

(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2017-505288

(P2017-505288A)

(43) 公表日 平成29年2月16日 (2017. 2. 16)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 215/14 (2006. 01)	C O 7 D 215/14 C S P	4 C O 3 1
C O 7 D 239/74 (2006. 01)	C O 7 D 239/74	4 C O 3 4
C O 7 D 241/44 (2006. 01)	C O 7 D 241/44	4 C O 8 6
C O 7 D 241/42 (2006. 01)	C O 7 D 241/42	
C O 7 D 237/28 (2006. 01)	C O 7 D 237/28	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 107 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2016-537488 (P2016-537488)	(71) 出願人	514232085
(86) (22) 出願日	平成26年12月8日 (2014. 12. 8)		ユーシービー バイオファルマ エスピー
(85) 翻訳文提出日	平成28年8月8日 (2016. 8. 8)		アールエル
(86) 国際出願番号	PCT/EP2014/076877		ベルギー国 1 0 7 0 ブリュッセル ア
(87) 国際公開番号	W02015/086523		レ デ ラ レシエルシエ 6 0
(87) 国際公開日	平成27年6月18日 (2015. 6. 18)	(74) 代理人	110000855
(31) 優先権主張番号	1321752. 6		特許業務法人浅村特許事務所
(32) 優先日	平成25年12月9日 (2013. 12. 9)	(72) 発明者	アリグザンダー、リッキ ピーター
(33) 優先権主張国	英国 (GB)		イギリス国、パークシャー、スラウ、バス
(31) 優先権主張番号	1409244. 9		ロード 2 0 8、ユセベ セルテック、
(32) 優先日	平成26年5月23日 (2014. 5. 23)		アイピーディー 氣付
(33) 優先権主張国	英国 (GB)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 T N F 活性のモジュレーターとしての縮合二環式ヘテロ芳香族誘導体

(57) 【要約】

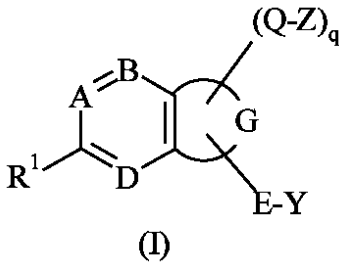
2つの縮合6員環を含む一連の置換ヘテロ芳香族化合物は、ヒトT N F α活性の強力なモジュレーターであり、したがって、自己免疫性及び炎症性障害、神経及び神経変性障害、疼痛及び侵害受容性障害、心血管障害、代謝障害、眼障害並びに腫瘍学的障害を含む、ヒトの様々な病気の治療及び／又は予防に有益である。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下の式 (I) の化合物若しくはその N-オキシド、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物、又はそのグルクロニド誘導体、又はその共結晶

【化 1】



10

(式中、

q は、ゼロ又は 1 であり、

A は、C-R² 又は N を表し、

B は、C-R³ 又は N を表し、

D は、C-R⁴ 又は N を表し、

G は、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル及びトリアジニルから選
 択される 6 員ヘテロ芳香環の残基を表し、

20

E は、共有結合を表し、或いは E は、-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-
 -S(O)(NR⁵) 又は -N(R⁵)- を表し、或いは E は、場合によって置換され
 た直鎖状又は分枝状 C₁~₄ アルキレン鎖を表し、

Q は、共有結合を表し、或いは Q は、-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-
 -S(O)(NR⁶)-、-N(R⁶)-、-C(O)N(R⁶)-、-N(R⁶)C
 (O)-、-S(O)₂N(R⁶)- 又は -N(R⁶)S(O)₂- を表し、或いは Q は
 -O-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-S(O)(NR⁶)-、N(R⁶)
 -、-C(O)N(R⁶)-、-N(R⁶)C(O)-、-S(O)₂N(R⁶)- 及
 び -N(R⁶)S(O)₂- から独立に選択される 1 つ、2 つ又は 3 つのヘテロ原子を含
 む連結を場合によって含む場合によって置換された直鎖状又は分枝状 C₁~₆ アルキレン
 鎖を表し、

30

Y は、C₃~₇ シクロアルキル、アリール、C₃~₇ ヘテロシクロアルキル又はヘテロ
 アリールを表し、それらの基のいずれも 1 つ又は複数の置換基により場合によって置換さ
 れていてもよく、

Z は、水素、ハロゲン又はトリフルオロメチルを表し、或いは Z は、C₁~₆ アルキ
 ル、C₃~₇ シクロアルキル、アリール、C₃~₇ ヘテロシクロアルキル、C₃~₇ ヘテロ
 シクロアルケニル又はヘテロアリールを表し、それらの基のいずれも 1 つ又は複数の置換
 基により場合によって置換されていてもよく、或いは Z は、-Z¹-Z² 又は -Z¹-C
 (O)-Z² を表し、それらの部分のどちらも 1 つ又は複数の置換基により場合によって
 置換されていてもよく、

40

Z¹ は、アリール、C₃~₇ ヘテロシクロアルキル又はヘテロアリール基に由来する二
 価ラジカルを表し、

Z² は、アリール、C₃~₇ ヘテロシクロアルキル、C₃~₇ ヘテロシクロアルケニル
 又はヘテロアリールを表し、

R¹、R²、R³ 及び R⁴ は、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、トリフ
 ルオロメチル、トリフルオロメトキシ、-OR^a、-SR^a、-SOR^a、-SO₂R^a
 -SF₅、-NR^bR^c、-NR^cCOR^d、-NR^cCO₂R^d、-NHCONR^b
 R^c、-NR^cSO₂R^e、-N(SO₂R^e)₂、-NH(SO₂NR^bR^c)-、-COR^d
 -CO₂R^d、-CONR^bR^c、-CON(OR^a)R^b、-SO₂NR^bR^c 又

50

は $-SO(NR^b)R^e$; 又は $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 7$ シクロアルケニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル ($C_1 \sim 6$) アルキル、アリール、アリール ($C_1 \sim 6$) アルキル、 $C_3 \sim 7$ ヘテロシクロアルキル、 $C_3 \sim 7$ ヘテロシクロアルキル ($C_1 \sim 6$) アルキル、 $C_3 \sim 7$ ヘテロシクロアルケニル、 $C_4 \sim 9$ ヘテロビスシクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール ($C_1 \sim 6$) アルキル、($C_3 \sim 7$) ヘテロシクロアルキル ($C_1 \sim 6$) アルキル-アリール、ヘテロアリール ($C_3 \sim 7$) ヘテロシクロアルキル、($C_3 \sim 7$) シクロアルキル-ヘテロアリール、($C_3 \sim 7$) シクロアルキル ($C_1 \sim 6$) アルキル-ヘテロアリール、($C_4 \sim 7$) シクロアルケニル-ヘテロアリール、($C_4 \sim 9$) ビシクロアルキル-ヘテロアリール、($C_3 \sim 7$) ヘテロシクロアルキル-ヘテロアリール、($C_3 \sim 7$) ヘテロシクロアルキル ($C_1 \sim 6$) アルキル-ヘテロアリール、($C_3 \sim 7$) ヘテロシクロアルケニル-ヘテロアリール、($C_4 \sim 9$) ヘテロビスシクロアルキル-ヘテロアリール-又は($C_4 \sim 9$) スピロヘテロシクロアルキル-ヘテロアリール-を独立に表し、それらの基のいずれも1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよく、

10

R^5 及び R^6 は、水素又は $C_1 \sim 6$ アルキルを独立に表し、

R^a は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、アリール、アリール ($C_1 \sim 6$) アルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリール ($C_1 \sim 6$) アルキルを表し、それらの基のいずれも1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよく、

R^b 及び R^c は、水素又はトリフルオロメチル；又は $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル ($C_1 \sim 6$) アルキル、アリール、アリール ($C_1 \sim 6$) アルキル、 $C_3 \sim 7$ ヘテロシクロアルキル、 $C_3 \sim 7$ ヘテロシクロアルキル ($C_1 \sim 6$) アルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリール ($C_1 \sim 6$) アルキルを独立に表し、それらの基のいずれも1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよく、或いは

20

R^b 及び R^c は、それらの両方が結合している窒素原子と一緒にあったとき、アゼチジン-1-イル、ピロリジン-1-イル、オキサゾリジン-3-イル、イソオキサゾリジン-2-イル、チアゾリジン-3-イル、イソチアゾリジン-2-イル、ピペリジン-1-イル、モルホリン-4-イル、チオモルホリン-4-イル、ピペラジン-1-イル、ホモピペリジン-1-イル、ホモモルホリン-4-イル又はホモピペラジン-1-イルを表し、それらの基のいずれも1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよく、

30

R^d は、水素、又は $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、アリール、 $C_3 \sim 7$ ヘテロシクロアルキル若しくはヘテロアリールを表し、それらの基のいずれも1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよく、

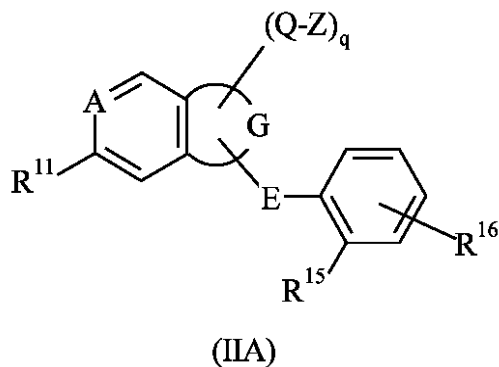
R^e は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、アリール又はヘテロアリールを表し、それらの基のいずれも1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよい。

【請求項2】

以下の式 (I I A) により表される請求項1に記載の化合物若しくはそのN-オキシド、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物、又はそのグルクロニド誘導体、又はその共結晶

40

【化 2】



10

(式中、

R^{11} は、ハロゲン又はシアノを表し、或いは R^{11} は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、アリール、 $C_3 \sim 7$ ヘテロシクロアルキル、 $C_3 \sim 7$ ヘテロシクロアルケニル、ヘテロアリール、($C_3 \sim 7$) ヘテロシクロアルキル- ($C_1 \sim 6$) アルキル-アリール、ヘテロアリール ($C_3 \sim 7$) ヘテロシクロアルキル、($C_3 \sim 7$) シクロアルキル-ヘテロアリール、($C_3 \sim 7$) シクロアルキル ($C_1 \sim 6$) アルキル-ヘテロアリール、($C_4 \sim 7$) シクロアルケニル-ヘテロアリール、($C_4 \sim 9$) ビシクロアルキル-ヘテロアリール、($C_3 \sim 7$) ヘテロシクロアルキル-ヘテロアリール、($C_3 \sim 7$) ヘテロシクロアルキル ($C_1 \sim 6$) アルキル-ヘテロアリール、($C_3 \sim 7$) ヘテロシクロアルケニル-ヘテロアリール、($C_4 \sim 9$) ヘテロビシクロアルキル-ヘテロアリール又は ($C_4 \sim 9$) スピロヘテロシクロアルキル-ヘテロアリールを表し、それらの基のいずれも 1 つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよく、

20

R^{15} 及び R^{16} は、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキルチオ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルフィニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニル、アミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、ジ ($C_1 \sim 6$) アルキルアミノ、アリールアミノ、 $C_2 \sim 6$ アルキルカルボニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニルアミノ、ホルミル、 $C_2 \sim 6$ アルキルカルボニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキルカルボニル、 $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルカルボニル、カルボキシ、 $C_2 \sim 6$ アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノカルボニル、ジ ($C_1 \sim 6$) アルキルアミノカルボニル、アミノスルホニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニル又はジ ($C_1 \sim 6$) アルキルアミノスルホニルを独立に表し、

30

q 、 A 、 G 、 E 、 Q 及び Z は、請求項 1 に記載の通りである)。

【請求項 3】

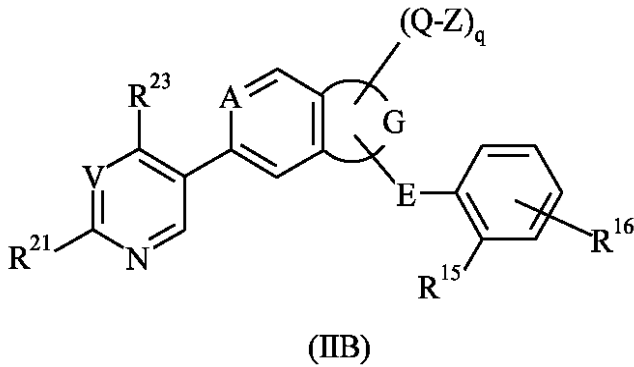
R^{11} がアリール又はヘテロアリールを表し、それらの基のどちらも 1 つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよい、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

以下の式 (IIB) により表される請求項 2 に記載の化合物若しくはその N-オキシド、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物、又はそのグルクロニド誘導体、又はその共結晶

40

【化 3】



10

(式中、

Vは、C-R^{2 2}又はNを表し、

R^{2 1}は、水素、ハロゲン、ハロ(C₁~6)アルキル、シアノ、C₁~6アルキル、トリフルオロメチル、C₂~6アルケニル、C₂~6アルキニル、ヒドロキシ、ヒドロキシ(C₁~6)アルキル、C₁~6アルコキシ、(C₁~6)アルコキシ(C₁~6)アルキル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、カルボキシ(C₃~7)シクロアルキルオキシ、C₁~6アルキルチオ、C₁~6アルキルスルホニル、(C₁~6)アルキルスルホニル(C₁~6)アルキル、アミノ、アミノ(C₁~6)アルキル、C₁~6アルキルアミノ、ジ(C₁~6)アルキルアミノ、(C₁~6)アルコキシ(C₁~6)アルキルアミノ、N-[(C₁~6)アルキル]-N-[ヒドロキシ(C₁~6)アルキル]アミノ、C₂~6アルキルカルボニルアミノ、(C₂~6)アルキルカルボニルアミノ(C₁~6)アルキル、C₂~6アルコキシカルボニルアミノ、N-[(C₁~6)アルキル]-N-[カルボキシ(C₁~6)アルキル]アミノ、カルボキシ(C₃~7)シクロアルキルアミノ、カルボキシ(C₃~7)シクロアルキル(C₁~6)アルキルアミノ、C₁~6アルキルスルホニルアミノ、C₁~6アルキルスルホニルアミノ(C₁~6)アルキル、ホルミル、C₂~6アルキルカルボニル、(C₂~6)アルキルカルボニルオキシ(C₁~6)アルキル、カルボキシ、カルボキシ(C₁~6)アルキル、C₂~6アルコキシカルボニル、モルホリニル(C₁~6)アルコキシカルボニル、C₂~6アルコキシカルボニル(C₁~6)アルキル、C₂~6アルコキシカルボニルメチリデニル、アミノカルボニル、C₁~6アルキルアミノカルボニル、ジ(C₁~6)アルキルアミノカルボニル、アミノスルホニル、C₁~6アルキルアミノスルホニル、ジ(C₁~6)アルキルアミノスルホニル、(C₁~6)アルキルスルホキシミニル又は[(C₁~6)アルキル][N-(C₁~6)アルキル]スルホキシミニルを表し、或いはR^{2 1}は、(C₃~7)シクロアルキル、(C₃~7)シクロアルキル(C₁~6)アルキル、(C₄~7)シクロアルケニル、(C₄~9)ビスシクロアルキル、(C₃~7)ヘテロシクロアルキル、(C₃~7)ヘテロシクロアルケニル、(C₄~9)ヘテロビスシクロアルキル又は(C₄~9)スピロヘテロシクロアルキルを表し、それらの基のいずれも1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよく、

R^{2 2}は、水素、ハロゲン又はC₁~6アルキルを表し、R^{2 3}は、水素、C₁~6アルキル、トリフルオロメチル又はC₁~6アルコキシを表し、

q、A、G、E、Q、Zは、請求項1に記載の通りであり、

R^{1 5}及びR^{1 6}は、請求項2に記載の通りである)。

【請求項5】

R^{2 1}がヒドロキシ(C₁~6)アルキルを表す、請求項4に記載の化合物。

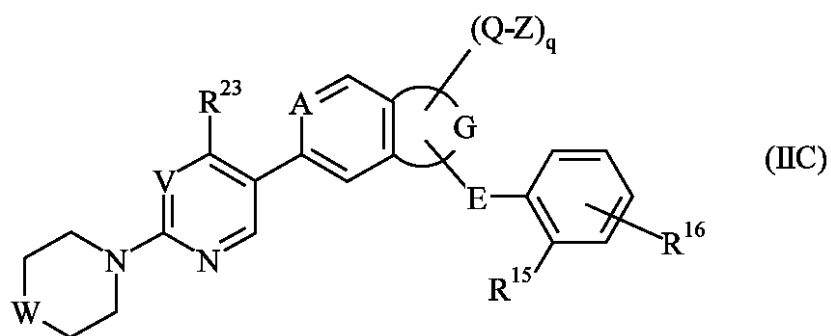
【請求項6】

以下の式(IIC)、(IID)、(IIE)、(IIF)、(IIG)、(IIH)

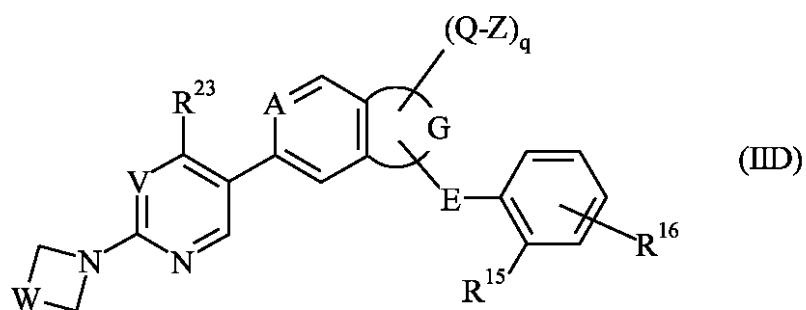
50

、（I I J）、（I I K）又は（I I L）により表される請求項 4 に記載の化合物若しくはその N-オキシド、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物、又はそのグルクロニド誘導体、又はその共結晶

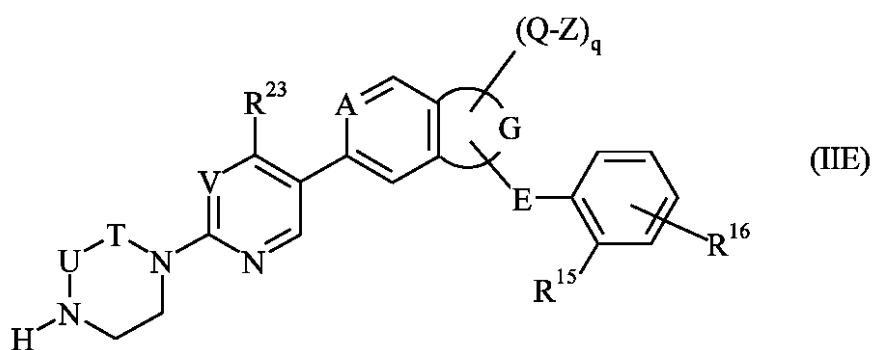
【化 4 - 1】



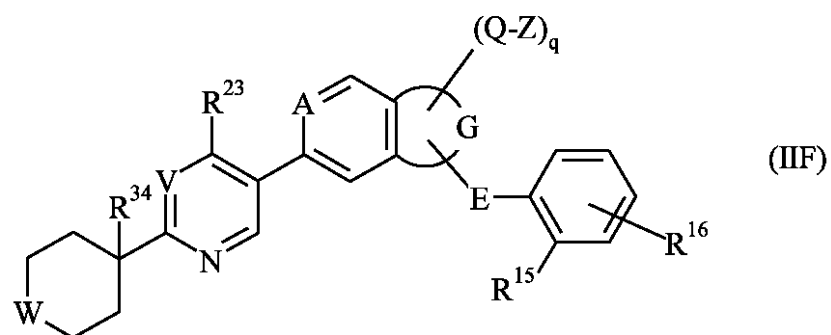
10



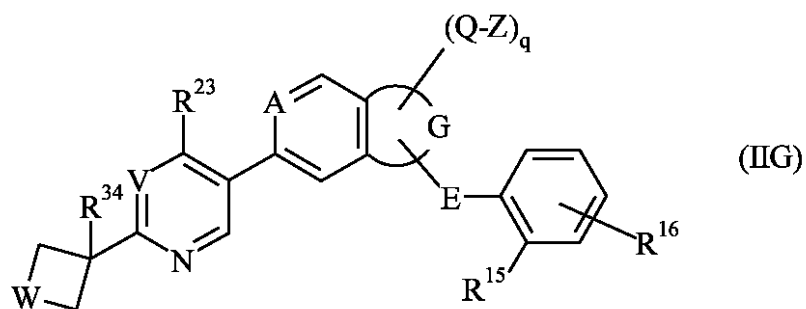
20



30

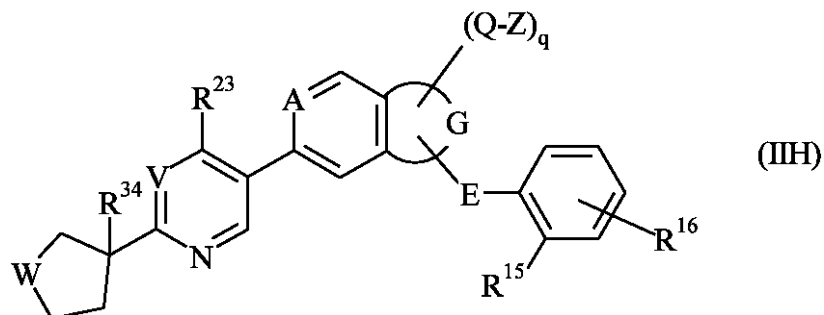


40

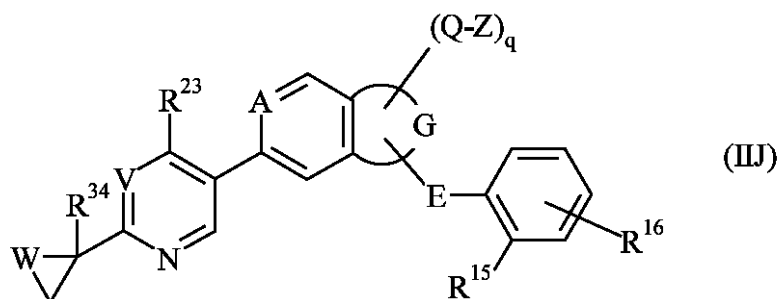


50

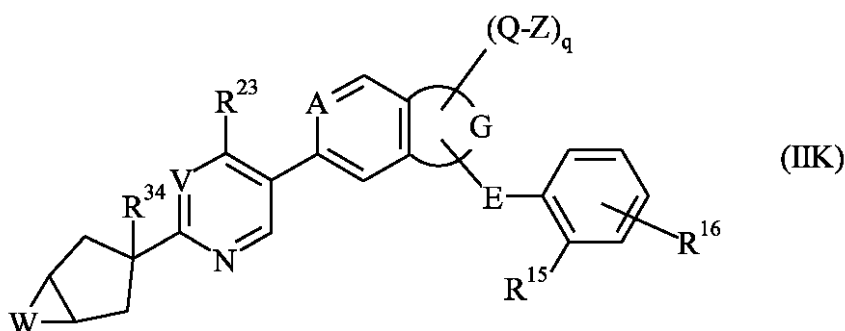
【化 4 - 2】



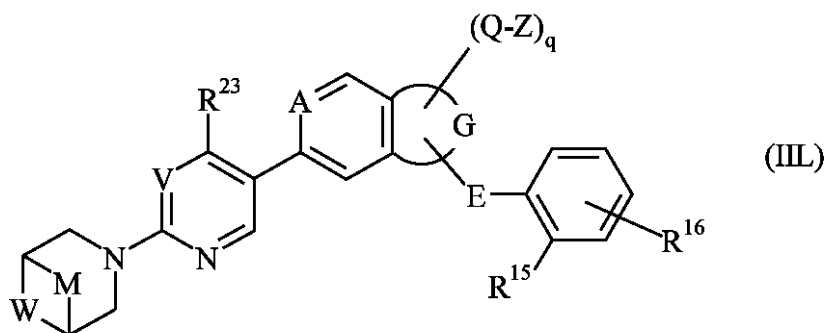
10



20



30



40

(式中、

Tは、 $-\text{CH}_2-$ 又は $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ を表し、Uは、 $\text{C}(\text{O})$ 又は $\text{S}(\text{O})_2$ を表し、Wは、O、S、 $\text{S}(\text{O})$ 、 $\text{S}(\text{O})_2$ 、 $\text{S}(\text{O})(\text{NR}^6)$ 、 $\text{N}(\text{R}^{31})$ 又は $\text{C}(\text{R}^{32})(\text{R}^{33})$ を表し、 $-\text{M}-$ は、 $-\text{CH}_2-$ 又は $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ を表し、

R^{31} は、水素、シアノ($\text{C}_{1\sim 6}$)アルキル、 $\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル、トリフルオロメチル、トリフルオロエチル、 $\text{C}_{1\sim 6}$ アルキルスルホニル、($\text{C}_{1\sim 6}$)アルキルスルホニル($\text{C}_{1\sim 6}$)アルキル、ホルミル、 $\text{C}_{2\sim 6}$ アルキルカルボニル、カルボキシ、カルボキシ($\text{C}_{1\sim 6}$)アルキル、 $\text{C}_{2\sim 6}$ アルコキシカルボニル、 $\text{C}_{2\sim 6}$ アルコキシカル

50

ボニル ($C_1 \sim 6$) アルキル、カルボン酸等配電子体若しくはプロドラッグ部分 Ω 、 $-(C_1 \sim 6)$ アルキル- Ω 、アミノカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノカルボニル、ジ ($C_1 \sim 6$) アルキルアミノカルボニル、アミノスルホニル又はジ ($C_1 \sim 6$) アルキルアミノスルホニルを表し、

R^{32} は、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、ヒドロキシ ($C_1 \sim 6$) アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニル、ホルミル、 $C_2 \sim 6$ アルキルカルボニル、カルボキシ、カルボキシ ($C_1 \sim 6$) アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルコキシカルボニル、 $C_2 \sim 6$ アルコキシカルボニル ($C_1 \sim 6$) アルキル、アミノスルホニル、($C_1 \sim 6$) アルキルスルホキシミニル、 $[(C_1 \sim 6)$ アルキル] $[N-(C_1 \sim 6)$ アルキル] スルホキシミニル、カルボン酸等配電子体若しくはプロドラッグ部分 Ω 、又は $-(C_1 \sim 6)$ アルキル- Ω を表し、

10

R^{33} は、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim 6$ アルキル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、ヒドロキシ ($C_1 \sim 6$) アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、アミノ又はカルボキシを表し、

R^{34} は、水素、ハロゲン、ハロ ($C_1 \sim 6$) アルキル、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキルチオ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルフィニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニル、アミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、ジ ($C_1 \sim 6$) アルキル-アミノ、($C_2 \sim 6$) アルキルカルボニルアミノ、($C_2 \sim 6$) アルキルカルボニルアミノ ($C_1 \sim 6$) アルキル、($C_1 \sim 6$) アルキルスルホニルアミノ又は ($C_1 \sim 6$) アルキルスルホニルアミノ ($C_1 \sim 6$) アルキルを表し、

q 、 A 、 G 、 E 、 Q 、 Z 及び R^6 は、請求項 1 に記載の通りであり、

20

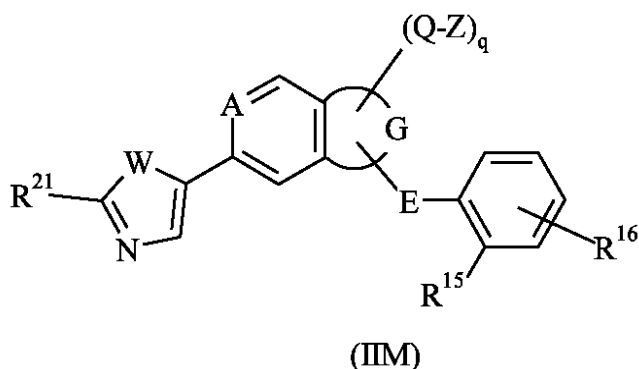
R^{15} 及び R^{16} は、請求項 2 に記載の通りであり、

V 及び R^{23} は、請求項 4 に記載の通りである)。

【請求項 7】

以下の式 (IIM) により表される請求項 2 に記載の化合物若しくはその N-オキシド、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物、又はそのグルクロニド誘導体、又はその共結晶

【化 5】



30

(式中、

q 、 A 、 G 、 E 、 Q 及び Z は、請求項 1 に記載の通りであり、

40

R^{15} 及び R^{16} は、請求項 2 に記載の通りであり、

R^{21} は、請求項 4 に記載の通りであり、

W は、請求項 6 に記載の通りである)。

【請求項 8】

R^{34} が水素、フルオロ又はヒドロキシを表す、請求項 6 に記載の化合物。

【請求項 9】

E が $-O-$ 、 $-CH_2-$ 又は $-CH(CH_3)-$ を表す、請求項 1 から 8 までのいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 10】

R^{15} がジフルオロメトキシを表す、請求項 2 から 9 までのいずれか一項に記載の化合

50

物。

【請求項 1 1】

本明細書の実施例のいずれか 1 つに具体的に開示されている化合物。

【請求項 1 2】

治療における使用のための請求項 1 に記載の式 (I) の化合物若しくはその N-オキシド、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物、又はそのグルクロニド誘導体、又はその共結晶。

【請求項 1 3】

TNF α 機能のモジュレーターの投与の適応となる障害の処置及び／又は予防における使用のための請求項 1 に記載の式 (I) の化合物若しくはその N-オキシド、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物、又はそのグルクロニド誘導体、又はその共結晶。

10

【請求項 1 4】

炎症性若しくは自己免疫性障害、神経若しくは神経変性障害、疼痛若しくは侵害受容性障害、心血管障害、代謝障害、眼障害、又は腫瘍学的障害の処置及び／又は予防における使用のための請求項 1 に記載の式 (I) の化合物若しくはその N-オキシド、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物、又はそのグルクロニド誘導体、又はその共結晶。

【請求項 1 5】

請求項 1 に記載の式 (I) の化合物若しくはその N-オキシド、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物、又はそのグルクロニド誘導体、又はその共結晶を薬学的に許容される担体とともに含む医薬組成物。

20

【請求項 1 6】

さらなる薬学的に活性な成分をさらに含む、請求項 1 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 7】

TNF α 機能のモジュレーターの投与の適応となる障害の処置及び／又は予防用の医薬品の製造のための請求項 1 に記載の式 (I) の化合物若しくはその N-オキシド、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物、又はそのグルクロニド誘導体、又はその共結晶の使用。

【請求項 1 8】

炎症性若しくは自己免疫性障害、神経若しくは神経変性障害、疼痛若しくは侵害受容性障害、心血管障害、代謝障害、眼障害、又は腫瘍学的障害の処置及び／又は予防用の医薬品の製造のための請求項 1 に記載の式 (I) の化合物若しくはその N-オキシド、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物、又はそのグルクロニド誘導体、又はその共結晶の使用。

30

【請求項 1 9】

TNF α 機能のモジュレーターの投与の適応となる障害の処置及び／又は予防の方法であって、そのような処置を必要とする患者に有効量の請求項 1 に記載の式 (I) の化合物若しくはその N-オキシド、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物、又はそのグルクロニド誘導体、又はその共結晶を投与することを含む、上記方法。

【請求項 2 0】

炎症性若しくは自己免疫性障害、神経若しくは神経変性障害、疼痛若しくは侵害受容性障害、心血管障害、代謝障害、眼障害、又は腫瘍学的障害の処置及び／又は予防の方法であって、そのような処置を必要とする患者に有効量の請求項 1 に記載の式 (I) の化合物若しくはその N-オキシド、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物、又はそのグルクロニド誘導体、又はその共結晶を投与することを含む、上記方法。

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、一群の縮合二環式ヘテロ芳香族誘導体及び治療におけるそれらの使用に関する。より詳細には、本発明は、薬理学的に活性な 2 つの縮合 6 員環を含む置換ヘテロ芳香族化合物に関する。これらの化合物は、TNF α のシグナル伝達のモジュレーターであり

50

、したがって、とりわけ、有害な炎症性及び自己免疫性障害、神経及び神経変性障害、疼痛及び侵害受容性障害、心血管障害、代謝障害、眼障害並びに腫瘍学的障害の治療における医薬品として有益である。

【背景技術】

【0002】

TNF α は、細胞生存及び細胞死を調節する主要な機能を共有するタンパク質の腫瘍壊死因子（TNF）スーパーファミリーの原型的メンバーである。TNFスーパーファミリーのすべての公知のメンバーに共通の1つの構造上の特徴は、特定のTNFスーパーファミリー受容体に結合し、活性化する三量体複合体の形成である。例として、TNF α は、可溶性及び膜貫通の形態で存在し、異なる機能エンドポイントを有する、TNFR1及びTNFR2として公知の2つの受容体を介してシグナルを伝達する。

10

【0003】

TNF α 活性をモジュレートすることができる様々な製品が既に市販されている。すべてが、関節リウマチ及びクローン病などの炎症性及び自己免疫性障害の処置に対して承認済みである。すべての現在承認済みの製品は、高分子であり、ヒトTNF α のその受容体への結合を阻害することによって作用する。一般的な高分子TNF α 阻害剤としては、抗TNF α 抗体及び可溶性TNF α 受容体融合タンパク質が挙げられる。市販の抗TNF α 抗体の例としては、アダリムマブ（Humira（登録商標））及びゴリムマブ（Simponi（登録商標））などの完全ヒト抗体、インフリキシマブ（Remicade（登録商標））などのキメラ抗体、並びにセルトリズマブペゴール（Cimzia（登録商標））などのペグ化Fab'断片などがある。市販の可溶性TNF α 受容体融合タンパク質の例は、エタネルセプト（Enbrel（登録商標））である。

20

【0004】

TNF α 自体を含む、TNFスーパーファミリーメンバーは、医学的に著しく重要な一連の状態において役割を果たすと考えられている様々な生理学的及び病理学的機能に関与している（例えば、M. G. Tansey & D. E. Szymkowski, Drug Discovery Today, 2009, 14巻、1082～1088頁、及びF. S. Carneiroら, J. Sexual Medicine, 2010、7巻、3823～3834頁参照）。

【発明の概要】

30

【課題を解決するための手段】

【0005】

本発明による化合物は、ヒトTNF α 活性の強力なモジュレーターであり、したがって、ヒトの様々な病気の治療及び／又は予防に有益である。これらの病気は、自己免疫性及び炎症性障害、神経及び神経変性障害、疼痛及び侵害受容性障害、心血管障害、代謝障害、眼障害並びに腫瘍学的障害を含む。

【0006】

さらに、本発明による化合物は、新規生物学的試験の開発及び新規薬学的薬剤の探索に用いる薬理学的基準として有用であり得る。したがって、一実施形態において、本発明の化合物は、薬理学的に活性な化合物を検出するためのアッセイにおける放射性配位子として有用であり得る。代替実施形態において、本発明の特定の化合物は、薬理学的に活性な化合物を検出するためのアッセイ（例えば、蛍光偏光アッセイ）に用いることができる蛍光コンジュゲートを得るために発蛍光団に結合させるのに有用であり得る。

40

【0007】

同時係属国際特許出願国際公開第2013/186229号（2013年12月19日公開）、国際公開第2014/009295号（2014年1月16日公開）及び国際公開第2014/009296号（これも2014年1月16日公開）は、ヒトTNF α 活性のモジュレーターである縮合イミダゾール誘導体を記載している。

【0008】

しかし、現在までに利用可能な従来技術のいずれも、本発明により提供するような精密

50

な構造クラスの縮合二環式ヘテロ芳香族誘導体を開示又は提案していない。

【0009】

本発明による化合物は、本明細書で述べる蛍光偏光アッセイで試験するとき、TNF α への蛍光コンジュゲートの結合を強力に阻害する。実際、当アッセイで試験するとき、本発明の化合物は、50 μ M以下、一般的に20 μ M以下、通常5 μ M以下、一般的に1 μ M以下、適切には500 nM以下、理想的には100 nM以下、好ましくは20 nM以下のIC₅₀値を示す（当業者は、より低いIC₅₀値がより活性の高い化合物を意味することを十分に理解するであろう）。

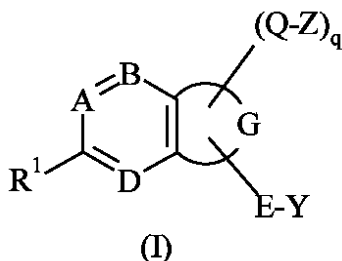
【0010】

本発明による特定の化合物は、HEK-Blue（商標）CD40Lとして公知の市販のHEK-293由来のレポーター細胞系におけるTNF α の活性を強力に中和する。これは、5つのNF- κ B結合部位に融合させたIFN β 最小プロモーターの制御下でSEAP（分泌胚アルカリホスファターゼ）を発現する安定なHEK-293トランスフェクト細胞系である。これらの細胞によるSEAPの分泌は、TNF α によって濃度依存的に刺激される。本明細書でレポーター遺伝子アッセイとも呼ぶ、HEK-293バイオアッセイで試験するとき、本発明の特定の化合物は、50 μ M以下、一般的に20 μ M以下、通常5 μ M以下、一般的に1 μ M以下、適切には500 nM以下、理想的には100 nM以下、好ましくは20 nM以下のIC₅₀値を示す（先のように、当業者は、より低いIC₅₀値がより活性の高い化合物を意味することを十分に理解するであろう）。

【0011】

本発明は、以下の式（I）の化合物若しくはそのN-オキシド、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物、又はそのグルクロニド誘導体、又はその共結晶を提供する。

【化1】



（式中、

q は、ゼロ又は1であり、

A は、C-R² 又はNを表し、

B は、C-R³ 又はNを表し、

D は、C-R⁴ 又はNを表し、

G は、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル及びトリアジニルから選択される6員ヘテロ芳香環の残基を表し、

E は、共有結合を表し、或いはEは、-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-S(O)(NR⁵)-又は-N(R⁵)-を表し、或いはEは、場合によって置換された直鎖状又は分枝状C₁~₄アルキレン鎖を表し、

Q は、共有結合を表し、或いはQは、-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-S(O)(NR⁶)-、-N(R⁶)-、-C(O)N(R⁶)-、-N(R⁶)C(O)-、-S(O)₂N(R⁶)-又は-N(R⁶)S(O)₂-を表し、或いはQは、-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-S(O)(NR⁶)-、N(R⁶)-、-C(O)N(R⁶)-、-N(R⁶)C(O)-、-S(O)₂N(R⁶)-及び-N(R⁶)S(O)₂-から独立に選択される1つ、2つ又は3つのヘテロ原子を含む連結を場合によって含む場合によって置換された直鎖状又は分枝状C₁~₆アルキレン鎖を表し、

Yは、C₃～7シクロアルキル、アリール、C₃～7ヘテロシクロアルキル又はヘテロアリールを表し、それらの基のいずれも1つ又は複数の置換基により場合によって置換されているとしてもよく、

Zは、水素、ハロゲン又はトリフルオロメチルを表し、或いはZは、C₁～6アルキル、C₃～7シクロアルキル、アリール、C₃～7ヘテロシクロアルキル、C₃～7ヘテロシクロアルケニル又はヘテロアリールを表し、それらの基のいずれも1つ又は複数の置換基により場合によって置換されているとしてもよく、或いはZは、 $-Z^1-Z^2$ 又は $-Z^1-C(O)-Z^2$ を表し、それらの部分のいずれも1つ又は複数の置換基により場合によって置換されているとしてもよく、

Z¹は、アリール、C₃～7ヘテロシクロアルキル又はヘテロアリール基に由来する二価ラジカルを表し、

Z²は、アリール、C₃～7ヘテロシクロアルキル、C₃～7ヘテロシクロアルケニル又はヘテロアリールを表し、

R¹、R²、R³及びR⁴は、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-SOR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SF_5$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-NR^cCOR^d$ 、 $-NR^cCO_2R^d$ 、 $-NHCONR^bR^c$ 、 $-NR^cSO_2R^e$ 、 $-N(SO_2R^e)_2$ 、 $-NH(SO_2NR^bR^c)$ 、 $-COR^d$ 、 $-CO_2R^d$ 、 $-CONR^bR^c$ 、 $-CON(OR^a)R^b$ 、 $-SO_2NR^bR^c$ 又は $-SO(NR^b)R^e$ ；又はC₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₃～7シクロアルキル、C₄～7シクロアルケニル、C₃～7シクロアルキル(C₁～6)アルキル、アリール、アリール(C₁～6)アルキル、C₃～7ヘテロシクロアルキル、C₃～7ヘテロシクロアルキル(C₁～6)アルキル、C₃～7ヘテロシクロアルケニル、C₄～9ヘテロビシクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール(C₁～6)アルキル、(C₃～7)ヘテロシクロアルキル(C₁～6)アルキル-アリール-、ヘテロアリール(C₃～7)ヘテロシクロアルキル-、(C₃～7)シクロアルキル-ヘテロアリール-、(C₃～7)シクロアルキル(C₁～6)アルキル-ヘテロアリール-、(C₄～7)シクロアルケニル-ヘテロアリール-、(C₄～9)ビシクロアルキル-ヘテロアリール-、(C₃～7)ヘテロシクロアルキル-ヘテロアリール-、(C₃～7)ヘテロシクロアルキル(C₁～6)アルキル-ヘテロアリール-、(C₃～7)ヘテロシクロアルケニル-ヘテロアリール-、(C₄～9)ヘテロビシクロアルキル-ヘテロアリール-又は(C₄～9)スピロヘテロシクロアルキル-ヘテロアリール-を独立に表し、それらの基のいずれも1つ又は複数の置換基により場合によって置換されているとしてもよく、

R⁵及びR⁶は、水素又はC₁～6アルキルを独立に表し、

R^aは、C₁～6アルキル、アリール、アリール(C₁～6)アルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリール(C₁～6)アルキルを表し、それらの基のいずれも1つ又は複数の置換基により場合によって置換されているとしてもよく、

R^b及びR^cは、水素又はトリフルオロメチル；又はC₁～6アルキル、C₃～7シクロアルキル、C₃～7シクロアルキル(C₁～6)アルキル、アリール、アリール(C₁～6)アルキル、C₃～7ヘテロシクロアルキル、C₃～7ヘテロシクロアルキル(C₁～6)アルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリール(C₁～6)アルキルを独立に表し、それらの基のいずれも1つ又は複数の置換基により場合によって置換されているとしてもよく、或いは

R^b及びR^cは、それらの両方が結合している窒素原子と一緒になったとき、アゼチジン-1-イル、ピロリジン-1-イル、オキサゾリジン-3-イル、イソオキサゾリジン-2-イル、チアゾリジン-3-イル、イソチアゾリジン-2-イル、ピペリジン-1-イル、モルホリン-4-イル、チオモルホリン-4-イル、ピペラジン-1-イル、ホモピペリジン-1-イル、ホモモルホリン-4-イル又はホモピペラジン-1-イルを表し、それらの基のいずれも1つ又は複数の置換基により場合によって置換されているとしてもよく、

10

20

30

40

50

R^d は、水素、又は C₁ ~ 6 アルキル、C₃ ~ 7 シクロアルキル、アリール、C₃ ~ 7 ヘテロシクロアルキル若しくはヘテロアリールを表し、それらの基のいずれも 1 つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよく、

R^e は、C₁ ~ 6 アルキル、アリール又はヘテロアリールを表し、それらの基のいずれも 1 つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよい。）

【0012】

本発明はまた、治療における使用のために、上文で定義した式 (I) の化合物若しくはその N-オキシド、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物、又はそのグルクロニド誘導体、又はその共結晶を提供する。

【0013】

本発明はまた、TNF α 機能のモジュレーターの投与の適応となる障害の処置及び／又は予防における使用のための、上文で定義した式 (I) の化合物若しくはその N-オキシド、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物、又はそのグルクロニド誘導体、又はその共結晶を提供する。

【0014】

別の態様において、本発明は、炎症性若しくは自己免疫性障害、神経若しくは神経変性障害、疼痛若しくは侵害受容性障害、心血管障害、代謝障害、眼障害、又は腫瘍学的障害の処置及び／又は予防における使用のための、上文で定義した式 (I) の化合物若しくはその N-オキシド、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物、又はそのグルクロニド誘導体、又はその共結晶を提供する。

【0015】

本発明はまた、TNF α 機能のモジュレーターの投与の適応となる障害の処置及び／又は予防の方法であって、そのような処置を必要とする患者に有効量の上文で定義した式 (I) の化合物若しくはその N-オキシド、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物、又はそのグルクロニド誘導体、又はその共結晶を投与することを含む、方法を提供する。

【0016】

別の態様において、本発明は、炎症性若しくは自己免疫性障害、神経若しくは神経変性障害、疼痛若しくは侵害受容性障害、心血管障害、代謝障害、眼障害、又は腫瘍学的障害の処置及び／又は予防の方法であって、そのような処置を必要とする患者に有効量の上文で定義した式 (I) の化合物若しくはその N-オキシド、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物、又はそのグルクロニド誘導体、又はその共結晶を投与することを含む、方法を提供する。

【0017】

上記の式 (I) の化合物における基のいずれも場合によって置換されていると述べられている場合、この基は、非置換であるか、又は 1 つ若しくは複数の置換基により置換されていてもよい。一般的に、そのような基は、非置換であるか、又は 1 つ若しくは 2 つの置換基により置換される。

【0018】

医薬に使用するために、式 (I) の化合物の塩は、薬学的に許容される塩であるものとする。しかし、他の塩は、本発明で用いる化合物又はそれらの薬学的に許容される塩の調製に有用であり得る。薬学的に許容される塩の選択及び調製の基礎となる標準的原則は、例えば、Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use、P. H. Stahl & C. G. Wermuth 編、Wiley-VCH、2002 に記載されている。本発明で用いる化合物の適切な薬学的に許容される塩は、例えば、本発明で用いる化合物の溶液を、塩酸、硫酸、メタンスルホン酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、酢酸、安息香酸、クエン酸、酒石酸又はリン酸などの薬学的に許容される酸の溶液と混合することにより形成させることができる酸付加塩を含む。さらに、本発明で用いる化合物が酸性部分、例えば、カルボキシを有する場合、その適切な薬学的に許容される塩は、アルカリ金属塩、

10

20

30

40

50

例えば、ナトリウム又はカリウム塩、アルカリ土類金属塩、例えば、カルシウム又はマグネシウム塩、アンモニウム塩、並びに適切な有機配位子により形成された塩、例えば、第四級アンモニウム塩及びメグルミン塩を含み得る。

【0019】

本発明は、その範囲内に上記の式（I）の化合物の溶媒和物を含む。そのような溶媒和物は、一般的な有機溶媒、例えば、ベンゼン若しくはトルエンなどの炭化水素溶媒、クロロホルム若しくはジクロロメタンなどの塩素化溶媒、メタノール、エタノール若しくはイソプロパノールなどのアルコール溶媒、ジエチルエーテル若しくはテトラヒドロフランなどのエーテル溶媒、又は酢酸エチルなどのエステル溶媒を用いて形成させることができる。或いは、式（I）の化合物の溶媒和物は、水を用いて形成させることができ、その場合、それらは、水和物である。

10

【0020】

本発明はまた、その範囲内に共結晶を含む。「共結晶」という技術用語は、中性分子成分が結晶性化合物内に限定的な化学量論比で存在する状況を述べるために用いられる。医薬用共結晶の調製は、結晶形の活性医薬成分に修飾を行うことを可能にし、ひいては、その意図された生物学的活性を損なうことなく、その物理化学的特性を変化させ得る（Pharmaceutical Salts and Co-crystals, J. Wothers & L. Quere編、RSC Publishing、2012参照）。活性医薬成分と一緒に共結晶中に存在し得る、共結晶形成剤の一般的な例としては、L-アスコルビン酸、クエン酸、グルタル酸、尿素及びニコチンアミドなどがある。

20

【0021】

本発明は、その範囲内に上記の式（I）の化合物のプロドラッグを含む。一般的に、そのようなプロドラッグは、必要とする式（I）の化合物にin vivoで容易に変換できる式（I）の化合物の機能性誘導体である。適切なプロドラッグ誘導体の選択及び調製の通常の手順は、Design of Prodrugs, H. Bundgaard編、Elsevier、1985に記載されている。

【0022】

本発明で用いる化合物に存在し得る適切なアルキル基は、直鎖及び分枝C₁～₆アルキル基、例えば、C₁～₄アルキル基を含む。一般的な例は、メチル及びエチル基、並びに直鎖又は分枝プロピル、ブチル及びペンチル基を含む。特定のアルキル基は、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、2,2-ジメチルプロピル及び3-メチルブチルを含む。「C₁～₆アルコキシ」、「C₁～₆アルキルチオ」、「C₁～₆アルキルスルホニル」及び「C₁～₆アルキルアミノ」などの派生表現は、それに応じて解釈すべきである。

30

【0023】

「C₁～₄アルキレン鎖」という表現は、1～4個の炭素原子を含む二価直鎖状又は分枝状アルキレン鎖を意味する。一般的な例は、メチレン、エチレン、メチルメチレン、エチルメチレン及びジメチルメチレンを含む。

【0024】

適切なC₂～₆アルケニル基は、ビニル及びアリルを含む。

40

【0025】

適切なC₂～₆アルキニル基は、エチニル、プロパルギル及びブチニルを含む。

【0026】

「C₃～₇シクロアルキル」という用語は、本明細書で用いているように飽和単環式炭化水素に由来する3～7個の炭素原子の一価基を意味し、そのベンゾ縮合類似体を含み得る。適切なC₃～₇シクロアルキル基は、シクロプロピル、シクロブチル、ベンゾシクロブテニル、シクロペンチル、インダニル、シクロヘキシル及びシクロヘプチルを含む。

【0027】

「C₄～₇シクロアルケニル」という用語は、本明細書で用いているように部分不飽和単環式炭化水素に由来する4～7個の炭素原子の一価基を意味する。適切なC₄～₇シク

50

ロアルケニル基は、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル及びシクロヘプテニルを含む。

【0028】

「C₄～₉ビシクロアルキル」という用語は、本明細書で用いているように飽和二環式炭化水素に由来する4～9個の炭素原子の一価基を意味する。一般的なビシクロアルキル基は、ビシクロ[3. 1. 0]ヘキサニル、ビシクロ[4. 1. 0]ヘプタニル及びビシクロ[2. 2. 2]オクタニルを含む。

【0029】

「アリール」という用語は、本明細書で用いているように単芳香環又は多縮合芳香環に由来する一価炭素環式芳香族基を意味する。適切なアリール基は、フェニル及びナフチル、好ましくはフェニルを含む。

10

【0030】

適切なアリール(C₁～₆)アルキル基は、ベンジル、フェニルエチル、フェニルプロピル及びナフチルメチルを含む。

【0031】

「C₃～₇ヘテロシクロアルキル」という用語は、本明細書で用いているように3～7個の炭素原子並びに酸素、硫黄及び窒素から選択される少なくとも1個のヘテロ原子を含む飽和単環を意味し、そのベンゾ縮合類似体を含み得る。適切なヘテロシクロアルキル基は、オキセタニル、アゼチジニル、テトラヒドロフラニル、ジヒドロベンゾフランニル、ジヒドロベンゾチエニル、ピロリジニル、インドリニル、イソインドリニル、オキサゾリジニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、イミダゾリジニル、テトラヒドロピラニル、クロマニル、テトラヒドロチオピラニル、ペペリジニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリニル、ペペラジニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリニル、ヘキサヒドロ[1, 2, 5]チアジアゾロ[2, 3-a]ピラジニル、ホモペペラジニル、モルホリニル、ベンゾオキサジニル、チオモルホリニル、アゼパニル、オキサゼパニル、ジアゼパニル、チアジアゼパニル及びアゾカニルを含む。

20

【0032】

「C₃～₇ヘテロシクロアルケニル」という用語は、本明細書で用いているように3～7個の炭素原子並びに酸素、硫黄及び窒素から選択される少なくとも1個のヘテロ原子を含む一価不飽和又は多価不飽和単環を意味し、そのベンゾ縮合類似体を含み得る。適切なヘテロシクロアルケニル基は、チアゾリニル、イソチアゾリニル、イミダゾリニル、ジヒドロピラニル、ジヒドロチオピラニル及び1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジニルを含む。

30

【0033】

「C₄～₉ヘテロビシクロアルキル」という用語は、本明細書で用いているように1個又は複数個の炭素原子が酸素、硫黄及び窒素から選択される1個又は複数個のヘテロ原子により置き換えられたC₄～₉ビシクロアルキルに対応する。一般的なヘテロビシクロアルキル基は、3-アザビシクロ[3. 1. 0]ヘキサニル、2-オキサー5-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタニル、6-アザビシクロ[3. 2. 0]ヘプタニル、3-アザビシクロ[3. 1. 1]ヘプタニル、6-オキサー3-アザビシクロ[3. 1. 1]ヘプタニル、3-アザビシクロ[4. 1. 0]ヘプタニル、2-オキサビシクロ[2. 2. 2]オクタニル、キヌクリジニル、2-オキサー5-アザビシクロ[2. 2. 2]オクタニル、3-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタニル、8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタニル、3-オキサー8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタニル、3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタニル、3, 6-ジアザビシクロ[3. 2. 2]ノナニル、3-オキサー7-アザビシクロ[3. 3. 1]ノナニル、3, 7-ジオキサー9-アザビシクロ[3. 3. 1]ノナニル及び3, 9-ジアザビシクロ[4. 2. 1]ノナニルを含む。

40

【0034】

50

「C₄～₉スピロヘテロシクロアルキル」という用語は、本明細書で用いているように4～9個の炭素原子並びに酸素、硫黄及び窒素から選択される少なくとも1個のヘテロ原子を含み、2つの環が共通の原子により連結されている飽和二環系を意味する。適切なスピロヘテロシクロアルキル基は、5-アザスピロ[2.3]ヘキサニル、5-アザスピロ[2.4]-ヘプタニル、2-アザスピロ[3.3]ヘプタニル、2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタニル、3-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタニル、6-チア-2-アザスピロ[3.3]ヘプタニル、2-オキサ-6-アザスピロ[3.4]-オクタニル、2-オキサ-6-アザスピロ[3.5]ノナニル、7-オキサ-2-アザスピロ[3.5]ノナニル、2-オキサ-7-アザスピロ[3.5]ノナニル及び2,4,8-トリアザスピロ[4.5]デカニルを含む。

10

【0035】

「ヘテロアリアル」という用語は、本明細書で用いているように、1個又は複数個の炭素原子が酸素、硫黄及び窒素から選択される1個又は複数個のヘテロ原子により置き換えられた、単環又は多縮合環に由来する少なくとも5個の原子を含む一価芳香族基を意味する。適切なヘテロアリアル基は、フリル、ベンゾフリル、ジベンゾフリル、チエニル、ベンゾチエニル、チエノ[2,3-c]ピラゾリル、チエノ[3,4-b][1,4]ジオキシニル、ジベンゾチエニル、ピロリル、インドリル、ピロロ[2,3-b]ピリジニル、ピロロ[3,2-c]ピリジニル、ピロロ[3,4-b]ピリジニル、ピラゾリル、ピラゾロ[1,5-a]ピリジニル、ピラゾロ[3,4-d]ピリミジニル、インダゾリル、4,5,6,7-テトラヒドロインダゾリル、オキサゾリル、ベンゾオキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、ベンゾチアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ベンゾイミダゾリル、イミダゾ[2,1-b]チアゾリル、イミダゾ[1,2-a]ピリジニル、イミダゾ[4,5-b]ピリジニル、プリニル、イミダゾ[1,2-a]ピリミジニル、イミダゾ[1,2-a]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、[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]-ピリミジニル、ベンゾトリアゾリル、テトラゾリル、ピリジニル、キノリニル、イソキノリニル、ナフチリジニル、ピリダジニル、シンノリニル、フタラジニル、ピリミジニル、キナゾリニル、ピラジニル、キノキサリニル、プテリジニル、トリアジニル及びクロメニル基を含む。

20

【0036】

「ハロゲン」という用語は、本明細書で用いているようにフッ素、塩素、臭素及びヨウ素原子、一般的にフッ素、塩素又は臭素を含めることを目的としている。

30

【0037】

式(I)の化合物が1つ又は複数の不斉中心を有する場合、それらは、それに応じて鏡像異性体として存在し得る。本発明で用いる化合物が2つ以上の不斉中心を有する場合、それらは、ジアステレオマーとしてさらに存在し得る。本発明は、すべてのそのような鏡像異性体及びジアステレオマーの使用に、またラセミ体を含む、任意の割合のその混合物にまで及ぶと理解すべきである。式(I)及び下文で示す式は、特に述べ又は示さない限り、すべての個別の立体異性体及びそれらのすべての可能な混合物を表すことを目的としている。さらに、式(I)の化合物は、互変異性体、例えば、ケト(CH₂C=O)⇌エノール(CH=CHOH)互変異性体又はアミド(NHC=O)⇌ヒドロキシイミン(N=C(OH))互変異性体として存在し得る。式(I)及び下文で示す式は、特に述べ又は示さない限り、すべての個別の互変異性体及びそれらのすべての可能な混合物を表すことを目的としている。

40

【0038】

式(I)又は下文で示す式に存在する個々の原子は、実際にその天然に存在する同位体のどの形態でも存在する可能性があり、最も豊富な同位体(単数又は複数)が好ましいことを理解すべきである。したがって、例として、式(I)又は下文で示す式に存在する個々の水素原子は、¹H、²H(重水素)又は³H(三重水素)原子、好ましくは¹Hとして存在する可能性がある。同様に、例として、式(I)又は下文で示す式に存在する個々の炭素原子は、¹²C、¹³C又は¹⁴C原子、好ましくは¹²Cとして存在する可能性

50

がある。

【0039】

一態様において、本発明は、上に示した式 (I) の化合物若しくはそのN-オキシド、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物、又はそのグルクロニド誘導体、又はその共結晶を提供し、式中、

Qは、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)(NR^6)-$ 、 $-N(R^6)-$ 、 $-C(O)N(R^6)-$ 、 $-N(R^6)C(O)-$ 、 $-S(O)_2N(R^6)-$ 又は $-N(R^6)S(O)_2-$ を表し、或いはQは、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)(NR^6)-$ 、 $N(R^6)-$ 、 $-C(O)N(R^6)-$ 、 $-N(R^6)C(O)-$ 、 $-S(O)_2N(R^6)-$ 及び $-N(R^6)S(O)_2-$ から独立に選択される1つ、2つ又は3つのヘテロ原子を含む連結を場合によって含む場合によって置換された直鎖状又は分枝状 $C_1 \sim 6$ アルキレン鎖を表し、

Zは、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、アリール、 $C_3 \sim 7$ ヘテロシクロアルキル、 $C_3 \sim 7$ ヘテロシクロアルケニル又はヘテロアリールを表し、それら基のいずれも1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよく、或いはZは、 $-Z^1-Z^2$ 又は $-Z^1-C(O)-Z^2$ を表し、それらの部分のいずれも1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよく、

q、A、B、D、G、E、Y、 R^1 、 R^6 、 Z^1 及び Z^2 は、上で定義した通りである。

【0040】

別の態様において、本発明は、上に示した式 (I) の化合物若しくはそのN-オキシド、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物、又はそのグルクロニド誘導体、又はその共結晶を提供し、式中、

R^1 は、ハロゲン若しくはシアノ、又は $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 7$ シクロアルケニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル($C_1 \sim 6$)アルキル、アリール、アリール($C_1 \sim 6$)アルキル、 $C_3 \sim 7$ ヘテロシクロアルキル、 $C_3 \sim 7$ ヘテロシクロアルキル($C_1 \sim 6$)アルキル、 $C_3 \sim 7$ ヘテロシクロアルケニル、 $C_4 \sim 9$ ヘテロビシクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール($C_1 \sim 6$)アルキル、($C_3 \sim 7$)ヘテロシクロアルキル($C_1 \sim 6$)アルキル-アリール-、ヘテロアリール($C_3 \sim 7$)ヘテロシクロアルキル-、($C_3 \sim 7$)シクロアルキル-ヘテロアリール-、($C_3 \sim 7$)シクロアルキル-($C_1 \sim 6$)アルキル-ヘテロアリール-、($C_4 \sim 7$)シクロアルケニル-ヘテロアリール-、($C_4 \sim 9$)ビシクロアルキル-ヘテロアリール-、($C_3 \sim 7$)ヘテロシクロアルキル-ヘテロアリール-、($C_3 \sim 7$)ヘテロシクロアルキル($C_1 \sim 6$)アルキル-ヘテロアリール-、($C_3 \sim 7$)ヘテロシクロアルケニル-ヘテロアリール-、($C_4 \sim 9$)ヘテロビシクロアルキル-ヘテロアリール-又は($C_4 \sim 9$)スピロヘテロシクロアルキル-ヘテロアリール-を表し、それらの基のいずれも1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよく、

q、A、B、D、G、E、Q、Y及びZは、上で定義した通りである。

【0041】

一実施形態において、qは、ゼロである。別の実施形態において、qは、1である。

【0042】

一実施形態において、Aは、 $C-R^2$ を表す。別の実施形態において、Aは、Nを表す。

【0043】

一実施形態において、Bは、 $C-R^3$ を表す。別の実施形態において、Bは、Nを表す。

【0044】

一実施形態において、Dは、 $C-R^4$ を表す。別の実施形態において、Dは、Nを表す。

【0045】

第1の実施形態において、Aは、 $C-R^2$ を表し、Bは、 $C-R^3$ を表し、Dは、 $C-R^4$ を表す。

【0046】

第2の実施形態において、Aは、 $C-R^2$ を表し、Bは、 $C-R^3$ を表し、Dは、Nを表す。

【0047】

第3の実施形態において、Aは、 $C-R^2$ を表し、Bは、Nを表し、Dは、 $C-R^4$ を表す。

【0048】

10

第4の実施形態において、Aは、 $C-R^2$ を表し、Bは、Nを表し、Dは、Nを表す。

【0049】

第5の実施形態において、Aは、Nを表し、Bは、 $C-R^3$ を表し、Dは、 $C-R^4$ を表す。

【0050】

第6の実施形態において、Aは、Nを表し、Bは、 $C-R^3$ を表し、Dは、Nを表す。

【0051】

第7の実施形態において、Aは、Nを表し、Bは、Nを表し、Dは、 $C-R^4$ を表す。

【0052】

第8の実施形態において、Aは、Nを表し、Bは、Nを表し、Dは、Nを表す。

20

【0053】

適切には、Aは、 $C-R^2$ を表し、B及びDは、上で定義した通りである。或いはAは、Nを表し、Bは、 $C-R^3$ を表し、Dは、上で定義した通りである。

【0054】

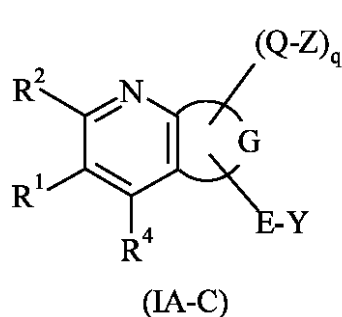
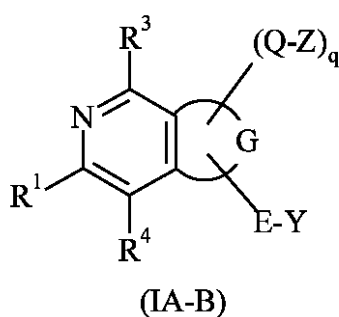
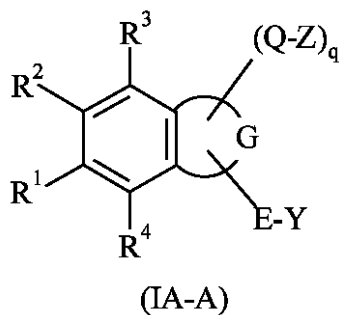
適切には、Aは、 $C-R^2$ を表し、Bは、 $C-R^3$ を表し、Dは、上で定義した通りである。或いはAは、Nを表し、Bは、 $C-R^3$ を表し、Dは、 $C-R^4$ を表す。

【0055】

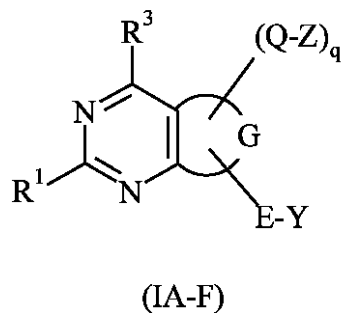
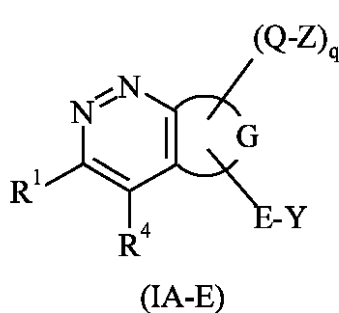
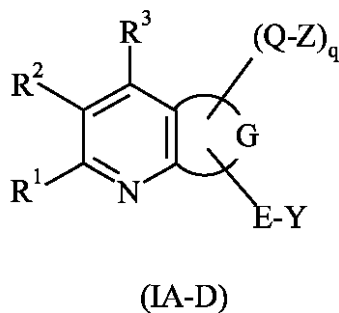
本発明による化合物の特定のサブクラスは、以下の式 (IA-A)、(IA-B)、(IA-C)、(IA-D)、(IA-E)、(IA-F) 及び (IA-G) の化合物を含む。

30

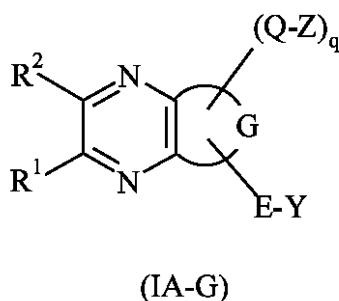
【化 2】



10



20



30

(式中、 q 、 G 、 E 、 Q 、 Y 、 Z 、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は、上で定義した通りである。)

【0056】

本発明の化合物において、 G 部分は、上に示したように 6 員ヘテロ芳香環の残基を表すものと定義される。このことから、可変部分 G は、 G を含む環が縮合している 6 員環の 2 個の炭素原子と一緒になったとき、上に示したように 6 員ヘテロ芳香環を表すことを理解すべきである。

【0057】

適切には、本発明の化合物における G 部分は、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル及びピラジニルから選択される 6 員ヘテロ芳香環の残基を表す。

40

【0058】

第 1 の実施形態において、本発明の化合物における G 部分は、ピリジン環の残基を表す。

【0059】

第 2 の実施形態において、本発明の化合物における G 部分は、ピリダジン環の残基を表す。

【0060】

第 3 の実施形態において、本発明の化合物における G 部分は、ピリミジン環の残基を表す。

50

【 0 0 6 1 】

第 4 の実施形態において、本発明の化合物における G 部分は、ピラジン環の残基を表す。

【 0 0 6 2 】

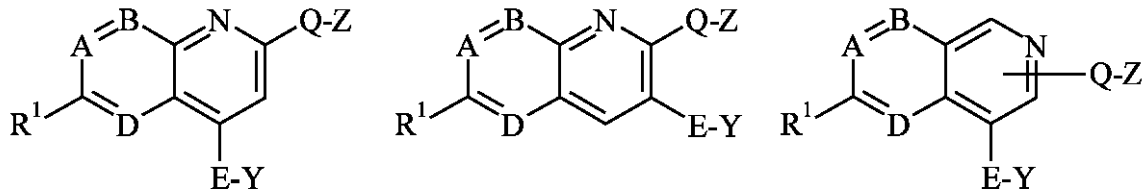
第 5 の実施形態において、本発明の化合物における G 部分は、トリアジン環の残基を表す。

【 0 0 6 3 】

本発明による化合物の特定のサブクラスは、以下の式 (I B - A) 、 (I B - B) 、 (I B - C) 、 (I B - D) 、 (I B - E) 、 (I B - F) 、 (I B - G) 、 (I B - H) 、 (I B - J) 、 (I B - K) 及び (I I B - L) の化合物を含む。

10

【化 3】

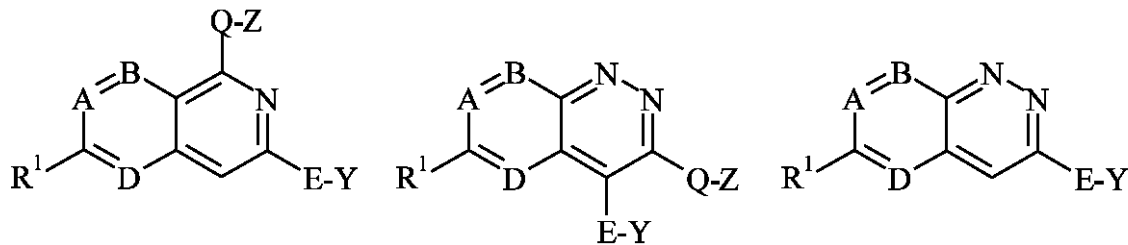


(IB-A)

(IB-B)

(IB-C)

20

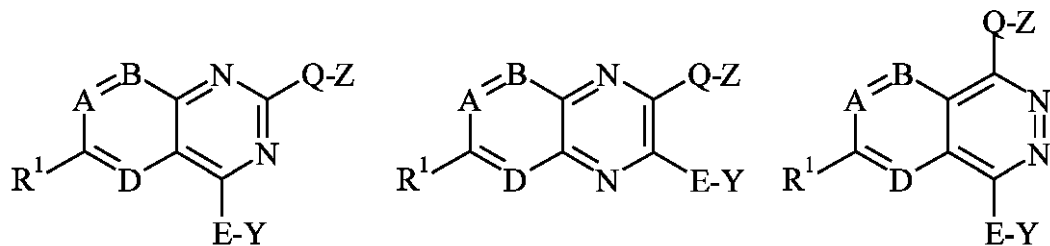


(IB-D)

(IB-E)

(IB-F)

30

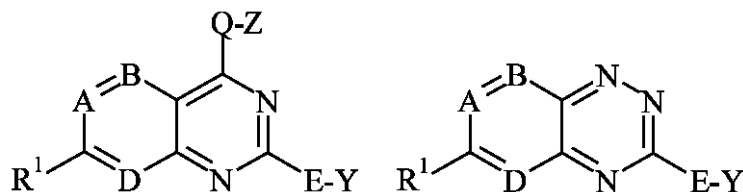


(IB-G)

(IB-H)

(IB-J)

40



(IB-K)

(IB-L)

(式中、A、B、D、E、Q、Y、Z 及び R¹ は、上で定義した通りである。)

【 0 0 6 4 】

50

本発明による化合物の適切なサブクラスは、上で示した式 (I B-B)、(I B-C)、(I B-E)、(I B-G) 及び (I B-H) を含む。

【0065】

本発明による化合物が場合によって置換された直鎖状又は分枝状アルキレン鎖を含む場合、その一般的な意味は、メチレン ($-\text{CH}_2-$)、(メチル)メチレン、エチレン ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、(エチル)メチレン、(ジメチル)メチレン、(メチル)エチレン、プロピレン ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、(プロピル)メチレン及び(ジメチル)エチレンを含み、それらの鎖のいずれも1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよい。適切には、そのような鎖は、非置換体、一置換体又は二置換体である。一般的に、そのような鎖は、非置換体又は一置換体である。一実施形態において、そのような鎖は、非置換体である。別の実施形態において、そのような鎖は、一置換体である。さらなる実施形態において、そのような鎖は、二置換体である。

10

【0066】

本発明による化合物に存在し得るアルキレン鎖上の一般的な置換基の例としては、ハロゲン、シアノ、トリフルオロメチル、オキソ、ヒドロキシ、 $\text{C}_1 \sim 6$ アルコキシ、カルボキシ ($\text{C}_1 \sim 6$) アルコキシ、トリフルオロメトキシ、アミノ、 $\text{C}_1 \sim 6$ アルキルアミノ、ジ ($\text{C}_1 \sim 6$) アルキルアミノ、 $\text{C}_2 \sim 6$ アルキルカルボニルアミノ、カルボキシ、ベンジルオキシカルボニル、テトラゾリル、アミノカルボニル、 $\text{C}_1 \sim 6$ アルキルアミノカルボニル及びジ ($\text{C}_1 \sim 6$) アルキルアミノカルボニルなどがある。

20

【0067】

本発明による化合物に存在し得るアルキレン鎖上の適切な置換基の特定の例としては、フルオロ、シアノ、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、メトキシ、カルボキシメトキシ、アミノ、アセチルアミノ、カルボキシ、ベンジルオキシカルボニル及びテトラゾリルなどがある。

【0068】

第1の実施形態において、Eは、共有結合を表し、それにより、完全体 (integer) Yが6員環に直接結合している。

【0069】

第2の実施形態において、Eは、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{S}(\text{O})(\text{NR}^5)-$ 又は $-\text{N}(\text{R}^5)-$ を表す。当実施形態の第1の態様において、Eは、 $-\text{O}-$ を表す。当実施形態の第2の態様において、Eは、 $-\text{S}-$ を表す。当実施形態の第3の態様において、Eは、 $-\text{S}(\text{O})-$ を表す。当実施形態の第4の態様において、Eは、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ を表す。当実施形態の第5の態様において、Eは、 $-\text{S}(\text{O})(\text{NR}^5)-$ を表す。当実施形態の第6の態様において、Eは、 $-\text{N}(\text{R}^5)-$ を表す。

30

【0070】

第3の実施形態において、Eは、場合によって置換された直鎖状又は分枝状 $\text{C}_1 \sim 4$ アルキレン鎖を表す。当実施形態の第1の態様において、Eは、場合によって置換されたメチレン ($-\text{CH}_2-$) 連結を表す。当実施形態の第2の態様において、Eは、場合によって置換された(メチル)メチレン連結を表す。当実施形態の第3の態様において、Eは、場合によって置換された(エチル)メチレン連結を表す。

40

【0071】

概して、Eは、共有結合を表す。或いはEは、 $-\text{N}(\text{R}^5)-$ を表す。或いはEは、場合によって置換された直鎖状又は分枝状 $\text{C}_1 \sim 4$ アルキレン鎖を表す。

【0072】

一般的に、Eは、 $-\text{N}(\text{R}^5)-$ を表す。或いはEは、場合によって置換された直鎖状又は分枝状 $\text{C}_1 \sim 4$ アルキレン鎖を表す。

【0073】

或いは、Eは、 $-\text{O}-$ を表す。或いはEは、場合によって置換された直鎖状又は分枝状 $\text{C}_1 \sim 4$ アルキレン鎖を表す。

【0074】

50

適切には、Eは、共有結合を表す。或いはEは、 $-N(R^5)-$ を表す。或いはEは、メチレン($-CH_2-$)、(メチル)メチレン又は(エチル)メチレンを表し、それらの基のいずれも1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよい。

【0075】

概して、Eは、 $-N(R^5)-$ を表す。或いはEは、メチレン($-CH_2-$)又は(メチル)メチレンを表し、それらの基のいずれも1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよい。

【0076】

或いは、Eは、 $-O-$ を表す。或いはEは、メチレン($-CH_2-$)又は(メチル)メチレンを表し、それらの基のどちらも1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよい。

10

【0077】

きわめて適切には、Eは、メチレン($-CH_2-$)又は(メチル)メチレンを表し、それらの基のどちらも1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよい。

【0078】

Eにより表される連結上の一般的な置換基の選択される例としては、ハロゲン、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、カルボキシ($C_1 \sim 6$)アルコキシ、トリフルオロメトキシ、アミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、ジ($C_1 \sim 6$)アルキルアミノ、 $C_2 \sim 6$ アルキルカルボニルアミノ、カルボキシ、ベンジルオキシカルボニル及びテトラゾリルなどがある。

20

【0079】

Eにより表される連結上の一般的な置換基の特定の例としては、フルオロ、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、メトキシ、カルボキシメトキシ、トリフルオロメトキシ、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、アセチルアミノ、カルボキシ、ベンジルオキシカルボニル及びテトラゾリルなどがある。

【0080】

Eの一般的意味は、 $-N(R^5)-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CH(OH)-$ 、 $-CH(OCH_3)-$ 、 $-CH(OCH_2CO_2H)-$ 、 $-CH(NH_2)-$ 、 $-CH(NHCOCH_3)-$ 、 $-CH(CO_2H)-$ 、 $-CH(CO_2$ ベンジル) $-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-C(CH_3)(OH)-$ 及び $-CH(CH_2CH_3)-$ を含み、或いはEは、共有結合を表し得る。さらに、Eは、 $-O-$ を表し得る。

30

【0081】

Eの実例となる意味は、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 及び $-CH(CH_3)-$ を含む。

【0082】

Eの適切な意味は、 $-CH_2-$ 及び $-CH(CH_3)-$ を含む。

【0083】

一実施形態において、Eは、 $-CH_2-$ を表す。

【0084】

別の実施形態において、Eは、 $-CH(CH_3)-$ を表す。当実施形態の特定の態様において、Eにより表される $-CH(CH_3)-$ 連結は、(S)立体化学的配置である。

40

【0085】

第1の実施形態において、Qは、共有結合を表し、それにより、完全体Zが6員環に直接結合している。

【0086】

第2の実施形態において、Qは、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)(NR^6)-$ 、 $-N(R^6)-$ 、 $-C(O)N(R^6)-$ 、 $-N(R^6)C(O)-$ 、 $-S(O)_2N(R^6)-$ 又は $-N(R^6)S(O)_2-$ を表す。当実施形態の第1の態様において、Qは、 $-O-$ を表す。当実施形態の第2の態様において、Qは、 $-S-$ を表す。当実施形態の第3の態様において、Qは、 $-S(O)-$ を表す。当実施形態の第4の態様において、Qは、 $-S(O)_2-$ を表す。当実施形態の第5の態様において、Q

50

は、 $-S(O)(NR^6)-$ を表す。当実施形態の第6の態様において、Qは、 $-N(R^6)-$ を表す。当実施形態の第7の態様において、Qは、 $-C(O)N(R^6)-$ を表す。当実施形態の第8の態様において、Qは、 $-N(R^6)C(O)-$ を表す。当実施形態の第9の態様において、Qは、 $-S(O)_2(NR^6)-$ を表す。当実施形態の第10の態様において、Qは、 $-N(R^6)S(O)_2-$ を表す。

【0087】

第3の実施形態において、Qは、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)(NR^6)-$ 、 $-N(R^6)-$ 、 $-C(O)N(R^6)-$ 、 $-N(R^6)C(O)-$ 、 $-S(O)_2N(R^6)-$ 及び $-N(R^6)S(O)_2-$ から独立に選択される1つ、2つ又は3つのヘテロ原子を含む連結を場合によって含む場合によって置換された直鎖状又は分枝状 $C_{1\sim6}$ アルキレン鎖を表す。当実施形態の第1の態様において、Qは、場合によって置換された直鎖状又は分枝状 $C_{1\sim6}$ アルキレン鎖を表す。当実施形態の第2の態様において、Qは、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)(NR^6)-$ 、 $-N(R^6)-$ 、 $-C(O)N(R^6)-$ 、 $-N(R^6)C(O)-$ 、 $-S(O)_2N(R^6)-$ 及び $-N(R^6)S(O)_2-$ から独立に選択される1つのヘテロ原子を含む連結を含む場合によって置換された直鎖状又は分枝状 $C_{1\sim6}$ アルキレン鎖を表す。当実施形態の第3の態様において、Qは、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)(NR^6)-$ 、 $-N(R^6)-$ 、 $-C(O)N(R^6)-$ 、 $-N(R^6)C(O)-$ 、 $-S(O)_2N(R^6)-$ 及び $-N(R^6)S(O)_2-$ から独立に選択される2つのヘテロ原子を含む連結を含む場合によって置換された直鎖状又は分枝状 $C_{1\sim6}$ アルキレン鎖を表す。当実施形態の第4の態様において、Qは、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)(NR^6)-$ 、 $-N(R^6)-$ 、 $-C(O)N(R^6)-$ 、 $-N(R^6)C(O)-$ 、 $-S(O)_2N(R^6)-$ 及び $-N(R^6)S(O)_2-$ から独立に選択される3つのヘテロ原子を含む連結を含む場合によって置換された直鎖状又は分枝状 $C_{1\sim6}$ アルキレン鎖を表す。当実施形態の第5の態様において、Qは、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^6)-$ 、 $-C(O)N(R^6)-$ 及び $-N(R^6)C(O)-$ から独立に選択される1つ、2つ又は3つのヘテロ原子を含む連結を含む場合によって置換された直鎖状又は分枝状 $C_{1\sim6}$ アルキレン鎖を表す。

【0088】

一般的に、Qは、共有結合を表す。或いはQは、 $-S(O)-$ 又は $-S(O)_2-$ を表す。或いはQは、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^6)-$ 、 $-C(O)N(R^6)-$ 及び $-N(R^6)C(O)-$ から選択される1つ又は2つのヘテロ原子を含む連結を場合によって含む場合によって置換された直鎖状又は分枝状 $C_{1\sim6}$ アルキレン鎖を表す。

【0089】

概して、Qは、共有結合を表す。或いはQは、場合によって置換された直鎖状又は分枝状 $C_{1\sim6}$ アルキレン鎖を表す。

【0090】

Qにより表される連結上の一般的な置換基の選択される例としては、ハロゲン、シアノ、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、 $C_{1\sim6}$ アルコキシ及びアミノなどがある。

【0091】

Qにより表される連結上の一般的な置換基の特定の例としては、フルオロ、シアノ、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、メトキシ及びアミノなどがある。

【0092】

適切には、Qは、共有結合を表す。或いはQは、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 又は $-N(R^6)-$ を表す。或いはQは、 $-CH_2-$ 、 $-CH(F)-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-CH(CN)-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-CH(OH)-$ 、 $-CH(CH_2OH)-$ 、 $-CH(OCH_3)-$ 、 $-CH(NH_2)-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH(OH)CH_2-$ 、 $-CH(OH)CF_2-$ 、 $-CH(OCH_3)CH_2-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-CH(CH_3)O-$ 、 $-C(CH_3)_2O-$ 、 $-CH(CH_2CH_3)O-$ 、 $-CH(CF_3)O-$ 、 $-CH_2S-$ 、 $-CH_2S(O)-$ 、 $-CH_2S(O)_2-$ 、 $-CH_2N(R^6)-$ 、 $-CH_2$

CH_2CH_2- 、 $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{OCH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}(\text{F})-$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCF}_2-$
 $-\text{CH}_2\text{OCH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{CH}_3)_2-$ 、
 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{SCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})\text{CH}_2-$ 、
 $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^6)\text{CH}_2-$ 、
 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})-$ 、
 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CF}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、
 $-\text{CH}_2\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$ 、
 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ 、
 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)-$ 又は $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2-$ を表す。

10

【0093】

きわめて適切には、Qは、共有結合を表す。或いはQは、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CN})-$ 、
 $-\text{CH}(\text{OH})-$ 、 $-\text{CH}(\text{OCH}_3)-$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^6)-$ 又は
 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$ を表す。

【0094】

概して、Qは、共有結合を表す。或いはQは、 $-\text{CH}_2-$ を表す。

【0095】

Qの特定の意味は、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})-$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{S}-$ 及び
 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$ を含む。第1の実施形態において、Qは、 $-\text{CH}_2-$ を表す。第2の
 実施形態において、Qは、 $-\text{CH}(\text{OH})-$ を表す。第3の実施形態において、Qは、
 $-\text{CH}_2\text{O}-$ を表す。第4の実施形態において、Qは、 $-\text{CH}_2\text{S}-$ を表す。第5の実施形
 態において、Qは、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$ を表す。

20

【0096】

概して、Yは、 $\text{C}_3 \sim 7$ シクロアルキル、アリール又はヘテロアリールを表し、それら
 の基のいずれも1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよい。

【0097】

一般的に、Yは、アリール又はヘテロアリールを表し、それらの基のいずれも1つ又は
 複数の置換基により場合によって置換されていてもよい。

【0098】

第1の実施形態において、Yは、場合によって置換された $\text{C}_3 \sim 7$ シクロアルキルを表
 す。当実施形態の一態様において、Yは、非置換 $\text{C}_3 \sim 7$ シクロアルキルを表す。当実施
 形態の別の態様において、Yは、一置換 $\text{C}_3 \sim 7$ シクロアルキルを表す。当実施形態のさ
 らなる態様において、Yは、二置換 $\text{C}_3 \sim 7$ シクロアルキルを表す。

30

【0099】

第2の実施形態において、Yは、場合によって置換されたアリールを表す。当実施形態
 の一態様において、Yは、非置換アリールを表す。当実施形態の別の態様において、Yは
 、一置換アリールを表す。当実施形態のさらなる態様において、Yは、二置換アリールを
 表す。

【0100】

第3の実施形態において、Yは、場合によって置換された $\text{C}_3 \sim 7$ ヘテロシクロアルキ
 ルを表す。当実施形態の一態様において、Yは、非置換 $\text{C}_3 \sim 7$ ヘテロシクロアルキルを
 表す。当実施形態の別の態様において、Yは、一置換 $\text{C}_3 \sim 7$ ヘテロシクロアルキルを表
 す。当実施形態のさらなる態様において、Yは、二置換 $\text{C}_3 \sim 7$ ヘテロシクロアルキルを
 表す。

40

【0101】

第4の実施形態において、Yは、場合によって置換されたヘテロアリールを表す。当実
 施形態の一態様において、Yは、非置換ヘテロアリールを表す。当実施形態の別の態様
 において、Yは、一置換ヘテロアリールを表す。当実施形態のさらなる態様において、Yは
 、二置換ヘテロアリールを表す。

【0102】

50

適切には、Yは、ベンゾシクロブテニル、フェニル、チエニル、チアゾリル又はピリジニルを表し、それらの基のいずれも1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよい。

【0103】

適切には、Yは、フェニル、チエニル又はチアゾリルを表し、それらの基のいずれも1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよい。

【0104】

きわめて適切には、Yは、フェニルを表し、1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよい。

【0105】

Y部分に存在し得る場合による置換基の例としては、ハロゲン、シアノ、ニトロ、C₁～6アルキル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、C₁～6アルコキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、C₁～6アルキルチオ、C₁～6アルキルスルフィニル、C₁～6アルキルスルホニル、(C₁～6)アルキルスルホニルオキシ、アミノ、C₁～6アルキルアミノ、ジ(C₁～6)アルキルアミノ、アリールアミノ、C₂～6アルキルカルボニルアミノ、C₁～6アルキルスルホニルアミノ、ホルミル、C₂～6アルキルカルボニル、C₃～6シクロアルキルカルボニル、C₃～6ヘテロシクロアルキルカルボニル、カルボキシ、C₂～6アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、C₁～6アルキルアミノカルボニル、ジ(C₁～6)アルキルアミノカルボニル、アミノスルホニル、C₁～6アルキルアミノスルホニル及びジ(C₁～6)アルキルアミノスルホニルから独立に選択される1つ、2つ又は3つの置換基などがある。

【0106】

Y部分における場合による置換基の実例となる例としては、ハロゲン、C₁～6アルキル、C₁～6アルコキシ及びジフルオロメトキシなどがある。追加の例としては、シアノなどがある。

【0107】

Y部分における場合による置換基の一般的な例としては、ハロゲン、シアノ及びジフルオロメトキシなどがある。

【0108】

Y部分における特定の置換基の例としては、フルオロ、クロロ、ブロモ、シアノ、ニトロ、メチル、イソプロピル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、メトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、メチルチオ、メチルスルフィニル、メチルスルホニル、メチルスルホニルオキシ、アミノ、メチルアミノ、tert-ブチルアミノ、ジメチルアミノ、フェニルアミノ、アセチルアミノ、メチルスルホニルアミノ、ホルミル、アセチル、シクロプロピルカルボニル、アゼチジニルカルボニル、ピロリジニルカルボニル、ピペリジニルカルボニル、ピペラジニルカルボニル、モルホリニルカルボニル、カルボキシ、メトキシカルボニル、アミノカルボニル、メチルアミノカルボニル、ジメチルアミノカルボニル、アミノスルホニル、メチルアミノスルホニル及びジメチルアミノスルホニルなどがある。

【0109】

Y部分における特定の置換基の実例となる例としては、クロロ、メチル、メトキシ及びジフルオロメトキシなどがある。追加の例としては、シアノなどがある。

【0110】

Y部分における特定の置換基の一般的な例としては、フルオロ、クロロ、シアノ及びジフルオロメトキシなどがある。

【0111】

Yの一般的な意味は、ベンゾシクロブテニル、フェニル、フルオロフェニル(2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル及び4-フルオロフェニルを含む)、クロロフェニル(2-クロロフェニル、3-クロロフェニル及び4-クロロフェニルを含む)、ジフルオロフェニル(2,6-ジフルオロフェニルを含む)、(クロロ)(フルオロ)フェ

10

20

30

40

50

ニル（５－クロロ－２－フルオロフェニル及び２－クロロ－５－フルオロフェニルを含む）、ジクロロフェニル（２，５－ジクロロフェニル及び２，６－ジクロロフェニルを含む）、メチルフェニル（４－メチルフェニルを含む）、ジメチルフェニル（２，５－ジメチルフェニル及び２，６－ジメチルフェニルを含む）、（トリフルオロメチル）フェニル〔２－（トリフルオロメチル）フェニルを含む〕、（クロロ）（トリフルオロメチル）フェニル〔５－クロロ－２－（トリフルオロメチル）フェニルを含む〕、（メチル）（トリフルオロメチル）フェニル〔２－メチル－５－（トリフルオロメチル）フェニルを含む〕、ビス（トリフルオロメチル）フェニル〔２，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニルを含む〕、メトキシフェニル（２－メトキシフェニルを含む）、（ジフルオロメトキシ）フェニル〔２－（ジフルオロメトキシ）フェニル及び３－（ジフルオロメトキシ）フェニルを含む〕、（ジフルオロメトキシ）（フルオロ）フェニル〔２－（ジフルオロメトキシ）－５－フルオロフェニル及び２－（ジフルオロメトキシ）－６－フルオロフェニルを含む〕、（クロロ）（ジフルオロメトキシ）フェニル〔５－クロロ－２－（ジフルオロメトキシ）フェニル及び６－クロロ－２－（ジフルオロメトキシ）フェニルを含む〕、（シアノ）（ジフルオロメトキシ）フェニル〔６－シアノ－２－（ジフルオロメトキシ）フェニルを含む〕、（トリフルオロメトキシ）フェニル〔２－（トリフルオロメトキシ）フェニルを含む〕、メチルスルホニルオキシフェニル、（アミノ）（クロロ）フェニル（５－アミノ－２－クロロフェニルを含む）、メチルチエニル（３－メチルチエン－２－イルを含む）、メチルチアゾリル（２－メチル－１，３－チアゾール－４－イルを含む）、（クロロ）（メチル）チアゾリル（５－クロロ－２－メチル－１，３－チアゾール－４－イルを含む）、ジメチルチアゾリル（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イルを含む）及びピリジニル（ピリジン－３－イル及びピリジン－４－イルを含む）を含む。

10

20

【０１１２】

Ｙの実例となる意味は、フェニル、クロロフェニル、メチルフェニル、メトキシフェニル及び（ジフルオロメトキシ）フェニルを含む。

【０１１３】

Ｙの選択される意味は、ジクロロフェニル、ジメチルフェニル、（ジフルオロメトキシ）フェニル、（ジフルオロメトキシ）（フルオロ）フェニル、（クロロ）（ジフルオロメトキシ）フェニル、（シアノ）（ジフルオロメトキシ）フェニル、メチルスルホニルオキシフェニル、メチルチエニル及びジメチルチアゾリルを含む。

30

【０１１４】

一実施形態において、Ｙは、２，５－ジクロロフェニルを表す。

【０１１５】

別の実施形態において、Ｙは、フェニルを表す。

【０１１６】

別の実施形態において、Ｙは、２－クロロフェニルを表す。

【０１１７】

別の実施形態において、Ｙは、２－メチルフェニルを表す。

【０１１８】

別の実施形態において、Ｙは、２，５－ジメチルフェニルを表す。

40

【０１１９】

別の実施形態において、Ｙは、２－メトキシフェニルを表す。

【０１２０】

特定の実施形態において、Ｙは、２－（ジフルオロメトキシ）フェニルを表す。

【０１２１】

別の実施形態において、Ｙは、（ジフルオロメトキシ）（フルオロ）フェニルを表す。

【０１２２】

別の実施形態において、Ｙは、（クロロ）（ジフルオロメトキシ）フェニルを表す。

【０１２３】

別の実施形態において、Ｙは、（シアノ）（ジフルオロメトキシ）フェニルを表す。

50

【0124】

別の実施形態において、Yは、3-メチルチエン-2-イルを表す。

【0125】

別の実施形態において、Yは、2, 4-ジメチル-1, 3-チアゾール-5-イルを表す。

【0126】

一実施形態において、Zは、水素を表す。

【0127】

別の実施形態において、Zは、水素以外である。

【0128】

選択される実施形態において、Zは、水素を表す。或いはZは、C₁～₆アルキル、C₃～₇シクロアルキル、アリール、C₃～₇ヘテロシクロアルキル、C₃～₇ヘテロシクロアルケニル又はヘテロアリールを表し、それら基のいずれも1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよい。或いはZは、-Z¹-Z²又は-Z¹-C(O)-Z²を表し、それらの部分のいずれも1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよい。

【0129】

さらなる実施形態において、Zは、C₁～₆アルキル、C₃～₇シクロアルキル、アリール、C₃～₇ヘテロシクロアルキル、C₃～₇ヘテロシクロアルケニル又はヘテロアリールを表し、それら基のいずれも1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよい。或いはZは、-Z¹-Z²又は-Z¹-C(O)-Z²を表し、それらの部分のいずれも1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよい。

【0130】

適切には、Zは、水素を表す。或いはZは、C₁～₆アルキル、アリール又はヘテロアリールを表し、それら基のいずれも1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよい。或いはZは、-Z¹-Z²を表し、その部分は、1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよい。

【0131】

きわめて適切には、Zは、水素を表す。或いはZは、C₁～₆アルキルを表し、その基は、1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよい。

【0132】

一般的に、Zは、水素、フルオロ又はトリフルオロメチルを表す。或いはZは、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、フェニル、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、インドリニル、テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリニル、モルホリニル、アゾカニル、チアゾリニル、フリル、チエニル、ピラゾリル、4, 5, 6, 7-テトラヒドロインダゾリル、ベンゾオキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、ベンゾチアゾリル、イミダゾリル、ベンゾイミダゾリル、[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]-ピリミジニル、テトラゾリル、ピリジニル、キノリニル、イソキノリニル、フタラジニル、ピリミジニル又はピラジニルを表し、それら基のいずれも1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよい。或いはZは、-Z¹-Z²又は-Z¹-C(O)-Z²を表し、それらの部分のいずれも1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよい。

【0133】

Z¹部分は、アリール、C₃～₇ヘテロシクロアルキル又はヘテロアリール基に由来する二価ラジカルを表し、それら基のいずれも1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよい。一般的に、Z¹部分は、フェニル、ピロリジニル、ピペラジニル、ピラゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル又はピリジニル基を表し、それら基のいずれも1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよい。Z

10

20

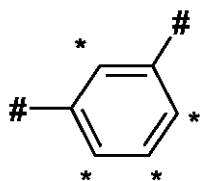
30

40

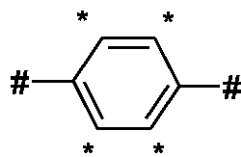
50

¹ 部分の一般的な意味は、以下の式 (Z a)、(Z b)、(Z c)、(Z d)、(Z e)、(Z f)、(Z g)、(Z h)、(Z j) 及び (Z k) の基を含む。

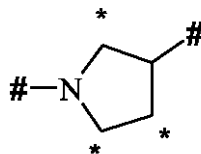
【化 4】



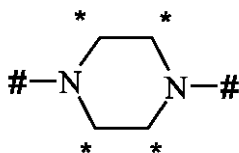
(Za)



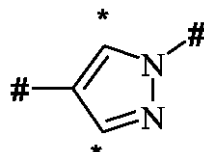
(Zb)



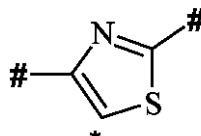
(Zc)



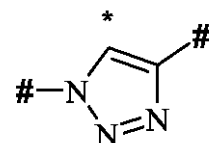
(Zd)



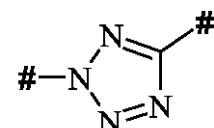
(Ze)



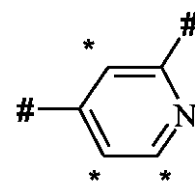
(Zf)



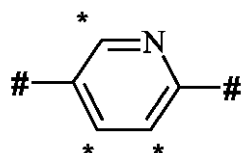
(Zg)



(Zh)



(Zj)



(Zk)

10

20

30

式中、

記号 # は、分子の残りの部分への Z¹ 部分の結合点を表し、
アスタリスク (*) は、場合による置換基の結合部位を表す。

【0134】

Z¹ 部分の特定の意味は、上に示した式 (Z a)、(Z c)、(Z e) (Z f)、(Z g)、(Z h) 及び (Z j) の基を含む。

【0135】

Z² 部分は、アリール、C₃ ~ 7 ヘテロシクロアルキル、C₃ ~ 7 ヘテロシクロアルケニル又はヘテロアリールを表し、それらの基のいずれも 1 つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよい。一般的に、Z² は、フェニル、ピロリジニル、オキサゾリジニル、イミダゾリジニル、モルホリニル、イミダゾリニル、チアゾリル、イミダゾリル、テトラゾリル又はピリジニルを表し、それらの基のいずれも 1 つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよい。

40

【0136】

Z、Z¹ 又は Z² 部分に存在し得る場合による置換基の例としては、ハロゲン、シアノ、ニトロ、C₁ ~ 6 アルキル、トリフルオロメチル、オキソ、ヒドロキシ、ヒドロキシ (C₁ ~ 6) アルキル、C₁ ~ 6 アルコキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、C₁ ~ 3 アルケレンジオキシ、C₁ ~ 6 アルキルチオ、C₁ ~ 6 アルキルスルフィニル、C₁ ~ 6 アルキルスルホニル、アミノ、C₁ ~ 6 アルキルアミノ、ジ (C₁ ~ 6) ア

50

ルキルアミノ、ジ(C₁ ~ 6)アルキルアミノ(C₁ ~ 6)アルキル、C₂ ~ 6アルキルカルボニルアミノ、C₁ ~ 6アルキルスルホニルアミノ、ホルミル、C₂ ~ 6アルキルカルボニル、カルボキシ、C₂ ~ 6アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、C₁ ~ 6アルキルアミノカルボニル、ジ(C₁ ~ 6)アルキルアミノ-カルボニル、アミノスルホニル、C₁ ~ 6アルキルアミノスルホニル、ジ(C₁ ~ 6)アルキルアミノスルホニル、アミノカルボニルアミノ及びヒドラジノカルボニルから独立に選択される1つ、2つ又は3つの置換基などがある。

【0137】

Z、Z¹又はZ²部分における特定の置換基の例としては、フルオロ、クロロ、ブロモ、シアノ、ニトロ、メチル、エチル、イソプロピル、トリフルオロメチル、オキソ、ヒドロキシ、ヒドロキシメチル、メトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、メチレンジオキシ、メチルチオ、メチルスルフィニル、メチルスルホニル、アミノ、メチルアミノ、tert-ブチルアミノ、ジメチルアミノ、ジメチルアミノメチル、ジメチルアミノエチル、アセチルアミノ、メチルスルホニル-アミノ、ホルミル、アセチル、カルボキシ、メトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、アミノカルボニル、メチルアミノカルボニル、ジメチルアミノカルボニル、アミノスルホニル、メチルアミノスルホニル、ジメチルアミノスルホニル、アミノカルボニルアミノ及びヒドラジノカルボニルなどがある。

【0138】

Z²の一般的な意味は、フェニル、ヒドロキシフェニル、オキソピロリジニル、ジオキソピロリジニル、(ヒドロキシ)(オキソ)ピロリジニル、(アミノ)(オキソ)ピロリジニル、(オキソ)オキサゾリジニル、オキソイミダゾリジニル、モルホリニル、イミダゾリニル、メチルチアゾリル、ホルミルチアゾリル、イミダゾリル、テトラゾリル及びピリジニルを含む。

【0139】

Z²の選択される意味は、オキソピロリジニル及び(オキソ)オキサゾリジニルを含む。一実施形態において、Z²は、オキソピロリジニルを表す。別の実施形態において、Z²は、(オキソ)オキサゾリジニルを表す。

【0140】

Zの一般的な意味は、水素、フルオロ、トリフルオロメチル、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、イソブチル、tert-ブチル、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、オキソ-シクロヘキシル、フェニル、プロモフェニル、シアノフェニル、ニトロフェニル、メトキシフェニル、ジフルオロメトキシフェニル、トリフルオロメトキシフェニル、メチレンジオキシフェニル、メチルスルホニルフェニル、ジメチルアミノフェニル、アセチルアミノフェニル、メチルスルホニルアミノフェニル、カルボキシフェニル、アミノカルボニルフェニル、メチルアミノカルボニルフェニル、ジメチルアミノカルボニルフェニル、アミノカルボニルアミノフェニル、テトラヒドロフランニル、オキソピロリジニル、ジメチルアミノ-ピロリジニル、tert-ブトキシカルボニルピロリジニル、インドリニル、テトラヒドロピラニル、ペリジニル、エチルペリジニル、tert-ブトキシカルボニルペリジニル、アミノカルボニルペリジニル、2-オキソ-3, 4-ジヒドロキノリニル、モルホリニル、アゾカニル、オキソチアゾリニル、フリル、ヒドロキシメチルフリル、チエニル、メチルピラゾリル、ジメチルピラゾリル、4, 5, 6, 7-テトラヒドロインダゾリル、ベンゾオキサゾリル、メチルイソオキサゾリル、ジメチルイソオキサゾリル、メチルチアゾリル、アミノチアゾリル、ベンゾチアゾリル、メチルベンゾチアゾリル、アミノベンゾチアゾリル、イミダゾリル、メチルイミダゾリル、メチル-ベンゾイミダゾリル、ジメチル[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジニル、ジメチルアミノエチルテトラゾリル、ピリジニル、フルオロピリジニル、クロロピリジニル、シアノピリジニル、メチルピリジニル、(シアノ)-(メチル)ピリジニル、トリフルオロメチルピリジニル、オキソピリジニル、メトキシピリジニル、メチル-スルホニルピリジニル、ジメチルアミノメチルピリジニル、アセチルアミノピリジニ

10

20

30

40

50

ル、カルボキシーピリジニル、メトキシカルボニルピリジニル、アミノカルボニルピリジニル、(アミノカルボニル)(フルオロ)ーピリジニル、メチルアミノカルボニルピリジニル、ジメチルアミノカルボニルピリジニル、ヒドラジノーカルボニルピリジニル、キノリニル、イソキノリニル、(メチル)(オキソ)フタラジニル、ピリミジニル、ピラジニル、オキソピロリジニルフェニル、ジオキソピロリジニルフェニル、(ヒドロキシ)(オキソ)ピロリジニルフェニル、(アミノ)(オキソ)ピロリジニルフェニル、(オキソ)オキサゾリジニルフェニル、オキソイミダゾリジニルフェニル、イミダゾリニルフェニル、メチルチアゾリルフェニル、ホルミルチアゾリルフェニル、イミダゾリルフェニル、テトラゾリルフェニル、フェニルピロリジニル、ヒドロキシフェニルピペラジニル、(メチル)ー(フェニル)ピラゾリル、オキソイミダゾリジニルチアゾリル、ヒドロキシフェニルトリアゾリル、モルホリニルーテトラゾリル、オキソピロリジニルピリジニル、(オキソ)オキサゾリジニルピリジニル、オキソイミダゾリジニルーピリジニル、ピリジニルチアゾリル、ピリジニルテトラゾリル及びモルホリニルカルボニルフェニルを含む。

10

【0141】

Zの特定の意味は、水素、メチル、メチルスルホニルフェニル、ピリジニル、メチルスルホニルピリジニル、オキソピロリジニルフェニル、(ヒドロキシ)(オキソ)ピロリジニルフェニル及び(オキソ)オキサゾリジニルフェニルを含む。

【0142】

Zの選択される意味は、水素及びメチルを含む。

【0143】

20

第1の実施形態において、Zは、水素を表す。第2の実施形態において、Zは、メチルを表す。第3の実施形態において、Zは、メチルスルホニルフェニルを表す。当実施形態の一態様において、Zは、3-(メチルスルホニル)フェニルを表す。当実施形態の別の態様において、Zは、4-(メチルスルホニル)フェニルを表す。第4の実施形態において、Zは、ピリジニルを表す。当実施形態の一態様において、Zは、ピリジンー4-イルを表す。第5の実施形態において、Zは、オキソピロリジニルフェニルを表す。当実施形態の一態様において、Zは、3-(2-オキソピロリジンー1-イル)フェニルを表す。第6の実施形態において、Zは、(ヒドロキシ)(オキソ)ピロリジニルフェニルを表す。当実施形態の一態様において、Zは、3-(3-ヒドロキシ-2-オキソピロリジンー1-イル)フェニルを表す。当実施形態の別の態様において、Zは、3-(4-ヒドロキシ-2-オキソピロリジンー1-イル)フェニルを表す。第7の実施形態において、Zは、(オキソ)オキサゾリジニルフェニルを表す。当実施形態の一態様において、Zは、3-(2-オキソオキサゾリジニルー3-イル)フェニルを表す。第8の実施形態において、Zは、メチルスルホニルピリジニルを表す。

30

【0144】

適切には、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は、水素、ハロゲン、シアノ、トリフルオロメチル又は $-CO_2R^d$ ；又は $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、アリール、 $C_{3\sim7}$ ヘテロシクロアルキル、 $C_{3\sim7}$ ヘテロシクロアルケニル、ヘテロアリール、($C_{3\sim7}$)ヘテロシクロアルキル($C_{1\sim6}$)アルキルーアリール、ヘテロアリールー($C_{3\sim7}$)ヘテロシクロアルキル、($C_{3\sim7}$)シクロアルキルーヘテロアリール、($C_{3\sim7}$)シクロアルキル($C_{1\sim6}$)アルキルーヘテロアリール、($C_{4\sim7}$)シクロアルケニルーヘテロアリール、($C_{4\sim9}$)ビシクロアルキルーヘテロアリール、($C_{3\sim7}$)ヘテロシクロアルキルーヘテロアリール、($C_{3\sim7}$)ヘテロシクロアルキル($C_{1\sim6}$)アルキルーヘテロアリール、($C_{3\sim7}$)ヘテロシクロアルケニルーヘテロアリール、($C_{4\sim9}$)ヘテロビシクロアルキルーヘテロアリール又は($C_{4\sim9}$)スピロヘテロシクロアルキルーヘテロアリールを独立に表し、それらの基のいずれも1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよい。

40

【0145】

一般的に、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は、水素、又はアリール若しくはヘテロアリールを表し、それらの基のどちらも1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていて

50

もよい。

【0146】

R¹、R²、R³又はR⁴上に存在し得る場合による置換基の例としては、ハロゲン、ハロ(C₁~6)アルキル、シアノ、シアノ(C₁~6)アルキル、ニトロ、ニトロ(C₁~6)アルキル、C₁~6アルキル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、C₂~6アルケニル、ヒドロキシ、ヒドロキシ(C₁~6)アルキル、C₁~6アルコキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、カルボキシ(C₃~7)シクロアルキルオキシ、C₁~3アルキレンジオキシ、C₁~6アルコキシ(C₁~6)アルキル、ペンタフルオロチオ、C₁~6アルキルチオ、C₁~6アルキルスルフィニル、C₁~6アルキルスルホニル、(C₁~6)アルキルスルホニル(C₁~6)アルキル、オキソ、アミノ、アミノ(C₁~6)アルキル、C₁~6アルキルアミノ、ジ(C₁~6)アルキルアミノ、ヒドロキシ(C₁~6)アルキルアミノ、C₁~6アルコキシアミノ、(C₁~6)アルコキシ(C₁~6)アルキルアミノ、[(C₁~6)アルコキシ](ヒドロキシ)(C₁~6)アルキルアミノ、[(C₁~6)アルキルチオ](ヒドロキシ)(C₁~6)アルキルアミノ、N-[(C₁~6)アルキル]-N-[ヒドロキシ(C₁~6)アルキル]アミノ、ジ(C₁~6)アルキルアミノ(C₁~6)アルキルアミノ、N-[ジ(C₁~6)アルキルアミノ(C₁~6)アルキル]-N-[ヒドロキシ(C₁~6)アルキル]アミノ、ヒドロキシ(C₁~6)アルキル-(C₃~7)シクロアルキルアミノ、(ヒドロキシ)[(C₃~7)シクロアルキル(C₁~6)アルキル]アミノ、(C₃~7)ヘテロシクロアルキル(C₁~6)アルキルアミノ、オキソ(C₃~7)ヘテロシクロアルキル(C₁~6)アルキルアミノ、(C₁~6)アルキルヘテロアリールアミノ、ヘテロアリール(C₁~6)アルキルアミノ、(C₁~6)アルキルヘテロアリール(C₁~6)アルキルアミノ、C₂~6アルキルカルボニルアミノ、N-[(C₁~6)アルキル]-N-[(C₂~6)アルキルカルボニル]アミノ、(C₂~6)アルキルカルボニルアミノ(C₁~6)アルキル、C₃~6アルケニルカルボニルアミノ、ビス[(C₃~6)アルケニルカルボニル]アミノ、N-[(C₁~6)アルキル]-N-[(C₃~7)シクロアルキルカルボニル]アミノ、C₂~6アルコキシカルボニルアミノ、C₂~6アルコキシカルボニル(C₁~6)アルキルアミノ、C₁~6アルキルアミノカルボニルアミノ、C₁~6アルキルスルホニルアミノ、N-[(C₁~6)アルキル]-N-[(C₁~6)アルキルスルホニル]アミノ、ビス[(C₁~6)アルキルスルホニル]アミノ、N-[(C₁~6)アルキル]-N-[カルボキシ(C₁~6)アルキル]アミノ、カルボキシ(C₃~7)シクロアルキルアミノ、カルボキシ-(C₃~7)シクロアルキル(C₁~6)アルキルアミノ、ホルミル、C₂~6アルキルカルボニル、(C₃~7)シクロアルキルカルボニル、フェニルカルボニル、(C₂~6)アルキルカルボニルオキシ(C₁~6)アルキル、カルボキシ、カルボキシ(C₁~6)アルキル、C₂~6アルコキシカルボニル、C₂~6アルコキシカルボニル(C₁~6)アルキル、モルホリニル(C₁~6)アルコキシカルボニル、C₂~6アルコキシカルボニルメチリデニル、カルボン酸等配電子体又はプロドラッグ部分Ω、-(C₁~6)アルキル-Ω、アミノカルボニル、C₁~6アルキルアミノカルボニル、ヒドロキシ(C₁~6)アルキルアミノカルボニル、ジ(C₁~6)アルキルアミノカルボニル、アミノカルボニル(C₁~6)アルキル、アミノスルホニル、ジ(C₁~6)アルキルアミノスルホニル、(C₁~6)アルキルスルホキシミニル及び[(C₁~6)アルキル][N-(C₁~6)アルキル]スルホキシミニルから独立に選択される1つ、2つ又は3つの置換基などがある。

【0147】

「カルボン酸等配電子体又はプロドラッグ部分」という表現は、生体系によりカルボン酸部分と類似していると認識され、したがってそれを模倣することができる、或いは生体系により *in vivo* でカルボン酸部分に容易に変換され得る、カルボン酸部分と構造的に異なる任意の官能基を意味する。いくつかの一般的なカルボン酸等配電子体の概要が J. Med. Chem.、2011、54巻、2529~2591頁(特に図25及

10

20

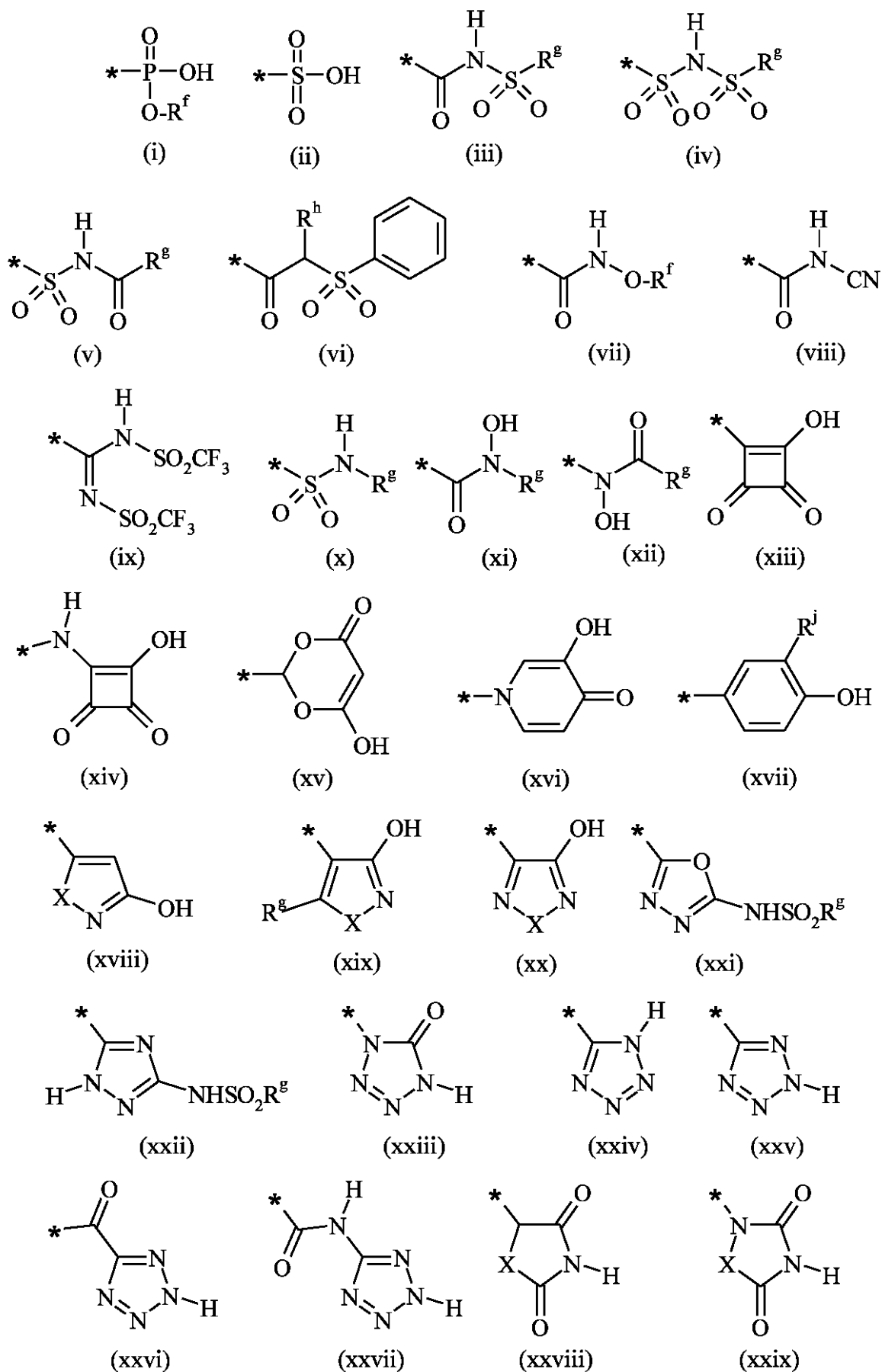
30

40

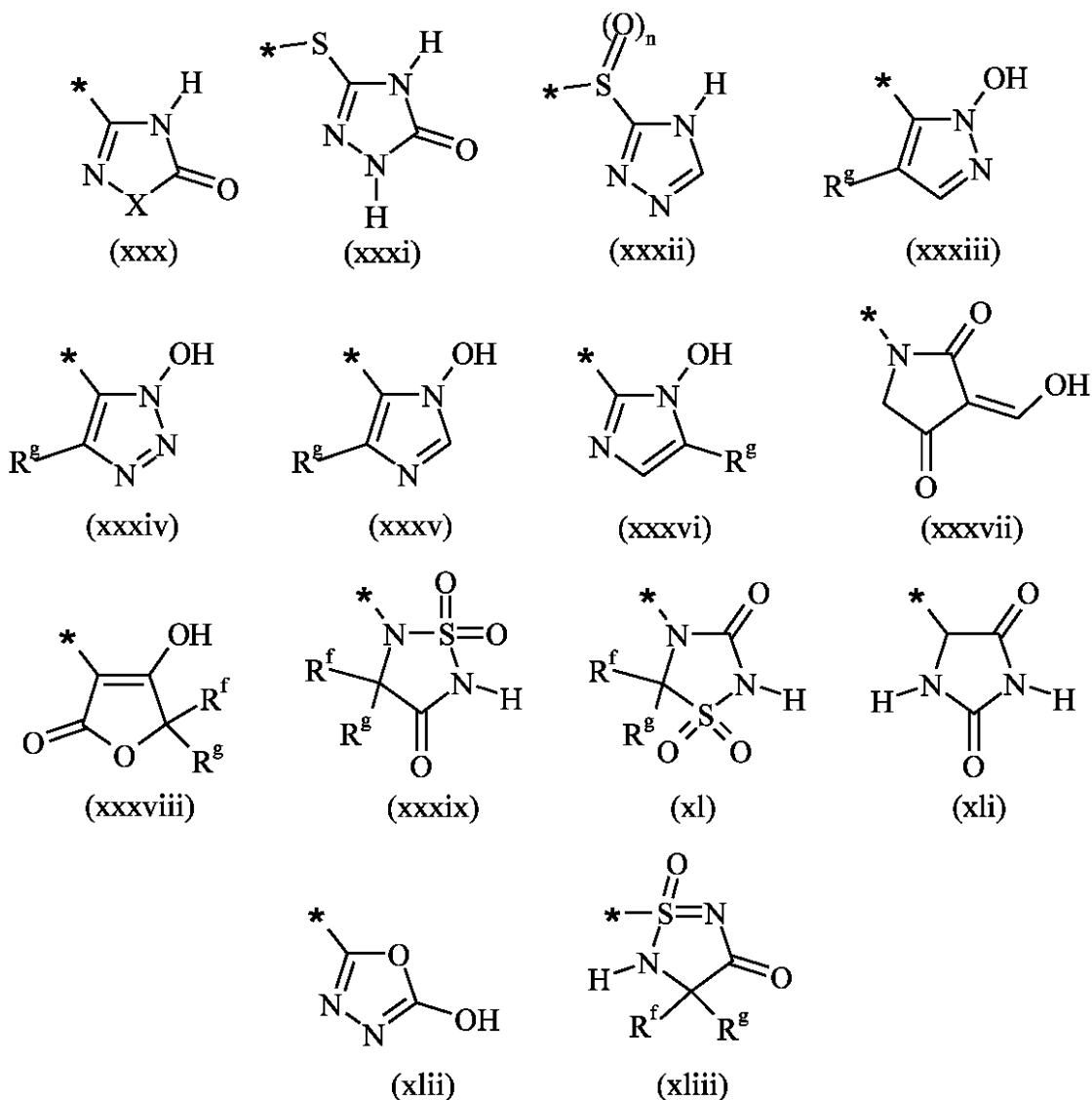
50

び26参照)にN. A. Meanwellによって示されている。代替カルボン酸等配電子体がACS Med. Chem. Lett.、2012、3巻、574～578頁にN. Pembrtonらによって記載されている。Ωにより表される適切なカルボン酸等配電子体又はプロドラッグ部分の一般的な例としては、以下の式(i)～(xlii)の官能基などがある。

【化 5 - 1】



【化 5 - 2】



(式中、

アスタリスク(*)は、分子の残りの部分への結合部位を表し、

nは、ゼロ、1又は2であり、

Xは、酸素又は硫黄を表し、

R^fは、水素、C₁~6アルキル又は-CH₂CH(OH)CH₂OHであり、

R^gは、C₁~6アルキル、トリフルオロメチル、-CH₂CH₂F、-CH₂CHF₂、-CH₂CF₃又は-CF₂CF₃を表し、

R^hは、水素、シアノ又は-CO₂R^dを表し、R^dは、上で定義した通りであり、

R^jは、水素又はハロゲンを表す。)

【0148】

一実施形態において、nは、ゼロである。別の実施形態において、nは、1である。さらなる実施形態において、nは、2である。

【0149】

一実施形態において、Xは、酸素を表す。別の実施形態において、Xは、硫黄を表す。

【0150】

一実施形態において、R^fは、水素を表す。別の実施形態において、R^fは、C₁~6アルキル、とりわけメチルを表す。さらなる実施形態において、R^fは、-CH₂CH(OH)CH₂OHを表す。

【0151】

一実施形態において、 R^g は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、とりわけメチルを表す。別の実施形態において、 R^g は、トリフルオロメチル、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 又は $-CF_2CF_3$ を表す。当実施形態の第1の態様において、 R^g は、トリフルオロメチルを表す。当実施形態の第2の態様において、 R^g は、 $-CH_2CH_2F$ を表す。当実施形態の第3の態様において、 R^g は、 $-CH_2CHF_2$ を表す。当実施形態の第4の態様において、 R^g は、 $-CH_2CF_3$ を表す。当実施形態の第5の態様において、 R^g は、 $-CF_2CF_3$ を表す。

【0152】

一実施形態において、 R^h は、水素である。別の実施形態において、 R^h は、シアノを表す。さらなる実施形態において、 R^h は、 $-CO_2R^d$ 、とりわけメトキシカルボニルを表す。

10

【0153】

一実施形態において、 R^j は、水素を表す。別の実施形態において、 R^j は、ハロゲン、とりわけクロロを表す。

【0154】

選択される実施形態において、 Ω は、テトラゾリル、とりわけ上で示した式($xxiv$)又は(xxv)のC連結テトラゾリル部分、特に上で示した式($xxiv$)の基を表す。

20

【0155】

別の実施形態において、 Ω は、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニルアミノカルボニル、すなわち、 R^g が $C_1 \sim 6$ アルキルを表す、上で示した式(iii)の部分を表す。

【0156】

別の実施形態において、 Ω は、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニル、すなわち、 R^g が $C_1 \sim 6$ アルキルを表す、上で示した式(x)の部分を表す。

【0157】

さらなる実施形態において、 Ω は、($C_1 \sim 6$)アルキルカルボニルアミノスルホニル、すなわち、 R^g が $C_1 \sim 6$ アルキルを表す、上で示した式(v)の部分を表す。

【0158】

R^1 、 R^2 、 R^3 又は R^4 上に存在し得る場合による置換基の一般的な例としては、ヒドロキシ- ($C_1 \sim 6$)アルキル及び $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニルから独立に選択される1つ、2つ又は3つの置換基などがある。

30

【0159】

R^1 、 R^2 、 R^3 又は R^4 上の特定の置換基の例としては、フルオロ、クロロ、ブロモ、フルオロメチル、フルオロイソプロピル、シアノ、シアノエチル、ニトロ、ニトロメチル、メチル、エチル、イソプロピル、イソブチル、*tert*-ブチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、エテニル、ヒドロキシ、ヒドロキシメチル、ヒドロキシイソプロピル、メトキシ、イソプロポキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、カルボキシシクロブチルオキシ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、メトキシメチル、メトキシエチル、ペンタフルオロチオ、メチルチオ、メチルスルフィニル、メチルスルホニル、メチルスルホニルエチル、オキソ、アミノ、アミノメチル、アミノイソプロピル、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ヒドロキシエチルアミノ、ヒドロキシプロピルアミノ、(ヒドロキシ)(メチル)プロピルアミノ、メトキシアミノ、メトキシエチルアミノ、(ヒドロキシ)-(メトキシ)(メチル)プロピルアミノ、(ヒドロキシ)(メチルチオ)ブチルアミノ、 N -(ヒドロキシエチル)- N -(メチル)アミノ、ジメチルアミノエチルアミノ、(ジメチルアミノ)(メチル)プロピルアミノ、 N -(ジメチルアミノエチル)- N -(ヒドロキシエチル)アミノ、ヒドロキシメチルシクロペンチルアミノ、ヒドロキシシクロブチルメチルアミノ、(シクロプロピル)(ヒドロキシ)プロピルアミノ、モルホリニルエチル-アミノ、オキソピロリジニルメチルアミノ、エチルオキサジアゾリルアミノ

40

50

、メチルチアジアゾリルアミノ、チアゾリルメチルアミノ、チアゾリルエチルアミノ、ピリミジニルメチルアミノ、メチルピラゾリルメチルアミノ、アセチルアミノ、N-アセチル-N-メチルアミノ、N-イソプロピルカルボニル-N-メチルアミノ、アセチルアミノメチル、エテニルカルボニルアミノ、ビス(エテニルカルボニル)アミノ、N-シクロプロピルカルボニル-N-メチルアミノ、メトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノ、tert-ブトキシカルボニルアミノ、メトキシカルボニルエチルアミノ、エチルアミノカルボニルアミノ、ブチルアミノカルボニルアミノ、メチルスルホニルアミノ、N-メチル-N-(メチルスルホニル)アミノ、ビス(メチルスルホニル)アミノ、N-(カルボキシメチル)-N-メチルアミノ、N-(カルボキシエチル)-N-メチルアミノ、カルボキシシクロペンチルアミノ、カルボキシシクロプロピルメチルアミノ、ホルミル、アセチル、イソプロピルカルボニル、シクロブチルカルボニル、フェニルカルボニル、アセトキシイソプロピル、カルボキシ、カルボキシメチル、カルボキシエチル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、n-ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、メトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルエチル、モルホリニルエトキシカルボニル、エトキシカルボニルメチリデニル、メチルスルホニルアミノカルボニル、アセチルアミノスルホニル、メトキシアミノカルボニル、テトラゾリル、テトラゾリルメチル、ヒドロキシオキサジアゾリル、アミノカルボニル、メチルアミノカルボニル、ヒドロキシエチルアミノカルボニル、ジメチルアミノカルボニル、アミノカルボニルメチル、アミノスルホニル、メチルアミノスルホニル、ジメチルアミノスルホニル、メチルスルホキシミニル及び(メチル)(N-メチル)スルホキシミニルなどがある。

10

20

【0160】

R^1 、 R^2 、 R^3 又は R^4 上に存在し得る特定の置換基の一般的な例としては、ヒドロキシイソプロピル及びメチルスルホニルから独立に選択される1つ、2つ又は3つの置換基などがある。

【0161】

一般的に、 R^1 は、水素、ハロゲン、シアノ又は $-CO_2R^d$; 又は $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、アリール、 $C_{3\sim7}$ ヘテロシクロアルキル、 $C_{3\sim7}$ ヘテロシクロアルケニル、ヘテロアリール、($C_{3\sim7}$) ヘテロシクロアルキル($C_{1\sim6}$) アルキル-アリール-、ヘテロアリール($C_{3\sim7}$) ヘテロシクロアルキル-、($C_{3\sim7}$) シクロアルキル-ヘテロアリール-、($C_{3\sim7}$) シクロアルキル($C_{1\sim6}$) アルキル-ヘテロアリール-、($C_{4\sim7}$) シクロアルケニル-ヘテロアリール-、($C_{4\sim9}$) ビシクロアルキル-ヘテロアリール-、($C_{3\sim7}$) ヘテロシクロアルキル-ヘテロアリール-、($C_{3\sim7}$) ヘテロシクロアルキル($C_{1\sim6}$) アルキル-ヘテロアリール-、($C_{3\sim7}$) ヘテロシクロアルケニル-ヘテロアリール-、($C_{4\sim9}$) ヘテロビシクロアルキル-ヘテロアリール-又は($C_{4\sim9}$) スピロヘテロシクロアルキル-ヘテロアリール-を表し、それらの基のいずれも1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよい。

30

【0162】

適切には、 R^1 は、ハロゲン、シアノ又は $-CO_2R^d$; 又は $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、アリール、 $C_{3\sim7}$ ヘテロシクロアルキル、 $C_{3\sim7}$ ヘテロシクロアルケニル、ヘテロアリール、($C_{3\sim7}$) ヘテロシクロアルキル-($C_{1\sim6}$) アルキル-アリール-、ヘテロアリール($C_{3\sim7}$) ヘテロシクロアルキル-、($C_{3\sim7}$) シクロアルキル-ヘテロアリール-、($C_{3\sim7}$) シクロアルキル($C_{1\sim6}$) アルキル-ヘテロアリール-、($C_{4\sim7}$) シクロアルケニル-ヘテロアリール-、($C_{4\sim9}$) ビシクロアルキル-ヘテロアリール-、($C_{3\sim7}$) ヘテロシクロアルキル-ヘテロアリール-、($C_{3\sim7}$) ヘテロシクロアルキル($C_{1\sim6}$) アルキル-ヘテロアリール-、($C_{3\sim7}$) ヘテロシクロアルケニル-ヘテロアリール-、($C_{4\sim9}$) ヘテロビシクロアルキル-ヘテロアリール-又は($C_{4\sim9}$) スピロヘテロシクロアルキル-ヘテロアリール-を表し、それらの基のいずれも1つ又は複数の置換基により場合によって置換されてい

40

50

もよい。

【0163】

一般的に、 R^1 は、ハロゲン又はシアノ；又は $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、アリール、 $C_3 \sim 7$ ヘテロシクロアルキル、 $C_3 \sim 7$ ヘテロシクロアルケニル、ヘテロアリール、($C_3 \sim 7$) ヘテロシクロアルキル ($C_1 \sim 6$) アルキル-アリール、ヘテロアリール ($C_3 \sim 7$) ヘテロシクロアルキル、($C_3 \sim 7$) シクロアルキル-ヘテロアリール、($C_3 \sim 7$) シクロアルキル ($C_1 \sim 6$) アルキル-ヘテロアリール、($C_4 \sim 7$) シクロアルケニル-ヘテロアリール、($C_4 \sim 9$) ビシクロアルキル-ヘテロアリール、($C_3 \sim 7$) ヘテロシクロアルキル-ヘテロアリール、($C_3 \sim 7$) ヘテロシクロアルキル ($C_1 \sim 6$) アルキル-ヘテロアリール、($C_3 \sim 7$) ヘテロシクロアルケニル-ヘテロアリール、($C_4 \sim 9$) ヘテロビシクロアルキル-ヘテロアリール又は ($C_4 \sim 9$) スピロヘテロシクロアルキル-ヘテロアリールを表し、それらの基のいずれも1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよい。

10

【0164】

より一般的には、 R^1 は、ハロゲンを表す。或いは R^1 は、アリール、 $C_3 \sim 7$ ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、($C_3 \sim 7$) シクロアルキル-ヘテロアリール、($C_3 \sim 7$) ヘテロシクロアルキル-ヘテロアリール、($C_4 \sim 9$) ヘテロビシクロアルキル-ヘテロアリール又は ($C_4 \sim 9$) スピロヘテロシクロアルキル-ヘテロアリールを表し、それらの基のいずれも1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよい。

20

【0165】

きわめて適切には、 R^1 は、水素を表す。或いは R^1 は、アリール又はヘテロアリールを表し、それらの基のどちらも1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよい。

【0166】

第1の実施形態において、 R^1 は、水素を表す。

【0167】

第2の実施形態において、 R^1 は、ハロゲンを表す。当実施形態の一態様において、 R^1 は、ブromoを表す。

30

【0168】

第3の実施形態において、 R^1 は、シアノを表す。

【0169】

第4の実施形態において、 R^1 は、 $-CO_2R^d$ を表す。

【0170】

第5の実施形態において、 R^1 は、場合によって置換された $C_1 \sim 6$ アルキルを表す。当実施形態の一態様において、 R^1 は、場合によって置換されたエチルを表す。

【0171】

第6の実施形態において、 R^1 は、場合によって置換された $C_2 \sim 6$ アルキニルを表す。当実施形態の一態様において、 R^1 は、場合によって置換されたブチニルを表す。

40

【0172】

第7の実施形態において、 R^1 は、場合によって置換されたアリールを表す。当実施形態の一態様において、 R^1 は、場合によって置換されたフェニルを表す。

【0173】

第8の実施形態において、 R^1 は、場合によって置換された $C_3 \sim 7$ ヘテロシクロアルキルを表す。

【0174】

第9の実施形態において、 R^1 は、場合によって置換された $C_3 \sim 7$ ヘテロシクロアルケニルを表す。

【0175】

第10の実施形態において、 R^1 は、場合によって置換されたヘテロアリールを表す。

50

当実施形態の選択される態様において、 R^1 は、ベンゾフリル、チエニル、インドリル、ピラゾリル、インダゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピリジニル、キノリニル、ピリダジニル、ピリミジニル又はピラジニルを表し、それらの基のいずれも1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよい。

【0176】

第11の実施形態において、 R^1 は、場合によって置換された($C_3 \sim 7$)ーヘテロシクロアルキル($C_1 \sim 6$)アルキルーアリールを表す。当実施形態の第1の態様において、 R^1 は、場合によって置換されたピロリジニルメチルフェニルを表す。当実施形態の第2の態様において、 R^1 は、場合によって置換されたピペラジニルメチルフェニルを表す。

10

【0177】

第12の実施形態において、 R^1 は、場合によって置換されたヘテロアリール($C_3 \sim 7$)ーヘテロシクロアルキルを表す。当実施形態の一態様において、 R^1 は、場合によって置換されたピリジニルピペラジニルを表す。

【0178】

第13の実施形態において、 R^1 は、場合によって置換された($C_3 \sim 7$)シクロアルキルーヘテロアリールを表す。当実施形態の第1の態様において、 R^1 は、場合によって置換されたシクロヘキシルピラゾリルを表す。当実施形態の第2の態様において、 R^1 は、場合によって置換されたシクロヘキシルピリジニルを表す。当実施形態の第3の態様において、 R^1 は、場合によって置換されたシクロプロピルピリミジニルを表す。当実施形態の第4の態様において、 R^1 は、場合によって置換されたシクロブチルピリミジニルを表す。当実施形態の第5の態様において、 R^1 は、場合によって置換されたシクロペンチルピリミジニルを表す。当実施形態の第6の態様において、 R^1 は、場合によって置換されたシクロヘキシルピリミジニルを表す。当実施形態の第7の態様において、 R^1 は、場合によって置換されたシクロヘキシルーピラジニルを表す。

20

【0179】

第14の実施形態において、 R^1 は、場合によって置換された($C_4 \sim 7$)ーシクロアルケニルーヘテロアリールを表す。

【0180】

第15の実施形態において、 R^1 は、場合によって置換された($C_3 \sim 7$)ーヘテロシクロアルキルーヘテロアリールを表す。当実施形態の第1の態様において、 R^1 は、場合によって置換されたピロリジニルピリジニルを表す。当実施形態の第2の態様において、 R^1 は、場合によって置換されたテトラヒドロピラニルピリジニルを表す。当実施形態の第3の態様において、 R^1 は、場合によって置換されたピペリジニルピリジニルを表す。当実施形態の第4の態様において、 R^1 は、場合によって置換されたピペラジニルピリジニルを表す。当実施形態の第5の態様において、 R^1 は、場合によって置換されたモルホリニルピリジニルを表す。当実施形態の第6の態様において、 R^1 は、場合によって置換されたチオモルホリニルピリジニルを表す。当実施形態の第7の態様において、 R^1 は、場合によって置換されたジアゼパニルピリジニルを表す。当実施形態の第8の態様において、 R^1 は、場合によって置換されたオキセタニルピリミジニルを表す。当実施形態の第9の態様において、 R^1 は、場合によって置換されたアゼチジニルピリミジニルを表す。当実施形態の第10の態様において、 R^1 は、場合によって置換されたテトラヒドロフラニルピリミジニルを表す。当実施形態の第11の態様において、 R^1 は、場合によって置換されたピロリジニルピリミジニルを表す。当実施形態の第12の態様において、 R^1 は、場合によって置換されたテトラヒドロピラニルピリミジニルを表す。当実施形態の第13の態様において、 R^1 は、場合によって置換されたピペリジニルピリミジニルを表す。当実施形態の第14の態様において、 R^1 は、場合によって置換されたピペラジニルピリミジニルを表す。当実施形態の第15の態様において、 R^1 は、場合によって置換されたモルホリニルピリミジニルを表す。当実施形態の第16の態様において、 R^1 は、場合によって置換されたチオモルホリニルピリミジニ

30

40

50

ルーを表す。当実施形態の第 17 の態様において、 R^1 は、場合によって置換されたアゼパニルピリミジニルを表す。当実施形態の第 18 の態様において、 R^1 は、場合によって置換されたオキサゼパニルピリミジニルを表す。当実施形態の第 19 の態様において、 R^1 は、場合によって置換されたジアゼパニルピリミジニルを表す。当実施形態の第 20 の態様において、 R^1 は、場合によって置換されたチアジアゼパニルピリミジニルを表す。当実施形態の第 21 の態様において、 R^1 は、場合によって置換されたオキセタニルピラジニルを表す。当実施形態の第 22 の態様において、 R^1 は、場合によって置換されたペリジニルピラジニルを表す。

【0181】

第 16 の実施形態において、 R^1 は、場合によって置換された ($C_3 \sim 7$) -ヘテロシクロアルキル ($C_1 \sim 6$) アルキル-ヘテロアリールを表す。当実施形態の第 1 の態様において、 R^1 は、場合によって置換されたモルホリニルメチルチエニルを表す。当実施形態の第 2 の態様において、 R^1 は、場合によって置換されたモルホリニルエチルピラゾリルを表す。

10

【0182】

第 17 の実施形態において、 R^1 は、場合によって置換された ($C_3 \sim 7$) -ヘテロシクロアルケニル-ヘテロアリールを表す。

【0183】

第 18 の実施形態において、 R^1 は、場合によって置換された ($C_4 \sim 9$) -ヘテロビシクロアルキル-ヘテロアリールを表す。

20

【0184】

第 19 の実施形態において、 R^1 は、場合によって置換された ($C_4 \sim 9$) -スピロヘテロシクロアルキル-ヘテロアリールを表す。

【0185】

第 20 の実施形態において、 R^1 は、場合によって置換された ($C_3 \sim 7$) シクロアルキル ($C_1 \sim 6$) アルキル-ヘテロアリールを表す。当実施形態の一態様において、 R^1 は、場合によって置換されたシクロヘキシルメチルピリミジニルを表す。

【0186】

第 21 の実施形態において、 R^1 は、場合によって置換された ($C_4 \sim 9$) -ビシクロアルキル-ヘテロアリールを表す。

30

【0187】

きわめて適切には、 R^1 は、水素、ブロモ、ヨード又は $-CO_2R^d$; 又はエチル、ブチニル、フェニル、ピロリジニル、ペリジニル、ペラジニル、モルホリニル、1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジニル、ベンゾフリル、チエニル、インドリル、ピラゾリル、インダゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピリジニル、キノリニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピロリジニルメチルフェニル、ペラジニルメチルフェニル、ピリジニルペラジニル、シクロヘキシル-ピラゾリル、シクロヘキシルピリジニル、シクロプロピルピリミジニル、シクロブチルピリミジニル、シクロペンチルピリミジニル、シクロヘキシルピリミジニル、シクロヘキシルピラジニル、シクロヘキシルメチル-ピリミジニル、シクロヘキセニルピリジニル、シクロヘキセニルピリミジニル、ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサニル-ピリジニル、ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサニルピリミジニル、ビシクロ [4. 1. 0] ヘプタニルピリミジニル、ビシクロ [2. 2. 2] オクタニルピリミジニル、ピロリジニルピリジニル、テトラヒドロピラニルピリジニル、ペリジニルピリジニル、ペラジニルピリジニル、モルホリニルピリジニル、チオモルホリニル-ピリジニル、ジアゼパニルピリジニル、オキセタニルピリミジニル、アゼチジニルピリミジニル、テトラヒドロフラニルピリミジニル、ピロリジニルピリミジニル、テトラヒドロピラニルピリミジニル、ペリジニルピリミジニル、ペラジニルピリミジニル、ヘキサヒドロ [1, 2, 5] チアジアゾロ [2, 3-a] -ピラジニルピリミジニル、モルホリニルピリミジニル、チオモルホリニルピリミジニル、アゼパニル-ピリミジニル、オキサゼパニルピリミジニル、ジアゼパニルピリミジニル、チアジアゼパ

40

50

ニルピリミジニル、オキセタニルピラジニル、ピペリジニルピラジニル、モルホリニルメ
 チルチエニル、モルホリニルエチル—ピラゾリル、3—アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキ
 サニルピリジニル、3—アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサニルピリダジニル、3—アザ
 ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサニルピリミジニル、2—オキサ—5—アザビシクロ [2.
 2. 1] ヘプタニルピリミジニル、3—アザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタニルピリミジ
 ニル、6—オキサ—3—アザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタニルピリミジニル、3—アザ
 ビシクロ [4. 1. 0] ヘプタニルピリジニル、3—アザビシクロ [4. 1. 0] ヘプタ
 ニルピリミジニル、2—オキサビシクロ [2. 2. 2] オクタニルピリミジニル、3—ア
 ザビシクロ [3. 2. 1] オクタニルピリミジニル、8—アザビシクロ [3. 2. 1] オ
 クタニルピリミジニル、3—オキサ—8—アザビシクロ [3. 2. 1] オクタニルピリミ
 ジニル、3, 6—ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノナニルピリミジニル、3—オキサ—7
 —アザビシクロ [3. 3. 1] ノナニルピリミジニル、3, 7—ジオキサ—9—アザビシ
 クロ [3. 3. 1] ノナニルピリミジニル、5—アザスピロ [2. 3] ヘキサニルピリミ
 ジニル、5—アザスピロ— [2. 4] ヘプタニルピリミジニル、2—アザスピロ [3. 3
] ヘプタニルピリミジニル、2—オキサ—6—アザスピロ [3. 3] —ヘプタニルピリミ
 ジニル、3—オキサ—6—アザスピロ [3. 3] ヘプタニルピリミジニル、6—チア—2
 —アザスピロ [3. 3] ヘプタニルピリミジニル、2—オキサ—6—アザスピロ [3. 4
] オクタニルピリミジニル、2—オキサ—6—アザスピロ [3. 5] —ノナニルピリミジ
 ニル、2—オキサ—7—アザスピロ [3. 5] ノナニルピリミジニル又は2, 4, 8—ト
 リアザスピロ [4. 5] —デカニルピリミジニルを表し、それらの基のいずれも1つ又は
 複数の置換基により場合によって置換されていてもよい。

10

20

【0188】

きわめて適切には、 R^1 は、水素を表す。或いは R^1 は、フェニル又はピリミジニル
 を表し、それらの基のどちらも1つ又は複数の置換基により場合によって置換されてい
 てもよい。

【0189】

R^1 上の場合による置換基の一般的な例としては、ハロゲン、ハロ ($C_1 \sim 6$) アルキ
 ル、シアノ、シアノ ($C_1 \sim 6$) アルキル、ニトロ ($C_1 \sim 6$) アルキル、 $C_1 \sim 6$ アル
 キル、トリフルオロメチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、 $C_2 \sim 6$ アルケニ
 ル、ヒドロキシ、ヒドロキシ ($C_1 \sim 6$) アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、トリフルオロ
 エトキシ、カルボキシ ($C_3 \sim 7$) シクロアルキルオキシ、ペンタフルオロチオ、 $C_1 \sim$
 6 アルキルチオ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニル、($C_1 \sim 6$) アルキルスルホニル (C_1
 ~ 6) アルキル、オキシ、アミノ、アミノ— ($C_1 \sim 6$) アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキルア
 ミノ、ジ ($C_1 \sim 6$) アルキルアミノ、($C_1 \sim 6$) アルコキシ ($C_1 \sim 6$) アルキルア
 ミノ、N— [($C_1 \sim 6$) アルキル] —N— [ヒドロキシ ($C_1 \sim 6$) アルキル] アミノ
 、($C_2 \sim 6$) アルキルカルボニルアミノ ($C_1 \sim 6$) アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキルスル
 ホニルアミノ、N— [($C_1 \sim 6$) アルキル] —N— [($C_1 \sim 6$) アルキルスルホニル
] アミノ、ビス [($C_1 \sim 6$) アルキル—スルホニル] アミノ、N— [($C_1 \sim 6$) アル
 キル] —N— [カルボキシ ($C_1 \sim 6$) アルキル] アミノ、カルボキシ ($C_3 \sim 7$) シク
 ロアルキル—アミノ、カルボキシ ($C_3 \sim 7$) シクロアルキル ($C_1 \sim 6$) アルキルアミ
 ノ、ホルミル、 $C_2 \sim 6$ アルキルカルボニル、($C_2 \sim 6$) アルキル—カルボニルオキシ
 ($C_1 \sim 6$) アルキル、カルボキシ、カルボキシ ($C_1 \sim 6$) アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルコ
 キシカルボニル、 $C_2 \sim 6$ アルコキシカルボニル ($C_1 \sim 6$) アルキル、モルホリニル (C_1
 ~ 6) アルコキシカルボニル、 $C_2 \sim 6$ アルコキシカルボニル—メチリデニル、本明
 細書で定義したカルボン酸等配電子体又はプロドラッグ部分 Ω 、— ($C_1 \sim 6$) アルキル
 — Ω 、アミノカルボニル、アミノスルホニル、($C_1 \sim 6$) アルキルスルホキシミニル及
 び [($C_1 \sim 6$) アルキル] [N— ($C_1 \sim 6$) アルキル] スルホキシミニルから独立に
 選択される1つ、2つ又は3つの置換基などがある。

30

40

【0190】

R^1 上の場合による置換基の適切な例としては、ヒドロキシ ($C_1 \sim 6$) アルキル及び

50

C₁ ~ C₆ アルキルスルホニルから独立に選択される 1 つ、2 つ又は 3 つの置換基などがある。

【0191】

R¹ 上の特定の置換基の一般的な例としては、フルオロ、クロロ、フルオロメチル、フルオロイソプロピル、シアノ、シアノエチル、ニトロメチル、メチル、エチル、イソプロピル、トリフルオロメチル、ジフルオロエチル、エテニル、ヒドロキシ、ヒドロキシメチル、ヒドロキシイソプロピル、メトキシ、イソプロポキシ、トリフルオロエトキシ、カルボキシシクロブチルオキシ、ペンタフルオロチオ、メチルチオ、メチルスルホニル、メチルスルホニルエチル、オキソ、アミノ、アミノメチル、アミノイソプロピル、メチルアミノ、ジメチルアミノ、メトキシエチルアミノ、N-（ヒドロキシエチル）-N-（メチル）アミノ、アセチルアミノメチル、メチルスルホニルアミノ、N-メチル-N-（メチルスルホニル）アミノ、ビス（メチルスルホニル）アミノ、N-（カルボキシエチル）-N-（メチル）アミノ、カルボキシシクロペンチルアミノ、カルボキシシクロプロピルメチルアミノ、ホルミル、アセチル、アセトキシイソプロピル、カルボキシ、カルボキシメチル、カルボキシエチル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、n-ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、メトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルエチル、モルホリニルエトキシカルボニル、エトキシカルボニル-メチリデニル、メチルスルホニルアミノカルボニル、アセチルアミノスルホニル、メトキシアミノカルボニル、テトラゾリル、テトラゾリルメチル、ヒドロキシオキサジアゾリル、アミノカルボニル、アミノスルホニル、メチルスルホキシミニル及び（メチル）（N-メチル）スルホキシミニルから独立に選択される 1 つ、2 つ又は 3 つの置換基などがある。

10

20

【0192】

R¹ 上の特定の置換基の適切な例としては、ヒドロキシイソプロピル及びメチルスルホニルから独立に選択される 1 つ、2 つ又は 3 つの置換基などがある。

【0193】

特定の実施形態において、R¹ は、ヒドロキシ（C₁ ~ C₆）アルキルにより置換されている。当実施形態の一態様において、R¹ は、ヒドロキシイソプロピル、とりわけ 2-ヒドロキシプロパー-2-イルにより置換されている。

【0194】

R¹ の選択される意味は、水素、ブロモ、ヨード、-CO₂R^d、メトキシカルボニルエチル、エトキシカルボニルエチル、ヒドロキシブチニル、クロロフェニル、ヒドロキシフェニル、ペンタフルオロチオフェニル、メチルスルホニルフェニル、アミノメチルフェニル、アミノイソプロピルフェニル、アセチルアミノメチルフェニル、アセチルフェニル、メトキシカルボニルフェニル、アミノカルボニルフェニル、アミノスルホニルフェニル、アセチルアミノスルホニルフェニル、（メトキシカルボニル）（メチル）-ピロリジニル、オキソピペリジニル、エトキシカルボニルピペリジニル、メチルスルホニルピペラジニル、モルホリニル、メチルスルホニル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジニル、アセチル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジニル、tert-ブトキシカルボニル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジニル、メトキシカルボニルメチル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジニル、ベンゾフリル、チエニル、インドリル、ピラゾリル、メチルピラゾリル、ジメチルピラゾリル、（メチル）[N-メチル-N-（メチルスルホニル）アミノ]ピラゾリル、メチルインダゾリル、ジメチルイソオキサゾリル、ヒドロキシイソプロピルチアゾリル、メチルイミダゾリル、ジメチルイミダゾリル、ピリジニル、フルオロピリジニル、シアノピリジニル、メチルピリジニル、（シアノ）（メチル）ピリジニル、ジメチルピリジニル、トリフルオロメチルピリジニル、エテニルピリジニル、ヒドロキシイソプロピルピリジニル、メトキシピリジニル、（メトキシ）（メチル）ピリジニル、イソプロポキシ-ピリジニル、トリフルオロエトキシピリジニル、（メチル）（トリフルオロエトキシ）ピリジニル、メチルスルホニル-ピリジニル、オキソピリジニル、（メチル）（オキソ）ピリジニル、（ジメチル）（オキソ）ピリジニル、アミノ-ピリジニル、

30

40

50

メチルアミノピリジニル、ジメチルアミノピリジニル、メトキシエチルアミノピリジニル、
 N-（ヒドロキシエチル）-N-（メチル）アミノピリジニル、メチルスルホニルアミ
 ノピリジニル、[ビス（メチルスルホニル）アミノ]ピリジニル、カルボキシピリジニル
 、キノリニル、ヒドロキシピリダジニル、ピリミジニル、フルオロイソプロピルピリミジ
 ニル、ジフルオロエチルピリミジニル、ヒドロキシイソプロピルピリミジニル、メトキシ
 ーピリミジニル、カルボキシシクロブチルオキシピリミジニル、メチルチオピリミジニル
 、メチルスルホニルーピリミジニル、オキソピリミジニル、アミノピリミジニル、ジメチ
 ルアミノピリミジニル、メトキシエチルアミノピリミジニル、N-（カルボキシエチル）
 -N-（メチル）アミノピリミジニル、カルボキシシクロペンチルアミノピリミジニル、
 カルボキシシクロプロピルメチルアミノピリミジニル、アセトキシイソプロピルピリミジ
 ニル、エトキシカルボニルエチルピリミジニル、ヒドロキシピラジニル、ヒドロキシイソ
 プロピルピラジニル、ピロリジニルメチルフェニル、ピペラジニルメチルフェニル、ピリ
 ジニルピペラジニル、カルボキシシクロヘキシルピラゾリル、カルボキシシクロヘキシル
 ピリジニル、フルオロメチルシクロプロピルピリミジニル、ヒドロキシシクロプロピルピ
 リミジニル、アセチルアミノメチルシクロプロピルピリミジニル、ヒドロキシシクロブチ
 ルピリミジニル、（ジフルオロ）（ヒドロキシ）シクロブチルピリミジニル、カルボキシ
 シクロペンチルピリミジニル、カルボキシシクロヘキシルーピリミジニル、（カルボキシ
 ）（メチル）シクロヘキシルピリミジニル、（カルボキシ）（ヒドロキシ）シクロヘキシ
 ルーピリミジニル、カルボキシメチルシクロヘキシルピリミジニル、エトキシカルボニル
 シクロヘキシルーピリミジニル、（メトキシカルボニル）（メチル）シクロヘキシルピリ
 ミジニル、（エトキシカルボニル）-（メチル）シクロヘキシルピリミジニル、カルボキ
 シシクロヘキシルピラジニル、カルボキシシクロヘキシルメチルーピリミジニル、カルボ
 キシシクロヘキセニルピリジニル、カルボキシシクロヘキセニルピリミジニル、エトキシ
 カルボニルシクロヘキセニルピリミジニル、カルボキシビシクロ[3. 1. 0]ヘキサニ
 ルピリジニル、カルボキシビシクロ[3. 1. 0]ヘキサニルピリミジニル、エトキシカル
 ボニルビシクロ[3. 1. 0]ヘキサニルーピリミジニル、カルボキシビシクロ[4.
 1. 0]ヘプタニルピリミジニル、カルボキシビシクロ[2. 2. 2]オクタニルーピリ
 ミジニル、ピロリジニルピリジニル、ヒドロキシピロリジニルピリジニル、ヒドロキシテ
 トラヒドロピラニルピリジニル、ピペリジニルピリジニル、アセチルピペリジニルピリジ
 ニル、（カルボキシ）（メチル）ピペリジニルピリジニル、[（カルボキシ）（メチル）
 ピペリジニル]（フルオロ）ピリジニル、[（カルボキシ）（メチル）ピペリジニル]（
 クロロ）ピリジニル、ピペラジニルピリジニル、（メチル）-（ピペラジニル）ピリジニ
 ル、シアノエチルピペラジニルピリジニル、トリフルオロエチルピペラジニルピリジニル
 、メチルスルホニルピペラジニルピリジニル、メチルスルホニルエチルピペラジニルピリ
 ジニル、オキソピペラジニルピリジニル、アセチルピペラジニルピリジニル、（tert
 -ブトキシカルボニルピペラジニル）-（メチル）ピリジニル、カルボキシメチルピペラ
 ジニルピリジニル、カルボキシエチルピペラジニルピリジニル、エトキシカルボニルメチ
 ルピペラジニルピリジニル、エトキシカルボニルエチルピペラジニルピリジニル、モルホ
 リニルピリジニル、チオモルホリニルピリジニル、オキソチオモルホリニルピリジニル、
 ジオキソチオモルホリニルピリジニル、オキソジアゼパニルピリジニル、フルオロオキセ
 タニルピリミジニル、ヒドロキシオキセタニルピリミジニル、ジフルオロアゼチジニルピ
 リミジニル、ヒドロキシアゼチジニルピリミジニル、（ヒドロキシ）（メチル）-アゼチ
 ジニルピリミジニル、（ヒドロキシ）（トリフルオロメチル）-アゼチジニルピリミジニ
 ル、カルボキシアゼチジニルピリミジニル、（tert-ブトキシカルボニル）（ヒドロ
 キシ）-アゼチジニルピリミジニル、テトラゾリルアゼチジニルピリミジニル、ヒドロキ
 シテトラヒドロフラニルーピリミジニル、ヒドロキシピロリジニルピリミジニル、カルボ
 キシピロリジニルピリミジニル、（カルボキシ）（メチル）ピロリジニルピリミジニル、
 カルボキシメチルピロリジニルピリミジニル、エトキシカルボニルピロリジニルピリミジ
 ニル、フルオロテトラヒドロピラニルピリミジニル、ヒドロキシテトラヒドロピラニルピ
 リミジニル、ジフルオロピペリジニルピリミジニル、（シアノ）（メチル）-ピペリジニ

10

20

30

40

50

ルピリミジニル、(ヒドロキシ)(ニトロメチル)ピペリジニルピリミジニル、(ヒドロ
 キシ)ー(メチル)ピペリジニルピリミジニル、(ヒドロキシ)(トリフルオロメチル)
 ピペリジニルピリミジニル、(ヒドロキシメチル)(メチル)ピペリジニルピリミジニル
 、メチルスルホニルピペリジニルピリミジニル、オキソピペリジニルピリミジニル、(ホ
 ルミル)(メチル)ピペリジニルピリミジニル、カルボキシピペリジニルーピリミジニル
 、(カルボキシ)(フルオロ)ピペリジニルピリミジニル、(カルボキシ)(メチル)ピ
 ペリジニルーピリミジニル、(カルボキシ)(エチル)ピペリジニルピリミジニル、(カ
 ルボキシ)(トリフルオロメチル)ーピペリジニルピリミジニル、(カルボキシ)(ヒド
 ロキシ)ピペリジニルピリミジニル、(カルボキシ)ー(ヒドロキシメチル)ピペリジニ
 ルピリミジニル、(カルボキシ)(メトキシ)ピペリジニルピリミジニル、(アミノ)(
 カルボキシ)ピペリジニルピリミジニル、カルボキシメチルピペリジニルピリミジニル、
 メトキシカルボニルピペリジニルピリミジニル、エトキシカルボニルピペリジニルピリミ
 ジニル、(エトキシカルボニル)(フルオロ)ピペリジニルピリミジニル、(メトキシカ
 ルボニル)(メチル)ピペリジニルーピリミジニル、(エチル)(メトキシカルボニル)
 ピペリジニルピリミジニル、(イソプロピル)ー(メトキシカルボニル)ピペリジニルピ
 リミジニル、(エトキシカルボニル)(メチル)ピペリジニルーピリミジニル、(n-ブ
 トキシカルボニル)(メチル)ピペリジニルピリミジニル、(エトキシカルボニル)ー(
 トリフルオロメチル)ピペリジニルピリミジニル、(エトキシカルボニル)(ヒドロキシ
 メチル)ピペリジニルーピリミジニル、(メトキシ)(メトキシカルボニル)ピペリジニ
 ルピリミジニル、(カルボキシ)ー(メトキシカルボニル)ピペリジニルピリミジニル、
 (メチル)(モルホリニルエトキシカルボニル)ーピペリジニルピリミジニル、エトキシ
 カルボニルメチルピペリジニルピリミジニル、メチルスルホニルーアミノカルボニルピペ
 リジニルピリミジニル、アセチルアミノスルホニルピペリジニルピリミジニル、メトキシ
 アミノカルボニルピペリジニルピリミジニル、テトラゾリルピペリジニルピリミジニル、
 ヒドロキシオキサジアゾリルピペリジニルピリミジニル、アミノスルホニルピペリジニル
 ピリミジニル、ピペラジニルピリミジニル、メチルスルホニルピペラジニルピリミジニル
 、オキソピペラジニルーピリミジニル、カルボキシピペラジニルピリミジニル、カルボキ
 シエチルピペラジニルピリミジニル、tert-ブトキシカルボニルピペラジニルピリミ
 ジニル、テトラゾリルメチルピペラジニルピリミジニル、トリオキソヘキサヒドロー [1
 , 2, 5] チアジアゾロ [2, 3-a] ピラジニルピリミジニル、モルホリニルピリミジ
 ニル、ジメチルモルホリニルピリミジニル、ヒドロキシメチルモルホリニルピリミジニル
 、カルボキシーモルホリニルピリミジニル、(カルボキシ)(メチル)モルホリニルピリ
 ミジニル、カルボキシメチルーモルホリニルピリミジニル、チオモルホリニルピリミジニ
 ル、ジオキソチオモルホリニルピリミジニル、カルボキシアゼパニルピリミジニル、カル
 ボキシオキサゼパニルピリミジニル、オキソジアゼパニルピリミジニル、(オキソジアゼ
 パニル)(トリフルオロメチル)ピリミジニル、(オキソジアゼパニル)(メトキシ)ピ
 リミジニル、(メチル)(オキソ)ジアゼパニルピリミジニル、ジオキソチアジアゼパニ
 ルピリミジニル、ヒドロキシオキセタニルーピラジニル、(カルボキシ)(メチル)ピペ
 リジニルピラジニル、(エトキシカルボニル)(メチル)ピペリジニルーピラジニル、モ
 ルホリニルメチルチエニル、モルホリニルエチルピラゾリル、カルボキシー3-アザビシ
 クロー [3. 1. 0] ヘキサニルピリジニル、カルボキシー3-アザビシクロ [3. 1.
 0] ヘキサニルピリダジニル、カルボキシー3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサニル
 ピリミジニル、(カルボキシ)(メチル)ー3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサニル
 ーピリミジニル、メトキシカルボニルー3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサニルピリ
 ミジニル、エトキシカルボニルー3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサニルピリミジニ
 ル、2-オキサ-5-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタニルピリミジニル、カルボキシ
 ー2-オキサ-5-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタニルピリミジニル、カルボキシ
 ー3-アザビシクロ [3. 1. 1] ーヘプタニルピリミジニル、6-オキサ-3-アザビシ
 クロー [3. 1. 1] ヘプタニルピリジニル、カルボキシー3-アザビシクロ [4. 1. 0
] ヘプタニルピリジニル、カルボキシー3-アザビシクロ [4. 1. 0] ヘプタニルピリ

10

20

30

40

50

ミジニル、メトキシカルボニル-3-アザビシクロ [4. 1. 0] ヘプタニル-ピリミジニル、エトキシカルボニル-3-アザビシクロ [4. 1. 0] ヘプタニルピリミジニル、(ヒドロキシ) (メチル) - (オキソ) - 2-オキサビシクロ [2. 2. 2] オクタニルピリミジニル、カルボキシ-3-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタニル-ピリミジニル、メトキシカルボニル-3-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタニルピリミジニル、オキソ-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタニルピリミジニル、エトキシカルボニルメチリデニル-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタニル-ピリミジニル、3-オキサ-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタニルピリミジニル、オキソ-3, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 2] -ノナニルピリミジニル、カルボキシ-3-オキサ-7-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナニルピリミジニル、3, 7-ジオキサ-9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナニルピリミジニル、カルボキシ-5-アザスピロ [2. 3] ヘキサニルピリミジニル、(カルボキシ) (メチル) - 5-アザスピロ [2. 3] ヘキサニルピリミジニル、カルボキシ-5-アザスピロ [2. 4] ヘプタニルピリミジニル、カルボキシ-2-アザスピロ [3. 3] ヘプタニル-ピリミジニル、2-オキサ-6-アザスピロ [3. 3] ヘプタニルピリミジニル、3-オキサ-6-アザスピロ [3. 3] ヘプタニルピリミジニル、ジオキサ-6-チア-2-アザスピロ [3. 3] ヘプタニルピリミジニル、2-オキサ-6-アザスピロ [3. 4] オクタニル-ピリミジニル、2-オキサ-6-アザスピロ [3. 5] ノナニルピリミジニル、2-オキサ-7-アザスピロ [3. 5] ノナニル-ピリミジニル及び(ジオキソ) (メチル) - 2, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカニルピリミジニルを含む。

10

20

【0195】

R¹ の実例となる意味は、水素、メチルスルホニルフェニル及びヒドロキシイソプロピルピリミジニルを含む。

【0196】

一般的に、R² は、水素、ハロゲン、トリフルオロメチル又は-OR^aを表す。或いはR² は、場合によって置換されたC₁ ~ 6 アルキルを表す。

【0197】

適切には、R² は、水素又はハロゲンを表す。

【0198】

R² 上の場合による置換基の一般的な例としては、C₂ ~ 6 アルコキシカルボニルなどがある。

30

【0199】

R² 上の特定の置換基の一般的な例としては、エトキシカルボニルなどがある。

【0200】

第1の実施形態において、R² は、水素を表す。第2の実施形態において、R² は、ハロゲンを表す。当実施形態の一態様において、R² は、フルオロを表す。当実施形態の別の態様において、R² は、クロロを表す。第3の実施形態において、R² は、トリフルオロメチルを表す。第4の実施形態において、R² は、-OR^aを表す。第5の実施形態において、R² は、場合によって置換されたC₁ ~ 6 アルキルを表す。当実施形態の一態様において、R² は、非置換メチルを表す。当実施形態の別の態様において、R² は、非置換エチルを表す。当実施形態のさらなる態様において、R² は、一置換メチル又は一置換エチルを表す。

40

【0201】

R² の一般的な意味は、水素、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチル、-OR^a、メチル及びエトキシカルボニルエチルを含む。

【0202】

R² の適切な意味は、水素及びフルオロを含む。

【0203】

一般的に、R³ は、水素、ハロゲン又はC₁ ~ 6 アルキルを表す。

【0204】

50

第1の実施形態において、 R^3 は、水素を表す。第2の実施形態において、 R^3 は、ハロゲンを表す。当実施形態の一態様において、 R^3 は、フルオロを表す。第3の実施形態において、 R^3 は、 $C_1 \sim 6$ アルキルを表す。当実施形態の一態様において、 R^3 は、メチルを表す。当実施形態の別の態様において、 R^3 は、エチルを表す。

【0205】

特定の実施形態において、 R^4 は、水素を表す。

【0206】

適切には、 R^5 は、水素又はメチルを表す。

【0207】

第1の実施形態において、 R^5 は、水素を表す。第2の実施形態において、 R^5 は、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル、とりわけメチルを表す。 10

【0208】

適切には、 R^6 は、水素、メチル又はエチルを表す。

【0209】

第1の実施形態において、 R^6 は、水素を表す。第2の実施形態において、 R^6 は、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル、とりわけメチル又はエチルを表す。当実施形態の一態様において、 R^6 は、メチルを表す。当実施形態の別の態様において、 R^6 は、エチルを表す。

【0210】

R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 若しくは R^e 上又はヘテロ環部分-N R^b R^c 上の適切な置換基の一般的な例としては、ハロゲン、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $C_{1 \sim 6}$ アルコキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、 $C_{1 \sim 6}$ アルコキシ($C_{1 \sim 6}$)アルキル、 $C_{1 \sim 6}$ アルキルチオ、 $C_{1 \sim 6}$ アルキルスルフィニル、 $C_{1 \sim 6}$ アルキルスルホニル、ヒドロキシ、ヒドロキシ($C_{1 \sim 6}$)アルキル、アミノ($C_{1 \sim 6}$)アルキル、シアノ、トリフルオロメチル、オキソ、 $C_{2 \sim 6}$ アルキルカルボニル、カルボキシ、 $C_{2 \sim 6}$ アルコキシカルボニル、 $C_{2 \sim 6}$ アルキルカルボニルオキシ、アミノ、 $C_{1 \sim 6}$ アルキルアミノ、ジ($C_{1 \sim 6}$)アルキルアミノ、フェニルアミノ、ピリジニルアミノ、 $C_{2 \sim 6}$ アルキルカルボニルアミノ、 $C_{2 \sim 6}$ アルキルカルボニルアミノ($C_{1 \sim 6}$)アルキル、 $C_{2 \sim 6}$ アルコキシカルボニルアミノ、 $C_{1 \sim 6}$ アルキルスルホニルアミノ、アミノカルボニル、 $C_{1 \sim 6}$ アルキルアミノカルボニル及びジ($C_{1 \sim 6}$)アルキルアミノカルボニルなどがある。 20 30

【0211】

R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 若しくは R^e 上又はヘテロ環部分-N R^b R^c 上の特定の置換基の一般的な例としては、フルオロ、クロロ、ブロモ、メチル、エチル、イソプロピル、メトキシ、イソプロポキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、メトキシメチル、メチルチオ、エチルチオ、メチルスルフィニル、メチルスルホニル、ヒドロキシ、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、アミノメチル、シアノ、トリフルオロメチル、オキソ、アセチル、カルボキシ、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、アセトキシ、アミノ、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、フェニルアミノ、ピリジニルアミノ、アセチルアミノ、tert-ブトキシカルボニルアミノ、アセチルアミノメチル、メチルスルホニルアミノ、アミノカルボニル、メチルアミノカルボニル及びジメチルアミノカルボニルなどがある。 40

【0212】

適切には、 R^a は、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル、アリール($C_{1 \sim 6}$)アルキル又はヘテロアリール($C_{1 \sim 6}$)アルキルを表し、それらの基のいずれも1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよい。

【0213】

R^a の選択される意味は、メチル、エチル、ベンジル及びイソインドリルプロピルを含み、それらの基のいずれも1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよい。

【0214】

R^a上の適切な置換基の選択される例としては、C₁～₆アルコキシ及びオキソなどがある。

【0215】

R^a上の特定の置換基の選択される例としては、メトキシ及びオキソなどがある。

【0216】

一実施形態において、R^aは、場合によって置換されたC₁～₆アルキルを表す。当実施形態の一態様において、R^aは、理想的には非置換C₁～₆アルキル、とりわけメチルを表す。当実施形態の別の態様において、R^aは、理想的には置換C₁～₆アルキル、例えば、メトキシエチルを表す。別の実施形態において、R^aは、場合によって置換されたアリールを表す。当実施形態の一態様において、R^aは、非置換アリール、とりわけフェニルを表す。当実施形態の別の態様において、R^aは、一置換アリール、とりわけメチルフェニルを表す。別の実施形態において、R^aは、場合によって置換されたアリール（C₁～₆）アルキル、理想的には非置換アリール（C₁～₆）アルキル、とりわけベンジルを表す。さらなる実施形態において、R^aは、場合によって置換されたヘテロアリールを表す。さらなる実施形態において、R^aは、場合によって置換されたヘテロアリール（C₁～₆）アルキル、例えば、ジオキソイソインドリルプロピルを表す。

10

【0217】

R^aの特定の意味は、メチル、メトキシエチル、ベンジル及びジオキソイソインドリルプロピルを含む。

【0218】

特定の態様において、R^bは、水素若しくはトリフルオロメチル、又はC₁～₆アルキル、C₃～₇シクロアルキル、C₃～₇シクロアルキル（C₁～₆）アルキル、アリール、アリール（C₁～₆）アルキル、C₃～₇ヘテロシクロアルキル、C₃～₇ヘテロシクロアルキル（C₁～₆）アルキル、ヘテロアリール若しくはヘテロアリール（C₁～₆）アルキルを表し、それらの基のいずれも1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよい。

20

【0219】

R^bの選択される意味は、水素、又はC₁～₆アルキル、アリール（C₁～₆）アルキル、C₃～₇ヘテロシクロアルキル若しくはC₃～₇ヘテロシクロアルキル（C₁～₆）アルキルを含み、それらの基のいずれも1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよい。

30

【0220】

R^bの一般的な意味は、水素及びC₁～₆アルキルを含む。

【0221】

実例として、R^bは、水素又はトリフルオロメチル；又はメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、2-メチルプロピル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロプロピルメチル、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、フェニル、ベンジル、フェニルエチル、アゼチジニル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロチエニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ホモピペリジニル、モルホリニル、アゼチジニルメチル、テトラヒドロフリルメチル、ピロリジニルメチル、ピロリジニルエチル、ピロリジニルプロピル、チアゾリジニルメチル、イミダゾリジニルエチル、ピペリジニルメチル、ピペリジニルエチル、テトラヒドロキノリニルメチル、ピペラジニルプロピル、モルホリニルメチル、モルホリニルエチル、モルホリニルプロピル、ピリジニル、インドリルメチル、ピラゾリルメチル、ピラゾリルエチル、イミダゾリルメチル、イミダゾリルエチル、ベンゾイミダゾリルメチル、トリアゾリルメチル、ピリジニルメチル又はピリジニルエチルを表し、それらの基のいずれも1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよい。

40

【0222】

R^bの代表的な意味は、水素、又はメチル、エチル、n-プロピル、ベンジル、ピロリ

50

ジニル若しくはモルホリニルプロピルを含み、それらの基のいずれも1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよい。

【0223】

R^b上の適切な置換基の選択される例としては、C₁～6アルコキシ、C₁～6アルキルチオ、C₁～6アルキルスルフィニル、C₁～6アルキルスルホニル、ヒドロキシ、シアノ、C₂～6アルコキシカルボニル、ジー(C₁～6)アルキルアミノ及びC₂～6アルコキシカルボニルアミノなどがある。

【0224】

R^b上の特定の置換基の選択される例としては、メトキシ、メチルチオ、メチルスルフィニル、メチルスルホニル、ヒドロキシ、シアノ、tert-ブトキシカルボニル、ジメチルアミノ及びtert-ブトキシカルボニルアミノなどがある。

10

【0225】

R^bの特定の意味は、水素、メチル、メトキシエチル、メチルチオエチル、メチルスルフィニルエチル、メチルスルホニルエチル、ヒドロキシエチル、シアノエチル、ジメチルアミノエチル、tert-ブトキシカルボニルアミノエチル、ジヒドロキシプロピル、ベンジル、ピロリジニル、tert-ブトキシカルボニルピロリジニル及びモルホリニルプロピルを含む。

【0226】

一実施形態において、R^bは、水素を表す。別の実施形態において、R^bは、C₁～6アルキル、とりわけメチルを表す。

20

【0227】

R^cの選択される意味は、水素、又はC₁～6アルキル、C₃～7シクロアルキル若しくはC₃～7ヘテロシクロアルキルを含み、それらの基のいずれも1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよい。

【0228】

特定の態様において、R^cは、水素、C₁～6アルキル又はC₃～7シクロアルキルを表す。

【0229】

R^cの代表的な意味は、水素、又はメチル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、テトラヒドロピラニル及びピペリジニルを含み、それらの基のいずれも1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよい。

30

【0230】

R^c上の適切な置換基の選択される例としては、C₂～6アルキルカルボニル及びC₂～6アルコキシカルボニルなどがある。

【0231】

R^c上の特定の置換基の選択される例としては、アセチル及びtert-ブトキシカルボニルなどがある。

【0232】

R^cの特定の意味は、水素、メチル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、テトラヒドロピラニル、アセチルピペリジニル及びtert-ブトキシカルボニルピペリジニルを含む。

40

【0233】

適切には、R^cは、水素又はC₁～6アルキルを表す。一実施形態において、R^cは、水素である。別の実施形態において、R^cは、C₁～6アルキル、とりわけメチル又はエチル、特にメチルを表す。さらなる実施形態において、R^cは、C₃～7シクロアルキル、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル又はシクロヘキシルを表す。

【0234】

或いは、-NR^bR^c部分は、適切にはアゼチジン-1-イル、ピロリジン-1-イル、オキサゾリジン-3-イル、イソオキサゾリジン-2-イル、チアゾリジン-3-イル、イソチアゾリジン-2-イル、ピペリジン-1-イル、モルホリン-4-イル、チオモ

50

ルホリン-4-イル、ピペラジン-1-イル、ホモピペリジン-1-イル、ホモホルリン-4-イル又はホモピペラジン-1-イルを表し得、それらの基のいずれも1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよい。

【0235】

ヘテロ環部分-NR^bR^c上の適切な置換基の選択される例としては、C₁~6アルキル、C₁~6アルキルスルホニル、ヒドロキシ、ヒドロキシ(C₁~6)アルキル、アミノ(C₁~6)アルキル、シアノ、オキソ、C₂~6アルキルカルボニル、カルボキシ、C₂~6アルコキシカルボニル、アミノ、C₂~6アルキルカルボニル-アミノ、C₂~6アルキルカルボニルアミノ(C₁~6)アルキル、C₂~6アルコキシカルボニルアミノ、C₁~6アルキル-スルホニルアミノ及びアミノカルボニルなどがある。

10

【0236】

ヘテロ環部分-NR^bR^c上の特定の置換基の選択される例としては、メチル、メチルスルホニル、ヒドロキシ、ヒドロキシメチル、アミノメチル、シアノ、オキソ、アセチル、カルボキシ、エトキシカルボニル、アミノ、アセチルアミノ、アセチルアミノメチル、tert-ブトキシカルボニルアミノ、メチルスルホニルアミノ及びアミノカルボニルなどがある。

【0237】

-NR^bR^c部分の特定の意味は、アゼチジン-1-イル、ヒドロキシアゼチジン-1-イル、ヒドロキシメチルアゼチジン-1-イル、(ヒドロキシ)(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-イル、アミノメチル-アゼチジン-1-イル、シアノアゼチジン-1-イル、カルボキシアゼチジン-1-イル、アミノアゼチジン-1-イル、アミノカルボニルアゼチジン-1-イル、ピロリジン-1-イル、アミノメチルピロリジン-1-イル、オキソピロリジン-1-イル、アセチルアミノメチルピロリジン-1-イル、tert-ブトキシカルボニルアミノピロリジン-1-イル、オキソ-オキサゾリジン-3-イル、ヒドロキシイソオキサゾリジン-2-イル、チアゾリジン-3-イル、オキソチアゾリジン-3-イル、ジオキソ-イソチアゾリジン-2-イル、ピペリジン-1-イル、ヒドロキシピペリジン-1-イル、ヒドロキシメチルピペリジン-1-イル、アミノピペリジン-1-イル、アセチルアミノピペリジン-1-イル、tert-ブトキシカルボニルアミノピペリジン-1-イル、メチルスルホニルアミノピペリジン-1-イル、ホルホリン-4-イル、ピペラジン-1-イル、メチルピペラジン-1-イル、メチルスルホニルピペラジン-1-イル、オキソピペラジン-1-イル、アセチルピペラジン-1-イル、エトキシカルボニルピペラジン-1-イル及びオキソホモピペラジン-1-イルを含む。

20

30

【0238】

適切には、R^dは、水素、又はC₁~6アルキル、アリール若しくはヘテロアリールを表し、それらの基のいずれも1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよい。

【0239】

R^dの適切な意味の選択される例としては、水素、メチル、エチル、イソプロピル、2-メチルプロピル、tert-ブチル、シクロプロピル、シクロブチル、フェニル、チアゾリジニル、チエニル、イミダゾリル及びチアゾリルなどがあり、それらの基のいずれも1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよい。

40

【0240】

R^d上の適切な置換基の選択される例としては、水素、C₁~6アルキル、C₁~6アルコキシ、オキソ、C₂~6アルキルカルボニルオキシ及びジ(C₁~6)アルキルアミノなどがある。

【0241】

R^d上の特定の置換基の選択される例としては、フルオロ、メチル、メトキシ、オキソ、アセトキシ及びジメチルアミノなどがある。

【0242】

一実施形態において、R^dは、水素を表す。別の実施形態において、R^dは、場合によ

50

って置換された $C_1 \sim 6$ アルキルを表す。当実施形態の一態様において、 R^d は、理想的には非置換 $C_1 \sim 6$ アルキル、例えば、メチル、エチル、イソプロピル、2-メチルプロピル又は *tert*-ブチル、とりわけメチルを表す。当実施形態の別の態様において、 R^d は、理想的には置換 $C_1 \sim 6$ アルキル、例えば、アセトキシメチル、ジメチルアミノメチル及びトリフルオロエチルを含む、置換メチル又は置換エチルを表す。別の実施形態において、 R^d は、場合によって置換されたアリールを表す。当実施形態の一態様において、 R^d は、非置換アリール、とりわけフェニルを表す。当実施形態の別の態様において、 R^d は、一置換アリール、とりわけメチルフェニルを表す。当実施形態のさらなる態様において、 R^d は、二置換アリール、例えば、ジメトキシフェニルを表す。さらなる実施形態において、 R^d は、場合によって置換されたヘテロアリール、例えば、チエニル、クロロチエニル、メチルチエニル、メチルイミダゾリル又はチアゾリルを表す。別の実施形態において、 R^d は、場合によって置換された $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、例えば、シクロプロピル又はシクロブチルを表す。さらなる実施形態において、 R^d は、場合によって置換された $C_3 \sim 7$ ヘテロシクロアルキル、例えば、チアゾリジニル又はオキソチアゾリジニルを表す。

10

【0243】

R^d の特定の意味の選択される例としては、水素、メチル、アセトキシメチル、ジメチルアミノメチル、エチル、トリフルオロエチル、イソプロピル、2-メチルプロピル、*tert*-ブチル、シクロプロピル、シクロブチル、フェニル、ジメトキシフェニル、チアゾリジニル、オキソチアゾリジニル、チエニル、クロロチエニル、メチルチエニル、メチルイミダゾリル及びチアゾリルなどがある。

20

【0244】

適切には、 R^e は、 $C_1 \sim 6$ アルキル又はアリールを表し、それらの基のいずれも1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよい。

【0245】

R^e 上の適切な置換基の選択される例としては、 $C_1 \sim 6$ アルキル、とりわけメチルなどがある。

【0246】

一実施形態において、 R^e は、場合によって置換された $C_1 \sim 6$ アルキル、理想的には非置換 $C_1 \sim 6$ アルキル、例えば、メチル又はプロピル、とりわけメチルを表す。別の実施形態において、 R^e は、場合によって置換されたアリールを表す。当実施形態の一態様において、 R^e は、非置換アリール、とりわけフェニルを表す。当実施形態の別の態様において、 R^e は、一置換アリール、とりわけメチルフェニルを表す。さらなる実施形態において、 R^e は、場合によって置換されたヘテロアリールを表す。

30

【0247】

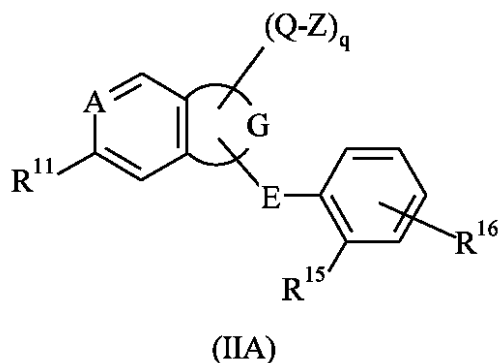
R^e の選択される意味は、メチル、プロピル及びメチルフェニルを含む。

【0248】

本発明による化合物の1つのサブクラスは、以下の式 (I I A) の化合物及びそのN-オキシド、並びにその薬学的に許容される塩及び溶媒和物、並びにそのグルクロニド誘導体、並びにその共結晶により表される。

40

【化 6】



10

(式中、

R^{11} は、ハロゲン又はシアノを表し、或いは R^{11} は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、アリール、 $C_3 \sim 7$ ヘテロシクロアルキル、 $C_3 \sim 7$ ヘテロシクロアルケニル、ヘテロアリール、($C_3 \sim 7$) ヘテロシクロアルキル- ($C_1 \sim 6$) アルキル-アリール、ヘテロアリール ($C_3 \sim 7$) ヘテロシクロアルキル、($C_3 \sim 7$) シクロアルキル-ヘテロアリール、($C_3 \sim 7$) シクロアルキル ($C_1 \sim 6$) アルキル-ヘテロアリール、($C_4 \sim 7$) シクロアルケニル-ヘテロアリール、($C_4 \sim 9$) ビシクロアルキル-ヘテロアリール、($C_3 \sim 7$) ヘテロシクロアルキル-ヘテロアリール、($C_3 \sim 7$) ヘテロシクロアルキル ($C_1 \sim 6$) アルキル-ヘテロアリール、($C_3 \sim 7$) ヘテロシクロアルケニル-ヘテロアリール、($C_4 \sim 9$) ヘテロビシクロアルキル-ヘテロアリール又は ($C_4 \sim 9$) スピロヘテロシクロアルキル-ヘテロアリールを表し、それらの基のいずれも 1 つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよく、

20

R^{15} 及び R^{16} は、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキルチオ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルフィニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニル、アミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、ジ ($C_1 \sim 6$) アルキルアミノ、アリールアミノ、 $C_2 \sim 6$ アルキルカルボニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニルアミノ、ホルミル、 $C_2 \sim 6$ アルキルカルボニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキルカルボニル、 $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルカルボニル、カルボキシ、 $C_2 \sim 6$ アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノカルボニル、ジ ($C_1 \sim 6$) アルキルアミノカルボニル、アミノスルホニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニル又はジ ($C_1 \sim 6$) アルキルアミノスルホニルを独立に表し、

30

q 、 A 、 G 、 E 、 Q 及び Z は、上で定義した通りである。)

【0249】

R^{11} 上に存在し得る場合による置換基の例としては、ハロゲン、ハロ ($C_1 \sim 6$) アルキル、シアノ、シアノ ($C_1 \sim 6$) アルキル、ニトロ、ニトロ ($C_1 \sim 6$) アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、ヒドロキシ、ヒドロキシ ($C_1 \sim 6$) アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、カルボキシ ($C_3 \sim 7$) シクロアルキルオキシ、 $C_1 \sim 3$ アルキレンジオキシ、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ ($C_1 \sim 6$) アルキル、ペンタフルオロチオ、 $C_1 \sim 6$ アルキルチオ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルフィニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニル、($C_1 \sim 6$) アルキルスルホニル ($C_1 \sim 6$) アルキル、オキソ、アミノ、アミノ ($C_1 \sim 6$) アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、ジ ($C_1 \sim 6$) アルキルアミノ、ヒドロキシ ($C_1 \sim 6$) アルキルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルコキシアミノ、($C_1 \sim 6$) アルコキシ ($C_1 \sim 6$) アルキル-アミノ、[($C_1 \sim 6$) アルコキシ] (ヒドロキシ) ($C_1 \sim 6$) アルキルアミノ、[($C_1 \sim 6$) アルキルチオ] (ヒドロキシ) ($C_1 \sim 6$) アルキル-アミノ、 N -[($C_1 \sim 6$)

40

50

アルキル] -N- [ヒドロキシ (C₁ ~ 6) アルキル] アミノ、ジ (C₁ ~ 6) アルキル
 アミノ (C₁ ~ 6) アルキルアミノ、N- [ジ (C₁ ~ 6) アルキルアミノ (C₁ ~ 6)
 アルキル] -N- [ヒドロキシ (C₁ ~ 6) アルキル] アミノ、ヒドロキシ (C₁ ~ 6)
 アルキル- (C₃ ~ 7) シクロアルキルアミノ、(ヒドロキシ) [(C₃ ~ 7) シクロア
 ルキル (C₁ ~ 6) アルキル] アミノ、(C₃ ~ 7) ヘテロシクロアルキル (C₁ ~ 6)
 アルキルアミノ、オキソ (C₃ ~ 7) ヘテロシクロアルキル (C₁ ~ 6) アルキルアミノ
 、(C₁ ~ 6) アルキルヘテロアリールアミノ、ヘテロアリール (C₁ ~ 6) アルキルア
 ミノ、(C₁ ~ 6) アルキルヘテロアリール (C₁ ~ 6) アルキル-アミノ、C₂ ~ 6 ア
 ルキルカルボニルアミノ、N- [(C₁ ~ 6) アルキル] -N- [(C₂ ~ 6) アルキル
 カルボニル] アミノ、(C₂ ~ 6) アルキル-カルボニルアミノ (C₁ ~ 6) アルキル、
 C₃ ~ 6 アルケニルカルボニルアミノ、ビス [(C₃ ~ 6) アルケニルカルボニル] アミ
 ノ、N- [(C₁ ~ 6) アルキル] -N- [(C₃ ~ 7) シクロアルキルカルボニル] ア
 ミノ、C₂ ~ 6 アルコキシカルボニルアミノ、C₂ ~ 6 アルコキシカルボニル (C₁ ~ 6)
) アルキルアミノ、C₁ ~ 6 アルキルアミノカルボニルアミノ、C₁ ~ 6 アルキルスルホ
 ニル-アミノ、N- [(C₁ ~ 6) アルキル] -N- [(C₁ ~ 6) アルキルスルホニル
] アミノ、ビス [(C₁ ~ 6) アルキルスルホニル] アミノ、N- [(C₁ ~ 6) アルキ
 ル] -N- [カルボキシ (C₁ ~ 6) アルキル] アミノ、カルボキシ (C₃ ~ 7) シクロ
 アルキルアミノ、カルボキシ- (C₃ ~ 7) シクロアルキル (C₁ ~ 6) アルキルアミノ
 、ホルミル、C₂ ~ 6 アルキルカルボニル、(C₃ ~ 7) シクロアルキルカルボニル、フ
 ェニルカルボニル、(C₂ ~ 6) アルキルカルボニルオキシ (C₁ ~ 6) アルキル、カル
 ボキシ、カルボキシ (C₁ ~ 6) アルキル、C₂ ~ 6 アルコキシカルボニル、C₂ ~ 6 ア
 ルコキシカルボニル (C₁ ~ 6) アルキル、モルホリニル (C₁ ~ 6) アルコキシカルボ
 ニル、C₂ ~ 6 アルコキシカルボニルメチリデニル、本明細書で定義したカルボン酸等配
 電子体又はプロドラッグ部分Ω、-(C₁ ~ 6) アルキル-Ω、アミノカルボニル、C₁
 ~ 6 アルキルアミノカルボニル、ヒドロキシ (C₁ ~ 6) アルキルアミノ-カルボニル、
 ジ (C₁ ~ 6) アルキルアミノカルボニル、アミノカルボニル (C₁ ~ 6) アルキル、ア
 ミノスルホニル、ジ (C₁ ~ 6) アルキルアミノスルホニル、(C₁ ~ 6) アルキルスル
 ホキシミニル及び [(C₁ ~ 6) アルキル] [N-(C₁ ~ 6) アルキル] -スルホキシ
 ミニルから独立に選択される1つ、2つ又は3つの置換基などがある。

10

20

30

40

50

【0250】

R¹¹ 上の特定の置換基の例としては、フルオロ、クロロ、ブロモ、フルオロメチル、
 フルオロイソプロピル、シアノ、シアノエチル、ニトロ、ニトロメチル、メチル、エチル
 、イソプロピル、イソブチル、tert-ブチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチ
 ル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、エテニル、ヒドロキシ、ヒドロキシメチ
 ル、ヒドロキシイソプロピル、メトキシ、イソプロポキシ、ジフルオロメトキシ、トリフ
 ルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、カルボキシシクロブチルオキシ、メチレンジ
 オキシ、エチレンジオキシ、メトキシメチル、メトキシエチル、ペンタフルオロチオ、メ
 チルチオ、メチルスルフィニル、メチルスルホニル、メチルスルホニルエチル、オキソ、
 アミノ、アミノメチル、アミノイソプロピル、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルア
 ミノ、ヒドロキシエチルアミノ、ヒドロキシプロピルアミノ、(ヒドロキシ) (メチル)
 プロピルアミノ、メトキシアミノ、メトキシエチルアミノ、(ヒドロキシ) - (メトキシ)
) (メチル) プロピルアミノ、(ヒドロキシ) (メチルチオ) ブチルアミノ、N- (ヒド
 ロキシエチル) -N- (メチル) アミノ、ジメチルアミノエチルアミノ、(ジメチルアミ
 ノ) (メチル) プロピルアミノ、N- (ジメチルアミノエチル) -N- (ヒドロキシエチ
 ル) アミノ、ヒドロキシメチルシクロペンチルアミノ、ヒドロキシシクロブチルメチルア
 ミノ、(シクロプロピル) (ヒドロキシ) プロピルアミノ、モルホリニルエチル-アミノ
 、オキソピロリジニルメチルアミノ、エチルオキサジアゾリルアミノ、メチルチアジアゾ
 リルアミノ、チアゾリルメチルアミノ、チアゾリルエチルアミノ、ピリミジニルメチルア
 ミノ、メチルピラゾリル-メチルアミノ、アセチルアミノ、N-アセチル-N-メチルア
 ミノ、N-イソプロピルカルボニル-N-メチル-アミノ、アセチルアミノメチル、エテ

ニルカルボニルアミノ、ビス（エテニルカルボニル）アミノ、N-シクロプロピルカルボニル-N-メチルアミノ、メトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノ、tert-ブトキシカルボニルアミノ、メトキシカルボニルエチルアミノ、エチルアミノカルボニルアミノ、ブチルアミノカルボニルアミノ、メチルスルホニルアミノ、N-メチル-N-（メチルスルホニル）アミノ、ビス（メチルスルホニル）アミノ、N-（カルボキシメチル）-N-メチルアミノ、N-（カルボキシエチル）-N-メチルアミノ、カルボキシシクロペンチルアミノ、カルボキシシクロプロピルメチルアミノ、ホルミル、アセチル、イソプロピルカルボニル、シクロブチルカルボニル、フェニルカルボニル、アセトキシイソプロピル、カルボキシ、カルボキシメチル、カルボキシエチル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、n-ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、メトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルエチル、モルホリニルエトキシカルボニル、エトキシカルボニルメチリデニル、メチルスルホニルアミノ-カルボニル、アセチルアミノスルホニル、メトキシアミノカルボニル、テトラゾリル、テトラゾリルメチル、ヒドロキシオキサジアゾリル、アミノカルボニル、メチルアミノカルボニル、ヒドロキシエチルアミノカルボニル、ジメチルアミノカルボニル、アミノカルボニルメチル、アミノスルホニル、メチルアミノスルホニル、ジメチルアミノスルホニル、メチルスルホキシミニル及び（メチル）（N-メチル）スルホキシミニルなどがある。

10

【0251】

一般的に、 R^{11} は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、アリール、 $C_3 \sim 7$ ヘテロシクロアルキル、 $C_3 \sim 7$ ヘテロシクロアルケニル、ヘテロアリール、 $(C_3 \sim 7)$ ヘテロシクロアルキル（ $C_1 \sim 6$ ）アルキル-アリール、ヘテロアリール- $(C_3 \sim 7)$ ヘテロシクロアルキル、 $(C_3 \sim 7)$ シクロアルキル-ヘテロアリール、 $(C_3 \sim 7)$ シクロアルキル（ $C_1 \sim 6$ ）アルキル-ヘテロアリール、 $(C_4 \sim 7)$ シクロアルケニル-ヘテロアリール、 $(C_4 \sim 9)$ ビシクロアルキル-ヘテロアリール、 $(C_3 \sim 7)$ ヘテロシクロアルキル-ヘテロアリール、 $(C_3 \sim 7)$ ヘテロシクロアルキル（ $C_1 \sim 6$ ）アルキル-ヘテロアリール、 $(C_3 \sim 7)$ ヘテロシクロアルケニル-ヘテロアリール、 $(C_4 \sim 9)$ ヘテロビシクロアルキル-ヘテロアリール又は $(C_4 \sim 9)$ スピロヘテロシクロアルキル-ヘテロアリールを表し、それらの基のいずれも1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよい。

20

【0252】

より一般的には、 R^{11} は、ハロゲンを表す。或いは R^{11} は、アリール、 $(C_3 \sim 7)$ ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、 $(C_3 \sim 7)$ シクロアルキル-ヘテロアリール、 $(C_3 \sim 7)$ ヘテロシクロアルキル-ヘテロアリール、 $(C_4 \sim 9)$ ヘテロビシクロアルキル-ヘテロアリール又は $(C_4 \sim 9)$ スピロヘテロシクロアルキル-ヘテロアリールを表し、それらの基のいずれも1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよい。

30

【0253】

きわめて適切には、 R^{11} は、アリール又はヘテロアリールを表し、それらの基のどちらも1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよい。

【0254】

第1の実施形態において、 R^{11} は、ハロゲンを表す。当実施形態の一態様において、 R^{11} は、プロモを表す。当実施形態の一態様において、 R^{11} は、ヨードを表す。

40

【0255】

第2の実施形態において、 R^{11} は、シアノを表す。

【0256】

第3の実施形態において、 R^{11} は、場合によって置換された $C_1 \sim 6$ アルキルを表す。当実施形態の一態様において、 R^{11} は、場合によって置換されたエチルを表す。

【0257】

第4の実施形態において、 R^{11} は、場合によって置換された $C_2 \sim 6$ アルキニルを表す。当実施形態の一態様において、 R^{11} は、場合によって置換されたブチニルを表す。

50

【0258】

第5の実施形態において、 R^{11} は、場合によって置換されたアリールを表す。当実施形態の一態様において、 R^{11} は、場合によって置換されたフェニルを表す。

【0259】

第6の実施形態において、 R^{11} は、場合によって置換された $C_3 \sim 7$ ヘテロシクロアルキルを表す。

【0260】

第7の実施形態において、 R^{11} は、場合によって置換された $C_3 \sim 7$ ヘテロシクロアルケニルを表す。

【0261】

第8の実施形態において、 R^{11} は、場合によって置換されたヘテロアリールを表す。当実施形態の選択される態様において、 R^{11} は、ベンゾフリル、チエニル、インドリル、ピラゾリル、インダゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピリジニル、キノリニル、ピリダジニル、ピリミジニル又はピラジニルを表し、それらの基のいずれも1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよい。

【0262】

第9の実施形態において、 R^{11} は、場合によって置換された $(C_3 \sim 7)$ -ヘテロシクロアルキル $(C_1 \sim 6)$ アルキル-アリールを表す。当実施形態の第1の態様において、 R^{11} は、場合によって置換されたピロリジニルメチルフェニルを表す。当実施形態の第2の態様において、 R^{11} は、場合によって置換されたピペラジニルメチルフェニルを表す。

【0263】

第10の実施形態において、 R^{11} は、場合によって置換されたヘテロアリール $(C_3 \sim 7)$ -ヘテロシクロアルキルを表す。当実施形態の一態様において、 R^{11} は、場合によって置換されたピリジニルピペラジニルを表す。

【0264】

第11の実施形態において、 R^{11} は、場合によって置換された $(C_3 \sim 7)$ シクロアルキル-ヘテロアリールを表す。当実施形態の第1の態様において、 R^{11} は、場合によって置換されたシクロヘキシルピラゾリルを表す。当実施形態の第2の態様において、 R^{11} は、場合によって置換されたシクロヘキシルピリジニルを表す。当実施形態の第3の態様において、 R^{11} は、場合によって置換されたシクロプロピルピリミジニルを表す。当実施形態の第4の態様において、 R^{11} は、場合によって置換されたシクロブチルピリミジニルを表す。当実施形態の第5の態様において、 R^{11} は、場合によって置換されたシクロペンチルピリミジニルを表す。当実施形態の第6の態様において、 R^{11} は、場合によって置換されたシクロヘキシルピリミジニルを表す。当実施形態の第7の態様において、 R^{11} は、場合によって置換されたシクロヘキシル-ピラジニルを表す。

【0265】

第12の実施形態において、 R^{11} は、場合によって置換された $(C_4 \sim 7)$ シクロアルケニル-ヘテロアリールを表す。

【0266】

第13の実施形態において、 R^{11} は、場合によって置換された $(C_3 \sim 7)$ -ヘテロシクロアルキル-ヘテロアリールを表す。当実施形態の第1の態様において、 R^{11} は、場合によって置換されたピロリジニルピリジニルを表す。当実施形態の第2の態様において、 R^{11} は、場合によって置換されたテトラヒドロピラニルピリジニルを表す。当実施形態の第3の態様において、 R^{11} は、場合によって置換されたピペリジニルピリジニルを表す。当実施形態の第4の態様において、 R^{11} は、場合によって置換されたピペラジニルピリジニルを表す。当実施形態の第5の態様において、 R^{11} は、場合によって置換されたモルホリニル-ピリジニルを表す。当実施形態の第6の態様において、 R^{11} は、場合によって置換されたチオモルホリニルピリジニルを表す。当実施形態

10

20

30

40

50

の第7の態様において、 R^{11} は、場合によって置換されたジアゼパニルピリジニルを表す。当実施形態の第8の態様において、 R^{11} は、場合によって置換されたオキセタニルピリミジニルを表す。当実施形態の第9の態様において、 R^{11} は、場合によって置換されたアゼチジニルピリミジニルを表す。当実施形態の第10の態様において、 R^{11} は、場合によって置換されたテトラヒドロフラニルピリミジニルを表す。当実施形態の第11の態様において、 R^{11} は、場合によって置換されたピロリジニルピリミジニルを表す。当実施形態の第12の態様において、 R^{11} は、場合によって置換されたテトラヒドロピラニルピリミジニルを表す。当実施形態の第13の態様において、 R^{11} は、場合によって置換されたピペリジニルピリミジニルを表す。当実施形態の第14の態様において、 R^{11} は、場合によって置換されたピペラジニルピリミジニルを表す。当実施形態の第15の態様において、 R^{11} は、場合によって置換されたモルホリニルピリミジニルを表す。当実施形態の第16の態様において、 R^{11} は、場合によって置換されたチオモルホリニルピリミジニルを表す。当実施形態の第17の態様において、 R^{11} は、場合によって置換されたアゼパニルピリミジニルを表す。当実施形態の第18の態様において、 R^{11} は、場合によって置換されたオキサゼパニルピリミジニルを表す。当実施形態の第19の態様において、 R^{11} は、場合によって置換されたジアゼパニルピリミジニルを表す。当実施形態の第20の態様において、 R^{11} は、場合によって置換されたチアジアゼパニルピリミジニルを表す。当実施形態の第21の態様において、 R^{11} は、場合によって置換されたオキセタニルピラジニルを表す。当実施形態の第22の態様において、 R^{11} は、場合によって置換されたピペリジニルピラジニルを表す。

10

20

【0267】

第14の実施形態において、 R^{11} は、場合によって置換された($C_3 \sim 7$)-ヘテロシクロアルキル($C_1 \sim 6$)アルキル-ヘテロアリールを表す。当実施形態の第1の態様において、 R^{11} は、場合によって置換されたモルホリニルメチルチエニルを表す。当実施形態の第2の態様において、 R^{11} は、場合によって置換されたモルホリニルエチルピラゾリルを表す。

【0268】

第15の実施形態において、 R^{11} は、場合によって置換された($C_3 \sim 7$)-ヘテロシクロアルケニル-ヘテロアリールを表す。

30

【0269】

第16の実施形態において、 R^{11} は、場合によって置換された($C_4 \sim 9$)-ヘテロビシクロアルキル-ヘテロアリールを表す。

【0270】

第17の実施形態において、 R^{11} は、場合によって置換された($C_4 \sim 9$)-スピロヘテロシクロアルキル-ヘテロアリールを表す。

【0271】

第18の実施形態において、 R^{11} は、場合によって置換された($C_3 \sim 7$)-シクロアルキル($C_1 \sim 6$)アルキル-ヘテロアリールを表す。当実施形態の一態様において、 R^{11} は、場合によって置換されたシクロヘキシルメチルピリミジニルを表す。

40

【0272】

第19の実施形態において、 R^{11} は、場合によって置換された($C_4 \sim 9$)-ビシクロアルキル-ヘテロアリールを表す。

【0273】

きわめて適切には、 R^{11} は、プロモ又はヨードを表し、或いは R^{11} は、エチル、ブチニル、フェニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、1, 2, 3, 6-テトラヒドロ-ピリジニル、ベンゾフリル、チエニル、インドリル、ピラゾリル、インダゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピリジニル、キノリニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピロリジニルメチル-フェニル、ピペラジニルメチルフェニル、ピリジニルピペラジニル、シクロヘキシルピラゾリル、シクロ

50

ヘキシルーピリジニル、シクロプロピルピリミジニル、シクロブチルピリミジニル、シクロペンチルピリミジニル、シクロヘキシルピリミジニル、シクロヘキシルピラジニル、シクロヘキシルメチルピリミジニル、シクロヘキセニルピリジニル、シクロヘキセニルピリミジニル、ビシクロ〔3. 1. 0〕ヘキサニルピリジニル、ビシクロ〔3. 1. 0〕ヘキサニルピリミジニル、ビシクロ〔4. 1. 0〕ヘプタニルピリミジニル、ビシクロ〔2. 2. 2〕ーオクタニルピリミジニル、ピロリジニルピリジニル、テトラヒドロピラニルピリジニル、ピペリジニルーピリジニル、ピペラジニルピリジニル、モルホリニルピリジニル、チオモルホリニルピリジニル、ジアゼパニルピリジニル、オキセタニルピリミジニル、アゼチジニルピリミジニル、テトラヒドロフラニルーピリミジニル、ピロリジニルピリミジニル、テトラヒドロピラニルピリミジニル、ピペリジニルーピリミジニル、ピペラジニルピリミジニル、ヘキサヒドロー〔1, 2, 5〕チアジアゾロ〔2, 3-a〕ピラジニルーピリミジニル、モルホリニルピリミジニル、チオモルホリニルピリミジニル、アゼパニルピリミジニル、オキサゼパニルピリミジニル、ジアゼパニルピリミジニル、チアジアゼパニルピリミジニル、オキセタニルーピラジニル、ピペリジニルピラジニル、モルホリニルメチルチエニル、モルホリニルエチルピラゾリル、3-アザビシクロ〔3. 1. 0〕ヘキサニルピリジニル、3-アザビシクロ〔3. 1. 0〕ヘキサニルピリダジニル、3-アザビシクロー〔3. 1. 0〕ヘキサニルピリミジニル、2-オキサー5-アザビシクロ〔2. 2. 1〕ヘプタニルピリミジニル、3-アザビシクロー〔3. 1. 1〕ヘプタニルピリミジニル、6-オキサー3-アザビシクロ〔3. 1. 1〕ヘプタニルピリジニル、3-アザビシクロ〔4. 1. 0〕ヘプタニルピリジニル、3-アザビシクロ〔4. 1. 0〕ーヘプタニルピリミジニル、2-オキサビシクロ〔2. 2. 2〕オクタニルピリミジニル、3-アザビシクロ〔3. 2. 1〕オクタニルーピリミジニル、8-アザビシクロ〔3. 2. 1〕オクタニルーピリミジニル、3, 6-ジアザビシクロ〔3. 2. 2〕ノナニルピリミジニル、3-オキサー7-アザビシクロ〔3. 3. 1〕ーノナニルピリミジニル、3, 7-ジオキサー9-アザビシクロ〔3. 3. 1〕ノナニルピリミジニル、5-アザスピロ〔2. 3〕ヘキサニルピリミジニル、5-アザスピロ〔2. 4〕ヘプタニルーピリミジニル、2-アザスピロ〔3. 3〕ヘプタニルピリミジニル、2-オキサー6-アザスピロ〔3. 3〕ヘプタニルーピリミジニル、3-オキサー6-アザスピロ〔3. 3〕ヘプタニルピリミジニル、6-チア-2-アザスピロ〔3. 3〕ヘプタニルピリミジニル、2-オキサー6-アザスピロ〔3. 4〕オクタニルピリミジニル、2-オキサー6-アザスピロ〔3. 5〕ノナニルーピリミジニル、2-オキサー7-アザスピロ〔3. 5〕ノナニルピリミジニル又は2, 4, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカニルーピリミジニルを表し、それらの基のいずれも1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよい。

10

20

30

40

50

【0274】

きわめて適切には、 R^{11} は、フェニル又はピリミジニルを表し、それらの基のどちらも1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよい。

【0275】

R^{11} 上の場合による置換基の一般的な例としては、ハロゲン、ハロ($C_{1\sim6}$)アルキル、シアノ、シアノ($C_{1\sim6}$)アルキル、ニトロ($C_{1\sim6}$)アルキル、 $C_{1\sim6}$ アルキル、トリフルオロメチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、ヒドロキシ、ヒドロキシ($C_{1\sim6}$)アルキル、 $C_{1\sim6}$ アルコキシ、トリフルオロエトキシ、カルボキシ($C_{3\sim7}$)シクロアルキルオキシ、ペンタフルオロチオ、 $C_{1\sim6}$ アルキルチオ、 $C_{1\sim6}$ アルキルスルホニル、($C_{1\sim6}$)アルキルスルホニル($C_{1\sim6}$)アルキル、オキソ、アミノ、アミノー($C_{1\sim6}$)アルキル、 $C_{1\sim6}$ アルキルアミノ、ジ($C_{1\sim6}$)アルキルアミノ、($C_{1\sim6}$)アルコキシ($C_{1\sim6}$)アルキルアミノ、 $N-[(C_{1\sim6})アルキル]-N-[ヒドロキシ(C_{1\sim6})アルキル]$ アミノ、($C_{2\sim6}$)アルキルカルボニルアミノ($C_{1\sim6}$)アルキル、 $C_{1\sim6}$ アルキルスルホニルアミノ、 $N-[(C_{1\sim6})アルキル]-N-[(C_{1\sim6})アルキルスルホニル]$ アミノ、ビス[($C_{1\sim6}$)アルキルスルホニル]アミノ、 $N-[(C_{1\sim6})ア$

ルキル] -N- [カルボキシ (C₁ ~ 6) アルキル] アミノ、カルボキシ (C₃ ~ 7) シクロアルキル-アミノ、カルボキシ (C₃ ~ 7) シクロアルキル (C₁ ~ 6) アルキルアミノ、ホルミル、C₂ ~ 6 アルキルカルボニル、(C₂ ~ 6) アルキル-カルボニルオキシ (C₁ ~ 6) アルキル、カルボキシ、カルボキシ (C₁ ~ 6) アルキル、C₂ ~ 6 アルコキシカルボニル、C₂ ~ 6 アルコキシカルボニル (C₁ ~ 6) アルキル、モルホリニル (C₁ ~ 6) アルコキシカルボニル、C₂ ~ 6 アルコキシカルボニル-メチリデニル、本明細書で定義したカルボン酸等配電子体又はプロドラッグ部分Ω、-(C₁ ~ 6) アルキル-Ω、アミノカルボニル、アミノスルホニル、(C₁ ~ 6) アルキルスルホキシミニル及び [(C₁ ~ 6) アルキル] [N-(C₁ ~ 6) アルキル] スルホキシミニルから独立に選択される1つ、2つ又は3つの置換基などがある。

10

【0276】

R¹¹ 上の場合による置換基の適切な例としては、ヒドロキシ (C₁ ~ 6) アルキル及びC₁ ~ 6 アルキルスルホニルから独立に選択される1つ、2つ又は3つの置換基などがある。

【0277】

R¹¹ 上の特定の置換基の一般的な例としては、フルオロ、クロロ、フルオロメチル、フルオロイソプロピル、シアノ、シアノエチル、ニトロメチル、メチル、エチル、イソプロピル、トリフルオロメチル、トリフルオロエチル、エテニル、ヒドロキシ、ヒドロキシメチル、ヒドロキシイソプロピル、メトキシ、イソプロポキシ、トリフルオロエトキシ、カルボキシシクロブチルオキシ、ペンタフルオロチオ、メチルチオ、メチルスルホニル、メチルスルホニルエチル、オキソ、アミノ、アミノメチル、アミノイソプロピル、メチルアミノ、ジメチルアミノ、メトキシエチルアミノ、N-(ヒドロキシエチル)-N-(メチル) アミノ、アセチルアミノメチル、メチルスルホニルアミノ、N-メチル-N-(メチルスルホニル) アミノ、ビス(メチルスルホニル) アミノ、N-(カルボキシエチル)-N-(メチル) アミノ、カルボキシシクロペンチルアミノ、カルボキシシクロプロピルメチルアミノ、ホルミル、アセチル、アセトキシイソプロピル、カルボキシ、カルボキシメチル、カルボキシエチル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、n-ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、メトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルエチル、モルホリニルエトキシカルボニル、エトキシカルボニル-メチリデニル、メチルスルホニルアミノカルボニル、アセチルアミノスルホニル、メトキシアミノカルボニル、テトラゾリル、テトラゾリルメチル、ヒドロキシアキサジアル、アミノカルボニル、アミノスルホニル、メチルスルホキシミニル及び(メチル)(N-メチル) スルホキシミニルから独立に選択される1つ、2つ又は3つの置換基などがある。

20

30

【0278】

R¹¹ 上の特定の置換基の適切な例としては、ヒドロキシイソプロピル及びメチルスルホニルから独立に選択される1つ、2つ又は3つの置換基などがある。

【0279】

特定の実施形態において、R¹¹ は、ヒドロキシ (C₁ ~ 6) アルキルにより置換されている。当実施形態の一態様において、R¹¹ は、ヒドロキシイソプロピル、とりわけ2-ヒドロキシプロパ-2-イルにより置換されている。

40

【0280】

R¹¹ の選択される意味は、プロモ、ヨード、メトキシカルボニルエチル、エトキシカルボニルエチル、ヒドロキシブチニル、クロロフェニル、ヒドロキシフェニル、ペンタフルオロチオフェニル、メチルスルホニル-フェニル、アミノメチルフェニル、アミノイソプロピルフェニル、アセチルアミノメチルフェニル、アセチルフェニル、メトキシカルボニルフェニル、アミノカルボニルフェニル、アミノスルホニルフェニル、アセチルアミノスルホニルフェニル、(メトキシカルボニル)(メチル) ピロリジニル、オキソピペリジニル、エトキシカルボニルピペリジニル、メチルスルホニルピペラジニル、モルホリニル、メチルスルホニル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジニル、アセチル-1, 2, 3

50

, 6-テトラヒドロピリジニル、tert-ブトキシカルボニル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジニル、メトキシカルボニルメチル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジニル、ベンゾフリル、チエニル、インドリル、ピラゾリル、メチルピラゾリル、ジメチルピラゾリル、(メチル) [N-メチル-N-(メチルスルホニル) アミノ] ピラゾリル、メチルインダゾリル、ジメチルイソオキサゾリル、ヒドロキシイソプロピルチアゾリル、メチルイミダゾリル、ジメチルイミダゾリル、ピリジニル、フルオローピリジニル、シアノピリジニル、メチルピリジニル、(シアノ) (メチル) ピリジニル、ジメチルピリジニル、トリフルオロメチルピリジニル、エテニルピリジニル、ヒドロキシイソプロピルピリジニル、メトキシピリジニル、(メトキシ) (メチル) ピリジニル、イソプロポキシピリジニル、トリフルオロエトキシピリジニル、(メチル) - (トリフルオロエトキシ) ピリジニル、メチルスルホニルピリジニル、オキソピリジニル、(メチル) (オキソ) -ピリジニル、(ジメチル) (オキソ) ピリジニル、アミノピリジニル、メチルアミノピリジニル、ジメチル-アミノピリジニル、メトキシエチルアミノピリジニル、N-(ヒドロキシエチル) -N-(メチル) アミノ-ピリジニル、メチルスルホニルアミノピリジニル、[ビス(メチルスルホニル) アミノ] ピリジニル、カルボキシピリジニル、キノリニル、ヒドロキシピリダジニル、ピリミジニル、フルオロイソプロピル-ピリミジニル、ジフルオロエチルピリミジニル、ヒドロキシイソプロピルピリミジニル、メトキシピリミジニル、カルボキシシクロブチルオキシ-ピリミジニル、メチルチオピリミジニル、メチルスルホニルピリミジニル、オキソピリミジニル、アミノピリミジニル、ジメチルアミノピリミジニル、メトキシエチルアミノピリミジニル、N-(カルボキシエチル) -N-(メチル) アミノピリミジニル、カルボキシシクロペンチルアミノピリミジニル、カルボキシシクロプロピルメチルアミノピリミジニル、アセトキシイソプロピルピリミジニル、エトキシカルボニルエチルピリミジニル、ヒドロキシピラジニル、ヒドロキシイソプロピルピラジニル、ピロリジニルメチルフェニル、ピペラジニルメチルフェニル、ピリジニルピペラジニル、カルボキシ-シクロヘキシルピラゾリル、カルボキシシクロヘキシルピリジニル、フルオロメチルシクロプロピルピリミジニル、ヒドロキシシクロプロピルピリミジニル、アセチルアミノメチルシクロプロピルピリミジニル、ヒドロキシシクロブチルピリミジニル、(ジフルオロ) (ヒドロキシ) シクロブチルピリミジニル、カルボキシ-シクロペンチルピリミジニル、カルボキシシクロヘキシルピリミジニル、(カルボキシ) (メチル) シクロヘキシル-ピリミジニル、(カルボキシ) (ヒドロキシ) シクロヘキシルピリミジニル、カルボキシメチルシクロヘキシル-ピリミジニル、エトキシカルボニルシクロヘキシルピリミジニル、(メトキシカルボニル) (メチル) -シクロヘキシルピリミジニル、(エトキシカルボニル) (メチル) シクロヘキシルピリミジニル、カルボキシ-シクロヘキシルピラジニル、カルボキシシクロヘキシルメチルピリミジニル、カルボキシシクロヘキセニル-ピリジニル、カルボキシシクロヘキセニルピリミジニル、エトキシカルボニルシクロヘキセニルピリミジニル、カルボキシビシクロ [3. 1. 0] ヘキサニルピリジニル、カルボキシビシクロ [3. 1. 0] ヘキサニルピリミジニル、エトキシカルボニルビシクロ [3. 1. 0] ヘキサニルピリミジニル、カルボキシビシクロ [4. 1. 0] ヘプタニル-ピリミジニル、カルボキシビシクロ [2. 2. 2] オクタニルピリミジニル、ピロリジニルピリジニル、ヒドロキシピロリジニルピリジニル、ヒドロキシテトラヒドロピラニルピリジニル、ピペリジニルピリジニル、アセチルピペリジニルピリジニル、(カルボキシ) (メチル) ピペリジニルピリジニル、[(カルボキシ) (メチル) -ピペリジニル] (フルオロ) ピリジニル、[(カルボキシ) (メチル) ピペリジニル] (クロロ) ピリジニル、ピペラジニルピリジニル、(メチル) (ピペラジニル) ピリジニル、シアノエチルピペラジニルピリジニル、トリフルオロエチルピペラジニルピリジニル、メチルスルホニルピペラジニルピリジニル、メチル-スルホニルエチルピペラジニルピリジニル、オキソピペラジニルピリジニル、アセチルピペラジニルピリジニル、(tert-ブトキシカルボニルピペラジニル) (メチル) ピリジニル、カルボキシメチルピペラジニルピリジニル、カルボキシエチルピペラジニルピリジニル、エトキシカルボニルメチルピペラジニルピリジニル、エトキシカルボニルエチルピペラジニルピリジニル、モルホリニルピリジニ

10

20

30

40

50

ル、チオモルホリニル-ピリジニル、オキシチオモルホリニルピリジニル、ジオキシチオ
 モルホリニルピリジニル、オキシジアゼパニル-ピリジニル、フルオロオキセタニルピリ
 ミジニル、ヒドロキシオキセタニルピリミジニル、ジフルオロアゼチジニルピリミジニル
 、ヒドロキシアゼチジニル-ピリミジニル、(ヒドロキシ)(メチル)アゼチジニルピリ
 ミジニル、(ヒドロキシ)(トリフルオロメチル)アゼチジニルピリミジニル、カルボキ
 シアゼチジニルピリミジニル、(tert-ブトキシカルボニル)(ヒドロキシ)アゼチ
 ジニルピリミジニル、テトラゾリルアゼチジニルピリミジニル、ヒドロキシテトラヒドロ
 フラニルピリミジニル、ヒドロキシピロリジニルピリミジニル、カルボキシ-ピロリジニ
 ルピリミジニル、(カルボキシ)(メチル)ピロリジニルピリミジニル、カルボキシメチ
 ル-ピロリジニルピリミジニル、エトキシカルボニルピロリジニルピリミジニル、フルオ
 ローテトラヒドロピラニルピリミジニル、ヒドロキシテトラヒドロピラニルピリミジニル
 、ジフルオロピペリジニル-ピリミジニル、(シアノ)(メチル)ピペリジニルピリミジ
 ニル、(ヒドロキシ)(ニトロメチル)ピペリジニル-ピリミジニル、(ヒドロキシ)(
 メチル)ピペリジニルピリミジニル、(ヒドロキシ)(トリフルオロメチル)-ピペリジ
 ニルピリミジニル、(ヒドロキシメチル)(メチル)ピペリジニルピリミジニル、メチル
 -スルホニルピペリジニルピリミジニル、オキシピペリジニルピリミジニル、(ホルミル
)(メチル)-ピペリジニルピリミジニル、カルボキシピペリジニルピリミジニル、(カル
 ボキシ)(フルオロ)ピペリジニル-ピリミジニル、(カルボキシ)(メチル)ピペリ
 ジニルピリミジニル、(カルボキシ)(エチル)ピペリジニル-ピリミジニル、(カルボ
 キシ)(トリフルオロメチル)ピペリジニルピリミジニル、(カルボキシ)(ヒドロキシ
)-ピペリジニルピリミジニル、(カルボキシ)(ヒドロキシメチル)ピペリジニルピリ
 ミジニル、(カルボキシ)-(メトキシ)ピペリジニルピリミジニル、(アミノ)(カル
 ボキシ)ピペリジニルピリミジニル、カルボキシ-メチルピペリジニルピリミジニル、メ
 トキシカルボニルピペリジニルピリミジニル、エトキシカルボニル-ピペリジニルピリミ
 ジニル、(エトキシカルボニル)(フルオロ)ピペリジニルピリミジニル、(メトキシ-
 カルボニル)(メチル)ピペリジニルピリミジニル、(エチル)(メトキシカルボニル)
 ピペリジニル-ピリミジニル、(イソプロピル)(メトキシカルボニル)ピペリジニルピ
 リミジニル、(エトキシカルボニル)-(メチル)ピペリジニルピリミジニル、(n-ブ
 トキシカルボニル)(メチル)ピペリジニルピリミジニル、(エトキシカルボニル)(ト
 リフルオロメチル)ピペリジニルピリミジニル、(エトキシカルボニル)-(ヒドロキシ
 メチル)ピペリジニルピリミジニル、(メトキシ)(メトキシカルボニル)ピペリジニル
 -ピリミジニル、(カルボキシ)(メトキシカルボニル)ピペリジニルピリミジニル、(
 メチル)-(モルホリニルエトキシカルボニル)ピペリジニルピリミジニル、エトキシカ
 ルボニルメチルピペリジニル-ピリミジニル、メチルスルホニルアミノカルボニルピペリ
 ジニルピリミジニル、アセチルアミノ-スルホニルピペリジニルピリミジニル、メトキシ
 アミノカルボニルピペリジニルピリミジニル、テトラゾリルピペリジニルピリミジニル、
 ヒドロキシオキサジアゾリルピペリジニルピリミジニル、アミノ-スルホニルピペリジニ
 ルピリミジニル、ペラジニルピリミジニル、メチルスルホニルペラジニル-ピリミジ
 ニル、オキシペラジニルピリミジニル、カルボキシペラジニルピリミジニル、カルボ
 キシエチル-ペラジニルピリミジニル、tert-ブトキシカルボニルペラジニルピ
 リミジニル、テトラゾリルメチル-ペラジニルピリミジニル、トリオキシヘキサヒドロ
 -[1, 2, 5]チアジアゾロ[2, 3-a]ピラジニルピリミジニル、モルホリニルピ
 リミジニル、ジメチルモルホリニルピリミジニル、ヒドロキシメチルモルホリニル-ピリ
 ミジニル、カルボキシモルホリニルピリミジニル、(カルボキシ)(メチル)モルホリニ
 ルピリミジニル、カルボキシメチルモルホリニルピリミジニル、チオモルホリニルピリミ
 ジニル、ジオキソ-チオモルホリニルピリミジニル、カルボキシアゼパニルピリミジニル
 、カルボキシオキサゼパニル-ピリミジニル、オキシジアゼパニルピリミジニル、(オキ
 ソジアゼパニル)(トリフルオロメチル)ピリミジニル、(オキシジアゼパニル)(メト
 キシ)ピリミジニル、(メチル)(オキシ)ジアゼパニルピリミジニル、ジオキソ-チア
 ジアゼパニルピリミジニル、ヒドロキシオキセタニルピラジニル、(カルボキシ)(メチ

10

20

30

40

50

ル) ピペリジニル-ピラジニル、(エトキシカルボニル) (メチル) ピペリジニルピラジニル、モルホリニルメチルチエニル、モルホリニルエチルピラゾリル、カルボキシ-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサニルピリジニル、カルボキシ-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサニルピリダジニル、カルボキシ-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサニルピリミジニル、(カルボキシ) (メチル) -3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサニルピリミジニル、メトキシカルボニル-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサニルピリミジニル、エトキシカルボニル-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサニル-ピリミジニル、2-オキサ-5-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタニルピリミジニル、カルボキシ-2-オキサ-5-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタニルピリミジニル、カルボキシ-3-アザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタニルピリミジニル、6-オキサ-3-アザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタニルピリジニル、カルボキシ-3-アザビシクロ [4. 1. 0] ヘプタニルピリジニル、カルボキシ-3-アザビシクロ [4. 1. 0] ヘプタニルピリミジニル、メトキシカルボニル-3-アザビシクロ [4. 1. 0] ヘプタニルピリミジニル、エトキシカルボニル-3-アザビシクロ [4. 1. 0] ヘプタニルピリミジニル、(ヒドロキシ) (メチル) (オキソ) -2-オキサビシクロ [2. 2. 2] オクタニル-ピリミジニル、カルボキシ-3-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタニルピリミジニル、メトキシカルボニル-3-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタニルピリミジニル、オキソ-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタニルピリミジニル、エトキシカルボニルメチリデニル-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタニルピリミジニル、3-オキサ-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタニルピリミジニル、オキソ-3, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノナニルピリミジニル、カルボキシ-3-オキサ-7-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナニルピリミジニル、3, 7-ジオキサ-9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナニルピリミジニル、カルボキシ-5-アザスピロ [2. 3] ヘキサニルピリミジニル、(カルボキシ) (メチル) -5-アザスピロ [2. 3] ヘキサニルピリミジニル、カルボキシ-5-アザスピロ [2. 4] ヘプタニル-ピリミジニル、カルボキシ-2-アザスピロ [3. 3] ヘプタニルピリミジニル、2-オキサ-6-アザスピロ [3. 3] ヘプタニル-ピリミジニル、3-オキサ-6-アザスピロ [3. 3] ヘプタニルピリミジニル、ジオキサ-6-チア-2-アザスピロ [3. 3] ヘプタニルピリミジニル、2-オキサ-6-アザスピロ [3. 4] オクタニルピリミジニル、2-オキサ-6-アザスピロ [3. 5] ノナニル-ピリミジニル、2-オキサ-7-アザスピロ [3. 5] ノナニルピリミジニル及び(ジオキソ) (メチル) -2, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカニルピリミジニルを含む。

10

20

30

【0281】

R^{1 1} の実例となる意味は、メチルスルホニルフェニル及びヒドロキシイソプロピルピリミジニルを含む。

【0282】

一般的に、R^{1 5} 及び R^{1 6} は、水素、フルオロ、クロロ、ブロモ、シアノ、ニトロ、メチル、イソプロピル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、メトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、メチルチオ、メチルスルフィニル、メチルスルホニル、アミノ、メチル-アミノ、tert-ブチルアミノ、ジメチルアミノ、フェニルアミノ、アセチルアミノ、メチルスルホニルアミノ、ホルミル、アセチル、シクロプロピルカルボニル、アゼチジニルカルボニル、ピロリジニルカルボニル、ピペリジニル-カルボニル、ペラジニルカルボニル、モルホリニルカルボニル、カルボキシ、メトキシカルボニル、アミノ-カルボニル、メチルアミノカルボニル、ジメチルアミノカルボニル、アミノスルホニル、メチルアミノ-スルホニル及びジメチルアミノスルホニルを独立に表し得る。

40

【0283】

適切には、R^{1 5} 及び R^{1 6} は、水素、クロロ、メチル、メトキシ又はジフルオロメトキシを独立に表し得る。

【0284】

R^{1 5} の一般的な意味は、水素、ハロゲン、C₁ ~ C₆ アルキル、トリフルオロメチル、

50

C₁ ~ C₆ アルコキシ、ジフルオロメトキシ及びトリフルオロメトキシを含む。

【0285】

R¹⁵ の適切な意味は、水素、ハロゲン、C₁ ~ C₆ アルキル、C₁ ~ C₆ アルコキシ及びジフルオロメトキシを含む。

【0286】

第1の実施形態において、R¹⁵ は、水素を表す。第2の実施形態において、R¹⁵ は、ハロゲンを表す。当実施形態の第1の態様において、R¹⁵ は、フルオロを表す。当実施形態の第2の態様において、R¹⁵ は、クロロを表す。第3の実施形態において、R¹⁵ は、C₁ ~ C₆ アルキルを表す。当実施形態の一態様において、R¹⁵ は、メチルを表す。第4の実施形態において、R¹⁵ は、トリフルオロメチルを表す。第5の実施形態において、R¹⁵ は、C₁ ~ C₆ アルコキシを表す。当実施形態の一態様において、R¹⁵ は、メトキシを表す。第6の実施形態において、R¹⁵ は、ジフルオロメトキシを表す。第7の実施形態において、R¹⁵ は、トリフルオロメトキシを表す。

10

【0287】

R¹⁵ の選択される意味は、水素、フルオロ、クロロ、メチル、トリフルオロメチル、メトキシ、ジフルオロメトキシ及びトリフルオロメトキシを含む。

【0288】

R¹⁵ の実例となる意味は、水素、クロロ、メチル、メトキシ及びジフルオロメトキシを含む。

【0289】

R¹⁶ の一般的な意味は、水素、ハロゲン、シアノ、C₁ ~ C₆ アルキル、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ及びアミノを含む。

20

【0290】

第1の実施形態において、R¹⁶ は、水素を表す。第2の実施形態において、R¹⁶ は、ハロゲンを表す。当実施形態の第1の態様において、R¹⁶ は、フルオロを表す。当実施形態の第2の態様において、R¹⁶ は、クロロを表す。第3の実施形態において、R¹⁶ は、シアノを表す。第4の実施形態において、R¹⁶ は、C₁ ~ C₆ アルキルを表す。当実施形態の一態様において、R¹⁶ は、メチルを表す。第5の実施形態において、R¹⁶ は、トリフルオロメチルを表す。第6の実施形態において、R¹⁶ は、ジフルオロメトキシを表す。第7の実施形態において、R¹⁶ は、アミノを表す。

30

【0291】

R¹⁶ の選択される意味は、水素、フルオロ、クロロ、シアノ、メチル、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ及びアミノを含む。

【0292】

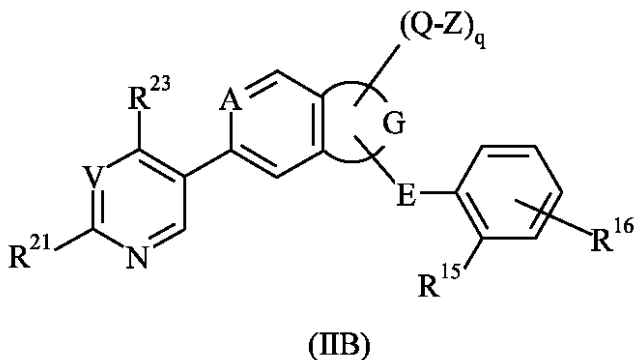
特定の実施形態において、R¹⁶ は、完全体R¹⁵ に対してフェニル環のパラ位に結合している。

【0293】

上記の式 (I I A) の化合物の特定のサブグループは、以下の式 (I I B) の化合物及びそのN-オキシド、並びにその薬学的に許容される塩及び溶媒和物、並びにそのグルクロニド誘導体、並びにその共結晶により表される。

40

【化 7】



10

(式中、

Vは、C-R^{2 2}又はNを表し、

R^{2 1}は、水素、ハロゲン、ハロ(C₁~6)アルキル、シアノ、C₁~6アルキル、トリフルオロメチル、C₂~6アルケニル、C₂~6アルキニル、ヒドロキシ、ヒドロキシ(C₁~6)アルキル、C₁~6アルコキシ、(C₁~6)アルコキシ(C₁~6)アルキル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、カルボキシ(C₃~7)シクロアルキルオキシ、C₁~6アルキルチオ、C₁~6アルキルスルホニル、(C₁~6)アルキルスルホニル(C₁~6)アルキル、アミノ、アミノ(C₁~6)アルキル、C₁~6アルキルアミノ、ジ(C₁~6)アルキルアミノ、(C₁~6)アルコキシ(C₁~6)アルキルアミノ、N-[(C₁~6)アルキル]-N-[ヒドロキシ(C₁~6)アルキル]アミノ、C₂~6アルキルカルボニルアミノ、(C₂~6)アルキルカルボニルアミノ(C₁~6)アルキル、C₂~6アルコキシカルボニルアミノ、N-[(C₁~6)アルキル]-N-[カルボキシ(C₁~6)アルキル]アミノ、カルボキシ(C₃~7)シクロアルキルアミノ、カルボキシ(C₃~7)シクロアルキル(C₁~6)アルキルアミノ、C₁~6アルキルスルホニルアミノ、C₁~6アルキルスルホニルアミノ(C₁~6)アルキル、ホルミル、C₂~6アルキルカルボニル、(C₂~6)アルキルカルボニルオキシ(C₁~6)アルキル、カルボキシ、カルボキシ(C₁~6)アルキル、C₂~6アルコキシカルボニル、モルホリニル(C₁~6)アルコキシカルボニル、C₂~6アルコキシカルボニル(C₁~6)アルキル、C₂~6アルコキシカルボニルメチリデニル、アミノカルボニル、C₁~6アルキルアミノカルボニル、ジ(C₁~6)アルキルアミノカルボニル、アミノスルホニル、C₁~6アルキルアミノスルホニル、ジ(C₁~6)アルキルアミノスルホニル、(C₁~6)アルキルスルホキシミニル又は[(C₁~6)アルキル][N-(C₁~6)アルキル]スルホキシミニルを表し、或いはR^{2 1}は、(C₃~7)シクロアルキル、(C₃~7)シクロアルキル(C₁~6)アルキル、(C₄~7)シクロアルケニル、(C₄~9)ビスシクロアルキル、(C₃~7)ヘテロシクロアルキル、(C₃~7)ヘテロシクロアルケニル、(C₄~9)ヘテロビスシクロアルキル又は(C₄~9)スピロヘテロシクロアルキルを表し、それらの基のいずれも1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよく、

20

30

40

R^{2 2}は、水素、ハロゲン又はC₁~6アルキルを表し、R^{2 3}は、水素、C₁~6アルキル、トリフルオロメチル又はC₁~6アルコキシを表し、q、A、G、E、Q、Z、R^{1 5}及びR^{1 6}は、上で定義した通りである。)

【0294】

一実施形態において、Vは、C-R^{2 2}を表す。別の実施形態において、Vは、Nを表す。

【0295】

一般的に、R^{2 1}は、水素、ハロゲン、ハロ(C₁~6)アルキル、シアノ、C₁~6

50

アルキル、トリフルオロメチル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、ヒドロキシ、ヒドロキシ ($C_1 \sim 6$) アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、トリフルオロエトキシ、カルボキシ ($C_3 \sim 7$) シクロアルキルオキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキルチオ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニル、アミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、ジ ($C_1 \sim 6$) アルキルアミノ、($C_1 \sim 6$) アルコキシ ($C_1 \sim 6$) アルキルアミノ、 $N - [(C_1 \sim 6) \text{ アルキル}] - N - [\text{ヒドロキシ} (C_1 \sim 6) \text{ アルキル}] - \text{アミノ}$ 、 $N - [(C_1 \sim 6) \text{ アルキル}] - N - [\text{カルボキシ} (C_1 \sim 6) \text{ アルキル}] \text{ アミノ}$ 、カルボキシ ($C_3 \sim 7$) シクロアルキルアミノ、カルボキシ ($C_3 \sim 7$) シクロアルキル ($C_1 \sim 6$) アルキルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニルアミノ、($C_2 \sim 6$) アルキルカルボニル-オキシ ($C_1 \sim 6$) アルキル、カルボキシ、モルホリニル ($C_1 \sim 6$) アルコキシカルボニル、 $C_2 \sim 6$ アルコキシカルボニル ($C_1 \sim 6$) アルキル又は $C_2 \sim 6$ アルコキシカルボニルメチリデニルを表し、或いは $R^{2,1}$ は、($C_3 \sim 7$) シクロアルキル、($C_3 \sim 7$) シクロアルキル- ($C_1 \sim 6$) アルキル、($C_4 \sim 7$) シクロアルケニル、($C_4 \sim 9$) ビシクロアルキル、($C_3 \sim 7$) ヘテロシクロアルキル、($C_4 \sim 9$) ヘテロビシクロアルキル又は ($C_4 \sim 9$) スピロヘテロシクロアルキルを表し、それらの基のいずれも 1 つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよい。

10

【0296】

$R^{2,1}$ が場合によって置換された ($C_3 \sim 7$) シクロアルキル基を表す場合、一般的な意味は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル及びシクロヘプチルを含み、それらの基のいずれも 1 つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよい。

20

【0297】

$R^{2,1}$ が場合によって置換された ($C_3 \sim 7$) シクロアルキル ($C_1 \sim 6$) アルキル基を表す場合、一般的な意味は、シクロヘキシルメチルであり、その基は 1 つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよい。

【0298】

$R^{2,1}$ が場合によって置換された ($C_4 \sim 7$) シクロアルケニル基を表す場合、一般的な意味は、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル及びシクロヘプテニルを含み、それらの基のいずれも 1 つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよい。

30

【0299】

$R^{2,1}$ が場合によって置換された ($C_4 \sim 9$) ビシクロアルキル基を表す場合、一般的な意味は、ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサニル、ビシクロ [4. 1. 0] ヘプタニル及びビシクロ [2. 2. 2] オクタニルを含み、それらの基のいずれも 1 つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよい。

【0300】

$R^{2,1}$ が場合によって置換された ($C_3 \sim 7$) ヘテロシクロアルキル基を表す場合、一般的な意味は、オキセタニル、アゼチジニル、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ヘキサヒドロ [1, 2, 5] チアジアゾロ [2, 3-a] ピラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、アゼパニル、オキサゼパニル、ジアゼパニル及びチアジアゼパニルを含み、それらの基のいずれも 1 つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよい。

40

【0301】

$R^{2,1}$ が場合によって置換された ($C_3 \sim 7$) ヘテロシクロアルケニル基を表す場合、一般的な意味は、場合によって置換された 1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジニルである。

【0302】

$R^{2,1}$ が場合によって置換された ($C_4 \sim 9$) ヘテロビシクロアルキル基を表す場合、一般的な意味は、3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサニル、2-オキサ-5-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタニル、3-アザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタニル、6-オ

50

キサ-3-アザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタニル、3-アザビシクロ [4. 1. 0] ヘプタニル、2-オキサビシクロ [2. 2. 2] オクタニル、キヌクリジニル、2-オキサ-5-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタニル、3-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタニル、8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタニル、3-オキサ-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタニル、3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタニル、3, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノナニル、3-オキサ-7-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナニル、3, 7-ジオキサ-9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナニル及び3, 9-ジアザビシクロ [4. 2. 1] ノナニルを含み、それらの基のいずれも1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよい。

【0303】

R^{21} が場合によって置換された ($C_4 \sim 9$) スピロヘテロシクロアルキル基を表す場合、一般的な意味は、5-アザスピロ [2. 3] ヘキサニル、5-アザスピロ [2. 4] ヘプタニル、2-アザスピロ [3. 3] -ヘプタニル、2-オキサ-6-アザスピロ [3. 3] ヘプタニル、3-オキサ-6-アザスピロ [3. 3] ヘプタニル、6-チア-2-アザスピロ [3. 3] ヘプタニル、2-オキサ-6-アザスピロ [3. 4] オクタニル、2-オキサ-6-アザスピロ [3. 5] ノナニル、2-オキサ-7-アザスピロ [3. 5] ノナニル及び2, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] -デカニルを含み、それらの基のいずれも1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよい。

【0304】

実例として、 R^{21} は、ヒドロキシ、ヒドロキシ ($C_1 \sim 6$) アルキル、メトキシ、カルボキシ-シクロブチルオキシ、メチルチオ、メチルスルホニル、メチルアミノ、N- [カルボキシエチル] -N-メチル-アミノ、カルボキシシクロペンチルアミノ、カルボキシシクロプロピルメチルアミノ又はエトキシカルボニル-エチルを表し、或いは R^{21} は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘキシル-メチル、シクロヘキセニル、ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサニル、ビシクロ [4. 1. 0] ヘプタニル、ビシクロ [2. 2. 2] -オクタニル、オキセタニル、アゼチジニル、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、テトラヒドロピラニル、ペリリジニル、ペラジニル、ヘキサヒドロ- [1, 2, 5] チアジアゾロ [2, 3-a] ピラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、アゼパニル、オキサゼパニル、ジアゼパニル、チアジアゼパニル、3-アザビシクロ [3. 1. 0] -ヘキサニル、2-オキサ-5-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタニル、3-アザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタニル、6-オキサ-3-アザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタニル、3-アザビシクロ [4. 1. 0] ヘプタニル、2-オキサビシクロ [2. 2. 2] オクタニル、3-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタニル、8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタニル、3-オキサ-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタニル、3, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノナニル、3-オキサ-7-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナニル、3, 7-ジオキサ-9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナニル、5-アザスピロ [2. 3] ヘキサニル、5-アザスピロ [2. 4] ヘプタニル、2-アザスピロ [3. 3] ヘプタニル、3-オキサ-6-アザスピロ [3. 3] ヘプタニル又は6-チア-2-アザスピロ [3. 3] ヘプタニルを表し、それらの基のいずれも1つ又は複数の置換基により場合によって置換されていてもよい。

【0305】

R^{21} に存在し得る場合による置換基の例としては、ハロゲン、ハロ ($C_1 \sim 6$) アルキル、シアノ、シアノ- ($C_1 \sim 6$) アルキル、ニトロ、ニトロ ($C_1 \sim 6$) アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキル、トリフルオロメチル、トリフルオロエチル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、ヒドロキシ、ヒドロキシ ($C_1 \sim 6$) アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロ-エトキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキルチオ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニル、($C_1 \sim 6$) アルキルスルホニル ($C_1 \sim 6$) アルキル、オキソ、アミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、ジ ($C_1 \sim 6$) アルキルアミノ、 $C_2 \sim 6$ アルキルカルボニルアミノ、($C_2 \sim 6$) アルキルカルボニルアミノ- ($C_1 \sim 6$) アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルコキシカルボニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニルアミノ、ホルミル、 $C_2 \sim$

10

20

30

40

50

₆ アルキルカルボニル、カルボキシ、カルボキシ (C₁ ~ ₆) アルキル、C₂ ~ ₆ アルコキシカルボニル、モルホリニル (C₁ ~ ₆) アルコキシカルボニル、C₂ ~ ₆ アルコキシカルボニル (C₁ ~ ₆) アルキル、C₂ ~ ₆ アルコキシカルボニルメチリデニル、本明細書で定義したカルボン酸等配電子体又はプロドラッグ部分 Ω、- (C₁ ~ ₆) アルキル-Ω、アミノカルボニル、C₁ ~ ₆ アルキルアミノカルボニル、ジ (C₁ ~ ₆) アルキルアミノカルボニル、アミノスルホニル、ジ (C₁ ~ ₆) アルキルアミノスルホニル、(C₁ ~ ₆) アルキルスルホキシミニル及び [(C₁ ~ ₆) アルキル] [N- (C₁ ~ ₆) アルキル] -スルホキシミニルから独立に選択される 1 つ、2 つ又は 3 つの置換基などがある。

【0306】

R^{2 1} 上の特定の置換基の適切な例としては、フルオロ、フルオロメチル、クロロ、ブロモ、シアノ、シアノメチル、シアノエチル、ニトロ、ニトロメチル、メチル、エチル、イソプロピル、トリフルオロメチル、トリフルオロエチル、エテニル、ヒドロキシ、ヒドロキシメチル、メトキシ、エトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、メチルチオ、メチルスルホニル、メチルスルホニルメチル、メチルスルホニルエチル、オキソ、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、アセチルアミノ、アセチルアミノメチル、メトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノ、tert-ブトキシカルボニルアミノ、メチルスルホニルアミノ、ホルミル、アセチル、カルボキシ、カルボキシメチル、カルボキシエチル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、n-ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、モルホリニル-エトキシカルボニル、メトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルエチル、エトキシカルボニルメチリデニル、アセチルアミノスルホニル、メトキシアミノカルボニル、テトラゾリル、テトラゾリルメチル、ヒドロキシオキサジアゾリル、アミノカルボニル、メチルアミノカルボニル、ジメチルアミノカルボニル、メチルスルホニルアミノカルボニル、アミノスルホニル、メチルアミノスルホニル、ジメチルアミノスルホニル、メチルスルホキシミニル及び (メチル) (N-メチル) スルホキシミニルから独立に選択される 1 つ、2 つ又は 3 つの置換基などがある。

【0307】

一般的に、R^{2 1} は、水素、フルオロ、フルオロイソプロピル、シアノ、メチル、トリフルオロメチル、エテニル、ヒドロキシ、ヒドロキシイソプロピル、メトキシ、イソプロポキシ、トリフルオロ-エトキシ、カルボキシシクロブチルオキシ、メチルチオ、メチルスルホニル、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、メトキシエチルアミノ、N- (ヒドロキシエチル) -N- (メチル) アミノ、N- [カルボキシ-エチル] -N-メチルアミノ、カルボキシシクロペンチルアミノ、カルボキシシクロプロピルメチルアミノ、メチルスルホニルアミノ、アセトキシイソプロピル、カルボキシ、エトキシカルボニルエチル、フルオロメチル-シクロプロピル、ヒドロキシシクロプロピル、(ジフルオロ) (ヒドロキシ) シクロプロピル、アセチルアミノメチルシクロプロピル、ヒドロキシシクロブチル、カルボキシシクロペンチル、カルボキシシクロヘキシル、(カルボキシ) (メチル) シクロヘキシル、(カルボキシ) (ヒドロキシ) シクロヘキシル、カルボキシメチルシクロヘキシル、エトキシカルボニルシクロヘキシル、(メトキシカルボニル) (メチル) -シクロヘキシル、(エトキシカルボニル) (メチル) シクロヘキシル、カルボキシシクロヘキシルメチル、カルボキシ-シクロヘキセニル、エトキシカルボニルシクロヘキセニル、カルボキシビシクロ [3. 1. 0] ヘキサニル、エトキシカルボニルビシクロ [3. 1. 0] ヘキサニル、カルボキシビシクロ [4. 1. 0] ヘプタニル、カルボキシビシクロ- [2. 2. 2] オクタニル、フルオロオキセタニル、ヒドロキシオキセタニル、ジフルオロアゼチジニル、ヒドロキシアゼチジニル、(ヒドロキシ) (メチル) -アゼチジニル、(ヒドロキシ) (トリフルオロメチル) アゼチジニル、カルボキシアゼチジニル、(tert-ブトキシカルボニル) (ヒドロキシ) アゼチジニル、テトラゾリル-アゼチジニル、ヒドロキシテトラヒドロフラニル、ピロリジニル、ヒドロキシピロリジニル、カルボキシ-ピロリジニル、(カルボキシ) (メチル) ピロリジニル、カルボキシメチルピロリ

ジニル、エトキシカルボニル-ピロリジニル、フルオロテトラヒドロピラニル、ヒドロキシ
 テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、ジフルオロ-ピペリジニル、(シアノ)(メチ
 ル)ピペリジニル、(ヒドロキシ)(ニトロメチル)ピペリジニル、(ヒドロキシ)-(
 メチル)ピペリジニル、(ヒドロキシ)(トリフルオロメチル)ピペリジニル、(ヒドロ
 キシメチル)(メチル)-ピペリジニル、メチルスルホニルピペリジニル、オキシピペリ
 ジニル、(ホルミル)(メチル)ピペリジニル、アセチルピペリジニル、カルボキシピペ
 リジニル、(カルボキシ)(フルオロ)ピペリジニル、(カルボキシ)(メチル)-ピペ
 リジニル、(カルボキシ)(エチル)ピペリジニル、(カルボキシ)(トリフルオロメチ
 ル)ピペリジニル、(カルボキシ)-(ヒドロキシ)ピペリジニル、(カルボキシ)(ヒ
 ドロキシメチル)ピペリジニル、(カルボキシ)(メトキシ)-ピペリジニル、(アミノ
)(カルボキシ)ピペリジニル、カルボキシメチルピペリジニル、メトキシカルボニル-
 ピペリジニル、(メトキシカルボニル)(メチル)ピペリジニル、(エチル)(メトキシ
 カルボニル)ピペリジニル、(イソプロピル)(メトキシカルボニル)ピペリジニル、(
 メトキシ)(メトキシカルボニル)ピペリジニル、(カルボキシ)(メトキシカルボニル)
 ピペリジニル、エトキシカルボニルピペリジニル、(エトキシカルボニル)-(フルオ
 ロ)ピペリジニル、(エトキシカルボニル)(メチル)ピペリジニル、(エトキシカルボ
 ニル)(トリフルオロ-メチル)ピペリジニル、(エトキシカルボニル)(ヒドロキシメ
 チル)ピペリジニル、(n-ブトキシカルボニル)-(メチル)ピペリジニル、(メチル)
)(モルホリニルエトキシカルボニル)ピペリジニル、エトキシカルボニル-メチルピペ
 リジニル、メチルスルホニルアミノカルボニルピペリジニル、アセチルアミノスルホニル
 -ピペリジニル、メトキシアミノカルボニルピペリジニル、テトラゾリルピペリジニル、
 ヒドロキシオキサジアゾリル-ピペリジニル、アミノスルホニルピペリジニル、ピペラジ
 ニル、シアノエチルピペラジニル、トリフルオロエチル-ピペラジニル、メチルスルホ
 ニルピペラジニル、メチルスルホニルエチルピペラジニル、オキシピペラジニル、アセチル
 ピペラジニル、カルボキシピペラジニル、tert-ブトキシカルボニルピペラジニル、
 カルボキシメチルピペラジニル、カルボキシエチルピペラジニル、エトキシカルボニルメ
 チルピペラジニル、エトキシカルボニルエチルピペラジニル、テトラゾリルメチルピペラ
 ジニル、トリオキソヘキサヒドロ-[1, 2, 5]チアジアゾロ[2, 3-a]ピラジニ
 ル、モルホリニル、ジメチルモルホリニル、ヒドロキシメチル-モルホリニル、カルボキ
 シモルホリニル、(カルボキシ)(メチル)モルホリニル、カルボキシメチル-モルホリ
 ニル、チオモルホリニル、オキソチオモルホリニル、ジオキソチオモルホリニル、カルボ
 キシ-アゼパニル、カルボキシオキサゼパニル、オキソジアゼパニル、(メチル)(オキ
 ソ)ジアゼパニル、ジオキソ-チアジアゼパニル、カルボキシ-3-アザビシクロ[3.
 1. 0]ヘキサニル、(カルボキシ)(メチル)-3-アザビシクロ[3. 1. 0]ヘキサニル、
 エトキシカルボニル-3-アザビシクロ[3. 1. 0]ヘキサニル、エトキシ
 カルボニル-3-アザビシクロ[3. 1. 0]ヘキサニル、2-オキサー-5-アザビシク
 ロ[2. 2. 1]ヘプタニル、カルボキシ-2-オキサー-5-アザビシクロ[2. 2. 1]
 ヘプタニル、カルボキシ-3-アザビシクロ[3. 1. 1]ヘプタニル、6-オキサー
 3-アザビシクロ[3. 1. 1]ヘプタニル、カルボキシ-3-アザビシクロ[4. 1.
 0]ヘプタニル、メトキシカルボニル-3-アザビシクロ[4. 1. 0]ヘプタニル、
 エトキシカルボニル-3-アザビシクロ[4. 1. 0]ヘプタニル、(ヒドロキシ)(メ
 チル)(オキソ)-2-オキサビシクロ[2. 2. 2]オクタニル、カルボキシ-3-ア
 ザビシクロ[3. 2. 1]オクタニル、メトキシカルボニル-3-アザビシクロ[3. 2.
 1]オクタニル、オキソ-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタニル、エトキシカル
 ボニルメチリデニル-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタニル、3-オキサー-8-ア
 ザビシクロ[3. 2. 1]オクタニル、オキソ-3, 6-ジアザビシクロ[3. 2. 2]
 ノナニル、カルボキシ-3-オキサー-7-アザビシクロ[3. 3. 1]ノナニル、3, 7-
 ジオキサー-9-アザビシクロ[3. 3. 1]ノナニル、カルボキシ-5-アザスピロ[
 2. 3]ヘキサニル、(カルボキシ)(メチル)-5-アザスピロ[2. 3]ヘキサニ
 ル、カルボキシ-5-アザスピロ[2. 4]ヘプタニル、カルボキシ-2-アザスピロ[

10

20

30

40

50

3. 3] ヘプタニル、2-オキサ-6-アザスピロ [3. 3] ヘプタニル、3-オキサ-6-アザスピロ [3. 3] ヘプタニル、ジオキサ-6-チア-2-アザスピロ [3. 3] ヘプタニル、2-オキサ-6-アザスピロ [3. 4] オクタニル、2-オキサ-6-アザスピロ [3. 5] ノナニル、2-オキサ-7-アザスピロ [3. 5] ノナニル又は(ジオキソ)(メチル)-2, 4, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカニルを表す。

【0308】

特定の実施形態において、 R^{21} は、ヒドロキシ($C_1 \sim 6$)アルキルを表す。当実施形態の一態様において、 R^{21} は、ヒドロキシイソプロピル、とりわけ2-ヒドロキシプロパー-2-イルを表す。

【0309】

概して、 R^{22} は、水素又は $C_1 \sim 6$ アルキルを表す。

【0310】

適切には、 R^{22} は、水素、クロロ又はメチルを表す。

【0311】

一般的に、 R^{22} は、水素又はメチルを表す。

【0312】

一実施形態において、 R^{22} は、水素を表す。別の実施形態において、 R^{22} は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、とりわけメチルを表す。さらなる実施形態において、 R^{22} は、ハロゲンを表す。当実施形態の一態様において、 R^{22} は、フルオロを表す。当実施形態の別の態様において、 R^{22} は、クロロを表す。

【0313】

概して、 R^{23} は、水素又は $C_1 \sim 6$ アルキルを表す。

【0314】

適切には、 R^{23} は、水素、メチル、トリフルオロメチル又はメトキシを表す。

【0315】

一般的に、 R^{23} は、水素又はメチルを表す。

【0316】

一実施形態において、 R^{23} は、水素を表す。別の実施形態において、 R^{23} は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、とりわけメチルを表す。さらなる実施形態において、 R^{23} は、トリフルオロメチルを表す。追加の実施形態において、 R^{23} は、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、とりわけメトキシを表す。

【0317】

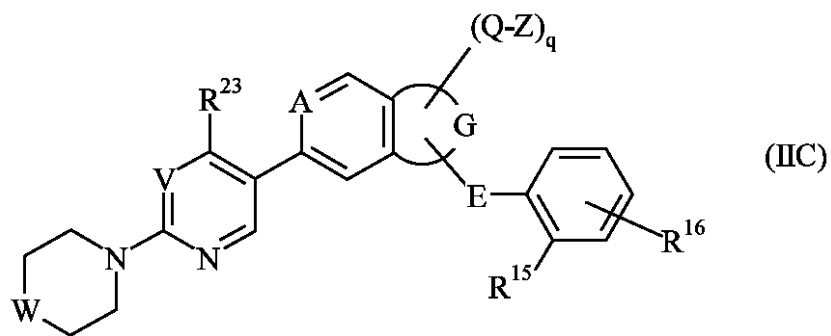
上記の式(IIB)の化合物の特定のサブグループは、以下の式(IIC)、(IID)、(IIE)、(IIF)、(IIG)、(IIH)、(IIJ)、(IIK)、(IIL)の化合物及びそのN-オキシド、並びにその薬学的に許容される塩及び溶媒和物、並びにそのグルクロニド誘導体、並びにその共結晶により表される。

10

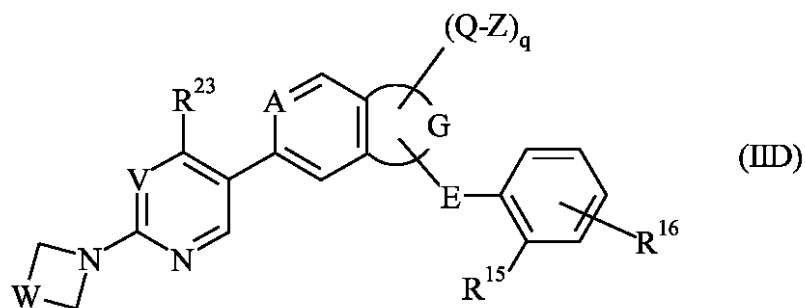
20

30

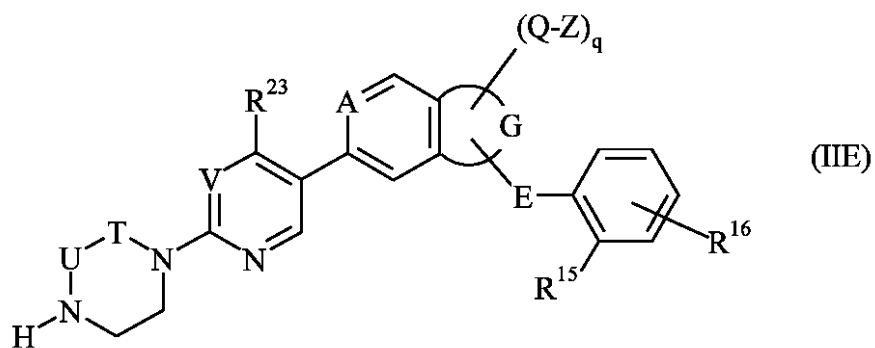
【化 8 - 1】



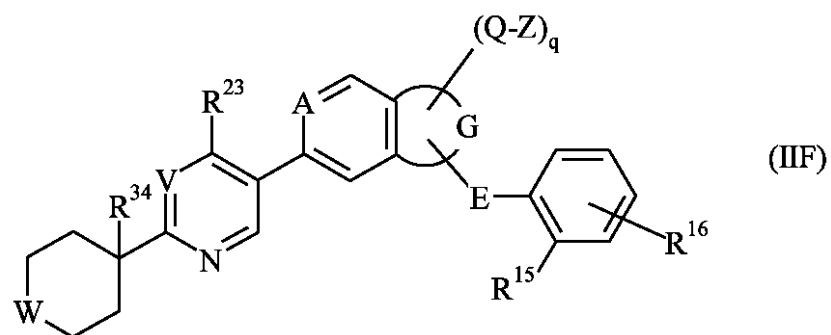
10



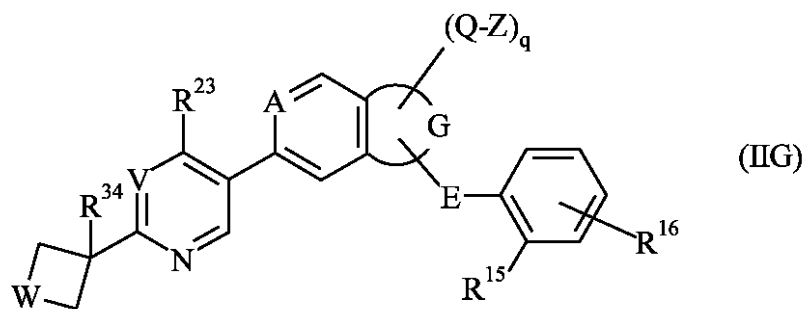
20



30

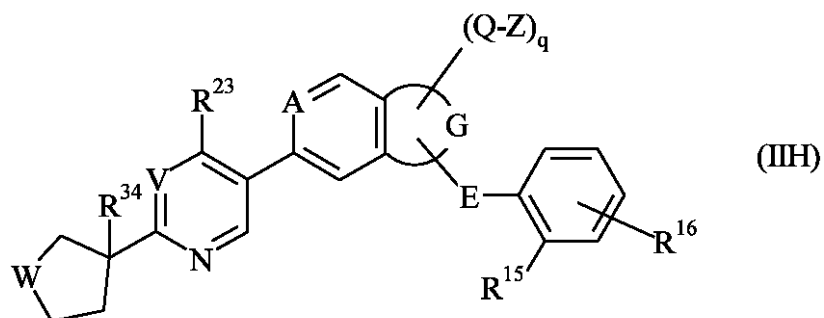


40

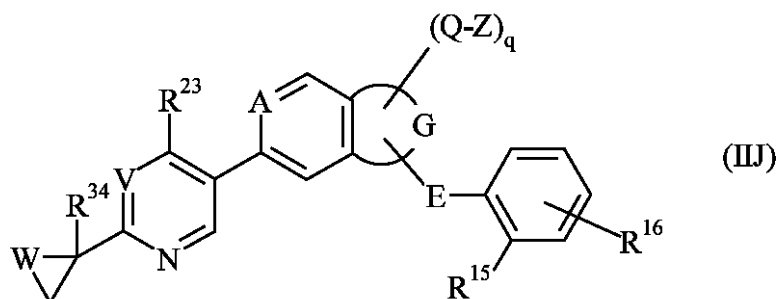


50

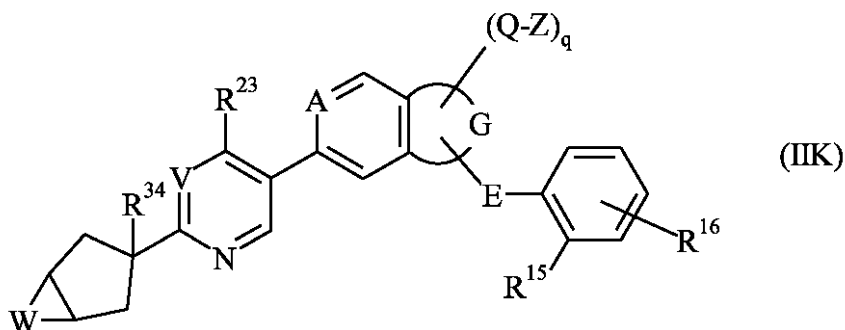
【化 8 - 2】



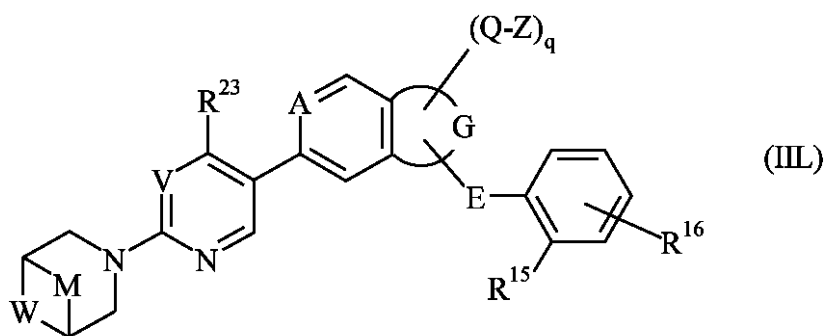
10



20



30



40

(式中、

Tは、 $-\text{CH}_2-$ 又は $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ を表し、Uは、 $\text{C}(\text{O})$ 又は $\text{S}(\text{O})_2$ を表し、Wは、O、S、 $\text{S}(\text{O})$ 、 $\text{S}(\text{O})_2$ 、 $\text{S}(\text{O})(\text{NR}^5)$ 、 $\text{N}(\text{R}^{31})$ 又は $\text{C}(\text{R}^{32})(\text{R}^{33})$ を表し、 $-\text{M}-$ は、 $-\text{CH}_2-$ 又は $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ を表し、

R^{31} は、水素、シアノ($\text{C}_{1\sim 6}$)アルキル、 $\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル、トリフルオロメチル、トリフルオロエチル、 $\text{C}_{1\sim 6}$ アルキルスルホニル、($\text{C}_{1\sim 6}$)アルキルスルホニル($\text{C}_{1\sim 6}$)アルキル、ホルミル、 $\text{C}_{2\sim 6}$ アルキルカルボニル、カルボキシ、カルボキシ($\text{C}_{1\sim 6}$)アルキル、 $\text{C}_{2\sim 6}$ アルコキシカルボニル、 $\text{C}_{2\sim 6}$ アルコキシカル

50

ボニル ($C_1 \sim 6$) アルキル、カルボン酸等配電子体若しくはプロドラッグ部分 Ω 、 $-(C_1 \sim 6)$ アルキル- Ω 、アミノカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノカルボニル、ジ ($C_1 \sim 6$) アルキルアミノカルボニル、アミノスルホニル又はジ ($C_1 \sim 6$) アルキルアミノスルホニルを表し、

R^{32} は、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、ヒドロキシ ($C_1 \sim 6$) アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニル、ホルミル、 $C_2 \sim 6$ アルキルカルボニル、カルボキシ、カルボキシ ($C_1 \sim 6$) アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルコキシカルボニル、 $C_2 \sim 6$ アルコキシカルボニル ($C_1 \sim 6$) アルキル、アミノスルホニル、($C_1 \sim 6$) アルキルスルホキシミニル、 $[(C_1 \sim 6)$ アルキル] $[N-(C_1 \sim 6)$ アルキル] スルホキシミニル、カルボン酸等配電子体若しくはプロドラッグ部分 Ω 、又は $-(C_1 \sim 6)$ アルキル- Ω を表し、

R^{33} は、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim 6$ アルキル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、ヒドロキシ- ($C_1 \sim 6$) アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、アミノ又はカルボキシを表し、

R^{34} は、水素、ハロゲン、ハロ ($C_1 \sim 6$) アルキル、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキルチオ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルフィニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニル、アミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、ジ ($C_1 \sim 6$) アルキル-アミノ、($C_2 \sim 6$) アルキルカルボニルアミノ、($C_2 \sim 6$) アルキルカルボニルアミノ ($C_1 \sim 6$) アルキル、($C_1 \sim 6$) アルキルスルホニルアミノ又は ($C_1 \sim 6$) アルキルスルホニルアミノ ($C_1 \sim 6$) アルキルを表し、

q 、 A 、 G 、 E 、 Q 、 Z 、 R^6 、 V 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{23} 及び Ω は、上で定義した通りである。) 10

【0318】

第1の実施形態において、 T は、 $-CH_2-$ を表す。第2の実施形態において、 T は、 $-CH_2CH_2-$ を表す。

【0319】

第1の実施形態において、 U は、 $C(O)$ を表す。第2の実施形態において、 U は、 $S(O)_2$ を表す。

【0320】

概して、 W は、 O 、 $S(O)_2$ 、 $N(R^{31})$ 又は $C(R^{32})(R^{33})$ を表す。

【0321】

一般的に、 W は、 O 、 $N(R^{31})$ 又は $C(R^{32})(R^{33})$ を表す。

【0322】

第1の実施形態において、 W は、 O を表す。第2の実施形態において、 W は、 S を表す。第3の実施形態において、 W は、 $S(O)$ を表す。第4の実施形態において、 W は、 $S(O)_2$ を表す。第5の実施形態において、 W は、 $S(O)(NR^6)$ を表す。第6の実施形態において、 W は、 $N(R^{31})$ を表す。第7の実施形態において、 W は、 $C(R^{32})(R^{33})$ を表す。

【0323】

一実施形態において、 $-M-$ は、 $-CH_2-$ を表す。別の実施形態において、 $-M-$ は、 $-CH_2CH_2-$ を表す。

【0324】

一般的に、 R^{31} は、水素、シアノ ($C_1 \sim 6$) アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキル、トリフルオロメチル、トリフルオロエチル、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニル、($C_1 \sim 6$) アルキルスルホニル ($C_1 \sim 6$) アルキル、ホルミル、 $C_2 \sim 6$ アルキルカルボニル、カルボキシ、カルボキシ ($C_1 \sim 6$) アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルコキシカルボニル、 $C_2 \sim 6$ アルコキシカルボニル- ($C_1 \sim 6$) アルキル、テトラゾリル ($C_1 \sim 6$) アルキル、アミノカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノカルボニル、ジ ($C_1 \sim 6$) アルキル-アミノカルボニル、アミノスルホニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニル又はジ ($C_1 \sim 6$) アルキルアミノスルホニルを表す。

【0325】

10

20

30

40

50

$R^{3\ 1}$ の一般的な意味は、水素、シアノエチル、メチル、エチル、イソプロピル、トリフルオロメチル、トリフルオロエチル、メチルスルホニル、メチルスルホニルエチル、ホルミル、アセチル、カルボキシ、カルボキシメチル、カルボキシエチル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、エトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルエチル、テトラゾリルメチル、アミノカルボニル、メチルアミノカルボニル、ジメチルアミノカルボニル、アミノスルホニル、メチルアミノスルホニル及びジメチルアミノスルホニルを含む。

【0326】

$R^{3\ 1}$ の特定の意味は、水素である。

【0327】

概して、 $R^{3\ 2}$ は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、カルボキシ ($C_1 \sim 6$) アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルコキシカルボニル、 $C_2 \sim 6$ アルコキシカルボニル ($C_1 \sim 6$) アルキル、カルボン酸等配電子体若しくはプロドラッグ部分 Ω 、又は- ($C_1 \sim 6$) アルキル- Ω を表す。

【0328】

一般的に、 $R^{3\ 2}$ は、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、ヒドロキシ ($C_1 \sim 6$) アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニル、ホルミル、カルボキシ、カルボキシ ($C_1 \sim 6$) アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルコキシカルボニル、 $C_2 \sim 6$ アルコキシカルボニル ($C_1 \sim 6$) アルキル、アミノスルホニル、($C_1 \sim 6$) アルキルスルホキシミニル、[($C_1 \sim 6$) アルキル] [N- ($C_1 \sim 6$) アルキル] スルホキシミニル ($C_1 \sim 6$) アルキルスルホニルアミノカルボニル、($C_2 \sim 6$) アルキルカルボニルアミノスルホニル、($C_1 \sim 6$) アルコキシアミノカルボニル、テトラゾリル又はヒドロキシオキサジアゾリルを表す。

【0329】

$R^{3\ 2}$ の一般的な意味は、水素、フルオロ、シアノ、ヒドロキシ、ヒドロキシメチル、メチルスルホニル、ホルミル、カルボキシ、カルボキシメチル、カルボキシエチル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、メトキシカルボニルメチル、メトキシカルボニルエチル、エトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルエチル、アミノスルホニル、メチルスルホキシミニル、(メチル) (N-メチル) スルホキシミニル、メチルスルホニルアミノカルボニル、アセチルアミノスルホニル、メトキシアミノカルボニル、テトラゾリル及びヒドロキシオキサジアゾリルを含む。

【0330】

選択される実施形態において、 $R^{3\ 2}$ は、カルボキシを表す。

【0331】

概して、 $R^{3\ 3}$ は、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim 6$ アルキル又はトリフルオロメチルを表す。

【0332】

$R^{3\ 3}$ の選択される意味は、水素、フルオロ、メチル、エチル、イソプロピル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、ヒドロキシメチル、メトキシ、アミノ及びカルボキシを含む。

【0333】

$R^{3\ 3}$ の特定の意味は、水素、フルオロ、メチル及びトリフルオロメチルを含む。

【0334】

第1の実施形態において、 $R^{3\ 3}$ は、水素を表す。第2の実施形態において、 $R^{3\ 3}$ は、ハロゲンを表す。当実施形態の一態様において、 $R^{3\ 3}$ は、フルオロを表す。第3の実施形態において、 $R^{3\ 3}$ は、 $C_1 \sim 6$ アルキルを表す。当実施形態の第1の態様において、 $R^{3\ 3}$ は、メチルを表す。当実施形態の第2の態様において、 $R^{3\ 3}$ は、エチルを表す。当実施形態の第3の態様において、 $R^{3\ 3}$ は、イソプロピルを表す。第4の実施形態において、 $R^{3\ 3}$ は、トリフルオロメチルを表す。第5の実施形態において、 $R^{3\ 3}$ は、ヒドロキシを表す。第6の実施形態において、 $R^{3\ 3}$ は、ヒドロキシ ($C_1 \sim 6$) アルキル

を表す。当実施形態の一態様において、 $R^{3\ 3}$ は、ヒドロキシメチルを表す。第7の実施形態において、 $R^{3\ 3}$ は、 $C_1 \sim 6$ アルコキシを表す。当実施形態の一態様において、 $R^{3\ 3}$ は、メトキシを表す。第8の実施形態において、 $R^{3\ 3}$ は、アミノを表す。第9の実施形態において、 $R^{3\ 3}$ は、カルボキシを表す。

【0335】

第1の実施形態において、 $R^{3\ 4}$ は、水素を表す。第2の実施形態において、 $R^{3\ 4}$ は、ハロゲンを表す。当実施形態の一態様において、 $R^{3\ 4}$ は、フルオロを表す。第3の実施形態において、 $R^{3\ 4}$ は、ハロ($C_1 \sim 6$)アルキルを表す。当実施形態の一態様において、 $R^{3\ 4}$ は、フルオロメチルを表す。第4の実施形態において、 $R^{3\ 4}$ は、ヒドロキシを表す。第5の実施形態において、 $R^{3\ 4}$ は、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、とりわけメトキシを表す。第6の実施形態において、 $R^{3\ 4}$ は、 $C_1 \sim 6$ アルキルチオ、とりわけメチルチオを表す。第7の実施形態において、 $R^{3\ 4}$ は、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルフィニル、とりわけメチルスルフィニルを表す。第8の実施形態において、 $R^{3\ 4}$ は、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニル、とりわけメチルスルホニルを表す。第9の実施形態において、 $R^{3\ 4}$ は、アミノを表す。第10の実施形態において、 $R^{3\ 4}$ は、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、とりわけメチルアミノを表す。第11の実施形態において、 $R^{3\ 4}$ は、ジ($C_1 \sim 6$)アルキルアミノ、とりわけジメチルアミノを表す。第12の実施形態において、 $R^{3\ 4}$ は、($C_2 \sim 6$)アルキルカルボニルアミノ、とりわけアセチルアミノを表す。第13の実施形態において、 $R^{3\ 4}$ は、($C_2 \sim 6$)アルキルカルボニルアミノ($C_1 \sim 6$)アルキル、とりわけアセチルアミノメチルを表す。第14の実施形態において、 $R^{3\ 4}$ は、($C_1 \sim 6$)アルキルスルホニルアミノ、とりわけメチルスルホニルアミノを表す。第15の実施形態において、 $R^{3\ 4}$ は、($C_1 \sim 6$)アルキルスルホニルアミノ($C_1 \sim 6$)アルキル、とりわけメチルスルホニルアミノメチルを表す。

【0336】

一般的に、 $R^{3\ 4}$ は、水素、ハロゲン、ハロ($C_1 \sim 6$)アルキル、ヒドロキシ又は($C_2 \sim 6$)アルキルカルボニルアミノ($C_1 \sim 6$)アルキルを表す。

【0337】

適切には、 $R^{3\ 4}$ は、水素、ハロゲン又はヒドロキシを表す。

【0338】

$R^{3\ 4}$ の選択される意味は、水素、フルオロ、フルオロメチル、ヒドロキシ、メトキシ、メチルチオ、メチルスルフィニル、メチルスルホニル、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ及びアセチルアミノメチルを含む。

【0339】

$R^{3\ 4}$ の特定の意味は、水素、フルオロ、フルオロメチル、ヒドロキシ及びアセチルアミノメチルを含む。

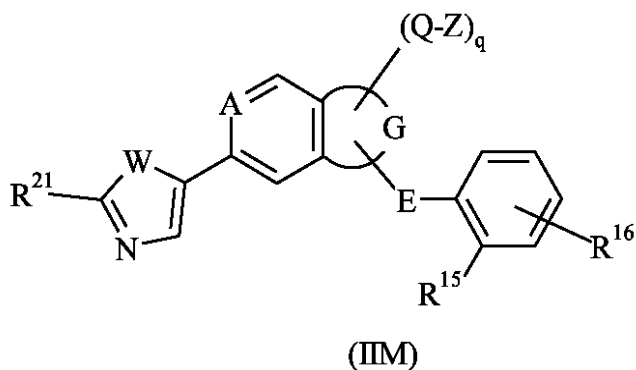
【0340】

適切には、 $R^{3\ 4}$ は、水素、フルオロ又はヒドロキシを表す。

【0341】

上記の式(I I A)の化合物の代替サブクラスは、以下の式(I I M)の化合物及びそのN-オキシド、並びにその薬学的に許容される塩及び溶媒和物、並びにそのグルクロニド誘導体、並びにその共結晶により表される。

【化 9】



10

(式中、

q、A、G、E、Q、Z、W、R¹⁵、R¹⁶及びR²¹は、上で定義した通りである。
。)

【0342】

式(IIM)に特に関連して、完全体Wは、適切にはO、S又はN-R³¹、とりわけS又はN-R³¹である。

【0343】

本発明による特定の新規化合物は、その調製が添付の実施例で述べられているそれぞれの化合物、並びにその薬学的に許容される塩及び溶媒和物、並びにその共結晶を含む。

20

【0344】

本発明による化合物は、ヒトの様々な病気の処置及び／又は予防に有益である。これらの病気としては、自己免疫性及び炎症性障害、神経及び神経変性障害、疼痛及び侵害受容性障害、心血管障害、代謝障害、眼障害並びに腫瘍学的障害などがある。

【0345】

炎症性及び自己免疫性障害としては、全身性自己免疫性障害、自己免疫性内分泌障害及び臓器特異性自己免疫性障害などがある。全身性自己免疫性障害としては、全身性紅斑性狼瘡(SLE)、乾癬、乾癬性関節障害、血管炎、多発性筋炎、強皮症、多発性硬化症、全身性硬化症、強直性脊椎炎、関節リウマチ、非特異性炎症性関節炎、若年性炎症性関節炎、若年性特発性関節炎(その少関節及び多関節型を含む)、慢性疾患性貧血(ACD)、スティル病(若年及び／又は成人発症)、ベーチェット病及びシェーグレン症候群などがある。自己免疫性内分泌障害としては、甲状腺炎などがある。臓器特異性自己免疫性障害としては、アジソン病、溶血性又は悪性貧血、急性腎障害(AKI; シスプラチン誘発性AKIを含む)、糖尿病性腎症(DN)、閉塞性尿路障害(シスプラチン誘発性閉塞性尿路障害を含む)、糸球体腎炎(グッドパスチャー症候群、免疫複合体媒介性糸球体腎炎及び抗好中球細胞質抗体(ANCA)関連糸球体腎炎を含む)、ループス腎炎(LN)、微小変化型疾患、グレーブス病、特発性血小板減少性紫斑病、炎症性腸疾患(クローン病、潰瘍性大腸炎、不確定大腸炎及び回腸囊炎を含む)、天疱瘡、アトピー性皮膚炎、自己免疫性肝炎、原発性胆汁性肝硬変、自己免疫性肺炎、自己免疫性心臓炎、重症筋無力症、自発性不妊、骨粗鬆症、骨減少症、びらん性骨疾患、軟骨炎、軟骨変性及び／又は破壊、線維化障害(様々な種類の肝及び肺線維症)、喘息、鼻炎、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、呼吸促迫症候群、敗血症、発熱、筋ジストロフィー(デュシェヌヌ型筋ジストロフィーを含む)並びに臓器移植拒絶反応(腎同種移植片拒絶反応を含む)などがある。

30

40

【0346】

神経及び神経変性障害としては、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、虚血、卒中、筋萎縮性側索硬化症、脊髄損傷、頭部外傷、発作及びてんかんなどがある。
。

【0347】

心血管障害としては、血栓症、心臓肥大、高血圧、心臓の不規則収縮(例えば、心不全

50

時)及び性的障害(勃起機能不全及び女性性機能不全を含む)などがある。TNF α 機能のモジュレーターは、心筋梗塞の処置及び／又は予防にも有用であり得る(J. J. Wuら、JAMA、2013、309巻、2043～2044頁参照)。

【0348】

代謝障害としては、糖尿病(インスリン依存性糖尿病及び若年性糖尿病を含む)、脂質異常症及び代謝症候群などがある。

【0349】

眼障害としては、網膜症(糖尿病性網膜症、増殖性網膜症、非増殖性網膜症及び未熟児網膜症を含む)、黄斑浮腫(糖尿病性黄斑浮腫を含む)、加齢性黄斑変性症(ARM D)、血管新生(角膜血管新生及び新血管形成を含む)、網膜静脈閉塞並びに様々な種類のブドウ膜炎及び角膜炎などがある。

10

【0350】

急性又は慢性であり得る、腫瘍学的障害としては、増殖性障害、とりわけがん、及びがん関連合併症(骨格合併症、悪液質及び貧血を含む)などがある。がんの特定のカテゴリは、血液系悪性腫瘍(白血病及びリンパ腫を含む)並びに非血液系悪性腫瘍(固形腫瘍がん、肉腫、髄膜腫、多形性膠芽腫、神経芽腫、黒色腫、胃癌及び腎細胞癌を含む)を含む。慢性白血病は、骨髄性又はリンパ性であり得る。白血病の変種としては、T細胞性リンパ芽球性白血病、慢性骨髄性白血病(CML)、慢性リンパ球性／リンパ性白血病(CLL)、有毛状細胞性白血病、急性リンパ芽球性白血病(ALL)、急性骨髄性白血病(AML)、骨髄異形成症候群、慢性好中球性白血病、急性T細胞性リンパ芽球性白血病、形質細胞腫、免疫芽球性大細胞白血病、マントル細胞白血病、多発性骨髄腫、急性巨核芽球性白血病、急性巨核球性白血病、前骨髄球性白血病及び赤白血病などがある。リンパ腫の変種としては、悪性リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、T細胞性リンパ芽球性リンパ腫、バーキットリンパ腫、濾胞性リンパ腫、MAL T1リンパ腫及び辺縁帯リンパ腫などがある。非血液系悪性腫瘍の変種としては、前立腺、肺、乳腺、直腸、結腸、リンパ節、膀胱、腎臓、脾臓、肝臓、卵巣、子宮、頸部、脳、皮膚、骨、胃及び筋肉のがんなどがある。TNF α 機能のモジュレーターは、TNFの強力な抗がん作用の安全性を増大させるためにも用いることができる(F. V. Hauwermeirenら、J. Clin. Invest.、2013、123巻、2590～2603頁参照)。

20

30

【0351】

本発明はまた、上述の本発明による化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物を1つ又は複数の薬学的に許容される担体とともに含む医薬組成物を提供する。

【0352】

本発明による医薬組成物は、経口、口腔内、非経口、鼻腔内、局所、点眼若しくは直腸投与に適する形態、又は吸入若しくは吹送による投与に適する形態をとり得る。

【0353】

経口投与のために、医薬組成物は、結合剤(例えば、アルファー化トウモロコシデンプン、ポリビニルピロリドン若しくはヒドロキシプロピルメチルセルロース)、充填剤(例えば、ラクトース、微結晶セルロース若しくはリン酸水素カルシウム)、滑沢剤(例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルク若しくはシリカ)、崩壊剤(例えば、ジャガイモデンプン若しくはグリコール酸ナトリウム)又は湿潤剤(例えば、ラウリル硫酸ナトリウム)などの薬学的に許容される賦形剤を用いて通常的手段により調製される、例えば、錠剤、トローチ剤又はカプセル剤の形態をとり得る。錠剤は、当技術分野で周知の方法により被覆することができる。経口投与用の液体調製物は、例えば、液剤、シロップ剤又は懸濁剤の形態をとり得る。或いは、それらは、使用前に水又は他の適切な媒体を用いて構成するための乾燥製剤として提供することができる。そのような液体調製物は、懸濁化剤、乳化剤、非水性媒体又は保存剤などの薬学的に許容される添加剤を用いて通常的手段により調製することができる。調製物は、適宜、緩衝塩、香味剤、着色剤又は甘味剤も含み得る。

40

50

【0354】

経口投与用の調製物は、活性化合物の制御放出を示すように適切に製剤化することができる。

【0355】

口腔内投与のために、組成物は、通常の方法で製剤化された錠剤又はトローチ剤の形態をとり得る。

【0356】

式(I)の化合物は、注射、例えば、ボーラス注射又は注入による非経口投与用に製剤化することができる。注射用製剤は、例えば、ガラスアンプル又は多回投与容器、例えば、ガラスバイアル入りの単位剤形で提供することができる。注射用組成物は、油性又は水性媒体中懸濁液、溶液又は乳濁液のような形態をとり得、懸濁化、安定化、保存及び／又は分散剤のような製剤化剤を含み得る。或いは、有効成分は、使用前に適切な媒体、例えば、滅菌済みの発熱物質不含有水を用いて構成するための粉末の形態であり得る。

10

【0357】

上述の製剤に加えて、式(I)の化合物は、デポ調製物としても製剤化することができる。そのような長時間作用性製剤は、埋植又は筋肉内注射により投与することができる。

【0358】

鼻腔内投与又は吸入による投与のために、本発明による化合物は、適切な噴射剤、例えば、ジクロロジフルオロメタン、フルオロトリクロロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素又は他の適切なガス若しくはガスの混合物を用いることにより、加圧パック又はネブライザー用のエアゾールスプレー製剤の形態で好都合なことに送達することができる。

20

【0359】

組成物は、所望の場合、有効成分を含む1つ又は複数の単位剤形を含み得るパック又は小出し装置で提供することができる。パック又は小出し装置に投与指示書を添付することができる。

【0360】

局所投与のために、本発明で用いる化合物は、1つ又は複数の薬学的に許容される担体中に懸濁又は溶解した有効成分を含む適切な軟膏剤として好都合に製剤化することができる。個別の担体は、例えば、鉱油、流動パラフィン、プロピレングリコール、ポリオキシエチレン、ポリオキシプロピレン、乳化ワックス及び水などである。或いは、本発明で用いる化合物は、1つ又は複数の薬学的に許容される担体中に懸濁又は溶解した有効成分を含む適切なローション剤として製剤化することができる。個別の担体としては、例えば、鉱油、モノステアリン酸ソルビタン、ポリソルベート60、セチルエステルワックス、セテアリルアルコール、ベンジルアルコール、2-オクチルドデカノール及び水などがある。

30

【0361】

点眼のために、本発明に用いる化合物は、殺菌若しくは殺真菌剤、例えば、硝酸フェニル第二水銀、塩化ベンジルアルコニウム若しくは酢酸クロルヘキシジンなどの保存剤を含む又は含まない滅菌済み等張性pH調整生理食塩水中微細化懸濁液として好都合に製剤化することができる。或いは、点眼のために、化合物は、ワセリンなどの軟膏剤として製剤化することができる。

40

【0362】

直腸投与のために、本発明で用いる化合物は、坐剤として好都合に製剤化することができる。これらは、有効成分を、室温で固体であるが、直腸温度で液体であり、したがって、直腸内で融解して有効成分を放出する適切な非刺激性賦形剤と混合することにより調製することができる。そのような物質としては、例えば、ココアバター、蜜ろう及びポリエチレングリコールなどがある。

【0363】

個別の状態の予防又は処置に必要な本発明で用いる化合物の量は、選択される化合物及

50

び処置を受ける患者の状態によって異なる。しかし、一般的に、1日投与量は、経口又は口腔内投与については約10 ng/kg～1000 mg/kg、一般的に100 ng/kg～100 mg/kg、例えば、約0.01 mg/kg～40 mg/kg体重、非経口投与については約10 ng/kg～50 mg/kg体重、鼻腔内投与又は吸入若しくは吹送による投与については約0.05 mg～約1000 mg、例えば、約0.5 mg～約1000 mgの範囲にあり得る。

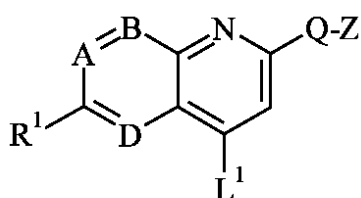
【0364】

所望の場合、本発明による化合物は、別の薬学的に活性な薬剤、例えば、メトトレキサート又はプレドニゾンなどの抗炎症分子と併用投与することができる。

【0365】

上記の式 (I B-A) の化合物は、式 Y-E-M¹ の化合物を以下の式 (I I I)

【化10】



(III)

(式中、A、B、D、E、Q、Y、Z及びR¹は、上で定義した通りであり、L¹は、適切な脱離基を表し、M¹は、ボロン酸部分-B(OH)₂又は有機ジオール、例えば、ピナコール、1,3-プロパンジオール若しくはネオペンチルグリコールを用いて形成したその環状エステルを表し、或いはM¹は、Halがハロゲン原子、例えば、クロロを表す-ZnHalを表す。)の化合物と遷移金属触媒の存在下で反応させることを含む方法により調製することができる。

【0366】

脱離基L¹は、一般的にハロゲン原子、例えば、クロロ若しくはブロモ、又は有機スルホナート誘導体、例えば、トリフルオロメチルスルホナートである。

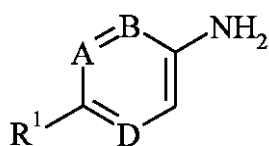
【0367】

Y-E-M¹及び化合物(I I I)の間の反応に用いる遷移金属触媒は、適切には[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(I I)、ジクロロ-[1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(I I)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)-パラジウム(0)又はビス[3-(ジフェニルホスファニル)シクロペンタ-2,4-ジエン-1-イル]鉄-ジクロロパラジウム-ジクロロメタン錯体である。反応は、適切には塩基、例えば、炭酸ナトリウム若しくは炭酸カリウム又はリン酸カリウムなどの無機塩基の存在下で行わせる。反応は、適切な溶媒、例えば、1,4-ジオキサン又はテトラヒドロフランなどの環状エーテル中で高温で好都合に行わせる。

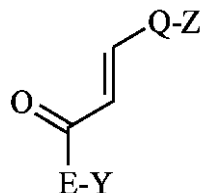
【0368】

或いは、上記の式(I B-A)の化合物は、以下の式(I V)の化合物を式(V)の化合物と

【化 1 1】



(IV)



(V)

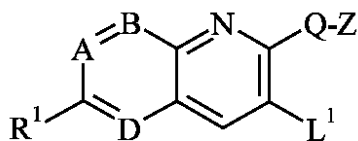
10

(式中、A、B、D、E、Q、Y、Z及びR¹は、上で定義した通りである。)適切な酸化剤の存在下で反応させることを含むスクラップ反応の変法により調製することができる (Organic Reactions、1953、7巻、59頁参照)。

【0369】

上記の式 (I B-B) の化合物は、式 Y-E-M¹ の化合物を以下の式 (V I)

【化 1 2】



(VI)

20

(式中、A、B、D、E、Q、Y、Z、R¹、L¹及びM¹は、上で定義した通りである。)の化合物と、Y-E-M¹及び化合物 (I I I) の間の反応について上述した条件と同様の条件下で、遷移金属触媒の存在下で反応させることを含む方法により調製することができる。

【0370】

或いは、式 (I B-B) の化合物は、C. S. Cho & J. U. Kim, Tetrahedron Lett.、2007、48巻、3775頁、又はS. C. Kim, Bull. Korean Chem. Soc.、2005、26巻、1001頁により記載された方法と同様の方法により調製することができる。

30

【0371】

EがC(O)を表す式 (I B-B) の化合物は、Y. T. Reddy, Synth. Commun.、2008、38巻、3201頁により記載された方法と同様の方法により調製することができる。

【0372】

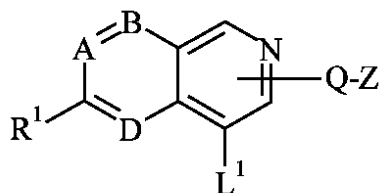
-Q-Zが-NH₂を表す式 (I B-B) の化合物は、国際公開第2007/022946号に記載されている方法と同様の方法により調製することができる。

40

【0373】

上記の式 (I B-C) の化合物は、式 Y-E-M¹ の化合物を以下の式 (V I I)

【化 1 3】



(VII)

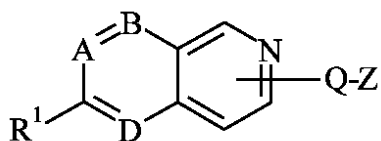
10

(式中、A、B、D、E、Q、Y、Z、R¹、L¹及びM¹は、上で定義した通りである。)の化合物と、Y-E-M¹及び化合物(III)の間の反応について上述した条件と同様の条件下で、遷移金属触媒の存在下で反応させることを含む方法により調製することができる。

【0374】

L¹がブロモである式(VI)の中間体は、以下の式(VII)

【化 1 4】



(VIII)

20

(式中、A、B、D、Q、Z及びR¹は、上で定義した通りである。)の化合物を臭素化剤、例えば、N-ブロモスクシンイミドにより処理することにより調製することができる。

【0375】

式(VII)の中間体は、国際公開第2012/148808号に記載されている方法と同様の方法により調製することができる。

30

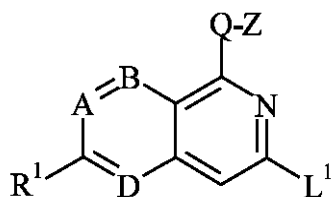
【0376】

或いは、上記の式(IBC)の化合物は、D. E. Minter & M. A. Re、J. Org. Chem.、1988、53巻、2653頁により記載された方法と同様の方法により調製することができる。

【0377】

上記の式(IBD)の化合物は、式Y-E-M¹の化合物を以下の式(IX)

【化 1 5】



(IX)

40

(式中、A、B、D、E、Q、Y、Z、R¹、L¹及びM¹は、上で定義した通りである。)の化合物と、Y-E-M¹及び化合物(III)の間の反応について上述した条件と同様の条件下で、遷移金属触媒の存在下で反応させることを含む方法により調製すること

50

ができる。

【0378】

或いは、Eが－O－又は－S－を表す式（IB－D）の化合物は、上記の式（IX）の化合物をそれぞれ式Y－OH又はY－SHの化合物と一般的に塩基の存在下で反応させることを含む方法により調製することができる。

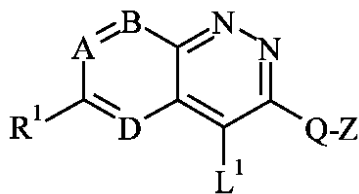
【0379】

式（IX）の中間体は、国際公開第2013/003315号に記載されている方法と同様の方法により調製することができる。

【0380】

上記の式（IB－E）の化合物は、式Y－E－M¹の化合物を以下の式（X）
【化16】

10



(X)

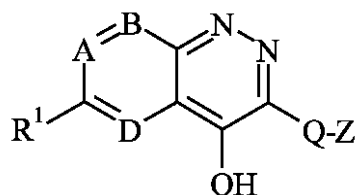
20

（式中、A、B、D、E、Q、Y、Z、R¹、L¹及びM¹は、上で定義した通りである。）の化合物と、Y－E－M¹及び化合物（III）の間の反応について上述した条件と同様の条件下で、遷移金属触媒の存在下で反応させることを含む方法により調製することができる。

【0381】

L¹がトリフルオロメチルスルホナートを表す場合、上記の式（X）の中間体は、以下の式（XI）

【化17】



(XI)

30

（式中、A、B、D、Q、Z及びR¹は、上で定義した通りである。）の化合物をトリフラート化剤、例えば、コミンズ試薬と反応させることにより調製することができる。

【0382】

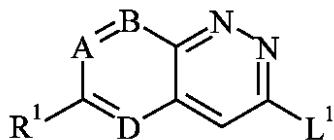
40

式（XI）の中間体は、米国特許第4,620,000号又は東ドイツ特許第258809号に記載されている方法と同様の方法により調製することができる。

【0383】

上記の式（IB－F）の化合物は、式Y－E－M¹の化合物を以下の式（XII）

【化 1 8】



(XII)

10

(式中、A、B、D、E、Y、R¹、L¹及びM¹は、上で定義した通りである。)の化合物と、Y-E-M¹及び化合物(III)の間の反応について上述した条件と同様の条件下で、遷移金属触媒の存在下で反応させることを含む方法により調製することができる。

【0384】

或いは、Eが-O-又は-S-を表す式(IV-F)の化合物は、上記の式(XII)の化合物をそれぞれ式Y-OH又はY-SHの化合物と一般的に塩基の存在下で反応させることを含む方法により調製することができる。

【0385】

式(XII)の中間体は、N. Le Furら、Tetrahedron、2004、60巻、7983頁により記載された方法と同様の方法により調製することができる。

20

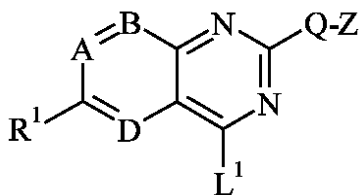
【0386】

或いは、EがC(O)を表す式(IV-F)の化合物は、N. A. Al-Awadi、Tetrahedron、2001、57巻、1609頁により記載された方法と同様の方法により調製することができる。

【0387】

上記の式(IV-G)の化合物は、式Y-E-M¹の化合物を以下の式(XIII)

【化 1 9】



(XIII)

30

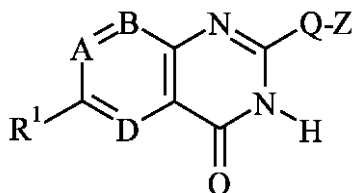
(式中、A、B、D、E、Y、Z、R¹、L¹及びM¹は、上で定義した通りである。)の化合物と、Y-E-M¹及び化合物(III)の間の反応について上述した条件と同様の条件下で、遷移金属触媒の存在下で反応させることを含む方法により調製することができる。

40

【0388】

L¹がクロロである式(XIII)の中間体は、以下の式(XIV)

【化 2 0】



(XIV)

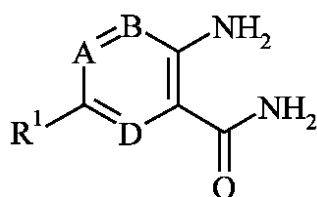
10

(式中、A、B、D、Q、Z 及び R¹ は、上で定義した通りである。) の化合物をオキシ塩化リンにより処理することにより調製することができる。

【0389】

式 (XIV) の中間体は、式 Z-Q-CO₂H の化合物を以下の式 (XV)

【化 2 1】



(XV)

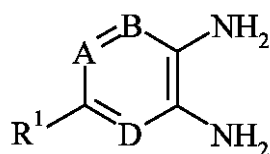
20

(式中、A、B、D、Q、Z 及び R¹ は、上で定義した通りである。) の化合物と反応させることにより調製することができる。

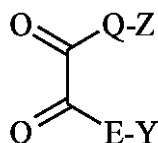
【0390】

上記の式 (IB-H) の化合物は、以下の式 (XVI) の化合物を式 (XVII) の化合物と

【化 2 2】



(XVI)



(XVII)

30

(式中、A、B、D、E、Q、Y、Z 及び R¹ は、上で定義した通りである。) D. Van Leusen & A. M. Van Leusen, Tetrahedron Lett., 1977, 48 巻、4233 頁により記載された条件と同様の条件下で反応させることを含む方法により調製することができる。

40

【0391】

上記の式 (XVII) の中間体は、J. Ji & K-I. Lee, J. Korean Chem. Soc., 2005, 49 巻、150 頁により記載された方法と同様の方法により調製することができる。

【0392】

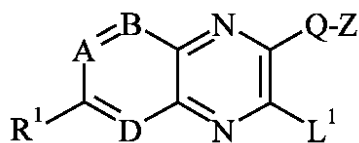
或いは、上記の式 (IB-H) の化合物は、米国特許出願公開第 2005/017671 7 号に記載されている方法と同様の方法、又は A. Kaschersら、Tetrahedron, 1992, 49 巻、381 頁により記載された方法と同様の方法により調

50

製することができる。

【0393】

上記の式 (I B-H) の化合物は、式 $Y-E-M^1$ の化合物を以下の式 (X V I I I) 【化23】



(XVIII)

10

(式中、A、B、D、E、Q、Y、Z、 R^1 、 L^1 及び M^1 は、上で定義した通りである。) の化合物と、 $Y-E-M^1$ 及び化合物 (I I I) の間の反応について上述した条件と同様の条件下で、遷移金属触媒の存在下で反応させることを含む方法により調製することができる。

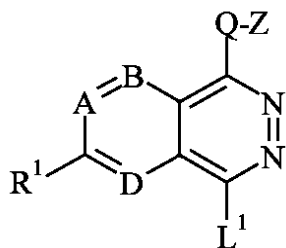
【0394】

E が $-O-$ を表す式 (I B-H) の化合物は、式 $Y-OH$ の化合物を上で定義した式 (X V I I I) の化合物と反応させることを含む方法により調製することができる。反応は、適切には塩基、例えば、炭酸カリウムなどの無機塩基の存在下で行わせる。反応は、適切な溶媒、例えば、ジメチルスルホキシドなどのジアルキルスルホキシド誘導体中で高温で好都合に行わせる。

20

【0395】

上記の式 (I B-J) の化合物は、式 $Y-E-M^1$ の化合物を以下の式 (X I X) 【化24】



(XIX)

30

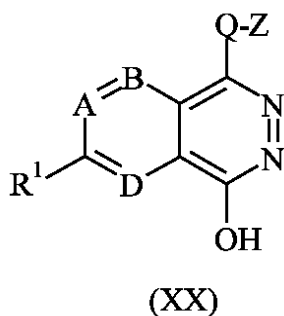
(式中、A、B、D、E、Q、Y、Z、 R^1 、 L^1 及び M^1 は、上で定義した通りである。) の化合物と、 $Y-E-M^1$ 及び化合物 (I I I) の間の反応について上述した条件と同様の条件下で、遷移金属触媒の存在下で反応させることを含む方法により調製することができる。

【0396】

L^1 がクロロである式 (X I X) の中間体は、以下の式 (X X)

40

【化 2 5】



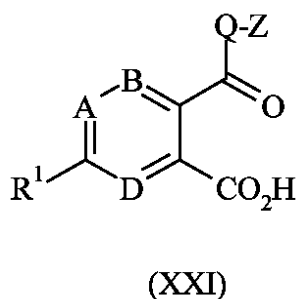
10

(式中、A、B、D、Q、Z 及び R^1 は、上で定義した通りである。) の化合物をオキシ塩化リンにより処理することにより調製することができる。

【0397】

式 (XX) の中間体は、ヒドラジンを以下の式 (XXI) の化合物

【化 2 6】



20

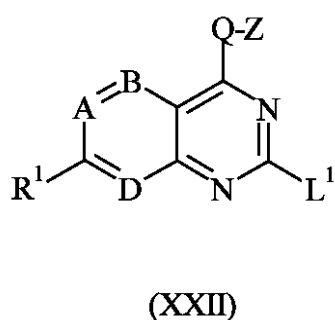
(式中、A、B、D、Q、Z 及び R^1 は、上で定義した通りである。) と反応させることにより調製することができる。

【0398】

上記の式 (IB-K) の化合物は、式 $Y-E-M^1$ の化合物を以下の式 (XXII) の

30

【化 2 7】



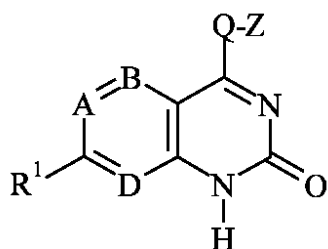
40

(式中、A、B、D、E、Q、Y、Z、 R^1 、 L^1 及び M^1 は、上で定義した通りである。) の化合物と、 $Y-E-M^1$ 及び化合物 (III) の間の反応について上述した条件と同様の条件下で、遷移金属触媒の存在下で反応させることを含む方法により調製することができる。

【0399】

L^1 がクロロである式 (XXII) の中間体は、以下の式 (XXIII) の

【化 2 8】



(XXIII)

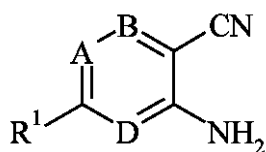
10

(式中、A、B、D、Q、Z 及び R¹ は、上で定義した通りである。) の化合物をオキシ塩化リンにより処理することにより調製することができる。

【0400】

−Q−Z が −NH₂ を表す式 (XXIII) の中間体は、尿素を以下の式 (XXIV)

【化 2 9】



(XXIV)

20

(式中、A、B、D 及び R¹ は、上で定義した通りである。) の化合物と J. A. Seijas ら、Tetrahedron Lett.、2000、41 巻、2215 頁により記載された条件と同様の条件下で反応させることにより調製することができる。

【0401】

或いは、上記の式 (IB-K) の化合物は、J. Bergman ら、Tetrahedron、1986、42 巻、3697 頁により記載された方法と同様の方法により調製することができる。

30

【0402】

上記の式 (IB-L) の化合物は、R. Cerri、J. Heterocycl. Chem.、1979、16 巻、1005 頁、又は B. Pal、Magyar Kemiai Folyoirat、1976、82 巻、166 頁により記載された方法と同様の方法により調製することができる。

【0403】

或いは、上記の式 (IB-L) の化合物は、適切に置換された縮合 1, 3, 4-ベンゾトリアジン-4-オキシド (K. Pchalek & M. P. Hay、J. Org. Chem.、2006、71 巻、6530 頁に記載されたように調製された) から開始して、S. Y. Kang、Bull. Korean Chem. Soc.、2011、32 巻、2938 頁により記載された方法と同様の方法により調製することができる。

40

【0404】

式 (III)、(IV)、(V)、(VI)、(XV)、(XVI)、(XVII)、(XXI) 及び (XXIV) の出発物質は、市販されていない場合、当技術分野で周知の標準的方法により調製することができる。

【0405】

上記の方法のいずれかにより最初に得られた式 (I) のいずれの化合物も適切な場合、その後、当技術分野で公知の技術により式 (I) のさらなる化合物に合成することができ

50

ることは、理解されよう。例として、Eが $-C(O)-$ を表す化合物は、水素化ホウ素ナトリウムなどの還元剤により処理することにより、Eが $-CH(OH)-$ を表す対応する化合物に変換することができる。

【0406】

Eが $-CH(OH)-$ を表す化合物は、酢酸中で元素状ヨウ素及びホスフィン酸とともに加熱することにより、或いはトリエチルシラン及び酸、例えば、トリフルオロ酢酸などの有機酸、又は三フッ化ホウ素ジエチルエテラートなどのルイス酸とともに加熱することにより、或いはクロロトリメチルシラン及びヨウ化ナトリウムとともに処理することにより、或いは(i)臭化チオニルによる処理、並びに(ii)それにより得られた生成物の、ジエチル1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-3,5-ピリジン-ジカルボキシレート(ハンチュエステル)及び塩基、例えば、N,N-ジイソプロピル-エチルアミンなどの有機塩基の存在下での遷移金属触媒、例えば、(2,2'-ビピリジン)ジクロロルテニウム(II)水和物による処理を含む2ステップ法により、Eが $-CH_2-$ を表す対応する化合物に変換することができる。

10

【0407】

Eが $-CH_2-$ を表す化合物は、リチウムヘキサメチルジシラジドなどの塩基の存在下で、ハロゲン化メチル、例えば、ヨウ化メチルにより処理することにより、Eが $-CH(CH_3)-$ を表す対応する化合物に変換することができる。

【0408】

ヒドロキシ基を含む化合物は、塩基、例えば、水素化ナトリウム又は酸化銀の存在下で適切なハロゲン化アルキルにより処理することにより、アルキル化することができる。ヒドロキシを含む化合物は、三フッ化ジエチルアミノ硫黄(DAST)又は三フッ化ビス(2-メトキシエチル)アミノ硫黄(BAST)により処理することにより、対応するフルオロ置換化合物に変換することができる。ヒドロキシを含む化合物は、(i)酸化剤、例えば、二酸化マンガンによる処理、及び(ii)それにより得られたカルボニル含有化合物のDASTによる処理を含む2ステップ法により対応するジフルオロ置換化合物に変換することができる。

20

【0409】

N-H部分を含む化合物は、一般的にアセトニトリルなどの有機溶媒中で高温で、又は適切な溶媒、例えば、N,N-ジメチルホルムアミドなどの双極性非プロトン溶媒中で塩基、例えば、炭酸カリウム若しくは炭酸セシウムなどのアルカリ金属炭酸塩の存在下で室温で、適切なハロゲン化アルキルにより処理することにより、アルキル化することができる。或いは、N-H部分を含む化合物は、塩基、例えば、水素化ナトリウムなどの無機塩基、又は1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(DBU)などの有機塩基の存在下で適切なトシル酸アルキルにより処理することにより、アルキル化することができる。

30

【0410】

N-H部分を含む化合物は、還元剤、例えば、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムの存在下でホルムアルデヒドにより処理することにより、メチル化することができる。

【0411】

N-H部分を含む化合物は、塩基、例えば、トリエチルアミンなどの有機塩基の存在下で一般的に室温で、適切な酸塩化物、例えば、塩化アセチルにより、又は適切なカルボン酸無水物、例えば、無水酢酸により処理することにより、アシル化することができる。

40

【0412】

N-H部分を含む化合物は、塩基、例えば、トリエチルアミン又はN,N-ジイソプロピルエチルアミンなどの有機塩基の存在下で一般的に室温で、適切な塩化 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニル、例えば、塩化メタンスルホニルにより、又は適切な $C_1 \sim 6$ アルキルスルホン酸無水物、例えば、無水メタンスルホン酸により処理することにより、窒素原子が $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニル、例えば、メチルスルホニルにより置換されている対応する化合物に変換することができる。

50

【0413】

アミノ ($-NH_2$) により置換された化合物は、適切なハロゲン化 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニル、例えば、塩化メタンスルホニルなどの塩化 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニルにより処理することにより、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニルアミノ、例えば、メチルスルホニルアミノ、又はビス [$(C_1 \sim 6)$ アルキルスルホニル] アミノ、例えば、ビス (メチルスルホニル) アミノにより置換された対応する化合物に変換することができる。同様に、ヒドロキシ ($-OH$) により置換された化合物は、適切なハロゲン化 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニル、例えば、塩化メタンスルホニルなどの塩化 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニルにより処理することにより、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニルオキシ、例えば、メチルスルホニルオキシにより置換された対応する化合物に変換することができる。

10

【0414】

$-S-$ 部分を含む化合物は、3-クロロペルオキシ安息香酸により処理することにより、 $-S(O)-$ 部分を含む対応する化合物に変換することができる。同様に、 $-S(O)-$ 部分を含む化合物は、3-クロロペルオキシ安息香酸により処理することにより、 $-S(O)_2-$ 部分を含む対応する化合物に変換することができる。或いは、 $-S-$ 部分を含む化合物は、Oxone (登録商標) (ペルオキシ硫酸カリウム) により処理することにより、 $-S(O)_2-$ 部分を含む対応する化合物に変換することができる。

【0415】

芳香族性窒素原子を含む化合物は、3-クロロペルオキシ安息香酸により処理することにより、対応する N -オキシド誘導体に変換することができる。

20

【0416】

ブロモフェニル誘導体は、ピロリジン-2-オン若しくはオキサゾリジン-2-オン、又はその適切に置換された類似体により処理することにより、対応する、場合によって置換された2-オキソピロリジン-1-イルフェニル又は2-オキソオキサゾリジン-3-イルフェニル誘導体に変換することができる。反応は、ヨウ化銅 (I)、トランス- N , N' -ジメチルシクロヘキサン-1, 2-ジアミン及び炭酸カリウムなどの無機塩基の存在下で高温で好都合に行わせる。

【0417】

R^1 がハロゲン、例えば、クロロ、ブロモ又はヨードを表す化合物は、適切に置換されたアリール若しくはヘテロアリールボロン酸又は有機ジオール、例えば、ピナコール、1, 3-プロパンジオール若しくはネオペンチルグリコールを用いて生成したその環状エステルにより処理することにより、 R^1 が場合によって置換されたアリール又はヘテロアリール部分を表す対応する化合物に変換することができる。反応は、一般的に遷移金属触媒、例えば、[1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) 又はビス [3- (ジフェニルホスファニル) シクロペンタ-2, 4-ジエン-1-イル] 鉄-ジクロロパラジウム-ジクロロメタン錯体又はジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II)、及び塩基、例えば、炭酸ナトリウム若しくは炭酸カリウム又はリン酸カリウムなどの無機塩基の存在下で行わせる。

30

【0418】

R^1 がハロゲン、例えば、ブロモを表す化合物は、(i) ビス (ピナコラト) ニホウ素又はビス (ネオペンチルグリコラト) ニホウ素との反応、及び (ii) それにより得られた化合物と適切に官能基化されたハロ若しくはトシルオキシ置換アリール、ヘテロアリール又はヘテロシクロアルケニル誘導体との反応を含む2ステップ法により、 R^1 が場合によって置換されたアリール、ヘテロアリール又はヘテロシクロアルケニル部分を表す対応する化合物に変換することができる。ステップ (i) は、[1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II) 又はビス [3- (ジフェニルホスファニル) シクロペンタ-2, 4-ジエン-1-イル] 鉄-ジクロロパラジウム-ジクロロメタン錯体などの遷移金属触媒の存在下で好都合に実施される。ステップ (ii) は、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) 又はビス [3- (ジフェ

40

50

ニルホスファニル) シクロペンター 2, 4-ジエン-1-イル] 鉄-ジクロロパラジウム-ジクロロメタン錯体、及び塩基、例えば、炭酸ナトリウム又は炭酸カリウムなどの無機塩基の存在下で好都合に実施される。

【0419】

R¹ がハロゲン、例えば、ブロモを表す化合物は、適切に置換されたアルキン誘導体、例えば、2-ヒドロキシブター 3-インとの処理により、R¹ が場合によって置換された C₂ ~₆ アルキニル部分を表す対応する化合物に変換することができる。反応は、一般的にヨウ化銅 (I) 及び塩基、例えば、トリエチルアミンなどの有機塩基の存在下で遷移金属触媒、例えば、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) の補助により好都合に行わせる。

10

【0420】

R¹ がハロゲン、例えば、ブロモを表す化合物は、一般的に酢酸銅 (II) 及び N, N, N', N'-テトラメチルエチレンジアミン (TMEDA) などの有機塩基の存在下で適切に置換されたイミダゾール誘導体により処理することにより、R¹ が場合によって置換されたイミダゾール-1-イル部分を表す対応する化合物に変換することができる。

【0421】

R¹ がハロゲン、例えば、ブロモを表す化合物は、(i) アクリル酸メチルとの反応、及び (ii) それにより得られたアルケニル誘導体の、一般的に水素ガスの雰囲気下での水素化触媒、例えば、木炭上パラジウムによる処理による、接触水素化を含む 2 ステップ法により、R¹ が 2-(メトキシカルボニル)-エチルを表す対応する化合物に変換することができる。ステップ (i) は、一般的に遷移金属触媒、例えば、酢酸パラジウム (II) 又はビス (ジベンジリデンアセトン) パラジウム (0) 及びトリ (オルト-トリル) ホスフィンなどの試薬の存在下で実施される。

20

【0422】

一般的に、-C=C-官能基を含む化合物は、一般的に水素ガスの雰囲気下で、場合によって、塩基、例えば、水酸化ナトリウムなどのアルカリ金属水酸化物又はトリエチルアミンなどの有機塩基の存在下で、水素化触媒、例えば、木炭上パラジウムにより処理することによる接触水素化により -CH-CH-官能基を含む対応する化合物に変換することができる。

【0423】

R¹ が 6-メトキシピリジン-3-イルを表す化合物は、ピリジン塩酸塩により処理することにより、又は塩酸などの鉱酸とともに加熱することにより、R¹ が 2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-5-イルを表す対応する化合物に変換することができる。同様な方法を用いることにより、R¹ が 6-メトキシ-4-メチルピリジン-3-イルを表す化合物を R¹ が 4-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-5-イルを表す対応する化合物に変換することができ、R¹ が 6-メトキシ-5-メチルピリジン-3-イルを表す化合物を R¹ が 3-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-5-イルを表す対応する化合物に変換することができる。

30

【0424】

R¹ が 2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-5-イルを表す化合物は、一般的に酸化白金 (IV) などの水素化触媒の存在下での気体水素による処理による接触水素化により、R¹ が 2-オキソペリジン-5-イルを表す対応する化合物に変換することができる。

40

【0425】

エステル部分、例えば、メトキシカルボニル又はエトキシカルボニルなどの C₂ ~₆ アルコキシカルボニル基を含む化合物は、酸、例えば、塩酸などの鉱酸により処理することにより、カルボキシ (-CO₂H) 部分を含む対応する化合物に変換することができる。

【0426】

N-(tert-ブトキシカルボニル) 部分を含む化合物は、酸、例えば、塩酸などの鉱酸又はトリフルオロ酢酸などの有機酸により処理することにより、N-H 部分を含む対

50

応する化合物に変換することができる。

【0427】

エステル部分、例えば、メトキシカルボニル又はエトキシカルボニルなどの $C_2 \sim 6$ アルコキシカルボニル基を含む化合物は、別法として、塩基、例えば、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム及び水酸化カリウムから選択されるアルカリ金属水酸化物、又はナトリウムメトキシド若しくはナトリウムエトキシドなどの有機塩基により処理することにより、カルボキシ ($-CO_2H$) 部分を含む対応する化合物に変換することができる。

【0428】

カルボキシ ($-CO_2H$) 部分を含む化合物は、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミドなどの縮合剤、又は1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスファート (HATU) などのカップリング剤の存在下で適切なアミンにより処理することにより、アミド部分を含む対応する化合物に変換することができる。

【0429】

カルボニル ($C=O$) 部分を含む化合物は、臭化メチルマグネシウムにより処理することにより、 $-C(CH_3)(OH)-$ 部分を含む対応する化合物に変換することができる。同様に、カルボニル ($C=O$) 部分を含む化合物は、(トリフルオロメチル)トリメチルシラン及びフッ化セシウムにより処理することにより、 $-C(CF_3)(OH)-$ 部分を含む対応する化合物に変換することができる。カルボニル ($C=O$) 部分を含む化合物は、ニトロメタンにより処理することにより、 $-C(CH_2NO_2)(OH)-$ 部分を含む対応する化合物に変換することができる。

【0430】

ヒドロキシメチル部分を含む化合物は、デスーマーチンペルヨージナンなどの酸化剤により処理することにより、ホルミル ($-CHO$) 部分を含む対応する化合物に変換することができる。ヒドロキシメチル部分を含む化合物は、テトラプロピルアンモニウムペルルテナートなどの酸化剤により処理することにより、カルボキシ部分を含む対応する化合物に変換することができる。同様に、 $-CH(OH)-$ 部分を含む化合物は、過ルテニウム酸テトラプロピルアンモニウムなどの酸化剤により処理することにより、 $-C(O)-$ 部分を含む対応する化合物に変換することができる。

【0431】

R^1 が少なくとも1個の窒素原子を含む置換基を表し、その置換基が窒素原子を介して分子の残りの部分に連結している化合物は、 R^1 がハロゲン、例えば、ブromoを表す化合物を式 R^1-H の適切な化合物 [例えば、1-(ピリジン-3-イル)ピペラジン又はモルホリン] と反応させることにより調製することができる。反応は、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピル-ビフェニル (XPhos) 又は2, 2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフタレン (BINAP) などのアミノ化リガンド及び塩基、例えば、ナトリウムtert-ブトキシドなどの無機塩基の存在下で、遷移金属触媒、例えば、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)の補助により好都合に行わせる。或いは、反応は、[2', 6'-ビス(プロパン-2-イルオキシ)ビフェニル-2-イル] (ジシクロヘキシル)ホスファンなどの試薬及び塩基、例えば、炭酸セシウムなどの無機塩基の存在下で、二酢酸パラジウムを用いて行わせることができる。

【0432】

オキソ部分を含む化合物は、水素化ナトリウムなどの塩基の存在下でホスホノ酢酸トリエチルにより処理することにより、エトキシカルボニルメチリデン部分を含む対応する化合物に変換することができる。

【0433】

R^{21} がエテニルを表す化合物は、 R^{21} がハロゲン、例えば、クロロを表すの化合物をビニルトリフルオロホウ酸カリウムと反応させることにより調製することができる。反応は、一般的に遷移金属触媒、例えば、[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェ

10

20

30

40

50

ロセン] ジクロロパラジウム (I I) 及び塩基、例えば、トリエチルアミンなどの有機塩基の存在下で行わせる。

【0434】

R^{21} がハロゲン、例えば、クロロを表す化合物は、適切に置換されたシクロアルケニルボロン酸又は有機ジオール、例えば、ピナコール、1, 3-プロパンジオール若しくはネオペンチルグリコールを用いて生成したその環状エステルにより処理することにより、 R^{21} が場合によって置換された $C_4 \sim 7$ シクロアルケニル部分を表す対応する化合物に変換することができる。反応は、一般的に遷移金属触媒、例えば、ビス[3-(ジフェニルホスファニル)シクロペンタ-2, 4-ジエン-1-イル]鉄-ジクロロパラジウム-ジクロロメタン錯体、及び塩基、例えば、炭酸カリウムなどの無機塩基の存在下で行わせる。

10

【0435】

R^{21} が少なくとも1個の窒素原子を含む置換基を表し、その置換基が窒素原子を介して分子の残りの部分に連結している化合物は、 R^{21} がハロゲン、例えば、クロロを表す化合物を式 $R^{21}-H$ の適切な化合物 [例えば、2-メトキシエチルアミン、N-メチル-L-アラニン、2-アミノシクロペンタンカルボン酸、3-アミノシクロペンタンカルボン酸、1-(アミノメチル)シクロプロパンカルボン酸、メチルアゼチジン-3-カルボキシレート、ピロリジン-3-オール、ピロリジン-3-カルボン酸、ペペリジン-2-カルボン酸、ペペリジン-3-カルボン酸、4-(1H-テトラゾール-5-イル)ピペリジン、ピペラジン、1-(メチルスルホニル)ピペラジン、ピペラジン-2-オン、2-(ピペラジン-1-イル)プロパン酸、モルホリン、モルホリン-2-カルボン酸、チオモルホリン、チオモルホリン1, 1-ジオキシド、1, 4-ジアゼパン-5-オン、2-オキサ-5-アザピシクロ[2. 2. 1]ヘプタン又は適切に置換されたアザスピロアルカン] と場合によって、塩基、例えば、トリエチルアミン若しくはN, N-ジイソプロピルエチルアミン及び/又は1-メチル-2-ピロリジノン、又はピリジンなどの有機塩基、或いは炭酸カリウムなどの無機塩基の存在下で反応させることにより調製することができる。

20

【0436】

生成物の混合物が本発明による化合物の調製について上述した方法のいずれかにより得られる場合、所望の生成物は、例えば、シリカ及び/又はアルミナを適切な溶媒系とともに用いる分取HPLC又はカラムクロマトグラフィーなどの通常の方法により適切な段階にそれから分離することができる。

30

【0437】

本発明による化合物の上述の調製方法が立体異性体の混合物を生じさせる場合、これらの異性体は、通常の方法により分離することができる。特に、式(I)の化合物の特定の鏡像異性体を得ることが望まれる場合、これは、鏡像異性体を分割するための適切な通常の方法を用いて鏡像異性体の対応する混合物から得ることができる。したがって、例えば、ジアステレオマー誘導体、例えば、塩は、式(I)の鏡像異性体の混合物、例えば、ラセミ体と、適切なキラル化合物、例えば、キラル塩基との反応により製造することができる。ジアステレオマーは、次に通常的手段により、例えば、結晶化により分離し、例えば、ジアステレオマーが塩である場合には酸により処理することにより、所望の鏡像異性体を回収することができる。別の分割法において、式(I)のラセミ体は、キラルHPLCを用いて分離することができる。さらに、所望の場合、特定の鏡像異性体は、上述の方法の1つにおいて、適切なキラル中間体を用いることによって得ることができる。或いは、特定の鏡像異性体は、鏡像異性体特異的酵素生変換反応、例えば、エステラーゼを用いるエステル加水分解を実施し、次に鏡像異性的に純粋な加水分解酸のみを未反応エステル対掌体から精製することにより、得ることができる。本発明の特定の幾何異性体を得ることが望まれる場合、クロマトグラフィー、再結晶化及び他の通常の方法も中間体又は最終生成物について用いることができる。

40

【0438】

50

上記の合成連鎖のいずれかの実施中、関係するいずれかの分子上の感受性又は反応性基を保護することが必要且つ／又は望ましいことがあり得る。これは、Protective Groups in Organic Chemistry、J. F. W. McOmie編、Plenum Press、1973年及びT. W. Greene & P. G. M. Wuts、Protective Groups in Organic Synthesis、John Wiley & Sons、第3版、1999年に記載されているものなどの、通常の保護基により達成することができる。保護基は、後の都合のよい段階において当技術分野で公知の方法を用いて除去することができる。

【0439】

以下の実施例は、本発明による化合物の調製を例示するものである。

10

【0440】

本発明による化合物は、下記の蛍光偏光アッセイにおいて試験した場合、TNF α に対する蛍光コンジュゲートの結合を強力に阻害する。さらに、本発明による特定の化合物は、下記のレポーター遺伝子アッセイにおいてTNF α 誘導NF- κ B活性化を強力に阻害する。

【0441】

蛍光偏光アッセイ

化合物(A)の調製

下文で「化合物(A)」と呼ぶ1-(2, 5-ジメチルベンジル)-6-[4-(ピペラジン-1-イルメチル)フェニル]-2-(ピリジン-4-イルメチル)-1H-ベンゾイミダゾールは、国際公開第2013/186229号の例499に記載されている手順又はそれと同様の手順により調製することができる。

20

【0442】

蛍光コンジュゲートの調製

化合物(A) (27.02mg、0.0538mmol)をDMSO (2mL)に溶解した。5-(6)カルボキシフルオレセインスクシンイミルエステル (24.16mg、0.0510mmol) (Invitrogenカタログ番号:C1311)をDMSO (1mL)に溶解して、鮮黄色の溶液を得た。2つの溶液を室温で混合したところ、混合物が赤色になった。混合物を室温で攪拌した。混合直後に20 μ Lのアリコート除去し、1200RR-6140 LC-MSシステムによるLC-MS分析のためにAcOH:H₂Oの80:20混合物で希釈した。クロマトグラムは、両方が5-及び6-置換カルボキシフルオレセイン基を有する、形成された2つの生成物に対応する、質量(M+H)⁺=860.8amuを有する、1.42及び1.50分の保持時間の2つの近接して溶出したピークを示した。2.21分の保持時間のさらなるピークは、化合物(A)に対応する、(M+H)⁺=502.8amuの質量を有していた。未反応の5-(6)カルボキシフルオレセインスクシンイミルエステルについてはピークは観察されなかった。ピーク面積は、3つのシグナルについて22.0%、39.6%及び31.4%であり、その時点における所望の蛍光コンジュゲートの2つの異性体への変換が61.6%であったことがわかる。さらなる20 μ Lのアリコートを数時間後に、次いで一夜攪拌した後に抜き出し、前のように希釈し、LC-MS分析にかけた。変換百分率は、これらの時点にそれぞれ79.8%及び88.6%と測定された。混合物は、UV指向性分取HPLCシステムにより精製した。プールした精製画分を凍結乾燥して、過剰の溶媒を除去した。凍結乾燥後、0.027mmolの蛍光コンジュゲートに相当し、反応及び分取HPLC精製の53%の総収率に対応する、橙色固体 (23.3mg) が回収された。

30

40

【0443】

TNF α への蛍光コンジュゲートの結合の阻害

化合物は、蛍光コンジュゲートの添加及び室温での20時間のさらなるインキュベーションの前に、20mM トリス、150mM NaCl、0.05% Tween 20中で室温で60分間TNF α とともにプレインキュベートすることにより、25 μ Mから始まる5%DMSOの最終アッセイ濃度での10種の濃度で試験した。TNF α 及び蛍光

50

コンジュゲートの最終濃度は、25 μ Lの総アッセイ容積でそれぞれ10 nM及び10 nMであった。プレートは、蛍光偏光を検出することができるプレートリーダー（例えば、Analyst HTプレートリーダー又はEnvisionプレートリーダー）で読み取った。IC₅₀値は、ActivityBaseでXLFit（商標）（4パラメーターロジスティックモデル）を用いて計算した。

【0444】

蛍光偏光アッセイで試験した場合、添付の実施例（例）の化合物はすべて、50 μ M又はより良好なIC₅₀値を示すことが見いだされた。

【0445】

レポーター遺伝子アッセイ

TNF α 誘導性NF- κ B活性化の阻害

TNF α によるHEK-293細胞の刺激は、NF- κ B経路の活性化をもたらす。TNF α 活性を測定するために用いたレポーター細胞系は、InvivoGenから購入した。HEK-Blue（商標）CD40Lは、5つのNF- κ B結合部位に融合させたIFN β 最小プロモーターの制御下でSEAP（分泌型アルカリホスファターゼ）を発現する安定なHEK-293トランスフェクト細胞系である。これらの細胞によるSEAPの分泌は、TNF α により用量依存的に刺激され、ヒトTNF α のEC₅₀は、0.5 ng/mLである。化合物を10 mM DMSO保存液から希釈して（最終アッセイ濃度0.3% DMSO）、10ポイント3倍連続希釈曲線（例えば、30000 nM～2 nM最終濃度）を得た。希釈化合物は、384ウェルマイクロタイタープレートに加え、18時間インキュベートする前に、TNF α とともに60分間プレインキュベートした。アッセイプレートにおける最終TNF α 濃度は、0.5 ng/mLであった。SEAP活性は、比色基質、例えば、QUANTI-Blue（商標）又はHEK-Blue（商標）検出媒体（InvivoGen）を用いて上清において測定した。化合物希釈物の阻害百分率は、DMSO対照と最大阻害（過剰の対照化合物による）とから計算し、IC₅₀値は、ActivityBaseでXLFit（商標）（4パラメーターロジスティックモデル）を用いて計算した。

【0446】

レポーター遺伝子アッセイで試験した場合、添付の実施例（例）の特定の化合物が50 μ M又はより良好なIC₅₀値を示すことが見いだされた。

【実施例】

【0447】

略語

DCM：ジクロロメタン

EtOAc：酢酸エチル

MeOH：メタノール

DMSO：ジメチルスルホキシド

DMF：N，N-ジメチルホルムアミド

THF：テトラヒドロフラン

Pd(dppf)Cl₂：[1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]ジクロロパラジウム（II）

Barlenga試薬：ビス（ピリジン）ヨードニウム（I）テトラフルオロボラート

h：時間

M：質量

r. t. 室温

RT：保持時間

HPLC：高速液体クロマトグラフィー

LCMS：液体クロマトグラフィー質量分析

ES+：エレクトロスプレー陽イオン化

10

20

30

40

50

【0448】

命名法

A C D / N a m e B a t c h (N e t w o r k) バージョン 1 2 . 0 及び / 又は A c c e l r y s D r a w 4 . 0 を用いて化合物を命名した。

【0449】

分析条件

空気感受性又は水分感受性の試薬を伴う全ての反応は、乾燥させた溶媒及びガラス器具を用いて窒素雰囲気下で実施した。

L C M S データは、以下の方法 1 を用いることにより測定した。

方法 1

カラム : W a t e r s A c q u i t y - S Q D 、 W a t e r s A c q u i t y U P L C 、 B E H C 1 8 、 2 . 1 × 5 0 m m 、 1 . 7 μ m

移動相 A : 1 0 m M ギ酸アンモニウム + 0 . 1 % アンモニア

移動相 B : 9 5 % アセトニトリル + 5 % 水 + 0 . 1 % アンモニア

勾配プログラム (流速 1 . 0 m L / 分、カラム温度 4 0 ° C) :

時間	A %	B %
0 . 0 0	9 5 . 0	5 . 0
0 . 5 0	9 5 . 0	5 . 0
1 . 7 5	5 . 0	9 5 . 0
2 . 0 0	5 . 0	9 5 . 0
2 . 2 5	9 5 . 0	5 . 0

【0450】

(中間体 1)1 - (2 - アミノフェニル) プロパン - 1 - オン

T H F (2 0 m L) 中の 2 - アミノベンゾニトリル (5 g 、 4 2 . 3 m m o l) の冷却 (0 ° C) 溶液に、エチルマグネシウムクロリド (T H F 中 2 M 、 5 2 . 9 m L 、 1 0 5 . 8 m m o l) を、3 0 分間かけて添加漏斗を介して滴下添加した。反応混合物を室温に加熱し、6 時間攪拌した。反応混合物を 0 ° C に冷却し、2 M 塩酸水溶液 (約 6 0 m L) の慎重な添加によりクエンチした。1 0 分後、混合物を、2 M 水酸化ナトリウム水溶液 (約 6 0 m L) のゆっくりとした添加により 0 ° C で塩基性化した。混合物を E t O A c (3 × 1 0 0 m L) で抽出した。合わせた有機層を脱水し (N a ₂ S O ₄) 、真空中で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (S i O ₂ 、 0 ~ 2 5 % E t O A c / ヘプタン) により精製して、表題化合物 (2 . 9 1 g 、 4 6 %) を黄色油状物として得、これは静置すると結晶化した。δ_H (250 M H z , C D C l ₃) 7.77 (d d , J 8.5, 1.5 H z , 1 H) , 7.42-7.12 (m , 1 H) , 6.71-6.62 (m , 2 H) , 6.28 (b r s , 2 H) , 3.00 (q , J 7.5 H z , 2 H) , 1.23 (t , J 7.5 H z , 3 H) . L C M S (E S +) 151.0 (M + H) ⁺ , R T 1.12 分 .

【0451】

(中間体 2)N - (2 - プロパノイルフェニル) アセトアミド

D C M (8 0 m L) 中の中間体 1 (2 . 9 1 g 、 1 9 . 5 m m o l) の溶液に、トリエチルアミン (2 . 9 9 m L 、 2 1 . 5 m m o l) 、続いて塩化アセチル (1 . 6 6 m L 、 2 3 . 4 m m o l) を添加した。反応混合物を室温で 3 時間攪拌し、次いで水 (1 0 0 m L) で洗浄した。水性層を D C M (2 × 5 0 m L) で逆抽出した。合わせた有機層を脱水し (N a ₂ S O ₄) 、真空中で濃縮して、表題化合物 (3 . 7 2 g 、 9 9 %) を淡黄色固体として得、これをさらに精製することなく使用した。δ_H (500 M H z , C D C l ₃) 11.75 (s , 1 H) , 8.74 (d d , J 8.5, 1.0 H z , 1 H) , 7.93 (d d , J 8.0, 1.5 H z , 1 H) , 7.58-7.51 (m , 1 H) , 7.15-7.08 (m , 1 H) , 3.08 (q , J 7.0 H z , 2 H) , 2.24 (s , 3 H) , 1.23 (t , J 7.0 H z , 3 H) . L C M S (E S +) 192.0 (M + H) ⁺ , R T 1.11 分 .

【0452】

(中間体 3)

10

20

30

40

50

N-(4-ブロモ-2-プロパノイルフェニル)アセトアミド

酢酸(40 mL)中の中間体2(3.72 g、19.5 mmol)の溶液に、臭素(1.61 mL、31.3 mmol)を滴下添加した。反応混合物を室温で1.5時間攪拌し、次いで水(80 mL)に注ぎ入れた。得られた沈殿物を濾過により収集し、水(50 mL)及びヘプタン(50 mL)で洗浄し、次いで真空オーブン内40℃で18時間乾燥させて、表題化合物(4.82 g、84%)を淡黄色固体として得、これをさらに精製することなく使用した。 δ_H (500 MHz, $CDCl_3$) 11.63 (s, 1H), 8.68 (d, J 9.0 Hz, 1H), 8.02 (d, J 2.5 Hz, 1H), 7.63 (dd, J 9.0, 2.5 Hz, 1H), 3.05 (q, J 7.0 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.23 (t, J 7.0 Hz, 3H). LCMS (ES^+) 270.0/272.0 (M+H)⁺, RT 1.26分.

【0453】

10

(中間体4)

6-ブロモ-3-メチル-1H-シンノリン-4-オン

THF(55 mL)中の中間体3(4.82 g、16.3 mmol)の溶液に、濃HCl(12 mL)及び水(12 mL)を添加し、得られたスラリーを75℃で1.5時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、有機溶媒を真空中で除去した。得られた水性懸濁液を水(4 mL)及び濃HCl(4 mL)で希釈し、次いで-5℃に冷却した。反応温度を0℃未満に維持しながら、水(8 mL)中の亜硝酸ナトリウム(1.36 g、19.5 mmol)の溶液を5回に分けて添加した。反応混合物を2時間かけてゆっくりと室温に加熱し、次いで室温で18時間攪拌した。この後、反応混合物を6時間加熱還流し、次いで室温に冷却し、濾過した。得られた固体を水(2×20 mL)及びジエチルエーテル(30 mL)で洗浄し、次いで真空オーブン内40℃で18時間乾燥させて、表題化合物(3.23 g、83%)をベージュ色固体として得、これをさらに精製することなく使用した。 δ_H (500 MHz, $CDCl_3$) 13.35 (s, 1H), 8.13 (d, J 2.0 Hz, 1H), 7.88 (dd, J 9.0, 2.0 Hz, 1H), 7.54 (d, J 9.0 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H). LCMS (ES^+) 239.0/241.0 (M+H)⁺, RT 0.99分.

20

【0454】

(中間体5)

3-メチル-6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-1H-シンノリン-4-オン

1,4-ジオキサン(30 mL)及び2M炭酸カリウム水溶液(2.95 mL、5.90 mmol)中の中間体4(500 mg、1.97 mmol)及び4-(メチルスルホニル)フェニルboron酸(433 mg、2.16 mmol)の混合物を、窒素気流下で10分間脱気した後、Pd(dppf)Cl₂·DCM(161 mg、0.2 mmol)を添加した。反応混合物を100℃で1時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、次いで水(100 mL)とEtOAc(100 mL)との間で分配した。層の間で得られた沈殿物を濾過により収集し、真空オーブン内40℃で18時間乾燥させて、表題化合物(484 mg、78%)を灰色固体として得た。 δ_H (500 MHz, DMSO-d₆) 8.36 (d, J 2.0 Hz, 1H), 8.13 (dd, J 9.0, 2.0 Hz, 1H), 8.04 (s, 4H), 7.71 (d, J 9.0 Hz, 1H), 3.27 (s, 3H), 2.31 (s, 3H). LCMS (ES^+) 315.0 (M+H)⁺, RT 1.02分.

30

【0455】

(中間体6)

4-クロロ-3-メチル-6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]シンノリン

三塩化リン(1.48 mL、15.9 mmol)中の中間体5(200 mg、0.64 mmol)の溶液を、100℃で2時間加熱した。反応混合物を水(20 mL)上に注ぎ、6M水酸化ナトリウム水溶液の添加によりpHを約pH5に調整し、次いで混合物をEtOAc(3×20 mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(20 mL)で洗浄し、次いで脱水し(Na₂SO₄)、真空中で濃縮して、表題化合物(223 mg、定量的)を暗紫色固体として得、これをさらに精製することなく使用した。 δ_H (500 MHz, DMSO-d₆) 8.67 (d, J 9.0 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.39 (d, J 9.0 Hz, 1H), 8.27-8.08 (m, 4H), 3.02 (s, 3H). LCMS (ES^+) 332.9/334.8 (M+H)⁺, RT 1.16分.

40

【0456】

50

(中間体 7 及び 8)6-ブromo-4-クロロ-3-メチルシンノリン及び 4, 6-ジクロロ-3-メチルシンノリン

三塩化リン (2.49 mL、26.7 mmol) 中の中間体 4 (400 mg、1.57 mmol) の溶液を、100 °C で 2 時間加熱した。反応混合物を水 (20 mL) 上に注ぎ、6 M 水酸化ナトリウム水溶液の添加により pH を約 pH 5 に調整し、次いで混合物を EtOAc (3 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、次いで脱水し (Na₂SO₄)、真空中で濃縮して、表題化合物の 65 : 35 の分離不能な混合物 (366 mg、59%) を灰色固体として得、これをさらに精製することなく使用した。δ_H (500 MHz, DMSO-d₆) 8.46 (d, J 9.0 Hz, 1H), 8.37 (d, J 2.0 Hz, 1H), 8.12 (dd, J 9.0, 2.0 Hz, 1H), 2.98 (s, 3H). LCMS (ES⁺) 256.8/258.0 (M+H)⁺, RT 1.28 分; 及び 212.9/214.9 (M+H)⁺ RT 1.25 分.

10

【0457】(中間体 9)2-[5-(4-クロロ-3-メチルシンノリン-6-イル)ピリミジン-2-イル]プロパン-2-オール

1, 4-ジオキサン (10 mL) 及び 2 M 炭酸カリウム水溶液 (1.39 mL、2.78 mmol) 中の中間体 7 と 8 との 65 : 35 混合物 (366 mg、0.92 mmol) 及び 2-[5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリミジン-2-イル]プロパン-2-オール (245 mg、0.93 mmol) の溶液を、窒素気流下で 10 分間脱気した後、Pd(dppf)Cl₂·DCM (38 mg、0.05 mmol) を添加した。反応混合物を 70 °C で 2 時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、水 (25 mL) で希釈し、DCM (3 × 25 mL) で抽出した。合わせた有機層を脱水し (Na₂SO₄)、真空中で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO₂、0 ~ 100% EtOAc / ヘプタン) により精製して、表題化合物 (223 mg、77%) を黄色固体として得た。δ_H (500 MHz, DMSO-d₆) 9.37 (s, 2H), 8.67 (d, J 9.0 Hz, 1H), 8.54 (d, J 2.0 Hz, 1H), 8.43 (dd, J 9.0, 2.0 Hz, 1H), 5.19 (s, 1H), 3.01 (s, 3H), 1.58 (s, 6H). LCMS (ES⁺) 315.0/317.0 (M+H)⁺, RT 1.08 分.

20

【0458】(中間体 10)6-クロロ-3-メチル-4-(2-メチルフェノキシ)シンノリン

DMF (3 mL) 中の 2-メチルフェノール (44 µL、0.43 mmol) の冷却 (0 °C) 溶液に、水素化ナトリウム (鉱油中 60% 懸濁液、20 mg、0.51 mmol) を添加した。反応混合物を 0 °C で 15 分間攪拌した後、DMF (1 mL) 中の中間体 8 (90 mg、0.39 mmol) を添加した。反応混合物を室温で 5 時間攪拌し、次いで水 (5 mL) の添加によりクエンチし、水 (20 mL) でさらに希釈し、EtOAc (3 × 25 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、脱水し (Na₂SO₄)、真空中で濃縮した。得られた粗物質をフラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO₂、0 ~ 50% EtOAc / ヘプタン) により精製して、表題化合物 (91 mg、77%) を淡黄色固体として得た。δ_H (250 MHz, CDCl₃) 8.50 (d, J 9.0 Hz, 1H), 7.88 (d, J 2.0 Hz, 1H), 7.72 (dd, J 9.0, 2.0 Hz, 1H), 7.40-7.30 (m, 1H), 7.10-6.94 (m, 2H), 6.23-6.11 (m, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.53 (s, 3H). LCMS (ES⁺) 284.9/287.0 (M+H)⁺, RT 1.45 分.

40

【0459】(中間体 11)2-クロロ-4-[4-(メタンスルホニル)フェニル]ベンズアルデヒド

1, 4-ジオキサン (100 mL) 及び 2 M 炭酸ナトリウム水溶液 (34.6 mL、69.2 mmol) 中の 4-ブromo-2-クロロベンズアルデヒド (5.00 g、22.8 mmol) 及び 4-(メタンスルホニル)フェニル)ボロン酸 (4.56 g、22.8 mmol)

50

o 1) の混合物を、窒素気流下で 10 分間脱気した後、Pd (d p p f) Cl₂・DCM (930 mg、1.14 mmol) を添加した。反応混合物を 80 °C で 2 時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、水 (50 mL) で希釈し、EtOAc (3 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、脱水し (MgSO₄)、真空中で濃縮した。得られた物質をフラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO₂、30 ~ 100 % EtOAc / ヘプタン) により精製して、表題化合物 (4.0 g、58 %) を橙色固体として得た。δ_H (500 MHz, CDCl₃) 10.53 (d, J 1.0 Hz, 1H), 8.09-8.02 (m, 3H), 7.82-7.78 (m, 2H), 7.70 (d, J 1.5 Hz, 1H), 7.64-7.61 (m, 1H), 3.11 (s, 3H).

【0460】

(中間体 12)

4- [4- (メチルスルホニル) フェニル] - 2- (プロパー 1-イニル) ベンズアルデヒド

トルエン (60 mL) 中の中間体 11 (2.61 g、8.77 mmol) の溶液を窒素気流下で 10 分間脱気した後、テトラキス- (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (486 mg、0.42 mmol)、続いてトリブチル (1-プロピニル) スズ (4.00 mL、13.2 mmol) を添加した。反応混合物を 110 °C で 5 時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、次いで飽和フッ化カリウム水溶液 (100 mL) に注ぎ入れ、EtOAc (3 × 75 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (75 mL) で洗浄し、脱水し (MgSO₄)、真空中で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO₂、20 ~ 100 % EtOAc / ヘプタン) により精製して、表題化合物 (3.06 g、52 %) をオフホワイトの固体として得た。δ_H (500 MHz, CDCl₃) 10.56 (d, J 1.0 Hz, 1H), 8.07-8.03 (m, 2H), 8.00 (d, J 8.0 Hz, 1H), 7.82-7.78 (m, 2H), 7.75 (d, J 2.0 Hz, 1H), 7.62 (dd, J 8.0, 1.0 Hz, 1H), 3.11 (s, 3H), 2.17 (s, 3H). LCMS (ES⁺) 299.0 (M+H)⁺, RT 1.63 分.

【0461】

(中間体 13)

{4- [4- (メチルスルホニル) フェニル] - 2- (プロパー 1-イニル) フェニル} メタノール

THF (30 mL) 及び MeOH (30 mL) 中の中間体 12 (2.56 g、8.58 mmol) の冷却 (0 °C) 懸濁液に、水素化ホウ素ナトリウム (649 mg、17.2 mmol) を少量ずつ添加した。反応混合物を 1 時間かけて室温に加温し、次いで水 (15 mL) でクエンチした。有機溶媒を真空中で除去した。得られた混合物を EtOAc (3 × 15 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (15 mL) で洗浄し、次いで脱水し (MgSO₄)、真空中で濃縮して、表題化合物 (2.59 g、85 %) をオフホワイトの固体として得、これをさらに精製することなく使用した。δ_H (500 MHz, CDCl₃) 8.02-7.98 (m, 2H), 7.77-7.74 (m, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.55-7.51 (m, 2H), 4.86 (d, J 6.5 Hz, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.13 (s, 3H).

【0462】

(中間体 14)

1- (アジドメチル) - 4- [4- (メタンスルホニル) フェニル] - 2- (プロパー 1-イニル) ベンゼン

トルエン (50 mL) 中の中間体 13 (2.59 g、6.9 mmol) の溶液に、1, 8-ジアザビシクロ [5.4.0] ウンデカ-7-エン (1.55 mL、10.3 mmol)、続いてジフェニルホスホリルアジド (1.94 mL、8.9 mmol) を添加した。反応混合物を室温で 18 時間攪拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液 (20 mL) の添加によりクエンチし、次いで EtOAc (3 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (30 mL) で洗浄し、脱水し (MgSO₄)、真空中で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO₂、10 ~ 100 % EtOAc / ヘプタン) により精製して、表題化合物 (1.79 g、79 %) を黄色固体として得た。δ_H (500 MHz, CDCl₃) 8.03-7.99 (m, 2H), 7.78-7.74 (m, 2H), 7.69 (d, J 2.0 Hz, 1H), 7.5

5-7.52 (m, 1H), 7.46 (d, J 8.0 Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.10 (s, 3H), 2.14 (s, 3H)

【0463】

(中間体15)

4-ヨード-3-メチル-6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]イソキノリン

DCM (65 mL) 中の Barlenga 試薬 (4.13 g、10.8 mmol) の冷却 (-78 °C) 溶液に、テトラフルオロホウ酸ジエチルエーテル錯体 (2.93 mL、10.8 mmol) を添加した。得られた溶液を、DCM (5 mL) 中の中間体14 (1.79 g、5.4 mmol) の冷却 (-78 °C) 溶液にゆっくりと添加し、反応混合物を -78 °C で1時間攪拌した。反応混合物を飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液 (50 mL) でクエンチし、次いで EtOAc (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (30 mL) で洗浄し、脱水し (MgSO₄)、真空中で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO₂、20~100% EtOAc/ヘプタン) により精製して、表題化合物 (1.48 g、64%) を紫褐色固体として得た。δ_H (500 MHz, CDCl₃) 9.09 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.13-8.10 (m, 2H), 8.01 (d, J 8.5 Hz, 1H), 7.95-7.92 (m, 2H), 7.83 (dd, J 8.5, 1.5 Hz, 1H), 3.13 (s, 3H), 3.03 (s, 3H). LCMS (ES⁺) 424.0 (M+H)⁺, RT 1.29分.

10

【0464】

(例1 (方法A))

4-(2-メトキシベンジル)-2-メチルキナゾリン

THF (7 mL) 中の4-クロロ-2-メチルキナゾリン (100 mg、0.56 mmol) 及びテトラキス-(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (32 mg、0.03 mmol) の溶液に、2-メトキシベンジル亜鉛クロリド (THF中0.5 M、2.02 mL、1.01 mmol) を5分間かけて滴下添加した。反応混合物を50 °Cで18時間加熱し、次いで室温に冷却し、飽和塩化アンモニウム水溶液 (2 mL) でクエンチした。有機溶媒を真空中で除去した。残渣を水 (30 mL) に溶かし、DCM (2×30 mL) で抽出した。合わせた有機層を脱水し (Na₂SO₄)、真空中で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO₂、0~100% EtOAc/ヘプタン) により精製して、表題化合物 (95 mg、64%) を黄色固体として得た。δ_H (500 MHz, CDCl₃) 8.13 (d, J 8.0 Hz, 1H), 8.01-7.88 (m, 1H), 7.79 (t, J 7.5 Hz, 1H), 7.47 (t, J 7.5 Hz, 1H), 7.23-7.16 (m, 1H), 7.01 (d, J 7.0 Hz, 1H), 6.90 (d, J 8.0 Hz, 1H), 6.81 (t, J 7.5 Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.89 (s, 3H). LCMS (ES⁺) 265.0 (M+H)⁺, RT 1.45分.

20

30

【0465】

(例2)

3-(2-メトキシベンジル)キノリン

THF (7 mL) 中の3-ブロモキノリン (65 μL、0.48 mmol)、テトラキス-(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (28 mg、0.02 mmol) 及び2-メトキシベンジル亜鉛クロリド (THF中0.5 M、1.73 mL、0.87 mmol) から、方法Aにより調製して、表題化合物 (29 mg、24%) を得た。δ_H (500 MHz, CDCl₃) 8.88 (s, 1H), 8.09 (d, J 8.5 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.73 (d, J 8.5 Hz, 1H), 7.67-7.63 (m, 1H), 7.53-7.48 (m, 1H), 7.25-7.22 (m, 1H), 7.17 (dd, J 7.5, 1.5 Hz, 1H), 6.94-6.87 (m, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.81 (s, 3H). LCMS (ES⁺) 250.1 (M+H)⁺, RT 1.59分.

40

【0466】

(例3)

4-(2-メトキシベンジル)キナゾリン

THF (7 mL) 中の4-クロロキナゾリン (100 mg、0.61 mmol)、テトラキス-(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (35 mg、0.03 mmol) 及び2-メトキシベンジル亜鉛クロリド (THF中0.5 M、2.19 mL、1.10 m

50

mol) から、方法 A により調製して、表題化合物 (70 mg、44%) を得た。 δ_{H} (500 MHz, CDCl_3) 9.24 (s, 1H), 8.24 (d, J 8.5 Hz, 1H), 8.03 (d, J 8.5 Hz, 1H), 7.86 (ddd, J 8.5, 7.0, 1.5 Hz, 1H), 7.59 (ddd, J 8.5, 7.0, 1.0 Hz, 1H), 7.22 (td, J 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.11 (dd, J 7.5, 1.5 Hz, 1H), 6.93-6.84 (m, 2H), 4.63 (s, 2H), 3.84 (s, 3H). LCMS (ES^+) 251.0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. RT 1.43分.

【0467】

(例4)

2-[(2-クロロフェノキシ)-3-メチルキノキサリン]

DMSO (5.6 mL) 中の 2-クロロ-3-メチルキノキサリン (100 mg、0.56 mmol)、2-クロロフェノール (144 mg、1.12 mmol) 及び炭酸カリウム (929 mg、6.72 mmol) の混合物を、密封管内 120℃ で 18 時間加熱した。反応混合物を EtOAc (60 mL) と水 (60 mL) との間で分配した。有機層を分離し、水性層をクロロホルム中 10% プロパン-2-オール (2×60 mL) で逆抽出した。合わせた有機層を脱水し (Na_2SO_4)、真空中で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、0~100% EtOAc/ヘプタン、続いて 1~100% MeOH/EtOAc) により精製し、次いで分取 HPLC により再精製して、表題化合物 (37.5 mg、24%) をオフホワイトの固体として得た。 δ_{H} (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 8.03-7.99 (m, 1H), 7.73-7.58 (m, 4H), 7.56-7.45 (m, 2H), 7.44-7.35 (m, 1H), 2.80 (s, 3H). LCMS (ES^+) 271.0/273.0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, RT 1.69分.

【0468】

(例5)

2-[(2-メトキシフェニル)メチル]-3-メチルキノキサリン

THF (8 mL) 中の 2-クロロ-3-メチルキノキサリン (100 mg、0.56 mmol)、テトラキス-(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (32 mg、0.03 mmol) 及び 2-メトキシベンジル亜鉛クロリド (THF 中 0.5 M、2.02 mL、1.01 mmol) から、方法 A により調製して、表題化合物 (52 mg、35%) を得た。 δ_{H} (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 8.01-7.92 (m, 2H), 7.78-7.69 (m, 2H), 7.24 (td, J 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.03 (d, J 7.5 Hz, 1H), 6.92 (dd, J 7.5, 2.0 Hz, 1H), 6.85 (td, J 7.5, 1.0 Hz, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.64 (s, 3H). LCMS (ES^+) 265.0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ RT 1.55分.

【0469】

(例6)

3-メチル-6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-4-(1-フェニルエチル)シンノリン

THF (10 mL) 中の中間体 6 (117 mg、0.35 mmol)、テトラキス-(トリフェニルホスフィン)-パラジウム(0) (81 mg、0.07 mmol) 及び 1-フェニルエチル亜鉛クロリド (THF 中 0.5 M、1.27 mL、0.64 mmol) から、方法 A により調製して、表題化合物 (32 mg、41%) を得た。 δ_{H} (500 MHz, CDCl_3) 8.58 (d, J 9.5 Hz, 1H), 8.01-7.95 (m, 2H), 7.91-7.84 (m, 2H), 7.51-7.45 (m, 2H), 7.38-7.34 (m, 2H), 7.31-7.28 (m, 1H), 7.25-7.23 (m, 2H), 4.99 (q, J 7.0 Hz, 1H), 3.10 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 1.87 (d, J 7.0 Hz, 3H). LCMS (ES^+) 403.0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, RT 1.48分.

【0470】

(例7)

4-[2-(ジフルオロメトキシ)ベンジル]-3-メチル-6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]シンノリン

1, 4-ジオキササン (2 mL) 及び 2 M 炭酸カリウム水溶液 (214 μL 、0.43 mmol) 中の中間体 6 (50 mg、0.14 mmol) 及び 2-{[2-(ジフルオロメトキシ)-フェニル]メチル}-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン (64 mg、0.21 mmol) の混合物を、窒素気流下で 10 分間脱気した後

、Pd(dppf)Cl₂・DCM(12mg、0.01mmol)を添加した。反応混合物を密封管内100℃で24時間加熱した。この後、反応が完了していなかったため、さらなる2- {[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]メチル}-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(64mg、0.21mmol)、2M炭酸カリウム水溶液(100μL、0.20mmol)及びPd(dppf)Cl₂・DCM(12mg、0.01mmol)を添加した。反応混合物を100℃で3時間加熱し、次いで水(20mL)で希釈し、EtOAc(3×25mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(30mL)で洗浄し、脱水し(Na₂SO₄)、真空中で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(SiO₂、0~100%EtOAc/ヘプタン)により精製し、次いで分取HPLCにより再精製して、表題化合物(9mg、15%)を淡黄色固体として得た。δ_H(500 MHz, CDCl₃) 8.64 (d, J 9.0 Hz, 1H), 8.08-8.02 (m, 3H), 7.99 (dd, J 8.5, 1.7 Hz, 1H), 7.79 (d, J 8.5 Hz, 2H), 7.27-7.19 (m, 2H), 7.00 (t, J 7.5 Hz, 1H), 6.69 (t, J 75.0 Hz, 1H), 6.60 (d, J 8.0 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.10 (s, 3H), 2.97 (s, 3H). LCMS (ES⁺) 455.0 (M+H)⁺, RT 1.47分.

【0471】

(例8)

2- {5- [3-メチル-4-(1-フェニルエチル)シンノリン-6-イル]ピリミジン-2-イル} プロパン-2-オール

THF(10mL)中の中間体9(93mg、0.30mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)-パラジウム(0)(68mg、0.06mmol)及び1-フェニルエチル亜鉛クロリド(THF中0.5M、1.06mL、0.53mmol)から、方法Aにより調製して、表題化合物(17mg、15%)を得た。δ_H(500 MHz, CDCl₃) 8.66 (s, 2H), 8.62 (d, J 9.0 Hz, 1H), 7.88-7.82 (m, 2H), 7.38-7.35 (m, 2H), 7.32-7.29 (m, 1H), 7.24-7.22 (m, 2H), 4.99 (q, J 7.5 Hz, 1H), 4.56 (s, 1H), 3.06 (s, 3H), 1.89 (d, J 7.5 Hz, 3H), 1.64 (s, 6H). LCMS (ES⁺) 385.0 (M+H)⁺, RT 1.43分.

【0472】

(例9)

2-(5-{4-[2-(ジフルオロメトキシ)ベンジル]-3-メチルシンノリン-6-イル}ピリミジン-2-イル)プロパン-2-オール

1,4-ジオキサン(5mL)及び2M炭酸カリウム水溶液(381μL、0.76mmol)中の中間体9(80mg、0.25mmol)及び2- {[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]メチル}-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(152mg、0.51mmol)の混合物を、窒素気流下で10分間脱気した後、Pd(dppf)Cl₂・DCM(10mg、0.01mmol)を添加した。反応混合物を密封管内100℃で6時間加熱した。この後、反応が完了していなかったため、さらなる1,4-ジオキサン(1mL)中2- {[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]メチル}-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(152mg、0.51mmol)、2M炭酸カリウム水溶液(381μL、0.76mmol)及びPd(dppf)Cl₂・DCM(10mg、0.01mmol)を添加した。反応混合物を密封管内100℃で18時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、水(10mL)及びブライン(10mL)で希釈し、次いでDCM(3×20mL)で抽出した。合わせた有機層を脱水し(Na₂SO₄)、真空中で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(SiO₂、20~100%EtOAc/ヘプタン)により精製し、次いで分取HPLCにより再精製して、表題化合物(24mg、24%)を淡黄色固体として得た。δ_H(500 MHz, CDCl₃) 8.94 (s, 2H), 8.69 (d, J 9.0 Hz, 1H), 8.03 (d, J 1.5 Hz, 1H), 7.96 (dd, J 9.0, 1.5 Hz, 1H), 7.28-7.20 (m, 2H), 7.00 (t, J 7.5 Hz, 1H), 6.69 (t, J 75.0 Hz, 1H), 6.58 (d, J 7.5 Hz, 1H), 4.56 (s, 1H), 4.53 (s, 2H), 2.98 (s, 3H), 1.65 (s, 6H). LCMS (ES⁺) 437.0 (M+H)⁺, RT 1.42分.

【0473】

(例 10)

2-〔5-〔3-メチル-4-(2-メチルフェノキシ)シンノリン-6-イル〕ピリミジン-2-イル〕プロパン-2-オール

1, 4-ジオキサン (4 mL) 及び 2 M 炭酸カリウム水溶液 (474 μ L、0.95 mmol) 中の中間体 10 (90 mg、0.32 mmol) 及び 2-〔5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリミジン-2-イル〕プロパン-2-オール (100 mg、0.38 mmol) の混合物を、窒素気流下で 10 分間脱気した後、Pd(dppf)Cl₂·DCM (13 mg、0.02 mmol) を添加した。反応混合物を密封管内 100 °C で 2 時間加熱した。この後、反応が完了していなかったため、さらなる 2-〔5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリミジン-2-イル〕プロパン-2-オール (50 mg、0.19 mmol) を添加し、反応混合物を密封管内 100 °C で 2 時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、次いで水 (20 mL) で希釈し、EtOAc (20 mL) で抽出した。有機層を分離し、水性層を EtOAc (2×20 mL) で逆抽出した。合わせた有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、脱水し (Na₂SO₄)、真空中で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO₂、0~100% EtOAc/ヘプタン) により精製し、次いで分取 HPLC により再精製して、表題化合物 (56 mg、46%) を黄色固体として得た。δ_H (500 MHz, CDCl₃) 8.94 (s, 2H), 8.71 (d, J 9.0 Hz, 1H), 8.04 (d, J 2.0 Hz, 1H), 7.99 (dd, J 9.0, 2.0 Hz, 1H), 7.34 (d, J 7.0 Hz, 1H), 7.07-6.96 (m, 2H), 6.22 (d, J 8.0 Hz, 1H), 4.55 (s, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 1.64 (s, 6H). LCMS (ES⁺) 387.0 (M+H)⁺, RT 1.48 分.

10

20

【0474】

(例 11)

4-〔2-(ジフルオロメトキシ)ベンジル〕-3-メチル-6-〔4-(メチルスルホニル)フェニル〕イソキノリン

1, 4-ジオキサン (5 mL) 及び 2 M 炭酸カリウム水溶液 (238 μ L、0.48 mmol) 中の中間体 15 (70 mg、0.16 mmol) 及び 2-〔〔2-(ジフルオロメトキシ)フェニル〕メチル〕-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン (95 mg、0.32 mmol) の混合物を、窒素気流下で 10 分間脱気した後、Pd(dppf)Cl₂·DCM (6 mg、0.01 mmol) を添加した。反応混合物を密封管内 100 °C で 3 時間加熱した。この後、反応が完了していなかったため、さらなる 2-〔〔2-(ジフルオロメトキシ)フェニル〕メチル〕-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン (95 mg、0.32 mmol) を添加し、混合物を 100 °C で 1.5 時間攪拌した。反応を完了へと押し進めるために、さらなる 2-〔〔2-(ジフルオロメトキシ)フェニル〕メチル〕-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン (95 mg、0.32 mmol)、2 M 炭酸カリウム水溶液 (238 μ L、0.48 mmol) 及び Pd(dppf)Cl₂·DCM (6 mg、0.01 mmol) を添加し、混合物を 100 °C で 18 時間攪拌した。さらなる 2-〔〔2-(ジフルオロメトキシ)フェニル〕メチル〕-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン (95 mg、0.32 mmol)、2 M 炭酸カリウム水溶液 (238 μ L、0.48 mmol) 及び Pd(dppf)Cl₂·DCM (6 mg、0.01 mmol) を添加し、混合物を 100 °C で 2 時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、水 (10 mL) 及びブライン (10 mL) で希釈し、次いで DCM (3×20 mL) で抽出した。合わせた有機層を脱水し (Na₂SO₄)、真空中で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO₂、30~100% EtOAc/ヘプタン) により精製し、次いで分取 HPLC により再精製して、表題化合物 (19 mg、29%) をオフホワイトの固体として得た。δ_H (500 MHz, CDCl₃) 9.22 (s, 1H), 8.09 (d, J 8.5 Hz, 1H), 8.04-7.98 (m, 3H), 7.78-7.74 (m, 3H), 7.24-7.18 (m, 2H), 7.00-6.95 (m, 1H), 6.70 (t, J 74.0 Hz, 1H), 6.64 (d, J 7.5 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.73 (s, 3H). LCMS (ES⁺) 454.0 (M+H)⁺, RT 1.52 分.

30

40

50

【 0 4 7 5 】

(例 1 2)

3-メチル-6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-4-(1-フェニルエチル)
イソキノリン

THF (10 mL) 中の中間体 15 (200 mg、0.47 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (109 mg、0.09 mmol) 及び 1-フェニルエチル亜鉛クロリド (THF 中 0.5 M、1.70 mL、0.85 mmol) から、方法 A により調製して、表題化合物 (31 mg、28%) を得た。 δ_{H} (500 MHz, CDCl_3) 9.14 (s, 1H), 8.01 (d, J 8.5 Hz, 1H), 7.97-7.93 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.65 (dd, J 8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.44-7.41 (m, 2H), 7.36-7.32 (m, 2H), 7.30-7.26 (m, 3H), 5.03 (q, J 7.0 Hz, 1H), 3.09 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 1.86 (d, J 7.0 Hz, 3H).

LCMS (ES^+) 402.0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, RT 1.55分.

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2014/076877

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D215/06 C07D237/28 C07D237/32 C07D239/74 C07D241/44 A61K31/47 A61K31/502 A61K31/517 ADD. 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) C07D A61K Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 869 511 A (COHAN VICTORIA LEE [US] ET AL) 9 February 1999 (1999-02-09) abstract Preparation 24; column 21 - column 22 -----	1,2, 12-20
X	WO 2010/099379 A1 (AMBIT BIOSCIENCES CORP [US]; LIU GANG [US]; CHAO QI [US]; HADD MICHAEL) 2 September 2010 (2010-09-02) abstract; claims 1-17, 19, -----	1,2,12, 15,16
X	EP 0 399 818 A1 (MERCK FROSST CANADA INC [CA]) 28 November 1990 (1990-11-28) claims 1-8 ----- -/--	1,2,12, 15,16
☒ 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 18 March 2015		Date of mailing of the international search report 25/03/2015
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Goss, Ilaria

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2014/076877

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01/38315 A1 (WARNER LAMBERT CO [US]; BARVIAN MARK ROBERT [US]; BATHINI YADAGIRI [CA] 31 May 2001 (2001-05-31) abstract claims 1,33,34-67,79,80 -----	1,2,12, 15,16
X	EP 1 541 558 A1 (SHIONOGI & CO [JP]) 15 June 2005 (2005-06-15) page 48, paragraph 0175 page 54, paragraph 0203 page 62, paragraph 0237 page 63, paragraph 0241; claims 1-7,14-25, -----	1,2,12, 15,16
X	EP 0 527 534 A1 (MERCK & CO INC [US]) 17 February 1993 (1993-02-17) abstract; claims 3-5, -----	1,2,12, 15,16
X	EP 0 567 107 A1 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD [JP]) 27 October 1993 (1993-10-27) page 2, line 40 - page 3 page 38 - page 40; table 19 -----	1,2,12, 15,16
X	WO 00/12497 A2 (SCIOS INC [US]; CHAKRAVARTY SARVAJIT [US]; DUGAR SUNDEEP [US]; PERUMAT) 9 March 2000 (2000-03-09) page 5; tables 2-4 -----	1,2,12, 15,16
X	WO 96/39145 A1 (RHONE-POULENC RORER PHARMA [US]; MYERS MICHAEL R [US]; SPADA ALFRED P) 12 December 1996 (1996-12-12) page 21 - page 24 -----	1,2,12, 15,16
X	WO 2007/022946 A1 (ABBOTT GMBH & CO KG [DE]; AMBERG WILHELM [DE]; NETZ ASTRID [DE]; KLING) 1 March 2007 (2007-03-01) abstract Markush formula according to claim 1 and many further subclasses according to the dependent claims -----	1,2,12, 15,16
X	ISHIKAWA F ET AL: "CYCLIC GUANIDINES. IX. SYNTHESIS OF 2-AMINO-3,4-DIHYDROQUINAZOLINES AS BLOOD PLATELET AGGREGATION INHIBITORS", CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL BULLETIN, PHARMACEUTICAL SOCIETY OF JAPAN, JP, vol. 28, no. 5, 1 January 1980 (1980-01-01), pages 1357-1364, XP001247938, ISSN: 0009-2363 compound 24 -----	1,2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2014/076877

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5869511 A	09-02-1999	AT 169009 T	15-08-1998
		AU 684887 B2	08-01-1998
		AU 1464795 A	25-09-1995
		CA 2185019 C	08-08-2000
		CN 1143363 A	19-02-1997
		DE 69503769 D1	03-09-1998
		DE 69503769 T2	03-12-1998
		DK 0749428 T3	16-11-1998
		EP 0749428 A1	27-12-1996
		ES 2118557 T3	16-09-1998
		FI 963510 A	06-09-1996
		IL 112847 A	28-10-1999
		JP H09505082 A	20-05-1997
		KR 100200449 B1	15-06-1999
		NO 963746 A	06-11-1996
		NZ 278667 A	22-12-2000
		US 5869511 A	09-02-1999
		US 6114367 A	05-09-2000
		WO 9524398 A1	14-09-1995
		ZA 9501909 A	09-09-1996
WO 2010099379 A1	02-09-2010	AR 075633 A1	20-04-2011
		AU 2010217929 A1	08-09-2011
		CA 2752885 A1	02-09-2010
		CN 102395576 A	28-03-2012
		DK 2401267 T3	10-03-2014
		EP 2401267 A1	04-01-2012
		ES 2456275 T3	21-04-2014
		HK 1165789 A1	08-08-2014
		HR P20140174 T1	25-04-2014
		JP 2012519179 A	23-08-2012
		KR 20110124787 A	17-11-2011
		NZ 594661 A	29-11-2013
		PT 2401267 E	10-04-2014
		RU 2011139321 A	10-04-2013
		SG 173852 A1	29-09-2011
		SI 2401267 T1	30-05-2014
		TW 201041875 A	01-12-2010
		US 2010317659 A1	16-12-2010
		US 2013245014 A1	19-09-2013
		WO 2010099379 A1	02-09-2010
EP 0399818 A1	28-11-1990	AT 126509 T	15-09-1995
		AU 5581190 A	13-12-1990
		CA 2017376 A1	24-11-1990
		DE 69021639 D1	21-09-1995
		DE 69021639 T2	15-02-1996
		EP 0399818 A1	28-11-1990
		JP H0372459 A	27-03-1991
		JP H07103107 B2	08-11-1995
		NO 902301 A	26-11-1990
		NZ 233752 A	26-05-1993
		PT 94129 A	08-02-1991
		ZA 9003983 A	27-03-1991
WO 0138315 A1	31-05-2001	AU 1462101 A	04-06-2001
		BR 0015718 A	23-07-2002
		CA 2386955 A1	31-05-2001

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2014/076877

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		EP 1235815 A1	04-09-2002
		JP 2003514901 A	22-04-2003
		MX PA02003140 A	30-09-2002
		WO 0138315 A1	31-05-2001
EP 1541558	A1	15-06-2005	
		AR 041009 A1	27-04-2005
		AT 404537 T	15-08-2008
		AU 2003257822 A1	30-04-2004
		EP 1541558 A1	15-06-2005
		EP 2045242 A1	08-04-2009
		JP 3908248 B2	25-04-2007
		TW 200407308 A	16-05-2004
		US 2006128669 A1	15-06-2006
		US 2006247212 A1	02-11-2006
		US 2009118233 A1	07-05-2009
		WO 2004024693 A1	25-03-2004
EP 0527534	A1	17-02-1993	
		CA 2075652 A1	14-02-1993
		EP 0527534 A1	17-02-1993
		JP H0656789 A	01-03-1994
		US 5246944 A	21-09-1993
EP 0567107	A1	27-10-1993	
		AT 209199 T	15-12-2001
		AU 3699193 A	28-10-1993
		CA 2094774 A1	25-10-1993
		DE 69331171 D1	03-01-2002
		DE 69331171 T2	11-07-2002
		EP 0567107 A1	27-10-1993
		FI 931855 A	25-10-1993
		HU 211852 A9	28-12-1995
		NO 931482 A	25-10-1993
		NZ 247477 A	26-07-1995
		RU 2130934 C1	27-05-1999
		TW 232013 B	11-10-1994
		US 5948782 A	07-09-1999
WO 0012497	A2	09-03-2000	
		AT 342256 T	15-11-2006
		AU 771947 B2	08-04-2004
		AU 6241399 A	21-03-2000
		BR 9913648 A	02-01-2002
		CA 2342250 A1	09-03-2000
		CN 1333757 A	30-01-2002
		DE 69933573 T2	03-05-2007
		EP 1107959 A2	20-06-2001
		ES 2274642 T3	16-05-2007
		HK 1035897 A1	01-06-2007
		JP 2002523502 A	30-07-2002
		MX PA01002175 A	14-07-2003
		US 6184226 B1	06-02-2001
		US 6277989 B1	21-08-2001
		US 6476031 B1	05-11-2002
		US 2002161010 A1	31-10-2002
		US 2003069248 A1	10-04-2003
		US 2005171123 A1	04-08-2005
		US 2005220784 A1	06-10-2005
		WO 0012497 A2	09-03-2000
WO 9639145	A1	12-12-1996	
		AU 696456 B2	10-09-1998

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2014/076877

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		AU 6104496 A	24-12-1996
		BR 9608638 A	29-06-1999
		CA 2223016 A1	12-12-1996
		CN 1187129 A	08-07-1998
		CZ 9703503 A3	18-03-1998
		EP 0831831 A1	01-04-1998
		HU 9802702 A2	29-03-1999
		JP H11507355 A	29-06-1999
		SI 9620092 A	31-08-1998
		SK 166397 A3	03-06-1998
		US 5721237 A	24-02-1998
		WO 9639145 A1	12-12-1996

WO 2007022946 A1	01-03-2007	EP 1917245 A1	07-05-2008
		US 2010041698 A1	18-02-2010
		US 2014221371 A1	07-08-2014
		WO 2007022946 A1	01-03-2007

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 217/20	(2006.01)	C 0 7 D 217/20	
C 0 7 D 217/16	(2006.01)	C 0 7 D 217/16	
A 6 1 K 31/517	(2006.01)	A 6 1 K 31/517	
A 6 1 K 31/47	(2006.01)	A 6 1 K 31/47	
A 6 1 K 31/498	(2006.01)	A 6 1 K 31/498	
A 6 1 K 31/502	(2006.01)	A 6 1 K 31/502	
A 6 1 K 31/506	(2006.01)	A 6 1 K 31/506	
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 27/02	(2006.01)	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 37/06	(2006.01)	A 6 1 P 37/06	
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 3/00	(2006.01)	A 6 1 P 3/00	
A 6 1 P 9/00	(2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 25/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/00	

(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 フォアークス、グレゴリー
イギリス国、オクスフォードシャー、アビントン、ミルトン パーク、イノベーション ドライブ 114、エヴォテック (ユーケイ) リミテッド 気付
- (72)発明者 ハッチングス、マーティン クライブ
イギリス国、バークシャー、スラウ、バス ロード 208、ユセベ セルテック、アイピーディー 気付
- (72)発明者 ジャクソン、ヴィクトリア エリザベス
イギリス国、バークシャー、スラウ、バス ロード 208、ユセベ セルテック、アイピーディー 気付
- (72)発明者 クロープリアン、ボリス
イギリス国、バークシャー、スラウ、バス ロード 208、ユセベ セルテック、アイピーディー 気付
- (72)発明者 リューバーソン、ジェイムズ トーマス
イギリス国、バークシャー、スラウ、バス ロード 208、ユセベ セルテック、アイピーディー 気付
- (72)発明者 ルーク、セアラ マーガレット
イギリス国、オクスフォードシャー、アビントン、ミルトン パーク、イノベーション ドライブ 114、エヴォテック (ユーケイ) リミテッド 気付
- (72)発明者 チュー、チャオニン
イギリス国、バークシャー、スラウ、バス ロード 208、ユセベ セルテック、アイピーディー 気付

Fターム(参考) 4C031 BA05

4C034 AA02

4C086 AA01 AA02 AA03 BC28 BC30 BC41 BC46 BC52 GA07 MA01

MA04 NA14 ZA01 ZA08 ZA33 ZA36 ZB08 ZB11 ZB26 ZC21