

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7566731号
(P7566731)

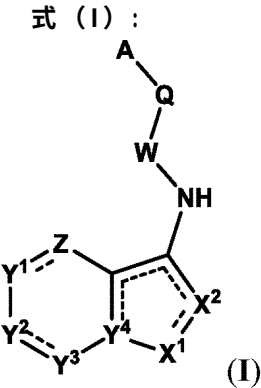
(45)発行日 令和6年10月15日(2024.10.15)

(24)登録日 令和6年10月4日(2024.10.4)

(51)国際特許分類		F I	
C 0 7 D	471/04 (2006.01)	C 0 7 D	471/04 1 0 4 Z
A 6 1 K	31/4545(2006.01)	A 6 1 K	31/4545
A 6 1 K	31/475(2006.01)	A 6 1 K	31/475
A 6 1 K	31/496(2006.01)	A 6 1 K	31/496
A 6 1 K	31/5025(2006.01)	A 6 1 K	31/5025
請求項の数 13 (全438頁) 最終頁に続く			
(21)出願番号	特願2021-522931(P2021-522931)	(73)特許権者	521005580
(86)(22)出願日	令和1年7月2日(2019.7.2)		アイエフエム デュー インコーポレイテッド
(65)公表番号	特表2021-529833(P2021-529833 A)		アメリカ合衆国 0 2 1 1 6 マサチューセッツ州 ボストン ボイルストン ストリート 8 5 5 スイート 1 1 0 3
(43)公表日	令和3年11月4日(2021.11.4)	(74)代理人	100102978
(86)国際出願番号	PCT/US2019/040317		弁理士 清水 初志
(87)国際公開番号	WO2020/010092	(74)代理人	100160923
(87)国際公開日	令和2年1月9日(2020.1.9)		弁理士 山口 裕孝
審査請求日	令和4年6月30日(2022.6.30)	(74)代理人	100119507
(31)優先権主張番号	62/693,768		弁理士 刑部 俊
(32)優先日	平成30年7月3日(2018.7.3)	(74)代理人	100142929
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		弁理士 井上 隆一
(31)優先権主張番号	62/861,825	(74)代理人	100148699
(32)優先日	令和1年6月14日(2019.6.14)		
最終頁に続く		最終頁に続く	

(54)【発明の名称】 S T I N G活性に関連する状態を治療するための化合物および組成物

(57)【特許請求の範囲】
【請求項1】



の化合物であって、
式 (I) 中、
Zは、CHであり、
Y¹、およびY²のそれぞれは、CR¹より独立して選択され、
Y³は、Nであり、
Y⁴はCであり、

X^1 はNHであり、

X^2 はCHであり、

各

==

は独立して単結合または二重結合であり、但し、 Y^4 、 X^1 、および X^2 を含む5員環はヘテロアリールであり、かつ

Z 、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、および Y^4 を含む該環は芳香族であり、

Wは、

(i) C (=O)、

(ii) C (=S)、

(iv) C (=NR^d)、および

(v) C (=NH)

からなる群より選択され、

Q-Aは、以下の(A)または(B)にしたがって定義され：

(A)

QはNHもしくはN(C₁~6アルキル)であり、ここで、C₁~6アルキルは、1~2個の独立して選択されるR^aで置換されていてもよく、かつ

Aは、

(i) -(Y^{A1})_n-Y^{A2}であって、

・nが0もしくは1であり、

・Y^{A1}が、1~6個のR^aで置換されていてもよいC₁~6アルキレンであり、かつ

・Y^{A2}が、

(a) 1~4個のR^bで置換されていてもよいC₃~20シクロアルキル、

(b) 1~4個のR^cで置換されていてもよいC₆~20アリール、

(c) 5~20個の環原子を含むヘテロアリールであって、1~4個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N(H)、N(R^d)、O、およびSからなる群より独立して選択され、かつヘテロアリール環炭素原子のうちの1つもしくは複数が、1~4個の独立して選択されるR^cで置換されていてもよい、該ヘテロアリール、もしくは

(d) 3~16個の環原子を含むヘテロシクリルであって、1~3個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N(H)、N(R^b)、N(R^d)、およびOからなる群より独立して選択され、かつヘテロシクリル環炭素原子のうちの1つもしくは複数が、1~4個の独立して選択されるR^bで置換されていてもよい、該ヘテロシクリル

である、

該-(Y^{A1})_n-Y^{A2}、または

(ii) -Z¹-Z²-Z³であって、

・Z¹が、1~4個のR^aで置換されていてもよいC₁~3アルキレンであり、

・Z²が、-N(H)-、-N(R^d)-、-O-、もしくは-S-であり、かつ

・Z³が、1~4個のR^aで置換されていてもよいC₂~7アルキルである、

該-Z¹-Z²-Z³、または

(iii) 1~6個の独立して選択されるR^aで置換されていてもよいC₁~10アルキル

である、

または

(B)

QおよびAは、一緒になって、



を形成し、

はWへの結合点を表し、かつ

Eは、3～16個の環原子を含む環であり、ここで、存在する窒素原子とは別に0～3個の追加の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N(H)、N(R^d)、およびOからなる群より独立して選択され、かつヘテロシクリル環炭素原子のうちの1つもしくは複数が、1～4個の独立して選択されるR^bで置換されていてもよい、

R¹の各出現は、

H、ハロ、シアノ、1～2個のR^aで置換されていてもよいC₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₁～4ハロアルキル、C₁～4アルコキシ、C₁～4ハロアルコキシ、1～4個の独立して選択されるR^gで置換されていてもよい-(C₀～3アルキレン)-C₃～6シクロアルキル、1～4個の独立して選択されるR^gで置換されていてもよい-(C₀～3アルキレン)-C₆～10アリール、-(C₀～3アルキレン)-5～10員のヘテロアリールであって、ヘテロアリールの1～3個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、NH、NR^d、O、およびSからなる群より独立して選択され、ヘテロアリールが、1～4個の独立して選択されるR^gで置換されていてもよい、該-(C₀～3アルキレン)-5～10員のヘテロアリール、-(C₀～3アルキレン)-5～10員のヘテロシクリルであって、ヘテロシクリルの1～3個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、NH、NR^d、O、およびSからなる群より独立して選択され、ヘテロシクリルが、1～4個の独立して選択されるR^gで置換されていてもよい、該-(C₀～3アルキレン)-5～10員のヘテロシクリル、-S(O)_{1~2}(C₁～4アルキル)、-NR^eR^f、-OH、オキソ、-S(O)_{1~2}(NRⁱRⁱⁱ)、-C₁～4チオアルコキシ、-NO₂、-C(=O)(C₁～4アルキル)、-C(=O)O(C₁～4アルキル)、-C(=O)OH、ならびに-C(=O)N(Rⁱ)(Rⁱⁱ)

からなる群より独立して選択され、

R^aの各出現は、-OH、-F、-Cl、-Br、-NR^eR^f、C₁～4アルコキシ、C₁～4ハロアルコキシ、-C(=O)O(C₁～4アルキル)、-C(=O)(C₁～4アルキル)、-C(=O)OH、-CON(Rⁱ)(Rⁱⁱ)、-S(O)_{1~2}(NRⁱRⁱⁱ)、-S(O)_{1~2}(C₁～4アルキル)、シアノ、および1～4個の独立して選択されるC₁～4アルキルで置換されていてもよいC₃～6シクロアルキルからなる群より独立して選択され、

R^bの各出現は、1～6個の独立して選択されるR^aで置換されていてもよいC₁～10アルキル、C₁～4ハロアルキル、-OH、オキソ、-F、-Cl、-Br、-NR^eR^f、C₁～4アルコキシ、C₁～4ハロアルコキシ、-C(=O)(C₁～4アルキル)、-C(=O)O(C₁～4アルキル)、-C(=O)OH、-C(=O)N(Rⁱ)(Rⁱⁱ)、-S(O)_{1~2}(NRⁱRⁱⁱ)、-S(O)_{1~2}(C₁～4アルキル)、シアノ、1～4個の独立して選択されるC₁～4アルキルで置換されていてもよい(C₀～3アルキレン)-C₆～10アリール、および1～4個の独立して選択されるC₁～4アルキルで置換されていてもよい(C₀～3アルキレン)-C₃～6シクロアルキルからなる群より独立して選択され、

R^cの各出現は、

(i) ハロ、

(ii) シアノ、

(iii) 1～6個の独立して選択されるR^aで置換されていてもよいC₁～10アルキル、

(iv) C₂～6アルケニル、

(v) C₂～6アルキニル、

(vi) C₁～4ハロアルキル、

(vii) C₁～4アルコキシ、

(viii) C₁～4ハロアルコキシ、

(ix) 1～4個の独立して選択されるC₁～4アルキルで置換されていてもよい-(C₀～3アルキレン)-C₃～6シクロアルキル、

(x) ヘテロシクリルが3～16個の環原子を含み、1～3個の環原子がヘテロ原子であり

、各ヘテロ原子が、N、N (H)、N (R^d)、およびOからなる群より独立して選択される

、- ($C_0 \sim 3$ アルキレン)-ヘテロシクリル、

(xi) -S (O) $_{1 \sim 2}$ ($C_1 \sim 4$ アルキル)、

(xii) -NR^eR^f、

(xiii) -OH、

(xiv) -S (O) $_{1 \sim 2}$ (NR'R'')、

(xv) - $C_1 \sim 4$ チオアルコキシ、

(xvi) -NO₂、

(xvii) -C (=O) ($C_1 \sim 4$ アルキル)、

(xviii) -C (=O) O ($C_1 \sim 4$ アルキル)、

(xix) -C (=O) OH、

(xx) -C (=O) N (R') (R'')、ならびに

(xxi) 1~4個の独立して選択される $C_1 \sim 4$ アルキルで置換されていてもよい- ($C_0 \sim 3$ アルキレン)- $C_6 \sim 10$ アリール、ならびに

(xxii) ヘテロアリールの1~3個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、NH、NR^d、O、およびSからなる群より独立して選択され、ヘテロアリールが、1~4個の独立して選択される $C_1 \sim 4$ アルキルで置換されていてもよい、- ($C_0 \sim 3$ アルキレン)-5~10員のヘテロアリール

からなる群より独立して選択され、

R^dは、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、-C (O) ($C_1 \sim 4$ アルキル)、-C (O) O ($C_1 \sim 4$ アルキル)、-CON (R') (R'')、-S (O) $_{1 \sim 2}$ (NR'R'')、-S (O) $_{1 \sim 2}$ ($C_1 \sim 4$ アルキル)、-OH、-CN、および $C_1 \sim 4$ アルコキシからなる群より選択され、

R^eおよびR^fの各出現は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、-C (O) ($C_1 \sim 4$ アルキル)、-C (O) O ($C_1 \sim 4$ アルキル)、-CON (R') (R'')、-S (O) $_{1 \sim 2}$ (NR'R'')、-S (O) $_{1 \sim 2}$ ($C_1 \sim 4$ アルキル)、-OH、および $C_1 \sim 4$ アルコキシからなる群より独立して選択されるか、またはR^eおよびR^fは、それぞれが結合した窒素原子と共に、3~8個の環原子を含む環を形成し、該環は、(a) Hおよび $C_1 \sim 3$ アルキルより独立して選択される1~2個の置換基でそれぞれが置換されている、1~7個の環炭素原子と、(b) N (R^d)、O、およびSからなる群よりそれぞれが独立して選択される、0~3個の環ヘテロ原子 (R^eおよびR^fに結合した窒素原子に加えて) とを含み、

R^gの各出現は、ハロ、シアノ、1~2個の独立して選択されるR^aで置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、1~2個の独立して選択されるR^aで置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシ、S (O) $_{1 \sim 2}$ ($C_1 \sim 4$ アルキル)、-NR^eR^f、-OH、オキソ、-S (O) $_{1 \sim 2}$ (NR'R'')、- $C_1 \sim 4$ チオアルコキシ、-NO₂、-C (=O) ($C_1 \sim 4$ アルキル)、-C (=O) O ($C_1 \sim 4$ アルキル)、-C (=O) OH、および-C (=O) N (R') (R'') からなる群より独立して選択され、

かつ、

R'およびR''の各出現は、Hおよび $C_1 \sim 4$ アルキルからなる群より独立して選択されるか、またはR'およびR''は、それぞれが結合した窒素原子と共に、3~8個の環原子を含む環を形成し、該環は、(a) Hおよび $C_1 \sim 3$ アルキルより独立して選択される、1~2個の置換基でそれぞれが置換されている1~7個の環炭素原子と、(b) N (R^d)、O、およびSからなる群よりそれぞれが独立して選択される、0~3個の環ヘテロ原子 (R'およびR''に結合した窒素原子に加えて) とを含み、

但し、Q-Aが(A)にしたがって定義され、Aが、パラ位においてn-ブチルなどの C_4 アルキルで一置換されている C_6 アリールである場合、Z、Y¹、Y²、Y³、およびY⁴を含む該環は、水素以外の1つまたは複数のR¹で置換されていなければならない、かつ

さらに、但し、該化合物は、

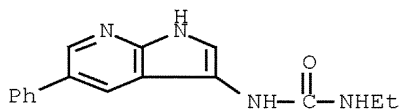
10

20

30

40

50



以外である、

該化合物、またはその薬学的に許容される塩、またはそのN-オキシド。

【請求項2】

WがC(=O)である、請求項1記載の化合物。

【請求項3】

QおよびAが(A)にしたがって定義される、請求項1記載の化合物。

【請求項4】

Aが-(Y^{A1})_n-Y^{A2}である、請求項3記載の化合物。

【請求項5】

Y^{A1}がC₁~₃アルキレンであり、任意で、Y^{A1}がCH₂またはCH₂CH₂である、請求項4記載の化合物。

【請求項6】

Y^{A2}が、1~4個のR^cで置換されていてもよいC₆~₂₀アリールであるか、または、Y^{A2}が、5~20個の環原子を含むヘテロアリールであり、ここで、1~4個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N(H)、N(R^d)、O、およびSからなる群より独立して選択され、かつヘテロアリール環炭素原子のうちの1つまたは複数が、1~4個の独立して選択されるR^cで置換されていてもよい、請求項5記載の化合物。

【請求項7】

以下の化合物:

化合物#	最終構造
115	
116	

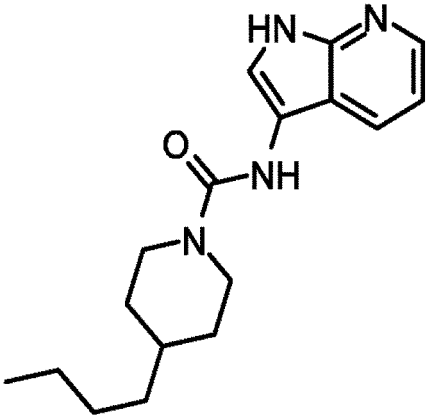
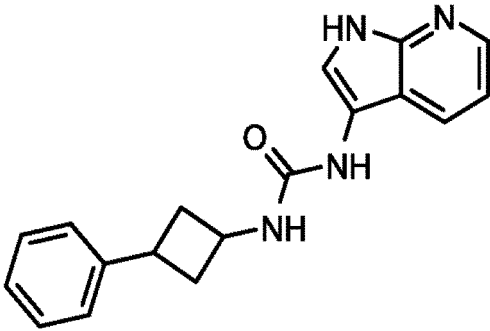
10

20

30

40

50

132	 <chem>CCCC1CCN(CC1)C(=O)Nc2c[nH]c3cccnc23</chem>
133	 <chem>c1ccc(cc1)C2CC(C2)NC(=O)Nc3c[nH]c4cccnc34</chem>

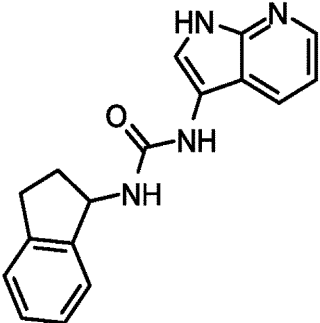
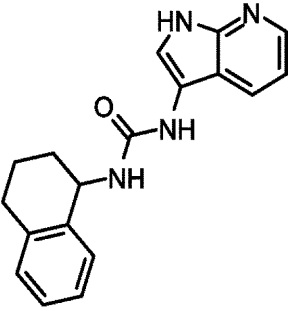
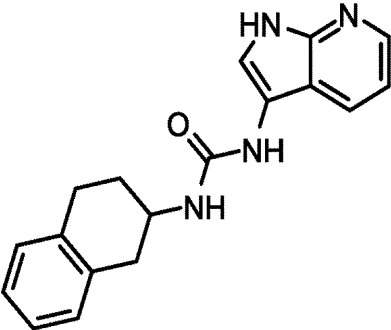
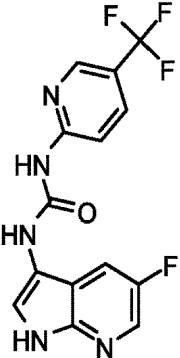
10

20

30

40

50

134	 <chem>O=C1C=CC=C2C(=C1)C(=C2)C(=O)NNC3=C4C=CC=CC=C4N=C5C=CC=CC=C53</chem>
135	 <chem>O=C1C=CC=C2C(=C1)C(=C2)C(=O)NNC3=C4C=CC=CC=C4N=C5C=CC=CC=C53</chem>
136	 <chem>O=C1C=CC=C2C(=C1)C(=C2)C(=O)NNC3=C4C=CC=CC=C4N=C5C=CC=CC=C53</chem>
138	 <chem>Fc1cc2c(c1)c(c[nH]2)C(=O)NNc3ccc(cc3n)C(F)(F)F</chem>

10

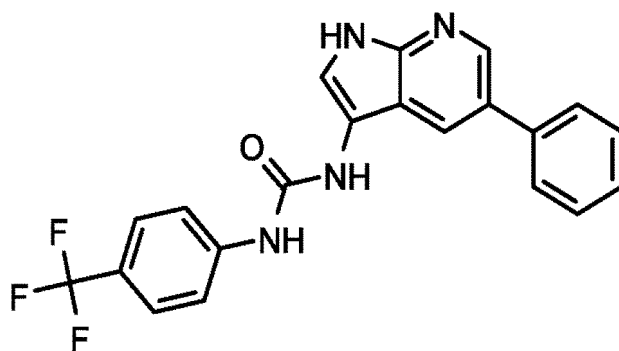
20

30

40

50

143



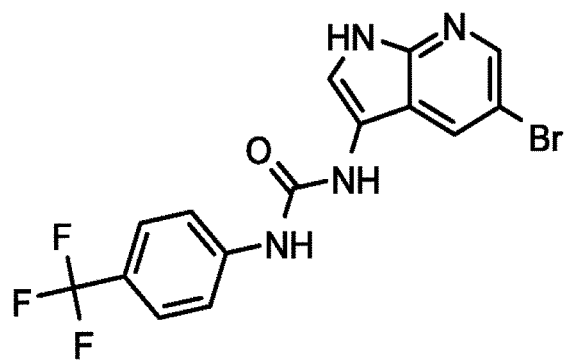
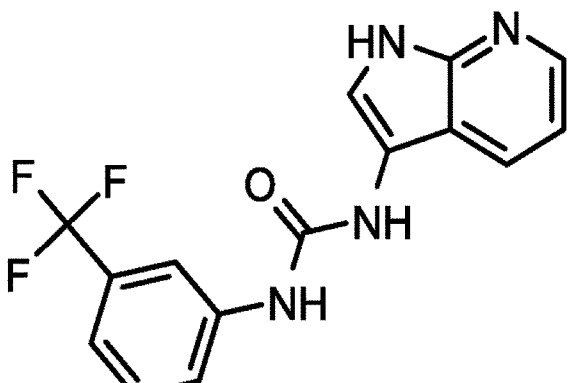
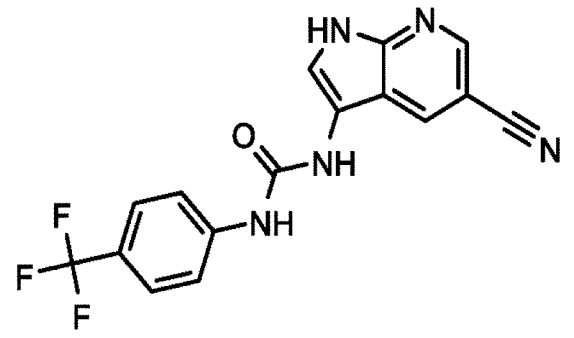
10

20

30

40

50

147	 <chem>Brc1ccc2c(c1)c(c[nH]2)NC(=O)Nc3ccc(C(F)(F)F)cc3</chem>
150	 <chem>c1ccc2c(c1)c(c[nH]2)NC(=O)Nc3ccc(C(F)(F)F)cc3</chem>
151	 <chem>N#Cc1ccc2c(c1)c(c[nH]2)NC(=O)Nc3ccc(C(F)(F)F)cc3</chem>

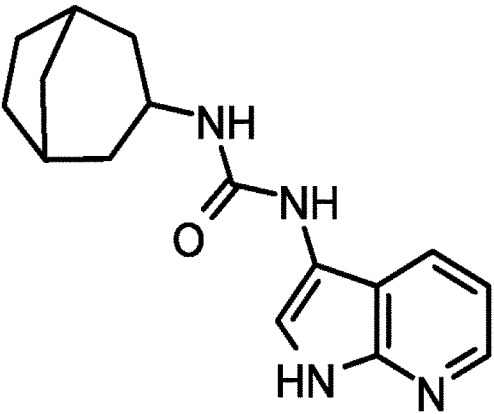
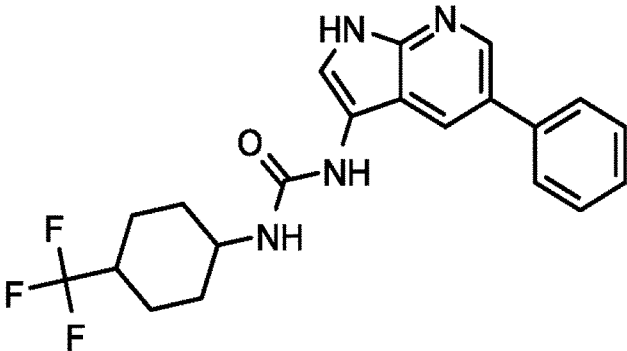
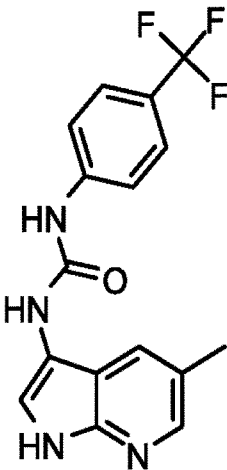
10

20

30

40

50

160	 <chem>C12CCC(CC1)CC2NC(=O)Nc3c[nH]c4cccnc34</chem>
162	 <chem>FC1(F)FCC1CCN(C(=O)Nc2c[nH]c3ccc(cc23)c4ccccc4)C2</chem>
163	 <chem>FC1=CC=C(C=C1C(F)(F)F)NC(=O)Nc2c[nH]c3cc(C)nc23</chem>

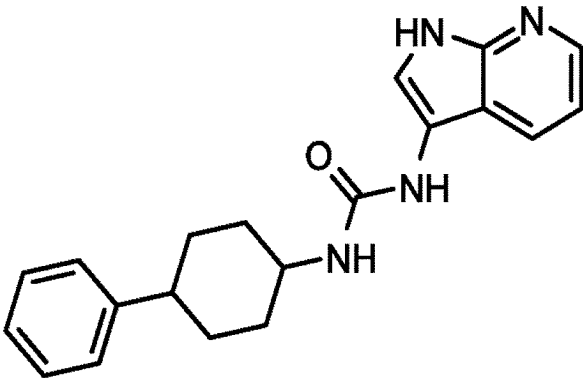
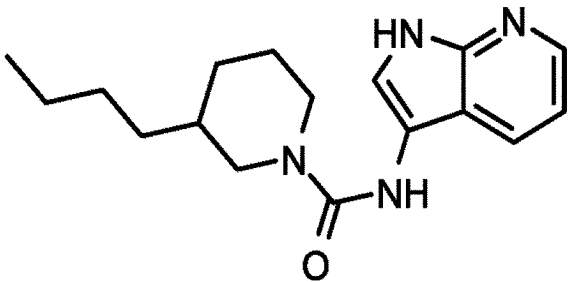
10

20

30

40

50

166	 <chem>Nc1ccc2ccccc2c1NC(=O)Nc3c[nH]c4ccccc34</chem>
167	 <chem>CCCC1CCN(C1)C(=O)Nc2c[nH]c3ccccc23</chem>

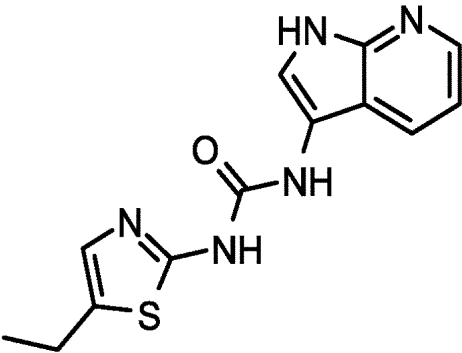
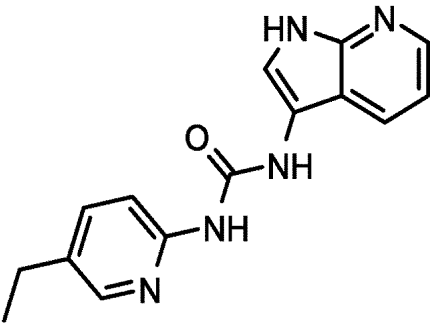
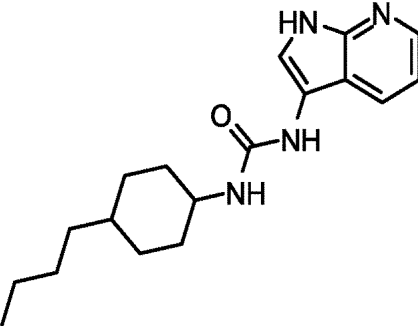
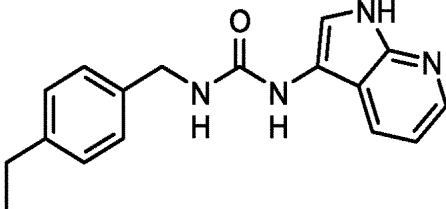
10

20

30

40

50

168	
169	
170	
171	

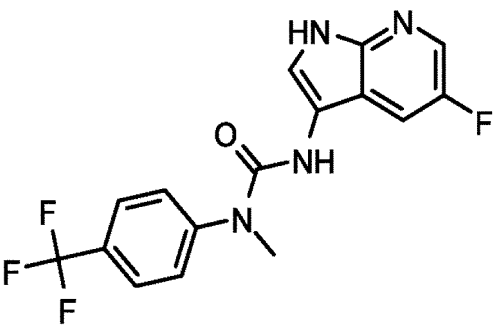
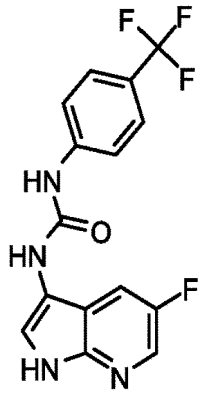
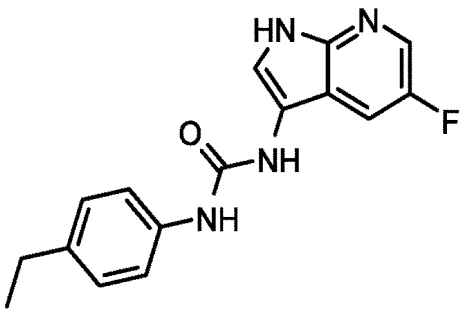
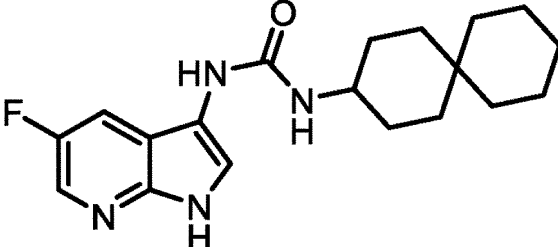
10

20

30

40

50

172		10
173		20
174		30
179		40

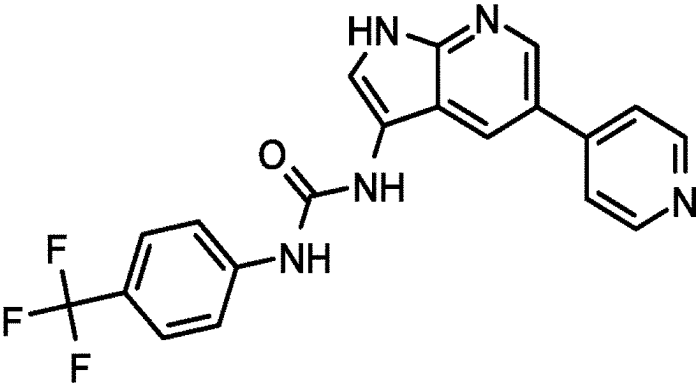
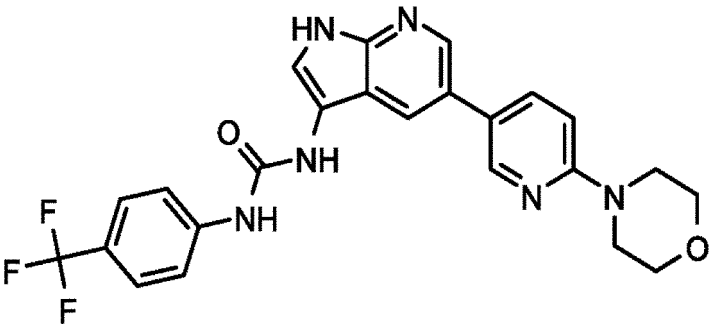
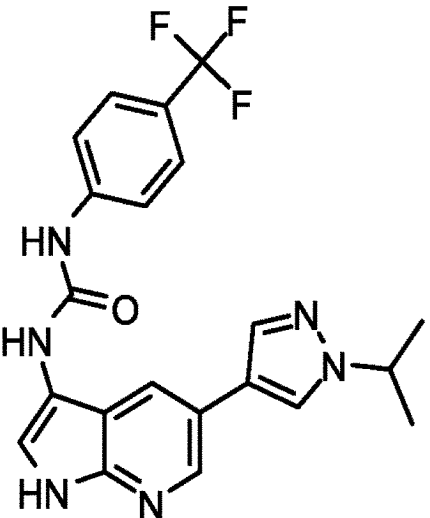
10

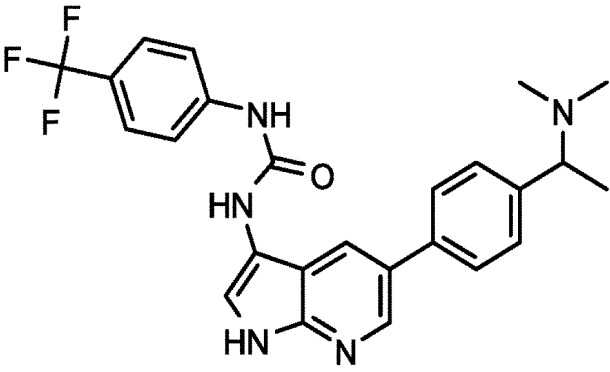
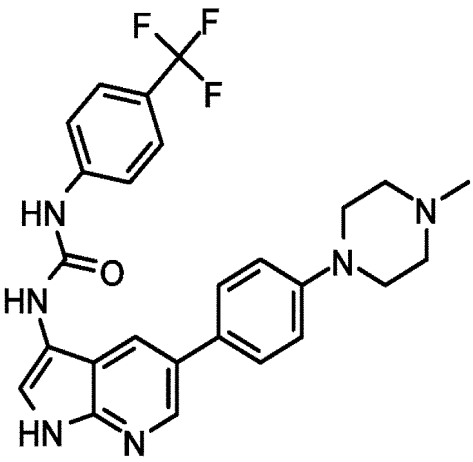
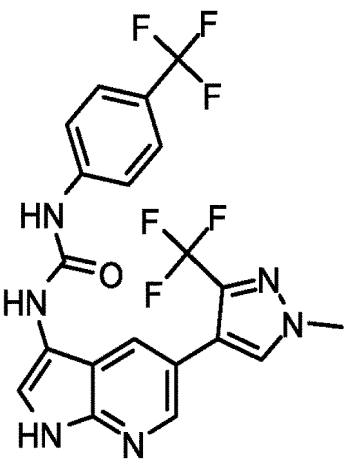
20

30

40

50

185	 <chem>FC(F)(F)c1ccc(NC(=O)Nc2c[nH]c3cc(Cc4ccncc4)cn3)cc1</chem>	10
188	 <chem>FC(F)(F)c1ccc(NC(=O)Nc2c[nH]c3cc(Cc4cc(N5CCOCC5)cn4)cn3)cc1</chem>	20 30
193	 <chem>CC(C)n1cc(Cc2c[nH]c3cc(NC(=O)Nc4ccc(C(F)(F)F)cc4)cn3)cn1</chem>	40 50

196	
197	
198	

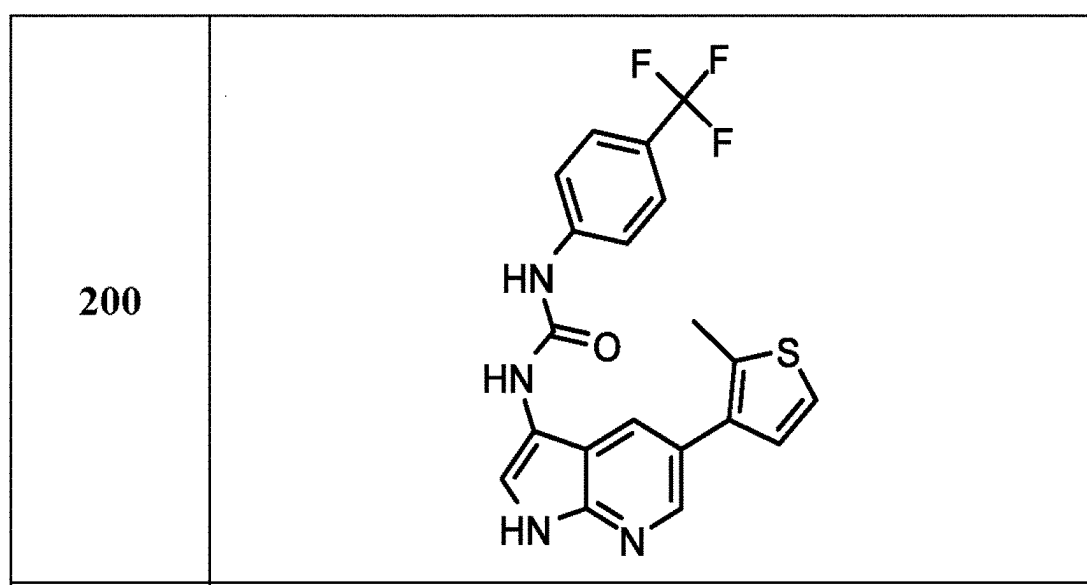
10

20

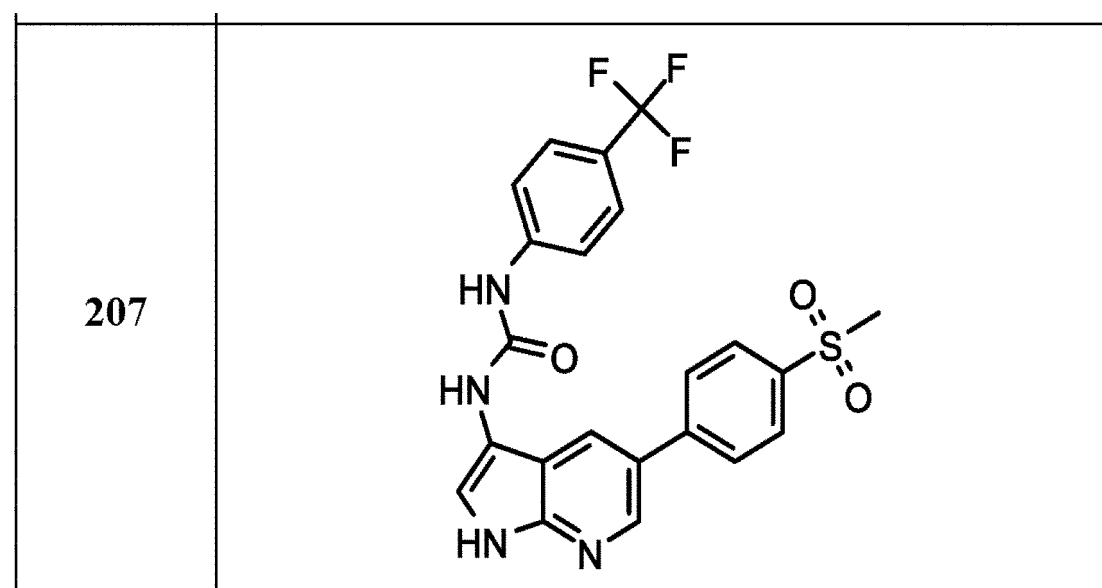
30

40

50



10

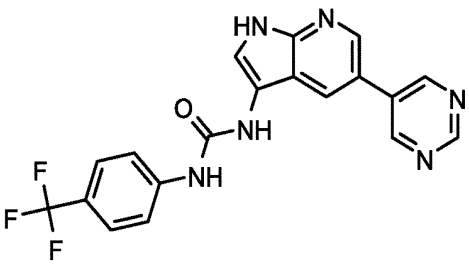
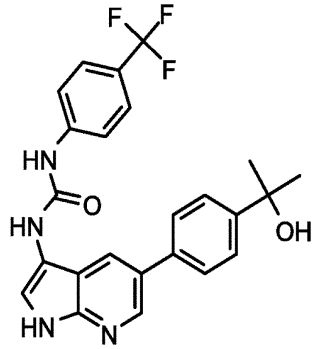
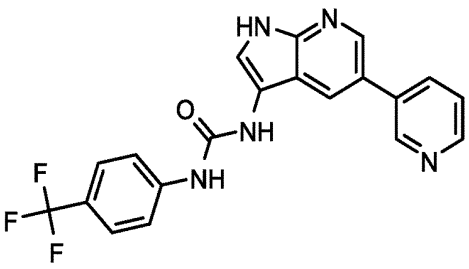
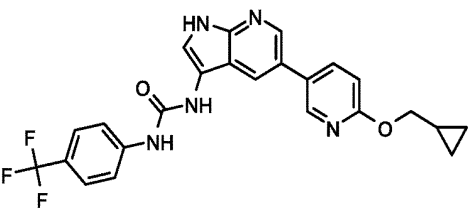


20

30

40

50

208	 <chem>FC(F)(F)c1ccc(NC(=O)Nc2c[nH]c3cc(C4=CN=CN=C4)nc32)cc1</chem>
209	 <chem>CC(C)(C)c1ccc(cc1C2=Cc3c[nH]c4cc(NC(=O)Nc5ccc(C(F)(F)F)cc5)nc34)cc2</chem>
210	 <chem>FC(F)(F)c1ccc(NC(=O)Nc2c[nH]c3cc(C4=CC=CC=N4)nc32)cc1</chem>
211	 <chem>FC(F)(F)c1ccc(NC(=O)Nc2c[nH]c3cc(C4=CC=CC(=C4)OCC5CC5)nc32)cc1</chem>

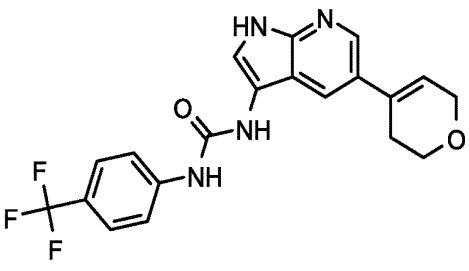
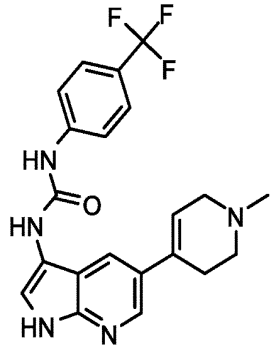
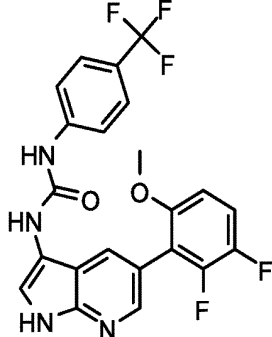
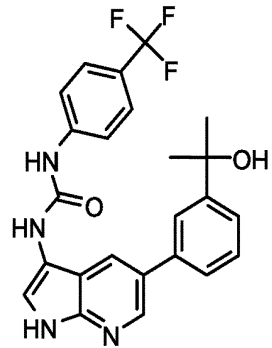
10

20

30

40

50

212	
213	
214	
215	

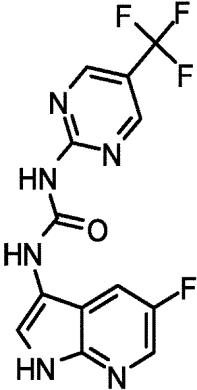
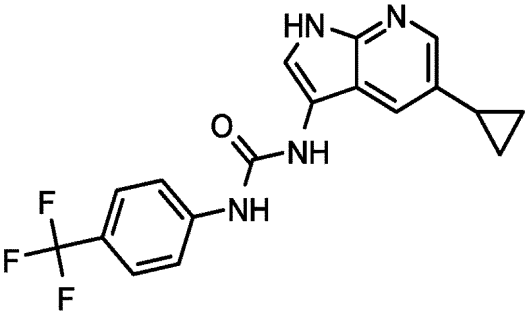
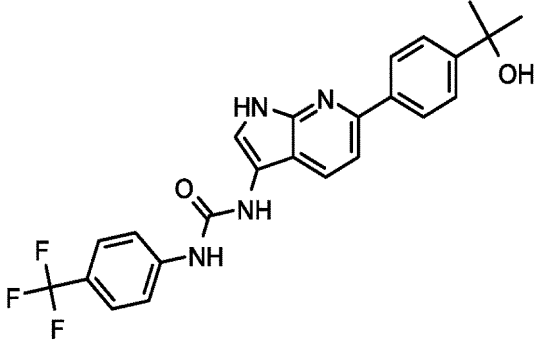
10

20

30

40

50

216	
217	
218	

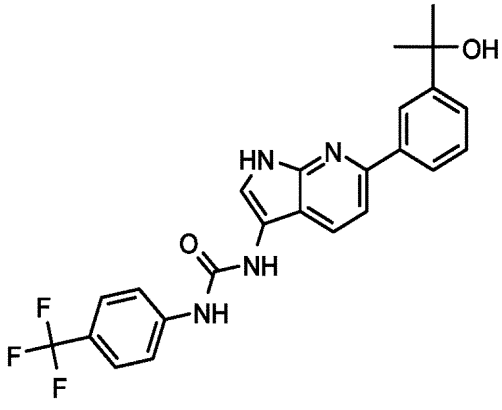
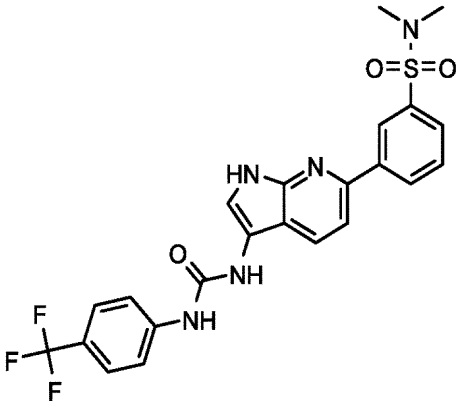
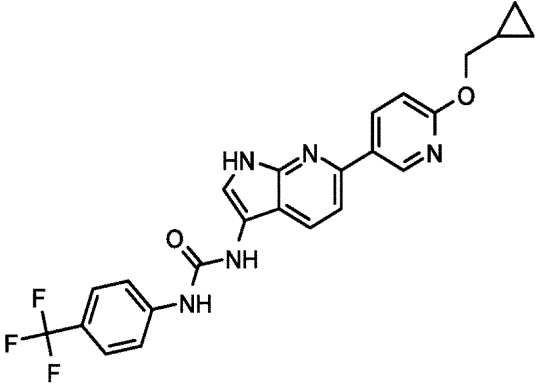
10

20

30

40

50

219	 <chem>CC(C)(C)c1ccc(cc1)-c2cc3c(cc2)nc4c3c[nH]4C(=O)Nc5ccc(cc5)C(F)(F)F</chem>
220	 <chem>CN(C)S(=O)(=O)c1ccc(cc1)-c2cc3c(cc2)nc4c3c[nH]4C(=O)Nc5ccc(cc5)C(F)(F)F</chem>
221	 <chem>C1CC1COc2cc3c(cc2)nc4c3c[nH]4C(=O)Nc5ccc(cc5)C(F)(F)F</chem>

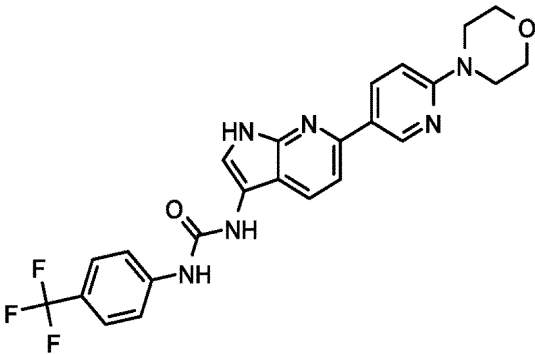
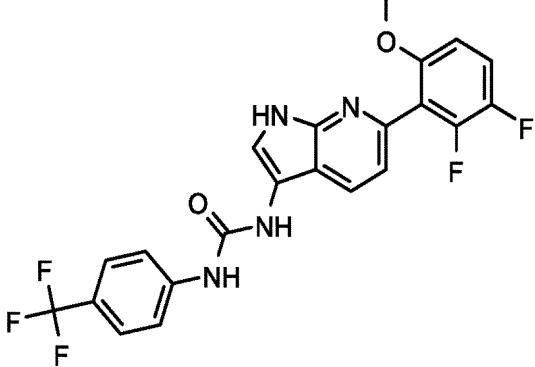
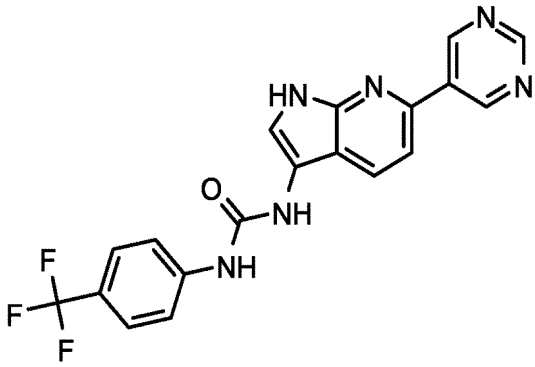
10

20

30

40

50

222	 <chem>COCN1CCNCC1c2cc(C3=CC=C(C(=N3)C(=O)Nc4ccc(C(F)(F)F)cc4)N5C=CC6=C5N=CN=C6)ccn2</chem>
223	 <chem>COc1cc(C2=CC=C(C(=N2)C(=O)Nc3ccc(C(F)(F)F)cc3)N4C=CC5=C4N=CN=C5c6cc(F)c(F)cc6I)cc(F)c1F</chem>
224	 <chem>c1cc(C2=CC=C(C(=N2)C(=O)Nc3ccc(C(F)(F)F)cc3)N4C=CC5=C4N=CN=C5c6ccnnc6)ccn1</chem>

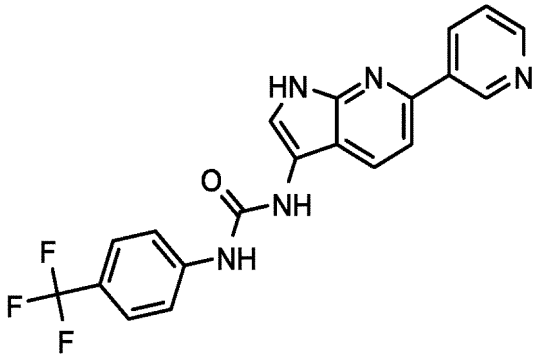
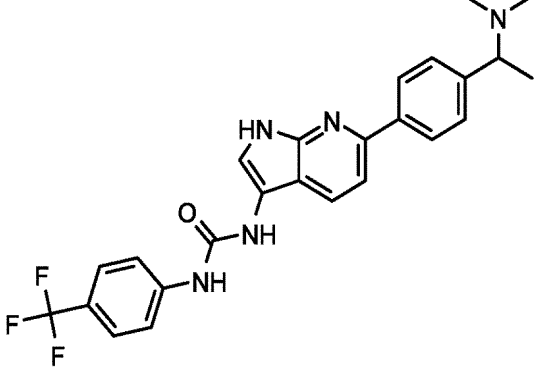
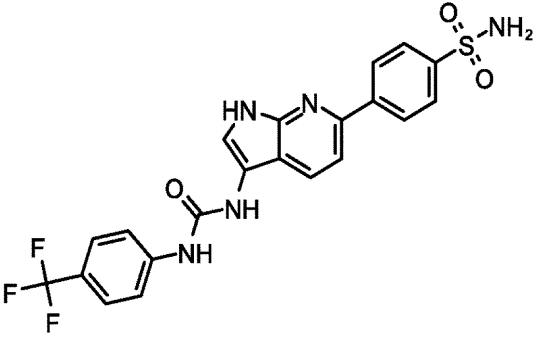
10

20

30

40

50

225	 <chem>CC1=CC=C(C=C1NC(=O)Nc2c[nH]c3ccccc23-c4cccnc4)C(F)(F)F</chem>
226	 <chem>CC(C)N(C)c1ccc(cc1-c2c[nH]c3ccccc23-c4ccc(NC(=O)Nc5ccccc5C(F)(F)F)cc4)cc1</chem>
227	 <chem>NS(=O)(=O)c1ccc(cc1-c2c[nH]c3ccccc23-c4ccc(NC(=O)Nc5ccccc5C(F)(F)F)cc4)cc1</chem>

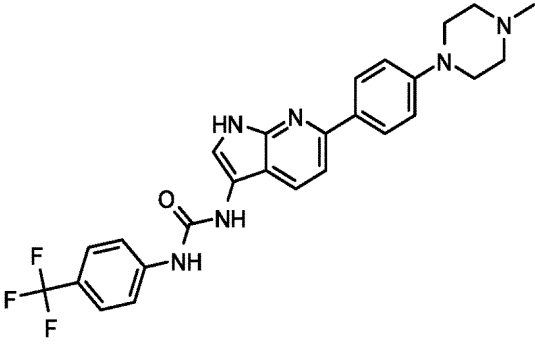
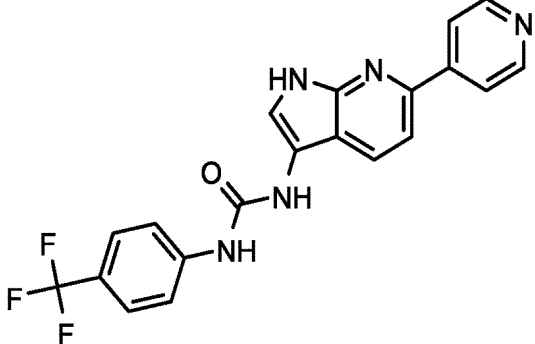
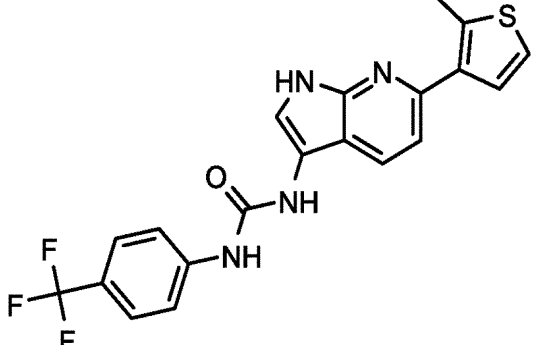
10

20

30

40

50

228	
229	
230	

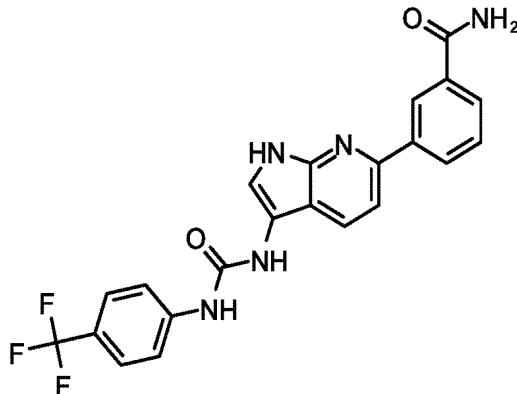
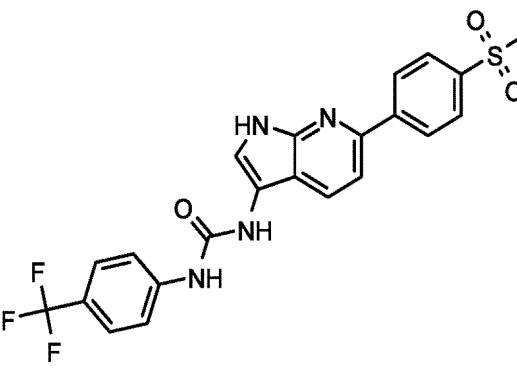
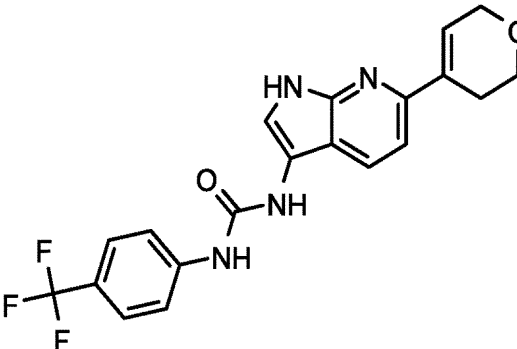
10

20

30

40

50

231	
232	
233	

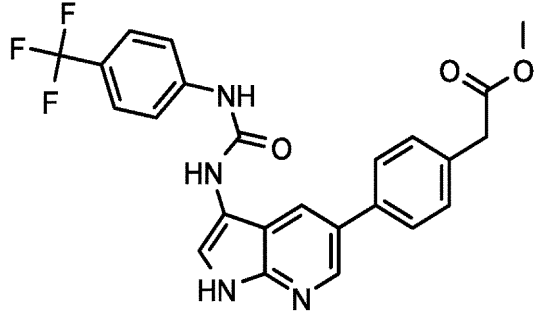
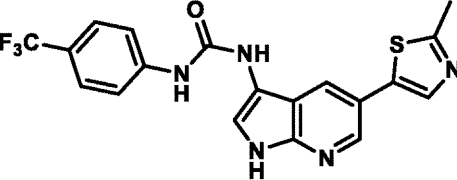
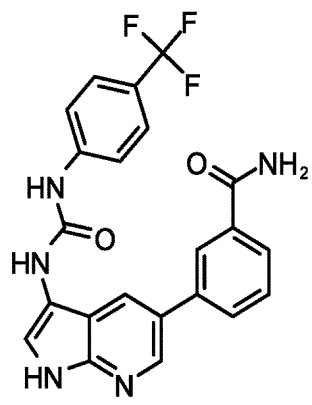
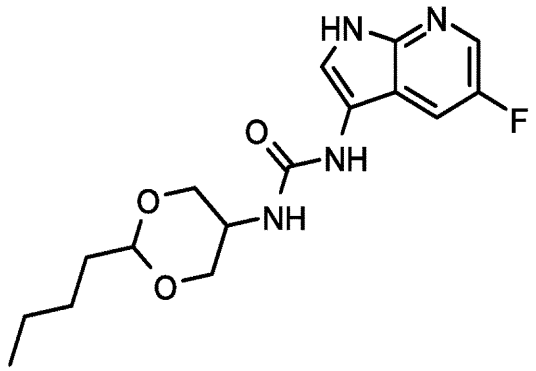
10

20

30

40

50

241	 <chem>COC(=O)Cc1ccc(cc1)-c2cc3c(cnc3n2)N[C@@H](C(=O)Nc4ccc(cc4)C(F)(F)F)C5=CC=CC=C5</chem>
242	 <chem>Cc1cc[nH]1-c2cc3c(cnc3n2)N[C@@H](C(=O)Nc4ccc(cc4)C(F)(F)F)C5=CC=CC=C5</chem>
243	 <chem>NC(=O)c1ccc(cc1)-c2cc3c(cnc3n2)N[C@@H](C(=O)Nc4ccc(cc4)C(F)(F)F)C5=CC=CC=C5</chem>
244	 <chem>CCOC1OCC(NC(=O)Nc2cc3c(cnc3n2)N[C@@H](C(=O)Nc4ccc(cc4)C(F)(F)F)C5=CC=CC=C5)CCO1</chem>

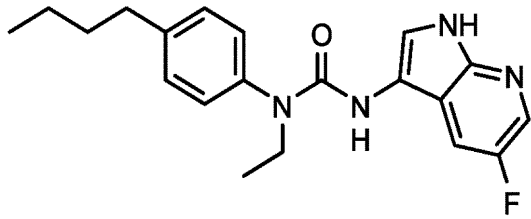
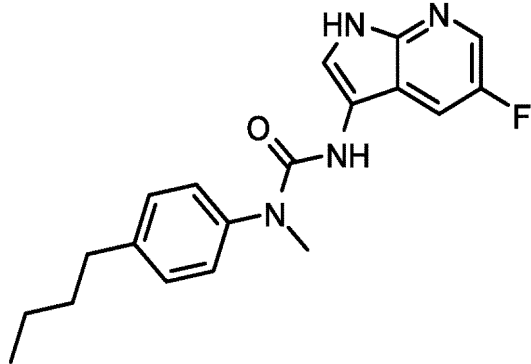
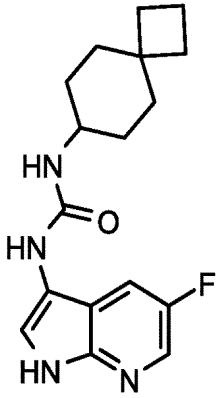
10

20

30

40

50

245	 <chem>CCCC1=CC=C(N(C)C(=O)Nc2c[nH]c3cc(F)cn23)C=C1</chem>
246	 <chem>CCCC1=CC=C(N(C)C(=O)Nc2c[nH]c3cc(F)cn23)C=C1</chem>
247	 <chem>CCCC1=CC=C(N(C)C(=O)Nc2c[nH]c3cc(F)cn23)C=C1</chem>

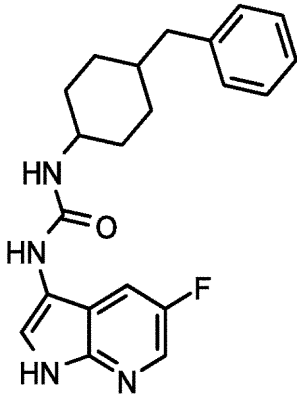
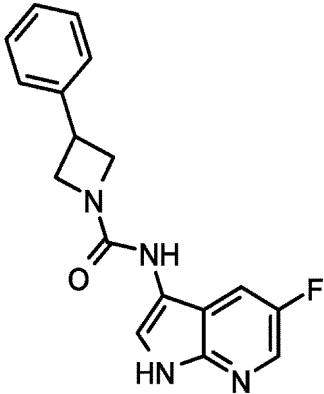
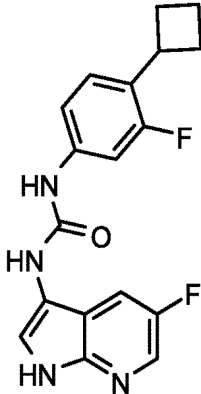
10

20

30

40

50

248	
249	
250	

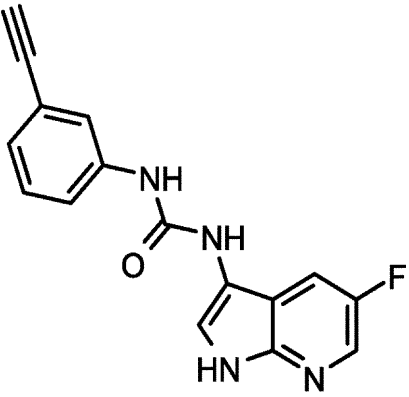
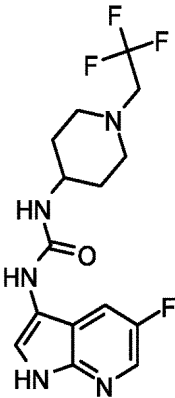
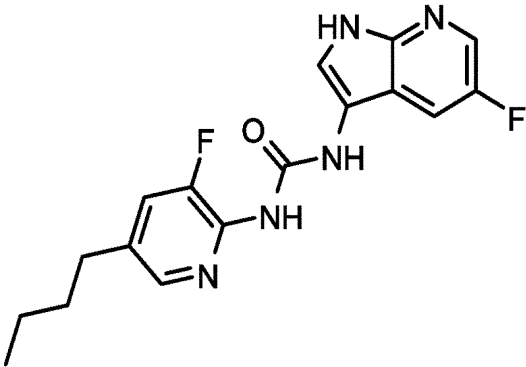
10

20

30

40

50

251	 <chem>C#Cc1ccc(NC(=O)Nc2c[nH]c3cc(F)cn32)cc1</chem>
252	 <chem>CC(F)(F)FCCN1CCCCC1NC(=O)Nc2c[nH]c3cc(F)cn32</chem>
253	 <chem>CCCC1=CN=CC(=C1F)NC(=O)Nc2c[nH]c3cc(F)cn32</chem>

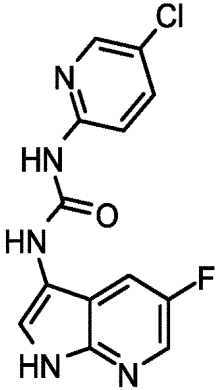
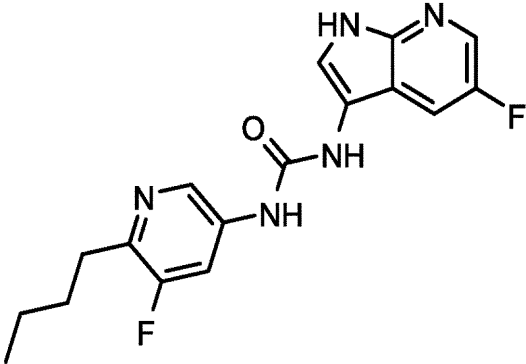
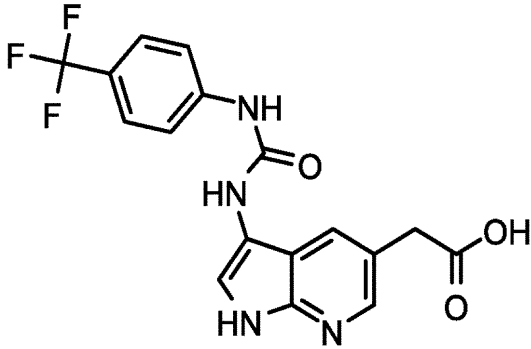
10

20

30

40

50

254	
255	
256	

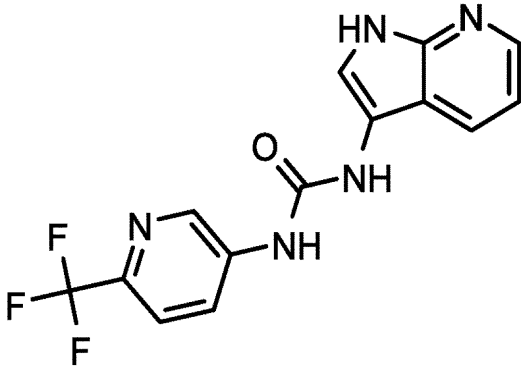
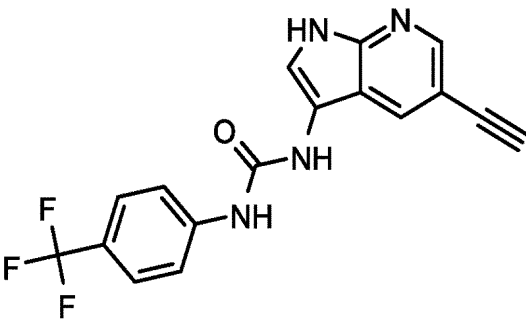
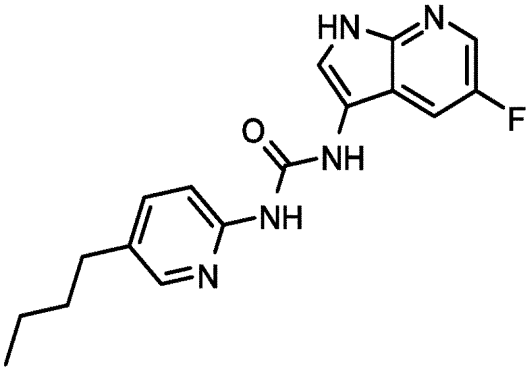
10

20

30

40

50

257	 <chem>FC(F)(F)c1ccncc1NC(=O)Nc2c[nH]c3ccncc23</chem>
258	 <chem>FC(F)(F)c1ccc(NC(=O)Nc2c[nH]c3cc(C#C)cn32)cc1</chem>
259	 <chem>CCCCc1ccncc1NC(=O)Nc2c[nH]c3cc(F)cn32</chem>

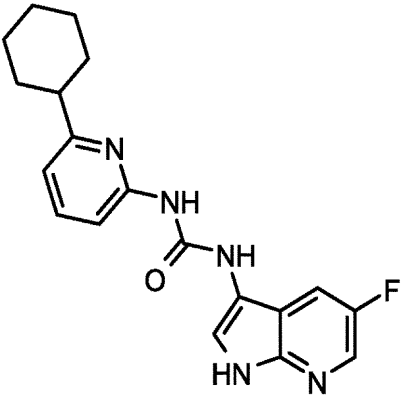
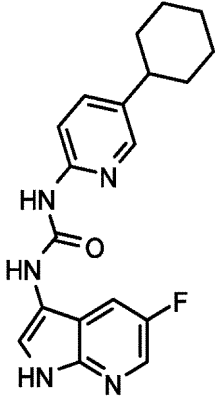
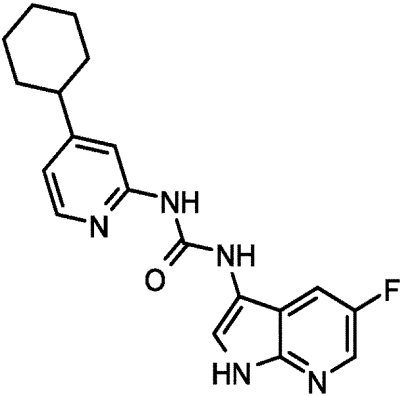
10

20

30

40

50

260	
261	
262	

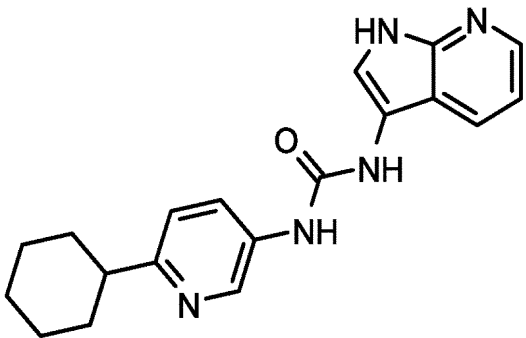
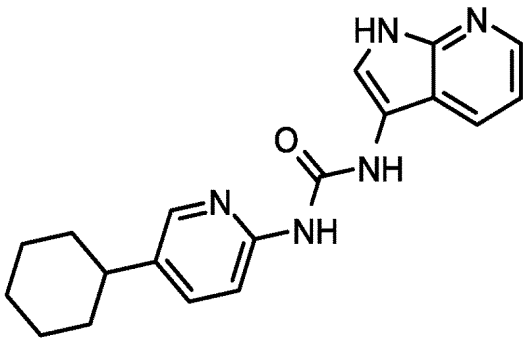
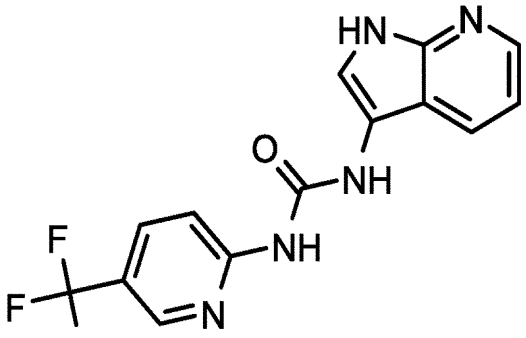
10

20

30

40

50

263	
264	
265	

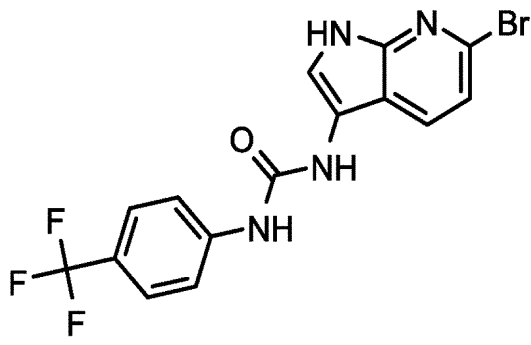
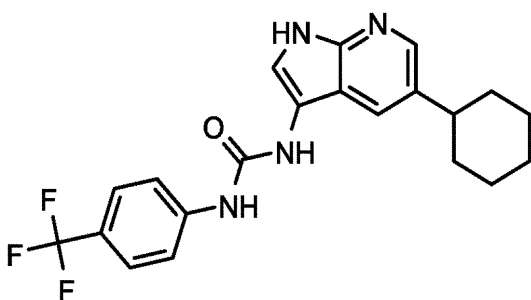
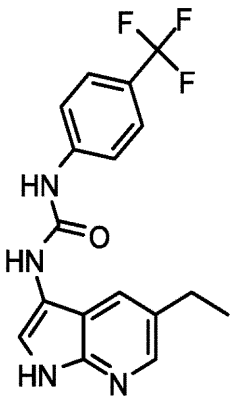
10

20

30

40

50

266	
267	
268	

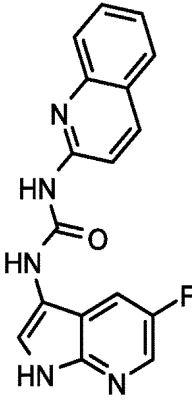
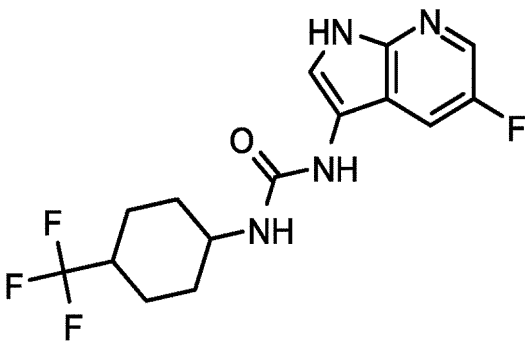
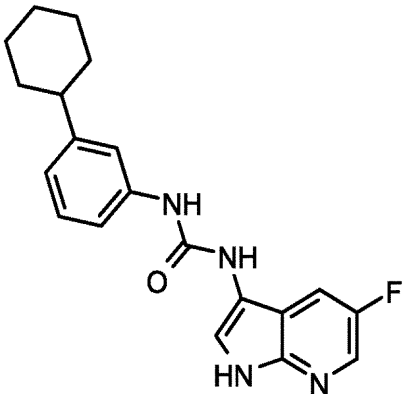
10

20

30

40

50

269	
270	
271	

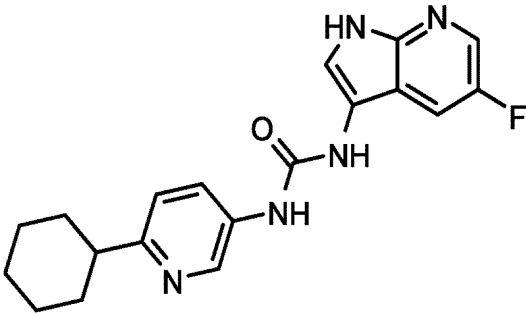
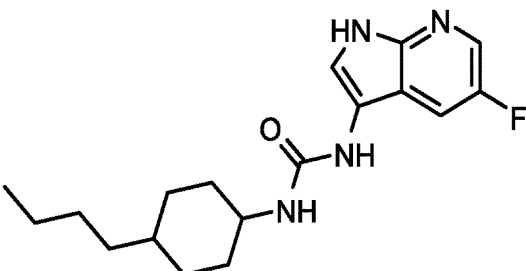
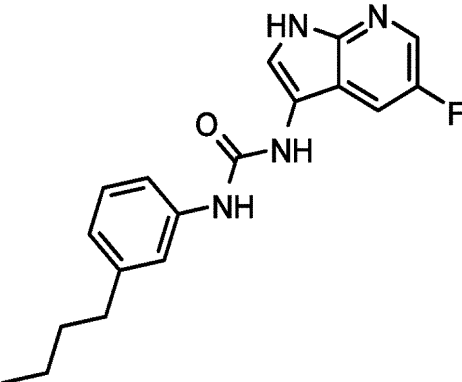
10

20

30

40

50

272	 <chem>CC1=CC=C(C=C1C2=CC=CC=C2)NC(=O)Nc3cc4c(cnc3F)ccn4</chem>
273	 <chem>CCCC1CCC(CC1)NC(=O)Nc2cc3c(cnc2F)ccn3</chem>
274	 <chem>CCCC1=CC=C(C=C1)NC(=O)Nc2cc3c(cnc2F)ccn3</chem>

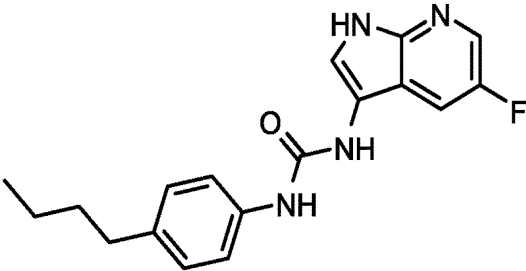
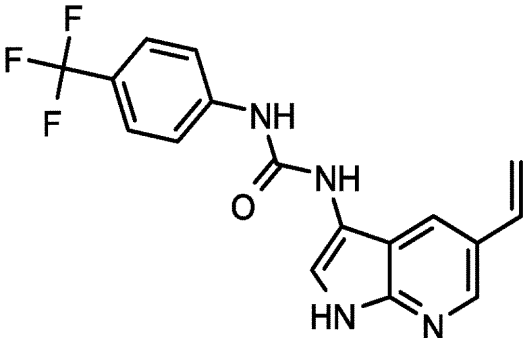
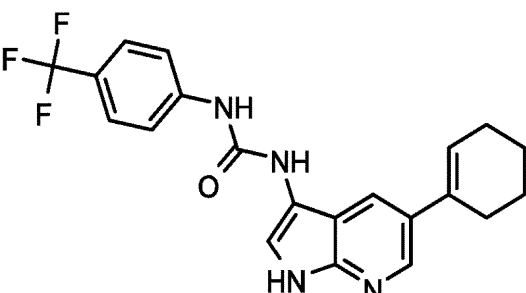
10

20

30

40

50

275	 <chem>CCCC1=CC=C(NC(=O)NC(=O)Nc2c[nH]c3cc(F)nc32)C=C1</chem>
276	 <chem>C=Cc1cc2c[nH]c3cc(NC(=O)NC(=O)Nc4ccc(C(F)(F)F)cc4)nc32</chem>
277	 <chem>C1=CC=C(C=C1)c2cc3c[nH]c4cc(NC(=O)NC(=O)Nc5ccc(C(F)(F)F)cc5)nc43</chem>

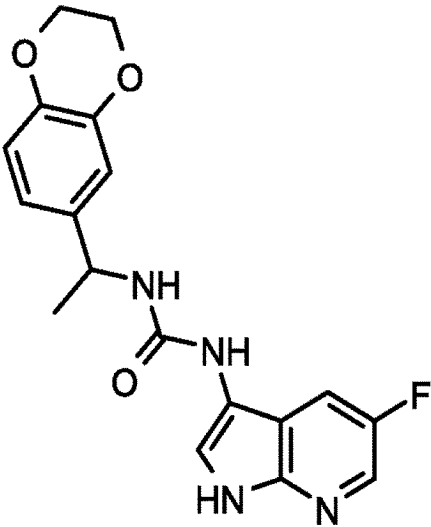
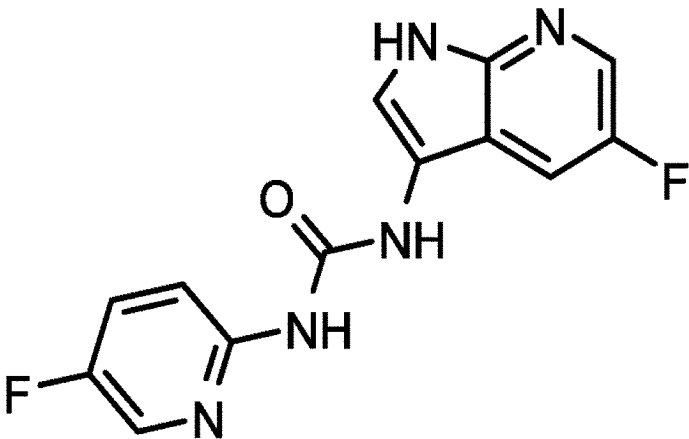
10

20

30

40

50

279	
280	

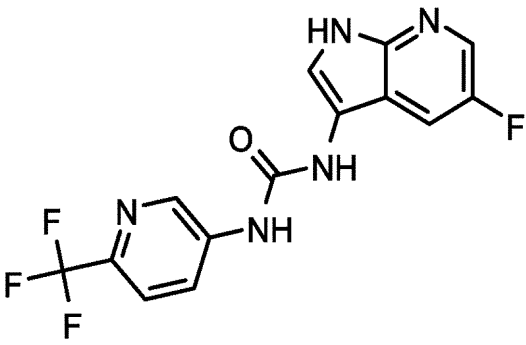
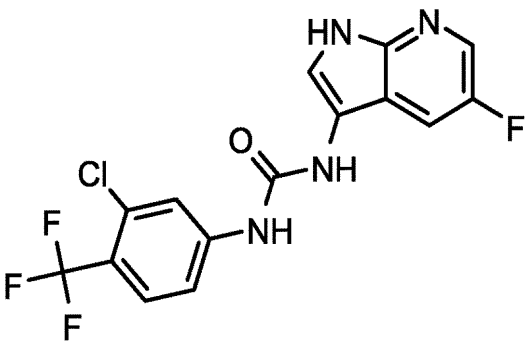
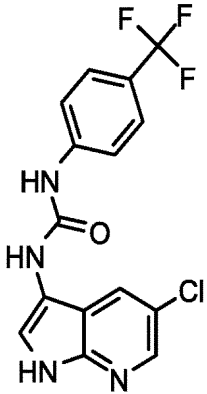
10

20

30

40

50

281	 <chem>FC1=CC=C(C(=N1)NC(=O)Nc2c[nH]c3cc(F)cn23)C(F)(F)F</chem>
282	 <chem>FC1=CC=C(C(=C1)NC(=O)Nc2c[nH]c3cc(F)cn23)C(F)(F)FCl</chem>
283	 <chem>Clc1cc[nH]c2c1[nH]c(=O)Nc3ccc(C(F)(F)F)cc3</chem>

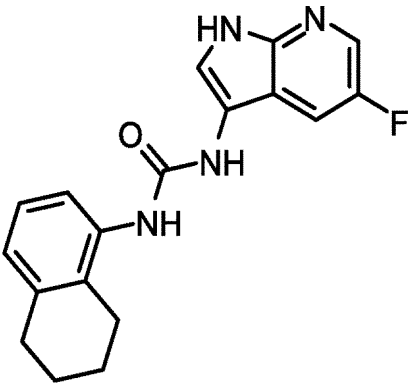
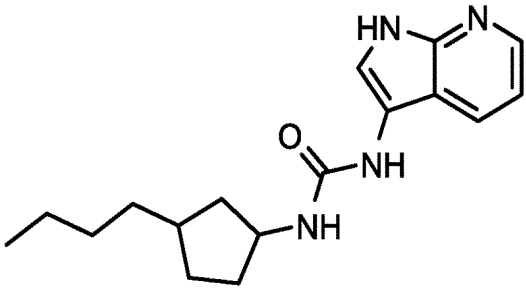
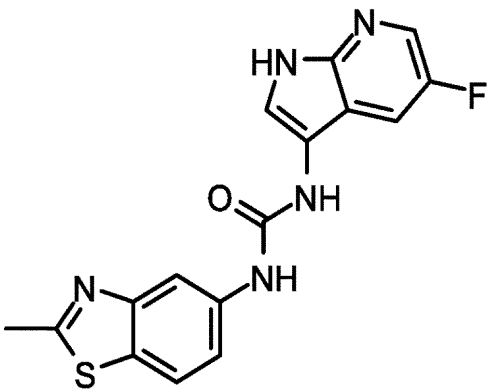
10

20

30

40

50

284	 <chem>O=C(Nc1ccc2c(c1)C3CCCCC3c2)c4c[nH]c5cc(F)nc45</chem>
285	 <chem>CCCC1CCC(NC(=O)Nc2c[nH]c3ccccc23)C1</chem>
286	 <chem>O=C(Nc1ccc2c(c1)nc(s2)C)c3c[nH]c4cc(F)nc34</chem>

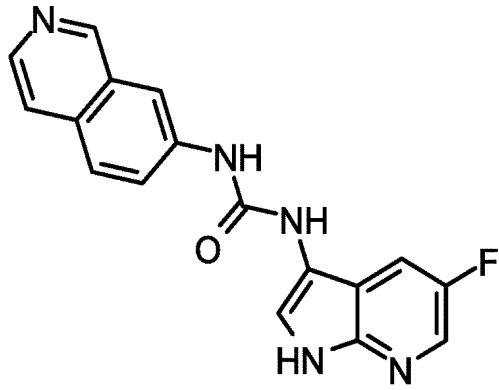
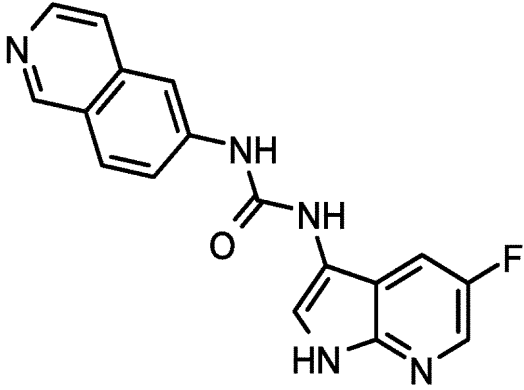
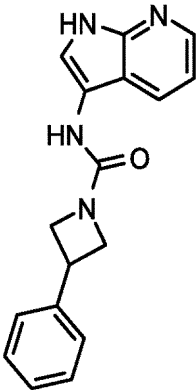
10

20

30

40

50

287	 <chem>Fc1nc2c(c[nH]2)nc(=O)nc1Nc3ccc4ccncc4c3</chem>
288	 <chem>Fc1nc2c(c[nH]2)nc(=O)nc1Nc3ccc4ccncc4c3</chem>
289	 <chem>c1ccc(cc1)C2CCN2C(=O)Nc3c[nH]c4ccncc34</chem>

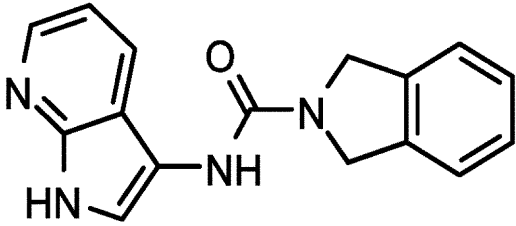
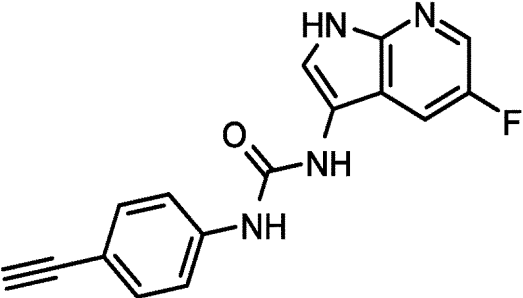
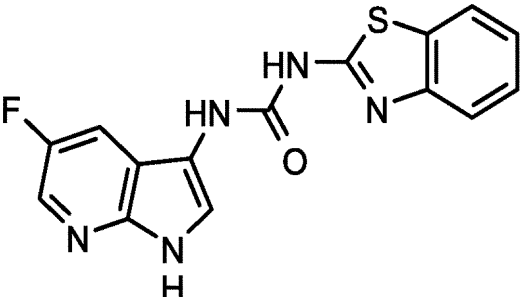
10

20

30

40

50

290	
291	
292	

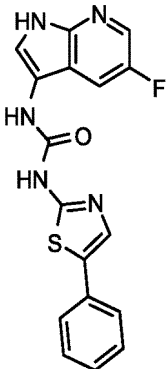
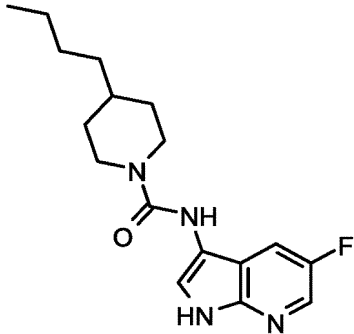
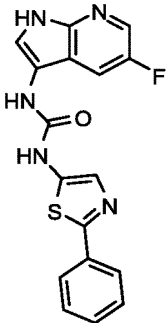
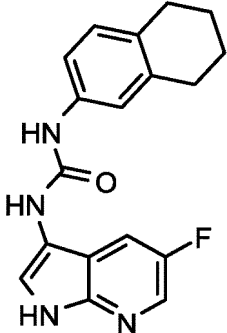
10

20

30

40

50

293	
294	
295	
296	

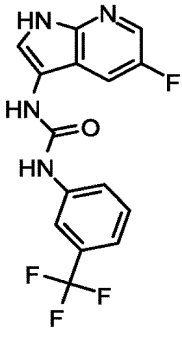
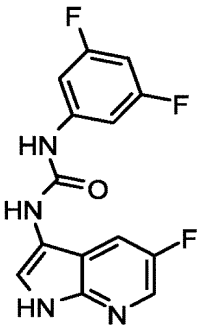
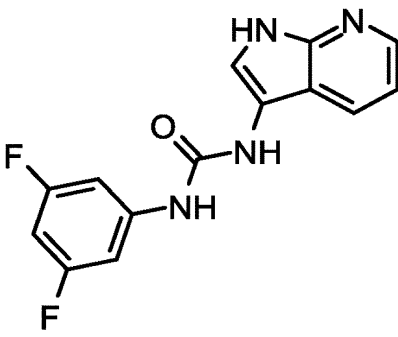
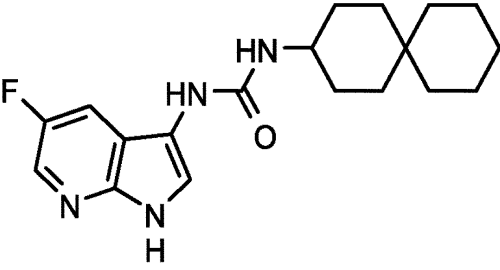
10

20

30

40

50

297	
298	
299	
300	

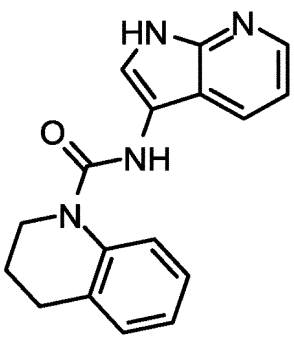
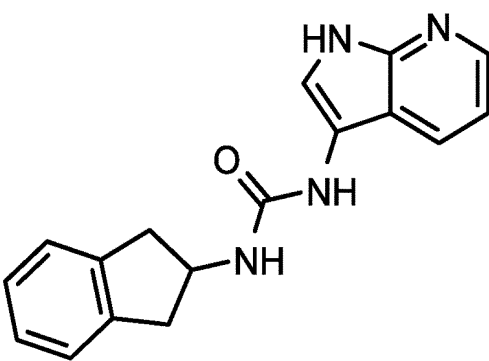
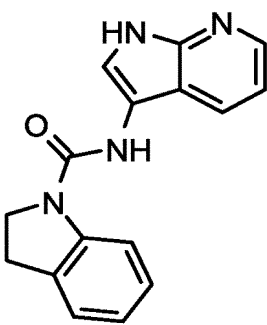
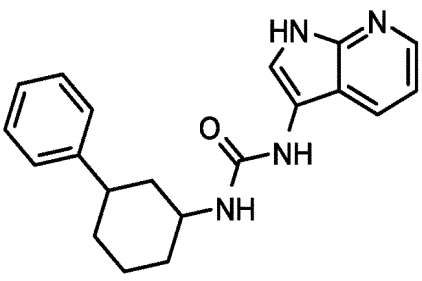
10

20

30

40

50

301	
302	
303	
304	

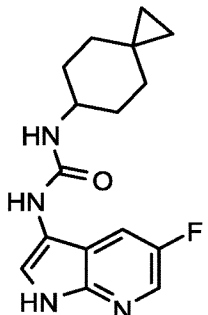
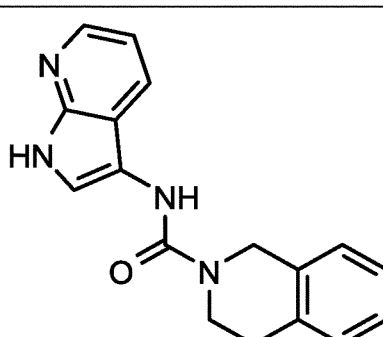
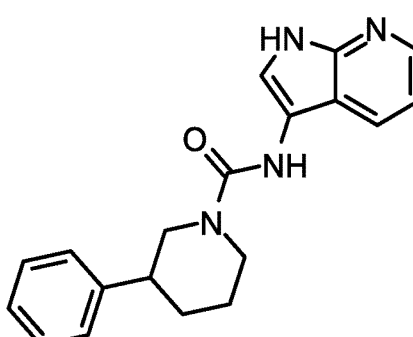
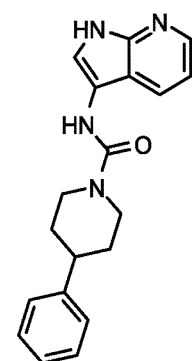
10

20

30

40

50

305	 <chem>O=C(NC1=CC=C2N=CC=C2C1F)NC3CCCCC3C4CC5CC4C5</chem>
306	 <chem>O=C(NC1=CC=C2C(=C1)N=CC2)NC3CCc4ccccc4N3</chem>
307	 <chem>O=C(NC1=CC=C2N=CC=C2C1)NC3CCc4ccccc4N3</chem>
308	 <chem>O=C(NC1=CC=C2N=CC=C2C1)NCC3CCc4ccccc4N3</chem>

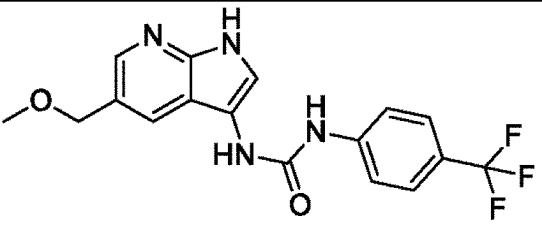
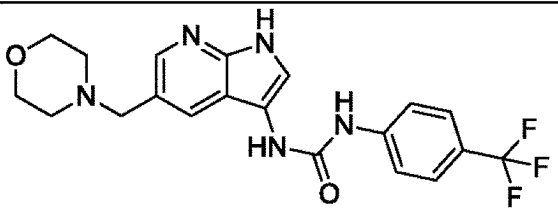
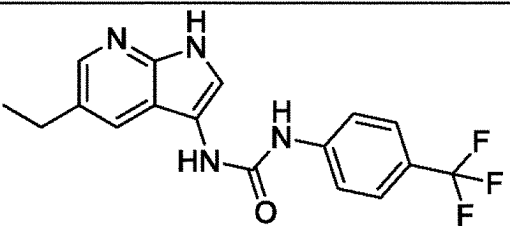
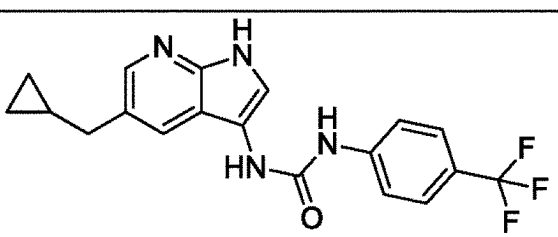
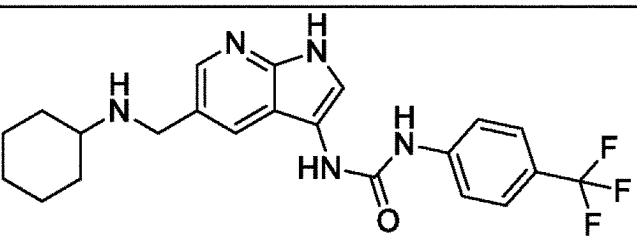
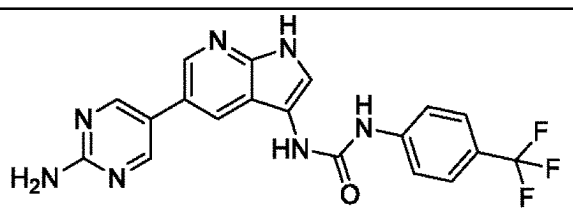
10

20

30

40

50

338	
339	
340	
341	
342	
343	

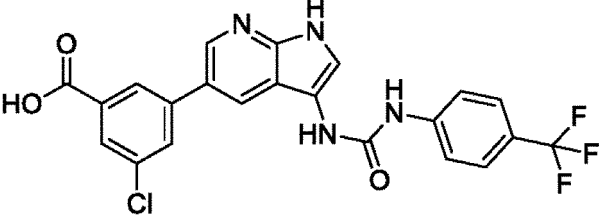
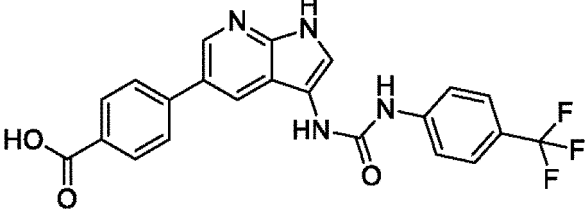
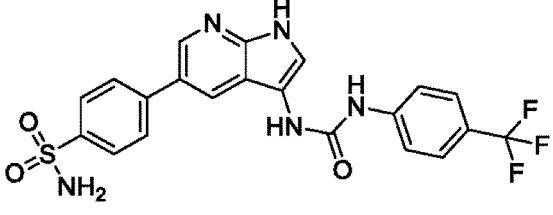
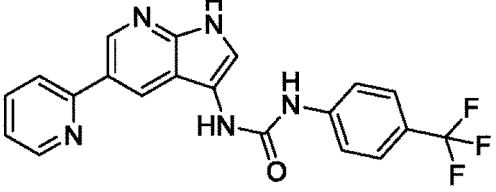
10

20

30

40

50

344	 <chem>Clc1cc(ccc1C2=CN3C=CC(=N2)N3C(=O)Nc4ccc(C(F)(F)F)cc4)C(=O)O</chem>
345	 <chem>OC(=O)c1ccc(cc1C2=CN3C=CC(=N2)N3C(=O)Nc4ccc(C(F)(F)F)cc4)</chem>
346	 <chem>NS(=O)(=O)c1ccc(cc1C2=CN3C=CC(=N2)N3C(=O)Nc4ccc(C(F)(F)F)cc4)</chem>
347	 <chem>c1ccc(cc1C2=CN3C=CC(=N2)N3C(=O)Nc4ccc(C(F)(F)F)cc4)n5ccccc5</chem>

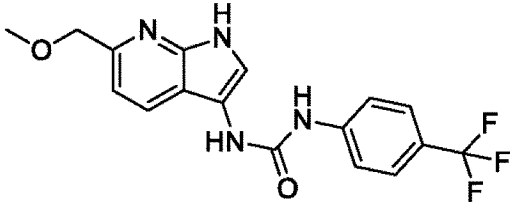
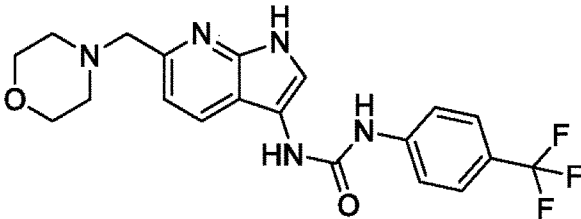
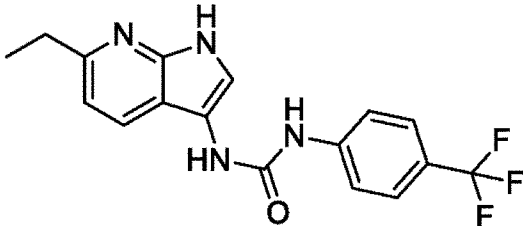
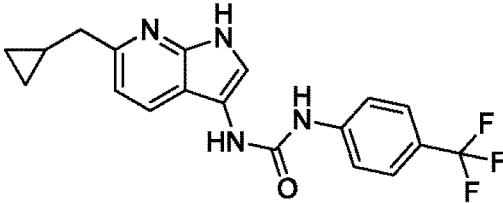
10

20

30

40

50

356	
357	
358	
359	

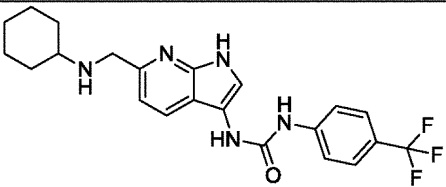
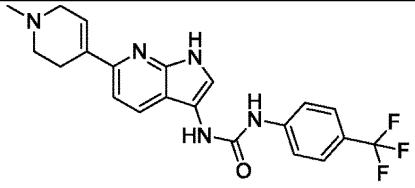
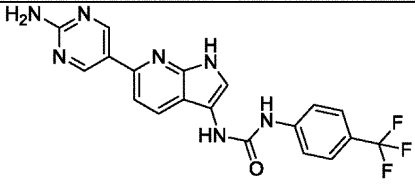
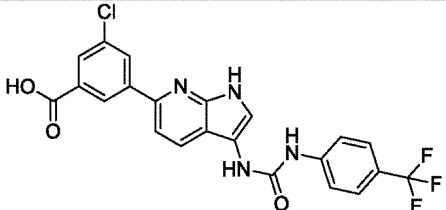
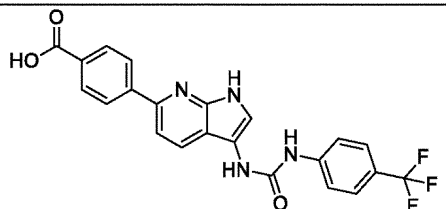
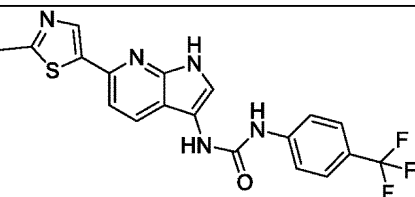
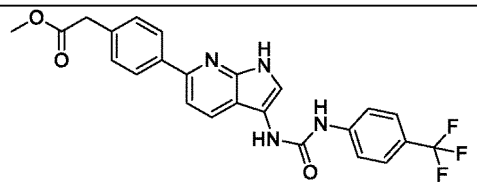
10

20

30

40

50

360	
361	
362	
363	
364	
365	
366	

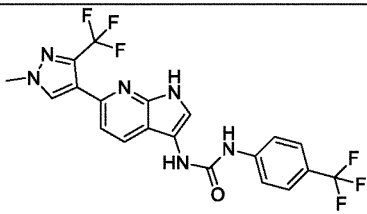
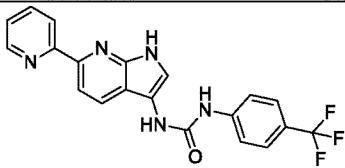
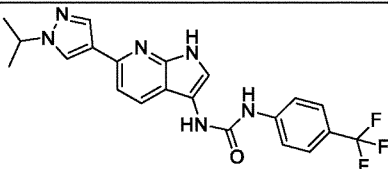
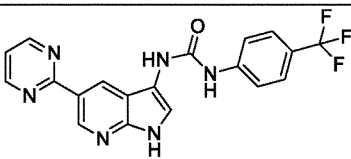
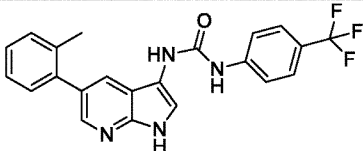
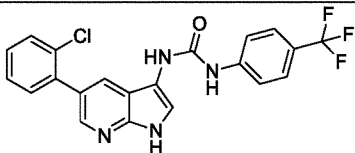
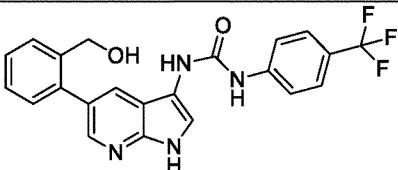
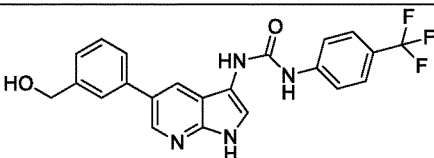
10

20

30

40

50

367	
368	
369	
370	
371	
372	
373	
374	

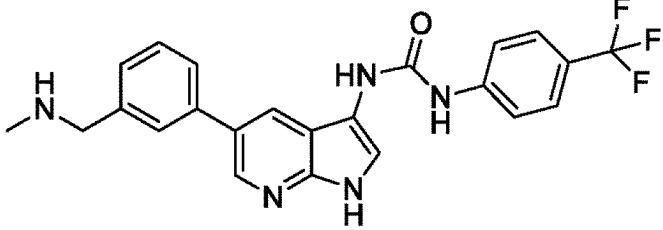
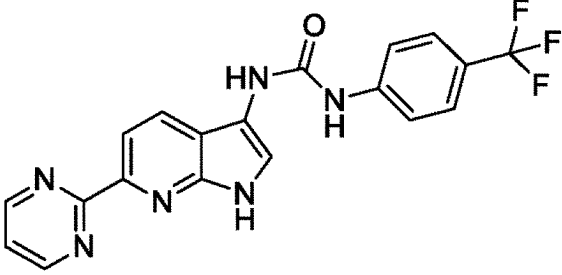
10

20

30

40

50

375	 <chem>CN(C)Cc1ccc(cc1)-c2cnc3c2[nH]c3NC(=O)Nc4ccc(cc4)C(F)(F)F</chem>
382	 <chem>c1ccncc1-c2cnc3c2[nH]c3NC(=O)Nc4ccc(cc4)C(F)(F)F</chem>

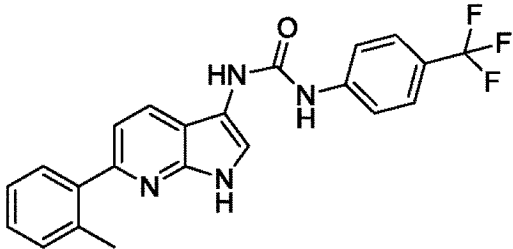
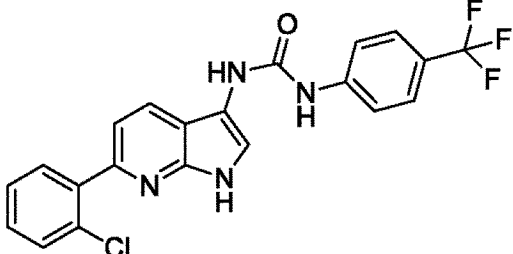
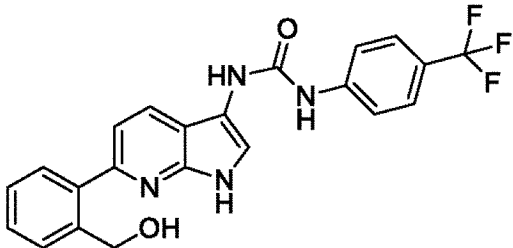
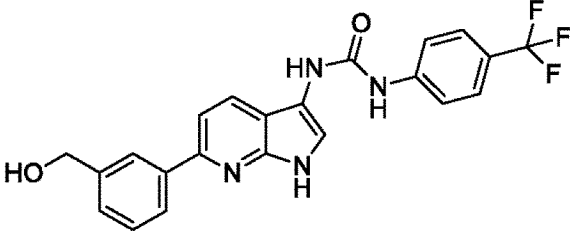
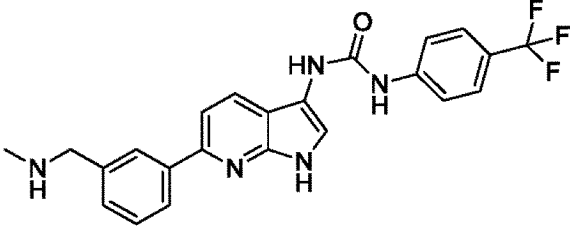
10

20

30

40

50

383	
384	
385	
386	
387	

10

20

30

またはこれらの薬学的に許容される塩よりなる群より選択される、化合物。

40

【請求項 8】

請求項 1～7 のいずれか一項記載の化合物と、1 つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤とを含む、薬学的組成物。

【請求項 9】

請求項 1～7 のいずれか一項記載の化合物を含む、STING 活性を阻害するための薬学的組成物。

【請求項 10】

有効量の請求項 1～7 のいずれか一項記載の化合物を含む、対象におけるがんを治療するための薬学的組成物。

【請求項 11】

50

有効量の請求項1～7のいずれか一項記載の化合物を含む、対象において免疫応答を誘導するための薬学的組成物。

【請求項12】

有効量の請求項1～7のいずれか一項記載の化合物を含む、対象における疾患の病態および/または症状および/または進行にSTINGシグナル伝達の増大が寄与する該疾患を治療するための薬学的組成物。

【請求項13】

有効量の請求項1～7のいずれか一項記載の化合物を含む、対象におけるSTINGに関連する疾患、障害、または状態を治療するための薬学的組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

優先権主張

本出願は、2018年7月3日に出願された米国特許仮出願第62/693,768号、および2019年6月14日に出願された米国特許仮出願第62/861,825号の恩典を主張し、これらの仮出願のそれぞれは参照により全体が本明細書に組み込まれる。

【0002】

技術分野

本開示は、STING (Stimulator of Interferon Gene) を阻害 (例えば、アンタゴナイズ) する化学的実体 (化合物または該化合物の薬学的に許容される塩および/もしくは水和物および/もしくは共結晶および/もしくは組合せ薬物) を特徴とする。化学的実体は、例えば、対象 (例えば、ヒト) における状態、疾患、または障害 (例えば、がん) の病態および/または症状および/または進行にSTING活性化 (例えば、STINGシグナル伝達) の増大 (例えば、亢進) が寄与する状態、疾患、または障害を治療するために有用である。本開示はまた、該化学的実体を含有する組成物、ならびに該化学的実体を使用および作製する方法を特徴とする。

【背景技術】

【0003】

背景

膜貫通タンパク質173 (TMEM173) およびMPYS/MITA/ERISとしても公知のSTINGは、ヒトにおいてTMEM173遺伝子によりコードされるタンパク質である。STINGは、自然免疫において役割を果たすことが示されている。STINGは、細胞がウイルス、マイコバクテリアおよび細胞内寄生生物などの細胞内病原体に感染した場合に、I型インターフェロン産生を誘導する。STINGにより媒介されるI型インターフェロンは、オートクラインおよびパラクライン方式において局所感染から感染細胞および近くの細胞を保護する。

【0004】

STING経路はサイトゾルDNAの認識の媒介において中枢的である。この文脈において、小胞体 (ER) に局在化した膜貫通タンパク質であるSTINGは、dsDNA結合後にcGASにより産生される2',3'サイクリックGMP-AMP (以後、cGAMP) の第2のメッセンジャー受容体として作用する。加えて、STINGはまた、細菌の環状ジヌクレオチド (CDN) および小分子アゴニストに対する主要なパターン認識受容体として機能することができる。内因性または原核性CDNの認識はSTINGのカルボキシ末端ドメインを通じて進行し、該ドメインはサイトゾル中に向いており、STINGホモ二量体により形成されるV形状の結合ポケットを作製する。STINGのリガンド誘導性の活性化はゴルジへのその再局在性を誘発し、これはSTINGのTBK1との相互作用を促進するために必須のプロセスである。このタンパク質複合体は次いで転写因子IRF-3を通じてシグナル伝達を行い、I型インターフェロン (IFN) および他の共調節される抗ウイルス因子を誘導する。加えて、STINGはNF- κ BおよびMAPキナーゼの活性化を誘発することが示された。シグナル伝達の開始後、STINGは迅速に分解され、これは炎症応答の終了において重要と考えられる工程である。

【0005】

STINGの活性化亢進は、単一遺伝子性自己炎症状態のサブセット、いわゆるI型インターフェロン症に関連する。これらの疾患の例としては、TMEM173（STINGの遺伝子名）における機能獲得型突然変異により引き起こされる、乳児発症性STING関連血管炎（SAVI）と称される臨床症候群が挙げられる。さらに、STINGは、エカルディ-グティエール症候群（AGS）および遺伝型のループスの病理発生に関与している。SAVIとは対照的に、AGSにおける連続的な自然免疫活性化の基礎となるのは核酸代謝の調節異常である。これらの遺伝性障害とは別に、新興の証拠は、全身性エリテマトーデス、関節リウマチおよびがんなどの広範囲の炎症関連障害におけるSTINGのより一般の病原性の役割を指摘している。そのため、STINGシグナル伝達経路への小分子ベースの薬理的介入は、広範な疾患の治療のための重大な可能性を保持する。

10

【発明の概要】

【0006】

概要

本開示は、STING（Stimulator of Interferon Gene）を阻害（例えば、アンタゴナイズ）する化学的実体（化合物または該化合物の薬学的に許容される塩および/もしくは水和物および/もしくは共結晶および/もしくは組合せ薬物）を特徴とする。化学的実体は、例えば、対象（例えば、ヒト）における状態、疾患、または障害（例えば、がん）の病態および/または症状および/または進行にSTING活性化（例えば、STINGシグナル伝達）の増大（例えば、亢進）が寄与する状態、疾患、または障害を治療するために有用である。本開示はまた、該化学的実体を含有する組成物、ならびに該化学的実体を使用および作製する方法を特徴とする。

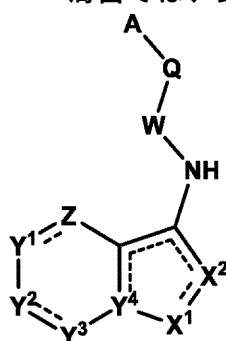
20

【0007】

STINGの「アンタゴニスト」としては、STINGの活性が、例えば、阻害、アゴニスト媒介性の応答の遮断もしくは減弱、分布の変更、またはその他により減少されるように、タンパク質レベルでSTINGに直接的に結合するかまたはそれを修飾する、化合物が挙げられる。STINGアンタゴニストとしては、STINGシグナル伝達に干渉するかまたはそれを阻害する、化学的実体が挙げられる。

【0008】

一局面では、式（I）：



(I)

30

の化合物、またはその薬学的に許容される塩が特徴とされ、式（I）中、 X^1 、 X^2 、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、 Y^4 、 Z 、 W 、 Q 、および A は本明細書中のいずれかの箇所において定義される通りであり得る。

【0009】

一局面では、本明細書に記載の化学的実体（例えば、本明細書中で包括的もしくは具体的に記載される化合物またはその薬学的に許容される塩またはそれを含有する組成物）と、1つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤とを含む、薬学的組成物が特徴とされる。

【0010】

一局面では、STINGを本明細書に記載の化学的実体（例えば、本明細書中に包括的もし

50

くは具体的に記載される化合物またはその薬学的に許容される塩またはそれを含有する組成物)と接触させる工程を含む、STING活性を阻害(例えば、アンタゴナイズ)するための方法が特徴とされる。方法は、インビトロの方法、例えば、STINGを含む1つまたは複数の細胞(例えば、自然免疫細胞、例えば、肥満細胞、マクロファージ、樹状細胞(DC)、およびナチュラルキラー細胞)を含む試料を、化学的実体と接触させるインビトロの方法を含む。方法は、インビボの方法、例えば、疾患の病態および/または症状および/または進行にSTINGシグナル伝達の増大(例えば、亢進)が寄与する疾患を有する対象(例えば、ヒト)に化学的実体を投与するインビボの方法をさらに含むことができる。

【0011】

一局面では、STINGをアンタゴナイズすることにより寛解される状態、疾患、または障害を治療する方法、例えば、対象(例えば、ヒト)における状態、疾患、または障害(例えば、がん)の病態および/または症状および/または進行にSTING活性化(例えば、STINGシグナル伝達)の増大(例えば、亢進)が寄与する状態、疾患、または障害を治療する方法が特徴とされる。方法は、そのような治療を必要とする対象に、有効量の本明細書に記載の化学的実体(例えば、本明細書中に包括的もしくは具体的に記載される化合物またはその薬学的に許容される塩またはそれを含有する組成物)を投与する工程を含む。

10

【0012】

別の局面では、そのような治療を必要とする対象に、有効量の本明細書に記載の化学的実体(例えば、本明細書中に包括的もしくは具体的に記載される化合物またはその薬学的に許容される塩またはそれを含有する組成物)を投与する工程を含む、がんを治療する方法が特徴とされる。

20

【0013】

さらなる局面では、他のSTING関連状態、例えば、I型インターフェロン症(例えば、乳児発症性STING関連血管炎(SAVI))、エカルディ-グティエール症候群(AGS)、遺伝型のループス、ならびに全身性エリテマトーデスおよび関節リウマチなどの炎症関連障害を治療する方法が特徴とされる。方法は、そのような治療を必要とする対象に、有効量の本明細書に記載の化学的実体(例えば、本明細書中に包括的もしくは具体的に記載される化合物またはその薬学的に許容される塩またはそれを含有する組成物)を投与する工程を含む。

【0014】

別の局面では、それを必要とする対象に、有効量の本明細書に記載の化学的実体(例えば、本明細書中に包括的もしくは具体的に記載される化合物またはその薬学的に許容される塩またはそれを含有する組成物)を投与する工程を含む、対象においてSTING依存性のI型インターフェロン産生を抑制する方法が特徴とされる。

30

【0015】

さらなる局面では、疾患の病態および/または症状および/または進行にSTING活性化(例えば、STINGシグナル伝達)の増大(例えば、亢進)が寄与する疾患を治療する方法が特徴とされる。方法は、そのような治療を必要とする対象に、有効量の本明細書に記載の化学的実体(例えば、本明細書中に包括的もしくは具体的に記載される化合物またはその薬学的に許容される塩またはそれを含有する組成物)を投与する工程を含む。

40

【0016】

別の局面では、対象に、有効量の本明細書に記載の化学的実体(例えば、本明細書中に包括的もしくは具体的に記載される化合物またはその薬学的に許容される塩またはそれを含有する組成物)を投与する工程を含み、対象が、疾患の病態および/または症状および/または進行にSTING活性化(例えば、STINGシグナル伝達)の増大(例えば、亢進)が寄与する疾患を有する(または有する素因がある)、治療の方法が特徴とされる。

【0017】

さらなる局面では、治療の方法は対象に本明細書に記載の化学的実体(例えば、本明細書中に包括的もしくは具体的に記載される化合物またはその薬学的に許容される塩またはそれを含有する組成物)を投与する工程を含み、化学的実体が、疾患の病態および/また、

50

は症状および/または進行にSTING活性化（例えば、STINGシグナル伝達）の増大（例えば、亢進）が寄与する疾患を治療するのに有効な量で投与され、それにより、疾患が治療される。

【0018】

複数の態様は、以下の特徴のうちの1つまたは複数を含むことができる。

【0019】

化学的実体は、1つまたは複数の追加の治療剤および/またはレジメンと組み合わせて投与することができる。例えば、方法は、1つまたは複数（例えば、2、3、4、5、6、またはそれ以上）の追加の剤を投与する工程をさらに含むことができる。

【0020】

化学的実体は、他のSTING関連状態、例えば、I型インターフェロン症（例えば、乳児発症性STING関連血管炎（SAVI））、エカルディ-グティエール症候群（AGS）、遺伝型のループス、ならびに全身性エリテマトーデスおよび関節リウマチなどの炎症関連障害を治療するために有用な1つまたは複数の追加の治療剤および/またはレジメンと組み合わせて投与することができる。

【0021】

化学的実体は、1つまたは複数の追加のがん療法（例えば、手術、放射線療法、化学療法、毒素療法、免疫療法、寒冷療法、もしくは遺伝子療法、またはそれらの組合せ、例えば、1つまたは複数（例えば、2、3、4、5、6つ、またはそれ以上）の追加の化学療法剤を投与することを含む化学療法と組み合わせて投与することができる。追加の化学療法剤の非限定的な例は、アルキル化剤（例えば、シスプラチン、カルボプラチン、メクロレタミン、シクロホスファミド、クロラムブシル、イホスファミド、および/またはオキサリプラチン）、代謝拮抗剤（例えば、アザチオプリンおよび/またはメルカプトプリン）、テルペノイド（例えば、ピンカアルカロイドおよび/またはタキサン、例えば、ピンクリスチン、ピンブラスチン、ビノレルビン、および/またはビンデシン タキソール、パクリタキセル、および/またはドセタキセル）、トポイソメラーゼ（例えば、I型トポイソメラーゼおよび/または2型トポイソメラーゼ、例えば、イリノテカンおよび/またはトポテカンなどのカンプトテシン、アムサクリン、エトポシド、エトポシドホスフェート、および/またはテニポシド）、細胞障害性抗生物質（例えば、アクチノマイシン、アントラサイクリン、ドキソルビシン、ダウノルビシン、バルルビシン、イダルビシン、エピルビシン、ブレオマイシン、プリカマイシン、および/またはマイトマイシン）、ホルモン（例えば、黄体形成ホルモン放出ホルモンアゴニスト、例えば、ロイプロリジン（leuprolidine）、ゴセレリン、トリプトレリン、ヒストレリン、ピカルタミド、フルタミド、および/またはニルタミド）、抗体（例えば、アブシキシマブ、アダリムマブ、アレムツズマブ、アトリズマブ、バシリキシマブ、ベリムマブ、ベバシズマブ、ブレツキシマブベドチン、カナキヌマブ、セツキシマブ、セルトリズマブペゴル、ダクリズマブ、デノスマブ、エクリズマブ、エファリズマブ、ゲムツズマブ、ゴリムマブ、ゴリムマブ、イブリツモマブチウキセタン、インフリキシマブ、イピリムマブ、ムロモナブ-CD3、ナタリズマブ、オフアツムマブ、オマリズマブ、パリビズマブ、パニツムアブ、ラニビズマブ、リツキシマブ、トシリズマブ、トシツモマブ、および/またはトラスツズマブ）、抗血管新生剤、サイトカイン、血栓剤、増殖阻害性物質、抗蠕虫剤、ならびに、免疫チェックポイント受容体を標的にする免疫チェックポイント阻害物質より選択され、該免疫チェックポイント受容体は、CTLA-4、PD-1、PD-L1、PD-1-PD-L1、PD-1-PD-L2、インターロイキン-2（IL-2）、インドールアミン2,3-ジオキシゲナーゼ（IDO）、IL-10、トランスフォーミング増殖因子- β （TGF β ）、T細胞免疫グロブリンおよびムチン3（TIM3またはHAVCR2）、ガレクチン9-TIM3、ホスファチジルセリン-TIM3、リンパ球活性化遺伝子3タンパク質（LAG3）、MHCクラスII-LAG3、4-1BB-4-1BBリガンド、OX40-OX40リガンド、GITR、GITRリガンド-GITR、CD27、CD70-CD27、TNFRSF25、TNFRSF25-TL1A、CD40L、CD40-CD40リガンド、HVEM-LIGHT-LTA、HVEM、HVEM-BTLA、HVEM-CD160、HVEM-LIGHT、HVEM-BTLA-CD160、CD80、CD80-PDL-1、PDL2-CD80、CD244、CD48-CD244

10

20

30

40

50

、CD244、ICOS、ICOS-ICOSリガンド、B7-H3、B7-H4、VISTA、TMIGD2、HHLA2-TMIGD2、BTNL2を含むブチロフィリン、シグレックファミリー、TIGITおよびPVRファミリーメンバー、KIR、ILTおよびLIR、NKG2DおよびNKG2A、MICAおよびMICB、CD244、CD28、CD86-CD28、CD86-CTLA、CD80-CD28、CD39、CD73アデノシン-CD39-CD73、CXCR4-CXCL12、ホスファチジルセリン、TIM3、ホスファチジルセリン-TIM3、SIRPA-CD47、VEGF、ニューロピリン、CD160、CD30、ならびにCD155（例えば、CTLA-4またはPD1またはPD-L1）からなる群より選択される。

【0022】

対象はがんを有することができ、例えば、対象は、1つまたは複数のがん療法を受けたかつ/または受けているかつ/または受ける対象である。

10

【0023】

がんの非限定的な例としては、黒色腫、子宮頸がん、乳がん、卵巣がん、前立腺がん、精巣がん、尿路上皮がん、膀胱がん、非小細胞肺がん、小細胞肺がん、肉腫、結腸直腸腺がん、消化管間質腫瘍、胃食道がん、結腸直腸がん、膵臓がん、腎臓がん、肝細胞がん（hepatocellular cancer）、悪性中皮腫、白血病、リンパ腫、脊髄形成異常症候群、多発性骨髄腫、移行上皮がん、神経芽腫、形質細胞新生物、ウィルムス腫瘍、または肝細胞がん（hepatocellular carcinoma）が挙げられる。ある特定の態様では、がんは難治性がんであり得る。

【0024】

化学的実体は腫瘍内に投与され得る。

20

【0025】

前記方法は、対象を同定する工程をさらに含むことができる。

【0026】

他の態様としては、詳細な説明および/または請求項に記載のものが挙げられる。

【0027】

追加の定義

本明細書に記載される開示の理解を促すために、多数の追加の用語が以下において定義される。一般に、本明細書において使用される学術用語ならびに本明細書に記載の有機化学、医薬品化学、および薬理学における実験室手順は、当技術分野において周知かつ一般的に用いられるものである。他に定義されなければ、本明細書において使用される全ての科学技術用語は、一般に、本開示が属する技術分野の当業者により一般的に理解されるものと同じ意味を有する。本明細書および添付物の全体を通じて言及される特許、出願、出願公開、および他の刊行物のそれぞれは、参照により全体が本明細書に組み込まれる。

30

【0028】

本明細書において使用される場合、「STING」という用語は、核酸、ポリヌクレオチド、オリゴヌクレオチド、センスおよびアンチセンスポリヌクレオチド鎖、相補的配列、ペプチド、ポリペプチド、タンパク質、相同的および/またはオルソログスSTING分子、アイソフォーム、前駆体、突然変異体、バリエント、誘導体、スプライスバリエント、アレル、異なる種、ならびにこれらの活性断片を含むことが意味されるがそれに限定されるわけではない。

40

【0029】

製剤、組成物、または構成要素に関する「許容される」という用語は、本明細書において使用される場合、治療されている対象の全般的健康に対して持続性の有害効果を有しないことを意味する。

【0030】

「API」は活性の薬学的構成要素を指す。

【0031】

「有効量」または「治療有効量」という用語は、本明細書において使用される場合、治療されている疾患または状態の症状のうちの1つまたは複数何らかの程度まで緩和する投与されている化学的実体（例えば、ミトコンドリア脱共役剤としての活性を呈する化合

50

物またはその薬学的に許容される塩および/もしくは水和物および/もしくは共結晶、例えば、ニクロサミドなどの化合物またはその薬学的に許容される塩および/もしくは水和物および/もしくは共結晶、例えば、ニクロサミドアナログなどの化合物またはその薬学的に許容される塩および/もしくは水和物および/もしくは共結晶)の十分な量を指す。結果は、疾患の徴候、症状、もしくは原因の低減および/もしくは緩和、または生物学的システムの任意の他の所望の変更を含む。例えば、治療的使用のための「有効量」は、疾患症状における臨床的に有意な減少を提供するために要求される本明細書に開示されるような化合物を含む組成物の量である。任意の個々の症例における適切な「有効」量は、用量漸増研究などの任意の好適な技術を使用して決定される。

【0032】

「賦形剤」または「薬学的に許容される賦形剤」という用語は、液体もしくは固体充填剤、希釈剤、担体、溶媒、または被包材料などの薬学的に許容される材料、組成物、または媒体を意味する。一態様では、各成分は、薬学的製剤の他の構成要素と適合性であり、かつ合理的なベネフィット/リスク比に見合う過度の毒性、刺激、アレルギー応答、免疫原性、または他の問題もしくは合併症なしでヒトおよび動物の組織または臓器と接触させて使用するために好適であるという意味で「薬学的に許容される」。例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st ed.; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, 2005; Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th ed.; Rowe et al., Eds.; The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: 2009; Handbook of Pharmaceutical Additives, 3rd ed.; Ash and Ash Eds.; Gower Publishing Company: 2007; Pharmaceutical Preformulation and Formulation, 2nd ed.; Gibson Ed.; CRC Press LLC: Boca Raton, FL, 2009を参照。

【0033】

「薬学的に許容される塩」という用語は、顕著な刺激をそれが投与される生物に対して引き起こさずかつ化合物の生物学的活性および特性を妨げない化合物の製剤を指す。ある特定の事例では、薬学的に許容される塩は、本明細書に記載の化合物を、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、およびサリチル酸などの酸と反応させることにより得られる。一部の事例では、薬学的に許容される塩は、本明細書に記載の酸性基を有する化合物を塩基と反応させて、塩、例えば、アンモニウム塩、アルカリ金属塩、例えば、ナトリウムもしくはカリウム塩、アルカリ土類金属塩、例えば、カルシウムもしくはマグネシウム塩、有機塩基、例えば、ジシクロヘキシルアミン、N-メチル-D-グルカミン、トリス(ヒドロキシメチル)メチルアミンの塩、およびアミノ酸、例えば、アルギニン、およびリジンなどとの塩などを形成させること、または以前に決定された他の方法により得られる。薬理学的に許容される塩は、医薬において使用できる限り、特に限定されない。本明細書に記載の化合物が塩基と共に形成する塩の例としては、無機塩基、例えば、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、およびアルミニウムとのその塩、有機塩基、例えば、メチルアミン、エチルアミンおよびエタノールアミンとのその塩、塩基性アミノ酸、例えば、リジンおよびオルニチンとのその塩、ならびにアンモニウム塩が挙げられる。塩は酸付加塩であってもよく、これは、鉱酸、例えば、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、およびリン酸、有機酸、例えば、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、およびエタンスルホン酸、酸性アミノ酸、例えば、アスパラギン酸およびグルタミン酸との酸付加塩により特に例示される。

【0034】

「薬学的組成物」という用語は、他の化学成分(本明細書において総称的に「賦形剤」と称される)、例えば、担体、安定化剤、希釈剤、分散剤、懸濁化剤、および/または増粘剤との本明細書に記載の化合物の混合物を指す。薬学的組成物は、生物への化合物の投与を促す。化合物を投与する複数の技術が当技術分野において存在し、これには直腸、経口、静脈内、エアロゾル、非経口、眼、肺、および外用投与が含まれるがそれに限定される

10

20

30

40

50

わけではない。

【0035】

「対象」という用語は動物を指し、動物としては、霊長動物（例えば、ヒト）、サル、ウシ、ブタ、ヒツジ、ヤギ、ウマ、イヌ、ネコ、ウサギ、ラット、またはマウスが挙げられるがそれに限定されるわけではない。「対象」および「患者」という用語は、例えば、ヒトなどの哺乳動物対象への言及において本明細書において交換可能に使用される。

【0036】

疾患または障害の治療の文脈における「治療する (treat)」、「治療する (treating)」、および「治療」という用語は、障害、疾患、もしくは状態、もしくは該障害、疾患、もしくは状態に関連する症状のうちの1つもしくは複数を緩和するもしくは妨げることを含むか、または疾患、障害、もしくは状態もしくはそれらの1つもしくは複数の症状の進行、拡大、もしくは悪化を緩慢化させることを含むことが意味される。「がんの治療」は、以下の効果のうちの1つまたは複数を指す: (1) (i) 減速および (ii) 完全な成長停止を含む、腫瘍成長の何らかの程度までの阻害、(2) 腫瘍細胞の数の低減、(3) 腫瘍サイズの維持、(4) 腫瘍サイズの低減、(5) (i) 低減、(ii) 減速、もしくは (iii) 完全な予防を含む、末梢臓器への腫瘍細胞浸潤の阻害、(6) (i) 低減、(ii) 減速、もしくは (iii) 完全な予防を含む、転移の阻害、(7) (i) 腫瘍サイズの維持、(ii) 腫瘍サイズの低減、(iii) 腫瘍の成長の緩慢化、(iv) 浸潤の低減、緩慢化、もしくは予防を結果としてもたらし得る、抗腫瘍免疫応答の増進、ならびに/または (8) 障害に関連する1つもしくは複数の症状の重症度もしくは数の何らかの程度までの軽減。

【0037】

「ハロ」という用語は、フルオロ (F)、クロロ (Cl)、ブロモ (Br)、またはヨード (I) を指す。

【0038】

「アルキル」という用語は、直鎖または分岐鎖であってもよい、指し示される数の炭素原子を含有する炭化水素鎖を指す。例えば、 $C_1 \sim 10$ は、基がその中に1~10個（両端の数字を含む）の炭素原子を有してもよいことを指し示す。非限定的な例としては、メチル、エチル、イソプロピル、tert-ブチル、n-ヘキシルが挙げられる。

【0039】

「ハロアルキル」という用語は、1つまたは複数の水素原子が、独立して選択されるハロで置き換えられたアルキルを指す。

【0040】

「アルコキシ」という用語は-O-アルキルラジカル（例えば、 $-OCH_3$ ）を指す。

【0041】

「アルキレン」という用語は二価アルキル（例えば、 $-CH_2-$ ）を指す。

【0042】

「アルケニル」という用語は、1つまたは複数の炭素-炭素二重結合を有する直鎖または分岐鎖であってもよい炭化水素鎖を指す。アルケニル部分は、指し示される数の炭素原子を含有する。例えば、 $C_2 \sim 6$ は、基がその中に2~6個（両端の数字を含む）の炭素原子を有してもよいことを指し示す。

【0043】

「アルキニル」という用語は、1つまたは複数の炭素-炭素三重結合を有する直鎖または分岐鎖であってもよい炭化水素鎖を指す。アルキニル部分は、指し示される数の炭素原子を含有する。例えば、 $C_2 \sim 6$ は、基がその中に2~6個（両端の数字を含む）の炭素原子を有してもよいことを指し示す。

【0044】

「アリール」という用語は、系中の少なくとも1つの環が芳香族であり（例えば、6炭素の単環式、10炭素の二環式、または14炭素の三環式芳香族環系）、かつ各環の0、1、2、3、または4個の原子が置換基により置換されていてもよい、6~20個の炭素の単環式、二環式、三環式、または多環式基を指す。アリール基の例としては、フェニル、ナフチル

、およびテトラヒドロナフチルなどが挙げられる。

【0045】

「シクロアルキル」という用語は、本明細書において使用される場合、3～20個の環炭素、好ましくは3～16個の環炭素、より好ましくは3～12個の環炭素または3～10個の環炭素または3～6個の環炭素を有する環状炭化水素基を含み、シクロアルキル基は置換されていてもよい。シクロアルキル基の例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、およびシクロオクチルが挙げられるがそれに限定されるわけではない。シクロアルキルは、複数の縮合および/または架橋環を含んでもよい。縮合/架橋シクロアルキルの非限定的な例としては、ビスクロ [1.1.0] ブタン、ビスクロ [2.1.0] ペンタン、ビスクロ [1.1.1] ペンタン、ビスクロ [3.1.0] ヘキサン、ビスクロ [2.1.1] ヘキサン、ビスクロ [3.2.0] ヘプタン、ビスクロ [4.1.0] ヘプタン、ビスクロ [2.2.1] ヘプタン、ビスクロ [3.1.1] ヘプタン、ビスクロ [4.2.0] オクタン、ビスクロ [3.2.1] オクタン、およびビスクロ [2.2.2] オクタンなどが挙げられる。シクロアルキルとしてはまた、スピロ環式環（例えば、2つの環がただ1つの原子を通じて接続されたスピロ環式二環）が挙げられる。スピロ環式シクロアルキルの非限定的な例としては、スピロ [2.2] ペンタン、スピロ [2.5] オクタン、スピロ [3.5] ノナン、スピロ [3.5] ノナン、スピロ [3.5] ノナン、スピロ [4.4] ノナン、スピロ [2.6] ノナン、スピロ [4.5] デカン、スピロ [3.6] デカン、およびスピロ [5.5] ウンデカンなどが挙げられる。

【0046】

「シクロアルケニル」という用語は、本明細書において使用される場合、3～20個の環炭素、好ましくは3～16個の環炭素、より好ましくは3～12個の環炭素または3～10個の環炭素または3～6個の環炭素を有する部分的に不飽和の環状炭化水素基を含み、シクロアルケニル基は置換されていてもよい。シクロアルケニル基の例としては、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、およびシクロオクテニルが挙げられるがそれに限定されるわけではない。シクロアルケニル基は任意の飽和度を有してもよいが、但し、環系中の環のいずれも芳香族ではなく、かつシクロアルケニル基は全体的に完全には飽和していない。シクロアルケニルは、複数の縮合環および/または架橋環および/またはスピロ環式環を含んでもよい。

【0047】

「ヘテロアリール」という用語は、本明細書において使用される場合、5～20個の環原子、代替的に5、6、9、10、または14個の環原子を有し、かつ環式アレイ中で共有された6、10、または14個のπ電子を有する単環式、二環式、三環式、または多環式基を意味し、系中の少なくとも1つの環が芳香族であり（但し、ヘテロ原子を含有する環、例えば、テトラヒドロイソキノリニル、例えば、テトラヒドロキノリルである必要はない）、かつ系中の少なくとも1つの環が、N、O、およびSからなる群より独立して選択される1つまたは複数のヘテロ原子を含有する。ヘテロアリール基は、非置換であってもよいが、または1つもしくは複数の置換基で置換されていてもよい。ヘテロアリールの例としては、チエニル、ピリジニル、フリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、ピロリル、イミダゾリル、トリアゾリル、チオジアゾリル、ピラゾリル、イソキサゾリル、チアジアゾリル、ピラニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、トリアジニル、チアゾリルベンゾチエニル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾトリアロリル、シンノリニル、インダゾリル、インドリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、ナフチリジニル、プリニル、チエノピリジニル、ピリド [2,3-d] ピリミジニル、ピロロ [2,3-b] ピリジニル、キナゾリニル、キノリニル、チエノ [2,3-c] ピリジニル、ピラゾロ [3,4-b] ピリジニル、ピラゾロ [3,4-c] ピリジニル、ピラゾロ [4,3-c] ピリジン、ピラゾロ [4,3-b] ピリジニル、テトラゾリル、クロマン、2,3-ジヒドロベンゾ [b] [1,4] ジオキシシン、ベンゾ [d] [1,3] ジオキソール、2,3-ジヒドロベンゾフラン、テトラヒドロキノリン、2,3-ジヒドロベンゾ [b] [1,4] オキサチン、イソインドリン、およびその他が挙げられる。一部の態様では、ヘテロアリールは、チエニル、ピリジニル、

フリル、ピラゾリル、イミダゾリル、イソインドリニル、ピラニル、ピラジニル、およびピリミジニルより選択される。

【0048】

「ヘテロシクリル」という用語は、単環式の場合に1～3個のヘテロ原子、二環式の場合に1～6個のヘテロ原子、または三環式もしくは多環式の場合に1～9個のヘテロ原子を有する3～16個の環原子を有する、単環式、二環式、三環式、または多環式の非芳香族環系（例えば、5～8員の単環式、8～12員の二環式、または11～14員の三環式環系）を指し、該ヘテロ原子が、O、N、またはSより選択され（例えば、炭素原子および単環式、二環式、または三環式の場合にN、O、またはSのそれぞれ1～3、1～6、または1～9個のヘテロ原子）、各環の0、1、2または3個の原子が置換基により置換されていてもよい。ヘテロシクリル基の例としては、ピペラジニル、ピロリジニル、ジオキサニル、モルホリニル、およびテトラヒドロフラニルなどが挙げられる。ヘテロシクリルは、複数の縮合環および架橋環を含んでもよい。縮合/架橋ヘテオロシクリル (heterocyclyl) の非限定的な例としては、2-アザビシクロ [1.1.0] ブタン、2-アザビシクロ [2.1.0] ペンタン、2-アザビシクロ [1.1.1] ペンタン、3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン、5-アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン、3-アザビシクロ [3.2.0] ヘプタン、オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール、3-アザビシクロ [4.1.0] ヘプタン、7-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン、6-アザビシクロ [3.1.1] ヘプタン、7-アザビシクロ [4.2.0] オクタン、2-アザビシクロ [2.2.2] オクタン、3-アザビシクロ [3.2.1] オクタン、2-オキサビシクロ [1.1.0] ブタン、2-オキサビシクロ [2.1.0] ペンタン、2-オキサビシクロ [1.1.1] ペンタン、3-オキサビシクロ [3.1.0] ヘキサン、5-オキサビシクロ [2.1.1] ヘキサン、3-オキサビシクロ [3.2.0] ヘプタン、3-オキサビシクロ [4.1.0] ヘプタン、7-オキサビシクロ [2.2.1] ヘプタン、6-オキサビシクロ [3.1.1] ヘプタン、7-オキサビシクロ [4.2.0] オクタン、2-オキサビシクロ [2.2.2] オクタン、および3-オキサビシクロ [3.2.1] オクタンなどが挙げられる。ヘテロシクリルとしてはまた、スピロ環式環（例えば、2つの環がただ1つの原子を通じて接続されたスピロ環式二環）が挙げられる。スピロ環式ヘテロシクリルの非限定的な例としては、2-アザスピロ [2.2] ペンタン、4-アザスピロ [2.5] オクタン、1-アザスピロ [3.5] ノナン、2-アザスピロ [3.5] ノナン、7-アザスピロ [3.5] ノナン、2-アザスピロ [4.4] ノナン、6-アザスピロ [2.6] ノナン、1,7-ジアザスピロ [4.5] デカン、7-アザスピロ [4.5] デカン、2,5-ジアザスピロ [3.6] デカン、3-アザスピロ [5.5] ウンデカン、2-オキサスピロ [2.2] ペンタン、4-オキサスピロ [2.5] オクタン、1-オキサスピロ [3.5] ノナン、2-オキサスピロ [3.5] ノナン、7-オキサスピロ [3.5] ノナン、2-オキサスピロ [4.4] ノナン、6-オキサスピロ [2.6] ノナン、1,7-ジオキサスピロ [4.5] デカン、2,5-ジオキサスピロ [3.6] デカン、1-オキサスピロ [5.5] ウンデカン、3-オキサスピロ [5.5] ウンデカン、および3-オキサ-9-アザスピロ [5.5] ウンデカンなどが挙げられる。

【0049】

本明細書において使用される場合、「Z、Y¹、Y²、Y³、およびY⁴を含む環は部分的に不飽和である」は、環が任意の不飽和度を有してもよく、但し、環は芳香族ではなく、かつ全体的に完全には飽和していないことを意味する。そのような環の例としては、

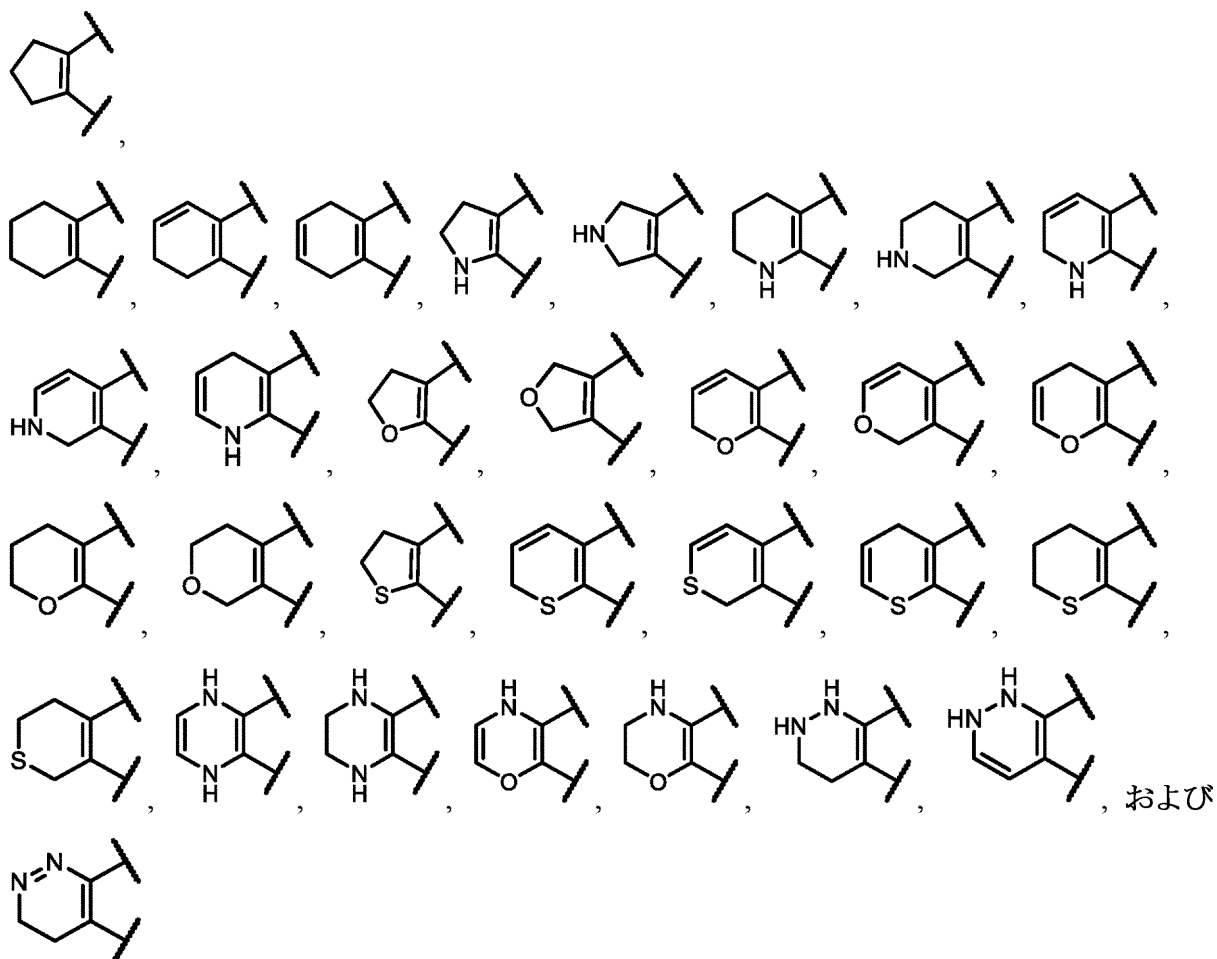
10

20

30

40

50



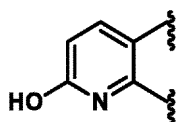
が挙げられる。

【 0 0 5 0 】

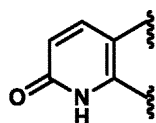
加えて、本態様の化合物を構成する原子は、そのような原子の全ての同位体形態を含むことが意図される。同位体は、本明細書において使用される場合、同じ原子数を有するが異なる質量数を有する原子を含む。非限定的に一般の例として、水素の同位体としてはトリチウムおよび重水素が挙げられ、炭素の同位体としては ^{13}C および ^{14}C が挙げられる。

【 0 0 5 1 】

加えて、本明細書に包括的または具体的に開示される化合物は、全ての互変異型を含むことが意図される。そのため、例として、部分：



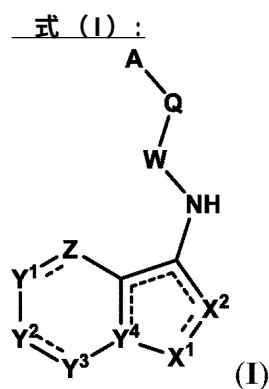
を含有する化合物は、部分:



を含有する互変異型を包含する。同様に、ヒドロキシルで置換されていてもよいと記載されるピリジニルまたはピリミジニル部分は、ピリドンまたはピリミドン互変異型を包含する。

【 0 0 5 2 】

[本発明1001]



10

の化合物であって、

式 (I) 中、

Zは、結合、 CR^1 、 $C(R^3)_2$ 、N、および NR^2 からなる群より選択され、

Y^1 、 Y^2 、および Y^3 のそれぞれは、O、S、 CR^1 、 $C(R^3)_2$ 、N、および NR^2 からなる群より独立して選択され、

Y^4 はCまたはNであり、

X^1 は、O、S、N、 NR^2 、および CR^1 からなる群より選択され、

X^2 は、O、S、N、 NR^4 、および CR^5 からなる群より選択され、

各

==

20

は独立して単結合または二重結合であり、但し、 Y^4 、 X^1 、および X^2 を含む5員環はヘテロアリールであり、

Wは、

(i) $C(=O)$ 、

(ii) $C(=S)$ 、

(iii) $S(O)_{1\sim2}$ 、

(iv) $C(=NR^d)$ 、

(v) $C(=NH)$ 、

(vi) $C(=C-NO_2)$ 、

(vii) $S(O)N(R^d)$ 、および

(viii) $S(O)NH$

からなる群より選択され、

Q-Aは、以下の(A)または(B)にしたがって定義され：

(A)

QはNHもしくは $N(C_{1\sim6}\text{アルキル})$ であり、ここで、 $C_{1\sim6}$ アルキルは、1～2個の独立して選択される R^a で置換されていてもよく、かつ

Aは、

(i) $-(Y^{A1})_n-Y^{A2}$ であって、

・nが0もしくは1であり、

・ Y^{A1} が、1～6個の R^a で置換されていてもよい $C_{1\sim6}$ アルキレンであり、かつ

・ Y^{A2} が、

(a) 1～4個の R^b で置換されていてもよい $C_{3\sim20}$ シクロアルキル、

(b) 1～4個の R^c で置換されていてもよい $C_{6\sim20}$ アリール、

(c) 5～20個の環原子を含むヘテロアリールであって、1～4個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N(H)、 $N(R^d)$ 、O、およびSからなる群より独立して選択され、かつヘテロアリール環炭素原子のうちの1つもしくは複数が、1～4個の独立して選択される R^c で置換されていてもよい、該ヘテロアリール、もしくは

(d) 3～16個の環原子を含むヘテロシクリルであって、1～3個の環原子がヘテ

40

50

口原子であり、各ヘテロ原子が、 N 、 $N(H)$ 、 $N(R^b)$ 、 $N(R^d)$ 、および O からなる群より独立して選択され、かつヘテロシクリル環炭素原子のうちの1つもしくは複数が、1~4個の独立して選択される R^b で置換されている、該ヘテロシクリル

である、

該- $(Y^{A1})_n-Y^{A2}$ 、または

(ii) $-Z^1-Z^2-Z^3$ であって、

・ Z^1 が、1~4個の R^a で置換されている、 $C_1\sim 3$ アルキレンであり、

・ Z^2 が、 $-N(H)-$ 、 $-N(R^d)-$ 、 $-O-$ 、もしくは $-S-$ であり、かつ

・ Z^3 が、1~4個の R^a で置換されている、 $C_2\sim 7$ アルキルである、

該 $-Z^1-Z^2-Z^3$ 、または

(iii) 1~6個の独立して選択される R^a で置換されている、 $C_1\sim 10$ アルキル

である、

または、

(B)

QおよびAは、一緒になって、



を形成し、



はWへの結合点を表し、かつ

Eは、3~16個の環原子を含む環であり、ここで、存在する窒素原子とは別に0~3個の追加の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、 N 、 $N(H)$ 、 $N(R^d)$ 、および O からなる群より独立して選択され、かつヘテロシクリル環炭素原子のうちの1つもしくは複数が、1~4個の独立して選択される R^b で置換されている、

R^1 の各出現は、

H、ハロ、シアノ、1~2個の R^a で置換されている、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_1\sim 4$ ハロアルキル、 $C_1\sim 4$ アルコキシ、 $C_1\sim 4$ ハロアルコキシ、1~4個の独立して選択される R^g で置換されている、 $(C_0\sim 3$ アルキレン)- $C_3\sim 6$ シクロアルキル、1~4個の独立して選択される R^g で置換されている、 $(C_0\sim 3$ アルキレン)- $C_6\sim 10$ アリール、 $(C_0\sim 3$ アルキレン)-5~10員のヘテロアリールであって、ヘテロアリールの1~3個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、 N 、 NH 、 NR^d 、 O 、および S からなる群より独立して選択され、ヘテロアリールが、1~4個の独立して選択される R^g で置換されている、該 $(C_0\sim 3$ アルキレン)-5~10員のヘテロアリール、 $(C_0\sim 3$ アルキレン)-5~10員のヘテロシクリルであって、ヘテロシクリルの1~3個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、 N 、 NH 、 NR^d 、 O 、および S からなる群より独立して選択され、ヘテロシクリルが、1~4個の独立して選択される R^g で置換されている、該 $(C_0\sim 3$ アルキレン)-5~10員のヘテロシクリル、 $-S(O)_{1\sim 2}(C_1\sim 4$ アルキル)、 $-NR^eR^f$ 、 $-OH$ 、オキソ、 $-S(O)_{1\sim 2}(NR^iR^{i'})$ 、 $-C_1\sim 4$ チオアルコキシ、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)(C_1\sim 4$ アルキル)、 $-C(=O)O(C_1\sim 4$ アルキル)、 $-C(=O)OH$ 、ならびに $-C(=O)N(R^j)(R^{j'})$

からなる群より独立して選択され、

R^2 の各出現は、

(i) 1~2個の独立して選択される R^a で置換されている、 $C_1\sim 6$ アルキル、

(ii) $C_3\sim 6$ シクロアルキル、

(iii) 3~10個の環原子を含むヘテロシクリルであって、1~3個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、 N 、 $N(H)$ 、 $N(R^d)$ 、および O からなる群より独立して選択

10

20

30

40

50

される、該ヘテロシクリル、

- (iv) $-C(O)(C_{1\sim4}\text{アルキル})$ 、
- (v) $-C(O)O(C_{1\sim4}\text{アルキル})$ 、
- (vi) $-CON(R')(R'')$ 、
- (vii) $-S(O)_{1\sim2}(NR'R'')$ 、
- (viii) $-S(O)_{1\sim2}(C_{1\sim4}\text{アルキル})$ 、
- (ix) $-OH$ 、
- (x) $C_{1\sim4}\text{アルコキシ}$ 、ならびに
- (xi) H

からなる群より独立して選択され、

R^3 の各出現は、 H 、1～6個の独立して選択される R^a で置換されていてもよい $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim4}$ ハロアルキル、 $-OH$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-NR^eR^f$ 、 $C_{1\sim4}$ アルコキシ、 $C_{1\sim4}$ ハロアルコキシ、 $-C(=O)(C_{1\sim4}\text{アルキル})$ 、 $-C(=O)O(C_{1\sim4}\text{アルキル})$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)N(R')(R'')$ 、 $-S(O)_{1\sim2}(NR'R'')$ 、 $-S(O)_{1\sim2}(C_{1\sim4}\text{アルキル})$ 、シアノ、および1～4個の独立して選択される $C_{1\sim4}$ アルキルで置換されていてもよい $C_{3\sim6}$ シクロアルキルからなる群より独立して選択されるか、または同じ炭素上の2つの R^3 は組み合わせさせてオキソを形成し、

R^4 は、 H および $C_{1\sim6}$ アルキルからなる群より選択され、

R^5 は、 H 、ハロ、 $C_{1\sim4}$ アルコキシ、 OH 、オキソ、および $C_{1\sim6}$ アルキルからなる群より選択され、

R^a の各出現は、 $-OH$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-NR^eR^f$ 、 $C_{1\sim4}$ アルコキシ、 $C_{1\sim4}$ ハロアルコキシ、 $-C(=O)O(C_{1\sim4}\text{アルキル})$ 、 $-C(=O)(C_{1\sim4}\text{アルキル})$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-CON(R')(R'')$ 、 $-S(O)_{1\sim2}(NR'R'')$ 、 $-S(O)_{1\sim2}(C_{1\sim4}\text{アルキル})$ 、シアノ、および1～4個の独立して選択される $C_{1\sim4}$ アルキルで置換されていてもよい $C_{3\sim6}$ シクロアルキルからなる群より独立して選択され、

R^b の各出現は、1～6個の独立して選択される R^a で置換されていてもよい $C_{1\sim10}$ アルキル、 $C_{1\sim4}$ ハロアルキル、 $-OH$ 、オキソ、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-NR^eR^f$ 、 $C_{1\sim4}$ アルコキシ、 $C_{1\sim4}$ ハロアルコキシ、 $-C(=O)(C_{1\sim4}\text{アルキル})$ 、 $-C(=O)O(C_{1\sim4}\text{アルキル})$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)N(R')(R'')$ 、 $-S(O)_{1\sim2}(NR'R'')$ 、 $-S(O)_{1\sim2}(C_{1\sim4}\text{アルキル})$ 、シアノ、1～4個の独立して選択される $C_{1\sim4}$ アルキルで置換されていてもよい $(C_0\sim3\text{アルキレン})-C_{6\sim10}\text{アリール}$ 、および1～4個の独立して選択される $C_{1\sim4}$ アルキルで置換されていてもよい $(C_0\sim3\text{アルキレン})-C_{3\sim6}\text{シクロアルキル}$ からなる群より独立して選択され、

R^c の各出現は、

- (i) ハロ、
- (ii) シアノ、
- (iii) 1～6個の独立して選択される R^a で置換されていてもよい $C_{1\sim10}$ アルキル、
- (iv) $C_{2\sim6}\text{アルケニル}$ 、
- (v) $C_{2\sim6}\text{アルキニル}$ 、
- (vi) $C_{1\sim4}\text{ハロアルキル}$ 、
- (vii) $C_{1\sim4}\text{アルコキシ}$ 、
- (viii) $C_{1\sim4}\text{ハロアルコキシ}$ 、
- (ix) 1～4個の独立して選択される $C_{1\sim4}$ アルキルで置換されていてもよい $(C_0\sim3\text{アルキレン})-C_{3\sim6}\text{シクロアルキル}$ 、
- (x) ヘテロシクリルが3～16個の環原子を含み、1～3個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、 N 、 $N(H)$ 、 $N(R^d)$ 、および O からなる群より独立して選択される、 $-(C_0\sim3\text{アルキレン})-\text{ヘテロシクリル}$ 、
- (xi) $-S(O)_{1\sim2}(C_{1\sim4}\text{アルキル})$ 、
- (xii) $-NR^eR^f$ 、
- (xiii) $-OH$ 、

10

20

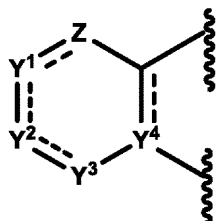
30

40

50

(xiv) $-S(O)_{1\sim 2}(NR'R'')$ 、
 (xv) $-C_{1\sim 4}$ チオアルコキシ、
 (xvi) $-NO_2$ 、
 (xvii) $-C(=O)(C_{1\sim 4}$ アルキル)、
 (xviii) $-C(=O)O(C_{1\sim 4}$ アルキル)、
 (xix) $-C(=O)OH$ 、
 (xx) $-C(=O)N(R')(R'')$ 、
 (xxi) 1～4個の独立して選択される $C_{1\sim 4}$ アルキルで置換されていてもよい $-(C_{0\sim 3}$ アルキレン) $-C_{6\sim 10}$ アリール、ならびに
 (xxii) ヘテロアリールの1～3個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、NH、 NR^d 、O、およびSからなる群より独立して選択され、ヘテロアリールが、1～4個の独立して選択される $C_{1\sim 4}$ アルキルで置換されていてもよい、 $-(C_{0\sim 3}$ アルキレン) $-5\sim 10$ 員のヘテロアリール
 からなる群より独立して選択され、
 R^d は、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{3\sim 6}$ シクロアルキル、 $-C(O)(C_{1\sim 4}$ アルキル)、 $-C(O)O(C_{1\sim 4}$ アルキル)、 $-CON(R')(R'')$ 、 $-S(O)_{1\sim 2}(NR'R'')$ 、 $-S(O)_{1\sim 2}(C_{1\sim 4}$ アルキル)、 $-CN$ 、 $-OH$ 、および $C_{1\sim 4}$ アルコキシからなる群より選択され、
 R^e および R^f の各出現は、H、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{1\sim 6}$ ハロアルキル、 $C_{3\sim 6}$ シクロアルキル、 $-C(O)(C_{1\sim 4}$ アルキル)、 $-C(O)O(C_{1\sim 4}$ アルキル)、 $-CON(R')(R'')$ 、 $-S(O)_{1\sim 2}(NR'R'')$ 、 $-S(O)_{1\sim 2}(C_{1\sim 4}$ アルキル)、 $-OH$ 、および $C_{1\sim 4}$ アルコキシからなる群より独立して選択されるか、または R^e および R^f は、それぞれが結合した窒素原子と共に、3～8個の環原子を含む環を形成し、該環は、(a) Hおよび $C_{1\sim 3}$ アルキルからなる群より独立して選択される1～2個の置換基でそれぞれが置換されている、1～7個の環炭素原子と、(b) $N(R^d)$ 、O、およびSからなる群よりそれぞれが独立して選択される、0～3個の環ヘテロ原子(R^e および R^f に結合した窒素原子に加えて)とを含み、
 R^g の各出現は、ハロ、シアノ、1～2個の独立して選択される R^a で置換されていてもよい $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{1\sim 4}$ ハロアルキル、1～2個の独立して選択される R^a で置換されていてもよい $C_{1\sim 6}$ アルコキシ、 $C_{1\sim 4}$ ハロアルコキシ、 $S(O)_{1\sim 2}(C_{1\sim 4}$ アルキル)、 $-NR^eR^f$ 、 $-OH$ 、オキソ、 $-S(O)_{1\sim 2}(NR'R'')$ 、 $-C_{1\sim 4}$ チオアルコキシ、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)(C_{1\sim 4}$ アルキル)、 $-C(=O)O(C_{1\sim 4}$ アルキル)、 $-C(=O)OH$ 、および $-C(=O)N(R')(R'')$ からなる群より独立して選択され、
 かつ、
 R' および R'' の各出現は、Hおよび $C_{1\sim 4}$ アルキルからなる群より独立して選択されるか、または R' および R'' は、それぞれが結合した窒素原子と共に、3～8個の環原子を含む環を形成し、該環は、(a) Hおよび $C_{1\sim 3}$ アルキルからなる群より独立して選択される1～2個の置換基でそれぞれが置換されている、1～7個の環炭素原子と、(b) $N(R^d)$ 、O、およびSからなる群よりそれぞれが独立して選択される、0～3個の環ヘテロ原子(R' および R'' に結合した窒素原子に加えて)とを含み、
 但し、以下のa)、b)、およびc)のうちの1つまたは複数が該当し：

a) 以下の環：



におけるZ、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、および Y^4 のうちの1つもしくは複数は、独立して選択されるヘテロ原子である、

b) Z、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、および Y^4 を含む該環は部分的に不飽和である、または

10

20

30

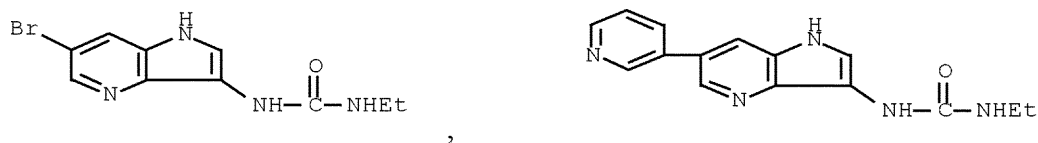
40

50

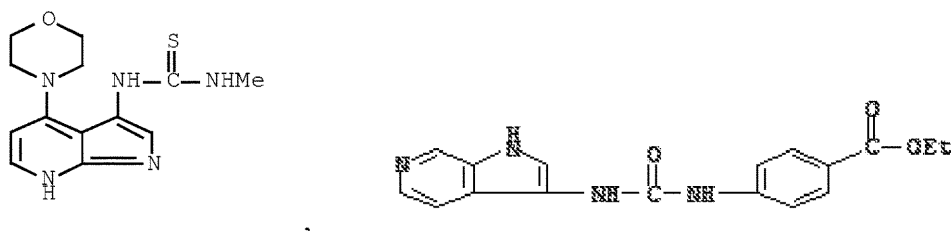
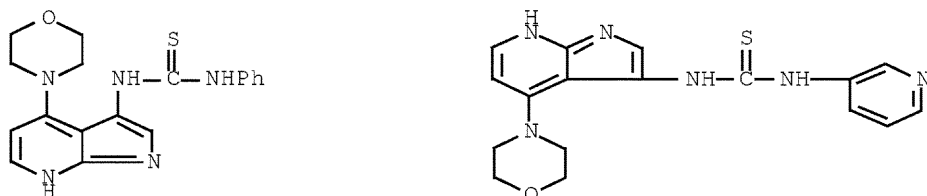
c) Zは結合である、

さらに、但し、Q-Aが(A)にしたがって定義され、Aが、パラ位においてn-ブチルなどのC₄アルキルで置換されているC₆アリールであり、かつZ、Y¹、Y²、Y³、およびY⁴を含む該環が芳香族である場合、Z、Y¹、Y²、Y³、およびY⁴を含む該環は、水素以外の1つまたは複数のR¹で置換されていなければならない、かつ

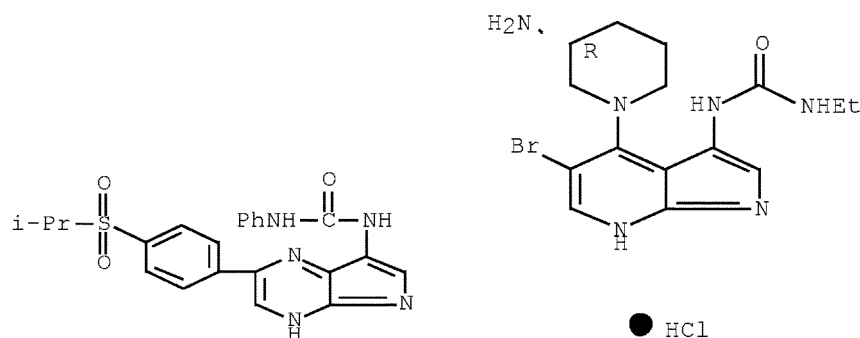
さらに、但し、該化合物は、



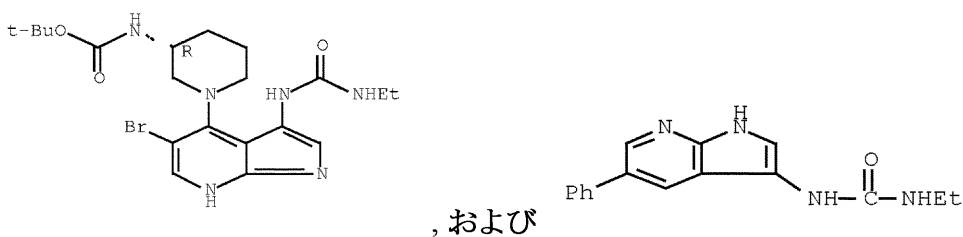
10



20



30



40

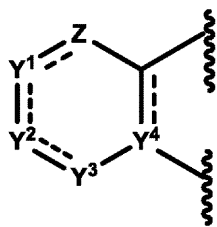
からなる群より選択されない、

該化合物、またはその薬学的に許容される塩、またはそのN-オキシド。

[本発明1002]

以下の環:

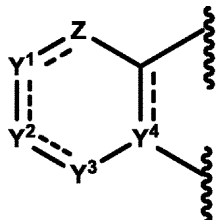
50



におけるZ、Y¹、Y²、Y³、およびY⁴のうちの1つまたは複数が、独立して選択されるヘテロ原子である、本発明1001の化合物。

[本発明1003]

Z、Y¹、Y²、Y³、およびY⁴を含む環:



が芳香族である、本発明1001または1002の化合物。

[本発明1004]

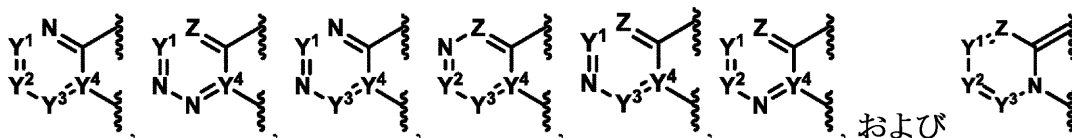
Zが結合以外である、本発明1001～1003のいずれかの化合物。

[本発明1005]

Z、Y¹、Y²、Y³、およびY⁴のうちの1～2つが独立してNである、本発明1001～1004のいずれかの化合物。

[本発明1006]

Z、Y¹、Y²、Y³、およびY⁴を含む前記環が、



からなる群より選択され、各



が、X¹およびX²を含む前記環への結合点を表し、かつ下方の



がX¹への結合点を表す、

本発明1001～1005のいずれかの化合物。

[本発明1007]

Z、Y¹、Y²、Y³、およびY⁴を含む前記環が、

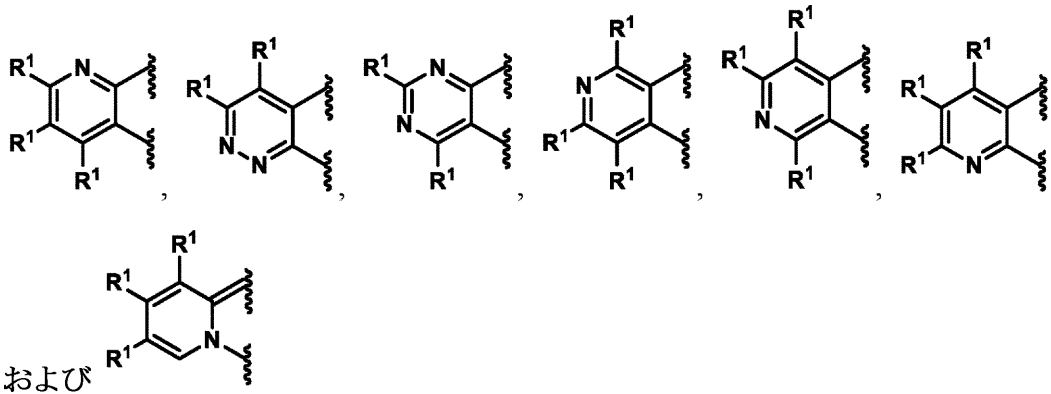
10

20

30

40

50



10

からなる群より選択され、各

、

が、 X^1 および X^2 を含む前記環への結合点を表し、かつ下方の

、

が X^1 への結合点を表す、

本発明1001~1006のいずれかの化合物。

20

[本発明1008]

Zが結合である、本発明1001または1002の化合物。

[本発明1009]

Y^2 が CR^1 である、本発明1001~1002および1008のいずれかの化合物。

[本発明1010]

Y^1 および Y^3 のうちの1~2つが CR^1 以外である、本発明1001~1002および1008~1009のいずれかの化合物。

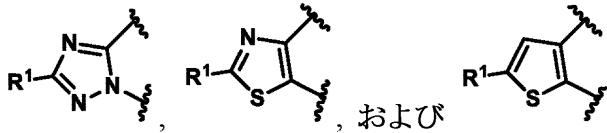
[本発明1011]

Y^1 および Y^3 のうちの1~2つが、N、 CR^1 、およびSからなる群より独立して選択される、本発明1001~1002および1008~1010のいずれかの化合物。

30

[本発明1012]

Z、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、および Y^4 を含む前記環が、



からなる群より選択され、各

、

が、 X^1 および X^2 を含む前記環への結合点を表し、かつ下方の

、

が X^1 への結合点を表す、

本発明1001~1002および1008~1011のいずれかの化合物。

40

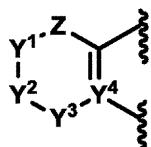
[本発明1013]

Z、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、および Y^4 を含む前記環が部分的に不飽和である、本発明1001または1002の化合物。

[本発明1014]

Z、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、および Y^4 を含む前記環が、

50



であり、各



が、 X^1 および X^2 を含む前記環への結合点を表し、かつ下方の



が X^1 への結合点を表す、

本発明1001～1002および1013のいずれかの化合物。

[本発明1015]

Zが単結合以外である、本発明1001～1002および1013～1014のいずれかの化合物。

[本発明1016]

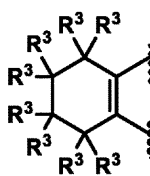
Y^4 がCである、本発明1001～1002および1013～1015のいずれかの化合物。

[本発明1017]

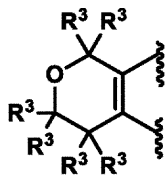
Z、 Y^1 、 Y^2 、および Y^3 のうちの1つが $C(R^3)_2$ 以外である、本発明1001～1002および1013～1016のいずれかの化合物。

[本発明1018]

Z、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、および Y^4 を含む前記環が、



または



であり、各



が、 X^1 および X^2 を含む前記環への結合点を表し、かつ下方の



が X^1 への結合点を表す、

本発明1001～1002および1013～1016のいずれかの化合物。

[本発明1019]

X^2 が、Nまたは CR^5 、例えば CR^5 である、本発明1001～1018のいずれかの化合物。

[本発明1020]

X^1 が、Nおよび NR^2 、例えばNHからなる群より選択される、本発明1001～1019のいずれかの化合物。

[本発明1021]

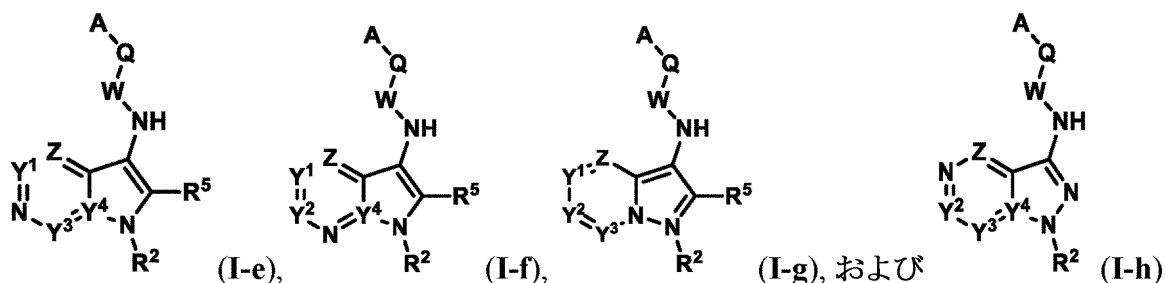
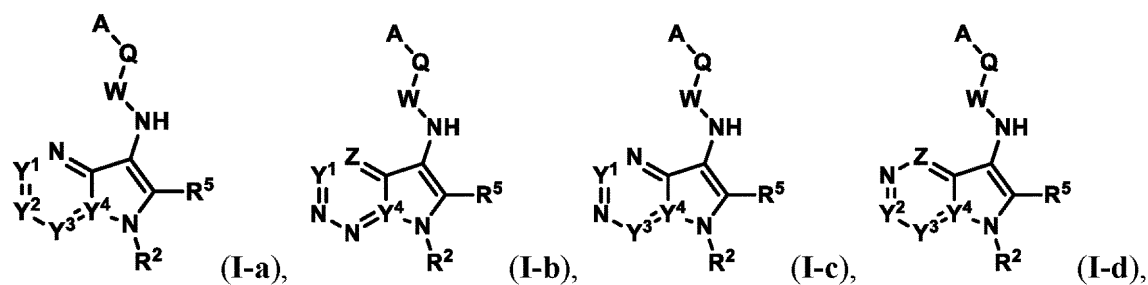
10

20

30

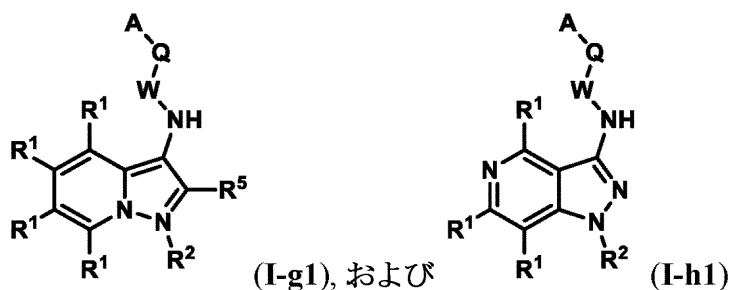
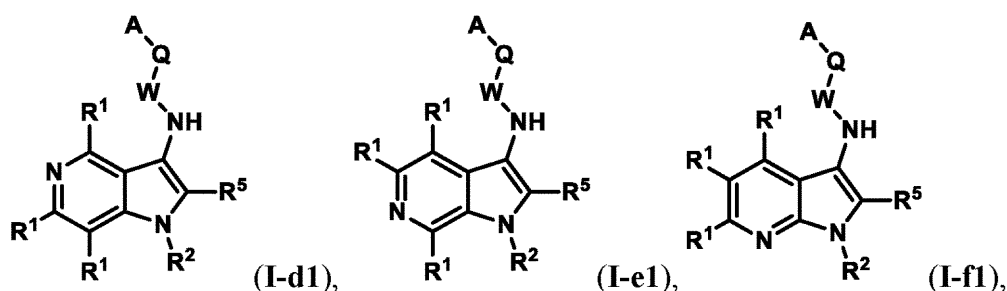
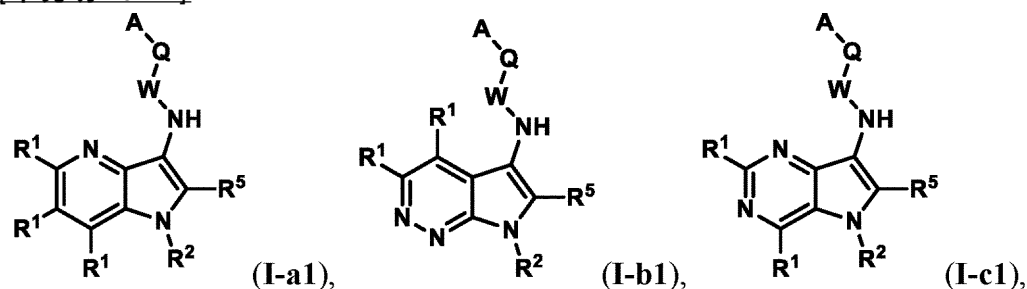
40

50



からなる群より選択される式を有する、本発明1001～1007および1019～1020のいずれかの化合物。

[本発明1022]



からなる群より選択される式を有する、本発明1001～1007および1019～1021のいずれかの化合物。

[本発明1023]

式 (I-a1) を有する、本発明1001～1007および1019～1022のいずれかの化合物。

[本発明1024]

式 (I-b1) を有する、本発明1001～1007および1019～1022のいずれかの化合物。

[本発明1025]

式 (I-c1) を有する、本発明1001～1007および1019～1022のいずれかの化合物。

[本発明1026]

式 (I-d1) を有する、本発明1001～1007および1019～1022のいずれかの化合物。

[本発明1027]

式 (I-e1) を有する、本発明1001～1007および1019～1022のいずれかの化合物。

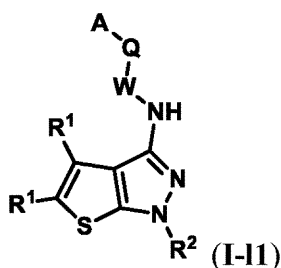
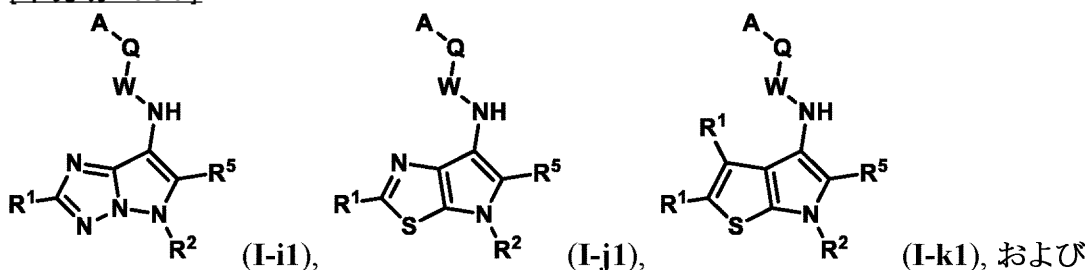
[本発明1028]

式 (I-f1) を有する、本発明1001～1007および1019～1022のいずれかの化合物。

[本発明1029]

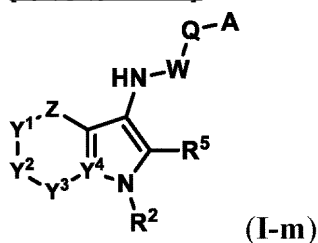
式 (I-g1) を有するか、または式 (I-h1) を有する、本発明1001～1007および1019～1022のいずれかの化合物。

[本発明1030]

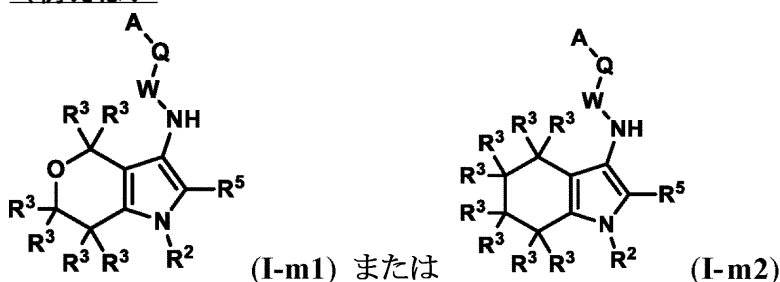


からなる群より選択される式を有する、本発明1001～1002、1008～1012、および1019～1021のいずれかの化合物。

[本発明1031]



(例えば、



) からなる群より選択される式を有する、本発明1001～1002、1013～1018、および1

019～1020のいずれかの化合物。

[本発明1032]

各 R^1 が、H、ハロ、シアノ、1～2個の R^a で置換されていてもよい $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 4$ ハロアルキル、 $C_1\sim 4$ アルコキシ、 $C_1\sim 4$ ハロアルコキシ、OH、 $-S(O)_{1\sim 2}(C_1\sim 4$ アルキル)、 $-S(O)_{1\sim 2}(NR'R'')$ 、 $-C_1\sim 4$ チオアルコキシ、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)(C_1\sim 4$ アルキル)、 $-C(=O)O(C_1\sim 4$ アルキル)、 $-C(=O)OH$ 、および $-C(=O)N(R')(R'')$ からなる群より独立して選択される、本発明1001～1031のいずれかの化合物。

[本発明1033]

R^1 の1つまたは複数の出現が独立してHである、本発明1001～1032のいずれかの化合物。

[本発明1034]

R^1 の残りの出現のそれぞれが、ハロ、シアノ、1～2個の R^a で置換されていてもよい $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 4$ ハロアルキル、 $C_1\sim 4$ アルコキシ、 $C_1\sim 4$ ハロアルコキシ、OH、 $-S(O)_{1\sim 2}(C_1\sim 4$ アルキル)、 $-S(O)_{1\sim 2}(NR'R'')$ 、 $-C_1\sim 4$ チオアルコキシ、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)(C_1\sim 4$ アルキル)、 $-C(=O)O(C_1\sim 4$ アルキル)、 $-C(=O)OH$ 、および $-C(=O)N(R')(R'')$ からなる群より独立して選択される、本発明1033の化合物。

[本発明1035]

R^1 の残りの出現のそれぞれが、メチル、 $C(O)NHMe$ 、 CF_3 、ヒドロキシ- $C_1\sim 6$ アルキル（例えば、1-ヒドロキシ-エタ-1-イル）、およびメトキシより選択される、本発明1034の化合物。

[本発明1036]

各 R^2 が、
(i) 1～2個の独立して選択される R^a で置換されていてもよい $C_1\sim 6$ アルキル、
(ii) $C_3\sim 6$ シクロアルキル、
(iii) 3～10個の環原子を含むヘテロシクリルであって、1～3個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N(H)、 $N(R^d)$ 、およびOからなる群より独立して選択される、該ヘテロシクリル、ならびに
(xi) H
からなる群より独立して選択される、本発明1001～1035のいずれかの化合物。

[本発明1037]

各 R^2 が、
(i) 1～2個の独立して選択される R^a で置換されていてもよい $C_1\sim 6$ アルキル、および
(xi) H（例えば、各 R^2 が独立してHである）
からなる群より独立して選択される、本発明1001～1036のいずれかの化合物。

[本発明1038]

各 R^3 が、H、1～6個の独立して選択される R^a で置換されていてもよい $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 4$ ハロアルキル、 $-OH$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $C_1\sim 4$ アルコキシ、 $C_1\sim 4$ ハロアルコキシ、 $-C(=O)(C_1\sim 4$ アルキル)、 $-C(=O)O(C_1\sim 4$ アルキル)、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)N(R')(R'')$ 、 $-S(O)_{1\sim 2}(NR'R'')$ 、 $-S(O)_{1\sim 2}(C_1\sim 4$ アルキル)、およびシアノからなる群より独立して選択されるか、または同じ炭素上の2つの R^3 が組み合わさってオキソを形成する、本発明1001～1037のいずれかの化合物。

[本発明1039]

各 R^3 が、H、1～6個の独立して選択される R^a で置換されていてもよい $C_1\sim 6$ アルキル、および $C_1\sim 4$ ハロアルキルからなる群より独立して選択されるか、または同じ炭素上の2つの R^3 が組み合わさってオキソを形成する、本発明1001～1038のいずれかの化合物。

[本発明1040]

各 R^3 が、H、1～6個の独立して選択される R^a で置換されていてもよい $C_1\sim 6$ アルキル、および $C_1\sim 4$ ハロアルキルからなる群より独立して選択される、本発明1001～1039のいずれかの化合物。

[本発明1041]

10

20

30

40

50

各 R^3 がHである、本発明1040の化合物。

[本発明1042]

各 R^5 が、H、オキソ、およびヒドロキシからなる群より独立して選択される、本発明1001~1041のいずれかの化合物。

[本発明1043]

各 R^5 がHまたは $C_{1\sim3}$ アルキル、例えば、Hである、本発明1001~1041のいずれかの化合物。

[本発明1044]

Wが、

(i) $C(=O)$ 、

(ii) $C(=S)$ 、

(iii) $S(O)_{1\sim2}$ 、

(iv) $C(=NR^d)$ 、

(v) $C(=NH)$ 、および

(vi) $C(=C-NO_2)$

からなる群より選択される、本発明1001~1043のいずれかの化合物。

[本発明1045]

Wが $C(=O)$ である、本発明1001~1044のいずれかの化合物。

[本発明1046]

QおよびAが(A)にしたがって定義される、本発明1001~1045のいずれかの化合物。

[本発明1047]

Aが $-(Y^{A1})_n-Y^{A2}$ である、本発明1001~1046のいずれかの化合物。

[本発明1048]

nが0である、本発明1001~1047のいずれかの化合物。

[本発明1049]

nが1である、本発明1001~1047のいずれかの化合物。

[本発明1050]

Y^{A1} が、 $C_{1\sim3}$ アルキレン、例えば CH_2 または CH_2CH_2 である、本発明1001~1047および1049のいずれかの化合物。

[本発明1051]

Y^{A2} が、1~4個の R^c で置換されていてもよい $C_6\sim_{20}$ アリールである、本発明1001~1050のいずれかの化合物。

[本発明1052]

Y^{A2} が、1~3個の R^c で置換されていてもよい $C_6\sim_{10}$ アリールである、本発明1001~1051のいずれかの化合物。

[本発明1053]

Y^{A2} が、1~3個の R^c で置換されていてもよいフェニルである、本発明1001~1052のいずれかの化合物。

[本発明1054]

Y^{A2} が、1~2個の R^c で置換されたフェニルである、本発明1001~1053のいずれかの化合物。

[本発明1055]

Y^{A2} が、パラ位において R^c で置換されたフェニルである、本発明1054の化合物。

[本発明1056]

Y^{A2} が、5~20個の環原子を含むヘテロアリールであり、ここで、1~4個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N(H)、 $N(R^d)$ 、O、およびSからなる群より独立して選択され、かつヘテロアリール環炭素原子のうちの1つまたは複数が、1~4個の独立して選択される R^c で置換されていてもよい、本発明1001~1050のいずれかの化合物。

[本発明1057]

Y^{A2} が、5~10個の環原子を含むヘテロアリールであり、ここで、1~4個の環原子がヘ

10

20

30

40

50

テロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N(H)、N(R^d)、O、およびSからなる群より独立して選択され、かつヘテロアリール環炭素原子のうちの1つまたは複数が、1~3個の独立して選択されるR^cで置換されていてもよい、本発明1001~1050および1056のいずれかの化合物。

[本発明1058]

Y^{A2}が、5~10個の環原子を含むヘテロアリールであり、ここで、1~3個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N(H)、およびN(R^d)からなる群より独立して選択され、かつヘテロアリール環炭素原子のうちの1つまたは複数が、1~3個の独立して選択されるR^cで置換されていてもよい、本発明1001~1050および1056~1057のいずれかの化合物。

10

[本発明1059]

Y^{A2}が、5~10個の環原子を含むヘテロアリールであり、ここで、1~3個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N(H)、およびN(R^d)からなる群より独立して選択され、かつヘテロアリール環炭素原子のうちの1つまたは複数が、1~2個の独立して選択されるR^cで置換されていてもよい、本発明1001~1050および1056~1058のいずれかの化合物。

[本発明1060]

Y^{A2}が、6~10個の環原子を含むヘテロアリールであり、ここで、1~2個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N(H)、およびN(R^d)からなる群より独立して選択され、かつヘテロアリール環炭素原子のうちの1つまたは複数が、1~2個の独立して選択されるR^cで置換されていてもよい、本発明1001~1050および1056~1059のいずれかの化合物。

20

[本発明1061]

Y^{A2}が、1~2個の独立して選択されるR^cで置換されていてもよいクニオリニルまたはテトラヒドロキノリル、例えば、非置換のクニオリニルまたはテトラヒドロキノリルである、本発明1001~1050および1056~1060のいずれかの化合物。

[本発明1062]

R^cの各出現が、
(iii) 1~6個の独立して選択されるR^aで置換されていてもよいC₁~10アルキル、
(ix) 1~4個の独立して選択されるC₁~4アルキルで置換されていてもよい-(C₀~3アルキレン)-C₃~6シクロアルキル、ならびに
(x) ヘテロシクリルが3~16個の環原子を含み、1~3個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N(H)、N(R^d)、およびOからなる群より独立して選択される、-(C₀~3アルキレン)-ヘテロシクリル
からなる群より独立して選択される、本発明1051~1061のいずれかの化合物。

30

[本発明1063]

R^cの各出現が独立して、1~6個の独立して選択されるR^aで置換されていてもよいC₁~6アルキルである、本発明1051~1062のいずれかの化合物。

[本発明1064]

R^cが、ハロ(例えば、F)で置換されていてもよいC₁~6アルキル、C₁~4アルコキシ、および/またはNR^eR^fからなる群より独立して選択される、本発明1051~1063のいずれかの化合物。

40

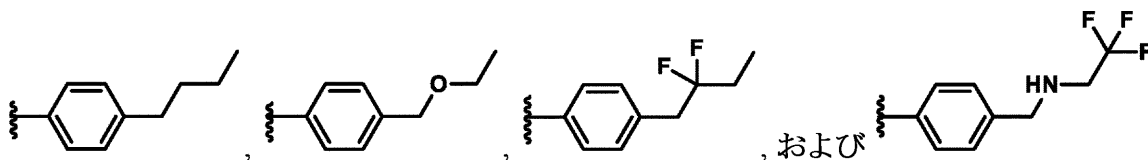
[本発明1065]

R^cが独立して、非置換のC₁~6アルキル(例えば、n-ブチル)、エトキシメチル、CH₂NHCH₂CF₃、およびCH₂CF₂CH₂CH₃である、本発明1064の化合物。

[本発明1066]

Aが、

50



からなる群より選択される、本発明1001～1048および1051～1065のいずれかの化合物。

[本発明1067]

R^c の各出現が、

(ix) 1～4個の独立して選択される $C_1\sim 4$ アルキルで置換されていてもよい- ($C_0\sim 3$ アルキレン)- $C_3\sim 6$ シクロアルキル、ならびに

(x) ヘテロシクリルが3～16個の環原子を含み、1～3個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N(H)、N(R^d)、および0からなる群より独立して選択される、- ($C_0\sim 3$ アルキレン)-ヘテロシクリル

からなる群より独立して選択される、本発明1051～1062のいずれかの化合物。

[本発明1068]

R^c の各出現が、

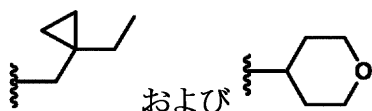
(ix) 1個の独立して選択される $C_1\sim 4$ アルキルで置換されていてもよい- (C_1 アルキレン)- $C_3\sim 6$ シクロアルキル、ならびに

(x) ヘテロシクリルが6個の環原子を含み、1個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N(H)、N(R^d)、および0からなる群より独立して選択される、-ヘテロシクリル

からなる群より独立して選択される、本発明1051～1062および1067のいずれかの化合物。

[本発明1069]

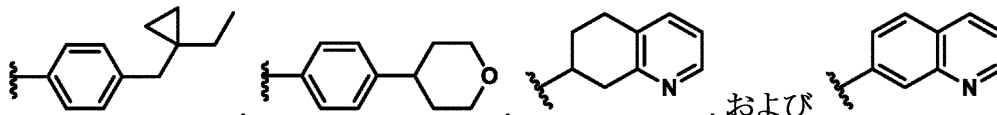
R^c の各出現が、



からなる群より独立して選択される、本発明1068の化合物。

[本発明1070]

Aが、



からなる群より選択される、本発明1001～1048、1051～1061、および1067～1069のいずれかの化合物。

[本発明1071]

Y^{A2} が、1～4個の R^b で置換されていてもよい $C_3\sim 20$ シクロアルキルである、本発明1001～1050のいずれかの化合物。

[本発明1072]

Y^{A2} が、3～12個の環原子を含むヘテロシクリルであり、ここで、1～3個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N(H)、N(R^d)、および0からなる群より独立して選択され、かつヘテロシクリル環炭素原子のうちの1つまたは複数が、1～4個の独立して選択される R^b で置換されていてもよい、本発明1001～1050のいずれかの化合物。

[本発明1073]

R^b の各出現が、1～6個の独立して選択される R^a で置換されていてもよい $C_1\sim 10$ アルキル、 $C_1\sim 4$ ハロアルキル、-OH、オキソ、-F、-Cl、-Br、 $C_1\sim 4$ アルコキシ、 $C_1\sim 4$ ハロア

ルコキシ、および1～4個の独立して選択される $C_1\sim 4$ アルキルで置換されていてもよい $C_3\sim 6$ シクロアルキルからなる群より選択される、本発明1071または1072の化合物。

[本発明1074]

R^b の各出現が、1～6個の独立して選択される R^a で置換されていてもよい $C_1\sim 10$ アルキル、および $C_1\sim 4$ ハロアルキルからなる群より選択される、本発明1071～1073のいずれかの化合物。

[本発明1075]

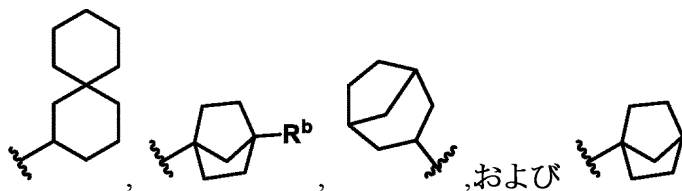
R^b の各出現が、1～2個の独立して選択される R^a で置換されていてもよい $C_1\sim 6$ アルキルからなる群より選択される、本発明1071～1074のいずれかの化合物。

[本発明1076]

R^b の各出現が、非置換の $C_1\sim 6$ アルキル（例えば、*n*-ブチルなどのブチル）からなる群より選択される、本発明1071～1075のいずれかの化合物。

[本発明1077]

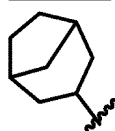
Aが、



からなる群より選択される、本発明1001～1048、1071、および1073～1076のいずれかの化合物。

[本発明1078]

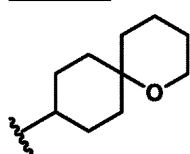
Aが、



である、本発明1001～1048、1071、および1073～1077のいずれかの化合物。

[本発明1079]

Aが、



である、本発明1001～1048および1072～1076のいずれかの化合物。

[本発明1080]

QおよびAが(B)にしたがって定義される、本発明1001～1045のいずれかの化合物。

[本発明1081]

Eが、3～12個の環原子を含むヘテロシクリルであり、ここで、存在する窒素原子とは別に0～3個の追加の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N(H)、N(R^d)、および0からなる群より独立して選択され、かつヘテロシクリル環炭素原子のうちの1つまたは複数が、1～2個の独立して選択される R^b で置換されていてもよい、本発明1001～1045および1080のいずれかの化合物。

[本発明1082]

Eが、6～12個の環原子を含むヘテロシクリルであり、ここで、存在する窒素原子とは別に0～3個の追加の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N(H)、N(R^d)、および0からなる群より独立して選択され、かつヘテロシクリル環炭素原子のうちの1つま

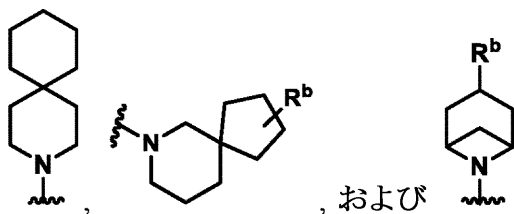
たは複数が、1～2個の独立して選択される R^b で置換されていてもよい、本発明1001～1045および1080～1081のいずれかの化合物。

[本発明1083]

Eが、6～12個の環原子を含むヘテロシクリル（例えば、スピロ環式ヘテロシクリル）であり、ここで、存在する窒素原子とは別に0～2個の追加の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N(H)、N(R^d)、および0からなる群より独立して選択され、かつヘテロシクリル環炭素原子のうちの1つまたは複数が、1個の独立して選択される R^b で置換されていてもよい、本発明1001～1045および1080～1081のいずれかの化合物。

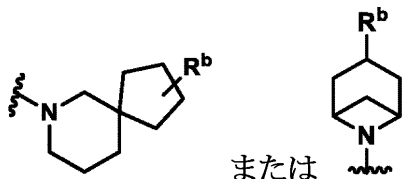
[本発明1084]

Eが、



10

（例えば、 R^b が、n-ブチルおよびエチルなどの非置換の $C_1\sim 6$ アルキルである、

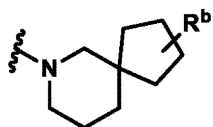


20

）からなる群より選択される、本発明1001～1045および1080～1082のいずれかの化合物。

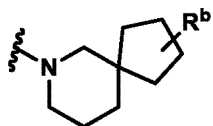
[本発明1085]

Eが、



30

（例えば、 R^b がエチルなどの非置換の $C_1\sim 6$ アルキルである、



）である、本発明1001～1045および1080～1083のいずれかの化合物。

40

[本発明1086]

QがNHであり、WがC(=O)であり、かつAが Y^{A2} であり、ここで Y^{A2} が、本発明1051～1055および1062～1065のいずれかにおいて定義される通りである、本発明1001の化合物。

[本発明1087]

QがNHであり、WがC(=O)であり、かつAが Y^{A2} であり、ここで Y^{A2} が、本発明1051～1055および1067～1070のいずれかにおいて定義される通りである、本発明1001の化合物。

[本発明1088]

QがNHであり、WがC(=O)であり、かつAが Y^{A2} であり、ここで Y^{A2} が、本発明1056

50

～1061および1062～1065のいずれかにおいて定義される通りである、本発明1001の化合物。

[本発明1089]

QがNHであり、WがC(=O)であり、かつAがY^{A2}であり、ここでY^{A2}が、本発明1056～1061および1067～1070のいずれかにおいて定義される通りである、本発明1001の化合物。

[本発明1090]

QがNHであり、WがC(=O)であり、かつAがY^{A2}であり、ここでY^{A2}が、本発明1071および1073～1078のいずれかにおいて定義される通りである、本発明1001の化合物。

[本発明1091]

QがNHであり、WがC(=O)であり、かつAがY^{A2}であり、ここでY^{A2}が、本発明1072、1073～1076、および1079のいずれかにおいて定義される通りである、本発明1001の化合物。

[本発明1092]

QがNHであり、WがC(=S)であり、かつAがY^{A2}であり、ここでY^{A2}が、本発明1051～1055および1062～1065のいずれかにおいて定義される通りである、本発明1001の化合物。

[本発明1093]

QがNHであり、WがC(=S)であり、かつAがY^{A2}であり、ここでY^{A2}が、本発明1051～1055および1067～1070のいずれかにおいて定義される通りである、本発明1001の化合物。

[本発明1094]

QがNHであり、WがC(=S)であり、かつAがY^{A2}であり、ここでY^{A2}が、本発明1056～1061および1062～1065のいずれかにおいて定義される通りである、本発明1001の化合物。

[本発明1095]

QがNHであり、WがC(=S)であり、かつAがY^{A2}であり、ここでY^{A2}が、本発明1056～1061および1067～1070のいずれかにおいて定義される通りである、本発明1001の化合物。

[本発明1096]

QがNHであり、WがC(=S)であり、かつAがY^{A2}であり、ここでY^{A2}が、本発明1071および1073～1078のいずれかにおいて定義される通りである、本発明1001の化合物。

[本発明1097]

QがNHであり、WがC(=S)であり、かつAがY^{A2}であり、ここでY^{A2}が、本発明1072、1073～1076、および1079のいずれかにおいて定義される通りである、本発明1001の化合物。

[本発明1098]

QがNHであり、WがC(=NR^d) (例えば、C(=N(Boc)))であり、かつAがY^{A2}であり、ここでY^{A2}が、本発明1051～1055および1062～1065のいずれかにおいて定義される通りである、本発明1001の化合物。

[本発明1099]

QがNHであり、WがC(=NR^d) (例えば、C(=N(Boc)))であり、かつAがY^{A2}であり、ここでY^{A2}が、本発明1051～1055および1067～1070のいずれかにおいて定義される通りである、本発明1001の化合物。

[本発明1100]

QがNHであり、WがC(=NR^d) (例えば、C(=N(Boc)))であり、かつAがY^{A2}であり、ここでY^{A2}が、本発明1056～1061および1062～1065のいずれかにおいて定義される通りである、本発明1001の化合物。

[本発明1101]

QがNHであり、WがC(=NR^d) (例えば、C(=N(Boc)))であり、かつAがY^{A2}であ

10

20

30

40

50

り、ここで Y^{A2} が、本発明1056～1061および1067～1070のいずれかにおいて定義される通りである、本発明1001の化合物。

[本発明1102]

QがNHであり、WがC(=NR^d) (例えば、C(=N(Boc))) であり、かつAが Y^{A2} であり、ここで Y^{A2} が、本発明1071および1073～1078のいずれかにおいて定義される通りである、本発明1001の化合物。

[本発明1103]

QがNHであり、WがC(=NR^d) (例えば、C(=N(Boc))) であり、かつAが Y^{A2} であり、ここで Y^{A2} が、本発明1072、1073～1076、および1079のいずれかにおいて定義される通りである、本発明1001の化合物。

10

[本発明1104]

QがNHであり、WがC(=NH) であり、かつAが Y^{A2} であり、ここで Y^{A2} が、本発明1051～1055および1062～1065のいずれかにおいて定義される通りである、本発明1001の化合物。

[本発明1105]

QがNHであり、WがC(=NH) であり、かつAが Y^{A2} であり、ここで Y^{A2} が、本発明1051～1055および1067～1070のいずれかにおいて定義される通りである、本発明1001の化合物。

[本発明1106]

QがNHであり、WがC(=NH) であり、かつAが Y^{A2} であり、ここで Y^{A2} が、本発明1056～1061および1062～1065のいずれかにおいて定義される通りである、本発明1001の化合物。

20

[本発明1107]

QがNHであり、WがC(=NH) であり、かつAが Y^{A2} であり、ここで Y^{A2} が、本発明1056～1061および1067～1070のいずれかにおいて定義される通りである、本発明1001の化合物。

[本発明1108]

QがNHであり、WがC(=NH) であり、かつAが Y^{A2} であり、ここで Y^{A2} が、本発明1071および1073～1078のいずれかにおいて定義される通りである、本発明1001の化合物。

30

[本発明1109]

QがNHであり、WがC(=NH) であり、かつAが Y^{A2} であり、ここで Y^{A2} が、本発明1072、1073～1076、および1079のいずれかにおいて定義される通りである、本発明1001の化合物。

[本発明1110]

WがC(=O) であり、かつQ-Aが、本発明1080～1085のいずれかにおいて定義される通りである、本発明1001の化合物。

[本発明1111]

WがC(=S) であり、かつQ-Aが、本発明1080～1085のいずれかにおいて定義される通りである、本発明1001の化合物。

40

[本発明1112]

Wが C(=NR^d) (例えば、C(=NBoc)) であり、かつQ-Aが、本発明1080～1085のいずれかにおいて定義される通りである、本発明1001の化合物。

[本発明1113]

WがC(=NH) であり、かつQ-Aが、本発明1080～1085のいずれかにおいて定義される通りである、本発明1001の化合物。

[本発明1114]

式(I-a1)を有する、本発明1086～1113のいずれかの化合物。

[本発明1115]

式(I-b1)を有する、本発明1086～1113のいずれかの化合物。

50

[本発明1116]

式 (I-c1) を有する、本発明1086～1113のいずれかの化合物。

[本発明1117]

式 (I-d1) を有する、本発明1086～1113のいずれかの化合物。

[本発明1118]

式 (I-e1) を有する、本発明1086～1113のいずれかの化合物。

[本発明1119]

式 (I-f1) を有する、本発明1086～1113のいずれかの化合物。

[本発明1120]

式 (I-g1) を有する、本発明1086～1113のいずれかの化合物。

10

[本発明1121]

式 (I-h1) を有する、本発明1086～1113のいずれかの化合物。

[本発明1122]

式 (I-i1) を有する、本発明1086～1113のいずれかの化合物。

[本発明1123]

式 (I-j1) を有する、本発明1086～1113のいずれかの化合物。

[本発明1124]

式 (I-k1) を有する、本発明1086～1113のいずれかの化合物。

[本発明1125]

式 (I-l1) を有する、本発明1086～1113のいずれかの化合物。

20

[本発明1126]

式 (I-m1) を有する、本発明1086～1113のいずれかの化合物。

[本発明1127]

R^1 が、本発明1032～1036のいずれかにおいて定義される通りである、本発明1086～1126のいずれかの化合物。

[本発明1128]

R^2 が、本発明1037において定義される通りである、本発明1086～1127のいずれかの化合物。

[本発明1129]

R^3 が、本発明1038～1041のいずれかにおいて定義される通りである、本発明1086～1128のいずれかの化合物。

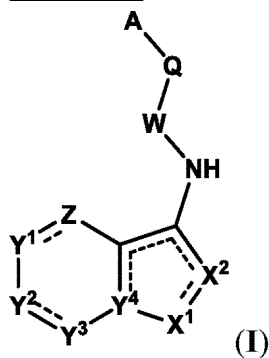
30

[本発明1130]

R^5 が、本発明1043において定義される通りである（例えば、 $R^5 = H$ ）、本発明1086～1129のいずれかの化合物。

[本発明1131]

式 (I) :



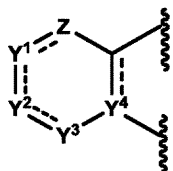
40

の化合物であって、

式 (I) 中、

以下の環:

50



におけるZ、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、および Y^4 のうちの1つまたは複数は、独立して選択されるヘテロ原子であり、

Zは、 CR^1 およびNからなる群より選択され、

Y^1 、 Y^2 、および Y^3 のそれぞれは、 CR^1 およびNからなる群より独立して選択され、

但し、Z、 Y^1 、 Y^2 、および Y^3 のうちの1つまたは複数は、独立して選択される CR^1 であり、

Y^4 はCであり、

X^1 はNHであり、

X^2 はCHであり、

各

は独立して単結合または二重結合であり、但し、 Y^4 、 X^1 、および X^2 を含む5員環はヘテロアリールであり、かつ

Z、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、および Y^4 を含む該環は芳香族であり、

Wは、

(i) C (=O)、

(ii) C (=S)、

(iv) C (=NR^d)、および

(v) C (=NH)

からなる群より選択され、

Q-Aは、以下の(A)または(B)にしたがって定義され：

(A)

QはNHもしくはN ($C_{1\sim6}$ アルキル) であり、ここで、 $C_{1\sim6}$ アルキルは、1～2個の独立して選択される R^a で置換されていてもよく、かつ

Aは、

(i) - (Y^{A1})_n- Y^{A2} であって、

・nが0もしくは1であり、

・ Y^{A1} が、1～6個の R^a で置換されていてもよい $C_{1\sim6}$ アルキレンであり、かつ

・ Y^{A2} が、

(a) 1～4個の R^b で置換されていてもよい $C_{3\sim20}$ シクロアルキル、

(b) 1～4個の R^c で置換されていてもよい $C_{6\sim20}$ アリール、

(c) 5～20個の環原子を含むヘテロアリールであって、1～4個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N (H)、N (R^d)、O、およびSからなる群より独立して選択され、かつヘテロアリール環炭素原子のうちの1つもしくは複数が、1～4個の独立して選択される R^c で置換されていてもよい、該ヘテロアリール、もしくは

(d) 3～16個の環原子を含むヘテロシクリルであって、1～3個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N (H)、N (R^b)、N (R^d)、およびOからなる群より独立して選択され、かつヘテロシクリル環炭素原子のうちの1つもしくは複数が、1～4個の独立して選択される R^b で置換されていてもよい、該ヘテロシクリル

である、

該- (Y^{A1})_n- Y^{A2} 、または

(ii) - Z^1 - Z^2 - Z^3 であって、

・ Z^1 が、1～4個の R^a で置換されていてもよい $C_{1\sim3}$ アルキレンであり、

10

20

30

40

50

・ Z^2 が、 $-N(H)-$ 、 $-N(R^d)-$ 、 $-O-$ 、もしくは $-S-$ であり、かつ

・ Z^3 が、1～4個の R^a で置換されていてもよい $C_2\sim 7$ アルキルである、

該 $-Z^1-Z^2-Z^3$ 、または

(iii) 1～6個の独立して選択される R^a で置換されていてもよい $C_1\sim 10$ アルキルである、

または

(B)

QおよびAは、一緒になって、



10

を形成し、

はWへの結合点を表し、かつ

Eは、3～16個の環原子を含む環であり、ここで、存在する窒素原子とは別に0～3個の追加の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N(H)、N(R^d)、およびOからなる群より独立して選択され、かつヘテロシクリル環炭素原子のうちの1つもしくは複数が、1～4個の独立して選択される R^b で置換されていてもよい、

20

R^1 の各出現は、

H、ハロ、シアノ、1～2個の R^a で置換されていてもよい $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_1\sim 4$ ハロアルキル、 $C_1\sim 4$ アルコキシ、 $C_1\sim 4$ ハロアルコキシ、1～4個の独立して選択される R^g で置換されていてもよい $-(C_0\sim 3$ アルキレン) $-C_3\sim 6$ シクロアルキル、1～4個の独立して選択される R^g で置換されていてもよい $-(C_0\sim 3$ アルキレン) $-C_6\sim 10$ アリール、 $-(C_0\sim 3$ アルキレン) $-5\sim 10$ 員のヘテロアリールであって、ヘテロアリールの1～3個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、NH、 NR^d 、O、およびSからなる群より独立して選択され、ヘテロアリールが、1～4個の独立して選択される R^g で置換されていてもよい、該 $-(C_0\sim 3$ アルキレン) $-5\sim 10$ 員のヘテロアリール、 $-(C_0\sim 3$ アルキレン) $-5\sim 10$ 員のヘテロシクリルであって、ヘテロシクリルの1～3個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、NH、 NR^d 、O、およびSからなる群より独立して選択され、ヘテロシクリルが、1～4個の独立して選択される R^g で置換されていてもよい、該 $-(C_0\sim 3$ アルキレン) $-5\sim 10$ 員のヘテロシクリル、 $-S(O)_{1\sim 2}(C_1\sim 4$ アルキル)、 $-NR^eR^f$ 、 $-OH$ 、オキソ、 $-S(O)_{1\sim 2}(NR'R'')$ 、 $-C_1\sim 4$ チオアルコキシ、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)(C_1\sim 4$ アルキル)、 $-C(=O)O(C_1\sim 4$ アルキル)、 $-C(=O)OH$ 、ならびに $-C(=O)N(R')(R'')$

30

からなる群より独立して選択され、

R^a の各出現は、 $-OH$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-NR^eR^f$ 、 $C_1\sim 4$ アルコキシ、 $C_1\sim 4$ ハロアルコキシ、 $-C(=O)O(C_1\sim 4$ アルキル)、 $-C(=O)(C_1\sim 4$ アルキル)、 $-C(=O)OH$ 、 $-CON(R')(R'')$ 、 $-S(O)_{1\sim 2}(NR'R'')$ 、 $-S(O)_{1\sim 2}(C_1\sim 4$ アルキル)、シアノ、および1～4個の独立して選択される $C_1\sim 4$ アルキルで置換されていてもよい $C_3\sim 6$ シクロアルキルからなる群より独立して選択され、

40

R^b の各出現は、1～6個の独立して選択される R^a で置換されていてもよい $C_1\sim 10$ アルキル、 $C_1\sim 4$ ハロアルキル、 $-OH$ 、オキソ、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-NR^eR^f$ 、 $C_1\sim 4$ アルコキシ、 $C_1\sim 4$ ハロアルコキシ、 $-C(=O)(C_1\sim 4$ アルキル)、 $-C(=O)O(C_1\sim 4$ アルキル)、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)N(R')(R'')$ 、 $-S(O)_{1\sim 2}(NR'R'')$ 、 $-S(O)_{1\sim 2}(C_1\sim 4$ アルキル)、シアノ、1～4個の独立して選択される $C_1\sim 4$ アルキルで置換されていてもよい $(C_0\sim 3$ アルキレン) $-C_6\sim 10$ アリール、および1～4個の独立して選択される $C_1\sim 4$ アルキルで置換されていてもよい $(C_0\sim 3$ アルキレン) $-C_3\sim 6$ シクロアルキルからなる群より

50

独立して選択され、

R^c の各出現は、

(i) ハロ、

(ii) シアノ、

(iii) 1~6個の独立して選択される R^a で置換されていてもよい $C_1\sim 10$ アルキル、

(iv) $C_2\sim 6$ アルケニル、

(v) $C_2\sim 6$ アルキニル、

(vi) $C_1\sim 4$ ハロアルキル、

(vii) $C_1\sim 4$ アルコキシ、

(viii) $C_1\sim 4$ ハロアルコキシ、

(ix) 1~4個の独立して選択される $C_1\sim 4$ アルキルで置換されていてもよい- ($C_0\sim 3$ アルキレン) - $C_3\sim 6$ シクロアルキル、

(x) ヘテロシクリルが3~16個の環原子を含み、1~3個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N(H)、N(R^d)、および0からなる群より独立して選択される、- ($C_0\sim 3$ アルキレン) -ヘテロシクリル、

(xi) -S(O)_{1~2}($C_1\sim 4$ アルキル)、

(xii) -NR^eR^f、

(xiii) -OH、

(xiv) -S(O)_{1~2}(NR'R'')、

(xv) - $C_1\sim 4$ チオアルコキシ、

(xvi) -NO₂、

(xvii) -C(=O)($C_1\sim 4$ アルキル)、

(xviii) -C(=O)O($C_1\sim 4$ アルキル)、

(xix) -C(=O)OH、

(xx) -C(=O)N(R')(R'')、ならびに

(xxi) 1~4個の独立して選択される $C_1\sim 4$ アルキルで置換されていてもよい- ($C_0\sim 3$ アルキレン) - $C_6\sim 10$ アリール、ならびに

(xxii) ヘテロアリのールの1~3個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、NH、NR^d、O、およびSからなる群より独立して選択され、ヘテロアリのールが、1~4個の独立して選択される $C_1\sim 4$ アルキルで置換されていてもよい、- ($C_0\sim 3$ アルキレン) -5~10員のヘテロアリのール

からなる群より独立して選択され、

R^d は、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_3\sim 6$ シクロアルキル、-C(O)($C_1\sim 4$ アルキル)、-C(O)O($C_1\sim 4$ アルキル)、-CON(R')(R'')、-S(O)_{1~2}(NR'R'')、-S(O)_{1~2}($C_1\sim 4$ アルキル)、-OH、-CN、および $C_1\sim 4$ アルコキシからなる群より選択され、

R^e および R^f の各出現は、H、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_3\sim 6$ シクロアルキル、-C(O)($C_1\sim 4$ アルキル)、-C(O)O($C_1\sim 4$ アルキル)、-CON(R')(R'')、-S(O)_{1~2}(NR'R'')、-S(O)_{1~2}($C_1\sim 4$ アルキル)、-OH、および $C_1\sim 4$ アルコキシからなる群より独立して選択されるか、または R^e および R^f は、それぞれが結合した窒素原子と共に、3~8個の環原子を含む環を形成し、該環は、(a) Hおよび $C_1\sim 3$ アルキルより独立して選択される1~2個の置換基でそれぞれが置換されている、1~7個の環炭素原子と、(b) N(R^d)、O、およびSからなる群よりそれぞれが独立して選択される、0~3個の環ヘテロ原子(R^e および R^f に結合した窒素原子に加えて)とを含み、

R^g の各出現は、ハロ、シアノ、1~2個の独立して選択される R^a で置換されていてもよい $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 4$ ハロアルキル、1~2個の独立して選択される R^a で置換されていてもよい $C_1\sim 6$ アルコキシ、 $C_1\sim 4$ ハロアルコキシ、S(O)_{1~2}($C_1\sim 4$ アルキル)、-NR^eR^f、-OH、オキソ、-S(O)_{1~2}(NR'R'')、- $C_1\sim 4$ チオアルコキシ、-NO₂、-C(=O)($C_1\sim 4$ アルキル)、-C(=O)O($C_1\sim 4$ アルキル)、-C(=O)OH、および-C(=O)N(R')(R'')からなる群より独立して選択され、

かつ、

10

20

30

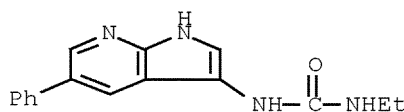
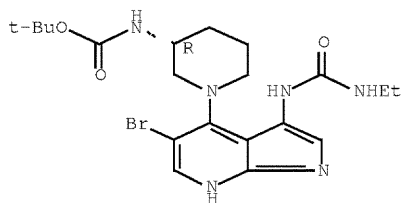
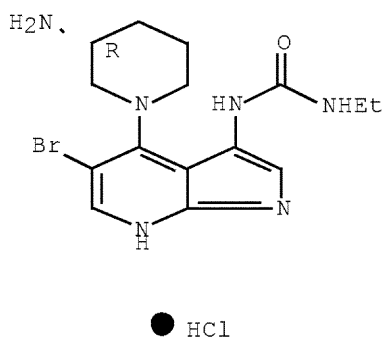
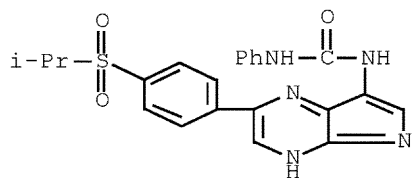
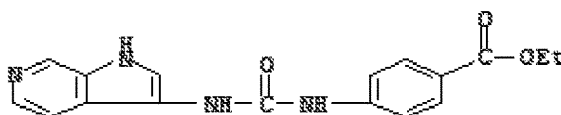
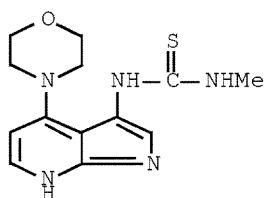
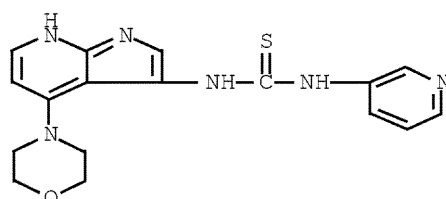
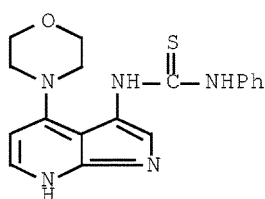
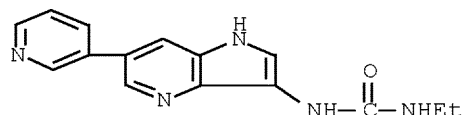
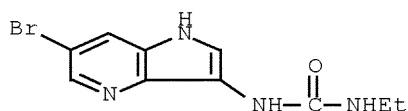
40

50

R'およびR''の各出現は、HおよびC₁~₄アルキルからなる群より独立して選択されるか、またはR'およびR''は、それぞれが結合した窒素原子と共に、3~8個の環原子を含む環を形成し、該環は、(a) HおよびC₁~₃アルキルより独立して選択される、1~2個の置換基でそれぞれが置換されている1~7個の環炭素原子と、(b) N (R^d)、O、およびSからなる群よりそれぞれが独立して選択される、0~3個の環ヘテロ原子 (R'およびR''に結合した窒素原子に加えて) とを含み、

但し、Q-Aが(A)にしたがって定義され、Aが、パラ位においてn-ブチルなどのC₄アルキルで一置換されているC₆アリールである場合、Z、Y¹、Y²、Y³、およびY⁴を含む該環は、水素以外の1つまたは複数のR¹で置換されていなければならない、かつ

さらに、但し、該化合物は、



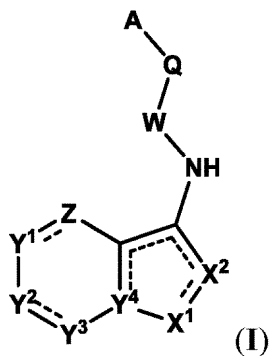
, および

のうちの1つ以外または複数以外である、

該化合物、またはその薬学的に許容される塩、またはそのN-オキシド。

[本発明1132]

式 (I) :

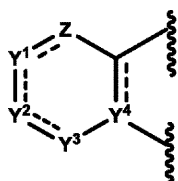


10

の化合物であって、

式 (I) 中、

以下の環:



20

におけるZ、Y¹、Y²、Y³、およびY⁴のうちの1つまたは複数は、独立して選択されるヘテロ原子であり、

Zは、CR¹およびNからなる群より選択され、

Y¹、Y²、およびY³のそれぞれは、CR¹およびNからなる群より独立して選択され、

但し、Z、Y¹、Y²、およびY³のうちの1つまたは複数は、独立して選択されるCR¹であり、

Y⁴はCであり、

X¹はNHであり、

X²はCHであり、

各

30

は独立して単結合または二重結合であり、但し、Y⁴、X¹、およびX²を含む5員環はヘテロアリールであり、かつ

Z、Y¹、Y²、Y³、およびY⁴を含む該環は芳香族であり、

Wは、

(i) C (=O)、

(ii) C (=S)、

(iv) C (=NR^d)、および

(v) C (=NH)

からなる群より選択され、

Q-Aは、以下の(A)または(B)にしたがって定義され:

(A)

QはNHもしくはN(C₁~₆アルキル)であり、ここで、C₁~₆アルキルは、1~2個の独立して選択されるR^aで置換されていてもよく、かつ

Aは、

(i) - (Y^{A1})_n-Y^{A2}であって、

・nは0もしくは1であり、

50

- ・ Y^{A1} は、1～6個の R^a で置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ アルキレンであり、かつ
- ・ Y^{A2} は、
- (a) 1～4個の R^b で置換されていてもよい $C_3 \sim 20$ シクロアルキル、
- (b) 1～4個の R^c で置換されていてもよい $C_6 \sim 20$ アリール、
- (c) 5～20個の環原子を含むヘテロアリールであって、1～4個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N(H)、N(R^d)、O、およびSからなる群より独立して選択され、かつヘテロアリール環炭素原子のうちの1つもしくは複数が、1～4個の独立して選択される R^c で置換されていてもよい、該ヘテロアリール、もしくは
- (d) 3～16個の環原子を含むヘテロシクリルであって、1～3個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N(H)、N(R^b)、N(R^d)、およびOからなる群より独立して選択され、かつヘテロシクリル環炭素原子のうちの1つもしくは複数が、1～4個の独立して選択される R^b で置換されていてもよい、該ヘテロシクリル
- である、
- 該- (Y^{A1})_n- Y^{A2} 、または
- (ii) - Z^1 - Z^2 - Z^3 であって、
- ・ Z^1 は、1～4個の R^a で置換されていてもよい $C_1 \sim 3$ アルキレンであり、
- ・ Z^2 は、-N(H)-、-N(R^d)-、-O-、もしくは-S-であり、かつ
- ・ Z^3 は、1～4個の R^a で置換されていてもよい $C_2 \sim 7$ アルキルである、
- 該- Z^1 - Z^2 - Z^3 、または
- (iii) 1～6個の独立して選択される R^a で置換されていてもよい $C_1 \sim 10$ アルキル
- である、
- または
- (B)
- QおよびAは、一緒になって、



を形成し、



- はWへの結合点を表し、かつ
- Eは、3～16個の環原子を含む環であり、ここで、存在する窒素原子とは別に0～3個の追加の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N(H)、N(R^d)、およびOからなる群より独立して選択され、かつヘテロシクリル環炭素原子のうちの1つもしくは複数が、1～4個の独立して選択される R^b で置換されていてもよい、
- R^1 の各出現は、
- H、ハロ、シアノ、1～2個の R^a で置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシ、1～4個の独立して選択される R^g で置換されていてもよい- ($C_0 \sim 3$ アルキレン)- $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、1～4個の独立して選択される R^g で置換されていてもよい- ($C_0 \sim 3$ アルキレン)- $C_6 \sim 10$ アリール、- ($C_0 \sim 3$ アルキレン)-5～10員のヘテロアリールであって、ヘテロアリールの1～3個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、NH、NR^d、O、およびSからなる群より独立して選択され、ヘテロアリールが、1～4個の独立して選択される R^g で置換されていてもよい、該- ($C_0 \sim 3$ アルキレン)-5～10員のヘテロアリール、- ($C_0 \sim 3$ アルキレン)-5～10員のヘテロシクリルであって、ヘテロシクリルの1～3個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、NH、NR^d、O、およびSからなる群より独立して選択され、ヘテロシクリルが、1～4個の独立して選択される R^g で置換されていてもよい、該- ($C_0 \sim 3$ アルキレン)-5～10員のヘテロシクリル、-S(O)_{1~2} ($C_1 \sim 4$ アルキ

ル)、 $-NR^eR^f$ 、 $-OH$ 、オキソ、 $-S(O)_{1\sim2}(NR'R'')$ 、 $-C_{1\sim4}$ チオアルコキシ、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)(C_{1\sim4}$ アルキル)、 $-C(=O)O(C_{1\sim4}$ アルキル)、 $-C(=O)OH$ 、ならびに $-C(=O)N(R')(R'')$

からなる群より独立して選択され、

R^a の各出現は、 $-OH$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-NR^eR^f$ 、 $C_{1\sim4}$ アルコキシ、 $C_{1\sim4}$ ハロアルコキシ、 $-C(=O)O(C_{1\sim4}$ アルキル)、 $-C(=O)(C_{1\sim4}$ アルキル)、 $-C(=O)OH$ 、 $-CON(R')(R'')$ 、 $-S(O)_{1\sim2}(NR'R'')$ 、 $-S(O)_{1\sim2}(C_{1\sim4}$ アルキル)、シアノ、および1~4個の独立して選択される $C_{1\sim4}$ アルキルで置換されていてもよい $C_{3\sim6}$ シクロアルキル

からなる群より独立して選択され、

R^b の各出現は、1~6個の独立して選択される R^a で置換されていてもよい $C_{1\sim10}$ アルキル、 $C_{1\sim4}$ ハロアルキル、 $-OH$ 、オキソ、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-NR^eR^f$ 、 $C_{1\sim4}$ アルコキシ、 $C_{1\sim4}$ ハロアルコキシ、 $-C(=O)(C_{1\sim4}$ アルキル)、 $-C(=O)O(C_{1\sim4}$ アルキル)、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)N(R')(R'')$ 、 $-S(O)_{1\sim2}(NR'R'')$ 、 $-S(O)_{1\sim2}(C_{1\sim4}$ アルキル)、シアノ、1~4個の独立して選択される $C_{1\sim4}$ アルキルで置換されていてもよい($C_{0\sim3}$ アルキレン)- $C_{6\sim10}$ アリール、および1~4個の独立して選択される $C_{1\sim4}$ アルキルで置換されていてもよい($C_{0\sim3}$ アルキレン)- $C_{3\sim6}$ シクロアルキルからなる群より独立して選択され、

R^c の各出現は、

(i) ハロ、

(ii) シアノ、

(iii) 1~6個の独立して選択される R^a で置換されていてもよい $C_{1\sim10}$ アルキル、

(iv) $C_{2\sim6}$ アルケニル、

(v) $C_{2\sim6}$ アルキニル、

(vi) $C_{1\sim4}$ ハロアルキル、

(vii) $C_{1\sim4}$ アルコキシ、

(viii) $C_{1\sim4}$ ハロアルコキシ、

(ix) 1~4個の独立して選択される $C_{1\sim4}$ アルキルで置換されていてもよい- ($C_{0\sim3}$ アルキレン)- $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、

(x) ヘテロシクリルが3~16個の環原子を含み、1~3個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、 N 、 $N(H)$ 、 $N(R^d)$ 、および0からなる群より独立して選択される、- ($C_{0\sim3}$ アルキレン)-ヘテロシクリル、

(xi) $-S(O)_{1\sim2}(C_{1\sim4}$ アルキル)、

(xii) $-NR^eR^f$ 、

(xiii) $-OH$ 、

(xiv) $-S(O)_{1\sim2}(NR'R'')$ 、

(xv) $-C_{1\sim4}$ チオアルコキシ、

(xvi) $-NO_2$ 、

(xvii) $-C(=O)(C_{1\sim4}$ アルキル)、

(xviii) $-C(=O)O(C_{1\sim4}$ アルキル)、

(xix) $-C(=O)OH$ 、

(xx) $-C(=O)N(R')(R'')$ 、

(xxi) 1~4個の独立して選択される $C_{1\sim4}$ アルキルで置換されていてもよい- ($C_{0\sim3}$ アルキレン)- $C_{6\sim10}$ アリール、ならびに

(xxii) ヘテロアリールの1~3個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、 N 、 NH 、 NR^d 、 O 、および S からなる群より独立して選択され、ヘテロアリールが、1~4個の独立して選択される $C_{1\sim4}$ アルキルで置換されていてもよい、- ($C_{0\sim3}$ アルキレン)-5~10員のヘテロアリール

からなる群より独立して選択され、

R^d は、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、 $-C(O)(C_{1\sim4}$ アルキル)、 $-C(O)O$

10

20

30

40

50

(C₁~4アルキル)、-CON(R') (R'')、-S(O)_{1~2}(NR'R'')、-S(O)_{1~2}(C₁~4アルキル)、-OH、-CN、およびC₁~4アルコキシからなる群より選択され、

R^eおよびR^fの各出現は、H、C₁~6アルキル、C₁~6ハロアルキル、C₃~6シクロアルキル、-C(O)(C₁~4アルキル)、-C(O)O(C₁~4アルキル)、-CON(R') (R'')、-S(O)_{1~2}(NR'R'')、-S(O)_{1~2}(C₁~4アルキル)、-OH、およびC₁~4アルコキシからなる群より独立して選択されるか、またはR^eおよびR^fは、それぞれが結合した窒素原子と共に、3~8個の環原子を含む環を形成し、該環は、(a) HおよびC₁~3アルキルより独立して選択される1~2個の置換基でそれぞれが置換されている、1~7個の環炭素原子と、(b) N(R^d)、O、およびSからなる群よりそれぞれが独立して選択される、0~3個の環ヘテロ原子(R^eおよびR^fに結合した窒素原子に加えて)とを含み、

10

R^gの各出現は、ハロ、シアノ、1~2個の独立して選択されるR^aで置換されていてもよいC₁~6アルキル、C₁~4ハロアルキル、1~2個の独立して選択されるR^aで置換されていてもよいC₁~6アルコキシ、C₁~4ハロアルコキシ、S(O)_{1~2}(C₁~4アルキル)、-NR^eR^f、-OH、オキソ、-S(O)_{1~2}(NR'R'')、-C₁~4チオアルコキシ、-NO₂、-C(=O)(C₁~4アルキル)、-C(=O)O(C₁~4アルキル)、-C(=O)OH、および-C(=O)N(R') (R'')からなる群より独立して選択され、

かつ、

R'およびR''の各出現は、HおよびC₁~4アルキルからなる群より独立して選択されるか、またはR'およびR''は、それぞれが結合した窒素原子と共に、3~8個の環原子を含む環を形成し、該環は、(a) HおよびC₁~3アルキルより独立して選択される1~2個の置換基でそれぞれが置換されている、1~7個の環炭素原子と、(b) N(R^d)、O、およびSからなる群よりそれぞれが独立して選択される、0~3個の環ヘテロ原子(R'およびR''に結合した窒素原子に加えて)とを含み、

20

但し、

(1) WがC(=O)である場合、Aは、非置換のエチル以外または非置換のフェニル以外であり、

(2) WがC(=S)である場合、R¹はモルホリン-4-イル以外であり、かつ

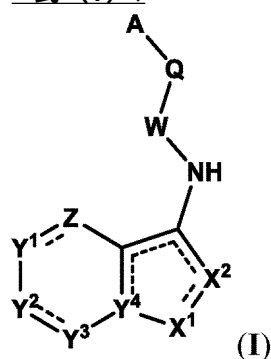
(3) Y²がNであり、かつZ、Y¹、およびY³のそれぞれがCHである場合、Aは、パラ位においてC(O)₂(C₁~3アルキル)(例えば、C(O)₂Et)で一置換されているC₆アリール以外であり、

30

但し、Q-Aが(A)にしたがって定義され、Aが、パラ位においてn-ブチルなどのC₄アルキルで一置換されているC₆アリールである場合、Z、Y¹、Y²、Y³、およびY⁴を含む該環は、水素以外の1つまたは複数のR¹で置換されていなければならない、該化合物、またはその薬学的に許容される塩、またはそのN-オキシド。

[本発明1133]

式(I)：



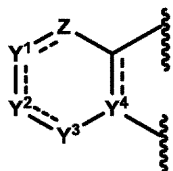
40

の化合物であって、

式(I)中、

以下の環：

50



におけるZ、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、および Y^4 のうちの1つまたは複数は、独立して選択されるヘテロ原子であり、

Zは、 CR^1 およびNからなる群より選択され、

Y^1 、 Y^2 、および Y^3 のそれぞれは、 CR^1 およびNからなる群より独立して選択され、

但し、Z、 Y^1 、 Y^2 、および Y^3 のうちの1つまたは複数は、独立して選択される CR^1 であり、

Y^4 はCであり、

X^1 はNHであり、

X^2 はCHであり、

各

は独立して単結合または二重結合であり、但し、 Y^4 、 X^1 、および X^2 を含む5員環はヘテロアリールであり、かつ

Z、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、および Y^4 を含む該環は芳香族であり、

Wは、

(i) C (=O)、

(ii) C (=S)、

(iv) C (=NR^d)、および

(v) C (=NH)

からなる群より選択され、

Q-Aは、以下の(A)または(B)にしたがって定義され：

(A)

QはNHもしくはN ($C_{1\sim6}$ アルキル) であり、ここで、 $C_{1\sim6}$ アルキルは、1～2個の独立して選択される R^a で置換されていてもよく、かつ

Aは、

(i) $-(Y^{A1})_n-Y^{A2}$ であって、

・nが0もしくは1であり、

・ Y^{A1} が、1～6個の R^a で置換されていてもよい $C_{1\sim6}$ アルキレンであり、かつ

・ Y^{A2} が、

(a) 1～4個の R^b で置換されていてもよい $C_{3\sim20}$ シクロアルキル、

(b) 1～4個の独立した R^c で置換されている C_6 アリールであって、 R^c の1つの出現が $R^{c'}$ である、該 C_6 アリール、

(c) 1～4個の R^c で置換されていてもよい $C_{7\sim20}$ アリール、

(d) 5～6個の環原子を含むヘテロアリールであって、1～4個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N (H)、N (R^d)、O、およびSからなる群より独立して選択され、かつヘテロアリール環炭素原子のうちの1つもしくは複数が、1～4個の独立して選択される R^c で置換されている、該ヘテロアリール、

(e) 7～20個の環原子を含むヘテロアリールであって、1～4個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N (H)、N (R^d)、O、およびSからなる群より独立して選択され、かつヘテロアリール環炭素原子のうちの1つもしくは複数が、1～4個の独立して選択される R^c で置換されていてもよい、該ヘテロアリール、もしくは

(f) 3～16個の環原子を含むヘテロシクリルであって、1～3個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N (H)、N (R^b)、N (R^d)、およびOからなる群よ

10

20

30

40

50

り独立して選択され、かつヘテロシクリル環炭素原子のうちの1つもしくは複数が、1～4個の独立して選択される R^b で置換されていてもよい、該ヘテロシクリル

である、

該- $(Y^{A1})_n-Y^{A2}$ 、または

(ii) $-Z^1-Z^2-Z^3$ であって、

・ Z^1 が、1～4個の R^a で置換されていてもよい $C_1\sim 3$ アルキレンであり、

・ Z^2 が、 $-N(H)-$ 、 $-N(R^d)-$ 、 $-O-$ 、もしくは $-S-$ であり、かつ

・ Z^3 が、1～4個の R^a で置換されていてもよい $C_2\sim 7$ アルキルである、

該 $-Z^1-Z^2-Z^3$ 、または

(iii) 1～6個の独立して選択される R^a で置換されていてもよい $C_3\sim 10$ アルキル (例えば、 $C_5\sim 10$ 、 $C_6\sim 10$ 、または $C_7\sim 10$ アルキル)

である、

または、

(B)

QおよびAは、一緒になって、



を形成し、

はWへの結合点を表し、かつ

Eは、3～16個の環原子を含む環であり、ここで、存在する窒素原子とは別に0～3個の追加の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N(H)、N(R^d)、およびOからなる群より独立して選択され、かつヘテロシクリル環炭素原子のうちの1つもしくは複数が、1～4個の独立して選択される R^b で置換されていてもよい、

R^1 の各出現は、

H、ハロ、シアノ、1～2個の R^a で置換されていてもよい $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_1\sim 4$ ハロアルキル、 $C_1\sim 4$ アルコキシ、 $C_1\sim 4$ ハロアルコキシ、1～4個の独立して選択される R^g で置換されていてもよい- $(C_0\sim 3$ アルキレン)- $C_3\sim 6$ シクロアルキル、1～4個の独立して選択される R^g で置換されていてもよい- $(C_0\sim 3$ アルキレン)- $C_6\sim 10$ アリール、- $(C_0\sim 3$ アルキレン)-5～10員のヘテロアリールであって、ヘテロアリールの1～3個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、NH、 NR^d 、O、およびSからなる群より独立して選択され、ヘテロアリールが、1～4個の独立して選択される R^g で置換されていてもよい、該- $(C_0\sim 3$ アルキレン)-5～10員のヘテロアリール、- $(C_0\sim 3$ アルキレン)-5～10員のヘテロシクリルであって、ヘテロシクリルの1～3個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、NH、 NR^d 、O、およびSからなる群より独立して選択され、ヘテロシクリルが、1～4個の独立して選択される R^g で置換されていてもよい、該- $(C_0\sim 3$ アルキレン)-5～10員のヘテロシクリル、-S(O) $_{1\sim 2}$ ($C_1\sim 4$ アルキル)、- NR^eR^f 、-OH、オキソ、-S(O) $_{1\sim 2}$ ($NR^iR^{i'}$)、- $C_1\sim 4$ チオアルコキシ、-NO $_2$ 、-C(=O)($C_1\sim 4$ アルキル)、-C(=O)O($C_1\sim 4$ アルキル)、-C(=O)OH、ならびに-C(=O)N(R^j)($R^{j'}$)

からなる群より独立して選択され、

R^a の各出現は、-OH、-F、-Cl、-Br、- NR^eR^f 、 $C_1\sim 4$ アルコキシ、 $C_1\sim 4$ ハロアルコキシ、-C(=O)O($C_1\sim 4$ アルキル)、-C(=O)($C_1\sim 4$ アルキル)、-C(=O)OH、-CON(R^j)($R^{j'}$)、-S(O) $_{1\sim 2}$ ($NR^iR^{i'}$)、-S(O) $_{1\sim 2}$ ($C_1\sim 4$ アルキル)、シアノ、および1～4個の独立して選択される $C_1\sim 4$ アルキルで置換されていてもよい $C_3\sim 6$ シクロアルキルからなる群より独立して選択され、

R^b の各出現は、1～6個の独立して選択される R^a で置換されていてもよい $C_1\sim 10$ アルキル、 $C_1\sim 4$ ハロアルキル、-OH、オキソ、-F、-Cl、-Br、-NR^eR^f、 $C_1\sim 4$ アルコキシ、 $C_1\sim 4$ ハロアルコキシ、-C(=O)($C_1\sim 4$ アルキル)、-C(=O)O($C_1\sim 4$ アルキル)、-C(=O)OH、-C(=O)N(R') (R'')、-S(O)_{1~2}(NR'R'')、-S(O)_{1~2}($C_1\sim 4$ アルキル)、シアノ、1～4個の独立して選択される $C_1\sim 4$ アルキルで置換されていてもよい($C_0\sim 3$ アルキレン)- $C_6\sim 10$ アリール、および1～4個の独立して選択される $C_1\sim 4$ アルキルで置換されていてもよい($C_0\sim 3$ アルキレン)- $C_3\sim 6$ シクロアルキルからなる群より独立して選択され、

R^c の各出現は、

- (i) ハロ、
 - (ii) シアノ、
 - (iii) 1～6個の独立して選択される R^a で置換されていてもよい $C_1\sim 10$ アルキル、
 - (iv) $C_2\sim 6$ アルケニル、
 - (v) $C_2\sim 6$ アルキニル、
 - (vi) $C_1\sim 4$ ハロアルキル、
 - (vii) $C_1\sim 4$ アルコキシ、
 - (viii) $C_1\sim 4$ ハロアルコキシ、
 - (ix) 1～4個の独立して選択される $C_1\sim 4$ アルキルで置換されていてもよい- ($C_0\sim 3$ アルキレン)- $C_3\sim 6$ シクロアルキル、
 - (x) ヘテロシクリルが3～16個の環原子を含み、1～3個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N(H)、N(R^d)、およびOからなる群より独立して選択される、- ($C_0\sim 3$ アルキレン)-ヘテロシクリル、
 - (xi) -S(O)_{1~2}($C_1\sim 4$ アルキル)、
 - (xii) -NR^eR^f、
 - (xiii) -OH、
 - (xiv) -S(O)_{1~2}(NR'R'')、
 - (xv) - $C_1\sim 4$ チオアルコキシ、
 - (xvi) -NO₂、
 - (xvii) -C(=O)($C_1\sim 4$ アルキル)、
 - (xviii) -C(=O)O($C_1\sim 4$ アルキル)、
 - (xix) -C(=O)OH、
 - (xx) -C(=O)N(R') (R'')、
 - (xxi) 1～4個の独立して選択される $C_1\sim 4$ アルキルで置換されていてもよい- ($C_0\sim 3$ アルキレン)- $C_6\sim 10$ アリール、ならびに
 - (xxii) ヘテロアリーの1～3個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、NH、NR^d、O、およびSからなる群より独立して選択され、ヘテロアリールが、1～4個の独立して選択される $C_1\sim 4$ アルキルで置換されていてもよい、- ($C_0\sim 3$ アルキレン)-5～10員のヘテロアリール
- からなる群より独立して選択され、

$R^{c'}$ は、

- (i) ハロ、
- (ii) シアノ、
- (iii) 1～6個の独立して選択される R^a で置換されていてもよい $C_1\sim 10$ アルキル、
- (iv) $C_2\sim 6$ アルケニル、
- (v) $C_2\sim 6$ アルキニル、
- (vi) $C_1\sim 4$ ハロアルキル、
- (vii) $C_1\sim 4$ アルコキシ、
- (viii) $C_1\sim 4$ ハロアルコキシ、
- (ix) 1～4個の独立して選択される $C_1\sim 4$ アルキルで置換されていてもよい- ($C_0\sim 3$ アルキレン)- $C_3\sim 6$ シクロアルキル、

(x) ヘテロシクリルが3～16個の環原子を含み、1～3個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N(H)、N(R^d)、およびOからなる群より独立して選択される、
- (C₀～₃アルキレン)-ヘテロシクリル、

(xi) -S(O)_{1~2}(C₁～₄アルキル)、

(xii) -NR^eR^f、

(xiii) -OH、

(xiv) -S(O)_{1~2}(NR'R'')、

(xv) -C₁～₄チオアルコキシ、

(xvi) -NO₂、

(xvii) -C(=O)(C₁～₄アルキル)、

(xviii) -C(=O)OMeまたは-C(=O)O(C₃～₄アルキル)、

(xix) -C(=O)OH、

(xx) -C(=O)N(R')(R'')、

(xxi) 1～4個の独立して選択されるC₁～₄アルキルで置換されていてもよい-(C₀～₃アルキレン)-C₆～₁₀アリール、ならびに

(xxii) ヘテロアリのールの1～3個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N(H)、NR^d、O、およびSからなる群より独立して選択され、ヘテロアリのールが、1～4個の独立して選択されるC₁～₄アルキルで置換されていてもよい、-(C₀～₃アルキレン)-5～10員のヘテロアリのール

からなる群より独立して選択され、

R^dは、C₁～₆アルキル、C₃～₆シクロアルキル、-C(O)(C₁～₄アルキル)、-C(O)O(C₁～₄アルキル)、-CON(R')(R'')、-S(O)_{1~2}(NR'R'')、-S(O)_{1~2}(C₁～₄アルキル)、-OH、-CN、およびC₁～₄アルコキシからなる群より選択され、

R^eおよびR^fの各出現は、H、C₁～₆アルキル、C₁～₆ハロアルキル、C₃～₆シクロアルキル、-C(O)(C₁～₄アルキル)、-C(O)O(C₁～₄アルキル)、-CON(R')(R'')、-S(O)_{1~2}(NR'R'')、-S(O)_{1~2}(C₁～₄アルキル)、-OH、およびC₁～₄アルコキシからなる群より独立して選択されるか、またはR^eおよびR^fは、それぞれが結合した窒素原子と共に、3～8個の環原子を含む環を形成し、該環は、(a) HおよびC₁～₃アルキルより独立して選択される1～2個の置換基でそれぞれが置換されている、1～7個の環炭素原子と、(b) N(R^d)、O、およびSからなる群よりそれぞれが独立して選択される、0～3個の環ヘテロ原子(R^eおよびR^fに結合した窒素原子に加えて)とを含み、

R^gの各出現は、ハロ、シアノ、1～2個の独立して選択されるR^aで置換されていてもよいC₁～₆アルキル、C₁～₄ハロアルキル、1～2個の独立して選択されるR^aで置換されていてもよいC₁～₆アルコキシ、C₁～₄ハロアルコキシ、S(O)_{1~2}(C₁～₄アルキル)、-NR^eR^f、-OH、オキソ、-S(O)_{1~2}(NR'R'')、-C₁～₄チオアルコキシ、-NO₂、-C(=O)(C₁～₄アルキル)、-C(=O)O(C₁～₄アルキル)、-C(=O)OH、および-C(=O)N(R')(R'')からなる群より独立して選択され、

かつ、

R'およびR''の各出現は、HおよびC₁～₄アルキルからなる群より独立して選択されるか、またはR'およびR''は、それぞれが結合した窒素原子と共に、3～8個の環原子を含む環を形成し、該環は、(a) HおよびC₁～₃アルキルより独立して選択される、1～2個の置換基でそれぞれが置換されている1～7個の環炭素原子と、(b) N(R^d)、O、およびSからなる群よりそれぞれが独立して選択される、0～3個の環ヘテロ原子(R'およびR''に結合した窒素原子に加えて)とを含み、

但し、Q-Aが(A)にしたがって定義され、Aが、パラ位においてn-ブチルなどのC₄アルキルで一置換されているC₆アリールである場合、Z、Y¹、Y²、Y³、およびY⁴を含む該環は、水素以外の1つまたは複数のR¹で置換されていなければならない、該化合物、またはその薬学的に許容される塩、またはそのN-オキシド。

[本発明1134]

式(I-a2)：

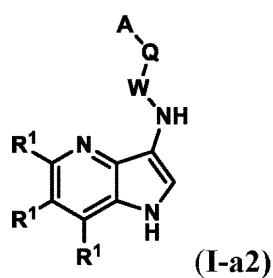
10

20

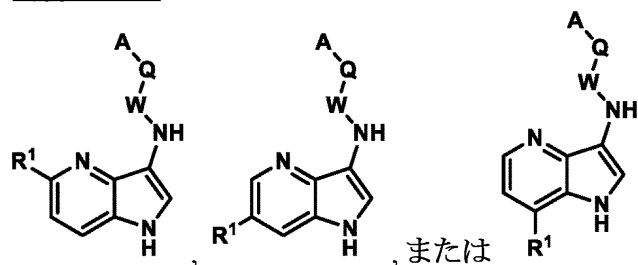
30

40

50



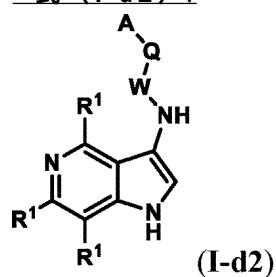
(例えば、



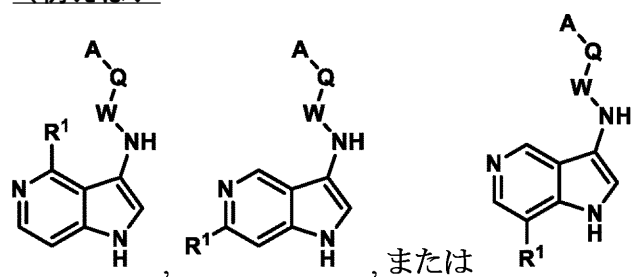
) を有する、本発明1131～1133のいずれかの化合物。

[本発明1135]

式 (I-d2) :



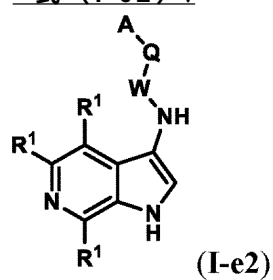
(例えば、



) を有する、本発明1131～1133のいずれかの化合物。

[本発明1136]

式 (I-e2) :



(例えば、

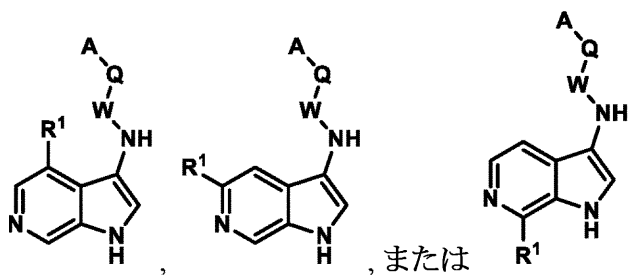
10

20

30

40

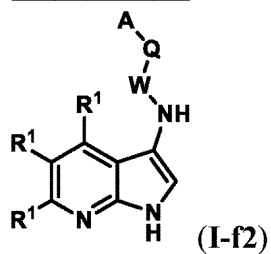
50



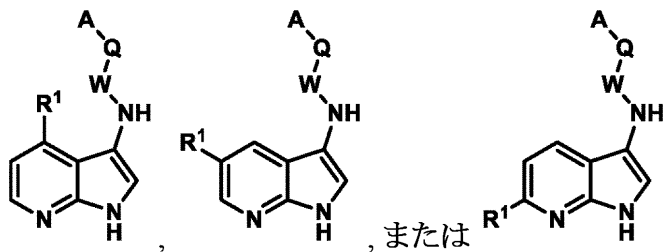
を有する、本発明1131～1133のいずれかの化合物。

[本発明1137]

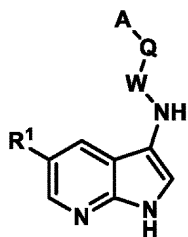
式 (I-f2) :



(例えば、



(例えば、

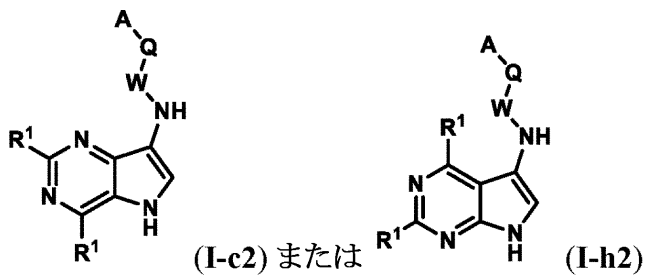


))

を有する、本発明1131～1133のいずれかの化合物。

[本発明1138]

式 (I-c2) または (I-i2) :



を有する、本発明1131～1133のいずれかの化合物。

[本発明1139]

各R¹が、

H、ハロ、シアノ、1～2個のR²で置換されていてもよいC₁～6アルキル、C₁～4ハロアルキル、C₂～6アルケニル（例えば、ビニル）、C₂～6アルキニル（例えば、アセチレニル）、C₁～4アルコキシ、C₁～4ハロアルコキシ、OH、-S(O)_{1~2}(C₁～4アルキル)、-S(O)_{1~2}(NR'¹)、-C₁～4チオアルコキシ、-NO₂、-C(=O)(C₁～4アルキル)、-C(=O)O(C₁～4アルキル)、-C(=O)OH、-C(=O)N(R') (R'')、1～4個の独立して選択されるR³で置換されていてもよい-(C₀～3アルキレン)-C₃～6シクロアルキル、1～4個の独立して選択されるR³で置換されていてもよい-(C₀～3アルキレン)-C₆～10アリール、-(C₀～3アルキレン)-5～10員のヘテロアリールであって、ヘテロアリールの1～3個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、NH、NR^d、O、およびSからなる群より独立して選択され、ヘテロアリールが、1～4個の独立して選択されるR³で置換されていてもよい、該-(C₀～3アルキレン)-5～10員のヘテロアリール、ならびに-(C₀～3アルキレン)-5～10員のヘテロシクリルであって、ヘテロシクリルの1～3個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、NH、NR^d、O、およびSからなる群より独立して選択され、ヘテロシクリルが、1～4個の独立して選択されるR³で置換されていてもよい、該-(C₀～3アルキレン)-5～10員のヘテロシクリルからなる群より独立して選択される、本発明1131～1138のいずれかの化合物。

[本発明1140]

R¹の1～2（例えば、1）つの出現がH以外である、本発明1131～1139のいずれかの化合物。

[本発明1141]

R¹の1～2（例えば、1）つの出現が、ハロ（例えば、F）、シアノ、C₁～3アルキル（例えば、メチル）、C₁～3ハロアルキル、-C(=O)N(R') (R'')、ヒドロキシ-C₁～6アルキル（例えば、1-ヒドロキシ-エタ-1-イル）、およびメトキシからなる群より独立して選択される（例えば、R¹の1つの出現が独立してハロである）、本発明1140の化合物。

[本発明1142]

R¹の1～2（例えば、1）つの出現が独立してハロ（例えば、F）である、本発明1140の化合物。

[本発明1143]

R¹の1つの出現が、

- ・1～4個の独立して選択されるR³で置換されていてもよいC₃～6シクロアルキル、
- ・1～4個の独立して選択されるR³で置換されていてもよいC₆～10アリール（例えば、1～4個の独立して選択されるR³で置換されていてもよいフェニル）、
- ・5～10員のヘテロアリール（例えば、5または6員のヘテロアリール）であって、ヘテロアリールの1～3個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、NH、NR^d、O、およびSより独立して選択され、ヘテロアリールが、1～4個の独立して選択されるR³で置換されていてもよい、該5～10員のヘテロアリール（例えば、1～3個の独立して選択されるR³でそれぞれ置換されていてもよい、ピリミジル、ピリジル、ピラゾリル、およびチエニル（例えば、ピラゾリル））、ならびに
- ・ヘテロシクリルの1～3個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、NH、NR^d、O、およびSからなる群より独立して選択され、ヘテロシクリルが、1～4個の独立して選択されるR³で置換されていてもよい、5～10員のヘテロシクリル（例えば、1～4個の独立して選択されるR³でそれぞれ置換されていてもよい、テトラヒドロピリジルまたはテトラヒドロピラニル）

からなる群より選択される、本発明1140の化合物。

[本発明1144]

R¹の1つの出現が独立して、1～4個の独立して選択されるR³で置換されていてもよいC₆～10アリールである、本発明1143の化合物。

[本発明1145]

R¹の1つの出現が独立して、1～4（例えば、1～3）個の独立して選択されるR³で置換さ

10

20

30

40

50

れていてもよいフェニルである、本発明1144の化合物。

[本発明1146]

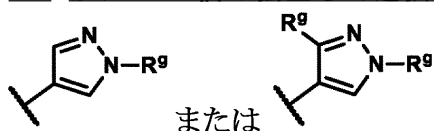
R^1 の1つの出現が独立して、5～10員のヘテロアリールであり、ここで、ヘテロアリールの1～3個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、NH、 NR^d 、O、およびSより独立して選択され、ヘテロアリールが、1～4個の独立して選択される R^g で置換されていてもよい、本発明1143の化合物。

[本発明1147]

R^1 の1つの出現が独立して、5員のヘテロアリールであり、ここで、ヘテロアリールの1～3（例えば、1または2～3）個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、NH、 NR^d 、O、およびSより独立して選択され、ヘテロアリールが、1～4個の独立して選択される R^g で置換されていてもよい、本発明1146の化合物。

[本発明1148]

R^1 が、1～3個の独立して選択される R^g で置換されていてもよいピラゾリル（例えば、



)である、本発明1147の化合物。

[本発明1149]

R^1 の1つの出現が独立して、6員のヘテロアリールであり、ここで、ヘテロアリールの1～2個の環原子が環窒素原子であり、ヘテロアリールが、1～4個の独立して選択される R^g で置換されていてもよい、本発明1146の化合物。

[本発明1150]

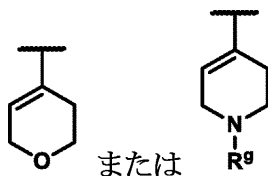
R^1 の1つの出現が、1～4個の独立して選択される R^g でそれぞれ置換されていてもよいピリジルまたはピリミジル（例えば、3-ピリジル（例えば、



)である、本発明1149の化合物。

[本発明1151]

R^1 の1つの出現が、5～10員のヘテロシクリルであり、ここで、ヘテロシクリルの1～3個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、NH、 NR^d 、O、およびSからなる群より独立して選択され、ヘテロシクリルが、1～4個の独立して選択される R^g で置換されていてもよい（例えば、1～4個の独立して選択される R^g でそれぞれ置換されていてもよい、テトラヒドロピリジルまたはテトラヒドロピラニル（例えば、



))、本発明1143の化合物。

[本発明1152]

各 R^g が、 NR^eR^f （例えば、 NH_2 、4-メチルピペラジン-1-イル、モルホリン-4-イル）、 $C_{1\sim4}$ アルキル（例えば、メチル、エチル、またはイソプロピル）、 $C_{1\sim4}$ ハロアルキル（例えば、 CF_3 ）、 R^a で置換されている $C_{1\sim4}$ アルキル（例えば、OH、 NR^eR^f 、または $C(O)OC_{1\sim4}$ アルキルで置換されている $C_{1\sim4}$ アルキル）、 R^a で置換されていてもよい $C_{1\sim4}$ アルコキシ（例えば、メトキシまたは $-OCH_2$ -シクロプロピル）、 $-S(O)_{1\sim2}(NR'R'')$

)(例えば、 $S(O)_2NMe_2$ または $S(O)_2NH_2$)、および $-S(O)_{1\sim2}(C_{1\sim4}\text{アルキル})$ (例えば、 $S(O)_2Me$)からなる群より独立して選択される、本発明1142～1151のいずれかの化合物。

[本発明1153]

Wが、選択された $C(=O)$ である、本発明1131～1152のいずれかの化合物。

[本発明1154]

QおよびAが(A)にしたがって定義される、本発明1131～1153のいずれかの化合物。

[本発明1155]

Aが $-(Y^{A1})_n-Y^{A2}$ である、本発明1131～1154のいずれかの化合物。

[本発明1156]

nが0である、本発明1131～1155のいずれかの化合物。

[本発明1157]

nが1である、本発明1131～1155のいずれかの化合物。

[本発明1158]

Y^{A1} が、 $C_{1\sim3}$ アルキレン、例えば CH_2 または CH_2CH_2 である、本発明1157の化合物。

[本発明1159]

Y^{A1} が、 R^a で置換されている $C_{1\sim3}$ アルキレン(例えば、 CHR^aCH_2 (例えば、 $CH(C(=O)NHMe)CH_2$))である、本発明1157の化合物。

[本発明1160]

Y^{A2} が、1～4個の独立した R^c で置換されている C_6 アリールである、本発明1131～1159のいずれかの化合物。

[本発明1161]

Y^{A2} が、1～3個の独立した R^c で置換されている C_6 アリールであり、ここで、 R^c の1つの出現が、本発明1133において R^c について定義される通りである、本発明1131～1160のいずれかの化合物。

[本発明1162]

Y^{A2} が、1～3個の独立して選択される R^c で置換されているフェニル(例えば、1個の R^c で置換されているフェニル、または1個の R^c で置換されているフェニル)であり、ここで、 R^c の1つの出現が、パラ位に存在する R^c である、本発明1160または1161の化合物。

[本発明1163]

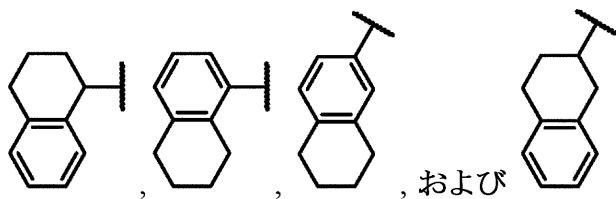
Y^{A2} が、1～3個の独立して選択される R^c で置換されているフェニル(例えば、1個の R^c で置換されているフェニル、または1個の R^c で置換されているフェニル)であり、ここで、 R^c の1つの出現が、メタ位に存在する R^c である、本発明1160または1161の化合物。

[本発明1164]

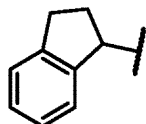
Y^{A2} が、1～4個の R^c で置換されていてもよい $C_{7\sim20}$ アリールである、本発明1131～1159のいずれかの化合物。

[本発明1165]

Y^{A2} が、ナフチル、テトラヒドロナフチル(例えば、



)、およびジヒドロインデニル(例えば、



10

20

30

40

50

）からなる群より選択される、本発明1164の化合物。

[本発明1166]

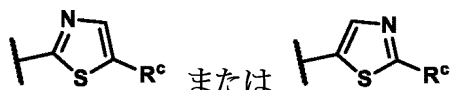
Y^{A2} が、5～6個の環原子を含むヘテロアリールであり、ここで、1～3個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N(H)、N(R^d)、O、およびSからなる群より独立して選択され、かつヘテロアリール環炭素原子のうちの1つまたは複数が、1～3個の独立して選択される R^c で置換されている、本発明1131～1159のいずれかの化合物。

[本発明1167]

Y^{A2} が、5個の環原子を含むヘテロアリールであり、ここで、1～3（例えば、1～2）個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N(H)、N(R^d)、O、およびSからなる群より独立して選択され、かつヘテロアリール環炭素原子のうちの1つまたは複数が、1～2個の独立して選択される R^c で置換されている、本発明1131～1159および1166のいずれかの化合物。

[本発明1168]

Y^{A2} が、1～2個の独立して選択される R^c で置換されているチアゾリルまたはピラゾリル（例えば、チアゾリル、例えば、



）である、本発明1167の化合物。

[本発明1169]

Y^{A2} が、6個の環原子を含むヘテロアリール（例えば、ピリジルまたはピリミジル）であり、ここで、1～2個の環原子が環窒素原子であり、かつヘテロアリール環炭素原子のうちの1つまたは複数が、1～3個の独立して選択される R^c で置換されている、本発明1131～1159および1166のいずれかの化合物。

[本発明1170]

R^c の1つの出現が、 Y^{A1} への結合点に対してパラである、本発明1169の化合物。

[本発明1171]

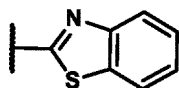
R^c の1つの出現が、 Y^{A1} への結合点に対してメタである、本発明1169の化合物。

[本発明1172]

Y^{A2} が、7～12（例えば、8～10）個の環原子を含むヘテロアリールであり、ここで、1～3個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N(H)、N(R^d)、O、およびSからなる群より独立して選択され、かつヘテロアリール環炭素原子のうちの1つまたは複数が、1～3個の独立して選択される R^c で置換されていてもよい、本発明1131～1159のいずれかの化合物。

[本発明1173]

Y^{A2} が、1～2個の独立して選択される R^c で置換されていてもよいイソキノリニル、キノリニル、テトラヒドロキノリニル、もしくはテトラヒドロイソキノリニル（例えば、非置換のキノリニルまたはテトラヒドロキノリル）であるか、または Y^{A2} が、1～2個の独立して選択される R^c で置換されていてもよいベンゾチアゾリル（例えば、



）である、本発明1172の化合物。

[本発明1174]

R^c または $R^{c'}$ の1つの出現が独立して、1～6個の独立して選択される R^a で置換されていてもよい $C_1 \sim 10$ （例えば、 $C_1 \sim 2$ 、 C_3 、 C_4 、 C_5 、 C_6 、または $C_7 \sim 10$ ）アルキルである、本発明1131～1173のいずれかの化合物。

[本発明1175]

R^c または $R^{c'}$ の1つの出現が、非置換の $C_1\sim 10$ （例えば、 $C_1\sim 2$ 、 C_3 、 C_4 、 C_5 、 C_6 、または $C_7\sim 10$ ）アルキル（例えば、ブチル）である、本発明1131～1174のいずれかの化合物。

[本発明1176]

R^c または $R^{c'}$ の1つの出現が独立して、1～6個の独立して選択される R^a で置換されている $C_1\sim 10$ （例えば C_3 、 C_4 、 C_5 、 C_6 、または $C_7\sim 10$ ）アルキルである、本発明1131～1174のいずれかの化合物。

[本発明1177]

R^a の各出現が、ハロ（例えば、F）、 $C_1\sim 4$ アルコキシ（例えば、メトキシまたはエトキシ）、および NR^eR^f からなる群より独立して選択される、本発明1176の化合物。

10

[本発明1178]

R^c または $R^{c'}$ の1つの出現が、 CF_3 、エトキシメチル、 $CH_2NHCH_2CF_3$ 、および $CH_2CF_2CH_2CH_3$ からなる群より選択される、本発明1177の化合物。

[本発明1179]

R^c または $R^{c'}$ の1つの出現が、

(ix) 1～4個の独立して選択される $C_1\sim 4$ アルキルで置換されていてもよい- ($C_0\sim 3$ アルキレン)- $C_3\sim 6$ シクロアルキル、

(x) ヘテロシクリルが3～16個の環原子を含み、1～3個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N(H)、 $N(R^d)$ 、およびOからなる群より独立して選択される、- ($C_0\sim 3$ アルキレン)-ヘテロシクリル、

20

(xxi) 1～4個の独立して選択される $C_1\sim 4$ アルキルで置換されていてもよい- ($C_0\sim 3$ アルキレン)- $C_6\sim 10$ アリール、ならびに

(xxii) ヘテロアリールの1～3個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、NH、 NR^d 、O、およびSより独立して選択され、ヘテロアリールが、1～4個の独立して選択される $C_1\sim 4$ アルキルで置換されていてもよい、- ($C_0\sim 3$ アルキレン)-5～10員のヘテロアリール

からなる群より独立して選択される、本発明1131～1173のいずれかの化合物。

[本発明1180]

R^c または $R^{c'}$ の1つの出現が、1～4個の独立して選択される $C_1\sim 4$ アルキルで置換されていてもよい- ($C_1\sim 3$ アルキレン)- $C_3\sim 6$ シクロアルキルからなる群より独立して選択される、179の化合物。

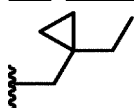
30

[本発明1181]

R^c もしくは $R^{c'}$ の1つの出現がシクロヘキシルであるか、または R^c もしくは $R^{c'}$ の1つの出現がシクロブチルである、本発明1180の化合物。

[本発明1182]

R^c または $R^{c'}$ の1つの出現が、



40

である、本発明1180の化合物。

[本発明1183]

R^c または $R^{c'}$ の1つの出現が、

(xxi) 1～4個の独立して選択される $C_1\sim 4$ アルキルで置換されていてもよい- ($C_0\sim 3$ アルキレン)- $C_6\sim 10$ アリール（例えば、フェニルなどの $C_6\sim 10$ アリール）、ならびに

(xxii) ヘテロアリールの1～3個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、NH、 NR^d 、O、およびSより独立して選択され、ヘテロアリールが、1～4個の独立して選択される $C_1\sim 4$ アルキルで置換されていてもよい、- ($C_0\sim 3$ アルキレン)-5～10員のヘテロアリール

からなる群より選択される、本発明1179の化合物。

50

R^bの1つの出現が、非置換のC₁~10（例えば、C₁~2、C₃、C₄、C₅、C₆、またはC₇~10）アルキル（例えば、ブチル）である、本発明1192の化合物。

[本発明1194]

R^b の1つの出現が独立して、1～6個の独立して選択される R^a で置換されている $C_1\sim 10$ （例えば、 C_3 、 C_4 、 C_5 、 C_6 、または $C_7\sim 10$ ）アルキルである、本発明1192の化合物。

[本発明1195]

R^a の各出現が、ハロ（例えば、F）、 $C_1\sim 4$ アルコキシ、および NR^eR^f からなる群より独立して選択される、本発明1194の化合物。

[本発明1196]

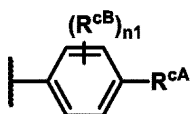
R^b の1つの出現が、 CF_3 、エトキシメチル、 $CH_2NHCH_2CF_3$ 、および $CH_2CF_2CH_2CH_3$ からなる群より選択される、本発明1195の化合物。

[本発明1197]

R^b の1つの出現が、1～4個の独立して選択される $C_1\sim 4$ アルキルで置換されていてもよい（ $C_0\sim 1$ アルキレン）- $C_6\sim 10$ アリール（例えば、非置換のフェニルまたは非置換のベンジル）、および1～4個の独立して選択される $C_1\sim 4$ アルキルで置換されていてもよい（ $C_0\sim 1$ アルキレン）- $C_3\sim 6$ シクロアルキル（例えば、非置換のシクロヘキシルまたはシクロブチル）からなる群より選択される、本発明1186～1190のいずれかの化合物。

[本発明1198]

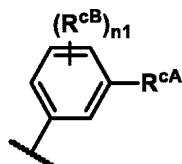
Y^{A2} が、



であり、 $n1$ が、0、1、または2であり、 R^{CA} が、独立して選択される R^C または $R^{C'}$ であり、かつ R^{CB} が、独立して選択される R^C である、本発明1131～1159のいずれかの化合物。

[本発明1199]

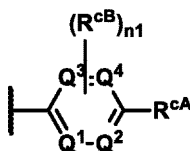
Y^{A2} が、



であり、 $n1$ が、0、1、または2であり、 R^{CA} が、独立して選択される R^C または $R^{C'}$ であり、かつ R^{CB} が、独立して選択される R^C である、本発明1131～1159のいずれかの化合物。

[本発明1200]

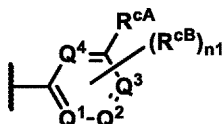
Y^{A2} が、



であり、 Q^1 、 Q^2 、 Q^3 、および Q^4 のうちの1～2つがNであり、 Q^1 、 Q^2 、 Q^3 、および Q^4 のうちの残りのそれぞれがCHであり、 $n1$ が、0、1、または2であり、かつ R^{CA} および R^{CB} のそれぞれが、独立して選択される R^C である、本発明1131～1159のいずれかの化合物。

[本発明1201]

Y^{A2} が、



10

20

30

40

50

であり、 Q^1 、 Q^2 、 Q^3 、および Q^4 のうちの1～2つがNであり、 Q^1 、 Q^2 、 Q^3 、および Q^4 のうちの残りのそれぞれがCHであり、 n_1 が、0、1、または2であり、かつ R^{cA} および R^{cB} のそれぞれが、独立して選択される R^c である、本発明1131～1159のいずれかの化合物。

[本発明1202]

R^{cA} が、本発明1174～1178のいずれかにおいて R^c または $R^{c'}$ について定義される通りである、本発明1198～1201のいずれかの化合物。

[本発明1203]

R^{cA} が、本発明1179～1185のいずれかにおいて R^c または $R^{c'}$ について定義される通りである、本発明1198～1201のいずれかの化合物。

[本発明1204]

n_1 が0である、本発明1198～1203のいずれかの化合物。

[本発明1205]

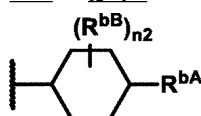
n_1 が1または2である、本発明1198～1203のいずれかの化合物。

[本発明1206]

各 R^{cB} が独立して、ハロ、 $C_1\sim_3$ アルキル、または $C_1\sim_3$ ハロアルキルである、本発明1198～1203および1205のいずれかの化合物。

[本発明1207]

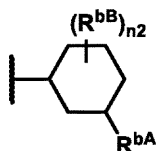
Y^{A2} が、



であり、 n_2 が、0、1、または2であり、かつ R^{bA} および R^{bB} のそれぞれが、独立して選択される R^b である、本発明1131～1159のいずれかの化合物。

[本発明1208]

Y^{A2} が、



であり、 n_2 が、0、1、または2であり、かつ R^{bA} および R^{bB} のそれぞれが、独立して選択される R^b である、本発明1131～1159のいずれかの化合物。

[本発明1209]

R^{bA} が、本発明1192～1196のいずれかにおいて R^b について定義される通りである、本発明1207または1208の化合物。

[本発明1210]

R^{bA} が、本発明1197において R^b について定義される通りである、本発明1207または1208の化合物。

[本発明1211]

R^{bA} が、本発明1191において R^b について定義される通りである、本発明1207または1208の化合物。

[本発明1212]

n_2 が0であるか、または、 n_2 が1もしくは2でありかつ各 R^{bB} が独立してハロ、 $C_1\sim_3$ アルキル、もしくは $C_1\sim_3$ ハロアルキルである、本発明1207～1211のいずれかの化合物。

[本発明1213]

QがNHである、本発明1001～1212のいずれかの化合物。

[本発明1214]

Q-Aが(B)において定義される通りである、本発明1131～1153のいずれかの化合物。

[本発明1215]

QおよびAが、一緒になって、



を形成し、ここで、



がWへの結合点を表し、かつ

Eが、5～12個の環原子を含む環（例えば、単環式環または二環式環）であり、ここで、存在する窒素原子とは別に0～3個の追加の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N(H)、N(R^d)、および0からなる群より独立して選択され、かつヘテロシクリル環炭素原子のうちの1つまたは複数が、1～4個の独立して選択されるR^bで置換されているもよい、

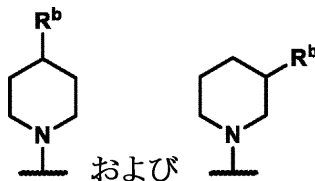
本発明1131～1153および1214のいずれかの化合物。

[本発明1216]

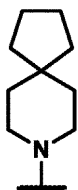
Eが、5～10（例えば、5～6）個の環原子を含むヘテロシクリルであり、ここで、存在する窒素原子とは別に0～1個の追加の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N(H)、N(R^d)、および0からなる群より独立して選択され、かつヘテロシクリル環炭素原子のうちの1つまたは複数が、1～2個の独立して選択されるR^bで置換されている、本発明1131～1153および1214～1215のいずれかの化合物。

[本発明1217]

Eがピペリジニル（例えば、



) または



である、本発明1131～1153および1214～1216のいずれかの化合物。

[本発明1218]

R^bの1つの出現が、C₁～4アルコキシ（例えば、プロポキシ）、C₁～4ハロアルコキシ、1～6個の独立して選択されるR^aで置換されているもよいC₁～10アルキル（例えば、ブチル）、およびC₁～4ハロアルキルからなる群より独立して選択される、本発明1214～1217のいずれかの化合物。

[本発明1219]

以下の式:

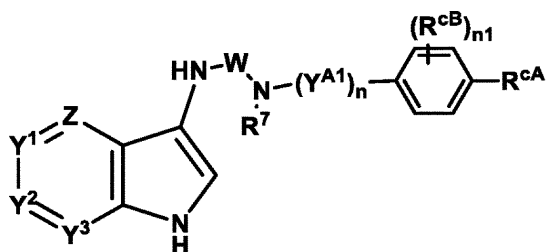
10

20

30

40

50



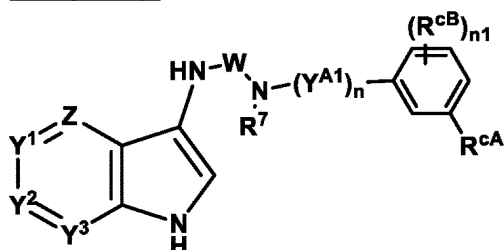
(II)

を有し、式中、Z、Y¹、Y²、およびY³のそれぞれが独立してNまたはCR¹であり、但し、Z、Y¹、Y²、およびY³のうちの1つまたは複数がNであり、R⁷がHまたはC₁~₃アルキルであり、n1が、0、1、または2であり、R^{cA}が、独立して選択されるR^cまたはR^{c'}であり、かつ各R^{cB}が、独立して選択されるR^cである、本発明1131~1133のいずれかの化合物

。

[本発明1220]

以下の式:



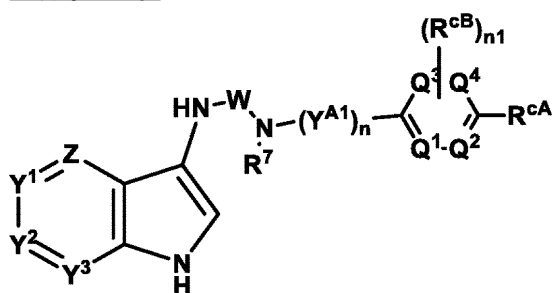
(III)

を有し、式中、Z、Y¹、Y²、およびY³のそれぞれが独立してNまたはCR¹であり、但し、Z、Y¹、Y²、およびY³のうちの1つまたは複数がNであり、R⁷がHまたはC₁~₃アルキルであり、n1が、0、1、または2であり、R^{cA}が、独立して選択されるR^cまたはR^{c'}であり、かつ各R^{cB}が、独立して選択されるR^cである、本発明1131~1133のいずれかの化合物

。

[本発明1221]

以下の式:



(IV)

を有し、式中、Z、Y¹、Y²、およびY³のそれぞれが独立してNまたはCR¹であり、但し、Z、Y¹、Y²、およびY³のうちの1つまたは複数がNであり、R⁷がHまたはC₁~₃アルキルであり、Q¹、Q²、Q³、およびQ⁴のうちの1~2つがNであり、Q¹、Q²、Q³、およびQ⁴のうちの残りのそれぞれがCHであり、n1が、0、1、または2であり、かつR^{cA}およびR^{cB}のそれぞれが、独立して選択されるR^cである、本発明1131~1133のいずれかの化合物。

[本発明1222]

以下の式:

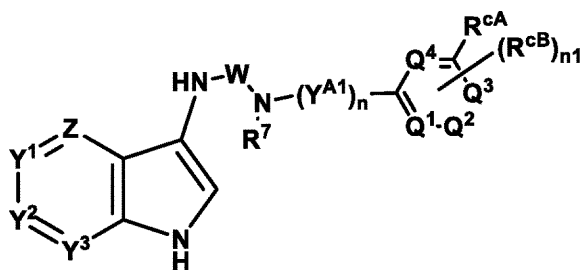
10

20

30

40

50



(V)

を有し、式中、Z、Y¹、Y²、およびY³のそれぞれが独立してNまたはCR¹であり、但し、Z、Y¹、Y²、およびY³のうちの1つまたは複数がNであり、R⁷がHまたはC₁~₃アルキルであり、Q¹、Q²、Q³、およびQ⁴のうちの1~2つがNであり、Q¹、Q²、Q³、およびQ⁴のうちの残りのそれぞれがCHであり、n₁が、0、1、または2であり、かつR^{cA}およびR^{cB}のそれぞれが、独立して選択されるR^cである、本発明1131~1133のいずれかの化合物。
[本発明1223]

10

R^{cA}が、本発明1174~1178のいずれかにおいてR^cまたはR^{c'}について定義される通りである、本発明1219~1222のいずれかの化合物。

[本発明1224]

R^{cA}が、本発明1179~1185のいずれかにおいてR^cまたはR^{c'}について定義される通りである、本発明1219~1222のいずれかの化合物。

20

[本発明1225]

n₁が0である、本発明1219~1224のいずれかの化合物。

[本発明1226]

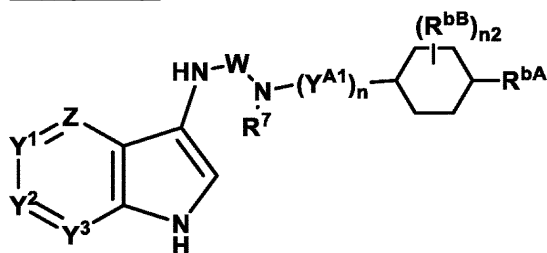
n₁が1または2である、本発明1219~1224のいずれかの化合物。

[本発明1227]

各R^{cB}が、ハロ、C₁~₃アルキル、またはC₁~₃ハロアルキルである、本発明1226の化合物。

[本発明1228]

以下の式:



(VI)

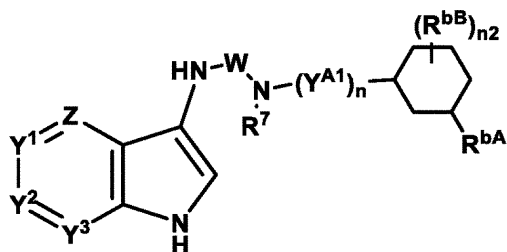
30

を有し、式中、Z、Y¹、Y²、およびY³のそれぞれが独立してNまたはCR¹であり、但し、Z、Y¹、Y²、およびY³のうちの1つまたは複数がNであり、R⁷がHまたはC₁~₃アルキルであり、n₂が、0、1、または2であり、かつR^{bA}およびR^{bB}のそれぞれが、独立して選択されるR^bである、本発明1131~1133のいずれかの化合物。

40

[本発明1229]

以下の式:



(VII)

50

を有し、式中、Z、Y¹、Y²、およびY³のそれぞれが独立してNまたはCR¹であり、但し、Z、Y¹、Y²、およびY³のうちの1つまたは複数がNであり、R⁷がHまたはC₁~₃アルキルであり、n₂が、0、1、または2であり、かつR^{bA}およびR^{bB}のそれぞれが、独立して選択されるR^bである、本発明1131~1133のいずれかの化合物。

[本発明1230]

R^{bA}が、本発明1192~1196のいずれかにおいてR^bについて定義される通りである、本発明1228または1229の化合物。

[本発明1231]

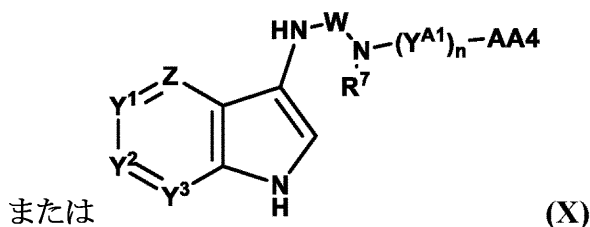
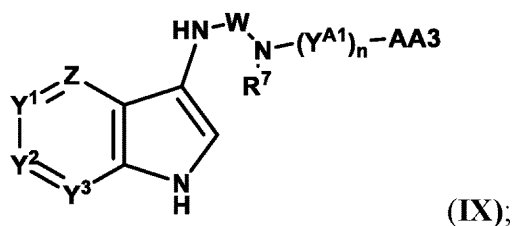
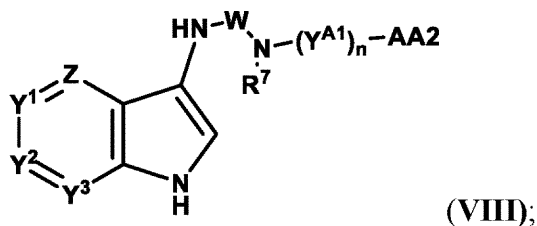
R^{bA}が、本発明1197においてR^bについて定義される通りである、本発明1228または1229の化合物。

[本発明1232]

n₂が0であるか、またはn₂が1もしくは2でありかつ各R^{bB}が独立してハロ、C₁~₃アルキル、もしくはC₁~₃ハロアルキルである、本発明1228~1231のいずれかの化合物。

[本発明1233]

式 (VIII)、(IX)、または (X) :



を有し、

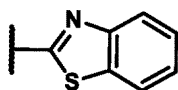
式中、

Z、Y¹、Y²、およびY³のそれぞれは独立してNまたはCR¹であり、但し、Z、Y¹、Y²、およびY³のうちの1つまたは複数はNであり、

R⁷はHまたはC₁~₃アルキルであり、

AA2は、

(a) 9~10個の環原子を含むヘテロアリールであって、1~3個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N(H)、N(R^d)、O、およびSからなる群より独立して選択され(例えば、キノリニル、イソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、およびベンゾチアゾリル(例えば、



))、かつヘテロアリール環炭素原子のうちの1つまたは複数が、1~3個の独立して選択されるR^cで置換されていてもよい、該ヘテロアリール、ならびに

(b) 1~4個のR^cで置換されていてもよいC₇~₁₁アリール(例えば、ナフチル、テトラヒドロナフチル(例えば、

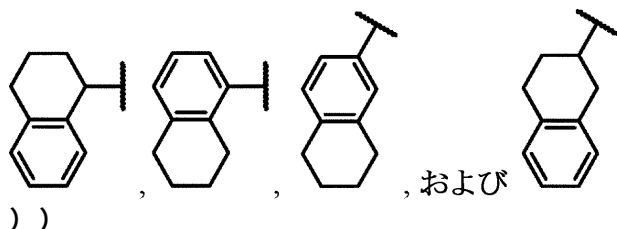
10

20

30

40

50



からなる群より選択され、

AA3が、5個の環原子を含むヘテロアリールであり、ここで、1～3（例えば、1～2）個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N(H)、N(R^d)、O、およびSからなる群より独立して選択され（例えば、チアゾリル（例えば、

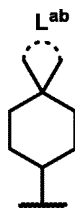
10



）、かつヘテロアリール環炭素原子のうちの1つまたは複数が、1～2個の独立して選択されるR^cで置換されており、かつ

AA4が、1～4個の独立して選択されるR^bで置換されていてもよいC₇～₁₃二環式シクロアルキル（例えば、L^{ab}が結合またはC₁～₃アルキレンである、

20



）である、

本発明1131～1133のいずれかの化合物。

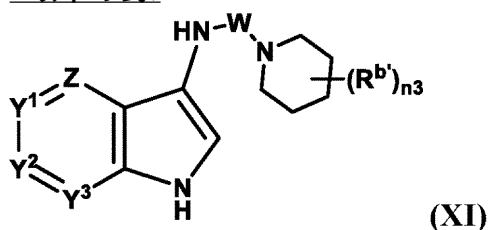
[本発明1234]

-(Y^{A1})_nにおけるnが0である、本発明1219～1233のいずれかの化合物。

30

[本発明1235]

以下の式:



を有し、式中、Z、Y¹、Y²、およびY³のそれぞれが独立してNまたはCR¹であり、但し、Z、Y¹、Y²、およびY³のうちの1つまたは複数がNであり、n₃が1または2であり、かつ各R^{b'}が、独立して選択されるR^bであるか、または同じ炭素原子もしくは異なる炭素原子に結合したR^{b'}のペアが、それぞれが結合した原子と共に、3～8個の環原子を含む環を形成する、

40

本発明1131～1133のいずれかの化合物。

[本発明1236]

各n₃が1である、本発明1235の化合物。

[本発明1237]

R^{b'}が、C₁～₄アルコキシ（例えば、プロポキシ）、C₁～₄ハロアルコキシ、1～6個の独立して選択されるR^aで置換されていてもよいC₁～₁₀アルキル（例えば、ブチル）、および

50

C₁~₄ハロアルキルからなる群より選択される、本発明1236の化合物。

[本発明1238]

n₃が2であり、かつ同じ炭素原子または異なる炭素原子に結合したR^{b1}のペアが、それぞれが結合した原子と共に、3~8個の環原子を含む環（例えば、



)を形成する、本発明1236の化合物。

[本発明1239]

ZがNであり、かつY¹、Y²、およびY³のそれぞれが独立してCR¹である、本発明1219~1238のいずれかの化合物。

[本発明1240]

Y¹がNであり、かつZ、Y²、およびY³のそれぞれが独立してCR¹である、本発明1219~1238のいずれかの化合物。

[本発明1241]

Y²がNであり、かつZ、Y¹、およびY³のそれぞれが独立してCR¹である、本発明1219~1238のいずれかの化合物。

[本発明1242]

Y³がNであり、かつZ、Y¹、およびY²のそれぞれが独立してCR¹である、本発明1219~1238のいずれかの化合物。

[本発明1243]

R¹の1つの出現が、以下からなる群より選択され、R¹の1つの出現が、

・1~4個の独立して選択されるR^gで置換されていてもよい-(C₀~₃アルキレン)-C₃~₆シクロアルキル、

・1~4個の独立して選択されるR^gで置換されていてもよい-(C₀~₃アルキレン)-C₆~₁₀アリール;- (C₀~₃アルキレン)-5~10員のヘテロアリールであって、ヘテロアリールの1~3個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、NH、NR^d、O、およびSより独立して選択され、ヘテロアリールが、1~4個の独立して選択されるR^gで置換されていてもよい、該-(C₀~₃アルキレン)-5~10員のヘテロアリール、ならびに

・ヘテロシクリルの1~3個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、NH、NR^d、O、およびSからなる群より独立して選択され、ヘテロシクリルが、1~4個の独立して選択されるR^gで置換されていてもよい、-(C₀~₃アルキレン)-5~10員のヘテロシクリルからなる群より選択される、本発明1219~1242のいずれかの化合物。

[本発明1244]

R¹の1つの出現が、

・1~4個の独立して選択されるR^gで置換されていてもよいC₃~₆シクロアルキル、

・1~4個の独立して選択されるR^gで置換されていてもよいC₆~₁₀アリール（例えば、1~4個の独立して選択されるR^gで置換されていてもよいフェニル）、

・5~10員のヘテロアリール（例えば、5または6員のヘテロアリール）であって、ヘテロアリールの1~3個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、NH、NR^d、O、およびSより独立して選択され、ヘテロアリールが、1~4個の独立して選択されるR^gで置換されていてもよい、該5~10員のヘテロアリール（例えば、1~3個の独立して選択されるR^gでそれぞれ置換されていてもよい、ピリミジル、ピリジル、ピラゾリル、およびチエニル（例えば、ピラゾリル））、ならびに

・ヘテロシクリルの1~3個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、NH、NR^d、O、およびSからなる群より独立して選択され、ヘテロシクリルが、1~4個の独立して選択されるR^gで置換されていてもよい、5~10員のヘテロシクリル（例えば、1~4個の独立して選択されるR^gでそれぞれ置換されていてもよい、テトラヒドロピリジルまたはテトラヒドロピラニル）

10

20

30

40

50

からなる群より選択される、本発明1243の化合物。

[本発明1245]

R^1 の1つの出現が、

- ・1～4個の独立して選択される R^g で置換されていてもよい $C_3\sim 6$ シクロアルキル、
- ・1～4個の独立して選択される R^g で置換されていてもよい C_6 アリール（例えば、1～4個の独立して選択される R^g で置換されていてもよいフェニル）、
- ・5～6員のヘテロアリール（例えば、5または6員のヘテロアリール）であって、ヘテロアリールの1～3個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、NH、 NR^d 、O、およびSより独立して選択され、ヘテロアリールが、1～4個の独立して選択される R^g で置換されていてもよい、該5～6員のヘテロアリール（例えば、1～3個の独立して選択される R^g でそれぞれ置換されていてもよい、ピリミジル、ピリジル、ピラゾリル、およびチエニル（例えば、ピラゾリル））、ならびに
- ・ヘテロシクリルの1～3個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、NH、 NR^d 、O、およびSからなる群より独立して選択され、ヘテロシクリルが、1～4個の独立して選択される R^g で置換されていてもよい、5～6員のヘテロシクリル（例えば、1～4個の独立して選択される R^g でそれぞれ置換されていてもよい、テトラヒドロピリジルまたはテトラヒドロピラニル）

10

からなる群より選択される、本発明1243または1244の化合物。

[本発明1246]

R^1 の1つの出現が、本発明1144または1145において定義される通りである、本発明1219～1245のいずれかの化合物。

20

[本発明1247]

R^1 の1つの出現が、本発明1146～1148のいずれかにおいて定義される通りである、本発明1219～1245のいずれかの化合物。

[本発明1248]

R^1 の1つの出現が、本発明1149または1150において定義される通りである、本発明1219～1245のいずれかの化合物。

[本発明1249]

R^1 の1つの出現が、本発明1151において定義される通りである、本発明1219～1245のいずれかの化合物。

30

[本発明1250]

R^1 の1つの出現が、本発明1141および1142において定義される通りである、本発明1219～1245のいずれかの化合物。

[本発明1251]

各 R^g が、 NR^eR^f （例えば、 NH_2 、4-メチルピペラジン-1-イル、モルホリン-4-イル）、 $C_1\sim 4$ アルキル（例えば、メチル、エチル、またはイソプロピル）、 $C_1\sim 4$ ハロアルキル（例えば、 CF_3 ）、 R^a で置換されている $C_1\sim 4$ アルキル（例えば、OH、 NR^eR^f 、または $C(O)OC_1\sim 4$ アルキルで置換されている $C_1\sim 4$ アルキル）、 R^a で置換されていてもよい $C_1\sim 4$ アルコキシ（例えば、メトキシまたは $-OCH_2$ -シクロプロピル）、 $-S(O)_{1\sim 2}(NR'R'')$ （例えば、 $S(O)_2NMe_2$ または $S(O)_2NH_2$ ）、および $-S(O)_{1\sim 2}(C_1\sim 4$ アルキル）（例えば、 $S(O)_2Me$ ）からなる群より独立して選択される、本発明1243～1249のいずれかの化合物。

40

[本発明1252]

R^1 の残りの出現のそれぞれがHである、本発明1243～1251のいずれかの化合物。

[本発明1253]

WがC(=O)である、本発明1219～1252のいずれかの化合物。

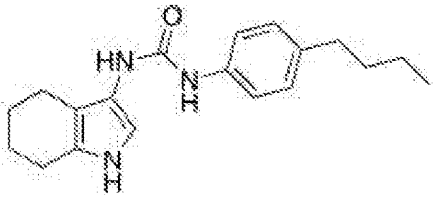
[本発明1254]

R^7 がHである、本発明1219～1253のいずれかの化合物。

[本発明1255]

以下の化合物:

50

化合物#	最終構造
100	 <chem>CCCC1=CC=C(NC(=O)Nc2c[nH]c3c2C=CC=CC3)C=C1</chem>

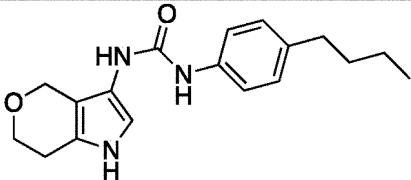
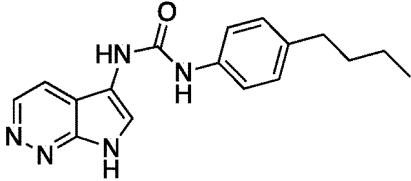
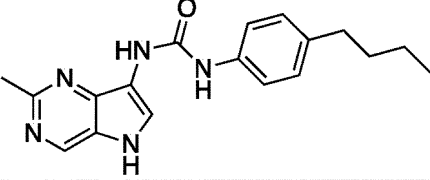
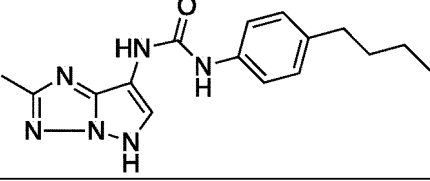
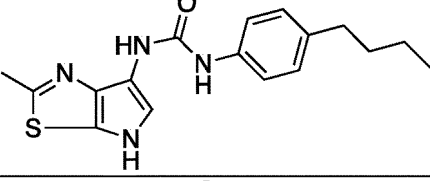
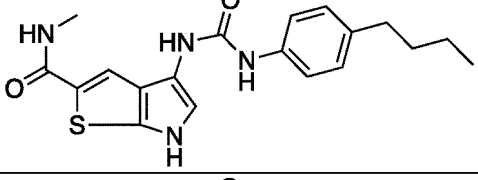
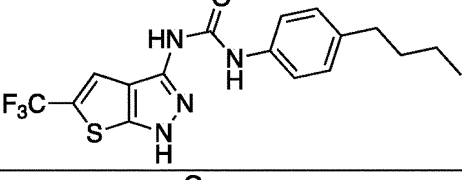
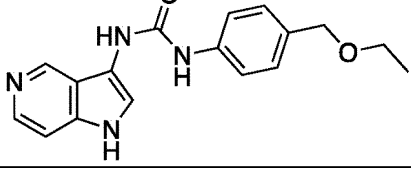
10

20

30

40

50

102	
103	
104	
105	
106	
107	
108	
109	

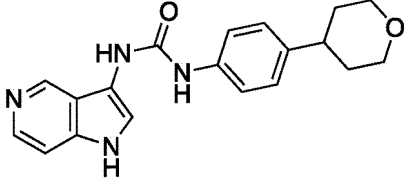
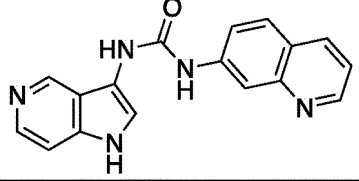
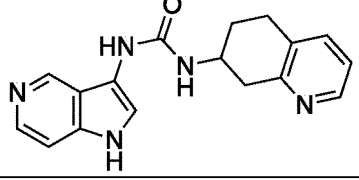
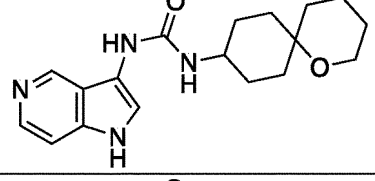
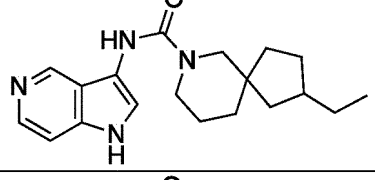
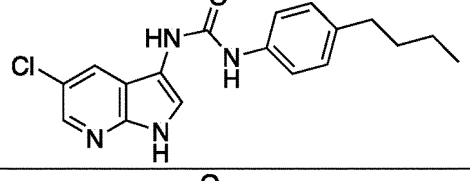
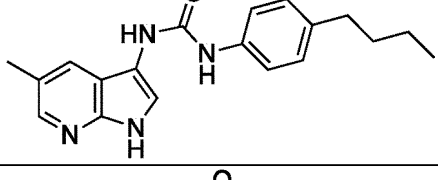
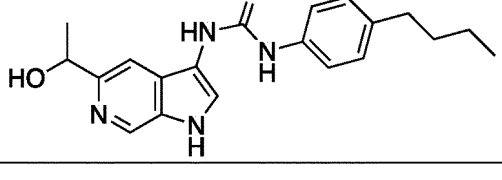
10

20

30

40

50

110	
111	
112	
113	
114	
115	
116	
117	

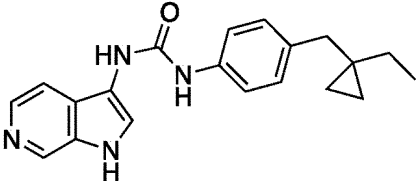
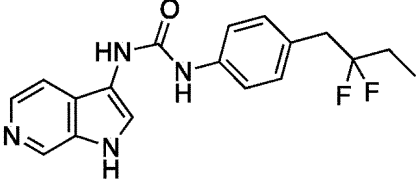
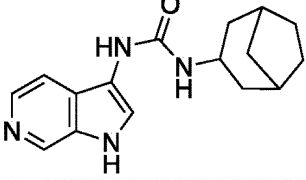
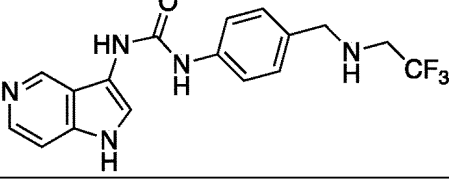
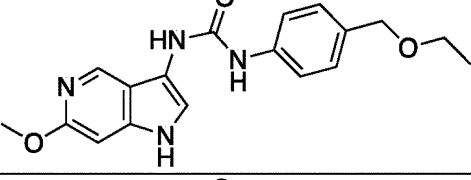
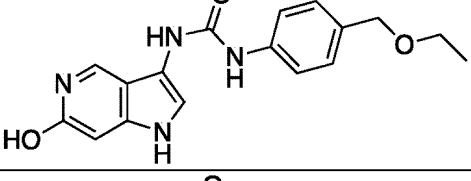
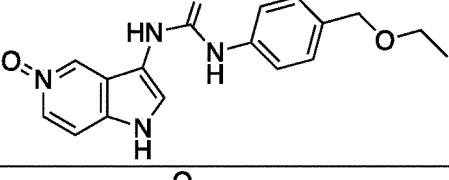
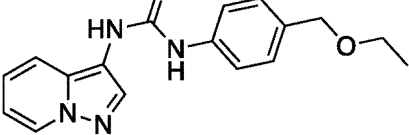
10

20

30

40

50

118	
119	
120	
121	
122	
123	
124	
125	

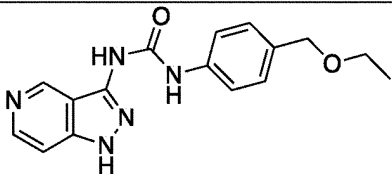
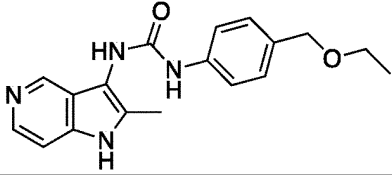
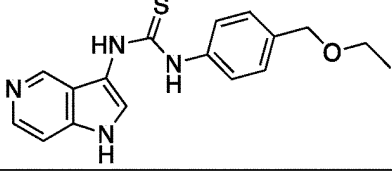
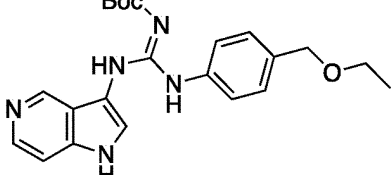
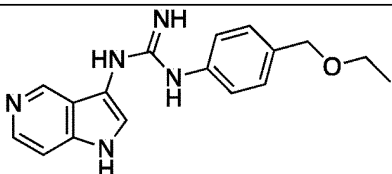
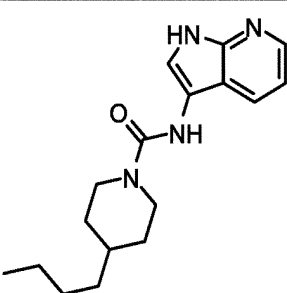
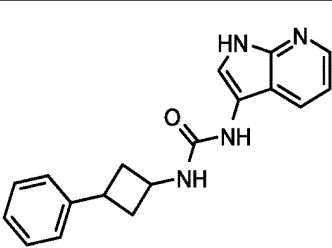
10

20

30

40

50

126	
127	
129	
130	
131	
132	
133	

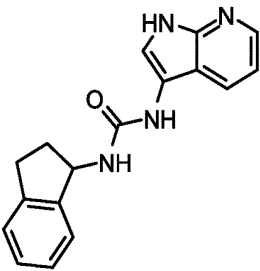
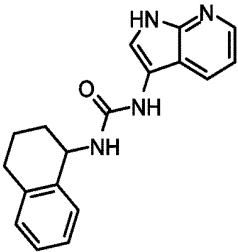
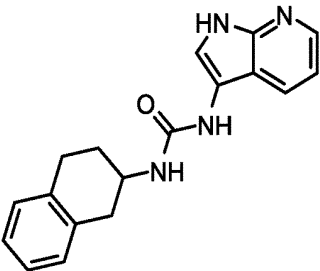
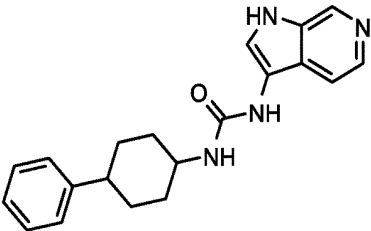
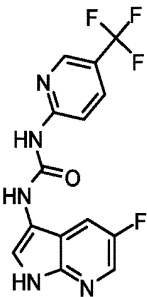
10

20

30

40

50

134	
135	
136	
137	
138	

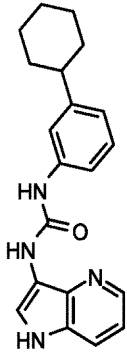
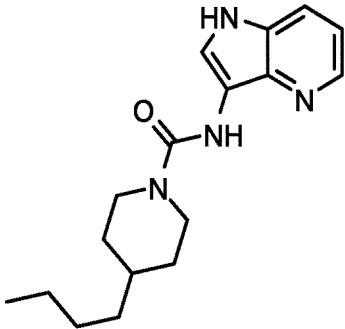
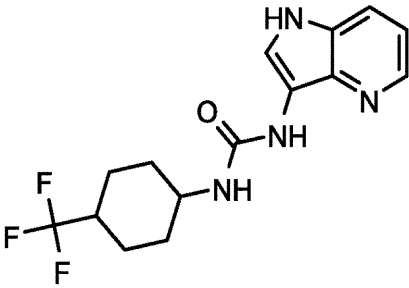
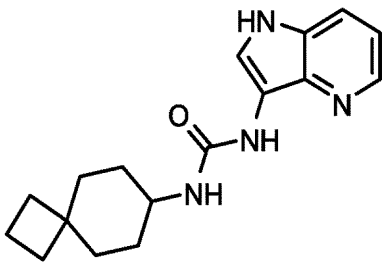
10

20

30

40

50

139	
140	
141	
142	

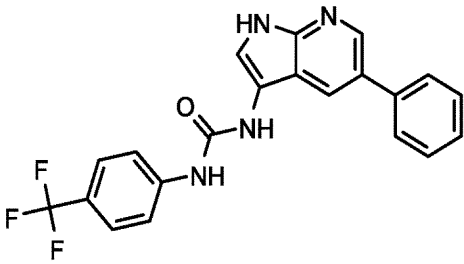
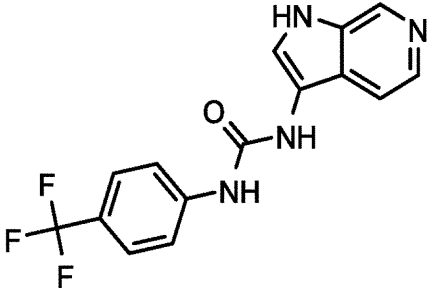
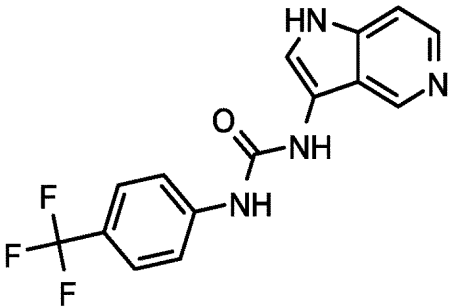
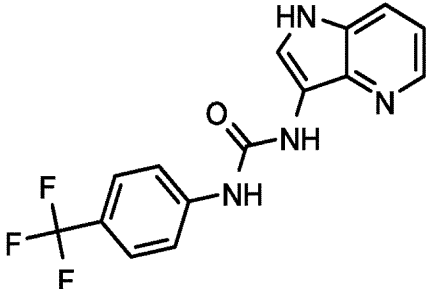
10

20

30

40

50

143	
144	
145	
146	

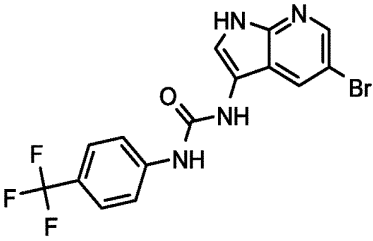
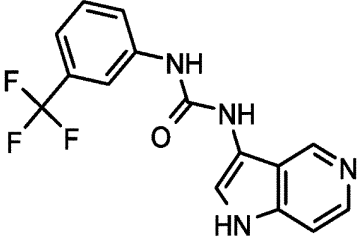
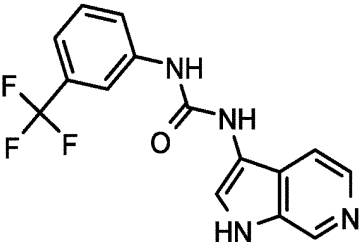
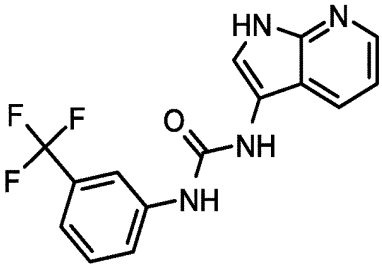
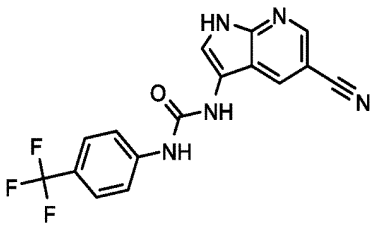
10

20

30

40

50

147	
148	
149	
150	
151	

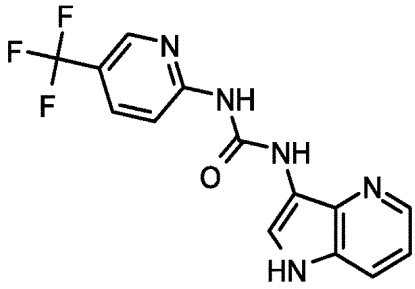
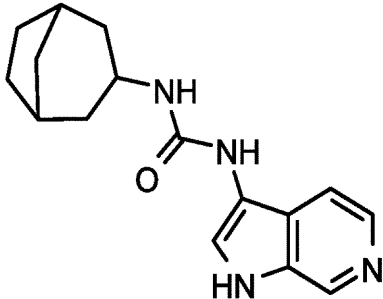
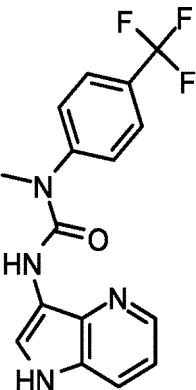
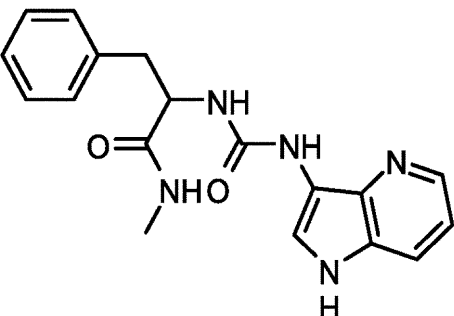
10

20

30

40

50

152	
153	
154	
155	

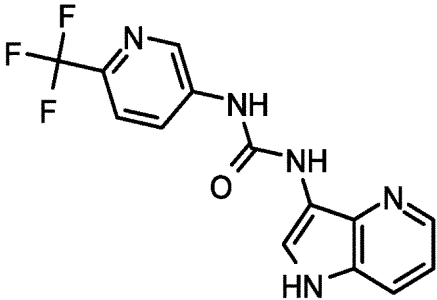
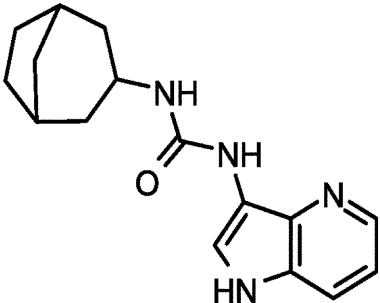
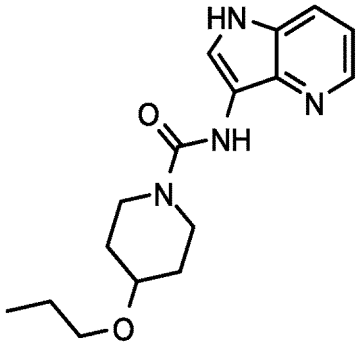
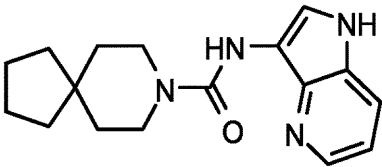
10

20

30

40

50

156	
157	
158	
159	

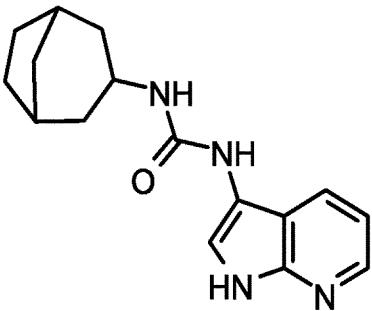
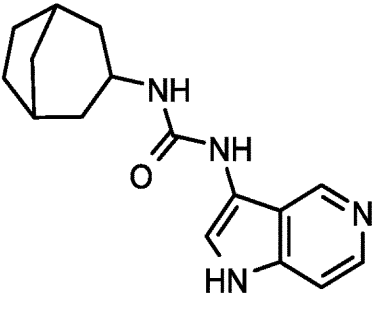
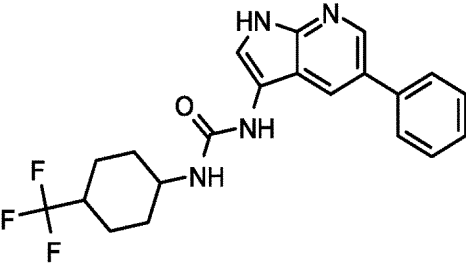
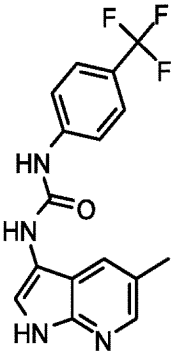
10

20

30

40

50

160	
161	
162	
163	

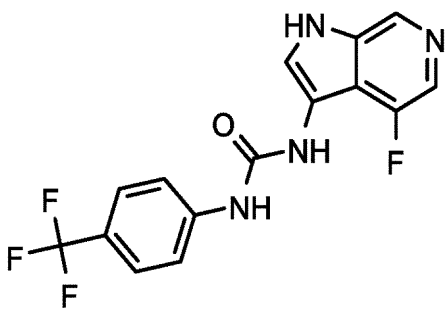
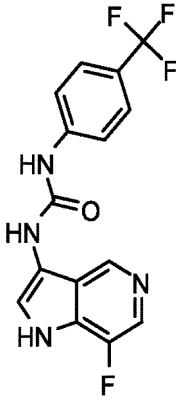
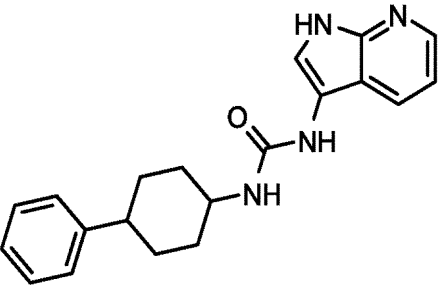
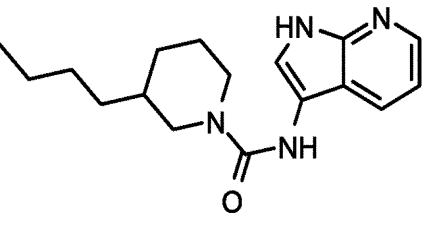
10

20

30

40

50

164	
165	
166	
167	

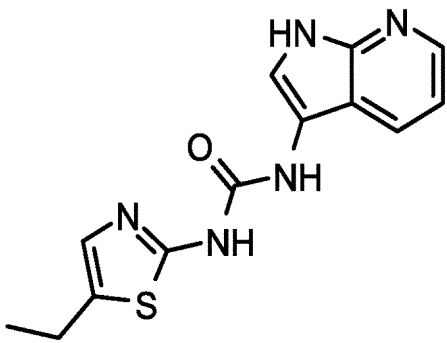
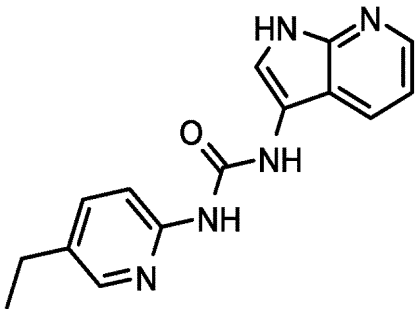
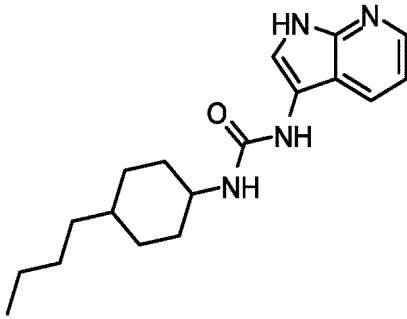
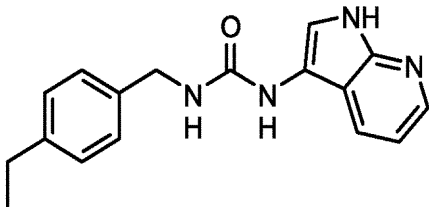
10

20

30

40

50

168	 <chem>CCc1cc(CNC(=O)Nc2c[nH]c3ccccc23)s[nH]1</chem>
169	 <chem>CCc1cc(CNC(=O)Nc2c[nH]c3ccccc23)cn1</chem>
170	 <chem>CCCCC1CCCCC1NC(=O)Nc2c[nH]c3ccccc23</chem>
171	 <chem>CCc1ccc(CNC(=O)Nc2c[nH]c3ccccc23)cc1</chem>

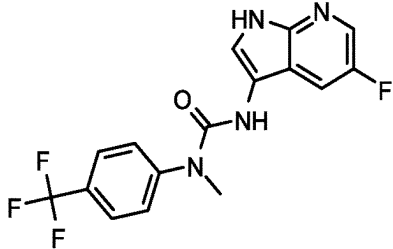
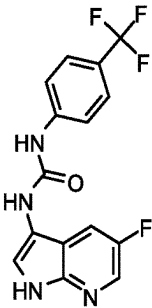
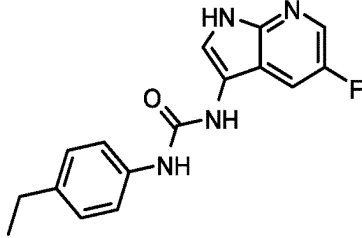
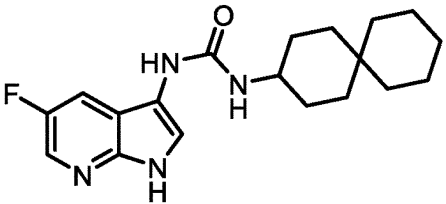
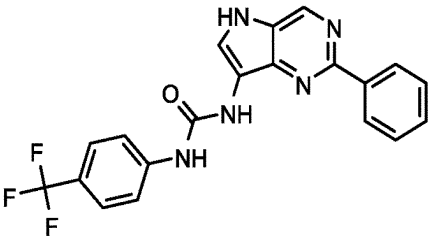
10

20

30

40

50

172	
173	
174	
179	
180	

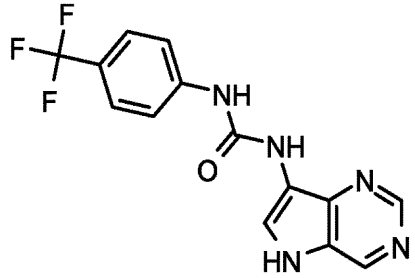
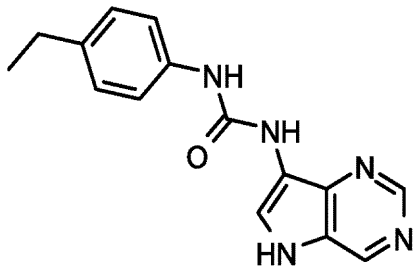
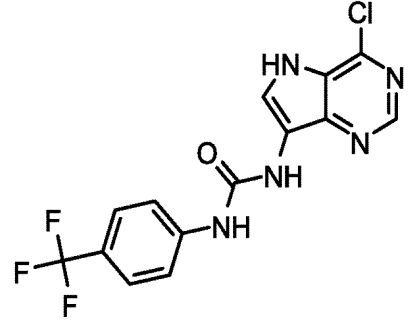
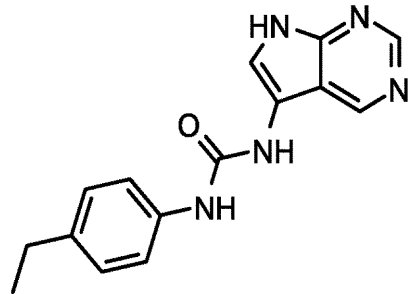
10

20

30

40

50

181	 <chem>CC1=NC2=C(N1)N=CN=C2C(=O)Nc3ccc(C(F)(F)F)cc3</chem>
182	 <chem>CC1=NC2=C(N1)N=CN=C2C(=O)Nc3ccc(CC)cc3</chem>
183	 <chem>ClC1=NC2=C(N1)N=CN=C2C(=O)Nc3ccc(C(F)(F)F)cc3</chem>
183b	 <chem>CC1=NC2=C(N1)N=CN=C2C(=O)Nc3ccc(CC)cc3</chem>

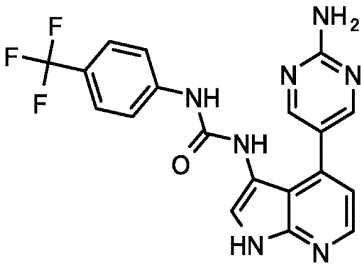
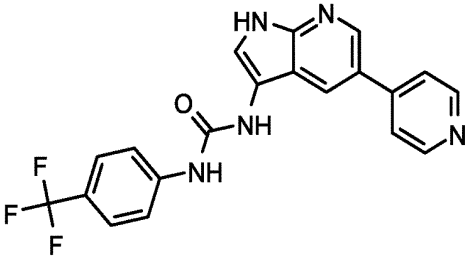
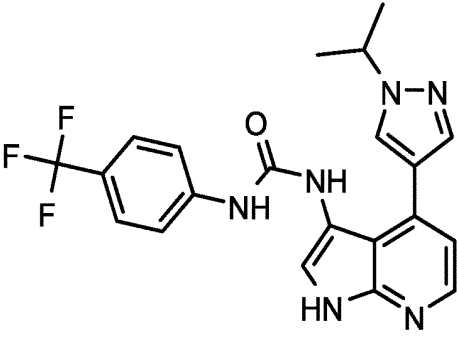
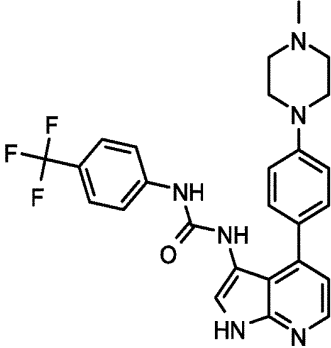
10

20

30

40

50

184	
185	
186	
187	

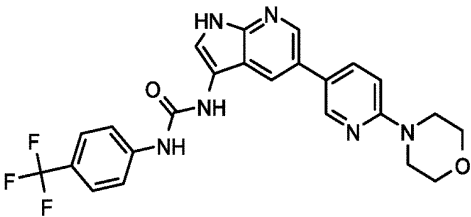
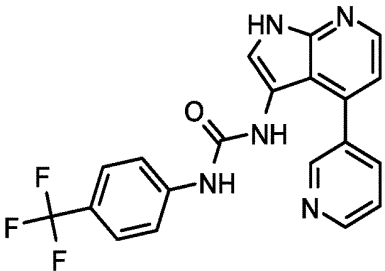
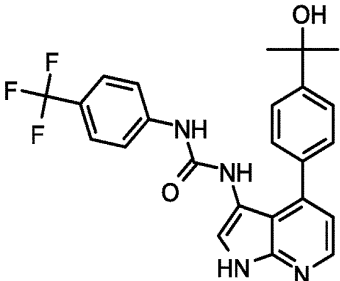
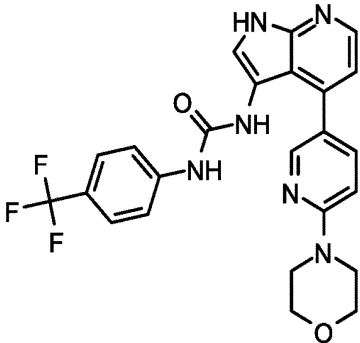
10

20

30

40

50

188	
189	
190	
191	

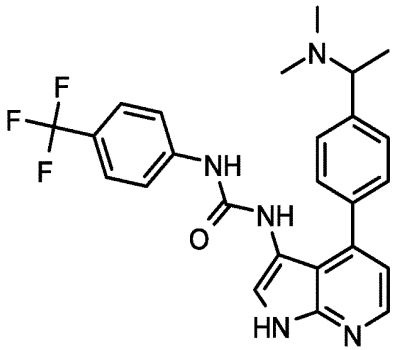
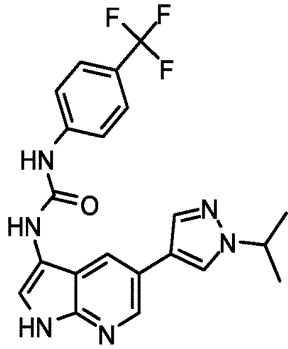
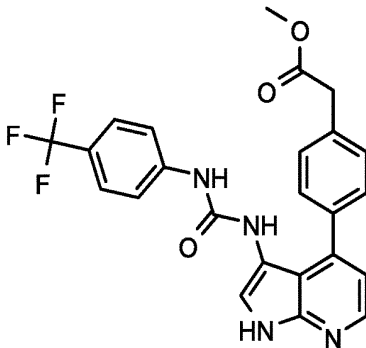
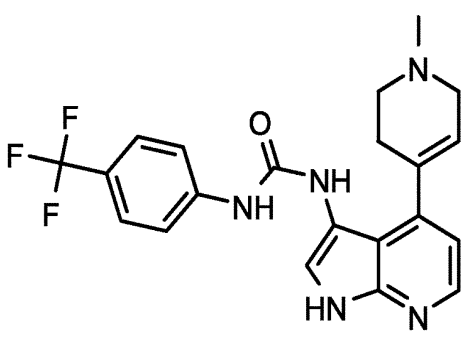
10

20

30

40

50

192	
193	
194	
195	

10

20

30

40

50

196	 <chem>CN(C)Cc1ccc(cc1)-c2cc3c(c[nH]2)nc(NC(=O)Nc4ccc(C(F)(F)F)cc4)c3</chem>
197	 <chem>CN1CCCN(C1)c2ccc(cc2)-c3cc4c(c[nH]3)nc(NC(=O)Nc5ccc(C(F)(F)F)cc5)c4</chem>
198	 <chem>Cn1cc(C(F)(F)F)c(nc1)-c2cc3c(c[nH]2)nc(NC(=O)Nc4ccc(C(F)(F)F)cc4)c3</chem>
199	 <chem>CN(C)S(=O)(=O)c1ccc(cc1)-c2cc3c(c[nH]2)nc(NC(=O)Nc4ccc(C(F)(F)F)cc4)c3</chem>

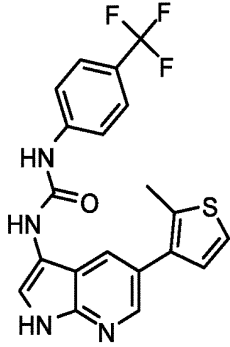
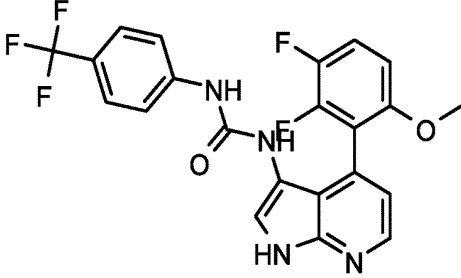
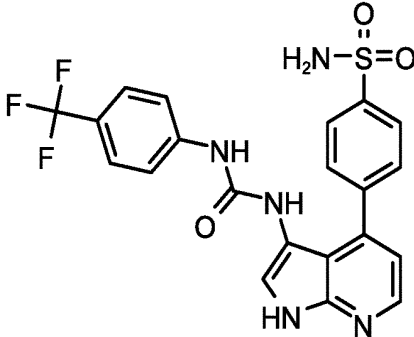
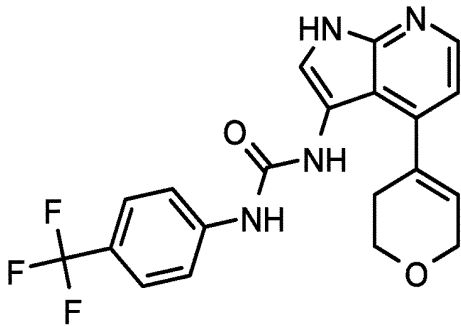
10

20

30

40

50

200	
201	
202	
203	

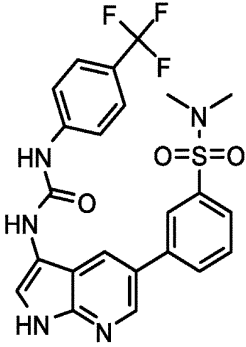
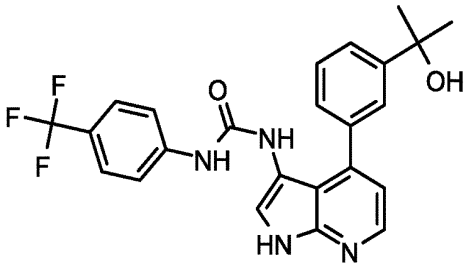
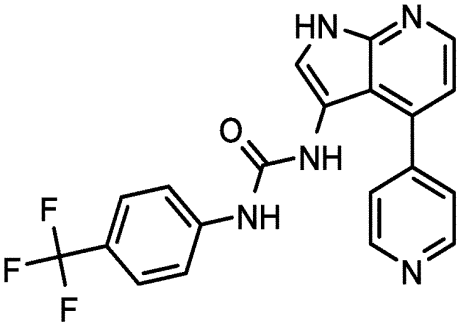
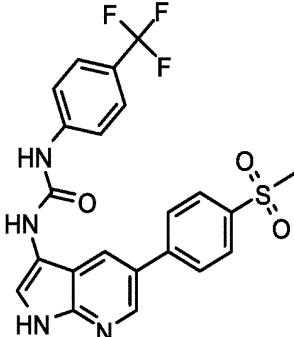
10

20

30

40

50

204	 <chem>CN(C)c1ccc(cc1C(F)(F)F)NC(=O)Nc2cnc3cc(ccn3c2)C4=CC=C(C=C4)S(=O)(=O)N</chem>
205	 <chem>CC(C)(O)c1ccc(cc1)Nc2cnc3cc(ccn3c2)NC(=O)Nc4ccc(cc4)C(F)(F)F</chem>
206	 <chem>Nc1cnc2cc(ccn2c1)C3=CC=CC=C3NC(=O)Nc4ccc(cc4)C(F)(F)F</chem>
207	 <chem>OS(=O)(=O)c1ccc(cc1)C2=CC=C(C=C2)Nc3cnc4cc(ccn4c3)NC(=O)Nc5ccc(cc5)C(F)(F)F</chem>

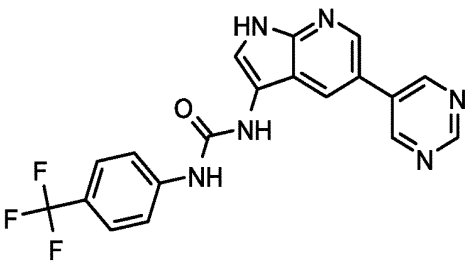
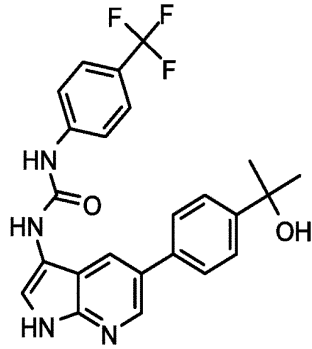
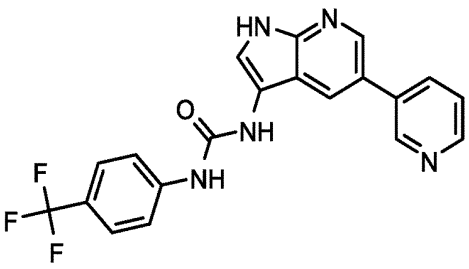
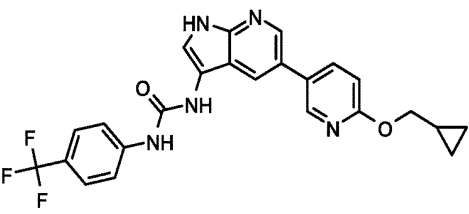
10

20

30

40

50

208	 <chem>FC(F)(F)c1ccc(NC(=O)Nc2c[nH]c3cc(C4=CN=CN=C4)nc32)cc1</chem>
209	 <chem>CC(C)(C)c1ccc(cc1C2=Cc3c[nH]c4cc(NC(=O)Nc5ccc(C(F)(F)F)cc5)nc34)cc2</chem>
210	 <chem>FC(F)(F)c1ccc(NC(=O)Nc2c[nH]c3cc(C4=CC=CC=N4)nc32)cc1</chem>
211	 <chem>FC(F)(F)c1ccc(NC(=O)Nc2c[nH]c3cc(C4=CC=CC(OC5CC5)=CN4)nc32)cc1</chem>

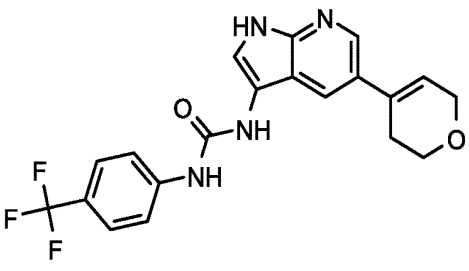
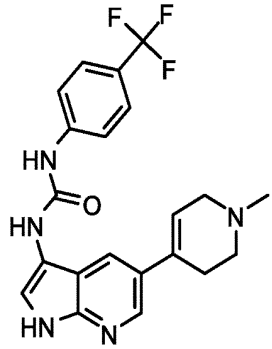
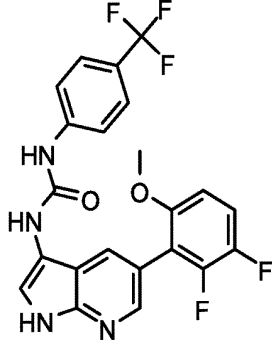
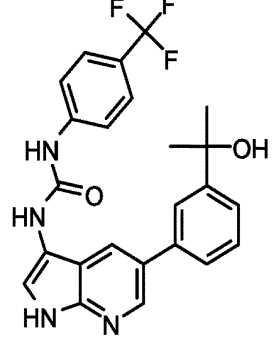
10

20

30

40

50

212	
213	
214	
215	

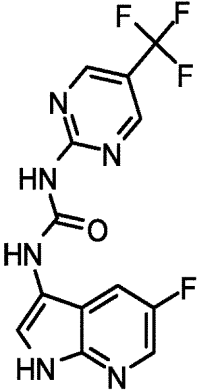
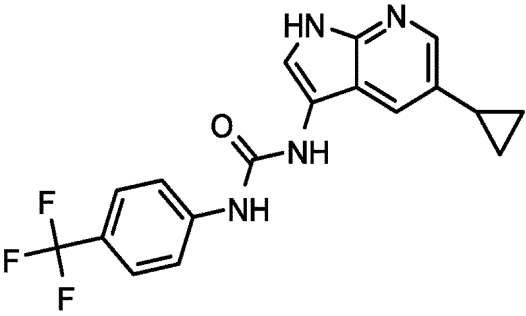
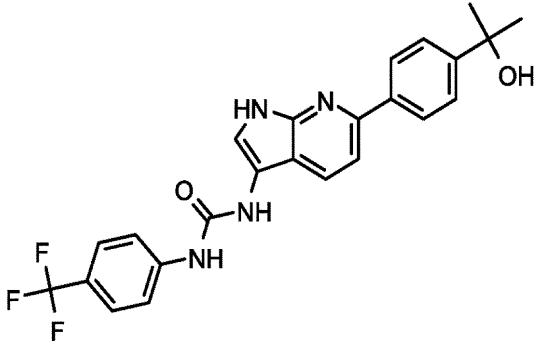
10

20

30

40

50

216	
217	
218	

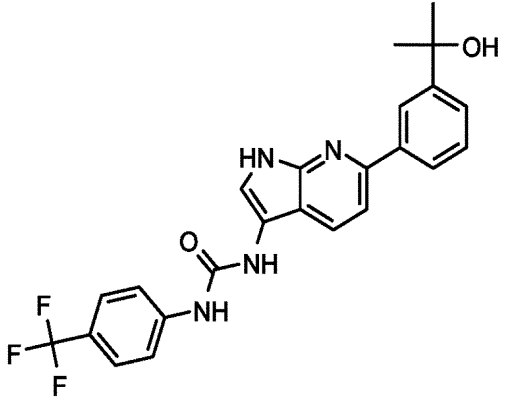
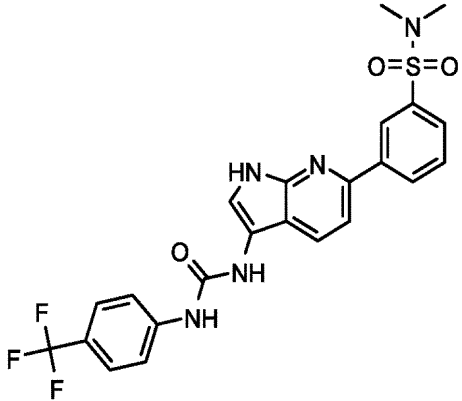
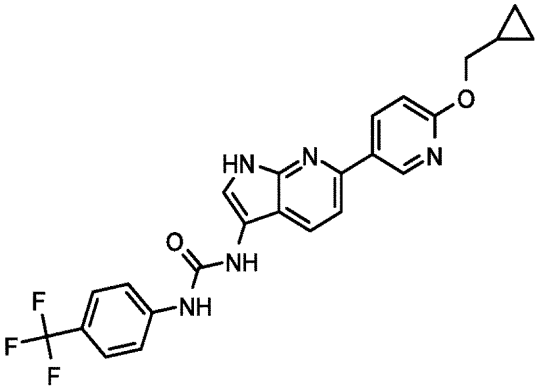
10

20

30

40

50

219	 <chem>CC(C)(C)c1ccc(cc1)-c2ccc3c(c2)c(c[nH]3)C(=O)Nc4ccc(cc4)C(F)(F)F</chem>
220	 <chem>CN(C)S(=O)(=O)c1ccc(cc1)-c2ccc3c(c2)c(c[nH]3)C(=O)Nc4ccc(cc4)C(F)(F)F</chem>
221	 <chem>C1CC1COc2ccncc2-c3ccc4c(c3)c(c[nH]4)C(=O)Nc5ccc(cc5)C(F)(F)F</chem>

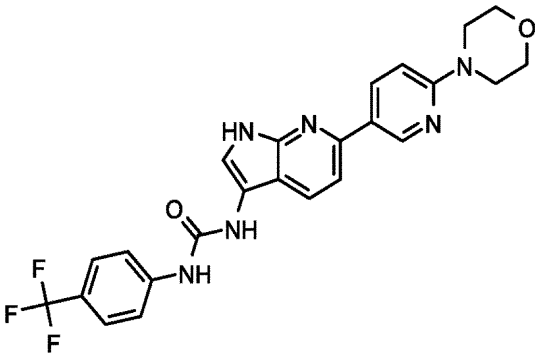
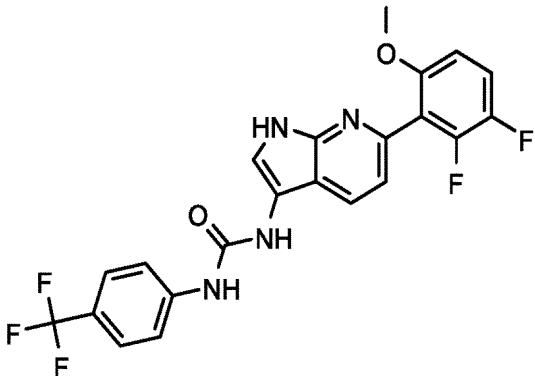
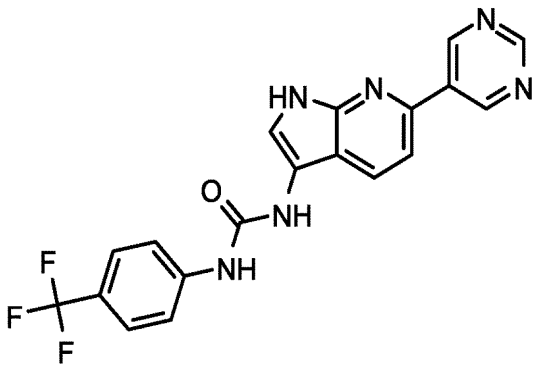
10

20

30

40

50

222	
223	
224	

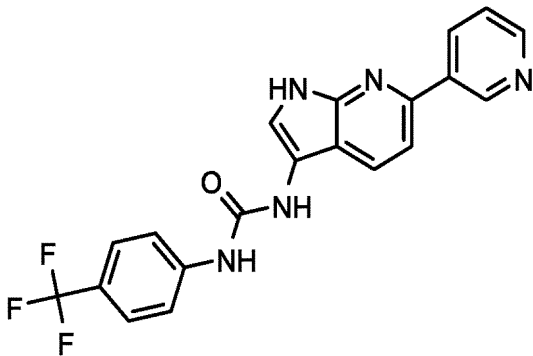
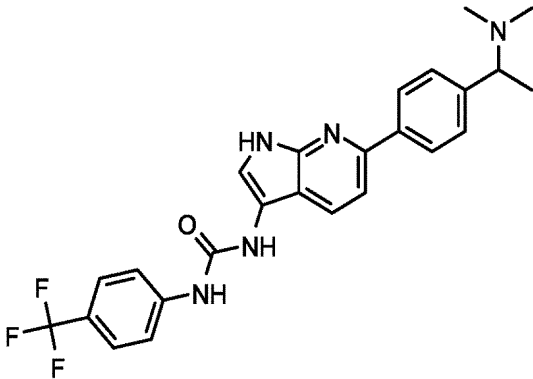
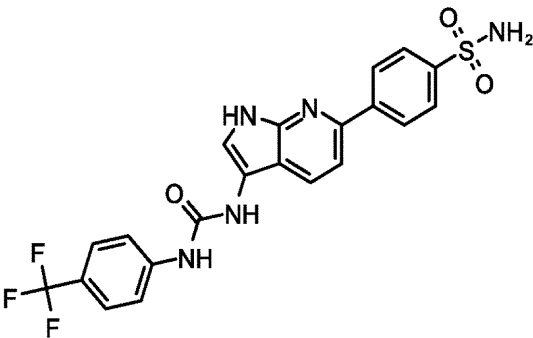
10

20

30

40

50

225	 <chem>CC1=CC=C(C=C1NC(=O)Nc2c[nH]c3cc(C4=CC=CC=N4)cc32)C(F)(F)F</chem>
226	 <chem>CC(C)N(C)c1ccc(cc1-c2c[nH]c3cc(C(=O)Nc4ccc(C(F)(F)F)cc4)cc32)</chem>
227	 <chem>NS(=O)(=O)c1ccc(cc1-c2c[nH]c3cc(C(=O)Nc4ccc(C(F)(F)F)cc4)cc32)</chem>

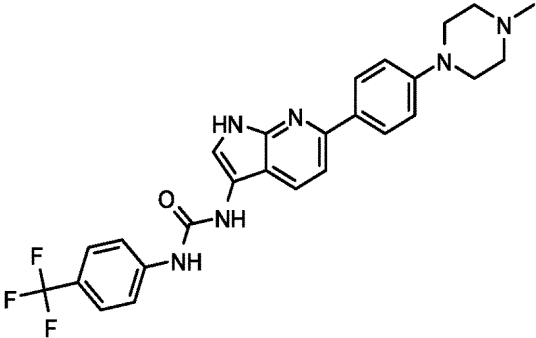
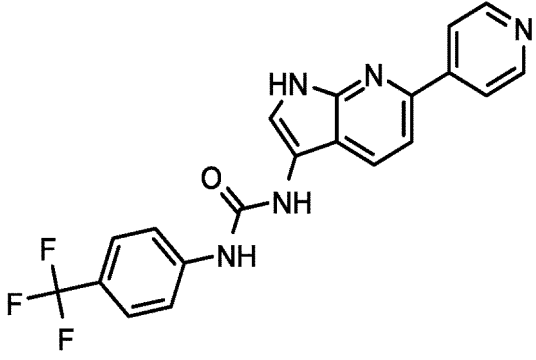
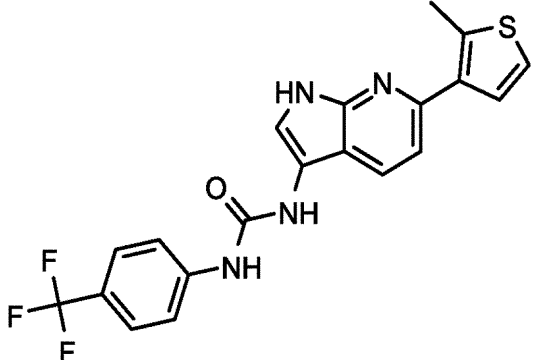
10

20

30

40

50

228	
229	
230	

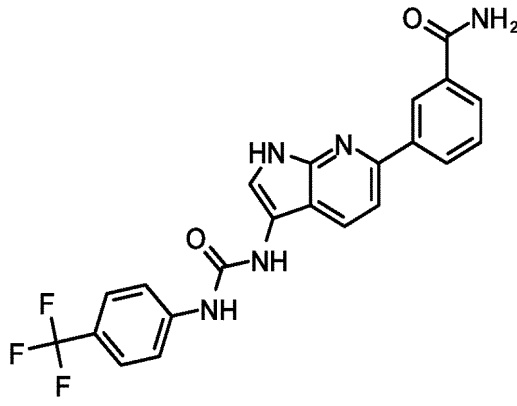
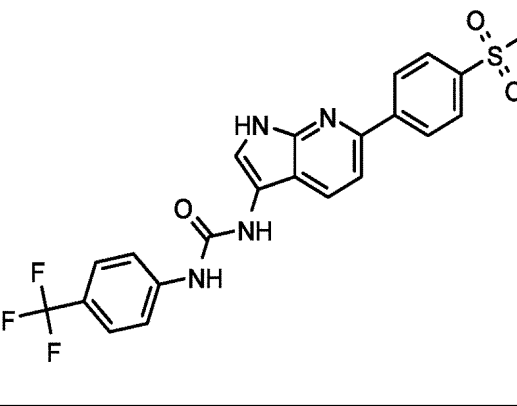
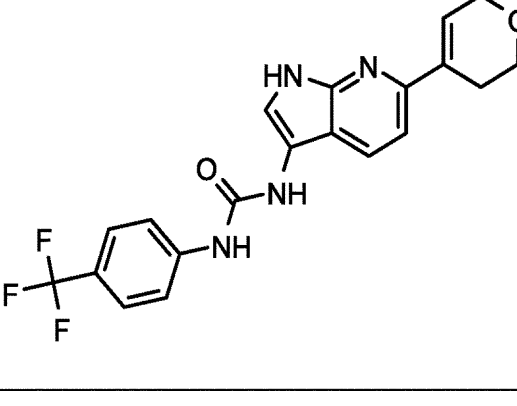
10

20

30

40

50

231	
232	
233	

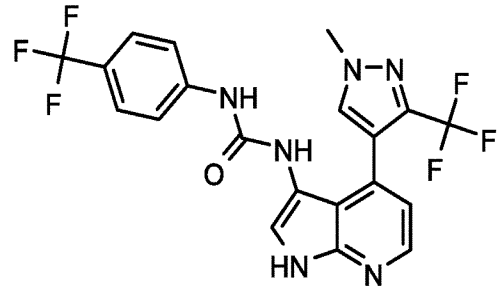
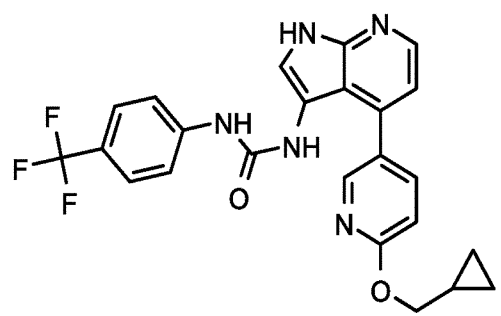
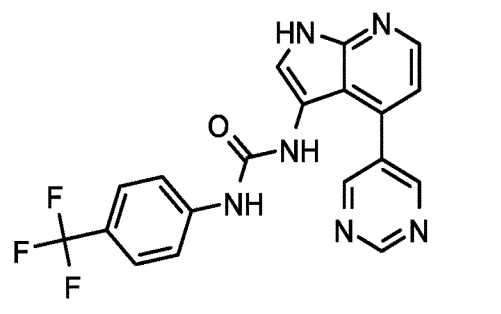
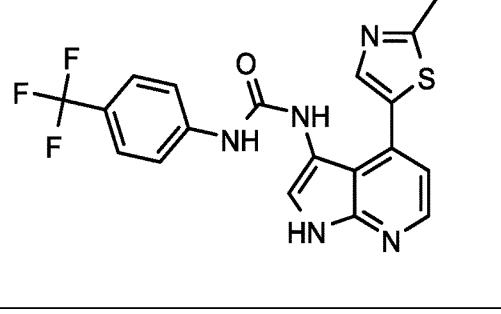
10

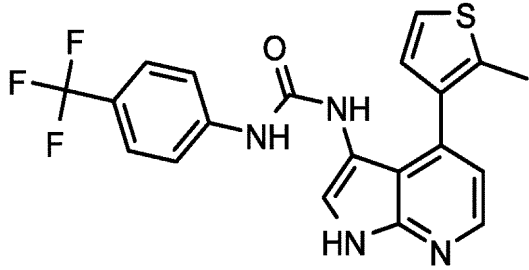
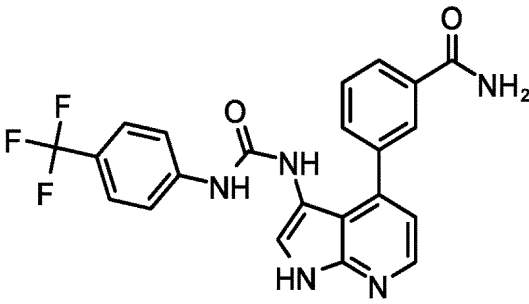
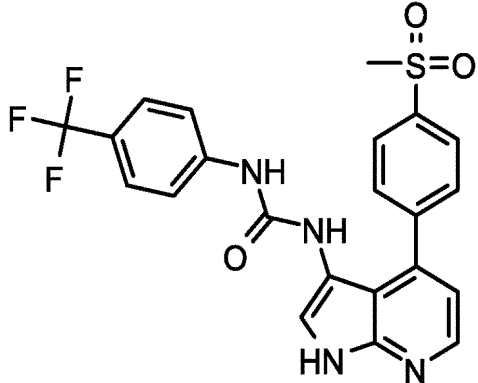
20

30

40

50

234	 <chem>CC1=CN(C(F)(F)F)C=C1NC(=O)Nc2ccc(C(F)(F)F)cc2C3=CNC4=CC=CC=C3N4</chem>	10
235	 <chem>CC1=CN(C(F)(F)F)C=C1NC(=O)Nc2ccc(C(F)(F)F)cc2C3=CNC4=CC=CC=C3N4C5=CC=CC=C5N6COC7CC7</chem>	20
236	 <chem>CC1=CN(C(F)(F)F)C=C1NC(=O)Nc2ccc(C(F)(F)F)cc2C3=CNC4=CC=CC=C3N4C5=CC=CC=C5N6C</chem>	30
237	 <chem>CC1=CN(C(F)(F)F)C=C1NC(=O)Nc2ccc(C(F)(F)F)cc2C3=CNC4=CC=CC=C3N4C5=CC=CC=C5N6C</chem>	40

238	 <chem>Cc1ccsc1-c2ccnc3c2c[nH]3NC(=O)Nc4ccc(C(F)(F)F)cc4</chem>
239	 <chem>NC(=O)c1ccc(cc1)-c2ccnc3c2c[nH]3NC(=O)Nc4ccc(C(F)(F)F)cc4</chem>
240	 <chem>O=S(=O)c1ccc(cc1)-c2ccnc3c2c[nH]3NC(=O)Nc4ccc(C(F)(F)F)cc4</chem>

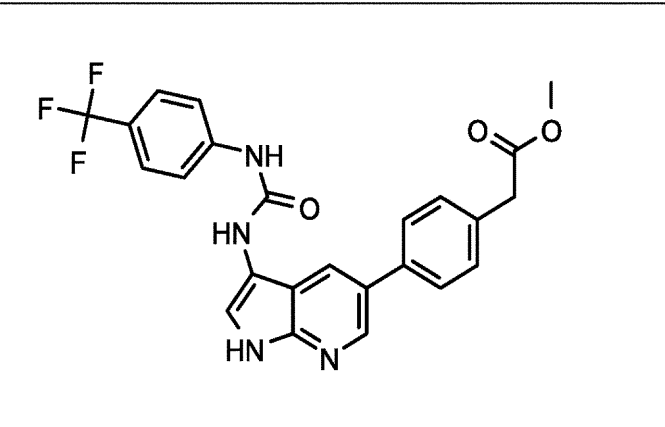
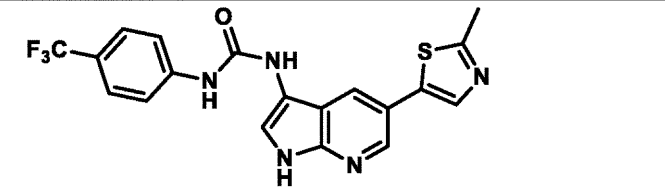
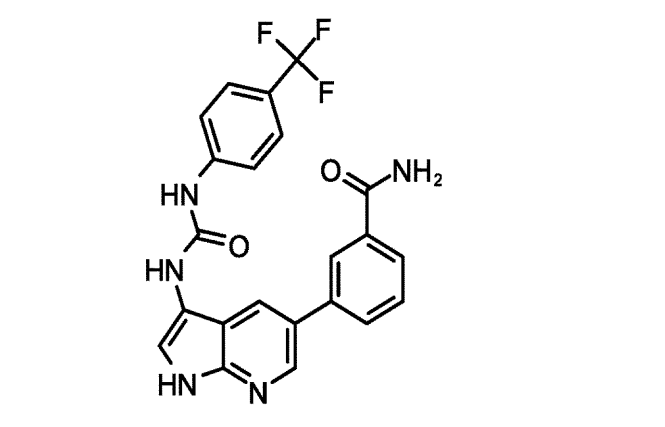
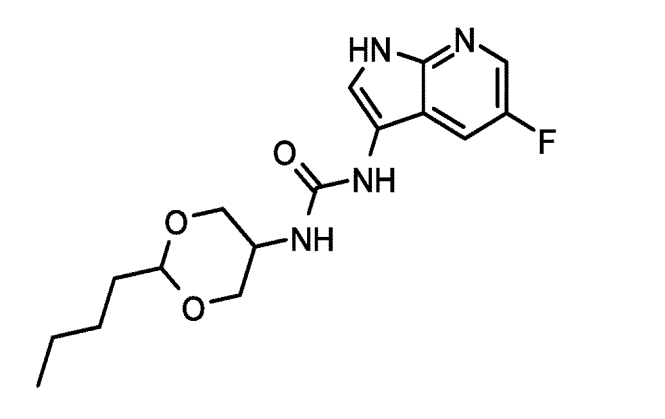
10

20

30

40

50

241	
242	
243	
244	

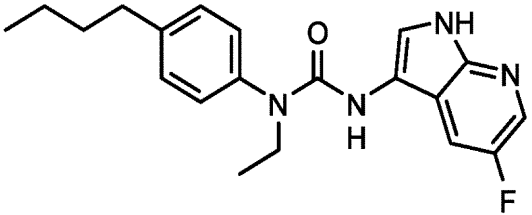
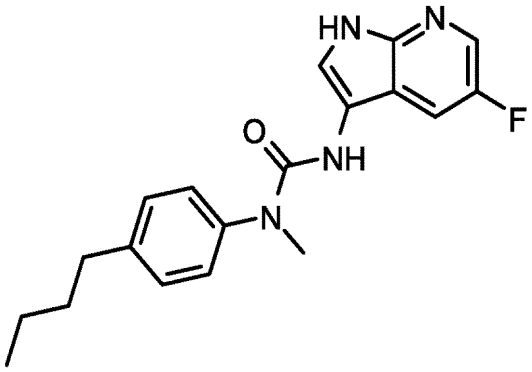
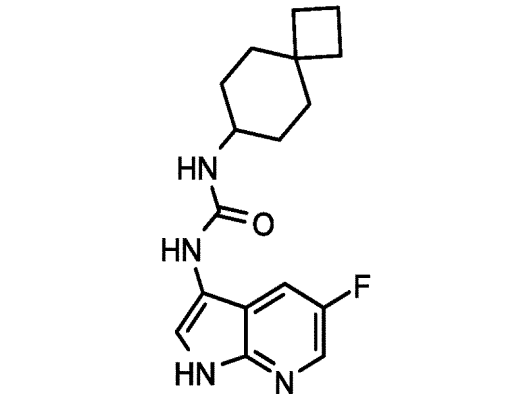
10

20

30

40

50

245	 <chem>CCCC1=CC=C(N(C)C(=O)Nc2c[nH]c3cc(F)cn23)C=C1</chem>
246	 <chem>CCCC1=CC=C(N(C)C(=O)Nc2c[nH]c3cc(F)cn23)C=C1</chem>
247	 <chem>CCCC1=CC=C(N(C)C(=O)Nc2c[nH]c3cc(F)cn23)C=C1</chem>

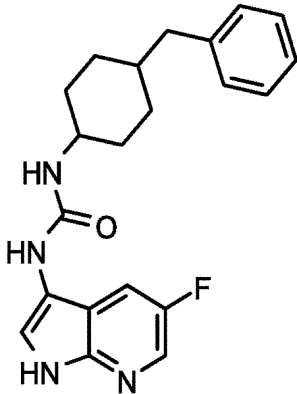
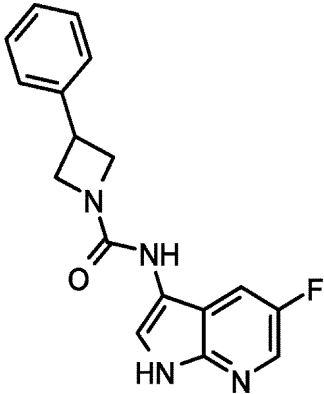
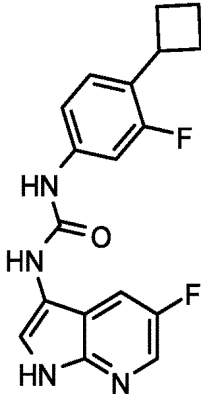
10

20

30

40

50

248	
249	
250	

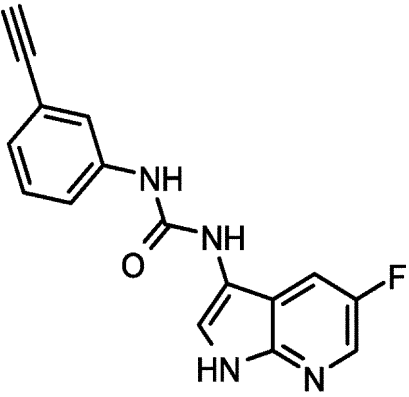
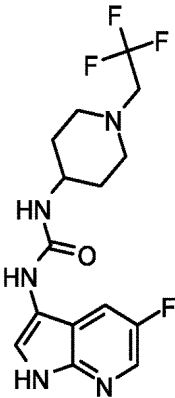
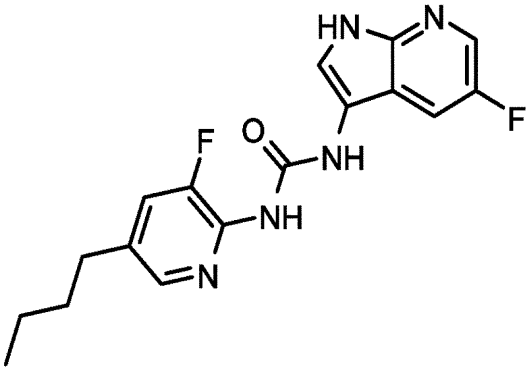
10

20

30

40

50

251	 <chem>C#Cc1ccc(NC(=O)Nc2c[nH]c3cc(F)cn23)cc1</chem>
252	 <chem>FC1=CC=C2C(=C1)N=C(NC(=O)NCC3CCN(CC3)CC(F)(F)F)C2</chem>
253	 <chem>CCCC1=CC=C(NC(=O)Nc2c[nH]c3cc(F)cn23)C(F)=C1</chem>

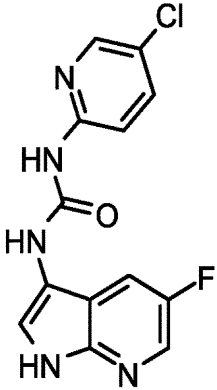
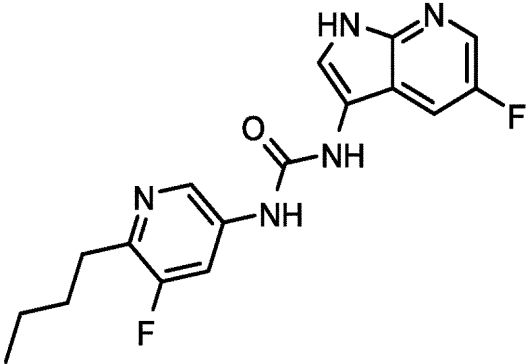
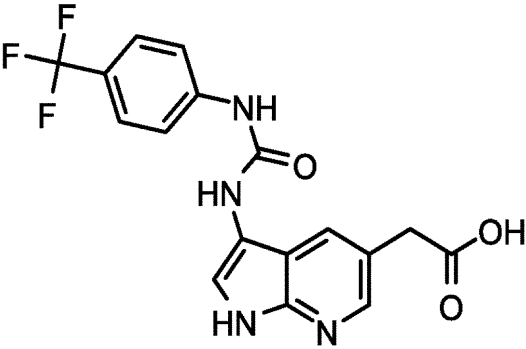
10

20

30

40

50

254	
255	
256	

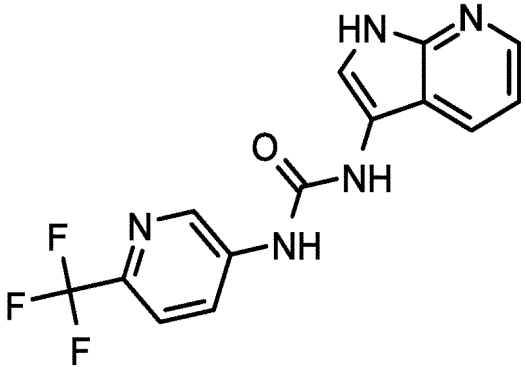
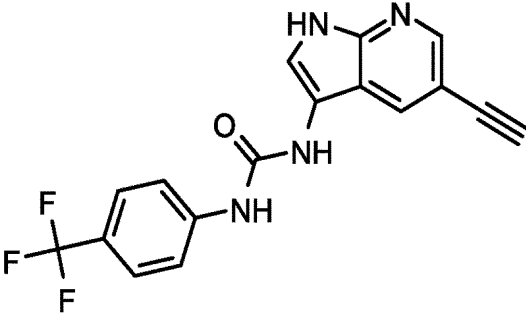
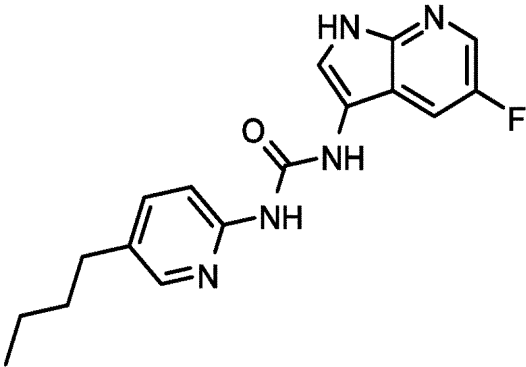
10

20

30

40

50

257	 <chem>FC(F)(F)c1ccncc1NC(=O)Nc2c[nH]c3ccncc23</chem>
258	 <chem>FC(F)(F)c1ccc(NC(=O)Nc2c[nH]c3cc(C#C)cn32)cc1</chem>
259	 <chem>CCCCc1ccncc1NC(=O)Nc2c[nH]c3cc(F)cn32</chem>

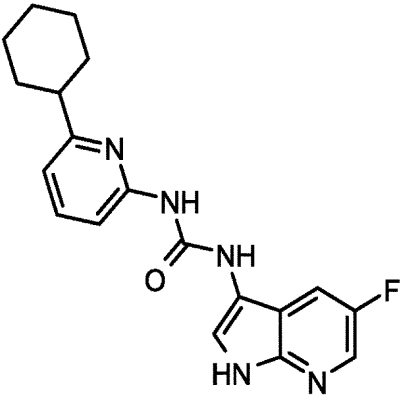
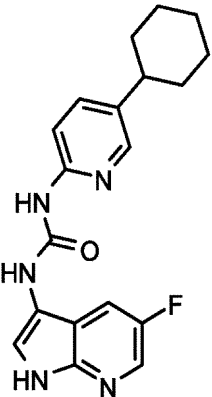
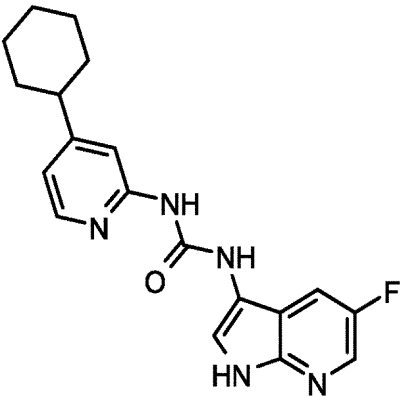
10

20

30

40

50

260	 <chem>C1=CC=C(C=C1N2C=CC(=C2)N3C=CC(=C3)N4C=CC(=C4)F)C(=O)N5C=CC(=C5)N6C=CC(=C6)C7CCCCC7</chem>
261	 <chem>C1=CC=C(C=C1N2C=CC(=C2)N3C=CC(=C3)N4C=CC(=C4)F)C(=O)N5C=CC(=C5)N6C=CC(=C6)C7CCCCC7</chem>
262	 <chem>C1=CC=C(C=C1N2C=CC(=C2)N3C=CC(=C3)N4C=CC(=C4)F)C(=O)N5C=CC(=C5)N6C=CC(=C6)C7CCCCC7</chem>

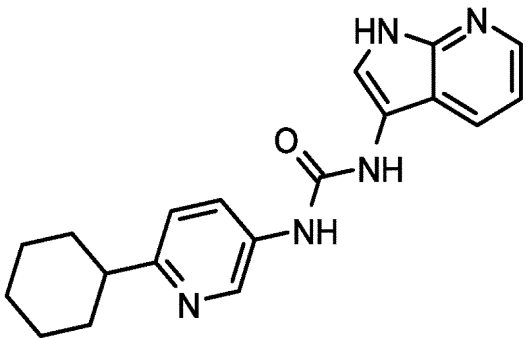
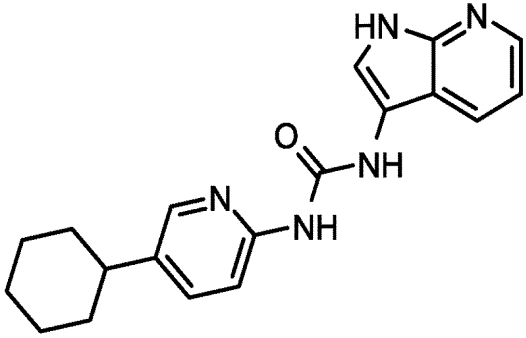
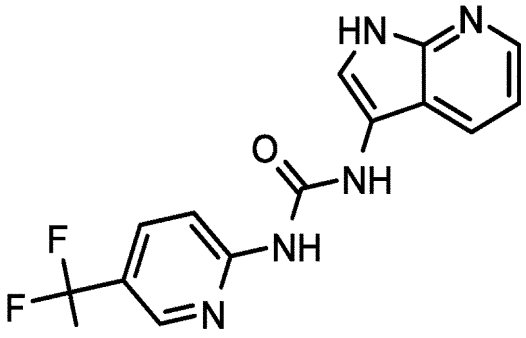
10

20

30

40

50

263	
264	
265	

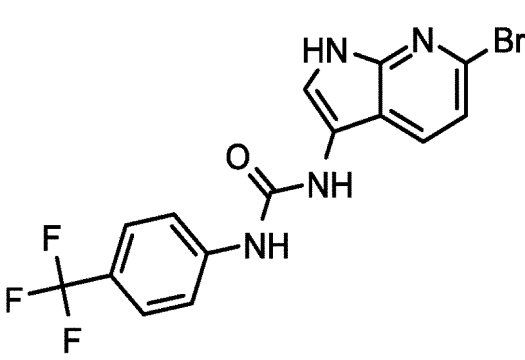
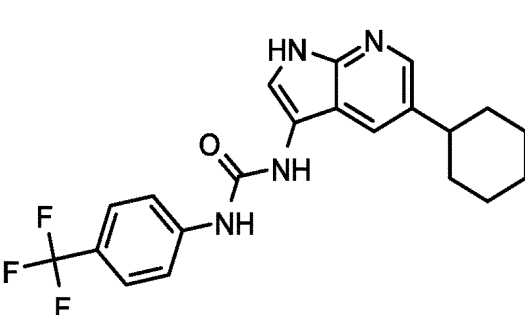
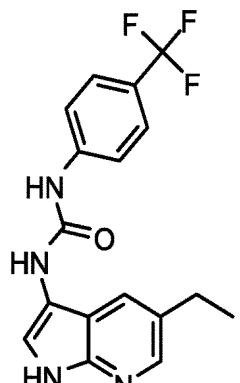
10

20

30

40

50

266	 <chem>Brc1ccc2c(c1)c(c[nH]2)NC(=O)Nc3ccc(C(F)(F)F)cc3</chem>
267	 <chem>C1CCCCC1c1ccc2c(c1)c(c[nH]2)NC(=O)Nc3ccc(C(F)(F)F)cc3</chem>
268	 <chem>CCc1ccc2c(c1)c(c[nH]2)NC(=O)Nc3ccc(C(F)(F)F)cc3</chem>

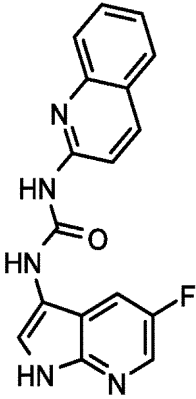
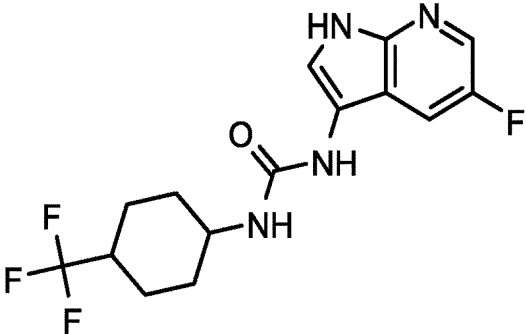
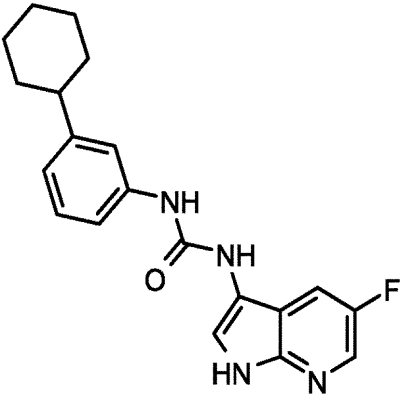
10

20

30

40

50

269	
270	
271	

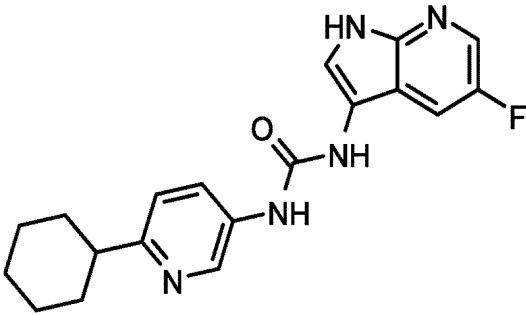
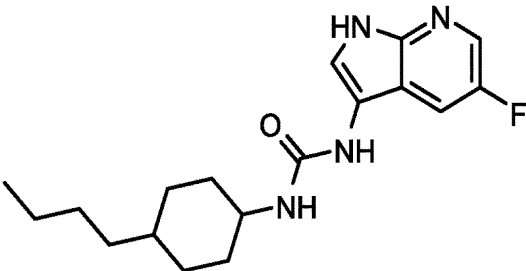
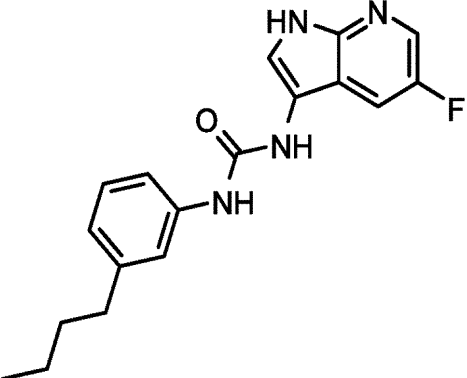
10

20

30

40

50

272	 <chem>CC1=CC=C(C=C1C2=CC=CC=C2)NC(=O)Nc3c[nH]c4cc(F)ccn34</chem>
273	 <chem>CCCC1CCCCC1NC(=O)Nc2c[nH]c3cc(F)ccn23</chem>
274	 <chem>CCCC1=CC=C(C=C1)NC(=O)Nc2c[nH]c3cc(F)ccn23</chem>

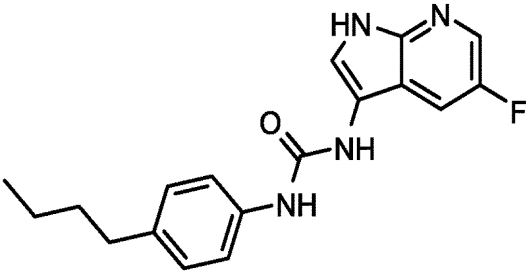
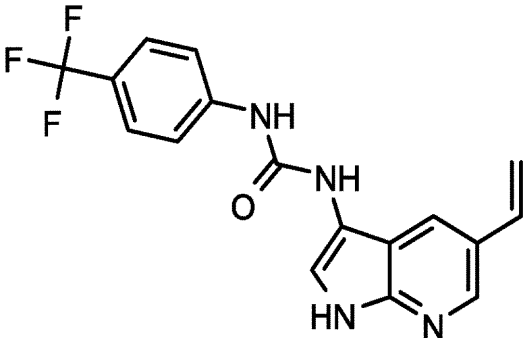
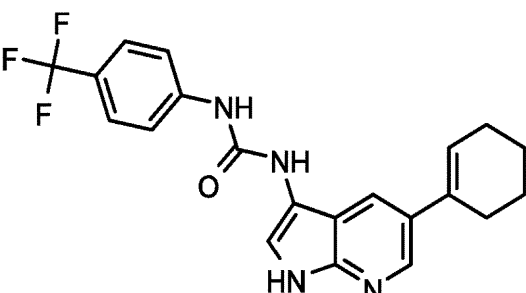
10

20

30

40

50

275	 <chem>CCCCNc1ccc(cc1)C(=O)Nc2c[nH]c3cc(F)nc32</chem>
276	 <chem>C=Cc1cc2c[nH]c3cc(C(=O)Nc4ccc(C(F)(F)F)cc4)nc32</chem>
277	 <chem>C1=CCCCC1c1cc2c[nH]c3cc(C(=O)Nc4ccc(C(F)(F)F)cc4)nc32</chem>

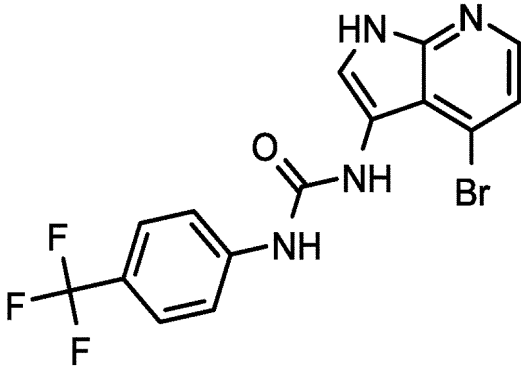
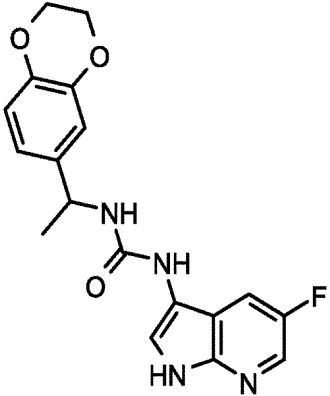
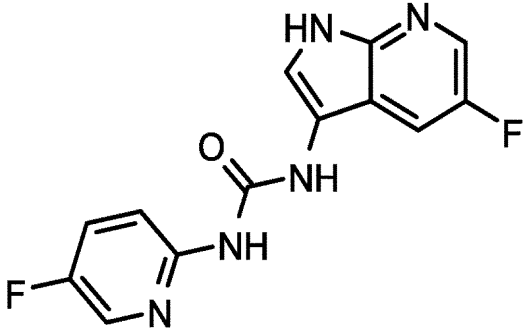
10

20

30

40

50

278	 <chem>Brc1ccc2c(c1)c(c[nH]2)C(=O)NCc3ccc(C(F)(F)F)cc3</chem>
279	 <chem>Fc1ccc2c(c1)c(c[nH]2)C(=O)NC(C)C(=O)Nc3ccc4c(c3)OCO4</chem>
280	 <chem>Fc1ccc2c(c1)c(c[nH]2)C(=O)NCc3ccc(F)cc3</chem>

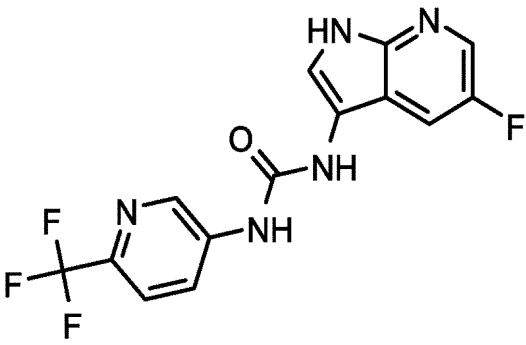
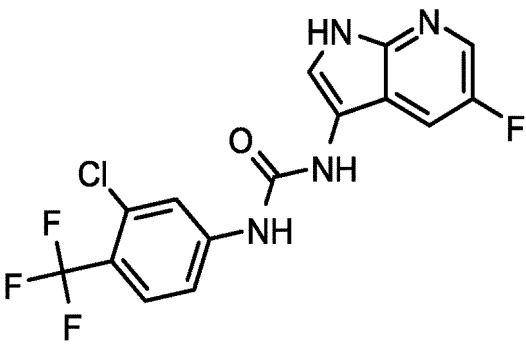
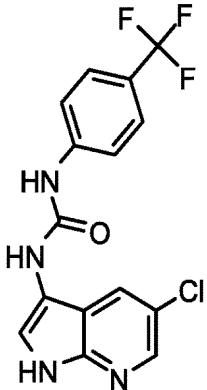
10

20

30

40

50

281	 <chem>FC1=CC=C(C(=N1)NC(=O)Nc2c[nH]c3cc(F)cn23)C(F)(F)F</chem>
282	 <chem>FC1=CC=C(C(=C1)NC(=O)Nc2c[nH]c3cc(F)cn23)C(F)(F)FCl</chem>
283	 <chem>Clc1cc[nH]c2c1[nH]c2NC(=O)Nc3ccc(C(F)(F)F)cc3</chem>

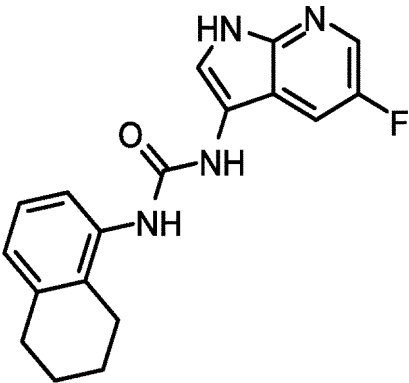
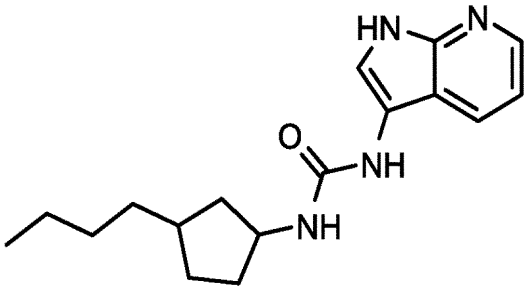
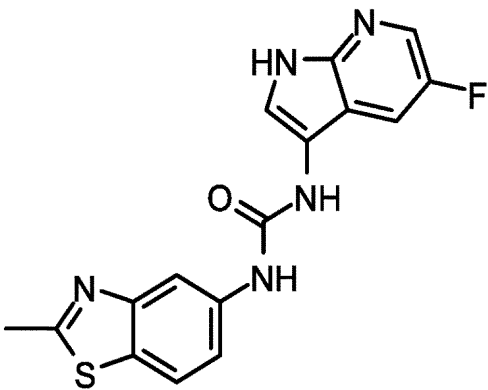
10

20

30

40

50

284	
285	
286	

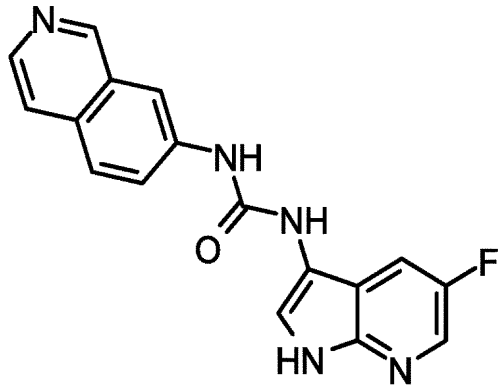
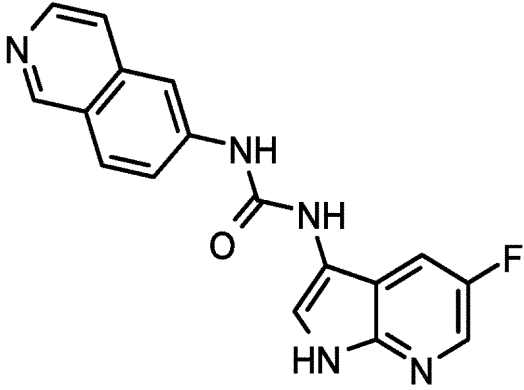
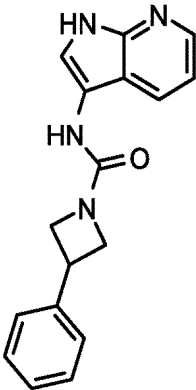
10

20

30

40

50

287	 <chem>Fc1nc2c(c[nH]2)nc(=O)nc1Nc3ccc4ccncc4c3</chem>
288	 <chem>Fc1nc2c(c[nH]2)nc(=O)nc1Nc3ccc4ccncc4c3</chem>
289	 <chem>c1ccc(cc1)C2CCN2C(=O)Nc3c[nH]c4ccncc34</chem>

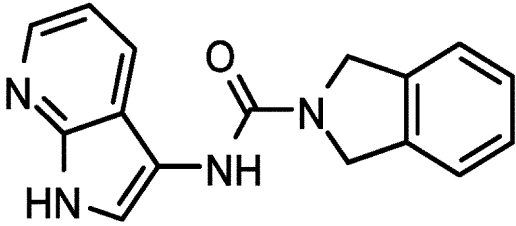
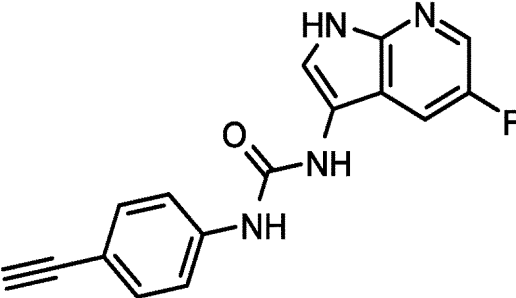
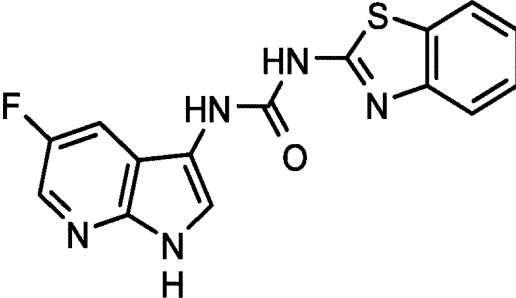
10

20

30

40

50

290	
291	
292	

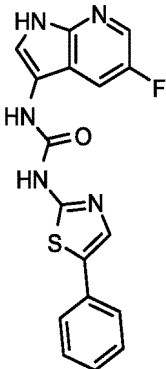
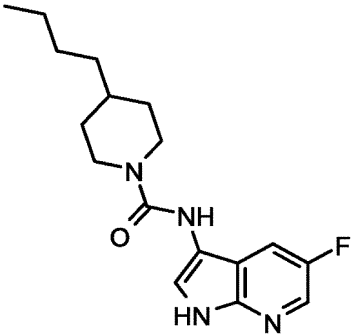
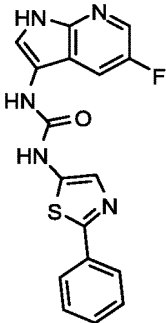
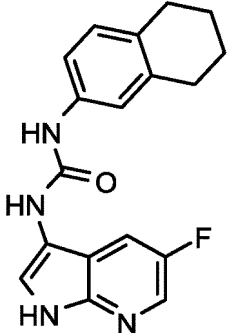
10

20

30

40

50

293	
294	
295	
296	

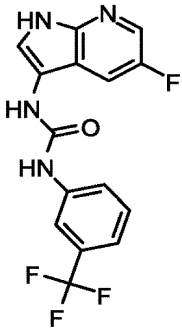
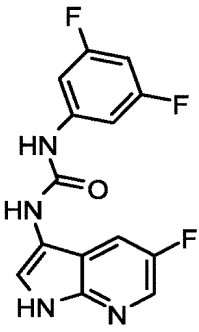
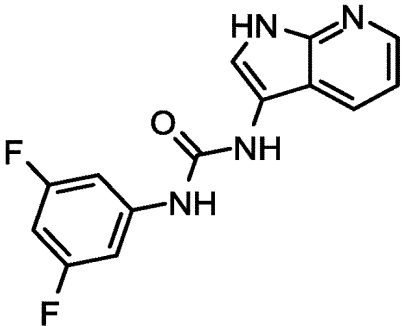
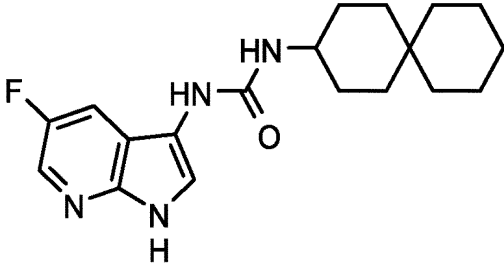
10

20

30

40

50

297	
298	
299	
300	

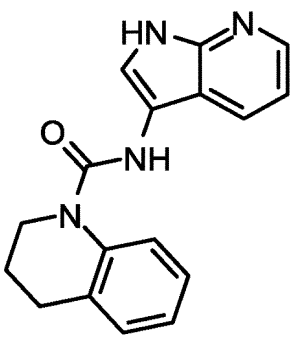
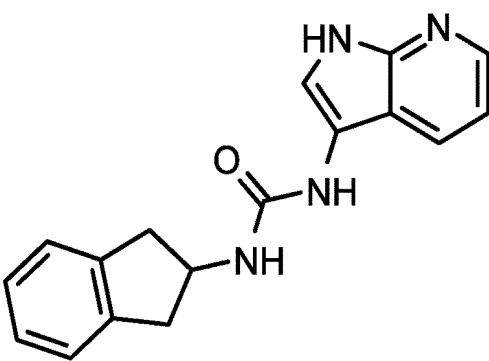
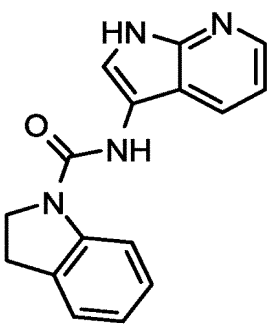
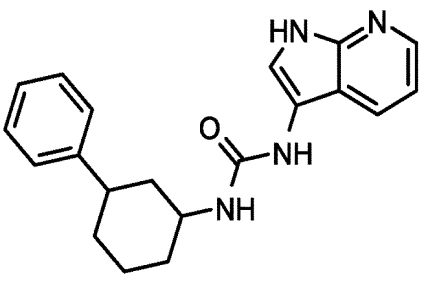
10

20

30

40

50

301	
302	
303	
304	

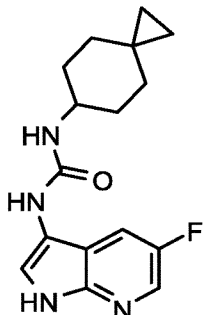
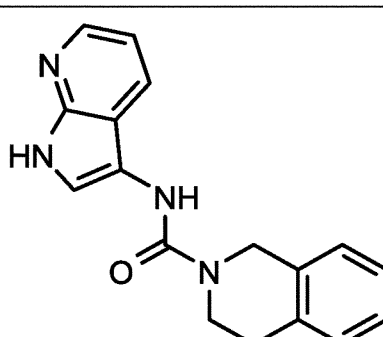
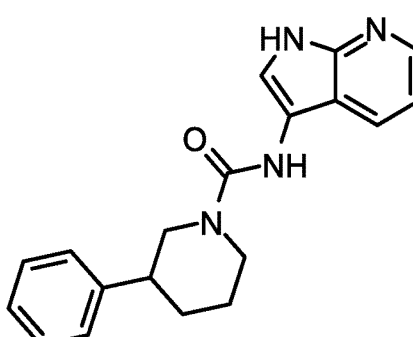
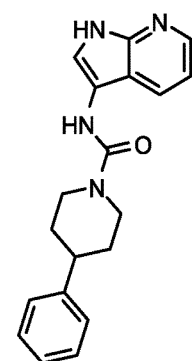
10

20

30

40

50

305	
306	
307	
308	

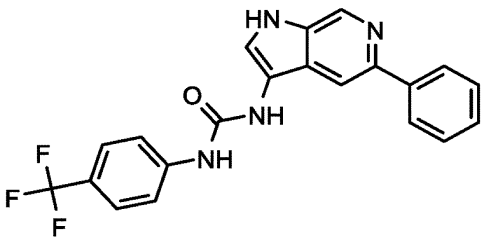
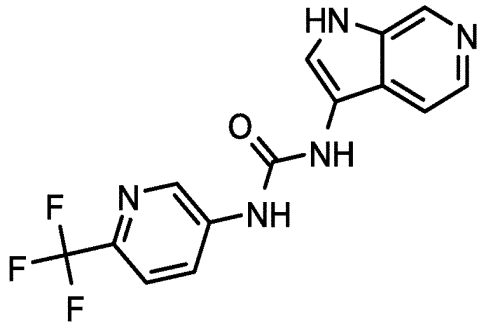
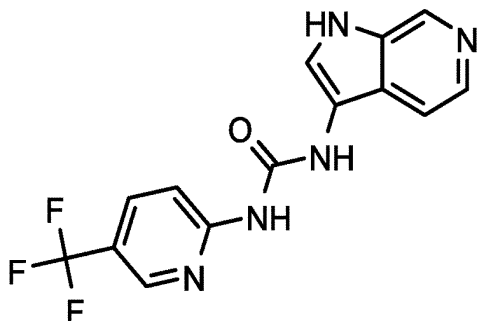
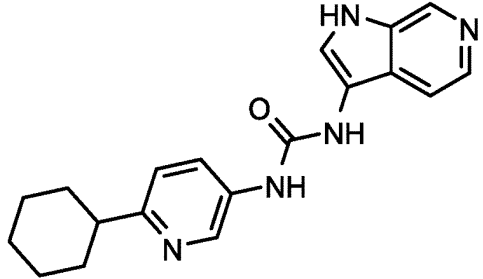
10

20

30

40

50

309	
310	
311	
312	

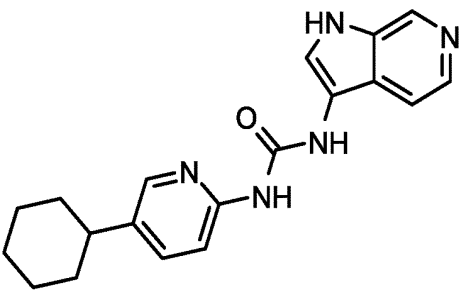
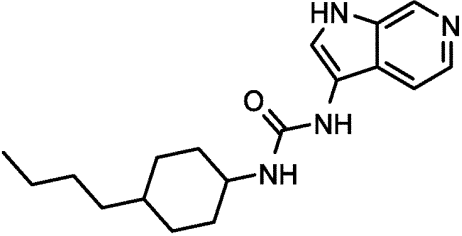
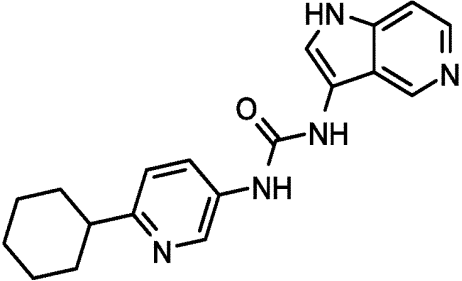
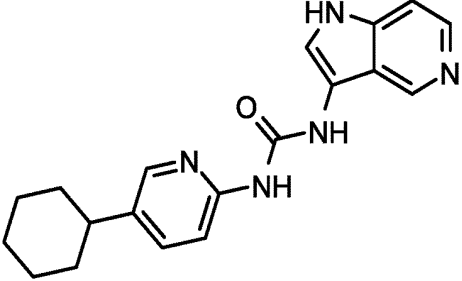
10

20

30

40

50

313	
314	
315	
316	

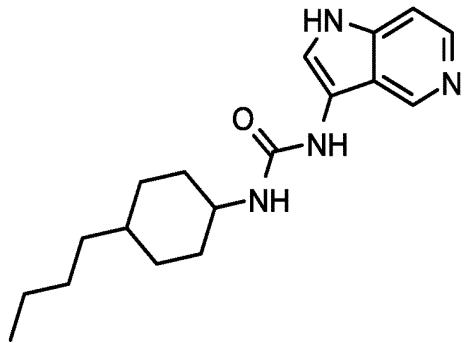
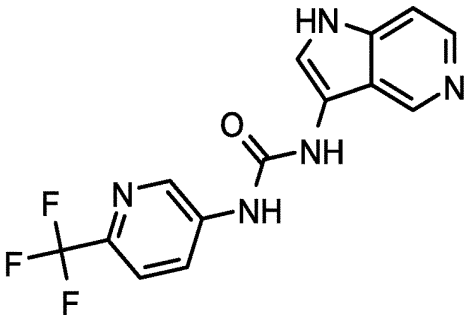
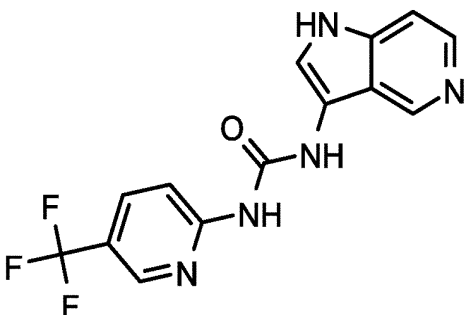
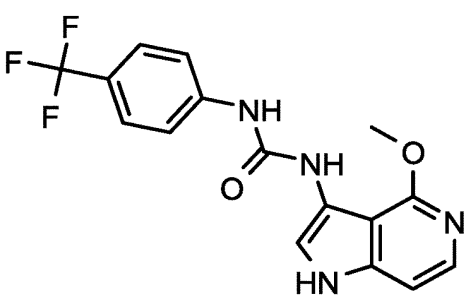
10

20

30

40

50

317	 <chem>CCCC1CCCC(C1)NC(=O)Nc2c[nH]c3ccncc23</chem>
318	 <chem>FC(F)(F)c1ccncc1NC(=O)Nc2c[nH]c3ccncc23</chem>
319	 <chem>FC(F)(F)c1ccncc1NC(=O)Nc2c[nH]c3ccncc23</chem>
320	 <chem>COc1cc2c[nH]c3ccncc2c1NC(=O)Nc4ccc(C(F)(F)F)cc4</chem>

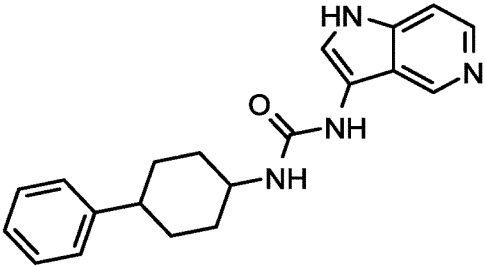
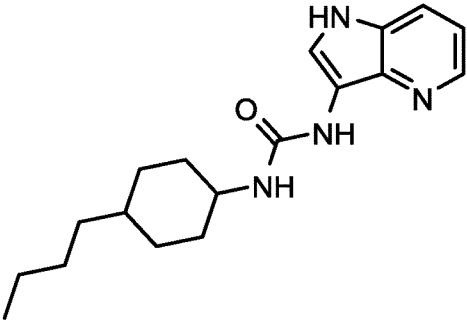
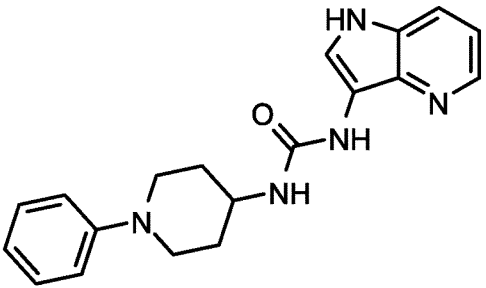
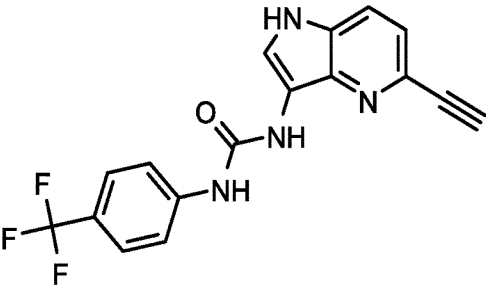
10

20

30

40

50

321	
322	
323	
324	

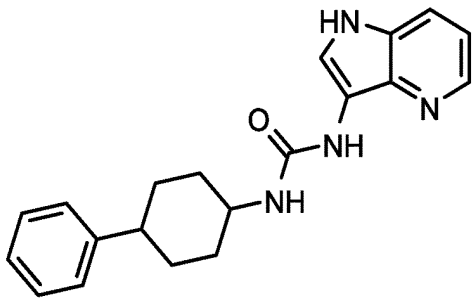
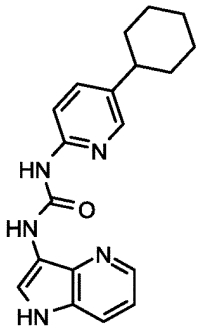
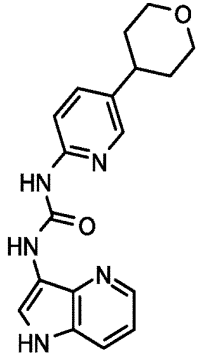
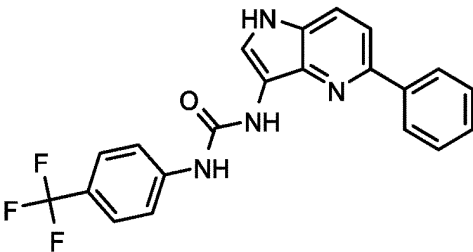
10

20

30

40

50

325	 <chem>O=C1NC(=O)C2=CC=CC=C2C3=CC=CC=C3C4=CC=CC=C4C5=CC=CC=C5C6=CC=CC=C6C7=CC=CC=C7C8=CC=CC=C8C9=CC=CC=C9C10=CC=CC=C10</chem>
326	 <chem>O=C1NC(=O)C2=CC=CC=C2C3=CC=CC=C3C4=CC=CC=C4C5=CC=CC=C5C6=CC=CC=C6C7=CC=CC=C7C8=CC=CC=C8C9=CC=CC=C9C10=CC=CC=C10</chem>
327	 <chem>O=C1NC(=O)C2=CC=CC=C2C3=CC=CC=C3C4=CC=CC=C4C5=CC=CC=C5C6=CC=CC=C6C7=CC=CC=C7C8=CC=CC=C8C9=CC=CC=C9C10=CC=CC=C10</chem>
328	 <chem>O=C1NC(=O)C2=CC=CC=C2C3=CC=CC=C3C4=CC=CC=C4C5=CC=CC=C5C6=CC=CC=C6C7=CC=CC=C7C8=CC=CC=C8C9=CC=CC=C9C10=CC=CC=C10</chem>

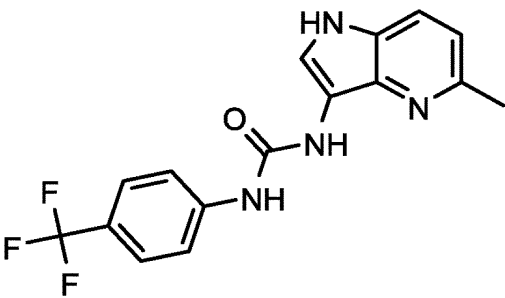
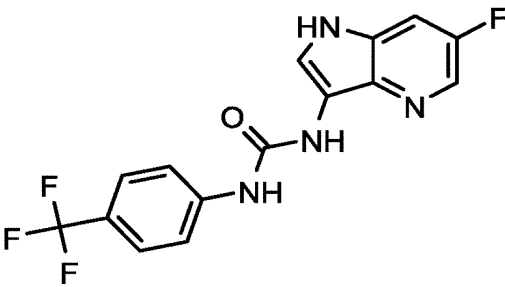
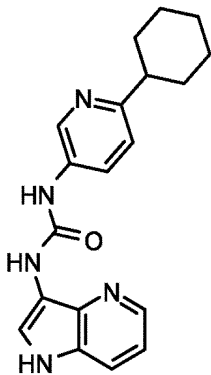
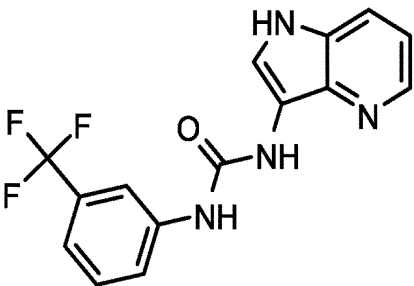
10

20

30

40

50

329	
330	
331	
332	

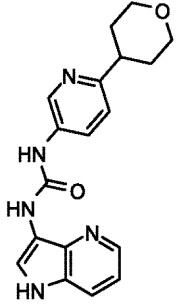
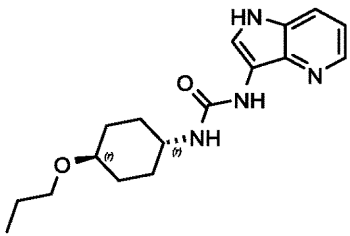
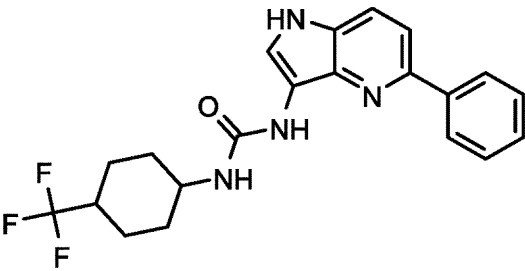
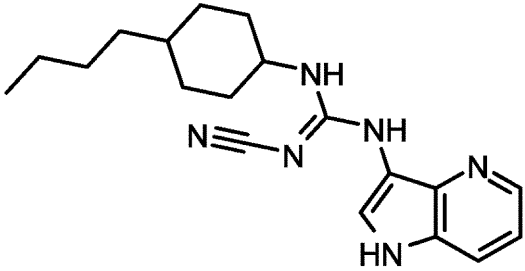
10

20

30

40

50

333	
334	
335	
336	

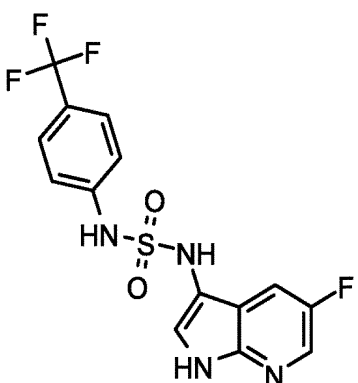
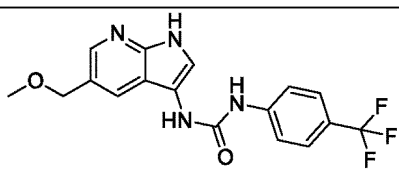
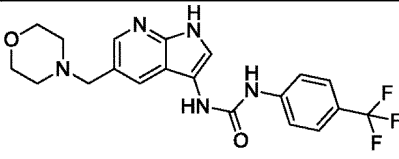
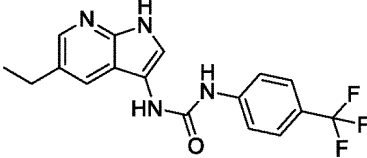
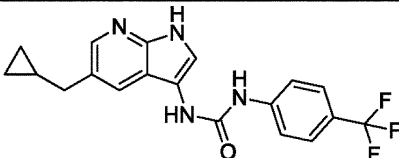
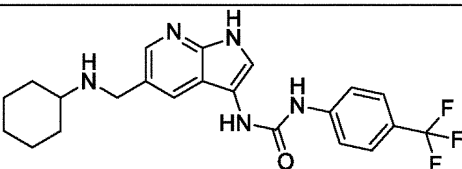
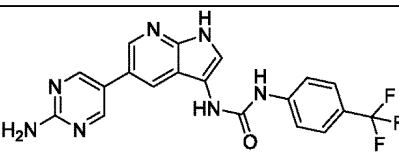
10

20

30

40

50

337	
338	
339	
340	
341	
342	
343	

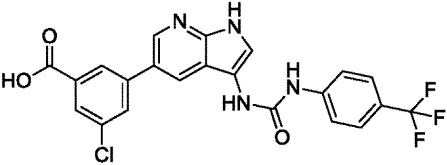
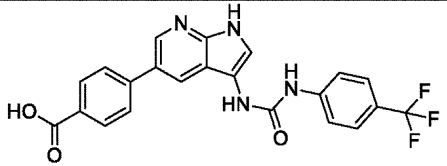
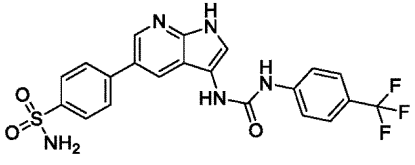
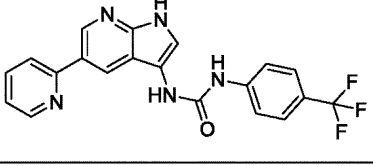
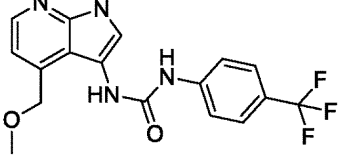
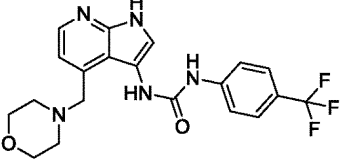
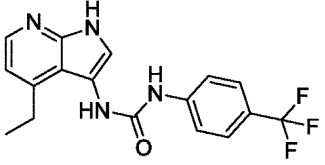
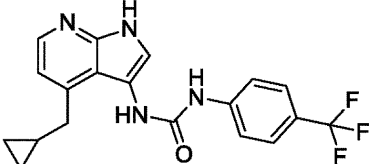
10

20

30

40

50

344	
345	
346	
347	
348	
349	
350	
351	

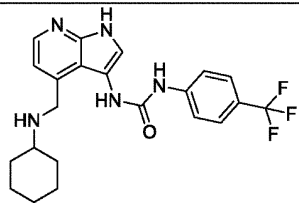
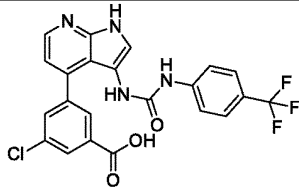
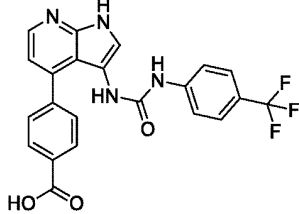
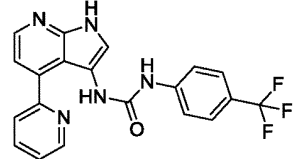
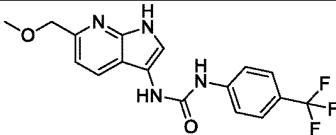
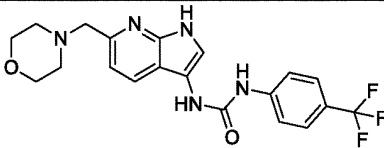
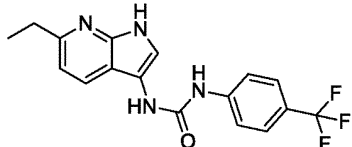
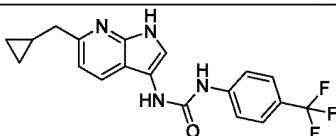
10

20

30

40

50

352	
353	
354	
355	
356	
357	
358	
359	

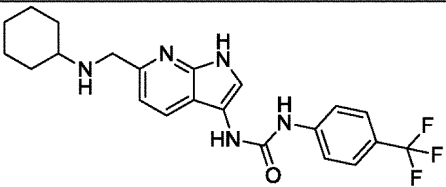
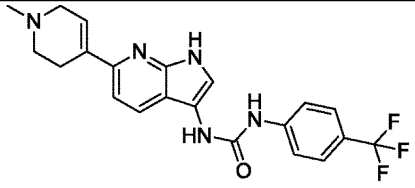
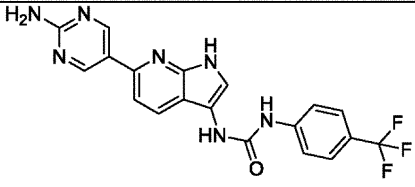
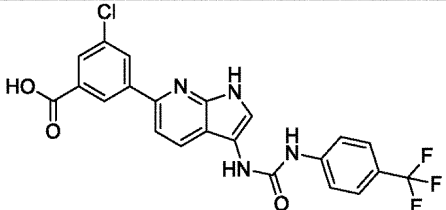
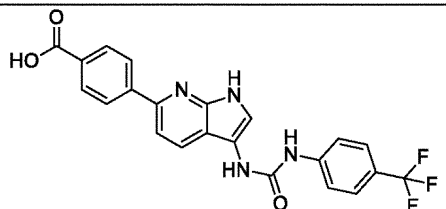
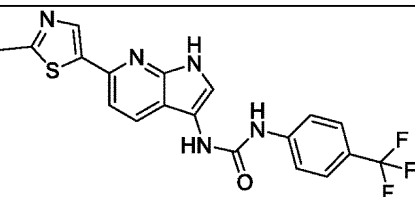
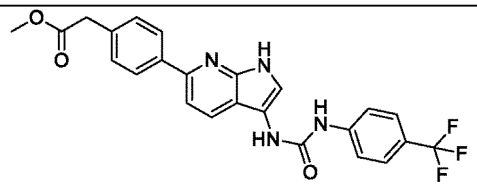
10

20

30

40

50

360	
361	
362	
363	
364	
365	
366	

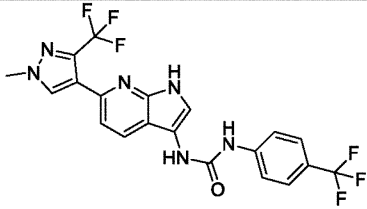
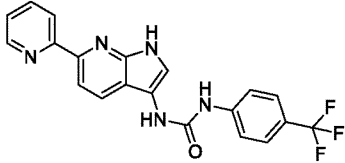
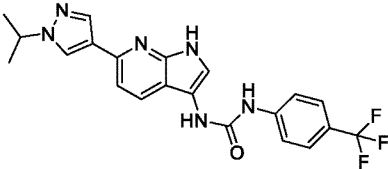
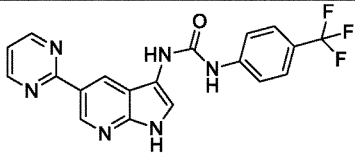
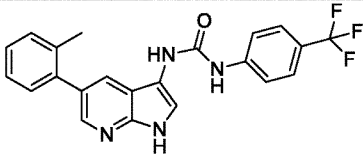
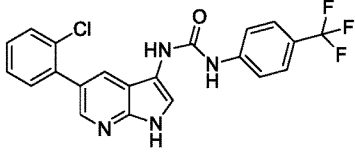
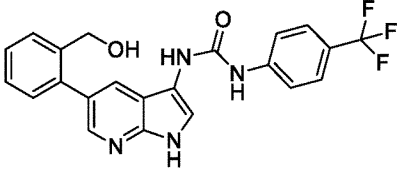
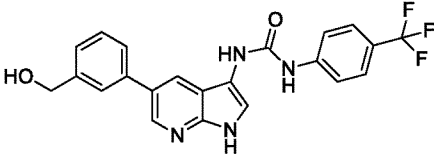
10

20

30

40

50

367	
368	
369	
370	
371	
372	
373	
374	

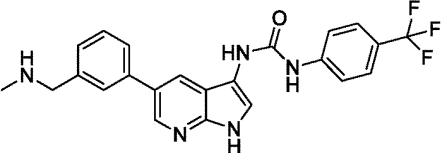
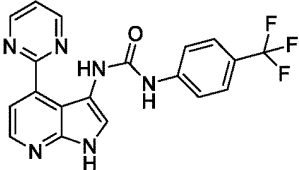
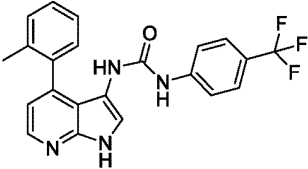
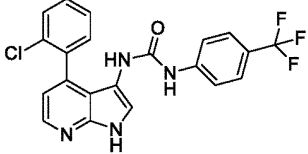
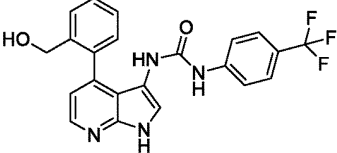
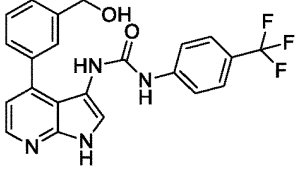
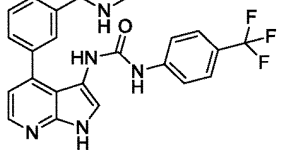
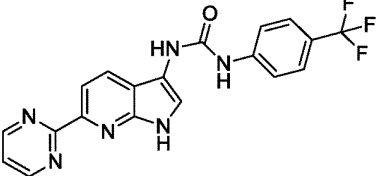
10

20

30

40

50

375	
376	
377	
378	
379	
380	
381	
382	

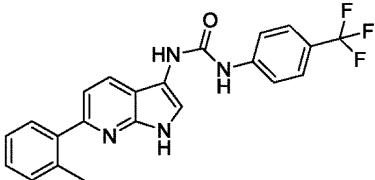
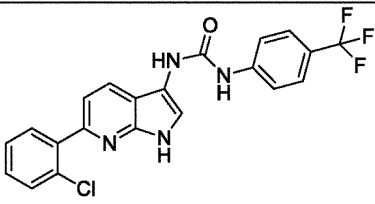
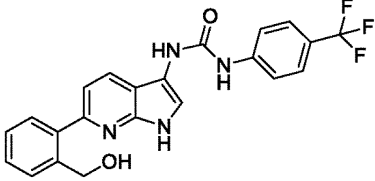
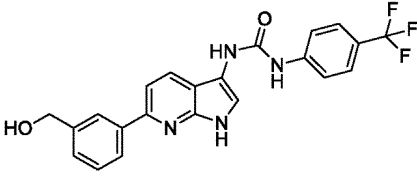
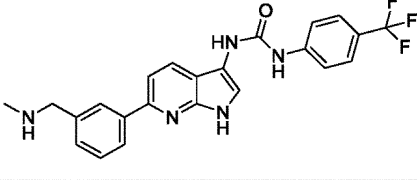
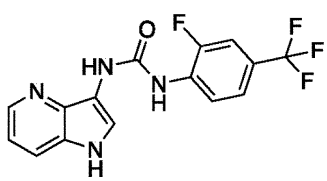
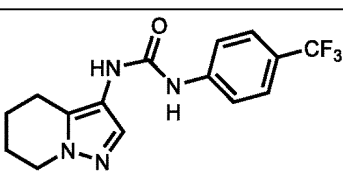
10

20

30

40

50

383	
384	
385	
386	
387	
388	
389	

10

20

30

40

またはこれらの薬学的に許容される塩よりなる群より選択される、化合物。

[本発明1256]

本発明1001～1255のいずれかの化合物と、1つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤とを含む、薬学的組成物。

[本発明1257]

STINGを本発明1001～1255のいずれかの化合物と接触させる工程を含む、STING活性を阻害するための方法。

[本発明1258]

阻害することがSTINGをアンタゴナイズすることを含む、本発明1257の方法。

50

[本発明1259]

インビトロで実行される、本発明1257または1258の方法。

[本発明1260]

STINGを含む1つまたは複数の細胞を含む試料を、前記化合物と接触させる工程を含む、本発明1259の方法。

[本発明1261]

前記1つまたは複数の細胞が1つまたは複数のがん細胞である、本発明1259または1260の方法。

[本発明1262]

前記試料が、1つまたは複数のがん細胞をさらに含む（例えば、がんが、黒色腫、子宮頸がん、乳がん、卵巣がん、前立腺がん、精巣がん、尿路上皮がん、膀胱がん、非小細胞肺癌がん、小細胞肺癌がん、肉腫、結腸直腸腺がん、消化管間質腫瘍、胃食道がん、結腸直腸がん、膵臓がん、腎臓がん、肝細胞がん（hepatocellular cancer）、悪性中皮腫、白血病、リンパ腫、脊髄形成異常症候群、多発性骨髄腫、移行上皮がん、神経芽腫、形質細胞新生物、ウィルムス腫瘍、または肝細胞がん（hepatocellular carcinoma）からなる群より選択される）、本発明1260または1261の方法。

10

[本発明1263]

インビボで実行される、本発明1257の方法。

[本発明1264]

疾患の病態および/または症状および/または進行にSTINGシグナル伝達の増大（例えば、亢進）が寄与する該疾患を有する対象に、前記化合物を投与する工程を含む、本発明1263の方法。

20

[本発明1265]

前記対象がヒトである、本発明1264の方法。

[本発明1266]

前記疾患ががんである、本発明1264の方法。

[本発明1267]

前記がんが、黒色腫、子宮頸がん、乳がん、卵巣がん、前立腺がん、精巣がん、尿路上皮がん、膀胱がん、非小細胞肺癌がん、小細胞肺癌がん、肉腫、結腸直腸腺がん、消化管間質腫瘍、胃食道がん、結腸直腸がん、膵臓がん、腎臓がん、肝細胞がん、悪性中皮腫、白血病、リンパ腫、脊髄形成異常症候群、多発性骨髄腫、移行上皮がん、神経芽腫、形質細胞新生物、ウィルムス腫瘍、または肝細胞がんからなる群より選択される、本発明1266の方法。

30

[本発明1268]

前記がんが難治性がんである、本発明1266または1267の方法。

[本発明1269]

前記化合物が、1つまたは複数の追加のがん療法と組み合わせて投与される、本発明1264の方法。

[本発明1270]

前記1つまたは複数の追加のがん療法が、手術、放射線療法、化学療法、毒素療法、免疫療法、寒冷療法、もしくは遺伝子療法、またはそれらの組合せを含む、本発明1269の方法。

40

[本発明1271]

化学療法が、1つまたは複数の追加の化学療法剤を投与することを含む、本発明1270の方法。

[本発明1272]

前記1つまたは複数の追加の化学療法剤が、アルキル化剤（例えば、シスプラチン、カルボプラチン、メクロレタミン、シクロホスファミド、クロラムブシル、イホスファミド、および/またはオキサリプラチン）、代謝拮抗剤（例えば、アザチオプリンおよび/またはメルカプトプリン）、テルペノイド（例えば、ビンカアルカロイドおよび/またはタキサン

50

、例えば、ビンクリスチン、ビンブラスチン、ビノレルビン、および/またはビンデシン
タキソール、パクリタキセル、および/またはドセタキセル)、トポイソメラーゼ(例えば
、I型トポイソメラーゼおよび/または2型トポイソメラーゼ、例えば、イリノテカンおよび
/またはトポテカンなどのカンプトテシン、アムサクリン、エトポシド、エトポシドホスフ
ェート、および/またはテニポシド)、細胞障害性抗生物質(例えば、アクチノマイシン、
アントラサイクリン、ドキソルビシン、ダウノルビシン、バルルビシン、イダルビシン、
エピルビシン、ブレオマイシン、プリカマイシン、および/またはマイトマイシン)、ホル
モン(例えば、黄体形成ホルモン放出ホルモンアゴニスト、例えば、ロイプロリジン(leu
prolidine)、ゴセレリン、トリプトレリン、ヒストレリン、ピカルタミド、フルタミド
、および/またはニルタミド)、抗体(例えば、アブシキシマブ、アダリムマブ、アレムツ
ズマブ、アトリズマブ、バシリキシマブ、ベリムマブ、ベバシズマブ、ブレツキシマブベ
ドチン、カナキヌマブ、セツキシマブ、セルトリズマブペゴル、ダクリズマブ、デノスマ
ブ、エクリズマブ、エファリズマブ、ゲムツズマブ、ゴリムマブ、ゴリムマブ、イブリツ
モマブチウキセタン、インフリキシマブ、イピリムマブ、ムロモナブ-CD3、ナタリズマブ
、オファツムマブ、オマリズマブ、パリビズマブ、パニツムアブ、ラニビズマブ、リツキ
シマブ、トシリズマブ、トシツモマブ、および/またはトラスツズマブ)、抗血管新生剤、
サイトカイン、血栓剤、増殖阻害性物質、抗蠕虫剤、ならびに、免疫チェックポイント受
容体を標的にする免疫チェックポイント阻害物質より選択され、該免疫チェックポイント
受容体が、CTLA-4、PD-1、PD-L1、PD-1-PD-L1、PD-1-PD-L2、インターロイキン-2
(IL-2)、インドールアミン2,3-ジオキシゲナーゼ(IDO)、IL-10、トランスフォーミ
ング増殖因子- β (TGF β)、T細胞免疫グロブリンおよびムチン3(TIM3またはHAVCR2
)、ガレクチン9-TIM3、ホスファチジルセリン-TIM3、リンパ球活性化遺伝子3タンパク
質(LAG3)、MHCクラスII-LAG3、4-1BB-4-1BBリガンド、OX40-OX40リガンド、G
ITR、GITRリガンド-GITR、CD27、CD70-CD27、TNFRSF25、TNFRSF25-TL1A、CD
40L、CD40-CD40リガンド、HVEM-LIGHT-LTA、HVEM、HVEM-BTLA、HVEM-CD1
60、HVEM-LIGHT、HVEM-BTLA-CD160、CD80、CD80-PDL-1、PDL2-CD80、CD
244、CD48-CD244、CD244、ICOS、ICOS-ICOSリガンド、B7-H3、B7-H4、VISTA
、TMIGD2、HHLA2-TMIGD2、BTNL2を含むブチロフィリン、シグレックファミリー、
TIGITおよびPVRファミリーメンバー、KIR、ILTおよびLIR、NKG2DおよびNKG2A、MI
CAおよびMICB、CD244、CD28、CD86-CD28、CD86-CTLA、CD80-CD28、CD39、
CD73アデノシン-CD39-CD73、CXCR4-CXCL12、ホスファチジルセリン、TIM3、ホス
ファチジルセリン-TIM3、SIRPA-CD47、VEGF、ニューロピリン、CD160、CD30、な
らびにCD155(例えば、CTLA-4またはPD1またはPD-L1)からなる群より選択される、
本発明1271の方法。

[本発明1273]

前記化合物が腫瘍内に投与される、本発明1264~1272のいずれかの方法。

[本発明1274]

そのような治療を必要とする対象に、有効量の本発明1001~1255のいずれかの化合物
または本発明1256の薬学的組成物を投与する工程を含む、がんを治療する方法。

[本発明1275]

前記がんが、黒色腫、子宮頸がん、乳がん、卵巣がん、前立腺がん、精巣がん、尿路上
皮がん、膀胱がん、非小細胞肺癌がん、小細胞肺癌がん、肉腫、結腸直腸腺がん、消化管間質
腫瘍、胃食道がん、結腸直腸がん、膵臓がん、腎臓がん、肝細胞がん、悪性中皮腫、白血
病、リンパ腫、脊髄形成異常症候群、多発性骨髄腫、移行上皮がん、神経芽腫、形質細胞
新生物、ウィルムス腫瘍、または肝細胞がんからなる群より選択される、本発明1274の
方法。

[本発明1276]

前記がんが難治性がんである、本発明1274または1275の方法。

[本発明1277]

前記化合物が、1つまたは複数の追加のがん療法と組み合わせて投与される、本発明127

10

20

30

40

50

4の方法。

[本発明1278]

前記1つまたは複数の追加のがん療法が、手術、放射線療法、化学療法、毒素療法、免疫療法、寒冷療法、もしくは遺伝子療法、またはそれらの組合せを含む、本発明1277の方法。

[本発明1279]

化学療法が、1つまたは複数の追加の化学療法剤を投与することを含む、本発明1278の方法。

[本発明1280]

前記1つまたは複数の追加の化学療法剤が、アルキル化剤（例えば、シスプラチン、カルボプラチン、メクロレタミン、シクロホスファミド、クロラムブシル、イホスファミド、および/またはオキサリプラチン）、代謝拮抗剤（例えば、アザチオプリンおよび/またはメルカプトプリン）、テルペノイド（例えば、ビンカアルカロイドおよび/またはタキサン、例えば、ビンクリスチン、ビンブラスチン、ビノレルビン、および/またはビンデシン、タキソール、パクリタキセル、および/またはドセタキセル）、トポイソメラーゼ（例えば、I型トポイソメラーゼおよび/または2型トポイソメラーゼ、例えば、イリノテカンおよび/またはトポテカンなどのカンプトテシン、アムサクリン、エトポシド、エトポシドホスフェート、および/またはテニポシド）、細胞障害性抗生物質（例えば、アクチノマイシン、アントラサイクリン、ドキソルビシン、ダウノルビシン、バルルビシン、イダルビシン、エピルビシン、ブレオマイシン、プリカマイシン、および/またはマイトマイシン）、ホルモン（例えば、黄体形成ホルモン放出ホルモンアゴニスト、例えば、ロイプロリジン、ゴセレリン、トリプトレリン、ヒストレリン、ピカルタミド、フルタミド、および/またはニルタミド）、抗体（例えば、アブシキシマブ、アダリムマブ、アレムツズマブ、アトリズマブ、バシリキシマブ、ベリムマブ、ベバシズマブ、ブレツキシマブベドチン、カナキヌマブ、セツキシマブ、セルトリズマブペゴル、ダクリズマブ、デノスマブ、エクリズマブ、エファリズマブ、ゲムツズマブ、ゴリムマブ、ゴリムマブ、イブリツモマブチウキセタン、インフリキシマブ、イピリムマブ、ムロモナブ-CD3、ナタリズマブ、オフアツムマブ、オマリズマブ、パリビズマブ、パニツムアブ、ラニビズマブ、リツキシマブ、トシリズマブ、トシツモマブ、および/またはトラスツズマブ）、抗血管新生剤、サイトカイン、血栓剤、増殖阻害性物質、抗蠕虫剤、ならびに、免疫チェックポイント受容体を標的にする免疫チェックポイント阻害物質より選択され、該免疫チェックポイント受容体が、CTLA-4、PD-1、PD-L1、PD-1-PD-L1、PD-1-PD-L2、インターロイキン-2（IL-2）、インドールアミン2,3-ジオキシゲナーゼ（IDO）、IL-10、トランスフォーミング増殖因子- β （TGF β ）、T細胞免疫グロブリンおよびムチン3（TIM3またはHAVCR2）、ガレクチン9-TIM3、ホスファチジルセリン-TIM3、リンパ球活性化遺伝子3タンパク質（LAG3）、MHCクラスII-LAG3、4-1BB-4-1BBリガンド、OX40-OX40リガンド、GITR、GITRリガンド-GITR、CD27、CD70-CD27、TNFRSF25、TNFRSF25-TL1A、CD40L、CD40-CD40リガンド、HVEM-LIGHT-LTA、HVEM、HVEM-BTLA、HVEM-CD160、HVEM-LIGHT、HVEM-BTLA-CD160、CD80、CD80-PDL-1、PDL2-CD80、CD244、CD48-CD244、CD244、ICOS、ICOS-ICOSリガンド、B7-H3、B7-H4、VISTA、TMIGD2、HLA2-TMIGD2、BTNL2を含むブチロフィリン、シグレックファミリー、TIGITおよびPVRファミリーメンバー、KIR、ILTおよびLIR、NKG2DおよびNKG2A、MICAおよびMICB、CD244、CD28、CD86-CD28、CD86-CTLA、CD80-CD28、CD39、CD73アデノシン-CD39-CD73、CXCR4-CXCL12、ホスファチジルセリン、TIM3、ホスファチジルセリン-TIM3、SIRPA-CD47、VEGF、ニューロピリン、CD160、CD30、ならびにCD155（例えば、CTLA-4またはPD1またはPD-L1）からなる群より選択される、本発明1279の方法。

[本発明1281]

前記化合物が腫瘍内に投与される、本発明1274～1280のいずれかの方法。

[本発明1282]

それを必要とする対象に、有効量の本発明1001～1255のいずれかの化合物または本発明1256の薬学的組成物を投与する工程を含む、該対象において免疫応答を誘導する方法。

[本発明1283]

前記対象ががんを有する、本発明1282の方法。

[本発明1284]

前記対象が、1つまたは複数のがん療法を受けたかつ/または受けているかつ/または受ける対象である、本発明1282の方法。

[本発明1285]

前記がんが、黒色腫、子宮頸がん、乳がん、卵巣がん、前立腺がん、精巣がん、尿路上皮がん、膀胱がん、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、肉腫、結腸直腸腺がん、消化管間質腫瘍、胃食道がん、結腸直腸がん、膵臓がん、腎臓がん、肝細胞がん、悪性中皮腫、白血病、リンパ腫、脊髄形成異常症候群、多発性骨髄腫、移行上皮がん、神経芽腫、形質細胞新生物、ウィルムス腫瘍、または肝細胞がんからなる群より選択される、本発明1283の方法。

[本発明1286]

前記がんが難治性がんである、本発明1285の方法。

[本発明1287]

前記免疫応答が自然免疫応答である、本発明1282の方法。

[本発明1288]

前記少なくとも1つまたは複数のがん療法が、手術、放射線療法、化学療法、毒素療法、免疫療法、寒冷療法、もしくは遺伝子療法、またはそれらの組合せを含む、本発明1284の方法。

[本発明1289]

化学療法が、1つまたは複数の追加の化学療法剤を投与することを含む、本発明1288の方法。

[本発明1290]

前記1つまたは複数の追加の化学療法剤が、アルキル化剤（例えば、シスプラチン、カルボプラチン、メクロレタミン、シクロホスファミド、クロラムブシル、イホスファミド、および/またはオキサリプラチン）、代謝拮抗剤（例えば、アザチオプリンおよび/またはメルカプトプリン）、テルペノイド（例えば、ビンカルカロイドおよび/またはタキサン、例えば、ビンクリスチン、ビンブラスチン、ビノレルビン、および/またはビンデシンタキソール、パクリタキセル、および/またはドセタキセル）、トポイソメラーゼ（例えば、I型トポイソメラーゼおよび/または2型トポイソメラーゼ、例えば、イリノテカンおよび/またはトポテカンなどのカンプトテシン、アムサクリン、エトポシド、エトポシドホスフェート、および/またはテニポシド）、細胞障害性抗生物質（例えば、アクチノマイシン、アントラサイクリン、ドキソルビシン、ダウノルビシン、バルルビシン、イダルビシン、エピルビシン、ブレオマイシン、プリカマイシン、および/またはマイトマイシン）、ホルモン（例えば、黄体形成ホルモン放出ホルモンアゴニスト、例えば、ロイプロリジン、ゴセレリン、トリプトレリン、ヒストレリン、ピカルタミド、フルタミド、および/またはニルタミド）、抗体（例えば、アブシキシマブ、アダリムマブ、アレムツズマブ、アトリズマブ、バシリキシマブ、ベリムマブ、ベバシズマブ、ブレッキシマブベドチン、カナキヌマブ、セツキシマブ、セルトリズマブペゴル、ダクリズマブ、デノスマブ、エクリズマブ、エファリズマブ、ゲムツズマブ、ゴリムマブ、ゴリムマブ、イブリツモマブチウキセタン、インフリキシマブ、イピリムマブ、ムロモナブ-CD3、ナタリズマブ、オフアツムマブ、オマリズマブ、パリビズマブ、パニツムアブ、ラニビズマブ、リツキシマブ、トシリズマブ、トシツモマブ、および/またはトラスツズマブ）、抗血管新生剤、サイトカイン、血栓剤、増殖阻害性物質、抗蠕虫剤、ならびに、免疫チェックポイント受容体を標的にする免疫チェックポイント阻害物質より選択され、該免疫チェックポイント受容体が、CTLA-4、PD-1、PD-L1、PD-1-PD-L1、PD-1-PD-L2、インターロイキン-2（IL-2）、インドールアミン2,3-ジオキシゲナーゼ（IDO）、IL-10、トランスフォーミング増殖因子-β（

10

20

30

40

50

TGFβ)、T細胞免疫グロブリンおよびムチン3 (TIM3またはHAVCR2)、ガレクチン9-TIM3、ホスファチジルセリン-TIM3、リンパ球活性化遺伝子3タンパク質 (LAG3)、MHCクラスII-LAG3、4-1BB-4-1BBリガンド、OX40-OX40リガンド、GITR、GITRリガンド-GITR、CD27、CD70-CD27、TNFRSF25、TNFRSF25-TL1A、CD40L、CD40-CD40リガンド、HVEM-LIGHT-LTA、HVEM、HVEM-BTLA、HVEM-CD160、HVEM-LIGHT、HVEM-BTLA-CD160、CD80、CD80-PDL-1、PDL2-CD80、CD244、CD48-CD244、CD244、ICOS、ICOS-ICOSリガンド、B7-H3、B7-H4、VISTA、TMIGD2、HLA2-TMIGD2、BTNL2を含むブチロフィリン、シグレックファミリー、TIGITおよびPVRファミリーメンバー、KIR、ILTおよびLIR、NKG2DおよびNKG2A、MICAおよびMICB、CD244、CD28、CD86-CD28、CD86-CTLA、CD80-CD28、CD39、CD73アデノシン-CD39-CD73、CXCR4-CXCL12、ホスファチジルセリン、TIM3、ホスファチジルセリン-TIM3、SIRPA-CD47、VEGF、ニューロピリン、CD160、CD30、ならびにCD155 (例えば、CTLA-4またはPD1またはPD-L1) からなる群より選択される、本発明1289の方法。

10

[本発明1291]

そのような治療を必要とする対象に、有効量の本発明1001~1255のいずれかの化合物または本発明1256の薬学的組成物を投与する工程を含む、疾患の病態および/または症状および/または進行にSTINGシグナル伝達の増大 (例えば、亢進) が寄与する該疾患の治療の方法。

[本発明1292]

20

疾患の病態および/または症状および/または進行にSTINGシグナル伝達の増大 (例えば、亢進) が寄与する該疾患を有する対象に、有効量の本発明1001~1255のいずれかの化合物または本発明1256の薬学的組成物を投与する工程を含む、治療の方法。

[本発明1293]

対象に本発明1001~1255のいずれかの化合物または本発明1256の薬学的組成物を投与する工程を含み、該化合物または組成物が、疾患の病態および/または症状および/または進行にSTINGシグナル伝達の増大 (例えば、亢進) が寄与する該疾患を治療するのに有効な量で投与され、それにより、該疾患が治療される、治療の方法。

[本発明1294]

前記疾患ががんである、本発明1291~1293のいずれかの方法。

30

[本発明1295]

前記がんが、黒色腫、子宮頸がん、乳がん、卵巣がん、前立腺がん、精巣がん、尿路上皮がん、膀胱がん、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、肉腫、結腸直腸腺がん、消化管間質腫瘍、胃食道がん、結腸直腸がん、膵臓がん、腎臓がん、肝細胞がん、悪性中皮腫、白血病、リンパ腫、脊髄形成異常症候群、多発性骨髄腫、移行上皮がん、神経芽腫、形質細胞新生物、ウィルムス腫瘍、または肝細胞がんからなる群より選択される、本発明1294の方法。

[本発明1296]

前記がんが難治性がんである、本発明1294または1295の方法。

[本発明1297]

40

前記化合物が、1つまたは複数の追加のがん療法と組み合わせて投与される、本発明1294~1296のいずれかの方法。

[本発明1298]

前記1つまたは複数の追加のがん療法が、手術、放射線療法、化学療法、毒素療法、免疫療法、寒冷療法、もしくは遺伝子療法、またはそれらの組合せを含む、本発明1297の方法。

[本発明1299]

化学療法が、1つまたは複数の追加の化学療法剤を投与することを含む、本発明1298の方法。

[本発明1300]

50

前記1つまたは複数の追加の化学療法剤が、アルキル化剤（例えば、シスプラチン、カルボプラチン、メクロレタミン、シクロホスファミド、クロラムブシル、イホスファミド、および/またはオキサリプラチン）、代謝拮抗剤（例えば、アザチオプリンおよび/またはメルカプトプリン）、テルペノイド（例えば、ビンカルカロイドおよび/またはタキサン、例えば、ビンクリスチン、ビンブラスチン、ビノレルビン、および/またはビンデシンタキソール、パクリタキセル、および/またはドセタキセル）、トポイソメラーゼ（例えば、I型トポイソメラーゼおよび/または2型トポイソメラーゼ、例えば、イリノテカンおよび/またはトポテカンなどのカンプトテシン、アムサクリン、エトポシド、エトポシドホスフェート、および/またはテニポシド）、細胞障害性抗生物質（例えば、アクチノマイシン、アントラサイクリン、ドキソルビシン、ダウノルビシン、バルルビシン、イダルビシン、エピルビシン、ブレオマイシン、プリカマイシン、および/またはマイトマイシン）、ホルモン（例えば、黄体形成ホルモン放出ホルモンアゴニスト、例えば、ロイプロリジン、ゴセレリン、トリプトレリン、ヒストレリン、ピカルタミド、フルタミド、および/またはニルタミド）、抗体（例えば、アブシキシマブ、アダリムマブ、アレムツズマブ、アトリズマブ、バシリキシマブ、ベリムマブ、ベバシズマブ、ブレツキシマブベドチン、カナキヌマブ、セツキシマブ、セルトリズマブペゴル、ダクリズマブ、デノスマブ、エクリズマブ、エファリズマブ、ゲムツズマブ、ゴリムマブ、ゴリムマブ、イブリツモマブチウキセタン、インフリキシマブ、イピリムマブ、ムロモナブ-CD3、ナタリズマブ、オフアツムマブ、オマリズマブ、パリビズマブ、パニツムアブ、ラニビズマブ、リツキシマブ、トシリズマブ、トシツモマブ、および/またはトラスツズマブ）、抗血管新生剤、サイトカイン、血栓剤、増殖阻害性物質、抗蠕虫剤、ならびに、免疫チェックポイント受容体を標的にする免疫チェックポイント阻害物質より選択され、該免疫チェックポイント受容体が、CTLA-4、PD-1、PD-L1、PD-1-PD-L1、PD-1-PD-L2、インターロイキン-2（IL-2）、インドールアミン2,3-ジオキシゲナーゼ（IDO）、IL-10、トランスフォーミング増殖因子- β （TGF β ）、T細胞免疫グロブリンおよびムチン3（TIM3またはHAVCR2）、ガレクチン9-TIM3、ホスファチジルセリン-TIM3、リンパ球活性化遺伝子3タンパク質（LAG3）、MHCクラスII-LAG3、4-1BB-4-1BBリガンド、OX40-OX40リガンド、GITR、GITRリガンド-GITR、CD27、CD70-CD27、TNFRSF25、TNFRSF25-TL1A、CD40L、CD40-CD40リガンド、HVEM-LIGHT-LTA、HVEM、HVEM-BTLA、HVEM-CD160、HVEM-LIGHT、HVEM-BTLA-CD160、CD80、CD80-PDL-1、PDL2-CD80、CD244、CD48-CD244、CD244、ICOS、ICOS-ICOSリガンド、B7-H3、B7-H4、VISTA、TMIGD2、HLA2-TMIGD2、BTNL2を含むブチロフィリン、シグレックファミリー、TIGITおよびPVRファミリーメンバー、KIR、ILTおよびLIR、NKG2DおよびNKG2A、MICAおよびMICB、CD244、CD28、CD86-CD28、CD86-CTLA、CD80-CD28、CD39、CD73アデノシン-CD39-CD73、CXCR4-CXCL12、ホスファチジルセリン、TIM3、ホスファチジルセリン-TIM3、SIRPA-CD47、VEGF、ニューロピリン、CD160、CD30、ならびにCD155（例えば、CTLA-4またはPD1またはPD-L1）からなる群より選択される、本発明1299の方法。

[本発明1301]

前記化合物が腫瘍内に投与される、本発明1291～1300のいずれかの方法。

[本発明1302]

そのような治療を必要とする対象に、有効量の本発明1001～1255のいずれかの化合物または本発明1256の薬学的組成物を投与する工程を含む、STINGに関連する疾患、障害、または状態の治療の方法。

[本発明1303]

前記疾患、障害、または状態が、I型インターフェロン症、エカルディ-グティエール症候群（AGS）、遺伝型のループス、炎症関連障害、および関節リウマチより選択される、本発明1302の方法。

[本発明1304]

前記疾患、障害、または状態がI型インターフェロン症（例えば、乳児発症性STING関連

10

20

30

40

50

血管炎（SAVI））である、本発明1303の方法。

[本発明1305]

前記I型インターフェロン症が乳児発症性STING関連血管炎（SAVI））である、本発明1304の方法。

[本発明1306]

前記疾患、障害、または状態がエカルディ-グティエール症候群（AGS）である、本発明1303の方法。

[本発明1307]

前記疾患、障害、または状態が遺伝型のループスである、本発明1303の方法。

[本発明1308]

前記疾患、障害、または状態が炎症関連障害である、本発明1303の方法。

[本発明1309]

前記炎症関連障害が全身性エリテマトーデスである、本発明1308の方法。

[本発明1310]

前記対象を同定する工程をさらに含む、本発明1257～1309のいずれかの方法。

本発明の1つまたは複数の態様の詳細は、添付の図面および以下の説明に示される。本発明の他の特徴および利点は、説明および図面から、ならびに請求項から明らかであろう。

【発明を実施するための形態】

【0053】

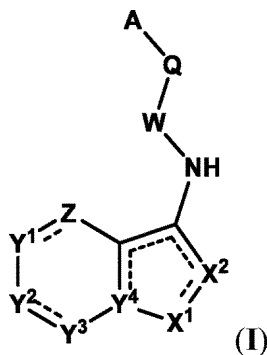
詳細な説明

本開示は、STING（Stimulator of Interferon Gene）を阻害（例えば、アンタゴナイズ）する化学的実体（化合物または該化合物の薬学的に許容される塩および/もしくは水和物および/もしくは共結晶および/もしくは組合せ薬物）を特徴とする。化学的実体は、例えば、対象（例えば、ヒト）における状態、疾患、または障害（例えば、がん）の病態および/または症状および/または進行にSTING活性化（例えば、STINGシグナル伝達）の増大（例えば、亢進）が寄与する状態、疾患、または障害を治療するために有用である。本開示はまた、該化学的実体を含有する組成物、ならびに該化学的実体を使用および作製する方法を特徴とする。

【0054】

式I化合物

一局面では、式（I）の化合物、またはその薬学的に許容される塩は、



またはその薬学的に許容される塩、またはそのN-オキシドを特徴とし、

式（I）中、

Zは、結合、CR¹、C（R³）₂、N、およびNR²からなる群より選択され、

Y¹、Y²、およびY³のそれぞれは、O、S、CR¹、C（R³）₂、N、およびNR²からなる群より独立して選択され、

Y⁴はCまたはNであり、

X¹は、O、S、N、NR²、およびCR¹からなる群より選択され、

X²は、O、S、N、NR⁴、およびCR⁵からなる群より選択され、

各

は独立して単結合または二重結合であり、但し、 Y^4 、 X^1 、および X^2 を含む5員環はヘテロアリールであり、

Wは、

- (i) $C(=O)$ 、
- (ii) $C(=S)$ 、
- (iii) $S(O)_{1\sim 2}$ 、
- (iv) $C(=NR^d)$ 、
- (v) $C(=NH)$ 、
- (vi) $C(=C-NO_2)$ 、
- (vii) $S(O)N(R^d)$ 、および
- (viii) $S(O)NH$

からなる群より選択され、

Q-Aは、以下の(A)または(B)にしたがって定義され：

(A)

Qは、NHもしくはN($C_{1\sim 6}$ アルキル)であり、ここで、 $C_{1\sim 6}$ アルキルは、1～2個の独立して選択される R^a で置換されていてもよく、かつ

Aは、

- (i) $-(Y^{A1})_n-Y^{A2}$ であって、
 - ・ n が0もしくは1であり、
 - ・ Y^{A1} が、1～6個の R^a で置換されていてもよい $C_{1\sim 6}$ アルキレンであり、かつ
 - ・ Y^{A2} が、
 - (a) 1～4個の R^b で置換されていてもよい $C_{3\sim 20}$ シクロアルキル、
 - (b) 1～4個の R^c で置換されていてもよい $C_{6\sim 20}$ アリール、
 - (c) 5～20個の環原子を含むヘテロアリールであって、1～4個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N(H)、N(R^d)、O、およびSからなる群より独立して選択され、かつヘテロアリール環炭素原子のうちの1つもしくは複数が、1～4個の独立して選択される R^c で置換されていてもよい、ヘテロアリール、もしくは
 - (d) 3～16個の環原子を含むヘテロシクリルであって、1～3個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N(H)、N(R^d)、およびOからなる群より独立して選択され、かつヘテロシクリル環炭素原子のうちの1つもしくは複数が、1～4個の独立して選択される R^b で置換されていてもよい、ヘテロシクリル

である、

- $(Y^{A1})_n-Y^{A2}$ 、または
- (ii) $-Z^1-Z^2-Z^3$ であって、
 - ・ Z^1 が、1～4個の R^a で置換されていてもよい $C_{1\sim 3}$ アルキレンであり、
 - ・ Z^2 が、 $-N(H)-$ 、 $-N(R^d)-$ 、 $-O-$ 、もしくは $-S-$ であり、かつ
 - ・ Z^3 が、1～4個の R^a で置換されていてもよい $C_{2\sim 7}$ アルキルである、

- $Z^1-Z^2-Z^3$ 、または

- (iii) 1～6個の独立して選択される R^a で置換されていてもよい $C_{1\sim 10}$ アルキルである、

または、

(B)

QおよびAは、一緒になって、



10

20

30

40

50

を形成し、

は、Wへの結合点を表し、かつ

Eは、3～16個の環原子を含むヘテロシクリルであり、ここで、存在する窒素原子とは別に0～3個の追加の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N(H)、N(R^d)、および0からなる群より独立して選択され、かつヘテロシクリル環炭素原子のうちの1つもしくは複数が、1～4個の独立して選択されるR^bで置換されていてもよい、

R¹の各出現は、H、ハロ、シアノ、1～2個のR^aで置換されていてもよいC₁～₆アルキル、C₂～₆アルケニル、C₂～₆アルキニル、C₁～₄ハロアルキル、C₁～₄アルコキシ、C₁～₄ハロアルコキシ、1～4個の独立して選択されるC₁～₄アルキルで置換されていてもよい- (C₀～₃アルキレン) -C₃～₆シクロアルキル、1～4個の独立して選択されるC₁～₄アルキルで置換されていてもよい- (C₀～₃アルキレン) -C₆～₁₀アリール、1～4個の独立して選択されるC₁～₄アルキルで置換されていてもよい- (C₀～₃アルキレン) -5～10員のヘテロアリール、-S(O)₁～₂(C₁～₄アルキル)、-NR^eR^f、-OH、オキソ、-S(O)₁～₂(NR'R'')、-C₁～₄チオアルコキシ、-NO₂、-C(=O)(C₁～₄アルキル)、-C(=O)O(C₁～₄アルキル)、-C(=O)OH、および-C(=O)N(R')(R'')からなる群より独立して選択され、

R²の各出現は、

- (i) 1～2個の独立して選択されるR^aで置換されていてもよいC₁～₆アルキル、
- (ii) C₃～₆シクロアルキル、
- (iii) 3～10個の環原子を含むヘテロシクリルであって、1～3個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N(H)、N(R^d)、および0からなる群より独立して選択される、ヘテロシクリル、
- (iv) -C(O)(C₁～₄アルキル)、
- (v) -C(O)O(C₁～₄アルキル)、
- (vi) -CON(R')(R'')、
- (vii) -S(O)₁～₂(NR'R'')、
- (viii) -S(O)₁～₂(C₁～₄アルキル)、
- (ix) -OH、
- (x) C₁～₄アルコキシ、ならびに
- (xi) H、

からなる群より独立して選択され、

R³の各出現は、H、1～6個の独立して選択されるR^aで置換されていてもよいC₁～₆アルキル、C₁～₄ハロアルキル、-OH、-F、-Cl、-Br、-NR^eR^f、C₁～₄アルコキシ、C₁～₄ハロアルコキシ、-C(=O)(C₁～₄アルキル)、-C(=O)O(C₁～₄アルキル)、-C(=O)OH、-C(=O)N(R')(R'')、-S(O)₁～₂(NR'R'')、-S(O)₁～₂(C₁～₄アルキル)、シアノ、および1～4個の独立して選択されるC₁～₄アルキルで置換されていてもよいC₃～₆シクロアルキルより独立して選択されるか、または同じ炭素上の2つのR³は組み合わせさせてオキソを形成し、

R⁴は、HおよびC₁～₆アルキルより選択され、

R⁵は、H、ハロ、C₁～₄アルコキシ、OH、オキソ、およびC₁～₆アルキルより選択され、

R^aの各出現は、-OH、-F、-Cl、-Br、-NR^eR^f、C₁～₄アルコキシ、C₁～₄ハロアルコキシ、-C(=O)O(C₁～₄アルキル)、-C(=O)(C₁～₄アルキル)、-C(=O)OH、-CON(R')(R'')、-S(O)₁～₂(NR'R'')、-S(O)₁～₂(C₁～₄アルキル)、シアノ、および、1～4個の独立して選択されるC₁～₄アルキルで置換されていてもよいC₃～₆シクロアルキルからなる群より独立して選択され、

R^bの各出現は、1～6個の独立して選択されるR^aで置換されていてもよいC₁～₁₀アルキル、C₁～₄ハロアルキル、-OH、オキソ、-F、-Cl、-Br、-NR^eR^f、C₁～₄アルコキシ、C₁

～₄ハロアルコキシ、-C(=O)(C₁～₄アルキル)、-C(=O)O(C₁～₄アルキル)、-C(=O)OH、-C(=O)N(R')(R'')、-S(O)₁～₂(NR'R'')、-S(O)₁～₂(C₁～₄アルキル)、シアノ、1～4個の独立して選択されるC₁～₄アルキルで置換されていてもよいC₆～₁₀アリール、および、1～4個の独立して選択されるC₁～₄アルキルで置換されていてもよいC₃～₆シクロアルキルからなる群より独立して選択され、

R^cの各出現は、

(i) ハロ、

(ii) シアノ、

(iii) 1～6個の独立して選択されるR^aで置換されていてもよいC₁～₁₀アルキル、

(iv) C₂～₆アルケニル、

(v) C₂～₆アルキニル、

(vi) C₁～₄ハロアルキル、

(vii) C₁～₄アルコキシ、

(viii) C₁～₄ハロアルコキシ、

(ix) 1～4個の独立して選択されるC₁～₄アルキルで置換されていてもよい-(C₀～₃アルキレン)-C₃～₆シクロアルキル、

(x) ヘテロシクリルが3～16個の環原子を含み、1～3個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子がN、N(H)、N(R^d)、およびOからなる群より独立して選択される、-(C₀～₃アルキレン)-ヘテロシクリル、

(xi) -S(O)₁～₂(C₁～₄アルキル)、

(xii) -NR^eR^f、

(xiii) -OH、

(xiv) -S(O)₁～₂(NR'R'')、

(xv) -C₁～₄チオアルコキシ、

(xvi) -NO₂、

(xvii) -C(=O)(C₁～₄アルキル)、

(xviii) -C(=O)O(C₁～₄アルキル)、

(xix) -C(=O)OH、ならびに

(xx) -C(=O)N(R')(R'')

からなる群より独立して選択され、

R^dは、C₁～₆アルキル、C₃～₆シクロアルキル、-C(O)(C₁～₄アルキル)、-C(O)O(C₁～₄アルキル)、-CON(R')(R'')、-S(O)₁～₂(NR'R'')、-S(O)₁～₂(C₁～₄アルキル)、-OH、およびC₁～₄アルコキシからなる群より選択され、

R^eおよびR^fの各出現は、H、C₁～₆アルキル、C₁～₆ハロアルキル、C₃～₆シクロアルキル、-C(O)(C₁～₄アルキル)、-C(O)O(C₁～₄アルキル)、-CON(R')(R'')、-S(O)₁～₂(NR'R'')、-S(O)₁～₂(C₁～₄アルキル)、-OH、およびC₁～₄アルコキシからなる群より独立して選択されるか、またはR^eおよびR^fは、それぞれが結合した窒素原子と共に、3～8個の環原子を含む環を形成し、環は、(a) HおよびC₁～₃アルキルより独立して選択される1～2個の置換基でそれぞれが置換されている、1～7個の環炭素原子と、(b) N(R^d)、O、およびSからなる群よりそれぞれが独立して選択される、0～3個の環ヘテロ原子(R'およびR''に結合した窒素原子に加えて)とを含み、かつ

R'およびR''の各出現は、HおよびC₁～₄アルキルからなる群より独立して選択されるか、またはR'およびR''は、それぞれが結合した窒素原子と共に、3～8個の環原子を含む環を形成し、環は、(a) HおよびC₁～₃アルキルより独立して選択される1～2個の置換基でそれぞれが置換されている、1～7個の環炭素原子と、(b) N(R^d)、O、およびSからなる群よりそれぞれが独立して選択される、0～3個の環ヘテロ原子(R'およびR''に結合した窒素原子に加えて)とを含む。

【0055】

一局面では、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩は、

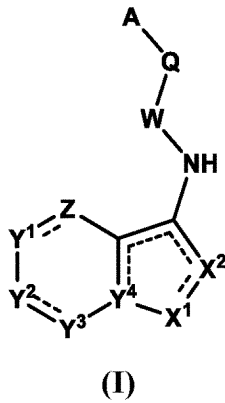
10

20

30

40

50



10

またはその薬学的に許容される塩、またはそのN-オキシドを特徴とし、

式 (I) 中、

Zは、結合、 CR^1 、 $C(R^3)_2$ 、N、および NR^2 からなる群より選択され、

Y^1 、 Y^2 、および Y^3 のそれぞれは、O、S、 CR^1 、 $C(R^3)_2$ 、N、および NR^2 からなる群より独立して選択され、

Y^4 はCまたはNであり、

X^1 は、O、S、N、 NR^2 、および CR^1 からなる群より選択され、

X^2 は、O、S、N、 NR^4 、および CR^5 からなる群より選択され、

各

20

は独立して単結合または二重結合であり、但し、 Y^4 、 X^1 、および X^2 を含む5員環はヘテロアリールであり、

Wは、

(i) $C(=O)$ 、

(ii) $C(=S)$ 、

(iii) $S(O)_{1\sim 2}$ 、

(iv) $C(=NR^d)$ 、

(v) $C(=NH)$ 、

(vi) $C(=C-NO_2)$ 、

(vii) $S(O)N(R^d)$ 、および

(viii) $S(O)NH$ 、

からなる群より選択され、

Q-Aは、以下の(A)または(B)にしたがって定義され：

(A)

QはNHもしくはN($C_{1\sim 6}$ アルキル)であり、ここで、 $C_{1\sim 6}$ アルキルは、1~2個の独立して選択される R^a で置換されていてもよく、かつ

Aは、

(i) $-(YA^1)_n-YA^2$ であって、

・nが0もしくは1であり、

・ YA^1 が、1~6個の R^a で置換されていてもよい $C_{1\sim 6}$ アルキレンであり、かつ

・ YA^2 が、

(a) 1~4個の R^b で置換されていてもよい $C_{3\sim 20}$ シクロアルキル、

(b) 1~4個の R^c で置換されていてもよい $C_{6\sim 20}$ アリール、

(c) 5~20個の環原子を含むヘテロアリールであって、1~4個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N(H)、 $N(R^d)$ 、O、およびSからなる群より独立して選択され、かつヘテロアリール環炭素原子のうちの1つもしくは複数が、1~4個の独立して選択される R^c で置換されていてもよい、ヘテロアリール、もしくは

30

40

50

(d) 3～16個の環原子を含むヘテロシクリルであって、1～3個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N (H)、N (R^d)、およびOからなる群より独立して選択され、かつヘテロシクリル環炭素原子のうちの1つもしくは複数が、1～4個の独立して選択されるR^bで置換されていてもよい、ヘテロシクリル

である、

- (Y^{A1})_n-Y^{A2}、または

(ii) -Z¹-Z²-Z³であって、

・ Z¹が、1～4個のR^aで置換されていてもよいC₁～₃アルキレンであり、

・ Z²が、-N (H) -、-N (R^d) -、-O-、もしくは-S-であり、かつ

・ Z³が、1～4個のR^aで置換されていてもよいC₂～₇アルキルである、

-Z¹-Z²-Z³、または

(iii) 1～6個の独立して選択されるR^aで置換されていてもよいC₁～₁₀アルキルである、

または、

(B)

QおよびAは、一緒になって、



を形成し、



はWへの結合点を表し、かつ

Eは、3～16個の環原子を含むヘテロシクリルであり、ここで、存在する窒素原子とは別に0～3個の追加の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N (H)、N (R^d)、およびOからなる群より独立して選択され、かつヘテロシクリル環炭素原子のうちの1つもしくは複数が、1～4個の独立して選択されるR^bで置換されていてもよい、

R¹の各出現は、H、ハロ、シアノ、1～2個のR^aで置換されていてもよいC₁～₆アルキル、C₂～₆アルケニル、C₂～₆アルキニル、C₁～₄ハロアルキル、C₁～₄アルコキシ、C₁～₄ハロアルコキシ、1～4個の独立して選択されるC₁～₄アルキルで置換されていてもよい- (C₀～₃アルキレン) -C₃～₆シクロアルキル、-S (O)₁～₂ (C₁～₄アルキル)、-NR^eR^f、-OH、オキソ、-S (O)₁～₂ (NR¹R¹¹)、-C₁～₄チオアルコキシ、-NO₂、-C (=O) (C₁～₄アルキル)、-C (=O) O (C₁～₄アルキル)、-C (=O) OH、および-C (=O) N (R¹) (R¹¹) からなる群より独立して選択され、

R²の各出現は、

(i) 1～2個の独立して選択されるR^aで置換されていてもよいC₁～₆アルキル、

(ii) C₃～₆シクロアルキル、

(iii) 3～10個の環原子を含むヘテロシクリルであって、1～3個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N (H)、N (R^d)、およびOからなる群より独立して選択される、ヘテロシクリル、

(iv) -C (O) (C₁～₄アルキル)、

(v) -C (O) O (C₁～₄アルキル)、

(vi) -CON (R¹) (R¹¹)、

(vii) -S (O)₁～₂ (NR¹R¹¹)、

(viii) -S (O)₁～₂ (C₁～₄アルキル)、

(ix) -OH、

(x) C₁～₄アルコキシ、ならびに

(xi) H、

からなる群より独立して選択され、

R^3 の各出現は、H、1～6個の独立して選択される R^a で置換されていてもよい $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 4$ ハロアルキル、-OH、-F、-Cl、-Br、-NR^eR^f、 $C_1\sim 4$ アルコキシ、 $C_1\sim 4$ ハロアルコキシ、-C(=O)($C_1\sim 4$ アルキル)、-C(=O)O($C_1\sim 4$ アルキル)、-C(=O)OH、-C(=O)N(R') (R'')、-S(O)_{1~2}(NR'R'')、-S(O)_{1~2}($C_1\sim 4$ アルキル)、シアノ、および1～4個の独立して選択される $C_1\sim 4$ アルキルで置換されていてもよい $C_3\sim 6$ シクロアルキルより独立して選択されるか、または同じ炭素上の2つの R^3 は組み合わせあってオキソを形成し、

R^4 は、Hおよび $C_1\sim 6$ アルキルより選択され、

R^5 は、H、ハロ、 $C_1\sim 4$ アルコキシ、OH、オキソ、および $C_1\sim 6$ アルキルより選択され、

R^a の各出現は、-OH、-F、-Cl、-Br、-NR^eR^f、 $C_1\sim 4$ アルコキシ、 $C_1\sim 4$ ハロアルコキシ、-C(=O)O($C_1\sim 4$ アルキル)、-C(=O)($C_1\sim 4$ アルキル)、-C(=O)OH、-CON(R') (R'')、-S(O)_{1~2}(NR'R'')、-S(O)_{1~2}($C_1\sim 4$ アルキル)、シアノ、および1～4個の独立して選択される $C_1\sim 4$ アルキルで置換されていてもよい $C_3\sim 6$ シクロアルキルからなる群より独立して選択され、

R^b の各出現は、1～6個の独立して選択される R^a で置換されていてもよい $C_1\sim 10$ アルキル、 $C_1\sim 4$ ハロアルキル、-OH、オキソ、-F、-Cl、-Br、-NR^eR^f、 $C_1\sim 4$ アルコキシ、 $C_1\sim 4$ ハロアルコキシ、-C(=O)($C_1\sim 4$ アルキル)、-C(=O)O($C_1\sim 4$ アルキル)、-C(=O)OH、-C(=O)N(R') (R'')、-S(O)_{1~2}(NR'R'')、-S(O)_{1~2}($C_1\sim 4$ アルキル)、シアノ、1～4個の独立して選択される $C_1\sim 4$ アルキルで置換されていてもよい $C_6\sim 10$ アリール、および1～4個の独立して選択される $C_1\sim 4$ アルキルで置換されていてもよい $C_3\sim 6$ シクロアルキルからなる群より独立して選択され、

R^c の各出現は、

(i) ハロ、

(ii) シアノ、

(iii) 1～6個の独立して選択される R^a で置換されていてもよい $C_1\sim 10$ アルキル、

(iv) $C_2\sim 6$ アルケニル、

(v) $C_2\sim 6$ アルキニル、

(vi) $C_1\sim 4$ ハロアルキル、

(vii) $C_1\sim 4$ アルコキシ、

(viii) $C_1\sim 4$ ハロアルコキシ、

(ix) 1～4個の独立して選択される $C_1\sim 4$ アルキルで置換されていてもよい-($C_0\sim 3$ アルキレン)- $C_3\sim 6$ シクロアルキル、

(x) ヘテロシクリルが3～16個の環原子を含み、1～3個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N(H)、N(R^d)、およびOからなる群より独立して選択される、-($C_0\sim 3$ アルキレン)-ヘテロシクリル、

(xi) -S(O)_{1~2}($C_1\sim 4$ アルキル)、

(xii) -NR^eR^f、

(xiii) -OH、

(xiv) -S(O)_{1~2}(NR'R'')、

(xv) - $C_1\sim 4$ チオアルコキシ、

(xvi) -NO₂、

(xvii) -C(=O)($C_1\sim 4$ アルキル)、

(xviii) -C(=O)O($C_1\sim 4$ アルキル)、

(xix) -C(=O)OH、ならびに

(xx) -C(=O)N(R') (R'')

からなる群より独立して選択され、

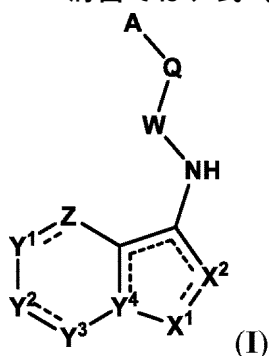
R^d は、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_3\sim 6$ シクロアルキル、-C(O)($C_1\sim 4$ アルキル)、-C(O)O($C_1\sim 4$ アルキル)、-CON(R') (R'')、-S(O)_{1~2}(NR'R'')、-S(O)_{1~2}($C_1\sim 4$ アルキル)、-OH、および $C_1\sim 4$ アルコキシからなる群より選択され、

R^e および R^f の各出現は、H、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_3\sim 6$ シクロアルキル、 $-C(O)(C_1\sim 4アルキル)$ 、 $-C(O)O(C_1\sim 4アルキル)$ 、 $-CON(R')(R'')$ 、 $-S(O)_{1\sim 2}(NR'R'')$ 、 $-S(O)_{1\sim 2}(C_1\sim 4アルキル)$ 、 $-OH$ 、および $C_1\sim 4$ アルコキシからなる群より独立して選択されるか、または R^e および R^f は、それぞれが結合した窒素原子と共に、3～8個の環原子を含む環を形成し、環は、(a) Hおよび $C_1\sim 3$ アルキルより独立して選択される1～2個の置換基でそれぞれが置換されている、1～7個の環炭素原子と、(b) $N(R^d)$ 、O、およびSからなる群よりそれぞれが独立して選択される、0～3個の環ヘテロ原子 (R' および R'' に結合した窒素原子に加えて) とを含み、かつ

R' および R'' の各出現は、Hおよび $C_1\sim 4$ アルキルからなる群より独立して選択されるか、または R' および R'' は、それぞれが結合した窒素原子と共に3～8個の環原子を含む環を形成し、環は、(a) Hおよび $C_1\sim 3$ アルキルより独立して選択される、1～2個の置換基でそれぞれが置換されている1～7個の環炭素原子と、(b) $N(R^d)$ 、O、およびSからなる群よりそれぞれが独立して選択される、0～3個の環ヘテロ原子 (R' および R'' に結合した窒素原子に加えて) とを含む。

【0056】

一局面では、式 (I) :



の化合物、またはその薬学的に許容される塩、またはそのN-オキシドが本明細書において提供され、

式 (I) 中、

Zは、結合、 CR^1 、 $C(R^3)_2$ 、N、および NR^2 からなる群より選択され、

Y^1 、 Y^2 、および Y^3 のそれぞれは、O、S、 CR^1 、 $C(R^3)_2$ 、N、および NR^2 からなる群より独立して選択され、

Y^4 はCまたはNであり、

X^1 は、O、S、N、 NR^2 、および CR^1 からなる群より選択され、

X^2 は、O、S、N、 NR^4 、および CR^5 からなる群より選択され、

各

==

は独立して単結合または二重結合であり、但し、 Y^4 、 X^1 、および X^2 を含む5員環はヘテロアリールであり、

Wは、

(i) $C(=O)$ 、

(ii) $C(=S)$ 、

(iii) $S(O)_{1\sim 2}$ 、

(iv) $C(=NR^d)$ 、

(v) $C(=NH)$ 、

(vi) $C(=C-NO_2)$ 、

(vii) $S(O)N(R^d)$ 、および

(viii) $S(O)NH$

からなる群より選択され、

Q-Aは、以下の (A) または (B) にしたがって定義され：

(A)

QはNHまたはN (C₁~6アルキル) であり、ここで、C₁~6アルキルは、1~2個の独立して選択されるR^aで置換されていてもよく、かつ

Aは、

(i) - (Y^{A1})_n-Y^{A2}であって、

- ・ nが0もしくは1であり、
- ・ Y^{A1}が、1~6個のR^aで置換されていてもよいC₁~6アルキレンであり、かつ
- ・ Y^{A2}が、

(a) 1~4個のR^bで置換されていてもよいC₃~20シクロアルキル、

(b) 1~4個のR^cで置換されていてもよいC₆~20アリール、

(c) 5~20個の環原子を含むヘテロアリールであって、1~4個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N (H)、N (R^d)、O、およびSからなる群より独立して選択され、かつヘテロアリール環炭素原子のうちの1つもしくは複数が、1~4個の独立して選択されるR^cで置換されていてもよい、ヘテロアリール、もしくは

(d) 3~16個の環原子を含むヘテロシクリルであって、1~3個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N (H)、N (R^b)、N (R^d)、およびOからなる群より独立して選択され、かつヘテロシクリル環炭素原子のうちの1つもしくは複数が、1~4個の独立して選択されるR^bで置換されていてもよい、ヘテロシクリル

である、

- (Y^{A1})_n-Y^{A2}、または

(ii) -Z¹-Z²-Z³であって、

- ・ Z¹が、1~4個のR^aで置換されていてもよいC₁~3アルキレンであり、
- ・ Z²が、-N (H) -、-N (R^d) -、-O-、もしくは-S-であり、かつ
- ・ Z³が、1~4個のR^aで置換されていてもよいC₂~7アルキルである、

-Z¹-Z²-Z³、または

(iii) 1~6個の独立して選択されるR^aで置換されていてもよいC₁~10アルキルである、

または、

(B)

QおよびAは、一緒になって、



を形成し、



はWへの結合点を表し、かつ

Eは、3~16個の環原子を含む環であり、ここで、存在する窒素原子とは別に0~3個の追加の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N (H)、N (R^d)、およびOからなる群より独立して選択され、かつヘテロシクリル環炭素原子のうちの1つもしくは複数が、1~4個の独立して選択されるR^bで置換されていてもよい、

R¹の各出現は、

H、ハロ、シアノ、1~2個のR^aで置換されていてもよいC₁~6アルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6アルキニル、C₁~4ハロアルキル、C₁~4アルコキシ、C₁~4ハロアルコキシ、1~4個の独立して選択されるR^gで置換されていてもよい-(C₀~3アルキレン)-C₃~6シクロアルキル、1~4個の独立して選択されるR^gで置換されていてもよい-(C₀~3アルキレ

ン) -C₆~₁₀アリール、- (C₀~₃アルキレン) -5~10員のヘテロアリールであって、ヘテロアリールの1~3個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、NH、NR^d、O、およびSからなる群より独立して選択され、ヘテロアリールが、1~4個の独立して選択されるR^gで置換されていてもよい、- (C₀~₃アルキレン) -5~10員のヘテロシクリルであって、ヘテロシクリルの1~3個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、NH、NR^d、O、およびSからなる群より独立して選択され、ヘテロシクリルが、1~4個の独立して選択されるR^gで置換されていてもよい、- (C₀~₃アルキレン) -5~10員のヘテロシクリル、-S (O) _{1~2} (C₁~₄アルキル)、-NR^eR^f、-OH、オキソ、-S (O) _{1~2} (NR'R'')、-C₁~₄チオアルコキシ、-NO₂、-C (=O) (C₁~₄アルキル)、-C (=O) O (C₁~₄アルキル)、-C (=O) OH、ならびに-

10

C (=O) N (R') (R'')

からなる群より独立して選択され、

R²の各出現は、

(i) 1~2個の独立して選択されるR^aで置換されていてもよいC₁~₆アルキル、

(ii) C₃~₆シクロアルキル、

(iii) 3~10個の環原子を含むヘテロシクリルであって、1~3個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N (H)、N (R^d)、およびOからなる群より独立して選択される、ヘテロシクリル、

(iv) -C (O) (C₁~₄アルキル)、

(v) -C (O) O (C₁~₄アルキル)、

20

(vi) -CON (R') (R'')、

(vii) -S (O) _{1~2} (NR'R'')、

(viii) -S (O) _{1~2} (C₁~₄アルキル)、

(ix) -OH、

(x) C₁~₄アルコキシ、ならびに

(xi) H

からなる群より独立して選択され、

R³の各出現は、H、1~6個の独立して選択されるR^aで置換されていてもよいC₁~₆アルキル、C₁~₄ハロアルキル、-OH、-F、-Cl、-Br、-NR^eR^f、C₁~₄アルコキシ、C₁~₄ハロアルコキシ、-C (=O) (C₁~₄アルキル)、-C (=O) O (C₁~₄アルキル)、-C (=O) OH、-C (=O) N (R') (R'')、-S (O) _{1~2} (NR'R'')、-S (O) _{1~2} (C₁~₄アルキル)、シアノ、および1~4個の独立して選択されるC₁~₄アルキルで置換されていてもよいC₃~₆シクロアルキルからなる群より独立して選択されるか、または同じ炭素上の2つのR³は組み合わせさせてオキソを形成し、

30

R⁴は、HおよびC₁~₆アルキルからなる群より選択され、

R⁵は、H、ハロ、C₁~₄アルコキシ、OH、オキソ、およびC₁~₆アルキルからなる群より選択され、

R^aの各出現は、-OH、-F、-Cl、-Br、-NR^eR^f、C₁~₄アルコキシ、C₁~₄ハロアルコキシ、-C (=O) O (C₁~₄アルキル)、-C (=O) (C₁~₄アルキル)、-C (=O) OH、-CON (R') (R'')、-S (O) _{1~2} (NR'R'')、-S (O) _{1~2} (C₁~₄アルキル)、シアノ、および1~4個の独立して選択されるC₁~₄アルキルで置換されていてもよいC₃~₆シクロアルキルからなる群より独立して選択され、

40

R^bの各出現は、1~6個の独立して選択されるR^aで置換されていてもよいC₁~₁₀アルキル、C₁~₄ハロアルキル、-OH、オキソ、-F、-Cl、-Br、-NR^eR^f、C₁~₄アルコキシ、C₁~₄ハロアルコキシ、-C (=O) (C₁~₄アルキル)、-C (=O) O (C₁~₄アルキル)、-C (=O) OH、-C (=O) N (R') (R'')、-S (O) _{1~2} (NR'R'')、-S (O) _{1~2} (C₁~₄アルキル)、シアノ、1~4個の独立して選択されるC₁~₄アルキルで置換されていてもよい(C₀~₃アルキレン)-C₆~₁₀アリール、および1~4個の独立して選択されるC₁~₄アルキルで置換されていてもよい(C₀~₃アルキレン)-C₃~₆シクロアルキルからなる群より独立して選択され、

50

R^cの各出現は、

(i) ハロ、

(ii) シアノ、

(iii) 1～6個の独立して選択されるR^aで置換されていてもよいC₁～₁₀アルキル、

(iv) C₂～₆アルケニル、

(v) C₂～₆アルキニル、

(vi) C₁～₄ハロアルキル、

(vii) C₁～₄アルコキシ、

(viii) C₁～₄ハロアルコキシ、

(ix) 1～4個の独立して選択されるC₁～₄アルキルで置換されていてもよい- (C₀～₃アルキレン) -C₃～₆シクロアルキル、

(x) ヘテロシクリルが3～16個の環原子を含み、1～3個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N (H)、N (R^d)、およびOからなる群より独立して選択される、- (C₀～₃アルキレン) -ヘテロシクリル、

(xi) -S (O)₁～₂ (C₁～₄アルキル)、

(xii) -NR^eR^f、

(xiii) -OH、

(xiv) -S (O)₁～₂ (NR^eR^f)、

(xv) -C₁～₄チオアルコキシ、

(xvi) -NO₂、

(xvii) -C (=O) (C₁～₄アルキル)、

(xviii) -C (=O) O (C₁～₄アルキル)、

(xix) -C (=O) OH、

(xx) -C (=O) N (R') (R'')、ならびに

(xxi) 1～4個の独立して選択されるC₁～₄アルキルで置換されていてもよい- (C₀～₃アルキレン) -C₆～₁₀アリール、ならびに

(xxii) ヘテロアリのールの1～3個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、NH、NR^d、O、およびSからなる群より独立して選択され、ヘテロアリのールが、1～4個の独立して選択されるC₁～₄アルキルで置換されていてもよい、- (C₀～₃アルキレン) -5～10員のヘテロアリのール

からなる群より独立して選択され、

R^dは、C₁～₆アルキル、C₃～₆シクロアルキル、-C (O) (C₁～₄アルキル)、-C (O) O (C₁～₄アルキル)、-CON (R') (R'')、-S (O)₁～₂ (NR^eR^f)、-S (O)₁～₂ (C₁～₄アルキル)、-CN、-OH、およびC₁～₄アルコキシからなる群より選択され、

R^eおよびR^fの各出現は、H、C₁～₆アルキル、C₁～₆ハロアルキル、C₃～₆シクロアルキル、-C (O) (C₁～₄アルキル)、-C (O) O (C₁～₄アルキル)、-CON (R') (R'')、-S (O)₁～₂ (NR^eR^f)、-S (O)₁～₂ (C₁～₄アルキル)、-OH、およびC₁～₄アルコキシからなる群より独立して選択されるか、またはR^eおよびR^fは、それぞれが結合した窒素原子と共に、3～8個の環原子を含む環を形成し、環は、(a) HおよびC₁～₃アルキルからなる群より独立して選択される1～2個の置換基でそれぞれが置換されている、1～7個の環炭素原子と、(b) N (R^d)、O、およびSからなる群よりそれぞれが独立して選択される、0～3個の環ヘテロ原子 (R^eおよびR^fに結合した窒素原子に加えて) とを含み、

R^gの各出現は、ハロ、シアノ、1～2個の独立して選択されるR^aで置換されていてもよいC₁～₆アルキル、C₁～₄ハロアルキル、1～2個の独立して選択されるR^aで置換されていてもよいC₁～₆アルコキシ、C₁～₄ハロアルコキシ、S (O)₁～₂ (C₁～₄アルキル)、-NR^eR^f、-OH、オキソ、-S (O)₁～₂ (NR^eR^f)、-C₁～₄チオアルコキシ、-NO₂、-C (=O) (C₁～₄アルキル)、-C (=O) O (C₁～₄アルキル)、-C (=O) OH、および-C (=O) N (R') (R'') からなる群より独立して選択され、

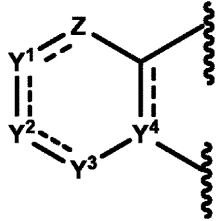
かつ、

R'およびR''の各出現は、HおよびC₁～₄アルキルからなる群より独立して選択されるか

、またはR'およびR''は、それぞれが結合した窒素原子と共に、3～8個の環原子を含む環を形成し、環は、(a) HおよびC₁～₃アルキルからなる群より独立して選択される1～2個の置換基でそれぞれが置換されている、1～7個の環炭素原子と、(b) N (R^d)、O、およびSからなる群よりそれぞれが独立して選択される、0～3個の環ヘテロ原子 (R'およびR''に結合した窒素原子に加えて) とを含み、

但し、以下のa)、b)、およびc)のうちの1つまたは複数が該当し：

a) 以下の環：



におけるZ、Y¹、Y²、Y³、およびY⁴のうちの1つもしくは複数は、独立して選択されるヘテロ原子である、

b) Z、Y¹、Y²、Y³、およびY⁴を含む環は部分的に不飽和である、または

c) Zは結合である、

さらに、但し、Q-Aが(A)にしたがって定義され、Aが、パラ位においてC₁～₁₀アルキル (例えば、C₂～₆アルキル (例えば、C₃～₅アルキル (例えば、C₄アルキル (例えば、n-ブチル)))) で一置換されているC₆アリールであり、かつZ、Y¹、Y²、Y³、およびY⁴を含む環が芳香族である場合、Z、Y¹、Y²、Y³、およびY⁴を含む環は、水素以外の1つまたは複数のR¹で置換されていなければならない、かつ

さらに、但し、化合物は、

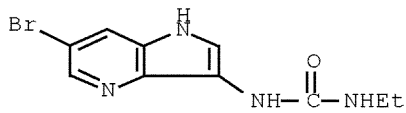
10

20

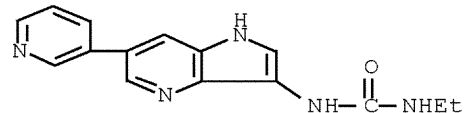
30

40

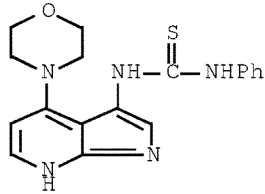
50



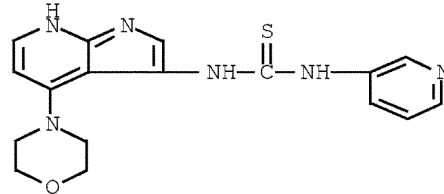
,



,

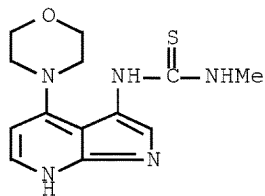


,

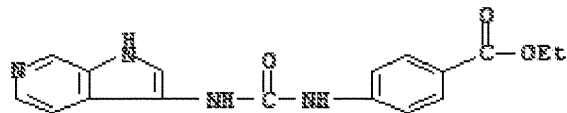


,

10

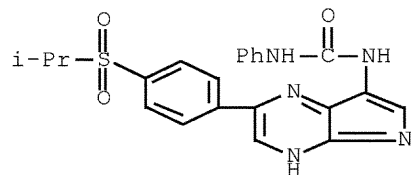


,

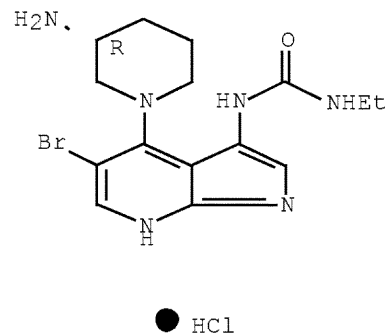


,

20



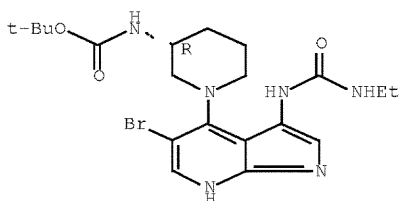
,



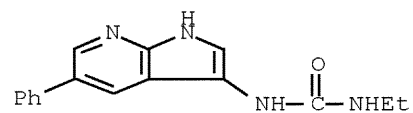
● HCl

,

30



, および



からなる群より選択されない。

40

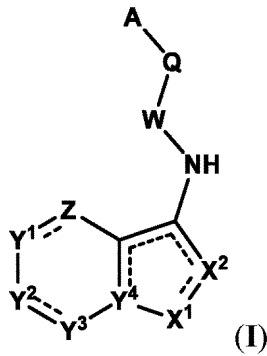
【0057】

一部の態様では、Q-Aが(A)にしたがって定義され、Aが、パラ位においてn-ブチルなどのC₄アルキルで一置換されているC₆アリアルであり、かつZ、Y¹、Y²、Y³、およびY⁴を含む環が芳香族である場合、Z、Y¹、Y²、Y³、およびY⁴を含む環は、水素以外の1つまたは複数のR¹で置換されていなければならない。

【0058】

別の局面では、式 (I) :

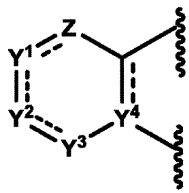
50



10

の化合物、またはその薬学的に許容される塩、またはそのN-オキシドが本明細書において提供され、

式 (I) 中、
以下の環:



20

におけるZ、Y¹、Y²、Y³、およびY⁴のうちの1つまたは複数は、独立して選択されるヘテロ原子であり、

Zは、CR¹およびNからなる群より選択され、

Y¹、Y²、およびY³のそれぞれは、CR¹およびNからなる群より独立して選択され、

但し、Z、Y¹、Y²、およびY³のうちの1つまたは複数は、独立して選択されるCR¹であり、

Y⁴はCであり、

X¹はNHであり、

X²はCHであり、

各
==

30

は独立して単結合または二重結合であり、但し、Y⁴、X¹、およびX²を含む5員環はヘテロアリールであり、かつ

Z、Y¹、Y²、Y³、およびY⁴を含む環は芳香族であり、

Wは、

(i) C (=O) 、

(ii) C (=S) 、

(iv) C (=NR^d) 、および

(v) C (=NH)

からなる群より選択され、

Q-Aは、以下の (A) または (B) にしたがって定義され:

(A)

QはNHもしくはN (C₁~6アルキル) であり、ここで、C₁~6アルキルは、1~2個の独立して選択されるR^aで置換されていてもよく、かつ

Aは、

(i) - (YA¹)_n-YA²であって、

・nが0もしくは1であり、

・YA¹が、1~6個のR^aで置換されていてもよいC₁~6アルキレンであり、かつ

50

・ γA^2 が、

(a) 1~4個の R^b で置換されていてもよい $C_3 \sim 20$ シクロアルキル、

(b) 1~4個の R^c で置換されていてもよい $C_6 \sim 20$ アリール、

(c) 5~20個の環原子を含むヘテロアリールであって、1~4個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N(H)、N(R^d)、O、およびSからなる群より独立して選択され、かつヘテロアリール環炭素原子のうちの1つもしくは複数が、1~4個の独立して選択される R^c で置換されていてもよい、ヘテロアリール、もしくは

(d) 3~16個の環原子を含むヘテロシクリルであって、1~3個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N(H)、N(R^b)、N(R^d)、およびOからなる群より独立して選択され、かつヘテロシクリル環炭素原子のうちの1つもしくは複数が、1~4個の独立して選択される R^b で置換されていてもよい、ヘテロシクリル

10

である、

- (γA^1)_n- γA^2 、または

(ii) - Z^1 - Z^2 - Z^3 であって、

・ Z^1 が、1~4個の R^a で置換されていてもよい $C_1 \sim 3$ アルキレンであり、

・ Z^2 が、-N(H)-、-N(R^d)-、-O-、もしくは-S-であり、かつ

・ Z^3 が、1~4個の R^a で置換されていてもよい $C_2 \sim 7$ アルキルである、

- Z^1 - Z^2 - Z^3 、または

(iii) 1~6個の独立して選択される R^a で置換されていてもよい $C_1 \sim 10$ アルキルである、

20

または、

(B)

QおよびAは、一緒になって、



を形成し、



30

はWへの結合点を表し、かつ

Eは、3~16個の環原子を含む環であり、ここで、存在する窒素原子とは別に0~3個の追加の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N(H)、N(R^d)、およびOからなる群より独立して選択され、かつヘテロシクリル環炭素原子のうちの1つもしくは複数が、1~4個の独立して選択される R^b で置換されていてもよい、

R^1 の各出現は、

H、ハロ、シアノ、1~2個の R^a で置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシ、1~4個の独立して選択される R^g で置換されていてもよい- ($C_0 \sim 3$ アルキレン) - $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、1~4個の独立して選択される R^g で置換されていてもよい- ($C_0 \sim 3$ アルキレン) - $C_6 \sim 10$ アリール、- ($C_0 \sim 3$ アルキレン) -5~10員のヘテロアリールであって、ヘテロアリールの1~3個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、NH、 NR^d 、O、およびSからなる群より独立して選択され、ヘテロアリールが、1~4個の独立して選択される R^g で置換されていてもよい、- ($C_0 \sim 3$ アルキレン) -5~10員のヘテロアリール、- ($C_0 \sim 3$ アルキレン) -5~10員のヘテロシクリルであって、ヘテロシクリルの1~3個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、NH、 NR^d 、O、およびSからなる群より独立して選択され、ヘテロシクリルが、1~4個の独立して選択される R^g で置換されていてもよい、- ($C_0 \sim 3$ アルキレン) -5~10員のヘテロシクリル、-S(O)_{1~2} ($C_1 \sim 4$ アルキル)、- $NR^e R^f$ 、-OH、オキソ、-S(O)_{1~2} ($NR^i R^{i'}$)、- $C_1 \sim 4$ チオアルコキシ、-NO₂、-C

40

50

(=O) (C₁~4アルキル)、-C(=O)O(C₁~4アルキル)、-C(=O)OH、ならびに-C(=O)N(R')(R'')

からなる群より独立して選択され、

R^aの各出現は、-OH、-F、-Cl、-Br、-NR^eR^f、C₁~4アルコキシ、C₁~4ハロアルコキシ、-C(=O)O(C₁~4アルキル)、-C(=O)(C₁~4アルキル)、-C(=O)OH、-CON(R')(R'')、-S(O)_{1~2}(NR'R'')、-S(O)_{1~2}(C₁~4アルキル)、シアノ、および1~4個の独立して選択されるC₁~4アルキルで置換されていてもよいC₃~6シクロアルキルからなる群より独立して選択され、

R^bの各出現は、1~6個の独立して選択されるR^aで置換されていてもよいC₁~10アルキル、C₁~4ハロアルキル、-OH、オキソ、-F、-Cl、-Br、-NR^eR^f、C₁~4アルコキシ、C₁~4ハロアルコキシ、-C(=O)(C₁~4アルキル)、-C(=O)O(C₁~4アルキル)、-C(=O)OH、-C(=O)N(R')(R'')、-S(O)_{1~2}(NR'R'')、-S(O)_{1~2}(C₁~4アルキル)、シアノ、1~4個の独立して選択されるC₁~4アルキルで置換されていてもよい(C₀~3アルキレン)-C₆~10アリール、および1~4個の独立して選択されるC₁~4アルキルで置換されていてもよい(C₀~3アルキレン)-C₃~6シクロアルキルからなる群より独立して選択され、

R^cの各出現は、

(i) ハロ、

(ii) シアノ、

(iii) 1~6個の独立して選択されるR^aで置換されていてもよいC₁~10アルキル、

(iv) C₂~6アルケニル、

(v) C₂~6アルキニル、

(vi) C₁~4ハロアルキル、

(vii) C₁~4アルコキシ、

(viii) C₁~4ハロアルコキシ、

(ix) 1~4個の独立して選択されるC₁~4アルキルで置換されていてもよい-(C₀~3アルキレン)-C₃~6シクロアルキル、

(x) ヘテロシクリルが3~16個の環原子を含み、1~3個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N(H)、N(R^d)、およびOからなる群より独立して選択される、-(C₀~3アルキレン)-ヘテロシクリル、

(xi) -S(O)_{1~2}(C₁~4アルキル)、

(xii) -NR^eR^f、

(xiii) -OH、

(xiv) -S(O)_{1~2}(NR'R'')、

(xv) -C₁~4チオアルコキシ、

(xvi) -NO₂、

(xvii) -C(=O)(C₁~4アルキル)、

(xviii) -C(=O)O(C₁~4アルキル)、

(xix) -C(=O)OH、

(xx) -C(=O)N(R')(R'')、

(xxi) 1~4個の独立して選択されるC₁~4アルキルで置換されていてもよい-(C₀~3アルキレン)-C₆~10アリール、ならびに

(xxii) ヘテロアリールの1~3個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、NH、NR^d、O、およびSからなる群より独立して選択され、ヘテロアリールが、1~4個の独立して選択されるC₁~4アルキルで置換されていてもよい、-(C₀~3アルキレン)-5~10員のヘテロアリール

からなる群より独立して選択され、

R^dは、C₁~6アルキル、C₃~6シクロアルキル、-C(O)(C₁~4アルキル)、-C(O)O(C₁~4アルキル)、-CON(R')(R'')、-S(O)_{1~2}(NR'R'')、-S(O)_{1~2}(C₁~4アルキル)、-OH、-CN、およびC₁~4アルコキシからなる群より選択され、

10

20

30

40

50

R^e および R^f の各出現は、H、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_3\sim 6$ シクロアルキル、 $-C(O)(C_1\sim 4アルキル)$ 、 $-C(O)O(C_1\sim 4アルキル)$ 、 $-CON(R')(R'')$ 、 $-S(O)_{1\sim 2}(NR'R'')$ 、 $-S(O)_{1\sim 2}(C_1\sim 4アルキル)$ 、 $-OH$ 、および $C_1\sim 4$ アルコキシからなる群より独立して選択されるか、または R^e および R^f は、それぞれが結合した窒素原子と共に、3～8個の環原子を含む環を形成し、環は、(a) Hおよび $C_1\sim 3$ アルキルより選択される1～2個の置換基でそれぞれが置換されている、1～7個の環炭素原子と、(b) $N(R^d)$ 、O、およびSからなる群よりそれぞれが独立して選択される、0～3個の環ヘテロ原子(R^e および R^f に結合した窒素原子に加えて)とを含み、

R^g の各出現は、ハロ、シアノ、1～2個の独立して選択される R^a で置換されていてもよい $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 4$ ハロアルキル、1～2個の独立して選択される R^a で置換されていてもよい $C_1\sim 6$ アルコキシ、 $C_1\sim 4$ ハロアルコキシ、 $S(O)_{1\sim 2}(C_1\sim 4アルキル)$ 、 $-NR^eR^f$ 、 $-OH$ 、オキソ、 $-S(O)_{1\sim 2}(NR'R'')$ 、 $-C_1\sim 4$ チオアルコキシ、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)(C_1\sim 4アルキル)$ 、 $-C(=O)O(C_1\sim 4アルキル)$ 、 $-C(=O)OH$ 、および $-C(=O)N(R')(R'')$ からなる群より独立して選択され、

かつ、

R' および R'' の各出現は、Hおよび $C_1\sim 4$ アルキルからなる群より独立して選択されるか、または R' および R'' は、それぞれが結合した窒素原子と共に、3～8個の環原子を含む環を形成し、環は、(a) Hおよび $C_1\sim 3$ アルキルより選択される1～2個の置換基でそれぞれが置換されている、1～7個の環炭素原子と、(b) $N(R^d)$ 、O、およびSからなる群よりそれぞれが独立して選択される、0～3個の環ヘテロ原子(R' および R'' に結合した窒素原子に加えて)とを含み、

但し、Q-Aが(A)にしたがって定義され、Aが、パラ位においてn-ブチルなどの C_4 アルキルで一置換されている C_6 アリールである場合、Z、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、および Y^4 を含む環は、水素以外の1つまたは複数の R^1 で置換されていなければならない、かつ

さらに、但し、化合物は、

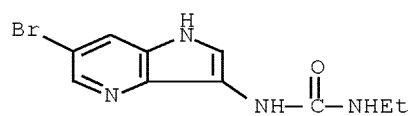
10

20

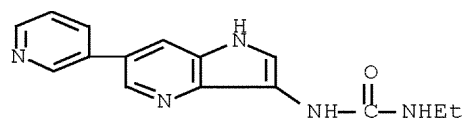
30

40

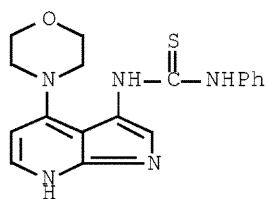
50



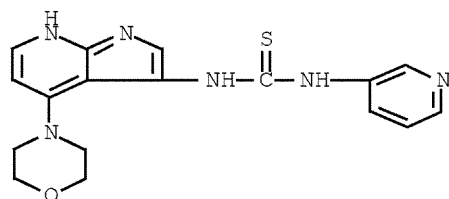
,



,

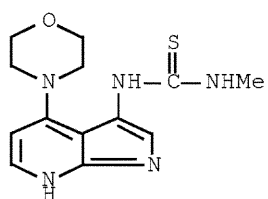


,

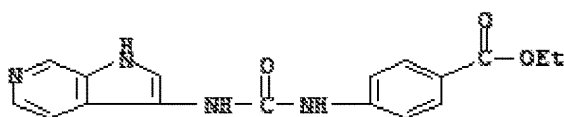


,

10

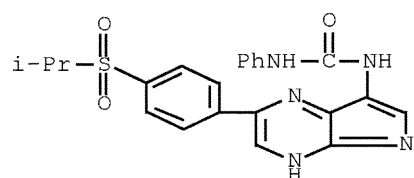


,

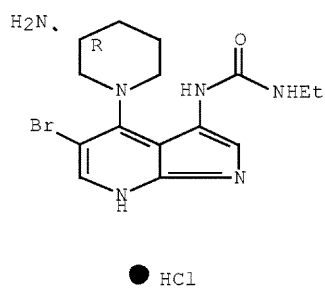


,

20

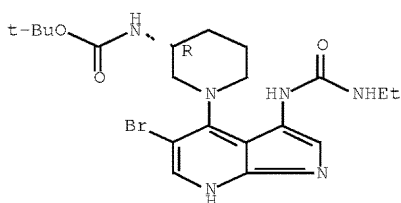


,

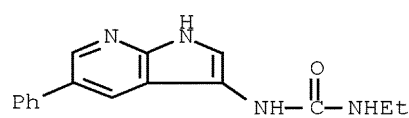


,

30



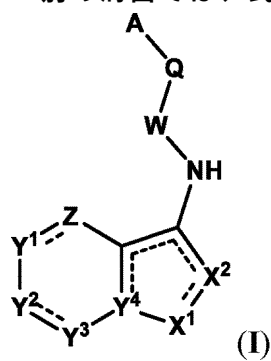
, および



のうちの1つ以外または複数以外である。

【 0 0 5 9 】

別の局面では、式 (I) :

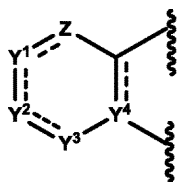


40

50

の化合物、またはその薬学的に許容される塩、またはそのN-オキシドが本明細書において提供され、

式 (I) 中、
以下の環:



におけるZ、Y¹、Y²、Y³、およびY⁴のうちの1つまたは複数は、独立して選択されるヘテロ原子であり、

Zは、CR¹およびNからなる群より選択され、

Y¹、Y²、およびY³のそれぞれは、CR¹およびNからなる群より独立して選択され、

但し、Z、Y¹、Y²、およびY³のうちの1つまたは複数は、独立して選択されるCR¹であり、

Y⁴はCであり、

X¹はNHであり、

X²はCHであり、

各

==

は独立して単結合または二重結合であり、但し、Y⁴、X¹、およびX²を含む5員環はヘテロアリールであり、かつ

Z、Y¹、Y²、Y³、およびY⁴を含む環は芳香族であり、

Wは、

(i) C (=O)、

(ii) C (=S)、

(iv) C (=NR^d)、および

(v) C (=NH)

からなる群より選択され、

Q-Aは、以下の(A)または(B)にしたがって定義され:

(A)

QはNHまたはN (C₁~₆アルキル) であり、ここで、C₁~₆アルキルは、1~2個の独立して選択されるR^aで置換されていてもよく、かつ

Aは、

(i) - (Y^{A1})_n-Y^{A2}であって、

・ nが0もしくは1であり、

・ Y^{A1}が、1~6個のR^aで置換されていてもよいC₁~₆アルキレンであり、かつ

・ Y^{A2}が、

(a) 1~4個のR^bで置換されていてもよいC₃~₂₀シクロアルキル、

(b) 1~4個のR^cで置換されていてもよいC₆~₂₀アリール、

(c) 5~20個の環原子を含むヘテロアリールであって、1~4個の環原子がヘ

テロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N (H)、N (R^d)、O、およびSからなる群より独立して選択され、かつヘテロアリール環炭素原子のうちの1つもしくは複数が、1~4個の独立して選択されるR^cで置換されていてもよい、ヘテロアリール、もしくは

(d) 3~16個の環原子を含むヘテロシクリルであって、1~3個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N (H)、N (R^b)、N (R^d)、およびOからなる群より独立して選択され、かつヘテロシクリル環炭素原子のうちの1つもしくは複数が、1~4個の独立して選択されるR^bで置換されていてもよい、ヘテロシクリル

10

20

30

40

50

である、

- (Y^{A1})_n-Y^{A2}、または

(ii) -Z¹-Z²-Z³であって、

・ Z¹が、1~4個のR^aで置換されていてもよいC₁~₃アルキレンであり、

・ Z²が、-N (H) -, -N (R^d) -, -O-, もしくは-S-であり、かつ

・ Z³が、1~4個のR^aで置換されていてもよいC₂~₇アルキルである、

-Z¹-Z²-Z³、または

(iii) 1~6個の独立して選択されるR^aで置換されていてもよいC₁~₁₀アルキルである、

または、

(B)

QおよびAは、一緒になって、



を形成し、

~~~~~

はWへの結合点を表し、かつ

Eは、3~16個の環原子を含む環であり、ここで、存在する窒素原子とは別に0~3個の追加の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N (H)、N (R<sup>d</sup>)、およびOからなる群より独立して選択され、かつヘテロシクリル環炭素原子のうちの1つもしくは複数が、1~4個の独立して選択されるR<sup>b</sup>で置換されていてもよい、

R<sup>1</sup>の各出現は、

H、ハロ、シアノ、1~2個のR<sup>a</sup>で置換されていてもよいC<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>~<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>~<sub>6</sub>アルキニル、C<sub>1</sub>~<sub>4</sub>ハロアルキル、C<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>~<sub>4</sub>ハロアルコキシ、1~4個の独立して選択されるR<sup>g</sup>で置換されていてもよい- (C<sub>0</sub>~<sub>3</sub>アルキレン) -C<sub>3</sub>~<sub>6</sub>シクロアルキル、1~4個の独立して選択されるR<sup>g</sup>で置換されていてもよい- (C<sub>0</sub>~<sub>3</sub>アルキレン) -C<sub>6</sub>~<sub>10</sub>アリール、- (C<sub>0</sub>~<sub>3</sub>アルキレン) -5~10員のヘテロアリールであって、ヘテロアリールの1~3個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、NH、NR<sup>d</sup>、O、およびSからなる群より独立して選択され、ヘテロアリールが、1~4個の独立して選択されるR<sup>g</sup>で置換されていてもよい、- (C<sub>0</sub>~<sub>3</sub>アルキレン) -5~10員のヘテロアリール、- (C<sub>0</sub>~<sub>3</sub>アルキレン) -5~10員のヘテロシクリルであって、ヘテロシクリルの1~3個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、NH、NR<sup>d</sup>、O、およびSからなる群より独立して選択され、ヘテロシクリルが、1~4個の独立して選択されるR<sup>g</sup>で置換されていてもよい、- (C<sub>0</sub>~<sub>3</sub>アルキレン) -5~10員のヘテロシクリル、-S (O)<sub>1~2</sub> (C<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルキル)、-NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>、-OH、オキソ、-S (O)<sub>1~2</sub> (NR'<sup>i</sup>R'')、-C<sub>1</sub>~<sub>4</sub>チオアルコキシ、-NO<sub>2</sub>、-C (=O) (C<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルキル)、-C (=O) O (C<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルキル)、-C (=O) OH、ならびに-C (=O) N (R') (R'')

からなる群より独立して選択され、

R<sup>a</sup>の各出現は、-OH、-F、-Cl、-Br、-NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>、C<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>~<sub>4</sub>ハロアルコキシ、-C (=O) O (C<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルキル)、-C (=O) (C<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルキル)、-C (=O) OH、-C ON (R') (R'')、-S (O)<sub>1~2</sub> (NR'<sup>i</sup>R'')、-S (O)<sub>1~2</sub> (C<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルキル)、シアノ、および1~4個の独立して選択されるC<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルキルで置換されていてもよいC<sub>3</sub>~<sub>6</sub>シクロアルキルからなる群より独立して選択され、

R<sup>b</sup>の各出現は、1~6個の独立して選択されるR<sup>a</sup>で置換されていてもよいC<sub>1</sub>~<sub>10</sub>アルキル、C<sub>1</sub>~<sub>4</sub>ハロアルキル、-OH、オキソ、-F、-Cl、-Br、-NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>、C<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>~<sub>4</sub>ハロアルコキシ、-C (=O) (C<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルキル)、-C (=O) O (C<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルキル)、-C

10

20

30

40

50

(=O) OH、-C(=O)N(R')(R'')、-S(O)<sub>1~2</sub>(NR'R'')、-S(O)<sub>1~2</sub>(C<sub>1~4</sub>アルキル)、シアノ、1~4個の独立して選択されるC<sub>1~4</sub>アルキルで置換されていてもよい(C<sub>0~3</sub>アルキレン)-C<sub>6~10</sub>アリール、および1~4個の独立して選択されるC<sub>1~4</sub>アルキルで置換されていてもよい(C<sub>0~3</sub>アルキレン)-C<sub>3~6</sub>シクロアルキルからなる群より独立して選択され、

R<sup>c</sup>の各出現は、

(i) ハロ、

(ii) シアノ、

(iii) 1~6個の独立して選択されるR<sup>a</sup>で置換されていてもよいC<sub>1~10</sub>アルキル、

(iv) C<sub>2~6</sub>アルケニル、

(v) C<sub>2~6</sub>アルキニル、

(vi) C<sub>1~4</sub>ハロアルキル、

(vii) C<sub>1~4</sub>アルコキシ、

(viii) C<sub>1~4</sub>ハロアルコキシ、

(ix) 1~4個の独立して選択されるC<sub>1~4</sub>アルキルで置換されていてもよい-(C<sub>0~3</sub>アルキレン)-C<sub>3~6</sub>シクロアルキル、

(x) ヘテロシクリルが3~16個の環原子を含み、1~3個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N(H)、N(R<sup>d</sup>)、およびOからなる群より独立して選択される、-(C<sub>0~3</sub>アルキレン)-ヘテロシクリル、

(xi) -S(O)<sub>1~2</sub>(C<sub>1~4</sub>アルキル)、

(xii) -NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>、

(xiii) -OH、

(xiv) -S(O)<sub>1~2</sub>(NR'R'')、

(xv) -C<sub>1~4</sub>チオアルコキシ、

(xvi) -NO<sub>2</sub>、

(xvii) -C(=O)(C<sub>1~4</sub>アルキル)、

(xviii) -C(=O)O(C<sub>1~4</sub>アルキル)、

(xix) -C(=O)OH、

(xx) -C(=O)N(R')(R'')、

(xxi) 1~4個の独立して選択されるC<sub>1~4</sub>アルキルで置換されていてもよい-(C<sub>0~3</sub>アルキレン)-C<sub>6~10</sub>アリール、ならびに

(xxii) ヘテロアリのルの1~3個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、NH、NR<sup>d</sup>、O、およびSからなる群より独立して選択され、ヘテロアリのルが、1~4個の独立して選択されるC<sub>1~4</sub>アルキルで置換されていてもよい、-(C<sub>0~3</sub>アルキレン)-5~10員のヘテロアリのル

からなる群より独立して選択され、

R<sup>d</sup>は、C<sub>1~6</sub>アルキル、C<sub>3~6</sub>シクロアルキル、-C(O)(C<sub>1~4</sub>アルキル)、-C(O)O(C<sub>1~4</sub>アルキル)、-CON(R')(R'')、-S(O)<sub>1~2</sub>(NR'R'')、-S(O)<sub>1~2</sub>(C<sub>1~4</sub>アルキル)、-OH、-CN、およびC<sub>1~4</sub>アルコキシからなる群より選択され、

R<sup>e</sup>およびR<sup>f</sup>の各出現は、H、C<sub>1~6</sub>アルキル、C<sub>1~6</sub>ハロアルキル、C<sub>3~6</sub>シクロアルキル、-C(O)(C<sub>1~4</sub>アルキル)、-C(O)O(C<sub>1~4</sub>アルキル)、-CON(R')(R'')、-S(O)<sub>1~2</sub>(NR'R'')、-S(O)<sub>1~2</sub>(C<sub>1~4</sub>アルキル)、-OH、およびC<sub>1~4</sub>アルコキシからなる群より独立して選択されるか、またはR<sup>e</sup>およびR<sup>f</sup>は、それぞれが結合した窒素原子と共に、3~8個の環原子を含む環を形成し、環は、(a) HおよびC<sub>1~3</sub>アルキルより選択される1~2個の置換基でそれぞれが置換されている、1~7個の環炭素原子と、(b) N(R<sup>d</sup>)、O、およびSからなる群よりそれぞれが独立して選択される0~3個の環ヘテロ原子(R<sup>e</sup>およびR<sup>f</sup>に結合した窒素原子に加えて)とを含み、

R<sup>g</sup>の各出現は、ハロ、シアノ、1~2個の独立して選択されるR<sup>a</sup>で置換されていてもよいC<sub>1~6</sub>アルキル、C<sub>1~4</sub>ハロアルキル、1~2個の独立して選択されるR<sup>a</sup>で置換されていてもよいC<sub>1~6</sub>アルコキシ、C<sub>1~4</sub>ハロアルコキシ、S(O)<sub>1~2</sub>(C<sub>1~4</sub>アルキル)、-NR<sup>e</sup>

10

20

30

40

50



$R^f$ 、 $-OH$ 、オキソ、 $-S(O)_{1\sim 2}(NR'R'')$ 、 $-C_{1\sim 4}$ チオアルコキシ、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)$  ( $C_{1\sim 4}$ アルキル)、 $-C(=O)O$  ( $C_{1\sim 4}$ アルキル)、 $-C(=O)OH$ 、および $-C(=O)N(R')(R'')$  からなる群より独立して選択され、

かつ、

$R'$ および $R''$ の各出現は、 $H$ および $C_{1\sim 4}$ アルキルからなる群より独立して選択されるか、または $R'$ および $R''$ は、それぞれが結合した窒素原子と共に、3～8個の環原子を含む環を形成し、環は、(a)  $H$ および $C_{1\sim 3}$ アルキルより選択される1～2個の置換基でそれぞれが置換されている、1～7個の環炭素原子と、(b)  $N(R^d)$ 、 $O$ 、および $S$ からなる群よりそれぞれが独立して選択される、0～3個の環ヘテロ原子 ( $R'$ および $R''$ に結合した窒素原子に加えて) とを含み、

但し、

(1)  $W$ が $C(=O)$ である場合、 $A$ は、非置換のエチル以外または非置換のフェニル以外であり、

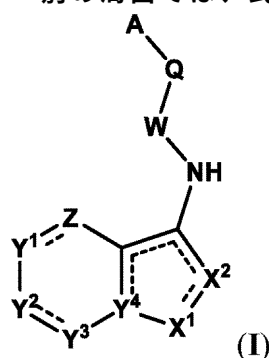
(2)  $W$ が $C(=S)$ である場合、 $R^1$ はモルホリン-4-イル以外であり、かつ

(3)  $Y^2$ が $N$ であり、かつ $Z$ 、 $Y^1$ 、および $Y^3$ のそれぞれが $CH$ である場合、 $A$ は、パラ位において $C(O)_2(C_{1\sim 3}$ アルキル) (例えば、 $C(O)_2Et$ ) で一置換されている $C_6$ アリール以外であり、

但し、 $Q-A$ が(A)にしたがって定義され、 $A$ が、パラ位において $n$ -ブチルなどの $C_4$ アルキルで一置換されている $C_6$ アリールである場合、 $Z$ 、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 、および $Y^4$ を含む環は、水素以外の1つまたは複数の $R^1$ で置換されていなければならない。

[0060]

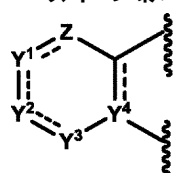
別の局面では、式(I)：



の化合物、またはその薬学的に許容される塩、またはその $N$ -オキシドが本明細書において提供され、

式(I)中、

以下の環：



における $Z$ 、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 、および $Y^4$ のうちの1つまたは複数の、独立して選択されるヘテロ原子であり、

$Z$ は、 $CR^1$ および $N$ からなる群より選択され、

$Y^1$ 、 $Y^2$ 、および $Y^3$ のそれぞれは、 $CR^1$ および $N$ からなる群より独立して選択され、

但し、 $Z$ 、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、および $Y^3$ のうちの1つまたは複数の、独立して選択される $CR^1$ であり、

$Y^4$ は $C$ であり、

$X^1$ はNHであり、

$X^2$ はCHであり、

各

==

は独立して単結合または二重結合であり、但し、 $Y^4$ 、 $X^1$ 、および $X^2$ を含む5員環はヘテロアリールであり、かつ

Z、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 、および $Y^4$ を含む環は芳香族であり、

Wは、

(i) C (=O)、

(ii) C (=S)、

(iv) C (=NR<sup>d</sup>)、および

(v) C (=NH)

からなる群より選択され、

Q-Aは、以下の(A)または(B)にしたがって定義され：

(A)

QはNHもしくはN(C<sub>1</sub>~6アルキル)であり、ここで、C<sub>1</sub>~6アルキルは、1~2個の独立して選択されるR<sup>a</sup>で置換されていてもよく、かつ

Aは、

(i) - (Y<sup>A1</sup>)<sub>n</sub>-Y<sup>A2</sup>であって、

・nが0もしくは1であり、

・Y<sup>A1</sup>が、1~6個のR<sup>a</sup>で置換されていてもよいC<sub>1</sub>~6アルキレンであり、かつ

・Y<sup>A2</sup>が、

(a) 1~4個のR<sup>b</sup>で置換されていてもよいC<sub>3</sub>~20シクロアルキル、

(b) 1~4個の独立したR<sup>c</sup>で置換されているC<sub>6</sub>アリールであって、R<sup>c</sup>の1つの

出現がR<sup>c'</sup>である、C<sub>6</sub>アリール、

(c) 1~4個のR<sup>c</sup>で置換されていてもよいC<sub>7</sub>~20アリール、

(d) 5~6個の環原子を含むヘテロアリールであって、1~4個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N(H)、N(R<sup>d</sup>)、O、およびSからなる群より独立して選択され、かつヘテロアリール環炭素原子のうちの1つもしくは複数が、1~4個の独立して選択されるR<sup>c</sup>で置換されている、ヘテロアリール、

(e) 7~20個の環原子を含むヘテロアリールであって、1~4個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N(H)、N(R<sup>d</sup>)、O、およびSからなる群より独立して選択され、かつヘテロアリール環炭素原子のうちの1つもしくは複数が、1~4個の独立して選択されるR<sup>c</sup>で置換されていてもよい、ヘテロアリール、もしくは

(f) 3~16個の環原子を含むヘテロシクリルであって、1~3個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N(H)、N(R<sup>b</sup>)、N(R<sup>d</sup>)、およびOからなる群より独立して選択され、かつヘテロシクリル環炭素原子のうちの1つもしくは複数が、1~4個の独立して選択されるR<sup>b</sup>で置換されていてもよい、ヘテロシクリル

である、

- (Y<sup>A1</sup>)<sub>n</sub>-Y<sup>A2</sup>、または

(ii) -Z<sup>1</sup>-Z<sup>2</sup>-Z<sup>3</sup>であって、

・Z<sup>1</sup>が、1~4個のR<sup>a</sup>で置換されていてもよいC<sub>1</sub>~3アルキレンであり、

・Z<sup>2</sup>が、-N(H)-、-N(R<sup>d</sup>)-、-O-、もしくは-S-であり、かつ

・Z<sup>3</sup>が、1~4個のR<sup>a</sup>で置換されていてもよいC<sub>2</sub>~7アルキルである、

-Z<sup>1</sup>-Z<sup>2</sup>-Z<sup>3</sup>、または

(iii) 1~6個の独立して選択されるR<sup>a</sup>で置換されていてもよいC<sub>3</sub>~10アルキル(例えば、C<sub>5</sub>~10、C<sub>6</sub>~10、またはC<sub>7</sub>~10アルキル)

である、

または、

10

20

30

40

50

(B)

QおよびAは、一緒になって、



を形成し、

はWへの結合点を表し、かつ

Eは、3～16個の環原子を含む環であり、ここで、存在する窒素原子とは別に0～3個の追加の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N(H)、N(R<sup>d</sup>)、およびOからなる群より独立して選択され、かつヘテロシクリル環炭素原子のうちの1つもしくは複数が、1～4個の独立して選択されるR<sup>b</sup>で置換されていてもよい、

R<sup>1</sup>の各出現は、

H、ハロ、シアノ、1～2個のR<sup>a</sup>で置換されていてもよいC<sub>1</sub>～6アルキル、C<sub>2</sub>～6アルケニル、C<sub>2</sub>～6アルキニル、C<sub>1</sub>～4ハロアルキル、C<sub>1</sub>～4アルコキシ、C<sub>1</sub>～4ハロアルコキシ、1～4個の独立して選択されるR<sup>g</sup>で置換されていてもよい-(C<sub>0</sub>～3アルキレン)-C<sub>3</sub>～6シクロアルキル、1～4個の独立して選択されるR<sup>g</sup>で置換されていてもよい-(C<sub>0</sub>～3アルキレン)-C<sub>6</sub>～10アリール、-(C<sub>0</sub>～3アルキレン)-5～10員のヘテロアリールであって、ヘテロアリールの1～3個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、NH、NR<sup>d</sup>、O、およびSからなる群より独立して選択され、ヘテロアリールが、1～4個の独立して選択されるR<sup>g</sup>で置換されていてもよい、-(C<sub>0</sub>～3アルキレン)-5～10員のヘテロアリール、-(C<sub>0</sub>～3アルキレン)-5～10員のヘテロシクリルであって、ヘテロシクリルの1～3個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、NH、NR<sup>d</sup>、O、およびSからなる群より独立して選択され、ヘテロシクリルが、1～4個の独立して選択されるR<sup>g</sup>で置換されていてもよい、-(C<sub>0</sub>～3アルキレン)-5～10員のヘテロシクリル、-S(O)<sub>1~2</sub>(C<sub>1</sub>～4アルキル)、-NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>、-OH、オキソ、-S(O)<sub>1~2</sub>(NR'R'')、-C<sub>1</sub>～4チオアルコキシ、-NO<sub>2</sub>、-C(=O)(C<sub>1</sub>～4アルキル)、-C(=O)O(C<sub>1</sub>～4アルキル)、-C(=O)OH、ならびに-C(=O)N(R')(R'')

からなる群より独立して選択され、

R<sup>a</sup>の各出現は、-OH、-F、-Cl、-Br、-NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>、C<sub>1</sub>～4アルコキシ、C<sub>1</sub>～4ハロアルコキシ、-C(=O)O(C<sub>1</sub>～4アルキル)、-C(=O)(C<sub>1</sub>～4アルキル)、-C(=O)OH、-CON(R')(R'')、-S(O)<sub>1~2</sub>(NR'R'')、-S(O)<sub>1~2</sub>(C<sub>1</sub>～4アルキル)、シアノ、および1～4個の独立して選択されるC<sub>1</sub>～4アルキルで置換されていてもよいC<sub>3</sub>～6シクロアルキルからなる群より独立して選択され、

R<sup>b</sup>の各出現は、1～6個の独立して選択されるR<sup>a</sup>で置換されていてもよいC<sub>1</sub>～10アルキル、C<sub>1</sub>～4ハロアルキル、-OH、オキソ、-F、-Cl、-Br、-NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>、C<sub>1</sub>～4アルコキシ、C<sub>1</sub>～4ハロアルコキシ、-C(=O)(C<sub>1</sub>～4アルキル)、-C(=O)O(C<sub>1</sub>～4アルキル)、-C(=O)OH、-C(=O)N(R')(R'')、-S(O)<sub>1~2</sub>(NR'R'')、-S(O)<sub>1~2</sub>(C<sub>1</sub>～4アルキル)、シアノ、1～4個の独立して選択されるC<sub>1</sub>～4アルキルで置換されていてもよい(C<sub>0</sub>～3アルキレン)-C<sub>6</sub>～10アリール、および1～4個の独立して選択されるC<sub>1</sub>～4アルキルで置換されていてもよい(C<sub>0</sub>～3アルキレン)-C<sub>3</sub>～6シクロアルキルからなる群より独立して選択され、

R<sup>c</sup>の各出現は、

(i) ハロ、

(ii) シアノ、

(iii) 1～6個の独立して選択されるR<sup>a</sup>で置換されていてもよいC<sub>1</sub>～10アルキル、(iv) C<sub>2</sub>～6アルケニル、

10

20

30

40

50

- (v)  $C_2 \sim 6$  アルキニル、
  - (vi)  $C_1 \sim 4$  ハロアルキル、
  - (vii)  $C_1 \sim 4$  アルコキシ、
  - (viii)  $C_1 \sim 4$  ハロアルコキシ、
  - (ix) 1~4個の独立して選択される $C_1 \sim 4$ アルキルで置換されていてもよい- ( $C_0 \sim 3$ アルキレン) - $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、
  - (x) ヘテロシクリルが3~16個の環原子を含み、1~3個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N(H)、N( $R^d$ )、およびOからなる群より独立して選択される、- ( $C_0 \sim 3$ アルキレン) -ヘテロシクリル、
  - (xi) -S(O)<sub>1~2</sub>( $C_1 \sim 4$ アルキル)、
  - (xii) -NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>、
  - (xiii) -OH、
  - (xiv) -S(O)<sub>1~2</sub>(NR'R'')、
  - (xv) - $C_1 \sim 4$ チオアルコキシ、
  - (xvi) -NO<sub>2</sub>、
  - (xvii) -C(=O)( $C_1 \sim 4$ アルキル)、
  - (xviii) -C(=O)O( $C_1 \sim 4$ アルキル)、
  - (xix) -C(=O)OH、
  - (xx) -C(=O)N(R')(R'')、ならびに
  - (xxi) 1~4個の独立して選択される $C_1 \sim 4$ アルキルで置換されていてもよい- ( $C_0 \sim 3$ アルキレン) - $C_6 \sim 10$ アリール、ならびに
  - (xxii) ヘテロアリールの1~3個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、NH、NR<sup>d</sup>、O、およびSからなる群より独立して選択され、ヘテロアリールが、1~4個の独立して選択される $C_1 \sim 4$ アルキルで置換されていてもよい、- ( $C_0 \sim 3$ アルキレン) -5~10員のヘテロアリール
- からなる群より独立して選択され、

R<sup>c</sup>は、

- (i) ハロ、
- (ii) シアノ、
- (iii) 1~6個の独立して選択されるR<sup>a</sup>で置換されていてもよい $C_1 \sim 10$ アルキル、
- (iv)  $C_2 \sim 6$ アルケニル、
- (v)  $C_2 \sim 6$ アルキニル、
- (vi)  $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、
- (vii)  $C_1 \sim 4$ アルコキシ、
- (viii)  $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシ、
- (ix) 1~4個の独立して選択される $C_1 \sim 4$ アルキルで置換されていてもよい- ( $C_0 \sim 3$ アルキレン) - $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、
- (x) ヘテロシクリルが3~16個の環原子を含み、1~3個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N(H)、N( $R^d$ )、およびOからなる群より独立して選択される、- ( $C_0 \sim 3$ アルキレン) -ヘテロシクリル、
- (xi) -S(O)<sub>1~2</sub>( $C_1 \sim 4$ アルキル)、
- (xii) -NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>、
- (xiii) -OH、
- (xiv) -S(O)<sub>1~2</sub>(NR'R'')、
- (xv) - $C_1 \sim 4$ チオアルコキシ、
- (xvi) -NO<sub>2</sub>、
- (xvii) -C(=O)( $C_1 \sim 4$ アルキル)、
- (xviii) -C(=O)OMeまたは-C(=O)O( $C_3 \sim 4$ アルキル)、
- (xix) -C(=O)OH、
- (xx) -C(=O)N(R')(R'')、ならびに

(xxi) 1~4個の独立して選択される $C_1\sim 4$ アルキルで置換されていてもよい、( $C_0\sim 3$ アルキレン) - $C_6\sim 10$ アリール、ならびに

(xxii) ヘテロアリのールの1~3個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、NH、 $NR^d$ 、O、およびSより独立して選択され、ヘテロアリのールが、1~4個の独立して選択される $C_1\sim 4$ アルキルで置換されていてもよい、-( $C_0\sim 3$ アルキレン) -5~10員のヘテロアリのール

からなる群より独立して選択され、

$R^d$ は、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_3\sim 6$ シクロアルキル、-C(O) ( $C_1\sim 4$ アルキル)、-C(O) O ( $C_1\sim 4$ アルキル)、-CON ( $R'$ ) ( $R''$ )、-S(O)  $1\sim 2$  ( $NR'R''$ )、-S(O)  $1\sim 2$  ( $C_1\sim 4$ アルキル)、-OH、-CN、および $C_1\sim 4$ アルコキシからなる群より選択され、

$R^e$ および $R^f$ の各出現は、H、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_3\sim 6$ シクロアルキル、-C(O) ( $C_1\sim 4$ アルキル)、-C(O) O ( $C_1\sim 4$ アルキル)、-CON ( $R'$ ) ( $R''$ )、-S(O)  $1\sim 2$  ( $NR'R''$ )、-S(O)  $1\sim 2$  ( $C_1\sim 4$ アルキル)、-OH、および $C_1\sim 4$ アルコキシからなる群より独立して選択されるか、または $R^e$ および $R^f$ は、それぞれが結合した窒素原子と共に、3~8個の環原子を含む環を形成し、環は、(a) Hおよび $C_1\sim 3$ アルキルより選択される1~2個の置換基でそれぞれが置換されている、1~7個の環炭素原子と、(b) N ( $R^d$ )、O、およびSからなる群よりそれぞれが独立して選択される、0~3個の環ヘテロ原子 ( $R^e$ および $R^f$ に結合した窒素原子に加えて) とを含み、

$R^g$ の各出現は、ハロ、シアノ、1~2個の独立して選択される $R^a$ で置換されていてもよい $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 4$ ハロアルキル、1~2個の独立して選択される $R^a$ で置換されていてもよい $C_1\sim 6$ アルコキシ、 $C_1\sim 4$ ハロアルコキシ、S(O)  $1\sim 2$  ( $C_1\sim 4$ アルキル)、- $NR^e$   $R^f$ 、-OH、オキソ、-S(O)  $1\sim 2$  ( $NR'R''$ )、- $C_1\sim 4$ チオアルコキシ、-NO<sub>2</sub>、-C(=O) ( $C_1\sim 4$ アルキル)、-C(=O) O ( $C_1\sim 4$ アルキル)、-C(=O) OH、および-C(=O) N ( $R'$ ) ( $R''$ ) からなる群より独立して選択され、

かつ、

$R'$ および $R''$ の各出現は、Hおよび $C_1\sim 4$ アルキルからなる群より独立して選択されるか、または $R'$ および $R''$ は、それぞれが結合した窒素原子と共に、3~8個の環原子を含む環を形成し、環は、(a) Hおよび $C_1\sim 3$ アルキルより選択される1~2個の置換基でそれぞれが置換されている、1~7個の環炭素原子と、(b) N ( $R^d$ )、O、およびSからなる群よりそれぞれが独立して選択される、0~3個の環ヘテロ原子 ( $R'$ および $R''$ に結合した窒素原子に加えて) とを含み、

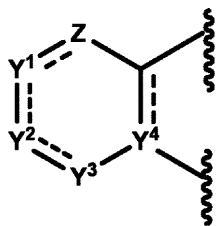
但し、Q-Aが(A)にしたがって定義され、Aが、パラ位においてn-ブチルなどの $C_4$ アルキルで一置換されている $C_6$ アリールである場合、Z、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 、および $Y^4$ を含む環は、水素以外の1つまたは複数の $R^1$ で置換されていなければならない。

[0061]

複数の態様は、以下および/または請求項において詳細に記述される特徴のうちの任意の1つまたは複数の含むことができる。

[0062]

一部の態様では、以下の環:



におけるZ、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 、および $Y^4$ のうちの1つまたは複数の、独立して選択されるヘテロ原子である。

[0063]

一部の態様では、Z、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 、および $Y^4$ を含む環:

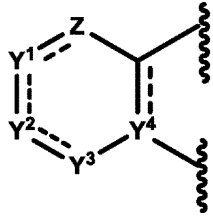
10

20

30

40

50



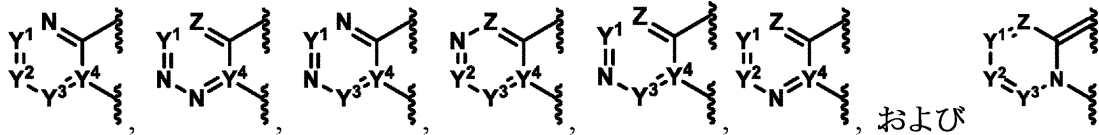
は芳香族である。

【0064】

ある特定の態様では、Zは結合以外である。

【0065】

これらのある特定の態様では、Z、Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>、Y<sup>3</sup>、およびY<sup>4</sup>のうちの1~2つは独立してNである。例えば、Z、Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>、Y<sup>3</sup>、およびY<sup>4</sup>を含む環は、



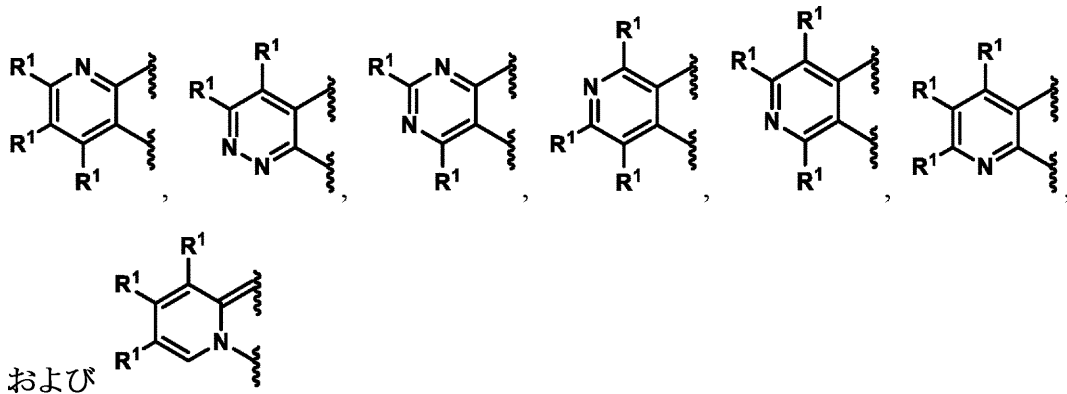
より選択され、各

は、X<sup>1</sup>およびX<sup>2</sup>を含む環への結合点を表し、かつ下方の

はX<sup>1</sup>への結合点を表す。

【0066】

例えば、Z、Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>、Y<sup>3</sup>、およびY<sup>4</sup>を含む環は、



より選択され、各

は、X<sup>1</sup>およびX<sup>2</sup>を含む環への結合点を表し、かつ下方の

はX<sup>1</sup>への結合点を表す。

【0067】

他の態様では、Zは結合である。

【0068】

これらのある特定の態様では、Y<sup>2</sup>はCR<sup>1</sup>である。

10

20

30

40

50

【0069】

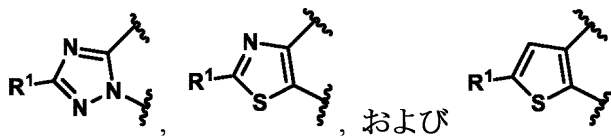
これらのある特定の態様では、 $Y^1$ および $Y^3$ のうちの1～2つは $CR^1$ 以外である。

【0070】

これらのある特定の態様では、 $Y^1$ および $Y^3$ のうちの1～2つは、N、 $CR^1$ 、およびSより独立して選択される。

【0071】

例えば、Z、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 、および $Y^4$ を含む環は、



10

より選択され、各



は、 $X^1$ および $X^2$ を含む環への結合点を表し、かつ下方の



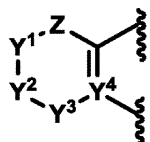
は $X^1$ への結合点を表す。

【0072】

一部の態様では、Z、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 、および $Y^4$ を含む環は部分的に不飽和である。

【0073】

これらのある特定の態様では、Z、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 、および $Y^4$ を含む環は、



であり、各



は、 $X^1$ および $X^2$ を含む環への結合点を表し、かつ下方の



は $X^1$ への結合点を表す。

【0074】

これらの他の態様では、Zは単結合以外である。

【0075】

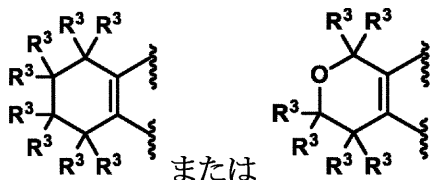
ある特定の態様では、 $Y^4$ はCである。

【0076】

ある特定の態様では、Z、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、および $Y^3$ のうちの1つは $C(R^3)_2$ 以外である。

【0077】

例えば、Z、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 、および $Y^4$ を含む環は、



または

であり、各

50

は、 $X^1$ および $X^2$ を含む環への結合点を表し、かつ下方の

は $X^1$ への結合点を表す。

【0078】

一部の態様では、 $X^2$ はNまたは $CR^5$ である（例えば、 $X^2$ は $CR^5$ である）。

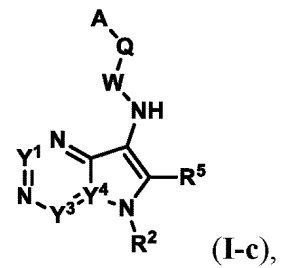
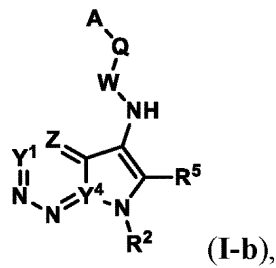
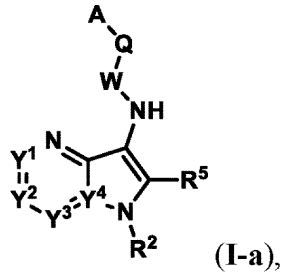
【0079】

一部の態様では、 $X^1$ は、Nおよび $NR^2$ より選択される（例えば、 $R^2$ はHである）。

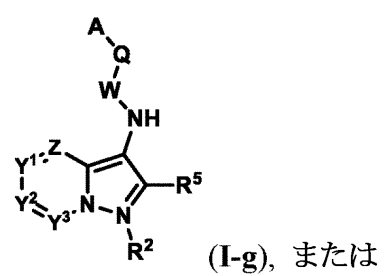
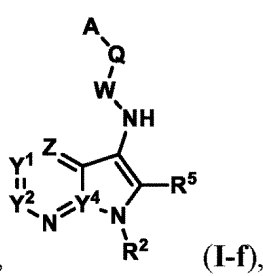
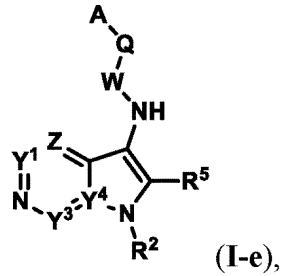
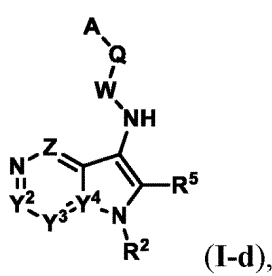
10

【0080】

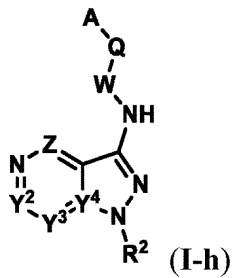
ある特定の態様では、化合物は、式：



20



30



を有する。

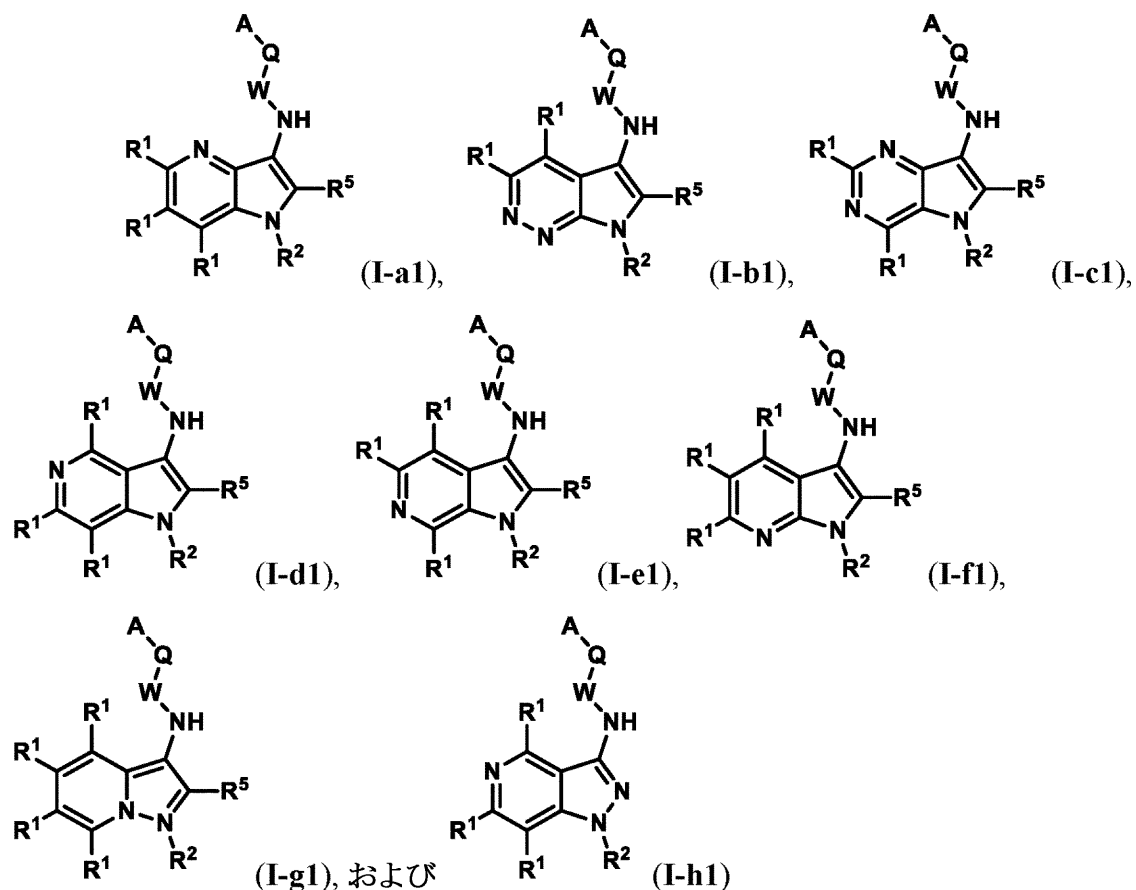
【0081】

例えば、化合物は、式：

40

50





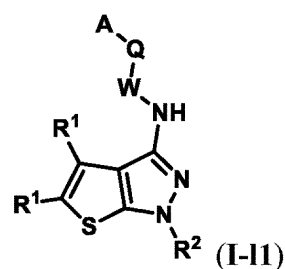
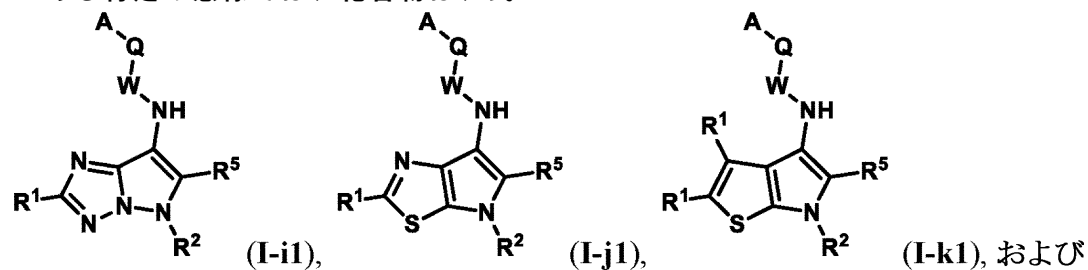
を有することができる。

【 0 0 8 2 】

ある特定の態様では、化合物は式 (I-a1) を有するか、または化合物は式 (I-b1) を有するか、または化合物は式 (I-c1) を有するか、または化合物は式 (I-d1) を有するか、または化合物は式 (I-e1) を有するか、または化合物は式 (I-f1) を有するか、または化合物は式 (I-g1) を有し、化合物は式 (I-h1) を有する。

【 0 0 8 3 】

ある特定の態様では、化合物は、式：



10

20

30

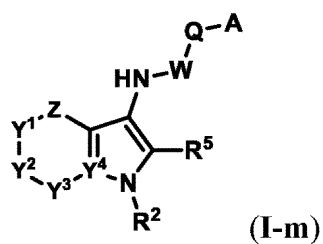
40

50

を有する。

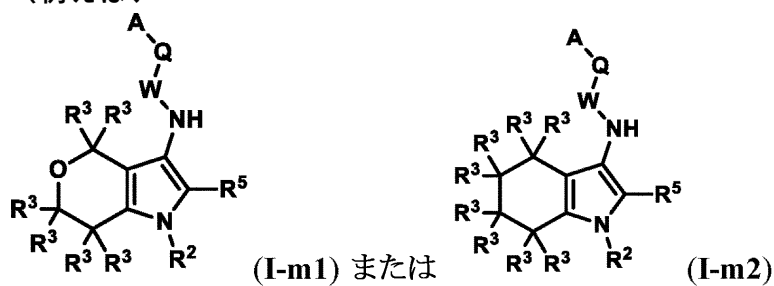
【0084】

ある特定の態様では、化合物は、式：



10

(例えば、

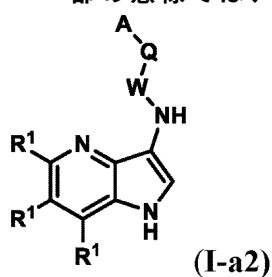


20

) を有する。

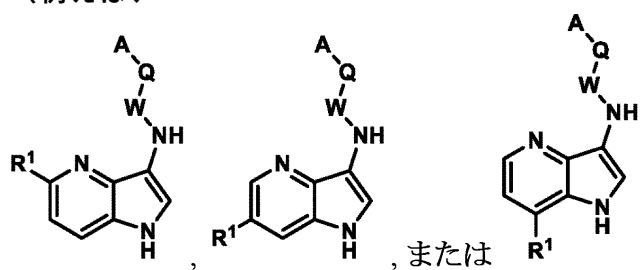
【0085】

一部の態様では、化合物は、式 (I-a2) :



30

(例えば、



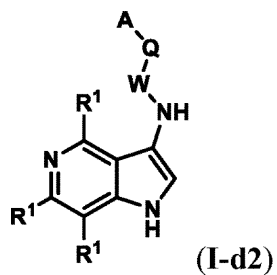
40

) を有する。

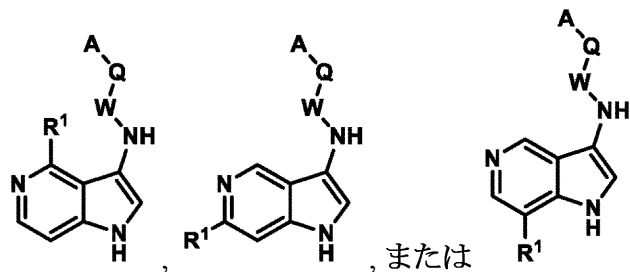
【0086】

一部の態様では、化合物は、式 (I-d2) :

50



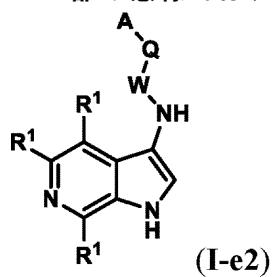
(例えば、



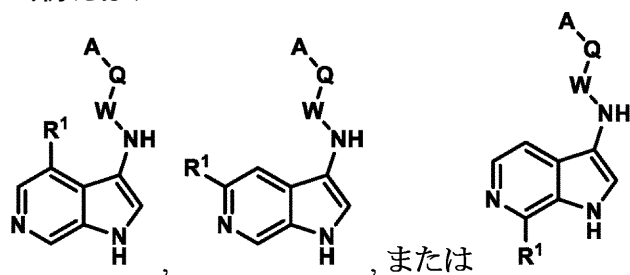
)を有する。

【0087】

一部の態様では、化合物は、式 (I-e2) :



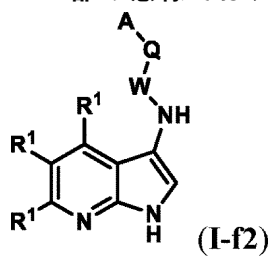
(例えば、



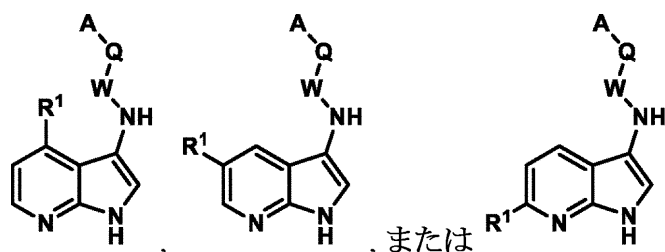
)を有する。

【0088】

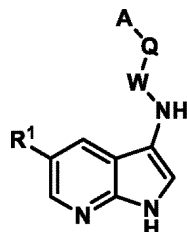
一部の態様では、化合物は、式 (I-f2) :



(例えば、



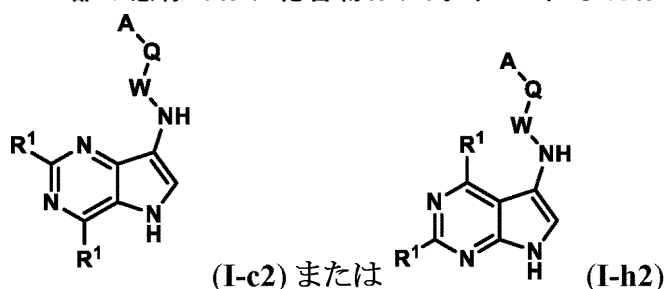
(例えば、



) ) を有する。

【 0 0 8 9 】

一部の態様では、化合物は、式 (I-c2) または (I-i2) :



を有する。

【 0 0 9 0 】

一部の態様では、 $R^1$ は、H、ハロ、シアノ、1~2個の $R^a$ で置換されていてもよい $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 4$ ハロアルキル、 $C_1\sim 4$ アルコキシ、 $C_1\sim 4$ ハロアルコキシ、OH、-S(O)<sub>1~2</sub>( $C_1\sim 4$ アルキル)、-S(O)<sub>1~2</sub>(NR'R'')、- $C_1\sim 4$ チオアルコキシ、-NO<sub>2</sub>、-C(=O)( $C_1\sim 4$ アルキル)、-C(=O)O( $C_1\sim 4$ アルキル)、-C(=O)OH、および-C(=O)N(R')(R'')からなる群より独立して選択される。

【 0 0 9 1 】

ある特定の態様では、 $R^1$ の1つまたは複数の出現は独立してHである。

【 0 0 9 2 】

ある特定の態様では、 $R^1$ の残りの出現のそれぞれは、請求項32において定義される通りである(例えば、H以外)。例えば、 $R^1$ の残りの出現のそれぞれは、メチル、C(O)NHMe、CF<sub>3</sub>、ヒドロキシ- $C_1\sim 6$ アルキル(例えば、1-ヒドロキシ-エタ-1-イル)、およびメトキシより選択される。

【 0 0 9 3 】

一部の態様では、各 $R^1$ は、H、ハロ、シアノ、1~2個の $R^a$ で置換されていてもよい $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 4$ ハロアルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル(例えば、ビニル)、 $C_2\sim 6$ アルキニル(例えば、アセチレニル)、 $C_1\sim 4$ アルコキシ、 $C_1\sim 4$ ハロアルコキシ、OH、-S(O)<sub>1~2</sub>( $C_1\sim 4$ アルキル)、-S(O)<sub>1~2</sub>(NR'R'')、- $C_1\sim 4$ チオアルコキシ、-NO<sub>2</sub>、-C(=O)( $C_1\sim 4$ アルキル)、-C(=O)O( $C_1\sim 4$ アルキル)、-C(=O)OH、-C(=O)N(R')(R'')、1~4個の独立して選択される $R^b$ で置換されていてもよい-( $C_0\sim 3$ アルキレン)- $C_3\sim 6$ シクロアルキル、1~4個の独立して選択される $R^b$ で置換されていてもよ

い- ( $C_0 \sim 3$ アルキレン) -  $C_6 \sim 10$ アリール、- ( $C_0 \sim 3$ アルキレン) - 5~10員のヘテロアリールであって、ヘテロアリールの1~3個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、NH、 $NR^d$ 、O、およびSより独立して選択され、ヘテロアリールが、1~4個の独立して選択される $R^g$ で置換されていてもよい、- ( $C_0 \sim 3$ アルキレン) - 5~10員のヘテロアリール、ならびに- ( $C_0 \sim 3$ アルキレン) - 5~10員のヘテロシクリルであって、ヘテロシクリルの1~3個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、NH、 $NR^d$ 、O、およびSからなる群より独立して選択され、ヘテロシクリルが、1~4個の独立して選択される $R^g$ で置換されていてもよい、- ( $C_0 \sim 3$ アルキレン) - 5~10員のヘテロシクリル、からなる群より独立して選択される。

【0094】

ある特定の態様では、 $R^1$ の1~2 (例えば、1) つの出現はH以外である。

【0095】

ある特定の態様では、 $R^1$ の1~2 (例えば、1) つの出現は、ハロ (例えば、F)、シアノ、 $C_1 \sim 3$ アルキル (例えば、メチル)、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、-C(=O)N( $R'$ )( $R''$ )、ヒドロキシ- $C_1 \sim 6$ アルキル (例えば、1-ヒドロキシ-エタ-1-イル)、およびメトキシからなる群より独立して選択される (例えば、 $R^1$ の1つの出現は独立してハロである)。

【0096】

これらのある特定の態様では、 $R^1$ の1~2 (例えば、1) つの出現は独立してハロ (例えば、F) である。

【0097】

ある特定の態様では、 $R^1$ の1つの出現は、1~2個の $R^a$ で置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ アルキルである。これらのある特定の態様では、 $R^1$ の1つの出現は $C_1 \sim 6$ アルキル (例えば、メチルまたはエチル) である。

【0098】

ある特定の態様では、 $R^1$ の1つの出現は $C_2 \sim 6$ アルケニル (例えば、ビニル) である。

【0099】

ある特定の態様では、 $R^1$ の1つの出現は $C_2 \sim 6$ アルキニル (例えば、アセチレニル) である。

【0100】

ある特定の態様では、 $R^1$ の1つの出現は $C_1 \sim 4$ アルコキシ (例えば、メトキシ) である。

【0101】

ある特定の態様では、 $R^1$ の1つの出現はシアノである。

【0102】

ある特定の態様では、 $R^1$ の1つの出現は、

- ・ 1~4個の独立して選択される $R^g$ で置換されていてもよい $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、
- ・ 1~4個の独立して選択される $R^g$ で置換されていてもよい $C_6 \sim 10$ アリール (例えば、1~4個の独立して選択される $R^g$ で置換されていてもよいフェニル)、
- ・ 5~10員のヘテロアリール (例えば、5または6員のヘテロアリール) であって、ヘテロアリールの1~3個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、NH、 $NR^d$ 、O、およびSからなる群より独立して選択され、ヘテロアリールが、1~4個の独立して選択される $R^g$ で置換されていてもよい、5~10員のヘテロアリール (例えば、1~3個の独立して選択される $R^g$ でそれぞれ置換されていてもよい、ピリミジル、ピリジル、ピラゾリル、およびチエニル (例えば、ピラゾリル))、ならびに

・ ヘテロシクリルの1~3個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、NH、 $NR^d$ 、O、およびSからなる群より独立して選択され、ヘテロシクリルが、1~4個の独立して選択される $R^g$ で置換されていてもよい、5~10員のヘテロシクリル (例えば、1~4個の独立して選択される $R^g$ でそれぞれ置換されていてもよい、テトラヒドロピリジルまたはテトラヒドロピラニル)

からなる群より選択される。

【0103】

10

20

30

40

50

これらのある特定の態様では、 $R^1$ の1つの出現は独立して、1～4個の独立して選択される $R^g$ で置換されていてもよい $C_6\sim_{10}$ アリールである。

【0104】

ある特定の態様では、 $R^1$ の1つの出現は独立して、1～4（例えば、1～3）個の独立して選択される $R^g$ で置換されていてもよいフェニルである。

【0105】

ある特定の態様では、 $R^1$ の1つの出現は独立して、5～10員のヘテロアリールであり、ここで、ヘテロアリールの1～3個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、NH、 $NR^d$ 、O、およびSからなる群より独立して選択され、ヘテロアリールが、1～4個の独立して選択される $R^g$ で置換されていてもよい。

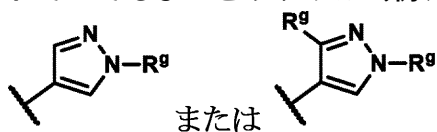
10

【0106】

これらのある特定の態様では、 $R^1$ の1つの出現は独立して、5員のヘテロアリールであり、ここで、ヘテロアリールの1～3（例えば、1または2～3）個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、NH、 $NR^d$ 、O、およびSからなる群より独立して選択され、ヘテロアリールが、1～4個の独立して選択される $R^g$ で置換されていてもよい。

【0107】

これらの態様の非限定的な例として、 $R^1$ は、1～3個の独立して選択される $R^g$ で置換されていてもよいピラゾリル（例えば、



20

)である。

【0108】

別の非限定的な例として、 $R^1$ は、1～2個の独立して選択される $R^g$ で置換されていてもよいチアゾリルである。

【0109】

別の非限定的な例として、 $R^1$ は、1～2個の独立して選択される $R^g$ で置換されていてもよいチオフェニルである。

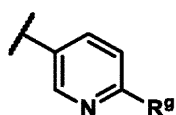
30

【0110】

ある特定の態様では、 $R^1$ の1つの出現は独立して、6員のヘテロアリールであり、ここで、ヘテロアリールの1～2個の環原子が環窒素原子であり、ヘテロアリールが、1～4個の独立して選択される $R^g$ で置換されていてもよい。

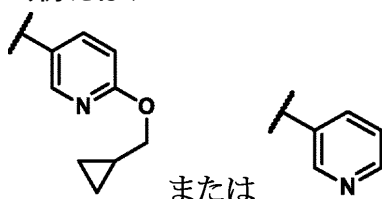
【0111】

これらのある特定の態様では、 $R^1$ の1つの出現は、1～4個の独立して選択される $R^g$ でそれぞれ置換されていてもよいピリジルまたはピリミジル（例えば、3-ピリジル（例えば、



40

(例えば、

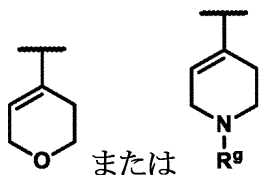


)))である。

【0112】

50

ある特定の態様では、 $R^1$ の1つの出現は、5～10員のヘテロシクリルであり、ここで、ヘテロシクリルの1～3個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、NH、 $NR^d$ 、O、およびSからなる群より独立して選択され、ヘテロシクリルが、1～4個の独立して選択される $R^g$ で置換されていてもよい（例えば、1～4個の独立して選択される $R^g$ でそれぞれ置換されていてもよい、テトラヒドロピリジルまたはテトラヒドロピラニル（例えば、



10

))。

#### 【0113】

ある特定の態様では、 $R^1$ の1つの出現は、1～2個の独立して選択される $R^g$ で置換されていてもよい、1～4個の独立して選択される $R^g$ で置換されていてもよい $C_3\sim 6$ シクロアルキル（例えば、 $C_6$ シクロアルキル（例えば、シクロヘキシルまたはシクロヘキセニル））である。

#### 【0114】

前記の態様のうちの1つまたは複数では、各 $R^g$ は、 $NR^eR^f$ （例えば、 $NH_2$ 、4-メチルピペラジン-1-イル、モルホリン-4-イル）、 $C_1\sim 4$ アルキル（例えば、メチル、エチル、またはイソプロピル）、 $C_1\sim 4$ ハロアルキル（例えば、 $CF_3$ ）、 $R^a$ で置換されている $C_1\sim 4$ アルキル（例えば、OH、 $NR^eR^f$ 、または $C(O)OC_1\sim 4$ アルキルで置換されている $C_1\sim 4$ アルキル）、 $R^a$ で置換されていてもよい $C_1\sim 4$ アルコキシ（例えば、メトキシまたは $-OCH_2$ -シクロプロピル）、 $-S(O)_{1\sim 2}(NR'R'')$ （例えば、 $S(O)_2NMe_2$ または $S(O)_2NH_2$ ）、および $-S(O)_{1\sim 2}(C_1\sim 4$ アルキル）（例えば、 $S(O)_2Me$ ）からなる群より独立して選択される。

20

#### 【0115】

一部の実施形態では、各 $R^2$ は、

(i) 1～2個の独立して選択される $R^a$ で置換されていてもよい $C_1\sim 6$ アルキル、

(ii)  $C_3\sim 6$ シクロアルキル、

(iii) 3～10個の環原子を含むヘテロシクリルであって、1～3個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N(H)、 $N(R^d)$ 、およびOからなる群より独立して選択される、ヘテロシクリル、ならびに

30

(xi) H

より独立して選択される。

#### 【0116】

ある特定の態様では、各 $R^2$ は、

(i) 1～2個の独立して選択される $R^a$ で置換されていてもよい $C_1\sim 6$ アルキル、および

(xi) H（例えば、各 $R^2$ は独立してHである）

より独立して選択される。

40

#### 【0117】

一部の態様では、各 $R^3$ は、H、1～6個の独立して選択される $R^a$ で置換されていてもよい $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 4$ ハロアルキル、 $-OH$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $C_1\sim 4$ アルコキシ、 $C_1\sim 4$ ハロアルコキシ、 $-C(=O)(C_1\sim 4$ アルキル)、 $-C(=O)O(C_1\sim 4$ アルキル)、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)N(R')(R'')$ 、 $-S(O)_{1\sim 2}(NR'R'')$ 、 $-S(O)_{1\sim 2}(C_1\sim 4$ アルキル)、およびシアノより独立して選択されるか、または同じ炭素上の2つの $R^3$ は組み合わさってオキソを形成する。

#### 【0118】

ある特定の態様では、各 $R^3$ は、H、1～6個の独立して選択される $R^a$ で置換されていてもよい $C_1\sim 6$ アルキル、および $C_1\sim 4$ ハロアルキルより独立して選択されるか、または同じ炭

50

素上の2つの $R^3$ は組み合わせさせてオキソを形成する。

【0119】

ある特定の態様では、各 $R^3$ は、H、1～6個の独立して選択される $R^a$ で置換されていてもよい $C_1\sim 6$ アルキル、および $C_1\sim 4$ ハロアルキルより独立して選択される。

【0120】

ある特定の態様では、各 $R^3$ はHである。

【0121】

一部の態様では、各 $R^5$ は、H、オキソ、およびヒドロキシより独立して選択される。

【0122】

一部の態様では、各 $R^5$ はHまたは $C_1\sim 3$ アルキルである（例えば、 $R^5$ はHである）。 10

【0123】

一部の態様では、Wは、

- (i)  $C(=O)$ 、
- (ii)  $C(=S)$ 、
- (iii)  $S(O)_{1\sim 2}$ 、
- (iv)  $C(=NR^d)$ 、
- (v)  $C(=NH)$ 、および
- (vi)  $C(=C-NO_2)$

からなる群より選択される。

【0124】

ある特定の態様では、Wは $C(=O)$ である。 20

【0125】

ある特定の態様では、Wは $S(O)_2$ である。

【0126】

ある特定の態様では、Wは $C(=NR^d)$ である。これらのある特定の態様では、Wは $C(=N-CN)$ である。

【0127】

一部の態様では、QおよびAは(A)にしたがって定義される。

【0128】

ある特定の態様では、QはNHである。 30

【0129】

ある特定の態様では、QはN( $C_1\sim 3$ アルキル)である。

【0130】

ある特定の態様では、Aは $-(Y^{A1})_n-Y^{A2}$ である。

【0131】

ある特定の態様では、nは0である。

【0132】

ある特定の態様では、nは1である。これらのある特定の態様では、 $Y^{A1}$ は $C_1\sim 3$ アルキレンである（例えば、Yは $CH_2$ または $CH_2CH_2$ である）。ある特定の他の態様では、 $Y^{A1}$ は、 $R^a$ で置換されている $C_1\sim 3$ アルキレン（例えば、 $CHR^aCH_2$ （例えば、 $CH(C(=O)NHMe)CH_2$ ））である。 40

【0133】

前記のある特定の態様では、 $Y^{A2}$ は、1～4個の $R^c$ で置換されていてもよい $C_6\sim 20$ アリールである。

【0134】

例えば、 $Y^{A2}$ は、1～3個の $R^c$ で置換されていてもよい $C_6\sim 10$ アリールであることができる。例えば、 $Y^{A2}$ は、1～3個の $R^c$ で置換されていてもよいフェニルであることができる。ある特定の態様では、 $Y^{A2}$ は、（例えば、パラ位において）1個の $R^c$ で置換されているフェニルである。

【0135】



別の例として、 $Y^{A2}$ は、1～3個の $R^c$ で置換されていてもよいナフチルであることができる。

【0136】

さらなる例として、 $Y^{A2}$ は、1～3個の $R^c$ で置換されていてもよいテトラヒドロ-ナフチルである。

【0137】

ある特定の態様では、 $Y^{A2}$ は、1～4個の独立した $R^c$ で置換されている $C_6$ アリールである。

【0138】

これらのある特定の態様では、 $Y^{A2}$ は、1～3個の独立した $R^c$ で置換されている $C_6$ アリールであり、ここで $R^c$ の1つの出現が $R^{c'}$ である、 $C_6$ アリールである。

10

【0139】

ある特定の態様では、 $Y^{A2}$ は、1～3個の独立して選択される $R^c$ で置換されているフェニル（例えば、1個の $R^c$ で置換されているフェニル、または1個の $R^{c'}$ で置換されているフェニル）であり、ここで $R^c$ の1つの出現が、パラ位に存在する $R^{c'}$ である、フェニルである。

【0140】

ある特定の態様では、 $Y^{A2}$ は、1～3個の独立して選択される $R^c$ で置換されているフェニル（例えば、1個の $R^c$ で置換されているフェニル、または1個の $R^{c'}$ で置換されているフェニル）であり、ここで $R^c$ の1つの出現が、メタ位に存在する $R^{c'}$ である、フェニルである。

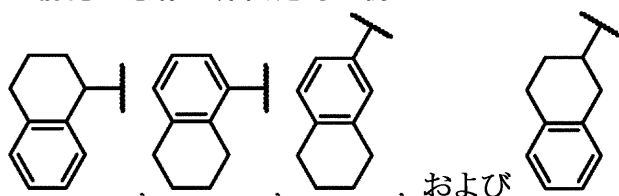
【0141】

ある特定の態様では、 $Y^{A2}$ は、1～4個の $R^c$ で置換されていてもよい $C_7 \sim 20$ アリールである。

20

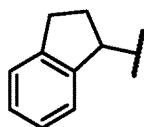
【0142】

前記の態様の非限定的な例として、 $Y^{A2}$ は、ナフチル、テトラヒドロナフチル（例えば、



30

）、およびジヒドロインデニル（例えば、



）からなる群より選択される。

【0143】

前記の他の態様では、 $Y^{A2}$ は、5～20個の環原子を含むヘテロアリールであり、ここで、1～4個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N(H)、N( $R^d$ )、O、およびSからなる群より独立して選択され、かつヘテロアリール環炭素原子のうちの1つまたは複数が、1～4個の独立して選択される $R^c$ で置換されていてもよい。

40

【0144】

例えば、 $Y^{A2}$ は、5～10個の環原子を含むヘテロアリールであり、ここで、1～4個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N(H)、N( $R^d$ )、O、およびSからなる群より独立して選択され、かつヘテロアリール環炭素原子のうちの1つまたは複数が、1～4（例えば、1～3）個の独立して選択される $R^c$ で置換されていてもよいことができる。

【0145】

ある特定の態様では、 $Y^{A2}$ は、5～10個の環原子を含むヘテロアリールであり、ここで、1～3個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N(H)、およびN( $R^d$ )か

50

らなる群より独立して選択され、かつヘテロアリール環炭素原子のうちの1つまたは複数  
が、1～3個の独立して選択される $R^c$ で置換されている。

【0146】

ある特定の態様では、 $Y^{A2}$ は、5～10個の環原子を含むヘテロアリールであり、ここで、1～3個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N(H)、およびN( $R^d$ )からなる群より独立して選択され、かつヘテロアリール環炭素原子のうちの1つまたは複数  
が、1～2個の独立して選択される $R^c$ で置換されている。

【0147】

ある特定の態様では、 $Y^{A2}$ は、6～10個の環原子を含むヘテロアリールであり、ここで、1～2個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N(H)、およびN( $R^d$ )からなる群より独立して選択され、かつヘテロアリール環炭素原子のうちの1つまたは複数  
が、1～2個の独立して選択される $R^c$ で置換されている。

【0148】

例えば、 $Y^{A2}$ は、1～2個の独立して選択される $R^c$ で置換されているクニオリニル  
(quniolinyl) またはテトラヒドロキノリル (例えば、非置換のクニオリニルまたはテ  
トラヒドロキノリル) である。

【0149】

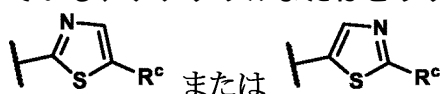
ある特定の態様では、 $Y^{A2}$ は、5～6個の環原子を含むヘテロアリールであり、ここで、1～3個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N(H)、N( $R^d$ )、O、およびSからなる群より独立して選択され、かつヘテロアリール環炭素原子のうちの1つまたは  
複数、1～3個の独立して選択される $R^c$ で置換されている。

【0150】

これらのある特定の態様では、 $Y^{A2}$ は、5個の環原子を含むヘテロアリールであり、こ  
こで、1～3 (例えば、1～2) 個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N(H)、N( $R^d$ )、O、およびSからなる群より独立して選択され、かつヘテロアリール環炭  
素原子のうちの1つまたは複数、1～2個の独立して選択される $R^c$ で置換されている。

【0151】

前記の態様の非限定的な例として、 $Y^{A2}$ は、1～2個の独立して選択される $R^c$ で置換され  
ている、チアゾリルまたはピラゾリル (例えば、チアゾリル、例えば、



) である。

【0152】

ある特定の態様では、 $Y^{A2}$ は、6個の環原子を含むヘテロアリール (例えば、ピリジルま  
たはピリミジル) であり、ここで、1～2個の環原子が環窒素原子であり、かつヘテロアリ  
ール環炭素原子のうちの1つまたは複数、1～3個の独立して選択される $R^c$ で置換されて  
いる。

【0153】

これらのある特定の態様では、 $R^c$ の1つの出現は、 $Y^{A1}$ への結合点に対してパラである。

【0154】

ある特定の態様 ( $Y^{A2}$ が、6個の環原子を含むヘテロアリール (例えば、ピリジルまたは  
ピリミジル) であり、ここで、1～2個の環原子が環窒素原子であり、かつヘテロアリール  
環炭素原子のうちの1つまたは複数、1～3個の独立して選択される $R^c$ で置換されている  
、ヘテロアリールである場合) では、 $R^c$ の1つの出現は、 $Y^{A1}$ への結合点に対してメタで  
ある。

【0155】

ある特定の他の態様では、 $Y^{A2}$ は、7～12 (例えば、8～10) 個の環原子を含むヘテロ  
アリールであり、ここで、1～3個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N

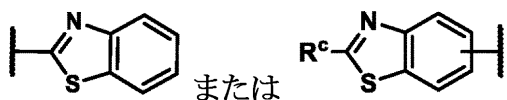
(H)、N ( $R^d$ )、O、およびSからなる群より独立して選択され、かつヘテロアリール環炭素原子のうちの1つまたは複数が、1～3個の独立して選択される $R^c$ で置換されていてもよい。

【0156】

非限定的な例として、 $Y^{A2}$ は、1～2個の独立して選択される $R^c$ で置換されていてもよいイソキノリニル、キノリニル、テトラヒドロキノリニル、またはテトラヒドロイソキノリニル（例えば、非置換のキノリニルまたはテトラヒドロキノリル）である。

【0157】

別の非限定的な例として、 $Y^{A2}$ は、1～2個の独立して選択される $R^c$ で置換されていてもよいベンゾチアゾリル（例えば、



) である。

【0158】

前記のある特定の態様では、 $R^c$ の各出現は、

(iii) 1～6個の独立して選択される $R^a$ で置換されていてもよい $C_1\sim_{10}$ アルキル、

(ix) 1～4個の独立して選択される $C_1\sim_4$ アルキルで置換されていてもよい- ( $C_0\sim_3$ アルキレン) - $C_3\sim_6$ シクロアルキル、ならびに

(x) ヘテロシクリルが3～16個の環原子を含み、1～3個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N (H)、N ( $R^d$ )、およびOからなる群より独立して選択される、- ( $C_0\sim_3$ アルキレン) -ヘテロシクリルより独立して選択される。

【0159】

ある特定の態様では、 $R^c$ の各出現は独立して、1～6個の独立して選択される $R^a$ で置換されていてもよい $C_1\sim_6$ アルキルである。

【0160】

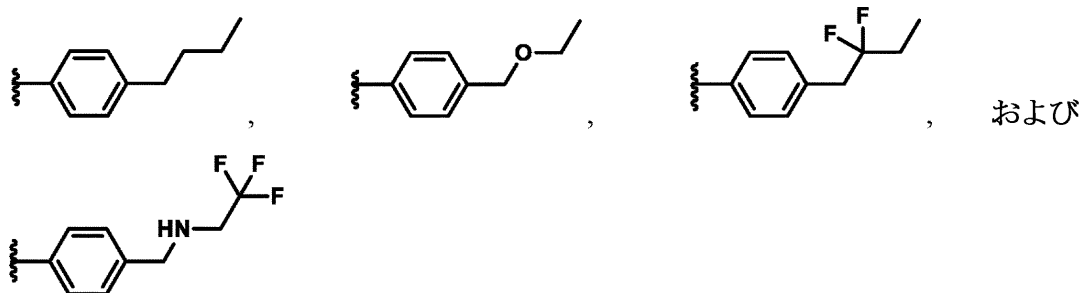
ある特定の態様では、 $R^c$ は、ハロ（例えば、F）で置換されていてもよい $C_1\sim_6$ アルキル、 $C_1\sim_4$ アルコキシ、および/または $NR^eR^f$ より独立して選択される。

【0161】

例えば、 $R^c$ は独立して、非置換の $C_1\sim_6$ アルキル（例えば、n-ブチル）、エトキシメチル、 $CH_2NHCH_2CF_3$ 、および $CH_2CF_2CH_2CH_3$ であることができる。

【0162】

Aの非限定的な例は、



より選択することができる。

【0163】

ある特定の態様では、 $R^c$ の各出現は、

(ix) 1～4個の独立して選択される $C_1\sim_4$ アルキルで置換されていてもよい- ( $C_0\sim_3$ アルキレン) - $C_3\sim_6$ シクロアルキル、ならびに

(x) ヘテロシクリルが3～16個の環原子を含み、1～3個の環原子がヘテロ原子であり

、各ヘテロ原子が、N、N (H)、N ( $R^d$ )、およびOからなる群より独立して選択される、 $-(C_0\sim 3\text{アルキレン})$ -ヘテロシクリルより独立して選択される。

【0164】

ある特定の態様では、 $R^c$ の各出現は、

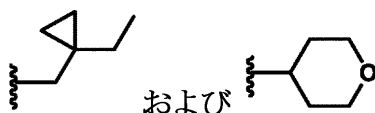
(ix) 1個の独立して選択される $C_1\sim 4$ アルキルで置換されていてもよい $-(C_1\text{アルキレン})$ - $C_3\sim 6$ シクロアルキル、ならびに

(x) ヘテロシクリルが6個の環原子を含み、1個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N (H)、N ( $R^d$ )、およびOからなる群より独立して選択される、 $-(\text{ヘテロシクリル})$

より独立して選択される。

【0165】

例えば、 $R^c$ の各出現は、



より独立して選択される。

【0166】

前記のある特定の態様では、 $R^c$ または $R^{c'}$ の1つの出現は独立して、1~6個の独立して選択される $R^a$ で置換されていてもよい $C_1\sim 10$  (例えば、 $C_1\sim 2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、 $C_6$ 、または $C_7\sim 10$ ) アルキルである。

【0167】

これらのある特定の態様では、 $R^c$ または $R^{c'}$ の1つの出現は、非置換の $C_1\sim 10$  (例えば、 $C_1\sim 2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、 $C_6$ 、または $C_7\sim 10$ ) アルキル (例えば、ブチル) である。

【0168】

ある特定の他の態様では、 $R^c$ または $R^{c'}$ の1つの出現は独立して、1~6個の独立して選択される $R^a$ で置換されている $C_1\sim 10$  (例えば、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、 $C_6$ 、または $C_7\sim 10$ ) アルキルである。

【0169】

これらのある特定の態様では、 $R^a$ の各出現は、ハロ (例えば、F)、 $C_1\sim 4$ アルコキシ (例えば、メトキシまたはエトキシ)、および $NR^eR^f$ からなる群より独立して選択される。

【0170】

前記の態様の非限定的な例として、 $R^c$ または $R^{c'}$ の1つの出現は、 $CF_3$ 、エトキシメチル、 $CH_2NHCH_2CF_3$ 、および $CH_2CF_2CH_2CH_3$ からなる群より選択される (例えば、 $R^c$ または $R^{c'}$ の1つの出現は $CF_3$ である)。

【0171】

ある特定の態様では、 $R^c$ または $R^{c'}$ の1つの出現は独立して $C_1\sim 4$ ハロアルキルである。

【0172】

非限定的な例として、 $R^c$ または $R^{c'}$ の1つの出現は $CF_3$ である。

【0173】

ある特定の態様では、 $R^c$ または $R^{c'}$ の1つの出現は、

(ix) 1~4個の独立して選択される $C_1\sim 4$ アルキルで置換されていてもよい $-(C_0\sim 3\text{アルキレン})$ - $C_3\sim 6$ シクロアルキル、

(x) ヘテロシクリルが3~16個の環原子を含み、1~3個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N (H)、N ( $R^d$ )、およびOからなる群より独立して選択される、 $-(C_0\sim 3\text{アルキレン})$ -ヘテロシクリル、

(xxi) 1~4個の独立して選択される $C_1\sim 4$ アルキルで置換されていてもよい $-(C_0\sim 3\text{アルキレン})$ - $C_6\sim 10$ アリール、ならびに

(xxii) ヘテロアリールの1~3個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、

10

20

30

40

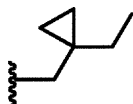
50

NH、NR<sup>d</sup>、O、およびSからなる群より独立して選択され、ヘテロアリアルが、1～4個の独立して選択されるC<sub>1</sub>～4アルキルで置換されていてもよい、-(C<sub>0</sub>～3アルキレン)-5～10員のヘテロアリアル

からなる群より独立して選択される。

【0174】

ある特定の態様では、R<sup>c</sup>またはR<sup>c'</sup>の1つの出現は、1～4個の独立して選択されるC<sub>1</sub>～4アルキルで置換されていてもよい-(C<sub>1</sub>～3アルキレン)-C<sub>3</sub>～6シクロアルキルからなる群より独立して選択される。例えば、R<sup>c</sup>またはR<sup>c'</sup>の1つの出現はシクロヘキシルである。別の例として、R<sup>c</sup>またはR<sup>c'</sup>の1つの出現はシクロブチルである。追加の例として、R<sup>c</sup>またはR<sup>c'</sup>の1つの出現は、



である。

【0175】

ある特定の態様では、R<sup>c</sup>またはR<sup>c'</sup>の1つの出現は、-(C<sub>0</sub>～3アルキレン)-ヘテロシクリルであり、ここでヘテロシクリルが3～16個の環原子を含み、1～3個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N(H)、N(R<sup>d</sup>)、およびOからなる群より独立して選択される。

【0176】

これらのある特定の態様では、R<sup>c</sup>またはR<sup>c'</sup>の1つの出現は、-(C<sub>0</sub>～3アルキレン)-ヘテロシクリルであり、ここでヘテロシクリルが3～10個の環原子を含み、1～3個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N(H)、N(R<sup>d</sup>)、およびOからなる群より独立して選択される。

【0177】

ある特定の態様では、R<sup>c</sup>またはR<sup>c'</sup>の1つの出現は、-(C<sub>0</sub>～3アルキレン)-ヘテロシクリルであり、ここでヘテロシクリルが5～6個の環原子を含み、1～3個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N(H)、N(R<sup>d</sup>)、およびOからなる群より独立して選択される。

【0178】

ある特定の態様では、R<sup>c</sup>またはR<sup>c'</sup>の1つの出現は、

(xxi) 1～4個の独立して選択されるC<sub>1</sub>～4アルキルで置換されていてもよい-(C<sub>0</sub>～3アルキレン)-C<sub>6</sub>～10アリアル（例えば、フェニルなどのC<sub>6</sub>～10アリアル）、ならびに

(xxii) ヘテロアリアル1～3個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、NH、NR<sup>d</sup>、O、およびSより独立して選択され、ヘテロアリアルが、1～4個の独立して選択されるC<sub>1</sub>～4アルキルで置換されていてもよい、-(C<sub>0</sub>～3アルキレン)-5～10員のヘテロアリアル

からなる群より選択される。

【0179】

ある特定の態様では、R<sup>c</sup>またはR<sup>c'</sup>の1つの出現は、C<sub>2</sub>～6アルケニル（例えば、ビニル）またはC<sub>2</sub>～6アルキニル（例えば、アセチレニル）である。

【0180】

非限定的な例として、R<sup>c</sup>またはR<sup>c'</sup>の1つの出現はC<sub>2</sub>～6アルキニル（例えば、アセチレニル）である。

【0181】

Aの非限定的な例は、

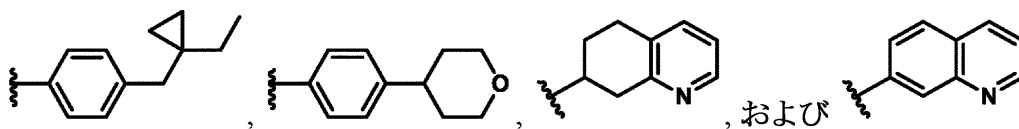
10

20

30

40

50



より選択することができる。

【0182】

前記のさらに他の態様では、 $Y^{A2}$ は、1～4個の $R^b$ で置換されていてもよい $C_3\sim 10$ シクロアルキルである。

【0183】

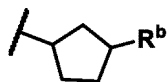
ある特定の態様では、 $Y^{A2}$ は、1～4個の $R^b$ で置換されていてもよい $C_3\sim 8$ 単環式シクロアルキル（例えば、シクロブチルおよびシクロヘキシル）である。

【0184】

前記の態様の非限定的な例として、 $Y^{A2}$ は、1～3個の $R^b$ で置換されていてもよい $C_6$ シクロアルキル（例えば、シクロヘキシル）であり、ここで $R^b$ の1つの出現がパラ位に存在する、 $C_6$ シクロアルキル（例えば、シクロヘキシル）である。

【0185】

別の非限定的な例として、 $Y^{A2}$ は、 $C_5$ シクロアルキル（例えば、シクロペンチル（例えば、



））である。

【0186】

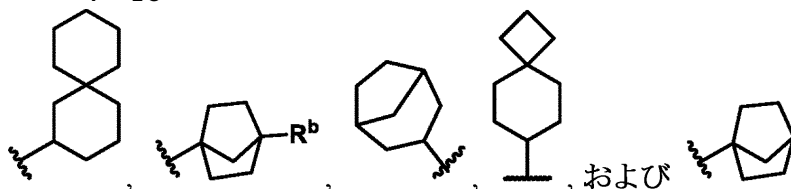
さらに別の非限定的な例として、 $Y^{A2}$ は、 $C_4$ シクロアルキル（例えば、



））である。

【0187】

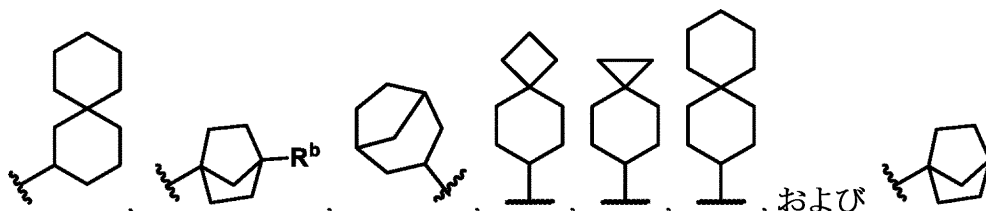
ある特定の他の態様では、 $Y^{A2}$ は、1～4個の独立して選択される $R^b$ で置換されていてもよい $C_7\sim 13$ 二環式シクロアルキル、例えば、



である。

【0188】

ある特定の態様では、 $Y^{A2}$ は、1～4個の独立して選択される $R^b$ で置換されていてもよい $C_7\sim 13$ 二環式（例えば、スピロ環式二環式（spirocyclic bicyclic））シクロアルキル、例えば、



10

20

30

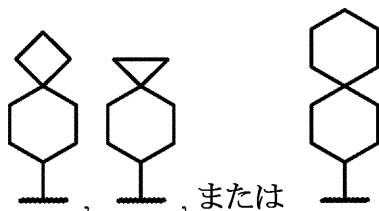
40

50

である。

【0189】

前記の態様の非限定的な例として、 $Y^{A2}$ は、



である。

【0190】

前記の別の態様では、 $Y^{A2}$ は、3～12個の環原子を含むヘテロシクリルであり、ここで1～3個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N(H)、N( $R^d$ )、およびOからなる群より独立して選択され、かつヘテロシクリル環炭素原子のうちの1つもしくは複数が、1～4個の独立して選択される $R^b$ で置換されている。

【0191】

ある特定の態様では、 $R^b$ の各出現は、1～6個の独立して選択される $R^a$ で置換されている。よい $C_1\sim 10$ アルキル、 $C_1\sim 4$ ハロアルキル、-OH、オキソ、-F、-Cl、-Br、 $C_1\sim 4$ アルコキシ、 $C_1\sim 4$ ハロアルコキシ、1～4個の独立して選択される $C_1\sim 4$ アルキルで置換されている。よい $C_6\sim 10$ アリール、および1～4個の独立して選択される $C_1\sim 4$ アルキルで置換されている。よい $C_3\sim 6$ シクロアルキルからなる群より選択される。

【0192】

これらのある特定の態様では、 $R^b$ の各出現は、1～6個の独立して選択される $R^a$ で置換されている。よい $C_1\sim 10$ アルキル、 $C_1\sim 4$ ハロアルキル、-OH、オキソ、-F、-Cl、-Br、 $C_1\sim 4$ アルコキシ、 $C_1\sim 4$ ハロアルコキシ、および1～4個の独立して選択される $C_1\sim 4$ アルキルで置換されている。よい $C_3\sim 6$ シクロアルキルより選択される。

【0193】

これらのある特定の態様では、 $R^b$ の各出現は、1～6個の独立して選択される $R^a$ で置換されている。よい $C_1\sim 10$ アルキル、および $C_1\sim 4$ ハロアルキルより選択される。

【0194】

これらのある特定の態様では、 $R^b$ の各出現は、1～2個の独立して選択される $R^a$ で置換されている。よい $C_1\sim 6$ アルキルより選択される。

【0195】

例えば、 $R^b$ の各出現は、非置換の $C_1\sim 6$ アルキル（例えば、n-ブチルなどのブチル）より選択することができる。

【0196】

ある特定の態様では、 $R^b$ の1つの出現は独立して、1～6個の独立して選択される $R^a$ で置換されている。よい $C_1\sim 10$ （例えば、 $C_1\sim 2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、 $C_6$ 、または $C_7\sim 10$ ）アルキルである。

【0197】

これらのある特定の態様では、 $R^b$ の1つの出現は、非置換の $C_1\sim 10$ （例えば、 $C_1\sim 2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、 $C_6$ 、または $C_7\sim 10$ ）アルキル（例えば、ブチル）である。

【0198】

ある特定の他の態様では、 $R^b$ の1つの出現は独立して、1～6個の独立して選択される $R^a$ で置換されている $C_1\sim 10$ （例えば、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、 $C_6$ 、または $C_7\sim 10$ ）アルキルである。

【0199】

これらのある特定の態様では、 $R^a$ の各出現は、ハロ（例えば、F）、 $C_1\sim 4$ アルコキシ、および $NR^eR^f$ からなる群より独立して選択される。

【0200】

10

20

30

40

50

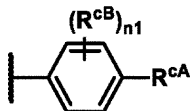
ある特定の他の態様では、 $R^b$ の1つの出現は、1～4個の独立して選択される $C_1\sim_4$ アルキルで置換されていてもよい( $C_0\sim_1$ アルキレン)- $C_6\sim_{10}$ アリール、および1～4個の独立して選択される $C_1\sim_4$ アルキルで置換されていてもよい( $C_0\sim_1$ アルキレン)- $C_3\sim_6$ シクロアルキル(例えば、非置換のフェニル)からなる群より選択される。

【0201】

前記の態様の非限定的な例として、 $R^b$ は、非置換のフェニルまたは非置換のベンジルである。

【0202】

ある特定の態様では、 $Y^{A2}$ は

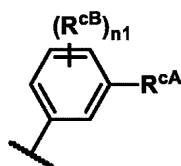


10

であり、 $n1$ は、0、1、または2であり、 $R^{cA}$ は、独立して選択される $R^c$ または $R^{c'}$ であり、かつ $R^{cB}$ は、独立して選択される $R^c$ である。

【0203】

ある特定の態様では、 $Y^{A2}$ は

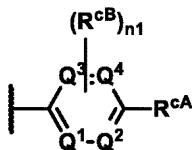


20

であり、 $n1$ は、0、1、または2であり、 $R^{cA}$ は、独立して選択される $R^c$ または $R^{c'}$ であり、かつ $R^{cB}$ は、独立して選択される $R^c$ である。

【0204】

ある特定の態様では、 $Y^{A2}$ は

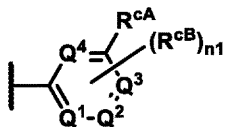


30

であり、 $Q^1$ 、 $Q^2$ 、 $Q^3$ 、および $Q^4$ のうちの1～2つはNであり、 $Q^1$ 、 $Q^2$ 、 $Q^3$ 、および $Q^4$ のうちの残りのそれぞれはCHであり、 $n1$ は、0、1、または2であり、かつ $R^{cA}$ および $R^{cB}$ のそれぞれは、独立して選択される $R^c$ である。

【0205】

ある特定の態様では、 $Y^{A2}$ は



40

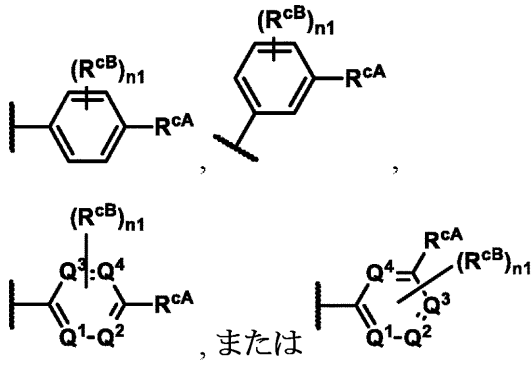
であり、 $Q^1$ 、 $Q^2$ 、 $Q^3$ 、および $Q^4$ のうちの1～2つはNであり、 $Q^1$ 、 $Q^2$ 、 $Q^3$ 、および $Q^4$ のうちの残りのそれぞれはCHであり、 $n1$ は、0、1、または2であり、かつ $R^{cA}$ および $R^{cB}$ のそれぞれは、独立して選択される $R^c$ である。

【0206】

ある特定の態様 ( $Y^{A2}$ が、

50

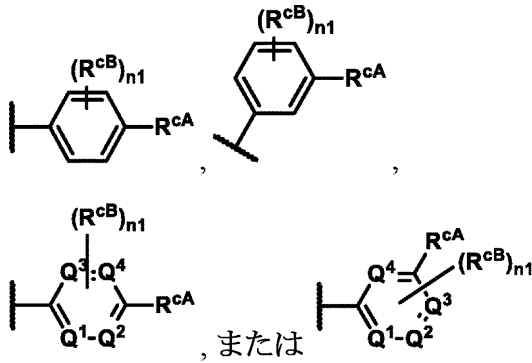




である場合)では、 $R^{cA}$ は、請求項174～178のいずれか一項において $R^c$ または $R^{c'}$ について定義される通りである。

【0207】

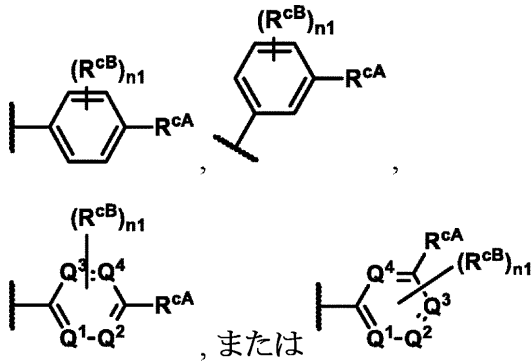
ある特定の態様 ( $\gamma^{A2}$ が、



である場合)では、 $R^{cA}$ は、請求項179～185のいずれか一項において $R^c$ または $R^{c'}$ について定義される通りである。

【0208】

ある特定の態様 ( $\gamma^{A2}$ が、



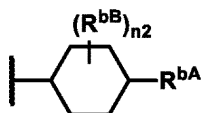
である場合)では、 $n1$ は0である。

【0209】

ある特定の他の態様では、 $n1$ は1または2である。これらのある特定の態様では、各 $R^{cB}$ は独立して、ハロ、 $C_1\sim 3$ アルキル、または $C_1\sim 3$ ハロアルキルである。

【0210】

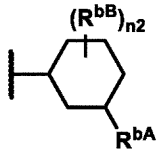
ある特定の態様では、 $\gamma^{A2}$ は



であり、 $n_2$ は、0、1、または2であり、かつ $R^{bA}$ および $R^{bB}$ のそれぞれは、独立して選択される $R^b$ である。

【0211】

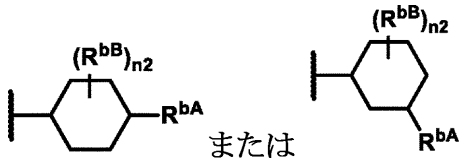
ある特定の態様では、 $Y^{A2}$ は



であり、 $n_2$ は、0、1、または2であり、かつ $R^{bA}$ および $R^{bB}$ のそれぞれは、独立して選択される $R^b$ である。

【0212】

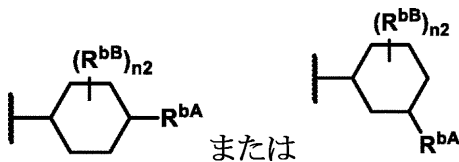
ある特定の態様 ( $Y^{A2}$ が、



である場合) では、 $R^{bA}$ は、請求項192～196のいずれか一項において $R^b$ について定義される通りである。

【0213】

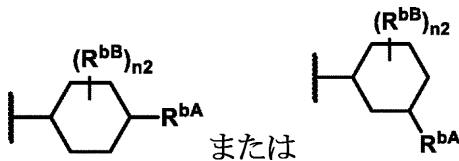
ある特定の態様 ( $Y^{A2}$ が、



である場合) では、 $R^{bA}$ は、請求項197において $R^b$ について定義される通りである。

【0214】

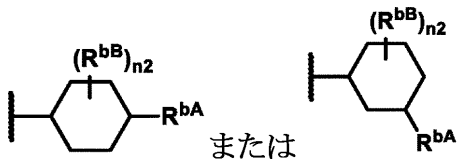
ある特定の態様 ( $Y^{A2}$ が、



である場合) では、 $R^{bA}$ は、請求項191において $R^b$ について定義される通りである。

【0215】

ある特定の態様 ( $Y^{A2}$ が、



である場合) では、 $n_2$ は0である。

【0216】

ある特定の他の態様では、 $n_2$ は1または2である。これらのある特定の態様では、各 $R^{bB}$ は独立して、ハロ、 $C_1\sim 3$ アルキル、または $C_1\sim 3$ ハロアルキルである。

【0217】

Aの他の非限定的な例は、

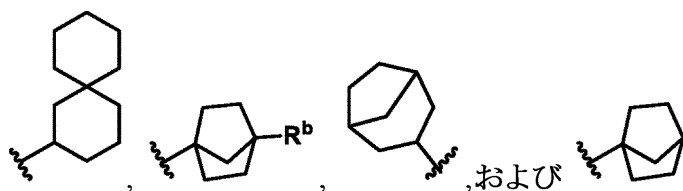
10

20

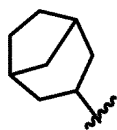
30

40

50



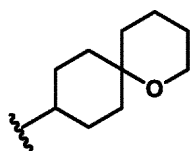
より選択することができ、例えば、



であることができる。

【0218】

Aの他の非限定的な例は、



を含むことができる。

【0219】

一部の態様では、QおよびAは（B）にしたがって定義される。

【0220】

ある特定の態様では、Eは、3～12個の環原子を含むヘテロシクリルであり、ここで、存在する窒素原子とは別に0～3個の追加の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N(H)、N(R<sup>d</sup>)、およびOからなる群より独立して選択され、かつヘテロシクリル環炭素原子のうちの1つまたは複数が、1～2個の独立して選択されるR<sup>b</sup>で置換されているもよい。

【0221】

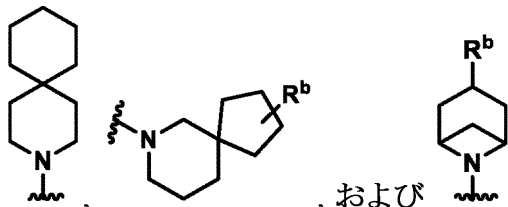
ある特定の態様では、Eは、6～12個の環原子を含むヘテロシクリルであり、ここで、存在する窒素原子とは別に0～3個の追加の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N(H)、N(R<sup>d</sup>)、およびOからなる群より独立して選択され、かつヘテロシクリル環炭素原子のうちの1つもしくは複数が、1～2個の独立して選択されるR<sup>b</sup>で置換されているもよい。

【0222】

ある特定の態様では、Eは、6～12個の環原子を含むヘテロシクリル（例えば、スピロ環式ヘテロシクリル）であり、ここで、存在する窒素原子とは別に0～2個の追加の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N(H)、N(R<sup>d</sup>)、およびOからなる群より独立して選択され、かつヘテロシクリル環炭素原子のうちの1つもしくは複数が、1個の独立して選択されるR<sup>b</sup>で置換されているもよく。

【0223】

Eの非限定的な例は、



10

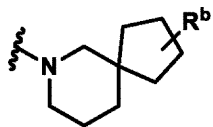
20

30

40

50

(例えば、 $R^b$ はn-ブチルおよびエチルなどの非置換の $C_1\sim 6$ アルキルである)より選択することができ、例えば、



(例えば、 $R^b$ はエチルなどの非置換の $C_1\sim 6$ アルキルである)であることができる。

【0224】

ある特定の態様(Q-Aが(B)にしたがって定義される場合)では、QおよびAは、一緒になって、



を形成し、ここで、



はWへの結合点を表し、かつ

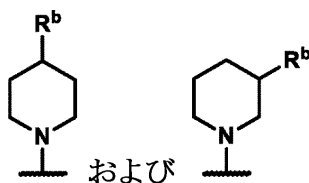
Eは、5～12個の環原子を含む環(例えば、単環式環または二環式環)であり、ここで、存在する窒素原子とは別に0～3個の追加の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N(H)、N( $R^d$ )、および0からなる群より独立して選択され、かつヘテロシクリル環炭素原子のうちの1つまたは複数が、1～4個の独立して選択される $R^b$ で置換されていてもよい。

【0225】

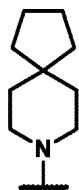
ある特定の態様では、Eは、5～10(例えば、5～6)個の環原子を含むヘテロシクリルであり、ここで、存在する窒素原子とは別に0～1個の追加の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N(H)、N( $R^d$ )、および0からなる群より独立して選択され、かつヘテロシクリル環炭素原子のうちの1つもしくは複数が、1～2個の独立して選択される $R^b$ で置換されている。

【0226】

非限定的な例として、Eは、ピペリジニル(例えば、



)または



である。

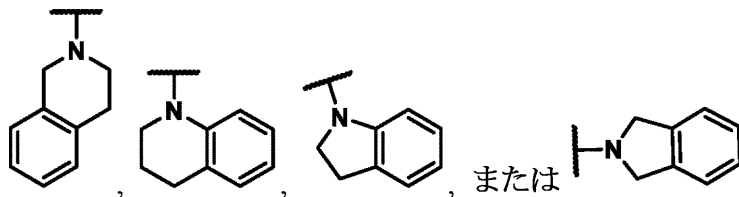
【0227】

ある特定の態様では、Eの $R^b$ 置換基の1つの出現は、 $C_1\sim 4$ アルコキシ(例えば、プロポキシ)、 $C_1\sim 4$ ハロアルコキシ、1～6個の独立して選択される $R^a$ で置換されていてもよい

C<sub>1</sub>~<sub>10</sub>アルキル（例えば、ブチル）、およびC<sub>1</sub>~<sub>4</sub>ハロアルキルからなる群より独立して選択される。

【0228】

Eの他の非限定的な例は、



を含むことができる。

【0229】

非限定的な組合せ

ある特定の態様では、QはNHであり、WはC(=O)であり、かつAはY<sup>A2</sup>であり、ここでY<sup>A2</sup>は請求項51~55および62~65において定義される通りである。

【0230】

ある特定の態様では、QはNHであり、WはC(=O)であり、かつAはY<sup>A2</sup>であり、ここでY<sup>A2</sup>は請求項51~55および67~70において定義される通りである。

【0231】

ある特定の態様では、QはNHであり、WはC(=O)であり、かつAはY<sup>A2</sup>であり、ここでY<sup>A2</sup>は請求項56~61および62~65において定義される通りである。

【0232】

ある特定の態様では、QはNHであり、WはC(=O)であり、かつAはY<sup>A2</sup>であり、ここでY<sup>A2</sup>は請求項56~61および67~70において定義される通りである。

【0233】

ある特定の態様では、QはNHであり、WはC(=O)であり、かつAはY<sup>A2</sup>であり、ここでY<sup>A2</sup>は請求項71および73~78において定義される通りである。

【0234】

ある特定の態様では、QはNHであり、WはC(=O)であり、かつAはY<sup>A2</sup>であり、ここでY<sup>A2</sup>は請求項72、73~76、および79において定義される通りである。

【0235】

ある特定の態様では、QはNHであり、WはC(=S)であり、かつAはY<sup>A2</sup>であり、ここでY<sup>A2</sup>は請求項51~55および62~65において定義される通りである。

【0236】

ある特定の態様では、QはNHであり、WはC(=S)であり、かつAはY<sup>A2</sup>であり、ここでY<sup>A2</sup>は請求項51~55および67~70において定義される通りである。

【0237】

ある特定の態様では、QはNHであり、WはC(=S)であり、かつAはY<sup>A2</sup>であり、ここでY<sup>A2</sup>は請求項56~61および62~65において定義される通りである。

【0238】

ある特定の態様では、QはNHであり、WはC(=S)であり、かつAはY<sup>A2</sup>であり、ここでY<sup>A2</sup>は請求項56~61および67~70において定義される通りである。

【0239】

ある特定の態様では、QはNHであり、WはC(=S)であり、かつAはY<sup>A2</sup>であり、ここでY<sup>A2</sup>は請求項71および73~78において定義される通りである。

【0240】

ある特定の態様では、QはNHであり、WはC(=S)であり、かつAはY<sup>A2</sup>であり、ここでY<sup>A2</sup>は請求項72、73~76、および79において定義される通りである。

【0241】

ある特定の態様では、QはNHであり、WはC(=NR<sup>d</sup>)（例えば、C(=N(Boc))）で

10

20

30

40

50

あり、かつAは $Y^{A2}$ であり、ここで $Y^{A2}$ は請求項51～55および62～65において定義される通りである。

【0242】

ある特定の態様では、QはNHであり、WはC(=NR<sup>d</sup>) (例えば、C(=N(Boc)) ) であり、かつAは $Y^{A2}$ であり、ここで $Y^{A2}$ は請求項51～55および67～70において定義される通りである。

【0243】

ある特定の態様では、QはNHであり、WはC(=NR<sup>d</sup>) (例えば、C(=N(Boc)) ) であり、かつAは $Y^{A2}$ であり、ここで $Y^{A2}$ は請求項56～61および62～65において定義される通りである。

10

【0244】

ある特定の態様では、QはNHであり、WはC(=NR<sup>d</sup>) (例えば、C(=N(Boc)) ) であり、かつAは $Y^{A2}$ であり、ここで $Y^{A2}$ は請求項56～61および67～70において定義される通りである。

【0245】

ある特定の態様では、QはNHであり、WはC(=NR<sup>d</sup>) (例えば、C(=N(Boc)) ) であり、かつAは $Y^{A2}$ であり、ここで $Y^{A2}$ は請求項71および73～78において定義される通りである。

【0246】

ある特定の態様では、QはNHであり、WはC(=NR<sup>d</sup>) (例えば、C(=N(Boc)) ) であり、かつAは $Y^{A2}$ であり、ここで $Y^{A2}$ は請求項72、73～76、および79において定義される通りである。

20

【0247】

ある特定の態様では、QはNHであり、WはC(=NH) であり、かつAは $Y^{A2}$ であり、ここで $Y^{A2}$ は請求項51～55および62～65において定義される通りである。

【0248】

ある特定の態様では、QはNHであり、WはC(=NH) であり、かつAは $Y^{A2}$ であり、ここで $Y^{A2}$ は請求項51～55および67～70において定義される通りである。

【0249】

ある特定の態様では、QはNHであり、WはC(=NH) であり、かつAは $Y^{A2}$ であり、ここで $Y^{A2}$ は請求項56～61および62～65において定義される通りである。

30

【0250】

ある特定の態様では、QはNHであり、WはC(=NH) であり、かつAは $Y^{A2}$ であり、ここで $Y^{A2}$ は請求項56～61および67～70において定義される通りである。

【0251】

ある特定の態様では、QはNHであり、WはC(=NH) であり、かつAは $Y^{A2}$ であり、ここで $Y^{A2}$ は請求項71および73～78において定義される通りである。

【0252】

ある特定の態様では、QはNHであり、WはC(=NH) であり、かつAは $Y^{A2}$ であり、ここで $Y^{A2}$ は請求項72、73～76、および79において定義される通りである。

40

【0253】

前記の非限定的な組合せのいずれも、以下の特徴のうちの1つまたは複数を含むことができる。

【0254】

WはC(=O) であることができ、かつQ-Aは請求項80～85において定義される通りである。

【0255】

WはC(=S) であることができ、かつQ-Aは請求項80～85において定義される通りである。

【0256】

50

WはC(=NR<sup>d</sup>) (例えば、C(=NBoc)) であることができ、かつQ-Aは請求項80～85において定義される通りである。

【0257】

WはC(=NH) であることができ、かつQ-Aは請求項80～85において定義される通りである。

【0258】

化合物は式(I-a1)を有することができるか、または化合物は式(I-b1)を有することができるか、または化合物は(I-c1)を有することができるか、または化合物は(I-d1)を有することができるか、または化合物は(I-e1)を有することができるか、または化合物は(I-f1)を有することができるか、または化合物は(I-g1)を有することができるか、または化合物は(I-h1)を有することができるか、または化合物は(I-i1)を有することができるか、または化合物は(I-j1)を有することができるか、または化合物は(I-k1)を有することができるか、または化合物は(I-l1)を有することができるか、または化合物は(I-m1)を有することができる。

10

【0259】

R<sup>1</sup>は請求項32～35において定義される通りであることができる。

【0260】

R<sup>2</sup>は請求項36～37において定義される通りであることができる。

【0261】

R<sup>3</sup>は請求項38～41において定義される通りであることができる。

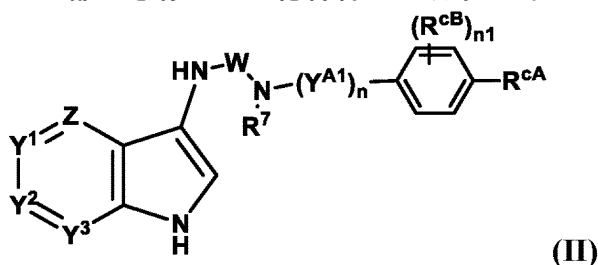
20

【0262】

R<sup>5</sup>は請求項43において定義される通りであることができる。

【0263】

一部の態様では、化合物は、以下の式:

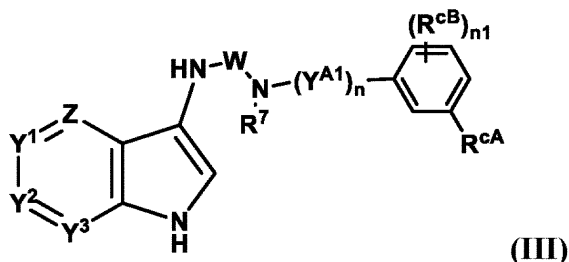


30

を有し、式中、Z、Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>、およびY<sup>3</sup>のそれぞれは独立してNまたはCR<sup>1</sup>であり、但し、Z、Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>、およびY<sup>3</sup>のうちの1つまたは複数はNであり、R<sup>7</sup>はHまたはC<sub>1</sub>～<sub>3</sub>アルキルであり、n1は、0、1、または2であり、R<sup>cA</sup>は、独立して選択されるR<sup>c</sup>またはR<sup>c'</sup>であり、かつ各R<sup>cB</sup>は、独立して選択されるR<sup>c</sup>である。

【0264】

一部の態様では、化合物は、以下の式:



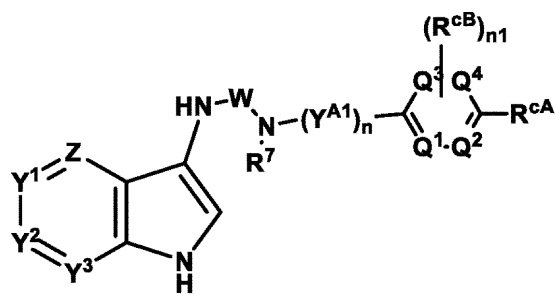
40

を有し、式中、Z、Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>、およびY<sup>3</sup>のそれぞれは独立してNまたはCR<sup>1</sup>であり、但し、Z、Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>、およびY<sup>3</sup>のうちの1つまたは複数はNであり、R<sup>7</sup>はHまたはC<sub>1</sub>～<sub>3</sub>アルキルであり、n1は、0、1、または2であり、R<sup>cA</sup>は、独立して選択されるR<sup>c</sup>またはR<sup>c'</sup>であり、かつ各R<sup>cB</sup>は、独立して選択されるR<sup>c</sup>である。

50

【0265】

一部の態様では、化合物は、以下の式：

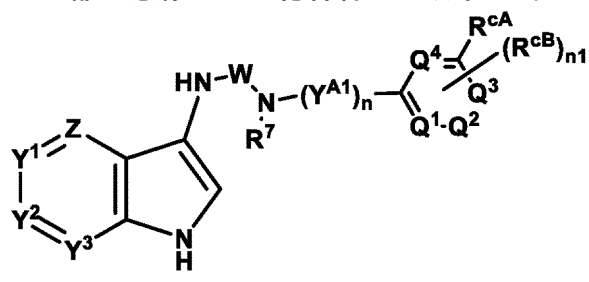


10

を有し、式中、Z、Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>、およびY<sup>3</sup>のそれぞれは独立してNまたはCR<sup>1</sup>であり、但し、Z、Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>、およびY<sup>3</sup>のうちの1つまたは複数はNであり、R<sup>7</sup>はHまたはC<sub>1</sub>~<sub>3</sub>アルキルであり、Q<sup>1</sup>、Q<sup>2</sup>、Q<sup>3</sup>、およびQ<sup>4</sup>のうちの1~2つはNであり、Q<sup>1</sup>、Q<sup>2</sup>、Q<sup>3</sup>、およびQ<sup>4</sup>のうちの残りのそれぞれはCHであり、n1は、0、1、または2であり、かつR<sup>CA</sup>およびR<sup>CB</sup>のそれぞれは、独立して選択されるR<sup>C</sup>である。

【0266】

一部の態様では、化合物は、以下の式：



20

を有し、式中、Z、Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>、およびY<sup>3</sup>のそれぞれは独立してNまたはCR<sup>1</sup>であり、但し、Z、Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>、およびY<sup>3</sup>のうちの1つまたは複数はNであり、R<sup>7</sup>はHまたはC<sub>1</sub>~<sub>3</sub>アルキルであり、Q<sup>1</sup>、Q<sup>2</sup>、Q<sup>3</sup>、およびQ<sup>4</sup>のうちの1~2つはNであり、Q<sup>1</sup>、Q<sup>2</sup>、Q<sup>3</sup>、およびQ<sup>4</sup>のうちの残りのそれぞれはCHであり、n1は、0、1、または2であり、かつR<sup>CA</sup>およびR<sup>CB</sup>のそれぞれは、独立して選択されるR<sup>C</sup>である。

30

【0267】

式(II)、(III)、(IV)、および/または(V)のある特定の態様では、R<sup>CA</sup>は、請求項174~178のいずれか一項においてR<sup>C</sup>またはR<sup>C'</sup>について定義される通りである。

【0268】

式(II)、(III)、(IV)、および/または(V)のある特定の態様では、R<sup>CA</sup>は、請求項179~185のいずれか一項においてR<sup>C</sup>またはR<sup>C'</sup>について定義される通りである。

【0269】

式(II)、(III)、(IV)、および/または(V)のある特定の態様では、n1は0である。

40

【0270】

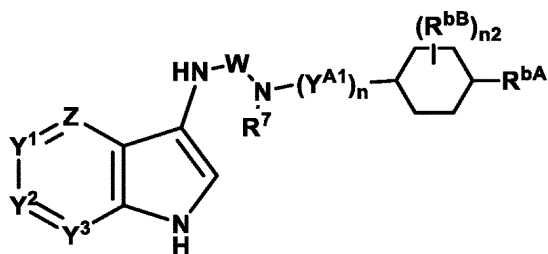
式(II)、(III)、(IV)、および/または(V)のある特定の他の態様では、n1は1または2である。これらのある特定の態様では、各R<sup>CB</sup>は、ハロ、C<sub>1</sub>~<sub>3</sub>アルキル、またはC<sub>1</sub>~<sub>3</sub>ハロアルキルである。

【0271】

一部の態様では、化合物は、以下の式：

50



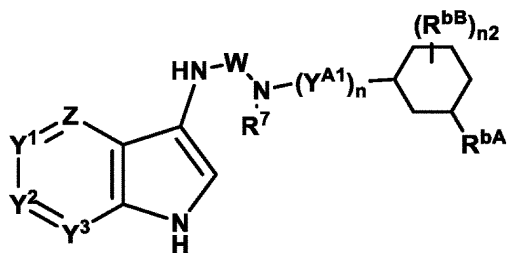


(VI)

を有し、式中、Z、Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>、およびY<sup>3</sup>のそれぞれは独立してNまたはCR<sup>1</sup>であり、但し、Z、Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>、およびY<sup>3</sup>のうちの1つまたは複数はNであり、R<sup>7</sup>はHまたはC<sub>1</sub>~<sub>3</sub>アルキルであり、n<sub>2</sub>は、0、1、または2であり、かつR<sup>bA</sup>およびR<sup>bB</sup>のそれぞれは、独立して選択されるR<sup>b</sup>である。

【0272】

一部の態様では、化合物は、以下の式:



(VII)

を有し、式中、Z、Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>、およびY<sup>3</sup>のそれぞれは独立してNまたはCR<sup>1</sup>であり、但し、Z、Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>、およびY<sup>3</sup>のうちの1つまたは複数はNであり、R<sup>7</sup>はHまたはC<sub>1</sub>~<sub>3</sub>アルキルであり、n<sub>2</sub>は、0、1、または2であり、かつR<sup>bA</sup>およびR<sup>bB</sup>のそれぞれは、独立して選択されるR<sup>b</sup>である。

【0273】

式(VI)および/または(VII)のある特定の態様では、R<sup>bA</sup>は、請求項192~196のいずれか一項においてR<sup>b</sup>について定義される通りである。

【0274】

式(VI)および/または(VII)のある特定の態様では、R<sup>bA</sup>は、請求項197のいずれか一項においてR<sup>b</sup>について定義される通りである。

【0275】

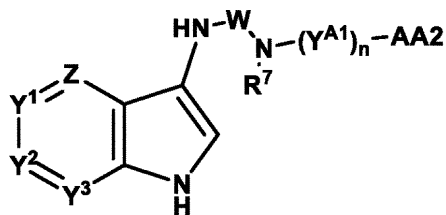
式(VI)および/または(VII)のある特定の態様では、n<sub>2</sub>は0である。

【0276】

ある特定の他の態様では、n<sub>2</sub>は1または2である。これらのある特定の態様では、各R<sup>bB</sup>は独立して、ハロ、C<sub>1</sub>~<sub>3</sub>アルキルまたはC<sub>1</sub>~<sub>3</sub>ハロアルキルである。

【0277】

一部の態様では、化合物は、以下の式:



(VIII)

を有し、

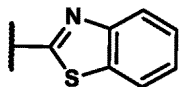
式中、

Z、Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>、およびY<sup>3</sup>のそれぞれは独立してNまたはCR<sup>1</sup>であり、但し、Z、Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>、およびY<sup>3</sup>のうちの1つまたは複数はNであり、

$R^7$ はHまたは $C_1\sim 3$ アルキルであり、かつ

AA2は、

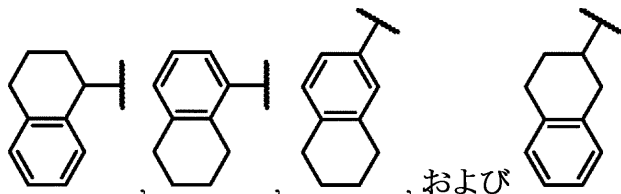
(a) 9～10個の環原子を含むヘテロアリールであって、1～3個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N(H)、N( $R^d$ )、O、およびSからなる群より独立して選択され(例えば、キノリニル、イソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、およびベンゾチアゾリル(例えば、



10

))、かつヘテロアリール環炭素原子のうちの1つまたは複数が、1～3個の独立して選択される $R^c$ で置換されていてもよい、ヘテロアリール、ならびに

(b) 1～4個の $R^c$ で置換されていてもよい $C_7\sim 11$ アリール(例えば、ナフチル、テトラヒドロナフチル(例えば、



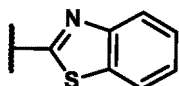
20

))

からなる群より選択される。

【0278】

ある特定の態様では、AA2は、9～10個の環原子を含むヘテロアリールであり、ここで、1～3個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N(H)、N( $R^d$ )、O、およびSからなる群より独立して選択され(例えば、キノリニル、イソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、およびベンゾチアゾリル(例えば、

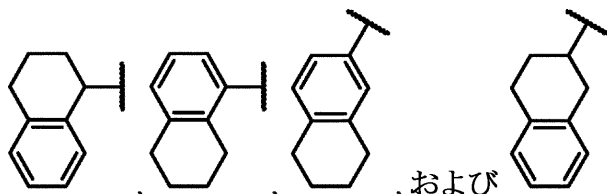


30

))、かつヘテロアリール環炭素原子のうちの1つまたは複数が、1～3個の独立して選択される $R^c$ で置換されていてもよい。

【0279】

ある特定の態様では、AA2は、(b) 1～4個の $R^c$ で置換されていてもよい $C_7\sim 11$ アリール(例えば、ナフチル、テトラヒドロナフチル(例えば、

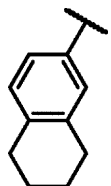


40

))である。

【0280】

非限定的な例として、AA2は、

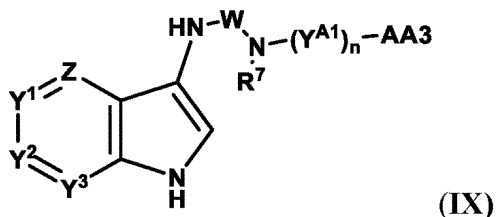


50

である。

【0281】

一部の態様では、化合物は、以下の式：



10

を有し、

式中、

Z、Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>、およびY<sup>3</sup>のそれぞれは独立してNまたはCR<sup>1</sup>であり、但し、Z、Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>、およびY<sup>3</sup>のうちの1つまたは複数はNであり、

R<sup>7</sup>はHまたはC<sub>1</sub>~<sub>3</sub>アルキルであり、かつ

AA3は、5個の環原子を含むヘテロアリールであり、ここで、1~3（例えば、1~2）個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、N（H）、N（R<sup>d</sup>）、O、およびSからなる群より独立して選択され（例えば、チアゾリル（例えば、

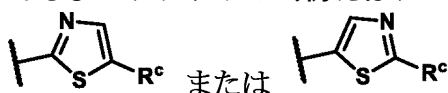


20

））、かつヘテロアリール環炭素原子のうちの1つまたは複数が、1~2個の独立して選択されるR<sup>c</sup>で置換されている。

【0282】

これらのある特定の態様では、AA3は、1~2個の独立して選択されるR<sup>c</sup>で置換されていてもよいチアゾリル（例えば、



30

）である。

【0283】

これらのある特定の態様では、R<sup>c</sup>は、

(xxi) 1~4個の独立して選択されるC<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルキルで置換されていてもよい-(C<sub>0</sub>~<sub>3</sub>アルキレン)-C<sub>6</sub>~<sub>10</sub>アリール、ならびに

(xxii) ヘテロアリールの1~3個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、NH、NR<sup>d</sup>、O、およびSより独立して選択され、ヘテロアリールが、1~4個の独立して選択されるC<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルキルで置換されていてもよい、-(C<sub>0</sub>~<sub>3</sub>アルキレン)-5~10員のヘテロアリール

からなる群より選択される。

40

【0284】

これらのある特定の態様では、R<sup>c</sup>は、

(xxi) 1~4個の独立して選択されるC<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルキルで置換されていてもよい-C<sub>6</sub>~<sub>10</sub>アリール、ならびに

(xxii) ヘテロアリールの1~3個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、NH、NR<sup>d</sup>、O、およびSより独立して選択され、ヘテロアリールが、1~4個の独立して選択されるC<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルキルで置換されていてもよい、5~10員のヘテロアリールからなる群より選択される。

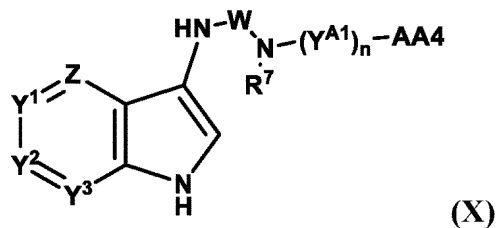
【0285】

50

前記の態様の非限定的な例として、 $R^c$ は非置換のフェニルである。

【0286】

一部の態様では、化合物は、以下の式：



10

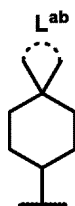
を有し、

式中、

$Z$ 、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、および $Y^3$ のそれぞれは独立してNまたは $CR^1$ であり、但し、 $Z$ 、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、および $Y^3$ のうちの1つまたは複数はNであり、

$R^7$ はHまたは $C_1\sim 3$ アルキルであり、かつ

$AA_4$ は、1~4個の独立して選択される $R^b$ で置換されていてもよい $C_7\sim 13$ 二環式シクロアルキル（例えば、 $L^{ab}$ が結合または $C_1\sim 3$ アルキレンである、

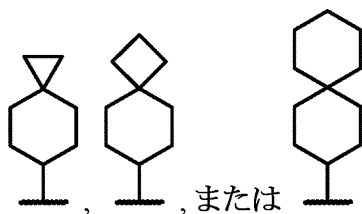


20

）である。

【0287】

これらのある特定の態様では、 $AA_4$ は、



30

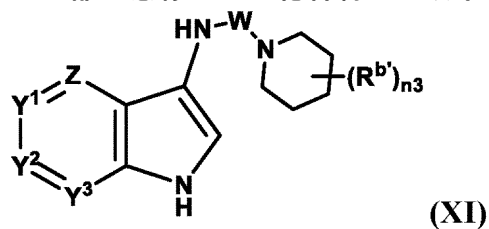
である。

【0288】

式(II)~(X)のある特定の態様では、 $-(Y^{A1})_n$ における $n$ は0である。

【0289】

一部の態様では、化合物は、以下の式：



40

を有し、式中、 $Z$ 、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、および $Y^3$ のそれぞれは独立してNまたは $CR^1$ であり、但し、 $Z$ 、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、および $Y^3$ のうちの1つまたは複数はNであり、 $n_3$ は1または2であり、かつ各 $R^{b'}$ は、独立して選択される $R^b$ であるか、または同じ炭素原子もしくは異なる炭素原子に結合した $R^{b'}$ のペアは、それぞれが結合した原子と共に、3~8個の環原子を含む環を形成

50

する。

【0290】

これらのある特定の態様では、 $n_3$ は1である。これらのある特定の態様では、 $R^{b'}$ は、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ（例えば、プロポキシ）、 $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシ、1～6個の独立して選択される $R^a$ で置換されていてよい $C_1 \sim 10$ アルキル（例えば、ブチル）、および $C_1 \sim 4$ ハロアルキルからなる群より選択される。

【0291】

ある特定の他の態様では、 $n_3$ は2であり、かつ同じ炭素原子または異なる炭素原子に結合した $R^{b'}$ のペアは、それぞれが結合した原子と共に、3～8個の環原子を含む環（例えば、



10

）を形成する。

【0292】

式 (II) ～ (XI) のある特定の態様では、 $Z$ は $N$ であり、かつ $Y^1$ 、 $Y^2$ 、および $Y^3$ のそれぞれは独立して $CR^1$ である。例えば、 $Z$ は $N$ であり、 $Y^1$ は $CR^1$ であり、かつ $Y^2$ および $Y^3$ のそれぞれは $CH$ であるか、または $Z$ は $N$ であり、 $Y^2$ は $CR^1$ であり、かつ $Y^1$ および $Y^3$ のそれぞれは $CH$ であるか、または $Z$ は $N$ であり、 $Y^3$ は $CR^1$ であり、かつ $Y^2$ および $Y^1$ のそれぞれは $CH$ である。

20

【0293】

式 (II) ～ (XI) のある特定の態様では、 $Y^1$ は $N$ であり、かつ $Z$ 、 $Y^2$ 、および $Y^3$ のそれぞれは独立して $CR^1$ である。例えば、 $Y^1$ は $N$ であり、 $Z$ は $CR^1$ であり、かつ $Y^2$ および $Y^3$ のそれぞれは $CH$ であるか、または $Y^1$ は $N$ であり、 $Y^2$ は $CR^1$ であり、かつ $Z$ および $Y^3$ のそれぞれは $CH$ であるか、または $Y^1$ は $N$ であり、 $Y^3$ は $CR^1$ であり、かつ $Z$ および $Y^2$ のそれぞれは $CH$ である。

【0294】

式 (II) ～ (XI) のある特定の態様では、 $Y^2$ は $N$ であり、かつ $Z$ 、 $Y^1$ 、および $Y^3$ のそれぞれは独立して $CR^1$ である。例えば、 $Y^2$ は $N$ であり、 $Z$ は $CR^1$ であり、かつ $Y^1$ および $Y^3$ のそれぞれは $CH$ であるか、または $Y^2$ は $N$ であり、 $Y^1$ は $CR^1$ であり、かつ $Z$ および $Y^3$ のそれぞれは $CH$ であるか、または $Y^2$ は $N$ であり、 $Y^3$ は $CR^1$ であり、かつ $Z$ および $Y^1$ のそれぞれは $CH$ である。

30

【0295】

式 (II) ～ (XI) のある特定の態様では、 $Y^3$ は $N$ であり、かつ $Z$ 、 $Y^1$ 、および $Y^2$ のそれぞれは独立して $CR^1$ である。例えば、 $Y^3$ は $N$ であり、 $Z$ は $CR^1$ であり、かつ $Y^1$ および $Y^2$ のそれぞれは $CH$ であるか、または $Y^3$ は $N$ であり、 $Y^1$ は $CR^1$ であり、かつ $Z$ および $Y^2$ のそれぞれは $CH$ であるか、または $Y^3$ は $N$ であり、 $Y^2$ は $CR^1$ であり、かつ $Z$ および $Y^1$ のそれぞれは $CH$ である。

【0296】

式 (II) ～ (XI) のある特定の態様では、 $R^1$ の1つの出現は以下からなる群より選択され、 $R^1$ の1つの出現は、

40

・1～4個の独立して選択される $R^g$ で置換されていてよい- ( $C_0 \sim 3$ アルキレン) -  $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、

・1～4個の独立して選択される $R^g$ で置換されていてよい- ( $C_0 \sim 3$ アルキレン) -  $C_6 \sim 10$ アリール;- ( $C_0 \sim 3$ アルキレン) - 5～10員のヘテロアリールであって、ヘテロアリールの1～3個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、 $N$ 、 $NH$ 、 $NR^d$ 、 $O$ 、および $S$ より独立して選択され、ヘテロアリールが、1～4個の独立して選択される $R^g$ で置換されていてよい、- ( $C_0 \sim 3$ アルキレン) - 5～10員のヘテロアリール、ならびに

・ヘテロシクリルの1～3個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、 $N$ 、 $NH$ 、 $NR^d$ 、 $O$ 、および $S$ からなる群より独立して選択され、ヘテロシクリルが、1～4個の独立し

50

て選択される $R^g$ で置換されていてもよい、- ( $C_0 \sim 3$ アルキレン) -5~10員のヘテロシクリル

からなる群より選択される。

【0297】

これらのある特定の態様では、 $R^1$ の1つの出現は、

- ・1~4個の独立して選択される $R^g$ で置換されていてもよい $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、
- ・1~4個の独立して選択される $R^g$ で置換されていてもよい $C_6 \sim 10$ アリール（例えば、1~4個の独立して選択される $R^g$ で置換されていてもよいフェニル）、

・5~10員のヘテロアリール（例えば、5または6員のヘテロアリール）であって、ヘテロアリールの1~3個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、NH、 $NR^d$ 、O、およびSより独立して選択され、ヘテロアリールが、1~4個の独立して選択される $R^g$ で置換されていてもよい、5~10員のヘテロアリール（例えば、1~3個の独立して選択される $R^g$ でそれぞれ置換されていてもよい、ピリミジル、ピリジル、ピラゾリル、およびチエニル（例えば、ピラゾリル））、ならびに

・ヘテロシクリルの1~3個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、NH、 $NR^d$ 、O、およびSからなる群より独立して選択され、ヘテロシクリルが、1~4個の独立して選択される $R^g$ で置換されていてもよい、5~10員のヘテロシクリル（例えば、1~4個の独立して選択される $R^g$ でそれぞれ置換されていてもよい、テトラヒドロピリジルまたはテトラヒドロピラニル）

からなる群より選択される。

【0298】

式(II)~(XI)のある特定の態様では、 $R^1$ の1つの出現は、

- ・1~4個の独立して選択される $R^g$ で置換されていてもよい $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、
- ・1~4個の独立して選択される $R^g$ で置換されていてもよい $C_6$ アリール（例えば、1~4個の独立して選択される $R^g$ で置換されていてもよいフェニル）、

・5~6員のヘテロアリール（例えば、5または6員のヘテロアリール）であって、ヘテロアリールの1~3個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、NH、 $NR^d$ 、O、およびSより独立して選択され、ヘテロアリールが、1~4個の独立して選択される $R^g$ で置換されていてもよい、5~6員のヘテロアリール（例えば、1~3個の独立して選択される $R^g$ でそれぞれ置換されていてもよい、ピリミジル、ピリジル、ピラゾリル、およびチエニル（例えば、ピラゾリル））、ならびに

・ヘテロシクリルの1~3個の環原子がヘテロ原子であり、各ヘテロ原子が、N、NH、 $NR^d$ 、O、およびSからなる群より独立して選択され、ヘテロシクリルが、1~4個の独立して選択される $R^g$ で置換されていてもよい、5~6員のヘテロシクリル（例えば、1~4個の独立して選択される $R^g$ でそれぞれ置換されていてもよい、テトラヒドロピリジルまたはテトラヒドロピラニル）

からなる群より選択される。

【0299】

式(II)~(XI)のある特定の態様では、 $R^1$ の1つの出現は、請求項144または145において定義される通りである。

【0300】

式(II)~(XI)のある特定の態様では、 $R^1$ の1つの出現は、請求項146~148のいずれか一項において定義される通りである。

【0301】

式(II)~(XI)のある特定の態様では、 $R^1$ の1つの出現は、請求項149または150において定義される通りである。

【0302】

式(II)~(XI)のある特定の態様では、 $R^1$ の1つの出現は、請求項151において定義される通りである。

【0303】

10

20

30

40

50

式 (II) ~ (XI) のある特定の態様では、 $R^1$  の1つの出現は、請求項141および142において定義される通りである。

【0304】

前記の態様のうちの1つまたは複数では、各 $R^g$ は、 $NR^eR^f$  (例えば、 $NH_2$ 、4-メチルピペラジン-1-イル、モルホリン-4-イル)、 $C_1\sim 4$ アルキル (例えば、メチル、エチル、またはイソプロピル)、 $C_1\sim 4$ ハロアルキル (例えば、 $CF_3$ )、 $R^a$ で置換されている $C_1\sim 4$ アルキル (例えば、 $OH$ 、 $NR^eR^f$ 、または $C(O)OC_1\sim 4$ アルキルで置換されている $C_1\sim 4$ アルキル)、 $R^a$ で置換されていてもよい $C_1\sim 4$ アルコキシ (例えば、メトキシまたは $-OCH_2$ -シクロプロピル)、 $-S(O)_{1\sim 2}(NR'R'')$  (例えば、 $S(O)_2NMe_2$ または $S(O)_2NH_2$ )、および $-S(O)_{1\sim 2}(C_1\sim 4$ アルキル) (例えば、 $S(O)_2Me$ ) からなる群より独立して選択される。

10

【0305】

式 (II) ~ (XI) のある特定の態様では、 $R^1$  の1つの出現はハロ (例えば、 $F$ 、 $Cl$ 、または $Br$ ) である。

【0306】

式 (II) ~ (XI) のある特定の態様では、 $R^1$  の1つの出現はシアノである。

【0307】

式 (II) ~ (XI) のある特定の態様では、 $R^1$  の1つの出現は $C_1\sim 6$ アルキル (例えば、エチル) である。

【0308】

式 (II) ~ (XI) のある特定の態様では、 $R^1$  の1つの出現は $C_2\sim 6$ アルケニル (例えば、ビニル) である。

20

【0309】

式 (II) ~ (XI) のある特定の態様では、 $R^1$  の1つの出現は $C_2\sim 6$ アルキニル (例えば、アセチレニル) である。

【0310】

式 (II) ~ (XI) の以上のある特定の態様では、 $R^1$  の残りの出現のそれぞれは $H$ である。

【0311】

式 (II) ~ (XI) のある特定の態様では、 $W$ は $C(=O)$  である。

30

【0312】

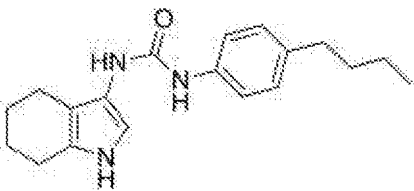
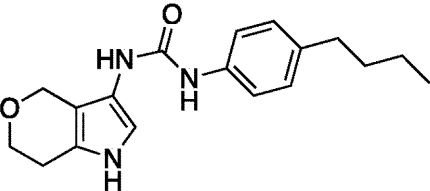
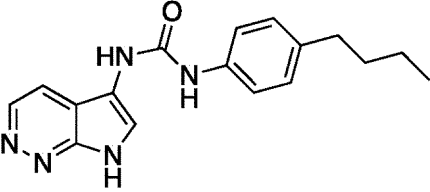
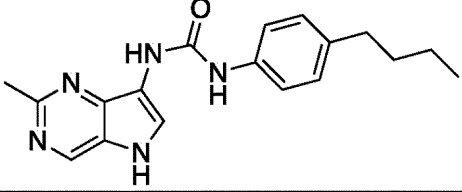
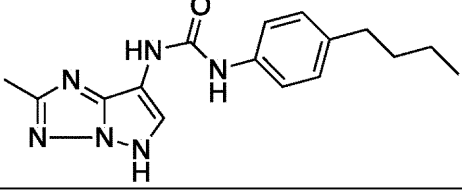
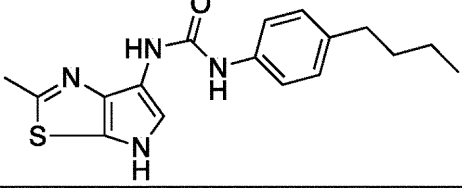
式 (II) ~ (XI) のある特定の態様では、 $R^7$ は $H$ である。

【0313】

一部の態様では、化合物は、

40

50

| 化合物# | 構造                                                                                                                                            |
|------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 100  |  <chem>CCCCc1ccc(NC(=O)Nc2c[nH]c3c2CCCC3)cc1</chem>          |
| 102  |  <chem>CCCCc1ccc(NC(=O)Nc2c[nH]c3cc2OCC3)cc1</chem>          |
| 103  |  <chem>CCCCc1ccc(NC(=O)Nc2c[nH]c3ccnnc23)cc1</chem>          |
| 104  |  <chem>CCCCc1ccc(NC(=O)Nc2c[nH]c3ccn(C)c32)cc1</chem>       |
| 105  |  <chem>CCCCc1ccc(NC(=O)Nc2c[nH]c3nn(C)c4n3cnc42)cc1</chem> |
| 106  |  <chem>CCCCc1ccc(NC(=O)Nc2c[nH]c3sc(C)nc32)cc1</chem>      |

10

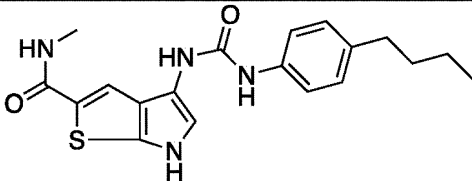
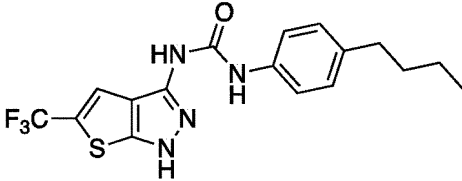
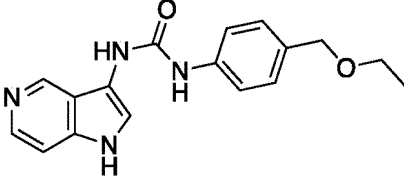
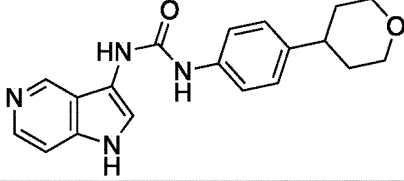
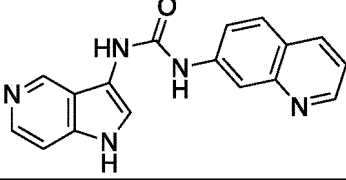
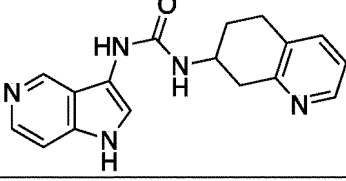
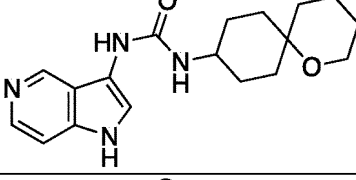
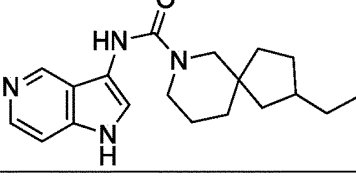
20

30

40

50



|     |                                                                                     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 107 |    |
| 108 |    |
| 109 |    |
| 110 |    |
| 111 |   |
| 112 |  |
| 113 |  |
| 114 |  |

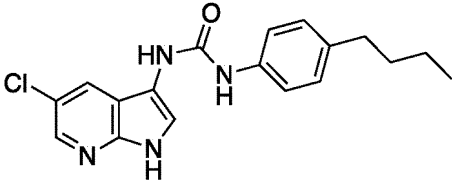
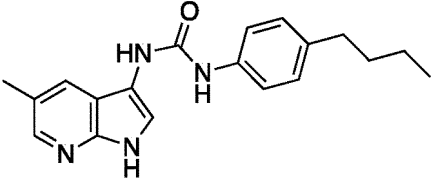
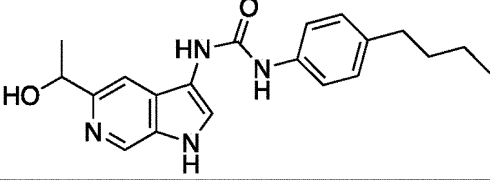
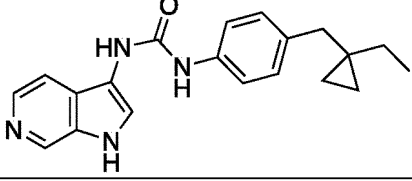
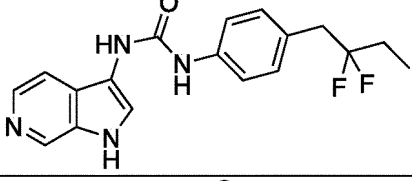
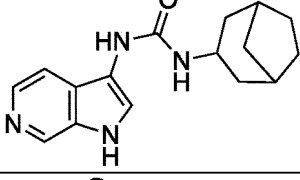
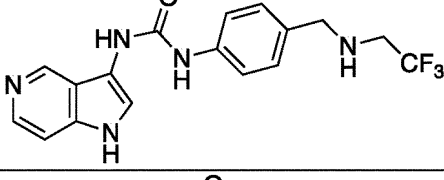
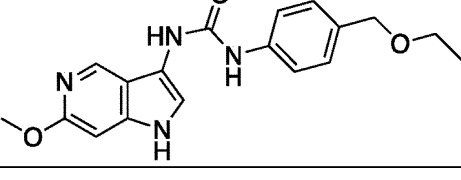
10

20

30

40

50

|     |                                                                                     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 115 |    |
| 116 |    |
| 117 |    |
| 118 |    |
| 119 |   |
| 120 |  |
| 121 |  |
| 122 |  |

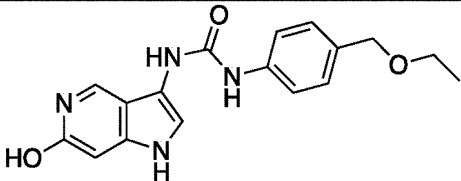
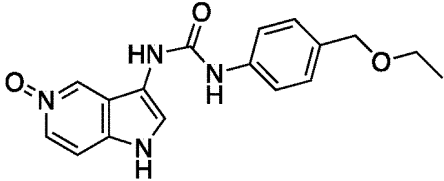
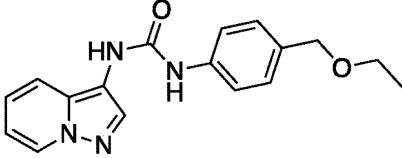
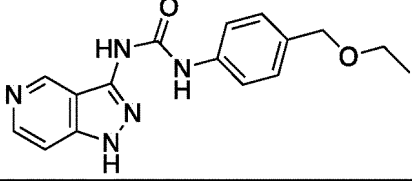
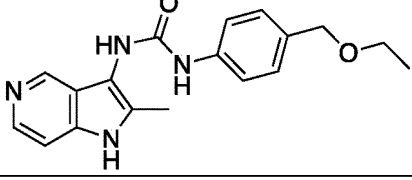
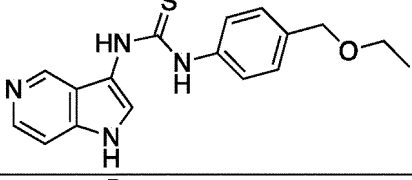
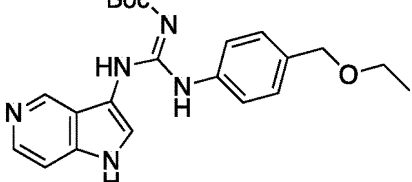
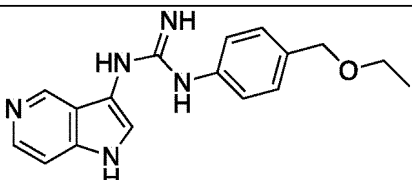
10

20

30

40

50

|     |                                                                                     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 123 |    |
| 124 |    |
| 125 |    |
| 126 |    |
| 127 |   |
| 129 |  |
| 130 |  |
| 131 |  |

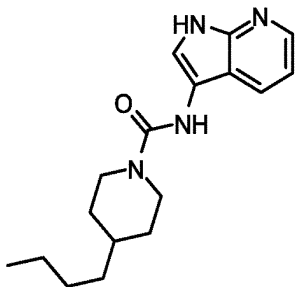
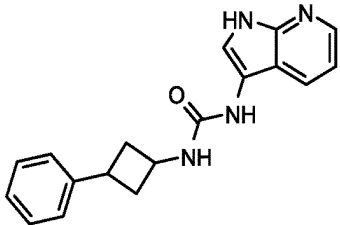
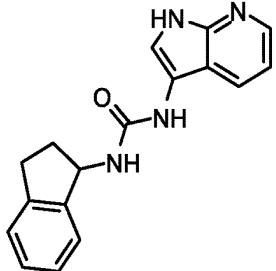
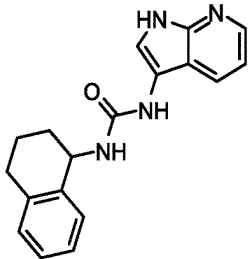
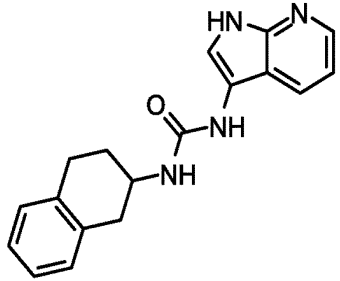
10

20

30

40

50

|     |                                                                                     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 132 |    |
| 133 |    |
| 134 |   |
| 135 |  |
| 136 |  |

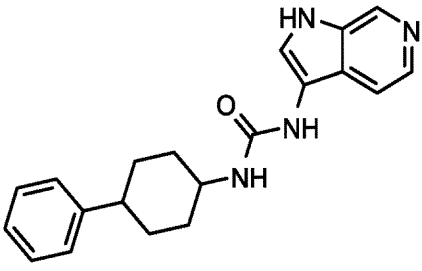
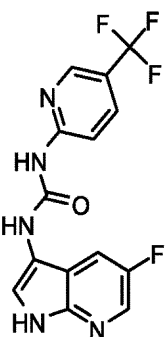
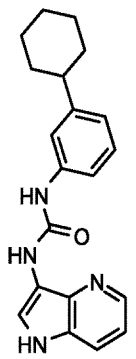
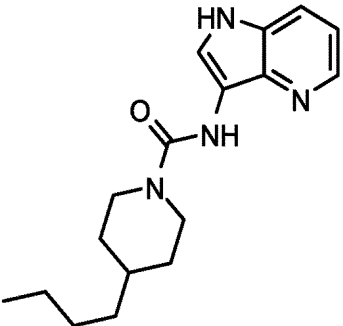
10

20

30

40

50

|     |                                                                                                                                             |
|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 137 | <br><chem>c1ccccc1C2CCCCC2NC(=O)Nc3c[nH]c4cccnc34</chem>   |
| 138 | <br><chem>Fc1cc2c[nH]c[nH]2c(=O)Nc3ccc(C(F)(F)F)cn3</chem> |
| 139 | <br><chem>c1cc2c[nH]c[nH]2c(=O)Nc3ccc(C4CCCCC4)cc3</chem> |
| 140 | <br><chem>CCCC1CCNCC1NC(=O)Nc2c[nH]c3cccnc23</chem>      |

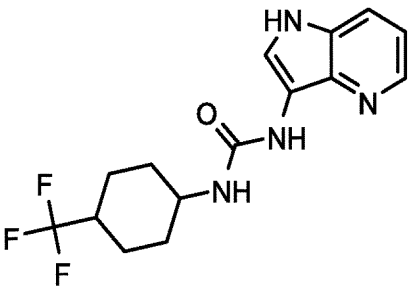
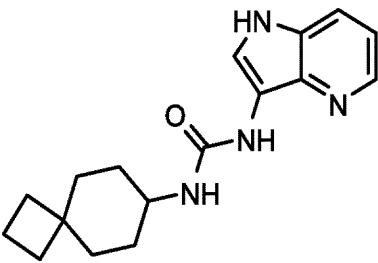
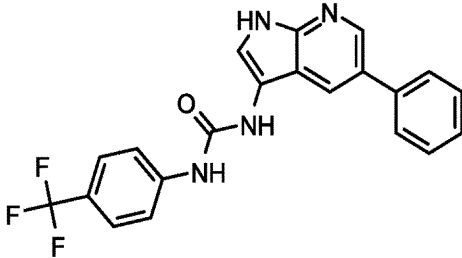
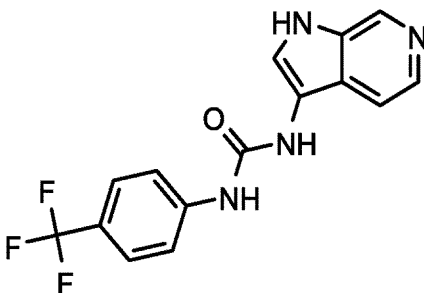
10

20

30

40

50

|     |                                                                                                                                                      |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 141 | <br><chem>FC1(F)FCCCC1NC(=O)Nc2c[nH]c3ccncc23</chem>                |
| 142 | <br><chem>C1CCC2CCCCC2C1NC(=O)Nc3c[nH]c4ccncc34</chem>              |
| 143 | <br><chem>FC1(F)F=CC=C1NC(=O)Nc2c[nH]c3cc(C4=CC=CC=C4)ncn32</chem> |
| 144 | <br><chem>FC1(F)F=CC=C1NC(=O)Nc2c[nH]c3ccncc23</chem>             |

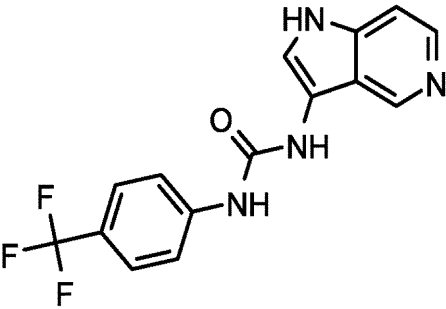
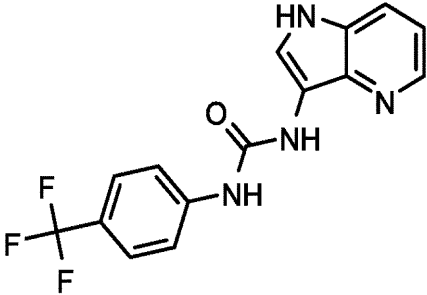
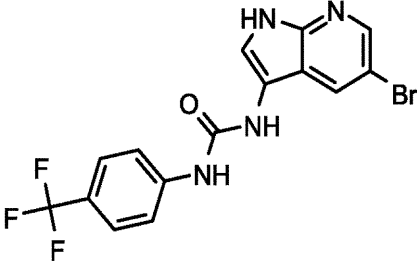
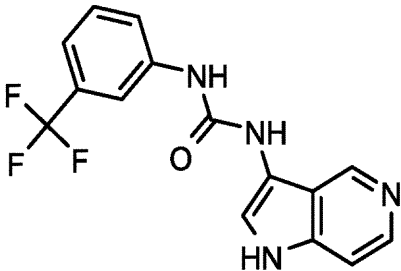
10

20

30

40

50

|     |                                                                                     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 145 |    |
| 146 |    |
| 147 |   |
| 148 |  |

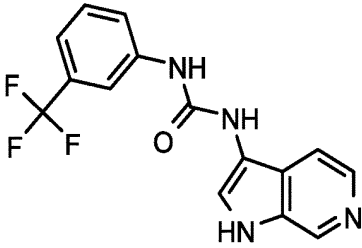
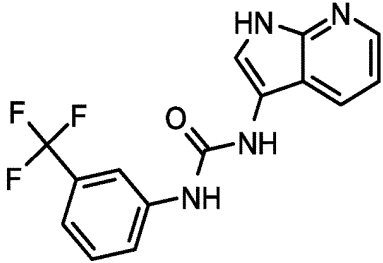
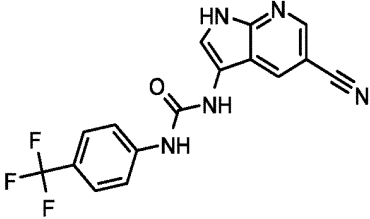
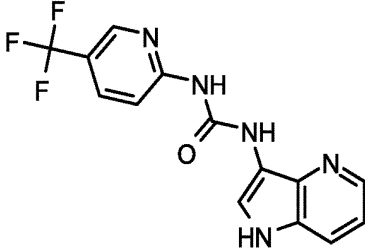
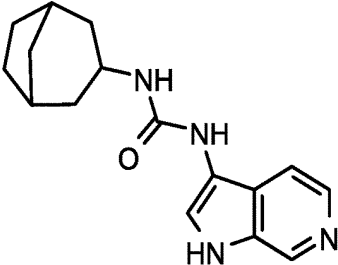
10

20

30

40

50

|     |                                                                                     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 149 |    |
| 150 |    |
| 151 |   |
| 152 |  |
| 153 |  |

10

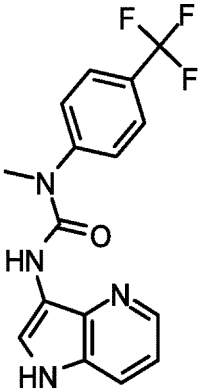
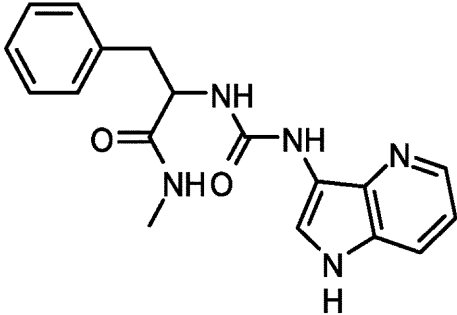
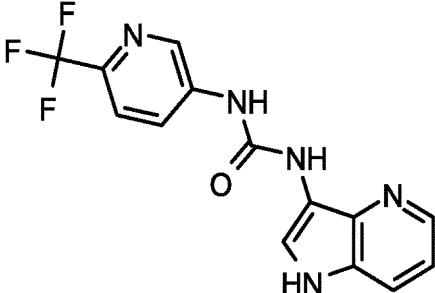
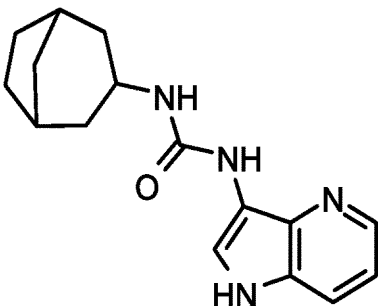
20

30

40

50



|     |                                                                                     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 154 |    |
| 155 |    |
| 156 |  |
| 157 |  |

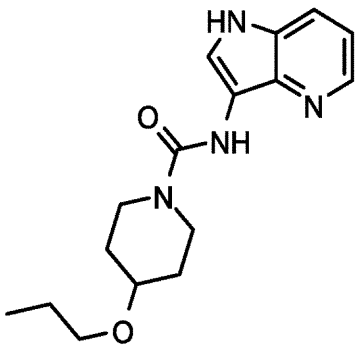
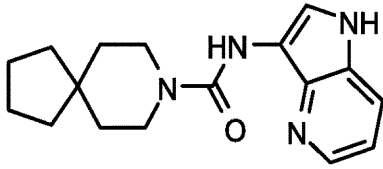
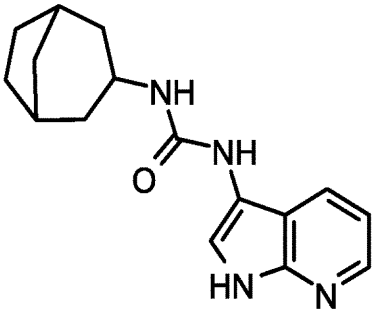
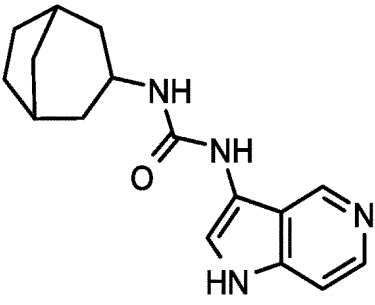
10

20

30

40

50

|     |                                                                                                                                                   |
|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 158 | <br><chem>CCO[C@H]1CCN(C1)C(=O)Nc2c[nH]c3cccnc23</chem>          |
| 159 | <br><chem>c1ccc2c(c1)CCN(C2)C(=O)Nc3c[nH]c4cccnc34</chem>        |
| 160 | <br><chem>C12CCC3CC4CC1(CCC3)C2C4C(=O)Nc5c[nH]c6cccnc56</chem>  |
| 161 | <br><chem>C12CCC3CC4CC1(CCC3)C2C4C(=O)Nc5c[nH]c6ccncc56</chem> |

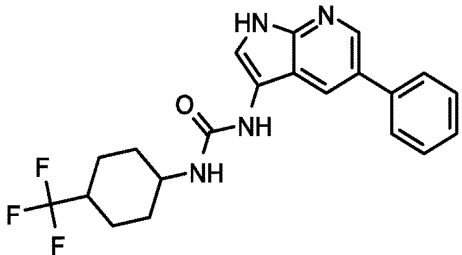
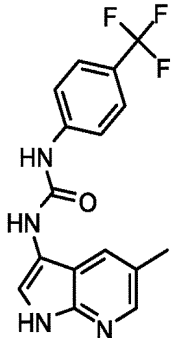
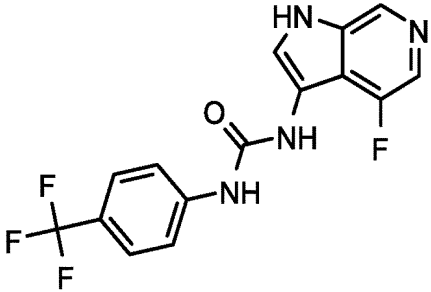
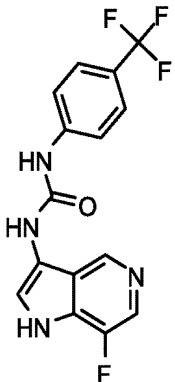
10

20

30

40

50

|     |                                                                                     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 162 |    |
| 163 |    |
| 164 |   |
| 165 |  |

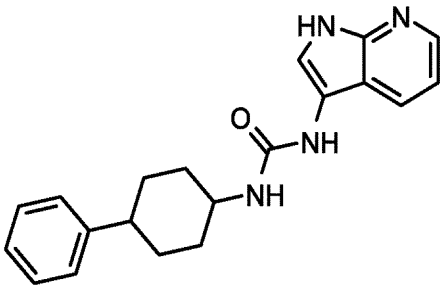
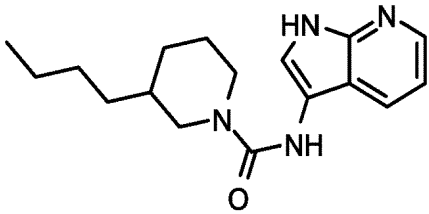
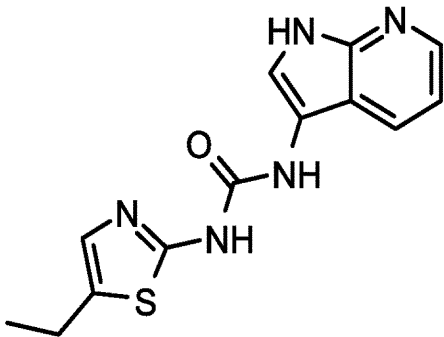
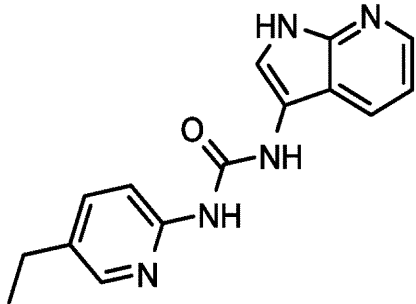
10

20

30

40

50

|     |                                                                                     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 166 |    |
| 167 |    |
| 168 |   |
| 169 |  |

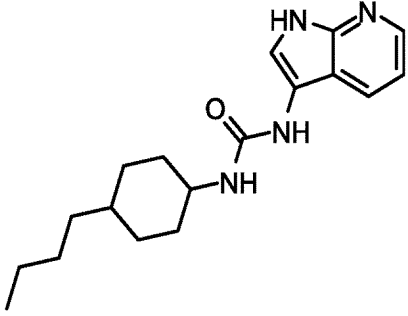
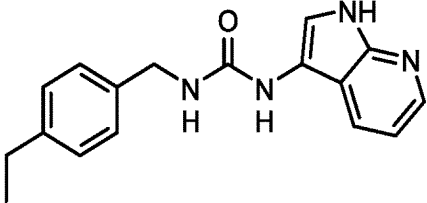
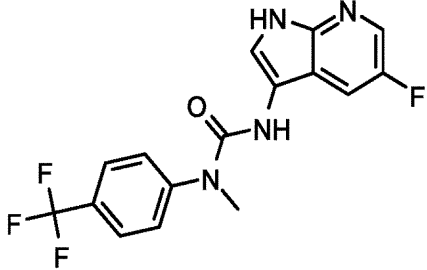
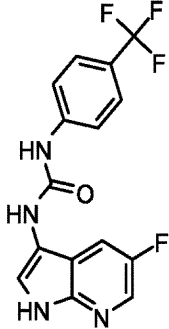
10

20

30

40

50

|     |                                                                                     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 170 |    |
| 171 |    |
| 172 |   |
| 173 |  |

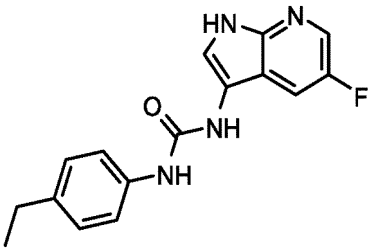
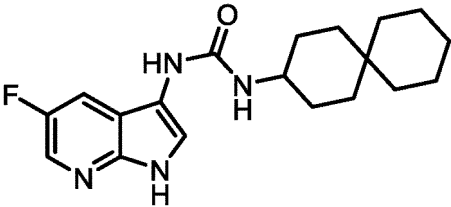
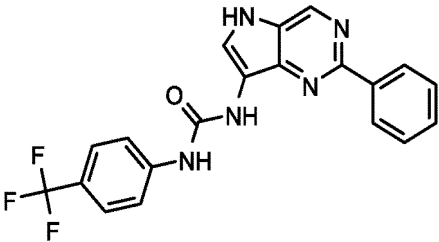
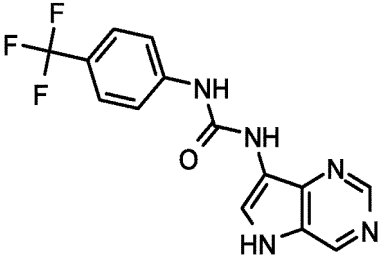
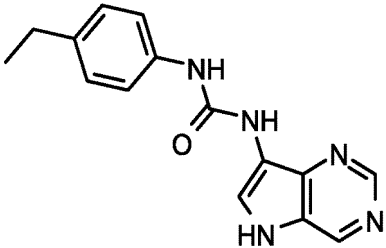
10

20

30

40

50

|     |                                                                                     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 174 |    |
| 179 |    |
| 180 |   |
| 181 |  |
| 182 |  |

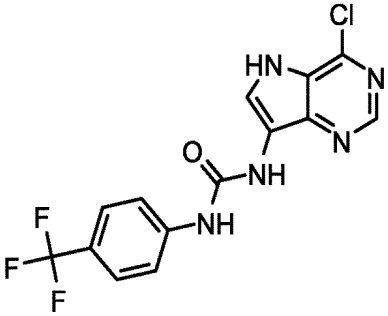
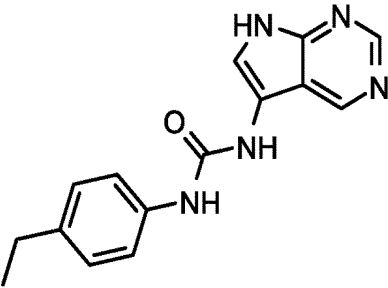
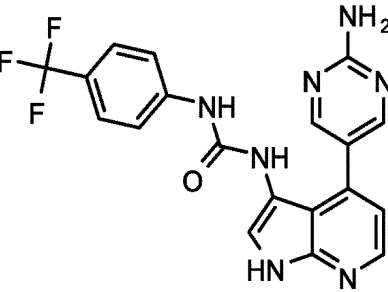
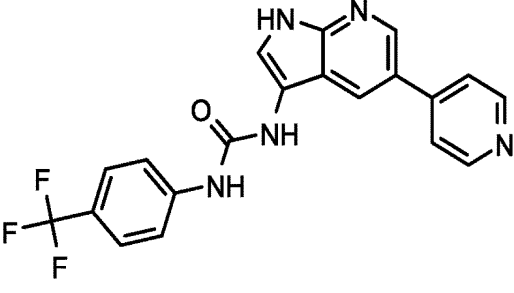
10

20

30

40

50

|      |                                                                                     |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 183  |    |
| 183b |    |
| 184  |   |
| 185  |  |

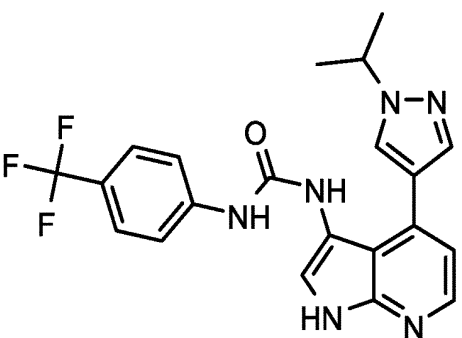
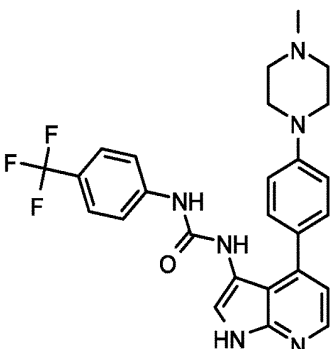
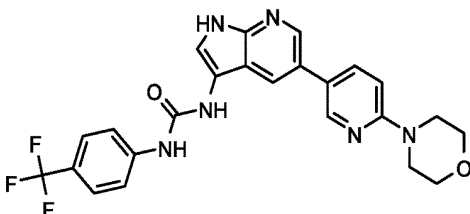
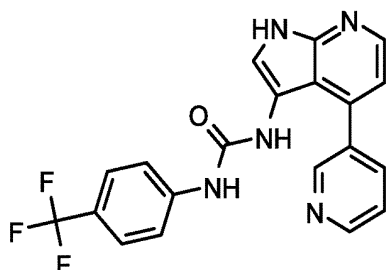
10

20

30

40

50

|     |                                                                                     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 186 |    |
| 187 |    |
| 188 |  |
| 189 |  |

10

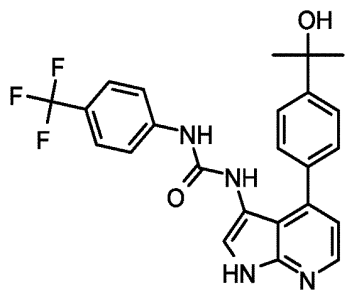
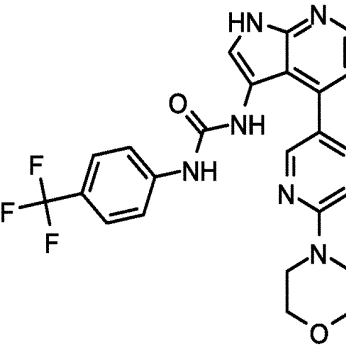
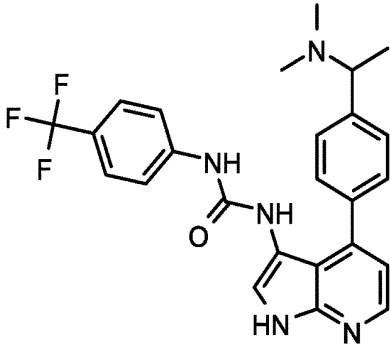
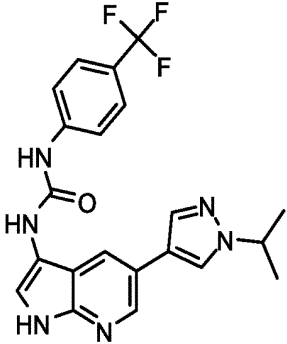
20

30

40

50



|     |                                                                                     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 190 |    |
| 191 |    |
| 192 |   |
| 193 |  |

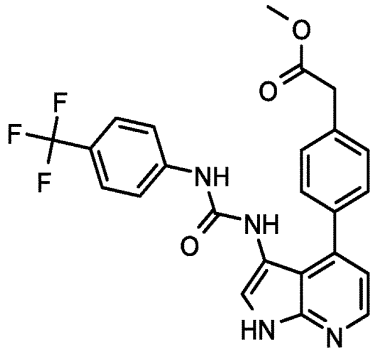
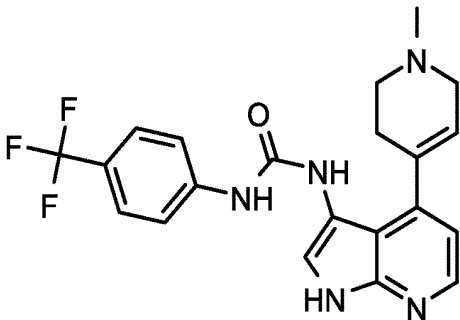
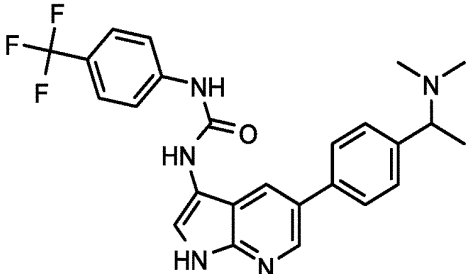
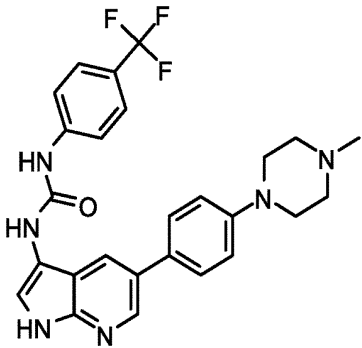
10

20

30

40

50

|     |                                                                                                                                                                        |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 194 | <br><chem>COCC(=O)c1ccc(cc1)C2=CC=C3C(=NC=C2)C(=NN3C(=O)Nc4ccc(C(F)(F)F)cc4)N</chem>  |
| 195 | <br><chem>CN1CC=CC(C1)Cc2ccc3c(c2)C(=NN3C(=O)Nc4ccc(C(F)(F)F)cc4)N</chem>             |
| 196 | <br><chem>CC(C)c1ccc(cc1)Cc2ccc3c(c2)C(=NN3C(=O)Nc4ccc(C(F)(F)F)cc4)N</chem>        |
| 197 | <br><chem>CN1CCN(CC1)Cc2ccc(cc2)Cc3ccc4c(c3)C(=NN4C(=O)Nc5ccc(C(F)(F)F)cc5)N</chem> |

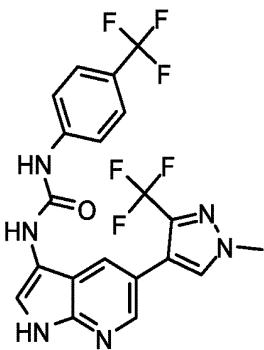
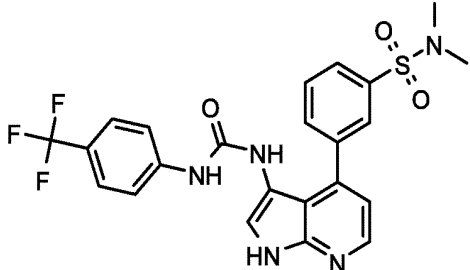
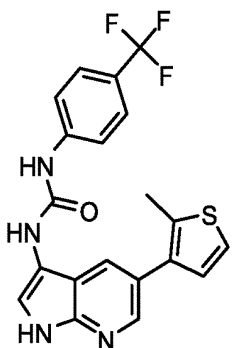
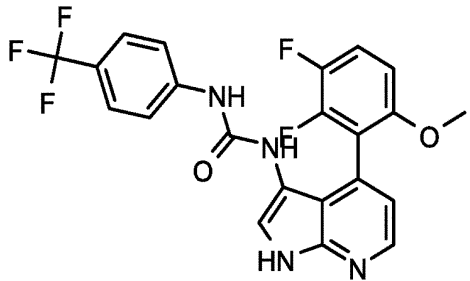
10

20

30

40

50

|     |                                                                                     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 198 |    |
| 199 |    |
| 200 |   |
| 201 |  |

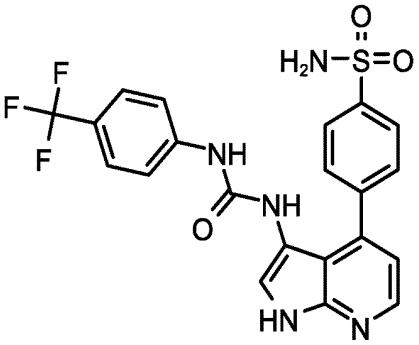
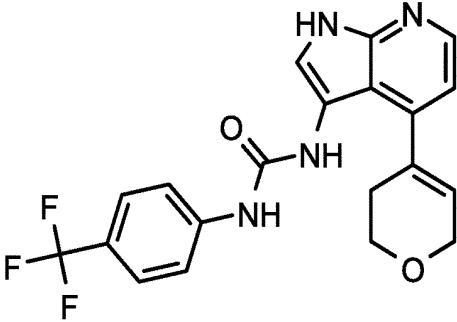
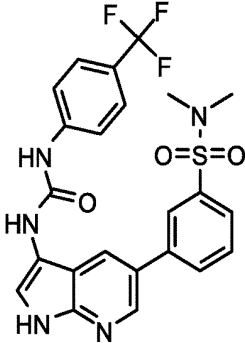
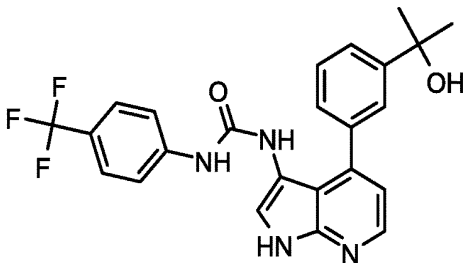
10

20

30

40

50

|     |                                                                                     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 202 |    |
| 203 |    |
| 204 |   |
| 205 |  |

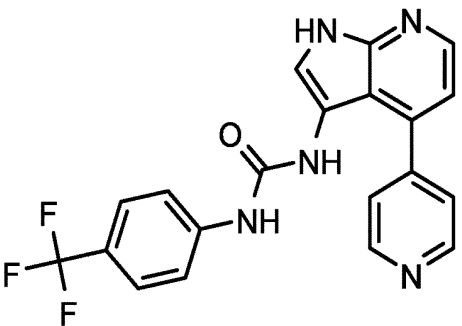
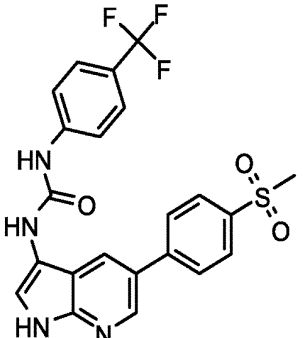
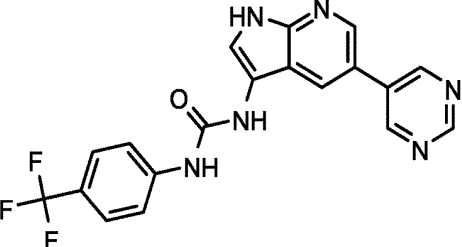
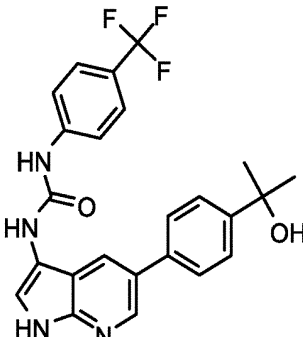
10

20

30

40

50

|     |                                                                                                                                                                  |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 206 | <br><chem>FC(F)(F)c1ccc(NC(=O)Nc2cc3nc(Cc4cccnc4)cn3cc2)cc1</chem>              |
| 207 | <br><chem>COs(=O)(=O)c1ccc(Cc2cc3nc(NC(=O)Nc4ccc(C(F)(F)F)cc4)cn3cc2)cc1</chem> |
| 208 | <br><chem>FC(F)(F)c1ccc(NC(=O)Nc2cc3nc(Cc4cc5ncnc45)cn3cc2)cc1</chem>         |
| 209 | <br><chem>CC(C)(C)c1ccc(Cc2cc3nc(NC(=O)Nc4ccc(C(F)(F)F)cc4)cn3cc2)cc1</chem>  |

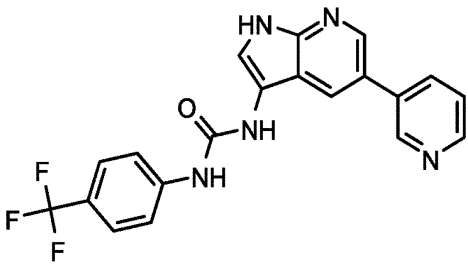
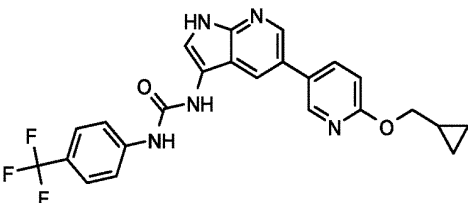
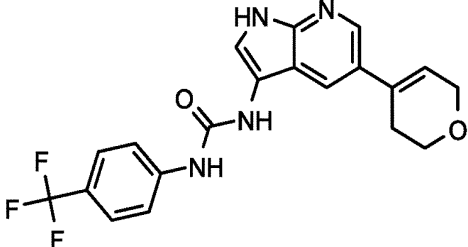
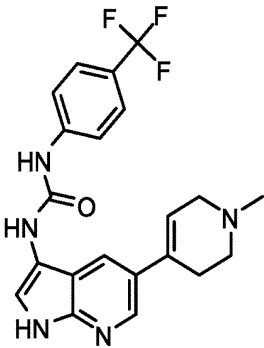
10

20

30

40

50

|     |                                                                                                                                                                         |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 210 | <br><chem>FC(F)(F)c1ccc(NC(=O)Nc2cc3c(c[nH]2)c4ccc5c4ncc5)cc1</chem>                   |
| 211 | <br><chem>FC(F)(F)c1ccc(NC(=O)Nc2cc3c(c[nH]2)c4ccc5c4ncc5COCC6CC6)cc1</chem>           |
| 212 | <br><chem>FC(F)(F)c1ccc(NC(=O)Nc2cc3c(c[nH]2)c4ccc5c4ncc5C6=CC=CC=C6O)cc1</chem>     |
| 213 | <br><chem>FC(F)(F)c1ccc(NC(=O)Nc2cc3c(c[nH]2)c4ccc5c4ncc5C6=CC=CC=C6N(C)C)cc1</chem> |

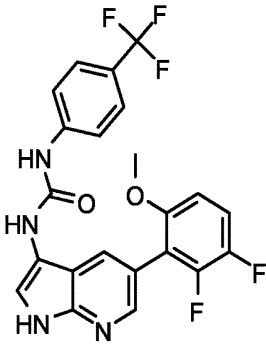
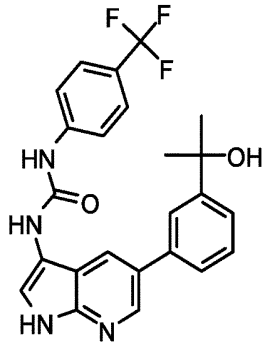
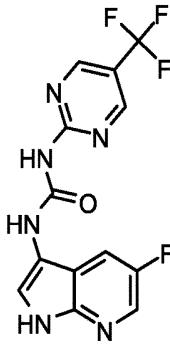
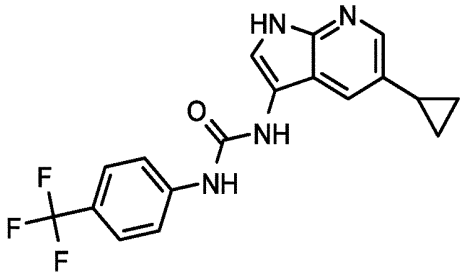
10

20

30

40

50

|     |                                                                                     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 214 |    |
| 215 |    |
| 216 |   |
| 217 |  |

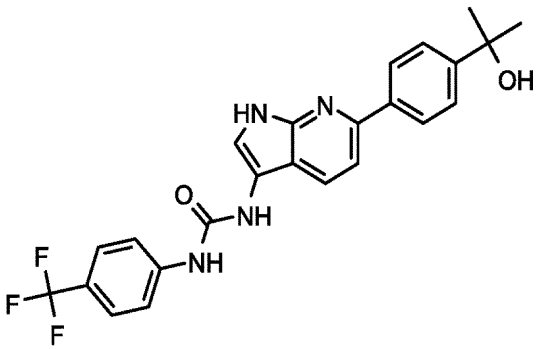
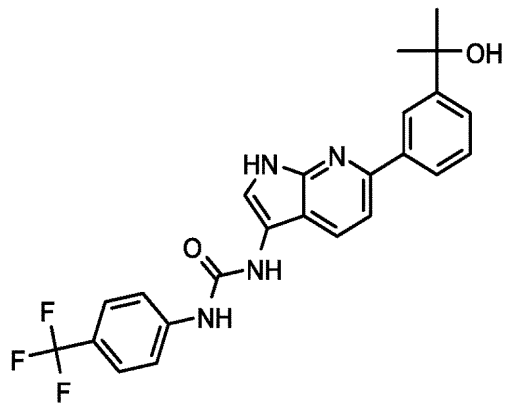
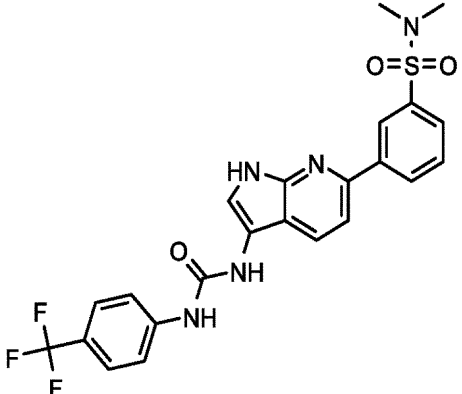
10

20

30

40

50

|     |                                                                                                                                                                          |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 218 |  <chem>CC(C)(C)c1ccc(cc1)-c2cc3c(cc2)nc4c3c[nH]4C(=O)Nc5ccc(cc5)C(F)(F)F</chem>         |
| 219 |  <chem>CC(C)(C)c1ccc(cc1)-c2cc3c(cc2)nc4c3c[nH]4C(=O)Nc5ccc(cc5)C(F)(F)F</chem>        |
| 220 |  <chem>CN(C)S(=O)(=O)c1ccc(cc1)-c2cc3c(cc2)nc4c3c[nH]4C(=O)Nc5ccc(cc5)C(F)(F)F</chem> |

10

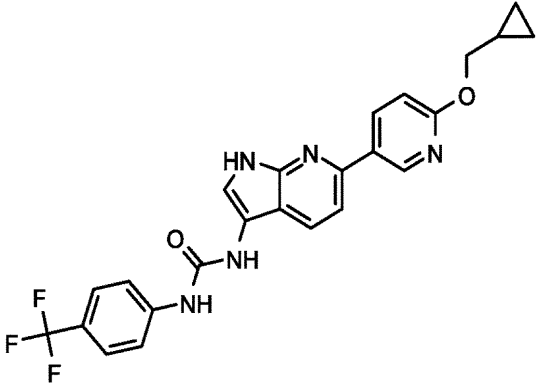
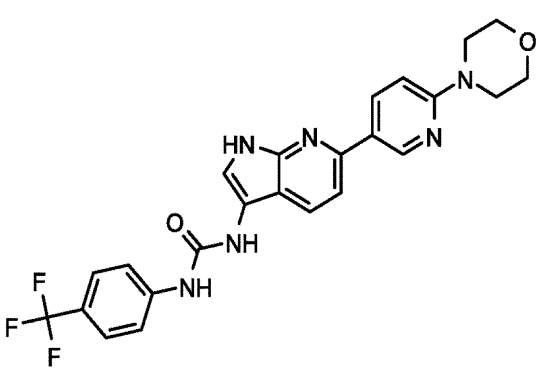
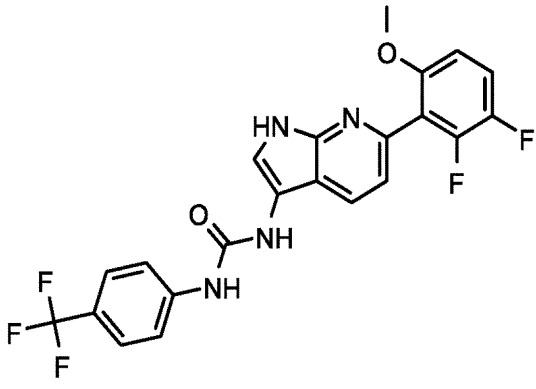
20

30

40

50



|     |                                                                                                                                                                                    |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 221 | <br><chem>COc1ccc(cc1-c2cc3c(cc2)nc4ccccc34)nc5ccc(cc5)C(=O)Nc6ccc(cc6)C(F)(F)F</chem>            |
| 222 | <br><chem>COC1CCN(C1)Cc2ccc(cc2-c3cc4c(cc3)nc5ccccc45)nc6ccc(cc6)C(=O)Nc7ccc(cc7)C(F)(F)F</chem> |
| 223 | <br><chem>COc1cc(F)c(F)cc1-c2cc3c(cc2)nc4ccccc34)nc5ccc(cc5)C(=O)Nc6ccc(cc6)C(F)(F)F</chem>     |

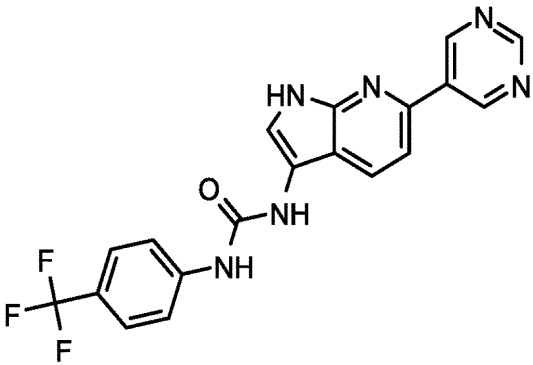
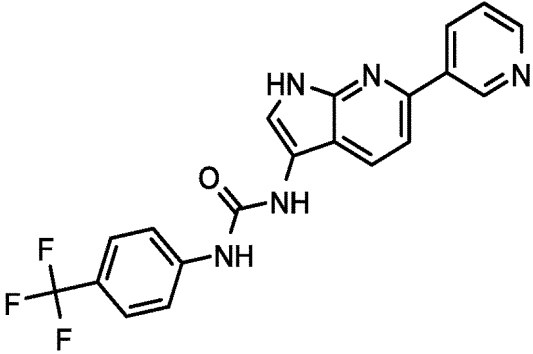
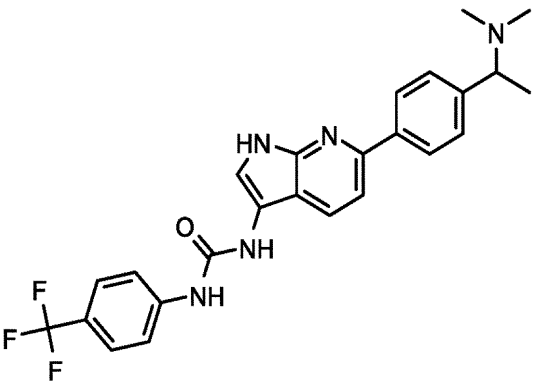
10

20

30

40

50

|     |                                                                                                                                                                 |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 224 | <br><chem>FC(F)(F)c1ccc(NC(=O)Nc2c[nH]c3cc(ccc3n2)c4ccncc4)cc1</chem>          |
| 225 | <br><chem>FC(F)(F)c1ccc(NC(=O)Nc2c[nH]c3cc(ccc3n2)c4ccncc4)cc1</chem>         |
| 226 | <br><chem>FC(F)(F)c1ccc(NC(=O)Nc2c[nH]c3cc(ccc3n2)c4ccc(cc4)N(C)C)cc1</chem> |

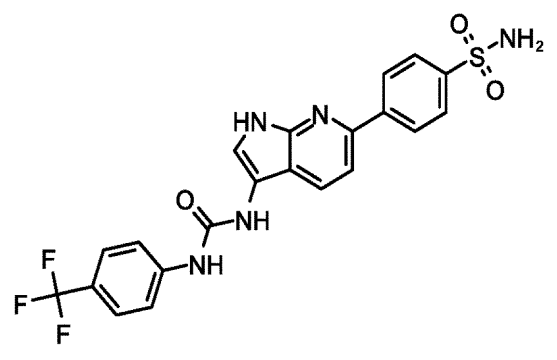
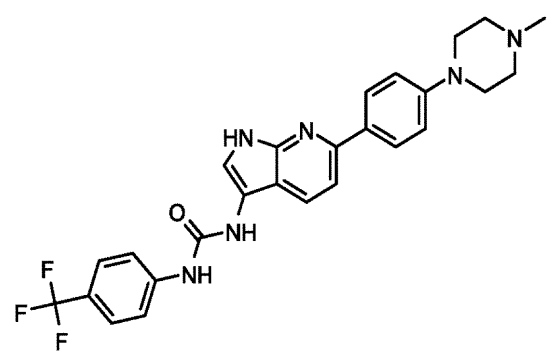
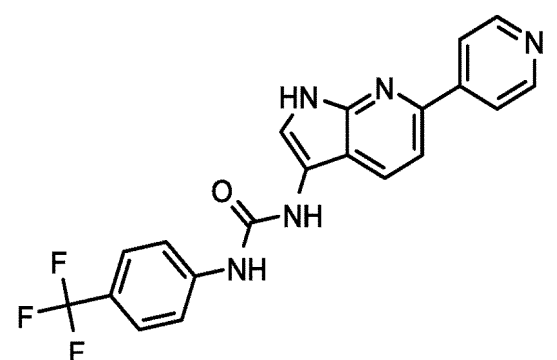
10

20

30

40

50

|     |                                                                                                                                                                    |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 227 | <br><chem>NS(=O)(=O)c1ccc(cc1)-c2ccc3c(c2)c[nH]3C(=O)Nc4ccc(cc4)C(F)(F)F</chem>   |
| 228 | <br><chem>CN1CCN(CC1)c2ccc(cc2)-c3ccc4c(c3)c[nH]4C(=O)Nc5ccc(cc5)C(F)(F)F</chem> |
| 229 | <br><chem>c1ccc2c(c1)c[nH]2C(=O)Nc3ccc(cc3)-c4cccnc4</chem>                     |

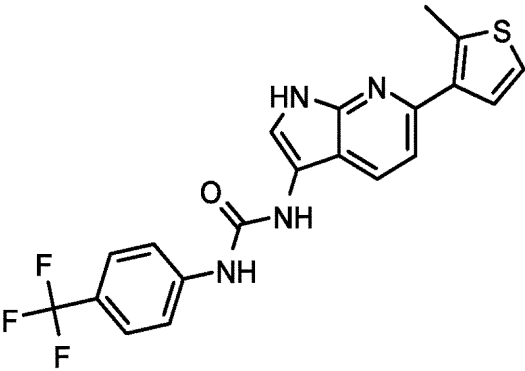
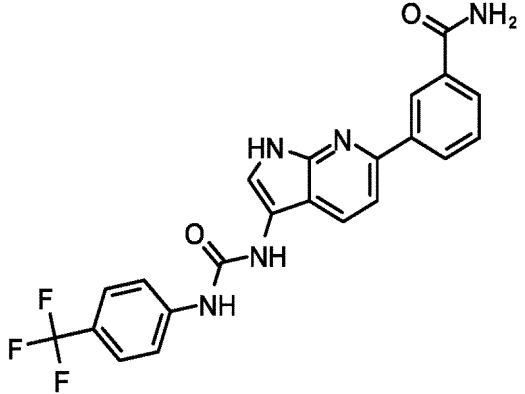
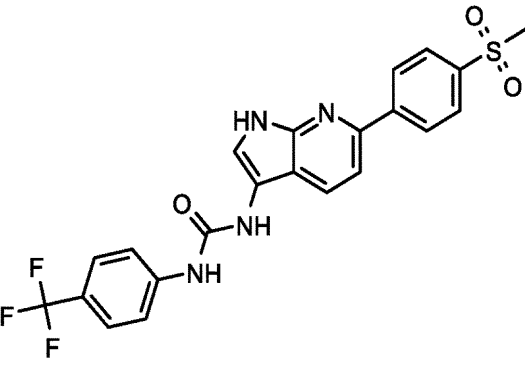
10

20

30

40

50

|     |                                                                                                                                                                             |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 230 | <br><chem>CC1=CSC=C1c2cc3nc4c(c[nH]4)cc(cc3n2)NC(=O)Nc5ccc(C(F)(F)F)cc5</chem>             |
| 231 | <br><chem>NC(=O)c1ccc(cc1)c2cc3nc4c(c[nH]4)cc(cc3n2)NC(=O)Nc5ccc(C(F)(F)F)cc5</chem>      |
| 232 | <br><chem>CS(=O)(=O)c1ccc(cc1)c2cc3nc4c(c[nH]4)cc(cc3n2)NC(=O)Nc5ccc(C(F)(F)F)cc5</chem> |

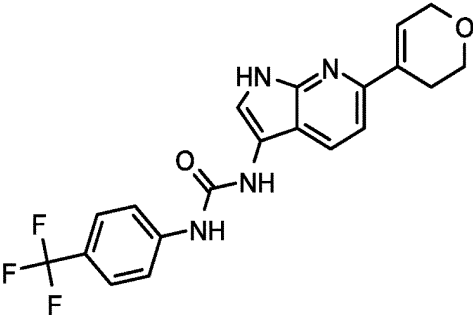
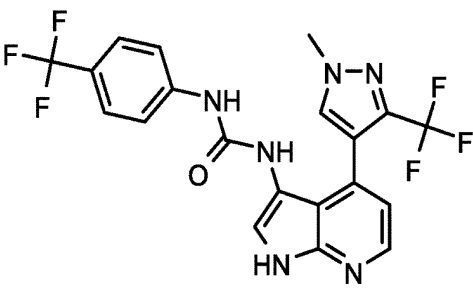
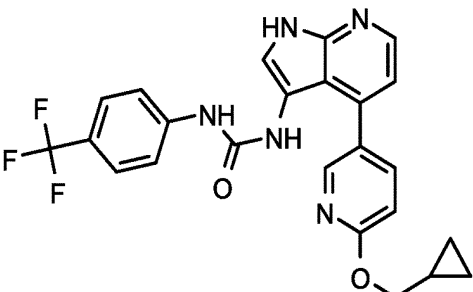
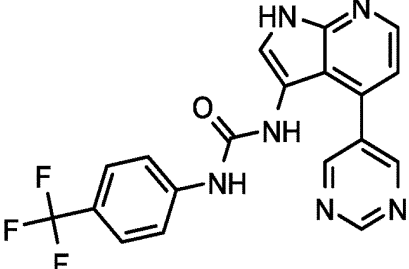
10

20

30

40

50

|     |                                                                                     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 233 |    |
| 234 |    |
| 235 |  |
| 236 |  |

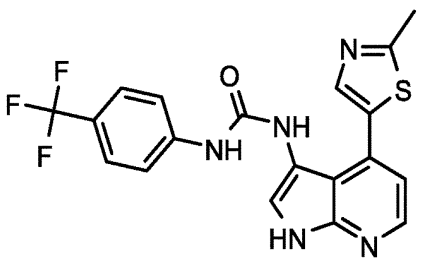
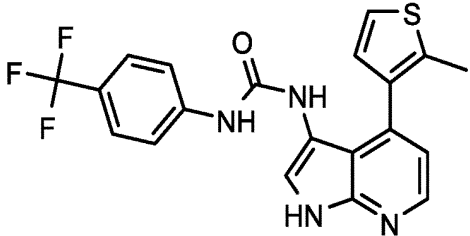
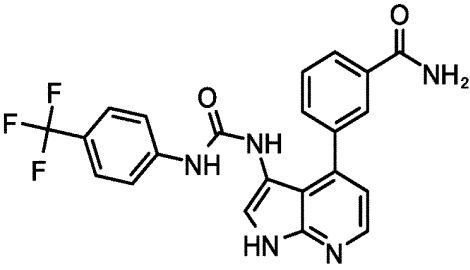
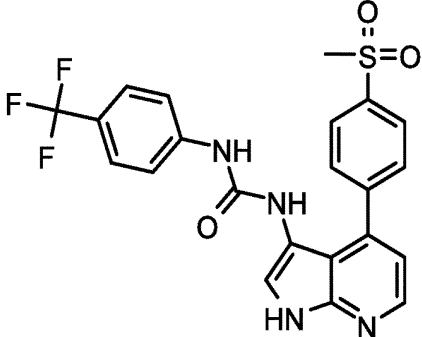
10

20

30

40

50

|     |                                                                                                                                                              |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 237 | <br><chem>Cc1nc(s1)-c2cc3c(cnc23)NC(=O)Nc4ccc(C(F)(F)F)cc4</chem>           |
| 238 | <br><chem>Cc1cc(s1)-c2cc3c(cnc23)NC(=O)Nc4ccc(C(F)(F)F)cc4</chem>           |
| 239 | <br><chem>NC(=O)c1ccc(cc1)-c2cc3c(cnc23)NC(=O)Nc4ccc(C(F)(F)F)cc4</chem>   |
| 240 | <br><chem>O=S(=O)c1ccc(cc1)-c2cc3c(cnc23)NC(=O)Nc4ccc(C(F)(F)F)cc4</chem> |

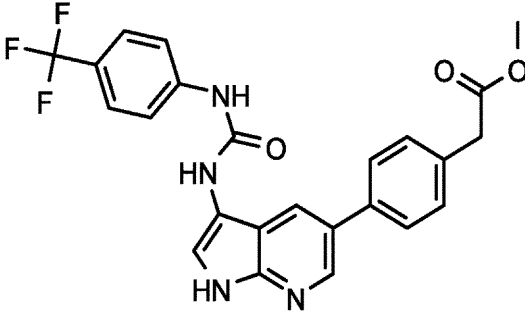
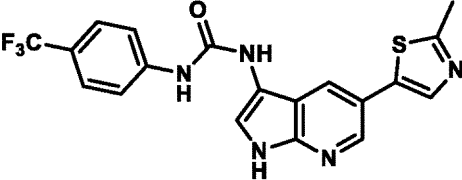
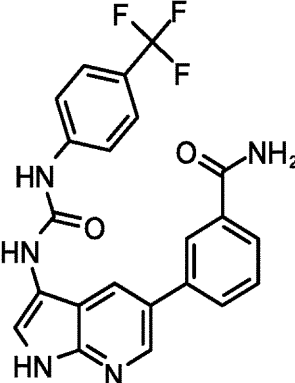
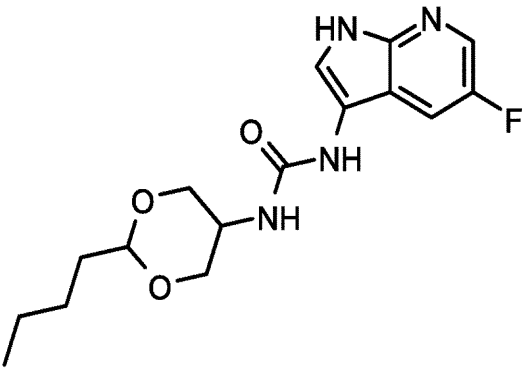
10

20

30

40

50

|     |                                                                                     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 241 |    |
| 242 |    |
| 243 |   |
| 244 |  |

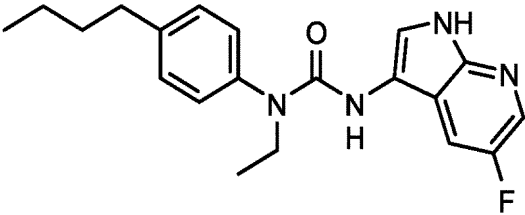
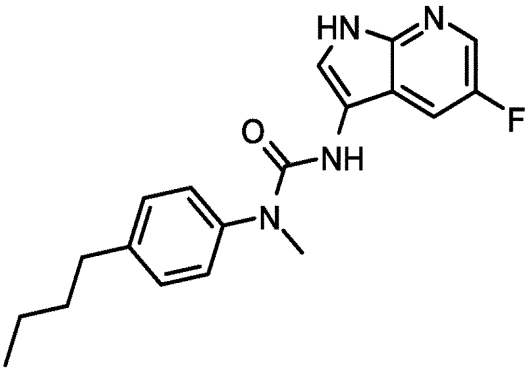
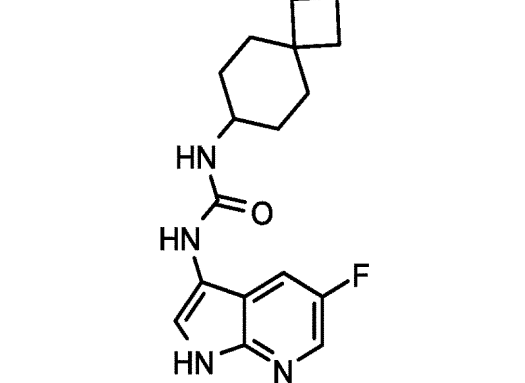
10

20

30

40

50

|     |                                                                                                                                                   |
|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 245 | <br><chem>CCCC1=CC=C(N(C)C(=O)Nc2c[nH]c3cc(F)cn23)C=C1</chem>    |
| 246 | <br><chem>CCCC1=CC=C(N(C)C(=O)Nc2c[nH]c3cc(F)cn23)C=C1</chem>   |
| 247 | <br><chem>CCCC1=CC=C(N(C1)C(=O)Nc2c[nH]c3cc(F)cn23)C=C1</chem> |

10

20

30

40

50



|     |                                                                                           |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| 248 | <br><chem>O=C1C(=NC2=CC=C(C=C2)C1)C(=O)N3CC(CCC3Cc4ccccc4)C5=CC=C(C=C5)C6=CC=CC=C6</chem> |
| 249 | <br><chem>O=C1C(=NC2=CC=C(C=C2)C1)C(=O)N3CC(CCC3Cc4ccccc4)C5=CC=C(C=C5)C6=CC=CC=C6</chem> |
| 250 | <br><chem>O=C1C(=NC2=CC=C(C=C2)C1)C(=O)N3CC(CCC3Cc4ccccc4)C5=CC=C(C=C5)C6=CC=CC=C6</chem> |

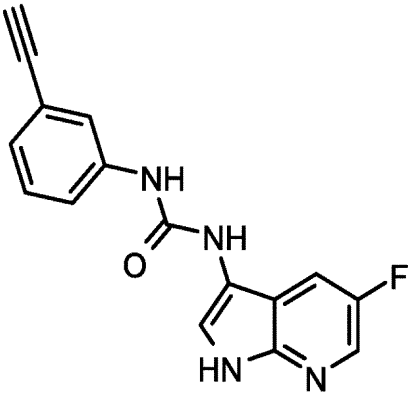
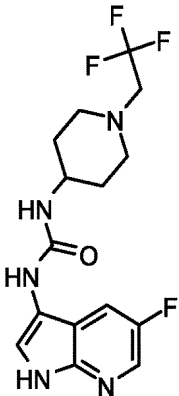
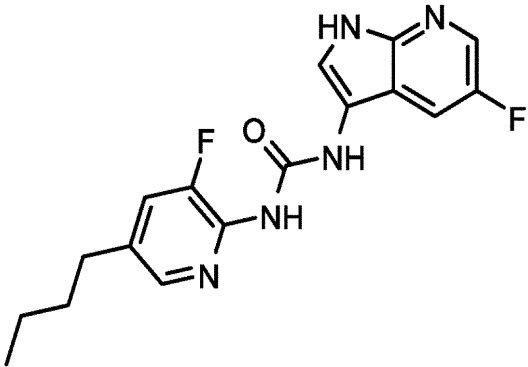
10

20

30

40

50

|     |                                                                                                                                                     |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 251 | <br><chem>C#Cc1ccc(NC(=O)Nc2c[nH]c3cc(F)cn23)cc1</chem>            |
| 252 | <br><chem>COc1cc(F)(F)FCCN1CCCC1NC(=O)Nc2c[nH]c3cc(F)cn23</chem>  |
| 253 | <br><chem>CCCC1=CN=C(C=C1NC(=O)Nc2c[nH]c3cc(F)cn23)C(F)=C</chem> |

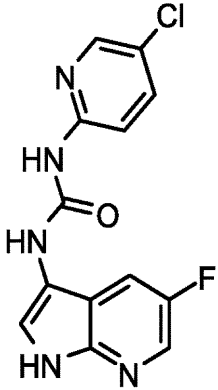
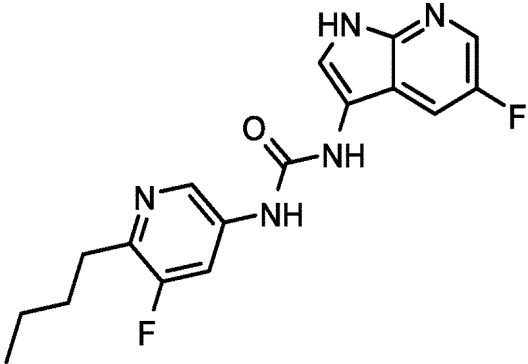
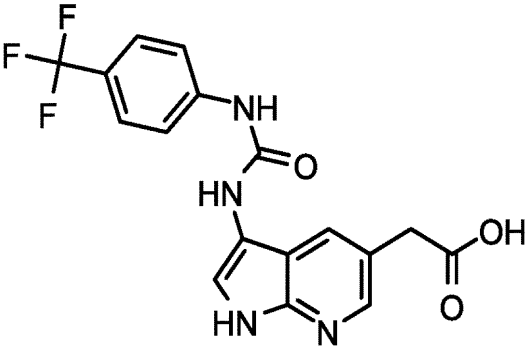
10

20

30

40

50

|     |                                                                                     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 254 |    |
| 255 |   |
| 256 |  |

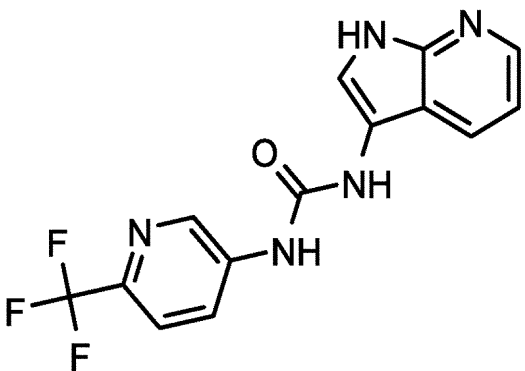
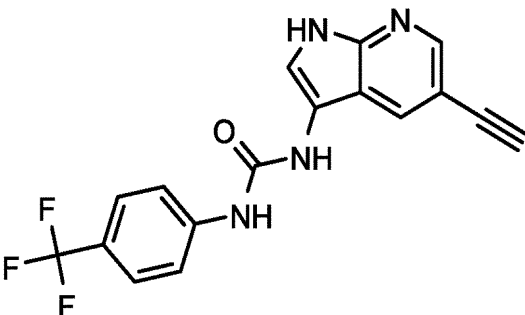
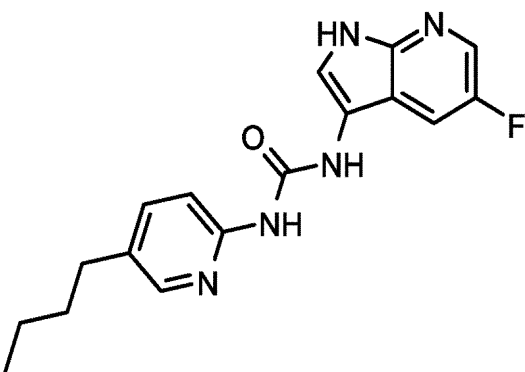
10

20

30

40

50

|     |                                                                                                                                                  |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 257 | <br><chem>FC(F)(F)c1ccncc1NC(=O)Nc2c[nH]c3ccccc23</chem>        |
| 258 | <br><chem>FC(F)(F)c1ccc(NC(=O)Nc2c[nH]c3cc(C#C)ccn32)cc1</chem> |
| 259 | <br><chem>CCCCc1ccncc1NC(=O)Nc2c[nH]c3cc(F)ccn32</chem>       |

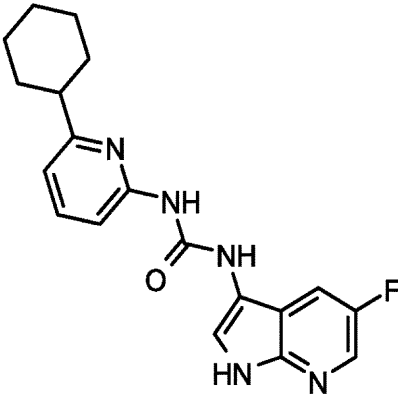
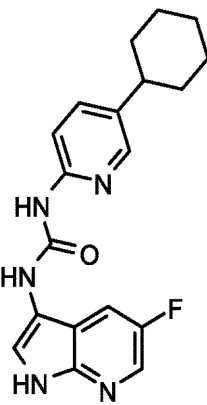
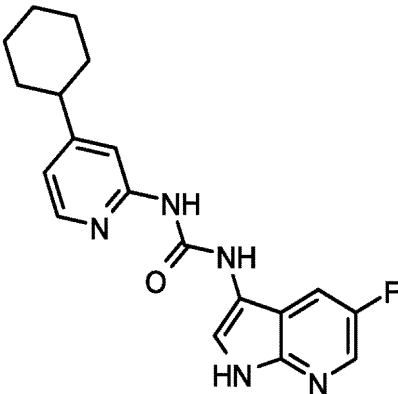
10

20

30

40

50

|     |                                                                                     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 260 |    |
| 261 |   |
| 262 |  |

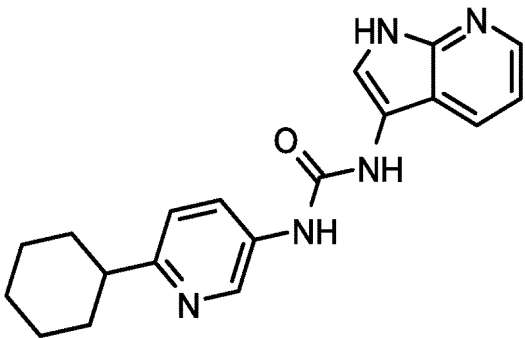
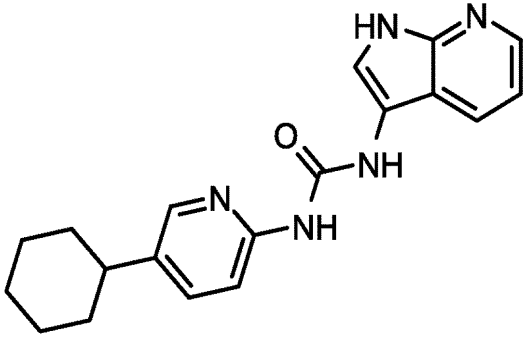
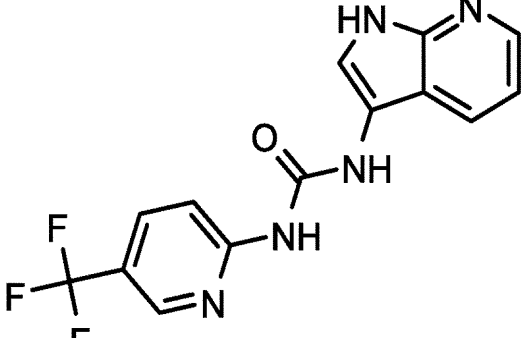
10

20

30

40

50

|     |                                                                                                                                                  |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 263 | <br><chem>C1=CC=C(C=C1)c2ccncc2NC(=O)Nc3c[nH]c4cccnc34</chem>   |
| 264 | <br><chem>C1=CC=C(C=C1)c2ccncc2NC(=O)Nc3c[nH]c4cccnc34</chem>  |
| 265 | <br><chem>C1=CC=C(C=C1)c2ccncc2NC(=O)Nc3c[nH]c4cccnc34</chem> |

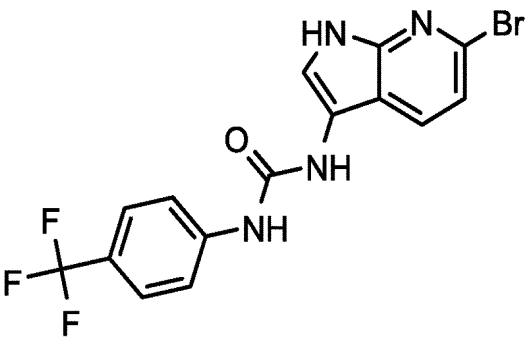
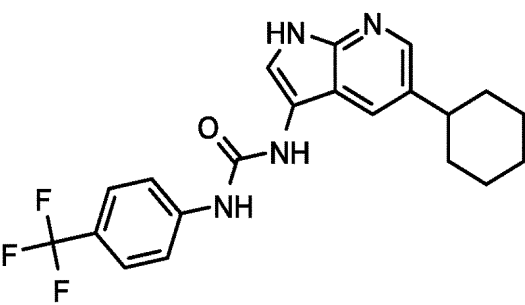
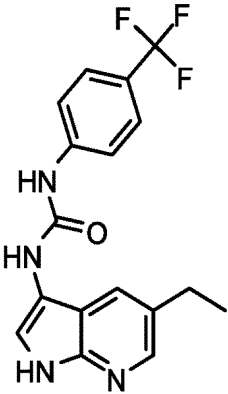
10

20

30

40

50

|     |                                                                                                                                                         |
|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 266 | <br><chem>Brc1ccc2c(c1)c(c[nH]2)NC(=O)Nc3ccc(C(F)(F)F)cc3</chem>       |
| 267 | <br><chem>C1CCCCC1c1ccc2c(c1)c(c[nH]2)NC(=O)Nc3ccc(C(F)(F)F)cc3</chem> |
| 268 | <br><chem>CCc1ccc2c(c1)c(c[nH]2)NC(=O)Nc3ccc(C(F)(F)F)cc3</chem>     |

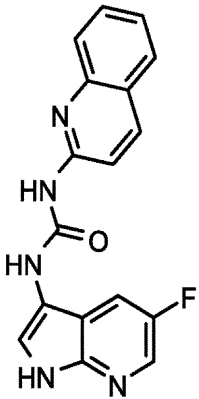
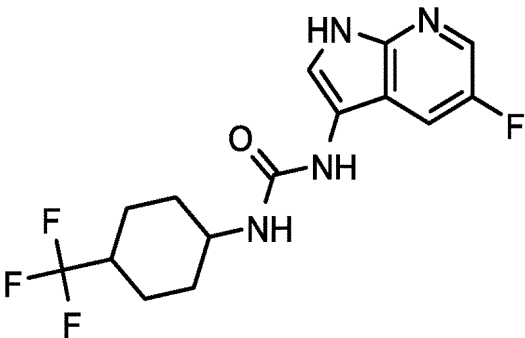
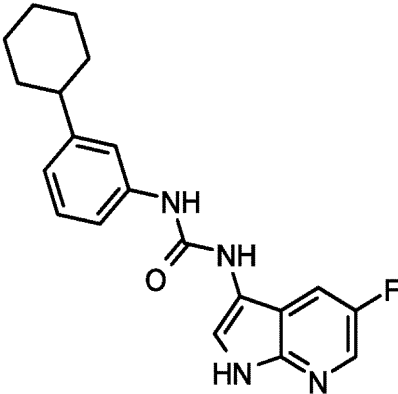
10

20

30

40

50

|     |                                                                                                                                                                                      |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 269 | <br><chem>O=C1C(=Nc2cnc3ccccc23)N1C4=CC(=C5C(=CC(=C4)N5)C(F)=CN=C5)</chem>                          |
| 270 | <br><chem>FC1=CC(=C2C(=CC(=C1)N2)C(F)=CN=C2)N1C(=O)N1C2=CC(C(F)(F)F)CCCC2</chem>                   |
| 271 | <br><chem>O=C1C(=Nc2cnc3ccccc23)N1C4=CC(=C5C(=CC(=C4)N5)C(F)=CN=C5)C6=CC(=CC(=C6)C7CCCCC7)</chem> |

10

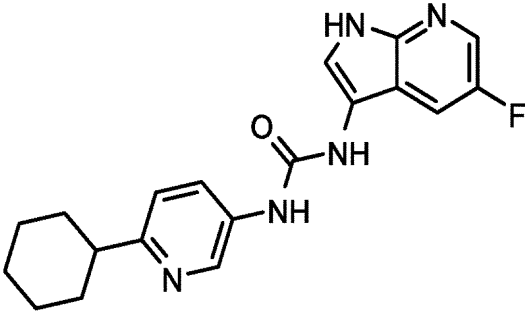
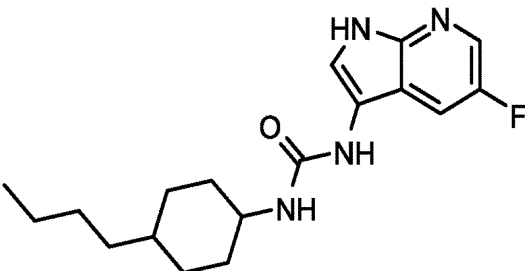
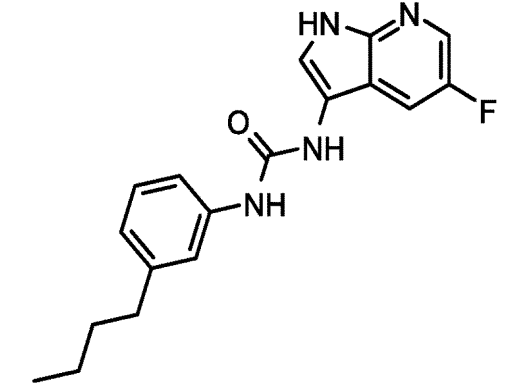
20

30

40

50



|     |                                                                                                                                                       |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 272 | <br><chem>CC1=CC=C(C=C1C2=CC=CC=C2)NC(=O)Nc3c[nH]c4cc(F)ccn34</chem> |
| 273 | <br><chem>CCCC1CCCC(C1)NC(=O)Nc2c[nH]c3cc(F)ccn23</chem>             |
| 274 | <br><chem>CCCC1=CC=C(C=C1)NC(=O)Nc2c[nH]c3cc(F)ccn23</chem>        |

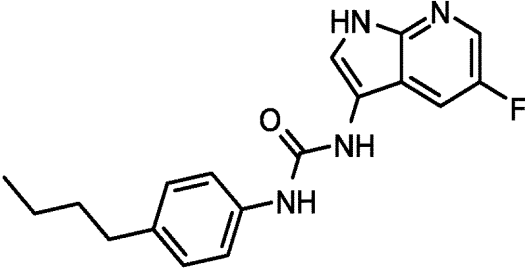
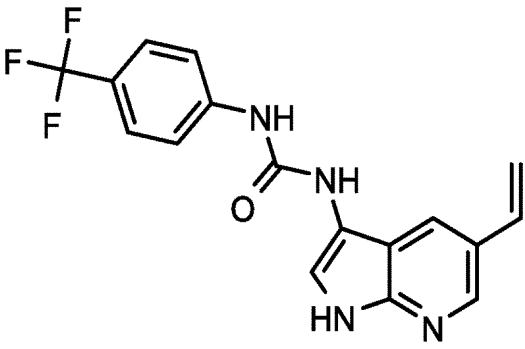
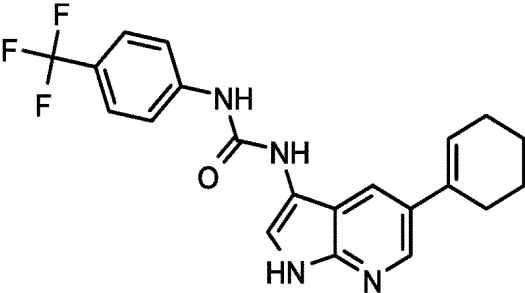
10

20

30

40

50

|     |                                                                                                                                                           |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 275 | <br><chem>CCCC1=CC=C(NC(=O)Nc2c[nH]c3cc(F)cn23)C=C1</chem>               |
| 276 | <br><chem>C=Cc1cc2c[nH]c3cc(C(=O)Nc4ccc(C(F)(F)F)cc4)cn23</chem>        |
| 277 | <br><chem>C1=CCCCC1c1cc2c[nH]c3cc(C(=O)Nc4ccc(C(F)(F)F)cc4)cn23</chem> |

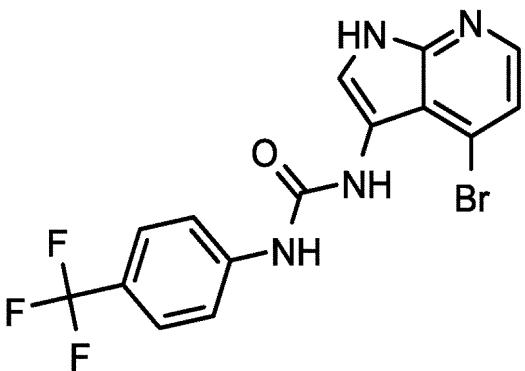
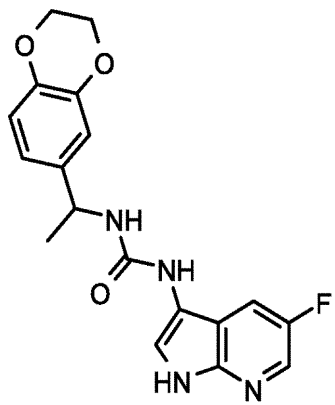
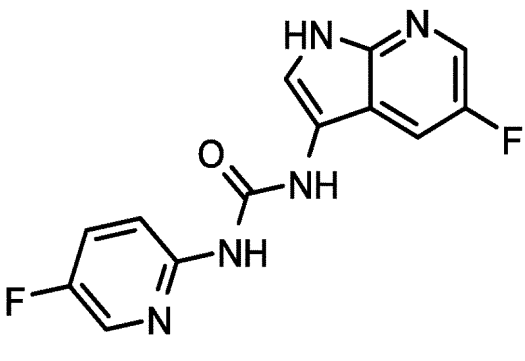
10

20

30

40

50

|     |                                                                                                                                                   |
|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 278 | <br><chem>BrC1=CC=C2C(=C1)C(=CN2)C(=O)Nc3ccc(C(F)(F)F)cc3</chem> |
| 279 | <br><chem>Fc1cc2c(c1)c[nH]2C(=O)Nc3ccc4c(c3)OCO4</chem>         |
| 280 | <br><chem>Fc1cc2c(c1)c[nH]2C(=O)Nc3ccncc3F</chem>              |

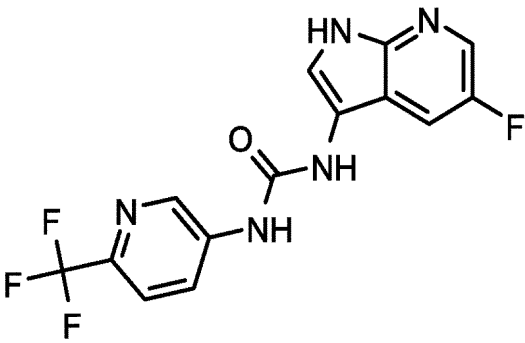
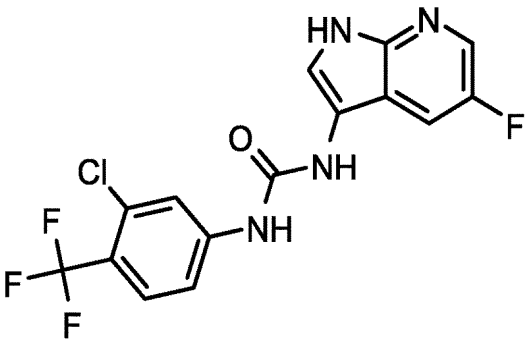
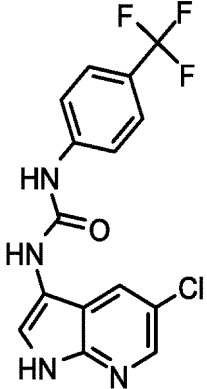
10

20

30

40

50

|     |                                                                                                                                                      |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 281 | <br><chem>Fc1ccc2c(c1)c(c[nH]2)C(=O)Nc3ccc(C(F)(F)F)n3</chem>       |
| 282 | <br><chem>Fc1ccc2c(c1)c(c[nH]2)C(=O)Nc3cc(Cl)cc(C(F)(F)F)c3</chem> |
| 283 | <br><chem>Clc1ccc2c(c1)c(c[nH]2)NC(=O)Nc3ccc(C(F)(F)F)cc3</chem>  |

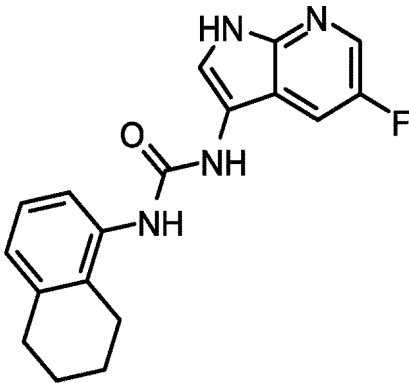
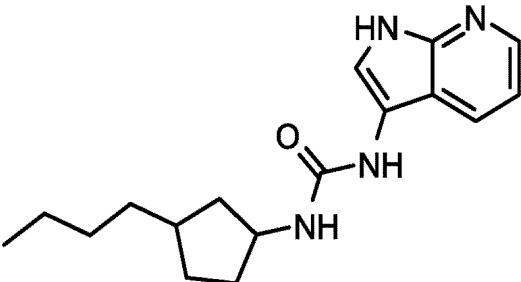
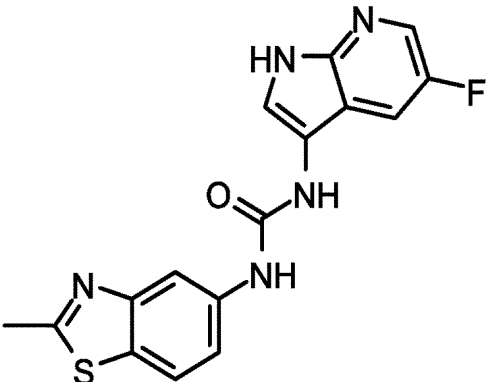
10

20

30

40

50

|     |                                                                                                                                                       |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 284 | <br><chem>O=C1C(=O)N1c2ccc3c(c2)C4CCCCC4c3c5c[nH]c6cc(F)ccn56</chem> |
| 285 | <br><chem>O=C1C(=O)N1c2c[nH]c3ccccc23c4c[nH]c5cc(F)ccn45</chem>      |
| 286 | <br><chem>O=C1C(=O)N1c2c[nH]c3cc(F)ccn23c4c[nH]c5cc(F)ccn45</chem> |

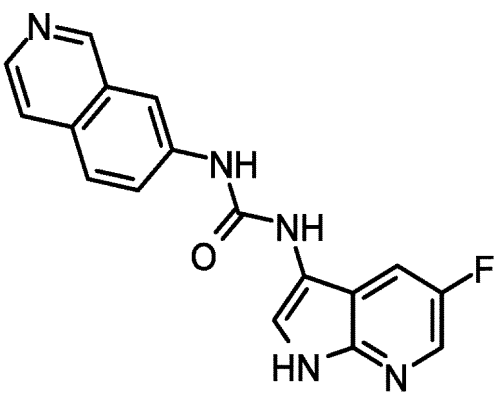
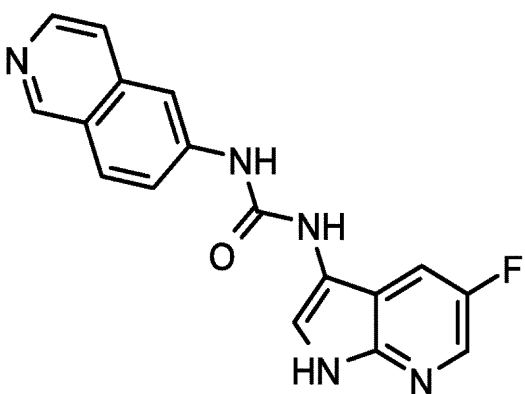
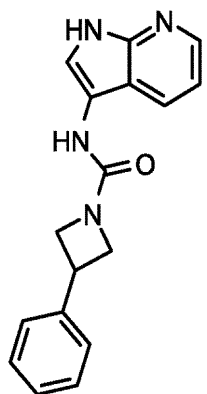
10

20

30

40

50

|     |                                                                                                                                            |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 287 | <br><chem>Fc1nc2c(c[nH]2)nc(=O)nc1Nc3ccc4ccncc4c3</chem>  |
| 288 | <br><chem>Fc1nc2c(c[nH]2)nc(=O)nc1Nc3ccc4ccncc4c3</chem> |
| 289 | <br><chem>c1ccc(cc1)C2CCN2C(=O)Nc3c[nH]c4ccncc34</chem> |

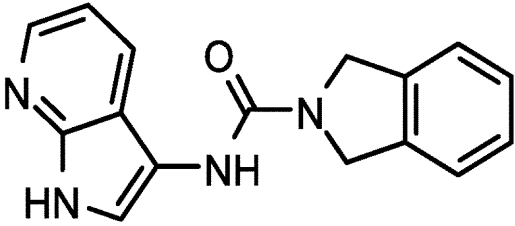
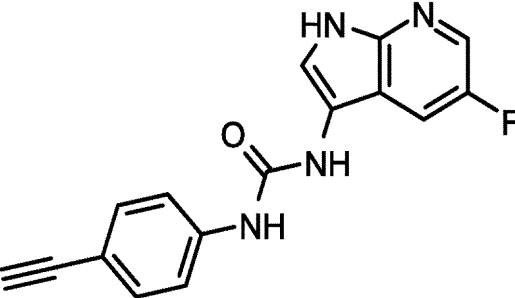
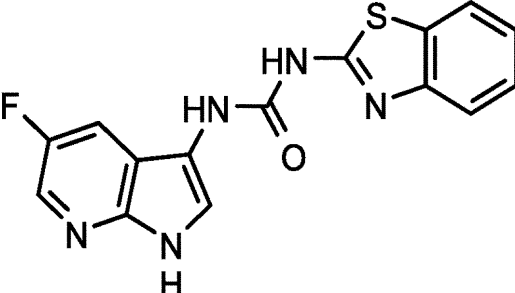
10

20

30

40

50

|     |                                                                                     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 290 |    |
| 291 |    |
| 292 |  |

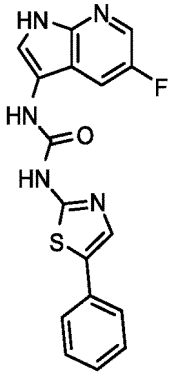
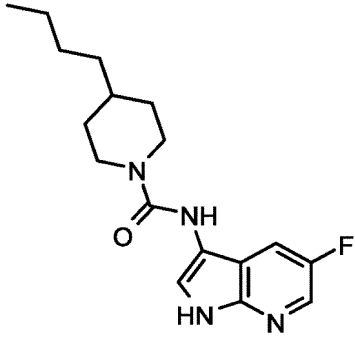
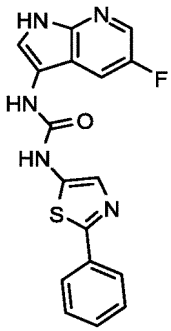
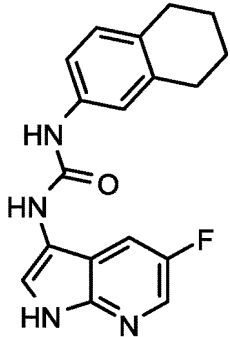
10

20

30

40

50

|     |                                                                                     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 293 |    |
| 294 |    |
| 295 |   |
| 296 |  |

10

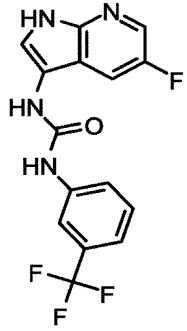
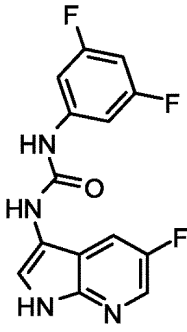
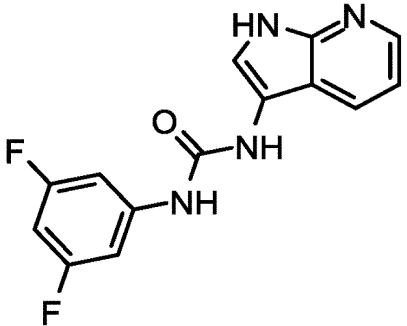
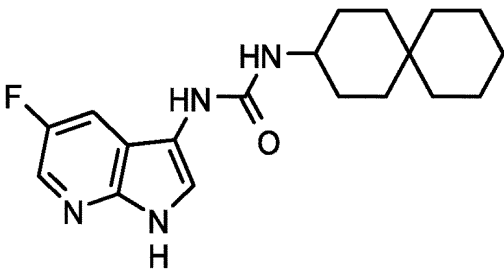
20

30

40

50



|     |                                                                                     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 297 |    |
| 298 |    |
| 299 |   |
| 300 |  |

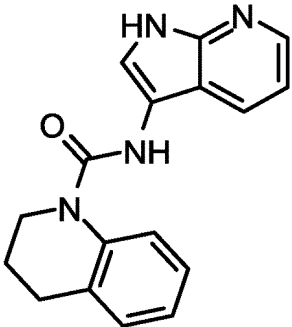
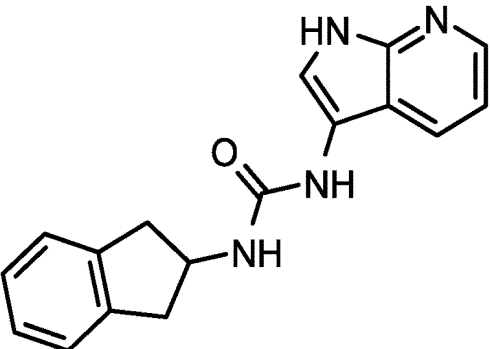
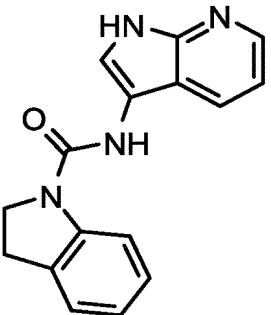
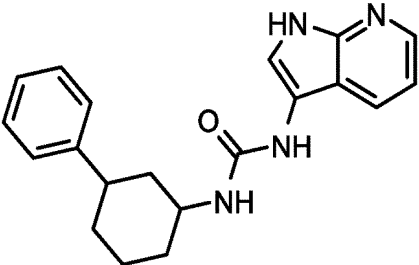
10

20

30

40

50

|     |                                                                                                                                                            |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 301 | <br><chem>Nc1ccc2c(c1)nc(C(=O)Nc3ccccc3N2)c4cccnc4</chem>                 |
| 302 | <br><chem>Nc1ccc2c(c1)nc(C(=O)Nc3c4ccccc4CC3)c4cccnc4</chem>              |
| 303 | <br><chem>Nc1ccc2c(c1)nc(C(=O)Nc3ccccc3N2)c4cccnc4</chem>               |
| 304 | <br><chem>Nc1ccc2c(c1)nc(C(=O)Nc3ccccc3C4CCCCC4c5ccccc5)c4cccnc4</chem> |

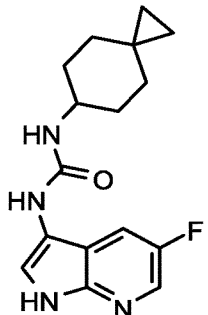
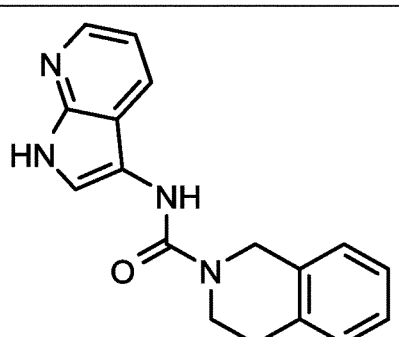
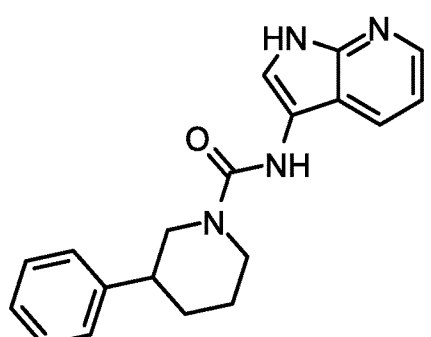
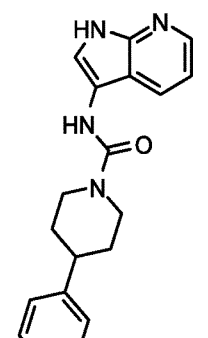
10

20

30

40

50

|     |                                                                                     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 305 |    |
| 306 |    |
| 307 |   |
| 308 |  |

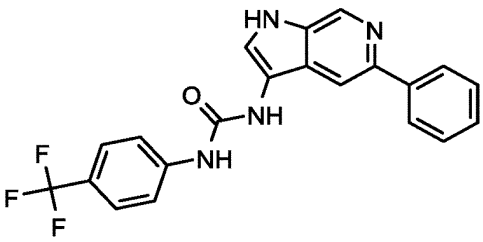
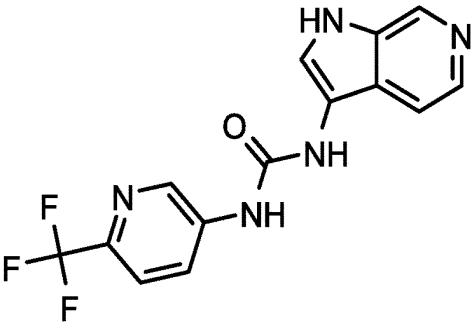
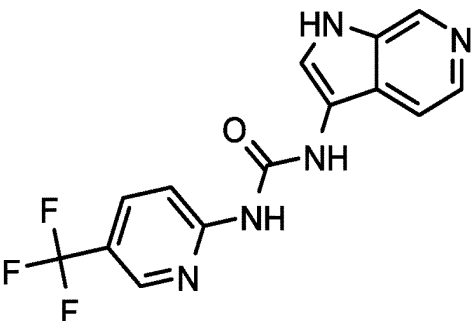
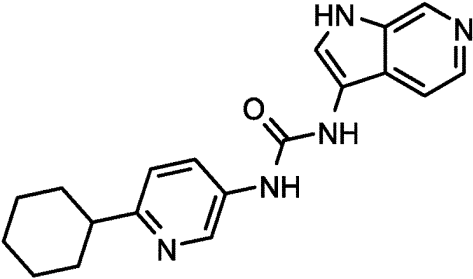
10

20

30

40

50

|     |                                                                                     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 309 |    |
| 310 |    |
| 311 |   |
| 312 |  |

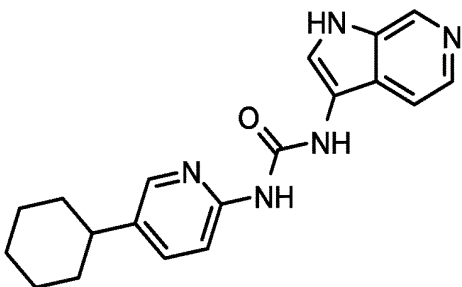
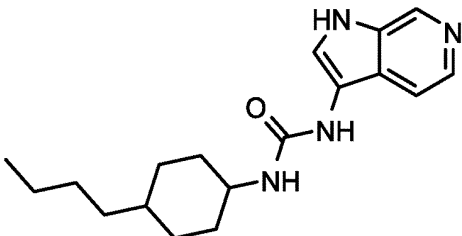
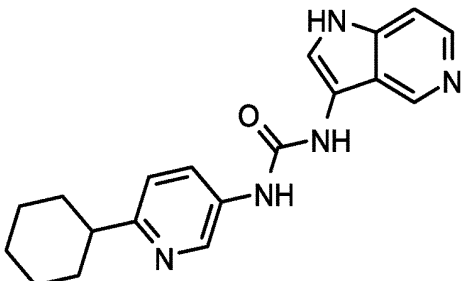
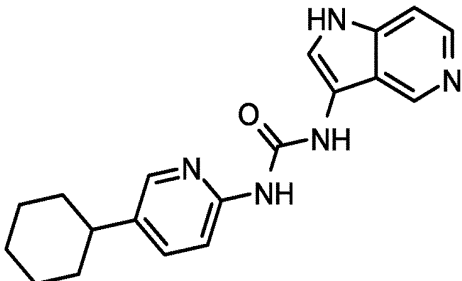
10

20

30

40

50

|     |                                                                                     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 313 |    |
| 314 |    |
| 315 |   |
| 316 |  |

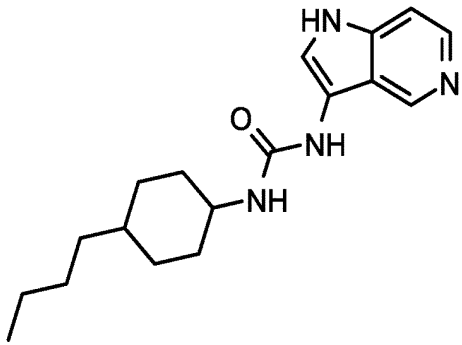
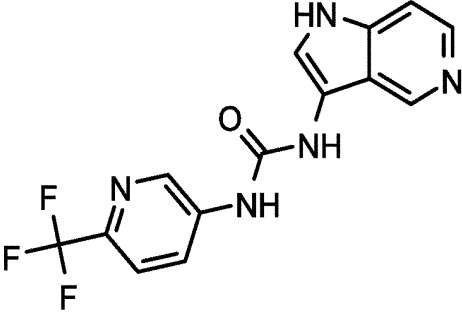
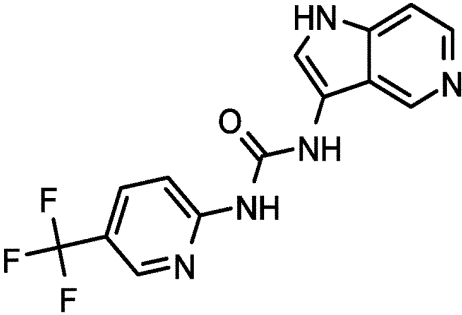
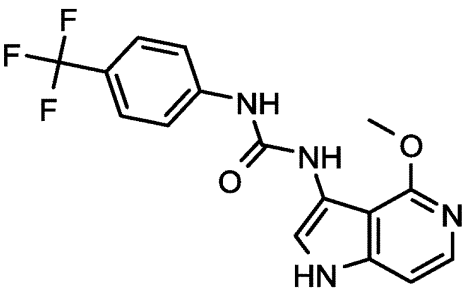
10

20

30

40

50

|     |                                                                                                                                                  |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 317 | <br><chem>CCCC1CCCCC1NC(=O)NNc2c[nH]c3ccncc23</chem>            |
| 318 | <br><chem>FC(F)(F)c1ccncc1NC(=O)NNc2c[nH]c3ccncc23</chem>       |
| 319 | <br><chem>FC(F)(F)c1ccncc1NC(=O)NNc2c[nH]c3ccncc23</chem>     |
| 320 | <br><chem>COc1c[nH]c2ccncc12NC(=O)NNc3ccc(C(F)(F)F)cc3</chem> |

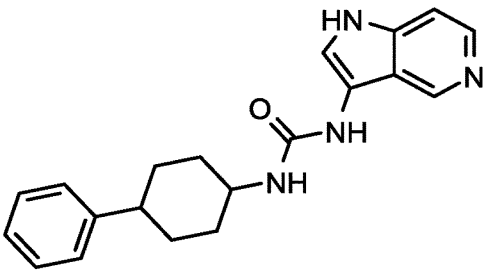
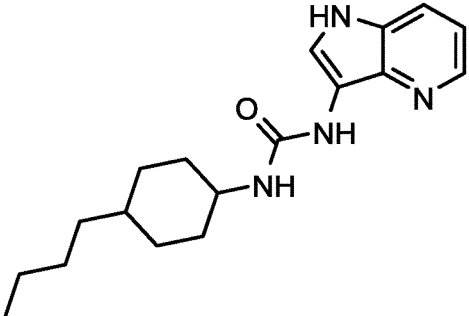
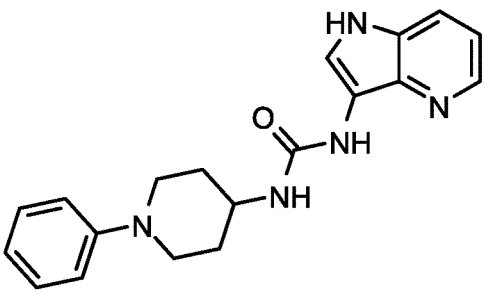
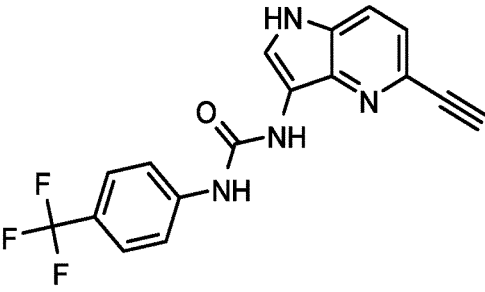
10

20

30

40

50

|     |                                                                                     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 321 |    |
| 322 |    |
| 323 |   |
| 324 |  |

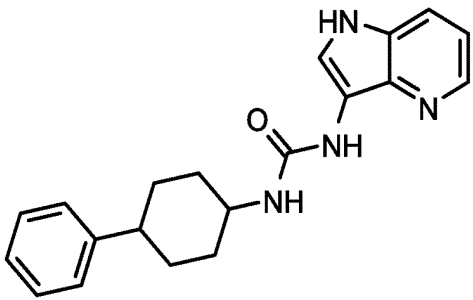
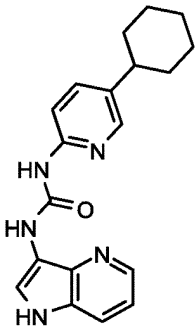
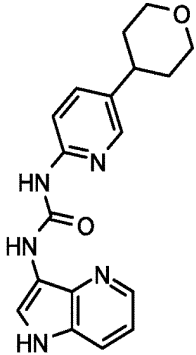
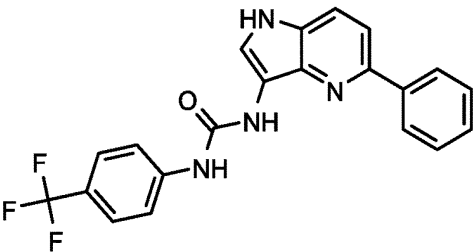
10

20

30

40

50

|     |                                                                                     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 325 |    |
| 326 |    |
| 327 |   |
| 328 |  |

10

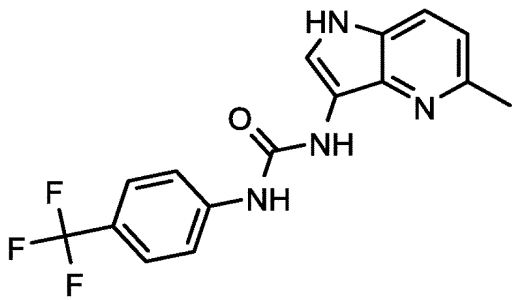
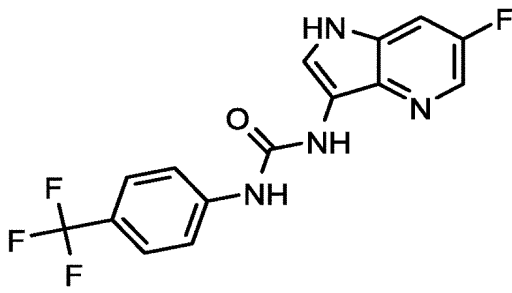
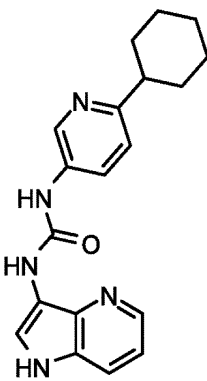
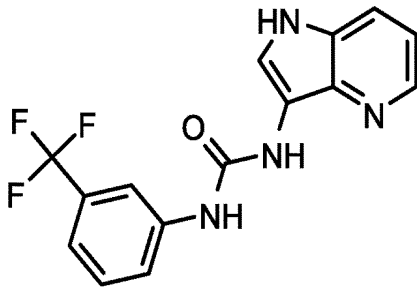
20

30

40

50



|     |                                                                                     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 329 |    |
| 330 |    |
| 331 |   |
| 332 |  |

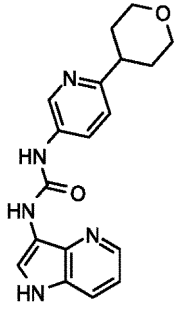
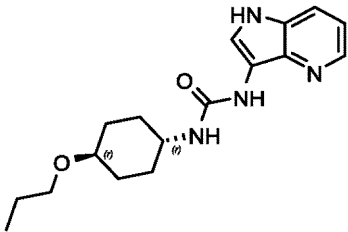
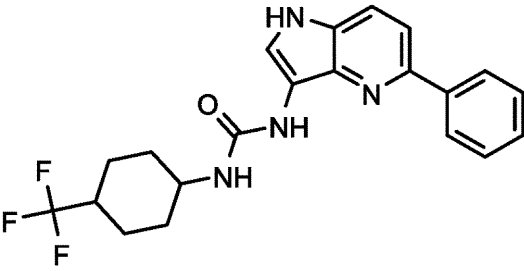
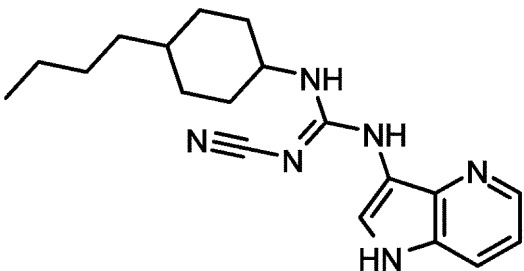
10

20

30

40

50

|     |                                                                                     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 333 |    |
| 334 |    |
| 335 |   |
| 336 |  |

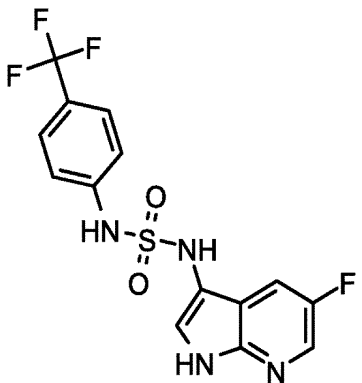
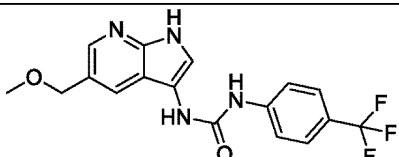
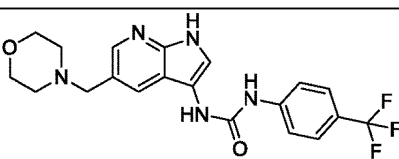
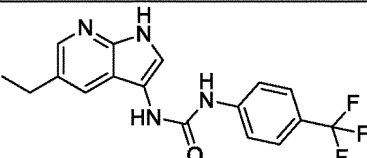
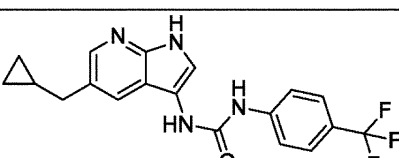
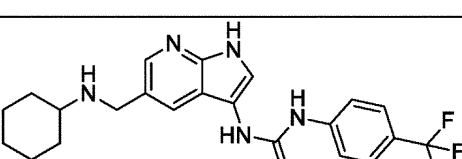
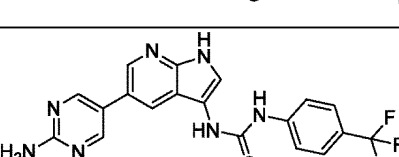
10

20

30

40

50

|     |                                                                                     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 337 |    |
| 338 |    |
| 339 |    |
| 340 |   |
| 341 |  |
| 342 |  |
| 343 |  |

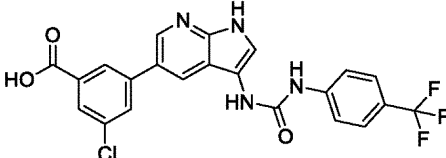
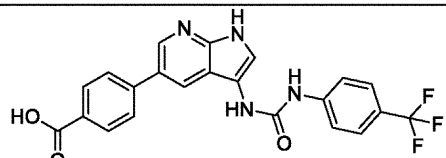
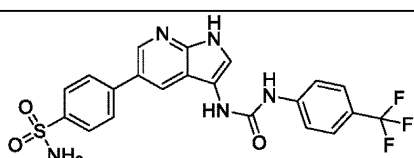
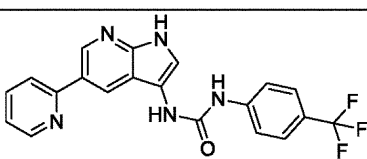
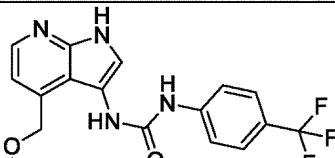
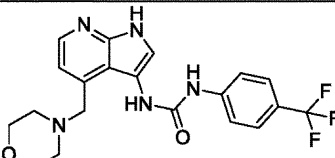
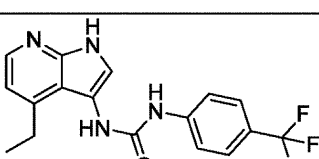
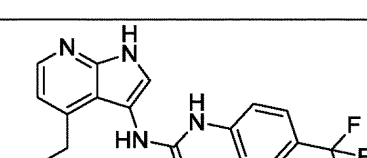
10

20

30

40

50

|     |                                                                                     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 344 |    |
| 345 |    |
| 346 |    |
| 347 |    |
| 348 |   |
| 349 |  |
| 350 |  |
| 351 |  |

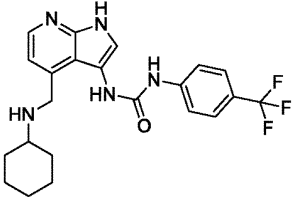
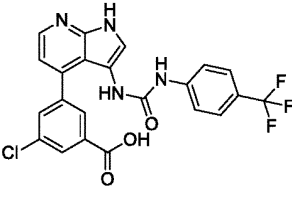
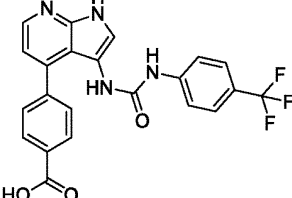
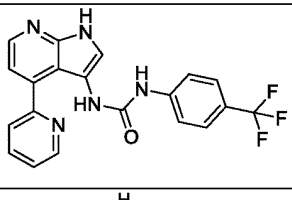
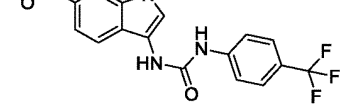
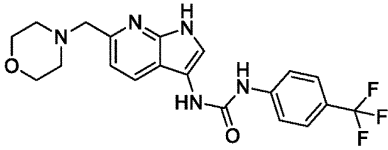
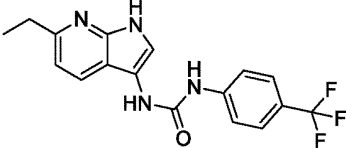
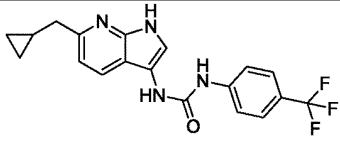
10

20

30

40

50

|     |                                                                                     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 352 |    |
| 353 |    |
| 354 |    |
| 355 |   |
| 356 |  |
| 357 |  |
| 358 |  |
| 359 |  |

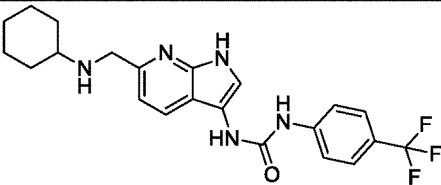
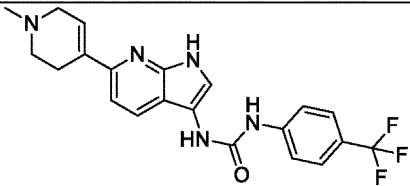
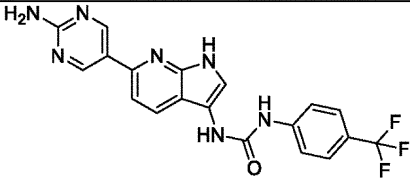
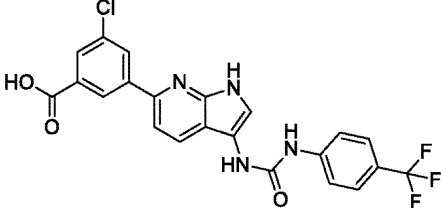
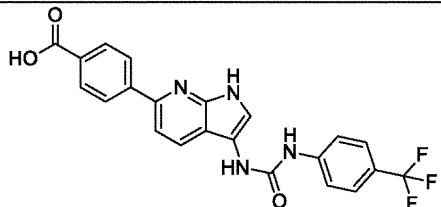
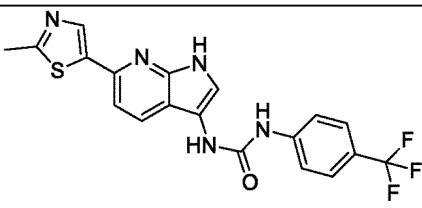
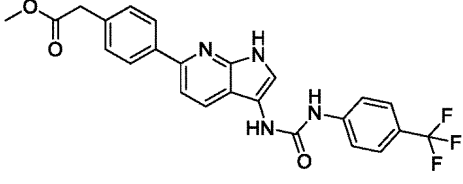
10

20

30

40

50

|     |                                                                                     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 360 |    |
| 361 |    |
| 362 |    |
| 363 |   |
| 364 |  |
| 365 |  |
| 366 |  |

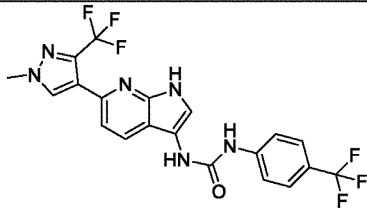
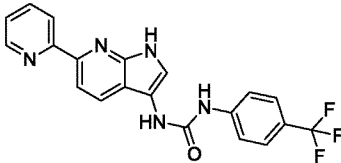
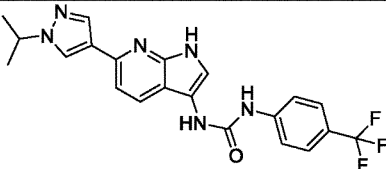
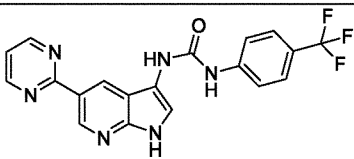
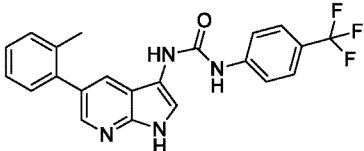
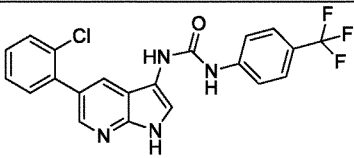
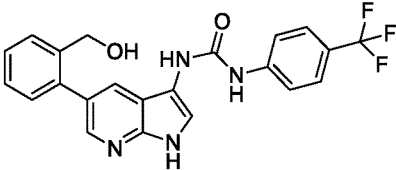
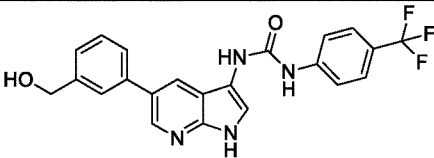
10

20

30

40

50

|     |                                                                                     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 367 |    |
| 368 |    |
| 369 |    |
| 370 |    |
| 371 |   |
| 372 |  |
| 373 |  |
| 374 |  |

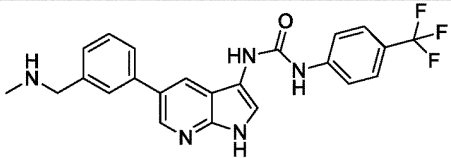
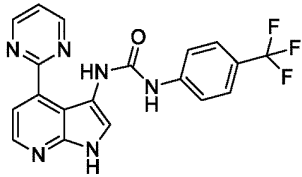
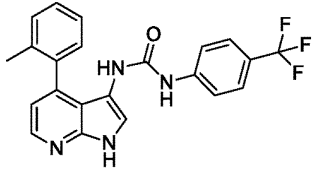
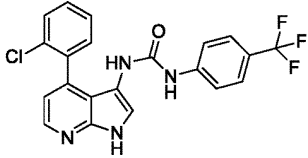
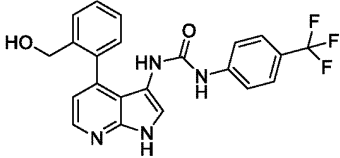
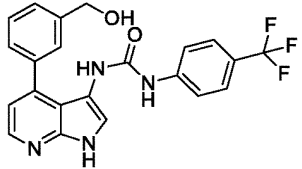
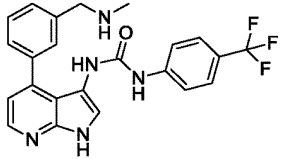
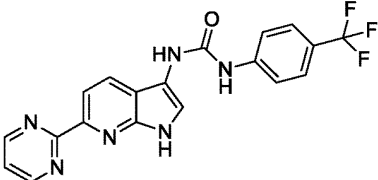
10

20

30

40

50

|     |                                                                                     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 375 |    |
| 376 |    |
| 377 |    |
| 378 |    |
| 379 |   |
| 380 |  |
| 381 |  |
| 382 |  |

10

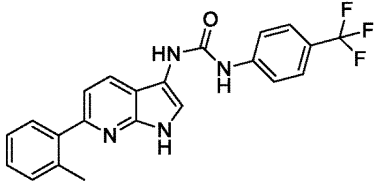
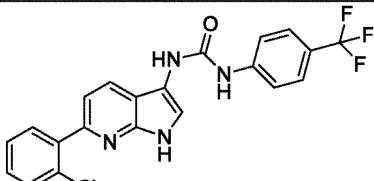
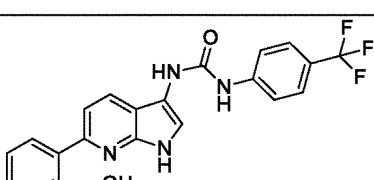
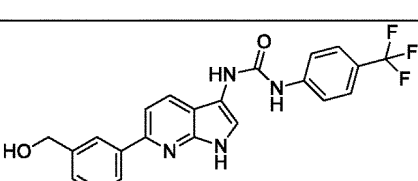
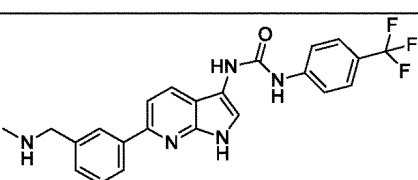
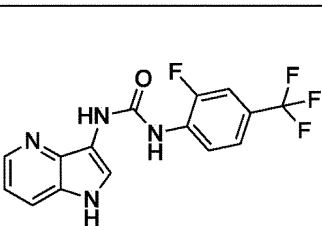
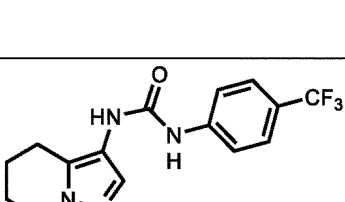
20

30

40

50



|     |                                                                                     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 383 |    |
| 384 |    |
| 385 |    |
| 386 |    |
| 387 |  |
| 388 |  |
| 389 |  |

10

20

30

40

およびこれらの薬学的に許容される塩より選択される。

【0314】

薬学的組成物および投与

概要

一部の態様では、化学的実体（例えば、STINGを阻害（例えば、アンタゴナイズ）する化合物、またはその薬学的に許容される塩、および/もしくは水和物、および/もしくは共結晶、および/もしくは組合せ薬物）は、化学的実体と1つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤、および任意で本明細書に記載されるような1つまたは複数の追加の治療剤とを含む薬学的組成物として投与される。

50

## 【0315】

一部の態様では、化学的実体は、1つまたは複数の従来の薬学的賦形剤と組み合わせて投与することができる。薬学的に許容される賦形剤としては、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、自己乳化性薬物送達システム (SEDDS)、例えば、コハク酸d- $\alpha$ -トコフェロールポリエチレングリコール1000、Tweenなどの薬学的投薬形態において使用される界面活性剤、ポロキサマーまたは他の類似したポリマー性送達マトリックス、血清タンパク質、例えば、ヒト血清アルブミン、緩衝物質、例えば、リン酸塩、トリス、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、飽和植物脂肪酸の部分的グリセリド混合物、水、塩または電解質、例えば、硫酸プロタミン、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩、コロイダルシリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、セルロースベースの物質、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリアクリル酸塩、ワックス、ポリエチレン-ポリオキシプロピレンブロックポリマー、および羊毛脂が挙げられるがそれに限定されるわけではない。 $\alpha$ 、 $\beta$ 、および $\gamma$ -シクロデキストリンなどのシクロデキストリン、または2-および3-ヒドロキシプロピル- $\beta$ -シクロデキストリンを含むヒドロキシアルキルシクロデキストリンなどの化学修飾誘導体、または他の可溶化された誘導体もまた、本明細書に記載の化合物の送達を増進するために使用することができる。0.005%~100%の範囲内の本明細書に記載されるような化学的実体を含有し、残部は非毒性の賦形剤から構成された投薬形態または組成物が調製されてもよい。想定される組成物は、0.001%~100%、一態様では0.1~95%、別の態様では75~85%、さらなる態様では20~80%の本明細書において提供される化学的実体を含有してもよい。そのような投薬形態を調製する実際の方法は当業者に公知、または明らかであり、例えば、Remington:The Science and Practice of Pharmacy, 22<sup>nd</sup> Edition (Pharmaceutical Press, London, UK, 2012) を参照。

## 【0316】

## 投与の経路および組成物成分

一部の態様では、本明細書に記載の化学的実体またはその薬学的組成物は、任意の承認される投与経路によりそれを必要とする対象に投与することができる。許容される投与経路としては、頬側、皮膚、子宮頸管内、洞内 (endosinusal)、気管内、経腸、硬膜外、間質、腹部内、動脈内、気管支内、滑液包内、脳内、大槽内、冠内、皮内、腺管内、十二指腸内、硬膜内、表皮内、食道内、胃内、歯肉内、回腸内、リンパ内、髄内、髄膜内、筋肉内、卵巣内、腹腔内、前立腺内、肺内、洞内 (intranasal)、脊髄内、滑液嚢内、精巣内、髄腔内、管内、腫瘍内、子宮内、血管内、静脈内、経鼻、経鼻胃、経口、非経口、経皮 (percutaneous)、硬膜周囲、直腸、呼吸 (吸入)、皮下、舌下、粘膜下、外用、経皮 (transdermal)、経粘膜、経気管、尿管、尿道および膣が挙げられるがそれに限定されるわけではない。ある特定の態様では、好ましい投与経路は非経口 (例えば、腫瘍内) である。

## 【0317】

組成物は、非経口投与用に製剤化することができ、例えば、静脈内、筋肉内、皮下、またはさらには腹腔内経路を介する注射用に製剤化することができる。典型的には、そのような組成物は、注射可能液として、液体溶液または懸濁液のいずれかとして調製することができ、注射前に液体を添加して溶液または懸濁液を調製する使用のために好適な固体形態もまた調製することができ、調製物はまた、乳化され得る。そのような製剤の調製は、本開示に照らして当業者に公知である。

## 【0318】

注射可能な使用のために好適な薬学的形態としては、無菌水性溶液または分散体、ゴマ油、ピーナッツ油、または水性プロピレングリコールを含む製剤、および無菌の注射可能な溶液または分散体の即席調製用の無菌粉末が挙げられる。全ての場合に、形態は無菌でなければならない、容易に注射され得る程度まで流体でなければならない。それはまた、生産および貯蔵の条件下で安定であるべきであり、細菌および真菌などの微生物の夾雑作用に対して保護されなければならない。

## 【0319】

担体はまた、例えば、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、および液体ポリエチレングリコールなど）、これらの好適な混合物、および植物油を含有する溶媒または分散媒体であることができる。適切な流動性は、例えば、レシチンなどのコーティングの使用により、分散体の場合には要求される粒子サイズの維持により、および界面活性剤の使用により維持することができる。微生物の作用の予防は、様々な抗菌剤および抗真菌剤、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸、およびチメロサルなどによりもたらすことができる。多くの場合、等張剤、例えば、糖または塩化ナトリウムを含めることが好ましい。注射可能な組成物の持続吸収は、吸収を遅延させる剤、例えば、モノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチンの組成物中での使用によりもたらすことができる。

10

## 【0320】

無菌の注射可能な溶液は、要求に応じて、上記に列記される様々な他の成分と共に適切な溶媒中に要求される量の活性化化合物を組み込み、続いて滅菌濾過することにより調製される。一般に、分散体は、基本的な分散媒体および上記に列記されるものからの要求される他の成分を含有する無菌媒体中に様々な滅菌された活性成分を組み込むことにより調製される。無菌の注射可能な溶液の調製用の無菌粉末の場合、調製の好ましい方法は真空乾燥およびフリーズドライ技術であり、これは、活性成分と、以前に滅菌濾過されたその溶液からの任意の追加の所望の成分との粉末をもたらす。

## 【0321】

腫瘍内注射は、例えば、以下において議論されている:Lammers,et al., “Effect of Intratumoral Injection on the Biodistribution and the Therapeutic Potential of H PMA Copolymer-Based Drug Delivery Systems” Neoplasia. 2006,10,788-795。

20

## 【0322】

ゲル、クリーム、浣腸、または直腸用坐剤として直腸組成物中で使用可能な薬理的に許容される賦形剤としては、ココアバターグリセリド、合成ポリマー、例えば、ポリビニルピロリドン、PEG（PEG軟膏など）、グリセリン、グリセリンゼラチン、水添植物油、ポロキサマー、様々な分子量のポリエチレングリコールおよびポリエチレングリコールの脂肪酸エステル混合物、ヴァセリン、無水ラノリン、サメ肝油、サッカリン酸ナトリウム、メントール、甘扁桃油、ソルビトール、安息香酸ナトリウム、アノキシドSBN、バニラ精油、エアロゾル、フェノキシエタノール中のパラベン、p-オキシ安息香酸メチルナトリウム、p-オキシ安息香酸プロピルナトリウム、ジエチルアミン、カルボマー、カーボポール、メチルオキシベンゾエート、マクロゴールセトステアリルエーテル、ココイルカプリロカプレート、イソプロピルアルコール、プロピレングリコール、液体パラフィン、キサンタンガム、カルボキシ-メタ重亜硫酸塩、エデト酸ナトリウム、安息香酸ナトリウム、メタ重亜硫酸カリウム、グレープフルーツ種子抽出物、メチルスルホニルメタン（MSM）、乳酸、グリシン、ビタミン、例えば、ビタミンAおよびE、ならびに酢酸カリウムのうちの任意の1つまたは複数が挙げられるがそれに限定されるわけではない。

30

## 【0323】

ある特定の態様では、坐剤は、本明細書に記載の化学的実体を、周囲温度において固体であるが体温において液体であり、したがって直腸中で溶けて活性化化合物を放出する好適な非刺激性の賦形剤または担体、例えば、ココアバター、ポリエチレングリコールまたは坐剤ワックスと混合することにより調製することができる。他の態様では、直腸投与用の組成物は浣腸の形態である。

40

## 【0324】

他の態様では、本明細書に記載の化合物またはその薬学的組成物は、経口投与を介する消化管またはGI管への局所送達のために好適である（例えば、固体または液体投薬形態）。

## 【0325】

経口投与用の固体投薬形態としては、カプセル、錠剤、丸剤、粉末、および顆粒が挙げ

50

られる。そのような固体投薬形態において、化学的実体は、1つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤、例えば、クエン酸ナトリウムまたはリン酸二カルシウム、ならびに/または、a) 充填剤もしくは増量剤、例えば、デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、およびケイ酸、b) 結合剤、例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリジノン、スクロース、およびアカシアなど、c) 湿潤剤、例えば、グリセロール、d) 崩壊剤、例えば、アガー-アガー、炭酸カルシウム、ジャガイモもしくはタピオカデンプン、アルギン酸、ある特定のケイ酸塩、および炭酸ナトリウム、e) 溶液遅延剤、例えば、パラフィン、f) 吸収促進剤、例えば、第四級アンモニウム化合物、g) 湿潤剤、例えば、セチルアルコールおよびモノステアリン酸グリセロールなど、h) 吸収剤、例えば、カオリンおよびベントナイトクレイ、およびi) 潤滑剤、例えば、タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、ならびにこれらの混合物と混合される。カプセル、錠剤および丸剤の場合、投薬形態はまた、緩衝化剤を含んでもよい。類似した種類の固体組成物はまた、ラクトースまたは乳糖などのような賦形剤の他に高分子量ポリエチレングリコールなどを使用して軟質および硬質充填ゼラチンカプセル中の充填剤として用いることができる。

10

#### 【0326】

一態様では、組成物は、丸剤または錠剤などの単位投薬形態の形態をとり、そのため、組成物は、本明細書において提供される化学的実体と共に、希釈剤、例えば、ラクトース、スクロース、またはリン酸二カルシウムなど、潤滑剤、例えば、ステアリン酸マグネシウムなど、および結合剤、例えば、デンプン、アカシアガム、ポリビニルピロリジン、ゼラチン、セルロース、またはセルロース誘導体などを含有してもよい。別の固体投薬形態において、粉末、マルメ (marume)、溶液または懸濁液 (例えば、炭酸プロピレン、植物油、PEG、ポロキサマー124またはトリグリセリド中) はカプセル (ゼラチンまたはセルロース基剤カプセル) 中に被包される。本明細書において提供される1つまたは複数の化学的実体または追加の活性剤が物理的に分離されている単位投薬形態、例えば、各薬物の顆粒を有するカプセル (またはカプセル中の錠剤)、2層錠剤、2コンパートメントゲルキャップなどもまた想定される。腸溶性コーティングまたは遅延放出経口投薬形態もまた想定される。

20

#### 【0327】

他の生理学的に許容される化合物としては、湿潤剤、乳化剤、分散剤、または微生物の成長もしくは作用を予防するために具体的に有用な防腐剤が挙げられる。様々な防腐剤が周知であり、これには、例えば、フェノールおよびアスコルビン酸が含まれる。

30

#### 【0328】

ある特定の態様では、賦形剤は無菌であり、かつ望ましくない物質を概して含まない。これらの組成物は、従来の周知の滅菌技術により滅菌することができる。錠剤およびカプセルなどの様々な経口投薬形態の賦形剤について、無菌状態は要求されない。USP/NF標準で通常十分である。

#### 【0329】

ある特定の態様では、固体経口投薬形態は、胃または下部GI、例えば、上行結腸および/もしくは横行結腸および/もしくは遠位結腸および/もしくは小腸への化学的実体の送達のための化学的および/または構造的な素因を組成物に与える1つまたは複数の成分をさらに含むことができる。例示的な製剤技術は、例えば、参照により全体が本明細書に組み込まれるFilipski, K. J., et al., Current Topics in Medicinal Chemistry, 2013, 13, 776-802において記載されている。

40

#### 【0330】

例としては、上部GIターゲティング技術、例えば、Accordion Pill (Intec Pharma)、フローティングカプセル、および粘膜壁に接着できる材料が挙げられる。

#### 【0331】

他の例としては、下部GIターゲティング技術が挙げられる。腸管中の様々な領域を標的

50

にするために、いくつかの腸溶性/pH応答性コーティングおよび賦形剤が使用可能である。これらの材料は、典型的には、所望の薬物放出のGI領域に基づいて選択される特定のpH範囲において溶解または侵食するように設計されるポリマーである。これらの材料はまた、酸不安定性薬物を胃液から保護するように、または、活性成分が上部GIに対して刺激性であり得る場合に曝露を制限するように機能する（例えば、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース系列、Coateric（ポリ酢酸フタル酸ビニル）、酢酸フタル酸セルロース、酢酸コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、Eudragit系列（メタクリル酸-メチルメタクリレートコポリマー）、およびMarcoat）。他の技術としては、GI管中での局所的なフローラに応答する投薬形態、圧力制御結腸送達カプセル、およびPulsincapが挙げられる。

10

#### 【0332】

眼用組成物は、ビスコーゲン（例えば、カルボキシメチルセルロース、グリセリン、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール）、安定化剤（例えば、Pluronic（トリブロックコポリマー）、シクロデキストリン）、防腐剤（例えば、塩化ベンザルコニウム、ETDA、SofZia（ホウ酸、プロピレングリコール、ソルビトール、および塩化亜鉛、Alcon Laboratories, Inc.）、Purite（安定化オキシクロロ複合体、Allergan, Inc.））のうちのいずれかの1つまたは複数を含むことができるがそれに限定されるわけではない。

#### 【0333】

外用組成物としては、軟膏およびクリームを挙げることができる。軟膏は、典型的にはワセリンまたは他の石油誘導体に基づく半固体調製物である。選択される活性剤を含有するクリームは、多くの場合に水中油または油中水のいずれかの、典型的には粘性液体または半固体エマルジョンである。クリーム基剤は典型的には水可洗性であり、油相、乳化剤および水性相を含有する。「内」相と呼ばれることもある油相は、一般に、ワセリンおよび脂肪族アルコール、例えば、セチルまたはステアリルアルコールを含み、水性相は、必ずしもそうではないが通常、体積において油相を上回り、一般に湿潤剤を含有する。クリーム製剤中の乳化剤は、一般に、非イオン性、陰イオン性、陽イオン性または両性の界面活性剤である。他の担体または媒体と同様に、軟膏基剤は、不活性、安定、非刺激性および非感作性であるべきである。

20

#### 【0334】

前記の任意の態様において、本明細書に記載の薬学的組成物は、脂質、二重層間架橋マルチラメラ小胞、生分解性（biodegradable）ポリ（D,L-乳酸-コ-グリコール酸）[PLGA] ベースまたはポリ無水物ベースのナノ粒子またはマイクロ粒子、およびナノポーラス粒子サポート脂質二重層のうちの1つまたは複数、1つまたは複数を含むことができる。

30

#### 【0335】

##### 投薬量

投薬量は、患者の要求、治療されている状態の重症度および用いられている具体的な化合物に依存して変動してもよい。具体的な状況のための適切な投薬量の決定は、医療分野の当業者により決定され得る。合計の1日当たりの投薬量は、1日を通して小分けで、または連続的な送達を提供する手段により、分割して投与されてもよい。

#### 【0336】

一部の態様では、本明細書に記載の化合物は、約0.001mg/Kg～約500mg/Kg（例えば、約0.001mg/Kg～約200mg/Kg、約0.01mg/Kg～約200mg/Kg、約0.01mg/Kg～約150mg/Kg、約0.01mg/Kg～約100mg/Kg、約0.01mg/Kg～約50mg/Kg、約0.01mg/Kg～約10mg/Kg、約0.01mg/Kg～約5mg/Kg、約0.01mg/Kg～約1mg/Kg、約0.01mg/Kg～約0.5mg/Kg、約0.01mg/Kg～約0.1mg/Kg、約0.1mg/Kg～約200mg/Kg、約0.1mg/Kg～約150mg/Kg、約0.1mg/Kg～約100mg/Kg、約0.1mg/Kg～約50mg/Kg、約0.1mg/Kg～約10mg/Kg、約0.1mg/Kg～約5mg/Kg、約0.1mg/Kg～約1mg/Kg、約0.1mg/Kg～約0.5mg/Kg）の投薬量で投与される。

40

#### 【0337】

##### レジメン

50

前記の投薬量は、1日毎を基準にして（例えば、単回用量としてまたは2つもしくはそれ以上の分割用量として）または1日毎を基準とせずに（例えば、1日おき、2日毎、3日毎、週に1回、週に2回、2週毎に1回、月に1回）投与することができる。

#### 【0338】

一部の態様では、本明細書に記載の化合物の投与の期間は、1日、2日、3日、4日、5日、6日、7日、8日、9日、10日、11日、12日、13日、14日、3週、4週、5週、6週、7週、8週、9週、10週、11週、12週、4か月、5か月、6か月、7か月、8か月、9か月、10か月、11か月、12か月、またはそれ以上である。さらなる態様では、投与が中止される期間は、1日、2日、3日、4日、5日、6日、7日、8日、9日、10日、11日、12日、13日、14日、3週、4週、5週、6週、7週、8週、9週、10週、11週、12週、4か月、5か月、6か月、7か月、8か月、9か月、10か月、11か月、12か月、またはそれ以上である。一態様では、治療用化合物は、ある期間に、続いて別々の期間に個体に投与される。別の態様では、治療用化合物は、第1の期間に、および第2の期間中に投与が中止される第1の期間後の第2の期間に、続いて治療用化合物の投与が開始される第3の期間に、次に投与が中止される第3の期間後の第4の期間に投与される。この態様の一局面では、治療用化合物の投与の期間、続いて投与が中止される期間は、決定されたまたは未決定の期間にわたり繰り返される。さらなる態様では、投与の期間は、1日、2日、3日、4日、5日、6日、7日、8日、9日、10日、11日、12日、13日、14日、3週、4週、5週、6週、7週、8週、9週、10週、11週、12週、4か月、5か月、6か月、7か月、8か月、9か月、10か月、11か月、12か月、またはそれ以上である。さらなる態様では、投与が中止される期間は、1日、2日、3日、4日、5日、6日、7日、8日、9日、10日、11日、12日、13日、14日、3週、4週、5週、6週、7週、8週、9週、10週、11週、12週、4か月、5か月、6か月、7か月、8か月、9か月、10か月、11か月、12か月、またはそれ以上である。

#### 【0339】

##### 治療の方法

一部の態様では、状態、疾患、または障害（例えば、免疫障害、がん）の病態および/または症状および/または進行にSTING活性（例えば、STINGシグナル伝達など）の増大（例えば、亢進）が寄与する、状態、疾患、または障害を有する対象を治療するための方法が提供される。

#### 【0340】

##### 適応症

一部の態様では、状態、疾患、または障害はがんである。がんの非限定的な例としては、黒色腫、がん腫、リンパ腫、芽細胞腫、肉腫、および白血病またはリンパ系悪性腫瘍が挙げられる。そのようながんのより具体的な例としては、乳がん、結腸がん、直腸がん、結腸直腸がん、腎臓の（kidney）または腎臓（renal）がん、明細胞がん、小細胞肺癌ん、非小細胞肺癌ん、肺の腺がんおよび肺の扁平がんを含む肺癌ん、扁平細胞がん（例えば、上皮扁平細胞がん）、子宮頸がん、卵巣がん、前立腺がん、前立腺新生物、肝臓がん、膀胱がん、腹膜のがん、肝細胞がん、胃腸がんを含む胃の（gastric）または胃（stomach）がん、消化管間質腫瘍、脾臓がん、頭頸部がん、膠芽腫、網膜芽腫、星状細胞腫、莢膜細胞腫、アレノブラストーマ、ヘパトーマ、非ホジキンリンパ腫（NHL）、多発性骨髄腫、脊髄形成異常障害、骨髄増殖性障害、慢性骨髄性白血病、および急性血液学的悪性腫瘍を含む血液学的悪性腫瘍、子宮内膜または子宮がん、子宮内膜症、子宮内膜間質肉腫、線維肉腫、絨毛がん、唾液腺がん、外陰部がん、甲状腺がん（thyroid cancer）、食道がん、肝がん、肛門がん、陰茎がん、鼻咽頭がん、喉頭がん、カボジ肉腫、肥満細胞肉腫、卵巣肉腫、子宮肉腫、黒色腫、悪性中皮腫、皮膚がん、神経鞘腫、乏突起膠腫、神経芽腫、神経外胚葉性腫瘍、横紋筋肉腫、骨原性肉腫、平滑筋肉腫、ユーイング肉腫、末梢性未分化神経外胚葉性腫瘍、尿路がん、甲状腺がん（thyroid carcinoma）、ウィルムス腫瘍の他に、母斑症に関連する異常な血管増殖、浮腫（例えば、脳腫瘍に関連するもの）、ならびにメーグス症候群が挙げられる。一部の場合には、がんは黒色腫である。

#### 【0341】

一部の態様では、状態、疾患、または障害は神経学的障害であり、これには中枢神経系（脳、脳幹および小脳）、末梢神経系（頭蓋神経を含む）、および自律神経系（その部分には中枢および末梢神経系の両方に位置する）を伴う障害が含まれる。がんの非限定的な例としては、後天性てんかん性失語症、急性散剤性脳脊髄炎、副腎白質ジストロフィー、加齢黄斑変性症、脳梁の形成不全、失認症、アイカルディ症候群、アレキサンダー病、アルパーズ病、交互性片麻痺、アルツハイマー病、血管性認知症、筋萎縮性側索硬化症、無脳症、アンジェルマン症候群、血管腫症、無酸素症、失語症、失行症、クモ膜嚢胞、クモ膜炎、アンロンル（Anronl）-キアリ奇形、動静脈奇形、アスペルガー症候群、毛細血管拡張性運動失調症（ataxia telegiectasia）、注意欠陥多動性障害、自閉症、自律機能障害、背部痛、バッテン病、ベーチェット病、ベル麻痺、良性本態性眼瞼痙攣、良性巣状（benign focal）、筋萎縮、良性頭蓋内高血圧、ピンスワンガー病、眼瞼痙攣、ブロッホ・サルツバーガー症候群、上腕神経叢傷害、脳膿瘍、脳傷害、脳腫瘍（多形膠芽腫を含む）、脊髄腫瘍、ブラウン-セカール症候群、カナバン病、手根管症候群、灼熱痛、中枢性疼痛症候群、橋中心髄鞘融解、頭部障害、脳動脈瘤、脳動脈硬化症、脳萎縮、脳性巨人症、脳性麻痺、シャルコーマリートゥース病、化学療法誘発性ニューロパチーおよび神経障害性疼痛、キアリ奇形、舞蹈病、慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー、慢性疼痛、慢性局所疼痛症候群、コフィン・ローリー症候群、持続性植物状態を含む昏睡、先天性顔面両麻痺、大脳皮質基底核変性症、頭蓋動脈炎、頭蓋縫合早期癒合症、クロイツフェルト・ヤコブ病、累積外傷性障害、クッシング症候群、巨細胞封入体症、サイトメガロウイルス感染症、ダンシングアイズ-ダンシングフィート症候群、ダンディー・ウォーカー症候群、ドーソン病、ドモルシア症候群、デジェリーヌ-克蘭ケ（Klumke）麻痺、認知症、皮膚筋炎、糖尿病性ニューロパチー、びまん性硬化症、自律神経失調症、書字障害、失読症、ジストニア、早期乳児てんかん性脳症、エンプティセラ症候群、脳炎、脳ヘルニア、大脳三叉神経性血管腫症、癲癇、エルブ麻痺、本態性振戦、ファブリー病、ファール症候群、失神、家族性痙攣性麻痺、熱性発作、フィッシャー症候群、フリードライヒ運動失調症、前頭側頭型認知症および他の「タウオパチー」、ゴーシェ病、ゲルストマン症候群、巨細胞性動脈炎、巨細胞封入体病、グロバイド細胞白質ジストロフィー、ギラン・バレー症候群、HTLV-1関連脊髄症、ハラールホルデン-スパッツ病、頭部傷害、頭痛、片側顔面攣縮、遺伝性痙攣対麻痺、多発神経炎型遺伝性失調症、耳帯状疱疹、帯状疱疹、平山症候群、HIV関連認知症およびニューロパチー（AIDSの神経学的症状でもある）、全前脳症、ハンチントン病および他のポリグルタミンリピート病、水頭性無脳症、水頭症、高コルチゾール症、低酸素、免疫介在性脳脊髄炎、封入体筋炎、色素失調症、乳児フィタン酸蓄積症、乳児レフサム病、點頭てんかん、炎症性ミオパチー、頭蓋内嚢胞、頭蓋内高血圧、ジュベール症候群、カーンズ-セイヤー症候群、ケネディ病、キンスボーン症候群、クリッペル・ファイル症候群、クラッペ病、クーゲルベルグ-ウェランダー病、クーラー、ラフォラ病、ランバート・イトン筋無力症候群、ランダウ-クレフナー症候群、延髄外側（ワレンベルグ）症候群、学習障害、リー病、レノックス-ガストー（Lennox-Gustaut）症候群、レッシュ-ナイハン症候群、白質ジストロフィー、レビー小体型認知症、滑脳症、閉じ込め症候群、ルーゲーリッグ病（すなわち、運動ニューロン疾患または筋萎縮性側索硬化症）、腰椎椎間板症、ライム病-神経学的続発症、マチャド-ジョセフ病、大脳症（macrencephaly）、巨脳症（megalencephaly）、メルカーソン-ローゼンタール症候群、メニエール病（Menieres disease）、髄膜炎、メンケス病、異染性白質ジストロフィー、小頭症、片頭痛、ミラー・フィッシャー症候群、小卒中、ミトコンドリアミオパチー、メビウス症候群、単肢筋萎縮、運動ニューロン疾患、もやもや病、ムコ多糖症、多発梗塞性（milti-infarct）認知症、多巣性運動ニューロパチー、多発性硬化症および他の脱髄性障害、起立性低血圧を伴う多系統萎縮（multiple system atrophy）、p筋ジストロフィー（p muscular dystrophy）、重症筋無力症、髄鞘破壊性（myelinoclastic）びまん性硬化症、乳児のミオクローヌス性脳症、ミオクローヌス、ミオパチー、先天性筋硬直症、ナルコレプシー、神経線維腫症、神経遮断薬悪性症候群、AIDSの神経学的症状、ループスの神経学的続発症、神経性筋強直症、神経セロイドリポフスチン症、ニューロン移動障害、ニーマン-ピック病、オ

10

20

30

40

50

サリバン-マクロード症候群、後頭神経痛、潜在性脊椎癒合不全症 (occult spinal dysraphism sequence)、大田原症候群、オリブ橋小脳萎縮症、オブソクロヌス-ミオクロヌス、視神経炎、起立性低血圧、過用症候群、知覚異常、パーキンソン病、先天性パラミオトニア、傍腫瘍随伴性疾患 (paraneoplastic disease)、発作、パリー・ロンベルク症候群、ベリツェウス-メルツバッハー病、周期性麻痺、末梢性ニューロパチー、有痛性ニューロパチーおよび神経障害性疼痛、持続性植物状態、広汎性発達障害、光くしゃみ反射、フィタン酸蓄積症、ピック病、圧迫神経 (pinched nerve)、下垂体腫瘍、多発性筋炎、孔脳症、ポストポリオ症候群、帯状疱疹後神経痛、感染後脳脊髄炎、起立性低血圧、プラダー-ウィリ症候群、原発性側索硬化症、プリオン病、進行性片側顔面萎縮、進行性多巣性白質脳症、進行性硬化性ポリオジストロフィー、進行性核上麻痺、偽脳腫瘍、ラムゼイ-ハント症候群 (I型およびII型)、ラスムッセン脳炎、反射性交感神経性ジストロフィー症候群、レフサム病、反復性運動障害、反復性ストレス傷害、レストレスレッグ症候群、レトロウイルス関連脊髄症、レット症候群、ライ症候群、舞蹈病、サンドホッフ病、シルダー病、裂脳症、中隔視神経異形成症、乳幼児揺さぶられ症候群、帯状疱疹、シャイ-ドレーガー症候群、シェーグレン症候群、睡眠時無呼吸、ソトス症候群、痙縮、二分脊椎、脊髄傷害、脊髄腫瘍、脊髄性筋萎縮症、スティッフパーソン症候群、卒中、スタージ-ウェーバー症候群、亜急性硬化性全脳炎、皮質下動脈硬化性脳症、シデナム舞蹈病、失神、脊髄空洞症、遅発性ジスキネジア、テイ-サックス病、側頭動脈炎、脊髄係留症候群、トムゼン病、胸郭出口症候群、三叉神経痛、トッド麻痺、トゥレット症候群、一過性虚血発作、伝達性海綿状脳症、横断性脊髄炎、外傷性脳傷害、振戦、三叉神経痛、熱帯性瘧疾対麻痺、結節硬化症、血管性認知症 (多発梗塞性認知症)、側頭動脈炎を含む血管炎、フォンヒッペル-リンドウ病、ワレンベルグ症候群、ウェルドニッヒ-ホフマン病、ウエスト症候群、むち打ち症、ウィリアムズ症候群、ウィルドン病 (Wildon's disease)、筋萎縮性 (amyotrophe) 側索硬化症ならびにツェルウェーガー症候群が挙げられる。

#### 【0342】

一部の態様では、状態、疾患、または障害は、STING関連状態、例えば、I型インターフェロン症 (例えば、乳児発症性STING関連血管炎 (SAVI))、エカルディ-グティエール症候群 (AGS)、遺伝型のループス、ならびに全身性エリテマトーデスおよび関節リウマチなどの炎症関連障害である。ある特定の態様では、状態、疾患、または障害は、自己免疫疾患 (例えば、サイトゾルDNA誘発性自己炎症性疾患) である。非限定的な例としては、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、多発性硬化症、多遺伝子感受性を伴う慢性炎症状態であるクローン病 (CD) および潰瘍性大腸炎 (UC) を含む炎症性腸疾患 (IBD) が挙げられる。ある特定の態様では、状態は炎症性腸疾患である。ある特定の態様では、状態は、クローン病、自己免疫性大腸炎、医原性自己免疫性大腸炎、潰瘍性大腸炎、1つまたは複数の化学療法剤により誘導される大腸炎、養子細胞療法を用いる治療により誘導される大腸炎、1つまたは複数の同種免疫疾患 (例えば、移植片対宿主病、例えば、急性移植片対宿主病および慢性移植片対宿主病) に関連付けられる大腸炎、放射線性腸炎、膠原性大腸炎、リンパ球性大腸炎、顕微鏡的大腸炎、および放射線性腸炎である。これらのある特定の態様では、状態は、同種免疫疾患 (例えば、移植片対宿主病、例えば、急性移植片対宿主病および慢性移植片対宿主病)、セリアック病、過敏性腸症候群、関節リウマチ、ループス、強皮症、乾癬、皮膚T細胞リンパ腫、ぶどう膜炎、および粘膜炎 (例えば、口腔粘膜炎、食道粘膜炎または腸粘膜炎) である。

#### 【0343】

一部の態様では、STINGによる免疫系のモジュレーションは、外来因子により引き起こされる疾患を含む疾患の治療を提供する。本発明の方法により治療および/または予防される外来因子による例示的な感染症としては、細菌 (例えば、グラム陽性またはグラム陰性細菌) による感染症、真菌による感染症、寄生生物による感染症、およびウイルスによる感染症が挙げられる。本発明の一態様では、感染症は、細菌感染症 (例えば、大腸菌 (E. coli)、クレブシエラ・ニューモニエ (Klebsiella pneumoniae)、シュードモナス・エルギノーサ (Pseudomonas aeruginosa)、サルモネラ属菌 (Salmonella spp.))



、スタフィロコッカス・アウレウス (*Staphylococcus aureus*)、ストレプトコッカス属菌 (*Streptococcus spp.*)、またはバンコマイシン耐性エンテロコッカス (*enterococcus*) による感染症)、または敗血症である。別の態様では、感染症は真菌感染症 (例えば、カビ、酵母、または高等真菌による感染症) である。さらに別の態様では、感染症は、寄生生物感染症 (例えば、ジアルジア・デュオデナリス (*Giardia duodenalis*)、クリプトスポリジウム・パルブム (*Cryptosporidium parvum*)、サイクロスポラ・カイエタネンシス (*Cyclospora cayetanensis*)、およびトキソプラズマ・ゴンジズ (*Toxoplasma gondii*) を含む、単細胞または多細胞寄生生物による感染症) である。さらに別の態様では、感染症は、ウイルス感染症 (例えば、AIDS、鳥インフルエンザ、水痘、口唇ヘルペス、感冒、胃腸炎、腺の発熱、インフルエンザ、麻疹、おたふく風邪、咽頭炎、肺炎、風疹、SARS、および下または上気道感染症 (例えば、呼吸器合胞体ウイルス) に関連するウイルスによる感染症) である。

10

【0344】

一部の態様では、状態、疾患、または障害はB型肝炎 (hepatitis B) である (例えば、国際公開第2015/061294号パンフレットを参照)。

【0345】

一部の態様では、状態、疾患、または障害は心臓血管疾患 (例えば、心筋梗塞を含む) より選択される。

【0346】

一部の態様では、状態、疾患、または障害は加齢黄斑変性症である。

20

【0347】

一部の態様では、状態、疾患、または障害は、単独または組合せのいずれかでの化学療法または放射線療法の他に、放射線療法の状況外の放射線への曝露により引き起こされる損傷の結果としてとして起こり得る、口内炎 (stomatitis) としても公知の粘膜炎である。

【0348】

一部の態様では、状態、疾患、または障害は、ぶどう膜の炎症であるぶどう膜炎 (例えば、前部ぶどう膜炎、例えば、虹彩毛様体炎もしくは虹彩炎、中間部ぶどう膜炎 (毛様体扁平部炎としても公知)、後部ぶどう膜炎、または脈絡網膜炎、例えば、汎ぶどう膜炎) である。

30

【0349】

一部の態様では、状態、疾患、または障害は、がん、神経学的障害、自己免疫疾患、B型肝炎、ぶどう膜炎 (uveitis)、心臓血管疾患、加齢黄斑変性症、および粘膜炎からなる群より選択される。

【0350】

さらに他の例としては、本明細書および想定される併用療法レジメンにおいて以下に議論される適応症を挙げることができる。

【0351】

併用療法

本開示は、単剤療法レジメンの他に併用療法レジメンの両方を想定する。

40

【0352】

一部の態様では、本明細書に記載の方法は、本明細書に記載の化合物の投与と組み合わせて1つまたは複数の追加の療法 (例えば、1つもしくは複数の追加の治療剤および/または1つもしくは複数の治療レジメン) を投与する工程をさらに含むことができる。

【0353】

ある特定の態様では、本明細書に記載の方法は、1つまたは複数の追加のがん療法を投与する工程をさらに含むことができる。

【0354】

1つまたは複数の追加のがん療法としては、手術、放射線療法、化学療法、毒素療法、免疫療法、寒冷療法、がんワクチン (例えば、HPVワクチン、B型肝炎ワクチン、Oncop

50

hage、Provence)、および遺伝子療法の他に、それらの組合せを挙げることができるがそれに限定されるわけではない。免疫療法としては、養子細胞療法、幹細胞および/もしくは樹状細胞の誘導、輸血、洗浄、ならびに/または、腫瘍の凍結が挙げられるがそれに限定されるわけではない他の治療が挙げられるがそれに限定されるわけではない。

#### 【0355】

一部の態様では、1つまたは複数の追加のがん療法は化学療法であり、これは1つまたは複数の追加の化学療法剤を投与することを含むことができる。

#### 【0356】

ある特定の態様では、追加の化学療法剤は免疫調節部分、例えば、免疫チェックポイント阻害物質である。これらのある特定の態様では、免疫チェックポイント阻害物質は、免疫チェックポイント受容体を標的にし、該免疫チェックポイント受容体は、CTLA-4、PD-1、PD-L1、PD-1-PD-L1、PD-1-PD-L2、インターロイキン-2 (IL-2)、インドールアミン2,3-ジオキシゲナーゼ (IDO)、IL-10、トランスフォーミング増殖因子- $\beta$  (TGF $\beta$ )、T細胞免疫グロブリンおよびムチン3 (TIM3またはHAVCR2)、ガレクチン9-TIM3、ホスファチジルセリン-TIM3、リンパ球活性化遺伝子3タンパク質 (LAG3)、MHCクラスII-LAG3、4-1BB-4-1BBリガンド、OX40-OX40リガンド、GITR、GITRリガンド-GITR、CD27、CD70-CD27、TNFRSF25、TNFRSF25-TL1A、CD40L、CD40-CD40リガンド、HVEM-LIGHT-LTA、HVEM、HVEM-BTLA、HVEM-CD160、HVEM-LIGHT、HVEM-BTLA-CD160、CD80、CD80-PDL-1、PDL2-CD80、CD244、CD48-CD244、CD244、ICOS、ICOS-ICOSリガンド、B7-H3、B7-H4、VISTA、TMIGD2、HHLA2-TMIGD2、BTNL2を含むブチロフィリン、シグレックファミリー、TIGITおよびPVRファミリーメンバー、KIR、ILTおよびLIR、NKG2DおよびNKG2A、MICAおよびMICB、CD244、CD28、CD86-CD28、CD86-CTLA、CD80-CD28、CD39、CD73アデノシン-CD39-CD73、CXCR4-CXCL12、ホスファチジルセリン、TIM3、ホスファチジルセリン-TIM3、SIRPA-CD47、VEGF、ニューロピリン、CD160、CD30、ならびにCD155、例えば、CTLA-4またはPD1またはPD-L1) からなる群より選択される。例えば、Postow, M. J. Clin. Oncol. 2015, 33, 1を参照。

#### 【0357】

これらのある特定の態様では、免疫チェックポイント阻害物質は、ウレルマブ、PF-05082566、MEDI6469、TRX518、バリルマブ、CP-870893、ペムブロリズマブ (PD1)、ニボルマブ (PD1)、アテゾリズマブ (旧名MPDL3280A) (PDL1)、MEDI4736 (PD-L1)、アベルマブ (PD-L1)、PDR001 (PD1)、BMS-986016、MGA271、リリルマブ、IPH2201、エマクツズマブ、INCB024360、ガルニセルチブ、ウロクプルマブ、BKT140、バビツキシマブ、CC-90002、ペバシズマブ、およびMNRP1685A、およびMGA271からなる群より選択される。

#### 【0358】

ある特定の態様では、追加の化学療法剤はアルキル化剤である。アルキル化剤は、がん細胞が挙げられるがそれに限定されるわけではない細胞中に存在する条件下で多くの求核性官能基をアルキル化するその能力のためにそのように命名されている。さらなる態様では、アルキル化剤は、シスプラチン、カルボプラチン、メクロレタミン、シクロホスファミド、クロラムブシル、イホスファミド、および/またはオキサリプラチンを含むがそれに限定されるわけではない。一態様では、アルキル化剤は、生物学的に重要な分子中のアミノ、カルボキシル、スルフヒドリル、およびリン酸基と共有結合を形成することにより細胞機能を障害することにより機能することができるか、またはそれらは、細胞のDNAを修飾することにより働くことができる。さらなる態様では、アルキル化剤は、合成、半合成または誘導体である。

#### 【0359】

ある特定の態様では、追加の化学療法剤は代謝拮抗剤である。代謝拮抗剤は、DNAのビルディングブロックであるプリンまたはピリミジンになりすまし、一般に、(細胞周期の)「S」期にこれらの物質がDNAに組み込まれることを予防して、正常な発生および

10

20

30

40

50

分裂を中止させる。代謝拮抗剤はまた、RNA合成に影響することができる。一態様では、代謝拮抗物質は、アザチオプリンおよび/またはメルカプトプリンを含むがそれに限定されるわけではない。さらなる態様では、代謝拮抗剤は、合成、半合成または誘導体である。

#### 【0360】

ある特定の態様では、追加の化学療法剤は植物アルカロイドおよび/またはテルペノイドである。これらのアルカロイドは植物に由来し、一般に、微小管機能を予防することにより細胞分裂を遮断する。一態様では、植物アルカロイドおよび/またはテルペノイドは、ビンカアルカロイド、ポドフィロトキシンおよび/またはタキサンである。ビンカアルカロイドは、一般に、チューブリン上の特定の部位に結合して、一般に細胞周期のM期の間に、微小管へのチューブリンのアセンブリーを阻害する。一態様では、ビンカアルカロイドは、ニチニチソウ（マダガスカル・ペリウィンクル（*Madagascar periwinkle*）、カタランタス・ロゼウス（*Catharanthus roseus*））（かつてはビンカ・ロセア（*Vinca rosea*）として公知）に由来するがそれに限定されるわけではない。一態様では、ビンカアルカロイドは、ビンクリスチン、ビンブラスチン、ビノレルビンおよび/またはビンデシンを含むがそれに限定されるわけではない。一態様では、タキサンは、タキソール、パクリタキセル、および/またはドセタキセルを含むがそれに限定されるわけではない。さらなる態様では、植物アルカロイドまたはテルペノイド（*terpenoid*）は、合成、半合成または誘導体である。さらなる態様では、ポドフィロトキシンはエトポシドおよび/またはテニポシドであるがそれに限定されるわけではない。一態様では、タキサンはドセタキセルおよび/またはオルタタキセルであるがそれに限定されるわけではない。[021] 一態様では、がん治療剤はトポイソメラーゼである。トポイソメラーゼは、DNAのトポロジを維持する必須の酵素である。I型またはII型トポイソメラーゼの阻害は、適切なDNAスーパーコイル形成を混乱させることによりDNAの転写および複製の両方に干渉する。さらなる態様では、トポイソメラーゼはI型トポイソメラーゼ阻害物質またはII型トポイソメラーゼ阻害物質であるがそれに限定されるわけではない。一態様では、I型トポイソメラーゼ阻害物質はカンプトテシンであるがそれに限定されるわけではない。別の態様では、カンプトテシンは、エキサテカン、イリノテカン、ルルトテカン、トポテカン、BNP 1350、CKD 602、DB 67（AR67）および/またはST 1481であるがそれに限定されるわけではない。一態様では、II型トポイソメラーゼ阻害物質はエピポドフィロトキシンであるがそれに限定されるわけではない。さらなる態様では、エピポドフィロトキシンは、アムサクリン、エトポシド（*etoposid*）、エトポシドホスフェート、および/またはテニポシドであるがそれに限定されるわけではない。さらなる態様では、トポイソメラーゼは、合成、半合成または誘導体であり、これには、アメリカメイアップル（ポドフィラム・ペルタツム（*Podophyllum peltatum*））の根に天然に存在する物質であるエピポドフィロトキシンなどであるがそれに限定されるわけではない天然に見出されるものが含まれる。

#### 【0361】

ある特定の態様では、追加の化学療法剤はスチルベノイドである。さらなる態様では、スチルベノイドとしては、レスベラトロール、ピセアタンノール、ピノシルビン、プテロスチルベン、アルファ-ビニフェリン、アンペロブシンA、アンペロブシンE、ジプトインドネシンC、ジプトインドネシンF、イプシロン-ビンフェリン（*Epsilon-Viniferin*）、フレクスオソールA（*Flexuosol A*）、グネチンH、ヘムスレヤノールD、ホペアフェノール、トランス-ジプトインドネシンB、アストリンギン、ピセイドおよびジプトインドネシンAが挙げられるがそれに限定されるわけではない。さらなる態様では、スチルベノイドは、合成、半合成または誘導体である。

#### 【0362】

ある特定の態様では、追加の化学療法剤は細胞障害性抗生物質である。一態様では、細胞障害性抗生物質は、アクチノマイシン、アントラセンジオン、アントラサイクリン、サリドマイド、ジクロロ酢酸、ニコチン酸、2-デオキシグルコースおよび/またはクロファジミン（*chlofazimine*）であるがそれに限定されるわけではない。一態様では、アクチノマイシンは、アクチノマイシンD、バシトラシン、コリスチン（ポリミキシンE）および/ま

たはポリミキシンBであるがそれに限定されるわけではない。別の態様では、アントラセンジオン (anthracenedione) はミトキサントロンおよび/またはピクサントロンであるがそれに限定されるわけではない。さらなる態様では、アントラサイクリンは、プレオマイシン、ドキシソルビシン (アドリアマイシン)、ダウノルビシン (ダウノマイシン)、エピルビシン、イダルビシン、マイトマイシン、プリカマイシン、および/またはバルルビシンであるがそれに限定されるわけではない。さらなる態様では、細胞障害性抗生物質は、合成、半合成または誘導体である。

#### 【0363】

ある特定の態様では、追加の化学療法剤は、エンドスタチン、アンジオゲニン、アンジオスタチン、ケモカイン、アンジオアレステチン、アンジオスタチン (プラスミノーゲン断片)、基底膜コラーゲン由来抗血管新生因子 (タムスタチン、カンスタチン、またはアレステチン)、抗血管新生性アンチトロンビンIII、シグナル伝達阻害物質、軟骨由来阻害物質 (CDI)、CD59補体断片、フィブロンネクチン断片、gro-ベータ、ヘパリナーゼ、ヘパリン六糖断片、ヒト絨毛性ゴナドトロピン (hCG)、インターフェロンアルファ/ベータ/ガンマ、インターフェロン誘導性タンパク質 (IP-10)、インターロイキン-12、クリングル5 (プラスミノーゲン断片)、メタロプロテイナーゼ阻害物質 (TIMP)、2-メトキシエストラジオール、胎盤リボヌクレアーゼ阻害物質、プラスミノーゲン活性化因子阻害物質、血小板因子-4 (PF4)、プロラクチン16kD断片、プロリフェリン関連タンパク質 (PRP)、様々なレチノイド、テトラヒドロコルチゾール-S、トロンボスポンジン-1 (TSP-1)、トランスフォーミング増殖因子-ベータ (TGF- $\beta$ )、バスキュロスタチン、およびバソスタチン (カルレチクリン断片) などより選択される。

#### 【0364】

ある特定の態様では、追加の化学療法剤は、酢酸アビラテロン、アルトレタミン、アンヒドロピンプラスチン、アウリスタチン、ベキサロテン、ピカルタミド、BMS 184476、2,3,4,5,6-ペンタフルオロ-N-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル) ベンゼンスルホンアミド、プレオマイシン、N,N-ジメチル-L-バリル-L-バリル-N-メチル-L-バリル-L-プロリ (proly) -1-Lプロリン-t-ブチルアミド、カケクチン、セマドチン、クロラムブシル、シクロホスファミド、3',4'-ジデヒドロ-4'-デオキシ-8'-ノルビン-カロイコブラスチン、ドセタキソール、ドキシセタキセル (doxetaxel)、シクロホスファミド、カルボプラチン、カルムスチン、シスプラチン、クリプトフィシン、シクロホスファミド、シタラビン、ダカルバジン (DTIC)、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、デシタビン、ドラスタチン、ドキシソルビシン (アドリアマイシン)、エトポシド、5-フルオロウラシル、フィナスチリド、フルタミド、ヒドロキシウレアおよびヒドロキシウレアタキサン (hydroxyureataxanes)、イホスファミド、リアロゾール、ロニダミン、ロムスチン (CCNU)、MDV3100、メクロレタミン (ナイトロジェンマスタード)、メルファラン、イセチオン酸ミボプリン、リゾキシ、セルテネフ (sertenef)、ストレプトゾシン、マイトマイシン、メトトレキサート、タキサン、ニルタミド、オナプリストン、パクリタキセル、プレドニムスチン、プロカルバジン、RPR109881、リン酸ストラムスチン (stramustine phosphate)、タモキシフェン、タソネルミン、タキソール、トレチノイン、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビンデシン硫酸塩、およびビンフルニンより選択される。

#### 【0365】

ある特定の態様では、追加の化学療法剤は、白金、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン、メクロレタミン、シクロホスファミド、クロラムブシル、アザチオプリン、メルカプトプリン、ビンクリスチン、ビンブラスチン、ビノレルビン、ビンデシン、エトポシドおよびテニポシド、パクリタキセル、ドセタキセル、イリノテカン、トポテカン、アムサクリン、エトポシド、エトポシドホスフェート、テニポシド、5-フルオロウラシル、ロイコボリン、メトトレキサート、ゲムシタビン、タキサン、ロイコボリン、マイトマイシンC、テガフル-ウラシル、イダルビシン、フルダラビン、ミトキサントロン、イホスファミドおよびドキシソルビシンである。追加の剤としてはmTOR (ラパマイシンの哺乳動物標的) の阻害物質が挙げられ、これには、ラパマイシン、エベロリムス、テムシ

10

20

30

40

50

ロリムスおよびデホロリムスが含まれるがそれに限定されるわけではない。

【0366】

さらに他の態様では、追加の化学療法剤は、参照により全体が本明細書に組み込まれる米国特許第7,927,613号において詳細に記述されるものより選択することができる。

【0367】

一部の態様では、追加の治療剤および/またはレジメンは、他のSTING関連状態、例えば、I型インターフェロン症（例えば、乳児発症性STING関連血管炎（SAVI））、エカルディ-グティエール症候群（AGS）、遺伝型のループス、ならびに全身性エリテマトーデスおよび関節リウマチなどの炎症関連障害などを治療するために使用できるものである。

【0368】

関節リウマチを治療するための追加の治療剤および/またはレジメンの非限定的な例としては、非ステロイド抗炎症薬物（NSAID、例えば、イブプロフェンおよびナプロキセン）、コルチコステロイド（例えば、プレドニゾン）、疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARD、例えば、メトトレキサート（Trexall（登録商標））、Otrexup（登録商標）、Rasuvo（登録商標）、Rheumatrex（登録商標））、レフルノミド（Arava（登録商標））、ヒドロキシクロロキン（Plaquenil）、PF-06650833、イグラチモド、トファシチニブ（Xeljanz（登録商標））、ABBV-599、エボブルチニブ、およびスルファサラジン（Azulfidine（登録商標））、および生物製剤（例えば、アバタセプト（Orencia（登録商標））、アダリムマブ（Humira（登録商標））、アナキンラ（Kineret（登録商標））、セルトリズマブ（Cimzia（登録商標））、エタネルセプト（Enbrel（登録商標））、ゴリムマブ（Simponi（登録商標））、インフリキシマブ（Remicade（登録商標））、リツキシマブ（Rituxan（登録商標））、トシリズマブ（Actemra（登録商標））、ボバリリズマブ、サリルマブ（Kevzara（登録商標））、セクキヌマブ、ABP 501、CHS-0214、ABC-3373、およびトシリズマブ（ACTEMRA（登録商標）））が挙げられる。

【0369】

ループスを治療するための追加の治療剤および/またはレジメンの非限定的な例としては、ステロイド、外用免疫調節剤（例えば、タクロリムス軟膏（Protopic（登録商標））およびピメクロリムスクリーム（Elidel（登録商標）））、サリドマイド（Thalomid（登録商標））、非ステロイド抗炎症薬物（NSAID、例えば、イブプロフェンおよびナプロキセン）、抗マラリア薬（例えば、ヒドロキシクロロキン（Plaquenil））、コルチコステロイド（例えば、プレドニゾン）および免疫調節剤（例えば、エボブルチニブ、イベルドミド、ボクロスポリン、セネリモド、アザチオプリン（Imuran（登録商標））、シクロホスファミド（Cytoxan（登録商標））、Neosar（登録商標）、Endoxan（登録商標））、およびサイクロスポリン（Neoral、Sandimmune（登録商標）、Gengraf（登録商標））、およびミコフェノール酸モフェチル（バリシチニブ（baricitinib）、イグラチモド、フィルゴチニブ（filogotinib）、GS-9876、ラパマイシン、およびPF-06650833））、および生物製剤（例えば、ベリムマブ（Benlysta（登録商標））、アニフロルマブ、プレザルマブ（prezalumab）、MEDI0700、オビヌツズマブ、ボバリリズマブ、ルリズマブ（lulizumab）、アタシセプト、PF-06823859、およびルプゾール（lupizor）、リツキシマブ、BT063、BI655064、BIIB059、アルデスロイキン（Proleukin（登録商標））、ダピロリズマブ、エドラチド、IFN- $\alpha$ -キノイド、OMS721、RC18、RSLV-132、セラリズマブ、XmAb5871、およびウステキヌマブ（Stelara（登録商標）））が挙げられる。例えば、全身性エリテマトーデスに対する非限定的な治療としては、非ステロイド抗炎症薬物（NSAID、例えば、イブプロフェンおよびナプロキセン）、抗マラリア薬（例えば、ヒドロキシクロロキン（Plaquenil））、コルチコステロイド（例えば、プレドニゾン）および免疫調節剤（例えば、イベルドミド、ボクロスポリン、アザチオプリン（Imuran（登録商標））、シクロホスファミド（Cytoxan（登録商標））、Neosar（登録商標）、Endoxan（登録商標））、およびサイクロスポリン（Neoral、Sandimmune（登録商標）、Gengraf（登録商標））、およびミコフェノール酸モフェチル、バリシチニブ、フィルゴチニブ、およびPF-06650833）、および生物製剤（例えば、ベリムマブ（Benl

10

20

30

40

50

ysta（登録商標））、アニフロルマブ、プレザルマブ、MEDI0700、ボバリリズマブ、ルリズマブ、アタシセプト、PF-06823859、ルプゾール、リツキシマブ、BT063、BI655064、BIIB059、アルデスロイキン（Proleukin（登録商標））、ダピロリズマブ、エドラチド、IFN- $\alpha$ -キノイド、RC18、RSLV-132、セラリズマブ、XmAb5871、およびウステキヌマブ（Stelara（登録商標）））が挙げられる。別の例として、皮膚ループスに対する治療の非限定的な例としては、ステロイド、免疫調節剤（例えば、タクロリムス軟膏（Protopic（登録商標））およびピメクロリムスクリーム（Elidel（登録商標）））、GS-9876、フィルゴチニブ、およびサリドマイド（Thalomid（登録商標））が挙げられる。薬物誘導性および/または新生児ループスを治療するための剤およびレジメンもまた投与することができる。

10

## 【0370】

乳児発症性STING関連血管炎（SAVI）を治療するための追加の治療剤および/またはレジメンの非限定的な例としては、JAK阻害物質（例えば、トファシチニブ、ルキソリチニブ、フィルゴチニブ、およびバリシチニブ）が挙げられる。

## 【0371】

エカルディ-グティエール症候群（AGS）を治療するための追加の治療剤および/またはレジメンの非限定的な例としては、理学療法、呼吸器合併症に対する治療、発作に対する抗痙攣療法、経管栄養、ヌクレオシド逆転写酵素阻害物質（例えば、エムトリシタビン（例えば、Emtriva（登録商標））、テノホビル（例えば、Viread（登録商標））、エムトリシタビン/テノホビル（例えば、Truvada（登録商標））、ジドブジン、ラミブジン、およびアバカビル）、およびJAK阻害物質（例えば、トファシチニブ、ルキソリチニブ、フィルゴチニブ、およびバリシチニブ）が挙げられる。

20

## 【0372】

IBDを治療するための追加の治療剤および/またはレジメンの非限定的な例としては、6-メルカプトプリン、AbGn-168H、ABX464、ABT-494、アダリムマブ、AJM300、アリカホルセン、AMG139、アンルキンズマブ、アプレミラスト、ATR-107（PF0530900）、自己CD34選択末梢血幹細胞移植、アザチオプリン、ベルチリムマブ、BI 655066、BMS-936557、セルトリズマブ-ペゴル（Cimzia（登録商標））、コビットリモード、コルチコステロイド（例えば、プレドニゾン、メチルプレドニゾロン、プレドニゾン）、CP-690,550、CT-P13、サイクロスポリン、DIMS0150、E6007、E6011、エトラシモード、エトリリズマブ、糞便微生物移植、フィルゴチニブ（figlotinib）、フィンゴリモード、フィラテグラスト（SB-683699）（旧名T-0047）、GED0301、GLPG0634、GLPG0974、グセルクマブ、ゴリムマブ、GSK1399686、HMPL-004（アンドログラフィス・パニクラータ（*Andrographis paniculata*）抽出物）、IMU-838、インフリキシマブ、インターロイキン2（IL-2）、ヤヌスキナーゼ（JAK）阻害物質、ラキニモード、マシチニブ（AB1010）、マトリックスメタロプロテイナーゼ9（MMP 9）阻害物質（例えば、GS-5745）、MEDI2070、メサラミン、メトトレキサート、ミリキズマブ（LY3074828）、ナタリズマブ、NNC 0142-0000-0002、NNC0114-0006、オザニモード、ペフィシチニブ（JNJ-54781532）、PF-00547659、PF-04236921、PF-06687234、QAX576、RHB-104、リファキシミン、リサンキズマブ、RPC1063、SB012、SHP647、スルファサラジン、TD-1473、サリドマイド、チルドラキズマブ（MK 3222）、TJ301、TNF-Kinoid（登録商標）、トファシチニブ、トラロキヌマブ、TRK-170、ウパダシチニブ、ウステキヌマブ、UTTR1147A、V565、バテリズマブ（vatelizumab）、VB-201、ベドリズマブ、およびビドフルジムス（vidofludimus）が挙げられる。

30

40

## 【0373】

過敏性腸症候群を治療するための追加の治療剤および/またはレジメンの非限定的な例としては、アロセトロン、胆汁酸封鎖剤（bile acid sequesterant）（例えば、コレステラミン、コレステポール、コレセベラム）、クロライドチャンネル活性化剤（例えば、ルビプロストン）、コーティングペパーミント油カプセル、デシプラミン、ジサイクロミン、エバスチン、エルキサドリン、ファルネソイドX受容体アゴニスト（例えば、オベチコール

50

酸)、糞便マイクロバイオータ移植、フルオキセチン、ガバペンチン、グアニル酸シクラーゼ-Cアゴニスト(例えば、リナクロチド、プレカナチド)、イボデュタント(ibodutan t)、イミプラミン、JCM-16021、ロペラミド、ルビプロストン、ノルトリプチリン、オندانセトロン、オピオイド、パロキセチン、ピナベリウム、ポリエチレングリコール、プレガバリン、プロバイオティクス、ラモセトロン、リファキシミン、およびテナパノール(tanpanor)が挙げられる。

#### 【0374】

強皮症を治療するための追加の治療剤および/またはレジメンの非限定的な例としては、非ステロイド抗炎症薬物(NSAID、例えば、イブプロフェンおよびナプロキセン)、コルチコステロイド(例えば、プレドニゾン)、免疫調節剤(例えば、アザチオプリン、メトトレキサート(Trexall(登録商標)、Otrexup(登録商標)、Rasuvo(登録商標)、Rheumatrex(登録商標))、シクロホスファミド(Cytosan(登録商標)、Neosar(登録商標)、Endoxan(登録商標))、およびサイクロスポリン(Neoral(登録商標)、Sandimmune(登録商標)、Gengraf(登録商標))、抗胸腺細胞グロブリン、ミコフェノール酸モフェチル、静脈内免疫グロブリン、リツキシマブ、シロリムス、およびアレファセプト)、カルシウムチャネル遮断剤(例えば、ニフェジピン)、アルファ遮断剤、セロトニン受容体アンタゴニスト、アンギオテンシンII受容体阻害物質、スタチン、局所硝酸塩、イロプロスト、ホスホジエステラーゼ5阻害物質(例えば、シルデナフィル)、ボセンタン、テトラサイクリン抗生物質、エンドセリン受容体アンタゴニスト、プロスタノイド、およびチロシンキナーゼ阻害物質(例えば、イマチニブ、ニロチニブおよびダサチニブ)が挙げられる。

#### 【0375】

クローン病(CD)を治療するための追加の治療剤および/またはレジメンの非限定的な例としては、アダリムマブ、自己CD34選択末梢血幹細胞移植、6-メルカプトプリン、アザチオプリン、セルトリズマブ-ペゴル(Cimzia(登録商標))、コルチコステロイド(例えば、プレドニゾン)、エトロリズマブ、E6011、糞便微生物移植、フィルゴチニブ、グセルクマブ、インフリキシマブ、IL-2、JAK阻害物質、マトリックスメタロプロテイナーゼ9(MMP9)阻害物質(例えば、GS-5745)、MEDI2070、メサラミン、メトトレキサート、ナタリズマブ、オザニモド、RHB-104、リファキシミン、リサンキズマブ、SHP647、スルファサラジン、サリドマイド、ウパダシチニブ、V565、およびベドリズマブが挙げられる。

#### 【0376】

UCを治療するための追加の治療剤および/またはレジメンの非限定的な例としては、AbGn-168H、ABT-494、ABX464、アプレミラスト、PF-00547659、PF-06687234、6-メルカプトプリン、アダリムマブ、アザチオプリン、ベルチリムマブ、ブラジクマブ(MEDI2070)、コピトリモド、セルトリズマブ-ペゴル(Cimzia(登録商標))、CP-690,550、コルチコステロイド(例えば、マルチマックスブデソニド(multimax budesonide)、メチルプレドニゾロン)、サイクロスポリン、E6007、エトラシモド、エトロリズマブ、糞便微生物移植、フィルゴチニブ、グセルクマブ、ゴリムマブ、IL-2、IMU-838、インフリキシマブ、マトリックスメタロプロテイナーゼ9(MMP9)阻害物質(例えば、GS-5745)、メサラミン、メサラミン、ミリキズマブ(LY3074828)、RPC1063、リサンキズマブ(BI 6555066)、SHP647、スルファサラジン、TD-1473、TJ301、チルドラキズマブ(MK 3222)、トファシチニブ、トファシチニブ、ウステキヌマブ、UTT1147A、およびベドリズマブが挙げられる。

#### 【0377】

自己免疫性大腸炎を治療するための追加の治療剤および/またはレジメンの非限定的な例としては、コルチコステロイド(例えば、ブデソニド、プレドニゾン、プレドニゾロン、ジプロピオン酸ベクロメタゾン)、ジフェノキシレート/アトロピン、インフリキシマブ、ロペラミド、メサラミン、TIP60阻害物質(例えば、米国特許出願公開第2012/0202848号を参照)、およびベドリズマブが挙げられる。

10

20

30

40

50

## 【0378】

医原性自己免疫性大腸炎を治療するための追加の治療剤および/またはレジメンの非限定的な例としては、コルチコステロイド（例えば、ブデソニド、プレドニゾン、プレドニゾロン、ジプロピオン酸ベクロメタゾン）、ジフェノキシレート/アトロピン、インフリキシマブ、ロペラミド、TIP60阻害物質（例えば、米国特許出願公開第2012/0202848号を参照）、およびベドリズマブが挙げられる。

## 【0379】

1つまたは複数の化学療法剤により誘導される大腸炎を治療するための追加の治療剤および/またはレジメンの非限定的な例としては、コルチコステロイド（例えば、ブデソニド、プレドニゾン、プレドニゾロン、ジプロピオン酸ベクロメタゾン）、ジフェノキシレート/アトロピン、インフリキシマブ、ロペラミド、メサラミン、TIP60阻害物質（例えば、米国特許出願公開第2012/0202848号を参照）、およびベドリズマブが挙げられる。

10

## 【0380】

養子細胞療法を用いる治療により誘導される大腸炎を治療するための追加の治療剤および/またはレジメンの非限定的な例としては、コルチコステロイド（例えば、ブデソニド、プレドニゾン、プレドニゾロン、ジプロピオン酸ベクロメタゾン）、ジフェノキシレート/アトロピン、インフリキシマブ、ロペラミド、TIP60阻害物質（例えば、米国特許出願公開第2012/0202848号を参照）、およびベドリズマブが挙げられる。

## 【0381】

1つまたは複数の同種免疫疾患に関連する大腸炎を治療するための追加の治療剤および/またはレジメンの非限定的な例としては、コルチコステロイド（例えば、ブデソニド、プレドニゾン、プレドニゾロン、ジプロピオン酸ベクロメタゾン）、スルファサラジン、およびエイコサペンタエン酸（eicopentaenoic acid）が挙げられる。

20

## 【0382】

放射線性腸炎（radaiation enteritis）を治療するための追加の治療剤および/またはレジメンの非限定的な例としては、テデュグルチド、アミホスチン、アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害物質（例えば、ベナゼプリル、カプトプリル、エナラプリル、ホシノプリル、リシノプリル、モエキシプリル、ペリンドプリル、キナプリル、ラミプリル、およびトランドラプリル）、プロバイオティクス、セレニウム補充、スタチン（例えば、アトルバスタチン、フルバスタチン、ロバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチン、シンバスタチン、およびピタバスタチン）、スクラルファート、およびビタミンEが挙げられる。

30

## 【0383】

膠原性大腸炎を治療するための追加の治療剤および/またはレジメンの非限定的な例としては、6-メルカプトプリン、アザチオプリン（azathioprine）、次サリチル酸ビスマス（bismuth subsalicate）、ボスウェリア・セラータ（*Boswellia serrata*）抽出物、コレステラミン、コレステポール、コルチコステロイド（例えば、ブデソニド、プレドニゾン、プレドニゾロン、ジプロピオン酸ベクロメタゾン）、ロペラミド、メサラミン、メトトレキサート、プロバイオティクス、およびスルファサラジンが挙げられる。

## 【0384】

リンパ球性（lyphocytic）大腸炎を治療するための追加の治療剤および/またはレジメンの非限定的な例としては、6-メルカプトプリン、アザチオプリン、次サリチル酸ビスマス、コレステラミン、コレステポール、コルチコステロイド（例えば、ブデソニド、プレドニゾン、プレドニゾロン、ジプロピオン酸ベクロメタゾン）、ロペラミド、メサラミン、メトトレキサート、およびスルファサラジンが挙げられる。

40

## 【0385】

顕微鏡的大腸炎を治療するための追加の治療剤および/またはレジメンの非限定的な例としては、6-メルカプトプリン、アザチオプリン、次サリチル酸ビスマス、ボスウェリア・セラータ抽出物、コレステラミン、コレステポール、コルチコステロイド（例えば、ブデソニド、プレドニゾン、プレドニゾロン、ジプロピオン酸ベクロメタゾン）、糞便微生物

50



移植、ロペラミド、メサラミン、メトトレキサート、プロバイオティクス、およびスルファサラジンが挙げられる。

【0386】

同種免疫疾患を治療するための追加の治療剤および/またはレジメンの非限定的な例としては、子宮内血小板輸血、静脈内免疫グロブリン (intravenous immunoglobulin)、母体ステロイド、アバタセプト、アレムツズマブ、アルファ1-アンチトリプシン、AMG592、抗胸腺細胞グロブリン、バリシチニブ (baricitinib)、バシリキシマブ、ボルテゾミブ、ブレンツキシマブ、カンナビジオール、コルチコステロイド (例えば、メチルプレドニゾロン (methylprednisone)、プレドニゾン)、サイクロスポリン、ダクリズマブ (dacilizumab)、デフィブロチド (defibrotide)、デニロイキンジフチトクス、グラスデギブ、イブルチニブ、IL-2、インフリキシマブ、イタシチニブ、LBH589、マラビロク、ミコフェノール酸モフェチル、ナタリズマブ、ネモリズマブ (neihulizumab)、ペントスタチン、ペボネジスタット、フォトバイオモジュレーション、フォトフェレーシス、ルキソリチニブ、シロリムス、ソニデギブ、タクロリムス、トシリズマブ、およびビスモデギブが挙げられる。

10

【0387】

多発性硬化症 (MS) を治療するための追加の治療剤および/またはレジメンの非限定的な例としては、アレムツズマブ (Lemtrada (登録商標))、ALKS 8700、アミロライド、ATX-MS-1467、アザチオプリン、バクロフェン (Lioresal (登録商標))、ベータインターフェロン (例えば、IFN- $\beta$ -1a、IFN- $\beta$ -1b)、クラドリビン、コルチコステロイド (例えば、メチルプレドニゾロン)、ダクリズマブ、フマル酸ジメチル (Tecfidera (登録商標))、フィンゴリモド (Gilenya (登録商標))、フルオキセチン、グラチラマー酢酸塩 (Copaxone (登録商標))、ヒドロキシクロロキン、イブジラスト、イデベノン、ラキニモド、リポ酸、ロサルタン、マシチニブ、MD1003 (ピオチン)、ミトキサントロン、モンテルカスト、ナタリズマブ (Tysabri (登録商標))、NeuroVax (商標)、オクレリズマブ、オフアツムマブ、ピオグリタゾン、およびRPC1063が挙げられる。

20

【0388】

移植片対宿主病を治療するための追加の治療剤および/またはレジメンの非限定的な例としては、アバタセプト、アレムツズマブ、アルファ1-アンチトリプシン、AMG592、抗胸腺細胞グロブリン、バリシチニブ、バシリキシマブ、ボルテゾミブ、ブレンツキシマブ、カンナビジオール、コルチコステロイド (例えば、メチルプレドニゾロン、プレドニゾン)、サイクロスポリン、ダクリズマブ、デフィブロチド、デニロイキンジフチトクス、グラスデギブ、イブルチニブ、IL-2、イマチニブ、インフリキシマブ、イタシチニブ、LBH589、マラビロク、ミコフェノール酸モフェチル、ナタリズマブ、ネモリズマブ、ペントスタチン、ペボネジスタット、フォトバイオモジュレーション、フォトフェレーシス、ルキソリチニブ、シロリムス、ソニデギブ、タクロリムス、トシリズマブ、およびビスモデギブが挙げられる。

30

【0389】

急性移植片対宿主病を治療するための追加の治療剤および/またはレジメンの非限定的な例としては、アレムツズマブ、アルファ-1アンチトリプシン、抗胸腺細胞グロブリン、バシリキシマブ、ボルテゾミブ、コルチコステロイド (例えば、メチルプレドニゾロン、プレドニゾン)、サイクロスポリン、ダクリズマブ、デフィブロチド、デニロイキンジフチトクス、イブルチニブ、インフリキシマブ、イタシチニブ、LBH589、ミコフェノール酸モフェチル、ナタリズマブ、ネモリズマブ、ペントスタチン、フォトフェレーシス、ルキソリチニブ、シロリムス、タクロリムス、およびトシリズマブが挙げられる。

40

【0390】

慢性移植片対宿主病を治療するための追加の治療剤および/またはレジメンの非限定的な例としては、アバタセプト、アレムツズマブ、AMG592、抗胸腺細胞グロブリン、バシリキシマブ、ボルテゾミブ、コルチコステロイド (例えば、メチルプレドニゾロン、プレドニゾン)、サイクロスポリン、ダクリズマブ、デニロイキンジフチトクス、グラスデギブ

50

、イブルチニブ、IL-2、イマチニブ、インフリキシマブ、ミコフェノール酸モフェチル、ペントスタチン、フォトバイオモジュレーション、フォトフェレーシス、ルキシロチニブ、シロリムス、ソニデギブ、タクロリムス、トシリズマブ、およびビスモデギブが挙げられる。

【0391】

セリアック病を治療するための追加の治療剤および/またはレジメンの非限定的な例としては、AMG 714、AMY01、アスペルギルス・ニガー (*Aspergillus niger*) プロリルエンドプロテアーゼ、BL-7010、CALY-002、GBR 830、Hu-Mik-Beta-1、IMGX003、KumaMax、酢酸ララゾチド、Nexvan2 (登録商標)、パンクレリパーゼ、TIMP-GLIA、ベドリズマブ、およびZED1227が挙げられる。

10

【0392】

乾癬を治療するための追加の治療剤および/またはレジメンの非限定的な例としては、外用コルチコステロイド、外用クリサボロール/AN2728、外用SNA-120、外用SAN021、外用タピナロフ、外用トカフィニブ (tocafinib)、外用IDP-118、外用M518101、外用カルシポトリエンおよびジプロピオン酸ベタメタゾン (例えば、MC2-01クリームおよびTaclonex (登録商標))、外用P-3073、外用LEO 90100 (Enstilar (登録商標))、外用ジプロピオン酸ベタメタゾン (betamethasone dipropiate) (Sernivo (登録商標))、プロピオン酸ハロベタゾール (Ultravate (登録商標))、ビタミンDアナログ (例えば、カルシポトリエン (Dovonex (登録商標)) およびカルシトリオール (Vectical (登録商標))、アントラリン (例えば、Dritho-scalp (登録商標) およびDritho-creme (登録商標))、外用レチノイド (例えば、タザロテン (例えば、Tazorac (登録商標) およびAvage (登録商標))、カルシニューリン阻害物質 (例えば、タクロリムス (Prograf (登録商標)) およびピメクロリムス (Elidel (登録商標))、サリチル酸、コールタール、保湿剤、光線療法 (例えば、太陽光への曝露、UVB光線療法、ナローバンドUVB光線療法、ゲッケルマン療法、ソラレン+紫外線A (PUVA) 療法、およびエキシマレーザー)、レチノイド (例えば、アシトレチン (Soriatane (登録商標))、メトトレキサート (Trexall (登録商標)、Otrexup (登録商標)、Rasuvo (登録商標)、Rheumatrex (登録商標))、Apo805K1、バリシチニブ、FP187、KD025、プルリソル (prurisol)、VTP-43742、XP23829、ZPL-389、CF101 (ピクリデノソン)、LAS 41008、VPD-737 (セルロピタント)、ウパダシチニブ (ABT-494)、アプレミラスト (aprmilast)、トファシチニブ (tofacitibin)、サイクロスポリン (Neoral (登録商標)、Sandimmune (登録商標)、Gengraf (登録商標))、生物製剤 (例えば、エタネルセプト (Enbrel (登録商標))、エタネルセプト-szzs (entanercept-szzs) (Elrezi (登録商標))、インフリキシマブ (Remicade (登録商標))、アダリムマブ (Humira (登録商標))、アダリムマブ-adbm (Cyltezo (登録商標))、ウステキヌマブ (Stelara (登録商標))、ゴリムマブ (Simponi (登録商標))、アプレミラスト (Otezla (登録商標))、セクキヌマブ (Cosentyx (登録商標))、セルトリズマブ (certolixumab) ペゴル、セクキヌマブ、チルドラキズマブ-asmn、インフリキシマブ-dyyb、アバタセプト、イキセキズマブ (Taltz (登録商標))、ABP 710、BCD-057、BI695501、ビメキズマブ (UCB4940)、CHS-1420、GP2017、グセルクマブ (CNTO 1959)、HD203、M923、MSB11022、ミリキズマブ (LY3074828)、PF-06410293、PF-06438179、リサンキズマブ (BI655066)、SB2、SB4、SB5、シリク (siliq) (プロダルマブ)、ナミルマブ (MT203、チルドラキズマブ (MK-3222))、およびイキセキズマブ (Taltz (登録商標))、チオグアニン、ならびにヒドロキシウレア (例えば、Droxia (登録商標) およびHydrea (登録商標)) が挙げられる。

20

30

40

【0393】

皮膚T細胞リンパ腫を治療するための追加の治療剤および/またはレジメンの非限定的な例としては、光線療法 (例えば、太陽光への曝露、UVB光線療法、ナローバンドUVB光線療法、ゲッケルマン療法、ソラレン+紫外線A (PUVA) 療法、およびエキシマレーザー)、体外フォトフェレーシス、放射線療法 (例えば、スポット放射線および全身皮膚電子線

50

療法)、幹細胞移植、コルチコステロイド、イミキモド、ベキサロテンゲル、外用ビス-クロロエチル-ニトロウレア (bis-chloroethyl-nitrourea)、メクロレタミンゲル、ポリノスタット (Zolinza (登録商標))、ロミデプシン (Istodax (登録商標))、プララトレキサート (Folotyn (登録商標)) 生物製剤 (例えば、アレムツズマブ (Campath (登録商標))、プレントキシマブベドチン (SGN-35)、モガムリズマブ、およびIPH4102) が挙げられる。

#### 【0394】

ぶどう膜炎を治療するための追加の治療剤および/またはレジメンの非限定的な例としては、コルチコステロイド (例えば、硝子体内トリウムシノロンアセトニド注射可能懸濁液)、抗生物質、抗ウイルス剤 (例えば、アシクロビル)、デキサメタゾン、免疫調節剤 (例えば、タクロリムス、レフルノミド、シクロホスファミド (Cytosan (登録商標)、Neosar (登録商標)、Endoxan (登録商標))、およびサイクロスポリン (Neoral (登録商標)、Sandimmune (登録商標)、Gengraf (登録商標))、クロラムブシル、アザチオプリン、メトトレキサート、およびミコフェノール酸モフェチル)、生物製剤 (例えば、インフリキシマブ (Remicade (登録商標))、アダリムマブ (Humira (登録商標))、エタネルセプト (Enbrel (登録商標))、ゴリムマブ (Simponi (登録商標))、セルトリズマブ (Cimzia (登録商標))、リツキシマブ (Rituxan (登録商標))、アバタセプト (Orencia (登録商標))、バシリキシマブ (Simulect (登録商標))、アナキンラ (Kineret (登録商標))、カナキヌマブ (Ilaris (登録商標))、ゲボキズマブ (gevokixumab) (XOMA052)、トシリズマブ (Actemra (登録商標))、アレムツズマブ (Campath (登録商標))、エファリズマブ (Raptiva (登録商標))、LFG316、シロリムス (Santen (登録商標))、アバタセプト、サリルマブ (Kevzara (登録商標))、およびダクリズマブ (Zenapax (登録商標))、細胞障害性薬物、外科用インプラント (例えば、フルオシノロン挿入物)、および硝子体切除術が挙げられる。

#### 【0395】

粘膜炎を治療するための追加の治療剤および/またはレジメンの非限定的な例としては、AG013、SGX942 (デュスケチド (dusquetide))、アミホスチン (Ethyol (登録商標))、寒冷療法、セパコールロゼンジ (cepacol lonzenge)、カプサイシンロゼンジ、粘膜付着剤 (例えば、MuGard (登録商標)) 経口ジフェンヒドラミン (例えば、Benadry (登録商標) エリキシル)、経口生体付着剤 (oral bioadherent) (例えば、ポリビニルピロリドン-ヒアルロン酸ナトリウムゲル (Gelclair (登録商標))、経口潤滑剤 (例えば、Oral Balance (登録商標))、カフォゾール (caphosol)、カモミラ・レクティタ (chamomilla recutita) マウスウォッシュ、食用ブドウ植物エキソソーム、消毒用マウスウォッシュ (例えば、クロルヘキシジングルコン酸塩 (例えば、Peridex (登録商標)) またはPeriogard (登録商標))、外用疼痛緩和剤 (例えば、リドカイン、ベンゾカイン、ジクロニン塩酸塩、キシロカイン (例えば、粘性キシロカイン2%)、およびUlcerea se (登録商標) (0.6%のフェノール))、コルチコステロイド (例えば、プレドニゾン)、ペインキラー (例えば、イブプロフェン、ナプロキセン、アセトアミノフェン、およびオピオイド)、GC4419、パリフェルミン (セラチノサイト増殖因子、Kepivance (登録商標))、ATL-104、クロニジンラウリアド (clonidine lauriad)、IZN-6N4、SGX942、レバミピド、ネピデルミン、可溶性 $\beta$ -1,3/1,6グルカン、P276、LP-0004-09、CR-3294、ALD-518、IZN-6N4、ケルセチン、バクシニウム・ミルティルス (vaccinium myrtillus) 抽出物を含む顆粒、マクレアヤ・コルダータ (macleaya cordata) アルカロイドおよびエキナセア・アングスティフォリア (echinacea angustifolia) 抽出物 (例えば、SAMITAL (登録商標))、および胃腸カクテル (酸低減剤、例えば、水酸化アルミニウムおよび水酸化マグネシウム (例えば、Maalox)、抗真菌剤 (例えば、ナイスタチン)、および鎮痛剤 (例えば、hurricane liquid)) が挙げられる。例えば、口腔粘膜炎に対する治療の非限定的な例としては、AG013、アミホスチン (Ethyol (登録商標))、寒冷療法、セパコールロゼンジ、粘膜付着剤 (例えば、MuGard (登録商標)) 経口ジフェンヒドラミン (例えば、Benadry (登録商標) エリキシル)、経口生体付着剤 (

10

20

30

40

50

例えば、ポリビニルピロリドン-ヒアルロン酸ナトリウムゲル（Gelclair（登録商標））、経口潤滑剤（例えば、Oral Balance（登録商標））、カフォゾール、カモミラ・レクティタマウスウォッシュ、食用ブドウ植物エキソソーム、消毒用マウスウォッシュ（例えば、クロルヘキシジングルコン酸塩（例えば、Peridex（登録商標）またはPeriogard（登録商標））、外用疼痛緩和剤（例えば、リドカイン、ベンゾカイン、ジクロニン塩酸塩、キシロカイン（例えば、粘性キシロカイン2%）、およびUlcerease（登録商標）（0.6%のフェノール））、コルチコステロイド（例えば、プレドニゾン）、ペインキラー（例えば、イブプロフェン、ナプロキセン、アセトアミノフェン、およびオピオイド）、GC4419、パリフェルミン（ケラチノサイト増殖因子、Kepivance（登録商標））、ATL-104、クロニジンラウリアド、IZN-6N4、SGX942、レバミピド、ネピデルミン、可溶性 $\beta$ -1,3/1,6グルカン、P276、LP-0004-09、CR-3294、ALD-518、IZN-6N4、ケルセチン、および胃腸カクテル（酸低減剤、例えば、水酸化アルミニウムおよび水酸化マグネシウム（例えば、Maalox）、抗真菌剤（例えば、ナイスタチン）、および鎮痛剤（例えば、hurricane liquid））が挙げられる。別の例として、食道粘膜炎に対する治療の非限定的な例としては、キシロカイン（例えば、ゲル粘性キシロカイン2%）が挙げられる。別の例として、腸粘膜炎に対する治療、腸粘膜炎を修飾するための治療、ならびに腸粘膜炎の徴候および症状に対する治療としては、胃腸カクテル（酸低減剤、例えば、水酸化アルミニウムおよび水酸化マグネシウム（例えば、Maalox）、抗真菌剤（例えば、ナイスタチン）、および鎮痛剤（例えば、hurricane liquid））が挙げられる。

#### 【0396】

ある特定の態様では、第2の治療剤またはレジメンは、化学的実体と接触させまたはそれを投与する前（例えば、約1時間前、または約6時間前、または約12時間前、または約24時間前、または約48時間前、または約1週間前、または約1か月前）に対象に投与される。

#### 【0397】

他の態様では、第2の治療剤またはレジメンは、化学的実体と接触させまたはそれを投与するのとおおよそ同じ時間に対象に投与される。例として、第2の治療剤またはレジメンおよび化学的実体は、同じ投薬形態中で同時に対象に提供される。別の例として、第2の治療剤またはレジメンおよび化学的実体は、別々の投薬形態中で並行して対象に提供される。

#### 【0398】

さらに他の態様では、第2の治療剤またはレジメンは、化学的実体と接触させまたはそれを投与した後（例えば、約1時間後、または約6時間後、または約12時間後、または約24時間後、または約48時間後、または約1週間後、または約1か月後）に対象に投与される。

#### 【0399】

##### 患者選択

一部の態様では、本明細書に記載の方法は、そのような治療を必要とする対象（例えば、患者）を（例えば、生検、内視鏡検査、または当技術分野において公知の他の従来法を介して）同定する工程をさらに含む。ある特定の態様では、STINGタンパク質は、ある特定の種類のがん、例えば、結腸がんおよび前立腺がん用のバイオマーカーとして役立つことができる。他の態様では、対象を同定する工程は、T細胞の非存在および/または疲弊したT細胞の存在について患者の腫瘍微環境、例えば、1つまたは複数の冷腫瘍を有する患者をアッセイすることを含むことができる。そのような患者としては、チェックポイント阻害物質を用いる治療に抵抗性の患者を挙げることができる。ある特定の態様では、そのような患者は、例えば、T細胞を腫瘍にリクルートするために、本明細書における化学的実体を用いて治療することができ、一部の場合には、例えば、T細胞が疲弊したら、1つまたは複数のチェックポイント阻害物質を用いてさらに治療することができる。

#### 【0400】

一部の態様では、本明細書に記載の化学的実体、方法、および組成物は、ある特定の治

療抵抗性の患者集団（例えば、チェックポイント阻害物質に抵抗性の患者、例えば、1つまたは複数の冷腫瘍、例えば、T細胞または疲弊したT細胞を欠いた腫瘍を有する患者）に投与することができる。

【0401】

#### 化合物調製

当業者により認められ得るように、本明細書中の式の化合物を合成する方法は当業者に明らかである。例えば、本明細書に記載の化合物は、例えば、本明細書に記載の方法のうちの1つもしくは複数を使用して、かつ/または、例えば、それぞれの内容が参照により全体が本明細書に組み込まれるUS 2015/0056224に記載の方法を使用して合成することができる。本明細書に記載の化合物の合成において有用な合成化学の変換および保護基の方法論（保護および脱保護）は当技術分野において公知であり、例えば、R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); T. W. Greene and R. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2d. Ed., John Wiley and Sons (1991); L. Fieser and M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994); および L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995)、およびこれらのその後の版に記載されるようなものが挙げられる。本発明の化合物の調製において使用される出発材料は公知であるか、公知の方法により作られるか、または商業的に入手可能である。当業者はまた、本明細書に記載の条件および試薬は、当技術分野において認識される代替的な均等物で相互交換できることを認識する。例えば、多くの反応において、トリエチルアミンは、非求核性塩基（例えば、ジイソプロピルアミン、1,8-ジアザビシクロウンデカ-7-エン、2,6-ジ-tert-ブチルピリジン、またはテトラブチルホスファゼン）などの他の塩基で相互交換することができる。

【0402】

当業者は、本明細書に記載の化合物を特徴決定するために使用することができる様々な分析方法を認識し、これには、例えば、<sup>1</sup>H NMR、異種核NMR、質量分析、液体クロマトグラフィー、および赤外分光法が含まれる。以上のリストは、当業者にとって使用可能な特徴決定方法のサブセットであり、限定的であることは意図されない。

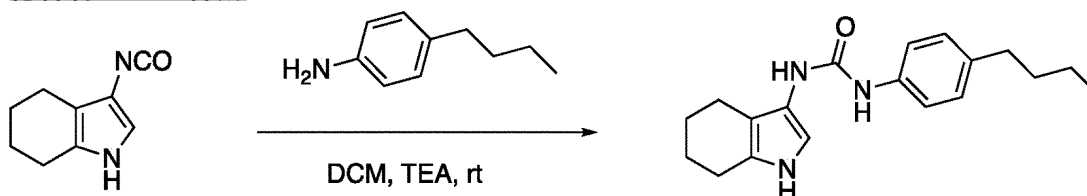
【0403】

前記をさらに説明するために、以下の非限定的な、例示的な合成スキームが含まれる。請求項の範囲内にあるこれらの実施例のバリエーションは当業者の活動範囲内にあり、記載されるような発明の範囲内に入ると考えられ、本出願において請求される。本開示、および当技術分野における技能を備えた当業者は、網羅的な例なしで本発明を調製および使用できることを読み手は認識する。

【実施例】

【0404】

#### 化合物100の合成



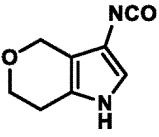
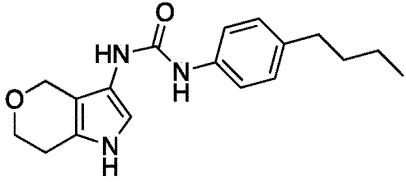
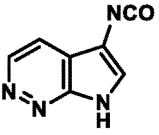
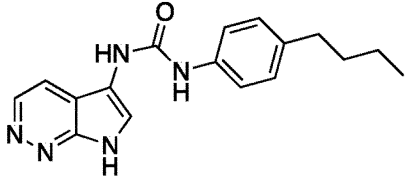
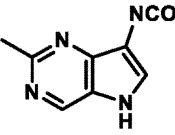
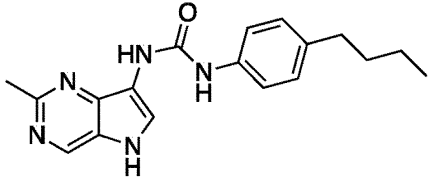
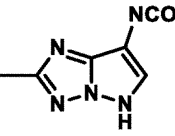
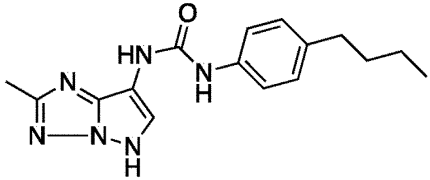
4-ブチルアニリン（1mmol）およびTEA（1mmol）をDCMに溶解させ、溶液を0℃に冷却する。3-イソシアナト-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール（1mmol）を滴下で10分にわたり加え、混合物を室温で終夜攪拌する。水を加え、有機層を分離する。有機層を無水MgSO<sub>4</sub>上で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去する。ヘキサン/EtOAcを溶出液として使用してシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーにより粗生成物を精製する。

【0405】

以下の実施例は、対応するイソシアネートおよびアミンから上記の方法により合成され

る。

【 0 4 0 6 】

| 化合物# | イソシアネート                                                                            | アミン            | 最終構造                                                                                | 分子量      |
|------|------------------------------------------------------------------------------------|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| 102  |   | 4-ブチル-<br>アニリン |   | 313.1790 |
| 103  |   | 4-ブチル-<br>アニリン |   | 309.1590 |
| 104  |   | 4-ブチル-<br>アニリン |   | 323.1746 |
| 105  |  | 4-ブチル-<br>アニリン |  | 312.17   |

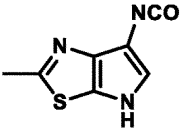
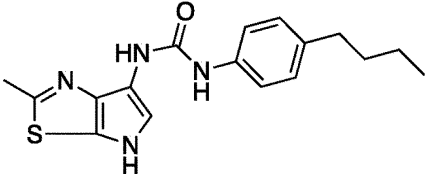
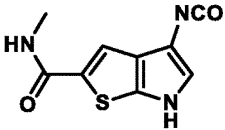
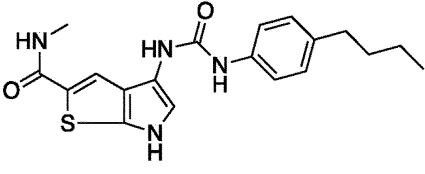
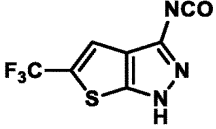
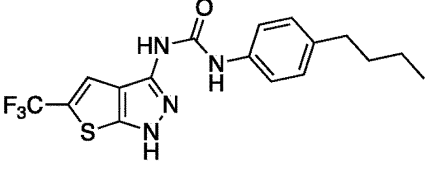
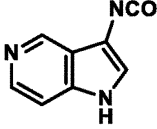
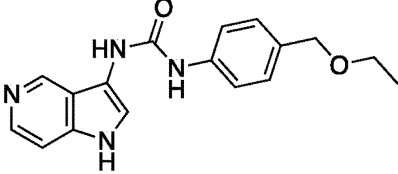
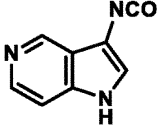
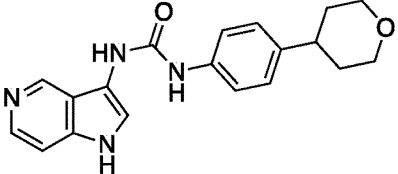
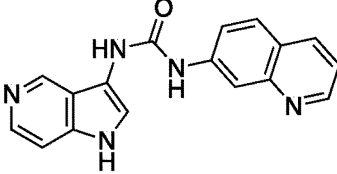
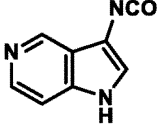
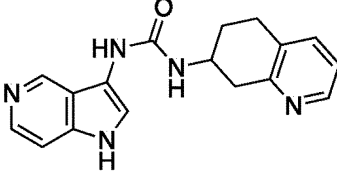
10

20

30

40

50

|     |                                                                                     |                                            |                                                                                      |        |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 106 |    | 4-ブチル-<br>アニリン                             |    | 328.13 |
| 107 |    | 4-ブチル-<br>アニリン                             |    | 370.14 |
| 108 |    | 4-ブチル-<br>アニリン                             |    | 382.1  |
| 109 |    | 4-<br>(エトキシ<br>メチル)<br>アニリン                |    | 310.1  |
| 110 |   | 4-(<br>テトラヒドロ<br>-2H-ピラン-<br>4-イル)<br>アニリン |   | 336.2  |
| 111 |  | キノリン-7-<br>アミン                             |  | 303.1  |
| 112 |  | 5,6,7,8-<br>テトラヒドロ<br>キノリン<br>-7-アミン       |  | 307.1  |

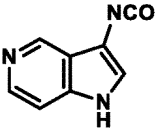
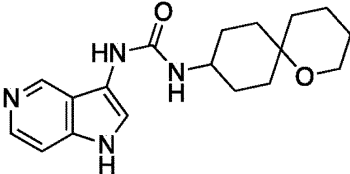
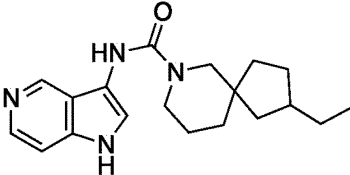
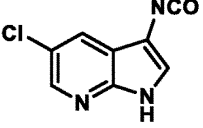
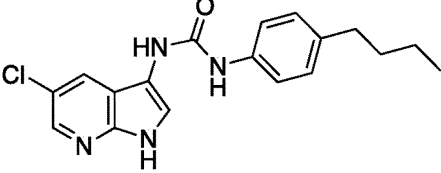
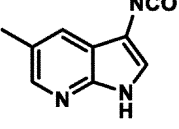
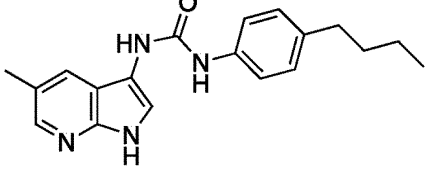
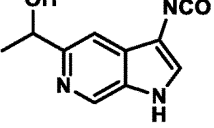
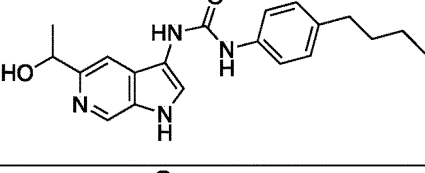
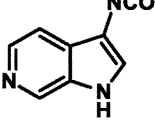
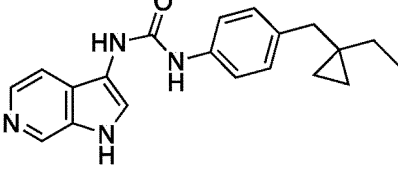
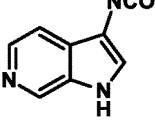
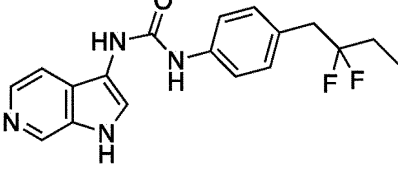
10

20

30

40

50

|     |                                                                                     |                                           |                                                                                      |       |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 113 |    | 1-<br>オキサスピロ<br>[5.5]<br>ウンデカン<br>-9-アミン  |    | 328.2 |
| 114 |    | 2-エチル-7-<br>アザスピロ<br>[4.5]デカン             |    |       |
| 115 |    | 4-ブチル-<br>アニリン                            |    | 342.2 |
| 116 |    | 4-ブチル-<br>アニリン                            |    | 322.2 |
| 117 |  | 4-ブチル-<br>アニリン                            |  | 352.2 |
| 118 |  | 4-((1-<br>エチルシクロ<br>プロピル)<br>メチル)<br>アニリン |  | 334.2 |
| 119 |  | 4-(2,2-<br>ジフルオロ<br>ブチル)<br>アニリン          |  | 344.2 |

10

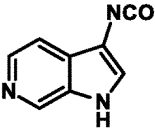
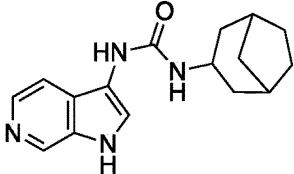
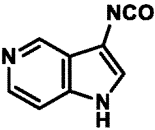
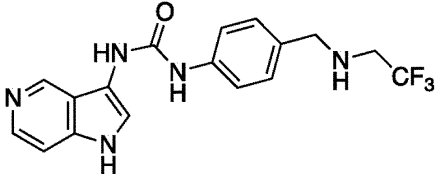
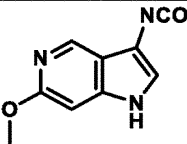
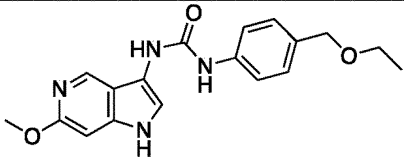
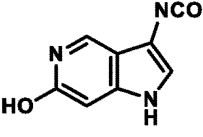
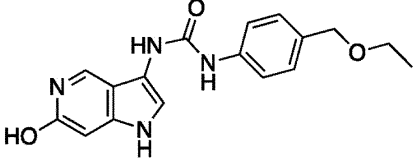
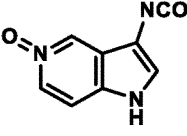
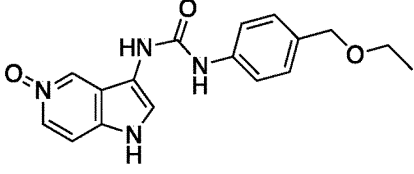
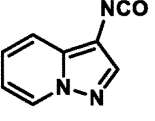
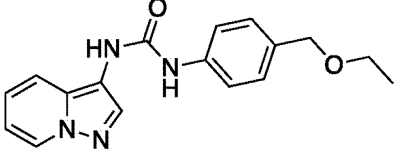
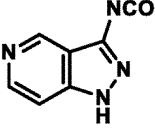
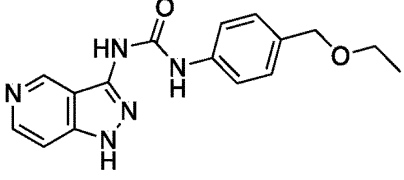
20

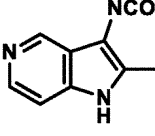
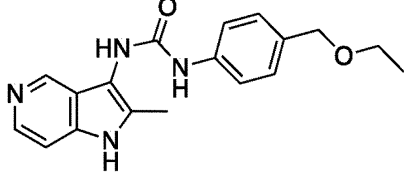
30

40

50



|     |                                                                                     |                                                       |                                                                                      |       |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 120 |    | ビスクロ<br>[3.2.1]<br>オクタン<br>-3-アミン                     |    | 284.2 |
| 121 |    | 4-(((2,2,2-<br>トリフルオロ<br>エチル)<br>アミノ)<br>メチル)<br>アニリン |    | 363.2 |
| 122 |    | 4-<br>(エトキシ<br>メチル)<br>アニリン                           |    | 340.2 |
| 123 |    | 4-<br>(エトキシ<br>メチル)<br>アニリン                           |   | 326.2 |
| 124 |  | 4-<br>(エトキシ<br>メチル)<br>アニリン                           |  | 326.2 |
| 125 |  | 4-<br>(エトキシ<br>メチル)<br>アニリン                           |  | 310.2 |
| 126 |  | 4-<br>(エトキシ<br>メチル)<br>アニリン                           |  | 311.2 |

|     |                                                                                     |                             |                                                                                      |       |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 127 |  | 4-<br>(エトキシ<br>メチル)<br>アニリン |  | 324.2 |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------|

【0407】

化合物132～183bを上記の方法を使用して合成する。

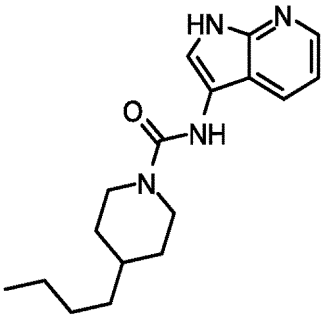
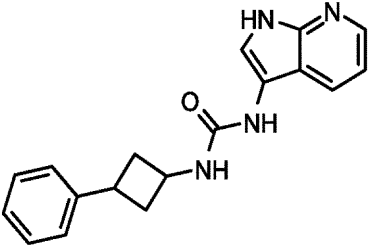
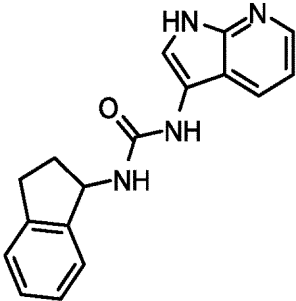
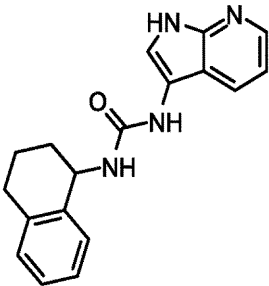
10

20

30

40

50

| 化合物# |                                                                                     |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 132  |    |
| 133  |    |
| 134  |   |
| 135  |  |

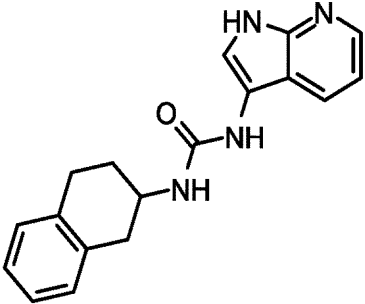
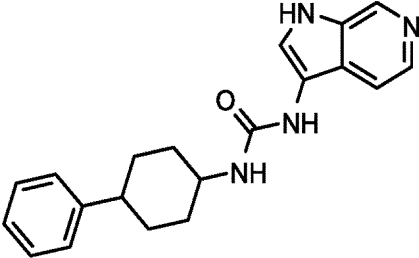
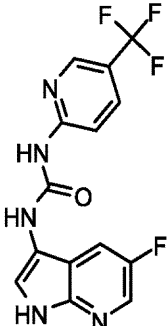
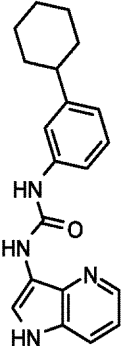
10

20

30

40

50

|     |                                                                                     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 136 |    |
| 137 |    |
| 138 |   |
| 139 |  |

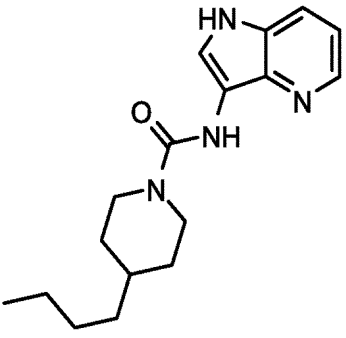
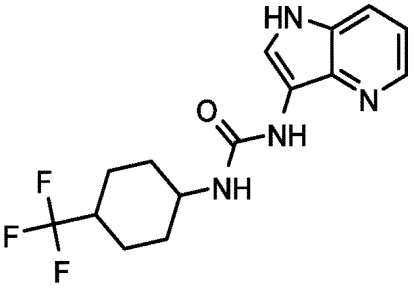
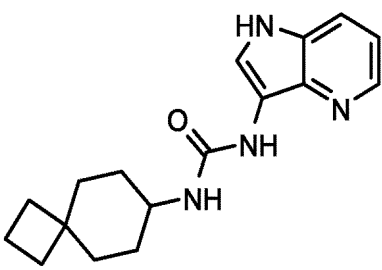
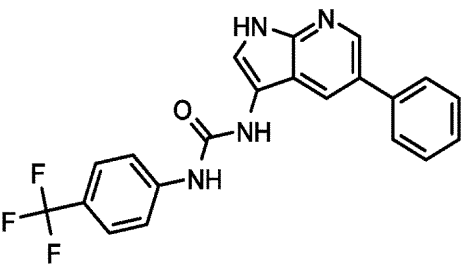
10

20

30

40

50

|     |                                                                                     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 140 |    |
| 141 |    |
| 142 |   |
| 143 |  |

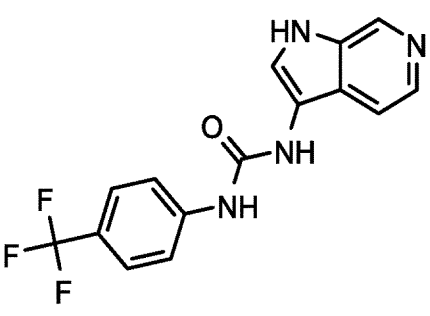
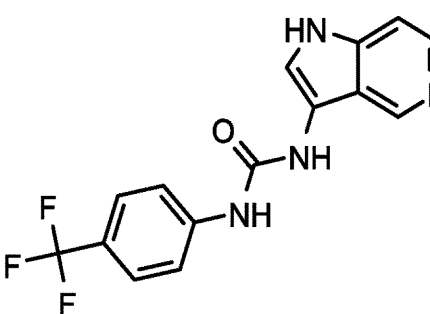
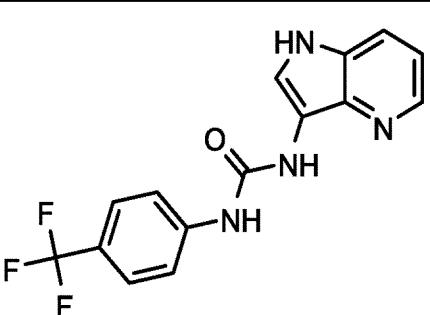
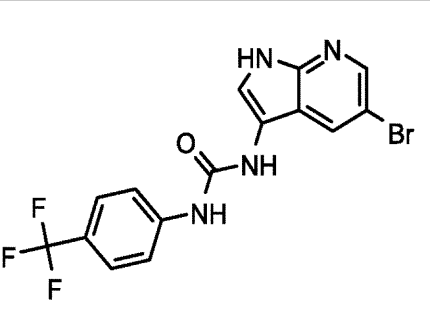
10

20

30

40

50

|     |                                                                                     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 144 |    |
| 145 |    |
| 146 |   |
| 147 |  |

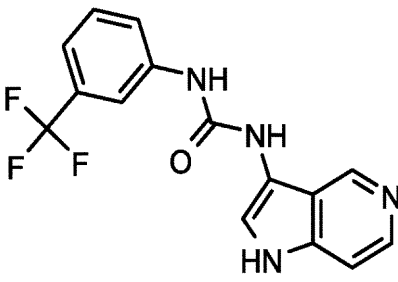
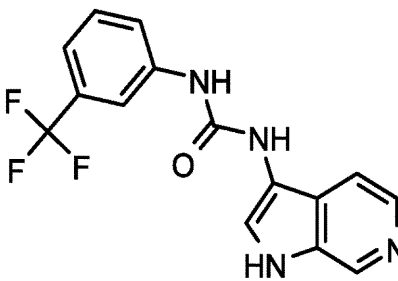
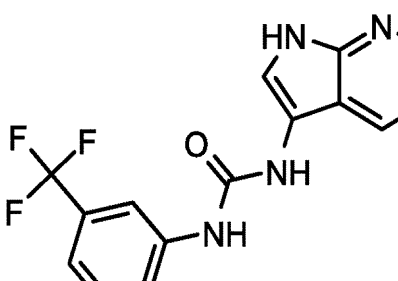
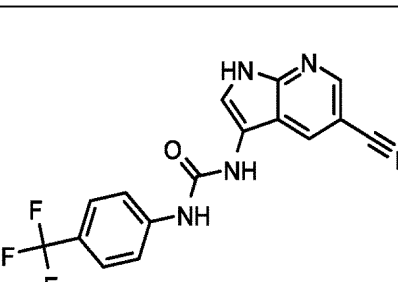
10

20

30

40

50

|     |                                                                                     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 148 |    |
| 149 |    |
| 150 |   |
| 151 |  |

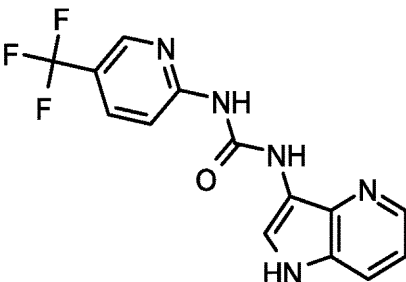
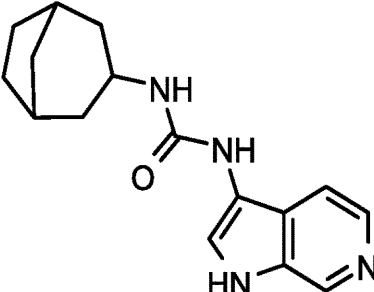
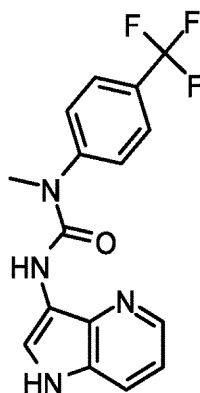
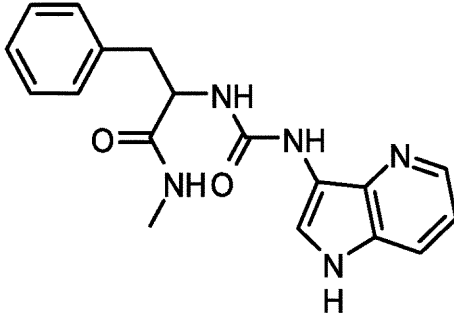
10

20

30

40

50

|     |                                                                                                                                                   |
|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 152 |  <chem>FC(F)(F)c1ccc(cc1)NC(=O)Nc2c[nH]c3ccncc23</chem>          |
| 153 |  <chem>C12CCC(CC1)CC2NC(=O)Nc3c[nH]c4ccncc34</chem>              |
| 154 |  <chem>CC(=O)N(c1ccc(cc1)C(F)(F)F)C(=O)Nc2c[nH]c3ccncc23</chem> |
| 155 |  <chem>CNC(=O)C(c1ccccc1)NC(=O)Nc2c[nH]c3ccncc23</chem>        |

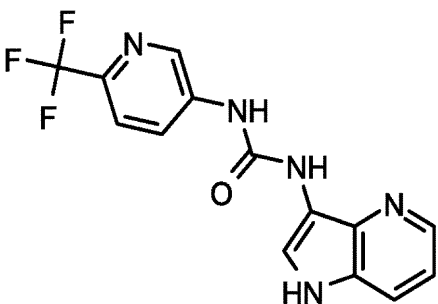
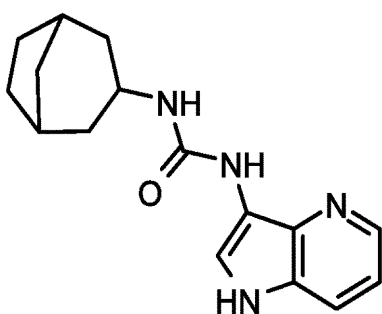
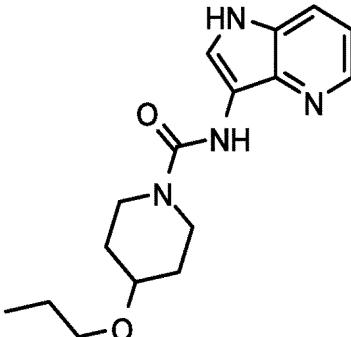
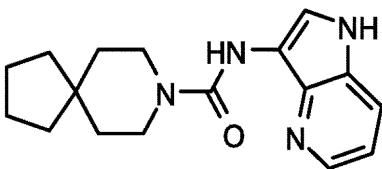
10

20

30

40

50

|     |                                                                                     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 156 |    |
| 157 |    |
| 158 |   |
| 159 |  |

10

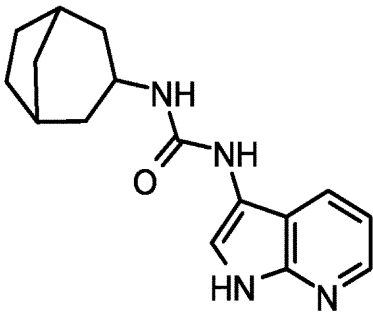
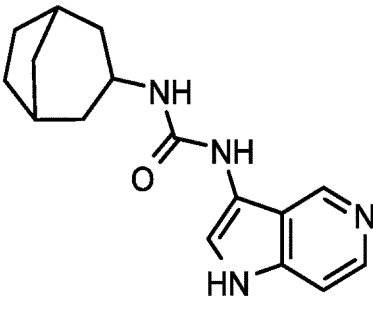
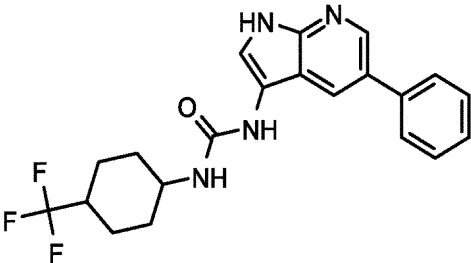
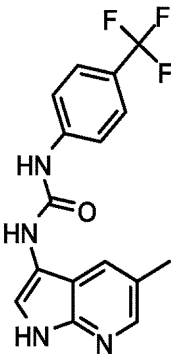
20

30

40

50



|     |                                                                                     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 160 |    |
| 161 |    |
| 162 |   |
| 163 |  |

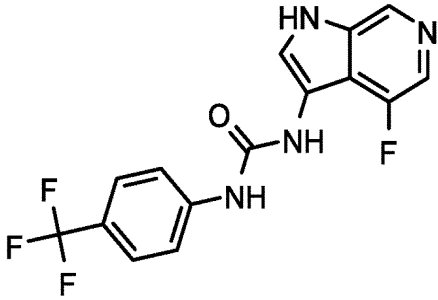
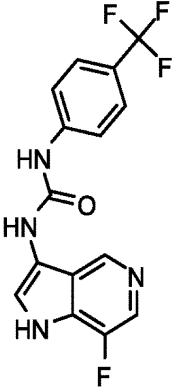
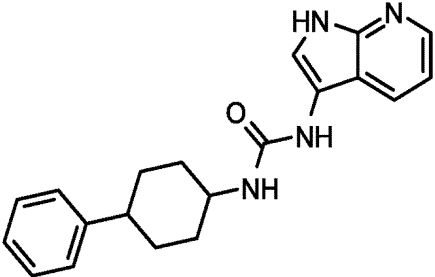
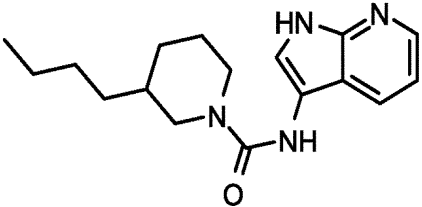
10

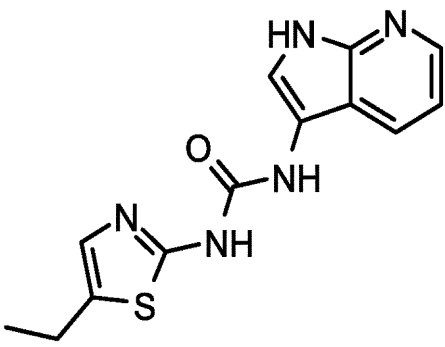
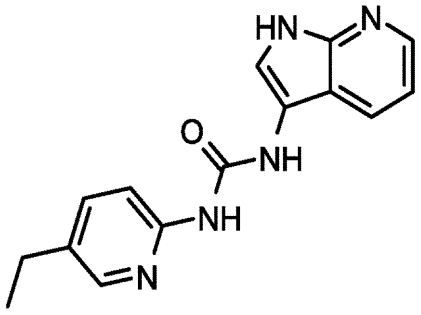
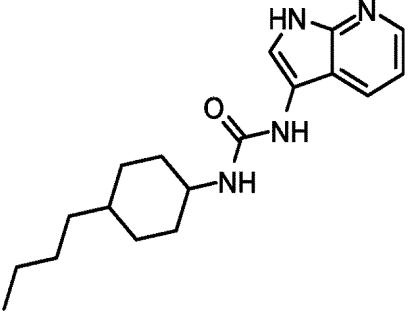
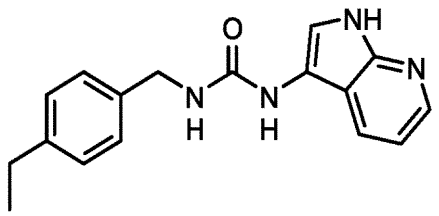
20

30

40

50

|     |                                                                                                                                                    |    |
|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 164 | <br><chem>FC1=CC=C(C=C1C(F)(F)F)NC(=O)Nc2c[nH]c3ccncc23F</chem>   | 10 |
| 165 | <br><chem>FC1=CC=C(C=C1C(F)(F)F)NC(=O)Nc2c[nH]c3ccncc23F</chem>   | 20 |
| 166 | <br><chem>FC1=CC=C(C=C1C(F)(F)F)NC(=O)Nc2c[nH]c3ccncc23F</chem> | 30 |
| 167 | <br><chem>FC1=CC=C(C=C1C(F)(F)F)NC(=O)Nc2c[nH]c3ccncc23F</chem> | 40 |

|     |                                                                                                                                          |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 168 | <br><chem>CCc1cc(CNC(=O)Nc2c[nH]c3cccnc23)nn1</chem>    |
| 169 | <br><chem>CCc1cc(CNC(=O)Nc2c[nH]c3cccnc23)cn1</chem>    |
| 170 | <br><chem>CCCC1CCCC(C1)NC(=O)Nc2c[nH]c3cccnc23</chem>  |
| 171 | <br><chem>CCc1ccc(CNC(=O)Nc2c[nH]c3cccnc23)cc1</chem> |

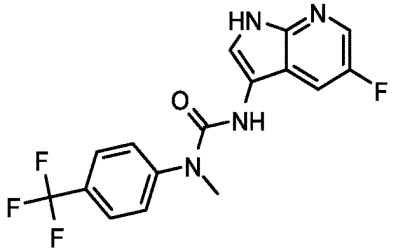
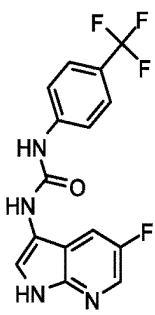
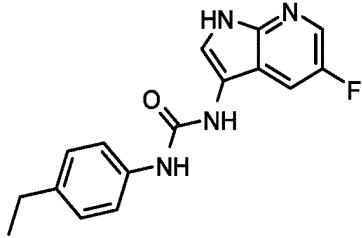
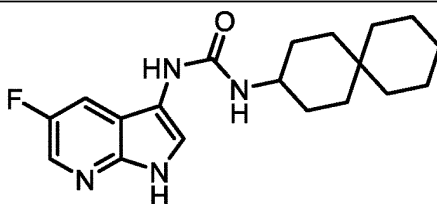
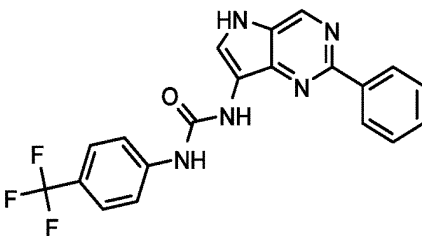
10

20

30

40

50

|     |                                                                                     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 172 |    |
| 173 |    |
| 174 |   |
| 179 |  |
| 180 |  |

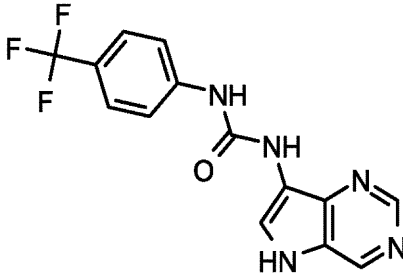
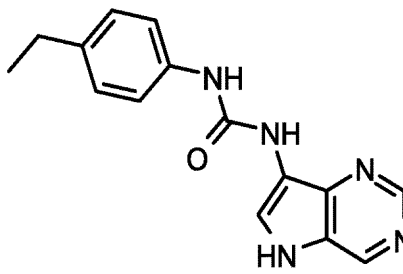
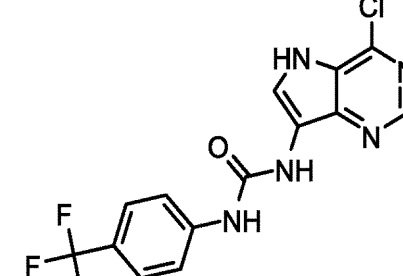
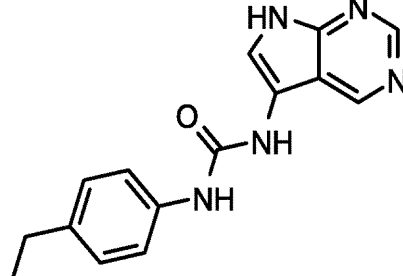
10

20

30

40

50

|      |                                                                                     |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 181  |    |
| 182  |    |
| 183  |   |
| 183b |  |

10

20

30

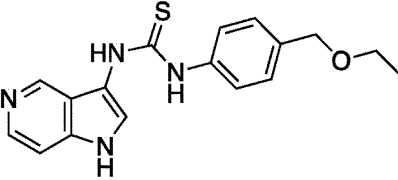
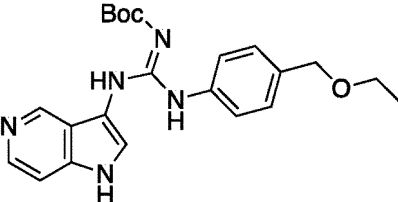
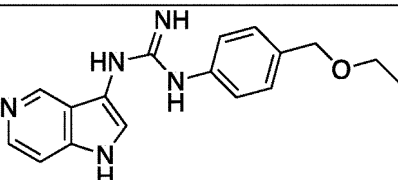
## 【0408】

化合物29をチオール化を介して化合物9から合成する。化合物30を化合物29から合成する。化合物31を（例えば、TFAなどの酸性条件下での）化合物30の脱保護から得る。

40

## 【0409】

50

| 化合物# | 構造                                                                                | 分子量   |
|------|-----------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 129  |  | 270.3 |
| 130  |  | 409.2 |
| 131  |  | 309.2 |

## 【 0 4 1 0 】

## 化学用語の略語

ACN＝アセトニトリル

AcOH＝酢酸

BTC＝クロロギ酸トリクロロメチル

DBU＝1,8-ジアザビシクロウンデカ-7-エン

DCM＝ジクロロメタン

Dess-Martin＝(1,1,1-トリアセトキシ)-1,1-ジヒドロ-1,2-ベンゾヨードキソール-3

(1H)-オン

DMEDA＝N,N'-ジメチルエチレンジアミン

DMF＝N,N-ジメチルホルムアミド

DMSO＝ジメチルスルホキシド

Et＝エチル

EtOH＝エタノール

LC-MS＝液体クロマトグラフィー-質量分析

LDA＝リチウムジイソプロピルアミド

Me＝メチル

MeOH＝メタノール

n-Bu＝n-ブチル

NBS＝N-ブロモスクシンイミド

NCS＝N-クロロスクシンイミド

NIS＝N-ヨードスクシンイミド

NMR＝核磁気共鳴

Pd (dppf) Cl<sub>2</sub>＝ジクロロ [1,1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウムPd (PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>＝テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0)

Ph＝フェニル

PE＝石油エーテル

HPLC＝高速液体クロマトグラフィー

PTSA＝p-トルエンスルホン酸

Py=ピリジン

RT=室温

TBAF=テトラブチルアンモニウムフルオリド

TBDPSCl=t-ブジフェニルシリルクロリド (t-Budiphenylsilyl chloride)

t-Bu=tert-ブチル

TEA=トリエチルアミン

TFA=トリフルオロ酢酸

THF=テトラヒドロフラン

Ti (i-PrO)<sub>4</sub>=チタン酸テトライソプロピル

TLC=薄層クロマトグラフィー

SEM-Cl=(2-(クロロメトキシ)エチル)トリメチルシラン

CDI=N,N'-カルボニルジイミダゾール

【0411】

#### 材料および方法

反応の進行は多くの場合にTLCまたはLC-MSによりモニターした。生成物の素性は多くの場合にLC-MSにより確認した。以下の方法のうちの1つを使用してLC-MSを記録した。

【0412】

方法A: Shim-pack XR-ODS、C18、3×50mm、2.5umのカラム、1.0uLの注入、1.5 mL/分の流速、90~900amuのスキャン範囲、190~400nmのUV範囲、ACN (0.05%のTFA) および水 (0.05%のTFA) を用いる5~100% (1.1分)、100% (0.6分) の勾配、2分の総実行時間。

【0413】

方法B: Kinetex EVO、C18、3×50mm、2.2umのカラム、1.0uLの注入、1.5mL/分の流速、90~900amuのスキャン範囲、190~400nmのUV範囲、ACNおよび水 (0.5%のNH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) を用いる10~95% (1.1分)、95% (0.6分) の勾配、2分の総実行時間。

【0414】

方法C: Shim-pack XR-ODS、C18、3×50mm、2.5umのカラム、1.0uLの注入、1.5 mL/分の流速、90~900amuのスキャン範囲、190~400nmのUV範囲、ACN (0.05%のTFA) および水 (0.05%のTFA) を用いる5~100% (2.1分)、100% (0.6分) の勾配、3分の総実行時間。

【0415】

方法D: Kinetex EVO、C18、3×50mm、2.2umのカラム、1.0uLの注入、1.5mL/分の流速、90~900amuのスキャン範囲、190~400nmのUV範囲、ACNおよび水 (0.5%のNH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) を用いる10~95% (2.1分)、95% (0.6分) の勾配、3分の総実行時間。

【0416】

方法E: YMC Triart-C18、50 \*3.0mm、1.0uLの注入、1.0mL/分の流速、90~900amuのスキャン範囲、254nmでのUV検出。移動相A:水 (5mmol/LのNH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) および移動相B:MeCN。1.1分のうちに10%のMPBから95.0%へ、95%のMPBにおいて0.5分間保持、0.1分のうちに95%のMPBから10%へ、次に10%のMPBへの0.1分間の平衡化、1.8分の総実行時間。

【0417】

方法F: Poroshell HPH-C18、50 \*3.0mm、2.7 um,0.3uLの注入、1.5mL/分の流速、90~900amuのスキャン範囲、254nmでのUV検出。移動相A:水 (5mmol/LのNH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) および移動相B:MeCN。2.0分のうちに10%のMPBから95.0%へ、95%のMPBにおいて0.6分間保持、0.15分のうちに95%のMPBから10%へ、次に10%のMPBへの0.15分間の平衡化。

【0418】

方法G: Kinetex EVO、C18、3×50mm、2.2umのカラム、0.3uLの注入、1.5mL/分

10

20

30

40

50

の流速、90～900amuのスクアン範囲、190～400nmのUV範囲、移動相A:水(5mmol/LのNH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)および移動相B:MeCN。1.1分のうちに10%のMPBから95.0%へ、95%のMPBにおいて0.5分間保持、0.1分のうちに95%のMPBから10%へ、次に10%のMPBへの0.1分間の平衡化、1.8分の総実行時間。

【0419】

方法H: XBridge C18、50 \*3.0mm、0.5uLの注入、1.2mL/分の流速、90～900amuのスクアン範囲、254nmでのUV検出。移動相A:水/5MのNH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>および移動相B:MeCN。1.99分のうちに10%のMPBから95.0%へ、95%のMPBにおいて0.60分間保持、0.20分のうちに95%のMPBから10%へ、次に10%のMPBへの0.20分間の平衡化。

【0420】

方法I: XBridge BEH C18、50 \*3.0mm、2.5umの注入、1.2mL/分の流速、90～900amuのスクアン範囲、254nmでのUV検出。移動相A:水(5mmol/LのNH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)および移動相B:MeCN。2.0分のうちに10%のMPBから95.0%へ、95%のMPBにおいて0.6分間保持、0.15分のうちに95%のMPBから10%へ、次に10%のMPBへの0.15分間の平衡化。

【0421】

方法J: Poroshell HPH-C18、50 \*3.0mm 2.7 um、1.0mL/分の流速、90～900amuのスクアン範囲、254nmでのUV検出。移動相A:水/5mMNH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>、移動相B:ACN、3.1分のうちに30%の水/5mMNH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>から95%へ、95%のACNにおいて0.6分間保持、0.1分のうちに100%のMPBから10%へ、次に10%のACNへの0.2分間の平衡化。

【0422】

方法K: Shim-pack XR-ODS、50 \*3.0mm、2.2uLの注入、1.2mL/分の流速、90～900amuのスクアン範囲、254nmでのUV検出。移動相A:水(0.05%のTFA)および移動相B:MeCN。3分のうちに5%のMPBから80.0%へ、0.2分のうちに80%のMPBから95%へ。95%のMPBにおいて0.5分間保持、0.1分のうちに95%のMPBから5%へ、次に5%のMPBへの0.2分間の平衡化。

【0423】

方法L: Titank C18、50 \*3.0mm、0.5uLの注入、1.0mL/分の流速、90～900amuのスクアン範囲、210nmでのUV検出。移動相A:水/5mMのNH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>および移動相B:ACN。2.89分のうちに50 MPBから95%へ、95%のMPBにおいて0.80分間保持、0.10分のうちに95%のMPBから10%へ、次に10%のMPBへの0.20分間の平衡化。

【0424】

方法M: カラム:XSelect HSS T3、100 \*4.5mm、3.5umの注入、1.5mL/分の流速、90～900amuのスクアン範囲、254nmでのUV検出。移動相A:水/0.05%TFAおよび移動相B:ACN/0.05%TFA。2.0分のうちに5%のMPBから100%へ、100%のMPBにおいて0.7分間保持、0.05分のうちに100%のMPBから5%へ、次に5%のMPBへの0.25分間の平衡化。

【0425】

方法N: Kinetex XB-C18 100A、2.7×50mm、1.7umのカラム、2.0uLの注入、1.0mL/分の流速、90～900amuのスクアン範囲、190～400nmのUV範囲、ACN(0.05%のTFA)および水(0.05%のTFA)を用いる5～100%(1.1分)、100%(0.6分)の勾配、2分の総実行時間。

【0426】

方法O: カラム:HALO、3\*30mm、0.5uLの注入、1.5mL/分の流速、90～900amuのスクアン範囲、254nmでのUV検出。移動相A:水/0.1%のFA、移動相B:ACN/0.05%のFA、勾配:1.29分のうちに10%のBから100%のBへ、0.5分の保持、次に10%のMPBへの0.03分間の平衡化。

【0427】

方法P: Pre-HPLC、カラム、XBridge Shield RP18 OBD(19×250mm,10 um)、移動相、水(10mmol/LのNH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)およびACN、UV検出 254/210nm。

10

20

30

40

50



## 【0428】

方法Q: Pre-HPLC、カラム、Xselect CSH OBD Column 30×150mm 5μm、移動相、水 (0.05%FA) およびACN、UV検出 254/210nm。

## 【0429】

方法R: Pre-HPLC、カラム、XBridge Shield RP18 OBD Column、30×150mm、5μm、移動相、水 (10mmol/LのNH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>+0.1%NH<sub>3</sub>・H<sub>2</sub>O) およびCAN、UV検出 254/210nm。

## 【0430】

NMRは、BRUKER NMR 300.03 Mz、DUL-C-H、ULTRASHIELDTM 300、AVANCE II 300 B-ACSTM 120またはBRUKER NMR 400.13 Mz、BBFO、ULTRASHIELDTM 400、AVANCE III 400、B-ACSTM 120において記録した。

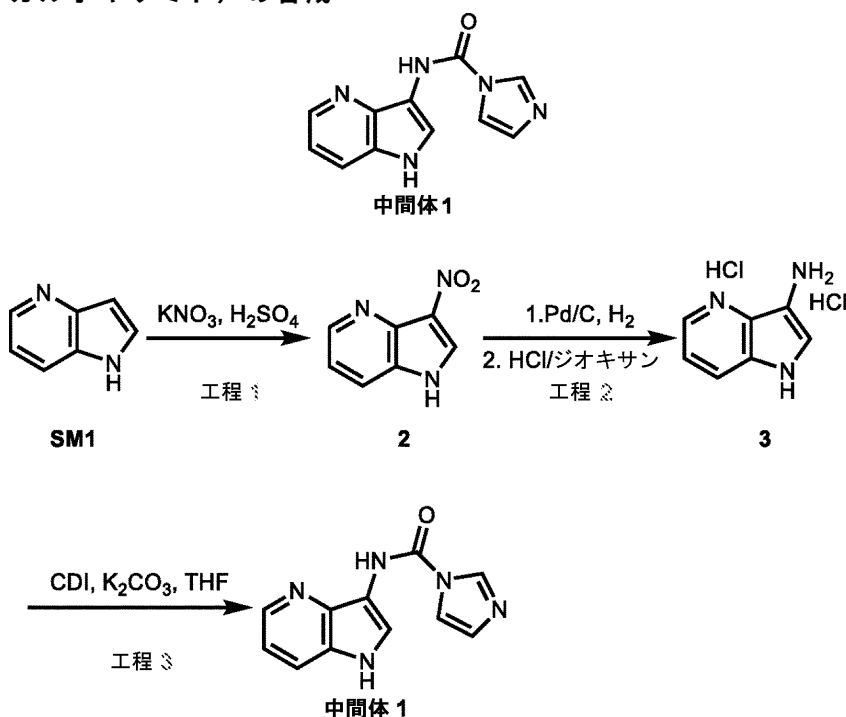
## 【0431】

## 調製例

重要な中間体の調製のためのスキーム: 以下のスキームは、重要な中間体の調製を説明する。

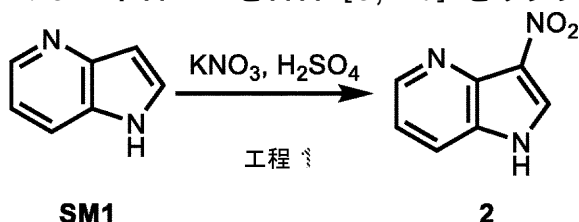
## 【0432】

スキーム1: 中間体1 (N-(1H-ピロロ [3,2-b] ピリジン-3-イル) -1H-イミダゾール-1-カルボキサミド) の合成



## 【0433】

## 1. 3-ニトロ-1H-ピロロ [3,2-b] ピリジンの合成

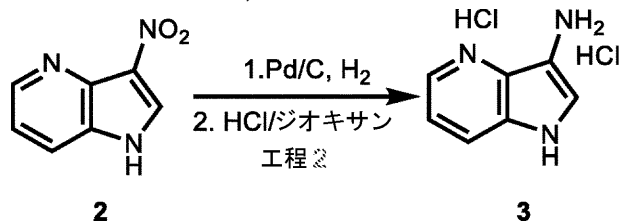


1H-ピロロ [3,2-b] ピリジン (10g、84.7mmol、1.0当量) を濃H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (40mL) に溶解させた。KNO<sub>3</sub> (10.3g、101.6mmol、1.2当量) を0℃でいくつかの小分けで加え、0℃で4時間攪拌した。反応の完了後、結果として得られた溶液のpHをNaOH (1mol/L

溶液の滴下での添加により8.0に調整した。固体を濾過により収集し、水（200mL×5）を用いて洗浄した。3-ニトロ-1H-ピロロ [3,2-b] ピリジン（11g、80%）を暗色個体として得た。LCMS:方法A、MS-ESI、164.1 [M+H<sup>+</sup>]。

【0434】

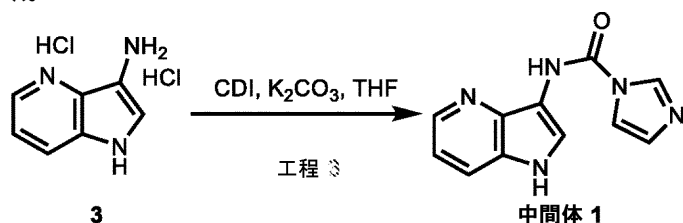
### 2. 1H-ピロロ [3,2-b] ピリジン-3-アミンジヒドロクロリドの合成



3-ニトロ-1H-ピロロ [3,2-b] ピリジン（10g、61.3mmol、1.0当量）をMeOH（40 mL）に溶解させた。フラスコにN<sub>2</sub>雰囲気下でPd/C（10%wt.、1g）を充填し、H<sub>2</sub>下0℃で16時間撹拌した。固体を濾過した。濾液に、溶液HCl/ジオキサン（4M、40mL）を加え、0℃で0.5時間撹拌した。生成物を沈殿させ、濾過により収集した。1H-ピロロ [3,2-b] ピリジン-3-アミンジヒドロクロリド（4.8g、38.1%）を暗黄色固体として単離した。LCMS:方法A、MS-ESI 207.1 [M+H<sup>+</sup>]。

【0435】

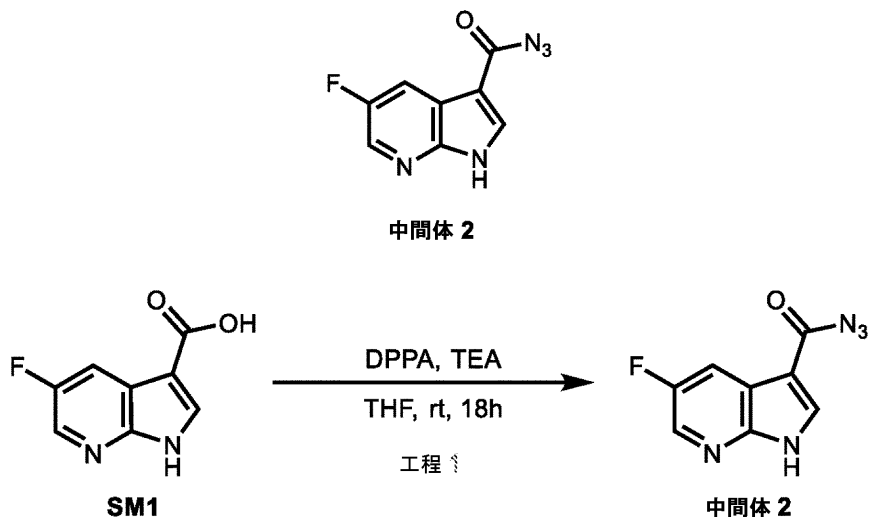
### 3. N-（1H-ピロロ [3,2-b] ピリジン-3-イル）-1H-イミダゾール-1-カルボキサミドの合成



1H-ピロロ [3,2-b] ピリジン-3-アミン（100.0mg、0.8mmol、1.0当量）をTHF（10.0mL）に溶解させた。K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>（207.6mg、1.5mmol、2.0当量）およびCDI（121.8 mg、0.8mmol、1.0当量）をRTで加え、N<sub>2</sub>雰囲気下RTで1h撹拌した。結果として得られた混合物をさらなる精製なしで直接的に次の工程において使用した。

【0436】

### スキーム2: 中間体2（5-フルオロ-1H-ピロロ [2,3-b] ピリジン-3-カルボニルアジド）の合成



10

20

30

40

50

【0437】

## 1. 5-フルオロ-1H-ピロロ [2,3-b] ピリジン-3-カルボニルアジドの合成

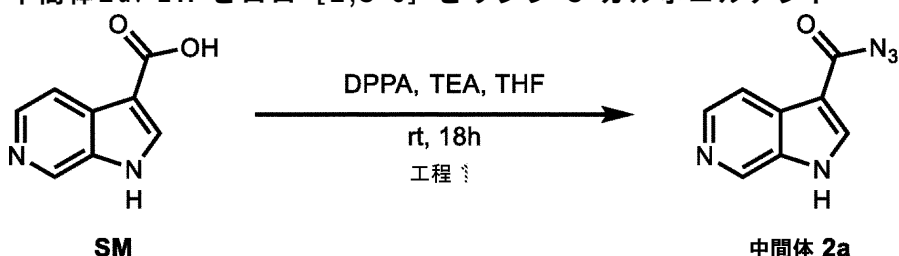
5-フルオロ-1H-ピロロ [2,3-b] ピリジン-3-カルボン酸 (10.0g、55.6mmol、1.0当量) をTHF (100mL) に溶解させた。DPPA (22.9g、83.3mmol、1.5当量) およびTEA (11.2g、111.1mmol、2.0当量) を加え、RTで18時間攪拌し、真空下でのほとんどの溶媒の蒸発後に粗生成物を沈殿させ、濾過により収集した後、EtOAc (200mL×3) を用いて洗浄した。5-フルオロ-1H-ピロロ [2,3-b] ピリジン-3-カルボニルアジド (6.3g、55.3%) を淡黄色固体として単離した。LCMS:方法L、MS-ESI、206.2 [M+H<sup>+</sup>]。

【0438】

以下の中間体を上記の方法により対応する酸から合成した。

【0439】

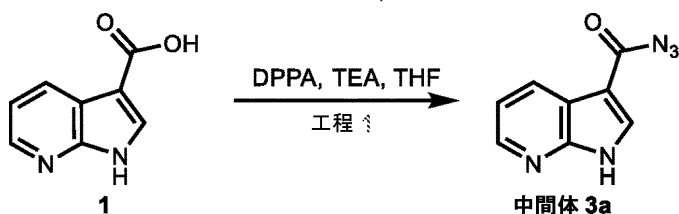
## 中間体2a: 1H-ピロロ [2,3-c] ピリジン-3-カルボニルアジド



LCMS:方法L、MS-ESI、188.2 [M+H<sup>+</sup>]。

【0440】

## 中間体3a: (1H-ピロロ [2,3-b] ピリジン-3-カルボニルアジド)



LCMS:方法L、MS-ESI、188.2 [M+H<sup>+</sup>]。

【0441】

## 中間体3b: (5-メチル-1H-ピロロ [2,3-b] ピリジン-3-カルボニルアジド)



LCMS:方法A、MS-ESI 202.2 [M+H<sup>+</sup>]。

【0442】

## 中間体3c: (5-メチル-1H-ピロロ [3,2-b] ピリジン-3-カルボニルアジド)



LCMS:方法A、MS-ESI 202.1 [M+H<sup>+</sup>]。

【0443】

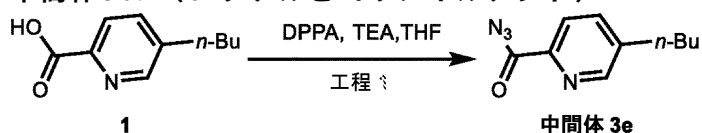
中間体3d: (1H-ピロロ [3,2-b] ピリジン-3-カルボニルアジド)

LCMS:方法L、MS-ESI、188.0 [M+H<sup>+</sup>]。

10

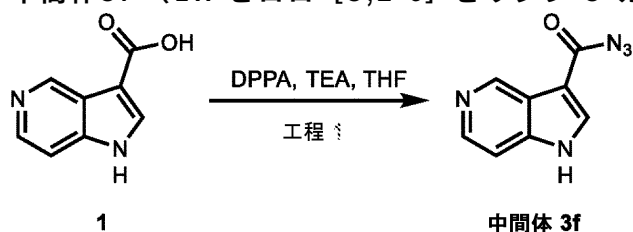
【0444】

中間体3e: (5-ブチルピコリノイルアジド)

LCMS:方法A、MS-ESI 205.1 [M+H<sup>+</sup>]。

【0445】

中間体3f (1H-ピロロ [3,2-c] ピリジン-3-カルボニルアジド)

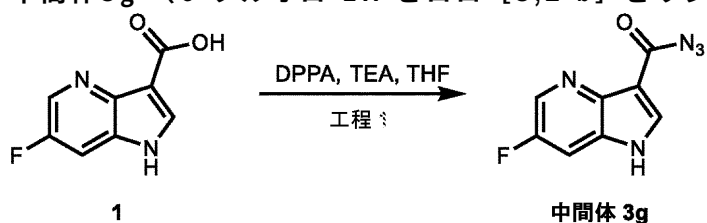


20

LCMS:方法L、MS-ESI、188.2 [M+H<sup>+</sup>]。

【0446】

中間体3g (6-フルオロ-1H-ピロロ [3,2-b] ピリジン-3-カルボニルアジド)



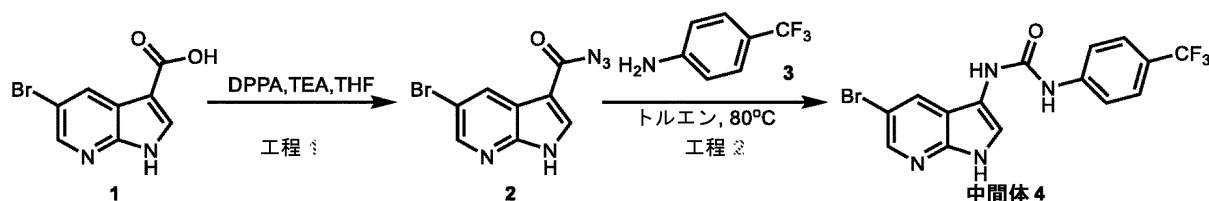
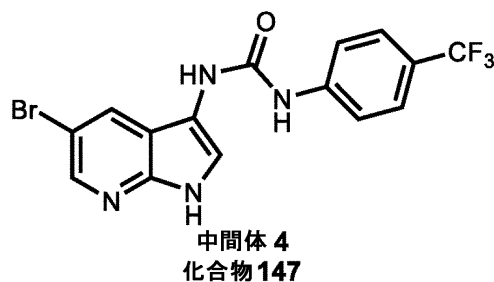
30

LCMS:方法L、MS-ESI、206.0 [M+H<sup>+</sup>]。

【0447】

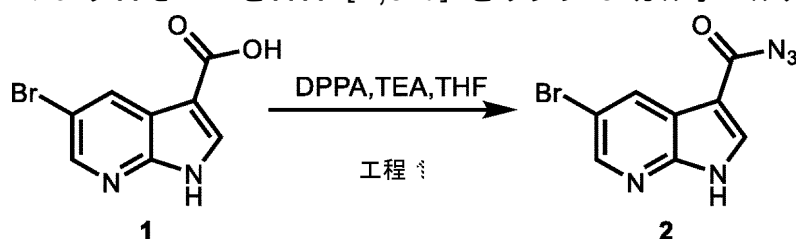
スキーム3: 中間体4 (1- (5-ブromo-1H-ピロロ [2,3-b] ピリジン-3-イル) -3- (4- (トリフルオロメチル) フェニル) 尿素) (化合物147) の合成

40



【0448】

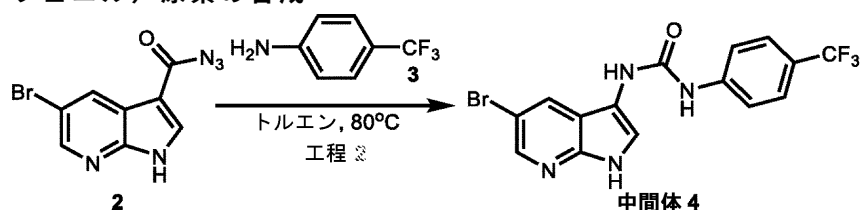
1. 5-ブロモ-1H-ピロロ [2,3-b] ピリジン-3-カルボニルアジドの合成



スキーム2について記載した方法を使用して合成した。LCMS:方法L、MS-ESI 266.0 [M+H<sup>+</sup>]

【0449】

2. 1-(5-ブロモ-1H-ピロロ [2,3-b] ピリジン-3-イル) -3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル) 尿素の合成



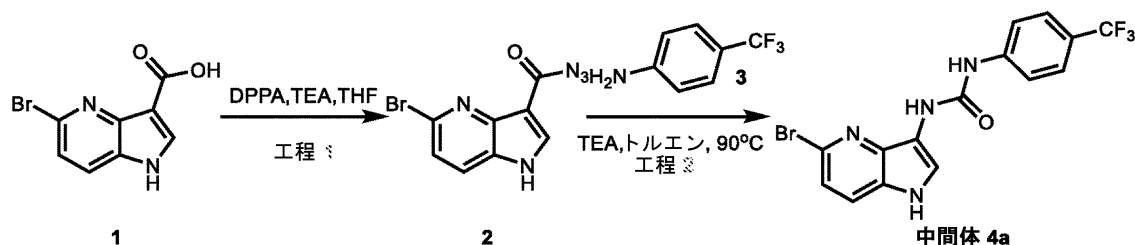
5-ブロモ-1H-ピロロ [2,3-b] ピリジン-3-カルボン酸 (9.0g、33.8mmol、1.0当量) をトルエン (300.0mL) に溶解させた。4-(トリフルオロメチル) アニリン (16.4g、101mmol、3.0当量) を加え、80°Cで16時間攪拌した。結果として得られた混合物をRTに冷却した。次に固体を濾過により収集し、MeOH (100mL×3) を用いて洗浄した。結果として得られた1-(5-ブロモ-1H-ピロロ [2,3-b] ピリジン-3-イル) -3-(4-(トリフルオロメチル) フェニル) 尿素 (5.3g、39.3%) をオフホワイト固体として単離した。LCMS:方法L、MS-ESI、399.0 [M+H<sup>+</sup>]

【0450】

以下の中間体を上記の方法により合成した。

【0451】

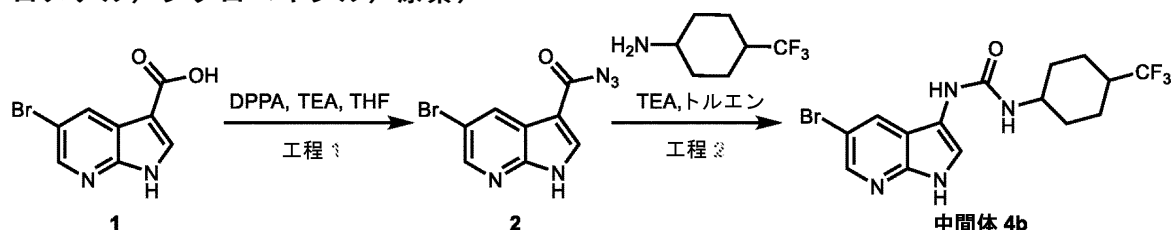
中間体4a (1-(5-ブロモ-1H-ピロロ [3,2-b] ピリジン-3-イル) -3-(4-(トリフルオロメチル) フェニル) 尿素)



LCMS:方法A、MS-ESI、399.0  $[M+H^+]$ 。

【0452】

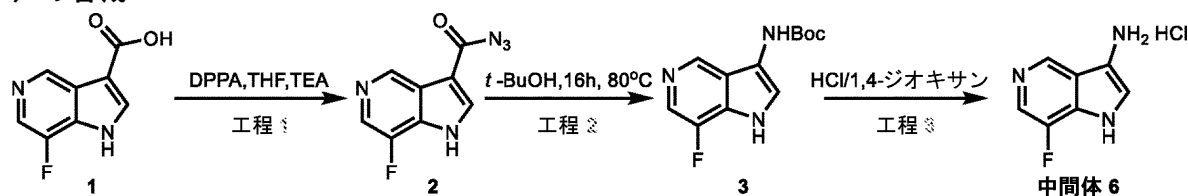
中間体4b (1-(5-ブロモ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)尿素)



LCMS:方法A、MS-ESI、405.0  $[M+H^+]$ 。

【0453】

スキーム4: 中間体6 (7-フルオロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-3-アミンヒドロクロリド)の合成



【0454】

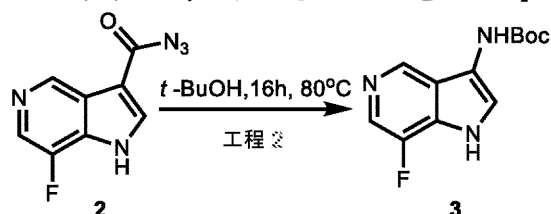
1. 7-フルオロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニルアジドの合成



スキーム2におけるものと同じ合成方法。LCMS:方法L、MS-ESI、206.2  $[M+H^+]$ 。

【0455】

2. t-ブチル (7-フルオロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-3-イル)カルバメートの合成

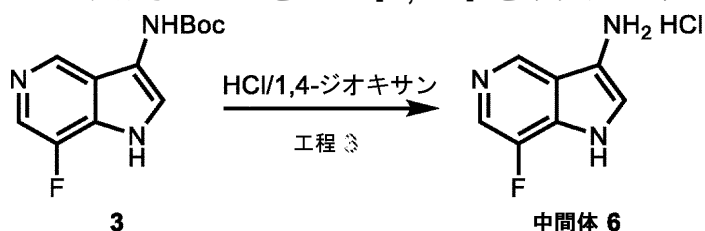


7-フルオロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニルアジド (1.0g、4.9mmol、1.0当量)をt-BuOH (50mL)に溶解させ、80℃で12時間攪拌した。結果として得られた

混合物を真空下で濃縮し、EtOAc/PE (1:8) を溶出液としてとして用いてシリカゲル (silical-gel) カラム上で精製した。t-ブチル (7-フルオロ-1H-ピロロ [3,2-c] ピリジン-3-イル) カルバメート (430.0mg、17.6%) を褐色固体として単離した。LCMS:方法L、MS-ESI、252.3 [M+H<sup>+</sup>]。

【0456】

### 3. 7-フルオロ-1H-ピロロ [3,2-c] ピリジン-3-アミンヒドロクロリドの合成



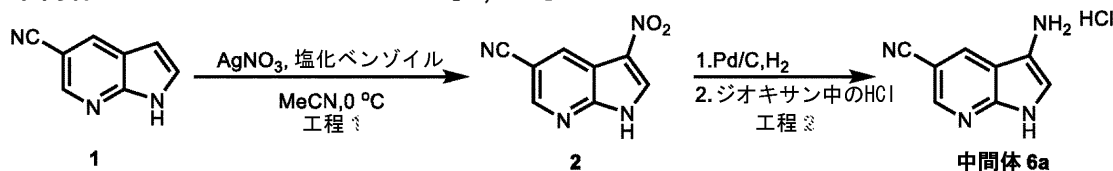
t-ブチル (7-フルオロ-1H-ピロロ [3,2-c] ピリジン-3-イル) カルバメート (430.0mg、1.7mmol、1.0当量) を1,4-ジオキサン (10.0mL) に溶解させた。次に1,4-ジオキサン中のHCl (4M、10mL) を滴下で加えた。結果として得られた混合物をRTで3時間攪拌し、真空下で濃縮した。7-フルオロ-1H-ピロロ [3,2-c] ピリジン-3-アミンヒドロクロリド (400mg、粗) を黄色固体として得た。LCMS:方法L、MS-ESI、188.6 [M+H<sup>+</sup>]

【0457】

以下の中間体を上記の方法により合成した。

【0458】

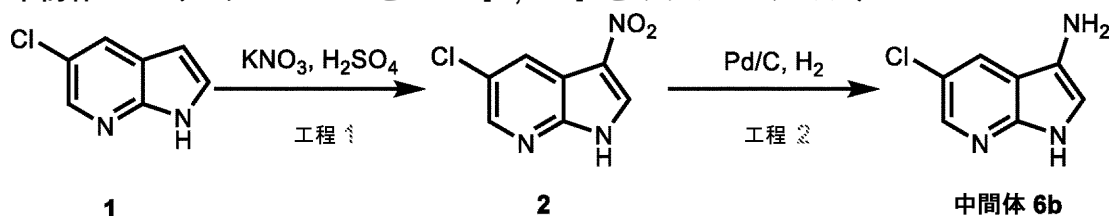
### 中間体 6a: 3-アミノ-1H-ピロロ [2,3-b] ピリジン-5-カルボニトリル



LCMS:方法A、MS-ESI、195.6 [M+H<sup>+</sup>]。

【0459】

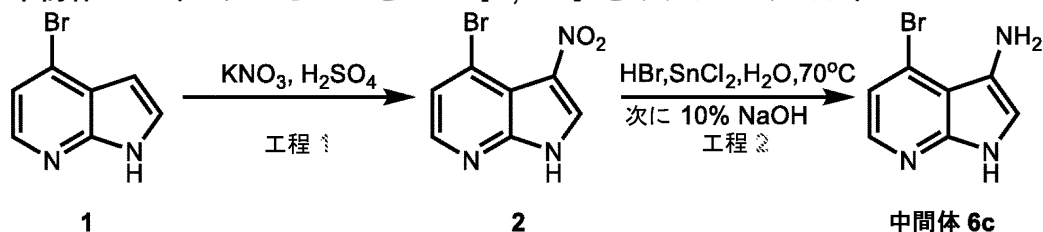
### 中間体 6b: (5-クロロ-1H-ピロロ [2,3-b] ピリジン-3-アミン)



方法L、MS-ESI、168.6 [M+H<sup>+</sup>]。

【0460】

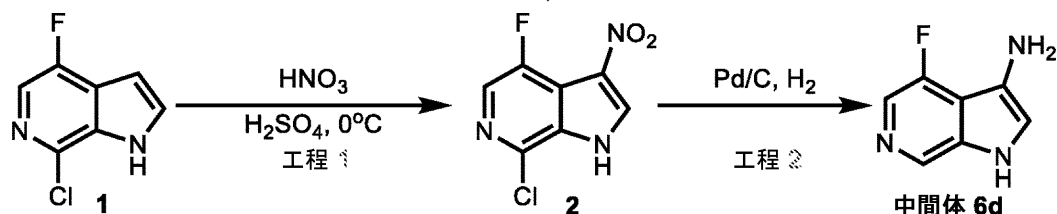
### 中間体 6c: (4-ブロモ-1H-ピロロ [2,3-b] ピリジン-3-アミン)



LCMS:方法A、MS-ESI、212.0 [M+H<sup>+</sup>]。

【0461】

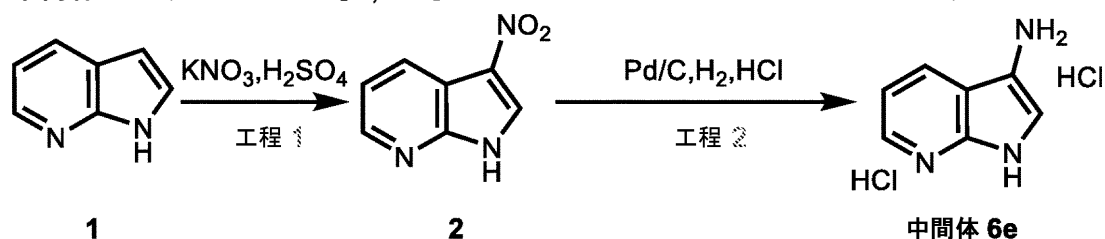
中間体6d: (4-フルオロ-1H-ピロロ [2,3-c] ピリジン-3-アミン)

LCMS:方法A、MS-ESI、152.1 [M+H<sup>+</sup>]。

10

【0462】

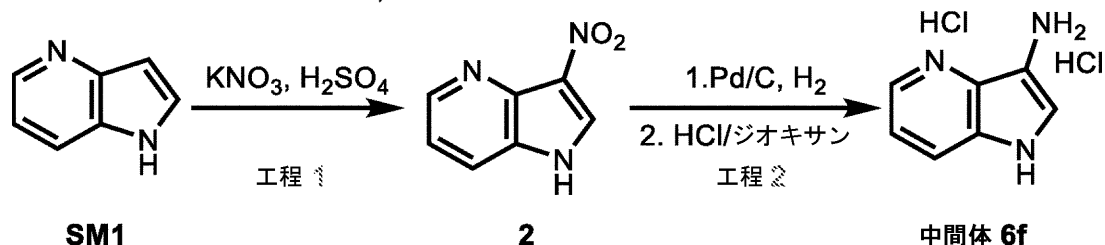
中間体6e (1H-ピロロ [2,3-b] ピリジン-3-アミンジヒドロクロリド)

LCMS:方法A、MS-ESI、206.0 [M+H<sup>+</sup>]。

20

【0463】

中間体6f: (1H-ピロロ [3,2-b] ピリジン-3-アミンジヒドロクロリド)

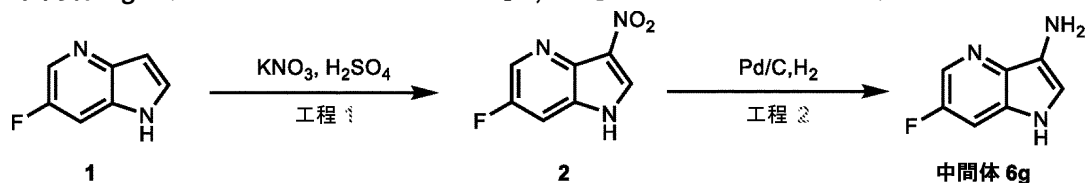


30

LCMS:方法A、MS-ESI、206.0 [M+H<sup>+</sup>]。

【0464】

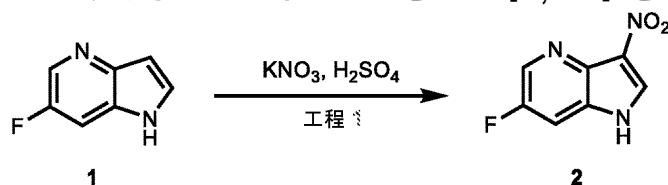
中間体6g (6-フルオロ-1H-ピロロ [3,2-b] ピリジン-3-アミン)



【0465】

40

1. 6-フルオロ-3-ニトロ-1H-ピロロ [3,2-b] ピリジンの合成

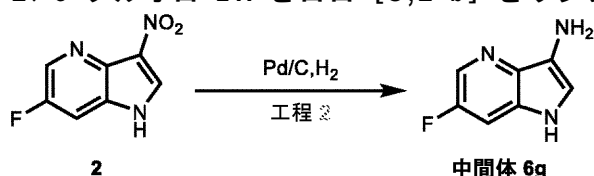
スキーム1について記載した方法を使用して合成した。LCMS:方法A、MS-ESI、182.0 [M+H<sup>+</sup>]。

【0466】

50



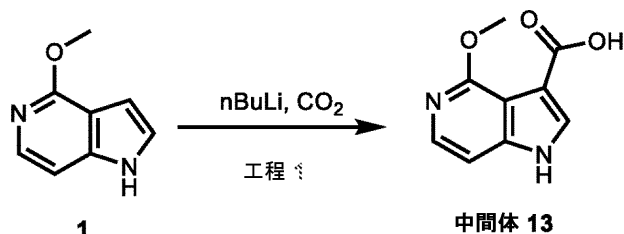
## 2. 6-フルオロ-1H-ピロロ [3,2-b] ピリジン-3-アミンの合成



スキーム1について記載した方法を使用して合成した。LCMS:方法A、MS-ESI、152.1 [M+H<sup>+</sup>]。

【0467】

## スキーム10: 中間体13: (4-メトキシ-1H-ピロロ [3,2-c] ピリジン-3-カルボン酸) の合成



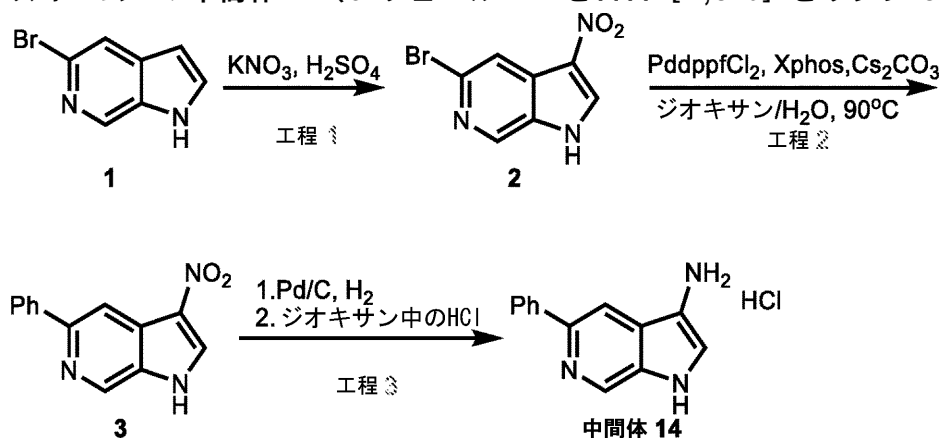
【0468】

## 1. 4-メトキシ-1H-ピロロ [3,2-c] ピリジン-3-カルボン酸の合成

N<sub>2</sub>下のTHF (10mL) 中の4-メトキシ-1H-ピロロ [3,2-c] ピリジン (300.0mg、2.0 mmol、1.0当量) の攪拌溶液に-20℃での2分にわたる攪拌と共にヘキサン中のn-BuLi (2.5M、4.1mL、10.3mmol、5.1当量) を滴下で加えた。結果として得られた溶液を-20℃で30分間攪拌した。ドライアイス (10.0g、227.2mmol、112.0当量) を-20℃で小分けで加え、RTで2時間攪拌した。反応を次にMeOH (10mL) を用いてクエンチした。固体を濾過除去し、結果として得られた混合物を真空下で濃縮した。粗生成物を方法Pにより精製した。この結果として100mg (25.7%) の4-メトキシ-1H-ピロロ [3,2-c] ピリジン-3-カルボン酸を白色固体として得た。LCMS:方法A、MS-ESI、193.1 [M+H<sup>+</sup>]

【0469】

## スキーム11: 中間体14 (5-フェニル-1H-ピロロ [2,3-c] ピリジン-3-アミン) の合成



【0470】

## 1. 5-ブromo-3-ニトロ-1H-ピロロ [2,3-c] ピリジンの合成

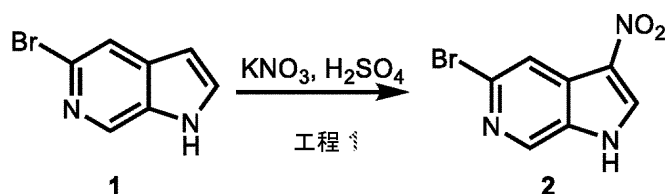
10

20

30

40

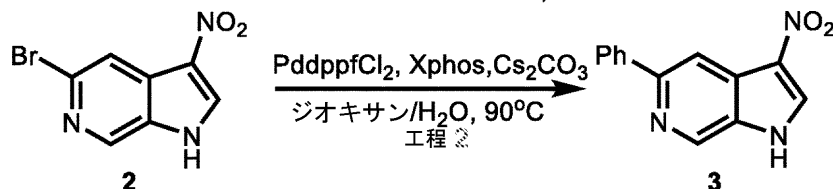
50



スキーム1について記載した方法を使用して合成した。LCMS:方法L、MS-ESI、241.9 [M+H<sup>+</sup>]。

【0471】

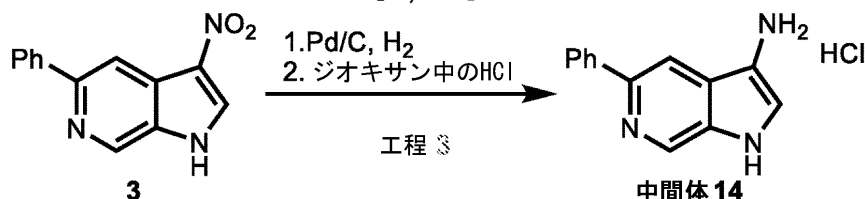
## 2. 3-ニトロ-5-フェニル-1H-ピロロ [2,3-c] ピリジンの合成



5-ブromo-3-ニトロ-1H-ピロロ [2,3-c] ピリジン (100.0mg、0.4mmol、1.0当量) をジオキサン (3.0mL) およびH<sub>2</sub>O (0.3mL) に溶解させた。フェニルボロン酸 (50.4 mg、0.4mmol、1.0当量)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (269.2mg、0.8mmol、2.0当量)、Pd (dppf) Cl<sub>2</sub> (30.2mg、0.04mmol、0.1当量) およびXPhos (19.7mg、0.04mmol、0.1当量) を加え、N<sub>2</sub>下90℃で12時間攪拌した。結果として得られた混合物を真空下で濃縮した。粗生成物をEtOAc/PE (1/1) を溶出液として用いてカラムクロマトグラフィーにより精製した。この結果として300mg (75.9%) の3-ニトロ-5-フェニル-1H-ピロロ [2,3-c] ピリジンを黄色固体として得た。LCMS:方法L、MS-ESI、240.1 [M+H<sup>+</sup>]。

【0472】

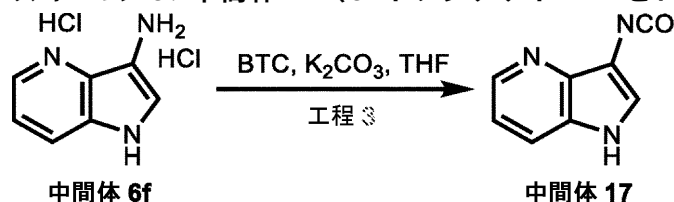
## 3. 5-フェニル-1H-ピロロ [2,3-c] ピリジン-3-アミンヒドロクロリドの合成



スキーム1について記載した方法を使用して合成した。LCMS:方法L、MS-ESI、246.1 [M+H<sup>+</sup>]。

【0473】

## スキーム13: 中間体17 (3-イソシアナト-1H-ピロロ [3,2-b] ピリジン) の合成



1H-ピロロ [3,2-b] ピリジン-3-アミン (100.0mg、0.8mmol、1.0当量) をTHF (10.0mL) に溶解させた。K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (207.6mg、1.5mmol、2.0当量) およびBTC (77.2mg、0.3mmol、0.3当量) をRTで加え、N<sub>2</sub>雰囲気下RTで1h攪拌した。結果として得られた混合物をさらなる精製なしで直接的に次の工程において使用した。

【0474】

## スキーム15: 中間体20 (1-(5-ブromo-1H-ピロロ [3,2-b] ピリジン-3-イル) -3-(4-(トリフルオロメチル) シクロヘキシル) 尿素) の合成

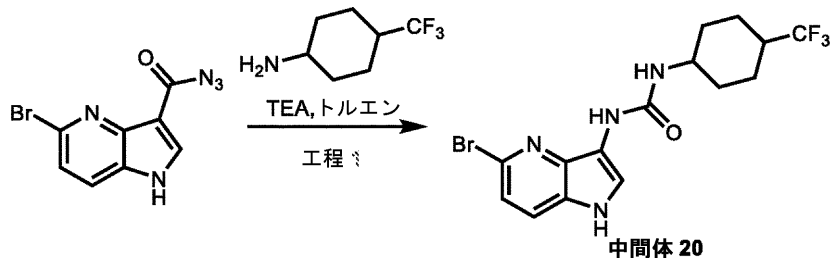
10

20

30

40

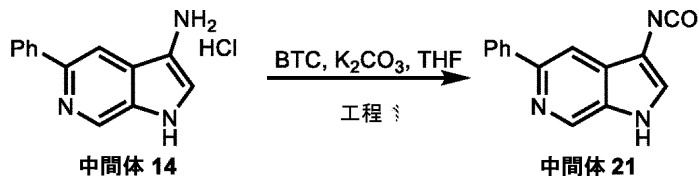
50



スキーム3について記載した方法を使用して合成した。LCMS:方法L、MS-ESI、405.0 [M+H<sup>+</sup>]。

【0475】

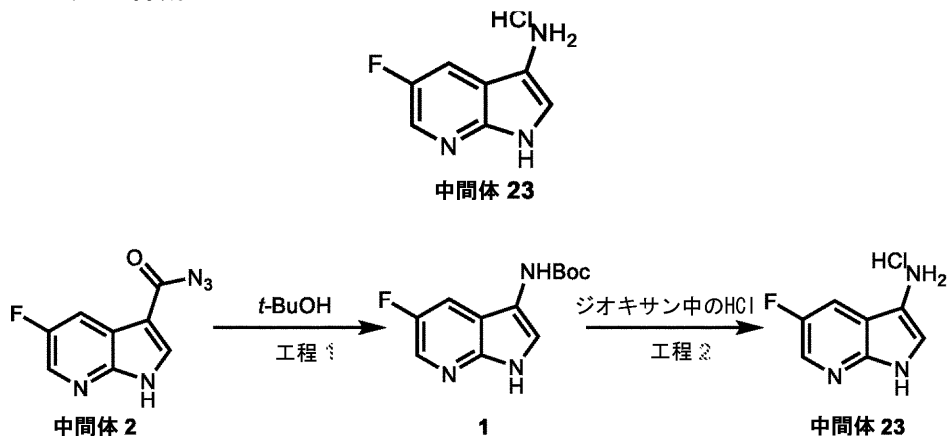
スキーム16: 中間体21 (3-イソシアナト-5-フェニル-1H-ピロロ [2,3-c] ピリジン) の合成



スキーム13について記載した方法を使用して合成した。

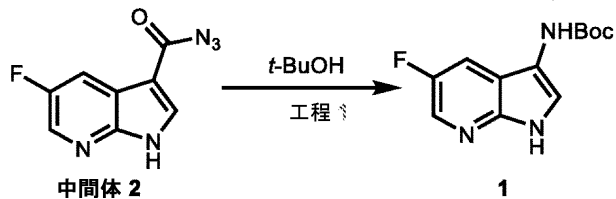
【0476】

スキーム17: 中間体23 (5-フルオロ-1H-ピロロ [2,3-b] ピリジン-3-アミンヒドロクロリド) の合成



【0477】

1. t-ブチル (5-フルオロ-1H-ピロロ [2,3-b] ピリジン-3-イル) カルバメートの合成



スキーム4について記載した方法を使用して合成した。LCMS:方法L、MS-ESI、252.1 [M+H<sup>+</sup>]。

【0478】

2. 5-フルオロ-1H-ピロロ [2,3-b] ピリジン-3-アミンヒドロクロリドの合成

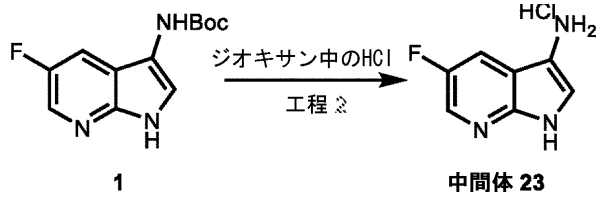
10

20

30

40

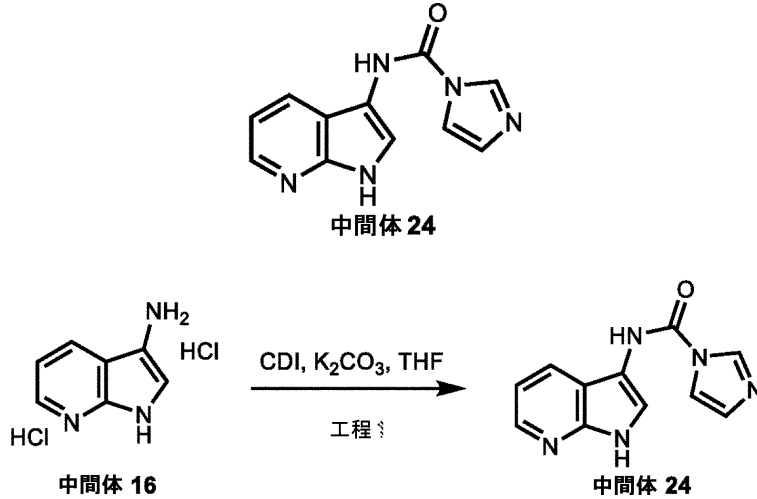
50



スキーム4について記載した方法を使用して合成した。LCMS:方法A、MS-ESI、188.0 [M+H<sup>+</sup>]。

【0479】

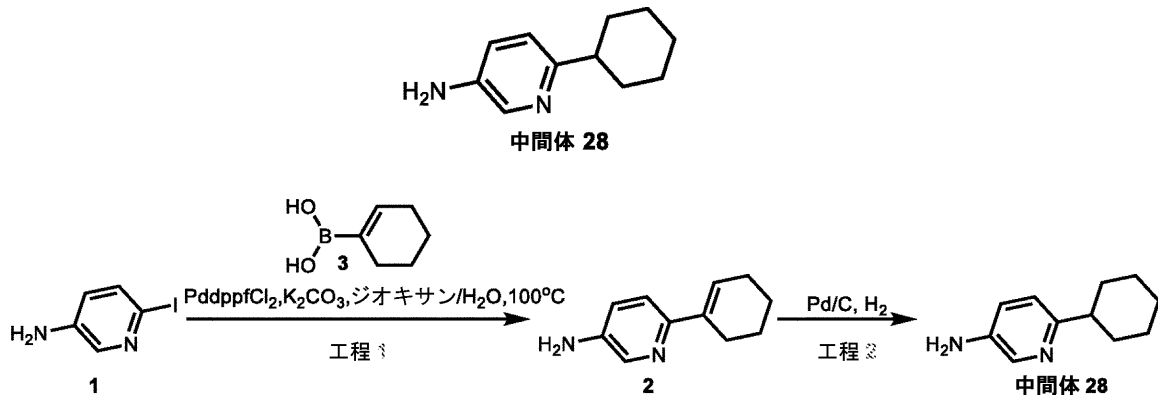
スキーム18: 中間体24 (N-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-1H-イミダゾール-1-カルボキサミド) の合成



スキーム1について記載した方法を使用して合成した。結果として得られた混合物をさらなる精製なしで直接的に次の工程において使用した。

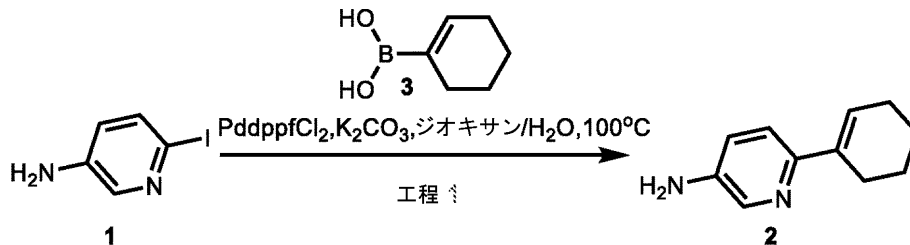
【0480】

スキーム28: 中間体28 (6-シクロヘキシルピリジン-3-アミン) の合成



【0481】

1. 6-(シクロヘキサ-1-エン-1-イル)ピリジン-3-アミンの合成

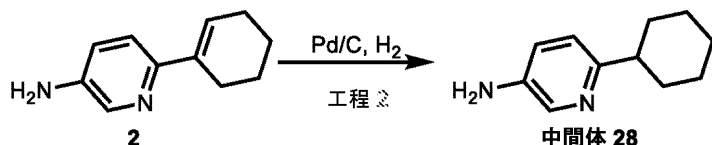


6-ヨードピリジン-3-アミン (2.0g、9.1mmol、1.0当量) を1,4-ジオキサン (20.0mL) に溶解させた。シクロヘキサ-1-エン-1-イルボロン酸 (1.7g、13.7mmol、1.5当量)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (971.9mg、1.4mmol、0.15当量)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.5g、18.2mmol、2.0当量) およびH<sub>2</sub>O (4.0mL) を加え、N<sub>2</sub>雰囲気下100℃で16時間撹拌した。結果として得られた混合物をRTに冷却し、真空下で濃縮した。次に結果として得られた残留物をEtOAc/PE (1:2) を溶出液として用いてシリカゲルカラム上で精製した。6-(シクロヘキサ-1-エン-1-イル)ピリジン-3-アミン (800.0mg、50.0%) を黄色固体として単離した。

LCMS:方法L、MS-ESI、175.1 [M+H<sup>+</sup>]。

【0482】

## 2. 6-シクロヘキシルピリジン-3-アミンの合成

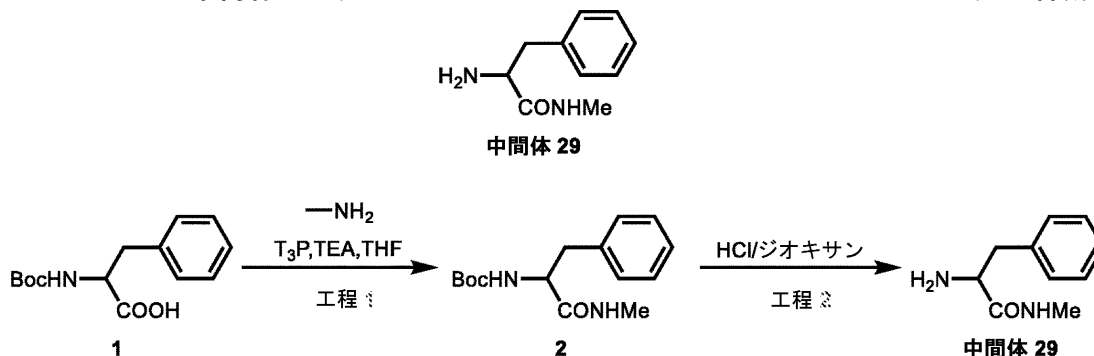


6-(シクロヘキサ-1-エン-1-イル)ピリジン-3-アミン (295.8mg、1.7mmol、1.0当量) をMeOH (20.0mL) に溶解させた。Pd/C (27.48mg、0.258mmol、0.15当量) をN<sub>2</sub>雰囲気下に加え、H<sub>2</sub>の雰囲気と共にRTで16時間撹拌した。固体を濾過除去し、結果として得られた混合物を真空下で濃縮し、EtOAc/PE (2:1) を溶出液として用いてシリカゲルカラムに適用した。この結果として6-シクロヘキシルピリジン-3-アミン (120.1mg、40.1%) を黄色固体として得た。

LCMS:方法L、MS-ESI、177.1 [M+H<sup>+</sup>]。

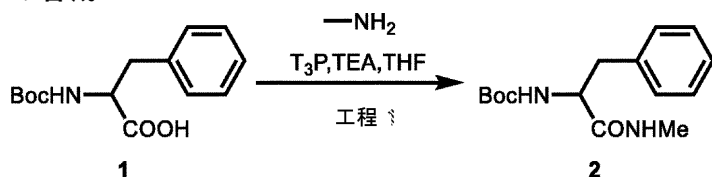
【0483】

## スキーム29: 中間体29 (2-アミノ-N-メチル-3-フェニルプロパンアミド) の合成



【0484】

## 1. t-ブチル (1-(メチルアミノ)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル) カルバメートの合成

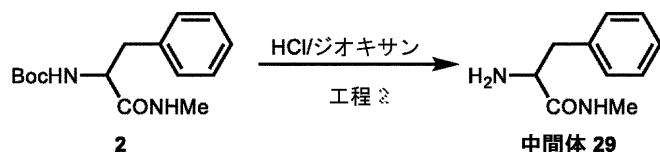


2-[(Tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-3-フェニルプロパン酸 (500.0mg、1.9mmol、1.0当量) をTHF (20.0mL) に溶解させた。TEA (381.4mg、3.8mmol、2.0当量)、T<sub>3</sub>P (1199.3mg、3.8mmol、2.0当量) およびメチルアミン (117.1mg、3.8mmol、2.0当量) を加え、8時間撹拌した。溶液を真空下で濃縮し、EtOAc/PE (2:1) を溶出液として用いてシリカゲルカラムに適用した。この結果としてt-ブチルN-[1-(メチ

ルカルバモイル) -2-フェニルエチル] カルバメート (520mg、99.1%) を褐色固体として得た。LCMS:方法F、MS-ESI、279.2  $[M+H^+]$ 。

【0485】

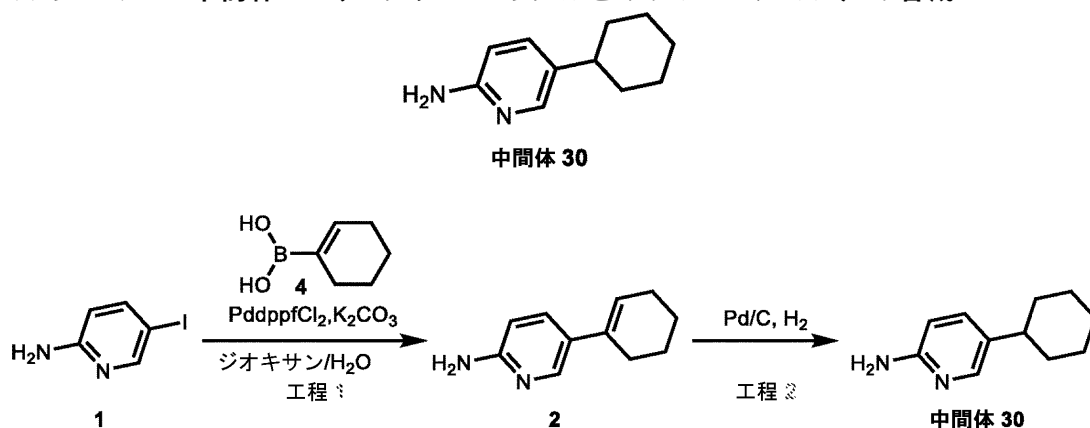
## 2. 2-アミノ-N-メチル-3-フェニルプロパンアミドの合成



スキーム4について記載した方法を使用して合成した。LCMS:方法L、MS-ESI、179.1  $[M+H^+]$ 。

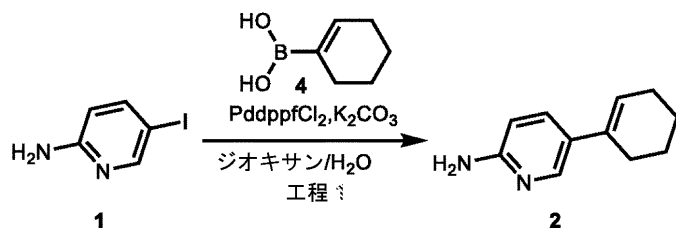
【0486】

## スキーム30: 中間体30 (5-シクロヘキシルピリジン-2-アミン) の合成



【0487】

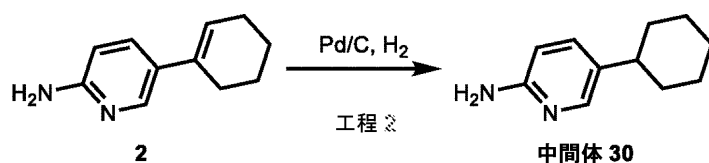
## 1. 5-(シクロヘキサ-1-エン-1-イル)ピリジン-2-アミンの合成



スキーム28について記載した方法を使用して合成した。LCMS:方法L、MS-ESI、175.1  $[M+H^+]$ 。

【0488】

## 2. 5-シクロヘキシルピリジン-2-アミンの合成



スキーム28について記載した方法を使用して合成した。LCMS:方法L、MS-ESI、177.1  $[M+H^+]$ 。

【0489】

## スキーム31: 中間体31 (スピロ [2.5] オクタン-6-アミンヒドロクロリド) の合成

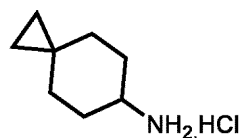
10

20

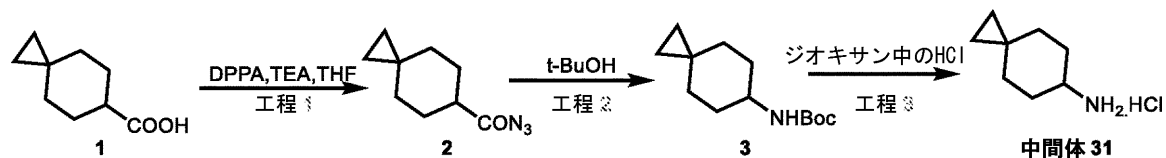
30

40

50



中間体 31



10

【0490】

## 1. スピロ [2.5] オクタン-6-カルボニルアジドの合成

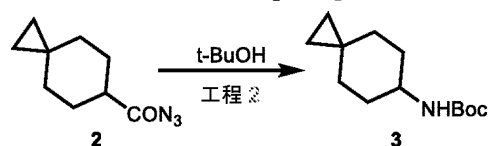


スキーム2について記載した方法を使用して合成した。LCMS:方法A、MS-ESI、180.1 [M+H<sup>+</sup>]。

20

【0491】

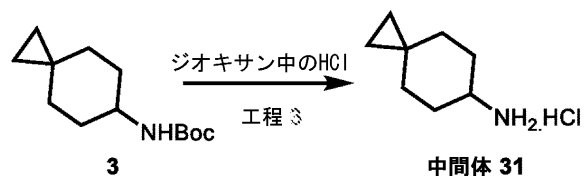
## 2. t-ブチルスピロ [2.5] オクタン-6-イルカルバメートの合成



スキーム4について記載した方法を使用して合成した。LCMS:方法A、MS-ESI、226.2 [M+H<sup>+</sup>]。

【0492】

## 3. スピロ [2.5] オクタン-6-アミンヒドロクロリドの合成



30

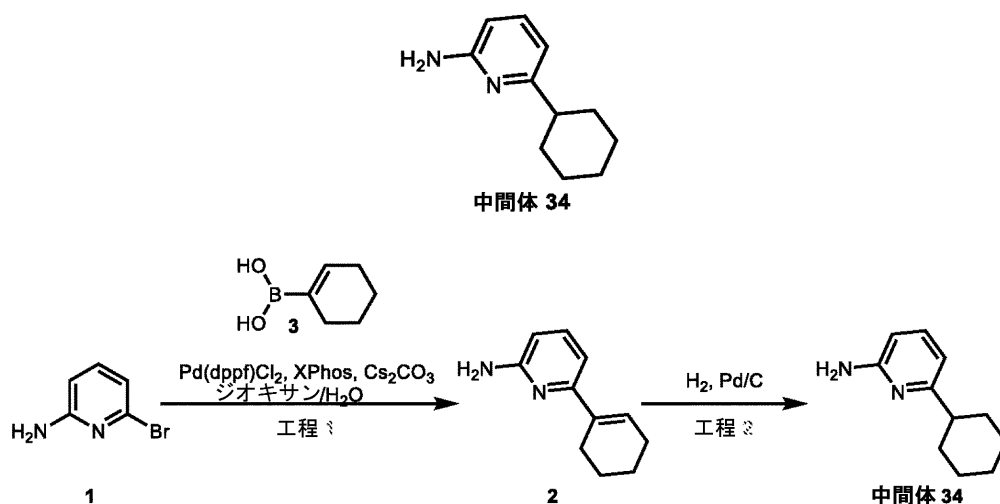
スキーム4について記載した方法を使用して合成した。LCMS:方法A、MS-ESI、162.1 [M+H<sup>+</sup>]。

【0493】

## スキーム34: 中間体34 (6-シクロヘキシルピリジン-2-アミン) の合成

40

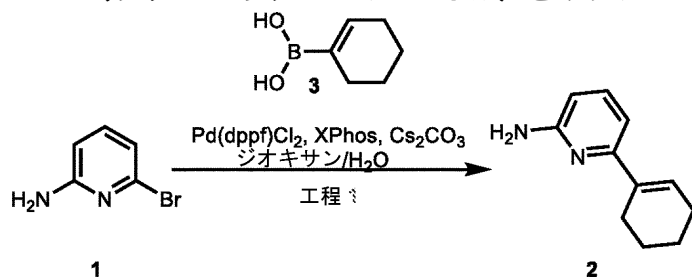
50



10

【0494】

## 1. 6-(シクロヘキサ-1-エン-1-イル)ピリジン-2-アミンの合成



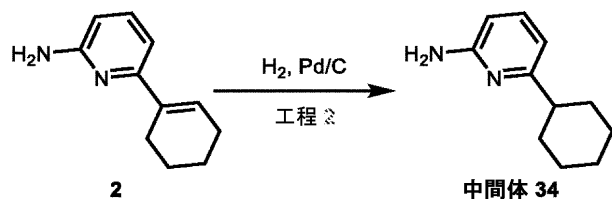
20

スキーム28について記載した方法を使用して合成した。LCMS:方法A、MS-ESI、175.

1 [M+H<sup>+</sup>].

【0495】

## 2. 6-シクロヘキシルピリジン-2-アミンの合成



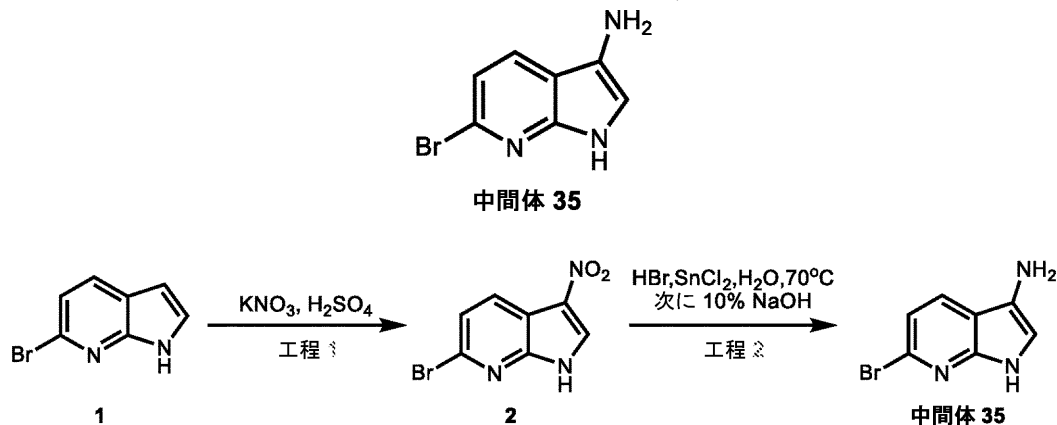
30

スキーム28について記載した方法を使用して合成した。LCMS:方法A、MS-ESI、177.

1 [M+H<sup>+</sup>].

【0496】

## スキーム35: 中間体35 (6-ブロモ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-アミン)の合成



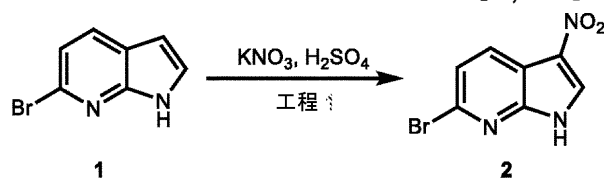
40

50



【0497】

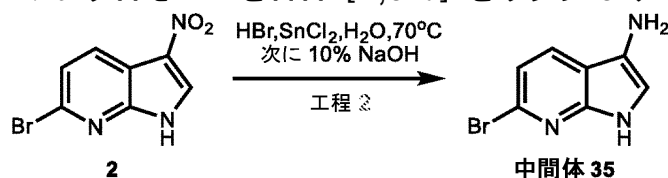
## 1. 6-ブロモ-3-ニトロ-1H-ピロロ [2,3-b] ピリジンの合成



スキーム1について記載した方法を使用して合成した。LCMS:方法A、MS-ESI、241.9  $[\text{M} + \text{H}^+]$ 。

【0498】

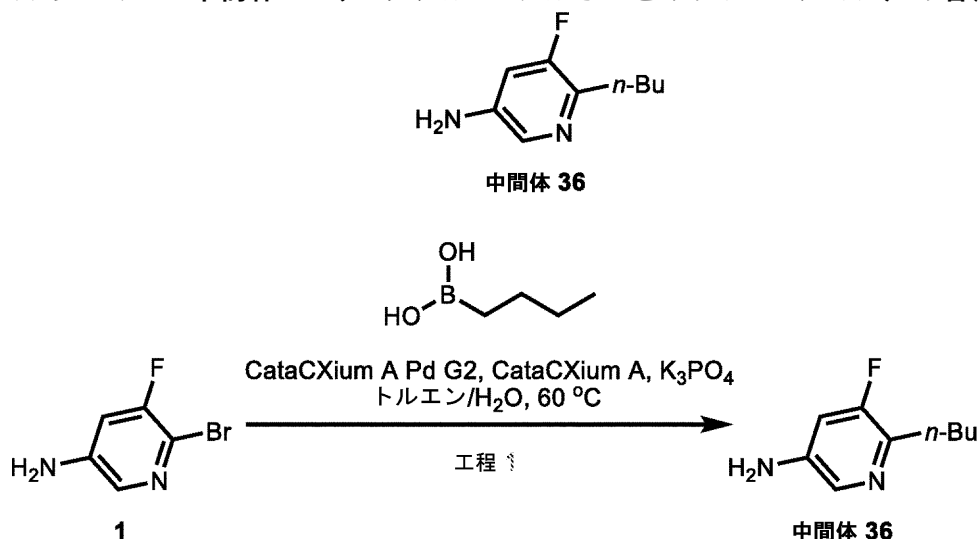
## 2. 6-ブロモ-1H-ピロロ [2,3-b] ピリジン-3-アミンの合成



上記のスキームに示す条件を使用して合成した。LCMS:方法L、MS-ESI、212.0  $[\text{M} + \text{H}^+]$ 。

【0499】

## スキーム36: 中間体36 (6-ブチル-5-フルオロピリジン-3-アミン) の合成



6-ブロモ-5-フルオロピリンド (fluoropyrind) -3-アミン (1.0g、5.2mmol、1.0当量) および1-ブタンボロン酸をトルエン (8.00mL) に溶解させた。CataCXium A Pd G 2 (350.1mg、0.5mmol、0.1当量)、CataCXium A (187.7mg、0.5mmol、0.1) および $\text{K}_3\text{PO}_4$  (2.2g、10.5mmol、2.0当量) をRTで加えた。反応系を真空化し、 $\text{N}_2$ を用いて3回フラッシュし、 $\text{N}_2$ 雰囲気下 $60^\circ\text{C}$ で16時間攪拌した。混合物をRTに冷却し、セライトを通じて濾過した。濾液を濃縮し、 $\text{EtOAc}$  (10mL) を用いて希釈し、水 (4mL) およびブライン (4mL) を用いて洗浄し、次に無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残留物を $\text{EtOAc}/\text{PE}$  (1:5) を溶出液として用いてシリカゲルカラムに適用した。6-ブチル-5-フルオロピリジン-3-アミン (468mg、53.2%) を褐色油として単離した。LCMS:方法L、MS-ESI、169.1  $[\text{M} + \text{H}^+]$ 。

【0500】

## スキーム37: 中間体37 (5-ブチル-3-フルオロピリジン-2-アミン) の合成

10

20

30

40

50



**【 0 5 0 1 】**

20

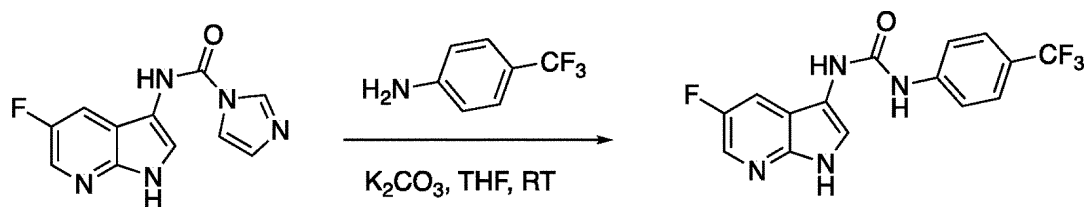


40

**【 0 5 0 2 】**

## 実施例の調製のためのスキーム

実施例1:1- (5-フルオロ-1H-ピロロ [2,3-b] ピリジン-3-イル) -3- (4- (トリフルオロメチル) フェニル) 尿素 (化合物173) の合成



N- (5-フルオロ-1H-ピロロ [2,3-b] ピリジン-3-イル) -1H-イミダゾール-1-カルボキサミド (80.0mg、0.5mmol、1.0当量) をTHF (10.0mL) に溶解させた。4- (トリフルオロメチル) アニリン (90.1mg、0.5mmol、1.0当量) および $K_2CO_3$  (138.8mg、1.0mmol、2.0当量) を加え、RTで1時間攪拌した。固体を濾過除去し、濾液を真空下で濃縮し、残留物を方法Pにより精製した。この結果として1- (5-フルオロ-1H-ピロロ [2,3-b] ピリジン-3-イル) -3- (4- (トリフルオロメチル) フェニル) 尿素 (9.9mg、5.8%) を白色固体として単離した。

LCMS: 方法K、MS-ESI、339.1  $[M+H]^+$ 。

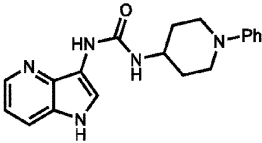
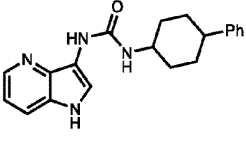
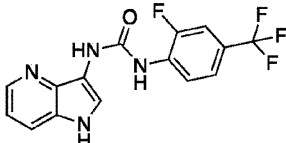
$^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.58 – 11.53 (m, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.70 – 8.65

(m, 1H), 8.22 (dd,  $J = 2.8, 1.7$  Hz, 1H), 7.80 – 7.69 (m, 2H), 7.71 – 7.59 (m, 5H).

$^{19}F$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  – 59.99, – 139.94

### 【 0 5 0 3 】

この方法により調製されたアナログ

| 実施例<br># | 化合物<br># | 出発材料                                                                                                      | 最終化合物                                                                               | LCMSおよびNMRデータ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|----------|----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2        | 323      | 中間体1<br>(N-(1H-ピロロ<br>[3, 2-b]ピリジン<br>-3-イル)-1H-<br>イミダゾール-1-<br>カルボキサミド);<br>1-フェニル<br>ピペリジン-4-<br>アミン   |    | 方法 M: MS-ESI: 336.2<br>[M+H <sup>+</sup> ]<br><br><sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )<br>δ 10.75 (brs, 1H), 8.30 (s, 1H),<br>8.26 (dd, <i>J</i> = 4.4, 1.2 Hz, 1H),<br>7.72 – 7.69 (m, 2H), 7.23 – 7.18<br>(m, 2H), 7.11 (dd, <i>J</i> = 8.4, 4.8<br>Hz, 1H), 7.00 – 6.90 (m, 2H),<br>6.80 – 6.72 (m, 1H), 6.65 (d, <i>J</i> =<br>7.6 Hz, 1H), 3.72 – 3.69 (m,<br>1H), 3.56 – 3.53 (m, 2H), 2.94<br>– 2.78 (m, 2H), 2.01 – 1.91 (m,<br>2H), 1.52 – 1.43 (m, 2H). |
| 3        | 325      | 中間体1<br>(N-(1H-ピロロ<br>[3, 2-b]ピリジン<br>-3-イル)-1H-<br>イミダゾール-1-<br>カルボキサミド);<br>4-フェニル<br>シクロヘキサン-1-<br>アミン |   | 方法 C: MS-ESI: 335.2<br>[M+H <sup>+</sup> ]<br><br><sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )<br>δ 10.73 (s, 1H), 8.45 (s, 1H),<br>8.28 (dd, <i>J</i> = 4.5, 1.4 Hz, 1H),<br>7.76 – 7.67 (m, 2H), 7.37 – 7.25<br>(m, 5H), 7.24 – 7.08 (m, 1H),<br>6.92 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 4.10 –<br>3.96 (m, 1H), 2.51 – 2.50 (m,<br>1H), 2.01 – 1.67 (m, 8H).                                                                                                                  |
| 3a       |          | 中間体1<br>(N-(1H-ピロロ<br>[3, 2-b]ピリジン<br>-3-イル)-1H-<br>イミダゾール-1-<br>カルボキサミド);                                |  | 方法 K, MS-ESI, 339.1<br>[M+H <sup>+</sup> ].<br><br><sup>1</sup> HNMR: (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )<br>δ 10.97 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 9.36<br>(s, 1H), 8.55 (t, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H),<br>8.34 (dd, <i>J</i> = 4.4, 1.2 Hz, 1H),<br>7.86 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.76 (dd,                                                                                                                                                                                              |

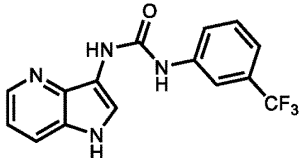
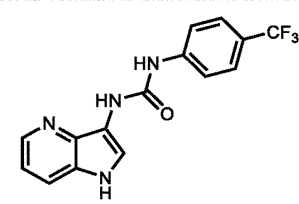
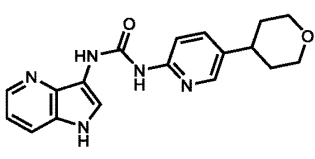
10

20

30

40

50

|    |     |                                                                                                |                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|----|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |     | 2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)アニリン                                                                       |                                                                                      | $J = 8.4, 1.2 \text{ Hz, 1H}$ , 7.69 (dd, $J = 11.6, 2.0 \text{ Hz, 1H}$ ), 7.54 (d, $J = 8.8 \text{ Hz, 1H}$ ), 7.16 (dd, $J = 8.0, 4.4 \text{ Hz, 1H}$ ).                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 3c | 332 | 中間体1<br>(N-(1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジン-3-イル)-1H-イミダゾール-1-カルボキサミド);<br>3-(トリフルオロメチル)アニリン                |    | 方法 C: MS-ESI: 321.1<br>[M+H <sup>+</sup> ]<br><br><sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 10.96 (d, $J = 2.7 \text{ Hz, 1H}$ ), 9.43 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.33 (dd, $J = 4.8, 1.6 \text{ Hz, 1H}$ ), 8.10 (d, $J = 2.2 \text{ Hz, 1H}$ ), 7.85 (d, $J = 2.5 \text{ Hz, 1H}$ ), 7.75 (dd, $J = 8.0, 1.2 \text{ Hz, 1H}$ ), 7.54 – 7.49 (m, 2H), 7.30–7.28 (m, 1H), 7.16 (dd, $J = 8.0, 4.4 \text{ Hz, 1H}$ ).                          |
| 3d | 146 | 中間体1<br>(N-(1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジン-3-イル)-1H-イミダゾール-1-カルボキサミド);<br>4-(トリフルオロメチル)アニリン                |   | 方法 N: MS-ESI: 321.1<br>[M+H <sup>+</sup> ]<br><br><sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 10.96 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.33 (dd, $J = 4.5, 1.4 \text{ Hz, 1H}$ ), 7.84 (s, 1H), 7.76 (dd, $J = 8.2, 1.4 \text{ Hz, 1H}$ ), 7.69 – 7.62 (m, 4H), 7.16 (dd, $J = 8.2, 4.5 \text{ Hz, 1H}$ ).                                                                                                                                |
| 4  | 327 | 中間体1<br>(N-(1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジン-3-イル)-1H-イミダゾール-1-カルボキサミド);<br>5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピリジン-2-アミン |  | 方法 E: MS-ESI: 338.2<br>[M+H <sup>+</sup> ]<br><br><sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 10.94 (s, 1H), 10.75 (brs, 1H), 9.58 (s, 1H), 8.34 (dd, $J = 4.6, 1.4 \text{ Hz, 1H}$ ), 8.19 (d, $J = 2.4 \text{ Hz, 1H}$ ), 7.88 (d, $J = 2.5 \text{ Hz, 1H}$ ), 7.75 (dd, $J = 8.2, 1.4 \text{ Hz, 1H}$ ), 7.68 (dd, $J = 8.6, 2.4 \text{ Hz, 1H}$ ), 7.43 (d, $J = 8.6 \text{ Hz, 1H}$ ), 7.15 (dd, $J = 8.2, 4.5 \text{ Hz, 1H}$ ), 3.96 |

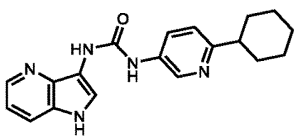
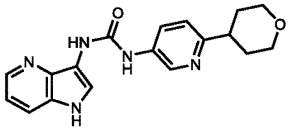
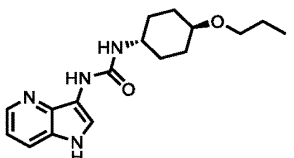
10

20

30

40

50

|   |     |                                                                                                                                                  |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|---|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|   |     | (商業的に<br>入手可能)                                                                                                                                   |                                                                                     | (dt, $J = 11.5, 3.1$ Hz, 2H), 3.44<br>(td, $J = 11.1, 3.9$ Hz, 2H), 2.83 –<br>2.75 (m, 1H), 1.75 – 1.61 (m,<br>4H).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 5 | 331 | 中間体1<br>(N-(1H-ピロロ<br>[3, 2-b]ピリジン<br>-3-イル)-1H-<br>イミダゾール-1-<br>カルボキサミド);<br><br>中間体28<br>(6-<br>シクロヘキシル<br>ピリジン-3-<br>アミン)                     |    | 方法 E: MS-ESI: 336.2<br>[M+H <sup>+</sup> ]<br><br><sup>1</sup> HNMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )<br>$\delta$ 10.88 (s, 1H), 9.11 (s, 1H),<br>8.75 (s, 1H), 8.47 (t, $J = 2.3$ Hz,<br>1H), 8.31 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H),<br>7.92 – 7.83 (m, 1H), 7.80 (t, $J =$<br>2.2 Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 8.2$ Hz,<br>1H), 7.17 – 7.11 (m, 2H), 2.64 –<br>2.58 (m, 1H), 1.85 – 1.67 (m,<br>5H), 1.47 – 1.28 (m, 5H).                                                                                                                             |
| 6 | 333 | 中間体1<br>(N-(1H-ピロロ<br>[3, 2-b]ピリジン<br>-3-イル)-1H-<br>イミダゾール-1-<br>カルボキサミド);<br><br>6-(テトラヒドロ<br>-2H-ピラン-4-<br>イル)ピリジン-3-<br>アミン<br>(商業的に<br>入手可能) |   | 方法 C: MS-ESI: 338.2<br>[M+H <sup>+</sup> ]<br><br><sup>1</sup> HNMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )<br>$\delta$ 10.89 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 9.14<br>(s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.50 (d, $J =$<br>2.6 Hz, 1H), 8.31 (dd, $J = 4.5,$<br>1.4 Hz, 1H), 7.91 (dd, $J = 8.5,$<br>2.7 Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 2.6$ Hz,<br>1H), 7.74 (dd, $J = 8.2, 1.4$ Hz,<br>1H), 7.21 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H),<br>7.14 (dd, $J = 8.2, 4.5$ Hz, 1H),<br>3.99 – 3.88 (m, 2H), 3.44 (td, $J =$<br>11.0, 5.3 Hz, 2H), 2.87 – 2.84<br>(m, 1H), 1.76 – 1.64 (m, 4H). |
| 7 | 334 | 中間体1<br>(N-(1H-ピロロ<br>[3, 2-b]ピリジン<br>-3-イル)-1H-<br>イミダゾール-1-<br>カルボキサミド);                                                                       |  | 方法 I: MS-ESI: 317.2<br>[M+H <sup>+</sup> ]<br><br><sup>1</sup> HNMR (400 MHz, MeOH- <i>d</i> <sub>4</sub> )<br>$\delta$ 8.29 (dd, $J = 4.8, 1.6$ Hz, 1H),<br>7.79 (d, $J = 8.4, 1.6$ Hz, 1H),                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

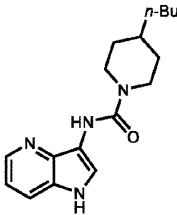
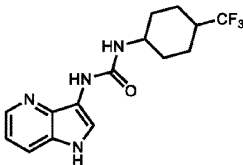
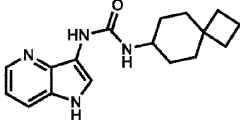
10

20

30

40

50

|    |     |                                                                                                                      |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|----|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |     | (1r, 4r)-4-<br>プロポキシシクロ<br>ヘキサン-1-アミン                                                                                |                                                                                     | 7.72 (s, 1H), 7.19 (dd, $J = 8.0$ ,<br>4.4 Hz, 1H), 5.01 – 4.88 (m, 3H),<br>3.60 – 3.45 (m, 1H), 2.07 (s, 5H),<br>1.59–1.55 (m, 2H), 1.45 – 1.25<br>(m, 3H), 0.95 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 8  | 140 | 中間体1<br>(N-(1H-ピロロ<br>[3, 2-b]ピリジン<br>-3-イル)-1H-<br>イミダゾール-1-<br>カルボキサミド);<br>4-<br>ブチルピペリジン                         |    | 方法 D: MS-ESI: 301.2<br>[M+H <sup>+</sup> ]<br><br><sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )<br>$\delta$ 10.89 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 8.28<br>(dd, $J = 4.5$ , 1.4 Hz, 1H), 8.03 (s,<br>1H), 7.74 – 7.66 (m, 2H), 7.10<br>(dd, $J = 8.2$ , 4.5 Hz, 1H), 4.18 –<br>4.09 (m, 2H), 2.76 (td, $J = 12.8$ ,<br>2.5 Hz, 2H), 1.72 – 1.63 (m, 2H),<br>1.47 – 1.38 (m, 1H), 1.34 – 1.18<br>(m, 6H), 1.05 (qd, $J = 12.4$ , 4.1<br>Hz, 2H), 0.93 – 0.85 (m, 3H). |
| 9  | 141 | 中間体1<br>(N-(1H-ピロロ<br>[3, 2-b]ピリジン<br>-3-イル)-1H-<br>イミダゾール-1-<br>カルボキサミド);<br>4-(トリフルオロ<br>メチル)<br>シクロヘキサン<br>-1-アミン |   | 方法 B: MS-ESI: 327.1<br>[M+H <sup>+</sup> ]<br><br><sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )<br>$\delta$ 10.78 (s, 1H), 8.41 (s, 1H),<br>8.29 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 7.72 (s,<br>2H), 7.14 (s, 1H), 6.88 (d, $J = 7.7$<br>Hz, 1H), 3.99 – 3.88 (m, 1H),<br>2.30 (s, 1H), 1.82 – 1.42 (m, 8H).                                                                                                                                                           |
| 10 | 142 | 中間体1<br>(N-(1H-ピロロ<br>[3, 2-b]ピリジン<br>-3-イル)-1H-<br>イミダゾール-1-<br>カルボキサミド);                                           |  | 方法 A: MS-ESI: 299.2<br>[M+H <sup>+</sup> ]<br><br><sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )<br>$\delta$ 10.71 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.26<br>– 8.25 (m, 2H), 7.72 – 7.66 (m,<br>2H), 7.10 (dd, $J = 8.2$ , 4.5 Hz,                                                                                                                                                                                                                                     |

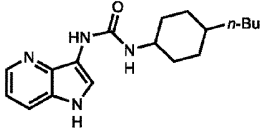
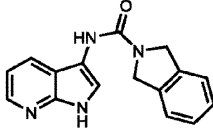
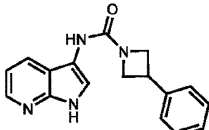
10

20

30

40

50

|    |     |                                                                                                          |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|----|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |     | スピロ [3. 5]<br>ノナン-7-アミン                                                                                  |                                                                                     | 1H), 6.49 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H),<br>3.50 – 3.42 (m, 1H), 1.89 – 1.77<br>(m, 2H), 1.76 – 1.65 (m, 8H),<br>1.36 (t, $J = 10.4$ Hz, 2H), 1.26 –<br>1.15 (m, 2H).                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 11 | 322 | 中間体1<br>(N-(1H-ピロロ<br>[3, 2-b]ピリジン<br>-3-イル)-1H-<br>イミダゾール-1-<br>カルボキサミド);<br>4-ブチル<br>シクロヘキサン<br>-1-アミン |    | 方法 A: MS-ESI: 315.2<br>[M+H <sup>+</sup> ]<br><br><sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )<br>δ 10.71 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 8.41<br>(d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.27 (dd, $J =$<br>4.5, 1.4 Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 1.6$<br>Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 1.4$ Hz,<br>1H), 7.11 (dd, $J = 8.2, 4.5$ Hz,<br>1H), 6.74 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H),<br>3.89 – 3.79 (m, 1H), 1.65 – 1.44<br>(m, 6H), 1.31 – 1.14 (m, 9H),<br>0.93 – 0.85 (m, 3H). |
| 12 | 290 | 中間体24<br>(N-(1H-ピロロ<br>[2, 3-b]ピリジン<br>-3-イル)-1H-<br>イミダゾール-1-<br>カルボキサミド);<br>イソインドリン                   |   | 方法 A: MS-ESI: 279.1<br>[M+H <sup>+</sup> ]<br><br><sup>1</sup> HNMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400MHz,<br>ppm): δ 11.26 (s, 1H), 8.21-8.18<br>(m, 2H), 8.11-8.09 (d, $J = 8.0$<br>Hz, 1H), 7.49-7.48 (d, $J = 2.4$<br>Hz, 1H), 7.40-7.31 (m, 4H),<br>7.06-7.03 (m, 1H), 4.80 (s, 4H).                                                                                                                                                     |
| 13 | 289 | 中間体24<br>(N-(1H-ピロロ<br>[2, 3-b]ピリジン<br>-3-イル)-1H-<br>イミダゾール-1-<br>カルボキサミド);<br>3-フェニル<br>アゼチジン           |  | 方法 A: MS-ESI: 293.1<br>[M+H <sup>+</sup> ]<br><br><sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )<br>δ 11.25 (s, 1H), 8.36 (s, 1H),<br>8.20 (dd, $J = 4.6, 1.6$ Hz, 1H),<br>8.08 (dd, $J = 7.9, 1.6$ Hz, 1H),<br>7.47 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.44 –<br>7.35 (m, 4H), 7.32 – 7.25 (m,<br>1H), 7.03 (dd, $J = 7.9, 4.6$ Hz,                                                                                                           |

|  |  |  |  |                                                                                        |
|--|--|--|--|----------------------------------------------------------------------------------------|
|  |  |  |  | 1H), 4.42 – 4.35 (m, 2H), 3.96<br>(dd, $J = 8.0, 6.0$ Hz, 2H), 3.89 –<br>3.80 (m, 1H). |
|--|--|--|--|----------------------------------------------------------------------------------------|

10

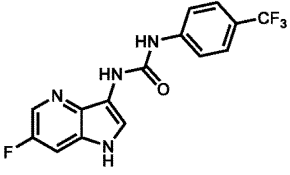
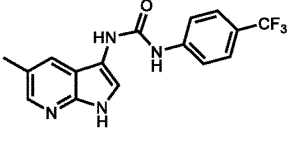
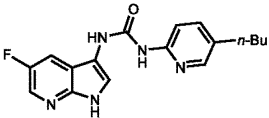
20

30

40

50



| 実施例# | 化合物# | 出発材料                                                                                         | 最終生成物                                                                               | LCMSおよびNMRデータ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|------|------|----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 14   | 330  | 中間体3g<br>(6-フルオロ-1H-<br>ピロロ[3,2-b]<br>ピリジン-3-<br>カルボニル<br>アジド);<br>4-(トリフルオロ<br>メチル)<br>アニリン |    | 方法 C: MS-ESI: 339.1 [M+H <sup>+</sup> ]<br><br><sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )<br>δ 11.05 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.35 (dd, <i>J</i> = 2.5, 1.5 Hz, 1H), 7.84 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.78 – 7.60 (m, 5H).<br><br>FNMR: (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ - 58.79, - 59.97, -136.46 |
| 15   | 163  | 中間体3b<br>(5-メチル-1H-<br>ピロロ[2,3-b]<br>ピリジン-3-<br>カルボニル<br>アジド);<br>4-(トリフルオロ<br>メチル)アニリン      |    | 方法 C: MS-ESI: 335.1 [M+H <sup>+</sup> ]<br><br><sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )<br>δ 11.21 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.74 – 7.66 (m, 3H), 7.63 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.51 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H).                                                            |
| 16   | 259  | 中間体23                                                                                        |  | 方法 A: MS-ESI: 328.1<br>[M+H <sup>+</sup> ]<br><br><sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )<br>δ 11.58 – 11.53 (m, 1H), 10.60 (s,                                                                                                                                                                                      |

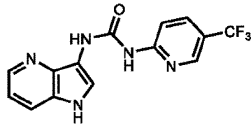
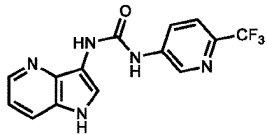
10

20

30

40

50

| 実施例# | 化合物# | 出発材料                                                                                             | 最終生成物                                                                               | LCMSおよびNMRデータ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|------|------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|      |      | (5-フルオロ-1H-<br>ピロロ [2, 3-b]<br>ピリジン-3-<br>アミン塩酸塩);<br>中間体3e<br>(5-ブチル<br>ピコリノイル<br>アジド)          |                                                                                     | 1H), 9.45 (s, 1H), 8.26 – 8.17 (m,<br>2H), 7.78 (dd, $J = 9.2, 2.8$ Hz, 1H),<br>7.70 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.61 (dd, $J$<br>= 8.5, 2.4 Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 8.5$<br>Hz, 1H), 2.55 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H),<br>1.58 – 1.51 (m, 2H), 1.35 – 1.25 (m,<br>2H), 0.91 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H).                                                                         |
| 17   | 152  | 中間体3d<br>(1H-ピロロ<br>[3, 2-b]ピリジン<br>-3-カルボニル<br>アジド);<br>5-<br>(トリフルオロ<br>メチル)ピリジン<br>-2-アミン     |    | 方法 A: MS-ESI: 322.1<br>[M+H <sup>+</sup> ]<br><br><sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$<br>11.01 (s, 1H), 10.15 (s, 1H), 10.03<br>(s, 1H), 8.65 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H),<br>8.35 (dd, $J = 4.6, 1.4$ Hz, 1H), 8.15<br>– 8.10 (m, 1H), 7.95 – 7.87 (m,<br>2H), 7.77 (dd, $J = 8.2, 1.4$ Hz, 1H),<br>7.17 (dd, $J = 8.2, 4.5$ Hz, 1H). |
| 18   | 156  | 中間体3d<br>(1H-ピロロ<br>[3, 2-b]<br>ピリジン<br>-3-カルボニル<br>アジド);<br>6-<br>(トリフルオロ<br>メチル)ピリジン<br>-3-アミン |  | 方法 I: MS-ESI: 322.1 [M+H <sup>+</sup> ]<br><br><sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$<br>11.00 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 9.00 (s,<br>1H), 8.75 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 8.35<br>(d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J = 8.8$<br>Hz, 1H), 7.89 – 7.80 (m, 2H), 7.77<br>(d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.18 (dd, $J =$<br>8.4, 4.6 Hz, 1H).           |

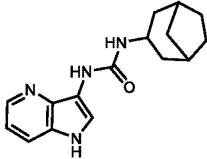
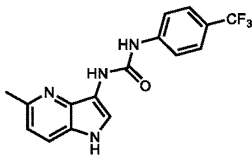
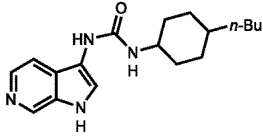
10

20

30

40

50

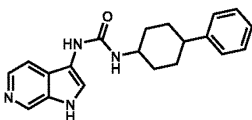
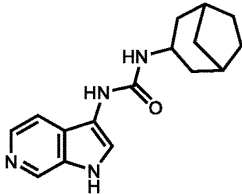
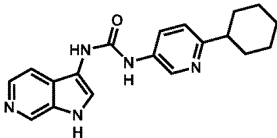
| 実施例# | 化合物# | 出発材料                                                                                                  | 最終生成物                                                                               | LCMSおよびNMRデータ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|------|------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 19   | 157  | 中間体3d<br>(1H-ピロロ<br>[3, 2-b]<br>ピリジン-3-<br>カルボニル<br>アジド);<br><br>ビスクロ<br>[3. 2. 1]<br>オクタン-3-<br>アミン  |    | 方法 N: MS-ESI: 285.2<br>[M+H <sup>+</sup> ]<br><br><sup>1</sup> HNMR (400 MHz, MeOH-d <sub>4</sub> ) δ<br>8.09 (dd, <i>J</i> = 4.7, 1.3 Hz, 1H), 7.58<br>(dd, <i>J</i> = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 7.51 (s,<br>1H), 6.98 (dd, <i>J</i> = 8.2, 4.7 Hz, 1H),<br>3.81 – 3.71 (m, 1H), 2.08 (s, 2H),<br>1.73 – 1.67 (m, 2H), 1.57 – 1.42<br>(m, 4H), 1.32 – 1.20 (m, 2H), 1.10<br>(t, <i>J</i> = 11.9 Hz, 2H).                            |
| 20   | 329  | 中間体3c<br>(5-メチル-1H-<br>ピロロ [3, 2-b]<br>ピリジン-3-<br>カルボニル<br>アジド);<br><br>4-<br>(トリフルオロ<br>メチル)<br>アニリン |    | 方法 A: MS-ESI, 335.1<br>[M+H <sup>+</sup> ].<br><br><sup>1</sup> HNMR: (400 MHz, MeOH-d <sub>4</sub> ) δ<br>7.77 (s, 1H), 7.73 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz,<br>1H), 7.69 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 7.59<br>(d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 7.11 (d, <i>J</i> = 8.4<br>Hz, 1H), 2.66 (s, 3H).                                                                                                                                          |
| 21   | 314  | 中間体2a<br>(1H-ピロロ<br>[2, 3-c]<br>ピリジン-3-<br>カルボニル<br>アジド);<br><br>4-ブチル<br>シクロヘキサン<br>-1-アミン           |  | 方法 A: MS-ESI: 315.2<br>[M+H <sup>+</sup> ]<br><br><sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ<br>11.13 – 11.08 (m, 1H), 8.66 (dd, <i>J</i><br>= 2.3, 1.1 Hz, 1H), 8.20 – 8.15 (m,<br>1H), 8.06 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.62<br>(dd, <i>J</i> = 8.4, 2.5 Hz, 1H), 7.42 (d, <i>J</i><br>= 5.5 Hz, 1H), 6.17 – 5.87 (m, 1H),<br>3.80 – 3.41 (m, 1H), 1.94 – 1.85 (m,<br>1H), 1.74 (d, <i>J</i> = 12.7 Hz, 1H), 1.65 |

10

20

30

40

| 実施例# | 化合物# | 出発材料                                                                                              | 最終生成物                                                                               | LCMSおよびNMRデータ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|------|------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|      |      |                                                                                                   |                                                                                     | – 1.46 (m, 3H), 1.33 – 1.07 (m, 9H), 1.01 – 0.84 (m, 4H).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 22   | 137  | 中間体2a<br>(1H-ピロロ<br>[2, 3-c]<br>ピリジン-3-<br>カルボニル<br>アジド);<br><br>4-フェニル<br>シクロヘキサン<br>-1-アミン      |    | 方法 A: MS-ESI: 335.2 [M+H <sup>+</sup> ]<br><br><sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ<br>11.14 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 8.23 –<br>8.16 (m, 2H), 7.91 – 7.85 (m, 1H),<br>7.47 (dd, <i>J</i> = 9.5, 2.4 Hz, 1H), 7.37<br>– 7.22 (m, 4H), 7.26 – 7.14 (m,<br>1H), 7.04 (dt, <i>J</i> = 7.8, 5.2 Hz, 1H),<br>5.93 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 3.60 –<br>3.47 (m, 1H), 2.06 – 1.98 (m, 2H),<br>1.87 – 1.78 (m, 2H), 1.73 – 1.49<br>(m, 3H), 1.32 (qd, <i>J</i> = 12.6, 3.4 Hz,<br>2H).                                               |
| 23   | 153  | 中間体2a<br>(1H-ピロロ<br>[2, 3-c]<br>ピリジン-3-<br>カルボニル<br>アジド);<br><br>ビスクロ [3. 2. 1]<br>オクタン-3-<br>アミン |   | 方法 A: MS-ESI: 285.2<br>[M+H <sup>+</sup> ]<br><br><sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ<br>11.15 (s, 1H), 8.67 (dd, <i>J</i> = 3.5, 1.1<br>Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.06 (dd, <i>J</i> =<br>7.7, 5.5 Hz, 1H), 7.65 (dd, <i>J</i> = 8.8,<br>2.4 Hz, 1H), 7.44 (dd, <i>J</i> = 10.3, 5.5<br>Hz, 1H), 5.79 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H),<br>3.85 – 3.84 (m, 1H), 2.22 (s, 2H),<br>1.81 – 1.74 (m, 2H), 1.68 – 1.61<br>(m, 2H), 1.50 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H),<br>1.38 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 2H), 1.21 (t, <i>J</i><br>= 12.2 Hz, 2H). |
| 24   | 312  | 中間体2a                                                                                             |  | 方法 N: MS-ESI: 336.2 [M+H <sup>+</sup> ]<br><br><sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ<br>11.29 (s, 1H), 8.71 (d, <i>J</i> = 1.1 Hz,<br>1H), 8.67 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.50                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

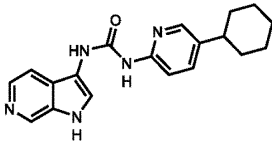
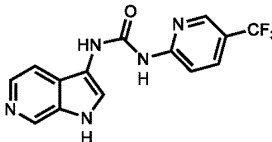
10

20

30

40

50

| 実施例# | 化合物# | 出発材料                                                                                             | 最終生成物                                                                               | LCMSおよびNMRデータ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|------|------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|      |      | (1H-ピロロ<br>[2, 3-c]<br>ピリジン<br>-3-カルボニル<br>アジド);<br>6-<br>シクロヘキシル<br>ピリジン-3-<br>アミン              |                                                                                     | (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.88 (dd, $J = 8.5, 2.7$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 2.65 – 2.54 (m, 1H), 1.87 – 1.65 (m, 5H), 1.58 – 1.14 (m, 5H).                                                                                                                                                                                                                                      |
| 25   | 313  | 中間体2a<br>(1H-ピロロ<br>[2, 3-c]<br>ピリジン-3-<br>カルボニル<br>アジド);<br>5-<br>シクロヘキシル<br>ピリジン-2-<br>アミン     |    | 方法 A: MS-ESI: 336.2 [M+H <sup>+</sup> ]<br><br><sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11.29 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 8.55 – 8.49 (m, 2H), 8.23 (dd, $J = 4.7, 1.6$ Hz, 1H), 7.92 (dd, $J = 7.9, 1.6$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.38 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.28 – 7.20 (m, 1H), 7.17 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.08 (dd, $J = 7.9, 4.6$ Hz, 1H), 6.82 (dt, $J = 7.5, 1.5$ Hz, 1H), 2.50 – 2.41 (m, 1H), 1.85 – 1.68 (m, 5H), 1.46 – 1.12 (m, 5H). |
| 26   | 311  | 中間体2a<br>(1H-ピロロ<br>[2, 3-c]<br>ピリジン-3-<br>カルボニル<br>アジド);<br>5-<br>(トリフルオロ<br>メチル)ピリジン<br>-2-アミン |  | 方法 A: MS-ESI: 322.2 [M+H <sup>+</sup> ]<br><br><sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11.39 (s, 1H), 10.15 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 8.79 – 8.72 (m, 2H), 8.17 – 8.10 (m, 2H), 7.84 – 7.75 (m, 3H), 7.56 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H).<br><br>FNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ – 59.81, – 60.01, – 60.04                                                                                                                                            |

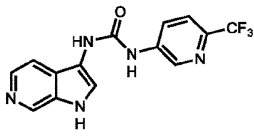
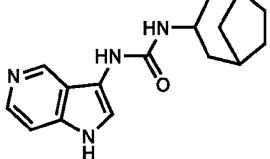
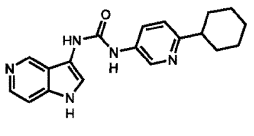
10

20

30

40

50

| 実施例# | 化合物# | 出発材料                                                                                             | 最終生成物                                                                               | LCMSおよびNMRデータ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|------|------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 27   | 310  | 中間体2a<br>(1H-ピロロ<br>[2, 3-c]<br>ピリジン-3-<br>カルボニル<br>アジド);<br>6-(トリフルオロ<br>メチル)ピリジン<br>-3-アミン     |    | 方法 L: MS-ESI: 322.1 [M+H <sup>+</sup> ]<br><br><sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ<br>11.39 – 11.34 (m, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.78 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 8.72 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 8.25 (dd, <i>J</i> = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 8.11 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 7.82 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.76 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 7.52 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H).<br><br>FNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ –<br>65.32, - 65.33, - 65.37 |
| 28   | 161  | 中間体3f<br>(1H-ピロロ<br>[3, 2-c]<br>ピリジン<br>-3-カルボニル<br>アジド);<br>ビスクロ [3. 2. 1]<br>オクタン-3-<br>アミン塩酸塩 |   | 方法 H: MS-ESI: 285.2<br>[M+H <sup>+</sup> ]<br><br><sup>1</sup> HNMR (400 MHz, MeOH- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ<br>8.55 (d, <i>J</i> = 1.1 Hz, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.17 (dd, <i>J</i> = 5.9, 1.0 Hz, 1H), 3.77 (tt, <i>J</i> = 11.5, 5.6 Hz, 1H), 2.08 (s, 2H), 1.75 – 1.67 (m, 2H), 1.57 – 1.41 (m, 4H), 1.32 – 1.20 (m, 2H), 1.09 (t, <i>J</i> = 11.9 Hz, 2H).                                                                                                   |
| 29   | 315  | 中間体3f<br>(1H-ピロロ<br>[3, 2-c]<br>ピリジン<br>-3-カルボニル<br>アジド);<br>6-<br>シクロヘキシル<br>ピリジン-3-<br>アミン     |  | 方法 L: MS-ESI: 336.2 [M+H <sup>+</sup> ]<br><br><sup>1</sup> HNMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ<br>11.16 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.50 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 7.88 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.30 (dd, <i>J</i> = 5.8, 1.1 Hz, 1H), 7.16 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 2.65 – 2.55 (m, 1H), 1.88                                                                               |

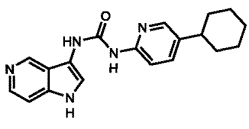
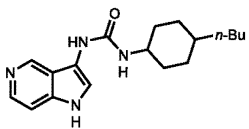
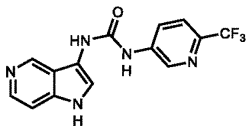
10

20

30

40

50

| 実施例# | 化合物# | 出発材料                                                                                             | 最終生成物                                                                               | LCMSおよびNMRデータ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|------|------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|      |      |                                                                                                  |                                                                                     | – 1.65 (m, 5H), 1.59 – 1.09 (m, 5H).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 30   | 316  | 中間体3f<br>(1H-ピロロ<br>[3, 2-c]<br>ピリジン-3-<br>カルボニル<br>アジド);<br><br>5-<br>シクロヘキシル<br>ピリジン-2-<br>アミン |    | 方法 A: MS-ESI: 336.2<br>[M+H <sup>+</sup> ]<br><br><sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ<br>11.21 (s, 1H), 10.90 (s, 1H), 9.47<br>(d, <i>J</i> = 4.3 Hz, 1H), 8.87 (s, 1H),<br>8.26 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 8.19 (d, <i>J</i><br>= 5.7 Hz, 1H), 7.69 – 7.59 (m, 2H),<br>7.41 – 7.29 (m, 2H), 2.53 – 2.47<br>(m, 1H), 1.85 – 1.67 (m, 5H), 1.50<br>– 1.12 (m, 5H).                            |
| 31   | 317  | 中間体3f<br>(1H-ピロロ<br>[3, 2-c]<br>ピリジン<br>-3-カルボニル<br>アジド);<br><br>4-<br>ブチルシクロ<br>ヘキサン-1-<br>アミン  |    | 方法 A: MS-ESI: 315.2<br>[M+H <sup>+</sup> ]<br><br><sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ<br>11.14 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.42 –<br>8.35 (m, 1H), 8.17 – 8.11 (m, 1H),<br>7.49 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.25 –<br>5.88 (m, 1H), 3.85 – 3.34 (m, 1H),<br>1.90 (d, <i>J</i> = 11.9 Hz, 1H), 1.74 (d, <i>J</i><br>= 12.8 Hz, 1H), 1.65 – 1.46 (m,<br>3H), 1.35 – 1.01 (m, 9H), 1.02 –<br>0.84 (m, 4H). |
| 32   | 318  | 中間体3f<br>(1H-ピロロ<br>[3, 2-c]<br>ピリジン-3-<br>カルボニル<br>アジド);<br><br>6-(トリフルオロ<br>メチル)ピリジン<br>-3-アミン |  | 方法 L: MS-ESI: 322.1 [M+H <sup>+</sup> ]<br><br><sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ<br>11.25 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 9.07 (s,<br>1H), 8.86 (s, 1H), 8.79 (d, <i>J</i> = 2.5<br>Hz, 1H), 8.26 (dd, <i>J</i> = 8.6, 2.5 Hz,<br>1H), 8.17 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 7.82<br>(d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> = 2.2<br>Hz, 1H), 7.34 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H).                     |

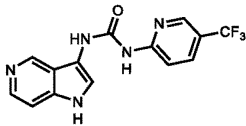
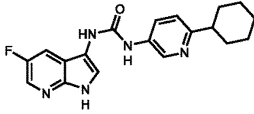
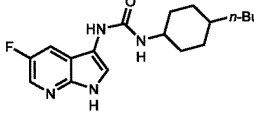
10

20

30

40

50

| 実施例# | 化合物# | 出発材料                                                                                                       | 最終生成物                                                                               | LCMSおよびNMRデータ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|------|------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|      |      |                                                                                                            |                                                                                     | <b>FNMR</b> (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ - 65.32, - 65.37                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 33   | 319  | 中間体3f<br>(1H-ピロロ<br>[3, 2-c]<br>ピリジン-3-<br>カルボニル<br>アジド);<br><br>5-<br>(トリフルオロ<br>メチル)<br>ピリジン-2-<br>アミン   |    | 方法 A: MS-ESI: 322.1<br>[M+H <sup>+</sup> ]<br><br><b><sup>1</sup>HNMR</b> (400 MHz, MeOH- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ<br>8.88 (s, 1H), 8.71 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 8.20 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1H), 8.04 (dd, <i>J</i> = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.43 (dd, <i>J</i> = 5.9, 1.1 Hz, 1H).<br><br><b>FNMR</b> (400 MHz, MeOH- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ - 63.33                                                                                                                          |
| 34   | 272  | 中間体2<br>(5-フルオロ<br>-1H-ピロロ<br>[2, 3-b]<br>ピリジン-3-<br>カルボニル<br>アジド);<br><br>6-<br>シクロヘキシル<br>ピリジン-3-<br>アミン |    | 方法 N: MS-ESI: 354.2<br>[M+H <sup>+</sup> ]<br><br><b><sup>1</sup>HNMR</b> (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ<br>11.52 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.50 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 8.24 - 8.19 (m, 1H), 7.87 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 7.75 (dd, <i>J</i> = 9.4, 2.8 Hz, 1H), 7.63 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 7.16 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 2.65 - 2.54 (m, 1H), 1.85 - 1.69 (m, 5H), 1.52 - 1.31 (m, 4H), 1.29 - 1.18 (m, 1H).<br><br><b>FNMR</b> (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ - 140.03 |
| 35   | 273  | 中間体2                                                                                                       |  | 方法 N: MS-ESI: 333.4<br>[M+H <sup>+</sup> ]<br><br><b><sup>1</sup>HNMR</b> (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ<br>11.32 (s, 1H), 8.29 - 8.00 (m, 2H),                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

10

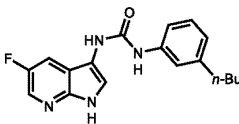
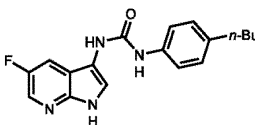
20

30

40

50



| 実施例# | 化合物# | 出発材料                                                         | 最終生成物                                                                               | LCMSおよびNMRデータ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|------|------|--------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|      |      | (5-フルオロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニルアジド);<br>4-ブチルシクロヘキサン-1-アミン |                                                                                     | 7.8 – 7.40 (m, 2H), 5.95 (m, 1H),<br>3.40 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 1.75<br>(d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 1.62 – 1.49<br>(m, 3H), 1.40 – 1.10 (m, 9H), 1.10<br>– 0.70 (m, 4H).<br><br>F NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ -<br>140.48                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 36   | 274  | 中間体2<br>(5-フルオロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニルアジド);<br>3-ブチルアニリン  |    | 方法 N: MS-ESI: 327.2<br>[M+H <sup>+</sup> ]<br><br><sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$<br>11.49 (s, 1H), 8.53 (s, 2H), 8.49 (s,<br>2H), 8.21 (t, $J = 2.2$ Hz,<br>1H), 7.73 (dd, $J = 9.4, 2.8$ Hz, 1H),<br>7.63 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.34 (t, $J$<br>= 1.9 Hz, 1H), 7.26 (dt, $J = 8.2, 1.6$<br>Hz, 1H), 7.17 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H),<br>6.79 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 2.56 (t, $J$<br>= 7.6 Hz, 2H), 1.55 (tt, $J = 7.7, 6.3$<br>Hz, 2H), 1.37 – 1.28 (m, 2H), 0.91<br>(t, $J = 7.3$ Hz, 3H).<br><br>F NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ -<br>140.11 |
| 37   | 275  | 中間体2<br>(5-フルオロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニルアジド);<br>4-ブチルアニリン  |  | 方法 A: MS-ESI: 327.2<br>[M+H <sup>+</sup> ]<br><br><sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$<br>11.48 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.49 (s,<br>1H), 8.47 (s, 1H), 8.21 (t, $J = 2.4$<br>Hz, 1H), 7.73 (dd, $J = 9.4, 2.8$ Hz,<br>1H), 7.62 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.37<br>(d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.09 (d, $J = 8.4$<br>Hz, 2H), 2.53 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H),                                                                                                                                                                                                          |

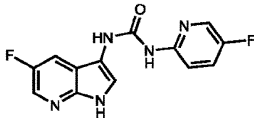
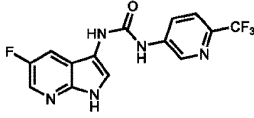
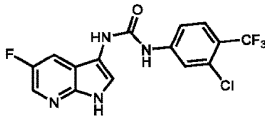
10

20

30

40

50

| 実施例# | 化合物# | 出発材料                                                                                                         | 最終生成物                                                                               | LCMSおよびNMRデータ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|------|------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|      |      |                                                                                                              |                                                                                     | 1.59 – 1.47 (m, 2H), 1.34 – 1.24 (m, 2H), 0.90 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H).<br><b><sup>1</sup>H NMR</b> (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ - 139.88                                                                                                                                                                                      |
| 38   | 280  | 中間体2<br>(5-フルオロ<br>-1H-ピロロ<br>[2, 3-b]<br>ピリジン-3-<br>カルボニル<br>アジド);<br><br>5-<br>フルオロピリジン<br>-2-アミン          |    | 方法 E: MS-ESI: 290.1 [ $M+H^+$ ]<br><br><b><sup>1</sup>H NMR</b> (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 11.57 (s, 1H), 9.84 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.33-8.34 (d, $J = 0.4$ Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.65-7.78 (m, 4H).<br><br><b><sup>13</sup>C NMR</b> (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ - 73.41, - 136.73, - 139.82                      |
| 39   | 281  | 中間体2<br>(5-フルオロ<br>-1H-ピロロ<br>[2, 3-b]<br>ピリジン-3-<br>カルボニル<br>アジド);<br><br>2-<br>トリフルオロ<br>メチル-5-<br>アミノピリジン |   | 方法 G: MS-ESI: 340.1 [ $M+H^+$ ]<br><br><b><sup>1</sup>H NMR</b> (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 11.61 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.78 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 8.28 – 8.20 (m, 2H), 7.85 – 7.75 (m, 2H), 7.67 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H).<br><br><b><sup>13</sup>C NMR</b> (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ - 65.37, -139.81 |
| 40   | 282  | 中間体2<br>(5-フルオロ<br>-1H-ピロロ<br>[2, 3-b]<br>ピリジン-3-<br>カルボニル<br>アジド);                                          |  | 方法 A: MS-ESI: 373.0 [ $M+H^+$ ]<br><br><b><sup>1</sup>H NMR</b> (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 11.63 – 11.58 (m, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.96 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.81 – 7.70 (m,                                                                                                                    |

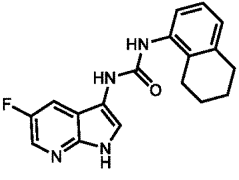
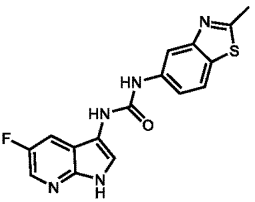
10

20

30

40

50

| 実施例# | 化合物# | 出発材料                                                                        | 最終生成物                                                                               | LCMSおよびNMRデータ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|------|------|-----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|      |      | 3-クロロ-4-(トリフルオロメチル)アニリン                                                     |                                                                                     | 2H), 7.66 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J = 8.6, 2.1$ Hz, 1H).<br><b><sup>1</sup>F NMR</b> (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ - 59.83, -139.82                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 41   | 284  | 中間体2<br>(5-フルオロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニルアジド);<br>5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-1-アミン |    | 方法 L: MS-ESI: 325.1 [ $M+H^+$ ]<br><b><sup>1</sup>H NMR</b> (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 11.47 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.24 – 8.19 (m, 1H), 7.77 – 7.70 (m, 2H), 7.69 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.03 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 2.73 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 2.60 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 1.81 (dd, $J = 7.8, 3.7$ Hz, 2H), 1.77 – 1.67 (m, 2H).<br><b><sup>1</sup>F NMR</b> (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ - 65.37, -140.20 |
| 42   | 286  | 中間体2<br>(5-フルオロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニルアジド);<br>2-メチルベンゾ[d]チアゾール-5-アミン    |  | 方法 A: MS-ESI: 342.1 [ $M+H^+$ ]<br><b><sup>1</sup>H NMR</b> (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 11.53 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.25 – 8.19 (m, 1H), 8.15 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.78 (dd, $J = 9.4, 2.8$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.45 (dd, $J = 8.7, 2.1$ Hz, 1H), 2.78 (s, 3H).<br><b><sup>1</sup>F NMR</b> (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ - 140.01, -140.05                                                  |

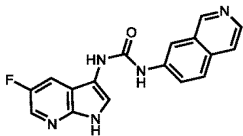
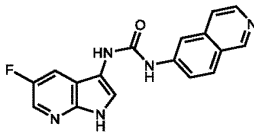
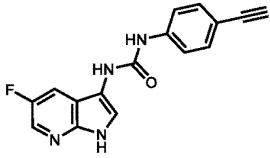
10

20

30

40

50

| 実施例# | 化合物# | 出発材料                                                                                   | 最終生成物                                                                               | LCMSおよびNMRデータ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|------|------|----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 43   | 287  | 中間体2<br>(5-フルオロ<br>-1H-ピロロ<br>[2,3-b]<br>ピリジン-3-<br>カルボニル<br>アジド);<br>イソキノリン<br>-7-アミン |    | 方法 A: MS-ESI: 322.1<br>[M+H <sup>+</sup> ]<br><br><sup>1</sup> HNMR (400 MHz, MeOH- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ<br>8.11 – 8.09 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H),<br>7.66 – 7.60 (m, 2H), 7.56 – 7.54 (d,<br><i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.68 – 6.67 (d, <i>J</i> =<br>6.8 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.94–<br>2.90 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 1.61– 1.57<br>(m, 2H), 1.41 – 1.35 (m, 2H), 0.92<br>– 0.88(t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H).<br><br>FNMR (400 MHz, MeOH- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ -<br>139.59, -139.72, -139.97 |
| 44   | 288  | 中間体2<br>(5-フルオロ<br>-1H-ピロロ<br>[2,3-b]<br>ピリジン-3-<br>カルボニル<br>アジド);<br>イソキノリン<br>-6-アミン |   | 方法 A: MS-ESI: 322.1<br>[M+H <sup>+</sup> ]<br><br><sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ<br>11.58 (s, 1H), 9.15 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz,<br>2H), 8.77 (s, 1H), 8.39 (d, <i>J</i> = 5.8<br>Hz, 1H), 8.24 (t, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H),<br>8.19 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.04 (d, <i>J</i><br>= 8.8 Hz, 1H), 7.79 (dd, <i>J</i> = 9.4,<br>2.8 Hz, 1H), 7.72 – 7.66 (m, 2H),<br>7.66 (dd, <i>J</i> = 8.9, 2.1 Hz, 1H).                                                                  |
| 45   | 291  | 中間体2<br>(5-フルオロ<br>-1H-ピロロ<br>[2,3-b]<br>ピリジン-3-<br>カルボニル<br>アジド);<br>4-<br>エチニルアニリン   |  | 方法 L: MS-ESI: 295.1 [M+H <sup>+</sup> ]<br><br><sup>1</sup> HNMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ<br>11.51 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.56 (s,<br>1H), 8.21 (t, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.73<br>(dd, <i>J</i> = 9.5, 2.8 Hz, 1H), 7.62 (d, <i>J</i><br>= 2.6 Hz, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz,<br>2H), 7.38 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 4.00<br>(s, 1H).                                                                                                                                         |

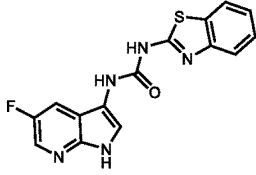
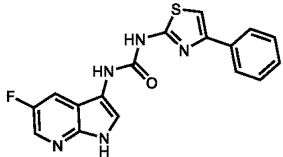
10

20

30

40

50

| 実施例# | 化合物# | 出発材料                                                                                                 | 最終生成物                                                                               | LCMSおよびNMRデータ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|------|------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 46   | 292  | 中間体2<br>(5-フルオロ<br>-1H-ピロロ<br>[2, 3-b]<br>ピリジン-3-<br>カルボニル<br>アジド);<br>ベンゾ[d]<br>チアゾール-2-<br>アミン     |    | 方法 H: MS-ESI: 328.1<br>[M+H <sup>+</sup> ]<br><br><b><sup>1</sup>HNMR</b> (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ<br>11.67 (s, 1H), 10.87 (s, 1H), 9.21<br>(s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> =<br>6.8 Hz, 1H), 7.83 (d, <i>J</i> = 13.4 Hz,<br>1H), 7.72 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.39<br>(t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.24 (t, <i>J</i> = 7.6<br>Hz, 1H).<br><br><b><sup>13</sup>CNMR</b> (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ -<br>139.62 |
| 47   | 293  | 中間体2<br>(5-フルオロ<br>-1H-ピロロ<br>[2, 3-b]<br>ピリジン-3-<br>カルボニル<br>アジド);<br>5-<br>フェニル<br>チアゾール-2-<br>アミン |  | 方法 I: MS-ESI: 354.1 [M+H <sup>+</sup> ]<br><br><b><sup>1</sup>HNMR</b> (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ<br>11.65 (s, 1H), 10.64 (s, 1H), 8.86 (s,<br>1H), 8.24 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.76<br>(s, 1H), 7.70 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H),<br>7.59 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 7.41 (t, <i>J</i> =<br>7.7 Hz, 2H), 7.29 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz,<br>1H).<br><br><b><sup>13</sup>CNMR</b> (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ -<br>139.72     |

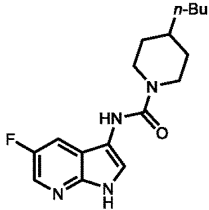
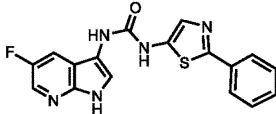
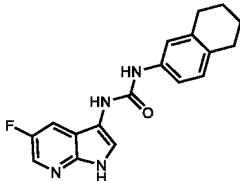
10

20

30

40

50

| 実施例# | 化合物# | 出発材料                                                                                                        | 最終生成物                                                                               | LCMSおよびNMRデータ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|------|------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 48   | 294  | 中間体2<br>(5-フルオロ<br>-1H-ピロロ<br>[2,3-b]<br>ピリジン-3-<br>カルボニル<br>アジド);<br>4-ブチル<br>ピペリジン<br>塩酸塩                 |    | 方法 I: MS-ESI: 319.2 [M+H <sup>+</sup> ]<br><br><sup>1</sup> HNMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ<br>11.35 (s, 1H), 8.24-8.15 (d, <i>J</i> =<br>26.9 Hz, 2H), 7.86 (dd, <i>J</i> = 9.8, 2.9<br>Hz, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H),<br>4.12 (d, <i>J</i> = 13.8 Hz, 2H), 2.75 (t, <i>J</i><br>= 12.3 Hz, 2H), 1.67 (d, <i>J</i> = 13.0<br>Hz, 2H), 1.27 (s, 7H), 1.04 (d, <i>J</i> =<br>12.2 Hz, 2H), 0.88 (s, 3H). |
| 49   | 295  | 中間体2<br>(5-フルオロ<br>-1H-ピロロ<br>[2,3-b]<br>ピリジン-3-<br>カルボニル<br>アジド);<br>2-フェニル<br>チアゾール-5-<br>アミン             |    | 方法 A: MS-ESI: 354.1<br>[M+H <sup>+</sup> ]<br><br><sup>1</sup> HNMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ<br>11.62 (s, 1H), 9.93 (s, 1H), 8.83 (s,<br>1H), 8.22 (s, 1H), 7.88 – 7.72 (m,<br>3H), 7.65 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.55<br>– 7.31 (m, 4H).                                                                                                                                                                     |
| 50   | 296  | 中間体2<br>(5-フルオロ<br>-1H-ピロロ<br>[2,3-b]<br>ピリジン-3-<br>カルボニル<br>アジド);<br>5,6,7,8-<br>テトラヒドロ<br>ナフタレン-2-<br>アミン |  | 方法 A: MS-ESI: 325.1<br>[M+H <sup>+</sup> ]<br><br><sup>1</sup> HNMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ<br>11.45 (s, 1H), 8.42 (d, <i>J</i> = 18.6 Hz,<br>2H), 8.19 (s, 1H), 7.71 (dd, <i>J</i> = 9.4,<br>2.8 Hz, 1H), 7.60 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz,<br>1H), 7.22 – 7.09 (m, 2H), 6.93 (d, <i>J</i><br>= 8.4 Hz, 1H), 2.65 (d, <i>J</i> = 10.5 Hz,<br>4H), 1.71 (s, 4H).                                                      |

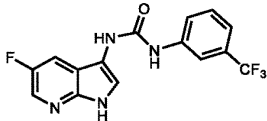
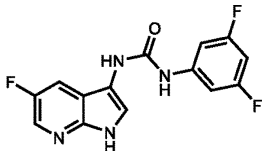
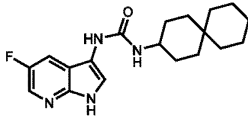
10

20

30

40

50

| 実施例# | 化合物# | 出発材料                                                                                                     | 最終生成物                                                                               | LCMSおよびNMRデータ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|------|------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 51   | 297  | 中間体2<br>(5-フルオロ<br>-1H-ピロロ<br>[2, 3-b]<br>ピリジン-3-<br>カルボニル<br>アジド);<br><br>3-<br>(トリフルオロ<br>メチル)<br>アニリン |    | 方法 A: MS-ESI: 339.1<br>[M+H <sup>+</sup> ]<br><br><sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ<br>11.55 (brs, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.69 (s,<br>1H), 8.22 (dd, <i>J</i> = 2.8, 1.7 Hz, 1H),<br>8.05 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.77 (dd, <i>J</i><br>= 9.4, 2.8 Hz, 1H), 7.68 – 7.59 (m,<br>2H), 7.51 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.32 –<br>7.26 (m, 1H).<br><br>FNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ):<br>δ -61.23, -61.26, -139.2 |
| 52   | 298  | 中間体2<br>(5-フルオロ<br>-1H-ピロロ<br>[2, 3-b]<br>ピリジン-3-<br>カルボニル<br>アジド);<br><br>3, 5-<br>ジフルオロ<br>アニリン        |  | 方法 N: MS-ESI: 307.1<br>[M+H <sup>+</sup> ]<br><br><sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ<br>11.60 – 11.55 (m, 1H), 9.05 (s,<br>1H), 8.71 (s, 1H), 8.22 (dd, <i>J</i> = 2.7,<br>1.7 Hz, 1H), 7.76 (dd, <i>J</i> = 9.4, 2.8<br>Hz, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H),<br>7.29 – 7.17 (m, 2H), 6.77 (tt, <i>J</i> =<br>9.4, 2.3 Hz, 1H).<br><br>FNMR(400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ -<br>109.86, -139.89                 |
| 53   | 300  | 中間体2                                                                                                     |  | 方法 A: MS-ESI: 345.2<br>[M+H <sup>+</sup> ]<br><br><sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ<br>11.33 (s, 1H), 8.20 – 8.11 (m, 2H),                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

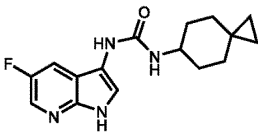
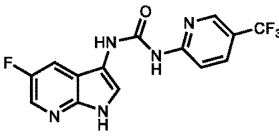
10

20

30

40

50

| 実施例# | 化合物# | 出発材料                                                                                   | 最終生成物                                                                               | LCMSおよびNMRデータ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|------|------|----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|      |      | (5-フルオロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニルアジド);<br>スピロ[5.5]ウンデカン-3-アミン塩酸塩                       |                                                                                     | 7.67 (dd, $J = 9.5, 2.8$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 5.91 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 3.55 – 3.42 (m, 1H), 1.69 – 1.52 (m, 4H), 1.44 – 1.26 (m, 10H), 1.25 – 1.08 (m, 4H).<br><br><b><sup>1</sup>H NMR</b> (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ - 140.10, -140.24, -140.47                                                                                |
| 54   | 305  | 中間体2<br>(5-フルオロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニルアジド);<br><br>中間体31<br>(スピロ[2.5]オクタン-6-アミン塩酸塩) |    | 方法 A: MS-ESI: 303.2<br>[M+H] <sup>+</sup><br><br><b><sup>1</sup>H NMR</b> (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 11.31 (brs, 1H), 8.20 – 8.09 (m, 2H), 7.65 (dd, $J = 9.4, 2.8$ Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 5.95 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 3.61 – 3.47 (m, 1H), 1.86 – 1.75 (m, 2H), 1.65 – 1.55 (m, 2H), 1.43 – 1.26 (m, 2H), 1.09 – 0.98 (m, 2H), 0.34 – 0.15 (m, 4H). |
| 55   | 138  | 中間体2<br>(5-フルオロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニルアジド);<br><br>5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-アミン          |  | 方法 N: MS-ESI: 340.1<br>[M+H] <sup>+</sup><br><br><b><sup>1</sup>H NMR</b> (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 11.63 (s, 1H), 10.13 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.28 – 8.22 (m, 1H), 8.13 (dd, $J = 8.9, 2.5$ Hz, 1H), 7.83 (dd, $J = 9.2, 2.7$ Hz, 1H), 7.77 – 7.70 (m, 2H).                                                                         |

10

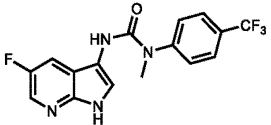
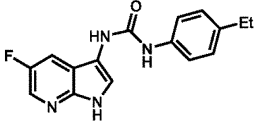
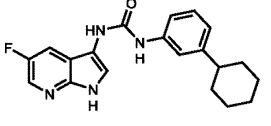
20

30

40

50



| 実施例# | 化合物# | 出発材料                                                                                                  | 最終生成物                                                                               | LCMSおよびNMRデータ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|------|------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 56   | 172  | 中間体2<br>(5-フルオロ<br>-1H-ピロロ<br>[2,3-b]<br>ピリジン-3-<br>カルボニル<br>アジド);<br>N-メチル-4-<br>(トリフルオロ<br>メチル)アニリン |    | 方法 A: MS-ESI: 353.1<br>[M+H <sup>+</sup> ]<br><br><sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ<br>11.50 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.18-<br>8.17 (m, 1H), 7.84-7.82 (m, 1H),<br>7.73 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.60 (d, <i>J</i> =<br>8.4 Hz, 2H), 7.53 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz,<br>1H), 3.40 (s, 3H).<br><br>FNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ -<br>60.47, -140.44                                                                               |
| 57   | 174  | 中間体2<br>(5-フルオロ<br>-1H-ピロロ<br>[2,3-b]<br>ピリジン-3-<br>カルボニル<br>アジド);<br>4-<br>エチルアニリン                   |    | 方法 J: MS-ESI: 299.1 [M+H <sup>+</sup> ]<br><br><sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ<br>11.49 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.49 (s,<br>1H), 8.21 (dd, <i>J</i> = 2.8, 1.7 Hz, 1H),<br>7.73 (dd, <i>J</i> = 9.4, 2.8 Hz, 1H), 7.62<br>(d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 7.42 - 7.34 (m,<br>2H), 7.14 - 7.08 (m, 2H), 2.65 (q, <i>J</i> =<br>7.6 Hz, 2H), 1.16 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H).<br><br>FNMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 MHz,<br>ppm): δ -140.12 |
| 58   | 271  | 中間体2<br>(5-フルオロ<br>-1H-ピロロ<br>[2,3-b]<br>ピリジン-3-<br>カルボニル<br>アジド);<br>3-<br>シクロヘキシル<br>アニリン           |  | 方法 A: MS-ESI: 353.2<br>[M+H <sup>+</sup> ]<br><br><sup>1</sup> HNMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ<br>11.48 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.49 (s,<br>1H), 8.24 - 8.16 (m, 1H), 7.72 (dd,<br><i>J</i> = 9.5, 2.8 Hz, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> =<br>2.6 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.23 (d, <i>J</i> =<br>8.0 Hz, 1H), 7.16 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz,<br>1H), 6.81 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 2.50<br>- 2.42 (m, 1H), 1.85 - 1.66 (m,                                          |

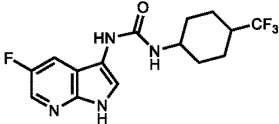
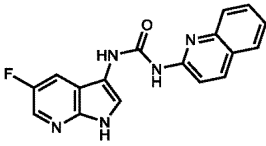
10

20

30

40

50

| 実施例# | 化合物# | 出発材料                                                                                                              | 最終生成物                                                                               | LCMSおよびNMRデータ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|------|------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|      |      |                                                                                                                   |                                                                                     | 5H), 1.45 – 1.18 (m, 5H).<br><b><sup>1</sup>H NMR</b> (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ – 140.10                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 59   | 270  | 中間体2<br>(5-フルオロ<br>-1H-ピロロ<br>[2, 3-b]<br>ピリジン-3-<br>カルボニル<br>アジド);<br>4-<br>(トリフルオロ<br>メチル)<br>シクロヘキサン<br>-1-アミン |    | 方法 A: MS-ESI: 345.1<br>[M+H <sup>+</sup> ]<br><b><sup>1</sup>H NMR</b> (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ<br>11.35 (s, 1H), 8.19 – 8.16 (m, 1H),<br>8.13 (s, 1H), 7.66 (dt, <i>J</i> = 9.4, 2.8<br>Hz, 1H), 7.53 (dd, <i>J</i> = 7.7, 2.5 Hz,<br>1H), 6.29 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 3.93<br>– 3.38 (m, 1H), 2.39 – 2.25 (m,<br>1H), 1.98 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 1H), 1.89<br>(d, <i>J</i> = 12.6 Hz, 1H), 1.81 – 1.67<br>(m, 3H), 1.66 – 1.43 (m, 2H), 1.41<br>– 1.11 (m, 1H).<br><b><sup>13</sup>C NMR</b> (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ<br>71.88, -72.05, -14.42, -140.45 |
| 60   | 269  | 中間体2<br>(5-フルオロ<br>-1H-ピロロ<br>[2, 3-b]<br>ピリジン-3-<br>カルボニル<br>アジド);<br>キノリン-2-<br>アミン                             |  | 方法 A: MS-ESI: 322.1<br>[M+H <sup>+</sup> ]<br><b><sup>1</sup>H NMR</b> (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ<br>11.66 (s, 1H), 11.60 (s, 1H), 10.11<br>(s, 1H), 8.31 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H),<br>8.28 – 8.25 (m, 1H), 7.92 – 7.90<br>(m, 1H), 7.89 – 7.87 (m, 1H), 7.85<br>– 7.73 (m, 3H), 7.51 – 7.40 (m,<br>2H).<br><b><sup>13</sup>C NMR</b> (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ – 139.50                                                                                                                                                                                          |

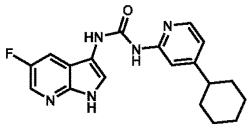
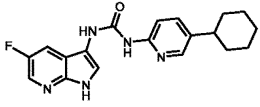
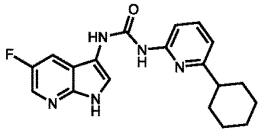
10

20

30

40

50

| 実施例# | 化合物# | 出発材料                                                                                                       | 最終生成物                                                                               | LCMSおよびNMRデータ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|------|------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 61   | 262  | 中間体2<br>(5-フルオロ<br>-1H-ピロロ<br>[2, 3-b]<br>ピリジン-3-<br>カルボニル<br>アジド);<br><br>4-<br>シクロヘキシル<br>ピリジン-2-<br>アミン |    | 方法 A: MS-ESI: 354.2<br>[M+H <sup>+</sup> ]<br><br><sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ<br>11.58 – 11.53 (m, 1H), 10.64 (s,<br>1H), 9.45 (s, 1H), 8.26 – 8.20 (m,<br>2H), 7.76 (dd, <i>J</i> = 9.3, 2.8 Hz, 1H),<br>7.70 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 7.32 (s,<br>1H), 6.90 (dd, <i>J</i> = 5.2, 1.5 Hz, 1H),<br>2.53 – 2.45 (m, 1H), 1.76 (dd, <i>J</i> =<br>36.5, 10.5 Hz, 5H), 1.46 – 1.14 (m,<br>5H).<br><br>FNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ –<br>139.86 |
| 62   | 261  | 中間体2<br>(5-フルオロ<br>-1H-ピロロ<br>[2, 3-b]<br>ピリジン-3-<br>カルボニル<br>アジド);<br><br>5-<br>シクロヘキシル<br>ピリジン-2-<br>アミン |   | 方法 L: MS-ESI: 354.2 [M+H <sup>+</sup> ]<br><br><sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ<br>11.55 (s, 1H), 10.64 (s, 1H), 9.42<br>(s, 1H), 8.27 – 8.22 (m, 2H), 7.78<br>(dd, <i>J</i> = 9.3, 2.8 Hz, 1H), 7.71 (d, <i>J</i><br>= 2.6 Hz, 1H), 7.65 (dd, <i>J</i> = 8.6,<br>2.5 Hz, 1H), 7.35 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz,<br>1H), 2.54 – 2.48 (m, 1H), 1.88 –<br>1.67 (m, 5H), 1.50 – 1.18 (m, 5H).<br><br>FNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ –<br>139.86                |
| 63   | 260  | 中間体2<br>(5-フルオロ<br>-1H-ピロロ<br>[2, 3-b]<br>ピリジン-3-<br>カルボニル<br>アジド);                                        |  | 方法 M: MS-ESI: 354.2<br>[M+H <sup>+</sup> ]<br><br><sup>1</sup> HNMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ<br>11.59 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 10.92 (s,<br>1H), 9.54 (s, 1H), 8.28 – 8.20 (m,<br>1H), 7.75 – 7.60 (m, 3H), 7.14 (d, <i>J</i><br>= 8.2 Hz, 1H), 6.87 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz,                                                                                                                                                                                                  |

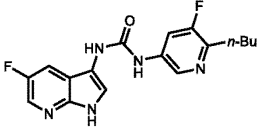
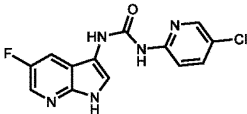
10

20

30

40

50

| 実施例# | 化合物# | 出発材料                                                                                                                     | 最終生成物                                                                               | LCMSおよびNMRデータ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|------|------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|      |      | 6-<br>シクロヘキシル<br>ピリジン-2-<br>アミン                                                                                          |                                                                                     | 1H), 2.74 – 2.61 (m, 1H), 1.99 – 1.89 (m, 2H), 1.85 – 1.68 (m, 3H), 1.58 – 1.42 (m, 2H), 1.46 – 1.17 (m, 3H).<br><br><b>FNMR</b> (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ – 140.02                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 64   | 255  | 中間体2<br>(5-フルオロ<br>-1H-ピロロ<br>[2, 3-b]<br>ピリジン-3-<br>カルボニル<br>アジド);<br><br>中間体36<br>(6-ブチル-5-<br>フルオロ<br>ピリジン-3-<br>アミン) |    | 方法 A: MS-ESI: 346.1<br>[M+H] <sup>+</sup><br><br><b><sup>1</sup>HNMR</b> (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ<br>11.57 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.34 (dd, <i>J</i> = 2.2, 1.2 Hz, 1H), 8.25 – 8.19 (m, 1H), 7.91 (dd, <i>J</i> = 12.4, 2.1 Hz, 1H), 7.76 (dd, <i>J</i> = 9.5, 2.8 Hz, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 2.71 (td, <i>J</i> = 7.6, 2.3 Hz, 2H), 1.68 – 1.56 (m, 2H), 1.36 – 1.27 (m, 2H), 0.90 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H).<br><br><b>FNMR</b> (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ – 125.99, - 126.10, - 126.13, - 126.36, - 126.38, - 139.23, - 139.24, - 139.90 |
| 65   | 254  | 中間体2<br>(5-フルオロ<br>-1H-ピロロ<br>[2, 3-b]<br>ピリジン-3-<br>カルボニル<br>アジド);<br><br>5-<br>クロロピリジン<br>-2-アミン                       |  | 方法 O: MS-ESI: 306.0<br>[M+H] <sup>+</sup><br><br><b><sup>1</sup>HNMR</b> (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ<br>9.88 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 8.43 – 8.38 (m, 1H), 8.24 (dd, <i>J</i> = 2.8, 1.7 Hz, 1H), 7.87 (dd, <i>J</i> = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 7.78 (dd, <i>J</i> = 9.3, 2.8 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.65 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H).                                                                                                                                                                                                                                                                 |

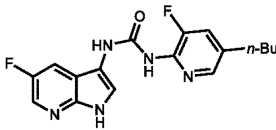
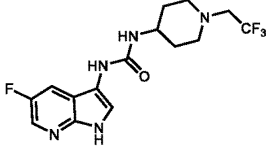
10

20

30

40

50

| 実施例# | 化合物# | 出発材料                                                                                                                                         | 最終生成物                                                                               | LCMSおよびNMRデータ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|------|------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|      |      |                                                                                                                                              |                                                                                     | <b>FNMR</b> (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ – 139.79                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 66   | 253  | <p>中間体2<br/>(5-フルオロ<br/>-1H-ピロロ<br/>[2, 3-b]<br/>ピリジン-3-<br/>カルボニル<br/>アジド);</p> <p>中間体37<br/>(5-ブチル-3-<br/>フルオロ<br/>ピリジン-2-<br/>アミン)</p>    |    | <p>方法 A: MS-ESI: 346.0<br/>[M+H<sup>+</sup>]</p> <p><b><sup>1</sup>HNMR</b> (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) <math>\delta</math><br/>11.58 (s, 1H), 10.98 (s, 1H), 8.24<br/>(t, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.15 (d, <i>J</i> = 1.9<br/>Hz, 1H), 7.81 (dd, <i>J</i> = 9.2, 2.8 Hz,<br/>1H), 7.72 (s, 1H), 7.66 (dd, <i>J</i> =<br/>11.6, 1.9 Hz, 1H), 2.60 (t, <i>J</i> = 7.7<br/>Hz, 2H), 1.62 – 1.54 (m, 2H), 1.37<br/>– 1.27 (m, 2H), 0.92 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz,<br/>3H).</p> <p><b>FNMR</b> (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) <math>\delta</math> – 139.82</p> |
| 67   | 252  | <p>中間体2<br/>(5-フルオロ<br/>-1H-ピロロ<br/>[2, 3-b]<br/>ピリジン-3-<br/>カルボニル<br/>アジド);</p> <p>1-(2, 2, 2-<br/>トリフルオロ<br/>エチル)<br/>ピペリジン-4-<br/>アミン</p> |  | <p>方法 A: MS-ESI: 359.1<br/>[M+H<sup>+</sup>]</p> <p><b><sup>1</sup>HNMR</b> (300 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) <math>\delta</math><br/>11.34 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.15 (s,<br/>1H), 7.66 (dd, <i>J</i> = 9.5, 2.8 Hz, 1H),<br/>7.51 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 5.95 (d, <i>J</i><br/>= 7.7 Hz, 1H), 3.54 – 3.32 (m, 1H),<br/>3.21 – 2.07 (m, 2H), 2.90 – 2.80<br/>(m, 2H), 2.53 – 2.32 (m, 3H), 1.85<br/>– 1.70 (m, 2H), 1.51 – 1.33 (m,<br/>2H).</p> <p><b>FNMR</b> (300 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) <math>\delta</math> – 68.08, - 140.56</p>               |

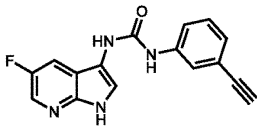
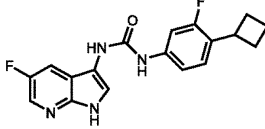
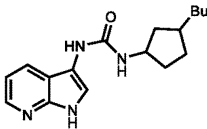
10

20

30

40

50

| 実施例# | 化合物# | 出発材料                                                                                                   | 最終生成物                                                                               | LCMSおよびNMRデータ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|------|------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 68   | 251  | 中間体2<br>(5-フルオロ<br>-1H-ピロロ<br>[2, 3-b]<br>ピリジン-3-<br>カルボニル<br>アジド);<br><br>3-<br>エチニル<br>アニリン          |    | 方法 L: MS-ESI: 295.1 [M+H <sup>+</sup> ]<br><br><sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ<br>11.54 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.22 (t, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.76 (dd, <i>J</i> = 9.4, 2.8 Hz, 1H), 7.71 (t, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.46 – 7.41 (m, 1H), 7.29 (t, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.07 (dt, <i>J</i> = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 4.16 (s, 1H).<br><br>FNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ –<br>139.98, -139.99                                                                     |
| 69   | 250  | 中間体2<br>(5-フルオロ<br>-1H-ピロロ<br>[2, 3-b]<br>ピリジン-3-<br>カルボニル<br>アジド);<br><br>4-シクロブチル<br>-3-<br>フルオロアニリン |    | 方法 A: MS-ESI: 343.1<br>[M+H <sup>+</sup> ]<br><br><sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ<br>11.53 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.24 – 8.19 (m, 1H), 7.73 (dd, <i>J</i> = 9.3, 2.8 Hz, 1H), 7.63 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.42 (dd, <i>J</i> = 13.2, 2.1 Hz, 1H), 7.23 (t, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.12 (dd, <i>J</i> = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 3.66 – 3.57 (m, 1H), 2.32 – 2.21 (m, 2H), 2.16 – 2.05 (m, 2H), 2.07 – 1.89 (m, 1H), 1.85 – 1.77 (m, 1H).<br><br>FNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ –<br>117.28, -140.01 |
| 70   | 285  | 中間体3a<br>(1H-ピロロ<br>[2, 3-b]<br>ピリジン-3-<br>カルボニル<br>アジド);                                              |  | 方法 A: MS-ESI: 301.2<br>[M+H <sup>+</sup> ]<br><br><sup>1</sup> HNMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ<br>11.10 (s, 2H), 8.17 (dd, <i>J</i> = 4.7, 1.6 Hz, 2H), 8.11 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 7.85 (dt, <i>J</i> = 8.0, 1.8 Hz, 2H), 7.43                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

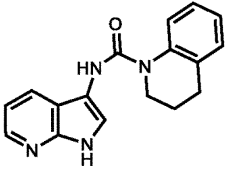
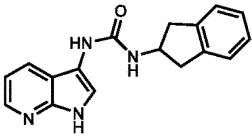
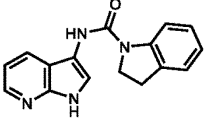
10

20

30

40

50

| 実施例# | 化合物# | 出発材料                                                                                         | 最終生成物                                                                               | LCMSおよびNMRデータ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|------|------|----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|      |      | 3-ブチル<br>シクロペンタン<br>-1-アミン                                                                   |                                                                                     | (s, 2H), 7.01 (dd, $J = 8.0, 4.7$ Hz, 2H), 6.02 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.03 – 3.88 (m, 1H), 2.16 – 2.06 (m, 1H), 2.00 – 1.56 (m, 4H), 1.49 – 1.05 (m, 9H), 0.93 – 0.82 (m, 3H).                                                                                                                                                                            |
| 71   | 301  | 中間体3a<br>(1H-ピロロ<br>[2, 3-b]<br>ピリジン-3-<br>カルボニル<br>アジド);<br>1, 2, 3, 4-<br>テトラヒドロ<br>キノリン   |    | 方法 H: MS-ESI: 293.1<br>[M+H <sup>+</sup> ]<br><br><sup>1</sup> HNMR (300 MHz, MeOH- <i>d</i> <sub>4</sub> ) $\delta$<br>8.23 – 8.16 (m, 1H), 8.00 (dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz, 1H), 7.56 – 7.43 (m, 2H), 7.25 – 7.19 (m, 2H), 7.16 – 7.01 (m, 2H), 3.88 – 3.78 (m, 2H), 2.84 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.08 – 1.99 (m, 2H).                                        |
| 72   | 302  | 中間体3a<br>(1H-ピロロ<br>[2, 3-b]<br>ピリジン-3-<br>カルボニル<br>アジド);<br>2, 3-ジヒドロ<br>-1H-インデン<br>-2-アミン |  | 方法 A: MS-ESI: 293.1<br>[M+H <sup>+</sup> ]<br><br><sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$<br>11.17 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 8.26 – 8.18 (m, 1H), 7.86 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 7.35 – 7.12 (m, 4H), 7.07 – 6.98 (m, 1H), 6.37 – 6.28 (m, 1H), 4.47 (s, 1H), 3.29 – 3.16 (m, 2H), 2.73 – 2.58 (m, 2H). |
| 73   | 303  | 中間体3a<br>(1H-ピロロ<br>[2, 3-b]ピリジン<br>-3-カルボニル<br>アジド);<br>インドリン                               |  | 方法 A: MS-ESI: 279.1<br>[M+H <sup>+</sup> ]<br><br><sup>1</sup> HNMR (400 MHz, MeOH- <i>d</i> <sub>4</sub> ) $\delta$<br>8.23 (dd, $J = 4.8, 1.5$ Hz, 1H), 8.10 (dd, $J = 7.9, 1.5$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J$                                                                                                                                                   |

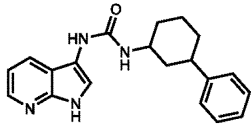
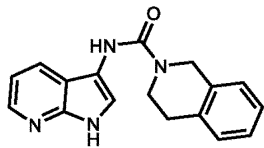
10

20

30

40

50

| 実施例# | 化合物# | 出発材料                                                                                         | 最終生成物                                                                               | LCMSおよびNMRデータ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|------|------|----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|      |      |                                                                                              |                                                                                     | = 8.0 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.26 – 7.19 (m, 1H), 7.19 – 7.10 (m, 2H), 6.95 (td, $J$ = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 4.21 (dd, $J$ = 9.1, 8.1 Hz, 2H), 3.29 (t, $J$ = 8.6 Hz, 2H).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 74   | 304  | 中間体3a<br>(1H-ピロロ<br>[2, 3-b]<br>ピリジン-3-<br>カルボニル<br>アジド);<br>3-<br>フェニル<br>シクロヘキサン<br>-1-アミン |    | 方法 C: MS-ESI: 335.2 [M+H <sup>+</sup> ]<br><sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ<br>11.13 (d, $J$ = 2.5 Hz, 1H), 8.25 – 8.15 (m, 2H), 7.86 (dd, $J$ = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.43 (d, $J$ = 2.4 Hz, 1H), 7.34 – 7.26 (m, 2H), 7.28 – 7.22 (m, 2H), 7.22 – 7.14 (m, 1H), 7.02 (dd, $J$ = 7.9, 4.6 Hz, 1H), 5.94 (d, $J$ = 7.9 Hz, 1H), 3.66 – 3.54 (m, 1H), 2.68 – 2.59 (m, 1H), 2.03 (d, $J$ = 12.1 Hz, 1H), 1.95 (d, $J$ = 12.4 Hz, 1H), 1.85 (dt, $J$ = 12.8, 3.3 Hz, 1H), 1.76 (d, $J$ = 12.4 Hz, 1H), 1.55 – 1.41 (m, 1H), 1.43 – 1.27 (m, 2H), 1.25 – 1.13 (m, 1H). |
| 75   | 306  | 中間体3a<br>(1H-ピロロ<br>[2, 3-b]<br>ピリジン-3-<br>カルボニル<br>アジド);<br>1, 2, 3, 4-<br>テトラヒドロ<br>イソキノリン |  | 方法 C: MS-ESI: 293.1 [M+H <sup>+</sup> ]<br><sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ<br>11.24 (brs, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.19 (dd, $J$ = 4.6, 1.6 Hz, 1H), 8.04 (dd, $J$ = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.44 (d, $J$ = 2.4 Hz, 1H), 7.20 (s, 4H), 7.02 (dd, $J$ = 8.0, 4.6 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 3.74 (t, $J$ = 5.9 Hz, 2H), 2.87 (t, $J$ = 5.9 Hz, 2H).                                                                                                                                                                                                                            |

10

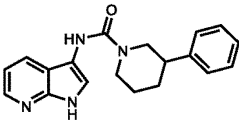
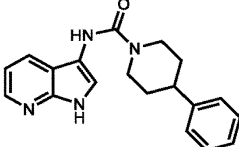
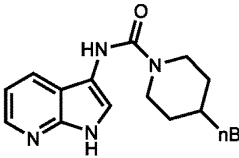
20

30

40

50



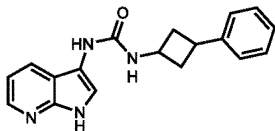
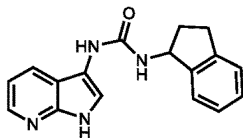
| 実施例# | 化合物# | 出発材料                                                                                 | 最終生成物                                                                               | LCMSおよびNMRデータ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|------|------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 76   | 307  | 中間体3a<br>(1H-ピロロ<br>[2, 3-b]<br>ピリジン-3-<br>カルボニル<br>アジド);<br><br>3-<br>フェニル<br>ピペリジン |    | 方法 K: MS-ESI: 321.2<br>[M+H <sup>+</sup> ]<br><br><sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ<br>11.21 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.18 (dd,<br><i>J</i> = 4.6, 1.7 Hz, 1H), 8.02 (dd, <i>J</i> =<br>8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.43 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz,<br>1H), 7.36 – 7.32 (m, 4H), 7.29 –<br>7.20 (m, 1H), 7.01 (dd, <i>J</i> = 7.9, 4.6<br>Hz, 1H), 4.24 (d, <i>J</i> = 12.6 Hz, 2H),<br>2.95 – 2.79 (m, 2H), 2.76 – 2.69 (m,<br>1H), 1.96 (d, <i>J</i> = 12.9 Hz, 1H), 1.81<br>– 1.54 (m, 3H). |
| 77   | 308  | 中間体3a<br>(1H-ピロロ<br>[2, 3-b]<br>ピリジン-3-<br>カルボニル<br>アジド);<br><br>4-<br>フェニル<br>ピペリジン |   | 方法 K: MS-ESI: 321.2<br>[M+H <sup>+</sup> ]<br><br><sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ<br>11.21 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.18<br>(dd, <i>J</i> = 4.7, 1.6 Hz, 1H), 8.05 (dd,<br><i>J</i> = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.45 (d, <i>J</i> =<br>2.5 Hz, 1H), 7.36 – 7.25 (m, 4H),<br>7.25 – 7.16 (m, 1H), 7.02 (dd, <i>J</i> =<br>7.9, 4.6 Hz, 1H), 4.36 – 4.27 (m,<br>2H), 2.95 – 2.85 (m, 2H), 2.79 –<br>2.69 (m, 1H), 1.86 – 1.77 (m, 2H),<br>1.66 – 1.54 (m, 2H).                           |
| 78   | 132  | 中間体3a<br>(1H-ピロロ<br>[2, 3-b]<br>ピリジン-3-<br>カルボニル<br>アジド);<br><br>4-ブチル<br>ピペリジン      |  | 方法 L: MS-ESI: 301.2 [M+H <sup>+</sup> ]<br><br><sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ<br>11.19 (s, 1H), 8.27 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz,<br>1H), 8.18 (dd, <i>J</i> = 4.8, 2.4 Hz, 1H),<br>8.02 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.42 (d, <i>J</i> =<br>2.6 Hz, 1H), 7.04 – 6.99 (m,<br>1H), 4.15 (dd, <i>J</i> = 13.2, 3.4 Hz,                                                                                                                                                               |

10

20

30

40

| 実施例# | 化合物# | 出発材料                                                                                         | 最終生成物                                                                               | LCMSおよびNMRデータ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|------|------|----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|      |      |                                                                                              |                                                                                     | 2H), 2.82 – 2.70 (m, 2H), 1.74 – 1.64 (m, 2H), 1.46 – 1.20 (m, 7H), 1.14 – 0.99 (m, 2H), 0.94 – 0.85 (m, 3H).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 79   | 133  | 中間体3a<br>(1H-ピロロ<br>[2, 3-b]<br>ピリジン-3-<br>カルボニル<br>アジド);<br>3-<br>フェニルシクロ<br>ブタン-1-<br>アミン  |    | 方法 K: MS-ESI: 307.1 [M+H <sup>+</sup> ]<br><sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ<br>11.21 – 11.15 (m, 1H), 8.24 – 8.15 (m, 2H), 7.89 (dd, <i>J</i> = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 7.45 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.38 – 7.24 (m, 4H), 7.23 – 7.14 (m, 1H), 7.08 – 7.00 (m, 1H), 6.37 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 4.25 – 4.10 (m, 1H), 3.17 – 3.06 (m, 1H), 2.69 – 2.59 (m, 1H), 2.45 – 2.31 (m, 1H), 2.06 – 1.93 (m, 2H).                                                                                                               |
| 80   | 134  | 中間体3a<br>(1H-ピロロ<br>[2, 3-b]<br>ピリジン-3-<br>カルボニル<br>アジド);<br>2, 3-ジヒドロ<br>-1H-インデン<br>-1-アミン |  | 方法 L: MS-ESI: 293.1 [M+H <sup>+</sup> ]<br><sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ<br>11.19 (s, 1H), 8.27 – 8.17 (m, 2H), 7.88 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.36 – 7.30 (m, 1H), 7.30 – 7.18 (m, 3H), 7.05 (dd, <i>J</i> = 7.9, 4.6 Hz, 1H), 6.37 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 5.21 (q, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 2.94 (ddd, <i>J</i> = 15.8, 8.7, 3.6 Hz, 1H), 2.82 (dt, <i>J</i> = 15.9, 8.2 Hz, 1H), 2.45 (ddd, <i>J</i> = 11.6, 7.9, 3.8 Hz, 1H), 1.80 (dq, <i>J</i> = 12.5, 8.4 Hz, 1H). |

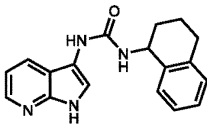
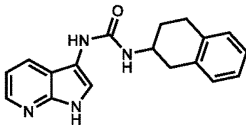
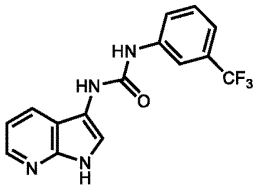
10

20

30

40

50

| 実施例# | 化合物# | 出発材料                                                                                                     | 最終生成物                                                                               | LCMSおよびNMRデータ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|------|------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 81   | 135  | 中間体3a<br>(1H-ピロロ<br>[2, 3-b]<br>ピリジン-3-<br>カルボニル<br>アジド);<br>1, 2, 3, 4-<br>テトラヒドロ<br>ナフタレン-1-<br>アミン    |    | 方法 L: MS-ESI: 307.1 [M+H <sup>+</sup> ]<br><br><sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ<br>11.19 (s, 1H), 8.23 – 8.17 (m, 2H),<br>7.85 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.51<br>(d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.34 – 7.30 (m,<br>1H), 7.19 – 7.15 (m, 2H), 7.14 –<br>7.08 (m, 1H), 7.04 (dd, <i>J</i> = 8.0, 4.7<br>Hz, 1H), 6.37 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H),<br>4.92 – 4.84 (m, 1H), 2.84 – 2.67 (m,<br>2H), 1.98 – 1.74 (h, <i>J</i> = 4.9 Hz, 4H).                                             |
| 82   | 136  | 中間体3a<br>(1H-ピロロ<br>[2, 3-b]<br>ピリジン-3-<br>カルボニル<br>アジド);<br>1, 2, 3, 4-<br>テトラヒドロ<br>ナフタレン-2-<br>アミン塩酸塩 |    | 方法 K: MS-ESI: 307.1<br>[M+H <sup>+</sup> ]<br><br><sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ<br>11.14 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.19<br>(dd, <i>J</i> = 4.6, 1.6 Hz, 1H), 7.88 –<br>7.81 (m, 1H), 7.47 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz,<br>1H), 7.15 – 7.06 (m, 4H), 7.03 (dd,<br><i>J</i> = 7.9, 4.6 Hz, 1H), 6.12 (d, <i>J</i> =<br>7.7 Hz, 1H), 4.02 – 3.98 (m, 1H),<br>3.05 (dd, <i>J</i> = 16.4, 5.1 Hz, 1H),<br>2.89 – 2.81 (m, 2H), 2.72 – 2.61<br>(m, 1H), 2.03 – 1.94 (m, 1H), 1.79<br>– 1.71 (m, 1H). |
| 83   | 150  | 中間体3a<br>(1H-ピロロ<br>[2, 3-b]<br>ピリジン-3-<br>カルボニル<br>アジド);                                                |  | 方法 M: MS-ESI: 321.1 [M+H <sup>+</sup> ]<br><br><sup>1</sup> HNMR (400 MHz, MeOH- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ<br>8.24 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 8.04 (d, <i>J</i><br>= 7.9 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.64<br>(d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H),<br>7.51 – 7.46 (m, 1H), 7.31 (d, <i>J</i> =                                                                                                                                                                                                                      |

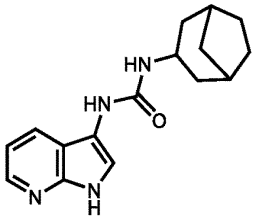
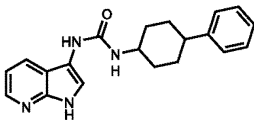
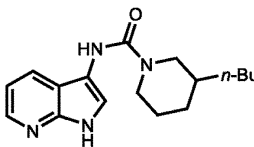
10

20

30

40

50

| 実施例# | 化合物# | 出発材料                                                                 | 最終生成物                                                                               | LCMSおよびNMRデータ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|------|------|----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|      |      | 3-(トリフルオロメチル)アニリン                                                    |                                                                                     | 7.8 Hz, 1H), 7.16 (dd, $J = 7.9, 4.8$ Hz, 1H).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 84   | 160  | 中間体3a<br>(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニルアジド);<br>ビスクロ[3.2.1]オクタン-3-アミン塩酸塩 |    | 方法 L: MS-ESI: 285.2 [M+H <sup>+</sup> ]<br><sup>1</sup> HNMR (400 MHz, MeOH- <i>d</i> <sub>4</sub> ) $\delta$ 8.02 – 7.98 (m, 1H), 7.79 – 7.73 (m, 1H), 7.29 – 7.22 (m, 1H), 6.94 – 6.88 (m, 1H), 3.82 – 3.71 (m, 1H), 2.11 – 2.01 (m, 2H), 1.72 – 1.65 (m, 2H), 1.58 – 1.42 (m, 4H), 1.33 – 1.19 (m, 2H), 1.12 – 1.02 (m, 2H).                                                                                                                                     |
| 85   | 166  | 中間体3a<br>(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニルアジド);<br>4-フェニルシクロヘキサン-1-アミン      |   | 方法 K: MS-ESI: 335.2 [M+H <sup>+</sup> ]<br><sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 11.14 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 8.23 – 8.15 (m, 2H), 7.87 (dd, $J = 7.9, 1.6$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.32 – 7.22 (m, 4H), 7.24 – 7.13 (m, 1H), 7.03 (dd, $J = 7.9, 4.7$ Hz, 1H), 5.93 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.59 – 3.48 (m, 1H), 2.55 – 2.49 (m, 1H), 2.05 – 1.98 (m, 2H), 1.87 – 1.78 (m, 2H), 1.62 – 1.50 (m, 2H), 1.38 – 1.26 (m, 2H). |
| 86   | 167  | 中間体3a                                                                |  | 方法 N: MS-ESI: 301.2 [M+H <sup>+</sup> ]<br><sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 11.18 (brs, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.17 (dd, $J = 4.6, 1.6$ Hz, 1H), 8.00 (dd,                                                                                                                                                                                                                                                                            |

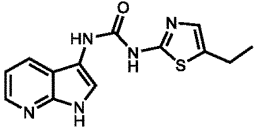
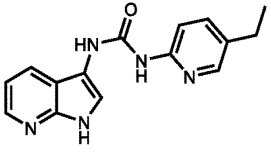
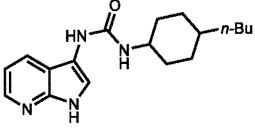
10

20

30

40

50

| 実施例# | 化合物# | 出発材料                                                                                  | 最終生成物                                                                               | LCMSおよびNMRデータ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|------|------|---------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|      |      | (1H-ピロロ<br>[2, 3-b]<br>ピリジン-3-<br>カルボニル<br>アジド);<br>3-<br>ブチルピペリジン                    |                                                                                     | $J = 8.0, 1.6 \text{ Hz}$ , 1H), 7.41 (d, $J = 2.5 \text{ Hz}$ , 1H), 7.01 (dd, $J = 8.0, 4.6 \text{ Hz}$ , 1H), 4.07 – 3.99 (m, 2H), 2.84 – 2.75 (m, 1H), 2.51 – 2.43 (m, 1H), 1.86 – 1.78 (m, 1H), 1.68 – 1.59 (m, 1H), 1.46 – 1.05 (m, 9H), 0.93 – 0.85 (m, 3H).                                                                                                                                                                                                         |
| 87   | 168  | 中間体3a<br>(1H-ピロロ<br>[2, 3-b]<br>ピリジン-3-<br>カルボニル<br>アジド);<br>5-エチル<br>チアゾール-2-<br>アミン |    | 方法 A: MS-ESI: 288.1<br>[M+H <sup>+</sup> ]<br><sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 11.39 (s, 1H), 10.27 (brs, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.24 (dd, $J = 4.7, 1.6 \text{ Hz}$ , 1H), 7.91 (d, $J = 7.8 \text{ Hz}$ , 1H), 7.57 (d, $J = 2.5 \text{ Hz}$ , 1H), 7.13 – 7.03 (m, 2H), 2.72 (qd, $J = 7.5, 1.2 \text{ Hz}$ , 2H), 1.22 (t, $J = 7.5 \text{ Hz}$ , 3H).                                                                                    |
| 88   | 169  | 中間体3a<br>(1H-ピロロ<br>[2, 3-b]<br>ピリジン-3-<br>カルボニル<br>アジド);<br>5-<br>エチルピリジン<br>-2-アミン  |  | 方法 A: MS-ESI: 282.1 [M+H <sup>+</sup> ]<br><sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 11.36 – 11.31 (m, 1H), 10.66 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.25 (dd, $J = 4.6, 1.6 \text{ Hz}$ , 1H), 8.21 (d, $J = 2.4 \text{ Hz}$ , 1H), 7.96 (dd, $J = 7.8, 1.6 \text{ Hz}$ , 1H), 7.67 – 7.59 (m, 2H), 7.38 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$ , 1H), 7.10 (dd, $J = 7.8, 4.6 \text{ Hz}$ , 1H), 2.57 (q, $J = 7.6 \text{ Hz}$ , 2H), 1.19 (t, $J = 7.6 \text{ Hz}$ , 3H). |
| 89   | 170  | 中間体3a                                                                                 |  | 方法 E: MS-ESI: 315.2 [M+H <sup>+</sup> ]<br><sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 11.11 (d, $J = 2.7 \text{ Hz}$ , 1H), 8.22 – 8.13 (m, 2H), 7.87 – 7.83 (m, 1H),                                                                                                                                                                                                                                                                               |

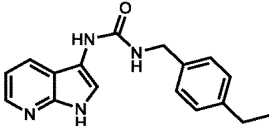
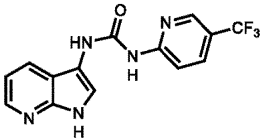
10

20

30

40

50

| 実施例# | 化合物# | 出発材料                                                                                                | 最終生成物                                                                               | LCMSおよびNMRデータ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|------|------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|      |      | (1H-ピロロ<br>[2,3-b]ピリジン<br>-3-カルボニル<br>アジド);<br>4-ブチル<br>シクロヘキサン<br>-1-アミン                           |                                                                                     | 7.45 – 7.41 (m, 1H), 7.06 – 6.99<br>(m, 1H), 6.17 – 5.81 (m, 1H), 3.44<br>– 3.33 (m, 1H), 1.94 – 1.86 (m,<br>1H), 1.78 – 1.69 (m, 1H), 1.65 –<br>1.45 (m, 2H), 1.34 – 1.07 (m, 9H),<br>1.02 – .83 (m, 4H).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 90   | 171  | 中間体3a<br>(1H-ピロロ<br>[2,3-b]<br>ピリジン-3-<br>カルボニル<br>アジド);<br>(4-<br>エチルフェニル)<br>メタンアミン               |    | 方法 E: MS-ESI: 295.1 [M+H <sup>+</sup> ]<br><sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ<br>11.20 – 11.15 (m, 1H), 8.34 (s, 1H),<br>8.19 (dd, <i>J</i> = 4.7, 1.6 Hz, 1H), 7.89<br>(dd, <i>J</i> = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.46 (d, <i>J</i><br>= 2.5 Hz, 1H), 7.23 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz,<br>2H), 7.17 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.03<br>(dd, <i>J</i> = 8.0, 4.7 Hz, 1H), 6.46 (t, <i>J</i> =<br>5.9 Hz, 1H), 4.27 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz,<br>2H), 2.58 (q, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 1.17<br>(t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H). |
| 91   | 265  | 中間体3a<br>(1H-ピロロ<br>[2,3-b]<br>ピリジン-3-<br>カルボニル<br>アジド);<br>5-<br>(トリフルオロ<br>メチル)<br>ピリジン-2-<br>アミン |  | 方法 A: MS-ESI: 322.1<br>[M+H <sup>+</sup> ]<br><sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ<br>11.44 – 11.39 (m, 1H), 10.15 (s, 1H),<br>9.90 (s, 1H), 8.78 – 8.72 (m, 1H),<br>8.26 (dd, <i>J</i> = 4.7, 1.6 Hz, 1H), 8.13<br>(dd, <i>J</i> = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 8.00 (dd, <i>J</i><br>= 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.79 (dd, <i>J</i> = 8.9,<br>4.0 Hz, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz,<br>1H), 7.11 (dd, <i>J</i> = 7.9, 4.7 Hz, 1H).<br><sup>19</sup> FNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ -<br>60.01, - 60.05    |

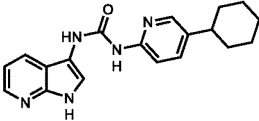
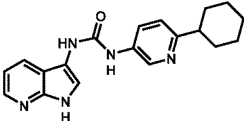
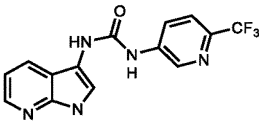
10

20

30

40

50

| 実施例# | 化合物# | 出発材料                                                                                                    | 最終生成物                                                                               | LCMSおよびNMRデータ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|------|------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 92   | 264  | 中間体3a<br>(1H-ピロロ<br>[2,3-b]<br>ピリジン-3-<br>カルボニル<br>アジド);<br><br>5-<br>シクロヘキシル<br>ピリジン-2-<br>アミン         |    | 方法 A: MS-ESI: 336.2<br>[M+H <sup>+</sup> ]<br><br><sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ<br>11.37 – 11.32 (m, 1H), 10.75 (s,<br>1H), 9.43 (s, 1H), 8.28 – 8.21 (m,<br>2H), 7.97 (dd, <i>J</i> = 7.9, 1.6 Hz, 1H),<br>7.68 – 7.59 (m, 2H), 7.35 (d, <i>J</i> =<br>8.6 Hz, 1H), 7.10 (dd, <i>J</i> = 7.9, 4.7<br>Hz, 1H), 2.51 – 2.47 (m, 1H), 1.84<br>– 1.66 (m, 5H), 1.49 – 1.16 (m,<br>5H).                                                                                 |
| 93   | 263  | 中間体3a<br>(1H-ピロロ<br>[2,3-b]<br>ピリジン-3-<br>カルボニル<br>アジド);<br><br>6-<br>シクロヘキシル<br>ピリジン-3-<br>アミン         |    | 方法 L: MS-ESI: 336.2 [M+H <sup>+</sup> ]<br><br><sup>1</sup> HNMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ<br>11.29 (s, 1H), 8.75 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz,<br>2H), 8.49 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 8.21<br>(dd, <i>J</i> = 4.7, 1.6 Hz, 1H), 7.98 –<br>7.91 (m, 1H), 7.87 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.7<br>Hz, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H),<br>7.15 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.06 (dd, <i>J</i><br>= 7.9, 4.7 Hz, 1H), 2.65 – 2.53 (m,<br>1H), 1.87 – 1.65 (m, 5H), 1.55 –<br>1.08 (m, 5H). |
| 94   | 257  | 中間体3a<br>(1H-ピロロ<br>[2,3-b]<br>ピリジン-3-<br>カルボニル<br>アジド);<br><br>6-<br>(トリフルオロ<br>メチル)<br>ピリジン-3-<br>アミン |  | 方法 L: MS-ESI: 322.1 [M+H <sup>+</sup> ]<br><br><sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ<br>11.40 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.88 (s,<br>1H), 8.77 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 8.29 –<br>8.21 (m, 2H), 7.96 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.6<br>Hz, 1H), 7.82 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H),<br>7.58 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 7.09 (dd, <i>J</i><br>= 7.9, 4.7 Hz, 1H).<br><br><sup>19</sup> FNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ –<br>65.36                                      |

## 【 0 5 0 4 】

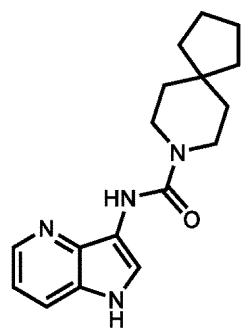
## 実施例95:化合物159の合成

10

20

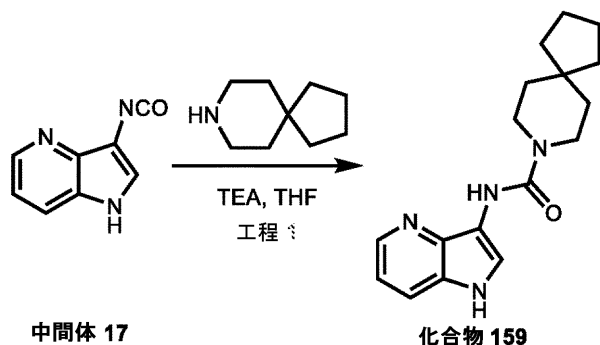
30

40



化合物 159

10



中間体 17

化合物 159

20

3-イソシアナト-1H-ピロロ [3,2-b] ピリジン (100.0mg、0.6mmol、1.0当量) を THF (10mL) に溶解させた。TEA (127.2mg、1.3mmol、2.0当量) およびアザスピロデカン (87.5mg、0.6mmol、1.0当量) を加え、RTで30分間攪拌した。反応を次に水の添加によりクエンチした。結果として得られた溶液を3×30mLのDCMを用いて抽出した。有機層を合わせ、真空下で濃縮した。粗生成物を方法Pにより精製した。N-(1H-ピロロ [3,2-b] ピリジン-3-イル) -8-アザスピロ [4.5] デカン-8-カルボキサミド (25.0mg、13.3%) を白色固体として単離した。

LCMS:方法A、MS-ESI、299.2 [M+H<sup>+</sup>]。

<sup>1</sup>HNMR: (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.89 (s, 1H), 8.29 (dd, *J* = 4.6, 1.4 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.75 – 7.67 (m, 2H), 7.11 (dd, *J* = 8.2, 4.5 Hz, 1H), 3.48 – 3.41 (m, 4H), 1.67 – 1.55 (m, 4H), 1.48 – 1.38 (m, 8H).

30

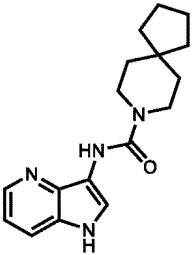
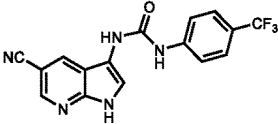
【0505】

この方法により調製されたアナログ

40

50



| 実施例# | 化合物# | 出発材料                                                                                                         | 最終化合物                                                                               | LCMSおよびNMRデータ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|------|------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 96   | 159  | 中間体17<br>(3-イソシアナト<br>-1H-ピロロ<br>[3, 2-b]<br>ピリジン);<br>8-アザスピロ<br>[4.5]デカン                                   |    | 方法 A: MS-ESI:<br>299.2 [M+H <sup>+</sup> ]<br><br><sup>1</sup> HNMR (400 MHz,<br>DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10.89 (s,<br>1H), 8.29 (dd, <i>J</i> = 4.6,<br>1.4 Hz, 1H), 8.02 (s,<br>1H), 7.75 – 7.67 (m,<br>2H), 7.11 (dd, <i>J</i> = 8.2,<br>4.5 Hz, 1H), 3.48 – 3.41<br>(m, 4H), 1.67 – 1.55 (m,<br>4H), 1.48 – 1.38 (m,<br>8H). |
| 97   | 151  | 中間体6a<br>(3-アミノ-1H-<br>ピロロ [2, 3-b]<br>ピリジン-5-<br>カルボニトリル<br>塩酸塩);<br>1-イソシアナト<br>-4-<br>(トリフルオロ<br>メチル)ベンゼン |  | 方法 N: MS-ESI:<br>346.1 [M+H <sup>+</sup> ]<br><br><sup>1</sup> HNMR (400 MHz,<br>DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12.12 (s, 1H),<br>9.18 (s, 1H), 8.96 (s, 1H),<br>8.62 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H),<br>8.46 (s, 1H), 7.78 – 7.68<br>(m, 3H), 7.64 (d, <i>J</i> = 8.5<br>Hz, 2H).                                                         |

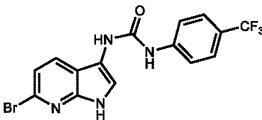
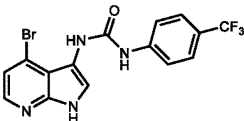
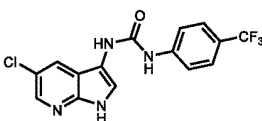
10

20

30

40

50

|     |     |                                                                                                                |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-----|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 98  | 266 | <p>中間体35<br/>(6-ブromo-1H-<br/>ピロロ[2,3-b]<br/>ピリジン-3-<br/>アミン);</p> <p>1-イソシアナト<br/>-4-(トリフルオロ<br/>メチル)ベンゼン</p> |    | <p>方法 L: MS-ESI:<br/>399.0 [M+H<sup>+</sup>]</p> <p><sup>1</sup>HNMR (400 MHz,<br/>DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 11.66 (s,<br/>1H), 9.07 (s, 1H), 8.82 (s,<br/>1H), 7.92 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz,<br/>1H), 7.70 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz,<br/>2H), 7.64 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz,<br/>2H), 7.60 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz,<br/>1H), 7.27 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz,<br/>1H).</p> <p><b>FNMR:</b> (400 MHz,<br/>DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ - 59.99</p> |
| 99  | 278 | <p>中間体6c<br/>(4-ブromo-1H-<br/>ピロロ[2,3-b]<br/>ピリジン-3-<br/>アミン);</p> <p>1-イソシアナト<br/>-4-(トリフルオロ<br/>メチル)ベンゼン</p> |    | <p>方法 C: MS-ESI:<br/>399.0 [M+H<sup>+</sup>]</p> <p><sup>1</sup>HNMR (400 MHz,<br/>DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 11.96 –<br/>11.91 (m, 1H), 9.40 (br<br/>s, 1H), 8.08 (d, <i>J</i> = 5.1<br/>Hz, 1H), 7.97 (s, 1H),<br/>7.72 – 7.66 (m, 3H),<br/>7.62 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H),<br/>7.32 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H).</p>                                                                                                              |
| 100 | 283 | <p>中間体6b<br/>(5-クロロ-1H-<br/>ピロロ[2,3-b]<br/>ピリジン-3-<br/>アミン);</p> <p>1-イソシアナト<br/>-4-(トリフルオロ<br/>メチル)ベンゼン</p>   |  | <p>方法 A: MS-ESI:<br/>355.7 [M+H<sup>+</sup>]</p> <p><sup>1</sup>HNMR (400 MHz,<br/>DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 11.66 (s,<br/>1H), 9.06 (s, 1H), 8.77 (s,<br/>1H), 8.23 (s, 1H), 8.02 (s,<br/>1H), 7.70 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz,<br/>2H), 7.65 – 7.61 (m, 3H).</p> <p><b>FNMR</b> (400 MHz,<br/>DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ - 58.98</p>                                                                                                 |

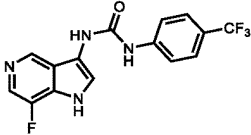
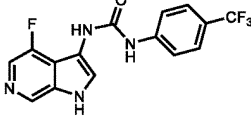
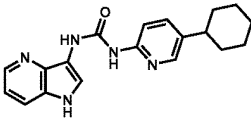
10

20

30

40

50

|     |     |                                                                                                                       |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-----|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 101 | 165 | <p>中間体6<br/>(7-フルオロ<br/>-1H-ピロロ<br/>[3, 2-c]ピリジン<br/>-3-アミン<br/>塩酸塩);</p> <p>1-イソシアナト<br/>-4-(トリフルオロ<br/>メチル)ベンゼン</p> |    | <p>方法 C: MS-ESI:<br/>339.1 [M+H<sup>+</sup>]</p> <p><sup>1</sup>HNMR (400 MHz,<br/>DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 11.89 (s,<br/>1H), 9.15 (s, 1H), 9.02<br/>(s, 1H), 8.72 (d, <i>J</i> = 2.6<br/>Hz, 1H), 8.16 (d, <i>J</i> = 3.2<br/>Hz, 1H), 7.82 – 7.58 (m,<br/>5H).</p>                                                                                                         |
| 102 | 164 | <p>中間体6d<br/>(4-フルオロ-1H-<br/>ピロロ [2, 3-c]<br/>ピリジン-3-<br/>アミン);</p> <p>1-イソシアナト<br/>-4-(トリフルオロ<br/>メチル)ベンゼン</p>       |    | <p>方法 L: MS-ESI:<br/>339.1 [M+H<sup>+</sup>]</p> <p><sup>1</sup>HNMR (400 MHz,<br/>DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 11.70 (br s,<br/>1H), 9.49 (s, 1H), 8.59<br/>(d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.39<br/>(s, 1H), 8.00 (d, <i>J</i> = 2.4<br/>Hz, 1H), 7.82 (s, 1H),<br/>7.69-7.55 (m, 4H).</p>                                                                                          |
| 103 | 326 | <p>中間体17<br/>(3-イソシアナト<br/>-1H-ピロロ<br/>[3, 2-b]<br/>ピリジン);</p> <p>中間体30<br/>(5-<br/>シクロヘキシル<br/>ピリジン-2-<br/>アミン)</p>  |  | <p>方法 L: MS-ESI:<br/>336.2 [M+H<sup>+</sup>]</p> <p><sup>1</sup>HNMR (400 MHz,<br/>DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 10.95 (d, <i>J</i> =<br/>12.2 Hz, 1H), 10.80 (s,<br/>1H), 9.57 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz,<br/>1H), 8.35 (dt, <i>J</i> = 11.2,<br/>5.4 Hz, 1H), 8.17 (d, <i>J</i> =<br/>12.7 Hz, 1H), 7.94 – 7.84<br/>(m, 1H), 7.75 (dt, <i>J</i> =<br/>15.9, 8.2 Hz, 1H), 7.70 –</p> |

|  |  |  |  |                                                                                                                                                                     |
|--|--|--|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  |  |  |  | <p>7.60 (m, 1H), 7.41 (s,<br/>1H), 7.17 (ddd, <i>J</i> = 14.6,<br/>8.5, 4.6 Hz, 1H), 2.65 –<br/>2.51 (m, 1H), 2.10 – 1.65<br/>(m, 5H), 1.51 – 1.71 (m,<br/>5H).</p> |
|--|--|--|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

10

20

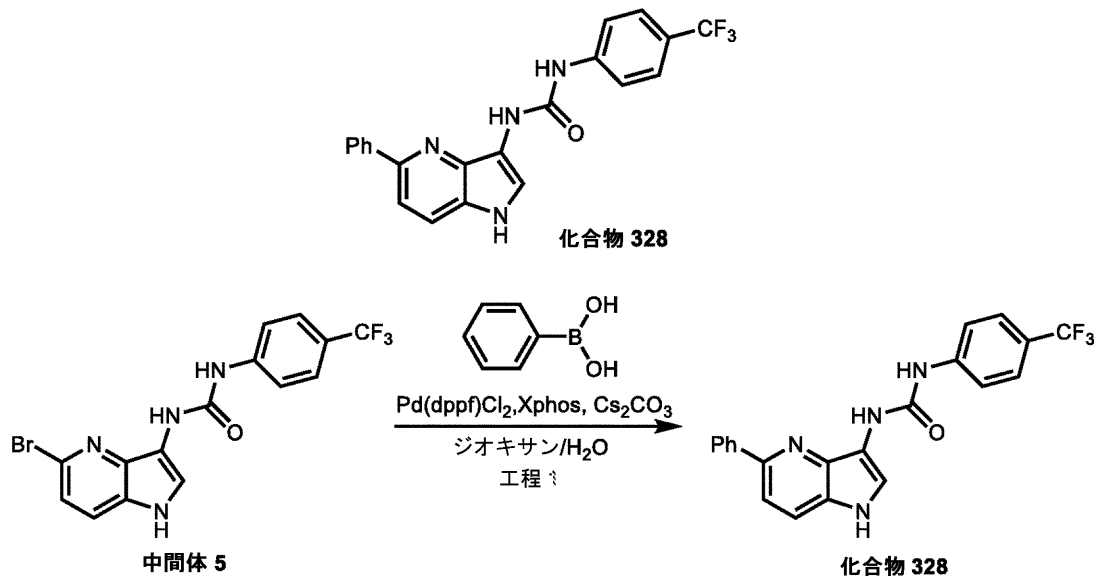
30

40

50

## 【 0 5 0 6 】

## 実施例158:化合物328の合成

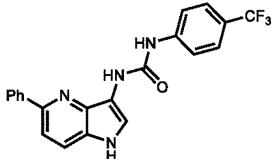
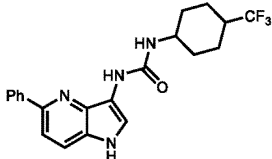


スキーム11について記載した方法を使用して合成した。粗生成物を方法Pにより精製した。この結果として26mg (26.2%) の1- (5-フェニル-1H-ピロロ [3,2-b] ピリジン-3-イル) -3- (4- (トリフルオロメチル) フェニル) 尿素をオフホワイト固体として得た。LCMS:方法L、MS-ESI、397.1 [M+H<sup>+</sup>]。

<sup>1</sup>HNMR: (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.98 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.22 – 8.14 (m, 2H), 7.91 – 7.78 (m, 2H), 7.78 – 7.59 (m, 5H), 7.50 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.39 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H).

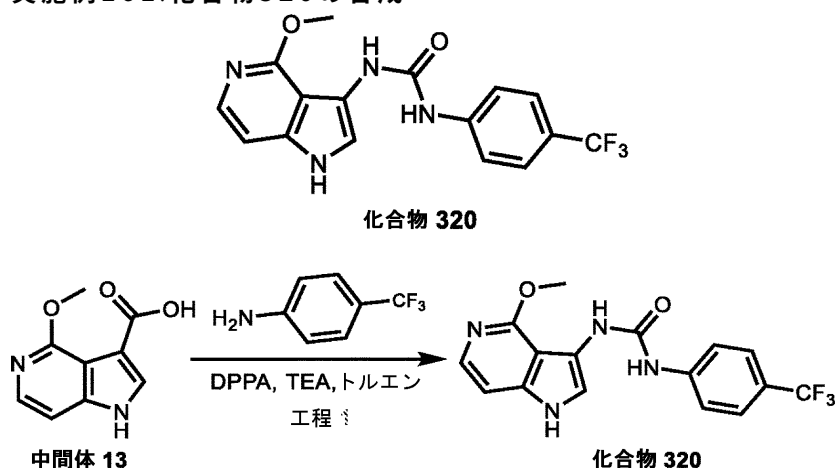
## 【 0 5 0 7 】

この方法により調製されたアナログ

| 実施例# | 化合物# | 出発材料                                                                                                              | 最終化合物                                                                               | LCMSおよびNMRデータ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|------|------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 159  | 328  | 中間体4a<br>(1-(5-ブromo-1H-<br>ピロロ[3,2-b]<br>ピリジン-3-イル)<br>-3-(4-(トリフルオロ<br>メチル)フェニル)<br>尿素);<br><br>フェニルボロン酸        |   | 方法 L: MS-ESI:<br>397.1 [M+H <sup>+</sup> ]<br><br><sup>1</sup> HNMR: (300 MHz,<br>DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.98 (s,<br>1H), 9.63 (s, 1H), 8.72<br>(s, 1H), 8.22 – 8.14 (m,<br>2H), 7.91 – 7.78 (m,<br>2H), 7.78 – 7.59 (m,<br>5H), 7.50 (t, J = 7.6 Hz,<br>2H), 7.39 (t, J = 7.2 Hz,<br>1H).                                                                                                                  |
| 160  | 335  | 中間体20<br>(1-(5-ブromo-1H-<br>ピロロ[3,2-b]<br>ピリジン-3-イル)<br>-3-(4-(トリフルオロ<br>メチル)<br>シクロヘキシル)<br>尿素);<br><br>フェニルボロン酸 |  | 方法 A: MS-ESI:<br>403.2 [M+H <sup>+</sup> ]<br><br><sup>1</sup> HNMR: (400 MHz,<br>DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.81 (s,<br>1H), 8.59 (d, J = 1.9 Hz,<br>1H), 8.48 (s, 1H), 7.91 (d,<br>J = 1.9 Hz, 1H), 7.76 –<br>7.73 (m, 3H), 7.52-7.48<br>(t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.39 –<br>7.37 (m, 1H), 6.89 (d, J =<br>7.7 Hz, 1H), 3.94-3.92<br>(m, 1H), 2.33 – 2.25 (m,<br>1H), 1.78 – 1.71 (m, 4H),<br>1.63 – 1.50 (m, 4H). |

## 【0508】

## 実施例161:化合物320の合成



窒素下の密封したチューブ中のトルエン（5.0mL）中の4-メトキシ-1H-ピロロ [3,2-c] Py-3-カルボン酸（80.0mg、0.4mmol、1.0当量）の攪拌溶液にTEA（126.0mg、1.2mmol、3.0当量）および4-（トリフルオロメチル）アニリン（80.0mg、0.5mmol、1.2当量）を加えた。DPPA（149.0mg、0.5mmol、1.3当量）をRTにおいて混合物へ滴下。結果として得られた溶液を95℃で4時間攪拌した。反応を水（20.0mL）を用いてクエンチした。結果として得られた溶液を3×20mLのEtOAcを用いて抽出し、有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。結果として得られた混合物を真空下で濃縮した。粗生成物を方法Rにより精製した。この結果として42.1mg（28.9%）の1-（4-メトキシ-1H-ピロロ [3,2-c] ピリジン-3-イル）-3-（4-（トリフルオロメチル）フェニル）尿素をオフホワイト固体として得た。

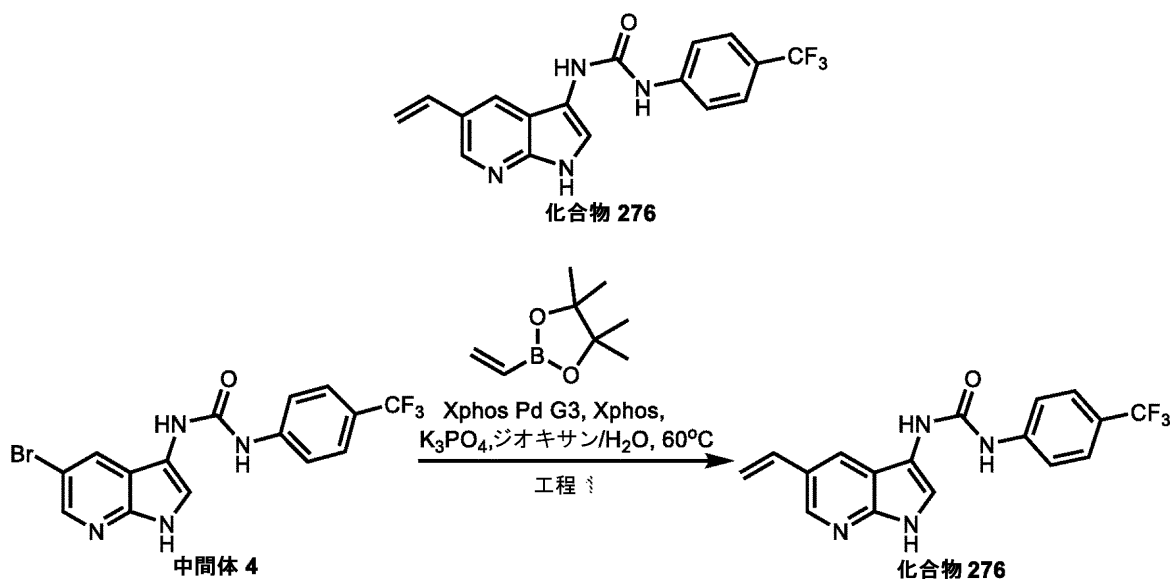
10

LCMS:方法L、MS-ESI、351.1 [M+H<sup>+</sup>]。

<sup>1</sup>HNMR: (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.4 (s, 1H), 9.36 (s, 2H), 9.32 (s, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.67 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.64 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 6.08 (s, 1H), 3.94 (s, 3H).

【0509】

実施例162:化合物276の合成



20

30

3- [5-ブromo-1H-ピロロ [2,3-b] ピリジン-3-イル] -1- [4-（トリフルオロメチル）フェニル] 尿素（300.0mg、0.8mmol、1.0当量）をジオキサン（50.0mL）に溶解させた。H<sub>2</sub>O（10.0mL）、2-エテニル-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン（173.7mg、1.1mmol、1.5当量）、XPhos Pd G3（30.0mg、0.04mmol、0.05当量）、XPhos（30.0mg、0.06mmol、0.08当量）およびK<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>（319.1mg、1.5mmol、2.0当量）をN<sub>2</sub>下に加え、80℃で2時間攪拌した。結果として得られた溶液を真空下で濃縮し、EtOAcを溶出液として用いてシリカゲルカラムに適用した。粗生成物を方法Qにより精製した。この結果として10mg（3.9%）の3- [5-エテニル-1H-ピロロ [2,3-b] ピリジン-3-イル] -1- [4-（トリフルオロメチル）フェニル] 尿素を白色固体として得た。

40

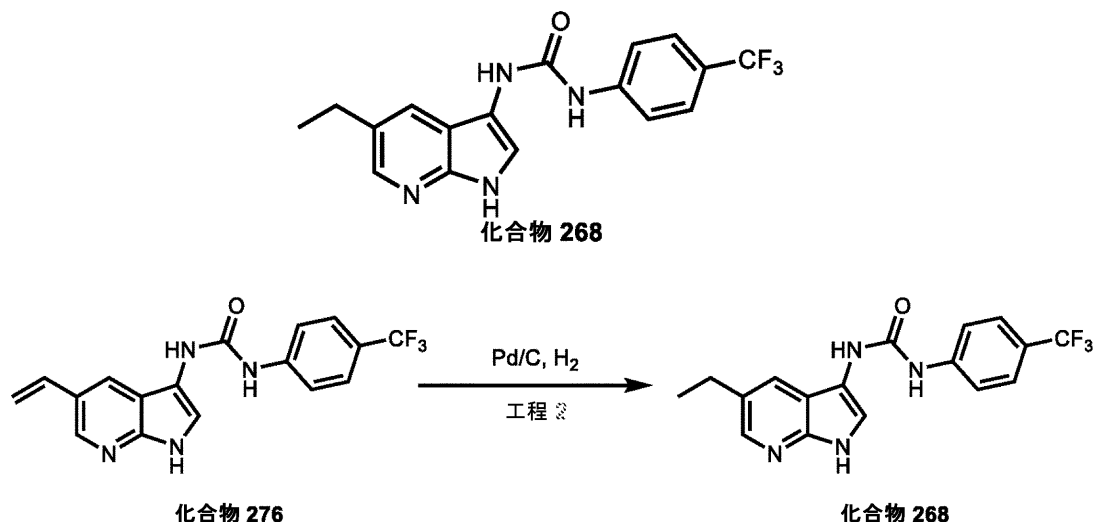
LCMS:方法G、MS-ESI:347.1 [M+H<sup>+</sup>]。

<sup>1</sup>HNMR: (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.40 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.37 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.63 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.57 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.87 (dd, *J* = 17.7, 11.1 Hz, 1H), 5.82 (dd, *J* = 17.7, 1.0 Hz, 1H), 5.24 (dd, *J* = 11.0, 1.0 Hz, 1H).

50

## 【0510】

## 実施例163:化合物268の合成



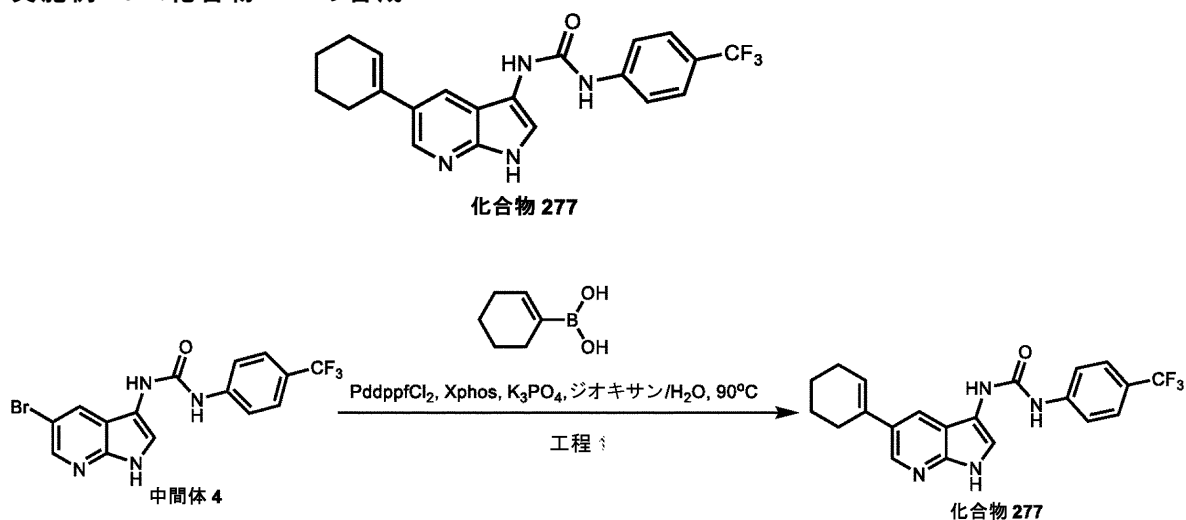
スキーム28について記載した方法を使用して合成した。粗生成物を方法Qにより精製した。この結果として10mg (6.6%) の3- [5-エチル-1H-ピロロ [2、3-b] ピリジン-3-イル] -1- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] 尿素を白色固体として得た。

LCMS:方法D、MS-ESI、349.1 [M+H<sup>+</sup>]。

<sup>1</sup>HNMR: (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.22 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.12 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.63 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.53 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 2.73 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.26 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H).

## 【0511】

## 実施例164:化合物277の合成



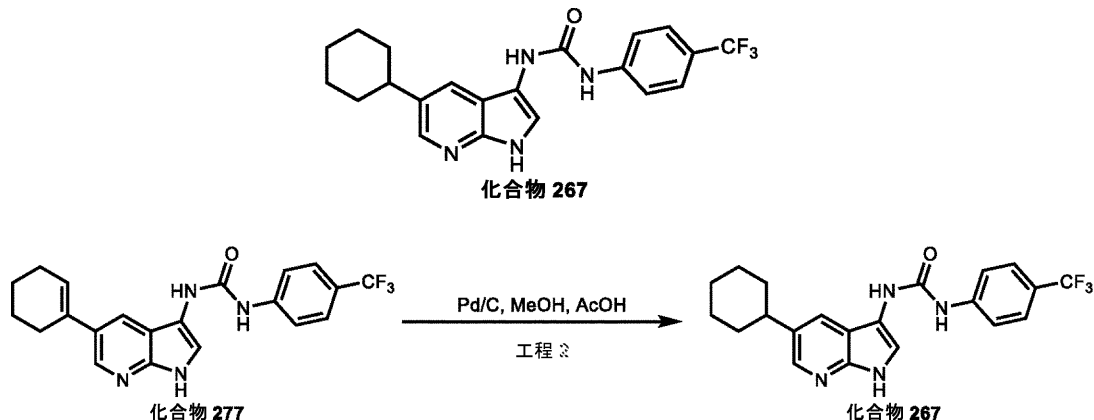
実施例162について記載した方法を使用して合成した。この結果として460mg (76.5%) の3- [5- (シクロヘキサ-1-エン-1-イル) -1H-ピロロ [2、3-b] イリジン (yridin) -3-イル] -1- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] 尿素をオフホワイト粗固体として得た。

LCMS:方法G、MS-ESI:401.2 [M+H<sup>+</sup>]。

**<sup>1</sup>HNMR:** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.26 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.33 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.62 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.55 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.18 – 6.11 (m, 1H), 2.48 – 2.42 (m, 2H), 2.25 – 2.18 (m, 2H), 1.83 – 1.73 (m, 2H), 1.70 – 1.61 (m, 2H).

# 【 0 5 1 2 】

## 実施例165:化合物267の合成

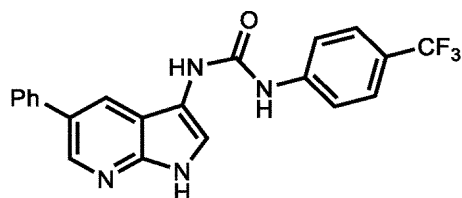


実施例163において記載した方法を使用して合成した。粗生成物を方法Pにより精製した。この結果として62mg (30.9%) の3- [5-シクロヘキシル-1H-ピロロ [2、3-b] ピリジン-3-イル] -1- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] 尿素をオフホワイト固体として得た。LCMS:方法D、MS-ESI, 403.2 [M+H<sup>+</sup>]. <sup>1</sup>HNMR: (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.21 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.13 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.64 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.53 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 2.69 – 2.59 (m, 1H), 1.91 – 1.69 (m, 5H), 1.55 – 1.21 (m, 5H). <sup>19</sup>FNMR: (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ – 59.95.

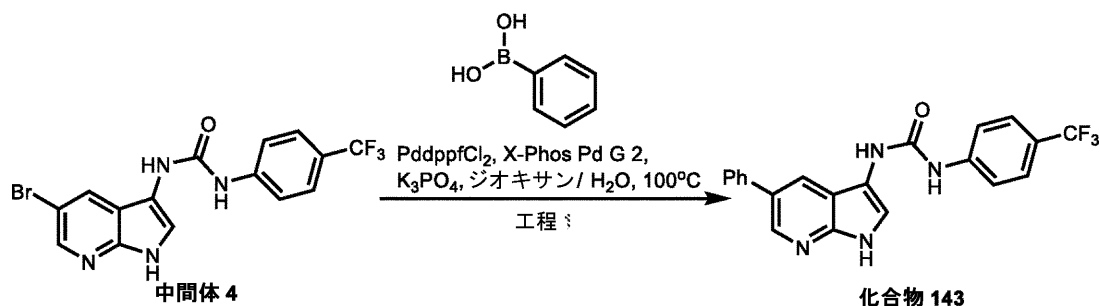
# 【 0 5 1 3 】

## 実施例166:化合物143の合成





化合物 143



スキーム11について記載した方法を使用して合成した。粗生成物を方法Pにより精製した。1-(5-フェニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)尿素 (30mg、21%) をオフホワイト固体として単離した。

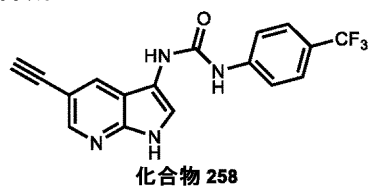
LCMS:方法G、MS-ESI:397.1 [M+H<sup>+</sup>]。

<sup>1</sup>HNMR: (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.47 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.55 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.19 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.75 – 7.68 (m, 4H), 7.67 – 7.60 (m, 3H), 7.52 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.39 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H).

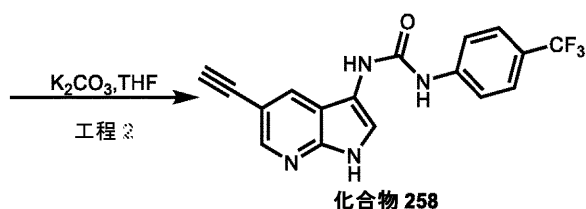
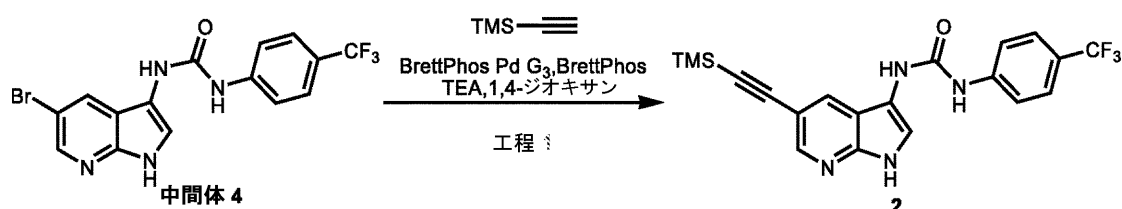
<sup>19</sup>FNMR: (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ – 59.93, – 59.97

#### 【 0 5 1 4 】

#### 実施例167:化合物258の合成



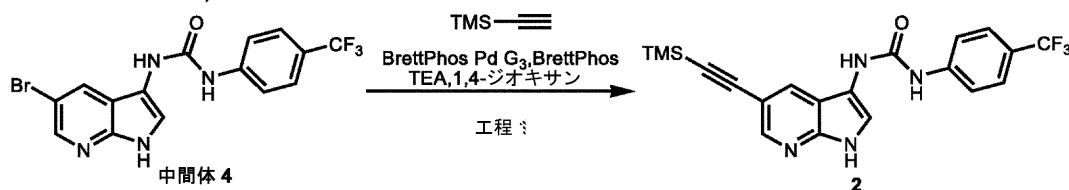
化合物 258



化合物 258

## 【0515】

## 1. 1- (4- (トリフルオロメチル) フェニル) -3- (5- ( (トリメチルシリル) エチニル) -1H-ピロロ [2,3-b] ピリジン-3-イル) 尿素の合成

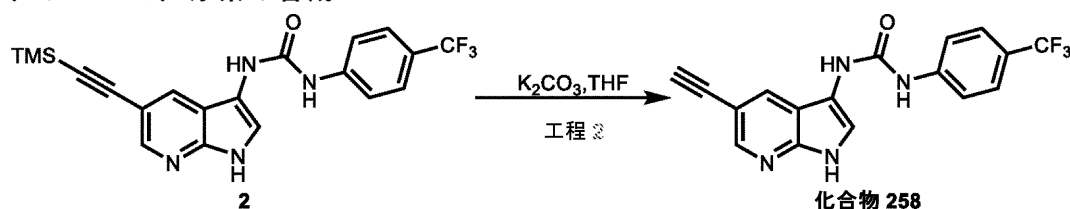


3- [5-ブromo-1H-ピロロ [2,3-b] ピリジン-3-イル] -1- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] 尿素 (200.0mg、0.5mmol、1.0当量) を1,4-ジオキサン (10.0mL) に溶解させた。トリメチルシリルアセチレン (59.1mg、0.6mmol、1.2当量)、BrettPhos (26.9mg、0.05mmol、0.1当量)、BrettPhos Pd G3 (45.4mg、0.05mmol、0.1当量) およびTEA (101.4mg、1.0mmol、2.0当量) を加え、反応混合物を90℃で16時間攪拌した。固体を濾過除去し、EtOAc/PE (1:1) を溶出液として用いてシリカゲルカラムに適用した。この結果として110mg (52.7%) の1- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -3- [5- [2- (トリメチルシリル) エチニル] -1H-ピロロ [2,3-b] ピリジン-3-イル] 尿素を黄色固体として得た。

LCMS:方法A、MS-ESI、417.1 [M+H<sup>+</sup>]。

## 【0516】

## 2. 1- (5-エチニル-1H-ピロロ [2,3-b] ピリジン-3-イル) -3- (4- (トリフルオロメチル) フェニル) 尿素の合成



1- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -3- [5- [2- (トリメチルシリル) エチニル] -1H-ピロロ [2,3-b] ピリジン-3-イル] 尿素 (150.0mg、0.4mmol、1.0当量) をTHF (5mL) に溶解させた。K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (149.3mg、1.2mmol、3.0当量) を加え、RTで4時間攪拌した。結果として得られた混合物をRTに冷却し、真空下で濃縮し、次にEtOAc/PE (1:1) を溶出液として用いてシリカゲルカラムに適用した。粗生成物を方法Pにより精製した。この結果として22mg (17.8%) の3- [5-エチニル-1H-ピロロ [2,3-b] ピリジン-3-イル] -1- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] 尿素をオフホワイト固体として得た。

LCMS:方法A、MS-ESI、345.1 [M+H<sup>+</sup>]。

<sup>1</sup>HNMR: (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.67 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.34 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.67 – 7.61 (m, 3H), 4.19 (s, 1H). <sup>19</sup>FNMR: (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ –59.98

## 【0517】

## 実施例168:化合物256の合成

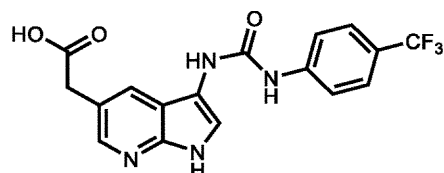
10

20

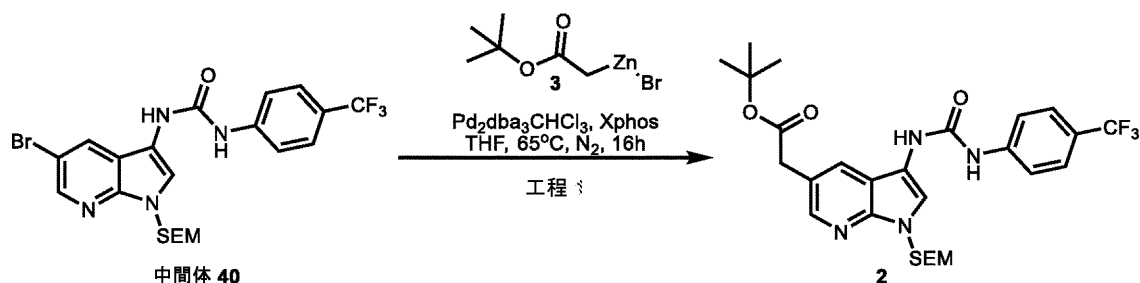
30

40

50



化合物 256

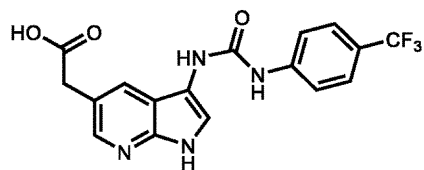


中間体 40

2

BF<sub>3</sub>Et<sub>2</sub>O, DCM

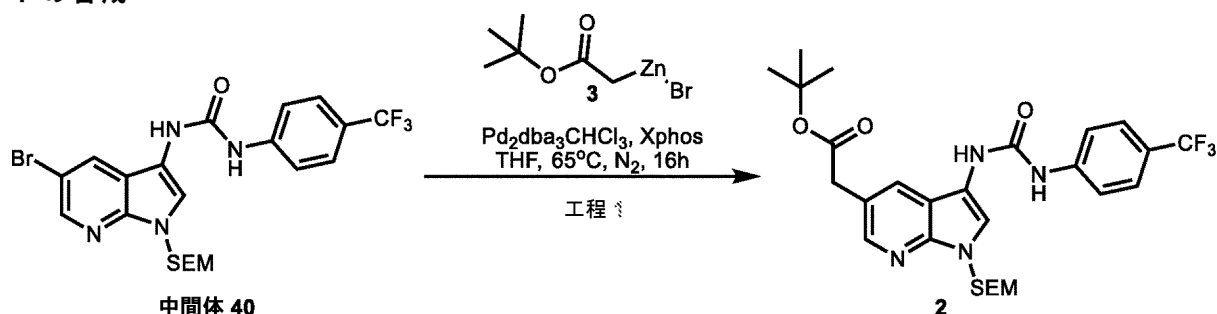
工程 2



化合物 256

## 【0518】

1. t-ブチル 2- (3- (3- (4- (トリフルオロメチル) フェニル) ウレイド) -1- ( (2- (トリメチル-シリル) エトキシ) メチル) -1H-ピロロ [2,3-b] ピリジン-5-イル) アセテートの合成



中間体 40

2

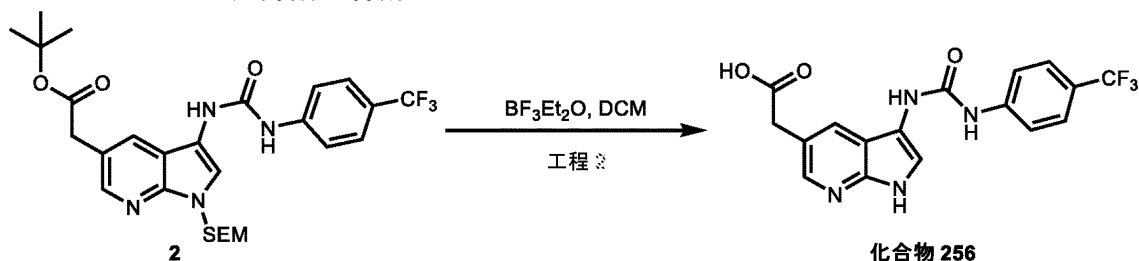
1- (5-ブromo-1- ( (2- (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) -1H-ピロロ [2,3-b] ピリジン-3-イル) -3- (4- (トリフルオロメチル) フェニル) 尿素 (800.0mg、1.5mmol、1.0当量) をTHF (10.0mL) に溶解させた。Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>Cl (145.0mg、0.15mmol、0.1当量)、XPhos (71.6mg、0.15mmol、0.1当量) および (2- (tert-ブトキシ) -2-オキソエチル) 亜鉛 (II) 臭化物 (1.9g、7.5mmol、5.0当量) を加え、N<sub>2</sub> 雰囲気下65°Cで16時間攪拌した。反応を次に20mLの水の添加によりクエンチし、EtOAc (3×50mL) を用いて抽出した。合わせた層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮し、EtOAc/PE (1:4) を溶出液として用いてシリカゲルカラムに適用した。この結果として500.0mg (59.1%) のt-ブチル 2- (3- (3- (4- (トリフルオロメチル) フェニル) ウレイド) -1- ( (2- (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) -1H-ピロロ [2,3-b] ピリジン-5-イル) アセテートを黄色固体として得た。

LCMS:方法C、MS-ESI、565.2 [M+H<sup>+</sup>]。

## 【0519】

2. 2- (3- (3- (4- (トリフルオロメチル) フェニル) ウレイド) -1H-ピロロ [2,3-b]

## ピリジン-5-イル) 酢酸の合成



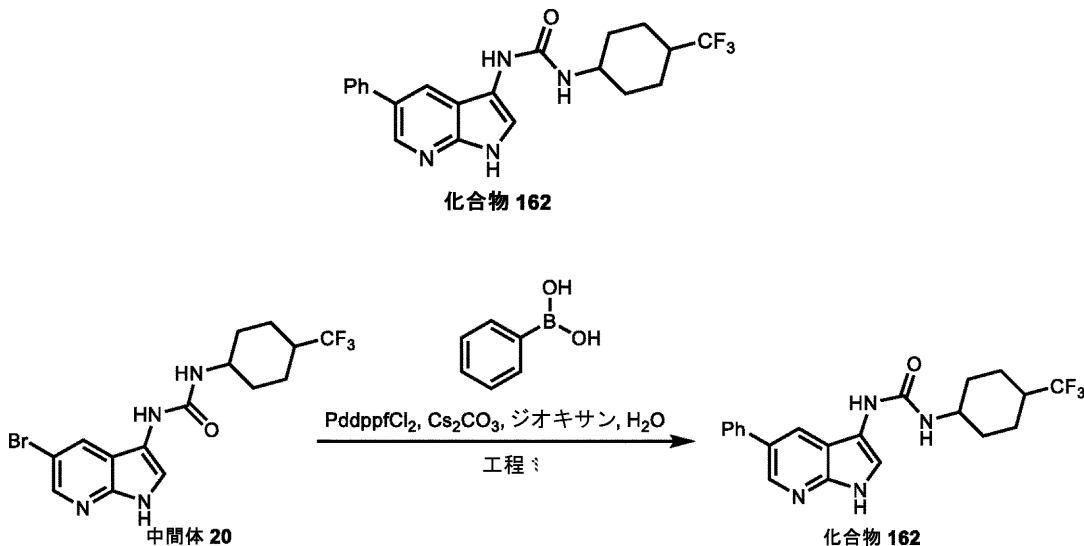
tert-ブチル 2- [3- ( [4- (トリフルオロメチル) Ph] カルバモイル) アミノ) -1- [2- (トリメチルシリル) エトキシ] メチル] ピロロ [2,3-b] ピリジン-5-イル] アセテート (50.0mg、0.1mmol、1.0当量) を DCM (4.00mL) に溶解させた。三フッ化ホウ素エーテラート (25.1mg、0.2mmol、2.0当量) を 0℃ において滴下で加え、RT で 90 分間攪拌した。混合物を 2 滴の氷冷水を用いてクエンチし、真空下で濃縮した。結果として得られた残留物を方法 Q により精製した。[3- ( [4- (トリフルオロメチル) フェニル] カルバモイル) アミノ) -1H-ピロロ [2,3-b] ピリジン-5-イル] 酢酸 (7.0mg、20.9%) を白色固体として単離した。

LCMS: 方法 O、MS-ESI、379.1 [M+H<sup>+</sup>]。

<sup>1</sup>HNMR: (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.04 (s, 1H), 8.32 (brs, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.82 – 7.69 (m, 2H), 7.64 – 7.54 (m, 3H), 3.57 (s, 2H). <sup>19</sup>FNMR: (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ – 59.72

## 【0520】

## 実施例 171: 化合物 162 の合成



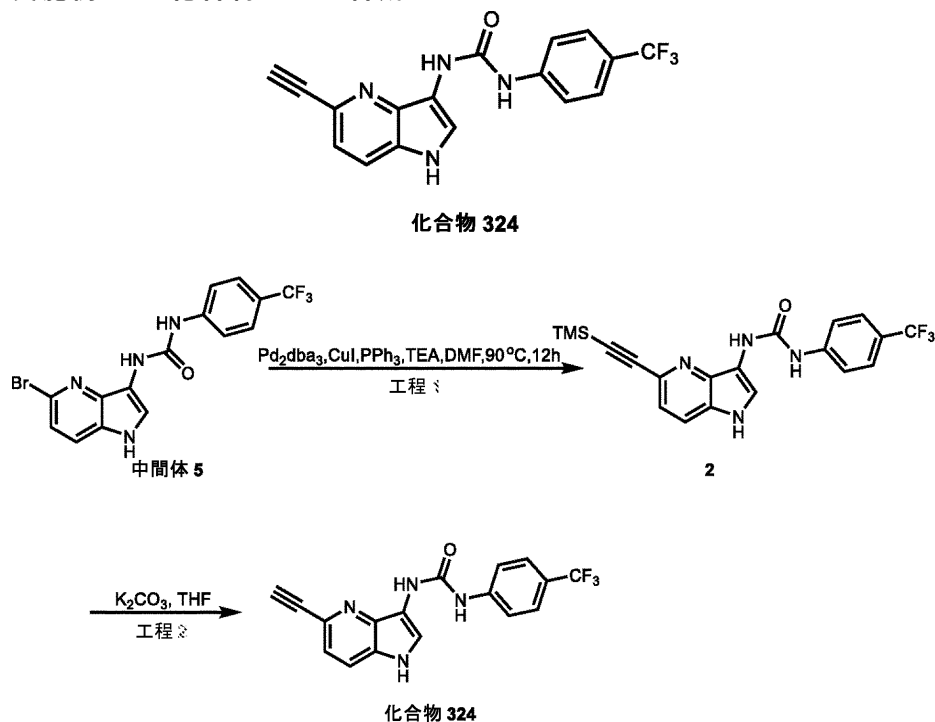
スキーム 28 について記載した方法を使用して合成した。粗生成物を方法 Q によりさらに精製した。この結果として 6.5mg (6.6%) の 3- [5-フェニル-1H-ピロロ [2,3-b] ピリジン-3-イル] -1- [4- (トリフルオロメチル) シクロヘキシル] 尿素を黄色固体として得た。

LCMS: 方法 L、MS-ESI、403.2 [M+H<sup>+</sup>]。

<sup>1</sup>HNMR: (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.24 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.74 – 7.67 (m, 2H), 7.55 – 7.46 (m, 3H), 7.40 – 7.36 (m, 1H), 6.34 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.92 (s, 1H), 2.64 – 2.56 (m, 1H), 1.85 – 1.71 (m, 4H), 1.66 – 1.45 (m, 4H).

## 【0521】

## 実施例172:化合物324の合成

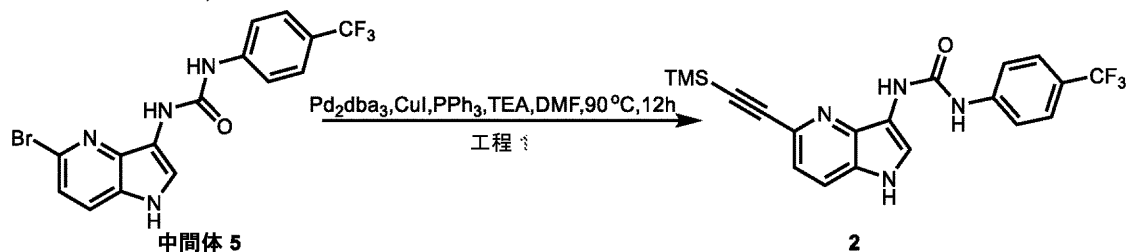


10

20

## 【0522】

## 1. 1- (4- (トリフルオロメチル) フェニル) -3- (5- ( (トリメチルシリル) エチニル) -1H-ピロロ [3,2-b] ピリジン-3-イル) 尿素の合成



30

3- [5-ブromo-1H-ピロロ [3,2-b] ピリジン-3-イル] -1- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] 尿素 (200.0mg、0.5mmol、1.0当量) を $N_2$ 下でDMF (5.0mL) に溶解させた。トリメチルシリルアセチレン (49.2mg、0.5mmol、1.0当量)、TEA (101.4mg、1.0mmol、2.0当量)、CuI (47.7mg、0.3mmol、0.5当量)、Pd (dba)<sub>2</sub> (28.8mg、0.05mmol、0.1当量) およびPPh<sub>3</sub> (13.2mg、0.05mmol、0.1当量) を $N_2$ 下で加え、90℃で12時間攪拌した。固体を濾過除去し、結果として得られた混合物を真空下で濃縮した。粗生成物をEA/PE (1/3) を用いてフラッシュカラムにより精製した。この結果として100mg (47.9%) の1- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -3- [5- [2- (トリメチルシリル) エチニル] -1H-ピロロ [3,2-b] ピリジン-3-イル] 尿素を淡黄色固体として得た。

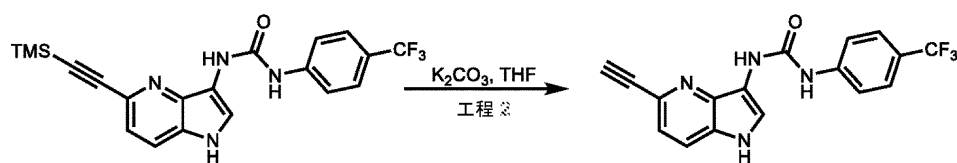
40

LCMS:方法C、MS-ESI、417.1 [M+H<sup>+</sup>]。

## 【0523】

## 2. 1- (5-エチニル-1H-ピロロ [3,2-b] ピリジン-3-イル) -3- (4- (トリフルオロメチル) フェニル) 尿素の合成

50



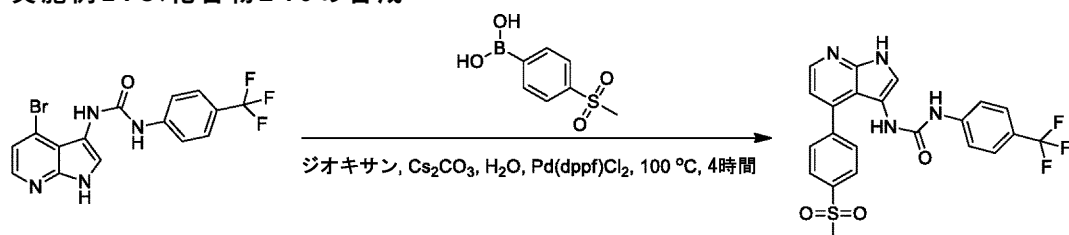
実施例167におけるような方法の方法を使用して合成した。粗生成物を方法Pにより精製した。この結果として5.5mg (7.6%) の3- [5-エチニル-1H-ピロロ [3,2-b] ピリジン-3-イル] -1- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] 尿素をオフホワイト固体として得た。

LCMS:方法C、MS-ESI、345.1 [M+H<sup>+</sup>]。

<sup>1</sup>H NMR: (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.14 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.40 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.94 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.71 – 7.58 (m, 4H), 4.26 (s, 1H).

#### 【0524】

##### 実施例173:化合物240の合成



手順1: 1- (4-ブromo-1H-ピロロ [2,3-b] ピリジン-3-イル) -3- (4- (トリフルオロメチル) フェニル) 尿素 (80mg、200μmol、1.0eq) および 4- (メチルスルホニル) フェニル ボロン酸 (300μmol、1.5eq) をジオキサン (2mL) 中で混合した。N<sub>2</sub>雰囲気下でCs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>aq. (2.0M、2.0eq、200ul) およびPd (dppf) Cl<sub>2</sub> (0.05eq) を次に加えた。混合物を100℃で4時間攪拌した後、水 (2mL) を加えた。結果として得られた混合物をEtOAc (5mL×3) を用いて抽出した。有機層を収集し、溶媒をSpeedvacを用いて除去した。残留物を分取HPLCにより精製して最終化合物を得た。

#### 【0525】

機器GILSON 281およびShimadzu LCMS 2010A、カラム名Xtimate C18 150×25 mm×5μm、移動相MeOH-水 (0.225%FA)、開始 (%) 42、終了 (%) 67、勾配時間 (分) 12.5、流速 (mL/分) 30、検出器MS Trigger。

Agilent 1200 HPLC/6100シリーズMSDまたは同等のAPI-ES、勾配:3.4分以内に90%のA (水中の0.04%のTFA) および10%のB (アセトニトリル中の0.02%のTFA) から0%のAおよび100%のBへ、流速0.8ml/分、カラム:XBridge C18、2.1×50mm、5μm または同等、温度:40℃、検出器:DADにより220nm。

MS-ESI,475.1 [M+H<sup>+</sup>]。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 11.89 (br s, 1 H) 8.78 (br s, 1 H) 8.32 (d, *J*=5.02 Hz, 1 H) 7.81 - 7.90 (m, 2 H) 7.76 (d, *J*=8.28 Hz, 2 H) 7.45 - 7.61 (m, 4 H) 7.34 (d, *J*=8.53 Hz, 2 H) 7.08 (d, *J*=4.77 Hz, 1 H) 2.86 (br s, 3 H)

#### 【0526】

##### 実施例174:化合物234の合成

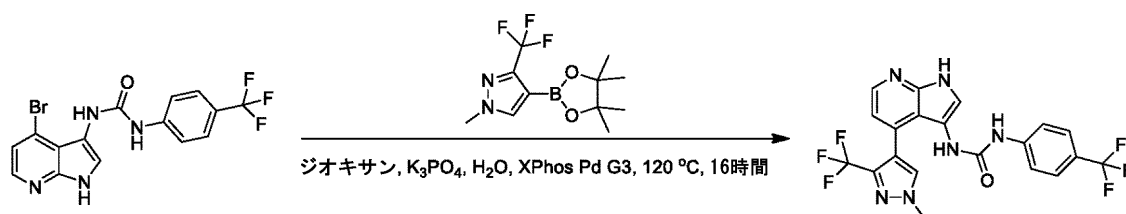
10

20

30

40

50



手順2: 1-(4-ブromo-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)尿素 (80mg、200 $\mu$ mol、1.0eq) および1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール (300 $\mu$ mol、1.5eq) をジオキサン (2mL) 中で混合した。混合物に次に $N_2$ 雰囲気下で $K_3PO_{4aq}$  (2.0M、2.0eq、200 $\mu$ L) およびXPhos Pd G3 (0.05eq) を加えた。混合物を120°Cで16時間攪拌した後、水 (2mL) を加えた。結果として得られた混合物をEtOAc (5mL $\times$ 3) を用いて抽出した。有機層を収集し、溶媒をSpeedvacにより除去した。残留物を分取HPLCにより精製して最終化合物を得た。

【0527】

機器GILSON 281およびShimadzu LCMS 2010A、カラム名Xtimate C18 150 $\times$ 25 mm $\times$ 5 $\mu$ m、移動相MeOH-水 (0.225%FA)、開始 (%) 51、終了 (%) 72、勾配時間 (分) 12.5、流速 (mL/分) 30、検出器MS Trigger。

Agilent 1200 HPLC/6100シリーズMSDまたは同等のAPI-ES、勾配:3.4分以内に90%のA (水中の0.04%のTFA) および10%のB (アセトニトリル中の0.02%のTFA) から0%のAおよび100%のBへ、流速0.8ml/分、カラム:XBridge C18、2.1 $\times$ 50mm、5 $\mu$ m または同等、温度:40°C、検出器:DADにより220nm。

MS-ESI, 469.1  $[M+H]^+$ 。

$^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  ppm 11.76 (br s, 1 H) 8.99 (br s, 1 H) 8.24 (d,  $J=4.77$  Hz, 1 H) 7.97 (s, 1 H) 7.47 - 7.59 (m, 5 H) 7.34 (br s, 1 H) 6.90 (d,  $J=4.77$  Hz, 1 H) 3.76 (s, 3 H)。

【0528】

以下の化合物を各々のボロネートを用いて以下の中間体のカップリングを通じて上記の方法により合成した。

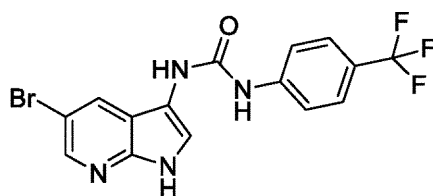
10

20

30

40

50



| 実施例# | 化合物# | 最終化合物 | 触媒条件    | LC-MS,<br>MS-ESI, --<br>[M+H <sup>+</sup> ]. |
|------|------|-------|---------|----------------------------------------------|
| 175  | 212  |       | 手順<br>1 | 403                                          |
| 176  | 213  |       | 手順<br>1 | 416                                          |
| 177  | 207  |       | 手順<br>1 | 475.1                                        |
| 178  | 243  |       | 手順<br>1 | 440                                          |

10

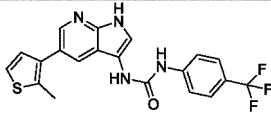
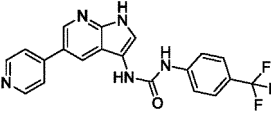
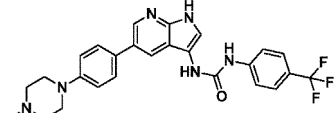
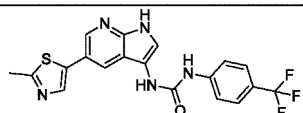
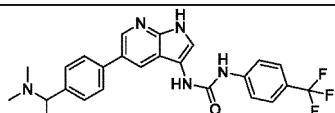
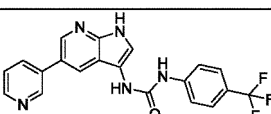
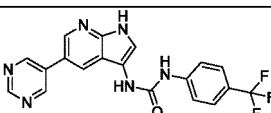
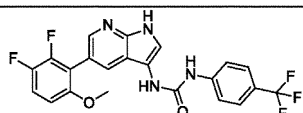
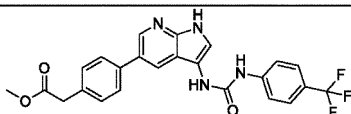
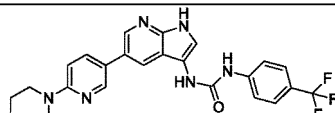
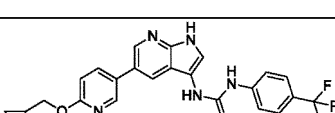
20

30

40

50



|     |     |                                                                                     |         |       |
|-----|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------|-------|
| 179 | 200 |    | 手順<br>2 | 417.1 |
| 180 | 185 |    | 手順<br>1 | 398.2 |
| 181 | 197 |    | 手順<br>1 | 495.3 |
| 182 | 242 |    | 手順<br>2 | 418   |
| 183 | 196 |    | 手順<br>1 | 468.2 |
| 184 | 210 |    | 手順<br>1 | 398   |
| 185 | 208 |  | 手順<br>1 | 399.2 |
| 186 | 214 |  | 手順<br>1 | 463.1 |
| 187 | 241 |  | 手順<br>1 | 469   |
| 188 | 188 |  | 手順<br>1 | 483.2 |
| 189 | 211 |  | 手順<br>1 | 468.1 |

10

20

30

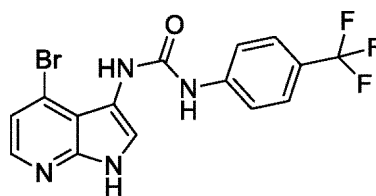
40

50

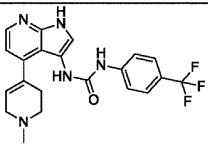
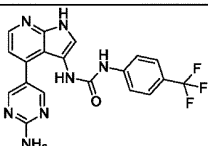
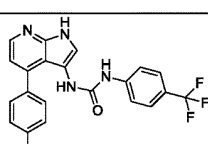
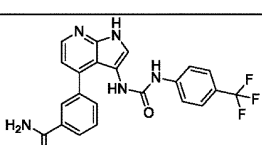
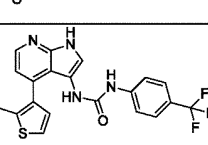
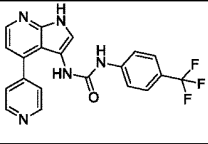
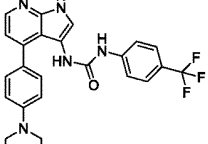
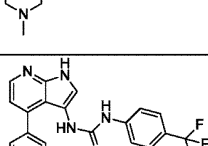
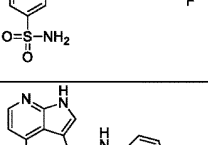
|     |     |  |         |       |
|-----|-----|--|---------|-------|
| 190 | 198 |  | 手順<br>2 | 469.1 |
| 191 | 193 |  | 手順<br>2 | 429.1 |
| 192 | 204 |  | 手順<br>1 | 504.2 |
| 193 | 215 |  | 手順<br>1 | 455.1 |
| 194 | 209 |  | 手順<br>1 | 455.1 |

## 【 0 5 2 9 】

以下の化合物を各々のボロネートについて上記の方法により合成した。



| 実施例# | 化合物# | 最終化合物 | 触媒条件 | LC-MS,<br>MS-ESI, --<br>[M+H <sup>+</sup> ] |
|------|------|-------|------|---------------------------------------------|
| 195  | 203  |       | 手順 1 | 403.2                                       |

|     |     |                                                                                     |      |       |
|-----|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|------|-------|
| 196 | 195 |    | 手順 1 | 416.1 |
| 197 | 184 |    | 手順 1 | 414.1 |
| 173 | 240 |    | 手順 1 | 475.1 |
| 198 | 239 |    | 手順 1 | 440.2 |
| 199 | 238 |    | 手順 2 | 417.1 |
| 200 | 206 |  | 手順 1 | 398.1 |
| 201 | 187 |  | 手順 1 | 495.2 |
| 202 | 202 |  | 手順 1 | 476.1 |
| 203 | 237 |  | 手順 2 | 418   |

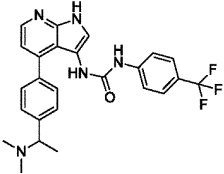
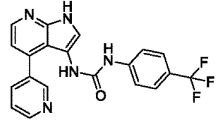
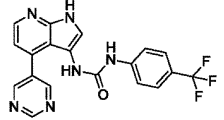
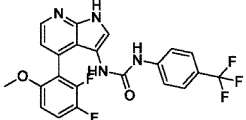
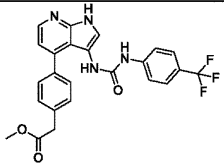
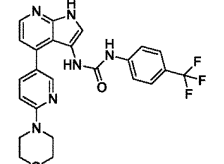
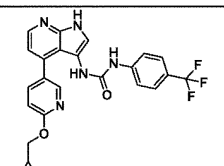
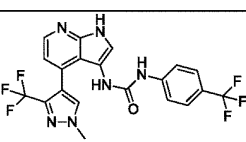
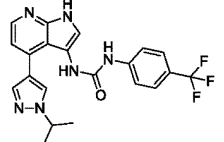
10

20

30

40

50

|     |     |                                                                                     |      |       |
|-----|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|------|-------|
| 204 | 192 |    | 手順 1 | 468.1 |
| 205 | 189 |    | 手順 1 | 398.1 |
| 206 | 236 |    | 手順 1 | 399   |
| 207 | 201 |    | 手順 1 | 463.2 |
| 208 | 194 |    | 手順 1 | 469.1 |
| 209 | 191 |  | 手順 1 | 483.1 |
| 210 | 235 |  | 手順 1 | 468.2 |
| 174 | 234 |  | 手順 2 | 469.1 |
| 211 | 186 |  | 手順 2 | 429.2 |

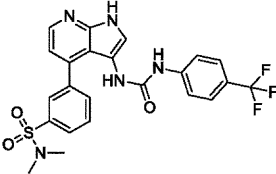
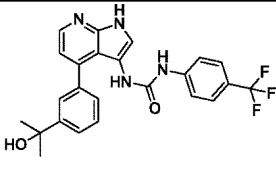
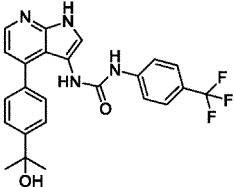
10

20

30

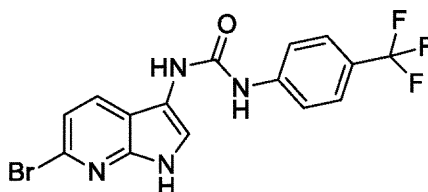
40

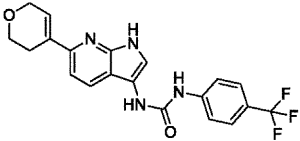
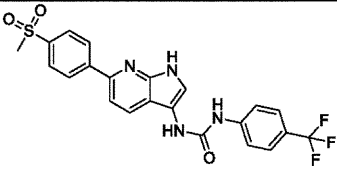
50

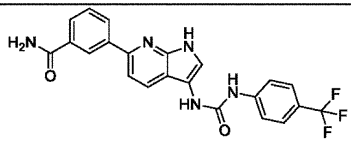
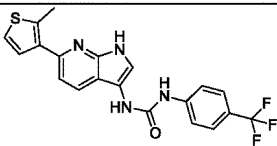
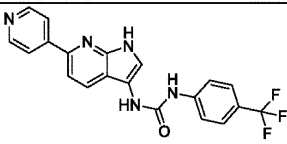
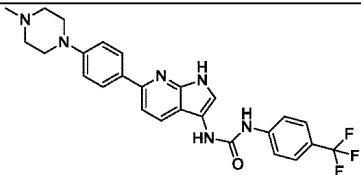
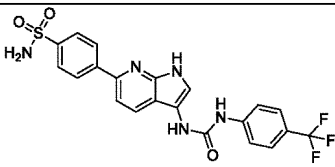
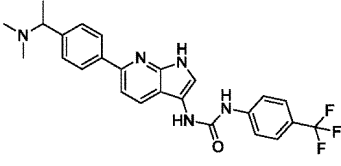
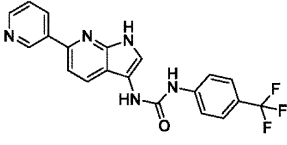
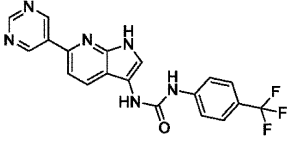
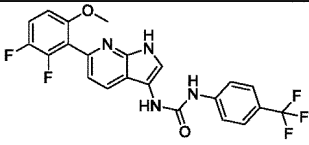
|     |     |                                                                                   |      |       |
|-----|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|------|-------|
| 212 | 199 |  | 手順 1 | 504.2 |
| 213 | 205 |  | 手順 1 | 455.2 |
| 214 | 190 |  | 手順 1 | 455.1 |

## 【 0 5 3 0 】

以下の化合物を各々のボロネートについて上記の方法により合成した。



| 実施例# | 化合物# | 最終化合物                                                                               | 触媒条件 | LC-MS, MS-ESI, --<br>[M+H <sup>+</sup> ] |
|------|------|-------------------------------------------------------------------------------------|------|------------------------------------------|
| 215  | 233  |  | 手順 1 | 403                                      |
| 216  | 232  |  | 手順 1 | 475                                      |

|     |     |                                                                                     |      |       |
|-----|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|------|-------|
| 217 | 231 |    | 手順 1 | 440   |
| 218 | 230 |    | 手順 2 | 417   |
| 219 | 229 |    | 手順 1 | 398   |
| 220 | 228 |    | 手順 1 | 495.2 |
| 221 | 227 |   | 手順 1 | 476   |
| 222 | 226 |  | 手順 1 | 468   |
| 223 | 225 |  | 手順 1 | 398   |
| 224 | 224 |  | 手順 1 | 399   |
| 225 | 223 |  | 手順 1 | 463   |

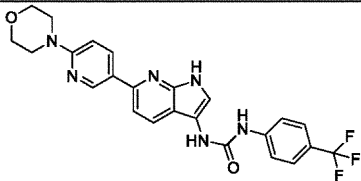
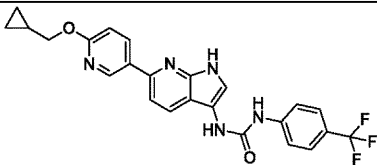
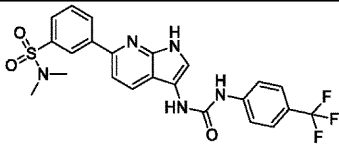
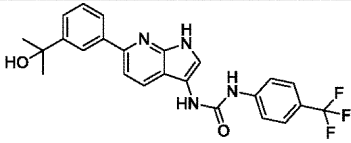
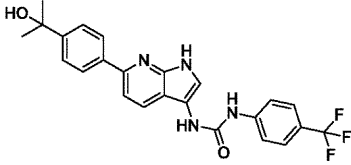
10

20

30

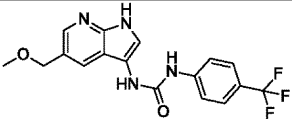
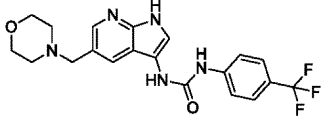
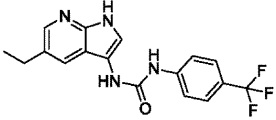
40

50

|     |     |                                                                                    |      |       |
|-----|-----|------------------------------------------------------------------------------------|------|-------|
| 226 | 222 |   | 手順 1 | 483   |
| 227 | 221 |   | 手順 1 | 468.2 |
| 228 | 220 |   | 手順 1 | 504   |
| 229 | 219 |   | 手順 1 | 455   |
| 230 | 218 |  | 手順 1 | 455.2 |

## 【 0 5 3 1 】

以下の化合物は、本明細書中の他の箇所に記載の方法に類似した方法を使用して合成される。

| 実施例# | 化合物# | 最終化合物                                                                               |
|------|------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 231  | 338  |  |
| 232  | 339  |  |
| 233  | 340  |  |

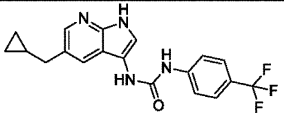
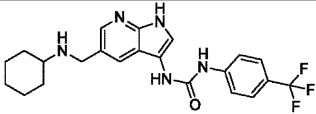
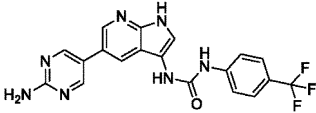
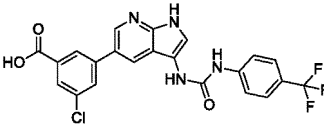
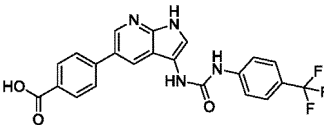
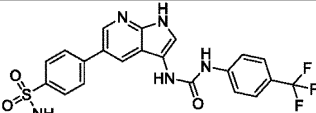
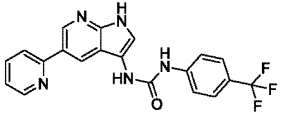
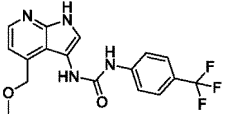
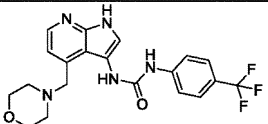
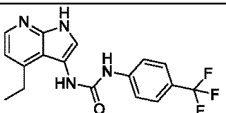
10

20

30

40

50

|     |     |                                                                                     |
|-----|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 234 | 341 |    |
| 235 | 342 |    |
| 236 | 343 |    |
| 237 | 344 |    |
| 238 | 345 |    |
| 239 | 346 |  |
| 240 | 347 |  |
| 241 | 348 |  |
| 242 | 349 |  |
| 243 | 350 |  |

10

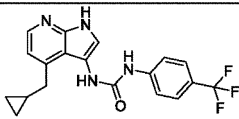
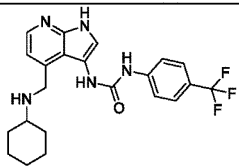
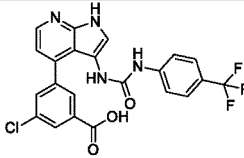
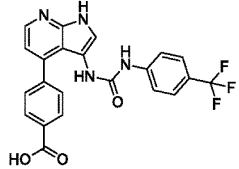
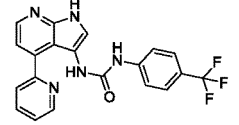
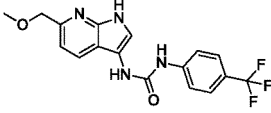
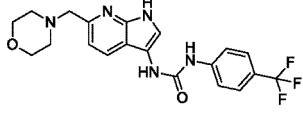
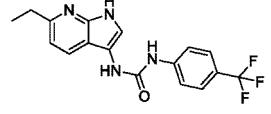
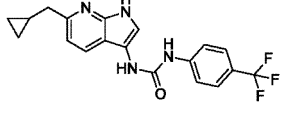
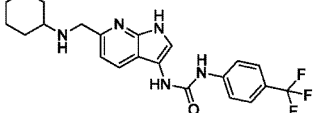
20

30

40

50



|     |     |                                                                                     |
|-----|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 244 | 351 |    |
| 245 | 352 |    |
| 246 | 353 |    |
| 247 | 354 |    |
| 248 | 355 |   |
| 249 | 356 |  |
| 250 | 357 |  |
| 251 | 358 |  |
| 252 | 359 |  |
| 253 | 360 |  |

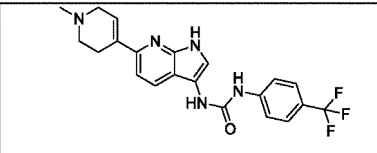
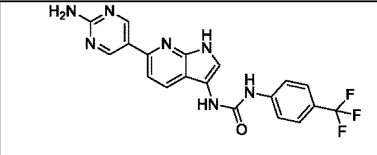
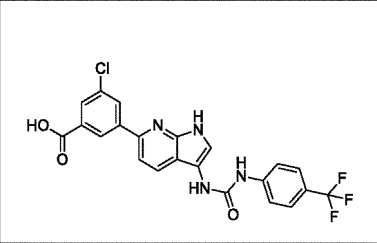
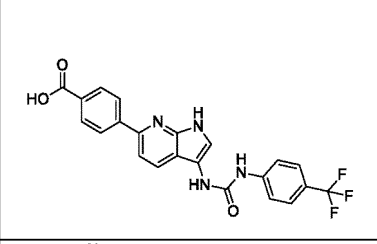
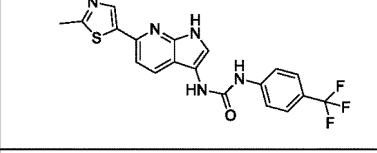
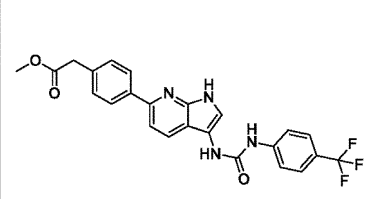
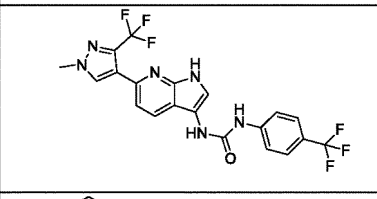
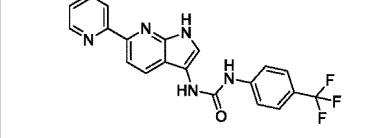
10

20

30

40

50

|     |     |                                                                                     |
|-----|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 254 | 361 |    |
| 255 | 362 |    |
| 256 | 363 |    |
| 257 | 364 |    |
| 258 | 365 |  |
| 259 | 366 |  |
| 260 | 367 |  |
| 261 | 368 |  |

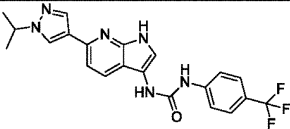
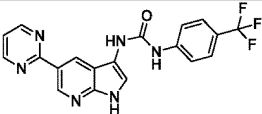
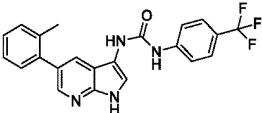
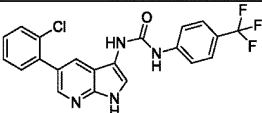
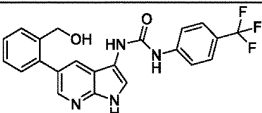
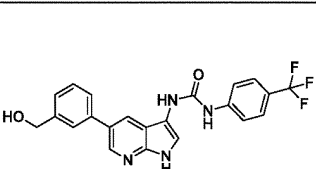
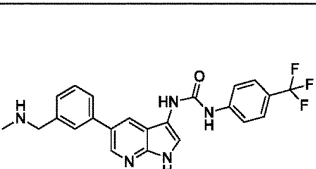
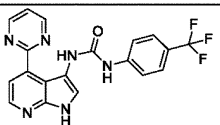
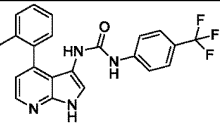
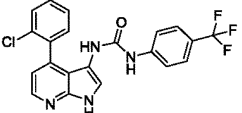
10

20

30

40

50

|     |     |                                                                                     |
|-----|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 262 | 369 |    |
| 263 | 370 |    |
| 264 | 371 |    |
| 265 | 372 |    |
| 266 | 373 |    |
| 267 | 374 |   |
| 268 | 375 |  |
| 269 | 376 |  |
| 270 | 377 |  |
| 271 | 378 |  |

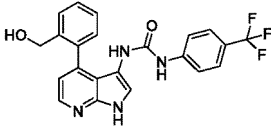
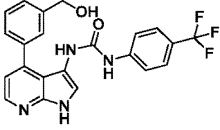
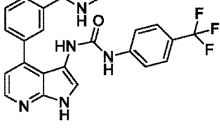
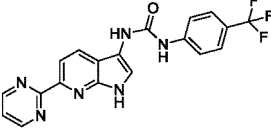
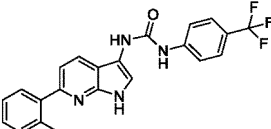
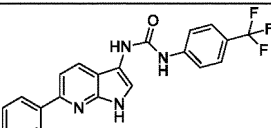
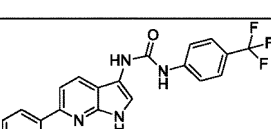
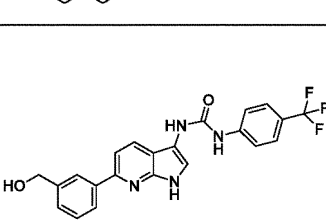
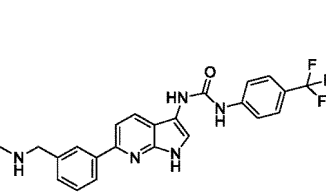
10

20

30

40

50

|     |     |                                                                                     |
|-----|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 272 | 379 |    |
| 273 | 380 |    |
| 274 | 381 |    |
| 275 | 382 |    |
| 276 | 383 |    |
| 277 | 384 |   |
| 278 | 385 |  |
| 279 | 386 |  |
| 280 | 387 |  |

10

20

30

40

## 【0532】

## 生物学的アッセイ

本明細書に記載の化合物によるSTING経路活性化をTHP1-Dual（商標）細胞（KO-IFNAR2）を使用して測定する。

## 【0533】

THP1-Dual（商標）KO-IFNAR2細胞（invivogenより入手）をRPMI、10%のFCS、5mlのP/S、2mMのL-glut、10mMのHepes、および1mMのピルビン酸ナトリウム中に維持する。化合物を0.0017～100μMの最終濃度でEchoにより空の384ウェル組織培養プレート（Greiner 781182）にスポッティングする。細胞を40μL/ウェル、2×10E6

50

細胞/mLでTCプレートにプレーティングする。STINGリガンドを用いる活性化のために、2'3'cGAMP (MW 718.38、Invivogenより入手) をOptimem培地中に調製する。

【0534】

以下の溶液を各1×384プレートについて調製する:

○溶液A: 以下の刺激のうちの1つと共に2mLのOptimem:

・60uLの10mMの2'3'cGAMP->150μMのストック、

○溶液B:60μLのLipofectamine 2000と共に2mLのOptimem->RTで5分インキュベート。

【0535】

2mLの溶液Aおよび2mlの溶液Bを混合し、室温(RT)で20分間インキュベートする。20uLのトランスフェクション溶液(A+B)をプレーティングした細胞の上に加え、最終2'3'cGAMP濃度を15μMとする。プレートを次に直ちに340gで1分間遠心分離した後、37°C、5%のCO<sub>2</sub>、>98%の湿度で24hインキュベートする。ルシフェラーゼレポーター活性を次に測定する。当技術分野において公知の標準的な方法を使用することによりEC<sub>50</sub>値を算出した。

【0536】

ルシフェラーゼレポーターアッセイ:アッセイからの10μLの上清を、平底および四角形のウェルを有する白色384プレートに移す。1袋のQUANTI-Luc (商標) Plusを25mLの水に溶解させる。25mLのQUANTI-Luc (商標) Plus溶液当たり100μLのQLC Stabilizerを加えた。ウェル当たり50μLのQUANTI-Luc (商標) Plus/QLC溶液を次に加える。発光をプレートリーダー (例えば、Spectramax I3X (Molecular Devices GF3637001)) で測定する。

【0537】

ルシフェラーゼレポーター活性を次に測定する。当技術分野において公知の標準的な方法を使用することによりEC<sub>50</sub>値を算出する。

【0538】

表Aは、STINGレポーターアッセイにおける化合物の活性を示す。<0.008μM = “++++”; ≥0.008かつ<0.04μM = “+++++”; ≥0.04かつ<0.2μM = “+++++”; ≥0.2かつ<1μM = “+++”; ≥1かつ<5μM = “++”; ≥5かつ<100μM = “+” μM。

【0539】

(表A)

10

20

30

40

50

| 化合物# | hSTING: EC <sub>50</sub> (μM) |
|------|-------------------------------|
| 132  | ++                            |
| 133  | +                             |
| 135  | +                             |
| 136  | +                             |
| 137  | ++                            |
| 138  | +++                           |
| 139  | +++                           |
| 140  | ++                            |
| 141  | +                             |
| 142  | ++                            |
| 143  | ++                            |
| 144  | ++                            |
| 145  | +++                           |
| 146  | ++                            |
| 147  | +++++                         |
| 148  | ++                            |
| 149  | +                             |
| 150  | ++                            |
| 151  | +++                           |
| 152  | +                             |
| 154  | +                             |
| 156  | +                             |
| 157  | +                             |
| 159  | +                             |
| 160  | +                             |
| 161  | +                             |
| 162  | +                             |
| 163  | +++                           |
| 164  | +                             |
| 165  | +++                           |
| 166  | +++                           |
| 167  | +                             |
| 168  | +                             |

10

20

30

40

50

|      |      |
|------|------|
| 169  | +    |
| 170  | +++  |
| 171  | +    |
| 172  | +    |
| 173  | ++++ |
| 174  | ++++ |
| 180  | +    |
| 183  | +    |
| 183b | +    |
| 186  | +    |
| 188  | +    |
| 189  | +    |
| 192  | +    |
| 193  | +++  |
| 195  | +    |
| 196  | +    |
| 197  | ++   |
| 198  | ++   |
| 203  | +    |
| 204  | ++   |
| 205  | +    |
| 206  | +    |
| 207  | +    |
| 209  | ++   |
| 210  | ++   |
| 211  | +++  |
| 212  | ++   |
| 213  | +    |
| 214  | +    |
| 215  | ++   |
| 245  | +    |
| 246  | ++   |
| 247  | ++   |
| 248  | +++  |
| 249  | +    |
| 250  | +++  |
| 251  | +++  |
| 252  | +    |
| 255  | +++  |
| 257  | +    |
| 258  | +++  |
| 259  | +++  |
| 260  | ++   |

10

20

30

40

50

|     |      |
|-----|------|
| 261 | ++++ |
| 263 | +++  |
| 264 | +++  |
| 265 | +++  |
| 267 | ++   |
| 268 | +++  |
| 270 | +    |
| 271 | +++  |
| 272 | ++++ |
| 273 | +++  |
| 274 | ++++ |
| 275 | ++++ |
| 276 | +++  |
| 279 | +    |
| 280 | ++   |
| 281 | ++   |
| 282 | +++  |
| 283 | ++++ |
| 284 | ++   |
| 285 | ++   |
| 286 | ++   |
| 287 | ++   |
| 288 | +    |
| 289 | +    |
| 291 | ++++ |
| 292 | +++  |
| 293 | +++  |
| 294 | +    |
| 295 | +++  |
| 296 | ++++ |
| 297 | +++  |
| 298 | ++   |
| 299 | +    |
| 300 | +++  |
| 301 | +    |
| 302 | +    |
| 303 | +    |
| 304 | +    |
| 305 | ++   |
| 306 | +    |
| 307 | +    |
| 309 |      |

10

20

30

40

50



|            |     |
|------------|-----|
| <b>312</b> | ++  |
| <b>313</b> | ++  |
| <b>314</b> | ++  |
| <b>315</b> | ++  |
| <b>316</b> | +++ |
| <b>317</b> | +++ |
| <b>318</b> | +   |
| <b>319</b> | ++  |
| <b>320</b> | +   |
| <b>321</b> | +   |
| <b>322</b> | ++  |
| <b>324</b> | +   |
| <b>325</b> | +   |
| <b>326</b> | +++ |
| <b>328</b> | +   |
| <b>329</b> | +++ |
| <b>330</b> | ++  |
| <b>331</b> | ++  |
| <b>332</b> | ++  |
| <b>335</b> | ++  |
| <b>336</b> | +++ |
| <b>337</b> | +   |

10

20

30

40

50

## フロントページの続き

## (51)国際特許分類

A 6 1 K 31/506 (2006.01)  
A 6 1 K 31/51 (2006.01)  
A 6 1 K 31/52 (2006.01)  
A 6 1 K 31/5377(2006.01)  
A 6 1 P 35/00 (2006.01)  
A 6 1 P 35/02 (2006.01)  
A 6 1 P 37/02 (2006.01)  
A 6 1 P 43/00 (2006.01)

## F I

A 6 1 K 31/506  
A 6 1 K 31/51  
A 6 1 K 31/52  
A 6 1 K 31/5377  
A 6 1 P 35/00  
A 6 1 P 35/02  
A 6 1 P 37/02  
A 6 1 P 43/00 1 1 1  
A 6 1 P 43/00 1 2 1  
C 0 7 D 471/04 C S P

## (33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

弁理士 佐藤 利光

## (74)代理人 100128048

弁理士 新見 浩一

## (74)代理人 100129506

弁理士 小林 智彦

## (74)代理人 100205707

弁理士 小寺 秀紀

## (74)代理人 100114340

弁理士 大関 雅人

## (74)代理人 100121072

弁理士 川本 和弥

## (72)発明者 ラウシュ ウィリアム アール.

アメリカ合衆国 0 2 1 1 6 マサチューセッツ州 ボストン アーリントン ストリート 5 ユニット 4

## (72)発明者 ヴェンカトラマン シャンカー

アメリカ合衆国 1 9 4 4 6 ペンシルベニア州 ランズデール カントリー レーン 1 1 4

## (72)発明者 グリック ゲイリー

アメリカ合衆国 4 8 1 0 3 ミシガン州 アナーバー スノーベリー リッジ ロード 1 6 6 3

## (72)発明者 シーデル ハンス マーティン

アメリカ合衆国 0 1 7 4 2 マサチューセッツ州 コンコード レボリュショナリー ロード 2 6

審査官 早川 裕之

## (56)参考文献 特開 2 0 1 5 - 0 9 8 4 8 2 ( J P , A )

国際公開第 2 0 0 3 / 0 2 8 7 2 4 ( W O , A 1 )

特表 2 0 2 0 - 5 2 4 7 1 8 ( J P , A )

Zhang, Jing et al., Discovery of Azaindole Ureas as a Novel Class of Bacterial Gyrase B Inhibitors, Journal of Medicinal Chemistry , 2015年, 58(21), 8503-8512

Kumaran, K.; Kamil, S. Raja Mohamed; Jaisankar, K. R., Synthesis, spectral characterization and antimicrobial studies of new 3- and 4-substituted in 7-azaindole derivatives, International Journal of PharmTech Research , 2012年, 4(1), 169-175

Ried, Walter et al., Synthesis of thieno[2,3-d]pyrimidines and pyrrolo[2,3-d]pyrimidines, Liebigs Annalen der Chemie , 1988年, (7), 633-42

## (58)調査した分野 (Int.Cl., D B 名)

C 0 7 D

A 6 1 P

A 6 1 K 3 1 /

C A p l u s / R E G I S T R Y ( S T N )