

(19) 日本国特許庁 (JP)

## (12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6441831号  
(P6441831)

(45) 発行日 平成30年12月19日 (2018.12.19)

(24) 登録日 平成30年11月30日 (2018.11.30)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 453/06 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/439 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/4725 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/444 (2006.01)  
 A 6 1 K 45/00 (2006.01)

C O 7 D 453/06 C S P  
 A 6 1 K 31/439  
 A 6 1 K 31/4725  
 A 6 1 K 31/444  
 A 6 1 K 45/00

請求項の数 18 (全 105 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2015-562120 (P2015-562120)  
 (86) (22) 出願日 平成26年3月12日 (2014.3.12)  
 (65) 公表番号 特表2016-515110 (P2016-515110A)  
 (43) 公表日 平成28年5月26日 (2016.5.26)  
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2014/054827  
 (87) 国際公開番号 W02014/140091  
 (87) 国際公開日 平成26年9月18日 (2014.9.18)  
 審査請求日 平成29年3月9日 (2017.3.9)  
 (31) 優先権主張番号 13159242.0  
 (32) 優先日 平成25年3月14日 (2013.3.14)  
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)  
 (31) 優先権主張番号 13170006.4  
 (32) 優先日 平成25年5月31日 (2013.5.31)  
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 503385923  
 ベーリンガー インゲルハイム インター  
 ナショナル ゲゼルシャフト ミット ベ  
 シュレンクテル ハフツング  
 ドイツ連邦共和国 55216 インゲル  
 ハイム アム ライン ビンガー シュト  
 ラーセ 173  
 (74) 代理人 100086771  
 弁理士 西島 孝喜  
 (74) 代理人 100088694  
 弁理士 弟子丸 健  
 (74) 代理人 100094569  
 弁理士 田中 伸一郎  
 (74) 代理人 100084663  
 弁理士 箱田 篤

最終頁に続く

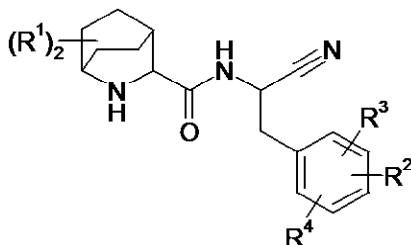
(54) 【発明の名称】 カテブシンCの置換2-アザーピシクロ [2.2.2] オクタン-3-カルボン酸 (ベンジルー  
 シアノーメチル) -アミド阻害剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式1の化合物またはその塩。

【化1】



1

(式中、

$R^1$ は、H、 $C_{1-6}$ -アルキル-、ハロゲン、HO-、 $C_{1-6}$ -アルキル-O-、 $H_2N$ -、 $C_{1-6}$ -アルキル-HN-、( $C_{1-6}$ -アルキル) $_2N$ -および $C_{1-6}$ -アルキル-C(O)HN-の中から独立に選択されるか、

または、2つの $R^1$ は、一緒になって、 $C_{1-4}$ -アルキレンであり、 $R^2$ は、・  $R^{2.1}$ 、・  $R^{2.1}$ から独立に選択される1、2または3つの残基で置換されていてもよく、1

つの  $R^{2,3}$  で置換されていてもよい、アリール -、

・ S、S(O)、S(O)<sub>2</sub>、O および N の中から独立に選択される 1、2、3 または 4 個のヘテロ原子を含有する C<sub>5-10</sub> - ヘテロアリール - であって、この環の炭素原子が、1、2 または 3 つの  $R^{2,1}$  で互いに独立に置換されていてもよく、前記環の窒素原子が、1、2 または 3 つの  $R^{2,2}$  で互いに独立に置換されていてもよく、前記環の炭素原子が、1 つの  $R^{2,3}$  で置換されていてもよく、前記環の窒素原子が、1 つの  $R^{2,4}$  で置換されていてもよい、C<sub>5-10</sub> - ヘテロアリール -、ならびに

・ S、S(O)、S(O)<sub>2</sub>、O および N の中から独立に選択される 1、2、3 または 4 個のヘテロ原子を含有する C<sub>5-10</sub> - ヘテロシクリル - であって、この環が、完全または部分飽和であり、前記環の炭素原子が、1、2 または 3 または 4 つの  $R^{2,1}$  で互いに独立に置換されていてもよく、前記環の窒素原子が、1、2 または 3 つの  $R^{2,2}$  で互いに独立に置換されていてもよく、前記環の炭素原子が、1 つの  $R^{2,3}$  または 1 つの  $R^{2,5}$  で置換されていてもよく、前記環の窒素原子が、1 つの  $R^{2,4}$  で置換されていてもよい、C<sub>5-10</sub> - ヘテロシクリル -

の中から選択されるか、あるいは

・  $R^2$  および  $R^4$  は、フェニル環の 2 個の隣接する炭素原子と一緒にあって、S、S(O)、S(O)<sub>2</sub>、O および N の中から独立に選択される 1、2 または 3 個のヘテロ原子を含有する 5 または 6 員のヘテロアリールまたは 6 員のアリールであって、この環の炭素原子が、1、2 または 3 つの  $R^{2,1}$  で互いに独立に置換されていてもよく、前記環の窒素原子が、1、2 または 3 つの  $R^{2,2}$  で互いに独立に置換されていてもよい、5 または 6 員のヘテロアリールまたは 6 員のアリールであり、

$R^{2,1}$  は、H、ハロゲン、NC -、O =、HO -、H - A -、H - A - C<sub>1-6</sub> - アルキレン -、 $R^{2,1,1}$  - A -、C<sub>1-6</sub> - アルキル - A -、C<sub>3-8</sub> - シクロアルキル - A -、C<sub>1-6</sub> - ハロアルキル - A -、 $R^{2,1,1}$  - C<sub>1-6</sub> - アルキレン - A -、C<sub>1-6</sub> - アルキル - A - C<sub>1-6</sub> - アルキレン -、C<sub>3-8</sub> - シクロアルキル - A - C<sub>1-6</sub> - アルキレン -、C<sub>1-6</sub> - ハロアルキル - A - C<sub>1-6</sub> - アルキレン -、 $R^{2,1,1}$  - C<sub>1-6</sub> - アルキレン - A - C<sub>1-6</sub> - アルキレン -、 $R^{2,1,1}$  - A - C<sub>1-6</sub> - アルキレン -、HO - C<sub>1-6</sub> - アルキレン - A -、HO - C<sub>1-6</sub> - アルキレン - A - C<sub>1-6</sub> - アルキレン -、C<sub>1-6</sub> - アルキル - O - C<sub>1-6</sub> - アルキレン - A - および C<sub>1-6</sub> - アルキル - O - C<sub>1-6</sub> - アルキレン - A - C<sub>1-6</sub> - アルキレン - の中から独立に選択され、

$R^{2,1,1}$  は、

・ 1、2 または 3 つの  $R^{2,1,1,1}$  で互いに独立に置換されていてもよいアリール -、  
・ S、S(O)、S(O)<sub>2</sub>、O および N の中から独立に選択される 1、2、3 または 4 個のヘテロ原子を含有する C<sub>5-10</sub> - ヘテロアリール - であって、この環の炭素原子が、1、2 または 3 つの  $R^{2,1,1,1}$  で互いに独立に置換されていてもよく、前記環の窒素原子が、1、2 または 3 つの  $R^{2,1,1,2}$  で互いに独立に置換されていてもよい、C<sub>5-10</sub> - ヘテロアリール -、ならびに

・ S、S(O)、S(O)<sub>2</sub>、O および N の中から独立に選択される 1、2、3 または 4 個のヘテロ原子を含有する C<sub>5-10</sub> - ヘテロシクリル - であって、この環が、完全または部分飽和であり、前記環の炭素原子が、1、2 または 3 または 4 つの  $R^{2,1,1,1}$  で互いに独立に置換されていてもよく、前記環の窒素原子が、1、2 または 3 つの  $R^{2,1,1,2}$  で互いに独立に置換されていてもよい、C<sub>5-10</sub> - ヘテロシクリル -

の中から独立に選択され、

$R^{2,1,1,1}$  は、ハロゲン、HO -、O =、C<sub>1-6</sub> - アルキル -、C<sub>1-6</sub> - アルキル - O -、C<sub>1-6</sub> - ハロアルキル -、C<sub>1-6</sub> - ハロアルキル - O - および C<sub>3-8</sub> - シクロアルキル - の中から独立に選択され、

$R^{2,1,1,2}$  は、O =、C<sub>1-6</sub> - アルキル -、C<sub>1-6</sub> - ハロアルキル -；C<sub>3-8</sub> - シクロアルキル -、C<sub>1-6</sub> - アルキル - O - C<sub>1-6</sub> - アルキル -、H(O)C -、C<sub>1-6</sub> - アルキル - (O)C -、テトラヒドロフラニルメチル - およびテトラヒドロピラニルメチル -

10

20

30

40

50

の中から独立に選択され、

$R^{2.2}$ は、H - A -  $C_{1-6}$  - アルキレン - 、  $C_{3-8}$  - シクロアルキル - 、  $C_{1-6}$  - アルキル - A -  $C_{1-6}$  - アルキレン - 、  $C_{3-8}$  - シクロアルキル - A -  $C_{1-6}$  - アルキレン - 、  $C_{1-6}$  - ハロアルキル - A -  $C_{1-6}$  - アルキレン - 、  $R^{2.1.1}$  - A -  $C_{1-6}$  - アルキレン - 、  $C_{1-6}$  - アルキル - S(O)<sub>2</sub> - 、  $C_{1-6}$  - アルキル - C(O) - および  $R^{2.1.1}$  - A - の中から独立に選択され、

$R^{2.3}$ および $R^4$ は、一緒になって、 - O - 、 - S - 、 - N( $R^{2.3.1}$ ) - 、 - C(O)N( $R^{2.3.1}$ ) - 、 - N( $R^{2.3.1}$ )C(O) - 、 - S(O)<sub>2</sub>N( $R^{2.3.1}$ ) - 、 - N( $R^{2.3.1}$ )S(O)<sub>2</sub> - 、 - C(O)O - 、 - OC(O) - 、 - C(O) - 、 - S(O) - 、 - S(O)<sub>2</sub> - 、 - C( $R^{2.3.2}$ ) = C( $R^{2.3.2}$ ) - 、 - C = N - 、 - N = C - 、 - C( $R^{2.3.2}$ )<sub>2</sub> - O - 、 - O - C( $R^{2.3.2}$ )<sub>2</sub> - 、 - C( $R^{2.3.2}$ )<sub>2</sub>N( $R^{2.3.1}$ ) - 、 - N( $R^{2.3.1}$ )C( $R^{2.3.2}$ )<sub>2</sub> - および -  $C_{1-4}$  - アルキレン - の中から選択され、

$R^{2.3.1}$ は、H、 $C_{1-6}$  - アルキル - 、  $C_{1-6}$  - ハロアルキル - ；  $C_{3-8}$  - シクロアルキル - 、 HO -  $C_{1-4}$  - アルキレン - 、 (  $C_{1-4}$  - アルキル ) - O -  $C_{1-4}$  - アルキレン - 、  $H_2N$  -  $C_{1-4}$  - アルキレン - 、 (  $C_{1-4}$  - アルキル ) HN -  $C_{1-4}$  - アルキレン - および (  $C_{1-4}$  - アルキル )<sub>2</sub>N -  $C_{1-4}$  - アルキレン - の中から独立に選択され、

$R^{2.3.2}$ は、H、 $C_{1-6}$  - アルキル - 、  $C_{1-6}$  - ハロアルキル - ；  $C_{3-8}$  - シクロアルキル - 、 HO -  $C_{1-4}$  - アルキレン - 、 (  $C_{1-4}$  - アルキル ) - O -  $C_{1-4}$  - アルキレン - 、  $H_2N$  -  $C_{1-4}$  - アルキレン - 、 (  $C_{1-4}$  - アルキル ) HN -  $C_{1-4}$  - アルキレン - および (  $C_{1-4}$  - アルキル )<sub>2</sub>N -  $C_{1-4}$  - アルキレン - の中から独立に選択され、

$R^{2.4}$ および $R^4$ は、一緒になって、 - N( $R^{2.4.1}$ ) - 、 - C(O)N( $R^{2.4.1}$ ) - 、 - N( $R^{2.4.1}$ )C(O) - 、 - S(O)<sub>2</sub>N( $R^{2.4.1}$ ) - 、 - N( $R^{2.4.1}$ )S(O)<sub>2</sub> - 、 - C(O) - 、 - S(O) - 、 - S(O)<sub>2</sub> - 、 - C( $R^{2.4.2}$ ) = C( $R^{2.4.2}$ ) - 、 - C = N - 、 - N = C - 、 - C( $R^{2.4.2}$ )<sub>2</sub>N( $R^{2.4.1}$ ) - および - N( $R^{2.4.1}$ )C( $R^{2.4.2}$ )<sub>2</sub> - 、 -  $C_{1-4}$  - アルキレン - の中から選択され、

$R^{2.4.1}$ は、H、 $C_{1-6}$  - アルキル - 、  $C_{1-6}$  - ハロアルキル - ；  $C_{3-8}$  - シクロアルキル - 、 HO -  $C_{1-4}$  - アルキレン - 、 (  $C_{1-4}$  - アルキル ) - O -  $C_{1-4}$  - アルキレン - 、  $H_2N$  -  $C_{1-4}$  - アルキレン - 、 (  $C_{1-4}$  - アルキル ) HN -  $C_{1-4}$  - アルキレン - および (  $C_{1-4}$  - アルキル )<sub>2</sub>N -  $C_{1-4}$  - アルキレン - の中から独立に選択され、

$R^{2.4.2}$ は、H、 $C_{1-6}$  - アルキル - 、  $C_{1-6}$  - ハロアルキル - ；  $C_{3-8}$  - シクロアルキル - 、 HO -  $C_{1-4}$  - アルキレン - 、 (  $C_{1-4}$  - アルキル ) - O -  $C_{1-4}$  - アルキレン - 、  $H_2N$  -  $C_{1-4}$  - アルキレン - 、 (  $C_{1-4}$  - アルキル ) HN -  $C_{1-4}$  - アルキレン - および (  $C_{1-4}$  - アルキル )<sub>2</sub>N -  $C_{1-4}$  - アルキレン - の中から独立に選択され、

$R^{2.5}$ および $R^4$ は、一緒になって、 - C( $R^{2.5.1}$ ) = 、 = C( $R^{2.5.1}$ ) - および - N = の中から選択され、

$R^{2.5.1}$ は、H、 $C_{1-6}$  - アルキル - 、  $C_{1-6}$  - ハロアルキル - ；  $C_{3-8}$  - シクロアルキル - 、 HO -  $C_{1-4}$  - アルキレン - 、 (  $C_{1-4}$  - アルキル ) - O -  $C_{1-4}$  - アルキレン - 、  $H_2N$  -  $C_{1-4}$  - アルキレン - 、 (  $C_{1-4}$  - アルキル ) HN -  $C_{1-4}$  - アルキレン - および (  $C_{1-4}$  - アルキル )<sub>2</sub>N -  $C_{1-4}$  - アルキレン - の中から独立に選択され、

$R^3$ は、HまたはFであり、

$R^4$ は、H、F、Cl、フェニル -  $H_2C$  - O - 、 HO - 、  $C_{1-6}$  - アルキル - 、  $C_{1-6}$  - ハロアルキル - 、  $C_{3-8}$  - シクロアルキル - 、  $C_{1-6}$  - アルキル - O - 、  $C_{1-6}$  - ハロアルキル - O - 、  $C_{1-6}$  - アルキル - HN - 、 (  $C_{1-6}$  - アルキル )<sub>2</sub> - HN - 、  $C_{1-6}$  - アルキル - HN -  $C_{1-4}$  - アルキレン - および (  $C_{1-6}$  - アルキル )<sub>2</sub> - HN -  $C_{1-4}$  - アルキレン - の中から独立に選択され、

Aは、結合であるか、または、 - O - 、 - S - 、 - N( $R^5$ ) - 、 - C(O)N( $R^5$ ) - 、 - N( $R^5$ )C(O) - 、 - S(O)<sub>2</sub>N( $R^5$ ) - 、 - N( $R^5$ )S(O)<sub>2</sub> - 、 - S(O)(=NR<sup>5</sup>) - N( $R^5$ ) - 、 - N( $R^5$ )(NR<sup>5</sup>=)S(O) - 、 - S(=NR<sup>5</sup>)<sub>2</sub> - N( $R^5$ ) - 、 - N( $R^5$ )(NR<sup>5</sup>=)<sub>2</sub>S - 、 - C( $R^5$ ) = C( $R^5$ ) - 、 - C - C - 、 - C(O)O - 、 - OC(O) - 、 - C(O) - 、 - S(O) - 、 - S(O)<sub>2</sub> - 、 -

10

20

30

40

50

$S(=NR^5)-$ 、 $-S(O)(=NR^5)-$ 、 $-S(=NR^5)_2-$ 、 $-(R^5)(O)S=N-$ 、 $-(R^5N=)(O)S-$  および  $-N=(O)(R^5)S-$  の中から独立に選択され、

$R^5$  は、 $H$ 、 $C_{1-6}$ -アルキル- および  $NC-$  の中から独立に選択される)

【請求項 2】

$R^1$  が  $R^{1.a}$  であり、 $R^{1.a}$  が、 $H$ 、 $C_{1-4}$ -アルキル-、 $F$ - および  $HO-$  の中から独立に選択される、請求項 1 に記載の式 1 の化合物又はその塩。

【請求項 3】

$R^4$  が  $R^{4.a}$  であり、 $R^{4.a}$  が、 $H$ 、 $F$ 、 $Cl$ 、フェニル- $H_2C-O-$ 、 $HO-$ 、 $C_{1-4}$ -アルキル-、 $C_{1-4}$ -ハロアルキル-、 $C_{3-6}$ -シクロアルキル-、 $C_{1-4}$ -アルキル-  
10  $O-$  および  $C_{1-4}$ -ハロアルキル- $O-$  である、請求項 1 または 2 に記載の式 1 の化合物又はその塩。

【請求項 4】

$R^4$  が  $R^{4.b}$  であり、 $R^{4.b}$  が  $H$  または  $F$  である、請求項 1 から 3 に記載の式 1 の化合物又はその塩。

【請求項 5】

$A$  が  $A^a$  であり、 $A^a$  が、結合であるか、または、 $-O-$ 、 $-C(O)N(R^5)-$ 、 $-N(R^5)C(O)-$ 、 $-S(O)_2N(R^5)-$ 、 $-N(R^5)S(O)_2-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-(R^5)(O)S=N-$ 、 $-(R^5N=)(O)S-$  および、 $-N=(O)(R^5)S-$  の中から独立に選択され、 $R^5$  が  
20  $R^{5.a}$  であり、 $R^{5.a}$  が、 $H$ 、 $C_{1-4}$ -アルキル- および  $NC-$  の中から独立に選択される、請求項 1 から 4 に記載の式 1 の化合物又はその塩。

【請求項 6】

$R^2$  が  $R^{2.1}$  であり、  
 $R^{2.1}$  が  $R^{2.1.a}$  であり、 $R^{2.1.a}$  が、 $H$ 、ハロゲン、 $NC-$ 、 $O=$ 、 $HO-$ 、 $H-A-$ 、 $H-A-C_{1-4}$ -アルキレン-、 $R^{2.1.1}-A-$ 、 $C_{1-4}$ -アルキル- $A-$ 、 $C_{3-6}$ -シクロアルキル- $A-$ 、 $C_{1-4}$ -ハロアルキル- $A-$ 、 $R^{2.1.1}-C_{1-4}$ -アルキレン- $A-$ 、 $C_{1-4}$ -アルキル- $A-C_{1-4}$ -アルキレン-、 $C_{3-6}$ -シクロアルキル- $A-C_{1-4}$ -アルキレン-、 $C_{1-4}$ -ハロアルキル- $A-C_{1-4}$ -アルキレン-、 $R^{2.1.1}-C_{1-4}$ -アルキレン- $A-C_{1-4}$ -アルキレン-、 $R^{2.1.1}-A-C_{1-4}$ -アルキレン-、 $HO-C_{1-4}$ -アルキレン- $A-$ 、 $HO-C_{1-4}$ -アルキレン- $A-C_{1-4}$ -アルキレン-、 $C_{1-4}$ -アルキル- $O-C_{1-4}$ -アルキレン- $A-$  および  $C_{1-4}$ -アルキル- $O-C_{1-4}$ -アルキレン- $A-C_{1-4}$ -アルキレン- の中から選択され、  
30

$R^{2.1.1}$  が  $R^{2.1.1.a}$  であり、 $R^{2.1.1.a}$  が、

・  $R^{2.1.1.1}$  から独立に選択される 1、2 または 3 つの残基で互いに独立に置換されていてもよいアリール-、

・  $S$ 、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 、 $O$  および  $N$  から独立に選択される 1、2、3 または 4 個のヘテロ原子を含有する  $C_{5-10}$ -ヘテロアリール- であって、この環の炭素原子が、1、2 または 3 つの  $R^{2.1.1.1}$  で互いに独立に置換されていてもよく、前記環の窒素原子が、1、2 または 3 つの  $R^{2.1.1.2}$  で互いに独立に置換されていてもよい、 $C_{5-10}$ -ヘテロ  
40 アリール-、ならびに

・  $S$ 、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 、 $O$  および  $N$  から独立に選択される 1、2、3 または 4 個のヘテロ原子を含有する  $C_{5-10}$ -ヘテロシクリル- であって、この環が、完全または部分飽和であり、前記環の炭素原子が、1、2 または 3 つの  $R^{2.1.1.1}$  で互いに独立に置換されていてもよく、前記環の窒素原子が、1、2 または 3 つの  $R^{2.1.1.2}$  で互いに独立に置換されていてもよい、 $C_{5-10}$ -ヘテロシクリル-  
50 の中から選択され、

$R^{2.1.1.1}$  が、ハロゲン、 $HO-$ 、 $O=$ 、 $C_{1-4}$ -アルキル-、 $C_{1-4}$ -アルキル- $O-$ 、 $C_{1-4}$ -ハロアルキル-、 $C_{1-4}$ -ハロアルキル- $O-$  および  $C_{3-6}$ -シクロアルキル- の中から独立に選択され、

10

20

30

40

50

$R^{2.1.1.2}$ が、 $O=$ 、 $C_{1-4}$ -アルキル-、 $C_{1-4}$ -ハロアルキル-； $C_{3-6}$ -シクロアルキル-、 $C_{1-4}$ -アルキル- $O$ - $C_{1-4}$ -アルキル-、 $H(O)C-$ 、 $C_{1-4}$ -アルキル- $(O)C-$ 、テトラヒドロフラニルメチル-およびテトラヒドロピラニルメチルの中から独立に選択される、請求項1から5に記載の式1の化合物又はその塩。

【請求項7】

$R^2$ が $R^{2.d}$ であり、 $R^{2.d}$ が、 $R^{2.1}$ から独立に選択される1、2または3つの残基で置換されていてもよいフェニルであり、

$R^{2.1}$ が $R^{2.1.a}$ であり、 $R^{2.1.a}$ が、 $H$ 、ハロゲン、 $NC-$ 、 $O=$ 、 $HO-$ 、 $H-A-$ 、 $H-A-C_{1-4}$ -アルキレン-、 $R^{2.1.1}-A-$ 、 $C_{1-4}$ -アルキル- $A-$ 、 $C_{3-6}$ -シクロアルキル- $A-$ 、 $C_{1-4}$ -ハロアルキル- $A-$ 、 $R^{2.1.1}-C_{1-4}$ -アルキレン- $A-$ 、 $C_{1-4}$ -アルキル- $A-C_{1-4}$ -アルキレン-、 $C_{3-6}$ -シクロアルキル- $A-C_{1-4}$ -アルキレン-、 $C_{1-4}$ -ハロアルキル- $A-C_{1-4}$ -アルキレン-、 $R^{2.1.1}-C_{1-4}$ -アルキレン- $A-C_{1-4}$ -アルキレン-、 $R^{2.1.1}-A-C_{1-4}$ -アルキレン-、 $HO-C_{1-4}$ -アルキレン- $A-$ 、 $HO-C_{1-4}$ -アルキレン- $A-C_{1-4}$ -アルキレン-、 $C_{1-4}$ -アルキル- $O-C_{1-4}$ -アルキレン- $A-$ および $C_{1-4}$ -アルキル- $O-C_{1-4}$ -アルキレン- $A-C_{1-4}$ -アルキレン-の中から選択され、

$R^{2.1.1}$ が $R^{2.1.1.a}$ であり、 $R^{2.1.1.a}$ が、

・  $R^{2.1.1.1}$ から独立に選択される1、2または3つの残基で互いに独立に置換されていてもよいアリール-

・  $S$ 、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 、 $O$ および $N$ から独立に選択される1、2、3または4個のヘテロ原子を含有する $C_{5-10}$ -ヘテロアリール-であって、この環の炭素原子が、1、2または3つの $R^{2.1.1.1}$ で互いに独立に置換されていてもよく、前記環の窒素原子が、1、2または3つの $R^{2.1.1.2}$ で互いに独立に置換されていてもよい、 $C_{5-10}$ -ヘテロアリール-、ならびに

・  $S$ 、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 、 $O$ および $N$ から独立に選択される1、2、3または4個のヘテロ原子を含有する $C_{5-10}$ -ヘテロシクリル-であって、この環が、完全または部分飽和であり、前記環の炭素原子が、1、2または3つの $R^{2.1.1.1}$ で互いに独立に置換されていてもよく、前記環の窒素原子が、1、2または3つの $R^{2.1.1.2}$ で互いに独立に置換されていてもよい、 $C_{5-10}$ -ヘテロシクリル-の中から選択され、

$R^{2.1.1.1}$ が、ハロゲン、 $HO-$ 、 $O=$ 、 $C_{1-4}$ -アルキル-、 $C_{1-4}$ -アルキル- $O-$ 、 $C_{1-4}$ -ハロアルキル-および $C_{1-4}$ -ハロアルキル- $O-$ 、 $C_{3-6}$ -シクロアルキル-の中から独立に選択され、

$R^{2.1.1.2}$ が、 $O=$ 、 $C_{1-4}$ -アルキル-、 $C_{1-4}$ -ハロアルキル-； $C_{3-6}$ -シクロアルキル-、 $C_{1-4}$ -アルキル- $O-C_{1-4}$ -アルキル-、 $H(O)C-$ 、 $C_{1-4}$ -アルキル- $(O)C-$ 、テトラヒドロフラニルメチル-およびテトラヒドロピラニルメチルの中から独立に選択される、請求項1から5に記載の式1の化合物又はその塩。

【請求項8】

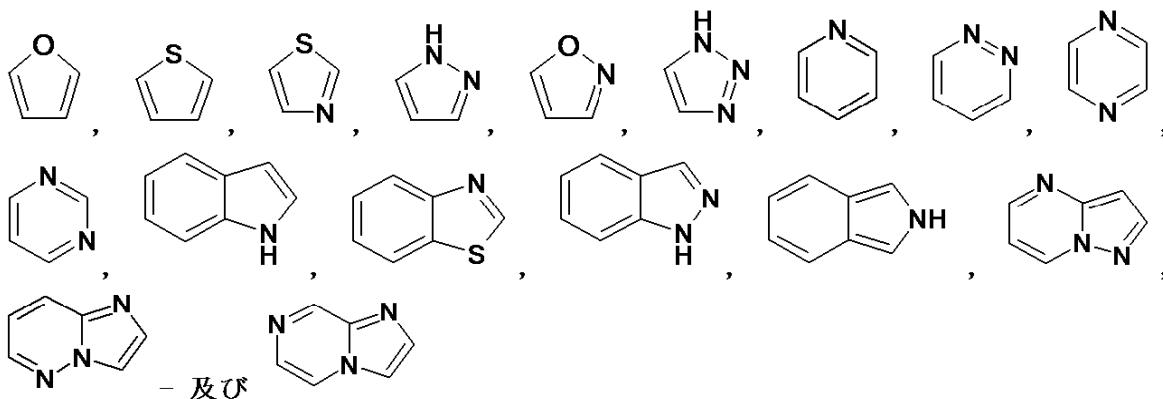
$R^2$ が $R^{2.g}$ であり、 $R^{2.g}$ が、

10

20

30

## 【化 2】



10

から選択され、

この環の炭素原子が、1、2または3つの  $R^{2.1}$  で互いに独立に置換されていてもよく、前記環の考えられる利用可能な窒素原子が、 $R^{2.2}$  で互いに独立に置換されていてもよく

、  
 $R^{2.1}$  が  $R^{2.1.a}$  であり、 $R^{2.1.a}$  が、H、ハロゲン、NC -、O =、HO -、H - A -、  
 H - A -  $C_{1-4}$  - アルキレン -、 $R^{2.1.1}$  - A -、 $C_{1-4}$  - アルキル - A -、 $C_{3-6}$  - シクロ  
 アルキル - A -、 $C_{1-4}$  - ハロアルキル - A -、 $R^{2.1.1}$  -  $C_{1-4}$  - アルキレン - A -、 $C_{1-4}$  - アルキル - A -  $C_{1-4}$  - アルキレン -、 $C_{3-6}$  - シクロアルキル - A -  $C_{1-4}$  - アルキ  
 レン -、 $C_{1-4}$  - ハロアルキル - A -  $C_{1-4}$  - アルキレン -、 $R^{2.1.1}$  -  $C_{1-4}$  - アルキレン  
 - A -  $C_{1-4}$  - アルキレン -、 $R^{2.1.1}$  - A -  $C_{1-4}$  - アルキレン -、HO -  $C_{1-4}$  - アルキ  
 レン - A -、HO -  $C_{1-4}$  - アルキレン - A -  $C_{1-4}$  - アルキレン -、 $C_{1-4}$  - アルキル -  
 O -  $C_{1-4}$  - アルキレン - A - および  $C_{1-4}$  - アルキル - O -  $C_{1-4}$  - アルキレン - A -  $C_{1-4}$   
 -  $C_{1-4}$  - アルキレン - の中から選択され、

20

$R^{2.1.1}$  が  $R^{2.1.1.a}$  であり、 $R^{2.1.1.a}$  が、

・  $R^{2.1.1.1}$  から独立に選択される 1、2または3つの残基で互いに独立に置換され  
 ていてもよいアリール -、

・ S、S(O)、S(O)<sub>2</sub>、O および N から独立に選択される 1、2、3または4  
 個のヘテロ原子を含有する  $C_{5-10}$  - ヘテロアリール - であって、この環の炭素原子が、1  
 、2または3つの  $R^{2.1.1.1}$  で互いに独立に置換されていてもよく、前記環の窒素原子が  
 、1、2または3つの  $R^{2.1.1.2}$  で互いに独立に置換されていてもよい、 $C_{5-10}$  - ヘテロ  
 アリール -、ならびに

30

・ S、S(O)、S(O)<sub>2</sub>、O および N から独立に選択される 1、2、3または4  
 個のヘテロ原子を含有する  $C_{5-10}$  - ヘテロシクリル - であって、この環が、完全または部  
 分飽和であり、前記環の炭素原子が、1、2または3つの  $R^{2.1.1.1}$  で互いに独立に置換  
 されていてもよく、前記環の窒素原子が、1、2または3つの  $R^{2.1.1.2}$  で互いに独立に  
 置換されていてもよい、 $C_{5-10}$  - ヘテロシクリル -

の中から選択され、

$R^{2.1.1.1}$  が、ハロゲン、HO -、O =、 $C_{1-4}$  - アルキル -、 $C_{1-4}$  - アルキル -  
 O -、 $C_{1-4}$  - ハロアルキル -、 $C_{1-4}$  - ハロアルキル - O - および  $C_{3-6}$  - シクロアルキ  
 ル - の中から独立に選択され、

40

$R^{2.1.1.2}$  が、O =、 $C_{1-4}$  - アルキル -、 $C_{1-4}$  - ハロアルキル -； $C_{3-6}$  - シクロ  
 アルキル -、 $C_{1-4}$  - アルキル - O -  $C_{1-4}$  - アルキル -、H(O)C -、 $C_{1-4}$  - アルキ  
 ル - (O)C -、テトラヒドロフランニルメチル - およびテトラヒドロピラニルメチルの中  
 から独立に選択され、

$R^{2.2}$  が  $R^{2.2.a}$  であり、 $R^{2.2.a}$  が、H - A -  $C_{1-4}$  - アルキレン -、 $C_{3-6}$  - シクロアル  
 キル -、 $C_{1-4}$  - アルキル - A -  $C_{1-4}$  - アルキレン -、 $C_{3-6}$  - シクロアルキル - A -  $C_{1-4}$   
 -  $C_{1-4}$  - アルキレン -、 $C_{1-4}$  - ハロアルキル - A -  $C_{1-4}$  - アルキレン -、 $R^{2.1.1}$  - A -  $C_{1-4}$   
 -  $C_{1-4}$  - アルキレン -、 $C_{1-4}$  - アルキル - S(O)<sub>2</sub> -、 $C_{1-4}$  - アルキル - C(O) - およ

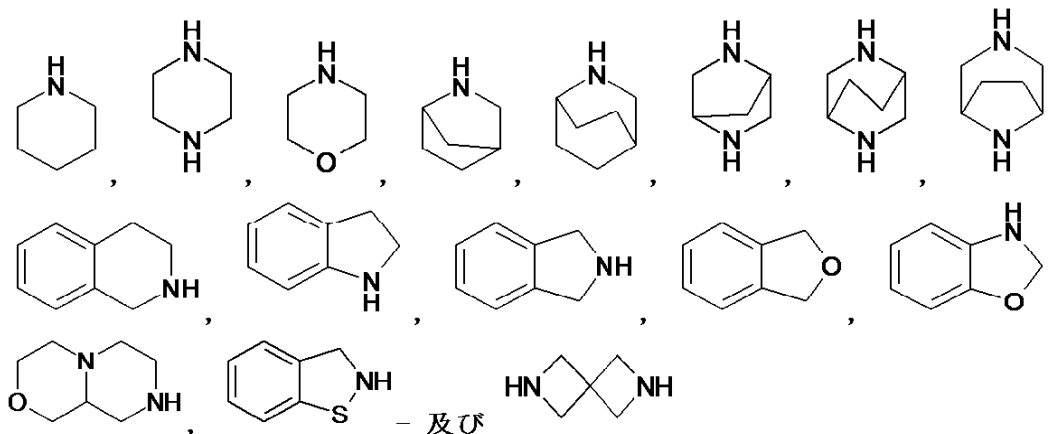
50

び  $R^{2.1.1}$  - A - の中から独立に選択される、請求項 1 から 5 に記載の式 1 の化合物又はその塩。

【請求項 9】

$R^2$  が  $R^{2.i}$  であり、 $R^{2.i}$  が、

【化 3】



10

の中から選択され、

この環の炭素原子が、1、2または3つの  $R^{2.1}$  で互いに独立に置換されていてもよく、前記環の考えられる利用可能な窒素原子が、 $R^{2.2}$  で互いに独立に置換されていてもよく

20

$R^{2.1}$  が  $R^{2.1.a}$  であり、 $R^{2.1.a}$  が、H、ハロゲン、NC -、O =、HO -、H - A -、H - A - C<sub>1-4</sub> - アルキレン -、 $R^{2.1.1}$  - A -、C<sub>1-4</sub> - アルキル - A -、C<sub>3-6</sub> - シクロアルキル - A -、C<sub>1-4</sub> - ハロアルキル - A -、 $R^{2.1.1}$  - C<sub>1-4</sub> - アルキレン - A -、C<sub>1-4</sub> - アルキル - A - C<sub>1-4</sub> - アルキレン -、C<sub>3-6</sub> - シクロアルキル - A - C<sub>1-4</sub> - アルキレン -、C<sub>1-4</sub> - ハロアルキル - A - C<sub>1-4</sub> - アルキレン -、 $R^{2.1.1}$  - C<sub>1-4</sub> - アルキレン - A - C<sub>1-4</sub> - アルキレン -、 $R^{2.1.1}$  - A - C<sub>1-4</sub> - アルキレン -、HO - C<sub>1-4</sub> - アルキレン - A -、HO - C<sub>1-4</sub> - アルキレン - A - C<sub>1-4</sub> - アルキレン -、C<sub>1-4</sub> - アルキル - O - C<sub>1-4</sub> - アルキレン - A - および C<sub>1-4</sub> - アルキル - O - C<sub>1-4</sub> - アルキレン - A - C<sub>1-4</sub> - アルキレン - の中から選択され、

30

$R^{2.1.1}$  が  $R^{2.1.1.a}$  であり、 $R^{2.1.1.a}$  が、

・  $R^{2.1.1.1}$  から独立に選択される 1、2または3つの残基で互いに独立に置換されていてもよいアリール -、

・ S、S(O)、S(O)<sub>2</sub>、O および N から独立に選択される 1、2、3または4個のヘテロ原子を含有する C<sub>5-10</sub> - ヘテロアリール - であって、この環の炭素原子が、1、2または3つの  $R^{2.1.1.1}$  で互いに独立に置換されていてもよく、前記環の窒素原子が、1、2または3つの  $R^{2.1.1.2}$  で互いに独立に置換されていてもよい、C<sub>5-10</sub> - ヘテロアリール -、- ならびに

・ S、S(O)、S(O)<sub>2</sub>、O および N から独立に選択される 1、2、3または4個のヘテロ原子を含有する C<sub>5-10</sub> - ヘテロシクリル - であって、この環が、完全または部分飽和であり、前記環の炭素原子が、1、2または3つの  $R^{2.1.1.1}$  で互いに独立に置換されていてもよく、前記環の窒素原子が、1、2または3つの  $R^{2.1.1.2}$  で互いに独立に置換されていてもよい、C<sub>5-10</sub> - ヘテロシクリル - の中から選択され、

40

$R^{2.1.1.1}$  が、ハロゲン、HO -、O =、C<sub>1-4</sub> - アルキル -、C<sub>1-4</sub> - アルキル - O -、C<sub>1-4</sub> - ハロアルキル -、C<sub>1-4</sub> - ハロアルキル - O - および C<sub>3-6</sub> - シクロアルキル - の中から独立に選択され、

$R^{2.1.1.2}$  が、O =、C<sub>1-4</sub> - アルキル -、C<sub>1-4</sub> - ハロアルキル -、C<sub>3-6</sub> - シクロアルキル -、C<sub>1-4</sub> - アルキル - O - C<sub>1-4</sub> - アルキル -、H(O)C -、C<sub>1-4</sub> - アルキル - (O)C -、テトラヒドロフランニルメチル - およびテトラヒドロピラニルメチルの中

50

から独立に選択され、

$R^{2.2}$ が $R^{2.2.a}$ であり、 $R^{2.2.a}$ が、 $H-A-C_{1-4}$ -アルキレン-、 $C_{3-6}$ -シクロアルキル-、 $C_{1-4}$ -アルキル-A- $C_{1-4}$ -アルキレン-、 $C_{3-6}$ -シクロアルキル-A- $C_{1-4}$ -アルキレン-、 $C_{1-4}$ -ハロアルキル-A- $C_{1-4}$ -アルキレン-、 $R^{2.1.1}$ -A- $C_{1-4}$ -アルキレン-、 $C_{1-4}$ -アルキル-S(O)<sub>2</sub>-、 $C_{1-4}$ -アルキル-C(O)-および $R^{2.1.1}$ -A-の中から独立に選択される、請求項1から5に記載の式1の化合物又はその塩。

【請求項10】

$R^2$ が $R^{2.m}$ であり、 $R^{2.m}$ が、 $R^4$ および前記フェニル環の2個の隣接する炭素原子と一緒に、S、S(O)、S(O)<sub>2</sub>、OおよびNの中から独立に選択される1、2または3個のヘテロ原子を含有する5または6員のヘテロアリールまたは6員のアリールであって、この環の炭素原子が、1、2または3つの $R^{2.1}$ で互いに独立に置換されていてもよく、前記環の考えられる利用可能な窒素原子が、1、2または3つの $R^{2.2}$ で互いに独立に置換されていてもよい、5または6員のヘテロアリールまたは6員のアリールであり、

10

$R^{2.1}$ が $R^{2.1.a}$ であり、 $R^{2.1.a}$ が、H、ハロゲン、NC-、O=、HO-、H-A-、 $H-A-C_{1-4}$ -アルキレン-、 $R^{2.1.1}$ -A-、 $C_{1-4}$ -アルキル-A-、 $C_{3-6}$ -シクロアルキル-A-、 $C_{1-4}$ -ハロアルキル-A-、 $R^{2.1.1}$ - $C_{1-4}$ -アルキレン-A-、 $C_{1-4}$ -アルキル-A- $C_{1-4}$ -アルキレン-、 $C_{3-6}$ -シクロアルキル-A- $C_{1-4}$ -アルキレン-、 $C_{1-4}$ -ハロアルキル-A- $C_{1-4}$ -アルキレン-、 $R^{2.1.1}$ - $C_{1-4}$ -アルキレン-A- $C_{1-4}$ -アルキレン-、 $R^{2.1.1}$ -A- $C_{1-4}$ -アルキレン-、HO- $C_{1-4}$ -アルキレン-A-、HO- $C_{1-4}$ -アルキレン-A- $C_{1-4}$ -アルキレン-、 $C_{1-4}$ -アルキル-O- $C_{1-4}$ -アルキレン-A-および $C_{1-4}$ -アルキル-O- $C_{1-4}$ -アルキレン-A- $C_{1-4}$ -アルキレン-の中から選択され、

20

$R^{2.1.1}$ が $R^{2.1.1.a}$ であり、 $R^{2.1.1.a}$ が、

・  $R^{2.1.1.1}$ から独立に選択される1、2または3つの残基で互いに独立に置換されていてもよいアリール-

・ S、S(O)、S(O)<sub>2</sub>、OおよびNから独立に選択される1、2、3または4個のヘテロ原子を含有する $C_{5-10}$ -ヘテロアリール-であって、この環の炭素原子が、1、2または3つの $R^{2.1.1.1}$ で互いに独立に置換されていてもよく、前記環の窒素原子が、1、2または3つの $R^{2.1.1.2}$ で互いに独立に置換されていてもよい、 $C_{5-10}$ -ヘテロアリール-

30

・ S、S(O)、S(O)<sub>2</sub>、OおよびNから独立に選択される1、2、3または4個のヘテロ原子を含有する $C_{5-10}$ -ヘテロシクリル-であって、この環が、完全または部分飽和であり、前記環の炭素原子が、1、2または3つの $R^{2.1.1.1}$ で互いに独立に置換されていてもよく、前記環の窒素原子が、1、2または3つの $R^{2.1.1.2}$ で互いに独立に置換されていてもよい、 $C_{5-10}$ -ヘテロシクリル-の中から選択され、

$R^{2.1.1.1}$ が、ハロゲン、HO-、O=、 $C_{1-4}$ -アルキル-、 $C_{1-4}$ -アルキル-O-、 $C_{1-4}$ -ハロアルキル-、 $C_{1-4}$ -ハロアルキル-O-および $C_{3-6}$ -シクロアルキル-の中から独立に選択され、

40

$R^{2.1.1.2}$ が、O=、 $C_{1-4}$ -アルキル-、 $C_{1-4}$ -ハロアルキル-； $C_{3-6}$ -シクロアルキル-、 $C_{1-4}$ -アルキル-O- $C_{1-4}$ -アルキル-、H(O)C-、 $C_{1-4}$ -アルキル-(O)C-、テトラヒドロフラニルメチル-およびテトラヒドロピラニルメチルの中から独立に選択され、

$R^{2.2}$ が $R^{2.2.a}$ であり、 $R^{2.2.a}$ が、 $H-A-C_{1-4}$ -アルキレン-、 $C_{3-6}$ -シクロアルキル-、 $C_{1-4}$ -アルキル-A- $C_{1-4}$ -アルキレン-、 $C_{3-6}$ -シクロアルキル-A- $C_{1-4}$ -アルキレン-、 $C_{1-4}$ -ハロアルキル-A- $C_{1-4}$ -アルキレン-、 $R^{2.1.1}$ -A- $C_{1-4}$ -アルキレン-、 $C_{1-4}$ -アルキル-S(O)<sub>2</sub>-、 $C_{1-4}$ -アルキル-C(O)-および $R^{2.1.1}$ -A-の中から独立に選択される、請求項1から5に記載の式1の化合物又は

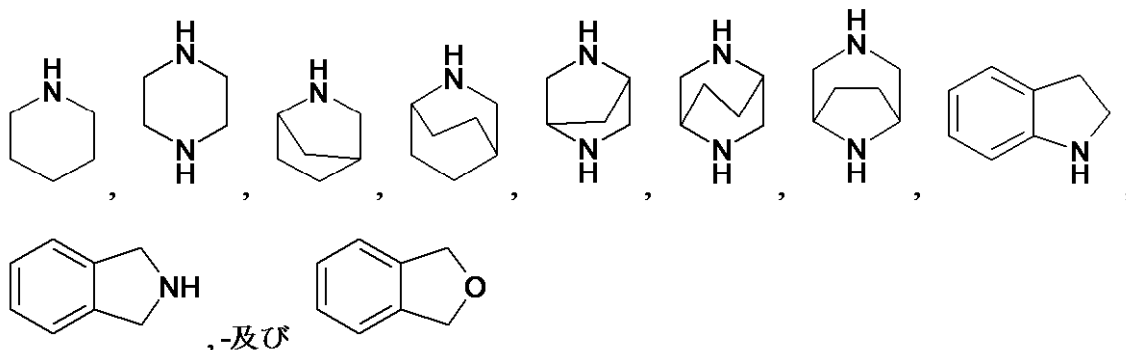
50

その塩。

【請求項 1 1】

$R^2$ が $R^{2 \cdot n}$ であり、 $R^{2 \cdot n}$ が、アリール -、ピラゾール、チオフェン、フランであって、この環の炭素原子が、1、2、3または4つの $R^{2 \cdot 1}$ で互いに独立に置換されていてもよく、前記環の考えられる利用可能な窒素原子が、 $R^{2 \cdot 2}$ で互いに独立に置換されていてもよく、前記環の炭素原子が、1つの $R^{2 \cdot 3}$ で置換されていてもよく、前記環の窒素原子が、1つの $R^{2 \cdot 4}$ で置換されていてもよい、アリール -、ピラゾール、チオフェン、フランの中から選択されるか、あるいは $R^{2 \cdot n}$ が、

【化 4】



の中から選択され、

この環の炭素原子が、1、2、3または4つの $R^{2 \cdot 1}$ で互いに独立に置換されていてもよく、前記環の考えられる利用可能な窒素原子が、 $R^{2 \cdot 2}$ で互いに独立に置換されていてもよく、前記環の炭素原子が、1つの $R^{2 \cdot 3}$ または1つの $R^{2 \cdot 5}$ で置換されていてもよく、前記環の窒素原子は、1つの $R^{2 \cdot 4}$ で置換されていてもよく、

$R^{2 \cdot 1}$ が $R^{2 \cdot 1 \cdot a}$ であり、 $R^{2 \cdot 1 \cdot a}$ が、H、ハロゲン、NC -、O =、HO -、H - A -、H - A - C<sub>1-4</sub> - アルキレン -、 $R^{2 \cdot 1 \cdot 1}$  - A -、C<sub>1-4</sub> - アルキル - A -、C<sub>3-6</sub> - シクロアルキル - A -、C<sub>1-4</sub> - ハロアルキル - A -、 $R^{2 \cdot 1 \cdot 1}$  - C<sub>1-4</sub> - アルキレン - A -、C<sub>1-4</sub> - アルキル - A - C<sub>1-4</sub> - アルキレン -、C<sub>3-6</sub> - シクロアルキル - A - C<sub>1-4</sub> - アルキレン -、C<sub>1-4</sub> - ハロアルキル - A - C<sub>1-4</sub> - アルキレン -、 $R^{2 \cdot 1 \cdot 1}$  - C<sub>1-4</sub> - アルキレン - A - C<sub>1-4</sub> - アルキレン -、 $R^{2 \cdot 1 \cdot 1}$  - A - C<sub>1-4</sub> - アルキレン -、HO - C<sub>1-4</sub> - アルキレン - A -、HO - C<sub>1-4</sub> - アルキレン - A - C<sub>1-4</sub> - アルキレン -、C<sub>1-4</sub> - アルキル - O - C<sub>1-4</sub> - アルキレン - A - および C<sub>1-4</sub> - アルキル - O - C<sub>1-4</sub> - アルキレン - A - C<sub>1-4</sub> - アルキレン - のの中から選択され、

$R^{2 \cdot 1 \cdot 1}$ が $R^{2 \cdot 1 \cdot 1 \cdot a}$ であり、 $R^{2 \cdot 1 \cdot 1 \cdot a}$ が、

・  $R^{2 \cdot 1 \cdot 1 \cdot 1}$ から独立に選択される1、2または3つの残基で互いに独立に置換されていてもよいアリール -、

・ S、S(O)、S(O)<sub>2</sub>、OおよびNから独立に選択される1、2、3または4個のヘテロ原子を含有するC<sub>5-10</sub> - ヘテロアリール - であって、この環の炭素原子が、1、2または3つの $R^{2 \cdot 1 \cdot 1 \cdot 1}$ で互いに独立に置換されていてもよく、前記環の窒素原子が、1、2または3つの $R^{2 \cdot 1 \cdot 1 \cdot 2}$ で互いに独立に置換されていてもよい、C<sub>5-10</sub> - ヘテロアリール -、ならびに

・ S、S(O)、S(O)<sub>2</sub>、OおよびNから独立に選択される1、2、3または4個のヘテロ原子を含有するC<sub>5-10</sub> - ヘテロシクリル - であって、この環が、完全または部分飽和であり、前記環の炭素原子が、1、2または3つの $R^{2 \cdot 1 \cdot 1 \cdot 1}$ で互いに独立に置換されていてもよく、前記環の窒素原子が、1、2または3つの $R^{2 \cdot 1 \cdot 1 \cdot 2}$ で互いに独立に置換されていてもよい、C<sub>5-10</sub> - ヘテロシクリル -

の中から選択され、

$R^{2 \cdot 1 \cdot 1 \cdot 1}$ が、ハロゲン、HO -、O =、C<sub>1-4</sub> - アルキル -、C<sub>1-4</sub> - アルキル - O -、C<sub>1-4</sub> - ハロアルキル -、C<sub>1-4</sub> - ハロアルキル - O - および C<sub>3-6</sub> - シクロアルキル - のの中から独立に選択され、

$R^{2.1.1.2}$ が、 $O =$ 、 $C_{1-4}$ -アルキル-、 $C_{1-4}$ -ハロアルキル-； $C_{3-6}$ -シクロアルキル-、 $C_{1-4}$ -アルキル- $O$ - $C_{1-4}$ -アルキル-、 $H(O)C$ -、 $C_{1-4}$ -アルキル- $(O)C$ -、テトラヒドロフラニルメチル-およびテトラヒドロピラニルメチルの中から独立に選択され、

$R^{2.2}$ が $R^{2.2.a}$ であり、 $R^{2.2.a}$ が、 $H-A-C_{1-4}$ -アルキレン-、 $C_{3-6}$ -シクロアルキル-、 $C_{1-4}$ -アルキル- $A-C_{1-4}$ -アルキレン-、 $C_{3-6}$ -シクロアルキル- $A-C_{1-4}$ -アルキレン-、 $C_{1-4}$ -ハロアルキル- $A-C_{1-4}$ -アルキレン-、 $R^{2.1.1}-A-C_{1-4}$ -アルキレン-、 $C_{1-4}$ -アルキル- $S(O)_2$ -、 $C_{1-4}$ -アルキル- $C(O)$ -および $R^{2.1.1}-A$ -の中から独立に選択され、

$R^{2.3}$ が、 $R^4$ と一緒にあって、基 $R^{2.3.a}$ であり、 $R^{2.3.a}$ が、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^{2.3.1})-$ 、 $-C(O)N(R^{2.3.1})-$ 、 $-N(R^{2.3.1})C(O)-$ 、 $-S(O)_2N(R^{2.3.1})-$ 、 $-N(R^{2.3.1})S(O)_2-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(R^{2.3.2})=C(R^{2.3.2})-$ 、 $-C=N-$ 、 $-N=C-$ 、 $-C(R^{2.3.2})_2-O-$ 、 $-O-C(R^{2.3.2})_2-$ 、 $-C(R^{2.3.2})_2N(R^{2.3.1})-$ 、 $-N(R^{2.3.1})C(R^{2.3.2})_2$ -および $-C_{1-4}$ -アルキレン-の中から選択され、

$R^{2.3.1}$ が、 $H$ 、 $C_{1-4}$ -アルキル-、 $C_{1-4}$ -ハロアルキル-、 $C_{3-6}$ -シクロアルキル-、 $HO-C_{1-4}$ -アルキレン-、 $(C_{1-4}-アルキル)-O-C_{1-4}$ -アルキレン-、 $H_2N-C_{1-4}$ -アルキレン-、 $(C_{1-4}-アルキル)HN-C_{1-4}$ -アルキレン-および $(C_{1-4}-アルキル)_2N-C_{1-4}$ -アルキレン-の中から独立に選択され、

$R^{2.3.2}$ が、 $H$ 、 $C_{1-4}$ -アルキル-、 $C_{1-4}$ -ハロアルキル-、 $C_{3-6}$ -シクロアルキル-、 $HO-C_{1-4}$ -アルキレン-、 $(C_{1-4}-アルキル)-O-C_{1-4}$ -アルキレン-、 $H_2N-C_{1-4}$ -アルキレン-、 $(C_{1-4}-アルキル)HN-C_{1-4}$ -アルキレン-および $(C_{1-4}-アルキル)_2N-C_{1-4}$ -アルキレン-の中から独立に選択され、

$R^{2.4}$ が、 $R^4$ と一緒にあって、基 $R^{2.4.a}$ であり、 $R^{2.4.a}$ が、 $-N(R^{2.4.1})-$ 、 $-C(O)N(R^{2.4.1})-$ 、 $-N(R^{2.4.1})C(O)-$ 、 $-S(O)_2N(R^{2.4.1})-$ 、 $-N(R^{2.4.1})S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(R^{2.4.2})=C(R^{2.4.2})-$ 、 $-C=N-$ 、 $-N=C-$ 、 $-C(R^{2.4.2})_2N(R^{2.4.1})-$ 、 $-N(R^{2.4.1})C(R^{2.4.2})_2$ -および $-C_{1-4}$ -アルキレン-の中から選択され、

$R^{2.4.1}$ が、 $H$ 、 $C_{1-4}$ -アルキル-、 $C_{1-4}$ -ハロアルキル-、 $C_{3-6}$ -シクロアルキル-、 $HO-C_{1-4}$ -アルキレン-、 $(C_{1-4}-アルキル)-O-C_{1-4}$ -アルキレン-、 $H_2N-C_{1-4}$ -アルキレン-、 $(C_{1-4}-アルキル)HN-C_{1-4}$ -アルキレン-および $(C_{1-4}-アルキル)_2N-C_{1-4}$ -アルキレン-の中から独立に選択され、

$R^{2.4.2}$ は、 $H$ 、 $C_{1-4}$ -アルキル-、 $C_{1-4}$ -ハロアルキル-、 $C_{3-6}$ -シクロアルキル-、 $HO-C_{1-4}$ -アルキレン-、 $(C_{1-4}-アルキル)-O-C_{1-4}$ -アルキレン-、 $H_2N-C_{1-4}$ -アルキレン-、 $(C_{1-4}-アルキル)HN-C_{1-4}$ -アルキレン-および $(C_{1-4}-アルキル)_2N-C_{1-4}$ -アルキレン-の中から独立に選択され、

$R^{2.5}$ が、 $R^4$ と一緒にあって、基 $R^{2.5.a}$ であり、 $R^{2.5.a}$ が、 $-C(R^{2.5.1})=$ 、 $=C(R^{2.5.1})-$ および $-N=$ の中から選択され、

$R^{2.5.1}$ が、 $H$ 、 $C_{1-4}$ -アルキル-、 $C_{1-4}$ -ハロアルキル-、 $C_{3-6}$ -シクロアルキル-、 $HO-C_{1-4}$ -アルキレン-、 $(C_{1-4}-アルキル)-O-C_{1-4}$ -アルキレン-、 $H_2N-C_{1-4}$ -アルキレン-、 $(C_{1-4}-アルキル)HN-C_{1-4}$ -アルキレン-および $(C_{1-4}-アルキル)_2N-C_{1-4}$ -アルキレン-の中から独立に選択される、請求項1から5に記載の式1の化合物又はその塩。

#### 【請求項12】

$R^1$ が $R^{1.b}$ であり、 $R^{1.b}$ が $H$ であり、 $R^2$ が、

- ・  $R^{2.1}$ 、
- ・  $R^{2.1}$ から独立に選択される1または2つの残基で置換されていてもよく、1つの

10

20

30

40

50

$R^{2.3}$ で置換されていてもよい、フェニル -、

・ S、OおよびNの中から独立に選択される2または3つを含有する $C_5$ -ヘテロアリール-であって、この環の炭素原子が、1つの $R^{2.1}$ で互いに独立に置換されていてもよく、前記環の窒素原子が、1つの $R^{2.2}$ で互いに独立に置換されていてもよい、 $C_5$ -ヘテロアリール -、

・ 1または2個の窒素原子を含有する単環式 $C_6$ -ヘテロシクリルであって、この環が完全または部分飽和であり、前記環の炭素原子が、1つの $R^{2.1}$ で互いに独立に置換されていてもよく、前記環の窒素原子が、1つの $R^{2.2}$ で互いに独立に置換されていてもよい、単環式 $C_6$ -ヘテロシクリル、

・  $S(O)_2$ 、OおよびNの中から独立に選択される1、2、3または4個のヘテロ原子を含有する二環式 $C_9$ または $10$ -ヘテロシクリル-であって、この環が完全または部分飽和であり、前記環の炭素原子が、1、2または3つの $R^{2.1}$ で互いに独立に置換されていてもよく、前記環の窒素原子が、1つの $R^{2.2}$ で互いに独立に置換されていてもよい、二環式 $C_9$ または $10$ -ヘテロシクリル -  
の中から選択され、

10

$R^{2.1}$ が、ハロゲン、NC-、O=、H-A-、H-A- $C_{1.4}$ -アルキレン-、 $R^{2.1.1}$ -A-、 $C_{1.4}$ -アルキル-A-、 $C_{3.6}$ -シクロアルキル-A-、 $R^{2.1.1}$ - $C_{1.4}$ -アルキレン-A-、 $C_{1.4}$ -アルキル-A- $C_{1.4}$ -アルキレン-およびHO- $C_{1.4}$ -アルキレン-A- $C_{1.4}$ -アルキレン-  
の中から独立に選択され、

20

$R^{2.1.1}$ が、

・ フェニル -、および

・ OおよびNの中から独立に選択される1または2個のヘテロ原子を含有する $C_5$ または $6$ -ヘテロシクリル-であって、この環が完全または部分飽和であり、前記環の窒素原子が、1つの $C_{1.4}$ -アルキル-で互いに独立に置換されていてもよい、 $C_5$ または $6$ -ヘテロシクリル -  
の中から独立に選択され、

$R^{2.2}$ が、H-A- $C_{1.4}$ -アルキレン-、 $C_{3.6}$ -シクロアルキル-、 $C_{1.4}$ -アルキル-A- $C_{1.4}$ -アルキレン-、 $R^{2.1.1}$ -A- $C_{1.4}$ -アルキレン-および $C_{1.4}$ -アルキル-C(O)-の中から独立に選択され、

30

$R^{2.3}$ および $R^4$ が、一緒になって、-N( $R^{2.3.1}$ )-、-C(O)N( $R^{2.3.2}$ )-および-N( $R^{2.3.1}$ )C(O)-の中から選択される基であり、

$R^{2.3.1}$ が、H-および $H_3C$ -の中から独立に選択され、

$R^3$ が、H、Fであり、

$R^4$ が $R^{4.b}$ であり、 $R^{4.b}$ が、HまたはFであり、

Aが、結合であるか、または、-O-、-C(O)N( $R^5$ )-、-N( $R^5$ )C(O)-、-S(O) $_2$ N( $R^5$ )-、-N( $R^5$ )S(O) $_2$ -、-C(O)O-、-OC(O)-、-C(O)-、-S(O) $_2$ -および-N=(O)( $R^5$ )S-の中から独立に選択され、

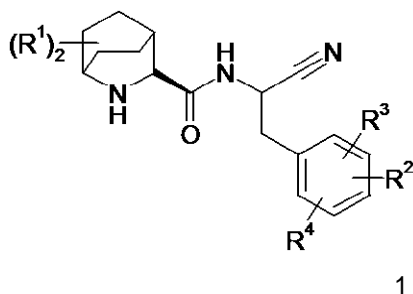
$R^5$ が、H-および $C_{1.4}$ -アルキル-の中から独立に選択される、請求項1に記載の式1の化合物またはその塩又はその塩。

40

【請求項13】

式1'の化合物又はその塩。

## 【化 5】



(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は、請求項 1 から 1 2 の 1 項の意味を有する)

10

## 【請求項 1 4】

医薬を調製するための、請求項 1 から 1 3 のいずれか 1 項に記載の式 1 の化合物または薬学的に許容可能なその塩の使用。

## 【請求項 1 5】

喘息およびアレルギー性疾患、胃腸炎症性疾患、好酸球性疾患、慢性閉塞性肺疾患、病原微生物による感染症、関節リウマチならびにアテローム性動脈硬化症の治療用の医薬組成物であって、請求項 1 から 1 3 のいずれか 1 項に記載の式 1 の化合物または薬学的に許容可能なその塩を含有する、医薬組成物。

## 【請求項 1 6】

請求項 1 から 1 3 のいずれか 1 項に記載の 1 つまたは複数の式 1 の化合物または薬学的に許容可能なその塩を含有することを特徴とする、医薬組成物。

20

## 【請求項 1 7】

D P P I 活性阻害剤が治療的有益性を有する疾患の治療または予防のための医薬組成物であって、請求項 1 から 1 3 の 1 項に記載の式 1 の化合物または薬学的に許容可能なその塩を含有する、医薬組成物。

## 【請求項 1 8】

請求項 1 から 1 3 のいずれか 1 項に記載の式 1 の化合物または薬学的に許容可能なその塩に加えて、ベータミメティック、抗コリン剤、コルチコステロイド、P D E 4 - 阻害剤、L T D 4 - アンタゴニスト、E G F R - 阻害剤、C R T H 2 阻害剤、5 - L O - 阻害剤、ヒスタミン受容体アンタゴニスト、C C R 9 アンタゴニストおよびS Y K - 阻害剤、N E - 阻害剤、M M P 9 阻害剤、M M P 1 2 阻害剤だけでなく、2 または 3 つの活性物質の組合せからなる群から選択される薬学的に許容可能な化合物を含む、医薬組成物。

30

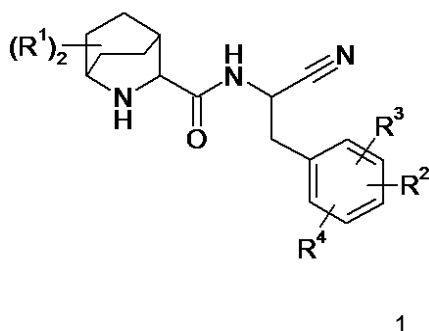
## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0 0 0 1】

本発明は、式 1 の 2 - アザ - ビシクロ[2.2.2]オクタン - 3 - カルボン酸(ベンジル - シアノ - メチル) - アミド

## 【化 1】



40

およびカテプシン C の阻害剤としての該化合物の使用、該化合物を含有する医薬組成物、ならびに該化合物を、ジペプチジルペプチダーゼ I 活性と関連がある疾患、例えば呼吸器疾患の治療および/または予防のための作用物質として使用する方法に関する。

50

## 【背景技術】

## 【0002】

・ 国際公開第2004110988号は、一連の疾患の治療のためのジペプチジル - ペプチダーゼI (DPP I: Dipeptidyl - aminopeptidase I) 阻害剤としてのペプチジルニトリル阻害剤を開示している。

## 【0003】

・ 国際公開第2009074829号および国際公開第2010142985号は、喘息、COPDまたはアレルギー性鼻炎の治療のためのジペプチジル - ペプチダーゼI (DPP I) 阻害剤としてのペプチジルニトリル阻害剤も開示している。

## 【発明の概要】

## 【発明が解決しようとする課題】

## 【0004】

ジペプチジル - アミノペプチダーゼI (DPP IまたはカテプシンC; EC 3.4.14.1) は、タンパク性基質のアミノ末端からジペプチドを除去することができるリソソームシステインプロテアーゼである。DPP Iは、GutmanおよびFrutonによって、1948年に初めて発見された (J. Biol. Chem. 174: 851-858, 1948)。ヒト酵素のcDNAについては、1995年に記述されている (Paris et al.; FEBS Lett 369: 326-330, 1995)。DPP Iタンパク質は、処理されて、重鎖、軽鎖、および活性酵素と会合したままであるプロペプチドからなる、成熟したタンパク質分解活性を有する酵素となる (Wolters et al.; J. Biol. Chem. 273: 15514-15520, 1998)。これに対し、他のシステインカテプシン (例えば、B、H、K、LおよびS) は単量体であり、DPP Iは、それぞれ3つの異なるポリペプチド鎖から構成される4つの同一サブユニットを持つ200 - kD四量体である。DPP Iは、多くの組織において構成的に発現され、肺、腎臓、肝臓および脾臓において最高レベルである (Kominami et al.; Biol. Chem. Hoppe Seyler 373: 367-373, 1992)。造血 (hematopoietic) 細胞からのセリンプロテアーゼの活性化におけるその役割と合致して、DPP Iは、好中球、細胞傷害性リンパ球、ナチュラルキラー細胞、肺胞マクロファージおよびマスト細胞においても比較的高度に発現される。DPP I欠損マウスからの最近のデータは、DPP Iが、リソソームのタンパク質分解における重要な酵素であることに加えて、細胞傷害性Tリンパ球およびナチュラルキラー細胞 (グランザイムAおよびB; Pham et al.; Proc. Nat. Acad. Sci 96: 8627-8632, 1999)、マスト細胞 (キマーゼおよびトリプターゼ; Wolter et al.; J Biol. Chem. 276: 18551-18556, 2001)、ならびに好中球 (カテプシンG、エラスターゼおよびプロテイナーゼ3; Adkison et al.; J Clin. Invest. 109: 363.371, 2002) における顆粒セリンプロテアーゼの活性化における鍵酵素としても機能することを示唆している。活性化されると、これらのプロテアーゼは、種々の細胞外マトリックス成分を分解することができ、これが組織損傷および慢性炎症につながり得る。

## 【課題を解決するための手段】

## 【0005】

故に、カテプシンCの阻害剤は、潜在的に、慢性閉塞性肺疾患 (COPD: chronic obstructive pulmonary disease)、肺気腫、喘息、多発性硬化症および嚢胞性線維症等の好中球優位の炎症性疾患の治療のための有用な治療薬となり得る (Guay et al.; Curr. Topics Med. Chem. 10: 708-716, 2010; Laine and Busch-Petersen; Expert Opin. Ther. Patents 20: 497-506, 2010)。関節リウマチも、DPP Iが役割を果たすと思われるもう1つの慢性炎症性疾患である。好中球は、関節の炎症部位に動員され、関節リウマチに関連する軟骨破壊を司ると考えられているプロテアーゼ、カテプシンG、エラスターゼおよびプロテイナーゼ3を放出する。実際に、DPP I欠損マウスは、II型コラーゲンに対するモノクローナル抗体の受動伝達によって誘発された急性関節炎から保護されていた (Adkison et al.; J Clin. Invest. 109: 363.371, 2002)。

## 【0006】

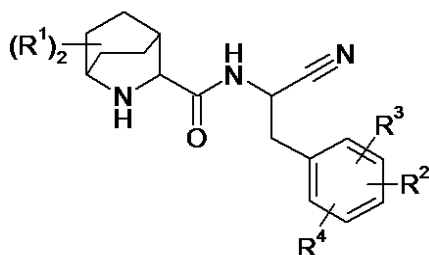
ある特定の炎症促進性セリンプロテアーゼを活性化させる際にD P P I が果たす役割を踏まえて、その活性を阻害し、それにより、下流のセリンプロテアーゼ活性を阻害する化合物を調製することが望ましいように思われる。驚くべきことに、本発明の二環式化合物は、強力なカテプシンC活性、他のカテプシン、例えばカテプシンKに対する高選択性、および概して望ましい薬物速度論的特性を保有することが見出されている。

【発明を実施するための形態】

【0007】

式1の化合物またはその塩。

【化2】



1

(式中、

R<sup>1</sup>は、H、C<sub>1-6</sub>-アルキル-、ハロゲン、HO-、C<sub>1-6</sub>-アルキル-O-、H<sub>2</sub>N-、  
C<sub>1-6</sub>-アルキル-HN-、および(C<sub>1-6</sub>-アルキル)<sub>2</sub>N-、C<sub>1-6</sub>-アルキル-C(O)  
HN-の中から独立に選択されるか、

または、2つのR<sup>1</sup>は、一緒になって、C<sub>1-4</sub>-アルキレンであり、

R<sup>2</sup>は、

- ・ R<sup>2.1</sup>、
- ・ R<sup>2.1</sup>から独立に選択される1、2または3つの残基で置換されていてもよく、1  
つのR<sup>2.3</sup>で置換されていてもよい、アリール-
- ・ S、S(O)、S(O)<sub>2</sub>、OおよびNの中から独立に選択される1、2、3または  
4個のヘテロ原子を含有するC<sub>5-10</sub>-ヘテロアリール-であって、該環の炭素原子が、  
1、2または3つのR<sup>2.1</sup>で互いに独立に置換されていてもよく、該環の窒素原子が、1  
、2または3つのR<sup>2.2</sup>で互いに独立に置換されていてもよく、該環の炭素原子が、1つ  
のR<sup>2.3</sup>で置換されていてもよく、該環の窒素原子が、1つのR<sup>2.4</sup>で置換されていてもよ  
い、C<sub>5-10</sub>-ヘテロアリール-、ならびに

- ・ S、S(O)、S(O)<sub>2</sub>、OおよびNの中から独立に選択される1、2、3または  
4個のヘテロ原子を含有するC<sub>5-10</sub>-ヘテロシクリル-であって、該環が、完全または  
部分飽和であり、該環の炭素原子が、1、2または3または4つのR<sup>2.1</sup>で互いに独立に  
置換されていてもよく、該環の窒素原子が、1、2または3つのR<sup>2.2</sup>で互いに独立に置  
換されていてもよく、該環の炭素原子が、1つのR<sup>2.3</sup>または1つのR<sup>2.5</sup>で置換されてい  
てもよく、該環の窒素原子が、1つのR<sup>2.4</sup>で置換されていてもよい、C<sub>5-10</sub>-ヘテロシ  
クリル-

から選択されるか、あるいは

- ・ R<sup>2</sup>およびR<sup>4</sup>は、フェニル環の2個の隣接する炭素原子と一緒に、S、S(O)  
(O)、S(O)<sub>2</sub>、OおよびNの中から独立に選択される1、2または3個のヘテロ原子  
を含有する5または6員のアリールまたはヘテロアリールであって、該環の炭素原子が、  
1、2または3つのR<sup>2.1</sup>で互いに独立に置換されていてもよく、該環の窒素原子が、1  
、2または3つのR<sup>2.2</sup>で互いに独立に置換されていてもよい、5または6員のアリール  
またはヘテロアリール  
であり、

【0008】

R<sup>2.1</sup>は、H、ハロゲン、NC-、O=、HO-、H-A-、H-A-C<sub>1-6</sub>-アルキレ

10

20

30

40

50

ン -、 $R^{2.1.1}$  - A -、 $C_{1-6}$  - アルキル - A -、 $C_{3-8}$  - シクロアルキル - A -、 $C_{1-6}$  - ハロアルキル - A -、 $R^{2.1.1}$  -  $C_{1-6}$  - アルキレン - A -、 $C_{1-6}$  - アルキル - A -  $C_{1-6}$  - アルキレン -、 $C_{3-8}$  - シクロアルキル - A -  $C_{1-6}$  - アルキレン -、 $C_{1-6}$  - ハロアルキル - A -  $C_{1-6}$  - アルキレン -、 $R^{2.1.1}$  -  $C_{1-6}$  - アルキレン - A -  $C_{1-6}$  - アルキレン -、 $R^{2.1.1}$  - A -  $C_{1-6}$  - アルキレン -、 $HO - C_{1-6}$  - アルキレン - A -、 $HO - C_{1-6}$  - アルキレン - A -  $C_{1-6}$  - アルキレン -、 $C_{1-6}$  - アルキル - O -  $C_{1-6}$  - アルキレン - A - および  $C_{1-6}$  - アルキル - O -  $C_{1-6}$  - アルキレン - A -  $C_{1-6}$  - アルキレン - の中から独立に選択され、

$R^{2.1.1}$ は、

- ・ 1、2 または 3 つの  $R^{2.1.1.1}$  で互いに独立に置換されていてもよいアリール -、
- ・ S、S(O)、S(O)<sub>2</sub>、O および N の中から独立に選択される 1、2、3 または 4 個のヘテロ原子を含有する  $C_{5-10}$  - ヘテロアリール - であって、該環の炭素原子が、1、2 または 3 つの  $R^{2.1.1.1}$  で互いに独立に置換されていてもよく、該環の窒素原子が、1、2 または 3 つの  $R^{2.1.1.2}$  で互いに独立に置換されていてもよい、 $C_{5-10}$  - ヘテロアリール -、ならびに

- ・ S、S(O)、S(O)<sub>2</sub>、O および N の中から独立に選択される 1、2、3 または 4 個のヘテロ原子を含有する  $C_{5-10}$  - ヘテロシクリル - であって、該環が、完全または部分飽和であり、該環の炭素原子が、1、2 または 3 または 4 つの  $R^{2.1.1.1}$  で互いに独立に置換されていてもよく、該環の窒素原子が、1、2 または 3 つの  $R^{2.1.1.2}$  で互いに独立に置換されていてもよい、 $C_{5-10}$  - ヘテロシクリル -

の中から独立に選択され、

【0009】

$R^{2.1.1.1}$ は、ハロゲン、 $HO -$ 、 $O =$ 、 $C_{1-6}$  - アルキル -、 $C_{1-6}$  - アルキル - O -、 $C_{1-6}$  - ハロアルキル -、 $C_{1-6}$  - ハロアルキル - O - および  $C_{3-8}$  - シクロアルキル - の中から独立に選択され、

$R^{2.1.1.2}$ は、 $O =$ 、 $C_{1-6}$  - アルキル -、 $C_{1-6}$  - ハロアルキル -； $C_{3-8}$  - シクロアルキル -、 $C_{1-6}$  - アルキル - O -  $C_{1-6}$  - アルキル -、 $H(O)C -$ 、 $C_{1-6}$  - アルキル - (O)C -、テトラヒドロフラニルメチル - および テトラヒドロピラニルメチル - の中から独立に選択され、

$R^{2.2}$ は、 $H - A - C_{1-6}$  - アルキレン -、 $C_{3-8}$  - シクロアルキル -、 $C_{1-6}$  - アルキル - A -  $C_{1-6}$  - アルキレン -、 $C_{3-8}$  - シクロアルキル - A -  $C_{1-6}$  - アルキレン -、 $C_{1-6}$  - ハロアルキル - A -  $C_{1-6}$  - アルキレン -、 $R^{2.1.1}$  - A -  $C_{1-6}$  - アルキレン -、 $C_{1-6}$  - アルキル - S(O)<sub>2</sub> -、 $C_{1-6}$  - アルキル - C(O) - および  $R^{2.1.1}$  - A - の中から独立に選択され、

$R^{2.3}$  および  $R^4$  は、一緒になって、 $-O -$ 、 $-S -$ 、 $-N(R^{2.3.1}) -$ 、 $-C(O)N(R^{2.3.1}) -$ 、 $-N(R^{2.3.1})C(O) -$ 、 $-S(O)_2N(R^{2.3.1}) -$ 、 $-N(R^{2.3.1})S(O)_2 -$ 、 $-C(O)O -$ 、 $-OC(O) -$ 、 $-C(O) -$ 、 $-S(O) -$ 、 $-S(O)_2 -$ 、 $R^{2.3}$ 、 $R^{2.3}$ 、 $-C(R^{2.3.2}) = C(R^{2.3.2}) -$ 、 $-C = N -$ 、 $-N = C -$ 、 $-C(R^{2.3.2})_2 - O -$ 、 $-O - C(R^{2.3.2})_2 -$ 、 $-C(R^{2.3.2})_2N(R^{2.3.1}) -$ 、 $-N(R^{2.3.1})C(R^{2.3.2})_2 -$  および  $-C_{1-4}$  - アルキレン - の中から

選択され、

【0010】

$R^{2.3.1}$ は、 $H$ 、 $C_{1-6}$  - アルキル -、 $C_{1-6}$  - ハロアルキル -； $C_{3-8}$  - シクロアルキル -、 $HO - C_{1-4}$  - アルキレン -、 $(C_{1-4} - アルキル) - O - C_{1-4} - アルキレン -$ 、 $H_2N - C_{1-4} - アルキレン -$ 、 $(C_{1-4} - アルキル)HN - C_{1-4} - アルキレン -$  および、 $(C_{1-4} - アルキル)_2N - C_{1-4} - アルキレン -$  の中から独立に選択され、

$R^{2.3.2}$ は、 $H$ 、 $C_{1-6}$  - アルキル -、 $C_{1-6}$  - ハロアルキル -； $C_{3-8}$  - シクロアルキル -、 $HO - C_{1-4}$  - アルキレン -、 $(C_{1-4} - アルキル) - O - C_{1-4} - アルキレン -$ 、 $H_2N - C_{1-4} - アルキレン -$ 、 $(C_{1-4} - アルキル)HN - C_{1-4} - アルキレン -$  および  $(C_{1-4} - アルキル)_2N - C_{1-4} - アルキレン -$  の中から独立に選択され、

$R^{2.4}$ および $R^4$ は、一緒になって、 $-N(R^{2.4.1})-$ 、 $-C(O)N(R^{2.4.1})-$ 、 $-N(R^{2.4.1})C(O)-$ 、 $-S(O)_2N(R^{2.4.1})-$ 、 $-N(R^{2.4.1})S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(R^{2.4.2})=C(R^{2.4.2})-$ 、 $-C=N-$ 、 $-N=C-$ 、 $-C(R^{2.4.2})_2N(R^{2.4.1})-$ 、 $-N(R^{2.4.1})C(R^{2.4.2})_2-$ および $-C_{1-4}$ -アルキレン-の中から選択され、

$R^{2.4.1}$ は、 $H$ 、 $C_{1-6}$ -アルキル-、 $C_{1-6}$ -ハロアルキル-； $C_{3-8}$ -シクロアルキル-、 $HO-C_{1-4}$ -アルキレン-、 $(C_{1-4}-アルキル)-O-C_{1-4}$ -アルキレン-、 $H_2N-C_{1-4}$ -アルキレン-、 $(C_{1-4}-アルキル)HN-C_{1-4}$ -アルキレン-および $(C_{1-4}-アルキル)_2N-C_{1-4}$ -アルキレン-の中から独立に選択され、

$R^{2.4.2}$ は、 $H$ 、 $C_{1-6}$ -アルキル-、 $C_{1-6}$ -ハロアルキル-； $C_{3-8}$ -シクロアルキル-、 $HO-C_{1-4}$ -アルキレン-、 $(C_{1-4}-アルキル)-O-C_{1-4}$ -アルキレン-、 $H_2N-C_{1-4}$ -アルキレン-、 $(C_{1-4}-アルキル)HN-C_{1-4}$ -アルキレン-および $(C_{1-4}-アルキル)_2N-C_{1-4}$ -アルキレン-の中から独立に選択され、

$R^{2.5}$ および $R^4$ は、一緒になって、 $-C(R^{2.5.1})=$ 、 $=C(R^{2.5.1})-$ および $-N=$ の中から選択され、

【0011】

$R^{2.5.1}$ は、 $H$ 、 $C_{1-6}$ -アルキル-、 $C_{1-6}$ -ハロアルキル-； $C_{3-8}$ -シクロアルキル-、 $HO-C_{1-4}$ -アルキレン-、 $(C_{1-4}-アルキル)-O-C_{1-4}$ -アルキレン-、 $H_2N-C_{1-4}$ -アルキレン-、 $(C_{1-4}-アルキル)HN-C_{1-4}$ -アルキレン-および $(C_{1-4}-アルキル)_2N-C_{1-4}$ -アルキレン-の中から独立に選択され、

$R^3$ は、 $H$ または $F$ であり、

$R^4$ は、 $H$ 、 $F$ 、 $Cl$ 、フェニル- $H_2C-O-$ 、 $HO-$ 、 $C_{1-6}$ -アルキル-、 $C_{1-6}$ -ハロアルキル-、 $C_{3-8}$ -シクロアルキル-、 $C_{1-6}$ -アルキル- $O-$ 、 $C_{1-6}$ -ハロアルキル- $O-$ 、 $C_{1-6}$ -アルキル- $HN-$ 、 $(C_{1-6}-アルキル)_2-HN-$ 、 $C_{1-6}$ -アルキル- $HN-C_{1-4}$ -アルキレン-、 $(C_{1-6}-アルキル)_2-HN-C_{1-4}$ -アルキレン-；好ましくは、 $F$ 、 $Cl$ 、フェニル- $H_2C-O-$ 、 $HO-$ 、 $C_{1-6}$ -アルキル-、 $C_{1-6}$ -ハロアルキル-、 $C_{3-8}$ -シクロアルキル-、 $C_{1-6}$ -アルキル- $O-$ 、 $C_{1-6}$ -ハロアルキル- $O-$ 、 $C_{1-6}$ -アルキル- $HN-$ 、 $(C_{1-6}-アルキル)_2-HN-$ 、 $C_{1-6}$ -アルキル- $HN-C_{1-4}$ -アルキレン-および $(C_{1-6}-アルキル)_2-HN-C_{1-4}$ -アルキレン-の中から独立に選択され、

$A$ は、結合であるか、または、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^5)-$ 、 $-C(O)N(R^5)-$ 、 $-N(R^5)C(O)-$ 、 $-S(O)_2N(R^5)-$ 、 $-N(R^5)S(O)_2-$ 、 $-S(O)(=NR^5)-N(R^5)-$ 、 $-N(R^5)(NR^5)=S(O)-$ 、 $-S(=NR^5)_2-N(R^5)-$ 、 $-N(R^5)(NR^5)=_2S-$ 、 $-C(R^5)=C(R^5)-$ 、 $-C-C-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(=NR^5)-$ 、 $-S(O)(=NR^5)-$ 、 $-S(=NR^5)_2-$ 、 $-(R^5)(O)S=N-$ 、 $-(R^5N=)(O)S-$ および $-N=(O)(R^5)S-$ の中から独立に選択され、

$R^5$ は、 $H$ 、 $C_{1-6}$ -アルキル-および $NC-$ の中から独立に選択される)

【0012】

好ましい実施形態

好ましいのは、 $R^1$ が $R^{1.a}$ であり、 $R^{1.a}$ が、 $H$ 、 $C_{1-4}$ -アルキル-、 $F$ および $HO-$ の中から独立に選択される、上記の式1の化合物である。

好ましいのは、 $R^1$ が $R^{1.b}$ であり、 $R^{1.b}$ が $H$ である、上記の式1の化合物である。

好ましいのは、 $R^1$ が $R^{1.c}$ であり、2つの $R^{1.c}$ が、一緒になって、 $-CH_2-$ である、上記の式1の化合物である。

好ましいのは、 $R^2$ が $R^{2.a}$ であり、 $R^{2.a}$ が $R^{2.1}$ である、上記の式1の化合物である。

好ましいのは、 $R^2$ が $R^{2.b}$ であり、 $R^{2.b}$ が $R^{2.1.a}$ である、上記の式1の化合物である。

。

好ましいのは、 $R^2$ が $R^{2.c}$ であり、 $R^{2.c}$ が、 $R^{2.1}$ から独立に選択される1、2または

10

20

30

40

50

3つの残基で置換されていてもよく、1つの $R^{2\cdot3}$ で置換されていてもよい、アリール - である、上記の式1の化合物である。

【0013】

好ましいのは、 $R^2$ が $R^{2\cdot d}$ であり、 $R^{2\cdot d}$ が、 $R^{2\cdot1}$ から独立に選択される1、2または3つの残基で置換されていてもよく、1つの $R^{2\cdot3}$ で置換されていてもよい、フェニルである、上記の式1の化合物である。

好ましいのは、 $R^2$ が $R^{2\cdot e}$ であり、 $R^{2\cdot e}$ が、S、S(O)、S(O)<sub>2</sub>、OおよびNの中から独立に選択される1、2、3または4個のヘテロ原子を含有するC<sub>5</sub>または<sub>6</sub>-ヘテロアリール - であって、該環の炭素原子が、1、2または3つの $R^{2\cdot1}$ で互いに独立に置換されていてもよく、該環の窒素原子が、1、2または3つの $R^{2\cdot2}$ で互いに独立に置換されていてもよく、該環の炭素原子が、1つの $R^{2\cdot3}$ で置換されていてもよく、該環の窒素原子が、1つの $R^{2\cdot4}$ で置換されていてもよい、C<sub>5</sub>または<sub>6</sub>-ヘテロアリール - である、上記の式1の化合物である。

10

【0014】

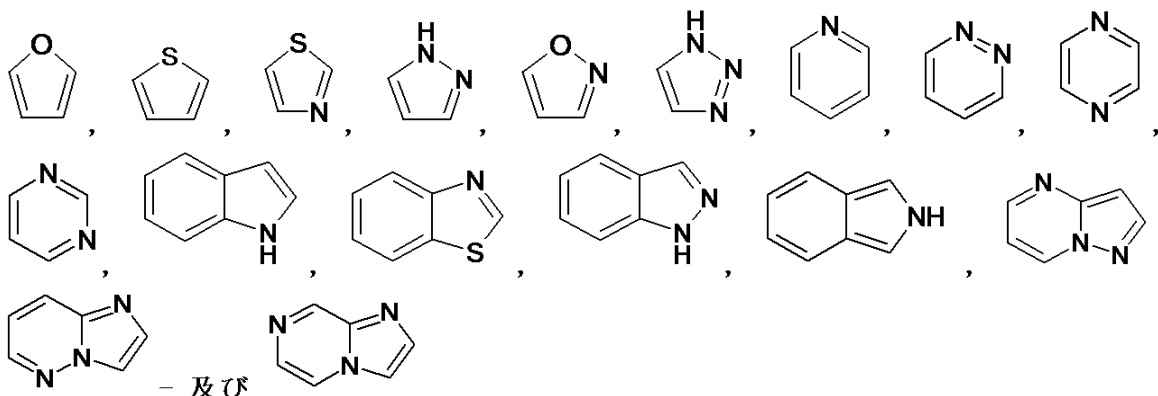
好ましいのは、 $R^2$ が $R^{2\cdot f}$ であり、 $R^{2\cdot f}$ が、S、S(O)、S(O)<sub>2</sub>、OおよびNの中から独立に選択される1、2、3または4個のヘテロ原子をそれぞれ含有する二環式C<sub>7-10</sub>-ヘテロアリール - であって、該環の炭素原子が、1、2または3つの $R^{2\cdot1}$ で互いに独立に置換されていてもよく、該環の窒素原子が、1、2または3つの $R^{2\cdot2}$ で互いに独立に置換されていてもよく、該環の炭素原子が、1つの $R^{2\cdot3}$ で置換されていてもよく、該環の窒素原子は、1つの $R^{2\cdot4}$ で置換されていてもよい、二環式C<sub>7-10</sub>-ヘテロアリール - である、上記の式1の化合物である。

20

【0015】

好ましいのは、 $R^2$ が $R^{2\cdot g}$ であり、 $R^{2\cdot g}$ が、

【化3】



30

の中から選択され、

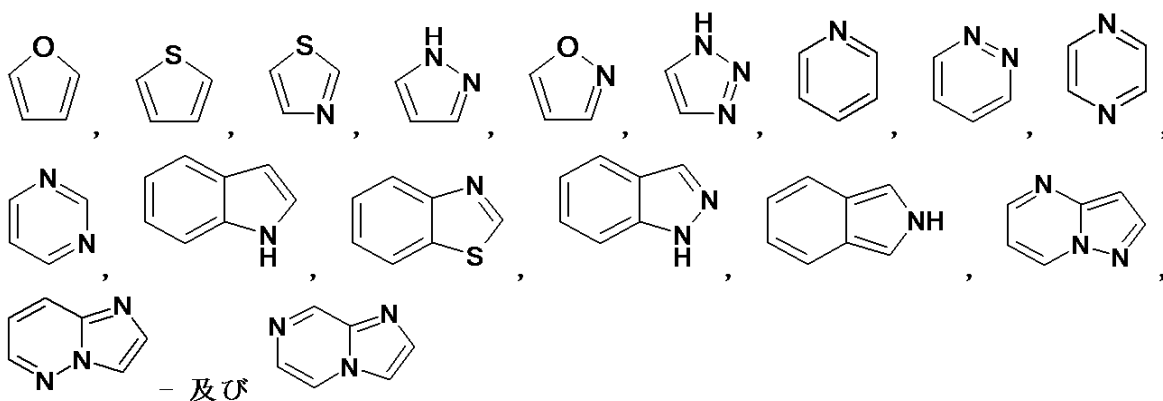
該環の炭素原子が、1、2または3つの $R^{2\cdot1}$ で互いに独立に置換されていてもよく、該環の考えられる利用可能な窒素原子が、 $R^{2\cdot2}$ で互いに独立に置換されていてもよく、該環の炭素原子が、1つの $R^{2\cdot3}$ で置換されていてもよく、該環の窒素原子が、1つの $R^{2\cdot4}$ で置換されていてもよい、上記の式1の化合物である。

40

【0016】

好ましいのは、 $R^2$ が $R^{2\cdot g}$ であり、 $R^{2\cdot g}$ が、

## 【化 4】



10

の中から選択され、

該環の炭素原子が、1、2または3つの $R^{2.1}$ で互いに独立に置換されていてもよく、該環の考えられる利用可能な窒素原子が、 $R^{2.2}$ で互いに独立に置換されていてもよく、 $R^{2.1}$ が $R^{2.1.a}$ であり、 $R^{2.1.a}$ が、H、ハロゲン、NC-、O=、HO-、H-A-、H-A-C<sub>1-4</sub>-アルキレン-、 $R^{2.1.1}$ -A-、C<sub>1-4</sub>-アルキル-A-、C<sub>3-6</sub>-シクロアルキル-A-、C<sub>1-4</sub>-ハロアルキル-A-、 $R^{2.1.1}$ -C<sub>1-4</sub>-アルキレン-A-、C<sub>1-4</sub>-アルキル-A-C<sub>1-4</sub>-アルキレン-、C<sub>3-6</sub>-シクロアルキル-A-C<sub>1-4</sub>-アルキレン-、C<sub>1-4</sub>-ハロアルキル-A-C<sub>1-4</sub>-アルキレン-、 $R^{2.1.1}$ -C<sub>1-4</sub>-アルキレン-A-C<sub>1-4</sub>-アルキレン-、 $R^{2.1.1}$ -A-C<sub>1-4</sub>-アルキレン-、HO-C<sub>1-4</sub>-アルキレン-A-、HO-C<sub>1-4</sub>-アルキレン-A-C<sub>1-4</sub>-アルキレン-、C<sub>1-4</sub>-アルキル-O-C<sub>1-4</sub>-アルキレン-A-およびC<sub>1-4</sub>-アルキル-O-C<sub>1-4</sub>-アルキレン-A-C<sub>1-4</sub>-アルキレン-の中から選択され、

20

$R^{2.1.1}$ が $R^{2.1.1.a}$ であり、 $R^{2.1.1.a}$ が、

・  $R^{2.1.1.1}$ から独立に選択される1、2または3つの残基で互いに独立に置換されていてもよいアリール-

・ S、S(O)、S(O)<sub>2</sub>、OおよびNから独立に選択される1、2、3または4個のヘテロ原子を含有するC<sub>5-10</sub>-ヘテロアリール-であって、該環の炭素原子が、1、2または3つの $R^{2.1.1.1}$ で互いに独立に置換されていてもよく、該環の窒素原子が、1、2または3つの $R^{2.1.1.2}$ で互いに独立に置換されていてもよい、C<sub>5-10</sub>-ヘテロアリール-

30

・ S、S(O)、S(O)<sub>2</sub>、OおよびNから独立に選択される1、2、3または4個のヘテロ原子を含有するC<sub>5-10</sub>-ヘテロシクリル-であって、該環が、完全または部分飽和であり、該環の炭素原子が、1、2または3つの $R^{2.1.1.1}$ で互いに独立に置換されていてもよく、該環の窒素原子が、1、2または3つの $R^{2.1.1.2}$ で互いに独立に置換されていてもよい、C<sub>5-10</sub>-ヘテロシクリル-

の中から選択され、

$R^{2.1.1.1}$ が、ハロゲン、HO-、O=、C<sub>1-4</sub>-アルキル-、C<sub>1-4</sub>-アルキル-O-、C<sub>1-4</sub>-ハロアルキル-およびC<sub>1-4</sub>-ハロアルキル-O-、C<sub>3-6</sub>-シクロアルキル-の中から独立に選択され、

40

$R^{2.1.1.2}$ が、O=、C<sub>1-4</sub>-アルキル-、C<sub>1-4</sub>-ハロアルキル-、C<sub>3-6</sub>-シクロアルキル-、C<sub>1-4</sub>-アルキル-O-C<sub>1-4</sub>-アルキル-、H(O)C-、C<sub>1-4</sub>-アルキル-(O)C-、テトラヒドロフランメチル-およびテトラヒドロピランメチルの中から独立に選択され、

$R^{2.2}$ が $R^{2.2.a}$ であり、 $R^{2.2.a}$ が、H-A-C<sub>1-4</sub>-アルキレン-、C<sub>3-6</sub>-シクロアルキル-、C<sub>1-4</sub>-アルキル-A-C<sub>1-4</sub>-アルキレン-、C<sub>3-6</sub>-シクロアルキル-A-C<sub>1-4</sub>-アルキレン-、C<sub>1-4</sub>-ハロアルキル-A-C<sub>1-4</sub>-アルキレン-、 $R^{2.1.1}$ -A-C<sub>1-4</sub>-アルキレン-、C<sub>1-4</sub>-アルキル-S(O)<sub>2</sub>-、C<sub>1-4</sub>-アルキル-C(O)-および $R^{2.1.1}$ -A-の中から独立に選択される、上記の式1の化合物である。

50

## 【 0 0 1 7 】

好ましいのは、 $R^2$ が $R^{2\cdot h}$ であり、 $R^{2\cdot h}$ が、ピラゾール、チオフェン - およびフランであって、該環の炭素原子が、1、2または3つの $R^{2\cdot 1}$ で互いに独立に置換されていてもよく、該環の考えられる利用可能な窒素原子が、 $R^{2\cdot 2}$ で互いに独立に置換されていてもよく、該環の炭素原子が、1つの $R^{2\cdot 3}$ で置換されていてもよく、該環の窒素原子が、1つの $R^{2\cdot 4}$ で置換されていてもよい、ピラゾール、チオフェンおよびフランの中から選択される、上記の式1の化合物である。

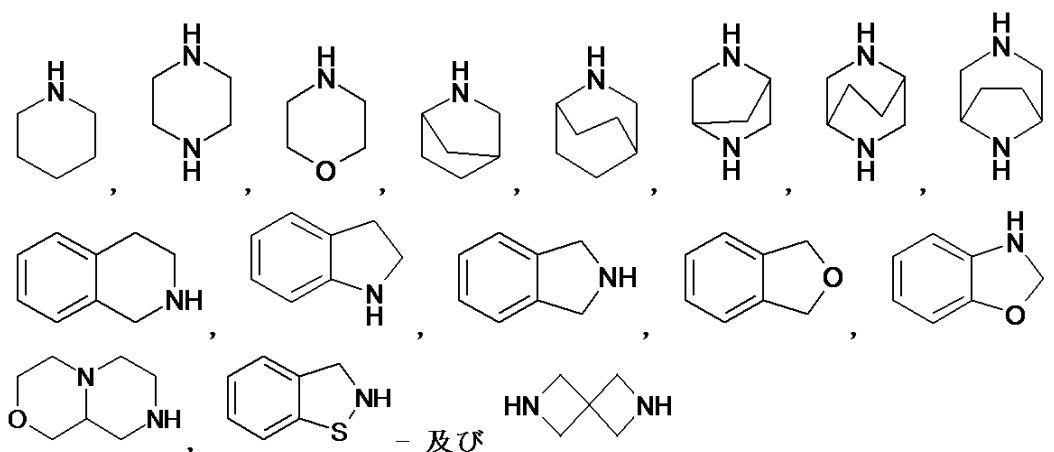
## 【 0 0 1 8 】

好ましいのは、 $R^2$ が $R^{2\cdot i}$ であり、 $R^{2\cdot i}$ が、S、OおよびNの中から独立に選択される1、2、3または4個のヘテロ原子をそれぞれ含有する $C_6$  - ヘテロシクリル - および  $C_{7-10}$  - ヘテロシクリル - であって、該環が、完全または部分飽和であり、該環の炭素原子が、1、2または3つの $R^{2\cdot 1}$ で互いに独立に置換されていてもよく、該環の窒素原子が、1、2または3つの $R^{2\cdot 2}$ で互いに独立に置換されていてもよく、該環の炭素原子が、1つの $R^{2\cdot 3}$ または1つの $R^{2\cdot 5}$ で置換されていてもよく、該環の窒素原子が、1つの $R^{2\cdot 4}$ で置換されていてもよい、 $C_6$  - ヘテロシクリル - および  $C_{7-10}$  - ヘテロシクリル - の中から選択される、上記の式1の化合物である。

## 【 0 0 1 9 】

好ましいのは、 $R^2$ が $R^{2\cdot j}$ であり、 $R^{2\cdot j}$ が、

## 【化5】



の中から選択され、

該環の炭素原子が、1、2または3つの $R^{2\cdot 1}$ で互いに独立に置換されていてもよく、該環の考えられる利用可能な窒素原子が、 $R^{2\cdot 2}$ で互いに独立に置換されていてもよく、該環の炭素原子が、1つの $R^{2\cdot 3}$ または1つの $R^{2\cdot 5}$ で置換されていてもよく、該環の窒素原子は、1つの $R^{2\cdot 4}$ で置換されていてもよい、上記の式1の化合物である。

## 【 0 0 2 0 】

好ましいのは、 $R^2$ が $R^{2\cdot j}$ であり、 $R^{2\cdot j}$ が、

[illegible]

$R^{2,1}$ が $R^{2,1,a}$ であり、 $R^{2,1,a}$ が、H、ハロゲン、NC-、O=、HO-、H-A-、H-A- $C_{1-4}$ -アルキレン-、 $R^{2,1,1}$ -A-、 $C_{1-4}$ -アルキル-A-、 $C_{3-6}$ -シクロアルキル-A-、 $C_{1-4}$ -ハロアルキル-A-、 $R^{2,1,1}$ - $C_{1-4}$ -アルキレン-A-、 $C_{1-4}$ -アルキル-A- $C_{1-4}$ -アルキレン-、 $C_{3-6}$ -シクロアルキル-A- $C_{1-4}$ -アルキレン-、 $C_{1-4}$ -ハロアルキル-A- $C_{1-4}$ -アルキレン-、 $R^{2,1,1}$ - $C_{1-4}$ -アルキレン-A- $C_{1-4}$ -アルキレン-、 $R^{2,1,1}$ -A- $C_{1-4}$ -アルキレン-、HO- $C_{1-4}$ -アルキレン-A-、HO- $C_{1-4}$ -アルキレン-A- $C_{1-4}$ -アルキレン-、 $C_{1-4}$ -アルキル-O- $C_{1-4}$ -アルキレン-A-および $C_{1-4}$ -アルキル-O- $C_{1-4}$ -アルキレン-A- $C_{1-4}$ -アルキレン-の中から選択され、

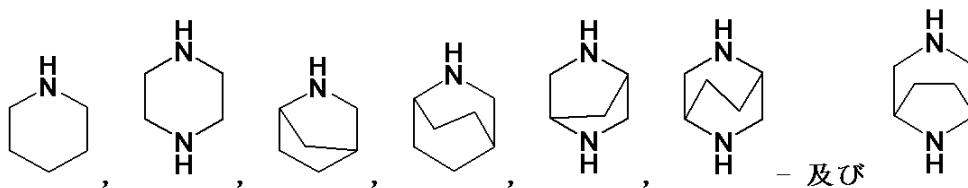
R<sup>2.2</sup>がR<sup>2.2.a</sup>であり、R<sup>2.2.a</sup>が、H-A-C<sub>1-4</sub>-アルキレン-、C<sub>3-6</sub>-シクロアルキル-、C<sub>1-4</sub>-アルキル-A-C<sub>1-4</sub>-アルキレン-、C<sub>3-6</sub>-シクロアルキル-A-C<sub>1-4</sub>-アルキレン-、C<sub>1-4</sub>-ハロアルキル-A-C<sub>1-4</sub>-アルキレン-、R<sup>2.1.1</sup>-A-C<sub>1-4</sub>-アルキレン-、C<sub>1-4</sub>-アルキル-S(O)<sub>2</sub>-、C<sub>1-4</sub>-アルキル-C(O)- -お

よび  $R^{2 \cdot 1 \cdot 1} - A -$  の中から独立に選択される、上記の式 1 の化合物である。

【0021】

好ましいのは、 $R^2$ が $R^{2 \cdot k}$ であり、 $R^{2 \cdot k}$ が、

【化7】



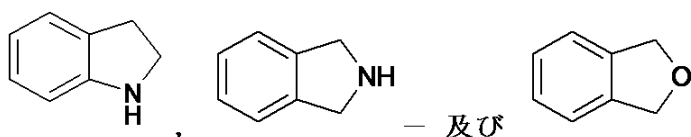
の中から選択され、

該環の炭素原子が、1、2または3つの $R^{2 \cdot 1}$ で互いに独立に置換されていてもよく、該環の考えられる利用可能な窒素原子が、 $R^{2 \cdot 2}$ で互いに独立に置換されていてもよく、該環の炭素原子が、1つの $R^{2 \cdot 3}$ または1つの $R^{2 \cdot 5}$ で置換されていてもよく、該環の窒素原子が、1つの $R^{2 \cdot 4}$ で置換されていてもよい、上記の式 1 の化合物である。

【0022】

好ましいのは、 $R^2$ が $R^{2 \cdot 1}$ であり、 $R^{2 \cdot 1}$ が、

【化8】



から選択され、

該環の炭素原子が、1、2、3または4つの $R^{2 \cdot 1}$ で互いに独立に置換されていてもよく、該環の考えられる利用可能な窒素原子が、 $R^{2 \cdot 2}$ で互いに独立に置換されていてもよく、該環の炭素原子が、1つの $R^{2 \cdot 3}$ または1つの $R^{2 \cdot 5}$ で置換されていてもよく、該環の窒素原子が、1つの $R^{2 \cdot 4}$ で置換されていてもよい、上記の式 1 の化合物である。

【0023】

好ましいのは、 $R^2$ が $R^{2 \cdot m}$ であり、 $R^{2 \cdot m}$ が、 $R^4$ および前記フェニル環の2個の隣接する炭素原子と一緒に、S、S(O)、S(O)<sub>2</sub>、OおよびNの中から独立に選択される1、2または3個のヘテロ原子を含む5または6員のアリールまたはヘテロアリール、好ましくは、ピラゾール - およびナフテン(naphtene)であって、該環の炭素原子が、1、2または3つの $R^{2 \cdot 1}$ で互いに独立に置換されていてもよく、該環の考えられる利用可能な窒素原子が、1、2または3つの $R^{2 \cdot 2}$ で互いに独立に置換されていてもよい、5または6員のアリールまたはヘテロアリールである、上記の式 1 の化合物である。

【0024】

好ましいのは、 $R^2$ が $R^{2 \cdot m}$ であり、 $R^{2 \cdot m}$ が、 $R^4$ および前記フェニル環の2個の隣接する炭素原子と一緒に、S、S(O)、S(O)<sub>2</sub>、OおよびNの中から独立に選択される1、2または3個のヘテロ原子を含む5または6員のアリールまたはヘテロアリールであって、該環の炭素原子が、1、2または3つの $R^{2 \cdot 1}$ で互いに独立に置換されていてもよく、該環の考えられる利用可能な窒素原子が、1、2または3つの $R^{2 \cdot 2}$ で互いに独立に置換されていてもよい、5または6員のアリールまたはヘテロアリールであり、

$R^{2 \cdot 1}$ が $R^{2 \cdot 1 \cdot a}$ であり、 $R^{2 \cdot 1 \cdot a}$ が、H、ハロゲン、NC-、O=、HO-、H-A-、H-A-C<sub>1-4</sub>-アルキレン-、 $R^{2 \cdot 1 \cdot 1} - A -$ 、C<sub>1-4</sub>-アルキル-A-、C<sub>3-6</sub>-シクロアルキル-A-、C<sub>1-4</sub>-ハロアルキル-A-、 $R^{2 \cdot 1 \cdot 1} - C_{1-4} -$ アルキレン-A-、C<sub>1-4</sub>-アルキル-A-C<sub>1-4</sub>-アルキレン-、C<sub>3-6</sub>-シクロアルキル-A-C<sub>1-4</sub>-アルキレン-、C<sub>1-4</sub>-ハロアルキル-A-C<sub>1-4</sub>-アルキレン-、 $R^{2 \cdot 1 \cdot 1} - C_{1-4} -$ アルキレン-A-C<sub>1-4</sub>-アルキレン-、 $R^{2 \cdot 1 \cdot 1} - A - C_{1-4} -$ アルキレン-、HO-C<sub>1-4</sub>-アルキレン-A-、HO-C<sub>1-4</sub>-アルキレン-A-C<sub>1-4</sub>-アルキレン-、C<sub>1-4</sub>-アルキル-

10

20

30

40

50

O - C<sub>1-4</sub> - アルキレン - A - および C<sub>1-4</sub> - アルキル - O - C<sub>1-4</sub> - アルキレン - A - C<sub>1-4</sub> - アルキレン - の中から選択され、

R<sup>2.1.1</sup>がR<sup>2.1.1.a</sup>であり、R<sup>2.1.1.a</sup>が、

・ R<sup>2.1.1.1</sup>から独立に選択される 1、2 または 3 つの残基で互いに独立に置換されていてよいアリール -、

・ S、S(O)、S(O)<sub>2</sub>、O および N から独立に選択される 1、2、3 または 4 個のヘテロ原子を含有する C<sub>5-10</sub> - ヘテロアリール - であって、該環の炭素原子が、1、2 または 3 つの R<sup>2.1.1.1</sup> で互いに独立に置換されていてよく、該環の窒素原子が、1、2 または 3 つの R<sup>2.1.1.2</sup> で互いに独立に置換されていてよい、C<sub>5-10</sub> - ヘテロアリール -、 - ならびに

・ S、S(O)、S(O)<sub>2</sub>、O および N から独立に選択される 1、2、3 または 4 個のヘテロ原子を含有する C<sub>5-10</sub> - ヘテロシクリル - であって、該環が、完全または部分飽和であり、該環の炭素原子が、1、2 または 3 つの R<sup>2.1.1.1</sup> で互いに独立に置換されていてよく、該環の窒素原子が、1、2 または 3 つの R<sup>2.1.1.2</sup> で互いに独立に置換されていてよい、C<sub>5-10</sub> - ヘテロシクリル - の中から選択され、

R<sup>2.1.1.1</sup>が、ハロゲン、HO -、O =、C<sub>1-4</sub> - アルキル -、C<sub>1-4</sub> - アルキル - O -、C<sub>1-4</sub> - ハロアルキル -、C<sub>1-4</sub> - ハロアルキル - O - および C<sub>3-6</sub> - シクロアルキル - の中から独立に選択され、

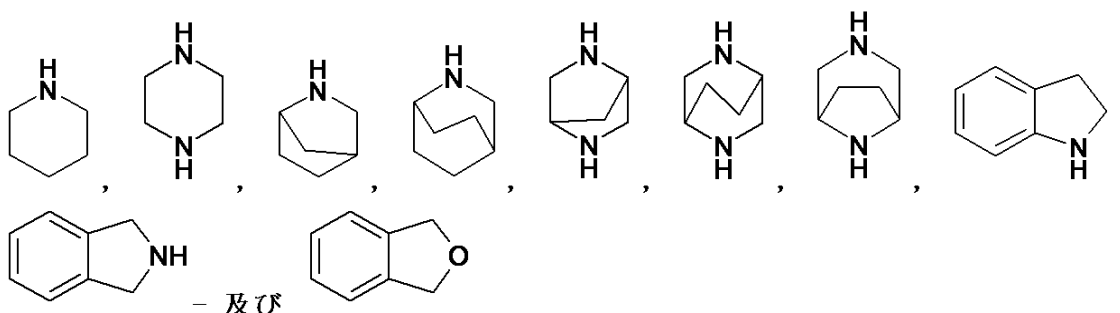
R<sup>2.1.1.2</sup>が、O =、C<sub>1-4</sub> - アルキル -、C<sub>1-4</sub> - ハロアルキル -、C<sub>3-6</sub> - シクロアルキル -、C<sub>1-4</sub> - アルキル - O - C<sub>1-4</sub> - アルキル -、H(O)C -、C<sub>1-4</sub> - アルキル - (O)C -、テトラヒドロフランメチル - およびテトラヒドロピラニルメチルの中から独立に選択され、

R<sup>2.2</sup>がR<sup>2.2.a</sup>であり、R<sup>2.2.a</sup>が、H - A - C<sub>1-4</sub> - アルキレン -、C<sub>3-6</sub> - シクロアルキル -、C<sub>1-4</sub> - アルキル - A - C<sub>1-4</sub> - アルキレン -、C<sub>3-6</sub> - シクロアルキル - A - C<sub>1-4</sub> - アルキレン -、C<sub>1-4</sub> - ハロアルキル - A - C<sub>1-4</sub> - アルキレン -、R<sup>2.1.1</sup> - A - C<sub>1-4</sub> - アルキレン -、C<sub>1-4</sub> - アルキル - S(O)<sub>2</sub> -、C<sub>1-4</sub> - アルキル - C(O) - および R<sup>2.1.1</sup> - A - の中から独立に選択される、上記の式 1 の化合物である。

#### 【0025】

好ましいのは、R<sup>2</sup>がR<sup>2.n</sup>であり、R<sup>2.n</sup>が、アリール -、ピラゾール、チオフェン -、フランであって、該環の炭素原子が、1、2、3 または 4 つの R<sup>2.1</sup> で互いに独立に置換されていてよく、該環の考えられる利用可能な窒素原子が、R<sup>2.2</sup> で互いに独立に置換されていてよく、該環の炭素原子が、1 つの R<sup>2.3</sup> で置換されていてよく、該環の窒素原子が、1 つの R<sup>2.4</sup> で置換されていてよい、アリール -、ピラゾール、チオフェン -、フランの中から選択されるか、あるいは R<sup>2.n</sup>が、

#### 【化 9】



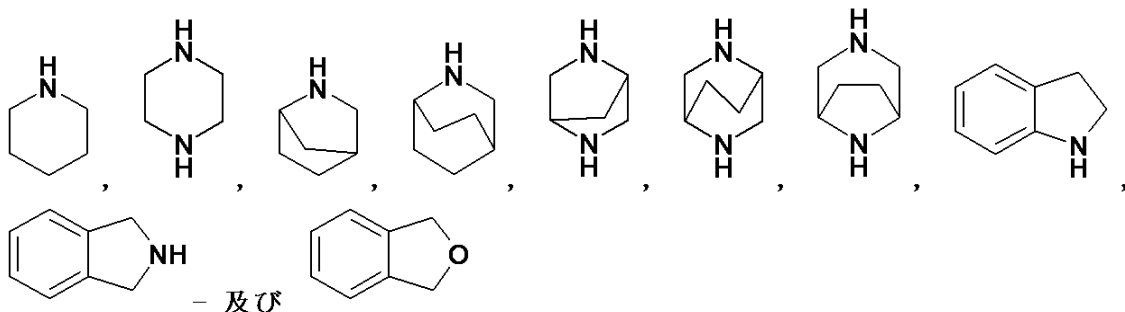
の中から選択され、

該環の炭素原子が、1、2、3 または 4 つの R<sup>2.1</sup> で互いに独立に置換されていてよく、該環の考えられる利用可能な窒素原子が、R<sup>2.2</sup> で互いに独立に置換されていてよく、該環の炭素原子が、1 つの R<sup>2.3</sup> または 1 つの R<sup>2.5</sup> で置換されていてよく、該環の窒素原子が、1 つの R<sup>2.4</sup> で置換されていてよい、上記の式 1 の化合物である。

## 【 0 0 2 6 】

好ましいのは、 $R^{2 \cdot n}$ が $R^{2 \cdot n}$ であり、 $R^{2 \cdot n}$ が、アリール -、ピラゾール、チオフェン -、フランであって、該環の炭素原子が、1、2、3または4つの $R^{2 \cdot 1}$ で互いに独立に置換されていてもよく、該環の考えられる利用可能な窒素原子が、 $R^{2 \cdot 2}$ で互いに独立に置換されていてもよく、該環の炭素原子が、1つの $R^{2 \cdot 3}$ で置換されていてもよく、該環の窒素原子が、1つの $R^{2 \cdot 4}$ で置換されていてもよい、アリール -、ピラゾール、チオフェン -、フランの中から選択されるか、あるいは $R^{2 \cdot n}$ が、

## 【 化 1 0 】



10

の中から選択され、

該環の炭素原子が、1、2、3または4つの $R^{2 \cdot 1}$ で互いに独立に置換されていてもよく、該環の考えられる利用可能な窒素原子が、 $R^{2 \cdot 2}$ で互いに独立に置換されていてもよく、該環の炭素原子が、1つの $R^{2 \cdot 3}$ または1つの $R^{2 \cdot 5}$ で置換されていてもよく、該環の窒素原子が、1つの $R^{2 \cdot 4}$ で置換されていてもよく、

20

$R^{2 \cdot 1}$ が $R^{2 \cdot 1 \cdot a}$ であり、 $R^{2 \cdot 1 \cdot a}$ が、H、ハロゲン、NC -、O =、HO -、H - A -、H - A -  $C_{1-4}$  - アルキレン -、 $R^{2 \cdot 1 \cdot 1}$  - A -、 $C_{1-4}$  - アルキル - A -、 $C_{3-6}$  - シクロアルキル - A -、 $C_{1-4}$  - ハロアルキル - A -、 $R^{2 \cdot 1 \cdot 1}$  -  $C_{1-4}$  - アルキレン - A -、 $C_{1-4}$  - アルキル - A -  $C_{1-4}$  - アルキレン -、 $C_{3-6}$  - シクロアルキル - A -  $C_{1-4}$  - アルキレン -、 $C_{1-4}$  - ハロアルキル - A -  $C_{1-4}$  - アルキレン -、 $R^{2 \cdot 1 \cdot 1}$  -  $C_{1-4}$  - アルキレン - A -  $C_{1-4}$  - アルキレン -、 $R^{2 \cdot 1 \cdot 1}$  - A -  $C_{1-4}$  - アルキレン -、HO -  $C_{1-4}$  - アルキレン - A -、HO -  $C_{1-4}$  - アルキレン - A -  $C_{1-4}$  - アルキレン -、 $C_{1-4}$  - アルキル - O -  $C_{1-4}$  - アルキレン - A - および  $C_{1-4}$  - アルキル - O -  $C_{1-4}$  - アルキレン - A -  $C_{1-4}$  - アルキレン - のの中から選択され、

30

$R^{2 \cdot 1 \cdot 1}$ が $R^{2 \cdot 1 \cdot 1 \cdot a}$ であり、 $R^{2 \cdot 1 \cdot 1 \cdot a}$ が、

・  $R^{2 \cdot 1 \cdot 1 \cdot 1}$ から独立に選択される1、2または3つの残基で互いに独立に置換されていてもよいアリール -、

・ S、S(O)、S(O)<sub>2</sub>、OおよびNから独立に選択される1、2、3または4個のヘテロ原子を含有する $C_{5-10}$  - ヘテロアリール - であって、該環の炭素原子が、1、2または3つの $R^{2 \cdot 1 \cdot 1 \cdot 1}$ で互いに独立に置換されていてもよく、該環の窒素原子が、1、2または3つの $R^{2 \cdot 1 \cdot 1 \cdot 2}$ で互いに独立に置換されていてもよい、 $C_{5-10}$  - ヘテロアリール -、 - ならびに

・ S、S(O)、S(O)<sub>2</sub>、OおよびNから独立に選択される1、2、3または4個のヘテロ原子を含有する $C_{5-10}$  - ヘテロシクリル - であって、該環が、完全または部分飽和であり、該環の炭素原子が、1、2または3つの $R^{2 \cdot 1 \cdot 1 \cdot 1}$ で互いに独立に置換されていてもよく、該環の窒素原子が、1、2または3つの $R^{2 \cdot 1 \cdot 1 \cdot 2}$ で互いに独立に置換されていてもよい、 $C_{5-10}$  - ヘテロシクリル - のの中から選択され、

40

$R^{2 \cdot 1 \cdot 1 \cdot 1}$ が、ハロゲン、HO -、O =、 $C_{1-4}$  - アルキル -、 $C_{1-4}$  - アルキル - O -、 $C_{1-4}$  - ハロアルキル -、 $C_{1-4}$  - ハロアルキル - O -、 $C_{3-6}$  - シクロアルキル - のの中から独立に選択され、

## 【 0 0 2 7 】

$R^{2 \cdot 1 \cdot 1 \cdot 2}$ が、O =、 $C_{1-4}$  - アルキル -、 $C_{1-4}$  - ハロアルキル -、 $C_{3-6}$  - シクロ

50

アルキル -、 $C_{1-4}$  - アルキル - O -  $C_{1-4}$  - アルキル -、H (O) C -、 $C_{1-4}$  - アルキル - (O) C -、テトラヒドロフラニルメチル - - およびテトラヒドロピラニルメチルの中から独立に選択され、

$R^{2.2}$ が $R^{2.2.a}$ であり、 $R^{2.2.a}$ が、H - A -  $C_{1-4}$  - アルキレン -、 $C_{3-6}$  - シクロアルキル -、 $C_{1-4}$  - アルキル - A -  $C_{1-4}$  - アルキレン -、 $C_{3-6}$  - シクロアルキル - A -  $C_{1-4}$  - アルキレン -、 $C_{1-4}$  - ハロアルキル - A -  $C_{1-4}$  - アルキレン -、 $R^{2.1.1}$  - A -  $C_{1-4}$  - アルキレン -、 $C_{1-4}$  - アルキル - S (O)<sub>2</sub> - - および $C_{1-4}$  - アルキル - C (O) -、 $R^{2.1.1}$  - A - の中から独立に選択され、

$R^{2.3}$ が、 $R^4$ と一緒にあって、基 $R^{2.3.a}$ であり、 $R^{2.3.a}$ が、- O -、- S -、- N ( $R^{2.3.1}$ ) -、- C (O) N ( $R^{2.3.1}$ ) -、- N ( $R^{2.3.1}$ ) C (O) -、- S (O)<sub>2</sub> N ( $R^{2.3.1}$ ) -、- N ( $R^{2.3.1}$ ) S (O)<sub>2</sub> -、- C (O) O -、- O C (O) -、- C (O) -、- S (O) -、- S (O)<sub>2</sub> -、- C ( $R^{2.3.2}$ ) = C ( $R^{2.3.2}$ ) -、- C = N -、- N = C -、- C ( $R^{2.3.2}$ )<sub>2</sub> - O -、- O - C ( $R^{2.3.2}$ )<sub>2</sub> -、- C ( $R^{2.3.2}$ )<sub>2</sub> N ( $R^{2.3.1}$ ) -、- N ( $R^{2.3.1}$ ) C ( $R^{2.3.2}$ )<sub>2</sub> - - および -  $C_{1-4}$  - アルキレン - の中から選択され、

【0028】

$R^{2.3.1}$ が、H、 $C_{1-4}$  - アルキル -、 $C_{1-4}$  - ハロアルキル -、 $C_{3-6}$  - シクロアルキル -、HO -  $C_{1-4}$  - アルキレン -、(  $C_{1-4}$  - アルキル ) - O -  $C_{1-4}$  - アルキレン -、 $H_2N$  -  $C_{1-4}$  - アルキレン -、(  $C_{1-4}$  - アルキル ) HN -  $C_{1-4}$  - アルキレン - - および (  $C_{1-4}$  - アルキル )<sub>2</sub> N -  $C_{1-4}$  - アルキレン - の中から独立に選択され、

$R^{2.3.2}$ が、H、 $C_{1-4}$  - アルキル -、 $C_{1-4}$  - ハロアルキル -、 $C_{3-6}$  - シクロアルキル -、HO -  $C_{1-4}$  - アルキレン -、(  $C_{1-4}$  - アルキル ) - O -  $C_{1-4}$  - アルキレン -、 $H_2N$  -  $C_{1-4}$  - アルキレン -、(  $C_{1-4}$  - アルキル ) HN -  $C_{1-4}$  - アルキレン - - および (  $C_{1-4}$  - アルキル )<sub>2</sub> N -  $C_{1-4}$  - アルキレン - の中から独立に選択され、

$R^{2.4}$ が、 $R^4$ と一緒にあって、基 $R^{2.4.a}$ であり、 $R^{2.4.a}$ が、- N ( $R^{2.4.1}$ ) -、- C (O) N ( $R^{2.4.1}$ ) -、- N ( $R^{2.4.1}$ ) C (O) -、- S (O)<sub>2</sub> N ( $R^{2.4.1}$ ) -、- N ( $R^{2.4.1}$ ) S (O)<sub>2</sub> -、- C (O) -、- S (O) -、- S (O)<sub>2</sub> -、- C ( $R^{2.4.2}$ ) = C ( $R^{2.4.2}$ ) -、- C = N -、- N = C -、- C ( $R^{2.4.2}$ )<sub>2</sub> N ( $R^{2.4.1}$ ) -、- N ( $R^{2.4.1}$ ) C ( $R^{2.4.2}$ )<sub>2</sub> - - および -  $C_{1-4}$  - アルキレン - の中から選択され、

$R^{2.4.1}$ が、H、 $C_{1-4}$  - アルキル -、 $C_{1-4}$  - ハロアルキル -、 $C_{3-6}$  - シクロアルキル -、HO -  $C_{1-4}$  - アルキレン -、-、および (  $C_{1-4}$  - アルキル ) - O -  $C_{1-4}$  - アルキレン -、 $H_2N$  -  $C_{1-4}$  - アルキレン -、(  $C_{1-4}$  - アルキル ) HN -  $C_{1-4}$  - アルキレン -、(  $C_{1-4}$  - アルキル )<sub>2</sub> N -  $C_{1-4}$  - アルキレン - の中から独立に選択され、

$R^{2.4.2}$ が、H、 $C_{1-4}$  - アルキル -、 $C_{1-4}$  - ハロアルキル -、 $C_{3-6}$  - シクロアルキル -、HO -  $C_{1-4}$  - アルキレン -、(  $C_{1-4}$  - アルキル ) - O -  $C_{1-4}$  - アルキレン -、 $H_2N$  -  $C_{1-4}$  - アルキレン -、(  $C_{1-4}$  - アルキル ) HN -  $C_{1-4}$  - アルキレン - - および (  $C_{1-4}$  - アルキル )<sub>2</sub> N -  $C_{1-4}$  - アルキレン - の中から独立に選択され、

$R^{2.5}$ が、 $R^4$ と一緒にあって、基 $R^{2.5.a}$ であり、 $R^{2.5.a}$ が、- C ( $R^{2.5.1}$ ) =、= C ( $R^{2.5.1}$ ) - - および - N = の中から選択され、

$R^{2.5.1}$ が、H、 $C_{1-4}$  - アルキル -、 $C_{1-4}$  - ハロアルキル -、 $C_{3-6}$  - シクロアルキル -、HO -  $C_{1-4}$  - アルキレン -、(  $C_{1-4}$  - アルキル ) - O -  $C_{1-4}$  - アルキレン -、 $H_2N$  -  $C_{1-4}$  - アルキレン -、(  $C_{1-4}$  - アルキル ) HN -  $C_{1-4}$  - アルキレン - - および (  $C_{1-4}$  - アルキル )<sub>2</sub> N -  $C_{1-4}$  - アルキレン - の中から独立に選択される、上記の式1の化合物である。

【0029】

好ましいのは、 $R^2$ が $R^{2.0}$ であり、 $R^{2.0}$ が、アリール -、ピラゾール、チオフェン - およびフランであって、該環の炭素原子が、1、2、3または4つの $R^{2.1}$ で互いに独立に置換されていてもよく、該環の考えられる利用可能な窒素原子が、 $R^{2.2}$ で互いに独立に置換されていてもよく、該環の炭素原子が、1つの $R^{2.3}$ で置換されていてもよく、該環の窒素原子は、1つの $R^{2.4}$ で置換されていてもよい、アリール -、ピラゾール、チオ

10

20

30

40

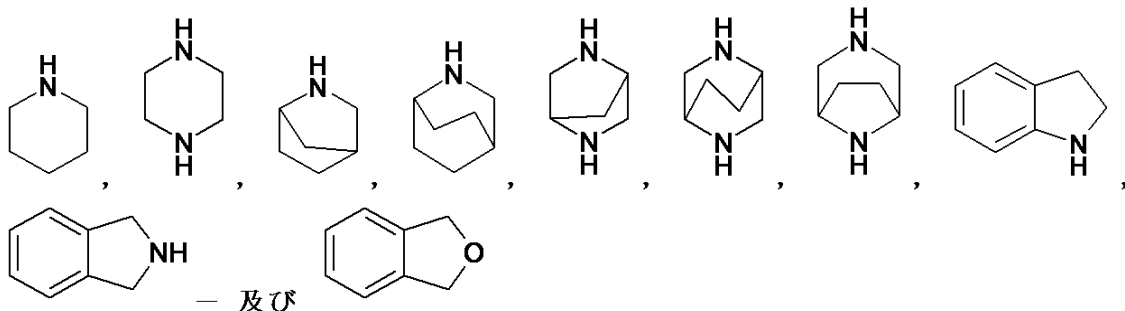
50

フェン - およびフランの中から選択される、上記の式 1 の化合物である。

【 0 0 3 0 】

好ましいのは、 $R^2$ が $R^{2 \cdot p}$ であり、 $R^{2 \cdot p}$ が、

【 化 1 1 】



10

の中から選択され、

該環の炭素原子が、1、2、3または4つの $R^{2 \cdot 1}$ で互いに独立に置換されていてもよく、該環の考えられる利用可能な窒素原子が、 $R^{2 \cdot 2}$ で互いに独立に置換されていてもよく、該環の炭素原子が、1つの $R^{2 \cdot 3}$ または1つの $R^{2 \cdot 5}$ で置換されていてもよく、該環の窒素原子が、1つの $R^{2 \cdot 4}$ で置換されていてもよい、上記の式 1 の化合物である。

【 0 0 3 1 】

好ましいのは、 $R^{2 \cdot 1}$ が $R^{2 \cdot 1 \cdot a}$ であり、 $R^{2 \cdot 1 \cdot a}$ が、H、ハロゲン、NC -、O =、H O -、H - A -、H - A - C<sub>1-4</sub> - アルキレン -、 $R^{2 \cdot 1 \cdot 1}$  - A -、C<sub>1-4</sub> - アルキル - A -、C<sub>3-6</sub> - シクロアルキル - A -、C<sub>1-4</sub> - ハロアルキル - A -、 $R^{2 \cdot 1 \cdot 1}$  - C<sub>1-4</sub> - アルキレン - A -、C<sub>1-4</sub> - アルキル - A - C<sub>1-4</sub> - アルキレン -、C<sub>3-6</sub> - シクロアルキル - A - C<sub>1-4</sub> - アルキレン -、C<sub>1-4</sub> - ハロアルキル - A - C<sub>1-4</sub> - アルキレン -、 $R^{2 \cdot 1 \cdot 1}$  - C<sub>1-4</sub> - アルキレン - A - C<sub>1-4</sub> - アルキレン -、 $R^{2 \cdot 1 \cdot 1}$  - A - C<sub>1-4</sub> - アルキレン -、H O - C<sub>1-4</sub> - アルキレン - A -、H O - C<sub>1-4</sub> - アルキレン - A - C<sub>1-4</sub> - アルキレン -、C<sub>1-4</sub> - アルキル - O - C<sub>1-4</sub> - アルキレン - A - および C<sub>1-4</sub> - アルキル - O - C<sub>1-4</sub> - アルキレン - A - C<sub>1-4</sub> - アルキレン - のの中から選択される、上記の式 1 の化合物である。

20

【 0 0 3 2 】

好ましいのは、 $R^{2 \cdot 1 \cdot 1}$ が $R^{2 \cdot 1 \cdot 1 \cdot a}$ であり、 $R^{2 \cdot 1 \cdot 1 \cdot a}$ が、

・  $R^{2 \cdot 1 \cdot 1 \cdot 1}$ から独立に選択される1、2または3つの残基で互いに独立に置換されていてもよいアリール -、

・ S、S(O)、S(O)<sub>2</sub>、OおよびNから独立に選択される1、2、3または4個のヘテロ原子を含有するC<sub>5-10</sub> - ヘテロアリール - であって、該環の炭素原子が、1、2または3つの $R^{2 \cdot 1 \cdot 1 \cdot 1}$ で互いに独立に置換されていてもよく、該環の窒素原子が、1、2または3つの $R^{2 \cdot 1 \cdot 1 \cdot 2}$ で互いに独立に置換されていてもよい、C<sub>5-10</sub> - ヘテロアリール -、ならびに

30

・ S、S(O)、S(O)<sub>2</sub>、OおよびNから独立に選択される1、2、3または4個のヘテロ原子を含有するC<sub>5-10</sub> - ヘテロシクリル - であって、該環が、完全または部分飽和であり、該環の炭素原子が、1、2または3つの $R^{2 \cdot 1 \cdot 1 \cdot 1}$ で互いに独立に置換されていてもよく、該環の窒素原子が、1、2または3つの $R^{2 \cdot 1 \cdot 1 \cdot 2}$ で互いに独立に置換されていてもよい、C<sub>5-10</sub> - ヘテロシクリル - のの中から選択され、

40

$R^{2 \cdot 1 \cdot 1 \cdot 1}$ が、ハロゲン、H O -、O =、C<sub>1-4</sub> - アルキル -、C<sub>1-4</sub> - アルキル - O -、C<sub>1-4</sub> - ハロアルキル - および C<sub>1-4</sub> - ハロアルキル - O -、C<sub>3-6</sub> - シクロアルキル - のの中から独立に選択され、

$R^{2 \cdot 1 \cdot 1 \cdot 2}$ が、O =、C<sub>1-4</sub> - アルキル -、C<sub>1-4</sub> - ハロアルキル -、C<sub>3-6</sub> - シクロアルキル -、C<sub>1-4</sub> - アルキル - O - C<sub>1-4</sub> - アルキル -、H(O)C -、C<sub>1-4</sub> - アルキル - (O)C -、テトラヒドロフラニルメチル - およびテトラヒドロピラニルメチルの中か

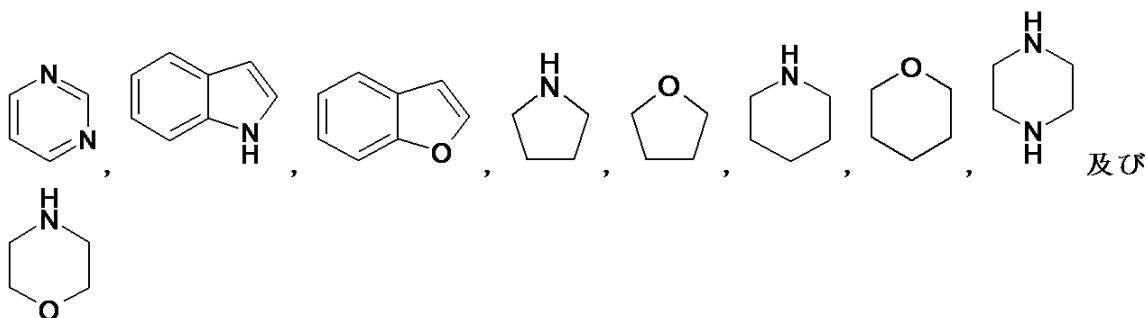
50

ら独立に選択される、上記の式 1 の化合物である。

【 0 0 3 3 】

好ましいのは、 $R^{2.1.1.1}$ が $R^{2.1.1.b}$ であり、 $R^{2.1.1.b}$ が、フェニルであるか、または

【 化 1 2 】



の中から選択され、

該環の炭素原子が、1、2または3つの $R^{2.1.1.1}$ で互いに独立に置換されていてもよく、該環の考えられる利用可能な窒素原子が、 $R^{2.1.1.2}$ で互いに独立に置換されていてもよく、

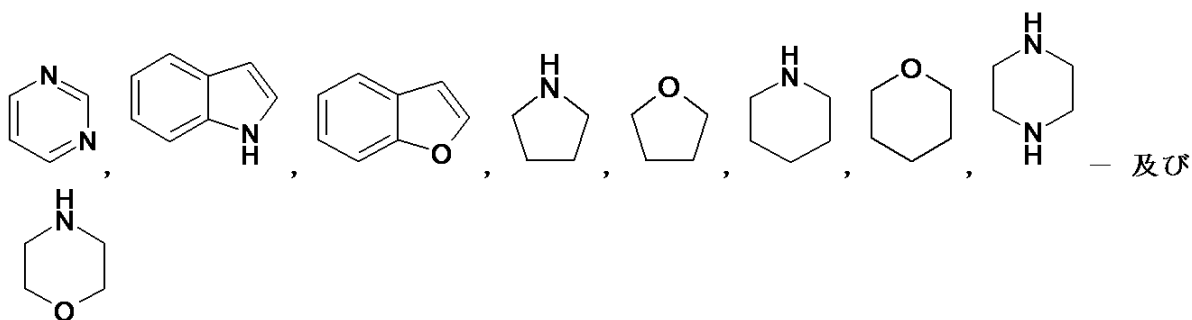
$R^{2.1.1.1}$ が、ハロゲン、 $HO-$ 、 $O=$ 、 $C_{1-4}$ -アルキル-、 $C_{1-4}$ -アルキル- $O-$ 、 $C_{1-4}$ -ハロアルキル- - および $C_{1-4}$ -ハロアルキル- $O-$ 、 $C_{3-6}$ -シクロアルキル- 20  
の中から独立に選択され、

$R^{2.1.1.2}$ が、 $O=$ 、 $C_{1-4}$ -アルキル-、 $C_{1-4}$ -ハロアルキル- ;  $C_{3-6}$ -シクロアルキル-、 $C_{1-4}$ -アルキル- $O-C_{1-4}$ -アルキル-、 $H(O)C-$ 、 $C_{1-4}$ -アルキル- $(O)C-$ 、テトラヒドロフランニルメチル- - およびテトラヒドロピラニルメチルのの中から独立に選択される、上記の式 1 の化合物である。

【 0 0 3 4 】

好ましいのは、 $R^{2.1.1}$ が $R^{2.1.1.c}$ であり、 $R^{2.1.1.c}$ が、フェニルであるか、または

【 化 1 3 】



の中から選択され、

該環の炭素原子が、1、2または3つの $R^{2.1.1.1}$ で互いに独立に置換されていてもよく、該環の考えられる利用可能な窒素原子が、 $R^{2.1.1.2}$ で互いに独立に置換されていてもよく、

$R^{2.1.1.1}$ が、 $F$ 、 $Cl$ 、 $Me$ 、 $MeO-$  - およびシクロプロピル- のの中から独立に選択され、

$R^{2.1.1.2}$ が、 $Me$ 、テトラヒドロフランニルメチル- - およびテトラヒドロピラニルメチルのの中から独立に選択される、上記の式 1 の化合物である。

【 0 0 3 5 】

好ましいのは、 $R^{2.1.2}$ が $R^{2.1.2.a}$ であり、 $R^{2.1.2.a}$ が、 $H$ 、 $NC-$ 、 $C_{1-4}$ -アルキル-、 $C_{1-4}$ -ハロアルキル-、 $C_{3-6}$ -シクロアルキル-、 $HO-C_{1-4}$ -アルキレン- - および $(C_{1-4}$ -アルキル)- $O-C_{1-4}$ -アルキレン- のの中から選択される、上記の式 50

1の化合物である。

好ましいのは、 $R^{2.1.2}$ が $R^{2.1.2.b}$ であり、 $R^{2.1.2.b}$ が、H、 $C_{1-4}$ -アルキル - - および  $C_{3-6}$ -シクロアルキル - の中から選択される、上記の式1の化合物である。

【0036】

好ましいのは、 $R^{2.2}$ が $R^{2.2.a}$ であり、 $R^{2.2.a}$ が、H - A -  $C_{1-4}$ -アルキレン - 、 $C_{3-6}$ -シクロアルキル - 、 $C_{1-4}$ -アルキル - A -  $C_{1-4}$ -アルキレン - 、 $C_{3-6}$ -シクロアルキル - A -  $C_{1-4}$ -アルキレン - 、 $C_{1-4}$ -ハロアルキル - A -  $C_{1-4}$ -アルキレン - 、 $R^{2.1.1}$ -A -  $C_{1-4}$ -アルキレン - 、 $C_{1-4}$ -アルキル - S(O)<sub>2</sub> - 、 $C_{1-4}$ -アルキル - C(O) - - および  $R^{2.1.1}$ -A - の中から独立に選択される、上記の式1の化合物である。

10

好ましいのは、 $R^{2.2}$ が $R^{2.2.b}$ であり、 $R^{2.2.b}$ が、 $R^4$ と一緒にあって、-C(O) - 、-S(O) - 、-S(O)<sub>2</sub> - 、-C( $R^{2.1.2}$ ) = C( $R^{2.1.2}$ ) - - および -  $C_{1-4}$ -アルキレン - の中から選択される、上記の式1の化合物である。

【0037】

好ましいのは、 $R^{2.3}$ が、 $R^4$ と一緒にあって、基 $R^{2.3.a}$ であり、 $R^{2.3.a}$ が、-O - 、-S - 、-N( $R^{2.3.1}$ ) - 、-C(O)N( $R^{2.3.1}$ ) - 、-N( $R^{2.3.1}$ )C(O) - 、-S(O)<sub>2</sub>N( $R^{2.3.1}$ ) - 、-N( $R^{2.3.1}$ )S(O)<sub>2</sub> - 、-C(O)O - 、-OC(O) - 、-C(O) - 、-S(O) - 、-S(O)<sub>2</sub> - 、-C( $R^{2.3.2}$ ) = C( $R^{2.3.2}$ ) - 、-C = N - 、-N = C - 、-C( $R^{2.3.2}$ )<sub>2</sub>-O - 、-O - C( $R^{2.3.2}$ )<sub>2</sub> - 、-C( $R^{2.3.2}$ )<sub>2</sub>N( $R^{2.3.1}$ ) - 、-N( $R^{2.3.1}$ )C( $R^{2.3.2}$ )<sub>2</sub> - - および -  $C_{1-4}$ -アルキレン - の中から選択され、

20

$R^{2.3.1}$ が、H、 $C_{1-4}$ -アルキル - 、 $C_{1-4}$ -ハロアルキル - 、 $C_{3-6}$ -シクロアルキル - 、HO -  $C_{1-4}$ -アルキレン - 、( $C_{1-4}$ -アルキル) - O -  $C_{1-4}$ -アルキレン - 、H<sub>2</sub>N -  $C_{1-4}$ -アルキレン - 、( $C_{1-4}$ -アルキル)HN -  $C_{1-4}$ -アルキレン - - および ( $C_{1-4}$ -アルキル)<sub>2</sub>N -  $C_{1-4}$ -アルキレン - の中から独立に選択され、

$R^{2.3.2}$ が、H、 $C_{1-4}$ -アルキル - 、 $C_{1-4}$ -ハロアルキル - 、 $C_{3-6}$ -シクロアルキル - 、HO -  $C_{1-4}$ -アルキレン - 、( $C_{1-4}$ -アルキル) - O -  $C_{1-4}$ -アルキレン - 、H<sub>2</sub>N -  $C_{1-4}$ -アルキレン - 、( $C_{1-4}$ -アルキル)HN -  $C_{1-4}$ -アルキレン - - および ( $C_{1-4}$ -アルキル)<sub>2</sub>N -  $C_{1-4}$ -アルキレン - の中から独立に選択される、上記の式1の化合物である。

30

【0038】

好ましいのは、 $R^{2.4}$ が、 $R^4$ と一緒にあって、基 $R^{2.4.a}$ であり、 $R^{2.4.a}$ が、-N( $R^{2.4.1}$ ) - 、-C(O)N( $R^{2.4.1}$ ) - 、-N( $R^{2.4.1}$ )C(O) - 、-S(O)<sub>2</sub>N( $R^{2.4.1}$ ) - 、-N( $R^{2.4.1}$ )S(O)<sub>2</sub> - 、-C(O) - 、-S(O) - 、-S(O)<sub>2</sub> - 、-C( $R^{2.4.2}$ ) = C( $R^{2.4.2}$ ) - 、-C = N - 、-N = C - 、-C( $R^{2.4.2}$ )<sub>2</sub>N( $R^{2.4.1}$ ) - 、-N( $R^{2.4.1}$ )C( $R^{2.4.2}$ )<sub>2</sub> - - および -  $C_{1-4}$ -アルキレン - の中から選択され、

$R^{2.4.1}$ が、H、 $C_{1-4}$ -アルキル - 、 $C_{1-4}$ -ハロアルキル - 、 $C_{3-6}$ -シクロアルキル - 、HO -  $C_{1-4}$ -アルキレン - 、( $C_{1-4}$ -アルキル) - O -  $C_{1-4}$ -アルキレン - 、H<sub>2</sub>N -  $C_{1-4}$ -アルキレン - 、( $C_{1-4}$ -アルキル)HN -  $C_{1-4}$ -アルキレン - - および ( $C_{1-4}$ -アルキル)<sub>2</sub>N -  $C_{1-4}$ -アルキレン - の中から独立に選択され、

40

$R^{2.4.2}$ が、H、 $C_{1-4}$ -アルキル - 、 $C_{1-4}$ -ハロアルキル - 、 $C_{3-6}$ -シクロアルキル - 、HO -  $C_{1-4}$ -アルキレン - 、( $C_{1-4}$ -アルキル) - O -  $C_{1-4}$ -アルキレン - 、H<sub>2</sub>N -  $C_{1-4}$ -アルキレン - 、( $C_{1-4}$ -アルキル)HN -  $C_{1-4}$ -アルキレン - - および ( $C_{1-4}$ -アルキル)<sub>2</sub>N -  $C_{1-4}$ -アルキレン - の中から独立に選択される、上記の式1の化合物である。

【0039】

好ましいのは、 $R^{2.5}$ が、 $R^4$ と一緒にあって、基 $R^{2.5.a}$ であり、 $R^{2.5.a}$ が、-C( $R^{2.5.1}$ ) = 、= C( $R^{2.5.1}$ ) - - および - N = の中から選択され、

$R^{2.5.1}$ が、H、 $C_{1-4}$ -アルキル - 、 $C_{1-4}$ -ハロアルキル - 、 $C_{3-6}$ -シクロアルキル -

50

、 $\text{HO}-\text{C}_{1-4}-\text{アルキレン}-$ 、 $(\text{C}_{1-4}-\text{アルキル})-\text{O}-\text{C}_{1-4}-\text{アルキレン}-$ 、 $\text{H}_2\text{N}-\text{C}_{1-4}-\text{アルキレン}-$ 、 $(\text{C}_{1-4}-\text{アルキル})\text{HN}-\text{C}_{1-4}-\text{アルキレン}-$ および $(\text{C}_{1-4}-\text{アルキル})_2\text{N}-\text{C}_{1-4}-\text{アルキレン}-$ の中から独立に選択される、上記の式1の化合物である。

【0040】

好ましいのは、 $\text{R}^2$ が、

表1  $\text{R}^2-\text{R}^2$ 、 $\text{R}^{2.1}$ 、 $\text{R}^{2.1.1}$ 、 $\text{R}^{2.2}$ 、 $\text{R}^{2.3}$ 、 $\text{R}^{2.4}$ および $\text{R}^{2.5}$ （存在するならば）  
 についての本発明の実施形態：

【表1】

表1

例番号	$\text{R}^2$	$\text{R}^{2.1}$	$\text{R}^{2.1.1}$	$\text{R}^{2.2}$	$\text{R}^{2.3-5}$
1	$\text{R}^{2.a}$	$\text{R}^{2.1}$	$\text{R}^{2.1.1.a}$		—
2	$\text{R}^{2.a}$	$\text{R}^{2.1}$	$\text{R}^{2.1.1.b}$		—
3	$\text{R}^{2.a}$	$\text{R}^{2.1}$	$\text{R}^{2.1.1.c}$		—
4	$\text{R}^{2.b}$	$\text{R}^{2.1.a}$	$\text{R}^{2.1.1.a}$		—
5	$\text{R}^{2.b}$	$\text{R}^{2.1.a}$	$\text{R}^{2.1.1.b}$		—
6	$\text{R}^{2.b}$	$\text{R}^{2.1.a}$	$\text{R}^{2.1.1.c}$		—
7	$\text{R}^{2.c}$	$\text{R}^{2.1.a}$	$\text{R}^{2.1.1.a}$	—	—
8	$\text{R}^{2.c}$	$\text{R}^{2.1.a}$	$\text{R}^{2.1.1.b}$	—	—
9	$\text{R}^{2.c}$	$\text{R}^{2.1.a}$	$\text{R}^{2.1.1.c}$	—	—
10	$\text{R}^{2.c}$	$\text{R}^{2.1.a}$	$\text{R}^{2.1.1.c}$	—	$\text{R}^{2.3.a}$
11	$\text{R}^{2.c}$	$\text{R}^{2.1.a}$	$\text{R}^{2.1.1.c}$	—	$\text{R}^{2.4.a}$
12	$\text{R}^{2.c}$	$\text{R}^{2.1.a}$	$\text{R}^{2.1.1.c}$	—	$\text{R}^{2.5.a}$
13	$\text{R}^{2.d}$	$\text{R}^{2.1.a}$	$\text{R}^{2.1.1.a}$	—	—
14	$\text{R}^{2.d}$	$\text{R}^{2.1.a}$	$\text{R}^{2.1.1.b}$	—	—
15	$\text{R}^{2.d}$	$\text{R}^{2.1.a}$	$\text{R}^{2.1.1.c}$	—	—
16	$\text{R}^{2.d}$	$\text{R}^{2.1.a}$	$\text{R}^{2.1.1.c}$	—	$\text{R}^{2.3.a}$
17	$\text{R}^{2.d}$	$\text{R}^{2.1.a}$	$\text{R}^{2.1.1.c}$	—	$\text{R}^{2.4.a}$
18	$\text{R}^{2.d}$	$\text{R}^{2.1.a}$	$\text{R}^{2.1.1.c}$	—	$\text{R}^{2.5.a}$
19	$\text{R}^{2.e}$	$\text{R}^{2.1.a}$	$\text{R}^{2.1.1.a}$	$\text{R}^{2.2.a}$	—
20	$\text{R}^{2.e}$	$\text{R}^{2.1.a}$	$\text{R}^{2.1.1.b}$	$\text{R}^{2.2.a}$	—
21	$\text{R}^{2.e}$	$\text{R}^{2.1.a}$	$\text{R}^{2.1.1.c}$	$\text{R}^{2.2.a}$	—
22	$\text{R}^{2.f}$	$\text{R}^{2.1.a}$	$\text{R}^{2.1.1.a}$	$\text{R}^{2.2.a}$	—
23	$\text{R}^{2.f}$	$\text{R}^{2.1.a}$	$\text{R}^{2.1.1.b}$	$\text{R}^{2.2.a}$	—
24	$\text{R}^{2.f}$	$\text{R}^{2.1.a}$	$\text{R}^{2.1.1.c}$	$\text{R}^{2.2.a}$	—
25	$\text{R}^{2.g}$	$\text{R}^{2.1.a}$	$\text{R}^{2.1.1.a}$	$\text{R}^{2.2.a}$	—

10

20

30

40

50

26	R <sup>2.g</sup>	R <sup>2.1.a</sup>	R <sup>2.1.1.b</sup>	R <sup>2.2.a</sup>	—
27	R <sup>2.g</sup>	R <sup>2.1.a</sup>	R <sup>2.1.1.c</sup>	R <sup>2.2.a</sup>	—
28	R <sup>2.h</sup>	R <sup>2.1.a</sup>	R <sup>2.1.1.a</sup>	R <sup>2.2.a</sup>	—
29	R <sup>2.h</sup>	R <sup>2.1.a</sup>	R <sup>2.1.1.b</sup>	R <sup>2.2.a</sup>	—
30	R <sup>2.h</sup>	R <sup>2.1.a</sup>	R <sup>2.1.1.c</sup>	R <sup>2.2.a</sup>	—
31	R <sup>2.e</sup>	R <sup>2.1.a</sup>	R <sup>2.1.1.c</sup>	—	R <sup>2.3.a</sup>
32	R <sup>2.e</sup>	R <sup>2.1.a</sup>	R <sup>2.1.1.c</sup>	—	R <sup>2.4.a</sup>
33	R <sup>2.e</sup>	R <sup>2.1.a</sup>	R <sup>2.1.1.c</sup>	—	R <sup>2.5.a</sup>
34	R <sup>2.g</sup>	R <sup>2.1.a</sup>	R <sup>2.1.1.c</sup>	—	R <sup>2.3.a</sup>
35	R <sup>2.g</sup>	R <sup>2.1.a</sup>	R <sup>2.1.1.c</sup>	—	R <sup>2.4.a</sup>
36	R <sup>2.g</sup>	R <sup>2.1.a</sup>	R <sup>2.1.1.c</sup>	—	R <sup>2.5.a</sup>
37	R <sup>2.h</sup>	R <sup>2.1.a</sup>	R <sup>2.1.1.c</sup>	—	R <sup>2.3.a</sup>
38	R <sup>2.h</sup>	R <sup>2.1.a</sup>	R <sup>2.1.1.c</sup>	—	R <sup>2.4.a</sup>
39	R <sup>2.h</sup>	R <sup>2.1.a</sup>	R <sup>2.1.1.c</sup>	—	R <sup>2.5.a</sup>
40	R <sup>2.i</sup>	R <sup>2.1.a</sup>	R <sup>2.1.1.a</sup>	R <sup>2.2.a</sup>	—
41	R <sup>2.i</sup>	R <sup>2.1.a</sup>	R <sup>2.1.1.b</sup>	R <sup>2.2.a</sup>	—
42	R <sup>2.i</sup>	R <sup>2.1.a</sup>	R <sup>2.1.1.c</sup>	R <sup>2.2.a</sup>	—
43	R <sup>2.j</sup>	R <sup>2.1.a</sup>	R <sup>2.1.1.a</sup>	R <sup>2.2.a</sup>	—
44	R <sup>2.j</sup>	R <sup>2.1.a</sup>	R <sup>2.1.1.b</sup>	R <sup>2.2.a</sup>	—
45	R <sup>2.j</sup>	R <sup>2.1.a</sup>	R <sup>2.1.1.c</sup>	R <sup>2.2.a</sup>	—
46	R <sup>2.k</sup>	R <sup>2.1.a</sup>	R <sup>2.1.1.a</sup>	R <sup>2.2.a</sup>	—
47	R <sup>2.k</sup>	R <sup>2.1.a</sup>	R <sup>2.1.1.b</sup>	R <sup>2.2.a</sup>	—
48	R <sup>2.k</sup>	R <sup>2.1.a</sup>	R <sup>2.1.1.c</sup>	R <sup>2.2.a</sup>	—
49	R <sup>2.l</sup>	R <sup>2.1.a</sup>	R <sup>2.1.1.a</sup>	R <sup>2.2.a</sup>	—
50	R <sup>2.l</sup>	R <sup>2.1.a</sup>	R <sup>2.1.1.b</sup>	R <sup>2.2.a</sup>	—
51	R <sup>2.l</sup>	R <sup>2.1.a</sup>	R <sup>2.1.1.c</sup>	R <sup>2.2.a</sup>	—

10

20

30

40

から選択される、上記の式 1 の化合物である。

【 0 0 4 1 】

表 1 R<sup>2</sup> - 本発明の実施形態をよりよく理解するため、例（例番号）21を、基 R<sup>2</sup>として読み取ってもよく、式中、

R<sup>2</sup>は R<sup>2.e</sup>であり、R<sup>2.e</sup>は、S、S(O)、S(O)<sub>2</sub>、OおよびNの中から独立に選択される1、2、3または4個のヘテロ原子を含有するC<sub>5</sub>または6 - ヘテロアリール - であって、該環の炭素原子が、1、2または3つのR<sup>2.1</sup>で互いに独立に置換されていてもよく、該環の窒素原子が、1、2または3つのR<sup>2.2</sup>で互いに独立に置換されていてもよい、C<sub>5</sub>または6 - ヘテロアリール - であり、

R<sup>2.1</sup>はR<sup>2.1.a</sup>であり、R<sup>2.1.a</sup>は、H、ハロゲン、NC - 、O = 、HO - 、H - A -

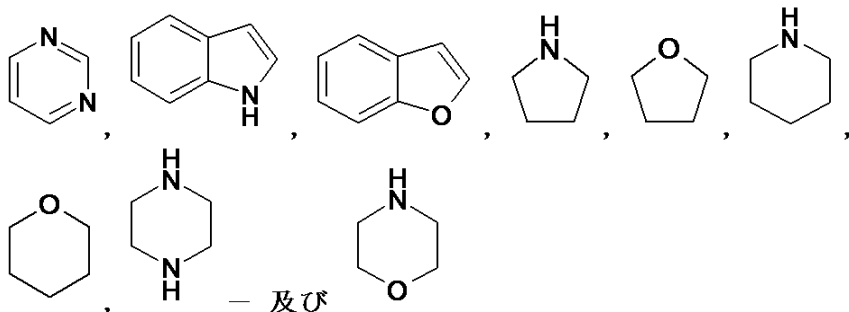
50

、 $H-A-C_{1-4}$ -アルキレン-、 $R^{2.1.1}-A-$ 、 $C_{1-4}$ -アルキル- $A-$ 、 $C_{3-6}$ -シクロアルキル- $A-$ 、 $C_{1-4}$ -ハロアルキル- $A-$ 、 $R^{2.1.1}-C_{1-4}$ -アルキレン- $A-$ 、 $C_{1-4}$ -アルキル- $A-C_{1-4}$ -アルキレン-、 $C_{3-6}$ -シクロアルキル- $A-C_{1-4}$ -アルキレン-、 $C_{1-4}$ -ハロアルキル- $A-C_{1-4}$ -アルキレン-、 $R^{2.1.1}-C_{1-4}$ -アルキレン- $A-C_{1-4}$ -アルキレン-、 $R^{2.1.1}-A-C_{1-4}$ -アルキレン-、 $HO-C_{1-4}$ -アルキレン- $A-$ 、 $HO-C_{1-4}$ -アルキレン- $A-C_{1-4}$ -アルキレン-、 $C_{1-4}$ -アルキル- $O-C_{1-4}$ -アルキレン- $A-$ および $C_{1-4}$ -アルキル- $O-C_{1-4}$ -アルキレン- $A-C_{1-4}$ -アルキレン-の中から選択され、

$R^{2.1.1}$ は $R^{2.1.1.c}$ であり、 $R^{2.1.1.c}$ は、フェニルであるか、または、

【0042】

【化14】



の中から選択され、

該環の炭素原子は、1、2または3つの $R^{2.1.1.1}$ で互いに独立に置換されていてもよく、該環の考えられる利用可能な窒素原子は、 $R^{2.1.1.2}$ で互いに独立に置換されていてもよく、

$R^{2.1.1.1}$ は、F、Cl、Me、MeO-およびシクロプロピル-の中から独立に選択され、

$R^{2.1.1.2}$ は、Me、テトラヒドロフランメチル-およびテトラヒドロピラニルメチル-の中から独立に選択され、

$R^{2.2}$ は $R^{2.2.a}$ であり、 $R^{2.2.a}$ は、 $H-A-C_{1-4}$ -アルキレン-、 $C_{3-6}$ -シクロアルキル-、 $C_{1-4}$ -アルキル- $A-C_{1-4}$ -アルキレン-、 $C_{3-6}$ -シクロアルキル- $A-C_{1-4}$ -アルキレン-、 $C_{1-4}$ -ハロアルキル- $A-C_{1-4}$ -アルキレン-、 $R^{2.1.1}-A-C_{1-4}$ -アルキレン-、 $C_{1-4}$ -アルキル- $S(O)_2-$ 、 $C_{1-4}$ -アルキル- $C(O)-$ および $R^{2.1.1}-A-$ の中から独立に選択される。

【0043】

好ましいのは、 $R^3$ が $R^{3.a}$ であり、 $R^{3.a}$ がHである、上記の式1の化合物である。

好ましいのは、 $R^3$ が $R^{3.b}$ であり、 $R^{3.b}$ がFである、上記の式1の化合物である。

好ましいのは、 $R^4$ が $R^{4.a}$ であり、 $R^{4.a}$ が、H、F、Cl、フェニル- $H_2C-O-$ 、 $HO-$ 、 $C_{1-4}$ -アルキル-、 $C_{1-4}$ -ハロアルキル-、 $C_{3-6}$ -シクロアルキル-、 $C_{1-4}$ -アルキル- $O-$ および $C_{1-4}$ -ハロアルキル- $O-$ である、上記の式1の化合物である。

【0044】

好ましいのは、 $R^4$ が $R^{4.b}$ であり、 $R^{4.b}$ がHまたはFである、上記の式1の化合物である。

好ましいのは、 $R^4$ が $R^{4.c}$ であり、 $R^{4.c}$ がFであり、好ましくはオルト位にある、上記の式1の化合物である。

【0045】

好ましいのは、 $A$ が $A^a$ であり、 $A^a$ が、結合であるか、または $-O-$ 、 $-C(O)N(R^5)-$ 、 $-N(R^5)C(O)-$ 、 $-S(O)_2N(R^5)-$ 、 $-N(R^5)S(O)_2-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-(R^5)(O)S=N-$ 、 $-(R^5N=)(O)S-$ および $-N=(O)(R^5)S-$ の中から独立に選択さ

10

20

30

40

50

れ、 $R^5$ が $R^{5.a}$ であり、 $R^{5.a}$ が、H、 $C_{1-4}$ -アルキル- - およびNC-の中から独立に選択される、上記の式1の化合物である。

【0046】

好ましいのは、 $R^{2.1}$ が $R^{2.1.a}$ であり、 $R^{2.1.a}$ が、H、ハロゲン、NC-、O=、HO-、H-A-、H-A- $C_{1-4}$ -アルキレン-、 $R^{2.1.1}$ -A-、 $C_{1-4}$ -アルキル-A-、 $C_{3-6}$ -シクロアルキル-A-、 $C_{1-4}$ -ハロアルキル-A-、 $R^{2.1.1}$ - $C_{1-4}$ -アルキレン-A-、 $C_{1-4}$ -アルキル-A- $C_{1-4}$ -アルキレン-、 $C_{3-6}$ -シクロアルキル-A- $C_{1-4}$ -アルキレン-、 $C_{1-4}$ -ハロアルキル-A- $C_{1-4}$ -アルキレン-、 $R^{2.1.1}$ - $C_{1-4}$ -アルキレン-A- $C_{1-4}$ -アルキレン-、 $R^{2.1.1}$ -A- $C_{1-4}$ -アルキレン-、HO- $C_{1-4}$ -アルキレン-A-、HO- $C_{1-4}$ -アルキレン-A- $C_{1-4}$ -アルキレン-、 $C_{1-4}$ -アルキル-O- $C_{1-4}$ -アルキレン-A- - および $C_{1-4}$ -アルキル-O- $C_{1-4}$ -アルキレン-A- $C_{1-4}$ -アルキレン-の中から選択され、

$R^{2.1.1}$ が $R^{2.1.1.a}$ であり、 $R^{2.1.1.a}$ が、

・  $R^{2.1.1.1}$ から独立に選択される1、2または3つの残基で互いに独立に置換されていてよい、アリール-

・ S、S(O)、S(O)<sub>2</sub>、OおよびNから独立に選択される1、2、3または4個のヘテロ原子を含有するC<sub>5-10</sub>-ヘテロアリール-であって、該環の炭素原子が、1、2または3つの $R^{2.1.1.1}$ で互いに独立に置換されていてよく、該環の窒素原子が、1、2または3つの $R^{2.1.1.2}$ で互いに独立に置換されていてよい、C<sub>5-10</sub>-ヘテロアリール-

・ S、S(O)、S(O)<sub>2</sub>、OおよびNから独立に選択される1、2、3または4個のヘテロ原子を含有するC<sub>5-10</sub>-ヘテロシクリル-であって、該環が完全または部分飽和であり、該環の炭素原子が、1、2または3つの $R^{2.1.1.1}$ で互いに独立に置換されていてよく、該環の窒素原子が、1、2または3つの $R^{2.1.1.2}$ で互いに独立に置換されていてよい、C<sub>5-10</sub>-ヘテロシクリル-の中から選択され、

$R^{2.1.1.1}$ が、ハロゲン、HO-、O=、 $C_{1-4}$ -アルキル-、 $C_{1-4}$ -アルキル-O-、 $C_{1-4}$ -ハロアルキル-、 $C_{1-4}$ -ハロアルキル-O- - および $C_{3-6}$ -シクロアルキル-の中から独立に選択され、

$R^{2.1.1.2}$ が、O=、 $C_{1-4}$ -アルキル-、 $C_{1-4}$ -ハロアルキル-； $C_{3-6}$ -シクロアルキル-、 $C_{1-4}$ -アルキル-O- $C_{1-4}$ -アルキル-、H(O)C-、 $C_{1-4}$ -アルキル-(O)C-、テトラヒドロフラニルメチル- - およびテトラヒドロピラニルメチル-の中から独立に選択される、式1の化合物である。

【0047】

好ましいのは、 $R^2$ が $R^{2.d}$ であり、 $R^{2.d}$ が、 $R^{2.1}$ から独立に選択される1、2または3つの残基で置換されていてよいフェニルであり、

$R^{2.1}$ が $R^{2.1.a}$ であり、 $R^{2.1.a}$ が、H、ハロゲン、NC-、O=、HO-、H-A-、H-A- $C_{1-4}$ -アルキレン-、 $R^{2.1.1}$ -A-、 $C_{1-4}$ -アルキル-A-、 $C_{3-6}$ -シクロアルキル-A-、 $C_{1-4}$ -ハロアルキル-A-、 $R^{2.1.1}$ - $C_{1-4}$ -アルキレン-A-、 $C_{1-4}$ -アルキル-A- $C_{1-4}$ -アルキレン-、 $C_{3-6}$ -シクロアルキル-A- $C_{1-4}$ -アルキレン-、 $C_{1-4}$ -ハロアルキル-A- $C_{1-4}$ -アルキレン-、 $R^{2.1.1}$ - $C_{1-4}$ -アルキレン-A- $C_{1-4}$ -アルキレン-、 $R^{2.1.1}$ -A- $C_{1-4}$ -アルキレン-、HO- $C_{1-4}$ -アルキレン-A-、HO- $C_{1-4}$ -アルキレン-A- $C_{1-4}$ -アルキレン-、 $C_{1-4}$ -アルキル-O- $C_{1-4}$ -アルキレン-A- - および $C_{1-4}$ -アルキル-O- $C_{1-4}$ -アルキレン-A- $C_{1-4}$ -アルキレン-の中から選択され、

$R^{2.1.1}$ が $R^{2.1.1.a}$ であり、 $R^{2.1.1.a}$ が、

・  $R^{2.1.1.1}$ から独立に選択される1、2または3つの残基で互いに独立に置換され

ていてもよい、アリール -、

・ S、S(O)、S(O)<sub>2</sub>、OおよびNから独立に選択される1、2、3または4個のヘテロ原子を含有するC<sub>5-10</sub>-ヘテロアリール-であって、該環の炭素原子が、1、2または3つのR<sup>2.1.1.1</sup>で互いに独立に置換されていてもよく、該環の窒素原子が、1、2または3つのR<sup>2.1.1.2</sup>で互いに独立に置換されていてもよい、C<sub>5-10</sub>-ヘテロアリール -、

・ S、S(O)、S(O)<sub>2</sub>、OおよびNから独立に選択される1、2、3または4個のヘテロ原子を含有するC<sub>5-10</sub>-ヘテロシクリル-であって、該環が完全または部分飽和であり、該環の炭素原子が、1、2または3つのR<sup>2.1.1.1</sup>で互いに独立に置換されていてもよく、該環の窒素原子が、1、2または3つのR<sup>2.1.1.2</sup>で互いに独立に置換されていてもよい、C<sub>5-10</sub>-ヘテロシクリル -

10

の中から選択され、

R<sup>2.1.1.1</sup>が、ハロゲン、HO-、O=、C<sub>1-4</sub>-アルキル-、C<sub>1-4</sub>-アルキル-O-、C<sub>1-4</sub>-ハロアルキル-、C<sub>1-4</sub>-ハロアルキル-O- - およびC<sub>3-6</sub>-シクロアルキル-の中から独立に選択され、

R<sup>2.1.1.2</sup>が、O=、C<sub>1-4</sub>-アルキル-、C<sub>1-4</sub>-ハロアルキル-；C<sub>3-6</sub>-シクロアルキル-、C<sub>1-4</sub>-アルキル-O-C<sub>1-4</sub>-アルキル-、H(O)C-、C<sub>1-4</sub>-アルキル-(O)C-、テトラヒドロフラニルメチル- - およびテトラヒドロピラニルメチルの中から独立に選択される、式1の化合物

である。

20

【0048】

好ましいのは、

R<sup>1</sup>が、H、C<sub>1-4</sub>-アルキル-、ハロゲン、HO-、C<sub>1-4</sub>-アルキル-O-、H<sub>2</sub>N-、C<sub>1-6</sub>-アルキル-HN-、(C<sub>1-6</sub>-アルキル)<sub>2</sub>N- - およびC<sub>1-6</sub>-アルキル-C(O)HN-の中から独立に選択されるか、

または、2つのR<sup>1</sup>が、一緒になって、C<sub>1-4</sub>-アルキレンであり、

R<sup>2</sup>が、表1 R<sup>2</sup>-本発明の実施形態の例、好ましくは例(例番号)7~51から選択され、好ましくは、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18または19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39または40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50 - および51の中から選択される基の1つであり、

30

R<sup>3</sup>が、HまたはFであり、

R<sup>4</sup>が、H、F、Cl、フェニル-H<sub>2</sub>C-O-、HO-、C<sub>1-6</sub>-アルキル-、C<sub>1-6</sub>-ハロアルキル-、C<sub>3-8</sub>-シクロアルキル-、C<sub>1-6</sub>-アルキル-O-、C<sub>1-6</sub>-ハロアルキル-O-、C<sub>1-6</sub>-アルキル-HN-、(C<sub>1-6</sub>-アルキル)<sub>2</sub>-HN-、C<sub>1-6</sub>-アルキル-HN-C<sub>1-4</sub>-アルキレン- - および(C<sub>1-6</sub>-アルキル)<sub>2</sub>-HN-C<sub>1-4</sub>-アルキレン-の中から独立に選択され、

Aが、結合であるか、または、-O-、-S-、-N(R<sup>5</sup>)-、-C(O)N(R<sup>5</sup>)-、-N(R<sup>5</sup>)C(O)-、-S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>5</sup>)-、-N(R<sup>5</sup>)S(O)<sub>2</sub>-、-S(O)(=NR<sup>5</sup>)-N(R<sup>5</sup>)-、-N(R<sup>5</sup>)(NR<sup>5</sup>=)S(O)-、-S(=NR<sup>5</sup>)<sub>2</sub>-N(R<sup>5</sup>)-、-N(R<sup>5</sup>)(NR<sup>5</sup>=)<sub>2</sub>S-、-C(R<sup>5</sup>)=C(R<sup>5</sup>)-、-C-C-、-C(O)O-、-OC(O)-、-C(O)-、-S(O)-、S(O)<sub>2</sub>-、-S(=NR<sup>5</sup>)-、-S(O)(=NR<sup>5</sup>)-、-S(=NR<sup>5</sup>)<sub>2</sub>-、-(R<sup>5</sup>)(O)S=N-、-(R<sup>5</sup>N=)(O)S- - および-N=(O)(R<sup>5</sup>)S-の中から独立に選択され、

40

R<sup>5</sup>が、H、C<sub>1-6</sub>-アルキル- - およびNC-の中から独立に選択される、式1の化合物またはその塩である。

【0049】

好ましいのは、

50

$R^1$ が $R^{1,a}$ であり、 $R^{1,a}$ が、H、 $C_{1-4}$ -アルキル-、F-およびHO-の中から独立に選択されるか、

または、2つの $R^1$ が、一緒になって、 $C_{1-4}$ -アルキレンであり、

$R^2$ が、表1  $R^2$ -本発明の実施形態の例、好ましくは例(例番号)7~51から選択され、好ましくは、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18または19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39または40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50-および51の中から選択される基の1つであり、

$R^3$ が、H、Fであり、

$R^4$ が $R^{4,a}$ であり、 $R^{4,a}$ が、H、F、Cl、フェニル- $H_2C-O-$ 、 $HO-$ 、 $C_{1-4}$ -アルキル-、 $C_{1-4}$ -ハロアルキル-、 $C_{3-6}$ -シクロアルキル-、 $C_{1-4}$ -アルキル-O-および $C_{1-4}$ -ハロアルキル-O-であり、

Aが、結合であるか、または、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^5)-$ 、 $-C(O)N(R^5)-$ 、 $-N(R^5)C(O)-$ 、 $-S(O)_2N(R^5)-$ 、 $-N(R^5)S(O)_2-$ 、 $-S(O)(=NR^5)-N(R^5)-$ 、 $-N(R^5)(NR^5)=S(O)-$ 、 $-S(=NR^5)_2-N(R^5)-$ 、 $-N(R^5)(NR^5)=S-$ 、 $-C(R^5)=C(R^5)-$ 、 $-C-C-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-S(O)-$ 、 $S(O)_2-$ 、 $-S(=NR^5)-$ 、 $-S(O)(=NR^5)-$ 、 $-S(=NR^5)_2-$ 、 $-(R^5)(O)S=N-$ 、 $-(R^5N=)(O)S-$ および $-N=(O)(R^5)S-$ の中から独立に選択され、

$R^5$ が、H、 $C_{1-6}$ -アルキル-およびNC-の中から独立に選択される、  
式1の化合物またはその塩である。

#### 【0050】

好ましいのは、

$R^1$ が $R^{1,a}$ であり、 $R^{1,a}$ が、H、 $C_{1-4}$ -アルキル-、FおよびHO-の中から独立に選択されるか、

または、2つの $R^1$ が、一緒になって、 $C_{1-4}$ -アルキレンであり、

$R^2$ が、表1  $R^2$ -本発明の実施形態の例、好ましくは例(例番号)7~51から選択され、好ましくは、13、14、15、16、17、18または25、26、27、28、29、30、34、35、36、37、38、39または43、44、45、46、47-および48の中から選択される基の1つであり、

$R^3$ が、HまたはFであり、

$R^4$ が $R^{4,a}$ であり、 $R^{4,a}$ が、H、F、Cl、フェニル- $H_2C-O-$ 、 $HO-$ 、 $C_{1-4}$ -アルキル-、 $C_{1-4}$ -ハロアルキル-、 $C_{3-6}$ -シクロアルキル-、 $C_{1-4}$ -アルキル-O-および $C_{1-4}$ -ハロアルキル-O-から選択され、

Aが $A^a$ であり、 $A^a$ が、結合であるか、または、 $-O-$ 、 $-C(O)N(R^5)-$ 、 $-N(R^5)C(O)-$ 、 $-S(O)_2N(R^5)-$ 、 $-N(R^5)S(O)_2-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $S(O)_2-$ 、 $-(R^5)(O)S=N-$ 、 $-(R^5N=)(O)S-$ および $-N=(O)(R^5)S-$ の中から独立に選択され、

$R^5$ が $R^{5,a}$ であり、 $R^{5,a}$ が、H、 $C_{1-4}$ -アルキル-およびNC-の中から独立に選択される、

式1の化合物またはその塩である。

#### 【0051】

好ましいのは、

$R^1$ が $R^{1,b}$ であり、 $R^{1,b}$ がHであるか、または2つの $R^1$ が、一緒になって、 $-CH_2-$ であり、

$R^2$ が、表1  $R^2$ -本発明の実施形態の例、好ましくは例(例番号)7~51から選択され、好ましくは、13、14、15、16、17、18または25、26、27、28、29、30、34、35、36、37、38、39または43、44、45、46、47

10

20

30

40

50

- および 4 8 の中から選択される基の 1 つであり、

$R^3$  が、H または F であり、

$R^4$  が  $R^{4 \cdot b}$  であり、 $R^{4 \cdot b}$  が H または F であり、

A が  $A^a$  であり、 $A^a$  が、結合であるか、または、 $-O-$ 、 $-C(O)N(R^5)-$ 、 $-N(R^5)C(O)-$ 、 $-S(O)_2N(R^5)-$ 、 $-N(R^5)S(O)_2-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $S(O)_2-$ 、 $-(R^5)(O)S=N-$ 、 $-(R^5N=)(O)S-$  および  $-N=(O)(R^5)S-$  から独立に選択され、

$R^5$  が  $R^{5 \cdot a}$  であり、 $R^{5 \cdot a}$  が、H、 $C_{1-4}$ -アルキル - および NC - の中から独立に選択される、

式 1 の化合物またはその塩である。

10

#### 【0052】

好ましいのは、

$R^1$  が  $R^{1 \cdot b}$  であり、 $R^{1 \cdot b}$  が H であるか、または 2 つの  $R^1$  が、一緒になって、 $-CH_2-$  であり、

$R^2$  が、表 1  $R^2$  - 本発明の実施形態の例、好ましくは例 (例番号) 7 ~ 51 から選択され、好ましくは、13 ~ 15、16 ~ 18 または 25 ~ 30、34 ~ 39 - および 43 ~ 48 の中から選択される基の 1 つであり、

$R^3$  が、H または F であり、

$R^4$  が  $R^{4 \cdot b}$  であり、 $R^{4 \cdot b}$  が H または F であり、

A が  $A^a$  であり、 $A^a$  が、結合であるか、または、 $-O-$ 、 $-C(O)N(R^5)-$ 、 $-N(R^5)C(O)-$ 、 $-S(O)_2N(R^5)-$ 、 $-N(R^5)S(O)_2-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $S(O)_2-$ 、 $-(R^5)(O)S=N-$ 、 $-(R^5N=)(O)S-$  および  $-N=(O)(R^5)S-$  の中から独立に選択され、

20

$R^5$  が  $R^{5 \cdot a}$  であり、 $R^{5 \cdot a}$  が、H、 $C_{1-4}$ -アルキル - および NC - の中から独立に選択される、

式 1 の化合物またはその塩である。

#### 【0053】

好ましいのは、

$R^1$  が  $R^{1 \cdot b}$  であり、 $R^{1 \cdot b}$  が H であるか、または 2 つの  $R^1$  が、一緒になって、 $-CH_2-$  であり、

30

$R^2$  が、

・  $R^{2 \cdot 1}$ 、

・  $R^{2 \cdot 1}$  から独立に選択される 1 または 2 つの残基で置換されていてもよく、1 つの  $R^{2 \cdot 3}$  で置換されていてもよい、フェニル -

・ S、O および N の中から独立に選択される 2 または 3 つを含有する  $C_5$  - ヘテロアリール - であって、該環の炭素原子が、1 つの  $R^{2 \cdot 1}$  で互いに独立に置換されていてもよく、該環の窒素原子が、1 つの  $R^{2 \cdot 2}$  で互いに独立に置換されていてもよい、 $C_5$  - ヘテロアリール -、

・ 1 または 2 個の窒素原子を含有する単環式  $C_6$  - ヘテロシクリルであって、該環が、完全または部分飽和であり、該環の炭素原子が、1 つの  $R^{2 \cdot 1}$  で互いに独立に置換されていてもよく、該環の窒素原子が、1 つの  $R^{2 \cdot 2}$  で互いに独立に置換されていてもよい、単環式  $C_6$  - ヘテロシクリル、- ならびに

40

・  $S(O)_2$ 、O および N の中から独立に選択される 1、2、3 または 4 個のヘテロ原子を含有する二環式  $C_9$  または  $10$  - ヘテロシクリル - であって、該環が、完全または部分飽和であり、該環の炭素原子が、1、2 または 3 つの  $R^{2 \cdot 1}$  で互いに独立に置換されていてもよく、該環の窒素原子が、1 つの  $R^{2 \cdot 2}$  で互いに独立に置換されていてもよい、二環式  $C_9$  または  $10$  - ヘテロシクリル -

の中から選択され、

$R^{2 \cdot 1}$  が、ハロゲン、NC -、O =、H - A -、H - A -  $C_{1-4}$  - アルキレン -、 $R^{2 \cdot 1 \cdot 1}$  - A -、 $C_{1-4}$  - アルキル - A -、 $C_{3-6}$  - シクロアルキル - A -、 $R^{2 \cdot 1 \cdot 1}$  -  $C_{1-4}$  - ア

50

ルキレン - A -、 $C_{1-4}$  - アルキル - A -  $C_{1-4}$  - アルキレン -、 $HO - C_{1-4}$  - アルキレン - A -  $C_{1-4}$  - アルキレン -；好ましくは  $F$ 、 $NC -$ 、 $O =$ 、 $H - A -$ 、 $H - A - CH_2 -$ 、 $R^{2,1,1} - A -$ 、 $H_3C - A -$ 、 $H_3C - CH_2 - A -$ 、シクロプロピル - A -、 $R^{2,1,1} - CH_2 - CH_2 - A -$ 、 $R^{2,1,1} - CH_2 - A -$ 、 $H_3C - A - CH_2 - CH_2 -$  - および  $HO - C_4 -$  アルキレン - A -  $CH_2 -$  の中から独立に選択され、

$R^{2,1,1}$  が、

- ・ フェニル -、および
- ・ O および N の中から独立に選択される 1 または 2 個のヘテロ原子を含有する  $C_5$  または  $C_6$  - ヘテロシクリル - であって、該環が、完全または部分飽和であり、該環の窒素原子が、1 つの  $C_{1-4}$  - アルキル -、好ましくは  $H_3C -$  で互いに独立に置換されていてよい、 $C_5$  または  $C_6$  - ヘテロシクリル - の中から独立に選択され、

10

$R^{2,2}$  が、 $H - A - C_{1-4}$  - アルキレン -、 $C_{3-6}$  - シクロアルキル -、 $C_{1-4}$  - アルキル - A -  $C_{1-4}$  - アルキレン -、 $R^{2,1,1} - A - C_{1-4}$  - アルキレン -、 $C_{1-4}$  - アルキル - C (O) -；好ましくは、 $H - A - CH_2 -$ 、 $H - A - CH_2 - CH_2 -$ 、シクロプロピル -、 $H_3C - A - CH_2 - CH_2 -$ 、 $R^{2,1,1} - A - CH_2 -$  - および  $H_3C - C (O) -$  の中から独立に選択され、

$R^{2,3}$  および  $R^4$  が、一緒になって、 $-N(R^{2,3,1}) -$ 、 $-C(O)N(R^{2,3,2}) -$  - および  $-N(R^{2,3,1})C(O) -$  の中から選択される基であり、

$R^{2,3,1}$  が、 $H -$  および  $H_3C -$  の中から独立に選択され、

20

$R^3$  が、 $H$  または  $F$  であり、

$R^4$  が  $R^{4,b}$  であり、 $R^{4,b}$  が  $H$  または  $F$  であり、

A が、結合であるか、または、 $-O -$ 、 $-C(O)N(R^5) -$ 、 $-N(R^5)C(O) -$ 、 $-S(O)_2N(R^5) -$ 、 $-N(R^5)S(O)_2 -$ 、 $-C(O)O -$ 、 $-OC(O) -$ 、 $-C(O) -$ 、 $-S(O)_2 -$  - および  $-N = (O)(R^5)S -$  の中から独立に選択され、

$R^5$  が、 $H -$  および  $C_{1-4}$  - アルキル - の中から独立に選択される、

式 1 の化合物またはその塩である。

【0054】

特に好ましいのは、 $R^3$  が  $H$  であり、 $R^4$  が  $F$  である、上記の式 1 の化合物である。

30

【0055】

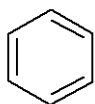
特に好ましいのは、 $R^3$  が  $H$  であり、 $R^4$  が  $H$  である、上記の式 1 の化合物である。

【0056】

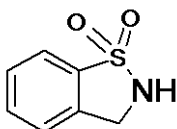
好ましいのは、 $R^2$  が  $R^{2,t}$  であり、 $R^{2,t}$  が、置換基 (a1) ~ (g1)、特に好ましくは (a1) および (b1)

【化 1 5】

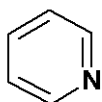
(a1)



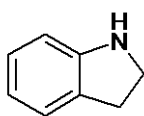
(c1)



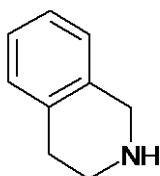
(e1)



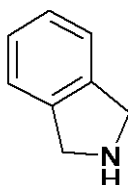
(b1)



(d1)



(f1)



10

20

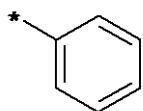
の中から選択され、  
 該環の炭素原子が、1、2または3つの $R^{2.1}$ で互いに独立に置換されていてもよく、該  
 環の窒素原子が、 $R^{2.2}$ で置換されていてもよい、上記の式1の化合物である。

【0057】

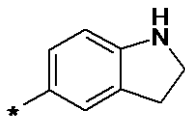
好ましいのは、 $R^2$ が $R^{2.1}$ であり、 $R^{2.1}$ が、置換基(a2)~(g2)

## 【化 1 6】

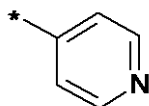
(a2)



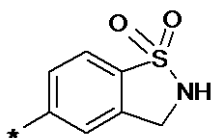
(c2)



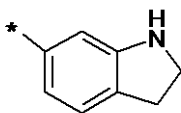
(e2)



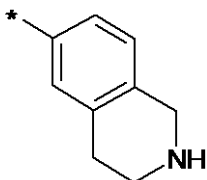
(g2)



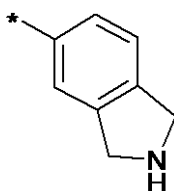
(b2)



(d2)



(f2)



10

20

の中から選択され、  
該環の炭素原子が、1、2または3つの $R^{2.1}$ で互いに独立に置換されていてもよく、該環の窒素原子が、 $R^{2.2}$ で置換されていてもよい、上記の式1の化合物である。

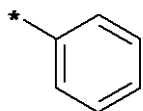
30

## 【0058】

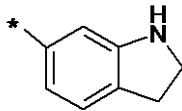
好ましいのは、 $R^2$ が $R^{2.1}$ であり、 $R^{2.1}$ が、置換基(a2)および(b2)

## 【化 1 7】

(a2)



(b2)



40

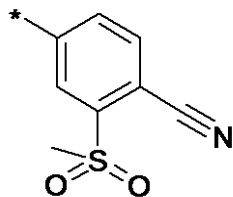
の中から選択され、  
該環の炭素原子が、1、2または3つの $R^{2.1}$ で互いに独立に置換されていてもよく、該環の窒素原子が、 $R^{2.2}$ で置換されていてもよい、上記の式1の化合物である。

## 【0059】

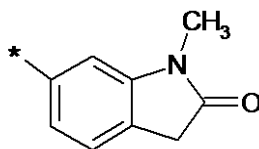
好ましいのは、 $R^2$ が $R^{2.s}$ であり、 $R^{2.s}$ が、置換基(a3)および(b3)

## 【化 18】

(a3)



(b3)



10

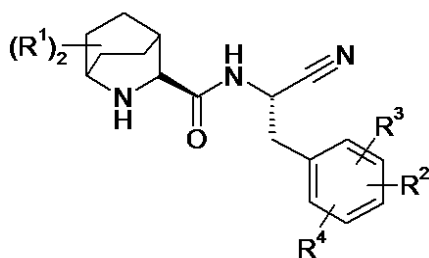
の中から選択される、上記の式 1 の化合物である。

好ましいのは、例 1 および 4 からなる群から選択される式 I の化合物である。

## 【0060】

好ましいのは、式 1' のその鏡像異性的に純粋な形態である、上記の式 1 の化合物

## 【化 19】



20

1'

(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ および $R^4$ は、上記で言及した意味を有する)である。

## 【0061】

使用される用語および定義

本明細書において具体的に定義されていない用語は、本開示および文脈を踏まえて当業者によって与えられるであろう意味が与えられるべきである。しかしながら、本明細書において使用される場合、それに反する指定がない限り、下記の用語は、指示されている意味を有し、下記の規約を順守する。

30

以下で定義される基、ラジカルまたは部分において、炭素原子の数は、多くの場合、基に先行して指定されており、例えば、 $C_{1-6}$ -アルキルは、1~6個の炭素原子を有するアルキル基またはラジカルを意味する。

概して、 $HO$ 、 $H_2N$ 、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 、 $NC$ (シアノ)、 $HOOC$ 、 $F_3C$ 等のような単一の基において、当業者は、基自体の自由原子価から分子とのラジカル結合点分かる。2つ以上のサブ基を含む複合基については、最後に挙げられているサブ基がラジカル結合点であり、例えば、置換基「アリール- $C_{1-4}$ -アルキル-」は、 $C_{1-4}$ -アルキル-基と結合しているアリール基を意味し、後者は、該置換基が結合しているコアまたは基と結合している。

40

代替として、「\*」は、化学的実体内の結合部位、すなわち結合点を指示している。

## 【0062】

本発明の化合物が、化学名の形態でおよび式として描写され、何らかの矛盾がある場合には、式を優先するものとする。定義されている通りのコア分子と結び付けられている結合を指示するために、サブ式においてアスタリスクを使用してよい。

下記の用語の多くは、式または基の定義において繰り返し使用され得、各場合において、互いに独立に、上記に記した意味の1つを有する。

用語「置換されている」は、本明細書において使用される場合、指定された原子上の任意の1個または複数の水素が、指示されている群からの選択で置きかえられており、但し

50

、該指定された原子の通常の原子価を超えないこと、および置換が安定化合物をもたらすことを意味する。

【 0 0 6 3 】

本明細書において使用される表現「予防」、「防護」、「防護的治療」または「予防的治療」は、同義に、以上に言及した状態を発生するリスクを、とりわけ、前記状態または対応する既往歴のリスクが上昇している患者において、例えば、糖尿病もしくは肥満等の代謝障害または本明細書において言及されている別の障害を発生するリスクの上昇が低減しているという意味で理解されるべきである。故に、表現「疾患の予防」は、本明細書において使用される場合、疾患の臨床的発症前の、疾患を発生するリスクがある個体の管理およびケアを意味する。予防の目的は、疾患、状態または障害の発生と闘うことであり、症状または合併症の発症を予防するまたは遅延させるための、および関連疾患、状態または障害の発生を予防するまたは遅延させるための、活性化化合物の投与を包含する。前記予防的治療の成功は、予防的治療なしの同等の患者集団と比較して低減した、この状態のリスクがある患者集団内における前記状態の発生率によって、統計的に反映される。

10

【 0 0 6 4 】

表現「治療」または「療法」は、明白な、急性または慢性形態の前記状態の1つまたは複数を既に発生している患者の、具体的な適応症の症状を和らげるための対症治療、あるいは、状態およびその重症度に応じて、状態を反転させるもしくは部分的に反転させるため、または適応症の進行を可能と思われる限り遅延させるための原因治療を包含する、療法的治療を意味する。故に、表現「疾患の治療」は、本明細書において使用される場合、疾患、状態または障害を発生している患者の管理およびケアを意味する。治療の目的は、疾患、状態または障害と闘うことである。治療は、疾患、状態または障害を解消するまたは制御するため、および疾患、状態または障害に関連する症状または合併症を緩和するための、活性化化合物の投与を包含する。

20

【 0 0 6 5 】

具体的に指示がない限り、本明細書および添付の請求項の全体にわたって、所与の化学式または名称は、互変異性体およびすべての立体、光学および幾何異性体（例えば、鏡像異性体、ジアステレオマー、E/Z異性体等）およびそれらのラセミ体、ならびに別個の鏡像異性体の異なる割合での混合物、ジアステレオマーの混合物、またはそのような異性体および鏡像異性体が存在する場合の前述の形態のいずれかの混合物、ならびに、薬学的に許容されるその塩を包含する塩、および遊離化合物の溶媒和物または化合物の塩の溶媒和物を包含する例えば水和物等のその溶媒和物を包括するものとする。

30

【 0 0 6 6 】

本明細書において使用される場合、用語「プロドラッグ」は、(i) 薬物の不活性形態であって、それを使用可能または活性形態に変換する体内での代謝プロセス後にその効果を発揮する、薬物の不活性形態、または(ii) それ自体は活性でないが薬理活性代謝物を生じさせる物質（すなわち、不活性前駆体）を指す。

【 0 0 6 7 】

用語「プロドラッグ」または「プロドラッグ誘導体」は、その薬理学的効果を呈する前に少なくともいくつかの生体内変化を受ける、親化合物または活性薬物物質の共有結合誘導体、担体または前駆体を意味する。そのようなプロドラッグは、代謝的に開裂可能なまたは別様に変換可能な基のいずれかを有し、例えば、血液中での加水分解によって、またはチオエーテル基の場合のように酸化を介する活性化によって、インビボで急速に転換されて親化合物を産出する。最も一般的なプロドラッグは、親化合物のエステルおよびアミド類似体を包含する。プロドラッグは、化学安定性の改善、患者の承諾およびコンプライアンスの改善、バイオアベイラビリティの改善、作用持続時間の延長、臓器選択性の改善、製剤化の改善（例えば、水溶性の増大）、ならびに/または副作用（例えば、毒性）の減少を目的として、製剤化される。概して、プロドラッグ自体は、弱い生物学的活性を有するか、または有さず、普通の条件下で安定である。プロドラッグは、親化合物から、A Textbook of Drug Design and Development, Krogsgaard-Larsen and H. Bundgaard (eds

40

50

.), Gordon & Breach, 1991、特にChapter 5: "Design and Applications of Prodrugs" ; Design of Prodrugs, H. Bundgaard (ed.), Elsevier, 1985; Prodrugs: Topical and Ocular Drug Delivery, K.B. Sloan (ed.), Marcel Dekker, 1998; Methods in Enzymology, K. Widder et al. (eds.), Vol. 42, Academic Press, 1985、特にpp. 309-396; Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, 5th Ed., M. Wolff (ed.), John Wiley & Sons, 1995、特にVol. 1 and pp. 172-178 and pp. 949-982; Pro-Drugs as Novel Delivery Systems, T. Higuchi and V. Stella (eds.), Am. Chem. Soc., 1975; Bioreversible Carriers in Drug Design, E.B. Roche (ed.), Elsevier, 1987において記述されているもの等の、当技術分野において公知の方法を使用して容易に調製することができ、これらのそれぞれは、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

10

## 【0068】

用語「薬学的に許容されるプロドラッグ」は、本明細書において使用される場合、妥当な医学的判断の範囲内であり、必要以上の毒性、刺激、アレルギー反応等なしに、ヒトおよび下等動物の組織と接触させて使用するのに好適であり、合理的なベネフィット/リスク比に見合った、それらの用途に有効である、本発明の化合物のプロドラッグ、ならびに、可能であれば、両性イオン形態を意味する。

## 【0069】

語句「薬学的に許容される」は、本明細書において、妥当な医学的判断の範囲内であり、過剰な毒性、刺激、アレルギー反応、または他の問題もしくは合併症なしに、ヒトおよび下等動物の組織と接触させて使用するのに好適であり、合理的なベネフィット/リスク比に見合った、化合物、材料、組成物および/または剤形を指すために用いられている。

20

## 【0070】

本明細書において使用される場合、「薬学的に許容される塩」は、親化合物がその酸または塩基塩を作製することによって修飾されている、開示化合物の誘導体を指す。薬学的に許容される塩の例は、アミン等の塩基性残基の鉱物または有機酸塩；カルボン酸等の酸性残基のアルカリまたは有機塩等を包含するがこれらに限定されない。例えば、そのような塩は、アンモニア、L-アルギニン、ベタイン、ベネタミン、ベンザチン、水酸化カルシウム、コリン、デアノール、ジエタノールアミン(2, 2'-イミノビス(エタノール))、ジエチルアミン、2-(ジエチルアミノ)-エタノール、2-アミノエタノール、エチレンジアミン、N-エチル-グルカミン、ヒドラバミン、1H-イミダゾール、リジン、水酸化マグネシウム、4-(2-ヒドロキシエチル)-モルホリン、ピペラジン、水酸化カリウム、1-(2-ヒドロキシエチル)-ピロリジン、水酸化ナトリウム、トリエタノールアミン(2, 2', 2''-ニトリロトリス(エタノール))、トロメタミン、水酸化亜鉛、酢酸、2, 2-ジクロロ-酢酸、アジピン酸、アルギン酸、アスコルビン酸、L-アスパラギン酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、2, 5-ジヒドロキシ安息香酸、4-アセトアミド-安息香酸、(+)-ショウノウ酸、(+)-カンファー-10-スルホン酸、炭酸、桂皮酸、クエン酸、シクラミン酸、デカン酸、ドデシル硫酸、エタン-1, 2-ジスルホン酸、エタンスルホン酸、2-ヒドロキシ-エタンスルホン酸、エチレンジアミン四酢酸、ギ酸、フマル酸、ガラクトール酸、ゲンチシン酸、D-グルコヘプトン酸、D-グルコン酸、D-グルクロン酸、グルタミン酸、グルタル酸、2-オキソ-グルタル酸、グリセロリン酸、グリシン、グリコール酸、ヘキサ酸、馬尿酸、臭化水素酸、塩酸、イソ酪酸、DL-乳酸、ラクチオン酸、ラウリン酸、リジン、マレイン酸、(-)-L-リンゴ酸、マロン酸、DL-マンデル酸、メタンスルホン酸、ガラクトール酸、ナフトレン-1, 5-ジスルホン酸、ナフトレン-2-スルホン酸、1-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸、ニコチン酸、硝酸、オクタン酸、オレイン酸、オロチン酸、シュウ酸、パルミチン酸、パモン酸(エンボン酸)、リン酸、プロピオン酸、(-)-L-ピログルタミン酸、サリチル酸、4-アミノ-サリチル酸、セバシン酸、ステアリン酸、コハク酸、硫酸、タンニン酸、(+)-L-酒石酸、チオシアン酸、p-トルエンスルホン酸およびウンデシレン酸由来の塩を包含する。さらなる薬学的に許容される塩は、アルミニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウム、亜鉛等のような金属からカチ

30

40

50

オンと形成され得る (Pharmaceutical salts, Berge, S.M. et al., J. Pharm. Sci., (1977), 66, 1-19も参照)。

#### 【0071】

本発明の薬学的に許容される塩は、塩基性または酸性部分を含有する親化合物から、従来の化学的方法によって合成され得る。概して、そのような塩は、これらの化合物の遊離酸または塩基形態を、十分な量の適切な塩基または酸と、水中で、あるいはエーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノールもしくはアセトニトリルまたはそれらの混合物のような有機希釈剤中で反応させることによって、調製され得る。

#### 【0072】

例えば本発明の化合物を精製または単離するために有用な上記で言及したもの以外の酸の塩 (例えば、トリフルオロ酢酸塩) も、本発明の一部を構成する。

用語ハロゲンは、概して、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素を表す。

用語「 $C_{1-n}$ -アルキル」は、 $n$ が、2、3、4、5または6の中から選択される整数である場合、単独で、または別のラジカルと組み合わせてのいずれかで、1～ $n$ 個のC原子を持つ非環式、飽和、分枝鎖状または線形炭化水素ラジカルを表す。例えば、用語 $C_{1-5}$ -アルキルは、ラジカル $H_3C-$ 、 $H_3C-CH_2-$ 、 $H_3C-CH_2-CH_2-$ 、 $H_3C-CH(CH_3)-$ 、 $H_3C-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $H_3C-CH_2-CH(CH_3)-$ 、 $H_3C-CH(CH_3)-CH_2-$ 、 $H_3C-C(CH_3)_2-$ 、 $H_3C-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $H_3C-CH_2-CH_2-CH(CH_3)-$ 、 $H_3C-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-$ 、 $H_3C-CH(CH_3)-CH_2-CH_2-$ 、 $H_3C-CH_2-C(CH_3)_2-$ 、 $H_3C-C(CH_3)_2-CH_2-$ 、 $H_3C-CH(CH_3)-CH(CH_3)-$ および $H_3C-CH_2-CH(CH_2CH_3)-$ を内包する。

#### 【0073】

用語「 $C_{1-n}$ -アルキレン」は、 $n$ が、2、3、4、5または6、好ましくは4または6の中から選択される整数である場合、単独で、または別のラジカルと組み合わせてのいずれかで、1～ $n$ 個の炭素原子を含有する非環式、直鎖または分枝鎖二価アルキルラジカルを表す。例えば、用語 $C_{1-4}$ -アルキレンは、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-CH(CH_2CH_3)-$ 、 $-CH(CH_3)-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH(CH_3)-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH(CH_3)-$ 、 $-CH(CH_3)-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-$ 、 $-CH_2-C(CH_3)_2-$ 、 $-C(CH_3)_2-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-CH(CH_3)-$ 、 $-CH_2-CH(CH_2CH_3)-$ 、 $-CH(CH_2CH_3)-CH_2-$ 、 $-CH(CH_2CH_2CH_3)-$ 、 $-CH(CH(CH_3))_2-$ および $-C(CH_3)(CH_2CH_3)-$ を包含する。

#### 【0074】

用語「 $C_{3-n}$ -シクロアルキル」は、 $n$ が、4、5、6、7または8、好ましくは4、5または6の中から選択される整数である場合、単独で、または別のラジカルと組み合わせてのいずれかで、3～8個のC原子を持つ環式、飽和、非分枝鎖状炭化水素ラジカルを表す。例えば、用語 $C_{3-8}$ -シクロアルキルは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチルを包含する。

「アルキル」、「アルキレン」または「シクロアルキル」基 (飽和または不飽和) に付加される用語「ハロ」によって、1個または複数の水素原子が、フッ素、塩素または臭素、好ましくはフッ素および塩素の中から選択されるハロゲン原子によって置き換えられているようなアルキルまたはシクロアルキル基となり、特に好ましいのは、フッ素である。例は、 $H_2FC-$ 、 $HF_2C-$ 、 $F_3C-$ を包含する。

用語「アリール」は、本明細書において使用される場合、単独で、または別のラジカルと組み合わせてのいずれかで、芳香族、飽和または不飽和であってよい第二の5または6員の炭素環式基とさらに縮合していてよい6個の炭素原子を含有する、炭素環式芳香族単環式基を表す。アリールは、フェニル、インダニル、インデニル、ナフチル、アントラセニル、フェナントレニル、テトラヒドロナフチルおよびジヒドロナフチルを包含するがこ

10

20

30

40

50

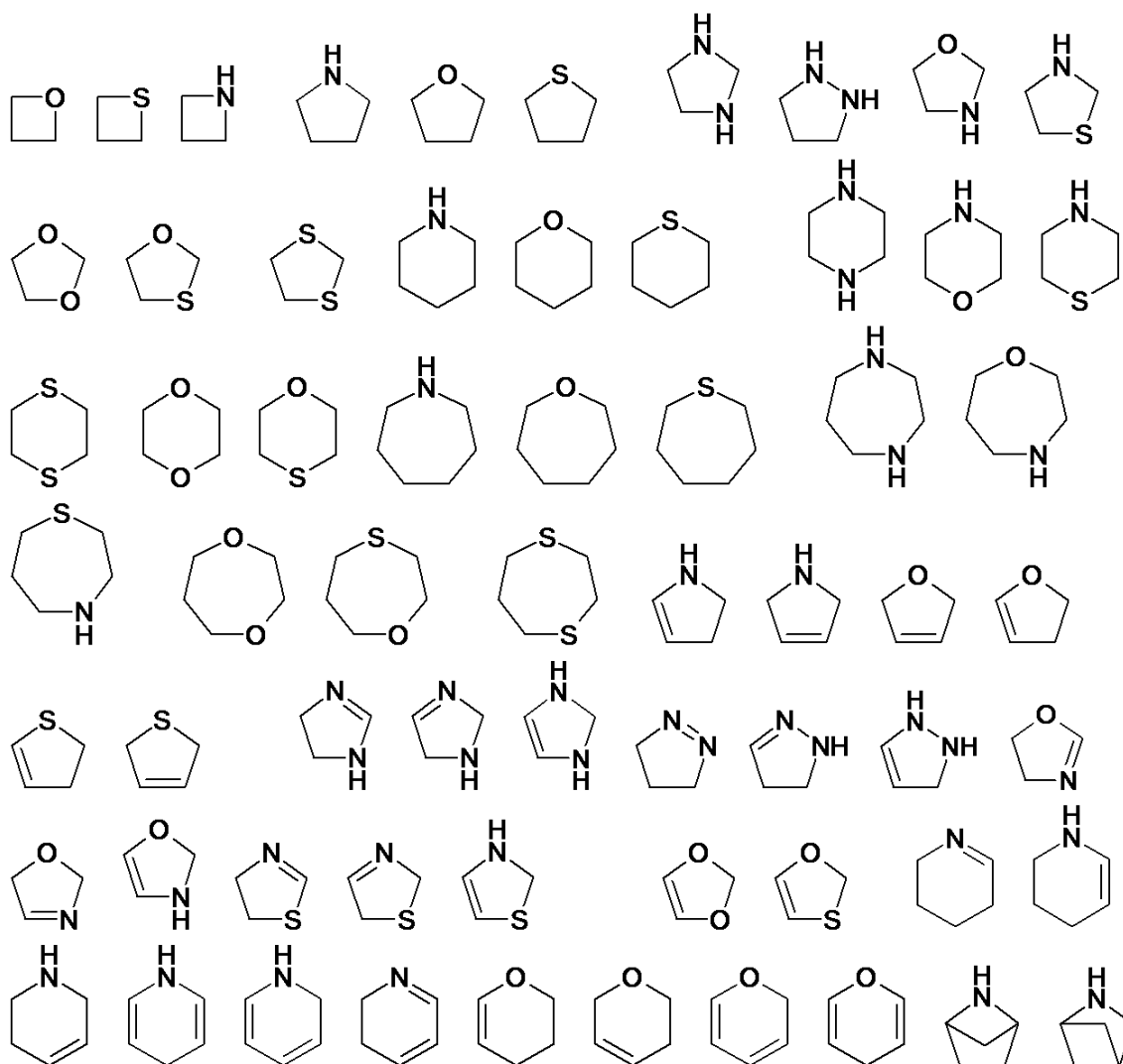
れらに限定されない。

【 0 0 7 5 】

用語「 $C_{5-10}$ -ヘテロシクリル」は、5～10個の環原子からなるN、OまたはS(O)<sub>r</sub>(式中、r=0、1または2である)の中から独立に選択される1個または複数のヘテロ原子であって、いずれも芳香族環の一部でないヘテロ原子を含有する芳香族環系を包含する、飽和または不飽和単環式または多環式環系を意味する。用語「ヘテロシクリル」は、すべての考えられる異性形態を包含することが意図されている。故に、用語「ヘテロシクリル」は、適切な原子価が維持されている限り、各形態は共有(単または二重)結合を介して任意の原子と結合し得ることから、ラジカルとして描写されていない下記の例示的な構造を包含する：

【 0 0 7 6 】

【 化 2 0 】



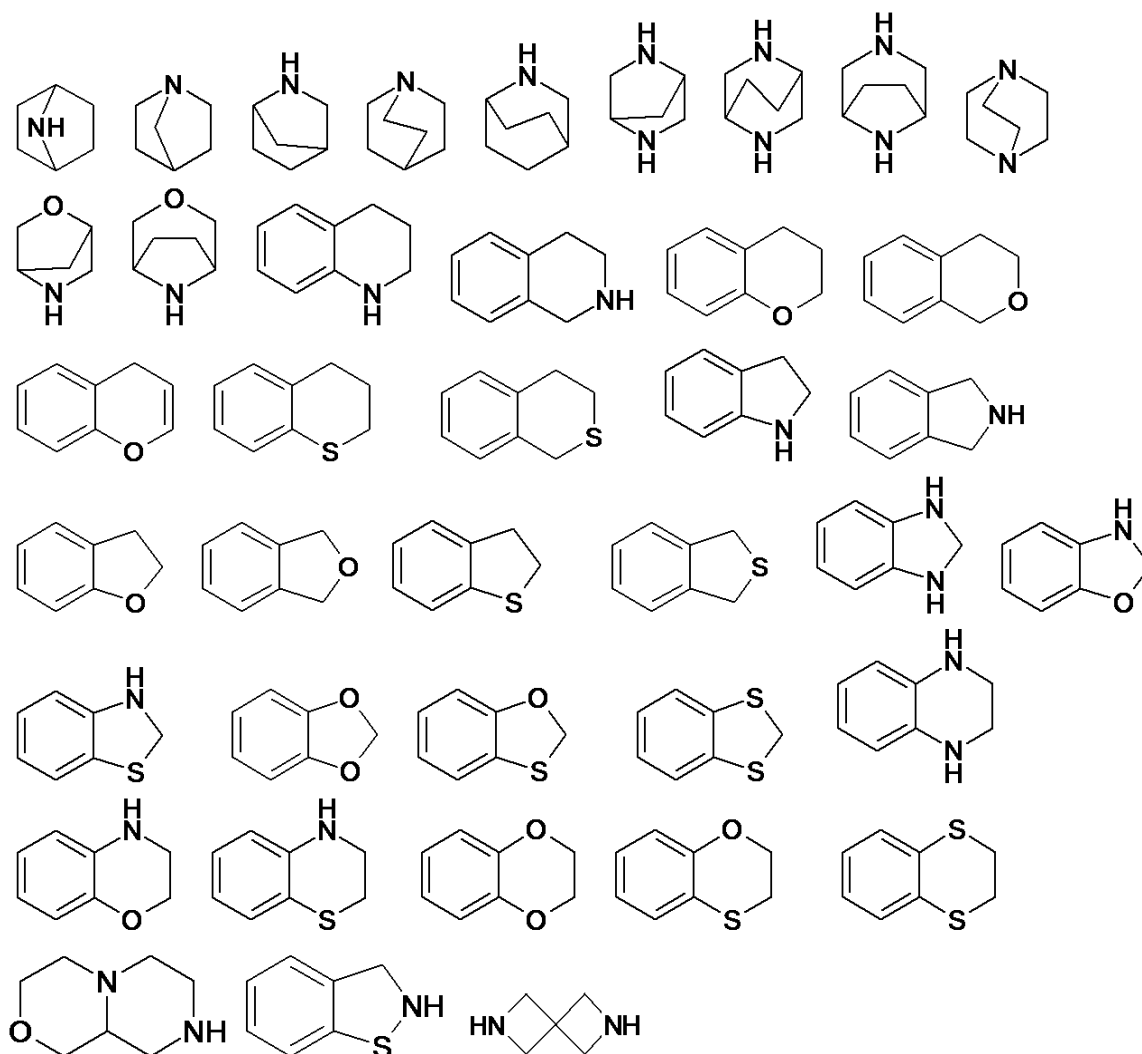
10

20

30

40

## 【化 2 1】



10

20

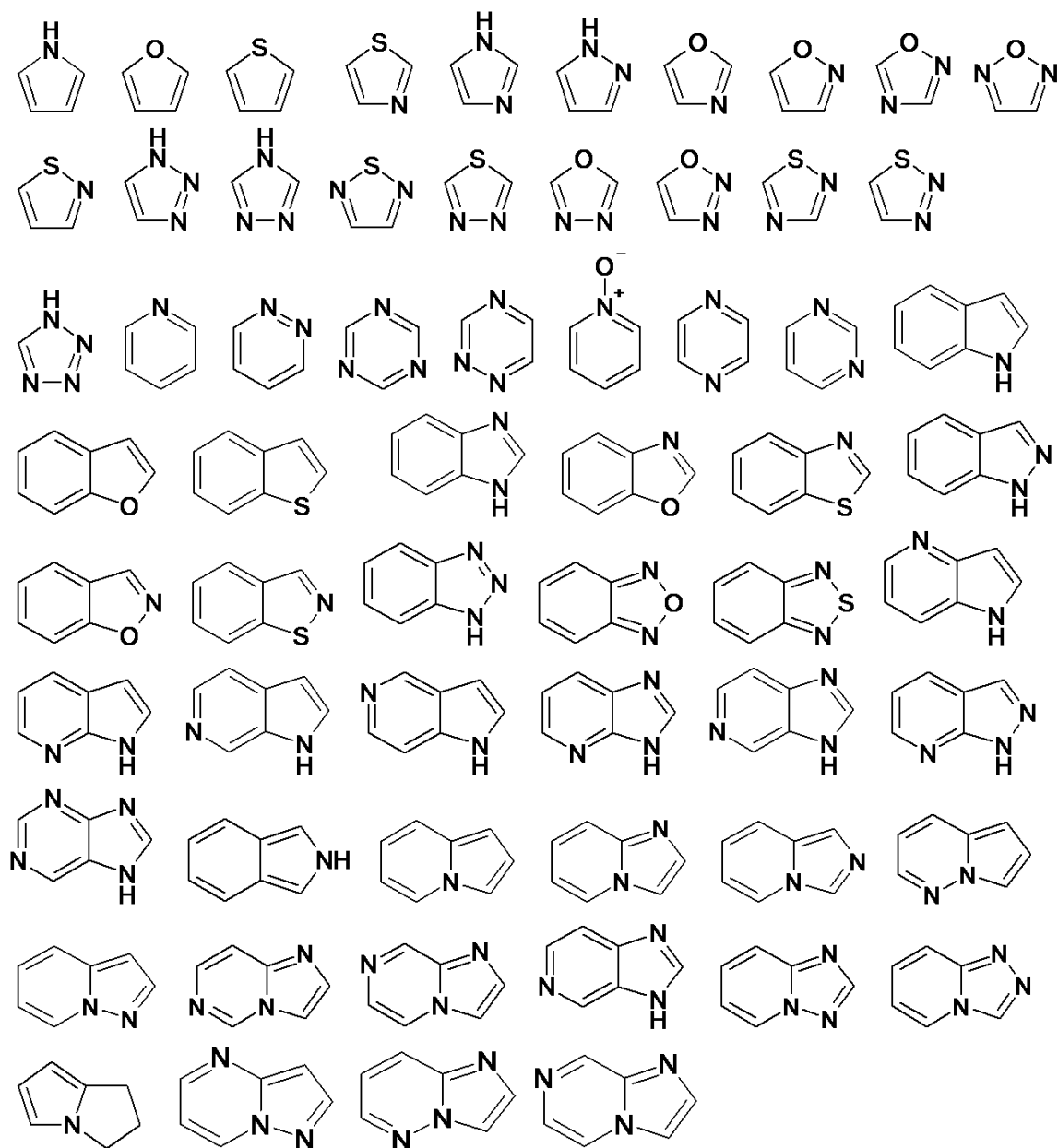
## 【0077】

用語「 $C_{5-10}$ -ヘテロアリール」は、5～10個の環原子からなるN、OまたはS(O)<sub>r</sub> (式中、 $r = 0, 1$ または2である)の中から独立に選択される1個または複数のヘテロ原子であって、少なくとも1個が芳香族環の一部であるヘテロ原子を含有する、単環式または多環式環系を意味する。用語「ヘテロアリール」は、すべての考えられる異性形態を包含することが意図されている。故に、用語「ヘテロアリール」は、適切な原子価が維持されている限り、各形態は共有結合を介して任意の原子と結合し得ることから、ラジカルとして描写されていない下記の例示的な構造を包含する：

## 【0078】

30

## 【化 2 2】



10

20

30

## 【0079】

## 調製

## 一般的な合成方法

本発明は、式 I の化合物を作製するためのプロセスも提供する。すべての方法において、別段の指定がない限り、以下の式中の  $R^1$ 、 $R^2$  および  $n$  は、本明細書において上述した本発明の式 I 中の  $R^1$ 、 $R^2$  および  $n$  の意味を有するものとする。

40

## 【0080】

最適な反応条件および反応時間は、使用される特定の反応物質に応じて変動し得る。別段の指定がない限り、溶媒、温度、圧力、および他の反応条件は、当業者によって容易に選択され得る。具体的な手順は、合成例の項において提供されている。典型的には、反応進行は、所望ならば、薄層クロマトグラフィー (TLC: thin layer chromatography) または LC-MS によってモニターすることができ、中間体および生成物は、シリカゲル上でのクロマトグラフィー、HPLC によって、および/または再結晶によって精製することができる。次の例は、例証的なものであり、当業者によって認識されている通り、特定の試薬または条件は、必要以上の実験をすることなく、個々の化合物に必要とされる通りに修飾され得る。以下の方法において使用される出発材料お

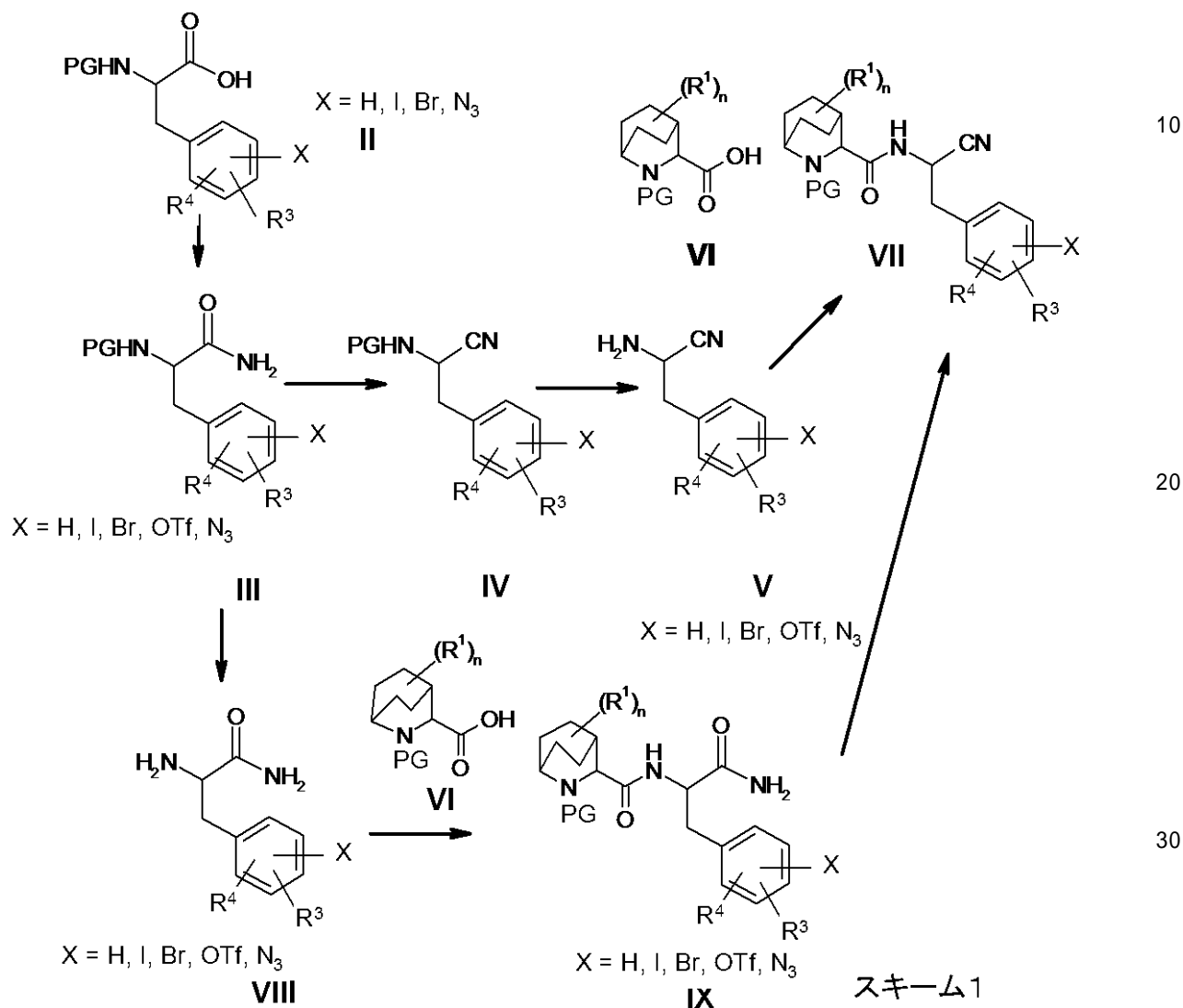
50

よび中間体は、市販されているか、または当業者によって市販の材料から簡単に調製されるかのいずれかである。

【 0 0 8 1 】

式 V、V I I および I X の化合物は、スキーム 1 で概説されている方法によって作製され得る：

【 化 2 3 】



【 0 0 8 2 】

スキーム 1 で例証されている通り、式 I I の化合物（式中、P G は、保護基（例えば、tert - ブトキシカルボニル）を表す）は、アミドの形成のための標準的な文献手順を使用して、アンモニア水溶液と反応させることができる。例えば、N - メチル - モルホリンまたは N - エチル - モルホリン等の塩基および O - ( 7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル ) - N , N , N ' , N ' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート ( H A T U : O - ( 7 - A z a b e n z o t r i a z o l - 1 - y l ) - N , N , N ' , N ' - t e t r a m e t h y l u r o n i u m h e x a f l u o r o p h o s p h a t e ) または O - ( ベンゾトリアゾール - 1 - イル ) - N , N , N , N ' - テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート ( T B T U : O - ( B e n z o t r i a z o l - 1 - y l ) - N , N , N ' , N ' - t e t r a m e t h y l u r o n i u m t e t r a f l u o r o b o r a t e ) 等の活性化剤の存在下で。反応は、好都合に、N , N - ジメチルホルムアミド等の好適な溶媒中で行われる。当技術分野で公知の標準的なペプチドカップリング反応（例えば、M. Bodanszky, 1984, The Practice of Peptide Synthesis, Springer-Verlagを参照）をこれらの合成において用いてよい。

## 【 0 0 8 3 】

式 I I I または式 I X の化合物中等のアミドの、式 I V または V I I の対応するニトリルへの脱水は、ジクロロメタン ( D C M : d i c h l o r o m e t h a n e ) 等の好適な溶媒中、(メトキシカルボニルスルファモイル)トリエチルアンモニウムヒドロキシド等の脱水剤の使用によって行われ得る。

## 【 0 0 8 4 】

式 V I の酸を、アミドの形成のための標準的な文献手順を使用して、例えば、N , N - ジイソプロピルエチルアミン ( D I P E A : N , N - d i i s o p r o p y l e t h y l a m i n e ) 等の塩基および H A T U または T B T U 等の活性化剤の存在下、式 V または V I I I のアミンと、好適な溶媒中で反応させることにより、式 V I I または I X の化合物が提供される。当技術分野で公知の標準的なペプチドカップリング反応 (例えば、M. B odanszky, 1984, The Practice of Peptide Synthesis, Springer-Verlagを参照) をこれらの合成において用いてよい。

10

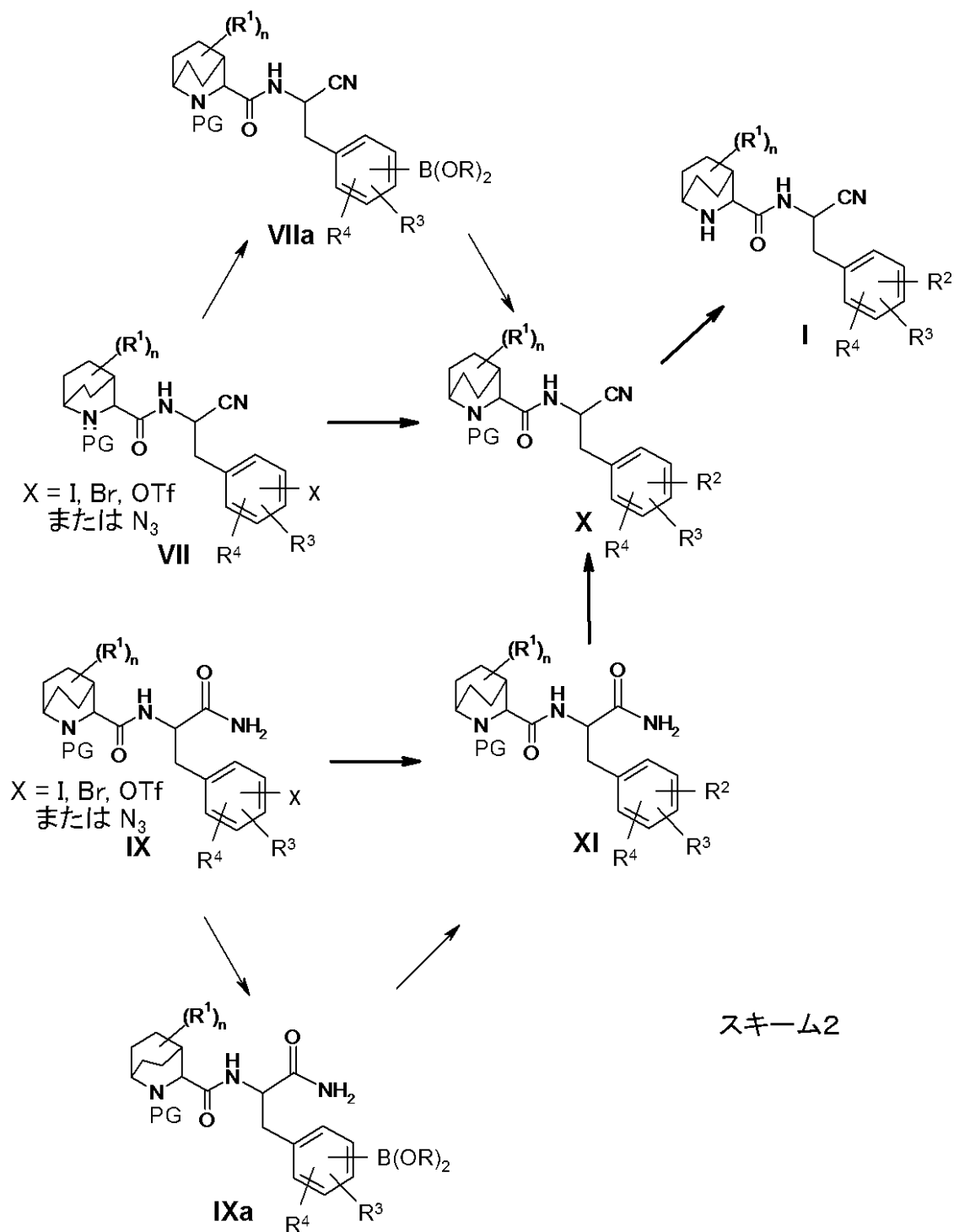
## 【 0 0 8 5 】

官能基の保護および脱保護については、' Protective Groups in Organic Synthesis ' , T. W. Greene and P. G. M. Wuts, Wiley-Interscienceにおいて記述されている。例えば、t e r t - ブトキシカルボニルの脱保護のためには、ギ酸、トリフルオロ酢酸、p - トルエンスルホン酸または H C l 等の酸を、水、D C M またはジオキサン等の好適な溶媒中で使用してよい。t e r t - ブトキシカルボニルを脱保護するための別の方法は、ヨウ化ナトリウムと組み合わせたトリメチルヨードシランまたはトリメチルクロロシランとの、アセトニトリル、D M F または D C M のような適切な溶媒中での反応である。

20

## 【 0 0 8 6 】

## 【化 2 4】



## 【0087】

スキーム1およびスキーム2において描写されている反応シーケンス中に、ヒドロキシ基 ( $X = OH$ ) は、任意のレベルのトリフルオロメタンスルホニル基 ( $X = OTf$ ) に変換され得る。とりわけ、 $X = OH$  である化合物IXは、有機塩基、例えば、トリエチルアミン、モルホリン、ピペリジン、DIEAの存在下、適切な無水溶媒、例えばDCM中の、N,N-ビス-(トリフルオロメタンスルホニル)アニリン、またはトリフルオロメタンスルホニルクロリドもしくは無水物との反応によって、適切なトリフレート ( $X = OTf$ ) に変換される。

## 【0088】

スキーム2で例証されている通り、式VIIまたはIXの化合物(式中、Xは、I、B

10

20

30

40

50

r、ClまたはOTfである)の(遷移)金属触媒反応により、式XまたはXIの化合物が提供される。例えば、アセトニトリル等の好適な溶媒中、1,1-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセンパラジウムジクロリド等の好適な触媒および $K_2CO_3$ 等の好適な塩基の存在下での、ボロン酸または対応するボロン酸エステルとの反応により、式XまたはXIの化合物が提供される。代替として、ビス-(トリフェニルホスフィン)-パラジウムクロリド等の好適な触媒の存在下、ジメチルホルムアミド(DMF: dimethylformamide)等の好適な溶媒中、望ましい(desireable)ならば、塩化テトラエチルアンモニウム等の添加物の存在下での、式VIIまたはIXの化合物(式中、Xは、I、Br、ClまたはOTfである)と、トリブチル(ピニル)スズ試薬との反応により、式XまたはXIの化合物が提供される。さらに、Cu(I)I等の好適な触媒および炭酸セシウム等の好適な塩基およびL-プロリン等の好適なプロモーターの存在下、アミンと反応させてよい式VIIまたはIXの化合物(式中、Xは、IまたはBrである)の反応により、式XまたはXIの化合物が提供される。

#### 【0089】

反転方式において、式VIIまたはIXの化合物(X: I、Br、Cl、OTf)を、対応するボロン酸誘導体VIIaまたはIXa(式中、Rは、独立に、Hまたは低級アルキルであってよく、残基Rは環を形成することができる)に変換することができる。例えば、VIIまたはIXを、1,1-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセンパラジウムジクロリド等の好適な触媒、および酢酸カリウム、または炭酸もしくはリン酸ナトリウム、カリウムもしくはセシウム等の好適な塩基の存在下、ジオキサン、ジメチルホルムアミド(DMF)またはジクロロメタン(DCM)等の好適な溶媒中で、ビス-ピナコラト-ジボロンと反応させて、それぞれボロン酸エステルVIIaまたはIXaを産出することができる。これらを、適切な芳香族ハロゲン化合物と、上記と同様に反応させて、式XまたはXIの所望のカップリング生成物を産出することができる。

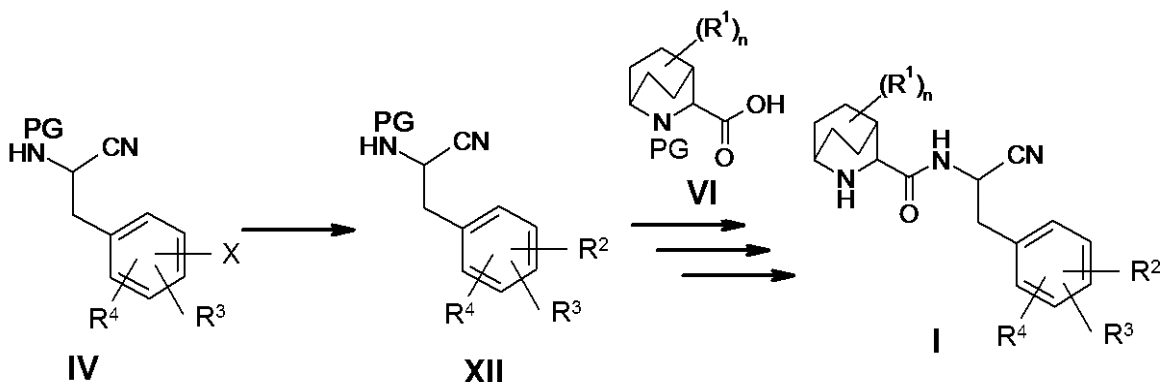
#### 【0090】

さらに、スキーム2で例証されている通り、硫酸銅(II)五水和物等の好適な触媒およびL-アスコルビン酸等の好適な還元剤の存在下、ジメチルスルホキシド(DMSO: dimethyl sulfoxide)/水等の好適な溶媒中での式VIIまたはIXの化合物(式中、Xは $N_3$ である)とアルキンとの反応により、式XまたはXIの化合物が提供される。

当技術分野において公知の、および以下の例において例証される方法による、式X、XIおよびIの化合物のさらなる修飾を使用して、本発明の追加の化合物を調製することができる。

式XIのアミドから式Xの対応するニトリルへの脱水は、DCM等の好適な溶媒中、(メトキシカルボニルスルファモイル)トリエチルアンモニウムヒドロキシド等の脱水剤の使用により行われ得る。

#### 【化25】



X = I, Br, Cl, OTf または  $N_3$

スキーム3

10

20

30

40

50

## 【 0 0 9 1 】

スキーム 3 で例証されている通り、式 I V の化合物（式中、X は、I、Br、Cl または OF である）の（遷移）金属触媒反応により、式 X I I の化合物が提供される。例えば、アセトニトリル等の好適な溶媒中、1, 1 - ビス（ジ - tert - ブチルホスフィノ）フェロセンパラジウムジクロリド等の好適な触媒および  $K_2CO_3$  等の好適な塩基の存在下での、ボロン酸または対応するボロン酸エステルとの反応により、式 X I I の化合物が提供される。

## 【 0 0 9 2 】

式 V I の酸を、アミドの形成のための標準的な文献手順を使用して、例えば、D I P E A 等の塩基および H A T U または T B T U 等の活性化剤の存在下、式 X I I のアミンと、好適な溶媒中で反応させることができる。当技術分野で公知の標準的なペプチドカップリング反応（例えば、M. Bodanszky, 1984, The Practice of Peptide Synthesis, Springer-Verlag を参照）をこれらの合成において用いてよい。官能基の脱保護については、'Protective Groups in Organic Synthesis', T. W. Greene and P. G. M. Wuts, Wiley-Interscience において記述されている。例えば、tert - ブトキシカルボニルの脱保護のためには、ギ酸、p - トルエンスルホン酸、トリフルオロ酢酸または HCl 等の酸を、水、DCM またはジオキサン等の好適な溶媒中で使用してよく、粗製のアミドカップリング生成物に対して実施して、式 I の化合物を提供することができる。tert - ブトキシカルボニルを脱保護するための別の方法は、ヨウ化ナトリウムと組み合わせたトリメチルヨードシランまたはトリメチルクロロシランとの、アセトニトリル、DMF または DCM のような適切な溶媒中での反応である。

## 【 0 0 9 3 】

## 合成例

下記は、一般的合成スキーム、例、および当技術分野において公知の方法によって作製され得る本発明の代表的化合物である。出発材料および中間体は、市販されており、A B C R、A C R O S、A C T I V A T E、A K S C I E N T I F I C L A B S、A L D R I C H、A L F A、A L L I C H E M、A P O L L O、A R K P H A R M I N C、A R O M A C I R C L E、B A C H E M、C O M B I - B L O C K S、C O M B I - P H O S、E N A M I N E、F L U K A、F R O N T I E R S C I E N T I F I C、J . T B A K E R、M E R C A C H E M、M E R C K、N E T C H E M、R I E D E L D E H A E N のカタログから購入したものであるか、あるいは、文献に従って、または「出発材料 / 遊離体の合成」において以下で記述されている通りに合成したものかのいずれかであった。以下の化合物についての液クロマトグラフィー - 質量分析（LCMS: Liquid chromatography - mass spectroscopy）保持時間および観察された m / z データは、下記の方法の 1 つによって取得される：

## 【 0 0 9 4 】

## 【表 2】

## LC-MS法001\_CA04

装置記述		DAD、CTCオートサンプラーおよびWaters MSDを用いるAgilent 1100		
カラム		Waters XBridge C18		
カラム寸法		4.6 x 30 mm		
粒径		3.5 μm		
勾配/溶媒 時間[分]	%溶液 [H <sub>2</sub> O 0.1% NH <sub>4</sub> OH]	%溶液 [メタノール]	流量 [ml/分]	温度 [°C]
0.0	80.0	20.0	2.0	60.0
1.7	0.0	100.0	2.0	60.0
2.5	0.0	100.0	2.0	60.0

10

20

30

40

50

## LC-MS法004\_CA01

装置記述		DAD、WatersオートサンプラーおよびMSDを用いるAgilent 1100		
カラム		Waters Sunfire C18		
カラム寸法		4.6 x 30 mm		
粒径		3.5 $\mu$ m		
溶媒勾配 時間[分]	%溶液 [H <sub>2</sub> O 0.1% TFA]	%溶液 [アセトニトリル]	流量 [ml/分]	温度 [°C]
0.0	98.0	2.0	2.5	60.0
1.5	0.0	100.0	2.5	60.0
1.8	0.0	100.0	2.5	60.0

10

## LC-MS法V001\_003

装置記述		DADおよびMSDを用いるWaters Alliance		
カラム		Waters XBridge C18		
カラム寸法		4.6 x 30 mm		
粒径		3.5 $\mu$ m		
勾配/溶媒 時間[分]	%溶液 [H <sub>2</sub> O, 0.1%TFA]	%溶液 [メタノール]	流量 [ml/分]	温度 [°C]
0.0	95	5	4	60
0.20	95	5	4	60
1.5	0	100	4	60
1.75	0	100	4	60

20

## LC-MS法V001\_007

装置記述		DADおよびMSDを用いるWaters Alliance		
カラム		Waters XBridge C18		
カラム寸法		4.6 x 30 mm		
粒径		3.5 $\mu$ m		
勾配/溶媒 時間[分]	%溶液 [H <sub>2</sub> O, 0.1%TFA]	%溶液 [メタノール]	流量 [ml/分]	温度 [°C]
0.0	95	5	4	60
1.6	0	100	4	60
1.85	0	100	4	60
1.9	95	5	4	60

30

40

## LC-MS法V002\_005

装置記述		DADおよびMSDを用いるWaters Alliance		
カラム		Waters Sunfire C18		
カラム寸法		4.6 x 30 mm		
粒径		3.5 $\mu$ m		
勾配/溶媒 時間[分]	%溶液 [H <sub>2</sub> O, 0.1%TFA]	%溶液 [メタノール]	流量[ml/分]	温度 [°C]
0.0	95	5	4	60
1.6	0	100	4	60
1.85	0	100	4	60
1.9	95	5	4	60

10

## LC-MS法V003\_003

装置記述		DADおよびMSDを用いるWaters Alliance		
カラム		Waters XBridge C18		
カラム寸法		4.6 x 30 mm		
粒径		3.5 $\mu$ m		
溶媒勾配 時間[分]	%溶液 [H <sub>2</sub> O, 0.1% NH <sub>3</sub> ]	%溶液 [アセトニトリル]	流量[ml/分]	温度 [°C]
0.0	95	5	4	60
0.2	95	5	4	60
1.5	0	100.0	4	60
1.75	0	100	4	60

20

## LC-MS法V011\_S01

装置記述		DADおよびMSDを用いるWaters Alliance		
カラム		Waters XBridge C18		
カラム寸法		4.6 x 30 mm		
粒径		3.5 $\mu$ m		
溶媒勾配 時間[分]	%溶液 [H <sub>2</sub> O, 0.1% NH <sub>3</sub> ]	%溶液 [アセトニトリル]	流量[ml/分]	温度 [°C]
0.0	97	3	5	60
0.2	97	3	5	60
1.6	0	100	5	60
1.7	0	100	5	60

30

40

## LC-MS法V012\_S01

装置記述		DADおよびMSDを用いるWaters Alliance		
カラム		Waters XBridge C18		
カラム寸法		4.6 x 30 mm		
粒径		3.5 μm		
溶媒勾配 時間[分]	%溶液 [H <sub>2</sub> O, 0.1%TFA]	%溶液 [アセトニトリル]	流量[ml/分]	温度 [°C]
0.0	97	3	5	60
0.2	97	3	5	60
1.6	0	100	5	60
1.7	0	100	5	60

10

## LC-MS法V018\_S01

装置記述		DADおよびMSDを用いるWaters Alliance		
カラム		Waters Sunfire C18		
カラム寸法		4.6 x 30 mm		
粒径		3.5 μm		
溶媒勾配 時間[分]	%溶液 [H <sub>2</sub> O, 0.1%TFA]	%溶液 [アセトニトリル]	流量[ml/分]	温度 [°C]
0.0	97	3	5	60
0.2	97	3	5	60
1.6	0	100	5	60
1.7	0	100	5	60

20

## LC-MS法W018\_S01

装置記述		DADおよびMSDを用いるWaters1525		
カラム:		Waters Sunfire C18		
カラム寸法		4.6 x 30 mm		
粒径		2.5 μm		
勾配/溶媒 時間[分]	%溶液 [H <sub>2</sub> O, 0.1%TFA]	%溶液 [ACN]	流量[ml/分]	温度 [°C]
0.0	97	3	4	60
0.15	97	3	3	60
2.15	0	100	3	60
2.20	0	100	4, 5	60
2.40	0	100	4, 5	60

30

40

## LC-MS法X001\_004

装置記述		DADおよびMSDを用いるWaters Acquity		
カラム		Waters XBridge C18		
カラム寸法		2.1 x 20 mm		
粒径		2.5 μm		
勾配/溶媒 時間[分]	%溶液 [H <sub>2</sub> O, 0.10%TFA]	%溶液 [メタノール]	流量[ml/分]	温度 [°C]
0.0	95	5	1.4	60
0.05	95	5	1.4	60
1.00	0	100	1.4	60
1.1	0	100	1.4	60

10

## LC-MS法X012\_S01

装置記述		DADおよびMSDを用いるWaters Acquity		
カラム		Waters XBridge BEH C18		
カラム寸法		2.1 x 30 mm		
粒径		1.7 μm		
溶媒勾配 時間[分]	%溶液 [H <sub>2</sub> O, 0.1%TFA]	%溶液 [アセトニトリル]	流量[ml/分]	温度 [°C]
0.0	99	1	1.6	60
0.02	99	1	1.6	60
1.00	0	100	1.6	60
1.10	0	100	1.6	60

20

## LC-MS法X018\_S01

装置記述		DADおよびMSDを用いるWaters Acquity		
カラム		Waters Sunfire C18		
カラム寸法		2.1 x 30 mm		
粒径		2.5 μm		
勾配/溶媒 時間[分]	%溶液 [H <sub>2</sub> O, 0.1%TFA]	%溶液 [アセトニトリル]	流量[ml/分]	温度 [°C]
0.0	99	1	1.5	60
0.02	99	1	1.5	60
1.00	0	100	1.5	60
1.10	0	100	1.5	60

30

40

## LC-MS法Z002\_005

装置記述		DADおよびMSDを用いるAgilent 1200		
カラム:		Waters Sunfire C18		
カラム寸法		3 x 30 mm		
粒径		2.5 $\mu$ m		
勾配/溶媒 時間[分]	%溶液 [H <sub>2</sub> O, 0.1%TFA]	%溶液 [メタノール]	流量[ml/分]	温度 [°C]
0.0	95	5	1.8	60
0.25	95	5	1.8	60
1.70	0	100	1.8	60
1.75	0	100	2.5	60
1.90	0	100	2.5	60

10

## LC-MS法Z011\_S03

装置記述		DADおよびMSDを用いるAgilent 1200		
カラム		Waters XBridge C18		
カラム寸法		3 x 30 mm		
粒径		2.5 $\mu$ m		
勾配/溶媒 時間[分]	%溶液 [H <sub>2</sub> O, 0.1%NH <sub>3</sub> ]	%溶液 [アセトニトリル]	流量[ml/分]	温度 [°C]
0.00	97	3	2.2	60
0.20	97	3	2.2	60
1.20	0	100	2.2	60
1.25	0	100	3	60
1.40	0	100	3	60

20

## LC-MS法Z012\_S04

装置記述		DADおよびMSDを用いるAgilent 1200		
カラム		Waters XBridge C18		
カラム寸法		3 x 30 mm		
粒径		2.5 $\mu$ m		
溶媒勾配 時間[分]	%溶液 [H <sub>2</sub> O, 0.1%TFA]	%溶液 [アセトニトリル]	流量[ml/分]	温度 [°C]
0.00	97	3	2.2	60
0.20	97	3	2.2	60
1.20	0	100	2.2	60
1.25	0	100	3	60
1.40	0	100	3	60

30

40

## LC-MS法Z018\_S04

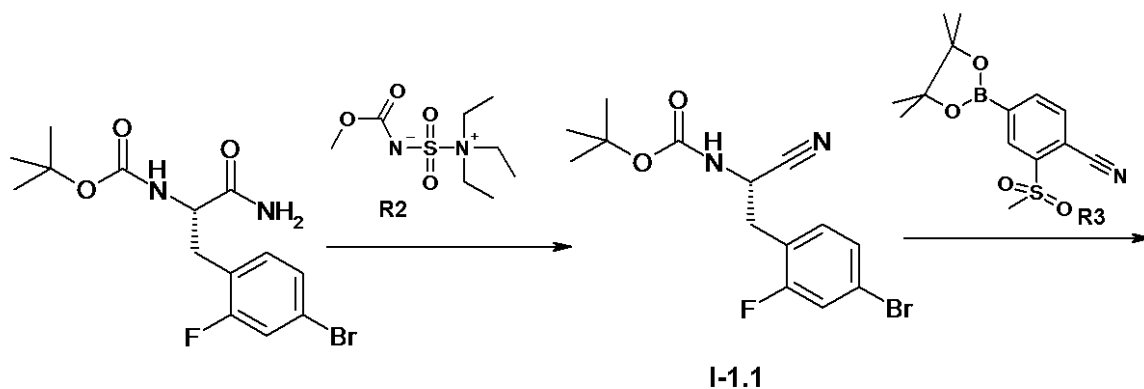
装置記述		DADおよびMSDを用いるAgilent 1200		
カラム		Waters Sunfire C18		
カラム寸法		3 x 30 mm		
粒径		2.5 $\mu$ m		
溶媒勾配 時間[分]	%溶液 [H <sub>2</sub> O, 0.1%TFA]	%溶液 [アセトニトリル]	流量[ml/分]	温度 [°C]
0.00	97	3	2.2	60
0.20	97	3	2.2	60
1.20	0	100	2.2	60
1.25	0	100	3	60
1.40	0	100	3	60

## 【 0 0 9 5 】

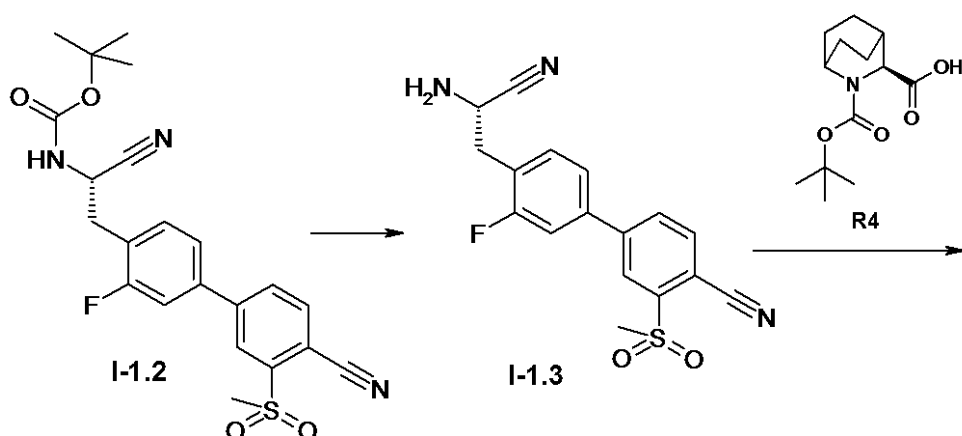
## 方法 A

( 2 S ) - N - [ ( 1 S ) - 1 - シアノ - 2 - [ 4 - ( 4 - シアノ - 3 - メチルスルホニル - フェニル ) - 2 - フルオロ - フェニル ] エチル ] - 3 - アザビシクロ [ 2 . 2 . 2 ] オクタン - 2 - カルボキサミド ( 例 1 ) の合成

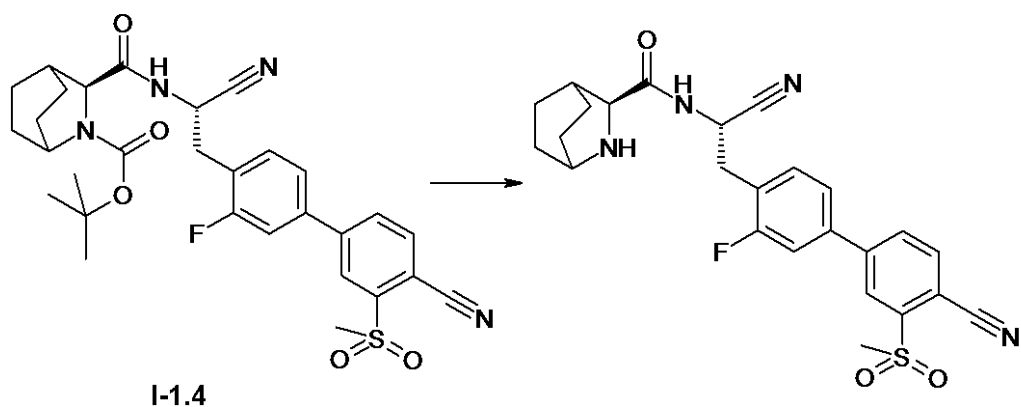
## 【化 2 6】



10



20



30

例1

## ステップ 1：中間体 I - 1 . 1 の合成

R 1 ( 2 0 . 0 g、5 5 . 4 m m o l ) を D C M ( 4 0 0 m L ) に懸濁し、R 2 ( 2 6 . 4 g、1 1 0 . 9 m m o l ) を添加する。反応混合物をアルゴン雰囲気下で 1 2 時間攪拌する。その後、反応混合物を水で洗浄する。有機層を  $MgSO_4$  で乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮する。残留物を D C M に溶解し、フラッシュクロマトグラフィー（溶媒混合物シクロヘキサン / 酢酸エチル = 7 0 / 3 0 を使用する）によって濾過し、濾液を濃縮する。収率 9 7 %  $m/z$  2 8 7 / 3 4 3  $[M+H]^+$ 、保持時間 1 . 2 9 分、L C - M S 法 X 0 1 2 \_ S 0 1。

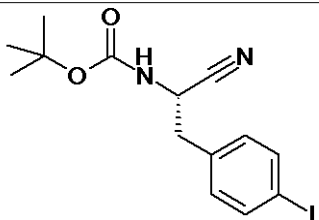
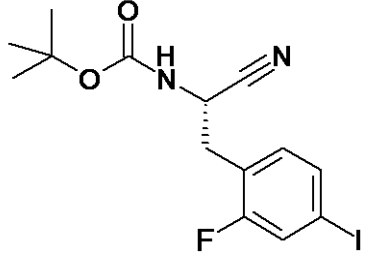
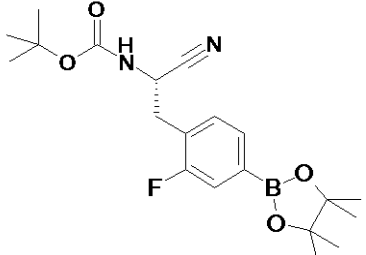
40

## 【 0 0 9 6】

表 2 に示す通りの下記の中間体は、適切な中間体から、同様の方式で、または中間体 I - 1 . 1 の直接的ボロニル化 ( b o r o n y l a t i o n ) によって合成される：

【表 3】

表2

中間体	構造	m/z [M+H] <sup>+</sup>	保持時間 (分)	LC-MS法
I-1.1.1		395 [M+Na] <sup>+</sup>	1.43	V001_007
I-1.1.2		391	1.29	V012_S01
I-1.1.3		391	1.36	V012_S01

## 【0097】

ステップ1a：中間体I-1.1.3の合成

中間体I-1.1(5.8g、16.9mmol)、ビス-ピナコラト-ジボロン(5.2g、20.28mmol)、酢酸カリウム(4.976g、50.7mmol)およびDCM複合体としてのビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(PdCl<sub>2</sub>(dppf))(1.38g、1.69mmol)を、アルゴン下、ジオキサンに懸濁し、80℃で2時間攪拌する。冷却した後、混合物をDCMで処理し、濾過する。濾液を水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させる。濾過後、溶液を真空で蒸発させる。残留物をDCMに溶解し、MPLC(シクロヘキサン/酢酸エチル 8:2、波長230nm)によって精製する。生成物を含む画分を合わせ、真空で蒸発させる。収率97% m/z 391 [M+H]<sup>+</sup>、保持時間1.36分、LC-MS法V012\_S01。

## 【0098】

ステップ2：中間体I-1.2の合成

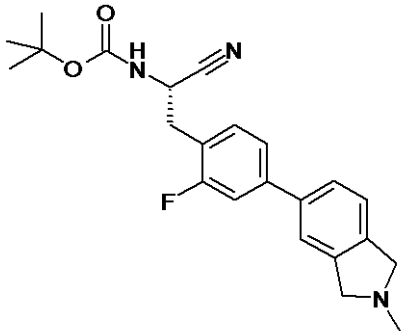
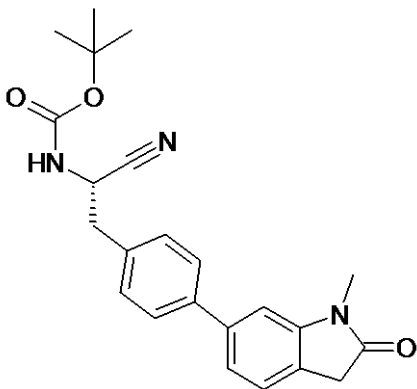
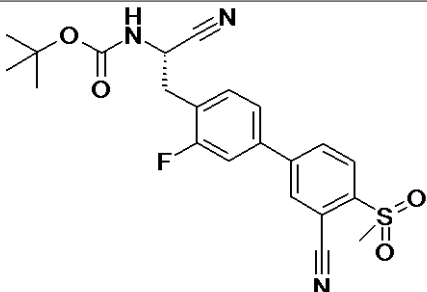
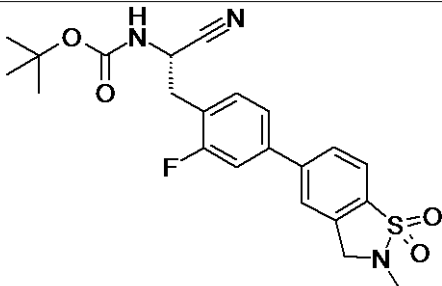
アセトニトリル(50mL)中のI-1.1(3.00g、8.74mmol)に、R3(2.82g、9.18mmol)およびリン酸カリウム溶液(2mol/L、8.74mL)を添加する。混合物をアルゴンでパージし、[1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]パラジウムジクロリド(0.57g、0.87mmol)を添加し、次いで、反応混合物を80℃に2.5時間加熱する。酢酸エチルおよび半飽和ブラインを反応混合物に添加する。有機層をMgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濃縮する。収率97% m/z 461/444 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>/[M+H]<sup>+</sup>、保持時間1.12分、LC-MS法V011\_S01。

## 【0099】

表3に示す通りの下記の間mediateは、適切な中間体から、同様の方式で合成される：

【表 4】

表3

中間体	遊離体	中間体の構造	m/z [M+H] <sup>+</sup>	保持 時間 (分)	LC-MS法
I-1.2. 1	I-1.1. 3		396	0.96	V012_S01
I-1.2. 2	I-1.1. 1		392	1.36	V001_007
I-1.2. 3	I-1.1. 2		444	1.21	V018_S01
I-1.2. 4	I-1.1. 3		446	1.18	V012_S01

## 【0100】

中間体 I - 1 . 2 . 1 および I - 1 . 2 . 4 の合成中に、臭化物 ( I - 1 . 1 ) を、対応するジオキサボロラン化合物に変換する：無水ジオキサン ( 6 0 m L ) 中の I - 1 . 1 ( 5 . 8 0 g 、 1 7 m m o l ) に、ビス ( ピナコラト ) ジボロン ( 5 . 2 0 g 、 2 0 m m o l ) および酢酸カリウム ( 4 . 9 8 g 、 5 1 m m o l ) を添加する。混合物をアルゴンでパージし、[ 1 , 1 ' - ビス ( ジフェニルホスフィノ ) フェロセン ] ジクロロパラジウム ( II ) ( 1 . 3 8 g 、 1 . 7 m m o l ) を混合物に添加し、8 0 に 2 時間加熱する。DCMを添加し、混合物を濾過する。濾液を水で希釈し、DCMで抽出する。有機層を

10

20

30

40

50

MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮する。残留物をフラッシュクロマトグラフィー（シクロヘキサン／酢酸エチル＝8／2）によって精製し、濃縮する。収率97% m/z 291 / 335 / 391 [M+H]<sup>+</sup>、保持時間1.36分、LC-MS法V012\_\_S01。

【0101】

I-1.2.1の合成には、リン酸カリウム溶液の代わりに炭酸ナトリウムの水溶液（2mol/L）を使用する。

【0102】

ステップ3：中間体I-1.3の合成

I-1.2（4.85g、10.9mmol）をギ酸に溶解する。混合物を、圧力容器内、50℃に25分間加熱する。反応混合物を飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液に慎重に滴下し、次いで、酢酸エチルで3回抽出する。有機層をMgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、次いで、濃縮する。残留物をフラッシュクロマトグラフィー（DCM／メタノール＝98／2）によって精製する。収率28%。m/z 344 / 361 [M+H]<sup>+</sup> / [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>、保持時間0.85分、LC-MS法V011\_\_S01。

【0103】

表4に示す通りの下記の間mediateは、適切なmediateから、同様の方式で合成される：

【表 5】

表4

中間体	遊離体	中間体の構造	m/z [M+H] <sup>+</sup>	保持 時間 (分)	LC-MS法
I-1.3.1	I-1.2.1		396	0.96	V012_S01
I-1.3.2	I-1.2.2		292	n. d.	n. d.
I-1.3.3	I-1.2.3		344	0.76	V018_S01
I-1.3.4	I-1.2.4		346	0.96	V011_S01

## 【0104】

中間体 I - 1 . 3 . 1、I - 1 . 3 . 2、I - 1 . 3 . 3 および I - 1 . 3 . 4 の合成中に、アセトニトリル中で一水和した p - トルエンスルホン酸を遊離体に添加し、反応混合物を 12 時間撹拌する。

## 【0105】

ステップ 4：中間体 I - 1 . 4 の合成

DMF ( 1 . 5 mL ) 中の R 4 ( 50 mg、0 . 20 mmol ) に、HATU ( 82 mg、0 . 22 mmol ) およびジイソプロピルエチルアミン ( 135  $\mu$ L、0 . 78 mmol ) を添加し、反応混合物を 15 分間撹拌する。次いで、中間体 I - 1 . 3 ( 71 mg、0 . 21 mmol ) を添加し、混合物を追加で 12 時間撹拌する。反応溶液を逆相 HPLC によって直接的に精製する。収率 75 %、m/z 581 / 525 / 481 [M+H]<sup>+</sup>、保持時間 1 . 17 分、LC-MS 法 V011\_S01。

## 【0106】

表 5 に示す通りの下記の間mediateは、適切な中間体から、同様の方式で合成される：

【表 6】  
表5

中間体	遊離体	中間体の構造	m/z [M+H] <sup>+</sup>	保持 時間 (分)	LC-MS法
I-1.4.1	I-1.3.1		433/477 /533	1.32	V011_S01
I-1.4.2	I-1.3.2		529	1.46	V002_005
I-1.4.3	I-1.3.3		581	1.25	V018_S01
I-1.4.4	I-1.3.4		583	1.27	V011_S01

【0107】

中間体 I - 1 . 4 . 2 の合成中に、H A T U の代わりに T B T U を使用する。

【0108】

ステップ 5 : 例 1 の合成

I - 1 . 4 ( 8 5 m g 、 0 . 1 5 m m o l ) をギ酸に溶解する。混合物を、圧力容器内、50 に15分間加熱する。生成物を逆相 H P L C によって精製する。収率 7 9 % 、 m / z 4 8 1 [ M + H ] <sup>+</sup> 、保持時間 1 . 0 8 分、L C - M S 法 V 0 1 1 \_ S 0 1 。

【0109】

方法 B

( 2 S ) - N - [ ( 1 S ) - 1 - シアノ - 2 - [ 4 - ( 2 - オキシインドリン - 6 - イル ) フェニル ] エチル ] - 3 - アザビシクロ [ 2 . 2 . 2 ] オクタン - 2 - カルボキサミド ( 例 2 ) の合成

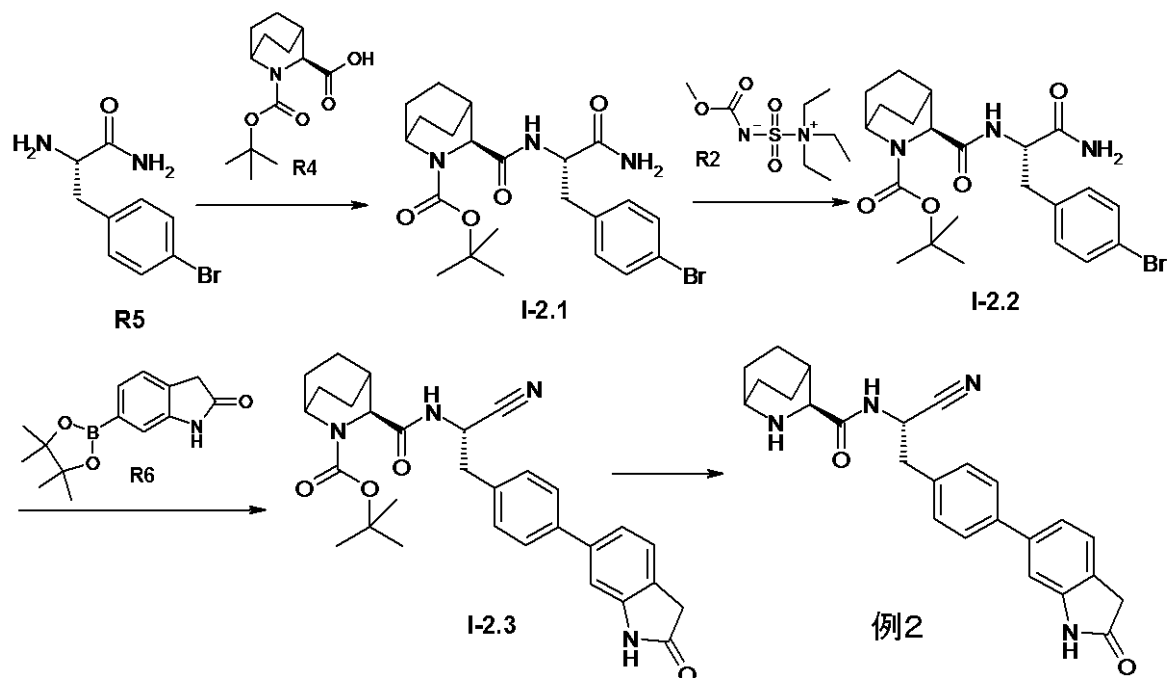
10

20

30

40

## 【化 27】



10

20

## ステップ 1：中間体 I - 2 . 1 の合成

R 4 ( 1 . 6 2 g、6 . 1 6 m m o l ) を D C M ( 6 0 m L ) に溶解し、混合物をアルゴンでパージする。次いで、1 . 5 当量のジイソプロピルエチルアミン ( 1 . 4 5 m L、8 . 4 0 m m o l ) および H A T U ( 2 . 3 4 g、6 . 1 6 m m o l ) を添加し、混合物を 3 0 分間攪拌する。R 5 ( 2 . 0 0 g、5 . 6 0 m m o l ) および追加で 1 . 5 当量のジイソプロピルエチルアミン ( 1 . 4 5 m L、8 . 4 0 m m o l ) を添加し、反応混合物を 1 2 時間攪拌する。得られた混合物に水を添加し、D C M 相を水で 3 回抽出する。有機層をブラインで洗浄し、濃縮する。粗生成物を H P L C によって精製する。収率 6 7 %、 $m/z$  4 8 0 [ M + H ] <sup>+</sup>、保持時間 0 . 9 5 分、L C - M S 法 Z 0 1 8 \_ S 0 4。

## 【 0 1 1 0 】

30

## ステップ 2：中間体 I - 2 . 2 の合成

I - 2 . 1 ( 1 . 9 5 g、4 . 0 6 m m o l ) を、アルゴン下、無水 D C M ( 3 0 m L ) 中で 1 5 分間攪拌する。その後、R 2 ( 1 . 9 4 g、8 . 1 3 m m o l ) を添加し、反応混合物をアルゴン下で 1 2 時間攪拌する。遊離体 I - 2 . 1 が依然として残っているため、追加で 1 . 5 当量の遊離体 R 2 を添加し、溶液を追加で 3 時間攪拌する。D C M および 2 M  $N a_2 C O_3$  溶液を反応混合物に添加する。有機層を、 $N a_2 C O_3$  溶液 ( 2 m o l / L ) で 2 回、および酒石酸 ( 1 0 % ) で 2 回抽出する。合わせた有機層を  $M g S O_4$  で乾燥させ、濃縮する。生成物を水 / アセトニトリルに溶解し、フリーズドライする。収率 9 7 %  $m/z$  4 6 2 / 4 0 6 / 3 6 2 [ M + H ] <sup>+</sup>、保持時間 1 . 0 4 分、L C - M S 法 Z 0 1 8 \_ S 0 4。

40

## 【 0 1 1 1 】

## ステップ 3：中間体 I - 2 . 3 の合成

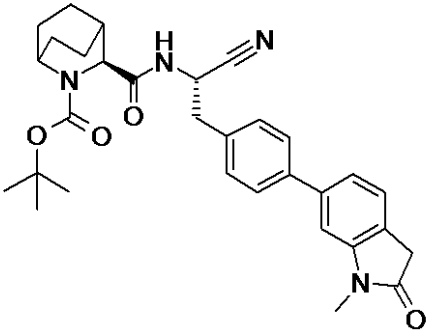
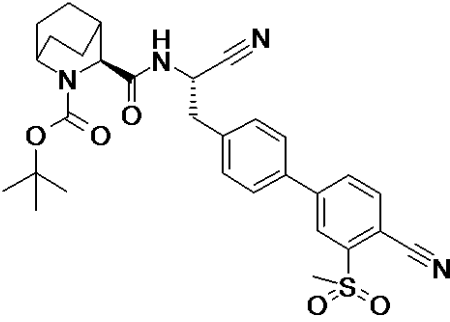
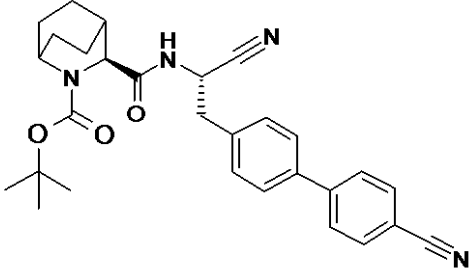
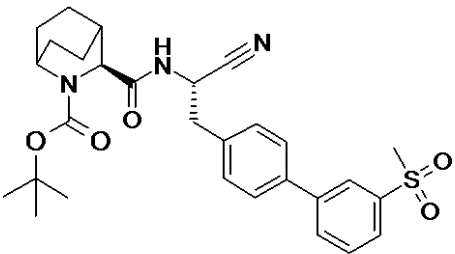
R 6 ( 3 4 m g、0 . 1 3 m m o l ) および I - 2 . 2 ( 4 6 m g、0 . 1 0 m m o l ) を、通気させたアセトニトリル ( 3 m L ) 中にまとめ、次いで、炭酸カリウム水溶液 ( 2 m o l / L、1 0 0  $\mu$  L ) を添加する。次いで、1 , 1 - ビス ( ジ - t e r t - ブチルホスフィノ ) フェロセンパラジウムジクロリド ( 7 m g、0 . 0 1 m m o l ) を急速に添加し、反応容器をアルゴンでパージする。反応混合物を 8 0  $^{\circ}$  C に 2 時間加熱する。さらなる 0 . 5 当量の遊離体 R 6 およびさらなる 0 . 1 当量の触媒を添加し、反応混合物を 8 0  $^{\circ}$  C で追加で 1 2 時間攪拌する。得られた混合物を、塩基性酸化アルミニウムおよびシリカゲル 1 / 1 の混合物上で濾過する。残留物を逆相 H P L C によって精製する。収率 4 1 %

50

m/z 514 [M+H]<sup>+</sup>、保持時間 0.92 分、LC-MS 法 Z018\_\_S04。  
【0112】

表 6 に示す通りの下記の間体は、適切な中間体から、同様の方式で合成される：  
【表 7】

表6

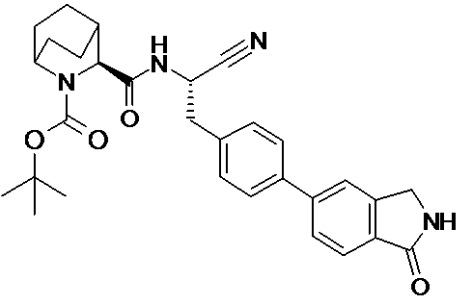
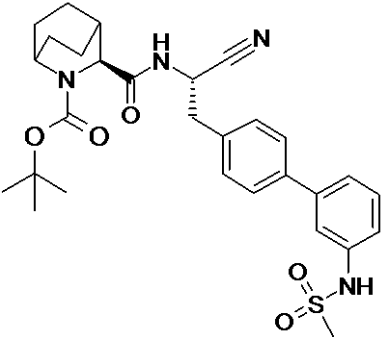
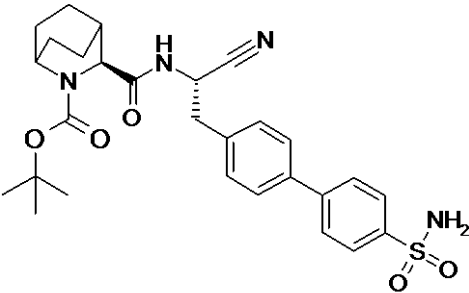
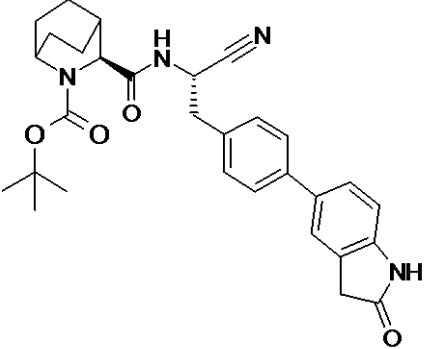
中間体	構造	m/z [M+H] <sup>+</sup>	保持時間 (分)	LC-MS法
I-2.3.1		429 (M-BOC)+H <sup>+</sup>	0.92	Z011_S03
I-2.3.2		563	0.91	Z011_S03
I-2.3.3		485	1.24	001_CA04
I-2.3.4		538	0.82	Z018_S04

10

20

30

40

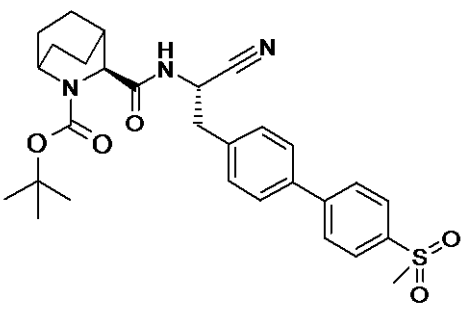
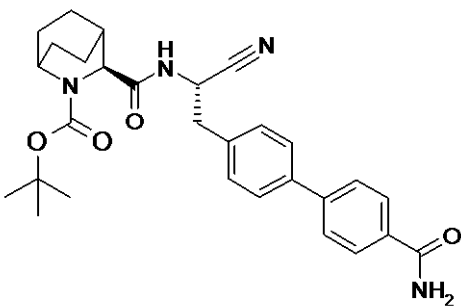
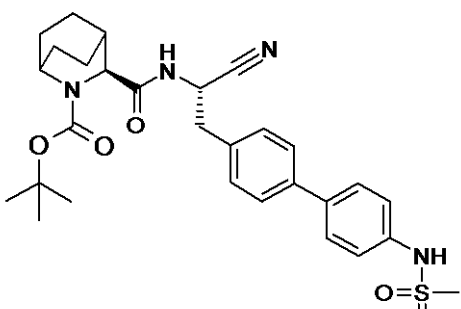
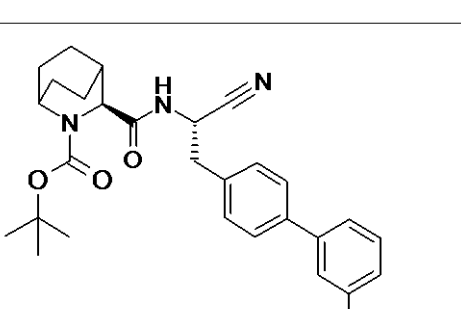
I-2.3.5		515	0.88	Z018_S04
I-2.3.6		553	1.06	001_CA04
I-2.3.7		539	1.08	001_CA04
I-2.3.8		515	0.91	Z018_S04

10

20

30

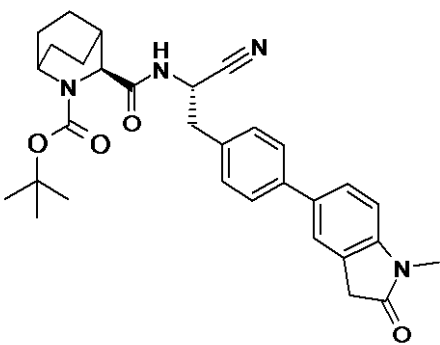
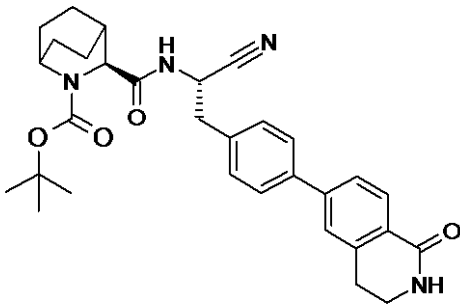
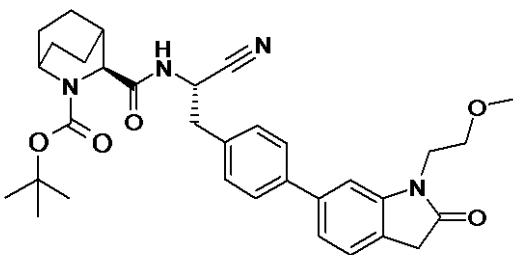
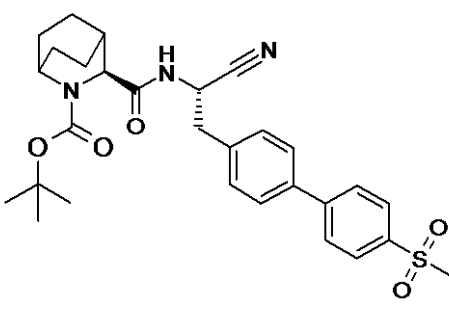
40

I-2.3.9		538	0.83	Z018_S04
I-2.3.10		503	0.84	Z011_S03
I-2.3.11		553	1.01	001_CA04
I-2.3.12		503	1.01	001_CA04

10

20

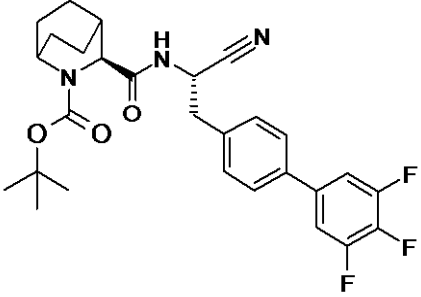
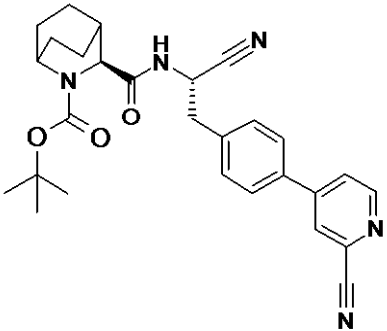
30

I-2. 3. 13		529	0. 97	Z018_S0 4
I-2. 3. 14		529	1. 07	001_CA0 4
I-2. 3. 15		573	0. 76	Z018_S0 4
I-2. 3. 16		552	1. 20	001_CA0 4

10

20

30

I-2.3.1 7		514	1.43	001_CA04
I-2.3.1 8		486	1.19	001_CA04

10

20

## 【 0 1 1 3 】

ステップ 4 : 例 2 の合成

アセトニトリル ( 1 m L ) 中の I - 2 . 3 ( 3 1 m g 、 0 . 0 6 m m o l ) に、p - トルエンスルホン酸一水和物 ( 3 4 m g 、 0 . 1 8 m m o l ) を添加し、混合物を 1 2 時間攪拌する。反応混合物を D M F で希釈し、逆相 H P L C によって直接的に精製する。収率 4 5 % 、 m / z 4 1 5 [ M + H ] + 、保持時間 0 . 6 6 分、L C - M S 法 Z 0 1 8 \_ S 0 4 。

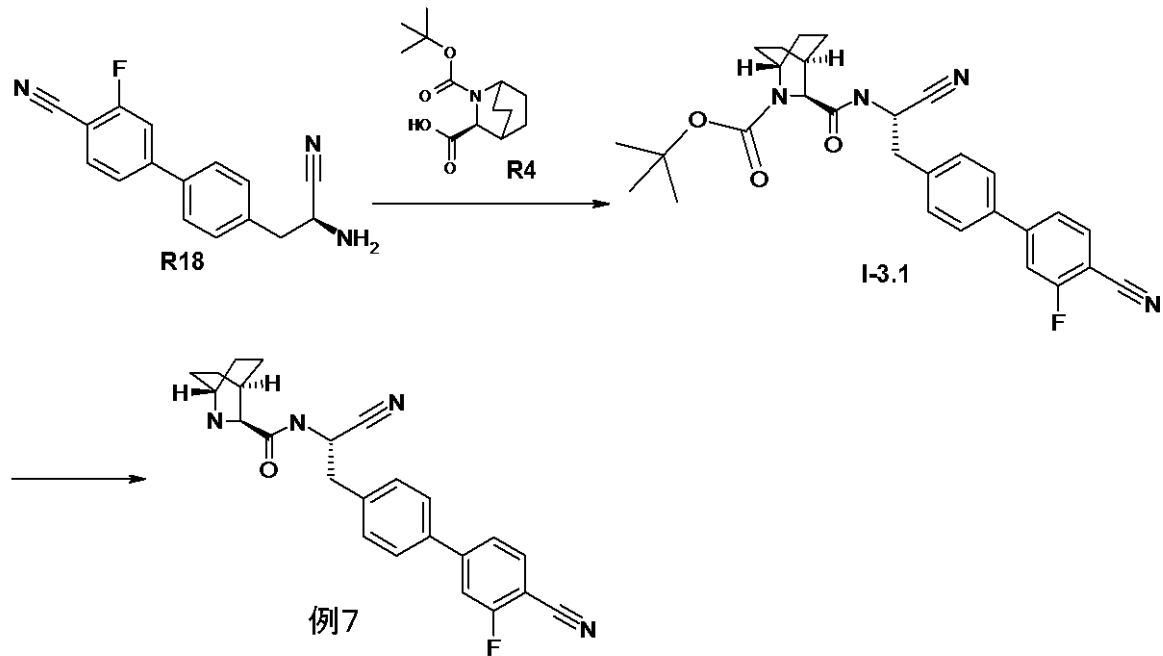
## 【 0 1 1 4 】

方法 C

( 2 S ) - N - [ ( 1 S ) - 1 - シアノ - 2 - [ 4 - ( 4 - シアノ - 3 - フルオロ - フェニル ) フェニル ] エチル ] - 3 - アザビシクロ [ 2 . 2 . 2 ] オクタン - 2 - カルボキサミド ( 例 7 ) の合成

30

## 【化 28】



10

## ステップ1：中間体 I - 3 . 1 の合成

20

DMF (5 mL) 中の R4 (200 mg、0.78 mmol) に、TBTU (290.48 mg、0.91 mmol) および DIPEA (0.26 mL、1.51 mmol) を添加する。R18 (200 mg、0.75 mmol) を添加し、室温で3時間攪拌する。炭酸カリウムを添加し、反応混合物を塩基性アロックス上で濾過する。残留物をシリカゲル(シクロヘキサン/酢酸エチル 100:0~50:50)上で精製して、中間体 I - 3 . 1 を得る。収率 45%。

## 【0115】

## ステップ2：例7の合成

I - 3 . 1 (170 mg、0.34 mmol) およびギ酸 (1 mL) を、室温で2時間攪拌する。反応混合物をメタノールで希釈し、逆相 HPLC によって精製する。

30

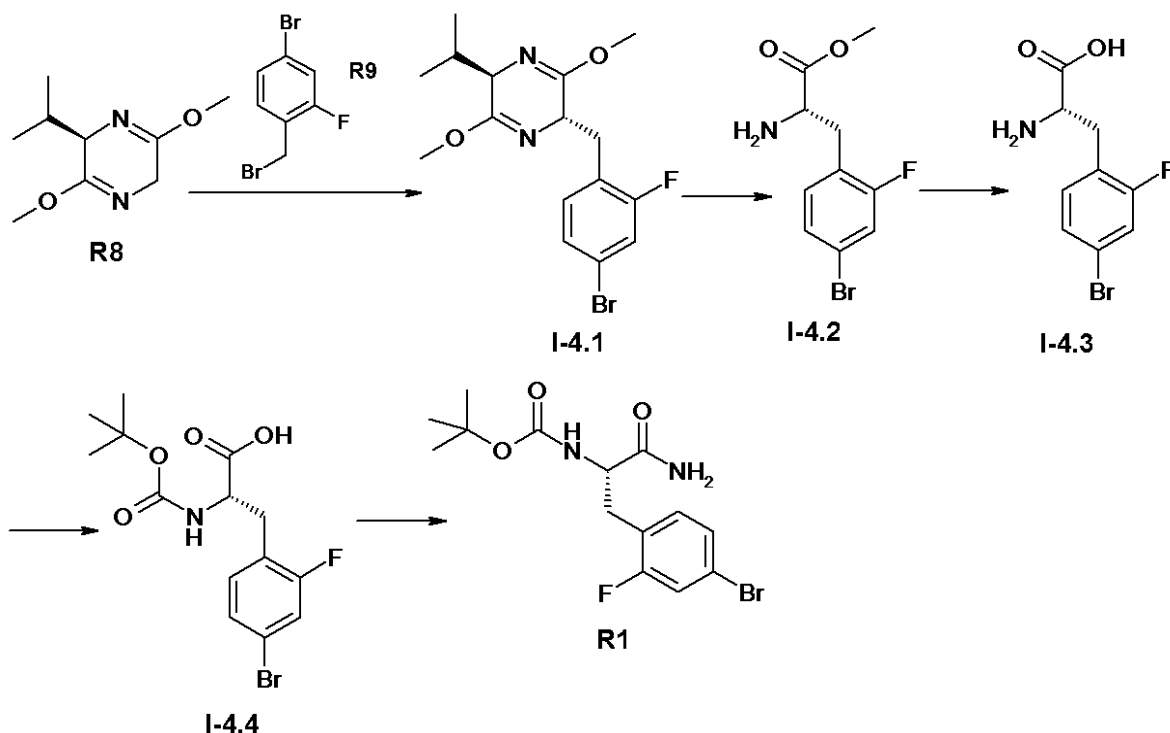
収率 23%  $m/z$  403 [M+H]<sup>+</sup>、保持時間 1.15 分、LC-MS 法 V002\_005。

## 出発材料 / 遊離体の合成

## アミノ酸

tert - ブチル N - [(1S) - 2 - アミノ - 1 - [(4 - ブロモ - 2 - フルオロ - フェニル)メチル] - 2 - オキソ - エチル]カルバメート (R1) の合成

## 【化 29】



## ステップ 1：中間体 I - 4 . 1 の合成

テトラヒドロフラン（乾燥）（600 mL）中の R 8（212 g、1151 mmol）を、 $-78^{\circ}\text{C}$  に冷却する。次いで、*n*-ブチルリチウム（ヘキサン中 2.5 M、552 mL、1381 mmol）を、温度を  $-78^{\circ}\text{C}$  未満に保ちながら、滴下添加する。30 分後、テトラヒドロフラン（乾燥）（120 mL）中の R 9（324 g、1209 mmol）を滴下添加する。反応混合物を  $-78^{\circ}\text{C}$  で 1 時間撹拌する。混合物を飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  溶液でクエンチし、酢酸エチルで 3 回抽出する。有機層をブラインで洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、真空中で蒸発させる。残留物をフラッシュクロマトグラフィー（ヘプタン / 酢酸エチル = 80 / 20）によって精製する。収率 60%。

## 【0116】

## ステップ 2：中間体 I - 4 . 2 の合成

アセトニトリル（600 mL）中の I - 11 . 1（104 g、265 mmol）に、0.2 M  $\text{HCl}$  水溶液（2788 mL、558 mmol）を添加する。混合物を室温で 12 時間撹拌する。混合物をジエチルエーテルで抽出し、水性層の pH を飽和  $\text{NaHCO}_3$  - 溶液で約 8 に調整する。次いで、これを酢酸エチルで 3 回抽出する。有機層をブラインで洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濃縮する。収率 80%。

## 【0117】

## ステップ 3：中間体 I - 4 . 3 の合成

I - 11 . 2（62.4 g、211 mmol）を、3 M  $\text{HCl}$  水溶液（3 mol / L、1000 mL）中、 $60^{\circ}\text{C}$  で 16 時間撹拌する。混合物を冷却し、pH を 6 M  $\text{NaOH}$  水溶液で約 7 に調整する。次いで、反応混合物を濾過し、水で 3 回洗浄し、真空オーブン内、 $40^{\circ}\text{C}$  で 12 時間乾燥させる。収率 74%。

## 【0118】

## ステップ 4：中間体 I - 4 . 4 の合成

1,4-ジオキサン（2.2 L）中の I - 11 . 3（151 g、546 mmol）に、2 M 炭酸ナトリウム水溶液（301 mL）およびジ-*tert*-ブチルジカーボネート（138 g、147 mL）を添加する。混合物を 4 時間撹拌する。次いで、水を添加し、pH をクエン酸で約 4 ~ 5 に調整する。混合物を酢酸エチルで 3 回抽出する。有機層をブラインで洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濃縮する。残留物をヘプタン中で 15 分間撹拌し、

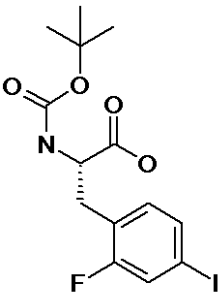
生成物を濾過除去する。収率 87 %。

【0119】

表 8. 1 に示す通りの下記の間体は、適切な中間体から、同様の方式で合成される：

【表 8】

表8.1

中間体	構造	m/z [M+H] <sup>+</sup>	保持時間 (分)	LC-MS法
I-4.4.1		410	1.21	V012_S01

10

#### ステップ 5：R1 の合成

乾燥 DMF (1200 mL) 中の I - 11.4 (181 g、476 mmol) に、N - メチルモルホリン (72 g、713 mmol) および TBTU (153 g、476 mmol) を添加し、反応混合物を 30 分間攪拌する。次いで、反応混合物を 0 に冷却し、35 % アンモニウム水溶液 (47 mL、856 mmol) を添加し、混合物を室温で 12 時間攪拌する。水を添加し、形成された生成物を濾過除去し、水で 3 回洗浄する。生成物を、真空オープン内、40 で 72 時間乾燥させる。収率 64 %。

20

【0120】

表 8. 2 に示す通りの下記の間体は、適切な中間体から、同様の方式で合成される：

【表 9】

表8.2

中間体	構造	m/z [M+H] <sup>+</sup>	保持時間 (分)	LC-MS法
R1.1		391	1.10	V011_S01
R1.2		343	1.39	Z002_005
R1.3		409	1.05	V011_S01

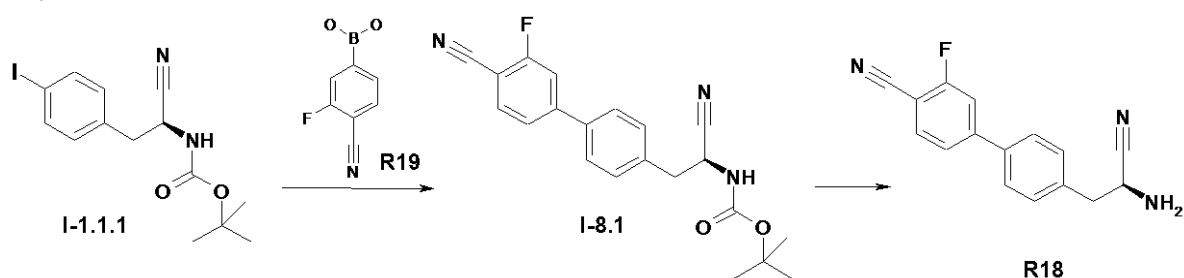
10

20

## 【 0 1 2 1 】

4 - [ 4 - [ ( 2 S ) - 2 - アミノ - 2 - シアノ - エチル ] フェニル ] - 2 - フルオロ -  
ベンゾニトリル ( R 1 8 ) の合成

## 【 化 3 0 】



30

## ステップ 1：中間体 I - 8 . 1 の合成

ジオキサン ( 1 0 m L ) 中の 4 - シアノ - 3 - フルオロボロン酸 ( 0 . 1 6 g 、 0 . 9  
7 m m o l ) に、I - 1 . 1 . 1 ( 0 . 3 g 、 0 . 8 1 m m o l ) およびピス (ピス ( 1  
, 2 - ジフェニルホスフィノ ) エタン ) パラジウム ( 0 ) ( 1 0 m g 、 0 . 0 1 m m o l  
) を添加し、窒素で 1 5 分間脱気する。水 ( 1 m L ) 中の炭酸カリウム ( 0 . 2 3 g 、 1  
. 6 3 m m o l ) の溶液を添加し、再度 1 5 分間脱気する。反応混合物を 8 0 ° で終夜攪  
拌し、その後、真空で濃縮する。粗残留物を酢酸エチルで希釈し、水およびブラインで抽  
出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮する。粗生成物をカラムクロマトグラフィー ( 酢  
酸エチル / ヘキサン 1 : 4 ) で精製する。収率 : 5 4 % 。

40

## 【 0 1 2 2 】

## ステップ 2：R 1 8 の合成

I - 8 . 1 ( 0 . 1 6 g 、 0 . 4 4 m m o l ) をギ酸 ( 2 m L ) に溶解し、5 0 ° で 2  
0 分間攪拌する。反応混合物を真空で濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィー ( ジク

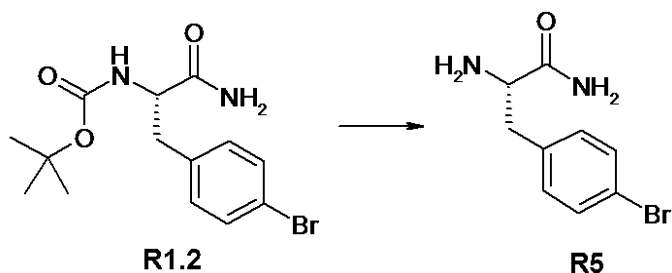
50

クロロメタン/メタノール 98:2)で精製する。収率:52%。

【0123】

(2S)-2-アミノ-3-(4-ブロモフェニル)プロパンアミド(R5)の合成

【化31】



10

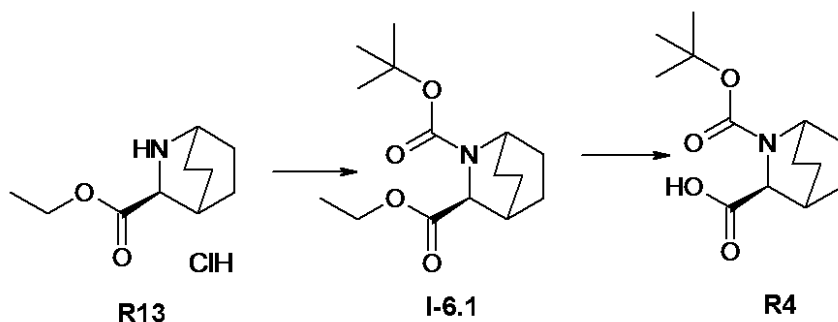
DCM(12mL)中のR1.2(2.00g、5.8mmol)に、TFA(4mL)を添加し、反応混合物を3時間撹拌する。次いで、反応混合物を濃縮し、残留物をDCMおよび水に溶解する。溶液をフリーズドライする。収率95%超  $m/z$  243  $[M+H]^+$ 、保持時間0.52分、LC-MS法Z018\_\_S04。

【0124】

アミン

(2S)-3-tert-ブトキシカルボニル-3-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-2-カルボン酸(R4)の合成

【化32】



20

30

ステップ1: 中間体I-6.1の合成

THF(20mL)中のR13(1.00g、4.6mmol)に、1M NaOH(10mL、10.0mmol)およびジ-tert-ブチルジカーボネート(butyldicarbonate)(1.19g、5.5mmol)を添加し、反応混合物を70で12時間撹拌する。pHを1M HClで4に調整する。混合物をDCMで抽出する。有機層をMgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濃縮する。収率95%超、 $m/z$  284  $[M+H]^+$ 、保持時間0.78分、LC-MS法X001\_\_004。

【0125】

ステップ2: R4の合成

ジオキサン(30mL)中のI-6.1(3.50g、12.4mmol)に、LiOH(0.44g、18.5mmol)-6mLの水に溶解したものを滴下添加する。反応混合物を60に12時間加熱する。追加で3.5当量のLiOHを添加し、混合物を60に追加で24時間加熱する。反応混合物を水およびDCMで抽出する。水性層をHClで酸性化し、DCMで3回抽出する。有機層をMgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濃縮する。収率95%超、 $m/z$  256  $[M+H]^+$ 、保持時間0.82分、LC-MS法Z018\_\_S04。

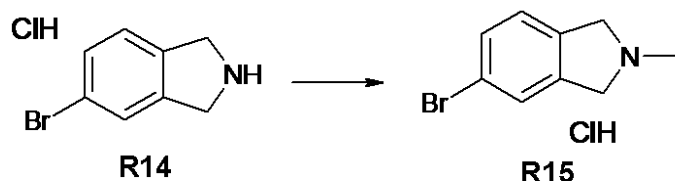
【0126】

ハロゲン化物

5-ブロモ-2-メチル-イソインドリン(R15)の合成

40

## 【化 3 3】



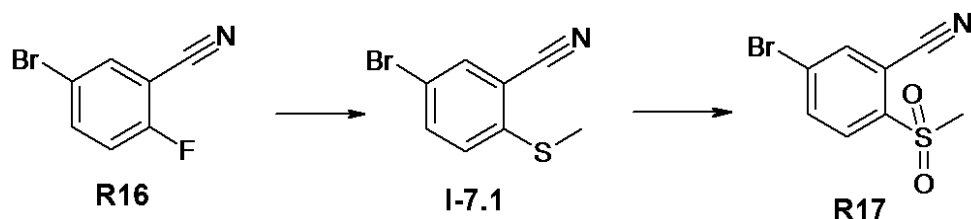
メタノール ( 1 0 0 m L ) および水 ( 1 0 m L ) 中の R 1 4 ( 1 . 8 5 g 、 7 . 9 m m o l ) の混合物の pH を、酢酸で約 5 に調整する。次いで、37%ホルマリン溶液 ( 1 . 2 8 m L 、 1 5 . 8 m m o l ) を添加し、混合物を 1 5 分間攪拌する。シアノ水素化ホウ素ナトリウム ( 0 . 7 4 g 、 1 1 . 8 m m o l ) を添加し、反応混合物を追加で 1 2 時間攪拌する。混合物を濃縮し、酢酸エチルおよび 1 M N a O H 水溶液を残留物に添加する。有機層を N a C l 溶液で洗浄し、M g S O <sub>4</sub> で乾燥させ、濃縮する。残留物をジエチルエーテルに溶解し、エーテル性 H C l を滴下添加する。得られた沈殿を濾過除去する。収率 6 2 % m / z 2 1 2 / 2 1 4 [ M + H ] <sup>+</sup>、保持時間 0 . 6 5 分、L C - M S 法 V 0 1 2 \_ S 0 1。

10

## 【 0 1 2 7 】

5 - プロモ - 2 - メチルスルホニル - ベンゾニトリル ( R 1 7 ) の合成

## 【化 3 4】



20

ステップ 1 : 中間体 I - 7 . 1 の合成

D M S O ( 3 0 m L ) 中の 5 - プロモ - 2 - フルオロ - ベンゾニトリル ( 1 0 . 0 5 g 、 5 0 . 2 5 m m o l ) に、ナトリウムメタンチオレート ( 3 . 8 7 g 、 5 5 . 2 7 m m o l ) を 0 で小分けにして添加する。反応混合物を室温で 2 時間攪拌する。ナトリウムメタンチオレート ( 1 . 0 6 g 、 1 5 . 0 7 m m o l ) を添加し、室温でさらに 2 時間攪拌する。反応混合物を水 ( 1 0 0 m L ) で希釈し、沈殿物を濾過除去し、真空、5 0 で乾燥させる。

30

収率 8 8 % m / z 2 2 8 / 2 3 0 [ M + H ] <sup>+</sup>、保持時間 1 . 2 6 分、L C - M S 法 V 0 1 8 \_ S 0 1。

## 【 0 1 2 8 】

ステップ 2 : R 1 7 の合成

ジクロロメタン中の I - 7 . 1 ( 1 0 . 1 0 g 、 4 4 . 2 8 m m o l ) に、3 - クロロ過安息香酸 ( 1 9 . 8 5 g 、 8 8 . 5 5 m m o l ) を 0 で添加し、室温で終夜攪拌する。3 - クロロ過安息香酸 ( 3 . 9 7 g 、 1 7 . 7 1 m m o l ) を添加し、室温で終夜、再度攪拌する。沈殿物を濾過除去し、濾液を飽和炭酸水素ナトリウム溶液で抽出する。水性層をジクロロメタンで洗浄する。有機層を合わせ、M g S O <sub>4</sub> で乾燥させ、濃縮する。

40

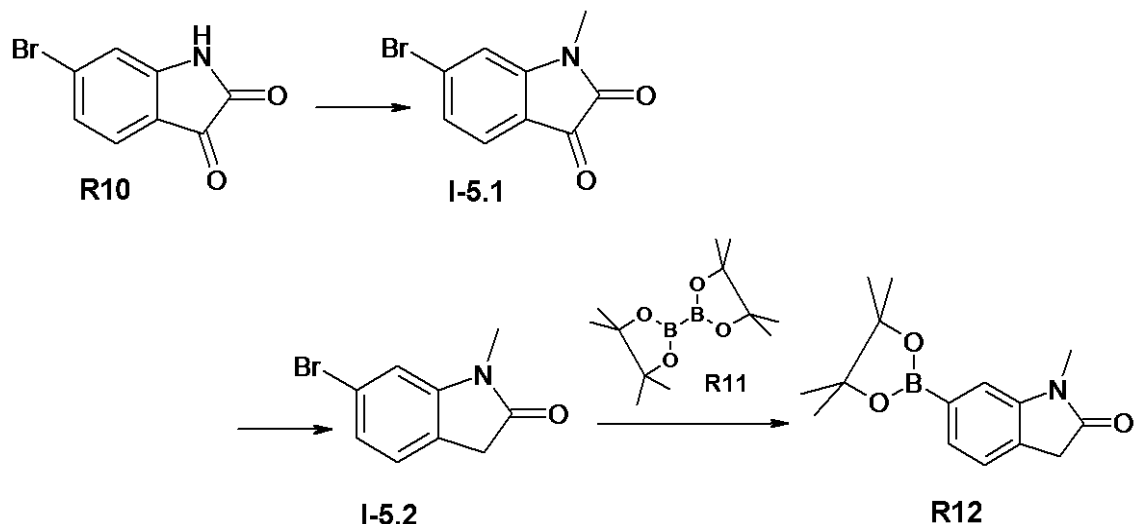
収率 9 7 % m / z 2 7 7 / 2 7 9 [ M + H ] <sup>+</sup>、保持時間 0 . 8 8 分、L C - M S 法 V 0 1 1 \_ S 0 1。

## 【 0 1 2 9 】

ボロン酸またはエステル

1 - メチル - 6 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [ 1 , 3 , 2 ] ジオキサボロラン - 2 - イル ) - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン ( R 1 2 ) の合成

## 【化 3 5】



ステップ 1：中間体 I - 5 . 1 の合成

アセトニトリル ( 7 5 0 m L ) 中の R 1 0 ( 2 5 . 0 g 、 1 1 1 m m o l ) に、M e I ( 1 5 m L 、 2 4 1 m m o l ) および  $K_2CO_3$  ( 6 0 . 0 g 、 4 3 4 m m o l ) を添加し、反応混合物を 6 0 ° で 2 時間攪拌する。反応混合物を濾過し、濃縮する。水および酢酸エチルを残留物に添加する。水で 2 回抽出した有機層を、 $MgSO_4$  で乾燥させ、濃縮する。収率 5 6 %、 $m/z$  2 4 0 / 2 4 2  $[M+H]^+$ 、保持時間 0 . 4 8 分、LC - MS 法 X 0 0 1 \_ 0 0 4。

## 【 0 1 3 0】

表 9 に示す通りの下記の中間体は、適切な中間体から、同様の方式で合成される：

## 【表 1 0】

表9

中間体	構造	$m/z$ $[M+H]^+$	保持時間 (分)	LC-MS法
I-5.1.1		284/286	1.12	V003_003
I-5.1.2		240 / 242	0.49	X001_004

## 【 0 1 3 1】

ステップ 2：中間体 I - 5 . 2 の合成

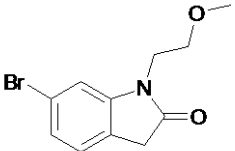
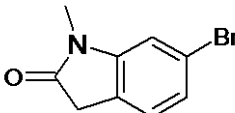
I - 5 . 1 ( 1 5 . 0 g 、 6 3 m m o l ) およびヒドラジン水和物 ( 3 0 m L 、 6 1 8 m m o l ) を、1 2 5 ° に 7 2 時間加熱する。冷却した反応混合物に、DCM を添加し、水および 1 M HCl で抽出する。有機層を  $MgSO_4$  で乾燥させ、濃縮する。結晶化した残留物を DCM に溶解し、メタノールを添加し、DCM を真空下で除去する。結晶化した生成物を吸引 ( s u n c t i o n ) で濾過し、冷メタノールで洗浄する。収率 6 3 %、 $m/z$  2 2 6 / 2 2 8  $[M+H]^+$ 、保持時間 1 . 1 6 分、LC - MS 法 V 0 0 1 \_ 0 0 3。

## 【 0 1 3 2 】

表 1 0 に示す通りの下記の間体は、適切な中間体から、同様の方式で合成される：

## 【表 1 1 】

表10

中間体	構造	m/z [M+H] <sup>+</sup>	保持時間 (分)	LC-MS法
I-5.2.1		270	0.83	Z018_S04
I-5.2.2		226	0.80	Z018_S04

10

## 【 0 1 3 3 】

ステップ 3：中間体 R 1 2 の合成

無水ジオキサン（400 mL）中の I - 5 . 2（32.0 g、142 mmol）に、R 1 1（54.4 g、241 mmol）および酢酸カリウム（41.6 g、424 mmol）を添加する。混合物をアルゴンでパージし、ジクロロメタン（11.2 g、14 mmol）との複合体としての[1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]ジクロロパラジウム（II）を添加し、混合物を90℃に2時間加熱する。反応混合物を酢酸エチルおよび水で希釈し、有機層を水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濃縮する。残留物をフラッシュクロマトグラフィー（シクロヘキサン/E A = 70 : 30）によって精製する。収率72%、m/z 274 [M+H]<sup>+</sup>、保持時間0.67分、LC-MS法V011\_S01。

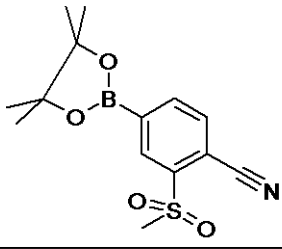
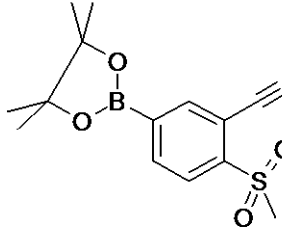
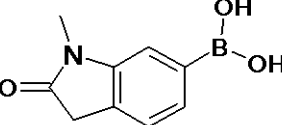
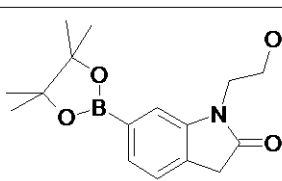
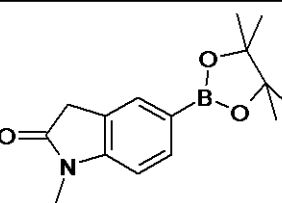
20

## 【 0 1 3 4 】

表 1 1 に示す通りの下記の間体は、適切な中間体から、同様の方式で合成される：

## 【表 1 2】

表11

中間体	構造	m/z [M+H] <sup>+</sup>	保持時間 (分)	LC-MS法
R3		325 [M+NH <sub>4</sub> ] <sup>+</sup>	0.30	X018_S01
R12.1		226 (boronic acid)	0.66	V018_S01
R12.2		192	0.91	Z018_S04
R12.3		318	0.55	Z018_S04
R12.4		274	0.91	Z018_S04

## 【実施例】

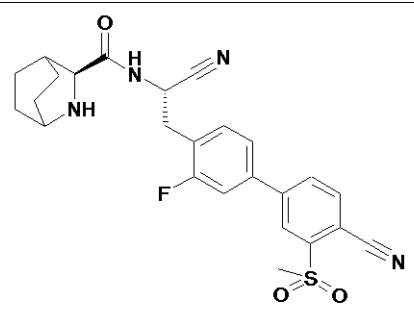
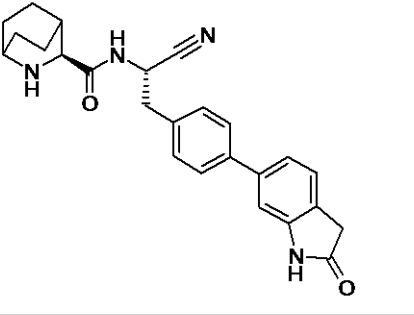
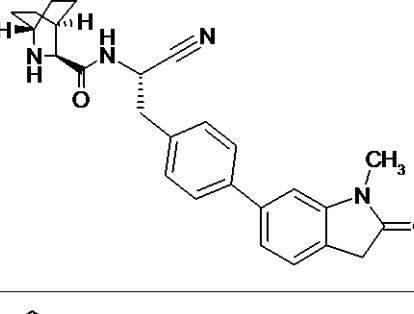
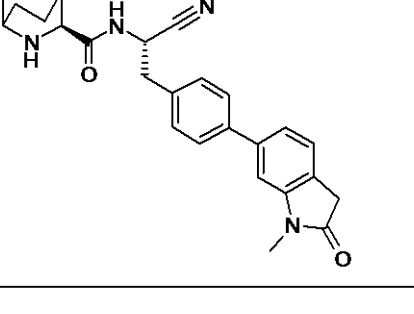
## 【0135】

(rt = 保持時間) 脱保護方法: TSA (トルエンスルホン酸、例2参照)、SI (トリメチルシリルヨード、例3参照)、FA (ギ酸、例1参照)、TFA (トリフルオロ酢酸)。

## 【0136】

【表 1 3】

表12

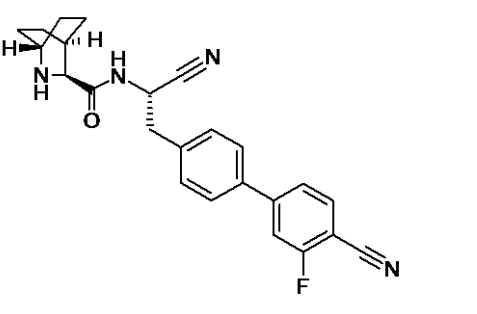
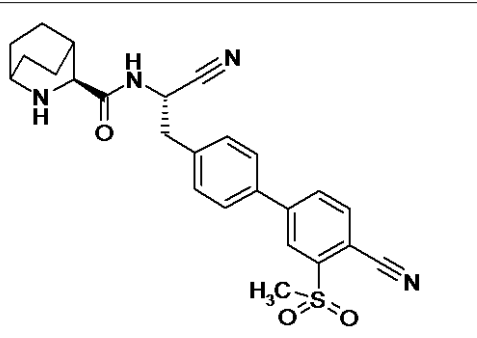
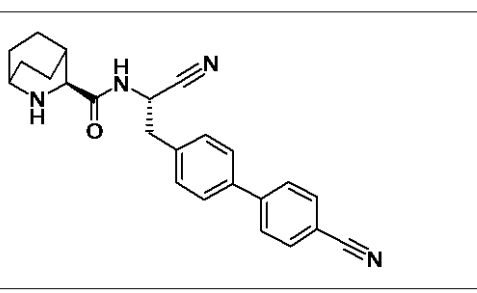
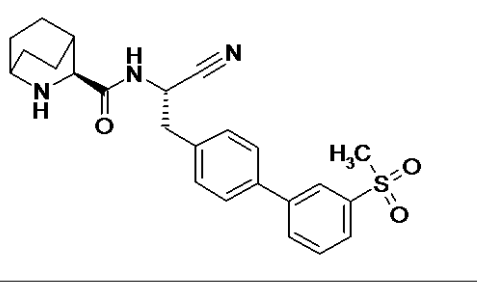
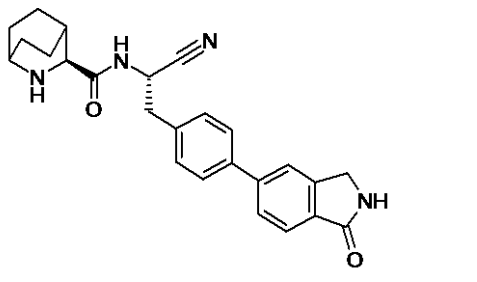
例	構造	遊離体	合成/脱保護方法	収率 [%]
1		I-1.4	A / FA	79
2		I-2.3	B / TSA	45
4		I-1.4.2	A / FA	33
6		I-2.3.1	B / TSA	53

10

20

30

40

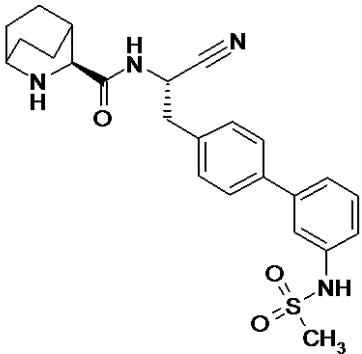
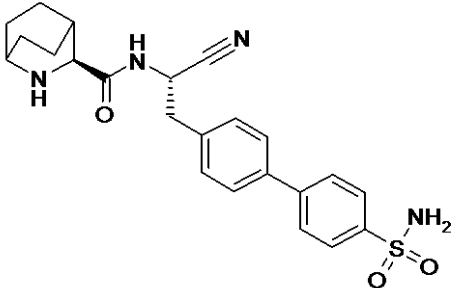
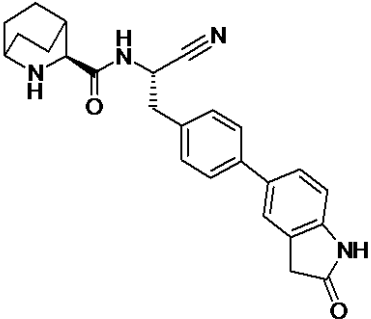
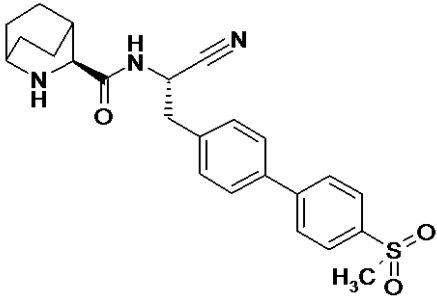
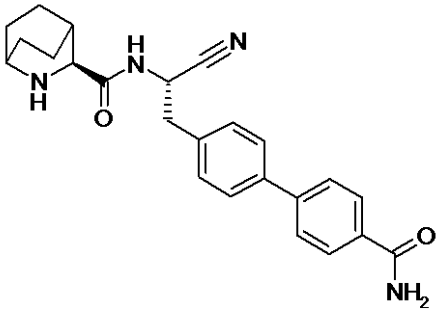
7		I-3. 1.	C / FA	23
8		I-2. 3. 2	B / TSA	83
9		I-2. 3. 3	B / FA	90
10		I-2. 3. 4	B / TSA	81
11		I-2. 3. 5	B / TSA	81

10

20

30

40

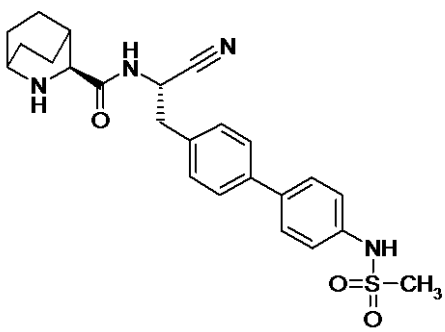
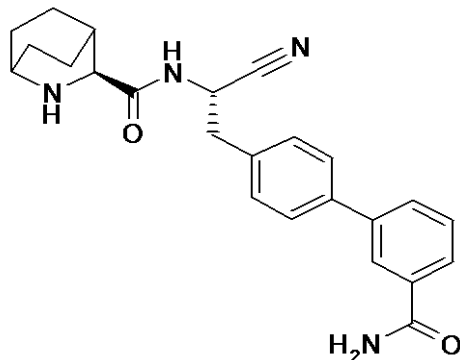
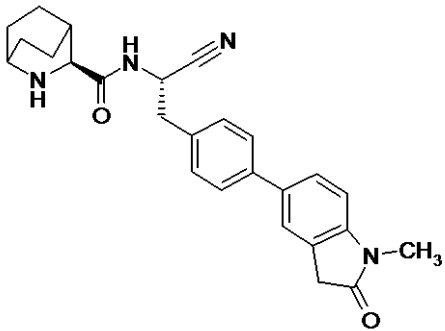
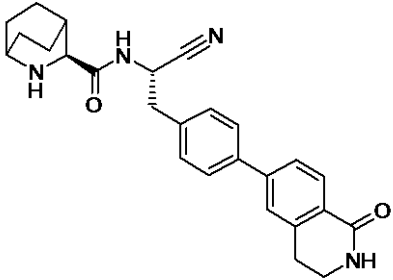
12		I-2. 3. 6	B / TSA	85
13		I-2. 3. 7	B / FA	54
14		I-2. 3. 8	B / TSA	75
15		I-2. 3. 9	B / FA	84
16		I-2. 3. 10	B / TSA	100

10

20

30

40

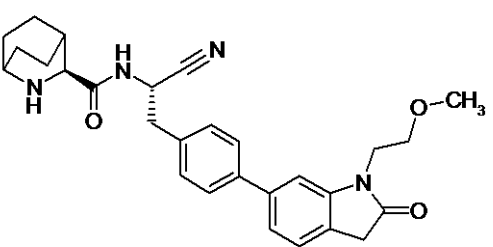
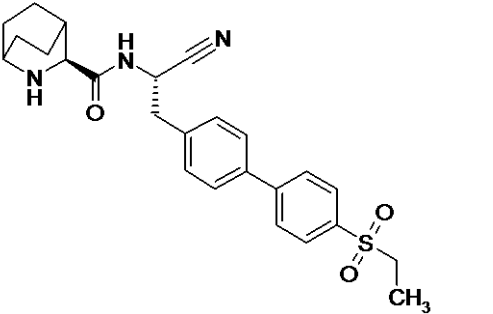
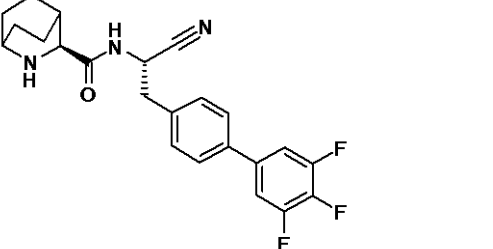
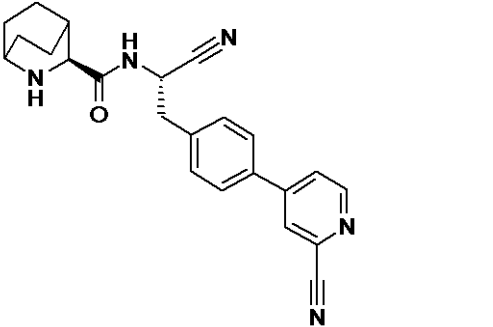
17		I-2. 3. 11	B / TSA	37
18		I-2. 3. 12	B / TSA	66
19		I-2. 3. 13	B / TSA	65
20		I-2. 3. 14	B / TSA	69

10

20

30

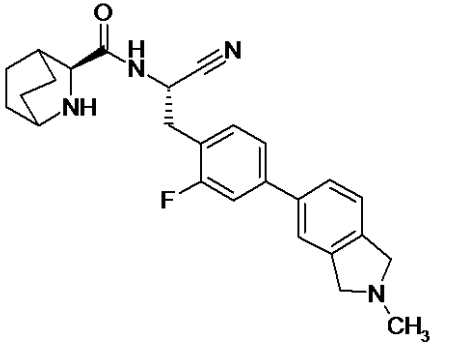
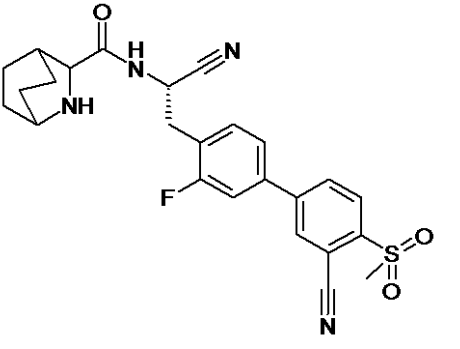
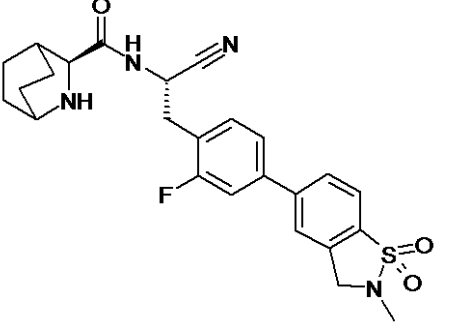
40

21		I-2. 3. 15	B / FA	88
22		I-2. 3. 16	B / TSA	58
23		I-2. 3. 17	B / TSA	56
24		I-2. 3. 18	B / TSA	33

10

20

30

25		I-1.4.1	A / TSA	62
26		I-1.4.3	A / TSA	60
27		I-1.4.4	A / TSA	71

【 0 1 3 7 】  
例の分析データ

10

20

30

【表 1 4】

例	m/z [M+H] <sup>+</sup>	保持時間 [分]	LC-MS法
1	481	1.08	V011_S01
2	415	0.66	Z018_S04
4	429	1.00	V002_005
6	429	0.57	Z018_S04
7	403	1.15	V002_005
8	463	0.68	Z018_S04
9	385	1.31	W018_S01
10	438	0.67	Z018_S04
11	415	1.31	Z018_S04
12	453	1.13	W018_S01
13	439	1.15	W018_S01
14	415	0.65	Z018_S04
15	438	1.15	W018_S01
16	403	0.62	Z018_S04
17	453	1.08	W018_S01
18	403	1.08	W018_S01
19	429	1.32	Z018_S04
20	429	1.14	W018_S01
21	473	0.61	Z018_S04
22	452	1.27	W018_S01
23	414	1.50	W018_S01
24	386	1.26	W018_S01
25	433	1.21	V011_S01
26	481	0.88	V018_S01
27	483	1.07	V011_S01

10

20

30

40

【0 1 3 8】

【表 15】

## 略語

ACN	アセトニトリル
ALOX	酸化アルミニウム
aq.	水溶液
BOC	tert. ブチルオキシカルボニル (butyloxycarbonyl)-
d	日
DCM	ジクロロメタン
DEA	ジエチルアミン
DIPEA	n, n-ジイソプロピルエチルアミン
DIPE	ジイソプロピルエーテル
DMAP	4-ジメチルアミノピリジン
DMF	n, n-ジメチルホルムアミド
DMSO	ジメチルスルホキシド
EA	酢酸エチル
FA	ギ酸
h	時間
HATU	o-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート
LiOH	水酸化リチウム
MeOH	メタノール
MSA	メタンスルホン酸
MeTHF	メチルテトラヒドロフラン
RT, r. t.	室温
rt	保持時間
sat.	飽和
SI	トリメチルシリルヨージド
TBME	tert-ブチルメチルエーテル
TBTU	o-(1H-ベンゾ-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート
TEA	トリエチルアミン
TFA	トリフルオロ酢酸
THF	テトラヒドロフラン
TSA	トルエンスルホン酸

10

20

30

## 【0139】

## 薬理学的データ

本発明の他の特色および利点は、本発明の原理を例として例証する、下記のより詳細な例から明らかとなるであろう。

40

## 【0140】

## ヒト DPP I (カテプシン C) の阻害

材料：マイクロタイタープレート (オプティプレート - 384F) は、Perkin Elmer から購入した (製品番号 6007270)。基質 Gly - Arg - AMC は、Biotrend から (製品番号 808756 カスタムペプチド) であった。ウシ血清アルブミン (BSA: bovine serum albumin; 製品番号 A3059) およびジチオスレイトール (DTT: dithiothreitol; 製品番号 D0632) は、Sigma からであった。Tag Zyme 緩衝液は Riedel - de - Haen から (製品番号 04269) であり、NaCl は Merck から (製品番号 1.0640

50

4.1000)であり、モルホリノエタンスルホン酸(MES:morpholinoethanesulfonic acid)はServaから(製品番号29834)であった。DPP1阻害剤Gly-Phe-DMKはMP Biomedicals(製品番号03DK00625)から購入した。組換えヒトDPP1はProzymeから購入した。すべての他の材料は、市販されている最高グレードのものであった。

#### 【0141】

下記の緩衝液を使用した: MES緩衝液: 25 mMのMES、50 mMのNaCl、5 mMのDTT、pH 6.0に調整したもの、0.1% BSAを含有する; TAGZyme緩衝液: 20 mMの $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ 、150 mMのNaCl、HClでpH 6.0に調整したもの。

10

アッセイ条件: 組換えヒトDPP1をTAGZyme緩衝液中で希釈して、1 U/ml(それぞれ38.1  $\mu\text{g/ml}$ )とし、次いで、システアミン水溶液(2 mM)と1:2比で混合することによって活性化し、室温で5分間インキュベートした。

アクアビデスト(4% DMSOを含有する、最終DMSO濃度1%)中の5  $\mu\text{L}$ の試験化合物(最終濃度0.1 nM~100  $\mu\text{M}$ )を、MES緩衝液中10  $\mu\text{L}$ のDPP1(最終濃度0.0125 ng/ $\mu\text{L}$ )と混合し、10分間インキュベートした。次いで、MES緩衝液中5  $\mu\text{L}$ の基質(最終濃度50  $\mu\text{M}$ )を添加した。次いで、マイクロタイタープレートで室温で30分間インキュベートした。次いで、MES緩衝液中10  $\mu\text{L}$ のGly-Phe-DMK(最終濃度1  $\mu\text{M}$ )を添加することによって、反応を停止した。ウェル中の蛍光は、Molecular DevicesスペクトラマックスM5蛍光リーダー(Ex 360 nm、Em 460 nm)またはEnvision蛍光リーダー(Ex 355 nm、Em 460 nm)を使用して決定した。

20

#### 【0142】

各アッセイマイクロタイタープレートは、非阻害酵素活性(100%対照;高値)のための基準としてのビヒクル対照(ビデスト+0.075% BSA中1% DMSO)を加えたウェル、およびバックグラウンド蛍光(0%対照;低値)のための対照としての阻害剤(ビデスト+1% DMSO+0.075% BSA中Gly-Phe-DMK、最終濃度1  $\mu\text{M}$ )を加えたウェルを含有していた。

データの分析は、下記の式を使用してバックグラウンド蛍光を減算した後、ビヒクル対照の蛍光と比較した、試験化合物の存在下における蛍光のパーセンテージを算出することによって実施した:

30

$$(\text{RFU}(\text{試料}) - \text{RFU}(\text{バックグラウンド})) * 100 / (\text{RFU}(\text{対照}) - \text{RFU}(\text{バックグラウンド}))$$

これらの算出からのデータを使用して、DPP1の阻害のための $\text{IC}_{50}$ 値をそれぞれ生成した。

#### 【0143】

【表 1 6】

例	DPPIの阻害 IC50 [μM]
1	0.0301
2	0.0501
4	0.0322
6	0.0522
7	0.0664
8	0.0702
9	0.0730
10	0.0735
11	0.0867
12	0.0974
13	0.1023
14	0.1028
15	0.1105
16	0.1180
17	0.1237
18	0.1307
19	0.1337
20	0.1367
21	0.1598
22	0.1644
23	0.2437
24	0.2485
25	0.0980
26	0.0278
27	0.0733

10

20

30

40

## 【0144】

## ヒトカテプシンKの阻害

材料：マイクロタイタープレート（オプティプレート-384Fは、PerkinElmerから購入した（製品番号6007270）。基質Z-Gly-Pro-Arg-AMCは、Biomolから（製品番号P-142）であった。L-システイン（製品番号168149）は、Sigmaからであった。酢酸ナトリウム（Sodium acetate）はMerckから（製品番号6268.0250）であり、EDTAはFlukaから（製品番号03680）であった。阻害剤E-64は、Sigmaから購入した（製品番号E3132）。組換えヒトカテプシンKプロ酵素は、Biomolから購入した（製品番号SE-367）。すべての他の材料は、市販されている最高グレードのもの

50

であった。

下記の緩衝液を使用した：活性化緩衝液：32.5 mMの酢酸ナトリウム、HClでpH 3.5に調整したもの、アッセイ緩衝液：150 mMの酢酸ナトリウム、4 mMのEDTA、20 mMのL-システイン、HClでpH 5.5に調整したもの。

アッセイ条件：プロ酵素を活性化するために、5  $\mu$ lのプロカテプシンKを1  $\mu$ lの活性化緩衝液と混合し、室温で30分間インキュベートした。

#### 【0145】

アクアピDEST (4% DMSOを含有する、最終DMSO濃度1%)中の5  $\mu$ lの試験化合物(最終濃度0.1 nM ~ 100  $\mu$ M)を、アッセイ緩衝液(最終濃度2 ng /  $\mu$ l)中10  $\mu$ lのカテプシンKと混合し、10分間インキュベートした。次いで、アッセイ緩衝液中5  $\mu$ lの基質(最終濃度12.5  $\mu$ M)を添加した。次いで、プレート室温で60分間インキュベートした。次いで、アッセイ緩衝液中10  $\mu$ lのE64(最終濃度1  $\mu$ M)を添加することによって、反応を停止した。ウェル中の蛍光は、Molecular DevicesスペクトラマックスM5蛍光リーダー(Ex 360 nm、Em 460 nm)を使用して決定した。

#### 【0146】

各アッセイマイクロタイタープレートは、非阻害酵素活性(100%対照；高値)のための基準としてのビヒクル対照(ピDEST中1% DMSO)を加えたウェル、およびバックグラウンド蛍光(0%対照；低値)のための対照としての阻害剤(ピDEST + 1% DMSO中E64、最終濃度1  $\mu$ M)を加えたウェルを含有している。データの分析は、バックグラウンド蛍光を減算した後、ビヒクル対照の蛍光と比較した、試験化合物の存在下における蛍光のパーセンテージを算出することによって実施した：

$$\left( \text{RFU (試料)} - \text{RFU (バックグラウンド)} \right) * 100 / \left( \text{RFU (対照)} - \text{RFU (バックグラウンド)} \right)$$

#### 【0147】

これらの算出からのデータを使用して、カテプシンKの阻害のためのIC<sub>50</sub>値をそれぞれ生成した。

#### 【表17】

例	カテプシンKの阻害 IC50 [ $\mu$ M]
1	2.7
2	4.2
4	6.3
7	5.7
8	5.3
9	14.8
10	5.3
11	11.0
12	9.9
13	10.8
17	6.7
18	9.7

#### 【0148】

試験化合物とのインキュベーション後の、U937細胞質溶解物調製物における好中球エラスターゼ活性の決定

材料：

オプティプレート384Fは、PerkinElmerから（製品番号6007270番）購入した。24ウェルヌンクロン細胞培養プレート（142475番）および96ウェルプレート（267245番）は、Nuncからであった。ジメチルスルホキシド（DMSO：Dimethylsulfoxide）は、Sigmaから（製品番号D8418）であった。ノニデット-P40（NP40）は、USBiologicalから（製品番号N3500）であった。

好中球エラスターゼに特異的な基質は、Bachemから（MeOSuc-Ala-Ala-Pro-Val-AMC；製品番号I-1270）であった。

ヒト好中球エラスターゼは、Calbiochemから（製品番号324681）であった。

【0149】

緩衝液：

トリス緩衝液（100mMトリス；1M NaCl；pH7.5）

トリス緩衝液+HSA0.1%；Calbiochemからのヒト血清アルブミン（カタログ番号126658）

セリン-プロテアーゼ緩衝液（20mMトリス；100mM NaCl；pH7.5）+0.1%HSA

セリンプロテアーゼ溶解緩衝液：20mMトリス-HCl；100mM NaCl pH7.5；+0.2%ノニデット-P40；

PBS：CaおよびMgを加えていないリン酸緩衝生理食塩水、Gibcoから

細胞培養：

懸濁液中、37 °Cおよび5%CO<sub>2</sub>で培養した、ECCCからのU937（カタログ番号85011440）。

細胞密度：0.2~1 Mio細胞/ml。

培地：Gibcoからの、10%FCSを加えたRPMI1640グルタマックス（61870番）

【0150】

細胞播種および処理：

100%DMSO中の化合物を、10%DMSOを加えた培地（-FCS）中で希釈し、計画された実験に従ってさらに希釈した。

20μlの化合物溶液を、24ウェルプレートのそれぞれのウェルに移し（transferred）、1'105細胞/mlを含有する2mlの細胞懸濁液/ウェルで希釈した（DMSOの最終濃度=0.1%）。化合物希釈係数=100

化合物（最大7つの濃縮物）を、3つのウェルを用いて三通りに、DMSO0.1%対照について試験し、培地変更なしに、37 °C、5%CO<sub>2</sub>および95%相対湿度で48時間インキュベート（incubated）した。

【0151】

細胞収穫および細胞溶解物：

細胞懸濁液を2, 2mlのエッペンドルフカップに移す。細胞を遠心分離（400×g；5分；室温）によって培地から分離し、上清を廃棄する。1mlのPBSに再懸濁し、遠心分離（400×g；5分；室温）し、細胞をPBSで2回洗浄する。100μlのセリン溶解緩衝液（氷冷）を細胞ペレットに添加し、ペレットを再懸濁し、氷上に15分間保存する。15000×g、4 °Cでの10分間にわたる遠心分離により、残屑を除去する。80~100μlの溶解物上清を96ウェルプレートに移し、-80 °Cで直ちに保存する。

【0152】

好中球エラスターゼ活性（activity）アッセイ：

10

20

30

40

50

凍結した溶解物を 37 で 10 分間解凍し、氷上に保存した。タンパク質含有量をブラッドフォードタンパク質アッセイで決定した。溶解物を、セリンプロテアーゼ緩衝液 + HSA 中 0.2 ~ 0.5 mg/ml タンパク質に希釈した。

標準：NE (トリス緩衝液中 100 µg/ml のストック溶液； - 80 で保存したもの) をトリス緩衝液 + HSA 中で 750 ng/ml に希釈し、標準曲線のためにさらに 1 : 2 連続希釈した。緩衝液、ブランク、標準および溶解物試料を、384 ウェルプレートに移した。

#### 【0153】

##### ピペッティング計画

ブランク： 5 µl のトリス緩衝液 + 10 µl のトリス緩衝液 + HSA + 5 µl の基質

標準： 5 µl のトリス緩衝液 + 10 µl の NE (異なる濃度) + 5 µl の基質

溶解物： 5 µl のトリス緩衝液 + 10 µl の溶解物 (Lysate) + 5 µl の基質

蛍光の増大 ( $E_{x360nm} / E_{m460nm}$ ) は、Molecular Device スペクトラマックス M5 蛍光リーダーで 30 分間かけて決定する。動的低減 ( $V_{max}$  単位/秒)；4  $v_{max}$  点。好中球エラスターゼの量 (ng/ml) は、標準曲線およびスペクトラマックスソフトウェアを使用して算出する。結果を、エクセルの式関数を使用して、ng/mg 溶解物タンパク質に内挿する。化合物で処理した溶解物試料におけるパーセント阻害を、DMSO で処理した対照 - 試料と比べて算出する ( $100 - (化合物 - 試料 * 100) / 対照 - 試料$ )。

#### 【0154】

試験化合物は、好中球エラスターゼの 0% ~ 100% 阻害の間の値を与えるであろう。IC50 は、GraphPad プリズム；非線形当てはめ (ログ (阻害剤) 対応答 - 可変傾斜) を使用して算出する。IC50 値は試験化合物の濃度として内挿され、これは、50% (DMSO で処理した対照と比べて) の好中球エラスターゼ活性低減につながる。

#### 【0155】

##### 【表18】

例	U937細胞におけるNE活性の低減 IC50 [µM]
1	0.134
2	0.281
4	0.050
7	0.561
8	0.469
10	0.426
11	0.328
12	0.450

##### ヒト肝臓ミクロソームを用いる代謝的安定性の決定

試験化合物の代謝退化を、プールしたヒト肝臓ミクロソームを用いて 37 でアッセイする。時点ごとに 100 µl の最終インキュベーション体積は、TRIS 緩衝液 pH 7.6 (0.1 M)、塩化マグネシウム (5 mM)、ミクロソームタンパク質 (1 mg/ml) および 1 µM の最終濃度の試験化合物を含有している。37 での短いブレインキュベーション期間の後、ベータ - ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリリン酸、還元形態 (NADPH、1 mM) の添加によって反応を開始し、異なる時点の後、アリコートのアセトニトリル中に移すことによって終了させる。加えて、NADPH を用いないインキュベーションにおいて NADPH 非依存性退化をモニターし、最終時点で終了させる。NAD

P H非依存性インキュベーション後に残っている試験化合物〔%〕は、パラメーターc（対照）（代謝的安定性）によって反映される。クエンチしたインキュベーションを、遠心分離（10'000g、5分）によってペレット化する。上清のアリコートをし、親化合物の量についてLC-MS/MSによってアッセイする。

#### 【0156】

半減期（ $t_{1/2}$  IN VITRO）を、濃度-時間プロファイルの片対数プロットの傾斜によって決定する。固有クリアランス（CL<sub>INTRINSIC</sub>）は、インキュベーション中におけるタンパク質の量を考慮することによって算出される：

CL<sub>INTRINSIC</sub>〔μl/分/mgタンパク質〕=（ln2/（半減期〔分〕\*タンパク質含有量〔mg/ml〕））\*1'000。

10

#### 【0157】

上述した代謝的安定性アッセイにおける選択された化合物の半減期（ $t_{1/2}$  IN VITRO）値を、下記の表に収載する。

【表19】

例	ヒト肝臓ミクロソームインキュベーションにおけるインビトロ安定性 $t_{1/2}$ 〔分〕
1	120
2	120
4	88
7	>130
8	>130
9	>130
10	>130
11	>130
12	64

20

30

#### 【0158】

組合せ

一般式Iの化合物を、単独で、または本発明に従う式Iの他の活性物質と組み合わせて使用してよい。一般式Iの化合物を、他の薬理的活性物質と組み合わせてもよい。これらは、2-アドレナリン受容体アゴニスト（短時間および長時間作用型）、抗コリン剤（短時間および長時間作用型）、抗炎症ステロイド薬（経口および局所コルチコステロイド）、クロモグリケート、メチルキサントシン、解離性グルココルチコイド模倣薬、PDE3阻害剤、PDE4-阻害剤、PDE7-阻害剤、LTD4アンタゴニスト、EGFR-阻害剤、ドーパミンアゴニスト、PAFアンタゴニスト、リポキシンA4誘導体、FPR1モジュレーター、LTB4-受容体（BLT1、BLT2）アンタゴニスト、ヒスタミンH1受容体アンタゴニスト、ヒスタミンH4受容体アンタゴニスト、デュアルヒスタミンH1/H3-受容体アンタゴニスト、PI3-キナーゼ阻害剤、非受容体チロシンキナーゼの阻害剤、例えば、LYN、LCK、SYK、ZAP-70、FYN、BTKまたはITK、MAPキナーゼの阻害剤、例えば、p38、ERK1、ERK2、JNK1、JNK2、JNK3またはSAP、NF- $\kappa$ Bシグナリング経路の阻害剤、例えば、IKK2キナーゼ阻害剤、iNOS阻害剤、MRP4阻害剤、ロイコトリエン合成（biosynthesis）阻害剤、例えば、5-リポキシゲナーゼ（5-LO）阻害剤、cPLA2阻害剤、ロイコトリエンA4ヒドロラーゼ阻害剤またはFLAP阻害剤、非ステロイド系抗炎症剤（NSAID：Non-steroidal anti-inflammatory drugs）

40

50

ory agent)、C R T H 2 アントゴニスト、D P 1 - 受容体モジュレーター、トロンボキサン受容体アントゴニスト、C C R 3 アントゴニスト、C C R 4 アントゴニスト、C C R 1 アントゴニスト、C C R 5 アントゴニスト、C C R 6 アントゴニスト、C C R 7 アントゴニスト、C C R 8 アントゴニスト、C C R 9 アントゴニスト、C C R 3 0 アントゴニスト、C X C R 3 アントゴニスト、C X C R 4 アントゴニスト、C X C R 2 アントゴニスト、C X C R 1 アントゴニスト、C X C R 5 アントゴニスト、C X C R 6 アントゴニスト、C X 3 C R 3 アントゴニスト、ニューロキニン (N K 1、N K 2) アントゴニスト、スフィンゴシン 1 - リン酸受容体モジュレーター、スフィンゴシン 1 リン酸リアーゼ阻害剤、アデノシン受容体モジュレーター、例えば、A 2 a - アゴニスト、プリン作動性受容体 (r e z e p t o r s) のモジュレーター、例えば、P 2 X 7 阻害剤、ヒストンデアセチラーゼ (H D A C) 活性化剤、ブラジキニン (B K 1、B K 2) アントゴニスト、T A C E 阻害剤、P P A R ガンマモジュレーター、R h o - キナーゼ阻害剤、インターロイキン 1 - ベータ変換酵素 (I C E) 阻害剤、トール様受容体 (T L R) モジュレーター、H M G - C o A レダクターゼ阻害剤、V L A - 4 アントゴニスト、I C A M - 1 阻害剤、S H I P アゴニスト、G A B A a 受容体アントゴニスト、E N a C - 阻害剤、プロスタシン - 阻害剤、マトリプターゼ - 阻害剤、メラノコルチン受容体 (M C 1 R、M C 2 R、M C 3 R、M C 4 R、M C 5 R) モジュレーター、C G R P アントゴニスト、エンドセリンアントゴニスト、T N F アントゴニスト、抗 T N F 抗体、抗 G M - C S F 抗体、抗 C D 4 6 抗体、抗 I L - 1 抗体、抗 I L - 2 抗体、抗 I L - 4 抗体、抗 I L - 5 抗体、抗 I L - 1 3 抗体、抗 I L - 4 / I L - 1 3 抗体、抗 T S L P 抗体、抗 O X 4 0 抗体、ムコレグ  
 ュレーター (m u c o r e g u l a t o r s)、免疫治療剤、気道の腫脹に対する化合物、咳に対する化合物、V E G F 阻害剤、N E - 阻害剤、M M P 9 阻害剤、M M P 1 2 阻害剤だけでなく、2 つまたは 3 つの活性物質の組合せも包含する。

#### 【 0 1 5 9 】

好ましいのは、ベータミメティック、抗コリン剤、コルチコステロイド、P D E 4 - 阻害剤、L T D 4 - アントゴニスト、E G F R - 阻害剤、C R T H 2 阻害剤、5 - L O - 阻害剤、ヒスタミン受容体アントゴニストおよび S Y K - 阻害剤、N E - 阻害剤、M M P 9 阻害剤、M M P 1 2 阻害剤だけでなく、2 つまたは 3 つの活性物質の組合せ、すなわち：

- ・ コルチコステロイド、P D E 4 - 阻害剤、C R T H 2 - 阻害剤または L T D 4 - アントゴニストを加えたベータミメティック、
- ・ ベータミメティック、コルチコステロイド、P D E 4 - 阻害剤、C R T H 2 - 阻害剤または L T D 4 - アントゴニストを加えた抗コリン剤、
- ・ P D E 4 - 阻害剤、C R T H 2 - 阻害剤または L T D 4 - アントゴニストを加えたコルチコステロイド、
- ・ C R T H 2 - 阻害剤または L T D 4 - アントゴニストを加えた P D E 4 - 阻害剤
- ・ L T D 4 - アントゴニストを加えた C R T H 2 - 阻害剤

ものである。

#### 【 0 1 6 0 】

適応症

本発明の化合物およびそれらの薬学的に許容される塩は、医薬品として、特に、ジペプチジルペプチダーゼ I 活性の阻害剤としての活性を有し、故に、以下の治療において使用され得る：

1 . 呼吸器：気管支、アレルギー性、内因性、外因性、運動誘発性、薬物誘発性（アスピリンおよび N S A I D 誘発性を包含する）および粉塵誘発性喘息を包含する、間欠的および持続的両方ならびにすべての重症度の喘息、ならびに気道過敏性の他の原因を包含する気道の閉塞性疾患；慢性閉塞性肺疾患（C O P D）；感染性および好酸球性気管支炎を包含する気管支炎；肺気腫；アルファ 1 - アンチトリプシン欠乏症、気管支拡張症；嚢胞性線維症；サルコイドーシス；農夫肺および関連疾患；過敏性肺炎；特発性線維化性肺肺炎、特発性間質性肺炎、線維症併発抗腫瘍療法、ならびに慢性感染症（結核およびアスペルギルス症ならびに他の真菌感染症を包含する）を包含する肺線維症；肺移植の合併症；肺

血管系の脈管および血栓障害、多発性血管炎（ウェゲナー肉芽腫症）ならびに肺高血圧症；気道の炎症および分泌状態に関連する慢性咳、ならびに医原性咳の治療を包含する鎮咳作用；薬物性鼻炎および血管運動神経性鼻炎を包含する急性および慢性鼻炎；神経性鼻炎（花粉症）を包含する通年性および季節性アレルギー性鼻炎；鼻ポリープ；風邪を包含する急性ウイルス感染症、ならびに、呼吸器合胞体ウイルス、インフルエンザ、コロナウイルス（SARSを包含する）およびアデノウイルスによる感染症；

#### 【0161】

2．皮膚：乾癬、アトピー性皮膚炎、接触性皮膚炎または他の湿疹性皮膚炎、および遅延型過敏反応；植物性および光線皮膚炎；脂漏性皮膚炎、疱疹状皮膚炎、扁平苔癬、硬化性萎縮性苔癬、壊疽性膿皮症、皮膚サルコイド、円板状エリテマトーデス、天疱瘡、類天疱瘡、表皮水疱症、じんましん、血管性浮腫、血管炎、中毒性紅斑、皮膚好酸球増多症、円形脱毛症、男性型脱毛症、スイート症候群、ウェーバー・クリスチャン症候群、多形性紅斑；感染性および非感染性両方の蜂巣炎；脂肪織炎；皮膚リンパ腫、非黒色腫皮膚がんおよび他の異形成病変；固定薬疹を包含する薬物誘発性障害；

3．目：眼瞼炎；通年性および春季アレルギー性結膜炎を包含する結膜炎；虹彩炎；前部および後部ブドウ膜炎；脈絡膜炎；網膜に影響を及ぼす自己免疫、変性または炎症性障害；交感性眼炎を包含する眼炎；サルコイドーシス；ウイルス、真菌および細菌を包含する感染症；

4．泌尿生殖器：間質性および糸球体腎炎を包含する腎炎；ネフローゼ症候群；急性および慢性（間質性）膀胱炎ならびにハナー潰瘍を包含する膀胱炎；急性および慢性尿道炎、前立腺炎、精巣上体炎、卵巣炎および卵管炎；外陰炎；ペイロニー病；勃起不全（男性および女性両方）；

5．同種移植の拒絶反応：例えば、腎臓、心臓、肝臓、肺、骨髄、皮膚もしくは角膜の移植後、または輸血後の、急性および慢性；あるいは慢性移植片対宿主病；

#### 【0162】

6．関節リウマチ、過敏性腸症候群、全身性エリテマトーデス、多発性硬化症、橋本甲状腺炎、パセドウ病、アジソン病、真性糖尿病、特発性血小板減少性（*thrombocytopenia*）紫斑病、好酸球性筋膜炎、高IgE症候群、抗リン脂質症候群およびセザリ（*Szary*）症候群を包含する、他の自己免疫およびアレルギー性障害；

7．腫瘍学：前立腺、乳房、肺、卵巣、膵臓、腸および結腸、胃、皮膚および脳腫瘍を包含する一般的ながん、ならびに、ホジキンおよび非ホジキンリンパ腫等、骨髄（白血病を包含する）およびリンパ球増殖系に影響を及ぼす悪性腫瘍の治療；転移性疾患および腫瘍再発ならびに腫瘍随伴症候群の予防および治療を包含する；ならびに、

8．感染性疾患：陰部疣贅、尋常性疣贅、足底疣贅、B型肝炎、C型肝炎、単純ヘルペスウイルス、伝染性軟属腫、天然痘、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）、ヒトパピローマウイルス（HPV）、サイトメガロウイルス（CMV）、水痘帯状ヘルペスウイルス（VZV）、ライノウイルス、アデノウイルス、コロナウイルス、インフルエンザ、パラ-インフルエンザ等のウイルス疾患；結核およびトリ型結核菌、ハンセン病等の細菌性疾患；真菌性疾患、クラミジア、カンジダ、アスペルギルス、クリプトコックス髄膜炎、ニューモシスティス・カリニ（*Pneumocystis carinii*）、クリプトスポリジウム症、ヒストプラズマ症、トキソプラズマ症、トリパノソーマ感染症およびリーシュマニア症等の他の感染性疾患。

9．疼痛：カテプシンC欠損マウスからの最近の文献データは、痛覚におけるカテプシンCの調節性役割を暗示している。したがって、カテプシンCの阻害剤は、種々の形態の慢性疼痛、例えば、炎症性または神経因性疼痛の臨床状況においても有用となり得る。

#### 【0163】

上述した疾患および状態の治療のために、治療有効用量は、概して、本発明の化合物の投薬量当たり、体重1kgにつき約0.01mg～約100mg；好ましくは、投薬量当たり、体重1kgにつき約0.1mg～約20mgの範囲内となる。例えば、70kgの人物への投与のためには、投薬量範囲は、本発明の化合物の投薬量当たり、約0.7mg

10

20

30

40

50

～約7000mg、好ましくは、投薬量当たり、約7.0mg～約1400mgとなるであろう。最適な投薬レベルおよびパターンを決定するために、ある程度の日常的な用量最適化が必要とされ得る。活性成分は、1日に1～6回投与され得る。

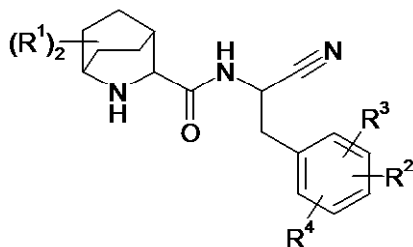
#### 【0164】

実際の薬学的有効量または治療投薬量は、当然ながら、患者の年齢および体重、投与ルート、ならびに疾患の重症度等、当業者によって公知の要因によって決まることになる。いずれの事例でも、活性成分は、薬学的有効量を患者の特有の状態に基づいて送達させる投薬量および様式で投与されることになる。

本発明のまた別の態様は、以下のとおりであってもよい。

〔1〕式1の化合物またはその塩。

10



1

(式中、

$R^1$ は、H、 $C_{1-6}$ -アルキル-、ハロゲン、HO-、 $C_{1-6}$ -アルキル-O-、 $H_2N$ -、 $C_{1-6}$ -アルキル-HN-、( $C_{1-6}$ -アルキル) $_2N$ -および $C_{1-6}$ -アルキル-C(O)-HN-の中から独立に選択されるか、

20

または、2つの $R^1$ は、一緒になって、 $C_{1-4}$ -アルキレンであり、

$R^2$ は、

・  $R^{2.1}$ 、

・  $R^{2.1}$ から独立に選択される1、2または3つの残基で置換されていてもよく、1つの $R^{2.3}$ で置換されていてもよい、アリール-

・ S、S(O)、S(O) $_2$ 、OおよびNの中から独立に選択される1、2、3または4個のヘテロ原子を含有する $C_{5-10}$ -ヘテロアリール-であって、この環の炭素原子が、1、2または3つの $R^{2.1}$ で互いに独立に置換されていてもよく、前記環の窒素原子が、1、2または3つの $R^{2.2}$ で互いに独立に置換されていてもよく、前記環の炭素原子が、1つの $R^{2.3}$ で置換されていてもよく、前記環の窒素原子が、1つの $R^{2.4}$ で置換されていてもよい、 $C_{5-10}$ -ヘテロアリール-、-ならびに

30

・ S、S(O)、S(O) $_2$ 、OおよびNの中から独立に選択される1、2、3または4個のヘテロ原子を含有する $C_{5-10}$ -ヘテロシクリル-であって、この環が、完全または部分飽和であり、前記環の炭素原子が、1、2または3または4つの $R^{2.1}$ で互いに独立に置換されていてもよく、前記環の窒素原子が、1、2または3つの $R^{2.2}$ で互いに独立に置換されていてもよく、前記環の炭素原子が、1つの $R^{2.3}$ または1つの $R^{2.5}$ で置換されていてもよく、前記環の窒素原子が、1つの $R^{2.4}$ で置換されていてもよい、 $C_{5-10}$ -ヘテロシクリル-

40

の中から選択されるか、あるいは

・  $R^2$ および $R^4$ は、フェニル環の2個の隣接する炭素原子と一緒にあって、S、S(O)、S(O) $_2$ 、OおよびNの中から独立に選択される1、2または3個のヘテロ原子を含有する5または6員のアリールまたはヘテロアリールであって、この環の炭素原子が、1、2または3つの $R^{2.1}$ で互いに独立に置換されていてもよく、前記環の窒素原子が、1、2または3つの $R^{2.2}$ で互いに独立に置換されていてもよい、5または6員のアリールまたはヘテロアリールであり、

$R^{2.1}$ は、H、ハロゲン、NC-、O=、HO-、H-A-、H-A- $C_{1-6}$ -アルキレン-、 $R^{2.1.1}$ -A-、 $C_{1-6}$ -アルキル-A-、 $C_{3-8}$ -シクロアルキル-A-、 $C_{1-6}$ -

50

ハロアルキル - A - 、  $R^{2.1.1}$  -  $C_{1-6}$  - アルキレン - A - 、  $C_{1-6}$  - アルキル - A -  $C_{1-6}$  - アルキレン - 、  $C_{3-8}$  - シクロアルキル - A -  $C_{1-6}$  - アルキレン - 、  $C_{1-6}$  - ハロアルキル - A -  $C_{1-6}$  - アルキレン - 、  $R^{2.1.1}$  -  $C_{1-6}$  - アルキレン - A -  $C_{1-6}$  - アルキレン - 、  $R^{2.1.1}$  - A -  $C_{1-6}$  - アルキレン - 、 HO -  $C_{1-6}$  - アルキレン - A - 、 HO -  $C_{1-6}$  - アルキレン - A -  $C_{1-6}$  - アルキレン - 、  $C_{1-6}$  - アルキル - O -  $C_{1-6}$  - アルキレン - A - および  $C_{1-6}$  - アルキル - O -  $C_{1-6}$  - アルキレン - A -  $C_{1-6}$  - アルキレン - の中から独立に選択され、

$R^{2.1.1}$ は、

・ 1、2または3つの  $R^{2.1.1.1}$ で互いに独立に置換されていてもよいアリール - 、  
 ・ S、S(O)、S(O)<sub>2</sub>、OおよびNの中から独立に選択される1、2、3または4個のヘテロ原子を含有する  $C_{5-10}$  - ヘテロアリール - であって、この環の炭素原子が、1、2または3つの  $R^{2.1.1.1}$ で互いに独立に置換されていてもよく、前記環の窒素原子が、1、2または3つの  $R^{2.1.1.2}$ で互いに独立に置換されていてもよい、 $C_{5-10}$  - ヘテロアリール - 、 - ならびに

・ S、S(O)、S(O)<sub>2</sub>、OおよびNの中から独立に選択される1、2、3または4個のヘテロ原子を含有する  $C_{5-10}$  - ヘテロシクリル - であって、この環が、完全または部分飽和であり、前記環の炭素原子が、1、2または3または4つの  $R^{2.1.1.1}$ で互いに独立に置換されていてもよく、前記環の窒素原子が、1、2または3つの  $R^{2.1.1.2}$ で互いに独立に置換されていてもよい、 $C_{5-10}$  - ヘテロシクリル - の中から独立に選択され、

$R^{2.1.1.1}$ は、ハロゲン、HO - 、O = 、 $C_{1-6}$  - アルキル - 、 $C_{1-6}$  - アルキル - O - 、 $C_{1-6}$  - ハロアルキル - 、 $C_{1-6}$  - ハロアルキル - O - および  $C_{3-8}$  - シクロアルキル - の中から独立に選択され、

$R^{2.1.1.2}$ は、O = 、 $C_{1-6}$  - アルキル - 、 $C_{1-6}$  - ハロアルキル - ;  $C_{3-8}$  - シクロアルキル - 、 $C_{1-6}$  - アルキル - O -  $C_{1-6}$  - アルキル - 、H(O)C - 、 $C_{1-6}$  - アルキル - (O)C - 、テトラヒドロフラニルメチル - およびテトラヒドロピラニルメチル - の中から独立に選択され、

$R^{2.2}$ は、H - A -  $C_{1-6}$  - アルキレン - 、 $C_{3-8}$  - シクロアルキル - 、 $C_{1-6}$  - アルキル - A -  $C_{1-6}$  - アルキレン - 、 $C_{3-8}$  - シクロアルキル - A -  $C_{1-6}$  - アルキレン - 、 $C_{1-6}$  - ハロアルキル - A -  $C_{1-6}$  - アルキレン - 、 $R^{2.1.1}$  - A -  $C_{1-6}$  - アルキレン - 、 $C_{1-6}$  - アルキル - S(O)<sub>2</sub> - 、 $C_{1-6}$  - アルキル - C(O) - および  $R^{2.1.1}$  - A - の中から独立に選択され、

$R^{2.3}$ および  $R^4$ は、一緒になって、-O - 、-S - 、-N( $R^{2.3.1}$ ) - 、-C(O)N( $R^{2.3.1}$ ) - 、-N( $R^{2.3.1}$ )C(O) - 、-S(O)<sub>2</sub>N( $R^{2.3.1}$ ) - 、-N( $R^{2.3.1}$ )S(O)<sub>2</sub> - 、-C(O)O - 、-OC(O) - 、-C(O) - 、-S(O) - 、-S(O)<sub>2</sub> - 、 $R^{2.3}$ 、 $R^{2.3}$  - C( $R^{2.3.2}$ ) = C( $R^{2.3.2}$ ) - 、-C = N - 、-N = C - 、-C( $R^{2.3.2}$ )<sub>2</sub> - O - 、-O - C( $R^{2.3.2}$ )<sub>2</sub> - 、-C( $R^{2.3.2}$ )<sub>2</sub>N( $R^{2.3.1}$ ) - 、-N( $R^{2.3.1}$ )C( $R^{2.3.2}$ )<sub>2</sub> - および  $C_{1-4}$  - アルキレン - の中から選択され、

$R^{2.3.1}$ は、H、 $C_{1-6}$  - アルキル - 、 $C_{1-6}$  - ハロアルキル - ;  $C_{3-8}$  - シクロアルキル - 、HO -  $C_{1-4}$  - アルキレン - 、( $C_{1-4}$  - アルキル) - O -  $C_{1-4}$  - アルキレン - 、H<sub>2</sub>N -  $C_{1-4}$  - アルキレン - 、( $C_{1-4}$  - アルキル)HN -  $C_{1-4}$  - アルキレン - および ( $C_{1-4}$  - アルキル)<sub>2</sub>N -  $C_{1-4}$  - アルキレン - の中から独立に選択され、

$R^{2.3.2}$ は、H、 $C_{1-6}$  - アルキル - 、 $C_{1-6}$  - ハロアルキル - ;  $C_{3-8}$  - シクロアルキル - 、HO -  $C_{1-4}$  - アルキレン - 、( $C_{1-4}$  - アルキル) - O -  $C_{1-4}$  - アルキレン - 、H<sub>2</sub>N -  $C_{1-4}$  - アルキレン - 、( $C_{1-4}$  - アルキル)HN -  $C_{1-4}$  - アルキレン - および ( $C_{1-4}$  - アルキル)<sub>2</sub>N -  $C_{1-4}$  - アルキレン - の中から独立に選択され、

$R^{2.4}$ および  $R^4$ は、一緒になって、-N( $R^{2.4.1}$ ) - 、-C(O)N( $R^{2.4.1}$ ) - 、-N( $R^{2.4.1}$ )C(O) - 、-S(O)<sub>2</sub>N( $R^{2.4.1}$ ) - 、-N( $R^{2.4.1}$ )S(O)<sub>2</sub> - 、-C(O) - 、-S(O) - 、-S(O)<sub>2</sub> - 、-C( $R^{2.4.2}$ ) = C( $R^{2.4.2}$ ) -

10

20

30

40

50

、 - C = N - 、 - N = C - 、 - C ( R<sup>2.4.2</sup> )<sub>2</sub> N ( R<sup>2.4.1</sup> ) - および - N ( R<sup>2.4.1</sup> ) C ( R<sup>2.4.2</sup> )<sub>2</sub> - 、 - C<sub>1-4</sub> - アルキレン - の中から選択され、

R<sup>2.4.1</sup>は、H、C<sub>1-6</sub> - アルキル - 、 C<sub>1-6</sub> - ハロアルキル - ; C<sub>3-8</sub> - シクロアルキル - 、 HO - C<sub>1-4</sub> - アルキレン - 、 ( C<sub>1-4</sub> - アルキル ) - O - C<sub>1-4</sub> - アルキレン - 、 H<sub>2</sub>N - C<sub>1-4</sub> - アルキレン - 、 ( C<sub>1-4</sub> - アルキル ) HN - C<sub>1-4</sub> - アルキレン - および ( C<sub>1-4</sub> - アルキル )<sub>2</sub> N - C<sub>1-4</sub> - アルキレン - の中から独立に選択され、

R<sup>2.4.2</sup>は、H、C<sub>1-6</sub> - アルキル - 、 C<sub>1-6</sub> - ハロアルキル - ; C<sub>3-8</sub> - シクロアルキル - 、 HO - C<sub>1-4</sub> - アルキレン - 、 ( C<sub>1-4</sub> - アルキル ) - O - C<sub>1-4</sub> - アルキレン - 、 H<sub>2</sub>N - C<sub>1-4</sub> - アルキレン - 、 ( C<sub>1-4</sub> - アルキル ) HN - C<sub>1-4</sub> - アルキレン - および ( C<sub>1-4</sub> - アルキル )<sub>2</sub> N - C<sub>1-4</sub> - アルキレン - の中から独立に選択され、

R<sup>2.5</sup>およびR<sup>4</sup>は、一緒になって、 - C ( R<sup>2.5.1</sup> ) = 、 = C ( R<sup>2.5.1</sup> ) - および - N = の中から選択され、

R<sup>2.5.1</sup>は、H、C<sub>1-6</sub> - アルキル - 、 C<sub>1-6</sub> - ハロアルキル - ; C<sub>3-8</sub> - シクロアルキル - 、 HO - C<sub>1-4</sub> - アルキレン - 、 ( C<sub>1-4</sub> - アルキル ) - O - C<sub>1-4</sub> - アルキレン - 、 H<sub>2</sub>N - C<sub>1-4</sub> - アルキレン - 、 ( C<sub>1-4</sub> - アルキル ) HN - C<sub>1-4</sub> - アルキレン - および ( C<sub>1-4</sub> - アルキル )<sub>2</sub> N - C<sub>1-4</sub> - アルキレン - の中から独立に選択され、

R<sup>3</sup>は、HまたはFであり、

R<sup>4</sup>は、H、F、Cl、フェニル - H<sub>2</sub>C - O - 、 HO - 、 C<sub>1-6</sub> - アルキル - 、 C<sub>1-6</sub> - ハロアルキル - 、 C<sub>3-8</sub> - シクロアルキル - 、 C<sub>1-6</sub> - アルキル - O - 、 C<sub>1-6</sub> - ハロアルキル - O - 、 C<sub>1-6</sub> - アルキル - HN - 、 ( C<sub>1-6</sub> - アルキル )<sub>2</sub> - HN - 、 C<sub>1-6</sub> - アルキル - HN - C<sub>1-4</sub> - アルキレン - および ( C<sub>1-6</sub> - アルキル )<sub>2</sub> - HN - C<sub>1-4</sub> - アルキレン - の中から独立に選択され、

Aは、結合であるか、または、 - O - 、 - S - 、 - N ( R<sup>5</sup> ) - 、 - C ( O ) N ( R<sup>5</sup> ) - 、 - N ( R<sup>5</sup> ) C ( O ) - 、 - S ( O )<sub>2</sub> N ( R<sup>5</sup> ) - 、 - N ( R<sup>5</sup> ) S ( O )<sub>2</sub> - 、 - S ( O ) ( = NR<sup>5</sup> ) - N ( R<sup>5</sup> ) - 、 - N ( R<sup>5</sup> ) ( NR<sup>5</sup> = ) S ( O ) - 、 - S ( = NR<sup>5</sup> )<sub>2</sub> - N ( R<sup>5</sup> ) - 、 - N ( R<sup>5</sup> ) ( NR<sup>5</sup> = )<sub>2</sub> S - 、 - C ( R<sup>5</sup> ) = C ( R<sup>5</sup> ) - 、 - C C - 、 - C ( O ) O - 、 - OC ( O ) - 、 - C ( O ) - 、 - S ( O ) - 、 - S ( O )<sub>2</sub> - 、 - S ( = NR<sup>5</sup> ) - 、 - S ( O ) ( = NR<sup>5</sup> ) - 、 - S ( = NR<sup>5</sup> )<sub>2</sub> - 、 - ( R<sup>5</sup> ) ( O ) S = N - 、 - ( R<sup>5</sup> N = ) ( O ) S - および - N = ( O ) ( R<sup>5</sup> ) S - の中から独立に選択され、

R<sup>5</sup>は、H、C<sub>1-6</sub> - アルキル - およびNC - の中から独立に選択される )

[ 2 ] R<sup>1</sup>がR<sup>1.a</sup>であり、R<sup>1.a</sup>が、H、C<sub>1-4</sub> - アルキル - 、 F - およびHO - の中から独立に選択される、前記 [ 1 ] に記載の式 1 の化合物。

[ 3 ] R<sup>4</sup>がR<sup>4.a</sup>であり、R<sup>4.a</sup>が、H、F、Cl、フェニル - H<sub>2</sub>C - O - 、 HO - 、 C<sub>1-4</sub> - アルキル - 、 C<sub>1-4</sub> - ハロアルキル - 、 C<sub>3-6</sub> - シクロアルキル - 、 C<sub>1-4</sub> - アルキル - O - およびC<sub>1-4</sub> - ハロアルキル - O - である、前記 [ 1 ] または [ 2 ] に記載の式 1 の化合物。

[ 4 ] R<sup>4</sup>がR<sup>4.b</sup>であり、R<sup>4.b</sup>がHまたはFである、前記 [ 1 ] から [ 3 ] に記載の式 1 の化合物。

[ 5 ] AがA<sup>a</sup>であり、A<sup>a</sup>が、結合であるか、または、 - O - 、 - C ( O ) N ( R<sup>5</sup> ) - 、 - N ( R<sup>5</sup> ) C ( O ) - 、 - S ( O )<sub>2</sub> N ( R<sup>5</sup> ) - 、 - N ( R<sup>5</sup> ) S ( O )<sub>2</sub> - 、 - C ( O ) O - 、 - OC ( O ) - 、 - C ( O ) - 、 - S ( O )<sub>2</sub> - 、 - ( R<sup>5</sup> ) ( O ) S = N - 、 - ( R<sup>5</sup> N = ) ( O ) S - および、 - N = ( O ) ( R<sup>5</sup> ) S - の中から独立に選択され、R<sup>5</sup>がR<sup>5.a</sup>であり、R<sup>5.a</sup>が、H、C<sub>1-4</sub> - アルキル - およびNC - の中から独立に選択される、前記 [ 1 ] から [ 4 ] に記載の式 1 の化合物。

[ 6 ] R<sup>2</sup>がR<sup>2.1</sup>であり、

R<sup>2.1</sup>がR<sup>2.1.a</sup>であり、R<sup>2.1.a</sup>が、H、ハロゲン、NC - 、 O = 、 HO - 、 H - A - 、 H - A - C<sub>1-4</sub> - アルキレン - 、 R<sup>2.1.1</sup> - A - 、 C<sub>1-4</sub> - アルキル - A - 、 C<sub>3-6</sub> - シクロアルキル - A - 、 C<sub>1-4</sub> - ハロアルキル - A - 、 R<sup>2.1.1</sup> - C<sub>1-4</sub> - アルキレン - A - 、 C<sub>1-4</sub> - アルキル - A - C<sub>1-4</sub> - アルキレン - 、 C<sub>3-6</sub> - シクロアルキル - A - C<sub>1-4</sub> - アルキ

10

20

30

40

50

レン -、 $C_{1-4}$  - ハロアルキル - A -  $C_{1-4}$  - アルキレン -、 $R^{2.1.1}$  -  $C_{1-4}$  - アルキレン - A -  $C_{1-4}$  - アルキレン -、 $R^{2.1.1}$  - A -  $C_{1-4}$  - アルキレン -、HO -  $C_{1-4}$  - アルキレン - A -、HO -  $C_{1-4}$  - アルキレン - A -  $C_{1-4}$  - アルキレン -、 $C_{1-4}$  - アルキル - O -  $C_{1-4}$  - アルキレン - A - および  $C_{1-4}$  - アルキル - O -  $C_{1-4}$  - アルキレン - A -  $C_{1-4}$  - アルキレン - の中から選択され、

$R^{2.1.1}$ が $R^{2.1.1.a}$ であり、 $R^{2.1.1.a}$ が、

・  $R^{2.1.1.1}$ から独立に選択される 1、2 または 3 つの残基で互いに独立に置換されていてもよいアリール -、

・ S、S(O)、S(O)<sub>2</sub>、O および N から独立に選択される 1、2、3 または 4 個のヘテロ原子を含有する  $C_{5-10}$  - ヘテロアリール - であって、この環の炭素原子が、1、2 または 3 つの  $R^{2.1.1.1}$  で互いに独立に置換されていてもよく、前記環の窒素原子が、1、2 または 3 つの  $R^{2.1.1.2}$  で互いに独立に置換されていてもよい、 $C_{5-10}$  - ヘテロアリール -、 - ならびに

・ S、S(O)、S(O)<sub>2</sub>、O および N から独立に選択される 1、2、3 または 4 個のヘテロ原子を含有する  $C_{5-10}$  - ヘテロシクリル - であって、この環が、完全または部分飽和であり、前記環の炭素原子が、1、2 または 3 つの  $R^{2.1.1.1}$  で互いに独立に置換されていてもよく、前記環の窒素原子が、1、2 または 3 つの  $R^{2.1.1.2}$  で互いに独立に置換されていてもよい、 $C_{5-10}$  - ヘテロシクリル - の中から選択され、

$R^{2.1.1.1}$ が、ハロゲン、HO -、O =、 $C_{1-4}$  - アルキル -、 $C_{1-4}$  - アルキル - O -、 $C_{1-4}$  - ハロアルキル -  $C_{1-4}$  - ハロアルキル - O - および  $C_{3-6}$  - シクロアルキル - の中から独立に選択され、

$R^{2.1.1.2}$ が、O =、 $C_{1-4}$  - アルキル -、 $C_{1-4}$  - ハロアルキル -； $C_{3-6}$  - シクロアルキル -、 $C_{1-4}$  - アルキル - O -  $C_{1-4}$  - アルキル -、H(O)C -、 $C_{1-4}$  - アルキル - (O)C -、テトラヒドロフラニルメチル - およびテトラヒドロピラニルメチルの中から独立に選択される、前記〔1〕から〔5〕に記載の式 1 の化合物。

〔7〕 $R^2$ が $R^{2.d}$ であり、 $R^{2.d}$ が、 $R^{2.1}$ から独立に選択される 1、2 または 3 つの残基で置換されていてもよいフェニルであり、

$R^{2.1}$ が $R^{2.1.a}$ であり、 $R^{2.1.a}$ が、H、ハロゲン、NC -、O =、HO -、H - A -、H - A -  $C_{1-4}$  - アルキレン -、 $R^{2.1.1}$  - A -、 $C_{1-4}$  - アルキル - A -、 $C_{3-6}$  - シクロアルキル - A -、 $C_{1-4}$  - ハロアルキル - A -、 $R^{2.1.1}$  -  $C_{1-4}$  - アルキレン - A -、 $C_{1-4}$  - アルキル - A -  $C_{1-4}$  - アルキレン -、 $C_{3-6}$  - シクロアルキル - A -  $C_{1-4}$  - アルキレン -、 $C_{1-4}$  - ハロアルキル - A -  $C_{1-4}$  - アルキレン -、 $R^{2.1.1}$  -  $C_{1-4}$  - アルキレン - A -  $C_{1-4}$  - アルキレン -、 $R^{2.1.1}$  - A -  $C_{1-4}$  - アルキレン -、HO -  $C_{1-4}$  - アルキレン - A -、HO -  $C_{1-4}$  - アルキレン - A -  $C_{1-4}$  - アルキレン -、 $C_{1-4}$  - アルキル - O -  $C_{1-4}$  - アルキレン - A - および  $C_{1-4}$  - アルキル - O -  $C_{1-4}$  - アルキレン - A -  $C_{1-4}$  - アルキレン - の中から選択され、

$R^{2.1.1}$ が $R^{2.1.1.a}$ であり、 $R^{2.1.1.a}$ が、

・  $R^{2.1.1.1}$ から独立に選択される 1、2 または 3 つの残基で互いに独立に置換されていてもよいアリール -、

・ S、S(O)、S(O)<sub>2</sub>、O および N から独立に選択される 1、2、3 または 4 個のヘテロ原子を含有する  $C_{5-10}$  - ヘテロアリール - であって、この環の炭素原子が、1、2 または 3 つの  $R^{2.1.1.1}$  で互いに独立に置換されていてもよく、前記環の窒素原子が、1、2 または 3 つの  $R^{2.1.1.2}$  で互いに独立に置換されていてもよい、 $C_{5-10}$  - ヘテロアリール -、 - ならびに

・ S、S(O)、S(O)<sub>2</sub>、O および N から独立に選択される 1、2、3 または 4 個のヘテロ原子を含有する  $C_{5-10}$  - ヘテロシクリル - であって、この環が、完全または部分飽和であり、前記環の炭素原子が、1、2 または 3 つの  $R^{2.1.1.1}$  で互いに独立に置換されていてもよく、前記環の窒素原子が、1、2 または 3 つの  $R^{2.1.1.2}$  で互いに独立に置換されていてもよい、 $C_{5-10}$  - ヘテロシクリル -

10

20

30

40

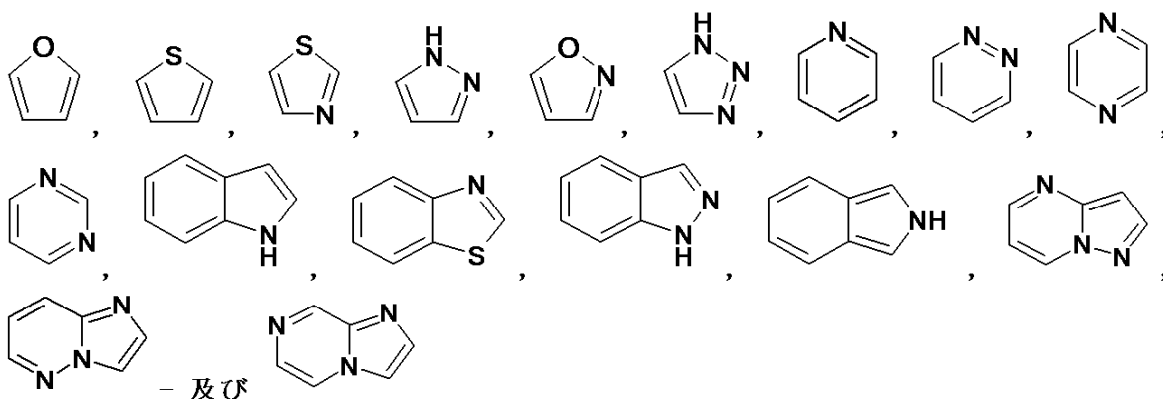
50

の中から選択され、

$R^{2.1.1.1}$ が、ハロゲン、 $HO-$ 、 $O=$ 、 $C_{1-4}$ -アルキル-、 $C_{1-4}$ -アルキル- $O-$ 、 $C_{1-4}$ -ハロアルキル-および $C_{1-4}$ -ハロアルキル- $O-$ 、 $C_{3-6}$ -シクロアルキル-の中から独立に選択され、

$R^{2.1.1.2}$ が、 $O=$ 、 $C_{1-4}$ -アルキル-、 $C_{1-4}$ -ハロアルキル-； $C_{3-6}$ -シクロアルキル-、 $C_{1-4}$ -アルキル- $O-C_{1-4}$ -アルキル-、 $H(O)C-$ 、 $C_{1-4}$ -アルキル- $(O)C-$ 、テトラヒドロフランニルメチル-およびテトラヒドロピラニルメチルの中から独立に選択される、前記〔1〕から〔5〕に記載の式1の化合物。

〔8〕 $R^2$ が $R^{2.9}$ であり、 $R^{2.9}$ が、



10

20

から選択され、

この環の炭素原子が、1、2または3つの $R^{2.1}$ で互いに独立に置換されていてもよく、前記環の考えられる利用可能な窒素原子が、 $R^{2.2}$ で互いに独立に置換されていてもよく、

$R^{2.1}$ が $R^{2.1.a}$ であり、 $R^{2.1.a}$ が、 $H$ 、ハロゲン、 $NC-$ 、 $O=$ 、 $HO-$ 、 $H-A-$ 、 $H-A-C_{1-4}$ -アルキレン-、 $R^{2.1.1}-A-$ 、 $C_{1-4}$ -アルキル- $A-$ 、 $C_{3-6}$ -シクロアルキル- $A-$ 、 $C_{1-4}$ -ハロアルキル- $A-$ 、 $R^{2.1.1}-C_{1-4}$ -アルキレン- $A-$ 、 $C_{1-4}$ -アルキル- $A-C_{1-4}$ -アルキレン-、 $C_{3-6}$ -シクロアルキル- $A-C_{1-4}$ -アルキレン-、 $C_{1-4}$ -ハロアルキル- $A-C_{1-4}$ -アルキレン-、 $R^{2.1.1}-C_{1-4}$ -アルキレン- $A-C_{1-4}$ -アルキレン-、 $R^{2.1.1}-A-C_{1-4}$ -アルキレン-、 $HO-C_{1-4}$ -アルキレン- $A-$ 、 $HO-C_{1-4}$ -アルキレン- $A-C_{1-4}$ -アルキレン-、 $C_{1-4}$ -アルキル- $O-C_{1-4}$ -アルキレン- $A-$ および $C_{1-4}$ -アルキル- $O-C_{1-4}$ -アルキレン- $A-C_{1-4}$ -アルキレン-の中から選択され、

30

$R^{2.1.1}$ が $R^{2.1.1.a}$ であり、 $R^{2.1.1.a}$ が、

・  $R^{2.1.1.1}$ から独立に選択される1、2または3つの残基で互いに独立に置換されていてもよいアリール-、

・  $S$ 、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 、 $O$ および $N$ から独立に選択される1、2、3または4個のヘテロ原子を含有する $C_{5-10}$ -ヘテロアリール-であって、この環の炭素原子が、1、2または3つの $R^{2.1.1.1}$ で互いに独立に置換されていてもよく、前記環の窒素原子が、1、2または3つの $R^{2.1.1.2}$ で互いに独立に置換されていてもよい、 $C_{5-10}$ -ヘテロアリール-、ならびに

40

・  $S$ 、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 、 $O$ および $N$ から独立に選択される1、2、3または4個のヘテロ原子を含有する $C_{5-10}$ -ヘテロシクリル-であって、この環が、完全または部分飽和であり、前記環の炭素原子が、1、2または3つの $R^{2.1.1.1}$ で互いに独立に置換されていてもよく、前記環の窒素原子が、1、2または3つの $R^{2.1.1.2}$ で互いに独立に置換されていてもよい、 $C_{5-10}$ -ヘテロシクリル-の中から選択され、

$R^{2.1.1.1}$ が、ハロゲン、 $HO-$ 、 $O=$ 、 $C_{1-4}$ -アルキル-、 $C_{1-4}$ -アルキル- $O-$ 、 $C_{1-4}$ -ハロアルキル-、 $C_{1-4}$ -ハロアルキル- $O-$ および $C_{3-6}$ -シクロアルキル-

50

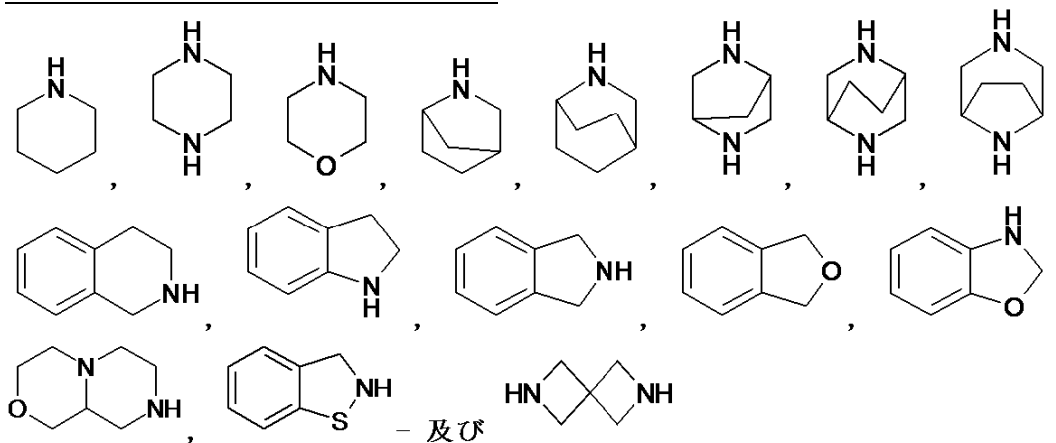
ル - の中から独立に選択され、

$R^{2.1.1.2}$ が、 $O =$ 、 $C_{1-4}$  - アルキル - 、 $C_{1-4}$  - ハロアルキル - ； $C_{3-6}$  - シクロアルキル - 、 $C_{1-4}$  - アルキル -  $O - C_{1-4}$  - アルキル - 、 $H(O)C -$ 、 $C_{1-4}$  - アルキル -  $(O)C -$ 、テトラヒドロフラニルメチル - およびテトラヒドロピラニルメチルの中から独立に選択され、

$R^{2.2}$ が $R^{2.2.a}$ であり、 $R^{2.2.a}$ が、 $H - A - C_{1-4}$  - アルキレン - 、 $C_{3-6}$  - シクロアルキル - 、 $C_{1-4}$  - アルキル -  $A - C_{1-4}$  - アルキレン - 、 $C_{3-6}$  - シクロアルキル -  $A - C_{1-4}$  - アルキレン - 、 $C_{1-4}$  - ハロアルキル -  $A - C_{1-4}$  - アルキレン - 、 $R^{2.1.1} - A - C_{1-4}$  - アルキレン - 、 $C_{1-4}$  - アルキル -  $S(O)_2 -$ 、 $C_{1-4}$  - アルキル -  $C(O) -$  および  $R^{2.1.1} - A -$  の中から独立に選択される、前記〔1〕から〔5〕に記載の式1の化合物。

10

〔9〕 $R^2$ が $R^{2.i}$ であり、 $R^{2.i}$ が、



20

の中から選択され、

この環の炭素原子が、1、2または3つの $R^{2.1}$ で互いに独立に置換されていてもよく、前記環の考えられる利用可能な窒素原子が、 $R^{2.2}$ で互いに独立に置換されていてもよく、

$R^{2.1}$ が $R^{2.1.a}$ であり、 $R^{2.1.a}$ が、 $H$ 、ハロゲン、 $NC -$ 、 $O =$ 、 $HO -$ 、 $H - A -$ 、 $H - A - C_{1-4}$  - アルキレン - 、 $R^{2.1.1} - A -$ 、 $C_{1-4}$  - アルキル -  $A -$ 、 $C_{3-6}$  - シクロアルキル -  $A -$ 、 $C_{1-4}$  - ハロアルキル -  $A -$ 、 $R^{2.1.1} - C_{1-4}$  - アルキレン -  $A -$ 、 $C_{1-4}$  - アルキル -  $A - C_{1-4}$  - アルキレン - 、 $C_{3-6}$  - シクロアルキル -  $A - C_{1-4}$  - アルキレン - 、 $C_{1-4}$  - ハロアルキル -  $A - C_{1-4}$  - アルキレン - 、 $R^{2.1.1} - C_{1-4}$  - アルキレン -  $A - C_{1-4}$  - アルキレン - 、 $R^{2.1.1} - A - C_{1-4}$  - アルキレン - 、 $HO - C_{1-4}$  - アルキレン -  $A -$ 、 $HO - C_{1-4}$  - アルキレン -  $A - C_{1-4}$  - アルキレン - 、 $C_{1-4}$  - アルキル -  $O - C_{1-4}$  - アルキレン -  $A -$  および  $C_{1-4}$  - アルキル -  $O - C_{1-4}$  - アルキレン -  $A - C_{1-4}$  - アルキレン - の中から選択され、

30

$R^{2.1.1}$ が $R^{2.1.1.a}$ であり、 $R^{2.1.1.a}$ が、

・  $R^{2.1.1.1}$ から独立に選択される1、2または3つの残基で互いに独立に置換されていてもよいアリール - 、

40

・  $S$ 、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 、 $O$ および $N$ から独立に選択される1、2、3または4個のヘテロ原子を含有する $C_{5-10}$  - ヘテロアリール - であって、この環の炭素原子が、1、2または3つの $R^{2.1.1.1}$ で互いに独立に置換されていてもよく、前記環の窒素原子が、1、2または3つの $R^{2.1.1.2}$ で互いに独立に置換されていてもよい、 $C_{5-10}$  - ヘテロアリール - 、 - ならびに

・  $S$ 、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 、 $O$ および $N$ から独立に選択される1、2、3または4個のヘテロ原子を含有する $C_{5-10}$  - ヘテロシクリル - であって、この環が、完全または部分飽和であり、前記環の炭素原子が、1、2または3つの $R^{2.1.1.1}$ で互いに独立に置換されていてもよく、前記環の窒素原子が、1、2または3つの $R^{2.1.1.2}$ で互いに独立に置換されていてもよい、 $C_{5-10}$  - ヘテロシクリル -

50

の中から選択され、

$R^{2.1.1.1}$ が、ハロゲン、 $HO-$ 、 $O=$ 、 $C_{1-4}$ -アルキル-、 $C_{1-4}$ -アルキル- $O-$ 、 $C_{1-4}$ -ハロアルキル-、 $C_{1-4}$ -ハロアルキル- $O-$ および $C_{3-6}$ -シクロアルキル-の中から独立に選択され、

$R^{2.1.1.2}$ が、 $O=$ 、 $C_{1-4}$ -アルキル-、 $C_{1-4}$ -ハロアルキル-； $C_{3-6}$ -シクロアルキル-、 $C_{1-4}$ -アルキル- $O-C_{1-4}$ -アルキル-、 $H(O)C-$ 、 $C_{1-4}$ -アルキル- $(O)C-$ 、テトラヒドロフラニルメチル-およびテトラヒドロピラニルメチルの中から独立に選択され、

$R^{2.2}$ が $R^{2.2.a}$ であり、 $R^{2.2.a}$ が、 $H-A-C_{1-4}$ -アルキレン-、 $C_{3-6}$ -シクロアルキル-、 $C_{1-4}$ -アルキル- $A-C_{1-4}$ -アルキレン-、 $C_{3-6}$ -シクロアルキル- $A-C_{1-4}$ -アルキレン-、 $C_{1-4}$ -ハロアルキル- $A-C_{1-4}$ -アルキレン-、 $R^{2.1.1}-A-C_{1-4}$ -アルキレン-、 $C_{1-4}$ -アルキル- $S(O)_2-$ 、 $C_{1-4}$ -アルキル- $C(O)-$ および $R^{2.1.1}-A-$ の中から独立に選択される、前記〔1〕から〔5〕に記載の式1の化合物。

〔10〕 $R^2$ が $R^{2.m}$ であり、 $R^{2.m}$ が、 $R^4$ および前記フェニル環の2個の隣接する炭素原子と一緒にあって、 $S$ 、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 、 $O$ および $N$ の中から独立に選択される1、2または3個のヘテロ原子を含有する5または6員のアリールまたはヘテロアリールであって、この環の炭素原子が、1、2または3つの $R^{2.1}$ で互いに独立に置換されていてもよく、前記環の考えられる利用可能な窒素原子が、1、2または3つの $R^{2.2}$ で互いに独立に置換されていてもよい、5または6員のアリールまたはヘテロアリールであり、

$R^{2.1}$ が $R^{2.1.a}$ であり、 $R^{2.1.a}$ が、 $H$ 、ハロゲン、 $NC-$ 、 $O=$ 、 $HO-$ 、 $H-A-$ 、 $H-A-C_{1-4}$ -アルキレン-、 $R^{2.1.1}-A-$ 、 $C_{1-4}$ -アルキル- $A-$ 、 $C_{3-6}$ -シクロアルキル- $A-$ 、 $C_{1-4}$ -ハロアルキル- $A-$ 、 $R^{2.1.1}-C_{1-4}$ -アルキレン- $A-$ 、 $C_{1-4}$ -アルキル- $A-C_{1-4}$ -アルキレン-、 $C_{3-6}$ -シクロアルキル- $A-C_{1-4}$ -アルキレン-、 $C_{1-4}$ -ハロアルキル- $A-C_{1-4}$ -アルキレン-、 $R^{2.1.1}-C_{1-4}$ -アルキレン- $A-C_{1-4}$ -アルキレン-、 $R^{2.1.1}-A-C_{1-4}$ -アルキレン-、 $HO-C_{1-4}$ -アルキレン- $A-$ 、 $HO-C_{1-4}$ -アルキレン- $A-C_{1-4}$ -アルキレン-、 $C_{1-4}$ -アルキル- $O-C_{1-4}$ -アルキレン- $A-$ および $C_{1-4}$ -アルキル- $O-C_{1-4}$ -アルキレン- $A-C_{1-4}$ -アルキレン-の中から選択され、

$R^{2.1.1}$ が $R^{2.1.1.a}$ であり、 $R^{2.1.1.a}$ が、

・  $R^{2.1.1.1}$ から独立に選択される1、2または3つの残基で互いに独立に置換されていてもよいアリール-、

・  $S$ 、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 、 $O$ および $N$ から独立に選択される1、2、3または4個のヘテロ原子を含有する $C_{5-10}$ -ヘテロアリール-であって、この環の炭素原子が、1、2または3つの $R^{2.1.1.1}$ で互いに独立に置換されていてもよく、前記環の窒素原子が、1、2または3つの $R^{2.1.1.2}$ で互いに独立に置換されていてもよい、 $C_{5-10}$ -ヘテロアリール-、

・  $S$ 、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 、 $O$ および $N$ から独立に選択される1、2、3または4個のヘテロ原子を含有する $C_{5-10}$ -ヘテロシクリル-であって、この環が、完全または部分飽和であり、前記環の炭素原子が、1、2または3つの $R^{2.1.1.1}$ で互いに独立に置換されていてもよく、前記環の窒素原子が、1、2または3つの $R^{2.1.1.2}$ で互いに独立に置換されていてもよい、 $C_{5-10}$ -ヘテロシクリル-の中から選択され、

$R^{2.1.1.1}$ が、ハロゲン、 $HO-$ 、 $O=$ 、 $C_{1-4}$ -アルキル-、 $C_{1-4}$ -アルキル- $O-$ 、 $C_{1-4}$ -ハロアルキル-、 $C_{1-4}$ -ハロアルキル- $O-$ および $C_{3-6}$ -シクロアルキル-の中から独立に選択され、

$R^{2.1.1.2}$ が、 $O=$ 、 $C_{1-4}$ -アルキル-、 $C_{1-4}$ -ハロアルキル-； $C_{3-6}$ -シクロアルキル-、 $C_{1-4}$ -アルキル- $O-C_{1-4}$ -アルキル-、 $H(O)C-$ 、 $C_{1-4}$ -アルキル- $(O)C-$ 、テトラヒドロフラニルメチル-およびテトラヒドロピラニルメチルの中から独立に選択され、

10

20

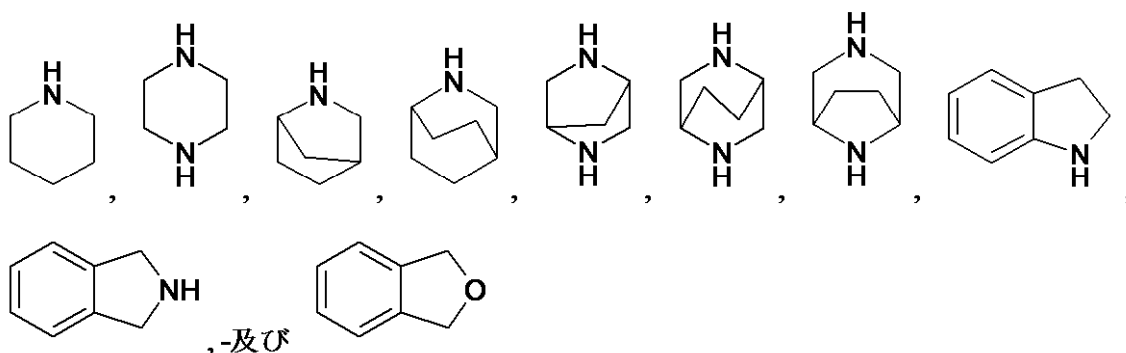
30

40

50

$R^{2.2}$ が $R^{2.2.a}$ であり、 $R^{2.2.a}$ が、 $H-A-C_{1-4}$ -アルキレン-、 $C_{3-6}$ -シクロアルキル-、 $C_{1-4}$ -アルキル-A- $C_{1-4}$ -アルキレン-、 $C_{3-6}$ -シクロアルキル-A- $C_{1-4}$ -アルキレン-、 $C_{1-4}$ -ハロアルキル-A- $C_{1-4}$ -アルキレン-、 $R^{2.1.1}$ -A- $C_{1-4}$ -アルキレン-、 $C_{1-4}$ -アルキル-S(O)<sub>2</sub>-、 $C_{1-4}$ -アルキル-C(O)-および $R^{2.1.1}$ -A-の中から独立に選択される、前記〔1〕から〔5〕に記載の式1の化合物。

〔11〕 $R^2$ が $R^{2.n}$ であり、 $R^{2.n}$ が、アリール-、ピラゾール、チオフェン、フランであって、この環の炭素原子が、1、2、3または4つの $R^{2.1}$ で互いに独立に置換されていてもよく、前記環の考えられる利用可能な窒素原子が、 $R^{2.2}$ で互いに独立に置換されていてもよく、前記環の炭素原子が、1つの $R^{2.3}$ で置換されていてもよく、前記環の窒素原子が、1つの $R^{2.4}$ で置換されていてもよい、アリール-、ピラゾール、チオフェン、フランの中から選択されるか、あるいは $R^{2.n}$ が、



の中から選択され、

この環の炭素原子が、1、2、3または4つの $R^{2.1}$ で互いに独立に置換されていてもよく、前記環の考えられる利用可能な窒素原子が、 $R^{2.2}$ で互いに独立に置換されていてもよく、前記環の炭素原子が、1つの $R^{2.3}$ または1つの $R^{2.5}$ で置換されていてもよく、前記環の窒素原子は、1つの $R^{2.4}$ で置換されていてもよく、

$R^{2.1}$ が $R^{2.1.a}$ であり、 $R^{2.1.a}$ が、 $H$ 、ハロゲン、 $NC-$ 、 $O=$ 、 $HO-$ 、 $H-A-$ 、 $H-A-C_{1-4}$ -アルキレン-、 $R^{2.1.1}$ -A-、 $C_{1-4}$ -アルキル-A-、 $C_{3-6}$ -シクロアルキル-A-、 $C_{1-4}$ -ハロアルキル-A-、 $R^{2.1.1}$ - $C_{1-4}$ -アルキレン-A-、 $C_{1-4}$ -アルキル-A- $C_{1-4}$ -アルキレン-、 $C_{3-6}$ -シクロアルキル-A- $C_{1-4}$ -アルキレン-、 $C_{1-4}$ -ハロアルキル-A- $C_{1-4}$ -アルキレン-、 $R^{2.1.1}$ - $C_{1-4}$ -アルキレン-A- $C_{1-4}$ -アルキレン-、 $R^{2.1.1}$ -A- $C_{1-4}$ -アルキレン-、 $HO-C_{1-4}$ -アルキレン-A-、 $HO-C_{1-4}$ -アルキレン-A- $C_{1-4}$ -アルキレン-、 $C_{1-4}$ -アルキル-O- $C_{1-4}$ -アルキレン-A-および $C_{1-4}$ -アルキル-O- $C_{1-4}$ -アルキレン-A- $C_{1-4}$ -アルキレン-の中から選択され、

$R^{2.1.1}$ が $R^{2.1.1.a}$ であり、 $R^{2.1.1.a}$ が、

・  $R^{2.1.1.1}$ から独立に選択される1、2または3つの残基で互いに独立に置換されていてもよいアリール-

・ S、S(O)、S(O)<sub>2</sub>、OおよびNから独立に選択される1、2、3または4個のヘテロ原子を含有する $C_{5-10}$ -ヘテロアリール-であって、この環の炭素原子が、1、2または3つの $R^{2.1.1.1}$ で互いに独立に置換されていてもよく、前記環の窒素原子が、1、2または3つの $R^{2.1.1.2}$ で互いに独立に置換されていてもよい、 $C_{5-10}$ -ヘテロアリール-、-ならびに

・ S、S(O)、S(O)<sub>2</sub>、OおよびNから独立に選択される1、2、3または4個のヘテロ原子を含有する $C_{5-10}$ -ヘテロシクリル-であって、この環が、完全または部分飽和であり、前記環の炭素原子が、1、2または3つの $R^{2.1.1.1}$ で互いに独立に置換されていてもよく、前記環の窒素原子が、1、2または3つの $R^{2.1.1.2}$ で互いに独立に置換されていてもよい、 $C_{5-10}$ -ヘテロシクリル-

の中から選択され、

$R^{2.1.1.1}$ が、ハロゲン、 $HO-$ 、 $O=$ 、 $C_{1-4}$ -アルキル-、 $C_{1-4}$ -アルキル-  
 $O-$ 、 $C_{1-4}$ -ハロアルキル-、 $C_{1-4}$ -ハロアルキル- $O-$ および $C_{3-6}$ -シクロアルキ  
 ル-の中から独立に選択され、

$R^{2.1.1.2}$ が、 $O=$ 、 $C_{1-4}$ -アルキル-、 $C_{1-4}$ -ハロアルキル-； $C_{3-6}$ -シクロ  
 アルキル-、 $C_{1-4}$ -アルキル- $O-C_{1-4}$ -アルキル-、 $H(O)C-$ 、 $C_{1-4}$ -アルキ  
 ル- $(O)C-$ 、テトラヒドロフラニルメチル-およびテトラヒドロピラニルメチルの中  
 から独立に選択され、

$R^{2.2}$ が $R^{2.2.a}$ であり、 $R^{2.2.a}$ が、 $H-A-C_{1-4}$ -アルキレン-、 $C_{3-6}$ -シクロアル  
 キル-、 $C_{1-4}$ -アルキル- $A-C_{1-4}$ -アルキレン-、 $C_{3-6}$ -シクロアルキル- $A-C_{1-4}$ -  
 アルキレン-、 $C_{1-4}$ -ハロアルキル- $A-C_{1-4}$ -アルキレン-、 $R^{2.1.1}-A-C_{1-4}$ -  
 アルキレン-、 $C_{1-4}$ -アルキル- $S(O)_2-$ 、 $C_{1-4}$ -アルキル- $C(O)-$ およ  
 び $R^{2.1.1}-A-$ の中から独立に選択され、

$R^{2.3}$ が、 $R^4$ と一緒にあって、基 $R^{2.3.a}$ であり、 $R^{2.3.a}$ が、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^{2.3.1})-$ 、 $-C(O)N(R^{2.3.1})-$ 、 $-N(R^{2.3.1})C(O)-$ 、 $-S(O)_2N(R^{2.3.1})-$ 、 $-N(R^{2.3.1})S(O)_2-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(R^{2.3.2})=C(R^{2.3.2})-$ 、 $-C=N-$ 、 $-N=C-$ 、 $-C(R^{2.3.2})_2-O-$ 、 $-O-C(R^{2.3.2})_2-$ 、 $-C(R^{2.3.2})_2N(R^{2.3.1})-$ 、 $-N(R^{2.3.1})C(R^{2.3.2})_2-$ および $-C_{1-4}$ -アルキレン-の中  
 から選択され、

$R^{2.3.1}$ が、 $H$ 、 $C_{1-4}$ -アルキル-、 $C_{1-4}$ -ハロアルキル-、 $C_{3-6}$ -シクロアルキ  
 ル-、 $HO-C_{1-4}$ -アルキレン-、 $(C_{1-4}-アルキル)-O-C_{1-4}$ -アルキレン-、  
 $H_2N-C_{1-4}$ -アルキレン-、 $(C_{1-4}-アルキル)HN-C_{1-4}$ -アルキレン-および  
 $(C_{1-4}-アルキル)_2N-C_{1-4}$ -アルキレン-の中から独立に選択され、

$R^{2.3.2}$ が、 $H$ 、 $C_{1-4}$ -アルキル-、 $C_{1-4}$ -ハロアルキル-、 $C_{3-6}$ -シクロアルキ  
 ル-、 $HO-C_{1-4}$ -アルキレン-、 $(C_{1-4}-アルキル)-O-C_{1-4}$ -アルキレン-、  
 $H_2N-C_{1-4}$ -アルキレン-、 $(C_{1-4}-アルキル)HN-C_{1-4}$ -アルキレン-および  
 $(C_{1-4}-アルキル)_2N-C_{1-4}$ -アルキレン-の中から独立に選択され、

$R^{2.4}$ が、 $R^4$ と一緒にあって、基 $R^{2.4.a}$ であり、 $R^{2.4.a}$ が、 $-N(R^{2.4.1})-$ 、 $-C(O)N(R^{2.4.1})-$ 、 $-N(R^{2.4.1})C(O)-$ 、 $-S(O)_2N(R^{2.4.1})-$ 、 $-N(R^{2.4.1})S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(R^{2.4.2})=C(R^{2.4.2})-$ 、 $-C=N-$ 、 $-N=C-$ 、 $-C(R^{2.4.2})_2N(R^{2.4.1})-$ 、 $-N(R^{2.4.1})C(R^{2.4.2})_2-$ および $-C_{1-4}$ -アルキレン-の中  
 から選択され、

$R^{2.4.1}$ が、 $H$ 、 $C_{1-4}$ -アルキル-、 $C_{1-4}$ -ハロアルキル-、 $C_{3-6}$ -シクロアルキ  
 ル-、 $HO-C_{1-4}$ -アルキレン-、 $(C_{1-4}-アルキル)-O-C_{1-4}$ -アルキレン-、  
 $H_2N-C_{1-4}$ -アルキレン-、 $(C_{1-4}-アルキル)HN-C_{1-4}$ -アルキレン-および  
 $(C_{1-4}-アルキル)_2N-C_{1-4}$ -アルキレン-  
 の中から独立に選択され、

$R^{2.4.2}$ は、 $H$ 、 $C_{1-4}$ -アルキル-、 $C_{1-4}$ -ハロアルキル-、 $C_{3-6}$ -シクロアルキ  
 ル-、 $HO-C_{1-4}$ -アルキレン-、 $(C_{1-4}-アルキル)-O-C_{1-4}$ -アルキレン-、  
 $H_2N-C_{1-4}$ -アルキレン-、 $(C_{1-4}-アルキル)HN-C_{1-4}$ -アルキレン-および  
 $(C_{1-4}-アルキル)_2N-C_{1-4}$ -アルキレン-の中から独立に選択され、

$R^{2.5}$ が、 $R^4$ と一緒にあって、基 $R^{2.5.a}$ であり、 $R^{2.5.a}$ が、 $-C(R^{2.5.1})=$ 、 $=C(R^{2.5.1})-$ および $-N=$ の中から選択され、

$R^{2.5.1}$ が、 $H$ 、 $C_{1-4}$ -アルキル-、 $C_{1-4}$ -ハロアルキル-、 $C_{3-6}$ -シクロアルキ  
 ル-、 $HO-C_{1-4}$ -アルキレン-、 $(C_{1-4}-アルキル)-O-C_{1-4}$ -アルキレン-、  
 $H_2N-C_{1-4}$ -アルキレン-、 $(C_{1-4}-アルキル)HN-C_{1-4}$ -アルキレン-および  
 $(C_{1-4}-アルキル)_2N-C_{1-4}$ -アルキレン-の中から独立に選択される、前記〔1〕か  
 ら〔5〕に記載の式1の化合物。

〔12〕 $R^1$ が $R^{1.b}$ であり、 $R^{1.b}$ が $H$ であり、

10

20

30

40

50

$R^2$ が、

- ・  $R^{2.1}$ 、
- ・  $R^{2.1}$ から独立に選択される1または2つの残基で置換されていてもよく、1つの  $R^{2.3}$ で置換されていてもよい、フェニル -、
- ・ S、OおよびNの中から独立に選択される2または3つを含有する  $C_5$  - ヘテロアリール - であって、この環の炭素原子が、1つの  $R^{2.1}$ で互いに独立に置換されていてもよく、前記環の窒素原子が、1つの  $R^{2.2}$ で互いに独立に置換されていてもよい、 $C_5$  - ヘテロアリール -、
- ・ 1または2個の窒素原子を含有する単環式  $C_6$  - ヘテロシクリルであって、この環が完全または部分飽和であり、前記環の炭素原子が、1つの  $R^{2.1}$ で互いに独立に置換されていてもよく、前記環の窒素原子が、1つの  $R^{2.2}$ で互いに独立に置換されていてもよい、単環式  $C_6$  - ヘテロシクリル、
- ・  $S(O)_2$ 、OおよびNの中から独立に選択される1、2、3または4個のヘテロ原子を含有する二環式  $C_9$ または10 - ヘテロシクリル - であって、この環が完全または部分飽和であり、前記環の炭素原子が、1、2または3つの  $R^{2.1}$ で互いに独立に置換されていてもよく、前記環の窒素原子が、1つの  $R^{2.2}$ で互いに独立に置換されていてもよい、二環式  $C_9$ または10 - ヘテロシクリル -

10

の中から選択され、  
 $R^{2.1}$ が、ハロゲン、NC -、O =、H - A -、H - A -  $C_{1-4}$  - アルキレン -、 $R^{2.1.1}$  - A -、 $C_{1-4}$  - アルキル - A -、 $C_{3-6}$  - シクロアルキル - A -、 $R^{2.1.1}$  -  $C_{1-4}$  - アルキレン - A -、 $C_{1-4}$  - アルキル - A -  $C_{1-4}$  - アルキレン - および HO -  $C_{1-4}$  - アルキレン - A -  $C_{1-4}$  - アルキレン -  
 の中から独立に選択され、

20

$R^{2.1.1}$ が、  
 ・ フェニル -、および  
 ・ OおよびNの中から独立に選択される1または2個のヘテロ原子を含有する  $C_5$ または6 - ヘテロシクリル - であって、この環が完全または部分飽和であり、前記環の窒素原子が、1つの  $C_{1-4}$  - アルキル - で互いに独立に置換されていてもよい、 $C_5$ または6 - ヘテロシクリル -  
 の中から独立に選択され、

30

$R^{2.2}$ が、H - A -  $C_{1-4}$  - アルキレン -、 $C_{3-6}$  - シクロアルキル -、 $C_{1-4}$  - アルキル - A -  $C_{1-4}$  - アルキレン -、 $R^{2.1.1}$  - A -  $C_{1-4}$  - アルキレン - および  $C_{1-4}$  - アルキル - C(O) - の中から独立に選択され、

$R^{2.3}$ および  $R^4$ が、一緒になって、- N( $R^{2.3.1}$ ) -、- C(O)N( $R^{2.3.2}$ ) - および - N( $R^{2.3.1}$ )C(O) - の中から選択される基であり、

$R^{2.3.1}$ が、H - および  $H_3C$  - の中から独立に選択され、

$R^3$ が、H、Fであり、

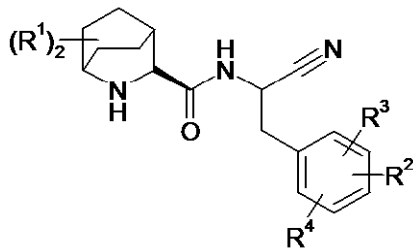
$R^4$ が  $R^{4.b}$ であり、 $R^{4.b}$ が、HまたはFであり、

Aが、結合であるか、または、- O -、- C(O)N( $R^5$ ) -、- N( $R^5$ )C(O) -、- S(O)<sub>2</sub>N( $R^5$ ) -、- N( $R^5$ )S(O)<sub>2</sub> -、- C(O)O -、- OC(O) -、- C(O) -、- S(O)<sub>2</sub> - および - N = (O) ( $R^5$ ) S - の中から独立に選択され、

40

$R^5$ が、H - および  $C_{1-4}$  - アルキル - の中から独立に選択される、前記〔1〕に記載の式1の化合物またはその塩。

〔13〕式1'の化合物。



1'

(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ および $R^4$ は、前記〔1〕から〔12〕の1項の意味を有する)

〔14〕医薬として使用するための、前記〔1〕から〔13〕のいずれか1項に記載の式1の化合物。

10

〔15〕喘息およびアレルギー性疾患、胃腸炎症性疾患、好酸球性疾患、慢性閉塞性肺疾患、病原微生物による感染症、関節リウマチならびにアテローム性動脈硬化症の治療用の医薬として使用するための、前記〔1〕から〔13〕のいずれか1項に記載の式1の化合物。

〔16〕前記〔1〕から〔13〕のいずれか1項に記載の1つまたは複数の式1の化合物または薬学的に活性なその塩を含有することを特徴とする、医薬組成物。

〔17〕DPPⅠ活性阻害剤が治療的有益性を有する疾患の治療または予防の方法であって、治療的にまたは予防的に有効な量の、前記〔1〕から〔13〕の1項に記載の式1の化合物の、それを必要とする患者への投与を含む方法。

20

〔18〕前記〔1〕から〔13〕のいずれか1項に記載の式1の化合物に加えて、ベータミメティック、抗コリン剤、コルチコステロイド、PDE4-阻害剤、LTD4-アンタゴニスト、EGFR-阻害剤、CRTH2阻害剤、5-LO-阻害剤、ヒスタミン受容体アンタゴニスト、CCR9アンタゴニストおよびSYK-阻害剤、NE-阻害剤、MMP9阻害剤、MMP12阻害剤だけでなく、2または3つの活性物質の組合せからなる群から選択される薬学的に活性な化合物を含む、医薬組成物。

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		
A 6 1 P	11/06	(2006.01)	A 6 1 P	11/06
A 6 1 P	37/08	(2006.01)	A 6 1 P	37/08
A 6 1 P	1/04	(2006.01)	A 6 1 P	1/04
A 6 1 P	7/00	(2006.01)	A 6 1 P	7/00
A 6 1 P	11/00	(2006.01)	A 6 1 P	11/00
A 6 1 P	31/04	(2006.01)	A 6 1 P	31/04
A 6 1 P	19/02	(2006.01)	A 6 1 P	19/02
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
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00
				1 0 1
				1 0 1
				1 1 1
				1 2 1

(74)代理人 100093300

弁理士 浅井 賢治

(74)代理人 100119013

弁理士 山崎 一夫

(74)代理人 100123777

弁理士 市川 さつき

(74)代理人 100193493

弁理士 藤原 健史

(72)発明者 アンデルスケーヴィッツ ラルフ

ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン ピンガー シュトラーセ 1 7  
 3 ベーリンガー インゲルハイム ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング  
 コーポレート パテンツ内

(72)発明者 グラウエルト マティアス

ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン ピンガー シュトラーセ 1 7  
 3 ベーリンガー インゲルハイム ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング  
 コーポレート パテンツ内

(72)発明者 グルンドル マルク

ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン ピンガー シュトラーセ 1 7  
 3 ベーリンガー インゲルハイム ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング  
 コーポレート パテンツ内

(72)発明者 ウースト トルステン

ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン ピンガー シュトラーセ 1 7  
 3 ベーリンガー インゲルハイム ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング  
 コーポレート パテンツ内

(72)発明者 パウチ アレクサンダー

ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン ピンガー シュトラーセ 1 7  
 3 ベーリンガー インゲルハイム ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング  
 コーポレート パテンツ内

(72)発明者 ペーテルス シュテファン

ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン ピンガー シュトラーセ 1 7  
 3 ベーリンガー インゲルハイム ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング  
 コーポレート パテンツ内

審査官 早乙女 智美

(56)参考文献 特表2011-506421(JP, A)  
国際公開第2012/119941(WO, A1)  
特表2003-519125(JP, A)  
国際公開第2011/154677(WO, A1)  
国際公開第2010/142985(WO, A1)  
BONDEBJERG J, DIPEPTIDYL NITRILES AS HUMAN DIPEPTIDYL PEPTIDASE I INHIBITORS, BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, 英国, PERGAMON, ELSEVIER SCIENCE, 2006年 7月 1日, V16 N13, P3614-3617

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D

A61K

CAPLUS/REGISTRY(STN)