

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2025-521503
(P2025-521503A)

(43)公表日 令和7年7月10日(2025.7.10)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
C 0 7 D 211/58 (2006.01)		C 0 7 D 211/58		4 C 0 8 6	
C 0 7 D 401/04 (2006.01)		C 0 7 D 401/04		C S P	
C 0 7 D 401/12 (2006.01)		C 0 7 D 401/12			
A 6 1 K 31/5377(2006.01)		A 6 1 K 31/5377			
A 6 1 K 31/501(2006.01)		A 6 1 K 31/501			
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全134頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2024-574596(P2024-574596)	(71)出願人	510185033		
(86)(22)出願日	令和5年6月15日(2023.6.15)		アルカームス インコーポレーテッド		
(85)翻訳文提出日	令和7年2月12日(2025.2.12)		アメリカ合衆国 0 2 4 5 1 マサチュー		
(86)国際出願番号	PCT/US2023/025384		セッチ、ウォルサム、ウィンター スト		
(87)国際公開番号	WO2023/249871		リート 9 0 0		
(87)国際公開日	令和5年12月28日(2023.12.28)	(74)代理人	110000855		
(31)優先権主張番号	63/353,982		弁理士法人浅村特許事務所		
(32)優先日	令和4年6月21日(2022.6.21)	(72)発明者	ハンデ、スディール、マハデオ		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		アメリカ合衆国 0 2 4 2 1 マサチュー		
(81)指定国・地域	AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV	(72)発明者	フー、ユアン		
	最終頁に続く		アメリカ合衆国 0 2 4 5 1 マサチュー		
			セッチ、ウォルサム、スターンズ ヒル		
			ロード 4 9 0 8		
			最終頁に続く		

(54)【発明の名称】 置換ピロリジニル及びピペリジニル化合物並びに関連する治療方法

(57)【要約】

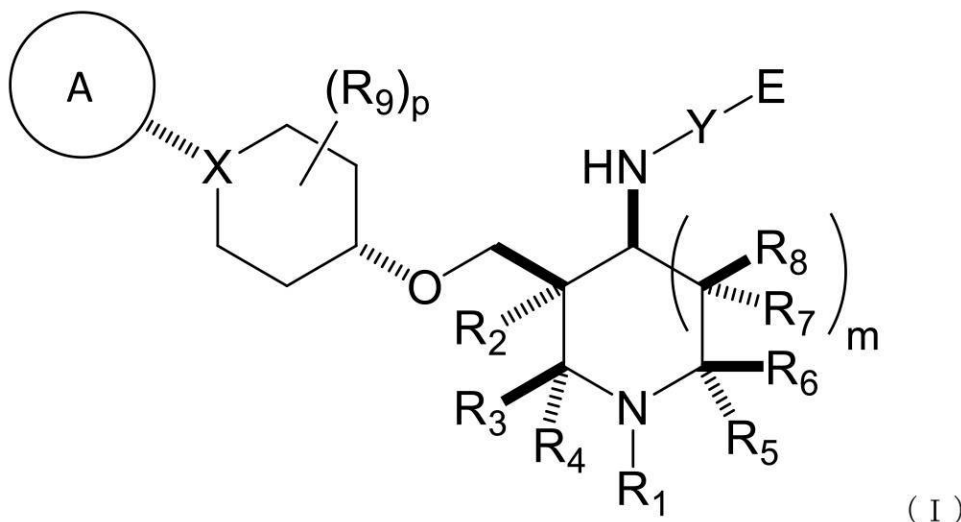
本発明は、ナルコレプシー又は脱力発作の治療を必要とする対象におけるナルコレプシー又は脱力発作の治療に有用な化合物を提供する。関連する医薬組成物及び方法も本明細書で提供される。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩：

【化 1】



10

又はその薬学的に許容される塩であって、

20

式中、

環 A は、フェニル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、及びトリ
アジニルからなる群から選択され、更に、前記環は、非置換であるか、又はそれぞれ独立
して、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキル、若しくはハロゲンから選択され
る、1～3 個の置換基で置換されており、

X は N 又は CH であり、

Y は、 $S(=O)_2$ 、 $C(=O)$ 、又は $S(=O)(=NR_e)$ であり、

R_e は、H、 $C_1 \sim C_3$ アルキル又は $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルからなる群から選択さ
れ、

E は、 NR_aR_b 、 $C_1 \sim C_3$ アルキレン- NR_aR_b 、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_2 \sim C_4$
アルケニル、 $C_2 \sim C_4$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_3$ アルキレン
- ($C_3 \sim C_8$ シクロアルキル)、4～10 員ヘテロシクリル、 $C_1 \sim C_3$ アルキレン
- (4～10 員ヘテロシクリル)、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $C_1 \sim C_3$ アルキレン- ($C_6 \sim C_{10}$
アリール)、5～7 員ヘテロアリール及び $C_1 \sim C_3$ アルキレン- (5～7 員
ヘテロアリール) からなる群から選択され、ここで、前記 $C_1 \sim C_3$ アルキレン- NR_a
 R_b 、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_2 \sim C_4$ アルケニル、 $C_2 \sim C_4$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$
シクロアルキル、 $C_1 \sim C_3$ アルキレン- ($C_3 \sim C_8$ シクロアルキル)、4～10 員ヘテ
ロシクリル、 $C_1 \sim C_3$ アルキレン- (4～10 員ヘテロシクリル)、 $C_6 \sim C_{10}$ アリ
ール、 $C_1 \sim C_3$ アルキレン- ($C_6 \sim C_{10}$ アリール)、5～7 員ヘテロアリール又は
 $C_1 \sim C_3$ アルキレン- (5～7 員ヘテロアリール) は、非置換であるか、又は 1 つ以上
のハロゲン、ヒドロキシル、 NR_cR_d 、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 $C_1 \sim C_3$ アル
キル若しくは $C_1 \sim C_3$ アルコキシルで置換されており、

30

40

R_a 及び R_b は、それぞれ独立して、H、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_3 \sim C_5$ シクロアル
キル、及び 4～7 員ヘテロシクリルからなる群から選択され、ここで、前記 $C_1 \sim C_3$
アルキル、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキル、又は 4～7 員ヘテロシクリルは、非置換であるか、
又は 1 つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、又は $C_1 \sim C_3$ アルコキ
シルで置換されており、

あるいは、 R_a 及び R_b は、それらが結合している N 原子と一緒に、4～7 員ヘ
テロシクリル又は 5～7 員ヘテロアリールを形成し、ここで、前記 4～7 員ヘテロシクリ
ル又は 5～7 員ヘテロアリールは、非置換であるか、又は 1 つ以上のハロゲン、ヒドロキ

50

シル、 NR_cR_d 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルコキシル若しくは1～3個のハロゲンで置換された $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルキルで置換されており、

R_1 は、 $\text{C}(=\text{O})-\text{C}_1\sim\text{C}_4$ アルキル、 $\text{C}(=\text{O})-\text{C}_1\sim\text{C}_4$ アルコキシル、 $\text{C}(=\text{O})-(\text{CR}_c\text{R}_d)_n-\text{C}_3\sim\text{C}_8$ シクロアルキル、 $\text{C}(=\text{O})-(\text{CR}_c\text{R}_d)_n-(4\sim7$ 員ヘテロシクリル)、 $\text{C}(=\text{O})-(\text{CR}_c\text{R}_d)_n-(\text{C}_6\sim\text{C}_{10}$ アリー
ル)、 $\text{C}(=\text{O})-(\text{CR}_c\text{R}_d)_n-(5\sim10$ 員ヘテロアリール)、 $\text{C}(=\text{O})-\text{O}-(\text{CR}_c\text{R}_d)_n-\text{C}_3\sim\text{C}_8$ シクロアルキル、 $\text{C}(=\text{O})-\text{O}-(\text{CR}_c\text{R}_d)_n-(4\sim7$ 員ヘテロシクリル)、 $(\text{CR}_c\text{R}_d)_n-(\text{C}_6\sim\text{C}_{10}$ アリール)及び $(\text{CR}_c\text{R}_d)_n-(5\sim10$ 員ヘテロアリール)からなる群から選択され、式中、前記 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ アルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ アルコキシル、 $\text{C}_3\sim\text{C}_8$ シクロアルキル、4～7員ヘテロシクリル、 $\text{C}_6\sim\text{C}_{10}$ アリール又は5～10員ヘテロアリールは、非置換であるか、又は1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、非置換 $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルキル、又は1つ以上のハロゲン若しくは重水素で置換された $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルキルで置換されており、

10

R_c 及び R_d は、それぞれ独立して、H、非置換 $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルキル、又は1つ以上のハロゲン若しくは重水素で置換された $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルキルであり、

n は、0、1又は2であり、

R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 及び R_8 のそれぞれは、独立して、H、ハロゲン、非置換 $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルキル、又は1つ以上のハロゲン若しくは重水素で置換された $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルキルであり、

あるいは、 R_3 及び R_6 は一緒になって、非置換 $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルキレン又は1つ以上のハロゲンで置換された $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルキレンを形成し、

20

あるいは、 R_4 及び R_5 は一緒になって、非置換 $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルキレン又は1つ以上のハロゲンで置換された $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルキレンを形成し、

m は0又は1であり、

p は、0、1、2、3又は4であり、

各 R_9 は、独立して、重水素、ハロゲン、ヒドロキシル及びシアノからなる群から選択され、

ただし、

Y は $\text{S}(=\text{O})_2$ であり、

m は1であり、

30

E は、 NR_aR_b 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルキレン- NR_aR_b 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルキル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_4$ アルケニル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_4$ アルキニル、 $\text{C}_3\sim\text{C}_8$ シクロアルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルキレン- $(\text{C}_3\sim\text{C}_8$ シクロアルキル)、4員～10員ヘテロシクリル、又は $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルキレン- $(4$ 員～10員ヘテロシクリル)であり、前記 $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルキレン- NR_aR_b 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルキル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_4$ アルケニル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_4$ アルキニル、 $\text{C}_3\sim\text{C}_8$ シクロアルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルキレン- $(\text{C}_3\sim\text{C}_8$ シクロアルキル)、4員～10員ヘテロシクリル、又は $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルキレン- $(4$ 員～10員ヘテロシクリル)は、非置換であるか、又は1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルキル、若しくは $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルコキシで置換されており、

R_1 は、 $(\text{CR}_c\text{R}_d)_n-(\text{C}_6\sim\text{C}_{10}$ アリール)又は $(\text{CR}_c\text{R}_d)_n-(5\sim10$ 員ヘテロアリール)であり、

40

n は0又は1であり、

R_a 及び R_b は、それぞれ独立して、H又は非置換 $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルキルであり、

環Aは、非置換であるか、又はそれぞれ独立して、 $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルキル若しくはハロゲンから選択される、1～3個の置換基で置換されており、

X はNである、

式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項2】

環Aがフェニル環であり、前記環が非置換であるか、又はそれぞれ独立して、 $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルキル、 $\text{C}_3\sim\text{C}_5$ シクロアルキル、若しくはハロゲンから選択される、1～3個の

50

置換基で置換されている、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

環 A がフェニル環であり、前記環が非置換であるか、又はそれぞれ独立して、C₁～C₃ アルキル、C₃～C₅ シクロアルキル若しくはハロゲンから選択される 1～2 個の置換基で置換されている、請求項 1 又は 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

環 A がフェニル環であり、前記環が、それぞれ独立して C₁～C₃ アルキル、C₃～C₅ シクロアルキル、若しくはハロゲンから選択される、1～2 個の置換基で置換されている、請求項 1～3 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 5】

環 A がフェニル環であり、前記環が、それぞれ独立して C₁～C₃ アルキル若しくはハロゲンから選択される、1～2 個の置換基で置換されている、請求項 1～4 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 6】

環 A がフェニル環であり、前記環が、それぞれ独立してハロゲンから選択される 1～2 個の置換基で置換されている、請求項 1～5 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 7】

環 A がフェニル環であり、前記環が、それぞれ独立して F 又は Cl から選択される 1～2 個の置換基で置換されている、請求項 1～6 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 8】

環 A がフェニル環であり、前記環が 1～2 個の置換基で置換されている、請求項 1～7 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 9】

環 A が 3-フルオロフェニルである、請求項 1～8 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 10】

環 A がピリジニル環であり、前記環が非置換であるか、又はそれぞれ独立して、C₁～C₃ アルキル、C₃～C₅ シクロアルキル若しくはハロゲンから選択される、1～3 個の置換基で置換されている、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 11】

環 A がピリジニル環であり、前記環が非置換であるか、又はそれぞれ独立して、C₁～C₃ アルキル、C₃～C₅ シクロアルキル若しくはハロゲンから選択される 1～2 個の置換基で置換されている、請求項 1 又は請求項 10 に記載の化合物。

【請求項 12】

環 A がピリジニル環であり、前記環が、それぞれ独立して C₁～C₃ アルキル、C₃～C₅ シクロアルキル若しくはハロゲンから選択される、1～2 個の置換基で置換されている、請求項 1、10 又は 11 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 13】

環 A がピリジニル環であり、前記環が、それぞれ独立して C₁～C₃ アルキル若しくはハロゲンから選択される、1～2 個の置換基で置換されている、請求項 1 又は 10～12 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 14】

環 A がピリジニル環であり、前記環が、それぞれ独立してハロゲンから選択される 1～2 個の置換基で置換されている、請求項 1 又は 10～13 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 15】

環 A がピリジニル環であり、前記環が、それぞれ独立して C₁～C₃ アルキルから選択される、1～2 個の置換基で置換されている、請求項 1 又は 10～14 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 16】

環 A がピリジニル環であり、前記環が C₃～C₅ シクロアルキルで一置換されている、

10

20

30

40

50

請求項 1 又は 10～15 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 17】

環 A がピリダジニル環であり、前記環が非置換であるか、又はそれぞれ独立して、C₁～C₃ アルキル、C₃～C₅ シクロアルキル、若しくはハロゲンから選択される、1～3 個の置換基で置換されている、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 18】

環 A がピリダジニル環であり、前記環が非置換であるか、又はそれぞれ独立して C₁～C₃ アルキル、C₃～C₅ シクロアルキル、若しくはハロゲンから選択される、1～2 個の置換基で置換されている、請求項 1 又は 17 に記載の化合物。

【請求項 19】

環 A がピリダジニル環であり、前記環が、それぞれ独立して C₁～C₃ アルキル、C₃～C₅ シクロアルキル若しくはハロゲンから選択される、1～2 個の置換基で置換されている、請求項 1、17 又は 18 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 20】

環 A がピリダジニル環であり、前記環が、それぞれ独立して C₁～C₃ アルキル若しくはハロゲンから選択される、1～2 個の置換基で置換されている、請求項 1 又は 17～19 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 21】

環 A がピリダジニル環であり、前記環が、それぞれ独立してハロゲンから選択される 1～2 個の置換基で置換されている、請求項 1 又は 17～20 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 22】

環 A がピリダジニル環であり、前記環が、それぞれ独立して C₁～C₃ アルキルから選択される、1～2 個の置換基で置換されている、請求項 1 又は 17～19 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 23】

環 A がピリダジニル環であり、前記環が C₃～C₅ シクロアルキルで一置換されている、請求項 1 又は 17～19 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 24】

環 A がピリミジニル環であり、前記環が非置換であるか、又はそれぞれ独立して、C₁～C₃ アルキル、C₃～C₅ シクロアルキル、若しくはハロゲンから選択される、1～3 個の置換基で置換されている、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 25】

環 A がピリミジニル環であり、前記環が非置換であるか、又はそれぞれ独立して、C₁～C₃ アルキル、C₃～C₅ シクロアルキル、若しくはハロゲンから選択される、1～2 個の置換基で置換されている、請求項 1 又は 24 に記載の化合物。

【請求項 26】

環 A がピリミジニル環であり、前記環が、それぞれ独立して C₁～C₃ アルキル、C₃～C₅ シクロアルキル若しくはハロゲンから選択される、1～2 個の置換基で置換されている、請求項 1、24 又は 25 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 27】

環 A がピリミジニル環であり、前記環が、それぞれ独立して C₁～C₃ アルキル若しくはハロゲンから選択される、1～2 個の置換基で置換されている、請求項 1 又は 24～26 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 28】

環 A がピリミジニル環であり、前記環が、それぞれ独立してハロゲンから選択される 1～2 個の置換基で置換されている、請求項 1 又は 24～27 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 29】

環 A がピリミジニル環であり、前記環が、それぞれ独立して C₁～C₃ アルキルから選

10

20

30

40

50

択される、1～2個の置換基で置換されている、請求項1又は24～28のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項30】

環Aがピリジニル環であり、前記環がC₃～C₅シクロアルキルで一置換されている、請求項1又は24～29のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項31】

環Aがピラジニル環であり、前記環が非置換であるか、又はそれぞれ独立して、C₁～C₃アルキル、C₃～C₅シクロアルキル、若しくはハロゲンから選択される、1～3個の置換基で置換されている、請求項1に記載の化合物。

【請求項32】

環Aがピラジニル環であり、前記環が非置換であるか、又はそれぞれ独立してC₁～C₃アルキル、C₃～C₅シクロアルキル、若しくはハロゲンから選択される、1～2個の置換基で置換されている、請求項1又は31に記載の化合物。

【請求項33】

環Aがピラジニル環であり、前記環が、それぞれ独立してC₁～C₃アルキル、C₃～C₅シクロアルキル若しくはハロゲンから選択される、1～2個の置換基で置換されている、請求項1、31又は32のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項34】

環Aがピラジニル環であり、前記環が、それぞれ独立してC₁～C₃アルキル又はハロゲンから選択される1～2個の置換基で置換されている、請求項1又は31～33のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項35】

環Aがピラジニル環であり、前記環が、それぞれ独立してハロゲンから選択される1～2個の置換基で置換されている、請求項1又は31～34のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項36】

環Aがピラジニル環であり、前記環が、それぞれ独立してC₁～C₃アルキルから選択される、1～2個の置換基で置換されている、請求項1又は31～35のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項37】

環Aがピラジニル環であり、前記環がC₃～C₅シクロアルキルで一置換されている、請求項1又は31～36のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項38】

環Aがトリアジニル環であり、前記環が非置換であるか、又はそれぞれ独立して、C₁～C₃アルキル、C₃～C₅シクロアルキル、若しくはハロゲンから選択される、1～3個の置換基で置換されている、請求項1に記載の化合物。

【請求項39】

環Aがトリアジニル環であり、前記環が非置換であるか、又はそれぞれ独立して、C₁～C₃アルキル、C₃～C₅シクロアルキル、若しくはハロゲンから選択される、1～2個の置換基で置換されている、請求項1又は38に記載の化合物。

【請求項40】

環Aがトリアジニル環であり、前記環が、それぞれ独立してC₁～C₃アルキル、C₃～C₅シクロアルキル若しくはハロゲンから選択される、1～2個の置換基で置換されている、請求項1、38又は39のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項41】

環Aがトリアジニル環であり、前記環が、それぞれ独立してC₁～C₃アルキル若しくはハロゲンから選択される、1～2個の置換基で置換されている、請求項1又は38～40のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項42】

環Aがトリアジニル環であり、前記環が、それぞれ独立してハロゲンから選択される1

10

20

30

40

50

～ 2 個の置換基で置換されている、請求項 1 又は 38～41 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 43】

環 A がトリアジニル環であり、前記環がそれぞれ独立して $C_1 \sim C_3$ アルキルから選択される、1～2 個の置換基で置換されている、請求項 1 又は 38～42 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 44】

環 A がトリアジニル環であり、前記環が $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルで一置換されている、請求項 1 又は 38～43 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 45】

p が 0 である、請求項 1～44 のいずれか一項に記載の化合物。

10

【請求項 46】

p が 1 である、請求項 1～44 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 47】

p が 2 である、請求項 1～44 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 48】

p が 3 である、請求項 1～44 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 49】

p が 4 である、請求項 1～44 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 50】

p が 0、1、又は 2 である、請求項 1～44 のいずれか一項に記載の化合物。

20

【請求項 51】

p が 0 又は 1 である、請求項 1～44 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 52】

E が NR_aR_b である、請求項 1～51 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 53】

E が $C_1 \sim C_3$ アルキレン- NR_aR_b である、請求項 1～51 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 54】

E が、非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキル、非置換 $C_2 \sim C_4$ アルケニル又は非置換 $C_2 \sim C_4$ アルキニルである、請求項 1～51 のいずれか一項に記載の化合物。

30

【請求項 55】

E が、1 つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_3$ アルキル又は $C_1 \sim C_3$ アルコキシルで置換された $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_2 \sim C_4$ アルケニル又は $C_2 \sim C_4$ アルキニルである、請求項 1～51 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 56】

E が非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキルである、請求項 1～51 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 57】

E が、1 つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、 NR_cR_d 、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 $C_1 \sim C_3$ アルキル又は $C_1 \sim C_3$ アルコキシルで置換された $C_1 \sim C_3$ アルキルである、請求項 1～51 のいずれか一項に記載の化合物。

40

【請求項 58】

E が非置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルである、請求項 1～51 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 59】

E が、1 つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、 NR_cR_d 、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 $C_1 \sim C_3$ アルキル又は $C_1 \sim C_3$ アルコキシルで置換された $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルである、請求項 1～51 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 60】

50

E が非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキレンー ($C_3 \sim C_8$ シクロアルキル) である、請求項 1 ～ 51 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 61】

E が、1 つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、 $NR_c R_d$ 、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 $C_1 \sim C_3$ アルキル又は $C_1 \sim C_3$ アルコキシルで置換された $C_1 \sim C_3$ アルキレンー ($C_3 \sim C_8$ シクロアルキル) である、請求項 1 ～ 51 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 62】

E が非置換 4 ～ 10 員ヘテロシクリルである、請求項 1 ～ 51 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 63】

E が、1 つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、 $NR_c R_d$ 、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 $C_1 \sim C_3$ アルキル又は $C_1 \sim C_3$ アルコキシルで置換された 4 ～ 10 員ヘテロシクリルである、請求項 1 ～ 51 のいずれか一項に記載の化合物。

10

【請求項 64】

E が非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキレンー (4 ～ 10 員ヘテロシクリル) である、請求項 1 ～ 51 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 65】

E が、1 つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、 $NR_c R_d$ 、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 $C_1 \sim C_3$ アルキル又は $C_1 \sim C_3$ アルコキシルで置換された $C_1 \sim C_3$ アルキレンー (4 ～ 10 員ヘテロシクリル) である、請求項 1 ～ 51 のいずれか一項に記載の化合物。

20

【請求項 66】

E が非置換 $C_6 \sim C_{10}$ アリールである、請求項 1 ～ 51 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 67】

E が、1 つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、 $NR_c R_d$ 、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 $C_1 \sim C_3$ アルキル又は $C_1 \sim C_3$ アルコキシルで置換された $C_6 \sim C_{10}$ - アリールである、請求項 1 ～ 51 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 68】

E が非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキレンー ($C_6 \sim C_{10}$ アリール) である、請求項 1 ～ 51 のいずれか一項に記載の化合物。

30

【請求項 69】

E が、1 つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、 $NR_c R_d$ 、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 $C_1 \sim C_3$ アルキル又は $C_1 \sim C_3$ アルコキシルで置換された $C_1 \sim C_3$ アルキレンー ($C_6 \sim C_{10}$ - アリール) である、請求項 1 ～ 51 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 70】

E が非置換 5 ～ 7 員ヘテロアリールである、請求項 1 ～ 51 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 71】

E が、1 つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、 $NR_c R_d$ 、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 $C_1 \sim C_3$ アルキル又は $C_1 \sim C_3$ アルコキシルで置換された 5 ～ 7 員ヘテロアリールである、請求項 1 ～ 51 のいずれか一項に記載の化合物。

40

【請求項 72】

E が非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキレンー (5 ～ 7 員ヘテロアリール) である、請求項 1 ～ 51 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 73】

E が、1 つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、 $NR_c R_d$ 、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 $C_1 \sim C_3$ アルキル又は $C_1 \sim C_3$ アルコキシルで置換された $C_1 \sim C_3$ アルキレンー (5 ～ 7 員ヘテロアリール) である、請求項 1 ～ 51 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 74】

E が、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_2 \sim C_4$ アルケニル、 $C_2 \sim C_4$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$

50

シクロアルキル、 $C_1 \sim C_3$ アルキレンー ($C_3 \sim C_8$ シクロアルキル)、4～10員ヘテロシクリル、又は $C_1 \sim C_3$ アルキレンー (4～10員ヘテロシクリル) であり、前記 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_2 \sim C_4$ アルケニル、 $C_2 \sim C_4$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_3$ アルキレンー ($C_3 \sim C_8$ シクロアルキル)、4～10員ヘテロシクリル、又は $C_1 \sim C_3$ アルキレンー (4～10員ヘテロシクリル) が、非置換であるか、又は1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、 $NR_c R_d$ 、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、又は $C_1 \sim C_3$ アルコキシルで置換されている、請求項1～51のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項75】

Eが、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_3$ アルキレンー ($C_3 \sim C_8$ シクロアルキル)、4～10員ヘテロシクリル、又は $C_1 \sim C_3$ アルキレンー (4～10員ヘテロシクリル) であり、前記 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_3$ アルキレンー ($C_3 \sim C_8$ シクロアルキル)、4～10員ヘテロシクリル、又は $C_1 \sim C_3$ アルキレンー (4～10員ヘテロシクリル) が非置換であるか、又は1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、 $NR_c R_d$ 、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、又は $C_1 \sim C_3$ アルコキシルで置換されている、請求項1～51のいずれか一項に記載の化合物。

10

【請求項76】

Eが $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル又は $C_1 \sim C_3$ アルキレンー ($C_3 \sim C_8$ シクロアルキル) であり、前記 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル又は $C_1 \sim C_3$ アルキレンー ($C_3 \sim C_8$ シクロアルキル) が非置換であるか、又は1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、 $NR_c R_d$ 、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 $C_1 \sim C_3$ アルキル若しくは $C_1 \sim C_3$ アルコキシルで置換されている、請求項1～51のいずれか一項に記載の化合物。

20

【請求項77】

Eがメチルである、請求項1～51のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項78】

Eが、1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、 $NR_c R_d$ 、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 $C_1 \sim C_3$ アルキル又は $C_1 \sim C_3$ アルコキシルで置換されたメチルである、請求項1～51のいずれか一項に記載の化合物。

30

【請求項79】

Eが CF_3 である、請求項1～51のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項80】

Eが CHF_2 である、請求項1～51のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項81】

Eが CH_2F である、請求項1～51のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項82】

Eが $NH(CH_3)$ である、請求項1～51のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項83】

Eが $N(CH_3)_2$ である、請求項1～51のいずれか一項に記載の化合物。

40

【請求項84】

Eが、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $C_1 \sim C_3$ アルキレンー ($C_6 \sim C_{10}$ アリール)、5～7員ヘテロアリール又は $C_1 \sim C_3$ アルキレンー (5～7員ヘテロアリール) である、請求項1～51のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項85】

Eが非置換 $C_6 \sim C_{10}$ アリール又は $C_1 \sim C_3$ アルキレンー ($C_6 \sim C_{10}$ アリール) である、請求項1～51のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項86】

Eが、1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、 $NR_c R_d$ 、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 $C_1 \sim C_3$ アルキル又は $C_1 \sim C_3$ アルコキシルで置換された $C_6 \sim C_{10}$ アリール又

50

は $C_1 \sim C_3$ アルキレンー ($C_6 \sim C_{10}$ アリール) である、請求項 1 ～ 51 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 87】

E が 5 ～ 7 員ヘテロアリール又は $C_1 \sim C_3$ アルキレンー (5 ～ 7 員ヘテロアリール) である、請求項 1 ～ 51 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 88】

E が非置換 5 ～ 7 員ヘテロアリール又は $C_1 \sim C_3$ アルキレンー (5 ～ 7 員ヘテロアリール) である、請求項 1 ～ 51 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 89】

E が、1 つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、 NR_cR_d 、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 $C_1 \sim C_3$ アルキル又は $C_1 \sim C_3$ アルコキシルで置換された 5 ～ 7 員ヘテロアリール又は $C_1 \sim C_3$ アルキレンー (5 ～ 7 員ヘテロアリール) である、請求項 1 ～ 51 のいずれか一項に記載の化合物。

10

【請求項 90】

Y が $S(=O)_2$ である、請求項 1 ～ 89 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 91】

Y が $C(=O)$ である、請求項 1 ～ 89 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 92】

Y が $S(=O)(=NR_e)$ である、請求項 1 ～ 89 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 93】

X が N である、請求項 1 ～ 92 のいずれか一項に記載の化合物。

20

【請求項 94】

X が CH である、請求項 1 ～ 92 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 95】

R_1 が、 $C(=O)-C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C(=O)-C_1 \sim C_4$ アルコキシル、 $C(=O)-(CR_cR_d)_n-C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C(=O)-(CR_cR_d)_n-(4 \sim 7$ 員ヘテロシクリル)、 $C(=O)-(CR_cR_d)_n-(C_6 \sim C_{10}$ アリール)、及び $C(=O)-(CR_cR_d)_n-(5 \sim 10$ 員ヘテロアリール) からなる群から選択され、前記 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、4 ～ 7 員ヘテロシクリル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、又は 5 ～ 10 員ヘテロアリールが非置換であるか、又は 1 つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキル、又は 1 つ以上のハロゲン若しくは重水素で置換された $C_1 \sim C_3$ アルキルで置換されている、請求項 1 ～ 94 のいずれか一項に記載の化合物。

30

【請求項 96】

R_1 が、 $C(=O)-C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C(=O)-C_1 \sim C_4$ アルコキシル、及び $C(=O)-(CR_cR_d)_n-C_3 \sim C_8$ シクロアルキルからなる群から選択され、前記 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシル、又は $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルが、非置換であるか、又は 1 つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキル、又は 1 つ以上のハロゲン若しくは重水素で置換された $C_1 \sim C_3$ アルキルで置換されている、請求項 1 ～ 94 のいずれか一項に記載の化合物。

40

【請求項 97】

R_1 が、 $C(=O)-(CR_cR_d)_n-(4 \sim 7$ 員ヘテロシクリル)、 $C(=O)-(CR_cR_d)_n-(C_6 \sim C_{10}$ アリール) 及び $C(=O)-(CR_cR_d)_n-(5 \sim 10$ 員ヘテロアリール) からなる群から選択され、前記 4 ～ 7 員ヘテロシクリル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール又は 5 ～ 10 員ヘテロアリールが、非置換であるか、又は 1 つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキル、又は 1 つ以上のハロゲン若しくは重水素で置換された $C_1 \sim C_3$ アルキルで置換されている、請求項 1 ～ 94 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 98】

R_1 が $C(=O)-C_1 \sim C_4$ アルキルであり、前記 $C_1 \sim C_4$ アルキルが非置換であ

50

るか、又は1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキル、又は1つ以上のハロゲン若しくは重水素で置換された $C_1 \sim C_3$ アルキルで置換されている、請求項1～94のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項99】

R_1 が $C(=O) - C_1 \sim C_4$ アルコキシルであり、前記 $C_1 \sim C_4$ アルコキシルが非置換であるか、又は1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキル、又は1つ以上のハロゲン若しくは重水素で置換された $C_1 \sim C_3$ アルキルで置換されている、請求項1～94のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項100】

R_1 が $C(=O) - (CR_c R_d)_n - C_3 \sim C_8$ シクロアルキルであり、前記 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルが非置換であるか、又は1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキル、又は1つ以上のハロゲン若しくは重水素で置換された $C_1 \sim C_3$ アルキルで置換されている、請求項1～94のいずれか一項に記載の化合物。

10

【請求項101】

R_1 が $C(=O) - (CR_c R_d)_n - (4 \sim 7 \text{ 員ヘテロシクリル})$ であり、前記 $4 \sim 7$ 員ヘテロシクリルが非置換であるか、又は1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキル、又は1つ以上のハロゲン若しくは重水素で置換された $C_1 \sim C_3$ アルキルで置換されている、請求項1～94のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項102】

R_1 が $C(=O) - (CR_c R_d)_n - (C_6 \sim C_{10} \text{ アリール})$ であり、前記 $C_6 \sim C_{10}$ アリールが非置換であるか、又は1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキル、又は1つ以上のハロゲン若しくは重水素で置換された $C_1 \sim C_3$ アルキルで置換されている、請求項1～94のいずれか一項に記載の化合物。

20

【請求項103】

R_1 が $C(=O) - (CR_c R_d)_n - (5 \sim 10 \text{ 員ヘテロアリール})$ であり、前記 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリールが非置換であるか、又は1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキル、又は1つ以上のハロゲン若しくは重水素で置換された $C_1 \sim C_3$ アルキルで置換されている、請求項1～94のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項104】

R_1 が $C(=O) - (CR_c R_d)_n - (5 \sim 7 \text{ 員ヘテロシクリル})$ であり、前記 $5 \sim 7$ 員ヘテロシクリルが非置換であるか、又は1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキル、又は1つ以上のハロゲン若しくは重水素で置換された $C_1 \sim C_3$ アルキルで置換されている、請求項1～94のいずれか一項に記載の化合物。

30

【請求項105】

R_1 が $C(=O) - (CR_c R_d)_n - (5 \sim 6 \text{ 員ヘテロシクリル})$ であり、前記 $5 \sim 6$ 員ヘテロシクリルが非置換であるか、又は1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキル、又は1つ以上のハロゲン若しくは重水素で置換された $C_1 \sim C_3$ アルキルで置換されている、請求項1～94のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項106】

R_1 が $C(=O) - (CR_c R_d)_n - (5 \text{ 員ヘテロシクリル})$ であり、前記 5 員ヘテロシクリルが非置換であるか、又は1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキル、又は1つ以上のハロゲン若しくは重水素で置換された $C_1 \sim C_3$ アルキルで置換されている、請求項1～94のいずれか一項に記載の化合物。

40

【請求項107】

R_1 が $C(=O) - (CR_c R_d)_n - (6 \text{ 員ヘテロシクリル})$ であり、前記 6 員ヘテロシクリルが非置換であるか、又は1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキル、又は1つ以上のハロゲン若しくは重水素で置換された $C_1 \sim C_3$ アルキルで置換されている、請求項1～94のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項108】

R_1 が $C(=O) - (CR_c R_d)_n - (C_6 \text{ アリール})$ であり、前記 C_6 アリールが

50

非置換であるか、又は1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキル、又は1つ以上のハロゲン若しくは重水素で置換された $C_1 \sim C_3$ アルキルで置換されている、請求項1～94のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項109】

R_1 が $C(=O) - (CR_c R_d)_n - (C_8 \text{アリール})$ であり、前記 C_8 アリールが非置換であるか、又は1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキル、又は1つ以上のハロゲン若しくは重水素で置換された $C_1 \sim C_3$ アルキルで置換されている、請求項1～94のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項110】

R_1 が $C(=O) - (CR_c R_d)_n - (C_{10} \text{アリール})$ であり、前記 C_{10} アリールが非置換であるか、又は1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキル、又は1つ以上のハロゲン若しくは重水素で置換された $C_1 \sim C_3$ アルキルで置換されている、請求項1～94のいずれか一項に記載の化合物。

10

【請求項111】

R_1 が $C(=O) - (CR_c R_d)_n - (5 \sim 6 \text{員ヘテロアリール})$ であり、前記5～6員ヘテロアリールが非置換であるか、又は1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキル、又は1つ以上のハロゲン若しくは重水素で置換された $C_1 \sim C_3$ アルキルで置換されている、請求項1～94のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項112】

R_1 が $C(=O) - (CR_c R_d)_n - (5 \text{員ヘテロアリール})$ であり、前記5員ヘテロアリールが非置換であるか、又は1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキル、又は1つ以上のハロゲン若しくは重水素で置換された $C_1 \sim C_3$ アルキルで置換されている、請求項1～94のいずれか一項に記載の化合物。

20

【請求項113】

R_1 が $C(=O) - (CR_c R_d)_n - (6 \text{員ヘテロアリール})$ であり、前記6員ヘテロアリールが非置換であるか、又は1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキル、又は1つ以上のハロゲン若しくは重水素で置換された $C_1 \sim C_3$ アルキルで置換されている、請求項1～94のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項114】

R_1 が $C(=O) - (CR_c R_d)_n - (7 \text{員ヘテロアリール})$ であり、前記7員ヘテロアリールが非置換であるか、又は1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキル、又は1つ以上のハロゲン若しくは重水素で置換された $C_1 \sim C_3$ アルキルで置換されている、請求項1～94のいずれか一項に記載の化合物。

30

【請求項115】

R_1 が $C(=O) - O - (CR_c R_d)_n - C_3 \sim C_8 \text{シクロアルキル}$ 又は $C(=O) - O - (CR_c R_d)_n - (4 \sim 7 \text{員ヘテロシクリル})$ であり、前記 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル又は4～7員ヘテロシクリルが非置換であるか、又は1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキル、又は1つ以上のハロゲン若しくは重水素で置換された $C_1 \sim C_3$ アルキルで置換されている、請求項1～94のいずれか一項に記載の化合物。

40

【請求項116】

R_1 が $C(=O) - O - (CR_c R_d)_n - C_3 \sim C_8 \text{シクロアルキル}$ であり、前記 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルが非置換であるか、又は1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキル、又は1つ以上のハロゲン若しくは重水素で置換された $C_1 \sim C_3$ アルキルで置換されている、請求項1～94のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項117】

R_1 が $C(=O) - O - (CR_c R_d)_n - (4 \sim 7 \text{員ヘテロシクリル})$ であり、前記4～7員ヘテロシクリルが非置換であるか、又は1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキル、又は1つ以上のハロゲン若しくは重水素で置換された $C_1 \sim C_3$ アルキルで置換されている、請求項1～94のいずれか一項に記載の化合物。

50

【請求項 118】

R_1 が $C(=O)-O-(CR_cR_d)_n-C_3\sim C_5$ シクロアルキルであり、前記 $C_3\sim C_5$ シクロアルキルが非置換であるか、又は 1 つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、非置換 $C_1\sim C_3$ アルキル、又は 1 つ以上のハロゲン若しくは重水素で置換された $C_1\sim C_3$ アルキルで置換されている、請求項 1～94 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 119】

R_1 が $C(=O)-O-(CR_cR_d)_n-(5\sim 6$ 員ヘテロシクリル) であり、前記 5～6 員ヘテロシクリルが非置換であるか、又は 1 つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、非置換 $C_1\sim C_3$ アルキル、又は 1 つ以上のハロゲン若しくは重水素で置換された $C_1\sim C_3$ アルキルで置換されている、請求項 1～94 のいずれか一項に記載の化合物。

10

【請求項 120】

R_1 が $C(=O)-O-(CR_cR_d)_n-(5$ 員ヘテロシクリル) であり、前記 5 員ヘテロシクリルが非置換であるか、又は 1 つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、非置換 $C_1\sim C_3$ アルキル、又は 1 つ以上のハロゲン若しくは重水素で置換された $C_1\sim C_3$ アルキルで置換されている、請求項 1～94 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 121】

R_1 が $C(=O)-O-(CR_cR_d)_n-(6$ 員ヘテロシクリル) であり、前記 6 員ヘテロシクリルが非置換であるか、又は 1 つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、非置換 $C_1\sim C_3$ アルキル、又は 1 つ以上のハロゲン若しくは重水素で置換された $C_1\sim C_3$ アルキルで置換されている、請求項 1～94 のいずれか一項に記載の化合物。

20

【請求項 122】

R_1 が $(CR_cR_d)_n-(C_6\sim C_{10}$ アリール) 又は $(CR_cR_d)_n-(5\sim 10$ 員ヘテロアリール) であり、前記 $C_6\sim C_{10}$ アリール又は 5～10 員ヘテロアリールが非置換である、請求項 1～94 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 123】

R_1 が $(CR_cR_d)_n-(C_6\sim C_{10}$ アリール) 又は $(CR_cR_d)_n-(5\sim 10$ 員ヘテロアリール) であり、前記 $C_6\sim C_{10}$ アリール又は 5～10 員ヘテロアリールが、1 つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、非置換 $C_1\sim C_3$ アルキル、又は 1 つ以上のハロゲン若しくは重水素で置換された $C_1\sim C_3$ アルキルで置換されている、請求項 1～94 のいずれか一項に記載の化合物。

30

【請求項 124】

R_1 が $(CR_cR_d)_n-(C_6\sim C_{10}$ アリール) 又は $(CR_cR_d)_n-(5\sim 10$ 員ヘテロアリール) であり、前記 $C_6\sim C_{10}$ アリール又は 5～10 員ヘテロアリールが非置換であり、更に n が 0 である、請求項 1～94 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 125】

R_1 が $(CR_cR_d)_n-(C_6\sim C_{10}$ アリール) 又は $(CR_cR_d)_n-(5\sim 10$ 員ヘテロアリール) であり、前記 $C_6\sim C_{10}$ アリール又は 5～10 員ヘテロアリールが、1 つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、非置換 $C_1\sim C_3$ アルキル又は 1 つ以上のハロゲン若しくは重水素で置換された $C_1\sim C_3$ アルキルで置換されており、更に n が 0 である、請求項 1～94 のいずれか一項に記載の化合物。

40

【請求項 126】

R_1 が $(CR_cR_d)_n-(C_6\sim C_{10}$ アリール) 又は $(CR_cR_d)_n-(5\sim 10$ 員ヘテロアリール) であり、前記 $C_6\sim C_{10}$ アリール又は 5～10 員ヘテロアリールが非置換であり、更に n が 1 である、請求項 1～94 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 127】

R_1 が $(CR_cR_d)_n-(C_6\sim C_{10}$ アリール) 又は $(CR_cR_d)_n-(5\sim 10$ 員ヘテロアリール) であり、前記 $C_6\sim C_{10}$ アリール又は 5～10 員ヘテロアリールが、1 つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、非置換 $C_1\sim C_3$ アルキル又は 1 つ以上のハロゲン若しくは重水素で置換された $C_1\sim C_3$ アルキルで置換されており、更に n が 1 である、請求項 1～94 のいずれか一項に記載の化合物。

50

【請求項 128】

R_1 が $(CR_c R_d)_n - (C_6 \sim C_{10} \text{アリール})$ であり、前記 $C_6 \sim C_{10}$ アリールが非置換である、請求項 1～94 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 129】

R_1 が $(CR_c R_d)_n - (C_6 \sim C_{10} \text{アリール})$ であり、前記 $C_6 \sim C_{10}$ アリールが、1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキル、又は1つ以上のハロゲン若しくは重水素で置換された $C_1 \sim C_3$ アルキルで置換されている、請求項 1～94 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 130】

R_1 が $(CR_c R_d)_n - (C_6 \sim C_{10} \text{アリール})$ であり、前記 $C_6 \sim C_{10}$ アリールが非置換であり、更に n が 0 である、請求項 1～94 のいずれか一項に記載の化合物。

10

【請求項 131】

R_1 が $(CR_c R_d)_n - (C_6 \sim C_{10} \text{アリール})$ であり、前記 $C_6 \sim C_{10}$ アリールが、1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキル、又は1つ以上のハロゲン若しくは重水素で置換された $C_1 \sim C_3$ アルキルで置換されており、更に n が 0 である、請求項 1～94 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 132】

R_1 が $(CR_c R_d)_n - (C_6 \sim C_{10} \text{アリール})$ であり、前記 $C_6 \sim C_{10}$ アリールが非置換であり、更に n が 1 である、請求項 1～94 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 133】

20

R_1 が $(CR_c R_d)_n - (C_6 \sim C_{10} \text{アリール})$ であり、前記 $C_6 \sim C_{10}$ アリールが、1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキル、又は1つ以上のハロゲン若しくは重水素で置換された $C_1 \sim C_3$ アルキルで置換されており、更に n が 1 である、請求項 1～94 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 134】

R_1 が $(CR_c R_d)_n - (5 \sim 10 \text{員ヘテロアリール})$ であり、5～10員ヘテロアリールが非置換である、請求項 1～94 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 135】

R_1 が $(CR_c R_d)_n - (5 \sim 10 \text{員ヘテロアリール})$ であり、前記 5～10員ヘテロアリールが、1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキル、又は1つ以上のハロゲン若しくは重水素で置換された $C_1 \sim C_3$ アルキルで置換されている、請求項 1～94 のいずれか一項に記載の化合物。

30

【請求項 136】

R_1 が $(CR_c R_d)_n - (5 \sim 10 \text{員ヘテロアリール})$ であり、前記 5～10員ヘテロアリールが非置換であり、更に n が 0 である、請求項 1～94 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 137】

R_1 が $(CR_c R_d)_n - (5 \sim 10 \text{員ヘテロアリール})$ であり、前記 5～10員ヘテロアリールが、1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキル、又は1つ以上のハロゲン若しくは重水素で置換された $C_1 \sim C_3$ アルキルで置換されており、更に n が 0 である、請求項 1～94 のいずれか一項に記載の化合物。

40

【請求項 138】

R_1 が $(CR_c R_d)_n - (5 \sim 10 \text{員ヘテロアリール})$ であり、前記 5～10員ヘテロアリールが非置換であり、更に n が 1 である、請求項 1～94 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 139】

R_1 が $(CR_c R_d)_n - (5 \sim 10 \text{員ヘテロアリール})$ であり、前記 5～10員ヘテロアリールが、1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキル、又は1つ以上のハロゲン若しくは重水素で置換された $C_1 \sim C_3$ アルキルで置換されており、更に n が 1 である、請求項 1～94 のいずれか一項に記載の化合物。

50

【請求項 140】

R_1 が $(CR_cR_d)_n$ - (フェニル) 又は $(CR_cR_d)_n$ - (5～7員ヘテロアリール) であり、前記フェニル又は5～7員ヘテロアリールが非置換である、請求項1～94のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 141】

R_1 が $(CR_cR_d)_n$ - (フェニル) 又は $(CR_cR_d)_n$ - (5～7員ヘテロアリール) であり、前記フェニル又は5～7員ヘテロアリールが、1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキル、又は1つ以上のハロゲン若しくは重水素で置換された $C_1 \sim C_3$ アルキルで置換されている、請求項1～94のいずれか一項に記載の化合物。

10

【請求項 142】

R_1 が $(CR_cR_d)_n$ - (フェニル) 又は $(CR_cR_d)_n$ - (5～7員ヘテロアリール) であり、前記フェニル又は5～7員ヘテロアリールが非置換であり、更に n が0である、請求項1～94のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 143】

R_1 が $(CR_cR_d)_n$ - (フェニル) 又は $(CR_cR_d)_n$ - (5～7員ヘテロアリール) であり、前記フェニル又は5～7員ヘテロアリールが、1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキル、又は1つ以上のハロゲン若しくは重水素で置換された $C_1 \sim C_3$ アルキルで置換されており、更に n が0である、請求項1～94のいずれか一項に記載の化合物。

20

【請求項 144】

R_1 が $(CR_cR_d)_n$ - (フェニル) 又は $(CR_cR_d)_n$ - (5～7員ヘテロアリール) であり、前記フェニル又は5～7員ヘテロアリールが非置換であり、更に n が1である、請求項1～94のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 145】

R_1 が $(CR_cR_d)_n$ - (フェニル) 又は $(CR_cR_d)_n$ - (5～7員ヘテロアリール) であり、前記フェニル又は5～7員ヘテロアリールが、1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキル、又は1つ以上のハロゲン若しくは重水素で置換された $C_1 \sim C_3$ アルキルで置換されており、更に n が1である、請求項1～94のいずれか一項に記載の化合物。

30

【請求項 146】

R_1 が $(CR_cR_d)_n$ - (フェニル) 又は $(CR_cR_d)_n$ - (6員ヘテロアリール) であり、前記フェニル又は6員ヘテロアリールが非置換である、請求項1～94のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 147】

R_1 が $(CR_cR_d)_n$ - (フェニル) 又は $(CR_cR_d)_n$ - (6員ヘテロアリール) であり、前記フェニル又は6員ヘテロアリールが、1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキル、又は1つ以上のハロゲン若しくは重水素で置換された $C_1 \sim C_3$ アルキルで置換されている、請求項1～94のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 148】

R_1 が $(CR_cR_d)_n$ - (フェニル) 又は $(CR_cR_d)_n$ - (6員ヘテロアリール) であり、前記フェニル又は6員ヘテロアリールが非置換であり、更に n が0である、請求項1～94のいずれか一項に記載の化合物。

40

【請求項 149】

R_1 が $(CR_cR_d)_n$ - (フェニル) 又は $(CR_cR_d)_n$ - (6員ヘテロアリール) であり、前記フェニル又は6員ヘテロアリールが、1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキル、又は1つ以上のハロゲン若しくは重水素で置換された $C_1 \sim C_3$ アルキルで置換されており、更に n が0である、請求項1～94のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 150】

50

R_1 が $(CR_cR_d)_n$ - (フェニル) 又は $(CR_cR_d)_n$ - (6 員ヘテロアリール) であり、前記フェニル又は 6 員ヘテロアリールが非置換であり、更に n が 1 である、請求項 1～94 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 151】

R_1 が $(CR_cR_d)_n$ - (フェニル) 又は $(CR_cR_d)_n$ - (6 員ヘテロアリール) であり、前記フェニル又は 6 員ヘテロアリールが、1 つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキル、又は 1 つ以上のハロゲン若しくは重水素で置換された $C_1 \sim C_3$ アルキルで置換されており、更に n が 1 である、請求項 1～94 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 152】

R_1 が $(CR_cR_d)_n$ - (6 員ヘテロアリール) であり、前記 6 員ヘテロアリールが非置換である、請求項 1～94 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 153】

R_1 が $(CR_cR_d)_n$ - (6 員ヘテロアリール) であり、前記 6 員ヘテロアリールが、1 つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキル、又は 1 つ以上のハロゲン若しくは重水素で置換された $C_1 \sim C_3$ アルキルで置換されている、請求項 1～94 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 154】

R_1 が $(CR_cR_d)_n$ - (6 員ヘテロアリール) であり、前記 6 員ヘテロアリールが非置換であり、更に n が 0 である、請求項 1～94 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 155】

R_1 が $(CR_cR_d)_n$ - (6 員ヘテロアリール) であり、前記 6 員ヘテロアリールが、1 つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキル、又は 1 つ以上のハロゲン若しくは重水素で置換された $C_1 \sim C_3$ アルキルで置換されており、更に n が 0 である、請求項 1～94 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 156】

R_1 が $(CR_cR_d)_n$ - (6 員ヘテロアリール) であり、前記 6 員ヘテロアリールが非置換であり、更に n が 1 である、請求項 1～94 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 157】

R_1 が $(CR_cR_d)_n$ - (6 員ヘテロアリール) であり、前記 6 員ヘテロアリールが、1 つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキル、又は 1 つ以上のハロゲン若しくは重水素で置換された $C_1 \sim C_3$ アルキルで置換されており、更に n が 1 である、請求項 1～94 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 158】

R_1 が $(CR_cR_d)_n$ - (5 員ヘテロアリール) であり、前記 5 員ヘテロアリールが非置換である、請求項 1～94 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 159】

R_1 が $(CR_cR_d)_n$ - (5 員ヘテロアリール) であり、前記 5 員ヘテロアリールが、1 つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキル、又は 1 つ以上のハロゲン若しくは重水素で置換された $C_1 \sim C_3$ アルキルで置換されている、請求項 1～94 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 160】

R_1 が $(CR_cR_d)_n$ - (5 員ヘテロアリール) であり、前記 5 員ヘテロアリールが非置換であり、更に n が 0 である、請求項 1～94 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 161】

R_1 が $(CR_cR_d)_n$ - (5 員ヘテロアリール) であり、前記 5 員ヘテロアリールが、1 つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキル、又は 1 つ以上のハロゲン若しくは重水素で置換された $C_1 \sim C_3$ アルキルで置換されており、更に n が 0 である、請求項 1～94 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 162】

10

20

30

40

50

R_1 が $(CR_cR_d)_n - (5 \text{ 員ヘテロアリール})$ であり、前記 5 員ヘテロアリールが非置換であり、更に n が 1 である、請求項 1～94 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 163】

R_1 が $(CR_cR_d)_n - (5 \text{ 員ヘテロアリール})$ であり、前記 5 員ヘテロアリールが、1 つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキル、又は 1 つ以上のハロゲン若しくは重水素で置換された $C_1 \sim C_3$ アルキルで置換されており、更に n が 1 である、請求項 1～94 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 164】

R_1 が $C(=O) - C_1 \sim C_4$ アルキルであり、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 及び R_8 のそれぞれが H である、請求項 1～94 のいずれか一項に記載の化合物。

10

【請求項 165】

R_1 が $C(=O) - C_1 \sim C_4$ アルキルであり、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 及び R_8 のそれぞれが H 又は非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキルである、請求項 1～94 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 166】

R_1 が $C(=O) - C_1 \sim C_4$ アルコキシルであり、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 及び R_8 のそれぞれが H である、請求項 1～94 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 167】

R_1 が $C(=O) - C_1 \sim C_4$ アルコキシルであり、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 及び R_8 のそれぞれが H 又は非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキルである、請求項 1～94 のいずれか一項に記載の化合物。

20

【請求項 168】

R_1 が $C(=O) - (CR_cR_d)_n - C_3 \sim C_8$ シクロアルキルであり、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 及び R_8 のそれぞれが H である、請求項 1～94 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 169】

R_1 が $C(=O) - (CR_cR_d)_n - C_3 \sim C_8$ シクロアルキルであり、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 及び R_8 のそれぞれが H 又は非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキルである、請求項 1～94 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 170】

R_1 が $C(=O) - (CR_cR_d)_n - C_3 \sim C_8$ シクロアルキルであり、 n が 0 であり、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 及び R_8 のそれぞれが H である、請求項 1～94 のいずれか一項に記載の化合物。

30

【請求項 171】

R_1 が $C(=O) - (CR_cR_d)_n - C_3 \sim C_8$ シクロアルキルであり、 n が 1 又は 2 であり、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 及び R_8 のそれぞれが H である、請求項 1～94 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 172】

R_1 が $C(=O) - (CR_cR_d)_n - (4 \sim 7 \text{ 員ヘテロシクリル})$ であり、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 及び R_8 のそれぞれが H である、請求項 1～94 のいずれか一項に記載の化合物。

40

【請求項 173】

R_1 が $C(=O) - (CR_cR_d)_n - (4 \sim 7 \text{ 員ヘテロシクリル})$ であり、 n が 0 であり、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 及び R_8 のそれぞれが H である、請求項 1～94 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 174】

R_1 が $C(=O) - (CR_cR_d)_n - (4 \sim 7 \text{ 員ヘテロシクリル})$ であり、 n が 1 又は 2 であり、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 及び R_8 のそれぞれが H である、請求項 1～94 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 175】

50

R_1 が $C(=O)-(CR_cR_d)_n-(5\text{員ヘテロシクリル})$ であり、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 及び R_8 のそれぞれが H である、請求項 1～94 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 176】

R_1 が $C(=O)-(CR_cR_d)_n-(5\text{員ヘテロシクリル})$ であり、 n が 0 であり、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 及び R_8 のそれぞれが H である、請求項 1～94 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 177】

R_1 が $C(=O)-(CR_cR_d)_n-(5\text{員ヘテロシクリル})$ であり、 n が 1 又は 2 であり、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 及び R_8 のそれぞれが H である、請求項 1～94 のいずれか一項に記載の化合物。

10

【請求項 178】

R_1 が $C(=O)-(CR_cR_d)_n-(6\text{員ヘテロシクリル})$ であり、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 及び R_8 のそれぞれが H である、請求項 1～94 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 179】

R_1 が $C(=O)-(CR_cR_d)_n-(6\text{員ヘテロシクリル})$ であり、 n が 0 であり、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 及び R_8 のそれぞれが H である、請求項 1～94 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 180】

20

R_1 が $C(=O)-(CR_cR_d)_n-(6\text{員ヘテロシクリル})$ であり、 n が 1 又は 2 であり、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 及び R_8 のそれぞれが H である、請求項 1～94 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 181】

R_1 が $C(=O)-(CR_cR_d)_n-(C_6\sim C_{10}\text{アリール})$ であり、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 及び R_8 のそれぞれが H である、請求項 1～94 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 182】

R_1 が $C(=O)-(CR_cR_d)_n-(C_6\sim C_{10}\text{アリール})$ であり、 n が 0 であり、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 及び R_8 のそれぞれが H である、請求項 1～94 のいずれか一項に記載の化合物。

30

【請求項 183】

R_1 が $C(=O)-(CR_cR_d)_n-(C_6\sim C_{10}\text{アリール})$ であり、 n が 1 又は 2 であり、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 及び R_8 のそれぞれが H である、請求項 1～94 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 184】

R_1 が $C(=O)-(CR_cR_d)_n-(C_6\text{アリール})$ であり、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 及び R_8 のそれぞれが H である、請求項 1～94 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 185】

40

R_1 が $C(=O)-(CR_cR_d)_n-(C_6\text{アリール})$ であり、 n が 0 であり、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 及び R_8 のそれぞれが H である、請求項 1～94 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 186】

R_1 が $C(=O)-(CR_cR_d)_n-(C_6\text{アリール})$ であり、 n が 1 又は 2 であり、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 及び R_8 のそれぞれが H である、請求項 1～94 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 187】

R_1 が $C(=O)-(CR_cR_d)_n-(5\sim 7\text{員ヘテロアリール})$ であり、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 及び R_8 のそれぞれが H である、請求項 1～94 のいずれか

50

一項に記載の化合物。

【請求項 188】

R_1 が $C(=O)-(CR_cR_d)_n-$ (5～7 員ヘテロアリール) であり、 n が 0 であり、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 及び R_8 のそれぞれが H である、請求項 1～94 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 189】

R_1 が $C(=O)-(CR_cR_d)_n-$ (5～7 員ヘテロアリール) であり、 n が 1 又は 2 であり、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 及び R_8 のそれぞれが H である、請求項 1～94 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 190】

R_1 が $C(=O)-(CR_cR_d)_n-$ (5 員ヘテロアリール) であり、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 及び R_8 のそれぞれが H である、請求項 1～94 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 191】

R_1 が $C(=O)-(CR_cR_d)_n-$ (5 員ヘテロアリール) であり、 n が 0 であり、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 及び R_8 のそれぞれが H である、請求項 1～94 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 192】

R_1 が $C(=O)-(CR_cR_d)_n-$ (5 員ヘテロアリール) であり、 n が 1 又は 2 であり、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 及び R_8 のそれぞれが H である、請求項 1～94 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 193】

R_1 が $C(=O)-(CR_cR_d)_n-$ (6 員ヘテロアリール) であり、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 及び R_8 のそれぞれが H である、請求項 1～94 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 194】

R_1 が $C(=O)-(CR_cR_d)_n-$ (6 員ヘテロアリール) であり、 n が 0 であり、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 及び R_8 のそれぞれが H である、請求項 1～94 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 195】

R_1 が $C(=O)-(CR_cR_d)_n-$ (6 員ヘテロアリール) であり、 n が 1 又は 2 であり、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 及び R_8 のそれぞれが H である、請求項 1～94 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 196】

R_1 が $C(=O)-O-(CR_cR_d)_n-C_3\sim C_8$ シクロアルキルであり、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 及び R_8 のそれぞれが H である、請求項 1～94 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 197】

R_1 が $C(=O)-O-(CR_cR_d)_n-C_3\sim C_8$ シクロアルキルであり、 n が 0 であり、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 及び R_8 のそれぞれが H である、請求項 1～94 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 198】

R_1 が $C(=O)-O-(CR_cR_d)_n-C_3\sim C_8$ シクロアルキルであり、 n が 1 又は 2 であり、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 及び R_8 のそれぞれが H である、請求項 1～94 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 199】

R_1 が $C(=O)-O-(CR_cR_d)_n-$ (4～7 員ヘテロシクリル) であり、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 及び R_8 のそれぞれが H である、請求項 1～94 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 200】

10

20

30

40

50

R_1 が $C(=O)-O-(CR_cR_d)_n-$ (4～7員ヘテロシクリル) であり、 n が 0 であり、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 及び R_8 のそれぞれが H である、請求項 1～94 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 201】

R_1 が $C(=O)-O-(CR_cR_d)_n-$ (4～7員ヘテロシクリル) であり、 n が 1 又は 2 であり、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 及び R_8 のそれぞれが H である、請求項 1～94 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 202】

R_1 が $C(=O)-O-(CR_cR_d)_n-$ (5員ヘテロシクリル) であり、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 及び R_8 のそれぞれが H である、請求項 1～94 のいずれか一項に記載の化合物。

10

【請求項 203】

R_1 が $C(=O)-O-(CR_cR_d)_n-$ (5員ヘテロシクリル) であり、 n が 0 であり、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 及び R_8 のそれぞれが H である、請求項 1～94 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 204】

R_1 が $C(=O)-O-(CR_cR_d)_n-$ (5員ヘテロシクリル) であり、 n が 1 又は 2 であり、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 及び R_8 のそれぞれが H である、請求項 1～94 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 205】

20

R_1 が $C(=O)-O-(CR_cR_d)_n-$ (6員ヘテロシクリル) であり、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 及び R_8 のそれぞれが H である、請求項 1～94 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 206】

R_1 が $C(=O)-O-(CR_cR_d)_n-$ (6員ヘテロシクリル) であり、 n が 0 であり、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 及び R_8 のそれぞれが H である、請求項 1～94 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 207】

R_1 が $C(=O)-O-(CR_cR_d)_n-$ (6員ヘテロシクリル) であり、 n が 1 又は 2 であり、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 及び R_8 のそれぞれが H である、請求項 1～94 のいずれか一項に記載の化合物。

30

【請求項 208】

R_1 が $(CR_cR_d)_n-$ (5～10員ヘテロアリール) であり、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 及び R_8 のそれぞれが H である、請求項 1～94 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 209】

R_1 が $(CR_cR_d)_n-$ (5～7員ヘテロアリール) であり、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 及び R_8 のそれぞれが H である、請求項 1～94 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 210】

40

R_1 が $(CR_cR_d)_n-$ (6員ヘテロアリール) であり、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 及び R_8 のそれぞれが H である、請求項 1～94 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 211】

R_1 が $(CR_cR_d)_n-$ (6員ヘテロアリール) であり、 n が 0 であり、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 及び R_8 のそれぞれが H である、請求項 1～94 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 212】

R_1 が $(CR_cR_d)_n-$ (6員ヘテロアリール) であり、 n が 1 又は 2 であり、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 及び R_8 のそれぞれが H である、請求項 1～94 のい

50

れか一項に記載の化合物。

【請求項 2 1 3】

R_1 が $(C R_c R_d)_n - (C_6 \sim C_{10} \text{アリール})$ であり、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 及び R_8 のそれぞれが H である、請求項 1 ～ 9 4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 2 1 4】

R_1 が $(C R_c R_d)_n - (C_6 \text{アリール})$ であり、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 及び R_8 のそれぞれが H である、請求項 1 ～ 9 4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 2 1 5】

R_1 が $(C R_c R_d)_n - (C_6 \text{アリール})$ であり、 n が 0 であり、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 及び R_8 のそれぞれが H である、請求項 1 ～ 9 4 のいずれか一項に記載の化合物。

10

【請求項 2 1 6】

R_1 が $(C R_c R_d)_n - (C_6 \text{アリール})$ であり、 n が 1 又は 2 であり、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 及び R_8 のそれぞれが H である、請求項 1 ～ 9 4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 2 1 7】

R_1 が 3-ピリダジニルである、請求項 1 ～ 9 4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 2 1 8】

R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 及び R_8 のそれぞれが、独立して、H、ハロゲン、非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキル、又は 1 つ以上のハロゲン若しくは重水素で置換された $C_1 \sim C_3$ アルキルである、請求項 1 ～ 2 1 7 のいずれか一項に記載の化合物。

20

【請求項 2 1 9】

R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 及び R_8 のそれぞれが、独立して、H、ハロゲン又は非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキルである、請求項 1 ～ 2 1 7 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 2 2 0】

R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 及び R_8 のそれぞれが、独立して、H 又はハロゲンである、請求項 1 ～ 2 1 7 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 2 2 1】

R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 及び R_8 のそれぞれが、独立して、H 又はフッ素である、請求項 1 ～ 2 1 7 のいずれか一項に記載の化合物。

30

【請求項 2 2 2】

R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 及び R_8 のそれぞれが、独立して、H 又は $C_1 \sim C_3$ アルキルである、請求項 1 ～ 2 1 7 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 2 2 3】

R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 及び R_8 のそれぞれが H である、請求項 1 ～ 2 1 7 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 2 2 4】

R_3 及び R_6 が一緒になって、非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキレン又は 1 つ以上のハロゲンで置換された $C_1 \sim C_3$ アルキレンを形成する、請求項 1 ～ 2 1 7 のいずれか一項に記載の化合物。

40

【請求項 2 2 5】

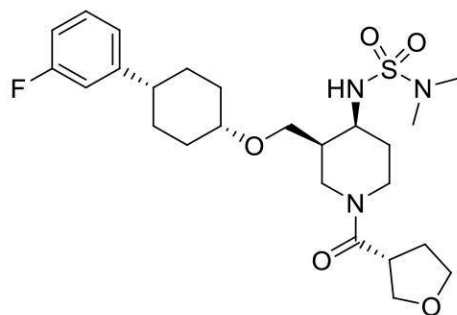
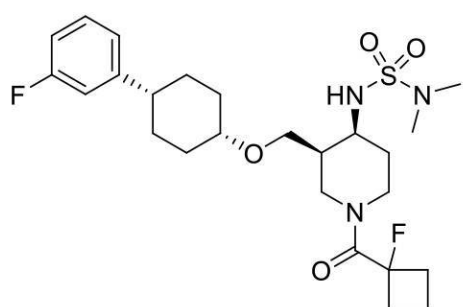
R_4 及び R_5 が一緒になって、非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキレン又は 1 つ以上のハロゲンで置換された $C_1 \sim C_3$ アルキレンを形成する、請求項 1 ～ 2 1 7 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 2 2 6】

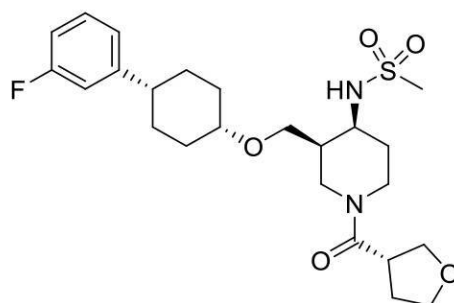
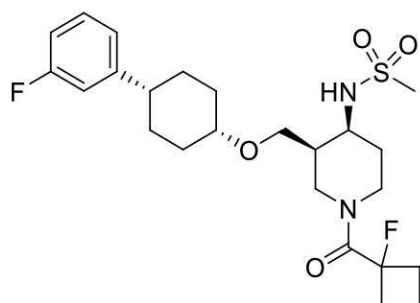
以下：

50

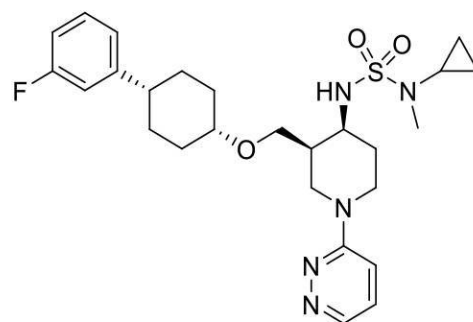
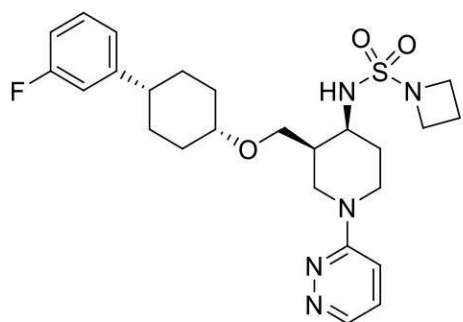
【化 2 - 1】



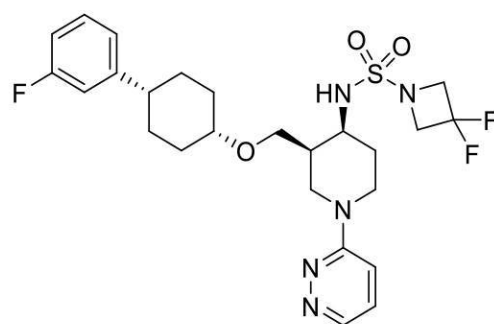
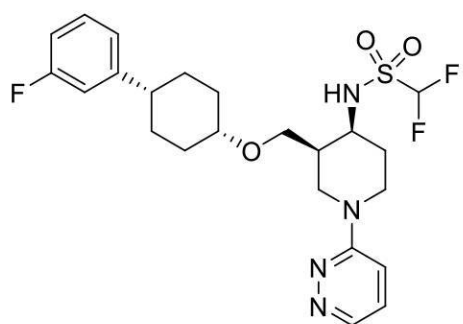
10



20



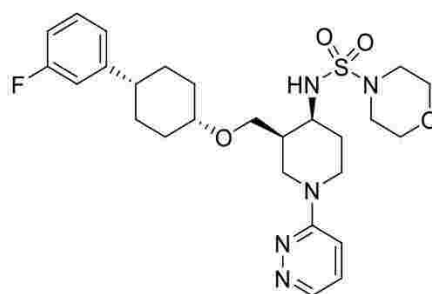
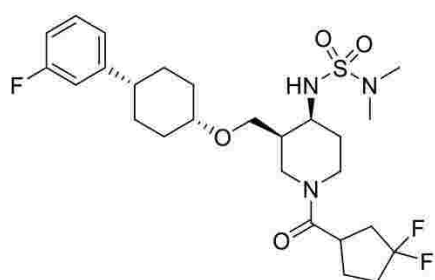
30



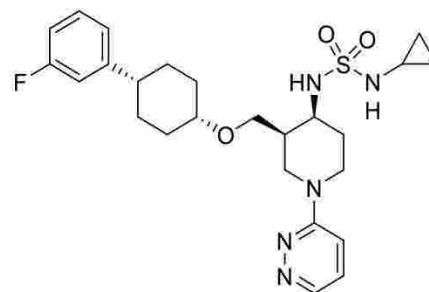
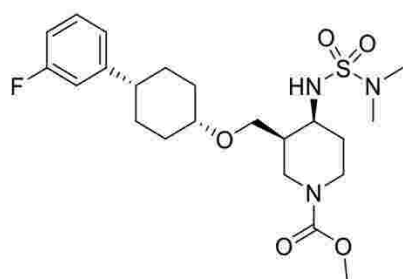
40

50

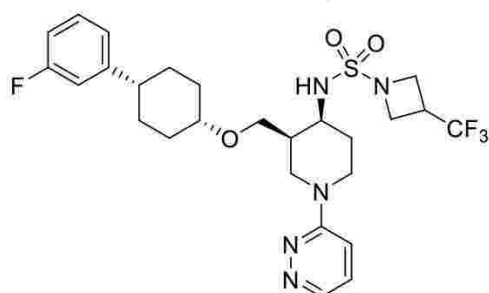
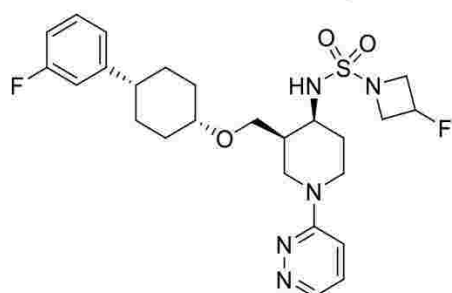
【化 2 - 2】



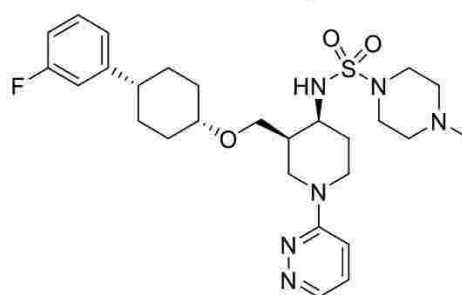
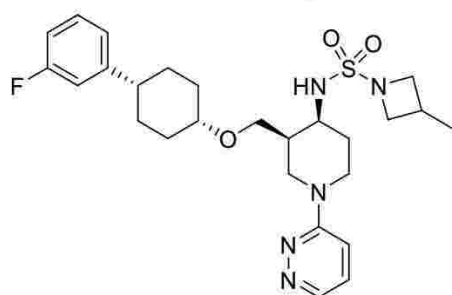
10



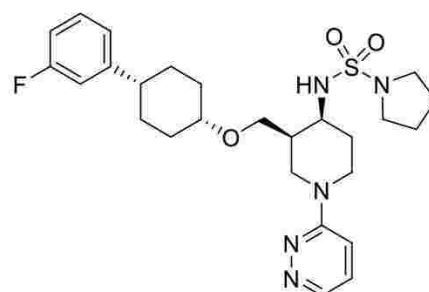
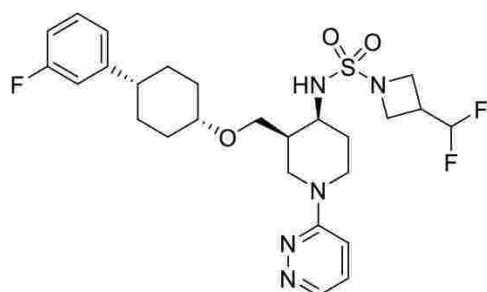
20



30

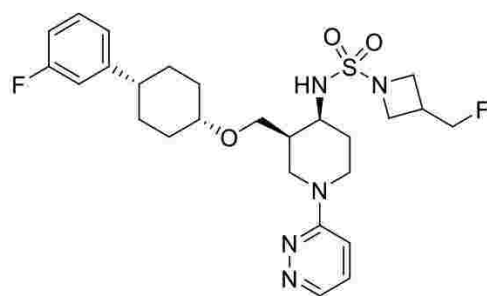
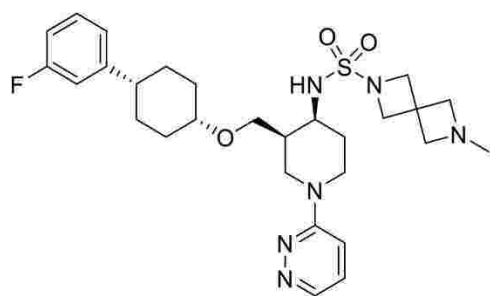


40

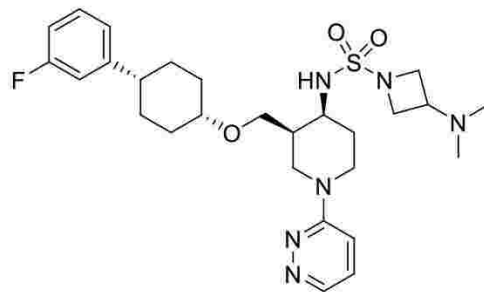
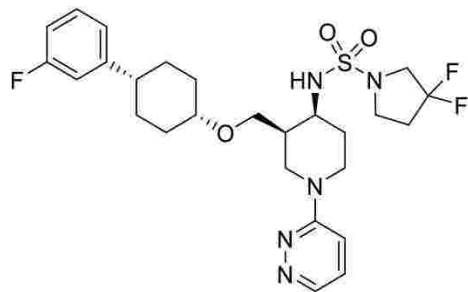


50

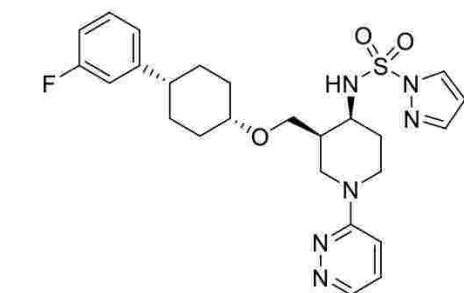
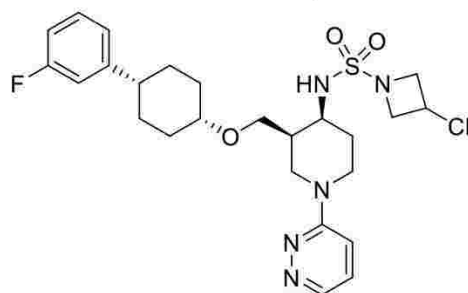
【化 2 - 3】



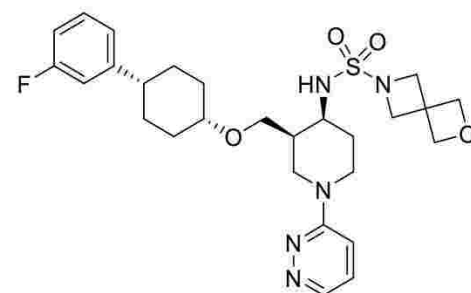
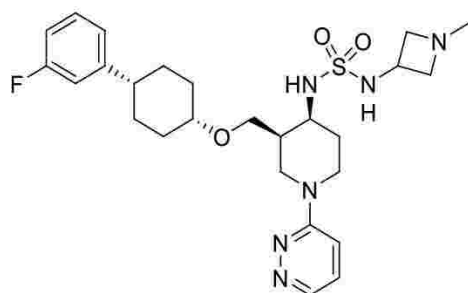
10



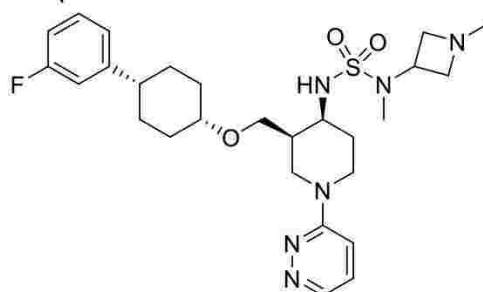
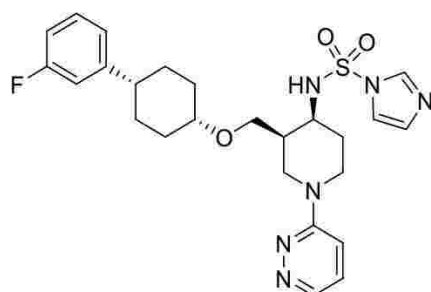
20



30

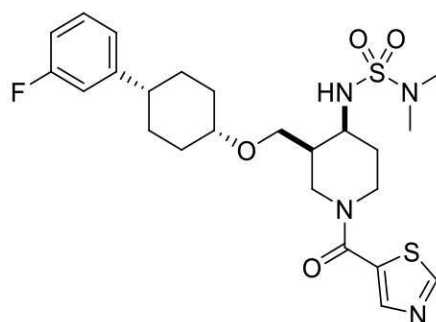
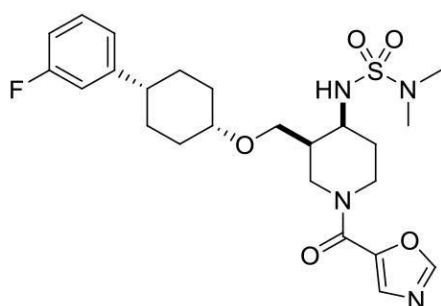


40

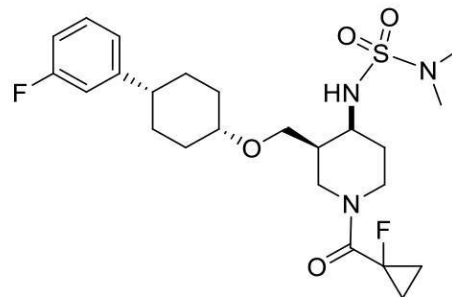
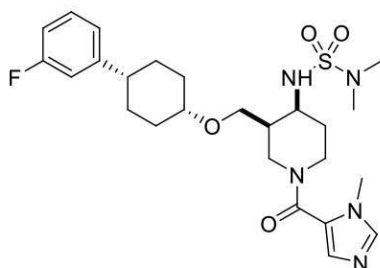


50

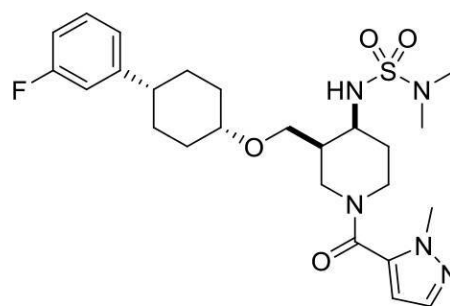
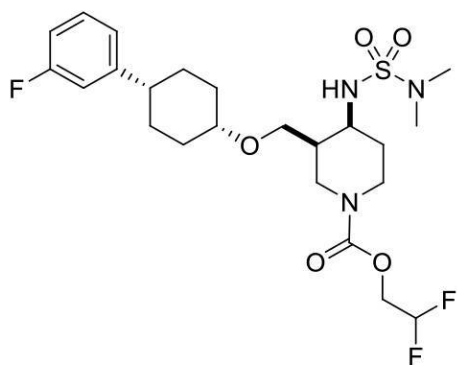
【化 2 - 4】



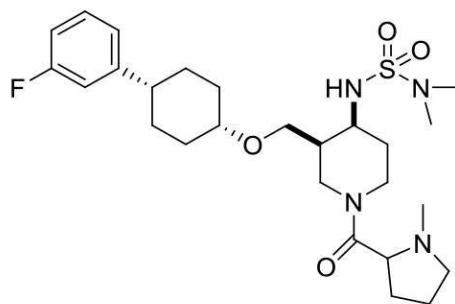
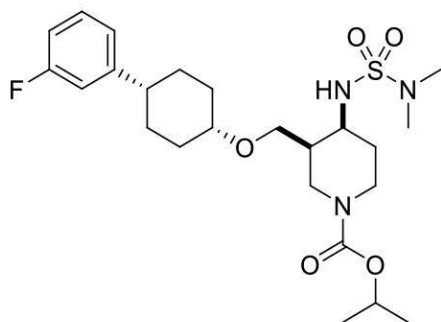
10



20



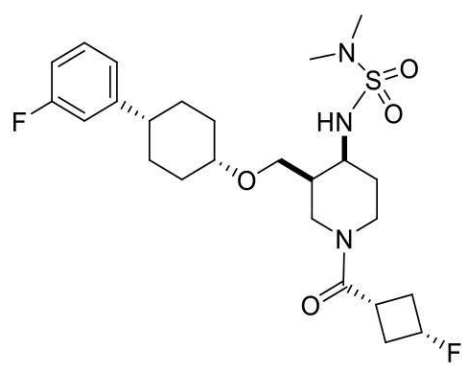
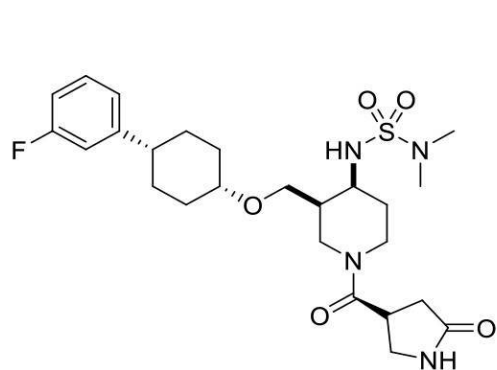
30



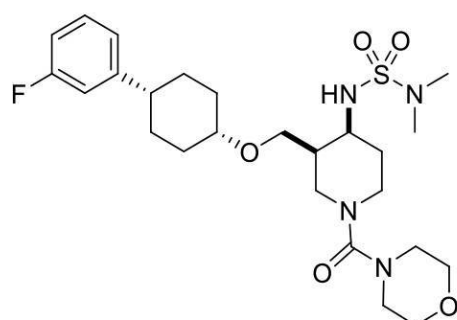
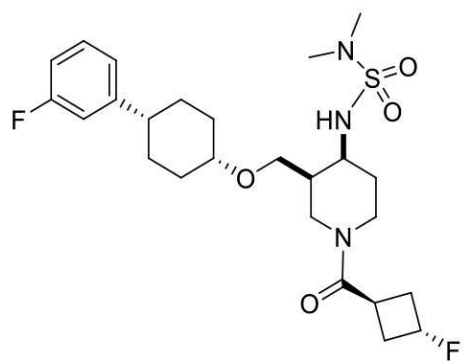
40

50

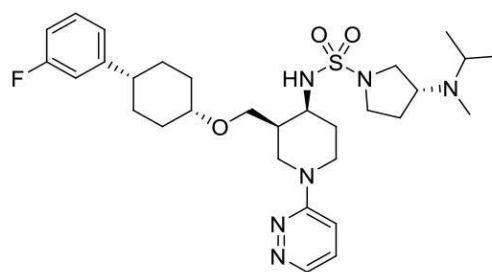
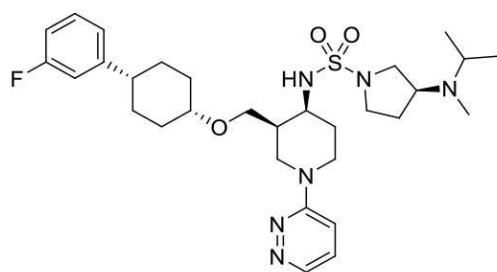
【化 2 - 5】



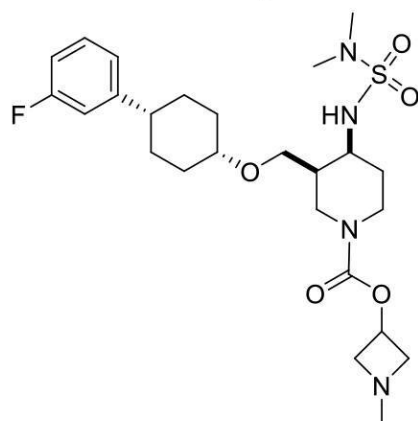
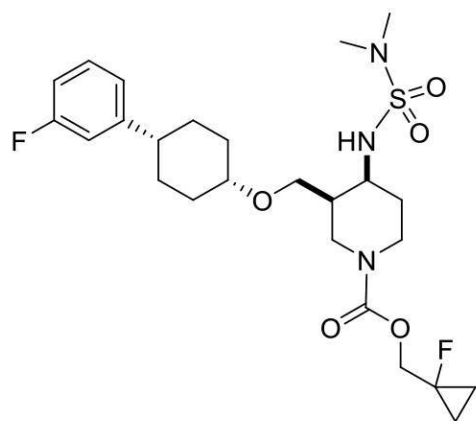
10



20



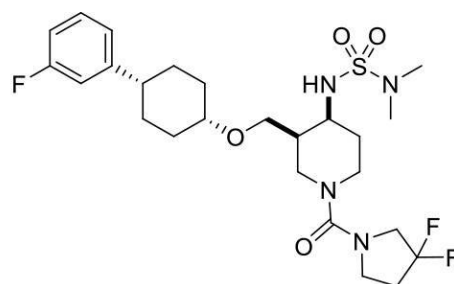
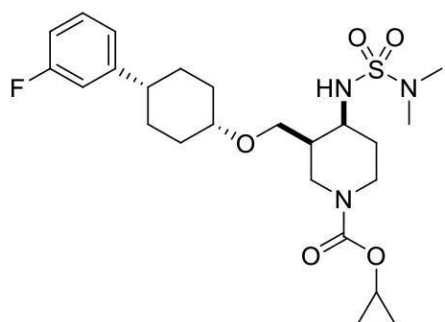
30



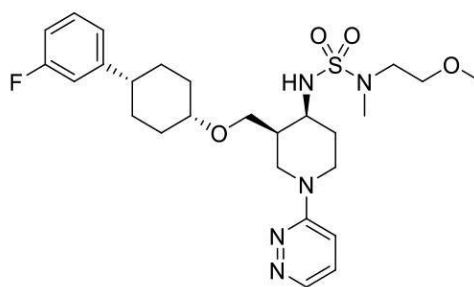
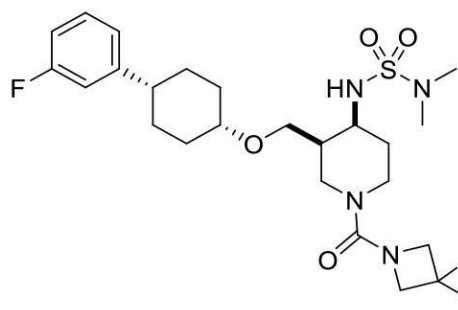
40

50

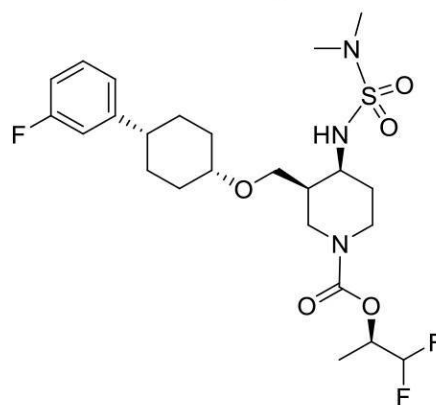
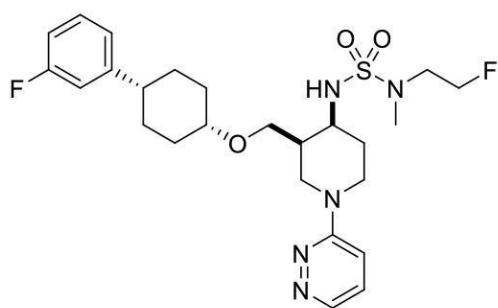
【化 2 - 6】



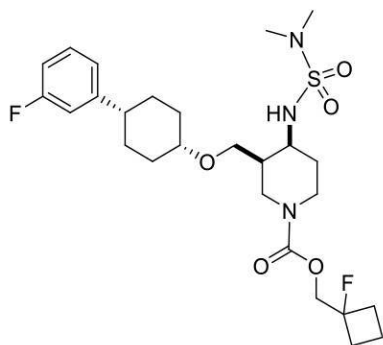
10



20



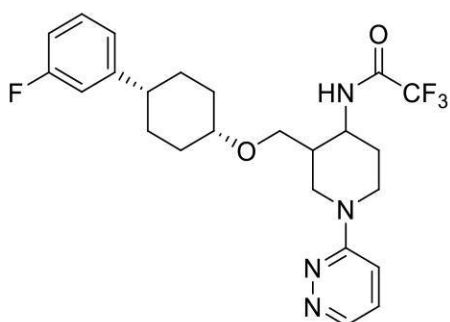
30



及び

40

【化 3】



50

からなる群から選択される化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 227】

請求項 1～226 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物。

【請求項 228】

ナルコレプシーの治療を必要とする対象においてナルコレプシーを治療する方法であって、請求項 1～226 のいずれか一項に記載の化合物若しくはその薬学的に許容される塩又は請求項 227 に記載の組成物を前記対象に投与することを含む、ナルコレプシーの治療を必要とする対象においてナルコレプシーを治療する方法。

【請求項 229】

脱力発作の治療を必要とする対象において脱力発作を治療する方法であって、請求項 1～226 のいずれか一項に記載の化合物若しくはその薬学的に許容される塩又は請求項 227 に記載の組成物を前記対象に投与することを含む、脱力発作の治療を必要とする対象において脱力発作を治療する方法。

【請求項 230】

ナルコレプシーのための医薬品を製造するための、請求項 1～226 のいずれか一項に記載の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、又は請求項 227 に記載の組成物の使用。

【請求項 231】

脱力発作のための医薬品を製造するための、請求項 1～226 のいずれか一項に記載の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、又は請求項 227 に記載の組成物の使用。

【請求項 232】

ナルコレプシーの治療を必要とする対象においてナルコレプシーを治療する方法で使用するための、請求項 1～226 のいずれか一項に記載の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、又は請求項 227 に記載の組成物。

【請求項 233】

脱力発作の治療を必要とする対象において脱力発作を治療する方法で使用するための、請求項 1～226 のいずれか一項に記載の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、又は請求項 227 に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願

本出願は、2022年6月21日に出願された米国仮特許出願第63／353，982号の利益を主張する。上記出願の全内容は、参照により本明細書に組み込まれる。

【0002】

本発明は、置換ピロリジニル及びピペリジニル化合物、特に、アゴニスト活性を有する置換ピロリジニル及びピペリジニル化合物に関する。

【背景技術】

【0003】

オレキシンは、視床下部外側部及びその周囲領域内のニューロンの垂集団によって合成及び放出される神経ペプチドである。それは2つのサブタイプ：オレキシンA及びオレキシンBからなる。オレキシンA及びオレキシンBはオレキシン受容体に結合する。オレキシン受容体は、脳において優先的に発現されるGタンパク質共役受容体である。オレキシン受容体には2つのサブタイプ（1型及び2型）がある（Cell, Vol. 92, 573-585, 1998）。オレキシン受容体の活性化は、覚醒状態の維持、エネルギーホメオスタシス、報酬処理及び動機づけ等の様々な中枢神経系機能にとって重要であることが知られている（Saper et al., TRENDS in Neuroscience 2001; Yamanaka et al., Neuron 2003; Sakurai, Nature Reviews Neuroscience 2014）。

10

20

30

40

50

【0004】

ナルコレプシーは、日中の過剰な眠気、突然の筋麻痺発作（脱力発作）、及び睡眠パターンの乱れをもたらす神経疾患である（Mahoney et al., Nature Reviews Neuroscience, 2019）。ナルコレプシーは、オレキシンニューロンの変性によって引き起こされることが知られている。ナルコレプシー症状は、オレキシンニューロンを変性させるように操作されたトランスジェニックマウスにおいてモデル化することができ、それらの症状は、オレキシンペプチドの脳室内投与によって逆転させることができる（Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Vol. 101, 4649-4654, 2004）。オレキシン2受容体ノックアウトマウスの研究は、オレキシン2受容体が覚醒状態を維持するのに優先的な役割を果たすことを示唆している（Cell, Vol. 98, 437-451, 1999, Neuron, Vol. 38, 715-730, 2003）。したがって、オレキシン2受容体アゴニストは、ナルコレプシー又は日中の過剰な眠気を示す他の障害、例えばパーキンソン病の治療剤であり得る（CNS Drugs, Vol. 27, 83-90, 2013; Brain, Vol. 130, 2007, 1586-1595）。

10

【0005】

オレキシン2受容体にアゴニスト活性を有する化合物は、ナルコレプシー、特発性過眠、過眠、睡眠時無呼吸症候群、昏睡等の意識障害、ナルコレプシー症候群、過眠を特徴とする過眠症候群（例えば、パーキンソン病、ギラン・バレー症候群又はクラインレービン症候群において）、アルツハイマー病、肥満、インスリン抵抗性症候群、心不全、骨量減少に関連する疾患、又は敗血症等に対する新規な治療剤として有用であるとされている。（Cell Metabolism, Vol. 9, 64-76, 2009; Neuroscience, Vol. 121, 855-863, 2003; Respiration, Vol. 71, 575-579, 2004; Peptides, Vol. 23, 1683-1688, 2002; 国際公開第2015/073707号; Journal of the American College of Cardiology, Vol. 66, 2015, pages 2522-2533; 国際公開第2015/048091号; 国際公開第2015/147240号）。

20

【0006】

オレキシン-2受容体アゴニスト活性を有するいくつかの化合物が報告されている（米国特許第8,258,163号; 国際公開第2015/088000号; 国際公開第2014/198880号; Journal of Medicinal Chemistry, Vol. 58, pages 7931-7937; 米国特許第20190040010号; 米国特許第20190031611号; 米国特許第20170226137号）。しかしながら、これらの化合物は、活性、薬物動態、脳/中枢神経系への透過性又は安全性等の点で満足できるものではないと考えられ、オレキシン-2受容体アゴニスト活性を有する改良された化合物の開発が望まれている。

30

【発明の概要】

【0007】

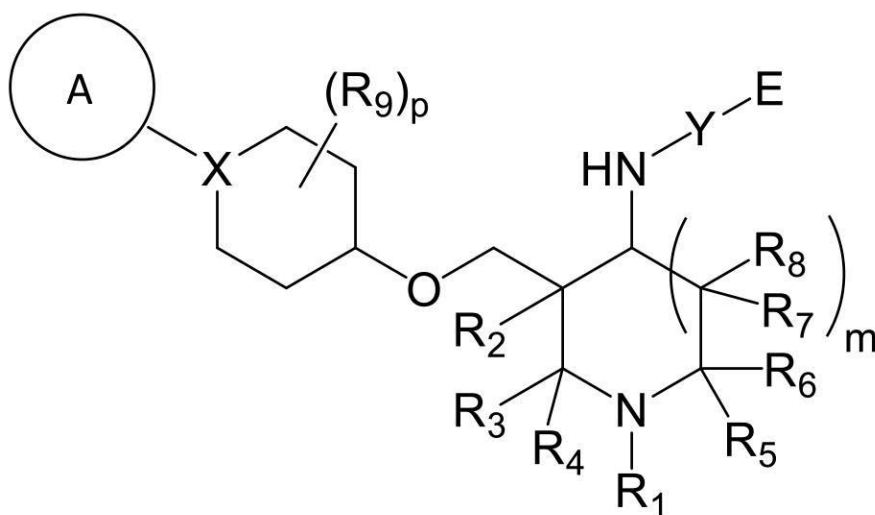
本発明は、オレキシン2受容体アゴニスト活性を有するピペリジニル及びピロリジニル化合物を提供することを目的とする。

40

【0008】

したがって、最初の態様では、本発明は、式I-Aによって表される化合物又はその薬学的に許容される塩を提供し、

【化 1】



(I-A)

式中、

環 A は、フェニル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、及びトリ
アジニルからなる群から選択され、更に、環は、非置換であるか、又はそれぞれ独立して
、C₁～C₃アルキル、C₃～C₅シクロアルキル、若しくはハロゲンから選択される、
1～3個の置換基で置換されており、

X は N 又は CH であり、

Y は、S(=O)₂、C(=O)、又は S(=O)(=NR_e) であり、

R_e は、H、C₁～C₃アルキル又は C₃～C₅シクロアルキルからなる群から選択さ
れ、

E は、NR_aR_b、C₁～C₃アルキレン-NR_aR_b、C₁～C₃アルキル、C₂～C₄
アルケニル、C₂～C₄アルキニル、C₃～C₈シクロアルキル、C₁～C₃アルキレ
ン-(C₃～C₈シクロアルキル)、4～10員ヘテロシクリル、C₁～C₃アルキレン
-(4～10員ヘテロシクリル)、C₆～C₁₀アリール、C₁～C₃アルキレン-(C₆
～C₁₀アリール)、5～7員ヘテロアリール及び C₁～C₃アルキレン-(5～7員
ヘテロアリール)からなる群から選択され、ここで、C₁～C₃アルキレン-NR_aR_b
、C₁～C₃アルキル、C₂～C₄アルケニル、C₂～C₄アルキニル、C₃～C₈シクロ
アルキル、C₁～C₃アルキレン-(C₃～C₈シクロアルキル)、4～10員ヘテロシ
クリル、C₁～C₃アルキレン-(4～10員ヘテロシクリル)、C₆～C₁₀アリール
、C₁～C₃アルキレン-(C₆～C₁₀アリール)、5～7員ヘテロアリール又は C₁
～C₃アルキレン-(5～7員ヘテロアリール)は、非置換であるか、又は1つ以上のハ
ロゲン、ヒドロキシル、NR_cR_d、CF₃、CHF₂、CH₂F、C₁～C₃アルキル
若しくは C₁～C₃アルコキシルで置換されており、

R_a 及び R_b は、それぞれ独立して、H、C₁～C₃アルキル、C₃～C₅シクロアル
キル、及び 4～7員ヘテロシクリルからなる群から選択され、ここで、C₁～C₃アルキ
ル、C₃～C₅シクロアルキル、又は 4～7員ヘテロシクリルは、非置換であるか、又は
1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、C₁～C₃アルキル、又は C₁～C₃アルコキシル
で置換されており、

あるいは、R_a 及び R_b は、それらが結合している N 原子と一緒に、4～7員ヘ
テロシクリル又は 5～7員ヘテロアリールを形成し、ここで、4～7員ヘテロシクリル又
は 5～7員ヘテロアリールは、非置換であるか、又は1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル
、NR_cR_d、C₁～C₃アルキル、C₁～C₃アルコキシル若しくは 1～3個のハロゲ
ンで置換された C₁～C₃アルキルで置換されており、

R₁ は、C(=O)-C₁～C₄アルキル、C(=O)-C₁～C₄アルコキシル、C
(=O)-(CR_cR_d)_n-C₃～C₈シクロアルキル、C(=O)-(CR_cR_d)_n

— (4～7員ヘテロシクリル)、C(=O)—(CR_cR_d)_n—(C₆～C₁₀アリアル)、C(=O)—(CR_cR_d)_n—(5～10員ヘテロアリアル)、C(=O)—O—(CR_cR_d)_n—C₃～C₈シクロアルキル、C(=O)—O—(CR_cR_d)_n—(4～7員ヘテロシクリル)、(CR_cR_d)_n—(C₆～C₁₀アリアル)及び(CR_cR_d)_n—(5～10員ヘテロアリアル)からなる群から選択され、式中、C₁～C₄アルキル、C₁～C₄アルコキシル、C₃～C₈シクロアルキル、4～7員ヘテロシクリル、C₆～C₁₀アリアル又は5～10員ヘテロアリアルは、非置換であるか、又は1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、非置換C₁～C₃アルキル、又は1つ以上のハロゲン若しくは重水素で置換されたC₁～C₃アルキルで置換されており、

R_c及びR_dは、それぞれ独立して、H、非置換C₁～C₃アルキル、又は1つ以上のハロゲン若しくは重水素で置換されたC₁～C₃アルキルであり、

nは、0、1又は2であり、

R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇及びR₈のそれぞれは、独立して、H、ハロゲン、非置換C₁～C₃アルキル、又は1つ以上のハロゲン若しくは重水素で置換されたC₁～C₃アルキルであり、

あるいは、R₃及びR₆は一緒になって、非置換C₁～C₃アルキレン又は1つ以上のハロゲンで置換されたC₁～C₃アルキレンを形成し、

あるいは、R₄及びR₅は一緒になって、非置換C₁～C₃アルキレン又は1つ以上のハロゲンで置換されたC₁～C₃アルキレンを形成し、

mは0又は1であり、

pは、0、1、2、3又は4であり、

各R₉は、独立して、重水素、ハロゲン、ヒドロキシル及びシアノからなる群から選択され、

ただし、

YはS(=O)₂であり、

mは1であり、

Eは、NR_aR_b、C₁～C₃アルキレン—NR_aR_b、C₁～C₃アルキル、C₂～C₄アルケニル、C₂～C₄アルキニル、C₃～C₈シクロアルキル、C₁～C₃アルキレン—(C₃～C₈シクロアルキル)、4員～10員ヘテロシクリル、又はC₁～C₃アルキレン—(4員～10員ヘテロシクリル)であり、C₁～C₃アルキレン—NR_aR_b、C₁～C₃アルキル、C₂～C₄アルケニル、C₂～C₄アルキニル、C₃～C₈シクロアルキル、C₁～C₃アルキレン—(C₃～C₈シクロアルキル)、4員～10員ヘテロシクリル、又はC₁～C₃アルキレン—(4員～10員ヘテロシクリル)は、非置換であるか、又は1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、C₁～C₃アルキル、若しくはC₁～C₃アルコキシで置換されており、

R₁は、(CR_cR_d)_n—(C₆～C₁₀アリアル)又は(CR_cR_d)_n—(5～10員ヘテロアリアル)であり、

nは0又は1であり、

R_a及びR_bは、それぞれ独立して、H又は非置換C₁～C₃アルキルであり、

環Aは、非置換であるか、又はそれぞれ独立して、C₁～C₃アルキル若しくはハロゲンから選択される、1～3個の置換基で置換されており、

XはNである。

【0009】

一実施形態では、式Iの構造を有する式I-Aの化合物又はその薬学的に許容される塩が本明細書で提供され、

10

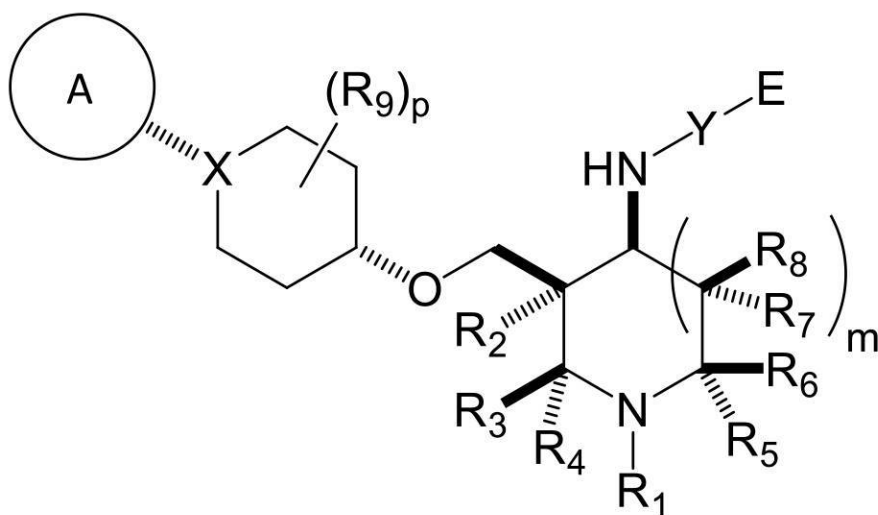
20

30

40

50

【化 2】



(I)

式中、

環 A は、フェニル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、及びトリ
アジニルからなる群から選択され、更に、環は、非置換であるか、又はそれぞれ独立して
、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキル、若しくはハロゲンから選択される、
1 ～ 3 個の置換基で置換されており、

X は N 又は CH であり、

Y は、 $S(=O)_2$ 、 $C(=O)$ 、又は $S(=O)(=NR_e)$ であり、

R_e は、H、 $C_1 \sim C_3$ アルキル又は $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルからなる群から選択さ
れ、

E は、 NR_aR_b 、 $C_1 \sim C_3$ アルキレン- NR_aR_b 、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_2 \sim C_4$
アルケニル、 $C_2 \sim C_4$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_3$ アルキレ
ン- ($C_3 \sim C_8$ シクロアルキル)、4 ～ 10 員ヘテロシクリル、 $C_1 \sim C_3$ アルキレン
- (4 ～ 10 員ヘテロシクリル)、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $C_1 \sim C_3$ アルキレン- ($C_6 \sim C_{10}$
アリール)、5 ～ 7 員ヘテロアリール及び $C_1 \sim C_3$ アルキレン- (5 ～ 7 員
ヘテロアリール) からなる群から選択され、ここで、 $C_1 \sim C_3$ アルキレン- NR_aR_b
、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_2 \sim C_4$ アルケニル、 $C_2 \sim C_4$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロ
アルキル、 $C_1 \sim C_3$ アルキレン- ($C_3 \sim C_8$ シクロアルキル)、4 ～ 10 員ヘテロシ
クリル、 $C_1 \sim C_3$ アルキレン- (4 ～ 10 員ヘテロシクリル)、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール
、 $C_1 \sim C_3$ アルキレン- ($C_6 \sim C_{10}$ アリール)、5 ～ 7 員ヘテロアリール又は C_1
～ C_3 アルキレン- (5 ～ 7 員ヘテロアリール) は、非置換であるか、又は 1 つ以上のハ
ロゲン、ヒドロキシル、 NR_cR_d 、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 $C_1 \sim C_3$ アルキル
若しくは $C_1 \sim C_3$ アルコキシルで置換されており、

R_a 及び R_b は、それぞれ独立して、H、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_3 \sim C_5$ シクロアル
キル、及び 4 ～ 7 員ヘテロシクリルからなる群から選択され、ここで、 $C_1 \sim C_3$ アル
キル、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキル、又は 4 ～ 7 員ヘテロシクリルは、非置換であるか、又は
1 つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、又は $C_1 \sim C_3$ アルコキシル
で置換されており、

あるいは、 R_a 及び R_b は、それらが結合している N 原子と一緒に、4 ～ 7 員ヘ
テロシクリル又は 5 ～ 7 員ヘテロアリールを形成し、ここで、4 ～ 7 員ヘテロシクリル又
は 5 ～ 7 員ヘテロアリールは、非置換であるか、又は 1 つ以上のハロゲン、ヒドロキシル
、 NR_cR_d 、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシル若しくは 1 ～ 3 個のハロゲ
ンで置換された $C_1 \sim C_3$ アルキルで置換されており、

R_1 は、 $C(=O)-C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C(=O)-C_1 \sim C_4$ アルコキシル、 C
($=O$)-(CR_cR_d) $_n-C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C(=O)-C_1 \sim C_4$ アルコキシル、 C
($=O$)-(CR_cR_d) $_n$

ー（４～７員ヘテロシクリル）、 $C(=O)-(CR_cR_d)_n-(C_6\sim C_{10}$ アリアル）、 $C(=O)-(CR_cR_d)_n-(5\sim 10$ 員ヘテロアリアル）、 $C(=O)-O-(CR_cR_d)_n-C_3\sim C_8$ シクロアルキル、 $C(=O)-O-(CR_cR_d)_n-(4\sim 7$ 員ヘテロシクリル）、 $(CR_cR_d)_n-(C_6\sim C_{10}$ アリアル）及び $(CR_cR_d)_n-(5\sim 10$ 員ヘテロアリアル）からなる群から選択され、式中、 $C_1\sim C_4$ アルキル、 $C_1\sim C_4$ アルコキシル、 $C_3\sim C_8$ シクロアルキル、４～７員ヘテロシクリル、 $C_6\sim C_{10}$ アリアル又は５～１０員ヘテロアリアルは、非置換であるか、又は１つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、非置換 $C_1\sim C_3$ アルキル、又は１つ以上のハロゲン若しくは重水素で置換された $C_1\sim C_3$ アルキルで置換されており、

R_c 及び R_d は、それぞれ独立して、 H 、非置換 $C_1\sim C_3$ アルキル、又は１つ以上のハロゲン若しくは重水素で置換された $C_1\sim C_3$ アルキルであり、

n は、０、１又は２であり、

R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 及び R_8 のそれぞれは、独立して、 H 、ハロゲン、非置換 $C_1\sim C_3$ アルキル、又は１つ以上のハロゲン若しくは重水素で置換された $C_1\sim C_3$ アルキルであり、

あるいは、 R_3 及び R_6 は一緒になって、非置換 $C_1\sim C_3$ アルキレン又は１つ以上のハロゲンで置換された $C_1\sim C_3$ アルキレンを形成し、

あるいは、 R_4 及び R_5 は一緒になって、非置換 $C_1\sim C_3$ アルキレン又は１つ以上のハロゲンで置換された $C_1\sim C_3$ アルキレンを形成し、

m は０又は１であり、

p は、０、１、２、３又は４であり、

各 R_9 は、独立して、重水素、ハロゲン、ヒドロキシル及びシアノからなる群から選択され、

ただし、

Y は $S(=O)_2$ であり、

m は１であり、

E は、 NR_aR_b 、 $C_1\sim C_3$ アルキレン- NR_aR_b 、 $C_1\sim C_3$ アルキル、 $C_2\sim C_4$ アルケニル、 $C_2\sim C_4$ アルキニル、 $C_3\sim C_8$ シクロアルキル、 $C_1\sim C_3$ アルキレン- $(C_3\sim C_8$ シクロアルキル)、４員～１０員ヘテロシクリル、又は $C_1\sim C_3$ アルキレン- $(4\sim 10$ 員ヘテロシクリル）であり、 $C_1\sim C_3$ アルキレン- NR_aR_b 、 $C_1\sim C_3$ アルキル、 $C_2\sim C_4$ アルケニル、 $C_2\sim C_4$ アルキニル、 $C_3\sim C_8$ シクロアルキル、 $C_1\sim C_3$ アルキレン- $(C_3\sim C_8$ シクロアルキル)、４員～１０員ヘテロシクリル、又は $C_1\sim C_3$ アルキレン- $(4\sim 10$ 員ヘテロシクリル）は、非置換であるか、又は１つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1\sim C_3$ アルキル、若しくは $C_1\sim C_3$ アルコキシで置換されており、

R_1 は、 $(CR_cR_d)_n-(C_6\sim C_{10}$ アリアル）又は $(CR_cR_d)_n-(5\sim 10$ 員ヘテロアリアル）であり、

n は０又は１であり、

R_a 及び R_b は、それぞれ独立して、 H 又は非置換 $C_1\sim C_3$ アルキルであり、

環 A は、非置換であるか、又はそれぞれ独立して、 $C_1\sim C_3$ アルキル若しくはハロゲンから選択される、１～３個の置換基で置換されており、

X は N である。

【００１０】

式Ⅰ-A若しくはⅠのいずれかの化合物又はその薬学的に許容される塩及び薬学的に許容される担体を含む医薬組成物も本明細書で提供される。

【００１１】

別の態様では、ナルコレプシーの治療を必要とする対象においてナルコレプシーを治療する方法であって、式Ⅰ-A若しくはⅠの化合物又はその薬学的に許容される塩を対象に投与することを含む方法が本明細書で提供される。

【００１２】

10

20

30

40

50

別の態様では、脱力発作の治療を必要とする対象において脱力発作を治療する方法であって、式Ⅰ-A若しくはⅠの化合物又はその薬学的に許容される塩を対象に投与することを含む方法が本明細書で提供される。

【発明を実施するための形態】

【0013】

対象のナルコレプシー又は脱力発作の治療に有用な化合物、例えば式Ⅰ-A若しくはⅠの化合物又はその薬学的に許容される塩が本明細書で提供される。

【0014】

非限定的な態様では、これらの化合物はオレキシン2受容体を調節し得る。特定の実施形態では、本明細書で提供される化合物は、オレキシン-2アゴニストと考えられる。したがって、一態様では、本明細書で提供される化合物は、オレキシン2受容体のアゴニストとして作用することによって、対象のナルコレプシーの治療に有用である。

10

【0015】

定義

以下に、本発明を説明するために使用される様々な用語の定義を列挙する。これらの定義は、個々に又はより大きな群の一部として、特定の場合に特に限定されない限り、本明細書及び特許請求の範囲を通して使用される用語に適用される。

【0016】

他に定義されない限り、本明細書で使用される全ての技術用語及び科学用語は、一般に、本発明が属する技術分野の当業者によって一般に理解されるのと同じ意味を有する。一般に、本明細書で使用される命名法並びに細胞培養、分子遺伝学、有機化学及びペプチド化学における実験室手順は、当技術分野で周知であり、一般的に使用されるものである。

20

【0017】

本明細書で使用される場合、冠詞「a」及び「an」は、冠詞の文法的対象の1つ又は2つ以上（すなわち、少なくとも1つ）を指す。例として、「an element」は、1つの要素又は2つ以上の要素を意味する。更に、「含む（including）」という用語並びに「含む（include）」、「含む（includes）」、及び「含まれる（included）」等の他の形態の使用は限定的ではない。

【0018】

本明細書で使用される場合、「約」という用語は、当業者によって理解され、それが使用される文脈上である程度変化する。量、持続時間等の測定可能な値に言及するときに本明細書で使用される場合、「約」という用語は、指定された値から±5%、±1%、及び±0.1%を含む±20%又は±10%の変動を包含することを意味し、そのような変動は開示された方法を実行するのに適している。

30

【0019】

本明細書で使用される場合、「EC₅₀」という用語は、化合物の最大観察効果の50%の効果を達成するために必要な化合物の濃度を指す。

【0020】

本明細書で使用される「アゴニスト」という用語は、目的の標的（例えば、オレキシン2受容体）と接触した場合、アゴニストの非存在下で観察される活性又は機能の大きさと比較して、標的の特定の活性又は機能の大きさの増加を引き起こす化合物を指す。

40

【0021】

「治療する」、「治療された」、「治療すること」又は「治療」という用語は、治療されている状態、障害又は疾患に関連するか又はそれによって引き起こされる少なくとも1つの症状の減少又は緩和を含む。特定の実施形態では、治療は、ナルコレプシー又は脱力発作に関連する状態に対して有効量の本発明の化合物をオレキシン2受容体と接触させることを含む。

【0022】

本明細書で使用される場合、「予防する」又は「予防」という用語は、障害又は疾患が発生していない場合、障害又は疾患の発生がないこと、又は障害又は疾患が既に発生して

50

いる場合、更なる障害又は疾患の発生がないことを意味する。障害又は疾患に関連する症状の一部又は全部を予防する能力も考慮される。

【0023】

本明細書で使用される場合、「患者」、「個体」又は「対象」という用語は、ヒト又は非ヒト哺乳動物を指す。非ヒト哺乳動物としては、例えば、家畜及びペット、例えばヒツジ、ウシ、ブタ、イヌ、ネコ及びマウス哺乳動物が挙げられる。好ましくは、患者、対象又は個体はヒトである。

【0024】

本明細書で使用される場合、「有効量」、「薬学的有効量」、及び「治療有効量」という用語は、所望の生物学的結果を提供するための非毒性であるが十分な量の薬剤を指す。その結果は、疾患の徴候、症状、若しくは原因の低減若しくは軽減、又は生物系の任意の他の所望の変化であり得る。任意の個々の場合における適切な治療量は、日常的な実験を使用して当業者によって決定され得る。

【0025】

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される」という用語は、化合物の生物学的活性又は特性を無効にせず、比較的非毒性である、すなわち、材料は、望ましくない生物学的効果を引き起こすことなく、又はそれが含まれる組成物の成分のいずれとも有害な様式で相互作用することなく個体に投与され得る、担体又は希釈剤等の材料を指す。

【0026】

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される塩」という用語は、既存の酸又は塩基部分をその塩形態に変換することによって親化合物が修飾されている、開示される化合物の誘導体を指す。薬学的に許容される塩の例としては、アミン等の塩基性残基の無機又は有機酸塩；カルボン酸等の酸性残基のアルカリ塩又は有機塩等が挙げられるが、これらに限定されない。本発明の薬学的に許容される塩には、例えば、非毒性の無機酸又は有機酸から形成される親化合物の従来の非毒性塩が含まれる。本発明の薬学的に許容される塩は、従来の化学的方法によって、塩基性部分又は酸性部分を含有する親化合物から合成することができる。一般に、このような塩は、これらの化合物の遊離酸又は遊離塩基形態を、化学量論量の適切な塩基又は酸と、水又は有機溶媒中、又は2つの混合物中で反応させることによって調製することができ、一般に、エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノール又はアセトニトリル等の非水性媒体が好ましい。「薬学的に許容される塩」という語句は、単塩又は1：1塩に限定されない。例えば、「薬学的に許容される塩」には、ビスー塩酸塩等のビスー塩も含まれる。適切な塩のリストは、Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418及びJournal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977)に見出され、そのそれぞれは参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【0027】

本明細書で使用される場合、「組成物」又は「医薬組成物」という用語は、本発明内で有用な少なくとも1つの化合物と薬学的に許容される担体との混合物を指す。医薬組成物は、患者又は対象への化合物の投与を容易にする。限定されないが、静脈内、経口、エアロゾル、非経口、眼、肺及び局所投与を含む、化合物を投与する複数の技術が当技術分野に存在する。

【0028】

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される担体」という用語は、液体又は固体の充填剤、安定剤、分散剤、懸濁化剤、希釈剤、賦形剤、増粘剤、溶媒又はカプセル化材料等の薬学的に許容される材料、組成物又は担体を意味し、その意図された機能を果たすことができるように患者内又は患者に本発明内で有用な化合物を運搬又は輸送することに関与する。典型的には、そのような構築物は、1つの器官又は身体の一部から別の器官又は身体の一部に運ばれ、又は輸送される。各担体は、本発明内で有用な化合物を含む製剤

の他の成分と適合性であり、患者に有害ではないという意味で「許容可能」でなければならない。薬学的に許容される担体として機能し得る物質のいくつかの例としては、ラクトース、グルコース及びスクロース等の糖；トウモロコシデンプン及びジャガイモデンプン等のデンプン；カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース及び酢酸セルロース等のセルロース及びその誘導体；トラガント粉末；麦芽；ゼラチン；タルク；カカオバター及び坐剤ワックス等の賦形剤；落花生油、綿実油、ベニバナ油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油及び大豆油等の油；プロピレングリコール等のグリコール；グリセリン、ソルビトール、マンニトール及びポリエチレングリコール等のポリオール；オレイン酸エチル及びラウリン酸エチル等のエステル類；寒天；水酸化マグネシウム及び水酸化アルミニウム等の緩衝剤；界面活性剤；アルギン酸；発熱物質を含まない水；等張食塩水；リンガー液；エチルアルコール；リン酸緩衝液；及び医薬製剤に使用される他の非毒性適合性物質が挙げられる。

10

【0029】

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される担体」はまた、本発明内で有用な化合物の活性と適合性であり、患者にとって生理学的に許容される、ありとあらゆるコーティング、抗菌剤及び抗真菌剤、並びに吸収遅延剤等を含む。補助的な活性化合物も組成物に組み込むことができる。「薬学的に許容される担体」は、本発明内で有用な化合物の薬学的に許容される塩を更に含み得る。本発明の実施に使用される医薬組成物に含まれ得る他の追加の成分は、当技術分野で公知であり、例えば、参照により本明細書に組み込まれる Remington's Pharmaceutical Sciences (Genaro, Ed., Mack Publishing Co., 1985, Easton, PA) に記載されている。

20

【0030】

本明細書で使用される場合、「アルキル」という用語は、それ自体で又は別の置換基の一部として、特に明記しない限り、指定された数の炭素原子を有する直鎖又は分岐鎖炭化水素を意味し（すなわち、 $C_1 \sim 6$ アルキルは、1～6個の炭素原子を有するアルキルを意味する）、直鎖及び分岐鎖を含む。例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチル、ネオペンチル及びヘキシルが挙げられる。 $C_1 \sim C_6$ -アルキルの他の例としては、エチル、メチル、イソプロピル、イソブチル、n-ペンチル及びn-ヘキシルが挙げられる。

30

【0031】

本明細書で使用される場合、「ハロ」又は「ハロゲン」という用語は、単独で、又は別の置換基の一部として、特に明記しない限り、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素原子、好ましくはフッ素、塩素又は臭素、より好ましくはフッ素又は塩素を意味する。

【0032】

本明細書で使用される場合、「アルキレン」という用語は、例えば、直鎖又は分岐のいずれかである1～4個の炭素原子を有する二価の脂肪族ヒドロカルビル基を指す。この用語には、例として、メチレン ($-CH_2-$)、エチレン ($-CH_2CH_2-$)、n-プロピレン ($-CH_2CH_2CH_2-$)、イソプロピレン ($-CH_2CH(CH_3)-$) 等が含まれる。

40

【0033】

本明細書で使用される場合、「アルケニル」という用語は、少なくとも2個の炭素原子及び少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を含む炭化水素部分に由来する一価基を意味する。二重結合は、別の基との結合点であってもなくてもよい。アルケニル基（例えば、 $C_2 \sim C_8$ -アルケニル）としては、例えば、エテニル、プロペニル、プロパー1-エン-2-イル、ブテニル、1-メチル-2-ブテン-1-イル、ヘプテニル、オクテニル等が挙げられるが、これらに限定されない。

【0034】

本明細書で使用される場合、「アルキニル」という用語は、少なくとも2個の炭素原子及び少なくとも1つの炭素-炭素三重結合を含む炭化水素部分に由来する一価基を意味す

50

る。三重結合は、別の基との結合点であってもなくてもよい。アルキニル基（例えば、 $C_2 \sim C_8$ -アルキニル）としては、例えば、エチニル、プロピニル、プロパー-1-イン-2-イル、ブチニル、1-メチル-2-ブチン-1-イル、ヘプチニル、オクチニル等が挙げられるが、これらに限定されない。

【0035】

本明細書で使用される場合、「アルコキシ」という用語は、アルキルが本明細書で定義される通りである-O-アルキル基を指す。アルコキシには、例として、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、sec-ブトキシ、*t*-ブトキシ等が含まれる。

【0036】

本明細書で使用される場合、「シクロアルキル」という用語は、1、2又は3個の環を有する、部分的又は完全に飽和しており、そのような環が縮合していてもよい非芳香族炭素環式系を意味する。用語「縮合」は、第1の環と共通の（すなわち、共有されている）2個の隣接する原子を有することによって、第2の環が存在する（すなわち、取り付けられている、又は形成されている）ことを意味する。シクロアルキルはまた、本質的に架橋又はスピロ環式であり得る二環式構造を含み、環内の各個々の環は、3～8個の原子で変化する。「シクロアルキル」という用語には、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、ビスシクロ[3.1.0]ヘキシル、スピロ[3.3]ヘプタニル、及びビスシクロ[1.1.1]ペンチルが含まれるが、これらに限定されない。

【0037】

本明細書で使用される場合、「ヘテロシクリル」という用語は、N、O及びSから独立して選択される1、2、3又は4個のヘテロ原子を含み、1、2又は3個の環を有する非芳香族炭素環式系を意味し、そのような環は、縮合していてもよく、縮合は上で定義される。ヘテロシクリルはまた、3～8個の原子で変化する、0、1、又は2個のN、O、又はS原子を含む二環内の各個々の環を有する、本質的に架橋又はスピロ環式であり得る二環式構造を含む。用語「ヘテロシクリル」には、環状エステル（すなわち、ラクトン）及び環状アミド（すなわち、ラクタム）が含まれ、具体的には、エポキシジル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル（すなわち、オキサニル）、ピラニル、ジオキサニル、アジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、2,5-ジヒドロ-1*H*-ピロリル、オキサゾリジニル、チアゾリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、チオモルホリニル、1,3-オキサジナニル、1,3-チアジナニル等も含まれるが、これらに限定されない。例えば、「ヘテロシクリル」という用語は、4～10員ヘテロシクリル、4～7員ヘテロシクリル、5～10員ヘテロシクリル、6～10員ヘテロシクリル、4～6員ヘテロシクリル、4員ヘテロシクリル、5員ヘテロシクリル、6員ヘテロシクリル、7員ヘテロシクリル、8員ヘテロシクリル、9員ヘテロシクリル、又は10員ヘテロシクリルを含むことができる。

【0038】

本明細書で使用される場合、「芳香族」という用語は、1つ以上の多価不飽和環を有し、芳香族性を有する、すなわち $(4n+2)$ 個の非局在化 π (π) 電子を有する炭素環又は複素環を指し、*n*は整数である。

【0039】

本明細書で使用される場合、「アリール」という用語は、1、2又は3個の環を含む芳香族炭素環式系を意味し、そのような環は、縮合していてもよく、縮合は上記で定義される。環が縮合している場合、環の1つは完全に不飽和でなければならず、縮合した環（複数可）は、完全に飽和していても、部分的に不飽和であっても、完全に不飽和であってもよい。「アリール」という用語は、フェニル、ナフチル、インダニル、及び1,2,3,4-テトラヒドロナフタレニルを含むが、これらに限定されない。例えば、「アリール」という用語は、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $C_6 \sim C_8$ アリール、又は C_6 アリール（すなわち、フェニル）を含むことができる。

【0040】

本明細書で使用される場合、「ヘテロアリール」という用語は、N、O、及びSから独立して選択される1、2、3、又は4個のヘテロ原子を含み、1、2、又は3個の環を有する芳香族炭素環系を意味し、そのような環は、縮合していてもよく、縮合は上記で定義される。「ヘテロアリール」という用語には、フラニル、チオフエニル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル等が含まれるが、これらに限定されない。例えば、「ヘテロアリール」という用語は、5～10員ヘテロアリール、5～8員ヘテロアリール、5～6員ヘテロアリール、6～10員ヘテロアリール、6～8員ヘテロアリール、5員ヘテロアリール、6員ヘテロアリール、7員ヘテロアリール、8員ヘテロアリール、9員ヘテロアリール、又は10員ヘテロアリールを含むことができる。

10

【0041】

アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル又はヘテロシクリル部分が異なる環原子を介して指定された部分に結合又は他の方法で結合され得る場合（すなわち、特定の結合点の表示なしに示され、又は記載される）、炭素原子又は例えば三価窒素原子のいずれを介しても、全ての可能な点が意図されることを理解されたい。例えば、「ピリジニル」という用語は2-、3-又は4-ピリジニルを意味し、「チオフエニル」という用語は2-又は3-チオフエニルを意味する等である。

【0042】

本明細書で使用される場合、「置換された」という用語は、ある原子又は原子群が、別の基に結合した置換基として水素を置き換えたことを意味する。

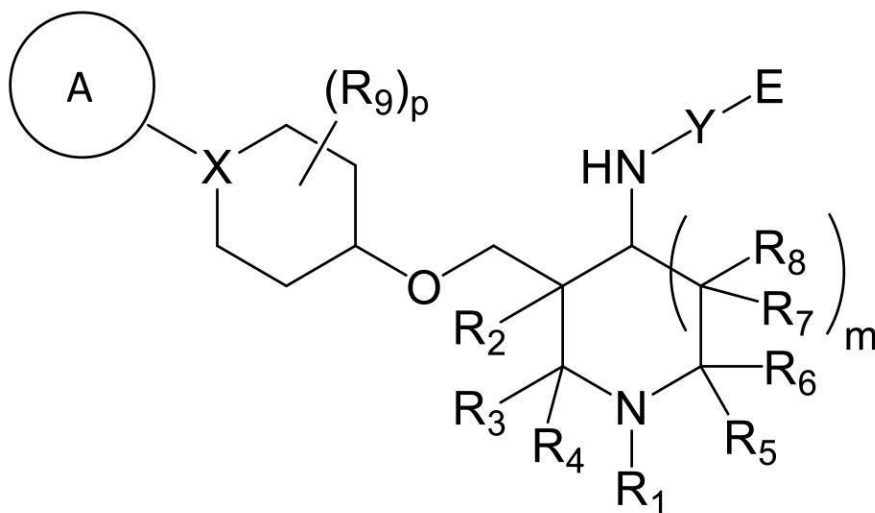
20

【0043】

本発明の化合物

したがって、最初の態様では、本発明は、式I-Aによって表される化合物又はその薬学的に許容される塩を提供し、

【化3】



30

(I-A)

40

式中、

環Aは、フェニル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、及びトリアジニルからなる群から選択され、更に、環は、非置換であるか、又はそれぞれ独立して、C₁～C₃アルキル、C₃～C₅シクロアルキル、若しくはハロゲンから選択される、1～3個の置換基で置換されており、

XはN又はCHであり、

Yは、S(=O)₂、C(=O)、又はS(=O)(=NR_e)であり、

R_eは、H、C₁～C₃アルキル又はC₃～C₅シクロアルキルからなる群から選択され、

50

E は、 NR_aR_b 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルキレン- NR_aR_b 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルキル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_4$ アルケニル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_4$ アルキニル、 $\text{C}_3\sim\text{C}_8$ シクロアルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルキレン- ($\text{C}_3\sim\text{C}_8$ シクロアルキル)、4～10員ヘテロシクリル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルキレン- (4～10員ヘテロシクリル)、 $\text{C}_6\sim\text{C}_{10}$ アリール、 $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルキレン- ($\text{C}_6\sim\text{C}_{10}$ アリール)、5～7員ヘテロアリール及び $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルキレン- (5～7員ヘテロアリール) からなる群から選択され、ここで、 $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルキレン- NR_aR_b 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルキル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_4$ アルケニル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_4$ アルキニル、 $\text{C}_3\sim\text{C}_8$ シクロアルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルキレン- ($\text{C}_3\sim\text{C}_8$ シクロアルキル)、4～10員ヘテロシクリル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルキレン- (4～10員ヘテロシクリル)、 $\text{C}_6\sim\text{C}_{10}$ アリール、 $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルキレン- ($\text{C}_6\sim\text{C}_{10}$ アリール)、5～7員ヘテロアリール又は $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルキレン- (5～7員ヘテロアリール) は、非置換であるか、又は1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、 NR_cR_d 、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルキル若しくは $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルコキシルで置換されており、

10

R_a 及び R_b は、それぞれ独立して、H、 $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルキル、 $\text{C}_3\sim\text{C}_5$ シクロアルキル、及び4～7員ヘテロシクリルからなる群から選択され、ここで、 $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルキル、 $\text{C}_3\sim\text{C}_5$ シクロアルキル、又は4～7員ヘテロシクリルは、非置換であるか、又は1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルキル、又は $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルコキシルで置換されており、

あるいは、 R_a 及び R_b は、それらが結合しているN原子と一緒にあって、4～7員ヘテロシクリル又は5～7員ヘテロアリールを形成し、ここで、4～7員ヘテロシクリル又は5～7員ヘテロアリールは、非置換であるか、又は1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、 NR_cR_d 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルコキシル若しくは1～3個のハロゲンで置換された $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルキルで置換されており、

20

R_1 は、 $\text{C}(=\text{O})-\text{C}_1\sim\text{C}_4$ アルキル、 $\text{C}(=\text{O})-\text{C}_1\sim\text{C}_4$ アルコキシル、 $\text{C}(=\text{O})-(\text{CR}_c\text{R}_d)_n-\text{C}_3\sim\text{C}_8$ シクロアルキル、 $\text{C}(=\text{O})-(\text{CR}_c\text{R}_d)_n-(4\sim7\text{員ヘテロシクリル})$ 、 $\text{C}(=\text{O})-(\text{CR}_c\text{R}_d)_n-(\text{C}_6\sim\text{C}_{10}\text{アリール})$ 、 $\text{C}(=\text{O})-(\text{CR}_c\text{R}_d)_n-(5\sim10\text{員ヘテロアリール})$ 、 $\text{C}(=\text{O})-\text{O}-(\text{CR}_c\text{R}_d)_n-\text{C}_3\sim\text{C}_8$ シクロアルキル、 $\text{C}(=\text{O})-\text{O}-(\text{CR}_c\text{R}_d)_n-(4\sim7\text{員ヘテロシクリル})$ 、 $(\text{CR}_c\text{R}_d)_n-(\text{C}_6\sim\text{C}_{10}\text{アリール})$ 及び $(\text{CR}_c\text{R}_d)_n-(5\sim10\text{員ヘテロアリール})$ からなる群から選択され、式中、 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ アルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ アルコキシル、 $\text{C}_3\sim\text{C}_8$ シクロアルキル、4～7員ヘテロシクリル、 $\text{C}_6\sim\text{C}_{10}$ アリール又は5～10員ヘテロアリールは、非置換であるか、又は1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、非置換 $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルキル、又は1つ以上のハロゲン若しくは重水素で置換された $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルキルで置換されており、

30

R_c 及び R_d は、それぞれ独立して、H、非置換 $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルキル、又は1つ以上のハロゲン若しくは重水素で置換された $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルキルであり、

n は、0、1又は2であり、

R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 及び R_8 のそれぞれは、独立して、H、ハロゲン、非置換 $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルキル、又は1つ以上のハロゲン若しくは重水素で置換された $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルキルであり、

40

あるいは、 R_3 及び R_6 は一緒にあって、非置換 $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルキレン又は1つ以上のハロゲンで置換された $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルキレンを形成し、

あるいは、 R_4 及び R_5 は一緒にあって、非置換 $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルキレン又は1つ以上のハロゲンで置換された $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルキレンを形成し、

m は0又は1であり、

p は、0、1、2、3又は4であり、

各 R_9 は、独立して、重水素、ハロゲン、ヒドロキシル及びシアノからなる群から選択され、

ただし、

Y は $\text{S}(=\text{O})_2$ であり、

50

mは1であり、

Eは、 NR_aR_b 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルキレン- NR_aR_b 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルキル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_4$ アルケニル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_4$ アルキニル、 $\text{C}_3\sim\text{C}_8$ シクロアルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルキレン- ($\text{C}_3\sim\text{C}_8$ シクロアルキル)、4員～10員ヘテロシクリル、又は $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルキレン- (4員～10員ヘテロシクリル)であり、 $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルキレン- NR_aR_b 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルキル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_4$ アルケニル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_4$ アルキニル、 $\text{C}_3\sim\text{C}_8$ シクロアルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルキレン- ($\text{C}_3\sim\text{C}_8$ シクロアルキル)、4員～10員ヘテロシクリル、又は $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルキレン- (4員～10員ヘテロシクリル)は、非置換であるか、又は1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルキル、若しくは $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルコキシで置換されており、

10

R_1 は、 $(\text{CR}_c\text{R}_d)_n - (\text{C}_6\sim\text{C}_{10}\text{アリール})$ 又は $(\text{CR}_c\text{R}_d)_n - (5\sim10\text{員ヘテロアリール})$ であり、

nは0又は1であり、

R_a 及び R_b は、それぞれ独立して、H又は非置換 $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルキルであり、

環Aは、非置換であるか、又はそれぞれ独立して、 $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルキル若しくはハロゲンから選択される、1～3個の置換基で置換されており、

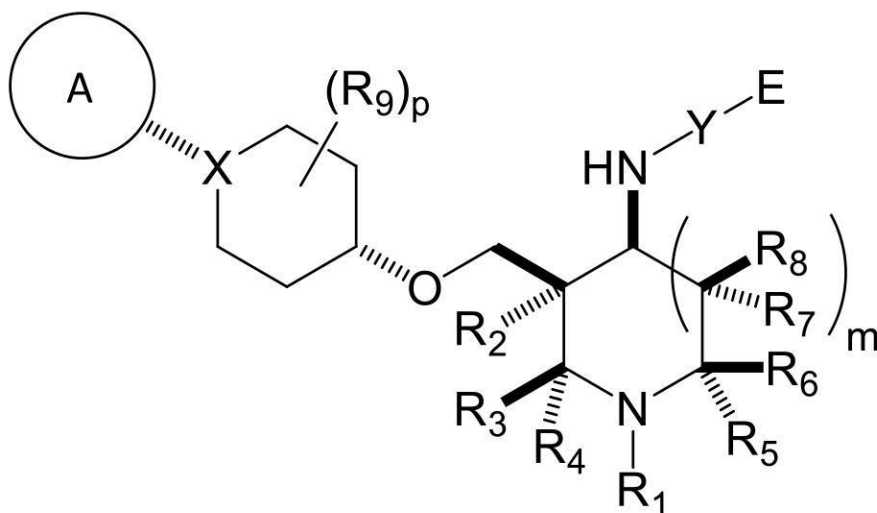
XはNである。

【0044】

一実施形態では、式Iの構造を有する式I-Aの化合物又はその薬学的に許容される塩が本明細書で提供され、

20

【化4】



30

式中、

環Aは、フェニル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、及びトリアジニルからなる群から選択され、更に、環は、非置換であるか、又はそれぞれ独立して、 $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルキル、 $\text{C}_3\sim\text{C}_5$ シクロアルキル、若しくはハロゲンから選択される、1～3個の置換基で置換されており、

40

XはN又はCHであり、

Yは、 $\text{S}(\text{=O})_2$ 、 $\text{C}(\text{=O})$ 、又は $\text{S}(\text{=O})(\text{=NR}_e)$ であり、

R_e は、H、 $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルキル又は $\text{C}_3\sim\text{C}_5$ シクロアルキルからなる群から選択され、

Eは、 NR_aR_b 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルキレン- NR_aR_b 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルキル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_4$ アルケニル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_4$ アルキニル、 $\text{C}_3\sim\text{C}_8$ シクロアルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルキレン- ($\text{C}_3\sim\text{C}_8$ シクロアルキル)、4～10員ヘテロシクリル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルキレン- (4～10員ヘテロシクリル)、 $\text{C}_6\sim\text{C}_{10}$ アリール、 $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルキレン- ($\text{C}_6\sim\text{C}_{10}$ アリール)、5～7員ヘテロアリール及び $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルキレン- (5～7員

50

ヘテロアリール) からなる群から選択され、ここで、 $C_1 \sim C_3$ アルキレン- NR_aR_b 、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_2 \sim C_4$ アルケニル、 $C_2 \sim C_4$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_3$ アルキレン- ($C_3 \sim C_8$ シクロアルキル)、4~10員ヘテロシクリル、 $C_1 \sim C_3$ アルキレン- (4~10員ヘテロシクリル)、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $C_1 \sim C_3$ アルキレン- ($C_6 \sim C_{10}$ アリール)、5~7員ヘテロアリール又は $C_1 \sim C_3$ アルキレン- (5~7員ヘテロアリール) は、非置換であるか、又は1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、 NR_cR_d 、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 $C_1 \sim C_3$ アルキル若しくは $C_1 \sim C_3$ アルコキシルで置換されており、

R_a 及び R_b は、それぞれ独立して、H、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキル、及び4~7員ヘテロシクリルからなる群から選択され、ここで、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキル、又は4~7員ヘテロシクリルは、非置換であるか、又は1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、又は $C_1 \sim C_3$ アルコキシルで置換されており、

10

あるいは、 R_a 及び R_b は、それらが結合しているN原子と一緒にあって、4~7員ヘテロシクリル又は5~7員ヘテロアリールを形成し、ここで、4~7員ヘテロシクリル又は5~7員ヘテロアリールは、非置換であるか、又は1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、 NR_cR_d 、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシル若しくは1~3個のハロゲンで置換された $C_1 \sim C_3$ アルキルで置換されており、

R_1 は、 $C(=O)-C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C(=O)-C_1 \sim C_4$ アルコキシル、 $C(=O)-(CR_cR_d)_n-C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C(=O)-(CR_cR_d)_n-(4 \sim 7 \text{員ヘテロシクリル})$ 、 $C(=O)-(CR_cR_d)_n-(C_6 \sim C_{10} \text{アリール})$ 、 $C(=O)-(CR_cR_d)_n-(5 \sim 10 \text{員ヘテロアリール})$ 、 $C(=O)-O-(CR_cR_d)_n-C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C(=O)-O-(CR_cR_d)_n-(4 \sim 7 \text{員ヘテロシクリル})$ 、 $(CR_cR_d)_n-(C_6 \sim C_{10} \text{アリール})$ 及び $(CR_cR_d)_n-(5 \sim 10 \text{員ヘテロアリール})$ からなる群から選択され、式中、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、4~7員ヘテロシクリル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール又は5~10員ヘテロアリールは、非置換であるか、又は1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキル、又は1つ以上のハロゲン若しくは重水素で置換された $C_1 \sim C_3$ アルキルで置換されており、

20

R_c 及び R_d は、それぞれ独立して、H、非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキル、又は1つ以上のハロゲン若しくは重水素で置換された $C_1 \sim C_3$ アルキルであり、

30

n は、0、1又は2であり、

R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 及び R_8 のそれぞれは、独立して、H、ハロゲン、非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキル、又は1つ以上のハロゲン若しくは重水素で置換された $C_1 \sim C_3$ アルキルであり、

あるいは、 R_3 及び R_6 は一緒になって、非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキレン又は1つ以上のハロゲンで置換された $C_1 \sim C_3$ アルキレンを形成し、

あるいは、 R_4 及び R_5 は一緒になって、非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキレン又は1つ以上のハロゲンで置換された $C_1 \sim C_3$ アルキレンを形成し、

m は0又は1であり、

40

p は、0、1、2、3又は4であり、

各 R_9 は、独立して、重水素、ハロゲン、ヒドロキシル及びシアノからなる群から選択され、

ただし、

Y は $S(=O)_2$ であり、

m は1であり、

E は、 NR_aR_b 、 $C_1 \sim C_3$ アルキレン- NR_aR_b 、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_2 \sim C_4$ アルケニル、 $C_2 \sim C_4$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_3$ アルキレン- ($C_3 \sim C_8$ シクロアルキル)、4員~10員ヘテロシクリル、又は $C_1 \sim C_3$ アルキレン- (4員~10員ヘテロシクリル) であり、 $C_1 \sim C_3$ アルキレン- NR_aR_b 、

50

$C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_2 \sim C_4$ アルケニル、 $C_2 \sim C_4$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_3$ アルキレンー ($C_3 \sim C_8$ シクロアルキル)、4員～10員ヘテロシクリル、又は $C_1 \sim C_3$ アルキレンー (4員～10員ヘテロシクリル) は、非置換であるか、又は1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、若しくは $C_1 \sim C_3$ アルコキシで置換されており、

R_1 は、 $(CR_c R_d)_n - (C_6 \sim C_{10}$ アリール) 又は $(CR_c R_d)_n - (5 \sim 10$ 員ヘテロアリール) であり、

n は0又は1であり、

R_a 及び R_b は、それぞれ独立して、H又は非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキルであり、

環Aは、非置換であるか、又はそれぞれ独立して、 $C_1 \sim C_3$ アルキル若しくはハロゲンから選択される、1～3個の置換基で置換されており、

XはNである。

10

【0045】

式(I)の一実施形態では、環Aはフェニル環であり、環は、非置換であるか、又はそれぞれ独立して、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキル、若しくはハロゲンから選択される、1～3個の置換基で置換されている。

【0046】

式(I)の別の実施形態では、環Aはフェニル環であり、環は、非置換であるか、又はそれぞれ独立して $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキル、若しくはハロゲンから選択される、1～2個の置換基で置換されている。

20

【0047】

式(I)の別の実施形態では、環Aはフェニル環であり、環は、それぞれ独立して $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキル、若しくはハロゲンから選択される、1～2個の置換基で置換されている。

【0048】

式(I)の別の実施形態では、環Aはフェニル環であり、環は、それぞれ独立して $C_1 \sim C_3$ アルキル若しくはハロゲンから選択される、1～2個の置換基で置換されている。

【0049】

式(I)の別の実施形態では、環Aはフェニル環であり、環は、それぞれ独立してハロゲンから選択される1～2個の置換基で置換されている。

30

【0050】

式(I)の別の実施形態では、環Aはフェニル環であり、環は、それぞれ独立してF又はClから選択される1～2個の置換基で置換されている。

【0051】

式(I)の別の実施形態では、環Aはフェニル環であり、環は、1～2個のF置換基で置換されている。

【0052】

式(I)の別の実施形態では、環Aは3-フルオロフェニルである。

【0053】

式(I)の別の実施形態では、環Aはピリジニル環であり、環は、非置換であるか、又はそれぞれ独立して、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキル、若しくはハロゲンから選択される、1～3個の置換基で置換されている。

40

【0054】

式(I)の別の実施形態では、環Aはピリジニル環であり、環は、非置換であるか、又はそれぞれ独立して $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキル、若しくはハロゲンから選択される、1～2個の置換基で置換されている。

【0055】

式(I)の別の実施形態では、環Aはピリジニル環であり、環は、それぞれ独立して $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキル、若しくはハロゲンから選択される、1～2個の置換基で置換されている。

50

【0056】

式(I)の別の実施形態では、環Aはピリジニル環であり、環は、それぞれ独立してC₁～C₃アルキル若しくはハロゲンから選択される、1～2個の置換基で置換されている。

【0057】

式(I)の別の実施形態では、環Aはピリジニル環であり、環は、それぞれ独立してハロゲンから選択される1～2個の置換基で置換されている。

【0058】

式(I)の別の実施形態では、環Aはピリジニル環であり、環は、それぞれ独立してC₁～C₃アルキルから選択される、1～2個の置換基で置換されている。

10

【0059】

式(I)の別の実施形態では、環Aはピリジニル環であり、環は、C₃～C₅シクロアルキルで一置換されている。

【0060】

式(I)の別の実施形態では、環Aはピリダジニル環であり、環は、非置換であるか、又はそれぞれ独立して、C₁～C₃アルキル、C₃～C₅シクロアルキル、若しくはハロゲンから選択される、1～3個の置換基で置換されている。

【0061】

式(I)の別の実施形態では、環Aはピリダジニル環であり、環は、非置換であるか、又はそれぞれ独立してC₁～C₃アルキル、C₃～C₅シクロアルキル、若しくはハロゲンから選択される、1～2個の置換基で置換されている。

20

【0062】

式(I)の別の実施形態では、環Aはピリダジニル環であり、環は、それぞれ独立してC₁～C₃アルキル、C₃～C₅シクロアルキル、若しくはハロゲンから選択される、1～2個の置換基で置換されている。

【0063】

式(I)の別の実施形態では、環Aはピリダジニル環であり、環は、それぞれ独立してC₁～C₃アルキル若しくはハロゲンから選択される、1～2個の置換基で置換されている。

【0064】

式(I)の別の実施形態では、環Aはピリダジニル環であり、環は、それぞれ独立してハロゲンから選択される1～2個の置換基で置換されている。

30

【0065】

式(I)の別の実施形態では、環Aはピリダジニル環であり、環は、それぞれ独立してC₁～C₃アルキルから選択される、1～2個の置換基で置換されている。

【0066】

式(I)の別の実施形態では、環Aはピリダジニル環であり、環は、C₃～C₅シクロアルキルで一置換されている。

【0067】

式(I)の別の実施形態では、環Aはピリミジニル環であり、環は、非置換であるか、又はそれぞれ独立して、C₁～C₃アルキル、C₃～C₅シクロアルキル、若しくはハロゲンから選択される、1～3個の置換基で置換されている。

40

【0068】

式(I)の別の実施形態では、環Aはピリミジニル環であり、環は、非置換であるか、又はそれぞれ独立してC₁～C₃アルキル、C₃～C₅シクロアルキル、若しくはハロゲンから選択される、1～2個の置換基で置換されている。

【0069】

式(I)の別の実施形態では、環Aはピリミジニル環であり、環は、それぞれ独立してC₁～C₃アルキル、C₃～C₅シクロアルキル、若しくはハロゲンから選択される、1～2個の置換基で置換されている。

50

【0070】

式(I)の別の実施形態では、環Aはピリミジニル環であり、環は、それぞれ独立してC₁～C₃アルキル若しくはハロゲンから選択される、1～2個の置換基で置換されている。

【0071】

式(I)の別の実施形態では、環Aはピリミジニル環であり、環は、それぞれ独立してハロゲンから選択される1～2個の置換基で置換されている。

【0072】

式(I)の別の実施形態では、環Aはピリミジニル環であり、環は、それぞれ独立してC₁～C₃アルキルから選択される、1～2個の置換基で置換されている。

10

【0073】

式(I)の別の実施形態では、環Aはピリミジニル環であり、環は、C₃～C₅シクロアルキルで一置換されている。

【0074】

式(I)の別の実施形態では、環Aはピラジニル環であり、環は、非置換であるか、又はそれぞれ独立して、C₁～C₃アルキル、C₃～C₅シクロアルキル、若しくはハロゲンから選択される、1～3個の置換基で置換されている。

【0075】

式(I)の別の実施形態では、環Aはピラジニル環であり、環は、非置換であるか、又はそれぞれ独立してC₁～C₃アルキル、C₃～C₅シクロアルキル、若しくはハロゲンから選択される、1～2個の置換基で置換されている。

20

【0076】

式(I)の別の実施形態では、環Aはピラジニル環であり、環は、それぞれ独立してC₁～C₃アルキル、C₃～C₅シクロアルキル、若しくはハロゲンから選択される、1～2個の置換基で置換されている。

【0077】

式(I)の別の実施形態では、環Aはピラジニル環であり、環は、それぞれ独立してC₁～C₃アルキル若しくはハロゲンから選択される、1～2個の置換基で置換されている。

【0078】

式(I)の別の実施形態では、環Aはピラジニル環であり、環は、それぞれ独立してハロゲンから選択される1～2個の置換基で置換されている。

30

【0079】

式(I)の別の実施形態では、環Aはピラジニル環であり、環は、それぞれ独立してC₁～C₃アルキルから選択される、1～2個の置換基で置換されている。

【0080】

式(I)の別の実施形態では、環Aはピラジニル環であり、環は、C₃～C₅シクロアルキルで一置換されている。

【0081】

式(I)の別の実施形態では、環Aはトリアジニル環であり、環は、非置換であるか、又はそれぞれ独立して、C₁～C₃アルキル、C₃～C₅シクロアルキル、若しくはハロゲンから選択される、1～3個の置換基で置換されている。

40

【0082】

式(I)の別の実施形態では、環Aはトリアジニル環であり、環は、非置換であるか、又はそれぞれ独立してC₁～C₃アルキル、C₃～C₅シクロアルキル、若しくはハロゲンから選択される、1～2個の置換基で置換されている。

【0083】

式(I)の別の実施形態では、環Aはトリアジニル環であり、環は、それぞれ独立してC₁～C₃アルキル、C₃～C₅シクロアルキル、若しくはハロゲンから選択される、1～2個の置換基で置換されている。

50

【0084】

式（I）の別の実施形態では、環Aはトリアジニル環であり、環は、それぞれ独立してC₁～C₃アルキル若しくはハロゲンから選択される、1～2個の置換基で置換されている。

【0085】

式（I）の別の実施形態では、環Aはトリアジニル環であり、環は、それぞれ独立してハロゲンから選択される1～2個の置換基で置換されている。

【0086】

式（I）の別の実施形態では、環Aはトリアジニル環であり、環は、それぞれ独立してC₁～C₃アルキルから選択される、1～2個の置換基で置換されている。

10

【0087】

式（I）の別の実施形態では、環Aはトリアジニル環であり、環は、C₃～C₅シクロアルキルで一置換されている。

【0088】

式（I）の別の実施形態では、pは0である。式（I）の別の実施形態では、pは1である。式（I）の別の実施形態では、pは2である。式（I）の別の実施形態では、pは3である。式（I）の別の実施形態では、pは4である。式（I）の別の実施形態では、pは0、1又は2である。式（I）の別の実施形態では、pは0又は1である。

【0089】

式（I）の別の実施形態では、pは1であり、R₉は重水素である。式（I）の別の実施形態では、pは1であり、R₉はハロゲンである。式（I）の別の実施形態では、pは1であり、R₉はフッ素である。式（I）の別の実施形態では、pは1であり、R₉はヒドロキシルである。式（I）の別の実施形態では、pは1であり、R₉はシアノである。式（I）の別の実施形態では、pは2であり、各R₉はヒドロキシルである。式（I）の別の実施形態では、pは2であり、各R₉はハロゲンである。式（I）の別の実施形態では、pは2であり、各R₉はフッ素である。

20

【0090】

式（I）の別の実施形態では、EはNR_aR_bである。式（I）の別の実施形態では、EはC₁～C₃アルキレンーNR_aR_bである。式（I）の別の実施形態では、Eは、非置換C₁～C₃アルキル、非置換C₂～C₄アルケニル又は非置換C₂～C₄アルキニルである。式（I）の別の実施形態では、Eは、1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、C₁～C₃アルキル又はC₁～C₃アルコキシルで置換されたC₁～C₃アルキル、C₂～C₄アルケニル又はC₂～C₄アルキニルである。式（I）の別の実施形態では、Eは非置換C₁～C₃アルキルである。式（I）の別の実施形態では、Eは、1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、NR_cR_d、CF₃、CHF₂、CH₂F、C₁～C₃アルキル又はC₁～C₃アルコキシルで置換されたC₁～C₃アルキルである。式（I）の別の実施形態では、Eは非置換C₃～C₈シクロアルキルである。式（I）の別の実施形態では、Eは、1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、NR_cR_d、CF₃、CHF₂、CH₂F、C₁～C₃アルキル又はC₁～C₃アルコキシルで置換されたC₃～C₈シクロアルキルである。式（I）の別の実施形態では、Eは非置換C₁～C₃アルキレンー（C₃～C₈シクロアルキル）である。式（I）の別の実施形態では、Eは、1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、NR_cR_d、CF₃、CHF₂、CH₂F、C₁～C₃アルキル、又はC₁～C₃アルコキシルで置換されたC₁～C₃アルキレンー（C₃～C₈シクロアルキル）である。式（I）の別の実施形態では、Eは非置換4～10員ヘテロシクリルである。式（I）の別の実施形態では、Eは、1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、NR_cR_d、CF₃、CHF₂、CH₂F、C₁～C₃アルキル又はC₁～C₃アルコキシルで置換された4～10員ヘテロシクリルである。式（I）の別の実施形態では、Eは非置換C₁～C₃アルキレンー（4～10員ヘテロシクリル）である。式（I）の別の実施形態では、Eは、1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、NR_cR_d、CF₃、CHF₂、CH₂F、C₁～C₃アルキル又はC₁～C₃アルコキシルで置換されたC₁～C₃アルキレンー（4～10員ヘテ

30

40

50

ロシクリル)である。式(I)の別の実施形態では、Eは非置換 $C_6 \sim C_{10}$ アリールである。式(I)の別の実施形態では、Eは、1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、 $NR_c R_d$ 、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 $C_1 \sim C_3$ アルキル又は $C_1 \sim C_3$ アルコキシルで置換された $C_6 \sim C_{10}$ -アリールである。式(I)の別の実施形態では、Eは非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキレンー($C_6 \sim C_{10}$ アリール)である。式(I)の別の実施形態では、Eは、1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、 $NR_c R_d$ 、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 $C_1 \sim C_3$ アルキル又は $C_1 \sim C_3$ アルコキシルで置換された $C_1 \sim C_3$ アルキレンー($C_6 \sim C_{10}$ -アリール)である。式(I)の別の実施形態では、Eは非置換5～7員ヘテロアリールである。式(I)の別の実施形態では、Eは、1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、 $NR_c R_d$ 、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 $C_1 \sim C_3$ アルキル又は $C_1 \sim C_3$ アルコキシルで置換された5～7員ヘテロアリールである。式(I)の別の実施形態では、Eは非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキレンー(5～7員ヘテロアリール)である。式(I)の別の実施形態では、Eは、1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、 $NR_c R_d$ 、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 $C_1 \sim C_3$ アルキル又は $C_1 \sim C_3$ アルコキシルで置換された $C_1 \sim C_3$ アルキレンー(5～7員ヘテロアリール)である。

10

20

30

40

50

【0091】

式(I)の別の実施形態では、Eは、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_2 \sim C_4$ アルケニル、 $C_2 \sim C_4$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_3$ アルキレンー($C_3 \sim C_8$ シクロアルキル)、4～10員ヘテロシクリル、又は $C_1 \sim C_3$ アルキレンー(4～10員ヘテロシクリル)であり、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_2 \sim C_4$ アルケニル、 $C_2 \sim C_4$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_3$ アルキレンー($C_3 \sim C_8$ シクロアルキル)、4～10員ヘテロシクリル、又は $C_1 \sim C_3$ アルキレンー(4～10員ヘテロシクリル)は非置換であるか、又は1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、 $NR_c R_d$ 、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 $C_1 \sim C_3$ 、又は $C_1 \sim C_3$ アルコキシルで置換されている。

【0092】

式(I)の別の実施形態では、Eは、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_3$ アルキレンー($C_3 \sim C_8$ シクロアルキル)、4～10員ヘテロシクリル、又は $C_1 \sim C_3$ アルキレンー(4～10員ヘテロシクリル)であり、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_3$ アルキレンー($C_3 \sim C_8$ シクロアルキル)、4～10員ヘテロシクリル、又は $C_1 \sim C_3$ アルキレンー(4～10員ヘテロシクリル)は、非置換であるか、又は1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、 $NR_c R_d$ 、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、又は $C_1 \sim C_3$ アルコキシルで置換されている。

【0093】

式(I)の別の実施形態では、Eは、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、又は $C_1 \sim C_3$ アルキレンー($C_3 \sim C_8$ シクロアルキル)であり、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、又は $C_1 \sim C_3$ アルキレンー($C_3 \sim C_8$ シクロアルキル)は、非置換であるか、又は1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、 $NR_c R_d$ 、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、又は $C_1 \sim C_3$ アルコキシルで置換されている。

【0094】

式(I)の別の実施形態では、Eはメチルである。式(I)の別の実施形態では、Eは、1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、 $NR_c R_d$ 、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 $C_1 \sim C_3$ アルキル又は $C_1 \sim C_3$ アルコキシルで置換されたメチルである。式(I)の別の実施形態では、Eは CF_3 である。式(I)の別の実施形態では、Eは CHF_2 である。式(I)の別の実施形態では、Eは CH_2F である。式(I)の別の実施形態では、Eは $NH(CH_3)$ である。式(I)の別の実施形態では、Eは $N(CH_3)_2$ である。

【0095】

式(I)の別の実施形態では、Eは、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $C_1 \sim C_3$ アルキレンー($C_6 \sim C_{10}$ アリール)、5～7員ヘテロアリール又は $C_1 \sim C_3$ アルキレンー(5～7員ヘテロアリール)である。式(I)の別の実施形態では、Eは、非置換 $C_6 \sim C_{10}$

アリール又は $C_1 \sim C_3$ アルキレンー ($C_6 \sim C_{10}$ アリール) である。式 (I) の別の実施形態では、E は、1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、 NR_cR_d 、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 $C_1 \sim C_3$ アルキル又は $C_1 \sim C_3$ アルコキシルで置換された $C_6 \sim C_{10}$ アリール又は $C_1 \sim C_3$ アルキレンー ($C_6 \sim C_{10}$ アリール) である。

【0096】

式 (I) の別の実施形態では、E は5～7員ヘテロアリール又は $C_1 \sim C_3$ アルキレンー (5～7員ヘテロアリール) である。式 (I) の別の実施形態では、E は、非置換5～7員ヘテロアリール又は $C_1 \sim C_3$ アルキレンー (5～7員ヘテロアリール) である。式 (I) の別の実施形態では、E は、1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、 NR_cR_d 、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 $C_1 \sim C_3$ アルキル又は $C_1 \sim C_3$ アルコキシルで置換され

10

【0097】

式 (I) の別の実施形態では、Y は $S(=O)_2$ である。式 (I) の別の実施形態では、Y は $C(=O)$ である。式 (I) の別の実施形態では、Y は $S(=O)(=NR_e)$ である。

【0098】

式 (I) の別の実施形態では、X はNである。式 (I) の別の実施形態では、X はCHである。

【0099】

式 (I) の別の実施形態では、 R_1 は、 $C(=O)-C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C(=O)-C_1 \sim C_4$ アルコキシル、 $C(=O)-(CR_cR_d)_n-C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C(=O)-(CR_cR_d)_n-(4 \sim 7$ 員ヘテロシクリル)、 $C(=O)-(CR_cR_d)_n-(C_6 \sim C_{10}$ アリール)、及び $C(=O)-(CR_cR_d)_n-(5 \sim 10$ 員ヘテロアリール) からなる群から選択され、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、4～7員ヘテロシクリル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、又は5～10員ヘテロアリールは、非置換であるか、又は1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキル、又は1つ以上のハロゲン若しくは重水素で置換された $C_1 \sim C_3$ アルキルで置換されている。

20

【0100】

式 (I) の別の実施形態では、 R_1 は、 $C(=O)-C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C(=O)-C_1 \sim C_4$ アルコキシル、及び $C(=O)-(CR_cR_d)_n-C_3 \sim C_8$ シクロアルキルからなる群から選択され、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシル、又は $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルは、非置換であるか、又は1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキル、又は1つ以上のハロゲン若しくは重水素で置換された $C_1 \sim C_3$ アルキルで置換されている。

30

【0101】

式 (I) の別の実施形態では、 R_1 は、 $C(=O)-(CR_cR_d)_n-(4 \sim 7$ 員ヘテロシクリル)、 $C(=O)-(CR_cR_d)_n-(C_6 \sim C_{10}$ アリール) 及び $C(=O)-(CR_cR_d)_n-(5 \sim 10$ 員ヘテロアリール) からなる群から選択され、4～7員ヘテロシクリル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール又は5～10員ヘテロアリールは、非置換であるか、又は1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキル、又は1つ以上のハロゲン若しくは重水素で置換された $C_1 \sim C_3$ アルキルで置換されている。

40

【0102】

式 (I) の別の実施形態では、 R_1 は $C(=O)-C_1 \sim C_4$ アルキルであり、 $C_1 \sim C_4$ アルキルは、非置換であるか、又は1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキル、又は1つ以上のハロゲン若しくは重水素で置換された $C_1 \sim C_3$ アルキルで置換されている。

【0103】

式 (I) の別の実施形態では、 R_1 は $C(=O)-C_1 \sim C_4$ アルコキシルであり、C

50

$1 \sim C_4$ アルコキシルは、非置換であるか、又は1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキル、又は1つ以上のハロゲン若しくは重水素で置換された $C_1 \sim C_3$ アルキルで置換されている。

【0104】

式(I)の別の実施形態では、 R_1 は $C(=O)-(CR_cR_d)_n-C_3 \sim C_8$ シクロアルキルであり、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルは、非置換であるか、又は1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキル、又は1つ以上のハロゲン若しくは重水素で置換される $C_1 \sim C_3$ アルキルで置換されている。

【0105】

式(I)の別の実施形態では、 R_1 は $C(=O)-(CR_cR_d)_n-(4 \sim 7$ 員ヘテロシクリル)であり、4～7員ヘテロシクリルは非置換であるか、又は1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキル、又は1つ以上のハロゲン若しくは重水素で置換された $C_1 \sim C_3$ アルキルで置換されている。

10

【0106】

式(I)の別の実施形態では、 R_1 は $C(=O)-(CR_cR_d)_n-(C_6 \sim C_{10}$ アリール)であり、 $C_6 \sim C_{10}$ アリールは、非置換であるか、又は1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキル、又は1つ以上のハロゲン若しくは重水素で置換された $C_1 \sim C_3$ アルキルで置換されている。

【0107】

式(I)の別の実施形態では、 R_1 は $C(=O)-(CR_cR_d)_n-(5 \sim 10$ 員ヘテロアリール)であり、5～10員ヘテロアリールは非置換であるか、又は1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキル、又は1つ以上のハロゲン若しくは重水素で置換された $C_1 \sim C_3$ アルキルで置換されている。

20

【0108】

式(I)の別の実施形態では、 R_1 は $C(=O)-(CR_cR_d)_n-(5 \sim 7$ 員ヘテロシクリル)であり、ここで、5～7員ヘテロシクリルは非置換であるか、又は1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキル、又は1つ以上のハロゲン若しくは重水素で置換された $C_1 \sim C_3$ アルキルで置換されている。

【0109】

式(I)の別の実施形態では、 R_1 は $C(=O)-(CR_cR_d)_n-(5 \sim 6$ 員ヘテロシクリル)であり、ここで、5～6員ヘテロシクリルは、非置換であるか、又は1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキル、又は1つ以上のハロゲン若しくは重水素で置換された $C_1 \sim C_3$ アルキルで置換されている。

30

【0110】

式(I)の別の実施形態では、 R_1 は $C(=O)-(CR_cR_d)_n-(5$ 員ヘテロシクリル)であり、5員ヘテロシクリルは非置換であるか、又は1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキル、又は1つ以上のハロゲン若しくは重水素で置換された $C_1 \sim C_3$ アルキルで置換されている。

【0111】

式(I)の別の実施形態では、 R_1 は $C(=O)-(CR_cR_d)_n-(6$ 員ヘテロシクリル)であり、6員ヘテロシクリルは非置換であるか、又は1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキル、又は1つ以上のハロゲン若しくは重水素で置換された $C_1 \sim C_3$ アルキルで置換されている。

40

【0112】

式(I)の別の実施形態では、 R_1 は $C(=O)-(CR_cR_d)_n-(C_6$ アリール)であり、ここで、 C_6 アリールは、非置換であるか、又は1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキル、又は1つ以上のハロゲン若しくは重水素で置換された $C_1 \sim C_3$ アルキルで置換されている。

【0113】

式(I)の別の実施形態では、 R_1 は $C(=O)-(CR_cR_d)_n-(C_8$ アリール

50

)であり、 C_8 アリールは、非置換であるか、又は1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキル、又は1つ以上のハロゲン若しくは重水素で置換された $C_1 \sim C_3$ アルキルで置換されている。

【0114】

式(I)の別の実施形態では、 R_1 は $C(=O)-(CR_cR_d)_n-(C_{10}$ アリール)であり、 C_{10} アリールは、非置換であるか、又は1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキル、又は1つ以上のハロゲン若しくは重水素で置換された $C_1 \sim C_3$ アルキルで置換されている。

【0115】

式(I)の別の実施形態では、 R_1 は $C(=O)-(CR_cR_d)_n-(5 \sim 6$ 員ヘテロアリール)であり、5～6員ヘテロアリールは非置換であるか、又は1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキル、又は1つ以上のハロゲン若しくは重水素で置換された $C_1 \sim C_3$ アルキルで置換されている。

10

【0116】

式(I)の別の実施形態では、 R_1 は $C(=O)-(CR_cR_d)_n-(5$ 員ヘテロアリール)であり、5員ヘテロアリールは非置換であるか、又は1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキル、又は1つ以上のハロゲン若しくは重水素で置換された $C_1 \sim C_3$ アルキルで置換されている。

【0117】

式(I)の別の実施形態では、 R_1 は $C(=O)-(CR_cR_d)_n-(6$ 員ヘテロアリール)であり、6員ヘテロアリールは非置換であるか、又は1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキル、又は1つ以上のハロゲン若しくは重水素で置換された $C_1 \sim C_3$ アルキルで置換されている。

20

【0118】

式(I)の別の実施形態では、 R_1 は $C(=O)-(CR_cR_d)_n-(7$ 員ヘテロアリール)であり、7員ヘテロアリールは非置換であるか、又は1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキル、又は1つ以上のハロゲン若しくは重水素で置換された $C_1 \sim C_3$ アルキルで置換されている。

【0119】

式(I)の別の実施形態では、 R_1 は $C(=O)-O-(CR_cR_d)_n-C_3 \sim C_8$ シクロアルキル又は $C(=O)-O-(CR_cR_d)_n-(4 \sim 7$ 員ヘテロシクリル)であり、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル又は4～7員ヘテロシクリルは非置換であるか、又は1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキル、又は1つ以上のハロゲン若しくは重水素で置換された $C_1 \sim C_3$ アルキルで置換されている。式(I)の別の実施形態では、 R_1 は $C(=O)-O-(CR_cR_d)_n-C_3 \sim C_8$ シクロアルキルであり、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルは、非置換であるか、又は1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキル、又は1つ以上のハロゲン若しくは重水素で置換された $C_1 \sim C_3$ アルキルで置換されている。式(I)の別の実施形態では、 R_1 は $C(=O)-O-(CR_cR_d)_n-(4 \sim 7$ 員ヘテロシクリル)であり、4～7員ヘテロシクリルは非置換であるか、又は1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキル、又は1つ以上のハロゲン若しくは重水素で置換された $C_1 \sim C_3$ アルキルで置換されている。式(I)の別の実施形態では、 R_1 は $C(=O)-O-(CR_cR_d)_n-C_3 \sim C_5$ シクロアルキルであり、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、非置換であるか、又は1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキル、又は1つ以上のハロゲン若しくは重水素で置換された $C_1 \sim C_3$ アルキルで置換されている。式(I)の別の実施形態では、 R_1 は $C(=O)-O-(CR_cR_d)_n-(5 \sim 6$ 員ヘテロシクリル)であり、5～6員ヘテロシクリルは非置換であるか、又は1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキル、又は1つ以上のハロゲン若しくは重水素で置換された $C_1 \sim C_3$ アルキルで置換されている。式(I)の別の実施形態では、 R_1 は $C(=O)-O-(CR_cR_d)_n-(5$ 員ヘテロシクリル)であり、5員ヘテロシクリルは非置換であるか、

30

40

50

又は1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキル、又は1つ以上のハロゲン若しくは重水素で置換された $C_1 \sim C_3$ アルキルで置換されている。式(I)の別の実施形態では、 R_1 は $C(=O)-O-(CR_cR_d)_n-$ (6員ヘテロシクリル)であり、6員ヘテロシクリルは非置換であるか、又は1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキル、又は1つ以上のハロゲン若しくは重水素で置換された $C_1 \sim C_3$ アルキルで置換されている。

【0120】

式(I)の別の実施形態では、 R_1 は $(CR_cR_d)_n-$ ($C_6 \sim C_{10}$ アリール)又は $(CR_cR_d)_n-$ (5~10員ヘテロアリール)であり、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール又は5~10員ヘテロアリールは非置換である。式(I)の別の実施形態では、 R_1 は $(CR_cR_d)_n-$ ($C_6 \sim C_{10}$ アリール)又は $(CR_cR_d)_n-$ (5~10員ヘテロアリール)であり、ここで、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール又は5~10員ヘテロアリールは、1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキル、又は1つ以上のハロゲン若しくは重水素で置換された $C_1 \sim C_3$ アルキルで置換されている。

10

【0121】

式(I)の別の実施形態では、 R_1 は $(CR_cR_d)_n-$ ($C_6 \sim C_{10}$ アリール)又は $(CR_cR_d)_n-$ (5~10員ヘテロアリール)であり、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール又は5~10員ヘテロアリールは非置換であり、更に n は0である。式(I)の別の実施形態では、 R_1 は $(CR_cR_d)_n-$ ($C_6 \sim C_{10}$ アリール)又は $(CR_cR_d)_n-$ (5~10員ヘテロアリール)であり、ここで、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール又は5~10員ヘテロアリールは、1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキル、又は1つ以上のハロゲン若しくは重水素で置換された $C_1 \sim C_3$ で置換されており、更に n は0である。

20

【0122】

式(I)の別の実施形態では、 R_1 は $(CR_cR_d)_n-$ ($C_6 \sim C_{10}$ アリール)又は $(CR_cR_d)_n-$ (5~10員ヘテロアリール)であり、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール又は5~10員ヘテロアリールは非置換であり、更に n は1である。式(I)の別の実施形態では、 R_1 は $(CR_cR_d)_n-$ ($C_6 \sim C_{10}$ アリール)又は $(CR_cR_d)_n-$ (5~10員ヘテロアリール)であり、ここで、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール又は5~10員ヘテロアリールは、1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキル、又は1つ以上のハロゲン若しくは重水素で置換された $C_1 \sim C_3$ アルキルで置換されており、更に n は1である。

30

【0123】

式(I)の別の実施形態では、 R_1 は $(CR_cR_d)_n-$ ($C_6 \sim C_{10}$ アリール)であり、 $C_6 \sim C_{10}$ アリールは非置換である。式(I)の別の実施形態では、 R_1 は $(CR_cR_d)_n-$ ($C_6 \sim C_{10}$ アリール)であり、 $C_6 \sim C_{10}$ アリールは、1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキル、又は1つ以上のハロゲン若しくは重水素で置換された $C_1 \sim C_3$ アルキルで置換されている。

【0124】

式(I)の別の実施形態では、 R_1 は $(CR_cR_d)_n-$ ($C_6 \sim C_{10}$ アリール)であり、 $C_6 \sim C_{10}$ アリールは非置換であり、更に n は0である。式(I)の別の実施形態では、 R_1 は $(CR_cR_d)_n-$ ($C_6 \sim C_{10}$ アリール)であり、 $C_6 \sim C_{10}$ アリールは、1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキル、又は1つ以上のハロゲン若しくは重水素で置換された $C_1 \sim C_3$ アルキルで置換されており、更に n は0である。

40

【0125】

式(I)の別の実施形態では、 R_1 は $(CR_cR_d)_n-$ ($C_6 \sim C_{10}$ アリール)であり、 $C_6 \sim C_{10}$ アリールは非置換であり、更に n は1である。式(I)の別の実施形態では、 R_1 は $(CR_cR_d)_n-$ ($C_6 \sim C_{10}$ アリール)であり、 $C_6 \sim C_{10}$ アリールは、1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキル、又は1つ以上の

50

ハロゲン若しくは重水素で置換された $C_1 \sim C_3$ アルキルで置換されており、更に n は 1 である。

【0126】

式 (I) の別の実施形態では、 R_1 は $(CR_c R_d)_n - (5 \sim 10 \text{ 員ヘテロアリール})$ であり、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリールは非置換である。式 (I) の別の実施形態では、 R_1 は $(CR_c R_d)_n - (5 \sim 10 \text{ 員ヘテロアリール})$ であり、ここで、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリールは、1 つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキル、又は 1 つ以上のハロゲン若しくは重水素で置換された $C_1 \sim C_3$ アルキルで置換されている。

【0127】

式 (I) の別の実施形態では、 R_1 は $(CR_c R_d)_n - (5 \sim 10 \text{ 員ヘテロアリール})$ であり、ここで、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリールは非置換であり、更に n は 0 である。式 (I) の別の実施形態では、 R_1 は $(CR_c R_d)_n - (5 \sim 10 \text{ 員ヘテロアリール})$ であり、ここで、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリールは、1 つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキル、又は 1 つ以上のハロゲン若しくは重水素で置換された $C_1 \sim C_3$ アルキルで置換されており、更に n は 0 である。

10

【0128】

式 (I) の別の実施形態では、 R_1 は $(CR_c R_d)_n - (5 \sim 10 \text{ 員ヘテロアリール})$ であり、ここで、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリールは非置換であり、更に n は 1 である。式 (I) の別の実施形態では、 R_1 は $(CR_c R_d)_n - (5 \sim 10 \text{ 員ヘテロアリール})$ であり、ここで、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリールは、1 つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキル、又は 1 つ以上のハロゲン若しくは重水素で置換された $C_1 \sim C_3$ アルキルで置換されており、更に n は 1 である。

20

【0129】

式 (I) の別の実施形態では、 R_1 は $(CR_c R_d)_n - (\text{フェニル})$ 又は $(CR_c R_d)_n - (5 \sim 7 \text{ 員ヘテロアリール})$ であり、ここで、フェニル又は $5 \sim 7$ 員ヘテロアリールは非置換である。式 (I) の別の実施形態では、 R_1 は $(CR_c R_d)_n - (\text{フェニル})$ 又は $(CR_c R_d)_n - (5 \sim 7 \text{ 員ヘテロアリール})$ であり、ここで、フェニル又は $5 \sim 7$ 員ヘテロアリールは、1 つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキル、又は 1 つ以上のハロゲン若しくは重水素で置換された $C_1 \sim C_3$ アルキルで置換されている。

30

【0130】

式 (I) の別の実施形態では、 R_1 は $(CR_c R_d)_n - (\text{フェニル})$ 又は $(CR_c R_d)_n - (5 \sim 7 \text{ 員ヘテロアリール})$ であり、フェニル又は $5 \sim 7$ 員ヘテロアリールは非置換であり、更に n は 0 である。式 (I) の別の実施形態では、 R_1 は $(CR_c R_d)_n - (\text{フェニル})$ 又は $(CR_c R_d)_n - (5 \sim 7 \text{ 員ヘテロアリール})$ であり、ここで、フェニル又は $5 \sim 7$ 員ヘテロアリールは、1 つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキル、又は 1 つ以上のハロゲン若しくは重水素で置換された $C_1 \sim C_3$ アルキルで置換されており、更に n は 0 である。

【0131】

式 (I) の別の実施形態では、 R_1 は $(CR_c R_d)_n - (\text{フェニル})$ 又は $(CR_c R_d)_n - (5 \sim 7 \text{ 員ヘテロアリール})$ であり、フェニル又は $5 \sim 7$ 員ヘテロアリールは非置換であり、更に n は 1 である。式 (I) の別の実施形態では、 R_1 は $(CR_c R_d)_n - (\text{フェニル})$ 又は $(CR_c R_d)_n - (5 \sim 7 \text{ 員ヘテロアリール})$ であり、ここで、フェニル又は $5 \sim 7$ 員ヘテロアリールは、1 つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキル、又は 1 つ以上のハロゲン若しくは重水素で置換された $C_1 \sim C_3$ アルキルで置換されており、更に n は 1 である。

40

【0132】

式 (I) の別の実施形態では、 R_1 は $(CR_c R_d)_n - (\text{フェニル})$ 又は $(CR_c R_d)_n - (6 \text{ 員ヘテロアリール})$ であり、ここで、フェニル又は 6 員ヘテロアリールは非置換である。式 (I) の別の実施形態では、 R_1 は $(CR_c R_d)_n - (\text{フェニル})$ 又は

50

($\text{C R}_c \text{R}_d$)_n - (6員ヘテロアリアル)であり、ここで、フェニル又は6員ヘテロアリアルは、1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、非置換 $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキル、又は1つ以上のハロゲン若しくは重水素で置換された $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキルで置換されている。

【0133】

式(I)の別の実施形態では、 R_1 は($\text{C R}_c \text{R}_d$)_n - (フェニル)又は($\text{C R}_c \text{R}_d$)_n - (6員ヘテロアリアル)であり、フェニル又は6員ヘテロアリアルは非置換であり、更にnは0である。式(I)の別の実施形態では、 R_1 は($\text{C R}_c \text{R}_d$)_n - (フェニル)又は($\text{C R}_c \text{R}_d$)_n - (6員ヘテロアリアル)であり、ここで、フェニル又は6員ヘテロアリアルは、1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、非置換 $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキル、又は1つ以上のハロゲン若しくは重水素で置換された $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキルで置換されており、更にnは0である。

10

【0134】

式(I)の別の実施形態では、 R_1 は($\text{C R}_c \text{R}_d$)_n - (フェニル)又は($\text{C R}_c \text{R}_d$)_n - (6員ヘテロアリアル)であり、フェニル又は6員ヘテロアリアルは非置換であり、更にnは1である。式(I)の別の実施形態では、 R_1 は($\text{C R}_c \text{R}_d$)_n - (フェニル)又は($\text{C R}_c \text{R}_d$)_n - (6員ヘテロアリアル)であり、ここで、フェニル又は6員ヘテロアリアルは、1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、非置換 $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキル、又は1つ以上のハロゲン若しくは重水素で置換された $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキルで置換されており、更にnは1である。

20

【0135】

式(I)の別の実施形態では、 R_1 は($\text{C R}_c \text{R}_d$)_n - (6員ヘテロアリアル)であり、6員ヘテロアリアルは非置換である。式(I)の別の実施形態では、 R_1 は($\text{C R}_c \text{R}_d$)_n - (6員ヘテロアリアル)であり、6員ヘテロアリアルは、1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、非置換 $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキル、又は1つ以上のハロゲン若しくは重水素で置換された $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキルで置換されている。式(I)の別の実施形態では、 R_1 はピリダジニルである。式(I)の別の実施形態では、 R_1 は3-ピリダジニルである。

【0136】

式(I)の別の実施形態では、 R_1 は($\text{C R}_c \text{R}_d$)_n - (6員ヘテロアリアル)であり、6員ヘテロアリアルは非置換であり、更にnは0である。式(I)の別の実施形態では、 R_1 は($\text{C R}_c \text{R}_d$)_n - (6員ヘテロアリアル)であり、ここで、6員ヘテロアリアルは、1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、非置換 $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキル、又は1つ以上のハロゲン若しくは重水素で置換された $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキルで置換されており、更にnは0である。

30

【0137】

式(I)の別の実施形態では、 R_1 は($\text{C R}_c \text{R}_d$)_n - (6員ヘテロアリアル)であり、6員ヘテロアリアルは非置換であり、更にnは1である。式(I)の別の実施形態では、 R_1 は($\text{C R}_c \text{R}_d$)_n - (6員ヘテロアリアル)であり、ここで、6員ヘテロアリアルは、1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、非置換 $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキル、又は1つ以上のハロゲン若しくは重水素で置換された $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキルで置換されており、更にnは1である。

40

【0138】

式(I)の別の実施形態では、 R_1 は($\text{C R}_c \text{R}_d$)_n - (5員ヘテロアリアル)であり、5員ヘテロアリアルは非置換である。式(I)の別の実施形態では、 R_1 は($\text{C R}_c \text{R}_d$)_n - (5員ヘテロアリアル)であり、ここで、5員ヘテロアリアルは、1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、非置換 $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキル、又は1つ以上のハロゲン若しくは重水素で置換された $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキルで置換されている。

【0139】

式(I)の別の実施形態では、 R_1 は($\text{C R}_c \text{R}_d$)_n - (5員ヘテロアリアル)であり、ここで、5員ヘテロアリアルは非置換であり、更にnは0である。式(I)の別の実施形態では、 R_1 は($\text{C R}_c \text{R}_d$)_n - (5員ヘテロアリアル)であり、ここで、5員ヘ

50

テロアリールは、1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキル、又は1つ以上のハロゲン若しくは重水素で置換された $C_1 \sim C_3$ アルキルで置換されており、更に n は0である。

【0140】

式 (I) の別の実施形態では、 R_1 は $(CR_c R_d)_n -$ (5員ヘテロアリール) であり、ここで、5員ヘテロアリールは非置換であり、更に n は1である。式 (I) の別の実施形態では、 R_1 は $(CR_c R_d)_n -$ (5員ヘテロアリール) であり、ここで、5員ヘテロアリールは、1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキル、又は1つ以上のハロゲン若しくは重水素で置換された $C_1 \sim C_3$ アルキルで置換されており、更に n は1である。

10

【0141】

式 (I) の別の実施形態では、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 及び R_8 のそれぞれは、独立して、H、ハロゲン、非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキル、又は1つ以上のハロゲン若しくは重水素で置換された $C_1 \sim C_3$ アルキルである。式 (I) の別の実施形態では、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、及び R_8 のそれぞれは、独立して、H、ハロゲン、又は非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキルである。式 (I) の別の実施形態では、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、及び R_8 のそれぞれは、独立して、H又はハロゲンである。式 (I) の別の実施形態では、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、及び R_8 のそれぞれは、独立して、H又はフッ素である。式 (I) の別の実施形態では、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、及び R_8 のそれぞれは、独立して、H又は $C_1 \sim C_3$ アルキルである。式 (I) の別の実施形態では、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 及び R_8 のそれぞれはHである。

20

【0142】

式 (I) の別の実施形態では、 R_3 及び R_6 は一緒になって、非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキレン又は1つ以上のハロゲンで置換された $C_1 \sim C_3$ アルキレンを形成する。式 (I) の別の実施形態では、 R_3 及び R_6 は一緒になって、非置換 C_2 アルキレン又は1つ以上のハロゲンで置換された C_2 アルキレンを形成する。式 (I) の別の実施形態では、 R_3 及び R_6 は一緒になって、アザビシクロ [3. 2. 1] オクタニル架橋二環式ヘテロシクリルを形成する。

30

【0143】

式 (I) の別の実施形態では、 R_4 及び R_5 は一緒になって、非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキレン又は1つ以上のハロゲンで置換された $C_1 \sim C_3$ アルキレンを形成する。式 (I) の別の実施形態では、 R_4 及び R_5 は一緒になって、非置換 C_2 アルキレン又は1つ以上のハロゲンで置換された C_2 アルキレンを形成する。式 (I) の別の実施形態では、 R_4 及び R_5 は一緒になって、アザビシクロ [3. 2. 1] オクタニル架橋二環式ヘテロシクリルを形成する。

【0144】

式 (I) の別の実施形態では、 R_1 は $C(=O) - C_1 \sim C_4$ アルキルであり、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 及び R_8 のそれぞれはHである。式 (I) の別の実施形態では、 R_1 は $C(=O) - C_1 \sim C_4$ アルキルであり、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 及び R_8 のそれぞれはH又は非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキルである。式 (I) の別の実施形態では、 R_1 は $C(=O) - C_1 \sim C_4$ アルキルであり、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、及び R_8 のそれぞれはH又はハロゲンである。式 (I) の別の実施形態では、 R_1 は $C(=O) - C_1 \sim C_4$ アルキルであり、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、及び R_8 のそれぞれはH又はフッ素である。

40

【0145】

式 (I) の別の実施形態では、 R_1 は $C(=O) - C_1 \sim C_4$ アルコキシルであり、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 及び R_8 のそれぞれはHである。式 (I) の別の実施形態では、 R_1 は $C(=O) - C_1 \sim C_4$ アルコキシルであり、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 及び R_8 のそれぞれはH又は非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキルである。式 (I) の

50

別の実施形態では、 R_1 は $C(=O)-C_1\sim C_4$ アルコキシルであり、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、及び R_8 のそれぞれはH又はハロゲンである。式(I)の別の実施形態では、 R_1 は $C(=O)-C_1\sim C_4$ アルコキシルであり、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、及び R_8 のそれぞれはH又はフッ素である。

【0146】

式(I)の別の実施形態では、 R_1 は $C(=O)-(CR_cR_d)_n-C_3\sim C_8$ シクロアルキルであり、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 及び R_8 のそれぞれはHである。式(I)の別の実施形態では、 R_1 は $C(=O)-(CR_cR_d)_n-C_3\sim C_8$ シクロアルキルであり、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 及び R_8 のそれぞれはH又は非置換 $C_1\sim C_3$ アルキルである。式(I)の別の実施形態では、 R_1 は $C(=O)-(CR_cR_d)_n-C_3\sim C_8$ シクロアルキルであり、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、及び R_8 のそれぞれはH又はハロゲンである。式(I)の別の実施形態では、 R_1 は $C(=O)-(CR_cR_d)_n-C_3\sim C_8$ シクロアルキルであり、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、及び R_8 のそれぞれはH又はフッ素である。

10

【0147】

式(I)の別の実施形態では、 R_1 は $C(=O)-(CR_cR_d)_n-C_3\sim C_8$ シクロアルキルであり、 n は0であり、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 及び R_8 のそれぞれはHである。式(I)の別の実施形態では、 R_1 は $C(=O)-(CR_cR_d)_n-C_3\sim C_8$ シクロアルキルであり、 n は0であり、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 及び R_8 のそれぞれはH又は非置換 $C_1\sim C_3$ アルキルである。式(I)の別の実施形態では、 R_1 は $C(=O)-(CR_cR_d)_n-C_3\sim C_8$ シクロアルキルであり、 n は0であり、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、及び R_8 のそれぞれはH又はハロゲンである。式(I)の別の実施形態では、 R_1 は $C(=O)-(CR_cR_d)_n-C_3\sim C_8$ シクロアルキルであり、 n は0であり、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、及び R_8 のそれぞれはH又はフッ素である。

20

【0148】

式(I)の別の実施形態では、 R_1 は $C(=O)-(CR_cR_d)_n-C_3\sim C_8$ シクロアルキルであり、 n は1又は2であり、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 及び R_8 のそれぞれはHである。式(I)の別の実施形態では、 R_1 は $C(=O)-(CR_cR_d)_n-C_3\sim C_8$ シクロアルキルであり、 n は1又は2であり、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 及び R_8 のそれぞれはH又は非置換 $C_1\sim C_3$ アルキルである。式(I)の別の実施形態では、 R_1 は $C(=O)-(CR_cR_d)_n-C_3\sim C_8$ シクロアルキルであり、 n は1又は2であり、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、及び R_8 のそれぞれはH又はハロゲンである。式(I)の別の実施形態では、 R_1 は $C(=O)-(CR_cR_d)_n-C_3\sim C_8$ シクロアルキルであり、 n は1又は2であり、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、及び R_8 のそれぞれはH又はフッ素である。

30

【0149】

式(I)の別の実施形態では、 R_1 は $C(=O)-(CR_cR_d)_n-(4\sim 7$ 員ヘテロシクリル)であり、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 及び R_8 のそれぞれはHである。式(I)の別の実施形態では、 R_1 は $C(=O)-(CR_cR_d)_n-(4\sim 7$ 員ヘテロシクリル)であり、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 及び R_8 のそれぞれはH又は非置換 $C_1\sim C_3$ アルキルである。式(I)の別の実施形態では、 R_1 は $C(=O)-(CR_cR_d)_n-(4\sim 7$ 員ヘテロシクリル)であり、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 及び R_8 のそれぞれはH又はハロゲンである。式(I)の別の実施形態では、 R_1 は $C(=O)-(CR_cR_d)_n-(4\sim 7$ 員ヘテロシクリル)であり、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 及び R_8 のそれぞれはH又はフッ素である。

40

【0150】

式(I)の別の実施形態では、 R_1 は $C(=O)-(CR_cR_d)_n-(4\sim 7$ 員ヘテロシクリル)であり、 n は0であり、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 及び R_8 のそれぞれはHである。式(I)の別の実施形態では、 R_1 は $C(=O)-(CR_cR_d)_n$

50

10

20

30

40

50

10

20

30

40

50

50

50

50

50

式（I）の別の実施形態では、 R_1 は $C(=O)-(CR_cR_d)_n-(C_6\sim C_{10}$ アリール）であり、 n は0であり、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、及び R_8 のそれぞれはHである。式（I）の別の実施形態では、 R_1 は $C(=O)-(CR_cR_d)_n-(C_6\sim C_{10}$ アリール）であり、 n は0であり、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、及び R_8 のそれぞれはH又は非置換 $C_1\sim C_3$ アルキルである。式（I）の別の実施形態では、 R_1 は $C(=O)-(CR_cR_d)_n-(C_6\sim C_{10}$ アリール）であり、 n は0であり、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、及び R_8 のそれぞれはH又はハロゲン

10

20

30

40

50

【 0 1 6 3 】

【 0 1 6 4 】

式（Ⅰ）の別の実施形態では、 R_1 は $C(=O)-(CR_cR_d)_n-(5\sim 7\text{員ヘテロアリール})$ であり、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 及び R_8 のそれぞれはHである。式（Ⅰ）の別の実施形態では、 R_1 は $C(=O)-(CR_cR_d)_n-(5\sim 7\text{員ヘテロアリール})$ であり、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 及び R_8 のそれぞれはH又

10

20

30

40

50

50

50

式（I）の別の実施形態では、R₁はC（＝O）－（CR_cR_d）_n－（5員ヘテロア

10

20

30

40

50

50

式（I）の別の実施形態では、 R_1 は $C(=O)-O-(CR_cR_d)_n-C_3\sim C_8$ シクロアルキルであり、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 及び R_8 のそれぞれはHである。式（I）の別の実施形態では、 R_1 は $C(=O)-O-(CR_cR_d)_n-C_3\sim C_8$ シクロアルキルであり、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 及び R_8 のそれぞれはH又は非置換 $C_1\sim C_3$ アルキルである。式（I）の別の実施形態では、 R_1 は $C(=O)-O-(CR_cR_d)_n-C_3\sim C_8$ シクロアルキルであり、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、及び R_8 のそれぞれはH又はハロゲンである。式（I）の別の実施形態では、 R_1 は $C(=O)-O-(CR_cR_d)_n-C_3\sim C_8$ シクロアルキルであり、 R_2 、 R_3

、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、及び R_8 のそれぞれはH又はフッ素である。

【0174】

式(I)の別の実施形態では、 R_1 は $C(=O)-O-(CR_cR_d)_n-C_3\sim C_8$ シクロアルキルであり、 n は0であり、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 及び R_8 のそれぞれはHである。式(I)の別の実施形態では、 R_1 は $C(=O)-O-(CR_cR_d)_n-C_3\sim C_8$ シクロアルキルであり、 n は0であり、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 及び R_8 のそれぞれはH又は非置換 $C_1\sim C_3$ アルキルである。式(I)の別の実施形態では、 R_1 は $C(=O)-O-(CR_cR_d)_n-C_3\sim C_8$ シクロアルキルであり、 n は0であり、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、及び R_8 のそれぞれはH又はハロゲンである。式(I)の別の実施形態では、 R_1 は $C(=O)-O-(CR_cR_d)_n-C_3\sim C_8$ シクロアルキルであり、 n は0であり、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、及び R_8 のそれぞれはH又はフッ素である。

10

【0175】

式(I)の別の実施形態では、 R_1 は $C(=O)-O-(CR_cR_d)_n-C_3\sim C_8$ シクロアルキルであり、 n は1又は2であり、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 及び R_8 のそれぞれはHである。式(I)の別の実施形態では、 R_1 は $C(=O)-O-(CR_cR_d)_n-C_3\sim C_8$ シクロアルキルであり、 n は1又は2であり、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 及び R_8 のそれぞれはH又は非置換 $C_1\sim C_3$ アルキルである。式(I)の別の実施形態では、 R_1 は $C(=O)-O-(CR_cR_d)_n-C_3\sim C_8$ シクロアルキルであり、 n は1又は2であり、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、及び R_8 のそれぞれはH又はハロゲンである。式(I)の別の実施形態では、 R_1 は $C(=O)-O-(CR_cR_d)_n-C_3\sim C_8$ シクロアルキルであり、 n は1又は2であり、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、及び R_8 のそれぞれはH又はフッ素である。

20

【0176】

式(I)の別の実施形態では、 R_1 は $C(=O)-O-(CR_cR_d)_n-(4\sim 7$ 員ヘテロシクリル)であり、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 及び R_8 のそれぞれはHである。式(I)の別の実施形態では、 R_1 は $C(=O)-O-(CR_cR_d)_n-(4\sim 7$ 員ヘテロシクリル)であり、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 及び R_8 のそれぞれはH又は非置換 $C_1\sim C_3$ アルキルである。式(I)の別の実施形態では、 R_1 は $C(=O)-O-(CR_cR_d)_n-(4\sim 7$ 員ヘテロシクリル)であり、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 及び R_8 のそれぞれはH又はハロゲンである。式(I)の別の実施形態では、 R_1 は $C(=O)-O-(CR_cR_d)_n-(4\sim 7$ 員ヘテロシクリル)であり、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 及び R_8 のそれぞれはH又はフッ素である。

30

【0177】

式(I)の別の実施形態では、 R_1 は $C(=O)-O-(CR_cR_d)_n-(4\sim 7$ 員ヘテロシクリル)であり、 n は0であり、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 及び R_8 のそれぞれはHである。式(I)の別の実施形態では、 R_1 は $C(=O)-O-(CR_cR_d)_n-(4\sim 7$ 員ヘテロシクリル)であり、 n は0であり、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 及び R_8 のそれぞれはH又は非置換 $C_1\sim C_3$ アルキルである。式(I)の別の実施形態では、 R_1 は $C(=O)-O-(CR_cR_d)_n-(4\sim 7$ 員ヘテロシクリル)であり、 n は0であり、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、及び R_8 のそれぞれはH又はフッ素である。

40

【0178】

式(I)の別の実施形態では、 R_1 は $C(=O)-O-(CR_cR_d)_n-(4\sim 7$ 員ヘテロシクリル)であり、 n は1又は2であり、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 及び R_8 のそれぞれはHである。式(I)の別の実施形態では、 R_1 は $C(=O)-O-(CR_cR_d)_n-(4\sim 7$ 員ヘテロシクリル)であり、 n は1又は2であり、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 及び R_8 のそれぞれはH又は非置換 $C_1\sim C_3$ アルキルである。

50

10

20

30

40

50

50

50

式（I）の別の実施形態では、 R_1 は $C(=O)-O-(CR_cR_d)_n-$ （6員ヘテロシクリル）であり、 n は0であり、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 及び R_8 のそ

10

20

30

40

50

【 0 1 8 7 】

【 0 1 8 8 】

式 (I) の別の実施形態では、 R_1 は $(CR_cR_d)_n - (6 \text{ 員ヘテロアリアル})$ であ

10

20

30

40

50

式 (I) の別の実施形態では、 R_1 は $(C R_c R_d)_n - (C_6 \text{ アリール})$ であり、 n

は1又は2であり、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、及び R_8 のそれぞれはHである。式(I)の別の実施形態では、 R_1 は $(CR_cR_d)_n-(C_6\text{アリール})$ であり、 n は1又は2であり、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、及び R_8 のそれぞれはH又は非置換 $C_1\sim C_3$ アルキルである。式(I)の別の実施形態では、 R_1 は $(CR_cR_d)_n-(C_6\text{アリール})$ であり、 n は1又は2であり、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、及び R_8 のそれぞれはH又はハロゲンである。式(I)の別の実施形態では、 R_1 は $(CR_cR_d)_n-(C_6\text{アリール})$ であり、 n は1又は2であり、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、及び R_8 のそれぞれはH又はフッ素である。

【0194】

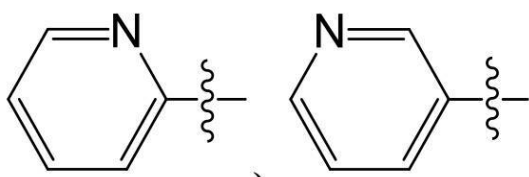
式Iの化合物に関して本明細書に記載される実施形態のそれぞれは、式I-Aの化合物にも適用される。

10

【0195】

本明細書の式I-A又はIによれば、環Aがピリジニルである場合、ピリジニルN原子の位置は以下に示すように特定される。

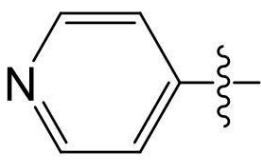
【化5】



20

又は

【化6】

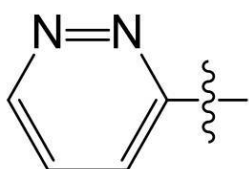


【0196】

更に、本明細書の式I-A又はIによれば、環Aがピリダジニルである場合、ピリダジニルN原子の位置は以下に示すように特定される。

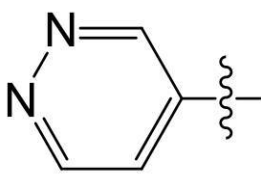
30

【化7】



又は

【化8】



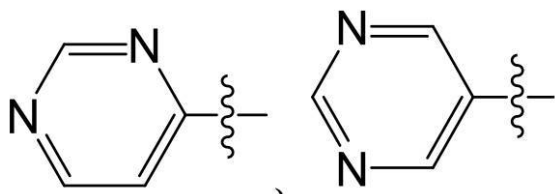
40

【0197】

更に、本明細書の式I-A又はIによれば、環Aがピリミジニルである場合、ピリミジニルN原子の位置は以下に示すように特定される。

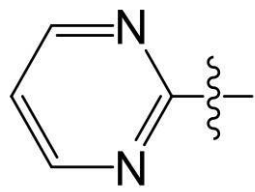
50

【化 9】



又は

【化 10】

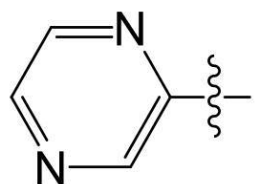


10

【0198】

更に、本明細書の式Ⅰ－A又はⅠによれば、環Aがピラジニルである場合、ピラジニルN原子の位置は以下に示すように特定される。

【化 11】

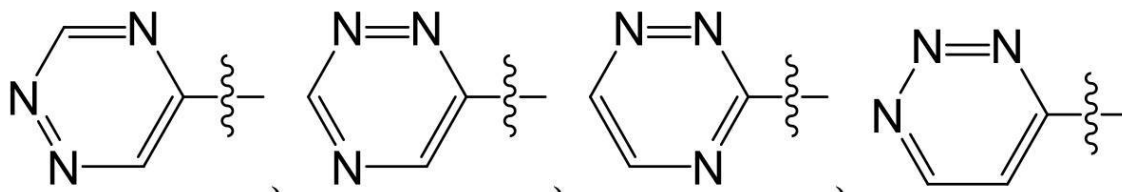


20

【0199】

更に、本明細書の式Ⅰ－A又はⅠによれば、環Aがトリアジニルである場合、トリアジニルN原子の位置は以下に示すように特定される。

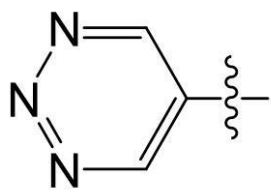
【化 12】



30

又は

【化 13】



40

【0200】

式Ⅰ－A及びⅠに記載されている他の全ての変数は、上で定義した通りである。

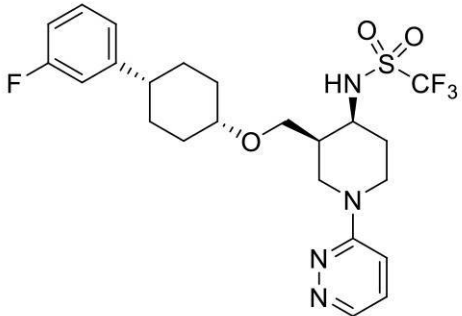
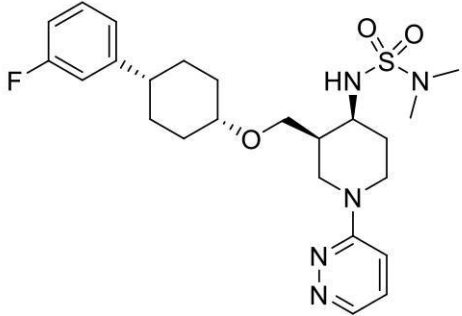
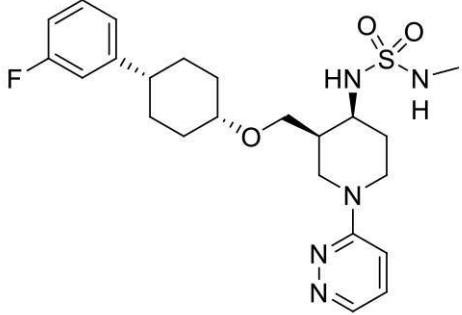
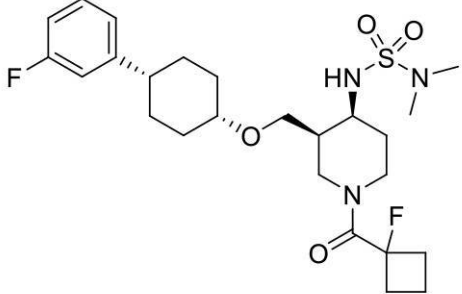
【0201】

式Ⅰ－A若しくはⅠの化合物又はその薬学的に許容される塩の一定の実施形態を以下の表1に示す。式Ⅰ－A若しくはⅠの化合物、又はその薬学的に許容される塩、及び表1の化合物、又はその薬学的に許容される塩は、まとめて又は個別に、本明細書では「本発明の化合物」又は「本明細書に提供される化合物」と呼ばれることがある。

50

【表 1 - 1】

表 1

構造	化合物番号
	1
	2
	3
	4

10

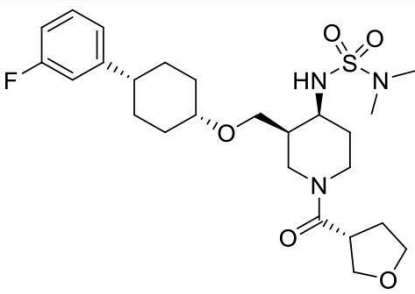
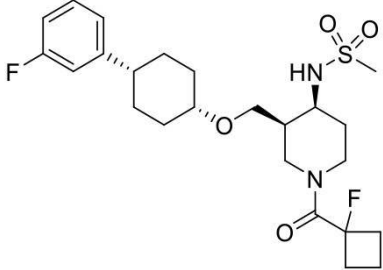
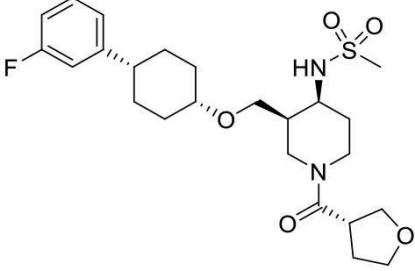
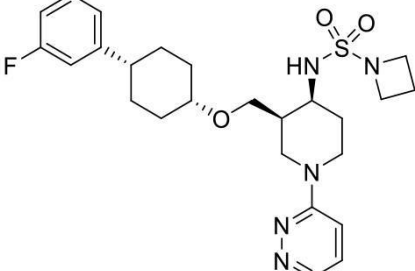
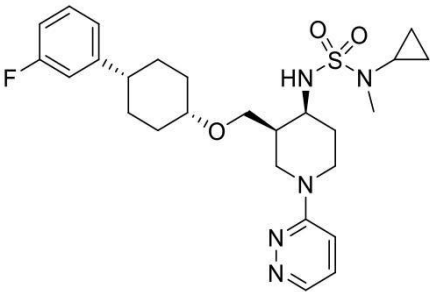
20

30

40

50

【表 1 - 2】

	5
	6
	7
	8
	9

10

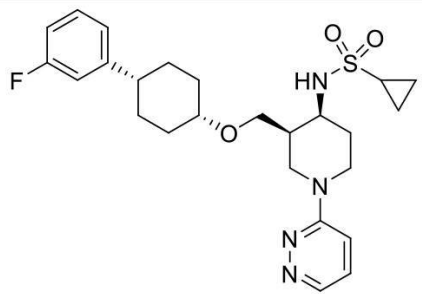
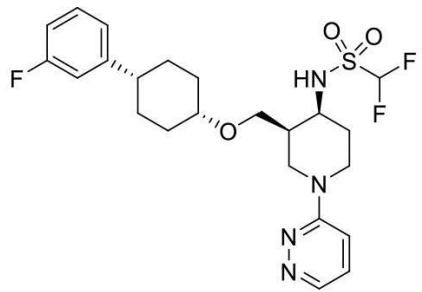
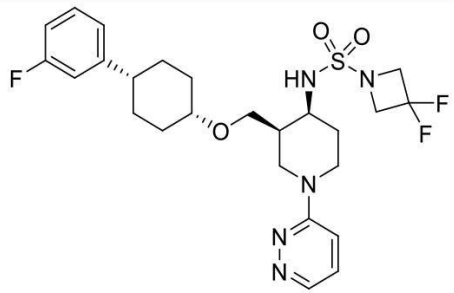
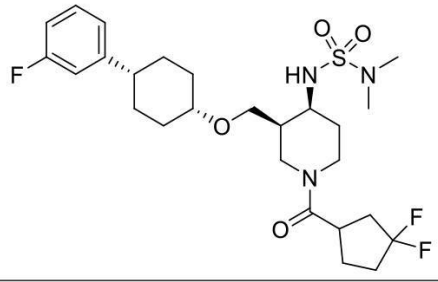
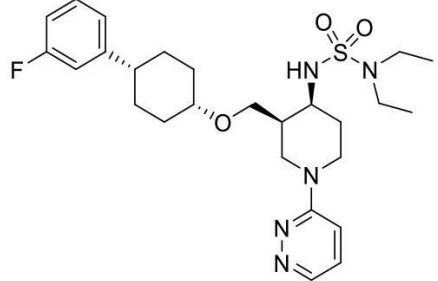
20

30

40

50

【表 1 - 3】

	10
	11
	12
	13
	14

10

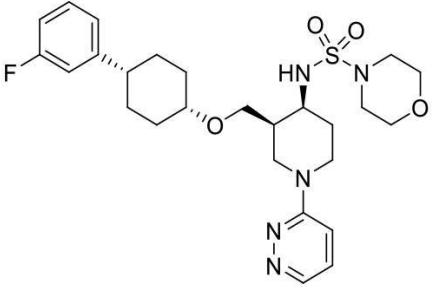
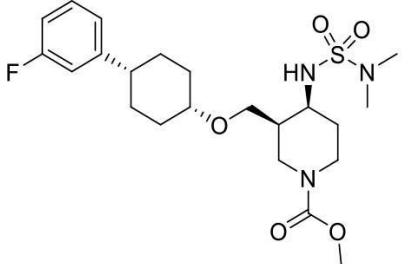
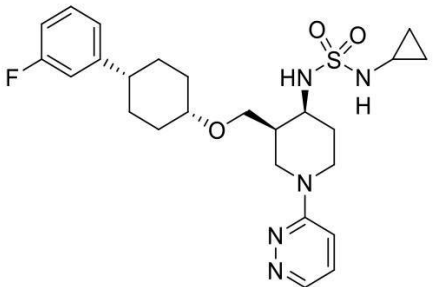
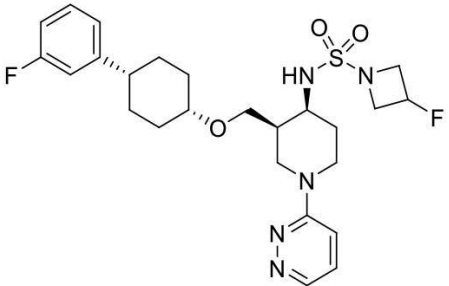
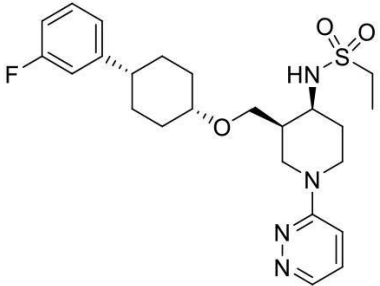
20

30

40

50

【表 1 - 4】

	15
	16
	17
	18
	19

10

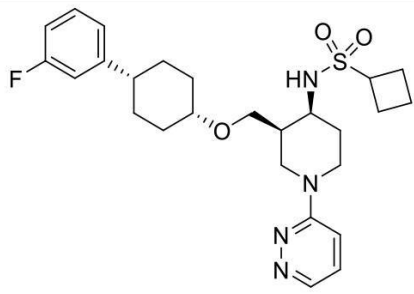
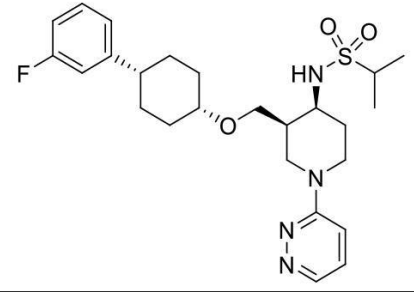
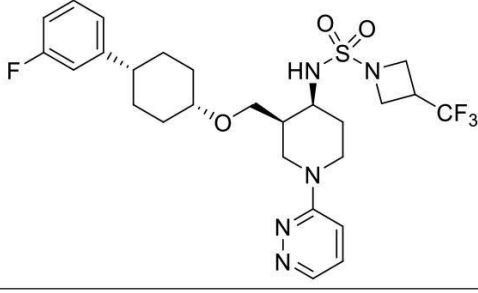
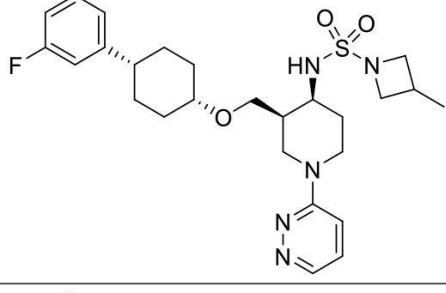
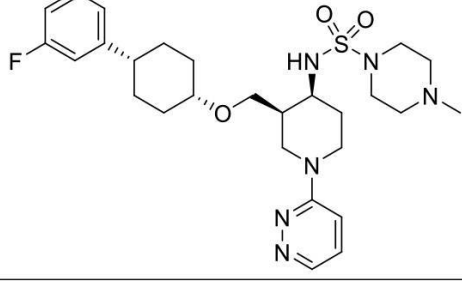
20

30

40

50

【表 1 - 5】

	20
	21
	22
	23
	24

10

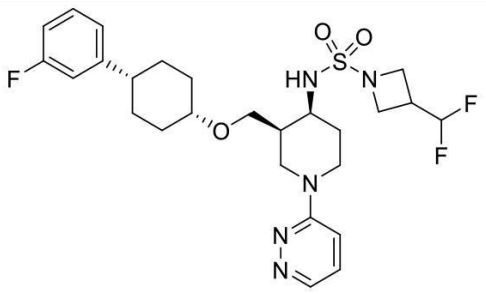
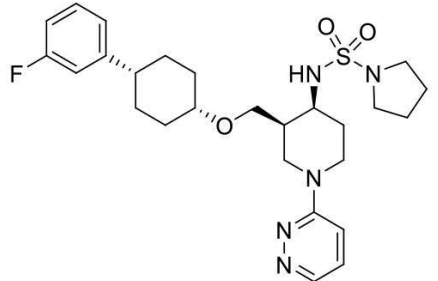
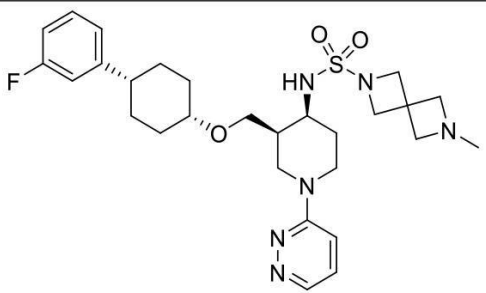
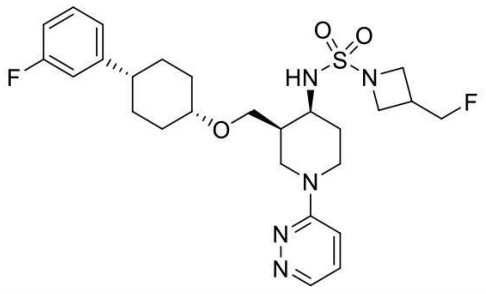
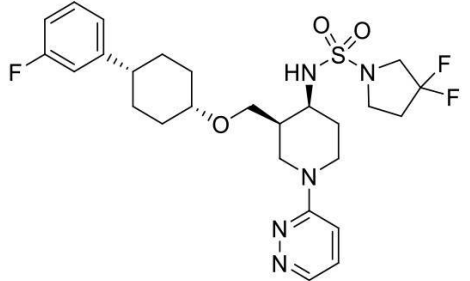
20

30

40

50

【表 1 - 6】

	25
	26
	27
	28
	29

10

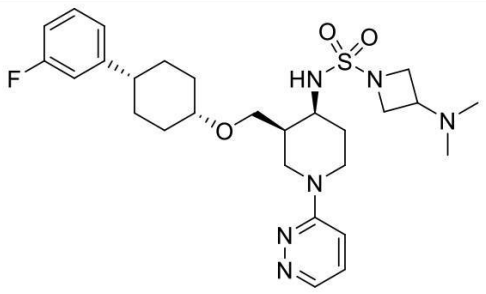
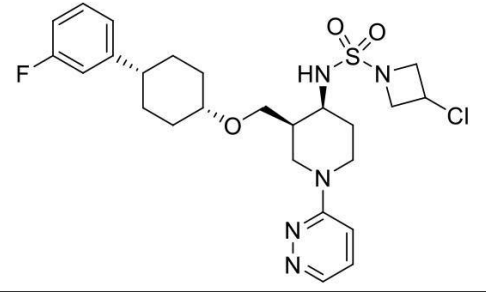
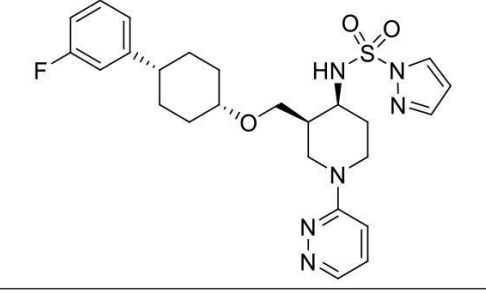
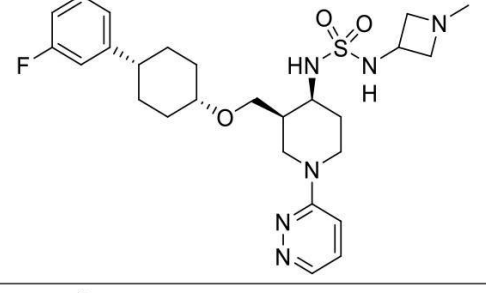
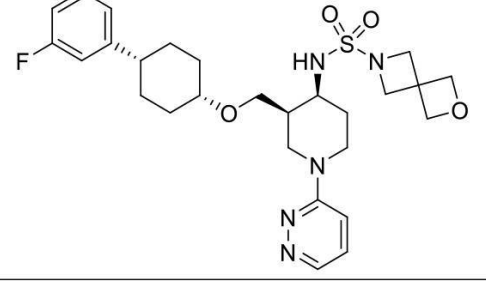
20

30

40

50

【表 1 - 7】

	30
	31
	32
	33
	34

10

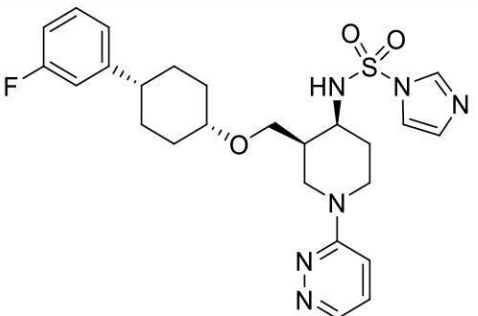
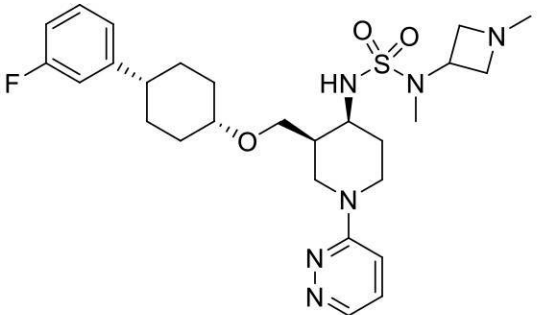
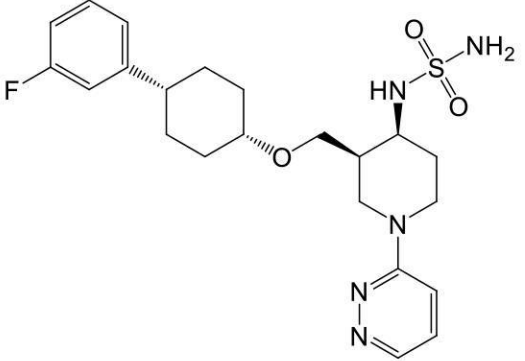
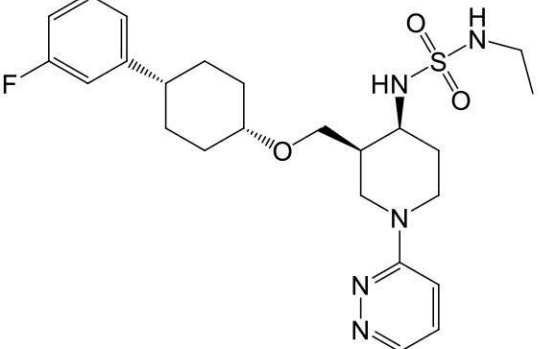
20

30

40

50

【表 1 - 8】

	35
	36
	37
	38

10

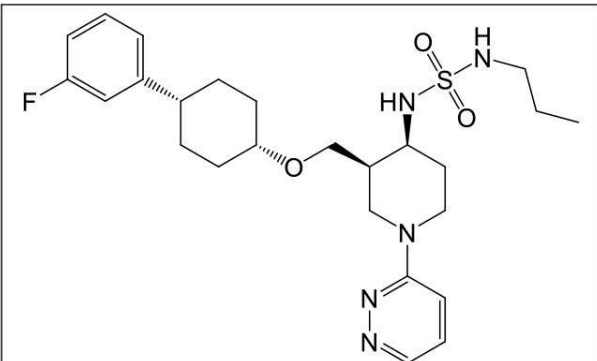
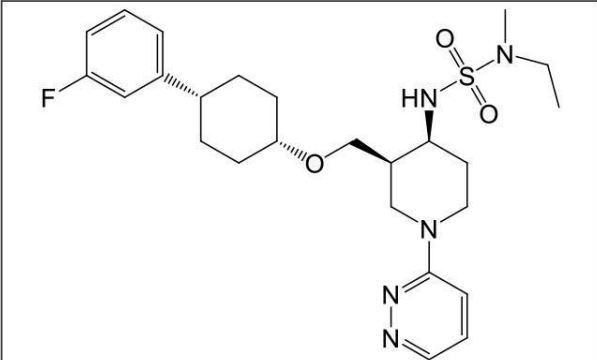
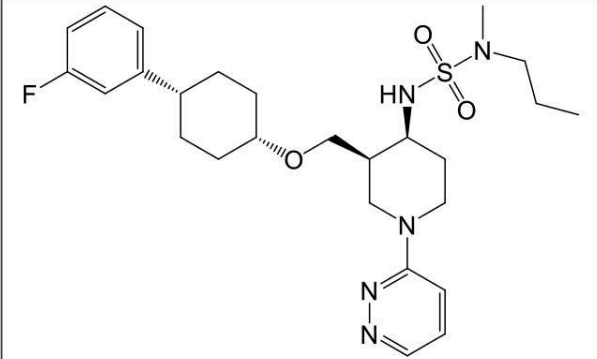
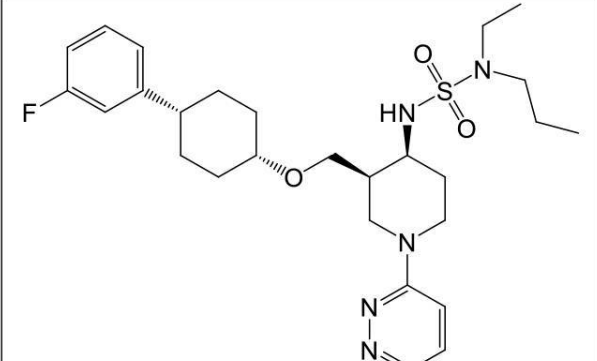
20

30

40

50

【表 1 - 9】

	39
	40
	41
	42

10

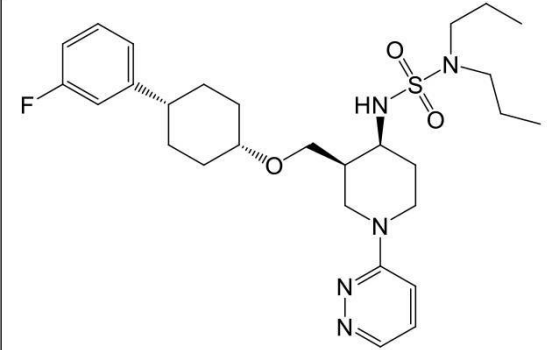
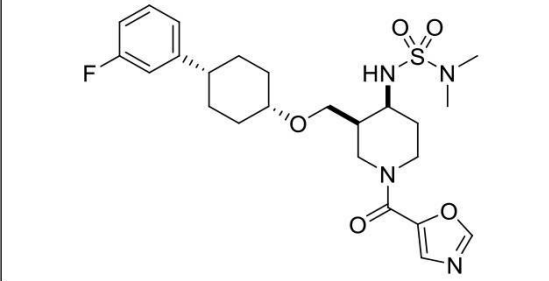
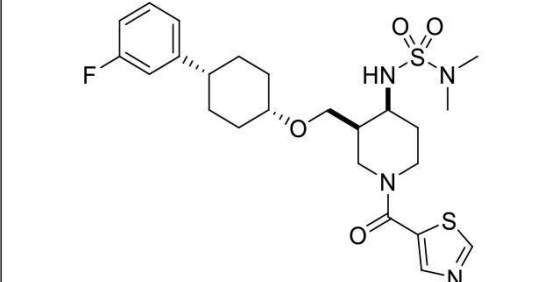
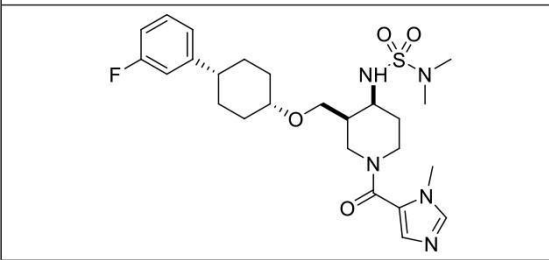
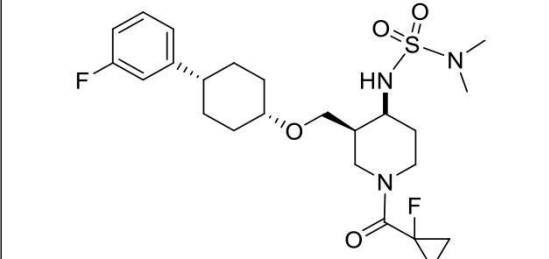
20

30

40

50

【表 1 - 1 0】

	43
	44
	45
	46
	47

10

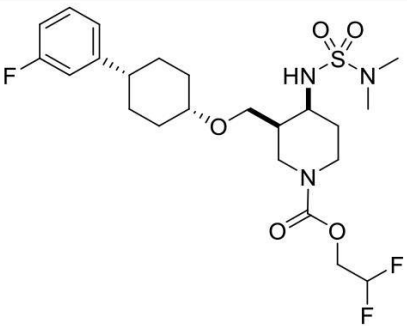
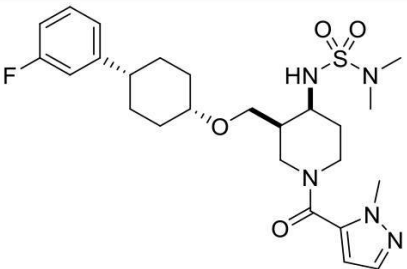
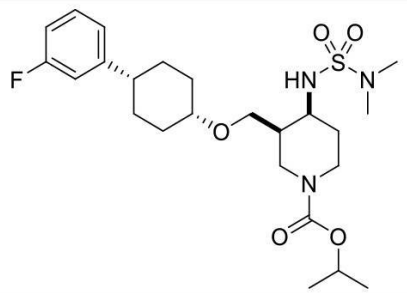
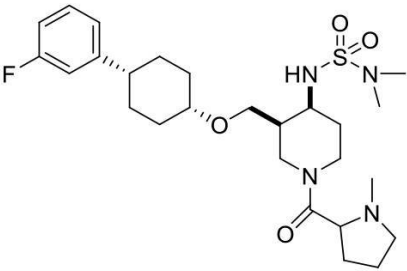
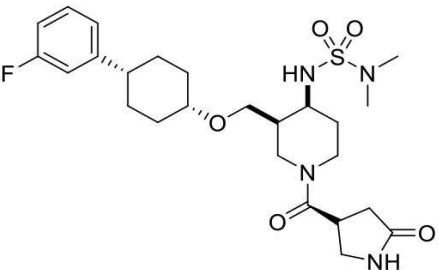
20

30

40

50

【表 1 - 1 1】

	48
	49
	50
	51
	52

10

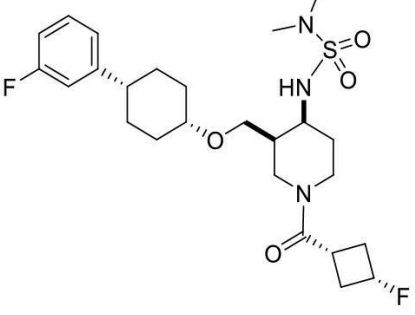
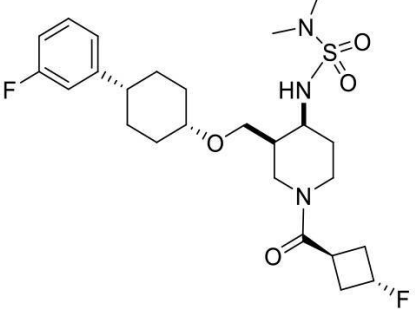
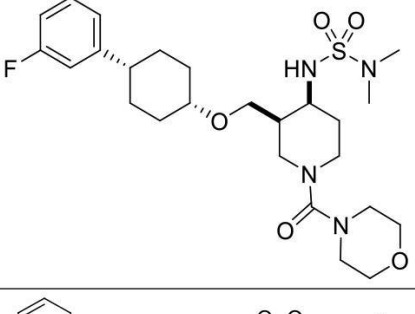
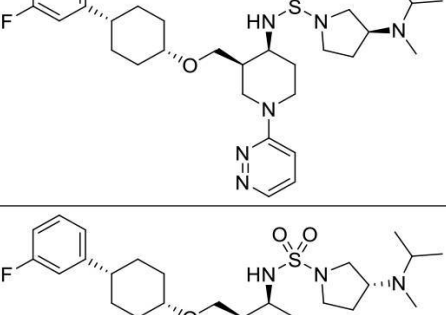
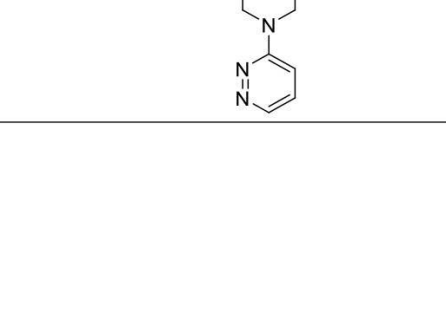
20

30

40

50

【表 1 - 1 2】

	53
	54
	55
	56
	57

10

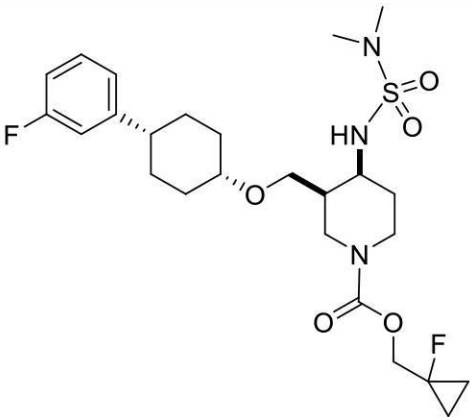
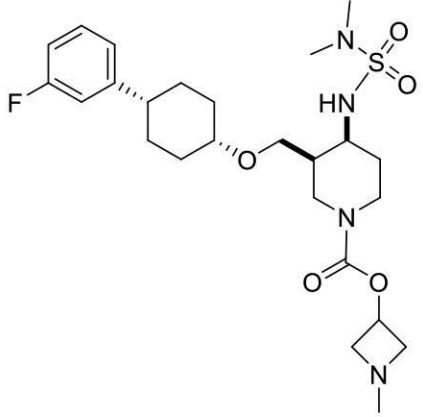
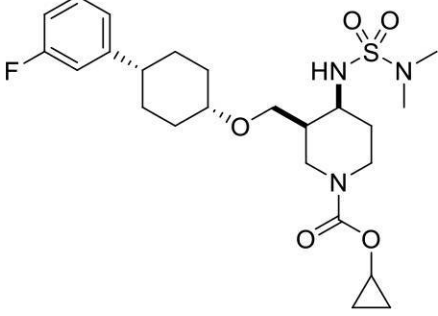
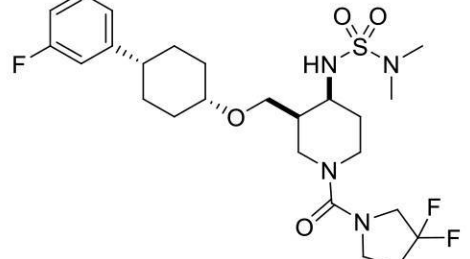
20

30

40

50

【表 1 - 1 3】

	58
	59
	60
	61

10

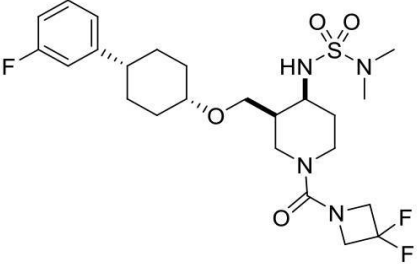
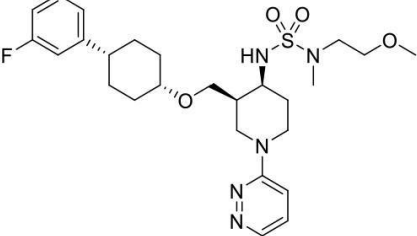
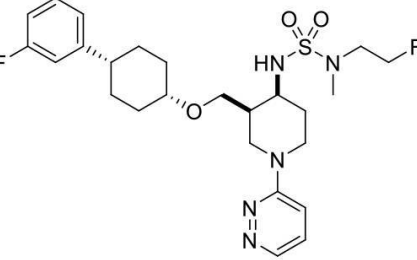
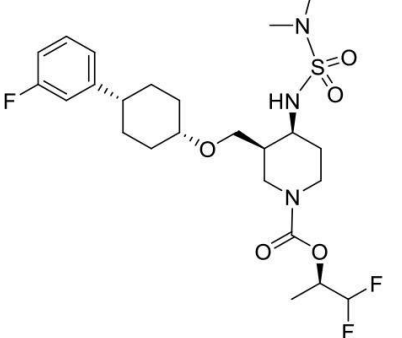
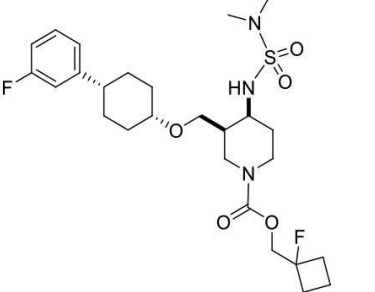
20

30

40

50

【表 1 - 1 4】

	62
	63
	64
	65
	66

10

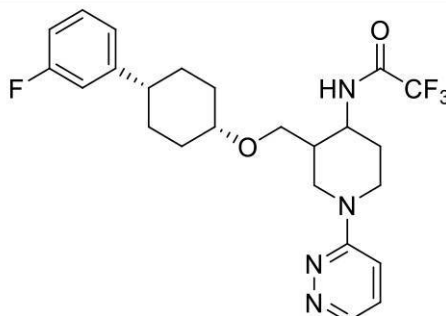
20

30

40

50

【表 1 - 1 5】

	67
---	----

10

【0202】

開示される化合物は、1つ以上の立体中心を有し、各立体中心は、R配置又はS配置のいずれかで独立して存在し得る。一実施形態では、本明細書に記載される化合物は、光学活性形態又はラセミ形態で存在する。本明細書に記載の化合物は、本明細書に記載の治療的に有用な特性を有するラセミ、光学活性、位置異性体及び立体異性体、又はそれらの組合せを包含することを理解されたい。

【0203】

光学活性形態の調製は、非限定的な例として、再結晶技術によるラセミ形態の分割、光学活性出発材料からの合成、キラル合成、又はキラル固定相を使用したクロマトグラフィ分離を含む任意の適切な方法で達成される。一実施形態では、2つ以上の異性体の混合物が、本明細書に記載される開示される化合物として利用される。別の実施形態では、純粋な異性体を本明細書に記載の開示化合物として利用する。別の実施形態では、本明細書に記載される化合物は、1つ以上のキラル中心を含有する。これらの化合物は、立体選択的合成、エナンチオ選択的合成又はエナンチオマー若しくはジアステレオマーの混合物の分離を含む任意の手段によって調製される。化合物及びその異性体の分割は、非限定的な例として、化学プロセス、酵素プロセス、分別結晶、蒸留及びクロマトグラフィを含む任意の手段によって達成される。

20

【0204】

一実施形態では、開示される化合物は互変異性体として存在し得る。全ての互変異性体は、本明細書に提示される化合物の範囲内に含まれる。

30

【0205】

本明細書に記載される化合物はまた、1つ以上の原子が同じ原子番号を有するが、通常天然に見出される原子質量又は質量数とは異なる原子質量又は質量数を有する原子によって置き換えられている同位体標識化合物を含む。本明細書に記載の化合物に含めるのに適した同位体の例には、 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{36}Cl 、 ^{18}F 、 ^{123}I 、 ^{125}I 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{32}P 、及び ^{35}S が含まれるが、これらに限定されない。一実施形態では、同位体標識化合物は、薬物又は基質組織分布研究に有用である。別の実施形態では、重水素等のより重い同位体による置換は、より大きな代謝安定性を与える（例えば、インビボ半減期の増加又は必要投与量の減少）。別の実施形態では、本明細書に記載される化合物は、 ^2H （すなわち、重水素）同位体を含む。

40

【0206】

更に別の実施形態では、 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O 及び ^{13}N 等の陽電子放出同位体による置換は、基質受容体占有を調べるための陽電子放出断層撮影（PET）研究において有用である。同位体標識化合物は、他の方法で使用される非標識試薬の代わりに適切な同位体標識試薬を使用する任意の適切な方法又はプロセスによって調製される。

【0207】

本明細書に記載される特定の化合物、及び異なる置換基を有する本明細書に記載される式の1つ以上によって包含される他の化合物は、本明細書に記載され、例えば、Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synt

50

hesis, Volumes 1-17 (John Wiley and Sons, 1991); Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volumes 1-5 and Supplementals (Elsevier Science Publishers, 1989); Organic Reactions, Volumes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991), Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989), March, Advanced Organic Chemistry 4th Ed., (Wiley 1992); Carey and Sundberg, Advanced Organic Chemistry 4th Ed., Vols. A and B (Plenum 2000, 2001), and Green and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis 3rd Ed., (Wiley 1999) (これらは全て、そのような開示のために参照により組み込まれる)に記載されている技術及び材料を使用して合成される。本明細書に記載されるような化合物を調製するための一般的な方法は、本明細書に提供されるような式中に見出される種々の部分を導入するための適切な試薬及び条件の使用によって変更される。

10

【0208】

本明細書に記載の化合物は、商業的供給源から入手可能な化合物から出発する、又は本明細書に記載の手順を使用して調製される任意の適切な手順を使用して合成される。

20

【0209】

治療方法

本発明の化合物は、対象の疾患又は状態を治療する方法に使用することができ、当該方法は、本発明の化合物又は本発明の化合物を含む医薬組成物を対象に投与することを含む。本明細書に記載の方法の一実施形態では、対象はヒトである。一態様では、本明細書で提供される化合物は、オレキシン2受容体のアゴニストとして作用することによる疾患又は状態の治療に有用である。

【0210】

本発明の化合物は、それを必要とする対象において、ナルコレプシー、脱力発作又は過眠からなる群から選択される疾患又は状態を治療するために使用することができる。

30

【0211】

一実施形態では、本発明の化合物は、対象におけるナルコレプシーを治療するために使用され得る。一実施形態では、本発明の化合物を使用して、対象の脱力発作を治療することができる。一実施形態では、本発明の化合物は、対象の過眠を治療するために使用することができる。

【0212】

オレキシン2受容体は、広範囲の生物学的機能において重要である。これは、オレキシン2受容体がヒト又は他の種の多様な疾患過程において役割を果たすことを示唆している。本発明の化合物は、睡眠／覚醒機能の変化に関連する様々な神経学的及び精神医学的疾患の以下の症状又は疾患の1つ以上のリスクを治療、予防又は改善するのに有用である。これは、ナルコレプシー、脱力発作を伴うナルコレプシー、特発性過眠、過眠、睡眠時無呼吸症候群、ナルコレプシー症候群、過眠を特徴とする過眠症候群（例えば、クラインレービン症候群、過眠を伴う大鬱病、レビー小体型認知症、パーキンソン病、進行性核上性麻痺、プラダー・ウィリー症候群、メビウス症候群、低換気症候群、ニーマン・ピック病C型、脳挫傷、脳梗塞、脳腫瘍、筋ジストロフィー、多発性硬化症、多系統萎縮症、急性散在性脳脊髄炎、ギラン・バレー症候群、ラスムッセン脳炎、ウェルニッケ脳炎、辺縁脳炎、又は橋本脳症を有する対象において）、昏睡、意識喪失、肥満（例えば、悪性肥満症、外因性肥満症、高インスリン性肥満症、細胞質過多症、小胞体脂肪症、甲状腺機能低下症肥満症、視床下部肥満症、症候性肥満症、乳児性肥満症、上体肥満症、食事性肥満症、性腺機能低下症肥満症、全身性肥満症、単純性肥満症、又は中心性肥満症）、インスリン抵抗性症候群、アルツハイマー病、昏睡等の意識障害、麻酔による副作用及び合併症、睡

40

50

眠障害、日中の過剰な眠気、睡眠障害、不眠症、間欠性睡眠、夜間ミオクローヌス、レム睡眠妨害、時差ぼけ、時差ぼけ症候群、交代勤務者の睡眠障害、睡眠障害、夜間恐怖、鬱病、大鬱病、睡眠歩行疾患、遺尿症、睡眠障害、アルツハイマー病、日焼け、概日リズムに関連する疾患、線維筋痛症、睡眠の質の低下に起因する状態、過食、強迫性摂食障害、肥満関連疾患、高血圧症、糖尿病、血漿中インスリン濃度及びインスリン抵抗性の上昇、高脂血症、高脂血症、子宮内膜癌、乳癌、前立腺癌、結腸直腸癌、癌、変形性関節症、閉塞性睡眠時無呼吸、胆汁うっ滞、胆石症、心疾患、異常な心拍、不整脈、心筋梗塞、うっ血性心不全、心不全、冠動脈心疾患、心血管障害、多糖症、頭蓋咽頭腫、プラダー・ウィリー症候群、フロエリッチ症候群、成長ホルモン欠損症、正常な変異性低身長症、ターナー症候群、急性リンパ芽球性白血病を患っている小児、症候群X、生殖ホルモン異常、妊孕性の低下、不妊、男性性腺機能低下、性及び生殖機能障害、例えば女性男性多毛症、妊婦肥満に関連する胎児障害、悲観に関連する胃食道逆流等の胃腸管運動障害、肥満低換気症候群（ピックウィック症候群）、呼吸器疾患、例えば呼吸困難症、血管系の全身性炎症等の炎症、動脈硬化症、高コレステロール血症、高尿酸血症、腰痛、胆嚢疾患、痛風、腎臓癌、肥満の二次的結果のリスク、例えば左室肥大のリスクの低下、片頭痛、頭痛、神経因性疼痛、パーキンソン病、精神病、自己免疫性脳炎、癌関連疲労（例えば、癌及び／又は化学療法に関連する日中の過度の眠気又は疲労）、癌関連悪心及び嘔吐、皮質基底核変性、ハンチントン病、視神経脊髄炎、侵害受容、進行性核上性麻痺、統合失調症、全身性エリテマトーデス、外傷性脳損傷、顔面紅潮、夜間発汗、生殖器／泌尿器系の疾患、性機能又は生殖能力に関連する疾患、胸腺障害、双極性障害Ⅰ型、双極性障害Ⅱ型、気分循環性障害、急性ストレス障害、広場恐怖症、全般性不安障害、強迫障害、パニック発作、パニック障害、外傷後ストレス障害（PTSD）、分離不安障害、社会恐怖症、不安障害、心臓バイパス手術及び移植後脳欠損等の急性神経学的及び精神医学的障害、脳卒中、虚血性脳卒中、脳虚血、脊髄外傷、頭部外傷、周産期低酸素症、心停止、低血糖性神経損傷、ハンチントン舞蹈病、筋萎縮性側索硬化症、眼損傷、網膜症、認知障害、筋痙攣、振戦、てんかん、筋痙攣に関連する障害、せん妄、健忘性障害、加齢性認知低下、統合失調性感情障害、妄想性障害、薬物嗜癖、ジスキネジア、慢性疲労症候群、疲労、薬物誘発性パーキンソニズム症候群、ジルドトウレット症候群、舞蹈病、ミオクローヌス、チック症状、下肢静止不能症候群、ジストニア、注意欠陥多動性障害（ADHD）、行動障害、尿失禁、離脱症状、三叉神経痛、難聴、耳鳴り、神経損傷、網膜症、黄斑変性、嘔吐、脳浮腫、疼痛、骨痛、関節痛、歯痛、脱力感、及び外傷性脳損傷（TBI）である。

10

20

30

【0213】

特に、ナルコレプシー、特発性過眠、過眠、睡眠時無呼吸症候群、ナルコレプシー症候群、過眠を特徴とする過眠症候群（例えば、パーキンソン病、ギラン・バレー症候群又はクラインレービン症候群において）、アルツハイマー病、肥満、インスリン抵抗性症候群、心不全、骨量減少に関連する疾患、敗血症、昏睡等の意識障害、麻酔等又は麻酔性アンタゴニストによる副作用及び合併症等の治療又は予防薬として有用である。

【0214】

一実施形態では、本発明化合物は、オレキシン2受容体アゴニスト活性を有し、ナルコレプシーの予防又は治療剤として有用である。

40

【0215】

別の態様では、本発明化合物は、1型ナルコレプシーの予防又は治療剤として有用である。別の態様では、本発明化合物は、2型ナルコレプシーの予防又は治療剤として有用である。別の態様では、本発明化合物は、ナルコレプシー及び日中の過剰な眠気の予防又は治療剤として有用である。別の態様では、本発明化合物は、ナルコレプシー、脱力発作ス、及び日中の過剰な眠気の予防又は治療剤として有用である。別の実施形態では、本発明化合物は、ナルコレプシー及び脱力発作の予防又は治療剤として有用である。別の態様では、本発明化合物は、日中の過剰な眠気の予防又は治療剤として有用である。別の態様では、本発明化合物は、特発性過眠の予防又は治療剤として有用である。別の実施形態では、本発明の化合物は、閉塞性睡眠時無呼吸の予防又は治療剤として有用である。

50

【0216】

別の態様では、本発明化合物は、オレキシン2受容体アゴニスト活性を有し、パーキンソン病における過眠の予防又は治療剤として有用である。

【0217】

別の態様では、本発明化合物は、オレキシン2受容体アゴニスト活性を有し、過眠の予防又は治療剤として有用である。別の態様では、本発明化合物は、オレキシン2受容体アゴニスト活性を有し、パーキンソン病に伴う日中の過剰な眠気の予防又は治療剤として有用である。

【0218】

別の態様では、本発明化合物は、オレキシン2受容体アゴニスト活性を有し、癌及び／又は化学療法に伴う日中の過剰な眠気又は疲労の予防又は治療剤として有用である。

10

【0219】

別の実施形態では、本発明は、ナルコレプシーの治療を必要とする対象においてナルコレプシーを治療する方法であって、式I-A若しくはIの化合物又はその薬学的に許容される塩を対象に投与することを含む方法を提供する。

【0220】

別の実施形態では、本発明は、ナルコレプシー1型の治療を必要とする対象においてナルコレプシー1型を治療する方法であって、式I-A若しくはIの化合物又はその薬学的に許容される塩を対象に投与することを含む方法を提供する。

20

【0221】

別の実施形態では、本発明は、ナルコレプシー2型の治療を必要とする対象においてナルコレプシー2型を治療する方法であって、式I-A若しくはIの化合物又はその薬学的に許容される塩を対象に投与することを含む方法を提供する。

【0222】

別の実施形態では、本発明は、ナルコレプシー及び日中の過剰な眠気の治療を必要とする対象においてナルコレプシー及び日中の過剰な眠気を治療する方法であって、式I-A若しくはIの化合物又はその薬学的に許容される塩を対象に投与することを含む方法を提供する。

【0223】

別の実施形態では、本発明は、ナルコレプシー、脱力発作及び日中の過剰な眠気の治療を必要とする対象においてナルコレプシー、脱力発作及び日中の過剰な眠気を治療する方法であって、式I-A若しくはIの化合物又はその薬学的に許容される塩を対象に投与することを含む方法を提供する。

30

【0224】

別の実施形態では、本発明は、ナルコレプシー及び脱力発作の治療を必要とする対象においてナルコレプシー及び脱力発作を治療する方法であって、式I-A若しくはIの化合物又はその薬学的に許容される塩を対象に投与することを含む方法を提供する。

【0225】

別の実施形態では、本発明は、日中の過剰な眠気の治療を必要とする対象において日中の過剰な眠気を治療する方法であって、式I-A若しくはIの化合物又はその薬学的に許容される塩を対象に投与することを含む方法を提供する。

40

【0226】

別の実施形態では、本発明は、特発性過眠の治療を必要とする対象において特発性過眠を治療する方法であって、式I-A若しくはIの化合物又はその薬学的に許容される塩を対象に投与することを含む方法を提供する。

【0227】

別の実施形態では、本発明は、日中の過剰な眠気及び特発性過眠の治療を必要とする対象において日中の過剰な眠気及び特発性過眠を治療する方法であって、式I-A若しくはIの化合物又はその薬学的に許容される塩を対象に投与することを含む方法を提供する。

【0228】

50

別の実施形態では、本発明は、閉塞性睡眠時無呼吸の治療を必要とする対象において閉塞性睡眠時無呼吸を治療する方法であって、式Ⅰ-A若しくはⅠの化合物又はその薬学的に許容される塩を対象に投与することを含む方法を提供する。

【0229】

別の実施形態では、本発明は、日中の過剰な眠気及び閉塞性睡眠時無呼吸の治療を必要とする対象において日中の過剰な眠気及び閉塞性睡眠時無呼吸を治療する方法であって、式Ⅰ-A、若しくはⅠの化合物、又はその薬学的に許容される塩を対象に投与することを含む方法を提供する。

【0230】

本明細書に記載の任意の方法では、対象に式Ⅰの化合物を投与する。本明細書に記載の任意の方法では、対象に式Ⅰ-Aの化合物を投与する。

10

【0231】

式Ⅰの化合物の使用に関して本明細書に記載される実施形態のそれぞれは、式Ⅰ-Aの化合物にも適用される。

【0232】

本明細書に記載される組成物又は方法のいずれにおいても、式Ⅰ-A若しくはⅠの化合物又はその薬学的に許容される塩は、治療有効量で存在し、及び／又は投与される。

【0233】

投与／投薬量／製剤

別の態様では、薬学的に許容される担体と共に、少なくとも1つの本発明の化合物を含む医薬組成物が本明細書で提供される。

20

【0234】

本発明の医薬組成物中の活性成分の実際の投与量レベルは、患者に有毒になることなく、特定の患者、組成物、及び投与様式に対して所望の治療応答を達成するのに有効な活性成分の量を得るように変化し得る。

【0235】

特に、選択される投与量レベルは、使用される特定の化合物の活性、投与時間、化合物の排泄速度、治療の期間、化合物と組み合わせて使用される他の薬物、化合物又は材料、治療される患者の年齢、性別、体重、状態、全身の健康状態及び以前の病歴、並びに医学分野で周知の同様の要因を含む様々な要因に依存する。

30

【0236】

当業者である医師、例えば内科医又は獣医は、必要とされる医薬組成物の有効量を容易に決定し処方することができる。例えば、医師又は獣医は、所望の治療効果を達成し、所望の効果が達成されるまで投与量を徐々に増加させるために必要なレベルよりも低いレベルで開示された化合物を投与するために医薬組成物の投与を開始することができる。

【0237】

特定の実施形態では、投与の容易さ及び投薬量の均一性のために、化合物を投薬単位形態で製剤化することが特に有利である。本明細書で使用される投薬単位形態は、治療される患者のための単位投薬量として適した物理的に別個の単位を指し、必要とされる医薬ビヒクルに関連して所望の治療効果をもたらすように、所定量の本開示の化合物を含有する各単位計算される。本発明の投薬単位形態は、(a) 開示された化合物の特有の特徴及び達成されるべき特定の治療効果、並びに (b) 患者におけるナルコレプシー又は脱力発作の治療のためのそのような開示された化合物の配合／製剤化の技術分野に固有の制限によって決定され、それらに直接依存する。

40

【0238】

一実施形態では、本発明の化合物は、1つ以上の薬学的に許容される賦形剤又は担体を使用して製剤化される。一実施形態では、本発明の医薬組成物は、治療有効量の開示化合物及び薬学的に許容される担体を含む。

【0239】

いくつかの実施形態では、開示される化合物の用量は、約1mg～約1,000mgで

50

ある。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される組成物において使用される開示される化合物の用量は、約1,000mg未満、又は約800mg未満、又は約600mg未満、又は約500mg未満、又は約300mg未満、又は約200mg未満、又は約100mg未満、又は約50mg未満、又は約20mg未満、又は約10mg未満である。例えば、用量は、約10mg、20mg、25mg、30mg、40mg、50mg、60mg、70mg、80mg、90mg、100mg、120mg、140mg、160mg、180mg、200mg、220mg、240、260mg、280mg、300mg、350mg、400mg、450mg、500mg、550mg、又は約600mgである。

【0240】

本発明の組成物のいずれかの投与経路には、経口、経鼻、直腸、腔内、非経口、頬側、舌下又は局所が含まれる。本発明で使用するための化合物は、経口又は非経口、例えば、経皮、経粘膜（例えば、舌下、舌、（経）頬、（経）尿道、腔（例えば、経腔及び腔周囲）、（内）鼻及び（経）直腸）、膀胱内、肺内、十二指腸内、胃内、髄腔内、皮下、筋肉内、皮内、動脈内、静脈内、気管支内、吸入、及び局所投与等の任意の適切な経路による投与のために製剤化され得る。一実施形態では、好ましい投与経路は経口である。

【0241】

適切な組成物及び剤形としては、例えば、錠剤、カプセル、カプレット、丸剤、ゲルキャップ、トローチ、分散液、懸濁液、溶液、シロップ、顆粒、ビーズ、経皮パッチ、ゲル、粉末、ペレット、マグマ、ロゼンジ、クリーム、ペースト、プラスター、ローション、ディスク、坐剤、経鼻又は経口投与用の液体スプレー、吸入用の乾燥粉末又はエアロゾル化製剤、膀胱内投与用の組成物及び製剤等が挙げられる。本発明において有用であり得る製剤及び組成物は、本明細書に記載される特定の製剤及び組成物に限定されないことを理解されたい。

【0242】

経口適用のために、錠剤、糖衣錠、液体、ドロップ、坐剤、又はカプセル、カプレット及びゲルキャップが特に適している。経口使用を意図した組成物は、当技術分野で公知の任意の方法に従って調製され得、そのような組成物は、錠剤の製造に適した不活性で非毒性の薬学的賦形剤からなる群から選択される1つ以上の薬剤を含有し得る。そのような賦形剤としては、例えば、ラクトース等の不活性希釈剤；コーンスターチ等の造粒崩壊剤；デンプン等の結合剤；及びステアリン酸マグネシウム等の潤滑剤が挙げられる。錠剤は、コーティングされていなくてもよく、又はそれらは、エレガンスのための又は有効成分の放出を遅延させるための公知の技術によってコーティングされていてもよい。経口使用のための製剤はまた、活性成分が不活性希釈剤と混合される硬ゼラチンカプセルとして提供され得る。

【0243】

非経口投与のために、開示される化合物は、注射若しくは注入、例えば静脈内、筋肉内若しくは皮下注射若しくは注入のために、又はボーラス用量若しくは連続注入での投与のために製剤化され得る。懸濁化剤、安定化剤又は分散剤等の他の配合剤を任意に含む、油性又は水性ビヒクル中の懸濁液、溶液又はエマルジョンを使用してもよい。

【0244】

当業者は、本明細書に記載の特定の手順、実施形態、特許請求の範囲、及び例に対する多数の等価物を、単なる日常的な実験を使用して認識するか、又は確認することができるであろう。そのような均等物は、本発明の範囲内であり、添付の特許請求の範囲によってカバーされると考えられる。例えば、反応時間、反応サイズ／体積、及び実験試薬、例えば溶媒、触媒、圧力、大気圧条件、例えば窒素雰囲気、及び還元剤／酸化剤を含むがこれらに限定されない反応条件の改変は、当技術分野で認識された代替物を用い、日常的な実験のみを使用して、本出願の範囲内であることを理解されたい。

【0245】

値及び範囲が本明細書に提供される場合はいつでも、これらの値及び範囲によって包含

10

20

30

40

50

される全ての値及び範囲は、本発明の範囲内に包含されることを意味することを理解されたい。更に、これらの範囲内に入る全ての値、並びに値の範囲の上限又は下限もまた、本出願によって企図される。以下の例は、本発明の態様を更に説明する。しかしながら、それらは、決して本明細書に記載の本発明の教示又は開示を限定するものではない。

【実施例】

【0246】

例

本発明は、以下の例によって更に説明されるが、これは更なる限定として解釈されるべきではない。本発明の実施は、特に明記しない限り、当業者の技能の範囲内である、有機合成、細胞生物学、細胞培養、分子生物学、トランスジェニック生物学、微生物学及び免疫学の従来技術を使用する。

10

【0247】

一般的な手順

例1：合成手順

本発明の化合物を調製するための合成手順は、当業者に容易に利用可能である。特に明記しない限り、出発材料は一般に商業的供給源から得た。関連化合物の合成手順は、例えば、2021年12月20日に出願された米国特許出願第17/556,295号明細書及び2021年12月21日に出願されたPCT出願第PCT/US21/64484号に見出すことができる。これらの両方は、その全体が参照により本明細書に明示的に組み込まれる。

20

【0248】

以下の合成例では、以下の略語を使用することができる。

DCM = ジクロロメタン

MeOH = メタノール

EtOH = エタノール

DIPEA 又は DIEA = N, N-ジイソプロピルエチルアミン

PE = 石油エーテル

EtOAc = 酢酸エチル

TFA = トリフルオロ酢酸

THF = テトラヒドロフラン

30

DMSO = ジメチルスルホキシド

i-PrOH = イソプロパノール

Boc = tert-ブチルオキシカルボニル

Ms = メタンスルホニル

Bn = ベンジル

Bz = ベンゾイル

Et = エチル

Ph = フェニル

min = 分

h = 時間

40

n-BuLi = n-ブチルリチウム

Boc₂O = ジ-tert-ブチルジカルボナート

DMAp = 4-(ジメチルアミノ)ピリジン

TEA = トリエチルアミン

SM = 出発材料

(CH₂O)_n = ポリホルムアルデヒド

HATU = 1-[ビス(トリメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシド

ヘキサフルオロホスファート

DMF = ジメチルホルムアミド

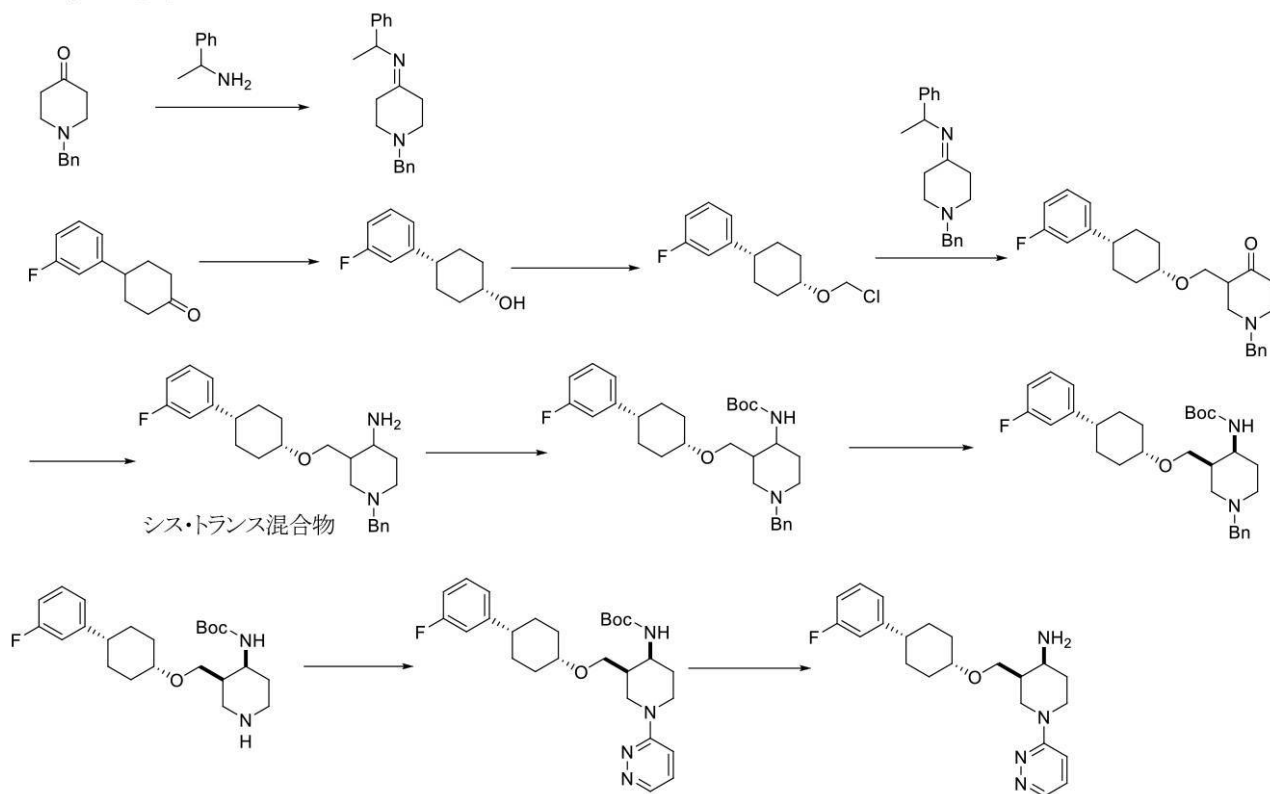
50

$\text{Pd}(\text{OH})_2$ = 水酸化パラジウム

PEPPSI = ピリジン増強プレ触媒調製安定化開始

【化 1 4】

スキーム 1 :

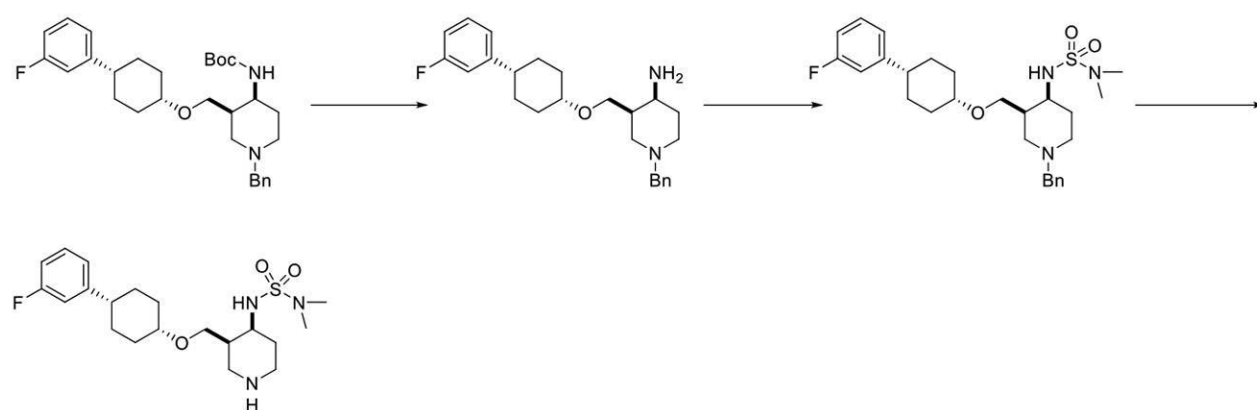


10

20

【化 1 5】

スキーム 2 :

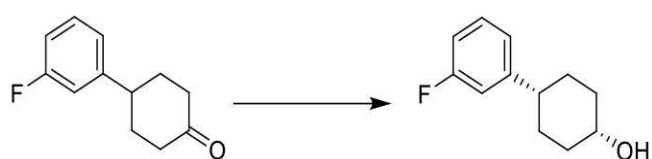


30

40

中間体

【化 1 6】



【0 2 4 9】

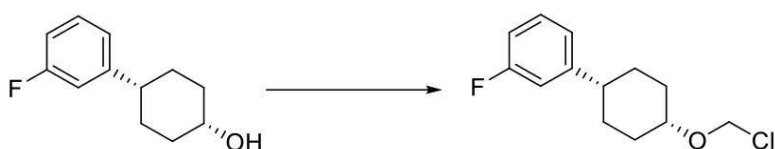
4-(3-フルオロフェニル)シクロヘキサノン (10.0 g、1 当量、52.02 mmol) の THF (100 mL) 中攪拌混合物に、リチウムトリセーブチ

50

ルポロヒドリド（Ｌ－セレクトリド）のＴＨＦ（１０４．０ｍＬ、１ｍｏｌ、２．０当量、１０４．０ｍｍｏｌ）中１Ｍ溶液を窒素雰囲気下、０℃で滴下した。得られた混合物を２５℃で６時間攪拌した。０℃でＥｔＯＨ（４０ｍＬ）及びＨ₂Ｏ（１０ｍＬ）を添加することにより反応を停止した。得られた混合物を２５℃で３０分間攪拌した。ＮａＯＨ（１００ｍＬ、２Ｎ）及びＨ₂Ｏ₂（４０ｍＬ）の溶液を添加し、得られた混合物を０℃で３０分間攪拌した。得られた混合物を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Ｎａ₂ＳＯ₄で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィによって精製し、ＥｔＯＡｃ／ＰＥ（１／２０）で溶出して、（１ｓ，４ｓ）－４－（３－フルオロフェニル）シクロヘキサン－１－オール（１０．０ｇ、５１．５ｍｍｏｌ、９９．０％）を固体として得た。¹H NMR（４００ MHz, Chloroform-d）δ 7.33 - 7.20 (m, 2H), 7.05 - 6.79 (m, 3H), 4.16 (p, J = 3.0 Hz, 1H), 2.56 (td, J = 11.8, 5.8 Hz, 1H), 1.97 - 1.83 (m, 4H), 1.70 (tp, J = 8.9, 2.3 Hz, 5H). MR（４００ MHz, Methanol-d₄）δ 8.66 (s, 1H), 8.47 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.81 (s, 2H).

10

【化１７】

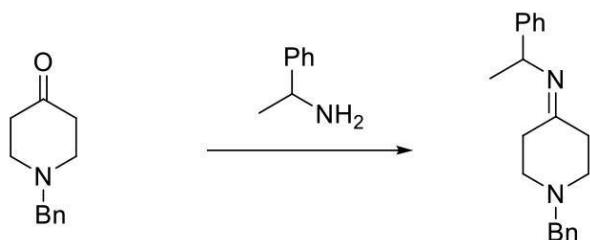


20

【０２５０】

（１ｓ，４ｓ）－４－（３－フルオロフェニル）シクロヘキサン－１－オール（２６．７ｇ、１当量、１３７ｍｍｏｌ）のクロロトリメチルシラン（１４．９ｇ、２６０ｍＬ、１当量、１３７ｍｍｏｌ）中溶液に、（ＣＨ₂Ｏ）_n（４．５４ｇ、１．１当量、１５１ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を２５℃で１２時間攪拌した。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。粗生成物を更に精製することなく次の工程で使用した。

【化１８】



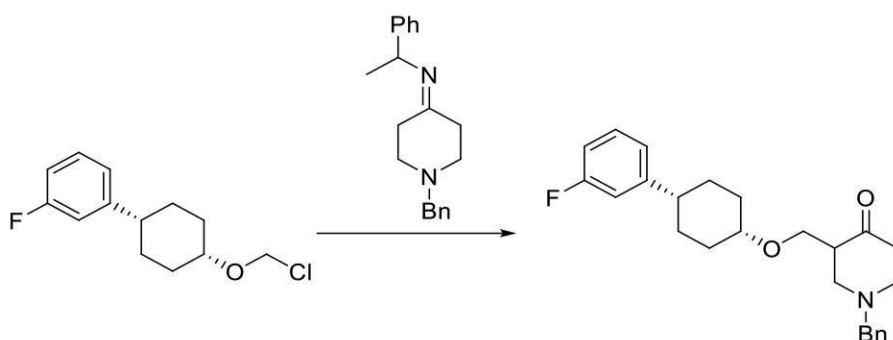
30

【０２５１】

１－ベンジルピペリジン－４－オン（１８．９ｇ、１００ｍｍｏｌ、１当量）及び１－フェニルエタン－１－アミン（１２．１ｇ、１００ｍｍｏｌ、１当量）のトルエン（６００ｍＬ）中溶液に、ＭｇＳＯ₄（２当量）を添加し、混合物を室温で一晩攪拌した。固体を濾別し、濾液を濃縮して、粗生成物としてイミンを得、これを更に精製することなく次の工程に使用した。

40

【化１９】



50

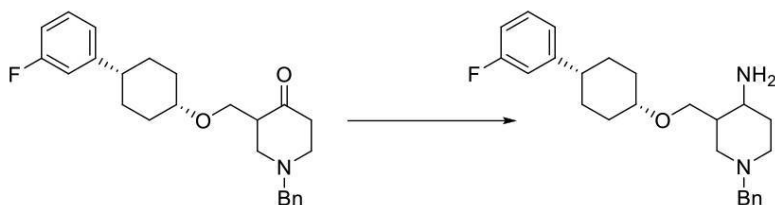
【0252】

ジエチルアミン (6.0 g、8.5 mL、1.2 当量、82 mmol) の THF (200 mL) 中攪拌混合物に、*n*-BuLi (40 mL、1.2 当量、82 mmol) の溶液を窒素雰囲気下 -78℃ で滴下した。得られた混合物を -78℃ で 1 時間攪拌した。上記混合物に、1-ベンジル-N-(1-フェニルエチル) ピペリジン-4-イミン (20 g、1 当量、68 mmol) の THF (50 mL) 中溶液を、窒素雰囲気下、-78℃ で滴下した。得られた混合物を -78℃ で更に 1 時間攪拌した。上記混合物に、1-((1*s*, 4*s*)-4-(クロロメトキシ) シクロヘキシル)-3-フルオロベンゼン (22 g、1.3 当量、89 mmol) の THF (50 mL) 中溶液を、窒素雰囲気下、-78℃ で滴下した。得られた混合物を 25℃ で更に 2 時間攪拌した。0℃ で飽和塩化アンモニウム水溶液を添加することによって反応を停止させた。得られた混合物をジクロロメタンで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィによって精製して、1-ベンジル-3-(((1*s*, 4*s*)-4-(3-フルオロフェニル) シクロヘキシル) オキシ) メチル) ピペリジン-4-オン (28 g、71 mmol、100%) を油として得た。LCMS: *m/z* (ES⁺), [M+H]⁺ = 396 1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.39 - 7.27 (m, 5H), 7.25 - 7.20 (m, 1H), 7.03 - 6.77 (m, 3H), 3.76 (dd, *J* = 9.6, 4.8 Hz, 1H), 3.70 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 3.61 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 3.56 (p, *J* = 3.0 Hz, 1H), 3.46 (dd, *J* = 9.6, 8.3 Hz, 1H), 3.28 (ddd, *J* = 11.3, 5.7, 2.4 Hz, 1H), 3.07 - 2.97 (m, 1H), 2.93 - 2.81 (m, 1H), 2.59 (dddd, *J* = 13.5, 10.7, 5.6, 1.3 Hz, 1H), 2.50 (td, *J* = 10.8, 3.3 Hz, 2H), 2.46 - 2.32 (m, 2H), 1.97 (dq, *J* = 14.1, 3.7, 2.9 Hz, 2H), 1.66 (tdd, *J* = 13.0, 11.7, 3.4 Hz, 2H), 1.61 - 1.51 (m, 2H), 1.51 - 1.45 (m, 1H), 1.45 - 1.38 (m, 1H).

10

20

【化20】



30

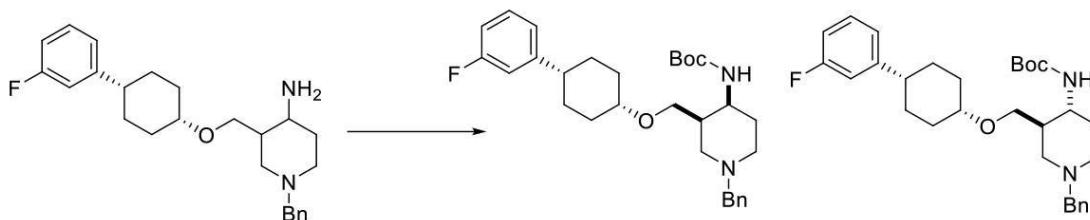
【0253】

1-ベンジル-3-(((1*s*, 4*s*)-4-(3-フルオロフェニル) シクロヘキシル) オキシ) メチル) ピペリジン-4-オン (5.00 g、1 当量、12.6 mmol) の MeOH (100 mL) 中溶液に、ZnCl₂ (68.9 mg、722 μL、0.7 mol、0.04 当量、506 μmol) を 0℃ で添加した。得られた混合物を 0℃ で 10 分間攪拌した。上記混合物に、NaBH₃CN (4.77 g、6 当量、75.8 mmol) 及び HCOONH₄ (15.9 g、20 当量、253 mmol) を 0℃ で添加した。得られた混合物を 25℃ で更に 4 時間攪拌した。0℃ で飽和 NH₄Cl 水溶液を添加することにより反応を停止した。得られた混合物をジクロロメタンで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。粗生成物を更に精製することなく次の工程で直接使用した。LCMS: *m/z* (ES⁺), [M+H]⁺ = 397.3

40

50

【化 2 1】



【0254】

1-ベンジル-3-(((1s, 4s) - 4-(3-フルオロフェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-4-アミン (5.00 g、1当量、12.6 mmol) のDCM (20 mL) 中溶液に、トリエチルアミン (2.55 g、3.51 mL、2.0当量、25.2 mmol) 及びBoc₂O (4.13 g、4.22 mL、1.5当量、18.9 mmol) を窒素雰囲気下で添加した。得られた混合物を25℃で2時間攪拌した。反応物を0℃の水でクエンチした。得られた混合物をジクロロメタンで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。粗生成物を逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製して、tert-ブチル ((3R, 4S)-1-ベンジル-3-(((1s, 4s) - 4-(3-フルオロフェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-4-イル)カルバマート (4.9 g、9.9 mmol、78%) を油として得た。LCMS:m/z (ES⁺), [M+H]⁺ = 497.30

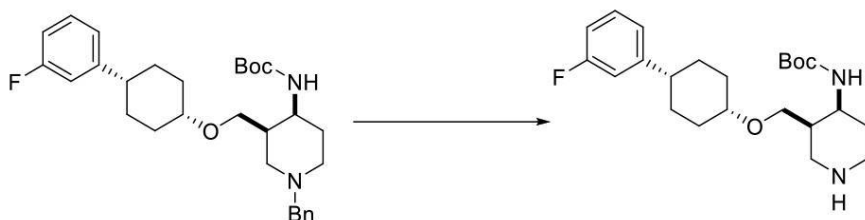
【0255】

粗生成物を以下の条件を使用してAchiral-SFCによって精製した：カラム：Triart Diol-HILIC、3×25 cm、5 μm；移動相A：CO₂、移動相B：ACN：MeOH = 4：1；流速：100 mL／分；勾配：アイソクラティック15% B；カラム温度 (℃)：35；背圧 (bar)：100；波長：220 nm；RT1 (分)：3.48；RT2 (分)：4.78。

【0256】

溶媒を蒸発させて、tert-ブチル ((3R, 4S)-1-ベンジル-3-(((1s, 4S) - 4-(3-フルオロフェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-4-イル)カルバマート (6a) (6 g、0.01 mol、30%) 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.34 - 7.24 (m, 5H), 7.20 (m, 1H), 7.04 - 6.93 (m, 3H), 6.78 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.76 (s, 0H), 3.62 (s, 1H), 3.42 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 2.56 (d, J = 11.2 Hz, 3H), 2.19 (s, 2H), 2.03 (s, 1H), 1.88 (dd, J = 26.6, 13.3 Hz, 2H), 1.66-1.54 (m, 3H), 1.54-1.40 (m, 3H), 1.34 (s, 9H) 及び油としてのtert-ブチル ((3R, 4R)-1-ベンジル-3-(((1s, 4S) - 4-(3-フルオロフェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-4-イル)カルバマート (6b) (10 g、20 mmol、50%) 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.31 (s, 1H), 7.28 (d, J = 4.4 Hz, 4H), 7.28 - 7.17 (m, 1H), 7.04 - 6.95 (m, 3H), 6.76 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 3.51-3.36 (m, 3H), 3.28-3.14 (m, 2H), 2.99 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 2.77 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 1.89 (dt, J = 23.4, 13.3 Hz, 2H), 1.79 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 1.71 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 1.64-1.53 (m, 1H), 1.48 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 1.45-1.37 (m, 1H), 1.35 (s, 9H).を得た。

【化 2 2】



10

20

30

40

50

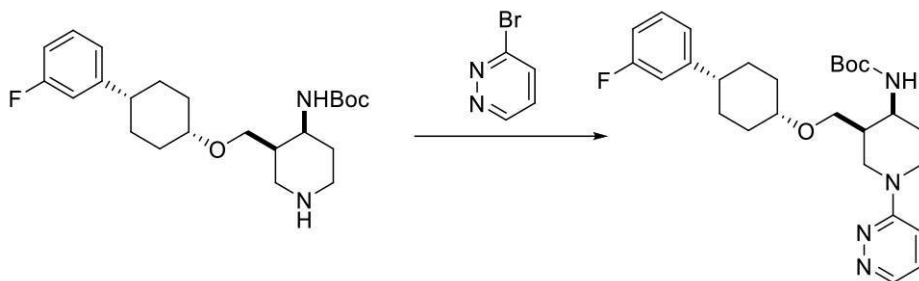
【0257】

tert-ブチル((3R, 4S)-1-ベンジル-3-(((1S, 4S)-4-(3-フルオロフェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-4-イル)カルバマート(1.00g、1当量、2.01mmol)の2-プロパノール(20mL)中溶液に、窒素雰囲気下でパラジウム(429mg、10%重量、0.2当量、403μmol)及びPd(OH)₂(283mg、10%重量、0.1当量、201μmol)を添加した。得られた混合物を水素バルーンを使用して水素雰囲気下、室温で8時間水素化した。反応溶液をセライトパッドで濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を更に精製することなく次の工程でそのまま使用した。

LCMS:m/z (ES+), [M+H]⁺ = 407.1

10

【化23】



20

【0258】

tert-ブチル((3R, 4S)-3-(((1S, 4S)-4-(3-フルオロフェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-4-イル)カルバマート(650mg、1当量、1.60mmol)及び3-プロモピリダジン(381mg、1.5当量、2.40mmol)のDMSO(8mL)中溶液に、窒素雰囲気下でPd-PEPPSI-IPentCl₂-2-メチルピリジン(o-ピコリン)(134mg、0.1当量、160μmol)及び炭酸セシウム(1.04g、2当量、3.20mmol)を添加した。得られた混合物を120℃で4時間撹拌した。得られた混合物をH₂O(100mL)で希釈し、DCM(3×100mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(1×200mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。粗生成物を逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製して、tert-ブチル((3R, 4S)-3-(((1S, 4S)-4-(3-フルオロフェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)-1-(ピリダジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)カルバマート(415mg、0.81mmol、51%、純度90%)を油として得た。

30

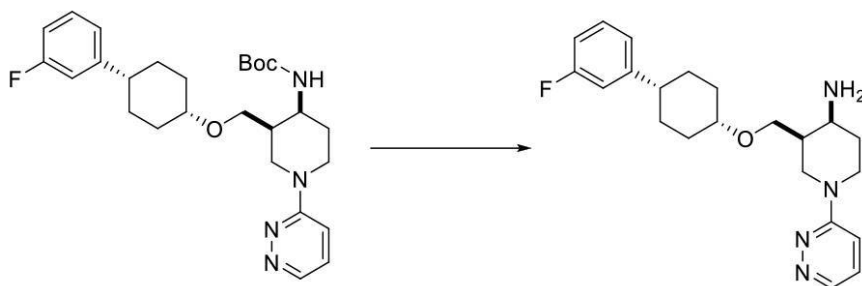
【0259】

LCMS:m/z (ES+), [M+H]⁺ = 485.45. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.49 (dd, J = 4.4, 1.2 Hz, 1H), 7.36 - 7.27 (m, 2H), 7.21 (dd, J = 9.4, 1.3 Hz, 1H), 7.09 - 6.94 (m, 4H), 3.92 (s, 1H), 3.86 - 3.75 (m, 1H), 3.74 - 3.61 (m, 2H), 3.60 - 3.51 (m, 1H), 3.44 (dd, J = 9.3, 6.5 Hz, 2H), 3.27 (dd, J = 9.3, 7.4 Hz, 1H), 2.57 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 2.16 - 2.08 (m, 1H), 1.91 (t, J = 12.7 Hz, 2H), 1.77 - 1.59 (m, 4H), 1.49 (d, J = 28.8 Hz, 4H), 1.38 (s, 9H).

40

50

【化 2 4】



10

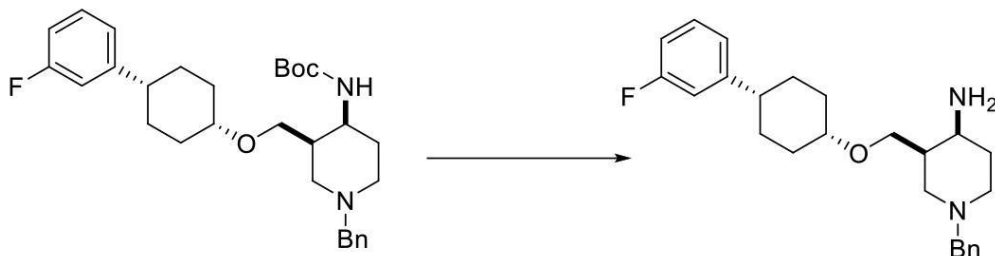
【0 2 6 0】

tert-ブチル((3R, 4S)-3-(((1S, 4S)-4-(3-フルオロフェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)-1-(ピリダジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)カルバマート(350mg、1当量、722 μ mol)のDCM(5mL)中攪拌溶液にTFA(1g、1mL、0.01mol)を室温で添加した。得られた混合物を25℃で30分間攪拌した。0℃で飽和Na₂CO₃水溶液を添加することによってpHを8に調整した。水(10mL)を反応混合物に添加し、次いで、ジクロロメタン(3×20mL)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮して粗生成物(300mg)を得、これを更に精製することなく次工程で直接使用した。

20

LCMS:m/z (ES+), [M+H]⁺ = 385.3

【化 2 5】



30

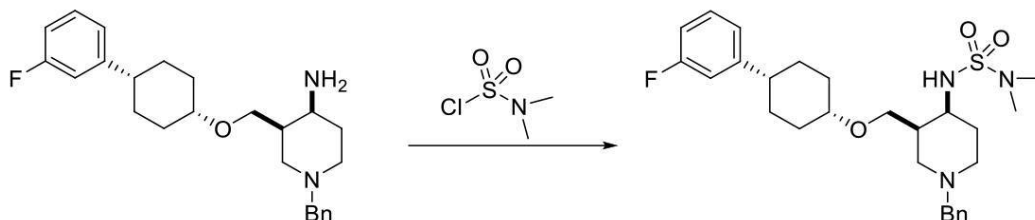
【0 2 6 1】

tert-ブチル((3R, 4S)-1-ベンジル-3-(((1S, 4S)-4-(3-フルオロフェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-4-イル)カルバマート(10.0g、1当量、20.13mmol)及びHClの1, 4-ジオキサン(12.54g、25.17mL、4mol、5当量、100.7mmol)の1, 4-ジオキサン(50mL)溶液に。得られた混合物を25℃で1時間攪拌した。得られた溶液を減圧下で蒸発させた。混合物を炭酸ナトリウム溶液でpH8に塩基性化した。得られた混合物を酢酸エチル(3×200mL)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮して、(3R, 4S)-1-ベンジル-3-(((1S, 4S)-4-(3-フルオロフェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-4-アミン(7.52g、18.4mmol、91.2%、純度96.8%)を油として得た。

40

LCMS(SNB54-875):m/z (ES+), [M+H]⁺ = 397.1

【化 2 6】



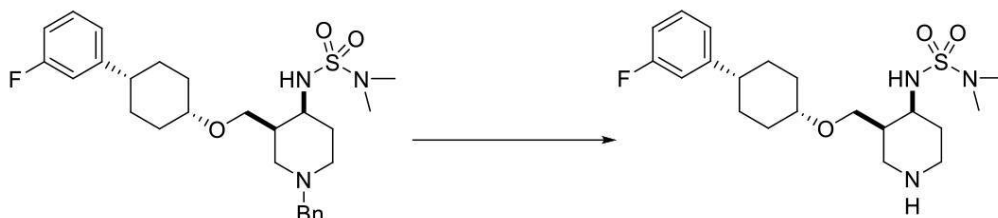
50

【0262】

(3R, 4S) - 1 - ベンジル - 3 - (((1s, 4S) - 4 - (3 - フルオロフェニル) シクロヘキシル) オキシ) メチル) ピペリジン - 4 - アミン (1.00 g、1 当量、2.52 mmol) 及び TEA (766 mg、1.05 mL、3 当量、7.57 mmol) の DCM (25 mL) 中溶液に、ジメチルスルファモイルクロリド (543 mg、1.5 当量、3.78 mmol) を 0℃ で滴下した。得られた混合物を 25℃ で 16 時間攪拌した。得られた溶液を減圧下で蒸発させた。残渣を分取 TLC (MeOH / DCM = 1 / 15) によって精製して、生成物 (1.19 g、2.35 mmol、64.0%、純度 99.5%) を油として得た。LCMS (SNB54-877): m/z (ES+), [M+H]⁺ = 504.15

【化27】

10



【0263】

上記スルファミド出発物質 (1.19 g、1 当量、2.36 mmol) の i-PrOH (30 mL) 中溶液に、Pd(OH)₂ (332 mg、20% 重量、0.2 当量、473 μmol) 及び Pearlman 触媒 (503 mg、10% 重量、0.2 当量、473 μmol) を窒素雰囲気下で添加した。得られた混合物を水素バルーンを使用して水素雰囲気下、室温で 16 時間水素化した。反応混合物をセライトパッドで濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。

20

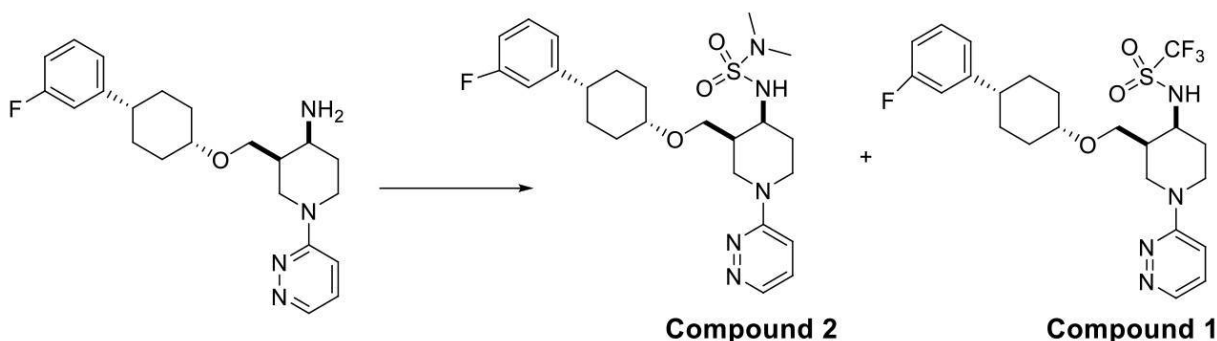
LCMS (SNB54-878): m/z (ES+), [M+H]⁺ = 414.1

本発明の化合物

化合物 1 及び 2

【化28】

30



【0264】

方法 1: (3R, 4S) - 3 - (((1s, 4S) - 4 - (3 - フルオロフェニル) シクロヘキシル) オキシ) メチル) - 1 - (ピリダジン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - アミン (200 mg、1 当量、520 μmol) 及び DCM (5 mL) の溶液に、TEA (158 mg、217 μL、3 当量、1.56 mmol) 及びジメチルスルファモイルクロリド (314 mg、4.2 当量、2.18 mmol) を添加した。得られた混合物を 25℃ で 1 日間攪拌した。LCMS は、29.7% の生成物及び 26.8% の SM を示す。水 (20 mL) を反応混合物に添加し、次いで、ジクロロメタン (3 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。粗生成物を以下の条件を使用して逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製した (110 mg、0.21 mmol)。粗生成物を、添加剤として TFA を使用する分取キラル HPLC によって精製した。有機溶媒を蒸発させ、引き続いて凍結

40

50

乾燥して、化合物 2 (22.3 mg、44.5 μmol 、21.9%、純度 98.1%) を固体として得、化合物 1 (4.6 mg、9.5 μmol 、46%、純度 99.6%) を副生成物として得た。

化合物 1 :

LCMS(SNB83-674A1): m/z (ES+), $[M+H]^+ = 481.2$. ^1H NMR (400 MHz, Me thanol- d_4) δ 8.44 (dd, $J = 4.3, 1.3$ Hz, 1H), 7.35 (dd, $J = 9.4, 4.3$ Hz, 1 H), 7.32 - 7.22 (m, 2H), 7.00 (dt, $J = 7.7, 1.2$ Hz, 1H), 6.95 - 6.82 (m, 2H), 4.36 (dt, $J = 9.4, 4.6$ Hz, 1H), 4.30 - 4.14 (m, 2H), 3.57 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 3.49 (dd, $J = 13.6, 3.4$ Hz, 1H), 3.36 (ddd, $J = 13.4, 9.3, 4.1$ Hz, 1H), 2.56 (tt, $J = 11.9, 3.5$ Hz, 1H), 2.44 (tq, $J = 5.8, 3.5, 2.8$ Hz, 1H), 2.06 - 1.84 (m, 4H), 1.82 - 1.65 (m, 2H), 1.65 - 1.48 (m, 4H).

10

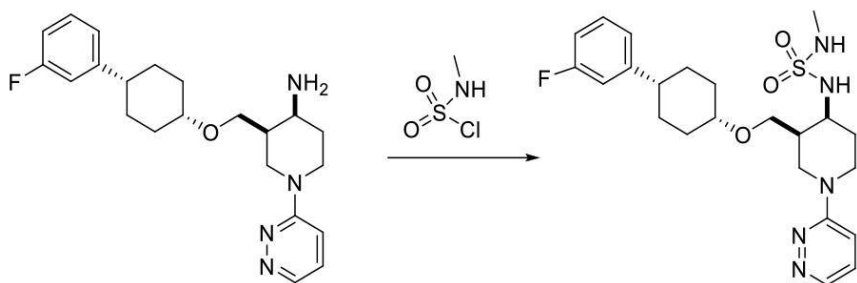
化合物 2 :

LCMS(SNB83-679A1): m/z (ES+), $[M+H]^+ = 492.2$. ^1H NMR (400 MHz, Me thanol- d_4) δ 8.42 (dd, $J = 4.3, 1.3$ Hz, 1H), 7.34 (dd, $J = 9.4, 4.3$ Hz, 1 H), 7.31 - 7.16 (m, 2H), 7.03 (dt, $J = 7.8, 1.4$ Hz, 1H), 6.94 (dt, $J = 10.6, 2.1$ Hz, 1H), 6.91 - 6.82 (m, 1H), 4.15 (dt, $J = 13.0, 5.0$ Hz, 1H), 4.00 (ddd, $J = 13.6, 6.0, 1.5$ Hz, 1H), 3.79 - 3.66 (m, 2H), 3.61 - 3.48 (m, 3H), 3.43 (ddd, $J = 13.1, 8.5, 4.1$ Hz, 1H), 2.80 (s, 6H), 2.62 - 2.51 (m, 1H), 2.37 - 2.27 (m, 1H), 2.04 (d, $J = 12.8$ Hz, 2H), 1.99 - 1.67 (m, 4H), 1.66 - 1.49 (m, 4H).

20

化合物 3

【化 2 9】



Compound 3

30

【0265】

方法 1 を使用して化合物 3 を合成した。

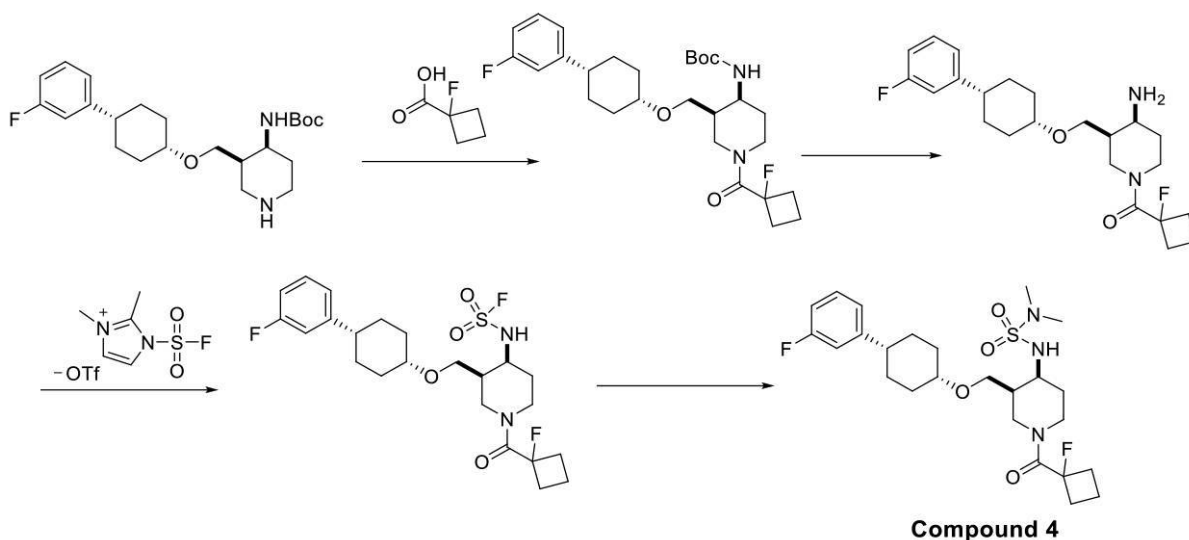
LCMS: m/z (ES+), $[M+H]^+ = 478.15$. ^1H NMR (400 MHz, Methanol- d_4) δ 8.42 (dd, $J = 4.3, 1.3$ Hz, 1H), 7.34 (dd, $J = 9.4, 4.3$ Hz, 1H), 7.32 - 7.21 (m, 2H), 7.03 (dt, $J = 7.8, 1.2$ Hz, 1H), 6.94 (dt, $J = 10.5, 2.1$ Hz, 1H), 6.91 - 6.81 (m, 1H), 4.17 (dt, $J = 12.9, 4.9$ Hz, 1H), 4.02 (ddd, $J = 13.6, 5.8, 1.3$ Hz, 1H), 3.71 (td, $J = 8.8, 8.1, 4.8$ Hz, 2H), 3.60 - 3.50 (m, 3H), 3.50 - 3.37 (m, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.62 - 2.51 (m, 1H), 2.33 (s, 1H), 2.04 (d, $J = 12.6$ Hz, 2H), 1.99 - 1.69 (m, 4H), 1.65 - 1.50 (m, 4H), 1.39 - 1.25 (m, 1H).

40

化合物 4

50

【化 30】



10

【0266】

tert-ブチル((3R,4S)-3-(((1S,4S)-4-(3-フルオロフェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-4-イル)カルバマート(500mg、1当量、1.23mmol)のDCM(0.5mL)中溶液に、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(EDCI)(354mg、1.5当量、1.84mmol)、1-フルオロシクロブタン-1-カルボン酸(218mg、1.5当量、1.84mmol)、1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール(249mg、254μL、1.5当量、1.84mmol)及びジイソプロピルエチルアミン(477mg、638μL、3当量、3.69mmol)を添加した。得られた混合物を25℃で2時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物を逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製して、tert-ブチル((3R,4S)-1-(1-フルオロシクロブタン-1-カルボニル)-3-(((1S,4S)-4-(3-フルオロフェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-4-イル)カルバマート(522mg、0.90mmol、73%、純度87%)を固体として得た。

20

30

LCMS:m/z(ES+), [M+H]⁺=507

【0267】

tert-ブチル((3R,4S)-1-(1-フルオロシクロブタン-1-カルボニル)-3-(((1S,4S)-4-(3-フルオロフェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-4-イル)カルバマート(500mg、1当量、987μmol)の1,4-ジオキサン(10mL)中溶液に、HCl(360mg、241μL、10当量、9.87mmol)を添加した。得られた混合物を25℃で1時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をNa₂CO₃でpH9に塩基性化し、次いで、酢酸エチル(3×50mL)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過後、濾液を減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を次の工程で使用した。

40

LCMS:m/z(ES+), [M+H]⁺=407

【0268】

((3R,4S)-4-アミノ-3-(((1S,4S)-4-(3-フルオロフェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-1-イル)(1-フルオロシクロブチル)メタノン(100mg、1当量、246μmol)のMeOH(2mL)中溶液に、1-(フルオロスルホニル)-2,3-ジメチル-1H-イミダゾール-3-イウムトリフルオロメタンスルホナート(96.9mg、1.2当量、295μmol)を0℃で添加した。得られた混合物を25℃で12時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。水(10mL)を反応混合物に添加し、次いで、酢酸エチル(3×10mL)で

50

抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を次の工程で使用した。

LCMS: m/z (ES+), $[M+H]^+=489$

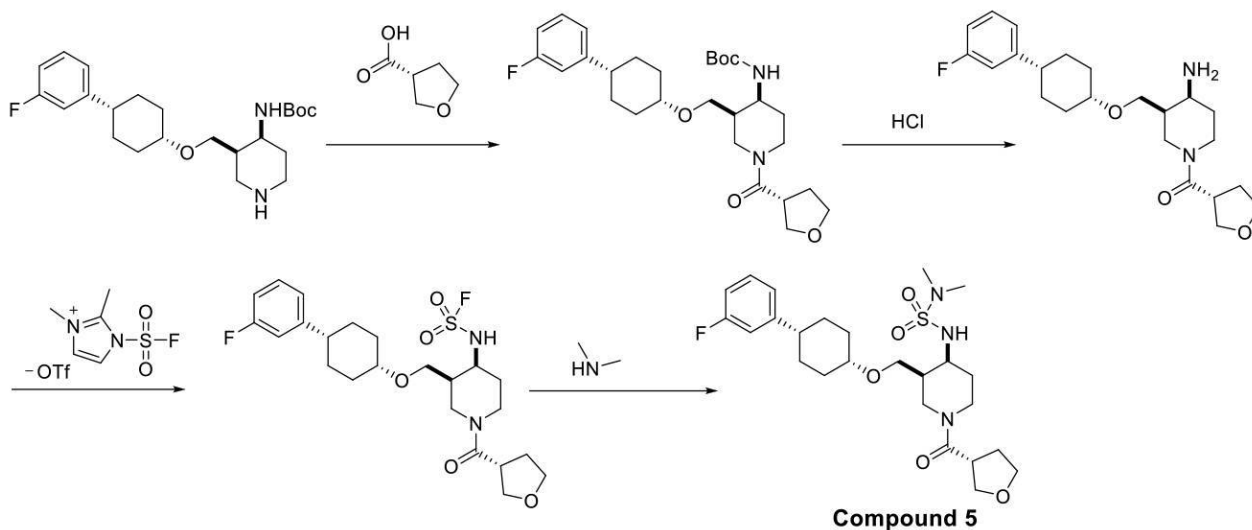
【0269】

((3R, 4S) - 1 - (1-フルオロシクロブタン-1-カルボニル) - 3 - ((1s, 4S) - 4 - (3-フルオロフェニル) シクロヘキシル) オキシ) メチル) ピペリジン-4-イル) スルファモイルフルオリド (120 mg、1 当量、246 μmol) の MeOH (2 mL) 中溶液に、DMAP (9.00 mg、0.3 当量、73.7 μmol)、TEA (74.6 mg、103 μL 、3 当量、737 μmol) 及びジメチルアミン (210 mg、10.5 当量、2.58 mmol) を窒素雰囲気下で添加した。得られた混合物を 80 °C で 12 時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物を逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製して、生成物を異性体の混合物 (48 mg、93 μmol 、21%、純度 99%) として固体として得た。この混合物を分取キラル HPLC によって精製した。溶媒を蒸発させて、化合物 4 (9.8 mg、18 μmol 、16%、純度 94.0%) を固体として得た。

LCMS: m/z (ES+), $[M+H]^+=514.2$. ^1H NMR (400 MHz, Methanol- d_4) δ 7.30 - 7.20 (m, 1H), 7.10 - 6.94 (m, 2H), 6.86 (q, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.04 - 3.81 (m, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.66 - 3.54 (m, 2H), 3.54 - 3.33 (m, 3H), 2.78 (d, $J = 1.6$ Hz, 8H), 2.43 (dt, $J = 20.9, 10.5$ Hz, 2H), 2.14 (d, $J = 71.6$ Hz, 3H), 1.97 - 1.69 (m, 5H), 1.59 (t, $J = 12.2$ Hz, 5H).

化合物 5

【化31】



【0270】

化合物 5 ((13.9 mg、純度 92.6%、固体) は、化合物 4 について記載したのと同様の方法を使用して合成した。

LCMS: m/z (ES+), $[M+H]^+=512$. ^1H NMR (400 MHz, Methanol- d_4) δ 7.30 - 7.19 (m, 1H), 7.10 - 6.92 (m, 2H), 6.87 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.01 - 3.34 (m, 13H), 2.78 (d, $J = 5.4$ Hz, 6H), 2.59 (q, $J = 12.7$ Hz, 1H), 2.29 - 1.96 (m, 5H), 1.92 - 1.69 (m, 4H), 1.61 (dd, $J = 21.2, 13.6$ Hz, 4H).

化合物 6

10

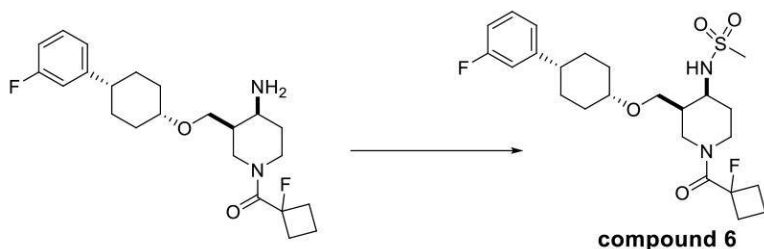
20

30

40

50

【化 3 2】



【0 2 7 1】

10

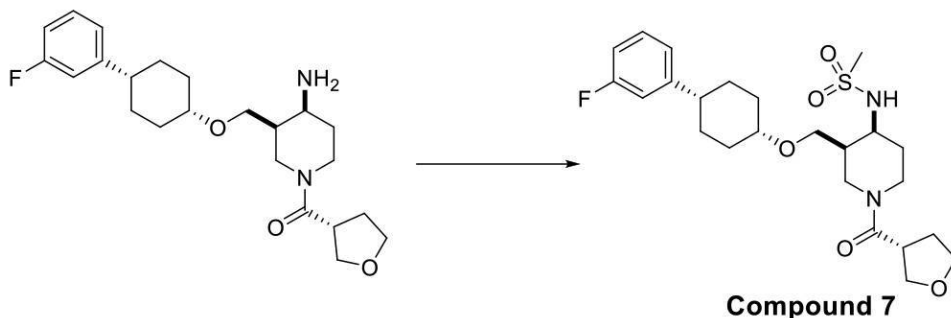
方法 2：((3R, 4S)-4-アミノ-3-(((1S, 4S)-4-(3-フルオロフェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)ピペリジン-1-イル)(1-フルオロシクロブチル)メタノン(130mg、1当量、320 μ mol)及びTEA(97.1mg、134 μ L、3当量、959 μ mol)のDCM(1.5mL)中溶液に、窒素雰囲気下、0℃で無水メタンスルホン酸(83.6mg、1.5当量、480 μ mol)を添加した。得られた混合物を25℃で4時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をPrep-TLCによって精製して、化合物6(100mg、197 μ mol、61.5%、純度94.5%)を得た。

LCMS:m/z(ES+), [M+H]⁺=485.2. ¹H NMR(400 MHz, Methanol-d₄) δ 7.32 - 7.18 (m, 1H), 7.13 - 6.94 (m, 2H), 6.86 (q, J = 7.4 Hz, 1H), 3.99 (dd, J = 61.0, 13.7 Hz, 1H), 3.81 (d, J = 29.2 Hz, 1H), 3.75 - 3.53 (m, 3H), 3.53 - 3.35 (m, 2H), 3.22 (d, J = 33.4 Hz, 1H), 3.00 (d, J = 3.8 Hz, 3H), 2.72 (d, J = 10.3 Hz, 2H), 2.64 - 2.32 (m, 3H), 2.28 - 1.98 (m, 3H), 1.97 - 1.68 (m, 5H), 1.68 - 1.45 (m, 5H).

20

化合物 7

【化 3 3】



30

【0 2 7 2】

方法 2(22.8mg、47.1 μ mol、22.7%、純度99.7%)を使用して、固体として化合物7を合成した。

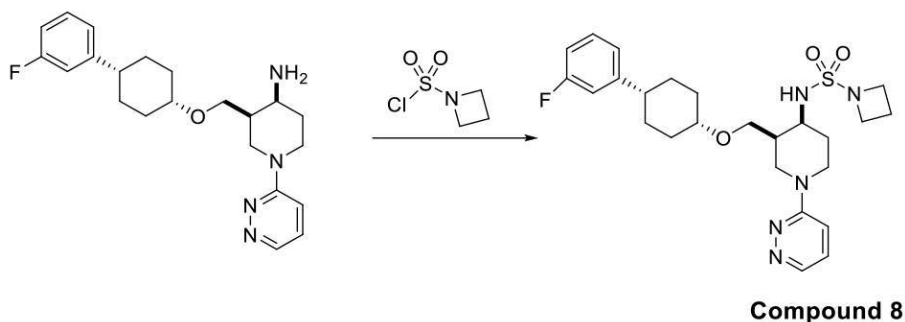
LCMS:m/z(ES+), [M+H]⁺=483.2. ¹H NMR(400 MHz, Methanol-d₄) δ 7.31 - 6.81 (m, 4H), 4.01 (dt, J = 34.8, 8.2 Hz, 1H), 3.90 - 3.37 (m, 12H), 3.01 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 2.59 (dt, J = 15.6, 11.9 Hz, 1H), 2.27 - 1.96 (m, 5H), 1.93 - 1.69 (m, 4H), 1.60 (td, J = 9.6, 3.8 Hz, 4H).

40

化合物 8

50

【化 3 4】



10

【0 2 7 3】

方法 1 (60 mg、0.11 mmol、38%、純度 95%) を使用して固体として化合物 8 を合成した。

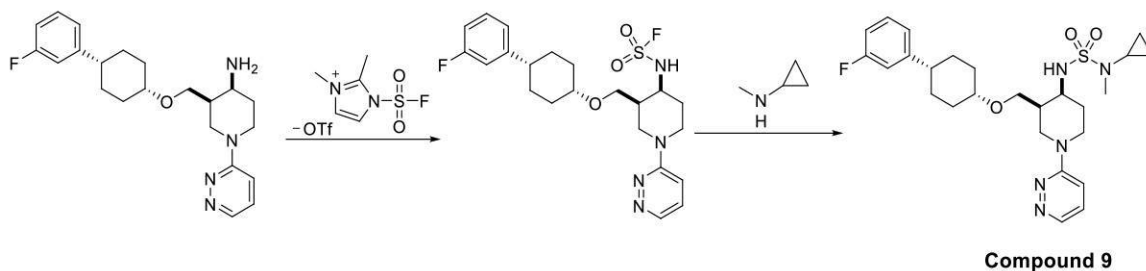
LCMS: m/z (ES+), $[M+H]^+ = 504.1$

^1H NMR (400 MHz, Methanol- d_4) δ 8.42 (dd, $J = 4.3, 1.3$ Hz, 1H), 7.34 (dd, $J = 9.4, 4.3$ Hz, 1H), 7.32 - 7.17 (m, 2H), 7.03 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.95 (dd, $J = 10.8, 2.5$ Hz, 1H), 6.87 (td, $J = 8.6, 2.6$ Hz, 1H), 4.17 - 4.09 (m, 1H), 3.97 (dd, $J = 13.5, 6.1$ Hz, 1H), 3.86 (t, $J = 7.7$ Hz, 4H), 3.79 (dt, $J = 8.6, 4.3$ Hz, 1H), 3.67 (dd, $J = 9.5, 5.6$ Hz, 1H), 3.56 (dt, $J = 8.3, 3.5$ Hz, 2H), 3.53 - 3.39 (m, 2H), 2.57 (s, 1H), 2.33 (s, 1H), 2.21 (p, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.04 (d, $J = 13.5$ Hz, 2H), 1.96 - 1.68 (m, 3H), 1.60 (t, $J = 13.2$ Hz, 3H), 1.54 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 1.29 (s, 1H).

20

化合物 9

【化 3 5】



30

【0 2 7 4】

方法 3: (3R, 4S) - 3 - ((((1s, 4S) - 4 - (3-フルオロフェニル) シクロヘキシル) オキシ) メチル) - 1 - (ピリダジン-3-イル) ピペリジン-4-アミン (250 mg、1 当量、650 μmol) のアセトニトリル (4 mL) 中溶液に、トリフルオロメタンスルホナート (116 mg、1.2 当量、780 μmol) 及び 1 - (フルオロスルホニル) - 2, 3-ジメチル-1H-イミダゾール-3-イウム (140 mg、1.2 当量、780 μmol) を 0 度で添加した。得られた混合物を 25 度で 4 時間

40

LCMS: m/z (ES+), $[M+H]^+ = 467.0$

【0 2 7 5】

((3R, 4S) - 3 - ((((1s, 4S) - 4 - (3-フルオロフェニル) シクロヘキシル) オキシ) メチル) - 1 - (ピリダジン-3-イル) ピペリジン-4-イル) スルファモイルフルオリド (125 mg、1 当量、268 μmol)、トリエチルアミン (81.3 mg、3 当量、804 μmol) 及び DMAP (9.82 mg、0.3 当量、8

50

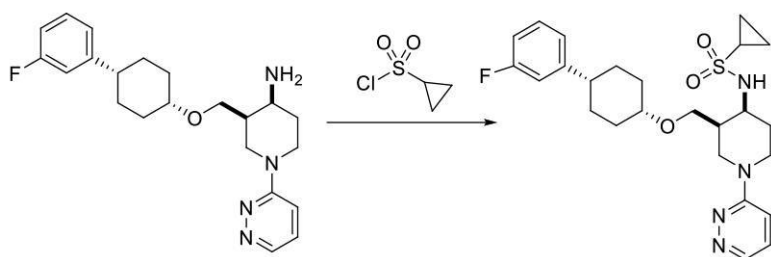
0.4 μmol) のアセトニトリル (25 mL) 中溶液に、N-メチルシクロプロパンアミン (22.9 mg、1.2 当量、322 μmol) を窒素雰囲気下で添加した。得られた混合物を 80 °C で 4 時間攪拌した。得られた混合物を H₂O (300 mL) で希釈し、DCM (3 × 300 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (3 × 500 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。粗生成物を逆相フラッシュクロマトグラフィによって精製して、生成物を異性体の混合物 (60 mg、0.11 mmol、41%、純度 95.3%) として固体として得た。この混合物をキラル HPLC によって精製して、化合物 9 を得た。

LCMS: m/z (ES⁺), [M+H]⁺ = 518.1

¹H NMR (400 MHz, Methanol-d₄) δ 8.42 (dd, J = 4.4, 1.4 Hz, 2H), 7.38 - 7.21 (m, 6H), 7.03 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.98 - 6.83 (m, 3H), 4.18 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 4.03 (dd, J = 13.4, 5.9 Hz, 2H), 3.74 (m, 4H), 3.57 (s, 2H), 3.55 - 3.47 (m, 3H), 3.40 (m, 2H), 2.85 (s, 6H), 2.57 (t, J = 11.9 Hz, 2H), 2.38 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 2.04 (d, J = 13.6 Hz, 4H), 1.95 - 1.85 (m, 3H), 1.84 - 1.67 (m, 2H), 1.58 (q, 8H), 1.29 (s, 1H), 0.73 (d, J = 6.5 Hz, 8H).

化合物 10

【化 36】



Compound 10

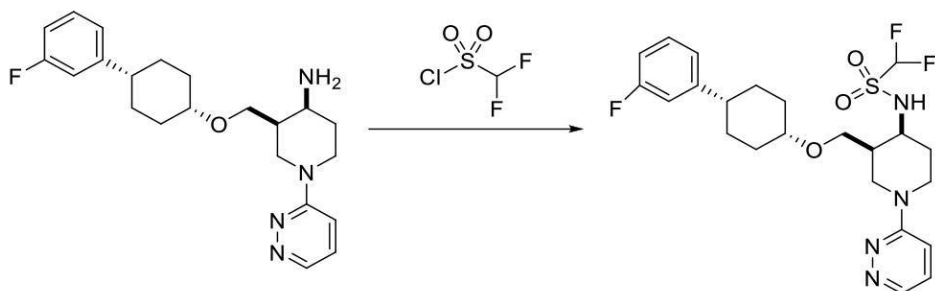
【0276】

方法 2 (6.4 mg、12 μmol 、46%、純度 94.0%) を使用して、化合物 10 を固体として合成した。

LCMS: m/z (ES⁺), [M+H]⁺ = 489.1. ¹H NMR (400 MHz, Methanol-d₄) δ 8.33 (dd, J = 4.3, 1.3 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 9.4, 4.3 Hz, 1H), 7.22 - 7.11 (m, 2H), 6.93 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.84 (dt, J = 10.3, 2.1 Hz, 1H), 6.77 (m, 1H), 3.98 (dt, J = 11.5, 5.1 Hz, 1H), 3.84 - 3.73 (m, 2H), 3.64 - 3.52 (m, 2H), 3.51 - 3.37 (m, 2H), 3.29 (s, 8H), 2.59 - 2.49 (m, 1H), 2.48 (s, 2H), 2.22 (s, 1H), 1.94 (d, J = 14.1 Hz, 3H), 1.83 (dd, J = 7.2, 4.4 Hz, 1H), 1.75 - 1.62 (m, 1H), 1.50 (s, 4H), 1.48 - 1.41 (m, 1H), 1.33 - 1.22 (m, 1H), 1.20 (s, 5H), 1.19 (s, 2H), 1.05 - 0.90 (m, 3H), 0.80 (t, J = 6.8 Hz, 1H).

化合物 11

【化 37】



Compound 11

【0277】

10

20

30

40

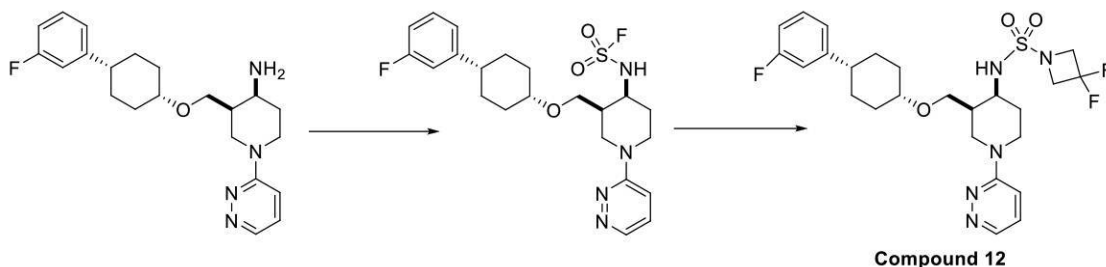
50

方法 2 (7.1 mg) を使用して、化合物 11 を固体として合成した。

LCMS: m/z (ES+), $[M+H]^+ = 499.0$. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.60 (s, 2H), 8.50 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 7.31 (dd, $J = 9.3, 4.8$ Hz, 2H), 7.22 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.09 - 6.94 (m, 5H), 3.85 (s, 3H), 3.78 - 3.66 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.53 - 3.43 (m, 3H), 3.30 (s, 3H), 2.57 (s, 1H), 2.13 (s, 2H), 2.08 (s, 1H), 1.93 (d, $J = 13.2$ Hz, 4H), 1.74 (d, $J = 13.3$ Hz, 6H), 1.66 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 1.53 (s, 1H), 1.50 (s, 8H).

化合物 12

【化 38】



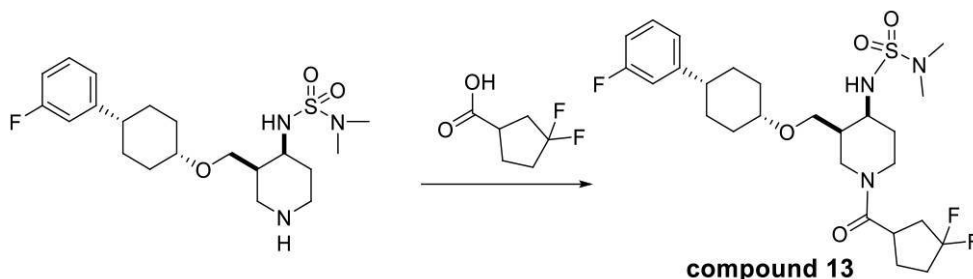
【0278】

方法 3 (1.01 mg) を使用して化合物 12 を白色固体として合成した。

LCMS: m/z (ES+), $[M+H]^+ = 540.1$. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Methanol- d_4) δ 8.43 (dd, $J = 4.4, 1.3$ Hz, 1H), 7.38 - 7.21 (m, 3H), 7.02 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 6.87 (t, $J = 8.7$ Hz, 1H), 4.23 (t, $J = 12.3$ Hz, 3H), 4.10 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 3.97 - 3.81 (m, 2H), 3.68 - 3.55 (m, 3H), 3.48 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 2.57 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H), 2.34 (s, 1H), 2.02 (s, 1H), 1.90 (dd, $J = 11.3, 6.8$ Hz, 2H), 1.78 (dd, $J = 24.5, 12.4$ Hz, 2H), 1.62 - 1.50 (m, 3H), 1.27 (d, $J = 12.6$ Hz, 2H).

化合物 13

【化 39】



【0279】

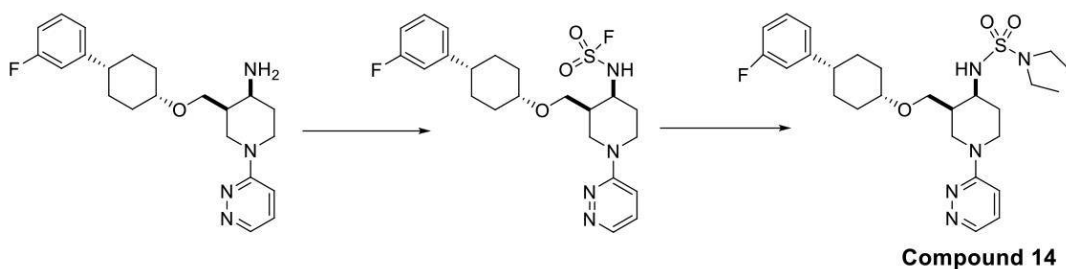
方法 4: 上記ピペリジン中間体 (200.0 mg、1 当量、483.6 μmol) 及び 3,3-ジフルオロシクロペンタン-1-カルボン酸 (108.9 mg、1.5 当量、725.4 μmol) の DCM (10 mL) 中溶液に、HATU (275.8 mg、1.5 当量、725.4 μmol) 及び DIEA (187.5 mg、253 μL 、3 当量、1.451 mmol) を添加した。得られた混合物を 25 $^{\circ}\text{C}$ で 2 時間攪拌した。得られた溶液を減圧下で蒸発させた。残渣を Prep-TLC によって精製して、粗生成物 (185.0 mg、333 μmol 、68.9%、純度 98.3%) を油として得た。

LCMS (SNB54-888): m/z (ES+), $[M+H]^+ = 546.1$. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Methanol- d_4) δ 7.30 - 7.22 (m, 1H), 7.05 (dd, $J = 15.1, 7.7$ Hz, 1H), 7.01 - 6.91 (m, 1H), 6.90 - 6.82 (m, 1H), 4.06 - 3.75 (m, 2H), 3.75 - 3.57 (m, 3H), 3.56 - 3.32 (m, 4H), 2.78 (d, $J = 5.7$ Hz, 6H), 2.66 - 2.32 (m, 2H), 2.32 - 1.97 (m, 7H), 1.94 - 1.69 (m, 5H), 1.61 (m, $J = 12.1, 10.9$ Hz, 4H).

50

化合物 1 4

【化 4 0】



10

【0 2 8 0】

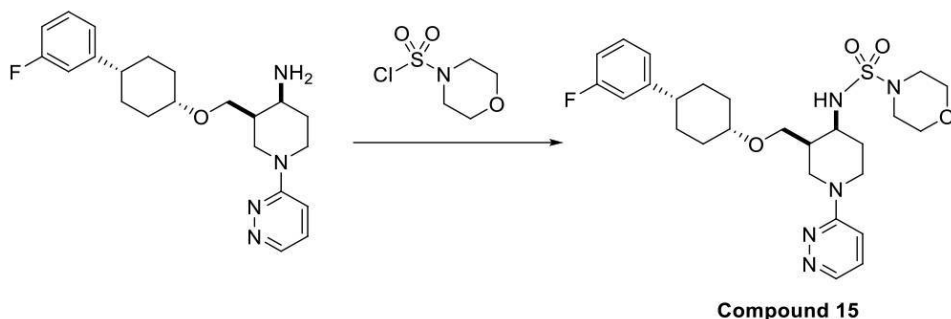
方法 3 を使用して化合物 1 4 を合成した。

LCMS: m/z (ES⁺), $[M+H]^+ = 520.10$. ¹H NMR (400 MHz, Methanol-d₄) δ 8.42 (dd, $J = 4.3, 1.3$ Hz, 1H), 7.38 - 7.16 (m, 3H), 7.05 - 6.82 (m, 3H), 4.18 (dt, $J = 13.6, 4.7$ Hz, 1H), 4.03 (ddd, $J = 13.6, 6.0, 1.5$ Hz, 1H), 3.68 (ddd, $J = 13.8, 9.1, 4.8$ Hz, 2H), 3.60 - 3.46 (m, 3H), 3.40 (ddd, $J = 13.1, 8.8, 3.9$ Hz, 1H), 3.28 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.57 (tt, $J = 12.1, 3.5$ Hz, 1H), 2.36 - 2.25 (m, 1H), 2.09 - 1.97 (m, 2H), 1.96 - 1.66 (m, 4H), 1.57 (tdd, $J = 17.4, 9.9, 3.5$ Hz, 4H), 1.35 - 1.26 (m, 1H), 1.20 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H).

20

化合物 1 5

【化 4 1】



30

【0 2 8 1】

方法 2 (20.0 mg、35.7 μ mol、27.2%、純度 95.3%) を使用して、化合物 1 5 を固体として合成した。

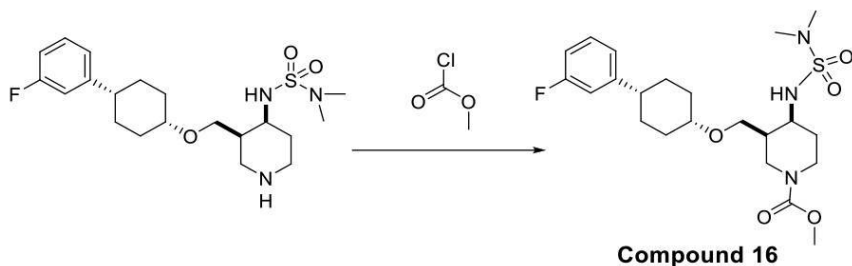
LCMS: m/z (ES⁺), $[M+H]^+ = 534.3$. ¹H NMR (400 MHz, Methanol-d₄) δ 8.43 (dd, $J = 4.3, 1.3$ Hz, 1H), 7.41 - 7.21 (m, 3H), 7.03 (dd, $J = 7.6, 1.4$ Hz, 1H), 6.98 - 6.82 (m, 2H), 5.22 (s, 1H), 4.16 (dd, $J = 13.5, 5.7$ Hz, 1H), 4.00 (dd, $J = 13.5, 5.9$ Hz, 1H), 3.81 - 3.69 (m, $J = 5.5, 4.9$ Hz, 5H), 3.60 - 3.42 (m, 6H), 3.24 - 3.12 (m, 4H), 2.57 (t, $J = 11.9$ Hz, 1H), 2.33 (s, 1H), 2.04 (d, $J = 13.4$ Hz, 2H), 1.99 - 1.67 (m, 4H), 1.58 (q, $J = 14.4$ Hz, 3H), 1.35 (t, $J = 7.3$ Hz, 5H).

40

化合物 1 6

50

【化 4 2】



【0282】

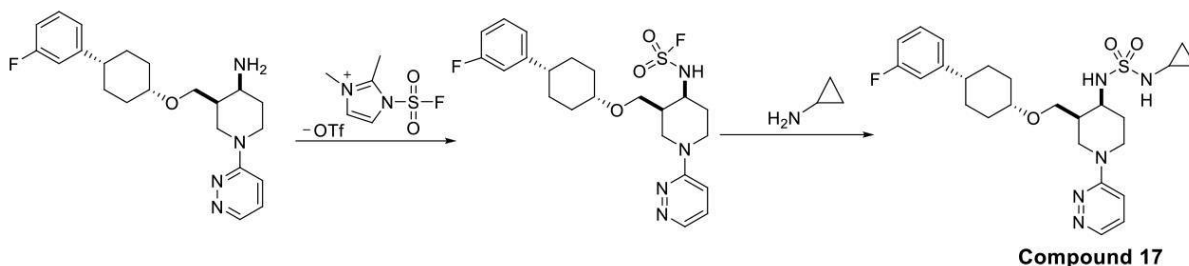
10

方法 1 を使用して化合物 16 を合成した。

LCMS: m/z (ES⁺), $[M+Na]^+ = 494.20$. ¹H NMR (400 MHz, Methanol-d₄) δ 7.32 - 7.19 (m, 1H), 7.12 - 6.93 (m, 2H), 6.92 - 6.81 (m, 1H), 3.87 - 3.33 (m, 10H), 2.77 (s, 6H), 2.56 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 2.25 - 1.94 (m, 3H), 1.90 - 1.68 (m, 4H), 1.60 (d, $J = 13.7$ Hz, 4H).

化合物 17

【化 4 3】



20

【0283】

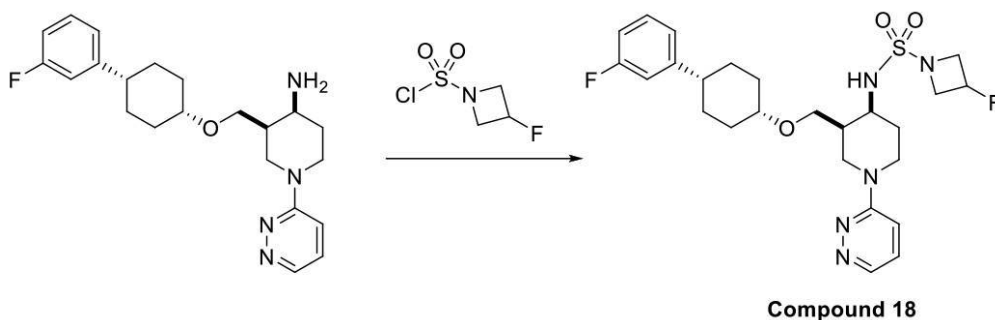
方法 3 (60 mg、0.11 mmol、42%、純度 93.8%) を使用して化合物 17 を合成した。

LCMS: m/z (ES⁺), $[M+H]^+ = 504.1$. ¹H NMR (400 MHz, Methanol-d₄) δ 8.42 (dd, $J = 4.3, 1.4$ Hz, 1H), 7.38 - 7.21 (m, 2H), 7.03 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 6.87 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.23 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 4.09 (dd, $J = 13.5, 5.5$ Hz, 1H), 3.74 (dd, $J = 9.6, 5.6$ Hz, 2H), 3.59 - 3.50 (m, 2H), 3.50 - 3.42 (m, 1H), 2.57 (t, $J = 12.2$ Hz, 1H), 2.37 (s, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.89 (s, 1H), 1.78 (t, $J = 13.4$ Hz, 1H), 1.57 (d, $J = 14.8$ Hz, 4H), 1.35 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 0.67 - 0.59 (m, 4H).

30

化合物 18

【化 4 4】



40

【0284】

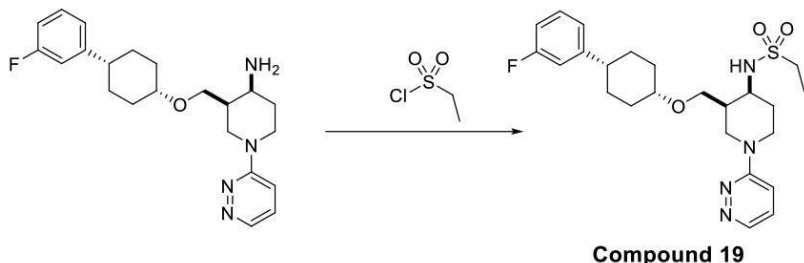
方法 1 (80 mg、0.14 mmol、41%、純度 90.5%) を使用して、化合物 18 を油として合成した。

50

LCMS: m/z (ES⁺), $[M+H]^+ = 522.2$. ¹H NMR (400 MHz, Methanol-d₄) δ 8.43 (dd, $J = 4.3, 1.3$ Hz, 1H), 7.42 - 7.19 (m, 3H), 7.09 - 6.83 (m, 2H), 5.41 - 5.14 (m, 1H), 4.19 - 4.04 (m, 3H), 3.95 (dddd, $J = 20.6, 9.6, 4.1, 1.2$ Hz, 3H), 3.81 (dt, $J = 8.6, 4.4$ Hz, 1H), 3.70 - 3.43 (m, 5H), 2.57 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H), 2.33 (s, 1H), 2.04 (d, $J = 13.4$ Hz, 2H), 1.95 - 1.67 (m, 4H), 1.67 - 1.48 (m, 4H), 1.39 - 1.27 (m, 1H).

化合物 19

【化 4 5】



10

【0 2 8 5】

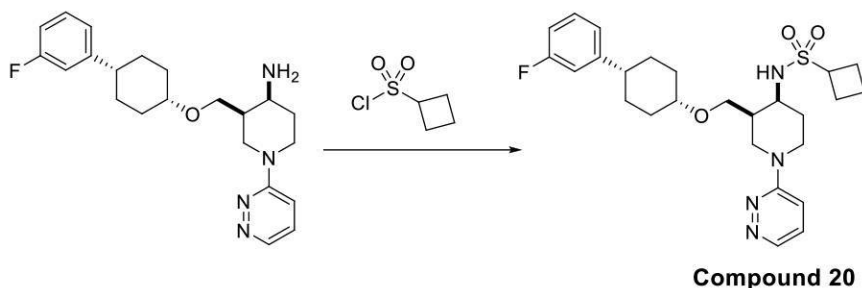
方法 2 (14.5 mg、29.4 μ mol、19%、純度 96.7%) を使用して、化合物 19 を固体として合成した。

LCMS: m/z (ES⁺), $[M+H]^+ = 477.05$. ¹H NMR (400 MHz, Methanol-d₄) δ 8.44 (s, 1H), 7.44 - 7.19 (m, 3H), 7.09 - 6.99 (m, 1H), 6.99 - 6.81 (m, 2H), 4.09 (dt, $J = 11.4, 5.3$ Hz, 1H), 3.95 - 3.80 (m, 2H), 3.68 (dd, $J = 9.5, 6.0$ Hz, 1H), 3.65 - 3.56 (m, 2H), 3.55 - 3.46 (m, 2H), 3.24 - 3.09 (m, 2H), 2.64 - 2.51 (m, 1H), 2.31 (s, 1H), 2.09 - 1.99 (m, 2H), 1.96 - 1.83 (m, 2H), 1.76 (dtd, $J = 25.6, 12.9, 3.7$ Hz, 2H), 1.58 (dt, $J = 16.5, 13.0$ Hz, 4H), 1.34 (dt, $J = 20.1, 7.3$ Hz, 4H).

20

化合物 20

【化 4 6】



30

【0 2 8 6】

方法 2 (10.2 mg、19.7 μ mol、25%、純度 97.3%) を使用して、化合物 20 を固体として合成した。

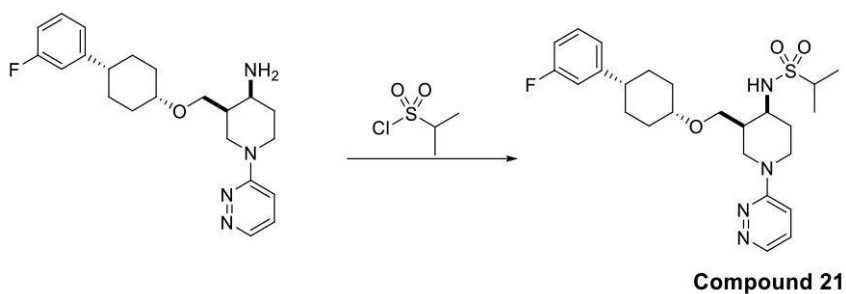
LCMS: m/z (ES⁺), $[M+H]^+ = 503.0$. ¹H NMR (400 MHz, Methanol-d₄) δ 8.43 (dd, $J = 4.4, 1.3$ Hz, 1H), 7.34 (dd, $J = 9.4, 4.3$ Hz, 1H), 7.30 - 7.22 (m, 2H), 7.03 (dt, $J = 7.8, 1.4$ Hz, 1H), 6.94 (dt, $J = 10.6, 2.1$ Hz, 1H), 6.90 - 6.83 (m, 1H), 4.12 - 3.93 (m, 2H), 3.92 - 3.77 (m, 2H), 3.70 - 3.55 (m, 3H), 3.55 - 3.43 (m, 2H), 2.64 - 2.53 (m, 1H), 2.53 - 2.40 (m, 2H), 2.39 - 2.23 (m, 3H), 2.10 - 1.95 (m, 4H), 1.91 - 1.69 (m, 4H), 1.67 - 1.51 (m, 4H), 1.29 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H).

40

化合物 21

50

【化 4 7】



10

【0 2 8 7】

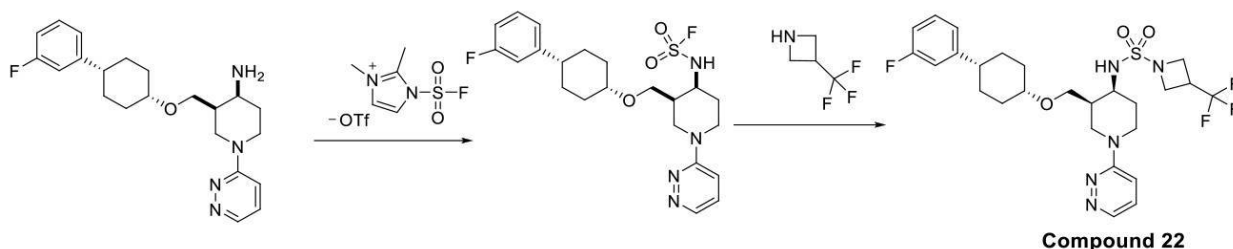
方法 2 (11.1 mg、22.6 μmol 、37%、純度 99.9%) を使用して、化合物 21 を固体として合成した。

LCMS: m/z (ES+), $[M+H]^+ = 491.25$. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Methanol- d_4) δ 8.43 (dd, $J = 4.4, 1.3$ Hz, 1H), 7.40 - 7.18 (m, 3H), 7.02 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.97 - 6.82 (m, 2H), 4.16 (dd, $J = 13.1, 6.0$ Hz, 1H), 3.98 (dd, $J = 13.6, 6.0$ Hz, 1H), 3.84 (dt, $J = 8.6, 4.7$ Hz, 1H), 3.70 (dd, $J = 9.5, 6.0$ Hz, 1H), 3.61 - 3.52 (m, 2H), 3.52 - 3.40 (m, 2H), 3.29 - 3.21 (m, 1H), 2.64 - 2.51 (m, 1H), 2.32 (s, 1H), 2.03 (d, $J = 13.6$ Hz, 2H), 1.94 - 1.83 (m, 2H), 1.82 - 1.68 (m, 2H), 1.65 - 1.50 (m, 4H), 1.37 (t, $J = 7.0$ Hz, 6H).

20

化合物 2 2

【化 4 8】



30

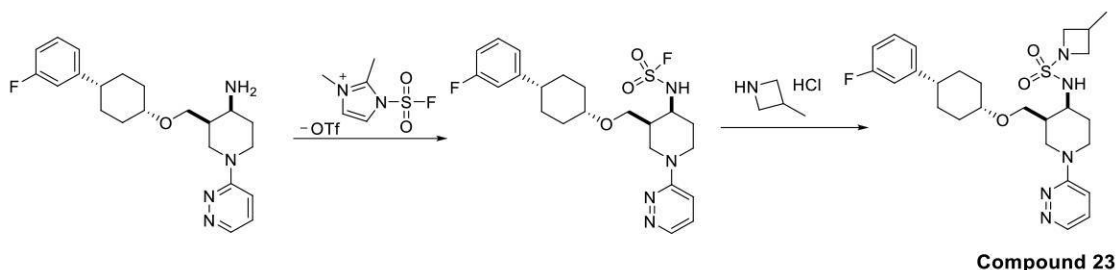
【0 2 8 8】

方法 3 (6.2 mg、97.5%、10.8 μmol) を使用して、化合物 22 を固体として合成した。

LCMS: m/z (ES+), $[M+H]^+ = 572.25$. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Methanol- d_4) δ 8.43 (dd, $J = 4.4, 1.3$ Hz, 1H), 7.40 - 7.20 (m, 3H), 7.11 - 6.76 (m, 3H), 4.24 - 3.99 (m, 3H), 3.98 - 3.84 (m, 3H), 3.79 (dt, $J = 8.7, 4.5$ Hz, 1H), 3.69 - 3.38 (m, 6H), 2.65 - 2.50 (m, 1H), 2.33 (s, 1H), 2.13 - 1.98 (m, 2H), 1.95 - 1.68 (m, 4H), 1.66 - 1.48 (m, 4H), 1.36 - 1.22 (m, 1H).

化合物 2 3

【化 4 9】



40

【0 2 8 9】

方法 3 (7.6 mg、0.014 mmol、純度 90%) を使用して、化合物 2 3 を固

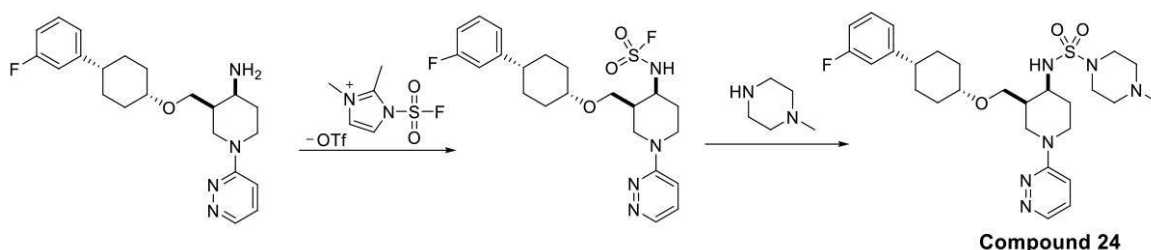
50

体として合成した。

LCMS: m/z (ES+), $[M+H]^+ = 518.30$. ^1H NMR (400 MHz, Methanol- d_4) δ 8.42 (dd, $J = 4.4, 1.3$ Hz, 1H), 7.34 (dd, $J = 9.4, 4.3$ Hz, 1H), 7.31 - 7.21 (m, 2H), 7.03 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.99 - 6.91 (m, 1H), 6.87 (td, $J = 8.5, 2.5$ Hz, 1H), 4.12 (s, 1H), 4.03 - 3.87 (m, 3H), 3.78 (dt, $J = 8.8, 4.3$ Hz, 1H), 3.67 (dd, $J = 9.4, 5.5$ Hz, 1H), 3.60 - 3.53 (m, 2H), 3.53 - 3.46 (m, 2H), 3.46 - 3.39 (m, 2H), 2.65 (td, $J = 15.4, 14.8, 7.7$ Hz, 2H), 2.56 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 2.33 (s, 1H), 2.04 (d, $J = 13.6$ Hz, 2H), 1.95 - 1.79 (m, 3H), 1.79 - 1.68 (m, 2H), 1.58 (q, $J = 14.1$ Hz, 4H), 1.35 - 1.26 (m, 1H), 1.22 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

化合物 2 4

【化 5 0】



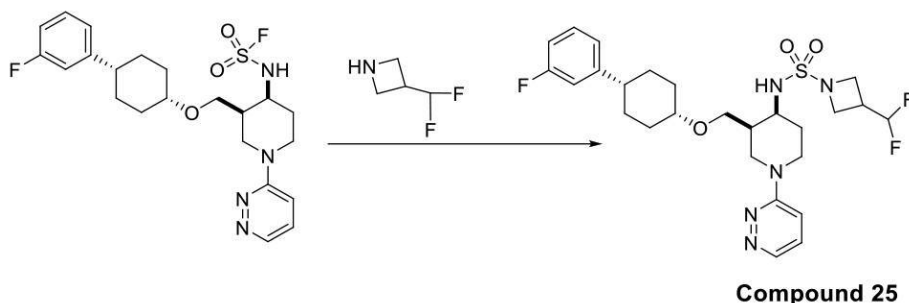
【0290】

方法 3 (11.3 mg、20.6 μmol 、9.61%、純度 99.6%) を使用して、化合物 2 4 を固体として合成した。

LCMS: m/z (ES+), $[M+H]^+ = 547.2$. ^1H NMR (400 MHz, Methanol- d_4) δ 8.43 (dd, 1H), 7.34 (dd, 1H), 7.31 - 7.20 (m, 2H), 7.06 - 6.99 (m, 1H), 6.98 - 6.91 (m, 1H), 6.90 - 6.83 (m, 1H), 4.23 - 4.11 (m, 1H), 4.01 (dd, 1H), 3.79 - 3.72 (m, 1H), 3.69 (dd, 1H), 3.60 - 3.54 (m, 1H), 3.54 - 3.47 (m, 1H), 3.47 - 3.36 (m, 1H), 3.24 (t, 4H), 2.64 - 2.45 (m, 5H), 2.31 (s, 4H), 2.04 (d, 2H), 1.97 - 1.83 (m, 2H), 1.83 - 1.67 (m, 2H), 1.67 - 1.49 (m, 4H), 1.31 (d, 2H).

化合物 2 5

【化 5 1】



【0291】

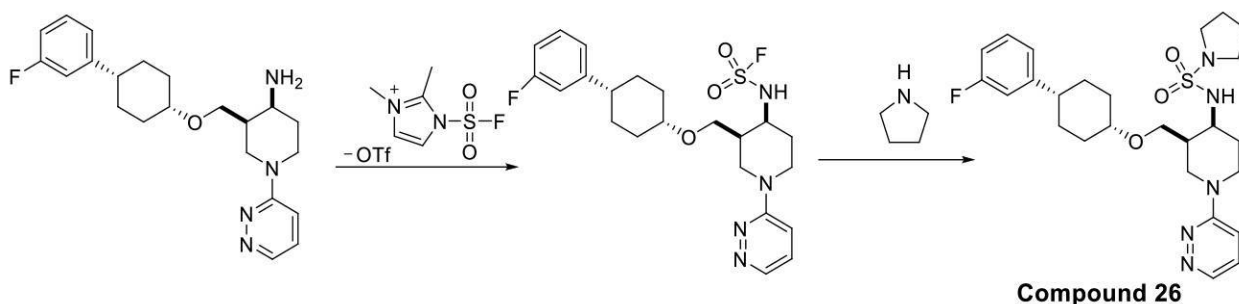
方法 3 (21.6 mg、38.8 μmol 、32%、純度 99.4%) を使用して、化合物 2 5 を固体として合成した。

LCMS: m/z (ES+), $[M+H]^+ = 552.15$. ^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 8.57 (dd, $J = 4.5, 1.2$ Hz, 1H), 7.26 - 7.20 (m, 2H), 7.02 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.99 - 6.93 (m, 2H), 6.90 - 6.83 (m, 1H), 6.46 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 5.99 (td, $J = 56.1, 4.8$ Hz, 1H), 4.14 (dd, $J = 13.7, 6.0$ Hz, 1H), 4.01 (td, $J = 8.6, 3.9$ Hz, 3H), 3.84 (dddd, $J = 11.6, 9.2, 4.8$ Hz, 4H), 3.69 (dd, $J = 9.9, 4.1$ Hz, 2H), 3.64 - 3.56 (m, 1H), 3.37 (ddd, $J = 12.8, 8.5, 3.6$

Hz, 1H), 3.03 - 2.88 (m, 1H), 2.53 (dd, $J = 13.1, 7.4$ Hz, 1H), 2.38 (s, 1H), 2.06 (ddt, $J = 21.5, 12.9, 4.3$ Hz, 3H), 1.94 (ddt, $J = 9.9, 6.3, 3.5$ Hz, 2H), 1.73 - 1.63 (m, 4H), 1.54 (pd, $J = 11.6, 6.2$ Hz, 2H).

化合物 26

【化 5 2】



【0 2 9 2】

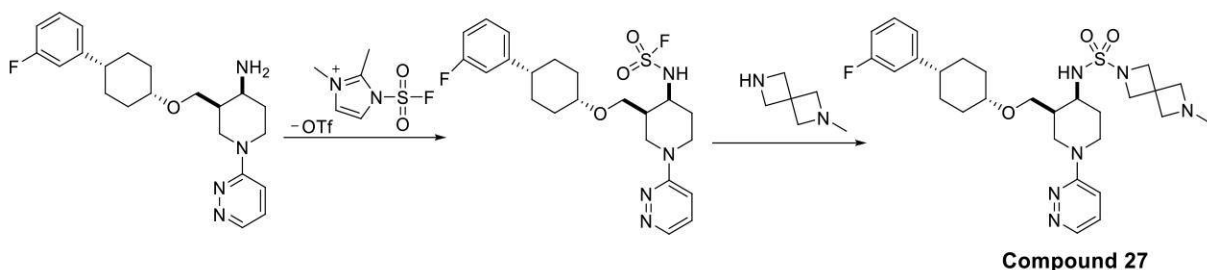
方法 3 (17.5 mg、純度 99.7%) を使用して、化合物 26 を固体として合成した。

LCMS: m/z (ES+), $[M+H]^+ = 518.2$. ^1H NMR (400 MHz, Methanol- d_4) δ 8.33 (dd, $J = 4.3, 1.4$ Hz, 1H), 7.24 (dd, $J = 9.4, 4.3$ Hz, 1H), 7.21 - 7.11 (m, 2H), 6.93 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.85 (dt, $J = 10.6, 2.1$ Hz, 1H), 6.77 (m, 1H), 4.12 - 4.01 (m, 1H), 3.96 - 3.86 (m, 1H), 3.68 (dt, $J = 8.8, 4.3$ Hz, 1H), 3.61 (dd, $J = 9.5, 5.5$ Hz, 1H), 3.50 - 3.38 (m, 3H), 3.34 (m, 1H), 2.53 - 2.43 (m, 1H), 2.22 (s, 1H), 1.94 (d, $J = 13.3$ Hz, 2H), 1.83 (m, 4H), 1.79 (dd, $J = 10.2, 5.5$ Hz, 1H), 1.78 - 1.58 (m, 2H), 1.50 (s, 3H), 1.45 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 1.26 - 1.17 (m, 2H).

20

化合物 27

【化 5 3】



【0 2 9 3】

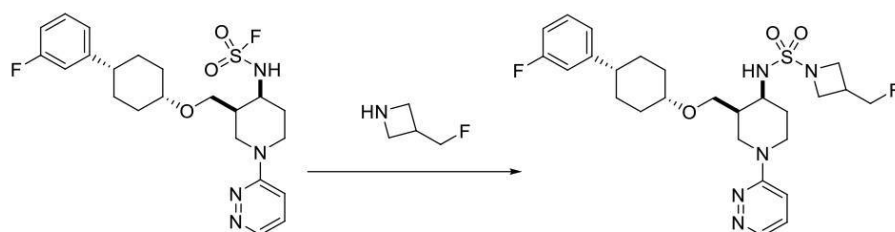
方法 3 (9.7 mg、17 μmol 、4.02%、純度 99.7%) を使用して、化合物 27 を固体として合成した。

LCMS: m/z (ES+), $[M+H]^+ = 559.25$. ^1H NMR (400 MHz, Methanol- d_4) δ 8.43 (dd, 1H), 7.34 (dd, 1H), 7.31 - 7.21 (m, 2H), 7.03 (d, 1H), 6.99 - 6.92 (m, 1H), 6.91 - 6.83 (m, 1H), 4.17 - 4.07 (m, 1H), 3.96 (dd, 1H), 3.91 (s, 4H), 3.80 - 3.73 (m, 1H), 3.65 (dd, 1H), 3.60 - 3.52 (m, 2H), 3.52 - 3.40 (m, 2H), 2.64 - 2.52 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.03 (d, 2H), 1.95 - 1.82 (m, 2H), 1.82 - 1.68 (m, 2H), 1.67 - 1.50 (m, 4H), 1.31 (d, 3H).

40

化合物 28

【化 5 4】



Compound 28

10

【0 2 9 4】

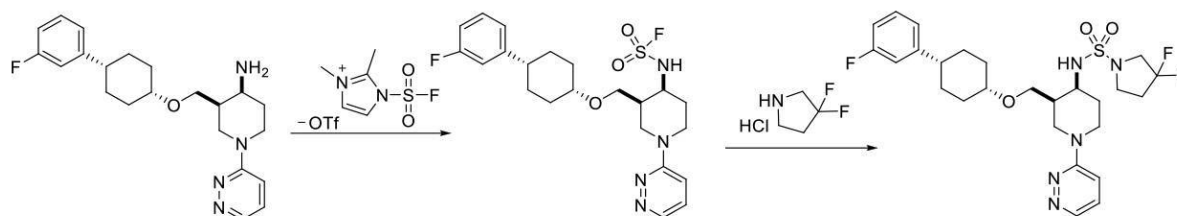
方法 3 (17.4 mg、31.7 μmol 、26%、純度 97.7%) を使用して、化合物 28 を固体として合成した。

LCMS: m/z (ES+), $[M+H]^+ = 536.2$. ^1H NMR (400 MHz, Methanol- d_4) δ 8.42 (d, 1H), 7.40 - 7.20 (m, 3H), 7.03 (d, 1H), 6.99 - 6.91 (m, 1H), 6.91 - 6.82 (m, 1H), 4.59 (d, 1H), 4.52 - 4.43 (m, 1H), 4.12 (d, 1H), 4.02 - 3.87 (m, 3H), 3.84 - 3.62 (m, 4H), 3.61 - 3.38 (m, 4H), 3.00 - 2.81 (m, 1H), 2.62 - 2.49 (m, 1H), 2.33 (s, 1H), 2.09 - 1.97 (m, 2H), 1.97 - 1.83 (m, 2H), 1.82 - 1.20 (m, 9H).

20

化合物 29

【化 5 5】



Compound 29

30

【0 2 9 5】

方法 3 (10.4 mg、18.7 μmol 、26%、純度 99.6%) を使用して、化合物 29 を固体として合成した。

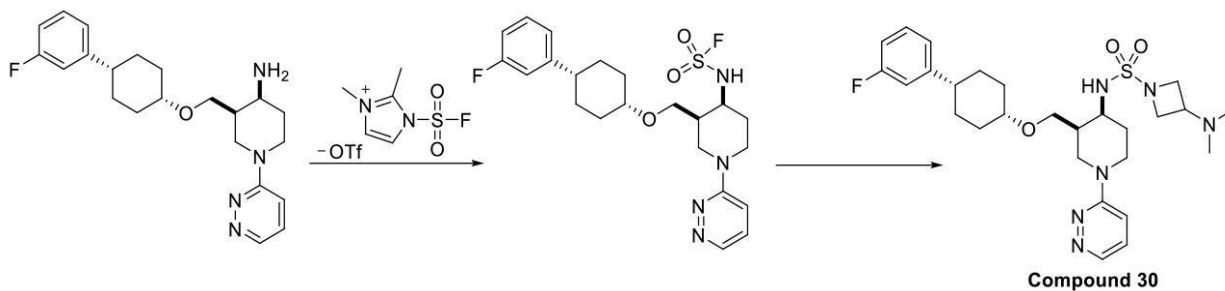
LCMS: m/z (ES+), $[M+H]^+ = 554.2$. ^1H NMR (400 MHz, Methanol- d_4) δ 8.43 (dd, $J = 4.3, 1.3$ Hz, 1H), 7.34 (dd, $J = 9.4, 4.3$ Hz, 1H), 7.31 - 7.22 (m, 2H), 7.02 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 6.87 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 4.15 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 3.98 (dd, $J = 13.7, 6.1$ Hz, 1H), 3.82 (dd, $J = 8.5, 4.5$ Hz, 1H), 3.70 - 3.64 (m, 2H), 3.62 (s, 1H), 3.58 (d, $J = 5.1$ Hz, 2H), 3.56 - 3.41 (m, 5H), 2.57 (t, $J = 12.2$ Hz, 1H), 2.50 - 2.37 (m, $J = 14.1, 7.3$ Hz, 2H), 2.33 (s, 1H), 2.04 (d, $J = 13.7$ Hz, 2H), 1.94 - 1.84 (m, 2H), 1.83 - 1.68 (m, 2H), 1.58 (q, $J = 14.6$ Hz, 4H), 0.10 (s, 1H).

40

化合物 30

50

【化 5 6】



10

【0 2 9 6】

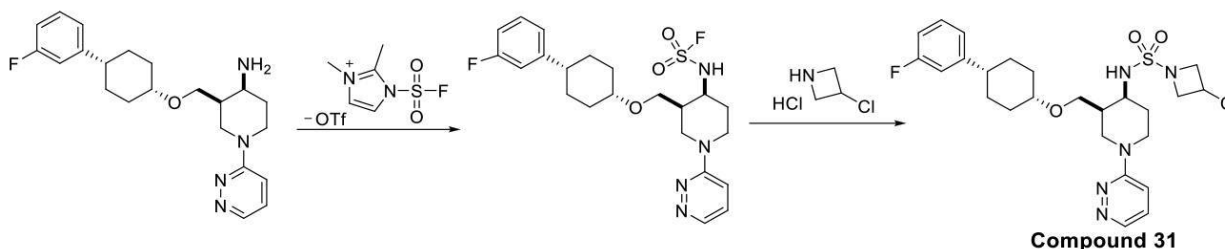
方法 3 (10.2 mg、18.7 μmol 、25.5%) を使用して、化合物 30 を固体として合成した。

LCMS: m/z (ES⁺), $[M+H]^+ = 547.3$. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.50 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.36 - 7.19 (m, 3H), 7.02 (dt, $J = 23.5, 9.0$ Hz, 3H), 3.99 (dt, $J = 12.1, 5.5$ Hz, 1H), 3.79 (dd, $J = 13.3, 6.9$ Hz, 1H), 3.69 (q, $J = 7.0, 6.4$ Hz, 3H), 3.63 - 3.57 (m, 3H), 3.48 (q, $J = 9.2, 7.4$ Hz, 3H), 3.27 (s, 1H), 2.99 (p, $J = 6.7$ Hz, 1H), 2.58 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 2.15 (s, 1H), 2.05 (s, 6H), 1.93 (d, $J = 13.3$ Hz, 2H), 1.81 - 1.61 (m, 4H), 1.60 - 1.40 (m, 4H).

20

化合物 3 1

【化 5 7】



30

【0 2 9 7】

方法 3 (19.8 mg、純度 94.6%) を使用して、化合物 3 1 を固体として合成した。

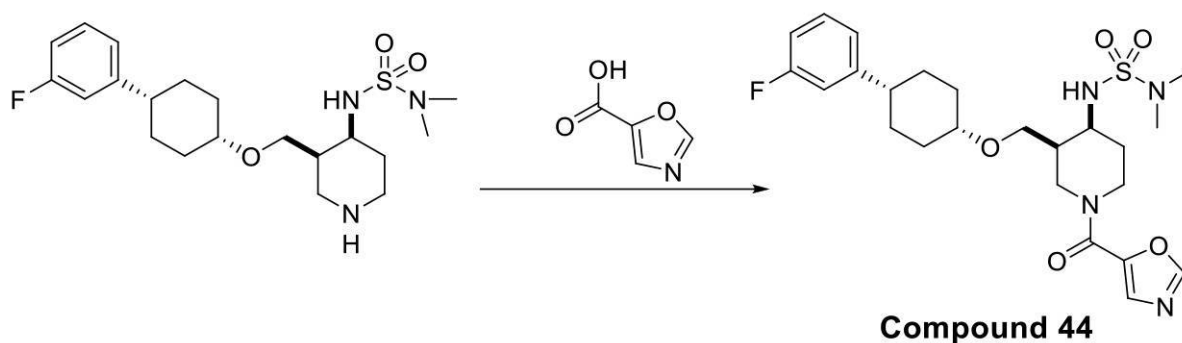
LCMS: m/z (ES⁺), $[M+H]^+ = 538.1$. ¹H NMR (400 MHz, Methanol-*d*₄) δ 8.33 (dd, $J = 4.3, 1.4$ Hz, 2H), 7.29 - 7.22 (m, 1H), 7.23 (s, 2H), 7.26 - 7.12 (m, 4H), 6.93 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 6.89 - 6.81 (m, 2H), 6.77 (m, 2H), 4.62 - 4.51 (m, 2H), 4.19 (m, 5H), 4.06 - 3.98 (m, 2H), 3.85 (dt, $J = 8.9, 7.4$ Hz, 6H), 3.71 (dt, $J = 8.6, 4.4$ Hz, 2H), 3.56 (dd, $J = 9.4, 5.5$ Hz, 2H), 3.53 - 3.44 (m, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.43 - 3.32 (m, 4H), 2.48 (t, $J = 12.0$ Hz, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.93 (s, 4H), 1.85 - 1.76 (m, 3H), 1.75 - 1.58 (m, 3H), 1.52 (d, $J = 14.5$ Hz, 7H), 1.47 (d, $J = 3.1$ Hz, 2H), 1.45 - 1.31 (m, 1H), 1.21 (d, $J = 16.6$ Hz, 2H), 1.11 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 0.88 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H).

40

化合物 4 4

50

【化 5 8】



10

【0 2 9 8】

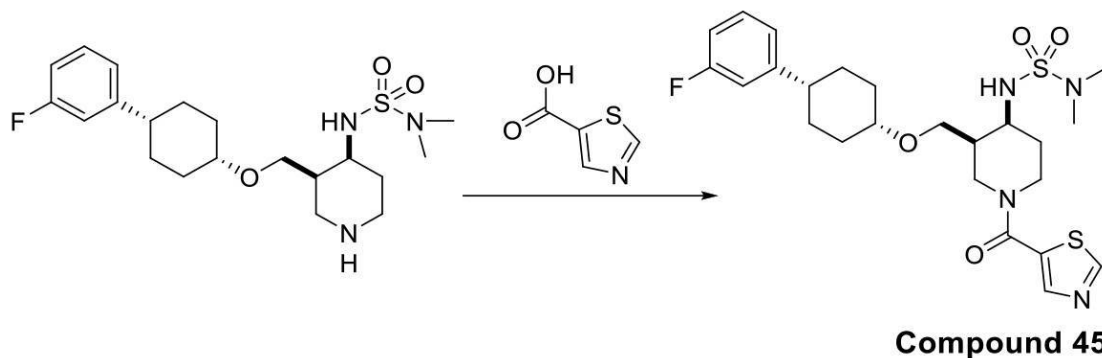
方法 4 (29.2 mg、56.0 μmol 、33%、純度 97.5%) を使用して、化合物 44 を固体として合成した。

LCMS: m/z (ES+), $[M+H]^+ = 509.1$. ^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 7.95 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.26 - 7.20 (m, 1H), 7.03 - 6.99 (m, 1H), 6.94 (dt, $J = 10.4, 2.1$ Hz, 1H), 6.87 (tdd, $J = 8.4, 2.6, 1.0$ Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.05 (dd, $J = 13.7, 6.4$ Hz, 2H), 3.84 - 3.60 (m, 6H), 2.81 (s, 6H), 2.59 - 2.48 (m, 1H), 2.32 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 2.03 (d, $J = 13.8$ Hz, 3H), 1.90 (dq, $J = 10.2, 3.4$ Hz, 1H), 1.74 - 1.64 (m, 4H), 1.59 - 1.48 (m, 2H).

20

化合物 4 5

【化 5 9】



30

【0 2 9 9】

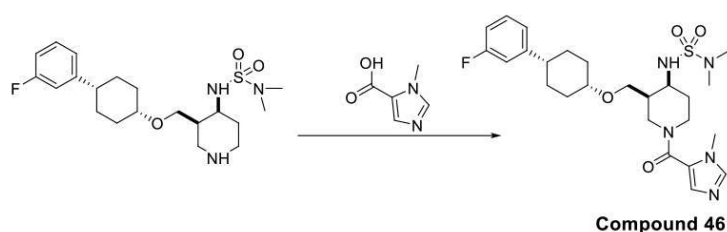
方法 4 (14.9 mg、26.8 μmol 、14.1%、純度 94.4%) を使用して、化合物 45 を固体として合成した。

LCMS: m/z (ES+), $[M+H]^+ = 525.0$. ^1H NMR (400 MHz, Methanol- d_4) δ 9.09 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.28 - 7.21 (m, $J = 8.0, 6.1$ Hz, 1H), 7.04 - 6.82 (m, 3H), 3.97 (d, $J = 14.6$ Hz, 2H), 3.83 - 3.73 (m, $J = 12.4, 5.7, 4.6$ Hz, 2H), 3.70 - 3.60 (m, $J = 9.6, 5.7$ Hz, 2H), 3.50 (d, $J = 45.9$ Hz, 2H), 2.78 (s, 6H), 2.52 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 2.33 - 2.24 (m, $J = 8.9, 4.1$ Hz, 1H), 2.01 (s, 1H), 1.93 - 1.47 (m, 9H).

40

化合物 4 6

【化 6 0】



50

【0300】

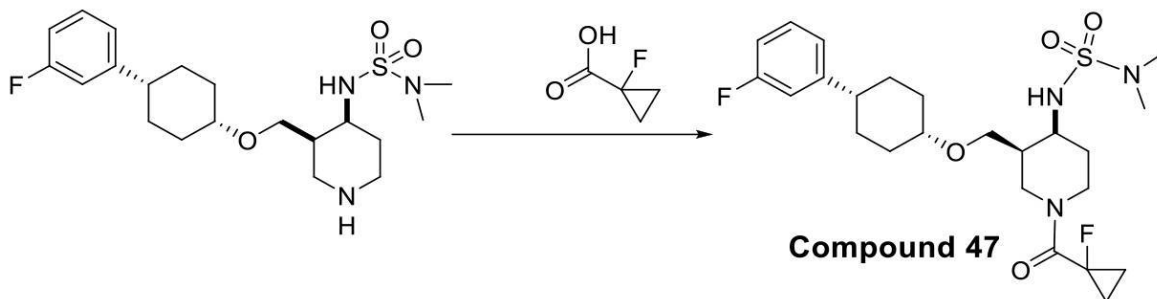
方法4 (34.0 mg、63.8 μmol 、26.4%、純度97.9%) を使用して、化合物46を固体として合成した。

LCMS: m/z (ES+), $[M+H]^+ = 522.2$. ^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 7.59 (s, 1H), 7.26 - 7.20 (m, 2H), 7.01 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.94 (dd, $J = 10.5, 2.5$ Hz, 1H), 6.86 (td, $J = 8.4, 2.6$ Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 4.00 (dd, $J = 14.3, 7.0$ Hz, 2H), 3.84 - 3.60 (m, 9H), 2.81 (s, 6H), 2.52 (dd, $J = 12.9, 7.5$ Hz, 1H), 2.29 (s, 1H), 2.10 - 1.99 (m, 3H), 1.90 - 1.85 (m, 1H), 1.73 - 1.65 (m, 4H), 1.61 - 1.50 (m, 2H).

化合物47

10

【化61】



20

【0301】

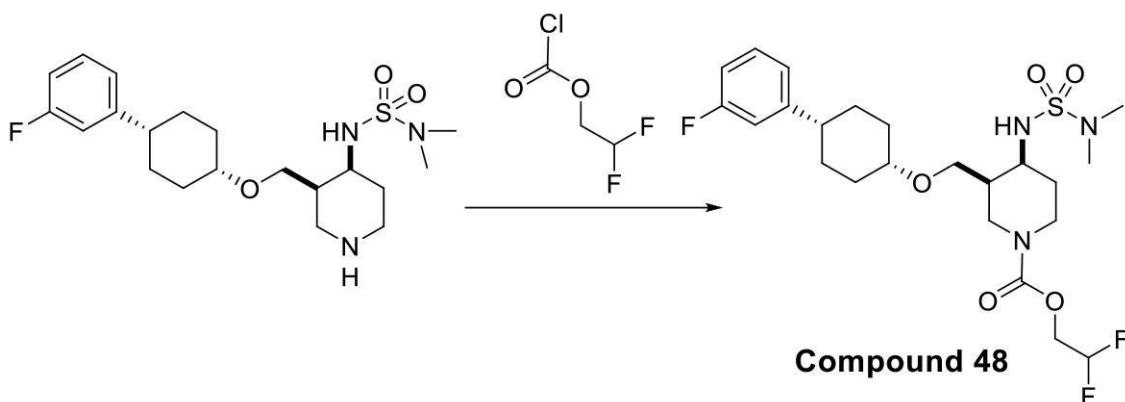
方法4 (37.7 mg、75.2 μmol 、34.1%、純度99.6%) を使用して、化合物47を油として合成した。

LCMS: m/z (ES+), $[M+H]^+ = 500.1$. ^1H NMR (400 MHz, Methanol- d_4) δ 7.27 - 7.20 (m, 1H), 7.10 - 6.90 (m, 2H), 6.86 (td, $J = 8.7, 2.6$ Hz, 1H), 3.96 (d, $J = 41.4$ Hz, 2H), 3.79 - 3.58 (m, 4H), 3.50 (dd, $J = 9.6, 7.7$ Hz, 1H), 2.79 (s, 6H), 2.58 (t, $J = 13.4$ Hz, 1H), 2.29 - 2.20 (m, 1H), 2.04 (d, $J = 11.2$ Hz, 2H), 1.80 (q, $J = 12.9$ Hz, 4H), 1.60 (d, $J = 12.7$ Hz, 4H), 1.36 - 1.12 (m, 5H).

化合物48

30

【化62】



40

【0302】

方法1 (40.1 mg、72.8 μmol 、31.6%、純度94.7%) を使用して、化合物48を固体として合成した。

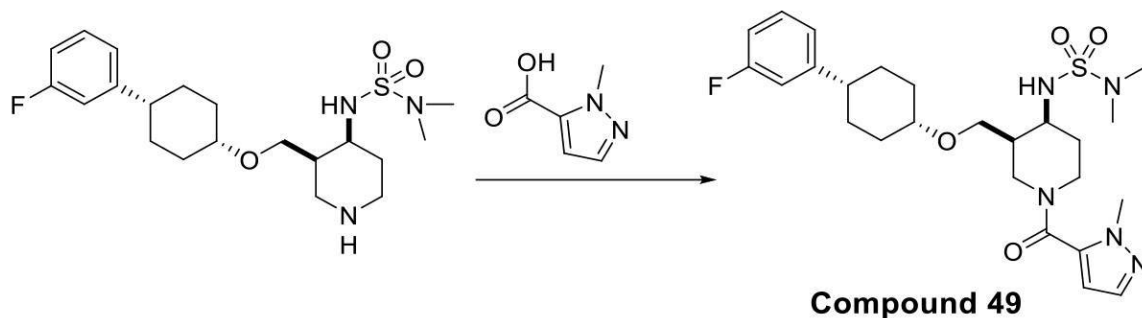
LCMS: m/z (ES+), $[M+H]^+ = 522.2$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.31 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 7.07 (s, 1H), 6.99 (t, $J = 8.4, 8.4$ Hz, 1H), 6.43 - 5.94 (m, 1H), 4.28 (t, $J = 15.3, 15.3$ Hz, 2H), 3.51 (d, $J = 34.8$ Hz, 7H), 3.30 (s, 1H), 2.67 (s, 6H), 2.50 (s, 2H), 1.97 (d, $J = 32.2$ Hz, 3H), 1.66 (

50

d, $J = 29.3$ Hz, 4H), 1.52 (s, 4H).

化合物 49

【化 6 3】



10

【0303】

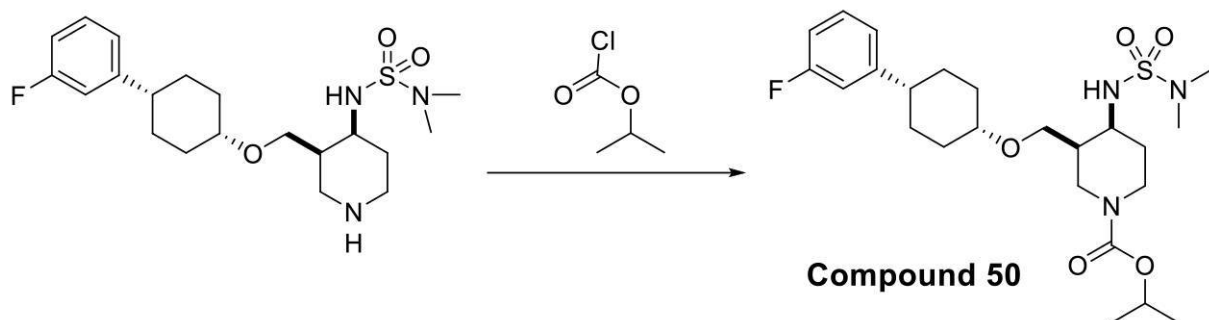
方法 4 (35.4 mg、66.9 μ mol、26.2%、純度 98.6%) を使用して、化合物 49 を固体として合成した。

LCMS: m/z (ES+), $[M+H]^+ = 522.25$ ^1H NMR (400 MHz, Methanol- d_4) δ 7.44 (d, $J = 29.4$ Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.09 - 6.80 (m, 3H), 6.50 (d, $J = 26.8$ Hz, 1H), 3.91 (s, 4H), 3.85 - 3.33 (m, 7H), 2.78 (s, 6H), 2.57 (d, $J = 26.6$ Hz, 1H), 2.26 (d, $J = 33.1$ Hz, 1H), 2.07 (s, 1H), 1.98 - 1.72 (m, 4H), 1.53 (d, $J = 21.7$ Hz, 5H), 1.36 - 1.22 (m, 1H).

20

化合物 50

【化 6 4】



30

【0304】

方法 1 (26.5 mg、51.0 μ mol、21.2%、純度 96.2%) 使用して、化合物 50 を油として合成した。

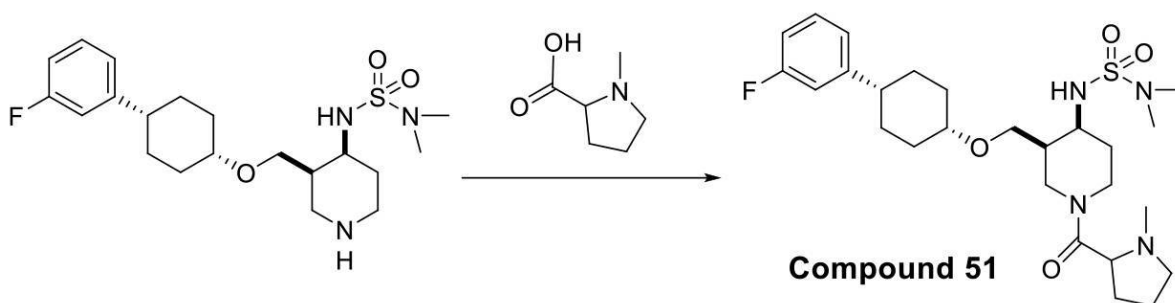
LCMS: m/z (ES+), $[M+H]^+ = 500.2$ ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.30 (td, $J = 13.4, 12.2, 7.6$ Hz, 2H), 7.15 - 6.92 (m, 3H), 4.87 - 4.58 (m, 1H), 3.67 - 3.40 (m, 6H), 3.32 - 3.19 (m, 2H), 2.66 (s, 6H), 2.58 (s, 1H), 1.95 (d, $J = 12.3$ Hz, 3H), 1.70 (s, 2H), 1.55 (d, $J = 20.0$ Hz, 6H), 1.14 (d, $J = 6.2$ Hz, 6H).

40

化合物 51

50

【化 6 5】



10

【0305】

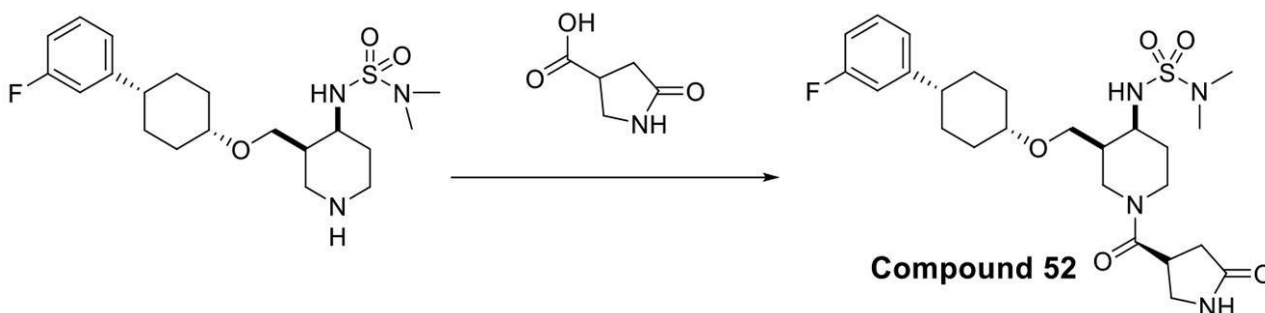
方法 4 (16.4 mg、30.8 μmol 、16.2%、純度 98.7%) を使用して、化合物 51 を固体として合成した。

LCMS: m/z (ES+), $[M+H]^+ = 525.2$ ^1H NMR (400 MHz, Methanol- d_4) δ 7.29 - 7.21 (m, 1H), 7.05 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.96 (t, $J = 9.3$ Hz, 1H), 6.92 - 6.81 (m, 1H), 3.83 - 3.59 (m, 6H), 3.55 - 3.39 (m, 3H), 3.20 - 3.11 (m, 1H), 2.78 (d, $J = 4.8$ Hz, 6H), 2.58 (dd, $J = 14.5, 11.0$ Hz, 1H), 2.38 (d, $J = 7.2$ Hz, 4H), 2.33 - 2.25 (m, 1H), 2.25 - 2.13 (m, 1H), 2.06 (s, 2H), 1.94 - 1.71 (m, 7H), 1.61 (t, $J = 12.1$ Hz, 4H).

化合物 5 2

20

【化 6 6】



30

【0306】

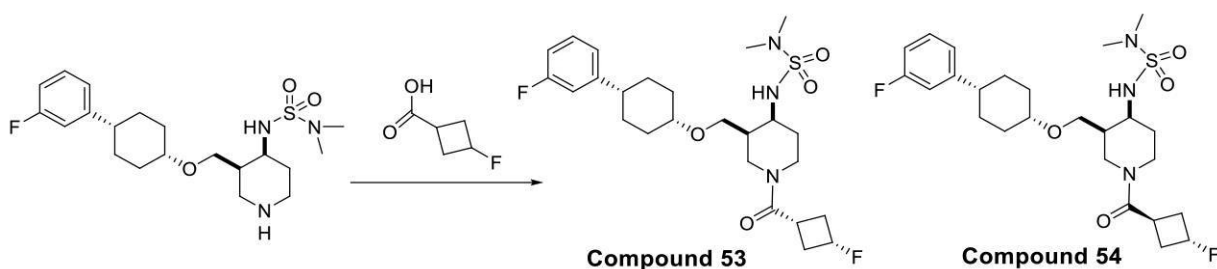
方法 4 (10.1 mg、18.0 μmol 、15.1%、純度 97.5%) を使用して、化合物 52 を固体として合成した。

LCMS: m/z (ES+), $[M+H]^+ = 523.1$ ^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 7.23 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.93 (dt, $J = 10.4, 2.1$ Hz, 1H), 6.87 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.72 (s, 1H), 3.85 (dd, $J = 13.6, 7.3$ Hz, 1H), 3.72 - 3.55 (m, 9H), 3.41 (s, 1H), 2.81 (s, 6H), 2.69 (dd, $J = 16.8, 6.7$ Hz, 1H), 2.54 (d, $J = 9.4$ Hz, 2H), 2.18 (s, 1H), 2.04 (s, 2H), 1.83 (s, 1H), 1.71 (s, 2H), 1.25 (s, 1H).

化合物 5 3 及び 5 4

40

【化 6 7】



【0307】

50

方法4 (14.6 mg、28.1 μmol 、11.8%、純度98.950%) を使用して、化合物53及び54を固体として合成した。

化合物53:

LCMS: m/z (ES+), $[M+H]^+ = 514.2$ ^1H NMR (400 MHz, Methanol- d_4) δ 7.26 (tt, $J = 8.0, 5.7$ Hz, 1H), 7.10 - 6.92 (m, 2H), 6.91 - 6.82 (m, 1H), 5.18 - 4.91 (m, 1H), 3.90 (ddd, $J = 26.9, 13.2, 6.0$ Hz, 1H), 3.73 - 3.66 (m, 1H), 3.63 (dq, $J = 6.3, 2.3$ Hz, 2H), 3.61 - 3.51 (m, 2H), 3.47 (dd, $J = 9.5, 7.1$ Hz, 1H), 3.39 (ddd, $J = 18.9, 10.7, 4.6$ Hz, 2H), 2.77 (d, $J = 4.5$ Hz, 6H), 2.73 - 2.25 (m, 5H), 2.18 (dd, $J = 9.7, 4.4$ Hz, 1H), 2.12 - 1.98 (m, 2H), 1.91 - 1.69 (m, 4H), 1.69 - 1.49 (m, 4H).

10

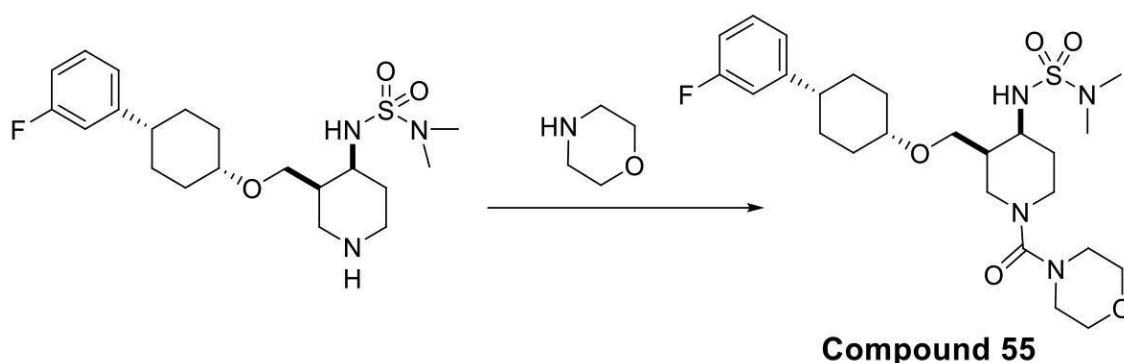
化合物54:

LCMS: m/z (ES+), $[M+H]^+ = 514.2$ ^1H NMR (400 MHz, Methanol- d_4) δ 7.32 - 7.21 (m, 1H), 7.11 - 6.92 (m, 2H), 6.92 - 6.80 (m, 1H), 3.85 (s, 1H), 3.65 (td, $J = 17.7, 15.1, 9.6$ Hz, 4H), 3.48 (tt, $J = 19.0, 10.5$ Hz, 3H), 2.92 (dt, $J = 16.8, 8.1$ Hz, 1H), 2.78 (d, $J = 4.7$ Hz, 6H), 2.61 (d, $J = 29.2$ Hz, 3H), 2.47 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H), 2.35 (dd, $J = 29.5, 10.2$ Hz, 1H), 2.18 (s, 1H), 2.12 - 1.96 (m, 2H), 1.91 - 1.70 (m, 4H), 1.64 (d, $J = 27.4$ Hz, 4H).

化合物55

【化68】

20



30

【0308】

方法5: モルホリン (42.1 mg、2当量、484 μmol) のDCM (2 mL) 中攪拌溶液にピリジン (115 mg、117 μL 、6当量、1.45 mmol) を添加した。トリホスゲン (71.8 mg、45 μL 、1当量、242 μmol) を0℃で混合物溶液に添加した。混合物を25℃で1時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮して粗中間体を得た。出発ピペリジン中間体 (100 mg、1当量、242 μmol) 及びTEA (73.4 mg、101 μL 、3当量、725 μmol) のDCM (2 mL) 中溶液を混合物に添加した。得られた混合物を1時間攪拌した。反応をLCMSによってモニタリングした。残渣をPrep-TLC、引き続いてキラルHPLCによって精製して、化合物55 (10.6 mg、19.7 μmol 、10.4%、純度98.0%) を油として得た。

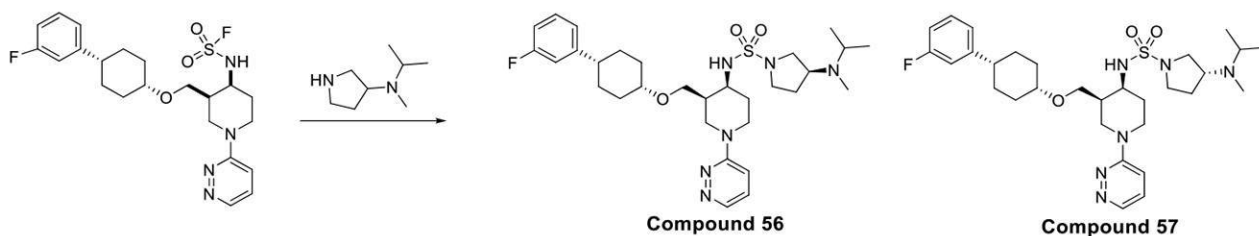
40

LCMS: m/z (ES+), $[M+H]^+ = 527.25$ ^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 7.26 - 7.20 (m, 1H), 7.02 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.94 (dt, $J = 10.5, 2.1$ Hz, 1H), 6.87 (td, $J = 8.5, 2.6$ Hz, 1H), 6.25 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 3.78 (dd, $J = 9.8, 7.7$ Hz, 1H), 3.72 - 3.67 (m, 5H), 3.63 (dd, $J = 6.0, 4.0$ Hz, 2H), 3.53 (dd, $J = 13.6, 6.2$ Hz, 2H), 3.30 - 3.22 (m, 5H), 3.14 (ddd, $J = 12.9, 8.2, 3.4$ Hz, 1H), 2.80 (s, 6H), 2.59 - 2.47 (m, 1H), 2.30 - 2.22 (m, 1H), 2.03 (d, $J = 14.0$ Hz, 2H), 1.94 (tt, $J = 8.5, 4.0$ Hz, 1H), 1.85 - 1.77 (m, 1H), 1.73 - 1.65 (m, 4H), 1.55 (q, $J = 14.8, 13.9$ Hz, 2H).

化合物56及び57

50

【化 6 9】



【0309】

化合物 5 6 及び化合物 5 7 は、方法 3 (10.3 mg、17.3 μmol 、13%、純度 99.1%) を使用して固体として合成した。

化合物 5 6

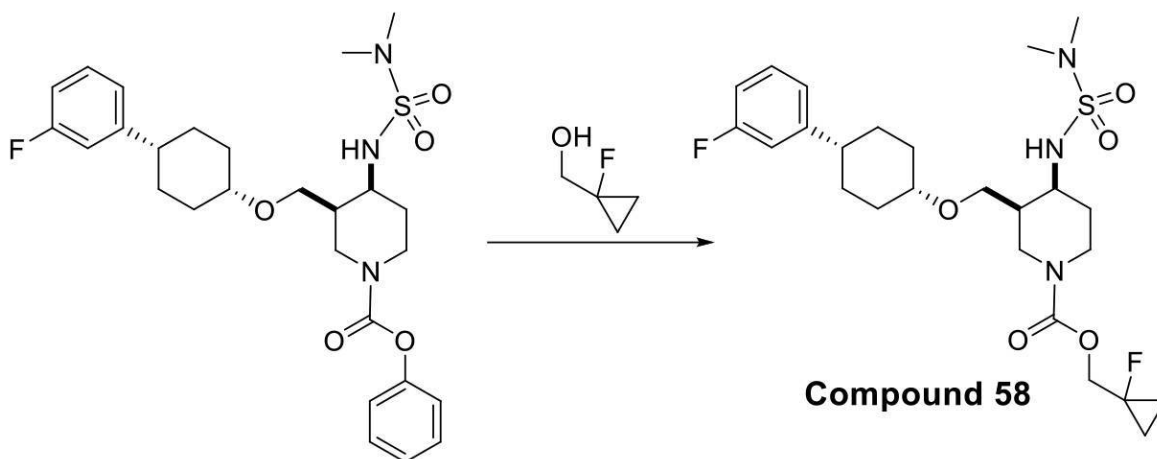
LCMS: m/z (ES+), $[M+H]^+ = 589.3$ ^1H NMR (400 MHz, Methanol- d_4) δ 8.43 (dd, $J = 4.3, 1.3$ Hz, 1H), 7.34 (dd, $J = 9.4, 4.3$ Hz, 1H), 7.31 - 7.22 (m, 2H), 7.03 (dt, $J = 7.7, 1.3$ Hz, 1H), 6.95 (dt, $J = 10.6, 2.1$ Hz, 1H), 6.92 - 6.83 (m, 1H), 4.20 - 4.09 (m, 1H), 4.05 - 3.96 (m, 1H), 3.79 (dt, $J = 8.7, 4.3$ Hz, 1H), 3.70 (dd, $J = 9.5, 5.6$ Hz, 1H), 3.62 - 3.40 (m, 6H), 3.34 (dd, $J = 10.0, 3.3$ Hz, 2H), 3.16 - 3.02 (m, 2H), 2.64 - 2.51 (m, 1H), 2.33 (s, 1H), 2.23 (s, 4H), 2.09 - 1.99 (m, 2H), 1.97 - 1.68 (m, 5H), 1.66 - 1.50 (m, 4H), 1.28 (s, 2H), 1.07 (dd, $J = 6.6, 3.1$ Hz, 6H).

化合物 5 7

LCMS: m/z (ES+), $[M+H]^+ = 589.3$ ^1H NMR (400 MHz, Methanol- d_4) δ 8.43 (dd, $J = 4.3, 1.3$ Hz, 1H), 7.34 (dd, $J = 9.4, 4.3$ Hz, 1H), 7.30 - 7.21 (m, 2H), 7.03 (m, $J = 7.7, 1.3$ Hz, 1H), 6.95 (m, $J = 10.6, 2.1$ Hz, 1H), 6.92 - 6.83 (m, 1H), 4.22 - 4.11 (m, 1H), 4.00 (dd, $J = 13.6, 6.1$ Hz, 1H), 3.79 (m, $J = 8.7, 4.3$ Hz, 1H), 3.70 (dd, $J = 9.5, 5.6$ Hz, 1H), 3.63 - 3.41 (m, 6H), 3.41 - 3.32 (m, 2H), 3.17 - 2.98 (m, 2H), 2.64 - 2.51 (m, 1H), 2.37 (d, $J = 28.9$ Hz, 1H), 2.24 (s, 4H), 2.03 (t, $J = 8.5$ Hz, 2H), 1.96 - 1.67 (m, 5H), 1.67 - 1.48 (m, 4H), 1.30 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H), 1.07 (dd, $J = 6.6, 3.1$ Hz, 6H).

化合物 5 8

【化 7 0】



【0310】

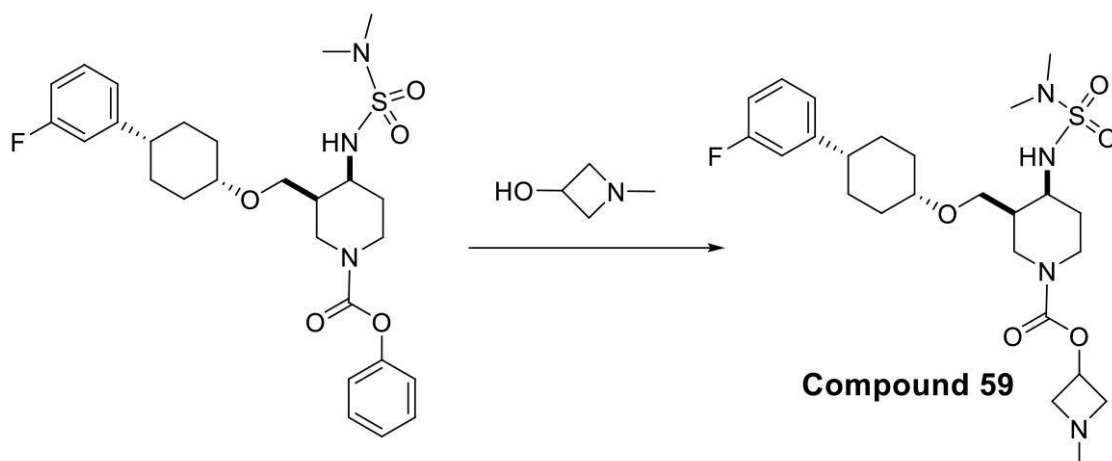
方法 6: フェニル (3R, 4S) - 4 - ((N, N-ジメチルスルファモイル) アミノ) - 3 - (((1S, 4S) - 4 - (3-フルオロフェニル) シクロヘキシル) オキシ) メチル) ピペリジン-1-カルボキシレート (90.0 mg、1 当量、169 μmol) 及び (1-フルオロシクロプロピル) メタノール (45.6 mg、3 当量、506 μmol)

o l) の DMF (2 mL) 中攪拌混合物に、水素化ナトリウム (24.3 mg、6 当量、1.01 mmol) を 0 度で添加した。得られた混合物を 25 度で更に 2 時間攪拌した。残渣を Prep-TLC、引き続いて prep~CHIRAL 逆相カラムによって精製して、化合物 58 (16.4 mg、30.5 μ mol、26.9%、純度 98.5%) を半固体として得た。

LCMS: m/z (ES+), $[M+H]^+ = 530.2$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.31 (qd, $J = 7.1, 6.2, 4.4$ Hz, 2H), 7.13 - 6.93 (m, 3H), 4.30 (d, $J = 23.1$ Hz, 2H), 3.72 - 3.45 (m, 6H), 3.40 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 2.67 (s, 6H), 2.57 (t, $J = 12.2$ Hz, 1H), 1.97 (d, $J = 31.6$ Hz, 3H), 1.81 - 1.58 (m, 4H), 1.58 - 1.43 (m, 4H), 1.02 (s, 2H), 0.86 - 0.72 (m, 2H).

化合物 59

【化 7 1】



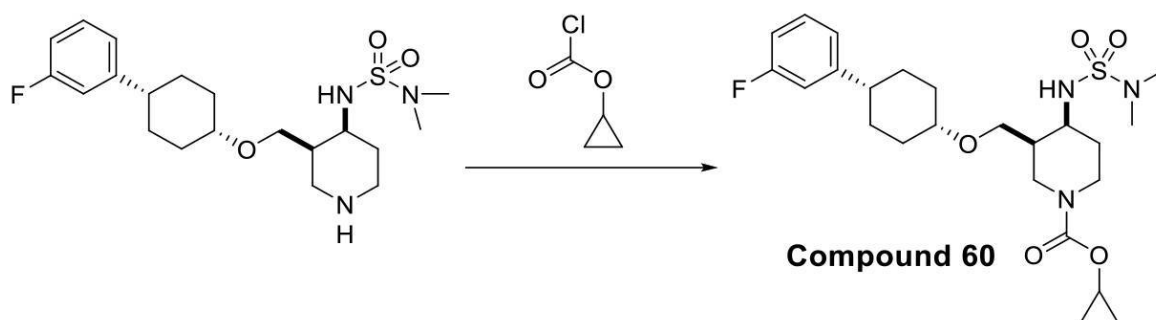
【0311】

方法 6 (10.4 mg、19.7 μ mol、14.8%、純度 99.8%) を使用して、化合物 59 を固体として合成した。

LCMS: m/z (ES+), $[M+H]^+ = 527.2$. ^1H NMR (400 MHz, Methanol- d_4) δ 7.26 (q, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.12 - 6.80 (m, 3H), 3.76 (s, 2H), 3.64 (q, $J = 4.2$ Hz, 5H), 3.49 (s, 1H), 3.36 (s, 1H), 3.13 (d, $J = 29.6$ Hz, 2H), 2.78 (s, 6H), 2.60 (s, 1H), 2.34 (d, $J = 11.3$ Hz, 3H), 2.12 (d, $J = 53.0$ Hz, 3H), 1.93 - 1.70 (m, 4H), 1.61 (d, $J = 13.3$ Hz, 4H).

化合物 60

【化 7 2】



【0312】

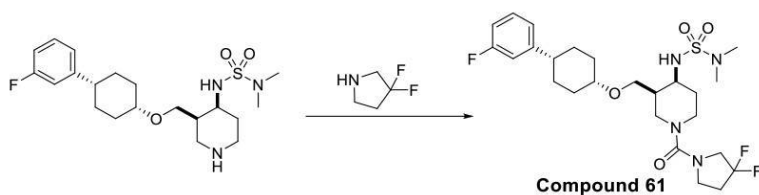
方法 1 (14.4 mg、28.8 μ mol、14.3%、純度 99.4%) を使用して、化合物 60 を油として合成した。

LCMS: m/z (ES+), $[M+H]^+ = 498.2$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.40 - 7.19 (m, 2H), 7.13 - 6.90 (m, 3H), 3.96 (s, 1H), 3.52 (d, $J = 19.5$ Hz,

6H), 3.29 - 3.20 (m, 2H), 2.66 (s, 6H), 2.58 (t, $J = 10.6, 10.6$ Hz, 1H), 2.09 - 1.84 (m, 3H), 1.70 (d, $J = 12.4$ Hz, 2H), 1.62 - 1.39 (m, 6H), 0.55 (d, $J = 32.1$ Hz, 4H).

化合物 6 1

【化 7 3】



10

【0 3 1 3】

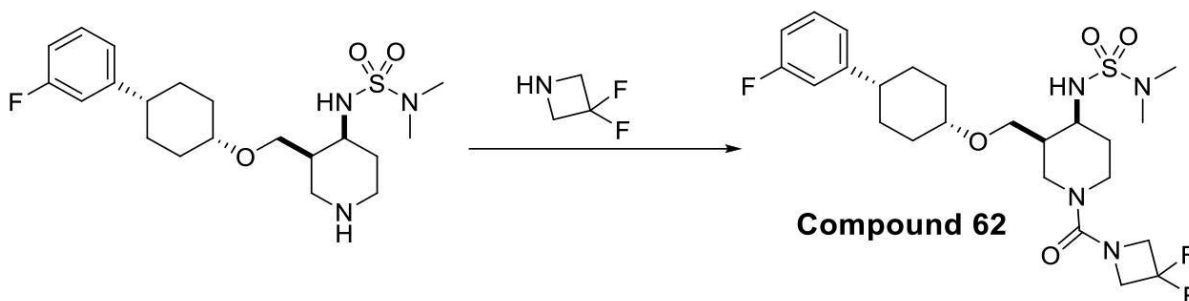
方法 5 (15.7 mg、28.3 μmol 、31%、純度 98.7%) を使用して、化合物 6 1 を固体として合成した。

LCMS: m/z (ES+), $[M+H]^+ = 547.0$. ^1H NMR (400 MHz, Methanol- d_4) δ 7.29 - 7.22 (m, 1H), 7.04 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 6.89 - 6.83 (m, $J = 8.6, 2.5$ Hz, 1H), 3.84 - 3.72 (m, 1H), 3.70 - 3.47 (m, 9H), 3.26 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 3.20 - 3.12 (m, $J = 9.2, 8.7, 4.2$ Hz, 1H), 2.77 (s, 6H), 2.58 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H), 2.34 - 2.18 (m, 3H), 2.04 (d, $J = 13.2$ Hz, 2H), 1.87 - 1.68 (m, 4H), 1.60 (d, $J = 12.7$ Hz, 4H).

20

化合物 6 2

【化 7 4】



30

【0 3 1 4】

方法 5 (6.8 mg、13 μmol 、23%、純度 99.5%) を使用して、化合物 6 2 を固体として合成した。

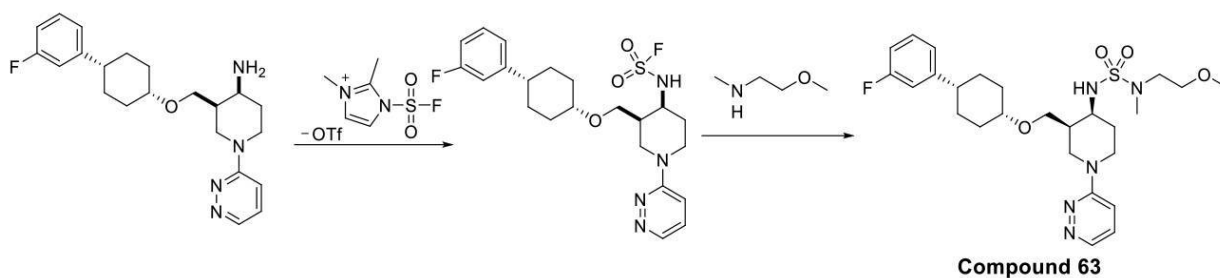
LCMS: m/z (ES+), $[M+H]^+ = 533.20$. ^1H NMR (400 MHz, Methanol- d_4) δ 7.26 (q, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 6.86 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.44 - 4.20 (m, $J = 39.7, 11.7$ Hz, 4H), 3.73 - 3.56 (m, 5H), 3.48 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.40 - 3.33 (m, $J = 13.5, 3.5$ Hz, 1H), 3.24 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 2.77 (s, 6H), 2.58 (t, $J = 11.4$ Hz, 1H), 2.19 (s, 1H), 2.06 (d, $J = 13.5$ Hz, 2H), 1.87 - 1.71 (m, 4H), 1.68 - 1.52 (m, $J = 20.6, 11.9$ Hz, 4H).

40

化合物 6 3

50

【化 7 5】



【0315】

10

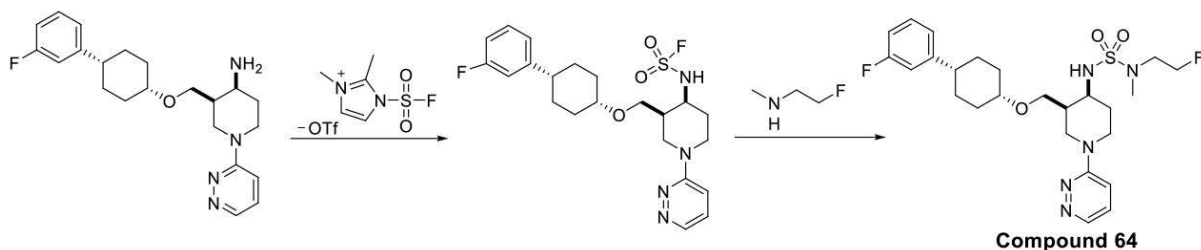
方法 3 (16.7 mg、純度 98.3%) を使用して、化合物 63 を油として合成した。

LCMS: m/z (ES+), $[M+H]^+ = 536.1$. ^1H NMR (400 MHz, Methanol- d_4) δ 8.42 (dd, $J = 4.4, 1.3$ Hz, 1H), 7.34 (dd, $J = 9.3, 4.3$ Hz, 1H), 7.31 - 7.21 (m, 2H), 7.03 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.94 (dd, $J = 10.5, 2.2$ Hz, 1H), 6.91 - 6.82 (m, 1H), 4.19 - 4.11 (m, 1H), 3.99 (dd, $J = 13.7, 6.0$ Hz, 1H), 3.72 (m, 2H), 3.62 - 3.51 (m, 4H), 3.55 - 3.48 (m, 1H), 3.37 (dd, $J = 9.8, 6.5$ Hz, 8H), 2.89 (s, 3H), 2.62 - 2.52 (m, 1H), 2.33 (s, 1H), 2.04 (d, $J = 13.6$ Hz, 2H), 1.96 - 1.68 (m, 3H), 1.58 (m, 4H).

化合物 64

20

【化 7 6】



【0316】

30

方法 3 (14.1 mg、純度 95.0%) を使用して、化合物 64 を油として合成した。

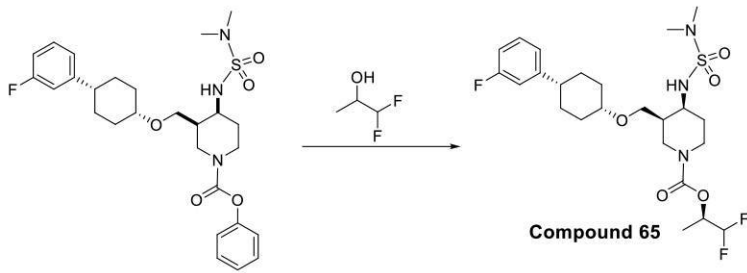
LCMS: m/z (ES+), $[M+H]^+ = 524.1$. ^1H NMR (400 MHz, Methanol- d_4) δ 8.33 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 7.24 (dd, $J = 9.4, 4.3$ Hz, 1H), 7.21 - 7.11 (m, 2H), 6.93 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 6.77 (td, $J = 8.4, 2.6$ Hz, 1H), 4.56 (t, $J = 4.9$ Hz, 1H), 4.50 - 4.41 (m, 1H), 4.06 (dd, $J = 12.7, 6.3$ Hz, 1H), 3.91 (dd, $J = 13.6, 5.9$ Hz, 1H), 3.64 (dd, $J = 8.7, 4.5$ Hz, 1H), 3.63 - 3.53 (m, 1H), 3.51 - 3.33 (m, 5H), 3.31 (dt, $J = 8.5, 4.3$ Hz, 1H), 3.25 (s, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.53 - 2.42 (m, 1H), 2.23 (s, 1H), 1.94 (d, $J = 13.7$ Hz, 2H), 1.87 - 1.58 (m, 3H), 1.56 - 1.41 (m, 4H), 1.19 (s, 0H).

40

化合物 65

50

【化 7 7】



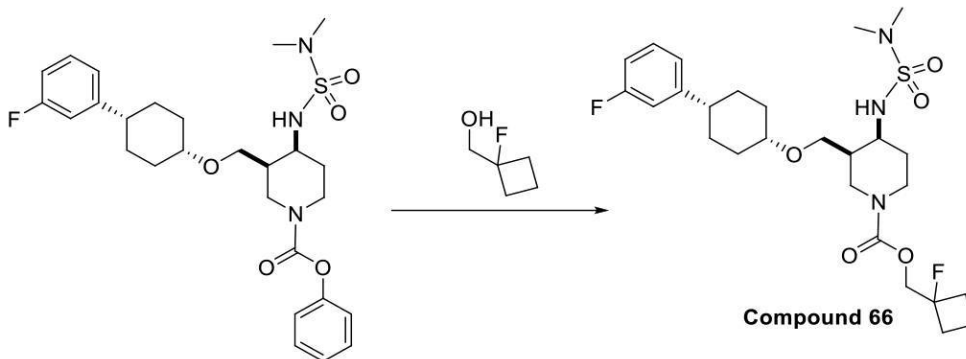
【0317】

方法 6 (11.5 mg、19.8 μmol 、26.5%、純度 92.1%) を使用して、化合物 65 を半固体として合成した。

LCMS: m/z (ES+), $[M+Na]^+ = 558.0$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.31 (m, $J = 7.1, 6.2, 4.3$ Hz, 2H), 7.18 - 6.91 (m, 3H), 6.08 (m, $J = 55.0, 19.1$ Hz, 1H), 4.91 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 3.56 (s, 5H), 2.67 (s, 6H), 2.59 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 1.97 (d, $J = 30.5$ Hz, 3H), 1.80 - 1.41 (m, 8H), 1.20 (t, $J = 10.9$ Hz, 3H).

化合物 66

【化 7 8】



【0318】

方法 6 (27.9 mg、51.2 μmol 、34.3%、純度 99.7%) を使用して、化合物 66 を半固体として合成した。

LCMS: m/z (ES+), $[M+H]^+ = 544.3$. ^1H NMR (400 MHz, Methanol- d_4) δ 7.25 (m, $J = 7.9, 6.0$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 31.4$ Hz, 2H), 6.90 - 6.82 (m, 1H), 4.33 - 4.17 (m, 2H), 3.77 (d, $J = 34.1$ Hz, 2H), 3.68 - 3.60 (m, 3H), 3.54 - 3.33 (m, 3H), 2.77 (s, 6H), 2.57 (t, $J = 11.0$ Hz, 1H), 2.34 - 2.12 (m, 5H), 2.05 (d, $J = 13.5$ Hz, 2H), 1.77 (dd, $J = 7.8, 4.4$ Hz, 5H), 1.65 - 1.47 (m, 5H).

【0319】

例 2: ヒト OX_2R IP1 アッセイ

ヒトオレキシン 2 受容体 (OX_2R) を安定に過剰発現する T-Rex CHO 細胞を、T225 フラスコ中で $1 \mu\text{g}/\text{mL}$ のドキシサイクリンを使用して一晚誘導する。誘導の 24 時間後、細胞をアキュターゼで持ち上げ、384 ウェルプロキシプレートに 30,000 細胞/ウェルでプレーティングする。次いで、細胞を、10 mM の HEPES、1 mM の CaCl_2 、0.5 mM の MgCl_2 、4.2 mM の KCl、146 mM の NaCl、5.5 mM のグルコース、及び 50 mM の LiCl、pH 7.4 を含有する $1\times$ 刺激緩衝液中、37℃ で 1 時間、異なる試験化合物で処理する。インキュベーション後、溶解緩衝液並びに $1\times$ 刺激緩衝液に希釈された IP1-d2 及び抗 IP1-クリプタートからなる検出混合物を添加することによって反応を停止させる。プレートを室温で 1 時間イン

10

20

30

40

50

キュベートし、次いでEnVision（登録商標）マルチモードプレートリーダーで読み取り、イノシトールホスファートレベルを測定する。

【0320】

Cisbio IP1は、ホスホリパーゼC-Gqシグナル伝達経路を介したオレキシン2受容体活性化の結果として放出される代謝産物であるイノシトールリン酸（IP）の蓄積を定量する細胞ベースの機能的アッセイである。これは、Euクリプタート（ドナー）で標識された抗IP1モノクローナル抗体への結合について、受容体活性化時に細胞によって産生されるIP1がd2フルオロフォア（アクセプター）にカップリングされたIP1類似体と競合する競合免疫アッセイである。測定されたHTRF-FRETに基づくシグナルは、産生されたIP1濃度に反比例する。

10

【0321】

表2に報告されるEC₅₀値を、上記のヒトOX₂R IP1アッセイに従って得た。データは平均EC₅₀値±S.E.Mである。

20

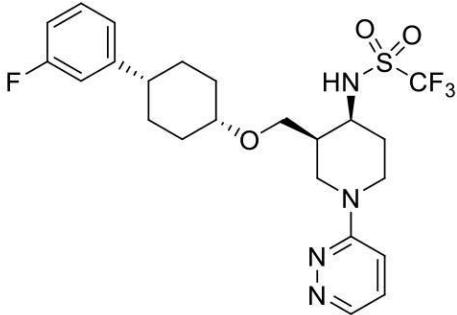
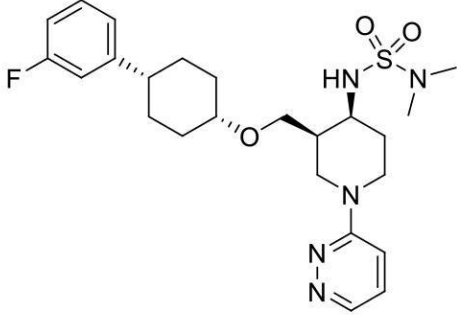
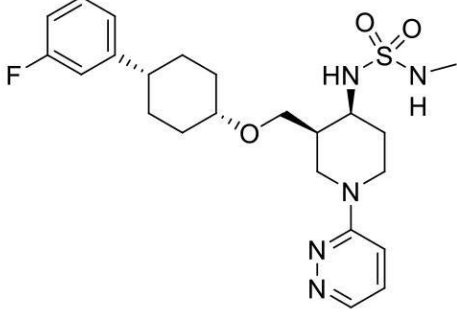
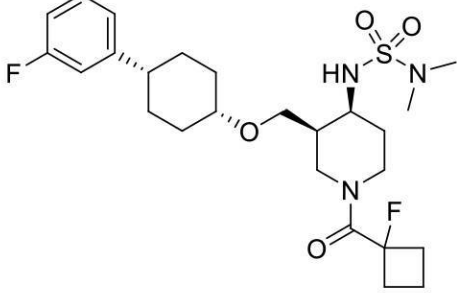
30

40

50

【表 2 - 1】

表 2.

構造	化合物番号	EC ₅₀ (nM)
	1	***
	2	***
	3	***
	4	***

10

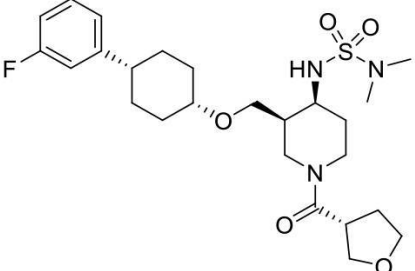
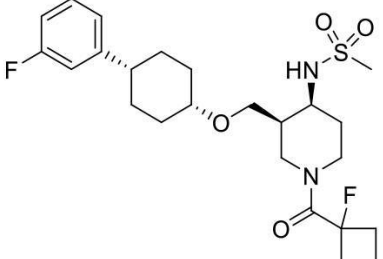
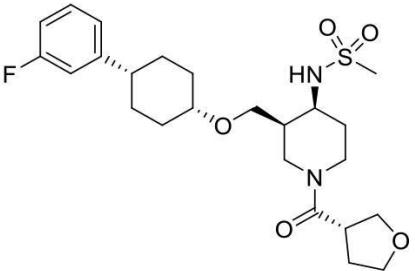
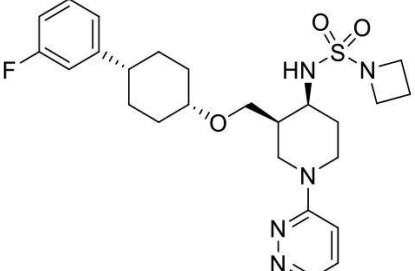
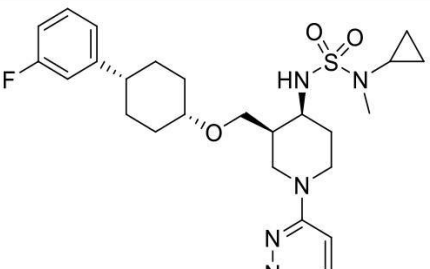
20

30

40

50

【表 2 - 2】

	5	***
	6	***
	7	***
	8	**
	9	**

10

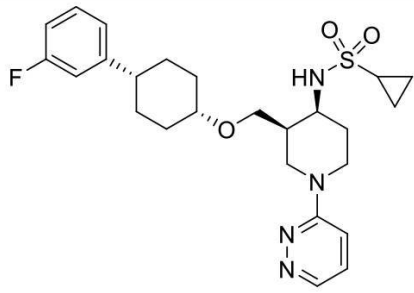
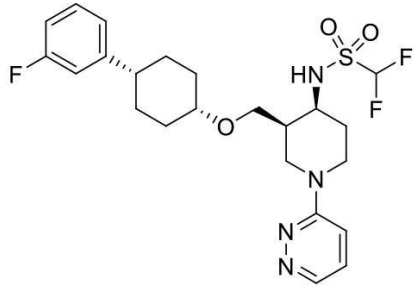
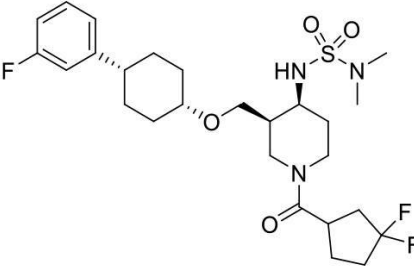
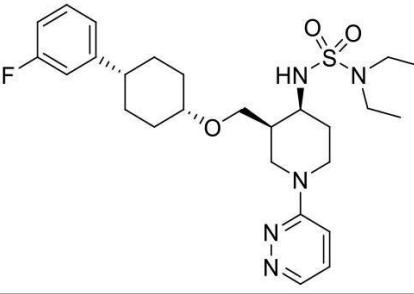
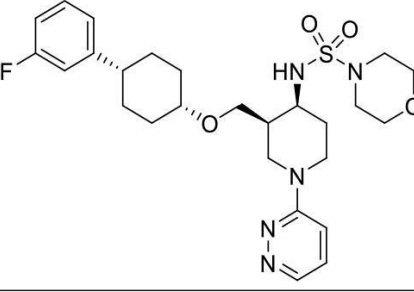
20

30

40

50

【表 2 - 3】

	10	***
	11	***
	13	*
	14	*
	15	*

10

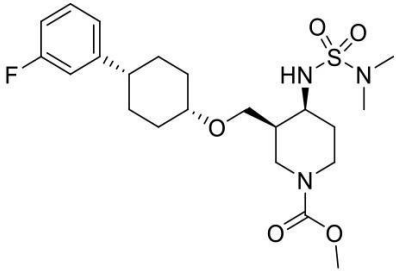
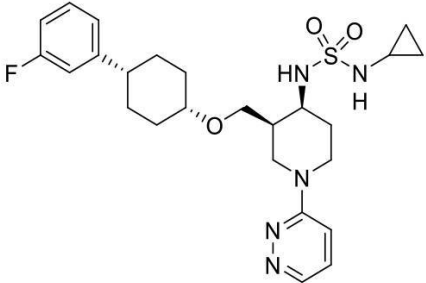
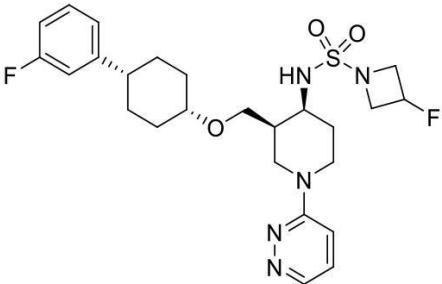
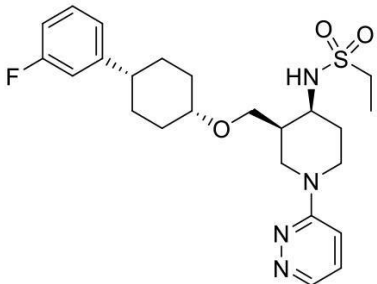
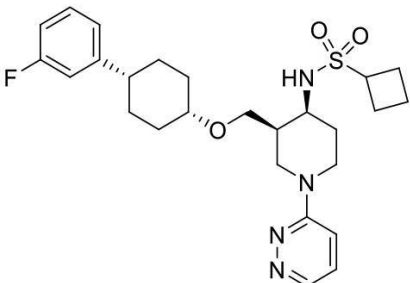
20

30

40

50

【表 2 - 4】

	16	*
	17	**
	18	**
	19	***
	20	*

10

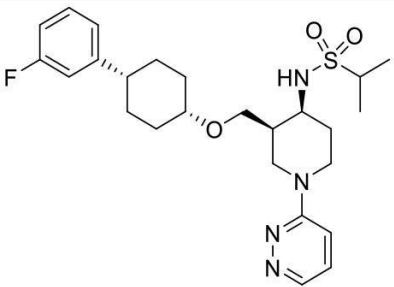
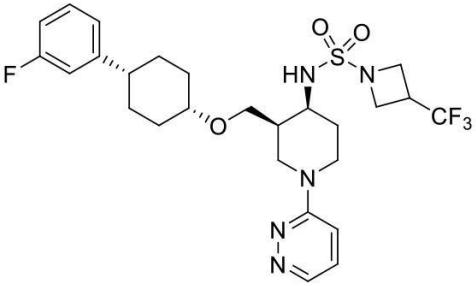
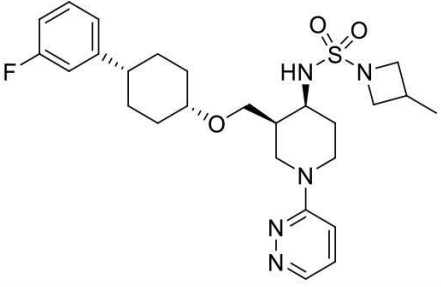
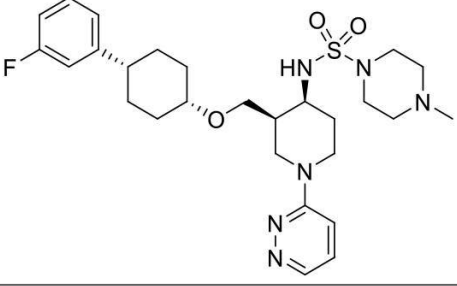
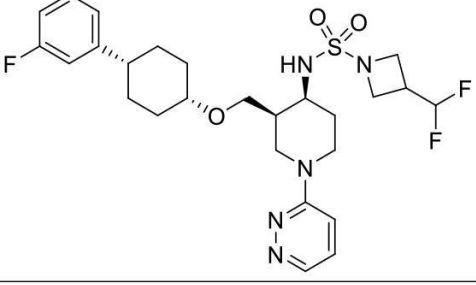
20

30

40

50

【表 2 - 5】

	21	***
	22	*
	23	*
	24	*
	25	*

10

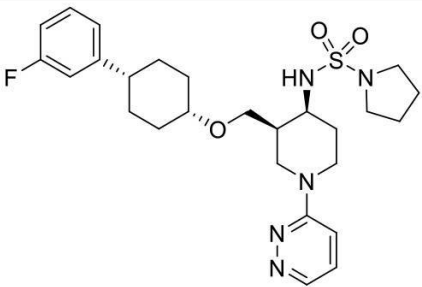
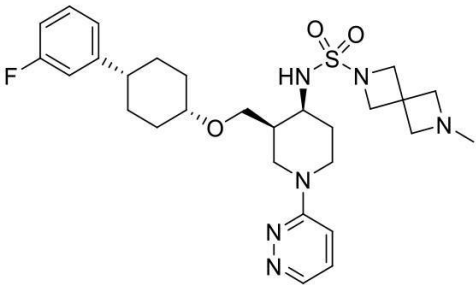
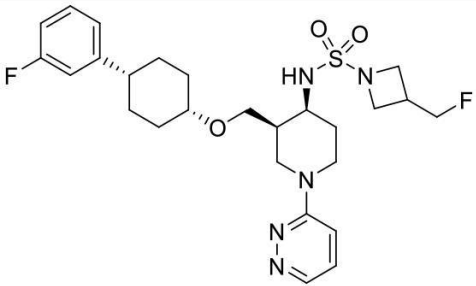
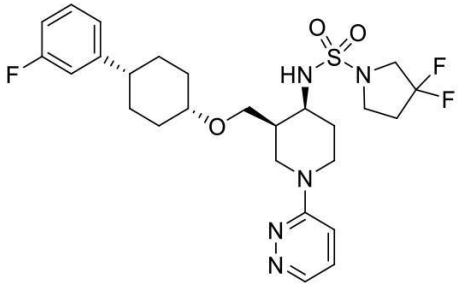
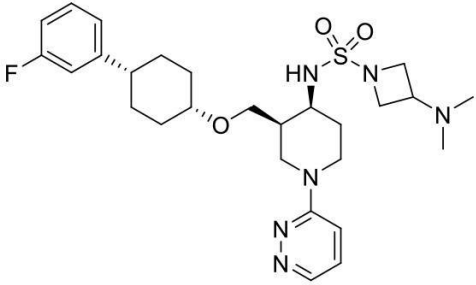
20

30

40

50

【表 2 - 6】

	26	*
	27	*
	28	*
	29	*
	30	*

10

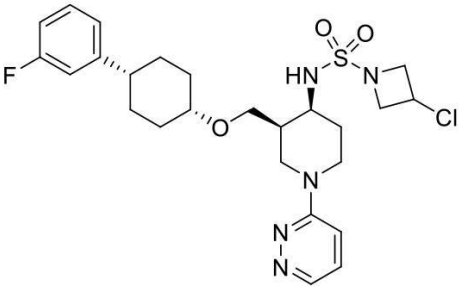
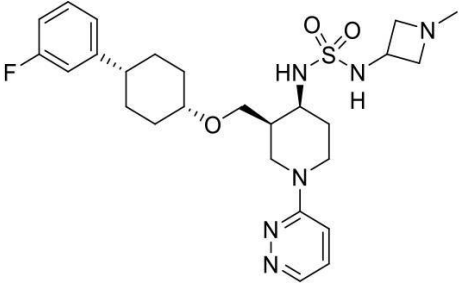
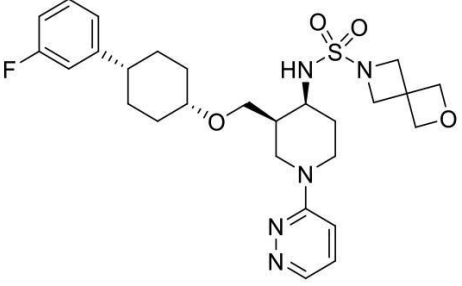
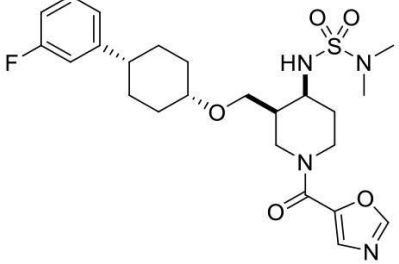
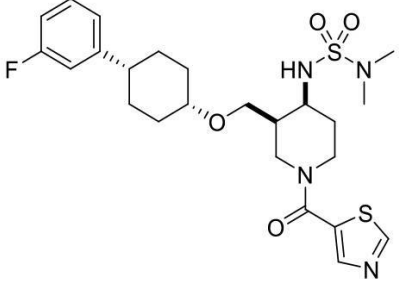
20

30

40

50

【表 2 - 7】

	31	*
	33	*
	34	*
	44	***
	45	***

10

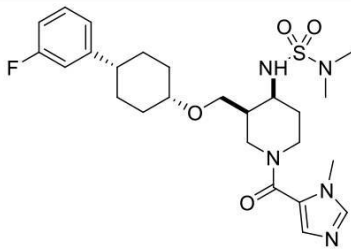
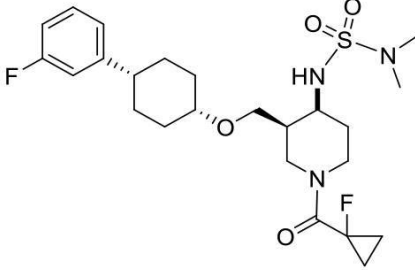
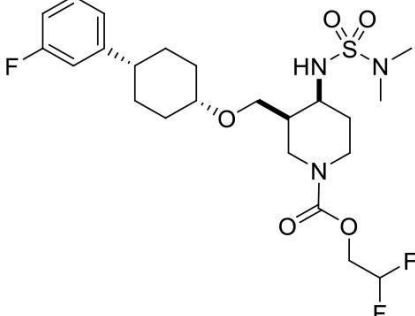
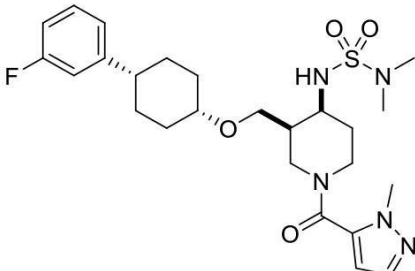
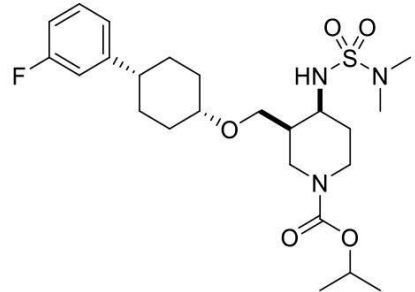
20

30

40

50

【表 2 - 8】

	46	**
	47	***
	48	***
	49	*
	50	**

10

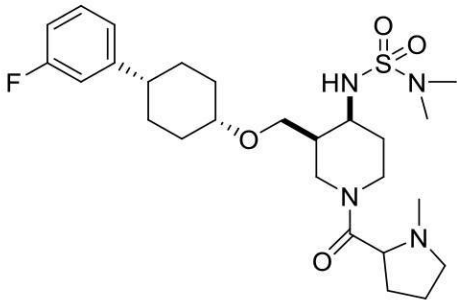
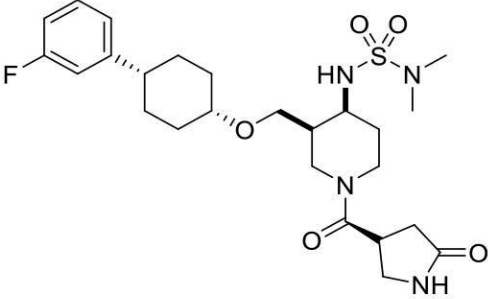
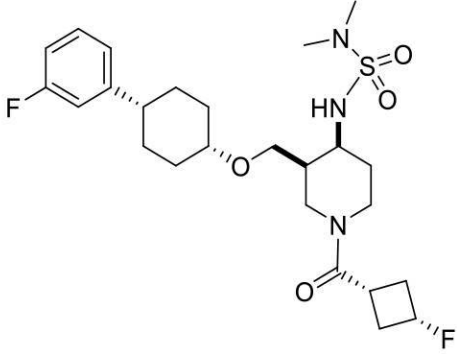
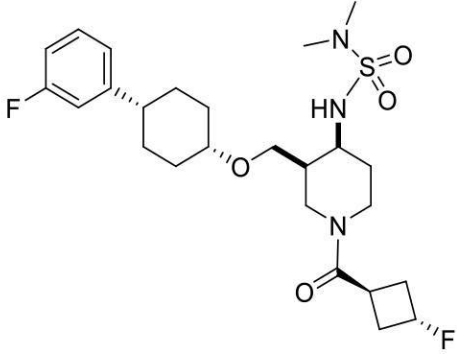
20

30

40

50

【表 2 - 9】

	51	*
	52	*
	53	***
	54	***

10

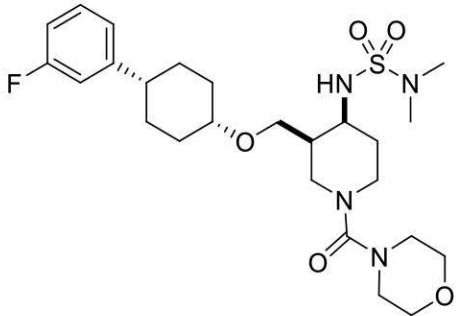
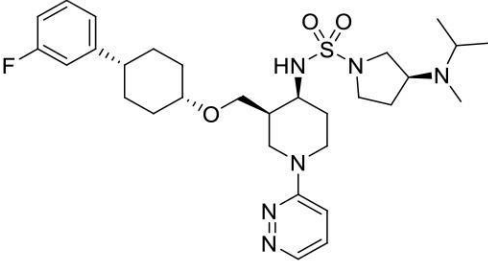
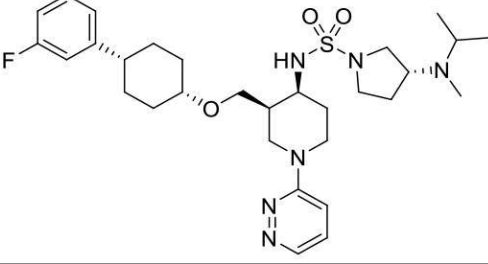
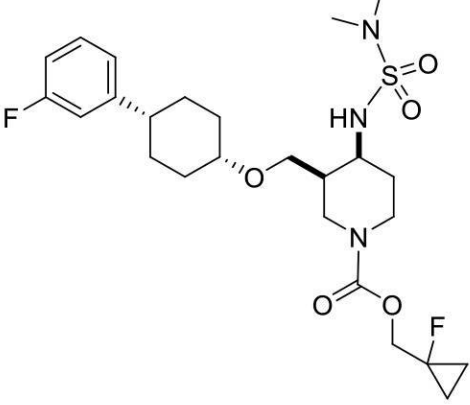
20

30

40

50

【表 2 - 1 0】

	55	***
	56	*
	57	*
	58	*

10

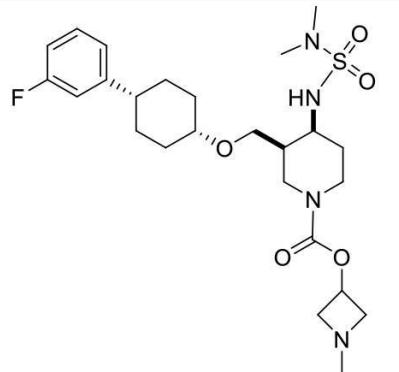
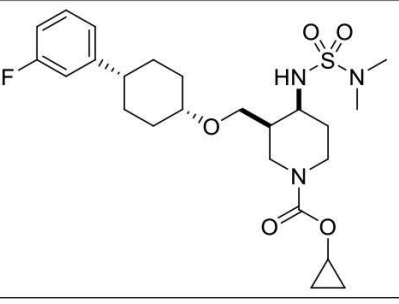
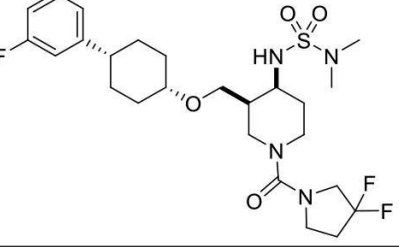
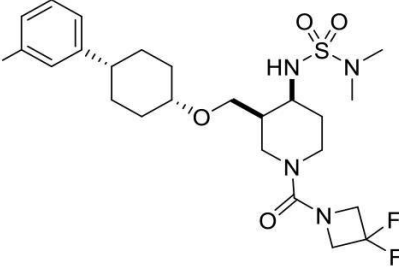
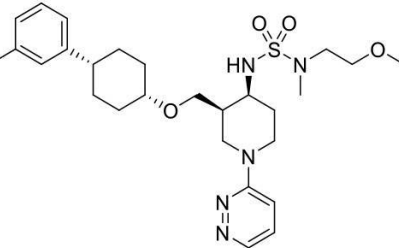
20

30

40

50

【表 2 - 1 1】

	59	*
	60	*
	61	***
	62	***
	63	*

10

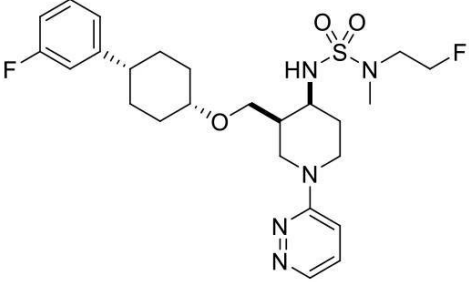
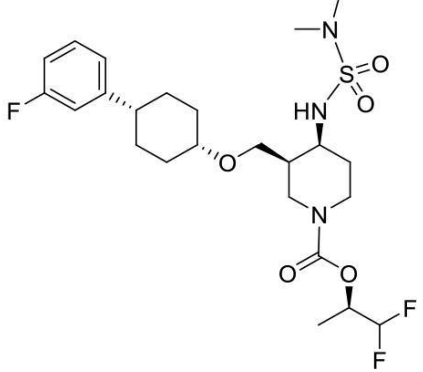
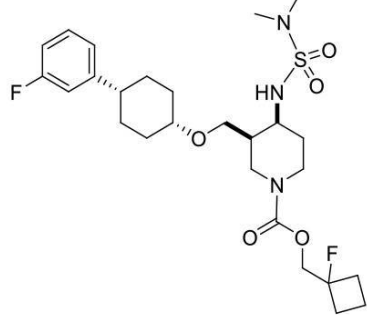
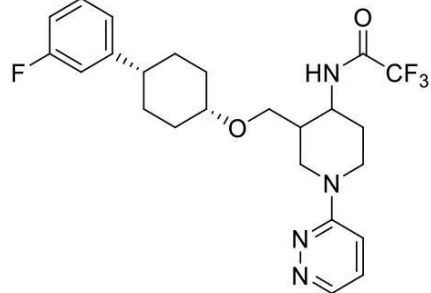
20

30

40

50

【表 2 - 1 2】

	64	*
	65	**
	66	*
	67	*

***は、 $EC_{50} < 100 \text{ nM}$ である

**は、 $EC_{50} \ 100 \sim 1,000 \text{ nM}$ である

*は、 $EC_{50} > 1,000 \text{ nM}$ である

【0322】

本発明は、その好ましい実施形態を参照して具体的に示され説明されてきたが、添付の特許請求の範囲によって包含される本発明の範囲から逸脱することなく、形態及び詳細における様々な変更がなされ得ることは、当業者には理解されるだろう。

10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 23/25384

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC - INV. A61K 31/18, C07D 211/58, C07D 211/98, C07D 401/04, C07D 401/06 (2023.01) ADD. A61K 31/33 (2023.01) CPC - INV. A61K 31/18, C07D 211/58, C07D 211/98, C07D 401/04, C07D 401/06 ADD. A61K 31/33 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) See Search History document		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched See Search History document		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) See Search History document		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2019/0031611 A1 (Takeda Pharmaceutical Company Limited) entire document especially para [0466], TABLE 1-1 compound of formula 1	1-4, 13-15, 29, 38-46, 60-68, and 91
A	US 9,527,807 B2 (Fukumoto et al.) 27 December 2016 (27.12.2016) entire document especially col 329-330, table 1-12, example 118, compound of formula	1-4, 13-15, 29, 38-46, 60-68, and 91
A	US 2020/0115399 A1 (Takeda Pharmaceutical Company Limited) entire document especially page 122, TABLE 1-55, example 327, compound of formula	1-4, 13-15, 29, 38-46, 60-68, and 91
P/X	US 2022/194926 A1 (Alkermes Inc) 23 Jun 2022 (23.06.2022) entire document especially claims 1-3 and 63; Table 1 compounds	1-4, 13-15, 29, 38-46, 60-68, and 91
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "D" document cited by the applicant in the international application "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 09 August 2023		Date of mailing of the international search report SEP 22 2023
Name and mailing address of the ISA/US Mall Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300		Authorized officer Karl Rodriguez Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 23/25384

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☒ Claims Nos.: 4-9, 12-16, 19-23, 26-30, 33-37, 40-225, 227-233
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 K 31/4525(2006.01)	A 6 1 K 31/4525
A 6 1 K 31/451 (2006.01)	A 6 1 K 31/451
C 0 7 D 401/14 (2006.01)	C 0 7 D 401/14
C 0 7 D 487/10 (2006.01)	C 0 7 D 487/10
C 0 7 D 491/107 (2006.01)	C 0 7 D 491/107
A 6 1 K 31/454 (2006.01)	A 6 1 K 31/454
C 0 7 D 413/08 (2006.01)	C 0 7 D 413/08
C 0 7 D 417/06 (2006.01)	C 0 7 D 417/06
C 0 7 D 405/06 (2006.01)	C 0 7 D 405/06
A 6 1 P 25/20 (2006.01)	A 6 1 P 25/20
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00

,MC,ME,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,C O,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,I R,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MU,MW ,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL ,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 チョイ、ヨンギ

アメリカ合衆国 0 1 7 7 5 マサチューセッツ、ストウ、ゴールデン ドライブ 3 7

(72)発明者 フィン、ホアン

アメリカ合衆国 0 2 4 5 3 マサチューセッツ、ウォルサム、フィスク アベニュー 4 3

(72)発明者 アクィラ、ブライアン、エム。

アメリカ合衆国 0 1 7 5 2 マサチューセッツ、マールボロ、エルム ストリート 9 1 7

(72)発明者 ミッゲ、インゴ、アンドレアス

アメリカ合衆国 0 2 4 5 1 マサチューセッツ、ウォルサム、フィスケ ストリート 5 9、アパ ートメント 1

(72)発明者 レイマー、ブライアン、ケネス

アメリカ合衆国 0 1 7 4 6 マサチューセッツ、ホリストン、ピルグリム ロード 3

(72)発明者 スー、 ビョン - チョル

アメリカ合衆国 0 2 4 2 0 マサチューセッツ、レキシントン、マナー テラス 5 0 4

(72)発明者 ペニントン、ルイス、ディー。

アメリカ合衆国 0 2 4 7 4 マサチューセッツ、アーリントン、コロンビア ロード 1 0 0

(72)発明者 レーマン、ジョナサン、ワード

アメリカ合衆国 0 1 8 0 3 マサチューセッツ、バーリントン、セブン スプリングス レイン 1 2 エイ

F ターム (参考) 4C086 AA01 AA02 BC21 BC36 BC38 BC41 BC69 BC82 GA02 GA07

GA09 GA10 GA12 GA16 MA01 MA04 MA52 MA55 NA14 ZA02 ZA05