

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2018-510138

(P2018-510138A)

(43) 公表日 平成30年4月12日 (2018.4.12)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 239/48 (2006.01)	C O 7 D 239/48	C S P 4 C O 6 3
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1 4 C O 8 6
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 0 5
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 35/02	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 249 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2017-544033 (P2017-544033)	(71) 出願人	517286582
(86) (22) 出願日	平成28年2月26日 (2016.2.26)		カーテナ ファーマシューティカルズ、イ
(85) 翻訳文提出日	平成29年8月31日 (2017.8.31)		ンク、
(86) 国際出願番号	PCT/US2016/019932		アメリカ合衆国 7 8 7 5 4 テキサス州
(87) 国際公開番号	W02016/138479		オースティン ヘッドウェイ・サークル
(87) 国際公開日	平成28年9月1日 (2016.9.1)		1 6 2 4 スイート 1 0 0
(31) 優先権主張番号	62/126,382	(74) 代理人	100082072
(32) 優先日	平成27年2月27日 (2015.2.27)		弁理士 清原 義博
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(72) 発明者	ビートン, グラハム
			アメリカ合衆国 9 2 1 2 8 カリフォル
			ニア州 サンディエゴ バーナード・トレ
			イルズ・ドライブ 1 8 8 5 8

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 O L I G 2 活性の阻害

(57) 【要約】

本明細書には、O l i g 2 活性を阻害する化合物、および上記化合物を含む医薬組成物が記載されている。本明細書にはさらに、癌および他の疾患を処置するために、上記のようなO l i g 2 阻害剤を、単独で、または他の化合物を組み合わせ使用する方法も記載されている。とりわけ、O l i g 2 阻害剤は神経膠芽腫を処置するために用いられてもよい。

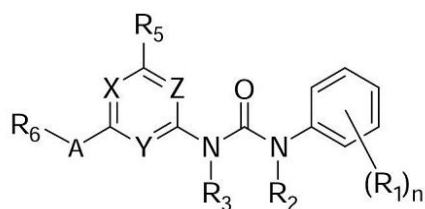
【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) の化合物、あるいは、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、またはプロドラッグであって、

【化 1】



式 (I);

式中、

A は単結合、O、または N (R₁₀) であり、

X、Y、および Z はそれぞれ独立して、N、または C (R₇) であり、X、Y、および Z の少なくとも 1 つが N であり、

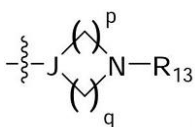
R₁ はそれぞれ独立して、ハロゲン、-CN、-NO₂、-OH、-OCF₃、-OCH₂F、-OCF₂H、-CF₃、-SR₈、-N(R₈)S(=O)₂R₉、S(=O)₂N(R₈)₂、-S(=O)R₉、-S(=O)₂R₉、-C(=O)R₉、-CO₂R₈、-N(R₈)₂、-C(=O)N(R₈)₂、-N(R₈)C(=O)R₉、置換または非置換の C₁-C₆ アルキル、置換または非置換の C₁-C₆ アルコキシ、置換または非置換の C₁-C₆ ヘテロアルキル、置換または非置換の C₂-C₇ ヘテロシクロアルキル、置換または非置換の C₃-C₈ シクロアルキル、置換または非置換の C₆-C₁₀ アリール、あるいは置換または非置換の C₂-C₇ ヘテロアリールであり、あるいは、2 つの R₁ は一体となって、置換または非置換の複素環、あるいは置換または非置換の環状炭素を形成し、

R₂ と R₃ はそれぞれ独立して、H、-CN、C₁-C₄ アルキル、C₃-C₆ シクロアルキル、または C₂-C₇ ヘテロシクロアルキルであり、あるいは、R₂ と R₃ は一体となって、5 または 6 員の複素環を形成し、

R₅ は、ハロゲン、-CN、-OH、-CF₃、置換または非置換の C₁-C₆ アルキル、置換または非置換の C₁-C₆ アルコキシ、置換または非置換の C₁-C₆ ヘテロアルキル、置換または非置換の C₂-C₇ ヘテロシクロアルキル、置換または非置換の C₃-C₈ シクロアルキル、置換または非置換の C₆-C₁₀ アリール、あるいは置換または非置換の C₂-C₇ ヘテロアリールであり、

R₆ は置換または非置換の C₂-C₇ ヘテロシクロアルキル、置換または非置換の C₃-C₈ シクロアルキル、置換または非置換の C₂-C₇ ヘテロアリール、-(C(R₁₄)(R₁₅))_mR₂₁、-(C(R₁₄)(R₁₅))_mN(R₁₁)(R₁₂)、または

【化 2】



であり、

R₁₁ と R₁₂ はそれぞれ独立して、H、あるいは置換または非置換の C₁-C₆ アルキルであり、あるいは、R₁₁ と R₁₂ は一体となって、5、6、7、または 8 員の複素環を形成し、

J は C (H) または N であり、

R_{13} は、H、置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルキル、置換または非置換の $C_2 - C_7$ ヘテロシクロアルキル、置換または非置換の $C_3 - C_8$ シクロアルキル、置換または非置換の $-C_1 - C_4$ アルキル $C_6 - C_{10}$ アリール、あるいは置換または非置換の $-C_1 - C_4$ アルキル $C_2 - C_7$ ヘテロアリールであり、

R_7 はそれぞれ独立して、H、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルキル、置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルコキシ、置換または非置換の $C_1 - C_6$ ヘテロアルキル、置換または非置換の $C_2 - C_7$ ヘテロシクロアルキル、置換または非置換の $C_3 - C_8$ シクロアルキル、置換または非置換の $C_6 - C_{10}$ アリール、あるいは置換または非置換の $C_2 - C_7$ ヘテロアリールであり、

R_{14} と R_{15} はそれぞれ独立して、H、あるいは置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルキルであり、あるいは、 R_{14} と R_{15} は一体となって、4、5、6 員のシクロアルキル環を形成し、

R_{21} は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCF_2H$ 、 $-CF_3$ 、 $-SR_{22}$ 、 $-N(R_{22})S(=O)_2R_{23}$ 、 $-S(=O)_2N(R_{22})_2$ 、 $-S(=O)R_{23}$ 、 $-S(=O)_2R_{23}$ 、 $-C(=O)R_{23}$ 、 $-CO_2R_{22}$ 、 $-C(=O)N(R_{22})_2$ 、 $-N(R_{22})C(=O)R_{23}$ 、置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルコキシ、置換または非置換の $C_1 - C_6$ ヘテロアルキル、置換または非置換の $C_2 - C_7$ ヘテロシクロアルキル、置換または非置換の $C_3 - C_8$ シクロアルキル、置換または非置換の $C_6 - C_{10}$ アリール、あるいは置換または非置換の $C_2 - C_7$ ヘテロアリールであり、

R_{22} はそれぞれ独立してH、あるいは置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルキルであり、

R_{23} は置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルキルであり、

R_8 はそれぞれ独立してH、あるいは置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルキルであり、

R_9 は置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルキルであり、

R_{10} はH、または非置換の $C_1 - C_4$ アルキルであり、

m は 2 - 6 であり、

n は 0 - 5 であり、

p は 1 - 3 であり、

q は 1 - 3 である、化合物。

【請求項 2】

R_2 と R_3 はそれぞれ独立して、H、 $-CN$ 、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、または $C_2 - C_7$ ヘテロシクロアルキルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

R_2 と R_3 がそれぞれHである、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

R_2 と R_3 が一体となって、5 または 6 員の複素環を形成する、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】

R_2 と R_3 が一体となって、5 員の複素環を形成する、請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 6】

R_6 が置換または非置換の $C_2 - C_7$ ヘテロアリールである、請求項 1 - 5 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【請求項 7】

R_6 が置換または非置換のピリジルである、請求項 6 に記載の化合物。

【請求項 8】

R_6 が非置換のピリジルである、請求項 7 に記載の化合物。

【請求項 9】

R_6 が

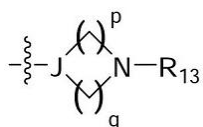
10

20

30

40

【化 3】



である、請求項 1－5 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【請求項 10】

R_{13} が H である、請求項 9 に記載の化合物。

【請求項 11】

R_{13} が置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルキルである、請求項 9 に記載の化合物。

10

【請求項 12】

R_{13} が $-CH_3$ である、請求項 11 に記載の化合物。

【請求項 13】

R_{13} が $-CH_2CH_3$ である、請求項 11 に記載の化合物。

【請求項 14】

J が C (H) である、請求項 9－13 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【請求項 15】

p が 2 であり、q が 1 である、請求項 14 に記載の化合物。

【請求項 16】

p が 3 であり、q が 1 である、請求項 14 に記載の化合物。

20

【請求項 17】

p が 2 であり、q が 2 である、請求項 14 に記載の化合物。

【請求項 18】

J が N である、請求項 9－13 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【請求項 19】

p が 2 であり、q が 2 である、請求項 18 に記載の化合物。

【請求項 20】

R_6 が置換または非置換の $C_2 - C_7$ ヘテロシクロアルキルである、請求項 1－5 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【請求項 21】

30

R_6 が置換または非置換のモルホリニルである、請求項 20 に記載の化合物。

【請求項 22】

R_6 が置換または非置換のピペリジニルである、請求項 20 に記載の化合物。

【請求項 23】

R_6 が $-(C(R_{14})(R_{15}))_m R_{21}$ である、請求項 1－5 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【請求項 24】

R_{21} が $-OH$ である、請求項 23 に記載の化合物。

【請求項 25】

R_6 が $-(C(R_{14})(R_{15}))_m N(R_{11})(R_{12})$ である、請求項 1－5 のいずれか 1 つに記載の化合物。

40

【請求項 26】

R_{11} と R_{12} がそれぞれ CH_3 である、請求項 25 に記載の化合物。

【請求項 27】

R_{14} と R_{15} がそれぞれ H である、請求項 23－26 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【請求項 28】

m が 2 である、請求項 23－27 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【請求項 29】

m が 3 である、請求項 23－27 のいずれか 1 つに記載の化合物。

50

【請求項 30】

A が N (R_{10}) である、請求項 1-29 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【請求項 31】

R_{10} が H または CH_3 である、請求項 30 に記載の化合物。

【請求項 32】

A が O である、請求項 1-29 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【請求項 33】

A が単結合である、請求項 1-29 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【請求項 34】

R_5 が置換または非置換の C_1-C_6 アルキルである、請求項 1-33 のいずれか 1 つ
に記載の化合物。 10

【請求項 35】

R_5 が CH_3 である、請求項 34 に記載の化合物。

【請求項 36】

R_5 が CH_2CH_3 である、請求項 34 に記載の化合物。

【請求項 37】

n が 2 である、請求項 1-36 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【請求項 38】

n が 1 である、請求項 1-36 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【請求項 39】

n が 0 である、請求項 1-36 のいずれか 1 つに記載の化合物。 20

【請求項 40】

R_1 がそれぞれ独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、置換または非置換の C_1-C_6 アルコキシ、置換または非置換の C_1-C_6 ヘテロアルキル、置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキル、置換または非置換の C_3-C_8 シクロアルキル、置換または非置換の C_6-C_{10} アリール、あるいは置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロアリールである、請求項 1-38 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【請求項 41】

R_1 がそれぞれ独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、あるいは置換または非置換の C_1-C_6 アルコキシである、請求項 40 に記載の化合物。 30

【請求項 42】

2 つの R_1 が一体となって、置換または非置換の複素環、あるいは置換または非置換の環状炭素を形成する、請求項 1-37 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【請求項 43】

X が $C(R)_7$ であり、Y が N であり、および、Z が N である、請求項 1-42 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【請求項 44】

X が $C(R)_7$ であり、Y が $C(R)_7$ であり、および、Z が N である、請求項 1-42 のいずれか 1 つに記載の化合物。 40

【請求項 45】

X が $C(R)_7$ であり、Y が N であり、および、Z が $C(R)_7$ である、請求項 1-42 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【請求項 46】

X が $C(R)_7$ であり、Y が $C(R)_7$ であり、および、Z が $C(R)_7$ である、請求項 1-42 のいずれか 1 つに記載の化合物。

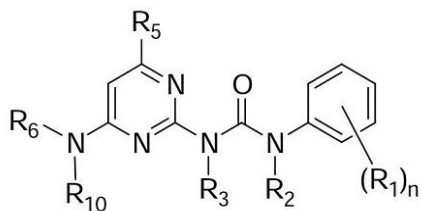
【請求項 47】

R_7 が H である、請求項 1-46 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【請求項 48】

式 (I I) の化合物、あるいは、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、またはプロドラッグであって、

【化 4】



式 (II);

10

式中、

R_1 はそれぞれ独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCF_2H$ 、 $-CF_3$ 、 $-SR_8$ 、 $-N(R_8)S(=O)_2R_9$ 、 $S(=O)_2N(R_8)_2$ 、 $-S(=O)R_9$ 、 $-S(=O)_2R_9$ 、 $-C(=O)R_9$ 、 $-CO_2R_8$ 、 $-N(R_8)_2$ 、 $-C(=O)N(R_8)_2$ 、 $-N(R_8)C(=O)R_9$ 、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、置換または非置換の C_1-C_6 アルコキシ、置換または非置換の C_1-C_6 ヘテロアルキル、置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキル、置換または非置換の C_3-C_8 シクロアルキル、置換または非置換の C_6-C_{10} アリール、あるいは置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロアリールであり、あるいは、2つの R_1 は一体となって、置換または非置換の複素環、あるいは置換または非置換の環状炭素を形成し、

20

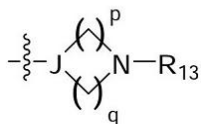
R_2 と R_3 はそれぞれ独立して、 H 、 $-CN$ 、 C_1-C_4 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、または C_2-C_7 ヘテロシクロアルキルであり、あるいは、 R_2 と R_3 は一体となって、5 または 6 員の複素環を形成し、

R_5 は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、置換または非置換の C_1-C_6 アルコキシ、置換または非置換の C_1-C_6 ヘテロアルキル、置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキル、置換または非置換の C_3-C_8 シクロアルキル、置換または非置換の C_6-C_{10} アリール、あるいは置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロアリールであり、

30

R_6 は、置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキル、置換または非置換の C_3-C_8 シクロアルキル、置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロアリール、 $-(C(R_4)(R_{15}))_mR_{21}$ 、または、

【化 5】



であり、

40

J は $C(H)$ であり、

R_{13} は、 H 、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキル、置換または非置換の C_3-C_8 シクロアルキル、置換または非置換の $-C_1-C_4$ アルキル C_6-C_{10} アリール、あるいは置換または非置換の $-C_1-C_4$ アルキル C_2-C_7 ヘテロアリールであり、

R_{14} と R_{15} はそれぞれ独立して、 H 、あるいは置換または非置換の C_1-C_6 アルキルであり、あるいは、 R_{14} と R_{15} は一体となって、4、5、6 員のシクロアルキル環を形成し、

R_{21} は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCF_2H$ 、 $-CF_3$ 、 $-SR_{22}$ 、 $-N(R_{22})S(=O)_2R_{23}$ 、 $-S(=O)_2N$

50

(R_{22})₂、 $-S(=O)R_{23}$ 、 $-S(=O)_2R_{23}$ 、 $-C(=O)R_{23}$ 、 $-CO_2R_{22}$ 、 $-C(=O)N(R_{22})_2$ 、 $-N(R_{22})C(=O)R_{23}$ 、置換または非置換の C_1-C_6 アルコキシ、置換または非置換の C_1-C_6 ヘテロアルキル、置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキル、置換または非置換の C_3-C_8 シクロアルキル、置換された C_6-C_{10} アリール、あるいは置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロアリールであり、

R_{22} はそれぞれ独立して H、あるいは置換または非置換の C_1-C_6 アルキルであり、

R_{23} は置換または非置換の C_1-C_6 アルキルであり、

R_8 はそれぞれ独立して H、あるいは置換または非置換の C_1-C_6 アルキルであり、

R_9 は置換または非置換の C_1-C_6 アルキルであり、

R_{10} は H、または非置換の C_1-C_4 アルキルであり、

m は 2-6 であり、

n は 0-5 であり、

p は 1-3 であり、

q は 1-3 である、化合物。

【請求項 49】

R_2 と R_3 がそれぞれ独立して、H、 $-CN$ 、 C_1-C_4 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、または C_2-C_7 ヘテロシクロアルキルである、請求項 48 に記載の化合物。

【請求項 50】

R_2 と R_3 がそれぞれ H である、請求項 49 に記載の化合物。

【請求項 51】

R_2 と R_3 が一体となって、5 または 6 員の複素環を形成する、請求項 48 に記載の化合物。

【請求項 52】

R_2 と R_3 が一体となって、5 員の複素環を形成する、請求項 51 に記載の化合物。

【請求項 53】

R_6 が $-(C(R_{14})(R_{15}))_mR_{21}$ である、請求項 48-52 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【請求項 54】

R_{21} が $-OH$ 、 $-N(R_{22})S(=O)_2R_{23}$ 、 $-CO_2R_{22}$ 、 $-C(=O)N(R_{22})_2$ 、 $-N(R_{22})C(=O)R_{23}$ 、置換または非置換の C_1-C_6 アルコキシ、あるいは置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロアリールである、請求項 48-53 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【請求項 55】

R_{21} が $-OH$ である、請求項 54 に記載の化合物。

【請求項 56】

R_{21} が $-N(R_{22})S(=O)_2R_{23}$ である、請求項 54 に記載の化合物。

【請求項 57】

R_{21} が $-N(R_{22})C(=O)R_{23}$ である、請求項 54 に記載の化合物。

【請求項 58】

R_{21} が置換または非置換の C_1-C_6 アルコキシである、請求項 54 に記載の化合物。

【請求項 59】

R_{21} が置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロアリールである、請求項 54 に記載の化合物。

【請求項 60】

R_{22} がそれぞれ独立して、H、または非置換の C_1-C_6 アルキルであり、および、 R_{23} が非置換の C_1-C_6 アルキルである、請求項 48-59 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【請求項 6 1】

R_{14} と R_{15} がそれぞれ独立して、H、あるいは置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルキルである、請求項 48 - 60 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【請求項 6 2】

R_{14} と R_{15} がそれぞれ H である、請求項 48 - 60 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【請求項 6 3】

m が 2 である、請求項 48 - 62 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【請求項 6 4】

m が 3 である、請求項 48 - 62 のいずれか 1 つに記載の化合物。

10

【請求項 6 5】

R_6 が置換または非置換の $C_2 - C_7$ ヘテロアリールである、請求項 48 - 52 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【請求項 6 6】

R_6 が置換または非置換のピリジルである、請求項 6 5 に記載の化合物。

【請求項 6 7】

R_6 が置換または非置換の $C_2 - C_7$ ヘテロシクロアルキルである、請求項 48 - 52 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【請求項 6 8】

R_6 が置換または非置換のモルホリニルである、請求項 6 7 に記載の化合物。

20

【請求項 6 9】

R_6 が置換または非置換のピペリジニルである、請求項 6 7 に記載の化合物。

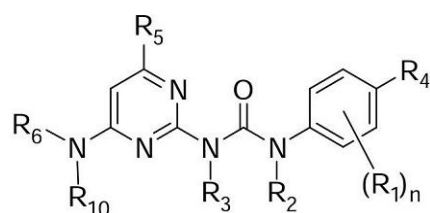
【請求項 7 0】

R_{10} が H または CH_3 である、請求項 48 - 69 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【請求項 7 1】

式 (IIA) の化合物、あるいは、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、またはプロドラッグであって、

【化 6】



式 (IIA);

30

式中、

R_1 はそれぞれ独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCF_2H$ 、 $-SR_8$ 、 $-N(R_8)S(=O)_2R_9$ 、 $S(=O)_2N(R_8)_2$ 、 $-S(=O)R_9$ 、 $-S(=O)_2R_9$ 、 $-C(=O)R_9$ 、 $-CO_2R_8$ 、 $-N(R_8)_2$ 、 $-C(=O)N(R_8)_2$ 、 $-N(R_8)C(=O)R_9$ 、置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルキル、置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルコキシ、置換または非置換の $C_1 - C_6$ ヘテロアルキル、置換または非置換の $C_2 - C_7$ ヘテロシクロアルキル、置換または非置換の $C_3 - C_8$ シクロアルキル、置換または非置換の $C_6 - C_{10}$ アリール、あるいは置換または非置換の $C_2 - C_7$ ヘテロアリールであり、あるいは、2 つの R_1 は一体となって、置換または非置換の複素環、あるいは置換または非置換の環状炭素を形成し、

40

R_2 と R_3 はそれぞれ独立して、H、 $-CN$ 、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、または $C_2 - C_7$ ヘテロシクロアルキルであり、あるいは、 R_2 と R_3 は一体となって、5 または 6 員の複素環を形成し、

50

R_4 は、H、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCF_2H$ 、 $-SR_8$ 、 $-N(R_8)S(=O)_2R_9$ 、 $S(=O)_2N(R_8)_2$ 、 $-S(=O)R_9$ 、 $-S(=O)_2R_9$ 、 $-C(=O)R_9$ 、 $-CO_2R_8$ 、 $-N(R_8)_2$ 、 $-C(=O)N(R_8)_2$ 、 $-N(R_8)C(=O)R_9$ 、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、置換または非置換の C_1-C_6 アルコキシ、置換または非置換の C_1-C_6 ヘテロアルキル、置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキル、置換または非置換の C_3-C_8 シクロアルキル、置換または非置換の C_6-C_{10} アリール、あるいは置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロアリールであり、あるいは、2つの R_1 は一体となって、置換または非置換の複素環、あるいは置換または非置換の環状炭素を形成し、ここで、 n が 0 である場合、 R_4 はハロゲンではなく、

R_5 は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、置換または非置換の C_1-C_6 アルコキシ、置換または非置換の C_1-C_6 ヘテロアルキル、置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキル、置換または非置換の C_3-C_8 シクロアルキル、置換または非置換の C_6-C_{10} アリール、あるいは置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロアリールであり、

R_6 は $-(C(R_{14})(R_{15}))_mN(R_{11})(R_{12})$ であり、

R_{11} と R_{12} はそれぞれ独立して、H、あるいは置換または非置換の C_1-C_6 アルキルであり、あるいは、 R_{11} と R_{12} は一体となって、5、6、7、または 8 員の複素環を形成し、

R_{13} は、H、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキル、置換または非置換の C_3-C_8 シクロアルキル、置換または非置換の $-C_1-C_4$ アルキル C_6-C_{10} アリール、あるいは置換または非置換の $-C_1-C_4$ アルキル C_2-C_7 ヘテロアリールであり、

R_{14} と R_{15} はそれぞれ独立して、H、あるいは置換または非置換の C_1-C_6 アルキルであり、あるいは、 R_{14} と R_{15} は一体となって、4、5、6 員のシクロアルキル環を形成し、

R_8 はそれぞれ独立して H、あるいは置換または非置換の C_1-C_6 アルキルであり、

R_9 は置換または非置換の C_1-C_6 アルキルであり、

R_{10} は H、または C_1-C_4 アルキルであり、

m は 2-6 であり、

n は 0-4 である、化合物。

【請求項 72】

R_2 と R_3 がそれぞれ独立して、H、 $-CN$ 、 C_1-C_4 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、または C_2-C_7 ヘテロシクロアルキルである、請求項 71 に記載の化合物。

【請求項 73】

R_2 と R_3 がそれぞれ H である、請求項 72 に記載の化合物。

【請求項 74】

R_2 と R_3 が一体となって、5 または 6 員の複素環を形成する、請求項 71 に記載の化合物。

【請求項 75】

R_2 と R_3 が一体となって、5 員の複素環を形成する、請求項 74 に記載の化合物。

【請求項 76】

R_6 が $-(C(R_{14})(R_{15}))_mN(R_{11})(R_{12})$ であり、 R_{14} と R_{15} がそれぞれ H である、請求項 71-75 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【請求項 77】

R_{11} と R_{12} がそれぞれ独立して、H、あるいは置換または非置換の C_1-C_6 アルキルである、請求項 76 に記載の化合物。

【請求項 78】

R_{11} と R_{12} がそれぞれ独立して、非置換の C_1-C_6 アルキルである、請求項 77 に記載の化合物。

10

20

30

40

50

【請求項 79】

R_{11} と R_{12} がそれぞれ $-CH_3$ である、請求項 78 に記載の化合物。

【請求項 80】

m が 2 である、請求項 71 - 79 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【請求項 81】

m が 3 である、請求項 71 - 79 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【請求項 82】

R_{10} が H または CH_3 である、請求項 71 - 81 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【請求項 83】

n が 0 である、請求項 71 - 82 のいずれか 1 つに記載の化合物。

10

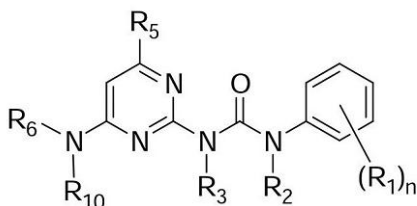
【請求項 84】

n が 1 である、請求項 71 - 82 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【請求項 85】

式 (VI) の化合物、あるいは、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、またはプロドラッグであって、

【化 7】



20

式 (VI);

式中、

R_1 はそれぞれ独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCF_2H$ 、 $-CF_3$ 、 $-SR_8$ 、 $-N(R_8)S(=O)_2R_9$ 、 $S(=O)_2N(R_8)_2$ 、 $-S(=O)R_9$ 、 $-S(=O)_2R_9$ 、 $-C(=O)R_9$ 、 $-CO_2R_8$ 、 $-N(R_8)_2$ 、 $-C(=O)N(R_8)_2$ 、 $-N(R_8)C(=O)R_9$ 、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、置換または非置換の C_1-C_6 アルコキシ、置換または非置換の C_1-C_6 ヘテロアルキル、置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキル、置換または非置換の C_3-C_8 シクロアルキル、置換または非置換の C_6-C_{10} アリール、あるいは置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロアリールであり、あるいは、2つの R_1 は一体となって、置換または非置換の複素環、あるいは置換または非置換の環状炭素を形成し、

30

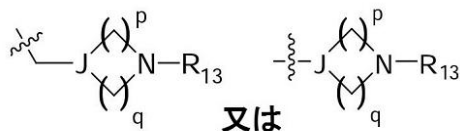
R_2 と R_3 はそれぞれ独立して、H または C_1-C_4 アルキルであり、あるいは、 R_2 と R_3 は一体となって、5 または 6 員の複素環を形成し、

R_5 は置換または非置換の C_1-C_6 アルキルであり、

R_6 は、非置換の C_1-C_4 アルキル、置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキル、置換または非置換の C_3-C_8 シクロアルキル、置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロアリール、 $-(C(R_{14})(R_{15}))_mR_{21}$ 、あるいは

40

【化 8】



であり、

J は $C(H)$ であり、

R_{13} は、H、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、置換または非置換の C_2-C

50

₇ ヘテロシクロアルキル、置換または非置換の C₃ - C₈ シクロアルキル、置換または非置換の - C₁ - C₄ アルキル C₆ - C₁₀ アリール、あるいは置換または非置換の - C₁ - C₄ アルキル C₂ - C₇ ヘテロアリールであり、

R₁₄ と R₁₅ はそれぞれ独立して、H、ハロゲン、あるいは置換または非置換の C₁ - C₆ アルキルであり、

R₂₁ は、ハロゲン、-CN、-NO₂、-OH、-OCF₃、-OCH₂F、-OCF₂H、-CF₃、-SR₂₂、-N(R₂₂)S(=O)₂R₂₃、-S(=O)₂N(R₂₂)₂、-S(=O)R₂₃、-S(=O)₂R₂₃、-C(=O)R₂₃、-CO₂R₂₂、-C(=O)N(R₂₂)₂、-N(R₂₂)C(=O)R₂₃、置換または非置換の C₁ - C₆ アルコキシ、置換または非置換の C₁ - C₆ ヘテロアルキル、置換または非置換の C₂ - C₇ ヘテロシクロアルキル、あるいは置換または非置換の C₂ - C₇ ヘテロアリールであり、

R₂₂ はそれぞれ独立して H、あるいは置換または非置換の C₁ - C₆ アルキルであり、

R₂₃ は置換または非置換の C₁ - C₆ アルキルであり、

R₈ はそれぞれ独立して H、あるいは置換または非置換の C₁ - C₆ アルキルであり、

R₉ は置換または非置換の C₁ - C₆ アルキルであり、

R₁₀ は H であり、

m は 2 - 6 であり、

n は 0 - 5 であり、

p は 1 - 3 であり、

q は 1 - 3 である、化合物。

【請求項 86】

R₂ と R₃ がそれぞれ独立して、H または C₁ - C₄ アルキルである、請求項 85 に記載の化合物。

【請求項 87】

R₂ と R₃ がそれぞれ H である、請求項 86 に記載の化合物。

【請求項 88】

R₂ と R₃ が一体となって、5 または 6 員の複素環を形成する、請求項 85 に記載の化合物。

【請求項 89】

R₂ と R₃ が一体となって、5 員の複素環を形成する、請求項 88 に記載の化合物。

【請求項 90】

R₆ が - (C(R₁₄)(R₁₅))_mR₂₁ である、請求項 85 - 89 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【請求項 91】

R₁₄ と R₁₅ がそれぞれ独立して、H、ハロゲン、または非置換の C₁ - C₆ アルキルである、請求項 85 - 90 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【請求項 92】

R₁₄ と R₁₅ がそれぞれ H である、請求項 85 - 90 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【請求項 93】

R₂₁ が -OH、-N(R₂₂)S(=O)₂R₂₃、-CO₂R₂₂、-C(=O)N(R₂₂)₂、-N(R₂₂)C(=O)R₂₃、置換または非置換の C₁ - C₆ アルコキシ、あるいは置換または非置換の C₂ - C₇ ヘテロアリールである、請求項 85 - 92 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【請求項 94】

R₂₁ が -OH である、請求項 93 に記載の化合物。

【請求項 95】

R₂₁ が -N(R₂₂)S(=O)₂R₂₃ である、請求項 93 に記載の化合物。

10

20

30

40

50

【請求項 96】

R_{21} が $-N(R_{22})C(=O)R_{23}$ である、請求項 93 に記載の化合物。

【請求項 97】

R_{21} が置換または非置換の C_1-C_6 アルコキシである、請求項 93 に記載の化合物。

【請求項 98】

R_{21} が置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロアリールである、請求項 93 に記載の化合物。

【請求項 99】

R_{22} がそれぞれ独立して H、または非置換の C_1-C_6 アルキルであり、および、 R_{23} が非置換の C_1-C_6 アルキルである、請求項 85-98 のいずれか 1 つに記載の化合物。 10

【請求項 100】

m が 2 である、請求項 85-99 のいずれか 1 つに記載の化合物。

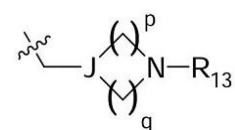
【請求項 101】

m が 3 である、請求項 85-99 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【請求項 102】

R_6 が

【化 9】



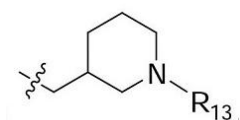
20

である、請求項 85-89 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【請求項 103】

R_6 が

【化 10】



30

である、請求項 85-89 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【請求項 104】

R_{13} が H、または非置換の C_1-C_6 アルキルである、請求項 102 または 103 に記載の化合物。

【請求項 105】

R_1 がそれぞれ独立して、ハロゲン、 $-OCF_3$ 、 $-CF_3$ 、非置換の C_1-C_6 アルキル、または非置換の C_1-C_6 アルコキシである、請求項 85-104 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【請求項 106】

R_1 がそれぞれ独立して、ハロゲンである、請求項 85-104 のいずれか 1 つに記載の化合物。 40

【請求項 107】

n が 1 である、請求項 85-106 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【請求項 108】

n が 2 である、請求項 85-106 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【請求項 109】

n が 0 である、請求項 85-104 のいずれか 1 つに記載の化合物。

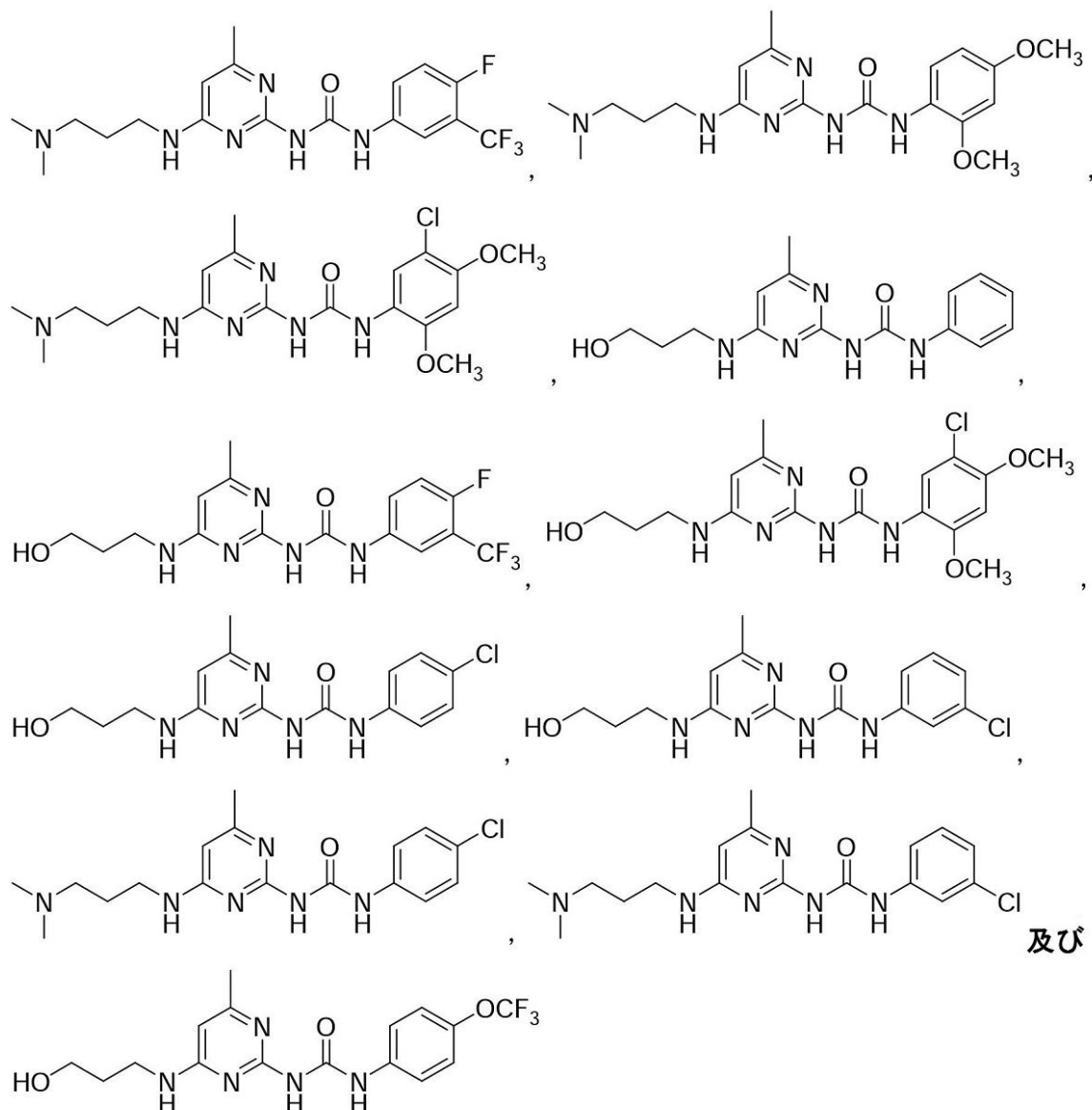
【請求項 110】

以下から選択される構造を有する化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和 50

【化 1 1】



【化 1 2】



10

20

及び

30

【請求項 1 1 1】

請求項 1-1 1 0 のいずれか 1 つに記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、またはプロドラッグ、および、少なくとも 1 つの薬学的に許容可能な賦形剤を含む、医薬組成物。

【請求項 1 1 2】

請求項 1-1 1 0 の化合物、あるいは、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、またはプロドラッグを含む組成物を、それを必要としている被験体に投与する工程を含む、被験体の疾患を処置する方法であって、疾患は癌またはダウン症候群である、方法。

40

【請求項 1 1 3】

疾患は癌である、請求項 1 1 2 に記載の方法。

【請求項 1 1 4】

癌は脳癌、多形神経膠芽腫、髄芽腫、星状細胞腫、脳幹神経膠腫、髄膜腫、希突起神経膠腫、黒色腫、肺癌、乳癌、または白血病である、請求項 1 1 3 に記載の方法。

【請求項 1 1 5】

疾患はダウン症候群である、請求項 1 1 2 に記載の方法。

【請求項 1 1 6】

細胞中の O l i g 2 の活性を阻害する方法であって、請求項 1-1 1 0 のいずれか 1 つに記載の化合物、あるいは、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、またはプロドラッグ

50

に、細胞を接触させる工程を含む、方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

<関連出願>

本出願は、2015年2月27日に出願された米国仮出願第62/126,382号からの優先権の利益を主張するものであり、当該文献は参照により全体として本明細書に組み込まれる。

【背景技術】

【0002】

10

最新の脳腫瘍治療薬は患者の生存期間中央値を6か月しか延長できず、甚大な全身毒性を引き起こす。この毒性は、認知、内分泌障害、および運動作用の観点から、生き残るわずかな患者の深刻な長期間の病的状態の原因となる。現在、脳腫瘍は、15か月の生存期間中央値で本質的には不治である。

【発明の概要】

【0003】

本明細書では、Olig2活性の阻害のための、式(I)、(II)、(IIA)、(IIB)、(IIC)、(IID)、(III)、(IV)、(V)、または、(VI)の化合物(以後、「式(I)、(II)、(IIA)、(IIB)、(IIC)、(IID)、(III)、(IV)、(V)、または、(VI)の化合物」)、上記化合物を含む組成物、および、それらの使用の方法が記載されている。

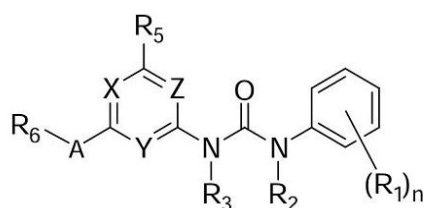
20

【0004】

1つの態様では、式(I)の化合物、あるいは、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、またはプロドラッグが本明細書に記載され、

【0005】

【化1】



式(I);

30

式中、

Aは単結合、O、またはN(R₁₀)であり、

X、Y、およびZはそれぞれ独立して、N、またはC(R₇)であり、X、Y、およびZの少なくとも1つがNであり、

R₁はそれぞれ独立して、ハロゲン、-CN、-NO₂、-OH、-OCF₃、-OCH₂F、-OCF₂H、-CF₃、-SR₈、-N(R₈)S(=O)₂R₉、S(=O)₂N(R₈)₂、-S(=O)R₉、-S(=O)₂R₉、-C(=O)R₉、-CO₂R₈、-N(R₈)₂、-C(=O)N(R₈)₂、-N(R₈)C(=O)R₉、置換または非置換のC₁-C₆アルキル、置換または非置換のC₁-C₆アルコキシ、置換または非置換のC₁-C₆ヘテロアルキル、置換または非置換のC₂-C₇ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のC₃-C₈シクロアルキル、置換または非置換のC₆-C₁₀アリール、あるいは置換または非置換のC₂-C₇ヘテロアリールであり、あるいは、2つのR₁は一体となって、置換または非置換の複素環、あるいは置換または非置換の環状炭素を形成し、

40

R₂とR₃はそれぞれ独立して、H、-CN、C₁-C₄アルキル、C₃-C₆シクロアルキル、またはC₂-C₇ヘテロシクロアルキルであり、あるいは、R₂とR₃は一体

50

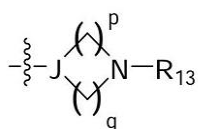
となって、5または6員の複素環を形成し、

R_5 は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、置換または非置換の C_1-C_6 アルコキシ、置換または非置換の C_1-C_6 ヘテロアルキル、置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキル、置換または非置換の C_3-C_8 シクロアルキル、置換または非置換の C_6-C_{10} アリール、あるいは置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロアリールであり、

R_6 は置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキル、置換または非置換の C_3-C_8 シクロアルキル、置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロアリール、 $-(C(R_{14})(R_{15}))_m R_{21}$ 、 $-(C(R_{14})(R_{15}))_m N(R_{11})(R_{12})$ 、または

【0006】

【化2】



であり、

R_{11} と R_{12} はそれぞれ独立して、H、あるいは置換または非置換の C_1-C_6 アルキルであり、あるいは、 R_{11} と R_{12} は一体となって、5、6、7、または8員の複素環を形成し、

J は C (H) または N であり、

R_{13} は、H、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキル、置換または非置換の C_3-C_8 シクロアルキル、置換または非置換の $-C_1-C_4$ アルキル C_6-C_{10} アリール、あるいは置換または非置換の $-C_1-C_4$ アルキル C_2-C_7 ヘテロアリールであり、

R_7 はそれぞれ独立して、H、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、置換または非置換の C_1-C_6 アルコキシ、置換または非置換の C_1-C_6 ヘテロアルキル、置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキル、置換または非置換の C_3-C_8 シクロアルキル、置換または非置換の C_6-C_{10} アリール、あるいは置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロアリールであり、

R_{14} と R_{15} はそれぞれ独立して、H、あるいは置換または非置換の C_1-C_6 アルキルであり、あるいは、 R_{14} と R_{15} は一体となって、4、5、6員のシクロアルキル環を形成し、

R_{21} は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCF_2H$ 、 $-CF_3$ 、 $-SR_{22}$ 、 $-N(R_{22})S(=O)_2R_{23}$ 、 $-S(=O)_2N(R_{22})_2$ 、 $-S(=O)R_{23}$ 、 $-S(=O)_2R_{23}$ 、 $-C(=O)R_{23}$ 、 $-CO_2R_{22}$ 、 $-C(=O)N(R_{22})_2$ 、 $-N(R_{22})C(=O)R_{23}$ 、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、置換または非置換の C_1-C_6 アルコキシ、置換または非置換の C_1-C_6 ヘテロアルキル、置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキル、置換または非置換の C_3-C_8 シクロアルキル、置換または非置換の C_6-C_{10} アリール、あるいは置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロアリールであり、

R_{22} はそれぞれ独立して H、あるいは置換または非置換の C_1-C_6 アルキルであり、

R_{23} は置換または非置換の C_1-C_6 アルキルであり、

R_8 はそれぞれ独立して H、あるいは置換または非置換の C_1-C_6 アルキルであり、

R_9 は置換または非置換の C_1-C_6 アルキルであり、

R_{10} は H、または非置換の C_1-C_4 アルキルであり、

m は 2-6 であり、

n は 0-5 であり、

10

20

30

40

50

p は 1 - 3 であり、

q は 1 - 3 である。

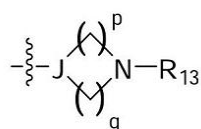
【 0 0 0 7 】

1 つの実施形態では、 R_2 と R_3 はそれぞれ独立して、H、 $-CN$ 、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、または $C_2 - C_7$ ヘテロシクロアルキルである、式 (I) の化合物がある。別の実施形態では、 R_2 と R_3 がそれぞれ H である、式 (I) の化合物がある。別の実施形態では、 R_2 と R_3 が一体となって、5 または 6 員の複素環を形成する、式 (I) の化合物がある。別の実施形態では、 R_2 と R_3 が一体となって、5 員の複素環を形成する、式 (I) の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が置換または非置換の $C_2 - C_7$ ヘテロアリールである、式 (I) の化合物がある。さらなる実施形態では、 R_6 が置換または非置換のピリジルである、式 (I) の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が

10

【 0 0 0 8 】

【 化 3 】



である、式 (I) の化合物がある。別の実施形態では、 R_{13} が H である、式 (I) の化合物がある。別の実施形態では、 R_{13} が置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルキルである、式 (I) の化合物がある。別の実施形態では、 R_{13} が $-CH_3$ である、式 (I) の化合物がある。別の実施形態では、 R_{13} が $-CH_2CH_3$ である、式 (I) の化合物がある。別の実施形態では、J が C (H) である、式 (I) の化合物がある。別の実施形態では、p が 2 であり、q が 1 である、式 (I) の化合物がある。別の実施形態では、p が 3 であり、q が 1 である、式 (I) の化合物がある。別の実施形態では、p が 2 であり、q が 2 である、式 (I) の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態では、J が N である、式 (I) の化合物がある。別の実施形態では、p が 2 であり、q が 2 である、式 (I) の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態では、 R_6 が置換または非置換の $C_2 - C_7$ ヘテロシクロアルキルである、式 (I) の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態では、 R_6 が置換または非置換のモルホリニルである、式 (I) の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態では、 R_6 が置換または非置換のピペリジニルである、式 (I) の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態では、 R_6 が $-(C(R_{14})(R_{15}))_m R_{21}$ である、式 (I) の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態では、 R_{21} が $-OH$ である、式 (I) の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態では、 R_6 が $-(C(R_{14})(R_{15}))_m N(R_{11})(R_{12})$ である、式 (I) の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態では、 R_{11} と R_{12} がそれぞれ CH_3 である、式 (I) の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態では、 R_{14} と R_{15} がそれぞれ H である、式 (I) の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態では、m が 2 である、式 (I) の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態では、m が 3 である、式 (I) の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態では、A が $N(R_{10})$ である、式 (I) の化合物がある。別の実施形態では、 R_{10} が H または CH_3 である、式 (I) の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態では、A が O である、式 (I) の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態では、A が単結合である、式 (I) の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態では、 R_5 が置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルキルである、式 (I) の化合物がある。別の実施形態では、 R_5 が CH_3 である、式 (I) の化合物がある。別の実施形態では、 R_5 が CH_2CH_3 である、式 (I) の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態では、n が 2 である、式 (I) の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態では、n が 1 である、式 (I) の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態では、n が 0 である、式 (I) の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態では、 R_1 がそれぞれ独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-C$

20

30

40

50

F₃、置換または非置換のC₁－C₆アルキル、置換または非置換のC₁－C₆アルコキシ、置換または非置換のC₁－C₆ヘテロアルキル、置換または非置換のC₂－C₇ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のC₃－C₈シクロアルキル、置換または非置換のC₆－C₁₀アリール、あるいは置換または非置換のC₂－C₇ヘテロアリールである、式(I)の化合物がある。別の実施形態では、R₁がそれぞれ独立して、ハロゲン、－CN、－OH、－CF₃、置換または非置換のC₁－C₆アルキル、あるいは置換または非置換のC₁－C₆アルコキシである、式(I)の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態では、2つのR₁が一体となって、置換または非置換の複素環、あるいは置換または非置換の環状炭素を形成する、式(I)の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態では、XがC(R)₇であり、YがNであり、および、ZがNである、式(I)の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態では、XがC(R)₇であり、YがC(R)₇であり、および、ZがNである、式(I)の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態では、XがC(R)₇であり、YがC(R)₇であり、および、ZがC(R)₇である、式(I)の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態では、R₇がHである、式(I)の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態では、XがNであり、YがNであり、および、ZがNである、式(I)の化合物がある。

10

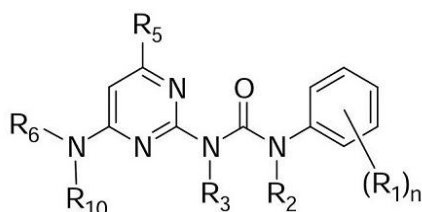
【0009】

別の態様では、式(II)の化合物、あるいは、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、またはプロドラッグが本明細書に記載され、

20

【0010】

【化4】



式(II);

30

式中、

R₁はそれぞれ独立して、ハロゲン、－CN、－NO₂、－OH、－OCF₃、－OCH₂F、－OCF₂H、－CF₃、－SR₈、－N(R₈)S(=O)₂R₉、S(=O)₂N(R₈)₂、－S(=O)R₉、－S(=O)₂R₉、－C(=O)R₉、－CO₂R₈、－N(R₈)₂、－C(=O)N(R₈)₂、－N(R₈)C(=O)R₉、置換または非置換のC₁－C₆アルキル、置換または非置換のC₁－C₆アルコキシ、置換または非置換のC₁－C₆ヘテロアルキル、置換または非置換のC₂－C₇ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のC₃－C₈シクロアルキル、置換または非置換のC₆－C₁₀アリール、あるいは置換または非置換のC₂－C₇ヘテロアリールであり、あるいは、2つのR₁は一体となって、置換または非置換の複素環、あるいは置換または非置換の環状炭素を形成し、

40

R₂とR₃はそれぞれ独立して、H、－CN、C₁－C₄アルキル、C₃－C₆シクロアルキル、またはC₂－C₇ヘテロシクロアルキルであり、あるいは、R₂とR₃は一体となって、5または6員の複素環を形成し、

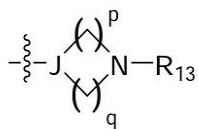
R₅は、ハロゲン、－CN、－OH、－CF₃、置換または非置換のC₁－C₆アルキル、置換または非置換のC₁－C₆アルコキシ、置換または非置換のC₁－C₆ヘテロアルキル、置換または非置換のC₂－C₇ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のC₃－C₈シクロアルキル、置換または非置換のC₆－C₁₀アリール、あるいは置換または非置換のC₂－C₇ヘテロアリールであり、

50

R_6 は、置換または非置換の $C_2 - C_7$ ヘテロシクロアルキル、置換または非置換の $C_3 - C_8$ シクロアルキル、置換または非置換の $C_2 - C_7$ ヘテロアリール、 $-(C(R_1)(R_4)(R_5))_m R_{21}$ 、または、

【0011】

【化5】



10

であり、

JはC(H)であり、

R_{13} は、H、置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルキル、置換または非置換の $C_2 - C_7$ ヘテロシクロアルキル、置換または非置換の $C_3 - C_8$ シクロアルキル、置換または非置換の $-C_1 - C_4$ アルキル $C_6 - C_{10}$ アリール、あるいは置換または非置換の $-C_1 - C_4$ アルキル $C_2 - C_7$ ヘテロアリールであり、

R_{14} と R_{15} はそれぞれ独立して、H、あるいは置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルキルであり、あるいは、 R_{14} と R_{15} は一体となって、4、5、6員のシクロアルキル環を形成し、

R_{21} は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCF_2H$ 、 $-CF_3$ 、 $-SR_{22}$ 、 $-N(R_{22})S(=O)_2 R_{23}$ 、 $-S(=O)_2 N(R_{22})_2$ 、 $-S(=O)R_{23}$ 、 $-S(=O)_2 R_{23}$ 、 $-C(=O)R_{23}$ 、 $-CO_2 R_{22}$ 、 $-C(=O)N(R_{22})_2$ 、 $-N(R_{22})C(=O)R_{23}$ 、置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルコキシ、置換または非置換の $C_1 - C_6$ ヘテロアルキル、置換または非置換の $C_2 - C_7$ ヘテロシクロアルキル、置換または非置換の $C_3 - C_8$ シクロアルキル、置換された $C_6 - C_{10}$ アリール、あるいは置換または非置換の $C_2 - C_7$ ヘテロアリールであり、

20

R_{22} はそれぞれ独立してH、あるいは置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルキルであり、

R_{23} は置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルキルであり、

30

R_8 はそれぞれ独立してH、あるいは置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルキルであり、

R_9 は置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルキルであり、

R_{10} はH、または非置換の $C_1 - C_4$ アルキルであり、

mは2-6であり、

nは0-5であり、

pは1-3であり、

qは1-3である。

【0012】

1つの実施形態では、 R_2 と R_3 がそれぞれ独立して、H、 $-CN$ 、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、または $C_2 - C_7$ ヘテロシクロアルキルである、式(I I)の化合物がある。別の実施形態では、 R_2 と R_3 がそれぞれHである、式(I I)の化合物がある。別の実施形態では、 R_2 と R_3 が一体となって、5または6員の複素環を形成する、式(I I)の化合物がある。別の実施形態では、 R_2 と R_3 が一体となって、5員の複素環を形成する、式(I I)の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態では、 R_6 が $-(C(R_{14})(R_{15}))_m R_{21}$ である、式(I I)の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態では、 R_{21} が $-OH$ 、 $-N(R_{22})S(=O)_2 R_{23}$ 、 $-CO_2 R_{22}$ 、 $-C(=O)N(R_{22})_2$ 、 $-N(R_{22})C(=O)R_{23}$ 、置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルコキシ、あるいは置換または非置換の $C_2 - C_7$ ヘテロアリールである、式(I I)の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態では、 R_{21} が $-OH$ である、式(I I)の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態では、

40

50

R_{21} が $-N(R_{22})S(=O)_2R_{23}$ である、式 (I I) の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態では、 R_{21} が $-N(R_{22})C(=O)R_{23}$ である、式 (I I) の化合物がある。さらなる実施形態では、 R_{21} が $-N(R_{22})S(=O)_2R_{23}$ である、式 (I I) の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態では、 R_{21} が置換または非置換の C_1-C_6 アルコキシである、式 (I I) の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態では、 R_{21} が置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロアリールである、式 (I I) の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態では、 R_{22} がそれぞれ独立して、H、または非置換の C_1-C_6 アルキルであり、および、 R_{23} が非置換の C_1-C_6 アルキルである、式 (I I) の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態では、 R_{14} と R_{15} がそれぞれ独立して、H、あるいは置換または非置換の C_1-C_6 アルキルである、式 (I I) の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態では、 R_{14} と R_{15} がそれぞれ H である、式 (I I) の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態では、 m が 2 である、式 (I I) の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態では、 m が 3 である、式 (I I) の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロアリールである、式 (I I) の化合物がある。さらなる実施形態では、 R_6 が置換または非置換のピリジルである、式 (I I) の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態では、 R_6 が置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキルである、式 (I I) の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態では、 R_6 が置換または非置換のモルホリニルである、式 (I I) の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態では、 R_6 が置換または非置換のピペリジニルである、式 (I I) の化合物がある。別の実施形態では、 R_{10} が H または CH_3 である、式 (I I) の化合物がある。

10

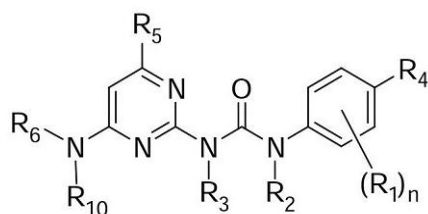
20

【0013】

別の態様では、式 (I I A) の化合物、あるいは、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、またはプロドラッグが本明細書に記載されており、

【0014】

【化6】



式 (IIA)

30

式中、

R_1 はそれぞれ独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCF_2H$ 、 $-SR_8$ 、 $-N(R_8)S(=O)_2R_9$ 、 $S(=O)_2N(R_8)_2$ 、 $-S(=O)R_9$ 、 $-S(=O)_2R_9$ 、 $-C(=O)R_9$ 、 $-CO_2R_8$ 、 $-N(R_8)_2$ 、 $-C(=O)N(R_8)_2$ 、 $-N(R_8)C(=O)R_9$ 、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、置換または非置換の C_1-C_6 アルコキシ、置換または非置換の C_1-C_6 ヘテロアルキル、置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキル、置換または非置換の C_3-C_8 シクロアルキル、置換または非置換の C_6-C_{10} アリール、あるいは置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロアリールであり、あるいは、2つの R_1 は一体となって、置換または非置換の複素環、あるいは置換または非置換の環状炭素を形成し、

40

R_2 と R_3 はそれぞれ独立して、H、 $-CN$ 、 C_1-C_4 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、または C_2-C_7 ヘテロシクロアルキルであり、あるいは、 R_2 と R_3 は一体となって、5 または 6 員の複素環を形成し、

R_4 は、H、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCF_2H$ 、 $-SR_8$ 、 $-N(R_8)S(=O)_2R_9$ 、 $S(=O)_2N(R_8)_2$ 、 $-S$

50

(=O) R₉、-S(=O)₂ R₉、-C(=O) R₉、-CO₂ R₈、-N(R₈)₂、-C(=O) N(R₈)₂、-N(R₈) C(=O) R₉、置換または非置換の C₁-C₆ アルキル、置換または非置換の C₁-C₆ アルコキシ、置換または非置換の C₁-C₆ ヘテロアルキル、置換または非置換の C₂-C₇ ヘテロシクロアルキル、置換または非置換の C₃-C₈ シクロアルキル、置換または非置換の C₆-C₁₀ アリール、あるいは置換または非置換の C₂-C₇ ヘテロアリールであり、あるいは、2つの R₁ は一体となって、置換または非置換の複素環、あるいは置換または非置換の環状炭素を形成し、ここで、nが0である場合、R₄ はハロゲンではなく、

R₅ は、ハロゲン、-CN、-OH、-CF₃、置換または非置換の C₁-C₆ アルキル、置換または非置換の C₁-C₆ アルコキシ、置換または非置換の C₁-C₆ ヘテロアルキル、置換または非置換の C₂-C₇ ヘテロシクロアルキル、置換または非置換の C₃-C₈ シクロアルキル、置換または非置換の C₆-C₁₀ アリール、あるいは置換または非置換の C₂-C₇ ヘテロアリールであり、

R₆ は - (C(R₁₄)(R₁₅))_m N(R₁₁)(R₁₂) であり、

R₁₁ と R₁₂ はそれぞれ独立して、H、あるいは置換または非置換の C₁-C₆ アルキルであり、あるいは、R₁₁ と R₁₂ は一体となって、5、6、7、または8員の複素環を形成し、

R₁₃ は、H、置換または非置換の C₁-C₆ アルキル、置換または非置換の C₂-C₇ ヘテロシクロアルキル、置換または非置換の C₃-C₈ シクロアルキル、置換または非置換の -C₁-C₄ アルキル C₆-C₁₀ アリール、あるいは置換または非置換の -C₁-C₄ アルキル C₂-C₇ ヘテロアリールであり、

R₁₄ と R₁₅ はそれぞれ独立して、H、あるいは置換または非置換の C₁-C₆ アルキルであり、あるいは、R₁₄ と R₁₅ は一体となって、4、5、6員のシクロアルキル環を形成し、

R₈ はそれぞれ独立して H、あるいは置換または非置換の C₁-C₆ アルキルであり、

R₉ は置換または非置換の C₁-C₆ アルキルであり、

R₁₀ は H、または C₁-C₄ アルキルであり、

m は 2-6 であり、

n は 0-4 である。

【0015】

1つの実施形態では、R₂ と R₃ がそれぞれ独立して、H、-CN、C₁-C₄ アルキル、C₃-C₆ シクロアルキル、または C₂-C₇ ヘテロシクロアルキルである、式 (I I A) の化合物がある。別の実施形態では、R₂ と R₃ がそれぞれ H である、式 (I I A) の化合物がある。別の実施形態では、R₂ と R₃ が一体となって、5または6員の複素環を形成する、式 (I I A) の化合物がある。別の実施形態では、R₂ と R₃ が一体となって、5員の複素環を形成する、式 (I I A) の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態では、R₆ が - (C(R₁₄)(R₁₅))_m N(R₁₁)(R₁₂) であり、R₁₄ と R₁₅ がそれぞれ H である、式 (I I) の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態では、R₁₁ と R₁₂ がそれぞれ独立して、H、あるいは置換または非置換の C₁-C₆ アルキルである、式 (I I) の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態では、R₁₁ と R₁₂ がそれぞれ独立して、非置換の C₁-C₆ アルキルである、式 (I I) の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態では、R₁₁ と R₁₂ がそれぞれ -CH₃ である、式 (I I) の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態では、mが2である、式 (I I) の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態では、mが3である、式 (I I) の化合物がある。別の実施形態では、R₁₀ が H または CH₃ である、式 (I I) の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態では、nが0である、式 (I I) の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態では、nが1である、式 (I I) の化合物がある。

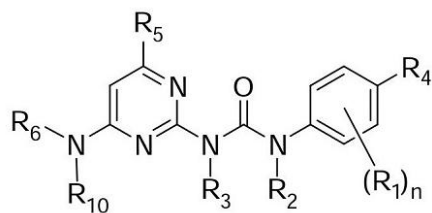
【0016】

別の態様では、式 (V I) の化合物、あるいは、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物

、またはプロドラッグが本明細書に記載されており、

【0017】

【化7】



式 (VI)

10

式中、

R_1 はそれぞれ独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCF_2H$ 、 $-CF_3$ 、 $-SR_8$ 、 $-N(R_8)S(=O)_2R_9$ 、 $S(=O)_2N(R_8)_2$ 、 $-S(=O)R_9$ 、 $-S(=O)_2R_9$ 、 $-C(=O)R_9$ 、 $-CO_2R_8$ 、 $-N(R_8)_2$ 、 $-C(=O)N(R_8)_2$ 、 $-N(R_8)C(=O)R_9$ 、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、置換または非置換の C_1-C_6 アルコキシ、置換または非置換の C_1-C_6 ヘテロアルキル、置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキル、置換または非置換の C_3-C_8 シクロアルキル、置換または非置換の C_6-C_{10} アリール、あるいは置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロアリールであり、あるいは、2つの R_1 は一体となって、置換または非置換の複素環、あるいは置換または非置換の環状炭素を形成し、

20

R_2 と R_3 はそれぞれ独立して、H または C_1-C_4 アルキルであり、あるいは、 R_2 と R_3 は一体となって、5 または 6 員の複素環を形成し、

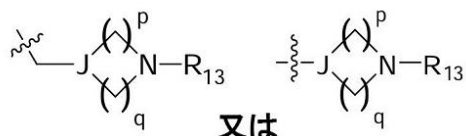
R_5 は置換または非置換の C_1-C_6 アルキルであり、

R_6 は、非置換の C_1-C_4 アルキル、置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキル、置換または非置換の C_3-C_8 シクロアルキル、置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロアリール、 $-(C(R_{14})(R_{15}))_mR_{21}$ 、あるいは

【0018】

【化8】

30



又は

であり、

J は $C(H)$ であり、

R_{13} は、H、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキル、置換または非置換の C_3-C_8 シクロアルキル、置換または非置換の $-C_1-C_4$ アルキル C_6-C_{10} アリール、あるいは置換または非置換の $-C_1-C_4$ アルキル C_2-C_7 ヘテロアリールであり、

40

R_{14} と R_{15} はそれぞれ独立して、H、ハロゲン、あるいは置換または非置換の C_1-C_6 アルキルであり、

R_{21} は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCF_2H$ 、 $-CF_3$ 、 $-SR_{22}$ 、 $-N(R_{22})S(=O)_2R_{23}$ 、 $-S(=O)_2N(R_{22})_2$ 、 $-S(=O)R_{23}$ 、 $-S(=O)_2R_{23}$ 、 $-C(=O)R_{23}$ 、 $-CO_2R_{22}$ 、 $-C(=O)N(R_{22})_2$ 、 $-N(R_{22})C(=O)R_{23}$ 、置換または非置換の C_1-C_6 アルコキシ、置換または非置換の C_1-C_6 ヘテロアルキル、置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキル、あるいは置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロアリールであり、

50

R_{22} はそれぞれ独立して H、あるいは置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルキルであり

R_{23} は置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルキルであり、

R_8 はそれぞれ独立して H、あるいは置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルキルであり、

R_9 は置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルキルであり、

R_{10} は H であり、

m は 2 - 6 であり、

n は 0 - 5 であり、

p は 1 - 3 であり、

q は 1 - 3 である。

10

【0019】

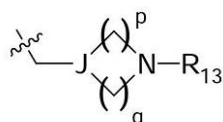
いくつかの実施形態では、 R_2 と R_3 がそれぞれ独立して、H または $C_1 - C_4$ アルキルである、式 (VI) の化合物がある。別の実施形態では、 R_2 と R_3 がそれぞれ H である、式 (VI) の化合物がある。別の実施形態では、 R_2 と R_3 が一体となって、5 または 6 員の複素環を形成する、式 (VI) の化合物がある。別の実施形態では、 R_2 と R_3 が一体となって、5 員の複素環を形成する、式 (VI) の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が $-(C(R_{14})(R_{15}))_m R_{21}$ である、式 (VI) の化合物がある。別の実施形態では、 R_{14} と R_{15} がそれぞれ独立して、H、ハロゲン、または非置換の $C_1 - C_6$ アルキルである、式 (VI) の化合物がある。別の実施形態では、 R_{14} と R_{15} がそれぞれ H である、式 (VI) の化合物がある。別の実施形態では、 R_{21} が $-O$ H、 $-N(R_{22})S(=O)_2 R_{23}$ 、 $-CO_2 R_{22}$ 、 $-C(=O)N(R_{22})_2$ 、 $-N(R_{22})C(=O)R_{23}$ 、置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルコキシ、あるいは置換または非置換の $C_2 - C_7$ ヘテロアリールである、式 (VI) の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態では、 R_{21} が $-OH$ である、式 (VI) の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態では、 R_{21} が $-N(R_{22})S(=O)_2 R_{23}$ である、式 (VI) の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態では、 R_{21} が $-N(R_{22})C(=O)R_{23}$ である、式 (VI) の化合物がある。さらなる実施形態では、 R_{21} は $-N(R_{22})S(=O)_2 R_{23}$ である。前述の実施形態の別の実施形態では、 R_{21} が置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルコキシである、式 (VI) の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態では、 R_{21} が置換または非置換の $C_2 - C_7$ ヘテロアリールである、式 (VI) の化合物がある。別の実施形態では、 R_{22} がそれぞれ独立して H、または非置換の $C_1 - C_6$ アルキルであり、および、 R_{23} が非置換の $C_1 - C_6$ アルキルである、式 (VI) の化合物がある。別の実施形態では、 m が 2 である、式 (VI) の化合物がある。別の実施形態では、 m が 3 である、式 (VI) の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が

20

30

【0020】

【化9】

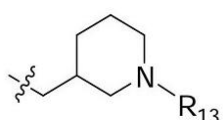


40

である、式 (VI) の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が

【0021】

【化10】



である、式 (VI) の化合物がある。別の実施形態では、 R_{13} が H、または非置換の C

50

R_1 - C_6 アルキルである、式 (V I) の化合物がある。別の実施形態では、 R_1 がそれぞれ独立して、ハロゲン、 $-OCF_3$ 、 $-CF_3$ 、非置換の $C_1 - C_6$ アルキル、または非置換の $C_1 - C_6$ アルコキシである、式 (V I) の化合物がある。別の実施形態では、 R_1 がそれぞれ独立して、ハロゲンである、式 (V I) の化合物がある。別の実施形態では、 n が 1 である、式 (V I) の化合物がある。別の実施形態では、 R_1 がそれぞれ独立して、ハロゲンである、式 (V I) の化合物がある。別の実施形態では、 n が 2 である、式 (V I) の化合物がある。別の実施形態では、 R_1 がそれぞれ独立して、ハロゲンである、式 (V I) の化合物がある。別の実施形態では、 n が 0 である、式 (V I) の化合物がある。

【0022】

別の態様では、医薬組成物は、式 (I)、(II)、または (IIA) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、またはプロドラッグ、および、少なくとも 1 つの薬学的に許容可能な賦形剤を含んでいる。別の態様では、医薬組成物は、式 (I)、(II)、(IIA)、または (VI) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、またはプロドラッグ、および少なくとも 1 つの薬学的に許容可能な賦形剤を含んでいる。

【0023】

別の態様では、細胞中の Olig2 の活性を阻害するための薬物の処方のための、式 (I)、(II)、または (IIA) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩、薬学的に許容可能な溶媒和物、または薬学的に許容可能なプロドラッグの使用が提供される。該方法は、その実施形態を含む式 (I)、(II)、または (IIA) の化合物に、細胞を接触させる工程を含む。

【0024】

別の態様では、細胞中の Olig2 の活性を阻害するための薬物の処方のための、式 (I)、(II)、(IIA)、または (VI) の化合物、あるいは、その薬学的に許容可能な塩、薬学的に許容可能な溶媒和物、または薬学的に許容可能なプロドラッグの使用が提供される。該方法は、その実施形態を含む式 (I)、(II)、(IIA)、または (VI) の化合物に、細胞を接触させる工程を含む。

【0025】

さらなる態様では、式 (I)、(II)、または (IIA) の化合物、あるいは、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、またはプロドラッグを含む組成物を、それを必要としている被験体に投与する工程を含む、Olig2 活性の阻害から利益を得る被験体の疾患、障害、または疾病を処置する方法がある。いくつかの実施形態では、式 (I)、(II)、または (IIA) の化合物、あるいは、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、またはプロドラッグを含む組成物を、それを必要としている被験体に投与する工程を含む、Olig2 活性の阻害から利益を得る被験体の疾患、障害、または疾病を処置する方法があり、疾患は癌またはダウン症候群である。

【0026】

さらなる態様では、式 (I)、(II)、(IIA)、または (VI) の化合物、あるいは、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、またはプロドラッグを含む組成物を、それを必要としている被験体に投与する工程を含む、Olig2 活性の阻害から利益を得る被験体の疾患、障害、または疾病を処置する方法がある。いくつかの実施形態では、式 (I)、(II)、(IIA)、または (VI) の化合物、あるいは、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、またはプロドラッグを含む組成物を、それを必要としている被験体に投与する工程を含む、Olig2 活性の阻害から利益を得る被験体の疾患、障害、または疾病を処置する方法があり、疾患は癌またはダウン症候群である。

【0027】

別の態様では、式 (I)、(II)、または (IIA) の化合物、あるいは、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、またはプロドラッグを含む組成物を、それを必要としている被験体に投与する工程を含む、被験体の疾患を処置する方法があり、疾患は癌またはダ

10

20

30

40

50

ウン症候群である。いくつかの実施形態では、式 (I)、(II)、または (IIA) の化合物、あるいは、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、またはプロドラッグを含む組成物を、それを必要としている被験体に投与する工程を含む、被験体の癌を処置する方法がある。いくつかの実施形態では、式 (I)、(II)、または (IIA) の化合物、あるいは、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、またはプロドラッグを含む組成物を、それを必要としている被験体に投与する工程を含む、被験体のダウン症候群を処置する方法がある。

【0028】

別の態様では、式 (I)、(II)、(IIA)、または (VI) の化合物、あるいは、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、またはプロドラッグを含む組成物を、それを必要としている被験体に投与する工程を含む、被験体の疾患を処置する方法があり、疾患は癌またはダウン症候群である。いくつかの実施形態では、式 (I)、(II)、または (IIA) の化合物、あるいは、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、またはプロドラッグを含む組成物を、それを必要としている被験体に投与する工程を含む、被験体の癌を処置する方法がある。いくつかの実施形態では、式 (I)、(II)、(IIA)、または (VI) の化合物、あるいは、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、またはプロドラッグを含む組成物を、それを必要としている被験体に投与する工程を含む、被験体のダウン症候群を処置する方法がある。

10

【0029】

別の実施形態では、式 (I)、(II)、または (IIA) の化合物、あるいは、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、またはプロドラッグを含む組成物を、それを必要としている被験体に投与する工程を含む、被験体の癌を処置する方法があり、ここで、癌は脳癌、多形神経膠芽腫、髄芽腫、星状細胞腫、脳幹神経膠腫、髄膜腫、希突起神経膠腫、黒色腫、肺癌、乳癌、または白血病である。別の実施形態では、式 (I)、(II)、(IIA)、または (VI) の化合物、あるいは、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、またはプロドラッグを含む組成物を、それを必要としている被験体に投与する工程を含む、被験体の癌を処置する方法があり、ここで、癌は脳癌、多形神経膠芽腫、髄芽腫、星状細胞腫、脳幹神経膠腫、髄膜腫、希突起神経膠腫、黒色腫、肺癌、乳癌、または白血病である。

20

【0030】

別の態様では、細胞中の Olig2 の活性を阻害する方法であって、式 (I)、(II)、または (IIA) の化合物、あるいは、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、またはプロドラッグに、細胞を接触させる工程を含む、方法がある。別の態様では、細胞中の Olig2 の活性を阻害する方法であって、式 (I)、(II)、(IIA)、または (VI) の化合物、あるいは、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、またはプロドラッグに、細胞を接触させる工程を含む、方法がある。

30

【0031】

別の態様では、Olig2 活性の阻害から利益を得る疾患、障害、または疾病の処置のための薬物の製造における式 (I)、(II)、または (IIA) の化合物の使用がある。別の態様では、Olig2 活性の阻害から利益を得る疾患、障害、または疾病の処置のための薬物の製造における式 (I)、(II)、(IIA)、または (VI) の化合物の使用がある。

40

【0032】

他のオブジェクト、化合物、組成物、方法の機能および利点、また使用する、本明細書では、次の詳細な記載から明白になる。しかしながら、詳細な記載と特定の例は特定の実施形態を示しているが、ほんの一例として与えられるにすぎず、本開示の精神と範囲内の様々な変化と修飾はこの詳細な記載から明白になることを理解されたい。

【発明を実施するための形態】

【0033】

本明細書に記載される化合物は、神経性と GBM (多形神経膠芽腫) 幹細胞転写リプレ

50

ッサー O L I G 2（例えば、NM__005806、ヒトのための NP__005797）のモジュレーターまたは阻害剤である。O L I G 2（本明細書では O l i g 2とも書かれる）は乏突起膠細胞転写因子 2 である。このタンパク質は b H L H（塩基性ヘリックス・ループ・ヘリックス）ファミリーのメンバーである。b H L Hファミリーは、ループによって接続される 2つのアルファヘリックスを特徴とする構造モチーフを含む転写因子のファミリーである。b L H Lドメインを含む転写因子は一般に二量体である。一般に、ヘリックスの 1つは、DNAとの結合を促す塩基性アミノ酸残留物を含んでいる。O L I G 2は通常、非疾患状態で中枢神経系（CNS）に制限され、ここでは O L I G 2は前駆細胞運命の必要不可欠なレギュレーターである。O L I G 2は E 1 2または E 4 7タンパク質でホモ二量体化およびヘテロ二量体化することで、他の効果のなかでも p 2 1遺伝子プロモーターと結合して抑制する。P 2 1は幹細胞および腫瘍の抑制遺伝子であり、O L I G 2によって直接抑制される。P 2 1は腫瘍抑制遺伝子 p 5 3によって活性化される。p 5 3は原発性の G B M患者のサンプルのほぼ 70%において無傷の野性型形態で生じる。O L I G 2は、すべてのびまん性神経膠腫において高発現し、C D 1 3 3幹細胞マーカーに対して陽性の G B M細胞の事実上 100%で見られる。重要なことには、O L I G 2は一般に正常な脳では見られず、T細胞白血病、黒色腫、肺癌、および乳癌のように悪性でない限り CNSの外側の組織でも見られない。他の神経または神経膠マーカー遺伝子も他の転写リプレッサーも乳癌との一貫したつながりを示すものはない。対照的に、膜受容体（E G F R、P D G F Rなど）は患者の間で均一には発現せず、膜受容体を標的とすることに対する様々なアプローチは G B M処置では成功は限られている。

【0034】

びまん性の神経膠腫における O l i g 2の発現はこれらの腫瘍の形質転換幹細胞由来に起因する。患者の G B M中に存在する細胞の小コホートがとりわけ C D 1 3 3とネスチンを含む神経幹細胞マーカーを発現することが分かった。既存の G B Mから単離した C D 1 3 3（+）細胞は、マウスへ同所移植される際に、高腫瘍形成性である。1つの研究では、患者の G B Mから抽出されたわずか 100ほどの C D 1 3 3（+）細胞は、レシピエントマウスの脳へ移植されると侵襲性の腫瘍を生じさせたが、100, 000の C D 1 3 3（-）G B M細胞は腫瘍を生成することができなかった。こうした発見物と一致しているため、G B Mの著しく高い割合は、脳の中の神経幹細胞の胚領域に近接して生じ、つまり、神経幹細胞は悪性形質転換を経験し、胚領域から一定の距離移動し、G B Mを確立する。

【0035】

G B M癌幹細胞（C S C）に関する別の重要な発見は、C D 1 3 3（+）細胞が、C D 1 3 3（-）細胞で構成される腫瘍よりも、G B Mを処置するために使用される放射線や細胞毒性薬に対して著しく強い耐性を有しているということである。これは、従来の放射線／化学療法が G B M内に C S Cを残し、これらの細胞が標的とされなければ、腫瘍は致死作用を伴って常によみがえるということを示唆している。さらに、G B Mを生き残るごくわずかな患者は、認知、内分泌腺の平衡、および他の機能の点で、化学毒性および放射線毒性により生涯を通して病的状態に苛まれる。

【0036】

O l i g 2は、G B M C S C中で高発現するが、正常な脳では低レベルでしか発現せず、神経系の外側の組織では検知されない。O l i g 2阻害剤では従来の化学療法よりも優れた治療上のマージンが与えられることになる。低い全身毒性は、現在使用される処置のアプローチよりも、G B Mの長期的な臨床管理の方とはるかに適合するであろう。

【0037】

脳癌を抱える患者の死亡率が高いことから、脳癌は、男性、女性、および子どもにおける癌に関連する死の主要な原因である。原発性の脳腫瘍は実際に小児期の最も一般的な固形腫瘍であり、白血病に次いで癌による死の第2の主要原因である。最新の処置の毒性は、生存するわずかの患者において深刻な生涯続く病的状態をもたらす。小分子、すなわち、脳癌に効果的で、低毒性で、経口で摂取可能な医薬品の開発は重要な進歩を意味するこ

とになる。さらに、該化合物は、幹細胞により駆動され、O l i g 2を高発現する他の癌でも効果的なことがある。こうした癌はT細胞白血病、皮膚癌、小細胞肺癌、および乳癌を含む。さらに、こうした癌はしばしば脳に転移する。これは世界中で何百万もの患者に関係してくることになる。

【0038】

本明細書に記載されるいくつかの実施形態では、神経膠芽腫や他の脳癌、つまり、髄芽腫、星状細胞腫、脳幹神経膠腫、髄膜腫、および希突起神経膠腫の生存と増殖に必要な転写因子であるO l i g 2を阻害する小さな分子がある。O l i g 2は主として脳で検知され、一般に神経系の外部では検知されず、神経膠芽腫腫瘍中で高発現する。このことは、O l i g 2の阻害が患者に対する毒性が比較的低いことを意味する。O l i g 2は、黒色腫、肺癌、乳癌、およびT細胞白血病で過剰に発現し、したがって、O l i g 2阻害剤はこうした癌の処置にも適用可能なことがある。

10

【0039】

O l i g 2と同じくらい脳癌との一貫したつながりを示す転写因子またはマーカーは他になく、したがって、O l i g 2の阻害は神経膠芽腫中の他のシグナル経路阻害剤に比較しても勝るとも劣らないはずである。O l i g 2は、その二量化ループのヒンジ領域がそのクラスの他のタンパク質（塩基性ヘリックスループヘリックスタンパク質）と比較して固有であるという点で、ロバストな標的である。

【0040】

O l i g 2を標的とする本明細書に記載される阻害剤は、有効性と毒性の観点から一意的であると理解されるはずである。

20

【0041】

脳癌を処置するために使用される既存の薬剤、治療、および方法は、テモゾロミド（TMZ-Temodar）、放射線、シクロホスファミド、カルマスチン、カルボプラチン、および時々のアバスチンの補充を含む。これらはすべてごくわずかな効果しかない標準的な脳癌治療薬であり、毒性が非常に強い。脳腫瘍のための脳癌幹細胞阻害剤は現在、存在しない。

【0042】

別の態様では、O L I G 2の活性を阻害する方法が提供される。該方法は、有効な量の本明細書に記載される化合物（例えば、式（I）、（II）、（IIA）、（IIB）、（IIC）、（IID）、（III）、（IV）、（V）、または、（VI）の化合物）に、O l i g 2タンパク質を接触させる工程を含む。化合物は、本明細書で提供される式の構造（または、上記のその実施形態のいずれか）を有することもある。いくつかの実施形態では、O l i g 2タンパク質を阻害する方法は細胞内で行われる。したがって、ある実施形態では、細胞内のO l i g 2の活性を阻害する方法が提供される。該方法は、有効な量の本明細書で提供される化合物に細胞を接触させる工程を含む。化合物は、本明細書で提供される式の構造（または、上記のその実施形態のいずれか）を有することもある。いくつかの実施形態では、細胞は前核生物または真核生物である。細胞は、真核生物（例えば原生動物細胞、真菌細胞、植物細胞、または動物細胞）であってもよい。いくつかの実施形態では、細胞は、ヒト細胞、雌ウシ細胞、ブタ細胞、ウマ細胞、イヌ細胞およびネコ細胞、マウス細胞、またはラット細胞などの哺乳動物細胞である。いくつかの実施形態では、細胞は哺乳動物の細胞である。細胞は、臓器または生命体の一部を形成することがある。ある実施形態では、細胞は、臓器または生命体の一部を形成しない。

30

40

【0043】

別の態様では、細胞中のO l i g 2の活性を阻害する方法が提供される。該方法は、本明細書で提供される化合物（例えば、式（I）、（II）、（IIA）、（IIB）、（IIC）、（IID）、（III）、（IV）、および（V））に細胞を接触させる工程を含む。いくつかの実施形態では、化合物は、O l i g 2の二量化ループのヒンジ領域と結合する。いくつかの実施形態では、化合物は、O l i g 2の二量化を阻害する。

【0044】

50

化合物

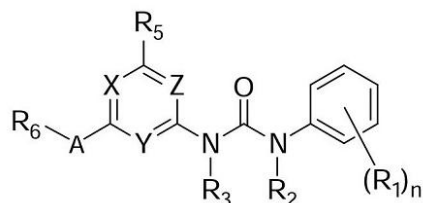
本明細書に記載される化合物は、細胞内の O l i g 2 の活性を阻害し、O l i g 2 活性の阻害が有益な効果がある疾患あるいは症状の処置の中で使用されることがある。

【0045】

1つの態様では、式(I)の化合物、あるいは、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、またはプロドラッグが本明細書に記載されており、

【0046】

【化11】



式 (I)

式中、

Aは単結合、O、またはN(R₁₀)であり、

X、Y、およびZはそれぞれ独立して、N、またはC(R₇)であり、X、Y、およびZの少なくとも1つがNであり、

R₁はそれぞれ独立して、ハロゲン、-CN、-NO₂、-OH、-OCF₃、-OCH₂F、-OCF₂H、-CF₃、-SR₈、-N(R₈)S(=O)₂R₉、S(=O)₂N(R₈)₂、-S(=O)R₉、-S(=O)₂R₉、-C(=O)R₉、-CO₂R₈、-N(R₈)₂、-C(=O)N(R₈)₂、-N(R₈)C(=O)R₉、置換または非置換のC₁-C₆アルキル、置換または非置換のC₁-C₆アルコキシ、置換または非置換のC₁-C₆ヘテロアルキル、置換または非置換のC₂-C₇ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のC₃-C₈シクロアルキル、置換または非置換のC₆-C₁₀アリール、あるいは置換または非置換のC₂-C₇ヘテロアリールであり、あるいは、2つのR₁は一体となって、置換または非置換の複素環、あるいは置換または非置換の環状炭素を形成し、

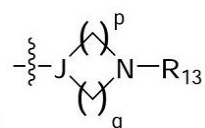
R₂とR₃はそれぞれ独立して、H、-CN、C₁-C₄アルキル、C₃-C₆シクロアルキル、またはC₂-C₇ヘテロシクロアルキルであり、あるいは、R₂とR₃は一体となって、5または6員の複素環を形成し、

R₅は、ハロゲン、-CN、-OH、-CF₃、置換または非置換のC₁-C₆アルキル、置換または非置換のC₁-C₆アルコキシ、置換または非置換のC₁-C₆ヘテロアルキル、置換または非置換のC₂-C₇ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のC₃-C₈シクロアルキル、置換または非置換のC₆-C₁₀アリール、あるいは置換または非置換のC₂-C₇ヘテロアリールであり、

R₆は置換または非置換のC₂-C₇ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のC₃-C₈シクロアルキル、置換または非置換のC₂-C₇ヘテロアリール、-(C(R₁₄)(R₁₅))_mR₂₁、-(C(R₁₄)(R₁₅))_mN(R₁₁)(R₁₂)、または

【0047】

【化12】



であり、

R₁₁とR₁₂はそれぞれ独立して、H、あるいは置換または非置換のC₁-C₆アル

キルであり、あるいは、 R_{11} と R_{12} は一体となって、5、6、7、または8員の複素環を形成し、

JはC(H)またはNであり、

R_{13} は、H、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキル、置換または非置換の C_3-C_8 シクロアルキル、置換または非置換の $-C_1-C_4$ アルキル C_6-C_{10} アリール、あるいは置換または非置換の $-C_1-C_4$ アルキル C_2-C_7 ヘテロアリールであり、

R_7 はそれぞれ独立して、H、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、置換または非置換の C_1-C_6 アルコキシ、置換または非置換の C_1-C_6 ヘテロアルキル、置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキル、置換または非置換の C_3-C_8 シクロアルキル、置換または非置換の C_6-C_{10} アリール、あるいは置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロアリールであり、

R_{14} と R_{15} はそれぞれ独立して、H、あるいは置換または非置換の C_1-C_6 アルキルであり、あるいは、 R_{14} と R_{15} は一体となって、4、5、6員のシクロアルキル環を形成し、

R_{21} は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCF_2H$ 、 $-CF_3$ 、 $-SR_{22}$ 、 $-N(R_{22})S(=O)_2R_{23}$ 、 $-S(=O)_2N(R_{22})_2$ 、 $-S(=O)R_{23}$ 、 $-S(=O)_2R_{23}$ 、 $-C(=O)R_{23}$ 、 $-CO_2R_{22}$ 、 $-C(=O)N(R_{22})_2$ 、 $-N(R_{22})C(=O)R_{23}$ 、置換または非置換の C_1-C_6 アルコキシ、置換または非置換の C_1-C_6 ヘテロアルキル、置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキル、置換または非置換の C_3-C_8 シクロアルキル、置換または非置換の C_6-C_{10} アリール、あるいは置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロアリールであり、

R_{22} はそれぞれ独立してH、あるいは置換または非置換の C_1-C_6 アルキルであり、

R_{23} は置換または非置換の C_1-C_6 アルキルであり、

R_8 はそれぞれ独立してH、あるいは置換または非置換の C_1-C_6 アルキルであり、

R_9 は置換または非置換の C_1-C_6 アルキルであり、

R_{10} はH、または非置換の C_1-C_4 アルキルであり、

mは2-6であり、

nは0-5であり、

pは1-3であり、

qは1-3である。

【0048】

1つの実施形態では、AがOまたはN(R_{10})である、式(I)の化合物がある。別の実施形態では、AがOまたはN(H)である、式(I)の化合物がある。別の実施形態では、AがOである、式(I)の化合物がある。別の実施形態では、AがN(R_{10})である、式(I)の化合物がある。別の実施形態では、AがN(H)である、式(I)の化合物がある。別の実施形態では、AがN(CH_3)である、式(I)の化合物がある。別の実施形態では、Aが単結合である、式(I)の化合物がある。

【0049】

別の実施形態では、 R_6 が置換または非置換の C_3-C_8 シクロアルキルである、式(I)の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が置換または非置換のシクロプロピルである、式(I)の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が置換または非置換のシクロブチルである、式(I)の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が置換または非置換のシクロペンチルである、式(I)の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が置換または非置換のシクロヘキシルである、式(I)の化合物がある。

【0050】

別の実施形態では、 R_6 が置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロアリールである、式(I)の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が置換または非置換のフラニル、チオフェ

ニル、ピロリル、ピリジル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、インドリル、ベンゾチオフェニル、ベンゾキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾトリアゾリル、ピラゾロピリジニル、イミダゾピリジニル、ピロロピリジニル、ピロロピリミジニル、インドリジニル、プリニル、フロピリジニル、チエノピリジニル、フロピロリル、フロフラニル、チエノフラニル、1, 4-ジヒドロピロロピロリル、チエノピロリル、チエノチオフェニル、キノリニル、イソキノリニル、キノキサリニル、フロピラゾリル、チエノピラゾリル、セレノフェニル、セレナゾリル、およびベンゾイソオキサゾリルである、式 (I) の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が置換または非置換のピリジルである、式 (I) の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が置換されたピリジルである、式 (I) の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が非置換のピリジルである、式 (I) の化合物がある。

10

【0051】

別の実施形態では、 R_6 が $-(C(R_{14})(R_{15}))_m R_{21}$ である、式 (I) の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が $-(C(R_{14})(R_{15}))_m R_{21}$ であり、 R_{14} と R_{15} がそれぞれ H である、式 (I) の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が $-(C(R_{14})(R_{15}))_m R_{21}$ であり、 m が 2 であり、 R_{14} と R_{15} がそれぞれ H である、式 (I) の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が $-(CH_2)_m R_{21}$ であり、 m が 2 であり、 R_{21} が置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキルである、式 (I) の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が $-(CH_2)_m R_{21}$ であり、 m が 2 であり、 R_{21} が置換または非置換の C_3-C_8 シクロアルキルである、式 (I) の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が $-(CH_2)_m R_{21}$ であり、 m が 2 であり、 R_{21} が置換または非置換の C_6-C_{10} アリールである、式 (I) の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が $-(CH_2)_m R_{21}$ であり、 m が 2 であり、 R_{21} が置換または非置換のフェニルである、式 (I) の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が $-(CH_2)_m R_{21}$ であり、 m が 2 であり、 R_{21} が置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロアリールである、式 (I) の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が $-(CH_2)_m R_{21}$ であり、 m が 2 であり、 R_{21} が $-OH$ である、式 (I) の化合物がある。

20

【0052】

別の実施形態では、 R_6 が $-(C(R_{14})(R_{15}))_m R_{21}$ であり、 m が 3 であり、 R_{14} と R_{15} がそれぞれ H である、式 (I) の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が $-(CH_2)_m R_{21}$ であり、 m が 3 であり、 R_{21} が置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキルである、式 (I) の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が $-(CH_2)_m R_{21}$ であり、 m が 3 であり、 R_{21} が置換または非置換の C_3-C_8 シクロアルキルである、式 (I) の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が $-(CH_2)_m R_{21}$ であり、 m が 3 であり、 R_{21} が置換または非置換の C_6-C_{10} アリールである、式 (I) の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が $-(CH_2)_m R_{21}$ であり、 m が 3 であり、 R_{21} が置換または非置換のフェニルである、式 (I) の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が $-(CH_2)_m R_{21}$ であり、 m が 3 であり、 R_{21} が置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロアリールである、式 (I) の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が $-(CH_2)_m R_{21}$ であり、 m が 3 であり、 R_{21} が $-OH$ である、式 (I) の化合物がある。

30

40

【0053】

別の実施形態では、 R_6 が $-(C(R_{14})(R_{15}))_m N(R_{11})(R_{12})$ である、式 (I) の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が $-(C(R_{14})(R_{15}))_m N(R_{11})(R_{12})$ であり、 m が 2 であり、 R_{14} と R_{15} がそれぞれ H である、式 (I) の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が $-(CH_2)_m N(R_{11})(R_{12})$ であり、 m が 2 であり、 R_{11} と R_{12} がそれぞれ H である、式 (I) の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が $-(CH_2)_m N(R_{11})(R_{12})$ であり、 m が 2

50

であり、 R_{11} が置換または非置換の C_1-C_6 アルキルであり、 R_{12} がHである、式(I)の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が $-(CH_2)_m N(R_{11})(R_{12})$ であり、 m が2であり、 R_{11} が CH_3 であり、 R_{12} がHである、式(I)の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が $-(CH_2)_m N(R_{11})(R_{12})$ であり、 m が2であり、 R_{11} が置換または非置換の C_1-C_6 アルキルであり、 R_{12} が置換または非置換の C_1-C_6 アルキルである、式(I)の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が $-(CH_2)_m N(R_{11})(R_{12})$ であり、 m が2であり、 R_{11} が CH_3 であり、 R_{12} が CH_3 である、式(I)の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が $-(CH_2)_m N(R_{11})(R_{12})$ であり、 m が2であり、 R_{11} と R_{12} が一体となって、5、6、7、または8員の複素環を形成する、式(I)の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が $-(CH_2)_m N(R_{11})(R_{12})$ であり、 m が2であり、 R_{11} と R_{12} が一体となって、5員の複素環を形成する、式(I)の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が $-(CH_2)_m N(R_{11})(R_{12})$ であり、 m が2であり、 R_{11} と R_{12} が一体となって、6員の複素環を形成する、式(I)の化合物がある。

10

【0054】

別の実施形態では、 R_6 が $-(C(R_{14})(R_{15}))_m N(R_{11})(R_{12})$ である、式(I)の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が $-(C(R_{14})(R_{15}))_m N(R_{11})(R_{12})$ であり、 m が3であり、 R_{14} と R_{15} がそれぞれHである、式(I)の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が $-(CH_2)_m N(R_{11})(R_{12})$ であり、 m が3であり、 R_{11} と R_{12} がそれぞれHである、式(I)の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が $-(CH_2)_m N(R_{11})(R_{12})$ であり、 m が3であり、 R_{11} が置換または非置換の C_1-C_6 アルキルであり、 R_{12} がHである、式(I)の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が $-(CH_2)_m N(R_{11})(R_{12})$ であり、 m が3であり、 R_{11} が CH_3 であり、 R_{12} がHである、式(I)の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が $-(CH_2)_m N(R_{11})(R_{12})$ であり、 m が3であり、 R_{11} が置換または非置換の C_1-C_6 アルキルであり、 R_{12} が置換または非置換の C_1-C_6 アルキルである、式(I)の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が $-(CH_2)_m N(R_{11})(R_{12})$ であり、 m が3であり、 R_{11} が CH_3 であり、 R_{12} が CH_3 である、式(I)の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が $-(CH_2)_m N(R_{11})(R_{12})$ であり、 m が3であり、 R_{11} と R_{12} が一体となって、5、6、7、または8員の複素環を形成する、式(I)の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が $-(CH_2)_m N(R_{11})(R_{12})$ であり、 m が3であり、 R_{11} と R_{12} が一体となって、5員の複素環を形成する、式(I)の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が $-(CH_2)_m N(R_{11})(R_{12})$ であり、 m が3であり、 R_{11} と R_{12} が一体となって、6員の複素環を形成する、式(I)の化合物がある。

20

30

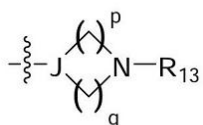
【0055】

別の実施形態では、 R_6 が置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキルである、式(I)の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が

【0056】

【化13】

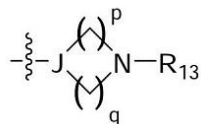
40



である、式(I)の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が

【0057】

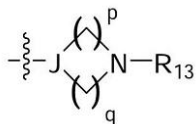
【化 1 4】



であり、JがC（H）である、式（I）の化合物がある。別の実施形態では、R₆が

【0058】

【化 1 5】

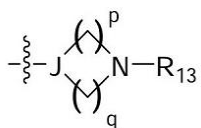


10

である、JがC（H）であり、pが1であり、qが1である、式（I）の化合物がある。別の実施形態では、R₆が

【0059】

【化 1 6】

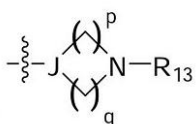


20

である、JがC（H）であり、pが2であり、qが1である、式（I）の化合物がある。別の実施形態では、R₆が

【0060】

【化 1 7】

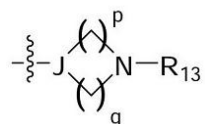


であり、JがC（H）であり、pが3であり、qが1である、式（I）の化合物がある。別の実施形態では、R₆が

30

【0061】

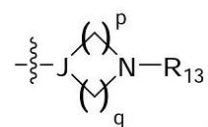
【化 1 8】



であり、JがC（H）であり、pが2であり、qが2である、式（I）の化合物がある。別の実施形態では、R₆が

【0062】

【化 1 9】



40

であり、JがC（H）であり、pが1であり、qが1であり、R₁₃が置換または非置換のC₁—C₆アルキルである、式（I）の化合物がある。別の実施形態では、R₆が

【0063】

$$\text{---} \text{J} \begin{matrix} \text{() }^p \\ \text{() }_q \end{matrix} \text{N-R}_{13}$$

【 0 0 6 4 】

$$\begin{array}{c} \text{---}\zeta\text{---J} \begin{array}{l} \diagup \text{() }^p \\ \diagdown \text{() }_q \end{array} \text{N---R}_{13} \end{array}$$

【 0 0 6 5 】

$$\begin{array}{c} \text{---} \text{J} \begin{array}{l} \text{---} \text{N} \text{---} \text{R}_{13} \\ \text{---} \end{array} \end{array}$$

【 0 0 6 6 】

【 0 0 6 7 】

$$\text{---} \text{J} \begin{matrix} \text{---} \text{N} \text{---} \text{R}_{13} \\ \text{---} \text{N} \text{---} \text{R}_{13} \end{matrix}$$

【 0 0 6 8 】

$$\text{---} \text{J} \begin{matrix} \text{---} \text{P} \text{---} \\ \text{---} \text{Q} \text{---} \end{matrix} \text{N} \text{---} \text{R}_{13}$$

【 0 0 6 9 】

$$\text{---} \text{J} \begin{matrix} \text{---} \text{N} \text{---} \text{R}_{13} \\ \text{---} \text{C} \text{---} \end{matrix} \text{---}$$

であり、JがNであり、pが2であり、qが2であり、 $R_{1\ 3}$ が置換または非置換の C_1 50

—C₆ アルキルである、式 (I) の化合物がある。

【0070】

別の実施形態では、R₅ がハロゲンである、式 (I) の化合物がある。別の実施形態では、R₅ が—CF₃ である、式 (I) の化合物がある。別の実施形態では、R₅ が置換または非置換の C₁—C₆ アルキルである、式 (I) の化合物がある。別の実施形態では、R₅ が—CH₃ である、式 (I) の化合物がある。別の実施形態では、R₅ が—CH₂CH₃ である、式 (I) の化合物がある。別の実施形態では、R₅ が置換または非置換の C₁—C₆ ヘテロアルキルである、式 (I) の化合物がある。別の実施形態では、R₅ が置換または非置換の C₂—C₇ ヘテロシクロアルキルである、式 (I) の化合物がある。別の実施形態では、R₅ が置換または非置換の C₃—C₈ シクロアルキルである、式 (I) の化合物がある。別の実施形態では、R₅ が置換または非置換の C₆—C₁₀ アリールである、式 (I) の化合物がある。別の実施形態では、R₅ が置換または非置換の C₂—C₇ ヘテロアリールである、式 (I) の化合物がある。

10

【0071】

別の実施形態では、R₂ と R₃ がそれぞれ独立して、H、—CN、C₁—C₄ アルキル、C₃—C₆ シクロアルキル、または C₂—C₇ ヘテロシクロアルキルである、式 (I) の化合物がある。別の実施形態では、R₂ と R₃ がそれぞれ H である、式 (I) の化合物がある。

【0072】

別の実施形態では、R₂ と R₃ がそれぞれ独立して、H、—CN、C₁—C₄ アルキル、C₃—C₆ シクロアルキル、または C₂—C₇ ヘテロシクロアルキルであり、および、R₂ と R₃ の少なくとも 1 つが H ではない、式 (I) の化合物がある。別の実施形態では、R₂ が H であり、R₃ が C₁—C₄ アルキルである、式 (I) の化合物がある。別の実施形態では、R₂ が H であり、R₃ が CH₃ である、式 (I) の化合物がある。別の実施形態では、R₂ が H であり、R₃ が C₃—C₆ シクロアルキルである、式 (I) の化合物がある。別の実施形態では、R₂ が H であり、R₃ がシクロプロピルである、式 (I) の化合物がある。別の実施形態では、R₂ が H であり、R₃ がシクロペンチルである、式 (I) の化合物がある。別の実施形態では、R₂ が CH₃ であり、R₃ が CH₃ である、式 (I) の化合物がある。別の実施形態では、R₂ が C₁—C₄ アルキルであり、R₃ が H である、式 (I) の化合物がある。別の実施形態では、R₂ が CH₃ であり、R₃ が H である、式 (I) の化合物がある。別の実施形態では、R₂ が C₃—C₆ シクロアルキルであり、R₃ が H である、式 (I) の化合物がある。別の実施形態では、R₂ がシクロプロピルであり、R₃ が H である、式 (I) の化合物がある。別の実施形態では、R₂ がシクロペンチルであり、R₃ が H である、式 (I) の化合物がある。

20

30

【0073】

別の実施形態では、R₂ と R₃ が一体となって、5 または 6 員の複素環を形成する、式 (I) の化合物がある。別の実施形態では、R₂ と R₃ が一体となって、5 員の複素環を形成する、式 (I) の化合物がある。別の実施形態では、R₂ と R₃ が一体となって、6 員の複素環を形成する、式 (I) の化合物がある。

【0074】

別の実施形態では、n が 0 である、式 (I) の化合物がある。

40

【0075】

別の実施形態では、R₁ がそれぞれ独立して、ハロゲン、—CN、—NO₂、—OH、—OCF₃、—OCH₂F、—OCF₂H、—CF₃、—SR₈、—N(R₈)S(=O)₂R₉、S(=O)₂N(R₈)₂、—S(=O)R₉、—S(=O)₂R₉、—C(=O)R₉、—CO₂R₈、—N(R₈)₂、—C(=O)N(R₈)₂、—N(R₈)C(=O)R₉、置換または非置換の C₁—C₆ アルキル、置換または非置換の C₁—C₆ アルコキシ、置換または非置換の C₁—C₆ ヘテロアルキル、置換または非置換の C₂—C₇ ヘテロシクロアルキル、置換または非置換の C₃—C₈ シクロアルキル、置換または非置換の C₆—C₁₀ アリール、あるいは置換または非置換の C₂—C₇ ヘテロアリー

50

ルである、式 (I) の化合物がある。別の実施形態では、 R_1 がそれぞれ独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、あるいは置換または非置換の C_1-C_6 アルコキシである、式 (I) の化合物がある。別の実施形態では、 R_1 がそれぞれ独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCF_2H$ 、 $-CF_3$ 、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、置換または非置換の C_1-C_6 アルコキシ、置換または非置換の C_1-C_6 ヘテロアルキル、置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキル、置換または非置換の C_3-C_8 シクロアルキル、置換または非置換の C_6-C_{10} アリール、あるいは置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロアリールである、式 (I) の化合物がある。別の実施形態では、 R_1 がそれぞれ独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCF_2H$ 、 $-CF_3$ 、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、あるいは置換または非置換の C_1-C_6 アルコキシである、式 (I) の化合物がある。別の実施形態では、 R_1 がそれぞれ独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCF_2H$ 、 $-CF_3$ 、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、あるいは置換または非置換の C_1-C_6 アルコキシであり、 n は 3 である、式 (I) の化合物がある。別の実施形態では、 R_1 がそれぞれ独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCF_2H$ 、 $-CF_3$ 、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、あるいは置換または非置換の C_1-C_6 アルコキシであり、 n が 2 である、式 (I) の化合物がある。別の実施形態では、 n が 3 であり、 R_1 がそれぞれ独立して、ハロゲンである、式 (I) の化合物がある。別の実施形態では、 n が 2 であり、 R_1 がそれぞれ独立して、ハロゲンである、式 (I) の化合物がある。別の実施形態では、 n が 2 であり、 R_1 がそれぞれ独立して F または Cl である、式 (I) の化合物がある。別の実施形態では、 n が 2 であり、 R_1 がそれぞれ F である、式 (I) の化合物がある。別の実施形態では、 n が 2 であり、 R_1 がそれぞれ独立して Cl である、式 (I) の化合物がある。別の実施形態では、 n が 2 であり、 R_1 がそれぞれ独立して、ハロゲンまたは $-CF_3$ である、式 (I) の化合物がある。別の実施形態では、 n が 2 であり、 R_1 がそれぞれ独立して F または $-CF_3$ である、式 (I) の化合物がある。別の実施形態では、 n が 2 であり、 R_1 がそれぞれ独立して Cl または $-CF_3$ である、式 (I) の化合物がある。別の実施形態では、 n が 1 であり、 R_1 がハロゲンである、式 (I) の化合物がある。別の実施形態では、 n が 1 であり、 R_1 が F である、式 (I) の化合物がある。別の実施形態では、 n が 1 であり、 R_1 が Cl である、式 (I) の化合物がある。別の実施形態では、 n が 1 であり、 R_1 が $-CF_3$ である、式 (I) の化合物がある。別の実施形態では、 n が 1 であり、 R_1 が置換または非置換の C_1-C_6 アルキルである、式 (I) の化合物がある。別の実施形態では、 n が 1 であり、 R_1 が CH_3 である、式 (I) の化合物がある。別の実施形態では、 n が 1 であり、 R_1 が置換または非置換の C_1-C_6 アルコキシである、式 (I) の化合物がある。別の実施形態では、 n が 1 であり、 R_1 が $-OCH_3$ である、式 (I) の化合物がある。別の実施形態では、 n が 1 であり、 R_1 が $-OCF_3$ である、式 (I) の化合物がある。別の実施形態では、 n が 1 であり、 R_1 が $-OCF_2H$ である、式 (I) の化合物がある。

【0076】

式 (I) の前述の実施形態のさらなる実施形態では、 X は $C(R_7)$ であり、 Y は N であり、および、 Z が N である。式 (I) の前述の実施形態のさらなる実施形態では、 X は $C(H)$ であり、 Y は N であり、および、 Z は N である。式 (I) の前述の実施形態のさらなる実施形態では、 X は $C(R_7)$ であり、 Y は $C(R_7)$ であり、および、 Z は N である。式 (I) の前述の実施形態のさらなる実施形態では、 X は $C(H)$ であり、 Y は $C(H)$ であり、および、 Z は N である。式 (I) の前述の実施形態のさらなる実施形態では、 X は $C(R_7)$ であり、 Y は N であり、および、 Z は $C(R_7)$ である。式 (I) の前述の実施形態のさらなる実施形態では、 X は $C(H)$ であり、 Y は N であり、および、 Z は $C(H)$ である。式 (I) の前述の実施形態のさらなる実施形態では、 X は $C(R_7)$ であり、 Y は $C(R_7)$ であり、および、 Z は $C(R_7)$ である。式 (I) の前述の実施形態のさらなる実施形態では、 X は $C(H)$ であり、 Y は $C(H)$ であり、および、 Z

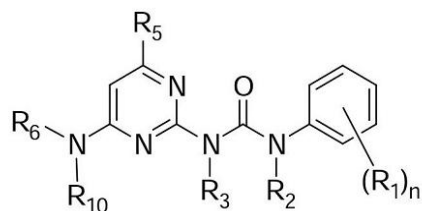
は C (H) である。

【0077】

別の態様では、式 (II) の化合物、あるいは、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、またはプロドラッグが本明細書に記載されており、

【0078】

【化26】



式 (II);

式中、

R_1 はそれぞれ独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCF_2H$ 、 $-CF_3$ 、 $-SR_8$ 、 $-N(R_8)S(=O)_2R_9$ 、 $S(=O)_2N(R_8)_2$ 、 $-S(=O)R_9$ 、 $-S(=O)_2R_9$ 、 $-C(=O)R_9$ 、 $-CO_2R_8$ 、 $-N(R_8)_2$ 、 $-C(=O)N(R_8)_2$ 、 $-N(R_8)C(=O)R_9$ 、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、置換または非置換の C_1-C_6 アルコキシ、置換または非置換の C_1-C_6 ヘテロアルキル、置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキル、置換または非置換の C_3-C_8 シクロアルキル、置換または非置換の C_6-C_{10} アリール、あるいは置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロアリールであり、あるいは、2つの R_1 は一体となって、置換または非置換の複素環、あるいは置換または非置換の環状炭素を形成し、

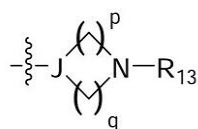
R_2 と R_3 はそれぞれ独立して、 H 、 $-CN$ 、 C_1-C_4 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、または C_2-C_7 ヘテロシクロアルキルであり、あるいは、 R_2 と R_3 は一体となって、5 または 6 員の複素環を形成し、

R_5 は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、置換または非置換の C_1-C_6 アルコキシ、置換または非置換の C_1-C_6 ヘテロアルキル、置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキル、置換または非置換の C_3-C_8 シクロアルキル、置換または非置換の C_6-C_{10} アリール、あるいは置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロアリールであり、

R_6 は、置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキル、置換または非置換の C_3-C_8 シクロアルキル、置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロアリール、 $-(C(R_{14})(R_{15}))_mR_{21}$ 、または、

【0079】

【化27】



であり、

J は C (H) であり、

R_{13} は、 H 、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキル、置換または非置換の C_3-C_8 シクロアルキル、置換または非置換の $-C_1-C_4$ アルキル C_6-C_{10} アリール、あるいは置換または非置換の $-C_1-C_4$ アルキル C_2-C_7 ヘテロアリールであり、

R_{14} と R_{15} はそれぞれ独立して、 H 、あるいは置換または非置換の C_1-C_6 アルキルであり、あるいは、 R_{14} と R_{15} は一体となって、4、5、6 員のシクロアルキル

環を形成し、

R_{21} は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCF_2H$ 、 $-CF_3$ 、 $-SR_{22}$ 、 $-N(R_{22})S(=O)_2R_{23}$ 、 $-S(=O)_2N(R_{22})_2$ 、 $-S(=O)R_{23}$ 、 $-S(=O)_2R_{23}$ 、 $-C(=O)R_{23}$ 、 $-CO_2R_{22}$ 、 $-C(=O)N(R_{22})_2$ 、 $-N(R_{22})C(=O)R_{23}$ 、置換または非置換の C_1-C_6 アルコキシ、置換または非置換の C_1-C_6 ヘテロアルキル、置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキル、置換または非置換の C_3-C_8 シクロアルキル、置換された C_6-C_{10} アリール、あるいは置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロアリールであり、

R_{22} はそれぞれ独立して H、あるいは置換または非置換の C_1-C_6 アルキルであり、

R_{23} は置換または非置換の C_1-C_6 アルキルであり、

R_8 はそれぞれ独立して H、あるいは置換または非置換の C_1-C_6 アルキルであり、

R_9 は置換または非置換の C_1-C_6 アルキルであり、

R_{10} は H、または非置換の C_1-C_4 アルキルであり、

m は 2-6 であり、

n は 0-5 であり、

p は 1-3 であり、

q は 1-3 である。

【0080】

別の実施形態では、 R_6 が置換または非置換の C_3-C_8 シクロアルキルである、式 (I I) の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が置換または非置換のシクロプロピルである、式 (I I) の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が置換または非置換のシクロブチルである、式 (I I) の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が置換または非置換のシクロペンチルである、式 (I I) の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が置換または非置換のシクロヘキシルである、式 (I I) の化合物がある。

【0081】

別の実施形態では、 R_6 が置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロアリールである、式 (I I) の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が置換または非置換のフラニル、チオフェニル、ピロリル、ピリジル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、インドリル、ベンゾチオフェニル、ベンゾキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾトリアゾリル、ピラゾロピリジニル、イミダゾピリジニル、ピロロピリジニル、ピロロピリミジニル、インドリジニル、プリニル、フロピリジニル、チエノピリジニル、フロピロリル、フロフラニル、チエノフラニル、1,4-ジヒドロピロロピロリル、チエノピロリル、チエノチオフェニル、キノリニル、イソキノリニル、キノキサリニル、フロピラゾリル、チエノピラゾリル、セレノフェニル、セレナゾリル、およびベンゾイソオキサゾリルである、式 (I I) の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が置換または非置換のピリジルである、式 (I I) の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が置換されたピリジルである、式 (I I) の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が非置換のピリジルである、式 (I I) の化合物がある。

【0082】

別の実施形態では、 R_6 が $-(C(R_{14})(R_{15}))_mR_{21}$ である、式 (I I) の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が $-(C(R_{14})(R_{15}))_mR_{21}$ であり、 R_{14} と R_{15} がそれぞれ H である、式 (I I) の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が $-(C(R_{14})(R_{15}))_mR_{21}$ であり、 m が 2 であり、 R_{14} と R_{15} がそれぞれ H である、式 (I I) の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が $-(CH_2)_mR_{21}$ であり、 m が 2 であり、 R_{21} が置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキルである、式 (I I) の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が $-(CH_2)_m$

R_{21} であり、 m が2であり、 R_{21} が置換または非置換の C_3-C_8 シクロアルキルである、式(I I)の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が $-(CH_2)_m R_{21}$ であり、 m が2であり、 R_{21} が置換された C_6-C_{10} アリールである、式(I I)の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が $-(CH_2)_m R_{21}$ であり、 m が2であり、 R_{21} が置換されたフェニルである、式(I I)の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が $-(CH_2)_m R_{21}$ であり、 m が2であり、 R_{21} が置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロアリールである、式(I I)の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が $-(CH_2)_m R_{21}$ であり、 m が2であり、 R_{21} が $-OH$ である、式(I I)の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が $-(CH_2)_m R_{21}$ であり、 m が2であり、 R_{21} が $-N(R_{22})S(=O)_2 R_{23}$ である、式(I I)の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が $-(CH_2)_m R_{21}$ であり、 m が2であり、 R_{21} が $-N(R_{22})C(=O)R_{23}$ である、式(I I)の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が $-(CH_2)_m R_{21}$ であり、 m が2であり、 R_{21} が置換または非置換の C_1-C_6 アルコキシである、式(I I)の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態では、 R_{22} がそれぞれ独立して、H、または非置換の C_1-C_6 アルキルであり、および、 R_{23} が非置換の C_1-C_6 アルキルである、式(I I)の化合物がある。

10

【0083】

別の実施形態では、 R_6 が $-(C(R_{14})(R_{15}))_m R_{21}$ であり、 m が3であり、 R_{14} と R_{15} がそれぞれHである、式(I I)の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が $-(CH_2)_m R_{21}$ であり、 m が3であり、 R_{21} が置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキルである、式(I I)の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が $-(CH_2)_m R_{21}$ であり、 m が3であり、 R_{21} が置換または非置換の C_3-C_8 シクロアルキルである、式(I I)の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が $-(CH_2)_m R_{21}$ であり、 m が3であり、 R_{21} が置換された C_6-C_{10} アリールである、式(I I)の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が $-(CH_2)_m R_{21}$ であり、 m が3であり、 R_{21} が置換されたフェニルである、式(I I)の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が $-(CH_2)_m R_{21}$ であり、 m が3であり、 R_{21} が置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロアリールである、式(I I)の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が $-(CH_2)_m R_{21}$ であり、 m が3であり、 R_{21} が $-OH$ である、式(I I)の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が $-(CH_2)_m R_{21}$ であり、 m が3であり、 R_{21} が $-N(R_{22})S(=O)_2 R_{23}$ である、式(I I)の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が $-(CH_2)_m R_{21}$ であり、 m が3であり、 R_{21} が $-N(R_{22})C(=O)R_{23}$ である、式(I I)の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が $-(CH_2)_m R_{21}$ であり、 m が3であり、 R_{21} が置換または非置換の C_1-C_6 アルコキシである、式(I I)の化合物がある。前述の実施形態の別の実施形態では、 R_{22} がそれぞれ独立して、H、または非置換の C_1-C_6 アルキルであり、および、 R_{23} が非置換の C_1-C_6 アルキルである、式(I I)の化合物がある。

20

30

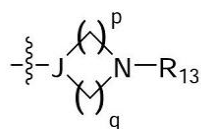
【0084】

別の実施形態では、 R_6 が置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキルである、式(I I)の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が

40

【0085】

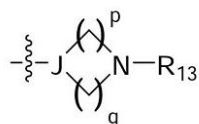
【化28】



であり、 J がC(H)である、式(I I)の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が

【0086】

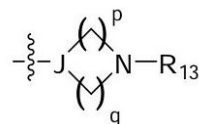
【化 2 9】



であり、JがC（H）であり、pが1であり、qが1である、式（I I）の化合物がある。別の実施形態では、R₆が

【 0 0 8 7 】

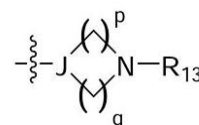
【化 3 0】



であり、JがC（H）であり、pが2であり、qが1である、式（I I）の化合物がある。別の実施形態では、R₆が

【 0 0 8 8 】

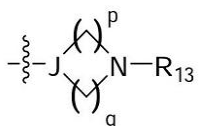
【化 3 1】



であり、JがC（H）であり、pが3であり、qが1である、式（I I）の化合物がある。別の実施形態では、R₆が

【 0 0 8 9 】

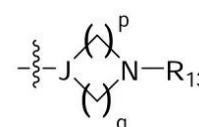
【化 3 2】



であり、JがC（H）であり、pが2であり、qが2である、式（I I）の化合物がある。別の実施形態では、R₆が

【 0 0 9 0 】

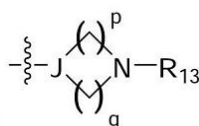
【化 3 3】



であり、JがC（H）であり、pが1であり、qが1であり、R₁₋₃が置換または非置換のC_{1-C₆}アルキルである、式（II）の化合物がある。別の実施形態では、R₆が

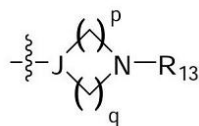
【 0 0 9 1 】

【化 3 4】

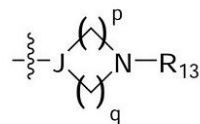


であり、JがC（H）であり、pが2であり、qが1であり、R₁₋₃が置換または非置換

の $C_1 - C_6$ アルキルである、式 (I I) の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が
 【0092】
 【化35】



であり、 J が $C(H)$ であり、 p が 3 であり、 q が 1 であり、 R_{13} が置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルキルである、式 (I I) の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が
 【0093】
 【化36】



であり、 J が $C(H)$ であり、 p が 2 であり、 q が 2 であり、 R_{13} が置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルキルである、式 (I I) の化合物がある。
 【0094】

別の実施形態では、 R_5 がハロゲンである、式 (I I) の化合物がある。別の実施形態では、 R_5 が $-CF_3$ である、式 (I I) の化合物がある。別の実施形態では、 R_5 が置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルキルである、式 (I I) の化合物がある。別の実施形態では、 R_5 が $-CH_3$ である、式 (I I) の化合物がある。別の実施形態では、 R_5 が $-CH_2CH_3$ である、式 (I I) の化合物がある。別の実施形態では、 R_5 が置換または非置換の $C_1 - C_6$ ヘテロアルキルである、式 (I I) の化合物がある。別の実施形態では、 R_5 が置換または非置換の $C_2 - C_7$ ヘテロシクロアルキルである、式 (I I) の化合物がある。別の実施形態では、 R_5 が置換または非置換の $C_3 - C_8$ シクロアルキルである、式 (I I) の化合物がある。別の実施形態では、 R_5 が置換または非置換の $C_6 - C_{10}$ アリールである、式 (I I) の化合物がある。別の実施形態では、 R_5 が置換または非置換の $C_2 - C_7$ ヘテロアリールである、式 (I I) の化合物がある。

【0095】

別の実施形態では、 R_2 と R_3 がそれぞれ独立して、 H 、 $-CN$ 、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、または $C_2 - C_7$ ヘテロシクロアルキルである、式 (I I) の化合物がある。別の実施形態では、 R_2 と R_3 がそれぞれ H である、式 (I I) の化合物がある。

【0096】

別の実施形態では、 R_2 と R_3 がそれぞれ独立して、 H 、 $-CN$ 、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、または $C_2 - C_7$ ヘテロシクロアルキルであり、および、 R_2 と R_3 の少なくとも 1 つが H ではない、式 (I I) の化合物がある。別の実施形態では、 R_2 が H であり、 R_3 が $C_1 - C_4$ アルキルである、式 (I I) の化合物がある。別の実施形態では、 R_2 が H であり、 R_3 が CH_3 である、式 (I I) の化合物がある。別の実施形態では、 R_2 が H であり、 R_3 が $C_3 - C_6$ シクロアルキルである、式 (I I) の化合物がある。別の実施形態では、 R_2 が H であり、 R_3 がシクロプロピルである、式 (I I) の化合物がある。別の実施形態では、 R_2 が H であり、 R_3 がシクロペンチルである、式 (I I) の化合物がある。別の実施形態では、 R_2 が CH_3 であり、 R_3 が CH_3 である、式 (I I) の化合物がある。別の実施形態では、 R_2 が $C_1 - C_4$ アルキルであり、 R_3 が H である、式 (I I) の化合物がある。別の実施形態では、 R_2 が CH_3 であり、 R_3 が H である、式 (I I) の化合物がある。別の実施形態では、 R_2 が $C_3 - C_6$ シクロアルキルであり、 R_3 が H である、式 (I I) の化合物がある。別の実施形態で

は、 R_2 がシクロプロピルであり、 R_3 がHである、式 (I I) の化合物がある。別の実施形態では、 R_2 がシクロペンチルであり、 R_3 がHである、式 (I I) の化合物がある。

【0097】

別の実施形態では、 R_2 と R_3 が一体となって、5 または 6 員の複素環を形成する、式 (I I) の化合物がある。別の実施形態では、 R_2 と R_3 が一体となって、5 員の複素環を形成する、式 (I I) の化合物がある。別の実施形態では、 R_2 と R_3 が一体となって、6 員の複素環を形成する、式 (I I) の化合物がある。

【0098】

別の実施形態では、 n が 0 である、式 (I I) の化合物がある。

10

【0099】

別の実施形態では、 R_1 がそれぞれ独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCF_2H$ 、 $-SR_8$ 、 $-N(R_8)S(=O)_2R_9$ 、 $S(=O)_2N(R_8)_2$ 、 $-S(=O)R_9$ 、 $-S(=O)_2R_9$ 、 $-C(=O)R_9$ 、 $-CO_2R_8$ 、 $-N(R_8)_2$ 、 $-C(=O)N(R_8)_2$ 、 $-N(R_8)C(=O)R_9$ 、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、置換または非置換の C_1-C_6 アルコキシ、置換または非置換の C_1-C_6 ヘテロアルキル、置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキル、置換または非置換の C_3-C_8 シクロアルキル、置換または非置換の C_6-C_{10} アリール、あるいは置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロアリールである、式 (I I) の化合物がある。別の実施形態では、 R_1 がそれぞれ独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、あるいは置換または非置換の C_1-C_6 アルコキシである、式 (I I) の化合物がある。別の実施形態では、 R_1 がそれぞれ独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCF_2H$ 、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、置換または非置換の C_1-C_6 アルコキシ、置換または非置換の C_1-C_6 ヘテロアルキル、置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキル、置換または非置換の C_3-C_8 シクロアルキル、置換または非置換の C_6-C_{10} アリール、あるいは置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロアリールである、式 (I I) の化合物がある。別の実施形態では、 R_1 がそれぞれ独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCF_2H$ 、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、あるいは置換または非置換の C_1-C_6 アルコキシである、式 (I I) の化合物がある。別の実施形態では、 R_1 がそれぞれ独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCF_2H$ 、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、あるいは置換または非置換の C_1-C_6 アルコキシであり、 n が 3 である、式 (I I) の化合物がある。別の実施形態では、 R_1 がそれぞれ独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCF_2H$ 、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、あるいは置換または非置換の C_1-C_6 アルコキシであり、 n が 2 である、式 (I I) の化合物がある。別の実施形態では、 n が 3 であり、 R_1 がそれぞれ独立してハロゲンである、式 (I I) の化合物がある。別の実施形態では、 n が 2 であり、 R_1 がそれぞれ独立してハロゲンである、式 (I I) の化合物がある。別の実施形態では、 n が 2 であり、 R_1 がそれぞれ独立して F または Cl である、式 (I I) の化合物がある。別の実施形態では、 n が 2 であり、 R_1 がそれぞれ F である、式 (I I) の化合物がある。別の実施形態では、 n が 2 であり、 R_1 がそれぞれ独立して Cl である、式 (I I) の化合物がある。別の実施形態では、 n が 1 であり、 R_1 がハロゲンである、式 (I I) の化合物がある。別の実施形態では、 n が 1 であり、 R_1 が F である、式 (I I) の化合物がある。別の実施形態では、 n が 1 であり、 R_1 が Cl である、式 (I I) の化合物である。別の実施形態では、 n が 1 であり、 R_1 が置換または非置換の C_1-C_6 アルキルである、式 (I I) の化合物がある。別の実施形態では、 n が 1 であり、 R_1 が CH_3 である、式 (I I) の化合物がある。別の実施形態では、 n が 1 であり、 R_1 が置換または非置換の C_1-C_6 アルコキシである、式 (I I) の化合物がある。別の実施形態では、 n が 1 であり、 R_1 が $-OCH_3$ である、式 (I I) の化合物がある。別の実施形態では、 n が 1 であり、 R_1 が $-OCF_3$ である、式 (I I) の化合物がある。

20

30

40

50

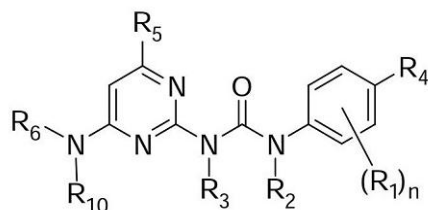
物がある。別の実施形態では、 n が1であり、 R_1 が $-OCF_2H$ である、式(I I)の化合物がある。

【0100】

別の実施形態では、式(I I A)の化合物、あるいは、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、またはプロドラッグが本明細書に記載されており、

【0101】

【化37】



式(IIA);

式中、

R_1 はそれぞれ独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCF_2H$ 、 $-SR_8$ 、 $-N(R_8)S(=O)_2R_9$ 、 $S(=O)_2N(R_8)_2$ 、 $-S(=O)R_9$ 、 $-S(=O)_2R_9$ 、 $-C(=O)R_9$ 、 $-CO_2R_8$ 、 $-N(R_8)_2$ 、 $-C(=O)N(R_8)_2$ 、 $-N(R_8)C(=O)R_9$ 、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、置換または非置換の C_1-C_6 アルコキシ、置換または非置換の C_1-C_6 ヘテロアルキル、置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキル、置換または非置換の C_3-C_8 シクロアルキル、置換または非置換の C_6-C_{10} アリール、あるいは置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロアリールであり、あるいは、2つの R_1 は一体となって、置換または非置換の複素環、あるいは置換または非置換の環状炭素を形成し、

R_2 と R_3 はそれぞれ独立して、 H 、 $-CN$ 、 C_1-C_4 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、または C_2-C_7 ヘテロシクロアルキルであり、あるいは、 R_2 と R_3 は一体となって、5または6員の複素環を形成し、

R_4 は、 H 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCF_2H$ 、 $-SR_8$ 、 $-N(R_8)S(=O)_2R_9$ 、 $S(=O)_2N(R_8)_2$ 、 $-S(=O)R_9$ 、 $-S(=O)_2R_9$ 、 $-C(=O)R_9$ 、 $-CO_2R_8$ 、 $-N(R_8)_2$ 、 $-C(=O)N(R_8)_2$ 、 $-N(R_8)C(=O)R_9$ 、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、置換または非置換の C_1-C_6 アルコキシ、置換または非置換の C_1-C_6 ヘテロアルキル、置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキル、置換または非置換の C_3-C_8 シクロアルキル、置換または非置換の C_6-C_{10} アリール、あるいは置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロアリールであり、あるいは、2つの R_1 は一体となって、置換または非置換の複素環、あるいは置換または非置換の環状炭素を形成し、ここで、 n が0である場合、 R_4 はハロゲンではなく、

R_5 は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、置換または非置換の C_1-C_6 アルコキシ、置換または非置換の C_1-C_6 ヘテロアルキル、置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキル、置換または非置換の C_3-C_8 シクロアルキル、置換または非置換の C_6-C_{10} アリール、あるいは置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロアリールであり、

R_6 は $-(C(R_{14})(R_{15}))_mN(R_{11})(R_{12})$ であり、

R_{11} と R_{12} はそれぞれ独立して、 H 、あるいは置換または非置換の C_1-C_6 アルキルであり、あるいは、 R_{11} と R_{12} は一体となって、5、6、7、または8員の複素環を形成し、

R_{13} は、 H 、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキル、置換または非置換の C_3-C_8 シクロアルキル、置換または非

10

20

30

40

50

置換の $-C_1-C_4$ アルキル C_6-C_{10} アリール、あるいは置換または非置換の $-C_1-C_4$ アルキル C_2-C_7 ヘテロアリールであり、

R_{14} と R_{15} はそれぞれ独立して、H、あるいは置換または非置換の C_1-C_6 アルキルであり、あるいは、 R_{14} と R_{15} は一体となって、4、5、6員のシクロアルキル環を形成し、

R_8 はそれぞれ独立してH、あるいは置換または非置換の C_1-C_6 アルキルであり、

R_9 は置換または非置換の C_1-C_6 アルキルであり、

R_{10} はH、または C_1-C_4 アルキルであり、

m は2-6であり、

n は0-4である。

10

【0102】

1つの実施形態では、 R_6 が $-(C(R_{14})(R_{15}))_mN(R_{11})(R_{12})$ であり、 R_{14} と R_{15} がそれぞれHである、式(IIA)の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$ であり、 R_{11} と R_{12} がそれぞれHである、式(IIA)の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$ であり、 R_{11} が置換または非置換の C_1-C_6 アルキルであり、 R_{12} がHである、式(IIA)の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$ であり、 R_{11} が CH_3 であり、 R_{12} がHである、式(IIA)の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$ であり、 R_{11} が置換または非置換の C_1-C_6 アルキルであり、 R_{12} が置換または非置換の C_1-C_6 アルキルである、式(IIA)の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$ であり、 R_{11} が CH_3 であり、 R_{12} が CH_3 である、式(IIA)の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$ であり、 R_{11} と R_{12} が一体となって、5、6、7、または8員の複素環を形成する、式(IIA)の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$ であり、 R_{11} と R_{12} が一体となって、5員の複素環を形成する、式(IIA)の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$ であり、 R_{11} と R_{12} が一体となって、6員の複素環を形成する、式(IIA)の化合物がある。

20

【0103】

別の実施形態では、 R_6 が $-(C(R_{14})(R_{15}))_mN(R_{11})(R_{12})$ であり、 m が2であり、 R_{14} と R_{15} がそれぞれHである、式(IIA)の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$ であり、 m が2であり、 R_{11} と R_{12} がそれぞれHである、式(IIA)の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$ であり、 m が2であり、 R_{11} が置換または非置換の C_1-C_6 アルキルであり、 R_{12} がHである、式(IIA)の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$ であり、 m が2であり、 R_{11} が CH_3 であり、 R_{12} がHである、式(IIA)の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$ であり、 m が2であり、 R_{11} が置換または非置換の C_1-C_6 アルキルであり、 R_{12} が置換または非置換の C_1-C_6 アルキルである、式(IIA)の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$ であり、 m が2であり、 R_{11} が CH_3 であり、 R_{12} が CH_3 である、式(IIA)の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$ であり、 m が2であり、 R_{11} と R_{12} が一体となって、5、6、7、または8員の複素環を形成する、式(IIA)の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$ であり、 m が2であり、 R_{11} と R_{12} が一体となって、5員の複素環を形成する、式(IIA)の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$ であり、 m が2であり、 R_{11} と R_{12} が一体となって、6員の複素環を形成する、式(IIA)の化合物がある。

30

40

【0104】

50

別の実施形態では、 R_6 が $-(C(R_{14})(R_{15}))_mN(R_{11})(R_{12})$ である、式(I I A)の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が $-(C(R_{14})(R_{15}))_mN(R_{11})(R_{12})$ であり、 m が3であり、 R_{14} と R_{15} がそれぞれHである、式(I I A)の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$ であり、 m が3であり、 R_{11} と R_{12} がそれぞれHである、式(I I A)の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$ であり、 m が3であり、 R_{11} が置換または非置換の C_1-C_6 アルキルであり、 R_{12} がHである、式(I I A)の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$ であり、 m が3であり、 R_{11} が CH_3 であり、 R_{12} がHである、式(I I A)の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$ であり、 m が3であり、 R_{11} が置換または非置換の C_1-C_6 アルキルであり、 R_{12} が置換または非置換の C_1-C_6 アルキルである、式(I I A)の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$ であり、 m が3であり、 R_{11} が CH_3 であり、 R_{12} が CH_3 である、式(I I A)の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$ であり、 m が3であり、 R_{11} と R_{12} が一体となって、5、6、7、または8員の複素環を形成する、式(I I A)の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$ であり、 m が3であり、 R_{11} と R_{12} が一体となって、5員の複素環を形成する、式(I I A)の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が $-(CH_2)_mN(R_{11})(R_{12})$ であり、 m が3であり、 R_{11} と R_{12} が一体となって、6員の複素環を形成する、式(I I A)の化合物がある。

10

20

【0105】

別の実施形態では、 R_5 がハロゲンである、式(I I A)の化合物がある。別の実施形態では、 R_5 が $-CF_3$ である、式(I I A)の化合物がある。別の実施形態では、 R_5 が置換または非置換の C_1-C_6 アルキルである、式(I I A)の化合物がある。別の実施形態では、 R_5 が $-CH_3$ である、式(I I A)の化合物がある。別の実施形態では、 R_5 が $-CH_2CH_3$ である、式(I I A)の化合物がある。別の実施形態では、 R_5 が置換または非置換の C_1-C_6 ヘテロアルキルである、式(I I A)の化合物がある。別の実施形態では、 R_5 が置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキルである、式(I I A)の化合物がある。別の実施形態では、 R_5 が置換または非置換の C_3-C_8 シクロアルキルである、式(I I A)の化合物がある。別の実施形態では、 R_5 が置換または非置換の C_6-C_{10} アリールである、式(I I A)の化合物がある。別の実施形態では、 R_5 が置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロアリールである、式(I I A)の化合物がある。

30

【0106】

別の実施形態では、 R_2 と R_3 がそれぞれ独立して、H、 $-CN$ 、 C_1-C_4 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、または C_2-C_7 ヘテロシクロアルキルである、式(I I A)の化合物がある。別の実施形態では、 R_2 と R_3 がそれぞれHである、式(I I A)の化合物がある。

【0107】

別の実施形態では、 R_2 と R_3 がそれぞれ独立して、H、 $-CN$ 、 C_1-C_4 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、または C_2-C_7 ヘテロシクロアルキルであり、および、 R_2 と R_3 の少なくとも1つがHではない、式(I I A)の化合物がある。別の実施形態では、 R_2 がHであり、 R_3 が C_1-C_4 アルキルである、式(I I A)の化合物がある。別の実施形態では、 R_2 がHであり、 R_3 が CH_3 である、式(I I A)の化合物がある。別の実施形態では、 R_2 がHであり、 R_3 が C_3-C_6 シクロアルキルである、式(I I A)の化合物がある。別の実施形態では、 R_2 がHであり、 R_3 がシクロプロピルである、式(I I A)の化合物がある。別の実施形態では、 R_2 がHであり、 R_3 がシクロペンチルである、式(I I A)の化合物がある。別の実施形態では、 R_2 が CH_3 であり、 R_3 が CH_3 である、式(I I A)の化合物がある。別の実施形態では、 R_2 が C_1-

40

50

C₄ アルキルであり、R₃ が H である、式 (I I A) の化合物がある。別の実施形態では、R₂ が CH₃ であり、R₃ が H である、式 (I I A) の化合物がある。別の実施形態では、R₂ が C₃ - C₆ シクロアルキルであり、R₃ が H である、式 (I I A) の化合物がある。別の実施形態では、R₂ がシクロプロピルであり、R₃ が H である、式 (I I A) の化合物がある。別の実施形態では、R₂ がシクロペンチルであり、R₃ が H である、式 (I I A) の化合物がある。

【0108】

別の実施形態では、R₂ と R₃ が一体となって、5 または 6 員の複素環を形成する、式 (I I A) の化合物がある。別の実施形態では、R₂ と R₃ が一体となって、5 員の複素環を形成する、式 (I I A) の化合物がある。別の実施形態では、R₂ と R₃ が一体とな

10

【0109】

別の実施形態では、n が 0 である、式 (I I A) の化合物がある。

【0110】

別の実施形態では、R₁ がそれぞれ独立して、ハロゲン、-CN、-NO₂、-OH、-OCF₃、-OCH₂F、-OCF₂H、-SR₈、-N(R₈)S(=O)₂R₉、S(=O)₂N(R₈)₂、-S(=O)R₉、-S(=O)₂R₉、-C(=O)R₉、-CO₂R₈、-N(R₈)₂、-C(=O)N(R₈)₂、-N(R₈)C(=O)R₉、置換または非置換の C₁ - C₆ アルキル、置換または非置換の C₁ - C₆ アルコキシ、置換または非置換の C₁ - C₆ ヘテロアルキル、置換または非置換の C₂ - C₇ ヘテロシクロアルキル、置換または非置換の C₃ - C₈ シクロアルキル、置換または非置換の C₆ - C₁₀ アリール、あるいは置換または非置換の C₂ - C₇ ヘテロアリールである、式 (I I A) の化合物がある。別の実施形態では、R₁ がそれぞれ独立して、ハロゲン、-CN、-OH、置換または非置換の C₁ - C₆ アルキル、あるいは置換または非置換の C₁ - C₆ アルコキシである、式 (I I A) の化合物がある。別の実施形態では、R₁ がそれぞれ独立して、ハロゲン、-CN、-OCF₃、-OCH₂F、-OCF₂H、置換または非置換の C₁ - C₆ アルキル、置換または非置換の C₁ - C₆ アルコキシ、置換または非置換の C₁ - C₆ ヘテロアルキル、置換または非置換の C₂ - C₇ ヘテロシクロアルキル、置換または非置換の C₃ - C₈ シクロアルキル、置換または非置換の C₆ - C₁₀ アリール、あるいは置換または非置換の C₂ - C₇ ヘテロアリールである、式 (I I A) の化合物がある。別の実施形態では、R₁ がそれぞれ独立して、ハロゲン、-CN、-OCF₃、-OCH₂F、-OCF₂H、置換または非置換の C₁ - C₆ アルキル、あるいは置換または非置換の C₁ - C₆ アルコキシである、式 (I I A) の化合物がある。別の実施形態では、R₁ がそれぞれ独立して、ハロゲン、-CN、-OCF₃、-OCH₂F、-OCF₂H、置換または非置換の C₁ - C₆ アルキル、あるいは置換または非置換の C₁ - C₆ アルコキシであり、n が 3 である、式 (I I A) の化合物がある。別の実施形態では、R₁ がそれぞれ独立して、ハロゲン、-CN、-OCF₃、-OCH₂F、-OCF₂H、置換または非置換の C₁ - C₆ アルキル、あるいは置換または非置換の C₁ - C₆ アルコキシであり、n が 2 である、式 (I I A) の化合物がある。別の実施形態では、n が 3 であり、R₁ がそれぞれ独立して、ハロゲンである、式 (I I A) の化合物がある。別の実施形態では、n が 2 であり、R₁ がそれぞれ独立して、ハロゲンである、式 (I I A) の化合物がある。別の実施形態では、n が 2 であり、R₁ がそれぞれ独立して F または Cl である、式 (I I A) の化合物がある。別の実施形態では、n が 2 であり、R₁ がそれぞれ F である、式 (I I A) の化合物がある。別の実施形態では、n が 2 であり、R₁ がそれぞれ独立して Cl である、式 (I I A) の化合物がある。別の実施形態では、n が 1 であり、R₁ がハロゲンである、式 (I I A) の化合物がある。別の実施形態では、n が 1 であり、R₁ が F である、式 (I I A) の化合物がある。別の実施形態では、n が 1 であり、R₁ が Cl である、式 (I I A) の化合物がある。別の実施形態では、n が 1 であり、R₁ が置換または非置換の C₁ - C₆ アルキルである、式 (I I A) の化合物がある。別の実施形態では、n が 1 であり、R₁ が CH₃ である、式 (I I A) の化

20

30

40

50

合物がある。別の実施形態では、 n が1であり、 R_1 が置換または非置換の C_1-C_6 アルコキシである、式(I I A)の化合物がある。別の実施形態では、 n が1であり、 R_1 が $-OCH_3$ である、式(I I A)の化合物がある。別の実施形態では、 n が1であり、 R_1 が $-OCF_3$ である、式(I I A)の化合物がある。別の実施形態では、 n が1であり、 R_1 が $-OCF_2H$ である、式(I I A)の化合物がある。

【0111】

別の実施形態では、 R_4 がH、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCF_2H$ 、 $-SR_8$ 、 $-N(R_8)_2$ 、 $S(=O)_2R_9$ 、 $S(=O)_2N(R_8)_2$ 、 $-S(=O)R_9$ 、 $-S(=O)_2R_9$ 、 $-C(=O)R_9$ 、 $-CO_2R_8$ 、 $-N(R_8)_2$ 、 $-C(=O)N(R_8)_2$ 、 $-N(R_8)C(=O)R_9$ 、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、あるいは置換または非置換の C_1-C_6 アルコキシである、式(I I A)の化合物がある。別の実施形態では、 R_4 がH、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OCF_3$ 、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、あるいは置換または非置換の C_1-C_6 アルコキシである、式(I I A)の化合物がある。別の実施形態では、 R_4 がHである、式(I I A)の化合物がある。別の実施形態では、 R_4 がハロゲンである、式(I I A)の化合物がある。別の実施形態では、 R_4 がFである、式(I I A)の化合物がある。別の実施形態では、 R_4 がClである、式(I I A)の化合物がある。別の実施形態では、 R_4 がBrである、式(I I A)の化合物がある。別の実施形態では、 R_4 が $-CF_3$ である、式(I I A)の化合物がある。別の実施形態では、 R_4 が $-OCF_3$ である、式(I I A)の化合物がある。別の実施形態では、 R_4 が $-CH_3$ である、式(I I A)の化合物がある。別の実施形態では、 R_4 が $-OCH_3$ である、式(I I A)の化合物がある。

【0112】

別の実施形態では、 n が0であり、 R_4 がHである、式(I I A)の化合物がある。別の実施形態では、 n が0であり、 R_4 がハロゲンである、式(I I A)の化合物がある。別の実施形態では、 n が0であり、 R_4 がFである、式(I I A)の化合物がある。別の実施形態では、 n が0であり、 R_4 がClである、式(I I A)の化合物がある。別の実施形態では、 n が0であり、 R_4 がBrである、式(I I A)の化合物がある。別の実施形態では、 n が0であり、 R_4 が $-CF_3$ である、式(I I A)の化合物がある。別の実施形態では、 n が0であり、 R_4 が $-OCF_3$ である、式(I I A)の化合物がある。別の実施形態では、 n が0であり、 R_4 が $-CH_3$ である、式(I I A)の化合物がある。別の実施形態では、 n が0であり、 R_4 が $-OCH_3$ である、式(I I A)の化合物がある。

【0113】

別の実施形態では、 n が1であり、 R_1 がClであり、 R_4 がClである、式(I I A)の化合物がある。別の実施形態では、 n が1であり、 R_1 が $-CH_3$ であり、 R_4 がClである、式(I I A)の化合物がある。別の実施形態では、 n が1であり、 R_1 が $-OCH_3$ であり、 R_4 がClである、式(I I A)の化合物がある。別の実施形態では、 n が1であり、 R_1 が $-CF_3$ であり、 R_4 がClである、式(I I A)の化合物がある。別の実施形態では、 n が1であり、 R_1 が $-OCF_3$ であり、 R_4 がClである、式(I I A)の化合物がある。別の実施形態では、 n が1であり、 R_1 がClであり、 R_4 がFである、式(I I A)の化合物がある。別の実施形態では、 n が1であり、 R_1 が $-CH_3$ であり、 R_4 がFである、式(I I A)の化合物がある。別の実施形態では、 n が1であり、 R_1 が $-OCH_3$ であり、 R_4 がFである、式(I I A)の化合物がある。別の実施形態では、 n が1であり、 R_1 が $-CF_3$ であり、 R_4 がFである、式(I I A)の化合物がある。別の実施形態では、 n が1であり、 R_1 が $-OCF_3$ であり、 R_4 がFである、式(I I A)の化合物がある。別の実施形態では、 n が1であり、 R_1 がClであり、 R_4 がHである、式(I I A)の化合物がある。別の実施形態では、 n が1であり、 R_1 が $-CH_3$ であり、 R_4 がHである、式(I I A)の化合物がある。別の実施形態では、 n が1であり、 R_1 が $-OCH_3$ であり、 R_4 がHである、式(I I A)の化合物がある。

る。別の実施形態では、 n が1であり、 R_1 が $-CF_3$ であり、 R_4 がHである、式(I I A)の化合物がある。別の実施形態では、 n が1であり、 R_1 が $-OCF_3$ であり、 R_4 がHである、式(I I A)の化合物がある。別の実施形態では、 n が1であり、 R_1 がClであり、 R_4 が $-OCH_3$ である、式(I I A)の化合物がある。別の実施形態では、 n が1であり、 R_1 が $-CH_3$ であり、 R_4 が $-OCH_3$ である、式(I I A)の化合物がある。別の実施形態では、 n が1であり、 R_1 が $-OCH_3$ であり、 R_4 が $-OCH_3$ である、式(I I A)の化合物がある。別の実施形態では、 n が1であり、 R_1 が $-CF_3$ であり、 R_4 が $-OCH_3$ である、式(I I A)の化合物がある。別の実施形態では、 n が1であり、 R_1 が $-OCF_3$ であり、 R_4 が $-OCH_3$ である、式(I I A)の化合物がある。別の実施形態では、 n が1であり、 R_1 がClであり、 R_4 が $-OCF_3$ である、式(I I A)の化合物がある。別の実施形態では、 n が1であり、 R_1 が $-CH_3$ であり、 R_4 が $-OCF_3$ である、式(I I A)の化合物がある。別の実施形態では、 n が1であり、 R_1 が $-OCH_3$ であり、 R_4 が $-OCF_3$ である、式(I I A)の化合物がある。別の実施形態では、 n が1であり、 R_1 が $-CF_3$ であり、 R_4 が $-OCF_3$ である、式(I I A)の化合物がある。別の実施形態では、 n が1であり、 R_1 が $-OCF_3$ であり、 R_4 が $-OCF_3$ である、式(I I A)の化合物がある。

10

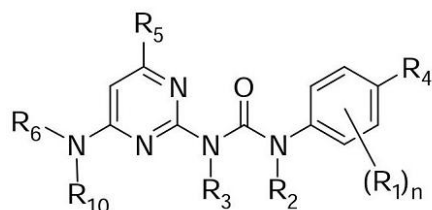
【0114】

別の実施形態では、本明細書では、式(I I A')の化合物、あるいは、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、またはプロドラッグが記載されており、

20

【0115】

【化38】



式 (IIA');

式中、

30

R_1 はそれぞれ独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCF_2H$ 、 $-SR_8$ 、 $-N(R_8)S(=O)_2R_9$ 、 $S(=O)_2N(R_8)_2$ 、 $-S(=O)R_9$ 、 $-S(=O)_2R_9$ 、 $-C(=O)R_9$ 、 $-CO_2R_8$ 、 $-N(R_8)_2$ 、 $-C(=O)N(R_8)_2$ 、 $-N(R_8)C(=O)R_9$ 、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、置換または非置換の C_1-C_6 アルコキシ、置換または非置換の C_1-C_6 ヘテロアルキル、置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキル、置換または非置換の C_3-C_8 シクロアルキル、置換または非置換の C_6-C_{10} アリール、あるいは置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロアリールであり、あるいは、2つの R_1 は一体となって、置換または非置換の複素環、あるいは置換または非置換の環状炭素を形成し、

40

R_2 と R_3 はそれぞれ独立して、H、 $-CN$ 、 C_1-C_4 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、または C_2-C_7 ヘテロシクロアルキルであり、あるいは、 R_2 と R_3 は一体となって、5または6員の複素環を形成し、

R_4 は、H、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCF_2H$ 、 $-SR_8$ 、 $-N(R_8)S(=O)_2R_9$ 、 $S(=O)_2N(R_8)_2$ 、 $-S(=O)R_9$ 、 $-S(=O)_2R_9$ 、 $-C(=O)R_9$ 、 $-CO_2R_8$ 、 $-N(R_8)_2$ 、 $-C(=O)N(R_8)_2$ 、 $-N(R_8)C(=O)R_9$ 、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、置換または非置換の C_1-C_6 アルコキシ、置換または非置換の C_1-C_6 ヘテロアルキル、置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキル、置換または非置換の C_3-C_8 シクロアルキル、置換または非置換の C_6-C_{10} アリール

50

、あるいは置換または非置換の $C_2 - C_7$ ヘテロアリールであり、あるいは、2つの R_1 は一体となって、置換または非置換の複素環、あるいは置換または非置換の環状炭素を形成し、ここで、 n が 0 である場合、 R_4 は Cl ではなく、

R_5 は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルキル、置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルコキシ、置換または非置換の $C_1 - C_6$ ヘテロアルキル、置換または非置換の $C_2 - C_7$ ヘテロシクロアルキル、置換または非置換の $C_3 - C_8$ シクロアルキル、置換または非置換の $C_6 - C_{10}$ アリール、あるいは置換または非置換の $C_2 - C_7$ ヘテロアリールであり、

R_6 は $-(C(R_{14})(R_{15}))_m N(R_{11})(R_{12})$ であり、

R_{11} と R_{12} はそれぞれ独立して、 H 、あるいは置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルキルであり、あるいは、 R_{11} と R_{12} は一体となって、5、6、7、または8員の複素環を形成し、

R_{13} は、 H 、置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルキル、置換または非置換の $C_2 - C_7$ ヘテロシクロアルキル、置換または非置換の $C_3 - C_8$ シクロアルキル、置換または非置換の $-C_1 - C_4$ アルキル $C_6 - C_{10}$ アリール、あるいは置換または非置換の $-C_1 - C_4$ アルキル $C_2 - C_7$ ヘテロアリールであり、

R_{14} と R_{15} はそれぞれ独立して、 H 、あるいは置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルキルであり、あるいは、 R_{14} と R_{15} は一体となって、4、5、6員のシクロアルキル環を形成し、

R_8 はそれぞれ独立して H 、あるいは置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルキルであり、

R_9 は置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルキルであり、

R_{10} は H 、または $C_1 - C_4$ アルキルであり、

m は 2 - 6 であり、

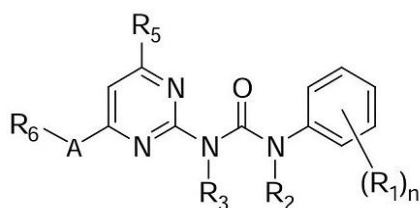
n は 0 - 4 である。

【0116】

別の実施形態では、式 (IIB) の化合物、あるいは、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、またはプロドラッグであるが本明細書に記載されており、

【0117】

【化39】



式 (IIB);

式中、

A は O であり、

R_1 はそれぞれ独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCF_2H$ 、 $-CF_3$ 、 $-SR_8$ 、 $-N(R_8)S(=O)_2R_9$ 、 $S(=O)_2N(R_8)_2$ 、 $-S(=O)R_9$ 、 $-S(=O)_2R_9$ 、 $-C(=O)R_9$ 、 $-CO_2R_8$ 、 $-N(R_8)_2$ 、 $-C(=O)N(R_8)_2$ 、 $-N(R_8)C(=O)R_9$ 、置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルキル、置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルコキシ、置換または非置換の $C_1 - C_6$ ヘテロアルキル、置換または非置換の $C_2 - C_7$ ヘテロシクロアルキル、置換または非置換の $C_3 - C_8$ シクロアルキル、置換または非置換の $C_6 - C_{10}$ アリール、あるいは置換または非置換の $C_2 - C_7$ ヘテロアリールであり、あるいは、2つの R_1 は一体となって、置換または非置換の複素環、あるいは置換または非置換の環状炭素を形成し、

R_2 と R_3 はそれぞれ独立して、 H 、 $-CN$ 、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_3 - C_6$ シクロ

アルキル、または $C_2 - C_7$ ヘテロシクロアルキルであり、あるいは、 R_2 と R_3 は一体となって、5 または 6 員の複素環を形成し、

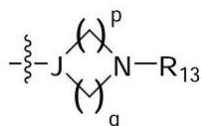
R_5 は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルキル、置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルコキシ、置換または非置換の $C_1 - C_6$ ヘテロアルキル、置換または非置換の $C_2 - C_7$ ヘテロシクロアルキル、置換または非置換の $C_3 - C_8$ シクロアルキル、置換または非置換の $C_6 - C_{10}$ アリール、あるいは置換または非置換の $C_2 - C_7$ ヘテロアリールであり、

R_6 は置換または非置換の $C_2 - C_7$ ヘテロシクロアルキル、置換または非置換の $C_3 - C_8$ シクロアルキル、置換または非置換の $C_2 - C_7$ ヘテロアリール、 $-(C(R_{14})(R_{15}))_m R_{21}$ 、 $-(C(R_{14})(R_{15}))_m N(R_{11})(R_{12})$ 、または

10

【0118】

【化40】



であり、

R_{11} と R_{12} はそれぞれ独立して、H、あるいは置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルキルであり、あるいは、 R_{11} と R_{12} は一体となって、5、6、7、または 8 員の複素環を形成し、

20

J は $C(H)$ であり、

R_{13} は、H、置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルキル、置換または非置換の $C_2 - C_7$ ヘテロシクロアルキル、置換または非置換の $C_3 - C_8$ シクロアルキル、置換または非置換の $-C_1 - C_4$ アルキル $C_6 - C_{10}$ アリール、あるいは置換または非置換の $-C_1 - C_4$ アルキル $C_2 - C_7$ ヘテロアリールであり、

R_{14} と R_{15} はそれぞれ独立して、H、あるいは置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルキルであり、あるいは、 R_{14} と R_{15} は一体となって、4、5、6 員のシクロアルキル環を形成し、

R_{21} は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCF_2H$ 、 $-CF_3$ 、 $-SR_{22}$ 、 $-N(R_{22})S(=O)_2R_{23}$ 、 $-S(=O)_2N(R_{22})_2$ 、 $-S(=O)R_{23}$ 、 $-S(=O)_2R_{23}$ 、 $-C(=O)R_{23}$ 、 $-CO_2R_{22}$ 、 $-C(=O)N(R_{22})_2$ 、 $-N(R_{22})C(=O)R_{23}$ 、置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルキル、置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルコキシ、置換または非置換の $C_1 - C_6$ ヘテロアルキル、置換または非置換の $C_2 - C_7$ ヘテロシクロアルキル、置換または非置換の $C_3 - C_8$ シクロアルキル、置換または非置換の $C_6 - C_{10}$ アリール、あるいは置換または非置換の $C_2 - C_7$ ヘテロアリールであり、

30

R_{22} はそれぞれ独立して H、あるいは置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルキルであり、

R_{23} は置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルキルであり、

40

R_8 はそれぞれ独立して H、あるいは置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルキルであり、

R_9 は置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルキルであり、

m は 2 - 6 であり、

n は 0 - 5 であり、

p は 1 - 3 であり、

q は 1 - 3 である。

【0119】

別の実施形態では、 R_6 が置換または非置換の $C_3 - C_8$ シクロアルキルである、式 (IIB) の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が置換または非置換のシクロプロピルである、式 (IIB) の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が置換または非置換のシ

50

クロブチルである、式 (I I B) の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が置換または非置換のシクロペンチルである、式 (I I B) の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が置換または非置換のシクロヘキシルである、式 (I I B) の化合物がある。

【0120】

別の実施形態では、 R_6 が置換または非置換の $C_2 - C_7$ ヘテロアリールである、式 (I I B) の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が置換または非置換のフラニル、チオフェニル、ピロリル、ピリジル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、インドリル、ベンゾチオフェニル、ベンゾキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾトリアゾリル、ピラゾロピリジニル、イミダゾピリジニル、ピロロピリジニル、ピロロピリミジニル、インドリジニル、プリニル、フロピリジニル、チエノピリジニル、フロピロリル、フロフラニル、チエノフラニル、1, 4-ジヒドロピロロピロリル、チエノピロリル、チエノチオフェニル、キノリニル、イソキノリニル、キノキサリニル、フロピラゾリル、チエノピラゾリル、セレノフェニル、セレナゾリル、およびベンゾイソオキサゾリルである、式 (I I B) の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が置換または非置換のピリジルである、式 (I I B) の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が置換されたピリジルである、式 (I I B) の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が非置換のピリジルである、式 (I I B) の化合物がある。

【0121】

別の実施形態では、 R_6 が $-(C(R_{14})(R_{15}))_m R_{21}$ である、式 (I I B) の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が $-(C(R_{14})(R_{15}))_m R_{21}$ であり、 R_{14} と R_{15} がそれぞれ H である、式 (I I B) の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が $-(C(R_{14})(R_{15}))_m R_{21}$ であり、 m が 2 であり、 R_{14} と R_{15} がそれぞれ H である、式 (I I B) の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が $-(CH_2)_m R_{21}$ であり、 m が 2 であり、 R_{21} が置換または非置換の $C_2 - C_7$ ヘテロシクロアルキルである、式 (I I B) の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が $-(CH_2)_m R_{21}$ であり、 m が 2 であり、 R_{21} が置換または非置換の $C_3 - C_8$ シクロアルキルである、式 (I I B) の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が $-(CH_2)_m R_{21}$ であり、 m が 2 であり、 R_{21} が置換または非置換の $C_6 - C_{10}$ アリールである、式 (I I B) の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が $-(CH_2)_m R_{21}$ であり、 m が 2 であり、 R_{21} が置換または非置換のフェニルである、式 (I I B) の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が $-(CH_2)_m R_{21}$ であり、 m が 2 であり、 R_{21} が置換または非置換の $C_2 - C_7$ ヘテロアリールである、式 (I I B) の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が $-(CH_2)_m R_{21}$ であり、 m が 2 であり、 R_{21} が $-OH$ である、式 (I I B) の化合物がある。

【0122】

別の実施形態では、 R_6 が $-(C(R_{14})(R_{15}))_m R_{21}$ であり、 m が 3 であり、 R_{14} と R_{15} がそれぞれ H である、式 (I I B) の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が $-(CH_2)_m R_{21}$ であり、 m が 3 であり、 R_{21} が置換または非置換の $C_2 - C_7$ ヘテロシクロアルキルである、式 (I I B) の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が $-(CH_2)_m R_{21}$ であり、 m が 3 であり、 R_{21} が置換または非置換の $C_3 - C_8$ シクロアルキルである、式 (I I B) の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が $-(CH_2)_m R_{21}$ であり、 m が 3 であり、 R_{21} が置換または非置換の $C_6 - C_{10}$ アリールである、式 (I I B) の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が $-(CH_2)_m R_{21}$ であり、 m が 3 であり、 R_{21} が置換または非置換のフェニルである、式 (I I B) の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が $-(CH_2)_m R_{21}$ であり、 m が 3 であり、 R_{21} が置換または非置換の $C_2 - C_7$ ヘテロアリールである、式 (I I B) の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が $-(CH_2)_m R_{21}$ であり、 m が 3 であり、 R_{21} が $-OH$ である、式 (I I B) の化合物がある。

【0123】

別の実施形態では、 R_6 が $-(C(R_{14})(R_{15}))_m N(R_{11})(R_{12})$ である、式 (IIB) の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が $-(C(R_{14})(R_{15}))_m N(R_{11})(R_{12})$ であり、 m が 2 であり、 R_{14} と R_{15} がそれぞれ H である、式 (IIB) の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が $-(CH_2)_m N(R_{11})(R_{12})$ であり、 m が 2 であり、 R_{11} と R_{12} がそれぞれ H である、式 (IIB) の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が $-(CH_2)_m N(R_{11})(R_{12})$ であり、 m が 2 であり、 R_{11} が置換または非置換の C_1-C_6 アルキルであり、 R_{12} が H である、式 (IIB) の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が $-(CH_2)_m N(R_{11})(R_{12})$ であり、 m が 2 であり、 R_{11} が CH_3 であり、 R_{12} が H である、式 (IIB) の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が $-(CH_2)_m N(R_{11})(R_{12})$ であり、 m が 2 であり、 R_{11} が置換または非置換の C_1-C_6 アルキルであり、 R_{12} が置換または非置換の C_1-C_6 アルキルである、式 (IIB) の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が $-(CH_2)_m N(R_{11})(R_{12})$ であり、 m が 2 であり、 R_{11} が CH_3 であり、 R_{12} が CH_3 である、式 (IIB) の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が $-(CH_2)_m N(R_{11})(R_{12})$ であり、 m が 2 であり、 R_{11} と R_{12} が一体となって、5、6、7、または 8 員の複素環を形成する、式 (IIB) の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が $-(CH_2)_m N(R_{11})(R_{12})$ であり、 m が 2 であり、 R_{11} と R_{12} が一体となって、5 員の複素環を形成する、式 (IIB) の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が $-(CH_2)_m N(R_{11})(R_{12})$ であり、 m が 2 であり、 R_{11} と R_{12} が一体となって、6 員の複素環を形成する、式 (IIB) の化合物がある。

10

20

【0124】

別の実施形態では、 R_6 が $-(C(R_{14})(R_{15}))_m N(R_{11})(R_{12})$ である、式 (IIB) の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が $-(C(R_{14})(R_{15}))_m N(R_{11})(R_{12})$ であり、 m が 3 であり、 R_{14} と R_{15} がそれぞれ H である、式 (IIB) の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が $-(CH_2)_m N(R_{11})(R_{12})$ であり、 m が 3 であり、 R_{11} と R_{12} がそれぞれ H である、式 (IIB) の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が $-(CH_2)_m N(R_{11})(R_{12})$ であり、 m が 3 であり、 R_{11} が置換または非置換の C_1-C_6 アルキルであり、 R_{12} が H である、式 (IIB) の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が $-(CH_2)_m N(R_{11})(R_{12})$ であり、 m が 3 であり、 R_{11} が CH_3 であり、 R_{12} が H である、式 (IIB) の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が $-(CH_2)_m N(R_{11})(R_{12})$ であり、 m が 3 であり、 R_{11} が置換または非置換の C_1-C_6 アルキルであり、 R_{12} が置換または非置換の C_1-C_6 アルキルである、式 (IIB) の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が $-(CH_2)_m N(R_{11})(R_{12})$ であり、 m が 3 であり、 R_{11} が CH_3 であり、 R_{12} が CH_3 である、式 (IIB) の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が $-(CH_2)_m N(R_{11})(R_{12})$ であり、 m が 3 であり、 R_{11} と R_{12} が一体となって、5、6、7、または 8 員の複素環を形成する、式 (IIB) の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が $-(CH_2)_m N(R_{11})(R_{12})$ であり、 m が 3 であり、 R_{11} と R_{12} が一体となって、5 員の複素環を形成する、式 (IIB) の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が $-(CH_2)_m N(R_{11})(R_{12})$ であり、 m が 3 であり、 R_{11} と R_{12} が一体となって、6 員の複素環を形成する、式 (IIB) の化合物がある。

30

40

【0125】

別の実施形態では、 R_6 が置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキルである、式 (IIB) の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が

【0126】

$$\text{---} \text{J} \begin{matrix} \text{---} \text{N} \text{---} \text{R}_{13} \\ \text{---} \end{matrix}$$

【化 4 2】

$$\begin{array}{c} \text{---} \text{J} \begin{array}{l} \text{---} \text{N} \text{---} \text{R}_{13} \\ \text{---} \end{array} \\ \text{---} \end{array}$$

【 0 1 2 8 】

$$\text{---} \text{J} \begin{matrix} \text{() }^p \\ \text{() }_q \end{matrix} \text{N-R}_{13}$$

【 0 1 2 9 】

$$\text{---J} \begin{matrix} \text{---} \text{---}^p \\ \text{---} \text{---}^q \end{matrix} \text{N---R}_{13}$$

【 0 1 3 0 】

$$\begin{array}{c} \text{---} \text{J} \begin{array}{l} \text{---} \text{N} \text{---} \text{R}_{13} \\ \text{---} \end{array} \end{array}$$

【 0 1 3 1 】

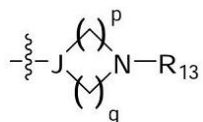
$$\text{---} \text{J} \begin{matrix} \text{---} \text{N} \text{---} \text{R}_{13} \\ \text{---} \text{N} \text{---} \text{R}_{13} \end{matrix}$$

【 0 1 3 2 】

$$\begin{array}{c} \text{---} \text{J} \begin{array}{l} \text{---} \text{N} \text{---} \text{R}_{13} \\ \text{---} \text{M} \end{array} \end{array}$$

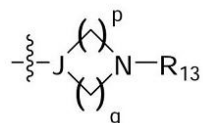
【 0 1 3 3 】

10



【 0 1 3 4 】

20



【 0 1 3 5 】

30

【 0 1 3 6 】

40

【 0 1 3 7 】

50

ある、式 (I I B) の化合物がある。別の実施形態では、 R_2 が H であり、 R_3 がシクロペンチルである、式 (I I B) の化合物がある。別の実施形態では、 R_2 が CH_3 であり、 R_3 が CH_3 である、式 (I I B) の化合物がある。別の実施形態では、 R_2 が $C_1 - C_4$ アルキルであり、 R_3 が H である、式 (I I B) の化合物がある。別の実施形態では、 R_2 が CH_3 であり、 R_3 が H である、式 (I I B) の化合物がある。別の実施形態では、 R_2 が $C_3 - C_6$ シクロアルキルであり、 R_3 が H である、式 (I I B) の化合物がある。別の実施形態では、 R_2 がシクロプロピルであり、 R_3 が H である、式 (I I B) の化合物がある。別の実施形態では、 R_2 がシクロペンチルであり、 R_3 が H である、式 (I I B) の化合物がある。

【0138】

別の実施形態では、 R_2 と R_3 が一体となって、5 または 6 員の複素環を形成する、式 (I I B) の化合物がある。別の実施形態では、 R_2 と R_3 が一体となって、5 員の複素環を形成する、式 (I I B) の化合物がある。別の実施形態では、 R_2 と R_3 が一体となって、6 員の複素環を形成する、式 (I I B) の化合物がある。

【0139】

別の実施形態では、 n が 0 である、式 (I I B) の化合物がある。

別の実施形態では、 R_1 がそれぞれ独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCF_2H$ 、 $-CF_3$ 、 $-SR_8$ 、 $-N(R_8)S(=O)_2R_9$ 、 $S(=O)_2N(R_8)_2$ 、 $-S(=O)R_9$ 、 $-S(=O)_2R_9$ 、 $-C(=O)R_9$ 、 $-CO_2R_8$ 、 $-N(R_8)_2$ 、 $-C(=O)N(R_8)_2$ 、 $-N(R_8)C(=O)R_9$ 、置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルキル、置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルコキシ、置換または非置換の $C_1 - C_6$ ヘテロアルキル、置換または非置換の $C_2 - C_7$ ヘテロシクロアルキル、置換または非置換の $C_3 - C_8$ シクロアルキル、置換または非置換の $C_6 - C_{10}$ アリール、あるいは置換または非置換の $C_2 - C_7$ ヘテロアリールである、式 (I) の化合物がある。別の実施形態では、 R_1 がそれぞれ独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルキル、あるいは置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルコキシである、式 (I I B) の化合物がある。別の実施形態では、 R_1 がそれぞれ独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCF_2H$ 、 $-CF_3$ 、置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルキル、置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルコキシ、置換または非置換の $C_1 - C_6$ ヘテロアルキル、置換または非置換の $C_2 - C_7$ ヘテロシクロアルキル、置換または非置換の $C_3 - C_8$ シクロアルキル、置換または非置換の $C_6 - C_{10}$ アリール、あるいは置換または非置換の $C_2 - C_7$ ヘテロアリールである、式 (I I B) の化合物がある。別の実施形態では、 R_1 がそれぞれ独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCF_2H$ 、 $-CF_3$ 、置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルキル、あるいは置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルコキシである、式 (I I B) の化合物がある。別の実施形態では、 R_1 がそれぞれ独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCF_2H$ 、 $-CF_3$ 、置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルキル、あるいは置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルコキシであり、 n が 3 である、式 (I I B) の化合物がある。別の実施形態では、 R_1 がそれぞれ独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCF_2H$ 、 $-CF_3$ 、置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルキル、あるいは置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルコキシであり、 n が 2 である、式 (I I B) の化合物がある。別の実施形態では、 n が 3 であり、 R_1 がそれぞれ独立してハロゲンである、式 (I I B) の化合物がある。別の実施形態では、 n が 2 であり、 R_1 がそれぞれ独立してハロゲンである、式 (I I B) の化合物がある。別の実施形態では、 n が 2 であり、 R_1 がそれぞれ独立して F または Cl である、式 (I I B) の化合物がある。別の実施形態では、 n が 2 であり、 R_1 がそれぞれ F である、式 (I I B) の化合物がある。別の実施形態では、 n が 2 であり、 R_1 がそれぞれ独立して Cl である、式 (I I B) の化合物がある。別の実施形態では、 n が 2 であり、 R_1 がそれぞれ独立してハロゲンまたは $-CF_3$ である、式 (I I B) の化合物がある。別の実施形態では、 n が 2 であり、 R_1 がそれぞれ独立して F または $-CF_3$ である、式 (I I B)

の化合物がある。別の実施形態では、 n が2であり、 R_1 がそれぞれ独立してClまたは $-CF_3$ である、式(IIB)の化合物がある。別の実施形態では、 n が1であり、 R_1 がハロゲンである、式(IIB)の化合物がある。別の実施形態では、 n が1であり、 R_1 がFである、式(IIB)の化合物がある。別の実施形態では、 n が1であり、 R_1 がClである、式(IIB)の化合物がある。別の実施形態では、 n が1であり、 R_1 が $-CF_3$ である、式(IIB)の化合物がある。別の実施形態では、 n が1であり、 R_1 が置換または非置換の C_1-C_6 アルキルである、式(IIB)の化合物がある。別の実施形態では、 n が1であり、 R_1 が CH_3 である、式(IIB)の化合物がある。別の実施形態では、 n が1であり、 R_1 が置換または非置換の C_1-C_6 アルコキシである、式(IIB)の化合物がある。別の実施形態では、 n が1であり、 R_1 が $-OCH_3$ である、式(IIB)の化合物がある。別の実施形態では、 n が1であり、 R_1 が $-OCF_3$ である、式(IIB)の化合物がある。別の実施形態では、 n が1であり、 R_1 が $-OCF_2H$ である、式(IIB)の化合物がある。

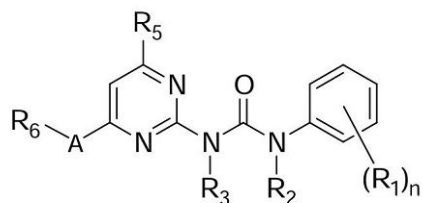
10

【0140】

別の実施形態では、式(IIC)の化合物、あるいは、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、またはプロドラッグが本明細書に記載されており、

【0141】

【化50】



式 (IIC);

20

式中、

Aは単結合であり、

R_1 はそれぞれ独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCF_2H$ 、 $-CF_3$ 、 $-SR_8$ 、 $-N(R_8)S(=O)_2R_9$ 、 $S(=O)_2N(R_8)_2$ 、 $-S(=O)R_9$ 、 $-S(=O)_2R_9$ 、 $-C(=O)R_9$ 、 $-CO_2R_8$ 、 $-N(R_8)_2$ 、 $-C(=O)N(R_8)_2$ 、 $-N(R_8)C(=O)R_9$ 、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、置換または非置換の C_1-C_6 アルコキシ、置換または非置換の C_1-C_6 ヘテロアルキル、置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキル、置換または非置換の C_3-C_8 シクロアルキル、置換または非置換の C_6-C_{10} アリール、あるいは置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロアリールであり、あるいは、2つの R_1 は一体となって、置換または非置換の複素環、あるいは置換または非置換の環状炭素を形成し、

30

R_2 と R_3 はそれぞれ独立して、H、 $-CN$ 、 C_1-C_4 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、または C_2-C_7 ヘテロシクロアルキルであり、あるいは、 R_2 と R_3 は一体となって、5または6員の複素環を形成し、

40

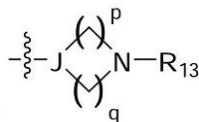
R_5 は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、置換または非置換の C_1-C_6 アルコキシ、置換または非置換の C_1-C_6 ヘテロアルキル、置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキル、置換または非置換の C_3-C_8 シクロアルキル、置換または非置換の C_6-C_{10} アリール、あるいは置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロアリールであり、

R_6 が置換または非置換の C_3-C_8 シクロアルキル、置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロアリール、 $-(C(R_{14})(R_{15}))_mR_{21}$ 、 $-(C(R_{14})(R_{15}))_mN(R_{11})(R_{12})$ 、または、

【0142】

50

【化 5 1】



であり、

R_{11} と R_{12} はそれぞれ独立して、H、あるいは置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルキルであり、あるいは、 R_{11} と R_{12} は一体となって、5、6、7、または8員の複素環を形成し、

JはC(H)であり、

R_{13} は、H、置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルキル、置換または非置換の $C_2 - C_7$ ヘテロシクロアルキル、置換または非置換の $C_3 - C_8$ シクロアルキル、置換または非置換の $-C_1 - C_4$ アルキル $C_6 - C_{10}$ アリール、あるいは置換または非置換の $-C_1 - C_4$ アルキル $C_2 - C_7$ ヘテロアリールであり、

R_{14} と R_{15} はそれぞれ独立して、H、あるいは置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルキルであり、あるいは、 R_{14} と R_{15} は一体となって、4、5、6員のシクロアルキル環を形成し、

R_{21} は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCF_2H$ 、 $-CF_3$ 、 $-SR_{22}$ 、 $-N(R_{22})S(=O)_2R_{23}$ 、 $-S(=O)_2N(R_{22})_2$ 、 $-S(=O)R_{23}$ 、 $-S(=O)_2R_{23}$ 、 $-C(=O)R_{23}$ 、 $-CO_2R_{22}$ 、 $-C(=O)N(R_{22})_2$ 、 $-N(R_{22})C(=O)R_{23}$ 、置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルキル、置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルコキシ、置換または非置換の $C_1 - C_6$ ヘテロアルキル、置換または非置換の $C_2 - C_7$ ヘテロシクロアルキル、置換または非置換の $C_3 - C_8$ シクロアルキル、置換または非置換の $C_6 - C_{10}$ アリール、あるいは置換または非置換の $C_2 - C_7$ ヘテロアリールであり、

R_{22} はそれぞれ独立してH、あるいは置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルキルであり、

R_{23} は置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルキルであり、

R_8 はそれぞれ独立してH、あるいは置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルキルであり、

R_9 は置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルキルであり、

mは2-6であり、

nは0-5であり、

pは1-3であり、

qは1-3である。

【0143】

別の実施形態では、 R_6 が置換または非置換の $C_3 - C_8$ シクロアルキルである、式(IIC)の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が置換または非置換のシクロプロピルである、式(IIC)の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が置換または非置換のシクロブチルである、式(IIC)の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が置換または非置換のシクロペンチルである、式(IIC)の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が置換または非置換のシクロヘキシルである、式(IIC)の化合物がある。

【0144】

別の実施形態では、 R_6 が置換または非置換の $C_2 - C_7$ ヘテロアリールである、式(IIC)の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が置換または非置換のフラニル、チオフェニル、ピロリル、ピリジル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、インドリル、ベンゾチオフェニル、ベンゾキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾトリアゾリル、ピラゾロピリジニル、イミダゾピリジニル、ピロロピリジニル、ピロロピリミジニル、インドリジニル、プリニル、フロピリジニル、チエ

ノピリジニル、フロピロリル、フロフラニル、チエノフラニル、1, 4-ジヒドロピロロピロリル、チエノピロリル、チエノチオフェニル、キノリニル、イソキノリニル、キノキサリニル、フロピラゾリル、チエノピラゾリル、セレノフェニル、セレナゾリル、およびベンゾイソオキサゾリルである、式 (I I C) の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が置換または非置換のピリジルである、式 (I I C) の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が置換されたピリジルである、式 (I I C) の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が非置換のピリジルである、式 (I I C) の化合物がある。

【0145】

別の実施形態では、 R_6 が $-(C(R_{14})(R_{15}))_m R_{21}$ である、式 (I I C) の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が $-(C(R_{14})(R_{15}))_m R_{21}$ であり、 R_{14} と R_{15} がそれぞれ H である、式 (I I C) の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が $-(C(R_{14})(R_{15}))_m R_{21}$ であり、 m が 2 であり、 R_{14} と R_{15} がそれぞれ H である、式 (I I C) の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が $-(CH_2)_m R_{21}$ であり、 m が 2 であり、 R_{21} が置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキルである、式 (I I C) の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が $-(CH_2)_m R_{21}$ であり、 m が 2 であり、 R_{21} が置換または非置換の C_3-C_8 シクロアルキルである、式 (I I C) の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が $-(CH_2)_m R_{21}$ であり、 m が 2 であり、 R_{21} が置換または非置換の C_6-C_{10} アリールである、式 (I I C) の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が $-(CH_2)_m R_{21}$ であり、 m が 2 であり、 R_{21} が置換または非置換のフェニルである、式 (I I C) の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が $-(CH_2)_m R_{21}$ であり、 m が 2 であり、 R_{21} が置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロアリールである、式 (I I C) の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が $-(CH_2)_m R_{21}$ であり、 m が 2 であり、 R_{21} が $-OH$ である、式 (I I C) の化合物がある。

【0146】

別の実施形態では、 R_6 が $-(C(R_{14})(R_{15}))_m R_{21}$ であり、 m が 3 であり、 R_{14} と R_{15} がそれぞれ H である、式 (I I C) の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が $-(CH_2)_m R_{21}$ であり、 m が 3 であり、 R_{21} が置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキルである、式 (I I C) の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が $-(CH_2)_m R_{21}$ であり、 m が 3 であり、 R_{21} が置換または非置換の C_3-C_8 シクロアルキルである、式 (I I C) の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が $-(CH_2)_m R_{21}$ であり、 m が 3 であり、 R_{21} が置換または非置換の C_6-C_{10} アリールである、式 (I I C) の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が $-(CH_2)_m R_{21}$ であり、 m が 3 であり、 R_{21} が置換または非置換のフェニルである、式 (I I C) の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が $-(CH_2)_m R_{21}$ であり、 m が 3 であり、 R_{21} が置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロアリールである、式 (I I C) の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が $-(CH_2)_m R_{21}$ であり、 m が 3 であり、 R_{21} が $-OH$ である、式 (I I C) の化合物がある。

【0147】

別の実施形態では、 R_6 が $-(C(R_{14})(R_{15}))_m N(R_{11})(R_{12})$ である、式 (I I C) の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が $-(C(R_{14})(R_{15}))_m N(R_{11})(R_{12})$ であり、 m が 2 であり、 R_{14} と R_{15} がそれぞれ H である、式 (I I C) の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が $-(CH_2)_m N(R_{11})(R_{12})$ であり、 m が 2 であり、 R_{11} と R_{12} がそれぞれ H である、式 (I I C) の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が $-(CH_2)_m N(R_{11})(R_{12})$ であり、 m が 2 であり、 R_{11} が置換または非置換の C_1-C_6 アルキルであり、 R_{12} が H である、式 (I I C) の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が $-(CH_2)_m N(R_{11})(R_{12})$ であり、 m が 2 であり、 R_{11} が CH_3 であり、 R_{12} が H である、式 (I I C) の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が $-(CH_2)_m N(R_{11})(R_{12})$ であり、 m が 2 であり、 R_{11} が置換または非置換の C_1-C_6 アルキルであり

10

20

30

40

50

、 R_{12} が置換または非置換の C_1-C_6 アルキルである、式(IIC)の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が $-(CH_2)_m N(R_{11})(R_{12})$ であり、 m が2であり、 R_{11} が CH_3 であり、 R_{12} が CH_3 である、式(IIC)の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が $-(CH_2)_m N(R_{11})(R_{12})$ であり、 m が2であり、 R_{11} と R_{12} が一体となって、5、6、7、または8員の複素環を形成する、式(IIC)の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が $-(CH_2)_m N(R_{11})(R_{12})$ であり、 m が2であり、 R_{11} と R_{12} が一体となって、5員の複素環を形成する、式(IIC)の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が $-(CH_2)_m N(R_{11})(R_{12})$ であり、 m が2であり、 R_{11} と R_{12} が一体となって、6員の複素環を形成する、式(IIC)の化合物がある。

10

【0148】

別の実施形態では、 R_6 が $-(C(R_{14})(R_{15}))_m N(R_{11})(R_{12})$ である、式(IIC)の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が $-(C(R_{14})(R_{15}))_m N(R_{11})(R_{12})$ であり、 m が3であり、 R_{14} と R_{15} がそれぞれHである、式(IIC)の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が $-(CH_2)_m N(R_{11})(R_{12})$ であり、 m が3であり、 R_{11} と R_{12} がそれぞれHである、式(IIC)の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が $-(CH_2)_m N(R_{11})(R_{12})$ であり、 m が3であり、 R_{11} が置換または非置換の C_1-C_6 アルキルであり、 R_{12} がHである、式(IIC)の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が $-(CH_2)_m N(R_{11})(R_{12})$ であり、 m が3であり、 R_{11} が CH_3 であり、 R_{12} がHである、式(IIC)の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が $-(CH_2)_m N(R_{11})(R_{12})$ であり、 m が3であり、 R_{11} が置換または非置換の C_1-C_6 アルキルであり、 R_{12} が置換または非置換の C_1-C_6 アルキルである、式(IIC)の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が $-(CH_2)_m N(R_{11})(R_{12})$ であり、 m が3であり、 R_{11} が CH_3 であり、 R_{12} が CH_3 である、式(IIC)の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が $-(CH_2)_m N(R_{11})(R_{12})$ であり、 m が3であり、 R_{11} と R_{12} が一体となって、5、6、7、または8員の複素環を形成する、式(IIC)の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が $-(CH_2)_m N(R_{11})(R_{12})$ であり、 m が3であり、 R_{11} と R_{12} が一体となって、5員の複素環を形成する、式(IIC)の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が $-(CH_2)_m N(R_{11})(R_{12})$ であり、 m が3であり、 R_{11} と R_{12} が一体となって、6員の複素環を形成する、式(IIC)の化合物がある。

20

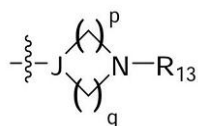
30

【0149】

別の実施形態では、 R_6 が

【0150】

【化52】

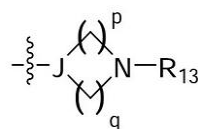


40

であり、 J が $C(H)$ である、式(IIC)の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が

【0151】

【化53】



であり、 J が $C(H)$ であり、 p が1であり、 q が1である、式(IIC)の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が

【0152】

50

$$\text{---} \text{J} \begin{matrix} \text{() }^p \\ \text{() }^q \end{matrix} \text{N-R}_{13}$$

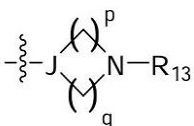
別の実施形態では、 R_6 が

【化 5 5】

$$-\text{J}-\text{N}(\text{R}_{13})_p(\text{R}_{14})_q$$

【 0 1 5 4 】

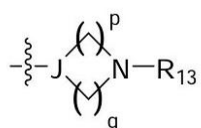
20



【 0 1 5 5 】

【化 5 7】

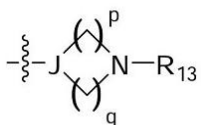
30



【 0 1 5 6 】

【化 5 8】

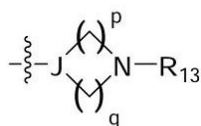
40



【 0 1 5 7 】

【化 5 9】

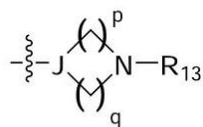
50



であり、JがC(H)であり、pが3であり、qが1であり、R₁₋₃が置換または非置換のC₁—C₆アルキルである、式(IIC)の化合物がある。別の実施形態では、R₆が

【0158】

【化60】



であり、JがC(H)であり、pが2であり、qが2であり、R₁₋₃が置換または非置換のC₁—C₆アルキルである、式(IIC)の化合物がある。

【0159】

別の実施形態では、R₅がハロゲンである、式(IIC)の化合物がある。別の実施形態では、R₅が—CF₃である、式(IIC)の化合物がある。別の実施形態では、R₅が置換または非置換のC₁—C₆アルキルである、式(IIC)の化合物がある。別の実施形態では、R₅が—CH₃である、式(IIC)の化合物がある。別の実施形態では、R₅が—CH₂CH₃である、式(IIC)の化合物がある。別の実施形態では、R₅が置換または非置換のC₁—C₆ヘテロアルキルである、式(IIC)の化合物がある。別の実施形態では、R₅が置換または非置換のC₂—C₇ヘテロシクロアルキルである、式(IIC)の化合物がある。別の実施形態では、R₅が置換または非置換のC₃—C₈シクロアルキルである、式(IIC)の化合物がある。別の実施形態では、R₅が置換または非置換のC₆—C₁₀アリールである、式(IIC)の化合物がある。別の実施形態では、R₅が置換または非置換のC₂—C₇ヘテロアリールである、式(IIC)の化合物がある。

【0160】

別の実施形態では、R₂とR₃がそれぞれ独立して、H、—CN、C₁—C₄アルキル、C₃—C₆シクロアルキル、またはC₂—C₇ヘテロシクロアルキルである、式(IIC)の化合物がある。別の実施形態では、R₂とR₃がそれぞれHである、式(IIC)の化合物がある。

【0161】

別の実施形態では、R₂とR₃がそれぞれ独立して、H、—CN、C₁—C₄アルキル、C₃—C₆シクロアルキル、またはC₂—C₇ヘテロシクロアルキルであり、および、R₂とR₃の少なくとも1つがHではない、式(IIC)の化合物がある。別の実施形態では、R₂がHであり、R₃がC₁—C₄アルキルである、式(IIC)の化合物がある。別の実施形態では、R₂がHであり、R₃がCH₃である、式(IIC)の化合物がある。別の実施形態では、R₂がHであり、R₃がC₃—C₆シクロアルキルである、式(IIC)の化合物がある。別の実施形態では、R₂がHであり、R₃がシクロプロピルである、式(IIC)の化合物がある。別の実施形態では、R₂がHであり、R₃がシクロペンチルである、式(IIC)の化合物がある。別の実施形態では、R₂がCH₃であり、R₃がCH₃である、式(IIC)の化合物がある。別の実施形態では、R₂がC₁—C₄アルキルであり、R₃がHである、式(IIC)の化合物がある。別の実施形態では、R₂がCH₃であり、R₃がHである、式(IIC)の化合物がある。別の実施形態では、R₂がC₃—C₆シクロアルキルであり、R₃がHである、式(IIC)の化合物がある。別の実施形態では、R₂がシクロプロピルであり、R₃がHである、式(IIC)の化合物がある。別の実施形態では、R₂がシクロペンチルであり、R₃がHである、式(IIC)の化合物がある。

【0162】

別の実施形態では、R₂とR₃が一体となって、5または6員の複素環を形成する、式(IIC)の化合物がある。別の実施形態では、R₂とR₃が一体となって、5員の複素環を形成する、式(IIC)の化合物がある。別の実施形態では、R₂とR₃が一体とな

って、6員の複素環を形成する、式(IIC)の化合物がある。

【0163】

別の実施形態では、nが0である、式(IIC)の化合物がある。

【0164】

別の実施形態では、 R_1 がそれぞれ独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCF_2H$ 、 $-CF_3$ 、 $-SR_8$ 、 $-N(R_8)S(=O)_2R_9$ 、 $S(=O)_2N(R_8)_2$ 、 $-S(=O)R_9$ 、 $-S(=O)_2R_9$ 、 $-C(=O)R_9$ 、 $-CO_2R_8$ 、 $-N(R_8)_2$ 、 $-C(=O)N(R_8)_2$ 、 $-N(R_8)C(=O)R_9$ 、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、置換または非置換の C_1-C_6 アルコキシ、置換または非置換の C_1-C_6 ヘテロアルキル、置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキル、置換または非置換の C_3-C_8 シクロアルキル、置換または非置換の C_6-C_{10} アリール、あるいは置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロアリールである、式(IIC)の化合物がある。別の実施形態では、 R_1 がそれぞれ独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、あるいは置換または非置換の C_1-C_6 アルコキシである、式(IIC)の化合物がある。別の実施形態では、 R_1 がそれぞれ独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCF_2H$ 、 $-CF_3$ 、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、置換または非置換の C_1-C_6 アルコキシ、置換または非置換の C_1-C_6 ヘテロアルキル、置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキル、置換または非置換の C_3-C_8 シクロアルキル、置換または非置換の C_6-C_{10} アリール、あるいは置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロアリールである、式(IIC)の化合物がある。別の実施形態では、 R_1 がそれぞれ独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCF_2H$ 、 $-CF_3$ 、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、あるいは置換または非置換の C_1-C_6 アルコキシである、式(IIC)の化合物がある。別の実施形態では、 R_1 がそれぞれ独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCF_2H$ 、 $-CF_3$ 、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、あるいは置換または非置換の C_1-C_6 アルコキシであり、nが3である、式(IIC)の化合物がある。別の実施形態では、 R_1 がそれぞれ独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCF_2H$ 、 $-CF_3$ 、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、あるいは置換または非置換の C_1-C_6 アルコキシであり、nが2である、式(IIC)の化合物がある。別の実施形態では、nが3であり、 R_1 がそれぞれ独立してハロゲンである、式(IIC)の化合物がある。別の実施形態では、nが2であり、 R_1 がそれぞれ独立してハロゲンである、式(IIC)の化合物がある。別の実施形態では、nが2であり、 R_1 がそれぞれ独立してFまたはClである、式(IIC)の化合物がある。別の実施形態では、nが2であり、 R_1 がそれぞれFである、式(IIC)の化合物がある。別の実施形態では、nが2であり、 R_1 がそれぞれ独立してClである、式(IIC)の化合物がある。別の実施形態では、nが2であり、 R_1 がそれぞれ独立して、ハロゲンまたは $-CF_3$ である、式(IIC)の化合物がある。別の実施形態では、nが2であり、 R_1 がそれぞれ独立して、Fまたは $-CF_3$ である、式(IIC)の化合物がある。別の実施形態では、nが2であり、 R_1 がそれぞれ独立して、Clまたは $-CF_3$ である、式(IIC)の化合物がある。別の実施形態では、nが1であり、 R_1 がハロゲンである、式(IIC)の化合物がある。別の実施形態では、nが1であり、 R_1 がFである、式(IIC)の化合物がある。別の実施形態では、nが1であり、 R_1 がClである、式(IIC)の化合物がある。別の実施形態では、nが1であり、 R_1 が $-CF_3$ である、式(IIC)の化合物がある。別の実施形態では、nが1であり、 R_1 が置換または非置換の C_1-C_6 アルキルである、式(IIC)の化合物がある。別の実施形態では、nが1であり、 R_1 が CH_3 である、式(IIC)の化合物がある。別の実施形態では、nが1であり、 R_1 が置換または非置換の C_1-C_6 アルコキシである、式(IIC)の化合物がある。別の実施形態では、nが1であり、 R_1 が $-OCH_3$ である、式(IIC)の化合物がある。別の実施形態では、nが1であり、 R_1 が $-OCF_3$ である、式(IIC)の化合物がある。別の実施形態では、nが1であり、 R_1

10

20

30

40

50

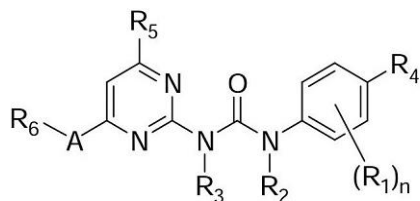
が $-\text{OCF}_2\text{H}$ である、式 (IIC) の化合物がある。

【0165】

別の実施形態では、式 (IID) の化合物、あるいは、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、またはプロドラッグが本明細書に記載されており、

【0166】

【化61】



式 (IID);

式中、

Aは単結合であり、

R₁はそれぞれ独立して、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCF}_2\text{H}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{SR}_8$ 、 $-\text{N}(\text{R}_8)\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_9$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}_8)_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}_9$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_9$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_9$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}_8$ 、 $-\text{N}(\text{R}_8)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_8)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}_8)\text{C}(=\text{O})\text{R}_9$ 、置換または非置換のC₁–C₆アルキル、置換または非置換のC₁–C₆アルコキシ、置換または非置換のC₁–C₆ヘテロアルキル、置換または非置換のC₂–C₇ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のC₃–C₈シクロアルキル、置換または非置換のC₆–C₁₀アリール、あるいは置換または非置換のC₂–C₇ヘテロアリールであり、あるいは、2つのR₁は一体となって、置換または非置換の複素環、あるいは置換または非置換の環状炭素を形成し、

R₂とR₃はそれぞれ独立して、H、 $-\text{CN}$ 、C₁–C₄アルキル、C₃–C₆シクロアルキル、またはC₂–C₇ヘテロシクロアルキルであり、あるいは、R₂とR₃は一体となって、5または6員の複素環を形成し、

R₄は、H、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCF}_2\text{H}$ 、 $-\text{SR}_8$ 、 $-\text{N}(\text{R}_8)\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_9$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}_8)_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}_9$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_9$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_9$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}_8$ 、 $-\text{N}(\text{R}_8)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_8)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}_8)\text{C}(=\text{O})\text{R}_9$ 、置換または非置換のC₁–C₆アルキル、置換または非置換のC₁–C₆アルコキシ、置換または非置換のC₁–C₆ヘテロアルキル、置換または非置換のC₂–C₇ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のC₃–C₈シクロアルキル、置換または非置換のC₆–C₁₀アリール、あるいは置換または非置換のC₂–C₇ヘテロアリールであり、あるいは、2つのR₁は一体となって、置換または非置換の複素環、あるいは置換または非置換の環状炭素を形成し、ここで、nが0である場合、R₄はハロゲンではなく、

R₅は、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、置換または非置換のC₁–C₆アルキル、置換または非置換のC₁–C₆アルコキシ、置換または非置換のC₁–C₆ヘテロアルキル、置換または非置換のC₂–C₇ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のC₃–C₈シクロアルキル、置換または非置換のC₆–C₁₀アリール、あるいは置換または非置換のC₂–C₇ヘテロアリールであり、

R₆は置換または非置換のC₂–C₇ヘテロシクロアルキルであり、

R₁₁とR₁₂はそれぞれ独立して、H、あるいは置換または非置換のC₁–C₆アルキルであり、あるいは、R₁₁とR₁₂は一体となって、5、6、7、または8員の複素環を形成し、

JはC(H)であり、

R₁₃は、H、置換または非置換のC₁–C₆アルキル、置換または非置換のC₂–C

$_7$ ヘテロシクロアルキル、置換または非置換の $C_3 - C_8$ シクロアルキル、置換または非置換の $-C_1 - C_4$ アルキル $C_6 - C_{10}$ アリール、あるいは置換または非置換の $-C_1 - C_4$ アルキル $C_2 - C_7$ ヘテロアリールであり、

R_{14} と R_{15} はそれぞれ独立して、H、あるいは置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルキルであり、あるいは、 R_{14} と R_{15} は一体となって、4、5、6 員のシクロアルキル環を形成し、

R_{21} は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCF_2H$ 、 $-CF_3$ 、 $-SR_{22}$ 、 $-N(R_{22})S(=O)_2R_{23}$ 、 $-S(=O)_2N(R_{22})_2$ 、 $-S(=O)_2R_{23}$ 、 $-S(=O)_2R_{23}$ 、 $-C(=O)R_{23}$ 、 $-CO_2R_{22}$ 、 $-C(=O)N(R_{22})_2$ 、 $-N(R_{22})C(=O)R_{23}$ 、置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルキル、置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルコキシ、置換または非置換の $C_1 - C_6$ ヘテロアルキル、置換または非置換の $C_2 - C_7$ ヘテロシクロアルキル、置換または非置換の $C_3 - C_8$ シクロアルキル、置換または非置換の $C_6 - C_{10}$ アリール、あるいは置換または非置換の $C_2 - C_7$ ヘテロアリールであり、

R_{22} はそれぞれ独立してH、あるいは置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルキルであり、

R_{23} は置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルキルであり、

R_8 はそれぞれ独立してH、あるいは置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルキルであり、

R_9 は置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルキルであり、

m は 2 - 6 であり、

n は 0 - 4 であり、

p は 1 - 3 であり、

q は 1 - 3 である。

【0167】

1つの実施形態では、 R_6 が非置換の $C_2 - C_7$ ヘテロシクロアルキルである、式 (I I D) の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が置換された $C_2 - C_7$ ヘテロシクロアルキルである、式 (I I D) の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が置換または非置換のモルホリニルである、式 (I I D) の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が置換または非置換のピペラジニルである、式 (I I D) の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が置換または非置換のピペリジニルである、式 (I I D) の化合物がある。

【0168】

別の実施形態では、 R_5 がハロゲンである、式 (I I D) の化合物がある。別の実施形態では、 R_5 が $-CF_3$ である、式 (I I D) の化合物がある。別の実施形態では、 R_5 が置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルキルである、式 (I I D) の化合物がある。別の実施形態では、 R_5 が $-CH_3$ である、式 (I I D) の化合物がある。別の実施形態では、 R_5 が $-CH_2CH_3$ である、式 (I I D) の化合物がある。別の実施形態では、 R_5 が置換または非置換の $C_1 - C_6$ ヘテロアルキルである、式 (I I D) の化合物がある。別の実施形態では、 R_5 が置換または非置換の $C_2 - C_7$ ヘテロシクロアルキルである、式 (I I D) の化合物がある。別の実施形態では、 R_5 が置換または非置換の $C_3 - C_8$ シクロアルキルである、式 (I I D) の化合物がある。別の実施形態では、 R_5 が置換または非置換の $C_6 - C_{10}$ アリールである、式 (I I D) の化合物がある。別の実施形態では、 R_5 が置換または非置換の $C_2 - C_7$ ヘテロアリールである、式 (I I D) の化合物がある。

【0169】

別の実施形態では、 R_2 と R_3 がそれぞれ独立して、H、 $-CN$ 、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、または $C_2 - C_7$ ヘテロシクロアルキルである、式 (I I D) の化合物がある。別の実施形態では、 R_2 と R_3 がそれぞれHである、式 (I I D) の化合物がある。

【0170】

別の実施形態では、 R_2 と R_3 がそれぞれ独立して、H、 $-CN$ 、 $C_1 - C_4$ アルキル

、 C_3-C_6 シクロアルキル、あるいは C_2-C_7 ヘテロシクロアルキルであり、および、 R_2 と R_3 の少なくとも1つがHではない、式(IID)の化合物がある。別の実施形態では、 R_2 がHであり、 R_3 が C_1-C_4 アルキルである、式(IID)の化合物がある。別の実施形態では、 R_2 がHであり、 R_3 が CH_3 である、式(IID)の化合物がある。別の実施形態では、 R_2 がHであり、 R_3 が C_3-C_6 シクロアルキルである、式(IID)の化合物がある。別の実施形態では、 R_2 がHであり、 R_3 がシクロプロピルである、式(IID)の化合物がある。別の実施形態では、 R_2 がHであり、 R_3 がシクロペンチルである、式(IID)の化合物がある。別の実施形態では、 R_2 が CH_3 であり、 R_3 が CH_3 である、式(IID)の化合物がある。別の実施形態では、 R_2 が C_1-C_4 アルキルであり、 R_3 がHである、式(IID)の化合物がある。別の実施形態では、 R_2 が CH_3 であり、 R_3 がHである、式(IID)の化合物がある。別の実施形態では、 R_2 が C_3-C_6 シクロアルキルであり、 R_3 がHである、式(IID)の化合物がある。別の実施形態では、 R_2 がシクロプロピルであり、 R_3 がHである、式(IID)の化合物がある。別の実施形態では、 R_2 がシクロペンチルであり、 R_3 がHである、式(IID)の化合物がある。

10

【0171】

別の実施形態では、 R_2 と R_3 が一体となって、5または6員の複素環を形成する、式(IID)の化合物がある。別の実施形態では、 R_2 と R_3 が一体となって、5員の複素環を形成する、式(IID)の化合物がある。別の実施形態では、 R_2 と R_3 が一体となって、6員の複素環を形成する、式(IID)の化合物がある。

20

【0172】

別の実施形態では、 n が0である、式(IID)の化合物がある。

【0173】

別の実施形態では、 R_1 がそれぞれ独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCF_2H$ 、 $-CF_3$ 、 $-SR_8$ 、 $-N(R_8)S(=O)_2R_9$ 、 $S(=O)_2N(R_8)_2$ 、 $-S(=O)R_9$ 、 $-S(=O)_2R_9$ 、 $-C(=O)R_9$ 、 $-CO_2R_8$ 、 $-N(R_8)_2$ 、 $-C(=O)N(R_8)_2$ 、 $-N(R_8)C(=O)R_9$ 、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、置換または非置換の C_1-C_6 アルコキシ、置換または非置換の C_1-C_6 ヘテロアルキル、置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキル、置換または非置換の C_3-C_8 シクロアルキル、置換または非置換の C_6-C_{10} アリール、あるいは置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロアリールである、式(IID)の化合物がある。別の実施形態では、 R_1 がそれぞれ独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、あるいは置換または非置換の C_1-C_6 アルコキシである、式(IID)の化合物がある。別の実施形態では、 R_1 がそれぞれ独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCF_2H$ 、 $-CF_3$ 、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、置換または非置換の C_1-C_6 アルコキシ、置換または非置換の C_1-C_6 ヘテロアルキル、置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキル、置換または非置換の C_3-C_8 シクロアルキル、置換または非置換の C_6-C_{10} アリール、あるいは置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロアリールである、式(IID)の化合物がある。別の実施形態では、 R_1 がそれぞれ独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCF_2H$ 、 $-CF_3$ 、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、あるいは置換または非置換の C_1-C_6 アルコキシであり、 n が3である、式(IID)の化合物がある。別の実施形態では、 R_1 がそれぞれ独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCF_2H$ 、 $-CF_3$ 、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、あるいは置換または非置換の C_1-C_6 アルコキシであり、 n が2である、式(IID)の化合物がある。別の実施形態では、 n が3であり、 R_1 がそれぞれ独立してハロゲンである、式(IID)の化合物がある。別の実施形態では

30

40

50

、 n が2であり、 R_1 がそれぞれ独立してハロゲンである、式(I I D)の化合物がある。別の実施形態では、 n が2であり、 R_1 がそれぞれ独立してFまたはClである、式(I I D)の化合物がある。別の実施形態では、 n が2であり、 R_1 がそれぞれFである、式(I I D)の化合物がある。別の実施形態では、 n が2であり、 R_1 がそれぞれ独立してClである、式(I I D)の化合物がある。別の実施形態では、 n が2であり、 R_1 がそれぞれ独立してハロゲンまたは $-CF_3$ である、式(I I D)の化合物がある。別の実施形態では、 n が2であり、 R_1 がそれぞれ独立してFまたは $-CF_3$ である、式(I I D)の化合物がある。別の実施形態では、 n が2であり、 R_1 がそれぞれ独立してClまたは $-CF_3$ である、式(I I D)の化合物がある。別の実施形態では、 n が1であり、 R_1 がハロゲンである、式(I I D)の化合物がある。別の実施形態では、 n が1であり、 R_1 がFである、式(I I D)の化合物がある。別の実施形態では、 n が1であり、 R_1 がClである、式(I I D)の化合物である。別の実施形態では、 n が1であり、 R_1 が $-CF_3$ である、式(I I D)の化合物がある。別の実施形態では、 n が1であり、 R_1 が置換または非置換の C_1-C_6 アルキルである、式(I I D)の化合物がある。別の実施形態では、 n が1であり、 R_1 が CH_3 である、式(I I D)の化合物がある。別の実施形態では、 n が1であり、 R_1 が置換または非置換の C_1-C_6 アルコキシである、式(I I D)の化合物がある。別の実施形態では、 n が1であり、 R_1 が $-OCH_3$ である、式(I I D)の化合物がある。別の実施形態では、 n が1であり、 R_1 が $-OCF_3$ である、式(I I D)の化合物がある。別の実施形態では、 n が1であり、 R_1 が $-OCF_2H$ である、式(I I D)の化合物がある。

10

20

【0174】

別の実施形態では、 R_4 がH、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCF_2H$ 、 $-SR_8$ 、 $-N(R_8)S(=O)_2R_9$ 、 $S(=O)_2N(R_8)_2$ 、 $-S(=O)R_9$ 、 $-S(=O)_2R_9$ 、 $-C(=O)R_9$ 、 $-CO_2R_8$ 、 $-N(R_8)_2$ 、 $-C(=O)N(R_8)_2$ 、 $-N(R_8)C(=O)R_9$ 、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、あるいは置換または非置換の C_1-C_6 アルコキシである、式(I I D)の化合物がある。別の実施形態では、 R_4 がH、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OCF_3$ 、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、あるいは置換または非置換の C_1-C_6 アルコキシである、式(I I D)の化合物がある。別の実施形態では、 R_4 がHである、式(I I D)の化合物がある。別の実施形態では、 R_4 がハロゲンである、式(I I D)の化合物がある。別の実施形態では、 R_4 がFである、式(I I D)の化合物がある。別の実施形態では、 R_4 がClである、式(I I D)の化合物がある。別の実施形態では、 R_4 がBrである、式(I I D)の化合物がある。別の実施形態では、 R_4 が $-CF_3$ である、式(I I D)の化合物がある。別の実施形態では、 R_4 が $-OCF_3$ である、式(I I D)の化合物がある。別の実施形態では、 R_4 が $-CH_3$ である、式(I I D)の化合物がある。別の実施形態では、 R_4 が $-OCH_3$ である、式(I I D)の化合物がある。

30

【0175】

別の実施形態では、 n が0であり、 R_4 がHである、式(I I D)の化合物がある。別の実施形態では、 n が0であり、 R_4 がハロゲンである、式(I I D)の化合物がある。別の実施形態では、 n が0であり、 R_4 がFである、式(I I D)の化合物がある。別の実施形態では、 n が0であり、 R_4 がClである、式(I I D)の化合物がある。別の実施形態では、 n が0であり、 R_4 がBrである、式(I I D)の化合物がある。別の実施形態では、 n が0であり、 R_4 が $-CF_3$ である、式(I I D)の化合物がある。別の実施形態では、 n が0であり、 R_4 が $-OCF_3$ である、式(I I D)の化合物がある。別の実施形態では、 n が0であり、 R_4 が $-CH_3$ である、式(I I D)の化合物がある。別の実施形態では、 n が0であり、 R_4 が $-OCH_3$ である、式(I I D)の化合物がある。

40

【0176】

別の実施形態では、 n が1であり、 R_1 がClであり、 R_4 がClである、式(I I D)

50

) の化合物がある。別の実施形態では、 n が 1 であり、 R_1 が $-CH_3$ であり、 R_4 が Cl である、式 (I I D) の化合物がある。別の実施形態では、 n が 1 であり、 R_1 が $-OCH_3$ であり、 R_4 が Cl である、式 (I I D) の化合物がある。別の実施形態では、 n が 1 であり、 R_1 が $-CF_3$ であり、 R_4 が Cl である、式 (I I D) の化合物である。別の実施形態では、 n が 1 であり、 R_1 が $-OCF_3$ であり、 R_4 が Cl である、式 (I I D) の化合物である。別の実施形態では、 n が 1 であり、 R_1 が Cl であり、 R_4 が F である、式 (I I D) の化合物である。別の実施形態では、 n が 1 であり、 R_1 が $-CH_3$ であり、 R_4 が F である、式 (I I D) の化合物がある。別の実施形態では、 n が 1 であり、 R_1 が $-OCH_3$ であり、 R_4 が F である、式 (I I D) の化合物がある。別の実施形態では、 n が 1 であり、 R_1 が $-CF_3$ であり、 R_4 が F である、式 (I I D) の化合物がある。別の実施形態では、 n が 1 であり、 R_1 が $-OCF_3$ であり、 R_4 が F である、式 (I I D) の化合物がある。別の実施形態では、 n が 1 であり、 R_1 が Cl であり、 R_4 が H である、式 (I I D) の化合物がある。別の実施形態では、 n が 1 であり、 R_1 が $-CH_3$ であり、 R_4 が H である、式 (I I D) の化合物がある。別の実施形態では、 n が 1 であり、 R_1 が $-OCH_3$ であり、 R_4 が H である、式 (I I D) の化合物がある。別の実施形態では、 n が 1 であり、 R_1 が $-CF_3$ であり、 R_4 が H である、式 (I I D) の化合物がある。別の実施形態では、 n が 1 であり、 R_1 が $-OCF_3$ であり、 R_4 が H である、式 (I I D) の化合物がある。別の実施形態では、 n が 1 であり、 R_1 が Cl であり、 R_4 が $-OCH_3$ である、式 (I I D) の化合物がある。別の実施形態では、 n が 1 であり、 R_1 が $-CH_3$ であり、 R_4 が $-OCH_3$ である、式 (I I D) の化合物がある。別の実施形態では、 n が 1 であり、 R_1 が $-OCH_3$ であり、 R_4 が $-OCH_3$ である、式 (I I D) の化合物がある。別の実施形態では、 n が 1 であり、 R_1 が $-CF_3$ であり、 R_4 が $-OCH_3$ である、式 (I I D) の化合物がある。別の実施形態では、 n が 1 であり、 R_1 が $-OCF_3$ であり、 R_4 が $-OCH_3$ である、式 (I I D) の化合物がある。別の実施形態では、 n が 1 であり、 R_1 が Cl であり、 R_4 が $-OCF_3$ である、式 (I I D) の化合物がある。別の実施形態では、 n が 1 であり、 R_1 が $-CH_3$ であり、 R_4 が $-OCF_3$ である、式 (I I D) の化合物がある。別の実施形態では、 n が 1 であり、 R_1 が $-OCH_3$ であり、 R_4 が $-OCF_3$ である、式 (I I D) の化合物がある。別の実施形態では、 n が 1 であり、 R_1 が $-CF_3$ であり、 R_4 が $-OCF_3$ である、式 (I I D) の化合物がある。別の実施形態では、 n が 1 であり、 R_1 が $-OCF_3$ であり、 R_4 が $-OCF_3$ である、式 (I I D) の化合物がある。

10

20

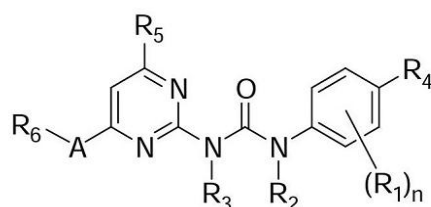
30

【0177】

別の実施形態では、本明細書で式 (I I D') の化合物、あるいは、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、またはプロドラッグが記載されており、

【0178】

【化62】



式 (I I D');

40

式中、

A は単結合であり、

R_1 はそれぞれ独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCF_2H$ 、 $-CF_3$ 、 $-SR_8$ 、 $-N(R_8)S(=O)_2R_9$ 、 $S(=O)_2N(R_8)_2$ 、 $-S(=O)R_9$ 、 $-S(=O)_2R_9$ 、 $-C(=O)R_9$ 、 $-CO_2R_8$ 、 $-N(R_8)_2$ 、 $-C(=O)N(R_8)_2$ 、 $-N(R_8)C(=O)R_9$ 、置

50

換または非置換の C_1-C_6 アルキル、置換または非置換の C_1-C_6 アルコキシ、置換または非置換の C_1-C_6 ヘテロアルキル、置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキル、置換または非置換の C_3-C_8 シクロアルキル、置換または非置換の C_6-C_{10} アリール、あるいは置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロアリールであり、あるいは、2つの R_1 は一体となって、置換または非置換の複素環、あるいは置換または非置換の環状炭素を形成し、

R_2 と R_3 はそれぞれ独立して、H、 $-CN$ 、 C_1-C_4 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、または C_2-C_7 ヘテロシクロアルキルであり、あるいは、 R_2 と R_3 は一体となって、5または6員の複素環を形成し、

R_4 は、H、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCF_2H$ 、 $-SR_8$ 、 $-N(R_8)S(=O)_2R_9$ 、 $S(=O)_2N(R_8)_2$ 、 $-S(=O)R_9$ 、 $-S(=O)_2R_9$ 、 $-C(=O)R_9$ 、 $-CO_2R_8$ 、 $-N(R_8)_2$ 、 $-C(=O)N(R_8)_2$ 、 $-N(R_8)C(=O)R_9$ 、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、置換または非置換の C_1-C_6 アルコキシ、置換または非置換の C_1-C_6 ヘテロアルキル、置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキル、置換または非置換の C_3-C_8 シクロアルキル、置換または非置換の C_6-C_{10} アリール、あるいは置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロアリールであり、あるいは、2つの R_1 は一体となって、置換または非置換の複素環、あるいは置換または非置換の環状炭素を形成し、ここで、 n が0である場合、 R_4 はClではなく、

R_5 は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、置換または非置換の C_1-C_6 アルコキシ、置換または非置換の C_1-C_6 ヘテロアルキル、置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキル、置換または非置換の C_3-C_8 シクロアルキル、置換または非置換の C_6-C_{10} アリール、あるいは置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロアリールであり、

R_6 は置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキルであり、

R_{11} と R_{12} はそれぞれ独立して、H、あるいは置換または非置換の C_1-C_6 アルキルであり、あるいは、 R_{11} と R_{12} は一体となって、5、6、7、または8員の複素環を形成し、

JはC(H)であり、

R_{13} は、H、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキル、置換または非置換の C_3-C_8 シクロアルキル、置換または非置換の $-C_1-C_4$ アルキル C_6-C_{10} アリール、あるいは置換または非置換の $-C_1-C_4$ アルキル C_2-C_7 ヘテロアリールであり、

R_{14} と R_{15} はそれぞれ独立して、H、あるいは置換または非置換の C_1-C_6 アルキルであり、あるいは、 R_{14} と R_{15} は一体となって、4、5、6員のシクロアルキル環を形成し、

R_{21} は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCF_2H$ 、 $-CF_3$ 、 $-SR_{22}$ 、 $-N(R_{22})S(=O)_2R_{23}$ 、 $-S(=O)_2N(R_{22})_2$ 、 $-S(=O)R_{23}$ 、 $-S(=O)_2R_{23}$ 、 $-C(=O)R_{23}$ 、 $-CO_2R_{22}$ 、 $-C(=O)N(R_{22})_2$ 、 $-N(R_{22})C(=O)R_{23}$ 、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、置換または非置換の C_1-C_6 アルコキシ、置換または非置換の C_1-C_6 ヘテロアルキル、置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキル、置換または非置換の C_3-C_8 シクロアルキル、置換または非置換の C_6-C_{10} アリール、あるいは置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロアリールであり、

R_{22} はそれぞれ独立してH、あるいは置換または非置換の C_1-C_6 アルキルであり、

R_{23} は置換または非置換の C_1-C_6 アルキルであり、

R_8 はそれぞれ独立してH、あるいは置換または非置換の C_1-C_6 アルキルであり、

R_9 は置換または非置換の C_1-C_6 アルキルであり、

mは2-6であり、

10

20

30

40

50

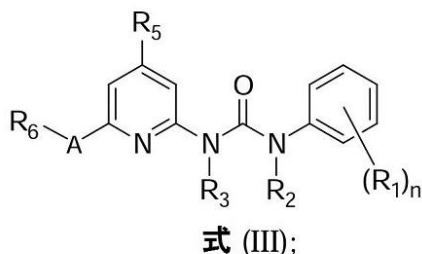
n は 0 - 4 であり、
p は 1 - 3 であり、
q は 1 - 3 である。

【0179】

別の態様では、式 (III) の化合物、あるいは、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、またはプロドラッグが本明細書に記載されており、

【0180】

【化63】



10

式中、

A は単結合、O、または N (R₁₀) であり、

R₁ はそれぞれ独立して、ハロゲン、-CN、-NO₂、-OH、-OCF₃、-OCH₂F、-OCF₂H、-CF₃、-SR₈、-N(R₈)S(=O)₂R₉、S(=O)₂N(R₈)₂、-S(=O)R₉、-S(=O)₂R₉、-C(=O)R₉、-CO₂R₈、-N(R₈)₂、-C(=O)N(R₈)₂、-N(R₈)C(=O)R₉、置換または非置換の C₁-C₆ アルキル、置換または非置換の C₁-C₆ アルコキシ、置換または非置換の C₁-C₆ ヘテロアルキル、置換または非置換の C₂-C₇ ヘテロシクロアルキル、置換または非置換の C₃-C₈ シクロアルキル、置換または非置換の C₆-C₁₀ アリール、あるいは置換または非置換の C₂-C₇ ヘテロアリールであり、あるいは、2つの R₁ は一体となって、置換または非置換の複素環、あるいは置換または非置換の環状炭素を形成し、

20

R₂ と R₃ はそれぞれ独立して、H、-CN、C₁-C₄ アルキル、C₃-C₆ シクロアルキル、または C₂-C₇ ヘテロシクロアルキルであり、あるいは、R₂ と R₃ は一体となって、5 または 6 員の複素環を形成し、

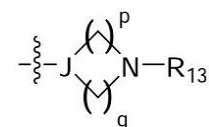
30

R₅ は、ハロゲン、-CN、-OH、-CF₃、置換または非置換の C₁-C₆ アルキル、置換または非置換の C₁-C₆ アルコキシ、置換または非置換の C₁-C₆ ヘテロアルキル、置換または非置換の C₃-C₈ シクロアルキル、置換または非置換の C₆-C₁₀ アリール、あるいは置換または非置換の C₂-C₇ ヘテロアリールであり、

R₆ は置換または非置換の C₂-C₇ ヘテロシクロアルキル、置換または非置換の C₃-C₈ シクロアルキル、置換または非置換の C₂-C₇ ヘテロアリール、-(C(R₁₄)(R₁₅))_mR₂₁、-(C(R₁₄)(R₁₅))_mN(R₁₁)(R₁₂)、または

【0181】

【化64】



であり、

R₁₁ と R₁₂ はそれぞれ独立して、H、あるいは置換または非置換の C₁-C₆ アルキルであり、あるいは、R₁₁ と R₁₂ は一体となって、5、6、7、または 8 員の複素環を形成し、

J は C (H) または N であり、

40

50

R_{13} は、H、置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルキル、置換または非置換の $C_2 - C_7$ ヘテロシクロアルキル、置換または非置換の $C_3 - C_8$ シクロアルキル、置換または非置換の $-C_1 - C_4$ アルキル $C_6 - C_{10}$ アリール、あるいは置換または非置換の $-C_1 - C_4$ アルキル $C_2 - C_7$ ヘテロアリールであり、

R_{14} と R_{15} はそれぞれ独立して、H、あるいは置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルキルであり、あるいは、 R_{14} と R_{15} は一体となって、4、5、6 員のシクロアルキル環を形成し、

R_{21} は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCF_2H$ 、 $-CF_3$ 、 $-SR_{22}$ 、 $-N(R_{22})S(=O)_2R_{23}$ 、 $-S(=O)_2N(R_{22})_2$ 、 $-S(=O)R_{23}$ 、 $-S(=O)_2R_{23}$ 、 $-C(=O)R_{23}$ 、 $-CO_2R_{22}$ 、 $-C(=O)N(R_{22})_2$ 、 $-N(R_{22})C(=O)R_{23}$ 、置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルキル、置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルコキシ、置換または非置換の $C_1 - C_6$ ヘテロアルキル、置換または非置換の $C_2 - C_7$ ヘテロシクロアルキル、置換または非置換の $C_3 - C_8$ シクロアルキル、置換または非置換の $C_6 - C_{10}$ アリール、あるいは置換または非置換の $C_2 - C_7$ ヘテロアリールであり、

R_{22} はそれぞれ独立してH、あるいは置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルキルであり、

R_{23} は置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルキルであり、

R_8 はそれぞれ独立してH、あるいは置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルキルであり、

R_9 は置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルキルであり、

R_{10} はH、または $C_1 - C_4$ アルキルであり、

m は 2 - 6 であり、

n は 0 - 5 であり、

p は 1 - 3 であり、

q は 1 - 3 である。

【0182】

別の実施形態では、A が O または $N(R_{10})$ がある、式 (I I I) の化合物がある。別の実施形態では、A が O、 CH_2 、または $N(H)$ である、式 (I I I) の化合物がある。別の実施形態では、A が O である、式 (I I I) の化合物がある。別の実施形態では、A が $N(R_{10})$ である、式 (I I I) の化合物がある。別の実施形態では、A が $N(H)$ である、式 (I I I) の化合物がある。別の実施形態では、A が $N(CH_3)$ である、式 (I I I) の化合物がある。別の実施形態では、A が単結合である、式 (I I I) の化合物がある。

【0183】

別の実施形態では、 R_6 が置換または非置換の $C_3 - C_8$ シクロアルキルである、式 (I I I) の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が置換または非置換のシクロプロピルである、式 (I I I) の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が置換または非置換のシクロブチルである、式 (I I I) の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が置換または非置換のシクロペンチルである、式 (I I I) の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が置換または非置換のシクロヘキシルである、式 (I I I) の化合物がある。

【0184】

別の実施形態では、 R_6 が置換または非置換の $C_2 - C_7$ ヘテロアリールである、式 (I I I) の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が置換または非置換のフラニル、チオフェニル、ピロリル、ピリジル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、インドリル、ベンゾチオフェニル、ベンゾキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾトリアゾリル、ピラゾロピリジニル、イミダゾピリジニル、ピロロピリジニル、ピロロピリミジニル、インドリジニル、プリニル、フロピリジニル、チエノピリジニル、フロピロリル、フロフラニル、チエノフラニル、1, 4-ジヒドロピロロ

ピロリル、チエノピロリル、チエノチオフェニル、キノリニル、イソキノリニル、キノキサリニル、フロピラゾリル、チエノピラゾリル、セレノフェニル、セレナゾリル、およびベンゾイソオキサゾリルである、式 (I I I) の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が置換または非置換のピリジルである、式 (I I I) の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が置換されたピリジルである、式 (I I I) の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が非置換のピリジルである、式 (I I I) の化合物がある。

【0185】

別の実施形態では、 R_6 が $-(C(R_{14})(R_{15}))_m R_{21}$ である、式 (I I I) の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が $-(C(R_{14})(R_{15}))_m R_{21}$ であり、 R_{14} と R_{15} がそれぞれ H である、式 (I I I) の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が $-(C(R_{14})(R_{15}))_m R_{21}$ であり、 m が 2 であり、 R_{14} と R_{15} がそれぞれ H である、式 (I I I) の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が $-(CH_2)_m R_{21}$ であり、 m が 2 であり、 R_{21} が置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキルである、式 (I I I) の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が $-(CH_2)_m R_{21}$ であり、 m が 2 であり、 R_{21} が置換または非置換の C_3-C_8 シクロアルキルである、式 (I I I) の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が $-(CH_2)_m R_{21}$ であり、 m が 2 であり、 R_{21} が置換または非置換の C_6-C_{10} アリールである、式 (I I I) の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が $-(CH_2)_m R_{21}$ であり、 m が 2 であり、 R_{21} が置換または非置換のフェニルである、式 (I I I) の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が $-(CH_2)_m R_{21}$ であり、 m が 2 であり、 R_{21} が置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロアリールである、式 (I I I) の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が $-(CH_2)_m R_{21}$ であり、 m が 2 であり、 R_{21} が $-OH$ である、式 (I I I) の化合物がある。

【0186】

別の実施形態では、 R_6 が $-(C(R_{14})(R_{15}))_m R_{21}$ であり、 m が 3 であり、 R_{14} と R_{15} がそれぞれ H である、式 (I I I) の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が $-(CH_2)_m R_{21}$ であり、 m が 3 であり、 R_{21} が置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキルである、式 (I I I) の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が $-(CH_2)_m R_{21}$ であり、 m が 3 であり、 R_{21} が置換または非置換の C_3-C_8 シクロアルキルである、式 (I I I) の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が $-(CH_2)_m R_{21}$ であり、 m が 3 であり、 R_{21} が置換または非置換の C_6-C_{10} アリールである、式 (I I I) の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が $-(CH_2)_m R_{21}$ であり、 m が 3 であり、 R_{21} が置換または非置換のフェニルである、式 (I I I) の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が $-(CH_2)_m R_{21}$ であり、 m が 3 であり、 R_{21} が置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロアリールである、式 (I I I) の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が $-(CH_2)_m R_{21}$ であり、 m が 3 であり、 R_{21} が $-OH$ である、式 (I I I) の化合物がある。

【0187】

別の実施形態では、 R_6 が $-(C(R_{14})(R_{15}))_m N(R_{11})(R_{12})$ である、式 (I I I) の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が $-(C(R_{14})(R_{15}))_m N(R_{11})(R_{12})$ であり、 m が 2 であり、 R_{14} と R_{15} がそれぞれ H である、式 (I I I) の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が $-(CH_2)_m N(R_{11})(R_{12})$ であり、 m が 2 であり、 R_{11} と R_{12} がそれぞれ H である、式 (I I I) の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が $-(CH_2)_m N(R_{11})(R_{12})$ であり、 m が 2 であり、 R_{11} が置換または非置換の C_1-C_6 アルキルであり、 R_{12} が H である、式 (I I I) の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が $-(CH_2)_m N(R_{11})(R_{12})$ であり、 m が 2 であり、 R_{11} が CH_3 であり、 R_{12} が H である、式 (I I I) の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が $-(CH_2)_m N(R_{11})(R_{12})$ であり、 m が 2 であり、 R_{11} が置換または非置換の C_1-C_6 アルキルであり、 R_{12} が置換または非置換の C_1-C_6 アルキルである、式 (I I I) の化合物がある。

。別の実施形態では、 R_6 が $-(CH_2)_m N(R_{11})(R_{12})$ であり、 m が 2 であり、 R_{11} が CH_3 であり、 R_{12} が CH_3 である、式 (I I I) の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が $-(CH_2)_m N(R_{11})(R_{12})$ であり、 m が 2 であり、 R_{11} と R_{12} が一体となって、5、6、7、または 8 員の複素環を形成する、式 (I I I) の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が $-(CH_2)_m N(R_{11})(R_{12})$ であり、 m が 2 であり、 R_{11} と R_{12} が一体となって、5 員の複素環を形成する、式 (I I I) の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が $-(CH_2)_m N(R_{11})(R_{12})$ であり、 m が 2 であり、 R_{11} と R_{12} が一体となって、6 員の複素環を形成する、式 (I I I) の化合物がある。

【0188】

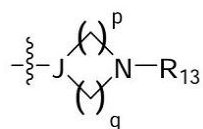
別の実施形態では、 R_6 が $-(C(R_{14})(R_{15}))_m N(R_{11})(R_{12})$ である、式 (I I I) の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が $-(C(R_{14})(R_{15}))_m N(R_{11})(R_{12})$ であり、 m が 3 であり、 R_{14} と R_{15} がそれぞれ H である、式 (I I I) の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が $-(CH_2)_m N(R_{11})(R_{12})$ であり、 m が 3 であり、 R_{11} と R_{12} がそれぞれ H である、式 (I I I) の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が $-(CH_2)_m N(R_{11})(R_{12})$ であり、 m が 3 であり、 R_{11} が置換または非置換の C_1-C_6 アルキルであり、 R_{12} が H である、式 (I I I) の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が $-(CH_2)_m N(R_{11})(R_{12})$ であり、 m が 3 であり、 R_{11} が CH_3 であり、 R_{12} が H である、式 (I I I) の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が $-(CH_2)_m N(R_{11})(R_{12})$ であり、 m が 3 であり、 R_{11} が置換または非置換の C_1-C_6 アルキルであり、 R_{12} が置換または非置換の C_1-C_6 アルキルである、式 (I I I) の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が $-(CH_2)_m N(R_{11})(R_{12})$ であり、 m が 3 であり、 R_{11} が CH_3 であり、 R_{12} が CH_3 である、式 (I I I) の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が $-(CH_2)_m N(R_{11})(R_{12})$ であり、 m が 3 であり、 R_{11} と R_{12} が一体となって、5、6、7、または 8 員の複素環を形成する、式 (I I I) の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が $-(CH_2)_m N(R_{11})(R_{12})$ であり、 m が 3 であり、 R_{11} と R_{12} が一体となって、5 員の複素環を形成する、式 (I I I) の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が $-(CH_2)_m N(R_{11})(R_{12})$ であり、 m が 3 であり、 R_{11} と R_{12} が一体となって、6 員の複素環を形成する、式 (I I I) の化合物がある。

【0189】

別の実施形態では、 R_6 が置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキルである、式 (I I I) の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が

【0190】

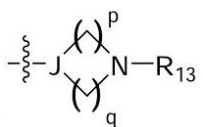
【化65】



である、式 (I I I) の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が

【0191】

【化66】



であり、 J が $C(H)$ である、式 (I I I) の化合物がある。別の実施形態では、 R_6 が

【0192】

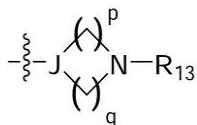
10

20

30

40

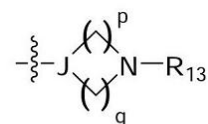
【化 6 7】



であり、JがC(H)であり、pが1であり、qが1である、式(I I I)の化合物がある。別の実施形態では、R₆が

【0 1 9 3】

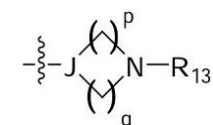
【化 6 8】



であり、JがC(H)であり、pが2であり、qが1である、式(I I I)の化合物がある。別の実施形態では、R₆が

【0 1 9 4】

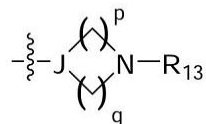
【化 6 9】



であり、JがC(H)であり、pが3であり、qが1である、式(I I I)の化合物がある。別の実施形態では、R₆が

【0 1 9 5】

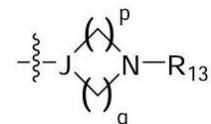
【化 7 0】



であり、JがC(H)であり、pが2であり、qが2である、式(I I I)の化合物がある。別の実施形態では、R₆が

【0 1 9 6】

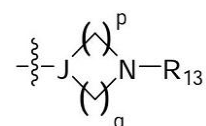
【化 7 1】



であり、JがC(H)であり、pが1であり、qが1であり、R₁₃が置換または非置換のC₁ - C₆アルキルである、式(I I I)の化合物がある。別の実施形態では、R₆が

【0 1 9 7】

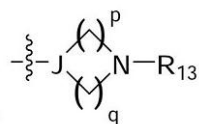
【化 7 2】



であり、JがC(H)であり、pが2であり、qが1であり、R₁₃が置換または非置換のC₁ - C₆アルキルである、式(I I I)の化合物がある。別の実施形態では、R₆が

【 0 1 9 8 】

【 化 7 3 】

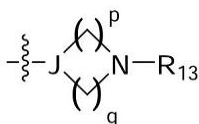


であり、JがC（H）であり、pが3であり、qが1であり、R₁₃が置換または非置換のC₁－C₆アルキルである、式（I I I）の化合物がある。別の実施形態では、R₆が

【 0 1 9 9 】

【 化 7 4 】

10



であり、JがC（H）であり、pが2であり、qが2であり、R₁₃が置換または非置換のC₁－C₆アルキルである、式（I I I）の化合物がある。

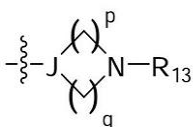
【 0 2 0 0 】

別の実施形態では、R₆が

【 0 2 0 1 】

【 化 7 5 】

20

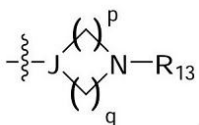


であり、JがNである、式（I I I）の化合物がある。別の実施形態では、R₆が

【 0 2 0 2 】

【 化 7 6 】

30

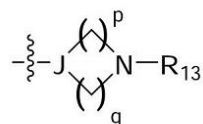


であり、JがNであり、pが2であり、qが2である、式（I I I）の化合物がある。別の実施形態では、R₆が

【 0 2 0 3 】

【 化 7 7 】

40



であり、JがNであり、pが2であり、qが2であり、R₁₃が置換または非置換のC₁－C₆アルキルである、式（I I I）の化合物がある。

【 0 2 0 4 】

別の実施形態では、R₅がハロゲンである、式（I I I）の化合物がある。別の実施形態では、R₅が－CF₃である、式（I I I）の化合物がある。別の実施形態では、R₅が置換または非置換のC₁－C₆アルキルである、式（I I I）の化合物がある。別の実施形態では、R₅が－CH₃である、式（I I I）の化合物がある。別の実施形態では、R₅が－CH₂CH₃である、式（I I I）の化合物がある。別の実施形態では、R₅が置換または非置換のC₁－C₆ヘテロアルキルである、式（I I I）の化合物がある。別

50

の実施形態では、 R_5 が置換または非置換の $C_3 - C_8$ シクロアルキルである、式 (I I I) の化合物がある。別の実施形態では、 R_5 が置換または非置換の $C_6 - C_{10}$ アリールである、式 (I I I) の化合物がある。別の実施形態では、 R_5 が置換または非置換の $C_2 - C_7$ ヘテロアリールである、式 (I I I) の化合物がある。

【0205】

別の実施形態では、 R_2 と R_3 がそれぞれ独立して、H、 $-CN$ 、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、または $C_2 - C_7$ ヘテロシクロアルキルである、式 (I I I) の化合物がある。別の実施形態では、 R_2 と R_3 がそれぞれ H である、式 (I I I) の化合物がある。

【0206】

別の実施形態では、 R_2 と R_3 がそれぞれ独立して、H、 $-CN$ 、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、あるいは $C_2 - C_7$ ヘテロシクロアルキルであり、および、 R_2 と R_3 の少なくとも1つが H ではない、式 (I I I) の化合物がある。別の実施形態では、 R_2 が H であり、 R_3 が $C_1 - C_4$ アルキルである、式 (I I I) の化合物がある。別の実施形態では、 R_2 が H であり、 R_3 が CH_3 である、式 (I I I) の化合物がある。別の実施形態では、 R_2 が H であり、 R_3 が $C_3 - C_6$ シクロアルキルである、式 (I I I) の化合物がある。別の実施形態では、 R_2 が H であり、 R_3 がシクロプロピルである、式 (I I I) の化合物がある。別の実施形態では、 R_2 が H であり、 R_3 がシクロペンチルである、式 (I I I) の化合物がある。別の実施形態では、 R_2 が CH_3 であり、 R_3 が CH_3 である、式 (I I I) の化合物がある。別の実施形態では、 R_2 が $C_1 - C_4$ アルキルであり、 R_3 が H である、式 (I I I) の化合物がある。別の実施形態では、 R_2 が CH_3 であり、 R_3 が H である、式 (I I I) の化合物がある。別の実施形態では、 R_2 が $C_3 - C_6$ シクロアルキルであり、 R_3 が H である、式 (I I I) の化合物がある。別の実施形態では、 R_2 がシクロプロピルであり、 R_3 が H である、式 (I I I) の化合物がある。別の実施形態では、 R_2 がシクロペンチルであり、 R_3 が H である、式 (I I I) の化合物がある。

【0207】

別の実施形態では、 R_2 と R_3 が一体となって、5 または 6 員の複素環を形成する、式 (I I I) の化合物がある。別の実施形態では、 R_2 と R_3 が一体となって、5 員の複素環を形成する、式 (I I I) の化合物がある。別の実施形態では、 R_2 と R_3 が一体となって、6 員の複素環を形成する、式 (I I I) の化合物がある。

【0208】

別の実施形態では、 n が 0 である、式 (I I I) の化合物がある。

【0209】

別の実施形態では、 R_1 がそれぞれ独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCF_2H$ 、 $-CF_3$ 、 $-SR_8$ 、 $-N(R_8)S(=O)_2R_9$ 、 $S(=O)_2N(R_8)_2$ 、 $-S(=O)R_9$ 、 $-S(=O)_2R_9$ 、 $-C(=O)R_9$ 、 $-CO_2R_8$ 、 $-N(R_8)_2$ 、 $-C(=O)N(R_8)_2$ 、 $-N(R_8)C(=O)R_9$ 、置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルキル、置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルコキシ、置換または非置換の $C_1 - C_6$ ヘテロアルキル、置換または非置換の $C_2 - C_7$ ヘテロシクロアルキル、置換または非置換の $C_3 - C_8$ シクロアルキル、置換または非置換の $C_6 - C_{10}$ アリール、あるいは置換または非置換の $C_2 - C_7$ ヘテロアリールである、式 (I I I) の化合物がある。別の実施形態では、 R_1 がそれぞれ独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルキル、あるいは置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルコキシである、式 (I I I) の化合物がある。別の実施形態では、 R_1 がそれぞれ独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCF_2H$ 、 $-CF_3$ 、置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルキル、置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルコキシ、置換または非置換の $C_1 - C_6$ ヘテロアルキル、置換または非置換の $C_2 - C_7$ ヘテロシクロアルキル、置換または非置換の $C_3 - C_8$ シクロアルキル、置換または非置換の $C_6 - C_{10}$ アリール、あるいは置換または非置換の $C_2 - C_7$ ヘ

テロアリールである、式 (I I I) の化合物がある。別の実施形態では、 R_1 がそれぞれ独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCF_2H$ 、 $-CF_3$ 、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、あるいは置換または非置換の C_1-C_6 アルコキシである、式 (I I I) の化合物がある。別の実施形態では、 R_1 がそれぞれ独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCF_2H$ 、 $-CF_3$ 、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、あるいは置換または非置換の C_1-C_6 アルコキシであり、 n が 3 である、式 (I I I) の化合物がある。別の実施形態では、 R_1 がそれぞれ独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCF_2H$ 、 $-CF_3$ 、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、あるいは置換または非置換の C_1-C_6 アルコキシであり、 n が 2 である、式 (I I I) の化合物がある。別の実施形態では、 n が 3 であり、 R_1 がそれぞれ独立してハロゲンである、式 (I I I) の化合物がある。別の実施形態では、 n が 2 であり、 R_1 がそれぞれ独立してハロゲンである、式 (I I I) の化合物がある。別の実施形態では、 n が 2 であり、 R_1 がそれぞれ独立して F または Cl である、式 (I I I) の化合物がある。別の実施形態では、 n が 2 であり、 R_1 がそれぞれ F である、式 (I I I) の化合物がある。別の実施形態では、 n が 2 であり、 R_1 がそれぞれ独立して Cl である、式 (I I I) の化合物がある。別の実施形態では、 n が 2 であり、 R_1 がそれぞれ独立してハロゲンまたは $-CF_3$ である、式 (I I I) の化合物がある。別の実施形態では、 n が 2 であり、 R_1 がそれぞれ独立して F または $-CF_3$ である、式 (I I I) の化合物がある。別の実施形態では、 n が 2 であり、 R_1 がそれぞれ独立して Cl または $-CF_3$ である、式 (I I I) の化合物がある。別の実施形態では、 n が 1 であり、 R_1 がハロゲンである、式 (I I I) の化合物がある。別の実施形態では、 n が 1 であり、 R_1 が F である、式 (I I I) の化合物がある。別の実施形態では、 n が 1 であり、 R_1 が Cl である、式 (I I I) の化合物がある。別の実施形態では、 n が 1 であり、 R_1 が $-CF_3$ である、式 (I I I) の化合物がある。別の実施形態では、 n が 1 であり、 R_1 が置換または非置換の C_1-C_6 アルキルである、式 (I I I) の化合物がある。別の実施形態では、 n が 1 であり、 R_1 が CH_3 である、式 (I I I) の化合物がある。別の実施形態では、 n が 1 であり、 R_1 が置換または非置換の C_1-C_6 アルコキシである、式 (I I I) の化合物がある。別の実施形態では、 n が 1 であり、 R_1 が $-OCH_3$ である、式 (I I I) の化合物がある。別の実施形態では、 n が 1 であり、 R_1 が $-OCF_3$ である、式 (I I I) の化合物がある。別の実施形態では、 n が 1 であり、 R_1 が $-OCF_2H$ である、式 (I I I) の化合物がある。

10

20

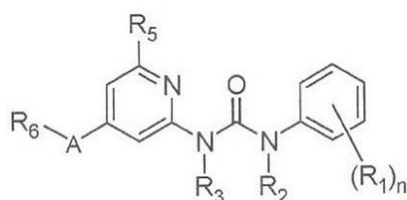
30

【0210】

別の態様において、本明細書には、式 (I V) の化合物、あるいは、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、またはプロドラッグが記載され：

【0211】

【化78】



式 (IV);

40

【0212】

式中：

A は単結合、O、または N (R_{10}) であり；

R_1 はそれぞれ独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCF_2H$ 、 $-CF_3$ 、 $-SR_8$ 、 $-N(R_8)S(=O)_2R_9$ 、 $-S(=O)_2N(R_8)_2$ 、 $-S(=O)R_9$ 、 $-S(=O)_2R_9$ 、 $-C(=O)R_9$ 、 $-CO_2R_8$ 、 $-N(R_8)_2$ 、 $-C(=O)N(R_8)_2$ 、 $-N(R_8)C(=O)R_9$ 、置

50

換または非置換の $C_1 - C_6$ アルキル、置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルコキシ、置換または非置換の $C_1 - C_6$ ヘテロアルキル、置換または非置換の $C_2 - C_7$ ヘテロシクロアルキル、置換または非置換の $C_3 - C_8$ シクロアルキル、置換または非置換の $C_6 - C_{10}$ アリール、あるいは置換または非置換の $C_2 - C_7$ ヘテロアリールであり；

または、2つの R_1 は一体となって、置換または非置換の複素環、あるいは置換または非置換の環状炭素を形成し；

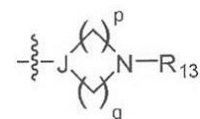
R_2 と R_3 はそれぞれ独立して、H、 $-CN$ 、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、または $C_2 - C_7$ ヘテロシクロアルキルであり；または、 R_2 と R_3 は一体となって、5員または6員の複素環を形成し；

R_5 は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルキル、置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルコキシ、置換または非置換の $C_1 - C_6$ ヘテロアルキル、置換または非置換の $C_2 - C_7$ ヘテロシクロアルキル、置換または非置換の $C_3 - C_8$ シクロアルキル、置換または非置換の $C_6 - C_{10}$ アリール、あるいは置換または非置換の $C_2 - C_7$ ヘテロアリールであり；

R_6 は、置換または非置換の $C_2 - C_7$ ヘテロシクロアルキル、置換または非置換の $C_3 - C_8$ シクロアルキル、置換または非置換の $C_2 - C_7$ ヘテロアリール、 $-(C(R_{14})(R_{15}))_m R_{21}$ 、 $-(C(R_{14})(R_{15}))_m N(R_{11})(R_{12})$ 、または

【0213】

【化79】



であり；

R_{11} と R_{12} はそれぞれ独立して、H、あるいは置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルキルであり；または、 R_{11} と R_{12} は一体となって、5員、6員、7員、または8員の複素環を形成し；

J は、 $C(H)$ または N であり；

R_{13} は、H、置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルキル、置換または非置換の $C_2 - C_7$ ヘテロシクロアルキル、置換または非置換の $C_3 - C_8$ シクロアルキル、置換または非置換の $-C_1 - C_4$ アルキル $C_6 - C_{10}$ アリール、あるいは置換または非置換の $-C_1 - C_4$ アルキル $C_2 - C_7$ ヘテロアリールであり；

R_{14} と R_{15} はそれぞれ独立して、H、あるいは置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルキルであり；

または、 R_{14} と R_{15} は一体となって、4員、5員、または6員のシクロアルキル環を形成し；

R_{21} は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCF_2H$ 、 $-CF_3$ 、 $-SR_{22}$ 、 $-N(R_{22})S(=O)_2R_{23}$ 、 $-S(=O)_2N(R_{22})_2$ 、 $-S(=O)R_{23}$ 、 $-S(=O)_2R_{23}$ 、 $-C(=O)R_{23}$ 、 $-CO_2R_{22}$ 、 $-C(=O)N(R_{22})_2$ 、 $-N(R_{22})C(=O)R_{23}$ 、置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルキル、置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルコキシ、置換または非置換の $C_1 - C_6$ ヘテロアルキル、置換または非置換の $C_2 - C_7$ ヘテロシクロアルキル、置換または非置換の $C_3 - C_8$ シクロアルキル、置換または非置換の $C_6 - C_{10}$ アリール、あるいは置換または非置換の $C_2 - C_7$ ヘテロアリールであり；

R_{22} はそれぞれ独立して、H、あるいは置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルキルであり；

R_{23} は、置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルキルであり；

R_8 はそれぞれ独立して、H、あるいは置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルキルであり；

R_9 は置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルキルであり；

R_{10} は、H、または $C_1 - C_4$ アルキルであり；
 m は 2 - 6 であり；
 n は 0 - 5 であり；
 p は 1 - 3 であり；
 q は 1 - 3 である。

【0214】

別の実施形態において、A が O または N (R_{10}) である、式 (IV) の化合物がある。別の実施形態において、A が O または N (H) である、式 (IV) の化合物がある。別の実施形態において、A が O である、式 (IV) の化合物がある。別の実施形態において、A が N (R_{10}) である、式 (IV) の化合物がある。別の実施形態において、A が N (H) である、式 (IV) の化合物がある。別の実施形態において、A が N (CH_3) である、式 (IV) の化合物がある。別の実施形態において、A が単結合である、式 (IV) の化合物がある。

10

【0215】

別の実施形態において、 R_6 が置換または非置換の $C_3 - C_8$ シクロアルキルである、式 (IV) の化合物がある。別の実施形態において、 R_6 が置換または非置換のシクロプロピルである、式 (IV) の化合物がある。別の実施形態において、 R_6 が置換または非置換のシクロブチルである、式 (IV) の化合物がある。別の実施形態において、 R_6 が置換または非置換のシクロペンチルである、式 (IV) の化合物がある。別の実施形態において、 R_6 が置換または非置換のシクロヘキシルである、式 (IV) の化合物がある。

20

【0216】

別の実施形態において、 R_6 が置換または非置換の $C_2 - C_7$ ヘテロアリールである、式 (IV) の化合物がある。別の実施形態において、式 (IV) の化合物であって、式中、 R_6 は、置換または非置換のフラニル、チオフエニル、ピロリル、ピリジル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、インドリル、ベンゾチオフエニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾトリアゾリル、ピラゾリピリジニル、イミダゾピリジニル、ピロロピリジニル、ピロロピリミジニル、インドリジニル、プリニル、フロピリジニル、チエノピリジニル、フロピロリル、フロフラニル、チエノフラニル、1, 4-ジヒドロピロロピロリル、チエノピロリル、チエノチオフエニル、キノリニル、イソキノリニル、キノキサリニル、フロピラゾリル、チエノピラゾリル、セレノフェニル、セレナゾリル、およびベンゾイソキサゾリルである。別の実施形態において、 R_6 が置換または非置換のピリジルである、式 (IV) の化合物がある。別の実施形態において、 R_6 が置換されたピリジルである、式 (IV) の化合物がある。別の実施形態において、 R_6 が非置換のピリジルである、式 (IV) の化合物がある。

30

【0217】

別の実施形態において、 R_6 が $-(C(R_{14})(R_{15}))_m R_{21}$ である、式 (IV) の化合物がある。別の実施形態において、 R_6 が $-(C(R_{14})(R_{15}))_m R_{21}$ であり、 R_{14} と R_{15} が各々 H である、式 (IV) の化合物がある。別の実施形態において、 R_6 が $-(C(R_{14})(R_{15}))_m R_{21}$ であり、 m が 2 であり、 R_{14} と R_{15} が各々 H である、式 (IV) の化合物がある。別の実施形態において、 R_6 が $-(CH_2)_m R_{21}$ であり、 m が 2 であり、 R_{21} が置換または非置換の $C_2 - C_7$ ヘテロシクロアルキルである、式 (IV) の化合物がある。別の実施形態において、 R_6 が $-(CH_2)_m R_{21}$ であり、 m が 2 であり、 R_{21} が置換または非置換の $C_3 - C_8$ シクロアルキルである、式 (IV) の化合物がある。別の実施形態において、 R_6 が $-(CH_2)_m R_{21}$ であり、 m が 2 であり、 R_{21} が置換または非置換の $C_6 - C_{10}$ アリールである、式 (IV) の化合物がある。別の実施形態において、 R_6 が $-(CH_2)_m R_{21}$ であり、 m が 2 であり、 R_{21} が置換または非置換のフェニルである、式 (IV) の化合物がある。別の実施形態において、 R_6 が $-(CH_2)_m R_{21}$ であり、 m が 2 であり

40

50

、 R_{21} が置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロアリールである、式(I V)の化合物がある。別の実施形態において、 R_6 が $-(CH_2)_m R_{21}$ であり、 m が2であり、 R_{21} が $-OH$ である、式(I V)の化合物がある。

【0218】

別の実施形態において、 R_6 が $-(C(R_{14})(R_{15}))_m R_{21}$ であり、 m が3であり、 R_{14} と R_{15} が各々Hである、式(I V)の化合物がある。別の実施形態において、 R_6 が $-(CH_2)_m R_{21}$ であり、 m が3であり、 R_{21} が置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキルである、式(I V)の化合物がある。別の実施形態において、 R_6 が $-(CH_2)_m R_{21}$ であり、 m が3であり、 R_{21} が置換または非置換の C_3-C_8 シクロアルキルである、式(I V)の化合物がある。別の実施形態において、 R_6 が $-(CH_2)_m R_{21}$ であり、 m が3であり、 R_{21} が置換または非置換の C_6-C_{10} アリールである、式(I V)の化合物がある。別の実施形態において、 R_6 が $-(CH_2)_m R_{21}$ であり、 m が3であり、 R_{21} が置換または非置換のフェニルである、式(I V)の化合物がある。別の実施形態において、 R_6 が $-(CH_2)_m R_{21}$ であり、 m が3であり、 R_{21} が置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロアリールである、式(I V)の化合物がある。別の実施形態において、 R_6 が $-(CH_2)_m R_{21}$ であり、 m が3であり、 R_{21} が $-OH$ である、式(I V)の化合物がある。

【0219】

別の実施形態において、 R_6 が $-(C(R_{14})(R_{15}))_m N(R_{11})(R_{12})$ である、式(I V)の化合物がある。別の実施形態において、 R_6 が $-(C(R_{14})(R_{15}))_m N(R_{11})(R_{12})$ であり、 m が2であり、 R_{14} と R_{15} が各々Hである、式(I V)の化合物がある。別の実施形態において、 R_6 が $-(CH_2)_m N(R_{11})(R_{12})$ であり、 m が2であり、 R_{11} と R_{12} が各々Hである、式(I V)の化合物がある。別の実施形態において、 R_6 が $-(CH_2)_m N(R_{11})(R_{12})$ であり、 m が2であり、 R_{11} が置換または非置換の C_1-C_6 アルキルであり、 R_{12} がHである、式(I V)の化合物がある。別の実施形態において、 R_6 が $-(CH_2)_m N(R_{11})(R_{12})$ であり、 m が2であり、 R_{11} が CH_3 であり、 R_{12} がHである、式(I V)の化合物がある。別の実施形態において、 R_6 が $-(CH_2)_m N(R_{11})(R_{12})$ であり、 m が2であり、 R_{11} が置換または非置換の C_1-C_6 アルキルであり、 R_{12} が置換または非置換の C_1-C_6 アルキルである、式(I V)の化合物がある。別の実施形態において、 R_6 が $-(CH_2)_m N(R_{11})(R_{12})$ であり、 m が2であり、 R_{11} が CH_3 であり、 R_{12} が CH_3 である、式(I V)の化合物がある。別の実施形態において、 R_6 が $-(CH_2)_m N(R_{11})(R_{12})$ であり、 m が2であり、 R_{11} と R_{12} が一体となって5員、6員、7員、または8員の複素環を形成する、式(I V)の化合物がある。別の実施形態において、 R_6 が $-(CH_2)_m N(R_{11})(R_{12})$ であり、 m が2であり、 R_{11} と R_{12} が一体となって5員複素環を形成する、式(I V)の化合物がある。別の実施形態において、 R_6 が $-(CH_2)_m N(R_{11})(R_{12})$ であり、 m が2であり、 R_{11} と R_{12} が一体となって6員複素環を形成する、式(I V)の化合物がある。

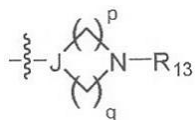
【0220】

別の実施形態において、 R_6 が $-(C(R_{14})(R_{15}))_m N(R_{11})(R_{12})$ である、式(I V)の化合物がある。別の実施形態において、 R_6 が $-(C(R_{14})(R_{15}))_m N(R_{11})(R_{12})$ であり、 m が3であり、 R_{14} と R_{15} が各々Hである、式(I V)の化合物がある。別の実施形態において、 R_6 が $-(CH_2)_m N(R_{11})(R_{12})$ であり、 m が3であり、 R_{11} と R_{12} が各々Hである、式(I V)の化合物がある。別の実施形態において、 R_6 が $-(CH_2)_m N(R_{11})(R_{12})$ であり、 m が3であり、 R_{11} が置換または非置換の C_1-C_6 アルキルであり、 R_{12} がHである、式(I V)の化合物がある。別の実施形態において、 R_6 が $-(CH_2)_m N(R_{11})(R_{12})$ であり、 m が3であり、 R_{11} が CH_3 であり、 R_{12} がHである、式(I V)の化合物がある。別の実施形態において、 R_6 が $-(CH_2)_m N(R_{11})(R_{12})$ であり、 m が3であり、 R_{11} と R_{12} が一体となって5員、6員、7員、または8員の複素環を形成する、式(I V)の化合物がある。

10

別の実施形態において、 R_6 が置換または非置換の $C_2 - C_7$ ヘテロシクロアルキルである、式 (I V) の化合物がある。別の実施形態において、 R_6 が

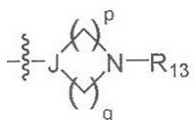
【化 8 0】



20

【 0 2 2 3 】

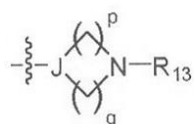
【化 8 1】



【 0 2 2 4 】

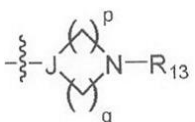
30

【化 8 2】



【 0 2 2 5 】

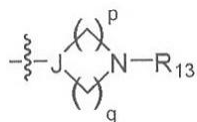
【化 8 3】



40

【 0 2 2 6 】

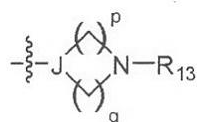
【化 8 4】



であり、JがC(H)であり、pが3であり、qが1である、式(I V)の化合物がある。別の実施形態において、R₆が

【0 2 2 7】

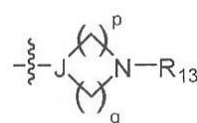
【化 8 5】



であり、JがC(H)であり、pが2であり、qが2である、式(I V)の化合物がある。別の実施形態において、R₆が

【0 2 2 8】

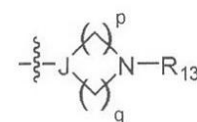
【化 8 6】



であり、JがC(H)であり、pが1であり、qが1であり、R₁₃が置換または非置換のC₁ - C₆アルキルである、式(I V)の化合物がある。別の実施形態において、R₆が

【0 2 2 9】

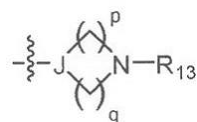
【化 8 7】



であり、JがC(H)であり、pが2であり、qが1であり、R₁₃が置換または非置換のC₁ - C₆アルキルである、式(I V)の化合物がある。別の実施形態において、R₆が

【0 2 3 0】

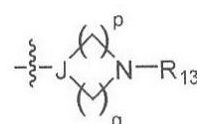
【化 8 8】



であり、JがC(H)であり、pが3であり、qが1であり、R₁₃が置換または非置換のC₁ - C₆アルキルである、式(I V)の化合物がある。別の実施形態において、R₆が

【0 2 3 1】

【化 8 9】



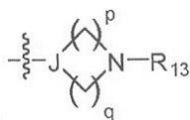
であり、JがC(H)であり、pが2であり、qが2であり、R₁₃が置換または非置換のC₁ - C₆アルキルである、式(I V)の化合物がある。

【0232】

別の実施形態において、 R_6 が

【0233】

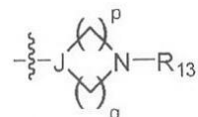
【化90】



であり、 J が N である、式 (IV) の化合物がある。別の実施形態において、 R_6 が

【0234】

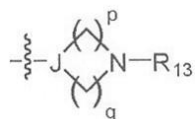
【化91】



であり、 J が N であり、 p が 2 であり、 q が 2 である、式 (IV) の化合物がある。別の実施形態において、 R_6 が

【0235】

【化92】



であり、 J が N であり、 p が 2 であり、 q が 2 であり、 R_{13} が置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルキルである、式 (IV) の化合物がある。

【0236】

別の実施形態において、 R_5 がハロゲンである、式 (IV) の化合物がある。別の実施形態において、 R_5 が $-CF_3$ である、式 (IV) の化合物がある。別の実施形態において、 R_5 が置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルキルである、式 (IV) の化合物がある。別の実施形態において、 R_5 が $-CH_3$ である、式 (IV) の化合物が提供される。別の実施形態において、 R_5 が $-CH_2CH_3$ である、式 (IV) の化合物がある。別の実施形態において、 R_5 が置換または非置換の $C_1 - C_6$ ヘテロアルキルである、式 (IV) の化合物がある。別の実施形態において、 R_5 が置換または非置換の $C_2 - C_7$ ヘテロシクロアルキルである、式 (IV) の化合物がある。別の実施形態において、 R_5 が置換または非置換の $C_3 - C_8$ シクロアルキルである、式 (IV) の化合物が提供される。別の実施形態において、 R_5 が置換または非置換の $C_6 - C_{10}$ アリールである、式 (IV) の化合物がある。別の実施形態において、 R_5 が置換または非置換の $C_2 - C_7$ ヘテロアリールである、式 (IV) の化合物がある。

【0237】

別の実施形態において、 R_2 と R_3 がそれぞれ独立して、 H 、 $-CN$ 、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、あるいは $C_2 - C_7$ ヘテロシクロアルキルである、式 (IV) の化合物がある。別の実施形態において、 R_2 と R_3 が各々 H である、式 (IV) の化合物がある。

【0238】

別の実施形態において、 R_2 と R_3 がそれぞれ独立して、 H 、 $-CN$ 、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、または $C_2 - C_7$ ヘテロシクロアルキルであり；および、 R_2 と R_3 の少なくとも 1 つが H ではない、式 (IV) の化合物がある。別の実施形態において、 R_2 が H であり、 R_3 が $C_1 - C_4$ アルキルである、式 (IV) の化合物がある。別の実施形態において、 R_2 が H であり、 R_3 が CH_3 である、式 (IV) の化合物がある。別の実施形態において、 R_2 が H であり、 R_3 が $C_3 - C_6$ シクロアルキル

10

20

30

40

50

である、式 (I V) の化合物がある。別の実施形態において、 R_2 が H であり、 R_3 がシクロプロピルである、式 (I V) の化合物がある。別の実施形態において、 R_2 が H であり、 R_3 がシクロペンチルである、式 (I V) の化合物がある。別の実施形態において、 R_2 が CH_3 であり、 R_3 が CH_3 である、式 (I V) の化合物がある。別の実施形態において、 R_2 が C_1-C_4 アルキルであり、 R_3 が H である、式 (I V) の化合物がある。別の実施形態において、 R_2 が CH_3 であり、 R_3 が H である、式 (I V) の化合物がある。別の実施形態において、 R_2 が C_3-C_6 シクロアルキルであり、 R_3 が H である、式 (I V) の化合物がある。別の実施形態において、 R_2 がシクロプロピルであり、 R_3 が H である、式 (I V) の化合物がある。別の実施形態において、 R_2 がシクロペンチルであり、 R_3 が H である、式 (I V) の化合物がある。

10

【0239】

別の実施形態において、 R_2 と R_3 が一体となって5員または6員の複素環を形成する、式 (I V) の化合物がある。別の実施形態において、 R_2 と R_3 が一体となって5員の複素環を形成する、式 (I V) の化合物がある。別の実施形態において、 R_2 と R_3 が一体となって6員の複素環を形成する、式 (I V) の化合物がある。

【0240】

別の実施形態において、 n が 0 である、式 (I V) の化合物がある。

【0241】

別の実施形態において、 R_1 がそれぞれ独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCF_2H$ 、 $-CF_3$ 、 $-SR_8$ 、 $-N(R_8)S(=O)_2R_9$ 、 $-S(=O)_2N(R_8)_2$ 、 $-S(=O)R_9$ 、 $-S(=O)_2R_9$ 、 $-C(=O)R_9$ 、 $-CO_2R_8$ 、 $-N(R_8)_2$ 、 $-C(=O)N(R_8)_2$ 、 $-N(R_8)C(=O)R_9$ 、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、置換または非置換の C_1-C_6 アルコキシ、置換または非置換の C_1-C_6 ヘテロアルキル、置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキル、置換または非置換の C_3-C_8 シクロアルキル、置換または非置換の C_6-C_{10} アリール、あるいは置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロアリールである、式 (I V) の化合物がある。別の実施形態において、 R_1 がそれぞれ独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、あるいは置換または非置換の C_1-C_6 アルコキシである、式 (I V) の化合物が提供される。別の実施形態において、 R_1 がそれぞれ独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCF_2H$ 、 $-CF_3$ 、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、置換または非置換の C_1-C_6 アルコキシ、置換または非置換の C_1-C_6 ヘテロアルキル、置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキル、置換または非置換の C_3-C_8 シクロアルキル、置換または非置換の C_6-C_{10} アリール、あるいは置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロアリールである、式 (I V) の化合物がある。別の実施形態において、 R_1 がそれぞれ独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCF_2H$ 、 $-CF_3$ 、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、あるいは置換または非置換の C_1-C_6 アルコキシである、式 (I V) の化合物がある。別の実施形態において、 R_1 がそれぞれ独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCF_2H$ 、 $-CF_3$ 、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、あるいは置換または非置換の C_1-C_6 アルコキシであり、 n が 3 である、式 (I V) の化合物がある。別の実施形態において、 R_1 がそれぞれ独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCF_2H$ 、 $-CF_3$ 、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、あるいは置換または非置換の C_1-C_6 アルコキシであり、 n が 2 である、式 (I V) の化合物がある。別の実施形態において、 n が 3 であり、 R_1 がそれぞれ独立してハロゲンである、式 (I V) の化合物が提供される。別の実施形態において、 n が 2 であり、 R_1 がそれぞれ独立してハロゲンである、式 (I V) の化合物が提供される。別の実施形態において、 n が 2 であり、 R_1 がそれぞれ独立して F または Cl である、式 (I V) の化合物が提供される。別の実施形態において、 n が 2 であり、 R_1 が各々 F である、式 (I V) の化合物が提供される。別の実施形態において、 n が 2 であり、 R_1 がそれぞれ独立して Cl である、式 (I V) の化合物が提供され

20

30

40

50

る。別の実施形態において、 n が2であり、 R_1 がそれぞれ独立してハロゲンまたは CF_3 である、式(I V)の化合物が提供される。別の実施形態において、 n が2であり、 R_1 がそれぞれ独立してFまたは CF_3 である、式(I V)の化合物が提供される。別の実施形態において、 n が2であり、 R_1 がそれぞれ独立してClまたは CF_3 である、式(I V)の化合物が提供される。別の実施形態において、 n が1であり、 R_1 がハロゲンである、式(I V)の化合物が提供される。別の実施形態において、 n が1であり、 R_1 がFである、式(I V)の化合物が提供される。別の実施形態において、 n が1であり、 R_1 がClである、式(I V)の化合物が提供される。別の実施形態において、 n が1であり、 R_1 が $-CF_3$ である、式(I V)の化合物が提供される。別の実施形態において、 n が1であり、 R_1 が置換または非置換の C_1-C_6 アルキルである、式(I V)の化合物が提供される。別の実施形態において、 n が1であり、 R_1 が CH_3 である、式(I V)の化合物が提供される。別の実施形態において、 n が1であり、 R_1 が置換または非置換の C_1-C_6 アルコキシである、式(I V)の化合物が提供される。別の実施形態において、 n が1であり、 R_1 が $-OCH_3$ である、式(I V)の化合物が提供される。別の実施形態において、 n が1であり、 R_1 が $-OCF_3$ である、式(I V)の化合物が提供される。別の実施形態において、 n が1であり、 R_1 が $-OCF_2H$ である、式(I V)の化合物が提供される。

10

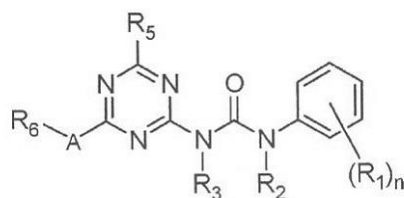
【0242】

別の態様において、本明細書には、式(V)の化合物、あるいは、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、またはプロドラッグが記載され：

20

【0243】

【化93】



式(V);

30

式中：

Aは単結合、O、またはN(R_{10})であり；

R_1 はそれぞれ独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCF_2H$ 、 $-CF_3$ 、 $-SR_8$ 、 $-N(R_8)S(=O)_2R_9$ 、 $-S(=O)_2N(R_8)_2$ 、 $-S(=O)R_9$ 、 $-S(=O)_2R_9$ 、 $-C(=O)R_9$ 、 $-CO_2R_8$ 、 $-N(R_8)_2$ 、 $-C(=O)N(R_8)_2$ 、 $-N(R_8)C(=O)R_9$ 、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、置換または非置換の C_1-C_6 アルコキシ、置換または非置換の C_1-C_6 ヘテロアルキル、置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキル、置換または非置換の C_3-C_8 シクロアルキル、置換または非置換の C_6-C_{10} アリール、あるいは置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロアリールであり；

40

または、2つの R_1 は一体となって、置換または非置換の複素環、あるいは置換または非置換の環状炭素を形成し；

R_2 と R_3 はそれぞれ独立して、H、 $-CN$ 、 C_1-C_4 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、または C_2-C_7 ヘテロシクロアルキルであり；または、 R_2 と R_3 は一体となって、5員または6員の複素環を形成し；

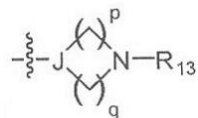
R_5 は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、非置換の C_1-C_6 アルキル、置換または非置換の C_1-C_6 アルコキシ、置換または非置換の C_1-C_6 ヘテロアルキル、置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキル、置換または非置換の C_3-C_8 シクロアルキル、置換または非置換の C_6-C_{10} アリール、あるいは置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロアリールであり；

50

R_6 は、置換または非置換の $C_2 - C_7$ ヘテロシクロアルキル、置換または非置換の $C_3 - C_8$ シクロアルキル、置換または非置換の $C_2 - C_7$ ヘテロアリール、 $-(C(R_{14})(R_{15}))_m R_{21}$ 、 $-(C(R_{14})(R_{15}))_m N(R_{11})(R_{12})$ 、または

【0244】

【化94】



10

であり；

R_{11} と R_{12} はそれぞれ独立して、H、あるいは置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルキルであり；または、 R_{11} と R_{12} は一体となって、5員、6員、7員、または8員の複素環を形成し；

J は、C (H) または N であり；

R_{13} は、H、置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルキル、置換または非置換の $C_2 - C_7$ ヘテロシクロアルキル、置換または非置換の $C_3 - C_8$ シクロアルキル、置換または非置換の $-C_1 - C_4$ アルキル $C_6 - C_{10}$ アリール、あるいは置換または非置換の $-C_1 - C_4$ アルキル $C_2 - C_7$ ヘテロアリールであり；

R_{14} と R_{15} はそれぞれ独立して、H、あるいは置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルキルであり；または、 R_{14} と R_{15} は一体となって、4員、5員、または6員のシクロアルキル環を形成し；

20

R_{21} は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCF_2H$ 、 $-CF_3$ 、 $-SR_{22}$ 、 $-N(R_{22})S(=O)_2R_{23}$ 、 $-S(=O)_2N(R_{22})_2$ 、 $-S(=O)R_{23}$ 、 $-S(=O)_2R_{23}$ 、 $-C(=O)R_{23}$ 、 $-CO_2R_{22}$ 、 $-C(=O)N(R_{22})_2$ 、 $-N(R_{22})C(=O)R_{23}$ 、置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルキル、置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルコキシ、置換または非置換の $C_1 - C_6$ ヘテロアルキル、置換または非置換の $C_2 - C_7$ ヘテロシクロアルキル、置換または非置換の $C_3 - C_8$ シクロアルキル、置換または非置換の $C_6 - C_{10}$ アリール、あるいは置換または非置換の $C_2 - C_7$ ヘテロアリールであり；

30

R_{22} はそれぞれ独立して、H、あるいは置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルキルであり；

R_{23} は、置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルキルであり；

R_8 はそれぞれ独立して、H、あるいは置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルキルであり；

R_9 は置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルキルであり；

R_{10} は、H、または $C_1 - C_4$ アルキルであり；

m は 2 - 6 であり；

n は 0 - 5 であり；

p は 1 - 3 であり；

q は 1 - 3 である。

40

【0245】

別の実施形態において、A が O または $N(R_{10})$ である、式 (V) の化合物がある。別の実施形態において、A が O または N (H) である、式 (V) の化合物がある。別の実施形態において、A が O である、式 (V) の化合物がある。別の実施形態において、A が $N(R_{10})$ である、式 (V) の化合物がある。別の実施形態において、A が N (H) である、式 (V) の化合物がある。別の実施形態において、A が $N(CH_3)$ である、式 (V) の化合物がある。別の実施形態において、A が単結合である、式 (V) の化合物がある。

【0246】

別の実施形態において、 R_6 が置換または非置換の $C_3 - C_8$ シクロアルキルである、

50

式 (V) の化合物がある。別の実施形態において、 R_6 が置換または非置換のシクロプロピルである、式 (V) の化合物がある。別の実施形態において、 R_6 が置換または非置換のシクロブチルである、式 (V) の化合物がある。別の実施形態において、 R_6 が置換または非置換のシクロペンチルである、式 (V) の化合物がある。別の実施形態において、 R_6 が置換または非置換のシクロヘキシルである、式 (V) の化合物がある。

【0247】

別の実施形態において、 R_6 が置換または非置換の $C_2 - C_7$ ヘテロアリールである、式 (V) の化合物がある。別の実施形態において、式 (V) の化合物であって、式中、 R_6 は、置換または非置換のフラニル、チオフェニル、ピロリル、ピリジル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、インドリル、ベンゾチオフェニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾトリアゾリル、ピラゾリピリジニル、イミダゾピリジニル、ピロロピリジニル、ピロロピリミジニル、インドリジニル、プリニル、フロピリジニル、チエノピリジニル、フロピロリル、フロフラニル、チエノフラニル、1, 4-ジヒドロピロロピロリル、チエノピロリル、チエノチオフェニル、キノリニル、イソキノリニル、キノキサリニル、フロピラゾリル、チエノピラゾリル、セレノフェニル、セレナゾリル、およびベンゾイソキサゾリルである。別の実施形態において、 R_6 が置換または非置換のピリジルである、式 (V) の化合物がある。別の実施形態において、 R_6 が置換されたピリジルである、式 (V) の化合物がある。別の実施形態において、 R_6 が非置換のピリジルである、式 (V) の化合物がある。

【0248】

別の実施形態において、 R_6 が $-(C(R_{14})(R_{15}))_m R_{21}$ である、式 (V) の化合物がある。別の実施形態において、 R_6 が $-(C(R_{14})(R_{15}))_m R_{21}$ であり、 R_{14} と R_{15} が各々 H である、式 (V) の化合物がある。別の実施形態において、 R_6 が $-(C(R_{14})(R_{15}))_m R_{21}$ であり、 m が 2 であり、 R_{14} と R_{15} が各々 H である、式 (V) の化合物がある。別の実施形態において、 R_6 が $-(CH_2)_m R_{21}$ であり、 m が 2 であり、 R_{21} が置換または非置換の $C_2 - C_7$ ヘテロシクロアルキルである、式 (V) の化合物がある。別の実施形態において、 R_6 が $-(CH_2)_m R_{21}$ であり、 m が 2 であり、 R_{21} が置換または非置換の $C_3 - C_8$ シクロアルキルである、式 (V) の化合物がある。別の実施形態において、 R_6 が $-(CH_2)_m R_{21}$ であり、 m が 2 であり、 R_{21} が置換または非置換の $C_6 - C_{10}$ アリールである、式 (V) の化合物がある。別の実施形態において、 R_6 が $-(CH_2)_m R_{21}$ であり、 m が 2 であり、 R_{21} が置換または非置換のフェニルである、式 (V) の化合物がある。別の実施形態において、 R_6 が $-(CH_2)_m R_{21}$ であり、 m が 2 であり、 R_{21} が置換または非置換の $C_2 - C_7$ ヘテロアリールである、式 (V) の化合物がある。別の実施形態において、 R_6 が $-(CH_2)_m R_{21}$ であり、 m が 2 であり、 R_{21} が $-OH$ である、式 (V) の化合物がある。

【0249】

別の実施形態において、 R_6 が $-(C(R_{14})(R_{15}))_m R_{21}$ であり、 m が 3 であり、 R_{14} と R_{15} が各々 H である、式 (V) の化合物がある。別の実施形態において、 R_6 が $-(CH_2)_m R_{21}$ であり、 m が 3 であり、 R_{21} が置換または非置換の $C_2 - C_7$ ヘテロシクロアルキルである、式 (V) の化合物がある。別の実施形態において、 R_6 が $-(CH_2)_m R_{21}$ であり、 m が 3 であり、 R_{21} が置換または非置換の $C_3 - C_8$ シクロアルキルである、式 (V) の化合物がある。別の実施形態において、 R_6 が $-(CH_2)_m R_{21}$ であり、 m が 3 であり、 R_{21} が置換または非置換の $C_6 - C_{10}$ アリールである、式 (V) の化合物がある。別の実施形態において、 R_6 が $-(CH_2)_m R_{21}$ であり、 m が 3 であり、 R_{21} が置換または非置換のフェニルである、式 (V) の化合物がある。別の実施形態において、 R_6 が $-(CH_2)_m R_{21}$ であり、 m が 3 であり、 R_{21} が置換または非置換の $C_2 - C_7$ ヘテロアリールである、式 (V) の化合物

がある。別の実施形態において、 R_6 が $-(CH_2)_m R_{21}$ であり、 m が 3 であり、 R_{21} が $-OH$ である、式 (V) の化合物がある。

【0250】

別の実施形態において、 R_6 が $-(C(R_{14})(R_{15}))_m N(R_{11})(R_{12})$ である、式 (V) の化合物がある。別の実施形態において、 R_6 が $-(C(R_{14})(R_{15}))_m N(R_{11})(R_{12})$ であり、 m が 2 であり、 R_{14} と R_{15} が各々 H である、式 (V) の化合物がある。別の実施形態において、 R_6 が $-(CH_2)_m N(R_{11})(R_{12})$ であり、 m が 2 であり、 R_{11} と R_{12} が各々 H である、式 (V) の化合物がある。別の実施形態において、 R_6 が $-(CH_2)_m N(R_{11})(R_{12})$ であり、 m が 2 であり、 R_{11} が置換または非置換の C_1-C_6 アルキルであり、 R_{12} が H である、式 (V) の化合物がある。別の実施形態において、 R_6 が $-(CH_2)_m N(R_{11})(R_{12})$ であり、 m が 2 であり、 R_{11} が CH_3 であり、 R_{12} が H である、式 (V) の化合物がある。別の実施形態において、 R_6 が $-(CH_2)_m N(R_{11})(R_{12})$ であり、 m が 2 であり、 R_{11} が置換または非置換の C_1-C_6 アルキルであり、 R_{12} が置換または非置換の C_1-C_6 アルキルである、式 (V) の化合物がある。別の実施形態において、 R_6 が $-(CH_2)_m N(R_{11})(R_{12})$ であり、 m が 2 であり、 R_{11} が CH_3 であり、 R_{12} が CH_3 である、式 (V) の化合物がある。別の実施形態において、 R_6 が $-(CH_2)_m N(R_{11})(R_{12})$ であり、 m が 2 であり、 R_{11} と R_{12} が一体となって 5 員、6 員、7 員、または 8 員の複素環を形成する、式 (V) の化合物がある。別の実施形態において、 R_6 が $-(CH_2)_m N(R_{11})(R_{12})$ であり、 m が 2 であり、 R_{11} と R_{12} が一体となって 5 員複素環を形成する、式 (V) の化合物がある。別の実施形態において、 R_6 が $-(CH_2)_m N(R_{11})(R_{12})$ であり、 m が 2 であり、 R_{11} と R_{12} が一体となって 6 員複素環を形成する、式 (V) の化合物がある。

【0251】

別の実施形態において、 R_6 が $-(C(R_{14})(R_{15}))_m N(R_{11})(R_{12})$ である、式 (V) の化合物がある。別の実施形態において、 R_6 が $-(C(R_{14})(R_{15}))_m N(R_{11})(R_{12})$ であり、 m が 3 であり、 R_{14} と R_{15} が各々 H である、式 (V) の化合物がある。別の実施形態において、 R_6 が $-(CH_2)_m N(R_{11})(R_{12})$ であり、 m が 3 であり、 R_{11} と R_{12} が各々 H である、式 (V) の化合物がある。別の実施形態において、 R_6 が $-(CH_2)_m N(R_{11})(R_{12})$ であり、 m が 3 であり、 R_{11} が置換または非置換の C_1-C_6 アルキルであり、 R_{12} が H である、式 (V) の化合物がある。別の実施形態において、 R_6 が $-(CH_2)_m N(R_{11})(R_{12})$ であり、 m が 3 であり、 R_{11} が CH_3 であり、 R_{12} が H である、式 (V) の化合物がある。別の実施形態において、 R_6 が $-(CH_2)_m N(R_{11})(R_{12})$ であり、 m が 3 であり、 R_{11} が置換または非置換の C_1-C_6 アルキルであり、 R_{12} が置換または非置換の C_1-C_6 アルキルである、式 (V) の化合物がある。別の実施形態において、 R_6 が $-(CH_2)_m N(R_{11})(R_{12})$ であり、 m が 3 であり、 R_{11} が CH_3 であり、 R_{12} が CH_3 である、式 (V) の化合物がある。別の実施形態において、 R_6 が $-(CH_2)_m N(R_{11})(R_{12})$ であり、 m が 3 であり、 R_{11} と R_{12} が一体となって 5 員、6 員、7 員、または 8 員の複素環を形成する、式 (V) の化合物がある。別の実施形態において、 R_6 が $-(CH_2)_m N(R_{11})(R_{12})$ であり、 m が 3 であり、 R_{11} と R_{12} が一体となって 5 員複素環を形成する、式 (V) の化合物がある。別の実施形態において、 R_6 が $-(CH_2)_m N(R_{11})(R_{12})$ であり、 m が 3 であり、 R_{11} と R_{12} が一体となって 6 員複素環を形成する、式 (V) の化合物がある。

【0252】

別の実施形態において、 R_6 が置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキルである、式 (V) の化合物がある。別の実施形態において、 R_6 が

【0253】

10

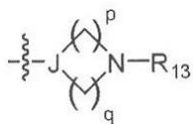
20

30

40

50

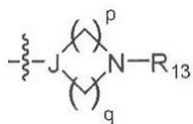
【化 9 5】



である、式 (V) の化合物がある。別の実施形態において、 R_6 が

【0 2 5 4】

【化 9 6】

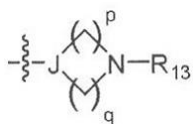


10

であり、J が C (H) である、式 (V) の化合物がある。別の実施形態において、 R_6 が

【0 2 5 5】

【化 9 7】



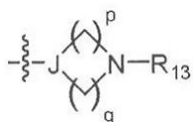
であり、J が C (H) であり、p が 1 であり、q が 1 である、式 (V) の化合物がある。

20

別の実施形態において、 R_6 が

【0 2 5 6】

【化 9 8】



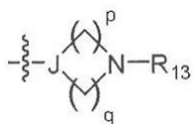
であり、J が C (H) であり、p が 2 であり、q が 1 である、式 (V) の化合物がある。

別の実施形態において、 R_6 が

【0 2 5 7】

30

【化 9 9】

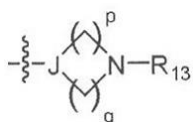


であり、J が C (H) であり、p が 3 であり、q が 1 である、式 (V) の化合物がある。

別の実施形態において、 R_6 が

【0 2 5 8】

【化 1 0 0】



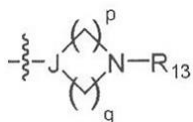
40

であり、J が C (H) であり、p が 2 であり、q が 2 である、式 (V) の化合物がある。

別の実施形態において、 R_6 が

【0 2 5 9】

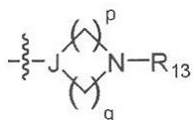
【化 1 0 1】



であり、JがC(H)であり、pが1であり、qが1であり、R₁₃が置換または非置換のC₁－C₆アルキルである、式(V)の化合物がある。別の実施形態において、R₆が

【0 2 6 0】

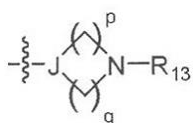
【化 1 0 2】



であり、JがC(H)であり、pが2であり、qが1であり、R₁₃が置換または非置換のC₁－C₆アルキルである、式(V)の化合物がある。別の実施形態において、R₆が

【0 2 6 1】

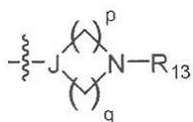
【化 1 0 3】



であり、JがC(H)であり、pが3であり、qが1であり、R₁₃が置換または非置換のC₁－C₆アルキルである、式(V)の化合物がある。別の実施形態において、R₆が

【0 2 6 2】

【化 1 0 4】



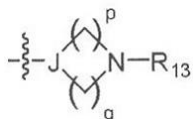
であり、JがC(H)であり、pが2であり、qが2であり、R₁₃が置換または非置換のC₁－C₆アルキルである、式(V)の化合物がある。

【0 2 6 3】

別の実施形態において、R₆が

【0 2 6 4】

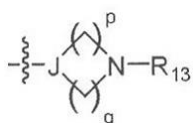
【化 1 0 5】



であり、JがNである、式(V)の化合物がある。別の実施形態において、R₆が

【0 2 6 5】

【化 1 0 6】



であり、JがNであり、pが2であり、qが2である、式(V)の化合物がある。別の実施形態において、R₆が

【0 2 6 6】

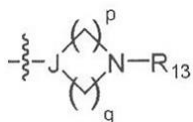
10

20

30

40

【化 1 0 7】



であり、JがNであり、pが2であり、qが2であり、R₁₃が置換または非置換のC₁－C₆アルキルである、式(V)の化合物がある。

【0 2 6 7】

別の実施形態において、R₅がハロゲンである、式(V)の化合物がある。別の実施形態において、R₅が－CF₃である、式(V)の化合物がある。別の実施形態において、R₅が非置換のC₁－C₆アルキルである、式(V)の化合物がある。別の実施形態において、R₅が－CH₃である、式(V)の化合物が提供される。別の実施形態において、R₅が－CH₂CH₃である、式(V)の化合物がある。別の実施形態において、R₅が置換または非置換のC₁－C₆ヘテロアルキルである、式(V)の化合物がある。別の実施形態において、R₅が置換または非置換のC₂－C₇ヘテロシクロアルキルである、式(V)の化合物がある。別の実施形態において、R₅が置換または非置換のC₃－C₈シクロアルキルである、式(V)の化合物が提供される。別の実施形態において、R₅が置換または非置換のC₆－C₁₀アリールである、式(V)の化合物がある。別の実施形態において、R₅が置換または非置換のC₂－C₇ヘテロアリールである、式(V)の化合物がある。

【0 2 6 8】

別の実施形態において、R₂とR₃がそれぞれ独立して、H、－CN、C₁－C₄アルキル、C₃－C₆シクロアルキル、あるいはC₂－C₇ヘテロシクロアルキルである、式(V)の化合物がある。別の実施形態において、R₂とR₃が各々Hである、式(V)の化合物がある。

【0 2 6 9】

別の実施形態において、R₂とR₃がそれぞれ独立して、H、－CN、C₁－C₄アルキル、C₃－C₆シクロアルキル、またはC₂－C₇ヘテロシクロアルキルであり；および、R₂とR₃の少なくとも1つがHではない、式(V)の化合物がある。別の実施形態において、R₂がHであり、R₃がC₁－C₄アルキルである、式(V)の化合物がある。別の実施形態において、R₂がHであり、R₃がCH₃である、式(V)の化合物がある。別の実施形態において、R₂がHであり、R₃がC₃－C₆シクロアルキルである、式(V)の化合物がある。別の実施形態において、R₂がHであり、R₃がシクロプロピルである、式(V)の化合物がある。別の実施形態において、R₂がHであり、R₃がシクロペンチルである、式(V)の化合物がある。別の実施形態において、R₂がCH₃であり、R₃がCH₃である、式(V)の化合物がある。別の実施形態において、R₂がC₁－C₄アルキルであり、R₃がHである、式(V)の化合物がある。別の実施形態において、R₂がCH₃であり、R₃がHである、式(V)の化合物がある。別の実施形態において、R₂がC₃－C₆シクロアルキルであり、R₃がHである、式(V)の化合物がある。別の実施形態において、R₂がシクロプロピルであり、R₃がHである、式(V)の化合物がある。別の実施形態において、R₂がシクロペンチルであり、R₃がHである、式(V)の化合物がある。

【0 2 7 0】

別の実施形態において、R₂とR₃が一体となって5員または6員の複素環を形成する、式(V)の化合物がある。別の実施形態において、R₂とR₃が一体となって5員の複素環を形成する、式(V)の化合物がある。別の実施形態において、R₂とR₃が一体となって6員の複素環を形成する、式(V)の化合物がある。

【0 2 7 1】

別の実施形態において、nが0である、式(V)の化合物がある。

【0 2 7 2】

10

20

30

40

50

別の実施形態において、 R_1 がそれぞれ独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCF_2H$ 、 $-CF_3$ 、 $-SR_8$ 、 $-N(R_8)S(=O)_2R_9$ 、 $-S(=O)_2N(R_8)_2$ 、 $-S(=O)R_9$ 、 $-S(=O)_2R_9$ 、 $-C(=O)R_9$ 、 $-CO_2R_8$ 、 $-N(R_8)_2$ 、 $-C(=O)N(R_8)_2$ 、 $-N(R_8)C(=O)R_9$ 、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、置換または非置換の C_1-C_6 アルコキシ、置換または非置換の C_1-C_6 ヘテロアルキル、置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキル、置換または非置換の C_3-C_8 シクロアルキル、置換または非置換の C_6-C_{10} アリール、あるいは置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロアリールである、式 (V) の化合物がある。別の実施形態において、 R_1 がそれぞれ独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、あるいは置換または非置換の C_1-C_6 アルコキシである、式 (V) の化合物が提供される。別の実施形態において、 R_1 がそれぞれ独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCF_2H$ 、 $-CF_3$ 、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、置換または非置換の C_1-C_6 アルコキシ、置換または非置換の C_1-C_6 ヘテロアルキル、置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキル、置換または非置換の C_3-C_8 シクロアルキル、置換または非置換の C_6-C_{10} アリール、あるいは置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロアリールである、式 (V) の化合物がある。別の実施形態において、 R_1 がそれぞれ独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCF_2H$ 、 $-CF_3$ 、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、あるいは置換または非置換の C_1-C_6 アルコキシである、式 (V) の化合物がある。別の実施形態において、 R_1 がそれぞれ独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCF_2H$ 、 $-CF_3$ 、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、あるいは置換または非置換の C_1-C_6 アルコキシであり、 n が 3 である、式 (V) の化合物がある。別の実施形態において、 R_1 がそれぞれ独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCF_2H$ 、 $-CF_3$ 、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、あるいは置換または非置換の C_1-C_6 アルコキシであり、 n が 2 である、式 (V) の化合物がある。別の実施形態において、 n が 3 であり、 R_1 がそれぞれ独立してハロゲンである、式 (V) の化合物が提供される。別の実施形態において、 n が 2 であり、 R_1 がそれぞれ独立してハロゲンである、式 (V) の化合物が提供される。別の実施形態において、 n が 2 であり、 R_1 がそれぞれ独立して F または Cl である、式 (V) の化合物が提供される。別の実施形態において、 n が 2 であり、 R_1 が各々 F である、式 (V) の化合物が提供される。別の実施形態において、 n が 2 であり、 R_1 がそれぞれ独立して Cl である、式 (V) の化合物が提供される。別の実施形態において、 n が 2 であり、 R_1 がそれぞれ独立してハロゲンまたは CF_3 である、式 (V) の化合物が提供される。別の実施形態において、 n が 2 であり、 R_1 がそれぞれ独立して F または CF_3 である、式 (V) の化合物が提供される。別の実施形態において、 n が 2 であり、 R_1 がそれぞれ独立して Cl または CF_3 である、式 (V) の化合物が提供される。別の実施形態において、 n が 1 であり、 R_1 がハロゲンである、式 (V) の化合物が提供される。別の実施形態において、 n が 1 であり、 R_1 が F である、式 (V) の化合物が提供される。別の実施形態において、 n が 1 であり、 R_1 が Cl である、式 (V) の化合物が提供される。別の実施形態において、 n が 1 であり、 R_1 が $-CF_3$ である、式 (V) の化合物が提供される。別の実施形態において、 n が 1 であり、 R_1 が置換または非置換の C_1-C_6 アルキルである、式 (V) の化合物が提供される。別の実施形態において、 n が 1 であり、 R_1 が CH_3 である、式 (V) の化合物が提供される。別の実施形態において、 n が 1 であり、 R_1 が置換または非置換の C_1-C_6 アルコキシである、式 (V) の化合物が提供される。別の実施形態において、 n が 1 であり、 R_1 が $-OCH_3$ である、式 (V) の化合物が提供される。別の実施形態において、 n が 1 であり、 R_1 が $-OCF_3$ である、式 (V) の化合物が提供される。別の実施形態において、 n が 1 であり、 R_1 が $-OCF_2H$ である、式 (V) の化合物が提供される。

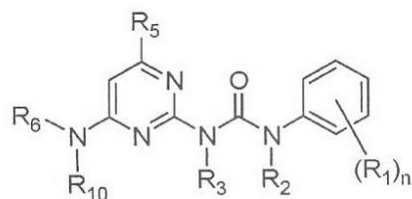
【0273】

別の態様において、本明細書には、式 (VI) の化合物、あるいは、その薬学的に許容

可能な塩、溶媒和物、またはプロドラッグが記載され：

【0274】

【化108】



式(VI);

10

式中：

R_1 はそれぞれ独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCF_2H$ 、 $-CF_3$ 、 $-SR_8$ 、 $-N(R_8)S(=O)_2R_9$ 、 $-S(=O)_2N(R_8)_2$ 、 $-S(=O)R_9$ 、 $-S(=O)_2R_9$ 、 $-C(=O)R_9$ 、 $-CO_2R_8$ 、 $-N(R_8)_2$ 、 $-C(=O)N(R_8)_2$ 、 $-N(R_8)C(=O)R_9$ 、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、置換または非置換の C_1-C_6 アルコキシ、置換または非置換の C_1-C_6 ヘテロアルキル、置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキル、置換または非置換の C_3-C_8 シクロアルキル、置換または非置換の C_6-C_{10} アリール、あるいは置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロアリールであり；

または、2つの R_1 は一体となって、置換または非置換の複素環、あるいは置換または非置換の環状炭素を形成し；

20

R_2 と R_3 はそれぞれ独立して、 H 、または C_1-C_4 アルキルであり；または、 R_2 と R_3 は一体となって、5員または6員の複素環を形成し；

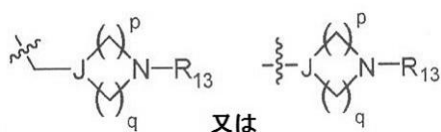
R_5 は、置換または非置換の C_1-C_6 アルキルであり；

R_6 は、非置換の C_1-C_4 アルキル、置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキル、置換または非置換の C_3-C_8 シクロアルキル、置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロアリール、 $-(C(R_{14})(R_{15}))_mR_{21}$ 、

【0275】

【化109】

30



又は

であり；

J は、 $C(H)$ であり；

R_{13} は、 H 、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキル、置換または非置換の C_3-C_8 シクロアルキル、置換または非置換の $-C_1-C_4$ アルキル C_6-C_{10} アリール、あるいは置換または非置換の $-C_1-C_4$ アルキル C_2-C_7 ヘテロアリールであり；

R_{14} と R_{15} はそれぞれ独立して、 H 、ハロゲン、あるいは置換または非置換の C_1-C_6 アルキルであり；

40

R_{21} は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCF_2H$ 、 $-CF_3$ 、 $-SR_{22}$ 、 $-N(R_{22})S(=O)_2R_{23}$ 、 $-S(=O)_2N(R_{22})_2$ 、 $-S(=O)R_{23}$ 、 $-S(=O)_2R_{23}$ 、 $-C(=O)R_{23}$ 、 $-CO_2R_{22}$ 、 $-C(=O)N(R_{22})_2$ 、 $-N(R_{22})C(=O)R_{23}$ 、置換または非置換の C_1-C_6 アルコキシ、置換または非置換の C_1-C_6 ヘテロアルキル、置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキル、あるいは置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロアリールであり；

R_{22} はそれぞれ独立して、 H 、あるいは置換または非置換の C_1-C_6 アルキルであり；

50

R_{23} は、置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルキルであり；
 R_8 はそれぞれ独立して、H、あるいは置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルキルであり；
 R_9 は置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルキルであり；
 R_{10} はHであり；
 m は2－6であり；
 n は0－5であり；
 p は1－3であり；
 q は1－3である。

【0276】

別の実施形態において、 R_6 が置換または非置換の $C_3 - C_8$ シクロアルキルである、式(VI)の化合物がある。別の実施形態において、 R_6 が置換または非置換のシクロプロピルである、式(VI)の化合物がある。別の実施形態において、 R_6 が置換または非置換のシクロブチルである、式(VI)の化合物がある。別の実施形態において、 R_6 が置換または非置換のシクロペンチルである、式(VI)の化合物がある。別の実施形態において、 R_6 が置換または非置換のシクロヘキシルである、式(VI)の化合物がある。

【0277】

別の実施形態において、 R_6 が置換または非置換の $C_2 - C_7$ ヘテロアリールである、式(VI)の化合物がある。別の実施形態において、式(VI)の化合物であって、式中、 R_6 は、置換または非置換のフラニル、チオフエニル、ピロリル、ピリジル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、インドリル、ベンゾチオフエニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾトリアゾリル、ピラゾリピリジニル、イミダゾピリジニル、ピロロピリジニル、ピロロピリミジニル、インドリジニル、プリニル、フロピリジニル、チエノピリジニル、フロピロリル、フロフラニル、チエノフラニル、1,4-ジヒドロピロロピロリル、チエノピロリル、チエノチオフエニル、キノリニル、イソキノリニル、キノキサリニル、フロピラゾリル、チエノピラゾリル、セレノフェニル、セレナゾリル、およびベンゾイソキサゾリルである。別の実施形態において、 R_6 が置換または非置換のピリジルである、式(VI)の化合物がある。別の実施形態において、 R_6 が置換されたピリジルである、式(VI)の化合物がある。別の実施形態において、 R_6 が非置換のピリジルである、式(VI)の化合物がある。

【0278】

別の実施形態において、 R_6 が非置換の $C_1 - C_4$ アルキルである、式(VI)の化合物が提供される。別の実施形態において、 R_6 が $-CH_3$ である、式(VI)の化合物が提供される。別の実施形態において、 R_6 が $-CH_2CH_3$ である、式(VI)の化合物がある。別の実施形態において、 R_6 が $-CH_2CH_2CH_3$ である、式(VI)の化合物がある。

【0279】

別の実施形態において、 R_6 が $-(C(R_{14})(R_{15}))_m R_{21}$ である、式(VI)の化合物がある。別の実施形態において、 R_6 が $-(C(R_{14})(R_{15}))_m R_{21}$ であり、 R_{14} と R_{15} が各々Hまたはハロゲンである、式(VI)の化合物がある。別の実施形態において、 R_6 が $-(C(R_{14})(R_{15}))_m R_{21}$ であり、 R_{14} と R_{15} が各々Hまたはハロゲンである、式(VI)の化合物がある。別の実施形態において、 R_6 が $-(C(R_{14})(R_{15}))_m R_{21}$ であり、 m が2であり、 R_{14} と R_{15} が各々Hである、式(VI)の化合物がある。別の実施形態において、 R_6 が $-(CH_2)_m R_{21}$ であり、 m が2であり、 R_{21} が置換または非置換の $C_2 - C_7$ ヘテロシクロアルキルである、式(VI)の化合物がある。別の実施形態において、 R_6 が $-(CH_2)_m R_{21}$ であり、 m が2であり、 R_{21} が置換または非置換の $C_2 - C_7$ ヘテロアリールである、式(VI)の化合物がある。別の実施形態において、 R_6 が $-(CH_2)_m R_{21}$ であり、 m が2であり、 R_{21} が $-OH$ である、式(VI)の化合物がある。別

の実施形態において、 R_6 が $-(CH_2)_m R_{21}$ であり、 m が 2 であり、 R_{21} が $-N(R_{22})S(=O)_2 R_{23}$ である、式 (VI) の化合物がある。別の実施形態において、 R_6 が $-(CH_2)_m R_{21}$ であり、 m が 2 であり、 R_{21} が $-N(H)S(=O)_2 CH_3$ である、式 (VI) の化合物がある。別の実施形態において、 R_6 が $-(CH_2)_m R_{21}$ であり、 m が 2 であり、 R_{21} が $-N(R_{22})C(=O)R_{23}$ である、式 (VI) の化合物がある。別の実施形態において、 R_6 が $-(CH_2)_m R_{21}$ であり、 m が 2 であり、 R_{21} が $-N(H)C(=O)CH_3$ である、式 (VI) の化合物がある。別の実施形態において、 R_6 が $-(CH_2)_m R_{21}$ であり、 m が 2 であり、 R_{21} が $-C(=O)N(R_{22})_2$ である、式 (VI) の化合物がある。別の実施形態において、 R_6 が $-(CH_2)_m R_{21}$ であり、 m が 2 であり、 R_{21} が $-C(=O)NH_2$ である、式 (VI) の化合物がある。別の実施形態において、 R_6 が $-(CH_2)_m R_{21}$ であり、 m が 2 であり、 R_{21} が $-CO_2 R_{22}$ である、式 (VI) の化合物がある。別の実施形態において、 R_6 が $-(CH_2)_m R_{21}$ であり、 m が 2 であり、 R_{21} が $-CO_2 Et$ である、式 (VI) の化合物がある。

10

【0280】

別の実施形態において、 R_6 が $-(C(R_{14})(R_{15}))_m R_{21}$ であり、 m が 3 であり、 R_{14} と R_{15} が各々 H である、式 (VI) の化合物がある。別の実施形態において、 R_6 が $-(CH_2)_m R_{21}$ であり、 m が 3 であり、 R_{21} が置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキルである、式 (VI) の化合物がある。別の実施形態において、 R_6 が $-(CH_2)_m R_{21}$ であり、 m が 3 であり、 R_{21} が置換または非置換の C_3-C_8 シクロアルキルである、式 (VI) の化合物がある。別の実施形態において、 R_6 が $-(CH_2)_m R_{21}$ であり、 m が 3 であり、 R_{21} が置換された C_6-C_{10} アリールである、式 (VI) の化合物がある。別の実施形態において、 R_6 が $-(CH_2)_m R_{21}$ であり、 m が 3 であり、 R_{21} が置換されたフェニルである、式 (VI) の化合物がある。別の実施形態において、 R_6 が $-(CH_2)_m R_{21}$ であり、 m が 3 であり、 R_{21} が置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロアリールである、式 (VI) の化合物がある。別の実施形態において、 R_6 が $-(CH_2)_m R_{21}$ であり、 m が 3 であり、 R_{21} が $-OH$ である、式 (VI) の化合物がある。別の実施形態において、 R_6 が $-(CH_2)_m R_{21}$ であり、 m が 3 であり、 R_{21} が $-N(R_{22})S(=O)_2 R_{23}$ である、式 (VI) の化合物がある。別の実施形態において、 R_6 が $-(CH_2)_m R_{21}$ であり、 m が 3 であり、 R_{21} が $-N(H)S(=O)_2 CH_3$ である、式 (VI) の化合物がある。別の実施形態において、 R_6 が $-(CH_2)_m R_{21}$ であり、 m が 3 であり、 R_{21} が $-N(R_{22})C(=O)R_{23}$ である、式 (VI) の化合物がある。別の実施形態において、 R_6 が $-(CH_2)_m R_{21}$ であり、 m が 3 であり、 R_{21} が $-N(H)C(=O)CH_3$ である、式 (VI) の化合物がある。別の実施形態において、 R_6 が $-(CH_2)_m R_{21}$ であり、 m が 3 であり、 R_{21} が $-C(=O)N(R_{22})_2$ である、式 (VI) の化合物がある。別の実施形態において、 R_6 が $-(CH_2)_m R_{21}$ であり、 m が 3 であり、 R_{21} が $-C(=O)NH_2$ である、式 (VI) の化合物がある。別の実施形態において、 R_6 が $-(CH_2)_m R_{21}$ であり、 m が 3 であり、 R_{21} が $-CO_2 R_{22}$ である、式 (VI) の化合物がある。別の実施形態において、 R_6 が $-(CH_2)_m R_{21}$ であり、 m が 3 であり、 R_{21} が $-CO_2 Et$ である、式 (VI) の化合物がある。

20

30

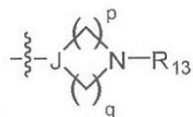
40

【0281】

別の実施形態において、 R_6 が置換または非置換の C_2-C_7 ヘテロシクロアルキルである、式 (VI) の化合物がある。別の実施形態において、 R_6 が

【0282】

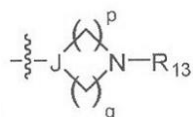
【化 1 1 0】



であり、JがC(H)である、式(VI)の化合物がある。別の実施形態において、R₆が

【0 2 8 3】

【化 1 1 1】

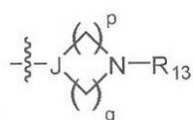


10

であり、JがC(H)であり、pが1であり、qが1である、式(VI)の化合物がある。別の実施形態において、R₆が

【0 2 8 4】

【化 1 1 2】

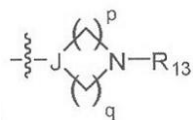


20

であり、JがC(H)であり、pが2であり、qが1である、式(VI)の化合物がある。別の実施形態において、R₆が

【0 2 8 5】

【化 1 1 3】

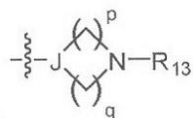


であり、JがC(H)であり、pが3であり、qが1である、式(VI)の化合物がある。別の実施形態において、R₆が

30

【0 2 8 6】

【化 1 1 4】

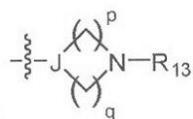


であり、JがC(H)であり、pが2であり、qが2である、式(VI)の化合物がある。別の実施形態において、R₆が

40

【0 2 8 7】

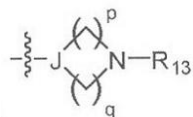
【化 1 1 5】



であり、JがC(H)であり、pが1であり、qが1であり、R₁₃が置換または非置換のC₁-C₆アルキルである、式(VI)の化合物がある。別の実施形態において、R₆が

【0 2 8 8】

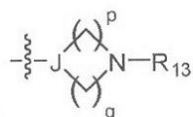
【化 1 1 6】



であり、JがC(H)であり、pが2であり、qが1であり、R₁₃が置換または非置換のC₁－C₆アルキルである、式(VI)の化合物がある。別の実施形態において、R₆が

【0 2 8 9】

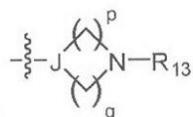
【化 1 1 7】



であり、JがC(H)であり、pが3であり、qが1であり、R₁₃が置換または非置換のC₁－C₆アルキルである、式(VI)の化合物がある。別の実施形態において、R₆が

【0 2 9 0】

【化 1 1 8】



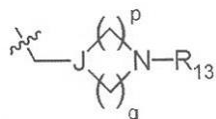
であり、JがC(H)であり、pが2であり、qが2であり、R₁₃が置換または非置換のC₁－C₆アルキルである、式(VI)の化合物がある。

【0 2 9 1】

別の実施形態において、R₆が置換または非置換のC₂－C₇ヘテロシクロアルキルである、式(VI)の化合物がある。別の実施形態において、R₆が

【0 2 9 2】

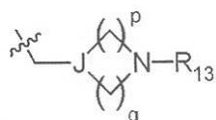
【化 1 1 9】



であり、JがC(H)である、式(VI)の化合物がある。別の実施形態において、R₆が

【0 2 9 3】

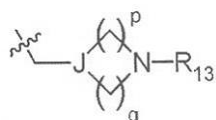
【化 1 2 0】



であり、JがC(H)であり、pが1であり、qが1である、式(VI)の化合物がある。別の実施形態において、R₆が

【0 2 9 4】

【化 1 2 1】



10

20

30

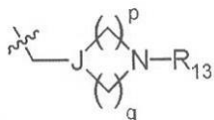
40

50

であり、JがC(H)であり、pが2であり、qが1である、式(VI)の化合物がある。
別の実施形態において、R₆が

【0295】

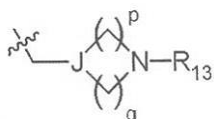
【化122】



であり、JがC(H)であり、pが3であり、qが1である、式(VI)の化合物がある。
別の実施形態において、R₆が

【0296】

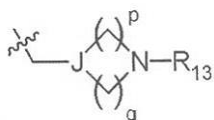
【化123】



であり、JがC(H)であり、pが2であり、qが2である、式(VI)の化合物がある。
別の実施形態において、R₆が

【0297】

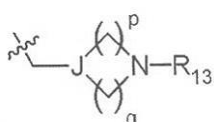
【化124】



であり、JがC(H)であり、pが1であり、qが1であり、R₁₃が置換または非置換のC₁ - C₆アルキルである、式(VI)の化合物がある。別の実施形態において、R₆が

【0298】

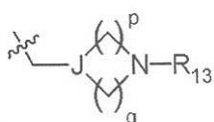
【化125】



であり、JがC(H)であり、pが2であり、qが1であり、R₁₃が置換または非置換のC₁ - C₆アルキルである、式(VI)の化合物がある。別の実施形態において、R₆が

【0299】

【化126】



であり、JがC(H)であり、pが3であり、qが1であり、R₁₃が置換または非置換のC₁ - C₆アルキルである、式(VI)の化合物がある。別の実施形態において、R₆が

【0300】

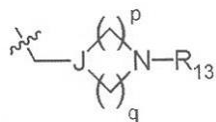
10

20

30

40

【化 1 2 7】



であり、JがC(H)であり、pが2であり、qが2であり、R₁₃が置換または非置換のC₁—C₆アルキルである、式(VI)の化合物がある。

【0301】

別の実施形態において、R₅が置換されたC₁—C₆アルキルである、式(VI)の化合物がある。別の実施形態において、R₅が非置換のC₁—C₆アルキルである、式(VI)の化合物がある。別の実施形態において、R₅が非置換の—CH₃である、式(VI)の化合物が提供される。別の実施形態において、R₅が非置換の—CH₂CH₃である、式(VI)の化合物がある。

10

【0302】

別の実施形態において、R₂とR₃が各々Hである、式(VI)の化合物がある。別の実施形態において、R₂とR₃がそれぞれ独立して、HまたはC₁—C₄アルキルであり；および、R₂とR₃の少なくとも1つがHではない、式(VI)の化合物がある。別の実施形態において、R₂がHであり、R₃がC₁—C₄アルキルである、式(VI)の化合物がある。別の実施形態において、R₂がHであり、R₃がCH₃である、式(VI)の化合物がある。別の実施形態において、R₂がCH₃であり、R₃がCH₃である、式(VI)の化合物がある。別の実施形態において、R₂がC₁—C₄アルキルであり、R₃がHである、式(VI)の化合物がある。別の実施形態において、R₂がCH₃であり、R₃がHである、式(VI)の化合物がある。

20

【0303】

別の実施形態において、R₂とR₃が一体となって5員または6員の複素環を形成する、式(VI)の化合物がある。別の実施形態において、R₂とR₃が一体となって5員の複素環を形成する、式(VI)の化合物がある。別の実施形態において、R₂とR₃が一体となって6員の複素環を形成する、式(VI)の化合物がある。

【0304】

別の実施形態において、nが0である、式(VI)の化合物がある。

30

【0305】

別の実施形態において、R₁がそれぞれ独立して、ハロゲン、—CN、—NO₂、—OH、—OCF₃、—OCF₂H、—CF₃、SR₈、—N(R₈)S(=O)₂R₉、—S(=O)₂N(R₈)₂、—S(=O)R₉、—S(=O)₂R₉、—C(=O)R₉、—CO₂R₈、—N(R₈)₂、—C(=O)N(R₈)₂、—N(R₈)C(=O)R₉、置換または非置換のC₁—C₆アルキル、置換または非置換のC₁—C₆アルコキシ、置換または非置換のC₁—C₆ヘテロアルキル、置換または非置換のC₂—C₇ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のC₃—C₈シクロアルキル、置換または非置換のC₆—C₁₀アリール、あるいは置換または非置換のC₂—C₇ヘテロアリールである、式(VI)の化合物がある。別の実施形態において、R₁がそれぞれ独立して、ハロゲン、—CN、—OH、—CF₃、置換または非置換のC₁—C₆アルキル、あるいは置換または非置換のC₁—C₆アルコキシである、式(VI)の化合物が提供される。別の実施形態において、R₁がそれぞれ独立して、ハロゲン、—CN、—OCF₃、—OCH₂F、—OCF₂H、置換または非置換のC₁—C₆アルキル、置換または非置換のC₁—C₆アルコキシ、置換または非置換のC₁—C₆ヘテロアルキル、置換または非置換のC₂—C₇ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のC₃—C₈シクロアルキル、置換または非置換のC₆—C₁₀アリール、あるいは置換または非置換のC₂—C₇ヘテロアリールである、式(VI)の化合物がある。別の実施形態において、R₁がそれぞれ独立して、ハロゲン、—CN、—OCF₃、—OCH₂F、—OCF₂H、置換または非置換のC₁—C₆アルキル、あるいは置換または非置換のC₁—C₆アルコキシである、式(VI)

40

50

）の化合物がある。別の実施形態において、 R_1 がそれぞれ独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCF_2H$ 、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、あるいは置換または非置換の C_1-C_6 アルコキシであり、 n が 3 である、式 (VI) の化合物がある。別の実施形態において、 R_1 がそれぞれ独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCF_2H$ 、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、あるいは置換または非置換の C_1-C_6 アルコキシであり、 n が 2 である、式 (VI) の化合物がある。別の実施形態において、 n が 3 であり、 R_1 がそれぞれ独立してハロゲンである、式 (VI) の化合物が提供される。別の実施形態において、 n が 2 であり、 R_1 がそれぞれ独立してハロゲンである、式 (VI) の化合物が提供される。別の実施形態において、 n が 2 であり、 R_1 がそれぞれ独立して F または Cl である、式 (VI) の化合物が提供される。別の実施形態において、 n が 2 であり、 R_1 の 1 つが F であり、 R_1 の 1 つが $-CF_3$ である、式 (VI) の化合物が提供される。別の実施形態において、 n が 2 であり、 R_1 が各々 F である、式 (VI) の化合物が提供される。別の実施形態において、 n が 2 であり、 R_1 が各々 Cl である、式 (VI) の化合物が提供される。別の実施形態において、 n が 2 であり、 R_1 の 1 つが F であり、 R_1 の 1 つが Cl である、式 (VI) の化合物が提供される。別の実施形態において、 n が 1 であり、 R_1 がハロゲンである、式 (VI) の化合物が提供される。別の実施形態において、 n が 1 であり、 R_1 が F である、式 (VI) の化合物が提供される。別の実施形態において、 n が 1 であり、 R_1 が Cl である、式 (VI) の化合物が提供される。別の実施形態において、 n が 1 であり、 R_1 が置換または非置換の C_1-C_6 アルキルである、式 (VI) の化合物が提供される。別の実施形態において、 n が 1 であり、 R_1 が CH_3 である、式 (VI) の化合物が提供される。別の実施形態において、 n が 1 であり、 R_1 が $-CF_3$ である、式 (VI) の化合物が提供される。別の実施形態において、 n が 1 であり、 R_1 が置換または非置換の C_1-C_6 アルコキシである、式 (VI) の化合物が提供される。別の実施形態において、 n が 1 であり、 R_1 が $-OCH_3$ である、式 (VI) の化合物が提供される。別の実施形態において、 n が 1 であり、 R_1 が $-OCF_3$ である、式 (VI) の化合物が提供される。別の実施形態において、 n が 1 であり、 R_1 が $-OCF_2H$ である、式 (VI) の化合物が提供される。

10

20

【0306】

別の実施形態において、以下の式から選択される化合物、または、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、またはプロドラッグがある：

30

【0307】

Cc1nc(NC(=O)Nc2ccc(Cl)c(Cl)c2)n(c1)N3CCOCC3

The image displays two chemical structures side-by-side. Both structures consist of a central 1,3,5-triazole ring substituted at the 1 and 3 positions with 2,4-dichlorophenyl groups. The triazole ring is also substituted at the 5-position with a 2,4-dimethyl-6-substitutedpyrimidin-2-yl group. In the left structure, the pyrimidine ring is substituted at the 6-position with an N,N-dimethylamino group (N(CH₃)₂). In the right structure, the pyrimidine ring is substituted at the 6-position with a 3-hydroxypropylamino group (CH₂CH₂CH₂NH-).

CN(C)CCCCNC1=NC=C(NC(=O)NC2=CC(=CC(=C2)Cl)Cl)N=C1C and C1CCN(CC1)NC2=CC=NC(=C2)NC(=O)NC3=CC(=CC(=C3)Cl)Cl

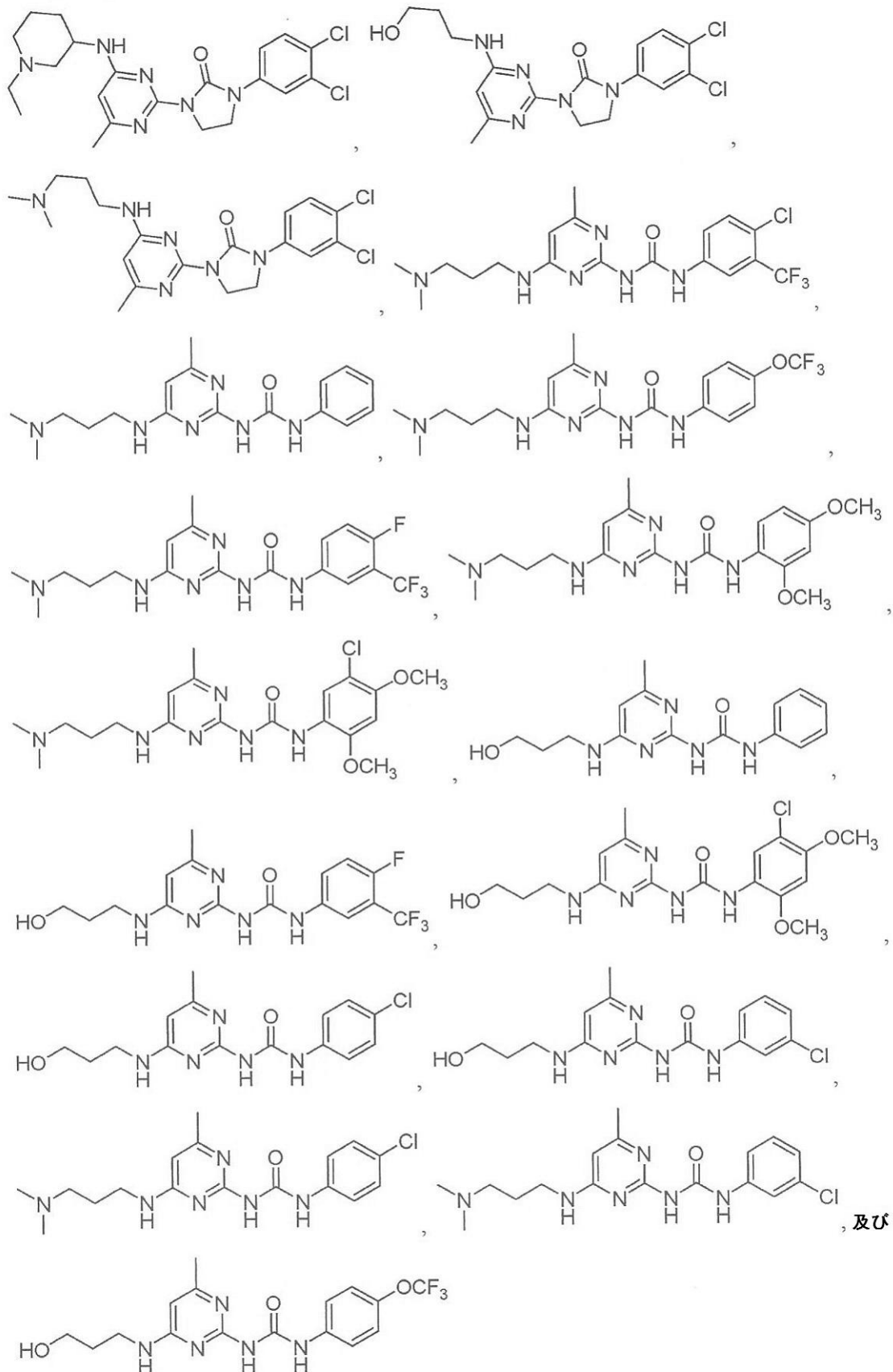
【 0 3 0 8 】

10

20

30

【化 1 2 9】



【0 3 0 9】

ジュウテリウム (D または ^2H) は、水素の安定した非放射性の同位体であり、2.0144 の原子量を持つ。水素は通常、同位体 ^1H (水素またはプロチウム)、D (^2H または ジューテリウム)、および T (^3H または トリチウム) の混合物として生じる。ジュ

ーテリウム其自然存在比は0.015%である。通常、H原子を持つ化学化合物において、H原子は実際にHとDの混合物を表わし、約0.015%がDである。いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるジューテリウムが豊富な化合物は、プロトンを経テリウムと交換することにより、または、ジューテリウムが豊富な出発物質および／または中間体を介して達成される。

【0310】

様々な変形について上述される基の任意の組み合わせが、本明細書で考慮される。

【0311】

本明細書を通じて、基とそれらの置換基は、安定した部分と化合物を提供するために当業者により選択され得る。

【0312】

<化合物の更なる形態>

本明細書に記載される化合物は、場合によっては、ジアステレオマー、エナンチオマー、または他の立体異性体として存在することもある。本明細書に提示される化合物は、ジアステレオマー、エナンチオマー、およびエピマーの形態、同様にそれらの適切な混合物全てを含む。立体異性体の分離は、クロマトグラフィー、またはジアステレオマーの形成により、および、再結晶、またはクロマトグラフィー、あるいはそれらの任意の組み合わせにより実行されてもよい。(本開示に関する引用により本明細書に組み込まれる、Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley And Sons, Inc., 1981を参照)。立体異性体は、立体選択的合成によっても得られることがある。

【0313】

いくつかの状況において、化合物は互変異性体として存在することもある。全ての互変異性体は、本明細書に記載される式の中に含まれる。

【0314】

本明細書に記載される方法と組成物は、結晶形態(多形体としても知られる)と同様に、非晶質形態の使用を含む。本明細書に記載される化合物は、薬学的に許容可能な塩の形態でもよい。同様に、同じタイプの活性を持つこのような化合物の活性代謝物は、本開示の範囲に含まれている。加えて、本明細書に記載される化合物は、水やエタノールなどの薬学的に許容可能な溶媒を有する溶媒和形態のみでなく、非溶媒和形態でも存在することができる。本明細書に提示される化合物の溶媒和形態はまた、本明細書で開示されるものと考慮される。

【0315】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される化合物は、プロドラッグとして調製されてもよい。「プロドラッグ」は、インビボで親薬物へと変換される薬剤を表す。いくつかの状況において、プロドラッグは親薬物よりも投与が容易であり得るため、しばしば有用である。それらは、例えば、経口投与によって生物学的に利用可能であり得るが、親薬物はそうではない。プロドラッグはまた、親薬物以上に医薬組成物において改善された溶解度を有し得る。プロドラッグの一例は、限定されないが、本明細書に記載されるような化合物であり、それは、水溶性が可動性に対して有害である細胞膜をわたる伝達を促進するためにエステル(「プロドラッグ」)として投与されるが、その後、一旦水溶解度が有益な細胞内に入ると、カルボン酸、活性体へと代謝的に加水分解される。プロドラッグの更なる例は、ペプチドが代謝されることで活性部分を明らかにする、酸基に結合された短鎖ペプチド(ポリアミノ酸)であり得る。特定の実施形態において、インビボでの投与後、プロドラッグは、化合物の生物学的、薬学的、または治療上活性な形態へと化学的に変換される。特定の実施形態において、プロドラッグは、1以上の工程またはプロセスによって、化合物の生物学的、薬学的、または治療上活性な形態へと酵素的に代謝される。

【0316】

プロドラッグを生成するために、薬学的に活性な化合物は、インビボ投与された後で活性化合物が再生成されるように修飾される。プロドラッグは、薬物の代謝の安定性または輸送特性を変更するため、副作用または毒性を覆うため、薬物の香味を改善するため、あるいは薬物の他の特性または特質を変更するために設計することができる。いくつかの実施形態において、薬力学のプロセスおよびインビボでの薬物代謝の知識により、一旦薬学的に活性な化合物が判定されると、その化合物のプロドラッグが設計される。(例えば、Nogrady (1985) Medicinal Chemistry A Biochemical Approach, Oxford University Press, New York, pages 388-392; Silverman (1992), The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action, Academic Press, Inc., San Diego, pages 352-401, Saulnier et al., (1994), Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, Vol. 4, p. 1985; Rooseboom et al., Pharmacological Reviews, 56:53-102, 2004; Miller et al., J. Med. Chem. Vol. 46, no. 24, 5097-5116, 2003; Aesop Cho, "Recent Advances in Oral Prodrug Discovery", Annual Reports in Medicinal Chemistry, Vol. 41, 395-407, 2006を参照)。

10

20

【0317】

プロドラッグが本明細書に説明されるような式(I)、(II)、(IIA)、(IIB)、(IIC)、(IID)、(III)、(IV)、(V)、または(VI)の化合物をもたらすためにインビボで代謝される、本明細書に記載される化合物のプロドラッグ形態が、請求項の範囲内に含まれる。場合によっては、本明細書に記載される化合物のいくつかは、別の派生的または活性な化合物のためのプロドラッグでもよい。

【0318】

いくつかの状況において、プロドラッグは親薬物よりも投与が容易であり得るため、しばしば有用である。それらは、例えば、経口投与によって生物学的に利用可能であり得るが、親薬物はそうではない。プロドラッグはまた、親薬物以上に医薬組成物において改善された溶解度を有し得る。プロドラッグは、部位特異的組織への薬物送達を増強する調整剤として使用するために、可逆的な薬物誘導体として設計されてもよい。いくつかの実施形態において、プロドラッグの設計は、有効な水溶性を増加させる。例えば、Fedora et al., Am. J. Physiol., 269:G210-218 (1995); McLoed et al., Gastroenterol, 106:405-413 (1994); Hochhaus et al., Biomed. Chrom., 6:283-286 (1992); J. Larsen and H. Bundgaard, Int. J. Pharmaceutics, 37, 87 (1987); J. Larsen et al., Int. J. Pharmaceutics, 47, 103 (1988); Sinkula et al., J. Pharm. Sci., 64:181-210 (1975); T. Higuchi and V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series; および Edward B. Roche, Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987を参照し、これら全てはそのような開示のために本明細書に組み込まれる。

30

40

【0319】

本明細書に記載される化合物の芳香環部分上の部位は、様々な代謝反応に敏感であり、

50

それ故、ほんの一例ではあるがハロゲンなどの芳香族環構造上での適切な置換基の組み込みは、この代謝経路を縮小、最小化、または除去することができる。

【0320】

本明細書に記載される化合物は、同位体的に（例えば、放射性同位体を用いて）、または他の手段により標識化されてもよく、前記手段には、発色団または蛍光部分、生物発光標識、光励起性または化学発光標識が含まれるが、これらに限定されない。

【0321】

本明細書に記載される化合物は、同位体的に標識化された化合物を含み、1以上の原子が、通常自然に見出される原子質量または質量数とは異なる、原子質量または質量数を持つ原子と置き換えられるという事実が無ければ、前記化合物は、本明細書に提示される様々な式および構造に列举されたものと同じである。本化合物に組み込むことが出来る同位体の例は、水素、炭素、窒素、酸素、硫黄、フッ素、および塩素の同位体であり、例えば、それぞれ²H、³H、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁸O、¹⁷O、³⁵S、¹⁸F、³⁶Clなどである。本明細書に記載される特定の同位体的に標識化した化合物、例えば、³Hおよび¹⁴Cなどの放射性同位体が組み込まれるものは、薬物および／または基質組織分布アッセイにおいて役立つ。更に、ジューテリウム、即ち²Hなどの同位体による置換は、例えば、インビボの半減期の増加または必要用量の減少といった、より大きな代謝安定性から結果として得られる特定の治療上の利点をもたらすことができる。

【0322】

付加的または更なる実施形態において、本明細書に記載される化合物は、必要とする生物体への投与後に代謝されることで代謝物を生成し、この代謝物は後に使用されることで所望の治療効果を含む所望の効果をもたらす。

【0323】

本明細書に記載される化合物は、薬学的に許容可能な塩として形成されるか、および／または使用されてもよい。薬学的に許容可能な塩のタイプは、限定されないが：（1）酸付加塩であって、化合物の遊離塩基形態を、薬学的に許容可能な：例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、メタリン酸などの無機酸と；あるいは、例えば酢酸、プロピオン酸、ヘキサ酸、シクロペンタンプロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、乳酸、マロン酸、コハク酸、リンゴ酸、マレイン酸、フマル酸、トリフルオロ酢酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、3-（4-ヒドロキシベンゾイル）安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、1,2-エタンジスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸、4-メチルピシクロ-〔2.2.2〕オクター-2-エン-1-カルボン酸、グルコヘプトン酸、4,4'-メチレンビス-（3-ヒドロキシ-2-エン-1-カルボン酸）、3-フェニルプルピオン酸、トリメチル酢酸、ターシャリブチル酢酸、ラウリル硫酸、グルコン酸、グルタミン酸、ヒドロキシナフトエ酸、サリチル酸、ステアリン酸、ムコン酸、酪酸、エタンスルホン酸、フェニル酪酸、バルプロ酸などの有機酸と反応させることにより形成される、酸付加塩；（2）塩であって、酸性プロトンが親化合物に存在する場合、例えばアルカリ金属イオン（例えば、リチウム、ナトリウム、カリウム）、アルカリ土類イオン（例えば、マグネシウム、またはカルシウム）、またはアルミニウムといった金属イオンにより化合物が置き換えられる、塩を含む。場合によっては、本明細書に記載される化合物は、限定されないがエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、トロメタミン、N-メチルグルカミン、ジシクロヘキシルアミン、トリス（ヒドロキシメチル）メチルアミンなどの有機塩基と調和することもある。他の場合において、本明細書に記載される化合物は、限定されないがアルギニンやリジンなどの、アミノ酸を持つ塩を形成することもある。酸性プロトンを含む化合物で塩を形成するために使用される許容可能な無機塩基は、限定されないが、水酸化アルミニウム、水酸化カルシウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウムなどを含む。

【0324】

薬学的に許容可能な塩に対する言及は、溶媒付加形態またはその結晶形態、特に溶媒和

物または多形体を含むことを理解されたい。溶媒和物は、化学量論量または非化学量論量のいずれかの溶媒を含み、水やエタノールなどの薬学的に許容可能な溶媒を用いた結晶化のプロセス中に形成されてもよい。水和物は溶媒が水である時に形成され、または、アルコールは溶媒がアルコールである時に形成される。本明細書に記載される化合物の溶媒和物は、本明細書に記載されるプロセス中に都合よく調製または形成することができる。加えて、本明細書で提供される化合物は、溶媒和形態と同様に、非溶媒和形態で存在し得る。一般的に、溶媒和形態は、本明細書で提供される化合物および方法の目的のため、非溶媒和形態と同等であると考慮される。

【0325】

いくつかの実施形態において、式 (I)、(II)、(IIA)、(IIB)、(IIC)、(IID)、(III)、(IV)、(V)、または(VI)の化合物等、本明細書に記載される化合物は、非晶質形態、粉碎された形態、およびナノ微粒子型を含み、これらに限定されずに様々な形態である。加えて、本明細書に記載される化合物は、多形体としても知られる結晶形態を含む。多形体は、化合物の同じ元素組成の異なる結晶充填配置を含む。多形体は通常、異なるX線回折パターン、融点、密度、硬度、結晶形状、光学的特性、安定性、並びに溶解度を備える。再結晶溶媒、晶析速度、および保管温度等の様々な要因が、支配的な単結晶形態を引き起こし得る。

【0326】

薬学的に許容可能な塩、多形体、および／または溶媒和物のスクリーニングおよび特徴化は、熱分析、X線回折、分光法、蒸気吸着、および顕微鏡観察法を含むが、これらに限定されない様々な技術を使用して遂行されてもよい。熱分析方法は、多形態の転移を含むがこれらに限定されない熱化学分解または熱の物理的プロセスに対処し、前記方法は、多形体間の関連性を分析するため、重量損失を判定するため、ガラス転移温度を見出すため、または賦形剤に適合した研究のために使用される。前記方法は、限定されないが、示差走査熱量測定法(DSC)、変調性の示差走査熱量測定(MDSC)、熱重量分析法(TGA)、および温度比重測定法および赤外分析法(Thermogravimetric and Infrared analysis)(TG/IR)を含む。X線回折法は限定されないが、単結晶と粉末剤の回折計およびシンクロトロン・ソースを含む。使用される様々な分光器の技術は限定されないが、Raman、FTIR、UV-VIS、およびNMR(液体および固体の状態)を含む。様々な顕微鏡観察法技術は、偏光顕微鏡法、エネルギー分散X線分析(EDX)での走査型電子顕微鏡法(SEM)、(気体または水蒸気の雰囲気における)EDXでの環境走査型電子顕微鏡法、IR顕微鏡観察法、およびRaman顕微鏡観察法を含むが、これらに限定されない。

【0327】

本明細書を通じて、基とそれらの置換基は、安定した部分と化合物を提供するために当業者により選択され得る。

【0328】

<化合物の合成>

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される化合物の合成は、化学文献に記載される手段を用いて、本明細書に記載される方法を用いて、またはそれらの組み合わせにより、達成される。加えて、本明細書に提示される溶媒、温度、およびその他の反応条件は変動し得る。

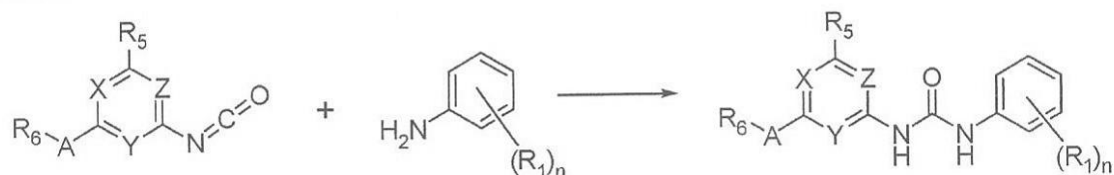
【0329】

いくつかの実施形態において、式 (I)、(II)、(IIA)、(IIB)、(IIC)、(IID)、(III)、(IV)、(V)、または(VI)の化合物は、模式図1に示される合成経路に従って調製される。

【0330】

【化 1 3 0】

模式図1



模式図1に表されるように、イソシアナ酸塩へのアミンの添加により尿素を得る。

【0 3 3 1】

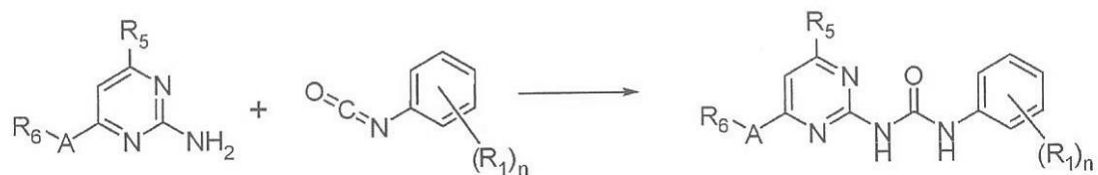
10

同様のプロトコルを通じて、式(I)、(II)、(IIA)、(IIB)、(IIC)、(IID)、(III)、(IV)、(V)、または(VI)の化合物が、模式図2に示されるように調製される。

【0 3 3 2】

【化 1 3 1】

模式図2

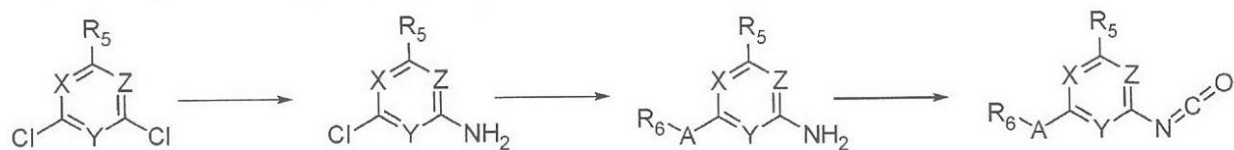


20

いくつかの実施形態において、イソシアナ酸塩とアミンの合成中間体が、模式図3-4に従って調製される。

【0 3 3 3】

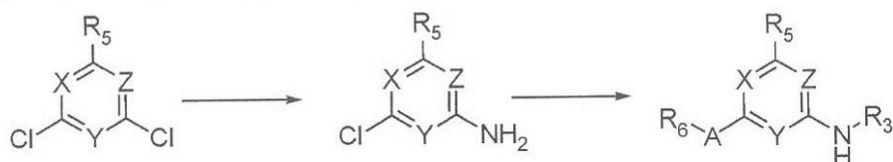
【化 1 3 2】

模式図3:ピリジン/ピリミジンイソシアナートの合成 (A=O, NR₁₀)

30

【0 3 3 4】

【化 1 3 3】

模式図4:ピリジン/ピリミジンアミンの合成 (A=O, NR₁₀)

40

【0 3 3 5】

他の実施形態において、本明細書に記載される化合物の合成に使用される出発物質および試薬は、限定されないがSigma-Aldrich、Fischer Scientific (Fischer Chemicals)、およびAcros Organicsなどの、商用の供給源から合成され、またはそこから得られる。

【0 3 3 6】

更なる実施形態において、本明細書に記載される化合物、および、異なる置換基を有する他の関連する化合物は、本明細書に記載される技術と物質、同様に、次のような当該技

50

術分野で認識されるものを用いて合成され、例えば、Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1-17 (John Wiley and Sons, 1991); Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volumes 1-5 and Supplementals (Elsevier Science Publishers, 1989); Organic Reactions, Volumes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991), Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989), March, Advanced Organic Chemistry 4th Ed., (Wiley 1992); Carey and Sundberg, ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4th Ed., Vols. A and B (Plenum 2000, 2001)、および Green and Wuts, PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS 3rd Ed., (Wiley 1999) (これら全ては、このような開示のための引用によって組み込まれる)である。

10

【0337】

<特定の専門用語>

他に定義されない限り、本明細書で用いる全ての用語および科学用語は、請求される主題が属する技術分野における当業者によって、一般に理解されるものと同じ意味を有する。本明細書における用語の複数の定義がある場合、このセクションにおけるものを優先する。全ての特許、特許出願、刊行物、および本明細書に言及される公表されたヌクレオチドとアミノ酸配列 (例えば、GenBank または他のデータベースで利用可能な配列) は、引用により組み込まれる。URL または他のそのような識別子あるいはアドレスが言及される場合、そのような識別子は変更する場合があります、且つインターネット上の特定の情報は現れたり消えたりし得るが、同等な情報をインターネット検索により発見できることが理解される。それに対する言及は、そのような情報の利用可能性および公的な普及を証拠づける。

20

【0338】

前述の一般的な記載および以下の詳細な記載は、典型的且つ例示的なものにすぎず、請求された任意の主題を限定するものでない、ことを理解されたい。本出願において、単数形の使用は、特に別記しない限り複数を含む。明細書と添付の特許請求の範囲に使用されるように、単数形「a」、「an」、および「the」は、他にその内容が明確に指示しない限り、複数の指示対象を含むということに留意しなければならない。本出願において、「または」の使用は、特に明記しない限り、「および／または」を意味する。更に、用語「含むこと (including)」の使用は、「含む (include)」、「含む (includes)」、および「含まれる (included)」といった他の形態と同じく、制限はない。

30

【0339】

本明細書に使用されるセクションの見出しは、構成的な目的だけのためであり、記載された主題を制限すると解釈されるものではない。標準の化学用語の定義は、限定されないが、「Carey and Sundberg "ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4TH ED." Vols. A (2000) and B (2001), Plenum Press, New York」を含む引用文献に見出されることもある。特に指示がない限り、質量分析、NMR、HPLC、タンパク質化学、生化学、組み換えDNA技術、および薬理学の従来の方法が存在する。

40

【0340】

特定の定義が与えられない限り、本明細書に記載される分析化学、有機合成化学、医化学、および薬化学と組み合わせて利用される命名法、および、それらの検査法並びに技術は、当該技術分野で認識されるものである。標準的な技術は、化学合成、化学分析、薬学

50

的調製、製剤、送達、および患者の処置に使用され得る。標準的な技術は、組み換えDNA、オリゴヌクレオチド合成、組織の培養と形質転換（例えばエレクトロポレーション、リポフェクション）に使用され得る。反応および精製の技術は、例えば、メーカー仕様書のキットを使用して、または当該技術分野で共通して達成されるように、または本明細書に記載されるように、実行され得る。前述の技術および手順は一般的に、従来の方法で、および、本明細書を通じて引用および議論される様々な一般的且つより具体的な引用において記載されるように、実行され得る。

【0341】

本明細書に記載される方法および組成物は、本明細書に記載される特定の方法、プロトコル、細胞株、構成物、および試薬には制限されず、従って異なるものであってもよい。また、本明細書で使用される用語は、特定の実施形態のみについて記載するためのものであり、且つ、本明細書に記載される方法、化合物、および組成物の範囲を制限することは意図されていない、ということを理解されたい。

【0342】

本明細書で使用されるように、 $C_1 - C_x$ は、 $C_1 - C_2$ 、 $C_1 - C_3$ 、 $\dots$ 、 $C_1 - C_x$ を含む。 $C_1 - C_x$ は、それが指定する部分（随意の置換基を除く）を構築する炭素原子の数を指す。

【0343】

「アルキル」基は、脂肪族炭化水素基を指す。アルキル基は、不飽和のユニットを含むこともあれば、含まないこともある。アルキル部分は「飽和アルキル」基であってもよく、これは、不飽和のユニット（即ち、炭素炭素二重結合または炭素炭素三重結合）を何れも含まないことを意味している。アルキル基はまた、「不飽和アルキル」部分を含み、これは、不飽和の少なくとも1つのユニットを含むことを意味している。アルキル部分は、飽和であろうと不飽和であろうと、分枝鎖、直鎖、または環状であり得る。

【0344】

「アルキル」基は、1～12の炭素原子を有し得る（本明細書ではいかなる場合も、「1～6」などの数的範囲は、指定された範囲の各々の整数を指し；例えば、「1～6の炭素原子」は、アルキル基が1個の炭素原子、2個の炭素原子、3個の炭素原子、および最大6個の炭素原子を含むものから成り得ることを意味するが、本定義はまた、数の範囲が指定されない用語「アルキル」の発生も含む）。本明細書に記載される化合物のアルキル基は、「 $C_1 - C_6$ アルキル」または同様の名称として指定されてもよい。ほんの一例として、「 $C_1 - C_6$ アルキル」は、アルキル鎖に1～6の炭素原子があることを示し、即ち、アルキル鎖は、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、プロペン-3-イル（アリル）、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチルから成る群から選択される。アルキル基は置換されることもあれば、置換されないこともある。構造により、アルキル基は、モノラジカルまたはジラジカル（即ち、アリーレン基）となり得る。

【0345】

「アルコキシ」基は、「-O-アルキル」基を指し、アルキルは本明細書に定義される通りである。

【0346】

用語「アルケニル」は、アルキル基の最初の2つの原子が、芳香族基の一部でない二重結合を形成する、一種のアルキル基を指す。つまり、アルケニル基は、原子- $C(R) = CR_2$ から始まり、Rは、同じまたは異なる場合のあるアルケニル基の残りの部分を指す。アルケニル基の限定されない例は、 $-CH = CH_2$ 、 $-C(CH_3) = CH_2$ 、 $-CH = CHCH_3$ 、 $-CH = C(CH_3)_2$ 、および $C(CH_3) = CHCH_3$ を含む。アルケニル部分は、分枝鎖、直鎖、または環状であり得る（その場合、「シクロアルケニル」基としても知られる）。アルケニル基は2～6の炭素を持つ場合がある。アルケニル基は置換されることもあれば、置換されないこともある。構造により、アルケニル基は、モノ

10

20

30

40

50

ラジカルまたはジラジカル（即ち、アルケニレン基）となり得る。

【0347】

用語「アルキニル」は、アルキル基の最初の2つの原子が三重結合を形成する、一種のアルキル基を指す。つまり、アルキニル基は、原子 $\text{—C}\equiv\text{C—R}$ から始まり、Rはアルキニル基の残りの部分を指す。アルキニル基の限定されない例は、 $\text{—C}\equiv\text{CH}$ 、 $\text{—C}\equiv\text{CCCH}_3$ 、 $\text{—C}\equiv\text{CCCH}_2\text{CH}_3$ 、および $\text{C}\equiv\text{CCCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ を含む。アルキニル部分の「R」部分は、分枝鎖、直鎖、または環状であり得る。アルキニル基は2～6の炭素を持つ場合がある。アルキニル基は置換されることもあれば、置換されないこともある。構造により、アルキニル基は、モノラジカルまたはジラジカル（即ち、アルケニレン基）となり得る。

10

【0348】

「アミノ」は —NH_2 基を指す。

【0349】

用語「アルキルアミン」または「アルキルアミノ」は、 $\text{—N(アルキル)}_x\text{H}_y$ 基を指し、ここで、アルキルは本明細書に定義される通りであり、xとyは、基 $x=1$ 、 $y=1$ 、および $x=2$ 、 $y=0$ から選択される。x=2の場合、結合される窒素と一体となったアルキル基は、環状の環系を随意に形成することができる。「ジアルキルアミノ」は、 —N(アルキル)_2 基を表し、ここで、アルキルは本明細書に定義される通りである。

【0350】

用語「芳香族」は、 $4n+2\pi$ の電子を含む非局在化した π -電子系を有する平面環を指し、ここで、nは整数である。芳香環は、5、6、7、8、9、または9より多い原子から形成され得る。芳香族は、随意に置換され得る。用語「芳香族」は、アリール基（例えばフェニル、ナフタレニル）とヘテロアリール基（例えばピリジニル、キノリニル）の両方を含む。

20

【0351】

本明細書で使用されるように、用語「アリール」は、環を形成する原子の各々が炭素原子である芳香環を表す。アリール環は、5、6、7、8、9、または9より多い炭素原子によって、形成され得る。アリール基は、随意に置換され得る。アリール基の例は、フェニル、およびナフタレニルを含むが、これらに限定されない。構造により、アリール基は、モノラジカルまたはジラジカル（即ち、アリーレン基）となり得る。

30

【0352】

用語「環状炭素」は、環を形成する原子の各々が炭素原子である環を指す。環状炭素はアリールまたはシクロアルキルでもよい。

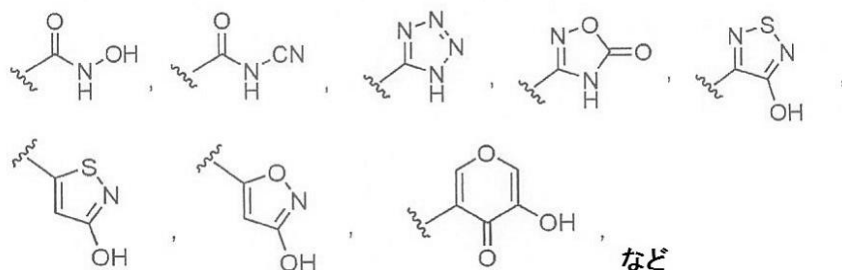
【0353】

「カルボキシ」は $\text{—CO}_2\text{H}$ を指す。いくつかの実施形態において、カルボン酸部分は「カルボン酸バイオイソスター（bioisostere）」と置き換えられてもよく、これは、カルボン酸部分として同様の物理的および／または化学的性質を示す官能基または部分を表す。カルボン酸バイオイソスターは、カルボン酸基と同様の生物学的性質を持つ。カルボン酸部分を伴う化合物は、カルボン酸バイオイソスターと交換されたカルボン酸部分を持つことができ、カルボン酸含有化合物と比較した場合に同様の物理的および／または生物学的性質を持つことができる。例えば、1つの実施形態において、カルボン酸バイオイソスターは、生理学的なpHにて、略同じ範囲までカルボン酸基としてイオン化する。カルボン酸のバイオイソスターの例は、以下のものを含むが、これらに限定されない。

40

【0354】

【化 1 3 4】



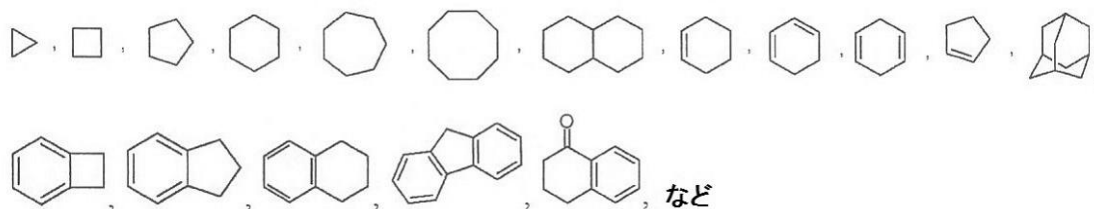
【0 3 5 5】

10

用語「シクロアルキル」は、単環式または多環式の非芳香族ラジカルを指し、ここで、環を形成する原子（即ち、骨格原子）の各々は炭素原子である。シクロアルキルは飽和されているか、または部分的に不飽和でもよい。シクロアルキルは芳香環と融合されてもよい（その場合、シクロアルキルは非芳香環炭素原子を介して結合される）。シクロアルキル基は、3～10の環状原子を有する基を含む。シクロアルキル基の実例は、以下の部分を含むがこれらに限定されない：

【0 3 5 6】

【化 1 3 5】



20

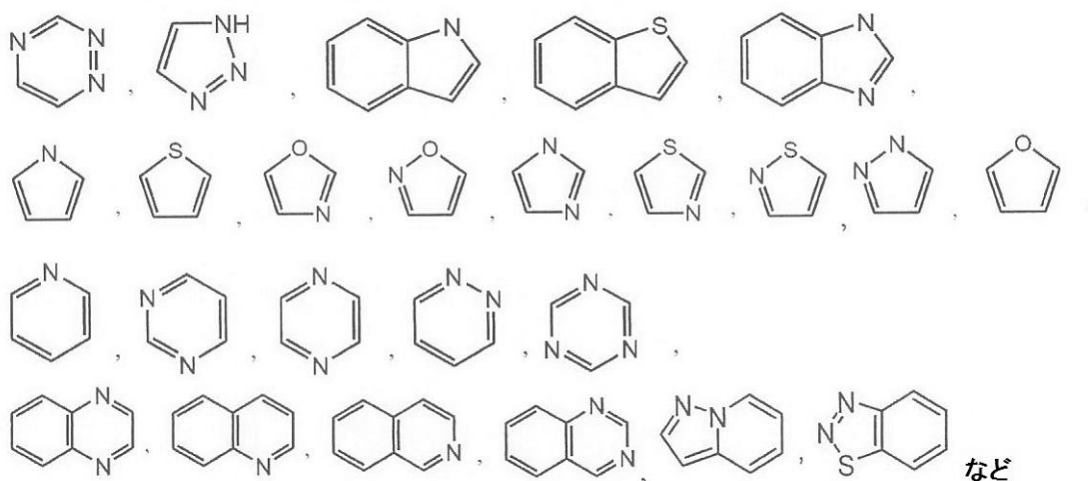
【0 3 5 7】

用語「ヘテロアリール」、または代替的に、「複素芳香族」は、窒素、酸素、および硫黄から選択される1以上の環状ヘテロ原子を含むアリール基を指す。N含有「ヘテロ芳香族」または「ヘテロアリール」部分は、環の骨格原子の少なくとも1つが窒素原子である芳香族基を指す。多環式ヘテロアリール基は縮合され、または縮合されないこともある。ヘテロアリール基の実例は、以下の部分を含む：

30

【0 3 5 8】

【化 1 3 6】



40

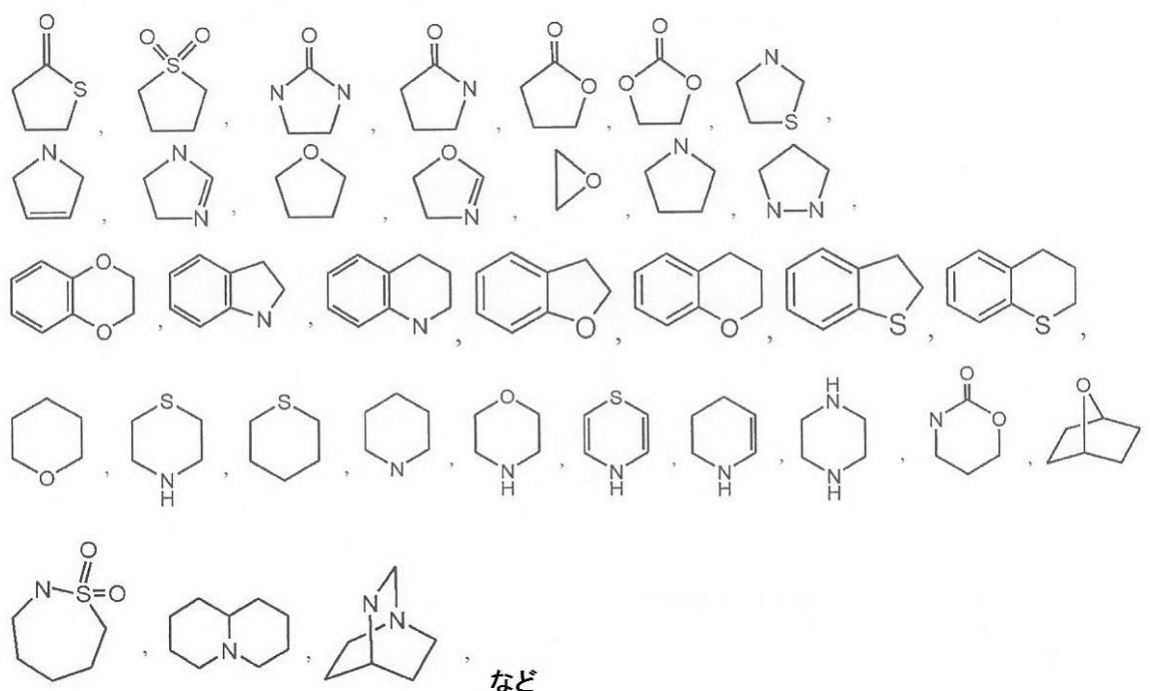
【0 3 5 9】

「ヘテロシクロアルキル」基または「ヘテロ脂環式」基は、シクロアルキル基を指し、ここで、少なくとも1つの骨格環状原子は、窒素、酸素、および硫黄から選択される。ラジカルは、アリールまたはヘテロアリールと縮合することもある。非芳香族ヘテロ環とも称されるヘテロシクロアルキル基の実例は、以下のものを含む：

50

【0360】

【化137】



10

20

ヘテロ脂環式との用語は、限定されないが、単糖類、二糖類、および少糖類を含む、炭水化物の環状形態も全て含んでいる。他に明記されない限り、ヘテロシクロアルキルは環の中に2から10の炭素を持つ。ヘテロシクロアルキル中の炭素原子の数に言及する場合、ヘテロシクロアルキル中の炭素原子の数は、ヘテロシクロアルキルを構築する、（ヘテロ原子を含む）原子（即ち、ヘテロシクロアルキル環の骨格原子）の総数と同じでないことが理解される。

【0361】

用語「複素環」は、少なくとも1つの骨格環状原子が、窒素、酸素、および硫黄から選択される環を指す。複素環はヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキルでもよい。

30

【0362】

用語「ハロ」、または代替的に、「ハロゲン」は、フルオロ、クロロ、ブロモ、およびヨードを意味する。

【0363】

用語「ハロアルキル」は、1以上のハロゲンと置換されるアルキル基を指す。ハロゲンは同じものでもよく、または異なってもよい。ハロアルキルの限定されない例は、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}(\text{CH}_3)_3$ などを含む。

【0364】

用語「フルオロアルキル」および「フルオロアルコキシ」は、それぞれ、1以上のフッ素原子と置換されるアルキル基およびアルコキシ基を含む。フルオロアルキルの限定されない例は、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}(\text{CH}_3)_3$ などを含む。フルオロアルコキシ基の限定されない例は、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}(\text{CH}_3)_2$ などを含む。

40

【0365】

用語「ヘテロアルキル」は、1つ以上の骨格鎖原子が炭素以外の原子（例えば、酸素、窒素、硫黄、リン、ケイ素、またはそれらの組み合わせ）から選択されるアルキルラジカルを指す。ヘテロ原子（複数）は、ヘテロアルキル基の任意の内部の位置に配されてもよい。例として、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NH}$

50

—CH₃、—CH₂—CH₂—NH—CH₃、—CH₂—N(CH₃)—CH₃、—CH₂—CH₂—NH—CH₃、—CH₂—CH₂—N(CH₃)—CH₃、—CH₂—S—CH₂—CH₃、—CH₂—CH₂—S(O)—CH₃、—CH₂—CH₂—S(O)₂—CH₃、—CH₂—NH—OCH₃、—CH₂—O—Si(CH₃)₃、—CH₂—CH=N—OCH₃、およびCH=CH—N(CH₃)—CH₃が挙げられるが、これらに限定されない。加えて、2つまでのヘテロ原子は、一例として、—CH₂—NH—OCH₃およびCH₂—O—Si(CH₃)₃のように、連続していてもよい。ヘテロ原子の数を除いて、「ヘテロアルキル」は、1～6の炭素原子を持つ場合もある。

【0366】

用語「単結合(bond)」または「単結合(single bond)」は、単結合により連結された原子がより大きな部分構造の一部であると考えられる場合、2つの原子または2つの部分間の化学結合を指す。

10

【0367】

用語「部分」は、分子の特定のセグメントまたは官能基を表す。化学部分は大抵、分子に埋め込まれた、または分子に付加された化学実体(chemical entities)と認識される。

【0368】

本明細書で使用されるように、単独で且つ数の指定無しで現われる、置換基「R」は、アルキル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール(環炭素を介し結合される)、およびヘテロシクロアルキルの中から選択される置換基を指す。

20

【0369】

用語「随意に置換された」または「置換された」は、言及された基が、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、—OH、アルコキシ、アリールオキシ、アルキルチオ、アリールチオ、アルキルスルホキシド、アリールスルホキシド、アルキルスルホン、アリールスルホン、—CN、アルキン、C₁—C₆アルキルアルキン、ハロ、アシル、アシルオキシ、—CO₂H、—CO₂—アルキル、ニトロ、ハロアルキル、フルオロアルキル、およびアミノ(一置換および二置換のアミノ基を含む(例えば—NH₂、—NHR、—N(R)₂))、並びにそれらの保護誘導体から、個々におよび独立して選択される、1以上の追加の基と置換され得ることを意味する。一例として、随意の置換基はL_sR_sであり、ここで、各L_sは独立して、単結合、—O—、—C(=O)—、—S—、—S(O)—、—S(=O)₂—、—NH—、—NHC(O)—、—C(O)NH—、—S(=O)₂NH—、—NHS(=O)₂—、—OC(O)NH—、—NHC(O)O—、—(C₁—C₆アルキル)—、または(C₂—C₆アルケニル)—から選択され；および各R_sは独立して、H、(C₁—C₆アルキル)、(C₃—C₈シクロアルキル)、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、およびC₁—C₆ヘテロアルキルから選択される。上記の置換基の保護誘導体を形成し得る保護基は、上記の「Greene and Wuts」等の情報源にて見出される。

30

【0370】

本明細書に記載される方法と製剤は、結晶形態(多形体としても知られる)、または、式(I)、(II)、(IIA)、(IIB)、(IIC)、(IID)、(III)、(IV)、(V)、または(VI)の構造を持つ化合物の薬学的に許容可能な塩、同様に同じタイプの活性を持つこれらの化合物の活性代謝物の使用を含む。いくつかの状況において、化合物は互変異性体として存在することもある。全ての互変異性体は、本明細書に記載される化合物の範囲内に含まれる。加えて、本明細書に記載される化合物は、水やエタノールなどの薬学的に許容可能な溶媒を有する溶媒和形態のみでなく、非溶媒和形態でも存在することができる。本明細書に提示される化合物の溶媒和形態はまた、本明細書で開示されるものと考慮される。

40

【0371】

用語「キット」および「製品」は、同義語として用いられる。

50

【0372】

用語「被験体」または「患者」は、哺乳動物および非哺乳動物を含む。哺乳動物の例は、限定されないが、哺乳動物のクラスの任意のメンバーを含んでいる：ヒト、チンパンジーのようなヒト以外の霊長類、および他の類人猿並びにサル類；ウシ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、ブタなどの家畜；ウサギ、イヌ、およびネコなどの飼育動物；ラット、マウスおよびモルモットなどの、げっ歯類を含む実験動物を含む。非哺乳動物の例は、限定されないが、鳥類、魚類などを含む。本明細書に提供される方法および組成物の1つの実施形態において、哺乳動物はヒトである。

【0373】

用語「疾患」または「疾病」は、本明細書に提供される化合物または方法による処置が可能で患者または被験体の状態、または健康状態を指す。実施形態において、疾患は、Olig2または異常なOlig2活性に関連する（例えば、それらにより引き起こされる）疾患である（例えば、脳癌、多形性神経膠芽腫、髄芽細胞腫、星状細胞腫、脳幹神経膠腫、髄膜腫、乏突起神経膠腫、黒色腫、肺癌、乳癌、白血病、またはダウン症候群）。疾患、障害、または疾病の例は、限定されないが、脳癌、多形性神経膠芽腫、髄芽細胞腫、星状細胞腫、脳幹神経膠腫、髄膜腫、乏突起神経膠腫、黒色腫、肺癌、乳癌、白血病、ダウン症候群、結腸直腸癌、乳頭様甲状腺癌、肝細胞癌、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、前頭側頭型認知症、クロイツフェルトーヤコブ病、ゲルストマン・シュトロイスラー・シャインカー症候群、プリオン病、神経変性疾患、癌、心血管疾患、高血圧症、X症候群、うつ病、不安、緑内障、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）または後天性免疫不全症候群（AIDS）、神経変性、アルツハイマー病、パーキンソン病、認知力改善、クッシング症候群、アジソン病、骨粗鬆症、虚弱、筋肉虚弱、炎症性疾患、変形性関節炎、関節リウマチ、喘息および鼻炎、副腎機能関連の病気、ウイルス感染、免疫不全、免疫調節、自己免疫疾患、アレルギー、創傷治癒、強迫行動、多剤耐性、中毒、精神病、食欲不振、カヘキシー、外傷後ストレス障害、手術後の骨折、医学的異化作用、主要な精神病性うつ病、軽度認知障害、精神病、認知症、高血糖症、ストレス障害、精神病治療薬により誘発される体重増加、せん妄、落ち込んだ患者の認知障害、ダウン症候群を患う個体の認知衰退、およびインターフェロナーアルファ治療に関連した精神病、慢性疼痛、胃食道逆流性疾患に関連した疼痛、産後精神病、産後うつ病、未熟児の神経学的障害、片頭痛、卒中、動脈瘤、脳動脈瘤（brain aneurysm）、脳動脈瘤（cerebral aneurysm）、脳発作、脳血管障害、虚血、血栓症、動脈塞栓症、出血、一過性脳乏血発作、貧血症、塞栓症、全身性の低灌流、静脈血栓症、関節炎、再灌流障害、皮膚疾患または疾病、ざ瘡、尋常性ざ瘡、毛孔性角化症、急性前骨髄性白血病、脱毛症、酒さ性ざ瘡、道化師様魚鱗癬、色素性乾皮症、角化症、神経芽細胞腫、進行性の化骨性線維異形成、湿疹、酒さ、日光による損傷（sun damage）、しわ、または表面的な疾病を含む。いくつかの例において、「疾患」または「条件」は癌を指す。更にいくつかの例において、「癌」は、ヒト癌および癌腫、肉腫、腺癌、リンパ腫、白血病などであり、固形癌およびリンパ癌、腎臓、乳房、肺、膀胱、結腸、卵巣、前立腺、膵臓、胃、脳、頭頸部、皮膚、子宮、睪丸、神経膠腫、食道、および肝細胞癌を含む肝臓の癌、B急性リンパ芽球性リンパ腫、非ホジキンリンパ腫（例えば、バーキット、小細胞型、および大細胞型のリンパ腫）を含むリンパ腫、ホジキンリンパ腫、白血病（AML、ALL、およびCMLを含む）、または多発性骨髄腫を含む。

【0374】

本明細書で使用されるように、用語「癌」は、白血病、癌腫および肉腫を含む、哺乳動物に見出される癌、新生物、または悪性腫瘍の全ての種類を指す。本明細書で提供される化合物または方法により処置され得る典型的な癌は、甲状腺、内分泌系、脳、乳房、子宮頸、結腸、頭頸部、肝臓、腎臓、肺、非小細胞肺、黒色腫、中皮腫、卵巣、肉腫、胃、子宮、または髄芽細胞腫の癌を含む。付加的な例は、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、多発性骨髄腫、神経芽細胞腫、神経膠腫、多形性神経膠芽腫、卵巣癌、横紋筋肉腫、原発性血小板血症、原発性マクログロブリン血症、原発性脳腫瘍、癌、悪性膵臓インスリノーマ

、悪性カルチノイド、膀胱癌、前癌状態の皮膚病変、精巣癌、リンパ腫、甲状腺癌、神経芽細胞腫、食道癌、尿生殖器管癌、悪性高カルシウム血症、子宮内膜癌、副腎皮質癌、内分泌腺または外分泌腺の新生物、髄様甲状腺癌、甲状腺髄様癌、黒色腫、結腸直腸癌、乳頭様甲状腺癌、肝細胞癌、または前立腺癌を含む。

【0375】

用語「白血病」は、造血器官の進行性の悪性疾患を広く表し、通常は白血球の歪んだ増殖および発達と、血液と骨髄におけるそれらの前駆体を特徴としている。白血病は通常、

(1) 急性または慢性疾患の持続時間および特徴；(2) 関与する細胞のタイプ、即ち脊髄性(骨髄性)、リンパ性(リンパ向性)、または単球性；および(3) 白血病性、無白血性(亜白血病性)の血液における異常細胞の数の増加または非増加に基づいて、臨床的に分類される。本明細書に提供される化合物または方法により処置され得る典型的な白血病は例えば、急性非リンパ性白血病、慢性リンパ性白血病、急性顆粒球性白血病、慢性顆粒球性白血病、急性前骨髄球性白血病、成人T細胞白血病、非白血性白血病、白血球溶血性(leukocythemia)白血病、好塩基性白血病、芽細胞白血病、ウシ白血病、慢性骨髄性白血病、皮膚白血病、幹細胞性白血病、好酸球性白血病、グロス白血病、有毛細胞白血病、血母細胞性(hemoblastic)白血病、血球芽細胞性白血病、組織球性白血病、幹細胞性白血病、急性単球性白血病、白血球減少性白血病、リンパ性白血病、リンパ芽球性白血病、リンパ球性白血病、リンパ性白血病、リンパ様白血病、リンパ肉腫細胞性白血病、肥満細胞白血病、骨髄巨核性白血病、小骨髄芽球性白血病、単球性白血病、骨髄芽球性白血病、骨髄球性白血病、脊髄性顆粒球性白血病、骨髄単球性白血病、ネーゲリ白血病、形質細胞性白血病、多発性骨髄腫、形質細胞性白血病、前骨髄性白血病、リーダー細胞性白血病、シリング白血病、幹細胞性白血病、亜白血性白血病、または未分化細胞性白血病を含む。

【0376】

用語「肉腫」は通常、胎児結合組織のような物質から構成され、且つ、原繊維性または均質な物質に埋め込まれた、厳密に包装された細胞で通常は構成される、腫瘍を指す。本明細書に提供される化合物または方法により処置され得る肉腫は、軟骨肉腫、線維肉腫、リンパ肉腫、黒色肉腫、粘液肉腫、骨肉腫、Abemethy肉腫、脂肪肉腫(adipose sarcoma)、脂肪肉腫(liposarcoma)、胞状軟部肉腫、エナメル上皮肉腫、ブドウ状肉腫、緑色腫肉腫、絨毛癌、胎児性肉腫、ウィルム腫瘍肉腫、子宮内膜肉腫、間質性肉腫、ユーイング肉腫、筋膜肉腫、繊維芽細胞肉腫、巨細胞肉腫、顆粒球性肉腫、ホジキン肉腫、特発性の複数色素性出血性肉腫(idiopathic multiple pigmented hemorrhagic sarcoma)、B細胞の免疫芽球肉腫、リンパ腫、T細胞の免疫芽球肉腫、イエンセン肉腫、カボジ肉腫、クッパー星細胞肉腫、血管肉腫、白血肉腫、悪性間葉腫肉腫、傍骨肉腫、細網肉腫、ラウス肉腫、漿液嚢胞性肉腫、滑膜肉腫、または末梢血管拡張性肉腫を含む。

【0377】

用語「黒色腫」は、皮膚と他の器官のメラニン細胞系から生じる腫瘍を意味するととらえられる。本明細書に提供される化合物または方法により処置され得る黒色腫は例えば、末端性黒子性黒色腫、無色性黒色腫、良性若年性黒色腫、クラウドマン黒色腫、S91黒色腫、ハーディングーパッサー黒色腫、若年性黒色腫、悪性黒子由来黒色腫、悪性黒色腫、結節型黒色腫、爪下(subungual)黒色腫、または表在拡大型黒色腫を含む。

【0378】

用語「癌腫」は、周囲の組織に浸透し、且つ転移を生じさせる傾向がある上皮細胞から構成された悪性新生物を指す。本明細書に提供される化合物または方法により処置され得る典型的な癌腫は例えば、甲状腺髄様癌、家族性甲状腺髄様癌、細葉細胞癌、小葉癌、腺嚢癌腫、腺様嚢胞癌、腺癌(carcinoma adenomatousum)、副腎皮質の癌腫、細気管支肺胞上皮癌、肺胞上皮細胞癌、基底細胞癌、基底細胞癌、類基底細胞癌、基底扁平細胞癌、細気管支肺胞上皮癌、細気管支癌、気管支癌、大脳様癌腫、胆管細胞癌、絨毛癌、膠様癌、コメド癌、子宮体部癌、篩状癌、鑑状癌腫、皮膚癌、円柱状癌腫

、円柱細胞癌、腺管癌、硬性癌、胎児性癌、脳様癌、類表皮癌、腺上皮癌、外向発育癌、潰瘍癌、線維癌、ゼラチン状癌腫 (gelatiniform carcinoma)、膠様癌、巨細胞癌、巨大細胞癌、腺癌、顆粒膜細胞癌腫、毛母組織癌、血様癌、肝細胞癌、ヒュルトレ細胞癌、硝子状癌、副腎様癌腫、小児胎児性癌、上皮内癌 (carcinoma in situ)、表皮内癌、上皮内癌腫、Krompecher癌腫、Kulchitzky細胞癌、大細胞癌、レンズ様癌、レンズ状癌、脂肪腫様癌、リンパ上皮癌、髓様癌、髓様癌、黒色癌、軟性癌、粘液性癌腫、粘液分泌癌、粘液細胞癌、粘液性類表皮癌、粘液癌、粘液性癌、粘液腫状癌、上咽頭癌、燕麦細胞癌、骨化性癌、骨様癌腫、乳頭状癌、門脈周囲癌、前浸潤癌、有棘細胞癌腫、軟性癌、腎臓の腎細胞癌、予備細胞癌、肉腫様癌、シュナイダー癌腫、硬性癌、陰囊癌、印環細胞癌、単純癌、小細胞癌、バレイショ状癌、回転楕円面細胞癌腫、紡錘体細胞癌、海綿様癌、扁平上皮癌 (squamous carcinoma)、扁平上皮癌 (squamous cell carcinoma)、ストリング癌腫 (string carcinoma)、血管拡張癌、毛細血管拡張性癌腫、移行上皮癌、結節癌 (carcinoma tuberosum)、結節癌 (tuberous carcinoma)、疣状癌、または絨毛癌を含む。

【0379】

「異常なOlig2活性に関連した癌」(本明細書で「Olig2関連性の癌」とも称される)は、異常なOlig2活性(例えば、突然変異したOlig2遺伝子)により引き起こされた癌である。Olig2関連性の癌は、脳癌、多形性神経膠芽腫、髓芽細胞腫、星状細胞腫、脳幹神経膠腫、髓膜腫、乏突起神経膠腫、黒色腫、肺癌、乳癌、白血病、T細胞白血病を含み得る。

【0380】

用語「処置する(treat)」、「処置すること(treating)」、および「処置(treatment)」は、本明細書で使用されるように、予防的および/または治療的のいずれかで、疾患または疾病の症状を軽減、減少、または改善すること、更なる症状を予防すること、症状の根底にある原因を改善または予防すること、疾患または疾病を阻害すること、例えば疾患または疾病の進行を停止すること、疾患または疾病を緩和すること、疾患または疾病を退行させること、疾患または疾病により生じる状態を緩和すること、あるいは疾患または疾病を止めることを含む。例えば、本明細書で提供される特定の方法は、癌の発生率を減少させること、および/または癌の寛解を引き起こすことにより癌を成功裡に処置する。いくつかの実施形態において、本明細書で提供される特定の方法は、ダウン症候群の発生率を減少させること、ダウン症候群の1以上の症状を減少させること、またはダウン症候群の1以上の症状の重症度を低下させることにより、ダウン症候群を成功裡に処置する。

【0381】

本明細書で使用されるように、特定の化合物または医薬組成物の投与による、特定の疾患、障害、または疾病の症状の寛解は、化合物または組成物の投与に起因または関連し得るものを、永久的、一時的、長期、または一過的の何れかで、重症度を減らし、発症を遅らせ、進行を遅くし、または期間を短くすることを指す。

【0382】

用語「調節する」は、本明細書で使用されるように、標的タンパク質の活性を変化させるために標的タンパク質と直接的または間接的に相互作用することを意味し、標的タンパク質の変化は、ほんの一例ではあるが、標的の活性の阻害、あるいは、標的の活性の制限または減少を含む。

【0383】

本明細書で使用されるように、用語「モジュレーター」は、標的の活性を変化させる化合物を指す。例えば、モジュレーターは、モジュレーターが無い状態での活性の規模と比較して、標的の特定の活性の規模の増加または減少を引き起こし得る。特定の実施形態において、モジュレーターは、標的の1以上の活性の規模を減少させる阻害剤である。特定の実施形態において、阻害剤は、標的の1以上の活性を完全に妨げる。いくつかの実施形

10

20

30

40

50

態において、O l i g 2 モジュレーターは、細胞における O l i g 2 の活性を低下させる化合物である。いくつかの実施形態において、O l i g 2 疾患モジュレーターは、O l i g 2 に関連した疾患（例えば、癌またはダウン症候群）の 1 以上の症状の重症度を低下させる化合物である。

【0384】

本明細書で使用されるように、用語「標的活性」は、モジュレーターによって調節することができる生物活性を指す。特定の典型的な標的活性は、結合親和性、シグナル変換、酵素活性、腫瘍増殖、炎症または炎症関連のプロセス、および疾患または疾病に関連した 1 以上の症状の寛解を含むが、これらに限定されない。

【0385】

O l i g 2 活性に関して、用語「阻害する」、「阻害すること」、または「阻害剤」は、本明細書で使用されるように、オリゴデンドロサイト転写因子 2 活性の阻害を指す。タンパク質阻害剤相互作用に関して、この用語は、阻害剤（例えば、O l i g 2 阻害剤または O l i g 2 阻害化合物）が無い状態でタンパク質（例えば O l i g 2 転写因子）の活性または機能に相対的なタンパク質の活性または機能に対し負に影響を及ぼす（例えば、減らす）（例えば、O l i g 2 により調節された遺伝子転写を減らす）ことを意味する。いくつかの実施形態において、阻害は、疾患または疾患の症状の低減を指す。いくつかの実施形態において、阻害は、シグナル伝達経路またはシグナル経路の活性の低下（例えば、O l i g 2 による転写調節または O l i g 2 により調節された転写に関する経路の減少）を指す。故に、阻害は、少なくとも部分的に、部分的に、または完全に、刺激を遮断し、活性化を減らし、防ぎ、または遅延させ、あるいは、シグナル伝達、酵素活性、またはタンパク質（例えば O l i g 2）の量を不活性化し、脱感作し、または下方調節することを含む。いくつかの実施形態において、阻害は O l i g 2 の阻害を指す。

【0386】

本明細書で使用されるように、製剤、組成物、または成分に関して、用語「許容可能な」は、処置を受ける被験体の全般的な健康に対し、持続的な有害な効果を及ぼさないことを意味する。

【0387】

「薬学的に許容可能な」は、本明細書で使用されるように、化合物の生物活性または性質を無効化せず、および総体的に無毒である、担体あるいは希釈剤のような物質を指し、即ち、該物質は、望ましくない生物学的効果を引き起こすことなく、または、この物質が含まれる組成物の成分の何れかと有害に相互作用することなく、個体に投与される。

【0388】

用語「医薬配合物」は、本明細書で使用されるように、1 より多くの有効成分の混合または組み合わせから結果として生じる生成物を意味し、有効成分の固定配合と非固定配合の両方を含む。用語「固定配合」は、1 つの有効成分、例えば、式 (I)、(I I)、(I I A)、(I I B)、(I I C)、(I I D)、(I I I)、(I V)、(V)、または (V I) の化合物と、助剤の両方が、単一の実体または用量の形態で同時に患者に投与されることを意味する。用語「非固定配合」は、1 つの有効成分、例えば、式 (I)、(I I)、(I I A)、(I I B)、(I I C)、(I I D)、(I I I)、(I V)、(V)、または (V I) の化合物と助剤が、特定の介入時間の制限無しに、同時に、一斉に、または連続して別個の実体として患者に投与されることを意味し、ここで、そのような投与は、患者の身体中の 2 つの化合物の有効なレベルをもたらす。後者はカクテル療法、例えば、3 以上の有効成分の投与にも当てはまる。

【0389】

用語「医薬組成物」は、本明細書に記載される式 (I)、(I I)、(I I A)、(I I B)、(I I C)、(I I D)、(I I I)、(I V)、(V)、または (V I) の化合物と、担体、安定剤、希釈剤、分散剤、懸濁化剤、増粘剤、および／または、賦形剤などの他の化学成分との混合物を指す。医薬組成物は、生体への化合物の投与を促進する。化合物投与のあらゆる技術は、当該技術分野に存在し、静脈内投与、経口投与、エアロゾ

10

20

30

40

50

ル投与、非経口投与、経眼投与、経肺投与、および局所投与などを含むが、これらに限定されない。

【0390】

用語「有効な量」または「治療上有効な量」は、本明細書で使用されるように、処置される疾患または疾病の1以上の症状をある程度和らげる、投与される薬剤または化合物の十分な量を表す。その結果、疾患の兆候、症状、または原因を減少および／または軽減し、あるいは生物系の任意の他の所望の改変をもたらすことができる。例えば、治療用に「有効な量」は、疾患の症状の臨床的に優位な減少をもたらすことが必要とされる、本明細書に記載される式(I)、(II)、(IIA)、(IIB)、(IIC)、(IID)、(III)、(IV)、(V)、または(VI)の化合物を含む組成物の量を使用する。適切で「有効」な量は、いかなる個体の場合でも、用量増加試験などの技術を使用して定められてもよい。

10

【0391】

用語「増強する(enhance)」または「増強すること(enhancing)」は、本明細書で使用されるように、効力または持続時間の何れかにおいて、所望の効果を増加または延長することを意味する。従って、治療薬の効果を増強することに関して、用語「増強すること」は、効力または持続時間の何れかで、系に対する他の治療薬の効果を増加または延長する能力を指す。「増強させるのに有効な量」は、本明細書で使用されるように、所望の系において別の治療薬の効果を増強するのに十分な量を指す。

20

【0392】

「接触すること」は、その単純な通常の意味に従って使用されるものであり、少なくとも2つの別の種(例えば、生体分子または細胞を含む化学化合物)が、反応、相互作用、または物理的接触を行うのに十分に隣接することを可能にするプロセスを指す。しかし、結果として生じる反応生成物は、追加の試薬間の反応から、または、反応混合物中に生成され得る追加の試薬の1以上の中間体から、直接生成され得る。

【0393】

用語「接触すること」は、2つの種が反応、相互作用、または物理的接触を行うのを可能にすることを含み、ここで、2つの種は、本明細書に記載されるような化合物、およびタンパク質または酵素(例えばOligo)であり得る。いくつかの実施形態において、タンパク質はOligoでもよい。いくつかの実施形態において、「接触すること」は、本明細書に記載される化合物が、転写に関与するタンパク質または酵素と相互作用するのを可能にすることを含む。

30

【0394】

用語「同時投与」などは、本明細書で使用されるように、一人の患者への選択された治療剤の投与を包含することを意味し、同じまたは異なる投与経路、若しくは、同じまたは異なる投与時間で薬剤が投与される処置レジメンを含むことが意図されている。

【0395】

用語「賦形剤」または「担体」は、本明細書で使用されるように、細胞または組織への化合物の組み込みを促進する、比較的に無毒な化学化合物または薬剤を表す。

【0396】

用語「希釈剤」は、送達前に対象の化合物を希釈するために用いられる化学化合物を指す。希釈剤は、より安定した環境を提供できるため、化合物を安定させるためにも使用され得る。緩衝液(pHの制御または維持も提供できる)の中で溶解された塩は、当技術分野で希釈剤として利用され、リン酸緩衝生理食塩溶液を含むが、これに限定されない。

40

【0397】

本明細書に開示される化合物の「代謝物」は、化合物の代謝時に形成される、化合物の誘導体である。用語「活性代謝物」は、化合物の代謝時に形成される、化合物の生物学的に活性な誘導体を指す。用語「代謝される」は、本明細書で使用されるように、有機体によって特定の物質が変化するプロセス(加水分解反応、および酵素により触媒された反応などを含むが、これらに限定されない)の全体を指す。従って、酵素は化合物に対して特

50

異的な構造上の変化を生成し得る。例えば、チトクローム P 4 5 0 は、様々な酸化反応および還元反応を触媒する一方で、ウリジン二リン酸グルクロニルトランスフェラーゼは、芳香族アルコール、脂肪族アルコール、カルボン酸、アミン、および遊離スルフヒドリル基への活性化グルクロン酸分子の転移を触媒する。代謝に関する更なる情報は、「The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th Edition, McGraw-Hill (1996)」から得られることもある。本明細書に開示される化合物の代謝物は、宿主への化合物の投与および宿主から採取した組織サンプルの解析により、または、肝細胞を用いた化合物のインビトロでのインキュベーションおよびその結果生じる化合物の解析の何れかによって、確認され得る。

【0398】

「バイオアベイラビリティ」は、研究対象の動物またはヒトの全身循環へと送達される、本明細書に開示される化合物（例えば、式（I）、（II）、（IIA）、（IIB）、（IIC）、（IID）、（III）、（IV）、（V）、または（VI）の化合物）の重量のパーセンテージを指す。静脈内に投与された時の薬物の総曝露（AUC（0-∞））は通常、100%生物にとって利用できる（F%）ものとして定義される。「経口バイオアベイラビリティ」は、静脈注射と比較して、医薬組成物が経口で摂取される場合の、本明細書に開示される化合物が全身循環へと吸収される程度を指す。

【0399】

「血漿濃度」は、被験体の血液の血漿成分における、本明細書に開示される式（I）、（II）、（IIA）、（IIB）、（IIC）、（IID）、（III）、（IV）、（V）、または（VI）の化合物の濃度を指す。代謝および／または他の治療剤との起こり得る相互作用に関する変異性により、本明細書に開示される化合物の血漿濃度は、被験体間で著しく変動し得ることが、理解される。本明細書に開示される1つの実施形態に従って、本明細書に開示される化合物の血漿濃度は、被験体ごとに変動し得る。同様に、最大の血漿濃度（Cmax）または最大の血漿濃度に達する時間（Tmax）、あるいは血漿濃度時間曲線の下合計領域（AUC（0-∞））などの値は、被験体ごとに異なり得る。この変異性により、化合物の「治療上有効な量」を構成するのに必要な量は、被験体ごとに変動し得る。

【0400】

本明細書で使用されるように、「寛解」は、疾患または疾病の改善、あるいは、疾患または疾病に関連した症状の少なくとも部分的な軽減を指す。

【0401】

本明細書で使用されるように「免疫細胞」は、免疫系の細胞、および免疫応答において機能または活性を実行する細胞を含み、限定されないが、T細胞、B細胞、リンパ球、マクロファージ、樹状細胞、好中球、好酸球、好塩基球、肥満細胞、形質細胞、白血球、抗原提示細胞、およびナチュラルキラー細胞を含む。

【0402】

<処置方法>

別の態様において、式（I）、（II）、（IIA）、（IIB）、（IIC）、（IID）、（III）、（IV）、（V）、または（VI）の化合物、あるいは、それらの薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、またはプロドラッグと、少なくとも1つの薬学的に許容可能な賦形剤を含む、医薬組成物がある。

【0403】

別の態様において、細胞のOlig2の活性を阻害するための薬物の製剤のための、式（I）、（II）、（IIA）、（IIB）、（IIC）、（IID）、（III）、（IV）、（V）、または（VI）の化合物、あるいは、それらの薬学的に許容可能な塩、薬学的に許容可能な溶媒和物、または薬学的に許容可能なプロドラッグの使用が、提供される。前記方法は、細胞を、式（I）、（II）、（IIA）、（IIB）、（IIC）、（IID）、（III）、（IV）、（V）、または（VI）の化合物と接触させる工程を含み、それらの実施形態を含む。

10

20

30

40

50

【0404】

更なる態様において、O l i g 2 活性の阻害から利益を得る被験体の疾患または疾病の処置方法であって、該方法は、式 (I)、(I I)、(I I A)、(I I B)、(I I C)、(I I D)、(I I I)、(I V)、(V)、または (V I) の化合物、あるいは、それらの薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、またはプロドラッグを、必要とする被験体に投与する工程を含む。いくつかの実施形態において、O l i g 2 活性の阻害から利益を得る被験体の疾患または疾病の処置方法であって、該方法は、式 (I)、(I I)、(I I A)、(I I B)、(I I C)、(I I D)、(I I I)、(I V)、(V)、または (V I) の化合物、あるいは、それらの薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、またはプロドラッグを、必要とする被験体に投与する工程を含み、
ここで、前記疾患は癌またはダウン症候群である。

10

【0405】

別の態様において、被験体の疾患の処置方法であって、該方法は、式 (I)、(I I)、(I I A)、(I I B)、(I I C)、(I I D)、(I I I)、(I V)、(V)、または (V I) の化合物、あるいは、それらの薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、またはプロドラッグを、必要とする被験体に投与する工程を含み、ここで、前記疾患は癌またはダウン症候群である。いくつかの実施形態において、被験体の癌の処置方法であって、該方法は、式 (I)、(I I)、(I I A)、(I I B)、(I I C)、(I I D)、(I I I)、(I V)、(V)、または (V I) の化合物、あるいは、それらの薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、またはプロドラッグを、必要とする被験体に投与する工程を含む。
いくつかの実施形態において、被験体のダウン症候群の処置方法であって、該方法は、式 (I)、(I I)、(I I A)、(I I B)、(I I C)、(I I D)、(I I I)、(I V)、(V)、または (V I) の化合物、あるいは、それらの薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、またはプロドラッグを、必要とする被験体に投与する工程を含む。

20

【0406】

別の実施形態において、被験体の癌の処置方法であって、該方法は、式 (I)、(I I)、(I I A)、(I I B)、(I I C)、(I I D)、(I I I)、(I V)、(V)、または (V I) の化合物、あるいは、それらの薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、またはプロドラッグを、必要とする被験体に投与する工程を含み、ここで、癌は、脳癌、多形性神経膠芽腫、髄芽細胞腫、星状細胞腫、脳幹神経膠腫、髄膜腫、乏突起神経膠腫、黒色腫、肺癌、乳癌、または白血病である。

30

【0407】

別の態様において、細胞中の O l i g 2 の活性を阻害する方法であって、該方法は、細胞を、式 (I)、(I I)、(I I A)、(I I B)、(I I C)、(I I D)、(I I I)、(I V)、(V)、(V I) の化合物、あるいは、それらの薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、またはプロドラッグと接触させる工程を含む。

【0408】

別の態様において、O l i g 2 活性の阻害から利益を得る、疾患、障害、または疾病の処置用の薬物の製造における、式 (I)、(I I)、(I I A)、(I I B)、(I I C)、(I I D)、(I I I)、(I V)、(V)、(V I) の化合物、あるいは、それらの薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、またはプロドラッグの使用がある。

40

【0409】

1つの態様において、本明細書には、本明細書で提供される有効な量の化合物、および薬学的に許容可能な賦形剤を含む、医薬組成物が提供される。更なる態様において、第2の薬学的な有効成分を更に含む組成物が提供される。

【0410】

特定の実施形態において、本明細書には医薬組成物が提供され、該医薬組成物は、i) 生理学的に許容可能な担体、希釈剤、および／または賦形剤と、ii) 本明細書に記載される1以上の化合物と、を含む。

【0411】

50

前述の態様の何れかにおいて、本明細書に開示される有効な量の化合物の単回投与を含む更なる実施形態であって、該実施形態は更に、以下を含む：(i) 式(I)、(II)、(IIA)、(IIB)、(IIC)、(IID)、(III)、(IV)、(V)、(VI)の化合物は1回投与され；(ii) 式(I)、(II)、(IIA)、(IIB)、(IIC)、(IID)、(III)、(IV)、(V)、(VI)の化合物は1日の期間にわたり哺乳動物に複数回投与され；(iii) 化合物は頻繁に投与され；または(iv) 化合物は連続的に投与される。

【0412】

前述の態様の何れかにおいて、有効な量の式(I)、(II)、(IIA)、(IIB)、(IIC)、(IID)、(III)、(IV)、(V)、または(VI)の化合物の複数回投与を含む更なる実施形態であって、該実施形態は以下を含む：(i) 式(I)、(II)、(IIA)、(IIB)、(IIC)、(IID)、(III)、(IV)、(V)、(VI)の化合物は単回投与量で投与され；(ii) 複数回投与の間隔が6時間ごとであり；(i) 式(I)、(II)、(IIA)、(IIB)、(IIC)、(IID)、(III)、(IV)、(V)、(VI)の化合物は8時間ごとに哺乳動物に投与される。更なるまたは代替的な実施形態において、前記方法は休薬期間を含み、ここで、式(I)、(II)、(IIA)、(IIB)、(IIC)、(IID)、(III)、(IV)、(V)、(VI)の化合物の投与は一時的に止められ、または、投与される式(I)、(II)、(IIA)、(IIB)、(IIC)、(IID)、(III)、(IV)、(V)、(VI)の化合物の投与量は一時的に減らされ；休薬期間の終わりに、式(I)、(II)、(IIA)、(IIB)、(IIC)、(IID)、(III)、(IV)、(V)、(VI)の化合物の投与は再開される。休薬期間の長さは、2日から1年まで異なり得る。

【0413】

1つの態様において、本明細書に記載される化合物はヒトに投与される。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される化合物は、経口投与される。

【0414】

<医薬組成物および投与方法の例>

医薬組成物は、薬学的に使用され得る調製物への活性化合物の処理を促進する、賦形剤および助剤を含む1以上の生理学的に許容可能な担体を使用する従来の方法で、製剤されてもよい。適切な製剤は、選択される投与の経路に依存する。本明細書に記載される医薬組成物に適切な賦形剤に関する付加的な詳細は、例えば：The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H. A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Dekker, New York, N. Y., 1980; および Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999)で見ることができ、これらの文献は、開示のために引用することで本明細書に組み込まれる。

【0415】

医薬組成物は、本明細書で使用されるように、本明細書に記載される式(I)、(II)、(IIA)、(IIB)、(IIC)、(IID)、(III)、(IV)、(V)、(VI)の化合物と、担体、安定剤、希釈剤、分散剤、懸濁化剤、増粘剤、および／または賦形剤などの他の化学成分との混合物を指す。医薬組成物は、生体への化合物の投与を促進する。本明細書に提供される処置または使用の方法の実施において、治療上有効な量の本明細書に記載される化合物は、処置される疾患、障害、または疾病を有する哺乳動

物へと、医薬組成物において投与される。いくつかの実施形態において、哺乳動物は、ヒトである。治療上有効な量は、疾患の重症度、被験体の年齢および相対的な健康状態、使用される化合物の効能、および他の要因に依存して広く変動し得る。式 (I)、(II)、(IIA)、(IIB)、(IIC)、(IID)、(III)、(IV)、(V)、(VI) の化合物は、単独で、あるいは、混合物の成分として 1 以上の治療剤と組み合わせて (併用療法として) 使用され得る。

【0416】

本明細書に記載される医薬製剤は、経口、非経口 (例えば、静脈内、皮下、筋肉内)、鼻腔内、頬側、局所、直腸、または経皮の投与経路を含むが、これらに限定されない複数の投与経路によって、被験体に投与され得る。更に、本明細書に記載される式 (I)、(II)、(IIA)、(IIB)、(IIC)、(IID)、(III)、(IV)、(V)、(VI) の化合物を含む、本明細書に記載される医薬組成物は、水性経口分散剤、液体、ゲル剤、シロップ剤、エリキシル剤、スラリー、懸濁液、エアロゾル、制御放出製剤、速溶製剤、発泡性製剤、凍結乾燥製剤、錠剤、粉末剤、丸剤、糖衣錠、カプセル剤、遅延放出製剤、拡張放出製剤、パルス放出製剤、多重微粒子製剤、および即時混合と制御放出を組み合わせた製剤などを含むが、これらに限定されない任意の適切な剤形へと製剤される。

【0417】

全身方法よりも、局所方法 (例えば、頻繁にデポ製剤または徐放製剤で、器官または組織への化合物の直接注入を介する) において化合物および/または組成物が投与され得る。そのような長時間作用型の製剤は、移植によって (例えば皮下または筋肉内) あるいは筋肉内注射によって投与されてもよい。更に、標的とされた薬物送達システムにおいて、例えば、臓器特異的抗体 (organ-specific antibody) に覆われたリポソームにおいて、薬物が投与され得る。リポソームは、臓器に対し標的とされ、臓器により選択的に取り込まれる。加えて、薬物は、急速放出製剤の形態、拡張放出製剤の形態、または中間体放出製剤の形態で提供されてもよい。

【0418】

本明細書に記載される化合物を含む医薬組成物は、ほんの一例ではあるが、従来の混合、溶解、造粒、糖衣錠製造、粉碎、乳化、封入、包括、または圧縮のプロセスの手段などの、従来の方法で製造され得る。

【0419】

医薬組成物は、遊離酸または遊離塩基形態で、あるいは薬学的に許容可能な塩形態で活性成分として、本明細書に記載される式 (I)、(II)、(IIA)、(IIB)、(IIC)、(IID)、(III)、(IV)、(V)、(VI) の、少なくとも 1 つの化合物を含む。加えて、本明細書に記載される方法および医薬組成物は、同じタイプの活性を有するこれら化合物の活性代謝物だけでなく、結晶形態 (多形体としても知られる) の使用を含む。いくつかの状況において、化合物は互変異性体として存在することもある。全ての互変異性体は、本明細書に記載される化合物の範囲内に含まれる。加えて、本明細書に記載される化合物は、水やエタノールなどの薬学的に許容可能な溶媒を有する溶媒和形態のみでなく、非溶媒和形態でも存在することができる。本明細書に提示される化合物の溶媒和形態はまた、本明細書で開示されるものと考慮される。

【0420】

特定の実施形態において、本明細書で提供される組成物はまた、微生物活性を阻害するための 1 以上の防腐剤を含む。適切な防腐剤は、塩化ベンザルコニウム、臭化セチルトリメチルアンモニウム、および塩化セチルピリジウムなどの第四級アンモニウム化合物を含む。

【0421】

経口用のための医薬調製物は、1 以上の賦形剤を本明細書に記載される化合物 (例えば、式 (I)、(II)、(IIA)、(IIB)、(IIC)、(IID)、(III)、(IV)、(V)、(VI) の化合物) の 1 以上と混合することにより、結果として生

じる混合物を随意に粉碎することにより、および、必要な場合に錠剤、丸剤、またはカプセル剤を得るために適切な助剤を加えた後に果粒剤の混合物を処理することにより、得ることができる。適切な賦形剤は、例えば、ラクトース、スクロース、マンニトール、またはソルビトールを含む糖などの充填材；例えば、トウモロコシデンプン、小麦デンプン、米デンプン、ジャガイモデンプン、ゼラチン、トラガカントゴム、メチルセルロース、微結晶性セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムなどのセルロース調製物；または、ポリビニルピロリドン（PVPまたはポビドン）あるいはリン酸カルシウムなどの他のものを含む。所望される場合、架橋結合クロスカルメロースナトリウム、ポリビニルピロリドン、寒天、または、アルギン酸、またはアルギン酸ナトリウムなどのアルギン酸の塩などの、崩壊剤が加えられてもよい。

10

【0422】

糖衣錠コアは適切なコーティングと共に提供される。この目的のため、濃縮した糖液が使用され、それは、アラビアゴム、タルク、ポリビニルピロリドン、カルボポールゲル、ポリエチレングリコール、および／または二酸化チタン、ラッカー溶液、および適切な有機溶媒または溶媒混合物を随意に含み得る。染料または色素は、活性化合物の投与量の異なる組み合わせの識別または特徴化のため、錠剤または糖衣錠のコーティングに加えられてもよい。

【0423】

経口で使用され得る医薬調製物は、ゼラチン製の押し出し型カプセル、同様に、ゼラチン製の軟密封カプセル、および、グリセロールまたはソルビトールなどの可塑剤を含む。押し出し型カプセルは、ラクトースなどの充填材、デンプンなどの結合剤、および／またはタルクあるいはステアリン酸マグネシウムなどの潤滑剤、および随意に安定剤を備えた混合剤中に、有効成分を含み得る。軟カプセル剤において、活性化合物は、脂肪油、流動パラフィン、または液体のポリエチレングリコールなどの、適切な液体中に溶解または懸濁され得る。更に、安定剤を加えてもよい。

20

【0424】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示される固形剤形は、錠剤（懸濁液錠剤、速溶錠剤、咬傷分解錠剤、急崩壊錠剤、発泡錠、またはカプレットを含む）、丸剤、粉末剤（無菌包装した粉末剤、分配可能な粉末剤、または発泡粉末を含む）、カプセル剤（軟カプセル剤または硬カプセル剤、例えば、動物由来のゼラチンまたは植物由来のHPMCから作られるカプセル、あるいは、「スプリンクルカプセル」）、固形分散剤、固溶体、生体分解可能な剤形、制御放出製剤、パルス放出剤形、多重微粒子剤形、ペレット剤、果粒剤、またはエアロゾルの形態でもよい。他の実施形態において、医薬製剤は、粉末剤の形態である。また他の実施形態において、医薬製剤は、限定されないが速溶錠剤を含む錠剤の形態である。加えて、本明細書に記載される化合物の医薬製剤は、単一のカプセルとして、または複数のカプセルの剤形として、投与されてもよい。いくつかの実施形態において、医薬製剤は、2、3、または4つのカプセルまたは錠剤で投与される。

30

【0425】

いくつかの実施形態において、固形剤形（例えば錠剤、発泡錠、およびカプセル剤）は、バルク混合組成物（bulk blend composition）を形成するために、本明細書に記載される式（I）、（II）、（IIA）、（IIB）、（IIC）、（IID）、（III）、（IV）、（V）、または（VI）の化合物の粒子を1以上の医薬賦形剤と混合することにより、調製される。均質なものとしてこれらバルク混合組成物に言及する場合、組成物が錠剤、丸剤、およびカプセル剤などの均等に効果的な単位剤形へと細分され得るように、本明細書に記載される式（I）、（II）、（IIA）、（IIB）、（IIC）、（IID）、（III）、（IV）、（V）、または（VI）の化合物の粒子が、組成物の全体にわたって平等に分散することを意味する。個々の単位用量はまた、経口摂取あるいは希釈剤との接触後に崩壊する、フィルムコーティングを含み得る。これら製剤は、従来の薬理学的技術によって製造され得る。

40

【0426】

50

本明細書に記載される薬学的な固形剤形は、本明細書に記載される式 (I)、(II)、(IIA)、(IIB)、(IIC)、(IID)、(III)、(IV)、(V)、または(VI)の化合物、および、適合可能な担体、結合剤、充填剤、懸濁化剤、香味料、甘味剤、崩壊剤、分散剤、界面活性剤、潤滑剤、着色剤、希釈剤、溶解剤、湿潤剤 (moistening agent)、可塑剤、安定剤、経皮吸収促進剤、湿潤剤 (wetting agent)、消泡剤、酸化防止剤、防腐剤、またはそれらの1つ以上の組み合わせなどの、1つ以上の薬学的に許容可能な添加剤を含む。また別の態様において、Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th Edition (2000)に記載されるものなどの、標準のコーティング手順を使用し、フィルムコーティングは、本明細書に記載される化合物の製剤の周囲に提供される。1つの実施形態において、本明細書に記載される化合物の粒子のいくつかまたは全てが、コーティングされる。また別の実施形態において、本明細書に記載される化合物の粒子のいくつかまたは全てが、マイクロカプセル化される。また別の実施形態において、本明細書に記載される化合物の粒子は、マイクロカプセル化されず、コーティングされない。

10

【0427】

本明細書に記載される固形剤形における使用に適切な担体は、限定されないが、アカシア、ゼラチン、コロイド状二酸化ケイ素、グリセロリン酸カルシウム、乳酸カルシウム、マルトデキストリン、グリセリン、ケイ酸マグネシウム、カゼインナトリウム、大豆レシチン、塩化ナトリウム、リン酸三カルシウム、リン酸二カリウム、ナトリウムステアロイルラクチレート、カラゲナン、モノグリセリド、ジグリセリド、 α 化デンプン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートステアレート、スクロース、微結晶性セルロース、ラクトース、マンニトールなどを含む。

20

【0428】

本明細書に記載される固形剤形における使用に適切な充填剤は、限定されないが、ラクトース、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、リン酸水素カルシウム、硫酸カルシウム、微結晶性セルロース、セルロース粉末、デキストロース、デキストラート、デキストラン、デンプン、 α 化デンプン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC)、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートステアレート (HPMCAS)、スクロース、キシリトール、ラクチトール、マンニトール、ソルビトール、塩化ナトリウム、ポリエチレングリコールなどを含む。

30

【0429】

可能な限り効率的に、固形剤形マトリクスから、式 (I)、(II)、(IIA)、(IIB)、(IIC)、(IID)、(III)、(IV)、(V)、または(VI)の化合物を放出するために、特に剤形が結合剤と共に圧縮される場合、崩壊剤が大抵、製剤中で使用される。崩壊剤は、水分が剤形に吸収される場合、膨張または毛管作用によって剤形マトリクスの破裂を支援する。本明細書に記載される固形剤形における使用に適切な崩壊剤は、限定されないが、トウモロコシデンプンまたはジャガイモデンプンなどの天然のデンプン、National 1551またはAmijel (登録商標)などの α 化デンプン、または、Promogel (登録商標)あるいはExploTab (登録商標)などのナトリウムデンプングリコラート、セルロース、例えば、木製品、メチル結晶セルロース (例えば、Avicel (登録商標)、Avicel (登録商標) PH101、Avicel (登録商標) PH102、Avicel (登録商標) PH105、Elcem a (登録商標) P100、Emcocel (登録商標)、Vivacel (登録商標)、Min-Tia (登録商標)、およびSolka-Floc (登録商標))、メチルセルロース、クロスカルメロース、または架橋セルロース (架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム (Ac-Di-Sol (登録商標))、架橋カルボキシメチルセルロース、または架橋クロスカルメロースなど)、ナトリウムデンプングリコラートなどの架橋デンプン、クロスポビドンなどの架橋ポリマー、架橋ポリビニルピロリドン、アルギン酸またはアルギン酸ナトリウムなどのアルギン酸の塩などのアルギン酸塩、Vee gum (登録商標) HV (ケイ酸アルミニウムマグネシウム)などの粘土、ゴム (寒天、グアー、ローカ

40

50

ストビーン、カラヤ、ペクチン、またはトラガカント)、ナトリウムデンプングリコラー
ト、ベントナイト、天然のスポンジ、界面活性剤、陽イオン交換樹脂などの樹脂、柑橘類
のパルプ、ラウリル硫酸ナトリウム、デンプンを組み合わせたラウリル硫酸ナトリウムな
ど、を含む。

【0430】

結合剤は、固形経口剤形の製剤に粘着性を与える：粉末を充填したカプセル製剤につい
て、それらは、ソフトシェルまたはハードシェルのカプセルに充填され得る栓の形成を支
援し、および錠剤製剤について、それらは、圧縮後に錠剤を確実に無傷で残るようにし、
圧縮または充填の工程前に混合均一性を確実にするのを支援する。本明細書に記載される
固形剤形中の結合剤としての使用に適した材料は、限定されないが、カルボキシメチルセ
ルロース、メチルセルロース（例えば、Methocel（登録商標））、ヒドロキシプロ
ピルメチルセルロース（例えば、Hypromellose USP Pharmac
oat-603）、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセタートステアレート（Aq
oate HS-LFおよびHS）、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピル
セルロース（例えば、Klucel（登録商標））、エチルセルロース（例えば、Eth
ocel（登録商標））、および微結晶性セルロース（例えば、Avicel（登録商標
））、微結晶性デキストロース、アミロース、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、ポリサ
ッカリド酸、ベントナイト、ゼラチン、ポリビニルピロリドン／ビニルアセタートコポリ
マー、クロスボビドン、ボビドン、デンプン、α化デンプン、トラガカント、デキストリ
ン、糖（スクロース（例えばDipac（登録商標））、グルコース、デキストロース、
糖蜜、マンニトール、ソルビトール、キシリトール（例えばXylitab（登録商標）
）、ラクトース）、天然または合成のゴム（アカシア、トラガカント、ガッチゴム、イサ
ポールハスク（isapol husk）の粘液）、デンプン、ポリビニルピロリドン（
例えば、Povidone（登録商標）CL、Kollidon（登録商標）CL、Po
lyplasdne（登録商標）XL-10、およびPovidone（登録商標）K
-12）、カラマツアラビノガラクトン（arabogalactan）、Veegum
（登録商標）、ポリエチレングリコール、ワックス、アルギン酸ナトリウムなど、を含む
。

【0431】

一般に、20-70%の結合剤レベルが、粉末剤を充填したゼラチンカプセル製剤に使用
される。錠剤製剤における結合剤の使用レベルは、直接圧縮、湿式造粒法、ローラー圧
縮、または、それ自体が中程度の結合剤として作用し得る充填剤などの他の賦形剤の使用
の何れかで、異なる。いくつかの実施形態において、処方者は、製剤に関する結合剤レ
ベルを決定することができるが、錠剤製剤においては70%までの結合剤の使用レベルが一
般的である。

【0432】

本明細書に記載される固形剤形における使用に適切な潤滑剤または流動促進剤は、限定
されないが、ステアリン酸、水酸化カルシウム、タルク、トウモロコシデンプン、ナトリ
ウムステアリルフマレート、アルカリ金属およびアルカリ土類金属の塩、例えば、アルミ
ニウム、カルシウム、マグネシウム、亜鉛、ステアリン酸、ステアリン酸ナトリウム、ス
テアリン酸マグネシウム、ステアリン酸亜鉛、ワックス、Stearowet（登録商標
）、ホウ酸、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウム、ロイシン、ポリエ
チレングリコールまたはメトキシポリエチレングリコール（Carbowax（商標））、
PEG4000、PEG5000、PEG6000など）、プロピレングリコール、オレ
イン酸ナトリウム、ベヘン酸グリセリル、パルミチン酸ステアリン酸グリセリル、安息香
酸グリセリル、マグネシウム、またはラウリル硫酸ナトリウムなどを含む。

【0433】

本明細書に記載される固形剤形における使用に適切な希釈剤は、限定されないが、糖（
ラクトース、スクロース、およびデキストロースを含む）、ポリサッカリド（デキストラ
ート、およびマルトデキストリンを含む）、ポリオール（マンニトール、キシリトール、

およびソルビトールを含む)、シクロデキストリンなどを含む。

【0434】

本明細書に記載される固形剤形における使用に適切な湿潤剤は、例えば、オレイン酸、モノステアリン酸グリセリル、モノオレイン酸ソルビタン、モノラウリン酸ソルビタン、オレイン酸トリエタノールアミン、モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン、モノラウリン酸ポリオキシエチレンソルビタン、第四アンモニウム化合物（例えばPolyquat 10（登録商標））、オレイン酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ナトリウムドクセート、トリアセチン、ビタミンE、TPGSなどを含む。

【0435】

本明細書に記載される固形剤形における使用に適切な界面活性剤は、例えば、ラウリル硫酸ナトリウム、モノオレイン酸ソルビタン、モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン、ポリソルベート、ポロクサマー、胆汁酸塩、モノステアリン酸グリセリル、エチレンオキシドとプロピレンオキシドのコポリマー、例えば、Pluronic（登録商標）（BA5F）などを含む。

【0436】

本明細書に記載される固形剤形における使用に適切な懸濁化剤は、限定されないが、ポリビニルピロリドン（例えばポリビニルピロリドンK12、ポリビニルピロリドンK17、ポリビニルピロリドンK25、またはポリビニルピロリドンK30）、ポリエチレングリコール（例えば、ポリエチレングリコールは、約300～6000、約3350～約4000、または約5400～約7000の分子量を持つことができる）、ビニルピロリドン/ビニルアセテートコポリマー（S630）、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリソルベート80、ヒドロキシエチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ゴム（例えば、トラガカントゴム、アカシアゴム、グアーゴム、キサンタンゴムを含むキサンタンなど）、砂糖、セルロース化合物（例えばナトリウムカルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロースなど）、ポリソルベート80、アルギン酸ナトリウム、ポリオキシエチレン硬化ソルビタンモノラウリン酸、ポリオキシエチレン硬化ソルビタンモノラウリン酸、ポビドンなどを含む。

【0437】

本明細書に記載される固形剤形における使用に適切な抗酸化剤は、例えば、ブチル化ヒドロキシトルエン（BHT）、アスコルビン酸ナトリウム、およびトコフェロールを含む。

【0438】

本明細書に記載される固形剤形において使用される添加剤の間に、相当な重なりが存在することを、理解されたい。故に、上記の列挙された添加剤は、単に典型的なものとして、および限定されないが、本明細書に記載される医薬組成物の固形剤形に含まれ得る添加剤のタイプのものとして、得られるべきである。

【0439】

他の実施形態において、医薬製剤の1以上の層が可塑化される。例示的に、可塑剤は一般的に高沸点の固体または液体である。適切な可塑剤は、コーティング組成物の約0.01重量%～約50重量%（w/w）まで加えられ得る。可塑剤は、限定されないが、フタル酸ジエチル、クエン酸エステル、ポリエチレングリコール、グリセロール、アセチル化グリセリド、トリアセチン、ポリプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、クエン酸トリエチル、セバシン酸ジブチル、ステアリン酸、ステアロール、ステアレート、およびヒマシ油を含む。

【0440】

圧縮錠剤は、上記の製剤のバルク混合の圧縮により調製される、固形剤形である。様々な実施形態において、口の中で溶解するよう設計される圧縮錠剤は、1以上の香味料を含む。他の実施形態において、圧縮錠剤は、最終的な圧縮錠剤を囲むフィルムを含む。いく

10

20

30

40

50

つかの実施形態において、フィルムコーティングは、製剤からの、本明細書に記載される式 (I)、(II)、(IIA)、(IIB)、(IIC)、(IID)、(III)、(IV)、(V)、または(VI)の化合物の遅延放出を提供できる。他の実施形態において、フィルムコーティングは、患者のコンプライアンスを支援する(例えば、Opadry(登録商標)コーティング、または糖衣)。Opadry(登録商標)を含むフィルムコーティングは典型的に、約1%から約3%までの錠剤重量の範囲にある。他の実施形態において、圧縮錠剤は1以上の賦形剤を含む。

【0441】

カプセルは、例えば、カプセルの内部に、上述の化合物の製剤のバルク配合(bulk blend)を入れることにより、調製され得る。いくつかの実施形態において、製剤(非水性の懸濁液および溶液)は、ソフトゼラチンカプセルに入れられる。他の実施形態において、製剤は、HPMCを含むカプセルなどの、標準のゼラチンカプセルまたは非ゼラチンカプセルに入れられる。他の実施形態において、製剤はスプリンクルカプセルに入れられ、ここで、カプセルはその全てが呑み込まれ得るか、または、カプセルが開かれ、内容物を食事前に食物にまき散らしてもよい。いくつかの実施形態において、治療の投与量は、複数の(例えば2、3、または4の)カプセルに分けられる。いくつかの実施形態において、製剤の全投与量は、カプセル形態で送達される。

【0442】

様々な実施形態において、本明細書に記載される式(I)、(II)、(IIA)、(IIB)、(IIC)、(IID)、(III)、(IV)、(V)、または(VI)の化合物の粒子、および1以上の賦形剤は、乾燥混合され、錠剤などの塊に圧縮され、この塊は、経口投与後、約30分未満、約35分未満、約40分未満、約45分未満、約50分未満、約55分未満、または約60分未満で実質的に崩壊し、それにより胃腸液の中に製剤を放出する医薬組成物を提供するのに十分な硬度を有する。

【0443】

別の態様において、剤形はマイクロカプセル化した製剤を含んでもよい。いくつかの実施形態において、1つ以上の他の適合可能な材料が、マイクロカプセル化材料の中に存在する。典型的な材料は、限定されないが、pH調整剤、侵食促進剤、消泡剤、抗酸化剤、香味料、および、結合剤、懸濁化剤、崩壊剤、充填剤、界面活性剤、可溶化剤、安定剤、潤滑剤、湿潤剤、および希釈剤などの担体材料を含む。

【0444】

本明細書に記載されるマイクロカプセル化に役立つ材料は、他の互換性のない賦形剤から本明細書に記載される化合物を十分に分離する、化合物に適合可能な材料を含む。本明細書に記載される化合物に適合可能な材料は、インビボで式(I)、(II)、(IIA)、(IIB)、(IIC)、(IID)、(III)、(IV)、(V)、または(VI)の化合物の放出を遅らせるものである。

【0445】

本明細書に記載される化合物を含む製剤の放出を遅らせるのに有用な、例示的なマイクロカプセル化材料は、限定されないが、ヒドロキシプロピルセルロースエーテル(HPC)(Klucel(登録商標)またはNisso HPC、低置換ヒドロキシプロピルセルロースエーテル(L-HPC)など)、ヒドロキシプロピルメチルセルロースエーテル(HPMC)(Seppifilm-LC、Pharmacoat(登録商標)、Metolose SR、Methocel(登録商標)-E、Opadry YS、PrimaFlo、Benecel MP824、およびBenecel MP843など)、メチルセルロースポリマー(Methocel(登録商標)-A、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセタートステアレートAqoat(HF-LS、HF-LG、HF-MS)、およびMetolose(登録商標)など)、エチルセルロース(EC)およびその混合物(E461、Ethocel(登録商標)、Aqualon(登録商標)-EC、Surelease(登録商標)など)、ポリビニルアルコール(PVA)(Opadry AMBなど)、ヒドロキシエチルセルロース(Natrosol(登録商標)など)

、カルボキシメチルセルロースおよびカルボキシメチルセルロース（CMC）の塩（Aqualon（登録商標）-CMCなど）、ポリビニルアルコール、およびポリエチレングリコールコポリマー（Kollidone IR（登録商標）など）、モノグリセリド（Myverol）、トリグリセリド（KLX）、ポリエチレングリコール、加工食物デンプン、アクリルポリマーおよびアクリルポリマーとセルロースエーテルとの混合物（Eudragit（登録商標）EPO、Eudragit（登録商標）L30D-55、Eudragit（登録商標）FS 30D、Eudragit（登録商標）L100-55、Eudragit（登録商標）L100、Eudragit（登録商標）S100、Eudragit（登録商標）RD100、Eudragit（登録商標）E100、Eudragit（登録商標）L12.5、Eudragit（登録商標）S12.5、Eudragit（登録商標）NE30D、およびEudragit（登録商標）NE 40Dなど）、酢酸フタル酸セルロース、セプフィルム（sepi films）（HPMCとステアリン酸の混合物など）、シクロデキストリン、およびこれら材料の混合物を含む。

【0446】

また他の実施形態において、ポリエチレングリコール（例えば、PEG300、PEG400、PEG600、PEG1450、PEG3350、およびPEG800）、ステアリン酸、プロピレングリコール、オレイン酸、およびトリアセチンなどの可塑剤は、マイクロカプセル化材料に組み込まれる。他の実施形態において、医薬組成物の放出を遅らせるのに有用なマイクロカプセル化材料は、USPまたは国民医薬品集（NF）からのものである。また他の実施形態において、マイクロカプセル化材料はKlucelである。また他の実施形態において、マイクロカプセル化材料はmethocelである。

【0447】

本明細書に記載されるマイクロカプセル化された化合物は、例えば、噴霧乾燥法、回転盤による溶解プロセス、ホットメルトプロセス、噴霧冷却方法、流動床、静電気沈着、遠心排出、回転懸濁液分離、液体ガスまたは固形ガスのインターフェースでの重合、圧力排出、またはスプレー溶媒抽出槽を含む方法により、製剤されてもよい。これらに加え、様々な化学技術、例えば、複合コアセルベーション、溶解蒸発、ポリマー-ポリマーの不適合性、液体培地中の界面重合、インサイツの重合、液中乾燥法、および液体培地中の脱溶媒和も、使用され得る。更に、ローラー圧縮、排出／球形化、コアセルベーション、またはナノ粒子コーティングなど他の方法も使用してもよい。

【0448】

また他の実施形態において、消泡剤も、本開示に従って調製される。発泡塩は、経口投与のために水中で薬を分散させるために使用されてきた。発泡塩は、通常は重炭酸ナトリウム、クエン酸、および／または酒石酸で構成される、乾燥混合物中に薬剤を含む果粒剤または粗粉である。そのような塩が水に加えられる場合、酸と塩基は反応して炭酸ガスを遊離し、それにより「発泡」を引き起こす。発泡塩の例は、例えば以下の成分を含む：重炭酸ナトリウム、または重炭酸ナトリウムと炭酸ナトリウムの混合物、クエン酸および／または酒石酸。成分が医薬的用途に適しており、且つ結果として約6.0以上のpHをもたらす限り、二酸化炭素の遊離を結果的にもたらす任意の酸-塩基の組み合わせは、重炭酸ナトリウム、クエン酸、および酒石酸の組み合わせの代わりに使用され得る。

【0449】

他の実施形態において、本明細書に記載される化合物を含む、本明細書に記載される製剤は、固形分散剤である。そのような固形分散剤を作る方法は、限定されないが、例えば米国特許第4,343,789号、第5,340,591号、第5,456,923号、第5,700,485号、第5,723,269号、および米国特許公開第2004/0013734号を含む。また他の実施形態において、本明細書に記載される製剤は固溶体である。固溶体は、活性薬剤と他の賦形剤と共に物質を組み込み、それにより、混合物が加熱され、その結果薬物の溶解が生じ、結果として生じる組成物はその後に冷却されることで、更に処方され、カプセルに直接加えられ、あるいは錠剤へと圧縮され得る固形混合物をもたらす。そのような固溶体を作る方法は、限定されないが、米国特許第4,151

、273号、第5、281、420号、および第6、083、518号を含む。

【0450】

本明細書に記載される化合物を含む、本明細書に記載される製剤を含んでいる医薬の固形経口剤形は、式(I)、(II)、(IIA)、(IIB)、(IIC)、(IID)、(III)、(IV)、(V)、または(VI)の化合物の制御放出をもたらすように更に製剤され得る。制御放出は、長期間にわたり所望の特性に従って組み込まれる剤形からの、本明細書に記載される化合物の放出を指す。制御放出特性は、例えば、持続放出、長期放出、パルス放出、および遅延放出の特性を含む。即時放出組成物とは対照的に、制御放出組成物は、予め定めた特性に従って、長期間にわたる被験体への薬剤の送達を可能にする。そのような放出速度は、長期間、治療上有効なレベルの薬剤を提供し、その結果として、より長期間の薬理反応を提供し、一方で、従来の急速放出剤形と比較して、副作用を最小限にする。そのような長期間の反応は、対応する短い作用の、即時放出調製により達成されない多くの固有の利益を提供する。

10

【0451】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される固形剤形は、腸溶コーティングした遅延放出経口剤形、即ち、胃腸管の小腸における放出に影響を及ぼすために腸溶コーティングを利用する、本明細書で記載されるような医薬組成物の経口剤形として、処方され得る。腸溶コーティングした剤形は、活性成分および／または他の組成成分の果粒、粉末、ペレット、ビーズ、または微粒子（それ自体がコーティングされるまたはコーティングされない）を含む、圧縮した、成型した、または押し出し加工した錠剤／モールド（コーティングの有無にかかわらず）であり得る。腸溶コーティングした経口剤形はまた、それ自体がコーティングされるまたはコーティングされない、固形担体または組成物のペレット、ビーズ、または果粒を含むカプセル（コーティングされるまたはコーティングされない）であり得る。

20

【0452】

本明細書で使用されるように、用語「遅延放出」は、遅延放出の変化が存在しない場合に達成されるものよりも遠位の胃腸管にある、いくつかの一般的に予測可能な位置で、放出が達成され得るような送達を指す。いくつかの実施形態において、放出の遅延の方法は、コーティングである。任意のコーティングは、全体のコーティングが、約5未満のpHで胃腸液中には溶解しないが、約5以上のpHでは溶解するような、十分な厚みに適用されねばならない。コーティングは以下から作られてもよい：

30

【0453】

アクリルポリマー。アクリルポリマーのパフォーマンス（主として生体液中のそれらの可溶性）は、置換の程度および種類に基づいて変動し得る。適切なアクリルポリマーの例は、メタクリル酸コポリマーおよびアンモニウムメタクリル酸塩コポリマーを含む。EudragitシリーズE、L、S、RL、RS、およびNE（Roehm Pharma）は、有機溶媒、水分散液、または乾燥粉末中で可溶化されるように、利用可能である。EudragitシリーズRL、NE、およびRSは、胃腸管において不溶性であるが、透過性であり、主として結腸の標的化に使用される。EudragitシリーズEは胃の中で溶解する。EudragitシリーズL、L-30D、およびSは、胃の中では不溶性であり、腸の中で溶解する；

40

【0454】

セルロース誘導体。適切なセルロース誘導体の例は次の通りである：エチルセルロース；セルロースの部分的酢酸エステルと無水フタル酸との反応混合物。そのパフォーマンスは、置換の程度および種類に基づいて変動し得る。酢酸フタル酸セルロース（CAP）は、 $\text{pH} > 6$ で溶解する。Aquateric（FMC）は、水性ベースの系であり、 $< 1 \mu\text{m}$ の粒子を伴うスプレー乾燥したCAP偽ラテックス（pseudo latex）である。Aquateric中の他の成分は、pluronic、Tween、およびアセチル化モノグリセリドを含み得る。他の適切なセルロース誘導体は：酢酸セルローストリメリテート（Eastman）；メチルセルロース（Pharmacoat、Methoc

50

e l) ; ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート (HPMCP) ; ヒドロキシプロピルメチルセルローススクシナート (HPMCS) ; および、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセタートスクシナート (例えば、AQOAT (Shin Etsu)) を含む。そのパフォーマンスは、置換の程度および種類に基づいて変動し得る。例えば、HPMCP (HP-50、HP-55、HP-55S、HP-55Fのグレードなど) が、適切である。そのパフォーマンスは、置換の程度および種類に基づいて変動し得る。例えば、適切なグレードのヒドロキシプロピルメチルセルロースアセタートスクシナートは、限定されないが、pH5で溶解するAS-LG (LF)、pH5.5で溶解するAS-MG (MF)、およびより高いpHで溶解するAS-HG (HF) を含む。これらのポリマーは、水分散液のために果粒剤または微粉として提供される。

10

【0455】

ポリ酢酸ビニルフタレート (PVAP) 。 PVAPはpH>5で溶解し、水蒸気および胃液に対する浸透性があまりない。

【0456】

いくつかの実施形態において、コーティングは、可塑剤、および、着色剤、タルク、および/またはステアリン酸マグネシウムなどの他の可能なコーティング賦形剤を含有し得、およびそれらを通常は含有している。適切な可塑剤は、クエン酸トリエチル (Citroflex 2)、トリアセチン (グリセリルトリアセタート)、クエン酸アセチルトリエチル (Citroflex A2)、Carbowax 400 (ポリエチレングリコール400)、フタル酸ジエチル、クエン酸トリブチル、アセチル化モノグリセリド、グリセロール、脂肪酸エステル、プロピレングリコール、およびフタル酸ジブチルを含む。特に、陰イオンのカルボン酸アクリルポリマーは通常、可塑剤、特にフタル酸ジブチル、ポリエチレングリコール、クエン酸トリエチル、およびトリアセチンの10-25重量%を含む。噴霧またはパンコーティングなどの従来のコーティング技術が、コーティングを施すために利用される。コーティングの厚みは、経口剤形が、胃管中の局所送達の所望の部位が到達するまで無傷のまま残ることを確実にするのに、十分でなければならない。

20

【0457】

着色剤、脱粘着剤 (detackifiers)、界面活性剤、消泡剤、潤滑剤 (例えば、カルナウバロウ (carnuba wax) またはPEG) は、コーティング材料を可溶化または分散するため、およびコーティングパフォーマンスおよびコーティングした生成物を改善するために、可塑剤に加えてコーティングに加えられ得る。

30

【0458】

他の実施形態において、本明細書に記載される式 (I)、(II)、(IIA)、(IIB)、(IIC)、(IID)、(III)、(IV)、(V)、または(VI)の化合物を含む、本明細書に記載される製剤は、パルス剤形を使用して送達される。パルス剤形は、制御された遅延時間の後の予め定めた時点で、または特定の部位で、1以上の即時放出パルスを提供することができる。パルス剤形は、限定されないが米国特許第5,011,692号;第5,017,381号;第5,229,135号;第5,840,329号;第4,871,549号;第5,260,068号;第5,260,069号;第5,508,040号;第5,567,441号、および第5,837,284号に記載されるものを含む、様々なパルス製剤を使用して投与されてもよい。

40

【0459】

他の多くの種類の制御放出系は、本明細書に記載される製剤との使用に適している。そのような送達系の例は、例えば、ポリ乳酸およびポリグリコール酸、ポリ酸無水物、およびポリカプロラクトンなどのポリマーベースの系;ステロール (コレステロール、コレステロールエステルおよび脂肪酸、または中性脂肪 (モノグリセリド、ジグリセリド、およびトリグリセリド) など) を含む脂質である、多孔性のマトリクス、非ポリマーベースの系;ヒドロゲル放出系;サイラストック系 (silastic systems);ペプチドベースの系;ワックスコーティング、生体分解可能な剤形、従来の結合剤等を使用する圧縮錠を含む。例えば、Lieberman et al., Pharmaceut

50

ical Dosage Forms, 2 Ed., Vol. 1, pp. 209-214 (1990); Singh et al., Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, 2nd Ed., pp. 751-753 (2002); 米国特許第4,327,725号;第4,624,848号;第4,968,509号;第5,461,140号;第5,456,923号;第5,516,527号;第5,622,721号;第5,686,105号;第5,700,410号;第5,977,175号;第6,465,014号;および第6,932,983号を参照。

【0460】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される化合物、例えば式(I)、(II)、(IIA)、(IIB)、(IIC)、(IID)、(III)、(IV)、(V)、または(VI)の化合物の粒子、および、被験体への経口投与のための少なくとも1つの分散剤または懸濁化剤を含む医薬製剤が、提供される。製剤は、懸濁液用の粉末剤および/または顆粒剤でもよく、水との混合後、実質的に均一な懸濁液が得られる。

【0461】

経口投与のための液体製剤の剤形は、薬学的に許容可能な水性の経口分散剤、乳剤、溶液、エリキシル剤、ゲル剤、およびシロップ剤を含むが、これらに限定されない群から選択された水性懸濁液であり得る。例えば、Singh et al., Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, 2nd Ed., pp. 754-757 (2002)を参照。

【0462】

本明細書に記載される水性懸濁液および分散剤は、USP薬剤師薬局方(2005年版、第905章)において定められるように、少なくとも4時間、均質な状態で残り得る。均質性は、全体の組成物の均質性の判定に関して一貫したサンプリング法によって判定されねばならない。1つの実施形態において、水性懸濁液は、1分未満続く物理的な攪拌によって、均質な懸濁液に再懸濁され得る。別の実施形態において、水性懸濁液は、45秒未満続く物理的な攪拌によって、均質な懸濁液に再懸濁され得る。また別の実施形態において、水性懸濁液は、30秒未満続く物理的な攪拌によって、均質な懸濁液に再懸濁され得る。また別の実施形態において、攪拌は、均質な水性分散液を維持するのに必要ではない。

【0463】

本明細書に記載される医薬組成物は甘味料を含んでもよく、限定されないが、アカシアシロップ、アセスルファムK、アリタム、アニス、リンゴ、アスパルテム、バナナ、ババロア、ベリー、クロフサスグリ、バタースコッチ、クエン酸カルシウム、カンファー、カラメル、チェリー、チェリークリーム、チョコレート、シナモン、バブルガム、シトラス、シトラス・パンチ、シトラス・クリーム、コットンキャンディー、ココア、コーラ、クールチェリー、クールシトラス、シクラメート、シラメート(cyclamate)、デキストロース、ユーカリ、オイゲノール、フルクトース、フルーツ・パンチ、ショウガ、グリチルレチナート(glycyrrhetinate)、カンゾウ(甘草)シロップ、ブドウ、グレープフルーツ、ハチミツ、イソマルト、レモン、ライム、レモン・クリーム、モノアンモニウム・グリリチナート(glyrrhizinate)(MagnaSweet(登録商標))、マルトール、マンニトール、カエデ、マシュマロ、メントール、ミント・クリーム、ミックスベリー、ネオヘスペリジン(neohesperidine)DC、ネオテム、オレンジ、西洋ナシ、モモ、ペパーミント、ペパーミント・クリーム、Prosweet(登録商標)パウダー、ラズベリー、ルートビア、ラム、サッカリン、サフロール、ソルビトール、スペアミント、スペアミント・クリーム、イチゴ、イチゴ・クリーム、ステビア、スクラロース、スクロース、ナトリウムサッカリン、サッカリン、アスパルテム、アセスルファム・カリウム、マンニトール、タリン(talin)、スクラロース、ソルビトール、スイス・クリーム、タガトース、タンジェリン、タウマチン、トゥッティフルッティ、バニラ、クルミ、スイカ、アメリカザクラ、ヒメコウジ

、キシリトール、またはこれらの香味成分の任意の組み合わせ、例えば、アニスーメントール、チェリーーアニス、シナモンーオレンジ、チェリーーシナモン、チョコレートーミント、ハチミツーレモン、レモンーライム、レモンーミント、メントールーユーカリ、オレンジークリーム、バニラーミント、およびそれらの組み合わせを含む。

【0464】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される医薬製剤は、自己乳化薬物送達システム（SEDDS）であり得る。乳剤は、通常は液滴の形であるが、別の形で不混和相における1つの不混和相の分散液である。一般的に、乳剤は激しい機械分散によって作成される。任意の外部の機械的な分散または攪拌無しで過剰な水を加えると、SEDDSは、乳剤またはマイクロエマルジョンとは反対に、自発的に乳剤を形成する。SEDDSの利点は、溶液の全体にわたって液滴を分配するために、緩やかな混合だけが要求されるということである。加えて、水または水相は、投与の直前に加えられ得、不安定なまたは疎水性の活性成分の安定性を確保する。故に、SEDDSは、疎水性活性成分の経口および非経口の送達に有効な送達システムを提供する。SEDDSは、疎水性活性成分のバイオアベイラビリティの改善を提供し得る。自己乳化剤形を製造する方法は、限定されないが、米国特許第5,858,401号、第6,667,048号、および第6,960,563号を含む。

10

【0465】

与えられた添加剤が頻繁に、当該技術分野における異なる従事者によって異なって分類され、様々な異なる機能の何れかのために共通して使用されるので、本明細書に記載される水分散液または懸濁液において使用される、上記に列挙した添加剤の間に重なりが存在する。故に、上記に列挙した添加剤は、単に例示的なものとして、および限定されないが、本明細書に記載される製剤に含まれ得る添加剤のタイプのものとして、得られねばならない。

20

【0466】

鼻腔内製剤に可能な賦形剤は、例えば米国特許第4,476,116号、第5,116,817号、および第6,391,452号を含む。食塩水中の製剤溶液はベンジルアルコールまたは他の適切な防腐剤、フルオロカーボン、および／または他の可溶化剤あるいは分散剤を利用する。例えば、Ansel, H. C. et al., Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Sixth Ed. (1995)を参照。好ましくは、これらの組成物および製剤は、適切な無毒の薬学的に許容可能な成分と共に調製される。適切な担体の選択は、所望される鼻用剤形、例えば溶液、懸濁液、軟膏、またはゲルの正確な性質に多いに依存する。鼻用剤形は一般的に、活性成分に加えて大量の水を含む。pH調整剤、乳化剤、または分散剤、防腐剤、界面活性剤、ゲル化剤、または緩衝化剤、および他の安定化剤並びに可溶化剤などの少量の他の成分も、存在してもよい。好ましくは、鼻用剤形は、鼻汁と等張でなければならない。

30

【0467】

吸入による投与のために、本明細書に記載される化合物は、エアロゾル、霧、または粉末の形態でもよい。本明細書に記載される医薬組成物は、適切な推進剤、例えば、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素、または他の適切な気体を使用して、加圧パックまたはネブライザーからのエアロゾル噴霧提供の形態で、都合よく送達される。加圧したエアロゾルの場合、投与量単位は、測定した量を送達するためのバルブを提供することにより決定されてもよい。吸入器または注入器で使用するための、ほんの一例ではあるが、ゼラチンなどで作られたカプセルおよび薬包が処方され得、それらは、本明細書に記載される化合物の粉末混合、およびラクトースまたはデンプンなどの適切な粉末基剤を含む。

40

【0468】

本明細書に記載される化合物を含む頬側製剤は、限定されないが、米国特許第4,229,447号、第4,596,795号、第4,755,386号、および第5,739

50

、136号を含む、様々な製剤を使用するので投与されてもよい。加えて、本明細書に記載される頬側剤形は更に、頬側粘膜に剤形を付着させるようにも機能する、生体分解可能な（加水分解性の）ポリマー担体を含み得る。頬側剤形は、予め定めた期間にわたって徐々に浸蝕するように製作され、化合物の送達の実質的に全体に提供される。頬側薬物送達は、経口薬物投与が遭遇する不都合、例えば、遅い吸収、胃腸管に存在する流体による活性薬剤の劣化、および／または肝臓における初回通過不活性化を回避する。生体腐食性（加水分解性）ポリマー担体に関して、所望の薬物放出特性が損なわれない限り、事実上任意のそのような担体を使用され得、担体は、本明細書に記載される化合物、および、頬側投与単位に存在し得る任意の他の構成要素に適合可能であることが、される。一般的に、ポリマー担体は、頬側粘膜の湿った表面に接着する疎水性（水溶性および水膨張性）ポリマーを含む。本明細書で有用なポリマー担体の例は、アクリル酸ポリマー、およびコポリマー（co）、例えば「カルボマー」として知られるものを含む（B. F. Goodrichから得られるCarbopol（登録商標）が、このようなポリマーの1つである）。他の構成要素も、本明細書に記載される頬側剤形に組み込まれてもよく、限定されないが、崩壊剤、希釈剤、結合剤、潤滑剤、香味料、着色剤、防腐剤などを含む。頬側投与または舌下投与のために、組成物は、従来の方法で製剤される錠剤、ロゼンジ、またはゲル剤の形態を取ってもよい。

10

【0469】

本明細書に記載される経皮製剤は、限定されないが、米国特許第3,598,122号、第3,598,123号、第3,710,795号、第3,731,683号、第3,742,951号、第3,814,097号、第3,921,636号、第3,972,995号、第3,993,072号、第3,993,073号、第3,996,934号、第4,031,894号、第4,060,084号、第4,069,307号、第4,077,407号、第4,201,211号、第4,230,105号、第4,292,299号、第4,292,303号、第5,336,168号、第5,665,378号、第5,837,280号、第5,869,090号、第6,923,983号、第6,929,801号、および第6,946,144号を含む様々な装置を用いて投与されてもよい。

20

【0470】

本明細書に記載される経皮剤形は、当該技術分野において従来の特定の薬学的に許容可能な賦形剤を組み込んでもよい。1つの実施形態において、本明細書に記載される経皮製剤は、少なくとも3つの構成成分：（1）化合物の製剤；（2）浸透促進剤；および（3）水性アジュバントを含む。加えて、経皮製剤は、限定されないがゲル化剤、クリーム剤、および軟膏基剤などの追加の構成成分を含み得る。いくつかの実施形態において、経皮製剤は更に、吸収を促進するとともに、皮膚からの経皮製剤の除去を防ぐために、織布または不織布のバックング材を含み得る。他の実施形態において、本明細書に記載される経皮製剤は、皮膚への拡散を促進するために、飽和または過飽和の状態を維持することができる。

30

【0471】

本明細書に記載される化合物の経皮投与に適切な製剤は、経皮送達装置および経皮送達パッチを利用してもよく、且つ、ポリマーまたは接着剤中で溶解および／または分散される、親油性エマルジョンまたは緩衝水溶液であり得る。そのようなパッチは、医薬品の連続送達、パルス送達、またはオンデマンド送達のために構築されてもよい。また更に、本明細書に記載される化合物の経皮送達は、イオン泳動性パッチなどの手段により達成され得る。更に、経皮パッチは、本明細書に記載される化合物の制御送達を提供し得る。吸収速度は、律速膜（rate-controlling membrane）を使用することで、または化合物をポリマーマトリクスあるいはゲル内に捕捉することで遅くされ得る。反対に、吸収促進剤は吸収性を高めるために使用され得る。吸収促進剤または担体は、皮膚を介する通過を補助する、薬学的に許容可能な吸収性溶媒を含み得る。例えば、経皮装置は、バックング材、担体を随意に備える化合物を含むリザーバ、長時間にわたって制

40

50

御された速度および予め定められた速度で宿主の皮膚に化合物を送達するための律速バリア、および皮膚に装置を固定する手段を含む、包帯の形態である。

【0472】

筋肉内、皮下、または静脈内の注入に適切な製剤は、生理的に許容可能な無菌の水性または非水性の溶液、分散液、懸濁液または乳剤、および無菌の注入可能な溶液または分散液への再構成のための無菌の粉末剤を含み得る。適切な水性および非水性の担体、希釈剤、溶媒、またはビヒクルの例は、水、エタノール、ポリオール（プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、グリセロール、クレモホル（cremophor）など）、それらの適切な混合物、植物油（オリーブ油など）、およびオレイン酸エチルなどの注入可能な有機エステルを含む。適切な流動性は、例えば、レシチンなどのコーティングの使用、分散の場合に必要なとされた粒径の維持、および界面活性剤の使用によって、維持され得る。皮下注入に適切な製剤は、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、および分配剤（dispensing agent）などの添加剤も含んでもよい。微生物の増殖の予防は、パラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸などの様々な抗菌性および抗真菌性の薬剤によって確実にされ得る。糖や塩化ナトリウムなどの等張性の薬剤を含むことが望ましいこともある。モノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチンなどの、吸収を遅らせる薬剤の使用によって、注入可能な医薬形態の持続的吸収が引き起こされ得る。

10

【0473】

静脈注入のために、本明細書に記載される化合物は、水溶液中で、好ましくはハंक溶液、リンガー溶液、または生理的食塩水バッファーなどの、生理学的に適合可能なバッファー中で製剤されてもよい。口腔粘膜投与のために、浸透される障壁に適切な浸透剤が、製剤の中で使用される。そのような浸透剤は通常、当該技術分野で認識されている。他の非経口注入のために、適切な製剤は、好ましくは生理学的に適合可能なバッファーまたは賦形剤を備えた、水性または非水性の溶液を含んでもよい。そのような賦形剤は通常、当該技術分野で認識されている。

20

【0474】

非経口注入は、ボーラス注入または持続注入を含んでもよい。注入用製剤は、単位投薬形態（例えば、アンプル）において、または追加の保存料を伴う複数回用量容器において提供されてもよい。本明細書に記載される医薬組成物は、油性または水性のビヒクル内で無菌の懸濁液、溶液、またはエマルジョンなど、非経口注入に適した形態であり、懸濁化剤、安定化剤、および／または分散剤などの調合剤（formulatory agents）を含んでもよい。非経口投与のための医薬製剤は、水溶性の形態である活性化化合物の水溶液を含む。更に、活性化化合物の懸濁液は、適切な油性の注入懸濁液として調製されてもよい。適切な親油性の溶媒またはビヒクルは、ゴマ油などの脂肪油、またはオレイン酸エチルあるいはトリグリセリドなどの合成の脂肪酸エステル、またはリポソームを含む。水性注入懸濁液は、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ソルビトール、またはデキストランなどの懸濁剤の粘度を増加させる物質を含んでもよい。随意に、懸濁剤は、高濃縮溶液の調製を可能にするために、適切な安定剤、または、化合物の溶解度を増加させる薬剤も含んでもよい。代替的に、有効成分は、使用前に、適切なビヒクル、例えば発熱物質を含まない滅菌水と共に構成するために、粉末形態であってもよい。

30

40

【0475】

特定の実施形態において、医薬化合物のための送達システムが利用されてもよく、例えばリポソームおよびエマルジョンなどである。特定の実施形態において、本明細書で提供される組成物はまた、例えばカルボキシメチルセルロース、カルボマー（アクリル酸ポリマー）、ポリ（メチルメタクリレート）、ポリアクリルアミド、ポリカルボフィル、アクリル酸／アクリル酸ブチルコポリマー、アルギン酸ナトリウム、およびデキストランの中から選択される、粘膜付着性ポリマーを含む。

【0476】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される化合物は局所投与されてもよく、且つ、溶液、懸濁液、ローション剤、ゲル剤、ペースト剤、薬用スティック、バーム、ク

50

リーム剤、または軟膏剤などの、様々な局所投与可能な組成物へと製剤され得る。そのような医薬化合物は、可溶化剤、安定剤、等張増強剤、バッファー、および防腐剤を含み得る。

【0477】

本明細書に記載される化合物は、ポリビニルピロリドンやPEGなどの合成ポリマーと同様に、ココアバターまたは他のグリセリドなどの従来の坐薬用基剤を含む、浣腸剤、直腸用ゲル剤、直腸用気泡剤、直腸用エアロゾル、坐薬、ゼリー状坐薬、または保持用浣腸剤などの直腸用組成物でも製剤されてもよい。組成物の坐薬形態において、限定されないが例えば脂肪酸グリセリドの混合物などの低融点ワックスは、随意にココアバターと組み合わせられて最初に融解する。

10

【0478】

通常、式(I)、(II)、(IIA)、(IIB)、(IIC)、(IID)、(III)、(IV)、(V)、または(VI)の化合物など薬剤が、疾患または障害の改善、あるいはそれらの症状の進行の予防に有効な量で投与される(即ち、治療上有効な量)。故に、治療上有効な量は、疾患または障害を少なくとも部分的に予防または逆転することができる量であり得る。有効な量を得るのに必要な投与量は、薬剤、製剤、疾患または障害、および薬剤を投与される個体に依存して変動し得る。

【0479】

有効な量の決定はまた、異なる量の薬剤が培養物中の細胞に投与されるインビトロでのアッセイに関与する場合があり、一部または全ての症状を改善するのに有効な薬剤の濃度が、インビボで必要とされる濃度を計算するために判定される。有効な量はまた、インビボの動物研究に基づくこともある。

20

【0480】

疾患または障害の症状の出現前、出現と同時に、および出現後に、薬剤が投与され得る。いくつかの実施形態において、薬剤は、疾患または障害の家族歴がある被験体、疾患または障害に対する個体素因を示し得る表現型を持つ被験体、あるいは、被験体を疾患または障害にかかりやすくする遺伝子型を持つ被験体に投与される。

【0481】

<投与方法および処置レジメンの例>

本明細書に記載される化合物は、癌の処置のための、または、Olig2阻害から少なくとも部分的に利益を得る疾患または疾病の処置のための、薬の調製において使用され得る。加えて、そのような処置を必要とする被験体における本明細書中に記載されているあらゆる疾患または疾病を処置する方法は、前記被験体に治療上有効な量で、本明細書に記載される少なくとも1つの化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩、薬学的に許容可能なプロドラッグ、または薬学的に許容可能な溶媒和物を含んでいる、医薬組成物の投与を含む。

30

【0482】

本明細書に記載される化合物を含む組成物は、予防的および／または治療的な処置のために投与され得る。特定の治療用途において、組成物は、既に疾患または疾病で苦しむ患者に、その疾患または疾病の症状を治癒し、あるいは少なくとも部分的に阻止するのに十分な量で投与される。この使用に有効な量は、疾患または疾病の重症度および経過、以前の治療、患者の健康状態、体重、および薬物への反応性、並びに処置を行う医師の判断に左右される。

40

【0483】

予防用途において、本明細書に記載される化合物を含有する組成物は、特定の疾患、障害、または疾病の影響を受け易く、または他にその危険に曝されている患者に投与される。このような量は、「予防に有効な量または投与量」とであると定義される。この用途において、正確な量は、患者の健康状態、体重などにも依存する。患者に使用されると、この用途に有効な量は、疾患、障害、または疾病の重症度および経過、以前の治療、患者の健康状態、および薬物への反応性、並びに処置を行う医師の判断に依存する。

50

【0484】

患者の症状が改善しない場合、医師の判断後、化合物の投与は、患者の疾患または症状の兆候を寛解させる、またはさもなくば制御または制限するために、常習的に、つまり、長期間（即ち患者の寿命の間中を含む）にわたり施されてもよい。

【0485】

患者の状態が改善する場合、医師の判断後、化合物の投与が連続的に与えられ得；代替的に、投与される薬物の用量は、特定の期間、一時的に減らされ、または一時的に中止されてもよい（即ち、「休薬期間」）。休薬期間の長さは、2日と1年の間（ほんの一例として、2日、3日、4日、5日、6日、7日、10日、12日、15日、20日、28日、35日、50日、70日、100日、120日、150日、180日、200日、250日、280日、300日、320日、350日、または365日を含む）で変動し得る。休薬期間中の投与量の減少は、約10%—約100%（ほんの一例として、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、または約100%を含む）であり得る。

10

【0486】

一旦患者の疾病の改善が生じると、必要ならば維持量が投与される。続いて、用量または投与頻度、あるいはその両方が、症状に応じて、疾患、障害、または疾病の改善を持続するレベルにまで減らされ得る。しかし、患者は、任意の症状の再発後、断続的な処置を長期的に必要とする。

20

【0487】

このような量に対応する、与えられた薬剤の量は、特定の化合物、疾患または疾病、およびその重症度、処置が必要とされている被験体または宿主のアイデンティティ（例えば、体重）などの要因に依存して異なるが、それにもかかわらず、例えば、投与される特定の薬剤、投与経路、処置される疾病、および処置される被験体または宿主を含む、症例を取り囲む特定の状況に従って、当該技術分野で認識されている様式で決定され得る。しかし、一般的に、成人のヒトの処置に利用される投与量は典型的に、1日につき約0.02—約5000mg、いくつかの実施形態においては1日につき約1—1500mgの範囲にある。所望の投与量は、単回投与で、または、同時に（あるいは短時間にわたって）、あるいは適切な間隔（例えば1日に2回、3回、4回、あるいはそれ以上のサブ投与量）で投与される分割投与量で、都合よく提供されてもよい。

30

【0488】

本明細書に記載される医薬組成物は、正確な用量の単回投与に適した単位剤形でもよい。単位剤形において、製剤は、適量の1以上の化合物を含む単位投与量に分割される。単位用量は、製剤の離散量を含むパッケージの形態でもよい。制限のない例は、包装された錠剤またはカプセル、およびバイアルまたはアンプルの中にある粉末剤である。水性懸濁液組成物は、単回投与量の再密閉できない容器に包装され得る。代替的に、複数回投与量の再密閉可能な容器が使用され得、この場合、組成物中に保存剤を含むことが一般的である。ほんの一例ではあるが、非経口注入用の製剤は、限定されないがアンプルを含む単位剤形で、または追加の保存料を備えた複数回投与量容器で、提供されてもよい。

40

【0489】

本明細書に記載される化合物に適切な毎日の用量は、約0.01mg/kgから約20mg/kgである。1つの実施形態において、毎日の用量は約0.1mg/kgから約10mg/kgである。ヒトに限定されない、より大型の哺乳動物において指示される毎日の用量は、約0.5mgから1000mgの範囲にあり、単回投与、限定されないが1日4回までを含む分割投与、あるいは拡張放出形態で都合よく投与される。経口投与に適した単位剤形は、約1から500mgの有効成分を含む。1つの実施形態において、単位容量は、約1mg、約5mg、約10mg、約20mg、約50mg、約100mg、約200mg、約250mg、約400mg、または約500mgである。

【0490】

50

個々の処置レジメンに関して変更可能なものの数が大きいこと、前述の範囲は単に示唆的なものであり、これらの推奨値からの相当な可動域は、珍しいものではない。このような用量は、限定されないが、使用される化合物の活性、処置される疾患または疾病、投与の形態、個々の被験体の必要条件、処置される疾患または疾病の重症度、および医師の判断といった多くの可変性に依存して変更されてもよい。

【0491】

このような処置レジメンの毒性および治療効果は、LD₅₀（個体群の50%致死量）およびED₅₀（個体群の50%における治療上有効な用量）の決定などを含むが、これらに限定されない、細胞培養物または実験動物における標準の薬学的手順により定められ得る。毒性と治療効果との間の用量比は、治療指数であるとともに、LD₅₀とED₅₀との間の比率として表され得る。高い治療上の指数を示す化合物が、好ましい。細胞培養アッセイおよび動物研究から得たデータは、ヒトにおける使用のために様々な範囲の投与量を処方する際に、使用され得る。そのような化合物の投与量は、好ましくは最小の毒性を備えたED₅₀を含む、一連の血中濃度内にある。投与量は、利用された剤形および利用された投与経路に依存して、この範囲内で変動してもよい。

【0492】

<併用処置>

式(I)、(II)、(IIA)、(IIB)、(IIC)、(IID)、(III)、(IV)、(V)、または(VI)の化合物、およびその組成物はまた、処置される疾病に関する治療的価値のために選択される他の治療剤と組み合わせて使用されてもよい。一般に、本明細書に記載される組成物、および、併用治療が利用される実施形態において、他の薬剤は、同じ医薬組成物において投与される必要がなく、且つ、異なる物理的および化学的特性により、異なる経路によって投与されなければならない。投与の形態と投与の得策の決定は、可能な場合、同じ医薬組成物において、臨床医の考え得る範囲内にある。初期の投与は、当該技術分野で認識される確立されたプロトコルに従って行われ、その後、観察された効果に基づいて、用量、投与の形態、および投与時間がした臨床医によって修正され得る。

【0493】

特定の例において、別の治療薬剤と併用して、本明細書に記載される少なくとも1つの化合物を投与することが適切な場合もある。ほんの一例として、式(I)、(II)、(IIA)、(IIB)、(IIC)、(IID)、(III)、(IV)、(V)、または(VI)の化合物などの、本明細書に記載される化合物の1つを受けた後に患者が経験した副作用の1つが吐き気である場合、初期の治療剤と組み合わせて制吐剤を投与することが適切な場合もある。または、ほんの一例であるが、本明細書に記載される化合物の1つの治療効果は、アジュバントの投与により増強されることがある（即ち、アジュバント自体により、最小限の治療効果をもたらし得るが、別の治療薬剤と併用すると、患者への総合的な治療効果が増強される）。または、ほんの一例であるが、患者が受ける効果は、治療効果も有する別の治療薬剤（治療レジメンも含む）と共に、本明細書に記載される化合物の1つを投与することによって増加されてもよい。あらゆる場合において、処置される疾患、障害、または疾病に関わらず、患者が受ける総合的な効果は、単に2つの治療剤の添加でもよく、または、患者は相乗的效果を受ける場合もある。

【0494】

治療用途のために、本発明の化合物または薬物は、単独で、または、従来の化学療法、放射線療法、ホルモン療法、および／または免疫療法と組み合わせて同時投与され得る。

【0495】

限定されない例として、本明細書に記載される式(I)、(II)、(IIA)、(IIB)、(IIC)、(IID)、(III)、(IV)、(V)、または(VI)の化合物は、アルキル化剤（例えばシクロホスファミド、イホスファミド、クロラムブシル、ブスルファン、メルファラン、メクロレタミン、ウラムスチン、チオテパ、ニトロソ尿素など）、抗代謝物質（例えば5-フルオロウラシル、アザチオプリン、メトトレキサート

、ロイコボリン、カペシタビン、シタラビン、フロクスウリジン、フルダラビン、ゲムシタビン、ペメトレキセド、ラルチトレキセドなど）、植物アルカロイド（例えばビンクリスチン、ビンブラスチン、ビノレルビン、ビンデシン、ポドフィロトキシン、パクリタキセル、ドセタキセルなど）、トポイソメラーゼ阻害剤（例えばイリノテカン、トポテカン、アムサクリン、エトポシド（V P 1 6）、リン酸エトポシド、テニポシドなど）、抗腫瘍抗生物質（例えばドキソルビシン、アドリアマイシン、ダウノルビシン、エピルビシン、アクチノマイシン、ブレオマイシン、マイトマイシン、ミトキサントロン、プリカマイシンなど）、白金ベースの化合物（例えばシスプラチン、オキサロプラチン、カルボプラチンなど）を含む、従来の化学治療薬剤と共に同時投与され得る。

【0496】

10

本明細書に記載される式（I）、（II）、（IIA）、（IIB）、（IIC）、（IID）、（III）、（IV）、（V）、または（VI）の化合物はまた、ステロイド（例えばデキサメタゾン）、フィナステリド、アロマターゼ阻害剤、タモキシフェン、および、ゴセレリンなどのゴナドトロピン放出ホルモンアゴニスト（GnRH）を含むがこれらに限定されない、従来のホルモン性治療剤と共に同時投与され得る。

【0497】

加えて、本明細書に記載される式（I）、（II）、（IIA）、（IIB）、（IIC）、（IID）、（III）、（IV）、（V）、または（VI）の化合物は、免疫賦活剤（例えばカルメットーゲラン桿菌（BCG）、レバミゾール、インターロイキン2、アルファーインターフェロンなど）、モノクローナル抗体（例えば、抗CD20、抗HER2、抗CD52、抗-HLA-DR、および抗VEGFモノクローナル抗体）、免疫毒素（例えば、抗CD33モノクローナル抗体-カリケアミシン抱合体、抗CD22モノクローナル抗体-緑膿菌外毒素抱合体など）、および放射免疫治療（例えば、 ^{111}In 、 ^{90}Y 、または ^{131}I などに共役される抗CD20モノクローナル抗体）を含むがこれらに限定されない、従来の免疫治療薬剤と共に同時投与され得る。

20

【0498】

更なる実施形態において、本明細書に記載される式（I）、（II）、（IIA）、（IIB）、（IIC）、（IID）、（III）、（IV）、（V）、または（VI）の化合物はまた、STAT3阻害剤またはヤヌスキナーゼ阻害剤と共に同時投与され得る。

30

【0499】

使用される化合物の特定の選択は、主治医の診断、および患者の状態と適切な処置プロトコルに関する彼らの判断に依存する。化合物は、疾患、障害、または疾病の性質、患者の状態、および用いられる化合物の実際の選択に依存して、一斉に（例えば、同時に、ほぼ同時に、または同じ処置プロトコル内で）、または順次に、投与されてもよい。処置プロトコルの間の各治療剤の投与の順番、および投与の繰り返しの回数の決定は、処置される疾患の評価および患者の状態の評価の後、十分に医師の考え得る範囲内にある。

【0500】

薬物が併用治療で用いられる場合、治療上効果的な用量は変動する。併用処置レジメンで使用される薬物および他の薬剤の治療上の有効量を実験的に決定する方法が、本文献に記載される。例えば、規則正しい投薬の使用、即ち、有毒な副作用を最小化するためにより頻繁で、より少ない用量を提供することが、文献において広範囲に記述されている。併用処置は、患者の臨床的な管理を支援するために、様々な時間で開始および終了する、周期的な処置を更に含む。

40

【0501】

本明細書に記載される併用療法に関して、同時投与された化合物の用量はもちろん、利用される同時薬物（co-drug）のタイプ、利用される特定の薬物、あるいは処置される疾患または疾病などに依存して、変動する。加えて、1以上の生物学的に活性な薬剤と同時投与すると、本明細書で提供される化合物は、生物学的に活性な薬剤（複数）と同時に、または連続して投与されてもよい。連続的に投与される場合、主治医は、生物学的

50

に活性な薬剤（複数）と併用して投与するタンパク質の適切な配列を決定する。

【0502】

いかなる場合も、複数の治療剤（そのうちの1つは、本明細書に記載される式（I）、（II）、（IIA）、（IIB）、（IIC）、（IID）、（III）、（IV）、（V）または（VI）の化合物である）は、任意の順で、または同時に投与されてもよい。同時の場合、多数の治療剤は、単一の統一形態で、または複数の形態で（ほんの一例ではあるが、単一丸剤または二つの別個の丸剤として）提供されてもよい。治療剤の1つは、複数回投与量で与えられ、またはその両方が複数回投与量投与として与えられてもよい。同時でない場合、複数回投与量間のタイミングは、0週より多く、4週未満まで、変動してもよい。加えて、併用方法、組成物、および製剤は、2つの薬剤のみの使用に限定されず；多数の治療上の組み合わせの使用も想定される。

10

【0503】

緩和が求められる疾病を処置、予防、または寛解するための投薬レジメンは、様々な要因に従って修飾され得ることが、理解される。これらの要因は、被験体の年齢、体重、性別、食事、および病状と同様に、被験体が患う障害または疾病も含む。故に、実際に利用された投薬レジメンは広く変動する場合があります、それ故、本明細書で述べられる投与レジメンから逸脱し得る。

【0504】

本明細書に開示された併用療法を構築する医薬品は、組み合わせられた剤形であるか、または、ほぼ同時の投与を意図した個別の剤形であってもよい。併用療法を構築する医薬品は、2段階の投与を要求するレジメンによって投与されている一方の治療上の化合物と共に、連続して投与されてもよい。2段階の投与レジメンは、活性薬剤の連続する投与、または、別個の活性薬剤の間隔を空けた投与を要求してもよい。複数の投与段階の間の期間は、可溶性、バイオアベイラビリティ、血漿半減期、および速動性の特性といった、各医薬品の特性に依存して、数分から数時間にまで及んでもよい。標的分子濃度の日周期の変化はまた、最適な投与間隔を決定してもよい。

20

【0505】

加えて、本明細書に記載される化合物はまた、患者に付加的または相乗的な効果を提供する手順と組み合わせ使用されてもよい。ほんの一例ではあるが、患者は、本明細書に記載されている方法において、治療的および／または予防的効果を得ると予測され、この場合、本明細書に記載される化合物の医薬組成物、および／または他の治療法との併用は、個々が特定の疾患または疾病と相互関連することが知られている突然変異遺伝子の担体であるか否かを判定するための遺伝子検査と組み合わせられる。

30

【0506】

本明細書に記載される化合物および併用治療は、疾患または疾病の発症前、その最中、またはその後に投与され得、化合物を含む組成物の投与のタイミングは、変動し得る。故に、例えば、化合物は予防薬として使用され得るとともに、疾患または疾病の発症を防ぐために、疾患または疾患を進行させる傾向のある被験体に連続的に投与することができる。化合物および組成物は、症状発症の間に、または発症後可能な限り早急に、被験体に投与され得る。化合物の投与は、症状発症の最初の48時間以内、好ましくは症状発症の最初の48時間以内、更に好ましくは症状発症の最初の6時間以内、最も好ましくは症状発症の3時間以内に開始され得る。最初の投与は、例えば、静脈注入、ボラス注入、約5分～約5時間にわたる注入、丸剤、カプセル剤、経皮パッチ、頬側送達など、またはそれらの組み合わせといった、任意の経路を介して行われ得る。化合物は、疾患または疾病の発症が検出または疑われた後、実施可能な限り早急に、および、例えば1日～約3ヶ月など、疾患の処置が必要とされる期間に、好ましくは投与される。処置の長さは、各被験体ごとに異なる場合があります、この長さは既知の分類基準を使用して決定することができる。例えば、化合物または化合物を含む製剤は、少なくとも2週間、好ましくは約1ヶ月から約5年にわたり投与され得る。

40

【0507】

50

<キット／製造品>

本明細書に記載される治療用途における使用のために、キットおよび製造品も本明細書に記載される。このようなキットは、例えば、バイアルやチューブなど、つまり、本明細書に記載される方法で使用される別個の要素の1つを含む容器の各々といった、1以上の容器を受けるために仕切られる、運搬装置、パッケージ、または容器を含み得る。適切な容器は、例えば、ボトル、バイアル、シリンジ、および試験管を含む。容器は、ガラスまたはプラスチックのような様々な材料から形成され得る。

【0508】

本明細書で提供される製造品は、包装材料を含む。医薬製品の包装に使用される包装材料は、例えば、米国特許第5,323,907号および第5,033,252号を含む。医薬包装材料としては、ブリストパック、ボトル、チューブ、吸入器、ポンプ、バッグ、バイアル、容器、シリンジ、ボトル、および、選択された製剤に、並びに投与および処置の意図した様式に適切な任意の包装材料が挙げられるが、これらに限定されない。本明細書に提供される化合物と組成物の多数の製剤は、Olig2活性の阻害により利益を受ける、任意の疾患、障害、または疾病のための様々な処置であるとして、考慮される。

【0509】

例えば、容器は、本明細書に記載される1以上の化合物を、随意に組成物として、または、本明細書に記載されるような別の薬剤との組み合わせとして含むことができる。容器は、無菌のアクセスポートを随意に有する（例えば、容器は、皮下注射針によって貫通可能な栓を有する静脈注射用溶液バッグまたはバイアルであり得る）。このようなキットは、本明細書に記載される方法での使用に関する、識別（identifying）解説書、またはラベル、あるいは説明書と共に、化合物を随意に含む。

【0510】

キットは典型的に、本明細書に記載される化合物の使用のための商業的およびユーザの観点から望ましい、1以上の様々な材料（例えば、随意に濃縮した形状の試薬、および／または装置）を各々が備えた、1以上の追加の容器を含んでもよい。このような材料の限定されない例としては、バッファー、希釈剤、フィルタ、針、シリンジ；運搬装置、パッケージ、容器、バイアル、および／または、内容物および／または使用の説明を列挙する、チューブのラベル、並びに、使用の説明を備えた添付文書が含まれるが、これらに限定されない。1セットの説明書も通常は含まれる。

【0511】

ラベルは容器の上にあるか、または容器に付随され得る。ラベルを形成する文字、数字、または他の表示が、容器自体に貼り付けられ、成形され、または刻まれる場合、ラベルは容器の上に取り付けられ得る。例えば添付文書として、容器も保持するレセプタクルまたは運搬装置内に存在する場合、ラベルは容器に付随され得る。ラベルは、内容物が特異的な治療用途に使用されることを示すために使用され得る。ラベルはまた、本明細書に記載される方法などによる内容物の使用のための指示を示すことができる。

【0512】

特定の実施形態において、医薬組成物は、本明細書に提供される化合物を含む1以上の単位剤形を含有することができる、パックまたはディスペンサ装置の中で提供され得る。パックは、例えば、ブリストパックなどの金属またはプラスチックの箔を含有し得る。パックまたはディスペンサ装置は、投与のための説明書が付随され得る。パックまたはディスペンサはまた、製薬の製造、使用、または販売を規制する政府機関によって規定された形式で容器に付随された通知が添えられることもあり、この通知は、ヒトまたは動物への投与のため薬物の形態に関する、機関による承認を反映する。このような通知は、例えば、処方薬または承認された生成物の挿入物に関する、米国食品医薬品局により承認されたラベルであり得る。適合可能な医薬担体の中で製剤される、本明細書に提供される化合物を含有する組成物も調製され、適切な容器に入れられ、且つ、示された疾病の処置についてラベル付けされ得る。

【実施例】

【0513】

このような実施例は、例示目的のためのみに提供され、本明細書で提供される請求項の範囲を制限しない。

【0514】

他の実施形態において、本明細書に記載される化合物の合成に使用される出発物質および試薬は、限定されないがSigma-Aldrich、Acros Organics、Fluka、およびFischer Scientificなどの、商用の供給源から合成されてもよく、またはそこから得ることができる。

【0515】

HPLC方法：プラットフォーム（方法1-3）：ポンプ、脱ガス装置、およびUV検出器で構成され、オートサンプラーを備えたAgilent 1100シリーズのHPLC。MS検出器（APCI）PE Sciex API 150 EX。プラットフォーム（方法4）：バイナリポンプ、脱ガス装置、およびUV検出器で構成され、オートサンプラーを備えたAgilent 1290シリーズのHPLC。MS検出器AJSE-S

10

【0516】

方法1：Column-Zorbax C18、大きさ4.6mm×7.5cm；溶媒A：水中の0.05%のTFA、溶媒B：アセトニトリル中の0.05%のTFA；流量-0.7ml/分；勾配：9分で5%のB~100%のB、4分間100%のBで保持、および0.5分で100%のB~5%のB；UV検出器-チャンネル1=220nm、チャンネル2=254nm。

20

【0517】

方法2：Column-Zorbax C18、大きさ4.6mm×7.5cm；溶媒A：水中の0.05%のTFA、溶媒B：アセトニトリル中の0.05%のTFA；流量-0.7ml/分；勾配：5分で5%のB~100%のB、2分間100%のBで保持、および0.5分で100%のB~5%のB；UV検出器-チャンネル1=220nm、チャンネル2=254nm。

【0518】

方法3：Column-SunFire™ (Waters) C18、大きさ2.1mm×50mm；溶媒A：水中の0.05%のTFA、溶媒B：アセトニトリル中の0.05%のTFA；流量-0.8mL/分；勾配：2.4分で10%のB~90%のB、1.25分間90%のBで保持、および0.25分で90%のB~10%のB、1.5分間10%のBで保持；UV検出器-チャンネル1=220nm、チャンネル2=254nm。

30

【0519】

方法4：Column-Zorbax Eclipse Plus C18、大きさ2.1×50mm；溶媒A：水中の0.10%のギ酸、溶媒B：アセトニトリルにおける0.00%のギ酸；流量-0.7ml/分；勾配：5分で5%のB~95%のB、2分間95%のBで保持；UV検出器-チャンネル1=254nm、チャンネル2=254nm。

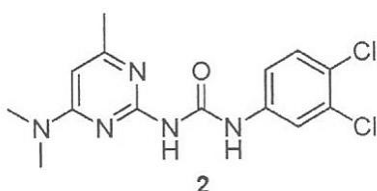
【0520】

<実施例1：2-[3-(3,4-ジクロロフェニル)ウレイド]-6-メチル-4-ピリミジニル}アミノ)メタン(2)の合成>

40

【0521】

【化138】



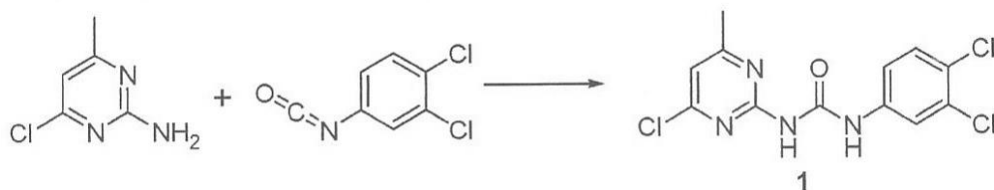
【0522】

50

工程 1: 1-(4-クロロ-6-メチル-2-ピリミジニル)-3-(3,4-ジクロロフェニル)尿素 (1)

【 0 5 2 3 】

【化 1 3 9】



10

【 0 5 2 4 】

3, 4-ジクロロフェニルイソシアナート (5 g、26.6 mmol) と、2-アミノ-4-クロロ-6-メチルピリミジン (3.82 g、26.6 mmol) と、1, 4-ジオキサン (130.0 mL) との混合物を、15 時間加熱還流した。混合物を冷却し、MeOH (50 mL) を加えた。白い沈殿物を濾過により集め、乾燥して、化合物 (1) (6 g、69%) を得た。LC/MS: Rt = 3.4 min、m/z = 333.3-335.3 [MH⁺]。

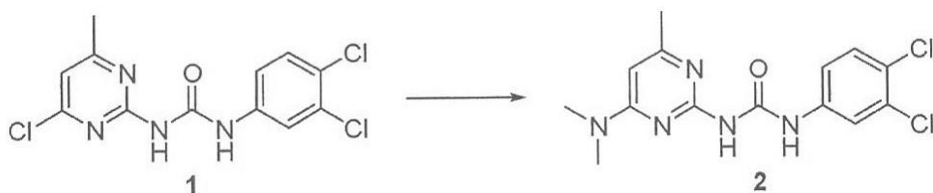
【 0 5 2 5 】

工程 2: 1-(N-メチル{2-[3-(3,4-ジクロロフェニル)ウレイド]-6-メチル-2-ピリミジニル}アミノ)メタン (2)

20

【 0 5 2 6 】

【化 1 4 0】



【 0 5 2 7 】

1-(4-クロロ-6-メチル-2-ピリミジニル)-3-(3,4-ジクロロフェニル)尿素(1)(83mg、0.25mmol)と、ジメチルアミン(0.125mL、0.25mmol、THF中で2Mの溶液)と、ジイソプロピルエチルアミン(50μL)と、ジメチルアセトアミド(3.0mL)の混合物を、90-95℃で一晩加熱した。混合物を冷却し、MeOH(3.0mL)を加えた。白い沈殿物を形成してそれを濾過し、表題化合物(2)(45.0mg、52%)を得た。LC/MS: Rt=2.85min、m/z=340.3-344.2[MH⁺]。

30

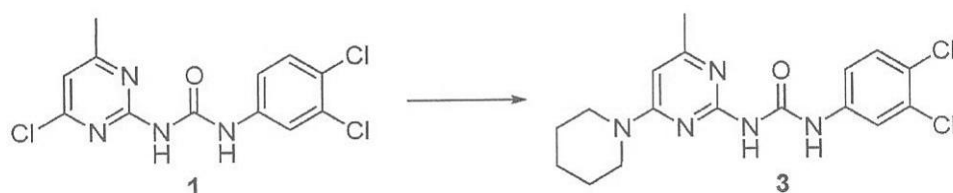
【 0 5 2 8 】

<実施例 2：1-（3，4-ジクロロフェニル）-3-（6-メチル-4-ピペリジノ-2-ピリミジニル）尿素（3）の合成>

【 0 5 2 9 】

40

【化 1 4 1】



【 0 5 3 0 】

1-(4-クロロ-6-メチル-2-ピリミジニル)-3-(3,4-ジクロロフェニル)尿素(1)(83mg、1.25mmol)と、ピペリジン(106mg、1.25

50

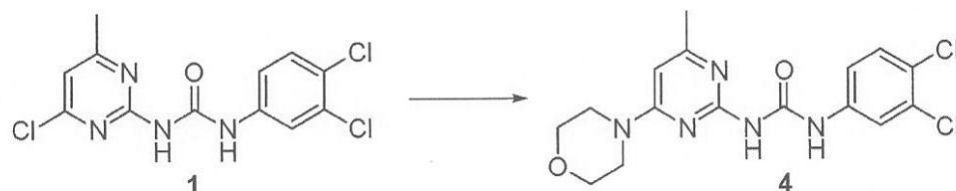
mmol)と、ジメチルアセトアミド(3.0mL)との混合物を、90-95℃で一晩加熱した。混合物を冷却し、MeOH(3.0mL)を加えた。白い沈殿物を形成してそれを濾過し、表題化合物(3)(63.0mg、66%)を得た。LC/MS: Rt = 2.95min、m/z = 381.9-384.3 [MH⁺]。

【0531】

<実施例3: 1-(3,4-ジクロロフェニル)-3-(6-メチル-4-モルホリノ-2-ピリミジニル)尿素(4)の合成>

【0532】

【化142】



10

【0533】

1-(4-クロロ-6-メチル-2-ピリミジニル)-3-(3,4-ジクロロフェニル)尿素(1)(83mg、0.25mmol)と、モルホリン(105mg、1.25mmol)と、ジメチルアセトアミド(3.0mL)との混合物を、90-95℃で一晩加熱した。混合物を冷却し、MeOH(3.0mL)を加えた。白い固形沈殿物を濾過により集め、乾燥して、表題化合物(4)(61mg、64%)を得た。LC/MS: Rt = 3.12min、m/z = 382.3-384.6 [MH⁺]。

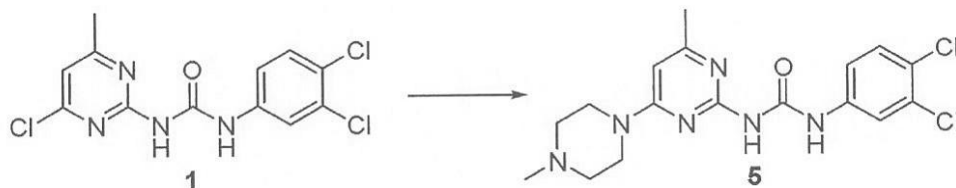
20

【0534】

<実施例4: 1-(3,4-ジクロロフェニル)-3-{6-メチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリミジン-2-イル}尿素(5)の合成>

【0535】

【化143】



30

【0536】

1-(2-クロロ-6-メチル-2-ピリミジニル)-3-(3,4-ジクロロフェニル)尿素(1)(83mg、0.27mmol)と、1-メチルピペラジン(27.0mg、0.25mmol)と、ジイソプロピルエチルアミン(52μL)と、ジメチルアセトアミド(3.0mL)との混合物を、90-95℃で一晩加熱した。混合物を冷却し、MeOH(3.0mL)を加えた。白い沈殿物を形成してそれを濾過し、表題化合物(5)(55mg、56%)を得た。LC/MS: Rt = 2.82min、m/z = 397.4-399.4 [MH⁺]。

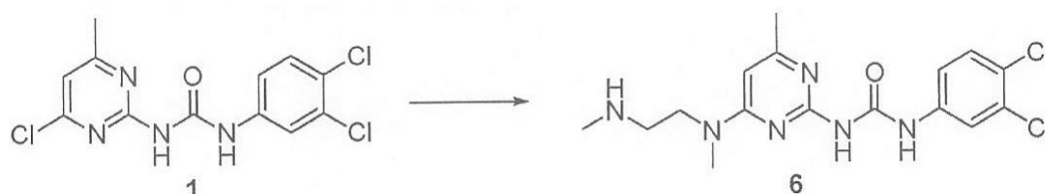
40

【0537】

<実施例5: 1-(N-メチル{2-[3-(3,4-ジクロロフェニル)ウレイド]-6-メチル-4-ピリミジニル}アミノ)-2-(メチルアミノ)エタン(6)の合成>

【0538】

【化 1 4 4】



1- (4-クロロ-6-メチル-2-ピリミジニル) -3- (3, 4-ジクロロフェニル) 尿素 (1) (166 mg、0.5 mmol) と、N, N'-ジメチルエタン-1, 2-ジアミン (450 mg、5 mmol) と、1, 4-ジオキサン (4.0 mL) との混合物を、90-95℃で一晩加熱した。混合物を冷却し、MeOH (5.0 mL) を加えた。白い沈殿物を形成してそれを濾過し、表題化合物 (6) (140 mg、73%) を得た。LC/MS: Rt = 2.92 min、m/z = 384.3-386.4 [MH⁺]。

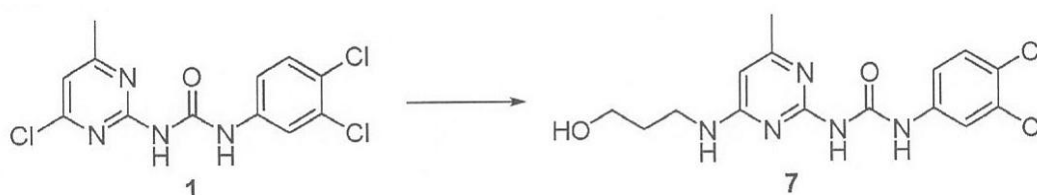
10

【0539】

<実施例6: 3- {2- [3- (3, 4-ジクロロフェニル) ウレイド] -6-メチル-ピリミジン-4-イル} -アミノプロパノール (7) の合成>

【0540】

【化 1 4 5】



20

【0541】

1- (4-クロロ-6-メチル-2-ピリミジニル) -3- (3, 4-ジクロロフェニル) 尿素 (1) (166 mg、0.5 mmol) と、3-アミノプロパノール (73.0 mg、0.5 mmol) と、1, 4-ジオキサン (4.0 mL) との混合物を、90-95℃で一晩加熱した。混合物を冷却し、MeOH (3.0 mL) を加えた。白い沈殿物を形成してそれを濾過し、表題化合物 (7) (90 mg、56%) を得た。LC/MS: Rt = 3.06 min、m/z = 372.2-374.5 [MH⁺]。

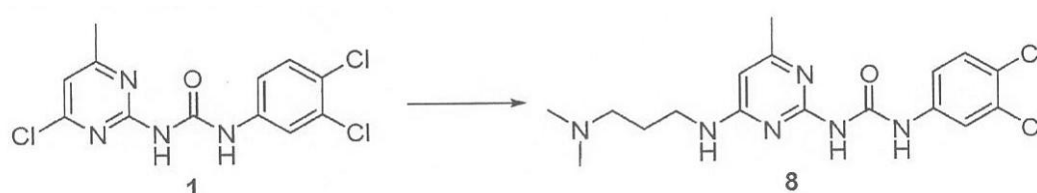
30

【0542】

<実施例7: 1- {2- [3- (3, 4-ジクロロフェニル) ウレイド] -6-メチル-4-ピリミジン-4-イル} -アミノ-3- (ジメチルアミノ) プロパン (8) の合成>

【0543】

【化 1 4 6】



40

【0544】

1- (4-クロロ-6-メチル-2-ピリミジニル) -3- (3, 4-ジクロロフェニル) 尿素 (1) (166 mg、0.5 mmol) と、N, N'-ジメチル-1, 3-プロパンアミド (510 mg、5.0 mmol) と、1, 4-ジオキサン (4.0 mL) との混合物を、90-95℃で一晩加熱した。混合物を冷却し、MeOH (3.0 mL) を加えた。白い沈殿物を形成してそれを濾過し、表題化合物 (8) (64 mg、33%) を得た。LC/MS: Rt = 2.96 min、m/z = 397.2-399.4 [MH⁺]。

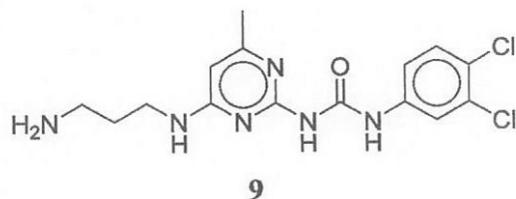
【0545】

50

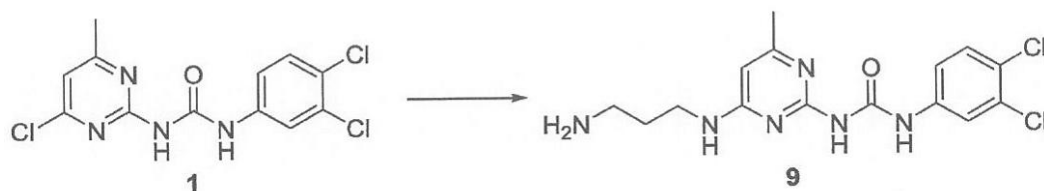
<実施例 8：1-（4-（（2-アミノプロピル）アミノ）-6-メチルピリミジン-2-イル）-3-（3,4-ジクロロフェニル）尿素（9）の合成>

【0546】

【化147】



10



【0547】

1-（4-クロロ-6-メチル-2-ピリミジニル）-3-（3,4-ジクロロフェニル）尿素（1）（1.05 g、3.2 mmol）と、トルエン（4.7 mL）との混合物を、攪拌しつつ加熱還流した。これに、1,3-プロパンジアミン（0.32 mL、3.8 mmol）、およびトリエチルアミン（0.66 mL、4.7 mmol）を加え、還流を持続させた。形成された沈殿物を冷却後、これを濾過し、メタノールとジエチルエーテルで洗浄して、表題化合物（9）（1.01 g、83%）を得た。LC/MS： Method 4： $R_t = 1.44 \text{ min}$, $m/z = 368.1-370.1$ $[MH^+]$ 。

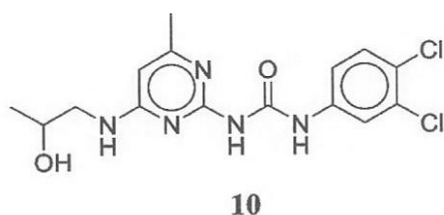
20

【0548】

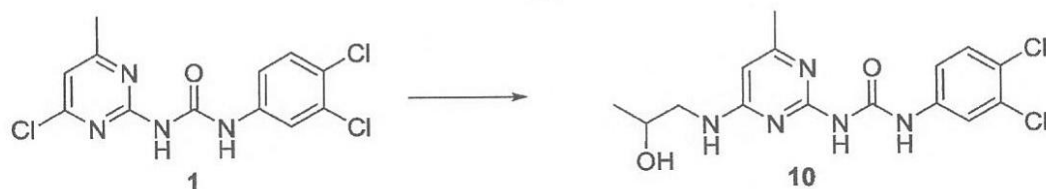
<実施例 9：1-〔2-〔3-（3,4-ジクロロフェニル）ウレイド〕-6-メチル-4-ピリミジニルアミノ〕-2-プロパノール（10）の合成>

【0549】

【化148】



30



40

【0550】

1-（4-クロロ-6-メチル-2-ピリミジニル）-3-（3,4-ジクロロフェニル）尿素（1）（0.2 g、0.56 mmol）を2-プロパノール（1.1 mL）の中で懸濁した。これに、トリエチルアミン（0.12 mL、0.89 mmol）、次いで1-アミノプロパン-2-オール（0.06 mL、0.70 mmol）を加え、混合物を一晚攪拌しながら加熱還流した。形成された沈殿物を冷却後、これを濾過し、無水エタノールで洗浄して、表題化合物（10）（6.4 mg、3%）を得た。LC/MS： Method 4： $R_t = 2.22 \text{ min}$, $m/z = 370.1-372.1$ $[MH^+]$ ）。

【0551】

50

以下の例を、実施例 1－9 について記載される同様の手順に従って調製した：

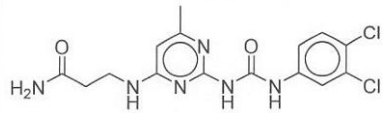
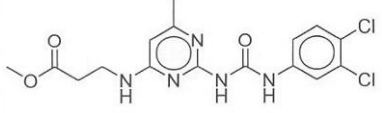
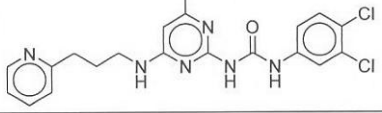
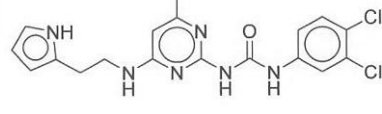
【 0 5 5 2 】

【 表 1－1 】

Cpd ID	実施例 ID	構造	HPLC 方法	収量 (質量/%)	RT (min)	MH ⁺
11	10		4	0.24 g, 21	2.48	383.2-385.1
12	11		4	27 mg, 18	1.70	356.1-358.1
13	12		4	14 mg, 11	2.18	384.1-386.1
14	13		4	16 mg, 71	1.80	355.1-357.1
15	14		4	0.14 g, 60	1.89	383.1-385.1
16	15			15 mg, 8	1.74	423.2-425.2
17	16		4	0.23 g, 87	2.30	411.2-413.2
18	17		4	0.19 g, 82	2.01	400.1-402.1

【 0 5 5 3 】

【表 1 - 2】

19	18		4	17 mg, 9	2.11	383.1-385.1
20	19		4	11 mg, 41	2.62	398.1-400.1
21	20		4	0.20 g, 73	1.96	431.2-433.2
22	21		4	0.20 g, 78	2.85	405.1-407.1

10

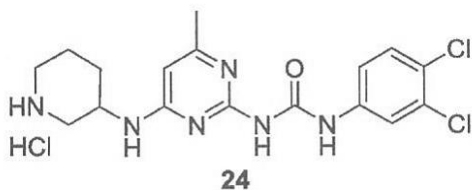
20

【0554】

<実施例 22 : (±) - 2 - [3 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) ウレイド] - 6 - メチル - 4 - (3 - ピペリジルアミノ) ピリミジン塩酸塩 (24) の合>

【0555】

【化 1 4 9】



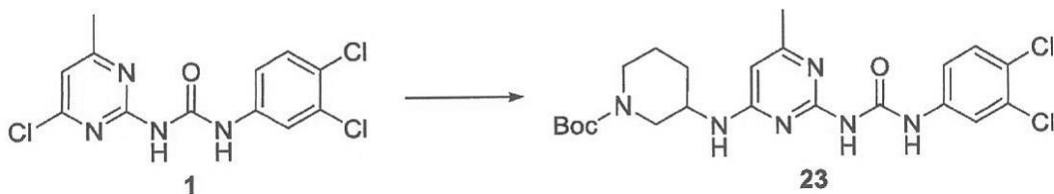
30

【0556】

工程 1 : tert - ブチル 2 - (2 - (3 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) ウレイド) - 6 - メチルピリミジン - 4 - イルアミノ) ピペリジン - 1 - カルボン酸塩 (23)

【0557】

【化 1 5 0】



40

【0558】

1 - (4 - クロロ - 6 - メチル - 2 - ピリミジニル) - 3 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) 尿素 (1) (905 mg、2.75 mmol) と、1 - boc - 3 - アミノ - ピペリジン (901 mg、4.5 mmol) と、ジメチルアセトアミド (9.0 mL) との混合物を、85℃で5時間加熱した。混合物を冷却し、水に加えた。白色固形物を形成し、こ

50

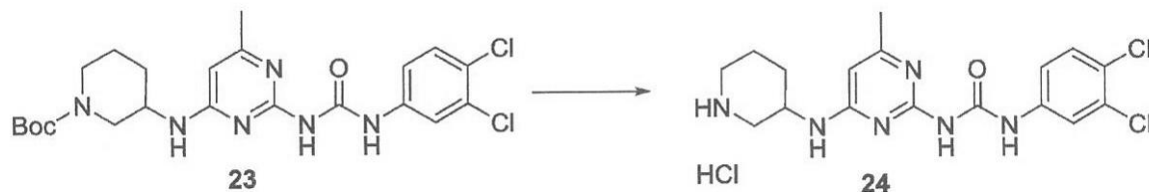
れを濾過し、1 M HCl と EA で洗浄し、乾燥した (1.03 g、76%)。

【0559】

工程2：(±)-2-[3-(3,4-ジクロロフェニル)ウレイド]-6-メチル-4-(3-ピペリジルアミノ)ピリミジン塩酸塩(24)

【0560】

【化151】



10

【0561】

BOC誘導体(9)(741mg、1.5mmol)を、DCM:MeOH(7.5mL)の9:1混合物の中へと懸濁し、HCl(ジオキサン中で4M、7.5mL)を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌した。揮発性物質を真空内で取り除き、塩酸塩(500mg)として表題化合物(10)を得た。LC/MS:Rt=3.18min、m/z=395.1[MH⁺]。

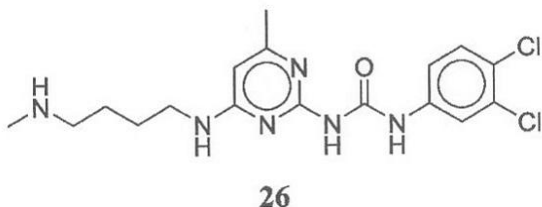
【0562】

<実施例23：1-(3,4-ジクロロフェニル)-3-(4-メチル-6-((4-(メチルアミノ)ブチル)アミノ)ピリミジン-2-イル)尿素(26)の合成>

20

【0563】

【化152】



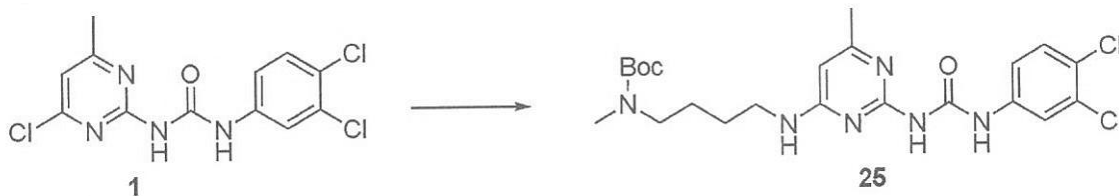
【0564】

工程1：(4-{2-[3-(3,4-ジクロロフェニル)ウレイド]-6-メチルピリミジン-4-イルアミノ}-ブチル)-メチルカルバミン酸tert-ブチルエステル(25)

30

【0565】

【化153】



40

【0566】

1-(4-クロロ-6-メチル-2-ピリミジニル)-3-(3,4-ジクロロフェニル)尿素(1)(1.4g、3.2mmol)と、トルエン(6.5mL)との混合物を、攪拌しつつ加熱還流した。これにN-(4-アミノブチル)-N-メチルカルバミン酸tert-ブチルエステル(1.0g、5.2mmol)、およびトリエチルアミン(0.91mL、6.4mmol)を加え、還流を30分間持続させた。冷却後、メタノールを加え、沈殿物を形成し、これを濾過し、ジエチルエーテルで洗浄して、表題化合物(25)(2.0g、90%)を得た。LC/MS:Rt=3.97min、m/z=497.2-499.2[MH⁺]。

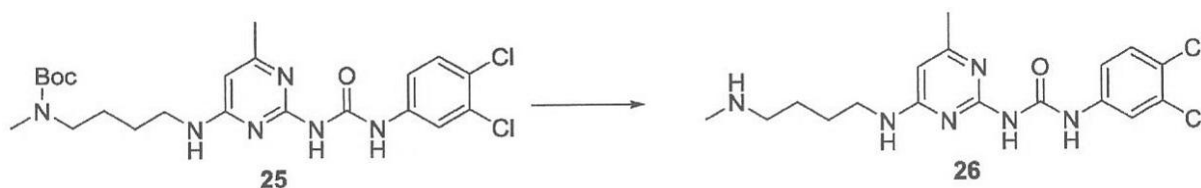
50

【0567】

工程2：1-(3,4-ジクロロフェニル)-3-(4-メチル-6-((4-(メチルアミノ)ブチル)アミノ)ピリミジン-2-イル)尿素

【0568】

【化154】



10

【0569】

BOC誘導体(25)(2.5g、4.7mmol)を、トリフルオロ酢酸(9mL、118mmol)が加えられたDCM(15mL)の中で懸濁した。反応混合物を室温で30分間攪拌した。この混合物を1N NaOH溶液(4.7mL、4.7mmol)で処理し、混合物を30分間攪拌した。層を分離し、有機物を乾燥前に水とブラインで洗浄し、濃縮して、表題生成物(26)を得た。LC/MS：方法4：Rt=2.31min、m/z=397.2-399.2[MH⁺]。

【0570】

以下の例を、実施例22-23について記載される同様の手順に従って調製した：

20

【0571】

【表2】

Cpd ID	実施例 ID	構造	HPLC 方法	収量 (質量/%)	RT (min)	MH ⁺
27	24		4	1.7 g, 91	2.24	409.2-411.2
28	25		4	69 mg, 97	1.77	370.1-372.1
29	26		4	0.37 g, 92	0.35	383.2-385.1

30

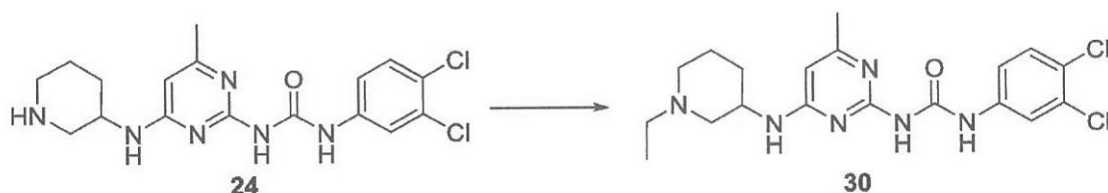
40

【0572】

<実施例27：(±)-2-[3-(3,4-ジクロロフェニル)ウレイド]-4-(1-エチルピペリジン-3-イルアミノ)-6-メチルピリミジン(30)の合成>

【0573】

【化 1 5 5】



【0 5 7 4】

DCM (2.5 mL) 中の 2-[3-(3,4-ジクロロフェニル)ウレイド]-6-メチル-4-(3-ピペリジルアミノ)ピリミジン (24) (215 mg、0.5 mmol) の溶液に、アセトアルデヒド (141 μ L、2.5 mmol)、次いでシアノホウ化水素ナトリウム (63 mg、1.00 mmol) を加えた。反応混合物を 3 時間攪拌し、次いで DCM (10 mL) で希釈し、水、NaHCO₃ 溶液、および水で洗浄した。有機質層を乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、濃縮した。残留物をシリカプレート (溶出: DCM: MeOH: NH₄OH: 400: 50: 2 v/v) 上で精製して、表題化合物 (30) (50 mg、24%) を得た。LC/MS: Rt = 3.05 min、m/z = 423.4 [MH⁺]。

10

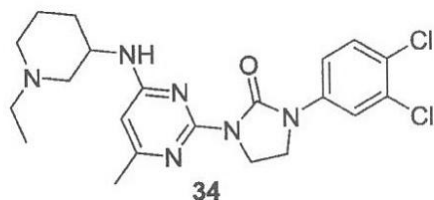
【0 5 7 5】

<実施例 28: (±)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-3-[4-(1-エチル-3-ピペリジルアミノ)-6-メチル-2-ピリミジニル]-2-イミダゾリジノン (34) の合成>

20

【0 5 7 6】

【化 1 5 6】



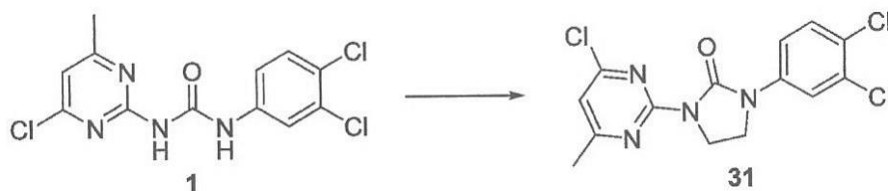
【0 5 7 7】

工程 1: 3-(4-クロロ-6-メチル-2-ピリミジニル)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-2-イミダゾリジノン (31)

30

【0 5 7 8】

【化 1 5 7】



40

【0 5 7 9】

アセトン (4.5 mL) における、1-(4-クロロ-6-メチル-2-ピリミジニル)-3-(3,4-ジクロロフェニル)尿素 (1) (150 mg、0.45 mmol) と、1,2-ジブromoエタン (847 mg、4.53 mmol) と、K₂CO₃ (607 mg、4.53 mmol) との混合物を、3 時間加熱還流した。反応混合物を冷却し、水 (25.0 mL) に注ぎ、EA (2 × 25 mL) で抽出した。有機質層を乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、乾燥するまで蒸発させた。残留物をクロマトグラフィー (シリカカラム、ヘキサンにおいて溶出 0-40% の EA、勾配) により精製し、化合物 (31) (100 mg、61.2%) を得た。LC/MS: Rt = 4.15 min、m/z = 357.2 [MH⁺]。

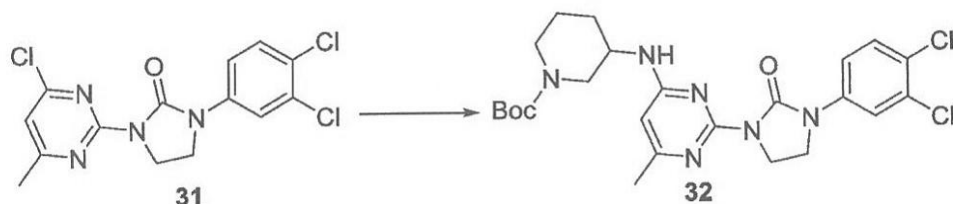
50

【0580】

工程2：(±)-tert-ブチル3-(2-(3-(3,4-ジクロロフェニル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-6-メチルピリミジン-4-イルアミノ)ピペリジン-1-カルボン酸塩(32)

【0581】

【化158】



10

【0582】

3-(4-クロロ-6-メチル-2-ピリミジニル)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-2-イミダゾリジノン(31)(100mg、0.28mmol)と、1-Boc-3-アミノピペリジン(901mg、4.5mmol)と、DIPEA(73mg、0.56mmol)と、DMA(3.0mL)との混合物を、85℃で5時間加熱した。反応物を冷却し、水に加えた。白色固形物を形成し、これを濾過し、0.1MのHClとEAで洗浄し、乾燥し(100mg)、化合物(32)を得た。

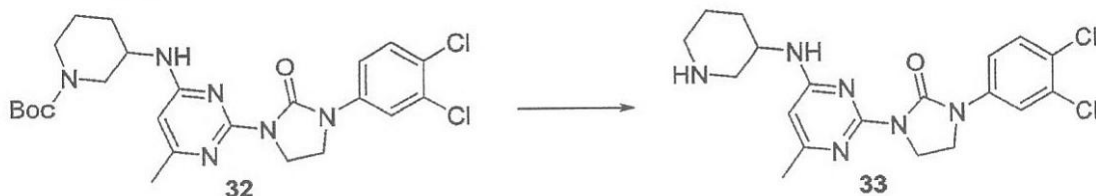
20

【0583】

工程3：(±)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-3-[6-メチル-4-(3-ピペリジルアミノ)-2-ピリミジニル]-2-イミダゾリジノン(33)

【0584】

【化159】



30

【0585】

化合物(32)(100mg、0.192mmol)をDCM(10.0mL)の中で懸濁し、TFA(10.0mL)を加えた。混合物を室温で一晩攪拌した。揮発性物質を真空内で取り除いて、TFA塩として1-(4-クロロ-6-メチル-2-ピリミジニル)-3-(3,4-ジクロロフェニル)-2-イミダゾリジノン(33)(100mg)を得た。

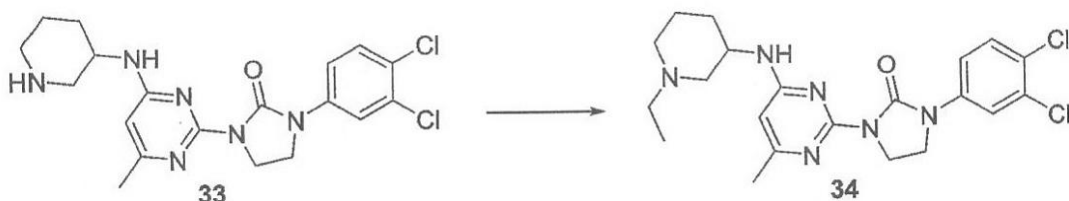
【0586】

工程4：(±)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-3-[4-(1-エチル-3-ピペリジルアミノ)-6-メチル-2-ピリミジニル]-2-イミダゾリジノン(34)

40

【0587】

【化160】



【0588】

DCM(2.5mL)中の(±)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-3-[6-メ

50

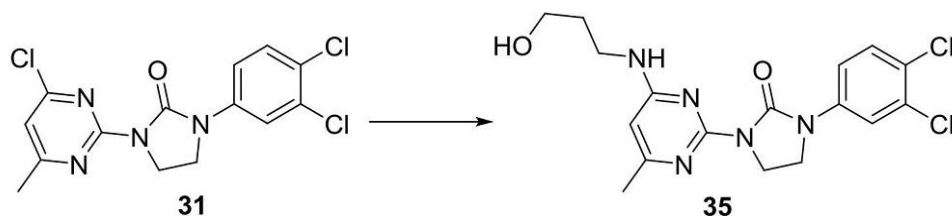
チル-4-(3-ピペリジルアミノ)-2-ピリミジニル]-2-イミダゾリジノン(33)(100mg、0.237mmol)の溶液に、アセトアルデヒド(52mg、1.187mmol)、次いでシアノホウ化水素ナトリウム(29mg、0.475mmol)を加えた。反応混合物を3時間で攪拌し、次いでDCM(10mL)で希釈した。反応混合物を、水、NaHCO₃溶液、および水で洗浄した。有機質層を乾燥し(Na₂SO₄)、濾過し、濃縮して、粗製生成物を得て、これをシリカプレート(溶出、DCM:MeOH:NH₄OH:400:50:2)上で精製し、表題化合物(34)(15mg、14%)を得た。LC/MS:Rt=0.05min、m/z=450.6[MH⁺]。

【0589】

実施例29:3-(3,4-ジクロロフェニル)-1-[4-(3-ヒドロキシプロピルアミノ)-6-メチル-2-ピリミジニル]-2-イミダゾリジノン(35)の合成

【0590】

【化161】



【0591】

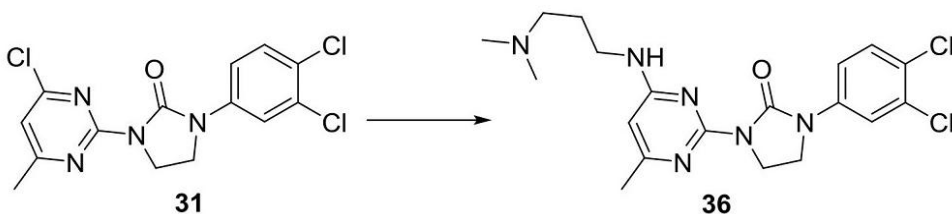
3-(4-クロロ-6-メチル-2-ピリミジニル)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-2-イミダゾリジノン(31)(50mg、0.14mmol)、3-アミノプロパノール(16mg、0.21mmol)、DIPEA(271mg、2.1mmol)を、DMA(3.0mL)へと取り込み、12時間80℃で加熱した。その後、反応混合物を、冷却し、水を加えた。望ましい化合物が沈殿し、これをMeOHおよびDCM混合物を使用して結晶化した。結果として生じる結晶を、濾過し、乾燥して、表題化合物(35)(25mg、45%)を得た。LC/MS:Rt=4.24分、m/z=397.3[MH⁺]。

【0592】

実施例30:3-(3,4-ジクロロフェニル)-1-{4-[3-(ジメチルアミノ)プロピルアミノ]-6-メチル-2-ピリミジニル-2}-イミダゾリジノン(36)の合成

【0593】

【化162】



【0594】

3-(4-クロロ-6-メチル-2-ピリミジニル)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-2-イミダゾリジノン(31)(50mg、0.14mmol)、3-(ジメチルアミノ)プロピルアミン(21mg、0.21mmol)、DIPEA(271mg、2.1mmol)を、DMA(3.0mL)へと取り込み、12時間80℃で加熱した。反応混合物を、冷却し、水を加えた。望ましい化合物が沈殿し、MeOHおよびDCM混合物を使用して結晶化した。結果として生じる結晶を、濾過し、乾燥して、表題化合物(36)(25mg、45%)を得た。LC/MS:Rt=4.16分、m/z=424.3[MH⁺]。

10

20

30

40

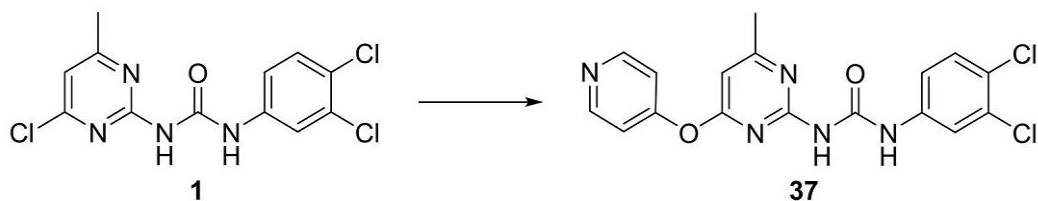
50

【0595】

実施例 31：1-(3,4-ジクロロフェニル)-3-[6-メチル-4-(4-ピリジルオキシ)-2-ピリミジニル]-尿素(37)の合成

【0596】

【化163】



10

【0597】

1,4-ジオキサン中の1-(4-クロロ-6-メチル-2-ピリミジニル)-3-(3,4-ジクロロフェニル)尿素(1)(50mg、0.15mmol)、 K_2CO_3 (42.0mg、0.30mmol)および4-ヒドロキシピリジン(21.0mg、0.225mmol)の混合物を、4時間100℃で撹拌した。反応混合物を、冷却し、水で希釈し、EA(2x10mL)で抽出した。有機質層を、乾燥し(Na_2SO_4)、濾過し、濃縮し、固形物として表題化合物(37)(28.0mg、48%)を得た。LC/MS: Rt=3.09分、m/z=390.4[MH⁺]。

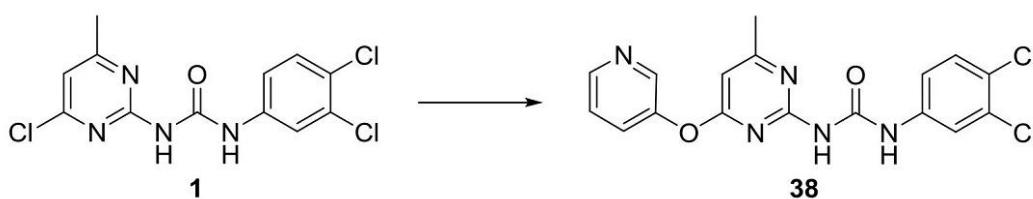
【0598】

20

実施例 32：1-(3,4-ジクロロフェニル)-3-[6-メチル-4-(3-ピリジルオキシ)-2-ピリミジニル]-尿素(38)の合成

【0599】

【化164】



30

【0600】

1,4-ジオキサン中の1-(4-クロロ-6-メチル-2-ピリミジニル)-3-(3,4-ジクロロフェニル)尿素(1)(50mg、0.15mmol)、 K_2CO_3 (42mg、0.30mmol)および3-ヒドロキシピリジン(21mg、0.225mmol)の混合物を、4時間100℃で撹拌した。この反応混合物を、冷却し、水で希釈し、EA(2x10mL)で抽出した。有機質層を、乾燥し(Na_2SO_4)、濾過し、濃縮し、固形物として表題化合物(38)(29mg、50%)を得た。LC/MS: Rt=3.26分、m/z=390.4[MH⁺]。

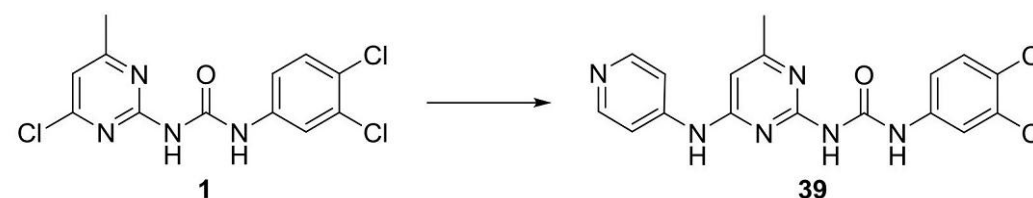
【0601】

実施例 33：2-[3-(3,4-ジクロロフェニル)ウレイド]-6-メチル-4-(4-ピリジルアミノ)-ピリミジン(39)の合成

40

【0602】

【化165】



【0603】

50

1- (4-クロロ-6-メチル-2-ピリミジニル) -3- (3, 4-ジクロロフェニル) 尿素 (1) (50 mg、0.15 mmol)、4-アミノピリジン (21.0 mg、0.225 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (52 μ L、0.30 mmol) の混合物を、4時間DMA (1.5 mL) 中で加熱した。反応混合物を、冷却し、水で希釈し、EA (2 x 10 mL) で抽出した。有機質層を、乾燥し (Na_2SO_4)、濾過し、濃縮し、固形物として表題化合物 (39) (30 mg、52%) を得た。LC/MS: Rt = 0.04 分、m/z = 389.3 $[\text{MH}^+]$ 。

【0604】

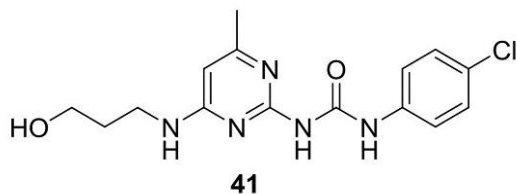
実施例 34:

3- {2- [3- (p-クロロフェニル) ウレイド] -6-メチル-4-ピリミジニルアミノ} -プロパノール (41) の合成

10

【0605】

【化166】



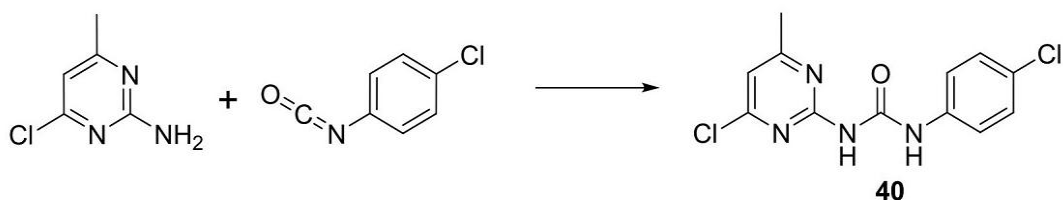
【0606】

工程 1: 1- (4-クロロ-6-メチル-2-ピリミジニル) -3- (p-クロロフェニル) 尿素 (40)

20

【0607】

【化167】



30

【0608】

1, 4-ジオキサン (1 mL) 中の 2-アミノ-4-クロロ-6-メチルピリミジン (72 mg、0.5 mmol) および 4-クロロフェニルイソシアナート (115 mg、0.75 mmol) の混合物を、100°C で 3 時間加熱した。混合物を真空内で濃縮し、残留物を、MeOH で粉砕し、濾過し、乾燥し、白色固形物として化合物 (40) (72 mg、49%) を得た。

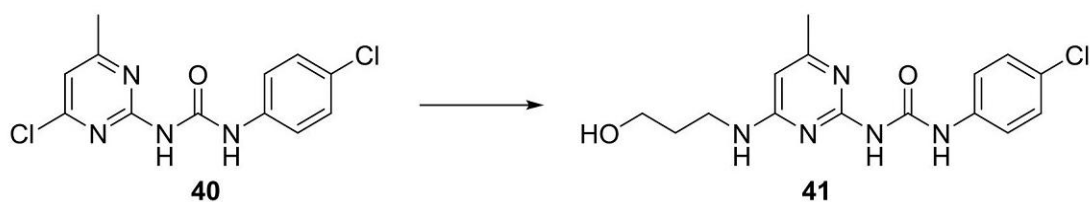
【0609】

工程 2: 3- {2- [3- (p-クロロフェニル) ウレイド] -6-メチル-4-ピリミジニルアミノ} -プロパノール (41)

40

【0610】

【化168】



【0611】

DMA (1 mL) 中の 1- (4-クロロ-6-メチル-2-ピリミジニル) -3- (p-クロロフェニル) 尿素 (40) (36 mg、0.12 mmol) および 3-アミノ-1

50

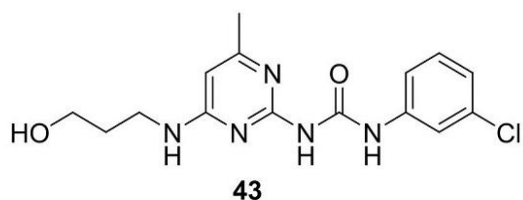
ープロパノール（46 mg、0.61 mmol）の混合物を、100℃で3時間加熱した。混合物を冷却した。白色沈殿物を、濾過し、空気乾燥して、表題化合物（41）（20 mg、49%）を得た。LC/MS：Rt = 0.30分、m/z = 336.6 [MH⁺]

【0612】

実施例35：3-〔2-〔3-（m-クロロフェニル）ウレイド〕-6-メチル-4-ピリミジニルアミノ〕-プロパノール（43）の合成

【0613】

【化169】



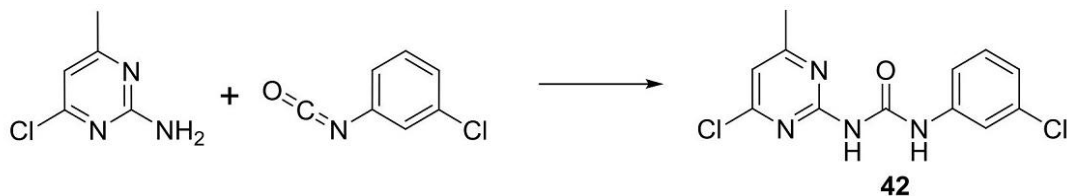
10

【0614】

工程1：1-（4-クロロ-6-メチル-2-ピリミジニル）-3-（m-クロロフェニル）尿素（42）

【0615】

【化170】



20

【0616】

1,4-ジオキサン（1 mL）中の2-アミノ-4-クロロ-6-メチルピリミジン（72 mg、0.5 mmol）および3-クロロフェニルイソシアナート（115 mg、0.75 mmol）の混合物を、100℃で3時間加熱した。混合物を真空内で濃縮し、残留物を、MeOHで粉碎し、濾過し、乾燥し、白色固形物として化合物（42）（115 mg、88%）を得た。

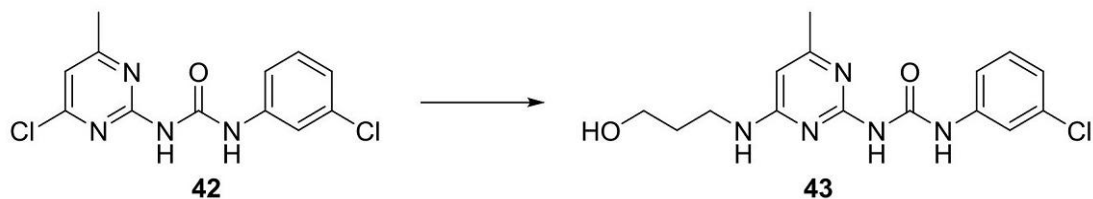
30

【0617】

工程2：3-〔2-〔3-（m-クロロフェニル）ウレイド〕-6-メチル-4-ピリミジニルアミノ〕-プロパノール（43）

【0618】

【化171】



40

【0619】

DMA（1 mL）中の1-（4-クロロ-6-メチル-2-ピリミジニル）-3-（m-クロロフェニル）尿素（38）（58 mg、0.22 mmol）および3-アミノ-1-プロパノール（50 mg、0.66 mmol）の混合物を、100℃で3時間加熱した。混合物を冷却した。白色沈殿物を、濾過し、空気乾燥して、表題化合物（43）（54 mg、82%）を得た。LC/MS：Rt = 0.11分、m/z = 336.6 [MH⁺]

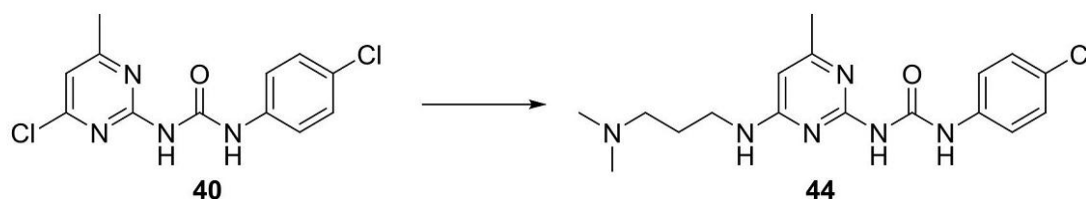
50

【0620】

実施例36：1- {2- [3- (4-クロロフェニル) ウレイド] -6-メチル-4-ピリミジン-イルアミノ} -3- (ジメチルアミノ) プロパン (44) の合成

【0621】

【化172】



10

【0622】

DMA (1.0 mL) 中の3- (4-クロロフェニル) -1- (4-クロロ-6-メチル-2-ピリミジニル) 尿素 (40) (36.0 mg、0.121 mmol) および3- (ジメチルアミノ) -1-プロピルアミン (37.1 mg、0.364 mmol) の混合物を、100℃で3時間加熱した。混合物を冷却した。白色沈殿物を、濾過し、空気乾燥して、表題化合物 (44) (26 mg、59%) を得た。LC/MS: Rt = 0.53分、m/z = 363.4 [MH⁺]。

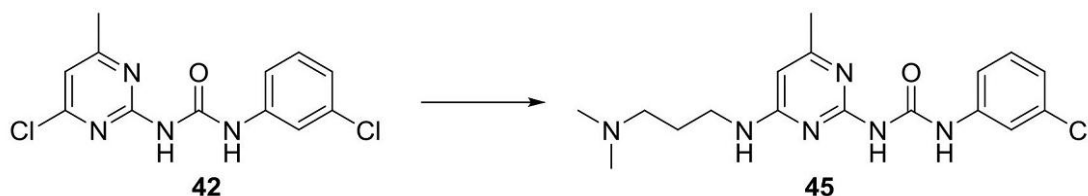
【0623】

実施例37：1- {2- [3- (3-クロロフェニル) ウレイド] -6-メチル-4-ピリミジン-イルアミノ} -3- (ジメチルアミノ) プロパン (45) の合成

20

【0624】

【化173】



【0625】

DMA (1.0 mL) 中の3- (3-クロロフェニル) -1- (4-クロロ-6-メチル-2-ピリミジニル) 尿素 (42) (58 mg、0.22 mmol) および3- (ジメチルアミノ) -1-プロピルアミン (135 mg、0.66 mmol) の混合物を、100℃で3時間加熱した。混合物を冷却した。白色沈殿物を、濾過し、空気乾燥して、表題化合物 (45) (22 mg、31%) を得た。LC/MS: Rt = 3.84分、m/z = 363.6 [MH⁺]。

30

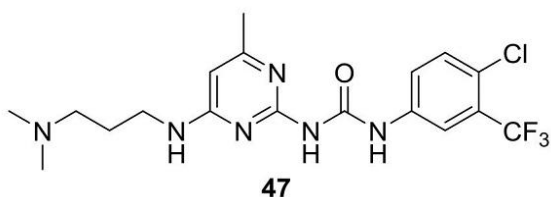
【0626】

実施例38：1- (2- {3- [4-クロロ-3- (トリフルオロメチル) フェニル] ウレイド} -6-メチル-4-ピリミジニルアミノ) -3- (ジメチルアミノ) プロパン (47) の合成

40

【0627】

【化174】



【0628】

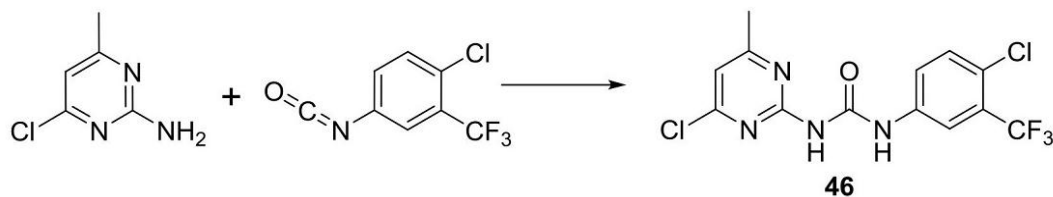
工程1：3- (4-クロロ-6-メチル-2-ピリミジニル) -1- [4-クロロ-3

50

ー（トリフルオロメチル）フェニル] 尿素（４６）

【０６２９】

【化１７５】



【０６３０】

10

１，４－ジオキサン（１．０ｍＬ）中の２－アミノ－４－クロロ－６－メチルピリミジン（７２．０ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）および４－クロロ－（３－トリフルオロメチル）フェニルイソシアナート（１６６．２ｍｇ、０．７５ｍｍｏｌ）の混合物を、１００℃で３時間加熱した。反応混合物を冷却し、沈殿生成物を、濾過し、１，４－ジオキサンで洗浄し、乾燥し、白色固形物として化合物（４６）（１２９ｍｇ、７０％）を得た。

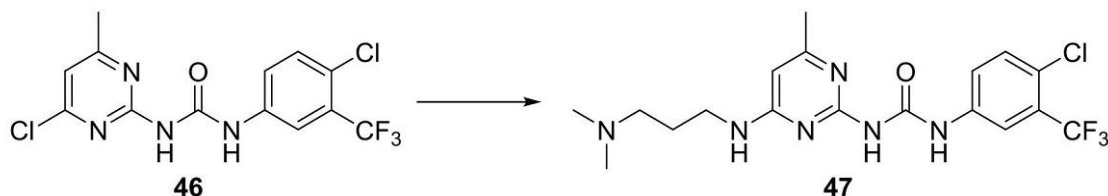
【０６３１】

工程２：１－（２－〔３－〔４－クロロ－３－（トリフルオロメチル）フェニル〕ウレイド〕－６－メチル－４－ピリミジニルアミノ）－３－（ジメチルアミノ）プロパン（４７）

【０６３２】

20

【化１７６】



【０６３３】

30

DMA（１．０ｍＬ）中の３－（４－クロロ－６－メチル－２－ピリミジニル）－１－〔４－クロロ－３－（トリフルオロメチル）フェニル〕尿素（４６）（１２９ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）および３－（ジメチルアミノ）－１－プロピルアミン（１０７ｍｇ、１．０５ｍｍｏｌ）の混合物を、１００℃で３時間加熱した。混合物を冷却し、白色沈殿物を、濾過し、水で洗浄し、空気乾燥して、表題化合物（４７）（１２８ｍｇ、８５％）を得た。LC/MS：R_t＝０．１７分、m/z＝４３１．３〔MH⁺〕。

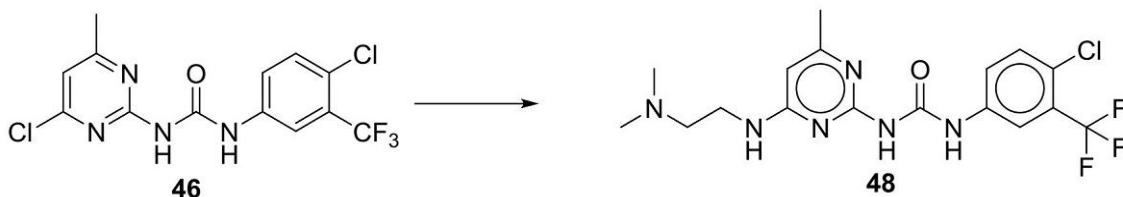
【０６３４】

実施例３９：１－（４－クロロ－３－（トリフルオロメチル）フェニル）－３－（４－（２－（ジメチルアミノ）エチル）アミノ）－６－メチルピリミジン－２－イル）尿素（４８）の合成

【０６３５】

【化１７７】

40



【０６３６】

50

２－プロパノール（１ｍＬ）中の３－（４－クロロ－６－メチル－２－ピリミジニル）－１－〔４－クロロ－３－（トリフルオロメチル）フェニル〕尿素（４６）（１００ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）、N,N-ジメチルエチレンジアミン（２８ｍｇ、０．３１ｍｍ

o 1) およびトリメチルアミン (39 mg、0.39 mmol) の懸濁液を、90 °C で還流するまで加熱した。30 分後、混合物を、周囲温度に冷却し、MeOH で希釈した。表題化合物 (48) を白色固形物 (85 mg、78 %) として濾過した。LC / MS : 方法 4 : Rt = 1.96 分、m / z = 418.2 – 420.2 [MH⁺]。

【0637】

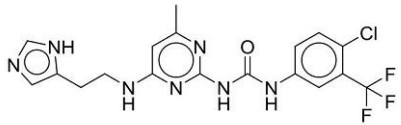
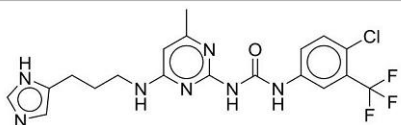
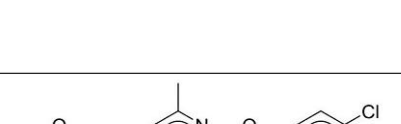
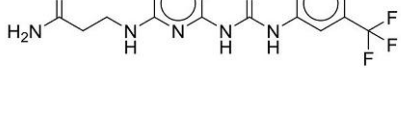
以下の例を、実施例 38 – 39 のために記載される類似した手順に従って調製した：

【0638】

【表 3 - 1】

化合物 ID	実施例 ID	構造	HPLC 法	収量 (質量/%)	RT (分)	MH ⁺
49	40		4	88mg, 82	2.23	390.1-392.1
50	41		4	82mg, 72	2.25	419.2-421.2
51	42		4	99mg, 83	2.23	435.2-437.2
52	43		4	92mg, 80	2.12	421.2-423.2
53	44		4	23mg, 19	2.66	441.1-443.1
54	45		4	83mg, 75	2.16	405.2-407.2
55	46		4	96mg, 90	1.79	389.2-391.2
56	47		4	82mg, 67	1.80	445.2-447.2
57	48		4	108mg, 87	2.02	451.2-453.2

【表 3 - 2】

58	49		4	91mg, 76	1.78	441.2-443.2
59	50		4	43mg, 35	1.71	454.2-456.2
60	51		4	52mg, 46	2.01	418.2-420.1
61	52		4	10mg, 17	2.82	439.2-441.2

10

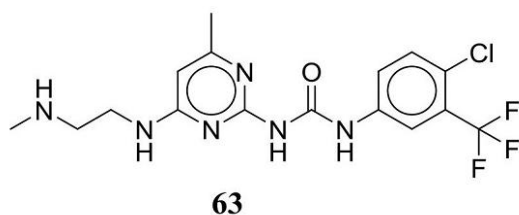
20

【0640】

実施例 53：1-（4-クロロ-3-（トリフルオロメチル）フェニル）-3-（4-メチル-6-（（2-（メチルアミノ）エチル）アミノ）ピリミジン-2-イル）尿素（63）

【0641】

【化178】



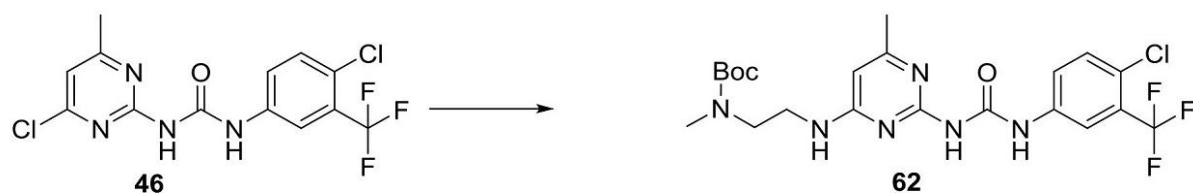
30

【0642】

工程 1：tert-ブチル（2-（（2-（3-（4-クロロ-3-（トリフルオロメチル）フェニル）ウレイド）-6-メチルピリミジン-4-イル）アミノ）エチル）（メチル）カルバミン酸塩（62）

【0643】

【化179】



40

【0644】

3-（4-クロロ-6-メチル-2-ピリミジニル）-1-〔4-クロロ-3-（トリフルオロメチル）フェニル〕尿素（46）（100mg、0.26mmol）、N-（2-アミノエチル）-N-メチルカルバミン酸 tert-ブチルエステル（56mg、0.26mmol）

50

31 mmol)、およびトリエチルアミン(40 mg、0.39 mmol)の混合物を、30分間2-プロパノール(1 mL)中で攪拌しながら還流するまで加熱した。冷却後、メタノールを加え、形成された沈殿物を濾過し、表題化合物(62)(97 mg、70%)を得た。LC/MS: Rt = 3.11分、m/z = 504.2-506.2 [MH⁺]
。

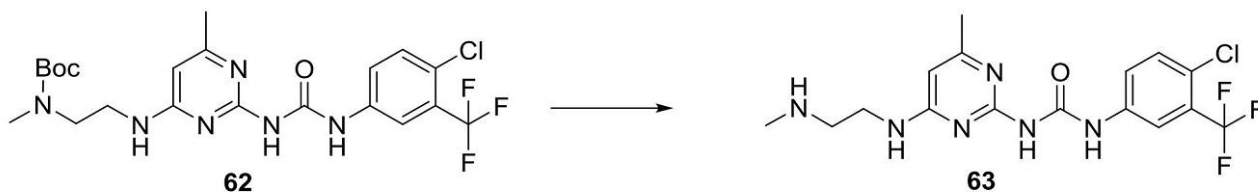
【0645】

工程2: 1-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(4-メチル-6-((2-(メチルアミノ)エチル)アミノ)ピリミジン-2-イル)尿素(63)

【0646】

10

【化180】



【0647】

BOC誘導体(62)(97 mg、0.18 mmol)を、DCM(1.8 mL)中で懸濁し、これにトリフルオロ酢酸(0.15 mL、1.8 mmol)を加えた。反応混合物を、より多くのトリフルオロ酢酸(0.15 mL)を加える前に3時間攪拌した。この混合物を、45℃に暖め、一晩攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、黄色のゲルを得て、これを飽和したNaHCO₃溶液と混合した。沈殿物は観察されず、したがって、溶媒を減圧下で除去し、結果として生じる残留物を、フラッシュクロマトグラフィー(勾配溶出、CH₂Cl₂上でMeOH中に0-20%の3M NH₃)によって精製し、白色固形物(63)(51 mg、66%)として望ましい化合物を得た。LC/MS: 方法4: Rt = 1.80分、m/z = 404.2-406.2 [MH⁺]
。

20

【0648】

以下の例を、実施例53のために記載される類似した手順に従って調製した:

【0649】

30

【表 4】

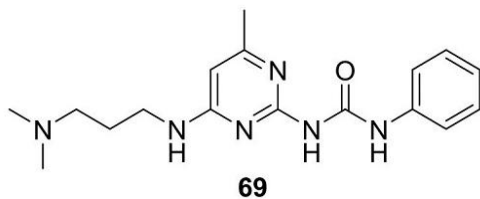
化合物 ID	実施例 ID	構造	HPLC 法	収量 (質量/%)	RT (分)	MH ⁺
64	54		4	66mg, 86	1.72	417.2-419.2
65	55		4	37mg, 48	1.73	431.2-433.2
66	56		4	100mg, 88	1.78	443.2-445.1
67	57		4	62mg, 85	1.78	415.1-417.1

【0650】

実施例 58：1-（4-（（3-（ジメチルアミノ）プロピル）アミノ）-6-メチルピリミジン-2-イル）-3-フェニル尿素（69）の合成

【0651】

【化181】

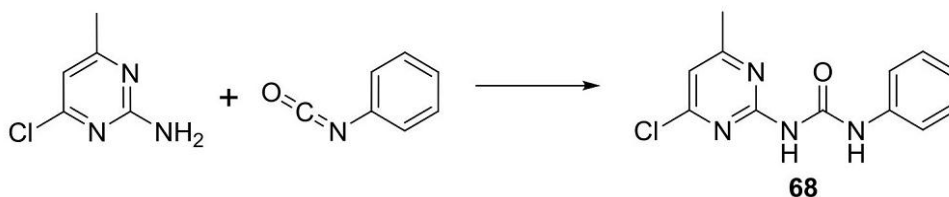


【0652】

工程 1：1-（4-クロロ-6-メチル-2-ピリミジニル）-3-フェニル尿素（68）

【0653】

【化182】



【0654】

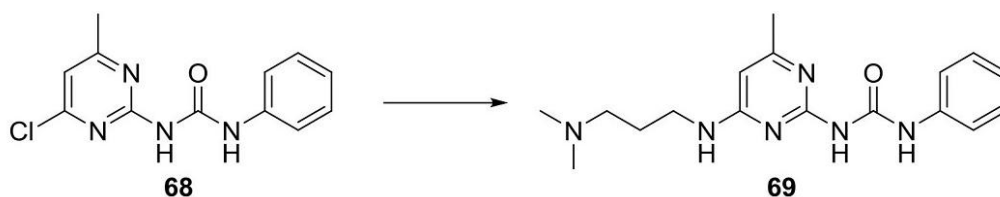
1, 4-ジオキサン（1.00 mL）中の 2-アミノ-4-クロロ-6-メチルピリミジン（72.0 mg、0.5 mmol）およびフェニルイソシアナート（90.0 mg、0.75 mmol）の混合物（を、100℃で3時間加熱した。揮発性物質を真空下で除去し、残留物を、MeOHで粉碎し、濾過し、乾燥し、白色固形物として化合物（68）（78.0 mg、58%）を得た。

【0655】

工程2：1-(4-((3-(ジメチルアミノ)プロピル)アミノ)-6-メチルピリミジン-2-イル)-3-フェニル尿素(69)

【0656】

【化183】



10

【0657】

DMA(1.0 mL)中の1-(4-クロロ-6-メチル-2-ピリミジニル)-3-フェニル尿素(68)(37.0 mg、0.143 mmol)、および3-(ジメチルアミノ)-1-プロピルアミン(107 mg、1.05 mmol)の混合物を、100℃で3時間加熱した。反応混合物を、冷却し、水で処理した。白色沈殿物を、濾過し、空気乾燥して、表題化合物(69)(41 mg、87%)を得た。LC/MS: Rt = 4.41分、m/z = 329.4 [MH⁺]。

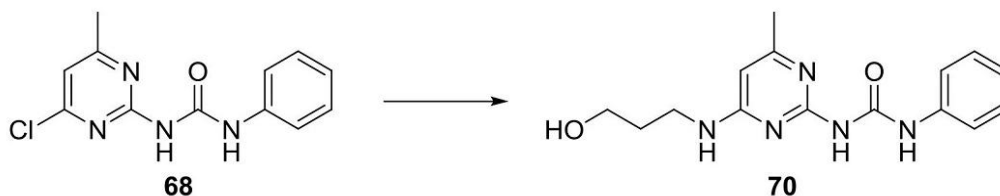
【0658】

実施例59：1-(4-((3-ヒドロキシプロピル)アミノ)-6-メチルピリミジン-2-イル)-3-フェニル尿素(70)の合成

20

【0659】

【化184】



30

【0660】

DMA(1.0 mL)中の1-(4-クロロ-6-メチル-2-ピリミジニル)-3-フェニル尿素(68)(37 mg、0.143 mmol)および3-アミノ-1-プロパノール(54 mg、0.715 mmol)の混合物を、100℃で3時間加熱した。混合物を、冷却し、水で処理した。白色沈殿物を、濾過し、空気乾燥して、表題化合物(70)(23 mg、53%)を得た。LC/MS: Rt = 0.05分、m/z = 423.1 [MH⁺]。

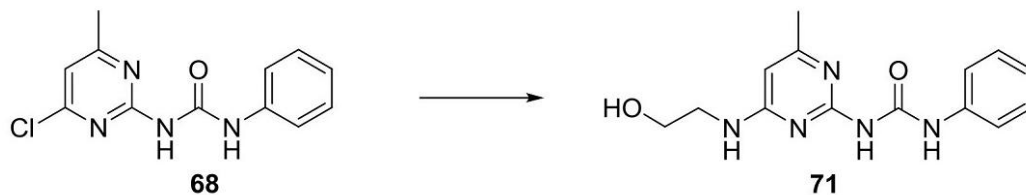
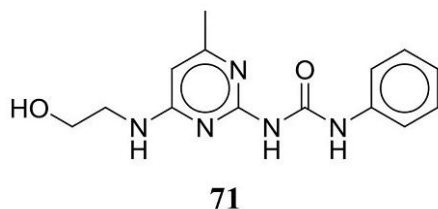
【0661】

実施例60：1-(4-((2-アミノプロピル)アミノ)-6-メチルピリミジン-2-イル)-3-(3,4-ジクロロフェニル)尿素(71)の合成

【0662】

40

【化 1 8 5】



10

【0 6 6 3】

1-(4-クロロ-6-メチル-2-ピリミジニル)-3-フェニル尿素(68)(0.3g、1.1mmol)およびトルエン(1.5mL)の混合物を、トリエチルアミン(0.21mL、1.5mmol)および2-アミノエタノール(0.08mL、1.2mmol)で処理し、その後、攪拌しながら還流するまで加熱した。冷却後、沈殿物が形成され、これを、濾過し、メタノールとジエチルエーテルで洗浄して、表題化合物(71)(0.26g、85%)を得た。LC/MS：方法4：Rt=1.75分、m/z=288.1[MH⁺]。

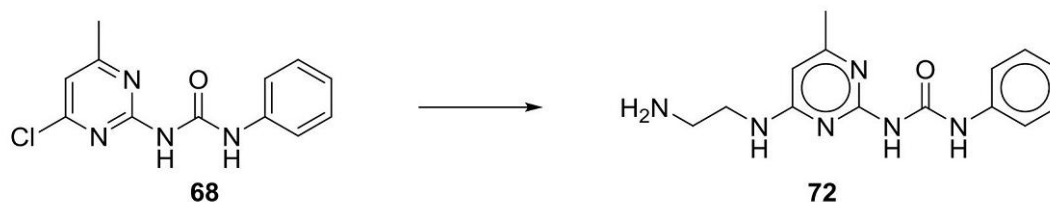
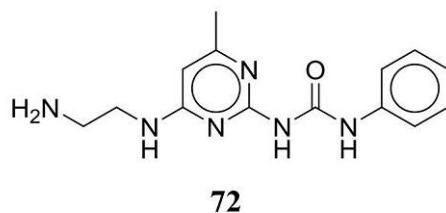
20

【0 6 6 4】

実施例61：1-(4-(2-アミノエチル)アミノ)-6-メチルピリミジン-2-イル)-3-フェニル尿素(72)の合成

【0 6 6 5】

【化 1 8 6】



30

【0 6 6 6】

1-(4-クロロ-6-メチル-2-ピリミジニル)-3-フェニル尿素(68)(0.2g、0.76mmol)を、2-プロパノール(1.5mL)中で懸濁した。これに、トリエチルアミン(0.15mL、1.1mmol)を加え、その後、エタン-1,2-ジアミン(0.06mL、0.91mmol)を加え、混合物を一晩攪拌しながら還流するまで加熱した。冷却後、沈殿物が形成され、これを濾過し、表題化合物(72)(0.21g、91%)を得た。LC/MS：方法4：Rt=0.86分、m/z=287.2[MH⁺]。

40

【0 6 6 7】

以下の例を、実施例58-61のために記載される類似した手順に従って調製した：

【0 6 6 8】

【表 5】

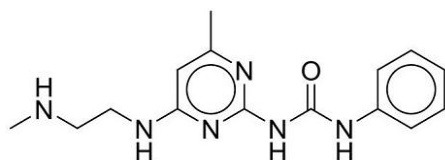
化合物 ID	実施例 ID	構造	HPLC 法	収量 (質量/%)	RT (分)	MH ⁺
73	62		4	110mg, 32	1.96	316.2
74	63		4	61mg, 44	0.36	315.2
75	64		4	61mg, 22	0.41	301.2
76	65		4	80mg, 32	0.36	343.3
77	66		4	23mg, 15	0.34	302.2
78	67		4	72mg, 60	1.29	318.2
79	68		4	22mg, 17	1.64	338.2
80	69		4	28mg, 20	1.97	337.2

【0669】

実施例 70：1-(4-メチル-6-((2-((メチルアミノ)エチル)アミノ)ピリミジン-2-イル)-3-フェニル尿素(82)

【0670】

【化 1 8 7】



82

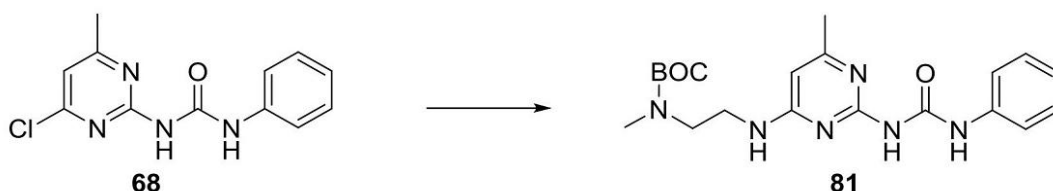
【0 6 7 1】

工程 1: tert-ブチルメチル(2-((6-メチル-2-(3-フェニルウレイド)ピリミジン-4-イル)アミノ)エチル)カルバミン酸塩(81)

10

【0 6 7 2】

【化 1 8 8】



68

81

【0 6 7 3】

1-(4-クロロ-6-メチル-2-ピリミジニル)-3-フェニル尿素(68)(200mg、0.78mmol)およびトルエン(1.2mL)の混合物を、N-(2-アミノエチル)-N-メチルカルバミン酸tert-ブチルエステル(0.17mL、0.94mmol)、およびトリエチルアミン(0.16mL、1.2mmol)で処理し、これを攪拌しながら還流するまで加熱した。冷却後、メタノールを加え、形成された沈殿物を、濾過し、ジエチルエーテルで洗浄して、表題化合物(81)(212mg、64%)を得た。LC/MS:方法4:Rt=0.36分、m/z=401.3[MH⁺]。

20

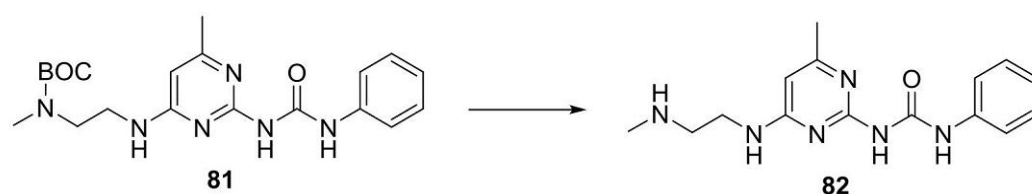
【0 6 7 4】

工程 2: 1-(4-メチル-6-((2-(メチルアミノ)エチル)アミノ)ピリミジン-2-イル)-3-フェニル尿素

【0 6 7 5】

30

【化 1 8 9】



81

82

【0 6 7 6】

BOC誘導体(81)(0.2g、0.5mmol)を、DCM(5mL)中で懸濁し、これにトリフルオロ酢酸(0.98mL、12mmol)を加えた。反応混合物を、溶媒の蒸発前に室温で15分間攪拌した。この混合物を、DCMおよび1N NaOH溶液(0.5mL、0.5mmol)で処理し、混合物を10-30分間攪拌した。懸濁液を濾過し、白色固形物(145mg、86%)として表題生成物(82)を得た。LC/MS:方法4:Rt=0.36分、m/z=301.2[MH⁺]。

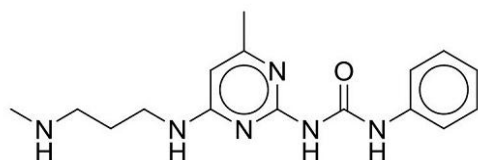
40

【0 6 7 7】

実施例 71: 1-(4-メチル-6-((3-(メチルアミノ)プロピル)アミノ)ピリミジン-2-イル)-3-フェニル尿素(83)

【0 6 7 8】

【化 1 9 0】



83

【0 6 7 9】

実施例 71 を、1-(4-クロロ-6-メチル-2-ピリミジニル)-3-フェニル尿素 (68) および N-(3-アミノプロピル)-N-メチルカルバミン酸 tert-ブチルエステルから、実施例 70 に類似した手順によって調製した。(28 mg、11%) LC/MS: 方法 4: Rt = 0.38 分、m/z = 315.2 [MH⁺]。

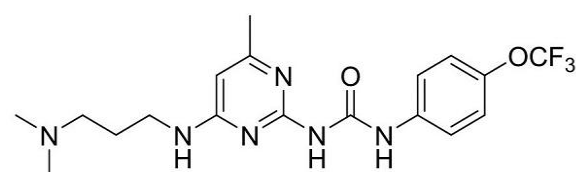
10

【0 6 8 0】

実施例 72: 1-(4-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)アミノ)-6-メチルピリミジン-2-イル)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)尿素 (85) の合成

【0 6 8 1】

【化 1 9 1】



85

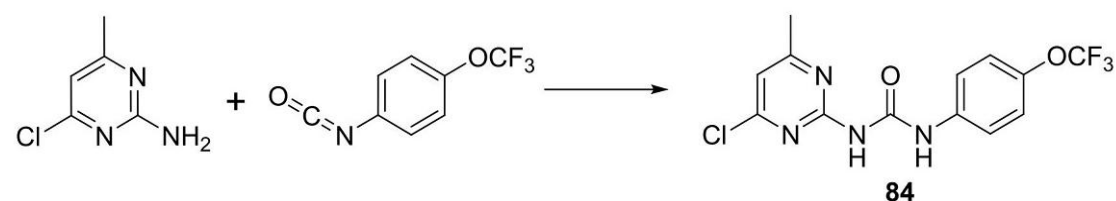
20

【0 6 8 2】

工程 1: 1-(4-クロロ-6-メチル-2-ピリミジニル)-3-(p-トリフルオロメトキシフェニル)尿素 (84)

【0 6 8 3】

【化 1 9 2】



84

30

【0 6 8 4】

ジオキサン (1.00 mL) 中の 2-アミノ-4-クロロ-6-メチルピリミジン (72.0 mg、0.5 mmol) および 4-(トリフルオロメトキシ)フェニルイソシアナート (152.0 mg、0.75 mmol) の混合物を、100 °C で 3 時間加熱した。揮発性物質を真空下で除去し、残留物を、MeOH で粉砕し、濾過し、乾燥し、白色固形物として化合物 (84) (120.0 mg、69%) を得た。

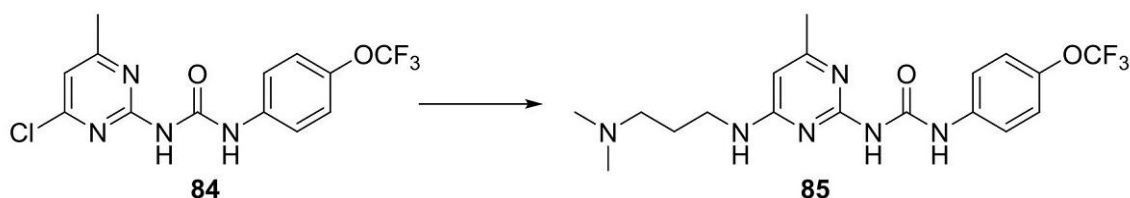
40

【0 6 8 5】

工程 2: 1-(4-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)アミノ)-6-メチルピリミジン-2-イル)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)尿素 (85)

【0 6 8 6】

【化 1 9 3】



【0 6 8 7】

DMA (1.0 mL) 中の 1-(4-クロロ-6-メチル-2-ピリミジニル)-3-(p-トリフルオロメトキシフェニル)尿素 (25) (60 mg、0.173 mmol) および 3-(ジメチルアミノ)-1-プロピルアミン (54 mg、1.05 mmol) の混合物を、100℃で3時間加熱した。反応混合物を、冷却し、水で処理した。白色沈殿物を、濾過し、空気乾燥して、表題化合物 (26) (41 mg、57%) を得た。LC/MS: Rt = 0.33 分、m/z = 413.3 [MH⁺]。

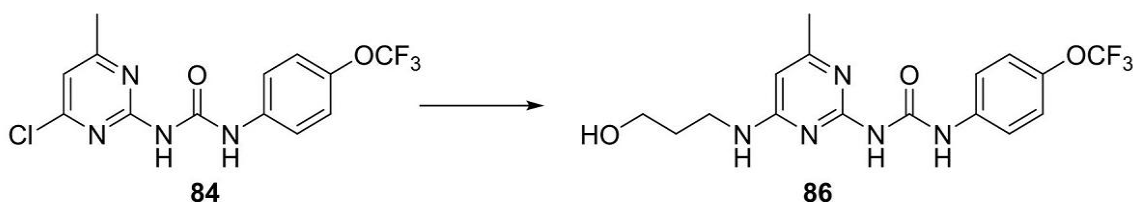
10

【0 6 8 8】

実施例 73: 1-(4-(3-ヒドロキシプロピル)アミノ)-6-メチルピリミジン-2-イル)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)尿素 (86) の合成

【0 6 8 9】

【化 1 9 4】



20

【0 6 9 0】

DMA (1.0 mL) 中の 1-(4-クロロ-6-メチル-2-ピリミジニル)-3-(p-トリフルオロメトキシフェニル)尿素 (84) (60 mg、0.17 mmol) および 3-アミノ-1-プロパノール (65 mg、0.86 mmol) の混合物を、100℃で3時間加熱した。混合物を冷却した。白色沈殿物を、濾過し、空気乾燥して、表題化合物 (86) (35 mg、52%) を得た。LC/MS: Rt = 0.13 分、m/z = 386.4 [MH⁺]。

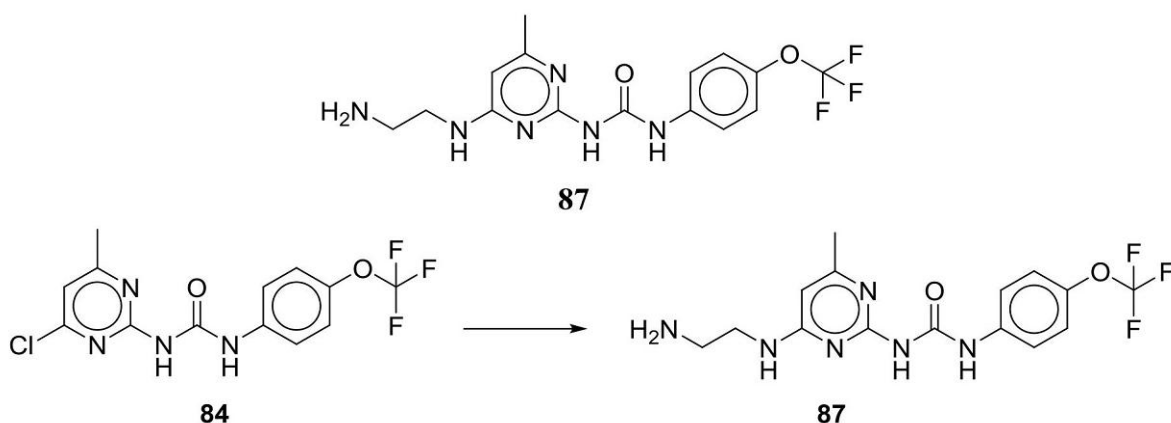
30

【0 6 9 1】

実施例 74: 1-(4-(2-アミノエチル)アミノ)-6-メチルピリミジン-2-イル)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)尿素 (87) の合成

【0 6 9 2】

【化 1 9 5】



40

【0 6 9 3】

50

1- (4-クロロ-6-メチル-2-ピリミジニル)-3- (p-トリフルオロメトキシフェニル) 尿素 (84) (75 mg、0.21 mmol) の混合物を、2-プロパノール (0.4 mL) 中で懸濁した。この混合物に、トリエチルアミン (0.04 mL、0.32 mmol) を加え、その後、エタン-1, 2-ジアミン (0.02 mL、0.25 mmol) を加え、混合物を数時間攪拌しながら還流するまで加熱した。冷却およびメタノール (3 mL) での希釈後、沈殿物が形成され、これを濾過して、表題化合物 (87) (54 mg、68%) を得た。LC/MS：方法4：Rt = 1.50分、m/z = 386.4 [MH⁺]。

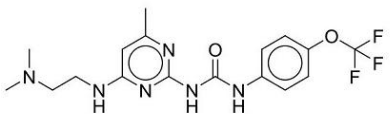
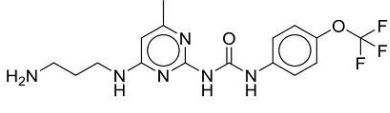
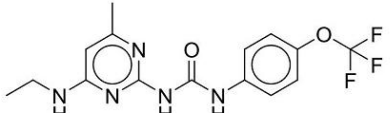
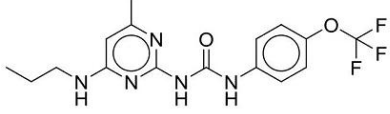
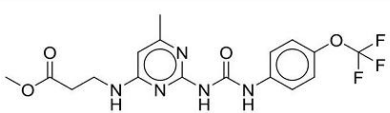
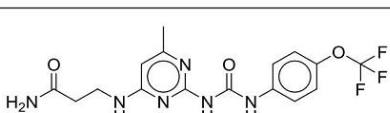
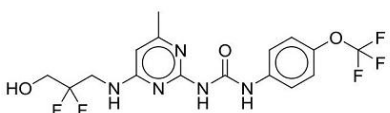
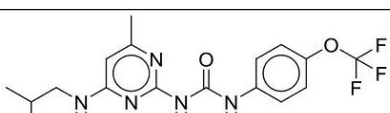
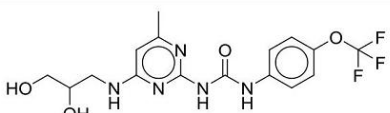
【0694】

以下の例を、実施例72-74のために記載される類似した手順に従って調製した：

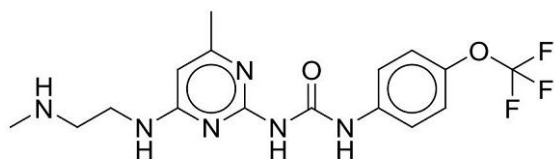
10

【0695】

【表 6】

化合物 ID	実施例 ID	構造	HPLC 法	収量 (質量/%)	RT (分)	MH ⁺
88	75		4	33 mg, 39	1.45	400.2
89	76		4	45 mg, 54	1.59	386.2
90	77		4	54 mg, 71	2.27	357.2
91	78		4	64 mg, 80	2.45	371.2
92	79		4	66 mg, 74	2.34	415.2
93	80		4	55 mg, 64	1.94	399.2
94	81		4	18 mg, 20	2.32	422.2
95	82		4	52 mg, 62	2.01	386.2
96	83		4	38 mg, 44	1.90	403.2

実施例 84：1-（4-メチル-6-（（2-（メチルアミノ）エチル）アミノ）ピリミジン-2-イル）-3-（4-（トリフルオロメトキシ）フェニル）尿素（98）の合成
【0697】
【化196】



98

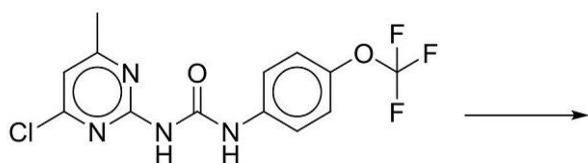
10

【0698】

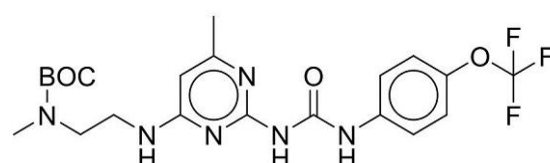
工程1：tert-ブチルメチル（2-（（6-メチル-2-（3-（4-（トリフルオロメトキシ）フェニル）ウレイド）ピリミジン-4-イル）アミノ）エチル）カルバミン酸塩（97）

【0699】

【化197】



84



97

20

【0700】

1-（4-クロロ-6-メチル-2-ピリミジニル）-3-（p-トリフルオロメトキシフェニル）尿素（84）（75mg、0.22mmol）および2-プロパノール（0.43mL）の混合物を、N-（2-アミノエチル）-N-メチルカルバミン酸tert-ブチルエステル（0.05mL、0.25mmol）、およびトリエチルアミン（0.05mL、0.32mmol）で処理し、これを5時間攪拌しながら還流するまで加熱した。冷却後、メタノール（3mL）を加え、形成された沈殿物を濾過して、表題化合物（97）（68mg、65%）を得た。LC/MS：方法4：Rt=2.74分、m/z=485.3 [MH⁺]。

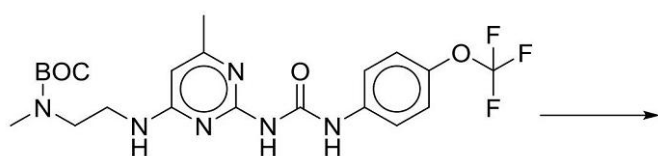
30

【0701】

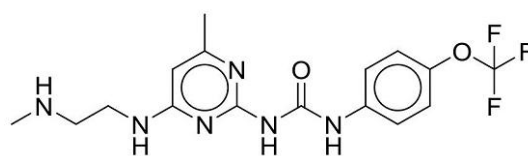
工程2：1-（4-メチル-6-（（2-（メチルアミノ）エチル）アミノ）ピリミジン-2-イル）-3-（4-（トリフルオロメトキシ）フェニル）尿素

【0702】

【化198】



97



98

40

【0703】

BOC誘導体（97）（75mg、0.16mmol）を、DCM（0.12mL）中で懸濁し、これにトリフルオロ酢酸（0.12mL、1.6mmol）を加えた。室温で5時間後、8のpHに達するまで、混合物を飽和した炭酸水素ナトリウム溶液で処理した。そのように形成された懸濁液を濾過し、白色固形物（59mg、97%）として表題生成物（98）を得た。LC/MS：方法4：Rt=1.50分、m/z=385.2 [MH⁺]。

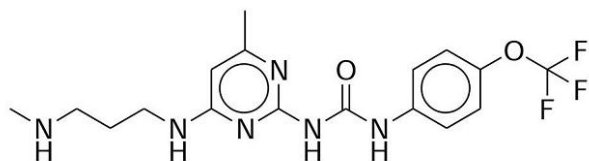
50

【0704】

実施例 85：1-〔4-メチル-6-(3-メチルアミノプロピルアミノ)-ピリミジン-2-イル〕-3-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-尿素(99)

【0705】

【化199】



99

10

【0706】

中間の(intermediate)カルバミン酸塩を、MeOH/90%DCM(36mg、41%)中の10%の1M NH₄OHで溶出する分取TLCによって最初に精製したことを除いて、実施例85を、1-(4-クロロ-6-メチル-2-ピリミジニル)-3-(p-トリフルオロメトキシフェニル)尿素(84)およびN-(3-アミノプロピル)-N-メチルカルバミン酸tert-ブチルエステルから、実施例84に類似した手順によって調製した。LC/MS：方法4：Rt=1.57分、m/z=400.2[MH⁺]。

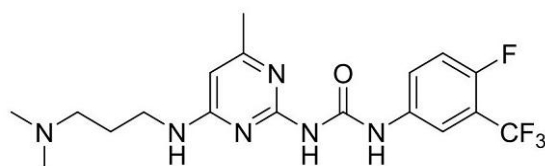
20

【0707】

実施例86：3-(ジメチルアミノ)-1-(2-{3-[4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]ウレイド}-6-メチル-4-ピリミジニルアミノ)プロパン(101)の合成

【0708】

【化200】



101

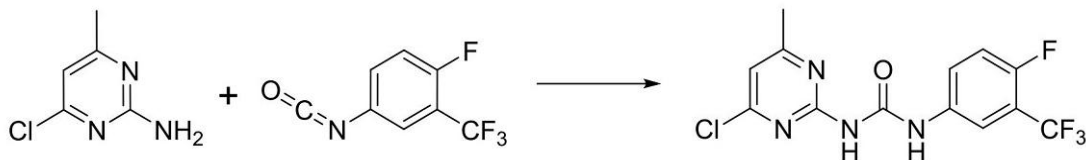
30

【0709】

工程1：1-(4-クロロ-6-メチル-2-ピリミジニル)-3-[4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]尿素(100)

【0710】

【化201】



100

40

【0711】

1,4-ジオキサン(1mL)中の2-アミノ-4-クロロ-6-メチルピリミジン(72mg、0.5mmol)および4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニルイソシアナート(154mg、0.75mmol)の混合物を、100℃で3時間加熱した。反応混合物を冷却し、沈澱した生成物を、濾過し、1,4-ジオキサンで洗浄し、乾燥し、白色固形物として化合物(100)(144mg、83%)を得た。

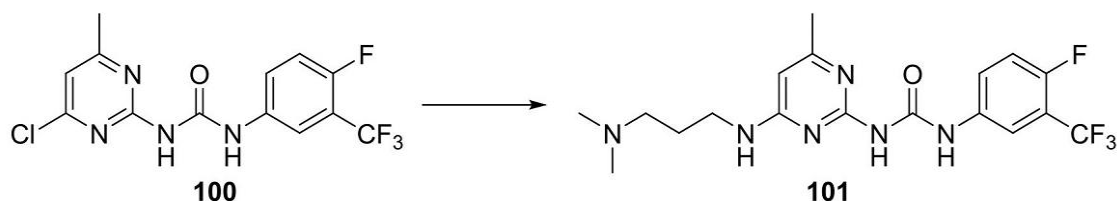
【0712】

50

工程 2 : 3 - (ジメチルアミノ) - 1 - (2 - { 3 - [4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル] ウレイド } - 6 - メチル - 4 - ピリミジニルアミノ) プロパン (1 0 1)

【 0 7 1 3 】

【 化 2 0 2 】



10

【 0 7 1 4 】

DMA (1 m L) 中の 1 - (4 - クロロ - 6 - メチル - 2 - ピリミジニル) - 3 - [4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) - フェニル] 尿素 (1 0 0) (6 0 m g 、 0 . 1 7 2 m m o l) および 3 - (ジメチルアミノ) - 1 - プロピルアミン (5 3 m g 、 0 . 5 1 6 m m o l) の混合物を、 1 0 0 ° C で 3 時間加熱した。混合物を、冷却し、水で処理した。白色沈殿物を、濾過し、空気乾燥して、表題化合物 (1 0 1) (5 0 m g 、 7 0 %) を得た。LC / MS : R t = 0 . 3 2 分、m / z = 4 1 5 . 5 [M H ⁺] 。

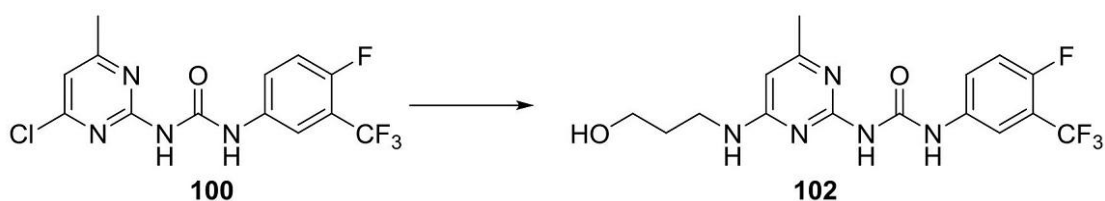
【 0 7 1 5 】

実施例 8 7 : 1 - (4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 3 - (4 - ((3 - ヒドロキシプロピル) アミノ) - 6 - メチルピリミジン - 2 - イル) 尿素 (1 0 2) の合成

20

【 0 7 1 6 】

【 化 2 0 3 】



30

【 0 7 1 7 】

DMA (1 . 0 m L) 中の 1 - (4 - クロロ - 6 - メチル - 2 - ピリミジニル) - 3 - [4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) - フェニル] 尿素 (1 0 0) (8 4 m g 、 0 . 2 4 m m o l) および 3 - アミノ - 1 - プロパノール (9 1 m g 、 1 . 2 m m o l) の混合物を、 1 0 0 ° C で 3 時間加熱した。混合物を、冷却し、水で処理した。白色沈殿物を、濾過し、空気乾燥して、表題化合物 (1 0 2) (6 6 m g 、 7 1 %) を得た。LC / MS : R t = 0 . 2 1 分、m / z = 3 8 8 . 5 [M H ⁺] 。

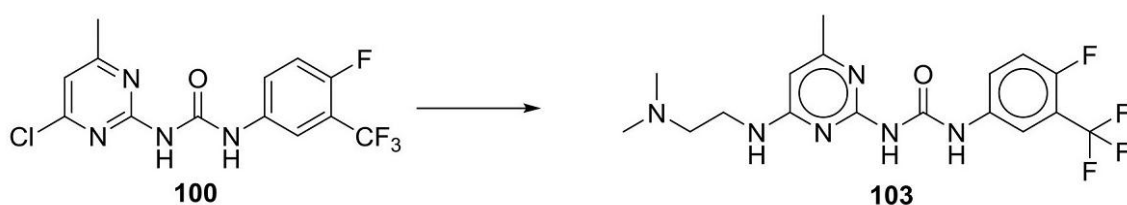
【 0 7 1 8 】

実施例 8 8 : 1 - (4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 3 - (4 - ((2 - (ジメチルアミノ) エチル) アミノ) - 6 - メチルピリミジン - 2 - イル) 尿素 (1 0 3) の合成

40

【 0 7 1 9 】

【 化 2 0 4 】



【 0 7 2 0 】

50

2-プロパノール（1 mL）中の3-（4-フルオロ-6-メチル-2-ピリミジニル）-1-〔4-クロロ-3-（トリフルオロメチル）フェニル〕尿素（100）（100 mg、0.26 mmol）、N,N-ジメチルエチレンジアミン（0.04 mL、0.33 mmol）およびトリメチルアミン（0.06 mL、0.41 mmol）の懸濁液を、90℃で還流するまで加熱した。30分後、混合物を、周囲温度に冷却し、MeOHで希釈した。表題化合物（103）を白色固形物（65 mg、57%）として濾過した。LC/MS：方法4：Rt = 1.57分、m/z = 401.2 [MH⁺]。

【0721】

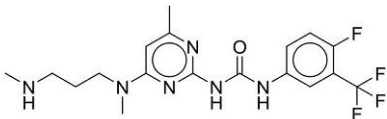
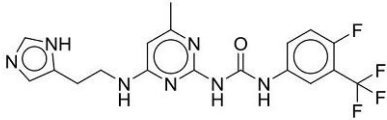
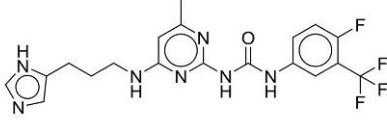
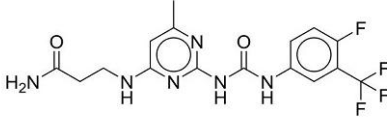
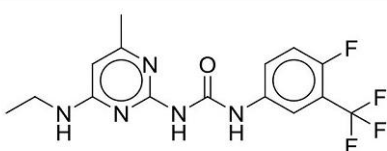
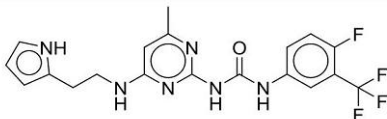
以下の例を、実施例86-88のために記載される類似した手順に従って調製した：

【0722】

【表 7 - 1】

化合物 ID	実施例 ID	構造	HPLC 法	収量 (質量/%)	RT (分)	MH ⁺
104	89		4	37 mg, 30	1.68	429.3
105	90		4	56 mg, 52	1.86	374.2
106	91		4	80 mg, 70	2.07	403.2
107	92		4	72 mg, 60	1.93	418.2
108	93		4	35 mg, 61	1.90	404.2
109	94		4	24 mg, 39	2.40	426.2
110	95		4	17 mg, 32	1.57	373.2
111	96		4	30 mg, 54	1.57	387.2
112	97		4	41 mg, 71	1.61	401.2

【表 7 - 2】

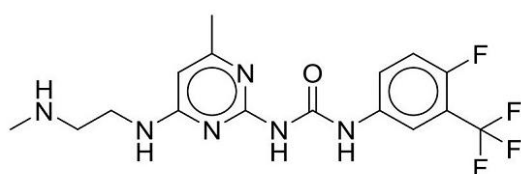
113	98		4	51 mg, 86	1.73	415.2
114	99		4	27 mg, 44	1.52	424.2
115	100		4	41 mg, 65	1.61	438.2
116	101		4	40 mg, 70	1.90	402.2
117	102		4	40 mg, 78	2.29	359.2
118	103		4	23 mg, 38	2.54	423.2

【0724】

実施例 104：1-（4-フルオロ-3-（トリフルオロメチル）フェニル）-3-（4-メチル-6-（（2-（メチルアミノ）エチル）アミノ）ピリミジン-2-イル）尿素（120）の合成

【0725】

【化205】



120

【0726】

10

20

30

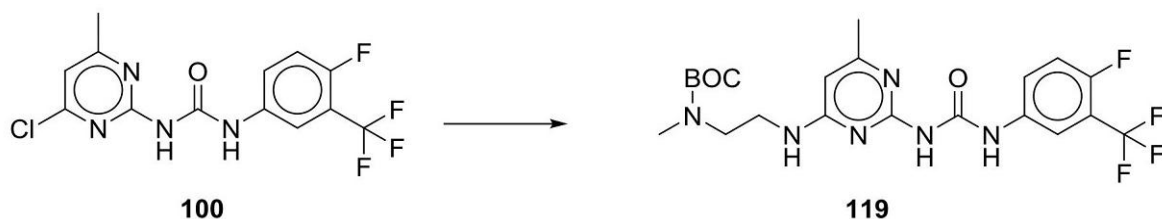
40

50

工程 1: tert-ブチル (2-((2-(3-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレイド)-6-メチルピリミジン-4-イル)アミノ)エチル) (メチル)カルバミン酸塩 (119)

【0727】

【化206】



10

【0728】

1-(4-クロロ-6-メチル-2-ピリミジニル)-3-[4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]尿素 (100) (100 mg、0.27 mmol) および 2-プロパノール (1 mL) の混合物を、N-(2-アミノエチル)-N-メチルカルバミン酸 tert-ブチルエステル (0.06 mL、0.32 mmol)、およびトリエチルアミン (0.06 mL、0.41 mmol) で処理し、これを 30 分間攪拌しながら還流するまで加熱した。冷却後、エタノールを加え、形成された沈殿物を濾過し、表題化合物 (119) (116 mg、83%) を得た。LC/MS: 方法 4: Rt = 2.77 分、m/z = 487.3 [MH⁺]。

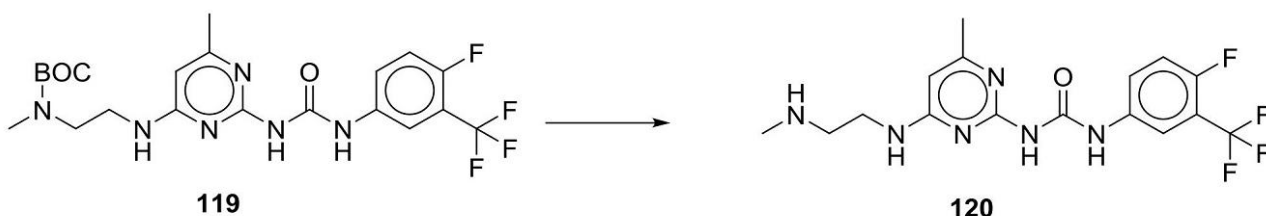
20

【0729】

工程 2: 1-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(4-メチル-6-((2-(メチルアミノ)エチル)アミノ)ピリミジン-2-イル)尿素

【0730】

【化207】



30

【0731】

BOC誘導体 (119) (116 mg、0.12 mmol) を、DCM (1.2 mL) 中で懸濁し、これにトリフルオロ酢酸 (0.18 mL、2.26 mmol) を加えた。室温で 3 時間後、混合物を、45 °C に暖め、一晚攪拌した。冷却後、溶媒を蒸発させ、残留物を飽和した炭酸水素ナトリウム溶液で処理した。溶媒を蒸発させ、結果として生じる残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (勾配溶出、CH₂Cl₂ 上に MeOH 中の 0-25% の 3 M NH₃) によって精製し、白色固形物 (120) (77 mg、84%) として望ましい化合物を得た。LC/MS: 方法 4: Rt = 1.38 分、m/z = 387.2 [MH⁺]。

40

【0732】

以下の例を、実施例 104 のために記載される類似した手順に従って調製した:

【0733】

【表 8】

化合物 ID	実施例 ID	構造	HPLC 法	収量 (質量/%)	RT (分)	MH ⁺
121	105		4	69 mg, 60	1.57	401.2
122	106		4	89 mg, 73	1.51	428.2
123	107		4	75 mg, 66	1.49	400.2

10

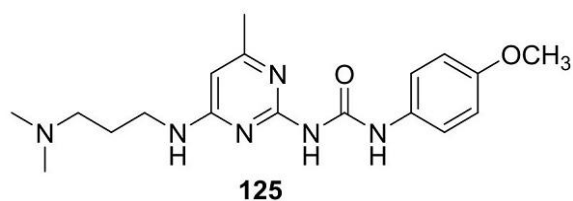
【0734】

実施例 108：1－（4－（（3－（ジメチルアミノ）プロピル）アミノ）－6－メチルピリミジン－2－イル）－3－（4－メトキシ）フェニル）尿素（125）の合成

20

【0735】

【化208】



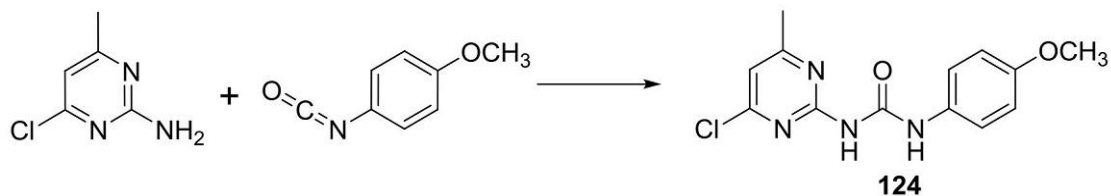
【0736】

工程 1：1－（4－クロロ－6－メチル－2－ピリミジニル）－3－（4－メトキシフェニル）尿素（124）

30

【0737】

【化209】



【0738】

トルエン（31 mL）中の 2－アミノ－4－クロロ－6－メチルピリミジン（2.6 g、17.6 mmol）および 4－メトキシフェニルイソシアナート（2.7 g、17.6 mmol）の混合物を、一晚 N₂ の流れの下で還流させた。冷却後、懸濁液を、濾過し、EtOH と Et₂O で洗浄し、乾燥し、白色固形物として化合物（124）（5.1 g、65%）を得た。LC/MS：方法 4：Rt = 2.95 分、m/z = 293.1 [MH⁺]

40

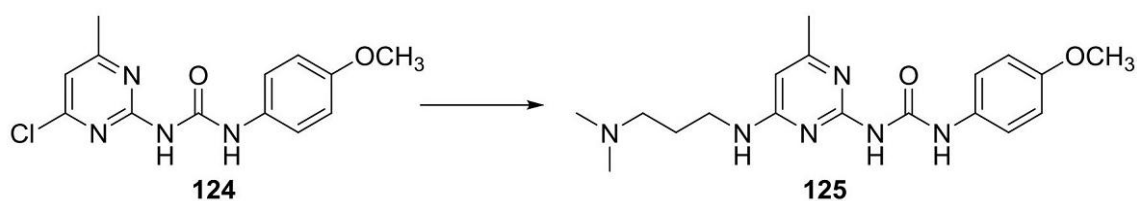
【0739】

工程 2：1－（4－（（3－（ジメチルアミノ）プロピル）アミノ）－6－メチルピリミジン－2－イル）－3－（4－（メトキシ）フェニル）尿素（125）

【0740】

50

【化 2 1 0】



【0 7 4 1】

2-プロパノール（0.5 mL）中の1-（4-クロロ-6-メチル-2-ピリミジニル）-3-（p-メトキシフェニル）尿素（124）（100 mg、0.32 mmol）、3-（ジメチルアミノ）-1-プロピルアミン（0.05 mL、0.39 mmol）およびトリエチルアミン（0.07 mL、0.49 mmol）の混合物を、80℃で2時間加熱した。反応混合物を冷却し、白色沈殿物を濾過し、表題化合物（125）（53 mg、43%）を得た。LC/MS：方法4：R_t = 1.02分、m/z = 359.3 [M⁺]

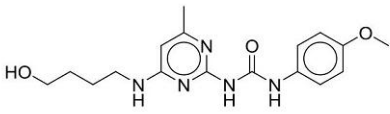
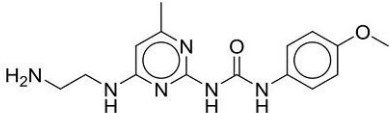
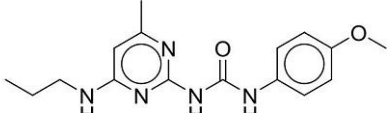
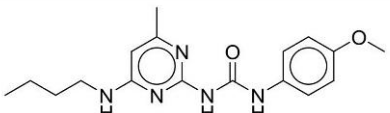
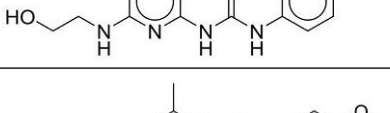
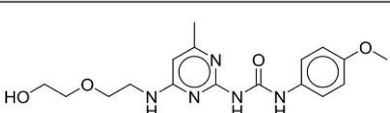
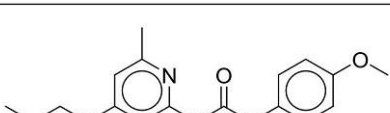
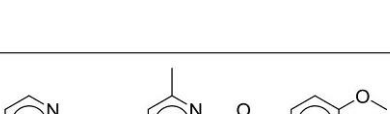
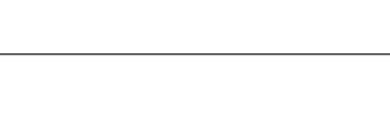
10

【0 7 4 2】

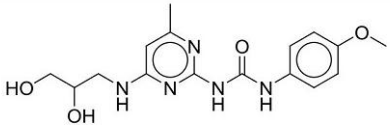
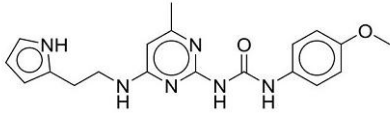
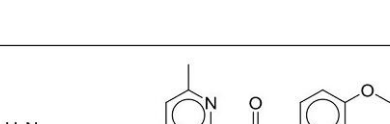
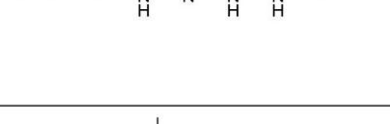
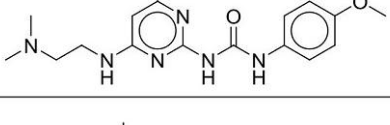
以下の例を、実施例108のために記載される類似した手順に従って調製した：

【0 7 4 3】

【表 9 - 1】

化合物 ID	実施例 ID	構造	HPLC 法	収量 (質量/%)	RT (分)	MH ⁺
126	109		4	206 mg, 77	1.61	346.2
127	110		4	83 mg, 31	1.1	317.2
128	111		4	100 mg, 40	1.97	316.2
129	112		4	222 mg, 85	2.22	330.2
130	113		4	189 mg, 78	1.48	318.2
131	114		4	229 mg, 75	1.05	331.2
132	115		4	120 mg, 42	1.52	362.2
133	116		4	86 mg, 69	1.51	333.2
134	117		4	100 mg, 70	1.28	379.2

【表 9 - 2】

135	118		4	80 mg, 61	1.36	348.2
136	119		4	5 mg, 4	1.94	367.2
137	120		4	82 mg, 66	1.07	345.3
138	121		4	28 mg, 21	1.12	345.2
139	122		4	9mg, 8	1.76	302.2

10

20

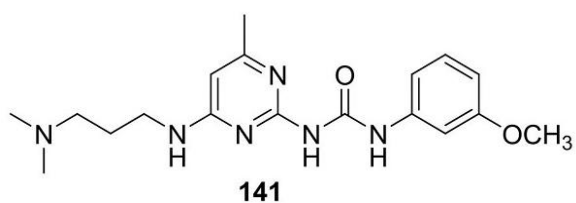
【0745】

実施例 123 : 1 - (4 - ((3 - (ジメチルアミノ) プロピル) アミノ) - 6 - メチル
ピリミジン - 2 - イル) - 3 - (3 - メトキシ) フェニル) 尿素 (141) の合成

【0746】

30

【化 211】



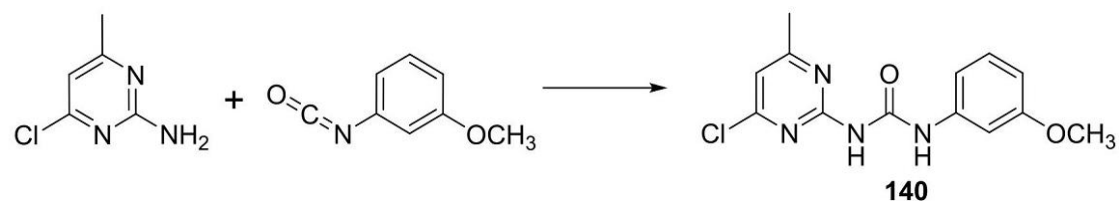
【0747】

工程 1 : 1 - (4 - クロロ - 6 - メチル - 2 - ピリミジニル) - 3 - (3 - メトキシフェニル) 尿素 (140)

40

【0748】

【化 212】



【0749】

N, N - ジメチルアセトアミド (28 mL) 中の 2 - アミノ - 4 - クロロ - 6 - メチル

50

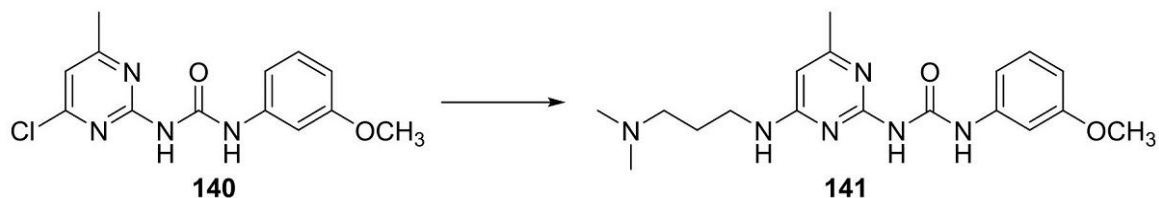
ピリミジン（3 g、20.9 mmol）および 3-メトキシフェニルイソシアナート（3.4 g、23.0 mmol）の混合物を、100℃で80分間加熱した。冷却後、混合物を、MeOH（75 mL）で希釈し、濾過し、乾燥し、白色固形物として化合物（140）（3.1 g、51%）を得た。

【0750】

工程2：1-（4-（（3-（ジメチルアミノ）プロピル）アミノ）-6-メチルピリミジン-2-イル）-3-（3-（メトキシ）フェニル）尿素（141）

【0751】

【化213】



10

【0752】

2-プロパノール（0.5 mL）中の 1-（4-クロロ-6-メチル-2-ピリミジニル）-3-（3-メトキシフェニル）尿素（140）（75 mg、0.26 mmol）、3-（ジメチルアミノ）-1-プロピルアミン（0.04 mL、0.31 mmol）およびトリエチルアミン（0.05 mL、0.38 mmol）を、80℃で23時間加熱した。反応混合物を、冷却し、2-プロパノール（3 mL）で希釈した。白色沈殿物を、濾過し、エタノールで洗浄して、表題化合物（141）（18 mg、19%）を得た。LC/MS：方法4：Rt = 0.32分、m/z = 359.3 [MH⁺]。

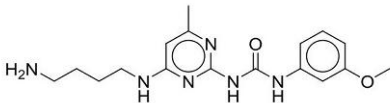
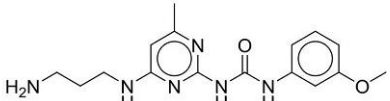
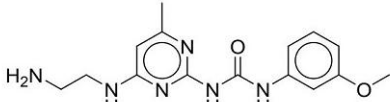
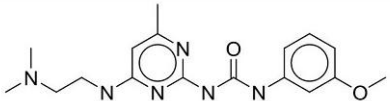
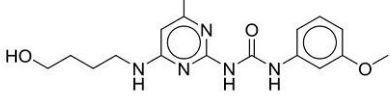
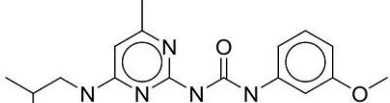
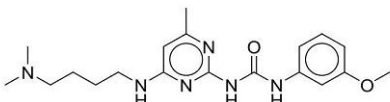
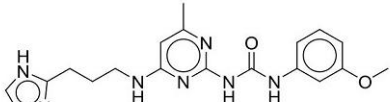
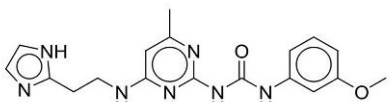
20

【0753】

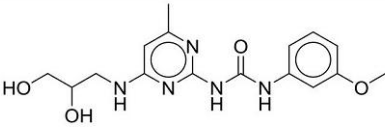
以下の例を、実施例123のために記載される類似した手順に従って調製した：

【0754】

【表 10 - 1】

化合物 ID	実施例 ID	構造	HPLC 法	収量 (質量/%)	RT (分)	MH ⁺
142	124		4	10 mg, 11	0.34	345.3
143	125		4	9 mg, 10	1.08	331.2
144	126		4	16 mg, 19	0.34	317.2
145	127		4	22 mg, 25	0.34	345.3
146	128		4	21 mg, 29	0.33	346.2
147	129		4	5 mg, 6	1.60	332.2
148	130		4	15 mg, 15	1.21	373.3
149	131		4	29 mg, 29	1.23	382.2
150	132		4	24 mg, 26	1.24	368.2

【表 10-2】

151	133		4	17 mg, 19	1.45	348.2
------------	------------	---	----------	------------------	-------------	--------------

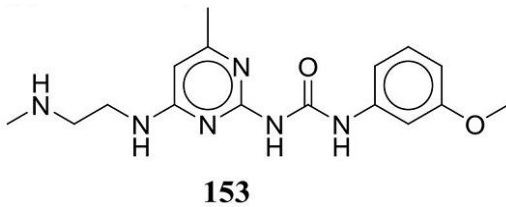
【0756】

実施例 134：1-（3-メトキシフェニル）-3-（4-メチル-6-（（2-（メチルアミノ）エチル）アミノ）ピリミジン-2-イル）尿素（153）の合成

10

【0757】

【化214】



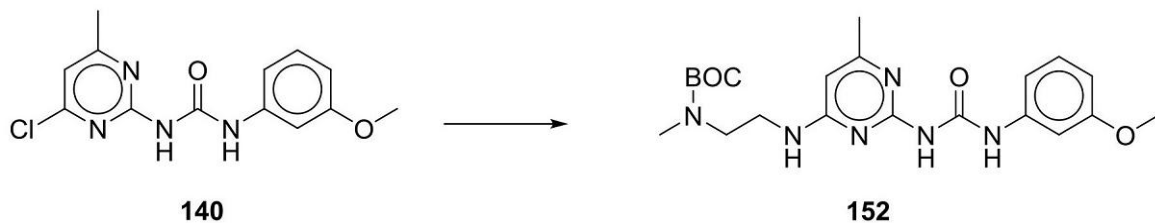
【0758】

工程 1：tert-ブチル（2-（（2-（3-（3-メトキシフェニル）ウレイド）-6-メチルピリミジン-4-イル）アミノ）エチル）（メチル）カルバミン酸塩（152）

20

【0759】

【化215】



30

【0760】

1-（4-クロロ-6-メチルピリミジン-2-イル）-3-（3-メトキシフェニル）尿素（140）（75 mg、0.26 mmol）および2-プロパノール（1 mL）の混合物を、N-（2-アミノエチル）-N-メチルカルバミン酸 tert-ブチルエステル（0.06 mL、0.31 mmol）、およびトリエチルアミン（0.05 mL、0.38 mmol）で処理し、これを30分間攪拌しながら還流するまで加熱した。冷却後、メタノール（5 mL）を加え、形成された沈殿物を濾過して、表題化合物（152）（69 mg、62%）を得た。

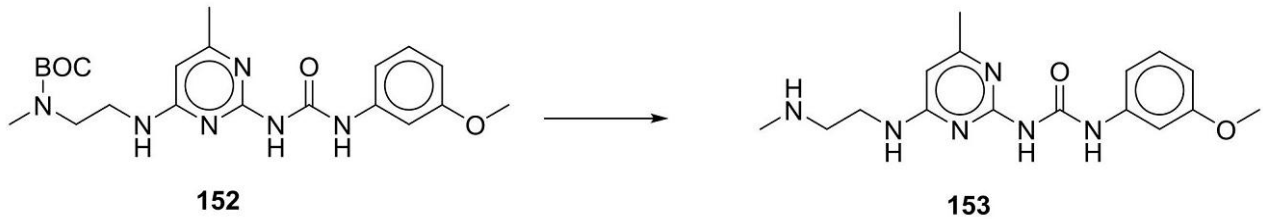
【0761】

40

工程 2：1-（3-メトキシフェニル）-3-（4-メチル-6-（（2-（メチルアミノ）エチル）アミノ）ピリミジン-2-イル）尿素

【0762】

【化 2 1 6】



【0 7 6 3】

BOC誘導体（152）（69 mg、0.16 mmol）を、DCM（0.11 mL）中で懸濁し、これにトリフルオロ酢酸（0.12 mL、1.5 mmol）を加えた。室温で2時間後、混合物を飽和した炭酸水素ナトリウム溶液で処理した。表題生成物を白色固形物（153）（19 mg、37%）として濾過した。LC/MS：方法4：Rt = 0.95分、m/z = 331.2 [MH⁺]。

【0 7 6 4】

以下の例を、実施例134のために記載される類似した手順に従って調製した：

【0 7 6 5】

【表 1 1】

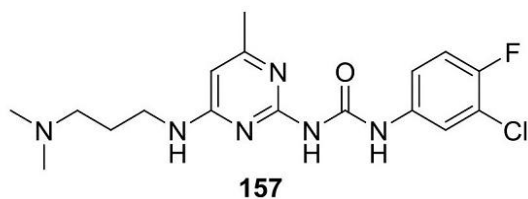
化合物 ID	実施例 ID	構造	HPLC 法	収量 (質量/%)	RT (分)	MH ⁺
154	135		4	23 mg, 25	1.23	359.3
155	136		4	19 mg, 20	1.33	371.3

【0 7 6 6】

実施例137：1-（3-クロロ-4-フルオロフェニル）-3-（4-（（3-（ジメチルアミノ）プロピル）アミノ）-6-メチルピリミジン-2-イル）尿素（157）の合成

【0 7 6 7】

【化 2 1 7】

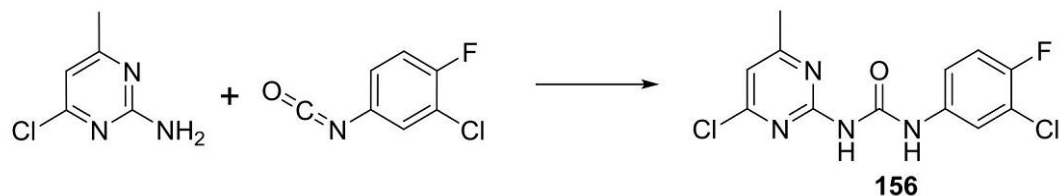


【0 7 6 8】

工程1：1-（3-クロロ-4-フルオロフェニル）-3-（4-クロロ-6-メチルピリミジン-2-イル）尿素（156）

【0 7 6 9】

【化 2 1 8】



【0 7 7 0】

トルエン（60 mL）中の 2-アミノ-4-クロロ-6-メチルピリミジン（5 g、34 mmol）および 4-メトキシフェニルイソシアナート（5.9 g、34 mmol）の混合物を、N₂ の流れの下で一晩還流させた。冷却後、懸濁液を、濾過し、MeOH と Et₂O で洗浄し、乾燥し、白色固形物として化合物（156）（5.1 g、48%）を得た。LC/MS：方法 4：R_t = 0.23 分、m/z = 315.0 - 317.1 [MH⁺]

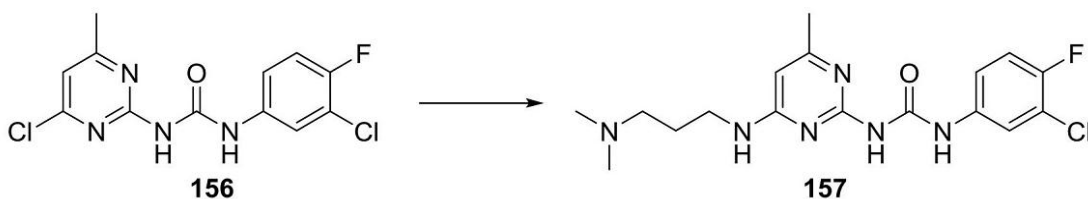
10

【0 7 7 1】

工程 2：1-（4-（（3-（ジメチルアミノ）プロピル）アミノ）-6-メチルピリミジン-2-イル）-3-（4-（メトキシ）フェニル）尿素（157）

【0 7 7 2】

【化 2 1 9】



20

【0 7 7 3】

2-プロパノール（0.5 mL）中の 1-（3-クロロ-4-フルオロフェニル）-3-（4-クロロ-6-メチルピリミジン-2-イル）尿素（156）（100 mg、0.30 mmol）、3-（ジメチルアミノ）-1-プロピルアミン（0.04 mL、0.36 mmol）およびトリエチルアミン（0.06 mL、0.45 mmol）の混合物を、80℃で 2 時間加熱した。反応混合物を冷却し、白色沈殿物を濾過して、表題化合物（157）（83 mg、69%）を得た。LC/MS：方法 4：R_t = 1.38 分、m/z = 382.2 - 384.2 [MH⁺]

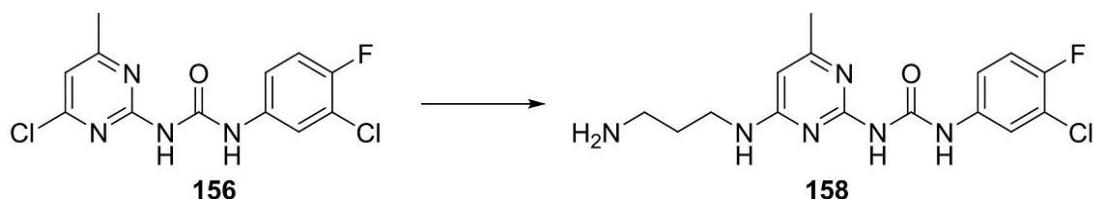
30

【0 7 7 4】

実施例 138：1-（4-（（3-アミノプロピル）アミノ）-6-メチルピリミジン-2-イル）-3-（3-クロロ-4-フルオロフェニル）尿素（158）の合成

【0 7 7 5】

【化 2 2 0】



40

【0 7 7 6】

トルエン（0.7 mL）中の 1-（3-クロロ-4-フルオロフェニル）-3-（4-クロロ-6-メチルピリミジン-2-イル）尿素（156）（148 mg、0.45 mmol）、1,3-ジアミノプロパン（0.05 mL、0.54 mmol）およびトリエチルアミン（0.06 mL、0.45 mmol）の混合物を、1.5 時間還流で加熱した。反応混合物を冷却し、白色沈殿物を、濾過し、その後、MeOH と Et₂O で洗浄し、表

50

題化合物 (158) (83 mg、69%) を得た。LC/MS：方法4：Rt = 0.39 分、m/z = 353.1 - 356.2 [MH⁺]。

【0777】

以下の例を、実施例137 - 138のために記載される類似した手順に従って調製した：

【0778】

【表12】

化合物 ID	実施例 ID	構造	HPLC 法	収量 (質量/%)	RT (分)	MH ⁺
159	139		4	150 mg, 76	0.38	367.2-370.2
160	140		4	140 mg, 76	0.36	367.2-369.2
161	141		4	80 mg, 59	0.34	340.1-342.1
162	142		4	102 mg, 67	1.52	339.1-341.1
163	143		4	109 mg, 71	2.02	368.2-370.2
164	144		4	155 mg, 67	1.99	354.2-356.1
165	145		4	201 mg, 86	0.32	338.2-340.2
166	146		4	37 mg, 15	0.35	384.2-386.2
167	147		4	56 mg, 22	2.33	382.2-384.2

10

20

30

40

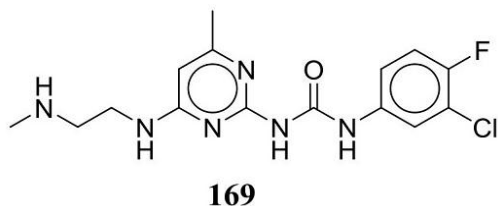
50

【0779】

実施例148：1-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-3-(4-メチル-6-(2-(メチルアミノ)エチル)アミノ)ピリミジン-2-イル)尿素(169)の合成

【0780】

【化221】



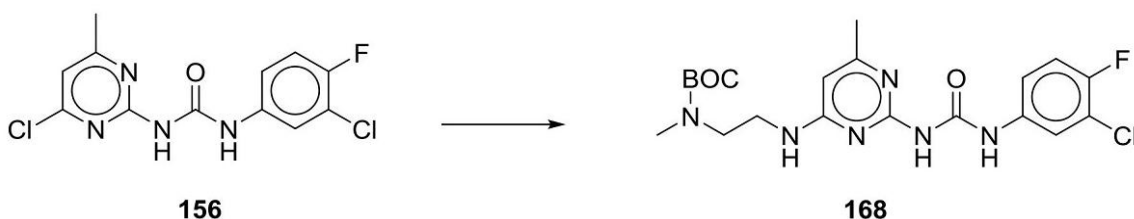
10

【0781】

工程1：tert-ブチル(2-((2-(3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)ウレイド)-6-メチルピリミジン-4-イル)アミノ)エチル)(メチル)カルバミン酸塩(168)

【0782】

【化222】



20

【0783】

1-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-3-(4-クロロ-6-メチルピリミジン-2-イル)尿素(156)(206mg、0.62mmol)およびトルエン(2.3mL)の混合物を、N-(2-アミノエチル)-N-メチルカルバミン酸tert-ブチルエステル(0.14mL、0.74mmol)、およびトリエチルアミン(0.13mL、0.93mmol)で処理し、これを1時間攪拌しながら還流するまで加熱した。冷却後、形成された沈殿物を、濾過し、MeOHとEt₂Oで洗浄して、表題化合物(168)(189mg、64%)を得た。LC/MS：方法4：R_t=0.33分、m/z=453.2-455.2[MH⁺]。

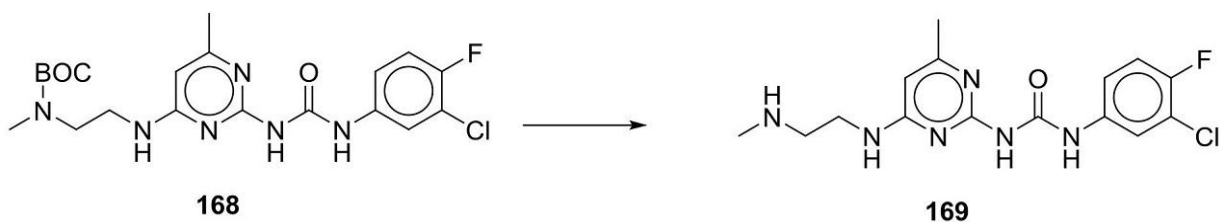
30

【0784】

工程2：1-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-3-(4-メチル-6-(2-(2-(メチルアミノ)エチル)アミノ)ピリミジン-2-イル)尿素(169)

【0785】

【化223】



40

【0786】

BOC誘導体(168)(189mg、0.40mmol)を、DCM(5mL)中で懸濁し、これにトリフルオロ酢酸(0.77mL、9.9mmol)を加えた。室温で15分後、溶媒を蒸発させ、残留物を、DCMおよび1Nの水酸化ナトリウム溶液で処理した。表題生成物を、濾過し、水で洗浄し、乾燥後に白色固形物(169)(117mg、79%)を得た。LC/MS：方法4：R_t=0.36分、m/z=353.2-355

50

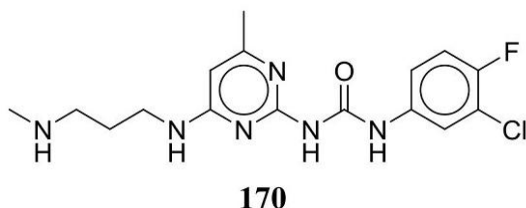
. 2 [MH⁺].

【0787】

実施例 149：1-（3-クロロ-4-フルオロフェニル）-3-（4-メチル-6-（3-（メチルアミノ）プロピル）アミノ）ピリミジン-2-イル）尿素（170）の合成

【0788】

【化224】



10

【0789】

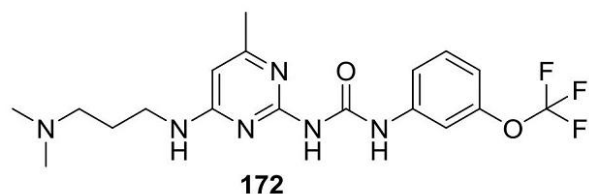
実施例 149を、1-（3-クロロ-4-フルオロフェニル）-3-（4-クロロ-6-メチルピリミジン-2-イル）尿素（156）およびN-（3-アミノプロピル）-N-メチルカルバミン酸tert-ブチルエステル（165mg、93%）から、実施例 148と類似した方法で調製した。LC/MS：方法4：Rt=0.38分、m/z=367.2-369.2 [MH⁺].

【0790】

実施例 150：1-（4-（（3-（ジメチルアミノ）プロピル）アミノ）-6-メチルピリミジン-2-イル）-3-（3-（トリフルオロメトキシ）フェニル）尿素（172）の合成

【0791】

【化225】



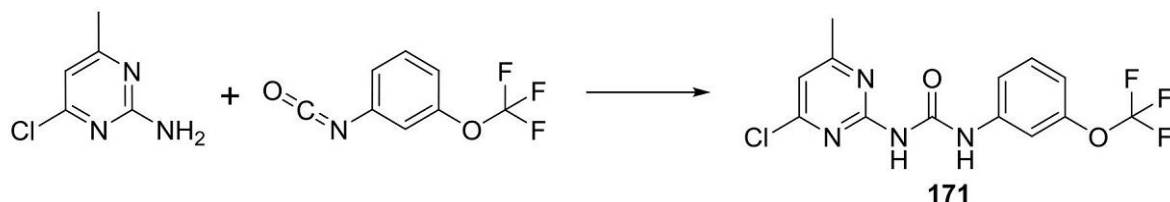
30

【0792】

工程 1：1-（4-クロロ-6-メチルピリミジン-2-イル）-3-（3-（トリフルオロメトキシ）フェニル）尿素（171）

【0793】

【化226】



40

【0794】

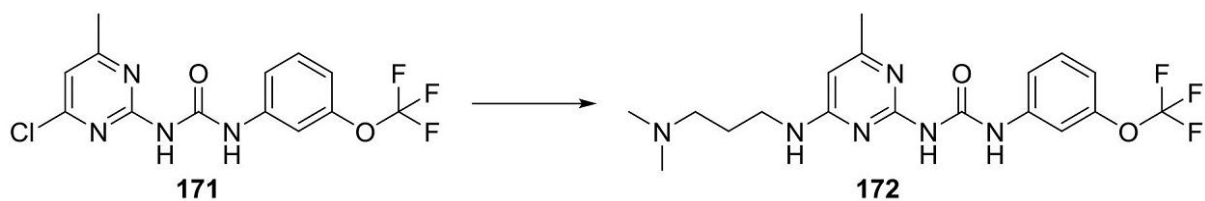
トルエン（1.7mL）中の2-アミノ-4-クロロ-6-メチルピリミジン（179mg、1.2mmol）および3-トリフルオロメトキシフェニルイソシアナート（278mg、1.4mmol）の混合物を、7時間還流させた。冷却後、MeOH（5mL）を加え、懸濁液を、濾過し、Et₂Oで洗浄し、乾燥し、白色固形物として化合物（171）（66mg、15%）を得た。

【0795】

工程 2：1-（4-（（3-（ジメチルアミノ）プロピル）アミノ）-6-メチルピリ

50

ミジン-2-イル)-3-(3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)尿素(172)
 【0796】
 【化227】



【0797】

2-プロパノール(0.5 mL)中の1-(4-クロロ-6-メチルピリミジン-2-イル)-3-(3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)尿素(171)(66 mg、0.19 mmol)、3-(ジメチルアミノ)-1-プロピルアミン(0.03 mL、0.22 mmol)およびトリエチルアミン(0.04 mL、0.28 mmol)の混合物を、80℃で一晩加熱した。反応混合物を、冷却し、MeOH(5 mL)で希釈し、白色沈殿物を濾過して、表題化合物(172)(14 mg、17%)を得た。LC/MS：方法4：R_t=1.65分、m/z=413.2 [MH⁺]。

10

【0798】

以下の例を、実施例150のために記載される類似した手順に従って調製した：

【0799】

20

【表 1 3】

化合物 ID	実施例 ID	構造	HPLC 法	収量 (質量/%)	RT (分)	MH ⁺
173	151		4	50 mg, 58	1.65	399.2
174	152		4	46 mg, 53	1.68	399.2
175	153		4	47 mg, 66	2.10	400.2
176	154		4	48 mg, 60	2.02	373.2
177	155		4	18 mg, 21	1.51	386.2
178	156		4	22 mg, 28	1.52	371.2

10

20

30

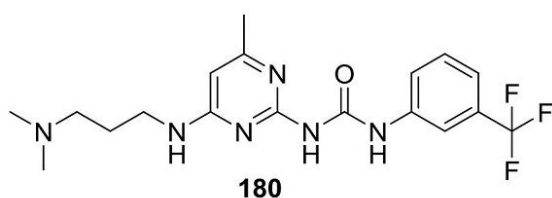
【0800】

実施例 157：1-（4-（（3-（ジメチルアミノ）プロピル）アミノ）-6-メチル
ピリミジン-2-イル）-3-（3-（トリフルオロメチル）フェニル）尿素（180）
の合成

40

【0801】

【化 2 2 8】



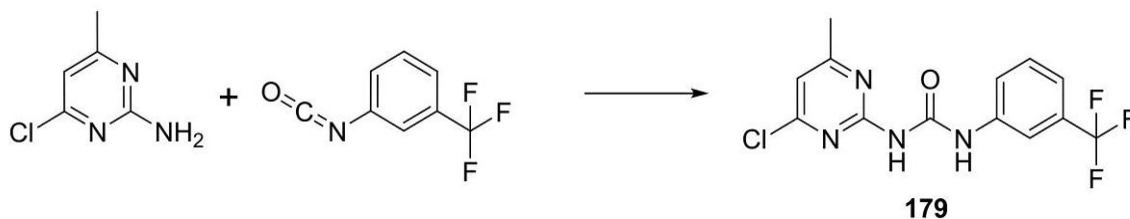
【0802】

50

工程 1：1-（4-クロロ-6-メチルピリミジン-2-イル）-3-（3-（トリフルオロメチル）フェニル）尿素（179）

【0803】

【化229】



10

【0804】

トルエン（31 mL）中の2-アミノ-4-クロロ-6-メチルピリミジン（2.6 g、17.6 mmol）および3-トリフルオロメチルフェニルイソシアナート（3.9 g、17.6 mmol）の混合物を、一晚還流させた。冷却後、懸濁液を、濾過し、MeOHとEt₂Oで洗浄し、乾燥し、白色固形物として化合物（179）（4.4 g、72%）を得た。LC/MS：方法4：Rt = 3.65分、m/z = 331.1 [MH⁺]。

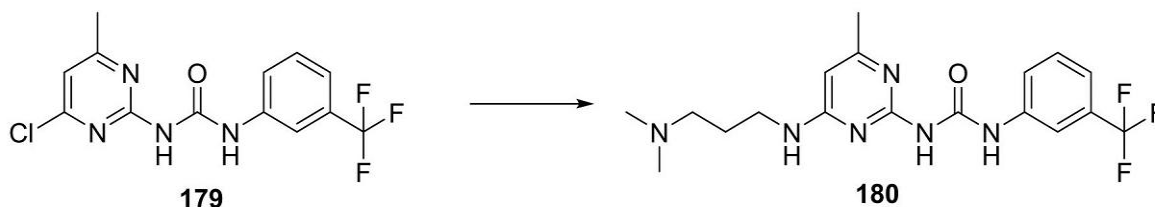
【0805】

工程 2：1-（4-（（3-（ジメチルアミノ）プロピル）アミノ）-6-メチルピリミジン-2-イル）-3-（3-（トリフルオロメチル）フェニル）尿素（180）

20

【0806】

【化230】



【0807】

2-プロパノール（0.5 mL）中の1-（4-クロロ-6-メチルピリミジン-2-イル）-3-（3-（トリフルオロメチル）フェニル）尿素（179）（100 mg、0.29 mmol）、3-（ジメチルアミノ）-1-プロピルアミン（0.04 mL、0.34 mmol）およびトリエチルアミン（0.06 mL、0.43 mmol）の混合物を、80℃で2時間加熱した。反応混合物を冷却し、白色沈殿物を濾過して、表題化合物（180）（61 mg、54%）を得た。LC/MS：方法4：Rt = 1.46分、m/z = 397.2 [MH⁺]。

30

【0808】

以下の例を、実施例157のために記載される類似した手順に従って調製した：

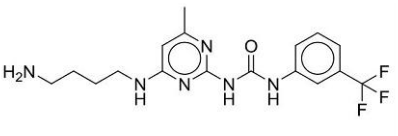
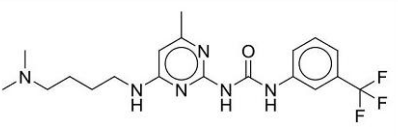
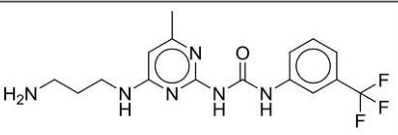
【0809】

40

【表 1 4 - 1】

化合物 ID	実施例 ID	構造	HPLC 法	収量 (質量/%)	RT (分)	MH ⁺
181	158		4	200 mg, 76	2.10	384.2
182	159		4	105 mg, 40	1.64	355.2
183	160		4	148 mg, 53	2.04	400.2
184	161		4	145 mg, 59	1.96	356.2
185	162		4	208 mg, 81	2.05	370.2
186	163		4	135 mg, 46	2.51	405.2
187	164		4	192 mg, 69	1.87	386.2
188	165		4	54 mg, 18	2.21	406.2
189	166		4	54 mg, 47	1.67	383.2

【表 1 4 - 2】

190	167		4	56 mg, 46	1.62	383.2
191	168		4	16 mg, 9	1.56	411.2
192	169		4	20 mg, 9	1.59	369.2

10

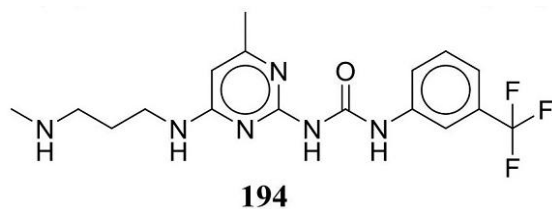
【0 8 1 1】

実施例 1 7 0 : 1 - (4 - メチル - 6 - ((3 - (メチルアミノ) プロピル) アミノ) ピリミジン - 2 - イル) - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) 尿素 (1 9 4) の合成

20

【0 8 1 2】

【化 2 3 1】



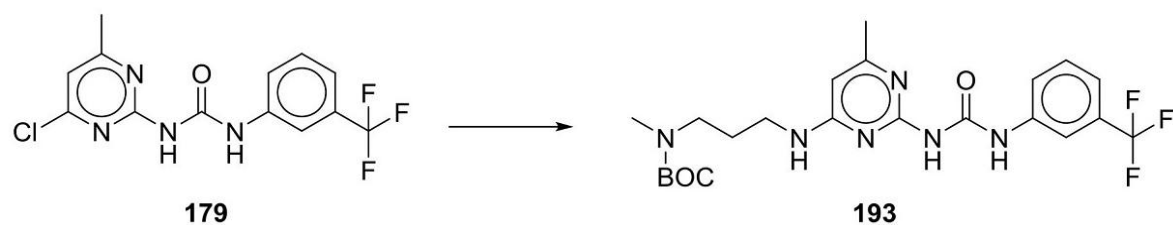
30

【0 8 1 3】

工程 1 : t e r t - ブチルメチル (3 - ((6 - メチル - 2 - (3 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) ウレイド) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) プロピル) カルバミン酸塩 (1 9 3)

【0 8 1 4】

【化 2 3 2】



40

【0 8 1 5】

1 - (4 - クロロ - 6 - メチルピリミジン - 2 - イル) - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) 尿素 (1 7 9) (1 8 9 m g 、 0 . 5 4 m m o l) および 2 - プロパノール (5 m L) の混合物を、N - (3 - アミノプロピル) - N - メチルカルバミン酸 t e r t - ブチルエステル (0 . 1 3 g 、 0 . 6 5 m m o l) 、 およびトリエチルアミン (0 . 1 1 m L 、 0 . 8 1 m m o l) で処理し、これを 3 0 分間攪拌しながら還流するまで加熱した。冷却後、形成された沈殿物を、濾過し、M e O H と E t ₂ O で洗浄して、表題化

50

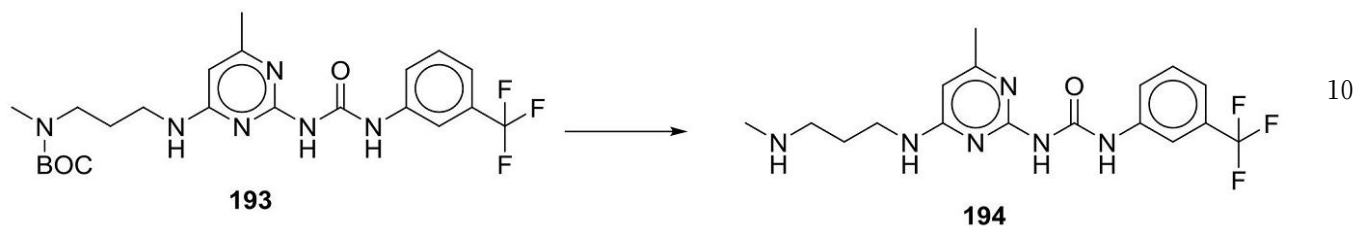
合物 (193) (122 mg、44%) を得た。LC/MS：方法4：Rt = 2.90分、m/z = 483.3 [MH⁺]。

【0816】

工程2：1-(4-メチル-6-((3-(メチルアミノ)プロピル)アミノ)ピリミジン-2-イル)-3-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)尿素

【0817】

【化233】



【0818】

BOC誘導体 (193) (122 mg、0.24 mmol) を、DCM (5 mL) 中で懸濁し、これにトリフルオロ酢酸 (0.46 mL、6.0 mmol) を加えた。室温で15分後、溶媒を蒸発させ、残留物を、DCMおよび1Nの水酸化ナトリウム溶液 (0.24 mL) で処理した。表題生成物を、白色固形物 (194) として濾過し、水で洗浄し、乾燥した (60 mg、62%)。LC/MS：方法4：Rt = 1.55分、m/z = 383.2 [MH⁺]。

【0819】

実施例171：1-(4-((3-(ジメチルアミノ)プロピル)アミノ)-6-メチルピリミジン-2-イル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)尿素 (196) の合成

【0820】

【化234】

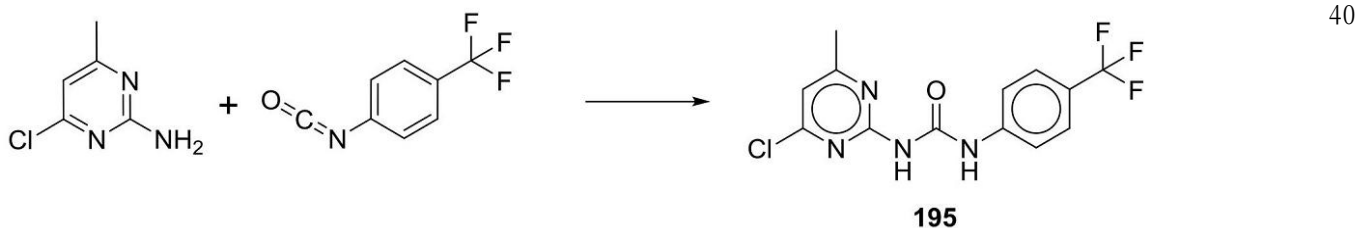


【0821】

工程1：1-(4-クロロ-6-メチルピリミジン-2-イル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)尿素 (195)

【0822】

【化235】



【0823】

N,N-ジメチルアセトアミド (7.6 mL) 中の2-アミノ-4-クロロ-6-メチルピリミジン (0.82 g、5.7 mmol) および4-トリフルオロメチルフェニルイソシアナート (0.91 mL、6.3 mmol) の混合物を、20分間100℃で加熱し

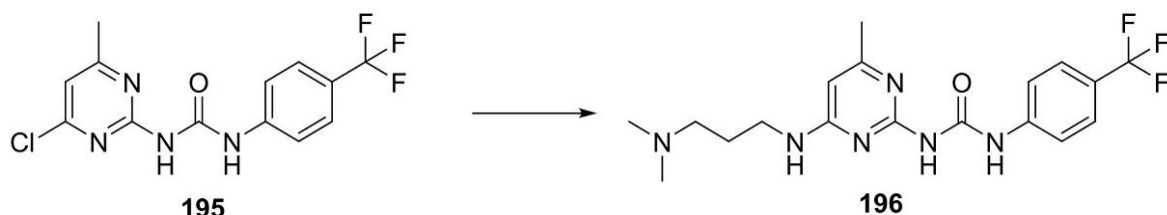
た。冷却後、混合物をMeOH（20 mL）で希釈した。スラリーを、濾過し、MeOHで洗浄し、乾燥し、白色固形物として化合物（195）（0.98 g、52%）を得た。

【0824】

工程2：1-（4-（（3-（ジメチルアミノ）プロピル）アミノ）-6-メチルピリミジン-2-イル）-3-（4-（トリフルオロメチル）フェニル）尿素（196）

【0825】

【化236】



10

【0826】

2-プロパノール（0.5 mL）中の1-（4-クロロ-6-メチルピリミジン-2-イル）-3-（4-（トリフルオロメチル）フェニル）尿素（195）（75 mg、0.23 mmol）、3-（ジメチルアミノ）-1-プロピルアミン（0.03 mL、0.27 mmol）およびトリエチルアミン（0.05 mL、0.34 mmol）の混合物を、80℃で一晩加熱した。反応混合物を冷却し、白色沈殿物を濾過して、表題化合物（196）（8 mg、8%）を得た。LC/MS：方法4：Rt = 1.70分、m/z = 397.2 [MH⁺]。

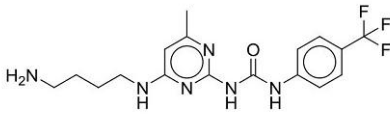
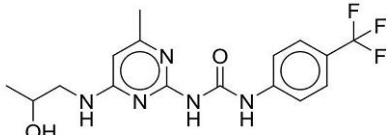
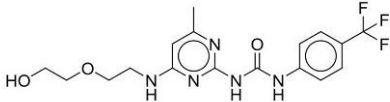
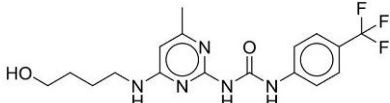
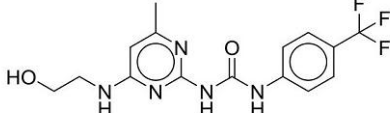
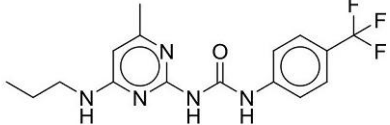
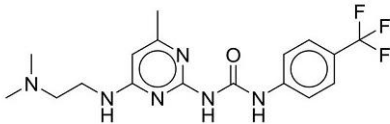
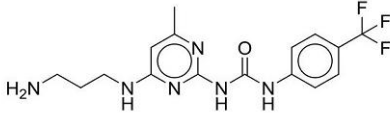
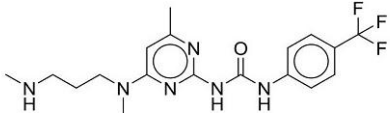
20

【0827】

以下の例を、実施例171のために記載される類似した手順に従って調製した：

【0828】

【表 15-1】

化合物 ID	実施例 ID	構造	HPLC 法	収量 (質量/%)	RT (分)	MH ⁺
197	172		4	16 mg, 19	2.02	383.2
198	173		4	26 mg, 31	2.01	371.2
199	174		4	26 mg, 29	1.98	401.2
200	175		4	60 mg, 83	2.07	384.2
201	176		4	53 mg, 65	1.93	356.2
202	177		4	55 mg, 66	2.46	354.2
203	178		4	26 mg, 30	1.67	384.2
204	179		4	12 mg, 14	2.07	369.2
205	180		4	6 mg, 6	1.81	398.2

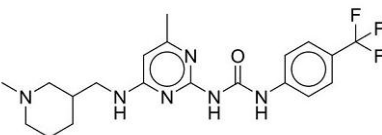
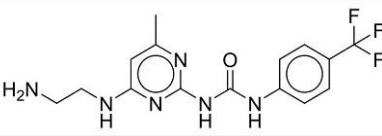
10

20

30

40

【表 15-2】

206	181		4	28 mg, 38	1.68	423.3
207	182		4	16 mg, 9	1.69	355.2

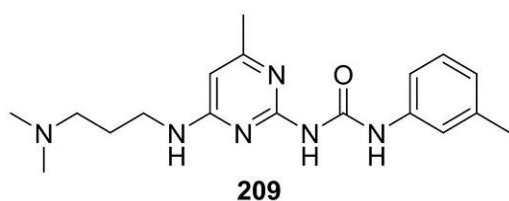
10

【0830】

実施例 183：1-（4-（（3-（ジメチルアミノ）プロピル）アミノ）-6-メチルピリミジン-2-イル）-3-（m-トリル）尿素（209）の合成

【0831】

【化237】



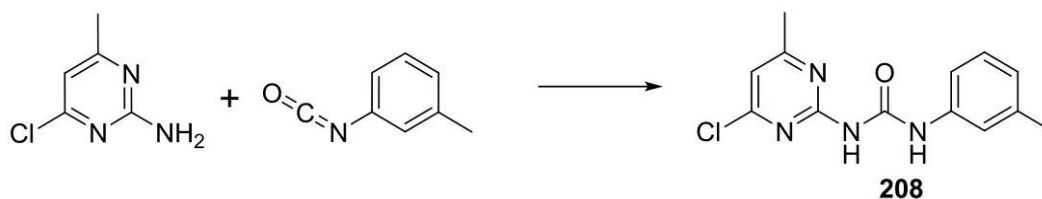
20

【0832】

工程 1：1-（4-クロロ-6-メチル-2-ピリミジニル）-3-（3-メチルフェニル）尿素（208）

【0833】

【化238】



30

【0834】

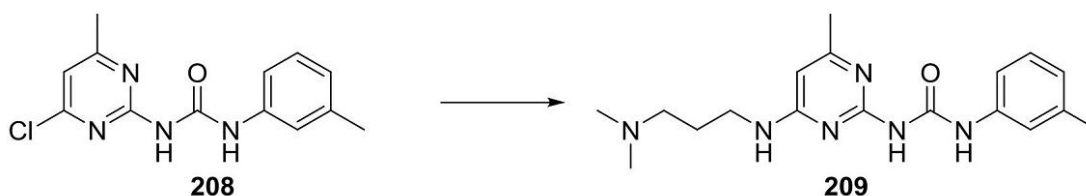
N, N-ジメチルアセトアミド（50 mL）中の 2-アミノ-4-クロロ-6-メチルピリミジン（10 g、68 mmol）および 3-メチルフェニルイソシアナート（11.1 g、83 mmol）の混合物を、1 時間室温で攪拌し、その後、70℃で 2 時間加熱した。冷却後、混合物を一晩攪拌した。形成したスラリーを、濾過し、エタノールで洗浄し、乾燥し、白色固形物として化合物（208）（8.0 g、43%）を得た。LC/MS：方法 4：Rt = 0.25 分、m/z = 277.1 [MH⁺]。

【0835】

工程 2：1-（4-（（3-（ジメチルアミノ）プロピル）アミノ）-6-メチルピリミジン-2-イル）-3-（m-トリル）尿素（209）

【0836】

【化239】



50

【0837】

2-プロパノール（1.2 mL）中の1-（4-クロロ-6-メチル-2-ピリミジニル）-3-（3-メトキシフェニル）尿素（208）（0.2 g、0.70 mmol）、3-（ジメチルアミノ）-1-プロピルアミン（0.11 mL、0.81 mmol）およびトリエチルアミン（0.15 mL、1.1 mmol）を、70℃で一晩加熱した。反応混合物を、冷却し、濾過した。固形物をエタノールで洗浄して、表題化合物（209）（0.19 g、77%）を得た。LC/MS：方法4：Rt = 0.35分、m/z = 343.3 [MH⁺]。

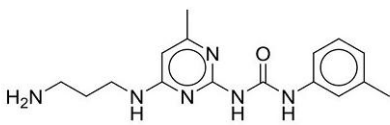
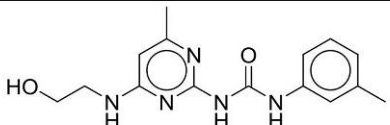
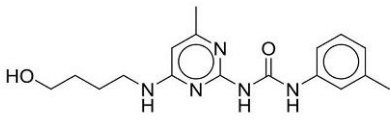
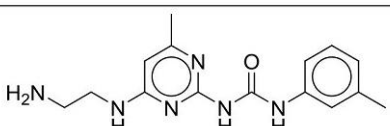
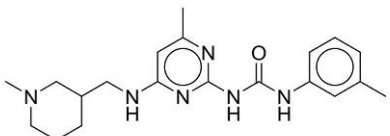
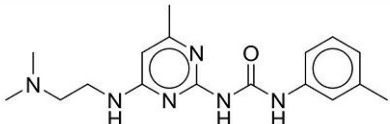
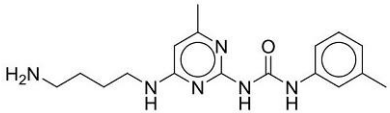
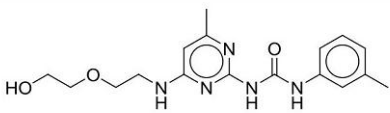
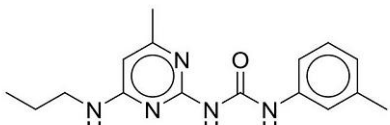
【0838】

以下の例を、実施例183のために記載される類似した手順に従って調製した：

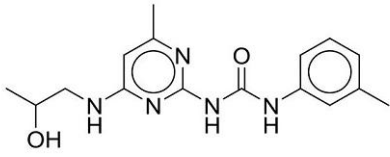
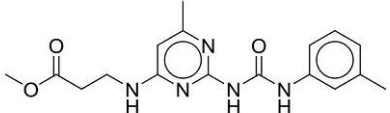
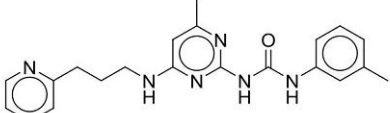
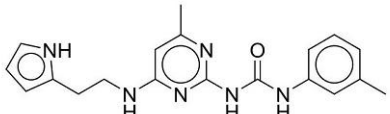
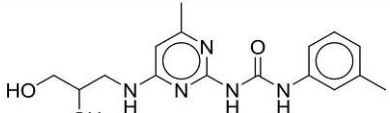
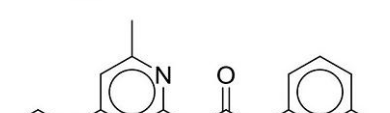
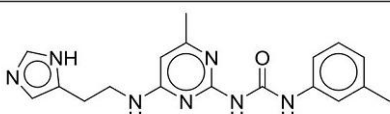
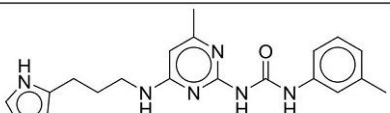
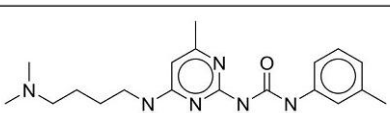
10

【0839】

【表 16-1】

化合物 ID	実施例 ID	構造	HPLC 法	収量 (質量/%)	RT (分)	MH ⁺
210	184		4	159 mg, 72	1.29	315.2
211	185		4	185 mg, 88	1.56	302.2
212	186		4	170 mg, 74	1.20	330.2
213	187		4	65 mg, 31	0.36	301.2
214	188		4	115 mg, 59	0.34	369.3
215	189		4	50 mg, 22	0.35	329.3
216	190		4	225 mg, 98	0.34	329.2
217	191		4	108 mg, 45	1.64	346.2
218	192		4	156 mg, 74	2.07	300.2

【表 16-2】

219	193		4	190 mg, 86	1.69	316.2
220	194		4	100 mg, 39	2.00	344.2
221	195		4	195 mg, 70	1.41	377.3
222	196		4	195 mg, 75	2.26	351.2
223	197		4	195 mg, 80	1.57	332.2
224	198		4	110 mg, 52	1.90	286.2
225	199		4	14 mg, 7	1.37	352.2
226	200		4	120 mg, 59	1.32	366.2
227	201		4	130 mg, 52	1.29	357.3

10

20

30

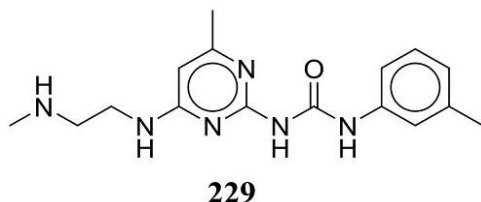
40

【0841】

実施例 202：1-(4-メチル-6-((2-(メチルアミノ)エチル)アミノ)ピリミジン-2-イル)-3-(m-トリル)尿素1-(4-メチル-6-((2-(メチルアミノ)エチル)アミノ)ピリミジン-2-イル)-3-(m-トリル)尿素(229)の合成

【0842】

【化 2 4 0】



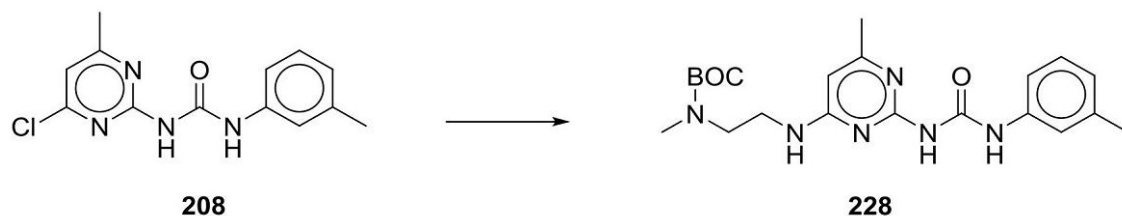
【0 8 4 3】

工程 1: tert-ブチルメチル (2-((6-メチル-2-(3-(m-トリル)ウレイド)ピリミジン-4-イル)アミノ)エチル)カルバミン酸塩 (228)

10

【0 8 4 4】

【化 2 4 1】



【0 8 4 5】

1-(4-クロロ-6-メチルピリミジン-2-イル)-3-(m-トリル)尿素 (208) (200 mg、0.70 mmol) および 2-プロパノール (1.2 mL) の混合物を、N-(2-アミノエチル)-N-メチルカルバミン酸 tert-ブチルエステル (1.2 mL、16.7 mmol)、およびトリエチルアミン (0.15 mL、1.1 mmol) で処理し、これを一晩攪拌しながら還流するまで加熱した。冷却後、混合物を濾過し、固形物をエタノールで洗浄して、表題化合物 (228) (240 mg、83%) を得た。LC/MS: 方法 4: Rt = 0.33 分、m/z = 415.3 [MH⁺]。

20

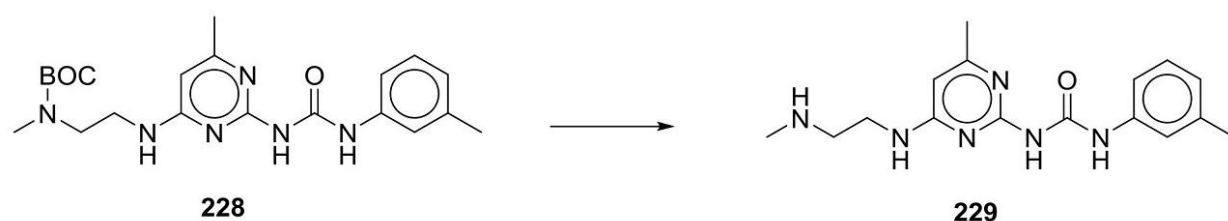
【0 8 4 6】

工程 2: 1-(4-メチル-6-((2-(メチルアミノ)エチル)アミノ)ピリミジン-2-イル)-3-(m-トリル)尿素 (229)

【0 8 4 7】

【化 2 4 2】

30



【0 8 4 8】

BOC誘導体 (228) (226 mg、0.53 mmol) を、DCM (0.7 mL) 中で懸濁し、これにトリフルオロ酢酸 (0.7 mL、9 mmol) を加えた。室温で 2 時間後、混合物を飽和した炭酸水素ナトリウム溶液で処理して、8 の pH を達成した。表題生成物を白色固形物 (229) (165 mg、100%) として濾過した。LC/MS: 方法 4: Rt = 0.35 分、m/z = 315.2 [MH⁺]。

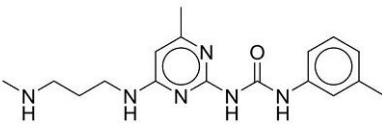
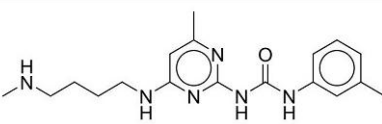
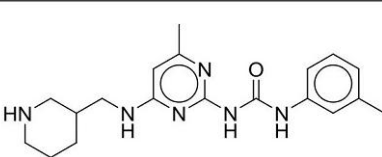
40

【0 8 4 9】

以下の例を、実施例 202 のために記載される類似した手順に従って調製した:

【0 8 5 0】

【表 17】

化合物 ID	実施例 ID	構造	HPLC 法	収量 (質量/%)	RT (分)	MH ⁺
230	203		4	180 mg, 81	0.35	329.3
231	204		4	120 mg, 46	1.29	343.3
232	205		4	200 mg, 78	1.25	355.3

10

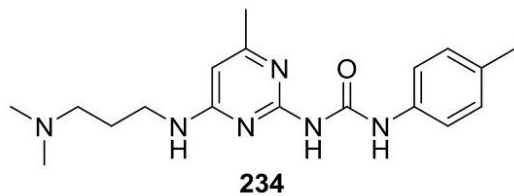
【0851】

実施例 206：1-(4-((3-(ジメチルアミノ)プロピル)アミノ)-6-メチルピリミジン-2-イル)-3-(p-トリル)尿素(234)の合成

20

【0852】

【化243】



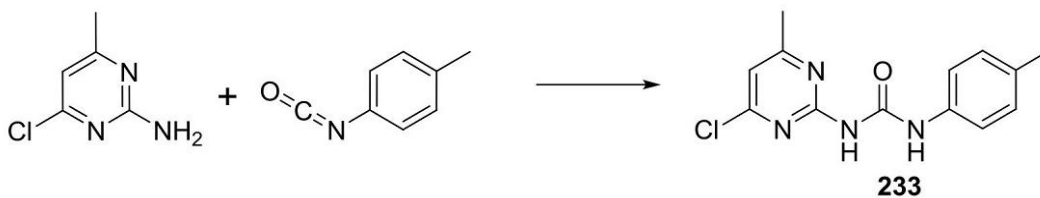
【0853】

工程 1：1-(4-クロロ-6-メチルピリミジン-2-イル)-3-(p-トリル)尿素(233)

30

【0854】

【化244】



【0855】

N, N-ジメチルアセトアミド(15 mL)中の2-アミノ-4-クロロ-6-メチルピリミジン(3 g、20 mmol)および4-メチルフェニルイソシアナート(3.3 g、25 mmol)の混合物を、1時間室温で攪拌し、その後、70℃で2時間加熱し、一晚50℃で維持した。冷却後、混合物を一晚攪拌した。形成したスラリーを、濾過し、エタノールで洗浄し、乾燥し、白色固形物として化合物(233)(3.3 g、59%)を得た。LC/MS：方法4：Rt=3.28分、m/z=277.1[MH⁺]。

40

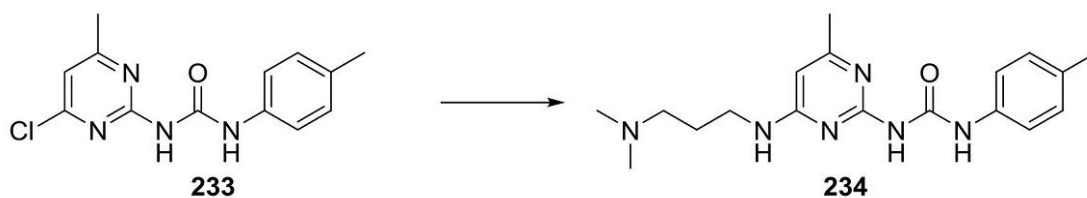
【0856】

工程 2：1-(4-((3-(ジメチルアミノ)プロピル)アミノ)-6-メチルピリミジン-2-イル)-3-(p-トリル)尿素(234)

【0857】

50

【化 2 4 5】



【0 8 5 8】

2-プロパノール（1.2 mL）中の1-（4-クロロ-6-メチルピリミジン-2-イル）-3-（p-トリル）尿素（233）（0.2 g、0.70 mmol）、3-（ジメチルアミノ）-1-プロピルアミン（0.11 mL、0.81 mmol）およびトリエチルアミン（0.15 mL、1.1 mmol）を、70℃で一晩加熱した。反応混合物を、冷却し、濾過した。固形物をエタノールで洗浄して、表題化合物（234）（0.19 g、77%）を得た。LC/MS：方法4：R_t = 1.32分、m/z = 343.3 [M⁺]

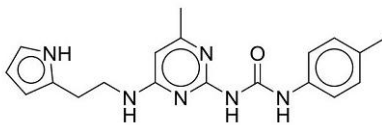
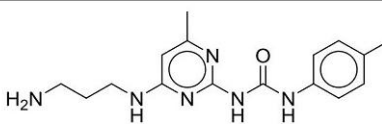
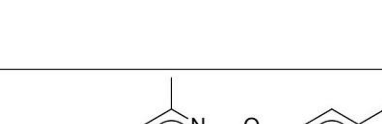
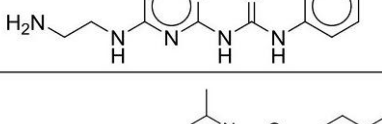
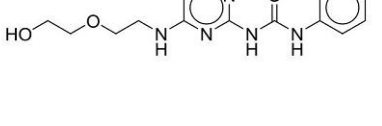
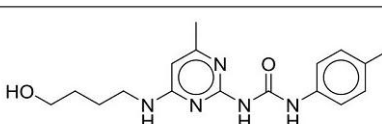
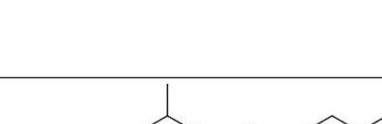
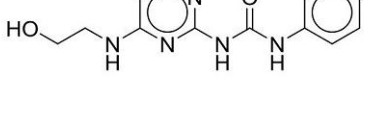
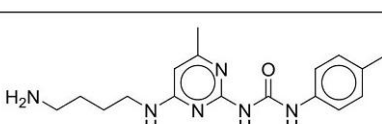
10

【0 8 5 9】

以下の例を、実施例206のために記載される類似した手順に従って調製した：

【0 8 6 0】

【表 18-1】

化合物 ID	実施例 ID	構造	HPLC 法	収量 (質量/%)	RT (分)	MH ⁺
235	207		4	195 mg, 75	2.21	351.2
236	208		4	155 mg, 70	1.12	315.2
237	209		4	150 mg, 68	1.12	301.2
238	210		4	193 mg, 80	1.66	346.2
239	211		4	185 mg, 76	1.70	330.2
240	212		4	144 mg, 68	1.61	302.2
241	213		4	150 mg, 65	1.30	329.2
242	214		4	108 mg, 45	1.69	330.2
243	215		4	25 mg, 12	1.31	366.2

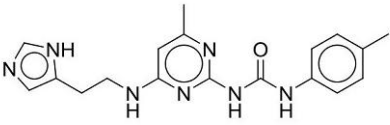
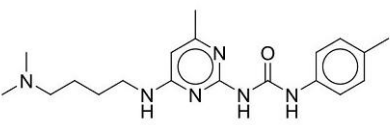
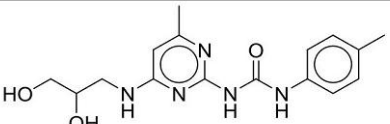
10

20

30

40

【表 18-2】

244	216		4	40 mg, 21	1.27	352.2
245	217		4	80 mg, 32	1.38	357.3
246	218		4	140 mg, 57	1.57	332.2

10

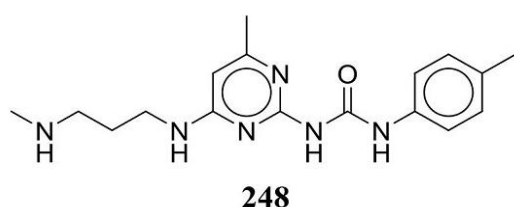
【0862】

実施例 219：1-(4-メチル-6-((3-(メチルアミノ)プロピル)アミノ)ピリミジン-2-イル)-3-(p-トリル)尿素(248)の合成

【0863】

20

【化246】



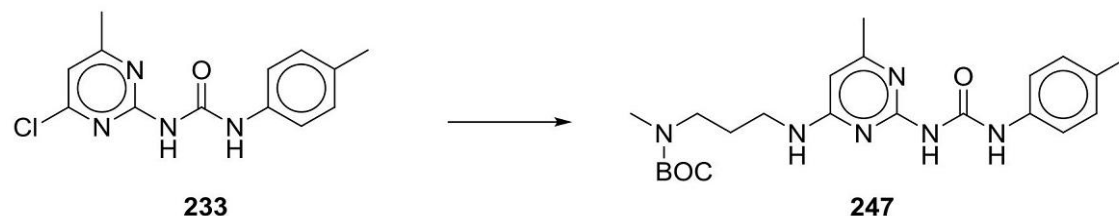
【0864】

工程1：tert-ブチルメチル(3-((6-メチル-2-(3-(p-トリル)ウレイド)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)カルバミン酸塩(247)

30

【0865】

【化247】



【0866】

40

1-(4-クロロ-6-メチルピリミジン-2-イル)-3-(p-トリル)尿素(233)(200mg、0.70mmol)および2-プロパノール(0.96mL)の混合物を、N-(3-アミノプロピル)-N-メチルカルバミン酸tert-ブチルエステル(0.1mL、0.84mmol)、およびトリエチルアミン(0.15mL、1.1mmol)で処理し、これを一晩攪拌しながら70℃に加熱した。冷却後、形成された沈殿物を乾燥して、表題化合物(247)(164mg、53%)を得た。

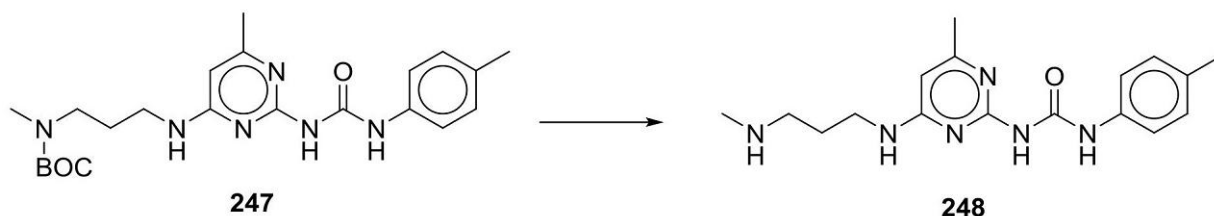
【0867】

工程2：1-(4-メチル-6-((3-(メチルアミノ)プロピル)アミノ)ピリミジン-2-イル)-3-(p-トリル)尿素(248)

【0868】

50

【化 2 4 8】



【0 8 6 9】

BOC誘導体(247)(251mg、0.56mmol)を、DCM(0.75mL)中で懸濁し、これにトリフルオロ酢酸(0.71mL、9.7mmol)を加えた。室温で2時間後、溶媒を蒸発させ、残留物を、十分な8のpHを達成するために、飽和した炭酸水素ナトリウム溶液で処理した。表題生成物を、白色固形物(248)として濾過し、水で洗浄し、乾燥した(160mg、82%)。LC/MS:方法4:Rt 1.22分。 $m/z = 329.2 [MH^+]$ 。

10

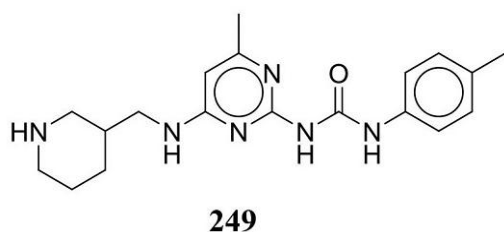
【0 8 7 0】

実施例220:1-(4-メチル-6-((ピペリジン-3-イルメチル)アミノ)ピリミジン-2-イル)-3-(p-トリル)尿素(249)の合成

【0 8 7 1】

【化 2 4 9】

20



【0 8 7 2】

実施例220を、1-(4-クロロ-6-メチルピリミジン-2-イル)-3-(p-トリル)尿素(233)およびtert-ブチル3-(アミノメチル)ピペリジン-1-カルボン酸塩(180mg、71%)から、実施例219と類似した方法で調製した。LC/MS:方法4:Rt=1.31分、 $m/z = 355.3 [MH^+]$ 。

30

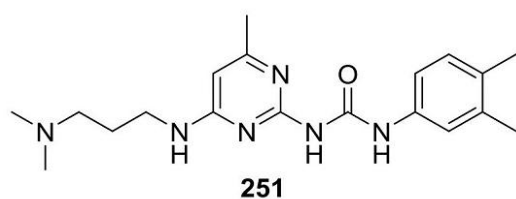
【0 8 7 3】

実施例221:1-(4-((3-(ジメチルアミノ)プロピル)アミノ)-6-メチルピリミジン-2-イル)-3-(3,4-ジメチルフェニル)尿素(251)の合成

【0 8 7 4】

【化 2 5 0】

40

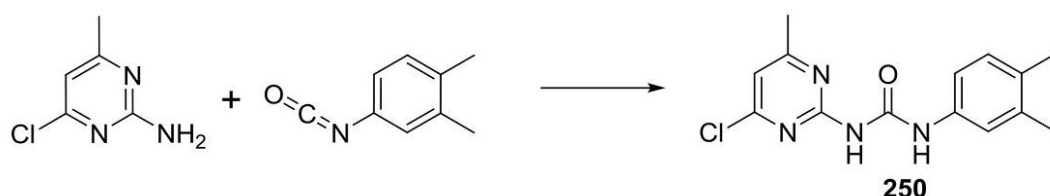


【0 8 7 5】

工程1:1-(4-クロロ-6-メチルピリミジン-2-イル)-3-(3,4-ジメチルフェニル)尿素(250)

【0 8 7 6】

【化 2 5 1】



【0 8 7 7】

N, N-ジメチルアセトアミド (60 mL) 中の 2-アミノ-4-クロロ-6-メチルピリミジン (10 g、68 mmol) および 3, 4-ジメチルフェニルイソシアナート (12.3 g、83 mmol) の混合物を、1 時間室温で攪拌し、その後、50 °C で一晩加熱した。冷却後、混合物を一晩攪拌した。形成したスラリーを、濾過し、エーテルで洗浄し、乾燥し、白色固形物として化合物 (250) (4.8 g、24%) を得た。LC/MS: 方法 4: Rt = 0.25 分、m/z = 277.1 [MH⁺]。この物質を次の工程で直接使用した。

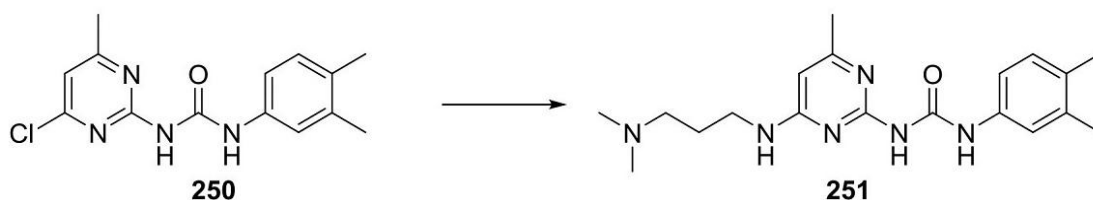
10

【0 8 7 8】

工程 2: 1-(4-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)アミノ)-6-メチルピリミジン-2-イル)-3-(3, 4-ジメチルフェニル)尿素 (251)

【0 8 7 9】

【化 2 5 2】



20

【0 8 8 0】

2-プロパノール (1.1 mL) 中の 1-(4-クロロ-6-メチルピリミジン-2-イル)-3-(3, 4-ジメチルフェニル)尿素 (250) (0.2 g、0.67 mmol)、3-(ジメチルアミノ)-1-プロピルアミン (0.11 mL、0.81 mmol) およびトリエチルアミン (0.14 mL、1.0 mmol) を、70 °C で一晩加熱した。反応混合物を、冷却し、濾過した。固形物をエタノールで洗浄して、表題化合物 (251) (198 mg、83%) を得た。LC/MS: 方法 4: Rt = 0.35 分、m/z = 357.3 [MH⁺]。

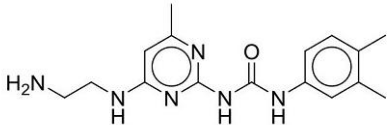
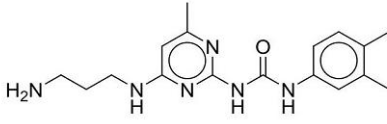
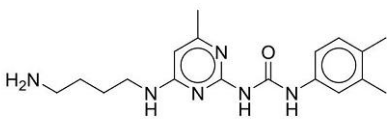
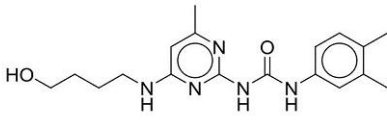
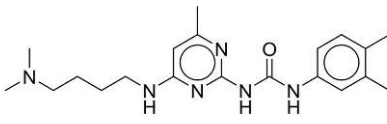
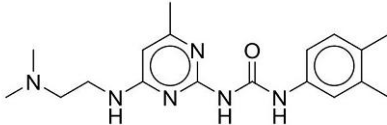
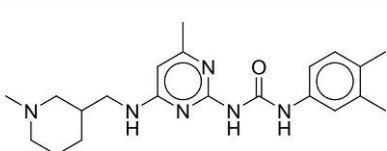
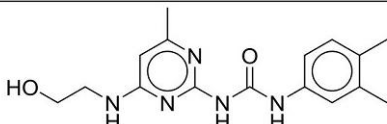
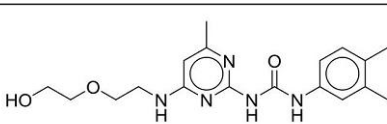
30

【0 8 8 1】

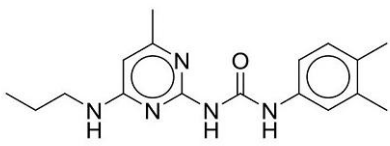
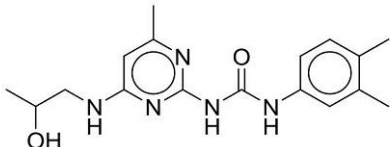
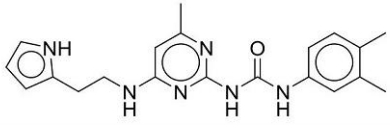
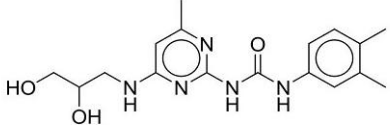
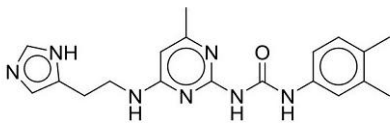
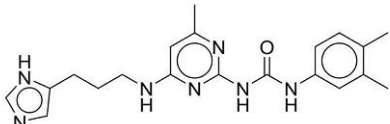
以下の例を、実施例 221 のために記載される類似した手順に従って調製した:

【0 8 8 2】

【表 19 - 1】

化合物 ID	実施例 ID	構造	HPLC 法	収量 (質量/%)	RT (分)	MH ⁺
252	222		4	85 mg, 31	0.36	301.2
253	223		4	50 mg, 23	2.07	329.2
254	224		4	39 mg, 17	2.10	343.3
255	225		4	42 mg, 18	2.66	344.2
256	226		4	75 mg, 30	0.38	371.3
257	227		4	50 mg, 22	0.35	329.3
258	228		4	20 mg, 10	0.40	383.3
259	229		4	38 mg, 24	2.34	316.2
260	230		4	91 mg, 38	1.82	360.2

【表 19-2】

261	231		4	127 mg, 61	0.33	314.2
262	232		4	130 mg, 56	1.29	330.2
263	233		4	195 mg, 76	2.44	365.3
264	234		4	195 mg, 81	1.75	346.2
265	235		4	25 mg, 13	1.62	366.2
266	236		4	20 mg, 10	1.50	380.2

10

20

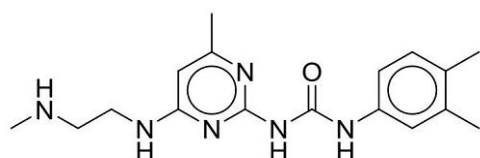
30

【0884】

実施例 237: 1-(3,4-ジメチルフェニル)-3-(4-メチル-6-((2-(メチルアミノ)エチル)アミノ)ピリミジン-2-イル)尿素(268)の合成

【0885】

【化253】



268

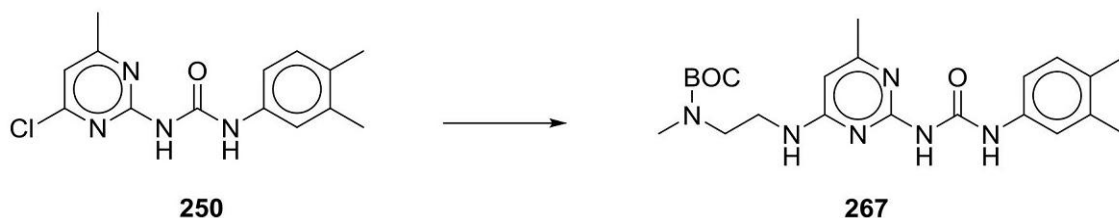
40

【0886】

工程 1: tert-ブチル(2-((2-(3-(3,4-ジメチルフェニル)ウレイド)-6-メチルピリミジン-4-イル)アミノ)エチル)(メチル)カルバミン酸塩(267)

【0887】

【化 2 5 4】



【0 8 8 8】

1-(4-クロロ-6-メチルピリミジン-2-イル)-3-(3,4-ジメチルフェニル)尿素(250)(200mg、0.70mmol)および2-プロパノール(1.2mL)の混合物を、N-(2-アミノエチル)-N-メチルカルバミン酸tert-ブチルエステル(1.2mL、16.7mmol)、およびトリエチルアミン(0.15mL、1.1mmol)で処理し、これを一晩攪拌しながら還流するまで加熱した。冷却後、混合物を濾過し、固形物をエタノールで洗浄して、表題化合物(267)(168mg、59%)を得た。

10

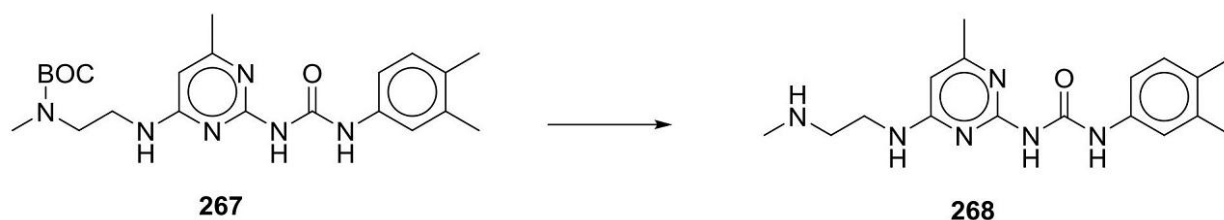
【0 8 8 9】

工程2: 1-(3,4-ジメチルフェニル)-3-(4-メチル-6-((2-(メチルアミノ)エチル)アミノ)ピリミジン-2-イル)尿素(268)

【0 8 9 0】

【化 2 5 5】

20



【0 8 9 1】

BOC誘導体(267)(167mg、0.38mmol)を、DCM(0.5mL)中で懸濁し、これにトリフルオロ酢酸(0.48mL、6mmol)を加えた。室温で2時間後、混合物を飽和した炭酸水素ナトリウム溶液で処理して、8のpHを達成した。表題生成物を白色固形物(268)(115mg、93%)として濾過した。LC/MS: 方法4: Rt=0.37分、m/z=329.2[MH⁺]。

30

【0 8 9 2】

以下の例を、実施例237のために記載される類似した手順に従って調製した:

【0 8 9 3】

【表 20】

化合物 ID	実施例 ID	構造	HPLC 法	収量 (質量/%)	RT (分)	MH ⁺
269	238		4	100 mg, 50	0.37	343.2
270	239		4	84 mg, 37	0.36	357.3
271	240		4	109 mg, 45	0.35	369.3

10

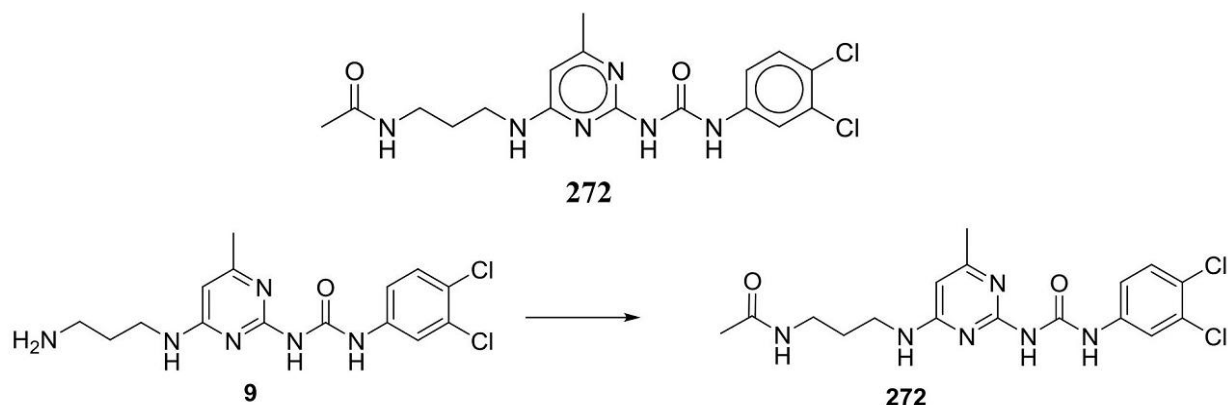
20

【0894】

実施例 241：N-（3-（（2-（3-（3，4-ジクロロフェニル）ウレイド）-6-メチルピリミジン-4-イル）アミノ）プロピル）アセトアミド（272）の合成

【0895】

【化 256】



30

【0896】

DCM（0.54 mL）中の 1-（4-（（3-アミノプロピル）アミノ）-6-メチルピリミジン-2-イル）-3-（3，4-ジクロロフェニル）尿素（9）（100 mg、0.27 mmol）、無水酢酸（0.03 mL、0.29 mmol）、ピリジン（0.14 mL、1.7 mmol）および触媒量の N，N-ジメチルアミノピリジンの混合物を、2.5 時間室温で攪拌した。この時に、混合物を、MeOH（5 mL）での希釈前に-20℃に冷却した。結果として生じる固形物を、濾過し、乾燥して、表題生成物（272）（75 mg、64%）を得た。LC/MS：方法 4：Rt = 2.07 分、m/z = 411.2-413.2 [MH⁺]。

40

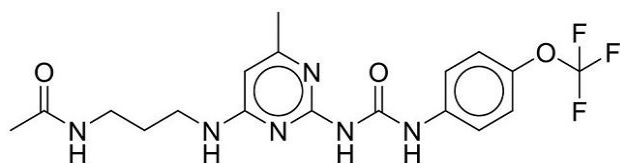
【0897】

実施例 242：N-（3-（（6-メチル-2-（3-（4-（トリフルオロメトキシ）フェニル）ウレイド）ピリミジン-4-イル）アミノ）プロピル）アセトアミド（273）の合成

50

【0898】

【化257】



273

【0899】

実施例242を、1-(4-((3-アミノプロピル)アミノ)-6-メチルピリミジン-2-イル)-3-(3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)尿素(89)(11mg、20%)から、実施例241のために記載される手順と類似した手順によって調製した。LC/MS:方法4:Rt=2.02分、m/z=427.2[MH⁺]。

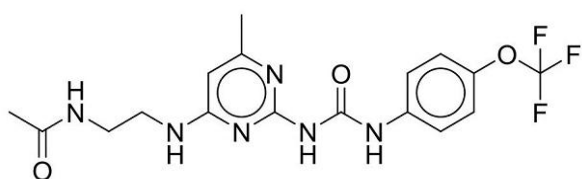
10

【0900】

実施例243: N-(3-((6-メチル-2-(3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレイド)ピリミジン-4-イル)アミノ)エチル)アセトアミド(274)の合成

【0901】

【化258】



274

20

【0902】

実施例243を、1-(4-((3-アミノエチル)アミノ)-6-メチルピリミジン-2-イル)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)尿素(87)(11mg、20%)から、実施例241のために記載される手順と類似した手順によって調製した。LC/MS:方法4:Rt=2.02分、m/z=427.2[MH⁺]。

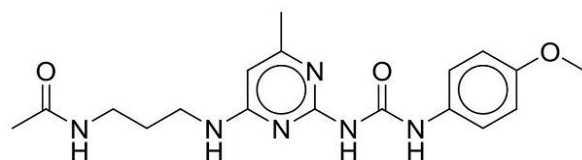
30

【0903】

実施例244: N-(3-((2-(3-(4-メトキシフェニル)ウレイド)-6-メチルピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)アセトアミド(275)の合成

【0904】

【化259】



275

40

【0905】

実施例244を、1-(4-((3-アミノプロピル)アミノ)-6-メチルピリミジン-2-イル)-3-(4-メトキシフェニル)尿素(131)(47mg、56%)から、実施例241のために記載される手順と類似した手順によって調製した。LC/MS:方法4:Rt=1.44分、m/z=373.2[MH⁺]。

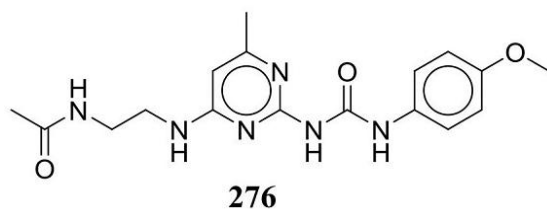
【0906】

実施例245: N-(2-((2-(3-(4-メトキシフェニル)ウレイド)-6-メチルピリミジン-4-イル)アミノ)エチル)アセトアミド(276)の合成

【0907】

50

【化 2 6 0】



【0 9 0 8】

実施例 2 4 5 を、1-(4-((2-アミノエチル)アミノ)-6-メチルピリミジン-2-イル)-3-(4-メトキシフェニル)尿素(1 2 7)(1 9 m g、4 9 %)から、実施例 2 4 1 のために記載される手順と類似した手順によって調製した。LC/MS：方法 4：R t = 1. 3 7 分、m/z = 3 5 9. 2 [MH⁺]。

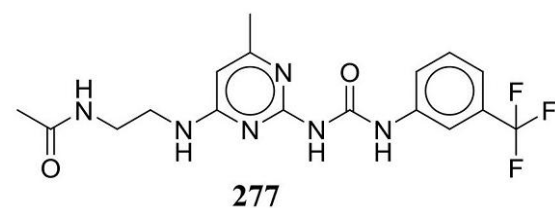
10

【0 9 0 9】

実施例 2 4 6：N-(2-((2-((3-(4-メトキシフェニル)ウレイド)-6-メチルピリミジン-4-イル)アミノ)エチル)アセトアミド(2 7 7)の合成

【0 9 1 0】

【化 2 6 1】



20

【0 9 1 1】

実施例 2 4 6 を、1-(4-((2-アミノエチル)アミノ)-6-メチルピリミジン-2-イル)-3-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)尿素(1 8 2)(1 2 m g、3 3 %)から、実施例 2 4 1 のために記載される手順と類似した手順によって調製した。LC/MS：方法 4：R t = 1. 8 7 分、m/z = 3 9 7. 2 [MH⁺]。

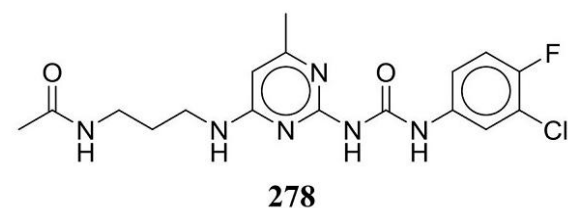
【0 9 1 2】

実施例 2 4 7：N-(3-((2-((3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)ウレイド)-6-メチルピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)アセトアミド(2 7 8)の合成

30

【0 9 1 3】

【化 2 6 2】



40

【0 9 1 4】

実施例 2 4 7 を、1-(4-((3-アミノプロピル)アミノ)-6-メチルピリミジン-2-イル)-3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)尿素(1 5 8)(2 4 m g、4 3 %)から、実施例 2 4 1 のために記載される手順と類似した手順によって調製した。LC/MS：方法 4：R t = 1. 8 3 分、m/z = 3 9 5. 2 [MH⁺]。

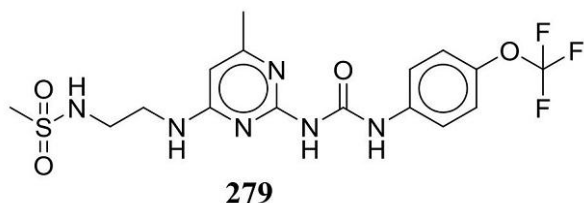
【0 9 1 5】

実施例 2 4 8：N-(2-((6-メチル-2-((3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ウレイド)-ピリミジン-4-イル)-エチル)メタンスルホンアミド(2 7 9)の合成

【0 9 1 6】

50

【化 2 6 3】



【0 9 1 7】

0℃に冷却したDCM(0.48mL)中の1-(4-((3-アミノエチル)アミノ)-6-メチルピリミジン-2-イル)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)尿素(87)(53mg、0.14mmol)およびトリエチルアミン(0.04mL、0.28mmol)の混合物に、塩化メタンスルホン(0.01mL、0.16mmol)を加え、これを5時間室温で攪拌した。この時に、混合物をMeOH(5mL)で希釈し、結果として生じる固形物を濾過した。この材料を、DCM中で0-10%のMeOHの勾配を使用して、シリカゲルクロマトグラフィーによって精製した。適切な分画の蒸発によって、表題生成物(279)(5mg、7%)を得た。LC/MS：方法4：Rt=2.14分、m/z=449.1[MH⁺]。

10

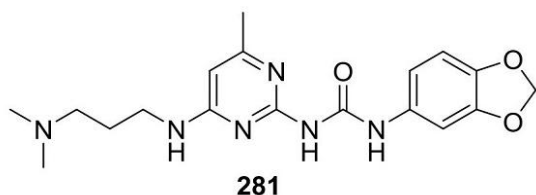
【0 9 1 8】

実施例249：1-(ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)-3-(4-((3-(ジメチルアミノ)プロピル)アミノ)-6-メチルピリミジン-2-イル)尿素(281)の合成

20

【0 9 1 9】

【化 2 6 4】



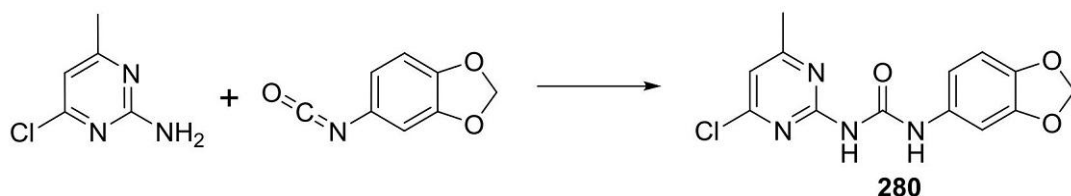
【0 9 2 0】

工程1：1-(ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)-3-(4-クロロ-6-メチルピリミジン-2-イル)尿素(280)

30

【0 9 2 1】

【化 2 6 5】



40

【0 9 2 2】

トルエン(4.7mL)中の2-アミノ-4-クロロ-6-メチルピリミジン(0.51g、3.5mmol)および2H-ベンゾ[d][1,3]ジオキサラン-5-イソシアナート(0.64g、3.9mmol)の混合物を、100℃で2時間、その後50℃一晚、攪拌しながら加熱した。冷却後、混合物をメタノール(10mL)で希釈し、形成したスラリーを、濾過し、メタノールで粉碎し、乾燥して、化合物(280)(0.48g、44%)を得た。この物質を次の工程で直接使用した。

【0 9 2 3】

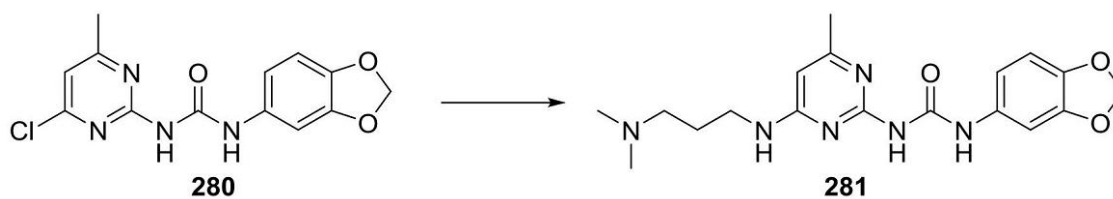
工程2：1-(ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)-3-(4-((3-(ジメチルアミノ)プロピル)アミノ)-6-メチルピリミジン-2-イル)尿素(2

50

81)

【0924】

【化266】



【0925】

10

2-プロパノール（0.66 mL）中の1-（ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル）-3-（4-クロロ-6-メチルピリミジン-2-イル）尿素（280）（0.1 g、0.33 mmol）、3-（ジメチルアミノ）-1-プロピルアミン（0.05 mL、0.40 mmol）およびトリエチルアミン（0.07 mL、0.5 mmol）の混合物を、80℃で一晩加熱した。反応混合物を、冷却し、濾過し、この固形物を、MeOH/70% DCM中の30%の1M NH₄OHで溶出する分取TLCによって精製して、表題化合物（281）（27 mg、31%）を得た。LC/MS：方法4：R_t = 0.98分、m/z = 373.2 [MH⁺]。

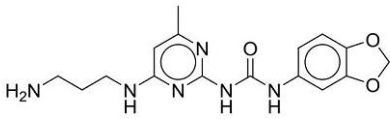
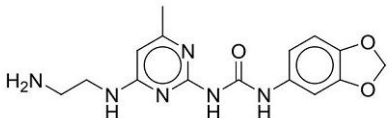
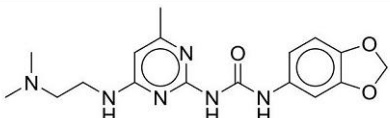
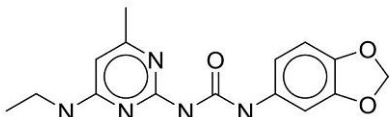
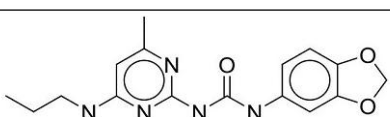
【0926】

20

以下の例を、実施例249のために記載される類似した手順に従って調製した：

【0927】

【表 2 1】

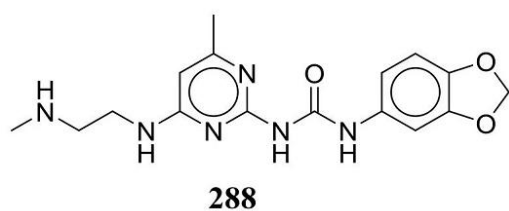
化合物 ID	実施例 ID	構造	HPLC 法	収量 (質量/%)	RT (分)	MH ⁺
282	250		4	12 mg, 18	0.99	345.2
283	251		4	23 mg, 31	0.93	331.2
284	252		4	33 mg, 40	1.10	359.2
285	253		4	59 mg, 76	1.68	316.2
286	254		4	65 mg, 81	1.85	330.2

【0928】

実施例 255：1-（ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル）-3-（4-メチル-6-（（2-（メチルアミノ）エチル）アミノ）ピリミジン-2-イル）尿素（288）の合成

【0929】

【化267】



【0930】

工程1：tert-ブチル（2-（（2-（3-（ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル）ウレイド）-6-メチルピリミジン-4-イル）アミノ）エチル）（メチル）カルバミン酸塩（287）

【0931】

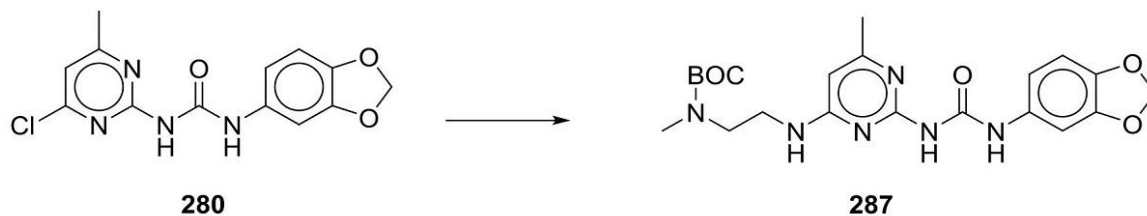
10

20

30

40

【化 2 6 8】



【0 9 3 2】

1-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)-3-(4-クロロ-6-メチルピリミジン-2-イル)尿素(280)(82mg、0.27mmol)および2-プロパノール(0.5mL)の混合物を、N-(2-アミノエチル)-N-メチルカルバミン酸tert-ブチルエステル(0.06mL、0.32mmol)、およびトリエチルアミン(0.06mL、0.40mmol)で処理し、これを一晚攪拌しながら80℃に加熱した。冷却後、反応物をMeOH(3mL)で希釈し、形成された沈殿物を濾過して、表題化合物(287)(85mg、72%)を得た。LC/MS:方法4:Rt=2.14分、m/z=445.3[MH⁺]。

10

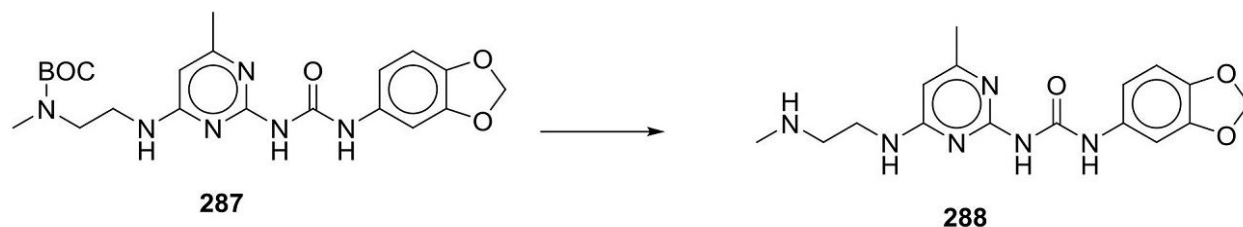
【0 9 3 3】

工程2:1-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)-3-(4-メチル-6-((2-(メチルアミノ)エチル)アミノ)ピリミジン-2-イル)尿素

【0 9 3 4】

20

【化 2 6 9】



【0 9 3 5】

BOC誘導体(287)(85mg、0.19mmol)を、DCM(0.15mL)中で懸濁し、これにトリフルオロ酢酸(0.14mL、1.9mmol)を加えた。室温で40分後、溶媒を蒸発させ、残留物を飽和した炭酸水素ナトリウム溶液で処理して、8のpHを達成した。表題生成物を、濾過し、水で洗浄し、乾燥後に白色固形物(288)を得た(30mg、46%)。LC/MS:方法4:Rt=0.94分、m/z=345.2[MH⁺]。

30

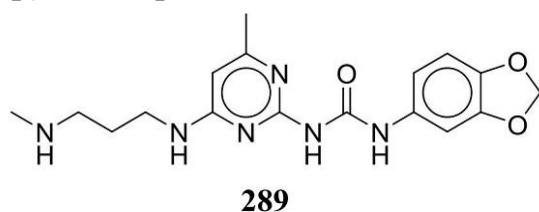
【0 9 3 6】

実施例256:1-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)-3-(4-メチル-6-((3-(メチルアミノ)プロピル)アミノ)ピリミジン-2-イル)尿素(289)の合成

【0 9 3 7】

40

【化 2 7 0】



【0 9 3 8】

実施例262を、1-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)-3-(4-クロロ-6-メチルピリミジン-2-イル)尿素(287)およびN-(3-アミノプロ

50

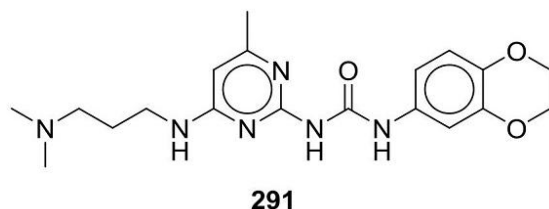
ロピル) - N - メチルカルバミン酸 *tert* - ブチルエステルから、実施例 261 と類似した方法で調製した (17 mg、19%)。LC/MS：方法 4：Rt = 1.01 分、m/z = 359.2 [MH⁺]。

【0939】

実施例 257：1 - (2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキシシン - 6 - イル) - 3 - (4 - ((3 - (ジメチルアミノ) プロピル) アミノ) - 6 - メチルピリミジン - 2 - イル) 尿素 (291) の合成

【0940】

【化 271】



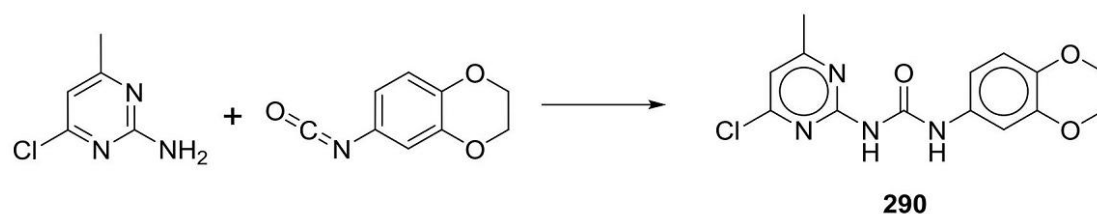
10

【0941】

工程 1：1 - (4 - クロロ - 6 - メチルピリミジン - 2 - イル) - 3 - (2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキシシン - 6 - イル) 尿素 (290)

【0942】

【化 272】



20

【0943】

トルエン (19.9 mL) 中の 2 - アミノ - 4 - クロロ - 6 - メチルピリミジン (2.1 g、15 mmol) および 2H, 3H - ベンゾ [e] 1, 4 - ジオキサシン - 6 - イソシアナート (3 g、16 mmol) の混合物を、100℃ 1 時間、その後 50℃ で一晩攪拌しながら加熱した。冷却後、混合物をメタノール (20 mL) で希釈し、形成したスラリーを、濾過し、メタノールで粉砕し、乾燥して、化合物 (290) (2.8 g、59%) を得た。この物質を次の工程で直接使用した。

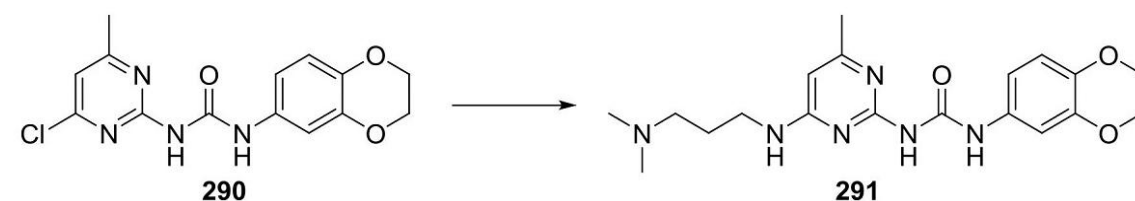
30

【0944】

工程 2：1 - (2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキシシン - 6 - イル) - 3 - (4 - ((3 - (ジメチルアミノ) プロピル) アミノ) - 6 - メチルピリミジン - 2 - イル) 尿素 (291)

【0945】

【化 273】



40

【0946】

2 - プロパノール (0.47 mL) 中の 1 - (4 - クロロ - 6 - メチルピリミジン - 2 - イル) - 3 - (2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキシシン - 6 - イル) 尿素 (290) (75 mg、0.23 mmol)、3 - (ジメチルアミノ) - 1 - プロピルアミン (0.04 mL、0.28 mmol) および トリエチルアミン (0.05 mL、0.28 mmol) を含む溶液を、100℃ で 1 時間攪拌しながら加熱した。冷却後、混合物をメタノール (20 mL) で希釈し、形成したスラリーを、濾過し、メタノールで粉砕し、乾燥して、化合物 (291) (2.8 g、59%) を得た。この物質を次の工程で直接使用した。

50

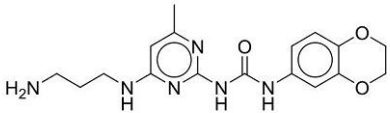
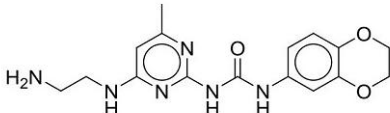
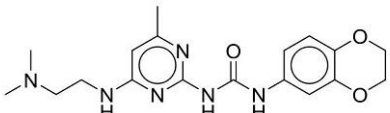
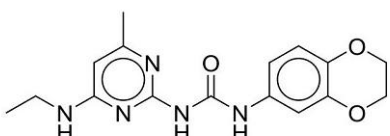
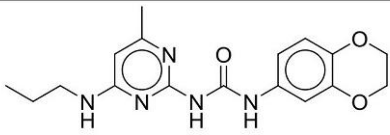
35 mmol) の混合物を、80℃で5時間加熱した。反応混合物を、冷却し、濾過し、この固形物を、MeOH/70% DCM中の30%の1M NH₄OHで溶出する分取TLCによって精製して、表題化合物(291)(17mg, 19%)を得た。LC/MS：方法4：Rt = 1.04分、m/z = 387.3 [MH⁺]。

【0947】

以下の例を、実施例257のために記載される類似した手順に従って調製した：

【0948】

【表22】

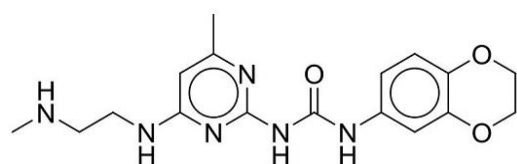
化合物 ID	実施例 ID	構造	HPLC 法	収量 (質量/%)	RT (分)	MH ⁺
292	258		4	185 mg, 83	0.91	359.2
293	259		4	188 mg, 87	1.02	345.2
294	260		4	47 mg, 54	1.14	373.2
295	261		4	58 mg, 75	1.60	330.2
296	262		4	68 mg, 85	1.78	344.2

【0949】

実施例263：1-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシシン-6-イル)-3-(4-メチル-6-((2-(メチルアミノ)エチル)アミノ)ピリミジン-2-イル)尿素(298)の合成

【0950】

【化274】



298

【0951】

10

20

30

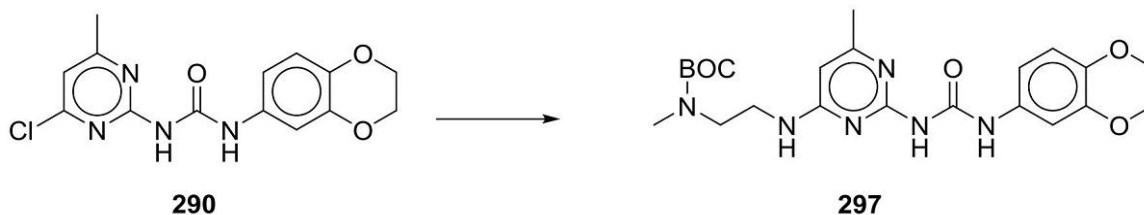
40

50

工程 1: *tert*-ブチル (2-((2-(3-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシシン-6-イル)ウレイド)-6-メチルピリミジン-4-イル)アミノ)エチル) (メチル)カルバミン酸塩 (297)

【0952】

【化275】



10

【0953】

1-(4-クロロ-6-メチルピリミジン-2-イル)-3-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシシン-6-イル)尿素 (290) (75 mg、0.23 mmol) および 2-プロパノール (0.48 mL) の混合物を、N-(2-アミノエチル)-N-メチルカルバミン酸 *tert*-ブチルエステル (0.05 mL、0.28 mmol) および トリエチルアミン (0.05 mL、0.35 mmol) で処理し、これを一晩撹拌しながら 80 °C に加熱した。冷却後、反応物を MeOH (3 mL) で希釈し、形成された沈殿物を、濾過し、MeOH でさらに洗浄して、表題化合物 (297) (76 mg、70%) を得た。LC/MS: 方法 4: Rt = 2.10 分、m/z = 459.3 [MH⁺]。

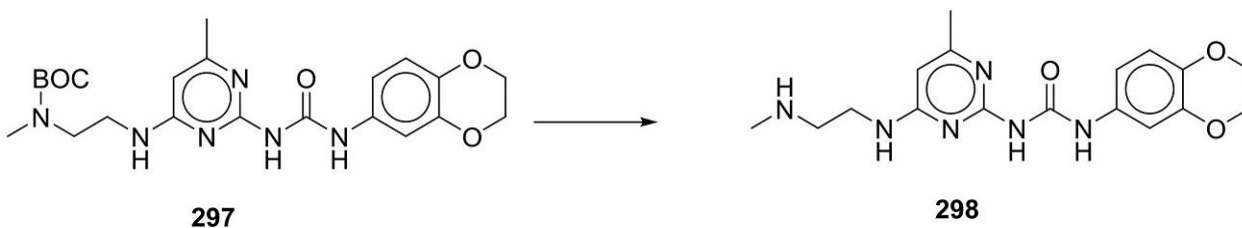
20

【0954】

工程 2: 1-(ベンゾ[d][1,3]ジオキサソール-5-イル)-3-(4-メチル-6-((2-(メチルアミノ)エチル)アミノ)ピリミジン-2-イル)尿素

【0955】

【化276】



30

【0956】

BOC誘導体 (297) (76 mg、0.16 mmol) を、DCM (0.1 mL) 中で懸濁し、これにトリフルオロ酢酸 (0.12 mL、1.6 mmol) を加えた。室温で 3.5 時間の後、溶媒を蒸発させ、残留物を飽和した炭酸水素ナトリウム溶液で処理して、8 の pH を達成した。表題生成物を、濾過し、水で洗浄し、乾燥後に白色固形物 (298) を得た。(42 mg、71%) LC/MS: 方法 4: Rt = 1.03 分、m/z = 359.2 [MH⁺]。

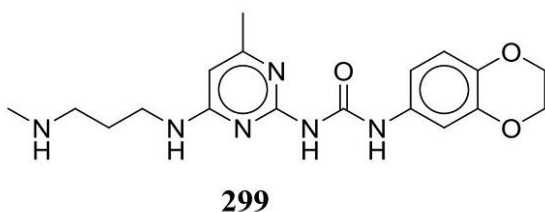
【0957】

実施例 264: 1-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシシン-6-イル)-3-(4-メチル-6-((3-(メチルアミノ)プロピル)アミノ)ピリミジン-2-イル)尿素 (299) の合成

40

【0958】

【化277】



50

【0959】

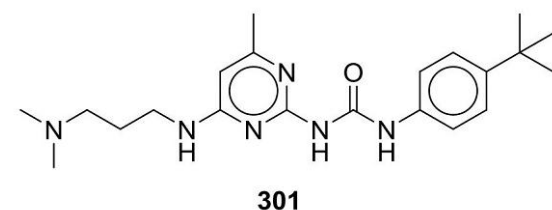
実施例262を、1-(4-クロロ-6-メチルピリミジン-2-イル)-3-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-イル)尿素(290)およびN-(3-アミノプロピル)-N-メチルカルバミン酸tert-ブチルエステルから、実施例261と類似した方法で調製した(57mg、64%)。LC/MS:方法4:Rt=1.03分、m/z=373.2[MH⁺]。

【0960】

実施例265:1-(4-(tert-ブチル)フェニル)-3-(4-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)アミノ)-6-メチルピリミジン-2-イル)尿素(301)の合成

【0961】

【化278】

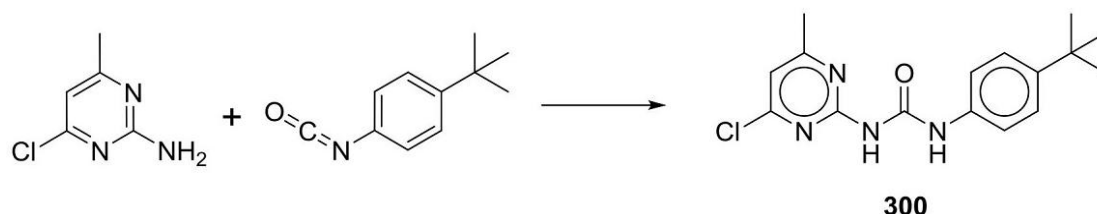


【0962】

工程1:1-(4-(tert-ブチル)フェニル)-3-(4-クロロ-6-メチルピリミジン-2-イル)尿素(300)

【0963】

【化279】



【0964】

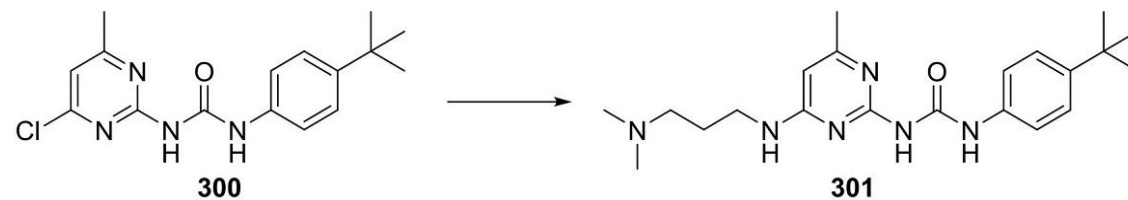
トルエン(12.7mL)中の2-アミノ-4-クロロ-6-メチルピリミジン(2.0g、14mmol)および4-tert-ブチルフェニルイソシアナート(2.9g、16mmol)の混合物を、室温で1時間攪拌し、その後、一晚110℃で加熱した。冷却後、形成したスラリーを、濾過し、エーテルで洗浄し、乾燥して、化合物(300)(2.3g、53%)を得た。この物質を次の工程で直接使用した。

【0965】

工程2:1-(4-(tert-ブチル)フェニル)-3-(4-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)アミノ)-6-メチルピリミジン-2-イル)尿素(301)

【0966】

【化280】



【0967】

2-プロパノール(0.5mL)中の1-(4-(tert-ブチル)フェニル)-3-(4-クロロ-6-メチルピリミジン-2-イル)尿素(300)(100mg、0.30mmol)、3-(ジメチルアミノ)-1-プロピルアミン(0.05mL、0.3

10

20

30

40

50

6 mmol) およびトリエチルアミン (0.06 mL、0.45 mmol) の混合物を、80 °C で 2 時間加熱した。反応混合物を、冷却し、濾過して、表題化合物 (301) (80 mg、66%) を得た。LC/MS: 方法 4: Rt = 1.72 分、m/z = 385.3 [MH⁺]。

【0968】

以下の例を、実施例 265 のために記載される類似した手順に従って調製した：

【0969】

【表 23】

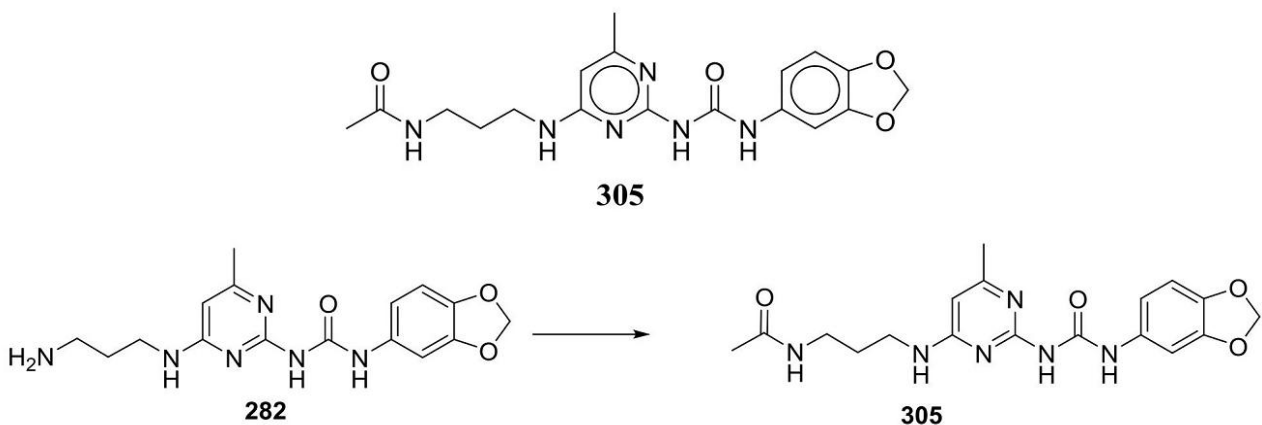
化合物 ID	実施例 ID	構造	法	収量 (質量/%)	RT (分)	MH ⁺
302	266		4	95 mg, 78	1.65	371.3
303	267		4	80 mg, 34	1.64	357.3
304	268		4	183 mg, 85	1.67	343.2

【0970】

実施例 269: N-(3-((2-(3-(ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)ウレイド)-6-メチルピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)アセトアミド (305) の合成

【0971】

【化 281】



【0972】

DCM (0.44 mL) 中の 1-(4-((3-アミノプロピル)アミノ)-6-メチルピリミジン-2-イル)-3-(ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)尿素 (282) (75 mg、0.22 mmol)、無水酢酸 (0.02 mL、0.24 mmol)

o 1)、ピリジン (0.11 mL、1.3 mmol) および触媒量の N, N-ジメチルアミノピリジンの混合物を、2 時間室温で撹拌した。この時に、別の分割量の無水酢酸 (0.01 mL) を加え、撹拌を一晩続けた。混合物を DCM (3 mL) で希釈し、結果として生じる固形物を、濾過し、乾燥して、表題生成物 (305) (39 mg、47%) を得た。LC/MS: 方法 4: Rt = 1.45 分、m/z = 387.2 [MH⁺]。

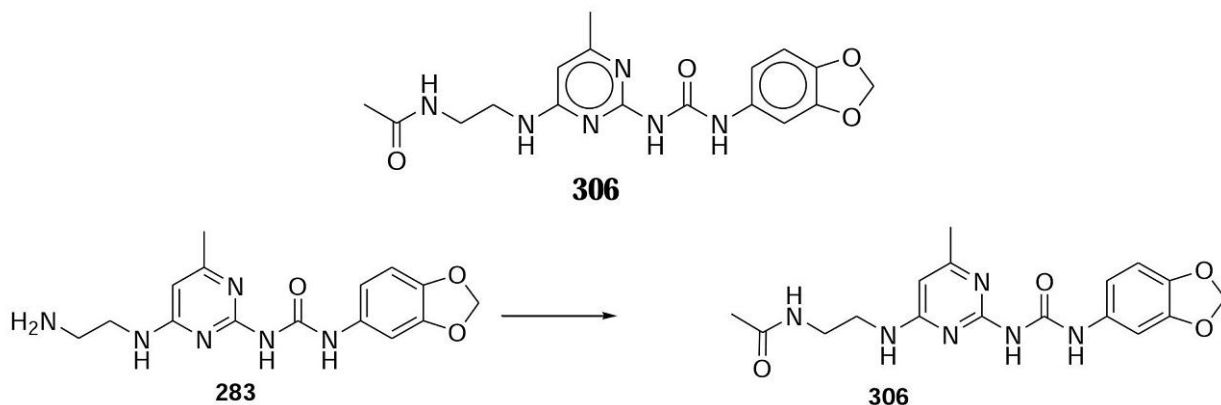
【0973】

実施例 270: N- {2- [2- (3-ベンゾ [1, 3] ジオキソール-5-イル-ウレイド)-6-メチル-ピリミジン-4-イルアミノ] -エチル} -アセトアミド (306) の合成

【0974】

10

【化 282】



20

【0975】

DCM (0.44 mL) 中の 1- [4- (2-アミノ-エチルアミノ)-6-メチル-ピリミジン-2-イル]-3-ベンゾ [1, 3] ジオキソール-5-イル-尿素 (283) (75 mg、0.23 mmol)、無水酢酸 (0.02 mL、0.25 mmol)、ピリジン (0.11 mL、1.4 mmol) および触媒量の N, N-ジメチルアミノピリジンの混合物を、1 時間室温で撹拌した。混合物を DCM (3 mL) で希釈し、結果として生じる固形物を、濾過し、乾燥して、表題生成物 (306) (63 mg、74%) を得た。LC/MS: 方法 4: Rt = 1.34 分、m/z = 373.2 [MH⁺]。

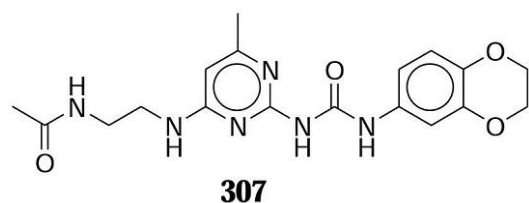
30

【0976】

実施例 271: N- (2- {2- [3- (2, 3-ジヒドロ-ベンゾ [1, 4] ジオキシ-6-イル)-ウレイド]-6-メチル-ピリミジン-4-イルアミノ} -エチル)-アセトアミド (307) の合成

【0977】

【化 283】



40

【0978】

実施例 271 を、1- [4- (2-アミノ-エチルアミノ)-6-メチル-ピリミジン-2-イル]-3- (2, 3-ジヒドロ-ベンゾ [1, 4] ジオキシ-6-イル)-尿素 (293) (36 mg、43%) から、実施例 270 のために記載される手順と類似した手順によって調製した。LC/MS: 方法 4: Rt = 1.43 分、m/z = 387.2 [MH⁺]。

【0979】

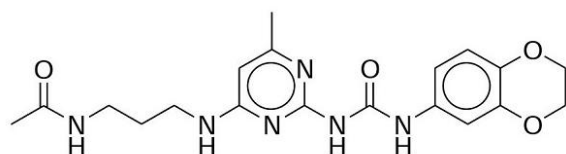
実施例 272: N- (3- {2- [3- (2, 3-ジヒドロ-ベンゾ [1, 4] ジオキシ

50

ン-6-イル)-ウレイド]-6-メチル-ピリミジン-4-イルアミノ}-プロピル)-アセトアミド(308)の合成

【0980】

【化284】



308

10

【0981】

実施例272を、1-[4-(3-アミノ-プロピルアミノ)-6-メチル-ピリミジン-2-イル]-3-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシシン-6-イル)-尿素(292)(58mg、69%)から、実施例270のために記載される手順と類似した手順によって調製した。LC/MS:方法4:Rt=1.49分、m/z=401.2[MH⁺]

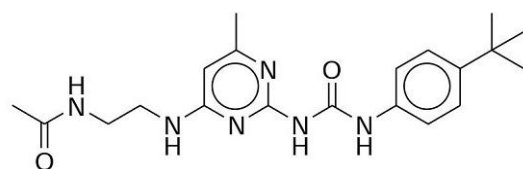
【0982】

実施例273: N-(2-{2-[3-(4-tert-ブチル-フェニル)-ウレイド]-6-メチル-ピリミジン-4-イルアミノ}-エチル)-アセトアミド(309)の合成

20

【0983】

【化285】



309

【0984】

混合物を、固体生成物(40mg、21%)の濾過前にEt₂O(5mL)で希釈したことを除いて、実施例273を、1-[4-(2-アミノ-エチルアミノ)-6-メチル-ピリミジン-2-イル]-3-(4-tert-ブチル-フェニル)-尿素(293)から、実施例270のために記載される手順と類似した手順によって調製した。LC/MS:方法4:Rt=2.15分、m/z=385.3[MH⁺]

30

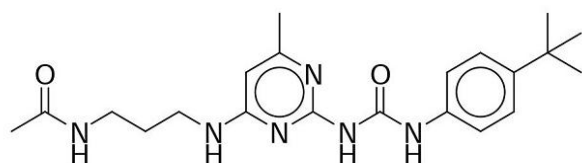
【0985】

実施例274: N-(3-{2-[3-(4-tert-ブチル-フェニル)-ウレイド]-6-メチル-ピリミジン-4-イルアミノ}-プロピル)-アセトアミド(310)の合成

【0986】

【化286】

40



310

【0987】

混合物を、固体生成物(40mg、21%)の濾過前にEt₂O(5mL)で希釈したことを除いて、実施例274を、1-[4-(3-アミノ-プロピルアミノ)-6-メチル-ピリミジン-2-イル]-3-(4-tert-ブチル-フェニル)-尿素(303

50

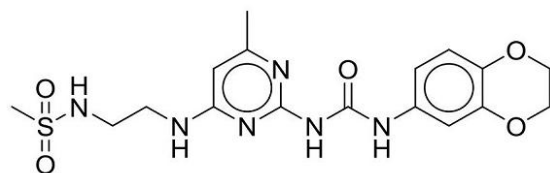
）から、実施例 270 のために記載される手順と類似した手順によって調製した。LC/MS：方法 4：Rt = 2.22 分、m/z = 399.3 [MH⁺]。

【0988】

実施例 275：N-2-(3-(2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシシン-6-イル)-ウレイド)-6-メチルピリミジン-4-イル)-エチル)メタンスルホンアミド(311)の合成

【0989】

【化287】



311

10

【0990】

0℃に冷却したDCM(0.48 mL)中の1-(4-((3-アミノエチル)アミノ)-6-メチルピリミジン-2-イル)-3-(3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)尿素(87)(53 mg、0.14 mmol)、およびトリエチルアミン(0.04 mL、0.28 mmol)の混合物に、塩化メタンスルホン(0.01 mL、0.16 mmol)を加え、これを5時間室温で攪拌した。この時に、混合物をMeOH(5 mL)で希釈し、結果として生じる固形物を濾過した。この物質を、DCM中で0-10%のMeOHの勾配を使用して、シリカゲルクロマトグラフィーによって精製した。適切な分画の蒸発によって、表題生成物(311)(5 mg、7%)を得た。LC/MS：方法 4：Rt = 2.14 分、m/z = 449.1 [MH⁺]。

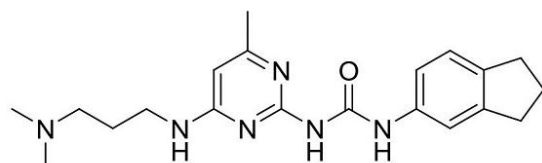
20

【0991】

実施例 276：1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-3-(4-((3-(ジメチルアミノ)プロピル)アミノ)-6-メチルピリミジン-2-イル)尿素(313)の合成

【0992】

【化288】



313

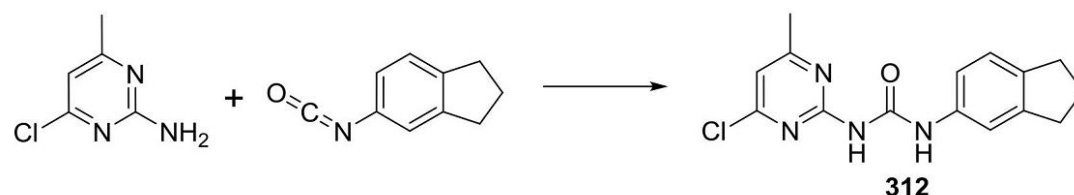
30

【0993】

工程 1：1-(4-クロロ-6-メチルピリミジン-2-イル)-3-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)尿素(312)

【0994】

【化289】



312

40

【0995】

トルエン(9.5 mL)中の2-アミノ-4-クロロ-6-メチルピリミジン(1.5 g、10 mmol)および5-インダニルイソシアナート(2.0 g、12 mmol)の

50

混合物を、1時間室温で攪拌し、その後、110℃で一晩加熱した。冷却後、混合物を一晩攪拌した。形成したスラリーを、濾過し、エーテルで洗浄し、乾燥して、化合物(312)(2.5g、82%)を得た。LC/MS：方法4：Rt=3.79分、m/z=303.1[MH⁺]。この物質を次の工程で直接使用した。

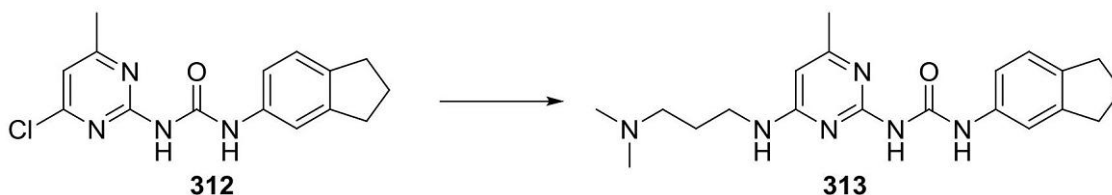
【0996】

工程2：1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-3-(4-((3-(ジメチルアミノ)プロピル)アミノ)-6-メチルピリミジン-2-イル)尿素(313)

【0997】

【化290】

10



【0998】

2-プロパノール(0.66mL)中の1-(4-クロロ-6-メチルピリミジン-2-イル)-3-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)尿素(312)(0.1g、0.33mmol)、3-(ジメチルアミノ)-1-プロピルアミン(0.05mL、0.40mmol)およびトリエチルアミン(0.07mL、0.5mmol)の混合物を、80℃で2時間加熱した。反応混合物を、冷却し、濾過して、表題化合物(313)(90mg、70%)を得た。LC/MS：方法4：Rt=1.41分、m/z=369.3[MH⁺]。

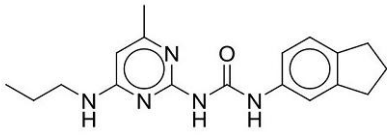
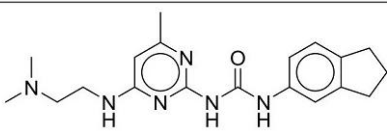
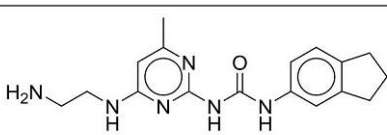
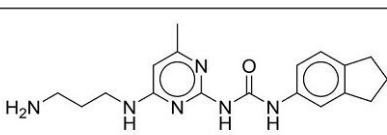
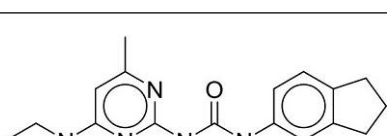
20

【0999】

以下の例を、実施例276のために記載される類似した手順に従って調製した：

【1000】

【表 2 4】

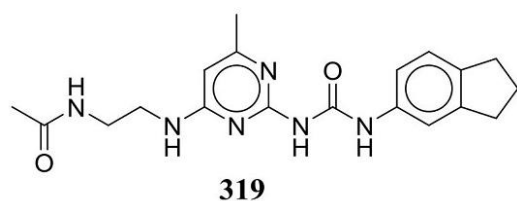
化合物 ID	実施例 ID	構造	HPLC 法	収量 (質量/%)	RT (分)	MH ⁺
314	277		4	80 mg, 74	2.31	326.2
315	278		4	95 mg, 77	1.44	355.3
316	279		4	75 mg, 70	1.37	327.2
317	280		4	80 mg, 68	1.42	341.2
318	281		4	8 mg, 8	2.21	312.2

【1001】

実施例 282：N-（2- {2- [3-（2，3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル）-ウレイド] -6-メチル-ピリミジン-4-イルアミノ} -エチル）-アセトアミド（319）の合成

【1002】

【化 291】



【1003】

DCM（0.38 mL）中の 1- [4-（2-アミノ-エチルアミノ）-6-メチル-ピリミジン-2-イル] -3-（2，3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル）-尿素（316）（62 mg、0.19 mmol）、無水酢酸（0.02 mL、0.21 mmol）、ピリジン（0.10 mL、1.2 mmol）および触媒量の N，N-ジメチルア

ミノピリジンの混合物を、3時間室温で攪拌した。混合物を、冷凍庫で冷却し、その後、ジエチルエーテル（5 mL）で希釈した。結果として生じる固形物を、濾過し、乾燥して、表題生成物（319）（40 mg、57%）を得た。LC/MS：方法4：Rt = 1.87分、m/z = 369.2 [MH⁺]。

【1004】

実施例283：GBM4およびGBM8の生存率アッセイ

細胞培養培地を、NSA増殖キット（Neurocult）およびNeuroCultサプリメント（Stemcell Tech Cat. # 05751）から調製し、10 μg/mLのrh EGF 20 μL、10 μg/mLのrh bFGF 10 μL、および0.2%のヘパリン10 μLで処理した。この培地において、1 × 10⁶細胞/mLが達成されるまで、ヒト膠芽腫細胞を、極めて低い接着用の（attachment）組織培養フラスコ中で培養した（GBM4とGBM8は、これらのヒト患者の組織に由来する個別のニューロスフェア細胞培養液である）。GBM4とGBM8の細胞を解離し、90 μL当たり4000のヒト膠芽腫細胞を含有している10 mLの培地を、極めて低い結合用の（binding）96ウェルプレートに移し、一晚37℃でインキュベートした。翌日、アッセイ培地中の試験化合物の1%のDMSO溶液10 μLを、細胞懸濁液を含有しているウェルに加え、混合物を3日間37℃でインキュベートした。この時に、プレートを、インキュベーターから除去し、室温に到達させた。約30分後、50 μLのCell Titer Glo溶液を各々ウェルに加え、プレートを低速で1分間振とうした。10分後、Tecan Safire 2リーダーを使用して、発光を記録した。

10

20

【1005】

細胞増殖のパーセンテージ阻害を判定するために、DMSOのみの対照ウェルと比較した発光の減少を使用した。IC50を、Prism（San Diego）曲線適合プログラム内の4-パラメーター適合に適合された化合物の連続希釈のための発光の%阻害を使用して計算した。下記の表1は、本明細書に記載される化合物に対するGBM4 IC50およびGBM8 IC50を示す。

【1006】

【表 2 5 - 1】

表 1

化合物 #	GBM4 IC50 (uM)	GBM8 IC50 (uM)	化合物 #	GBM4 IC50 (uM)	GBM8 IC50 (uM)
2	NT	NT	173	NT	A
3	NT	NT	174	NT	B
4	C	B	175	NT	A
5	C	NT	176	NT	A
6	B	B	177	NT	A
7	A	A	178	NT	A
8	A	A	180	NT	A
9	NT	A	181	NT	A
10	NT	A	182	NT	A
11	NT	A	183	NT	B
12	NT	A	184	NT	A
13	NT	A	185	NT	A
14	NT	A	186	NT	A
15	NT	A	187	NT	A
16	NT	A	188	NT	A
17	NT	A	189	NT	B
18	NT	A	190	NT	A
19	NT	B	191	NT	A
20	NT	A	192	NT	A
21	NT	B	194	NT	A
22	NT	A	196	NT	A
24	A	A	197	NT	A
26	NT	A	198	NT	A

10

20

30

40

50

【表 2 5 - 2】

化合物 #	GBM4 IC50 (uM)	GBM8 IC50 (uM)	化合物 #	GBM4 IC50 (uM)	GBM8 IC50 (uM)
27	NT	A	199	NT	A
28	NT	A	200	NT	A
29	NT	A	201	NT	A
30	C	C	202	NT	A
34	C	B	203	NT	A
35	NT	A	204	NT	B
36	NT	A	205	NT	B
37	B	NT	206	NT	B
38	C	B	207	NT	A
39	B	B	209	NT	A
41	NT	A	210	NT	A
43	NT	A	211	NT	A
44	NT	A	212	NT	A
45	NT	A	213	NT	A
47	NT	A	214	NT	B
48	NT	B	215	NT	A
49	NT	A	216	NT	A
50	NT	A	217	NT	A
51	NT	A	218	NT	A
52	NT	A	219	NT	A
53	NT	A	220	NT	B
54	NT	A	221	NT	B
55	NT	A	222	NT	A
56	NT	B	223	NT	A

10

20

30

40

50

【表 2 5 - 3】

化合物 #	GBM4 IC50 (uM)	GBM8 IC50 (uM)	化合物 #	GBM4 IC50 (uM)	GBM8 IC50 (uM)
57	NT	B	224	NT	A
58	NT	B	225	NT	A
59	NT	A	226	NT	A
60	NT	A	227	NT	A
61	NT	A	229	NT	B
63	NT	B	230	NT	A
64	NT	A	231	NT	B
65	NT	A	232	NT	A
66	NT	A	234	NT	A
67	NT	A	235	NT	A
69	NT	B	236	NT	A
70	NT	B	237	NT	A
71	NT	B	238	NT	B
72	NT	B	239	NT	A
73	NT	B	240	NT	A
74	NT	B	241	NT	A
75	NT	B	242	NT	B
76	NT	B	243	NT	A
77	NT	B	244	NT	B
78	NT	A	245	NT	B
79	NT	B	246	NT	A
80	NT	B	248	NT	B
82	NT	B	249	NT	B
83	NT	B	251	NT	A

【表 2 5 - 4】

化合物 #	GBM4 IC50 (uM)	GBM8 IC50 (uM)	化合物 #	GBM4 IC50 (uM)	GBM8 IC50 (uM)
85	NT	A	252	NT	A
86	NT	A	253	NT	A
87	NT	A	254	NT	A
88	NT	A	255	NT	A
89	NT	A	256	NT	A
90	NT	A	257	NT	A
91	NT	A	258	NT	B
92	NT	A	259	NT	A
93	NT	A	260	NT	B
94	NT	A	261	NT	A
95	NT	A	262	NT	A
96	NT	A	263	NT	A
98	NT	A	264	NT	A
99	NT	A	265	NT	A
101	NT	A	266	NT	A
102	NT	A	268	NT	B
103	NT	A	269	NT	A
104	NT	A	270	NT	A
105	NT	A	271	NT	A
106	NT	A	272	NT	B
107	NT	A	273	NT	A
108	NT	A	274	NT	A
109	NT	A	275	NT	A
110	NT	A	276	NT	A

【 1 0 1 0 】

10

20

30

40

50

【表 2 5 - 5】

化合物 #	GBM4 IC50 (uM)	GBM8 IC50 (uM)	化合物 #	GBM4 IC50 (uM)	GBM8 IC50 (uM)
111	NT	A	277	NT	B
112	NT	A	278	NT	A
113	NT	B	279	NT	A
114	NT	A	281	NT	B
115	NT	A	282	NT	A
116	NT	A	283	NT	A
117	NT	A	284	NT	B
118	NT	A	285	NT	A
120	NT	A	286	NT	A
121	NT	A	288	NT	A
122	NT	A	289	NT	B
123	NT	A	291	NT	A
125	NT	A	292	NT	A
126	NT	A	293	NT	B
127	NT	A	294	NT	A
128	NT	A	295	NT	A
129	NT	A	296	NT	A
130	NT	A	298	NT	A
131	NT	A	299	NT	B
132	NT	A	301	NT	A
133	NT	A	302	NT	B
134	NT	B	303	NT	A
135	NT	A	304	NT	A
136	NT	A	305	NT	A

10

20

30

40

50

【表 2 5 - 6】

化合物 #	GBM4 IC50 (uM)	GBM8 IC50 (uM)	化合物 #	GBM4 IC50 (uM)	GBM8 IC50 (uM)
137	NT	A	306	NT	B
138	NT	A	307	NT	A
139	NT	A	308	NT	A
141	NT	B	309	NT	A
142	NT	B	310	NT	A
143	NT	B	311	NT	A
144	NT	B			
145	NT	B			
146	NT	B			
147	NT	B			
148	NT	B			
149	NT	B			
150	NT	B			
151	NT	B			
153	NT	B			
154	NT	B			
155	NT	B			
157	NT	A			
158	NT	A			
159	NT	B			
160	NT	A			
161	NT	A			
162	NT	A			
163	NT	A			

【表 2 5 - 7】

化合物 #	GBM4 IC50 (uM)	GBM8 IC50 (uM)	化合物 #	GBM4 IC50 (uM)	GBM8 IC50 (uM)
164	NT	A			
165	NT	A			
166	NT	A			
167	NT	B			
169	NT	A			
170	NT	A			
172	NT	A			
173	NT	A			

IC50: A <1 μM; 1 μM ≤ B ≤ 10 μM; 10 μM < C ≤ 30 μM; NT = 試験されず

【1013】

実施例 284：再発性の R b 陽性の膠芽腫の患者における式 (I)、(II)、(IIA)、(IIB)、(IIC)、(IID)、(III)、(IV)、(V) または (VI) の化合物の第二相臨床試験

この第二相臨床試験の目的は、R b 陽性である再発性多形膠芽腫または神経膠肉腫の患者における（6 か月での無増悪生存率によって測定された）式 (I)、(II)、(IIA)、(IIB)、(IIC)、(IID)、(III)、(IV)、(V) または (VI) の化合物の効果を判定することにある。合計 30 人の患者が処置される；15 人は、計画された外科的切除を受け、手術前に 7 日間薬物を受け、その後、手術からの回復後に薬物を受け、および他の 15 人の患者は、計画された外科的処置なしで薬物を受ける。

【1014】

患者：適格な被験体は 18 歳以上の男性および女性である。

【1015】

基準：

包含基準：

- ・ X線写真で証明された再発性の、頭蓋内多形膠芽腫または神経膠肉腫の患者は、このプロトコルに適格である。患者は、R b 陽性の疾患の書類による証明を有していなければならない。

- ・ 患者はすべて、この研究の治験の本質を認識していることを示すインフォームドコンセントに署名しなければならない。患者は、保護された健康情報の公開の許可書に署名しなければならない。患者は、試験薬での処置前に登録されなければならない。処置は、登録の 7 日間以内に行われなければならない。処置が 7 日間を過ぎて遅れる場合、適格性と病歴に関する臨床検査および健康診断が繰り返されなければならない。

- ・ 患者は、過去に体外照射およびテモゾロミド化学療法を受けていなければならない、使用された化学療法の数に制限はなく、患者は、第 1、第 2、または第 3 の再発時に処置され得る。

- ・ 患者は、> 18 歳であり、平均余命が > 8 週でなければならない。

・ 患者は、 >60 のカルノフスキー・パフォーマンス・ステータスを有していなければならない。

・ 登録時に、患者は、前の治療の毒作用から回復していなければならない：例えば、あらゆる治験薬から >28 日間〔注：FDA 承認された薬剤の適応外使用は、このプロトコルの目的に対する治験であるとは考えられない〕、前の細胞傷害性療法から >28 日間、ニトロソ尿素からの >42 日間、ベバシズマブから >28 日間、および非細胞毒性薬、例えば、インターフェロン、タモキシフェン、サリドマイド、シスーレチノイン酸、およびエルロチニブに対して >7 日間。非細胞毒性薬の定義に関連する問い合わせは、Study Chair に直接なされるべきである。

・ 患者は、治療を開始する前に、十分な骨髓機能 ($WBC > 3,000/\mu l$ 、 $ANC > 1,500/mm^3$ 、 $>100,000/mm^3$ の血小板数、およびヘモグロビン $>10 g/dl$)、十分な肝機能 ($SGOT$ およびビリルビン <2 倍の ULN)、および十分な腎機能 ($クレアチニン < 1.5 mg/dL$) を有していなければならない。すべての患者に対して予備試験 EKG が必要であり、患者は、正常な QT 間隔を有していなければならない。これらの試験は、登録前 14 日以内に行われなければならない。ヘモグロビンに対する適正レベルは、輸血によって達せられ得る。

・ 患者は、MRI スキャンによる腫瘍進行に対する明確な X 線検査の証拠を示していなければならない。スキャンは、登録前 14 日以内に且つ少なくとも 7 日間安定しているステロイド投与量で実行されるべきである。ステロイド投与量が撮像日と登録日との間で増加される場合、新しいベースライン MRI が必要とされる。腫瘍測定のためのプロトコル処置の期間にわたって、同じタイプのスキャン、つまり、MRI が使用されなければならない。MR 画像を撮ることができない患者は適格ではない。

・ 下記条件がすべて当てはまる限り、再発性または進行性の腫瘍の最近の切除を受けている患者は適格となる：

○ 手術の影響から回復した。

○ 再発性の頭蓋内多形膠芽腫または神経膠肉腫の切除後の残存病変は、試験への適格性に関しては必要とされない。術後に残存病変の程度を最適に評価するために、MRI は、登録前 14 日以内で、即時の術後の期間内での 96 時間以内にまたは術後の少なくとも 4 週間で行われるべきである。96 時間のスキャンが登録の 14 日以上前である場合、スキャンは繰り返される必要がある。ステロイド投与量が撮像日と登録日との間で増加される場合、新しいベースライン MRI が、少なくとも 7 日間の安定したステロイド投与量で必要とされる。

・ 患者は、前の放射線治療およびテモゾロミド療法に失敗していなければならず、放射線治療の完了から試験のエントリーまで 42 日以上の間隔を有していなければならない。

・ 間質放射線治療、定位放射線照射、またはグリアデル・ウェファー (Gliadel wafers) を含んだ前の治療を受けた患者は、疾患の PET スキャンニング、MR 分光法または手術の書類による証明に基づいて放射線壊死ではなくむしろ真の進行性疾患の確認がされなければならない。

・ 15 人の患者のサブセットは、計画された、示された外科的切除の前に登録される。患者は、外科手術の候補である、急性の頭蓋内出血の証拠を有していない、および手術前 7 日間の期間でプロトコル治療を開始することができる場合にのみ、手術前に登録することができる。

・ 生殖能を有する患者は、試験治療の間および試験治療の中止後 3 か月間、適切な場合に、認可された避妊法 (例えば、子宮内器具 [IUD]、経口避妊薬、またはバリアー装置 (barrier device)) を使用しなければならない。出産の可能性のある女性は、登録前 14 日以内に文書化された陰性のベーター HCG 妊娠テスト結果を有していなければならない。

・ IHC Rb 染色を行うために、前の手術からの腫瘍組織のブロックまたはスライドが利用可能でなければならない。陰性腫瘍 (Rb 陰性) を有する患者は試験から除外さ

10

20

30

40

50

れる。

【1016】

除外基準：

- ・ 患者は、研究者の見解で、適切な治療で十分に制御することができないか、またはこの治療に耐える患者の能力を損なう、深刻な医学的疾患を有してはならない。
- ・ （非黒色腫皮膚癌または頸部の上皮内癌を除く）あらゆる他の癌の病歴のある患者は、完全寛解中でないおよび最低3年間のその疾患に対するすべての治療を受けていない限り、不適格である。
- ・ 患者は、活動性感染あるいは深刻な併発性の医学的疾患を有してはならない。急性の頭蓋内出血の病歴のある患者も除外される。
- ・ 患者は、妊娠／授乳してはならず、十分な避妊を実施することに同意しなければならない。
- ・ 患者は、毒性を不明瞭にするか、または薬物代謝を危険なほどに変更する疾患を有してはならない。
- ・ 薬物相互作用の可能性のために、酵素誘導性の抗痙攣薬またはCYP3A酵素誘導または阻害を引き起こす他の薬物を服用している患者は、少なくとも14日間治療を受けていない限り、適格ではない。
- ・ 先天性のまたはEKG上でQT間隔の延長に対する他の理由のある患者は除外される。

10

【1017】

試験デザイン：再発性の膠芽腫または神経膠肉腫を有する合計30人の患者は、21日連続して毎日125mgの投与量で、式（I）、（II）、（IIA）、（IIB）、（IIC）、（IID）、（III）、（IV）、（V）または（VI）の化合物で処置され、その後7日間治療を受けない（サイクル長は28日である）。これらの30人の患者のうち15人は、進行のための示された、意図された外科的切除前に7日間薬物を受け、その後、手術からの回復後に同じ用量で投薬を再開する。処置は28日ごとに繰り返され、疾患の進行がない中で、患者は12サイクルの処置を受け得る。その時に、患者は、12サイクルを過ぎて最高24サイクルまで試験を継続するかどうかの選択肢が与えられる。

20

【1018】

登録後、前の手術からの利用可能なブロックまたはスライドは、診断審査（多形膠芽腫または神経膠肉腫の確認）およびRb状態の判定のために提出されなければならない。Rb陽性の腫瘍を有する患者のみが処置され得、Rb腫瘍の状態は、あらゆる処置前に知られていなければならない。前の手術からの追加の組織も、腫瘍中の分子異常を評価するために得られる。これらの試験は、遡及的に行われ、登録前に実行される必要はない。

30

【1019】

モニタリングは、各サイクル（4週ごと）の開始前に臨床的および神経学的な検査を含む。差を有する全血球数は、各サイクルの1日目および15日目に検査される。肝臓および腎臓の機能は4週ごとに実行される。毒性と投与量の変更は、NCICCTCAE Version 4に基づく。疾患状態は各サイクル（4週ごと）で臨床的、そして各第2サイクル後（8週ごと）にX線写真で評価される。

40

【1020】

主要評価項目：

- ・ 無増悪生存率によって判定される効果〔時間枠：1－2年〕〔安全性問題として指定される：いいえ（No）〕
- ・ 6か月で無増悪生存率によって測定された、Rb陽性である再発性の多形膠芽腫または神経膠肉腫の患者における、式（I）、（II）、（IIA）、（IIB）、（IIC）、（IID）、（III）、（IV）、（V）または（VI）の化合物の効果を判定する。合計30人の患者が処置される；計画された、意図された外科的切除を受ける15人は、手術前に7日間薬物を受け、その後、手術からの回復後に薬物を受け、および他の

50

15人の患者は、計画された外科的処置なしで薬物を受ける。

【1021】

副次的評価項目：

・ 安全性と耐性の測定としての有害事象を有する参加者の数 [時間枠：1－2年] [安全性問題として指定された：はい (Yes)]

【1022】

実施例285：再発性または難治性の髄芽細胞腫を有する成人における、式 (I)、(II)、(IIA)、(IIB)、(IIC)、(IID)、(III)、(IV)、(V) または (VI) の化合物の安全性および有効性の第二相臨床試験。

この第二相臨床試験の目的は、再発性または難治性の髄芽細胞腫を有する成人患者の処置において、式 (I)、(II)、(IIA)、(IIB)、(IIC)、(IID)、(III)、(IV)、(V) または (VI) の化合物が、どれほど優れて作用するかを試験することにある。

【1023】

患者：適格な被験体は22歳以上の男性および女性である。

【1024】

基準：

包含基準：

・ 標準的治療に対して再発性、進行性、または難治性である、および既知の根治療法がない、髄芽細胞腫（後頭蓋窩のPNETを含む）の組織学的に確認された診断の確定を有する患者が適格であり、断片的に記載されるような予備試験MRIにおいて残存する測定可能な疾患または病変の証拠がなければならず、測定可能な脊椎疾患を有する患者は適格である。

・ 診断は治療機関で確定されるべきであり、（診断また再発からの、あるいは好ましくは両方の時間点からの）組織を、生物学的研究に利用可能でなければならない。

・ 神経学的欠損のある患者は、登録前に最低1週間安定している欠損があるべきである；これはデータベースで文書化される。

・ 米国東海岸癌臨床試験グループ (ECOG) パフォーマンスステータス 0－2

・ 試験のエントリー前4週（前のニトロソ尿素の場合6週）以内に他の骨髄抑制性の化学療法または免疫療法がない。

・ デカドロン投与量も、治療開始前に少なくとも1週間（7日間）安定しているまたは減少しているべきである。

・ 放射線治療 (XRT) $\geq$ 頭蓋脊髄照射に対する試験のエントリー前の3か月間 ($\geq 23 \text{ Gy}$) ; $\geq$ 一次腫瘍への局所照射に対して8週間 ; $\geq$ 症候性の転移部位の限局的照射に対する試験のエントリー前の2週間。

・ すべてのコロニー刺激因子を受けていない $\geq$ 試験のエントリー (GCSF、GM-CSF、エリトロポイエチン) 前の1週間。

・ 絶対好中球数 (ANC) $\geq 1000 / \mu\text{L}$

・ 血小板数 $\geq 50,000 / \mu\text{L}$ (輸血とは無関係)

・ ヘモグロビン $\geq 8.0 \text{ g/dL}$ (RBC輸血を受け得る)

・ クレアチニン・クリアランスまたはラジオアイソトープGFR $\geq 70 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ or

・ 血清クレアチニン $\leq 2.0 \text{ mg/dL}$

・ 総ビリルビン $\leq 1.5 \times$ 年齢に対する正常上限 (ULN)

・ 血清グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (SGPT) (アラニンアミノトランスフェラーゼ [ALT]) $\leq 2.5 \times$ 機関の (institutional) ULN

・ 血清グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (SGOT) (アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [AST]) ≤ 2.5 倍の機関のULN

・ 血清アルブミン $\geq 2.5 \text{ g/dL}$

10

20

30

40

50

・ 患者は、この試験にエントリーする前にすべての前の治療の深刻な急性毒性から回復していなければならない、すべての他の適格基準を満たしていなければならない。

・ 出産の可能性のある女性に対する最後の投与後の12か月間は、妊娠は回避されるべきであり、出産の可能性のある女性患者は、妊娠または授乳してはならず、出産の可能性のある女性患者は、処置の開始前24時間以内に陰性の血清または尿の妊娠テスト結果を有していなければならない。

・ 出産の可能性のある女性は、試験の参加の間および最後の投与後12か月間のバリアー法を含む、2形態の許容可能な避妊法を使用することが必要とされ、医療的または個人的な理由で、禁断に対する100%の関与（commitment）は、避妊の許容可能な形態と考えられる。患者はすべて、研究者、またはOB／婦人科医、あるいはこの専門分野に資格のある他の医師による避妊のカウンセリングを受けるべきである。

・ 機構のガイドラインによる署名されたインフォームドコンセントが得られなければならない。

【1025】

除外基準

・ プロトコル治療に耐える患者の能力を損なうか、あるいは試験の手順または結果に干渉しそうな、臨床的に有意な無関係な全身疾患（深刻な感染症あるいは顕著な心臓、肺、肝臓、または他の臓器機能不全）を患う患者

・ 他の抗癌性または治験薬の治療を受けている患者

・ フォローアップの訪問に戻るかまたは治療に対する毒性を評価するのに必要なフォローアップの試験を受けることができない患者

・ 処置する医師によって判定された平均余命<12週

・ カプセル剤を吞み込むことができない

・ 吸収不良症候群または腸内吸収を妨害する他の症状

・ うっ血性心不全の病歴

・ 薬物治療を必要とする心室性不整脈の病歴

・ 十分な電解質の添加にもかかわらず機関に対する正常下限未満として定義された、抑制されない低カルシウム血症、低マグネシウム血症、低ナトリウム血症または低カリウム血症

・ 先天性QT延長症候群

【1026】

研究設計：患者は、1-28日目に毎日1回経口で、式（I）、（II）、（IIA）、（IIB）、（IIC）、（IID）、（III）、（IV）、（V）または（VI）の化合物を受ける。処置を、疾患進行または許容不能な毒性がない状態で最大26のコースの間28日ごとに繰り返す。

【1027】

主要転帰：

・ RECIST基準を使用して類別された奏効率（PRとCR）〔時間枠：最長12か月〕〔安全性問題として指定された：いいえ〕

・ 真の、未知の奏効率の95パーセントの信頼区間推定が、3層の各々に対して構築される。確認された完全寛解、部分寛解と、安定している疾患を有する患者の割合は、3層の各々に対して記述的に報告される。客観的反応に対する時間の累積発生率関数も提供される。

【1028】

二次転帰：

・ 保持された客観的反応の期間〔時間枠：最長12か月まで評価した、続いて確認された完全寛解または部分寛解を文書化する初期のスキャンから、研究中の進行または死亡の文書化のいずれか早い方まで〕〔安全性問題として指定された：いいえ〕

・ 無増悪生存率〔時間枠：最長12か月まで評価した、式（I）、（II）、（IIA）、（IIB）、（IIC）、（IID）、（III）、（IV）、（V）または（VI）

10

20

30

40

50

I) の化合物による最初の処置の日から、研究中の進行または死亡の文書化のいずれか早い方まで] [安全性問題として指定された：いいえ]

- ・ 移植後の最初の 6 か月の間の医療費
- ・ 患者および移植片生着

【1029】

実施例 286：再発悪性星状細胞腫の処置における式 (I)、(II)、(IIA)、(IIB)、(IIC)、(IID)、(III)、(IV)、(V) または (VI) の化合物の安全性、耐性および抗腫瘍効果の第一／二相臨床試験

これは、再発悪性星状細胞腫（膠芽腫、神経膠肉腫、退形成星状細胞腫、退形成乏突起膠腫、退形成乏突起星細胞腫、および退形成上衣細胞腫）を有する患者における、式 (I) 10、(II)、(IIA)、(IIB)、(IIC)、(IID)、(III)、(IV)、(V) または (VI) の化合物の安全性、耐性、および抗腫瘍効果を調査する、第一／二相臨床試験である。患者は 5 最大サイクルの間処置される。処置サイクルは、28 日 + 7 日休養（サイクル 1～4 の間の 28 + 7 日、およびサイクル 5 の間の 28 日）として定義される。処置継続の基準が満たされるまで、これ以降のサイクルは開始されない。併用の支持療法が許可される。

【1030】

患者：適格な被験体は 18 歳以上の男性および女性である。

【1031】

基準：

包含基準：

- ・ 試験の本質が通知され、書面のインフォームドコンセントが提供されている。
- ・ 少なくとも 18 歳
- ・ 0、1、または 2 の ECOG パフォーマンス、あるいは KPS（カルノフスキー・パフォーマンス・ステータス） ≥ 60 。
- ・ WHO グレード 4 の星状細胞腫（膠芽腫または神経膠肉腫）、または WHO グレード 3 の退形成星状細胞腫、退形成乏突起膠腫、退形成乏突起星細胞腫、または退形成上衣細胞腫の病理学的立証。
- ・ 少なくとも 1 回の化学療法および放射線治療の失敗後の、再発性膠芽腫、神経膠肉腫、退形成星状細胞腫、退形成乏突起膠腫、退形成乏突起星細胞腫、または退形成上衣細胞腫の文書化。 30
- ・ 少なくとも 3 か月の生存の予測
- ・ 実行された場合の腫瘍縮小術から少なくとも 2 週間、ベバシズマブまたは他の化学療法から 4 週間（前の化学療法がニトロソ尿素だった場合は 6 週間）、および放射線療法の完了から 12 週間。
- ・ プロトコルに定義される周期的な画像形成色素なしでおよびそれを用いて MRI スキャニングを受ける能力
- ・ 式 (I)、(II)、(IIA)、(IIB)、(IIC)、(IID)、(III)、(IV)、(V) または (VI) の化合物の最初の用量の投与前の CYP2C9 および CYP3A4 を誘導する (induce) 処方の少なくとも 7 日間の休息 40
- ・ 主要な臓器機能の保護、即ち：血液白血球数 $\geq 3.0 \times 10^9 / L$ 血液絶対好中球数 $\geq 1.5 \times 10^9 / L$ 血液血小板数 $\geq 100 \times 10^9 / L$ 血液ヘモグロビン $\geq 100 g / L$ （輸血が許可される）血漿総ビリルビンレベル $\leq$ 正常（つまり参照）範囲の機関の上限 (ULN) の 1.5 倍 血漿 ASTM（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ）または ALT $\leq$ 正常（つまり参照）範囲の機関の上限 (ULN) の 2.5 倍 血漿クレアチニン $\leq$ 正常（つまり参照）範囲の機関の上限 (ULN) の 1.5 倍 正常な追跡での 12 誘導 ECOG；あるいは、臨床的に有意でないおよび医療介入を必要としない変化、および QTc $< 500 ms$ 第 1 の試験の処置日前に CYP2C9 または CYP3A4 を阻害するまたは誘導する処方の少なくとも 7 日間の休息。

【1032】

10

20

30

40

50

除外基準：

- ・ 研究者に従って、患者に対する許容できないリスクを有する、進行中の感染または他の主要な最近のまたは進行中の疾患

- ・ 無作為化前の過去 28 日以内のグレード 3 以上の便秘症または過去 14 日以内のグレード 2 の便秘症。（過去 14 日以内のグレード 2 の便秘症を有する患者は、便秘症が、便秘症の最適な管理を伴う ≤ グレード 1 まで減少する場合、再スクリーニングされ得る。）

- ・ 限定されないが、活動性心臓病および深刻な認知症を含む、共存する抑制されない病状

- ・ B 型肝炎または C 型肝炎、あるいは抗レトロウイルス療法を必要としている HIV 感染症

- ・ 基底細胞皮膚癌以外の活動性悪性腫瘍

- ・ 過去 3 年の間の他の活動性悪性腫瘍

- ・ 4 週間以内の主要な外科的処置

- ・ 機能的な神経画像検査（PET、動的 MRI、MRS、SPECT）、または再発の組織学的確認の文書化を伴う再手術による明解な進行がない場合の、前の定位またはガンナイフの放射線照射あるいはプロトン照射。

- ・ 以下のような前の抗腫瘍治療：放射線治療から少なくとも 12 週間；テモゾロミドまたはベバシズマブでの前の処置から少なくとも 4 週間、BCNU または CCNU から 6 週間。

- ・ 避妊の許容可能な方法（経口避妊薬、IUD）の使用に同意していない 妊娠可能年齢の女性（WOCBP）。この試験の目的のために、WOCBP は、初経を受けた、卵管結紮を受けていない、および閉経後でない女性を含む。閉経後は以下の通りに定義される：無月経 ≥ 別の原因なしで連続して 12 か月間。

- ・ 医学的に抑制されない 1 型または 2 型の真性糖尿病

- ・ 妊娠または授乳

- ・ 4 週間以内の他の治験の臨床試験の現在の参加。

- ・ 米国東海岸癌臨床試験グループ（ECOG）パフォーマンスステータス > 処方の最適化後に 2（Appendix 4 を参照）、または KPS < 60

- ・ 3 か月未満の予想された平均余命

- ・ 治験薬または既知のまたは疑わしい過敏性に対する禁忌

- ・ 誘発するか、治療域が狭い、CYP2C9 または CYP3A4 の感知基板を誘導するまたはその強力な阻害剤である併用薬を服用しなければならない患者は参加してはならない。

- ・ 研究者によって判断された、あらゆる理由での臨床試験の参加への適合性の欠如

【1033】

研究設計：

臨床試験は二相に分割される。第 1 相では、10–20 人の患者が登録され、28 日間、300–520 mg BID の式（I）、（II）、（IIA）、（IIB）、（IIC）、（IID）、（III）、（IV）、（V）または（VI）の化合物で 1 日 2 回（BID）処置される。第 1 相の主要エンドポイントは、再発性または進行性の膠芽腫の患者において式（I）、（II）、（IIA）、（IIB）、（IIC）、（IID）、（III）、（IV）、（V）または（VI）の化合物の推奨された第 2 相の投与量（RP2D）を判定すること、およびこの患者集団において式（I）、（II）、（IIA）、（IIB）、（IIC）、（IID）、（III）、（IV）、（V）または（VI）の化合物の安全性および毒性を評価することである。試験は 3+3 のデザインを有し、第 1 のコホートは、28 日間 1 日 2 回、400 mg の式（I）、（II）、（IIA）、（IIB）、（IIC）、（IID）、（III）、（IV）、（V）または（VI）の化合物で処置され、最大 5 のサイクルまで繰り返される。好中球減少などの用量制限毒性（DLT）が生じる場合、薬注は遮られ、個々の患者は、正常化後に、標準手順に従って、同

10

20

30

40

50

じまたはより低い投与量レベルで再開される。特定の投与量レベルでの第1の3人の患者のうちの2人または3人が、式(I)、(II)、(IIA)、(IIB)、(IIC)、(IID)、(III)、(IV)、(V)または(VI)の化合物での最初の28日間の処置の間にDLTを受ける場合、以下の患者は、より低い投与量レベルで処置される。第1の3人の患者における最初の28日間の薬注の間に1回のDLTが生じる場合、別の3人の患者が同じ投与量レベルで処置される。6人の患者のうちの2人がDLTを示す場合、次の患者はより低い投与量レベルで処置される。DLTなしでのまたは6人の患者のうち最大1回のDLTでの最も高い投与量レベルは、推奨された第2相の投与量(RPTD)である。続くコホートのための用量調節に関するすべての評価は、処置の最初の28日間に行われる。進行していない患者は、合計5回の28日間のサイクル(24週間)の間処置され得る。

10

【1034】

第2相において、12人の患者が登録され、28日間、特定されたRPTDの式(I)、(II)、(IIA)、(IIB)、(IIC)、(IID)、(III)、(IV)、(V)または(VI)の化合物で治療され、5回のサイクルで繰り返される。第2相の主要エンドポイントは、24週目で進行のない患者の割合を評価すること、および式(I)、(II)、(IIA)、(IIB)、(IIC)、(IID)、(III)、(IV)、(V)または(VI)の化合物の安全性、耐性、および有害事象プロファイルを評価することである。

20

【1035】

主要転帰：

- ・ 第1相 — 推奨された第2相の投与量を判定する。[時間枠：8か月] [安全性問題として指定された：はい]
- ・ 第2相 — 抗腫瘍効果を判定する [時間枠：4か月] [安全性問題として指定された：はい]
- ・ 第1相 — 安全性および耐性の測定値としての有害事象を有する参加者の数 [時間枠：6か月] [安全性問題として指定された：はい]
- ・ 物理的／神経学的な検査（病理学的所見および質および量）。
- ・ 有害事象（投与量レベル当たりの質および量）
- ・ 生命徴候、ECG、検査パラメーター（検査パラメーター、記述統計のための、質および量としての病理学的所見）

30

【1036】

二次転帰：

- ・ 腎障害期I — 最大耐用量(MTD) [時間枠：8か月] [安全性問題として指定された：はい]
- 式(I)、(II)、(IIA)、(IIB)、(IIC)、(IID)、(III)、(IV)、(V)または(VI)の化合物のMTDを特定する。

- ・ 第1相 — 最適応答の分子マーカー [時間枠：8か月] [安全性問題として指定された：はい]

最適応答サブ集団群を予測し得る潜在的な分子マーカーを評価する

40

- ・ 第1相 — IGF（インスリン様増殖因子）-1R経路の分子マーカー [時間枠：8か月] [安全性問題として指定された：はい]
- 悪性星状細胞腫を有する患者における式(I)、(II)、(IIA)、(IIB)、(IIC)、(IID)、(III)、(IV)、(V)または(VI)の化合物での処置後に、IGF-1R経路の活性化／阻害の代用分子マーカーを評価する

- ・ 第2相 — 腫瘍増殖停止時間(TTP)および全生存(OS) [時間枠：4か月] [安全性問題として指定された：はい]

式(I)、(II)、(IIA)、(IIB)、(IIC)、(IID)、(III)、(IV)、(V)または(VI)の化合物で処置された患者の腫瘍増殖停止時間(TTP)および全生存(OS)を判定する

50

・ 第2相 — 奏効率 [時間枠：4か月] [安全性問題として指定された：はい]
式 (I)、(II)、(IIA)、(IIB)、(IIC)、(IID)、(III)、
(IV)、(V) または (VI) の化合物での処置後に、再発悪性星状細胞腫において奏
効率 (ORR) を評価する

・ 第2相 — 反応の画像証拠。 [時間枠：4か月] [安全性問題として指定された：
はい]

(T2-FLAIR、DWI (拡散強調画像法)、灌流MRIおよびマルチボクセルM
RS (磁気共鳴分光法) シーケンスに対する追加の特別の注意とともに) RANO基準に
よるMRI (磁気共鳴画像法) シーケンス上の反応の代用画像証拠を特定する。

【1037】

実施例287：医薬組成物

実施例287A：非経口組成物

注射による投与に適した非経口医薬組成物を調製するために、100mgの式 (I)、
(II)、(IIA)、(IIB)、(IIC)、(IID)、(III)、(IV)、
(V) または (VI) の化合物を、DMSO中に溶解し、その後、0.9%の滅菌生理食
塩水10mLと混合する。混合物を、注射による投与に適した単位剤形に組み込む。

【1038】

別の実施形態では、以下の成分を混合して、注射可能な製剤を形成する：

【1039】

【表26】

成分	量
式 (I)、(II)、(IIA)、 (IIB)、(IIC)、(IID)、 (III)、(IV)、(V) または (VI) の化合物	1.2 g
酢酸ナトリウム緩衝液 (0.4 M)	2.0 mL
HCl (1 N) または NaOH (1 M)	適切な pH まで適量
水 (蒸留した、滅菌)	20 mL まで適量

【1040】

水以外の上記の成分のすべてを組み合わせ、攪拌し、必要であれば、わずかに加熱する。
その後、十分な量の水を加える。

【1041】

実施例287B：経口組成物

経口配達用の医薬組成物を調製するために、100mgの式 (I)、(II)、(IIA)、
(IIB)、(IIC)、(IID)、(III)、(IV)、(V) または (VI) の化合物を、750mgのデンプンと混合する。混合物を、経口投与に適した硬ゼラ
チンカプセルなどの経口剤形に組み込む。

【1042】

別の実施形態では、以下の成分を密に混合し、プレス加工して単一の分割錠にする。

【1043】

10

20

30

40

【表 2 7】

成分	錠剤当たりの量, mg
式 (I)、(I I)、(I I A)、 (I I B)、(I I C)、(I I D)、 (I I I)、(I V)、(V) または (V I) の化合物	200
コーンスターチ	50
クロスカルメロースナトリウム	25
ラクトース	120
ステアリン酸マグネシウム	5

10

【1 0 4 4】

20

さらに別の実施形態では、以下の成分を密に混合して、硬シェルのゼラチンカプセルに充填する。

【1 0 4 5】

【表 2 8】

成分	錠剤当たりの量, mg
式 (I)、(I I)、(I I A)、 (I I B)、(I I C)、(I I D)、 (I I I)、(I V)、(V) または (V I) の化合物	200
ラクトース、噴霧乾燥した	148
ステアリン酸マグネシウム	2

30

【1 0 4 6】

さらに別の実施形態では、以下の成分を混合して、経口投与のための溶液／懸濁液を形成する：

40

【1 0 4 7】

【表 29】

成分	量
式 (I)、(II)、(IIA)、	1 g
(IIB)、(IIC)、(IID)、	0.1 g
(III)、(IV)、(V) または (VI)	
の化合物	
無水炭酸ナトリウム	
エタノール (200 proof), USP	10 mL
純水, USP	90 mL
アスパルテーム	0.003g

10

【1048】

20

実施例 287C：舌下（硬ロゼンジ）用組成物

硬ロゼンジなどの頬側送達のための医薬組成物を調製するために、100mgの式(I)、(II)、(IIA)、(IIB)、(IIC)、(IID)、(III)、(IV)、(V)または(VI)の化合物を、1.6mLのライト・コーンシロップ、2.4mLの蒸留水、および0.42mLのミント抽出物と混合された420mgの粉砂糖と混合する。混合物を、ゆっくりとブレンドし、型に注いで、頬側投与に適したロゼンジを形成する。

【1049】

実施例 287D：吸入用組成物

吸入送達のための医薬組成物を調製するために、20mgの式(I)、(II)、(IIA)、(IIB)、(IIC)、(IID)、(III)、(IV)、(V)または(VI)の化合物を、50mgの無水クエン酸および100mLの0.9%塩化ナトリウム溶液と混合する。混合物を、吸入投与に適した噴霧器などの吸入送達ユニットに組み込む。

30

【1050】

実施例 287E：直腸ゲル状組成物

直腸送達のための医薬組成物を調製するために、100mgの式(I)、(II)、(IIA)、(IIB)、(IIC)、(IID)、(III)、(IV)、(V)または(VI)の化合物を、2.5gのメチルセルロース(1500mPa)、100mgのメチルパラベン、5gのグリセリンおよび100mLの純水と混合する。その後、結果として生じるゲル混合物を、直腸内投与に適したシリンジなどの直腸送達ユニットに組み込む。

40

【1051】

実施例 287F：坐剤製剤

式(I)、(II)、(IIA)、(IIB)、(IIC)、(IID)、(III)、(IV)、(V)または(VI)の化合物を、Witepsol（登録商標）H-15（飽和した植物脂肪酸のトリグリセリド；Riches-Nelson, Inc., New York）と混合することによって、総重量2.5gの坐剤を調製し、これは以下の組成を有している：

【1052】

50

【表 3 0】

成分	坐剤当たりの量, mg
式 (I)、(II)、(IIA)、 (IIB)、(IIC)、(IID)、 (III)、(IV)、(V) または (VI) の化合物	500
Witepsol (登録商標) H-15	バランス

10

【1053】

実施例 287G：局所ゲル状組成物

薬学的な局所ゲル状組成物を調製するために、100mg の式 (I)、(II)、(IIA)、(IIB)、(IIC)、(IID)、(III)、(IV)、(V) または (VI) の化合物を、1.75g のヒドロキシプロピルセルロース、10mL のプロピレングリコール、10mL のイソプロピルミリスレートおよび100mL の精製したアルコール USP と混合する。結果として生じるゲル混合物を、その後、局所投与に適したチューブなどの容器に組み込む。

20

【1054】

実施例 287H：点眼液組成物

薬学的な点眼液組成物を調製するために、100mg の式 (I)、(II)、(IIA)、(IIB)、(IIC)、(IID)、(III)、(IV)、(V) または (VI) の化合物を、100mL の純水中 0.9g の NaCl と混合し、0.2ミクロンのフィルターを使用して濾過する。結果として生じる等張液を、その後、点眼に適した点眼薬容器などの点眼送達ユニットに組み込む。

【1055】

本明細書に記載される実施例および実施形態は、例示目的のみにあり、いくつかの実施形態では、様々な修正または変更が開示の範囲および添付の請求項の範囲内に含まれることとする。

30

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2016/018932

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A61K 31/17; A61K 31/33; A61K 31/395 (2016.01) CPC - C07D 251/18; A61K 31/395; A61K 31/33; A61K 31/53; C07D 251/00; C07D 251/14 (2016.05) According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC(8) - A61K 31/17; A61K 31/33; A61K 31/395 (2016.01) CPC - C07D 251/18; A61K 31/395; A61K 31/33; A61K 31/53; C07D 251/00; C07D 251/14 (2016.05) Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched USPC - 514/183; 514/241; 514/245; IPC(8) - A61K 31/17; A61K 31/33; A61K 31/395 (2016.01); CPC - C07D 251/18; A61K 31/395; A61K 31/33; A61K 31/53; C07D 251/00; C07D 251/14 (2016.05) (keyword delimited) Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) PatBase, STN, PubChem, Google Patents, Google Scholar Search terms used: 1,3,5-triazole urea phenyl halo heterocycloalkyl		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	PUBCHEM, Substance Record for SID 104352562, Create Date: 2011-02-18. [retrieved on 06 June 2016]. Retrieved from the Internet. < https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/substance/104352562/version/1#section=Top >. entire document	1-3, 20
A	PUBCHEM, Substance Record for SID 125468769, Create Date: 2011-11-30. [retrieved on 26 March 2016]. Retrieved from the Internet. < https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/substance/125468769/version/1#section=Top >. entire document	1-3, 20
A	US 2006/0004005 A1 (SATTIGER et al) 05 January 2006 (05.01.2006) entire document	1-3, 20
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 06 June 2016		Date of mailing of the international search report 08 JUL 2016
Name and mailing address of the ISA/ Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300		Authorized officer Blaine R. Copenheaver PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2015)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2016/019932

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

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

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

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

3. ☒ Claims Nos.: 14-19, 27-47, 54-64, 70, 80-84, 91-101, 104-109, 111-116
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

See Extra Sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
1-3, 20

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2016/019932

Continued from Box No. III Observations where unity of invention is lacking

Claims 1-3 and 20 have been analyzed subject to the restriction that the claims read on the compound having the structure of Formula (I) as described in the Lack of Unity of Invention (See Box IV). The claims are restricted to a compound having the structure of Formula (I); wherein: A is a bond; X, Y, and Z are each independently N; each R1 is halogen; R2 and R3 are each independently H; R5 is halogen; R6 substituted C2 heterocycloalkyl; and n is 0; or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, or prodrug thereof.

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

Group I+: claims 1-13, 20-26, 48-53, 65-69, 71-79, 85-90, 102, 103, and 110 are drawn to compounds having the structure of Formula (I), Formula (II), Formula (IIA), and Formula (VI), or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, or prodrug thereof.

The first invention of Group I+ is restricted based on the proviso that at least one of X, Y, and Z are N and is restricted to a compound having the structure of Formula (I); wherein: A is a bond; X, Y, and Z are each independently N; each R1 is halogen; R2 and R3 are each independently H; R5 is halogen; R6 substituted C2 heterocycloalkyl; and n is 0; or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, or prodrug thereof. It is believed that claims 1-3 and 20 read on this first named invention and thus these claims will be searched without fee to the extent that they read on the above embodiment.

Applicant is invited to elect additional formula(e) for each additional compound to be searched in a specific combination by paying an additional fee for each set of election. Each additional elected formula(e) requires the selection of a single definition for each compound variable. An exemplary election would a compound having the structure of Formula (I); wherein: A is a bond; X is C(R7), Y and Z are each independently N; each R1 is -CN; R2 and R3 are each independently -CN; R5 is -CN; R6 unsubstituted C4 cycloalkyl; R7 is -CN; and n is 5; or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, or prodrug thereof. Additional formula(e) will be searched upon the payment of additional fees. Applicants must specify the claims that read on any additional elected inventions. Applicants must further indicate, if applicable, the claims which read on the first named invention if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the "+" group(s) will result in only the first claimed invention to be searched/examined.

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

The Groups I+ formulae do not share a significant structural element requiring the selection of alternatives for the compound variables X, Y, Z, A, R1, R2, R3, R5, R6, and n.

The Groups I+ share the technical features of a compound having the core structure of Formula (I) and species thereof; a compound having the core structure of Formula (II); a compound having the core structure of Formula (IIA); a compound having the core structure of Formula (VI); or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, or prodrug thereof. However, these shared technical features do not represent a contribution over the prior art.

Specifically, Substance Record for SID 125468769 to PubChem a compound having the core structure of Formula (I); wherein A is a bond; X, Y, and Z are each independently N; R1 is absent; R2 and R3 are each independently H; R5 is halogen; and n is 0 (PubChem, Pg. 3;...see shown structure...); a compound having the core structure of Formula (II); wherein R1 is absent; R2 and R3 are each independently H; R5 is halogen; and n is 0 (PubChem, Pg. 3;...see shown structure...); a compound having the core structure of Formula (IIA); wherein R1 is absent; R2 and R3 are each independently H; R4 is H; R5 is halogen; and n is 0 (PubChem, Pg. 3;...see shown structure...); a compound having the core structure of Formula (VI) wherein R1 is absent; R2 and R3 are each independently H; R5 is halogen; and n is 0 (PubChem, Pg. 3;...see shown structure...).

The inventions listed in Groups I+ therefore lack unity under Rule 13 because they do not share a same or corresponding special technical feature.

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/505 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 K 31/506 (2006.01)	A 6 1 K 31/505	
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/506	
A 6 1 K 31/496 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
C 0 7 D 401/12 (2006.01)	A 6 1 K 31/496	
C 0 7 D 403/12 (2006.01)	C 0 7 D 401/12	
C 0 7 D 401/14 (2006.01)	C 0 7 D 403/12	
C 0 7 D 403/04 (2006.01)	C 0 7 D 401/14	
C 0 7 D 405/12 (2006.01)	C 0 7 D 403/04	
	C 0 7 D 405/12	

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

(72)発明者 トウッチ, ファビオ シー.
アメリカ合衆国 9 2 1 0 3 カリフォルニア州 サンディエゴ サター・ストリート 1 3 2 9

(72)発明者 ラヴュラ, サティーシュ ビー.
アメリカ合衆国 9 2 1 2 7 カリフォルニア州 サンディエゴ シンクレア・ストリート 1 5 9 0 9

(72)発明者 マクハーディ, スタントン エフ.
アメリカ合衆国 7 8 0 7 4 テキサス州 ワーリング ベニット・ロード 3 1

(72)発明者 ルイス, フランシスコ ザビエル, ザ・サード
アメリカ合衆国 7 7 3 0 4 テキサス州 コンロー ジェシー・アン・コート 1 8 0 5

(72)発明者 ロペス アンプロシオ, ジュニア.
アメリカ合衆国 7 8 2 3 5 テキサス州 サンアントニオ サウス・ニュー・ブランフェルズ 7 8 0 3 アpartment 2 2 0 8

(72)発明者 カンボス, ビスマルク
アメリカ合衆国 7 8 2 6 6 テキサス州 サンアントニオ トランクィオ・ウェイ 7 4 0 3

(72)発明者 ワン, ファーユ レオ
アメリカ合衆国 7 8 2 4 9 テキサス州 サンアントニオ ピカーン・スプリングス・ロード 5 5 1 1 アpartment 3 1 0 3

Fターム(参考) 4C063 AA01 AA03 BB02 BB08 BB09 CC29 CC81 CC82 DD03 DD04
DD10 DD12 DD25 DD29 EE01
4C086 AA01 AA02 AA03 BC42 BC50 BC73 GA07 GA08 GA12 MA01
MA04 NA14 ZA15 ZB21 ZB26 ZB27 ZC41