

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7181386号
(P7181386)

(45)発行日 令和4年11月30日(2022.11.30)

(24)登録日 令和4年11月21日(2022.11.21)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 403/12 (2006.01)

C 0 7 D 403/12

C S P

A 6 1 K 31/53 (2006.01)

A 6 1 K 31/53

A 6 1 P 3/00 (2006.01)

A 6 1 P 3/00

A 6 1 P 1/18 (2006.01)

A 6 1 P 1/18

A 6 1 P 3/06 (2006.01)

A 6 1 P 3/06

請求項の数 22 (全189頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2021-513768(P2021-513768)

(86)(22)出願日 令和1年5月28日(2019.5.28)

(65)公表番号 特表2021-531325(P2021-531325
A)

(43)公表日 令和3年11月18日(2021.11.18)

(86)国際出願番号 PCT/US2019/034199

(87)国際公開番号 WO2019/240938

(87)国際公開日 令和1年12月19日(2019.12.19)

審査請求日 令和2年11月9日(2020.11.9)

(31)優先権主張番号 62/684,113

(32)優先日 平成30年6月12日(2018.6.12)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 62/731,364

(32)優先日 平成30年9月14日(2018.9.14)

最終頁に続く

(73)特許権者 521128959

スーチョワン ハイスコ ファーマスーテ
ィカル カンパニー リミテッドSICHUAN HAISCO PHAR
MACEUTICAL CO., LTD.中華人民共和国、611130 スーチ
ョワン、チェンドウ、ウェンジャン ディストリクト、アクロス ザ タイワン
ストレート テクノロジー インダストリー デベロップメント パーク、ビバリー
ロード ナンバー、136NO. 136 BEVERLEY ROA
D, ACROSS THE TAIWANSTRAIT TECHNOLOGY I
NDUSTRY DEVELOPMENT

最終頁に続く

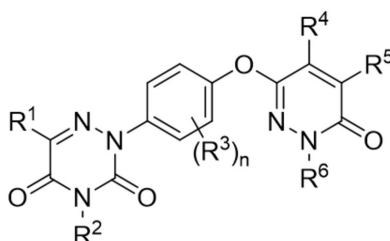
(54)【発明の名称】 甲状腺ホルモン受容体アゴニスト及びその用途

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(IV)の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物又は立体異性体。

【化1】



(IV)

(式中、

R^1 は、水素、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-SH$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-NHS(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $-OC(=O)NR^bR^c$ 、 $-NR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 $C_1 \sim C_6$

アルキル、 $C_1 \sim C_6$ 重水素化アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アミノアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールであり、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル又は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルのうちの1つ又は複数の基により置換されてもよく、

R^2 は、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ 重水素化アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アミノアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールであり、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル又は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルのうちの1つ又は複数の基により置換されてもよく、

R^3 は、それぞれ独立して、水素、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-SH$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-NHS(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $-OC(=O)NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(=O)NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ 重水素化アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アミノアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールであり、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル又は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルのうちの1つ又は複数の基により置換されてもよく、

R^4 及び R^5 は、一緒にシクロアルキルを形成し、シクロアルキルは、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-NH_2$ 、 $-C(=O)Me$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OMe$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ 重水素化アルキル又は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルのうちの1つ又は複数の基により置換されてもよく、

R^6 は、水素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ 重水素化アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アミノアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールであり、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル又は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルのうちの1つ又は複数の基により置換されてもよく、

n は 0 ～ 4 であり、

R^a は、それぞれ独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ 重水素化アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アミノアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールであり、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキ

10

20

30

40

50

ル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OMe}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{Me}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OMe}$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル又は $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ハロアルキルのうちの1つ又は複数の基により置換されてもよく、且つ

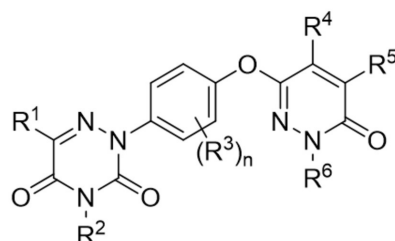
R^b 及び R^c は、それぞれ独立して、水素、重水素、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 重水素化アルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ハロアルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ヒドロキシアルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アミノアルキル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ アルケニル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールであり、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OMe}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{Me}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OMe}$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル又は $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ハロアルキルのうちの1つ又は複数の基により置換されてもよく、

又は、 R^b 及び R^c は、それらが連結する窒素原子とともに、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OMe}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{Me}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OMe}$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル又は $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ハロアルキルのうちの1つ又は複数により置換されてもよいヘテロシクロアルキルを形成する。)

【請求項2】

式(I V)の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物又は立体異性体。

【化2】



(I V)

(式中、

R^1 は、水素、重水素、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NHS}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 重水素化アルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ハロアルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ヒドロキシアルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アミノアルキル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ アルケニル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールであり、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル又は $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ハロアルキルのうちの1つ又は複数の基により置換されてもよく、

R^2 は、水素、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 重水素化アルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ハロアルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ヒドロキシアルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アミノアルキル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ アルケニル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールであり、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、

2つのR³は、ベンゼン環の隣接する炭素上にあり、一緒にシクロアルキルを形成し、ここで、シクロアルキルは、オキソ、重水素、ハロゲン、-CN、-OH、-OMe、-NH₂、-C(=O)Me、-C(=O)OH、-C(=O)OMe、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆重水素化アルキル又はC₁~C₆ハロアルキルのうちの1つ又は複数の基により置換されてもよく、

20

30

40

50

、重水素、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OMe}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{Me}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OMe}$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル又は $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ハロアルキルのうちの1つ又は複数の基により置換されてもよく、且つ

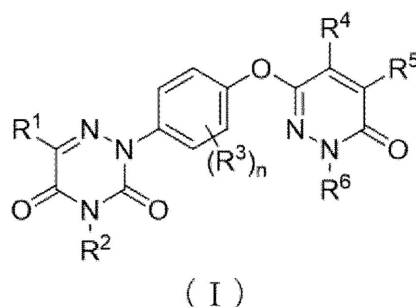
R^b 及び R^c は、それぞれ独立して、水素、重水素、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 重水素化アルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ハロアルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ヒドロキシアルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アミノアルキル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ アルケニル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールであり、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OMe}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{Me}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OMe}$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル又は $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ハロアルキルのうちの1つ又は複数の基により置換されてもよく、

又は、 R^b 及び R^c は、それらが連結する窒素原子とともに、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OMe}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{Me}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OMe}$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル又は $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ハロアルキルのうちの1つ又は複数により置換されてもよいヘテロシクロアルキルを形成する。)

【請求項3】

式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物又は立体異性体。

【化3】



(式中、

R^1 は、水素、重水素、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NHS}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 重水素化アルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ハロアルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ヒドロキシアルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アミノアルキル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ アルケニル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールであり、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル又は $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ハロアルキルのうちの1つ又は複数の基により置換されてもよく、

R^2 は、水素、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 重水素化アルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ハロアルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ヒドロキシアルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アミノアルキル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ アルケニル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールであり、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$

、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル又は $C_1\sim C_6$ ハロアルキルのうちの1つ又は複数の基により置換されてもよく、

R^3 は、それぞれ独立して、水素、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-SH$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-NHS(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $-OC(=O)NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(=O)NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ 重水素化アルキル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1\sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1\sim C_6$ アミノアルキル、 $C_2\sim C_6$ アルケニル、 $C_2\sim C_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールであり、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル又は $C_1\sim C_6$ ハロアルキルのうちの1つ又は複数の基により置換されてもよく、

R^4 は、水素、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-SH$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-NHS(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $-OC(=O)NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(=O)NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ 重水素化アルキル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1\sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1\sim C_6$ アミノアルキル、 $C_2\sim C_6$ アルケニル、 $C_2\sim C_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールであり、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル又は $C_1\sim C_6$ ハロアルキルのうちの1つ又は複数の基により置換されてもよく、

R^5 は、シクロアルキル又はヘテロシクロアルキルであり、ここで、シクロアルキル又はヘテロシクロアルキルは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル又は $C_1\sim C_6$ ハロアルキルのうちの1つ又は複数の基により置換されてもよく、

R^6 は、水素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ 重水素化アルキル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1\sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1\sim C_6$ アミノアルキル、 $C_2\sim C_6$ アルケニル、 $C_2\sim C_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールであり、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル又は $C_1\sim C_6$ ハロアルキルのうちの1つ又は複数の基により置換されてもよく、

n は0～4であり、

R^a は、それぞれ独立して、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ 重水素化アルキル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1\sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1\sim C_6$ アミノアルキル、 $C_2\sim C_6$ アルケニル、 $C_2\sim C_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールであり、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-NH_2$ 、 $-C(=O)Me$ 、 $-C($

=O) OH、-C(=O)OMe、C₁~C₆アルキル又はC₁~C₆ハロアルキルのうちの1つ又は複数の基により置換されてもよく、且つ

R^b及びR^cは、それぞれ独立して、水素、重水素、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆重水素化アルキル、C₁~C₆ハロアルキル、C₁~C₆ヒドロキシアルキル、C₁~C₆アミノアルキル、C₂~C₆アルケニル、C₂~C₆アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールであり、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、-CN、-OH、-OMe、-NH₂、-C(=O)Me、-C(=O)OH、-C(=O)OMe、C₁~C₆アルキル又はC₁~C₆ハロアルキルのうちの1つ又は複数の基により置換されてもよく、又は、R^b及びR^cは、それらが連結する窒素原子とともに、オキソ、重水素、ハロゲン、-CN、-OH、-OMe、-NH₂、-C(=O)Me、-C(=O)OH、-C(=O)OMe、C₁~C₆アルキル又はC₁~C₆ハロアルキルのうちの1つ又は複数の基により置換されてもよいヘテロシクロアルキルを形成する。)

10

【請求項4】

R¹は水素又は-CNである、請求項1~3のいずれかに記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物又は立体異性体。

【請求項5】

R²は水素又はC₁~C₆アルキルである、請求項1~3のいずれかに記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物又は立体異性体。

20

【請求項6】

R³は、それぞれ独立して、水素、重水素、ハロゲン、C₁~C₆アルキル又はC₁~C₆ハロアルキルである、請求項1又は3に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物又は立体異性体。

【請求項7】

R³は、それぞれ独立して、ハロゲンである、請求項1又は3に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物又は立体異性体。

【請求項8】

nは2、又は3、又は4である、請求項1又は3に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物又は立体異性体。

30

【請求項9】

隣接する炭素上の2つのR³は、一緒に、オキソ、重水素、ハロゲン、-CN、-OH、-OMe、-NH₂、C₁~C₆アルキル又はC₁~C₆ハロアルキルのうちの1つ又は複数の基により置換されてもよいシクロアルキルを形成する、請求項2に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物又は立体異性体。

【請求項10】

隣接する炭素上の2つのR³は、一緒にシクロアルキルを形成する、請求項2に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物又は立体異性体。

【請求項11】

R⁴は水素、ハロゲン、C₁~C₆アルキル又はC₁~C₆ハロアルキルである、請求項2又は3に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物又は立体異性体。

40

【請求項12】

R⁵は、シクロアルキル又はヘテロシクロアルキルであり、ここで、シクロアルキル又はヘテロシクロアルキルは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、-CN、-OH、-OR^a、-NR^bR^c、C₁~C₆アルキル又はC₁~C₆ハロアルキルのうちの1つ又は複数の基により置換されてもよいものである、請求項3に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物又は立体異性体。

【請求項13】

R⁵は、シクロアルキル又はヘテロシクロアルキルであり、ここで、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルは、それぞれ独立して、1つ又は複数のハロゲンにより置換され

50

てもよいものである、請求項 3 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物又は立体異性体。

【請求項 14】

R^4 及び R^5 は、一緒に、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-NH_2$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ 重水素化アルキル又は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルのうちの 1 つ又は複数により置換されてもよいシクロアルキルを形成する、請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物又は立体異性体。

【請求項 15】

R^4 及び R^5 は、一緒に、 $C_1 \sim C_6$ アルキル又は $C_1 \sim C_6$ 重水素化アルキルのうちの 1 つまたは複数により置換されてもよいシクロアルキルを形成する、請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物又は立体異性体。

10

【請求項 16】

R^4 及び R^5 は一緒にシクロアルキルを形成する、請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物又は立体異性体。

【請求項 17】

R^6 は水素又は $C_1 \sim C_6$ アルキルである、請求項 1 ～ 3 のいずれかに記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物又は立体異性体。

【請求項 18】

前記化合物は以下のものである、請求項 1 又は 2 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物又は立体異性体。

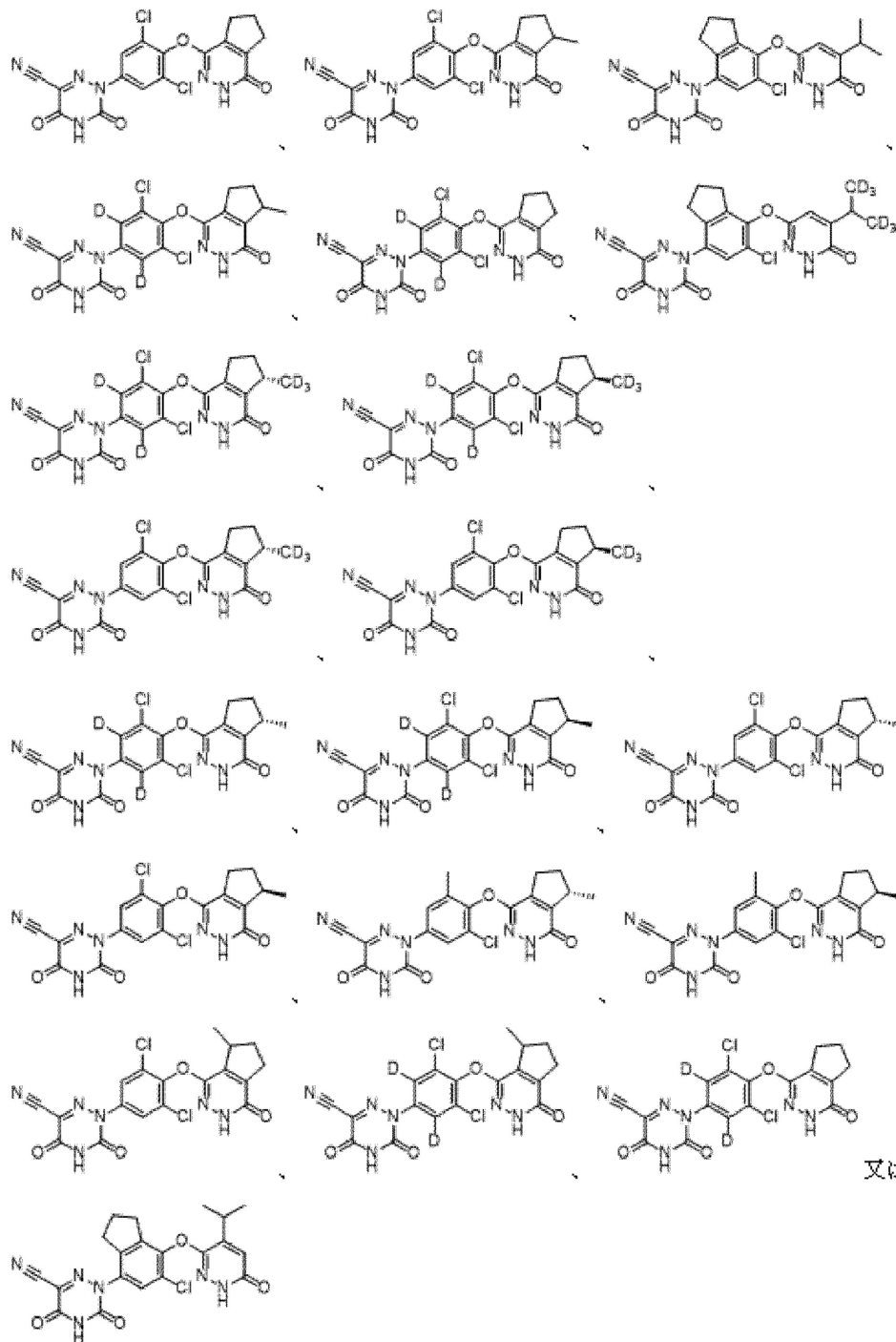
20

30

40

50

【化 4】



10

20

30

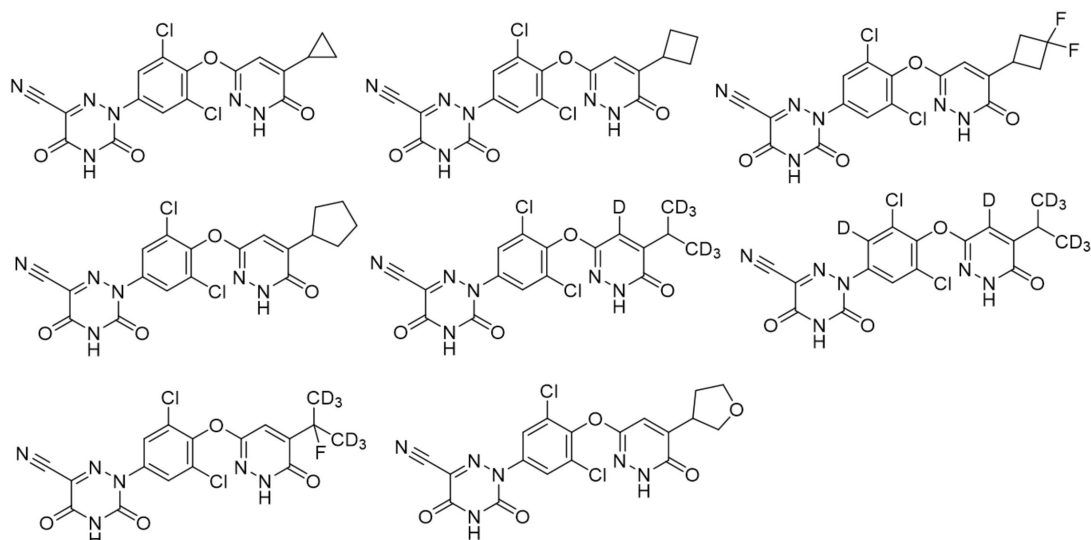
又は

40

【請求項 19】

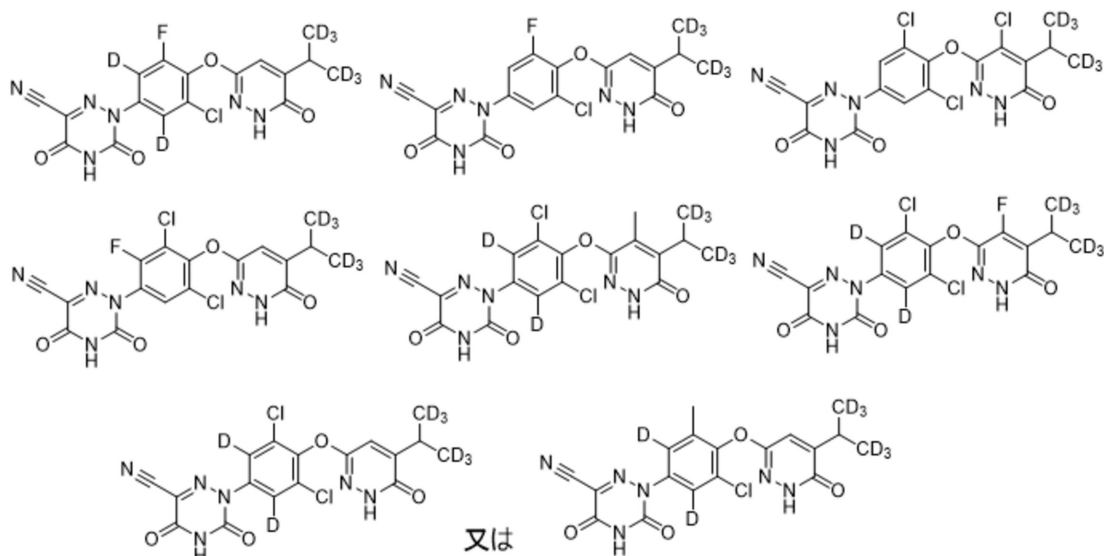
前記化合物は以下のものである、化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物又は立体異性体。

【化 5】



10

【化 6】



20

30

【請求項 20】

請求項 1～19 のいずれかに記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物又は立体異性体と、薬学的に許容される賦形剤と、を含む医薬組成物。

【請求項 21】

代謝性疾患の治療に使用するための請求項 20 に記載の医薬組成物。

【請求項 22】

前記代謝性疾患は、肥満症、高脂血症、高コレステロール血症、糖尿病、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）、アテローム性動脈硬化、心血管疾患、甲状腺機能低下症又は甲状腺癌である、請求項 21 に記載の医薬組成物。

40

【発明の詳細な説明】

【相互参照】

【0001】

本願は、2018年6月12日に提出された米国仮出願番号 62/684,113、2018年12月14日に提出された米国仮出願番号 62/731,364、及び2018年11月14日に提出された米国仮出願番号 62/767,402の権利を主張し、これらは別々引用により全体として本願に組み込まれている。

【技術分野】

50

【0002】

本願は、甲状腺ホルモン受容体活性に関連する病症、疾患又は障害、たとえば、代謝性疾患（肥満症、高脂血症、高コレステロール血症及び糖尿病）や、ほかの障害及び疾患、たとえば、NASH（非アルコール性脂肪性肝炎）、肝臓脂肪変性、アテローム性動脈硬化、心血管疾患、甲状腺機能低下症、甲状腺癌や関連障害及び疾患の治療に甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、その医薬組成物及び薬剤を使用する方法を掲示する。

【背景技術】

【0003】

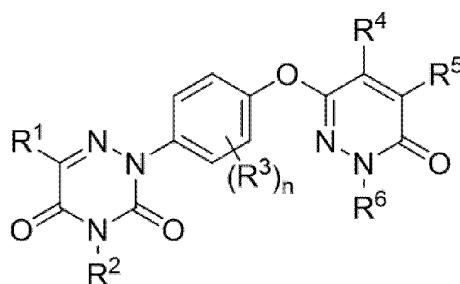
甲状腺ホルモンは、正常な成長、発達及び代謝ホメオスタシスの維持にとって極めて重要なものである。甲状腺ホルモンの循環レベルは、視床下部－下垂体－甲状腺（HPT）軸でのフィードバックメカニズムを通じて厳格に調節される。甲状腺機能低下症又は甲状腺機能亢進症を引き起こす甲状腺機能の異常から明らかなように、甲状腺ホルモンは、心機能、体重、代謝、代謝率、体温、コレステロール、骨、筋や行動に対して深刻な影響を及ぼす。

【発明の概要】

【0004】

本願は、式（IV）化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物又は立体異性体を開示する。

【化1】



(IV)

式中、

R^1 は、水素、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-SH$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-NHS(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $-OC(=O)NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(=O)NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ 重水素化アルキル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1\sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1\sim C_6$ アミノアルキル、 $C_2\sim C_6$ アルケニル、 $C_2\sim C_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールであり、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル又は $C_1\sim C_6$ ハロアルキルのうちの1つ又は複数の基により置換されてもよく、

R^2 は、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ 重水素化アルキル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1\sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1\sim C_6$ アミノアルキル、 $C_2\sim C_6$ アルケニル、 $C_2\sim C_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ア

R^3 は、それぞれ独立して、水素、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-SH$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-NHS(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $-OC(=O)NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(=O)NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ 重水素化アルキル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1\sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1\sim C_6$ アミノアルキル、 $C_2\sim C_6$ アルケニル、 $C_2\sim C_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリーール又はヘテロアリーールであり、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリーール及びヘテロアリーールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル又は $C_1\sim C_6$ ハロアルキルのうちの1つ又は複数の基により置換されてもよく、

R^5 は、水素、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-SH$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-NHS(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $-OC(=O)NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(=O)NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ 重水素化アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_4 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アミノアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールであり、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル又は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルのうちの1つ又は複数の基により置換されてもよく、

R⁶は、水素、-CN、-OH、-OR^a、-S(=O)R^a、-S(=O)₂R^a、-S(=O)₂NR^bR^c、-C(=O)R^a、-OC(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^bR^c、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆重水素化アルキル、C₁~C₆ハロアルキル、C₁~C₆ヒドロキシアルキル、C₁~C₆アミノアルキル、C₂~C₆アルケニル、C₂~C₆アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールであり、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル

、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル又は $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ハロアルキルのうちの1つ又は複数の基により置換されてもよく、

n は0～4であり、

R^a は、それぞれ独立して、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 重水素化アルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ハロアルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ヒドロキシアルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アミノアルキル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ アルケニル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールであり、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OMe}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{Me}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OMe}$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル又は $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ハロアルキルのうちの1つ又は複数の基により置換されてもよく、且つ

R^b 及び R^c は、それぞれ独立して、水素、重水素、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 重水素化アルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ハロアルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ヒドロキシアルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アミノアルキル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ アルケニル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールであり、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OMe}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{Me}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OMe}$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル又は $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ハロアルキルのうちの1つ又は複数の基により置換されてもよく、

又は、 R^b 及び R^c は、それらが連結する窒素原子とともに、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OMe}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{Me}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OMe}$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル又は $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ハロアルキルのうちの1つ又は複数により置換されてもよいヘテロシクロアルキルを形成し、

その条件は、

(a) R^4 及び R^5 は、一緒にシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールを形成し、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OMe}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{Me}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OMe}$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 重水素化アルキル又は $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ハロアルキルのうちの1つ又は複数の基により置換されてもよいこと、及び／又は

(b) 隣接する炭素上の2つの R^3 は、一緒にシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールを形成し、ここで、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OMe}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{Me}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OMe}$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 重水素化アルキル又は $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ハロアルキルのうちの1つ又は複数の基により置換されてもよいことである。)

【0005】

本願はまた、式(I)化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物又は立体異性体を開示する。

10

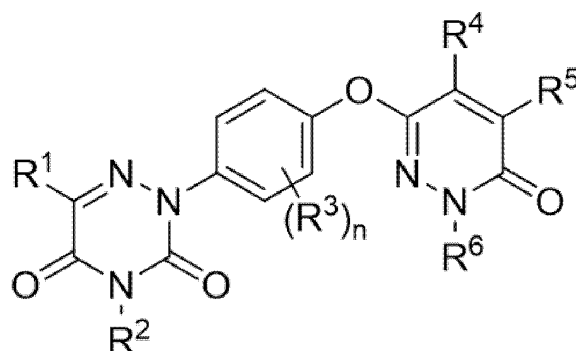
20

30

40

50

【化 2】



(I)

式中、

R^1 は、水素、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-SH$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-NHS(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $-OC(=O)NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(=O)NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ 重水素化アルキル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1\sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1\sim C_6$ アミノアルキル、 $C_2\sim C_6$ アルケニル、 $C_2\sim C_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリーール又はヘテロアリーールであり、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリーール及びヘテロアリーールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル又は $C_1\sim C_6$ ハロアルキルのうちの1つ又は複数の基により置換されてもよく、

R^2 は、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ 重水素化アルキル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1\sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1\sim C_6$ アミノアルキル、 $C_2\sim C_6$ アルケニル、 $C_2\sim C_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリーール又はヘテロアリーールであり、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリーール及びヘテロアリーールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル又は $C_1\sim C_6$ ハロアルキルのうちの1つ又は複数の基により置換されてもよく、

R^3 は、それぞれ独立して、水素、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-SH$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-NHS(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $-OC(=O)NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(=O)NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ 重水素化アルキル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1\sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1\sim C_6$ アミノアルキル、 $C_2\sim C_6$ アルケニル、 $C_2\sim C_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリーール又はヘテロアリーールであり、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリーール及びヘテロアリーールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、

$-C(=O)NR^bR^c$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル又は $C_1\sim C_6$ ハロアルキルのうちの1つ又は複数の基により置換されてもよく、

R^4 は、水素、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-SH$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-NHS(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $-OC(=O)NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(=O)NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ 重水素化アルキル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1\sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1\sim C_6$ アミノアルキル、 $C_2\sim C_6$ アルケニル、 $C_2\sim C_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールであり、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル又は $C_1\sim C_6$ ハロアルキルのうちの1つ又は複数の基により置換されてもよく、

R^5 は、水素、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-SH$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-NHS(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $-OC(=O)NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(=O)NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 $C_4\sim C_6$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ 重水素化アルキル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキル、 $C_4\sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1\sim C_6$ アミノアルキル、 $C_2\sim C_6$ アルケニル、 $C_2\sim C_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールであり、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル又は $C_1\sim C_6$ ハロアルキルのうちの1つ又は複数の基により置換されてもよく、

R^6 は、水素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ 重水素化アルキル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1\sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1\sim C_6$ アミノアルキル、 $C_2\sim C_6$ アルケニル、 $C_2\sim C_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールであり、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル又は $C_1\sim C_6$ ハロアルキルのうちの1つ又は複数の基により置換されてもよく、

n は0～4であり、

R^a は、それぞれ独立して、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ 重水素化アルキル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1\sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1\sim C_6$ アミノアルキル、 $C_2\sim C_6$ アルケニル、 $C_2\sim C_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールであり、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-NH_2$ 、 $-C(=O)Me$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OMe$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル又は $C_1\sim C_6$ ハロアルキルのうちの1つ又は複数の基により置換されてもよく、且つ、

R^b 及び R^c は、それぞれ独立して、水素、重水素、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ 重水素化アルキル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1\sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1\sim C_6$ アミノアルキル、 $C_2\sim C_6$ アルケニル、 $C_2\sim C_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシ

クロアルキル、アリール又はヘテロアリールであり、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-NH_2$ 、 $-C(=O)Me$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OMe$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル又は $C_1\sim C_6$ ハロアルキルのうちの1つ又は複数の基により置換されてもよく、

又は、 R^b 及び R^c は、それらが連結する窒素原子とともに、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-NH_2$ 、 $-C(=O)Me$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OMe$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル又は $C_1\sim C_6$ ハロアルキルのうちの1つ又は複数により置換されてもよいヘテロシクロアルキルを形成する。

【0006】

本願は、また、治療有効量の本願で開示された化合物と、薬学的に許容される賦形剤と、を含む医薬組成物を開示する。

【0007】

本願は、また、本願で開示された化合物又は医薬組成物を治療有効量で前記哺乳動物に投与することを含む哺乳動物の疾患の治療方法を開示する。

【0008】

引用により組み込み

本願で決定された特定目的のため、本明細書に記載のすべての出版物、特許及び特許出願は引用により本願に組み込まれている。

【図面の簡単な説明】

【0009】

図面には、以下の図が含まれる。

【図1A】トランス脂肪AMLNダイエットにより誘導される高コレステロール血症マウスモデルにMGL-3196と実施例7を投与した場合の肝コレステロールレベルを示す。

【図1B】トランス脂肪AMLNダイエットにより誘導される高コレステロール血症マウスモデルにMGL-3196と実施例7を投与した場合の血漿コレステロールレベルを示す。

【図1C】トランス脂肪AMLNダイエットにより誘導される高コレステロール血症マウスモデルにMGL-3196と実施例7を投与した場合の血漿LDL-cレベルを示す。

【図1D】トランス脂肪AMLNダイエットにより誘導される高コレステロール血症マウスモデルにMGL-3196と実施例7を投与した血漿トリグリセリドレベルを示す。

【図1E】トランス脂肪AMLNダイエットにより誘導される高コレステロール血症マウスモデルにMGL-3196と実施例7を投与した場合のALT（アラニンアミノ基転移酵素）レベルを示す。

【図1F】トランス脂肪AMLNダイエットにより誘導される高コレステロール血症マウスモデルにMGL-3196と実施例7を投与した場合のAST（アスパラギン酸アミノ基転移酵素）レベルを示す。

【図2A】トランス脂肪AMLNダイエットにより誘導される高コレステロール血症マウスモデルにMGL-3196、実施例41、実施例30及び実施例50を投与した場合の肝コレステロールレベルを示す。

【図2B】トランス脂肪AMLNダイエットにより誘導される高コレステロール血症マウスモデルにMGL-3196、実施例41、実施例30及び実施例50を投与した場合の血漿コレステロールレベルを示す。

【図2C】トランス脂肪AMLNダイエットにより誘導される高コレステロール血症マウスモデルにMGL-3196、実施例41、実施例30及び実施例50を投与した場合の血漿LDL-cレベルを示す。

【図2D】トランス脂肪AMLNダイエットにより誘導される高コレステロール血症マウスモデルにMGL-3196、実施例41、実施例30及び実施例50を投与した場合の肝トリグリセリドレベルを示す。

【図3A】ダイエットにより誘導される高コレステロール血症マウスモデルにMGL-3

10

20

30

40

50

196と実施例7を投与した場合の肝コレステロールレベルを示す。

【図3B】高コレステロールダイエットにより誘導される高コレステロール血症マウスモデルにMGL-3196と実施例7を投与した場合の血漿コレステロールレベルを示す。

【図3C】ダイエットにより誘導される高コレステロール血症マウスモデルにMGL-3196と実施例7を投与した場合の血漿LDL-cレベルを示す。

【図3D】ダイエットにより誘導される高コレステロール血症マウスモデルにMGL-3196と実施例7を投与した場合の肝トリグリセリドレベルを示す。

【図3E】ダイエットにより誘導される高コレステロール血症マウスモデルにMGL-3196と実施例7を投与した場合の血液及び肝での化合物分布を示す。

【図3F】ダイエットにより誘導される高コレステロール血症マウスモデルにMGL-3196と実施例7を投与した場合の肝でのDIO1発現を示す。

【図4A】高コレステロールダイエットにより誘導される高コレステロール血症マウスモデルにMGL-3196、実施例41、実施例30及び実施例50を投与した場合の血漿コレステロールレベルを示す。

【図4B】ダイエットにより誘導される高コレステロール血症マウスモデルにMGL-3196、実施例41、実施例30及び実施例50を投与した場合の血漿LDL-cレベルを示す。

【図4C】ダイエットにより誘導される高コレステロール血症マウスモデルにMGL-3196、実施例41、実施例30及び実施例50を投与した場合の血液、肝及び心臓での化合物分布を示す。

【図4D】ダイエットにより誘導される高コレステロール血症マウスモデルにMGL-3196、実施例41、実施例30及び実施例50を投与した場合の肝でのDIO1発現を示す。

【図5A】NASHマウスモデルにMGL-3196と実施例7を投与した場合の血漿コレステロールレベルを示す。

【図5B】NASHマウスモデルにMGL-3196と実施例7を投与した場合の血漿LDL-cレベルを示す。

【図5C】NASHマウスモデルにMGL-3196と実施例7を投与した場合の肝コレステロールレベルを示す。

【図5D】NASHマウスモデルにMGL-3196と実施例7を投与した場合の肝トリグリセリドレベルを示す。

【図5E】NASHマウスモデルにMGL-3196と実施例7を投与した場合のALT（アラニンアミノ基転移酵素）レベルを示す。

【図5F】NASHマウスモデルにMGL-3196と実施例7を投与した場合の肝重量を示す。

【図5G】NASHマウスモデルにMGL-3196と実施例7を投与した場合のNASH線維化スコアを示す。

【図6A】NASHマウスモデルに実施例7、実施例30及び実施例41を投与した場合の血漿コレステロールレベルを示す。

【図6B】NASHマウスモデルに実施例7、実施例30及び実施例41を投与した場合の血漿LDL-cレベルを示す。

【図6C】NASHマウスモデルに実施例7、実施例30及び実施例41を投与した場合の肝コレステロールレベルを示す。

【図6D】NASHマウスモデルに実施例7、実施例30及び実施例41を投与した場合の肝トリグリセリドレベルを示す。

【図6E】NASHマウスモデルに実施例7、実施例30及び実施例41を投与した場合の肝／体重比率（%）を示す。

【図6F】NASHマウスモデルに実施例7、実施例30及び実施例41を投与した場合の脂肪変性スコアを示す。

【図6G】NASHマウスモデルに実施例7、実施例30及び実施例41を投与した場合

10

20

30

40

50

の肝でのD I O 1発現を示す。

【図7A】甲状腺機能低下症ラットモデルにT 3、M G L - 3 1 9 6、実施例7、実施例4 1又は実施例3 0を投与した場合の心拍数変化(%)を示す。

【図7B】甲状腺機能低下症ラットモデルにT 3、M G L - 3 1 9 6及び実施例7を投与した場合の心臓での α -M H C発現を示す。

【図8A】N A S Hマウスモデルに実施例7、リラグルチド、エラフィブラノル、C D D O - M e、実施例7+リラグルチド、実施例7+エラフィブラノル及び実施例7+C D D O - M eを投与した場合の肝重量を示す。

【図8B】N A S Hマウスモデルに実施例7、リラグルチド、エラフィブラノル、C D D O - M e、実施例7+リラグルチド、実施例7+エラフィブラノル及び実施例7+C D D O - M eを投与した場合の肝コレステロールレベルを示す。

10

【図8C】N A S Hマウスモデルに実施例7、リラグルチド、エラフィブラノル、C D D O - M e、実施例7+リラグルチド、実施例7+エラフィブラノル及び実施例7+C D D O - M eを投与した場合の肝トリグリセリドレベルを示す。

【図8D】N A S Hマウスモデルに実施例7、リラグルチド、エラフィブラノル、C D D O - M e、実施例7+リラグルチド、実施例7+エラフィブラノル及び実施例7+C D D O - M eを投与した場合の血漿コレステロールレベルを示す。

【図8E】N A S Hマウスモデルに実施例7、リラグルチド、エラフィブラノル、C D D O - M e、実施例7+リラグルチド、実施例7+エラフィブラノル及び実施例7+C D D O - M eを投与した場合のL D L - cレベルを示す。

20

【図8F】N A S Hマウスモデルに実施例7、リラグルチド、エラフィブラノル、C D D O - M e、実施例7+リラグルチド、実施例7+エラフィブラノル及び実施例7+C D D O - M eを投与した場合のA L T (アラニンアミノ基転移酵素)レベルを示す。

【図8G】N A S Hマウスモデルに実施例7、リラグルチド、エラフィブラノル、C D D O - M e、実施例7+リラグルチド、及び実施例7+C D D O - M eを投与した場合の線維化スコアを示す。

【図8H】N A S Hマウスモデルに実施例7、リラグルチド、エラフィブラノル、C D D O - M e、実施例7+リラグルチド、及び実施例7+C D D O - M eを投与した場合の脂肪変性スコアを示す。

【発明を実施するための形態】

30

【0 0 1 0】

甲状腺ホルモン(T H)は、成長、発達、代謝や定常状態において重要な役割を果たしている。これらは甲状腺からサイロキシン(T 4)及び3, 5, 3'-トリイオド-L-チロニン(T 3)として産生されるものである。T 4はヒトにおける主な分泌形態であり、末梢組織において脱ヨウ素化酵素により酵素的に脱ヨウ素化され、より活性の高い形態T 3となっている。T Hは核ホルモン受容体スーパーファミリーに属する甲状腺ホルモン受容体(T H R)と相互作用してその役割を果たし、標的遺伝子の転写を調節する。T Hは甲状腺軸(視床下部-下垂体-甲状腺又はH P T軸とも呼ばれる)の一部を形成し、複雑な内分泌及び傍分泌のフィードバックループを含み、甲状腺軸は、特に総代謝速度、脂質分泌、心臓機能、筋肉及び骨の成長などの課題を全体的に制御するために脳組織と内分泌系を関連付ける。

40

【0 0 1 1】

T H Rはほとんどの組織で発現し、2種類の同型(T H R α とT H R β)として存在する。組織分布の研究、マウスノックアウトの研究、及び甲状腺ホルモン抵抗(R T H)症候群の患者に対する評価から、T H R α は心臓の主要な同種型であり、そして大部分の心臓機能を調節し、一方、T H R β 同種型は肝臓及び下垂体で主導的な地位を有し、そしてコレステロール代謝と甲状腺刺激ホルモン(T S H)の産生をそれぞれ調節することが明らかになる。T H R調節に関連する潜在的な利点が認められ、血漿コレステロールレベルを低下させるのに適切なT H Rアゴニストを同定するための多くの方法が開発されている。しかしながら、これらの利点は、有害な心血管系副作用(たとえば、頻脈、不整脈、血

50

圧上昇や心不全など）や甲状腺ホルモン軸、筋肉代謝、骨損失などの作用によって相殺される。

【0012】

T H R 媒介経路は、コレステロール、トリグリセリド及び関連リポ蛋白質を含む血清脂質レベルの調節に係る。血清脂質レベルの上昇はアテローム性動脈硬化症の進展や冠動脈疾患の悪化に繋がる。臨床試験では、低密度リポ蛋白質／血清コレステロールのレベルを低下させると、心血管疾患に関連する発症率及び死亡率を低下させることが証明されている。スタチン類やP C S K - 9 阻害薬、及び食生活や生活習慣による介入は、一部の患者の高脂血症の治療に役立つことがあるが、多くの患者は血清コレステロールレベルを有意に低下させておらず、多くの患者は高用量のスタチンに耐えられない。したがって、別の経口投与による脂質調節療法への医学的ニーズは満たされていない。

10

【0013】

同様に、非アルコール性脂肪肝疾患（N A F L D）（メタボリックシンドロームと呼ばれる代謝異常に関連する病症）は、肝臓にトリグリセリド（脂肪変性）の形で脂肪が過剰に蓄積すると定義されている。この病症はさらに、非アルコール性脂肪性肝炎（N A S H）を引き起こす肝臓細胞損傷及び炎症を含む。N A S Hは通常、2型糖尿病、高コレステロール血症、高コレステロール血症と肥満症に罹患した患者で発生する。N A S Hに罹患した患者は肝硬変、肝不全や肝細胞がんを発症するリスクがある。現在、N A S Hの治療は生活様式への介入に限られている。しかしながら、L D L - Cとトリグリセリドの調節における甲状腺ホルモンの役割のため、T H R 媒介経路がN A S HとN A F L D治療の標的となることが期待できる。たとえば、動物では、甲状腺ホルモン模倣物が肝臓の脂肪含量を有意に低下させることが示されている。

20

【0014】

選択的T H Rアゴニストは、非特異的T H Rアゴニストの心臓副作用を抑制し、T H R活性化の潜在的で有益な作用（たとえば、細胞代謝の上昇によるコレステロール及び血清脂質の低下、肥満症の低減）を維持する手段として開発された。しかしながら、標的化されたT H Rアゴニストでも甲状腺ホルモン軸の阻害につながることを示されており、これは、うつ病や疲労から筋肉の消耗や骨損失までの副作用を引き起こす可能性がある。

【0015】

したがって、H P T軸阻害及びそれに関連する副作用を低減しつつ、T H R活性化を達成するための組成物及び方法が求められる。

30

【0016】

定義

本明細書及び添付の特許請求の範囲で使用されるように、単数形「1つ」、「1種」、及び「前記（the）」は、文脈からさらに明示的に指定されない限り、複数形を含む。したがって、たとえば、「1種の試薬」には複数のこのような試薬が含まれ、「前記細胞」には、1つ又は複数の細胞（又は複数の細胞）及び当業者に知られている同等物が含まれる。本明細書では、物理的特性（たとえば分子量）又は化学的特性（たとえば化学式）の使用範囲に関する場合、範囲にあるすべての組み合わせ及びサブ組み合わせ、ならびにその中の特定の実施態様を含むことが意図されている。数字又は数値の範囲が言及される場合、用語「約」は、言及された数字又は数値範囲が実験的な変動性内（又は統計的な実験誤差内）の近似値であり、したがって、場合によっては、前記数字又は数値範囲は、前記数字又は数値範囲の1%～15%の間で変化する。用語「含む」（及び、「含み」（c o m p r i s e又はc o m p r i s e s）、「有する」又は「備える」などの関連用語）は、本明細書に記載された他の特定の実施形態（たとえば、任意の物質組成物、組成物、方法又はプロセスなどの実施形態）から、「記載された特徴からなる」又は「実質的に記載された特徴からなる」を除外することを意図していない。

40

【0017】

以下の用語は、明細書及び添付の特許請求の範囲で使用されているように、特に反対の指定がない限り、以下に示す意味を有する。

50

【0018】

「アルキル」とは、直鎖又は分岐鎖炭化水素一価基を意味し、完全飽和又は不飽和であり、1～約10個の炭素原子又は1～6個の炭素原子を有する。飽和炭化水素一価基の例には、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、2-メチル-1-プロピル、2-メチル-2-プロピル、2-メチル-1-ブチル、3-メチル-1-ブチル、2-メチル-3-ブチル、2,2-ジメチル-1-プロピル、2-メチル-1-ペンチル、3-メチル-1-ペンチル、4-メチル-1-ペンチル、2-メチル-2-ペンチル、3-メチル-2-ペンチル、4-メチル-2-ペンチル、2,2-ジメチル-1-ブチル、3,3-ジメチル-1-ブチル、2-エチル-1-ブチル、*n*-ブチル、イソブチル、仲ブチル、叔ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、*tert*-アミル、ヘキシル、及びより長いアルキル（たとえば、ヘプチル、オクチルなど）が含まれるが、これらに制限されない。本願で記載される場合、たとえば、「 $C_1 \sim C_6$ アルキル」という数値範囲とは、アルキルが1個の炭素原子、2個の炭素原子、3個の炭素原子、4個の炭素原子、5個の炭素原子又は6個の炭素原子からなることを意味し、ただし、本定義には数値範囲が指定されていない用語「アルキル」の記載も含まれる。いくつかの実施形態では、アルキルは、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_1 \sim C_9$ アルキル、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_7$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_5$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_2$ アルキル又は C_1 アルキルである。アルキルは、不飽和の直鎖又は分岐鎖炭化水素の一価基を意味する場合、「アルケニル」又は「アルキニル」と呼ばれる。アルケニルは、1つ又は複数の二重結合に対してシス又はトランスの立体配置を示し、2種の異性体を含むと理解すべきである。アルケニルの例には、ビニル（ $-CH=CH_2$ ）、1-プロペニル（ $-CH_2CH=CH_2$ ）、イソプロペニル [$-C(CH_3)=CH_2$]、ブテニル、1,3-ブタジエニルなどが含まれるが、これらに制限されない。本願で記載された場合、たとえば、「 $C_2 \sim C_6$ アルケニル」の数値範囲とは、アルケニルが2個の炭素原子、3個の炭素原子、4個の炭素原子、5個の炭素原子又は6個の炭素原子から構成されることを意味し、ただし、本定義には数値範囲が指定されていない用語「アルケニル」の記載も含まれる。いくつかの実施形態では、アルケニルは、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、 $C_2 \sim C_9$ アルケニル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_2 \sim C_7$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_5$ アルケニル、 $C_2 \sim C_4$ アルケニル、 $C_2 \sim C_3$ アルケニル又は C_2 アルケニルである。アルキニルの例には、エチニル、2-プロピニル、2-ブチニルなどが含まれるが、これらに制限されない。本願で記載された場合、たとえば、「 $C_2 \sim C_6$ アルキニル」の数値範囲とは、アルキルが2個の炭素原子、3個の炭素原子、4個の炭素原子、5個の炭素原子又は6個の炭素原子からなることを意味し、ただし、本定義には数値範囲が指定されていない用語「アルキニル」の記載も含まれる。いくつかの実施形態では、アルキニルは、 $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル、 $C_2 \sim C_9$ アルキニル、 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、 $C_2 \sim C_7$ アルキニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_2 \sim C_5$ アルキニル、 $C_2 \sim C_4$ アルキニル、 $C_2 \sim C_3$ アルキニル又は C_2 アルキニルである。明細書において別段断らない限り、アルキルは、下記のように、たとえば、オキソ、ハロゲン、アミノ、ニトリル、ニトロ、ヒドロキシ、ハロアルキル、アルコキシ、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールなどにより置換される。いくつかの実施形態では、アルキルは、オキソ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-NH_2$ 又は $-NO_2$ により置換される。いくつかの実施形態では、アルキルは、オキソ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 又は $-OMe$ により置換される。いくつかの実施形態では、アルキルはハロゲンにより置換される。

【0019】

「アルキレン」は、直鎖又は分岐鎖の二価炭化水素鎖を意味する。本願で記載された場合、たとえば、「 $C_1 \sim C_6$ アルキレン」の数値範囲とは、アルキレンが1個の炭素原子、2個の炭素原子、3個の炭素原子、4個の炭素原子、5個の炭素原子又は6個の炭素原子からなることを意味し、ただし、本定義には数値範囲が指定されていない用語「アルキレン」の記載も含まれる。いくつかの実施形態では、アルキレンは、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキレン

ン、 $C_1 \sim C_9$ アルキレン、 $C_1 \sim C_8$ アルキレン、 $C_1 \sim C_7$ アルキレン、 $C_1 \sim C_6$ アルキレン、 $C_1 \sim C_5$ アルキレン、 $C_1 \sim C_4$ アルキレン、 $C_1 \sim C_3$ アルキレン、 $C_1 \sim C_2$ アルキレン又は C_1 アルキレンである。明細書において別段断らない限り、アルキレンは、たとえば、オキソ、ハロゲン、アミノ、ニトリル、ニトロ、ヒドロキシ、ハロアルキル、アルコキシ、アリアル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリアルなどにより置換され得る。いくつかの実施形態では、アルキレンは、オキソ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-NH_2$ 又は $-NO_2$ により置換される。いくつかの実施形態では、アルキレンは、オキソ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 又は $-OMe$ により置換される。いくつかの実施形態では、アルキレンはハロゲンにより置換される。

10

【0020】

「アルコキシ」は式 $-OR_a$ の基であり、ここで R_a は上記で定義されたアルキルのとおりである。明細書において別段断らない限り、アルコキシは、たとえば、オキソ、ハロゲン、アミノ、ニトリル、ニトロ、ヒドロキシ、ハロアルキル、アルコキシ、アリアル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリアルなどにより置換され得る。いくつかの実施形態では、アルコキシは、オキソ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-NH_2$ 又は $-NO_2$ により置換される。いくつかの実施形態では、アルコキシは、オキソ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 又は $-OMe$ により置換される。いくつかの実施形態では、アルコキシはハロゲンにより置換される。

【0021】

「アリアル」は、水素、6～30個の炭素原子、及び少なくとも1つの芳香環を含む炭化水素環系から誘導される基である。アリアルは、単環、二環、三環又は四環の環系であってもよく、前記環系は、縮合（シクロアルキル又はヘテロシクロアルキル環と縮合する場合、アリアルは芳香環原子を介して結合される）又は架橋環系を含み得る。いくつかの実施形態では、アリアルは6～10員アリアルである。いくつかの実施形態では、アリアルは6員アリアルである。アリアルには、アンスリレン、ナフチレン、フェナントリレン、アントラセン、アズレン、ベンゼン、クリセン、フルオランテン、フルオレン、不対称-インダセン(indacene)、対称-インダセン、インダン、インデン、ナフタレン、フェナレン、フェナントレン、プレリアデン(pleiadene)、ピレン、及びトリフェニレンの炭化水素環系から誘導されるアリアルが含まれるが、これらに制限されない。いくつかの実施形態では、アリアルはフェニルである。明細書において別段断らない限り、アリアルは、たとえば、ハロゲン、アミノ、ニトリル、ニトロ、ヒドロキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシ、アリアル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリアルなどにより置換され得る。いくつかの実施形態では、アリアルは、ハロゲン、メチル、エチル、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-NH_2$ 又は $-NO_2$ により置換され得る。いくつかの実施形態では、アリアルはハロゲン、メチル、エチル、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 又は $-OMe$ により置換される。いくつかの実施形態では、アリアルはハロゲンにより置換される。

20

30

【0022】

「シクロアルキル」とは、安定化した部分又は完全飽和の単環又は多環炭素環を意味し、縮合（アリアル又はヘテロアリアル環と縮合する場合、シクロアルキルは非芳香環原子を介して結合される）又は架橋環系を含み得る。代表的なシクロアルキルには、3～15個の炭素原子を有するシクロアルキル($C_3 \sim C_{15}$ シクロアルキル)、3～10個の炭素原子を有するシクロアルキル($C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル)、3～8個の炭素原子を有するシクロアルキル($C_3 \sim C_8$ シクロアルキル)、3～6個の炭素原子を有するシクロアルキル($C_3 \sim C_6$ シクロアルキル)、3～5個の炭素原子を有するシクロアルキル($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、又は3～4個の炭素原子を有するシクロアルキル($C_3 \sim C_4$ シクロアルキル)が含まれるが、これらに制限されない。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは3～6員シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは5～6員シクロアルキルである。単環シクロアルキルは、たとえば、シクロプロピル、シ

40

50

クロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、及びシクロオクチルを含む。多環シクロアルキル又は炭素環は、たとえば、アダマンチル、ノルボルニル、デカヒドロナフチル、ビシクロ〔3．3．0〕オクタン、ビシクロ〔4．3．0〕ノナン、シス デカヒドロナフタレン、トランス デカヒドロナフタレン、ビシクロ〔2．1．1〕ヘキサシ、ビシクロ〔2．2．1〕ヘプタン、ビシクロ〔2．2．2〕オクタン、ビシクロ〔3．2．2〕ノナン、ビシクロ〔3．3．2〕デカン、及び7、7 ジメチル ビシクロ〔2．2．1〕ヘプチルを含む。部分飽和のシクロアルキルは、たとえば、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、及びシクロオクテニルを含む。明細書において別段断らない限り、シクロアルキルは、たとえば、オキソ、ハロゲン、アミノ、ニトリル、ニトロ、ヒドロキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシ、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールなどにより置換される。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは、オキソ、ハロゲン、メチル、エチル、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-NH_2$ 又は $-NO_2$ により置換される。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは、オキソ、ハロゲン、メチル、エチル、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 又は $-OMe$ により置換される。いくつかの実施形態では、シクロアルキルはハロゲンにより置換される。

【0023】

「ハロ」又は「ハロゲン」とは、臭素、塩素、フッ素又はヨウ素である。いくつかの実施形態では、ハロゲンはフッ素又は塩素である。いくつかの実施形態では、ハロゲンはフッ素である。

【0024】

「ハロアルキル」とは、1つ又は複数の上記で定義されたハロ基により置換された上記で定義されたアルキルを意味し、たとえば、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、フルオロメチル、トリクロロメチル、2，2，2-トリフルオロエチル、1，2-ジフルオロエチル、3-ブロモ-2-フルオロプロピル、1，2-ジブロモエチルなどが挙げられる。

【0025】

「ヘテロシクロアルキル」とは、安定的な3～24員の部分又は完全飽和環基を意味し、2～23個の炭素原子と窒素、酸素、リン及び硫黄から選ばれる1～8個のヘテロ原子を含む。代表的なヘテロシクロアルキルには、2～15個の炭素原子を有するヘテロシクロアルキル($C_2 \sim C_{15}$ ヘテロシクロアルキル)、2～10個の炭素原子を有するヘテロシクロアルキル($C_2 \sim C_{10}$ ヘテロシクロアルキル)、2～8個の炭素原子を有するヘテロシクロアルキル($C_2 \sim C_8$ ヘテロシクロアルキル)、2～6個の炭素原子を有するヘテロシクロアルキル($C_2 \sim C_6$ ヘテロシクロアルキル)、2～5個の炭素原子を有するヘテロシクロアルキル($C_2 \sim C_5$ ヘテロシクロアルキル)、又は2～4個の炭素原子を有するヘテロシクロアルキル($C_2 \sim C_4$ ヘテロシクロアルキル)が含まれるが、これらに制限されない。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルとは、3～6員ヘテロシクロアルキルである。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、5～6員ヘテロシクロアルキルである。明細書において別段断らない限り、ヘテロシクロアルキルは、単環、二環、三環又は四環の環系であってもよく、前記環系は、縮合(アリール又はヘテロアリール環と縮合する場合、ヘテロシクロアルキルは非芳香環原子を介して結合される)又は架橋環系を含み得、そして、ヘテロシクロアルキル中の窒素、炭素又は硫原子が酸化されてもよく、窒素原子が四級化されてもよい。このようなヘテロシクロアルキルの例には、アジリジニル、アゼチジニル、ジオキサニル、チエニル〔1，3〕ジチアニル、デカヒドロイソキノリニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、イソチアゾリジニル、イソキサゾリジニル、モルホリニル、オクタヒドロインドリル、オクタヒドロイソインドリル、2-オキソピペラジニル、2-オキソピペリジニル、2-オキソピロリジニル、キサゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、4-ピペリドニル、ピロリジニル、ピラゾリジニル、キヌクリル、チアゾリジニル、テトラヒドロフラニル、トリチアニル、テトラヒドロピラニル、チオモルホリニル、チモルホリニル、1-オキソ-チオモルホリニル

10

20

30

40

50

、1,1-ジオキソチオモルホリニル、1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-1-イル、3-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-1-イル、メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソラン-4-イル、及び2-オキソ-1,3-ジオキソラン-4-イルが含まれるが、これらに制限されない。ヘテロシクロアルキルという用語は、炭素水化合物のすべての環の形態をさらに含み、単糖、二糖及びオリゴ糖が含まれるが、これらに制限されない。特に断らない限り、ヘテロシクロアルキルの環中に2~10個の炭素がある。なお、ヘテロシクロアルキル中の炭素原子数が言及される場合、ヘテロシクロアルキル中の炭素原子数は、ヘテロシクロアルキルを構成する原子（ヘテロ原子を含む）（即ち、ヘテロシクロアルキル環の骨格原子）の総数と異なる。部分飽和のヘテロシクロアルキルは、たとえば、ジヒドロピリリル又はテトラヒドロピリジンを含む。明細書において別段断らない限り、ヘテロシクロアルキルは、たとえば、オキソ、ハロゲン、アミノ、ニトリル、ニトロ、ヒドロキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシ、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールなどにより置換される。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、オキソ、ハロゲン、メチル、エチル、-CN、-CF₃、-OH、-OMe、-NH₂又は-NO₂により置換される。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、オキソ、ハロゲン、メチル、エチル、-CN、-CF₃、-OH又は-OMeにより置換される。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルはハロゲンにより置換される。

【0026】

「ヘテロアルキル」とは、そのうちのアルキルの1つ又は複数の骨格原子が炭素以外の原子（たとえば、酸素、窒素（たとえば、-NH-、-N（アルキル）-）、硫黄又はこれらの組み合わせ）から選ばれるアルキルである。ヘテロアルキルは、ヘテロアルキルの炭素原子で分子の残りの部分に連結される。一態様では、ヘテロアルキルは、C₁~C₆ヘテロアルキルであり、ここで、ヘテロアルキルは、1~6個の炭素原子と炭素以外の1つ又は複数の原子（たとえば、酸素、窒素（たとえば、-NH-、-N（アルキル）-）、硫黄又はこれらの組み合わせ）とから構成され、ここで、ヘテロアルキルは、ヘテロアルキルの炭素原子で分子の残りの部分に連結される。明細書において別段断らない限り、ヘテロアルキルは、たとえば、オキソ、ハロゲン、アミノ、ニトリル、ニトロ、ヒドロキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシ、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールなどにより置換される。いくつかの実施形態では、ヘテロアルキルは、オキソ、ハロゲン、メチル、エチル、-CN、-CF₃、-OH、-OMe、-NH₂又は-NO₂により置換される。いくつかの実施形態では、ヘテロアルキルは、オキソ、ハロゲン、メチル、エチル、-CN、-CF₃、-OH又は-OMeにより置換される。いくつかの実施形態では、ヘテロアルキルはハロゲンにより置換される。

【0027】

「ヘテロアリール」とは、水素原子、1~13個の炭素原子、窒素、酸素、リン及び硫黄から選ばれる1~6個のヘテロ原子、及び少なくとも1つの芳香環を含む5~14員環系基である。ヘテロアリールは、単環、二環、三環又は四環の環系であってもよく、前記環系は、縮合（シクロアルキル又はヘテロシクロアルキル環と縮合する場合、ヘテロアリールは芳香環原子を介して結合される）又は架橋環系を含み得、且つ、ヘテロアリール中の窒素、炭素又は硫原子は酸化されてもよく、窒素原子は四級化されてもよい。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは、5~10員ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは5~6員ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは6員ヘテロアリールである。アゼパニル、アクリジニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾインドリル、ベンゾジオキサリル、ベンゾフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾ[b][1,4]ジオキセピニル、1,4-ベンゾジオキサニル、ベンゾナフトフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾジオキサラニル、ベンゾジオキサリル、ベンゾジオキシニル、ベンゾピラニル、ベンゾピ

ロン基、ベンゾフラニル、ベンゾフラノン基、ベンゾチエニル (benzothienyl) (ベンゾチオフェニル (benzothiophenyl))、ベンゾトリアゾリル、ベンゾ [4, 6] イミダゾ [1, 2-a] ピリジル、カルバゾリル、シノリニル、ジベンゾフラニル、ジベンゾチエニル、フラニル、フラノン基、イソチアゾリル、イミダゾリル、インダゾリル、インドリル、インダゾリル、イソインドリル、インドリニル、イソインドリニル、イソキノリニル、インドリジニル、イソキサゾリル、ナフチリジニル、オキサジアゾリル、2-オキサアゼパニル、オキサゾリル、オキシラニル、1-オキシドピリジル、1-オキシドピリミジニル、1-オキシドピラジニル、1-オキシドピリダジニル、1-フェニル-1H-ピロリル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、フタラジニル、プテリジニル、プリニル、ピロリル、ピラゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、キノリニル、キヌクリジニル、イソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、チアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、トリアジニル、及びチオフェニル (thiophenyl) (即ち、チエニル (thienyl)) の例が含まれるが、これらに制限されない。明細書において別段断らない限り、ヘテロアリアルは、たとえば、ハロゲン、アミノ、ニトリル、ニトロ、ヒドロキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシ、アリアル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリアルなどにより置換される。いくつかの実施形態では、ヘテロアリアルは、ハロゲン、メチル、エチル、-CN、-CF₃、-OH、-OMe、-NH₂ 又は -NO₂ により置換される。いくつかの実施形態では、ヘテロアリアルは、ハロゲン、メチル、エチル、-CN、-CF₃、-OH 又は -OMe により置換される。いくつかの実施形態では、ヘテロアリアルはハロゲンにより置換される。

【0028】

本願で使用される用語「治療」、「予防」、「低減」、「抑制」、及びこれらからの単語は、100%又は完全に治療、予防、低減又は抑制することを示唆するとは限らない。さまざまな程度 of 治療、予防、低減及び抑制があり、当業者は、潜在的な利点又は治療の作用があると考えられる。この点では、開示された方法は、哺乳動物の障害に対して任意の量による任意のレベルの治療、予防、低減又は抑制を与えることができる。たとえば、障害（この症状又は病症を含む）は、たとえば、約100%、約90%、約80%、約70%、約60%、約50%、約40%、約30%、約20%又は約10%減少可能である。さらに、本願で開示された方法による治療、予防、低減又は抑制は、障害（たとえば、癌又は炎症性疾患）の1種又は複数の病症又は症状への治療、予防、低減又は抑制を含み得る。また、本願の目的のため、「治療」、「予防」、「低減」又は「抑制」は、障害又はその症状又は病症の発症を遅延させることを含む。

【0029】

本願で使用される用語「有効量」又は「治療有効量」とは、治療対象となる疾患又は病症（たとえば、癌又は炎症性疾患）の1種又は複数種の症状をある程度で寛解するのに投与される本願で開示された化合物の十分な量を意味する。いくつかの実施形態では、その結果は、疾患の症候、症状又は原因が減少及び／又は緩和し、又は生物系にはほかの所望の変化が生じる。たとえば、治療用途に対する「有効量」は、疾患の症状を臨床的に低減させるために必要な本願で開示された化合物を含む組成物を提供する量である。いくつかの実施例では、たとえば、用量漸増研究のような技術を用いて、任意の単独の場合の適切な「有効」量を決定する。

【0030】

本願で使用される用語「視床下部-下垂体-甲状腺軸」又は「HPT軸」とは、代謝を調節するための1組の神経内分泌経路、シグナル及び分子である。本願で使用される「HPT軸」は、さらに、甲状腺ホルモンの調節、修飾に関与するか、又は甲状腺ホルモンに応答する任意の分子である。HPT軸の代表的な成分には、トリヨードサイロニン (T₃)、サイロキシニン (T₄)、ヨードチロニン、甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン (TRH)、及び甲状腺刺激ホルモン (TSH) が含まれる。

【 0 0 3 1 】

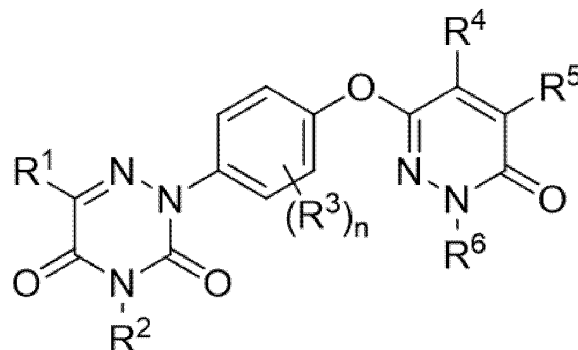
化合物

本願は、甲状腺ホルモン受容体アゴニストとしての式（Ⅰ）－（ⅩⅠⅠ）化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物又は立体異性体を説明する。

【 0 0 3 2 】

本願は、式（Ⅰ）化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物又は立体異性体を開示する。

【化 3】



(Ⅰ)

式中、

R¹は、水素、重水素、ハロゲン、－CN、－OH、－OR^a、－SH、－SR^a、－S(=O)R^a、－S(=O)₂R^a、－NO₂、－NR^bR^c、－NHS(=O)₂R^a、－S(=O)₂NR^bR^c、－C(=O)R^a、－OC(=O)R^a、－C(=O)OR^b、－OC(=O)OR^b、－C(=O)NR^bR^c、－OC(=O)NR^bR^c、－NR^bC(=O)NR^bR^c、－NR^bC(=O)R^a、－NR^bC(=O)OR^b、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆重水素化アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆ヒドロキシアルキル、C₁～C₆アミノアルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールであり、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、－CN、－OH、－OR^a、－NR^bR^c、－C(=O)R^a、－C(=O)OR^b、－C(=O)NR^bR^c、C₁～C₆アルキル又はC₁～C₆ハロアルキルのうちの1つ又は複数の基により置換されてもよく、

R²は、水素、ハロゲン、－CN、－OH、－OR^a、－S(=O)R^a、－S(=O)₂R^a、－S(=O)₂NR^bR^c、－C(=O)R^a、－OC(=O)R^a、－C(=O)OR^b、－C(=O)NR^bR^c、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆重水素化アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆ヒドロキシアルキル、C₁～C₆アミノアルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールであり、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、－CN、－OH、－OR^a、－NR^bR^c、－C(=O)R^a、－C(=O)OR^b、－C(=O)NR^bR^c、C₁～C₆アルキル又はC₁～C₆ハロアルキルのうちの1つ又は複数の基により置換されてもよく、

R³は、それぞれ独立して、水素、重水素、ハロゲン、－CN、－OH、－OR^a、－SH、－SR^a、－S(=O)R^a、－S(=O)₂R^a、－NO₂、－NR^bR^c、－NHS(=O)₂R^a、－S(=O)₂NR^bR^c、－C(=O)R^a、－OC(=O)R^a、－C(=O)OR^b、－OC(=O)OR^b、－C(=O)NR^bR^c、－OC(=O)NR^bR^c、－NR^bC(=O)NR^bR^c、－NR^bC(=O)R^a、－NR^bC(=O)OR^b、C₁～C₆アルキル又はC₁～C₆ハロアルキルのうちの1つ又は複数の基により置換されてもよく、

ル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OMe}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{Me}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OMe}$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル又は $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ハロアルキルのうちの1つ又は複数の基により置換されてもよく、

R^b 及び R^c は、それぞれ独立して、水素、重水素、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 重水素化アルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ハロアルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ヒドロキシアルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アミノアルキル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ アルケニル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールであり、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OMe}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{Me}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OMe}$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル又は $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ハロアルキルのうちの1つ又は複数の基により置換されてもよく、

10

又は、 R^b 及び R^c は、それらが連結する窒素原子とともに、1つ又は複数のオキソ、重水素、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OMe}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{Me}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OMe}$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル又は $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ハロアルキルにより置換されたヘテロシクロアルキルと一緒に形成する。

式(I)化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 中、 $-\ast$ のアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル又は $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ハロアルキルのうちの1つ、2つ又は3つにより置換される。式(I)化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 は水素又は $-\text{CN}$ である。式(I)化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 は $-\text{CN}$ である。式(I)化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 は水素又は重水素である。

20

式(I)化合物のいくつかの実施形態では、 R^2 中、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル又は $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ハロアルキルのうちの1つ、2つ又は3つにより置換される。式(I)化合物のいくつかの実施形態では、 R^2 は水素又は $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキルである。式(I)化合物のいくつかの実施形態では、 R^2 は水素である。

30

式(I)化合物のいくつかの実施形態では、 R^3 中、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル又は $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ハロアルキルのうちの1つ、2つ又は3つにより置換される。式(I)化合物のいくつかの実施形態では、 R^3 は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル又は $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ハロアルキルである。式(I)化合物のいくつかの実施形態では、 R^3 は、それぞれ独立してハロゲンである。式(I)化合物のいくつかの実施形態では、1つの R^3 は重水素である。式(I)化合物のいくつかの実施形態では、 R^3 は、それぞれ独立して、水素、重水素、ハロゲン、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル又は $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ハロアルキルである。式(I)化合物のいくつかの実施形態では、 R^3 は、それぞれ独立して、重水素又はハロゲンである。

40

式(I)化合物のいくつかの実施形態では、 n は1である。式(I)化合物のいくつかの実施形態では、 n は2である。式(I)化合物のいくつかの実施形態では、 n は3である。式(I)化合物のいくつかの実施形態では、 n は4である。式(I)化合物のいくつかの実施形態では、 n は1又は2である。式(I)化合物のいくつかの実施形態では、 n は1～3である。式(I)化合物のいくつかの実施形態では、 n は2又は3である。

式(I)化合物のいくつかの実施形態では、 R^4 中、アルキル、アルケニル、アルキニ

50

ル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル又は $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ハロアルキルのうちの1つ、2つ又は3つにより置換される。式(I)化合物のいくつかの実施形態では、 R^4 は、水素、ハロゲン、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル又は $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ハロアルキルである。式(I)化合物のいくつかの実施形態では、 R^4 は水素である。式(I)化合物のいくつかの実施形態では、 R^4 は重水素である。

式(I)化合物のいくつかの実施形態では、 R^5 中、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル又は $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ハロアルキルのうちの1つ、2つ又は3つにより置換される。式(I)化合物のいくつかの実施形態では、 R^5 は、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $\text{C}_4\sim\text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 重水素化アルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ハロアルキル、 $\text{C}_4\sim\text{C}_6$ ヒドロキシアルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アミノアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールであり、ここで、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル又は $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ハロアルキル1つ又は複数の基により置換されてもよい。式(I)化合物のいくつかの実施形態では、 R^5 は、 $\text{C}_4\sim\text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 重水素化アルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ハロアルキル、シクロアルキル又はヘテロシクロアルキルであり、ここで、アルキル、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル又は $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ハロアルキル1つ又は複数の基により置換されてもよい。式(I)化合物のいくつかの実施形態では、 R^5 は、 $\text{C}_4\sim\text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 重水素化アルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ハロアルキル、シクロアルキル又はヘテロシクロアルキルであり、ここで、アルキル、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルは、独立して1つ又は複数のハロゲンにより置換される。式(I)化合物のいくつかの実施形態では、 R^5 は、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 重水素化アルキルである。

式(I)化合物のいくつかの実施形態では、 R^6 中、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル又は $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ハロアルキルのうちの1つ、2つ又は3つにより置換される。式(I)化合物のいくつかの実施形態では、 R^6 は、水素又は $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキルである。式(I)化合物のいくつかの実施形態では、 R^6 は水素である。

【0033】

本願は、式(II)化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物又は立体異性体を開示する。

10

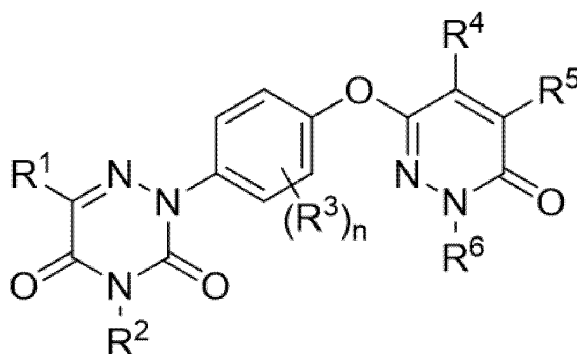
20

30

40

50

【化 4】



(I I)

式中、

R¹は、重水素、ハロゲン、-OH、-OR^a、-SH、-SR^a、-S(=O)R^a、-S(=O)₂R^a、-NO₂、-NR^bR^c、-NHS(=O)₂R^a、-S(=O)₂NR^bR^c、-C(=O)R^a、-OC(=O)R^a、-C(=O)OR^a、-OC(=O)OR^b、-C(=O)NR^bR^c、-OC(=O)NR^bR^c、-NR^bC(=O)NR^bR^c、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆重水素化アルキル、C₁~C₆ハロアルキル、C₁~C₆ヒドロキシアルキル、C₁~C₆アミノアルキル、C₂~C₆アルケニル、C₂~C₆アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールであり、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、-CN、-OH、-OR^a、-NR^bR^c、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^bR^c、C₁~C₆アルキル又はC₁~C₆ハロアルキルのうちの1つ又は複数の基により置換されてもよく、

R²は、水素、ハロゲン、-CN、-OH、-OR^a、-S(=O)R^a、-S(=O)₂R^a、-S(=O)₂NR^bR^c、-C(=O)R^a、-OC(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^bR^c、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆重水素化アルキル、C₁~C₆ハロアルキル、C₁~C₆ヒドロキシアルキル、C₁~C₆アミノアルキル、C₂~C₆アルケニル、C₂~C₆アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールであり、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、-CN、-OH、-OR^a、-NR^bR^c、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^bR^c、C₁~C₆アルキル又はC₁~C₆ハロアルキルのうちの1つ又は複数の基により置換されてもよく、

各々のR³は、それぞれ独立して、水素、重水素、ハロゲン、-CN、-OH、-OR^a、-SH、-SR^a、-S(=O)R^a、-S(=O)₂R^a、-NO₂、-NR^bR^c、-NHS(=O)₂R^a、-S(=O)₂NR^bR^c、-C(=O)R^a、-OC(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-OC(=O)OR^b、-C(=O)NR^bR^c、-OC(=O)NR^bR^c、-NR^bC(=O)NR^bR^c、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆重水素化アルキル、C₁~C₆ハロアルキル、C₁~C₆ヒドロキシアルキル、C₁~C₆アミノアルキル、C₂~C₆アルケニル、C₂~C₆アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールであり、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、-CN、-OH、-OR^a、-NR^bR^c、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^bR^c、C₁~C₆アルキル又はC₁~C₆ハロアルキルのうちの1

つ又は複数の基により置換されてもよく、

R^4 は、水素、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-SH$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-NHS(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $-OC(=O)NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(=O)NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ 重水素化アルキル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1\sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1\sim C_6$ アミノアルキル、 $C_2\sim C_6$ アルケニル、 $C_2\sim C_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールであり、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル又は $C_1\sim C_6$ ハロアルキルのうちの1つ又は複数の基により置換されてもよく、

10

R^5 は、水素、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-SH$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-NHS(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $-OC(=O)NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(=O)NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ 重水素化アルキル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1\sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1\sim C_6$ アミノアルキル、 $C_2\sim C_6$ アルケニル、 $C_2\sim C_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールであり、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル又は $C_1\sim C_6$ ハロアルキルのうちの1つ又は複数の基により置換されてもよく、

20

R^6 は、水素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ 重水素化アルキル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1\sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1\sim C_6$ アミノアルキル、 $C_2\sim C_6$ アルケニル、 $C_2\sim C_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールであり、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル又は $C_1\sim C_6$ ハロアルキルのうちの1つ又は複数の基により置換されてもよく、

30

n は0～4であり、

R^a は、それぞれ独立して、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ 重水素化アルキル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1\sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1\sim C_6$ アミノアルキル、 $C_2\sim C_6$ アルケニル、 $C_2\sim C_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールであり、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-NH_2$ 、 $-C(=O)Me$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OMe$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル又は $C_1\sim C_6$ ハロアルキルのうちの1つ又は複数の基により置換されてもよく、且つ

40

R^b 及び R^c は、それぞれ独立して、水素、重水素、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ 重水素化アルキル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1\sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1\sim C_6$ アミノアルキル、 $C_2\sim C_6$ アルケニル、 $C_2\sim C_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールであり、ここで、アルキル、アルケニル、ア

50

ルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OMe}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{Me}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OMe}$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル又は $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ハロアルキルのうちの1つ又は複数の基により置換されてもよく、

又は、 R^b 及び R^c は、それらが連結する窒素原子とともに、1つ又は複数のオキソ、重水素、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OMe}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{Me}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OMe}$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル又は $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ハロアルキルにより置換されたヘテロシクロアルキルと一緒に形成する。

式(II)化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 は、ハロゲン、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ハロアルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ヒドロキシアルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アミノアルキル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ アルキニル、シクロアルキル又はヘテロシクロアルキルであり、ここで、アルキル、アルキニル、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル又は $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ハロアルキルのうちの1つ又は複数の基により置換されてもよい。式(II)化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 は、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ アルキニル又はシクロアルキルであり、ここで、アルキル、アルキニル、及びシクロアルキルは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル又は $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ハロアルキルのうちの1つ又は複数の基により置換されてもよい。式(II)化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 は重水素である。

式(II)化合物のいくつかの実施形態では、 R^2 中、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル又は $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ハロアルキルのうちの1つ、2つ又は3つにより置換される。式(II)化合物のいくつかの実施形態では、 R^2 は、水素又は $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキルである。式(II)化合物のいくつかの実施形態では、 R^2 は水素である。

式(II)化合物のいくつかの実施形態では、 R^3 中、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル又は $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ハロアルキルのうちの1つ、2つ又は3つにより置換される。式(II)化合物のいくつかの実施形態では、 R^3 は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル又は $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ハロアルキルである。式(II)化合物のいくつかの実施形態では、 R^3 は、それぞれ独立してハロゲンである。式(II)化合物のいくつかの実施形態では、1つの R^3 は重水素である。

式(II)化合物のいくつかの実施形態では、 n は1である。式(II)化合物のいくつかの実施形態では、 n は2である。式(II)化合物のいくつかの実施形態では、 n は3である。式(II)化合物のいくつかの実施形態では、 n は4である。式(II)化合物のいくつかの実施形態では、 n は1又は2である。式(II)化合物のいくつかの実施形態では、 n は1～3である。式(II)化合物のいくつかの実施形態では、 n は2又は3である。

式(II)化合物のいくつかの実施形態では、 R^4 中、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル又は $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ハロアルキルのうちの1つ、2つ又は3つにより置換される。式(II)化合物のいくつかの実施形態では、 R^4 は、水素、ハロゲン、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル又は $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ハロアルキルである。式(II)化合物のいくつかの実施形態では、 R^4 は水素である。式(II)化合物のいくつかの実施形態では、 R^4 は重水素である。

式 (I I) 化合物のいくつかの実施形態では、 R^5 中、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル又は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルのうちの 1 つ、2 つ又は 3 つにより置換される。式 (I I) 化合物のいくつかの実施形態では、 R^5 は、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル又は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルである。式 (I I) 化合物のいくつかの実施形態では、 R^5 は、水素又は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。式 (I I) 化合物のいくつかの実施形態では、 R^5 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルである。式 (I I) 化合物のいくつかの実施形態では、 R^5 は水素である。式 (I I) 化合物のいくつかの実施形態では、 R^5 は重水素である。式 (I I) 化合物のいくつかの実施形態では、 R^5 は、 $C_1 \sim C_6$ 重水素化アルキルである。

10

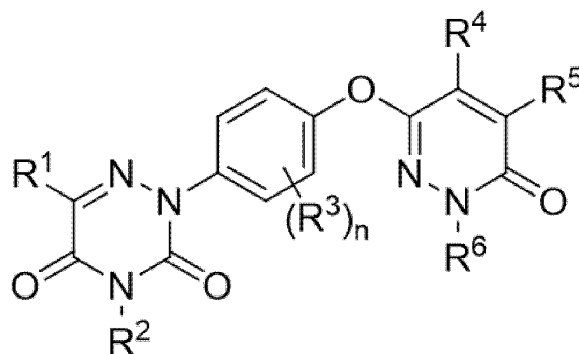
式 (I I) 化合物のいくつかの実施形態では、 R^6 中、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル又は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルのうちの 1 つ、2 つ又は 3 つにより置換される。式 (I I) 化合物のいくつかの実施形態では、 R^6 は、水素又は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。式 (I I) 化合物のいくつかの実施形態では、 R^6 は水素である。

【0034】

本願は、式 (I I I) 化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物又は立体異性体を開示する。

20

【化 5】



30

(I I I)

式中、

R^1 は、水素、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-SH$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-NHS(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $-OC(=O)NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(=O)NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ 重水素化アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アミノアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールであり、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル又は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルのうちの 1 つ又は複数の基により置換

40

50

されてもよく、

R^2 は、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ 重水素化アルキル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1\sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1\sim C_6$ アミノアルキル、 $C_2\sim C_6$ アルケニル、 $C_2\sim C_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールであり、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル又は $C_1\sim C_6$ ハロアルキルのうちの1つ又は複数の基により置換されてもよく、

10

R^3 は、それぞれ独立して、水素、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-SH$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-NHS(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $-OC(=O)NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(=O)NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ 重水素化アルキル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1\sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1\sim C_6$ アミノアルキル、 $C_2\sim C_6$ アルケニル、 $C_2\sim C_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールであり、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル又は $C_1\sim C_6$ ハロアルキルのうちの1つ又は複数の基により置換されてもよく、

20

R^4 は、水素、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-SH$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-NHS(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $-OC(=O)NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(=O)NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ 重水素化アルキル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1\sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1\sim C_6$ アミノアルキル、 $C_2\sim C_6$ アルケニル、 $C_2\sim C_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールであり、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル又は $C_1\sim C_6$ ハロアルキルのうちの1つ又は複数の基により置換されてもよく、

30

R^5 は、水素、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-SH$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-NHS(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $-OC(=O)NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(=O)NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ 重水素化アルキル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1\sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1\sim C_6$ アミノアルキル、 $C_2\sim C_6$ アルケニル、 $C_2\sim C_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールであり、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル又は $C_1\sim C_6$ ハロアルキルのうちの1つ又は複数の基により置換されてもよく、

40

50

R^6 は、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ 重水素化アルキル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1\sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1\sim C_6$ アミノアルキル、 $C_2\sim C_6$ アルケニル、 $C_2\sim C_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールであり、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル又は $C_1\sim C_6$ ハロアルキルのうちの1つ又は複数の基により置換されてもよく、

n は0～4であり、

R^a は、それぞれ独立して、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ 重水素化アルキル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1\sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1\sim C_6$ アミノアルキル、 $C_2\sim C_6$ アルケニル、 $C_2\sim C_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールであり、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-NH_2$ 、 $-C(=O)Me$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OMe$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル又は $C_1\sim C_6$ ハロアルキルのうちの1つ又は複数の基により置換されてもよく、且つ

R^b 及び R^c は、それぞれ独立して、水素、重水素、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ 重水素化アルキル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1\sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1\sim C_6$ アミノアルキル、 $C_2\sim C_6$ アルケニル、 $C_2\sim C_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールであり、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-NH_2$ 、 $-C(=O)Me$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OMe$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル又は $C_1\sim C_6$ ハロアルキルのうちの1つ又は複数の基により置換されてもよく、

又は、 R^b 及び R^c は、それらが連結する窒素原子とともに、1つ又は複数のオキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-NH_2$ 、 $-C(=O)Me$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OMe$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル又は $C_1\sim C_6$ ハロアルキルにより置換されたヘテロシクロアルキルと一緒に形成する。

式(III)化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 中、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル又は $C_1\sim C_6$ ハロアルキルのうちの1つ、2つ又は3つにより置換される。式(III)化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 は水素又は $-CN$ である。式(III)化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 は $-CN$ である。式(III)化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 は重水素である。

式(III)化合物のいくつかの実施形態では、 R^2 中、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル又は $C_1\sim C_6$ ハロアルキルのうちの1つ、2つ又は3つにより置換される。式(III)化合物のいくつかの実施形態では、 R^2 は、水素又は $C_1\sim C_6$ アルキルである。式(III)化合物のいくつかの実施形態では、 R^2 は水素である。

式(III)化合物のいくつかの実施形態では、 R^3 中、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル又は

10

20

30

40

50

C₁～C₆ハロアルキルのうちの1つ、2つ又は3つにより置換される。式(III)化合物のいくつかの実施形態では、R³は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、C₁～C₆アルキル又はC₁～C₆ハロアルキルである。式(III)化合物のいくつかの実施形態では、R³は、それぞれ独立してハロゲンである。式(III)化合物のいくつかの実施形態では、1つのR³は重水素である。

式(III)化合物のいくつかの実施形態では、nは1である。式(III)化合物のいくつかの実施形態では、nは2である。式(III)化合物のいくつかの実施形態では、nは3である。式(III)化合物のいくつかの実施形態では、nは4である。式(III)化合物のいくつかの実施形態では、nは1又は2である。式(III)化合物のいくつかの実施形態では、nは1～3である。式(III)化合物のいくつかの実施形態では、nは2又は3である。

10

式(III)化合物のいくつかの実施形態では、R⁴中、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、-CN、-OH、-OR^a、-NR^bR^c、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^bR^c、C₁～C₆アルキル又はC₁～C₆ハロアルキルのうちの1つ、2つ又は3つにより置換される。式(III)化合物のいくつかの実施形態では、R⁴は、水素、ハロゲン、C₁～C₆アルキル又はC₁～C₆ハロアルキルである。式(III)化合物のいくつかの実施形態では、R⁴は水素である。式(III)化合物のいくつかの実施形態では、R⁴は重水素である。

式(III)化合物のいくつかの実施形態では、R⁵中、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、-CN、-OH、-OR^a、-NR^bR^c、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^bR^c、C₁～C₆アルキル又はC₁～C₆ハロアルキルのうちの1つ、2つ又は3つにより置換される。式(III)化合物のいくつかの実施形態では、R⁵は、ハロゲン、C₁～C₆アルキル又はC₁～C₆ハロアルキルである。式(III)化合物のいくつかの実施形態では、R⁵は、水素又はC₁～C₆アルキルである。式(III)化合物のいくつかの実施形態では、R⁵は、C₁～C₆アルキルである。式(III)化合物のいくつかの実施形態では、R⁵は水素である。式(III)化合物のいくつかの実施形態では、R⁵は重水素である。式(III)化合物のいくつかの実施形態では、R⁵は、C₁～C₆重水素化アルキルである。

20

30

式(III)化合物のいくつかの実施形態では、R⁶中、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、-CN、-OH、-OR^a、-NR^bR^c、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^bR^c、C₁～C₆アルキル又はC₁～C₆ハロアルキルのうちの1つ、2つ又は3つにより置換される。式(III)化合物のいくつかの実施形態では、R⁶は、C₁～C₆アルキルである。

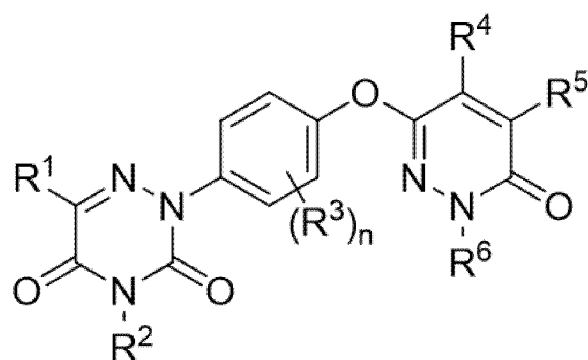
【0035】

本願は、式(IV)化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物又は立体異性体を開示する。

40

50

【化 6】



(I V)

式中、

R^1 は、水素、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-SH$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-NHS(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $-OC(=O)NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ 重水素化アルキル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1\sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1\sim C_6$ アミノアルキル、 $C_2\sim C_6$ アルケニル、 $C_2\sim C_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールであり、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル又は $C_1\sim C_6$ ハロアルキルのうちの1つ又は複数の基により置換されてもよく、

R^2 は、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ 重水素化アルキル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1\sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1\sim C_6$ アミノアルキル、 $C_2\sim C_6$ アルケニル、 $C_2\sim C_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールであり、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル又は $C_1\sim C_6$ ハロアルキルのうちの1つ又は複数の基により置換されてもよく、

R^3 は、それぞれ独立して、水素、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-SH$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-NHS(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $-OC(=O)NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(=O)NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ 重水素化アルキル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1\sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1\sim C_6$ アミノアルキル、 $C_2\sim C_6$ アルケニル、 $C_2\sim C_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールであり、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲ

ン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル又は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルのうちの1つ又は複数の基により置換されてもよく、

R^4 は、水素、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-SH$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-NHS(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $-OC(=O)NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(=O)NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ 重水素化アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アミノアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールであり、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル又は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルのうちの1つ又は複数の基により置換されてもよく、

R^5 は、水素、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-SH$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-NHS(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $-OC(=O)NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(=O)NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ 重水素化アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アミノアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールであり、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル又は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルのうちの1つ又は複数の基により置換されてもよく、

R^6 は、水素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ 重水素化アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アミノアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールであり、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル又は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルのうちの1つ又は複数の基により置換されてもよく、

n は0～4であり、

R^a は、それぞれ独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ 重水素化アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アミノアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールであり、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-NH_2$ 、 $-C(=O)Me$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OMe$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル又は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルのうちの1つ又は複数の基により置換されてもよく、且つ

R^b 及び R^c は、それぞれ独立して、水素、重水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ 重水素化アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ア

ミノアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールであり、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-NH_2$ 、 $-C(=O)Me$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OMe$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル又は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルのうちの1つ又は複数の基により置換されてもよく、

又は、 R^b 及び R^c は、それらが連結する窒素原子とともに、1つ又は複数のオキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-NH_2$ 、 $-C(=O)Me$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OMe$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル又は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルにより置換されたヘテロシクロアルキルと一緒に形成し、

その条件は、

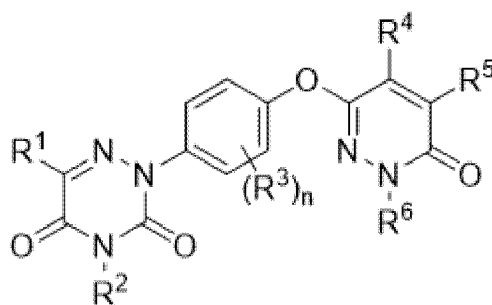
(a) R^4 及び R^5 は、一緒にシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールを形成し、ここで、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-NH_2$ 、 $-C(=O)Me$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OMe$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ 重水素化アルキル又は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルのうちの1つ又は複数の基により置換されてもよいこと、及び／又は

(b) 隣接する炭素上の2つの R^3 は、一緒にシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールを形成し、ここで、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-NH_2$ 、 $-C(=O)Me$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OMe$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ 重水素化アルキル又は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルのうちの1つ又は複数の基により置換されてもよいことである。)

【0036】

本願は、式(I V)化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物又は立体異性体を開示する。

【化7】



(I V)

式中、

R^1 は、水素、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-SH$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-NHS(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $-OC(=O)NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ 重水素化アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アミノアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールであり、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及

10

20

30

40

50

n は $0 \sim 4$ であり、

R^a は、それぞれ独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ 重水素化アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アミノアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールであり、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-NH_2$ 、 $-C(=O)Me$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OMe$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル又は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルのうちの1つ又は複数の基により置換されてもよく、且つ

R^b 及び R^c は、それぞれ独立して、水素、重水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ 重水素化アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アミノアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールであり、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-NH_2$ 、 $-C(=O)Me$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OMe$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル又は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルのうちの1つ又は複数の基により置換されてもよく、

又は、 R^b 及び R^c は、それらが連結する窒素原子とともに、1つ又は複数のオキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-NH_2$ 、 $-C(=O)Me$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OMe$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル又は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルにより置換されたヘテロシクロアルキルと一緒に形成する。

式 (I V) 化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 中、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル又は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルのうちの1つ、2つ又は3つにより置換される。式 (I V) 化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 は水素又は $-CN$ である。式 (I V) 化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 は $-CN$ である。式 (I V) 化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 は重水素である。

式 (I V) 化合物のいくつかの実施形態では、 R^2 中、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル又は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルのうちの1つ、2つ又は3つにより置換される。式 (I V) 化合物のいくつかの実施形態では、 R^2 は、水素又は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。式 (I V) 化合物のいくつかの実施形態では、 R^2 は水素である。

式 (I V) 化合物のいくつかの実施形態では、 R^3 中、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル又は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルのうちの1つ、2つ又は3つにより置換される。式 (I V) 化合物のいくつかの実施形態では、 R^3 は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル又は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルである。式 (I V) 化合物のいくつかの実施形態では、 R^3 は、それぞれ独立してハロゲンである。式 (I V) 化合物のいくつかの実施形態では、1つの R^3 は重水素である。式 (I V) 化合物のいくつかの実施形態では、 R^3 は、それぞれ独立して、水素、重水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル又は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルである。式 (I V) 化合物のいくつかの実施形態では、 R^3 は、それぞれ独立して、重水素、ハロゲン又は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。式 (I V) 化合物のいくつかの実施形態では、 R^3 は、それぞれ独立して、重水素又はハロゲンである。

式 (I V) 化合物のいくつかの実施形態では、 n は1である。式 (I V) 化合物のいくつかの実施形態では、 n は2である。式 (I V) 化合物のいくつかの実施形態では、 n は

3である。式(I V)化合物のいくつかの実施形態では、 n は4である。式(I V)化合物のいくつかの実施形態では、 n は1又は2である。式(I V)化合物のいくつかの実施形態では、 n は1～3である。式(I V)化合物のいくつかの実施形態では、 n は2又は3である。

式(I V)化合物のいくつかの実施形態では、隣接する炭素上の2つの R^3 は、一緒に1つ又は複数のオキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-NH_2$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ 重水素化アルキル又は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルのうちの1つ又は複数により置換されてもよいシクロアルキルを形成する。式(I V)化合物のいくつかの実施形態では、隣接する炭素上の2つの R^3 は、一緒に1つ又は複数のオキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-NH_2$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル又は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルのうちの1つ又は複数により置換されてもよいシクロアルキルを形成する。式(I V)化合物のいくつかの実施形態では、隣接する炭素上の2つの R^3 は一緒にシクロアルキルを形成する。

式(I V)化合物のいくつかの実施形態では、 R^4 中、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル又は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルのうちの1つ、2つ又は3つにより置換される。式(I V)化合物のいくつかの実施形態では、 R^4 は、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル又は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルである。式(I V)化合物のいくつかの実施形態では、 R^4 は水素である。式(I V)化合物のいくつかの実施形態では、 R^4 は重水素である。

式(I V)化合物のいくつかの実施形態では、 R^5 中、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル又は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルのうちの1つ、2つ又は3つにより置換される。式(I V)化合物のいくつかの実施形態では、 R^5 は、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル又は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルである。式(I V)化合物のいくつかの実施形態では、 R^5 は、水素又は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。式(I V)化合物のいくつかの実施形態では、 R^5 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルである。式(I V)化合物のいくつかの実施形態では、 R^5 は水素である。式(I V)化合物のいくつかの実施形態では、 R^5 は重水素である。式(I V)化合物のいくつかの実施形態では、 R^5 は、 $C_1 \sim C_6$ 重水素化アルキルである。

式(I V)化合物のいくつかの実施形態では、 R^4 及び R^5 は、一緒にシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールを形成し、ここで、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-NH_2$ 、 $-C(=O)Me$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OMe$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル又は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル1つ又は複数の基により置換されてもよい。

式(I V)化合物のいくつかの実施形態では、 R^4 及び R^5 は、一緒に1つ又は複数のオキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-NH_2$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ 重水素化アルキル又は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルのうちの1つ又は複数により置換されてもよいシクロアルキルを形成する。

式(I V)化合物のいくつかの実施形態では、 R^4 及び R^5 は、一緒に1つ又は複数のオキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-NH_2$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル又は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルのうちの1つ又は複数により置換されてもよいシクロアルキルを形成する。式(I V)化合物のいくつかの実施形態では、 R^4 及び R^5 は、一緒に1つ又は複数の $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ 重水素化アルキル又は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルのうちの1つ又は複数により置換されてもよいシクロアルキルを形成する。式(I V)化合物のいくつかの実施形態では、 R^4 及び R^5 は、一緒に1つ又は複数の $C_1 \sim C_6$ アルキル又は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルのうちの1つ又は複数により置換されてもよいシクロアル

キルを形成する。

式 (I V) 化合物のいくつかの実施形態では、 R^4 及び R^5 は、一緒にシクロアルキルを形成する。

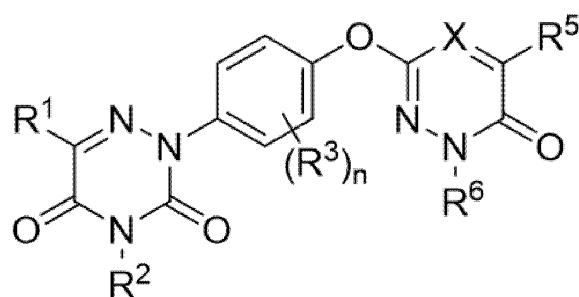
式 (I V) 化合物のいくつかの実施形態では、 R^6 中、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル又は $C_1\sim C_6$ ハロアルキルのうちの 1 つ、2 つ又は 3 つにより置換される。式 (I V) 化合物のいくつかの実施形態では、 R^6 は、水素又は $C_1\sim C_6$ アルキルである。式 (I V) 化合物のいくつかの実施形態では、 R^6 は水素である。

10

【0037】

本願は、式 (V) 化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物又は立体異性体を開示する。

【化 8】



20

(V)

式中、

X は、 CR^4 又は N であり、

R^1 は、水素、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-SH$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-NHS(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $-OC(=O)NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(=O)NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ 重水素化アルキル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1\sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1\sim C_6$ アミノアルキル、 $C_2\sim C_6$ アルケニル、 $C_2\sim C_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールであり、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル又は $C_1\sim C_6$ ハロアルキルのうちの 1 つ又は複数の基により置換されてもよく、

30

R^2 は、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ 重水素化アルキル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1\sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1\sim C_6$ アミノアルキル、 $C_2\sim C_6$ アルケニル、 $C_2\sim C_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールであり、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$

40

50

、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル又は $C_1\sim C_6$ ハロアルキルのうちの1つ又は複数の基により置換されてもよく、

R^3 は、それぞれ独立して、水素、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-SH$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-NHS(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $-OC(=O)NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(=O)NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ 重水素化アルキル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1\sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1\sim C_6$ アミノアルキル、 $C_2\sim C_6$ アルケニル、 $C_2\sim C_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールであり、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル又は $C_1\sim C_6$ ハロアルキルのうちの1つ又は複数の基により置換されてもよく、

R^4 は、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-SH$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-NHS(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $-OC(=O)NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(=O)NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ 重水素化アルキル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1\sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1\sim C_6$ アミノアルキル、 $C_2\sim C_6$ アルケニル、 $C_2\sim C_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールであり、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル又は $C_1\sim C_6$ ハロアルキルのうちの1つ又は複数の基により置換されてもよく、

R^5 は、水素、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-SH$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-NHS(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $-OC(=O)NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(=O)NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ 重水素化アルキル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1\sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1\sim C_6$ アミノアルキル、 $C_2\sim C_6$ アルケニル、 $C_2\sim C_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールであり、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル又は $C_1\sim C_6$ ハロアルキルのうちの1つ又は複数の基により置換されてもよく、

R^6 は、水素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ 重水素化アルキル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1\sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1\sim C_6$ アミノアルキル、 $C_2\sim C_6$ アルケニル、 $C_2\sim C_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールであり、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル又は $C_1\sim C_6$ ハロアルキル

のうちの1つ又は複数の基により置換されてもよく、

n は0～4であり、

R^a は、それぞれ独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ 重水素化アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アミノアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールであり、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-NH_2$ 、 $-C(=O)Me$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OMe$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル又は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルのうちの1つ又は複数の基により置換されてもよく、且つ

10

R^b 及び R^c は、それぞれ独立して、水素、重水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ 重水素化アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アミノアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールであり、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-NH_2$ 、 $-C(=O)Me$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OMe$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル又は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルのうちの1つ又は複数の基により置換されてもよく、

又は、 R^b 及び R^c は、それらが連結する窒素原子とともに、1つ又は複数のオキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-NH_2$ 、 $-C(=O)Me$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OMe$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル又は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルにより置換されたヘテロシクロアルキルと一緒に形成する。

20

式(V)化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 中、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル又は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルのうちの1つ、2つ又は3つにより置換される。式(V)化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 は水素又は $-CN$ である。式(V)化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 は $-CN$ である。式(V)化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 は重水素である。

30

式(V)化合物のいくつかの実施形態では、 R^2 中、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル又は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルのうちの1つ、2つ又は3つにより置換される。式(V)化合物のいくつかの実施形態では、 R^2 は、水素又は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。式(V)化合物のいくつかの実施形態では、 R^2 は水素である。

式(V)化合物のいくつかの実施形態では、 R^3 中、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル又は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルのうちの1つ、2つ又は3つにより置換される。式(V)化合物のいくつかの実施形態では、 R^3 は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル又は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルである。式(V)化合物のいくつかの実施形態では、 R^3 は、それぞれ独立してハロゲンである。式(V)化合物のいくつかの実施形態では、1つの R^3 は重水素である。

40

式(V)化合物のいくつかの実施形態では、 n は1である。式(V)化合物のいくつかの実施形態では、 n は2である。式(V)化合物のいくつかの実施形態では、 n は3である。式(V)化合物のいくつかの実施形態では、 n は4である。式(V)化合物のいくつかの実施形態では、 n は1又は2である。式(V)化合物のいくつかの実施形態では、 n

50

は1～3である。式(V)化合物のいくつかの実施形態では、nは2又は3である。

式(V)化合物のいくつかの実施形態では、XはNである。式(V)化合物のいくつかの実施形態では、Xは、 CR^4 である。

式(V)化合物のいくつかの実施形態では、 R^4 中、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル又は $C_1\sim C_6$ ハロアルキルのうちの1つ、2つ又は3つにより置換される。式(V)化合物のいくつかの実施形態では、 R^4 は、ハロゲン、 $C_1\sim C_6$ アルキル又は $C_1\sim C_6$ ハロアルキルである。式(V)化合物のいくつかの実施形態では、 R^4 はハロゲン又は $C_1\sim C_6$ アルキルである。式(V)化合物のいくつかの実施形態では、 R^4 は重水素である。

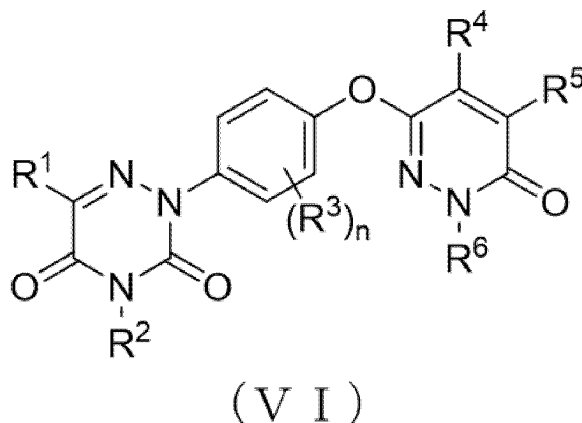
式(V)化合物のいくつかの実施形態では、 R^5 中、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル又は $C_1\sim C_6$ ハロアルキルのうちの1つ、2つ又は3つにより置換される。式(V)化合物のいくつかの実施形態では、 R^5 は、ハロゲン、 $C_1\sim C_6$ アルキル又は $C_1\sim C_6$ ハロアルキルである。式(V)化合物のいくつかの実施形態では、 R^5 は、水素又は $C_1\sim C_6$ アルキルである。式(V)化合物のいくつかの実施形態では、 R^5 は、 $C_1\sim C_6$ アルキルである。式(V)化合物のいくつかの実施形態では、 R^5 は水素である。式(V)化合物のいくつかの実施形態では、 R^5 は重水素である。式(V)化合物のいくつかの実施形態では、 R^5 は、 $C_1\sim C_6$ 重水素化アルキルである。

式(V)化合物のいくつかの実施形態では、 R^6 中、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル又は $C_1\sim C_6$ ハロアルキルのうちの1つ、2つ又は3つにより置換される。式(V)化合物のいくつかの実施形態では、 R^6 は、水素又は $C_1\sim C_6$ アルキルである。式(V)化合物のいくつかの実施形態では、 R^6 は水素である。

【0038】

本願は、式(VI)化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物又は立体異性体を開示する。

【化9】



(VI)

式中、

R^1 は、水素、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-SH$ 、 $-SR^a$ 、 $-S$

(=O) R^a、-S(=O)₂R^a、-NO₂、-NR^bR^c、-NHS(=O)₂R^a、
 -S(=O)₂NR^bR^c、-C(=O)R^a、-OC(=O)R^a、-C(=O)OR^b、
 -OC(=O)OR^b、-C(=O)NR^bR^c、-OC(=O)NR^bR^c、-NR^bC(=O)NR^bR^c、
 -NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆重水素化アルキル、C₁~C₆ハロアルキル、C₁~C₆ヒドロキシ
 アルキル、C₁~C₆アミノアルキル、C₂~C₆アルケニル、C₂~C₆アルキニル、シ
 クロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールであり、ここで、ア
 ルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及
 びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、-CN、-OH、
 -OR^a、-NR^bR^c、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^bR^c、C₁~C₆アルキル又はC₁~C₆ハロアルキルのうちの1つ又は複数の基により置換
 されてもよく、

10

R²は、水素、ハロゲン、-CN、-OH、-OR^a、-S(=O)R^a、-S(=O)₂R^a、
 -S(=O)₂NR^bR^c、-C(=O)R^a、-OC(=O)R^a、-C(=O)
)OR^b、-C(=O)NR^bR^c、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆重水素化アルキル、
 C₁~C₆ハロアルキル、C₁~C₆ヒドロキシアルキル、C₁~C₆アミノアルキル、C₂~C₆
 アルケニル、C₂~C₆アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ア
 リール又はヘテロアリールであり、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロ
 アルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、
 オキソ、重水素、ハロゲン、-CN、-OH、-OR^a、-NR^bR^c、-C(=O)R^a、
 -C(=O)OR^b、-C(=O)NR^bR^c、C₁~C₆アルキル又はC₁~C₆ハロ
 アルキルのうちの1つ又は複数の基により置換されてもよく、

20

R³は、それぞれ独立して、水素、重水素、ハロゲン、-CN、-OH、-OR^a、-
 SH、-SR^a、-S(=O)R^a、-S(=O)₂R^a、-NO₂、-NR^bR^c、-N
 HS(=O)₂R^a、-S(=O)₂NR^bR^c、-C(=O)R^a、-OC(=O)R^a
 、-C(=O)OR^b、-OC(=O)OR^b、-C(=O)NR^bR^c、-OC(=O)
 NR^bR^c、-NR^bC(=O)NR^bR^c、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)
)OR^b、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆重水素化アルキル、C₁~C₆ハロアルキル、
 C₁~C₆ヒドロキシアルキル、C₁~C₆アミノアルキル、C₂~C₆アルケニル、C₂~C₆
 アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリ
 ールであり、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロ
 アルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲ
 ン、-CN、-OH、-OR^a、-NR^bR^c、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、
 -C(=O)NR^bR^c、C₁~C₆アルキル又はC₁~C₆ハロアルキルのうちの1つ又
 は複数の基により置換されてもよく、

30

R⁴は、水素、重水素、ハロゲン、-CN、-OH、-OR^a、-SH、-SR^a、-S
 (=O)R^a、-S(=O)₂R^a、-NO₂、-NR^bR^c、-NHS(=O)₂R^a、
 -S(=O)₂NR^bR^c、-C(=O)R^a、-OC(=O)R^a、-C(=O)OR^b
 、-OC(=O)OR^b、-C(=O)NR^bR^c、-OC(=O)NR^bR^c、-NR^b
 C(=O)NR^bR^c、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b、C₁~C₆
 アルキル、C₁~C₆重水素化アルキル、C₁~C₆ハロアルキル、C₁~C₆ヒドロキシ
 アルキル、C₁~C₆アミノアルキル、C₂~C₆アルケニル、C₂~C₆アルキニル、シ
 クロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールであり、ここで、ア
 ルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及
 びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、-CN、-OH、
 -OR^a、-NR^bR^c、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^bR^c、C₁~C₆アルキル又はC₁~C₆ハロアルキルのうちの1つ又は複数の基により置換
 されてもよく、

40

R⁵は、水素、重水素、ハロゲン、-CN、-OH、-OR^a、-SH、-SR^a、-S
 (=O)R^a、-S(=O)₂R^a、-NO₂、-NR^bR^c、-NHS(=O)₂R^a、

50

$-S(=O)_2NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $-OC(=O)NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(=O)NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ 重水素化アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アミノアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールであり、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル又は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルのうちの1つ又は複数の基により置換されてもよく、

10

R^6 は、水素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ 重水素化アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アミノアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールであり、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル又は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルのうちの1つ又は複数の基により置換されてもよく、

20

n は、3又は4であり、

R^a は、それぞれ独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ 重水素化アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アミノアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールであり、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-NH_2$ 、 $-C(=O)Me$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OMe$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル又は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルのうちの1つ又は複数の基により置換されてもよく、且つ

30

R^b 及び R^c は、それぞれ独立して、水素、重水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ 重水素化アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アミノアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールであり、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-NH_2$ 、 $-C(=O)Me$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OMe$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル又は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルのうちの1つ又は複数の基により置換されてもよく、

又は、 R^b 及び R^c は、それらが連結する窒素原子とともに、1つ又は複数のオキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-NH_2$ 、 $-C(=O)Me$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OMe$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル又は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルにより置換されたヘテロシクロアルキルと一緒に形成する。

40

式(VI)化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 中、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル又は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルのうちの1つ、2つ又は3つにより置換される。式(VI)化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 は水素又は $-CN$ である。式(VI)化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 は $-CN$ である。式(VI)化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 は重水素である。

50

式(VI)化合物のいくつかの実施形態では、 R^2 中、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル又は $C_1\sim C_6$ ハロアルキルのうちの1つ、2つ又は3つにより置換される。式(VI)化合物のいくつかの実施形態では、 R^2 は、水素又は $C_1\sim C_6$ アルキルである。式(VI)化合物のいくつかの実施形態では、 R^2 は水素である。

式(VI)化合物のいくつかの実施形態では、 R^3 中、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル又は $C_1\sim C_6$ ハロアルキルのうちの1つ、2つ又は3つにより置換される。式(VI)化合物のいくつかの実施形態では、 R^3 は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、 $C_1\sim C_6$ アルキル又は $C_1\sim C_6$ ハロアルキルである。式(VI)化合物のいくつかの実施形態では、 R^3 は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン又は $C_1\sim C_6$ アルキルである。式(VI)化合物のいくつかの実施形態では、 R^3 は、それぞれ独立してハロゲンである。式(VI)化合物のいくつかの実施形態では、1つの R^3 は重水素である。

式(VI)化合物のいくつかの実施形態では、 n は3である。式(VI)化合物のいくつかの実施形態では、 n は4である。

式(VI)化合物のいくつかの実施形態では、 R^4 中、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル又は $C_1\sim C_6$ ハロアルキルのうちの1つ、2つ又は3つにより置換される。式(VI)化合物のいくつかの実施形態では、 R^4 は、水素、ハロゲン、 $C_1\sim C_6$ アルキル又は $C_1\sim C_6$ ハロアルキルである。式(VI)化合物のいくつかの実施形態では、 R^4 は水素である。式(VI)化合物のいくつかの実施形態では、 R^4 は重水素である。

式(VI)化合物のいくつかの実施形態では、 R^5 中、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル又は $C_1\sim C_6$ ハロアルキルのうちの1つ、2つ又は3つにより置換される。式(VI)化合物のいくつかの実施形態では、 R^5 は、ハロゲン、 $C_1\sim C_6$ アルキル又は $C_1\sim C_6$ ハロアルキルである。式(VI)化合物のいくつかの実施形態では、 R^5 は、水素又は $C_1\sim C_6$ アルキルである。式(VI)化合物のいくつかの実施形態では、 R^5 は、 $C_1\sim C_6$ アルキルである。式(VI)化合物のいくつかの実施形態では、 R^5 は水素である。式(VI)化合物のいくつかの実施形態では、 R^5 は重水素である。式(VI)化合物のいくつかの実施形態では、 R^5 は、 $C_1\sim C_6$ 重水素化アルキルである。

式(VI)化合物のいくつかの実施形態では、 R^6 中、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル又は $C_1\sim C_6$ ハロアルキルのうちの1つ、2つ又は3つにより置換される。式(VI)化合物のいくつかの実施形態では、 R^6 は、水素又は $C_1\sim C_6$ アルキルである。式(VI)化合物のいくつかの実施形態では、 R^6 は水素である。

【0039】

本願は、式(VII)化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物又は立体異性体を開示する。

10

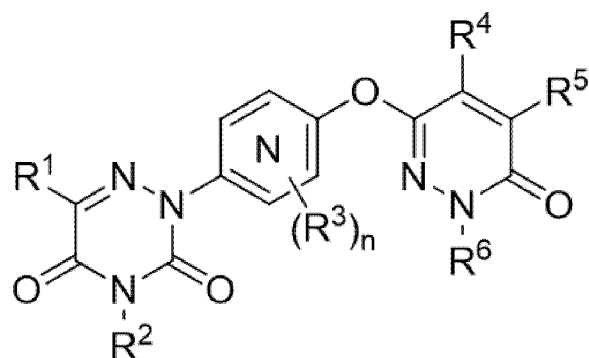
20

30

40

50

【化 10】



(VII)

式中、

R^1 は、水素、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-SH$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-NHS(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $-OC(=O)NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(=O)NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ 重水素化アルキル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1\sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1\sim C_6$ アミノアルキル、 $C_2\sim C_6$ アルケニル、 $C_2\sim C_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールであり、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル又は $C_1\sim C_6$ ハロアルキルのうちの1つ又は複数の基により置換されてもよく、

R^2 は、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ 重水素化アルキル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1\sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1\sim C_6$ アミノアルキル、 $C_2\sim C_6$ アルケニル、 $C_2\sim C_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールであり、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル又は $C_1\sim C_6$ ハロアルキルのうちの1つ又は複数の基により置換されてもよく、

R^3 は、それぞれ独立して、水素、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-SH$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-NHS(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $-OC(=O)NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(=O)NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ 重水素化アルキル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1\sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1\sim C_6$ アミノアルキル、 $C_2\sim C_6$ アルケニル、 $C_2\sim C_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールであり、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロ

10

20

30

40

50

R^4 は、水素、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-SH$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-NHS(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $-OC(=O)NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(=O)NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ 重水素化アルキル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1\sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1\sim C_6$ アミノアルキル、 $C_2\sim C_6$ アルケニル、 $C_2\sim C_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールであり、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル又は $C_1\sim C_6$ ハロアルキルのうちの1つ又は複数の基により置換されてもよく、

R^5 は、水素、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-SH$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-NHS(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $-OC(=O)NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(=O)NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ 重水素化アルキル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1\sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1\sim C_6$ アミノアルキル、 $C_2\sim C_6$ アルケニル、 $C_2\sim C_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールであり、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル又は $C_1\sim C_6$ ハロアルキルのうちの 1 つ又は複数の基により置換されてもよく、

R^6 は、水素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ 重水素化アルキル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1\sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1\sim C_6$ アミノアルキル、 $C_2\sim C_6$ アルケニル、 $C_2\sim C_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールであり、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル又は $C_1\sim C_6$ ハロアルキルのうちの1つ又は複数の基により置換されてもよく、

R^aは、それぞれ独立して、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆重水素化アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆ヒドロキシアルキル、C₁～C₆アミノアルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールであり、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、-CN、-OH、-OMe、-NH₂、-C(=O)Me、-C(=O)OH、-C(=O)OMe、C₁～C₆アルキル又はC₁～C₆ハロアルキルのうちの1つ又は複数の基により置換されてもよく、且つ

R^b 及び R^c は、それぞれ独立して、水素、重水素、C₁～C₆ アルキル、C₁～C₆ 重

50

水素化アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アミノアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールであり、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-NH_2$ 、 $-C(=O)Me$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OMe$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル又は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルのうちの1つ又は複数の基により置換されてもよく、

又は、 R^b 及び R^c は、それらが連結する窒素原子とともに、1つ又は複数のオキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-NH_2$ 、 $-C(=O)Me$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OMe$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル又は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルにより置換されたヘテロシクロアルキルと一緒に形成する。

10

式(VII)化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 中、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル又は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルのうちの1つ、2つ又は3つにより置換される。式(VII)化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 は水素又は $-CN$ である。式(VII)化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 は $-CN$ である。式(VII)化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 は重水素である。

式(VII)化合物のいくつかの実施形態では、 R^2 中、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル又は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルのうちの1つ、2つ又は3つにより置換される。式(VII)化合物のいくつかの実施形態では、 R^2 は、水素又は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。式(VII)化合物のいくつかの実施形態では、 R^2 は水素である。

20

式(VII)化合物のいくつかの実施形態では、 R^3 中、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル又は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルのうちの1つ、2つ又は3つにより置換される。式(VII)化合物のいくつかの実施形態では、 R^3 は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル又は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルである。式(VII)化合物のいくつかの実施形態では、 R^3 は、それぞれ独立してハロゲンである。式(VII)化合物のいくつかの実施形態では、1つの R^3 は重水素である。

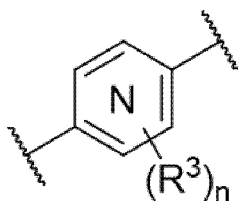
30

式(VII)化合物のいくつかの実施形態では、 n は1である。式(VII)化合物のいくつかの実施形態では、 n は2である。式(VII)化合物のいくつかの実施形態では、 n は3である。式(VII)化合物のいくつかの実施形態では、 n は4である。式(VII)化合物のいくつかの実施形態では、 n は1又は2である。式(VII)化合物のいくつかの実施形態では、 n は1～3である。式(VII)化合物のいくつかの実施形態では、 n は2又は3である。

40

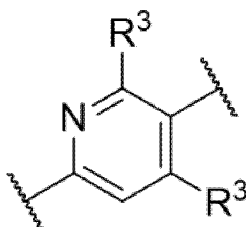
式(VII)化合物のいくつかの実施形態では、

【化 1 1】



は

【化 1 2】



である。

式 (V I I) 化合物のいくつかの実施形態では、 R^4 中、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル又は $C_1\sim C_6$ ハロアルキルのうちの 1 つ、2 つ又は 3 つにより置換される。式 (V I I) 化合物のいくつかの実施形態では、 R^4 は、水素、ハロゲン、 $C_1\sim C_6$ アルキル又は $C_1\sim C_6$ ハロアルキルである。式 (V I I) 化合物のいくつかの実施形態では、 R^4 は水素である。式 (V I I) 化合物のいくつかの実施形態では、 R^4 は重水素である。

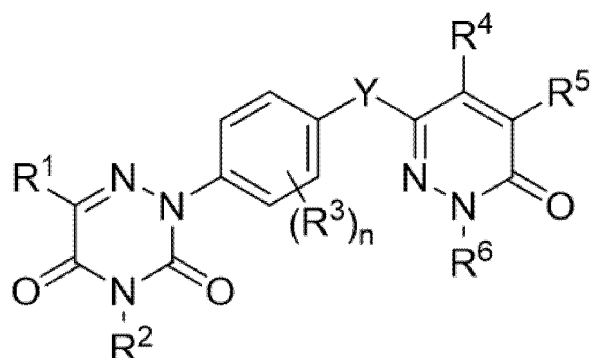
式 (V I I) 化合物のいくつかの実施形態では、 R^5 中、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル又は $C_1\sim C_6$ ハロアルキルのうちの 1 つ、2 つ又は 3 つにより置換される。式 (V I I) 化合物のいくつかの実施形態では、 R^5 は、ハロゲン、 $C_1\sim C_6$ アルキル又は $C_1\sim C_6$ ハロアルキルである。式 (V I I) 化合物のいくつかの実施形態では、 R^5 は、水素又は $C_1\sim C_6$ アルキルである。式 (V I I) 化合物のいくつかの実施形態では、 R^5 は、 $C_1\sim C_6$ アルキルである。式 (V I I) 化合物のいくつかの実施形態では、 R^5 は水素である。式 (V I I) 化合物のいくつかの実施形態では、 R^5 は重水素である。式 (V I I) 化合物のいくつかの実施形態では、 R^5 は、 $C_1\sim C_6$ 重水素化アルキルである。

式 (V I I) 化合物のいくつかの実施形態では、 R^6 中、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル又は $C_1\sim C_6$ ハロアルキルのうちの 1 つ、2 つ又は 3 つにより置換される。式 (V I I) 化合物のいくつかの実施形態では、 R^6 は、水素又は $C_1\sim C_6$ アルキルである。式 (V I I) 化合物のいくつかの実施形態では、 R^6 は水素である。

【0 0 4 0】

本願は、式 (V I I I) 化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物又は立体異性体を開示する。

【化 13】



(VIII)

式中、

Y は、 $CR^{11}R^{12}$ であり、

R^{11} 及び R^{12} は、それぞれ独立して、水素、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ 重水素化アルキル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1\sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1\sim C_6$ アミノアルキル、 $C_2\sim C_6$ アルケニル、 $C_2\sim C_6$ アルキニル、シクロアルキル又はヘテロシクロアルキルであり、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル又はヘテロシクロアルキルは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル又は $C_1\sim C_6$ ハロアルキルのうちの 1 つ又は複数の基により置換されてもよく、その条件は、 R^{11} 及び R^{12} のうちの少なくとも 1 つは水素ではないことであり、

又は、 R^{11} 及び R^{12} は一緒にシクロアルキル又はヘテロシクロアルキルを形成し、ここで、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-NH_2$ 、 $-C(=O)Me$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OMe$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル又は $C_1\sim C_6$ ハロアルキルのうちの 1 つ又は複数の基により置換されてもよく、

R^1 は、水素、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-SH$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-NHS(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $-OC(=O)NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(=O)NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ 重水素化アルキル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1\sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1\sim C_6$ アミノアルキル、 $C_2\sim C_6$ アルケニル、 $C_2\sim C_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールであり、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル又は $C_1\sim C_6$ ハロアルキルのうちの 1 つ又は複数の基により置換されてもよく、

R^2 は、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ 重水素化アルキル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1\sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1\sim C_6$ アミノアルキル、 $C_2\sim C_6$ アルケニル、 $C_2\sim C_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ア

R^3 は、それぞれ独立して、水素、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-SH$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-NHS(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $-OC(=O)NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(=O)NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ 重水素化アルキル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1\sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1\sim C_6$ アミノアルキル、 $C_2\sim C_6$ アルケニル、 $C_2\sim C_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリーール又はヘテロアリーールであり、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリーール及びヘテロアリーールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル又は $C_1\sim C_6$ ハロアルキルのうちの1つ又は複数の基により置換されてもよく、

R^4 は、水素、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-SH$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-NHS(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $-OC(=O)NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(=O)NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ 重水素化アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アミノアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールであり、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル又は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルのうちの 1 つ又は複数の基により置換されてもよく、

R⁵は、水素、重水素、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NHS}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 重水素化アルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ハロアルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ヒドロキシアルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アミノアルキル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ アルケニル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールであり、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル又は $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ハロアルキルのうちの1つ又は複数の基により置換されてもよく、

R⁶は、水素、-CN、-OH、-OR^a、-S(=O)R^a、-S(=O)₂R^a、-S(=O)₂NR^bR^c、-C(=O)R^a、-OC(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^bR^c、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆重水素化アルキル、C₁~C₆ハロアルキル、C₁~C₆ヒドロキシアルキル、C₁~C₆アミノアルキル、C₂~C₆アルケニル、C₂~C₆アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールであり、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル

、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル又は $C_1\sim C_6$ ハロアルキルのうちの1つ又は複数の基により置換されてもよく、

n は0～4であり、

R^a は、それぞれ独立して、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ 重水素化アルキル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1\sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1\sim C_6$ アミノアルキル、 $C_2\sim C_6$ アルケニル、 $C_2\sim C_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールであり、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-NH_2$ 、 $-C(=O)Me$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OMe$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル又は $C_1\sim C_6$ ハロアルキルのうちの1つ又は複数の基により置換されてもよく、且つ

R^b 及び R^c は、それぞれ独立して、水素、重水素、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ 重水素化アルキル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1\sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1\sim C_6$ アミノアルキル、 $C_2\sim C_6$ アルケニル、 $C_2\sim C_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールであり、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-NH_2$ 、 $-C(=O)Me$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OMe$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル又は $C_1\sim C_6$ ハロアルキルのうちの1つ又は複数の基により置換されてもよく、

又は、 R^b 及び R^c は、それらが連結する窒素原子とともに、1つ又は複数のオキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-NH_2$ 、 $-C(=O)Me$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OMe$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル又は $C_1\sim C_6$ ハロアルキルにより置換されたヘテロシクロアルキルと一緒に形成する。

式(VIII)化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 中、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル又は $C_1\sim C_6$ ハロアルキルのうちの1つ、2つ又は3つにより置換される。式(VIII)化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 は水素又は $-CN$ である。式(VIII)化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 は $-CN$ である。式(VIII)化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 は重水素である。

式(VIII)化合物のいくつかの実施形態では、 R^2 中、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル又は $C_1\sim C_6$ ハロアルキルのうちの1つ、2つ又は3つにより置換される。式(VIII)化合物のいくつかの実施形態では、 R^2 は、水素又は $C_1\sim C_6$ アルキルである。式(VIII)化合物のいくつかの実施形態では、 R^2 は水素である。

式(VIII)化合物のいくつかの実施形態では、 R^3 中、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル又は $C_1\sim C_6$ ハロアルキルのうちの1つ、2つ又は3つにより置換される。式(VIII)化合物のいくつかの実施形態では、 R^3 は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、 $C_1\sim C_6$ アルキル又は $C_1\sim C_6$ ハロアルキルである。式(VIII)化合物のいくつかの実施形態では、 R^3 は、それぞれ独立してハロゲンである。式(VIII)化合物のいくつかの実施形態では、1つの R^3 は重水素である。

式(VIII)化合物のいくつかの実施形態では、 n は1である。式(VIII)化合

物のいくつかの実施形態では、 n は2である。式(VIII)化合物のいくつかの実施形態では、 n は3である。式(VIII)化合物のいくつかの実施形態では、 n は4である。式(VIII)化合物のいくつかの実施形態では、 n は1又は2である。式(VIII)化合物のいくつかの実施形態では、 n は1～3である。式(VIII)化合物のいくつかの実施形態では、 n は2又は3である。

式(VIII)化合物のいくつかの実施形態では、 R^4 中、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル又は $C_1\sim C_6$ ハロアルキルのうちの1つ、2つ又は3つにより置換される。式(VIII)化合物のいくつかの実施形態では、 R^4 は、水素、ハロゲン、 $C_1\sim C_6$ アルキル又は $C_1\sim C_6$ ハロアルキルである。式(VIII)化合物のいくつかの実施形態では、 R^4 は水素である。式(VIII)化合物のいくつかの実施形態では、 R^4 は重水素である。

10

式(VIII)化合物のいくつかの実施形態では、 R^5 中、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル又は $C_1\sim C_6$ ハロアルキルのうちの1つ、2つ又は3つにより置換される。式(VIII)化合物のいくつかの実施形態では、 R^5 は、ハロゲン、 $C_1\sim C_6$ アルキル又は $C_1\sim C_6$ ハロアルキルである。式(VIII)化合物のいくつかの実施形態では、 R^5 は、水素又は $C_1\sim C_6$ アルキルである。式(VIII)化合物のいくつかの実施形態では、 R^5 は、 $C_1\sim C_6$ アルキルである。式(VIII)化合物のいくつかの実施形態では、 R^5 は水素である。式(VIII)化合物のいくつかの実施形態では、 R^5 は重水素である。式(VIII)化合物のいくつかの実施形態では、 R^5 は、 $C_1\sim C_6$ 重水素化アルキルである。

20

式(VIII)化合物のいくつかの実施形態では、 R^6 中、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル又は $C_1\sim C_6$ ハロアルキルのうちの1つ、2つ又は3つにより置換される。式(VIII)化合物のいくつかの実施形態では、 R^6 は、水素又は $C_1\sim C_6$ アルキルである。式(VIII)化合物のいくつかの実施形態では、 R^6 は水素である。

30

式(VIII)化合物のいくつかの実施形態では、 R^{11} 及び R^{12} は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキル又はシクロアルキルであり、その条件は、 R^{11} 及び R^{12} のうちの少なくとも1つは水素である。式(VIII)化合物のいくつかの実施形態では、 R^{11} 及び R^{12} は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン又は $C_1\sim C_6$ アルキルであり、その条件は、 R^{11} 及び R^{12} のうちの少なくとも1つは水素であることである。式(VIII)化合物のいくつかの実施形態では、 R^{11} は重水素であり、且つ R^{12} は、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキル又はシクロアルキルである。式(VIII)化合物のいくつかの実施形態では、 R^{11} 及び R^{12} は重水素である。

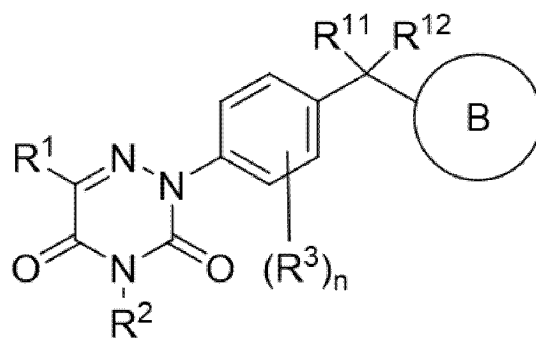
40

式(VIII)化合物のいくつかの実施形態では、 R^{11} 及び R^{12} は一緒にシクロアルキルを形成する。

【0041】

本願は、式(IX)化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物又は立体異性体を開示する。

【化 1 4】



(IX)

式中、

環Bは置換されてもよいN-が連結するヘテロシクロアルキルであり、

R¹¹及びR¹²は、それぞれ独立して、水素、重水素、ハロゲン、-CN、-OH、-OR^a、-NR^bR^c、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆重水素化アルキル、C₁~C₆ハロアルキル、C₁~C₆ヒドロキシアルキル、C₁~C₆アミノアルキル、C₂~C₆アルケニル、C₂~C₆アルキニル、シクロアルキル又はヘテロシクロアルキルであり、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、-CN、-OH、-OR^a、-NR^bR^c、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^bR^c、C₁~C₆アルキル又はC₁~C₆ハロアルキルのうちの1つ又は複数の基により置換されてもよく、

又は、R¹¹及びR¹²は一緒にシクロアルキル又はヘテロシクロアルキルを形成し、ここで、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、-CN、-OH、-OMe、-NH₂、-C(=O)Me、-C(=O)OH、-C(=O)OMe、C₁~C₆アルキル又はC₁~C₆ハロアルキルのうちの1つ又は複数の基により置換されてもよく、

R¹は、水素、重水素、ハロゲン、-CN、-OH、-OR^a、-SH、-SR^a、-S(=O)R^a、-S(=O)₂R^a、-NO₂、-NR^bR^c、-NHS(=O)₂R^a、-S(=O)₂NR^bR^c、-C(=O)R^a、-OC(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-OC(=O)OR^b、-C(=O)NR^bR^c、-OC(=O)NR^bR^c、-NR^bC(=O)NR^bR^c、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆重水素化アルキル、C₁~C₆ハロアルキル、C₁~C₆ヒドロキシアルキル、C₁~C₆アミノアルキル、C₂~C₆アルケニル、C₂~C₆アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールであり、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、-CN、-OH、-OR^a、-NR^bR^c、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^bR^c、C₁~C₆アルキル又はC₁~C₆ハロアルキルのうちの1つ又は複数の基により置換されてもよく、

R²は、水素、ハロゲン、-CN、-OH、-OR^a、-S(=O)R^a、-S(=O)₂R^a、-S(=O)₂NR^bR^c、-C(=O)R^a、-OC(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^bR^c、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆重水素化アルキル、C₁~C₆ハロアルキル、C₁~C₆ヒドロキシアルキル、C₁~C₆アミノアルキル、C₂~C₆アルケニル、C₂~C₆アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールであり、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロ

アルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル又は $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ハロアルキルのうちの1つ又は複数の基により置換されてもよく、

R^3 は、それぞれ独立して、水素、重水素、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NHS}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 重水素化アルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ハロアルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ヒドロキシアルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アミノアルキル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ アルケニル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールであり、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル又は $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ハロアルキルのうちの1つ又は複数の基により置換されてもよく、

n は0～4であり、

R^a は、それぞれ独立して、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 重水素化アルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ハロアルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ヒドロキシアルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アミノアルキル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ アルケニル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールであり、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OMe}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{Me}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OMe}$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル又は $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ハロアルキルのうちの1つ又は複数の基により置換されてもよく、且つ

R^b 及び R^c は、それぞれ独立して、水素、重水素、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 重水素化アルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ハロアルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ヒドロキシアルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アミノアルキル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ アルケニル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールであり、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OMe}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{Me}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OMe}$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル又は $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ハロアルキルのうちの1つ又は複数の基により置換されてもよく、

又は、 R^b 及び R^c は、それらが連結する窒素原子とともに、1つ又は複数のオキソ、重水素、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OMe}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{Me}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OMe}$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル又は $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ハロアルキルにより置換されたヘテロシクロアルキルと一緒に形成する。

式(I X)化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 中、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル又は $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ハロアルキルのうちの1つ、2つ又は3つにより置換される。式(I X)化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 は水素又は $-\text{CN}$ である。式(I X)化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 は $-\text{CN}$ である。式(I X)化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 は重水素である。

式(I X)化合物のいくつかの実施形態では、 R^2 中、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル又は $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ハロアルキルのうちの1つ又は複数の基により置換されてもよく、

$C_1 \sim C_6$ ハロアルキルのうちの1つ、2つ又は3つにより置換される。式 (IX) 化合物のいくつかの実施形態では、 R^2 は、水素又は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。式 (IX) 化合物のいくつかの実施形態では、 R^2 は水素である。

式 (IX) 化合物のいくつかの実施形態では、 R^3 中、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル又は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルのうちの1つ、2つ又は3つにより置換される。式 (IX) 化合物のいくつかの実施形態では、 R^3 は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル又は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルである。式 (IX) 化合物のいくつかの実施形態では、 R^3 は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン又は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。式 (IX) 化合物のいくつかの実施形態では、 R^3 は、それぞれ独立してハロゲンである。式 (IX) 化合物のいくつかの実施形態では、1つの R^3 は重水素である。

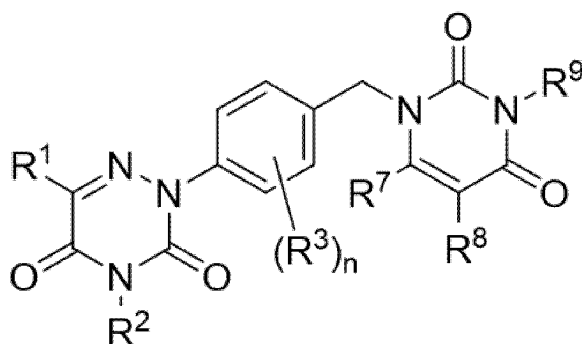
式 (IX) 化合物のいくつかの実施形態では、 n は1である。式 (IX) 化合物のいくつかの実施形態では、 n は2である。式 (IX) 化合物のいくつかの実施形態では、 n は3である。式 (IX) 化合物のいくつかの実施形態では、 n は4である。式 (IX) 化合物のいくつかの実施形態では、 n は1又は2である。式 (IX) 化合物のいくつかの実施形態では、 n は1～3である。式 (IX) 化合物のいくつかの実施形態では、 n は2又は3である。

式 (IX) 化合物のいくつかの実施形態では、 R^{11} 及び R^{12} は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル又はシクロアルキルである。式 (IX) 化合物のいくつかの実施形態では、 R^{11} 及び R^{12} は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン又は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。式 (IX) 化合物のいくつかの実施形態では、 R^{11} 及び R^{12} は水素である。

式 (IX) 化合物のいくつかの実施形態では、 R^{11} 及び R^{12} は一緒にシクロアルキルを形成する。

式 (IX) 化合物のいくつかの実施形態では、前記化合物は式 (IX a) を有する。

【化15】



式 (IX a)

式中、

R^7 は、水素、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-SH$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-NHS(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $-OC(=O)NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(=O)NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ 重水素化アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アミノアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールであり、ここで、ア

ルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル又は $C_1\sim C_6$ ハロアルキルのうちの1つ又は複数の基により置換されてもよく、

R^8 は、水素、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-SH$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-NHS(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $-OC(=O)NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(=O)NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ 重水素化アルキル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキル、 $C_4\sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1\sim C_6$ アミノアルキル、 $C_2\sim C_6$ アルケニル、 $C_2\sim C_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールであり、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル又は $C_1\sim C_6$ ハロアルキルのうちの1つ又は複数の基により置換されてもよく、且つ

R^9 は、水素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ 重水素化アルキル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1\sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1\sim C_6$ アミノアルキル、 $C_2\sim C_6$ アルケニル、 $C_2\sim C_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールであり、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル又は $C_1\sim C_6$ ハロアルキルのうちの1つ又は複数の基により置換されてもよい。)

式(I X a)化合物のいくつかの実施形態では、 R^7 は、水素、ハロゲン、 $C_1\sim C_6$ アルキル又は $C_1\sim C_6$ ハロアルキルである。式(I X a)化合物のいくつかの実施形態では、 R^7 は水素である。式(I X a)化合物のいくつかの実施形態では、 R^7 は重水素である。

式(I X a)化合物のいくつかの実施形態では、 R^8 は、水素、ハロゲン、 $C_1\sim C_6$ アルキル又は $C_1\sim C_6$ ハロアルキルである。式(I X a)化合物のいくつかの実施形態では、 R^8 は水素である。式(I X a)化合物のいくつかの実施形態では、 R^8 は重水素である。

式(I X a)化合物のいくつかの実施形態では、 R^9 は、水素又は $C_1\sim C_6$ アルキルである。式(I X a)化合物のいくつかの実施形態では、 R^9 は、 $C_1\sim C_6$ アルキルである。式(I X a)化合物のいくつかの実施形態では、 R^9 は、 $C_1\sim C_6$ 重水素化アルキルである。

式(I X)化合物のいくつかの実施形態では、前記化合物は、式(I X b)を有する。

10

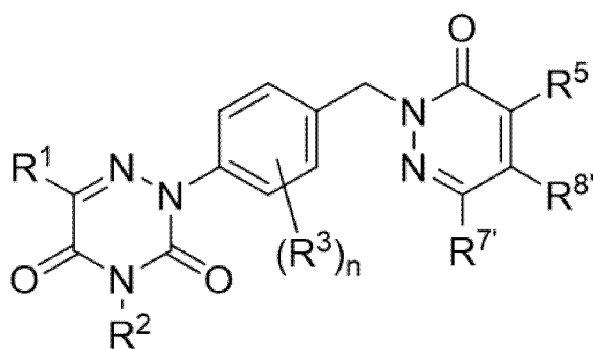
20

30

40

50

【化 16】



式 (IXb)

式中、

R^5 は、水素、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-SH$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-NHS(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $-OC(=O)NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(=O)NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ 重水素化アルキル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1\sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1\sim C_6$ アミノアルキル、 $C_2\sim C_6$ アルケニル、 $C_2\sim C_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールであり、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル又は $C_1\sim C_6$ ハロアルキルのうちの 1 つ又は複数の基により置換されてもよく、

R^7 は、水素、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-SH$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-NHS(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $-OC(=O)NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(=O)NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ 重水素化アルキル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1\sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1\sim C_6$ アミノアルキル、 $C_2\sim C_6$ アルケニル、 $C_2\sim C_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールであり、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル又は $C_1\sim C_6$ ハロアルキルのうちの 1 つ又は複数の基により置換されてもよく、且つ

R^8 は、水素、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-SH$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-NHS(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $-OC(=O)NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(=O)NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ 重水素化アルキル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキル、 $C_4\sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1\sim C_6$ アミノアルキル、 $C_2\sim C_6$ アルケニル、 $C_2\sim C_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールであり、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及

びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル又は $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ハロアルキルのうちの1つ又は複数の基により置換されてもよい。）

式(I X b)化合物のいくつかの実施形態では、 R^5 中、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル又は $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ハロアルキルのうちの1つ、2つ又は3つにより置換される。式(I X b)化合物のいくつかの実施形態では、 R^5 は、ハロゲン、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル又は $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ハロアルキルである。式(I X b)化合物のいくつかの実施形態では、 R^5 は、水素又は $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキルである。式(I X b)化合物のいくつかの実施形態では、 R^5 は、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキルである。式(I X b)化合物のいくつかの実施形態では、 R^5 は水素である。式(I X b)化合物のいくつかの実施形態では、 R^5 は重水素である。式(I X b)化合物のいくつかの実施形態では、 R^5 は、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 重水素化アルキルである。

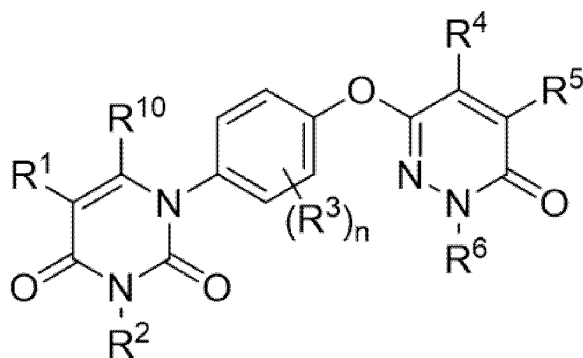
式(I X b)化合物のいくつかの実施形態では、 R^7 は、水素、ハロゲン、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル又は $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ハロアルキルである。式(I X b)化合物のいくつかの実施形態では、 R^7 は水素である。式(I X b)化合物のいくつかの実施形態では、 R^7 は重水素である。

式(I X b)化合物のいくつかの実施形態では、 R^8 は、水素、ハロゲン、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル又は $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ハロアルキルである。式(I X b)化合物のいくつかの実施形態では、 R^8 は水素である。式(I X b)化合物のいくつかの実施形態では、 R^8 は重水素である。

【0042】

本願は、式(X)化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物又は立体異性体を開示する。

【化17】



(X)

式中、

R^1 は、水素、重水素、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NHS}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 重水素化アルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ハロアルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ヒドロキシアルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アミノアルキル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ アルケニル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ アルキニル、シ

クロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールであり、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル又は $C_1\sim C_6$ ハロアルキルのうちの1つ又は複数の基により置換されてもよく、

R^2 は、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ 重水素化アルキル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1\sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1\sim C_6$ アミノアルキル、 $C_2\sim C_6$ アルケニル、 $C_2\sim C_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールであり、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル又は $C_1\sim C_6$ ハロアルキルのうちの1つ又は複数の基により置換されてもよく、

R^3 は、それぞれ独立して、水素、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-SH$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-NHS(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $-OC(=O)NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(=O)NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ 重水素化アルキル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1\sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1\sim C_6$ アミノアルキル、 $C_2\sim C_6$ アルケニル、 $C_2\sim C_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールであり、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル又は $C_1\sim C_6$ ハロアルキルのうちの1つ又は複数の基により置換されてもよく、

R^4 は、水素、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-SH$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-NHS(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $-OC(=O)NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(=O)NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ 重水素化アルキル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1\sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1\sim C_6$ アミノアルキル、 $C_2\sim C_6$ アルケニル、 $C_2\sim C_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールであり、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル又は $C_1\sim C_6$ ハロアルキルのうちの1つ又は複数の基により置換されてもよく、

R^5 は、水素、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-SH$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-NHS(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $-OC(=O)NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(=O)NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ 重水素化アルキル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1\sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1\sim C_6$ アミノアルキル、 $C_2\sim C_6$ アルケニル、 $C_2\sim C_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールであり、ここで、ア

10

20

30

40

50

10

20

30

40

50

50

R^b及びR^cは、それぞれ独立して、水素、重水素、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆重水素化アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆ヒドロキシアルキル、C₁～C₆アミノアルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールであり、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、-CN、-OH、-OMe、-NH₂、-C(=O)Me、-C(=O)OH、-C(=O)OMe、C₁～C₆アルキル又はC₁～

C₆ ハロアルキルのうちの1つ又は複数の基により置換されてもよく、

又は、R^b及びR^cは、それらが連結する窒素原子とともに、1つ又は複数のオキソ、重水素、ハロゲン、-CN、-OH、-OMe、-NH₂、-C(=O)Me、-C(=O)OH、-C(=O)OMe、C₁~C₆アルキル又はC₁~C₆ハロアルキルにより置換されたヘテロシクロアルキルと一緒に形成する。

式(X)化合物のいくつかの実施形態では、R¹中、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、-CN、-OH、-OR^a、-NR^bR^c、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^bR^c、C₁~C₆アルキル又はC₁~C₆ハロアルキルのうちの1つ、2つ又は3つにより置換される。式(X)化合物のいくつかの実施形態では、R¹は水素又は-CNである。式(X)化合物のいくつかの実施形態では、R¹は-CNである。式(X)化合物のいくつかの実施形態では、R¹は重水素である。

10

式(X)化合物のいくつかの実施形態では、R¹⁰中、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、-CN、-OH、-OR^a、-NR^bR^c、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^bR^c、C₁~C₆アルキル又はC₁~C₆ハロアルキルのうちの1つ、2つ又は3つにより置換される。式(X)化合物のいくつかの実施形態では、R¹⁰は、水素、ハロゲン、C₁~C₆アルキル又はC₁~C₆ハロアルキルである。式(X)化合物のいくつかの実施形態では、R¹⁰は水素である。式(X)化合物のいくつかの実施形態では、R¹⁰は重水素である。

20

式(X)化合物のいくつかの実施形態では、R¹及びR¹⁰は一緒にシクロアルキルを形成する。

式(X)化合物のいくつかの実施形態では、R²中、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、-CN、-OH、-OR^a、-NR^bR^c、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^bR^c、C₁~C₆アルキル又はC₁~C₆ハロアルキルのうちの1つ、2つ又は3つにより置換される。式(X)化合物のいくつかの実施形態では、R²は、水素又はC₁~C₆アルキルである。式(X)化合物のいくつかの実施形態では、R²は水素である。

30

式(X)化合物のいくつかの実施形態では、R³中、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、-CN、-OH、-OR^a、-NR^bR^c、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^bR^c、C₁~C₆アルキル又はC₁~C₆ハロアルキルのうちの1つ、2つ又は3つにより置換される。式(X)化合物のいくつかの実施形態では、R³は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、C₁~C₆アルキル又はC₁~C₆ハロアルキルである。式(X)化合物のいくつかの実施形態では、R³は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン又はC₁~C₆アルキルである。式(X)化合物のいくつかの実施形態では、R³は、それぞれ独立してハロゲンである。式(X)化合物のいくつかの実施形態では、1つのR³は重水素である。

40

式(X)化合物のいくつかの実施形態では、nは1である。式(X)化合物のいくつかの実施形態では、nは2である。式(X)化合物のいくつかの実施形態では、nは3である。式(X)化合物のいくつかの実施形態では、nは4である。式(X)化合物のいくつかの実施形態では、nは1又は2である。式(X)化合物のいくつかの実施形態では、nは1~3である。式(X)化合物のいくつかの実施形態では、nは2又は3である。

式(X)化合物のいくつかの実施形態では、R⁴中、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、-CN、-OH、-OR^a、-NR^bR^c、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^bR^c、C₁~C₆アルキル又はC₁~C₆ハロアルキルのうちの1つ、2つ又は3つにより置換される。式(X)化合物のい

50

くつかの実施形態では、 R^4 は、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル又は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルである。式(X)化合物のいくつかの実施形態では、 R^4 は水素である。式(X)化合物のいくつかの実施形態では、 R^4 は重水素である。

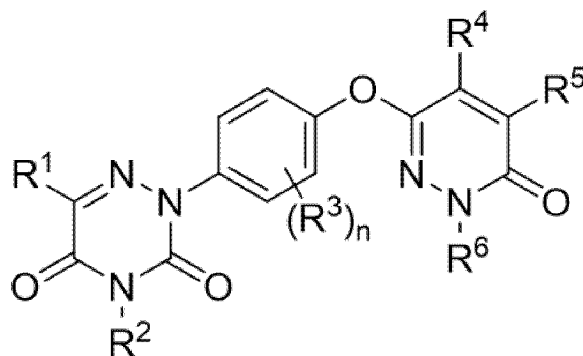
式(X)化合物のいくつかの実施形態では、 R^5 中、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル又は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルのうちの1つ、2つ又は3つにより置換される。式(X)化合物のいくつかの実施形態では、 R^5 は、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル又は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルである。式(X)化合物のいくつかの実施形態では、 R^5 は、水素又は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。式(X)化合物のいくつかの実施形態では、 R^5 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルである。式(X)化合物のいくつかの実施形態では、 R^5 は水素である。式(X)化合物のいくつかの実施形態では、 R^5 は重水素である。式(X)化合物のいくつかの実施形態では、 R^5 は、 $C_1 \sim C_6$ 重水素化アルキルである。

式(X)化合物のいくつかの実施形態では、 R^6 中、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル又は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルのうちの1つ、2つ又は3つにより置換される。式(X)化合物のいくつかの実施形態では、 R^6 は、水素又は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。式(X)化合物のいくつかの実施形態では、 R^6 は水素である。

【0043】

本願は、式(XI)化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物又は立体異性体を開示する。

【化18】



(XI)

式中、

R^1 は、水素、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-SH$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-NHS(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $-OC(=O)NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(=O)NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ 重水素化アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アミノアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールであり、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、

$-OR^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル又は $C_1\sim C_6$ ハロアルキルのうちの1つ又は複数の基により置換されてもよく、

R^2 は、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ 重水素化アルキル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1\sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1\sim C_6$ アミノアルキル、 $C_2\sim C_6$ アルケニル、 $C_2\sim C_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールであり、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル又は $C_1\sim C_6$ ハロアルキルのうちの1つ又は複数の基により置換されてもよく、

R^3 は、それぞれ独立して、水素、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-SH$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-NHS(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $-OC(=O)NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(=O)NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ 重水素化アルキル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1\sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1\sim C_6$ アミノアルキル、 $C_2\sim C_6$ アルケニル、 $C_2\sim C_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールであり、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル又は $C_1\sim C_6$ ハロアルキルのうちの1つ又は複数の基により置換されてもよく、その条件は、少なくとも1つの R^3 がフッ素であることであり、

R^4 は、水素、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-SH$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-NHS(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $-OC(=O)NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(=O)NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ 重水素化アルキル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1\sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1\sim C_6$ アミノアルキル、 $C_2\sim C_6$ アルケニル、 $C_2\sim C_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールであり、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル又は $C_1\sim C_6$ ハロアルキルのうちの1つ又は複数の基により置換されてもよく、

R^5 は、水素、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-SH$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-NHS(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $-OC(=O)NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(=O)NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ 重水素化アルキル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1\sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1\sim C_6$ アミノアルキル、 $C_2\sim C_6$ アルケニル、 $C_2\sim C_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールであり、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、

$-OR^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル又は $C_1\sim C_6$ ハロアルキルのうちの1つ又は複数の基により置換されてもよく、

R^6 は、水素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ 重水素化アルキル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1\sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1\sim C_6$ アミノアルキル、 $C_2\sim C_6$ アルケニル、 $C_2\sim C_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールであり、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル又は $C_1\sim C_6$ ハロアルキルのうちの1つ又は複数の基により置換されてもよく、

n は1～4であり、

R^a は、それぞれ独立して、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ 重水素化アルキル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1\sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1\sim C_6$ アミノアルキル、 $C_2\sim C_6$ アルケニル、 $C_2\sim C_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールであり、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-NH_2$ 、 $-C(=O)Me$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OMe$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル又は $C_1\sim C_6$ ハロアルキルうちの1つ又は複数により置換され、且つ

R^b 及び R^c は、それぞれ独立して、水素、重水素、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ 重水素化アルキル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1\sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1\sim C_6$ アミノアルキル、 $C_2\sim C_6$ アルケニル、 $C_2\sim C_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールであり、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-NH_2$ 、 $-C(=O)Me$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OMe$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル又は $C_1\sim C_6$ ハロアルキルうちの1つ又は複数により置換され、

又は、 R^b 及び R^c は、それらが連結する窒素原子とともに、1つ又は複数のオキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-NH_2$ 、 $-C(=O)Me$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OMe$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル又は $C_1\sim C_6$ ハロアルキルにより置換されたヘテロシクロアルキルと一緒に形成する。

式(XI)化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 中、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル又は $C_1\sim C_6$ ハロアルキルのうちの1つ、2つ又は3つにより置換される。式(XI)化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 は水素又は $-CN$ である。式(XI)化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 は $-CN$ である。式(XI)化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 は重水素である。

式(XI)化合物のいくつかの実施形態では、 R^2 中、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル又は $C_1\sim C_6$ ハロアルキルのうちの1つ、2つ又は3つにより置換される。式(XI)化合物のいくつかの実施形態では、 R^2 は、水素又は $C_1\sim C_6$ アルキルである。式(XI)化合物のいくつかの実施形態では、 R^2 は水素である。

式(XI)化合物のいくつかの実施形態では、 R^3 中、アルキル、アルケニル、アルキ

ニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル又は $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ハロアルキルのうちの1つ、2つ又は3つにより置換される。式(XI)化合物のいくつかの実施形態では、 R^3 は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル又は $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ハロアルキルである。式(XI)化合物のいくつかの実施形態では、 R^3 は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン又は $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキルである。式(XI)化合物のいくつかの実施形態では、 R^3 は、それぞれ独立してハロゲンである。式(XI)化合物のいくつかの実施形態では、1つの R^3 は重水素である。

式(XI)化合物のいくつかの実施形態では、 n は1である。式(XI)化合物のいくつかの実施形態では、 n は2である。式(XI)化合物のいくつかの実施形態では、 n は3である。式(XI)化合物のいくつかの実施形態では、 n は4である。式(XI)化合物のいくつかの実施形態では、 n は1又は2である。式(XI)化合物のいくつかの実施形態では、 n は1～3である。式(XI)化合物のいくつかの実施形態では、 n は2又は3である。

式(XI)化合物のいくつかの実施形態では、 R^4 中、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル又は $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ハロアルキルのうちの1つ、2つ又は3つにより置換される。式(XI)化合物のいくつかの実施形態では、 R^4 は、水素、ハロゲン、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル又は $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ハロアルキルである。式(XI)化合物のいくつかの実施形態では、 R^4 は水素である。式(XI)化合物のいくつかの実施形態では、 R^4 は重水素である。

式(XI)化合物のいくつかの実施形態では、 R^5 中、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル又は $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ハロアルキルのうちの1つ、2つ又は3つにより置換される。式(XI)化合物のいくつかの実施形態では、 R^5 は、ハロゲン、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル又は $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ハロアルキルである。式(XI)化合物のいくつかの実施形態では、 R^5 は、水素又は $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキルである。式(XI)化合物のいくつかの実施形態では、 R^5 は、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキルである。式(XI)化合物のいくつかの実施形態では、 R^5 は水素である。式(XI)化合物のいくつかの実施形態では、 R^5 は重水素である。式(XI)化合物のいくつかの実施形態では、 R^5 は、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 重水素化アルキルである。

式(XI)化合物のいくつかの実施形態では、 R^6 中、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル又は $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ハロアルキルのうちの1つ、2つ又は3つにより置換される。式(XI)化合物のいくつかの実施形態では、 R^6 は、水素又は $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキルである。式(XI)化合物のいくつかの実施形態では、 R^6 は水素である。

【0044】

本願は、式(XII)化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物又は立体異性体を開示する。

10

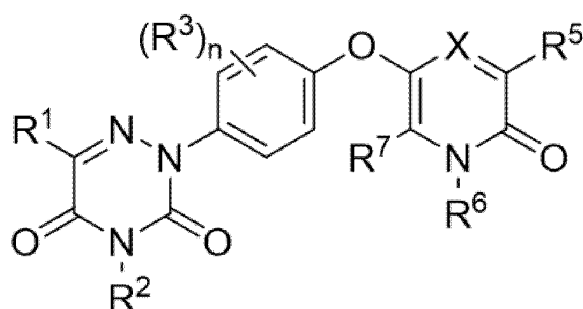
20

30

40

50

【化 19】



(XII)

式中、

R^1 は、水素、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-SH$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-NHS(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $-OC(=O)NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(=O)NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ 重水素化アルキル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1\sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1\sim C_6$ アミノアルキル、 $C_2\sim C_6$ アルケニル、 $C_2\sim C_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールであり、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル又は $C_1\sim C_6$ ハロアルキルのうちの 1 つ又は複数の基により置換されてもよく、

R^2 は、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ 重水素化アルキル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1\sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1\sim C_6$ アミノアルキル、 $C_2\sim C_6$ アルケニル、 $C_2\sim C_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールであり、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル又は $C_1\sim C_6$ ハロアルキルのうちの 1 つ又は複数の基により置換されてもよく、

R^3 は、それぞれ独立して、水素、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-SH$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-NHS(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $-OC(=O)NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(=O)NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ 重水素化アルキル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1\sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1\sim C_6$ アミノアルキル、 $C_2\sim C_6$ アルケニル、 $C_2\sim C_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールであり、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、

$-C(=O)NR^bR^c$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル又は $C_1\sim C_6$ ハロアルキルのうちの1つ又は複数の基により置換されてもよく、

XはN又は CR^4 であり、

R^4 は、水素、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-SH$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-NHS(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $-OC(=O)NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(=O)NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ 重水素化アルキル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1\sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1\sim C_6$ アミノアルキル、 $C_2\sim C_6$ アルケニル、 $C_2\sim C_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールであり、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル又は $C_1\sim C_6$ ハロアルキルのうちの1つ又は複数の基により置換されてもよく、

10

R^5 は、水素、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-SH$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-NHS(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $-OC(=O)NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(=O)NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ 重水素化アルキル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1\sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1\sim C_6$ アミノアルキル、 $C_2\sim C_6$ アルケニル、 $C_2\sim C_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールであり、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル又は $C_1\sim C_6$ ハロアルキルのうちの1つ又は複数の基により置換されてもよく、

20

R^6 は、水素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ 重水素化アルキル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1\sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1\sim C_6$ アミノアルキル、 $C_2\sim C_6$ アルケニル、 $C_2\sim C_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールであり、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル又は $C_1\sim C_6$ ハロアルキルのうちの1つ又は複数の基により置換されてもよく、

30

R^7 は、水素、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-SH$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-NHS(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $-OC(=O)NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(=O)NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ 重水素化アルキル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1\sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1\sim C_6$ アミノアルキル、 $C_2\sim C_6$ アルケニル、 $C_2\sim C_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールであり、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル又は $C_1\sim C_6$ ハロアルキルのうちの1つ又は複数の基により置換されてもよく、

40

50

^c、 $C_1 \sim C_6$ アルキル又は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルのうちの1つ又は複数の基により置換されてもよく、

n は0～4であり、

R^a は、それぞれ独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ 重水素化アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アミノアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールであり、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-NH_2$ 、 $-C(=O)Me$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OMe$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル又は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルうちの1つ又は複数により置換され、且つ

10

R^b 及び R^c は、それぞれ独立して、水素、重水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ 重水素化アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アミノアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールであり、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-NH_2$ 、 $-C(=O)Me$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OMe$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル又は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルうちの1つ又は複数により置換され、

又は、 R^b 及び R^c は、それらが連結する窒素原子とともに、1つ又は複数のオキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-NH_2$ 、 $-C(=O)Me$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OMe$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル又は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルにより置換されたヘテロシクロアルキルと一緒に形成する。

20

式(XII)化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 中、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル又は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルのうちの1つ、2つ又は3つにより置換される。式(XII)化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 は水素又は $-CN$ である。式(XII)化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 は $-CN$ である。式(XII)化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 は水素又は重水素である。

30

式(XII)化合物のいくつかの実施形態では、 R^2 中、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル又は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルのうちの1つ、2つ又は3つにより置換される。式(XII)化合物のいくつかの実施形態では、 R^2 は、水素又は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。式(XII)化合物のいくつかの実施形態では、 R^2 は水素である。

式(XII)化合物のいくつかの実施形態では、 R^3 中、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル又は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルのうちの1つ、2つ又は3つにより置換される。式(XII)化合物のいくつかの実施形態では、 R^3 は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル又は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルである。式(XII)化合物のいくつかの実施形態では、 R^3 はそれぞれ独立してハロゲンである。式(XII)化合物のいくつかの実施形態では、1つの R^3 は重水素である。

40

式(XII)化合物のいくつかの実施形態では、 n は1である。式(XII)化合物のいくつかの実施形態では、 n は2である。式(XII)化合物のいくつかの実施形態では、 n は3である。式(XII)化合物のいくつかの実施形態では、 n は4である。式(X

50

ⅠⅠ) 化合物のいくつかの実施形態では、 n は 1 又は 2 である。式 (XⅠⅠ) 化合物のいくつかの実施形態では、 n は 1 ~ 3 である。式 (XⅠⅠ) 化合物のいくつかの実施形態では、 n は 2 又は 3 である。

式 (XⅠⅠ) 化合物のいくつかの実施形態では、 X は N である。式 (XⅠⅠ) 化合物のいくつかの実施形態では、 X は、 CR^4 である。

式 (XⅠⅠ) 化合物のいくつかの実施形態では、 R^4 中、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル又は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルのうちの 1 つ、2 つ又は 3 つにより置換される。式 (XⅠⅠ) 化合物のいくつかの実施形態では、 R^4 は、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル又は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルである。式 (XⅠⅠ) 化合物のいくつかの実施形態では、 R^4 は水素である。式 (XⅠⅠ) 化合物のいくつかの実施形態では、 R^4 は重水素である。

式 (XⅠⅠ) 化合物のいくつかの実施形態では、 R^5 中、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル又は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルのうちの 1 つ、2 つ又は 3 つにより置換される。式 (XⅠⅠ) 化合物のいくつかの実施形態では、 R^5 は、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル又は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルである。式 (XⅠⅠ) 化合物のいくつかの実施形態では、 R^5 は、水素又は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。式 (XⅠⅠ) 化合物のいくつかの実施形態では、 R^5 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルである。式 (XⅠⅠ) 化合物のいくつかの実施形態では、 R^5 は水素である。式 (XⅠⅠ) 化合物のいくつかの実施形態では、 R^5 は重水素である。式 (XⅠⅠ) 化合物のいくつかの実施形態では、 R^5 は、 $C_1 \sim C_6$ 重水素化アルキルである。

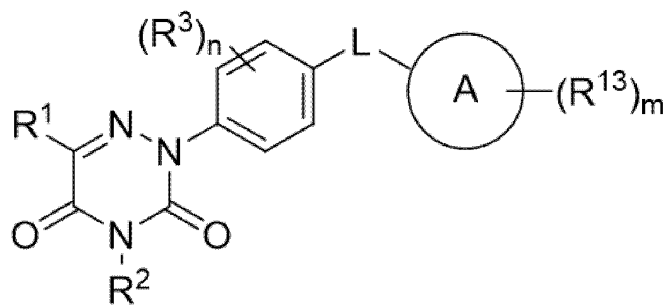
式 (XⅠⅠ) 化合物のいくつかの実施形態では、 R^6 中、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル又は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルのうちの 1 つ、2 つ又は 3 つにより置換される。式 (XⅠⅠ) 化合物のいくつかの実施形態では、 R^6 は、水素又は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。式 (XⅠⅠ) 化合物のいくつかの実施形態では、 R^6 は水素である。

式 (XⅠⅠ) 化合物のいくつかの実施形態では、 R^7 は、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル又は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルである。式 (XⅠⅠ) 化合物のいくつかの実施形態では、 R^7 は水素である。式 (XⅠⅠ) 化合物のいくつかの実施形態では、 R^7 は重水素である。

【0045】

本願は、式 (XⅠⅠⅠ) 化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物又は立体異性体を開示する。

【化 20】



(XII I)

式中、

環 A はアリール又はヘテロアリールであり、

L は結合、-O-、-S-、-NH-又は-N(CH₃)-であり、

R¹ は、水素、重水素、ハロゲン、-CN、-OH、-OR^a、-SH、-SR^a、-S(=O)R^a、-S(=O)₂R^a、-NO₂、-NR^bR^c、-NHS(=O)₂R^a、-S(=O)₂NR^bR^c、-C(=O)R^a、-OC(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-OC(=O)OR^b、-C(=O)NR^bR^c、-OC(=O)NR^bR^c、-NR^bC(=O)NR^bR^c、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆重水素化アルキル、C₁~C₆ハロアルキル、C₁~C₆ヒドロキシアルキル、C₁~C₆アミノアルキル、C₂~C₆アルケニル、C₂~C₆アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールであり、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、-CN、-OH、-OR^a、-NR^bR^c、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^bR^c、C₁~C₆アルキル又はC₁~C₆ハロアルキルのうちの1つ又は複数の基により置換されてもよく、

R² は、水素、ハロゲン、-CN、-OH、-OR^a、-S(=O)R^a、-S(=O)₂R^a、-S(=O)₂NR^bR^c、-C(=O)R^a、-OC(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^bR^c、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆重水素化アルキル、C₁~C₆ハロアルキル、C₁~C₆ヒドロキシアルキル、C₁~C₆アミノアルキル、C₂~C₆アルケニル、C₂~C₆アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールであり、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、-CN、-OH、-OR^a、-NR^bR^c、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^bR^c、C₁~C₆アルキル又はC₁~C₆ハロアルキルのうちの1つ又は複数の基により置換されてもよく、

R³ は、それぞれ独立して、水素、重水素、ハロゲン、-CN、-OH、-OR^a、-SH、-SR^a、-S(=O)R^a、-S(=O)₂R^a、-NO₂、-NR^bR^c、-NHS(=O)₂R^a、-S(=O)₂NR^bR^c、-C(=O)R^a、-OC(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-OC(=O)OR^b、-C(=O)NR^bR^c、-OC(=O)NR^bR^c、-NR^bC(=O)NR^bR^c、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆重水素化アルキル、C₁~C₆ハロアルキル、C₁~C₆ヒドロキシアルキル、C₁~C₆アミノアルキル、C₂~C₆アルケニル、C₂~C₆アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールであり、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロ

10

20

30

40

50

アルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル又は $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ハロアルキルのうちの1つ又は複数の基により置換されてもよく、

R^{13} は、それぞれ独立して、水素、重水素、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NHS}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 重水素化アルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ハロアルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ヒドロキシアルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アミノアルキル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ アルケニル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールであり、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル又は $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ハロアルキルのうちの1つ又は複数の基により置換されてもよく、

n は0～4であり、

m は0～4であり、

R^a は、それぞれ独立して、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 重水素化アルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ハロアルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ヒドロキシアルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アミノアルキル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ アルケニル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールであり、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OMe}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{Me}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OMe}$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル又は $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ハロアルキルうちの1つ又は複数の基により置換され、且つ

R^b 及び R^c は、それぞれ独立して、水素、重水素、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 重水素化アルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ハロアルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ヒドロキシアルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アミノアルキル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ アルケニル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールであり、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OMe}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{Me}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OMe}$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル又は $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ハロアルキルうちの1つ又は複数の基により置換され、

又は、 R^b 及び R^c は、それらが連結する窒素原子とともに、1つ又は複数のオキソ、重水素、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OMe}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{Me}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OMe}$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル又は $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ハロアルキルにより置換されたヘテロシクロアルキルと一緒に形成する。

式(XIII)化合物のいくつかの実施形態では、 L は結合又は $-\text{O}-$ である。式(XIII)化合物のいくつかの実施形態では、 L は結合である。式(XIII)化合物のいくつかの実施形態では、 L は $-\text{O}-$ である。

式(XIII)化合物のいくつかの実施形態では、環Aはヘテロアリールである。式(XIII)化合物のいくつかの実施形態では、環Aはピリジル、ピリミジニル、ピリダジニル、及びピラジニルから選ばれるヘテロアリールである。式(XIII)化合物のいくつかの実施形態では、環Aはピリミジニル及びピリダジニルから選ばれるヘテロアリールである。

式(XIII)化合物のいくつかの実施形態では、環Aは二環式ヘテロアリールである。式(XIII)化合物のいくつかの実施形態では、環Aは、ピラゾロピリダジン、イミダゾピリダジン、トリアゾロピリダジン、テトラゾロピリダジン、オキサジアゾロピリジ

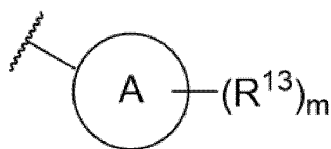
ン、フロピリジン、オキサゾロピリジン、ジヒドロイミダゾピリダジン-3-オン、ジヒドロピロロピリダジン-3-オン、ジヒドロピラゾロピリダジン-5-オン、及びジヒドロトリアゾロピリダジン-6-オンから選ばれる二環式ヘテロアリアルである。式(XIII)化合物のいくつかの実施形態では、環Aは、ピラゾロピリダジン、イミダゾピリダジン、トリアゾロピリダジン、テトラゾロピリダジン、オキサジアゾロピリジン、フロピリジン、及びオキサゾロピリジンから選ばれる二環式ヘテロアリアルである。式(XIII)化合物のいくつかの実施形態では、環Aは、ジヒドロイミダゾピリダジン-3-オン、ジヒドロピロロピリダジン-3-オン、ジヒドロピラゾロピリダジン-5-オン、及びジヒドロトリアゾロピリダジン-6-オンから選ばれる二環式ヘテロアリアルである。

10

【0046】

式(XIII)化合物のいくつかの実施形態では、

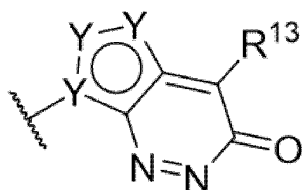
【化21】



20

は

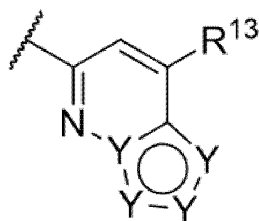
【化22】



30

又は

【化23】



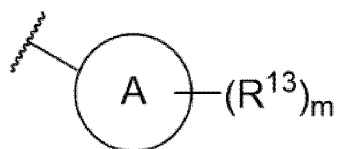
40

であり、ここでYは、C、CR¹³又はNである。

式(XIII)化合物のいくつかの実施形態では、

50

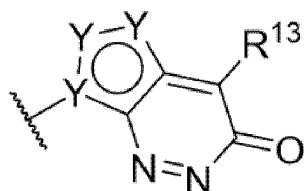
【化 2 4】



は

【化 2 5】

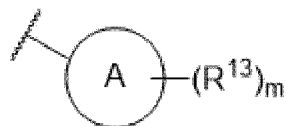
10



であり、ここでYは、C、 CR^{13} 又はNである。式(XIII)化合物のいくつかの実施形態では、

20

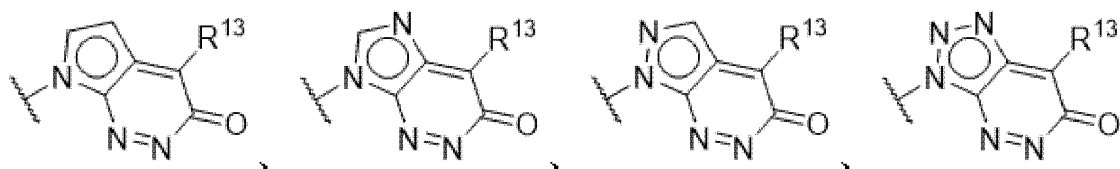
【化 2 6】



は

【化 2 7】

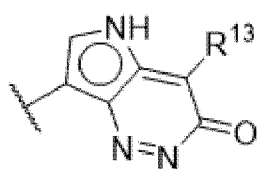
30



40

又は

【化 2 8】

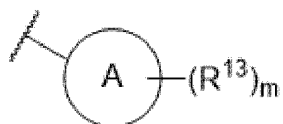


である。

50

【 0 0 4 7 】

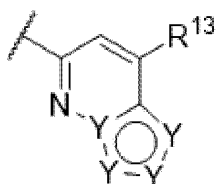
式 (X I I I) 化合物のいくつかの実施形態では、
【化 2 9 】



は

10

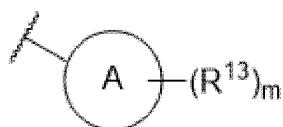
【化 3 0 】



であり、ここで Y は、 CR^{13} 又は N である。式 (X I I I) 化合物のいくつかの実施
形態では、

20

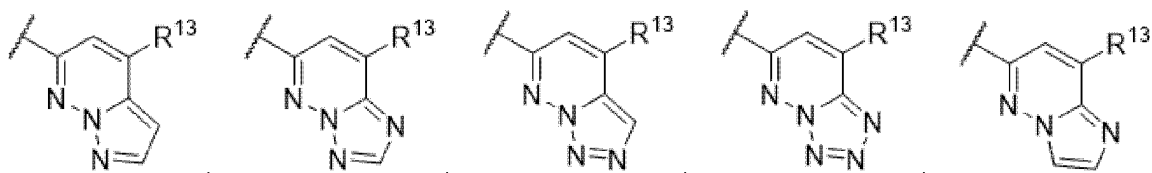
【化 3 1 】



は

30

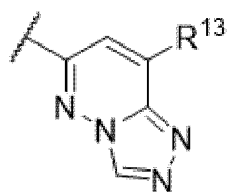
【化 3 2 】



又は

40

【化 3 3 】



である。

50

【0048】

式(XIII)化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 中、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル又は $C_1\sim C_6$ ハロアルキルのうちの1つ、2つ又は3つにより置換される。式(XIII)化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 は水素又は $-CN$ である。式(XIII)化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 は $-CN$ である。式(XIII)化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 は水素又は重水素である。

【0049】

式(XIII)化合物のいくつかの実施形態では、 R^2 中、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル又は $C_1\sim C_6$ ハロアルキルのうちの1つ、2つ又は3つにより置換される。式(XIII)化合物のいくつかの実施形態では、 R^2 は、水素又は $C_1\sim C_6$ アルキルである。式(XIII)化合物のいくつかの実施形態では、 R^2 は水素である。

【0050】

式(XIII)化合物のいくつかの実施形態では、 R^3 中、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル又は $C_1\sim C_6$ ハロアルキルのうちの1つ、2つ又は3つにより置換される。式(XIII)化合物のいくつかの実施形態では、 R^3 は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、 $C_1\sim C_6$ アルキル又は $C_1\sim C_6$ ハロアルキルである。式(XIII)化合物のいくつかの実施形態では、 R^3 はそれぞれ独立してハロゲンである。式(XIII)化合物のいくつかの実施形態では、1つの R^3 は重水素である。

【0051】

式(XIII)化合物のいくつかの実施形態では、 n は1である。式(XIII)化合物のいくつかの実施形態では、 n は2である。式(XIII)化合物のいくつかの実施形態では、 n は3である。式(XIII)化合物のいくつかの実施形態では、 n は4である。式(XIII)化合物のいくつかの実施形態では、 n は1又は2である。式(XIII)化合物のいくつかの実施形態では、 n は1～3である。式(XIII)化合物のいくつかの実施形態では、 n は2又は3である。

【0052】

式(XIII)化合物のいくつかの実施形態では、 m は1である。式(XIII)化合物のいくつかの実施形態では、 m は2である。式(XIII)化合物のいくつかの実施形態では、 m は3である。式(XIII)化合物のいくつかの実施形態では、 m は1又は2である。式(XIII)化合物のいくつかの実施形態では、 m は1～3である。式(XIII)化合物のいくつかの実施形態では、 m は2又は3である。

【0053】

式(XIII)化合物のいくつかの実施形態では、 R^{13} 中、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル又は $C_1\sim C_6$ ハロアルキルのうちの1つ、2つ又は3つにより置換される。式(XIII)化合物のいくつかの実施形態では、 R^{13} は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ 重水素化アルキル又は $C_1\sim C_6$ ハロアルキルである。式(XIII)化合物のいくつかの実施形態では、 R^{13} は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、 $C_1\sim C_6$ アルキル又は $C_1\sim C_6$ 重水素化アルキルである。式(XIII)化合物

10

20

30

40

50

のいくつかの実施形態では、 R^{13} はそれぞれ独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル又は $C_1 \sim C_6$ 重水素化アルキルである。式(XIII)化合物のいくつかの実施形態では、各々の R^{13} は水素である。式(XIII)化合物のいくつかの実施形態では、各々の R^{13} は重水素である。式(XIII)化合物のいくつかの実施形態では、各々の R^{13} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルである。式(XIII)化合物のいくつかの実施形態では、各々の R^{13} はハロゲン。式(XIII)化合物のいくつかの実施形態では、各々の R^{13} は、 $C_1 \sim C_6$ 重水素化アルキルである。

【0054】

式(XIII)化合物のいくつかの実施形態では、 R^{13} は、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アミノアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールであり、ここで、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル又は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルのうちの1つ又は複数の基により置換されてもよい。

10

【0055】

式(XIII)化合物のいくつかの実施形態では、 R^{13} は、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、シクロアルキル又はヘテロシクロアルキルであり、ここで、アルキル、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル又は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルのうちの1つ又は複数の基により置換されてもよい。

20

式(XIII)化合物のいくつかの実施形態では、 R^{13} は、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル又は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルであり、ここで、アルキルは、それぞれ独立して、オキソ、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル又は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルのうちの1つ又は複数の基により置換されてもよい。

30

【0056】

本願で記載の化合物のいくつかの実施形態では、 R^a は、それぞれ独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、シクロアルキル又はヘテロシクロアルキルであり、ここで、前記アルキル、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルは、独立して、1つ又は複数のハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 又は $C_1 \sim C_6$ アルキルにより置換される。本願で記載の化合物のいくつかの実施形態では、 R^a は、それぞれ独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、シクロアルキル又はヘテロシクロアルキルであり、ここで、前記アルキル、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルは、独立して、1つ又は複数のハロゲン又は $C_1 \sim C_6$ アルキルにより置換される。本願で記載の化合物のいくつかの実施形態では、 R^a は、それぞれ独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル又はシクロアルキルである。本願で記載の化合物のいくつかの実施形態では、 R^a は、それぞれ独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

40

【0057】

本願で記載の化合物のいくつかの実施形態では、 R^b 及び R^c は、それぞれ独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、シクロアルキル又はヘテロシクロアルキルであり、ここで、前記アルキル、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルは、独立して、1つ又は複数のハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、又は $C_1 \sim C_6$ アルキルにより置換される。本願で記載の化合物のいくつかの実施形態では、 R^b 及び R^c は、それぞれ独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ ア

50

ルキル、シクロアルキル又はヘテロシクロアルキルであり、ここで、前記アルキル、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルは、独立して、1つ又は複数のハロゲン又はC₁～C₆アルキルにより置換される。本願で記載の化合物のいくつかの実施形態では、R^b及びR^cはそれぞれ独立して、水素、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル又はシクロアルキルである。本願で記載の化合物のいくつかの実施形態では、R^b及びR^cは、それぞれ独立して、水素、C₁～C₆アルキル又はシクロアルキルである。本願で記載の化合物のいくつかの実施形態では、R^b及びR^cは、それぞれ独立して、水素又はC₁～C₆アルキルである。

本願で記載の化合物のいくつかの実施形態では、R^b及びR^cは、それらが連結する窒素原子とともに、1つ又は複数のハロゲン、-OH、-NH₂又はC₁～C₆アルキルにより置換されたヘテロシクロアルキルと一緒に形成する。本願で記載の化合物のいくつかの実施形態では、R^b及びR^cは、それらが連結する窒素原子とともに、1つ又は複数のハロゲン又はC₁～C₆アルキルにより置換されたヘテロシクロアルキルと一緒に形成する。

【0058】

いくつかの実施形態では、前記化合物は、表1に記載の化合物から選ばれる。

【0059】

【表1】

表1

実施例	構造	名称
1		2-((3,5-ジクロロ-4-((3-イソプロピル-2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)メチル)フェニル)-3,5-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,4-トリアジン-6-カルボニトリル
2		2-((3,5-ジクロロ-4-((1-オキソ-2,5,6,7-テトラヒドロ-1H-シクロペンテン-2-イル)ピリダジン-4-イル)オキシ)フェニル)-3,5-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,4-トリアジン-6-カルボニトリル
3		2-((3,5-ジクロロ-4-((4-((3,3-ジフルオロシクロプロピル)オキシ)ピリダジン-3-イル)オキシ)フェニル)-3,5-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,4-トリアジン-6-カルボニトリル

【0060】

10

20

30

40

50

【表 2】

4		2 - (3,5-ジクロロ-4- (5-(3,3-ジフルオロシ クロブチル)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-3- イル) オキシ) フェニル) -3, 5-ジオキソ-2,3,4,5-テ トラヒドロ-1,2,4-トリア ジン-6-カルボニトリル
5		2 - (3,5-ジクロロ-4- (5-イソプロピル-4-メチ ル-6-オキソ-1,6-ジヒド ロピリダジン-3-イル) オキ シ) フェニル) -3,5-ジオキ ソ-2,3,4,5-テトラヒドロ -1,2,4-トリアジン-6- カルボニトリル
6		2 - (3,5-ジクロロ-4- (4-イソプロピル-5-メチ ル-6-オキソ-1,6-ジヒド ロピリダジン-3-イル) オキ シ) フェニル) -3,5-ジオキ ソ-2,3,4,5-テトラヒドロ -1,2,4-トリアジン-6- カルボニトリル
7		2 - (3,5-ジクロロ-4- (6-オキソ-5-(プロパ 2-イル-1,1,1,3,3,3- d6)-1,6-ジヒドロピリダ ジン-3-イル) オキシ) フェニ ル) -3,5-ジオキソ-2,3, 4,5-テトラヒドロ-1,2,4 -トリアジン-6-カルボニト リル
9		2 - (3,5-ジクロロ-4- (5-イソプロピル-6-オキ ソ-1,6-ジヒドロピリダジ ン-3-イル) オキシ) -2-メチ ルフェニル) -3,5-ジオキシ -2,3,4,5-テトラヒドロ- 1,2,4-トリアジン-6-カル ボニトリル

10

20

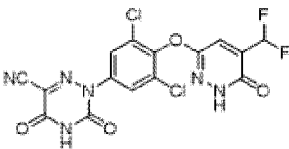
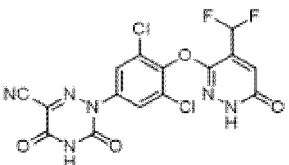
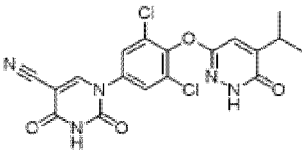
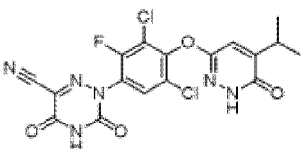
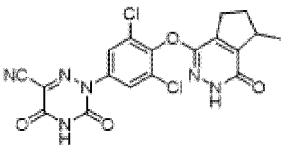
30

40

【0061】

50

【表 3】

1 0		2 - (3,5-ジクロロ-4- ((5-(ジフルオロメチル)- 6-オキソ-1,6-ジヒドロピ リダジン-3-イル) オキシ) フ ェニル) -3,5-ジオキソ-2, 3,4,5-テトラヒドロ-1, 2,4-トリアジン-6-カルボ ニトリル
1 1		2 - (3,5-ジクロロ-4- ((4-(ジフルオロメチル)- 6-オキソ-1,6-ジヒドロピ リダジン-3-イル) オキシ) フ ェニル) -3,5-ジオキソ-2, 3,4,5-テトラヒドロ-1, 2,4-トリアジン-6-カルボ ニトリル
1 2		1 - (3,5-ジクロロ-4- ((5-イソプロピル-6-オキ ソ-1,6-ジヒドロピリダジ ン-3-イル) オキシ) フェニ ル) -2,4-ジオキソ-1,2,3, 4-テトラヒドロピリミジン -5-カルボニトリル
1 3		2 - (3,5-ジクロロ-2-フル オロ-4-((5-イソプロピ ル-6-オキソ-1,6-ジヒド ロピリダジン-3-イル) オキ シ) フェニル) -3,5-ジオキ ソ-2,3,4,5-テトラヒドロ -1,2,4-トリアジン-6- カルボニトリル
1 5		2 - (3,5-ジクロロ-4- ((7-メチル-1-オキソ- 2,5,6,7-テトラヒドロ-1 H-シクロペンテノ[d]ピリ ダジン-4-イル) オキシ) フ ェニル) -3,5-ジオキソ-2,3, 4,5-テトラヒドロ-1,2,4 -トリアジン-6-カルボニ トリル

10

20

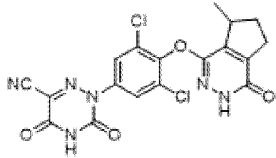
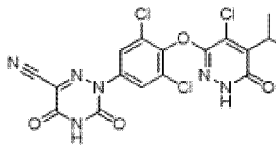
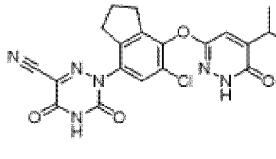
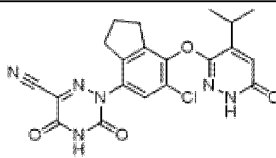
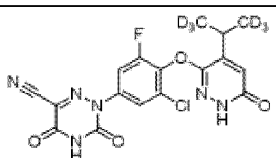
30

【0062】

40

50

【表 4】

1 6		2-((3,5-ジクロロ-4-((5-メチル-1-オキソ-2,5,6,7-テトラヒドロ-1H-シクロペンテン[d]ピリダジン-4-イル)オキシ)フェニル)-3,5-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,4-トリアジン-6-カルボニトリル
1 7		2-((3,5-ジクロロ-4-((4-クロロ-5-イソプロピル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-イル)オキシ)フェニル)-3,5-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,4-トリアジン-6-カルボニトリル
1 9		2-(6-クロロ-7-((5-イソプロピル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-イル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-3,5-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,4-トリアジン-6-カルボニトリル
2 0		2-(6-クロロ-7-((4-イソプロピル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-イル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-3,5-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,4-トリアジン-6-カルボニトリル
2 2		2-(3-クロロ-5-フルオロ-4-((6-オキソ-4-(プロプ-2-イル-1,1,1,3,3,3-d6)-1,6-ジヒドロピリダジン-3-イル)オキシ)フェニル)-3,5-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,4-トリアジン-6-カルボニトリル

10

20

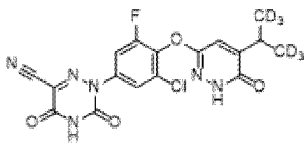
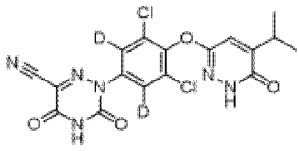
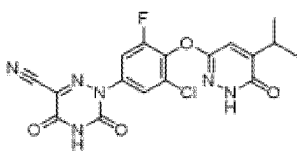
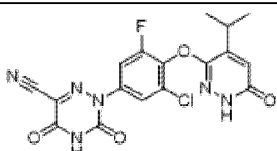
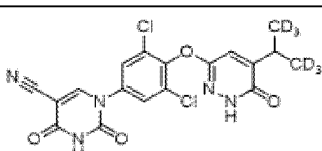
30

40

【0063】

50

【表 5】

2 3		2- (3-クロロ-5-フルオロ-4- ((6-オキソ-5- (プロップ-2-イル-1,1,1,3,3,3-d6) -1,6-ジヒドロピリダジン-3-イル) オキシ) フェニル) -3,5-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,4-トリアジン-6-カルボニトリル
2 4		2- (3,5-ジクロロ-4- ((5-イソプロピル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-イル) オキシ) フェニル-2,6-d2) -3,5-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,4-トリアジン-6-カルボニトリル
2 5		2- (3-クロロ-5-フルオロ-4- ((5-イソプロピル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-イル) オキシ) フェニル) -3,5-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,4-トリアジン-6-カルボニトリル
2 6		2- (3-クロロ-5-フルオロ-4- ((4-イソプロピル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-イル) オキシ) フェニル) -3,5-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,4-トリアジン-6-カルボニトリル
2 7		1- (3,5-ジクロロ-4- ((6-オキソ-5- (プロップ-2-イル-1,1,1,3,3,3-d6) -1,6-ジヒドロピリダジン-3-イル) オキシ) フェニル) -2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボニトリル

10

20

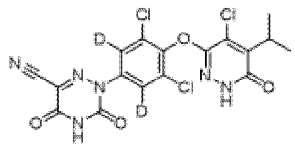
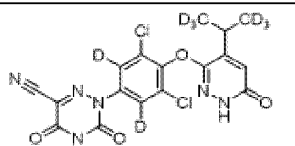
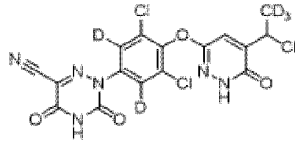
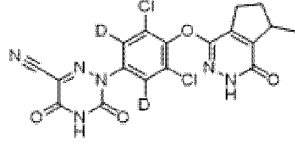
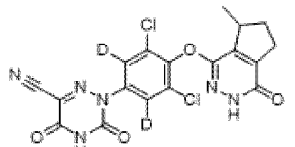
30

40

【 0 0 6 4 】

50

【表 6】

28		2-((3,5-ジクロロ-4-((4-クロロ-5-イソプロピル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-イル)オキシ)フェニル-2,6-d2)-3,5-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,4-トリアジン-6-カルボニトリル
29		2-((3,5-ジクロロ-4-((6-オキソ-4-(プロプ-2-イル-1,1,1,3,3,3-d6)-1,6-ジヒドロピリダジン-3-イル)オキシ)フェニル-2,6-d2)-3,5-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,4-トリアジン-6-カルボニトリル
30		2-((3,5-ジクロロ-4-((6-オキソ-5-(プロプ-2-イル-1,1,1,3,3,3-d6)-1,6-ジヒドロピリダジン-3-イル)オキシ)フェニル-2,6-d2)-3,5-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,4-トリアジン-6-カルボニトリル
31		2-((3,5-ジクロロ-4-((7-メチル-1-オキソ-2,5,6,7-テトラヒドロ-1H-シクロペンテノ[d]ピリダジン-4-イル)オキシ)フェニル-2,6-d2)-3,5-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,4-トリアジン-6-カルボニトリル
32		2-((3,5-ジクロロ-4-((5-メチル-1-オキソ-2,5,6,7-テトラヒドロ-1H-シクロペンテノ[d]ピリダジン-4-イル)オキシ)フェニル-2,6-d2)-3,5-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,4-トリアジン-6-カルボニトリル

10

20

30

40

【0065】

50

【表 7】

3 4		2- (3,5-ジクロロ-4- ((5-イソプロピル-4-メチ ル-6-オキソ-1,6-ジヒド ロピリダジン-3-イル) オキシ) フェニル-2,6-d2)- 3,5-ジオキソ-2,3,4,5- テトラヒドロ-1,2,4-ト リアジン-6-カルボニトリル
3 5		2- (3,5-ジクロロ-4- ((1-オキソ-2,5,6,7- テトラヒドロ-1H-シクロペ ンテノ[d]ピリダジン-4-イル) オキシ) フェニル-2,6- d2)-3,5-ジオキソ-2, 3,4,5-テトラヒドロ-1, 2,4-トリアジン-6-カルボ ニトリル
3 8		(S)-2- (3,5-ジクロロ -4- ((7-メチル-1-オキ ソ-2,5,6,7-テトラヒドロ -1H-シクロペンテノ[d]ピ リダジン-4-イル) オキシ) フ ェニル)-3,5-ジオキソ-2, 3,4,5-テトラヒドロ-1, 2,4-トリアジン-6-カルボ ニトリル
4 1		(R)-2- (3,5-ジクロロ -4- ((7-メチル-1-オキ ソ-2,5,6,7-テトラヒドロ -1H-シクロペンテノ[d]ピ リダジン-4-イル) オキシ) フ ェニル)-3,5-ジオキソ-2, 3,4,5-テトラヒドロ-1, 2,4-トリアジン-6-カルボ ニトリル
4 2		2- (3,5-ジクロロ-4- ((8-イソプロピルテトラゾ [1,5-b]ピリダジン-6- イル) オキシ) フェニル)-3, 5-ジオキソ-2,3,4,5-テ トラヒドロ-1,2,4-トリア ジン-6-カルボニトリル

10

20

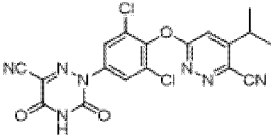
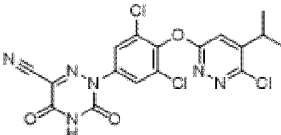
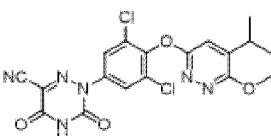
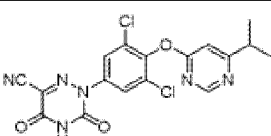
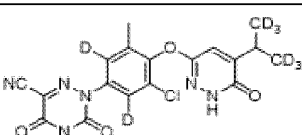
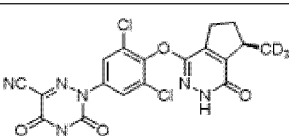
30

40

【 0 0 6 6 】

50

【表 8】

4 3		2-((3,5-ジクロロ-4-((6-シアノ-5-イソプロピルピリダジン-3-イル)オキシ)フェニル)-3,5-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,4-トリアジン-6-カルボニトリル
4 4		2-((3,5-ジクロロ-4-((6-クロロ-5-イソプロピルピリダジン-3-イル)オキシ)フェニル)-3,5-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,4-トリアジン-6-カルボニトリル
4 7		2-((3,5-ジクロロ-4-((5-イソプロピル-6-甲オキシピリダジン-3-イル)オキシ)フェニル)-3,5-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,4-トリアジン-6-カルボニトリル
4 8		2-((3,5-ジクロロ-4-((6-イソプロピルピリミジン-4-イル)オキシ)フェニル)-3,5-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,4-トリアジン-6-カルボニトリル
5 0		2-((3-クロロ-5-メチル-4-((6-オキソ-5-(プロプ-2-イル-1,1,1,3,3,3- d_6)-1,6-ジヒドロピリダジン-3-イル)オキシ)フェニル)-2,6- d_2)-3,5-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,4-トリアジン-6-カルボニトリル
5 1		(R)-2-((3,5-ジクロロ-4-((7-(メチル- d_3)-1-オキソ-2,5,6,7-テトラヒドロ-1H-シクロペンテノ[d]ピリダジン-4-イル)オキシ)フェニル)-3,5-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒ

10

20

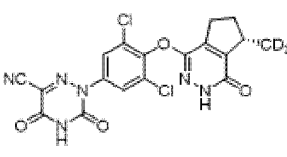
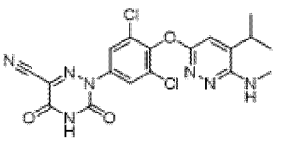
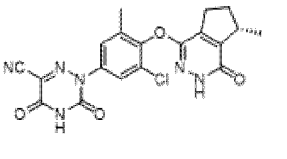
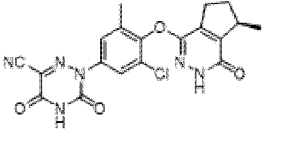
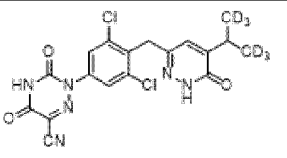
30

40

【0067】

50

【表 9】

5 2		(S)-2-(3,5-ジクロロ-4-(7-(メチル-d3)-1-オキソ-2,5,6,7-テトラヒドロ-1H-シクロペンテノ[d]ピリダジン-4-イル)オキシ)フェニル)-3,5-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,4-トリアジン-6-カルボニトリル
5 3		2-(3,5-ジクロロ-4-(5-イソプロピル-6-(メチルアミノ)ピリダジン-3-イル)オキシ)フェニル)-3,5-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,4-トリアジン-6-カルボニトリル
5 6		(S)-2-(3-クロロ-5-メチル-4-(7-メチル-1-オキソ-2,5,6,7-テトラヒドロ-1H-シクロペンテノ[d]ピリダジン-4-イル)オキシ)フェニル)-3,5-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,4-トリアジン-6-カルボニトリル
5 7		(R)-2-(3-クロロ-5-メチル-4-(7-メチル-1-オキソ-2,5,6,7-テトラヒドロ-1H-シクロペンテノ[d]ピリダジン-4-イル)オキシ)フェニル)-3,5-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,4-トリアジン-6-カルボニトリル
5 8		2-(3,5-ジクロロ-4-(6-オキソ-5-(プロプ-2-イル-1,1,1,3,3,3-d6)-1,6-ジヒドロピリダジン-3-イル)メチル)フェニル)-3,5-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,4-トリアジン-6-カルボニトリル

10

20

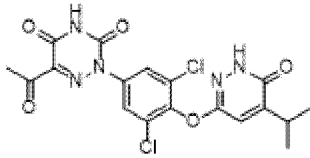
30

40

【0068】

50

【表 1 0】

5 9		6-アセチル-2-(3,5-ジ クロロ-4-((5-イソプロピ ル-6-オキソ-1,6-ジヒド ロピリダジン-3-イル) オキ シ) フェニル)-1,2,4-トリ アジン-3,5(2H,4H)-ジ オン
-----	---	---

10

【 0 0 6 9】

式 (I) - (X I I I) 化合物のいくつかの実施形態では、前記化合物は、

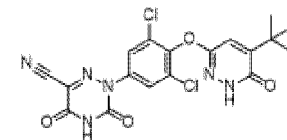
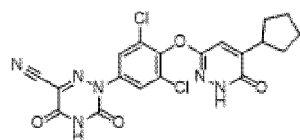
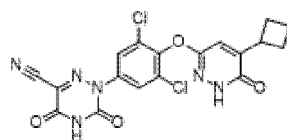
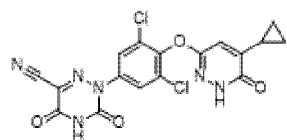
20

30

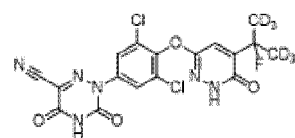
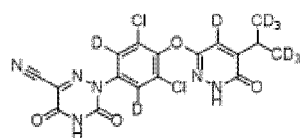
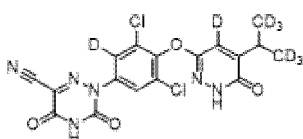
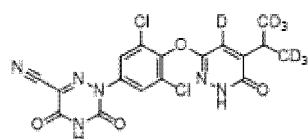
40

50

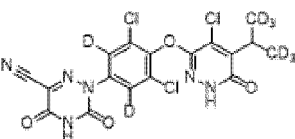
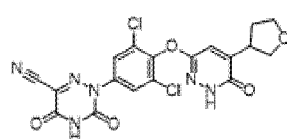
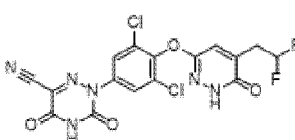
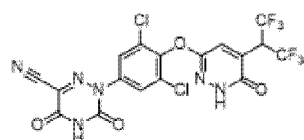
【化 3 4】



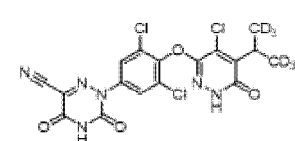
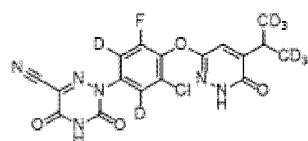
10



20



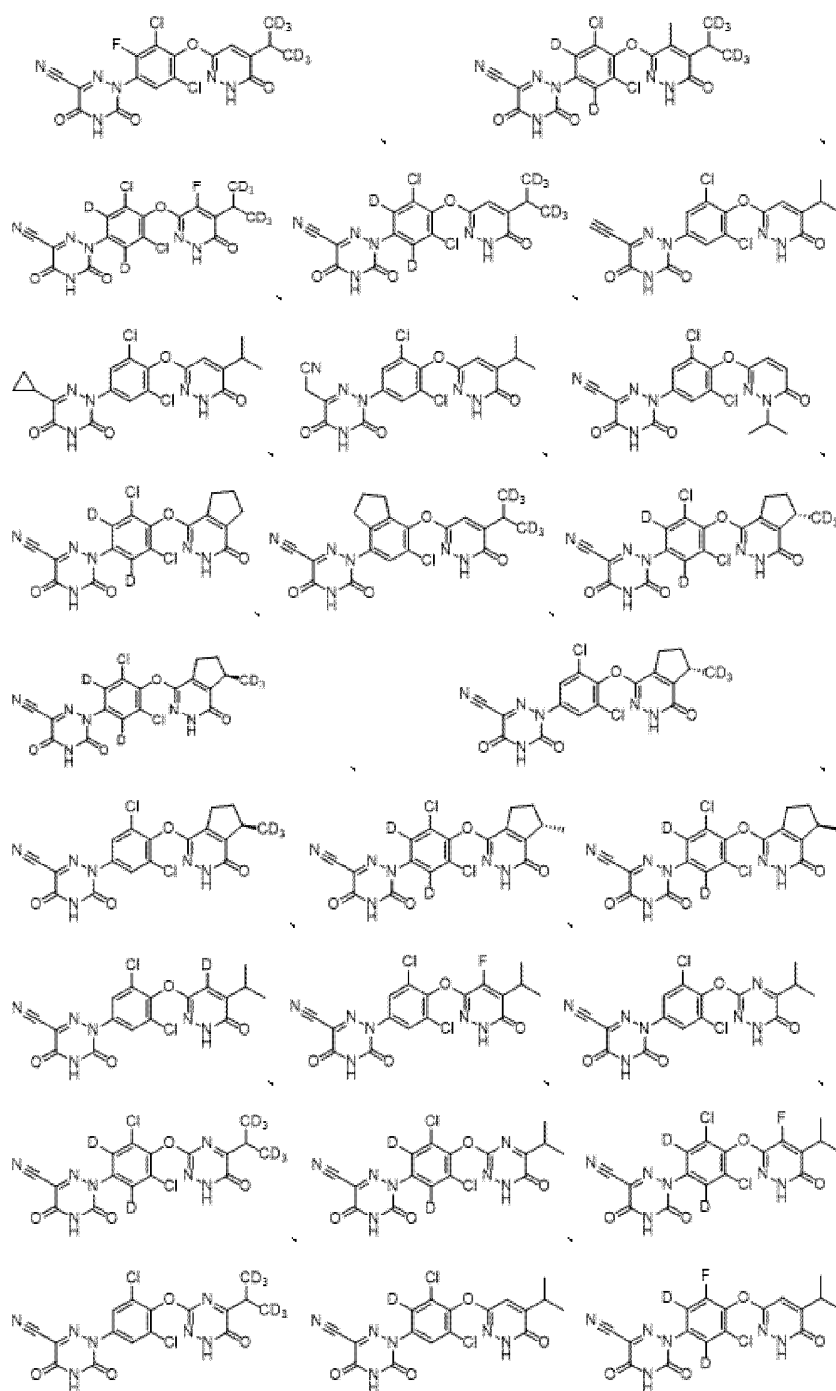
30



40

50

【化 3 5】



10

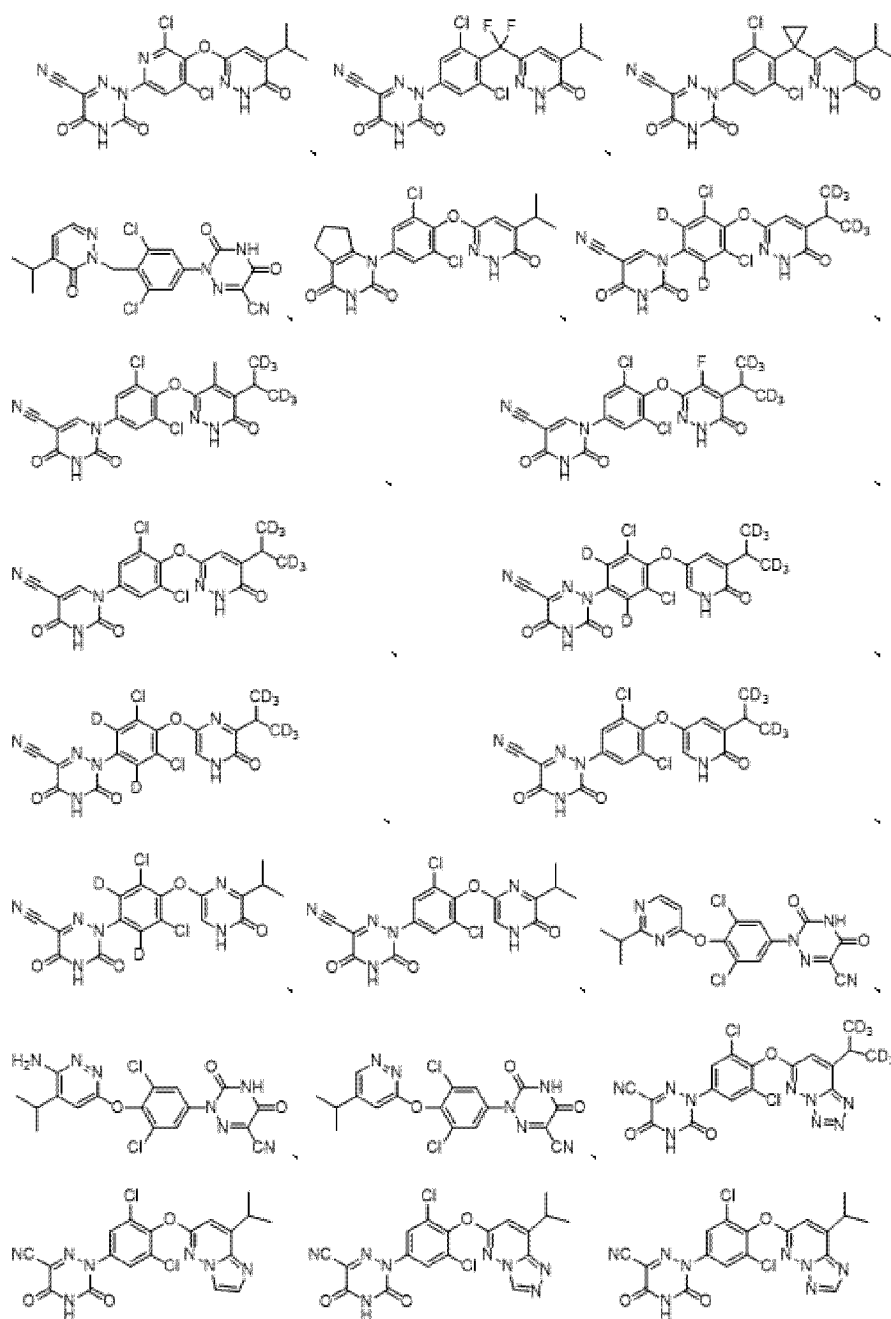
20

30

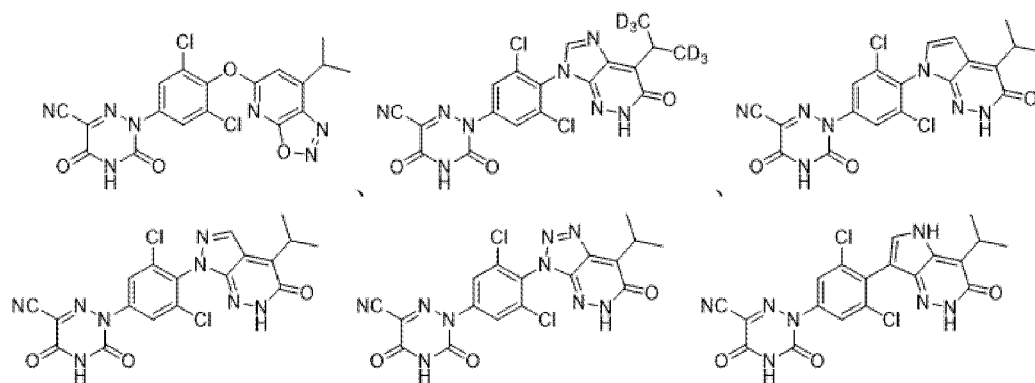
40

50

【化 3 6】



【化 3 7】



10

又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物又は立体異性体である。

【0070】

願において開示された化合物の他の形態

20

異性体／立体異性体

いくつかの実施形態では、本願に記載の化合物は幾何異性体の形態として存在する。いくつかの実施形態では、本願に記載の化合物は、1つ又は複数の二重結合を有する。本願に示される化合物は、すべてのシス、トランス、センス、アンチセンス、異側（E）及び同側（Z）異性体、ならびにそれらの対応する混合物を含む。場合によっては、本願に記載の化合物は1つ又は複数のキラル中心を有し、各中心はR配置又はS配置で存在する。本願に記載の化合物は、すべてのジアステレオマーの形態、エナンチオマーの形態、及びエピマーの形態、ならびにそれらの対応する混合物を含む。本願に記載の化合物及び方法のさらなる実施形態では、単一の調製ステップ、組み合わせ、又は相互変換によって製造されるエナンチオマー及び／又はジアステレオマーの混合物は、本願に記載の用途に使用され得る。いくつかの実施形態では、本願に記載の化合物は、前記化合物のラセミ混合物を光学活性分割剤と反応させて一対のジアステレオマー化合物を形成し、前記ジアステレオマーを分離し、光学的に純粋なエナンチオマーを回収することによって、個々の立体異性体に調製される。いくつかの実施形態では、解離性複合体が好ましい。いくつかの実施形態では、ジアステレオマーは異なる物理的特性（たとえば、融点、沸点、溶解性、反応性など）を有し、これらの相違を利用して分離される。いくつかの実施形態では、ジアステレオマーはキラルクロマトグラフィー、又は好ましくは溶解度の違いに基づく分離／分割技術により分離される。いくつかの実施形態では、光学的に純粋なエナンチオマー及び分割剤がその後回収される。

30

【0071】

40

標識化合物

いくつかの実施形態では、本願に記載の化合物は、その同位体標識の形態で存在する。いくつかの実施形態では、本願に開示された方法は、そのような同位体標識化合物を投与することによって疾患を治療する方法を含む。いくつかの実施形態では、本願に開示された方法は、このような同位体標識化合物を医薬組成物として投与することによって疾患を治療する方法を含む。したがって、いくつかの実施形態では、本願に開示された化合物は同位体標識化合物を含み、前記同位体標識化合物は、本願に挙げられたものと同じであるが、実際には、1つ又は複数の原子が、自然界で発見された原子とは異なる質量又は質量数の原子で置換されている。本願に記載の化合物又はその溶媒和物若しくは立体異性体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

50

素及び塩素の同位体が挙げられ、たとえば、それぞれ、 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、及び ^{36}Cl である。上記同位体及び／又は他の原子の他の同位体を含む、本願に記載の化合物、その代謝物、薬学的に許容される塩、エステル、プロドラッグ、溶媒和物、水和物又は誘導体は、本発明の範囲内にある。ある同位体標識化合物（たとえば放射性同位体を組み込んだ（たとえば ^3H 、及び ^{14}C ）の化合物）は、医薬品及び／又は基質組織分布アッセイに用いられ得る。トリチウム化された（すなわち ^3H ）と炭素-14（すなわち ^{14}C ）同位体は、調製が容易であり、検出可能であることから特に好ましい。さらに、たとえば重水素（すなわち ^2H ）の重同位体による置換は、代謝安定性（たとえば、*in vivo*半減期が増加するか、又は要求される用量が減少する）のため一定の治療上の利点をもたらす。いくつかの実施形態では、同位体標識化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物又は立体異性体は、任意の適切な方法によって調製される。

【0072】

いくつかの実施形態では、本願に記載の化合物は、他の手段（発色団又は蛍光部分、生物発光標識又は化学発光標識の使用を含むが、これらに制限されない）によって標識される。

【0073】

薬学的に許容される塩

いくつかの実施形態では、本願に記載の化合物は、その薬学的に許容される塩の形態で存在する。いくつかの実施形態では、本願に開示された方法は、そのような薬学的に許容される塩を投与することによって疾患を治療する方法を含む。いくつかの実施形態では、本願に開示された方法は、そのような薬学的に許容される塩を医薬組成物として投与することによって疾患を治療する方法を含む。

【0074】

いくつかの実施形態では、本願に記載の化合物は、酸性基又はアルカリ性基を有し、したがって、多数の無機アルカリ又は有機アルカリ、ならびに無機及び有機酸のいずれかと反応して薬学的に許容される塩を形成する。いくつかの実施形態では、これらの塩は、本願に開示された化合物の最終的な分離及び精製の過程でインサイチュで調製されるか、又はその遊離形態の精製された化合物を適切な酸又はアルカリと個別に反応させ、それにより生成された塩を分離することによって調製される。

【0075】

薬学的に許容される塩の例としては、本願に記載の化合物と鉱物、有機酸又は無機アルカリとを反応させて調製されるものが挙げられ、そのような塩としては、酢酸塩、アクリル酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、硫酸水素塩、亜硫酸水素塩、臭化物、酪酸塩、ブチン-1, 4-二酸塩、カンフル酸塩、カンフルスルホン酸塩、カプロン酸塩、カプリル酸塩、クロロ安息香酸塩、塩化物、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、デカン酸塩、ジグルコン酸塩、リン酸二水素塩、ジニトロ安息香酸塩、ラウリル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプタン酸塩、グリセロリン酸塩、グリコール酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、カプロン酸塩、ヘキシン-1, 6-二酸塩、ヒドロキシ安息香酸塩、 γ -ヒドロキシ酪酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、ヨウ化物、イソ酪酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、マンデル酸、メタリン酸塩、メトキシ安息香酸塩、メチル安息香酸塩、リン酸一水素塩、1-ナフタレンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、パルミチン酸塩、ペクチン酸塩（pectinate）、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバリン酸塩、プロピオン酸塩、ピロ硫酸塩、ピロリン酸塩、プロピオール酸、フタル酸塩、フェニル酢酸塩、フェニル酪酸塩、プロパンスルホン酸塩、サリチル酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、亜硫酸塩、コハク酸塩、スベリン酸塩、セバシン酸塩、スルホン酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、シレートウンデカン酸塩（tosylate undecanate）、及びキシレンスルホン酸塩が含まれる。

【0076】

さらに、本願に記載の化合物は、薬学的に許容される塩として調製することができ、化合物の遊離アルカリの形態を、薬学的に許容される無機酸又は有機酸と反応させることによって形成され得、前記薬学的に許容される無機酸又は有機酸は、たとえば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、メタリン酸などの無機酸；たとえば、酢酸、プロピオン酸、カブロン酸、シクロペンタンプロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、乳酸、マロン酸、コハク酸、リンゴ酸、マレイン酸、フマル酸、p-トールエンスルホン酸、酒石酸、トリフルオロ酢酸、クエン酸、安息香酸、3-(4-ヒドロキシベンゾイル)安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、アリールスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、1,2-エタンジスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸、4-メチルビスクロー[2.2.2]オクト-2-エン-1-ギ酸、グルコースヘプタン酸、4,4'-メチレンビス-(3-ヒドロキシ-2-エン-1-ギ酸)、3-フェニルプロピオン酸、トリメチル酢酸、tert-ブチル酢酸、ラウリル硫酸、グルコン酸、グルタミン酸、ヒドロキシナフトエ酸、サリチル酸、ステアリン酸、及びムコン酸を含むが、これらに制限されない。

10

【0077】

いくつかの実施形態では、本願に記載の遊離酸基を含む化合物は、薬学的に許容される金属カチオンの適切なアルカリ（たとえば、水酸化物、炭酸塩、重炭酸塩、硫酸塩）、アンモニア、又は薬学的に許容される有機第1級、第2級、第3級又は第4級アミンと反応する。代表的な塩には、リチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、及びマグネシウムなどのアルカリ金属又はアルカリ土類金属塩、及びアルミニウム塩などが含まれる。アルカリの説明例には、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化コリン、炭酸ナトリウム、 $N^+(C)_{1-4}$ アルキル₄などが含まれる。

20

【0078】

アルカリ付加塩の形成に用いられ得る代表的な有機アミンとしては、エチルアミン、ジエチルアミン、エチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、ピペラジンなどが含まれる。なお、本願に記載の化合物は、それらに含まれる任意のアルカリ性窒素含有基の4級化をさらに含む。いくつかの実施形態では、水溶性又は油溶性又は分散性生成物は、このような4級化によって得られる。

【0079】

溶媒和物

いくつかの実施形態では、本願に記載の化合物は溶媒和物の形態で存在する。本発明は、このような溶媒和物を投与することによって疾患を治療する方法を提供する。本発明はさらに、このような溶媒和物を医薬組成物として投与することによって疾患を治療する方法を提供する。

30

【0080】

溶媒和物は、化学量論量又は非化学量論量の溶媒を含み、いくつかの実施形態では、薬学的に許容される溶媒（たとえば、水、エタノールなど）の結晶化プロセス中に形成される。溶媒が水の場合、水和物が形成され、溶媒がアルコールの場合、アルコール化物が形成される。本願に記載の化合物の溶媒和物は、本願に記載の方法の過程で容易に調製又は形成することができる。また、本願で提供される化合物は、非溶媒和及び溶媒和の形態で存在してもよい。一般に、本願に記載の化合物及び方法の目的から、溶媒和形態は非溶媒和形態と同等であると考えられる。

40

【0081】

互変異性体

場合によっては、化合物は互変異性体の形態で存在する。本願に記載の化合物は、本願に記載の式中のすべての可能な互変異性体を含む。互変異性体は、単結合及び隣接する二重結合の変換を伴う水素原子の移動により相互変換可能な化合物である。互変異性体が存在する可能性のある結合配列では、互変異性体の化学平衡が存在する。本願に開示された化合物の全ての互変異性形が考慮される。互変異性体の正確な比率は、温度、溶媒、pH

50

を含むいくつかの要因に依存する。

【0082】

化合物の調製

当業者に公知の有機合成技術に基づいて、本願に記載の反応物の化合物は、商業的に購入可能な化学物質及び／又は化学文献に記載された化合物から調製され得る。「商業的に購入可能な化学物質」は、標準的な商業的供給源から得られたものであり、標準的な商業的供給源には、Acros Organics (ピッツバーグ、ペンシルバニア州)、Aldrich Chemical (ミルウォーキー、ウィスコンシン州、Sigma ChemicalとFlukaを含む)、Apin Chemicals Ltd. (ミルトンパーク、英国)、Avocado Research (ランカシャー、英国)、BDH Inc. (トロント、カナダ)、Bionet (コーンウォール、英国)、Chemservice Inc. (ペンシルバニア州ウィッチェスト)、Crescent Chemical Co. (ホーボーグ (Happauge)、ニューヨーク州)、Eastman Organic Chemicals, Eastman Kodak Company (ロチェスター、ニューヨーク州)、Fisher Scientific Co. (ピッツバーグ、ペンシルバニア州)、Fisons Chemicals (レスターシャー、英国)、Frontier Scientific (ローガン、ユタ州)、ICN Biomedicals, Inc. (コスタメサ、カリフォルニア州)、Key Organics (コーンウォール、英国)、Lancaster Synthesis (ウィンダム、ニューハンプシャー州)、Maybridge Chemical Co. Ltd. (コーンウォール、英国)、Parish Chemical Co. (オーレム、ユタ州)、Pfaltz & Bauer, Inc. (ウォーターベリー、コネチカット州)、Polyorganix (ヒューストン、テキサス州)、Pierce Chemical Co. (ロックフォード、イリノイ州)、Riedel de Haen AG (ハノーバー、ドイツ)、Spectrum Quality Product, Inc. (ニューブランズウィック、ニュージャージー州)、TCI America (ポートランド、オレゴン州)、Trans World Chemicals, Inc. (ロックビル、メリーランド州)、及びWako Chemicals USA, Inc. (リッチモンド、バージニア州)が含まれる。

【0083】

本願に記載の化合物を調製するために使用され得る反応物の合成について詳細に記載しているか、又は調製を説明する文章の参照を提供する適切な参照文献や専門書には、たとえば、「Synthetic Organic Chemistry」, John Wiley & Sons, Inc., New York; S. R. Sandlerら、「Organic Functional Group Preparations」, 第2版, Academic Press, New York, 1983; H. O. House、「Modern Synthetic Reactions」, 第2版, W. A. Benjamin, Inc. Menlo Park, Calif. 1972、T. L. Gilchrist、「Heterocyclic Chemistry」, 第2版, John Wiley & Sons, New York, 1992; J. March、「Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure」, 第4版, Wiley-Interscience, New York, 1992が含まれる。本願に記載の化合物を調製するために使用され得る反応物の合成について詳細に記載しているか、又は調製を説明する文章の参照を提供する適切な参照文献や専門書には、たとえば、Fuhrhop, J. 及びPenzlin G. 「Organic Synthesis: Concepts, Methods, Starting Materials」, 第2回修正及び増補版 (1994) John Wiley & Sons ISBN: 3-527-29074-5、Hoffman, R. V. 「Organic Chemistry, An Intermediate Text」 (1996) Oxford University Press, ISBN 0-19-509618-5、La

rock, R. C. 「Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations」第2版(1999) Wiley-VCH, ISBN: 0-471-19031-4、March, J. 「Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure」第4版(1992) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-60180-2、Otera, J. (編者) 「Modern Carbonyl Chemistry」(2000) Wiley-VCH, ISBN: 3-527-29871-1、Patai, S. 「Patai's 1992 Guide to the Chemistry of Functional Groups」(1992) Interscience ISBN: 0-471-93022-9、Solomons, T. W. G. 「Organic Chemistry」第7版(2000) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-19095-0、Stowell, J. C. 「Intermediate Organic Chemistry」第2版(1993) Wiley-Interscience, ISBN: 0-471-57456-2、「Industrial Organic Chemicals: Starting Materials and Intermediates: An Ullman's Encyclopedia」(1999) John Wiley & Sons, ISBN: 3-527-29645-X, 8巻、「Organic Reactions」(1942-2000) John Wiley & Sons, 55巻以上、及び「Chemistry of Functional Groups」John Wiley & Sons、73巻が含まれる。

10

20

【0084】

特定及び類似の反応物は、必要に応じて、American Chemical SocietyのChemical Abstract Serviceによって作製された公知の化学物質のインデックスによって特定され、前記インデックスは、ほとんどの公共図書館及び大学図書館において、またオンラインで入手可能である。既知であるが、カタログでは商業的に入手できない化学物質は、必要に応じてカスタム化学合成ハウスによって調製され、前記ハウスのうち、多くの標準化学供給ハウス（たとえば、上記のもの）がカスタム合成サービスを提供する。本願に記載の化合物の薬学的に許容される塩の製造及び選択のための参考文献は、P. H. Stahl & C. G. Wermuth 「Handbook of Pharmaceutical Salts」, Verlag Helvetica Chimica Acta, チューリッヒ, 2002である。

30

【0085】

医薬組成物

いくつかの実施形態では、本願に記載の化合物は純粋な化学物質の形態で与えられる。いくつかの実施形態では、本願に記載の化合物は、選択された投与経路及び標準薬学的実践（たとえば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro, 第21版 Mack Pub. Co., イーストン, ペンシルバニア州(2005))に記載されている）に基づいて選択された、薬学的に適切な又は許容される担体（本願では、薬学的に適切な（又は許容される）賦形剤、生理学的に適切な（又は許容される）賦形剤又は生理学的に適切な（又は許容される）担体とも称される）と組み合わせる。

40

【0086】

したがって、本願は、本願に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体又は立体異性体、及び薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物を提供する。

【0087】

いくつかの実施形態では、本願による化合物は、たとえば未反応中間体又は合成方法の1つ又は複数のステップで生成される合成副生成物のような、他の有機小分子を約5%未満又は約1%未満又は約0.1%未満含むので、実質的に純粋である。

【0088】

50

医薬組成物は、治療対象（又は予防対象）の疾患に適した方式で投与される。適切な用量、及び適切な投与持続時間及び頻度は、患者の状態、患者の疾患のタイプと重症度、活性成分の特定の形態、ならびに投与方法などの要因によって決定される。一般に、適切な用量及び治療計画は、治療的及び／又は予防的利益（たとえば、改善された臨床的結果、たとえば、より頻繁な完全又は部分的緩和、又はより長い無病及び／又は全生存期間、又は症状の重症度の軽減）を提供するのに十分な量の1つ又は複数の組成物を提供する。最適な用量を決定するために、実験モデル及び／又は臨床試験が一般的に使用される。最適な用量は、患者の体の質、体重、又は血液量に依存する。

【0089】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、経口投与、局所投与（頬及び舌下を含む）、直腸投与、膣投与、経皮投与、非経口投与、肺内投与、皮内投与、鞘内投与、硬膜外投与、及び鼻内投与用に調製される。非経口投与は筋内投与、静脈内投与、動脈内投与、腹膜内投与又は皮下投与を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、静脈内注射、経口投与、吸入、経鼻投与、局所投与、又は眼科投与用に調製される。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、経口投与用に調製される。いくつかの実施形態では、医薬組成物は静脈内注射用に調製される。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、錠剤、丸薬、カプセル剤、液剤、吸入剤、鼻噴霧溶液、座薬、懸濁液、ゲル、コロイド、分散体、懸濁液、溶液、乳液、軟膏、洗剤、点眼剤又は点耳剤に調製される。いくつかの実施形態では、医薬組成物は錠剤に調製される。

【0090】

当業者に知られている通常の範囲探索技術により、適切な用量及び用量計画を決定する。一般に、治療は、本願に開示された化合物の最適用量よりも少ない用量で開始される。その後、用量は、様々な状況において最適な作用が達成されるまで、小さな増分で増加される。いくつかの実施形態では、本方法は、被検体の体重1kgあたり約0.1µg～約50mgの本発明の少なくとも1種の化合物を投与することを含む。本願に開示された化合物の約10µg～約200mgの用量は、患者の生理学的反応に応じて、70kgの患者に対してより一般的に使用されることになる。

【0091】

一例として、本願に記載の疾患を治療するための本願に記載の化合物の用量は、約0.001～約1mg/kg被検体の体重/日であり、たとえば、約0.001mg、約0.002mg、約0.005mg、約0.010mg、0.015mg、約0.020mg、約0.025mg、約0.050mg、約0.075mg、約0.1mg、約0.15mg、約0.2mg、約0.25mg、約0.5mg、約0.75mg、又は約1mg/kg体重/日である。いくつかの実施形態では、記載された方法で使用される本願に記載の化合物の用量は、約1～1000mg/kg治療対象の被検体の体重/日であり、約1mg、約2mg、約5mg、約10mg、約15mg、約20mg、約25mg、約50mg、約75mg、約100mg、約150mg、約200mg、約250mg、約500mg、約750mg、又は約1000mg/日である。

【0092】

治療方法

本願に開示された化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物又は立体異性体は、甲状腺ホルモン受容体アゴニストとして有用であり、したがって、甲状腺ホルモン受容体活性が機能すると考えられる疾患又は障害の治療に有用である。

【0093】

本願は、本願で開示された化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、又は立体異性体を有効量で被検体に投与することを含む、必要な被検体の甲状腺ホルモン受容体に関連する疾患又は障害を治療する方法を開示している。

【0094】

前記甲状腺ホルモン受容体に関連する疾患又は障害は、たとえば代謝疾患である。いくつかの実施形態では、前記代謝疾患は、肥満、高脂血症、高コレステロール血症、糖尿病

10

20

30

40

50

、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）、アテローム性動脈硬化症、心血管疾患、甲状腺機能低下症又は甲状腺癌である。

【0095】

いくつかの実施形態では、本願に記載の化合物は、肝臓に分布し、アテローム性動脈硬化を引き起こすタンパク質の発現及び産生を調節することが期待されるので、アテローム性動脈硬化症、冠状動脈性硬化症、又は心不全を治療又は予防するために使用される。

【0096】

いくつかの実施形態は、本願に記載の化合物を有効量で必要な被検体に投与することを含む、甲状腺ホルモン受容体β関連疾患を治療するための方法に関する。

【0097】

いくつかの実施形態では、前記疾患は、肥満、高脂血症、高コレステロール血症、及び糖尿病、ならびにNASH（非アルコール性脂肪性肝炎）、アテローム性動脈硬化症、心血管疾患、甲状腺機能低下症、及び甲状腺癌から選ばれる。

【0098】

いくつかの実施形態は、甲状腺ホルモン受容体βを本願に記載の化合物の有効量と接触させることを含む甲状腺ホルモン受容体βを作動させる方法に関する。

【0099】

いくつかの実施形態は、本願に記載の化合物を有効量で必要な被検体に投与することを含む、コレステロールレベルを低下させるための方法に関する。

【0100】

いくつかの実施形態は、本願に記載の化合物を有効量で必要な被検体に投与することを含む、トリグリセリドレベルを低下させるための方法に関する。

【0101】

本願に記載の化合物を有効量で被検体に投与することを含む、ここで必要とされる被検体における肝臓の脂肪含量を減少させる、又は脂肪変性、NASH又はNAFLDを予防又は治療する方法も提供されている。

【0102】

いくつかの実施形態は、肥満、高コレステロール血症、高脂血症、高トリグリセリド血症、及び他の代謝疾患を治療するために、コレステロールレベルを調節するための方法に関する。いくつかの実施形態では、前記代謝疾患は、肥満、NASH、高コレステロール血症又は高脂血症である。いくつかの実施形態は、耐糖能異常、インスリン抵抗性、動脈硬化、アテローム性動脈硬化、冠状動脈性硬化症、心不全又は糖尿病を治療するための方法に関する。いくつかの実施形態は、甲状腺受容体リガンドの肝臓特異的送達、及びT3応答遺伝子の調節に応答する肝臓疾患の予防及び治療のためのこれらの化合物の用途に関する。いくつかの実施形態は、甲状腺機能低下症の治療に関する。甲状腺機能、循環ヨウ化サイロニン（T3及びT4など）の甲状腺産生、及び／又はT3とT4の比に影響を与えることなく、本願に記載の化合物を使用して、本願に記載された種々の疾患を治療するための本願に記載の方法を実施することができる。

【0103】

併用療法

場合によっては、本願に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体又は立体異性体は、第2の治療薬と組み合わせて投与される。

【0104】

いくつかの実施形態では、本願に記載の化合物を、治療上の利点も有する第2の治療薬（治療計画も含む）と共に投与することによって、患者に与える利益を増加させる。

【0105】

特定の実施形態では、本願に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体又は立体異性体を第2の治療薬と共に投与し、ここで、本願に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物又は立体異性体、及び第2の治療薬は、治療対象の疾患、障害又は病症の異なる方面を調節し、それによって、いずれかの治療薬を単独で

10

20

30

40

50

投与する場合よりも大きな全体的利益を提供する。

【0106】

どのような場合でも、治療対象の疾患、障害、又は病症にかかわらず、患者が体験する全体的な利益は、2種の治療薬の合計、又は相乗的な利益に過ぎない。

【0107】

いくつかの実施形態では、本願に開示された化合物が第2の治療薬と組み合わせて投与される場合、本願に開示された化合物の異なる治療有効量が、医薬組成物の調製及び／又は治療計画において使用される。併用治療計画に用いられる医薬品及び他の薬剤の治療有効量は、必要に応じて、活性物質自体に関して上記したものと同様の手段によって決定される。さらに、本願に記載の予防／治療方法は、リズムカルな投与の使用、すなわち毒性副作用を最小化するためにより頻繁でより低い用量を提供することを含む。いくつかの実施形態では、併用治療計画には、ここで、本願に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体又は立体異性体の投与は、本願に記載の第2の薬剤による治療の前、中、又は後に開始され、第2の薬剤による治療中の任意の時間、又は第2の薬剤による治療の終了後まで継続されるような治療計画が含まれる。本願に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物又は立体異性体、及び組み合わせて使用される第2の薬剤が、治療の間、同時に又は異なる時間で、及び／又は減少又は増加の間隔で投与される治療も含む。併用治療には、患者の臨床管理を支援するために、様々な時間に開始及び停止される定期的な治療が含まれる。

10

【0108】

なお、様々な要因（たとえば、被検体が被る疾患、障害又は病症、被検体の年齢、体重、性別、食事、及び医療状態）に応じて、緩和を求める1つ又は複数の病症を治療、予防、又は軽減するための用量計画を修正する。したがって、いくつかの場合では、実際に採用される用量は変化しており、いくつかの実施形態では、本願に記載の用量から逸脱する。

20

【0109】

本願に記載の併用療法では、併用投与される化合物の用量は、使用される併用薬の種類、使用される特定の医薬品、治療される疾患又は病症などに応じて変化する。他の実施形態では、本願による化合物は、第2の治療薬と共に投与される場合、第2の治療薬と同時に、又は順次投与される。

【0110】

併用療法では、複数の治療薬（そのうち、1つは本願に記載の化合物の1つである）が、任意の順序で、又は同時に投与される。同時に投与される場合、一例として、前記複数の治療薬は、単一の形態、統一された形態、又は複数の形態（たとえば、単一の丸薬として、又は2種の別々の丸薬として）で提供される。

30

【0111】

本願に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物又は立体異性体、及び併用療法は、疾患又は病症の発生前、発生中、又は発生後に投与され、化合物を含有する組成物の投与タイミングは変化する。従って、一実施形態では、本願に記載の化合物は、予防剤として使用され、疾患又は病症の発生を予防するために、疾患又は病症を発症する傾向のある被検体に継続的に投与される。別の実施形態では、化合物及び組成物は、症状の発作中又は発作後できるだけ早く被検体に投与される。特定の実施形態では、本願に記載の化合物は、疾患又は状態の発症が検出されたか又は疑われた後に可能な限り早く投与され、前記疾患の治療に必要な時間にわたって継続的に投与される。いくつかの実施形態では、治療に必要な期間は変化し、治療時間は各被検体の特定のニーズに適合するように調整される。たとえば、特定の実施形態では、本願に記載の化合物又は前記化合物を含有する配合物は、少なくとも2週間、約1ヶ月～約5年間投与される。

40

【0112】

いくつかの実施形態では、本願に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、又は立体異性体は、アジュバントと組み合わせて投与される。一実施形態では、本願に記載の化合物の1つの治療有効性は、アジュバントを投与することによって増強される

50

(すなわち、アジュバント自体は最小の治療的利益を有するが、他の治療薬と組み合わせると、患者への全体的な治療的利益が増強される)。

【0113】

本願に記載の任意の化合物は、本願に記載の方法で使用し得る1種又は複数種の活性成分と組み合わせることもできる。

【0114】

いくつかの態様では、本願に記載の化合物は、高脂血症に罹患している患者を治療するために、1種又は複数種の脂質低下剤(たとえば、スタチン又はコレステロール吸収阻害剤)と組み合わせる。好ましくは、このような組み合わせは、1種又は複数種の薬剤の投与量を減少させることにより、脂質分布の改善、又は治療方法又は1種又は複数種の薬剤の安全性/治療指標の改善を可能にするような治療効果を可能にする。

10

【0115】

たとえば、本願に記載された化合物を血清コレステロールを低下させるための他の薬剤と組み合わせ、前記他の薬剤は、たとえば、コレステロール生合成阻害剤、又はコレステロール吸収阻害剤、特にHMG-CoAレダクターゼ阻害剤又はHMG-CoAシンターゼ阻害剤又はHMG-CoAレダクターゼ又はシンターゼ遺伝子発現阻害剤、コレステロールエステル転移タンパク質(CETP)阻害剤(たとえば、トルセトラピブ(torcetrapib)、胆汁酸キレート剤(たとえば、コレステラミン(Questran(登録商標))、コレセベラム及びコレステポール(Colestid(登録商標)))、胆汁酸再吸収阻害剤、コレステロール吸収阻害剤(たとえば、エゼチミブ、チケサイド(tiqueside)又はパマクエシド(pamaqueside))、PPAR α アゴニスト、混合PPAR α / γ アゴニスト、MTP阻害剤(たとえばインプレタピド(implitapide))、フィブラート類(fibrate)、ACAT阻害剤(たとえばアバシマイブ(avasimibe))、アンギオテンシンII受容体拮抗剤、スクアレン合成酵素阻害剤、スクアレンエポキシダーゼ阻害剤、スクアレンシクラーゼ阻害剤、スクアレンエポキシダーゼ/スクアレンシクラーゼ阻害剤の組み合わせ、リポ蛋白リパーゼ阻害剤、ATPカルボ酸リアーゼ阻害剤、リポ蛋白質(a)拮抗剤、抗酸化剤又はニコチン酸(たとえば、徐放性ニコチン酸)である。本発明の化合物は、血漿コレステロールレベルを低下させる作用を有する天然の化合物と組み合わせて投与することもできる。このような天然に存在する化合物は、一般に栄養食品と呼ばれ、たとえばニンニク抽出物やナイアシンを含む。

20

30

【0116】

一態様において、HMG-CoAレダクターゼ阻害剤は、一般的にスタチンと呼ばれる治療薬に由来する。使用し得るHMG-CoAレダクターゼ阻害剤の例としては、ロバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、プラバスタチンのラクトン、フルバスタチン、フルバスタチンのラクトン、アトルバスタチン、アトルバスタチンのラクトン、セリバスタチン、セリバスタチンのラクトン、ロスバスタチン、ロスバスタチンのラクトン、ピタバスタチン(itavastatin)、ニバスタチン、ビスバスタチン(visastatin)、アトルバスタチン(atavastatin)、ベルバスタチン(bervastatin)、コンパクチン、ジヒドロコンパクチン、ダルバスタチン、フルバスタチン(flindostatin)、ピチバスタチン(pitivistatin)、メバスタチン、及びベロスタチン(velostatin)が含まれるが、これらに制限されない。

40

【0117】

適切な胆汁酸キレート剤の非限定的な例としては、コレステラミン、コレステポール、コレセベラム塩酸塩、水溶性誘導体(たとえば、3,3-イオネン(ioene)、N-(シクロアルキル)アルキルアミン、及びポリグルサム(poliglusam))、不溶性四級化ポリスチレン、サポニン、及びこれらの混合物が含まれる。適切な無機コレステロールキレート剤には、サリチル酸ビスマスとスメクタイト粘土、水酸化アルミニウム、制酸剤としての炭酸カルシウムが含まれる。

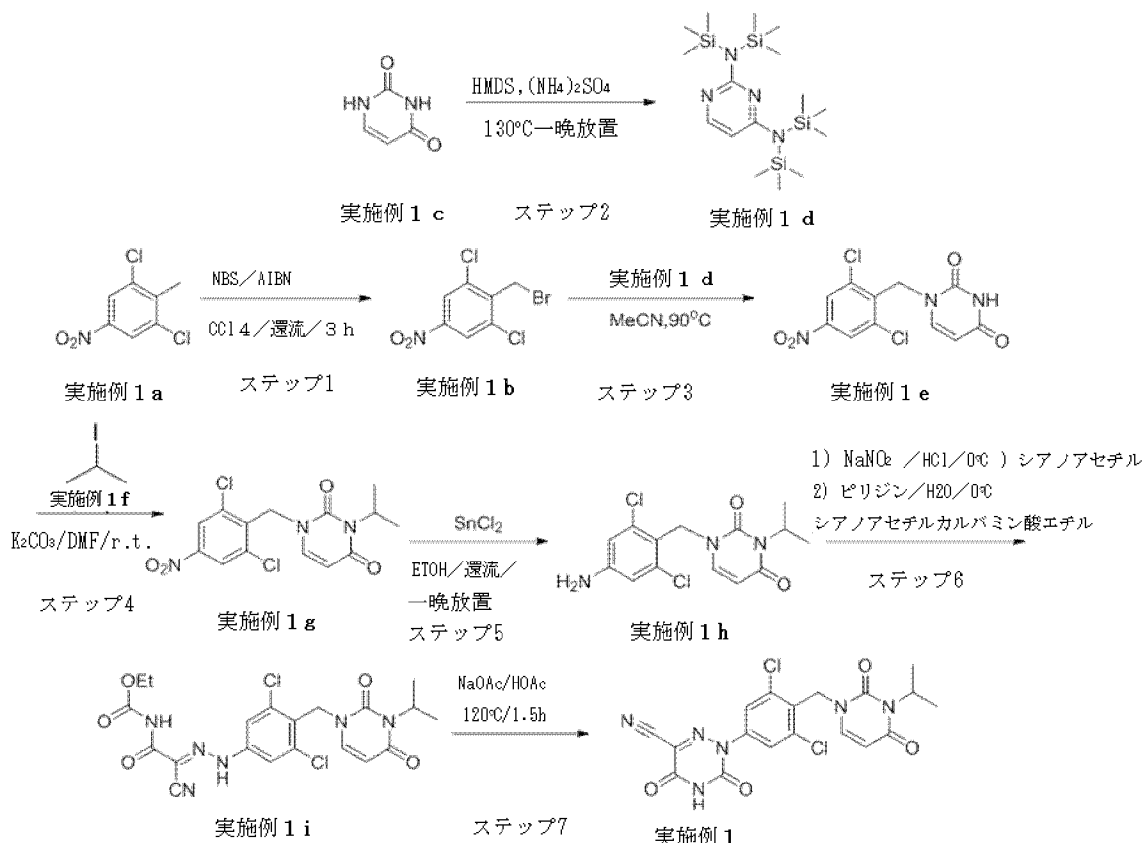
50

実施例

【0118】

実施例1：化合物の実施例1を合成するための共通の手順

【化38】



ステップ1：実施例1b

実施例1a (2.06g、10.00mmol)のCCl₄ (30mL)溶液にNBS (1.78g、10.00mmol)及びAIBN (328mg、2.00mmol)を添加した。混合物をN₂下で還流しながら3h加熱した。その後、混合物をろ過して減圧濃縮させ、カラムクロマトグラフィー法により精製し(シリカゲル、石油エーテル/EtOAc=20/1-4/1)、白色固体の実施例1a (2.7g、収率95%)を得た。
[M+1]⁺=283.8/285.8。

ステップ2：実施例1d

実施例1c (5.6g、50.00mmol)のHMDS (150mL)混合物に(NH₄)₂SO₄ (0.56g、10wt%の実施例1c)を添加し、次に、還流しながら16h撹拌した。その後、反応混合物を減圧濃縮させ、無色油状物の実施例1d (9.7g、収率49%)を得て、精製せずに、次のステップに用いた。

ステップ3：実施例1e

実施例1b (2.7g、9.47mmol)のMeCN (50mL)溶液に実施例1d (7.0g、17.5mmol)を添加し、還流しながら一晩撹拌した。その後、混合物を水 (150mL) に注入し、沈殿した白色固体をろ過し、ろ過ケーキをカラムクロマトグラフィー法により精製し(シリカゲル、DCM/MeOH=30/1~5/1)、白色固体の実施例1e (1.0g、収率33%)を得た。
[M+1]⁺=315.9/317

． 9。

ステップ 4：実施例 1 g

実施例 1 e (948 mg、3.00 mmol) の DMF (20 mL) 溶液に K_2CO_3 (414 mg、3.00 mmol) 及び実施例 1 f (510 mg、3.00 mmol) を 0℃ で添加した。次に、混合物を室温で一晩撹拌した。その後、混合物に水 (100 mL) を添加し、次に、EtOAc (50 mL × 3) で抽出した。合併した有機相を塩水 (100 mL × 2) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させて減圧濃縮させた。残留物をカラムクロマトグラフィー法により精製し (シリカゲル、DCM/MeOH = 50/1 - 20/1)、黄色油状物の実施例 1 g (280 mg、収率 30%) を得た。[M+1]⁺ = 358.0/360.0

10

ステップ 5：実施例 1 h

実施例 1 g (280 mg、0.78 mmol) の EtOH (10 mL) 溶液に $SnCl_2$ 、 $2H_2O$ (890 mg、4.69 mmol) を添加した。次に、混合物を N_2 で置換し、還流しながら一晩撹拌した。その後、混合物を氷水に滴下し、EtOAc (50 mL × 3) で抽出した。有機層を 10% $NaHCO_3$ (水溶液) で 3 回洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過して濃縮させ、浅黄色固体の実施例 1 h (240 mg、収率 95%) を得た。

[M+1]⁺ = 328.0/330.0

ステップ 6：実施例 1 i

実施例 1 h (164 mg、0.50 mmol) の HCl (4 N、4 mL) 溶液に NaN_2O_2 (45 mg、0.65 mmol、0.50 mL H_2O で) を 0℃ で、1 滴ずつ添加した。次に、反応混合物を 0℃ で 30 min 撹拌した。その後、混合物にピリジン (2 mL) とシアノアセチルカルバミン酸エチル (86 mg、0.55 mmol) を添加し、次に、室温で 2 h 撹拌した。次に、 $NaHCO_3$ 溶液で反応混合物を pH = 8 - 9 に調整し、赤色固体を沈殿させて、ろ過し、乾燥させて、赤色固体の実施例 1 i (230 mg、収率 95%) を得た。

20

ステップ 7：実施例 1

実施例 1 i (200 mg、0.40 mmol) の H_2O (20 mL) での混合物に $NaCO_3$ (80 mg、0.80 mmol) を添加した。次に、反応混合物を 100℃ で 30 min 撹拌した。その後、混合物に EtOAc (30 mL) を添加し、水相を収集した。1 N HCl を pH = 6 - 7 となるまで水溶液に添加し、次に、EtOAc (20 mL × 3) で抽出した。合併した有機相を塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させて、ろ過して濃縮させた。残留物を分取型 HPLC により精製し (Ultimate XB-C18 を通し、50 × 250 mm、10 μm、移動相：A (H_2O) / B (MeCN)、比率範囲：A/B (80%/20%) ~ A/B (54%/46%) 10 min 及び ~ A/B (34%/66%) 35 min、ピーク Rt : 25.2 min (59% B)、V = 80 mL/min、波長 214 nm)、白色固体の実施例 1 (15 mg、収率 9%) を得た。[M+1]⁺ = 448.9/450.9。

30

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.70 (s, 2H), 7.44 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.64 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.05 - 4.96 (m, 1H), 1.34 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。

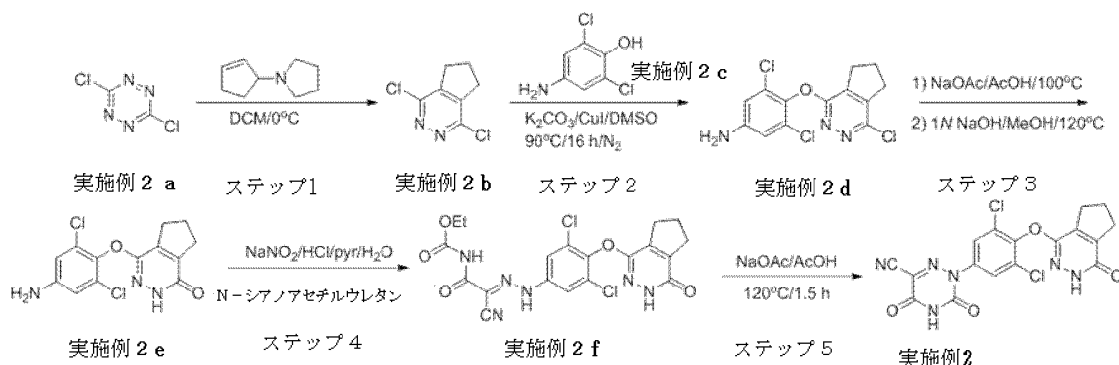
40

【0119】

実施例 2：化合物の実施例 2 を合成するための共通の手順

50

【化 3 9】



ステップ 1：実施例 2 b

5 min かけて 1 滴ずつ添加することにより、実施例 2 a (200 mg、1.32 mmol) の DCM (8 mL) 溶液を 1- (シクロペント-2-エン-1-イル) ピロリジン (181 mg、1.32 mmol) で処理した。反応混合物を濃縮させて、カラムクロマトグラフィー法により精製し (シリカゲル、石油エーテル/EtOAc = 5/1)、橙色固体の実施例 2 b (215 mg、収率 86%) を得た。

ステップ 2：実施例 2 d

N₂ 下、実施例 2 b (349 mg、1.85 mmol)、実施例 2 c (219 mg、1.23 mmol) 及び K₂CO₃ (318 mg、2.3 mmol) の DMSO (6 mL) 懸濁液に CuI (117 mg、0.62 mmol) を室温で添加した。反応混合物を 90 °C に加熱し、N₂ 下 16 h 撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、EtOAc/H₂O (V/V = 1/2、30 mL) で希釈してろ過した。ろ過ケーキを EtOAc/H₂O (V/V = 1/2、30 mL) で洗浄した。ろ液を分離して水層を EtOAc (30 mL) で抽出した。合併した有機層を H₂O (30 mL)、塩水 (30 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過してろ液を濃縮させて粗産物を得て、カラムクロマトグラフィー法により精製し (シリカゲル、石油エーテル/EtOAc = 3/1)、黄色固体の実施例 2 d (215 mg、収率 53%) を得た。LCMS [M+1]⁺ = 331.9

ステップ 3：実施例 2 e

実施例 2 d (215 mg、0.65 mmol) と NaOAc (187 mg、2.28 mmol) の AcOH (5 mL) 溶液を 100 °C に加熱し、16 h 撹拌した。反応混合物を減圧濃縮させ、飽和 NaHCO₃ 溶液で pH = 8 までアルカリ化し、次に、EtOAc (10 mL) で抽出した。水層を 2N HCl で酸性化し、EtOAc (10 mL) で抽出した。合併した有機層を減圧濃縮させ、MeOH (5 mL) に溶解し、次に、それに 1N NaOH (5 mL) を添加し、120 °C に加熱して 16 h 保温した。反応混合物を室温に冷却して濃縮させた。残留物を H₂O (10 mL) に溶解し、EtOAc (10 mL * 3) で抽出した。有機層を塩水 (10 mL) で洗浄して濃縮させ、粗実施例 2 e (148 mg、収率 73%) を得て、さらに精製せずに、次のステップに用いた。LCMS [M+1]⁺ = 311.9

ステップ 4：実施例 2 f

実施例 2 e (148 mg、0.476 mmol) の H₂O (5.6 mL) 懸濁液を濃 HCl (2.8 mL) で処理した。反応混合物を 0 °C に冷却し、次に、NaNO₂ (41.4 mg、0.600 mmol) の H₂O (0.2 mL) 溶液で処理し、次に、H₂O (0.2 mL) でリンスした。反応混合物を 0 °C で 30 min 撹拌し、溶液とした。磁気撹拌棒を装備した個別のフラスコに N-シアノアセチルウレタン (81.73 mg、0.523 mmol)、H₂O (9.4 mL)、及びピリジン (2.8 mL) を添加した。反応混

合物を0℃に冷却し、第1反応からの溶液を第2反応混合物に注入した。橙色沈殿物を形成し、懸濁液を0℃で30min攪拌した。反応混合物をEtOAc(10mL×4)で抽出し、合併した有機層を塩水(10mL)で洗浄し、濃縮させて橙色固体の粗実施例2f(220mg、収率97%)を得て、さらに精製せずに、次のステップに用いた。LCMS $[M+1]^+ = 478.9$

ステップ5：実施例2

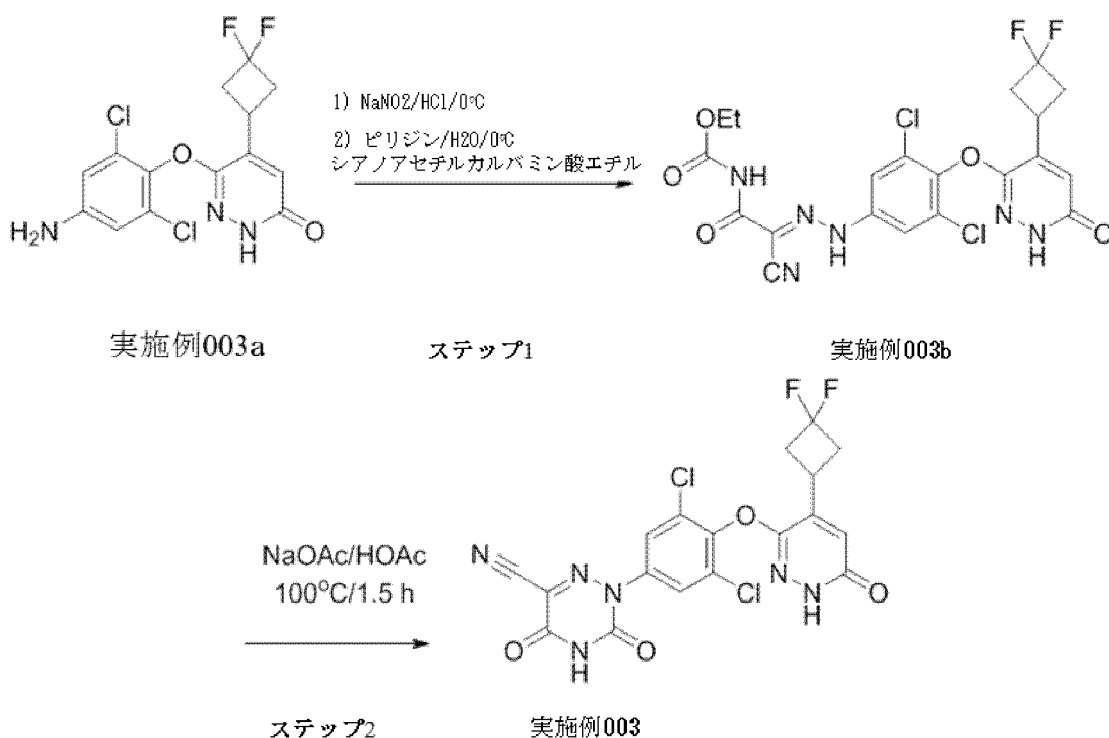
実施例2f(220mg、0.46mmol)とNaOAc(188mg、2.3mmol)のAcOH(5mL)での懸濁液を120℃に加熱して、1.5h攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、減圧濃縮させ、分取型TLC(DCM/MeOH=10/1、 $R_f=0.1$)を通し、次に、分取型HPLC(Ultimate XB-C18を通し、50×250mm、10μm、移動相：A(H₂O)/B(MeCN)、比率範囲：A/B(80%/20%)～A/B(60%/40%)10min及び～A/B(30%/70%)35min、ピークRt：23.1min(58%B)、V=80mL/min、波長214nm)により精製し、白色固体の実施例2(5.5mg、収率3%)を得た。LCMS $[M+1]^+ = 432.8$

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.09 (s, 1H), 7.78 (s, 2H), 3.05–3.01 (t, J=8.0 Hz, 2H), 2.83–2.79 (t, J=8.0 Hz, 2H), 2.21–2.13 (q, 2H)。

【0120】

実施例3：化合物の実施例3を合成するための共通の手順

【化40】



ステップ1：実施例3b

実施例3a(120mg、0.3mmol)と濃HCl(2.82mL)を水(5.6mL)にてよく攪拌したスラリーを0℃に冷却し、5minかけて亜硝酸ナトリウム(25mg、0.36mmol)の水(0.2mL)での冷溶液を緩やかに添加し、反応の温

度を 0°C で 30 min 維持し、溶液を発見した。磁気攪拌棒を装備したフラスコにシアノアセトアミド (70 mg 、 0.45 mmol)、水 (9.4 mL)、及びピリジン (2.8 mL) を添加した。この反応を 0°C に冷却し、第1反応からの溶液を素早く第2反応混合物に注入した。橙色沈殿物を形成し、懸濁液を 0°C で 30 min 攪拌した。得た溶液を EtOAc ($100\text{ mL} \times 3$) で抽出した。合併した有機物を塩水 (100 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させてろ過し、 EtOAc でリンスし、真空濃縮させて赤色固体の実施例003b (270 mg 、粗品)を得て、精製せずに、次のステップに用いた。LCMS $[\text{M}+1]^+ = 529.0$ 。

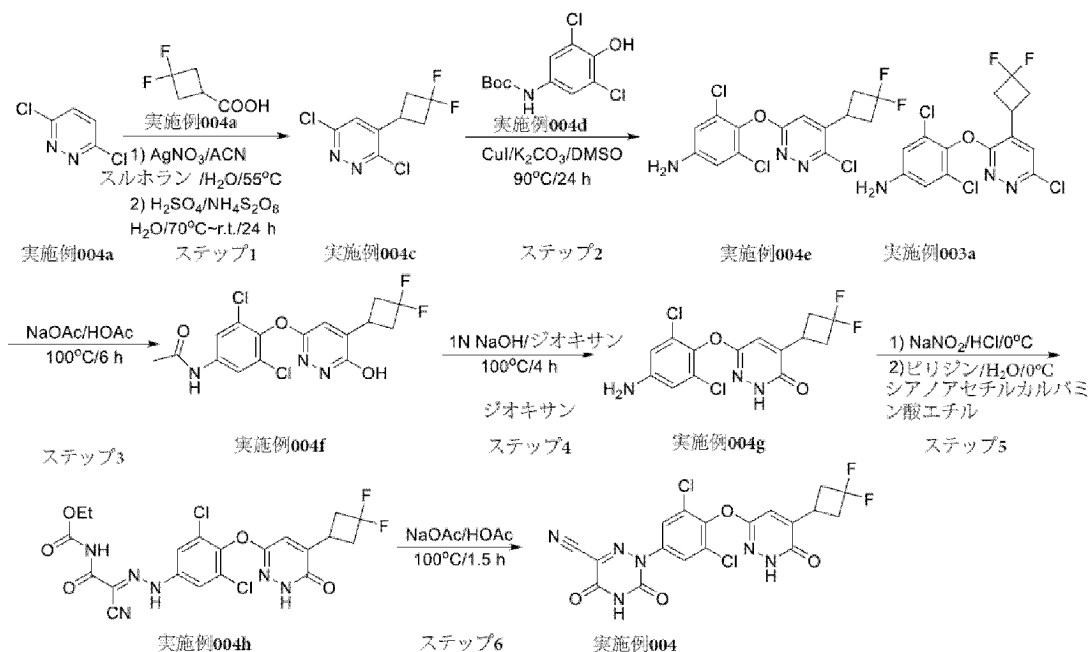
ステップ2：実施例3

実施例3b (270 mg 、 0.5 mmol)の氷酢酸 (5 mL) 溶液を酢酸ナトリウム (240 mg 、 2.5 mmol) で処理した。得た混合物を 100°C で 1.5 h に加熱した。反応を 25°C に冷却して、次に、水 (25 mL) に注入した。得た橙色混合物を EtOAc (30 mL) で抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空下濃縮させた。残留物を分取型HPLCにより精製し (Ultimate XB-C18を通し、 $50 \times 250\text{ mm}$ 、 $10\text{ }\mu\text{m}$ 、移動相：A (H_2O) / B (MeCN)、比率範囲：A / B ($80\% / 20\%$) ~ A / B ($52\% / 48\%$) 10 min 及び ~ A / B ($32\% / 68\%$) 35 min 、ピークRt: 23.6 min (58% B)、 $V = 80\text{ mL/min}$ 、波長 214 nm)、白色固体の実施例3 (18.9 mg 、収率 8%) を得た。LCMS $[\text{M}+1]^+ = 482.9$ 。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz , $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.29 (s, 1 H), 7.78 (s, 2 H), 7.66 (s, 1 H), $3.42-3.35$ (m, 1 H), $2.94-2.85$ (m, 4 H)。

【0121】

実施例4：化合物の実施例4を合成するための共通の手順

【化41】



ステップ1：実施例4

室温での実施例4a (4.45 g 、 30.0 mmol)をACN (7 mL)、スルホラン (21 mL)、及び H_2O (48 mL)にて攪拌した懸濁液を、実施例4b (4.1 g 、 30.0 mmol)で処理し、次に、 AgNO_3 (2.6 g 、 15.0 mmol)で処

理した。混合物を50℃に加熱し、次に、濃H₂SO₄ (4.8 mL) のH₂O (15 mL) 溶液を一括して添加し、次に、35 min かけてH₂O (15 mL) のNH₄S₂O₈ (9.2 g、44.0 mmol) に1滴ずつ添加した。混合物を70℃で20 min 攪拌し、次に、室温に冷却して24 h 保温した。氷浴にて反応混合物を水酸化アンモニウム溶液 (30%) でpH=7に調整し、次に、EtOAcで抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) させて、溶媒を減圧下除去した。粗産物をカラムクロマトグラフィー法により精製し (シリカゲル、EtOAc/石油エーテル=1/10)、白色固体の実施例4c (4.1 g、収率58%) を得た。LCMS [M+1]⁺=238.9。
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.51 (s, 1H), 7.42 (d, J=1.2 Hz, 1H), 3.62–3.51 (m, 1H), 3.19–3.05 (m, 3H), 2.78–2.61 (m, 2H)。

10

ステップ2：実施例4e

N₂下、実施例4c (4.1 g、17.2 mmol)、実施例4d (4.7 g、17.2 mmol)、K₂CO₃ (4.7 g、34.4 mmol)、及びCuI (1.6 g、8.6 mmol) をDMSO (20 mL) にて攪拌した懸濁液を90℃に加熱して、24 h 保温した。混合物を室温に冷却し、EtOAc (200 mL) を利用して1 L 丸底フラスコに移した。シリカゲル (10 g) を添加して懸濁液を30 min 攪拌してろ過した。ろ液が無色に溶出されるまで、反応器とろ過ケーキをEtOAc (100 mL) でリンスした。得たる液を10%塩水の水溶液で処理し、両相の混合物を30 min 攪拌した。上部の有機層を乾固するまで減圧濃縮させ、次に、カラムクロマトグラフィー法により精製し (シリカゲル、EtOAc/石油エーテル=1/10)、白色固体の実施例4e (4.3 g、収率66%) 及び実施例3a (120 mg) を得た。LCMS [M+1]⁺=379.9。

20

ステップ3：実施例4f

実施例4e (500 mg、1.3 mmol) と酢酸ナトリウム (540 mg、6.6 mmol) の氷酢酸 (10 mL) での混合物を100℃に加熱して6 h 保温した。その後、反応を25℃に冷却して、水 (450 mL) で希釈した。5 N 水酸化ナトリウム水溶液を添加して反応をpH=5–6とした。得た溶液をEtOAc (100 mL×3) で抽出した。合併した有機物を塩水 (100 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させてろ過した。ろ過ケーキをEtOAcでリンスし、ろ液を真空下濃縮させた。得た黄色油状物 (700 mg、粗品) を、さらに精製せずに、次のステップに用いた。LCMS [M+1]⁺=404.0。

30

ステップ4：実施例4g

実施例4e (600 mg、1.25 mmol) のジオキサン (10 mL) / 1 N NaOH (15 mL) での混合物を100℃に加熱して4 h 保温した。その後、反応を25℃に冷却して、水 (50 mL) で希釈した。1 N HCl 溶液を添加して反応をpH=7–8とした。得た溶液をEtOAc (100 mL×3) で抽出した。合併した有機物を塩水 (100 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させてろ過した。ろ過ケーキをEtOAcでリンスし、ろ液を真空下濃縮させた。残留物をカラムクロマトグラフィー法により精製し (シリカゲル、EtOAc/石油エーテル=1/10)、白色固体の実施例004g (130 mg、収率58%) を得た。LCMS [M+1]⁺=361.9。

40

ステップ5：実施例4h

実施例4g (120 mg、0.3 mmol) と濃HCl (2.82 mL) を水 (5.6 mL) にてよく攪拌したスラリーを0℃に冷却し、5 min かけて亜硝酸ナトリウム (25 mg、0.36 mmol) の水 (0.2 mL) での冷溶液を緩やかに添加し、反応の温度を0℃で30 min 維持した。磁気攪拌棒を装備した別のフラスコにシアノアセトアミド (70 mg、0.45 mmol)、水 (9.4 mL)、及びピリジン (2.8 mL) を添加した。この混合物を0℃に冷却し、前述フラスコからの溶液を第2反応混合物に素早く注入した。橙色沈殿物を形成し、懸濁液を0℃で30 min 攪拌した。得た溶液をEtOAc (100 mL×3) で抽出した。合併した有機物を塩水 (100 mL) で洗浄し、

50

硫酸マグネシウムで乾燥させてろ過した。ろ過ケーキをEtOAcでリンスし、ろ液を真空下濃縮させた。赤色固体の実施例4h(270mg、粗品収率100%)として残留物を得て、精製せずに、次のステップに用いた。LCMS $[M+1]^+ = 529.0$ 。

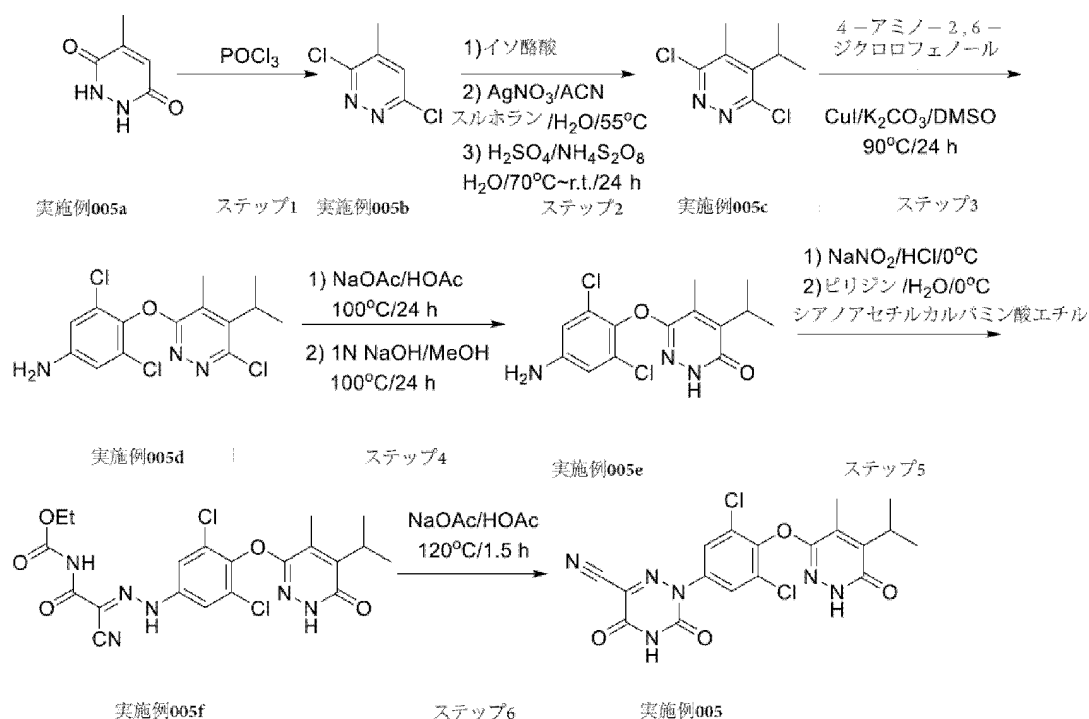
ステップ6：実施例4

実施例4h(256mg、0.48mmol)の氷酢酸(5mL)溶液を酢酸ナトリウム(240mg、2.5mmol)で処理した。得た混合物を100℃に加熱して1.5h保温した。反応を25℃に冷却し、次に、水(25mL)に注入した。得た橙色混合物をEtOAc(30mL)で抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空下濃縮させた。残留物を分取型HPLCにより精製し(Ultimate XB-C18を通し、50×250mm、10μm、移動相：A(H₂O)/B(MeCN)、比率範囲：A/B(80%/20%)～A/B(60%/40%)10min及び～A/B(30%/70%)35min、ピークRt：23.1min(58%B)、V=80mL/min、波長214nm)、白色固体の実施例4(1.3mg、収率1%)を得た。LCMS $[M+1]^+ = 482.9$ 。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.22(s, 1H)、7.78(s, 2H)、7.05(s, 1H)、3.54–3.50(m, 1H)、3.06–2.99(m, 4H)。

[0122]

実施例5：化合物の実施例005を合成するための共通の手順

[化42]



ステップ1：実施例5b

POCl₃(50mL)における実施例5a(5g、30.67mmol)を不活性雰囲気下、還流まで加熱して、一晩放置した。反応混合物を冷却し、減圧濃縮させてほとんどのPOCl₃を除去した。次に、残留物をNaHCO₃水溶液でpH=8にアルカリ化し、水相をEtOAc(100mL)で抽出し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮させてカラムクロマトグラフィー法により精製し(シリカゲル、石油エーテル/EtOAc=5/1)、浅黄色固体の実施例5b(5g、収率88%)を得た。

ステップ2：実施例5c

実施例 005b (5 g、39.6 mmol)、イソ酪酸 (5.4 g、61.3 mmol)、 AgNO_3 (3.7 g、21.7 mmol)、 H_2SO_4 (20 g、200 mmol) の H_2O (300 mL) 溶液に、過硫酸アンモニウム (35 g、153 mmol) の H_2O (200 mL) 溶液を 50℃ で 1 滴ずつ添加した。添加後、混合物を 70℃ に加熱して 30 min 保温した。反応混合物を $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ でアルカリ化し、 EtOAc で抽出し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮させてカラムクロマトグラフィー法により精製し (シリカゲル、石油エーテル/ EtOAc = 5/1)、白色固体の実施例 005c (5.2 g、収率 84%) を得た。LCMS $[\text{M}+1]^+ = 205.1$

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.60 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 3.03 (s, 1H), 1.4 (d, $J = 7.2$ Hz, 6H)。

10

ステップ 3：実施例 5d

不活性雰囲気下、実施例 5c (2.0 g、9.7 mmol)、4-アミノ-2,6-ジクロロフェノール (5.2 g、29.2 mmol)、 CuI (1.95 g、9.5 mmol)、 K_2CO_3 (1.5 g、10.8 mmol) を DMSO (100 mL) にて混合した混合物を 90℃ に加熱して、一晩放置した。混合物を水に注入してろ過し、両相を分離した。有機層を真空中濃縮させ、残留物をカラムクロマトグラフィー法により精製し (シリカゲル、石油エーテル/ EtOAc = 5/1)、黄色固体の実施例 5d (2.3 g、収率 90%) を得た。LCMS $[\text{M}+1]^+ = 345.9/347.9$ 。

ステップ 4：実施例 5e

実施例 5d (2.3 g、6.6 mmol)、 NaOAc (2.7 g、32.9 mmol) の AcOH (30 mL) 溶液を還流まで加熱して 4 h 維持した。混合物を濃縮させて、黄色固体を得て、 MeOH (30 mL) と 30% NaOH 水溶液 (20 mL) に溶解した。得た混合物を 3 h 還流し、濃縮させて、濃 HCl で $\text{pH} = 7$ まで中和し、 EtOAc で抽出し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮させて黄色固体の粗実施例 5e (1.4 g、収率 61%) を得た。LCMS $[\text{M}+1]^+ = 327.9/329.9$ 。

20

ステップ 5：実施例 5f

実施例 5e (430 mg、1.31 mmol) の濃 HCl (1 mL) と水 (10 mL) での懸濁液に、 NaNO_2 (108 mg、1.56 mmol) の H_2O (5 mL) 溶液を 0℃ で 1 滴ずつ添加した。30 min 後、 AcONa (1.0 g、32.9 mmol) を添加し、次に、 N -シアノアセチルウレタン (225 mg、1.44 mmol) を添加した。反応混合物をろ過して、水で洗浄し、赤色固体の実施例 5f (0.4 g、粗品) を得た。LCMS $[\text{M}+1]^+ = 495.0$ 。

30

ステップ 6：実施例 5

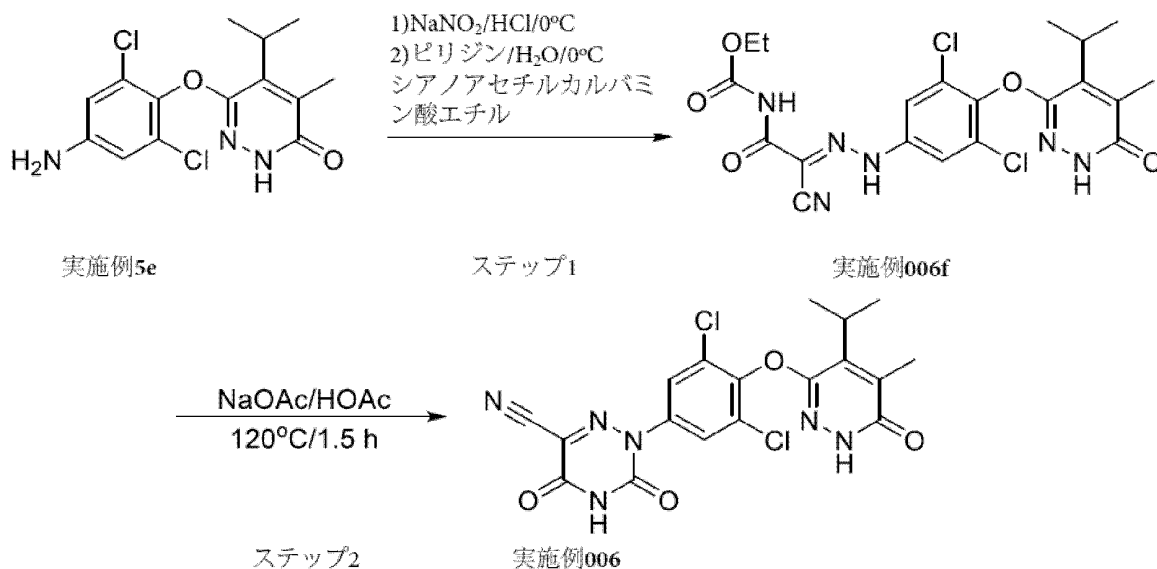
実施例 5f (400 mg、粗品)、 AcONa (200 mg、2.43 mmol) を AcOH (10 mL) にて混合した混合物を還流まで加熱して 2 h 維持した。反応混合物を H_2O に注入し、ろ過して固体を分取型 HPLC により精製し (Ultimate XB-C18 を通し、 50×250 mm、 $10 \mu\text{m}$ 、移動相：A (H_2O) / B (MeCN) ; 比率範囲：A/B (80%/20%) ~ A/B (60%/40%) 10 min 及び ~ A/B (40%/60%) 35 min、 $V = 80$ mL/min、波長 214 nm)、白色固体の実施例 5 (36 mg、二段収率 7%) を得た。LCMS $[\text{M}+1]^+ = 449.1$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.00 (s, 1H), 7.78 (s, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.30 (d, $J = 7.2$ Hz, 6H)。

40

【0123】

実施例 6：化合物の実施例 6 を合成するための共通の手順

【化 4 3】



10

20

ステップ 1：実施例 6 f

実施例 6 e (430 mg、1.31 mmol、実施例 5 e 由来) の濃 HCl (1 mL) と水 (10 mL) での懸濁液に、NaNO₂ (108 mg、1.56 mmol) の H₂O (5 mL) 溶液を 0°C で 1 滴ずつ添加した。30 min 後、NaOAc (1.0 g、32.9 mmol) を添加し、次に、シアノアセチルカルバミン酸エチル (225 mg、1.44 mmol) を添加した。反応混合物をろ過して、水で洗浄し、赤色固体の実施例 6 f (400 mg、粗品) を得た。LCMS [M+1]⁺ = 495.0。

ステップ 2：実施例 6

実施例 6 f (400 mg、粗品) と NaOAc (200 mg、2.43 mmol) を AcOH (10 mL) にて混合した混合物還流まで加熱して 1.5 h 維持した。反応混合物を H₂O に注入し、ろ過して茶色固体を得て、分取型 HPLC により精製し (Ultimate XB-C18 を通し、50 × 250 mm、10 μm、移動相：A (H₂O) / B (MeCN)、比率範囲：A/B (80% / 20%) ~ A/B (52% / 48%) 10 min 及び ~ A/B (32% / 68%) 35 min、ピーク Rt : 23.6 min (58% B)、V = 80 mL/min、波長 214 nm)、白色固体の実施例 6 (7 mg、二段収率 7%) を得た。LCMS [M+1]⁺ = 449.1。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.13 (s, 1H), 7.78 (s, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.41 (d, J = 7.2 Hz, 6H)。

30

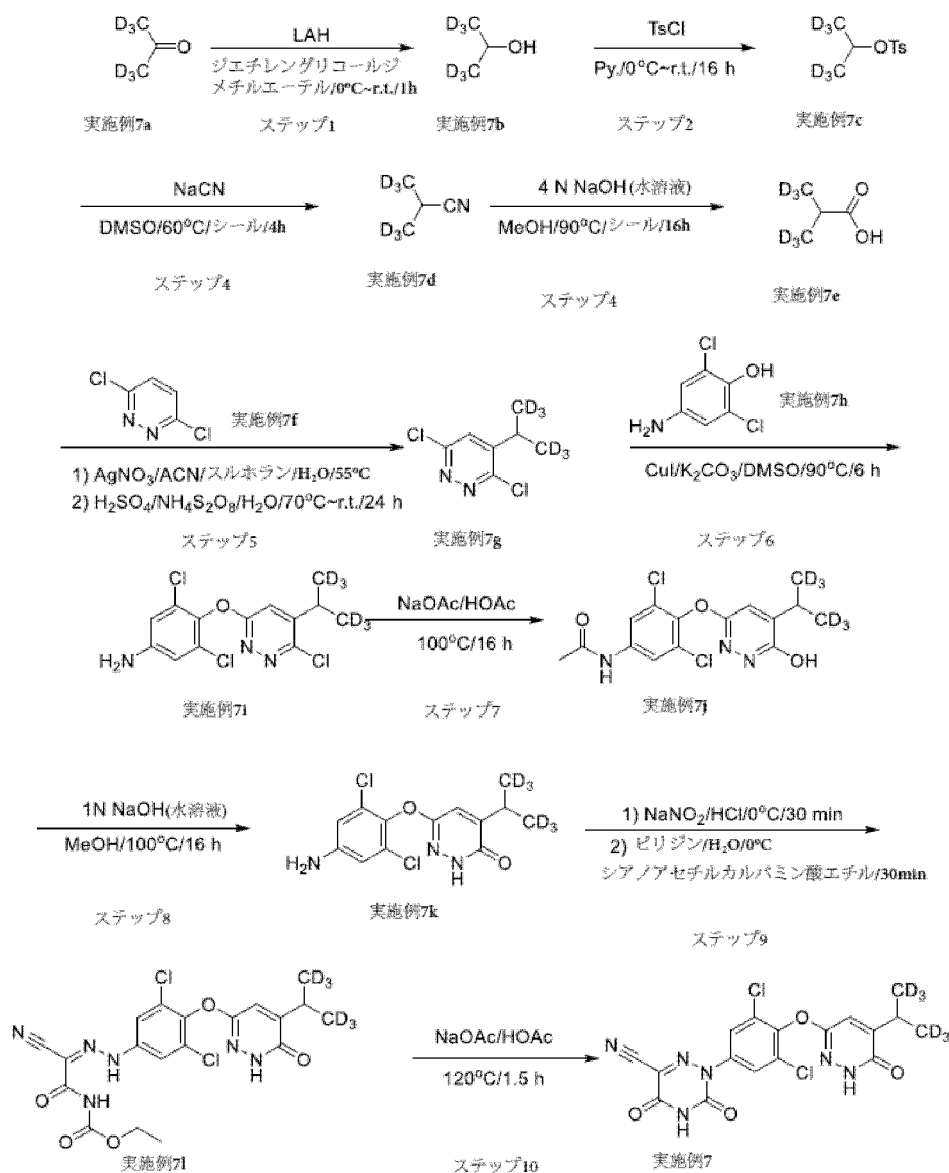
【0124】

実施例 7：化合物の実施例 7 を合成するための共通の手順

40

50

【化 4 4】



ステップ 1：実施例 7 b

LAH (6.3 g、165.8 mmol) のジエチレングリコールジメチルエーテル (175 mL) 溶液に実施例 7 a (25.0 g、390.6 mmol) を 0°C で緩やかに添加した。添加後、1 h かけて混合物を攪拌しながら 0°C から室温にした。0°C でグリコールを緩やかに添加することで反応をクエンチングさせ、得た混合物を直接蒸留し (大気圧、低温冷却循環器)、79°C ~ 105°C の間の画分を収集して、所望の無色液体の実施例 7 b (25 g、収率 100%) を得た。

ステップ 2：実施例 7 c

実施例 7 b (25.0 g、378.8 mmol) のピリジン (120 mL) 溶液に TsCl (86.4 g、454.5 mmol) を 0°C で、バッチ式で添加した。16 h かけて混合物を攪拌しながら 0°C から室温にした。水を混合物に添加し、反応混合物を EtOAc (200 mL * 3) で抽出した。合併した有機相を Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過して真空下濃縮させた。残留物をカラムクロマトグラフィー法により精製し (シリカゲル、石

油エーテル／EtOAc＝87／13）、無色油状物の所望の産物の実施例7c（40g、収率48%）を得た。LCMS $[M+1]^+=173.0$
 $^1\text{H NMR}$ （400 MHz, CDCl_3 ） δ 7.78（dd, $J=8.4$, 2.0 Hz, 2H）, 7.32（d, $J=8.4$ Hz, 2H）, 4.69（s, 1H）, 2.43（s, 3H）。

ステップ3：実施例7d

実施例7c（39.6g、180.0mmol）とNaCN（13.2g、270.0mmol）をDMSO（500mL）にて混合した混合物をシールし、60℃で4h撹拌した。反応を冷却して直接蒸留し（大気圧、低温冷却循環器）、100℃～120℃の画分を収集し、無色液体の所望の産物の実施例7d（35g、粗品）を得た。 $^1\text{H NMR}$ （400 MHz, CDCl_3 ） δ 2.40（s, 1H）。

10

ステップ4：実施例7e

密閉管中の、NaOH（4N、100mL）溶液における実施例7d（13.3g、177.3mmol）を90℃で16h加熱した。反応混合物を環境温度に冷却し、HCl（6N）でpH3～4に酸性化し、次に、DCM／MeOH（v／v＝10／1、150mL×3）で抽出した。有機層を合併して、 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過した。ろ液を真空下濃縮させ、微黄色液体の所望の産物の実施例7e（15.9g、粗品）を得て、そのまま次のステップに用いた。 $^1\text{H NMR}$ （400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ） δ 11.96（s, 1H）, 2.59（s, 1H）。

20

ステップ5：実施例7g

室温での実施例7f（7.1g、47.8mmol）の、アセトニトリル（15mL）、スルホラン（45mL）と水（105mL）の溶液を実施例7e（4.5g、47.8mmol）で処理し、次に、硝酸銀（4.1g、23.9mmol）で処理した。反応混合物を55℃に加熱した。硫酸（濃、7.5mL）の水（10mL）溶液を一括して添加し、次に、30minかけて過硫酸アンモニウム（14.5g、63.6mmol）の水（20mL）溶液を1滴ずつ添加した。反応混合物を70℃に加熱して20min保温し、次に、室温に冷却し、次に、環境温度で16h撹拌した。このとき、反応混合物を0℃に冷却し、水酸化アンモニウム（28%～30%）でアルカリ化して、前記水酸化アンモニウムを1滴ずつ添加し、反応をpH＝8にした。反応混合物を水（100mL）で希釈し、EtOAc（100mL×2）で抽出した。合併した有機物を水（100mL×2）と塩水（40mL）で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ過してろ液を真空下濃縮させた。残留物をカラムクロマトグラフィー法により精製し（シリカゲル、石油エーテル100%、次に、石油エーテル／EtOAc＝10／1）、無色油状物の所望の産物の実施例7g（3.3g、収率35%）を得た。LCMS $[M+1]^+=197.1$

30

ステップ6：実施例7i

N_2 下の実施例7h（2.0g、11.4mmol）の無水DMSO（45mL）溶液を、実施例7g（3.3g、16.9mmol）、無水炭酸カリウム（3.1g、22.5mmol）、及びヨウ化銅（I）（1.1g、5.65mmol）で、室温で処理した。窒素ガスの雰囲気下、反応混合物を90℃に加熱して6h保温した。次に、反応混合物を室温に冷却し、水（50mL）に注入した。塩酸（1N）で溶液をpH＝8にした。水層をEtOAc（100mL×3）で抽出し、次に、合併した有機物を塩水（50mL）で洗浄して、硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ過してろ液を真空下濃縮させた。残留物をカラムクロマトグラフィー法により精製し（シリカゲル、石油エーテル中の27% EtOAc）、黄色固体の所望の産物の実施例7i（2.9g、収率52%）を得た。LCMS $[M+1]^+=338.1$

40

ステップ7及び8：実施例7k

氷酢酸（85mL）、酢酸ナトリウム（2.5g、30.0mmol）、及び実施例7i（2.9g、8.6mmol）を混合した混合物を100℃に加熱して16h保温した。反応混合物を室温に冷却し、次に、濃縮させた。残留物を水（50mL）で希釈し、NaOH（1N）溶液でpH＝9にアルカリ化した。この懸濁液をEtOAc（100mL

50

＊３）で抽出した。有機層を合併し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ過してろ液を真空下濃縮させた。得た油状物をメタノール（５０ｍＬ）で希釈し、NaOH（１ Ｎ、５０ ｍＬ）で処理した。得た混合物を１２０℃に加熱し、さらに１６ ｈ保温した。反応混合物を室温に冷却し、真空下濃縮させた。残留物を水（５０ ｍＬ）で希釈し、EtOAc（１ ００ ｍＬ＊２）で抽出した。有機層を塩酸（１ Ｎ）溶液でpH＝５に洗浄し、塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ過してろ液を真空下濃縮させ、灰色固体の所望の産物の実施例 7 k（２．７ ｇ、収率 98％）を得た。LCMS $[M+1]^+=320.1$

ステップ 9：実施例 7 l

実施例 7 k（５００ ｍｇ、１．５６ ｍｍｏｌ）のH₂O（１９ ｍＬ）懸濁液をHCl（濃、１０ ｍＬ）で処理した。反応混合物を０℃に冷却し、次に、NaNO₂（１３６ ｍｇ、１．９７ ｍｍｏｌ）のH₂O（１ ｍＬ）溶液で処理し、次に、H₂O（１ ｍＬ）でリンスした。反応混合物を０℃で３０ ｍｉｎ攪拌して、溶液とした。磁力攪拌棒を装備した個別のフラスコにN-シアノアセチルウレタン（２６８ ｍｇ、１．７２ ｍｍｏｌ）、H₂O（３１ ｍＬ）及びピリジン（１０ ｍＬ）を添加した。反応混合物を０℃に冷却し、第１反応からの溶液を第２反応混合物に注入した。橙色沈殿物を形成して、懸濁液を０℃で３０ ｍｉｎ攪拌した。反応混合物をEtOAc（５０ ｍＬ＊２）で抽出し、合併した有機層を塩水（１０ ｍＬ）で洗浄し、濃縮させて茶色固体の粗産物の実施例 7 l（７６０ ｍｇ、粗品）を得て、さらに精製せずに、次のステップに用いた。LCMS $[M+1]^+=487.0$

ステップ 10：実施例 7

実施例 7 l（７６０ ｍｇ、１．５６ ｍｍｏｌ）とNaOAc（６４１ ｍｇ、７．８１ ｍｍｏｌ）のAcOH（１６ ｍＬ）懸濁液を１２０℃に加熱し、１．５ ｈ攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、減圧濃縮させ、分取型HPLCにより精製し（Ultimate XB-C18を通し、５０＊２５０ ｍｍ、１０ μm、移動相：A（H₂O）／B（MeCN）、比率範囲：A／B（８０％／２０％）～A／B（５４％／４６％）１０ ｍｉｎ及び～A／B（３４％／６６％）３５ ｍｉｎ、ピークRt：２５．２ ｍｉｎ（５９％ B）、V＝８０ ｍＬ／ｍｉｎ、波長 214 nm）、白色固体の所望の産物の実施例 7（１３２．５ ｍｇ、収率 19％）を得た。LCMS $[M+1]^+=441.0$ 。¹H NMR（４００ MHz， DMSO-d₆） δ 13.26（s， 1H）， 12.22（s， 1H）， 7.78（s， 2H）， 7.43（d， J＝1.2 Hz， 1H）， 3.01（s， 1H）。

【0125】

実施例 9：化合物の実施例 9 を合成するための共通の手順

10

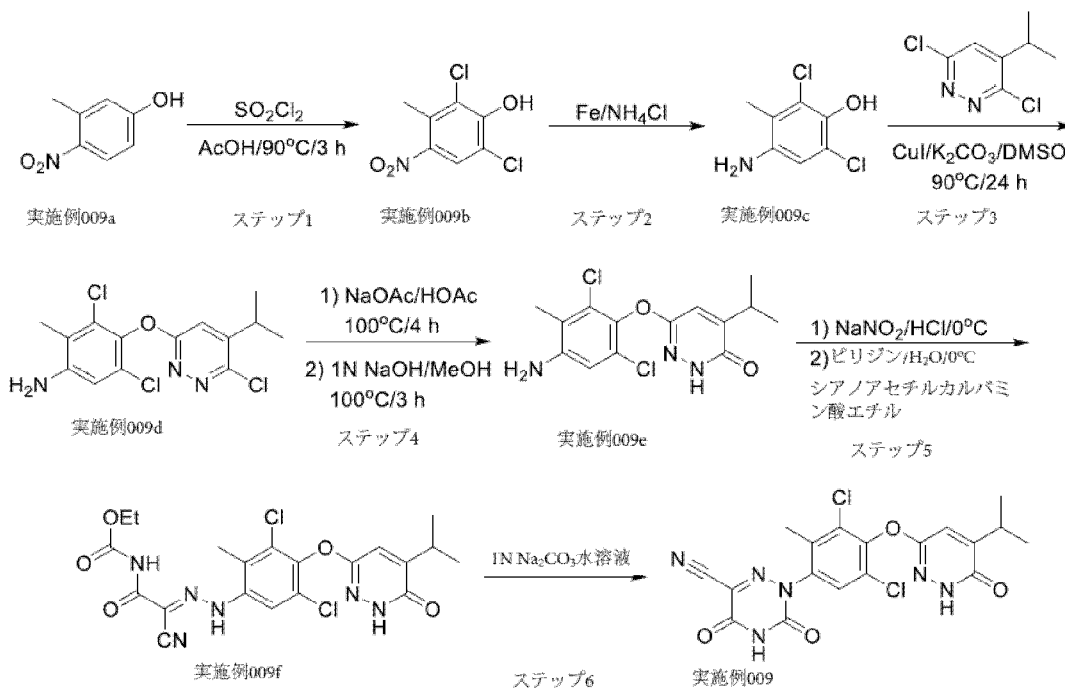
20

30

40

50

【化 4 5】



ステップ1：実施例9b

不活性雰囲気下、実施例9a（5.0g、32.6mmol）と塩化チオニル（13.2g、97.7mmol）をAcOH（50mL）にて混合した混合物を90℃に加熱して3h維持した。この混合物をH₂Oに注入してろ過し、ろ過ケーキをH₂Oで2回洗浄し、次に、EtOAcに溶解し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮させて白色固体の実施例9b（6.5g、収率90%）を得た。LCMS [M-1]⁻=219.9/221.9。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 8.04（s, 1H）, 2.46（s, 3H）。

ステップ2：実施例9c

実施例5b（6.5g、29.2mmol）、Fe（8.2g、146mmol）、NH₄Cl（8g、149mmol）をEtOH（20g、60mmol）とH₂O（60mL）にて混合した混合物を還流まで加熱して1h維持した。混合物をろ過し、ろ液を濃縮させた。残留物をEtOAcで抽出し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮させて緑色固体の実施例009c（6.0g、収率90%）を得た。LCMS [M+1]⁻=189.9/191.9。

ステップ3：実施例9d

不活性雰囲気下、実施例9c（2.0g、10.4mmol）、3,6-ジクロロ-4-イソプロピルピリダジン（1.0g、5.2mmol）、CuI（1.0g、5.2mmol）、K₂CO₃（0.8g、5.7mmol）をDMSO（100mL）に混合した混合物を90℃に加熱して24h保温した。混合物を水に注入してろ過し、分離した。有機層を濃縮させ、カラムクロマトグラフィー法により精製し（シリカゲル、石油エーテル/EtOAc=5/1）、黄色固体の実施例9d（1.0g、収率35%）を得た。LCMS [M+1]⁺=345.9/347.9。

ステップ4：実施例9e

実施例9d（1.0g、2.8mmol）、NaOAc（1.2g、14.6mmol）のAcOH（30mL）溶液を還流まで加熱して4h維持した。混合物を濃縮させて黄色固体を得て、MeOH（30mL）と30% NaOH水溶液（20mL）に溶解した。得た混合物を3h還流して濃縮させ、濃HClでpH=7に酸性化し、EtOAcで抽

出し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮させて黄色固体の実施例9e (0.6g、収率64%)を得た。LCMS $[\text{M}+1]^+ = 369.9 / 371.9$ 。

ステップ5：実施例9f

実施例9g (164mg、0.5mmol)と濃HCl (2.0mL)を水 (6.0mL)にてよく攪拌したスラリーを0℃に冷却し、5minかけて亜硝酸ナトリウム (38mg、0.5mmol)の水 (0.2mL)での冷溶液を緩やかに添加し、反応の温度を0℃で30min維持し、溶液とした。磁気攪拌棒を装備した別のフラスコにシアノアセトアミド (75mg、0.5mmol)、水 (9.4mL)、及びピリジン (2.8mL)を添加した。この反応を0℃に冷却し、第1反応からの溶液を第2反応混合物に素早く注入した。橙色沈殿物を形成し、懸濁液を0℃で30min攪拌した。得た溶液をEtOAc (100mL×3)で抽出した。合併した有機物を塩水 (100mL)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させてろ過した。固体をEtOAcでリンスし、ろ液を真空下濃縮させ、赤色固体の実施例9f (220mg、粗品)を得て、精製せずに、次のステップに用いた。LCMS $[\text{M}+1]^+ = 495.0$

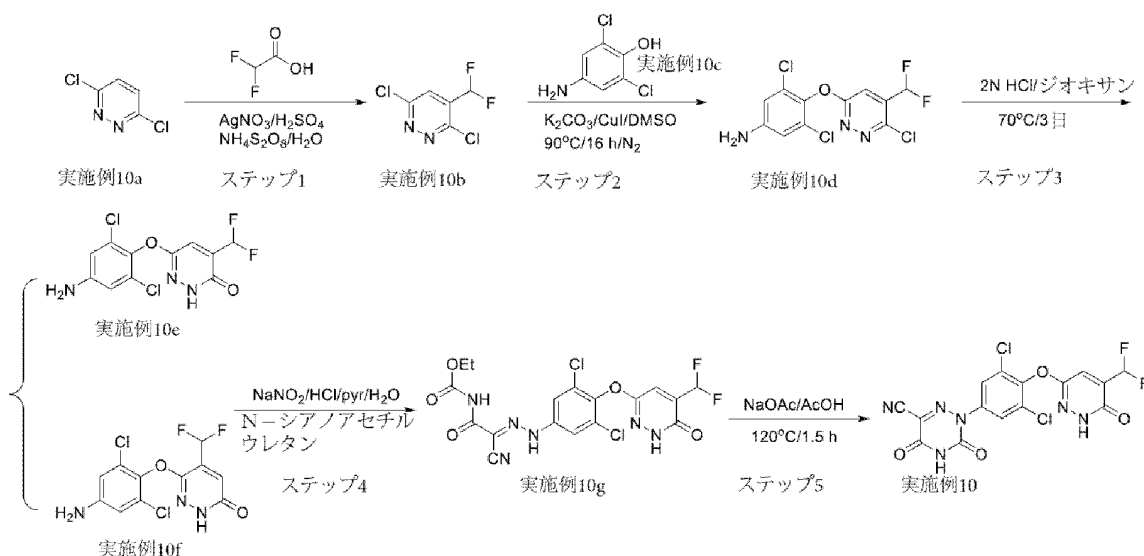
ステップ6：実施例9

実施例9f (220mg、粗品)の Na_2CO_3 (5.0mL、1mol/L)での混合物を100℃に加温して15min保温し、次に、室温に冷却した。混合物をDCMで2回洗浄し、合併した有機物を塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過して濃縮させ、黄色固体を得て、分取型HPLCにより精製し (Ultimate XB-C18を通し、50×250mm、10μm、移動相：A (H_2O) / B (MeCN)、比率範囲：A/B (80%/20%) ~ A/B (52%/48%) 10min及び~ A/B (32%/68%) 35min、ピークRt：23.8min (58% B)、 $V = 80\text{mL/min}$ 、波長214nm)、黄色固体の実施例9 (14mg、収率9%)を得た。LCMS $[\text{M}+1]^+ = 448.9$ 。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.19 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 3.10–3.01 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.20 (d, $J = 6.8\text{ Hz}$, 6H)。

[0126]

実施例10：化合物の実施例10を合成するための共通の手順

[化46]



ステップ1：実施例10b

油浴にて、実施例10a (10.0g、67.12mmol)、2,2-ジフルオロ酢

酸 (6.44 g、67.12 mmol) と AgNO_3 (11.4 g、67.12 mmol) の H_2O (200 mL) 懸濁液に H_2SO_4 (濃、19.73 g、201.37 mmol) を 50°C で添加した。添加後、反応混合物を 60°C に加熱し、それに $\text{NH}_4\text{S}_2\text{O}_8$ (45.95 g、201.37 mmol) の H_2O (100 mL) 溶液を添加した。反応混合物を 70°C で 30 min 保温し、室温に冷却し、次に、 $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ で $\text{pH} = 8$ にアルカリ化し、次に、 EtOAc (100 mL $\times 3$) で抽出した。有機層を塩水 (100 mL $\times 2$) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過して濃縮させ、粗産物を得て、カラムクロマトグラフィー法により精製し (シリカゲル、石油エーテル/ $\text{EtOAc} = 10/1$)、無色油状物の実施例 10b (2.02 g、収率 15%) を得た。

ステップ 2：実施例 10d

N_2 下、実施例 10b (2.02 g、10.15 mmol)、実施例 10c (1.20 g、6.77 mmol)、及び K_2CO_3 (1.75 g、12.66 mmol) の DMSO (50 mL) での懸濁液に、 CuI (646 mg、3.38 mmol) を室温で添加した。反応混合物を 90°C に加熱し、 N_2 下 16 h 撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、 $\text{EtOAc}/\text{H}_2\text{O}$ ($V/V = 1/1$ 、100 mL) で希釈してろ過した。ろ過ケーキを $\text{EtOAc}/\text{H}_2\text{O}$ ($V/V = 1/1$ 、50 mL $\times 3$) で洗浄した。ろ液を分離し、水層を EtOAc (100 mL) で抽出した。合併した有機層を塩水 (100 mL $\times 2$) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過して濃縮させ、粗産物を得て、カラムクロマトグラフィー法により精製し (シリカゲル、石油エーテル/ $\text{EtOAc} = 10/1$)、黄色固体の実施例 10d (649 mg、収率 28%) を得た。LCMS $[\text{M}+1]^+ = 341.8$

ステップ 3：実施例 10e

実施例 10d (300 mg、0.88 mmol) を 1,4-ジオキサン (5 mL) に溶解した溶液に HCl (2 N、20 mL) を添加し、 70°C に加熱して 16 h 保温した。別の HCl (2 N、40 mL) を添加し、次に、反応混合物を 70°C で 2 日間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、 NaOH (1 N) で $\text{pH} = 9$ にアルカリ化し、 EtOAc (20 mL $\times 3$) で抽出した。合併した有機層を濃縮させ、分取型 TLC により精製し (石油エーテル/ $\text{EtOAc} = 2/1$ 、 $R_f = 0.5$)、白色固体の実施例 10e (125 mg、収率 44%) 及び実施例 10f (100 mg、収率 35%) を得た。

LCMS $[\text{M}+1]^+ = 321.9$

ステップ 4：実施例 10g

実施例 10e (125 mg、0.388 mmol) の H_2O (5.6 mL) 懸濁液を HCl (濃、2.8 mL) で処理した。反応混合物を 0°C に冷却し、次に、 NaNO_2 (33.7 mg、0.489 mmol) の H_2O (0.2 mL) 溶液を添加し、次に、 H_2O (0.2 mL) でリンスした。反応混合物を 0°C で 30 min 撹拌し、溶液 A とした。磁気撹拌棒を装備した個別のフラスコに N -シアノアセチルウレタン (66.6 mg、0.427 mmol)、 H_2O (9.4 mL)、及びピリジン (2.8 mL) を添加した。反応混合物を 0°C に冷却し、溶液 A を反応混合物に滴下した。橙色沈殿物を形成し、懸濁液を 0°C で 30 min 撹拌した。反応混合物を EtOAc (10 mL $\times 3$) で抽出し、合併した有機層を塩水 (10 mL) で洗浄し、濃縮させて橙色固体の実施例 10g (189 mg、粗品) を得て、さらに精製せずに、次のステップに用いた。LCMS $[\text{M}+1]^+ = 488.9$

ステップ 5：実施例 10

実施例 10g (189 mg、0.388 mmol) と NaOAc (159 mg、1.94 mmol) の AcOH (3 mL) での懸濁液を 120°C に加熱して 1.5 h 撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、減圧濃縮させた。残留物を分取型 TLC ($\text{DCM}/\text{MeOH} = 10/1$ 、 $R_f = 0.1$)、次に、分取型 HPLC (Ultimate XB-C18 を通し、 $50 \times 250 \text{ mm}$ 、 $10 \mu\text{m}$ 、移動相：A (H_2O) / B (MeCN)；比率範囲：A/B (80%/20%) $\sim$ A/B (60%/40%) 10 min 及び $\sim$ A/B (40%/60%) 35 min、 $V = 80 \text{ mL/min}$ 、波長 214 nm) により精製し、白色固体の実施例 10 (6.3 mg、収率 4%) を得た。LCMS $[\text{M}+1]^+ = 442$

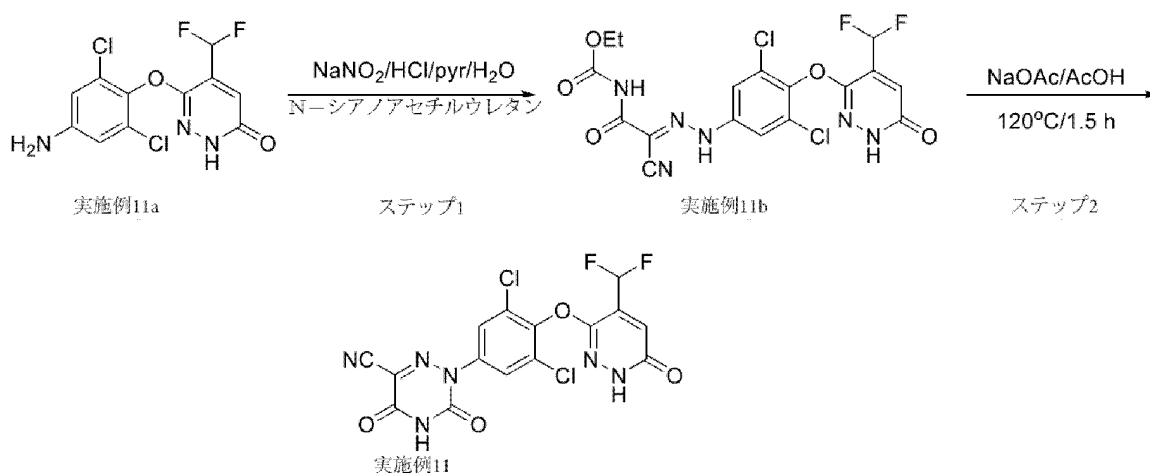
. 8

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.75 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.80 (s, 2H), 7.08–6.81 (t, $J=53.4$ Hz, 1H)。

【0127】

実施例11：化合物の実施例11を合成するための共通の手順

【化47】



ステップ1：実施例11b

実施例11a (100 mg、0.310 mmol、実施例10fから)の H_2O (5.6 mL)での懸濁液を HCl (濃、2.8 mL)で処理した。反応混合物を 0°C に冷却し、次に、 NaNO_2 (27 mg、0.391 mmol)の H_2O (0.2 mL)溶液で処理し、次に、 H_2O (0.2 mL)でリンスした。反応混合物を 0°C で30 min攪拌し、溶液Aとした。磁力攪拌棒を装備した個別のフラスコにN-シアノアセチルウレタン (53 mg、0.342 mmol)、 H_2O (9.4 mL)、及びピリジン (2.8 mL)を添加した。反応混合物を 0°C に冷却し、溶液Aを反応混合物に注入した。橙色沈殿物を形成し、懸濁液を 0°C で30 min攪拌した。反応混合物を EtOAc (10 mL * 3)で抽出し、合併した有機層を塩水 (10 mL)で洗浄し、濃縮させて橙色固体の粗産物の実施例11b (205 mg、粗品)を得て、さらに精製せずに、次のステップに用いた。
LCMS $[M+1]^+ = 488.9$

ステップ2：実施例11

実施例11b (205 mg粗品、0.42 mmol)と NaOAc (172 mg、2.1 mmol)の AcOH (3 mL)での懸濁液を 120°C に加熱して1.5 h攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、減圧濃縮させた。残留物を分取型TLC ($\text{DCM}/\text{MeOH} = 10/1$ 、 $R_f = 0.1$)、次に、分取型HPLC (Ultimate XB-C18を通し、 50×250 mm、 $10 \mu\text{m}$ 、移動相：A (H_2O) / B (MeCN)、比率範囲：A / B (80% / 20%) ~ A / B (52% / 48%) 10 min及び~ A / B (32% / 68%) 35 min、ピーク R_t ：23.6 min (58% B)、 $V = 80$ mL / min、波長214 nm)により精製し、白色固体の実施例11 (5.6 mg、収率3%)を得た。LCMS $[M+1]^+ = 442.8$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.80 (s, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.33–7.06 (t, $J=53.4$ Hz, 1H)。

【0128】

実施例12：化合物の実施例12を合成するための共通の手順

10

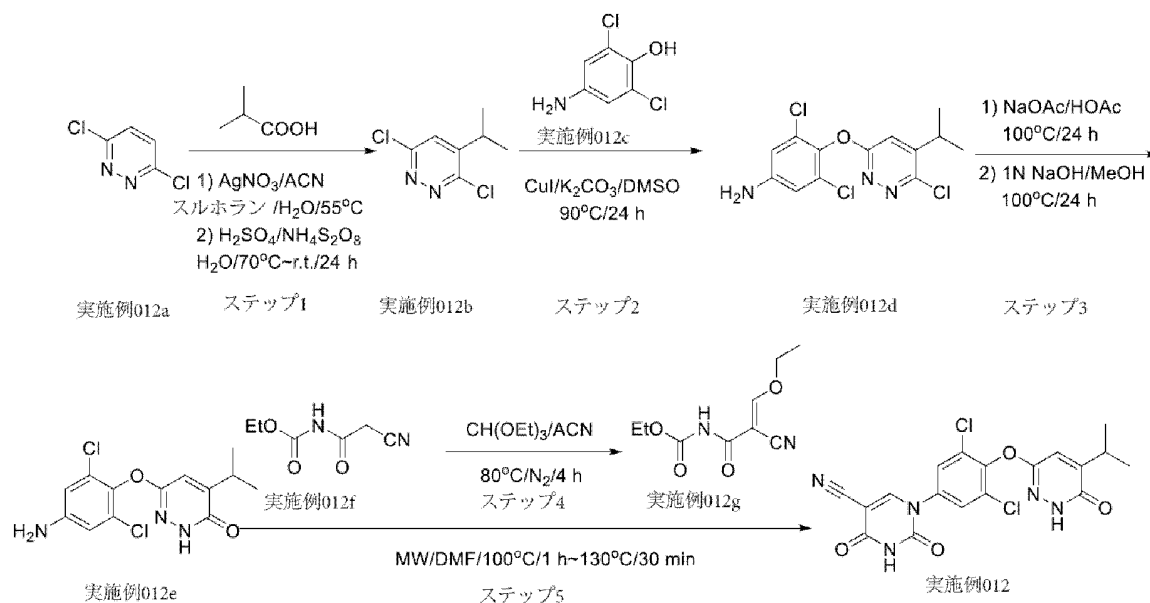
20

30

40

50

【化 4 8】



ステップ1：実施例12b

室温での実施例12a（67.5g、0.45mol）の、アセトニトリル（105mL）、テトラメチレンスルホン（321mL）及び水（735mL）の溶液をイソ酪酸（42mL、0.453mol）で処理し、次に、硝酸銀（39g、0.225mol）で処理した。反応混合物を55℃に加熱し、濃縮硫酸（72mL）の水（225mL）溶液を一括して添加し、次に、35minかけて過硫酸アンモニウム（154.5g、0.66mol）の水（225mL）溶液を1滴ずつ添加した。反応混合物を70℃に加熱して20min保温し、次に、室温に冷却し、24h攪拌した。このとき、反応混合物を0℃に冷却し、水酸化アンモニウム（300mL、28～30%）でpH=8にアルカリ化した。得た混合物を水（1.5L）で希釈し、珪藻土でろ過した。ろ過ケーキをEtOAc（1.5L）で十分に洗浄した。ろ液を分離し、水層をEtOAc（500mL×2）で抽出した。合併した有機相を水、塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させて、ろ過した。ろ液を真空下濃縮させ、残留物をカラムクロマトグラフィー法により精製し（シリカゲル、石油エーテル／EtOAc=20／1-10／1）、黄色油状物の実施例12b（37.5g、収率44%）を得た。LCMS [M+1]⁺=191.1

ステップ2：実施例12d

窒素ガス下、室温での実施例12b（855mg、4.5mmol）の無水ジメチルスルホキシド（15mL）溶液を、実施例12c（534mg、3mmol）、無水炭酸カリウム（828mg、6mmol）、及びヨウ化銅（I）（285mg、1.5mmol）で処理した。反応混合物を90℃に加熱して24h保温した。次に、反応混合物を室温に冷却し、水（50mL）に注入した。溶液を塩酸（1N）でpH=8に中和し、水層をEtOAc（50mL）で希釈して、珪藻土でろ過した。有機層を分離し、水層を再度EtOAc（50mL）で抽出した。合併した有機層を塩水（40mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させてろ過した。ろ液を真空下濃縮させ、残留物をカラムクロマトグラフィー法により精製し（シリカゲル、石油エーテル／EtOAc=100／0-10／1）、黄色固体の実施例12d（580mg、収率58%）を得た。LCMS [M+1]⁺=333.1

ステップ3：実施例12e

氷酢酸（10mL）、酢酸ナトリウム（287mg、3.5mmol）、及び実施例12d（332mg、1.0mmol）の混合物を100℃に加熱して24h保温した。反

応混合物を室温に冷却し、2日間攪拌し、次に濃縮させた。得た残留物を水(50 mL)で希釈し、水酸化ナトリウム溶液(1 N)でpH=9にアルカリ化した。得た懸濁液をEtOAc(50 mL)で抽出し、水層を塩酸(濃)でpH=5に酸性化した。得た水層を再度EtOAc(50 mL)で抽出し、合併した有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ過してろ液を真空下濃縮させた。得た油状物をメタノール(10 mL)で希釈し、水酸化ナトリウム溶液(1 N、10 mL、10 mmol)で処理した。反応混合物を100℃に加熱して24 h保温した。反応混合物を室温に冷却し、溶媒を真空下濃縮させた。残留物を水(50 mL)で希釈し、EtOAc(50 mL)で抽出した。有機層を塩酸溶液(1 N)でpH=5に洗浄し、次に、塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ過してろ液を真空下濃縮させた。残留物をDCMに溶解し、分取型TLCにより精製し(石油エーテル/EtOAc=1/1)、白色固体の実施例12(170 mg、収率54%)を得た。LCMS $[M+1]^+ = 315.1$

10

ステップ4：実施例12 g

窒素ガス下、実施例12 f(936 mg、6 mmol)のアセトニトリル(6 mL)溶液にオルトギ酸トリエチル(2.7 g、18 mmol)を添加した。混合物を80℃に加熱して4 h保温した。反応混合物を冷却して減圧濃縮させた。粗産物をカラムクロマトグラフィー法により精製し(シリカゲル、石油エーテル/EtOAc=10/1)、黄色固体の実施例12 g(1.1 g、収率87%)を得た。LCMS $[M+1]^+ = 213.2$

ステップ5：実施例12

実施例012 e(313 mg、1.0 mmol)と実施例12 g(255 mg、1.2 mmol)をDMF(4 mL)に溶解した。混合物をマイクロ波反応器にて100℃で1 h照射し、130℃で30 min照射した。混合物をろ過してすべての固体を除去し、分配した。水層をDCM(10 mL×3)で抽出し、合併した有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。粗残留物を分取型HPLCにより精製し(Ultimate XB-C18を通し、50×250 mm、10 μm、移動相：A(H₂O)/B(MeCN)；比率範囲：A/B(80%/20%)～A/B(60%/40%) 10 min及び～A/B(40%/60%) 35 min、V=80 mL/min、波長214 nm)、実施例12(2.8 mg、収率1%)を得た。LCMS $[M+1]^+ = 435.2$ 。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.24(s, 1H), 8.76(s, 1H), 7.83(s, 2H), 7.44(s, 1H), 3.07–3.03(m, 1H), 1.20(d, J=6.8 Hz, 6H)。

20

【0129】

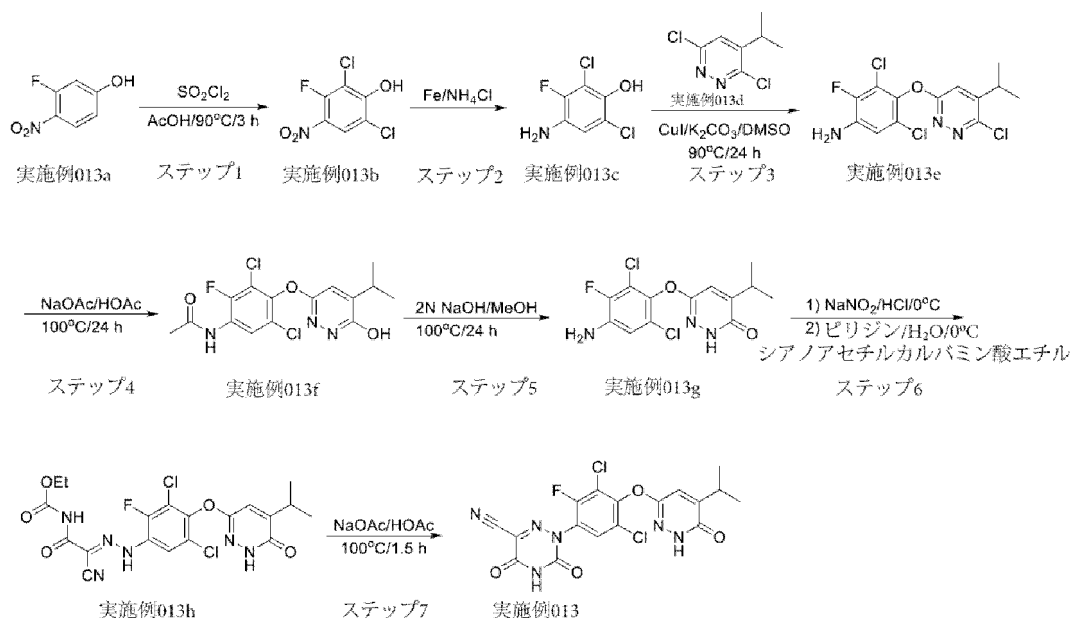
実施例13：化合物の実施例13を合成するための共通の手順

30

40

50

【化 4 9】



10

ステップ1：実施例13b

不活性雰囲気下、実施例13a（5.0g、31.8mmol）と塩化チオニル（12.8g、95.5mmol）をAcOH（50mL）にて混合した混合物を90℃に加熱して3h保温した。この混合物をH₂Oに注入し、ろ過してろ過ケーキをH₂Oで2回洗浄し、次に、EtOAcに溶解し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮させて実施例13b（5.1g、粗品、約35%純度）を得た。LCMS [M-1]⁻=219.9/221.9。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 8.04（s, 1H）, 2.48（s, 3H）, 。

20

ステップ2：実施例13c

実施例13b（1.7g、7.6mmol）と、Fe（2.12g、37.9mmol）、NH₄Cl（2.05g、37.9mmol）とをEtOH（30mL）とH₂O（15mL）にて混合した混合物を還流まで加熱して1h維持した。混合物をろ過し、ろ液を濃縮させ、次に、EtOAcで抽出し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮させて緑色固体の実施例13c（1.0g、収率78%）を得た。

30

LCMS [M+1]⁻=189.9/191.9。

ステップ3：実施例13e

不活性雰囲気下、実施例13c（700mg、4.6mmol）、実施例13d（436mg、2.3mmol）、CuI（435mg、2.3mmol）、K₂CO₃（331mg、2.4mmol）の、DMSO（20mL）での混合物を90℃に加熱して24h維持した。混合物を水に注入してろ過し、分離した。有機層を濃縮させ、カラムクロマトグラフィー法により精製し（シリカゲル、石油エーテル/EtOAc=5/1）、黄色固体の実施例13e（130mg、収率17%）を得た。LCMS [M+1]⁺=349.9。

40

ステップ4：実施例13f

不活性雰囲気下、実施例13e（760mg、2.28mmol）、NaOAc（380mg、4.5mmol）のAcOH（10mL）での混合物を100℃に加熱して24h維持した。混合物を水に注入し、EtOAcで2回抽出した。有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させて、ろ過し、濃縮させて茶色油状物の粗実施例13f（900mg、収率95%）を得た。LCMS [M+1]⁺=374.0

ステップ5：実施例13g

不活性雰囲気下、MeOH/NaOH（2 N水溶液）（10mL/10mL）中の実

50

実施例 13 f (900 mg、2.28 mmol) を 90 °C に加熱して 24 h 保温した。その後、混合物を冷却して水に注入した。1 N HCl を混合物に添加して pH = 6 – 7 とし、次に、EtOAc で 2 回抽出した。有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させて、ろ過し、濃縮させて茶色固体の粗実施例 13 g (600 mg、収率 79%) を得た。LCMS [M+1]⁺ = 332.0。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.17 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 3.33–3.20 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.33 (d, J = 7.2 Hz, 6H)。

ステップ 6：実施例 13 h

実施例 13 g (180 mg、0.54 mmol) と濃 HCl (2.82 mL) を水 (5.6 mL) にてよく攪拌したスラリーを 0 °C に冷却し、5 min かけて亜硝酸ナトリウム (38 mg、0.54 mmol) の水 (0.2 mL) での冷溶液を緩やかに添加し、反応温度を 0 °C で 30 min 維持した。磁気攪拌棒を装備した別のフラスコにシアノアセトアミド (78 mg、0.54 mmol)、水 (9.4 mL)、及びピリジン (2.8 mL) を添加した。この反応を 0 °C に冷却し、第 1 反応からの溶液を素早く第 2 反応混合物に注入した。橙色沈殿物を形成し、懸濁液を 0 °C で 30 min 攪拌した。得た溶液を EtOAc (100 mL × 3) で抽出した。合併した有機物を塩水 (100 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させて、ろ過した。固体を EtOAc でリンスし、ろ液を真空下濃縮させ、赤色固体の実施例 13 h (270 mg、粗品) を得て、精製せずに、次のステップに用いた。LCMS [M+1]⁺ = 498.9

ステップ 7：実施例 13

実施例 13 h (270 mg、0.5 mmol) の氷酢酸 (5 mL) 溶液を酢酸ナトリウム (240 mg、2.5 mmol) で処理した。得た混合物を 100 °C に加熱して 1.5 h 保温した。反応を 25 °C に冷却し、次に、水 (25 mL) に注入した。得た橙色混合物を EtOAc (30 mL) で抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空下濃縮させた。残留物を分取型 HPLC により精製し (Ultimate XB-C18 を通し、50 × 250 mm、10 μm、移動相：A (H₂O) / B (MeCN)、比率範囲：A / B (80% / 20%) ~ A / B (54% / 46%) 10 min 及び ~ A / B (34% / 66%) 35 min、ピーク Rt : 25.2 min (59% B)、V = 80 mL / min、波長 214 nm)、白色固体の実施例 13 (8.2 mg、収率 2%) を得た。LCMS [M+1]⁺ = 452.9。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.95 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 3.07–3.03 (m, 1H), 1.20 (d, J = 7.2 Hz, 6H)。

【0130】

実施例 15：化合物の実施例 15 を合成するための共通の手順

10

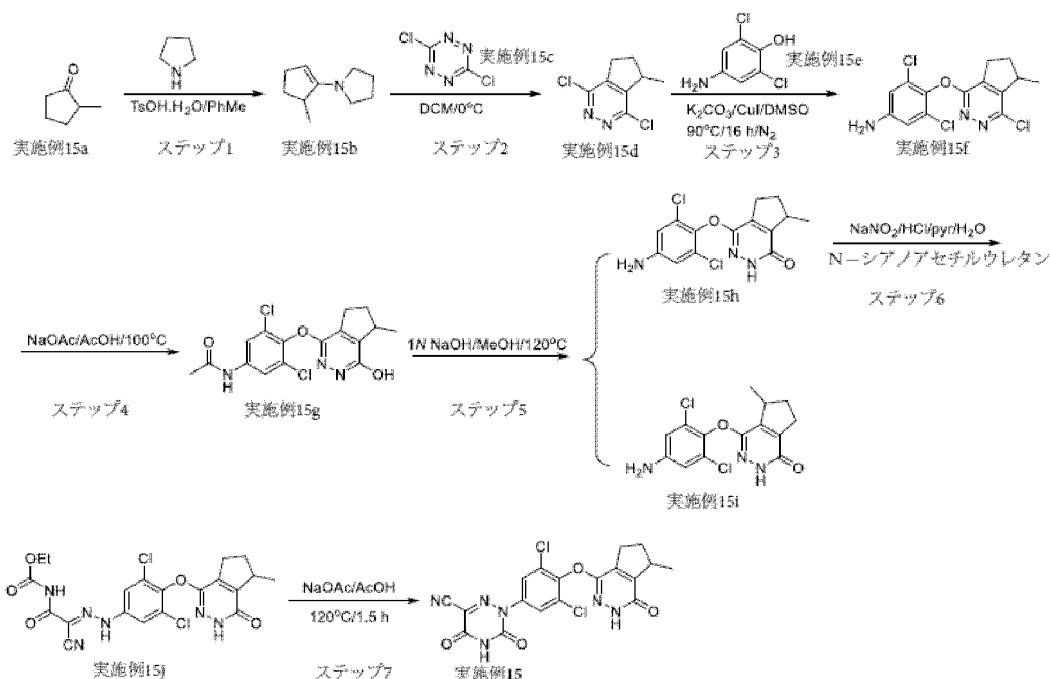
20

30

40

50

【化 50】



10

20

ステップ1：実施例15b

実施例15a（6.0g、61.22mmol）、ピロリジン（6.53g、91.84mmol）及びTsOH・H₂O（1.16g、6.12mmol）の、PhMe（70mL）での混合物をDean-Starkで130°C下、16h還流した。溶液の色が無色から黒色になった。反応混合物を室温に冷却し、濃縮させて黒色油状物の粗産物の実施例15b（6.0g、収率65%）を得て、さらに精製せずに、次のステップに用いた。

ステップ2：実施例15d

氷浴を用いて、0°Cで、実施例15c（2.8g、18.54mmol）のDCM（100mL）での橙色溶液に実施例15b（5.6g、37.08mmol）を緩やかに添加した。添加後、反応混合物を0°Cで15min搅拌した。反応の色が茶色になった。反応混合物をカラムクロマトグラフィー法により精製し（シリカゲル、石油エーテル/EtOAc=1/0-5/1）、黄色固体の実施例15d（3.08g、収率82%）を得た。LCMS [M+1]⁺=202.9。

30

ステップ3：実施例15f

室温で、N₂下、実施例15d（3.08g、15.25mmol）、実施例15e（1.81g、10.17mmol）及びK₂CO₃（2.62g、19.01mmol）の、DMSO（60mL）での懸濁液にCuI（969mg、5.08mmol）を添加した。反応混合物を90°Cに加熱し、N₂下16h搅拌した。反応混合物を室温に冷却し、氷-水（100mL）に注入し、次に、EtOAc（50mL）で希釈し、ろ過してろ過ケーキをEtOAc/H₂O（V/V=1/1、50mL 3）で洗浄した。ろ液を分離し、水層をEtOAc（50mL×2）で抽出した。合併した有機層を塩水（100mL×2）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過して濃縮させ、粗産物を得て、カラムクロマトグラフィー法により精製し（シリカゲル、石油エーテル/EtOAc=3/1）、黄色固体の実施例15f（1.9g、収率54%）を得た。LCMS [M+1]⁺=345.9。

40

ステップ4：実施例15g

実施例15f（500mg、1.45mmol）とNaOAc（416mg、5.08mmol）のAcOH（5mL）溶液を100°Cに加熱して16h搅拌した。反応混合物

50

を室温に冷却し、減圧濃縮させた。残留物を H_2O (10 mL) に溶解し、飽和 NaHCO_3 で $\text{pH}=8$ とし、次に、 EtOAc (20 mL * 2) で抽出した。水層を6 N HCl で酸性化して、 EtOAc (20 mL) で抽出した。合併した有機層を濃縮させ、粗産物の実施例15 g (533 mg、粗品) を得て、さらに精製せずに、次のステップに用いた。

ステップ5：実施例15 h

実施例15 g (533 mg、1.45 mmol) の MeOH (15 mL) 溶液に1 N NaOH (50 mL) を添加し、次に、反応混合物を 120°C に加熱して16 h 攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、減圧濃縮させた。残留物を H_2O (30 mL) に溶解して EtOAc (20 mL * 2) で抽出した。有機層を濃縮させ、分取型 TL C により精製し (石油エーテル/ $\text{EtOAc}=1/2$ 、 $\text{Rf}=0.5$)、産物混合物を得て、さらにカラムクロマトグラフィー法により精製し (シリカゲル、石油エーテル/ $\text{EtOAc}=1/1$ (ピーク1) - $1/2$ (ピーク2))、黄色固体の産物の実施例15 h (227 mg、収率48%、 LCMS : ピーク1、 $\text{Rf}=1.669\text{ min}$)、及び実施例15 i (89 mg、収率19%、 LCMS : ピーク2、 $\text{Rf}=1.659\text{ min}$) を得た。 LCMS [M+1]⁺=325.9

実施例15 h の $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.98 (s, 1H), 6.58 (s, 2H), 5.60 (s, 2H), 3.01-2.92 (m, 1H), 2.88-2.79 (m, 1H), 2.40-2.30 (m, 1H), 1.74-1.65 (m, 1H), 1.30-1.20 (m, 4H)。実施例15 i の $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.01 (s, 1H), 6.66 (s, 2H), 5.60 (s, 2H), 2.84-2.77 (m, 1H), 2.72-2.69 (m, 1H), 2.39-2.29 (m, 1H), 1.75-1.69 (m, 1H), 1.34-1.29 (m, 4H)。

ステップ6：実施例15 j

実施例15 h (220 mg、0.674 mmol) の H_2O (11.2 mL) 溶液を濃 HCl (5.6 mL) で処理した。反応混合物を 0°C に冷却し、次に、 NaNO_2 (58.6 mg、0.85 mmol) の H_2O (0.4 mL) 溶液で処理し、次に、 H_2O (0.4 mL) でリンスした。反応混合物を 0°C で30 min 攪拌し、溶液Aとした。磁力攪拌棒を装備した個別のフラスコに N -シアノアセチルウレタン (116 mg、0.74 mmol)、 H_2O (18.8 mL)、及びピリジン (5.6 mL) を添加した。反応混合物を 0°C に冷却し、溶液Aを第2反応混合物に注入した。橙色沈殿物を形成し、懸濁液を 0°C で30 min 攪拌した。反応混合物を EtOAc (15 mL * 3) で抽出し、合併した有機層を塩水 (15 mL) で洗浄し、濃縮させて橙色固体の粗産物の実施例15 j (473 mg、粗品) を得て、さらに精製せずに、次のステップに用いた。 LCMS [M+1]⁺=492.9。

ステップ7：実施例15

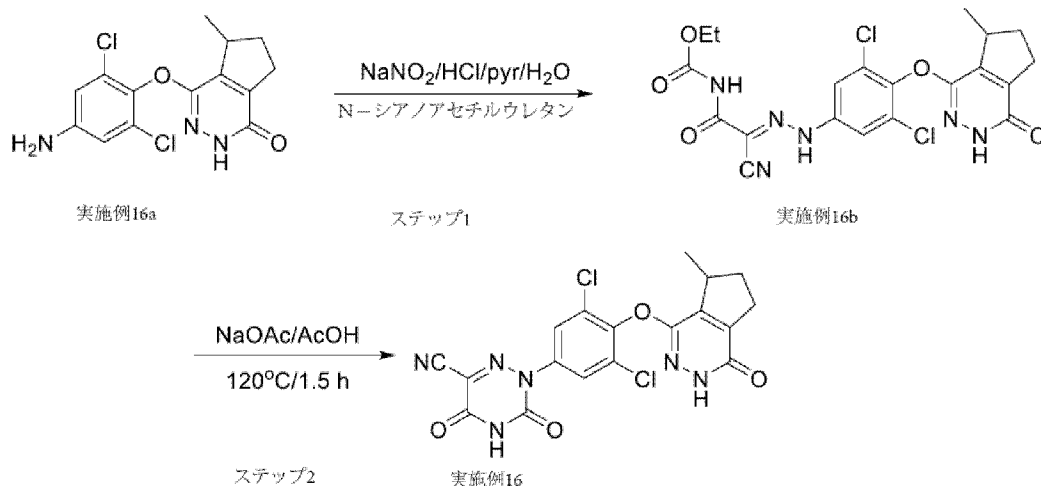
実施例15 j (473 mg、0.96 mmol) と NaOAc (393 mg、4.79 mmol) の、 AcOH (10 mL) での懸濁液を 120°C に加熱し、1.5 h 攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、減圧濃縮させ、分取型 HPLC により精製し (Ultimate XB-C18を通し、 $50 \times 250\text{ mm}$ 、 $10\text{ }\mu\text{m}$ 、移動相: A (H_2O) / B (MeCN)、比率範囲: A/B (80%/20%) ~ A/B (60%/40%) 10 min 及び ~ A/B (30%/70%) 35 min、ピーク Rt : 23.1 min (58% B)、 $V=80\text{ mL/min}$ 、波長214 nm)、白色固体の実施例15 (106 mg、収率25%) を得た。 LCMS [M+1]⁺=446.9。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.09 (s, 1H), 7.78 (s, 2H), 3.08-3.00 (m, 1H), 2.95-2.87 (m, 1H), 2.41-2.36 (m, 1H), 1.74-1.72 (m, 1H), 1.27-1.25 (d, $J=8.0\text{ Hz}$, 3H), (s, 1H), 2.82 (dt,

$J = 14.0$, 7.5 Hz, $4H$), $2.06 - 1.99$ (m, $2H$), 1.19 (d, $J = 6.9$ Hz, $6H$)。

【0131】

実施例16：化合物の実施例16を合成するための共通の手順

【化51】



10

20

ステップ1：実施例16b

実施例16a (85 mg、0.26 mmol、実施例15iから)の H_2O (5.6 mL) 溶液を濃HCl (2.8 mL) で処理した。反応混合物を $0^\circ C$ に冷却し、次に、 $NaNO_2$ (22.6 mg、0.33 mmol)の H_2O (0.2 mL) 溶液で処理し、次に、 H_2O (0.2 mL) でリンスした。反応混合物を $0^\circ C$ で30 min 攪拌し、溶液Aとした。磁力攪拌棒を装備した個別のフラスコにN-シアノアセチルウレタン (45 mg、0.29 mmol)、 H_2O (9.4 mL)、及びピリジン (2.8 mL) を添加した。反応混合物を $0^\circ C$ に冷却し、溶液Aを反応混合物に注入した。橙色沈殿物を形成し、懸濁液を $0^\circ C$ で30 min 攪拌した。反応混合物をEtOAc (15 mL $\times$ 3) で抽出し、合併した有機層を塩水 (15 mL) で洗浄し、濃縮させて粗産物の橙色固体の実施例16b (300 mg、収率100%) を得て、さらに精製せずに、次のステップに用いた。LCMS $[M+1]^+ = 492.9$

30

ステップ2：実施例16

実施例16b (300 mg、0.61 mmol)とNaOAc (249 mg、3.04 mmol)の、AcOH (6 mL)での懸濁液を $120^\circ C$ に加熱し、1.5 h 攪拌した。反応混合物を環境温度に冷却して減圧濃縮させ、分取型HPLCにより精製し (Ultimate XB-C18を通し、 50×250 mm、 $10 \mu m$ 、移動相：A (H_2O) / B (MeCN)、比率範囲：A/B (80% / 20%) $\sim$ A/B (52% / 48%) 10 min 及び $\sim$ A/B (32% / 68%) 35 min、ピークRt : 23.6 min (58% B)、 $V = 80$ mL/min、波長214 nm)、白色固体の実施例16 (39.8 mg、収率15%) を得た。LCMS $[M+1]^+ = 446.9$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.25 (bs, 1H), 12.13 (s, 1H), 7.78 (s, 2H), 3.49 (s, 1H), 2.90–2.81 (m, 1H), 2.76–2.68 (m, 1H), 2.43–2.34 (m, 1H), 1.78–1.72 (m, 1H), 1.38–1.36 (d, $J = 8.0$ Hz, 3H)。

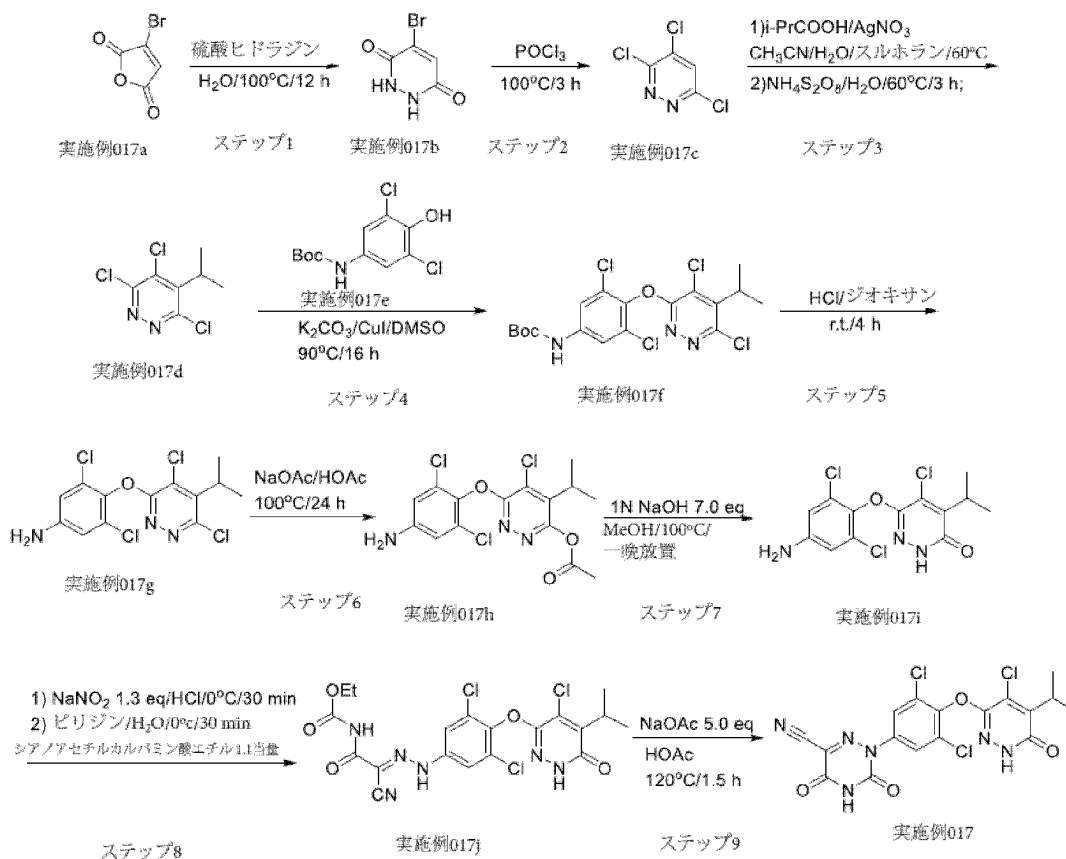
40

【0132】

実施例17：化合物の実施例17を合成するための共通の手順

50

【化 5 2】



ステップ 1：実施例 1 7 b

硫酸ヒドラジン（6.3 g、48.59 mmol）の水（90 mL）溶液に実施例 1 7 a（8.6 g、48.59 mmol）を添加し、100℃に加熱して12 h 保温した。完了後、反応混合物をろ過して乾燥させ、白色固体の実施例 1 7 b（8 g、収率 86%）を得た。

ステップ 2：実施例 1 7 c

実施例 0 1 7 b（8 g、0.042 mol）を POCl_3 （80 mL）にて100℃に加熱して3 h 保温した。次に、反応混合物を濃縮させ、カラムクロマトグラフィーにより精製し（シリカゲル、石油エーテル／EtOAc = 5／0 - 5／1）、黄色固体の実施例 1 7 c（6.6 g、収率 86%）を得た。LCMS $[\text{M}+1]^+ = 182.9 / 184.9 / 186.9$

ステップ 3：実施例 1 7 d

実施例 1 7 c（2.59 g、14.31 mmol）の CH_3CN ／スルホラン／ H_2O （8 mL／25 mL／20 mL）溶液に硝酸銀（1.22 g、7.16 mmol）とイソ酪酸（1.35 g、14.31 mmol）を添加した。次に、50℃で水（18 mL）での硫酸（濃、4 mL）を一括して添加した。添加後、水（20 mL）での過硫酸アンモニウム（4.34 g、19.03 mmol）に1滴ずつ添加し、それと同一に、温度を50℃～60℃に3 h 維持した。添加後、反応混合物を30℃に冷却し、固体炭酸ナトリウムで $\text{pH} = 9 - 10$ にアルカリ化した。混合物を EtOAc（40 mL × 3）で抽出し、合併した有機相を塩水（30 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させて、ろ過した。ろ液を真空下濃縮させ、浅黄色固体の実施例 1 7 d（900 mg、収率 30%）を得た。LCM

10

20

30

40

50

S [M+1]⁺ = 224.9 / 226.9

ステップ4：実施例17f

実施例017d (900mg、4mmol)、実施例17e (741.3mg、2.67mmol)、及び炭酸カリウム (686mg、5mmol) の、ジメチルスルホキシド (15mL) での混合物を脱気し、次に、ヨウ化銅 (253mg、1.33mol) を添加し、反応混合物を90℃で16h撹拌した。混合物を環境温度に冷却し、混合物を氷水 (50mL) に注入し、EtOAcで抽出した (50×3mL)。合併した有機層を塩水 (50mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させてろ過した。ろ液を真空下濃縮させ、残留物をカラムクロマトグラフィー法により精製し (シリカゲル、石油エーテル/EtOAc = 5/1)、浅茶色固体の実施例17f (600mg、収率62%) を得た。

10

LCMS [M+1-100]⁺ = 365.9 / 367.8 / 369.8

ステップ5：実施例17g

実施例17f (900mg、19.26mmol) を4N HCl/ジオキサン (20mL) に溶解し、室温で4h撹拌した。完了後、混合物を真空下濃縮させ、黄色固体の粗産物の実施例17g (600mg、粗品収率100%) を得た。LCMS [M+1]⁺ = 365.8 / 367.9 / 369.8

ステップ6：実施例17h

実施例17g (1.0g、2.72mmol) のHOAc (30mL) 溶液にNaOAc (782mg、9.54mmol) を添加した。混合物を100℃で24h撹拌した。溶媒を蒸発させ、残留物をH₂O (40mL) で希釈し、1N NaOH (水溶液) を添加してアルカリ性をpH=9にした。混合物をEtOAc (40mL×2) で抽出した。合併した有機相を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過してろ液を減圧濃縮させ、実施例017b (粗品) を得て、精製せずに、次のステップに用いた。LCMS [M+1]⁺ = 389.9

20

ステップ7：実施例17i

実施例17h (粗品、2.72mmol) のMeOH (19mL) 溶液に1N NaOH (19mL) を添加した。混合物を100℃で24h撹拌した。反応混合物をEtOAc (30mL×2) で抽出した。合併した有機相を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過してろ液を減圧濃縮させた。残留物をカラムクロマトグラフィー法により精製し (シリカゲル、石油エーテル/EtOAc = 2/1)、黄色固体の実施例017i (380mg、収率40%) を得た。LCMS [M+1]⁺ = 347.9
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.06 (s, 1H), 6.66 (s, 2H), 5.63 (s, 2H), 3.10-3.00 (m, 1H), 1.14 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。

30

ステップ8：実施例17j

実施例17i (100mg、0.29mmol) の、濃HCl/H₂O (2mL/4mL) での懸濁液を0℃に冷却し、次に、NaNO₂ (26mg、0.37mmol) のH₂O (0.2mL) 溶液で処理した。混合物を0℃で0.5h撹拌した。得た混合物をN-シアノアセチルウレタン (49mg、0.32mmol) のピリジン/H₂O (2mL/6mL) 溶液に添加した。懸濁液を0℃で0.5h撹拌した。反応混合物をEtOAc (20mL×2) で抽出した。合併した有機相を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過してろ液を減圧濃縮させ、黄色固体の実施例17j (粗品) を得て、精製せずに、次のステップに用いた。

40

ステップ9：実施例17

実施例17j (粗品、0.29mmol) のHOAc (3mL) 溶液にNaOAc (118mg、1.44mmol) を添加した。混合物を120℃で1.5h撹拌した。溶媒を蒸発した。残留物を分取型HPLCにより精製し (Ultimate XB-C18を通し、50×250mm、10μm、移動相：A (H₂O)/B (MeCN)、比率範囲：A/B (80%/20%) ~ A/B (52%/48%) 10min及び~ A/B (32%/68%) 35min、ピークRt : 23.8min (58% B)、V = 80mL/

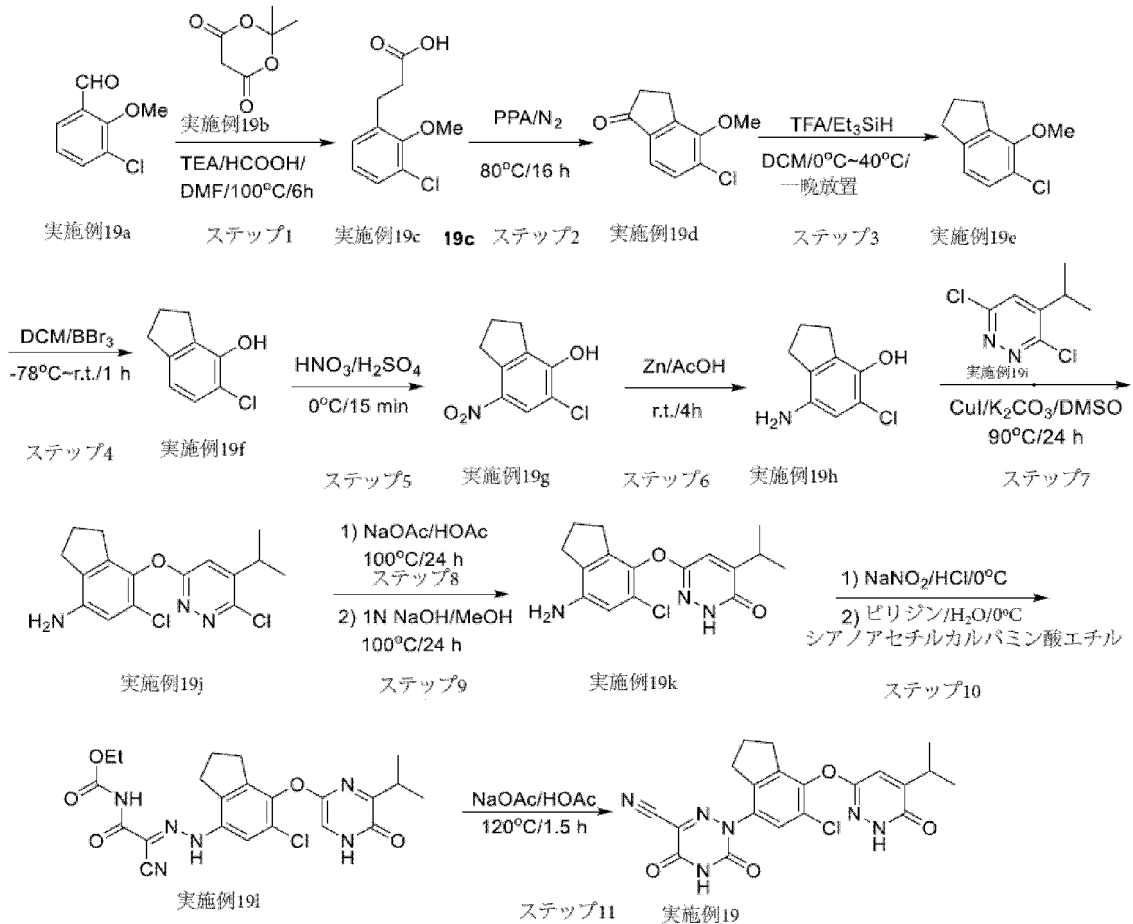
50

min、波長 214 nm)、黄色固体の実施例 17 (37 mg、収率 27%) を得た。LCMS $[M+1]^+ = 468.8$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.27 (s, 1H), 7.77 (s, 2H), 3.17–3.07 (m, 1H), 1.20 (d, $J = 7.2$ Hz, 6H)。

【0133】

実施例 19：化合物の実施例 19 を合成するための共通の手順

【化 53】



ステップ 1：実施例 19 c

TEA (21.3 g、154.8 mmol) を HCOOH (22.7 g、493 mmol) に緩やかに 0°C で添加した。次に、実施例 19 b (22.3 g、154.8 mmol) を添加し、次に、実施例 19 a (24.0 g、140.7 mmol) の DMF (500 mL) 溶液を添加した。反応混合物を室温で 1 h 攪拌し、次に、100°C で 6 h 攪拌した。室温に冷却した後、水を添加し、反応混合物を NaOH (3 N) で pH = 9 にアルカリ化し、EtOAc (200 mL * 3) で抽出し、水層を分離し、次に、飽和硫酸水素カリウムで pH を約 3 に酸性化した。この水層を MTBE (200 mL) で抽出し、有機層を分離し、塩水で洗浄して乾燥させ、ろ過して減圧濃縮させた。残留物をカラムクロマトグラフィー法により精製し (シリカゲル、石油エーテル / EtOAc = 100 / 0 – 10 / 1)、白色固体の実施例 19 c (15.3 g、収率 51%) を得た。LCMS $[M+1]^+ = 215.6$ 。

ステップ 2：実施例 19 d

実施例 19 c (15 g、70.1 mmol) と PPA (166 g、490 mmol) の溶液を 80°C で 16 h 攪拌した。氷水 200 mL を混合物に添加し、得た混合物を

EtOAc (100 mL × 3) で抽出した。合併した有機層を NaHCO₃ 水 (pH = 9) 溶液と塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空下濃縮させた。残留物をカラムクロマトグラフィー法により精製し (シリカゲル、石油エーテル / EtOAc = 10 / 1 - 5 / 1)、黄色固体の実施例 19 d (10 g、収率 73%) を得た。LCMS [M+1]⁺ = 197.6。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.44 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.18 - 3.14 (m, 2H), 2.73 - 2.69 (m, 2H)。

ステップ 3: 実施例 19 e

実施例 19 d (1.9 g、9.7 mmol) の DCM (20 mL) 溶液に TFA (20 mL) を 0℃ で添加した。同じ温度で、トリエチルシラン (5.7 g、48.5 mmol) を 1 滴ずつ添加した。混合物を室温で 1 h 攪拌し、40℃ に加熱して一晩放置した。混合物を 0℃ 下、飽和 NaHCO₃ でクエンチングし、EtOAc (100 mL × 3) で抽出し、合併した有機層を水、塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧濃縮させた。残留物をカラムクロマトグラフィー法により精製し (シリカゲル、石油エーテル 100%)、黄色油状物の実施例 19 e (1.35 g、収率 77%) を得た。LCMS [M+1]⁺ = 183.6。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.15 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.98 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.89 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.14 - 2.07 (m, 2H)。

ステップ 4: 実施例 19 f

-78℃ で実施例 19 e (2.0 g、11 mmol) の DCM (40 mL) 溶液に BBr₃ (13.8 g、55 mmol) を 1 滴ずつ添加した。反応終了後、反応混合物を室温で 1 h 攪拌した。混合物を氷-水でクエンチングし、有機相を分離して、水層を EtOAc (100 mL × 3) で抽出した。合併した有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空下濃縮させた。残留物をカラムクロマトグラフィー法により精製し (シリカゲル、石油エーテル 100%)、白色固体の実施例 19 f (1.6 g、収率 89%) を得た。LCMS [M+1]⁺ = 169.6。

ステップ 5: 実施例 19 g

実施例 19 f (1.6 g、9.4 mmol) の H₂SO₄ (50 mL) 溶液に H₂SO₄ (10 mL) での KNO₃ (1.0 g、10.3 mmol) を 0℃ で添加した。混合物を同じ温度で 15 min 攪拌した。反応混合物を氷-水に注入し、得た懸濁液を 1 つの EtOAc (100 mL × 3) で抽出した。有機相を水、塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させた。有機層を減圧濃縮させ、残留物をカラムクロマトグラフィー法により精製し (シリカゲル、石油エーテル / EtOAc = 20 / 1 - 10 / 1)、黄色固体の実施例 19 g (1.3 g、収率 65%) を得た。LCMS [M+1]⁺ = 214.6。

ステップ 6: 実施例 19 h

実施例 19 g (639 mg、3 mmol) の AcOH (15 mL) 溶液に亜鉛粉 (975 mg、15 mmol) を添加した。反応混合物を室温で 4 h 攪拌した。混合物を 0℃ 下、飽和 NaHCO₃ でクエンチングし、次に、EtOAc (100 mL × 3) で抽出した。有機相を水、塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させた。有機層を減圧濃縮させ、カラムクロマトグラフィー法により精製し (シリカゲル、石油エーテル / EtOAc = 20 / 1 - 5 / 1)、黄色固体の実施例 19 h (500 mg、収率 90%) を得た。LCMS [M+1]⁺ = 184.6。

ステップ 7: 実施例 19 j

実施例 19 h (500 mg、3.3 mmol) の無水 DMSO (15 mL) 溶液を室温、窒素ガス下、実施例 19 i (940 mg、4.9 mmol) で処理し、次に、無水炭酸カリウム (911 mg、6.6 mmol) とヨウ化銅 (I) (313.5 mg、1.65 mmol) で処理した。反応混合物を 90℃ に加熱して 24 h 保温した。次に、反応混合

10

20

30

40

50

物を室温に冷却し、水（50 mL）に注入した。溶液を塩酸（1 N）で pH = 8 に中和した。水層を EtOAc（50 mL）で希釈し、混合物を珪藻土でろ過した。有機層を分離し、珪藻土パッドを EtOAc で洗浄した。水層を再度 EtOAc（50 mL）で抽出し、次に、合併した有機物を塩水（40 mL）で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ過して真空下濃縮させた。残留物を DCM に溶解し、カラムクロマトグラフィー法により精製し（シリカゲル、石油エーテル／EtOAc = 100／0 - 10／1）、黄色固体の実施例 19 j（740 mg、収率 80 %）を得た。LCMS $[M+1]^+ = 339.2$ 。

ステップ 8 及びステップ 9：実施例 19 k

氷酢酸（10 mL）、酢酸ナトリウム（632 mg、7.7 mmol）、及び実施例 19 j（740 mg、2.2 mmol）の混合物を 100 °C に加熱して 24 h 保温した。反応混合物を室温に冷却し、真空下濃縮させた。得た残留物を水（50 mL）で希釈し、NaOH 溶液（1 N）で pH = 9 にアルカリ化した。この懸濁液を EtOAc（50 mL）で抽出し、水層を濃塩酸で pH = 5 に酸性化した。得た混合物を EtOAc（50 mL）で抽出し、有機層を合併し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ過して真空下濃縮させた。得た油状物をメタノール（10 mL）で希釈し、水酸化ナトリウム溶液（1 N、10 mL、10 mmol）で処理した。得た混合物を 120 °C に加熱して 24 h 保温した。室温に冷却した後、反応混合物を真空下濃縮させた。残留物を水（50 mL）で希釈し、EtOAc（50 mL）で抽出した。有機層を塩酸溶液（1 N）で pH = 5 に洗浄し、次に、塩水で洗浄し、次に、硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ過して真空下濃縮させた。残留物を DCM に溶解し、分取型 TLC により精製し（石油エーテル／EtOAc = 1／1）、茶色固体の実施例 19 k（92 mg、収率 13 %）を得た。LCMS $[M+1]^+ = 320.8$ 。

ステップ 10：実施例 19 l

実施例 19 k（92 mg、0.29 mmol）の H₂O（5 mL）での懸濁液を濃 HCl（2 mL）で処理した。反応混合物を 0 °C に冷却し、次に、NaNO₂（25 mg、0.37 mmol）の H₂O（1 mL）溶液で処理した。反応混合物を 0 °C で 30 min 攪拌し、溶液 A とした。磁力攪拌棒を装備した個別のフラスコに N-シアノアセチルウレタン（50 mg、0.32 mmol）、H₂O（8 mL）、及びピリジン（2 mL）を添加した。反応混合物を 0 °C に冷却し、溶液 A を反応混合物に注入した。橙色沈殿物を形成し、懸濁液を 0 °C で 30 min 攪拌した。反応混合物を EtOAc（10 mL × 3）で抽出し、合併した有機層を塩水（10 mL）で洗浄し、濃縮させて橙色固体の粗産物の実施例 19 l（100 mg、収率 71 %）を得て、さらに精製せずに、次のステップに用いた。LCMS $[M+1]^+ = 487.9$ 。

ステップ 11：実施例 19

実施例 19 l（100 mg、0.21 mmol）と NaOAc（85 mg、1.05 mmol）の、AcOH（5 mL）での懸濁液を 120 °C に加熱し、1.5 h 攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、減圧濃縮させ、分取型 HPLC により精製し（Ultimate XB-C18 を通し、50 × 250 mm、10 µm、移動相：A（H₂O）／B（MeCN）、比率範囲：A／B（80 %／20 %）～A／B（60 %／40 %）10 min 及び～A／B（30 %／70 %）35 min、ピーク Rt：23.1 min（58 % B）、V = 80 mL/min、波長 214 nm）、白色固体の実施例 19（4.5 mg、収率 3 %）を得た。LCMS $[M+1]^+ = 441.8$ 。

¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆） δ 13.10（s, 1H）, 12.11（s, 1H）, 7.45（s, 1H）, 7.34（s, 1H）, 3.03

【0134】

実施例 20：化合物の実施例 20 を合成するための共通の手順

10

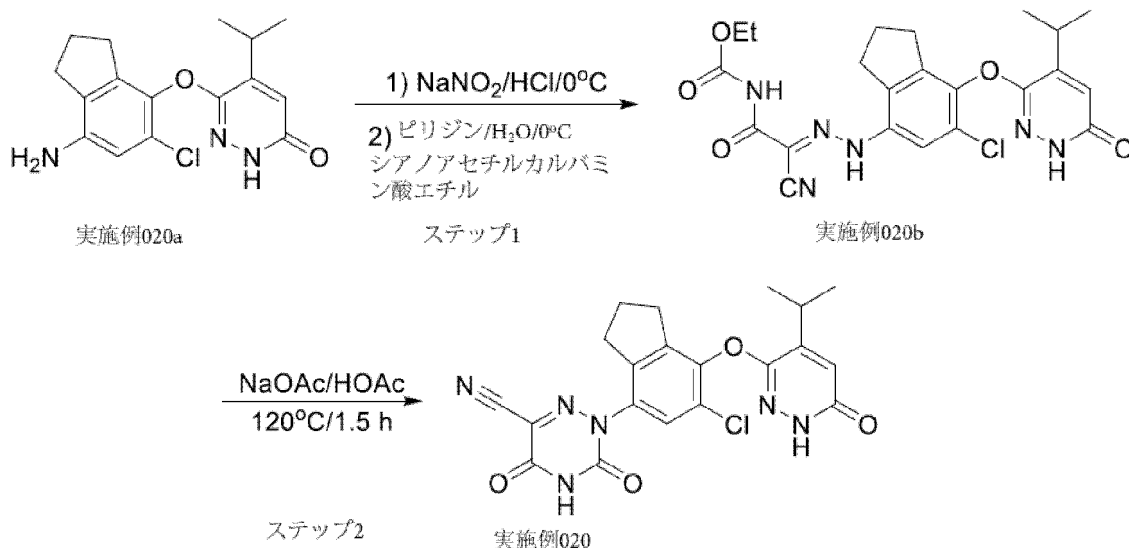
20

30

40

50

【化 5 4】



ステップ1：実施例20b

実施例20a（78mg、0.25mmol）のH₂O（5.0mL）での懸濁液を濃HCl（2mL）で処理した。反応混合物を0℃に冷却し、次に、NaNO₂（22mg、0.31mmol）のH₂O（1mL）溶液で処理し、次に、H₂O（1mL）でリンスした。反応混合物を0℃で30min攪拌し、溶液とした。磁力攪拌棒を装備した個別のフラスコにN-シアノアセチル尿素（43mg、0.275mmol）、H₂O（8mL）、及びピリジン（2mL）を添加した。反応混合物を0℃に冷却し、第1反応からの溶液を第2反応混合物に注入した。橙色沈殿物を形成し、懸濁液を0℃で30min攪拌した。反応混合物をEtOAc（10mL×3）で抽出し、合併した有機層を塩水（10mL）で洗浄し、濃縮させて橙色固体の粗産物の実施例20b（92mg、収率71%）を得て、さらに精製せずに、次のステップに用いた。LCMS [M+1]⁺=487.9

ステップ2：実施例20

実施例20b（92mg、0.19mmol）とNaOAc（78mg、0.95mmol）の、AcOH（5mL）での懸濁液を120℃に加熱して1.5h攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、減圧濃縮させ、分取型HPLCにより精製し（Ultimate XB-C18を通し、50×250mm、10μm、移動相：A（H₂O）／B（MeCN）、比率範囲：A／B（80%／20%）～A／B（52%／48%）10min及び～A／B（32%／68%）35min、ピークRt：23.6min（58% B）、V=80mL/min、波長214nm）、白色固体の実施例20（2.3mg、収率3%）を得た。LCMS [M+1]⁺=441.8。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 12.06（s, 1H）, 8.85（s, 1H）, 7.46（s, 1H）, 6.83（s, 1H）, 3.13-3.04（m, 1H）, 2.86-2.78（m, 4H）, 2.09-1.99（m, 2H）, 1.30（d, J=6.8 Hz, 6H）。

【0135】

実施例22：化合物の実施例22を合成するための共通の手順

10

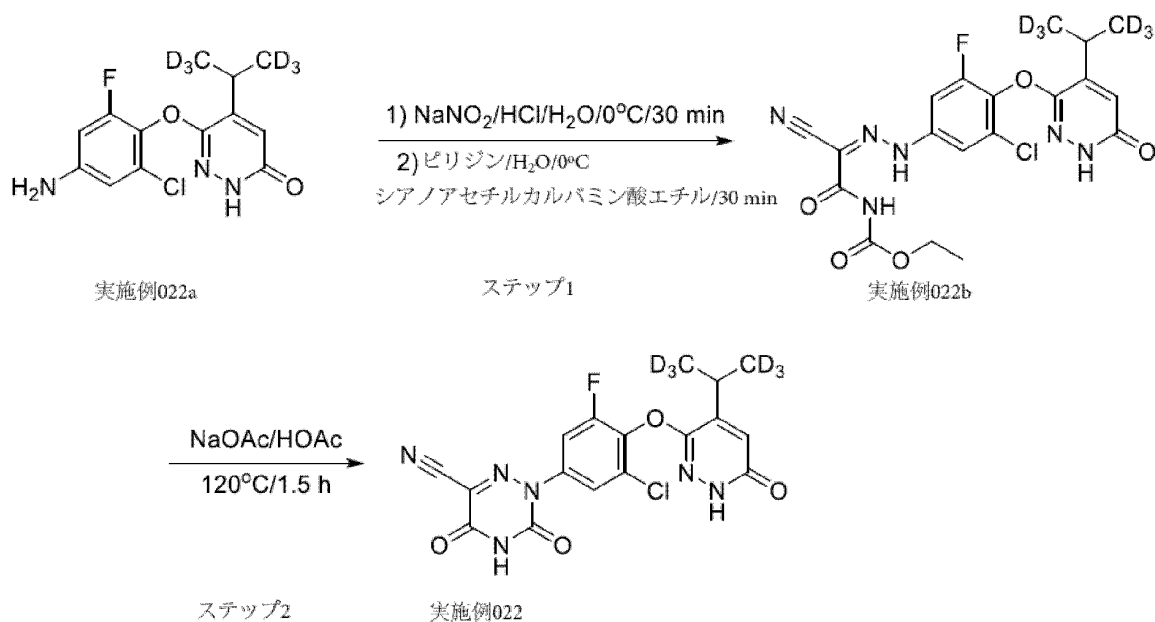
20

30

40

50

【化 5 5】



10

20

ステップ1：実施例22b

実施例22a (160 mg、0.53 mmol) の H_2O (5.0 mL) 懸濁液を濃 HCl (2 mL) で処理した。反応混合物を $0^\circ C$ に冷却し、次に、 $NaNO_2$ (46 mg、0.67 mmol) の H_2O (1 mL) 溶液で処理し、次に、 H_2O (1 mL) でリンスした。反応混合物を $0^\circ C$ で30 min 攪拌し、溶液とした。磁力攪拌棒を装備した個別のフラスコに N -シアノアセチルウレタン (91 mg、0.58 mmol)、 H_2O (8 mL)、及びピリジン (2 mL) を添加した。反応混合物を $0^\circ C$ に冷却し、第1反応からの溶液を第2反応混合物に注入した。橙色沈殿物を形成し、懸濁液を $0^\circ C$ で30 min 攪拌した。反応混合物を $EtOAc$ (10 mL $\times$ 3) で抽出し、合併した有機層を塩水 (10 mL) で洗浄し、濃縮させて橙色固体の粗産物の実施例22b (170 mg、収率100%) を得て、さらに精製せずに、次のステップに用いた。LCMS $[M+1]^+ = 471.8$

30

ステップ7：実施例22

実施例22b (170 mg、0.34 mmol) と $NaOAc$ (140 mg、1.7 mmol) の、 $AcOH$ (5 mL) での懸濁液を $120^\circ C$ に加熱し、1.5 h 攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、減圧濃縮させ、分取型HPLCにより精製し (Ultimate XB-C18を通し、50 $\times$ 250 mm、10 μm 、移動相：A (H_2O) / B (MeCN)、比率範囲：A/B (80% / 20%) $\sim$ A/B (52% / 48%) 10 min 及び $\sim$ A/B (32% / 68%) 35 min、ピークRt：23.6 min (58% B)、 $V = 80 mL/min$ 、波長214 nm)、白色固体の実施例22 (31 mg、収率21%) を得た。LCMS $[M+1]^+ = 425.8$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.25 (s, 1H), 12.20 (s, 1H), 7.67–7.64 (m, 2H), 6.87 (s, 1H), 3.05 (s, 1H)。

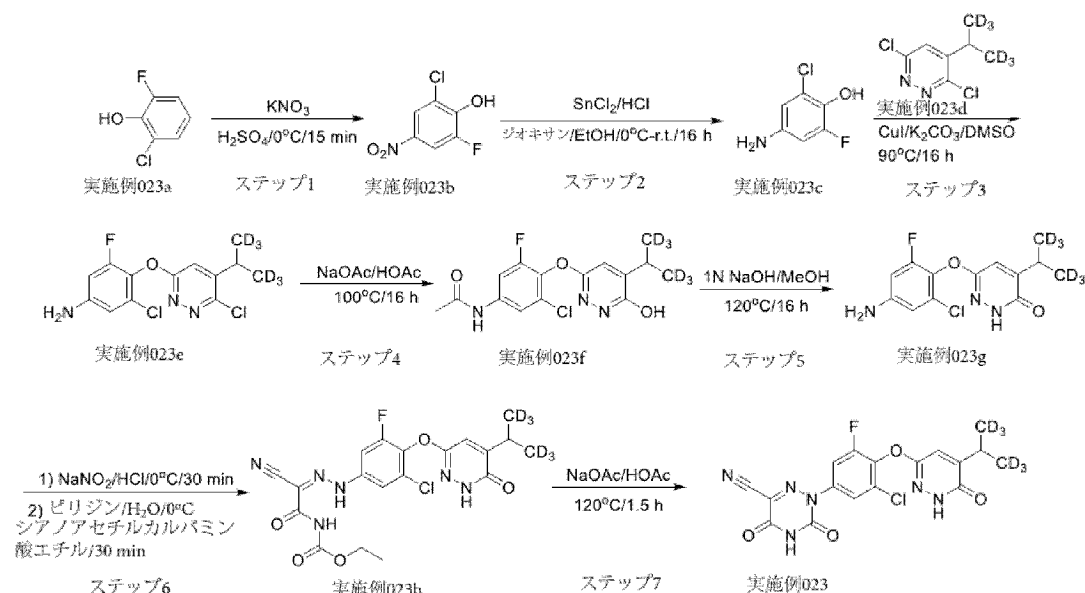
40

【0136】

実施例23：化合物の実施例23を合成するための共通の手順

50

【化 5 6】



ステップ1：実施例23b

実施例23a (5.0 g、34.2 mmol) の H_2SO_4 (50 mL) 溶液に H_2SO_4 (10 mL) での KNO_3 (3.76 g、37.6 mmol) を 0°C で添加した。混合物を同じ温度で15 min 攪拌した。反応混合物を氷-水に注入し、得た懸濁液を1つの EtOAc で抽出した。有機相を水、塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させてろ過した。ろ液を減圧濃縮させ、残留物をカラムクロマトグラフィー法により精製し（シリカゲル、石油エーテル/ EtOAc = 20/1-10/1）、黄色固体の実施例23b (4.0 g、収率61%) を得た。LCMS $[\text{M}+1]^+ = 192.5$

ステップ2：実施例23c

0°C の実施例23b (3.5 g、18.4 mmol) の1,4-ジオキサン/ EtOH (15 mL/30 mL) 溶液に、 $\text{SnCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (18.7 g、82.8 mmol) の濃 HCl (18 mL) 溶液を1滴ずつ添加した。添加後、16 h かけて混合物を攪拌しながら 0°C から室温にした。水 (100 mL) を添加し、混合物を飽和 NaHCO_3 (水溶液) で $\text{pH} = 6-7$ に調整し、次に、 EtOAc (100 mL) で抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過して濃縮させ、次に、($\text{DCM}/\text{MeOH} = 10/1$ 、100 mL * 2) で処理し、ろ過して濃縮させ、黄色固体の実施例23c (2.0 g、収率67%) を得た。

LCMS $[\text{M}+1]^+ = 162.5$

ステップ3：実施例23e

N_2 下、室温での実施例23c (650 mg、4.04 mmol) の無水ジメチルスルホキシド (20 mL) 溶液を実施例23d (1.2 mg、6.1 mmol)、無水炭酸カリウム (1.1 g、8.08 mmol)、及びヨウ化銅 (I) (384 mg、2.02 mmol) で処理した。反応混合物を 90°C に加熱して16 h 保温し、室温に冷却し、次に、水 (50 mL) に注入した。1 N 塩酸水溶液で溶液を $\text{pH} = 8$ にした。水層を EtOAc (50 mL) で希釈し、両相を珪藻土でろ過した。有機層を分離し、珪藻土パッドを EtOAc で洗浄した。水層を再度 EtOAc (50 mL) で抽出した。次に、合併した有機物を塩水 (40 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ過して真空中濃縮させた。残留物を DCM に溶解し、カラムクロマトグラフィー法により精製し（シリカゲル、石油エーテル/ EtOAc = 100/0-10/1）、黄色固体の実施例23e (99

0 mg、収率 76%) を得た。LCMS $[M+1]^+ = 323.1$

ステップ 4-5: 実施例 23 g

氷酢酸 (15 mL)、酢酸ナトリウム (890 mg、10.85 mmol)、及び実施例 23 e (990 mg、3.1 mmol) の混合物を 100°C に加熱して 16 h 保温した。反応混合物を室温に冷却し、濃縮させた。残留物を水 (50 mL) で希釈し、1 N 水酸化ナトリウム水溶液を添加してアルカリ性を pH = 9 にした。この懸濁液を EtOAc (50 mL) で抽出した。水層を濃 HCl の添加により pH = 5 に酸性化し、次に、EtOAc (50 mL) で抽出した。有機層を合併して、硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ過して真空下濃縮させ、実施例 23 f (990 mg、収率 100%) を得て、次に、メタノール (10 mL) で希釈し、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (10 mL、10 mmol) で処理した。得た混合物を 120°C に加熱して 16 h 保温し、室温に冷却し、真空下濃縮させた。残留物を水 (50 mL) で希釈し、EtOAc (50 mL) で抽出した。有機層を 1 N 塩酸水溶液で洗浄し (pH = 5 まで)、塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ過して真空下濃縮させた。残留物を DCM に溶解し、カラムクロマトグラフィー法により精製し (シリカゲル、石油エーテル / EtOAc = 3 / 1 - 1 / 1)、茶色固体の実施例 23 g (460 mg、収率 54%) を得た。LCMS $[M+1]^+ = 304.7$

ステップ 6: 実施例 23 h

実施例 23 a (100 mg、0.33 mmol) の H₂O (5.0 mL) での懸濁液を濃 HCl (2 mL) で処理した。反応混合物を 0°C に冷却し、次に、NaNO₂ (29 mg、0.42 mmol) の H₂O (1 mL) 溶液で処理し、次に、H₂O (1 mL) でリンスした。反応混合物を 0°C で 30 min 攪拌し、溶液とした。磁力攪拌棒を装備した個別のフラスコに N-シアノアセチルウレタン (57 mg、0.36 mmol)、H₂O (8 mL)、及びピリジン (2 mL) を添加した。反応混合物を 0°C に冷却し、第 1 反応からの溶液を第 2 反応混合物に注入した。橙色沈殿物を形成し、懸濁液を 0°C で 30 min 攪拌した。反応混合物を EtOAc (10 mL * 3) で抽出し、合併した有機層を塩水 (10 mL) で洗浄し、濃縮させて橙色固体の粗産物の実施例 23 h (170 mg、粗品) を得て、さらに精製せずに、次のステップに用いた。LCMS $[M+1]^+ = 471.8$

ステップ 7: 実施例 23

実施例 023 h (170 mg、0.37 mmol) と NaOAc (153 mg、1.86 mmol) の、AcOH (5 mL) での懸濁液を 120°C に加熱して 1.5 h 攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、減圧濃縮させ、分取型 HPLC により精製し (Ultimate XB-C18 を通し、50 * 250 mm、10 μm、移動相: A (H₂O) / B (MeCN)、比率範囲: A / B (80% / 20%) ~ A / B (52% / 48%) 10 min 及び ~ A / B (32% / 68%) 35 min、ピーク Rt: 23.6 min (58% B)、V = 80 mL / min、波長 214 nm)、白色固体の実施例 23 (62 mg、収率 41%) を得た。LCMS $[M+1]^+ = 425.8$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.25 (s, 1H), 12.25 (s, 1H), 7.68-7.61 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 3.01 (s, 1H)。

【0137】

実施例 24: 化合物の実施例 24 を合成するための共通の手順

10

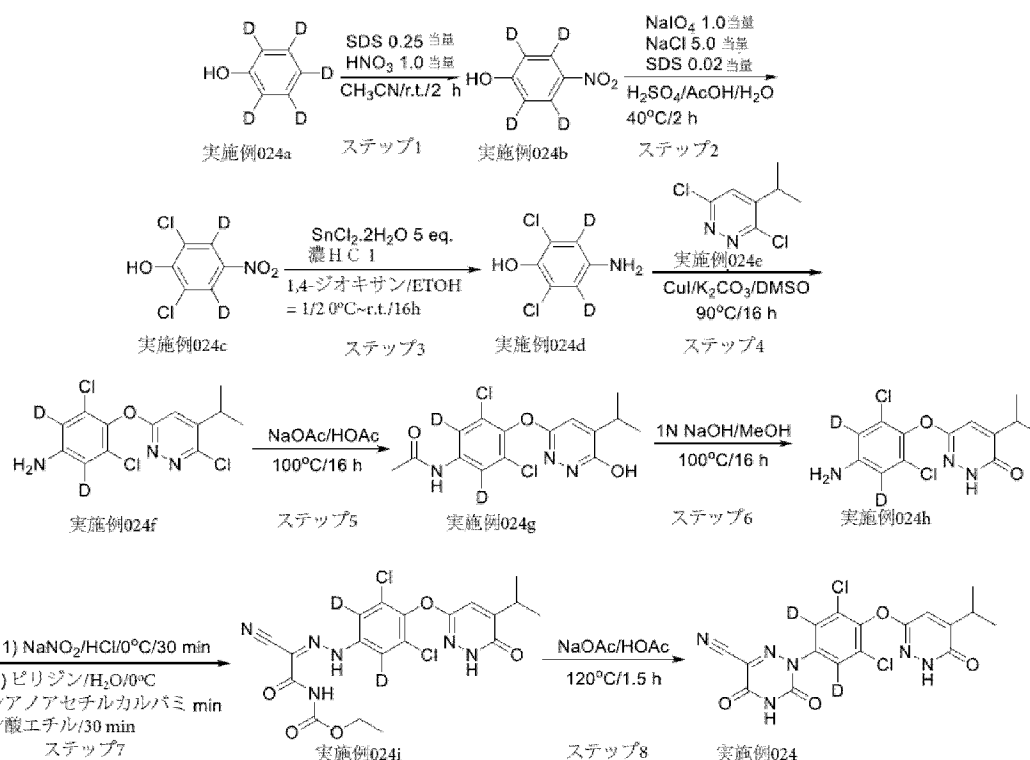
20

30

40

50

【化 5 7】



10

20

ステップ1：実施例24b

HNO_3 (65%, 4.9 g, 50.5 mmol) を実施例24a (5.0 g, 50.5 mmol) の CH_3CN (200 mL) 溶液に添加し、次に、 CH_3CN (50 mL) の SDS (3.6 g, 12.6 mmol) に添加し、反応を室温で2 h 撹拌した。混合物を濃縮させ、DCM (200 mL) で希釈して、水で洗浄した。有機層を分離し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過して濃縮させ、カラムクロマトグラフィー法により精製し(シリカゲル、石油エーテル/ EtOAc = 5/1-3/1)、橙色固体の実施例24b (3.1 g、収率43%)を得た。LCMS $[\text{M}+1]^+ = 144.1$

30

ステップ2：実施例24c

SDS (97 mg, 0.38 mmol)、NaCl (5.6 g, 97.2 mmol) 及び濃 H_2SO_4 (2 mL) を40°Cの実施例24b (2.8 g, 19.4 mmol) の AcOH (20 mL) 溶液に添加し、次に、 NaIO_4 (4.2 g, 19.4 mmol) の水 (14 mL) 水溶液を1滴ずつ添加した。得た混合物を40°Cで2 h 撹拌し、室温に冷却し、次に、水 (100 mL) に注入し、 EtOAc で抽出した (100 mL * 2)。合併した有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過して濃縮させ、カラムクロマトグラフィー法により精製し(シリカゲル、石油エーテル/ EtOAc = 10/1)、黄色固体の実施例24c (1.9 g、収率46%)を得た。LCMS $[\text{M}+1]^+ = 211.0$

40

ステップ3：実施例24d

0°Cの実施例24c (1.9 g, 13.2 mmol) の1,4-ジオキサン/ EtOH (22 mL/44 mL) 溶液に $\text{SnCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (13.4 g, 59.4 mmol) の濃 HCl (5 mL) 溶液を1滴ずつ添加した。添加後、16 h かけて混合物を撹拌しながら0°Cから室温にした。水 (100 mL) を添加し、混合物を飽和 NaHCO_3 (水溶液) で $\text{pH} = 6-7$ に調整し、次に、 EtOAc (100 mL) で抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過して濃縮させ、残留物を (DCM/ MeOH = 10/1、100 mL * 2) で処理し、ろ過して濃縮させ、黒色固体の実施例24c (1.35 g、収率

50

83%)を得た。

LCMS $[M+1]^+ = 181.0$

ステップ4：実施例24f

N₂下、室温での実施例24d (700mg、3.89mmol)の無水ジメチルスルホキシド (15mL) 溶液を実施例24e (891mg、4.67mmol)、無水炭酸カリウム (1.08g、7.77mmol)、及びヨウ化銅 (I) (149mg、0.78mmol) で処理した。反応混合物を90℃に加熱して16h保温した。次に、反応混合物を室温に冷却し、水 (50mL) に注入した。1N塩酸水溶液で溶液をpH=8にした。水層をEtOAc (50mL) で希釈し、両相を珪藻土でろ過した。有機層を分離し、珪藻土パッドをEtOAcで洗浄した。水層を再度EtOAc (50mL) で抽出した。次に、合併した有機物を塩水 (40mL) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ過して真空下濃縮させた。得た残留物をDCMに溶解し、カラムクロマトグラフィー法により精製し (シリカゲル、石油エーテル/EtOAc=100/0-10/1)、黄色固体の実施例24f (570mg、収率44%)を得た。LCMS $[M+1]^+ = 335.6$

ステップ5-6：実施例24h

氷酢酸 (10mL)、酢酸ナトリウム (490mg、5.97mmol)、及び実施例24f (570mg、1.71mmol) の混合物を100℃に加熱して16h保温した。反応混合物を室温に冷却し、濃縮させた。残留物を水 (50mL) で希釈し、1N水酸化ナトリウム水溶液を添加してアルカリ性をpH=9にした。この懸濁液をEtOAc (50mL) で抽出した。水層を濃塩酸の添加によりpH=5に酸性化し、次に、EtOAc (50mL) で抽出した。有機層を合併し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ過して真空下濃縮させ、実施例24g (570mg、粗品) を得て、メタノール (10mL) で希釈し、1N水酸化ナトリウム水溶液 (10mL、10mmol) で処理した。反応混合物を100℃に加熱して16h保温した。反応混合物を室温に冷却し、真空下濃縮させた。残留物を水 (50mL) で希釈し、EtOAc (50mL) で抽出した。有機層を1N塩酸水溶液で洗浄し (pH=5まで)、塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ過して真空下濃縮させた。残留物をDCMに溶解し、カラムクロマトグラフィー法により精製し (シリカゲル、石油エーテル/EtOAc=3/1-1/1)、茶色固体の実施例24h (200mg、収率37%)を得た。LCMS $[M+1]^+ = 317.6$ 。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.35 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 3.25-3.18 (m, 1H), 1.28 (d, J=6.8 Hz, 6H)。

ステップ7：実施例24i

実施例24h (100mg、0.32mmol) のH₂O (5.0mL) での懸濁液を濃HCl (2mL) で処理した。反応混合物を0℃に冷却し、次に、NaNO₂ (28mg、0.40mmol) のH₂O (1mL) 溶液で処理し、次に、H₂O (1mL) でリンスした。反応混合物を0℃で30min攪拌し、溶液とした。磁力攪拌棒を装備した個別のフラスコにN-シアノアセチルウレタン (54.6mg、0.35mmol)、H₂O (8mL)、及びピリジン (2mL) を添加した。反応混合物を0℃に冷却し、第1反応からの溶液を第2反応混合物に注入した。橙色沈殿物を形成し、懸濁液を0℃で30min攪拌した。反応混合物をEtOAc (10mL×3) で抽出し、合併した有機層を塩水 (10mL) で洗浄し、濃縮させて橙色固体の粗産物の実施例24i (110mg、収率72%)を得て、さらに精製せずに、次のステップに用いた。LCMS $[M+1]^+ = 484.3$

ステップ8：実施例24

実施例24i (110mg、0.23mmol) とNaOAc (95mg、1.15mmol) の、AcOH (5mL) での懸濁液を120℃に加熱し、1.5h攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、減圧濃縮させ、分取型HPLCにより精製し (Ultimate XB-C18を通し、50×250mm、10μm、移動相：A (H₂O) / B (M

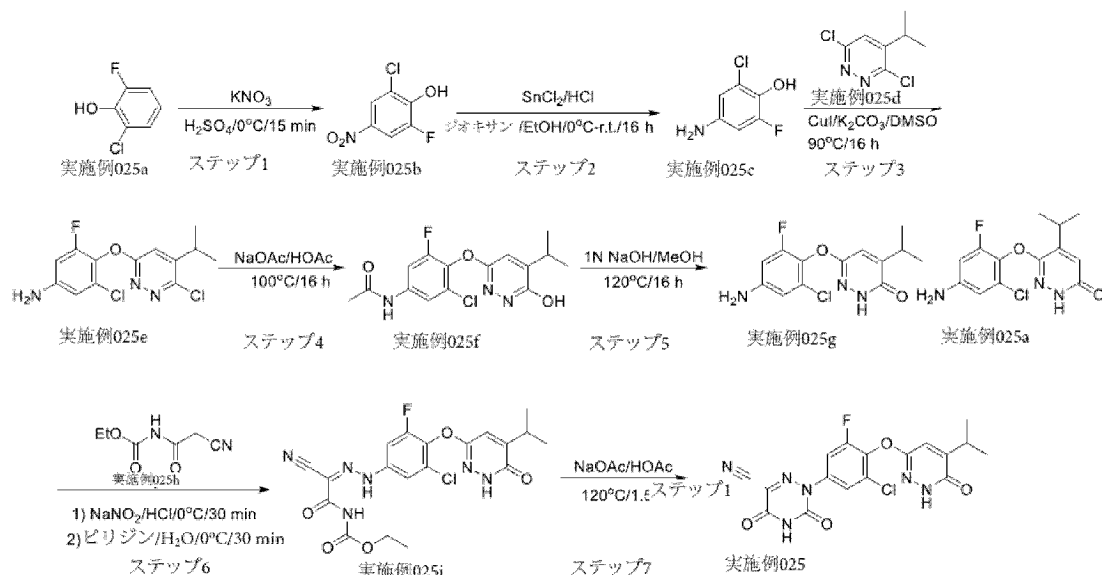
e CN)、比率範囲：A/B(80%/20%)~A/B(52%/48%)10min及び~A/B(32%/68%)35min、ピークRt:23.6min(58%B)、V=80mL/min、波長214nm)、白色固体の実施例24(21.5mg、収率22%)を得た。LCMS [M+]⁺=438.2

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.27 (s, 1H), 12.23 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 3.10-2.99 (m, 1H), 1.20 (d, J=6.8 Hz, 6H)。

【0138】

実施例25：化合物の実施例25を合成するための共通の手順

【化58】



ステップ1：実施例25b

実施例25a(5.0g、34.2mmol)のH₂SO₄(30mL)溶液に0℃のKNO₃(3.5g、34.2mmol)(30mL H₂SO₄に溶解)を添加し、15min攪拌した。反応を氷水に注入し、EtOAc(200mL×3)で抽出した。合併した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮させた。残留物をカラムクロマトグラフィー法により精製し(シリカゲル、石油エーテル/EtOAc=10/1)、黄色固体の産物の実施例25b(4.0g、収率61%)を得た。LCMS [M-18+]⁺=174.1

ステップ2：実施例25c

0℃で、実施例25b(3.5g、18.4mmol)のジオキサン/EtOH(15mL/30mL)溶液にSnCl₂(15.7g、82.5mmol、濃HClに溶解)を添加し、16hかけて攪拌しながら0℃から室温にした。反応をNaHCO₃水溶液でpH8に調整し、EtOAc(200mL×3)で抽出した。合併した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮させて黄色固体の産物の実施例25c(2.0g、粗品収率67%)を得た。

ステップ3：実施例25e

実施例25c(2.0g、12.4mmol)、実施例25d(2.8g、14.9mmol)、CuI(1.2g、6.2mmol)、及びK₂CO₃(3.4g、24.8mmol)のDMSO(40mL)溶液を90℃で、N₂下、16h攪拌した。混合物を水で洗浄し、EtOAc(200mL×3)で抽出した。合併した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮させた。残留物をカラムクロマトグラフィー法により精製し(シリカゲル、石油エーテル/EtOAc=3/1)、茶色油状物の産物の実施例25e(

10

20

30

40

50

2.3 g、収率58%)を得た。

ステップ4：実施例25f

実施例25e (2.3 g、7.3 mmol) と NaOAc (2 g、25.5 mmol) の、HOAc (70 mL) 溶液を100℃で16 h 撹拌した。反応を濃縮させ、1 N NaOH 水溶液で pH 10 に調整した。混合物を EtOAc (200 mL × 3) で抽出し、濃縮させて茶色油状物の産物の実施例25f (2.6 g、粗品) を得た。

ステップ5：実施例25g

実施例25f (2.6 g、7.3 mmol) の 1 N NaOH (水溶液) / MeOH (70 mL / 70 mL) 溶液を120℃で16 h 撹拌した。反応を EtOAc (200 mL × 3) で抽出した。合併した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮させた。残留物をカラムクロマトグラフィー法により精製し (シリカゲル、石油エーテル / EtOAc = 3 / 1)、茶色固体の産物の実施例25g (1.1 g、収率52%) を得た。LCMS [M+1]⁺ = 298.0

ステップ6：実施例25i

実施例25g (200 mg、0.67 mmol) の 6 N HCl (6 mL) 溶液に0℃の NaNO₂ (58 mg、0.84 mmol) (3 mL H₂O に溶解) を添加し、30 min 撹拌した。また、ピリジン / H₂O (2 mL / 8 mL) に溶解した実施例25h (115 mg、0.73 mmol) を0℃に冷却し、実施例25g の溶液を緩やかに添加し、30 min 撹拌した。混合物を水で希釈し、EtOAc (100 mL × 2) で抽出し、濃縮させて黄色固体の産物の実施例25i (300 mg、収率96%) を得た。

ステップ7：実施例25

実施例25i (300 mg、0.64 mmol) と NaOAc (262 mg、3.2 mmol) の、HOAc (5 mL) 溶液を120℃で1.5 h 撹拌した。反応を濃縮させ、分取型 HPLC により精製し (Ultimate XB-C18 を通し、50 × 250 mm、10 μm、移動相：A (H₂O) / B (MeCN)、比率範囲：A / B (80% / 20%) ~ A / B (52% / 48%) 10 min 及び ~ A / B (32% / 68%) 35 min、ピーク Rt : 23.6 min (58% B)、V = 80 mL / min、波長 214 nm)、白色固体の産物の実施例25 (60 mg、収率22%) を得た。LCMS [M+1]⁺ = 419.0

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.25 (s, 1H), 12.25 (s, 1H), 7.67–7.62 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 3.08–3.01 (m, 1H), 1.19 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。

[0139]

実施例26：化合物の実施例26を合成するための共通の手順

10

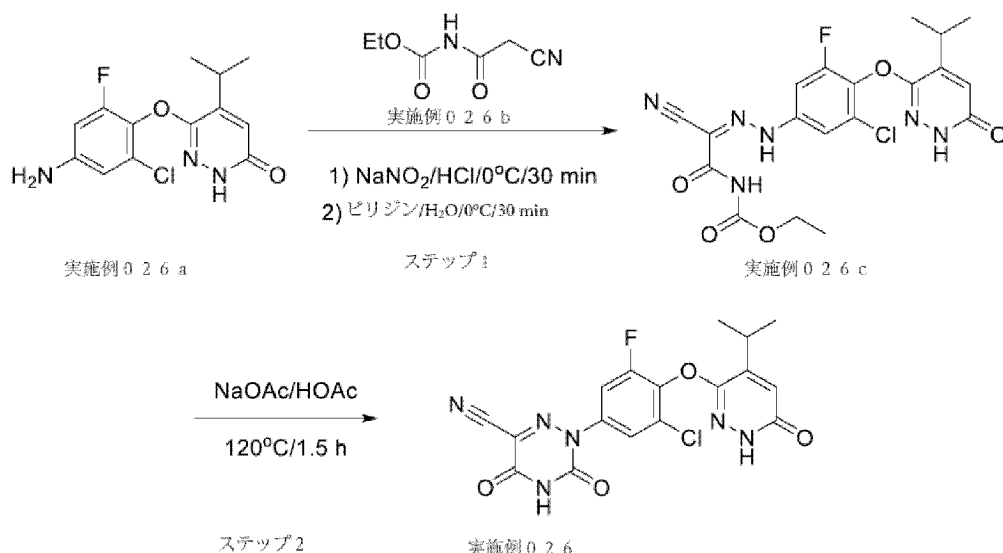
20

30

40

50

【化 5 9】



10

20

ステップ 1：実施例 2 6 c

実施例 2 6 a (200 mg、0.67 mmol) の 6 N HCl (6 mL) 溶液に 0°C の NaNO_2 (58 mg、0.84 mmol) (3 mL H_2O に溶解) を添加し、30 min 攪拌した。また、ピリジン/ H_2O (2 mL/8 mL) に溶解した実施例 2 6 b (115 mg、0.73 mmol) を 0°C に冷却し、実施例 2 6 a の溶液を緩やかに添加し、30 min 攪拌した。混合物を水で希釈し、EtOAc (100 mL × 2) で抽出し、濃縮させて黄色固体の産物の実施例 2 6 c (300 mg、収率 96%) を得た。LCMS $[\text{M}+1]^+ = 465.1$

30

ステップ 2：実施例 2 6

実施例 2 6 c (300 mg、0.64 mmol) と NaOAc (262 mg、3.2 mmol) の、HOAc (5 mL) 溶液を 120°C で 1.5 h 攪拌した。反応を濃縮させ、分取型 HPLC により精製し (Ultimate XB-C18 を通し、 $50 \times 250 \text{ mm}$ 、 $10 \mu\text{m}$ 、移動相：A (H_2O) / B (MeCN)、比率範囲：A/B (80%/20%) ~ A/B (52%/48%) 10 min 及び ~ A/B (32%/68%) 35 min、ピーク Rt: 23.6 min (58% B)、 $V = 80 \text{ mL/min}$ 、波長 214 nm)、黄色固体の産物の実施例 2 6 (49 mg、収率 18%) を得た。LCMS $[\text{M}+1]^+ = 419.0$

40

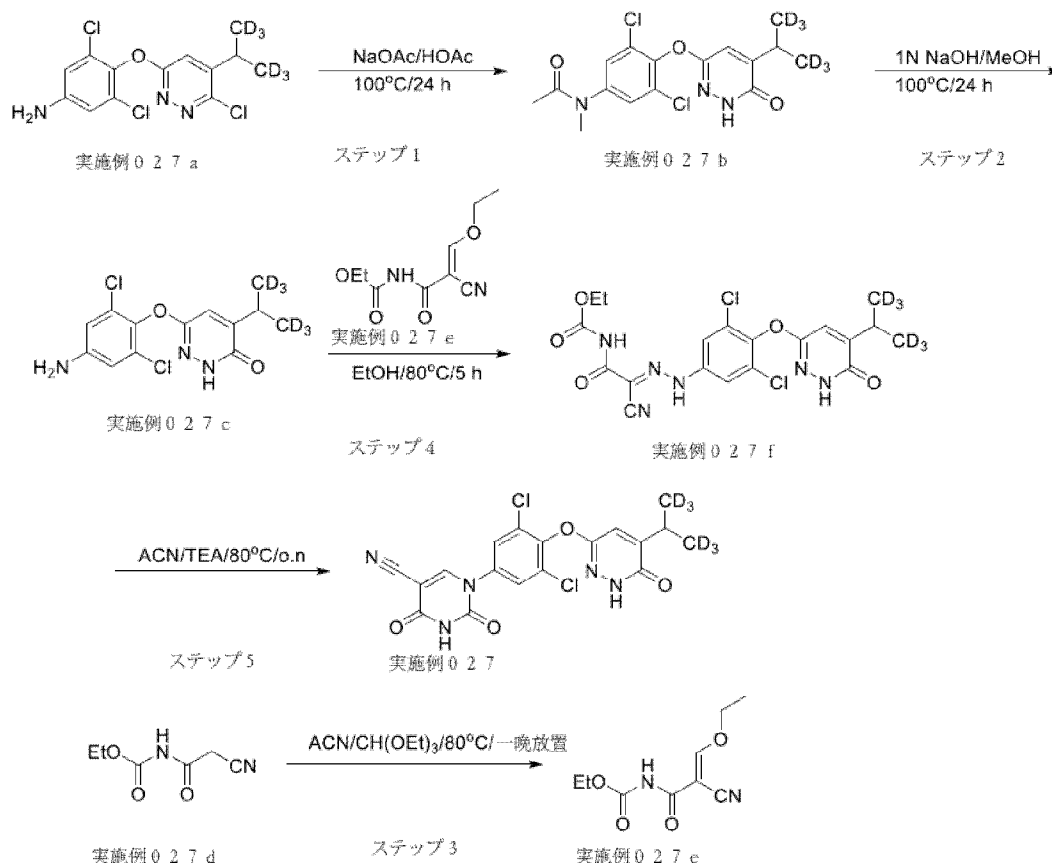
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.26 (s, 1H), 12.20 (m, 1H), 7.68–7.64 (m, 2H), 6.88 (s, 1H), 3.13–3.05 (m, 1H), 1.30 (d, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 6H)。

【0140】

実施例 2 7：化合物の実施例 2 7 を合成するための共通の手順

50

【化 60】



ステップ 1：実施例 2 7 b

氷酢酸（20 mL）、酢酸ナトリウム（3.1 g、38 mmol）、及び実施例 2 7 a（2.5 g、7.6 mmol）の混合物を 100 °C に加熱して 24 h 保温した。反応混合物を室温に冷却し、2 日間攪拌し、次に、濃縮させた。残留物を水（50 mL）で希釈し、1 N 水酸化ナトリウム水溶液を添加してアルカリ性を pH = 9 にした。この懸濁液を EtOAc（50 mL）で抽出した。濃塩酸の添加により水層を pH = 5 に酸性化し、次に、EtOAc（50 mL）で抽出した。有機層を合併し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ過して真空下濃縮させ、黒色固体の実施例 2 7 b（12.8 g、粗品）を得て、精製せずに、次のステップに用いた。LCMS $[M+1]^+ = 362.1$

ステップ 2：実施例 2 7 c

実施例 2 7 b（12.8 g 粗品、35.5 mmol）をメタノール（10 mL）で希釈し、2 N 水酸化ナトリウム水溶液（100 mL）で処理した。反応混合物を 120 °C に加熱して 24 h 保温した。反応混合物を室温に冷却し、真空下濃縮させた。残留物を水（50 mL）で希釈し、EtOAc（50 mL）で抽出した。有機層を 1 N 塩酸水溶液で洗浄し（pH = 5 まで）、塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ過して真空下濃縮させた。残留物を DCM に溶解し、分取型 TLC により精製し（石油エーテル/EtOAc = 1/1）、白色固体の実施例 2 7 c（2.0 g、二段収率 82%）を得た。LCMS $[M+1]^+ = 320.1$ 。 $^1\text{H NMR}$ （400 MHz, DMSO- d_6 ） δ 12.10（s, 1H），7.26（d, $J = 1.0$ Hz, 1H），6.66（s, 2H），5.60（s, 2H），2.98（s, 1H）。

ステップ 3：実施例 2 7 e

窒素ガスの雰囲気下、実施例 27 d (15.6 g、100 mmol) の ACN (200 mL) 溶液に CH(OEt)₃ (45.8 g、300 mmol) を添加した。混合物を 80 °C に加熱して 4 h 保温した。反応完了後、反応混合物を冷却し、減圧濃縮させた。粗産物をカラムクロマトグラフィー法により精製し (シリカゲル、石油エーテル/EtOAc = 10/1)、黄色固体の実施例 27 e (19.0 g、収率 90%) を得た。LCMS [M+1]⁺ = 213.2

ステップ 4：実施例 27 f

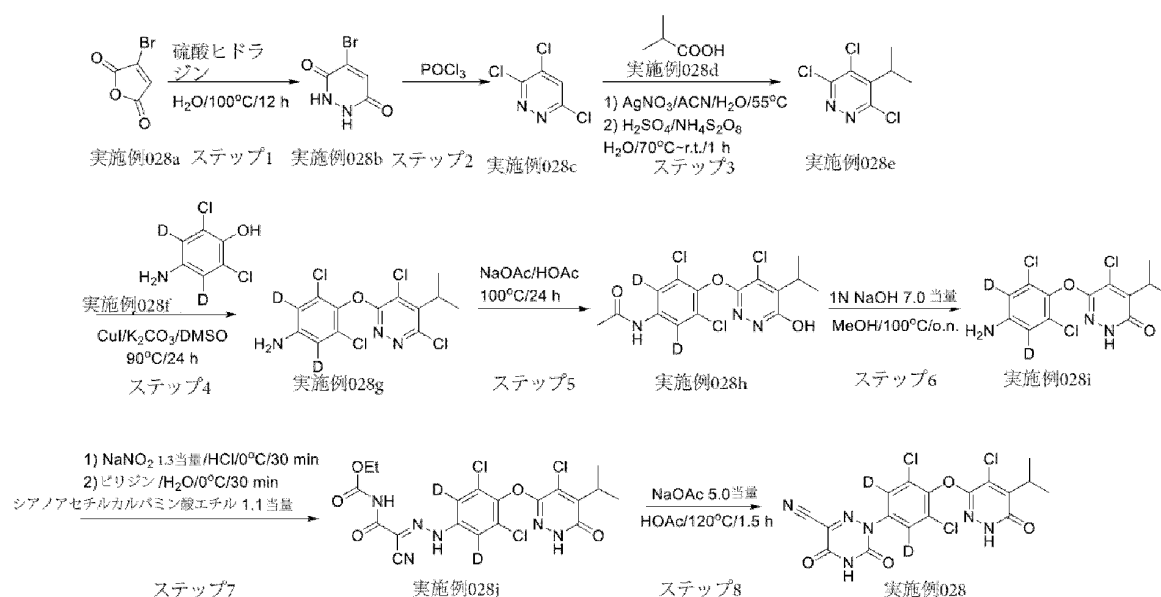
実施例 27 c (100 mg、0.32 mmol) と実施例 27 e (133 mg、0.64 mmol) を EtOH (4 mL) に溶解し、80 °C で 5 h 撹拌した。混合物を減圧濃縮させ、黄色固体の実施例 27 b (250 mg、粗品) を得て、精製せずに、次のステップに用いた。

ステップ 5：実施例 27

実施例 27 f (250 mg 粗品、0.51 mmol) と TEA (100 mg、1.0 mmol) を ACN (5 mL) に溶解した。混合物を 80 °C で加熱して一晩放置した。混合物を減圧濃縮させ、分取型 HPLC により精製し (Ultimate XB-C18 を通し、50 × 250 mm、10 μm、移動相：A (H₂O) / B (MeCN)、比率範囲：A/B (80% / 20%) ~ A/B (52% / 48%) 10 min 及び ~ A/B (32% / 68%) 35 min、ピーク Rt : 23.6 min (58% B)、V = 80 mL/min、波長 214 nm)、白色固体の実施例 27 (1.5 mg、二段収率 1%) を得た。LCMS [M+1]⁺ = 440.1。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.22 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.78 (s, 2H), 7.42 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 3.01 (s, 1H)。[0141]

実施例 28：化合物の実施例 28 を合成するための共通の手順

[化 61]



ステップ 1：実施例 28 b

硫酸ヒドラジン (6.3 g、48.59 mmol) の水 (90 mL) 溶液に実施例 28 a (8.6 g、48.59 mmol) を添加し、還流まで加熱して 18 h 保温した。混合物をろ過して乾燥させ、白色固体の実施例 28 b (8.0 g、収率 86%) を得た。

ステップ 2：実施例 28 c

POCl₃ (80 mL) 中の実施例 28 b (8.0 g、0.042 mol) を 100 °C

に加熱して3 h 保温した。混合物を濃縮させ、残留物をカラムクロマトグラフィー法により精製し（シリカゲル、石油エーテル／EtOAc = 1 / 0 - 5 / 1）、黄色固体の実施例 28 c（6.6 g、収率 86 %）を得た。LCMS $[M+1]^+ = 182.9 / 184.9 / 186.9$

ステップ 3：実施例 28 e

実施例 28 c（6.6 g、0.036 mol）の水（100 mL）溶液を室温のイソ酪酸（9.5 g、0.11 mol）で処理し、次に、硝酸銀（4.3 g、0.025 mol）で処理した。反応混合物を 55 °C に加熱し、濃縮硫酸（23.3 g、0.24 mol）の水（100 mL）溶液を一括して添加し、次に、過硫酸アンモニウム（44.3 g、0.19 mol）の水（100 mL）溶液を添加した。反応混合物を 70 °C に加熱して 30 min 保温し、次に、室温に冷却し、2 h 攪拌した。混合物を EtOAc（100 mL × 2）で抽出し、合併した有機相を水、塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過した。ろ液を真空下濃縮させ、残留物をカラムクロマトグラフィー法により精製し（シリカゲル、石油エーテル／EtOAc = 10 / 1 - 5 / 1）、黄色油状物の実施例 28 e（4.5 g、収率 55 %）を得た。LCMS $[M+1]^+ = 225.0 / 227.0$

ステップ 4：実施例 28 g

窒素ガス下、室温の実施例 28 e（750 mg、3.33 mmol）の無水ジメチルスルホキシド（10 mL）溶液を実施例 28 f（500 mg、2.78 mmol）、無水炭酸カリウム（767 mg、5.56 mmol）、及びヨウ化銅（I）（54 mg、0.28 mmol）で処理した。反応混合物を 90 °C に加熱し、24 h 保温した。次に、反応混合物を室温に冷却し、水（50 mL）に注入し、EtOAc（50 mL × 2）で抽出した。合併した有機層を塩水（40 mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過した。ろ液を真空下濃縮させ、残留物をカラムクロマトグラフィー法により精製し（シリカゲル、石油エーテル／EtOAc = 100 / 0 - 5 / 1）、黄色固体の実施例 28 g（410 mg、収率 40 %）を得た。LCMS $[M+1]^+ = 368.0 / 370.0$

ステップ 5：実施例 28 h

実施例 28 g（410 mg、1.11 mmol）の HOAc（10 mL）溶液に NaOAc（319 mg、3.89 mmol）を添加した。混合物を 100 °C で一晩攪拌し、次に濃縮させた。残留物を H₂O（40 mL）で希釈し、1 N NaOH を添加してアルカリ性を pH = 9 にした。混合物を EtOAc（40 mL × 2）で抽出した。合併した有機相を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過してろ液を減圧濃縮させ、実施例 28 h（430 mg、収率 100 %）を得て、さらに精製せずに、次のステップに用いた。LCMS $[M+1]^+ = 392.0$

ステップ 6：実施例 28 i

実施例 28 h（430 mg、1.1 mmol）の MeOH（3 mL）溶液に 1 N NaOH（10 mL）を添加した。混合物を 100 °C で一晩攪拌した。反応混合物を EtOAc（30 mL × 2）で抽出した。合併した有機相を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過してろ液を減圧濃縮させた。残留物をカラムクロマトグラフィー法により精製し（シリカゲル、石油エーテル／EtOAc = 2 / 1）、黄色固体の実施例 28 i（210 mg、収率 54 %）を得た。LCMS $[M+1]^+ = 350.0$

ステップ 7：実施例 28 j

実施例 28 i（85 mg、0.24 mmol）の濃 HCl / H₂O（2 mL / 4 mL）での懸濁液を 0 °C に冷却し、次に、NaNO₂（21 mg、0.31 mmol）の H₂O（0.3 mL）溶液で処理した。混合物を 0 °C で 0.5 h 攪拌した。得た混合物を 0 °C でシアノアセチルカルバミン酸エチル（41 mg、0.26 mmol）のピリジン / H₂O（2 mL / 6 mL）溶液に添加した。懸濁液を 0 °C で 0.5 h 攪拌した。反応混合物を EtOAc（20 mL × 2）で抽出した。合併した有機相を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過してろ液を減圧濃縮させ、黄色固体の実施例 28 j（85 mg、収率 68 %）を得て、次のステップに用いた。

ステップ 8：実施例 28

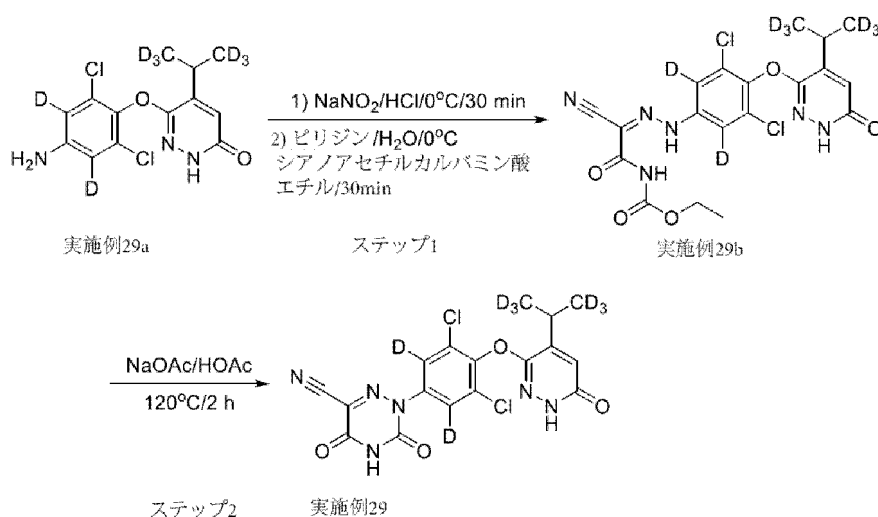
実施例 28 j (92 mg、0.18 mmol) の HOAc (1 mL) 溶液に NaOAc (73 mg、0.89 mmol) を添加した。混合物を 120 °C で 0.5 h 攪拌し、次に濃縮させた。残留物を分取型 HPLC により精製し (Ultimate XB-C18 を通し、50 × 250 mm、10 μm、移動相：A (H₂O) / B (MeCN)、比率範囲：A / B (80 % / 20 %) ~ A / B (52 % / 48 %) 10 min 及び ~ A / B (32 % / 68 %) 35 min、ピーク Rt : 23.6 min (58 % B)、V = 80 mL / min、波長 214 nm)、黄色固体の実施例 28 (28 mg、収率 29 %) を得た。

LCMS [M+1]⁺ = 471.0 / 473.0。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.27 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 3.15–3.10 (m, 1H), 1.20 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。

[0142]

実施例 29：化合物の実施例 29 を合成するための共通の手順

[化 62]



ステップ 1：実施例 29 b

実施例 29 a (100 mg、0.31 mmol) の H₂O (5 mL) での懸濁液を濃 HCl (2.5 mL) で処理した。反応混合物を 0 °C に冷却し、次に、反応混合物を攪拌しながら NaNO₂ (27 mg、0.39 mmol) の H₂O (1 mL) 溶液で処理した。反応混合物を 0 °C で 30 min 攪拌し、溶液とした。磁力攪拌棒を装備した個別のフラスコに N-シアノアセチルウレタン (53 mg、0.34 mmol)、H₂O (8 mL)、及びピリジン (2.5 mL) を添加した。反応混合物を 0 °C に冷却し、第 1 反応からの溶液を第 2 反応混合物に注入した。橙色沈殿物を形成し、懸濁液を 0 °C で 30 min 攪拌した。反応混合物を EtOAc (30 mL × 2) で抽出し、合併した有機相を塩水 (20 mL) で洗浄し、濃縮させて茶色固体の粗産物の実施例 29 b (145 mg、収率 96 %) を得て、さらに精製せずに、次のステップに用いた。LCMS [M+1]⁺ = 489.0

ステップ 2：実施例 29

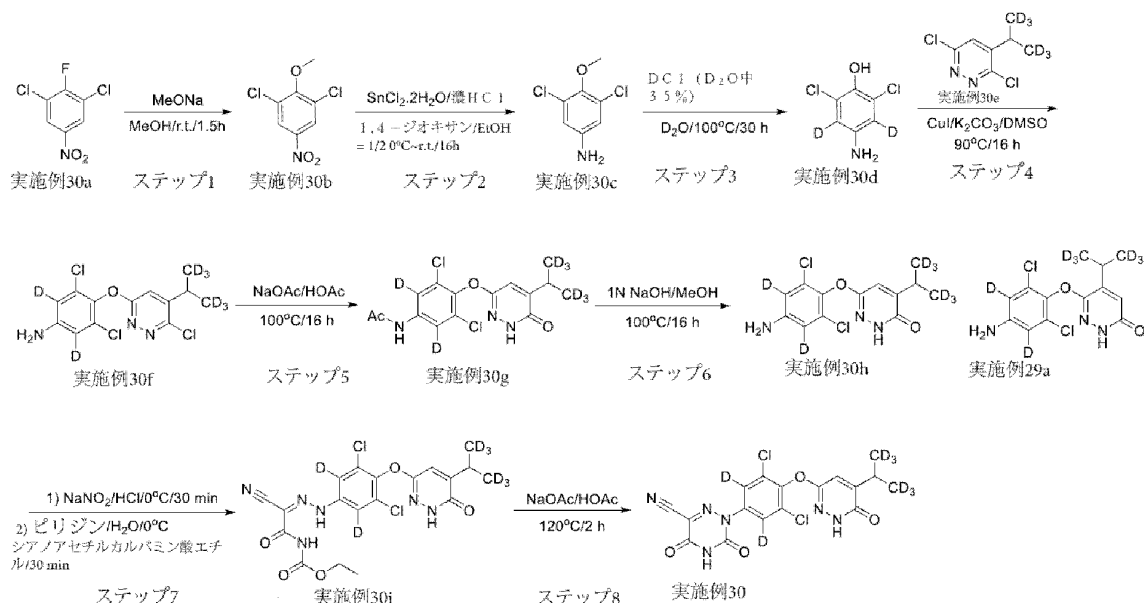
実施例 29 b (145 mg、0.30 mmol) と NaOAc (122 mg、1.48 mmol) の、AcOH (5 mL) での懸濁液を 120 °C に加熱し、2 h 攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、減圧濃縮させ、分取型 HPLC により精製し (Ultimate XB-C18 を通し、50 × 250 mm、10 μm、移動相：A (H₂O) / B (MeCN)、比率範囲：A / B (80 % / 20 %) ~ A / B (52 % / 48 %) 10 min 及び ~ A / B (32 % / 68 %) 35 min、ピーク Rt : 23.6 min (58 % B)、V = 80 mL / min、波長 214 nm)、白色固体の所望の産物の実施例 29 (15.1 mg、収率 12 %、HNMR によれば、D = 91.0 %) を得た。LCMS [M+1]

$+ = 443.0$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.26 (s, 1H), 12.18 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 3.06 (s, 1H)。

【0143】

実施例30：化合物の実施例30を合成するための共通の手順

【化63】



ステップ1：実施例30b

実施例30a (2.1 g、10 mmol) の MeOH (25 mL) での混合物に NaOMe (810 mg、15 mmol) を 0°C で緩やかに添加した。反応混合物を室温で1.5 h 攪拌した。水 (50 mL) を添加し、混合物を EtOAc (100 mL * 2) で抽出した。合併した有機相を塩水で洗浄し (50 mL)、分離して、 Na_2SO_4 で乾燥させてろ過した。溶媒を減圧除去し、白色固体の所望の産物の実施例30b (2.18 g、収率98%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.21 (s, 2H), 4.01 (s, 3H)。

ステップ2：実施例30c

0°C の実施例30b (2.18 g、9.8 mmol) の1,4-ジオキサン/ EtOH (15 mL/30 mL) 溶液に $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (5.5 g、24.5 mmol) の濃 HCl (2 mL) 溶液を緩やかに添加した。16 h かけて混合物を攪拌しながら 0°C から室温にした。反応をさらに 0°C に冷却し、慎重に NaHCO_3 水溶液で中和して、ろ過した。固体を MeOH で洗浄し、ろ液を EtOAc (50 mL * 3) で抽出した。合併した有機相を Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過して濃縮させ、カラムクロマトグラフィー法により精製し (シリカゲル、石油エーテル/ EtOAc = 88/12)、微黄色固体の所望の産物の実施例30c (1.7 g、収率90%)。LCMS $[\text{M}+1]^+ = 192.0$

ステップ3：実施例30d

実施例30c (1.0 g、5.21 mmol) の D_2O (10 mL) 溶液に DCl (20 mL、 D_2O 中 3.5%) を添加した。反応混合物を 100°C で30 h 攪拌した。混合物を減圧濃縮させ、茶色固体の所望の粗産物の実施例30d (1.0 g、収率100%、 ^1H NMRによれば、 $\text{D} > 98\%$) を得て、そのまま次のステップに用いた。LCMS $[\text{M}+1]^+ = 180.0$

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 3.91 (s, 3H)。

ステップ4：実施例30f

室温の実施例30d (609 mg、3.38 mmol) の無水 DMSO (9 mL) 溶液

を実施例 30 e (700 mg、3.55 mmol)、無水炭酸カリウム (1.2 g、8.46 mmol)、及びヨウ化銅 (I) (130 mg、0.68 mmol) で処理した。窒素ガスの雰囲気下、反応混合物を 90℃ に加熱して 16 h 保温した。次に、反応混合物を室温に冷却し、水 (50 mL) に注入した。1 N 塩酸水溶液で溶液を pH = 8 にした。水層を EtOAc (50 mL * 3) で抽出し、次に、合併した有機物を塩水 (100 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過して真空下濃縮させた。得た残留物をカラムクロマトグラフィー法により精製し (シリカゲル、石油エーテル中の 14% EtOAc)、茶色油状物の所望の産物の実施例 30 f (566 mg、収率 49%) を得た。LCMS [M+1]⁺ = 340.1

ステップ 5：実施例 30 g

氷酢酸 (15 mL)、酢酸ナトリウム (478 mg、5.83 mmol)、及び実施例 30 f (566 mg、1.66 mmol) の混合物を 100℃ に加熱して 16 h 保温した。反応混合物を室温に冷却し、次に濃縮させた。残留物を水 (50 mL) で希釈し、1 N 水酸化ナトリウム水溶液を添加してアルカリ性を pH = 9 にした。この懸濁液を EtOAc (50 mL * 3) で抽出した。有機層を合併し、Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過して真空下濃縮させ、灰色固体の所望の産物の実施例 30 g (582 mg、収率 96%) を得た。LCMS [M+1]⁺ = 364.1

ステップ 6：実施例 30 h

実施例 30 g (582 mg、1.60 mmol) をメタノール (30 mL) で希釈し、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (30 mL) で処理した。反応混合物を 100℃ に加熱して 16 h 保温した。反応混合物を室温に冷却し、真空下濃縮させた。残留物を水 (50 mL) で希釈し、EtOAc (50 mL * 2) で抽出した。有機層を 1 N 塩酸水溶液と塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過して濃縮させた。残留物をカラムクロマトグラフィー法により精製し (シリカゲル、石油エーテル/EtOAc = 70/30)、所望の産物の実施例 30 h (240 mg、収率 47%)、及び (シリカゲル、石油エーテル/EtOAc = 64/36)、実施例 29 a (100 mg、収率 20%) を得て、両者はすべて灰色固体であった。LCMS [M+1]⁺ = 322.0

実施例 30 h: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.10 (s, 1H), 7.25 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.59 (s, 2H), 2.98 (s, 1H)。実施例 29 a: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.05 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 5.60 (s, 2H), 3.00 (s, 1H)。

ステップ 7：実施例 30 i

実施例 30 h (120 mg、0.37 mmol) の H₂O (5 mL) での懸濁液を濃 HCl (2.5 mL) で処理した。反応混合物を 0℃ に冷却し、次に、NaNO₂ (33 mg、0.47 mmol) の H₂O (1 mL) 溶液で処理した。反応混合物を 0℃ で 30 min 攪拌し、溶液とした。磁力攪拌棒を装備した個別のフラスコに N-シアノアセチルウレタン (64 mg、0.41 mmol)、H₂O (8 mL)、及びピリジン (2.5 mL) を添加した。反応混合物を 0℃ に冷却し、第 1 反応からの溶液を第 2 反応混合物に注入した。橙色沈殿物を形成し、懸濁液を 0℃ で 30 min 攪拌した。反応混合物を EtOAc (30 mL * 2) で抽出し、合併した有機層を塩水 (10 mL) で洗浄し、濃縮させて茶色固体の粗産物の実施例 30 i (149 mg、収率 82%) を得て、さらに精製せずに、次のステップに用いた。LCMS [M+1]⁺ = 489.0

ステップ 8：実施例 30

実施例 30 i (149 mg、0.30 mmol) と NaOAc (125 mg、1.52 mmol) の、AcOH (5 mL) での懸濁液を 120℃ に加熱し、2 h 攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、減圧濃縮させ、分取型 HPLC により精製し (Ultimate XB-C18 を通し、50 * 250 mm、10 μm、移動相: A (H₂O) / B (MeCN)、比率範囲: A/B (80%/20%) ~ A/B (52%/48%) 10 min 及び ~ A/B (32%/68%) 35 min、ピーク Rt: 23.6 min (58% B)、

10

20

30

40

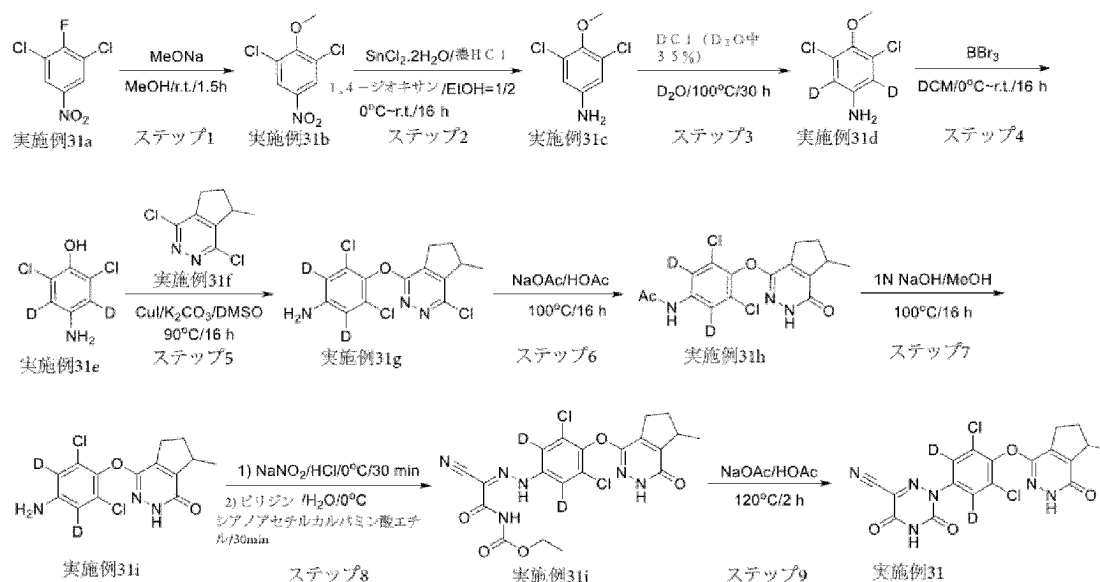
50

V = 80 mL/min、波長 214 nm)、白色固体の所望の産物の実施例 30 (28.6 mg、収率 21%、HNMR によれば、D = 90%) を得た。LCMS $[M+1]^+ = 443.0$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.26 (s, 1H), 12.22 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 3.01 (s, 1H)。

[0144]

実施例 31：化合物の実施例 31 を合成するための共通の手順

[化 64]



ステップ 1：実施例 31b

実施例 31a (50 g、238.1 mmol) の MeOH (600 mL) での混合物に NaOMe (19.3 g、357.1 mmol) を 0°C で緩やかに添加した。反応混合物を室温で 1.5 h 撹拌した。水 (500 mL) を添加し、混合物を EtOAc (500 mL × 3) で抽出した。合併した有機相を塩水で洗浄し (500 mL)、分離して、Na₂SO₄ で乾燥させてろ過した。ろ液を減圧濃縮させ、浅黄色固体の所望の産物の実施例 31b (50 g、収率 95%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.21 (s, 2H), 4.01 (s, 3H)。

ステップ 2：実施例 31c

0°C の実施例 31b (50 g、225.2 mmol) の 1,4-ジオキサン/EtOH (250 mL/500 mL) 溶液に SnCl₂·2H₂O (152.7 g、675.7 mmol) の濃 HCl (50 mL) 溶液を緩やかに添加した。16 h かけて混合物を撹拌しながら 0°C から室温にした。反応をさらに 0°C に冷却し、慎重に NaHCO₃ 水溶液で中和して、ろ過した。ろ過ケーキを MeOH (20 mL) で洗浄し、ろ液を EtOAc (1 L × 3) で抽出した。合併した有機相を Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過して濃縮させ、粗産物を得て、カラムクロマトグラフィー法により精製し (シリカゲル、石油エーテル/EtOAc = 10/1)、微黄色固体の所望の産物の実施例 31c (38 g、収率 88%) を得た。

LCMS $[M+1]^+ = 192.0$

ステップ 3：実施例 31d

実施例 31c (5.0 g、26.0 mmol) の D₂O (40 mL) 溶液に DCl (80 mL、D₂O 中 3.5%) を添加した。反応混合物を 100°C で 30 h 撹拌した。混合物を減圧濃縮させ、ピンク固体の所望の粗産物の実施例 31d (5.0 g、収率 99%、D

〉 = 99 %) を得て、そのまま次のステップに用いた。LCMS $[M+1]^+ = 194.0$

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 3.91 (s, 3H)。

ステップ4：実施例31e

実施例31d (5.0 g、25.8 mmol) のドライDCM (120 mL) 溶液に Br_3 (19.4 g、77.3 mmol) を0℃で緩やかに添加した。添加後、16 h かけて反応を攪拌しながら0℃から室温にした。反応を0℃に冷却し、発泡しなくなるまで MeOH を1滴ずつ添加することによりクエンチングした。混合物を濃縮させ、DCM/MeOH (v/v = 15/1、80 mL) でミールリングし、室温で30 min 攪拌し、次にろ過して固体をDCMで洗浄した。固体を収集して乾燥させ、赤レンガ色の固体の所望の産物の実施例31e (4.2 g、収率91%) を得た。LCMS $[M+1]^+ = 180.0$

10

ステップ5：実施例31g

室温の実施例31e (400 mg、2.22 mmol) の無水DMSO (6 mL) 溶液を実施例31f (541 mg、2.67 mmol)、無水炭酸カリウム (920 mg、6.67 mmol)、及びヨウ化銅 (I) (85 mg、0.44 mmol) で処理した。窒素ガスの雰囲気下、反応混合物を90℃に加熱して16 h 保温した。次に、反応混合物を室温に冷却し、水 (50 mL) に注入した。1 N 塩酸水溶液で溶液を pH = 8 にした。水層を EtOAc (50 mL * 3) で抽出し、次に、合併した有機物を塩水 (100 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過して真空下濃縮させた。残留物をカラムクロマトグラフィー法により精製し (シリカゲル、石油エーテル中の36% EtOAc)、茶色油状物の所望の産物の実施例31g (440 mg、収率57%) を得た。LCMS $[M+1]^+ = 346.0$

20

ステップ6：実施例31h

氷酢酸 (10 mL)、酢酸ナトリウム (365 mg、4.45 mmol)、及び実施例31g (440 mg、1.27 mmol) の混合物を100℃に加熱して16 h 保温した。反応混合物を室温に冷却し、次に濃縮させた。残留物を水 (50 mL) で希釈し、1 N 水酸化ナトリウム水溶液を添加してアルカリ性を pH = 9 にした。この懸濁液を EtOAc (50 mL * 3) で抽出した。有機層を合併し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過して真空下濃縮させ、茶色油状物の所望の産物の実施例31h (450 mg、95.7%) を得た。LCMS $[M+1]^+ = 370.0$

30

ステップ7：実施例31i

実施例31h (450 mg、1.22 mmol) をメタノール (30 mL) で希釈し、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (30 mL) で処理した。反応混合物を100℃に加熱して16 h 保温した。反応混合物を室温に冷却し、真空下濃縮させた。残留物を水 (50 mL) で希釈し、EtOAc (50 mL * 3) で抽出した。有機層を1 N 塩酸水溶液と塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過して濃縮させた。残留物をカラムクロマトグラフィー法により精製し (シリカゲル、石油エーテル/EtOAc = 70/30)、黄色固体の所望の産物の実施例31i (110 mg、収率28%) を得た。LCMS $[M+1]^+ = 328.0$

40

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.98 (s, 1H), 5.59 (s, 2H), 3.01–2.79 (m, 2H), 2.39–2.30 (m, 1H), 1.73–1.64 (m, 1H), 1.33–1.25 (m, 1H), 1.24 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)。

ステップ8：実施例31j

実施例31i (95 mg、0.29 mmol) の H_2O (5 mL) での懸濁液を濃 HCl (2.5 mL) で処理した。反応混合物を0℃に冷却し、次に、 NaNO_2 (25.2 mg、0.36 mmol) の H_2O (1 mL) 溶液で処理した。反応混合物を0℃で30 min 攪拌し、溶液とした。磁力攪拌棒を装備した個別のフラスコに N-シアノアセチル尿素 (50 mg、0.32 mmol)、 H_2O (8 mL)、及びピリジン (2.5 mL)

50

L) を添加した。反応混合物を 0℃ に冷却し、第 1 反応からの溶液を第 2 反応混合物に注入した。橙色沈殿物を形成し、懸濁液を 0℃ で 30 min 撹拌した。反応混合物を EtOAc (50 mL * 2) で抽出し、合併した有機層を塩水 (10 mL) で洗浄し、濃縮させて橙色固体の粗産物の実施例 31 j (143 mg、収率 100%) を得て、さらに精製せずに、次のステップに用いた。LCMS $[M+1]^+ = 495.0$

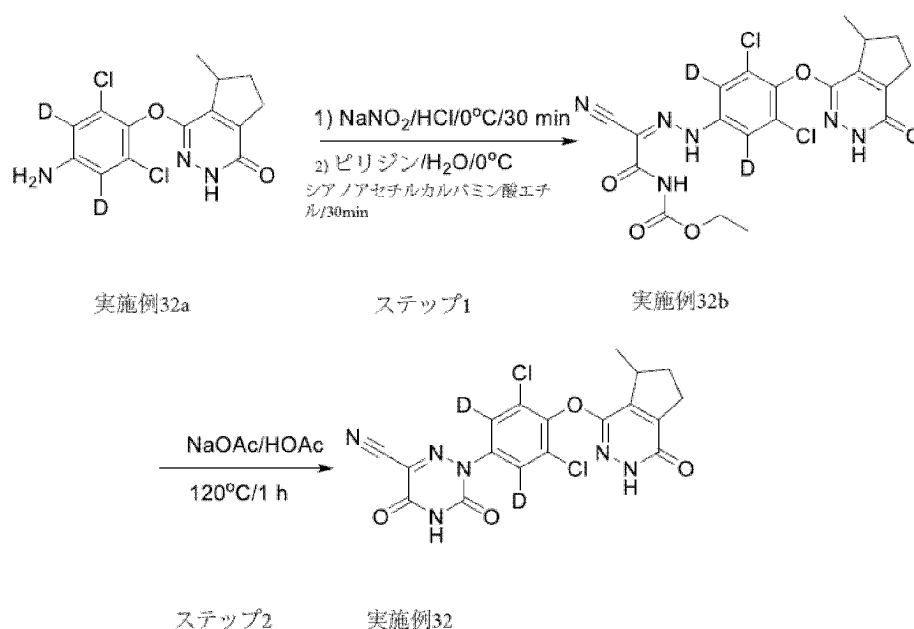
ステップ 9：実施例 31

実施例 31 j (143 mg、0.29 mmol) と NaOAc (83 mg、1.01 mmol) の、AcOH (5 mL) での懸濁液を 120℃ に加熱し、2 h 撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、減圧濃縮させ、分取型 HPLC により精製し (Ultimate XB-C18 を通し、50 * 250 mm、10 μm、移動相：A (H₂O) / B (MeCN)、比率範囲：A / B (80% / 20%) ~ A / B (52% / 48%) 10 min 及び ~ A / B (32% / 68%) 35 min、ピーク Rt : 23.6 min (58% B)、V = 80 mL / min、波長 214 nm)、白色固体の所望の産物の実施例 31 (24.2 mg、収率 19%、HNMR によれば、D = 93%) を得た。LCMS $[M+1]^+ = 449.0$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.27 (s, 1H), 12.11 (s, 1H), 3.11–3.01 (m, 1H), 2.96–2.88 (m, 1H), 2.43–2.33 (m, 1H), 1.76–1.71 (m, 1H), 1.27 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.21–1.17 (m, 1H)。

【0145】

実施例 32：化合物の実施例 32 を合成するための共通の手順

【化 65】



ステップ 1：実施例 32 b

実施例 32 a (60 mg、0.18 mmol) の H₂O (2 mL) での懸濁液を濃 HCl (1 mL) で処理した。反応混合物を 0℃ に冷却し、次に、反応混合物を撹拌しながら NaNO₂ (16 mg、0.23 mmol) の H₂O (1 mL) 溶液で処理した。反応混合物を 0℃ で 30 min 撹拌し、溶液とした。磁力撹拌棒を装備した個別のフラスコに N-シアノアセチル尿素 (31 mg、0.20 mmol)、H₂O (4 mL)、及びピリジン (1 mL) を添加した。反応混合物を 0℃ に冷却し、第 1 反応からの溶液を第 2 反

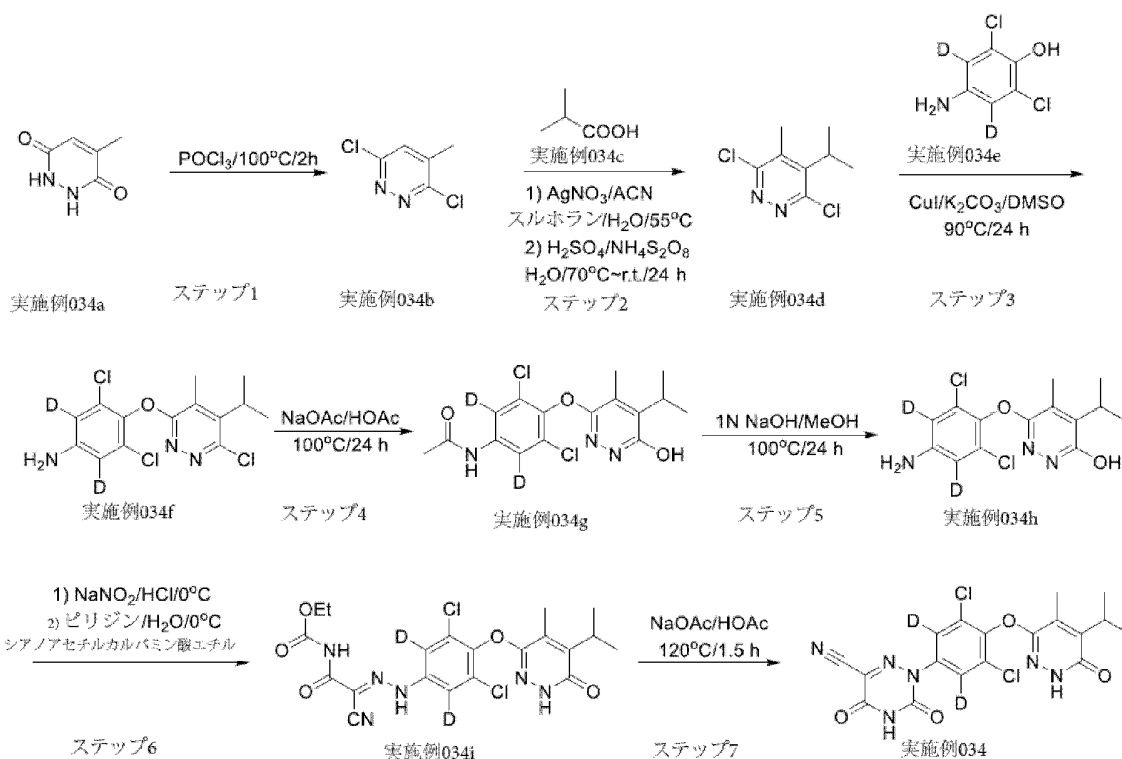
応混合物に注入した。橙色沈殿物を形成し、懸濁液を 0℃で 30 min 攪拌した。反応混合物を EtOAc (30 mL * 2) で抽出し、合併した有機相を塩水 (20 mL) で洗浄し、濃縮させて橙色固体の粗産物の実施例 32b (90.5 mg、粗品) を得て、さらに精製せずに、次のステップに用いた。LCMS $[M+1]^+ = 495.0$

ステップ 2：実施例 32

実施例 32b (90.5 mg、0.18 mmol) と NaOAc (52.5 mg、0.64 mmol) の、AcOH (5 mL) での懸濁液を 120℃に加熱し、1 h 攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、減圧濃縮させ、分取型 HPLC により精製し (Ultimate XB-C18 を通し、50 * 250 mm、10 μm、移動相：A (H₂O) / B (MeCN)、比率範囲：A / B (80% / 20%) ~ A / B (52% / 48%) 10 min 及び ~ A / B (32% / 68%) 35 min、ピーク Rt : 23.6 min (58% B)、V = 80 mL / min、波長 214 nm)、白色固体の所望の産物の実施例 32 (18.1 mg、収率 22%、HNMR によれば、D = 90%) を得た。LCMS $[M+1]^+ = 449.0$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.12 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 3.52–3.46 (m, 1H), 2.90–2.81 (m, 1H), 2.76–2.68 (m, 1H), 2.43–2.33 (m, 1H), 1.79–1.71 (m, 1H), 1.37 (d, J = 7.2 Hz, 3H)。

[0146]

実施例 34：化合物の実施例 034 を合成するための共通の手順
[化 66]



ステップ 1：実施例 34b

POCl₃ (40 mL) 中の実施例 34a (6.0 g、0.048 mol) を 100℃に加熱して 3 h 保温した。混合物を濃縮させ、残留物をカラムクロマトグラフィー法により精製し (シリカゲル、石油エーテル / EtOAc = 1 / 0–5 / 1)、黄色固体の実施例 34b (7.1 g、収率 91%) を得た。LCMS $[M+1]^+ = 163.0$

ステップ 2：実施例 34d

室温で、実施例 3 4 b (6.8 g、0.042 mol) の水 (100 mL) 溶液をイソ酪酸 (11.0 g、0.13 mol) で処理し、次に、硝酸銀 (5.0 g、0.029 mol) で処理した。反応混合物を 55℃ に加熱し、濃縮硫酸 (27.2 g、0.28 mol) の水 (100 mL) 溶液を一括して添加し、次に、過硫酸アンモニウム (51.7 g、0.23 mol) の水 (100 mL) 溶液を添加した。反応混合物を 70℃ に加熱して 30 min 保温し、次に、室温に冷却し、2 h 攪拌した。反応混合物を EtOAc (100 mL × 2) で抽出し、合併した有機相を水、塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過した。ろ液を真空下濃縮させ、残留物をカラムクロマトグラフィー法により精製し (シリカゲル、石油エーテル/EtOAc = 10/1-5/1)、黄色油状物の実施例 3 4 d (6.5 g、収率 76%) を得た。LCMS [M+1]⁺ = 205.0/207.0

10

ステップ 3：実施例 3 4 f

窒素ガス下、室温の実施例 3 4 d (431 mg、2.1 mmol) の無水ジメチルスルホキシド (7 mL) 溶液を実施例 3 4 e (315 mg、1.75 mmol)、無水炭酸カリウム (483 mg、3.5 mmol)、及びヨウ化銅 (I) (35 mg、0.18 mmol) で処理した。反応混合物を 90℃ に加熱して 24 h 保温し、次に、室温に冷却し、水 (50 mL) に注入し、EtOAc (50 mL × 2) で抽出した。合併した有機層を塩水 (40 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過した。ろ液を真空下濃縮させ、残留物をカラムクロマトグラフィー法により精製し (シリカゲル、石油エーテル/EtOAc = 100/0-5/1)、黄色固体の実施例 3 4 f (160 mg、収率 22%) を得た。LCMS [M+1]⁺ = 348.0/350.0

20

ステップ 4：実施例 3 4 g

実施例 3 4 f (160 mg、0.46 mmol) の HOAc (10 mL) 溶液に NaOAc (132 mg、1.61 mmol) を添加した。混合物を 100℃ で一晩攪拌し、次に濃縮させた。残留物を H₂O (40 mL) で希釈し、1 N NaOH を添加してアルカリ性を pH = 9 にした。混合物を EtOAc (40 mL × 2) で抽出した。合併した有機相を塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過してろ液を減圧濃縮させ、実施例 3 4 g (50 mg、粗品収率 29%) を得て、さらに精製せずに、次のステップに用いた。LCMS [M+1]⁺ = 372.0

ステップ 5：実施例 3 4 h

実施例 3 4 g (40 mg、0.11 mmol) の MeOH (1 mL) 溶液に 1 N NaOH (3 mL) を添加した。混合物を 100℃ で一晩攪拌した。反応混合物を EtOAc (30 mL × 2) で抽出した。合併した有機相を塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過してろ液を減圧濃縮させ、黄色固体の実施例 3 4 h (50 mg、粗品) を得た。LCMS [M+1]⁺ = 330.0

30

ステップ 6：実施例 3 4 i

実施例 3 4 h (50 mg、0.15 mmol) の濃 HCl/H₂O (1 mL/2 mL) での懸濁液を 0℃ に冷却し、次に、NaNO₂ (13 mg、0.19 mmol) の H₂O (0.5 mL) 溶液で処理した。混合物を 0℃ で 0.5 h 攪拌した。0℃ で、得た混合物をシアノアセチルカルバミン酸エチル (26 mg、0.17 mmol) のピリジン/H₂O (1 mL/2 mL) 溶液に添加した。懸濁液を 0℃ で 0.5 h 攪拌した。反応混合物を EtOAc (20 mL × 2) で抽出した。合併した有機相を塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過してろ液を減圧濃縮させ、黄色固体の実施例 3 4 i (32 mg、粗品収率 43%) を得て、精製せずに、次のステップに用いた。

40

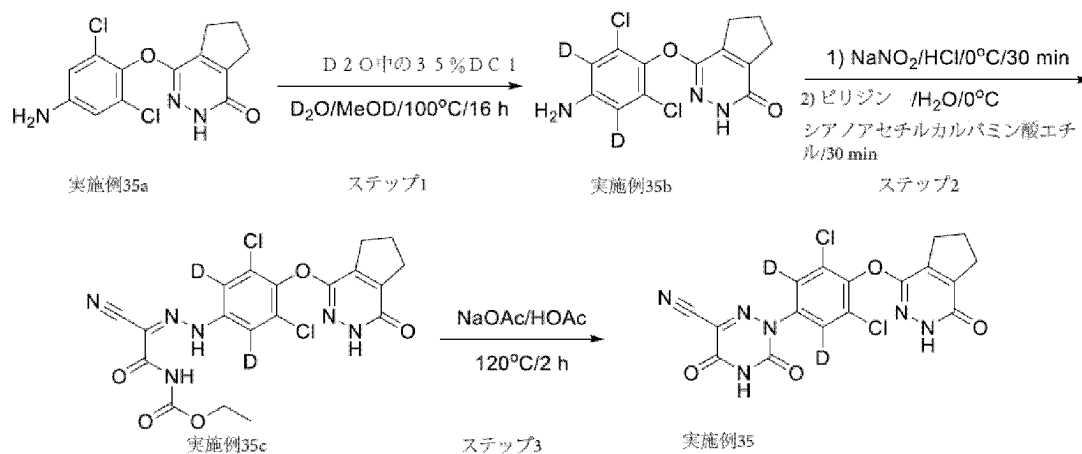
ステップ 7：実施例 3 4

実施例 3 4 i (32 mg、0.064 mmol) の HOAc (0.3 mL) 溶液に NaOAc (26 mg、0.32 mmol) を添加した。混合物を 120℃ で 0.5 h 攪拌し、次に濃縮させた。残留物を分取型 HPLC により精製し (Ultimate XB-C18 を通し、50 × 250 mm、10 μm、移動相：A (H₂O)/B (MeCN)、比率範囲：A/B (80%/20%) ~ A/B (52%/48%) 10 min 及び ~ A/B (32%/68%) 35 min、ピーク Rt : 23.6 min (58% B)、V = 80

50

mL/min、波長214nm)、黄色固体の実施例34(3mg、収率10%)を得た。
LCMS $[M+1]^+ = 452.0$
 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2.33 (s, 3H), 2.31 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 1.30 (d, $J=6.8$ Hz, 6H)。
[0147]

実施例35：化合物の実施例35を合成するための共通の手順
[化67]



ステップ1：実施例35b

実施例35a(157mg、0.5mmol)の D_2O (1mL)溶液に DCl (2mL、 D_2O 中の3.5%)及び MeOD (5mL)を添加した。反応混合物を 100°C で16h攪拌した。混合物を減圧濃縮させ、黄色固体の所望の産物の実施例35b(158mg、粗品)を得た。LCMS $[M+1]^+ = 314.0$ 。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.02 (s, 1H), 6.39 (s, 2H), 2.96 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.77 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.12 (p, $J=7.4$ Hz, 2H)。

ステップ2：実施例35c

実施例35b(158mg、0.5mmol)の H_2O (5mL)での懸濁液を濃 HCl (2.5mL)で処理した。反応混合物を 0°C に冷却し、次に、反応混合物を攪拌しながら NaNO_2 (43.7mg、0.63mmol)の H_2O (1mL)溶液で処理した。反応混合物を 0°C で30min攪拌し、溶液とした。磁力攪拌棒を装備した個別のフラスコにN-シアノアセチル尿素(86.4mg、0.55mmol)、 H_2O (8mL)、及びピリジン(2.5mL)を添加した。反応混合物を 0°C に冷却し、第1反応からの溶液を第2反応混合物に注入した。橙色沈殿物を形成し、懸濁液を 0°C で30min攪拌した。反応混合物を EtOAc (50mL $\times$ 2)で抽出し、合併した有機相を塩水(30mL)で洗浄し、濃縮させて茶色固体の粗産物の実施例35c(240mg、収率99%)を得て、さらに精製せずに、次のステップに用いた。LCMS $[M+1]^+ = 481.0$

ステップ3：実施例35

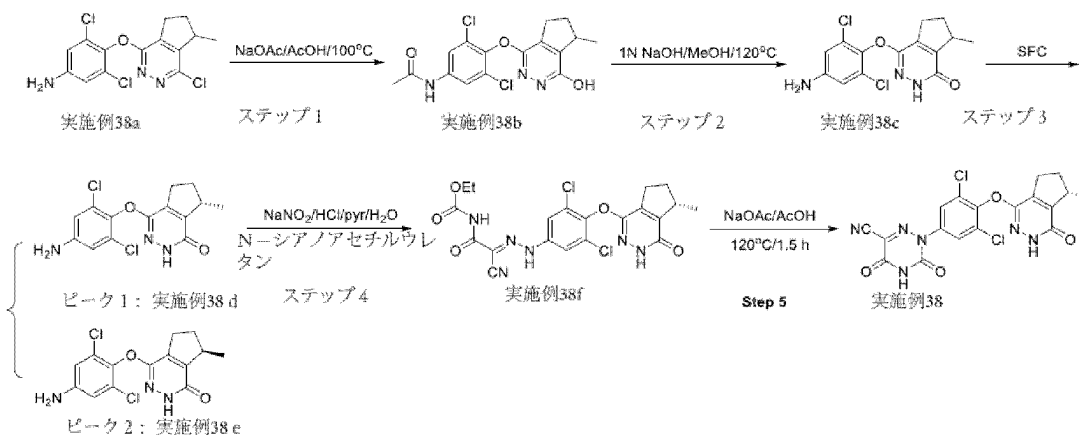
実施例35c(240mg、0.50mmol)と NaOAc (143mg、1.75mmol)の、 AcOH (5mL)での懸濁液を 120°C に加熱し、2h攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、減圧濃縮させ、分取型HPLCにより精製し(Ultimate XB-C18を通し、 $50\times 250\text{mm}$ 、 $10\mu\text{m}$ 、移動相：A(H_2O)/B(MeCN)、比率範囲：A/B(80%/20%) $\sim$ A/B(52%/48%)10min及び

～A/B (32%/68%) 35 min、ピークRt: 23.6 min (58% B)、
V=80 mL/min、波長214 nm)、白色固体の所望の産物の実施例35 (38.0 mg、収率18%、HNMRによれば、D=96%)を得た。LCMS $[M+1]^+ = 435.0$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.26 (s, 1H), 12.12 (s, 1H), 3.01 (t, J=7.6 Hz, 2H), 2.79 (t, J=7.6 Hz, 2H), 2.15 (p, J=7.6 Hz, 2H)。

【0148】

実施例38：化合物の実施例38を合成するための共通の手順

【化68】



ステップ1：実施例38b

実施例38a (313 mg、0.91 mmol、実施例15f)とNaOAc (261 mg、3.18 mmol)のAcOH (8 mL)溶液を100℃に加熱して16 h 撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、減圧濃縮させた。残留物をH₂O (20 mL)に溶解し、飽和NaHCO₃ (30 mL)でアルカリ性をpH=8にし、次に、EtOAc (20 mL×2)で抽出した。水層を6 N HClで酸性化し、EtOAc (20 mL)で抽出した。合併した有機層を濃縮させ、粗産物の実施例38b (320 mg、粗品)を得て、さらに精製せずに、次のステップに用いた。

ステップ2：実施例38c

実施例38b (320 mg、0.87 mmol)のMeOH (20 mL)溶液に1 N NaOH (20 mL)を添加し、次に、120℃に加熱して16 h 撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、減圧濃縮させた。残留物をH₂O (20 mL)に溶解し、EtOAc (20 mL×2)で抽出した。有機層を濃縮させ、カラムクロマトグラフィー法により精製し(シリカゲル、石油エーテル/EtOAc=5/1-1/1)、黄色固体の産物の実施例38c (137 mg、収率48%)を得た。LCMS $[M+1]^+ = 325.9$

ステップ3：実施例38d

実施例38c (135 mg)をキラルSFCによりさらに分離し、白色固体の実施例38d (ピーク1：40.9 mg、収率40%)、及び白色固体の実施例38e (ピーク2：92.1 mg、収率70%)を得た。(絶対構造は未知であり、これらはランダムに分配した。)

キラルSFC条件：

10

20

30

40

50

【表 11】

カラム		CHIRALPAK IC(IC00CD-TB016)
カラムサイズ		0.46 cm I.D. × 15 cm L
注射		4.0 ul
移動相		ヘキサン/EtOH=90/10 (V/V)
流速		1.0 ml/min
波長		UV 214 nm
温度		35℃
HPLC要件		Shimadzu LC-20AD CP-HPLC-08

10

ステップ4：実施例38f

20

実施例38d (40.9 mg、0.13 mmol) のH₂O (3 mL) 溶液を濃HCl (1.5 mL) で処理した。反応混合物を0℃に冷却し、次に、反応混合物を攪拌しながらNaNO₂ (11 mg、0.16 mmol) のH₂O (1 mL) 溶液で処理し、次に、H₂O (1 mL) でリンスした。反応混合物を0℃で30 min 攪拌し、溶液Aとした。磁力攪拌棒を装備した個別のフラスコにN-シアノアセチルウレタン (21.5 mg、0.14 mmol)、H₂O (5 mL)、及びピリジン (1.5 mL) を添加した。反応混合物を0℃に冷却し、溶液Aを第2反応混合物に注入した。橙色沈殿物を形成し、懸濁液を0℃で30 min 攪拌した。反応混合物をEtOAc (20 mL × 3) で抽出し、合併した有機層を塩水 (20 mL) で洗浄し、濃縮させて橙色固体の粗産物の実施例38f (53 mg、粗品) を得て、さらに精製せずに、次のステップに用いた。LCMS [M+1]⁺ = 492.9。

30

ステップ5：実施例38

実施例38f (53 mg、0.11 mmol) とNaOAc (44 mg、0.54 mmol) の、AcOH (3 mL) での懸濁液を120℃に加熱し、1.5 h 攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、減圧濃縮させ、分取型HPLCにより精製し (Ultimate XB-C18を通し、50 × 250 mm、10 μm、移動相：A (H₂O) / B (MeCN)、比率範囲：A/B (80% / 20%) ~ A/B (52% / 48%) 10 min 及び ~ A/B (32% / 68%) 35 min、ピークRt : 23.6 min (58% B)、V = 80 mL/min、波長214 nm)、白色固体の実施例38 (19.7 mg、収率40%) を得た。LCMS [M+1]⁺ = 446.9。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.26 (s, 1H), 12.09 (s, 1H), 7.76 (s, 2H), 3.06–2.97 (m, 1H), 2.95–2.86 (m, 1H), 2.40–2.34 (m, 1H), 1.76–1.66 (m, 1H), 1.24 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。

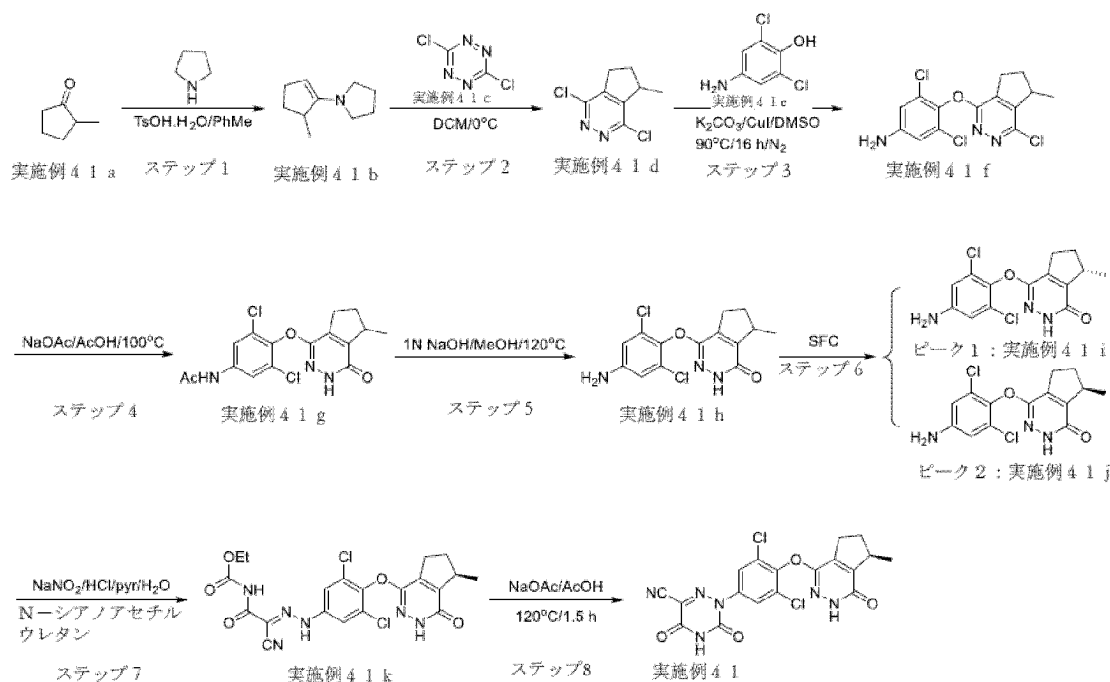
40

【0149】

実施例41：化合物の実施例41を合成するための共通の手順

50

【化 6 9】



ステップ 1 : 実施例 4.1 b

実施例 4.1 a (200 g、2.04 mol)、ピロリジン (217 g、3.06 mol)、及び TsOH・H₂O (39 g、204 mmol) の、PhMe (1.5 L) での混合物を Dean-Stark 装置により 130°C で 16 h 還流した。溶液の色が無色から黒色になった。反応混合物を室温に冷却し、濃縮させて黒色油状物の粗産物の実施例 4.1 b (330 g、粗品) を得て、さらに精製せずに、次のステップに用いた。

ステップ 2 : 実施例 4.1 d

氷浴により、0°C で、実施例 4.1 c (45 g、300 mmol) の DCM (1 L) での橙色溶液に実施例 4.1 b (90.6 g、600 mmol) を緩やかに添加した。添加後、反応混合物を 0°C で 15 min 攪拌した。反応の色が茶色になった。0°C で 1N HCl (100 mL) を緩やかに添加し、得た混合物を EtOAc (200 mL × 3) で抽出した。有機層を水、塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧濃縮させた。残留物をカラムクロマトグラフィー法により精製し (シリカゲル、石油エーテル/EtOAc = 1/0-10/1)、黄色固体の産物の実施例 4.1 d (34.3 g、収率 57%) を得た。LCMS [M+1]⁺ = 202.9。

ステップ 3 : 実施例 4.1 f

室温、N₂ 下、実施例 4.1 d (39.2 g、193.1 mmol)、実施例 4.1 e (29 g、148.5 mmol)、及び K₂CO₃ (41 g、297 mmol) の、DMSO (400 mL) での懸濁液に CuI (14 g、74.3 mmol) を添加した。反応混合物を 90°C に加熱し、N₂ 下 16 h 攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、氷-水 (300 mL) に注入し、EtOAc (300 mL) で希釈してろ過した。ろ過ケーキを EtOAc/H₂O (V/V = 1/1、500 mL × 3) で洗浄した。有機物を分離し、水層を EtOAc (500 mL × 2) で抽出した。合併した有機層を塩水 (500 mL × 2) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過して濃縮させた。残留物をカラムクロマトグラフィー法により精製し (シリカゲル、石油エーテル/EtOAc = 10/1-3/1)、茶色固体の産物の実施例 4.1 f (50.5 g、収率 90%) を得た。LCMS [M+1]⁺ = 345.9。

ステップ 4 : 実施例 4.1 g

実施例 41 f (50.5 g、146.8 mmol) と NaOAc (60 g、734 mmol) の AcOH (500 mL) 溶液を 100℃ に加熱して 16 h 撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、減圧濃縮させた。残留物を H₂O (100 mL) に溶解し、飽和 NaHCO₃ (300 mL) でアルカリ性を pH=8 にし、EtOAc (200 mL × 2) で抽出した。水層を 6 N HCl で酸性化し、EtOAc (200 mL) で抽出した。合併した有機層を濃縮させ、粗産物の実施例 41 g (51 g、粗品) を得て、さらに精製せずに、次のステップに用いた。

ステップ 5：実施例 41 h

実施例 41 g (51 g、135.9 mmol) の MeOH (250 mL) 溶液に 1 N NaOH (250 mL) を添加し、次に、反応混合物を 120℃ に加熱し、16 h 撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、減圧濃縮させた。残留物を H₂O (200 mL) に溶解し、EtOAc (200 mL × 2) で抽出した。有機層を濃縮させ、カラムクロマトグラフィー法により精製し (石油エーテル / EtOAc = 5 / 1 - 1 / 1)、黄色固体の実施例 41 h (8.9 g、収率 21%) を得た。LCMS [M+1]⁺ = 325.9

ステップ 6：実施例 41 i

実施例 41 h (8.9 g) をキラル SFC によりさらに分離し、白色固体の実施例 41 i (ピーク 1：3.57 g、収率 40%)、及び白色固体の実施例 41 j (ピーク 2：3.65 g、収率 41%) を得た。(絶対構造は未知であり、これらはランダムに分配した。)

キラル SFC 条件：

【表 12】

カラム	CHIRALPAK IC-3 (IC3SC A-TG001)
カラムサイズ	0.46 cm I.D. × 15 cm L
注射	0.5 µl
移動相	(M100NH4OH0.1) / CO ₂ = 30 / 70 (V/V)
流速	2.0 ml/min
波長	UV 214 nm
温度	35℃

ステップ 7：実施例 41 k

実施例 41 j (3.65 g、11.3 mmol) の H₂O (140 mL) 溶液を濃 HCl (70 mL) で処理した。反応混合物を 0℃ に冷却し、次に、NaNO₂ (1.1 g、14.7 mmol) の H₂O (10 mL) 溶液で処理し、次に、H₂O (10 mL) でリンスした。反応混合物を 0℃ で 30 min 撹拌し、溶液 A とした。磁力撹拌棒を装備した個別のフラスコに N-シアノアセチルウレタン (2 g、12.4 mmol)、H₂O (220 mL)、及びピリジン (70 mL) を添加した。反応混合物を 0℃ に冷却し、溶液 A を第 2 反応混合物に注入した。橙色沈殿物を形成し、懸濁液を 0℃ で 30 min 撹拌した。反応混合物を EtOAc (200 mL × 3) で抽出し、合併した有機層を塩水 (200 mL) で洗浄し、濃縮させて橙色固体の粗産物の実施例 41 k (5.5 g、粗品) を得て、さらに精製せずに、次のステップに用いた。LCMS [M+1]⁺ = 492.9。

ステップ 8：実施例 41

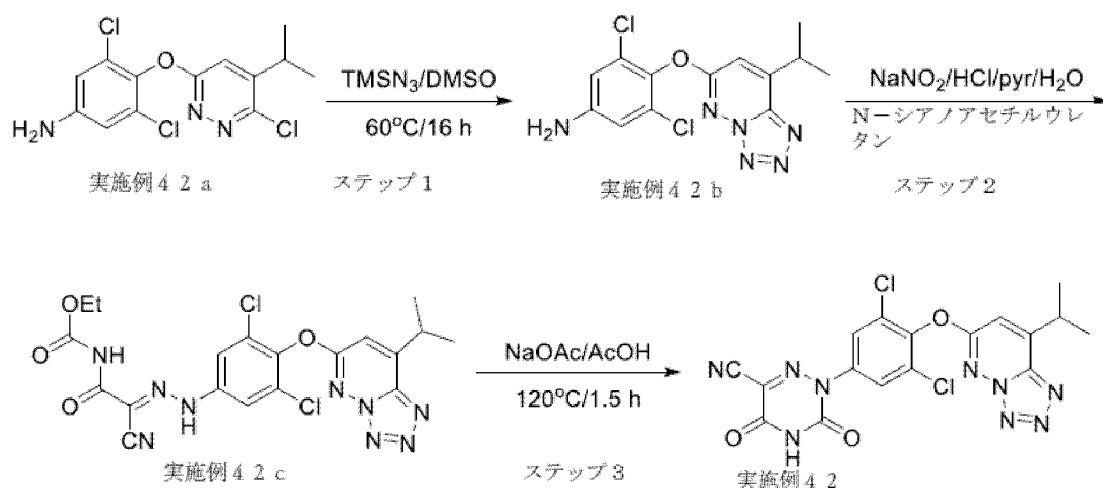
実施例 41 k (5.5 g、11.2 mmol) と NaOAc (4.6 g、56 mmol) の、AcOH (50 mL) での懸濁液を 120℃ に加熱し、1.5 h 撹拌した。反応混

化合物を室温に冷却し、減圧濃縮させ、カラムクロマトグラフィー法により精製し（シリカゲル、石油エーテル／EtOAc＝1／0－0／1、次に、EtOAc／MeOH＝1／0－10／1、0.1% TEA）、白色固体の実施例 41（1.27 g、二段収率 50%）を得た。LCMS $[M+1]^+ = 446.9$ 。 $^1\text{H NMR}$ （400 MHz、DMSO- d_6 ） δ 13.26（s, 1H），12.09（s, 1H），7.77（s, 2H），3.06－2.99（m, 1H），2.94－2.85（m, 1H），2.42－2.32（m, 1H），1.76－1.67（m, 1H），1.24（d, $J = 7.2$ Hz, 3H）。

【0150】

実施例 42：化合物の実施例 42 を合成するための共通の手順

【化 70】



ステップ 1：実施例 42 b

実施例 42 a（332.6 mg、1.0 mmol）の DMSO（5 mL）溶液に TMSN₃（130 mg、1.21 mmol）を添加した。反応を 60℃ に加熱し、16 h 撹拌した。反応を水で希釈し、EtOAc（50 mL × 3）で抽出した。有機層を水、塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧濃縮させた。残留物をカラムクロマトグラフィー法により精製し（シリカゲル、石油エーテル／EtOAc＝10／1－4／1）、黄色固体の産物の実施例 42 b（200 mg、収率 59%）を得た。

LCMS $[M+1]^+ = 340.9$ 。

ステップ 2：実施例 42 c

実施例 42 b（200 mg、0.59 mmol）の H₂O（10 mL）溶液を濃 HCl（5 mL）で処理した。反応混合物を 0℃ に冷却し、次に、NaNO₂（52 mg、0.75 mmol）の H₂O（1 mL）溶液で処理し、次に、H₂O（5 mL）でリンスした。反応混合物を 0℃ で 30 min 撹拌し、溶液 A とした。磁力撹拌棒を装備した個別のフラスコに N-シアノアセチルウレタン（102 mg、0.65 mmol）、H₂O（15 mL）、及びピリジン（5 mL）を添加した。反応混合物を 0℃ に冷却し、溶液 A を第 2 反応混合物に注入した。橙色沈殿物を形成し、懸濁液を 0℃ で 30 min 撹拌した。反応混合物を EtOAc（20 mL × 3）で抽出し、合併した有機層を塩水（20 mL）で洗浄し、濃縮させて橙色固体の粗産物の実施例 42 c（327 mg、粗品）を得て、さらに精製せずに、次のステップに用いた。LCMS $[M+1]^+ = 507.9$

ステップ 3：実施例 42

実施例 42 c（327 mg、0.65 mmol）と NaOAc（265 mg、3.3 mmol）の、AcOH（5 mL）での懸濁液を 120℃ に加熱し、1.5 h 撹拌した。反

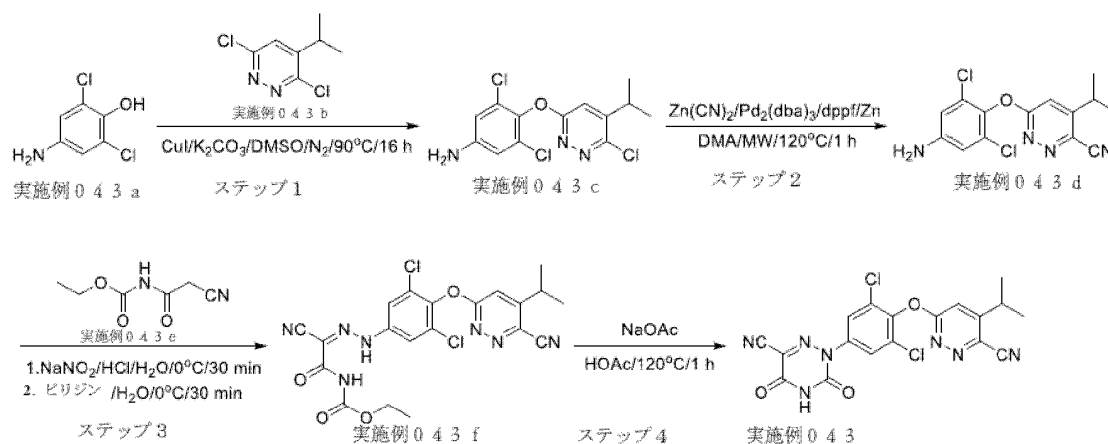
応混合物を室温に冷却し、減圧濃縮させ、分取型HPLCにより精製し（Ultimate XB-C18を通し、50×250mm、10μm、移動相：A（H₂O）／B（MeCN）、比率範囲：A／B（80％／20％）～A／B（52％／48％）10min及び～A／B（32％／68％）35min、ピークRt：23.6min（58％B）、V＝80mL/min、波長214nm）、白色固体の実施例42（124mg、収率40％）を得た。LCMS [M+1]⁺＝459.9

¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 13.31（s, 1H）, 7.89（s, 2H）, 7.88（s, 1H）, 3.60–3.53（m, 1H）, 1.46（d, J＝6.8 Hz, 6H）。

【0151】

実施例43：化合物の実施例43を合成するための共通の手順

【化71】



ステップ1：実施例43c

実施例43a（29.5g、165.7mmol）、実施例43b（38g、198.9mmol）、CuI（15.7g、82.8mmol）、及びK₂CO₃（45.7g、331.4mmol）のDMSO溶液を3回N₂置換し、N₂、90℃下、16h撹拌した。反応を水で希釈し、EtOAc（500mL×3）で抽出した。合併した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮させた。残留物をカラムクロマトグラフィー法により精製し（シリカゲル、石油エーテル／EtOAc＝5／1）、茶色固体の産物の実施例43c（35g、収率63％）を得た。LCMS [M+1]⁺＝332.0

ステップ2：実施例43d

実施例43c（332mg、1mmol）、Zn（CN）₂（117mg、1mmol）、Pd₂（dba）₃（92mg、0.1mmol）、dppf（55mg、0.1mmol）、及びZn（16mg、0.25mmol）のDMA（5mL）溶液をマイクロ波で反応させ、N₂、120℃下、1h撹拌した。反応を水で洗浄し、EtOAc（30mL×3）で抽出した。合併した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮させて黄色固体の産物の実施例43d（300mg、収率93％）を得た。LCMS [M+1]⁺＝323.0

ステップ3：実施例43f

実施例043d（200mg、0.62mmol）の4N HCl（9mL）溶液にNaNO₂（54mg、0.78mmol）を0℃で添加し、30min撹拌した。また、実施例43e（106mg、0.68mmol）のピリジン／H₂O（3mL／9mL）溶液を0℃に冷却し、実施例043d溶液を緩やかに添加した。混合物を0℃で30min撹拌した。反応を水で洗浄し、EtOAc（30mL×3）で抽出した。合併した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮させて黄色固体の産物の実施例43f（250

10

20

30

40

50

mg、収率82%)を得た。

ステップ4：実施例43

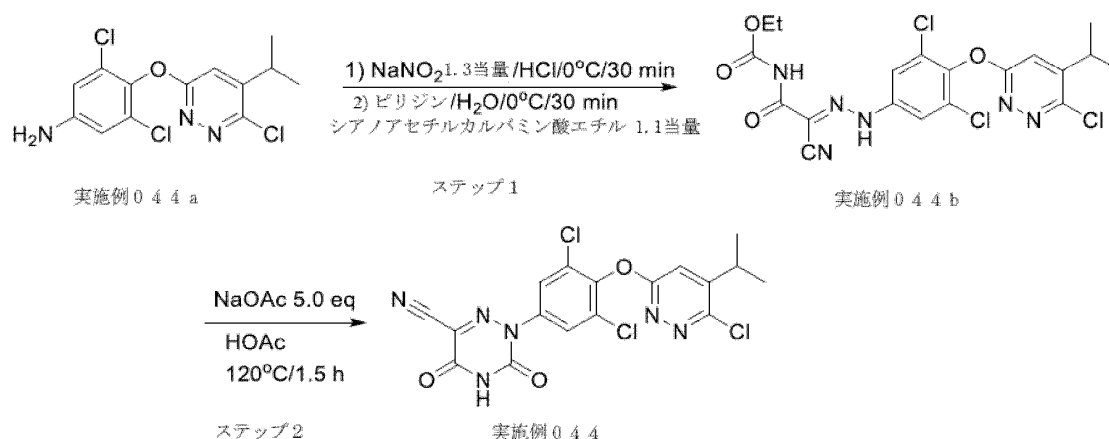
実施例43f(250mg、0.5mmol)とNaOAc(205mg、2.5mmol)のHOAc(5mL)溶液を120℃で1h攪拌した。混合物を濃縮させ、分取型HPLCにより精製し(Ultimate XB-C18を通し、50×250mm、10μm、移動相：A(H₂O)/B(MeCN)、比率範囲：A/B(80%/20%)～A/B(52%/48%)10min及び～A/B(32%/68%)35min、ピークRt：23.6min(58%B)、V=80mL/min、波長214nm)、黄色固体の実施例43(41mg、収率18%)を得た。LCMS [M+1]⁺=444.1

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.28 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.84 (s, 2H), 3.24–3.17 (m, 1H), 1.33 (d, J=7.6 Hz, 6H)。

【0152】

実施例44：化合物の実施例044を合成するための共通の手順

【化72】



ステップ1：実施例44b

実施例44a(1g、3.02mmol)の濃HCl/H₂O(10mL/20mL)での懸濁液を0℃に冷却し、次に、NaNO₂(270mg、3.8mmol)のH₂O(2mL)溶液で処理した。混合物を0℃で0.5h攪拌した。0℃で、得た混合物をシアノアセチルカルバミン酸エチル(600mg、3.8mmol)のピリジン/H₂O(10mL/35mL)溶液に添加した。懸濁液を0℃で0.5h攪拌した。反応混合物をEtOAc(20mL×2)で抽出した。合併した有機相を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過してろ液を減圧濃縮させ、黄色油状物の実施例044b(1.5g粗品)を得て、次のステップに用いた。

ステップ2：実施例44

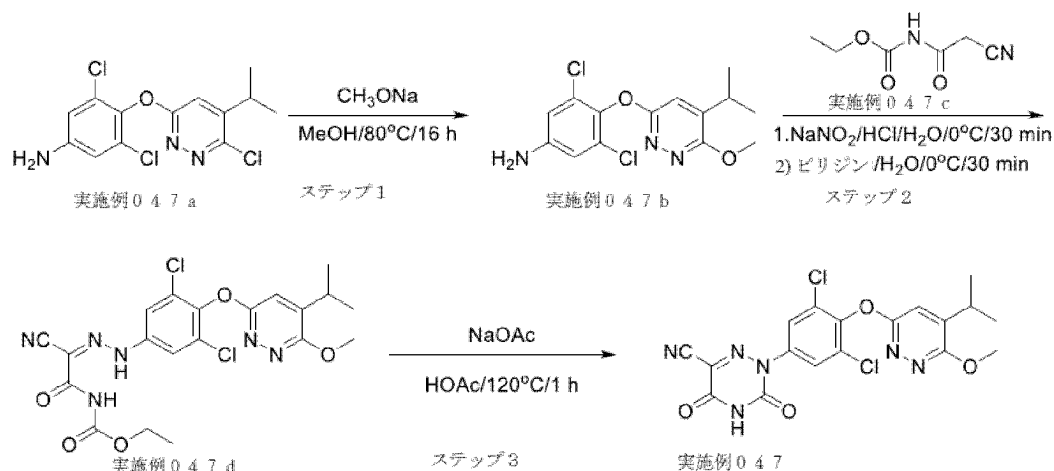
実施例44b(粗品、3.02mmol)のHOAc(20mL)溶液にNaOAc(1.24g、15mmol)を添加した。混合物を120℃で1.5h攪拌し、濃縮させた。残留物を分取型HPLCにより精製し(Ultimate XB-C18を通し、50×250mm、10μm、移動相：A(H₂O)/B(MeCN)、比率範囲：A/B(80%/20%)～A/B(52%/48%)10min及び～A/B(32%/68%)35min、ピークRt：23.6min(58%B)、V=80mL/min、波長214nm)、黄色固体の実施例44(15mg、収率10%)を得た。LCMS [M+1]⁺=453.0

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.99 (s, 1H), 7.65 (s, 2H), 7.27 (s, 1H), 3.29–3.26 (m, 1H), 1.37 (d, $J=6.8$ Hz, 6H)。

【0153】

実施例47：化合物の実施例047を合成するための共通の手順

【化73】



ステップ1：実施例47b

実施例47a (332mg、1mmol)とMeONa (60mg、1.1mmol)のMeOH (10mL) 溶液を80°Cで16h攪拌した。反応を濃縮させ、カラムクロマトグラフィー法により精製し(シリカゲル、石油エーテル/EtOAc=5/1)、白色固体の産物の実施例47b (100mg、収率30%)を得た。LCMS $[M+1]^+ = 328.1$

ステップ2：実施例047d

実施例47b (100mg、0.3mmol)の4N HCl (6mL) 溶液に NaNO_2 (26mg、0.38mmol)を0°Cで添加し、30min攪拌した。また、実施例047c (51mg、0.33mmol)のピリジン/ H_2O (2mL/6mL) 溶液を0°Cに冷却し、実施例47b溶液を緩やかに添加した。混合物を0°Cで30min攪拌した。反応を水で洗浄し、EtOAc (100mL×3)で抽出した。合併した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮させて黄色固体の産物の実施例47d (100mg、収率67%)を得た。

ステップ3：実施例47

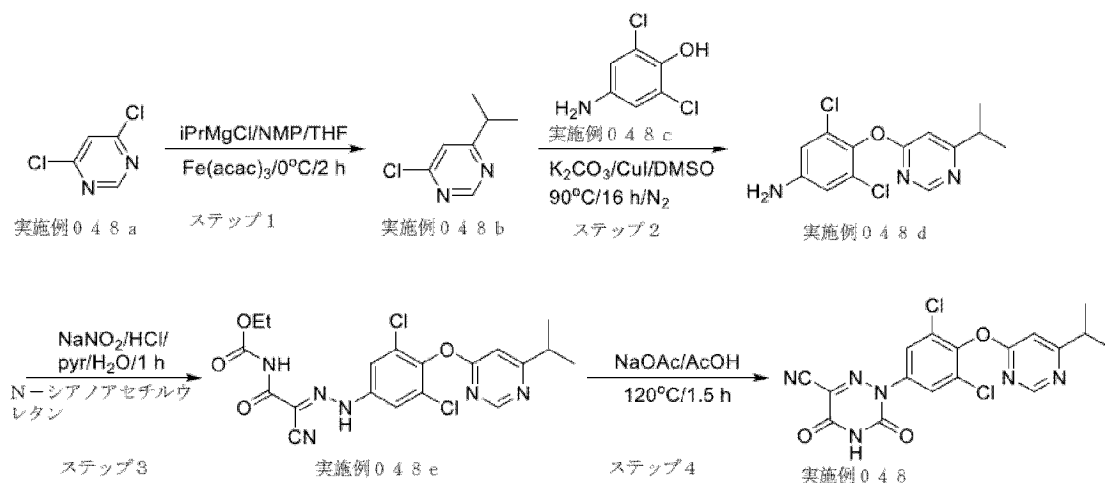
実施例47d (100mg、0.2mmol)とNaOAc (49mg、0.6mmol)のHOAc (2mL) 溶液を120°Cで1h攪拌した。混合物を濃縮させ、分取型HPLCにより精製し(Ultimate XB-C18を通し、50×250mm、10 μm 、移動相：A (H_2O) / B (MeCN)、比率範囲：A/B (80%/20%) ~ A/B (52%/48%) 10min及び~A/B (32%/68%) 35min、ピークRt：23.6min (58% B)、 $V=80\text{mL/min}$ 、波長214nm)、黄色固体の実施例47 (19mg、収率21%)を得た。LCMS $[M+1]^+ = 449.0$

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.25 (s, 1H), 7.77 (s, 2H), 7.55 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.10–3.03 (m, 1H), 1.23 (d, $J=6.8$ Hz, 6H)。

【0154】

実施例48：化合物の実施例48を合成するための共通の手順

【化 7 4】



ステップ 1：実施例 48 b

実施例 48 a (1.5 g、10 mmol) の NMP (5 mL) での混合物にテトラヒドロフラン (50 mL)、及び $\text{Fe}(\text{acac})_3$ (353 mg、1.0 mmol) を添加した。溶液を 0°C に冷却し、 0°C で、 $i\text{-PrMgCl}$ (10 mL、2 N) を緩やかに添加した。溶液を 0°C で 2 h 攪拌し、次に、 EtOAc (50 mL $\times$ 3) で抽出し、塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過した。ろ液を濃縮させ、残留物をカラムクロマトグラフィー法により精製し (シリカゲル、石油エーテル/ EtOAc = 1/0-20/1)、黄色油状物の実施例 48 b (400 mg、収率 25%) を得た。LCMS $[\text{M}+1]^+ = 156.9$

ステップ 2：実施例 48 d

室温、 N_2 下、実施例 48 b (400 mg、2.56 mmol)、実施例 48 c (456 mg、2.56 mmol)、及び K_2CO_3 (706 mg、5.12 mmol) の、DMSO (20 mL) での懸濁液に CuI (243 mg、1.28 mmol) を添加した。反応混合物を 90°C に加熱し、 N_2 下 16 h 攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、氷水 (100 mL) に注入し、 EtOAc (100 mL) で希釈してろ過した。ろ過ケーキを $\text{EtOAc}/\text{H}_2\text{O}$ ($\text{V}/\text{V} = 1/1$ 、200 mL $\times$ 3) で洗浄した。水層を EtOAc (100 mL $\times$ 2) で抽出した。合併した有機層を塩水 (100 mL $\times$ 2) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過した。ろ液を濃縮させ、残留物をカラムクロマトグラフィー法により精製し (石油エーテル/ EtOAc = 10/1-5/1)、黄色固体の産物の実施例 48 d (600 mg、収率 79%) を得た。LCMS $[\text{M}+1]^+ = 298.9$

ステップ 3：実施例 48 e

実施例 48 d (600 mg、2 mmol) の H_2O (30 mL) 溶液を濃 HCl (20 mL) で処理した。反応混合物を 0°C に冷却し、次に、 NaNO_2 (200 mg、2.5 mmol) の H_2O (1 mL) 溶液で処理し、次に、 H_2O (1 mL) でリンスした。反応混合物を 0°C で 30 min 攪拌し、溶液 A とした。磁力攪拌棒を装備した個別のフラスコに N-シアノアセチルウレタン (350 mg、2.2 mmol)、 H_2O (50 mL)、及びピリジン (20 mL) を添加した。反応混合物を 0°C に冷却し、溶液 A を第 2 反応混合物に注入した。橙色沈殿物を形成し、懸濁液を 0°C で 30 min 攪拌した。反応混合物を EtOAc (100 mL $\times$ 3) で抽出し、合併した有機層を塩水 (100 mL) で洗浄し、濃縮させて橙色固体の粗産物の実施例 48 e (960 mg、粗品) を得て、さらに精製せずに、次のステップに用いた。LCMS $[\text{M}+1]^+ = 465.9$

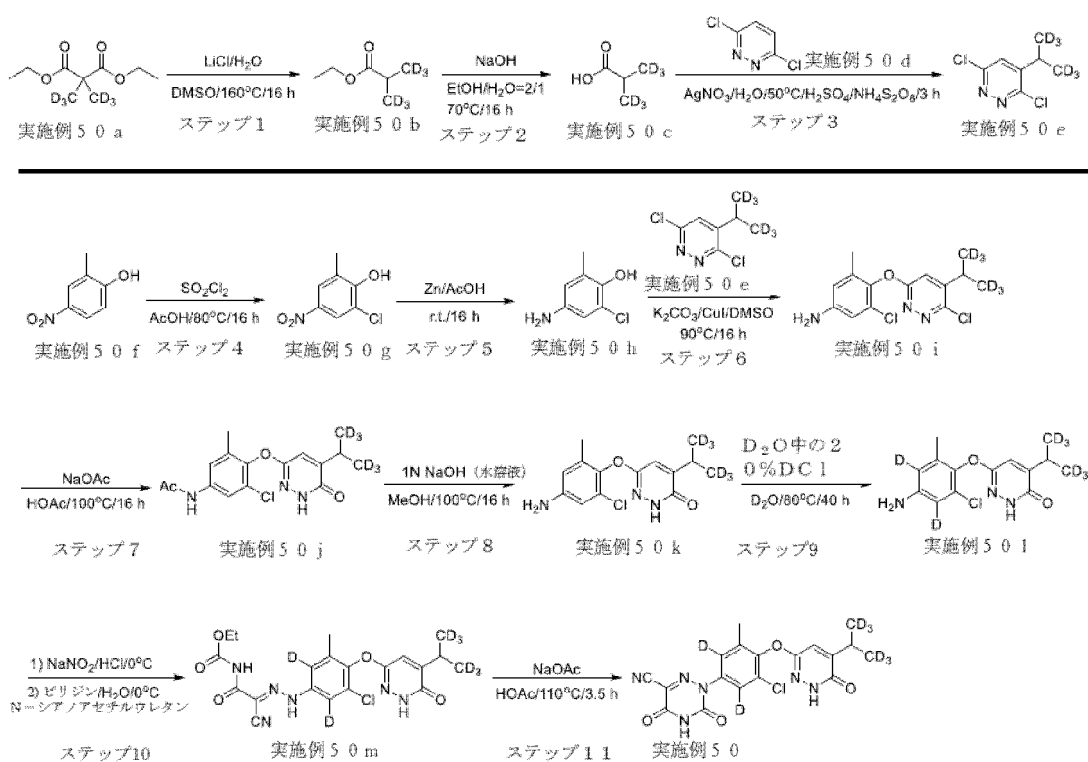
ステップ 4：実施例 48

実施例 48 e (960 mg、2 mmol) と NaOAc (1.6 g、20 mmol) の、AcOH (20 mL) での懸濁液を 120℃ に加熱し、1.5 h 撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、減圧濃縮させ、分取型 HPLC により精製し (Ultimate XB-C18 を通し、50×250 mm、10 μm、移動相：A (H₂O) / B (MeCN)、比率範囲：A / B (80% / 20%) ~ A / B (52% / 48%) 10 min 及び ~ A / B (32% / 68%) 35 min、ピーク Rt : 23.6 min (58% B)、V = 80 mL / min、波長 214 nm)、白色固体の実施例 48 (152 mg、収率 18%) を得た。LCMS [M+1]⁺ = 418.9。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ 13.27 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.79 (s, 2H), 7.35 (s, 1H), 3.08–3.01 (m, 1H), 1.26 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。

【0155】

実施例 50：化合物の実施例 50 を合成するための共通の手順

【化 75】



ステップ 1：実施例 50 b

実施例 50 a (50.0 g、257.7 mmol) の DMSO (300 mL) 溶液に LiCl (16.4 g、386.6 mmol)、及び H₂O (2.3 g、128.9 mmol) を添加した。反応混合物を窒素ガスの雰囲気下、160℃ で 16 h 撹拌した。反応を室温に冷却し、直接蒸留し (条件：大気圧；油浴：150℃；内部温度：100℃)、無色液体の所望の粗産物の実施例 50 b (34 g、粗品) を得た。

ステップ 2：実施例 50 c

実施例 50 b (34 g、278.7 mmol) を EtOH (200 mL) と H₂O (100 mL) に溶解し、NaOH (22.3 g、557.4 mmol) を添加した。混合物を 70℃ で 16 h 撹拌した。EtOH を減圧除去し、残留物を 6 N HCl で pH = 3–4 に酸性化し、DCM / MeOH (v / v = 20 / 1、200 mL × 3) で抽出した。合併した有機相を Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過して濃縮させ、濃茶色液体の所望の産物の実施例 50 c (18 g、収率 69%) を得た。

10

20

30

40

50

ステップ3：実施例50e

室温の実施例50d (28.5 g、191.5 mmol) の水 (180 mL) 溶液、反応混合物を実施例50c (18 g、191.5 mmol) で処理し、次に、硝酸銀 (16.3 g、95.7 mmol) で処理した。反応混合物を50℃に加熱した。硫酸 (濃、56.3 g、574.5 mmol) の水 (180 mL) 溶液を一括して添加し、次に、過硫酸アンモニウム (131.0 g、574.5 mmol) の水 (180 mL) 溶液を1滴ずつ添加した。反応混合物を60℃に加熱して3 h 保温した。このとき、反応混合物を0℃に冷却し、固体 NaHCO_3 でアルカリ化して反応を $\text{pH}=8$ にした。反応混合物を水 (300 mL) で希釈し、 EtOAc (300 mL $\times$ 3) で抽出した。合併した有機物を水 (300 mL $\times$ 2) と塩水 (400 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ過してろ液を真空下濃縮させた。残留物をカラムクロマトグラフィー法により精製し (シリカゲル、石油エーテル、次に、石油エーテル/ $\text{EtOAc}=20/1$)、微黄色油状物の所望の産物の実施例50e (20 g、収率53%) を得た。LCMS $[\text{M}+1]^+=197.1$

10

ステップ4：実施例50g

実施例50f (20.0 g、130.7 mmol) の AcOH (600 mL) 溶液に SO_2Cl_2 (35.3 g、261.4 mmol) を添加し、窒素ガスの雰囲気下、混合物を70℃で16 h 攪拌した。真空下、過剰な AcOH を除去し、次に、0℃で攪拌しながら水を緩やかに添加した。ろ過して沈殿物を収集した。固体を真空下で乾燥させ、混合溶液 (300 mL、石油エーテル/ $\text{EtOAc}=20/1$) で処理し、30 min 攪拌し、ろ過して黄色固体の所望の純粋な産物の実施例50g (19.5 g、収率80%) を得た。LCMS $[\text{M}+1]^+=188.0$

20

ステップ5：実施例50h

実施例50g (19.5 g、104.3 mmol) の AcOH (400 mL) 溶液に亜鉛粉 (40.7 g、625.6 mmol) を室温で添加した。混合物を室温で16 h 攪拌した。反応混合物を MeOH で希釈してろ過した。ろ液を MeOH で洗浄し、大部分の AcOH を濃縮させた。残留物を氷/水に注入し、大量の沈殿物を生成し、10 min 攪拌してろ過した。固体を収集し、 MeOH にてミールリングし、ろ過して乾燥させ、白色固体の所望の産物の実施例50h (13.0 g、収率79%) を得た。LCMS $[\text{M}+1]^+=158.0$

30

ステップ6：実施例50i

室温の実施例50h (16.0 g、101.5 mmol) の無水 DMSO (300 mL) 溶液を実施例50e (20.0 g、101.5 mmol)、無水炭酸カリウム (28.0 g、203.0 mmol)、及びヨウ化銅 (I) (3.9 g、20.3 mmol) で処理した。窒素ガスの雰囲気下、反応混合物を90℃に加熱して16 h 保温した。次に、反応混合物を室温に冷却し、水 (200 mL) に注入した。塩酸 (1 N) で溶液を $\text{pH}=8$ にした。水層を EtOAc (500 mL $\times$ 3) で抽出した。次に、合併した有機物を塩水 (500 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ過してろ液を真空下濃縮させた。残留物をカラムクロマトグラフィー法により精製し (シリカゲル、石油エーテル中の27% EtOAc)、黒色固体の所望の産物の実施例50i (26.5 g、収率82%) を得た。LCMS $[\text{M}+1]^+=318.0$

40

ステップ7：実施例50j

氷酢酸 (400 mL)、酢酸ナトリウム (24.0 g、291.7 mmol)、及び実施例50i (26.5 g、83.3 mmol) の混合物を100℃に加熱して16 h 保温した。反応混合物を室温に冷却し、次に濃縮させた。残留物を水 (50 mL) で希釈し、 NaOH (1 N) 溶液で $\text{pH}=9$ にアルカリ化した。この懸濁液を EtOAc (500 mL $\times$ 3) で抽出した。有機層を合併し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ過してろ液を真空下濃縮させ、黒色油状物の粗産物の実施例50j (22.6 g、収率80%) を得て、そのまま次のステップに用いた。LCMS $[\text{M}+1]^+=342.0$

ステップ8：実施例50k

50

実施例 50j (22.6 g、66.3 mmol) をメタノール (200 mL) で希釈し、NaOH (1N、400 mL) で処理した。反応混合物を 100 °C に加熱して 16 h 保温した。反応混合物を室温に冷却し、真空下濃縮させた。残留物を水 (300 mL) で希釈し、EtOAc (500 mL × 2) で抽出した。EtOAc 層を水と塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ過してろ液を真空下濃縮させた。残留物をカラムクロマトグラフィー法により精製し (シリカゲル、石油エーテル / EtOAc = 4 / 1)、茶色固体の所望の産物の実施例 50k (7.0 g、35.4%) を得た。LCMS [M+1]⁺ = 300.0

ステップ 9：実施例 50l

実施例 50k (7.0 g、23.3 mmol) の D₂O (40 mL) と MeOD (92 mL) 溶液に DCl (184 mL、D₂O 中 20%) を添加した。反応混合物を 80 °C で 40 h 撹拌した。混合物を減圧濃縮させ、ピンク固体の所望の粗産物の実施例 50l (7.0 g、粗品) を得て、そのまま次のステップに用いた。LCMS [M+1]⁺ = 302.0

ステップ 10：実施例 50m

実施例 50l (7.0 g、23.2 mmol) の H₂O (280 mL) での懸濁液を HCl (濃、140 mL) で処理した。反応混合物を 0 °C に冷却し、次に、NaNO₂ (2.0 g、29.2 mmol) の H₂O (10 mL) 溶液で処理し、次に、H₂O (10 mL) でリンスした。反応混合物を 0 °C で 30 min 撹拌し、溶液とした。磁力撹拌棒を装備した個別のフラスコに N-シアノアセチルウレタン (4.0 g、25.5 mmol)、H₂O (450 mL)、及びピリジン (140 mL) を添加した。反応混合物を 0 °C に冷却し、第 1 反応からの溶液を第 2 反応混合物に注入した。橙色沈殿物を形成し、懸濁液を 0 °C で 30 min 撹拌した。反応混合物を EtOAc (300 mL × 3) で抽出し、合併した有機層を塩水 (300 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過して濃縮させて橙色固体の粗産物の実施例 50m (11.02 g、粗品) を得て、さらに精製せずに、次のステップに用いた。LCMS [M+1]⁺ = 469.0

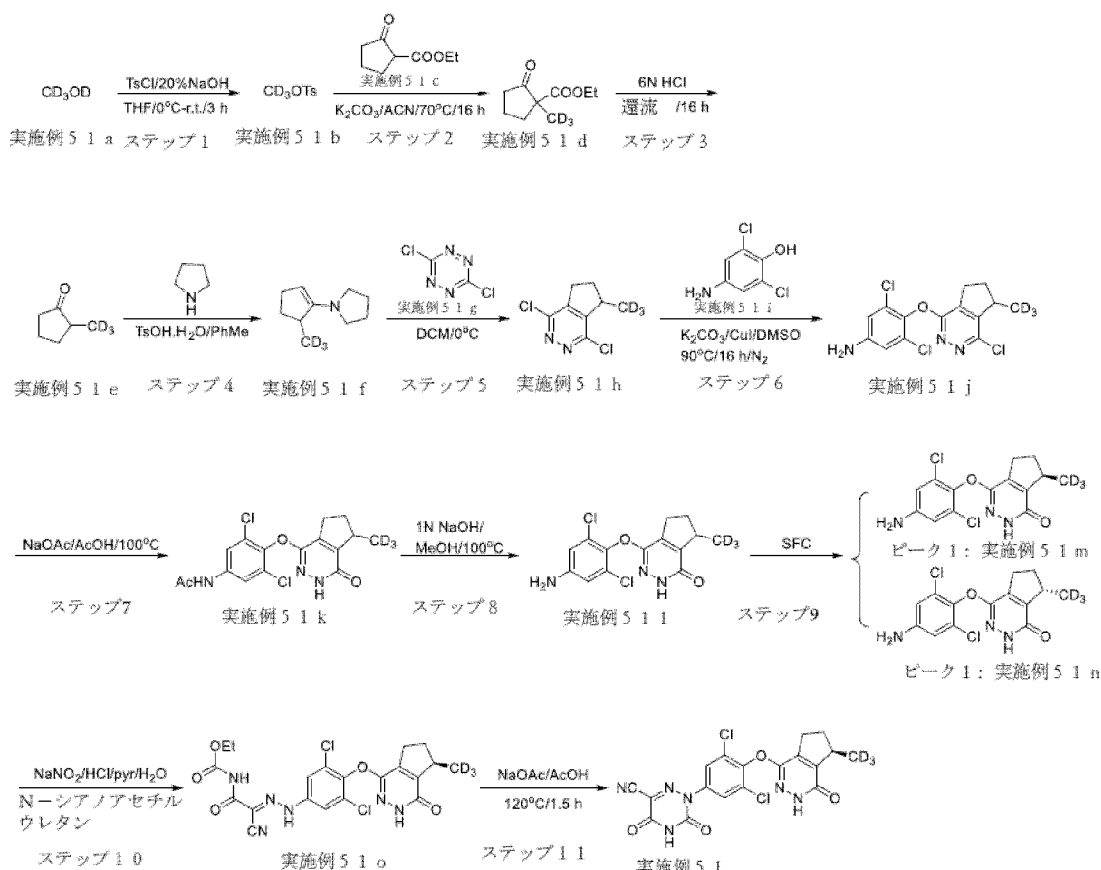
ステップ 11：実施例 50

実施例 50m (11.02 g、23.5 mmol) と NaOAc (5.8 g、70.5 mmol) の、AcOH (600 mL) での懸濁液を 110 °C に加熱し、3.5 h 撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、減圧濃縮させた。残留物を氷 / 水に注入し、30 min 撹拌した。固体を水と MeCN で洗浄し、次に収集し、次に、MeCN (50 mL) にて 30 min ミーリングしてろ過し、次に、DCM / MeOH (v / v = 10 / 1、80 mL) の混合溶液をさらに 30 min ミーリングした。産物をろ過して収集し、乾燥させて橙色固体の実施例 50 (5.0 g、収率 51%、HNMR によれば、D = 約 99%) を得た。LCMS [M+1]⁺ = 423.0。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.13 (s, 1H), 12.11 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 2.98 (s, 1H), 2.21 (s, 3H)。

【0156】

実施例 51：化合物の実施例 51 を合成するための共通の手順

【化 7 6】



ステップ 1：実施例 51 b

実施例 51 a (140 g、3.89 mol) と TsCl (665 g、3.5 mol) の THF (1.4 L) 溶液に 20% NaOH (水溶液) (1.4 L) を 20°C で添加し、混合物を室温で 3 h 攪拌した。反応を EtOAc (1 L×3) で抽出した。合併した有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮させて無色油状物の産物の実施例 51 b (538 g、収率 81%) を得た。LCMS [M+1]⁺=190.0

ステップ 2：実施例 51 d

実施例 51 b (538 g、2.85 mol)、実施例 51 c (296.4 g、1.9 mol)、及び K₂CO₃ (522 g、3.78 mol) の ACN (3 L) 溶液を 70°C で 16 h 攪拌した。反応をろ過して濃縮させ、残留物をカラムクロマトグラフィー法により精製し (シリカゲル、石油エーテル/EtOAc=20/1)、黄色油状物の産物の実施例 51 d (150 g、収率 46%) (注：非常に弱い UV スポットが好ましく、強い UV スポットの場合は正確ではない) を得た。LCMS [M+1]⁺=174.1。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.14 (m, 2H), 2.52–2.41 (m, 2H), 2.34–2.24 (m, 1H), 2.08–2.00 (m, 1H), 1.95–1.81 (m, 2H), 1.23 (t, J=7.2 Hz, 3H)。

ステップ 3：実施例 51 e

実施例 51 d (150 g、867 mmol) の 6N HCl (300 mL) 溶液を還流しながら 16 h 攪拌した。反応を水 (500 mL) で希釈し、DCM (300 mL×3) で抽出した。合併した有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下濃縮させた。残留物を蒸留により精製し、無色油状物の産物の実施例 51 e (62 g、71%) を

10

20

30

40

50

得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.27–2.12 (m, 2H), 2.07–1.99 (m, 2H), 1.97–1.88 (m, 1H), 1.77–1.67 (m, 1H), 1.48–1.36 (m, 1H)。

ステップ4：実施例51f

実施例51d (62 g、613.9 mmol)、ピロリジン (65 g、921 mmol)、及び $\text{TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (11.7 g、61.4 mmol) の、 PhMe (300 mL) での混合物を Dean-Stark 装置により 130°C で 16 h 還流した。溶液の色が無色から黒色になった。反応混合物を室温に冷却し、濃縮させて黒色油状物の粗産物の実施例51f (110 g、収率100%) を得て、さらに精製せずに、次のステップに用いた。

10

ステップ5：実施例51h

氷浴により、0°C で、実施例51f (53 g、350.6 mmol) の DCM (1.5 L) 橙色溶液に実施例51g (108 g、701.3 mmol) を緩やかに添加した。添加後、反応混合物を 0°C で 15 min 攪拌した。反応の色が茶色になった。0°C で 3N HCl (200 mL) を緩やかに添加し、次に、 EtOAc を添加した。有機層を水、塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧濃縮させた。残留物をカラムクロマトグラフィー法により精製し (シリカゲル、石油エーテル/ EtOAc = 1/0–30/1)、黄色固体の産物の実施例51h (20 g、収率27%) を得た。LCMS $[\text{M}+1]^+ = 205.9$ 。

ステップ6：実施例51j

20

室温、 N_2 下、実施例51h (5 g、24.3 mmol)、実施例51i (4.3 g、24.3 mmol)、及び K_2CO_3 (6.7 g、48.6 mmol) の、DMSO (120 mL) での懸濁液に CuI (2.3 g、12.2 mmol) を添加した。反応混合物を 90°C に加熱し、 N_2 下 16 h 攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、氷-水 (100 mL) に注入し、次に、 EtOAc (100 mL) で希釈して、ろ過した。ろ過ケーキを $\text{EtOAc}/\text{H}_2\text{O}$ ($V/V=1/1$ 、100 mL * 3) で洗浄した。水層を EtOAc (100 mL * 2) で抽出した。合併した有機層を塩水 (100 mL * 2) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過して濃縮させ、カラムクロマトグラフィー法により精製し (シリカゲル、石油エーテル/ EtOAc = 10/1–5/1)、茶色固体の産物の実施例51j (4.6 g、収率55%) を得た。LCMS $[\text{M}+1]^+ = 347.9$ 。

30

ステップ7：実施例51k

実施例51j (4.6 g、13.3 mmol) と NaOAc (5.4 g、66.3 mmol) の AcOH (80 mL) 溶液を 100°C に加熱して 16 h 攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、減圧濃縮させた。残留物を H_2O (100 mL) に溶解し、飽和 NaHCO_3 (100 mL) でアルカリ性を pH=8 にし、 EtOAc (100 mL * 2) で抽出した。水層を 6N HCl で酸性化し、 EtOAc (100 mL) で抽出した。合併した有機層を濃縮させ、粗産物の実施例51k (5 g、粗品) を得て、さらに精製せずに、次のステップに用いた。

ステップ8：実施例51l

実施例51k (5 g、13.5 mmol) の MeOH (70 mL) 溶液に 1N NaOH (70 mL) を添加し、次に、反応混合物を 120°C に加熱して 16 h 攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、減圧濃縮させた。残留物を H_2O (100 mL) に溶解し、 EtOAc (100 mL * 2) で抽出した。有機層を濃縮させ、カラムクロマトグラフィー法により精製し (シリカゲル、石油エーテル/ EtOAc = 10/1–3/2)、黄色固体の産物の実施例51l (1.7 g、収率39%) を得た。LCMS $[\text{M}+1]^+ = 328.9$

40

ステップ9：実施例51m

実施例51l (1.7 g) をキラル SFC によりさらに分離し、茶色固体の実施例51m (ピーク1: 0.787 g、収率46%)、及び茶色固体の実施例51n (ピーク2: 0.922 g、収率54%) を得た。(注: 絶対構造は未知であり、作成した構造はラ

50

ンダムに分配した)

キラルSFC条件:

【表13】

カラム		CHIRALPAK IBN-5 (IBN 5CD-VD005)
カラムサイズ		0.46 cm I.D. × 15 cm L
注射		20.0 μ l
移動相		EtOAc/DCM/DEA=80/20/0.1 (V/V/V)
流速		1.0 ml/min
波長		UV 214 nm
温度		35°C
HPLC要求		Shimadzu LC CP-HPLC-20AT C-07

10

20

ステップ10: 実施例51o

実施例51m (98.7 mg、0.3 mmol) のH₂O (3 mL) 溶液を濃HCl (2 mL) で処理した。反応混合物を0°Cに冷却し、次に、NaNO₂ (26 mg、0.38 mmol) のH₂O (1 mL) 溶液で処理し、次に、H₂O (5 mL) でリンスした。反応混合物を0°Cで30 min 攪拌し、溶液Aとした。磁力攪拌棒を装備した個別のフラスコにN-シアノアセチルウレタン (51.5 mg、0.33 mmol)、H₂O (5 mL)、及びピリジン (2 mL) を添加した。反応混合物を0°Cに冷却し、溶液Aを第2反応混合物に注入した。橙色沈殿物を形成し、懸濁液を0°Cで30 min 攪拌した。反応混合物をEtOAc (20 mL × 3) で抽出し、合併した有機層を塩水 (20 mL) で洗浄し、濃縮させて橙色固体の粗産物の実施例51k (153 mg、粗品) を得て、さらに精製せずに、次のステップに用いた。LCMS [M+1]⁺ = 495.9。

30

ステップ8: 実施例51

実施例51o (153 mg、0.31 mmol) とNaOAc (126 mg、1.55 mmol) の、AcOH (5 mL) での懸濁液を110°Cに加熱し、2.5 h 攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、減圧濃縮させ、分取型HPLCにより精製し (Ultimate XB-C18を通し、50 × 250 mm、10 μ m、移動相: A (H₂O) / B (MeCN)、比率範囲: A/B (80%/20%) ~ A/B (52%/48%) 10 min 及び ~ A/B (32%/68%) 35 min、ピークRt: 23.6 min (58% B)、V = 80 mL/min、波長214 nm)、白色固体の実施例51 (32 mg、二段収率23%) を得た。LCMS [M+1]⁺ = 449.9。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.09 (s, 1H), 7.76 (s, 2H), 3.26-3.23 (m, 1H), 3.08-2.97 (m, 1H), 2.95-2.85 (m, 1H), 2.40-2.34 (m, 1H), 1.76-1.67 (m, 1H)。

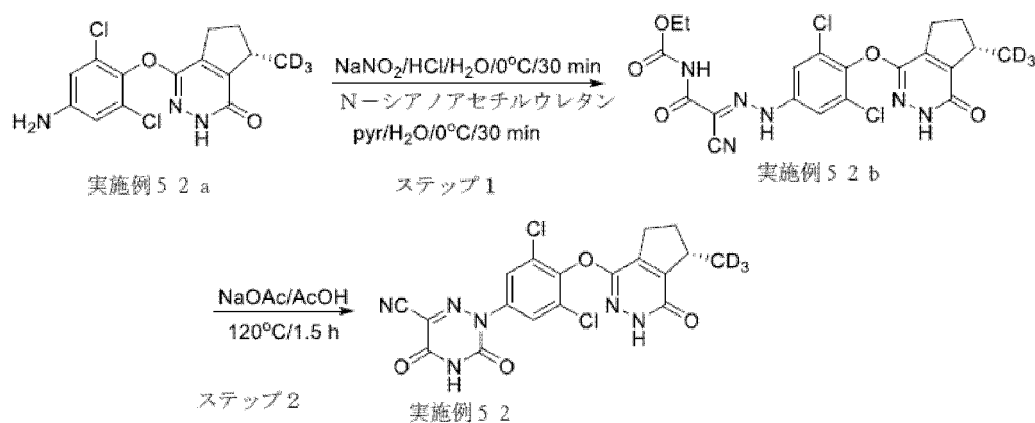
40

【0157】

実施例52: 化合物の実施例52を合成するための共通の手順

50

【化 77】



ステップ 1：実施例 52 b

実施例 52 a / 51 h (98.7 mg、0.3 mmol) の H_2O (3 mL) 溶液を濃 HCl (2 mL) で処理した。反応混合物を $0^\circ C$ に冷却し、次に、 $NaNO_2$ (26 mg、0.38 mmol) の H_2O (1 mL) 溶液で処理し、次に、 H_2O (2 mL) でリンスした。反応混合物を $0^\circ C$ で 30 min 攪拌し、溶液 A とした。磁力攪拌棒を装備した個別のフラスコに N-シアノアセチルウレタン (51.5 mg、0.33 mmol)、 H_2O (5 mL)、及びピリジン (2 mL) を添加した。反応混合物を $0^\circ C$ に冷却し、溶液 A を第 2 反応混合物に注入した。橙色沈殿物を形成し、懸濁液を $0^\circ C$ で 30 min 攪拌した。反応混合物を $EtOAc$ (20 mL $\times$ 3) で処理し、合併した有機層を塩水 (20 mL) で洗浄し、濃縮させて橙色固体の粗産物の実施例 52 b (125 mg、粗品) を得て、さらに精製せずに、次のステップに用いた。

LCMS $[M+1]^+ = 495.9$ 。

ステップ 2：実施例 52

実施例 52 b (125 mg、0.25 mmol) と $NaOAc$ (103 mg、1.25 mmol) の、 $AcOH$ (5 mL) での懸濁液を $120^\circ C$ に加熱し、1.5 h 攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、減圧濃縮させ、分取型 HPLC により精製し (Ultimate XB-C18 を通し、50 $\times$ 250 mm、10 μm 、移動相：A (H_2O) / B (MeCN)、比率範囲：A/B (80% / 20%) $\sim$ A/B (52% / 48%) 10 min 及び $\sim$ A/B (32% / 68%) 35 min、ピーク Rt : 23.6 min (58% B)、 $V = 80 mL/min$ 、波長 214 nm)、黄色固体の実施例 52 (61 mg、収率 54%) を得た。LCMS $[M+1]^+ = 449.9$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.07 (s, 1H), 7.76 (s, 2H), 3.27–3.23 (m, 1H), 3.07–3.00 (m, 1H), 2.94–2.85 (m, 1H), 2.41–2.32 (m, 1H), 1.71 (m, 1H)。

【0158】

実施例 53：化合物の実施例 53 を合成するための共通の手順

10

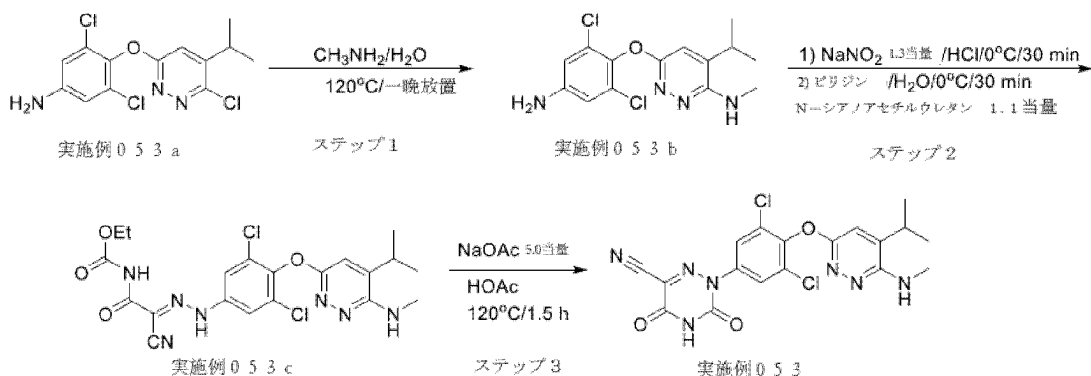
20

30

40

50

【化 7 8】



ステップ 1：実施例 5 3 b

密閉管中の実施例 5 3 a (5 g、15 mmol) の $\text{CH}_3\text{NH}_2/\text{H}_2\text{O}$ (20 mL) での懸濁液を 120°C に加熱して一晩放置した。反応混合物を EtOAc (60 mL × 2) で抽出した。合併した有機相を塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過してろ液を減圧濃縮させた。残留物をカラムクロマトグラフィー法により精製し (シリカゲル、DCM/EtOAc = 0–100%、含 0.1% TEA)、茶色固体の粗産物の実施例 5 3 b (1 g、収率 20%) を得て、精製せずに、次のステップに用いた。LCMS $[\text{M}+1]^+ = 327.0$

ステップ 2：実施例 5 3 b

実施例 5 3 a (1 g、3.05 mmol) の濃 $\text{HCl}/\text{H}_2\text{O}$ (5 mL/10 mL) での懸濁液を 0°C に冷却し、次に、 NaNO_2 (265 mg、3.84 mmol) の H_2O (2 mL) 溶液で処理した。混合物を 0°C で 0.5 h 撹拌した。0°C で、得た混合物をシアノアセチルカルバミン酸エチル (600 mg、3.84 mmol) のピリジン/ H_2O (10 mL/20 mL) 溶液に添加した。得た懸濁液を 0°C で 0.5 h 撹拌した。反応混合物を EtOAc (40 mL × 2) で抽出した。合併した有機相を塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過してろ液を減圧濃縮させ、黄色油状物の実施例 5 3 b (1.5 g、粗品収率 99%) を得て、次のステップに用いた。LCMS $[\text{M}+1]^+ = 494.1/496.1$

ステップ 3：実施例 5 3

実施例 5 3 b (1.5 g、3.05 mmol) の HOAc (20 mL) 溶液に NaOAc (1.24 g、15 mmol) を添加した。混合物を 120°C で 1.5 h 撹拌して濃縮させた。1/3 の残留物を分取型 HPLC により精製し (Ultimate XB-C18 を通し、50 × 250 mm、10 μm、移動相：A (H_2O)/B (MeCN)、比率範囲：A/B (80%/20%) ~ A/B (52%/48%) 10 min 及び ~ A/B (32%/68%) 35 min、ピーク Rt: 23.6 min (58% B)、V = 80 mL/min、波長 214 nm)、黄色固体の実施例 5 3 (24.7 mg、収率 6%) を得た。LCMS $[\text{M}+1]^+ = 448.0$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.26 (s, 1H), 7.74 (s, 2H), 7.20 (s, 1H), 6.48–6.32 (m, 1H), 2.95–2.87 (m, 1H), 2.80 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 1.20 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。

【0159】

実施例 5 6：化合物の実施例 5 6 を合成するための共通の手順

10

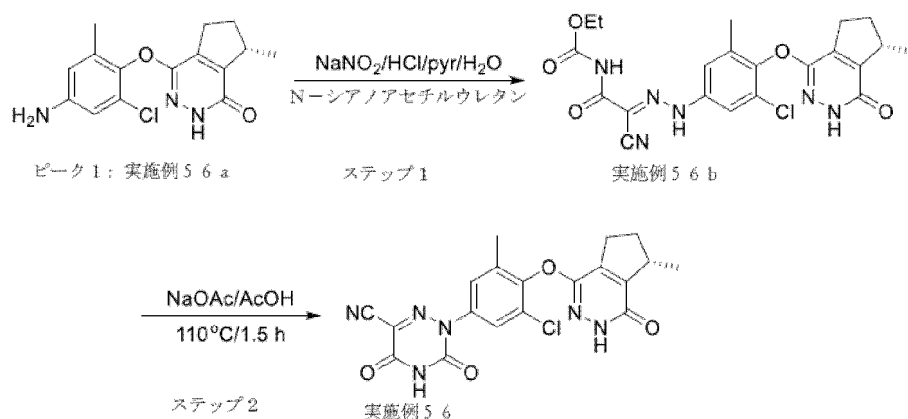
20

30

40

50

【化 7 9】



ステップ 1：実施例 5 6 b

実施例 5 6 a (251.9 mg、0.82 mmol、実施例 5 7 f から) の H_2O (7 mL) 溶液を濃 HCl (5 mL) で処理した。反応混合物を 0°C に冷却し、次に、 NaNO_2 (71.6 mg、1.04 mmol) の H_2O (5 mL) 溶液で処理し、次に、 H_2O (1 mL) でリンスした。反応混合物を 0°C で 30 min 攪拌し、溶液 A とした。磁力攪拌棒を装備した個別のフラスコに N-シアノアセチルウレタン (141 mg、0.91 mmol)、 H_2O (10 mL)、及びピリジン (5 mL) を添加した。反応混合物を 0°C に冷却し、第 1 溶液を第 2 反応混合物に注入した。橙色沈殿物を形成し、懸濁液を 0°C で 30 min 攪拌した。反応混合物を EtOAc (30 mL * 3) で抽出し、合併した有機層を塩水 (100 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過して濃縮させて、橙色固体の粗産物の実施例 5 6 b (368 mg、粗品) を得て、さらに精製せずに、次のステップに用いた。LCMS $[\text{M}+1]^+ = 472.9$ 。

ステップ 2：実施例 5 6

実施例 5 6 b (368 mg、0.78 mmol) と NaOAc (223 mg、2.72 mmol) の、 AcOH (12 mL) での懸濁液を 110°C に加熱して 1.5 h 攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、減圧濃縮させ、分取型 HPLC により精製し (Ultimate XB-C18 を通し、50 * 250 mm、10 μm 、移動相：A (H_2O) / B (MeCN)、比率範囲：A / B (80% / 20%) ~ A / B (52% / 48%) 10 min 及び ~ A / B (32% / 68%) 35 min、ピーク Rt : 23.6 min (58% B)、 $V = 80 \text{ mL/min}$ 、波長 214 nm)、黄色固体の所望の産物の実施例 5 6 (97 mg、収率 29%) を得た。LCMS $[\text{M}+1]^+ = 426.9$ 。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.10 (s, 1H), 11.98 (s, 1H), 7.55 (d, $J = 2.4 \text{ Hz}$, 1H), 7.42 (d, $J = 2.4 \text{ Hz}$, 1H), 3.27–3.24 (m, 1H), 3.06–2.98 (m, 1H), 2.94–2.86 (m, 1H), 2.41–2.32 (m, 1H), 1.75–1.67 (m, 1H), 1.24 (d, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 3H)。

【0160】

実施例 5 7：化合物の実施例 5 7 を合成するための共通の手順

10

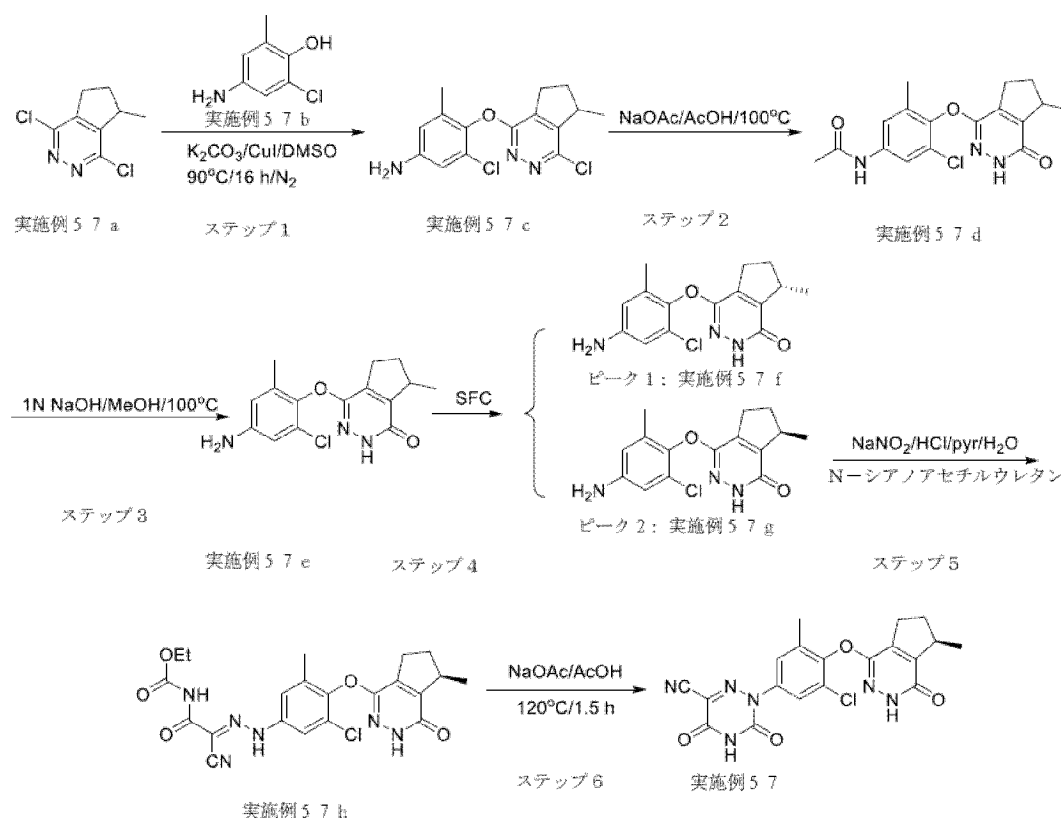
20

30

40

50

【化 80】



ステップ 1：実施例 57 c

室温、N₂下、実施例 57 a (2.5 g、12.26 mmol)、実施例 57 b (1.9 g、12.26 mmol)、及び K₂CO₃ (3.4 g、24.52 mmol) の、DMSO (100 mL) での懸濁液に CuI (1.16 g、6.13 mmol) を添加した。反応混合物を 90°C に加熱し、N₂ 下 16 h 撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、氷-水 (100 mL) に注入して EtOAc (100 mL) で希釈し、ろ過してろ過ケーキを EtOAc/H₂O (V/V=1/1、100 mL*3) で洗浄した。水層を EtOAc (100 mL*2) で抽出した。合併した有機層を塩水 (100 mL*2) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過して濃縮させ、粗産物を得て、カラムクロマトグラフィー法により精製し (シリカゲル、石油エーテル/EtOAc=10/1-3/1)、黄色固体の産物の実施例 57 c (1.2 g、収率 31%) を得た。LCMS [M+1]⁺=324.9。

ステップ 2：実施例 57 d

実施例 57 d (1.1 g、3.4 mmol) と NaOAc (1.4 g、17 mmol) の AcOH (20 mL) 溶液を 100°C に加熱して 16 h 撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、減圧濃縮させた。残留物を H₂O (100 mL) に溶解し、飽和 NaHCO₃ (100 mL) でアルカリ性を pH=8 にし、EtOAc (100 mL*2) で抽出した。水層を 6 N HCl で酸性化し、EtOAc (100 mL) で抽出した。合併した有機層を濃縮させ、粗産物の実施例 57 d (1.5 g、粗品) を得て、さらに精製せずに、次のステップに用いた。

ステップ 3：実施例 57 e

実施例 57 d (1.5 g、4.4 mmol) の MeOH (20 mL) 溶液に 1 N NaOH (40 mL) を添加し、次に、反応混合物を 100°C に加熱して 16 h 撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、減圧濃縮させた。残留物を H₂O (100 mL) に溶解し、EtOAc (100 mL*2) で抽出した。有機層を濃縮させ、分取型 TLC により精製し

(石油エーテル／E t O A c = 1 / 2、R f = 0.5)、次に、カラムクロマトグラフィーにより精製し(シリカゲル、石油エーテル／E t O A c = 5 / 1 - 1 / 1)、黄色固体の実施例 57 e (500 mg、収率 39%)を得た。

LCMS [M+1]⁺ = 305.9

ステップ 4：実施例 57 g

実施例 57 e (500 mg) をキラル SFC によりさらに分離し、白色固体の実施例 57 f (ピーク 1：260 mg、収率 50%)、及び黄色固体の実施例 57 g (ピーク 2：269.4 mg、収率 50%)を得た。

キラル SFC 条件：

【表 14】

カラム		CHIRALCELOD-H (ODH0CD-TC012)
カラムサイズ		0.46 cm I. D. × 15 cm L
注射		2.0 µl
移動相		ヘキサン／MeOH／EtOH = 50／40／10 (V／V／V)
流速		1.0 ml/min
波長		UV 214 nm
温度		35℃
HPLC 要求		Shimadzu LC-20A T CP-HPLC-09

ステップ 5：実施例 57 h

実施例 57 g (269.4 mg、0.883 mmol) の H₂O (7 mL) 溶液を濃 HCl (5 mL) で処理した。反応混合物を 0℃ に冷却し、次に、反応混合物を攪拌しながら NaNO₂ (80 mg、1.11 mmol) の H₂O (5 mL) 溶液で処理し、次に、H₂O (1 mL) でリンスした。反応混合物を 0℃ で 30 min 攪拌し、溶液 A とした。磁力攪拌棒を装備した個別のフラスコに N-シアノアセチルウレタン (152 mg、0.97 mmol)、H₂O (10 mL)、及びピリジン (5 mL) を添加した。反応混合物を 0℃ に冷却し、溶液 A を第 2 反応混合物に注入した。橙色沈殿物を形成し、懸濁液を 0℃ で 30 min 攪拌した。反応混合物を EtOAc (50 mL × 3) で抽出し、合併した有機層を塩水 (100 mL) で洗浄し、濃縮させて橙色固体の粗産物の実施例 57 h (370 mg、粗品)を得て、さらに精製せずに、次のステップに用いた。LCMS [M+1]⁺ = 472.9。

ステップ 6：実施例 57

実施例 57 h (370 mg、0.78 mmol) と NaOAc (641 mg、7.8 mmol) の、AcOH (10 mL) での懸濁液を 110℃ に加熱して 1.5 h 攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、減圧濃縮させ、分取型 HPLC により精製し (Ultimate XB-C18 を通し、50 × 250 mm、10 µm、移動相：A (H₂O) / B (MeCN)、比率範囲：A / B (80% / 20%) ~ A / B (52% / 48%) 10 min 及び ~ A / B (32% / 68%) 35 min、ピーク Rt：23.6 min (58% B)、V = 80 mL/min、波長 214 nm)、黄色固体の粗品 105 mg を得て、DCM (3 mL) にてミールリングすることでさらに精製し、白色固体の実施例 57 (68 mg、収率 20%)を得た。LCMS [M+1]⁺ = 426.9。

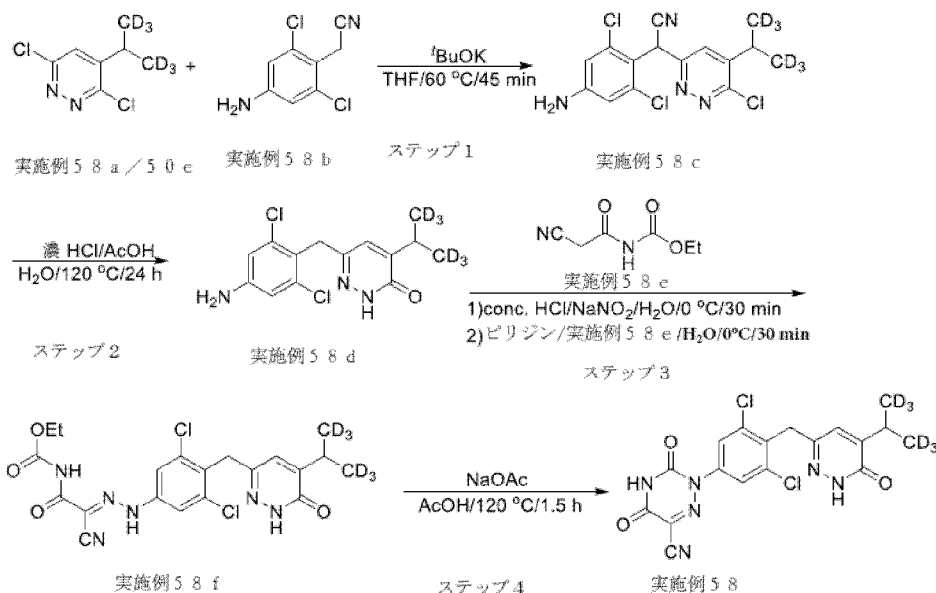
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.12 (s, 1H),

11.97 (s, 1H), 7.55–7.54 (m, 1H), 7.42–7.41 (m, 1H), 3.30–3.26 (m, 1H), 3.06–2.98 (m, 1H), 2.94–2.86 (m, 1H), 2.41–2.32 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.75–1.68 (m, 1H), 1.24 (d, J=7.2 Hz, 3H)。

【0161】

実施例 58：化合物の実施例 58 を合成するための共通の手順

【化 81】



ステップ 1：実施例 58 c

500 mL 丸底フラスコ（注：特大フラスコを使用）中の実施例 58 a / 50 e（5.54 g、29.0 mmol）のテトラヒドロフラン（116 mL）溶液を実施例 58 b（5.81 g、28.9 mmol）で処理した。反応フラスコに冷水凝縮器を装備し、60 °C に加熱した。次に、フラスコを油浴から上昇し、カリウム *tert*-ブトキシド（6.85 g、58.0 mmol）を添加した。混合物を 60 °C に加熱して 45 min 保温した。反応混合物を室温に冷却し、分液ロートに移し、酢酸エチル（500 mL）で希釈し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を分離し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ過した。シリカゲルをろ液に添加して、溶媒を真空下濃縮させた。残留物をカラムクロマトグラフィー法により精製し（シリカゲル、石油エーテル中の 27% EtOAc）、黄色固体の所望の産物の実施例 58 c（2.9 g、収率 52%）を得た。LCMS [M+1]⁺ = 357.1。

ステップ 2：実施例 58 d

実施例 58 c（6.98 g、19.63 mmol）、水（30 mL）、濃塩酸（120 mL）、及び氷酢酸（30 mL）の混合物を 120 °C に加熱して 24 h 保温した。反応混合物を室温に冷却し、混合物を水（250 mL）に注入した。4 N 水酸化ナトリウム水溶液を添加して pH を中性（pH = 7）にした。懸濁液を冷蔵庫に 15 min 放置し、得た固体をろ過し、水と石油エーテルで洗浄した。固体を収集して熱い酢酸エチルに溶解した。カラムクロマトグラフィー法により、シリカゲルを用いて、ヘキサン中の 40% 酢酸エチル～0.5% 氷酢酸を含有するヘキサン中の 50% 酢酸エチルで溶出することで、得た混合物を精製し、灰白色固体の所望の産物の実施例 58 d（4.65 g、収率 76%）を

ステップ 3：実施例 58 f

10

20

【化 8 2】



50

ピリジン（6 mL）を添加した。反応混合物を0℃に冷却し、溶液Aを反応混合物に滴下した。橙色沈殿物を形成し、懸濁液を0℃で30 min 攪拌した。反応混合物をEtOAc（10 mL×3）で抽出し、合併した有機層を塩水（10 mL）で洗浄し、濃縮させて橙色固体の実施例59c（500 mg、粗品）を得て、さらに精製せずに、次のステップに用いた。LC-MS $[M+1]^+ = 498.1$

ステップ2：実施例59

実施例59c（184 mg、0.369 mmol）とNaOAc（152 mg、1.845 mmol）の、AcOH（10 mL）での懸濁液を120℃に加熱し、1.5 h 攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、減圧濃縮させた。残留物を分取型HPLCにより精製し（Xbridge C18、19 mm×250 mmを通し、移動相：A（H₂O）／B（MeCN）、勾配溶出、15 min）、白色固体の実施例59（46.8 mg、収率28%）を得た。LC-MS $[M+1]^+ = 452.1$ 。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃） δ 11.58（s, 1H），10.90（s, 1H），7.57（s, 2H），7.18（d, J=0.9 Hz, 1H），3.32 – 3.23（m, 1H），2.60（s, 3H），1.31（d, J=6.9 Hz, 6H）。

【0163】

実施例A：THR共活性化剤動員アッセイ

化合物がTHRβ又はTHRα受容体に結合すると、リガンド結合ドメインのらせん12の周囲のコンフォメーションが変化し、その結果、共活性化剤ペプチドへの親和性が高くなる。共活性化剤動員アッセイには、LanthaScreen（商標）TR-FRET TR共活性化剤キット（ThermoFisher）が使用される。TR-FRET共モジュレーター緩衝剤Cにおいて、分液器（Tecan D300e）を用いて、最終試験濃度の2Xで10-点1：5段階希釈した甲状腺ホルモンT3（最高用量500 nM）及び9-点1：4段階希釈した試験化合物（最高用量6,250 nM）を調製した。試験化合物にTHRβ-LBD（リガンド結合ドメイン）又はTHRα-LBDを最終濃度2.5 nMで添加した後、フルオレセイン-共活性化剤ペプチドとテルビウムを結合した抗GST抗体との混合物を添加した。希釈した試験化合物を同じ体積の他の試薬（10 μl：10 μl）と混合した。室温で2時間インキュベートした後、Envisionプレートリーダー（PerkinElmer）を使用して520 nmと495 nmの波長でプレートを読み取った。520：495のTR-FRET比を算出し、試験化合物の用量反応曲線からEC₅₀を決定するために使用した。表2は、上記で測定された化合物の活性を示す。活性が「A」とマークされた化合物はEC₅₀ ≤ 0.1 μM、活性が「B」とマークされた化合物は、0.1 μM～1 μMのEC₅₀を提供し、活性が「C」とマークされた化合物は、1 μM～10 μMのEC₅₀を提供し、活性が「D」とマークされた化合物はEC₅₀ ≥ 10 μMである。また、同じ測定で行ったT3の選択性について、各化合物の選択性を正規化した。最大活性レベルは、500 nM T3に対する各化合物の最大活性の百分率として示された。

表2：化合物の体外結合活性

10

20

30

40

50

【表 15】

実施例	TH R β 結 合	THR β B 最大% (T3に 対する)	TH R α 結 合	THR α B 最大% (T3に 対する相対)	THR β / α 選択比
MGL- 3196	A	54	B	49	10.2
1	B	80	ハ	88	11.9
2	D	27			
3	D	6			
4	D	0			
5	B	27			
6	D	0			
7	A	52	B	41	15.6
9	B	46	D	39	
10	D	1			
11	D	0			
12	C	35			
13	C	41			
15	B	38			
16	D	1			
17	D	0			
19	D	16			
20	D	6			
22	D	6			
23	C	24			
24	B	38			
25	C	28			

10

20

30

40

50

【表 16】

実施例	T H R β 結 合	T H R β B 最大% (T 3に 対する)	T H R α 結 合	T H R α B 最大% (T 3に 対する相対)	T H R β ／α選択比
26	D	7			
29	D	8			
30	A	48	B	34	15.1
31	B	26			
32	D	12			
34	D	23			
38	D	6			
41	A	50	B	36	12.3
42	B	27	D	3	
43	D	7	D	3	
44	D	7	D	5	
47	D	10	D	4	
48	B	45	B	23	4.85
50	B	51	C	36	13.5
51	A	37	B	33	5
52	B	23	B	15	1
53	B	12	D	2	
56					
57	A	53	C	43	13.7
58	A	69	B	51	12.5

【0164】

実施例B：トランス脂肪AMLN食により誘導された高コレステロール血症マウスモデルにおけるコレステロール低下効果

C57BL/6cncマウスに脂肪40Kcal%、フルクトース20Kcal%、及びコレステロール2%を含有するAMLN食（研究用食、D09100301）を5週間持続して投与し、高コレステロール血症を誘導した。本願に開示された化合物のコレステロール低下効果を2つの別々の研究で試験した。第1研究では、経口・経管投与により、動物にMGL-3196及び実施例7を0.3、1、3mg/kgの用量で投与し、又はビヒクル（2%Klucel）のみ投与した。第2研究では、MGL-3196、実施例41、実施例30、及び実施例50を1、3mg/kg経口投与した。両研究とも甲状腺ホルモンT3（0.1mg/kg、腹膜内注射）を陽性対照とした。治療は2週間継続し、毎日、経口・経管投与した。1日目の投与前及び研究終了時に血液サンプルを再度採取し、血漿コレステロール（TC）、トリグリセリド（TG）及びLDL-cを検出した。また、ALT及びASTレベルを測定し、肝機能に対するMGL-3196及び実施例7の作用を監視した。研究終了時、肝臓組織を採取して肝臓TC及びTGレベルを測定した。血液、肝臓及び心臓において化合物濃度を定量化した。

実施例7、実施例41、実施例30、及び実施例50は、すべて肝臓TC、血漿TC、及びLDL-cを有意に低下させ、その効果は、同じ用量のMGL-3196に相当し、又はそれよりも良好であった（図1A～図1F及び図2A～図2D）。このうち、実施例41は、肝臓及び血漿コレステロールの低下において最も効果的であった（図2A及び図

2 B)。これらの化合物はまた、 1 mg/kg 以上の用量では、血漿及び肝臓中のトリグリセリドレベルを低下させた（図1 D及び図2 D）。より重要なことに、実施例7はALT及びASTには作用がないが、MGL-3196は 1 mg/kg を超える用量ではALT及びASTを増加させた（図1 E及び図1 F）。これらの結果から、実施例7はMGL-3196の比べ物になれる肝臓コレステロール低下効果を有するが、肝臓機能に関してはMGL-3196よりも安全であることが示されている。実施例41は、コレステロール低下に関してはMGL-3196よりも効果的であり、実施例30と実施例50は、コレステロール低下に関しては同様の効果を有した。単一因子分散分析により有意性分析をモデルと比較したところ、 $*p < 0.05$ 、 $**p < 0.01$ 、 $***p < 0.001$ 、 $****p < 0.0001$ であった。 $\text{mpk} : \text{mg/kg}$ 。

10

【0165】

実施例C：高コレステロール食により誘導される高コレステロール血症マウスモデルにおけるコレステロール低下効果

化合物のPD作用をさらに確認するために、別の食により誘導されたNAFLDマウスモデルを用いた。治療開始前にC57BL/6ncマウスに1.5%コレステロールと0.5%コール酸を含有する食（研究用食、D12109C）を2週間投与した。本願に開示された化合物のコレステロール低下効果を2つの別々の研究で試験した。第1研究では、動物にMGL-3196と実施例7を0.3、1、 3 mg/kg 投与し、又はビヒクル（2%Klucel）のみ投与した。第2研究では、MGL-3196、実施例41、実施例30、実施例50を0.3、1、 3 mg/kg 経口投与した。第2研究では甲状腺ホルモンT3（ 0.1 mg/kg 、腹腔内注射）を陽性対照とした。治療は2週間継続し、毎日、経口・経管投与した。研究終了時に血液サンプルを採取し、血漿コレステロール及びLDL-cを検出した。研究終了時に肝臓組織を採取して肝コレステロールレベルを測定した。DIO1は肝臓におけるTHRβ標的遺伝子であり、そのmRNAレベルがTHRβ活性を反映している。したがって、肝臓組織におけるDIO1の発現をqPCRにより定量化し、これらの化合物の標的関与度を調べた。血液、肝臓及び心臓において化合物濃度を定量化した。

20

MGL-3196として、実施例7、実施例41、実施例30及び実施例50は、2週間の治療後、血漿TC及びLDL-cを低下させた（図3 B、図3 C、図4 A及び図4 B）。実施例7又はMGL-3196は肝臓TC及びTGを有意に低下させた（図3 A及び図3 D）。実施例7、実施例41、実施例30及び実施例50は、肝臓コレステロールの低下に関しては、MGL-3196の効果と同様であった。実施例7、実施例41、実施例30、実施例50は、類似した血液及び肝臓の分布を有するが、心臓では検出できなかった（図3 E及び図4 C）。肝臓におけるDIO1の発現は、MGL-3196、実施例7、実施例41、実施例30、及び実施例50による処理により用量依存的にアップレギュレートされた（図3 F及び図4 D）。これらの研究から、これらの化合物はTHRβを活性化させることによりTC及びLDL-cを低下させることが示されている。有意性分析をモデルと比較した。一因子分散分析によれば、 $*p < 0.05$ 、 $**p < 0.01$ 、 $***p < 0.001$ 、 $****p < 0.0001$ であった。 $\text{mpk} : \text{mg/kg}$

30

【0166】

実施例D：NASHマウスモデルにおける抗線維化及び脂肪減少の効果

C57BL/6ncマウスに60kcal%脂肪と0.1%メチルチオニン（コリン無添加）を含有する高脂肪食（研究用食、A06071302）を12週間持続して投与し、NASHモデルを誘導した。12週間の食誘導後、マウスには、TC、LDL-c、ALT及び線維化マーカーの血漿レベルが上昇した。異なる化合物と治療期間を用いて、この食により誘導されたNASHモデルについて2つの研究を実施した。第1研究では、マウスに経口・経管投与により、MGL-3196、実施例7又はビヒクルのみ（2%Klucel）を1日に 1 mg/kg で12週間投与した。第2研究では、経口・経管投与により、実施例7、実施例41、実施例30、又はビヒクルのみ（2%Klucel）をマウスに1日に 1 mg/kg で6週間持続して投与した。研究中、投与前に血清生化学的

40

50

成分を測定した。実験終了時に肝臓を採取して肝臓TCとTGを測定した。肝臓を直径2 mmのピースに切って固定し、スライスシリウスレッドで染色し、線維化及び脂肪変性について採点した。

毎日1 mg / kgの用量のMGL-3196又は実施例7を用いて12週間治療する第1 NASH研究では、マウスは治療後6日目から血漿TCレベルを低下させた。TCレベルは、正常なレベルに戻るまで低下する傾向にあった(図5A)。一方、ビヒクルマウスは、プラットフォームに達するまでTCレベルを増加させ続けた。同様に、MGL-3196又は実施例7の治療によって、血漿LDL-cレベルは、正常な範囲まで低下した(図5B)。研究終了時に、食により肝臓TC及びTGの増加も誘導されたが、MGL-3196又は実施例7の治療は、肝臓TC及びTGを有意に低下させた(図5C及び図5D)。前記食は、ALTレベルの上昇や肝臓の増大などにより示されるように、肝臓機能を悪化させたが、治療により肝臓機能を低下させ、ALTレベルや肝臓重量を正常範囲にまで低下させた(図5E、及び図5F)。MGL-3196及び実施例7は、これらの活性に関しては同等であるが、組織病理学的に確認された線維症の改善に関しては、実施例7の方がより効果的であった。肝臓組織病理学的測定では、実施例7の線維化スコアは対照群及びMGL-3196治療群の線維化スコアよりもはるかに低く、このことから、実施例7が肝臓の線維化を効果的に緩和したことが示された(図5G)。一因分散分析により有意性分析をモデルと比較したところ、*p < 0.05、**p < 0.01、***p < 0.001、****p < 0.0001であった。mpk: mg / kg。

実施例41、実施例7、又は実施例を1日に1 mg / kgで投与して6週間治療した第2 NASH研究では、マウスの血漿TC及びLDL-cレベルが低下した(図6A及び図6B)。同様に、実施例41又は実施例7の治療は、肝臓TC及びTGを有意に低下させた(図6C及び図6D)。これらの治療はまた、年齢が一致した最初試験を受けたマウスに相当するまで、肝臓の重量を回復した(図6E)。これは、少なくとも部分的には、治療群の脂肪変性スコアの低下によって示されるように、化合物の肝臓脂肪減少能力に起因した(図6F)。

標的関与度を調べるために、研究終了時に肝臓におけるDIO1の発現を検出した。実施例41及び実施例7の処理は、DIO1の発現を著しく増加させ、これは、これらの化合物がTHRβを活性化させたことを示している(図6G)。これらのデータに基づいて、実施例41及び実施例7は、これらの活性に関して同等であり、いくつかの検査では、実施例30が実施例41及び実施例7と一致している傾向を示したが、統計的有意性を達成していないので、実施例30の効果は、実施例41及び実施例7より低かった。

【0167】

実施例E：甲状腺機能低下症ラットにおける心臓安全性評価

SDラットは甲状腺切除術を受け、10日間回復した。T3とT4を試験して甲状腺切除術を確認した。1つの研究では、MGL-3196、実施例7、実施例41又は実施例30を100 mg / kg経口・経管投与した後、心拍数を1時間監視した。なお、マウスモデルでは、これらの化合物の用量はその治療用量(経口・経管投与1 mg / kg)よりも100倍高かった。比較には、甲状腺ホルモンT3も0.1 mg / kgで腹膜内注射した。別の研究では、甲状腺を切除したラットに37.5 mg / kgのMGL-3196と実施例7又は0.1 mg / kgのT3を腹膜内注射で投与した。6時間後、心臓組織を採取し、甲状腺ホルモン反応性とTHRα-標的遺伝子であるα-MHCの心臓における発現を定量化した。

甲状腺を切除したラットは0.1 mg / kgの甲状腺に敏感で、腹膜内注射後の最初の30分では、甲状腺ホルモンT3により心拍数が30%増加した。一方、これらのラットは、MGL-3196、実施例7、実施例41、又は実施例30に敏感ではなかった。100 mg / kgでは、実施例41と実施例30は、心拍数の変化を引き起こしておらず(測定では10%の変化は正常なノイズ)、MGL-3196及び実施例7(特に後者)は心拍数にわずかな影響を与えていた(図7A)。第2研究では、心臓におけるα-MHCの発現はT3に応答したが、MGL-3196及び実施例7の治療には全く影響されず(

図 7 B)、このことから、MGL-3196 及び実施例 7 は、心臓に発現する主要な受容体ホモ型である THRA を活性化させないことが明らかになった。

【0168】

実施例 F：ヒト肝臓ミクロソームにおける CYP 阻害

ヒト肝臓ミクロソーム (HLM) を用いて試験化合物の CYP 阻害を評価した。50 μ M から、試験化合物を 1 : 3 段階希釈し、7 種類の異なる濃度を作成した。希釈した試験化合物を HLM とともにインキュベートした後、フェナセチン (10 μ M)、アモジアキン (2 μ M)、ジクロフェナク (5 μ M)、s-メフェントイン (30 μ M)、デキストロメトルファン (5 μ M) 及びミダゾラム (2 μ M) からなる基質混合物を添加して CYP 1A2、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A4 に対する残存 CYP 活性を調べた。既知の CYP 基質の単独代謝物のピーク面積を LC/MS/MS で検出することにより、CYP 活性を測定した。試験化合物の最終濃度ごとに CYP 阻害の百分率を計算し、この百分率で IC₅₀ をフィッティングすることにより、阻害潜在力を示す。

表 3：CYP アイソザイム 1A2、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A4 における試験化合物の IC₅₀

【表 17】

化合物番号	CYP 450 阻害 IC ₅₀ (μ M)					
	1A2	2C8	2C9	2C19	2D6	3A4
MGL-3196	> 50	4.31	18.8	> 50	> 50	> 50
実施例 7	> 50	7.56	30.7	> 50	> 50	> 50
実施例 41	> 50	3.08	15.6	> 50	> 50	> 50
実施例 30	> 50	4.24	22.1	> 50	> 50	> 50
実施例 50	> 50	4.19	41.4	> 50	> 50	> 50

表 3 は、各試験化合物の CYP 活性阻害の IC₅₀ を示した。これらの化合物は、最高濃度では、1A2、2C19、2D6 及び 3A4 を阻害せず、IC₅₀ が 50 μ M 未満の場合は 2C9 をわずかに阻害した。これらのほとんどは 2C8 を強く阻害し、その IC₅₀ は約 4 μ M であり、興味深いことに、実施例 7 は 2C8 に対して阻害が小さく、その IC₅₀ は約 8 μ M であった。

【0169】

実施例 G：マウスモデルにおける実施例 7 と他の NASH 化合物との相乗作用

炎症、代謝症候群、又は NASH に対して開発された他の候補物も存在する。グルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1) 受容体アゴニストであるリラグルチド、ペルオキシソーム増殖剤活性化受容体- α と - δ (PPAR- α / δ) アゴニストである elafibranor、赤血球系転写因子 2 関連転写因子 2 (NRF2) 活性化因子であるバルドキソロンメチル (CDDO-Me) などがある。これらの候補物は、異なるタンパク質及び経路を標的とし、従って、脂肪変性、炎症及び線維化に関連する異なる作用機序を有する。NASH マウスモデルにおいて、実施例 7 と、リラグルチド、Elafibranor、CDDO-Me との相乗作用の潜在力を検討した。

C57BL/6cnc マウスに 60 kcal% 脂肪と 0.1% メチルチオニン (コリン

無添加)を含有する高脂肪食(研究用食、A06071302)を12週間持続して投与し、NASHモデルを誘導した。12週間の食誘導後、マウスには、TC、LDL-c、ALT及び線維化マーカーの血漿レベルが上昇した。NASH動物に、リラグルチド(0.1mg/kg、皮下、毎日)、Ela fibr an or(10mg/kg、経口、毎日)、CDDO-Me(0.65mg/kg、IP、週2回)を単独で、又は実施例7とともに投与した。また、対照のために、実施例7単独群及びビヒクル群も設置した。他の候補物との相乗作用を示すために、0.3mg/kg(経口、毎日)である次善用量の実施例7を使用した。2週間処理した後、血清生化学的成分を測定し、肝臓を採取し、肝臓TC及びTGを測定した。肝臓を直径2mmのピースに切って固定し、スライスシリウスレッドで染色し、線維化及び脂肪変性について採点した。

10

これらの動物の肝臓重量(図8A)、肝臓TC(図8B)、肝臓TG(図8C)、血漿TC(図8D)、LDL-c(図8E)、ALT(図8F)、線維症(図8G)、及び脂肪変性(図8H)を調べた。その独特の作用機序のために、リラグルチド、Ela fibr an or、CDDO-Meはこれらのパラメータの全部又は一部を低下させた。実施例7は、肝臓及び血漿脂質減少、肝臓の状態改善に関しては、他の候補物とは有意な相乗作用を有する。

【0170】

実施例H：医薬組成物

実施例H1：非経口組成物

注射投与に適した非経口医薬組成物を調製するために、本願に記載の化合物の水溶性塩100mgをDMSOに溶解した後、0.9%無菌塩水10mLと混合した。この混合物を、注射投与に適した用量単位に配合した。

20

実施例H2：経口組成物

経口送達用の医薬組成物を調製するために、本願に記載の化合物100mgとデンプン750mgとを混合した。混合物を、ハードゼラチンカプセルのような、経口投与に適した経口投与単位に配合した。

実施例H3：舌下(硬錠剤)組成物

硬錠剤のような経口送達用の医薬組成物を調製するために、本願に記載の化合物100mgと粉末状糖420mgとの混合物を、淡コーンシロップ1.6mL、蒸留水2.4mL、及びペパーミント抽出物0.42mLと混合した。混合物を軽くブレンドし、金型に流し込んで、経口投与に適した錠剤とした。

30

【0171】

本願に記載の実施例及び実施形態は、説明のためにのみ使用され、いくつかの実施形態では、様々な修正又は変更が、本開示の範囲及び添付の特許請求の範囲内に含まれるものとする。

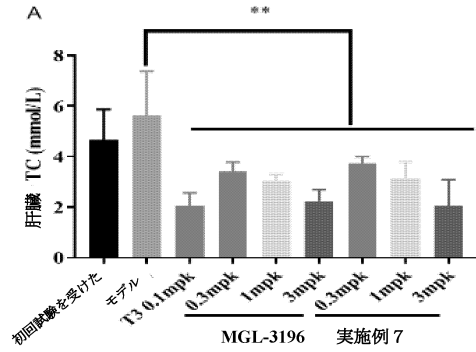
40

50

【図面】

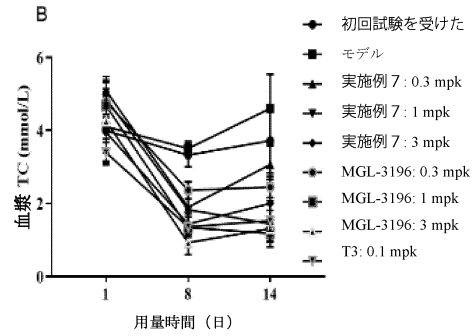
【図 1 A】

【図 1 A】



【図 1 B】

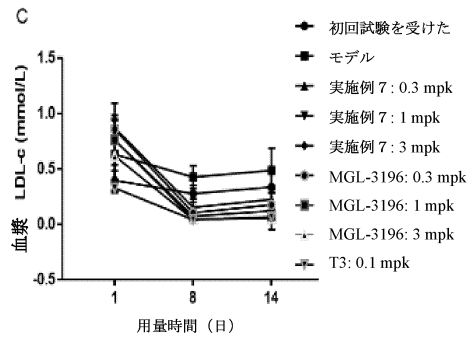
【図 1 B】



10

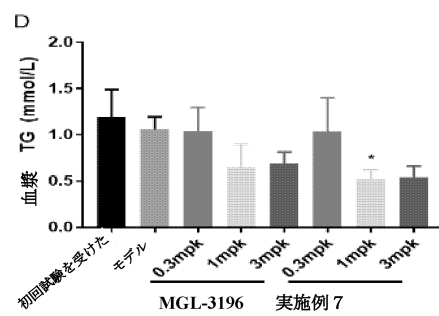
【図 1 C】

【図 1 C】



【図 1 D】

【図 1 D】



20

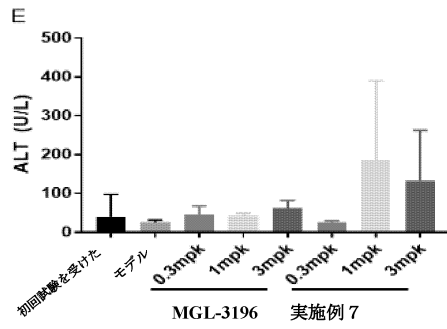
30

40

50

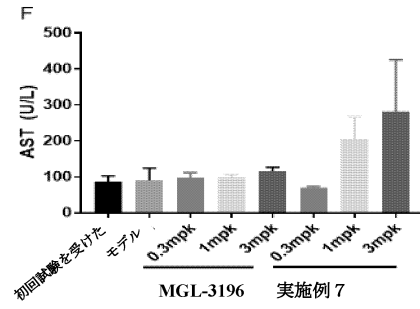
【図 1 E】

【図 1 E】



【図 1 F】

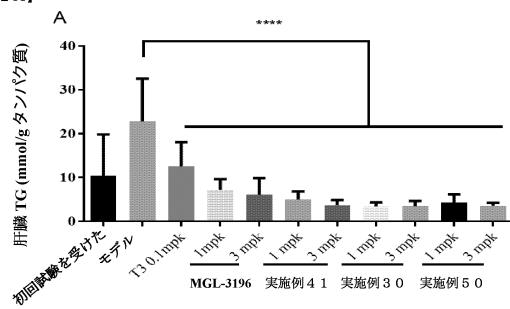
【図 1 F】



10

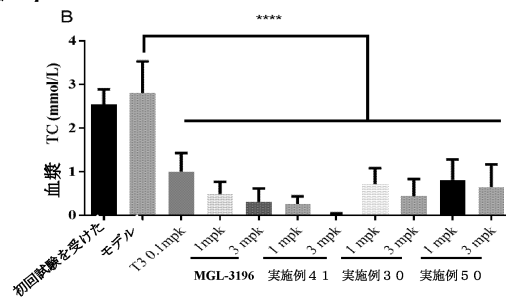
【図 2 A】

【図 2 A】



【図 2 B】

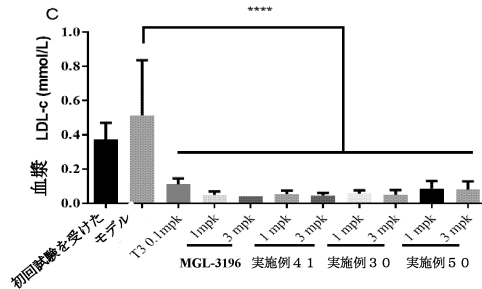
【図 2 B】



20

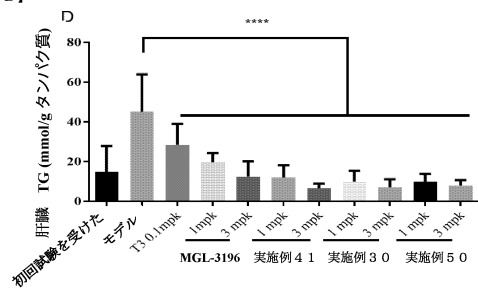
【図 2 C】

【図 2 C】



【図 2 D】

【図 2 D】



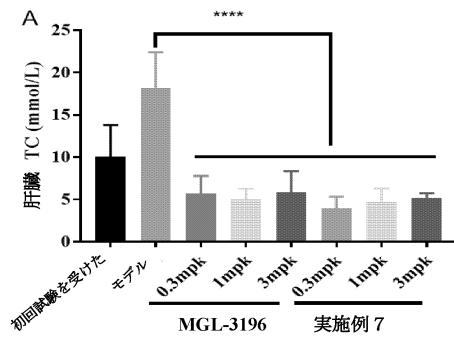
30

40

50

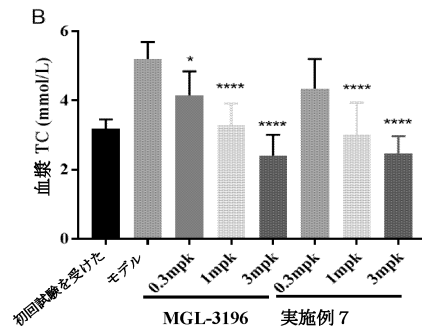
【図 3 A】

【図 3 A】



【図 3 B】

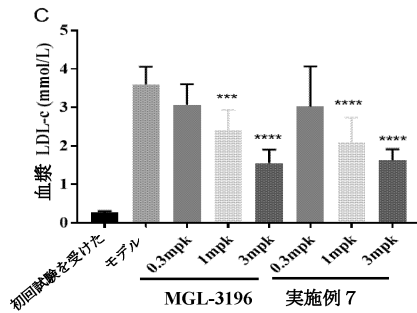
【図 3 B】



10

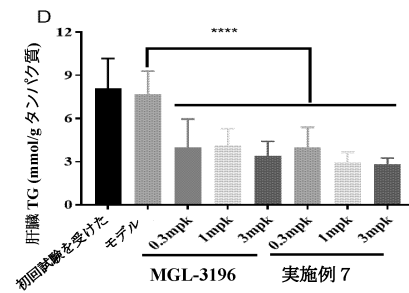
【図 3 C】

【図 3 C】



【図 3 D】

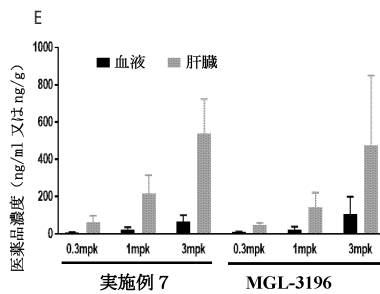
【図 3 D】



20

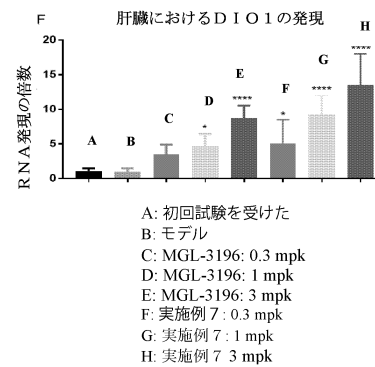
【図 3 E】

【図 3 E】



【図 3 F】

【図 3 F】



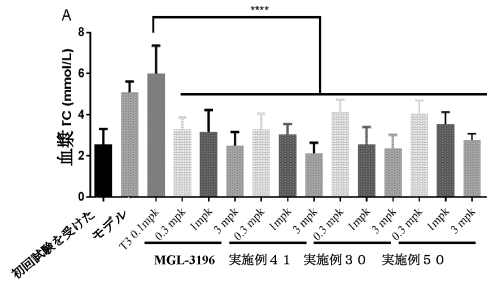
30

40

50

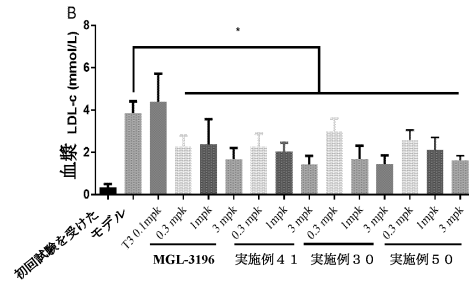
【図 4 A】

【図 4 A】



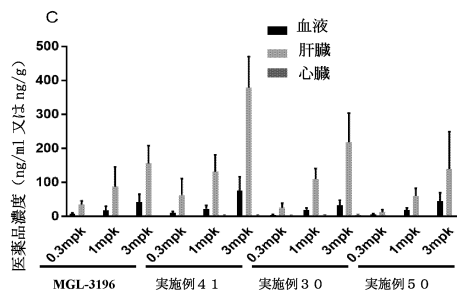
【図 4 B】

【図 4 B】



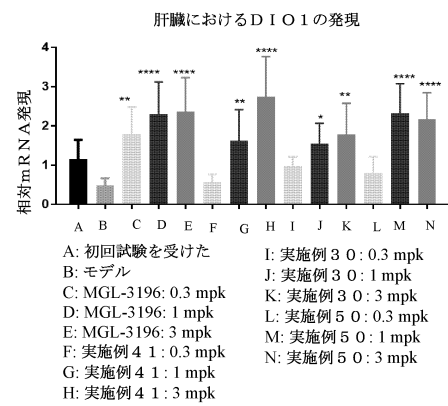
【図 4 C】

【図 4 C】



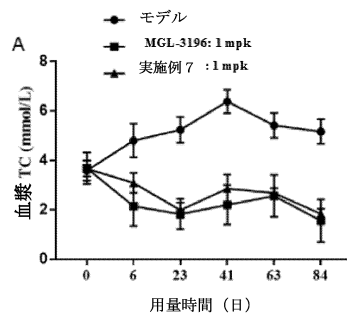
【図 4 D】

【図 4 D】



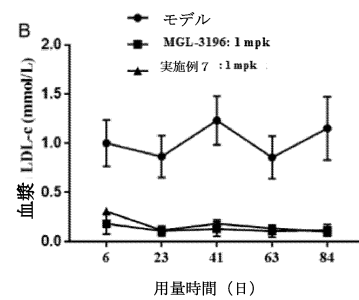
【図 5 A】

【図 5 A】



【図 5 B】

【図 5 B】



10

20

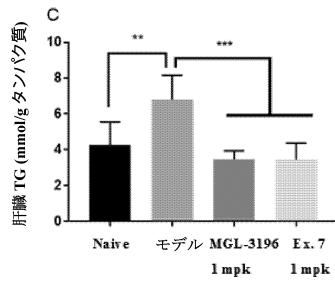
30

40

50

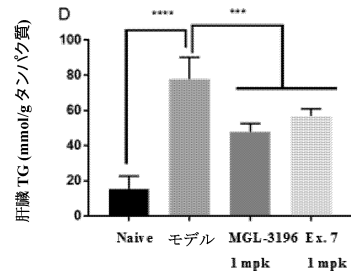
【図 5 C】

【図 5 C】



【図 5 D】

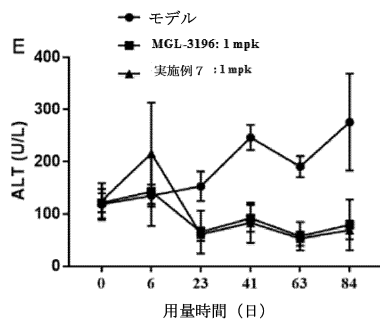
【図 5 D】



10

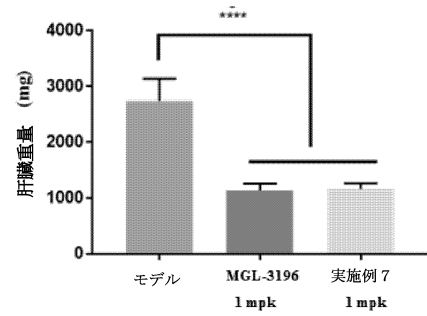
【図 5 E】

【図 5 E】



【図 5 F】

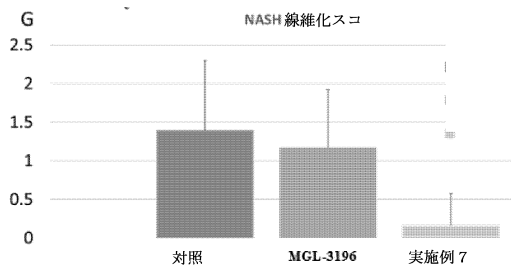
【図 5 F】



20

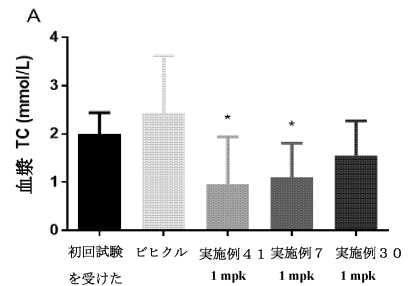
【図 5 G】

【図 5 G】



【図 6 A】

【図 6 A】



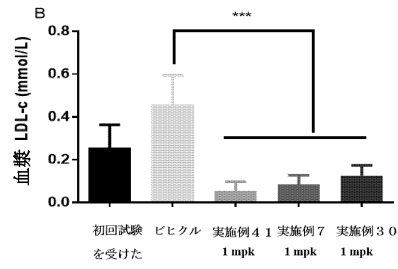
30

40

50

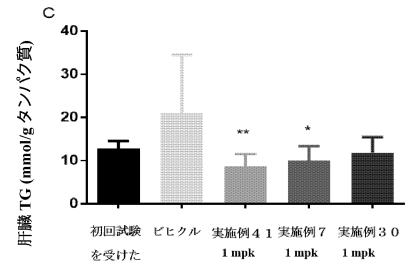
【図 6 B】

【図 6 B】



【図 6 C】

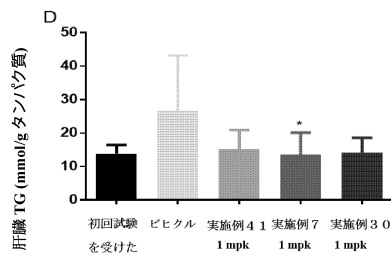
【図 6 C】



10

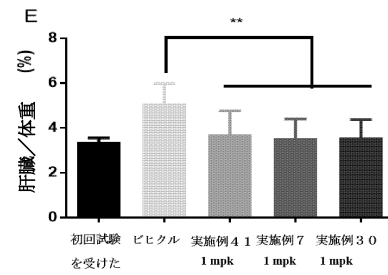
【図 6 D】

【図 6 D】



【図 6 E】

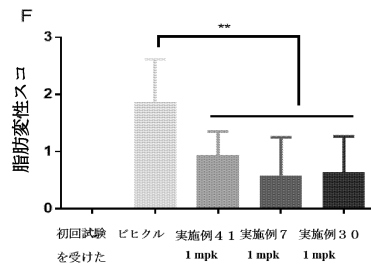
【図 6 E】



20

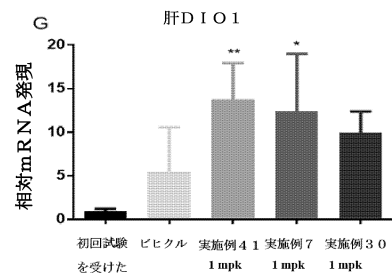
【図 6 F】

【図 6 F】



【図 6 G】

【図 6 G】



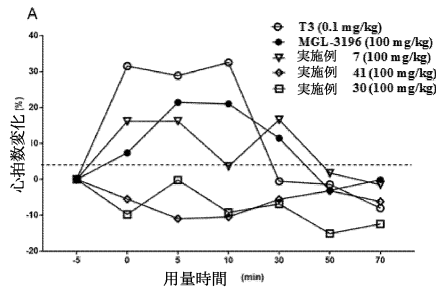
30

40

50

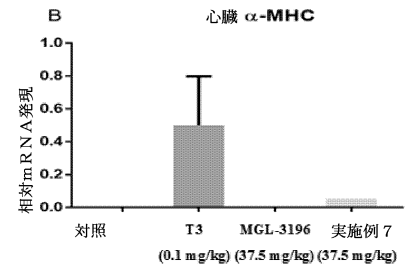
【図 7 A】

【図 7 A】



【図 7 B】

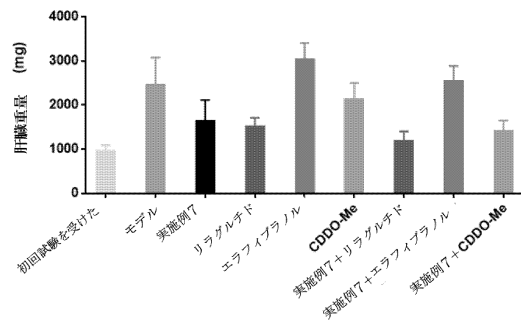
【図 7 B】



10

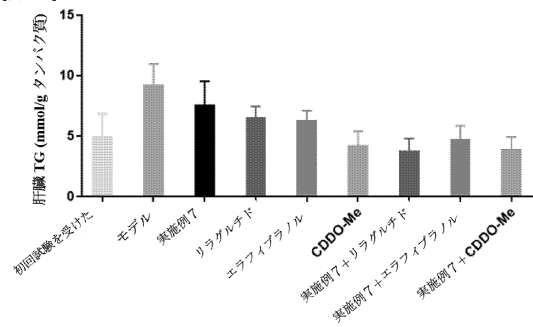
【図 8 A】

【図 8 A】



【図 8 B】

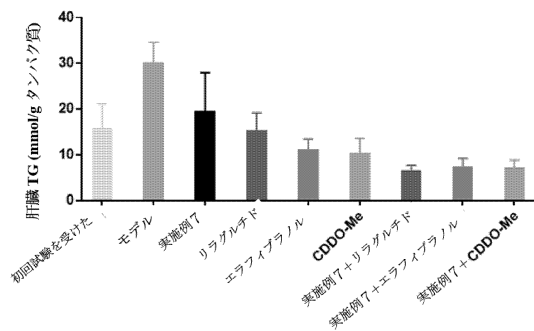
【図 8 B】



20

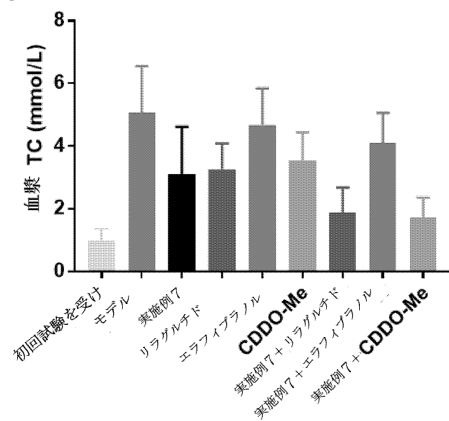
【図 8 C】

【図 8 C】



【図 8 D】

【図 8 D】



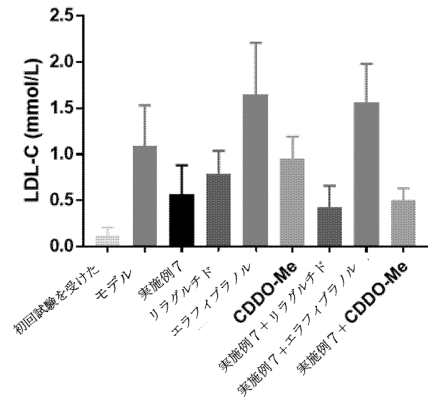
30

40

50

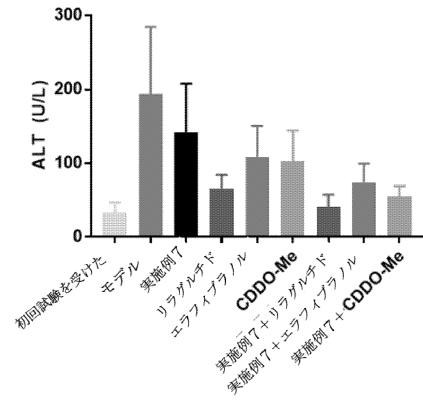
【図 8 E】

【図 8 E】



【図 8 F】

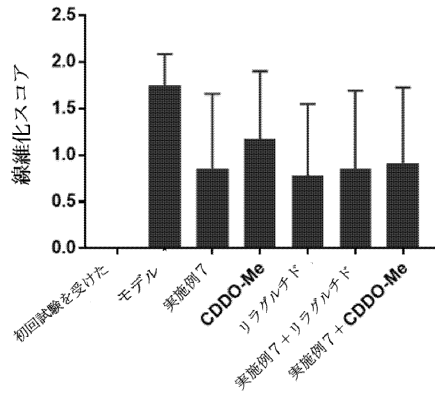
【図 8 F】



10

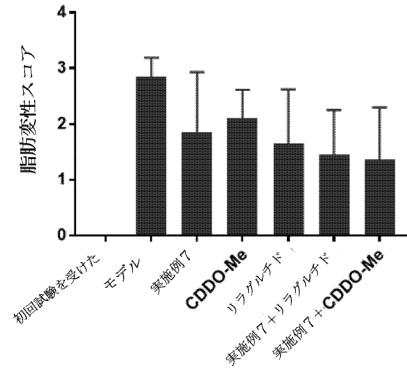
【図 8 G】

【図 8 G】



【図 8 H】

【図 8 H】



20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類		F I	
A 6 1 P	3/10 (2006.01)	A 6 1 P	3/10
A 6 1 P	1/16 (2006.01)	A 6 1 P	1/16
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P	29/00
A 6 1 P	9/10 (2006.01)	A 6 1 P	9/10 1 0 1
A 6 1 P	9/00 (2006.01)	A 6 1 P	9/00
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00
A 6 1 P	5/14 (2006.01)	A 6 1 P	5/14

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 62/767,402

(32)優先日 平成30年11月14日(2018.11.14)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

前置審査

PARK, WENJIANG DISTRICT, CHENGDU, SICHUAN 611
130, CHINA

(74)代理人 110002871弁理士法人坂本国際特許商標事務所

(72)発明者 ジン、ボーハン

アメリカ合衆国、9 2 1 2 1 カリフォルニア州、サンディエゴ、1 1 5 2 6 ソレント バレー
ロード、スイート ディー

(72)発明者 ドン、チン

アメリカ合衆国、9 2 1 2 1 カリフォルニア州、サンディエゴ、1 1 5 2 6 ソレント バレー
ロード、スイート ディー

(72)発明者 ハン、ジーン

アメリカ合衆国、9 2 1 2 1 カリフォルニア州、サンディエゴ、1 1 5 2 6 ソレント バレー
ロード、スイート ディー

審査官 早川 裕之

(56)参考文献 特表2009-501759 (JP, A)
 特表2010-539209 (JP, A)
 特表2015-535817 (JP, A)
 国際公開第2018/075650 (WO, A1)
 国際公開第2019/144835 (WO, A1)
 特開2001-114768 (JP, A)
 J. Med. Chem., 2014年, 57, 3912-3923
 Drugs, 2017年, 77, 1613-1621

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

C 0 7 D 4 0 3 / 1 2
 A 6 1 K 3 1 / 5 3
 A 6 1 P 3 / 0 0
 A 6 1 P 1 / 1 8
 A 6 1 P 3 / 0 6
 A 6 1 P 3 / 1 0
 A 6 1 P 1 / 1 6
 A 6 1 P 2 9 / 0 0
 A 6 1 P 9 / 1 0
 A 6 1 P 9 / 0 0
 A 6 1 P 3 5 / 0 0
 A 6 1 P 5 / 1 4
 C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)