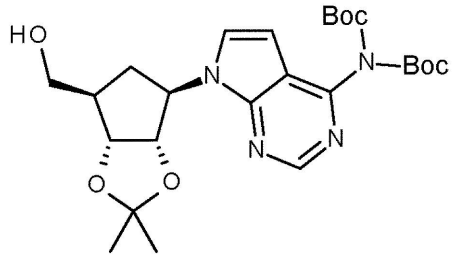
ＤＭＦ（５０ｍＬ）中のＴＢＤＭＳＣｌ（７．６ｇ、５０．２ｍｍｏｌ、１．５当量）の溶液を、中間体３９（１０．２ｇ、３３．５ｍｍｏｌ）、イミダゾール（４．６ｇ、６７．０ｍｍｏｌ、２．０当量）およびＤＭＦ（１２０ｍＬ）を充填した反応フラスコに滴下して加えた。得られた反応混合物を室温で一晩撹拌した。水を加え、ジエチルエーテルで抽出を行った。合わせた有機層を水で洗浄し、ＭｇＳＯ４で乾燥させ、減圧下で濃縮して中間体４０を得た（１０．４ｇ、収率７４％）。

【０３４９】

工程３

中間体４１の調製

【化６１】



中間体 41

ＴＨＦ（４０ｍＬ）中の（Ｂｏｃ）２Ｏ（２０．０ｇ、８６．９ｍｍｏｌ、３．５当量）の溶液を、中間体４０（１０．４ｇ、２４．８ｍｍｏｌ）、ＤＭＡＰ（６０７ｍｇ、５．０ｍｍｏｌ、０．２当量）およびＴＨＦ（８５ｍＬ）を充填した反応フラスコに滴下して加えた。得られた反応混合物を室温で４時間撹拌した。次に、ＴＨＦ中のＴＢＡＦ（１Ｍ、４２．２ｍＬ、４２．２ｍｍｏｌ、１．７当量）を滴下して加え、完全な転化が観察されるまで撹拌を続けた。反応混合物を水に注ぎ、ジエチルエーテルで１回抽出した。有機層を分離し、塩水で洗浄し、ＭｇＳＯ４で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗生成物をシリカクロマトグラフィー（酢酸エチル中における３０％～０％のヘプタンの勾配）により精製して、中間体４１を得た（１２．１ｇ、収率９６％）。

【０３５０】

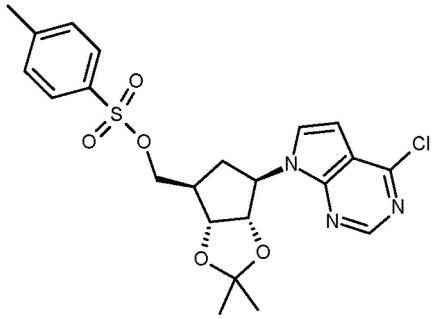
以下の中間体を、適切な出発物質を用いて中間体４１の調製に使用したのと類似の反応プ

ロトコルにより調製した（表２７）。

【０３５１】

【表６】

表 27:

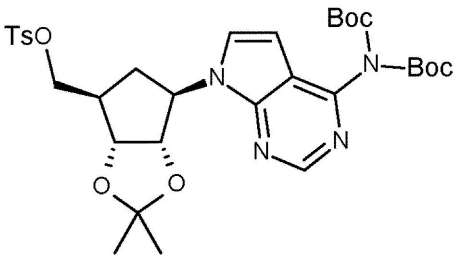
中間体	構造	出発物質
143		*中間体 2*

【０３５２】

工程４

中間体４２の調製

【化６２】



中間体 42

ｐ－トルエンスルホニルクロリド（５．１ｇ、２６．７ｍｍｏｌ）を、ＣＨ２Ｃｌ２（５０ｍＬ）中の中間体４１（９．０ｇ、１７．８ｍｍｏｌ）、Ｅｔ３Ｎ（４．５ｇ、４４．５ｍｍｏｌ、２．５当量）およびＤＭＡＰ（２１８ｍｇ、１．８ｍｍｏｌ、０．１当量）の溶液に０℃で少量ずつ加えた。反応混合物を室温で一晩撹拌した。水を加え、有機層を分離し、水層をＣＨ２Ｃｌ２で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、ＭｇＳＯ４で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカクロマトグラフィー（ＣＨ２Ｃｌ２中の５％ＥｔＯＨ）により精製して、中間体４２を得た（１０．６ｇ、収率９０％）。

【０３５３】

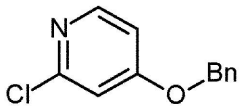
実施例Ａ６

中間体１３の調製

工程１

中間体１０の調製

【化６３】



中間体 10

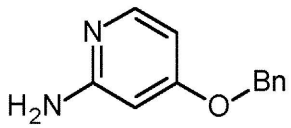
ＤＭＦ（１００ｍＬ）中のベンジルアルコール（１８．２ｇ、１６８ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液を、ＤＭＦ（３００ｍＬ）中のＮａＨ（鉱油中６０％の分散体、６．５ｇ、１６８ｍｍｏｌ、１．０当量）の懸濁液に窒素雰囲気下で滴下して加えた。反応混合物を室温でさらに３０分間撹拌した。ＤＭＦ（１００ｍＬ）中の２，４－ジクロロピリジン（２４．９ｇ、１６８ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液を滴下して加えた。反応混合物を２時間撹拌し、その後、さらにＮａＨ（鉱油中６０％の分散体、１．３ｇ、３３．６ｍｍｏｌ、０．２当量）を加えた。完全な転化まで撹拌を続けた。完了次第、反応混合物を水のゆっくりとした添加によってクエンチし、ジエチルエーテルで抽出した。合わせた有機相を$MgSO_4$で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物をヘプタン中に懸濁し、濾過し、高真空下で乾燥させて、中間体１０を得た（１９．３ｇ、収率５２％）。

【０３５４】

工程２

中間体１１の調製

【化６４】



中間体 11

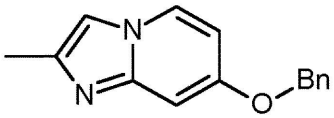
ＬｉＨＭＤＳ（１０５．４ｍＬ、ＴＨＦ中１Ｍ溶液、１０５．４ｍｍｏｌ）を、無水ＴＨＦ（９０ｍＬ）中の中間体１０（１９．３ｇ、８７．９ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（２．０ｇ、２．２ｍｍｏｌ、０．０２５当量）および２－ジシクロヘキシルホスフィノビフェニル（２．５ｇ、５．２ｍｍｏｌ、０．０６当量）の溶液に窒素雰囲気下で加え、得られた混合物を６５℃で１時間撹拌した。次に、反応を室温まで冷まし、１ＮのＨＣｌ水溶液を加えた。５分間激しく撹拌した後、反応混合物を飽和Na_2CO_3で中和し、CH_2Cl_2で抽出した。合わせた有機相を$MgSO_4$で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物をイソプロピルエーテル中に懸濁し、還流温度で１５分間撹拌し、その後、一晩で室温まで冷ました。沈殿物を濾別し、高真空下で乾燥させて、中間体１１を得た（１４．７ｇ、収率８２％）。

【０３５５】

工程３

中間体１２の調製

【化６５】



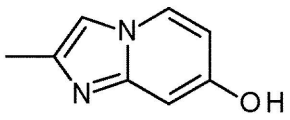
中間体 12

クロロアセトン（１．７５ｍＬ、２２．０ｍｍｏｌ、１．１当量）を、ＥｔＯＨ（２０ｍＬ）中の中間体１１（４．０ｇ、２０．０ｍｍｏｌ）の溶液に滴下して加えた。反応混合物を還流温度で一晩撹拌した。減圧下での反応混合物の濃縮後に得られた残渣を、酢酸エチルおよび水の混合物中に溶解させた。有機層を分離し、水層をさらにCH_2Cl_2（＋ＭｅＯＨ）で抽出し、合わせた有機相（酢酸エチルおよびCH_2Cl_2（＋ＭｅＯＨ））を減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカクロマトグラフィー（CH_2Cl_2中における１％～６％のＭｅＯＨの勾配）により精製して、中間体１２を得た（１．９５ｇ、収率４２％）。

【０３５６】

工程４

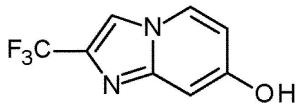
中間体１３の調製
【化６６】



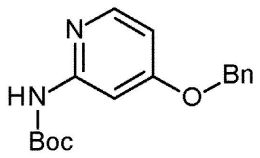
中間体 13

メタノール中の中間体１２（２．２ｇ、９．２ｍｍｏｌ）の溶液を、触媒としてＰｄ（炭素上１０％、４９１ｍｇ、０．４６ｍｍｏｌ、０．０５当量）を用いて、大気圧下で２時間水素化した。反応混合物をＣｅｌｉｔｅ（登録商標）で濾過し、減圧下で濾液を濃縮して、茶色の固体として中間体１３を得た（１．４ｇ、収率１００％）。
【０３５７】
以下の中間体を、適切な出発物質を用いて中間体１２および中間体１３の調製に使用したのと類似の反応プロトコルにより調製した（表１）。
【０３５８】
【表７】

表 1:

中間体	構造	出発物質
14		*中間体 11* および 1-ブロモ-3,3,3- トリフルオロアセトン

【０３５９】
実施例Ａ７
中間体１８の調製
工程１
中間体１５の調製
【化６７】

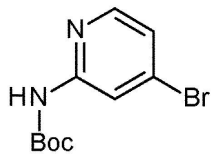
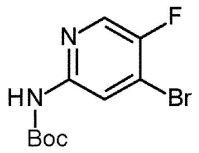
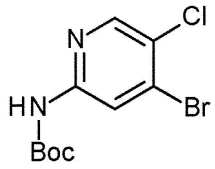


中間体 15

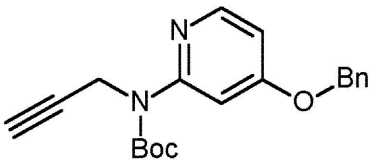
ｔＢｕＯＨ（５５ｍＬ）中の中間体１１（５．０ｇ、２５．０ｍｍｏｌ）および（Ｂｏｃ）２Ｏ（６．０ｇ、２７．５ｍｍｏｌ、１．１当量）の混合物を５０℃で１時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷まし、エタノールで希釈し、沈殿物を濾別し、高真空下で乾燥させて、中間体１５を得た（６．０ｇ、収率８０％）。
【０３６０】
以下の中間体を、適切な出発物質を用いて中間体１５の調製に使用したのと類似の反応プロトコルにより調製した（表２）。
【０３６１】

【表８】

表 2:

中間体	構造	出発物質
19		2-アミノ-4- ブロモピリジン
22		2-アミノ-5-フルオロ-4- ブロモピリジン
25		2-アミノ-4-ブロモ-5- クロロピリジン

【０３６２】
工程２
中間体１６の調製
【化６８】



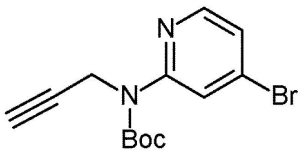
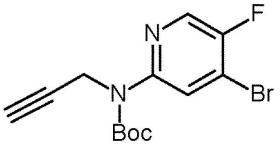
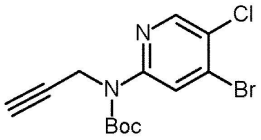
中間体 16

無水ＤＭＦ（８０ｍＬ）中の中間体１５（６．０ｇ、２０．０ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮａＨ（１．１ｇ、鉱油中６０％の分散体、３０．０ｍｍｏｌ、１．４当量）を窒素雰囲気下室温で少しずつ加えた。添加が完了次第、反応混合物をさらに１０分間撹拌した。プロパルギルブロミド（３．１ｍＬ、３０．０ｍｍｏｌ、１．４当量）を加え、完全な転化まで撹拌を続けた。水の添加により反応をクエンチし、ジエチルエーテルで抽出した。合わせた有機相を水で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカクロマトグラフィー（CH_2Cl_2中における０％～１．５％のＭｅＯＨの勾配）により精製して、中間体１６を得た（４．９ｇ、収率７２．５％）。

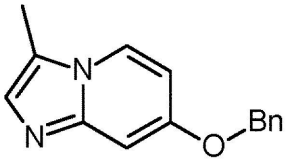
【０３６３】
以下の中間体を、適切な出発物質を用いて中間体１６の調製に使用したのと類似の反応プロトコルにより調製した（表３）。
【０３６４】

【表９】

表 3:

中間体	構造	出発物質
20		*中間体 19*
23		*中間体 22*
26		*中間体 25*

【０３６５】
工程３
中間体１７の調製
【化６９】

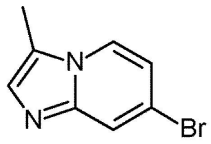
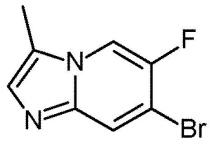
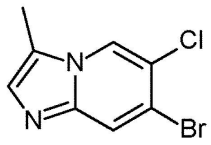


中間体 17

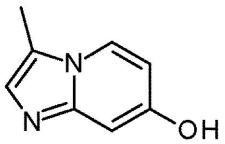
ＫＯｔＢｕ（１．９ｇ、１７．０ｍｍｏｌ、１．２当量）をＴＨＦ（１４５ｍＬ）中の中間体１６（４．８ｇ、１４．２ｍｍｏｌ）の溶液に加えた。完全な転化まで、反応混合物を室温で撹拌した（通常約３０分）。水を加え、酢酸エチルで抽出を行った。合わせた有機相をＭｇＳＯ４で乾燥させ、減圧下で濃縮した。生成物をシリカクロマトグラフィー（ＣＨ２Ｃｌ２中における１％～４％のＭｅＯＨの勾配）により精製して、中間体１７を得た（２．１ｇ、収率６２％）。
【０３６６】
以下の中間体を、適切な出発物質を用いて中間体１７の調製に使用したのと類似の反応プロトコルにより調製した（表４）。
【０３６７】

【表１０】

表 4:

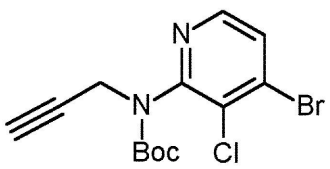
中間体	構造	出発物質
21		*中間体 20*
24		*中間体 23*
27		*中間体 26*

【０３６８】
工程４
中間体１８の調製
【化７０】



中間体 18

メタノール中の４中間体１７（２．１ｇ、８．８ｍｍｏｌ）の溶液を、触媒としてＰｄ（炭素上１０％、４７０ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ、０．０５当量）を用いて、大気圧下で２時間水素化した。反応混合物をＣｅｌｉｔｅ（登録商標）で濾過し、減圧下で濾液を濃縮して、中間体１８を得た（１．２７ｇ、収率９７％）。
【０３６９】
実施例Ａ８
中間体２９の調製
工程１
中間体２８の調製
【化７１】



中間体 28

窒素下の無水ＴＨＦ（１６５ｍＬ）中の２－アミノ－４－ブロモ－３－クロロピリジン（

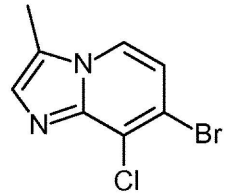
４．５ｇ、２１．７ｍｍｏｌ）および（Ｂｏｃ）$_2$Ｏ（５．９ｇ、２６．０ｍｍｏｌ、１．２当量）の氷冷混合物に、ＮａＨＭＤＳ（２７．１ｍＬのＴＨＦ中２Ｍ溶液、５４．２ｍｍｏｌ、２．５当量）を滴下して加えた。得られた懸濁液を室温まで温め、完全な転化まで撹拌した（通常約１時間）。無水ＤＭＦ（１６５ｍＬ）を加え、続いてプロパルギルブロミド（３．４ｍＬ、３０．４ｍｍｏｌ、１．４当量）を加えた。反応混合物を一晩撹拌し、水の添加によりクエンチし、エーテルで抽出した。合わせた有機相を水で洗浄し、ＭｇＳＯ$_4$で乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。生成物をシリカクロマトグラフィー（ヘプタン中の１０％酢酸エチル）により精製して、中間体２８を得た（６．４ｇ、収率８５％）。

【０３７０】

工程２

中間体２９の調製

【化７２】



中間体 29

ＫＯｔＢｕ（２．６ｇ、２３．１ｍｍｏｌ、１．２５当量）をＴＨＦ（９０ｍＬ）中の中間体２８（６．４ｇ、１８．５ｍｍｏｌ）の溶液に加えた。完全な転化まで、反応混合物を室温で撹拌した（通常約３０分）。水を加え、酢酸エチルで抽出を行った。合わせた有機相をＭｇＳＯ$_4$で乾燥させ、減圧下で濃縮した。シリカクロマトグラフィーによる２回の連続的な精製（１回目の実施：ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$中の０％～１．５％のＭｅＯＨの勾配、２回目の実施：ヘプタン中の５０％酢酸エチル）の後に、中間体２９が単離された（５６５ｍｇ、収率１２．５％）。

【０３７１】

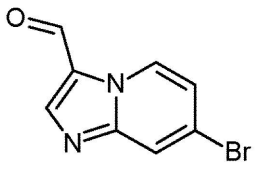
実施例Ａ９

中間体３２の調製

工程１

中間体３０の調製

【化７３】



中間体 30

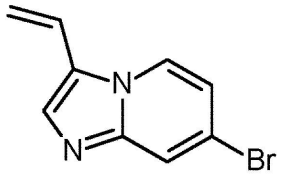
ＥｔＯＨ（２００ｍＬ）中の２－アミノ－４－ブロモピリジン（１０．０ｇ、５７．８ｍｍｏｌ）および２－ブロモマロンアルデヒド（１０．５ｇ、６９．４ｍｍｏｌ、１．２当量）の溶液を、還流温度で一晩撹拌した。反応混合物を室温まで冷まし、減圧下で濃縮した。粗生成物をＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$中に懸濁し、沈殿物を濾別し、高真空下で乾燥させて中間体３０を得て（８．８ｇ、収率６７％）、これを次の工程においてそのまま使用した。

【０３７２】

工程２

中間体３１の調製

【化７４】



中間体 31

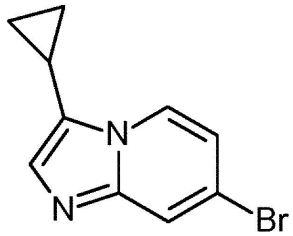
メチルトリフェニルホスホニウムブロミド（３０ｇ、８４．０ｍｍｏｌ、１．９当量）およびＴＨＦ（４５０ｍＬ）を充填した反応フラスコを－７８℃まで冷却した。これに、ＴＨＦ中のＫＯｔＢｕの溶液（１Ｍ、１１１ｍＬ、１１１ｍｍｏｌ、２．５当量）を加え、得られた懸濁液を－７８℃で３０分間撹拌した。ＴＨＦ（５０ｍＬ）中の中間体３０（１０ｇ、４４．４ｍｍｏｌ）の溶液を滴下して加え、反応混合物を－７８℃で２時間撹拌し、その後、これを室温まで温め、さらに２時間撹拌した。クエンチのために飽和NH_4Clを使用し、CH_2Cl_2を用いて抽出を行い、合わせた有機相を塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。生成物をシリカクロマトグラフィー（石油エーテル中における５％～１００％の酢酸エチルの勾配）により精製して、白色の固体として中間体３１を得た（６．４ｇ、収率８５％）。

【０３７３】

工程３

中間体３２の調製

【化７５】



中間体 32

中間体３１（１．１ｇ、４．５ｍｍｏｌ）を、Ｄｉａｚａｌｄ（登録商標）（２０ｇ、９３ｍｍｏｌ、２０．０当量）から新たに調製されたエーテル性ジアゾメタン溶液（４００ｍＬ）中に溶解させた。反応混合物を氷浴で冷却し、$Pd(OAc)_2$（１００ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ、０．１当量）を加えた。反応混合物を室温で一晩撹拌した。揮発物を減圧下で除去し、所望の生成物をシリカクロマトグラフィー（石油エーテル中における５％～１００％の酢酸エチルの勾配）により単離した。分取逆相ＨＰＬＣカラムタイプ：Ｋｒｏｍａｓｉｌ　１５０×２５ｍｍ、１０μｍ、条件：Ａ：水（０．０５％の水酸化アンモニア　ｖ／ｖ）；Ｂ：ＭｅＣＮ　初期：Ａ（６１％）およびＢ（３９％）；最終：Ａ：（６１％）およびＢ（３９％）、勾配時間（分）８；１００％Ｂ保持時間（分）２；流速（ｍｌ／分）３０による最終精製により、白色の固体として中間体３２を得た（１６０ｍｇ、収率１５％）。

【０３７４】

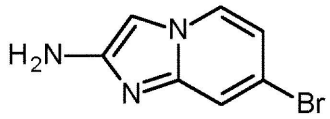
実施例Ａ１０

中間体３４の調製

工程１

中間体３３の調製

【化７６】



中間体 33

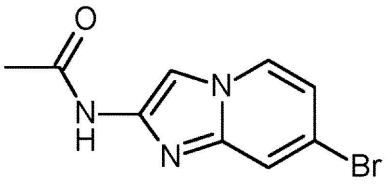
メタノール性塩酸（１５ｍＬの４Ｍ溶液、６０ｍｍｏｌ、２５当量）中のカルバミン酸，Ｎ－（７－ブロモイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－２－イル）－，１，１－ジメチルエチルエステル（７４０ｍｇ、２．３７ｍｍｏｌ）の溶液を室温で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、得られた残渣をアンモニア水で塩基性化し、酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮して、白色固体として中間体３３を得た（５００ｍｇ、収率９９％）。

【０３７５】

工程２

中間体３４の調製

【化７７】



中間体 34

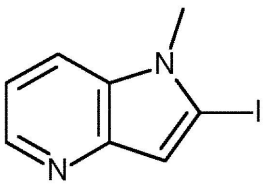
塩化アセチル（２０１μＬ、２．８３ｍｍｏｌ、１．２当量）を、CH_2Cl_2中の中間体３３（５００ｍｇ、２．３６ｍｍｏｌ）およびEt_3N（４９２μＬ、３．５４ｍｍｏｌ、１．５当量）の溶液に０℃で加え、得られた反応混合物を０℃で３０分間撹拌した。水を加え、有機層を分離し、水層をCH_2Cl_2で抽出した。合わせた有機相を塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮して、中間体３４を得た（７００ｍｇ、収率９７％）。

【０３７６】

実施例Ａ１１

中間体３５の調製

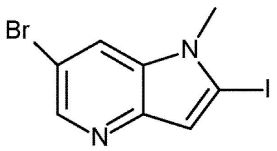
【化７８】



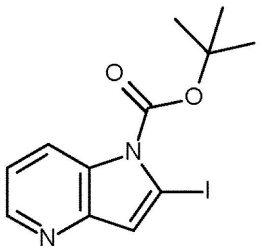
鉱油中の６０％ＮａＨ（８２ｍｇ、２ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（２０ｍｌ）中の１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン，２－ヨード－（５００ｍｇ、２ｍｍｏｌ）の溶液にN_2雰囲気下０℃で少量ずつ加えた。混合物を０．５時間撹拌した。続いて、混合物に硫酸ジメチル（０．３２ｇ、２．５４ｍｍｏｌ）を３０分間にわたって滴下して加えた。次に、混合物を室温で２時間撹拌した。混合物を水で処理し、酢酸エチルにより抽出した。有機層を濾過し、塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させた。有機相を濃縮して、黄色固体として中間体３５を得た（４００ｍｇ、収率５７％）。

【０３７７】
以下の中間体を、適切な出発物質を用いて中間体３５の調製に使用したのと類似の反応プロトコルにより調製した（表５）。
【０３７８】
【表１１】

表 5:

中間体	構造	出発物質
36		1*H*-ピロロ[3,2-*b*]ピリジン, 6-ブロモ-2-ヨード-

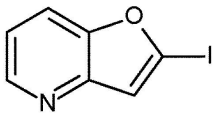
【０３７９】
実施例Ａ１２
中間体３７の調製
【化７９】



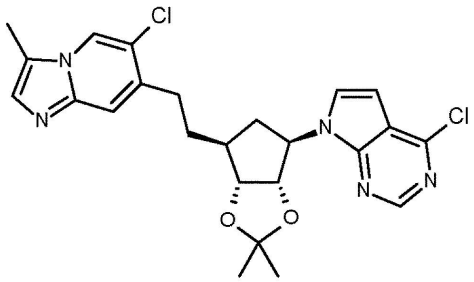
２．５Ｍ　ＢｕＬｉ（２２ｍｌ、５５ｍｍｏｌ）を、乾燥ＴＨＦ（２００ｍｌ）中の１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－１－カルボン酸，１，１－ジメチルエチルエステル（１０ｇ、４５．８ｍｍｏｌ）の溶液にＮ２雰囲気下、－７８℃で滴下して加えた。混合物を－６０℃まで温め、２時間撹拌した。次に、ＴＨＦ中のＩ２（１２．８ｇ、５０．４ｍｍｏｌ）の溶液を－７２℃でゆっくりと加えた。次に、反応混合物を室温で一晩撹拌した。次に、反応混合物をＮａ２Ｓ２Ｏ３でクエンチし、酢酸エチル（１００ｍＬ×３）で抽出した。有機層をＨ２Ｏ（５０ｍＬ×３）で洗浄し、Ｎａ２ＳＯ４で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（溶離液：石油エーテル／酢酸エチル　比１／０～３／１）により精製した。生成物画分を回収し、溶媒を蒸発させて、黄色油として中間体３７を得た（２ｇ、収率１１％）。
【０３８０】
以下の中間体を、適切な出発物質を用いて中間体３７の調製に使用したのと類似の反応プロトコルにより調製した（表６）。
【０３８１】

【表１２】

表 6:

中間体	構造	出発物質
38		フロ[3,2-*b*]ピリジン

【０３８２】
実施例Ａ１３
中間体４５の調製
【化８０】

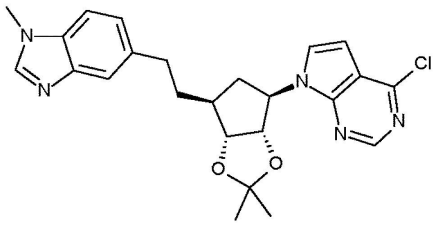
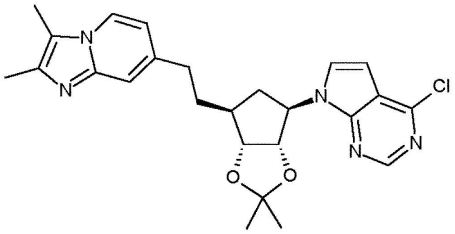
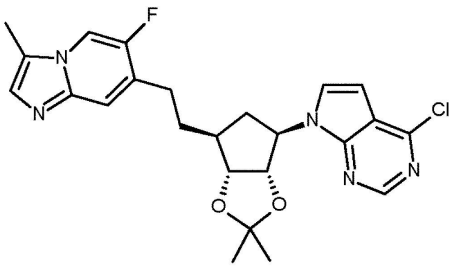


中間体 45

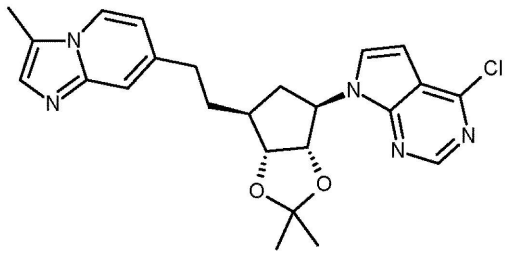
反応フラスコを中間体４（４４２ｍｇ、１．３９ｍｍｏｌ）で充填し、続いて、ＴＨＦ中の９－ＢＢＮ溶液（０．５Ｍ、５．５ｍＬ、２．８ｍｍｏｌ、２．０当量）を加え、反応混合物を窒素下、室温で２時間撹拌した。ＴＨＦ（５ｍＬ）、K_3PO_4（１．５ｇ、６．９ｍｍｏｌ、５当量）およびH_2O（１．５ｍＬ）を加え、１０分間撹拌を続けた。この後、中間体２７（４０７ｍｇ、１．９ｍｍｏｌ、１．１当量）および$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）（１０１ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ、０．１当量）を加え、得られた反応混合物を窒素で１０分間パージし、完全な転化まで還流温度で撹拌した（通常約２時間）。反応混合物を室温まで冷まし、ＥｔＯＡｃで希釈し、水および塩水で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカクロマトグラフィー（ジクロロメタン中の３％メタノール）により精製して、中間体４５を得た（１１０ｍｇ、収率１６％）。
【０３８３】
以下の中間体を、適切な出発物質を用いて中間体４５の調製に使用したのと類似の反応プロトコルにより調製した（表７）。
【０３８４】

【表１３】

表 7:

中間体	構造	出発物質
46		*中間体 4* および 5-ブロモ-1-メチル-1*H*-ベンゾイミダゾール
47		*中間体 4* および 7-ブロモ-2,3-ジメチル-イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン
48		*中間体 4* および *中間体 24*

【０３８５】
実施例Ａ１４
中間体５０の調製
【化８１】



中間体 50

反応フラスコを中間体４（５６０ｍｇ、１．７５ｍｍｏｌ）で充填し、続いて、ＴＨＦ中の９－ＢＢＮ溶液（０．５Ｍ、７．０ｍＬ、３．５ｍｍｏｌ、２．０当量）を加え、反応混合物を窒素下、室温で２時間撹拌した。ＴＨＦ（５ｍＬ）、K_3PO_4（１．９ｇ、８．８ｍｍｏｌ、５当量）およびH_2O（３ｍＬ）を加え、１０分間撹拌を続けた。この後、中間体２１（４０７ｍｇ、１．９ｍｍｏｌ、１．１当量）および$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）（２５６ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ、０．２当量）を加え、得られた反応混合物を窒素で１０分間パージし、完全な転化まで還流温度で撹拌した（通常約３時間）。反応混合物を

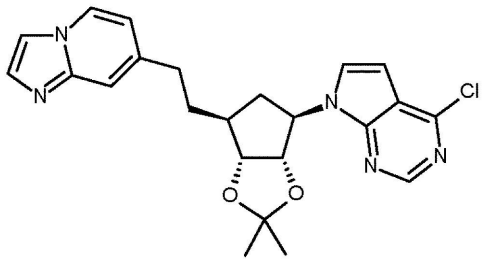
室温まで冷まし、ＥｔＯＡｃで希釈し、水および塩水で洗浄し、ＭｇＳＯ４で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカクロマトグラフィー（ジクロロメタン中における０％～３．５％のメタノールの勾配）により精製して、中間体５０を得た（３００ｍｇ、収率３８％）。

【０３８６】

実施例Ａ１５

中間体４９の調製

【化８２】



中間体 49

ＴＨＦ中の０．５Ｍ　９－ＢＢＮ（３１．３ｍＬ、１５．６ｍｍｏｌ）中の中間体４（１０００ｍｇ、３．１２ｍｍｏｌ）の混合物をN_2下で１時間還流させた。混合物を室温まで冷まし、次に、H_2O（１０ｍＬ）中のK_3PO_4（１９９０ｍｇ、９．４ｍｍｏｌ）を加えた後、ＴＨＦ（１００ｍＬ）、７－ブロモ－イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン（９２４ｍｇ、４．７ｍｍｏｌ）およびＰｄ－１１８（２０４ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を３時間還流させた。混合物を濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）中に溶解させ、水（１０ｍＬ）および塩水（１０ｍＬ）で洗浄した。有機相を、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカのクロマトグラフィーカラムにより精製した（溶離液：ＥｔＯＡｃ／ＭｅＯＨ　比１０／１）。所望の画分を回収し、濃縮して、固体として中間体４９を得た（４８６ｍｇ、収率３５．５％）。

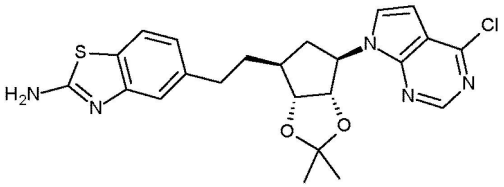
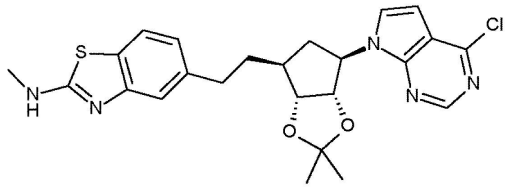
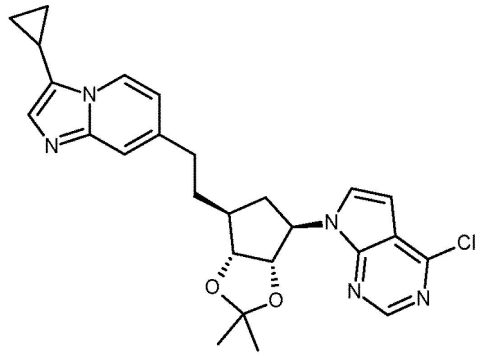
【０３８７】

以下の中間体を、適切な出発物質を用いて中間体４９の調製に使用したのと類似の反応プロトコルにより調製した（表８）。

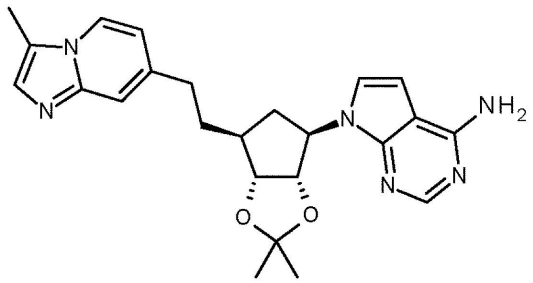
【０３８８】

【表１４】

表 8:

中間体	構造	出発物質
51		*中間体 4* *および* 2-アミノ-5- ブロモベンゾチアゾール
52		*中間体 4* *および* 5-ブロモ-*N*-メチル-2- ベンゾチアゾールアミン
53		*中間体 4* *および* *中間体 32*

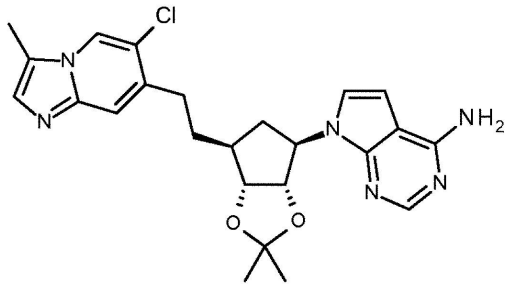
【０３８９】
実施例Ａ１６
中間体５４の調製
【化８３】



中間体 54

中間体５０（２７０ｍｇ、０．６０ｍｍｏｌ）、ＴＨＦ（３０ｍＬ）および２５％アンモニア水（３０ｍｌ）を充填した金属製圧力容器（７５ｍＬ）を１００℃で１日間加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮して、粗中間体５４を得て、これを次の工程においてそのまま使用した。
【０３９０】
実施例Ａ１７
中間体５５の調製

【化８４】



中間体 55

中間体４５（１１０ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）、ＴＨＦ（３０ｍＬ）および２５％アンモニア水（３０ｍｌ）を充填した金属製圧力容器（７５ｍＬ）を１００℃で２日間加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮して、粗中間体５５を得て、これを次の工程においてそのまま使用した。

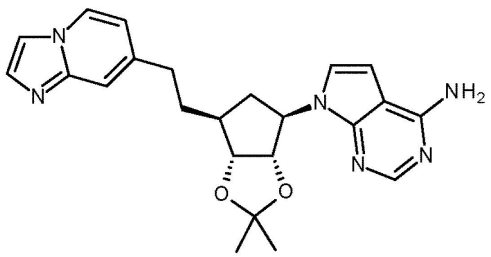
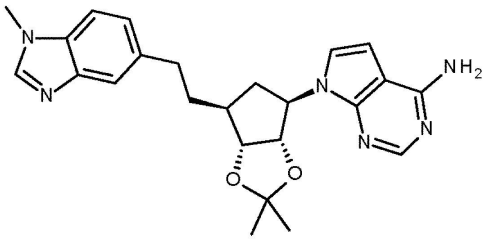
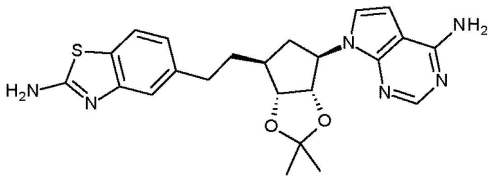
【０３９１】

以下の中間体を、適切な出発物質を用いて中間体５４および中間体５５の調製に使用したのと類似の反応プロトコルにより調製した（表９）。

【０３９２】

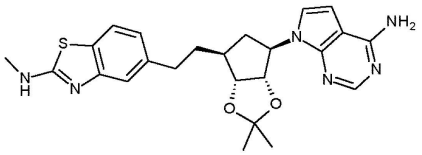
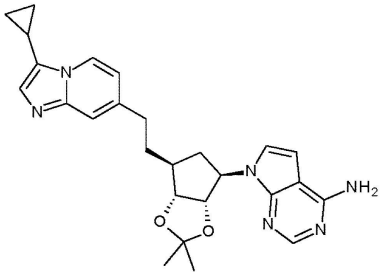
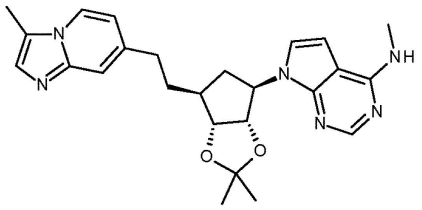
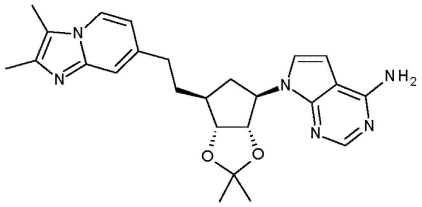
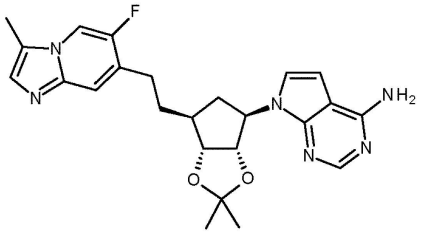
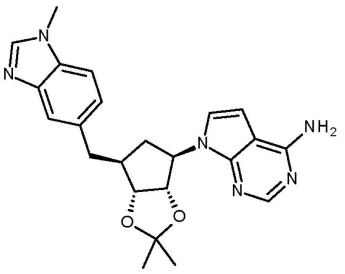
【表１５】

表 9:

中間体	構造	出発物質
56		*中間体 49* *NH_4OH*
57		*中間体 46* *NH_4OH*
58		*中間体 51* *NH_4OH*

【０３９３】

【表１６】

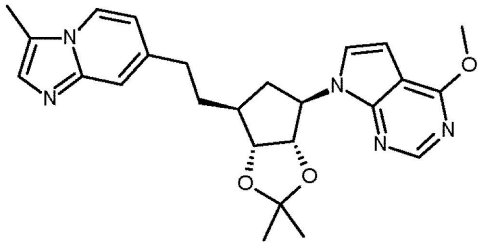
中間体	構造	出発物質
60		*中間体 52* *NH_4OH*
61		*中間体 53* *NH_4OH*
62		*中間体 50* *メチルアミン*
63		*中間体 47* *NH_4OH*
64		*中間体 48* *NH_4OH*
141		*中間体 140* *NH_4OH*

【０３９４】

実施例Ａ１８

中間体６５の調製

【化８５】



中間体 65

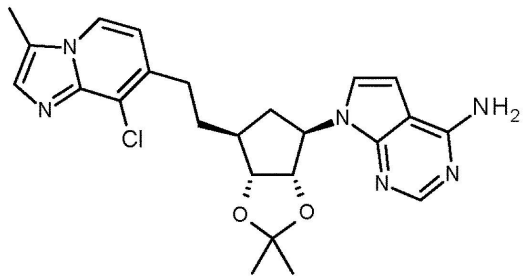
ＭｅＯＨ（１５ｍＬ）中の中間体５０（５００ｍｇ、１．１ｍｍｏｌ）およびＮａＯＭｅ（４７８ｍｇ、８．８５ｍｍｏｌ）の混合物を、６０℃で一晩撹拌した。混合物を水（２０ｍＬ）で希釈し、CH_2Cl_2（５０ｍＬ×３）で抽出した。有機相を塩水（１０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して、中間体６５（５１０ｍｇ、収率６４％）を得て、これをさらに精製することなく次の工程のために使用した。

【０３９５】

実施例Ａ２１

中間体７５の調製

【化８６】



中間体 75

反応フラスコを中間体９（５３８ｍｇ、１．７９ｍｍｏｌ）で充填し、続いて、ＴＨＦ中の９－ＢＢＮ溶液（０．５Ｍ、１２．５ｍＬ、６．２ｍｍｏｌ、３．５当量）を加え、反応混合物を窒素下、室温で２時間撹拌した。K_3PO_4（２．０ｇ、８．９６ｍｍｏｌ、５当量）およびH_2O（２．５ｍＬ）を加え、１０分間撹拌を続けた。次に、中間体２９（４８４ｍｇ、１．９７ｍｍｏｌ、１．１当量）および$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）（１３１ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ、０．１当量）を加え、反応混合物を窒素で１０分間パージし、完全な転化まで還流温度で加熱した。反応混合物を室温まで冷まし、ＥｔＯＡｃで希釈し、有機相を水および塩水で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカクロマトグラフィー（ジクロロメタン中の４％メタノール）により精製して、中間体７５を得て、これを次の工程においてそのまま使用した。

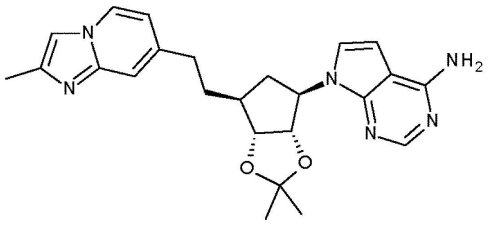
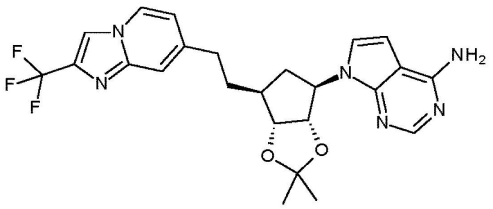
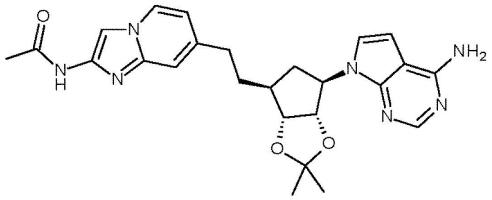
【０３９６】

以下の中間体を、適切な出発物質を用いて中間体７５の調製に使用したのと類似の反応プロトコルにより調製した（表１２）。

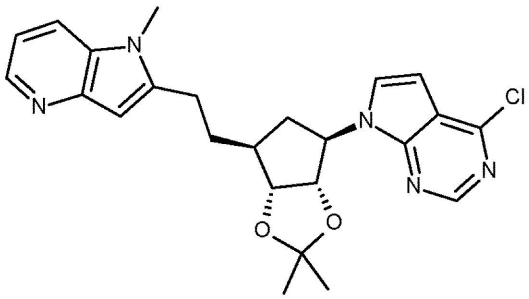
【０３９７】

【表１７】

表 12:

中間体	構造	出発物質
76		*中間体 9* および 7-ブロモ-2-メチルメチル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン
77		*中間体 9* および 7-ブロモ-2-トリフルオロメチル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン
87		*中間体 9* および *中間体 34*

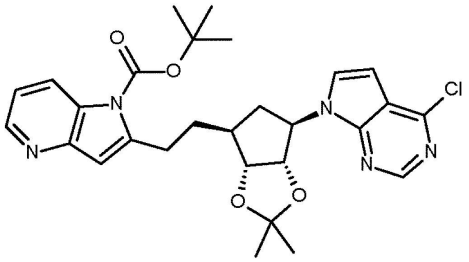
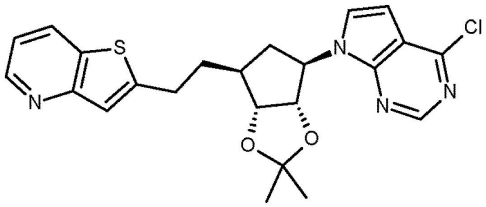
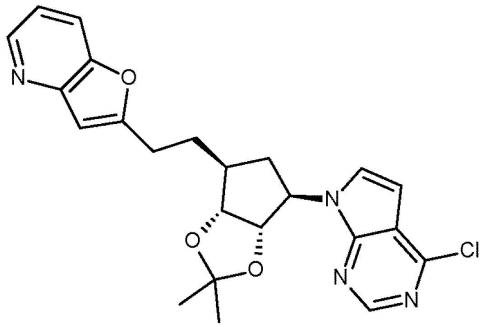
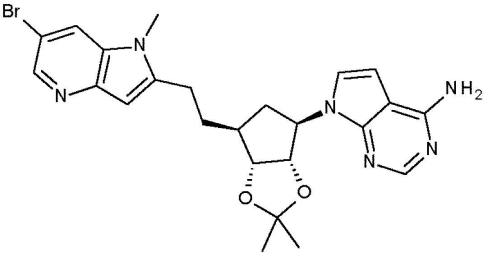
【０３９８】
実施例Ａ１９
中間体６６の調製
【化８７】



ＴＨＦ中の０．５Ｍ　９－ＢＢＮ（５．６３ｍＬ、２．８１ｍｍｏｌ）中の中間体４（３００ｍｇ、０．９４ｍｍｏｌ）の混合物を、Ｎ$_2$下で１．５時間還流させた。混合物を室温まで冷まし、次に、Ｈ$_2$Ｏ（２ｍＬ）中のＫ$_3$ＰＯ$_4$（５９７ｍｇ、２．８１ｍｍｏｌ）を加えた後、ＴＨＦ（２０ｍＬ）、中間体３５（２９０．５ｍｇ、１．１２ｍｍｏｌ）およびＰｄ－１１８（７９５ｍｇ、０．１１２ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を３時間還流させた。残渣をＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）中に溶解させ、（塩水（５×５０ｍＬ）で洗浄した。有機相を、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカのクロマトグラフィーカラムにより精製した（溶離液：ＥｔＯＡｃ／石油エーテル　比２／１）。所望の画分を回収し、濃縮して、黄色の油として中間体６６を得た（１００ｍｇ、収率２１．２％）。

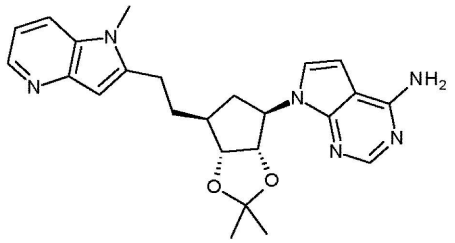
【０３９９】
以下の中間体を、適切な出発物質を用いて中間体６６の調製に使用したのと類似の反応プロトコルにより調製した（表１０）。
【０４００】
【表１８】

表10:

中間体	構造	出発物質
67		*中間体 4* *中間体 37*
68		*中間体 4* 2-ヨード-チエノ[3,2-*b*]ピリジン
69		*中間体 4* *中間体 38*
70		*中間体 9* *中間体 36*

【０４０１】
実施例Ａ２０
中間体７１の調製

【化８８】



中間体 71

中間体６６（１００ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）を２８％ＮＨ４ＯＨ（２０ｍｌ）およびジオキサン（８ｍｌ）中に溶解させた。反応混合物を密閉したチューブ内において１００℃で１２時間撹拌した。混合物を濃縮した。残渣を酢酸エチル中に溶解させ、塩水で洗浄し、無水Ｎａ２ＳＯ４で乾燥させた。有機相を濃縮して、油として中間体７１を得た（１００ｍｇ、収率９９％）。

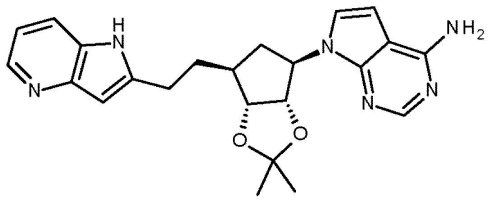
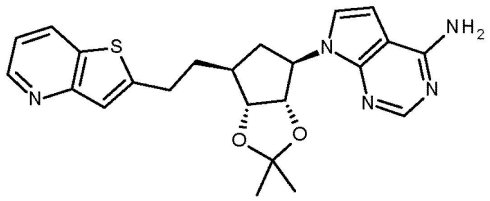
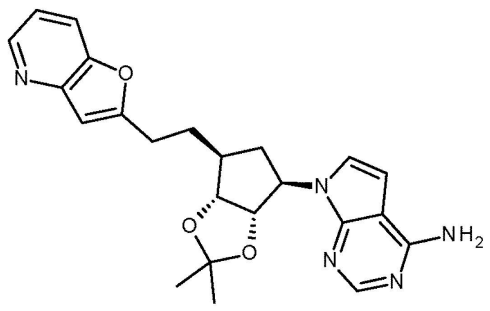
【０４０２】

以下の中間体を、適切な出発物質を用いて中間体７１の調製に使用したのと類似の反応プロトコルにより調製した（表１１）。

【０４０３】

【表１９】

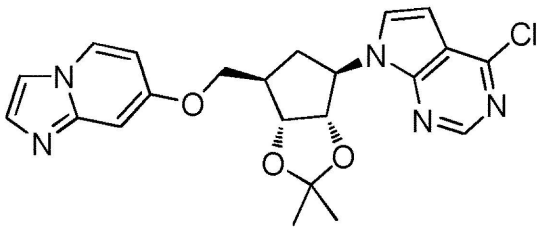
表11:

中間体	構造	出発物質
72		***中間体 67*** NH_4OH
73		***中間体 68*** NH_4OH
74		***中間体 69*** NH_4OH

【０４０４】

実施例Ａ２２

中間体７８の調製
【化８９】

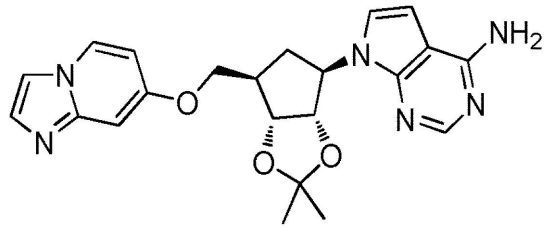


中間体 78

ＴＨＦ（２０ｍＬ）中の中間体１（５００ｍｇ、１．５４ｍｍｏｌ、１．０当量）およびイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－７－オール（２４８．６ｍｇ、１．８５ｍｍｏｌ、１．２当量）の溶液に、トリブチルホスファン（６２４．９ｍｇ、３．１ｍｍｏｌ、２．０当量）および（ＮＥ）－Ｎ－（ピペリジン－１－カルボニルイミノ）ピペリジン－１－カルボキサミド（７７９ｍｇ、３．１ｍｍｏｌ、２．０当量）を加えた。混合物を１５℃で１５時間撹拌した。溶媒を除去した。残渣をシリカゲルのフラッシュカラムにより精製し（ＩＳＣＯ（登録商標）；１２ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ（登録商標）シリカフラッシュカラム、０％～３％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ勾配の溶離液、３０ｍＬ／分）、淡黄色固体として中間体７８を得た（２４０ｍｇ、収率３３．７％）。

【０４０５】

実施例Ａ２３
中間体７９の調製
【化９０】

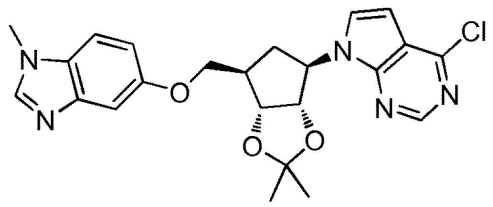


中間体 79

ＴＨＦ（４ｍＬ）中の中間体７８（６００ｍｇ、１．３６ｍｍｏｌ、１．０当量）、ＩＰＡ（４ｍＬ）およびＮＨ３Ｈ２Ｏ（８ｍＬ）の溶液を、密閉チューブ内において８５℃で４８時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去した。残渣をシリカゲルのフラッシュカラムにより精製し（ＩＳＣＯ（登録商標）；４０ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ（登録商標）シリカフラッシュカラム、０％～１０％ＭｅＯＨ（ＮＨ３）／ＤＣＭ勾配の溶離液、４０ｍＬ／分）、淡黄色固体として中間体７９を得た（４１５ｍｇ、収率６９％）。

【０４０６】

実施例Ａ２４
中間体８０の調製
【化９１】



中間体 80

ＴＨＦ（１０ｍＬ）中の中間体１（２５０ｍｇ、７７２ｕｍｏｌ、１．０当量）および１

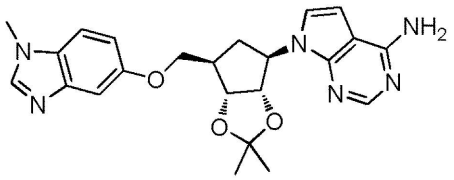
Ｈ－ベンゾイミダゾール－５－オール，１－メチル－（１４９ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ、１．３当量）の溶液に、ＰＰｈ３（２６３ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ、１．３０当量）およびＤＩＡＤ（２０３ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ、１．３当量）を加えた。混合物を１５℃で２時間撹拌した。溶媒を除去した。残渣をシリカのフラッシュカラムにより精製し：溶離液：０％～５０％酢酸エチル／石油エーテルの勾配および第２の精製溶離液：０％～５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭの勾配、無色の固体として中間体８０を得た（２４０ｍｇ、収率６１．６％）。

【０４０７】

実施例Ａ２５

中間体８１の調製

【化９２】



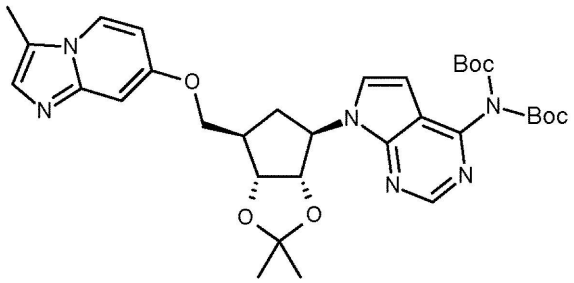
ＴＨＦ（３ｍＬ）中の中間体８０（５００ｍｇ、１．１ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、ＩＰＡ（３ｍＬ）およびＮＨ３Ｈ２Ｏ（６ｍＬ）を加えた。混合物を密閉したチューブ内において８５℃で７２時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去した。残渣をシリカゲルのフラッシュカラムにより精製し（ＩＳＣＯ（登録商標）；１２ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ（登録商標）シリカフラッシュカラム、０％～７％ＭＥＯＨ／ＤＣＭ勾配の溶離液、３０ｍＬ／分）、白色固体として中間体８１を得た（３７０ｍｇ、収率７３．５％）。

【０４０８】

実施例Ａ２７

中間体８２の調製

【化９３】



中間体 82

Ｃｓ２ＣＯ３（１．４８ｇ、４．５５ｍｍｏｌ、３当量）を、ＤＭＦ（２０ｍＬ）中の中間体４２（１．０ｇ、１．５２ｍｍｏｌ）および中間体１８（２９２ｍｇ、１．９７ｍｍｏｌ、１．３当量）の溶液に加えた。反応混合物を室温で３日間撹拌し、その後、水の添加により中間体８２を沈殿させた。沈殿物を遠心分離により単離し、水で洗浄した（水における再懸濁の後に遠心分離を行った）。湿った生成物をそのまま次の工程において使用した。

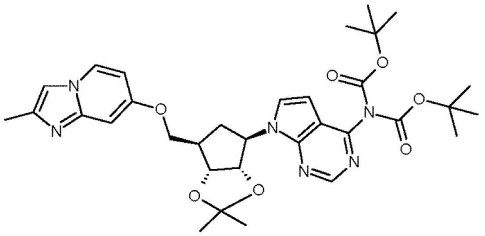
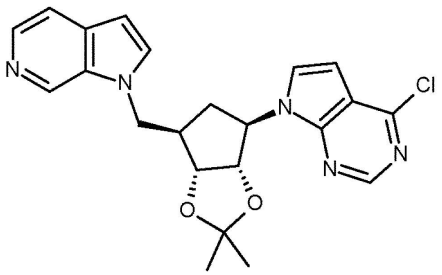
【０４０９】

以下の中間体を、適切な出発物質を用いて中間体８２の調製に使用したのと類似の反応プロトコルにより調製した（表１８）。

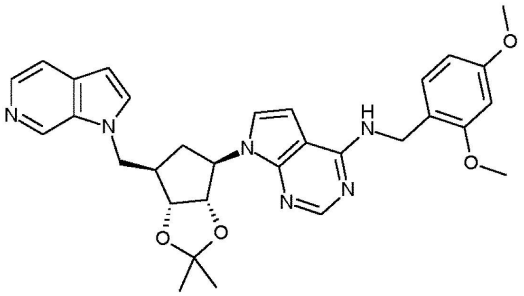
【０４１０】

【表２０】

表18:

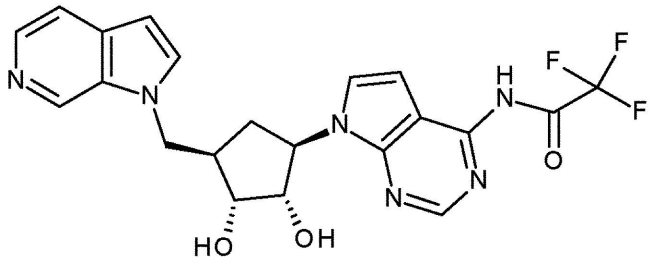
中間体	構造	出発物質
89		*中間体 42* *中間体 13*
144		*中間体 143* *および* *6-アザインドール*

【０４１１】
実施例Ａ３３
中間体１４５の調製
【化９４】



ｎ－ＢｕＯＨ（０．５ｍｌ）中の中間体１４４（１５０ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）、２，４－ジメトキシベンジルアミン塩酸塩（３８７ｍｇ、２．３ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（１１２ｍｇ、０．８７ｍｍｌ）の溶液を１４０℃で１日間撹拌した。混合物をＨ２Ｏ（５ｍＬ）に注ぎ、ＤＣＭ（３ｍＬ×３）で抽出した。有機層を塩水（３ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ２ＳＯ４で乾燥させ、減圧下で蒸発させて、茶色の油として粗生成物を得た。
【０４１２】
粗生成物をシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより精製した（石油エーテル／酢酸エチル比１：０～石油エーテル／酢酸エチル比１：９）。純粋な画分を回収し、溶媒を真空下で蒸発させて、茶色の油として中間体１４５を得た（１３５ｍｇ、収率７８％）。
【０４１３】
実施例Ａ３４
中間体１４６の調製

【化９５】



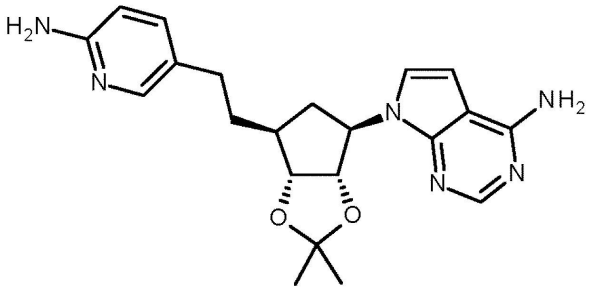
中間体１４５（１３５ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）およびＴＦＡ（２ｍｌ）を８０℃で１．５時間撹拌した。混合物を真空下で蒸発させて、茶色の油として粗中間体１４６（１００ｍｇ）を得て、これを次の工程においてそのまま使用した。

【０４１４】

実施例Ａ２８

中間体８３の調製

【化９６】



中間体 83

９－ボラビシクロ［３．３．１］ノナン（２０．０ｍＬ、ＴＨＦ中０．５Ｍ、１０．０ｍｍｏｌ）の溶液中の中間体９（０．５ｇ、１．６６ｍｍｏｌ）の混合物を、窒素雰囲気下、室温で２時間撹拌して、９－ＢＢＮ付加物への完全な転化を得た。水（５ｍＬ）中のリン酸三カリウム（２．８３ｇ、１３．３ｍｍｏｌ）の窒素ガスでフラッシュされた溶液を加えた。反応混合物を室温で１０分間撹拌し、次に、ＴＨＦ（２０ｍＬ）中の１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセンパラジウムジクロリド（２１９ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）および２－アミノ－５－ブロモピリジン（２８８ｍｇ、１．６６ｍｍｏｌ）の窒素ガスでフラッシュされた溶液を加えた。得られた混合物を窒素ガスで１５分間フラッシュした。反応混合物を、窒素雰囲気下、７０℃で３０分間撹拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、希釈ＮＨ４ＯＨで２回洗浄し、水で１回洗浄した。有機層を分離し、ＭｇＳＯ４で乾燥させ、濾過し、濾液の溶媒を蒸発させた。残渣をジクロロメタン中に溶解させ、１００％ジクロロメタンから開始し、１０％メタノールおよび９０％ジクロロメタンで終了する勾配で溶離液としてジクロロメタンおよびメタノールを用いるＡｒｍｅｎ Ｓｐｏｔ ＩＩ Ｕｌｔｉｍａｔｅ精製システムにおける、SiO_2カラム、タイプＧｒａｃｅ Ｒｅｖｅｌｅｒｉｓ ＳＲＣ、４ｇ、Ｓｉ ４０で精製した。生成物を含有する画分を合わせ、溶媒を蒸発させて中間体８３（０．１８ｇ、収率２３％）を得た。

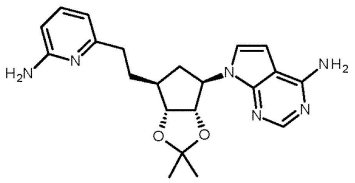
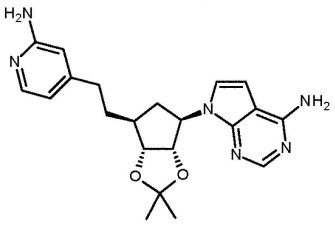
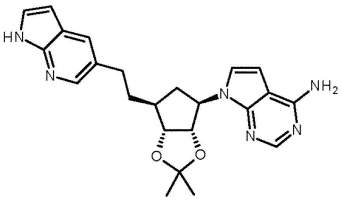
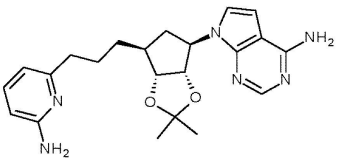
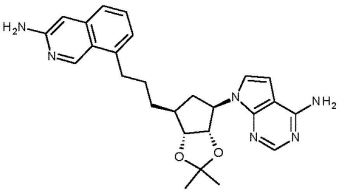
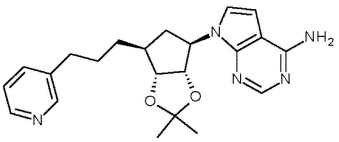
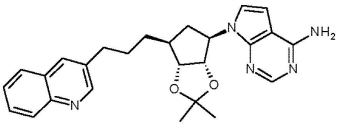
【０４１５】

以下の中間体を、適切な出発物質を用いて中間体８３の調製に使用したのと類似の反応プロトコルにより調製した（表１３）。

【０４１６】

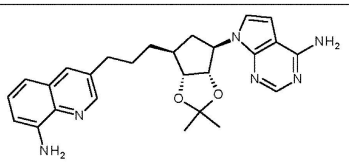
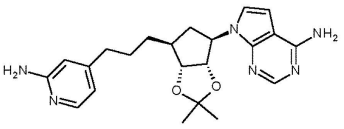
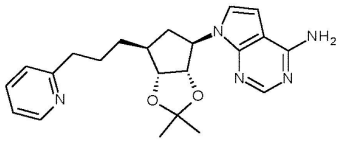
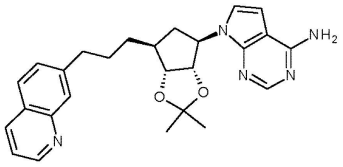
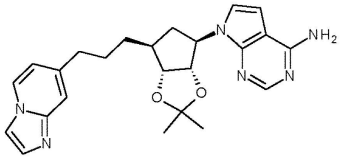
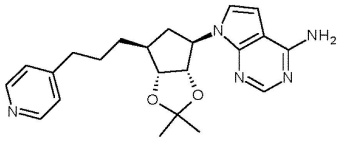
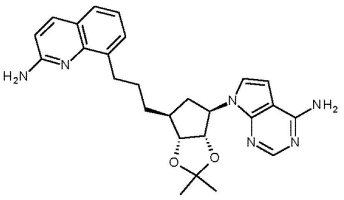
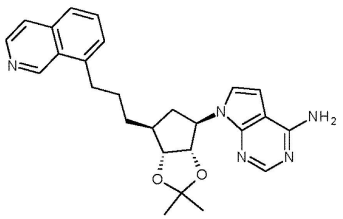
【表２１】

表 13:

中間体	構造	出発物質
84		*中間体 9* *および* *2-アミノ-6-* *ブロモピリジン*
85		*中間体 9* *および* *2-アミノ-4-* *ブロモピリジン*
88		*中間体 9* *および* *5-ブロモ-1h-* *ピロロ[2,3-b]ピリジン*
100		*中間体 99* *および* *2-アミノ-6-* *ブロモピリジン*
101		*中間体 99* *および* *8-ブロモイソキノリン-3-* *アミン*
102		*中間体 99* *および* *3-ブロモピリジン*
103		*中間体 99* *および* *3-ブロモキノリン*

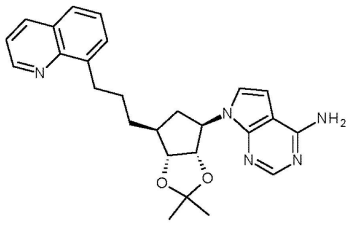
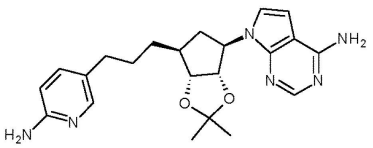
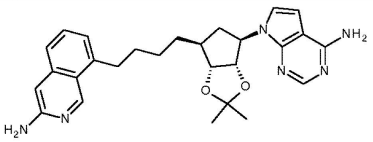
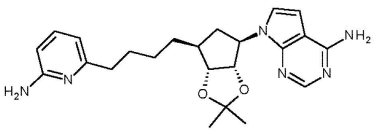
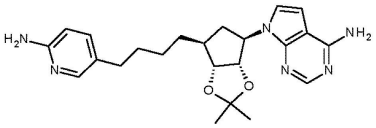
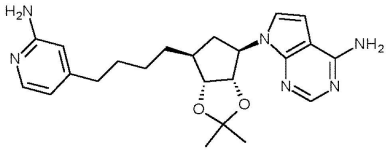
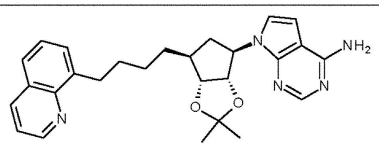
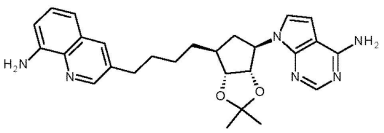
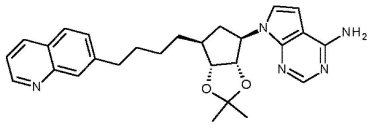
【０４１７】

【表２２】

104		*中間体99* *および* *3-ブロモキノリン-8-* *アミン*
105		*中間体99* *および* *2-アミノ-4-* *ブロモピリジン*
106		*中間体99* *および* *2-ヨードピリジン*
107		*中間体99* *および* *7-ブロモキノリン*
108		*中間体99* *および* 7-ブロモ-イミダゾ[1,2-*a*] ピリジン
109		*中間体99* *および* *4-ヨードピリジン*
110		*中間体99* *および* *8-ブロモキノリン-2-* *アミン*
111		*中間体99* *および* *8-ブロモイソキノリン*

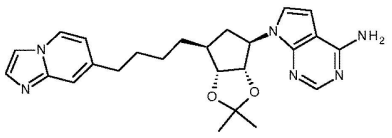
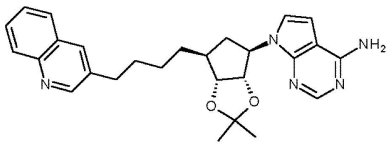
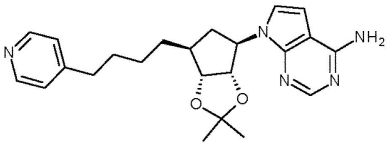
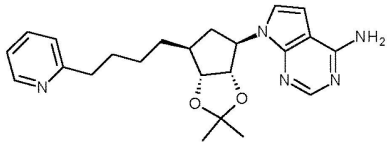
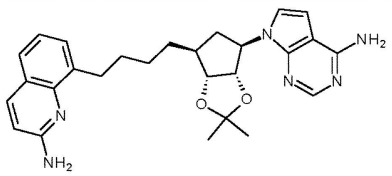
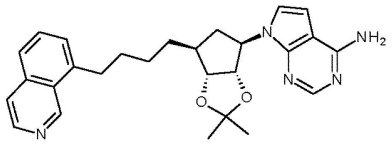
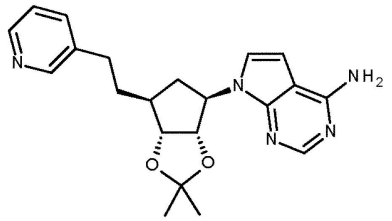
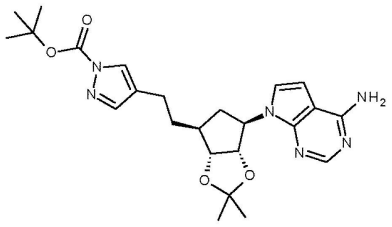
【０４１８】

【表２３】

112		*中間体99* *および* *8-ブロモキノリン*
113		*中間体99* *および* *2-アミノ-5-* *ブロモピリジン*
119		*中間体118* *および* *8-ブロモイソキノリン-3-* *アミン*
120		*中間体118* *および* *2-アミノ-6-* *ブロモピリジン*
121		*中間体118* *および* *2-アミノ-5-* *ブロモピリジン*
122		*中間体118* *および* *2-アミノ-4-* *ブロモピリジン*
123		*中間体118* *および* *8-ブロモキノリン*
124		*中間体118* *および* *3-ブロモキノリン-8-* *アミン*
125		*中間体118* *および* *7-ブロモキノリン*

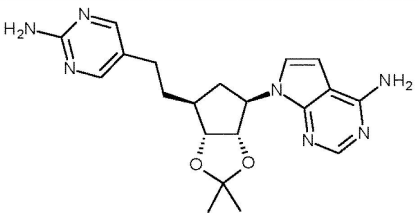
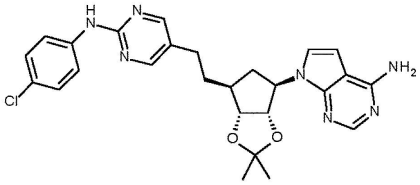
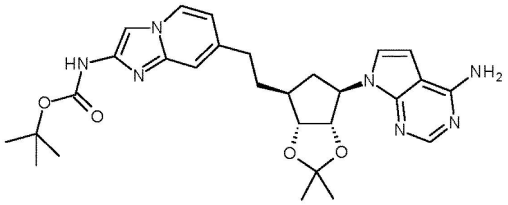
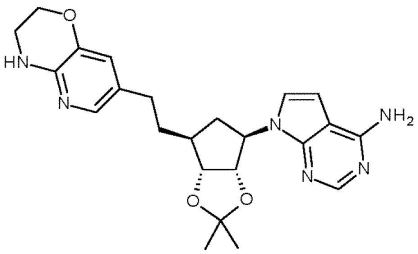
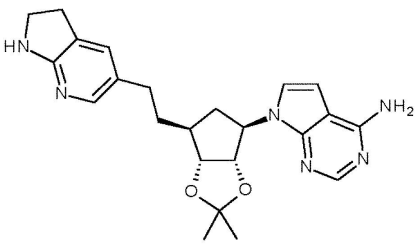
【０４１９】

【表２４】

126		*中間体118* *および* *7-ブロモ-イミダゾ[1,2-a]* *ピリジン*
127		*中間体118* *および* *3-ブロモキノリン*
128		*中間体118* *および* *4-ヨードピリジン*
129		*中間体118* *および* *2-ヨードピリジン*
130		*中間体118* *および* *8-ブロモキノリン-2-* *アミン*
131		*中間体118* *および* *8-ブロモイソキノリン*
132		*中間体 9* *および* *3-ブロモピリジン*
133		*中間体9* *および* *1H-ピラゾール-1-* *カルボン酸, 4-* *ブロモ-, 1,1-* *ジメチルエチルエステル*

【０４２０】

【表２５】

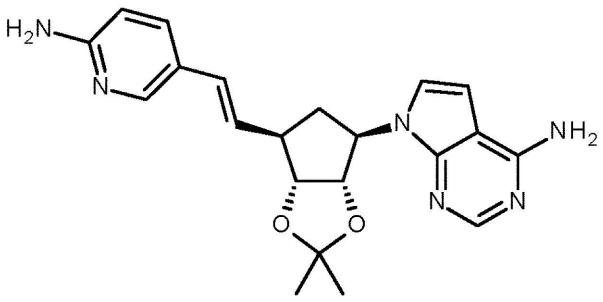
134		*中間体 9 および 5-ヨード- 2- アミノピリミジン*
135		*中間体 9 および 2-ピリミジンアミン, N-(4-クロロフェニル)-5-ヨード*
136		*中間体 9 および 2-カルバミン酸, N-(7-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-, 1,1-ジメチルエチルエステル*
137		*中間体 9 および 7-ブロモ-3,4-ジヒドロ-2h-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン*
138		*中間体 9 および 5-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1h-ピロロ[2,3-b]ピリジン*

【０４２１】

実施例Ａ２９

中間体８６の調製

【化９７】



中間体 86

ＤＭＦ（１５ｍＬ）中の中間体９（５００ｍｇ、１．６６ｍｍｏｌ）、塩化テトラエチルアンモニウム（０．３０ｇ、１．８３ｍｍｏｌ）および２－アミノ－５－ブロモピリジン（０．３３ｇ、１．９１ｍｍｏｌ）の混合物を撹拌し、窒素ガスで１５分間フラッシュした。次に、ＤＩＰＥＡ（１．４３ｍＬ、８．３２ｍｍｏｌ）およびＰｄ（ＯＡｃ）２（５６．０ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）を加えた。反応バイアルを密閉し、反応混合物を１００℃で３日間撹拌し、加熱した。反応混合物を水に注ぎ、生成物を酢酸エチルで３回抽出した。合わせた有機層を$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濾液の溶媒を蒸発させた。残渣をジクロロメタン中に溶解させ、１００％ジクロロメタンから開始し、１０％メタノールおよび９０％ジクロロメタンで終了する勾配で溶離液としてジクロロメタンおよびメタノールを用いるＡｒｍｅｎ Ｓｐｏｔ ＩＩ Ｕｌｔｉｍａｔｅ精製システムにおける、SiO_2カラム、タイプＧｒａｃｅ Ｒｅｖｅｌｅｒｉｓ ＳＲＣ、４ｇ、Ｓｉ ４０で精製した。生成物を含有する画分を合わせ、溶媒を蒸発させて０．２６ｇの中間体８６を得た（０．２６ｇ、収率３９％）。

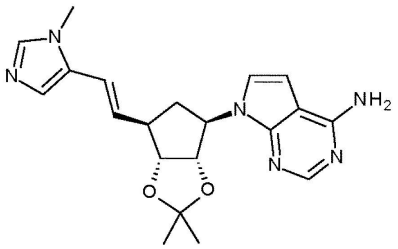
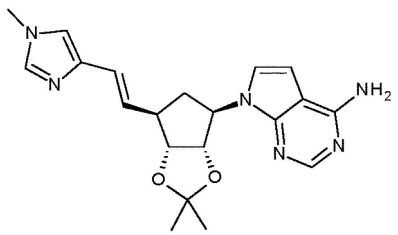
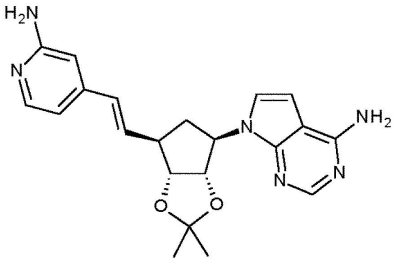
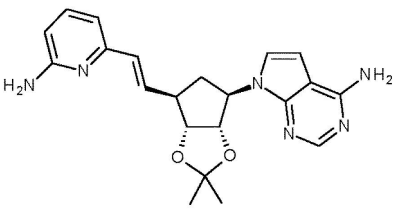
【０４２２】

以下の中間体を、適切な出発物質を用いて中間体８６の調製に使用したのと類似の反応プロトコルにより調製した（表２０）。

【０４２３】

【表２６】

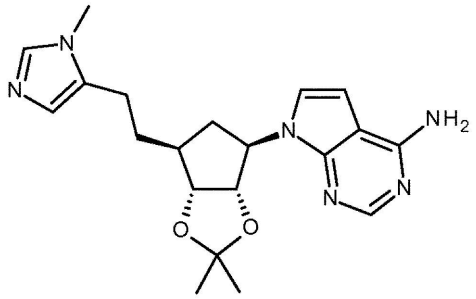
表 20:

中間体	構造	出発物質
90		*中間体 9* *および* 5-ブロモ-1-メチル-1h- イミダゾール
91		*中間体 9* *および* 4-ヨード-1-メチル-1h- イミダゾール
92		*中間体 9* *および* 2-アミノ-4- ブロモピリジン
93		*中間体 9* *および* 2-アミノ-6- ブロモピリジン

【０４２４】

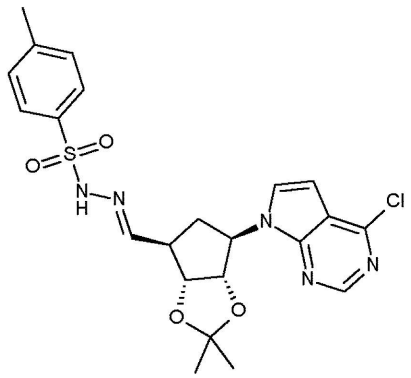
実施例Ａ３０

中間体９４の調製
【化９８】



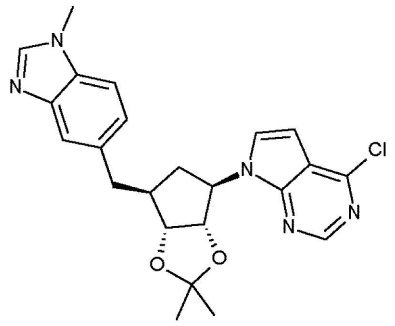
中間体94

ＴＨＦ（３０ｍｌ）中の中間体９０（０．１ｇ、０．２３ｍｍｏｌ）の混合物を、１当量の水素が吸収されるまで、水素雰囲気下の室温でｄｉｐｅ（１ｍＬ）中の１０％Ｐｄ／Ｃ（３０ｍｇ）および０．４％チオフェン溶液により水素化した。触媒を、ジカライトによる濾過によって除去した。合わせた濾液の溶媒を蒸発させた。残渣をジクロロメタンに溶解させ、１００％ジクロロメタンから開始し、８０％ジクロロメタンおよび２０％メタノールで終了する勾配で溶離液としてジクロロメタンおよびメタノールを用いるＧｒａｃｅ Ｒｅｖｅｌｅｒｉｓ Ｘ$_2$精製システムにおける、ＳｉＯ$_2$カラム、タイプＧｒａｃｅ Ｒｅｖｅｌｅｒｉｓ ＳＲＣ、４ｇ、Ｓｉ ４０により精製した。生成物を含有する画分を合わせ、溶媒を蒸発させて中間体９４を得た（６６．４ｍｇ、収率４４％）を得た。
【０４２５】
実施例Ａ３２
工程１
中間体１３９の調製
【化９９】



トシルヒドラジン（４１３ｍｇ、２．２ｍｍｏｌ）をＭＥＯＨ（５０ｍｌ）中の中間体３（１．３ｇ、２．２ｍｍｏｌ）の溶液に加えた。反応混合物を６０℃で１時間撹拌した。反応混合物を濃縮乾固した。残渣をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー（溶離液：石油エーテル／酢酸エチル １００／０～７０／３０）により精製して、鮮黄色の油として中間体１３９を得た。
【０４２６】
工程２
中間体１４０の調製

【化１００】



ボロン酸，Ｂ－（１－メチル－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－５－イル）－（３８９ｍｇ、１．７７ｍｍｏｌ）、中間体１３９（１．３ｇ、２．１２ｍｍｏｌ）および炭酸セシウム（０．８６ｇ、２．６５ｍｍｏｌ）を、ジオキサン（３０ｍｌ）中においてＮ$_2$下１１０℃で３時間撹拌した。反応混合物を濾過し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー（溶離液：石油エーテル／酢酸エチル　１００／０～０／１００）により精製した。所望の画分を回収し、溶媒を蒸発させた。残渣を分取高速液体クロマトグラフィーにより再度精製した。カラムタイプ：Ｇｅｍｉｎｉ　１５０×２５ｍｍ、５μｍ、条件：Ａ：水（１０ｍＭ　ＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$）；Ｂ：ＭｅＣＮ　初期：Ａ（５１％）およびＢ（４９％）；最終：Ａ：（３６％）およびＢ（６４％）、勾配時間（分）９．５；１００％Ｂ保持時間（分）２．５；流速（ｍｌ／分）３０
純粋な画分を回収し、溶媒を真空下で蒸発させて、中間体１４０を得た（１００ｍｇ、収率１２％）。

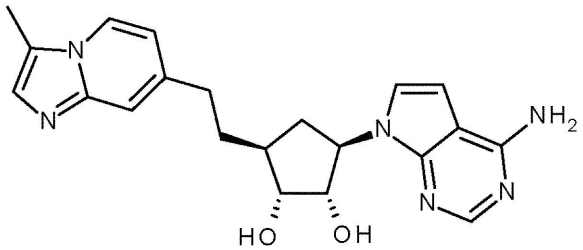
【０４２７】

Ｂ．最終化合物の調製

実施例Ｂ１

化合物１の調製

【化１０１】



化合物 1

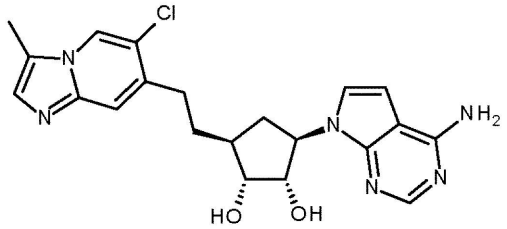
中間体５４（０．５９ｍｍｏｌをＥｔＯＨ（５ｍＬ）中で溶解させた後、１ＭのＨＣｌ水溶液（３ｍＬ、３．０ｍｍｏｌ）を加えた。得られた反応混合物を完全な脱保護まで室温で撹拌し（約３日間）、その後、Ｎａ$_2$ＣＯ$_3$（２５３ｍｇ）の添加により塩基性化し、減圧下で濃縮した。残渣を分取逆相ＨＰＬＣによる精製（固定相：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、３．５μＭ、４．６ｍｍ×１００ｍｍ；移動相：０．２５％ＮＨ$_4$ＣＯ$_3$水溶液、ＭｅＯＨ）にかけて、化合物１を得た（１１０ｍｇ、収率４７％）。

【０４２８】

実施例Ｂ２

化合物２の調製

【化１０２】



化合物2

中間体５５をＥｔＯＨ（２ｍＬ）中に溶解させた後、１ＭのＨＣｌ水溶液（９．８６ｍＬ、９．８６ｍｍｏｌ）を加えた。得られた反応混合物を完全な脱保護まで室温で撹拌し（通常約２日間）、その後、アンモニア水の添加により塩基性化し、減圧下で濃縮した。残渣を直接的に分取逆相ＨＰＬＣによる精製（固定相：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、３．５μＭ、４．６ｍｍ×１００ｍｍ；移動相：０．２５％NH_4CO_3水溶液、ＭｅＯＨ）にかけて、化合物２を得た（８２ｍｇ、収率５２％）。

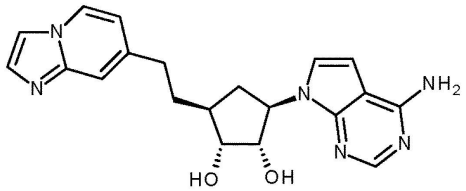
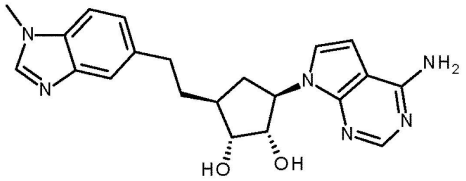
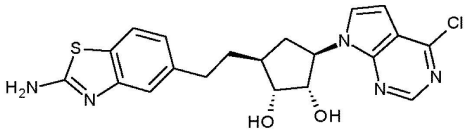
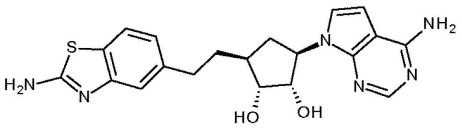
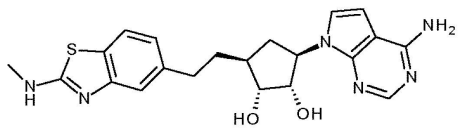
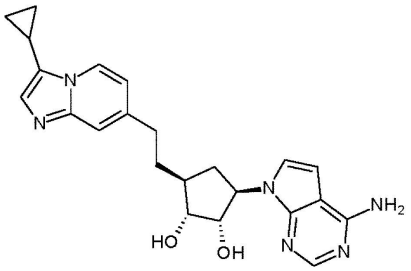
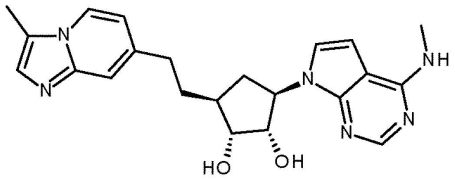
【０４２９】

以下の最終化合物を、適切な出発物質を用いて化合物１および化合物２の調製に使用したのと類似の反応プロトコルにより調製した（表１４）。

【０４３０】

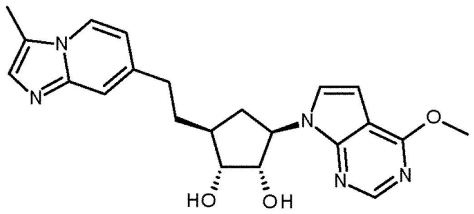
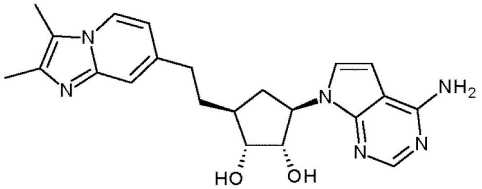
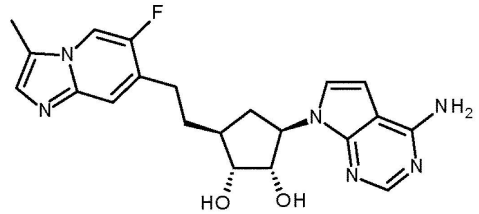
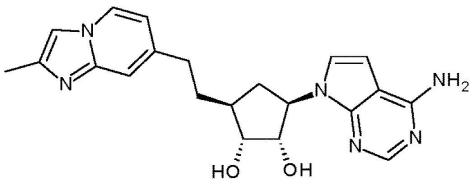
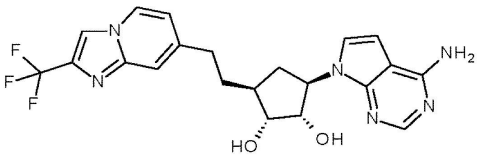
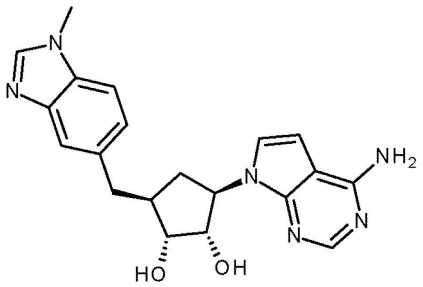
【表２７】

表14:

化合物	構造	出発物質
3		*中間体 56*
4		*中間体57*
5		*中間体51*
6		*中間体58*
7		*中間体60*
8		*中間体61*
9		*中間体62*

【０４３１】

【表２８】

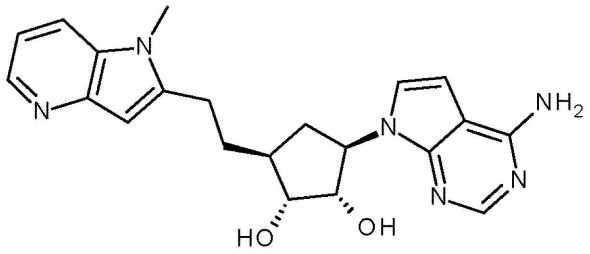
化合物	構造	出発物質
10		*中間体 65*
11		*中間体 63*
12		*中間体 64*
22		*中間体 76*
23		*中間体 77*
74		*中間体 141*

【０４３２】

実施例Ｂ３

化合物１６の調製

【化１０３】



化合物 16

ＭｅＯＨ（１０ｍｌ）中の４Ｍ　ＨＣｌにおける中間体７１（１００ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）の溶液を室温で１時間撹拌した。次に、ｐＨ＞７になるまで、ＮＨ４ＯＨを混合物に加えた。混合物を濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ：カラムタイプ：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　ＯＢＤ　Ｃ１８：１５０×３０ｍｍ、５μｍ、条件：Ａ：水（０．０５％の水酸化アンモニア　ｖ／ｖ）；Ｂ：ＭｅＣＮ　初期：Ａ（８７％）およびＢ（１３％）；最終：Ａ：（５７％）およびＢ（４３％）、勾配時間（分）１０；１００％Ｂ保持時間（分）３；流速（ｍｌ／分）２５により精製して、白色固体として化合物１６を得た（３４ｍｇ、収率３７％）。

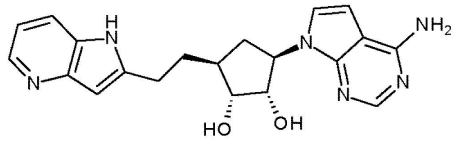
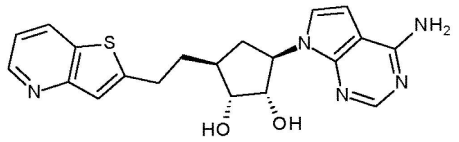
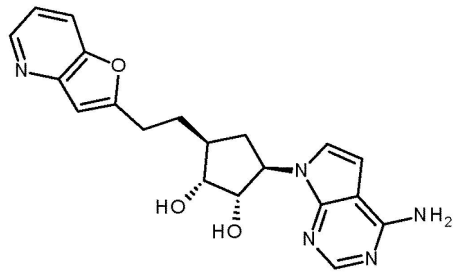
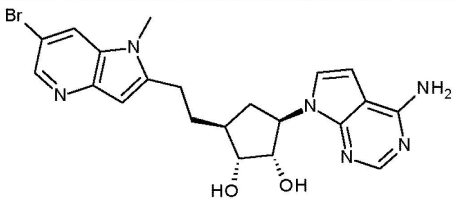
【０４３３】

以下の最終化合物を、適切な出発物質を用いて化合物１６の調製に使用したのと類似の反応プロトコルにより調製した（表１５）。

【０４３４】

【表２９】

表15:

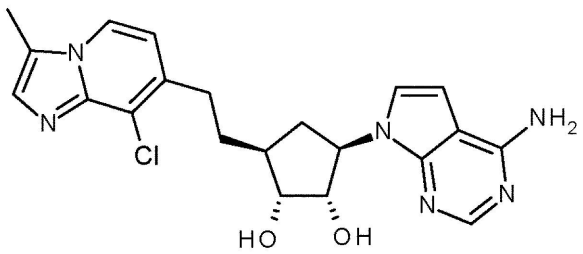
化合物	構造	出発物質
17		*中間体 72*
18		*中間体 73*
19		*中間体 74*
20		*中間体 70*

【０４３５】

実施例Ｂ４

化合物２１の調製

【化１０４】



化合物 21

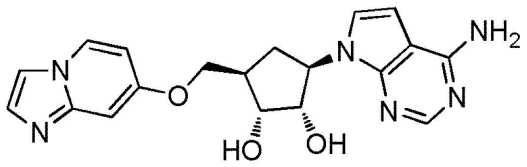
中間体７５（１．７９ｍｍｏｌ）をＥｔＯＨ（２ｍＬ）中で溶解させ、続いて、１ＭのＨＣｌ水溶液（９．８６ｍＬ、９．８６ｍｍｏｌ）を加えた。得られた反応混合物を完全な脱保護まで室温で撹拌し（通常約２日間）、その後、アンモニア水の添加により塩基性化し、減圧下で濃縮した。残渣を直接的に分取逆相ＨＰＬＣによる精製（固定相：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、３．５μＭ、４．６ｍｍ×１００ｍｍ；移動相：０．２５％ＮＨ４ＣＯ３水溶液、ＭｅＯＨ）にかけて、化合物２１を得た（８２ｍｇ、収率５２％）。

【０４３６】

実施例Ｂ５

化合物２４の調製

【化１０５】



化合物 24

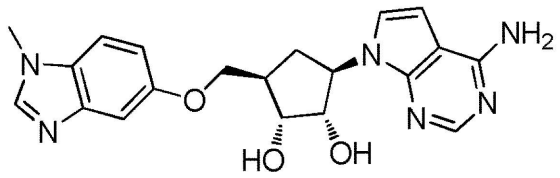
ＭｅＯＨ（３ｍＬ）およびＨＣｌ／ジオキサン（３ｍＬ）中の中間体７９（３６５ｍｇ、１．０当量）の溶液を２５℃で２時間撹拌した。溶媒を除去した。残渣をＮＨ３Ｈ２Ｏによりｐ Ｈ＝７に調整し、次に、Ｈ２Ｏ（１０ｍＬ×２）およびＣＨ３ＣＮ（１０ｍＬ×２）で洗浄して、化合物２４を得た（２３５ｍｇ、収率６７．６％）。

【０４３７】

実施例Ｂ６

化合物２５の調製

【化１０６】



化合物 25

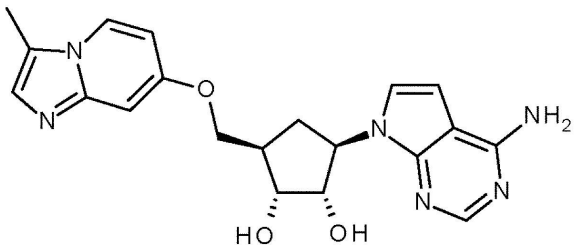
ＭｅＯＨ（２．５ｍＬ）中の中間体８１（３２０ｍｇ、７３６．５ｕｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、ＨＣｌ／ジオキサン（２．５ｍＬ）を加えた。混合物を２０℃で１５時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去した。残渣をＮＨ３Ｈ２Ｏによりｐ Ｈ＞７に調整した。混合物をＨ２Ｏ（１０ｍＬ）から結晶化させた。沈殿物をＣＨ３ＣＮで洗浄して、白色固体として化合物２５を得た（２３０ｍｇ、収率７５％）。

【０４３８】

実施例Ｂ７

化合物２６の調製

【化１０７】



化合物 26

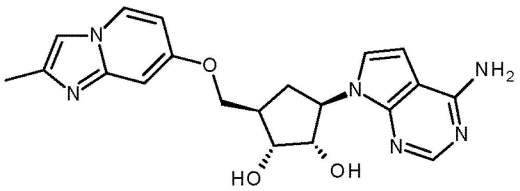
中間体８２（１．５２ｍｍｏｌ）をＥｔＯＨ（２０ｍＬ）中に溶解させた後、１ＭのＨＣｌ水溶液（１５．２ｍＬ、１５．２ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を完全な脱保護まで室温で撹拌し（通常約３日間）、その後、アンモニア水の添加により塩基性化し、直接的に分取逆相ＨＰＬＣによる精製（固定相：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、３．５μＭ、４．６ｍｍ×１００ｍｍ；移動相：０．２５％ＮＨ４ＣＯ３水溶液、ＭｅＯＨ）にかけて、化合物２６を得た（１３５ｍｇ、２２．５％）。

【０４３９】

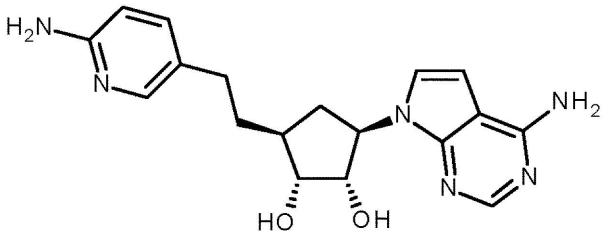
以下の最終化合物を、適切な出発物質を用いて化合物２６の調製に使用したのと類似の反

応プロトコルにより調製した（表１９）。
【０４４０】
【表３０】

表 19:

化合物	構造	出発物質
33		*中間体 89*

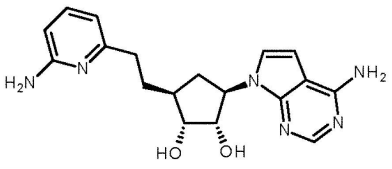
【０４４１】
実施例Ｂ８
化合物２７の調製
【化１０８】



化合物 27

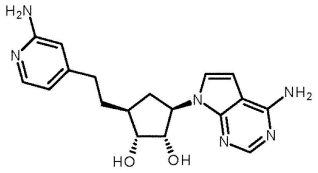
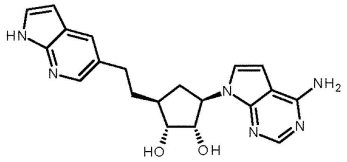
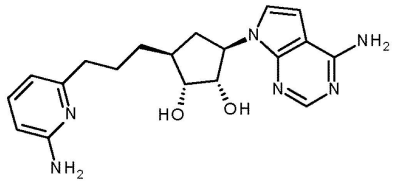
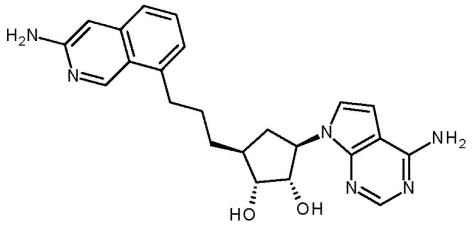
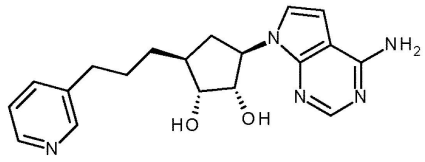
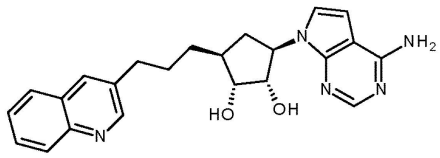
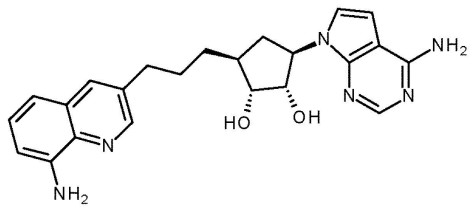
ＨＣｌ（３．９２ｍＬ、Ｈ２Ｏ中１Ｍ、３．９２ｍｍｏｌ）を、ｉＰｒＯＨ（５ｍＬ）中の中間体８３（０．１８ｇ、０．３９２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に室温で滴下して加えた。添加の後、反応混合物を室温で３時間撹拌した。ＮＨ３（Ｈ２Ｏ中２８％）（０．５３ｍＬ、７．８５ｍｍｏｌ）を加えた。溶媒を蒸発させた。残渣を３０ｍＬのメタノール中に溶解させ、分取ＨＰＬＣ（固定相：ＲＰ　ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　Ｃ１８　ＯＢＤ－１０μｍ、３０×１５０ｍｍ、移動相：０．２５％ＮＨ４ＨＣＯ３水溶液、ＭｅＯＨ）で精製して、化合物２７を得た（１０２ｍｇ、収率７３％）。
【０４４２】
以下の中間体を、適切な出発物質を用いて化合物２７の調製に使用したのと類似の反応プロトコルにより調製した（表１６）。
【０４４３】
【表３１】

表16:

化合物	構造	出発物質
28		*中間体 84*

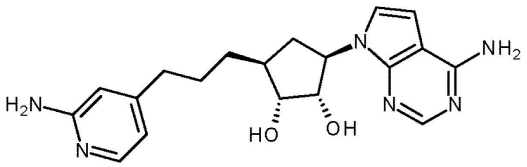
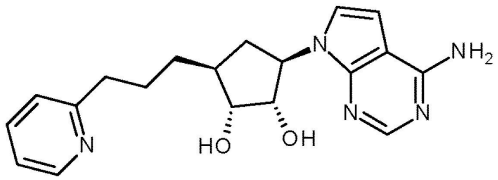
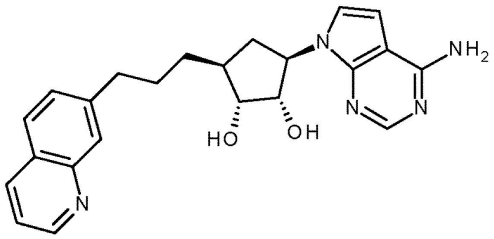
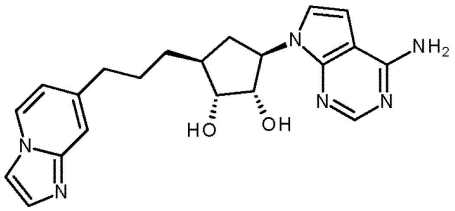
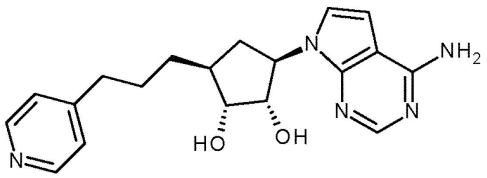
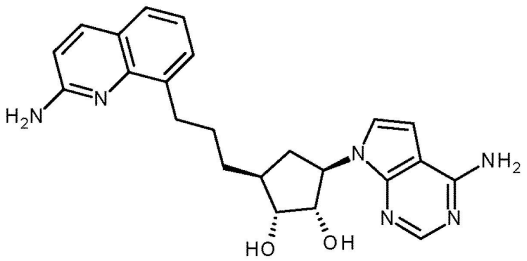
【０４４４】

【表３２】

化合物	構造	出発物質
29		*中間体 85*
32		*中間体 88*
40		*中間体100*
41		*中間体101*
42		*中間体102*
43		*中間体103*
44		*中間体104*

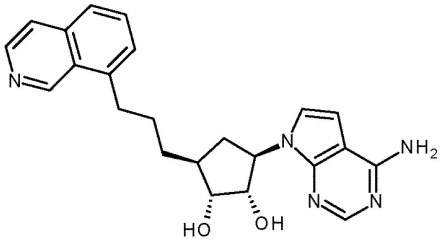
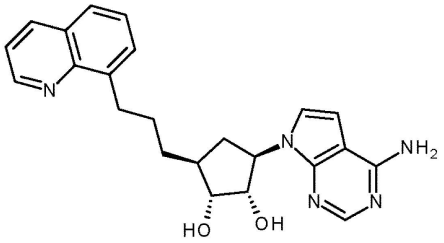
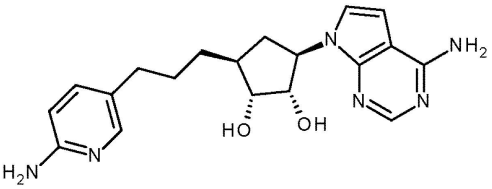
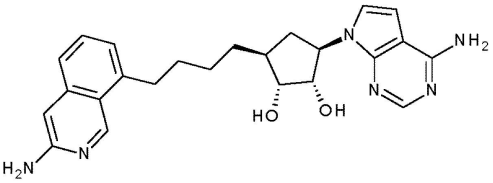
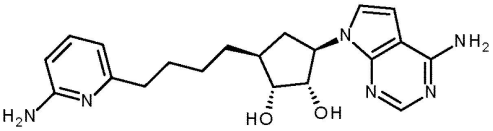
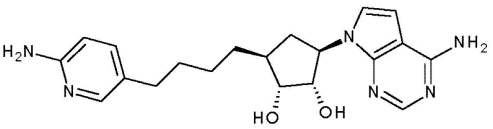
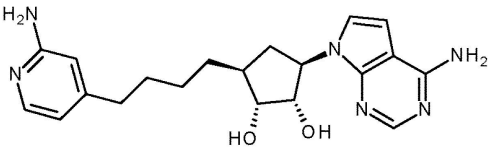
【０４４５】

【表３３】

化合物	構造	出発物質
45		*中間体105*
46		*中間体106*
47		*中間体107*
48		*中間体108*
49		*中間体109*
50		*中間体110*

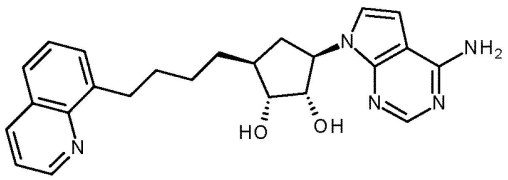
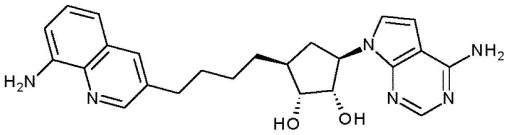
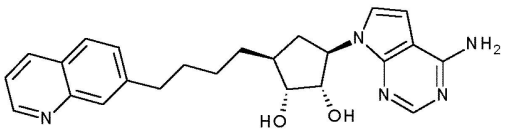
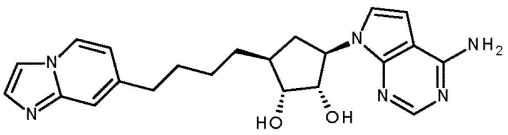
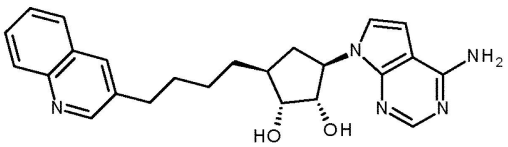
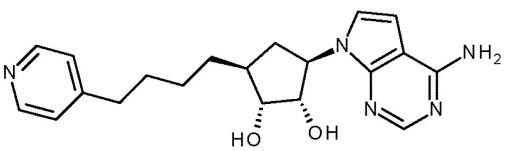
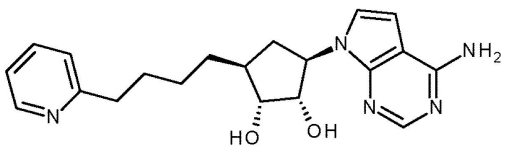
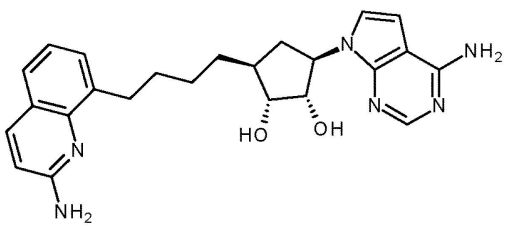
【０４４６】

【表３４】

化合物	構造	出発物質
51		*中間体111*
52		*中間体112*
53		*中間体113*
54		*中間体119*
55		*中間体120*
56		*中間体121*
57		*中間体122*

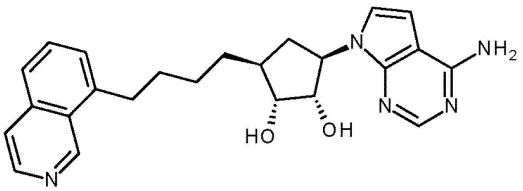
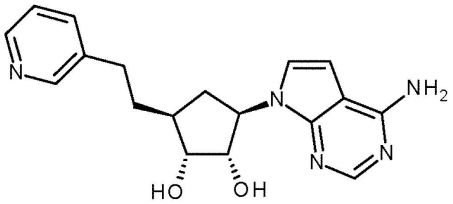
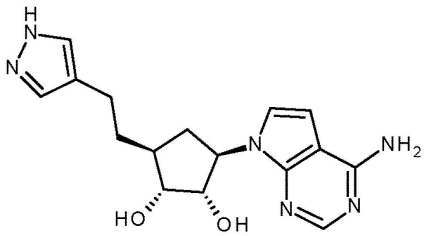
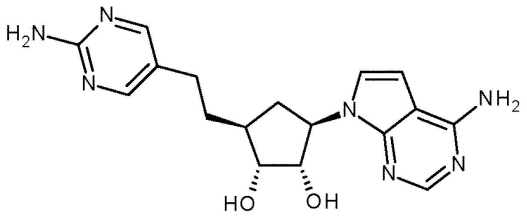
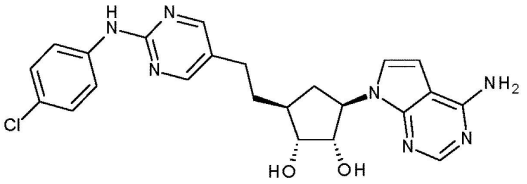
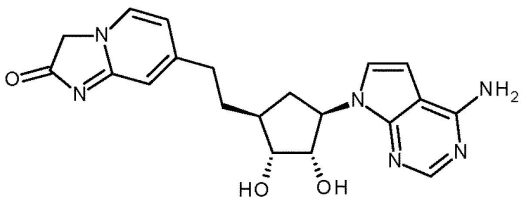
【０４４７】

【表３５】

化合物	構造	出発物質
58		*中間体 123*
59		*中間体124*
60		*中間体125*
61		*中間体126*
62		*中間体127*
63		*中間体128*
64		*中間体129*
65		*中間体130*

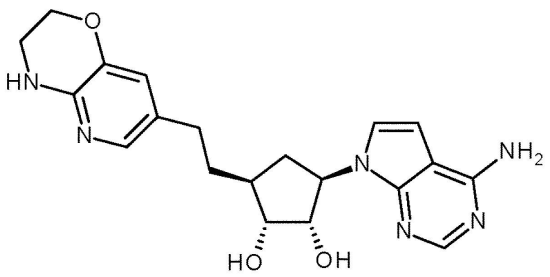
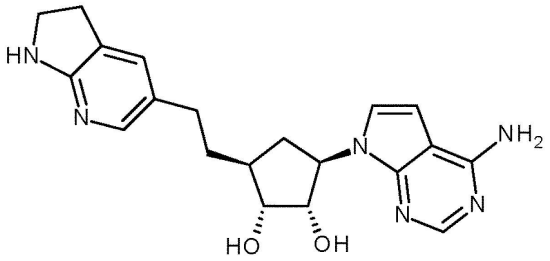
【０４４８】

【表３６】

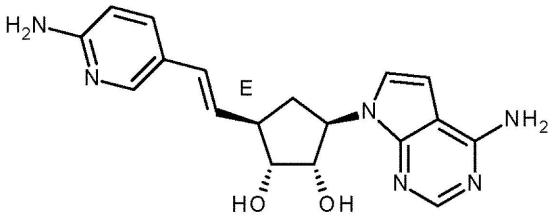
化合物	構造	出発物質
66		*中間体131*
67		*中間体132*
68		*中間体133*
69		*中間体134*
70		*中間体135*
71		*中間体136*

【０４４９】

【表３７】

化合物	構造	出発物質
72		*中間体137*
73		*中間体138*

【０４５０】
実施例Ｂ９
化合物３０の調製
【化１０９】

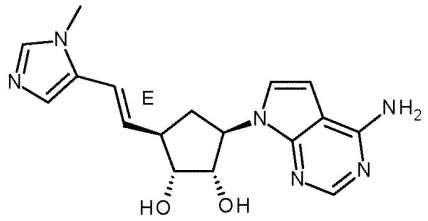
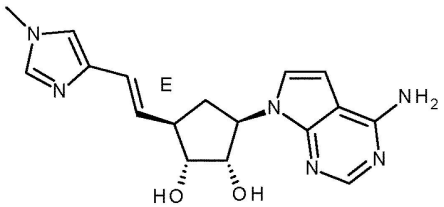
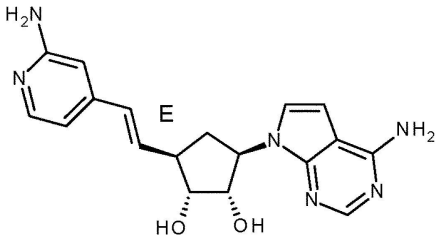
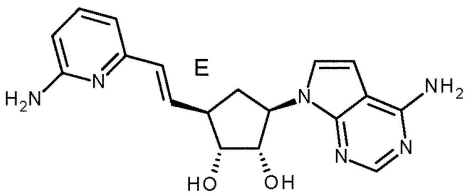
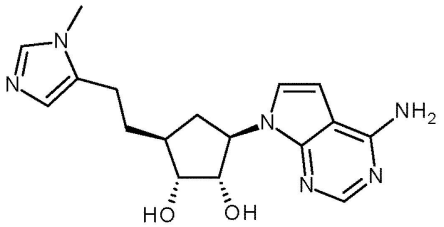
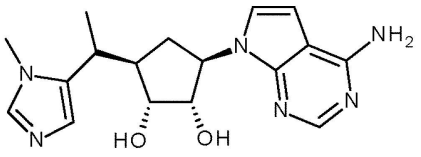


化合物30

ＨＣｌ（６．６２ｍＬ、Ｈ２Ｏ中１Ｍ、６．６ｍｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ（８ｍＬ）中の中間体８６（０．２６ｇ、０．６６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に室温で滴下して加えた。添加の後、反応混合物を室温で３時間撹拌した。ＮＨ３（Ｈ２Ｏ中２８％）（０．９０ｍＬ、１３．２ｍｍｏｌ）を加えた。溶媒を蒸発させた。残渣を３０ｍＬのメタノール中に溶解させ、分取ＨＰＬＣ（固定相：ＲＰ　ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　Ｃ１８　ＯＢＤ－１０μｍ、３０×１５０ｍｍ、移動相：０．２５％ＮＨ４ＨＣＯ３水溶液、ＭｅＯＨ）で精製して、化合物３０を得た（１４３ｍｇ、収率５７％）。
【０４５１】
以下の中間体を、適切な出発物質を用いて化合物３０の調製に使用したのと類似の反応プロトコルにより調製した（表２１）。
【０４５２】

【表３８】

表 21:

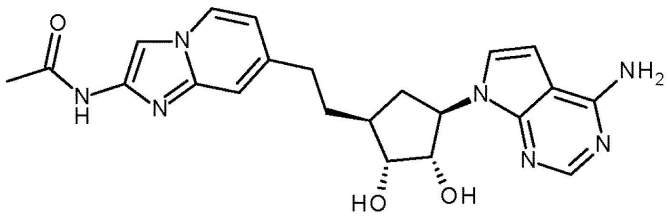
化合物	構造	出発物質
34		*中間体90*
35		*中間体91*
36		*中間体92*
37		*中間体93*
38		*中間体94*
39		*中間体94*

【０４５３】

実施例Ｂ１０

化合物３１の調製

【化１１０】



化合物 31

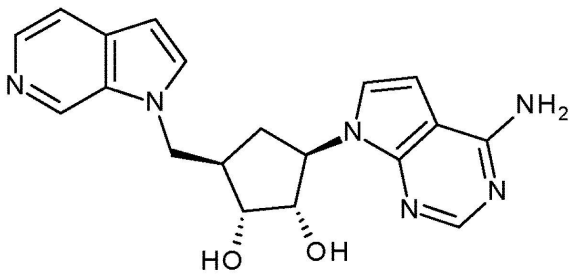
ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中の中間体８７（４００ｍｇ、０．６９ｍｍｏｌ）の溶液にＴＦＡ（５ｍｌ）を加えた。混合物を室温で５時間撹拌した。溶媒を真空下で濃縮した。残渣を水に溶解させ、ＮＨ３．Ｈ２ＯによりｐＨ＞７になるまで塩基性化し、酢酸エチル（１００ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、乾燥させ（Ｎａ２ＳＯ４）、濾過し、真空により濃縮して、茶色の油として粗生成物を得た。粗生成物を、分取高速液体クロマトグラフィー：
カラム：Ｘｔｉｍａｔｅ　Ｃ１８　１５０×２５ｍｍ、５μｍ
条件：Ａ：水（１０ｍＭ　ＮＨ４ＨＣＯ３）Ｂ：ＡＣＮ
初期：Ａ（９２％）およびＢ（８％）最終：Ａ（６２％）およびＢ（３８％）
勾配時間（分）１４；１００％Ｂ保持時間（分）２．５；流速（ｍｌ／分）２５により精製した。純粋な画分を回収し、有機溶媒を真空下で蒸発させた。水層を凍結乾燥させて、白色固体として化合物３１を得た（８３ｍｇ、収率２７％）。

【０４５４】

実施例Ｂ１１

化合物７５の調製

【化１１１】



化合物 75

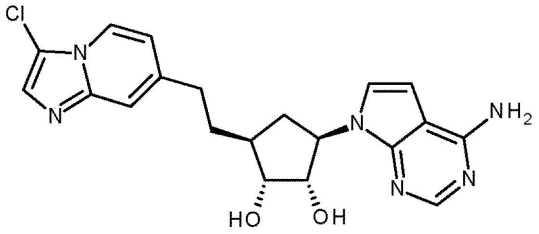
中間体１４６（１００ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）およびＫ２ＣＯ３（２７０ｍｇ）をＭｅＯＨ（４ｍｌ）に加え、２時間還流させた。混合物を真空下で蒸発させた。粗生成物を分取ＨＰＬＣにより精製した。カラム：Ｘｔｉｍａｔｅ　Ｃ１８　１５０×２５ｍｍ、５μｍ
条件：Ａ：水（０．０５％の水酸化アンモニア　ｖ／ｖ）Ｂ：ＭｅＣＮ　初期：Ａ（９０％）およびＢ（１０％）、最終：Ａ（６０％）およびＢ（４０％）。勾配時間（分）１０；１００％Ｂ保持時間（分）２．５；流速（ｍｌ／分）２５。
純粋な画分を回収し、溶媒を真空下で蒸発させた。
水層を凍結乾燥させて、白色固体として化合物７５を得た（２２．８ｍｇ、収率２８．６％）。

【０４５５】

Ｃ．最終化合物の転化

実施例Ｃ１

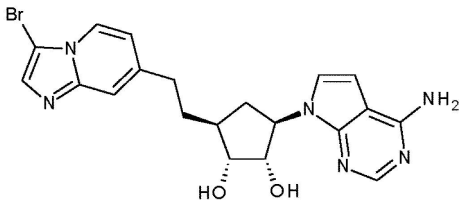
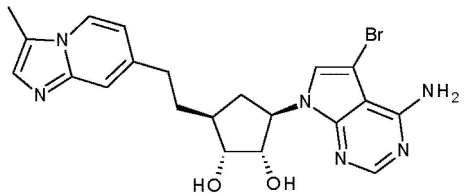
化合物１３の調製
【化１１２】



化合物 13

化合物３（５０ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（２ｍＬ）中において撹拌した。Ｎ－クロロスクシンイミド（１７．６ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を一晩撹拌した。反応混合物をＤＭＦで１０ｍＬに希釈し、ＲＰ精製（ＸＢＲｉｄｇｅ　Ｃ１８　３．５μＭ（１００×４．６ｍｍ）、水性NH_4CO_3およびＭｅＯＨ）にそのまま用いて、化合物１３を得た（２７ｍｇ、収率４９．５％）。
【０４５６】
以下の最終化合物を、適切な出発物質を用いて化合物１３の調製に使用したのと類似の反応プロトコルにより調製した（表１７）。
【０４５７】
【表３９】

表 17:

化合物	構造	出発物質
14		*化合物 3* および *N*-ブロモスクシンイミド
15		*化合物1* および *N*-ブロモスクシンイミド

【０４５８】
分析の部
ＮＭＲ
いくつかの化合物について、^{1}Ｈ　ＮＭＲスペクトルを、４００ＭＨｚで動作するＢｒｕｋｅｒ　Ａｖａｎｃｅ　４００、４００ＭＨｚで動作するＶａｒｉａｎ　４００ＭＲ分光計で記録した。溶媒として、メタノール－d_4またはＤＭＳＯ－d_6（重水素化ＤＭＳＯ、ジメチル－ｄ６スルホキシド）を使用した。化学シフト（δ）は、内部標準として使用したテトラメチルシラン（ＴＭＳ）に対する百万分率（ｐｐｍ）で示す。
【０４５９】

【表４０】

	^{1}H NMR (δ ppm)
化合物 24	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.62 - 1.77 (m, 1 H), 2.34 (s, 1 H), 2.43 (s, 1 H), 3.95 (br s, 1 H), 4.14 - 4.36 (m, 3 H), 4.77 - 5.01 (m, 3 H), 6.61 (d, *J*=3.5 Hz, 1 H), 6.92 (dd, *J*=7.5, 2.2 Hz, 1 H), 7.13 (br s, 3 H), 7.33 (d, *J*=3.5 Hz, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 7.93 (s, 1 H), 8.08 (s, 1 H), 8.56 (d, *J*=7.5 Hz, 1 H)
化合物 3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.39 - 1.56 (m, 1 H), 1.67 (m, *J*=13.2 Hz, 1 H), 1.78 - 2.00 (m, 2 H), 2.14 - 2.28 (m, 1 H), 2.58 - 2.74 (m, 2 H), 3.66 - 3.78 (m, 1 H), 4.12 - 4.24 (m, 1 H), 4.62 (d, *J*=4.9 Hz, 1 H), 4.70 - 4.83 (m, 2 H), 6.52 (d, *J*=3.5 Hz, 1 H), 6.78 (dd, *J*=7.1, 1.8 Hz, 1 H), 6.88 (br s, 2 H), 7.23 (d, *J*=3.5 Hz, 1 H), 7.34 (s, 1 H), 7.46 (s, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 8.00 (s, 1 H), 8.43 (d, *J*=7.1 Hz, 1 H)
化合物 33	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.59 - 1.75 (m, 1 H), 2.26 (s, 3 H), 2.28 - 2.45 (m, 2 H), 3.94 (br q, *J*=4.0 Hz, 1 H), 4.08 (dd, *J*=9.2, 6.2 Hz, 1 H), 4.15 (dd, *J*=9.5, 6.2 Hz, 1 H), 4.23 - 4.35 (m, 1 H), 4.82 (br d, *J*=4.2 Hz, 1 H), 4.86 - 4.98 (m, 2 H), 6.55 (s, 2 H), 6.84 (br d, *J*=1.8 Hz, 1 H), 6.90 (br s, 2 H), 7.29 (d, *J*=3.5 Hz, 1 H), 7.45 (s, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 8.28 (d, *J*=7.5 Hz, 1 H)
化合物 23	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.42 - 1.58 (m, 1 H), 1.71 (br s, 1 H), 1.78 - 2.01 (m, 2 H), 2.24 (m, *J*=12.3, 7.9, 7.9 Hz, 1 H), 2.68 - 2.80 (m, 2 H), 3.67 - 3.83 (m, 1 H), 4.15 - 4.26 (m, 1 H), 4.66 (d, *J*=4.9 Hz, 1 H), 4.72 - 4.89 (m, 2 H), 6.54 (d, *J*=3.5 Hz, 1 H), 6.92 (br s, 2 H), 7.00 (br dd, *J*=7.1, 1.3 Hz, 1 H), 7.25 (d, *J*=3.5 Hz, 1 H), 7.49 (s, 1 H), 8.02 (s, 1 H), 8.44 (s, 1 H), 8.51 (d, *J*=7.1 Hz, 1 H)
化合物 26	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.68 (ddd, *J*=12.5, 10.2, 8.1 Hz, 1 H), 2.28 - 2.46 (m, 2 H), 2.42 (d, *J*=0.7 Hz, 3 H), 3.95 (br s, 1 H), 4.14 (dd, *J*=9.7, 6.2 Hz, 1 H), 4.21 (dd, *J*=9.7, 6.2 Hz, 1 H), 4.26 - 4.35 (m, 1 H), 4.82 (br s, 1 H), 4.85 - 4.99 (m, 2 H), 6.57 (d, *J*=3.5 Hz, 1 H), 6.78 (dd, *J*=7.5, 2.4 Hz, 1 H), 6.92 (br s, 2 H), 7.01 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 7.30 (d, *J*=3.5 Hz, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 8.21 (d, *J*=7.5 Hz, 1 H)
化合物 1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.43 - 1.58 (m, 1 H), 1.62 - 1.76 (m, 1 H), 1.79 - 1.91 (m, 1 H), 1.91 - 2.01 (m, 1 H), 2.24 (dt, *J*=12.6, 7.9 Hz, 1 H), 2.43 (d, *J*=0.7 Hz, 3 H), 2.57 - 2.79 (m, 2 H), 3.75 (q, *J*=5.1 Hz, 1 H), 4.13 - 4.25 (m, 1 H), 4.62 (d, *J*=5.1 Hz, 1 H), 4.71 - 4.90 (m, 2 H), 6.54 (d, *J*=3.5 Hz, 1 H), 6.84 (dd, *J*=6.9, 1.7 Hz, 1 H), 6.89 (s, 2 H), 7.25 (d, *J*=3.5 Hz, 1 H), 7.27 (d, *J*=0.7 Hz, 1 H), 7.33 (s, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 8.16 (d, *J*=7.0 Hz, 1 H)

【０４６０】

【表４１】

	^{1}H NMR (δ ppm)
化合物 11	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.43 - 1.56 (m, 1 H), 1.61 - 1.74 (m, 1 H), 1.78 - 1.99 (m, 2 H), 2.16 - 2.24 (m, 1 H), 2.27 (s, 3 H), 2.35 (s, 3 H), 2.59 - 2.77 (m, 2 H), 3.75 (br t, *J*=5.1 Hz, 1 H), 4.20 (br t, *J*=6.7 Hz, 1 H), 4.61 (br s, 1 H), 4.69 - 4.85 (m, 2 H), 6.54 (d, *J*=3.5 Hz, 1 H), 6.77 (dd, *J*=7.0, 1.5 Hz, 1 H), 6.89 (br s, 2 H), 7.21 (br s, 1 H), 7.24 (d, *J*=3.5 Hz, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 8.06 (d, *J*=7.0 Hz, 1 H)
化合物 8	^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ ppm 0.64 - 0.74 (m, 2 H), 1.03 - 1.12 (m, 2 H), 1.60 - 1.74 (m, 1 H), 1.77 - 1.89 (m, 1 H), 1.89 - 2.00 (m, 1 H), 2.01 - 2.13 (m, 2 H), 2.37 - 2.49 (m, 1 H), 2.76 - 2.91 (m, 2 H), 3.92 (dd, *J*=6.2, 4.9 Hz, 1 H), 4.34 (dd, *J*=7.5, 6.2 Hz, 1 H), 6.61 (d, *J*=3.5 Hz, 1 H), 6.96 (dd, *J*=7.1, 1.8 Hz, 1 H), 7.23 (s, 1 H), 7.24 (d, *J*=3.5 Hz, 1 H), 7.35 (s, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 8.37 (d, *J*=7.1 Hz, 1 H)
化合物 2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.45 - 1.60 (m, 1 H), 1.68 (br d, *J*=4.8 Hz, 1 H), 1.85 - 2.00 (m, 2 H), 2.23 - 2.35 (m, 1 H), 2.45 (s, 3 H), 2.79 (m, *J*=7.4, 7.4 Hz, 2 H), 3.77 (m, *J*=5.3 Hz, 1 H), 4.16 - 4.26 (m, 1 H), 4.66 (d, *J*=4.8 Hz, 1 H), 4.75 - 4.87 (m, 2 H), 6.54 (d, *J*=3.5 Hz, 1 H), 6.89 (br s, 2 H), 7.25 (d, *J*=3.5 Hz, 1 H), 7.35 (s, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 8.50 (s, 1 H)
化合物 21	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.45 - 1.60 (m, 1 H), 1.62 - 1.76 (m, 1 H), 1.85 - 1.98 (m, 1 H), 2.26 - 2.36 (m, 1 H), 2.45 (d, *J*=0.7 Hz, 1 H), 2.84 (m, *J*=6.5, 6.5 Hz, 2 H), 3.77 (br s, 1 H), 4.21 (br s, 1 H), 4.66 (br s, 1 H), 4.73 - 4.85 (m, 2 H), 6.54 (d, *J*=3.5 Hz, 1 H), 6.88 (br s, 2 H), 6.96 (d, *J*=7.0 Hz, 1 H), 7.25 (d, *J*=3.5 Hz, 1 H), 7.35 (s, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 8.21 (d, *J*=7.0 Hz, 1 H)
化合物 12	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.45 - 1.58 (m, 1 H), 1.71 (m, *J*=8.1 Hz, 1 H), 1.82 - 2.01 (m, 2 H), 2.22 - 2.32 (m, 1 H), 2.42 (s, 3 H), 2.69 - 2.81 (m, 2 H), 3.71 - 3.82 (m, 1 H), 4.15 - 4.24 (m, 1 H), 4.65 (br s, 1 H), 4.71 - 4.86 (m, 2 H), 6.54 (d, *J*=3.5 Hz, 1 H), 6.89 (br s, 2 H), 7.25 (d, *J*=3.7 Hz, 1 H), 7.34 (s, 1 H), 7.48 (d, *J*=7.3 Hz, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 8.45 (d, *J*=5.7 Hz, 1 H)
化合物 14	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.44 - 1.60 (m, 1 H), 1.63 - 1.79 (m, 1 H), 1.80 - 2.03 (m, 2 H), 2.25 (dt, *J*=12.6, 7.9 Hz, 1 H), 2.60 - 2.83 (m, 2 H), 3.76 (q, *J*=5.1 Hz, 1 H), 4.14 - 4.28 (m, 1 H), 4.62 (d, *J*=5.1 Hz, 1 H), 4.72 - 4.87 (m, 2 H), 6.54 (d, *J*=3.5 Hz, 1 H), 6.89 (s, 2 H), 7.02 (dd, *J*=7.0, 1.5 Hz, 1 H), 7.25 (d, *J*=3.5 Hz, 1 H), 7.47 (s, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 8.26 (d, *J*=7.0 Hz, 1 H)
化合物 13	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.43 - 1.60 (m, 1 H), 1.63 - 1.80 (m, 1 H), 1.85 (br s, 1 H), 1.93 (br dd, *J*=14.5, 6.4 Hz, 1 H), 2.25 (dt, *J*=12.6, 7.9 Hz, 1 H), 2.62 - 2.85 (m, 2 H), 3.76 (q, *J*=5.1 Hz, 1 H), 4.13 - 4.29 (m, 1 H), 4.62 (d, *J*=5.1 Hz, 1 H), 4.70 - 4.90 (m, 2 H), 6.54 (d, *J*=3.5 Hz, 1 H), 6.89 (br s, 2 H), 7.03 (dd, *J*=7.0, 1.3 Hz, 1 H), 7.25 (d, *J*=3.5 Hz, 1 H), 7.47 (s, 1 H), 7.62 (s, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 8.27 (d, *J*=7.0 Hz, 1 H), 8.27 (s, 1 H)

【０４６１】

【表４２】

	^{1}H NMR (δ ppm)
化合物 15	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.45 - 1.57 (m, 1 H), 1.60 - 1.78 (m, 1 H), 1.78 - 2.02 (m, 2 H), 2.17 - 2.28 (m, 1 H), 2.43 (s, 3 H), 2.58 - 2.77 (m, 2 H), 3.73 (m, *J*=5.1 Hz, 1 H), 4.16 - 4.27 (m, 1 H), 4.63 (d, *J*=4.8 Hz, 1 H), 4.79 (d, *J*=6.3 Hz, 1 H), 4.81 - 4.92 (m, 1 H), 6.68 (br s, 2 H), 6.85 (d, *J*=7.0 Hz, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 7.33 (s, 1 H), 7.59 (s, 1 H), 8.08 (s, 1 H), 8.17 (d, *J*=7.0 Hz, 1 H)
化合物 22	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.43 - 1.58 (m, 1 H), 1.61 - 1.76 (m, 1 H), 1.80 - 2.01 (m, 2 H), 2.23 (dt, *J*=12.6, 7.9 Hz, 1 H), 2.29 (s, 3 H), 2.56 - 2.75 (m, 2 H), 3.75 (q, *J*=5.1 Hz, 1 H), 4.14 - 4.26 (m, 1 H), 4.61 (d, *J*=5.1 Hz, 1 H), 4.71 - 4.86 (m, 2 H), 6.54 (d, *J*=3.5 Hz, 1 H), 6.72 (dd, *J*=7.0, 1.5 Hz, 1 H), 6.88 (s, 2 H), 7.22 (s, 1 H), 7.24 (d, *J*=3.5 Hz, 1 H), 7.56 (s, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 8.33 (d, *J*=6.8 Hz, 1 H)
化合物 31	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.42 - 1.58 (m, 1 H), 1.62 - 1.76 (m, 1 H), 1.79 - 1.99 (m, 2 H), 2.05 (s, 3 H), 2.25 (dt, *J*=12.4, 7.6 Hz, 1 H), 2.57 - 2.79 (m, 2 H), 3.75 (q, *J*=5.0 Hz, 1 H), 4.11 - 4.28 (m, 1 H), 4.61 (d, *J*=5.1 Hz, 1 H), 4.71 - 4.87 (m, 2 H), 6.54 (d, *J*=3.5 Hz, 1 H), 6.76 (dd, *J*=6.9, 1.7 Hz, 1 H), 6.89 (br s, 2 H), 7.21 (s, 1 H), 7.25 (d, *J*=3.5 Hz, 1 H), 7.97 (s, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 8.41 (d, *J*=6.8 Hz, 1 H), 10.58 (s, 1 H)
化合物 61	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.30 - 1.46 (m, 4 H) 1.56 - 1.70 (m, 3 H) 1.78 - 1.90 (m, 1 H) 2.17 (dt, *J*=12.5, 7.9 Hz, 1 H) 2.63 (t, *J*=7.6 Hz, 2 H) 3.60 - 3.70 (m, 1 H) 4.13 - 4.21 (m, 1 H) 4.57 (br d, *J*=4.2 Hz, 1 H) 4.71 - 4.82 (m, 2 H) 6.53 (d, *J*=3.5 Hz, 1 H) 6.77 (dd, *J*=6.9, 1.7 Hz, 1 H) 6.88 (br s, 2 H) 7.22 (d, *J*=4.0 Hz, 1 H) 7.31 (br s, 1 H) 7.47 (d, *J*=1.1 Hz, 1 H) 7.83 (s, 1 H) 8.02 (s, 1 H) 8.42 (d, *J*=6.8 Hz, 1 H)
化合物 72	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.41 - 1.51 (m, 1 H) 1.52 - 1.62 (m, 1 H) 1.68 - 1.90 (m, 2 H) 2.20 (dt, *J*=12.7, 7.7 Hz, 1 H) 2.33 - 2.48 (m, 2 H) 3.34 - 3.39 (m, 2 H) 3.71 (t, *J*=5.0 Hz, 1 H) 4.04 - 4.13 (m, 2 H) 4.19 (br t, *J*=6.8 Hz, 1 H) 4.51 - 4.67 (m, 1 H) 4.78 (m, *J*=8.0, 8.0 Hz, 2 H) 6.39 (br s, 1 H) 6.54 (d, *J*=3.5 Hz, 1 H) 6.83 (d, *J*=1.8 Hz, 1 H) 6.88 (br s, 2 H) 7.24 (d, *J*=3.5 Hz, 1 H) 7.42 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H) 8.03 (s, 1 H)
化合物 56	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.23 - 1.65 (m, 7 H) 1.75 - 1.87 (m, 1 H) 2.16 (dt, *J*=12.5, 7.9 Hz, 1 H) 2.38 (t, *J*=7.6 Hz, 2 H) 3.65 (br t, *J*=5.4 Hz, 1 H) 4.12 - 4.22 (m, 1 H) 4.57 (br s, 1 H) 4.70 - 4.83 (m, 2 H) 5.59 (br s, 2 H) 6.38 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H) 6.54 (d, *J*=4.0 Hz, 1 H) 6.88 (br s, 2 H) 7.16 - 7.27 (m, 2 H) 7.72 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H) 8.02 (s, 1 H)
化合物 65	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.33 - 1.47 (m, 4 H) 1.57 - 1.76 (m, 3 H) 1.82 - 1.97 (m, 1 H) 2.17 (dt, *J*=12.6, 7.9 Hz, 1 H) 2.93 - 3.06 (m, 2 H) 3.68 (t, *J*=5.3 Hz, 1 H) 4.17 (dd, *J*=7.7, 5.9 Hz, 1 H) 4.55 - 4.83 (m, 3 H) 6.29 (br s, 2 H) 6.53 (d, *J*=3.5 Hz, 1 H) 6.73 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H) 6.88 (br s, 2 H) 7.01 - 7.08 (m, 1 H) 7.22 (d, *J*=3.5 Hz, 1 H) 7.32 (dd, *J*=6.9, 1.2 Hz, 1 H) 7.43 (dd, *J*=7.9, 1.3 Hz, 1 H) 7.83 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H) 8.03 (s, 1 H)
化合物 53	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.28 - 1.46 (m, 2 H) 1.49 - 1.61 (m, 3 H) 1.79 - 1.90 (m, 1 H) 2.17 (dt, *J*=12.5, 7.8 Hz, 1 H) 2.40 (br t, *J*=6.9 Hz, 2 H) 3.65 (br t, *J*=5.1 Hz, 1 H) 4.14 (br t, *J*=6.8 Hz, 1 H) 4.57 (br s, 1 H) 4.68 - 4.85 (m, 2 H) 5.60 (br s, 2 H) 6.38 (d, *J*=8.4 Hz, 1 H) 6.52 (d, *J*=3.5 Hz, 1 H) 6.87 (br s, 2 H) 7.18 - 7.25 (m, 2 H) 7.73 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H) 8.02 (s, 1 H)

【０４６２】

ＬＣＭＳ（液体クロマトグラフィー／質量分析法）

高速液体クロマトグラフィー（ＨＰＬＣ）測定は、それぞれの方法に明記したＬＣポンプ、ダイオードアレイ（ＤＡＤ）またはＵＶ検出器、およびカラムを用いて行った。必要に応じて、追加の検出器を含めた（下の方法の表を参照されたい）。

【０４６３】

カラムからの流れを、大気圧イオン源を装備した質量分析計（ＭＳ）に導入した。化合物の公称モノアイソトピック分子量（ＭＷ）の特定を可能にするイオンを得るために、調整パラメータ（例えば、走査範囲、データ取込時間など）を設定することは当業者の知識の

範囲内である。データ取得は、適切なソフトウェアを用いて行った。

【０４６４】

化合物は、それらの実測保持時間（Ｒｔ）およびイオンで表される。データについての表で別に指定しない場合、報告した分子イオンは、［Ｍ＋Ｈ］＋（プロトン化分子）および／または［Ｍ－Ｈ］－（脱プロトン化分子）に対応する。化合物を直接イオン化できなかった場合、付加物の種類を記載する（すなわち、［Ｍ＋ＮＨ４］＋、［Ｍ＋ＨＣＯＯ］－など）。複数の同位体パターンを有する分子（Ｂｒ、Ｃｌ）については、報告される値は最低同位体質量について得られた値とする。全ての結果は、用いられた方法に通常付随する実験的不確実性を伴って得られた。

【０４６５】

以下で、「ＳＱＤ」はシングル四重極検出器を意味し、「ＭＳＤ」は質量選択検出器を意味し、「ＲＴ」は室温を意味し、「ＢＥＨ」は架橋エチルシロキサン／シリカハイブリッドを意味し、「ＤＡＤ」はダイオードアレイ検出器を意味し、「ＨＳＳ」は高強度シリカを意味し、「Ｑ－Ｔｏｆ」は四重極飛行時間型質量分析計を意味し、「ＣＬＮＤ」は化学発光窒素検出器を意味し、「ＥＬＳＤ」は蒸発光走査検出器（Ｅｖａｐｏｒａｔｉｖｅ Ｌｉｇｈｔ Ｓｃａｎｎｉｎｇ Ｄｅｔｅｃｔｏｒ）を意味する。

【０４６６】

【表４３】

表: LCMS 方法コード(mL/分で表される流速; カラム温度 (T)℃; 実行時間(分))

方法コード	機器	カラム	移動相	勾配	流速 ------- カラム T	実行時間
1	Waters: Acquity® UPLC® - DAD および SQD	Waters : HSS T3 (1.8µm, 2.1*100mm)	A: 95% H_2O 中 10mM CH_3COONH_4 + 5% CH_3CN B: CH_3CN	2.10 分で 100% A から 5% A、0.90 分で 0% A、0.5 分で 5% A	0.7 ------- 55	3.5
2	Waters: Acquity® UPLC® - DAD および SQD	Waters : BEH C18 (1.7µm, 2.1*50mm)	A: 95% H_2O 中 10mM CH_3COONH_4 + 5% CH_3CN B: CH_3CN	1.3 分で 95% A から 5% A、0.7 分間保持。	0.8 ------- 55	2
3	Waters: Acquity® UPLC® - DAD および SQD	Waters : HSS T3 (1.8µm, 2.1*100mm)	A: 95% H_2O 中 10mM CH_3COONH_4 + 5% CH_3CN B: CH_3CN	2.10 分で 100% A から 5% A、0.90 分で 0% A、0.5 分で 5% A	0.7 ------- 55	3.5
4	Waters: Acquity® UPLC® - DAD および SQD	Waters : HSS T3 (1.8µm, 2.1*100mm)	A: 95% H_2O 中 10mM CH_3COONH_4 + 5% CH_3CN B: CH_3CN	2.10 分で 100% A から 5% A、0.90 分で 0% A、0.5 分で 5% A	0.7 ------- 55	3.5
5	Agilent: 1200 - DAD および MSD6110	Phenomenex: Luna-C18 (5µm, 2 x50mm)	A: 水中 CF_3COOH 0.1%、B: CH_3CN 中 CF_3COOH 0.05%	1 分間 100% A、4 分で 40% A、2.5 分で 15% A、2 分で 100% A に戻す。	0.8 ------- 50	10
6	Agilent: 1100/1200 -DAD および MSD	Waters: XBridgeTM Shield RP18 (5µm, 2.1x50mm)	A: 水中 NH_4OH 0.05%、B: CH_3CN	1 分間 100% A、4 分で 40% A、2.5 分間保持、2 分で 100% A に戻す。	0.8 ------- 40	10.5

【０４６７】

【表４４】

表: Co. No.は化合物番号を意味し;保持時間 (R_t) は分で表し;n.d.は決定されていないことを意味する。

Co. No.	R_t	$[M+H]^+$	LCMS 方法
25	3.33	395	6
24	3.19	381	6
3	3.365	379	6
4	3.558	393	6
5	3.732	430	5
18	2.886	396	5
19	3.603	380	6
17	3.373	379	6
6	2.947	411	5
1	3.535	393	6
7	1.35	425	4
16	2.68	393	5
13	1.30	413	4
14	1.33	457	4
15	1.32	471	3
8	1.31	419	4
2	1.36	427	3
11	1.19	407	4
9	2.777	407	5
10	4.057	408	6
12	1.24	411	3
21	1.22	427	4
27	0.99	355	4
28	1.04	355	1
29	0.45	355	2
30	0.98	353	4
20	1.43	471	4
22	3.623	393	6
26	0.49	395	2
23	1.38	447	4
31	1.09	436	4
32	1.20	379	4
33	1.05	395	4
34	0.93	341	4
35	0.97	341	4
36	0.96	353	4
37	1.07	353	4
71	0.86	395	3

Co. No.	R_t	$[M+H]^+$	LCMS 方法
39	0.90	343	4
38	0.90	343	4
41	1.34	419	4
43	1.42	404	4
40	1.13	369	4
45	1.08	369	4
42	1.18	354	4
73	1.12	381	4
61	1.24	407	4
72	1.13	397	4
58	1.62	418	4
62	1.51	418	4
57	1.15	383	4
47	1.41	404	4
55	1.21	383	4
63	1.26	368	4
67	1.10	340	4
56	1.18	383	4
54	1.42	433	4
49	1.17	354	4
64	1.29	368	4
46	1.20	354	4
48	1.16	393	4
59	1.51	433	4
50	1.42	419	4
65	1.48	433	4
53	1.07	369	4
60	1.49	418	4
52	1.50	404	4
51	1.40	404	4
69	1.00	356	3
70	1.00	466	3
44	1.41	419	4
68	0.98	329	4
66	1.49	418	4
75	1.07	365	4
74	1.11	379	4

【０４６８】

インビトロアッセイ（アッセイ１ａおよび１ｂ）の実験手順

試薬。ＰＲＭＴ５－ＭＥＰ５０酵素は、Ｃｈａｒｌｅｓ　Ｒｉｖｅｒ（Ａｒｇｅｎｔａ）から購入した。酵素複合体は、２種のバキュロウイルスを同時に感染させた昆虫細胞（Ｓｆ９）で産生した。１つのウイルスはＮ末端にＦｌａｇタグを有する完全長ヒトＰＲＭＴ５を発現し、第２のウイルスは、Ｎ末端にＨｉｓ６－ＴＥＶ切断を有する完全長ＭＥＰ５０を発現する。３×ＦＬＡＧペプチドで溶出される抗Ｆｌａｇ（Ｍ２）ビーズ、続いて、０．５Ｍのイミダゾールで溶出されるＨｉｓ－Ｓｅｌｅｃｔを用いてタンパク質をアフィニティー精製した。続いて、溶出したタンパク質を、２０％グリセロールおよび３ｍＭジ

チオトレイトール（ＤＴＴ）を含有するトリス緩衝化生理食塩水（ＴＢＳ）（ｐＨ８．０）に対して透析した。

【０４６９】

大腸菌（Ｅ．ｃｏｌｉ）で発現した完全長非タグ化ヒト組換えヒストンＨ２Ａ（残基１～１３０、Ｇｅｎｂａｎｋアクセッション番号 ＮＭ＿０２１０５２、ＭＷ＝１４．１ｋＤａ）を、Ｒｅａｃｔｉｏｎ Ｂｉｏｌｏｇｙ Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ（カタログ番号ＨＭＴ－１１－１４６）から購入した。反応緩衝液の作製または反応停止用に、トリス塩基（Ｓｉｇｍａ カタログ番号Ｔ－１５０３）、ＮａＣｌ（Ｓｉｇｍａ カタログ番号ＲＧＦ－３２７０）、$MgCl_2$（Ｓｉｇｍａ カタログ番号Ｍ０２５０）、ＤＴＴ（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ カタログ番号１５５０８－０１３）およびギ酸（Ｒｉｅｄｅｌ ｄｅＨａｅｎ、カタログ番号３３０１５）を含む試薬を購入した。

【０４７０】

ハイスループット質量分析法。ＰＲＭＴ５は、補基質Ｓ－アデノシル－Ｌ－メチオニン（ＡｄｏＭｅｔ、ＳＡＭ）を用いてタンパク質内のアルギニン残基のグアニジン基上の末端窒素原子の連続的メチル化を触媒して、モノメチル（ＭＭＡ）、対称性ジメチルアルギニン（ｓＤＭＡ）およびＳ－アデノシル－Ｌ－ホモシステイン（ＡｄｏＨｃｙ、ＳＡＨ）を形成する。酵素活性を、ハイスループット質量分析（Ｓｃｉｅｘ ４０００シリーズＱＴｒａｐ（登録商標）ｔｒｉｐｌｅ－ｑｕａｄ ＭＳ／ＭＳに接続したＡｇｉｌｅｎｔ Ｒａｐｉｄｆｉｒｅ ３００ Ｓｙｓｔｅｍ）を用いて、生成物のＳＡＨ形成を追跡することによって決定した。反応緩衝液は、２０ｍＭ トリス－ＨＣｌ、ｐＨ８．５、５０ｍＭ ＮａＣｌ、５ｍＭ $MgCl_2$および１ｍＭ ＤＴＴであった。１％ギ酸（最終濃度）を用いて反応活性を停止させた。

【０４７１】

阻害試験。各化合物について、ジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）で１：２に段階希釈した１１点投与系を用いてIC_{50}試験を実施し、点１２はＤＭＳＯ対照とした。化合物を、まず、プレートにスポットした後、２μＭのＳＡＭおよび０．６μＭのＨ２Ａ（ヒストンＨ２Ａ）溶液混合物を加えた。同じ容量の酵素溶液を添加して、酵素反応を開始させた。反応の最終濃度は、１μＭのＳＡＭ、０．３μＭのＨ２Ａおよび１０ｎＭの酵素（アッセイ１ａ）または１．２５ｎＭの酵素（アッセイ１ｂ）である。１０ｎＭの酵素を使用した場合に６０分間（分）、および１．２５ｎＭの酵素を使用した場合に１２０分間、３０℃で反応をインキュベートした。その後、１％の最終濃度になるまでギ酸を加えることによって反応をクエンチした。化合物の存在下でのＳＡＨ形成の阻害を、阻害剤濃度の関数としての非阻害反応に対する対照のパーセンテージとして算出した。データを以下のように当てはめた：

$Y = Bottom + (Top - Bottom) / (1 + 10^{((\log IC_{50} - X) * h)})$

式中、IC_{50}は５０％阻害時の阻害濃度（Ｘと同じ単位）であり、ｈはヒル勾配である。Ｙは阻害率であり、Ｘは化合物濃度の対数である。ＢｏｔｔｏｍおよびＴｏｐは、Ｙと同じ単位の平坦域である）。

【０４７２】

ＰＤアッセイの実験手順（アッセイ２）

試薬

Ａ５４９細胞（ＡＴＣＣ、カタログ番号ＣＣＬ－１８５）を、１０％ウシ胎仔血清（ＦＣＳ）（ＨｙＣｌｏｎｅ（商標）、カタログ番号ＳＶ３０１６０．０３）、１００ｍＭピルビン酸ナトリウム（Ｓｉｇｍａ、カタログ番号Ｓ８６３６）、２００ｍＭ Ｌ－グルタミン（Ｓｉｇｍａ、カタログ番号Ｇ７５１３）および５０ｍｇ／ｍＬゲンタマイシン（Ｇｅｎｔａｍｙｃｉｎｇ）（Ｇｉｂｃｏ、カタログ番号１５７５０－０３７）を補充したダルベッコ改変イーグル培地（ＤＭＥＭ）（Ｓｉｇｍａ、カタログ番号Ｄ５７９６）中で培養した。

【０４７３】

以下の緩衝液用試薬を購入した：Ｃａ／Ｍｇを含まないダルベッコリン酸緩衝生理食塩水（ＤＰＢＳ）（Ｓｉｇｍａ、カタログ番号Ｄ８５３７）、リン酸緩衝生理食塩水（ＰＢＳ）１０Ｘ（Ｒｏｃｈｅ、カタログ番号１１　６６６　７８９　００１）、ホルマリン溶液１０％（Ｓｉｇｍａ、ＨＴ５０－１－１２８－４Ｌ）、メタノール１００％（Ｓｉｇｍａ、カタログ番号３２２１３－２．５Ｌ）、Ｔｉｔｏｎ　Ｘ－１００（Ａｃｒｏｓ、カタログ番号２１５６８００１０）、ウシ血清アルブミン（ＢＳＡ）（Ｓｉｇｍａ、カタログ番号Ａ２１５３）、Ａｌｅｘａ　ｆｌｕｏｒ　４８８ヤギ抗ウサギ抗体（ＬｉｆｅＴｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ、カタログ番号Ａ１１０３４）、ＨＣＳ　ＣｅｌｌＭａｓｋ　Ｄｅｅｐ　Ｒｅｄ　Ｓｔａｉｎ（Ｌｉｆｅ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ、カタログ番号Ｈ３２７２１）、Ｈｏｅｃｈｓｔ　Ｓｔａｉｎ（Ｌｉｆｅ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ、カタログ番号３３２５８）、抗ジメチルーアルギニン、ｓｙｍ（ＳＹＭ１０）抗体（Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ、０７－４１２）。

【０４７４】

免疫組織化学手順

３８４ウェルブラックマイクロプレート透明底（Ｐｅｒｋｉｎ　Ｅｌｍｅｒ）に、４００個／４０μＬ／ウェルで細胞を播種し、３７℃、５％CO_2で一晩インキュベートした。各化合物について、１０μＭ～１ｐＭの範囲の９点投与系列を用いてＩＣ５０試験を実施した。Ｌａｂｃｙｔｅ　ＰＯＤ　８１０（Ｌａｂｃｙｔｅ）を用いて、化合物の各希釈物を８０ｎＬ添加し、細胞培養物中、０．２％の最終ＤＭＳＯ濃度に到達させた。３７℃および５％CO_2で４８時間インキュベートした後、細胞を１０％ホルマリン溶液中、室温で１５分間、および氷冷メタノール中で２０分間固定し、その後、ＤＰＢＳ中で３回洗浄した。続いて、細胞をブロッキング緩衝液（ＰＢＳ＋１％ＢＳＡおよび０．５％Ｔｒｉｔｏｎ　Ｘ－１００）中で１時間ブロッキングし、ブロッキング緩衝液で１／２０００に希釈したＳＹＭ１０抗体と共に４℃で一晩インキュベートした。細胞を洗浄緩衝液（ＰＢＳ＋０．１％Ｔｒｉｔｏｎ　Ｘ－１００）で３回洗浄し、ブロッキング緩衝液で１／２００に希釈したＡｌｅｘａ　ｆｌｕｏｒ　４８８ヤギ抗ウサギ抗体と共に室温で１時間インキュベートした。続いて、それらを洗浄緩衝液で３回洗浄し、１／５０００希釈のＨｏｅｃｈｓｔ　Ｓｔａｉｎ、およびの１／５０００希釈のＨＣＳ　ＣｅｌｌＭａｓｋ　Ｄｅｅｐ　Ｒｅｄ　Ｓｔａｉｎを含有するＰＢＳと共に室温で３０分間インキュベートした。ＰＢＳで最後の洗浄を行った後、Ｏｐｅｒａ（登録商標）システム（Ｐｅｒｋｉｎ　Ｅｌｍｅｒ　Ｌｉｆｅ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ）の１０×Ｗレンズを用い、以下の設定（ｎｍでの値）で、プレートを撮像した。

【０４７５】

【表４５】

レーザー	フィルタカメラ	主なジクロム	検出ジクロム
488	540/75	405/488/561/635	510
405	450/50	405/488/561/635	510
635	690/50	405/488/561/635	510

【０４７６】

分析：

化合物の存在下での核対称性アルギニンジメチル化の阻害（％効果）を、以下の式により正規化された「核ＳＹＭ１０強度の中央値」／「細胞質ＳＹＭ１０強度の中央値」として算出した。

【数１】

$$正規化値 = 100 - \frac{生値-低中央値}{高中央値-低中央値} * 100$$

上記の式において、以下の変数名が使用される。

【０４７７】

【表４６】

正規化値	正規化特徴値
生値	生特徴値
低中央値	低コントロールウェルの生値の中央値
高中央値	高コントロールウェルの生値の中央値

【０４７８】

上記の式において、以下のコントロールを正規化に使用した。低コントロール：対称性ジメチル化アルギニン（１０μＭの基準化合物で処理した細胞）の最小レベル。高コントロール：対称性ジメチル化アルギニン（ＤＭＳＯ処理細胞）の最大レベル。

【０４７９】

ＩＣ５０およびｐＩＣ５０（－ｌｏｇＩＣ５０）値を、適切なソフトウェアを用いて計算した。

【０４８０】

以下の表中のｐＩＣ５０値は、平均値である（Ｃｏ．Ｎｏ．は、化合物番号を意味し；ｎ．ｄ．は、決定されていないことを意味する）。

【０４８１】

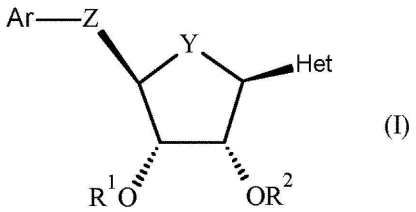
【表４７】

Co. No.	pIC_{50} アッセイ 1a	pIC_{50} アッセイ 1b	pIC_{50} アッセイ 2
25	6.9	n.d.	5.7
24	7.5	n.d.	5.8
3	8.7	n.d.	7.7
4	7.9	n.d.	7.5
5	7.9	n.d.	5.4
18	7.4	n.d.	6.9
19	5.9	n.d.	5.3
17	7.4	n.d.	6.0
6	8.7	n.d.	7.8
1	9.1	n.d.	8.9
7	8.2	n.d.	7.6
13	8.7	8.9	7.7
14	8.9	8.8	7.9
15	n.d.	9.0	8.2
8	n.d.	8.6	7.6
2	n.d.	9.8	8.2
11	n.d.	>9.7	8.4
9	n.d.	8.4	7.2
10	n.d.	8.0	6.7
12	n.d.	9.5	8.7
21	n.d.	8.4	7.8
27	n.d.	8.3	8.2
28	n.d.	6.8	6.2
29	n.d.	6.4	5.7
30	n.d.	7.2	6.3
20	n.d.	n.d.	n.d.
22	n.d.	n.d.	n.d.
16	n.d.	n.d.	n.d.
26	n.d.	n.d.	n.d.
23	n.d.	7.4	n.d.
31	n.d.	7.2	n.d.
32	n.d.	n.d.	n.d.
33	n.d.	8.3	n.d.
34	n.d.	n.d.	n.d.
35	n.d.	n.d.	n.d.
36	n.d.	5.7	n.d.
37	n.d.	6.1	n.d.
71	n.d.	7.0	n.d.

Co. No.	pIC_{50} アッセイ 1a	pIC_{50} アッセイ 1b	pIC_{50} アッセイ 2
39	n.d.	5.7	n.d.
38	n.d.	6.1	n.d.
41	n.d.	6.4	n.d.
44	n.d.	5.8	n.d.
43	n.d.	6.6	n.d.
40	n.d.	7.1	n.d.
45	n.d.	6.3	n.d.
42	n.d.	6.5	n.d.
73	n.d.	7.6	n.d.
61	n.d.	8.1	n.d.
72	n.d.	7.9	n.d.
58	n.d.	<5.6	n.d.
62	n.d.	6.1	n.d.
57	n.d.	7.1	n.d.
47	n.d.	5.8	n.d.
55	n.d.	9.4	n.d.
63	n.d.	5.7	n.d.
67	n.d.	6.3	n.d.
56	n.d.	8.1	n.d.
54	n.d.	7.0	n.d.
49	n.d.	<5.6	n.d.
64	n.d.	7.0	n.d.
46	n.d.	<5.6	n.d.
48	n.d.	7.5	n.d.
59	n.d.	5.7	n.d.
68	n.d.	5.9	n.d.
50	n.d.	7.5	n.d.
65	n.d.	8.0	n.d.
53	n.d.	8.7	n.d.
66	n.d.	7.4	n.d.
60	n.d.	6.6	n.d.
52	n.d.	<5.6	n.d.
51	n.d.	6.5	n.d.
75	n.d.	6.6	n.d.
69	n.d.	5.7	n.d.
70	n.d.	6.3	n.d.
74	n.d.	n.d.	n.d.

【０４８２】
組成物実施例
これらの実施例を通して使用される「有効成分」（ａ．ｉ．）は、式（Ｉ）の化合物、ならびに薬学的に許容されるその付加塩および溶媒和物；特に、例示化合物のいずれか１つに関する。
【０４８３】
本発明の製剤の処方の代表例は以下のとおりである。
１．錠剤
有効成分　５～５０ｍｇ

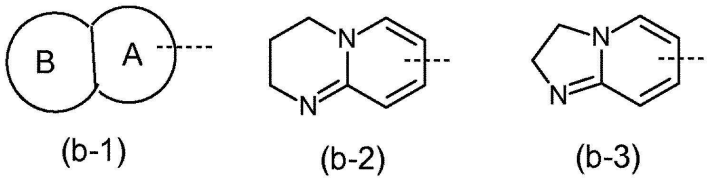
リン酸二カルシウム　２０ｍｇ
ラクトース　３０ｍｇ
タルカム　１０ｍｇ
ステアリン酸マグネシウム　５ｍｇ
ジャガイモデンプン　合計で２００ｍｇになるまで
【０４８４】
２．懸濁剤
水性懸濁剤を、経口投与用に、１ミリリットル当たり１～５ｍｇの有効成分、５０ｍｇのカルボキシメチルセルロースナトリウム、１ｍｇの安息香酸ナトリウム、５００ｍｇのソルビトール、および合計で１ｍｌになるような量の水を含有するように調製する。
【０４８５】
３．注射剤
非経口組成物は、０．９％のＮａＣｌ溶液または水中の１０体積％プロピレングリコール中で１．５％（重量／体積）の有効成分を撹拌することにより調製される。
【０４８６】
４．軟膏剤
有効成分　５～１０００ｍｇ
ステアリルアルコール　３ｇ
ラノリン　５ｇ
白色ワセリン　１５ｇ
水　合計で１００ｇになるまで
【０４８７】
本実施例において、有効成分は、同量の本発明による化合物のいずれかに、特に同量の例示した化合物のいずれかに変更することができる。
本発明は、以下の態様を包含し得る。
［１］
式（Ｉ）の化合物
【化１１３】



(I)

（式中、
Ｒ１は、水素原子または－Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ１～４アルキルを示し；
Ｒ２は、水素原子または－Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ１～４アルキルを示し；
Ｙは、－ＣＨ２－または－ＣＦ２－を示し；
Ｚは、－ＣＨ２－、－ＣＨＲ５ｉ－、－Ｘ－ＣＲ５ａＲ５ｂ－、－ＣＲ５ｃ＝ＣＲ５ｄ－、－ＣＲ５ｅＲ５ｇ－ＣＲ５ｆＲ５ｈ－、－ＣＲ５ａＲ５ｂ－Ｘ－、－Ｃ≡Ｃ－、－ＣＲ５ｃＲ５ｄ－ＣＲ５ｅＲ５ｇ－ＣＲ５ｆＲ５ｈ－、または－ＣＲ５ａＲ５ｂ－ＣＲ５ｃＲ５ｄ－ＣＲ５ｅＲ５ｇ－ＣＲ５ｆＲ５ｈ－を示し；
Ｒ５ａ、Ｒ５ｂ、Ｒ５ｃ、Ｒ５ｄ、Ｒ５ｅ、Ｒ５ｆ、Ｒ５ｇ、Ｒ５ｈ、およびＲ５ｉはそれぞれ独立して、水素原子またはＣ１～４アルキルを示し；
Ｘは、－Ｏ－、－Ｓ－、または－ＮＲ１１－を示し；
Ｒ１１は、水素原子、Ｃ１～４アルキル、または－ＯＨ、－Ｏ－Ｃ１～４アルキル、－ＮＨ２、－ＮＨ－Ｃ１～４アルキル、および－Ｎ（Ｃ１～４アルキル）２からなる群から選択される１つの置換基で置換されたＣ１～４アルキルを示し；

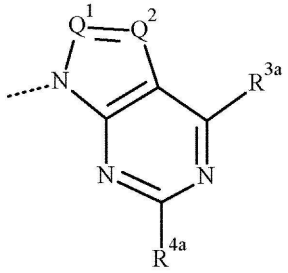
Ａｒは、単環式芳香環または二環式環系を示し；
ここで、前記単環式芳香環は、ピリジニル、ピリミジニル、ピラゾリル、およびイミダゾリルからなる群から選択され；
前記二環式環系は、
（ｉ）それぞれが独立してＯ、Ｓ、およびＮから選択される１個、２個または３個のヘテロ原子を含有する５員環と縮合した６員環からなる９員の二環式芳香環系であり、前記９員の二環式芳香環が、前記５員もしくは６員環の環炭素原子、または前記５員環の環窒素原子を介して分子の残部に結合しているか；
（ｉｉ）２つの縮合６員環からなる１０員の二環式芳香環系であり、任意選択的に１個または２個の環炭素原子は窒素原子で置換され；ただし、前記窒素原子が、２個の縮合炭素原子のうちの１個を置換する場合、カルボニル基が、前記二環式芳香環系中に存在し；
Ａｒが１０員の二環式芳香環系を示す場合、Ｚは、－ＣＲ^{5c}Ｒ^{5d}－ＣＲ^{5e}Ｒ^{5g}－ＣＲ^{5f}Ｒ^{5h}－もしくは－ＣＲ^{5a}Ｒ^{5b}－ＣＲ^{5c}Ｒ^{5d}－ＣＲ^{5e}Ｒ^{5g}－ＣＲ^{5f}Ｒ^{5h}－のみを示すことができるか；または
（ｉｉｉ）リンカーＺにつながる前記芳香環と結合した縮合二環式部分芳香環系であり、前記縮合二環式部分芳香環系は、（ｂ－１）、（ｂ－２）、および（ｂ－３）から選択され、
【化１１４】

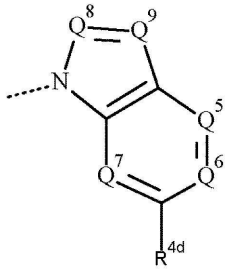


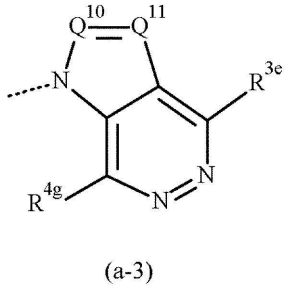
(b-1) (b-2) (b-3)

環Ａは、ピリジニル、ピリミジニル、ピラゾリル、およびイミダゾリルからなる群から選択される単環式芳香環であり；
環Ｂは、Ｃ$_{5～6}$シクロアルキル、またはＯ、Ｓ、およびＮからそれぞれ独立に選択される１個もしくは２個のヘテロ原子を含有する５員もしくは６員の飽和ヘテロシクリルであり；
Ａｒは、ハロ、オキソ、－ＯＨ、－ＮＨ$_2$、－ＮＨ－Ｃ$_{1～4}$アルキル、－ＮＨＲ^{10}、シアノ、－ＣＦ$_3$、Ｃ$_{1～4}$アルキルオキシ、Ｃ$_{3～6}$シクロアルキル、－Ｏ－Ｃ$_{3～6}$シクロアルキル、Ｃ$_{2～6}$アルケニル、Ｃ$_{1～4}$アルキル、および１個のＣ$_{1～4}$アルキルオキシで置換されたＣ$_{1～4}$アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される全体で１つ、２つ、３つまたは４つの置換基により前記炭素原子上で任意選択的に置換され；かつ
可能なＡｒは、Ｃ$_{1～4}$アルキル；Ｃ$_{3～6}$シクロアルキル；１個、２個または３個のハロ原子で置換されたＣ$_{1～4}$アルキル；および１個、２個または３個のハロ原子で置換されたＣ$_{3～6}$シクロアルキルからなる群から選択される１つの置換基により１個のＮ原子上で任意選択的に置換され；
Ｒ^{10}は、－（Ｃ＝Ｏ）－Ｃ$_{1～4}$アルキル；Ｃ$_{3～6}$シクロアルキル；Ｒ^{13}；Ｒ^{14}；ハロ、－ＯＨおよび－Ｏ－Ｃ$_{1～4}$アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される１つ、２つもしくは３つの置換基で置換されたＣ$_{3～6}$シクロアルキル；ハロ、－ＯＨおよび－Ｏ－Ｃ$_{1～4}$アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される１つ、２つもしくは３つの置換基で置換されたＣ$_{1～4}$アルキル；またはＣ$_{3～6}$シクロアルキル、Ｒ^{13}およびＲ^{14}からなる群から選択される１つの置換基で置換されたＣ$_{1～4}$アルキルを示し；
Ｒ^{13}は、Ｏ、Ｓ、Ｓ（＝Ｏ）$_p$およびＮからそれぞれ独立に選択される１個、２個または３個のヘテロ原子を含有する４員～７員の単環式芳香環を示し；前記４員～７員の単環式芳香環は、Ｃ$_{1～4}$アルキルからなる群から選択される１つまたは２つの置換基で任意選択的に置換され；

ｐは、１または２を示し；
Ｒ１４は、ハロからなる群からそれぞれ独立に選択される１つ、２つまたは３つの置換基で任意選択的に置換されたフェニルを示し；
Ｈｅｔは、（ａ－１）、（ａ－２）および（ａ－３）からなる群から選択される二環式芳香族ヘテロ環系を示し：
【化１１５】


(a-1)


(a-2)

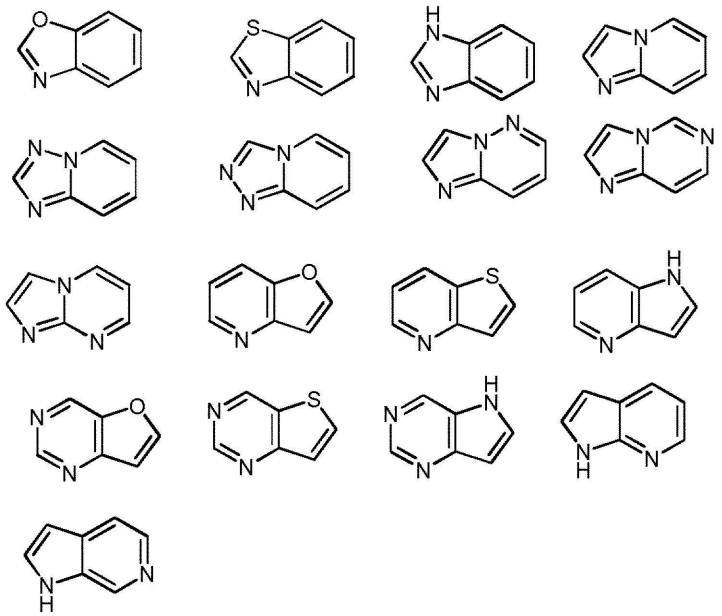

(a-3)

Ｒ３ａ、Ｒ３ｄおよびＲ３ｅは、それぞれ独立して、水素原子、ハロ、－ＮＲ７ａＲ７ｂ、Ｃ１～４アルキル、Ｃ２～４アルケニル、Ｃ３～６シクロアルキル、－ＯＨ、または－Ｏ－Ｃ１～４アルキルを示し；
Ｒ７ａは、水素原子を示し；
Ｒ７ｂは、水素原子、Ｃ３～６シクロアルキル、またはＣ１～４アルキルを示し；
Ｒ４ａ、Ｒ４ｄ、Ｒ４ｅ、Ｒ４ｆおよびＲ４ｇは、それぞれ独立して、水素原子、ハロ、－ＮＲ８ａＲ８ｂ、またはＣ１～４アルキルを示し；
Ｒ８ａおよびＲ８ｂは、それぞれ独立して、水素原子またはＣ１～４アルキルを示し；
Ｑ１は、ＮまたはＣＲ６ａを示し；
Ｑ２は、ＮまたはＣＲ６ｂを示し；
Ｑ８は、ＮまたはＣＲ６ｇを示し；
Ｑ９は、ＮまたはＣＲ６ｈを示し；
Ｑ１０は、ＮまたはＣＲ６ｉを示し；
Ｑ１１は、ＮまたはＣＲ６ｊを示し；
Ｑ５はＣＲ３ｄを示し；Ｑ６はＮを示し；かつＱ７はＣＲ４ｆを示すか；
Ｑ５はＣＲ３ｄを示し；Ｑ６はＣＲ４ｅを示し；かつＱ７はＮを示すか；
Ｑ５はＮを示し；Ｑ６はＣＲ４ｅを示し；かつＱ７はＣＲ４ｆを示すか；
Ｑ５はＮを示し；Ｑ６はＣＲ４ｅを示し；かつＱ７はＮを示すか；
Ｑ５はＮを示し；Ｑ６はＮを示し；かつＱ７はＣＲ４ｆを示すか；または
Ｑ５はＮを示し；Ｑ６はＮを示し；かつＱ７はＮを示し；
Ｒ６ａ、Ｒ６ｂ、Ｒ６ｇ、Ｒ６ｈ、Ｒ６ｉおよびＲ６ｊは、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン、Ｃ１～４アルキル、－ＮＲ９ａＲ９ｂ、または１つ、２つまたは３つのハロ原子で置換されたＣ１～４アルキルを示し；
Ｒ９ａおよびＲ９ｂは、それぞれ独立して、水素原子またはＣ１～４アルキルを示す）
または薬学的に許容されるその付加塩もしくは溶媒和物。
［２］
Ｚが、－ＣＨ２－、－Ｘ－ＣＲ５ａＲ５ｂ－、－ＣＲ５ｃ＝ＣＲ５ｄ－、－ＣＲ５ｅＲ５ｇ－ＣＲ５ｆＲ５ｈ－、－ＣＲ５ａＲ５ｂ－Ｘ－、または－Ｃ≡Ｃ－を示し；
Ｒ５ａ、Ｒ５ｂ、Ｒ５ｃ、Ｒ５ｄ、Ｒ５ｅ、Ｒ５ｆ、Ｒ５ｇ、およびＲ５ｈがそれぞれ独立して、水素原子またはＣ１～４アルキルを示し；
Ａｒが、ピリジニルおよびイミダゾリルから選択される単環式芳香環を示すか；またはそれぞれが独立してＯ、Ｓ、およびＮから選択される１個、２個または３個のヘテロ原子を含有する５員環と縮合した６員環からなる９員の二環式芳香環系を示し、前記９員の二環式芳香環が、前記５員もしくは６員環の環炭素原子、または前記５員環の環窒素原子を介

して分子の残部に結合しており；
Ａｒが、ハロ、－ＯＨ、－ＮＨ$_2$、－ＮＨ－Ｃ$_{1～4}$アルキル、－ＮＨＲ^{10}、シアノ、－ＣＦ$_3$、Ｃ$_{1～4}$アルキルオキシ、Ｃ$_{3～6}$シクロアルキル、－Ｏ－Ｃ$_{3～6}$シクロアルキル、Ｃ$_{2～6}$アルケニル、Ｃ$_{1～4}$アルキル、および１個のＣ$_{1～4}$アルキルオキシで置換されたＣ$_{1～4}$アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される全体で１つ、２つ、３つまたは４つの置換基により前記炭素原子上で任意選択的に置換され；かつ
可能なＡｒが、Ｃ$_{1～4}$アルキル；Ｃ$_{3～6}$シクロアルキル；１個、２個または３個のハロ原子で置換されたＣ$_{1～4}$アルキル；および１個、２個または３個のハロ原子で置換されたＣ$_{3～6}$シクロアルキルからなる群から選択される１つの置換基により１個のＮ原子上で任意選択的に置換される、上記［１］に記載の化合物。
［３］
Ｒ^{1}が、水素原子を示し；Ｒ^{2}が、水素原子を示し；
Ｙが、－ＣＨ$_2$－を示し；
Ｚが、－ＣＨ$_2$－、－ＣＨＲ^{5i}－、－Ｘ－ＣＲ^{5a}Ｒ^{5b}－、－ＣＲ^{5c}＝ＣＲ^{5d}－、－ＣＲ^{5e}Ｒ^{5g}－ＣＲ^{5f}Ｒ^{5h}－、－ＣＲ^{5c}Ｒ^{5d}－ＣＲ^{5e}Ｒ^{5g}－ＣＲ^{5f}Ｒ^{5h}－、または－ＣＲ^{5a}Ｒ^{5b}－ＣＲ^{5c}Ｒ^{5d}－ＣＲ^{5e}Ｒ^{5g}－ＣＲ^{5f}Ｒ^{5h}－を示し；
Ｒ^{5a}、Ｒ^{5b}、Ｒ^{5c}、Ｒ^{5d}、Ｒ^{5e}、Ｒ^{5f}、Ｒ^{5g}、Ｒ^{5h}、およびＲ^{5i}がそれぞれ独立して、水素原子またはＣ$_{1～4}$アルキルを示し；
Ｘが、－Ｏ－を示し；
Ａｒが、単環式芳香環または二環式環系を示し；
ここで、前記単環式芳香環が、ピリジニル、ピリミジニル、ピラゾリル、およびイミダゾリルからなる群から選択され；
前記二環式環系が、
（ｉ）それぞれが独立してＯ、Ｓ、およびＮから選択される１個、２個または３個のヘテロ原子を含有する５員環と縮合した６員環からなる９員の二環式芳香環系を示し、
前記９員の二環式芳香環が、前記５員もしくは６員環の環炭素原子、または前記５員環の環窒素原子を介して分子の残部に結合しているか；
（ｉｉ）２つの縮合６員環からなる１０員の二環式芳香環系を示し、
１個または２個の環炭素原子は窒素原子で置換され；ただし、前記窒素原子が、２個の縮合炭素原子のうちの１個を置換する場合、カルボニル基が、前記二環式芳香環系中に存在し；
Ａｒが１０員の二環式芳香環系を示す場合、Ｚは、－ＣＲ^{5c}Ｒ^{5d}－ＣＲ^{5e}Ｒ^{5g}－ＣＲ^{5f}Ｒ^{5h}－もしくは－ＣＲ^{5a}Ｒ^{5b}－ＣＲ^{5c}Ｒ^{5d}－ＣＲ^{5e}Ｒ^{5g}－ＣＲ^{5f}Ｒ^{5h}－のみを示すことができるか；または
（ｉｉｉ）リンカーＺにつながる前記芳香環と結合した縮合二環式部分芳香環系を示し、
前記縮合二環式部分芳香環系は、（ｂ－１）および（ｂ－３）から選択され、
環Ａがピリジニルであり；
環Ｂが、ＯおよびＮからそれぞれ独立に選択される１個もしくは２個のヘテロ原子を含有する５員もしくは６員の飽和ヘテロシクリルであり；
Ａｒが、ハロ、オキソ、－ＮＨ$_2$、－ＮＨ－Ｃ$_{1～4}$アルキル、－ＣＦ$_3$、Ｃ$_{3～6}$シクロアルキル、およびＣ$_{1～4}$アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される全体で１つ、２つ、３つまたは４つの置換基により前記炭素原子上で任意選択的に置換され；かつ
可能なＡｒが、１個のＣ$_{1～4}$アルキルにより１個のＮ原子上で任意選択的に置換され；
Ｈｅｔが、二環式芳香族ヘテロ環系（ａ－１）を示し；
Ｒ^{3a}が、ハロ、－ＮＲ^{7a}Ｒ^{7b}、または－Ｏ－Ｃ$_{1～4}$アルキルを示し；
Ｒ^{7a}が、水素原子を示し；
Ｒ^{7b}が、水素原子またはＣ$_{1～4}$アルキルを示し；
Ｒ^{4a}が、水素原子を示し；
Ｑ^{1}が、ＣＲ^{6a}を示し；

Ｑ２が、ＮまたはＣＲ６ｂを示し；
Ｒ６ａおよび Ｒ６ｂがそれぞれ独立して、水素原子またはハロゲンを示す、上記［１］に記載の化合物。
［４］
Ｒ１が、水素原子を示し；
Ｒ２が、水素原子を示し；
Ｙが、－ＣＨ２－を示し；
Ｚが、－Ｘ－ＣＲ５ａＲ５ｂ－、－ＣＲ５ｃ＝ＣＲ５ｄ－、または－ＣＲ５ｅＲ５ｇ－ＣＲ５ｆＲ５ｈ－を示し；
Ｒ５ａ、Ｒ５ｂ、Ｒ５ｃ、Ｒ５ｄ、Ｒ５ｅ、Ｒ５ｆ、Ｒ５ｇ、およびＲ５ｈが、水素原子を示し；
Ｘが、－Ｏ－を示し；
Ａｒが、ピリジニルおよびイミダゾリルから選択される単環式芳香環を示すか；またはそれぞれが独立してＯ、Ｓ、およびＮから選択される１個、２個または３個のヘテロ原子を含有する５員環と縮合した６員環からなる９員の二環式芳香環系を示し、前記９員の二環式芳香環が、前記５員または６員環の環炭素原子を介して分子の残部に結合しており；
Ａｒが、ハロ、－ＮＨ２、－ＮＨ－Ｃ１～４アルキル、－ＣＦ３、Ｃ３～６シクロアルキル、およびＣ１～４アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される全体で１つ、２つ、３つまたは４つの置換基により前記炭素原子上で任意選択的に置換され；かつ
可能なＡｒが、Ｃ１～４アルキルからなる群から選択される１つの置換基により１個のＮ原子上で任意選択的に置換され；
Ｈｅｔが、（ａ－１）を示し；
Ｒ３ａが、ハロ、－ＮＲ７ａＲ７ｂ、または－Ｏ－Ｃ１～４アルキルを示し；
Ｒ７ａが、水素原子を示し；
Ｒ７ｂが、水素原子またはＣ１～４アルキルを示し；
Ｒ４ａが、水素原子を示し；
Ｑ１が、ＣＲ６ａを示し；
Ｑ２が、ＣＲ６ｂを示し；
Ｒ６ａおよびＲ６ｂが、水素原子またはハロゲンを示す、上記［２］に記載の化合物。
［５］
Ａｒが、ピリジニルおよびイミダゾリルから選択される単環式芳香環を示し；
Ａｒが、ハロ、－ＯＨ、－ＮＨ２、－ＮＨ－Ｃ１～４アルキル、－ＮＨＲ１０、シアノ、－ＣＦ３、Ｃ１～４アルキルオキシ、Ｃ３～６シクロアルキル、－Ｏ－Ｃ３～６シクロアルキル、Ｃ２～６アルケニル、Ｃ１～４アルキル、および１個のＣ１～４アルキルオキシで置換されたＣ１～４アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される全体で１つ、２つ、３つまたは４つの置換基により前記炭素原子上で任意選択的に置換される、上記［１］または［２］に記載の化合物。
［６］
Ａｒが、それぞれが独立してＯ、Ｓ、およびＮから選択される１個、２個または３個のヘテロ原子を含有する５員環と縮合した６員環からなる９員の二環式芳香環系を示し、前記９員の二環式芳香環が、前記５員もしくは６員環の環炭素原子、または前記５員環の環窒素原子を介して分子の残部に結合しており；
Ａｒが、ハロ、－ＯＨ、－ＮＨ２、－ＮＨ－Ｃ１～４アルキル、－ＮＨＲ１０、シアノ、－ＣＦ３、Ｃ１～４アルキルオキシ、Ｃ３～６シクロアルキル、－Ｏ－Ｃ３～６シクロアルキル、Ｃ２～６アルケニル、Ｃ１～４アルキル、および１個のＣ１～４アルキルオキシで置換されたＣ１～４アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される全体で１つ、２つ、３つまたは４つの置換基により前記炭素原子上で任意選択的に置換され；かつ
可能なＡｒが、Ｃ１～４アルキル；Ｃ３～６シクロアルキル；１個、２個または３個のハロ原子で置換されたＣ１～４アルキル；および１個、２個または３個のハロ原子で置換されたＣ３～６シクロアルキルからなる群から選択される１つの置換基により１個のＮ原子

上で任意選択的に置換される、上記［１］または［２］に記載の化合物。
［７］
Ａｒが、ピリジニルおよびイミダゾリルから選択される単環式芳香環；または下記の式からなる群から選択される９員の二環式芳香環系を示し
【化１１６】



前記９員の二環式芳香環が、前記５員もしくは６員環の環炭素原子、または前記５員環の環窒素原子を介して分子の残部に結合しており；
Ａｒが、ハロ、－ＯＨ、－ＮＨ$_2$、－ＮＨ－Ｃ$_{1～4}$アルキル、－ＮＨＲ^{10}、シアノ、－ＣＦ$_3$、Ｃ$_{1～4}$アルキルオキシ、Ｃ$_{3～6}$シクロアルキル、－Ｏ－Ｃ$_{3～6}$シクロアルキル、Ｃ$_{2～6}$アルケニル、Ｃ$_{1～4}$アルキル、および１個のＣ$_{1～4}$アルキルオキシで置換されたＣ$_{1～4}$アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される全体で１つ、２つ、３つまたは４つの置換基により前記炭素原子上で任意選択的に置換され；かつ
可能なＡｒが、Ｃ$_{1～4}$アルキル；Ｃ$_{3～6}$シクロアルキル；１個、２個または３個のハロ原子で置換されたＣ$_{1～4}$アルキル；および１個、２個または３個のハロ原子で置換されたＣ$_{3～6}$シクロアルキルからなる群から選択される１つの置換基により１個のＮ原子上で任意選択的に置換される、上記［６］に記載の化合物。
［８］
Ａｒが、ピリジニル、ピリミジニル、ピラゾリル、およびイミダゾリルからなる群から選択される単環式芳香環を示し；
Ａｒが、ハロ、－ＯＨ、－ＮＨ$_2$、－ＮＨ－Ｃ$_{1～4}$アルキル、－ＮＨＲ^{10}、シアノ、－ＣＦ$_3$、Ｃ$_{1～4}$アルキルオキシ、Ｃ$_{3～6}$シクロアルキル、－Ｏ－Ｃ$_{3～6}$シクロアルキル、Ｃ$_{2～6}$アルケニル、Ｃ$_{1～4}$アルキル、および１個のＣ$_{1～4}$アルキルオキシで置換されたＣ$_{1～4}$アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される全体で１つ、２つ、３つまたは４つの置換基により前記炭素原子上で任意選択的に置換され；かつ
可能なＡｒが、Ｃ$_{1～4}$アルキル；Ｃ$_{3～6}$シクロアルキル；１個、２個または３個のハロ原子で置換されたＣ$_{1～4}$アルキル；および１個、２個または３個のハロ原子で置換されたＣ$_{3～6}$シクロアルキルからなる群から選択される１つの置換基により１個のＮ原子上で任意選択的に置換される、上記［１］に記載の化合物。
［９］
Ａｒが、二環式環系を示し；
Ａｒが、ハロ、オキソ、－ＯＨ、－ＮＨ$_2$、－ＮＨ－Ｃ$_{1～4}$アルキル、－ＮＨＲ^{10}、シアノ、－ＣＦ$_3$、Ｃ$_{1～4}$アルキルオキシ、Ｃ$_{3～6}$シクロアルキル、－Ｏ－Ｃ$_{3～6}$

シクロアルキル、Ｃ２～６アルケニル、Ｃ１～４アルキル、および１つのＣ１～４アルキルオキシで置換されたＣ１～４アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される全体で１つ、２つ、３つまたは４つの置換基により前記炭素原子上で任意選択的に置換され；かつ可能なＡｒが、Ｃ１～４アルキル；Ｃ３～６シクロアルキル；１個、２個または３個のハロ原子で置換されたＣ１～４アルキル；および１個、２個または３個のハロ原子で置換されたＣ３～６シクロアルキルからなる群から選択される１つの置換基により１個のＮ原子上で任意選択的に置換される、上記［１］に記載の化合物。

［１０］

Ｚが、－ＣＨ２－、－ＣＨＲ５ｉ－、－Ｘ－ＣＲ５ａＲ５ｂ－、－ＣＲ５ｃ＝ＣＲ５ｄ－、－ＣＲ５ｅＲ５ｇ－ＣＲ５ｆＲ５ｈ－、－ＣＲ５ｃＲ５ｄ－ＣＲ５ｅＲ５ｇ－ＣＲ５ｆＲ５ｈ－、または－ＣＲ５ａＲ５ｂ－ＣＲ５ｃＲ５ｄ－ＣＲ５ｅＲ５ｇ－ＣＲ５ｆＲ５ｈ－を示し；

Ｒ５ａ、Ｒ５ｂ、Ｒ５ｃ、Ｒ５ｄ、Ｒ５ｅ、Ｒ５ｆ、Ｒ５ｇ、Ｒ５ｈ、およびＲ５ｉがそれぞれ独立して、水素原子またはＣ１～４アルキルを示し；

Ｘが、－Ｏ－を示し；

Ｈｅｔが、二環式芳香族ヘテロ環系（ａ－１）を示し；

Ｒ３ａが、ハロ、－ＮＲ７ａＲ７ｂ、または－Ｏ－Ｃ１～４アルキルを示し；

Ｑ１が、ＣＲ６ａを示し；

Ｑ２は、ＣＲ６ｂを示す、上記［１］に記載の化合物。

［１１］

Ｑ２がＣＲ６ｂを示す、上記［３］に記載の化合物。

［１２］

Ｒ１およびＲ２が、水素原子を示す、上記［１］～［２］および［５］～［１１］のいずれか一項に記載の化合物。

［１３］

Ｙが、－ＣＨ２－を示す、上記［１］～［２］および［５］～［１２］のいずれか一項に記載の化合物。

［１４］

Ｈｅｔが、式（ａ－１）の二環式芳香族ヘテロ環系を示す、上記［１］～［２］および［５］～［１３］のいずれか一項に記載の化合物。

［１５］

Ｒ３ａが、－ＮＲ７ａＲ７ｂを示し；かつＲ７ａおよびＲ７ｂが、水素原子を示す、上記［１４］に記載の化合物。

［１６］

薬学的に許容される担体、および、有効成分として、治療有効量の上記［１］～［１５］のいずれか一項に記載の化合物を含む医薬組成物。

［１７］

医薬として使用するための上記［１］～［１５］のいずれか一項に記載の化合物。

［１８］

血液疾患、代謝異常、自己免疫疾患、癌、炎症性疾患、心臓血管疾患、神経変性疾患、膵臓炎、多臓器不全、腎臓病、血小板凝集、精子運動性、移植拒絶反応、移植片拒絶および肺損傷から選択される疾患または病態の治療または予防に使用するための上記［１］～［１５］のいずれか一項に記載の化合物。

［１９］

前記疾患または病態が、癌である、上記［１８］に記載の化合物。

フロントページの続き

(51)国際特許分類

Ａ６１Ｐ　29/00　(2006.01)	Ａ６１Ｐ　35/00
Ａ６１Ｐ　25/28　(2006.01)	Ａ６１Ｐ　29/00
Ａ６１Ｐ　1/18　(2006.01)	Ａ６１Ｐ　25/28
Ａ６１Ｐ　43/00　(2006.01)	Ａ６１Ｐ　1/18
Ａ６１Ｐ　13/12　(2006.01)	Ａ６１Ｐ　43/00　１０１
Ａ６１Ｐ　7/02　(2006.01)	Ａ６１Ｐ　13/12
Ａ６１Ｐ　11/00　(2006.01)	Ａ６１Ｐ　7/02
Ａ６１Ｐ　15/00　(2006.01)	Ａ６１Ｐ　11/00
Ｃ０７Ｄ　519/00　(2006.01)	Ａ６１Ｐ　15/00
Ａ６１Ｋ　31/519(2006.01)	Ａ６１Ｐ　43/00　１１１
Ａ６１Ｐ　9/00　(2006.01)	Ｃ０７Ｄ　519/00　３１１
Ａ６１Ｋ　31/5383(2006.01)	Ｃ０７Ｄ　519/00　３０１
	Ａ６１Ｋ　31/519
	Ａ６１Ｐ　9/00
	Ａ６１Ｋ　31/5383

(33)優先権主張国・地域又は機関
欧州特許庁(EP)

(72)発明者　ウー，トンフェイ
ベルギー国　２３４０　ベルセ　トルンハウッサーヴェヒ　３０　ヤンセン　ファーマシューティカ　エヌ．ベー．
(72)発明者　ブレーマー，ダーク
ベルギー国　２３４０　ベルセ　トルンハウッサーヴェヒ　３０　ヤンセン　ファーマシューティカ　エヌ．ベー．
(72)発明者　ベケ，リッツ
ベルギー国　２３４０　ベルセ　トルンハウッサーヴェヒ　３０　ヤンセン　ファーマシューティカ　エヌ．ベー．
(72)発明者　ブークス，アン
ベルギー国　２３４０　ベルセ　トルンハウッサーヴェヒ　３０　ヤンセン　ファーマシューティカ　エヌ．ベー．
(72)発明者　ディールス，ガストン　スタニスラス　マーセラ
ベルギー国　２３４０　ベルセ　トルンハウッサーヴェヒ　３０　ヤンセン　ファーマシューティカ　エヌ．ベー．
(72)発明者　ローソン，エドワード　チャールズ
アメリカ合衆国　ニュージャージー州　０８８６９，ラリタン　ルート　２０２　９２０　ヤンセン　リサーチ　アンド　ディベロップメント，エルエルシー
(72)発明者　ミールポエル，リーヴェン
ベルギー国　２３４０　ベルセ　トルンハウッサーヴェヒ　３０　ヤンセン　ファーマシューティカ　エヌ．ベー．
(72)発明者　パンデ，ヴィニート
ベルギー国　２３４０　ベルセ　トルンハウッサーヴェヒ　３０　ヤンセン　ファーマシューティカ　エヌ．ベー．
(72)発明者　パレード，マルクス　コルネリス　ベルナルデュス　カタリナ
ベルギー国　２３４０　ベルセ　トルンハウッサーヴェヒ　３０　ヤンセン　ファーマシューティカ　エヌ．ベー．
(72)発明者　スチェペンズ，ウィム　バート　グリート
ベルギー国　２３４０　ベルセ　トルンハウッサーヴェヒ　３０　ヤンセン　ファーマシューティカ　エヌ．ベー．
(72)発明者　サン，ウェイメイ
アメリカ合衆国　ニュージャージー州　０８８６９，ラリタン　ルート　２０２　９２０　ヤンセン　リサーチ　アンド　ディベロップメント，エルエルシー

(72)発明者　チューリング，ヨハネス ヴィルヘルムス ジョン エフ．
ベルギー国 ２３４０ ベルセ トルンハウッサーヴェヒ ３０ ヤンセン ファーマシューティカ エヌ．ベー．
(72)発明者　ヴィエレヴォイ，マルセル
ベルギー国 ２３４０ ベルセ トルンハウッサーヴェヒ ３０ ヤンセン ファーマシューティカ エヌ．ベー．
審査官　小路 杏
(56)参考文献　特表２０００－５０１６９４（ＪＰ，Ａ）
国際公開第２０１５／２００６８０（WO，Ａ２）
国際公開第２０１６／１３５５８２（WO，Ａ１）
(58)調査した分野　(Int.Cl.，ＤＢ名)
Ｃ０７Ｄ
ＣＡｐｌｕｓ／ＲＥＧＩＳＴＲＹ（ＳＴＮ）