

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2025-508971
(P2025-508971A)

(43)公表日 令和7年4月10日(2025.4.10)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
C 0 7 D	471/04 (2006.01)	C 0 7 D	471/04	1 1 3	4 C 0 8 4
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1	4 C 0 8 6
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00		
A 6 1 P	31/12 (2006.01)	A 6 1 P	31/12		
A 6 1 K	45/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 1	
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全120頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2024-552216(P2024-552216)	(71)出願人	524325487		
(86)(22)出願日	令和5年3月1日(2023.3.1)		インシリコ メディスン アイピー リミ		
(85)翻訳文提出日	令和6年10月29日(2024.10.29)		ティド		
(86)国際出願番号	PCT/CN2023/078948		中華人民共和国, ホンコン, コノート		
(87)国際公開番号	WO2023/165504		プレイス セントラル 8, スリー エク		
(87)国際公開日	令和5年9月7日(2023.9.7)		スチレンジ スクエア, トゥエンティー		
(31)優先権主張番号	PCT/CN2022/078653		シックス フロア		
(32)優先日	令和4年3月1日(2022.3.1)	(74)代理人	100099759		
(33)優先権主張国・地域又は機関	中国(CN)		弁理士 青木 篤		
(31)優先権主張番号	PCT/CN2022/091497	(74)代理人	100123582		
(32)優先日	令和4年5月7日(2022.5.7)		弁理士 三橋 真二		
(33)優先権主張国・地域又は機関	中国(CN)	(74)代理人	100117019		
(31)優先権主張番号	PCT/CN2022/127020		弁理士 渡辺 陽一		
	最終頁に続く	(74)代理人	100141977		
			弁理士 中島 勝		最終頁に続く

(54)【発明の名称】 ジアシルグリセロールキナーゼ (D G K) α 阻害剤及びその使用

(57)【要約】

本明細書に記載されるのは、D G K α 阻害剤、及び前記阻害剤を含む医薬組成物である。主題の化合物及び組成物は、D G K α に関連する疾患又は障害の治療に有用である。

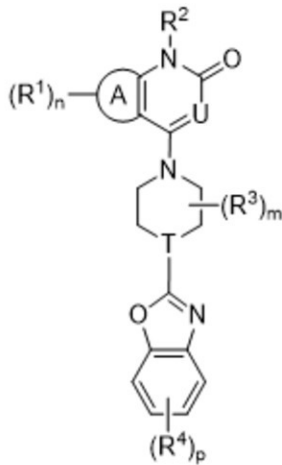
【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) の化合物：

【化 1】



式 (I)

10

20

又はその薬学的に許容される塩であって、
式中：

環 A が、フェニル又は 6 員ヘテロアリールであり；

各 R^1 が独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)NR^cR^d$ 、 $-SH$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^cR^d$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 $-NR^bS(=O)_2R^a$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アミノアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、又はヘテロアリールであり；アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールがそれぞれ、任意選択で独立して、1 つ又は複数の R で置換され；

30

n が、0 ～ 4 であり；

R^2 が、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アミノアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、シクロアルキル、又はヘテロシクロアルキルであり；

U が、N 又は CR^U であり；

R^U が、水素、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アミノアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、又はヘテロアリールであり；アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールがそれぞれ、任意選択で独立して、1 つ又は複数の R で置換され；

40

各 R^3 が独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)NR^cR^d$ 、 $-SH$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^cR^d$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 $-NR^b$

50

$S(=O)_2R^a$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アミノアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、若しくはヘテロアリールであり；アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールがそれぞれ、任意選択で独立して、1つ若しくは複数のRで置換され；

又は同じ原子上の2つの R^3 が、一緒になってオキソを形成し；

又は隣接する炭素上の2つの R^3 が、一緒になってアルケニレンを形成し；

又は同じ若しくは異なる炭素上の2つの R^3 が、一緒になってシクロアルキル若しくはヘテロシクロアルキルを形成し、それぞれ任意選択で、1つ若しくは複数のRで置換され；

mが、0～8であり；

Tが、N又は CR^T であり；

R^T が、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アミノアルキル、又は $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキルであり；

各 R^4 が独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)NR^cR^d$ 、 $-SH$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^cR^d$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 $-NR^bS(=O)_2R^a$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アミノアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、又はヘテロアリールであり；アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールがそれぞれ、任意選択で独立して、1つ又は複数のRで置換され；

pが、0～4であり；

各 R^a が独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アミノアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $C_1 \sim C_6$ アルキレン（シクロアルキル）、 $C_1 \sim C_6$ アルキレン（ヘテロシクロアルキル）、 $C_1 \sim C_6$ アルキレン（アリール）、若しくは $C_1 \sim C_6$ アルキレン（ヘテロアリール）であり、アルキル、アルキレン、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールがそれぞれ、独立して任意選択で、1つ若しくは複数のRで置換され；

又は2つの R^a が、それらが結合する原子と一緒に、任意選択で、1つ若しくは複数のRで置換されるヘテロシクロアルキルを形成し；

各 R^b が独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アミノアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $C_1 \sim C_6$ アルキレン（シクロアルキル）、 $C_1 \sim C_6$ アルキレン（ヘテロシクロアルキル）、 $C_1 \sim C_6$ アルキレン（アリール）、若しくは $C_1 \sim C_6$ アルキレン（ヘテロアリール）であり、アルキル、アルキレン、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールがそれぞれ、独立して任意選択で、1つ若しくは複数のRで置換され；

又は2つの R^b が、それらが結合する原子と一緒に、任意選択で、1つ若しくは複数のRで置換されるヘテロシクロアルキルを形成し；

R^c 及び R^d が、それぞれ独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アミノアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテ

10

20

30

40

50

ロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $C_1 \sim C_6$ アルキレン（シクロアルキル）、 $C_1 \sim C_6$ アルキレン（ヘテロシクロアルキル）、 $C_1 \sim C_6$ アルキレン（アリール）、若しくは $C_1 \sim C_6$ アルキレン（ヘテロアリール）であり、アルキル、アルキレン、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールがそれぞれ、独立して任意選択で、1つ若しくは複数のRで置換され；

又は R^c 及び R^d が、それらが結合する原子と一緒に、任意選択で、1つ若しくは複数のRで置換されるヘテロシクロアルキルを形成し；並びに

各Rが独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-S(=O)CH_3$ 、 $-S(=O)_2CH_3$ 、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-S(=O)_2NHCH_3$ 、 $-S(=O)_2N(CH_3)_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-C(=O)CH_3$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OCH_3$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アミノアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、若しくは $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルである；

又は同じ原子上の2つのRが、オキソを形成する、化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項2】

環Aが6員ヘテロアリールである、請求項1に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

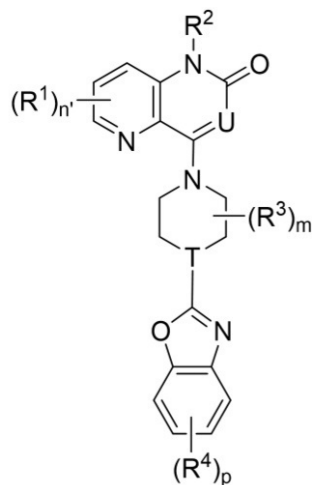
【請求項3】

環Aがピリジニルである、請求項1若しくは2に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項4】

前記化合物が、式(Ib)の化合物：

【化2】



[式中、 n' は0～3]

式(Ib)

である、請求項1若しくは2に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項5】

前記化合物が、式(I f)の化合物：

10

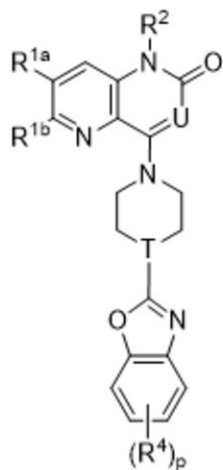
20

30

40

50

【化 3】



式 (I f)

10

であり、

式中、 R^{1a} 及び R^{1b} がそれぞれ、独立して、 R^1 から選択される、

請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

20

【請求項 6】

n が 0 ～ 2 である、請求項 1 ～ 3 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。

【請求項 7】

n' が 2 である、請求項 4 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 8】

各 R^1 が独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アミノアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、シクロアルキル、又はヘテロシクロアルキルである、請求項 1 ～ 7 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。

30

【請求項 9】

各 R^1 が独立して、 $-CN$ 又は $-OR^a$ である、請求項 1 ～ 8 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。

【請求項 10】

R^2 が、水素又は $C_1 \sim C_6$ アルキルである、請求項 1 ～ 9 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。

【請求項 11】

U が CR^U である、請求項 1 ～ 10 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。

40

【請求項 12】

R^U が、水素、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アミノアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、シクロアルキル、又はヘテロシクロアルキルである、請求項 1 ～ 11 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。

【請求項 13】

R^U が水素である、請求項 1 ～ 12 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。

【請求項 14】

各 R^3 が独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $C_1 \sim C_6$

50

アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アミノアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、シクロアルキル、又はヘテロシクロアルキルである、請求項 1 ～ 13 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。

【請求項 15】

同じ若しくは異なる炭素上の 2 つの R^3 が、一緒になってシクロアルキル又はヘテロシクロアルキルを形成し、それぞれ任意選択で、1 つ又は複数の R で置換される、請求項 1 ～ 13 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。

【請求項 16】

m が 2 である、請求項 1 ～ 4 若しくは 6 ～ 15 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。

【請求項 17】

T が CR^T である、請求項 1 ～ 16 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。

【請求項 18】

R^T が、水素又は $C_1 \sim C_6$ アルキルである、請求項 1 ～ 17 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。

【請求項 19】

各 R^4 が独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アミノアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、シクロアルキル、又はヘテロシクロアルキルである、請求項 1 ～ 18 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。

【請求項 20】

各 R^4 が独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキルである、請求項 1 ～ 19 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。

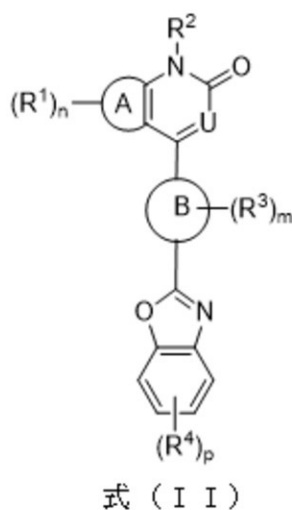
【請求項 21】

p が、1 又は 2 である、請求項 1 ～ 20 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。

【請求項 22】

式 (II) の化合物：

【化 4】



又はその薬学的に許容される塩であって、
式中：

環 A が、フェニル又は 6 員ヘテロアリールであり；

各 R^1 が独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(=$

O) R^a 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)NR^cR^d$ 、 $-SH$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^cR^d$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 $-NR^bS(=O)_2R^a$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アミノアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、又はヘテロアリールであり；アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールがそれぞれ、任意選択で独立して、1つ又は複数のRで置換され；

10

nが、0～4であり；

R^2 が、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アミノアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、シクロアルキル、又はヘテロシクロアルキルであり；

Uが、N又は CR^U であり；

R^U が、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アミノアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、又はヘテロアリールであり；アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールがそれぞれ、任意選択で独立して、1つ又は複数のRで置換され；

20

環Bが、二環式環であり；

各 R^3 が独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)NR^cR^d$ 、 $-SH$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^cR^d$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 $-NR^bS(=O)_2R^a$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アミノアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、若しくはヘテロアリールであり；アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールがそれぞれ、任意選択で独立して、1つ若しくは複数のRで置換され；

30

又は同じ原子上の2つの R^3 が、一緒になってオキソを形成し；

mが、0～8であり；

各 R^4 が独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)NR^cR^d$ 、 $-SH$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^cR^d$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 $-NR^bS(=O)_2R^a$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アミノアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、又はヘテロアリールであり；アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールがそれぞれ、任意選択で独立して、1つ又は複数のRで置換され；

40

pが、0～4であり；

各 R^a が独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アミノアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、 $C_2 \sim C_6$

50

アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $C_1 \sim C_6$ アルキレン（シクロアルキル）、 $C_1 \sim C_6$ アルキレン（ヘテロシクロアルキル）、 $C_1 \sim C_6$ アルキレン（アリール）、若しくは $C_1 \sim C_6$ アルキレン（ヘテロアリール）であり、アルキル、アルキレン、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールがそれぞれ、独立して任意選択で、1つ若しくは複数のRで置換され；

又は2つの R^a が、それらが結合する原子と一緒にあって、任意選択で、1つ若しくは複数のRで置換されるヘテロシクロアルキルを形成し；

各 R^b が独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アミノアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $C_1 \sim C_6$ アルキレン（シクロアルキル）、 $C_1 \sim C_6$ アルキレン（ヘテロシクロアルキル）、 $C_1 \sim C_6$ アルキレン（アリール）、若しくは $C_1 \sim C_6$ アルキレン（ヘテロアリール）であり、アルキル、アルキレン、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールがそれぞれ、独立して任意選択で、1つ若しくは複数のRで置換され；

又は2つの R^b が、それらが結合する原子と一緒にあって、任意選択で、1つ若しくは複数のRで置換されるヘテロシクロアルキルを形成し；

R^c 及び R^d が、それぞれ独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アミノアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $C_1 \sim C_6$ アルキレン（シクロアルキル）、 $C_1 \sim C_6$ アルキレン（ヘテロシクロアルキル）、 $C_1 \sim C_6$ アルキレン（アリール）、若しくは $C_1 \sim C_6$ アルキレン（ヘテロアリール）であり、アルキル、アルキレン、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールがそれぞれ、独立して任意選択で、1つ若しくは複数のRで置換され；

又は R^c 及び R^d が、それらが結合する原子と一緒にあって、任意選択で、1つ若しくは複数のRで置換されるヘテロシクロアルキルを形成し；並びに

各Rが独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-S(=O)CH_3$ 、 $-S(=O)_2CH_3$ 、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-S(=O)_2NHCH_3$ 、 $-S(=O)_2N(CH_3)_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-C(=O)CH_3$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OCH_3$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アミノアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、若しくは $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルである；

又は同じ原子上の2つのRが、オキソを形成する、化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項23】

各 R^1 が独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アミノアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、シクロアルキル、又はヘテロシクロアルキルである、請求項22に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項24】

R^2 が、水素若しくは $C_1 \sim C_6$ アルキルである、請求項22若しくは23に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項25】

R^U が、水素、 $-CN$ 、又は $-C(=O)NR^cR^d$ である、請求項22～24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。

【請求項26】

環Bが、N及びOからなる群より選択される1～3つのヘテロ原子を含む二環式6～1

10

20

30

40

50

0員ヘテロシクロアルキルである、請求項22～25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。

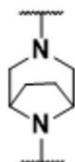
【請求項27】

環Bが、3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン又は2,5-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタンである、請求項22～26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。

【請求項28】

環Bが、以下の

【化5】



10

である、請求項22～27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。

【請求項29】

各R⁴が独立して、ハロゲン、C₁～C₆アルキル、又はC₁～C₆ハロアルキルである、請求項22～28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。

20

【請求項30】

前記化合物が、表1又は表2に示される化合物から選択される、請求項1若しくは22に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項31】

請求項1～30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、及び薬学的に許容される賦形剤を含む、医薬組成物。

【請求項32】

ジアシルグリセロールキナーゼα (DGKα) 及びジアシルグリセロールキナーゼζ (DGKζ) から選択される少なくとも1つのジアシルグリセロールキナーゼの活性を阻害する必要がある対象における、前記阻害の方法であって、前記対象に、請求項1～30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を投与することを含む、方法。

30

【請求項33】

ジアシルグリセロールキナーゼα (DGKα) の活性を阻害する必要がある対象における、前記阻害の方法であって、前記対象に、請求項1～30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を投与することを含む、方法。

【請求項34】

ジアシルグリセロールキナーゼα (DGKα) 及びジアシルグリセロールキナーゼζ (DGKζ) から選択される少なくとも1つのジアシルグリセロールキナーゼの活性を調節する必要がある対象における、前記調節の方法であって、前記対象に、請求項1～30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を投与することを含む、方法。

40

【請求項35】

ジアシルグリセロールキナーゼα (DGKα) の活性を調節する必要がある対象における、前記調節の方法であって、前記対象に、請求項1～30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を投与することを含む、方法。

【請求項36】

ジアシルグリセロールキナーゼシグナル伝達の異常に関連する疾患の方法を必要とする対象における前記方法であって、前記対象に、請求項1～30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を投与することを含む、方法。

50

【請求項 37】

前記ジアシルグリセロールキナーゼが、ジアシルグリセロールキナーゼ α である、請求項 35 に記載の方法。

【請求項 38】

前記疾患が、がん又はウイルス感染症である、請求項 35 又は 36 に記載の方法。

【請求項 39】

追加の治療薬を投与することをさらに含む、請求項 31～38 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 40】

前記追加の治療薬が、抗がん剤又は抗ウイルス剤である、請求項 39 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の参照

本特許出願は、2022年3月1日出願された国際出願第 PCT/CN2022/078653 号；2022年5月7日出願された国際出願第 PCT/CN2022/091497 号；2022年10月24日出願された国際出願第 PCT/CN2022/127020 号；及び2023年1月12日出願された国際出願第 PCT/CN2023/071857 号の利益を主張するものであり、それらは参照によりその全体が本明細書に援用される。

【背景技術】

【0002】

ジアシルグリセロールキナーゼ (DGK) は、膜脂質 sn-1, 2 ジアシルグリセロール (DAG) のリン酸化を触媒してホスファチジン酸 (PA) を形成する酵素ファミリーである。T 細胞では、ホスホリパーゼ C (PLC γ) の γ 1 アイソフォームが活性化され、ホスファチジルイノシトール 4, 5-ニリン酸 (PIP2) が、DAG と、さらなる二次情報伝達物質であるイノシトール 1, 4, 5-三リン酸 (IP3) に切断されて、DAG が T 細胞受容体 (TCR) の下流で形成される。IP3 が小胞体からのカルシウム放出を促進するのに重要であるのに対して、DAG はプロテインキナーゼ C α や Ras 活性化タンパク質 Ras GRPI などの TCR シグナル伝達に重要な他のタンパク質と相互作用する。DGK の 3 つのアイソフォーム (DGK α 、DGK δ 、及び DGK ζ) が T 細胞内に存在することが知られているが、DGK α と DGK ζ の 2 つだけが、TCR 下流での DAG 代謝を促進するのに重要な役割を果たしていると考えられている。

【0003】

それを裏付ける証拠として、DGK α 又は DGK ζ のいずれかのノックアウトマウスモデルがあり、これらのマウスは、過剰応答性の T 細胞表現型及び抗腫瘍免疫活性の向上を示す (Riese M. J. et al., Journal of Biological Chemistry, (2011) 7: 5254-5265; Zha Y et al., Nature Immunology, (2006) 12: 1343; Olenchok B. A. et al., (2006) 11: 1174-81)。さらに、ヒト腎細胞がん患者から単離された腫瘍浸潤リンパ球では DGK α が過剰に発現し、その結果 T 細胞機能の阻害がもたらされることが観察された (Prinz, P. U. et al., J Immunology (2012) 12: 5990-6000)。したがって、DGK α 及び DGK ζ はがん免疫療法の標的とみなされている (Riese M. J. et al., Front Cell Dev Biol. (2016) 4: 108; Chen, S. S. et al., Front Cell Dev Biol. (2016) 4: 130; Avila-Flores, A. et al., Immunology and Cell Biology (2017) 95: 549-563; Noessner, E., Front Cell Dev Biol. (2017) 5: 16; Krishna, S., e

10

20

30

40

50

t al., Front Immunology (2013) 4:178; Jing, W. et al., Cancer Research (2017) 77:5676-5686)。DGK α 及びDGK ζ の一方又は両方の阻害剤として有用な化合物、特に、他のジアシルグリセロールキナーゼ、プロテインキナーゼ、及び／又は他の脂質キナーゼよりもそれらに選択性を有する化合物が依然として必要とされている。T細胞活性化の回復、抗原閾値の低下、抗腫瘍機能の増強、及び／又はPD-1や、PD-L1、CTLA-4などの1つ又は複数の内因性免疫チェックポイントの抑制作用の克服において安全で且つ有効であり、がんなどの増殖性疾患やウイルス感染症の患者の治療に追加される有力な化合物に対する必要性が依然として存在する。

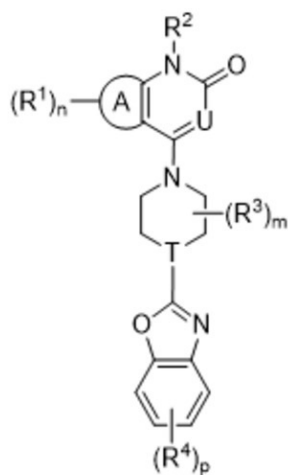
【発明の概要】

10

【0004】

本明細書に開示されるのは、式(I)の化合物：

【化1】



20

式(I)

又はその薬学的に許容される塩であって、

30

式中：

環Aは、フェニル又は6員ヘテロアリールであり；

各R¹は、独立して、ハロゲン、-CN、-NO₂、-OH、-OR^a、-OC(=O)R^a、-OC(=O)OR^b、-OC(=O)NR^cR^d、-SH、-SR^a、-S(=O)R^a、-S(=O)₂R^a、-S(=O)₂NR^cR^d、-NR^cR^d、-NR^bC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b、-NR^bS(=O)₂R^a、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆ハロアルキル、C₁~C₆ヒドロキシアルキル、C₁~C₆アミノアルキル、C₁~C₆ヘテロアルキル、C₂~C₆アルケニル、C₂~C₆アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、又はヘテロアリールであり；各アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールは、任意選択で独立して、1つ若しくは複数のRで置換され；

40

nは、0~4であり；

R²は、水素、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆ハロアルキル、C₁~C₆ヒドロキシアルキル、C₁~C₆アミノアルキル、C₁~C₆ヘテロアルキル、シクロアルキル、又はヘテロシクロアルキルであり；

Uは、N又はCR^Uであり；

R^Uは、水素、ハロゲン、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆ハロアルキル、C₁~C₆ヒドロキシアルキル、C₁~C₆アミノアルキル、C₁~C₆ヘテロアルキル、C₂~C₆アルケニ

50

ル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、又はヘテロアリールであり；各アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールは、任意選択で独立して、1つ若しくは複数のRで置換され；

各 R^3 は、独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)NR^cR^d$ 、 $-SH$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^cR^d$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 $-NR^bS(=O)_2R^a$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アミノアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、又はヘテロアリールであり；各アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールは、任意選択で独立して、1つ若しくは複数のRで置換され；

又は同じ原子上の2つの R^3 は、一緒になってオキソを形成し；

又は隣接する炭素上の2つの R^3 は、一緒になってアルケニレンを形成し；

又は同じ若しくは異なる炭素上の2つの R^3 は、一緒になってシクロアルキル若しくはヘテロシクロアルキルを形成し、それぞれ任意選択で、1つ若しくは複数のRで置換され；

mは、0～8であり；

Tは、N又は CR^T であり；

R^T は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アミノアルキル、又は $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキルであり；

各 R^4 は、独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)NR^cR^d$ 、 $-SH$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^cR^d$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 $-NR^bS(=O)_2R^a$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アミノアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、又はヘテロアリールであり；各アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールは、任意選択で独立して、1つ若しくは複数のRで置換され；

pは、0～4であり；

各 R^a は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アミノアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $C_1 \sim C_6$ アルキレン（シクロアルキル）、 $C_1 \sim C_6$ アルキレン（ヘテロシクロアルキル）、 $C_1 \sim C_6$ アルキレン（アリール）、又は $C_1 \sim C_6$ アルキレン（ヘテロアリール）であり、各アルキル、アルキレン、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールは、独立して任意選択で、1つ若しくは複数のRで置換され；

又は2つの R^a は、これらが結合する原子と一緒に、任意選択で、1つ若しくは複数のRで置換されるヘテロシクロアルキルを形成し；

各 R^b は、独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アミノアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $C_1 \sim C_6$ アルキレン（シクロアルキル）、 $C_1 \sim C_6$ アルキレン（ヘテロシクロアルキル）、 $C_1 \sim C_6$ アルキレン（アリール）、又は $C_1 \sim C_6$ アルキレン（ヘテロアリール）であり、各アルキル、アルキレン、アルケニル、アルキニル、シ

クロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールは、独立して任意選択で、1つ若しくは複数のRで置換され；

又は2つのR^bは、これらが結合する原子と一緒にあって、任意選択で、1つ若しくは複数のRで置換されるヘテロシクロアルキルを形成し；

R^c及びR^dは、それぞれ独立して、水素、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆ヒドロキシアルキル、C₁～C₆アミノアルキル、C₁～C₆ヘテロアルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、C₁～C₆アルキレン（シクロアルキル）、C₁～C₆アルキレン（ヘテロシクロアルキル）、C₁～C₆アルキレン（アリール）、又はC₁～C₆アルキレン（ヘテロアリール）であり、各アルキル、アルキレン、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールは、独立して任意選択で、1つ若しくは複数のRで置換され；

又はR^c及びR^dはこれらが結合する原子と一緒にあって、任意選択で1つ若しくは複数のRで置換されるヘテロシクロアルキルを形成し；並びに

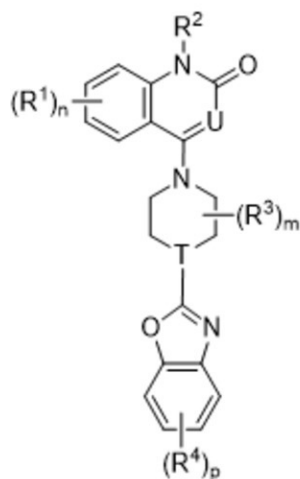
各Rは、独立して、ハロゲン、-CN、-OH、-S(=O)CH₃、-S(=O)₂CH₃、-S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂NHCH₃、-S(=O)₂N(CH₃)₂、-NH₂、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-C(=O)CH₃、-C(=O)OH、-C(=O)OCH₃、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシ、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆ヒドロキシアルキル、C₁～C₆アミノアルキル、C₁～C₆ヘテロアルキル、又はC₃～C₆シクロアルキルであり；

又は同じ原子上の2つのRは、オキソを形成する、化合物、又はその薬学的に許容される塩である。

【0005】

式(I)の化合物のいくつかの実施形態では、前記化合物は、式(Ia)：

【化2】



式(Ia)。

である。

【0006】

式(I)の化合物のいくつかの実施形態では、前記化合物は、式(Ib)：

10

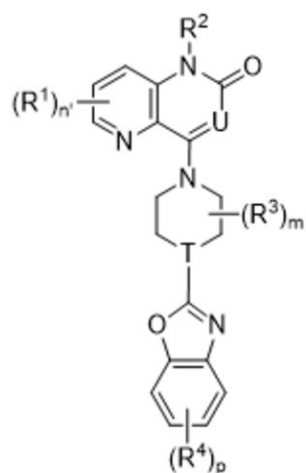
20

30

40

50

【化 3】

；式中、 n' は、0～3である。

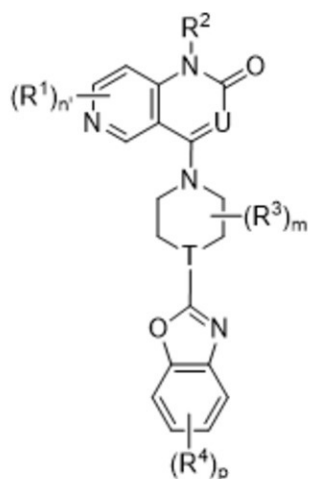
式 (I b)

である。

【0007】

式 (I) の化合物のいくつかの実施形態では、前記化合物は、式 (I c)：

【化 4】

；式中、 n' は、0～3である。

式 (I c)

である。

【0008】

式 (I) の化合物のいくつかの実施形態では、前記化合物は、式 (I d)：

10

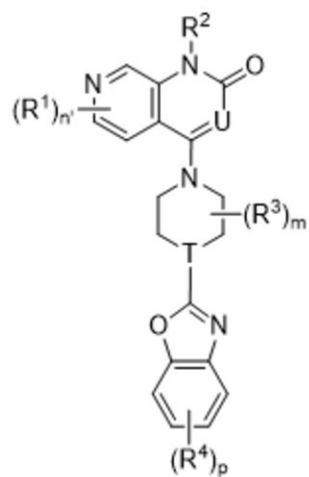
20

30

40

50

【化 5】

；式中、 n' は、0～3である。

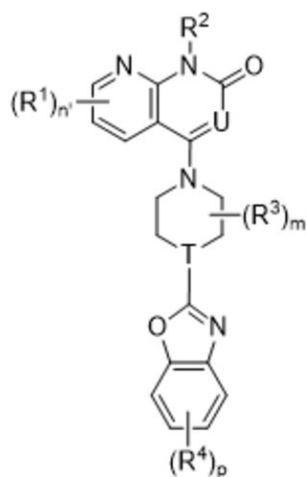
式 (I d)

である。

【0009】

式 (I) の化合物のいくつかの実施形態では、前記化合物は、式 (I e) :

【化 6】

；式中、 n' は、0～3である。

式 (I e)

である。

【0010】

式 (I) の化合物のいくつかの実施形態では、前記化合物は、式 (I f) :

10

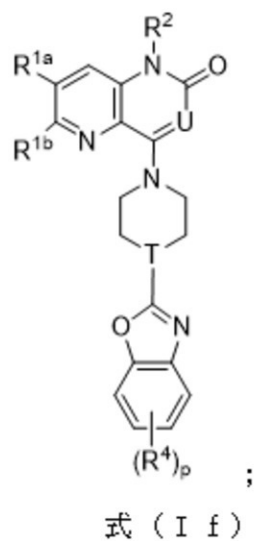
20

30

40

50

【化 7】



10

であり、

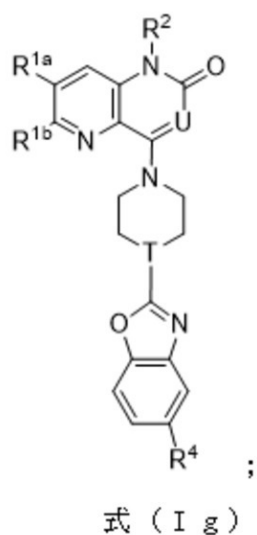
式中、各 R^{1a} 及び R^{1b} は、独立して、 R^1 から選択される。

20

【 0 0 1 1】

式 (I) の化合物のいくつかの実施形態では、前記化合物は、式 (I g) :

【化 8】



30

であり、

式中、各 R^{1a} 及び R^{1b} は、独立して、 R^1 から選択される。

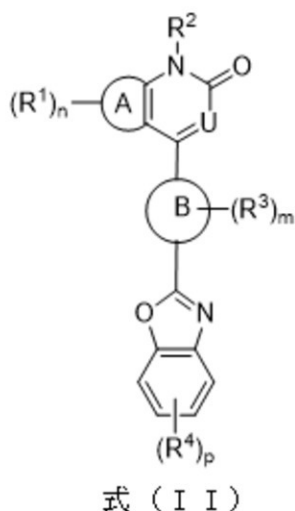
40

【 0 0 1 2】

本明細書に開示されるのは、式 (I I) の化合物 :

50

【化 9】



10

又はその薬学的に許容される塩であって、
式中：

環 A は、フェニル又は 6 員ヘテロアリールであり；

各 R^1 は、独立して、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{NR}^b\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ハロアルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ヒドロキシアルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アミノアルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ヘテロアルキル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ アルケニル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、又はヘテロアリールであり；各アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールは、任意選択で独立して、1 つ若しくは複数の R で置換され；

20

n は、0 ～ 4 であり；

30

R^2 は、水素、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ハロアルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ヒドロキシアルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アミノアルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ヘテロアルキル、シクロアルキル、又はヘテロシクロアルキルであり；

U は、N 又は CR^U であり；

R^U は、水素、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ハロアルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ヒドロキシアルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アミノアルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ヘテロアルキル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ アルケニル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、又はヘテロアリールであり；各アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールは、任意選択で独立して、1 つ若しくは複数の R で置換され；

40

環 B は、二環式環であり；

各 R^3 は、独立して、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{NR}^b\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ハロアルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ヒドロキシアルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アミノアルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ヘテロアルキル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ アルケニル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、又はヘテロアリールであり；

50

各アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールは、任意選択で独立して、1つ若しくは複数のRで置換され；

又は同じ原子上の2つのR³は一緒になってオキソを形成し；

mは、0～8であり；

各R⁴は、独立して、ハロゲン、-CN、-NO₂、-OH、-OR^a、-OC(=O)R^a、-OC(=O)OR^b、-OC(=O)NR^cR^d、-SH、-SR^a、-S(=O)R^a、-S(=O)₂R^a、-S(=O)₂NR^cR^d、-NR^cR^d、-NR^bC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b、-NR^bS(=O)₂R^a、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆ヒドロキシアルキル、C₁～C₆アミノアルキル、C₁～C₆ヘテロアルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、又はヘテロアリールであり；各アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールは、任意選択で独立して、1つ若しくは複数のRで置換され；

pは、0～4であり；

各R^aは、独立して、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆ヒドロキシアルキル、C₁～C₆アミノアルキル、C₁～C₆ヘテロアルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、C₁～C₆アルキレン（シクロアルキル）、C₁～C₆アルキレン（ヘテロシクロアルキル）、C₁～C₆アルキレン（アリール）、又はC₁～C₆アルキレン（ヘテロアリール）であり、各アルキル、アルキレン、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールは、独立して任意選択で、1つ若しくは複数のRで置換され；

又は2つのR^aはこれらが結合する原子と一緒にあって、任意選択で、1つ若しくは複数のRで置換されるヘテロシクロアルキルを形成し；

各R^bは、独立して、水素、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆ヒドロキシアルキル、C₁～C₆アミノアルキル、C₁～C₆ヘテロアルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、C₁～C₆アルキレン（シクロアルキル）、C₁～C₆アルキレン（ヘテロシクロアルキル）、C₁～C₆アルキレン（アリール）、又はC₁～C₆アルキレン（ヘテロアリール）であり、各アルキル、アルキレン、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールは、独立して任意選択で、1つ若しくは複数のRで置換され；

又は2つのR^bはこれらが結合する原子と一緒にあって、任意選択で、1つ若しくは複数のRで置換されるヘテロシクロアルキルを形成し；

R^c及びR^dは、それぞれ独立して、水素、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆ヒドロキシアルキル、C₁～C₆アミノアルキル、C₁～C₆ヘテロアルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、C₁～C₆アルキレン（シクロアルキル）、C₁～C₆アルキレン（ヘテロシクロアルキル）、C₁～C₆アルキレン（アリール）、又はC₁～C₆アルキレン（ヘテロアリール）であり、各アルキル、アルキレン、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールは、独立して任意選択で、1つ若しくは複数のRで置換され；

又はR^c及びR^dはこれらが結合する原子と一緒にあって、任意選択で、1つ若しくは複数のRで置換されるヘテロシクロアルキルを形成し；並びに

各Rは、独立して、ハロゲン、-CN、-OH、-S(=O)CH₃、-S(=O)₂CH₃、-S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂NHCH₃、-S(=O)₂N(CH₃)₂、-NH₂、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-C(=O)CH₃、-C(=O)OH、-C(=O)OCH₃、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシ、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆ヒドロキシアルキル、C₁～C₆アミノアルキル、C₁～C₆ヘ

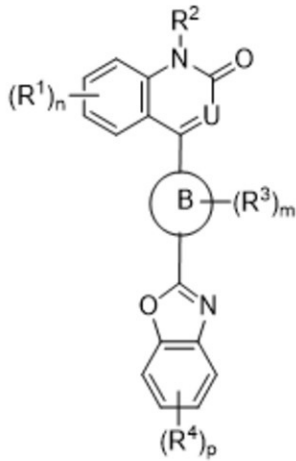
テロアルキル、又は $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルであり；

又は同じ原子上の 2 つの R は、オキソを形成する、
化合物、又はその薬学的に許容される塩である。

【 0 0 1 3 】

式 (I I) の化合物のいくつかの実施形態では、前記化合物は、式 (I I a) ；

【 化 1 0 】



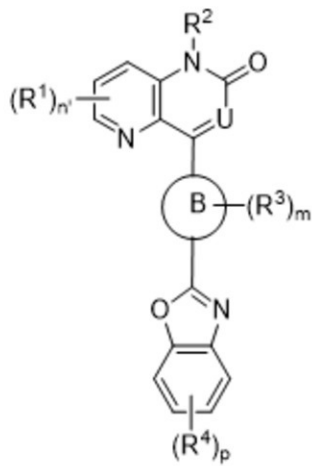
式 (I I a)

である。

【 0 0 1 4 】

式 (I I) の化合物のいくつかの実施形態では、前記化合物は、式 (I I b) ；

【 化 1 1 】



；式中、 n' は、0～3である。

式 (I I b)

である。

【 0 0 1 5 】

式 (I I) の化合物のいくつかの実施形態では、前記化合物は、式 (I I c) ；

10

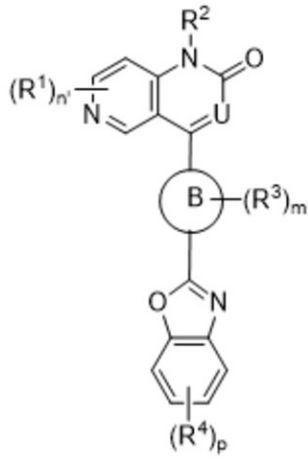
20

30

40

50

【化 1 2】

式中、 n' は、0～3である。

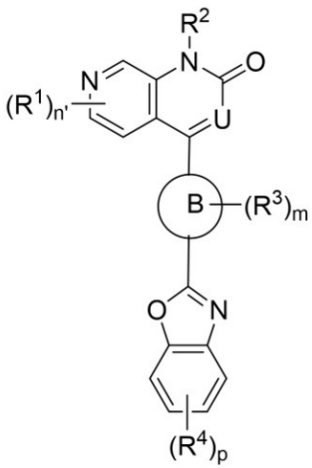
式 (I I c)

である。

【 0 0 1 6】

式 (I I) の化合物のいくつかの実施形態では、前記化合物は、式 (I I d) :

【化 1 3】

; 式中、 n' は、0～3である。

式 (I I d)

である。

【 0 0 1 7】

式 (I I) の化合物のいくつかの実施形態では、前記化合物は、式 (I I e) :

10

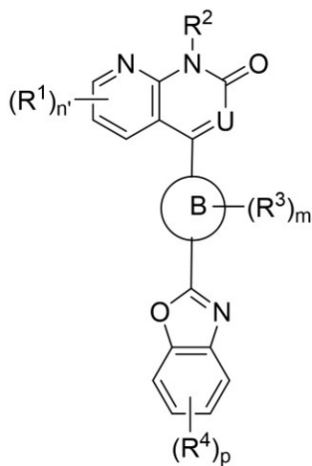
20

30

40

50

【化 1 4】



; 式中、 n' は、0～3である。

式 (I I e)

10

である。

【0018】

さらに本明細書に開示されるのは、本明細書に開示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賦形剤を含む医薬組成物である。

20

【0019】

さらに本明細書に開示されるのは、ジアシルグリセロールキナーゼ α (DGK α) 及びジアシルグリセロールキナーゼ ζ (DGK ζ) から選択される少なくとも1つのジアシルグリセロールキナーゼの活性を阻害する必要がある対象における、前記阻害の方法であり、この方法は、本明細書に開示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。

【0020】

さらに本明細書に開示されるのは、ジアシルグリセロールキナーゼ α (DGK α) の活性を阻害する必要がある対象における、前記阻害の方法であり、この方法は、本明細書に開示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。

30

【0021】

さらに本明細書に開示されるのは、ジアシルグリセロールキナーゼシグナル伝達の異常に関連する疾患の方法を必要とする対象における、前記方法であり、この方法は、本明細書に開示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。

【0022】

いくつかの実施形態では、ジアシルグリセロールキナーゼはジアシルグリセロールキナーゼ α である。いくつかの実施形態では、疾患は、がん又はウイルス感染症である。いくつかの実施形態では、本方法は、追加の治療薬を投与することをさらに含む。いくつかの実施形態では、追加の治療薬は、抗がん剤又は抗ウイルス剤である。

【0023】

40

参照による援用

本明細書で言及されているすべての刊行物、特許、及び特許出願は、個々の刊行物、特許、又は特許出願が参照により援用されることが具体的かつ個別に示されている場合と同じ程度に、参照により本明細書に援用される。

【発明を実施するための形態】

【0024】

発明の詳細な説明

定義

以下の説明では、様々な実施形態の完全な理解を可能にするよう、特定の具体的な詳細が記載されている。しかし、当業者であれば、それらの詳細がなくても本発明を実施でき

50

ることを理解するであろう。他の例では、実施形態の説明が不必要に不明瞭になるのを避けるため、周知の構造は詳細に図示も説明もされていない。文脈上別段の解釈を必要としない限り、本明細書及びそれに続く特許請求の範囲全体を通じて、「含む (comprise)」という語及び「含む (comprises)」や「含む (comprising)」などのその変形は、オープンで包含的な意味、すなわち、「を含むが、限定されない (including, but not limited to)」という意味で解釈されるべきである。さらに、本明細書で提供される見出し (headings) は便宜上のものにすぎず、特許請求される発明の範囲又は意味を解釈するものではない。

【0025】

本明細書全体を通して「いくつかの実施形態」又は「一実施形態」への言及は、実施形態に関連して記載される特定の特徵、構造、又は特性が、少なくとも1つの実施形態に含まれることを意味する。したがって、本明細書を通して様々な箇所で「1つの実施形態では」又は「一実施形態では」という句が出てくるが、必ずしもすべてが同じ実施形態を参照しているわけではない。さらに、特定の特徵、構造、又は特性は、1つ又は複数の実施形態において任意の好適な方法で組み合わせることができる。また、本明細書及び添付の特許請求の範囲で使用される場合、「a」、「an」、及び「the」という単数形は、文脈が明確にそうでないことを指示しない限り、複数の指示対象を含む。また、「又は (or)」という用語は、文脈が明確にそうでないことを指示しない限り、一般に「及び／又は (and/or)」を含む意味で使用されることが留意されるべきである。

【0026】

本明細書で使用される場合、以下の用語は、別段の指示がない限り、以下の意味を有する。

【0027】

「オキソ」は、=Oを意味する。

【0028】

「カルボキシル」は、-COOHを意味する。

【0029】

「シアノ」は、-CNを意味する。

【0030】

「アルキル」は、1～約10個の炭素原子、より好ましくは1～6個の炭素原子を有する直鎖又は分岐鎖飽和炭化水素モノラジカルを意味する。例としては、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、2-メチル-1-プロピル、2-メチル-2-プロピル、2-メチル-1-ブチル、3-メチル-1-ブチル、2-メチル-3-ブチル、2, 2-ジメチル-1-プロピル、2-メチル-1-ペンチル、3-メチル-1-ペンチル、4-メチル-1-ペンチル、2-メチル-2-ペンチル、3-メチル-2-ペンチル、4-メチル-2-ペンチル、2, 2-ジメチル-1-ブチル、3, 3-ジメチル-1-ブチル、2-エチル-1-ブチル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、*tert*-アミル及びヘキシル、並びにヘプチルやオクチルなどのより長いアルキル基が挙げられるが、それらに限定されない。「C₁～C₆アルキル」又は「C₁～6アルキル」など数値範囲が本明細書にでてくる場合はいつでも、アルキル基が、1個の炭素原子、2個の炭素原子、3個の炭素原子、4個の炭素原子、5個の炭素原子又は6個の炭素原子からなりうることを意味するが、本定義は、数値範囲が指定されていない「アルキル」という用語の存在も包含する。いくつかの実施形態では、アルキルはC₁～10アルキルである。いくつかの実施形態では、アルキルはC₁～6アルキルである。いくつかの実施形態では、アルキルはC₁～5アルキルである。いくつかの実施形態では、アルキルはC₁～4アルキルである。いくつかの実施形態では、アルキルはC₁～3アルキルである。本明細書中に別段の具体的な記述がない限り、アルキル基は任意選択で、例えば、オキソ、ハロゲン、アミノ、ニトリル、ニトロ、ヒドロキシル、ハロアルキル、アルコキシ、カルボキシル、カルボキシレート、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールなどで置換されうる。いくつかの実

10

20

30

40

50

施形態では、アルキルは任意選択で、オキソ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-COOMe$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-NH_2$ 、又は $-NO_2$ で置換される。いくつかの実施形態では、アルキルは任意選択で、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、又は $-OMe$ で置換される。いくつかの実施形態では、アルキルは任意選択で、ハロゲンで置換される。

【0031】

「アルケニル」は、1つ又は複数の炭素-炭素二重結合を有し、2～約10個の炭素原子、より好ましくは2～約6個の炭素原子を有する直鎖又は分岐鎖炭化水素モノラジカルを意味する。この基は、二重結合についてシス型又はトランス型のコンフォメーションにある可能性があり、両方の異性体が含まれると理解されるべきである。例としては、エテニル($-CH=CH_2$)、1-プロペニル($-CH_2CH=CH_2$)、イソプロペニル($-C(CH_3)=CH_2$)、ブテニル、1,3-ブタジエニルなどが挙げられるが、それらに限定されない。「 $C_2 \sim C_6$ アルケニル」又は「 $C_2 \sim 6$ アルケニル」など数値範囲が本明細書にでてくる場合はいつでも、アルケニル基が、2個の炭素原子、3個の炭素原子、4個の炭素原子、5個の炭素原子又は6個の炭素原子からなりうることを意味するが、本定義は、数値範囲が指定されていない「アルケニル」という用語の存在も包含する。本明細書中に別段の具体的な記述がない限り、アルケニル基は任意選択で、例えば、オキソ、ハロゲン、アミノ、ニトリル、ニトロ、ヒドロキシル、ハロアルキル、アルコキシ、カルボキシル、カルボキシレート、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールなどで置換されうる。いくつかの実施形態では、アルケニルは任意選択で、オキソ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-COOMe$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-NH_2$ 、又は $-NO_2$ で置換される。いくつかの実施形態では、アルケニルは任意選択で、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、又は $-OMe$ で置換される。いくつかの実施形態では、アルケニルは任意選択で、ハロゲンで置換される。

【0032】

「アルキニル」は、1つ又は複数の炭素-炭素三重結合を有し、2～約10個の炭素原子、より好ましくは2～約6個の炭素原子を有する直鎖又は分岐鎖炭化水素モノラジカルを意味する。例としては、エチニル、2-プロピニル、2-ブチニル、1,3-ブタジニルなどが挙げられるが、それらに限定されない。「 $C_2 \sim C_6$ アルキニル」又は「 $C_2 \sim 6$ アルキニル」など数値範囲が本明細書にでてくる場合はいつでも、アルキニル基が、2個の炭素原子、3個の炭素原子、4個の炭素原子、5個の炭素原子又は6個の炭素原子からなりうることを意味するが、本定義は、数値範囲が指定されていない「アルキニル」という用語の存在も包含する。本明細書中に別段の具体的な記述がない限り、アルキニル基は任意選択で、例えば、オキソ、ハロゲン、アミノ、ニトリル、ニトロ、ヒドロキシル、ハロアルキル、アルコキシ、カルボキシル、カルボキシレート、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールなどで置換されうる。いくつかの実施形態では、アルキニルは任意選択で、オキソ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-COOMe$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-NH_2$ 、又は $-NO_2$ で置換される。いくつかの実施形態では、アルキニルは任意選択で、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、又は $-OMe$ で置換される。いくつかの実施形態では、アルキニルは任意選択で、ハロゲンで置換される。

【0033】

「アルキレン」は、直鎖の又は分岐した2価の炭化水素鎖を意味する。本明細書中に別段の具体的な記述がない限り、アルキレン基は任意選択で、例えば、オキソ、ハロゲン、アミノ、ニトリル、ニトロ、ヒドロキシル、ハロアルキル、アルコキシ、カルボキシル、カルボキシレート、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールなどで置換されうる。いくつかの実施形態では、アルキレンは任意選択で、オキソ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-COOMe$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-NH_2$ 、又は $-NO_2$ で置換される。いくつかの実施形態では、アルキレンは任意選択で、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、又は $-OMe$ で置換される。いくつかの実施形態では、アルキレンは任意選択で、ハロゲンで置換される。

【0034】

「アルコキシ」は、式 $-OR_a$ のラジカルを意味し、 R_a は定義されたようにアルキルラジカルである。本明細書中に別段の具体的な記述がない限り、アルコキシ基は任意選択で、例えば、オキソ、ハロゲン、アミノ、ニトリル、ニトロ、ヒドロキシル、ハロアルキル、アルコキシ、カルボキシル、カルボキシレート、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールなどで置換されうる。いくつかの実施形態では、アルコキシは任意選択で、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $COOMe$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-NH_2$ 、又は $-NO_2$ で置換される。いくつかの実施形態では、アルコキシは任意選択で、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、又は $-OMe$ で置換される。いくつかの実施形態では、アルコキシは任意選択で、ハロゲンで置換される。

【0035】

「アリール」は、6～30個の炭素原子及び少なくとも1つの芳香環を含む炭化水素環系に由来するラジカルを意味する。アリールラジカルは、単環式、二環式、三環式、又は四環式環系であることができ、縮合環系（シクロアルキル若しくはヘテロシクロアルキル環と縮合した場合、アリールは芳香環原子を通して結合）又は架橋環系を含みうる。いくつかの実施形態では、アリールは6～10員アリールである。いくつかの実施形態では、アリールは6員アリール（フェニル）である。アリールラジカルは、アントリレン、ナフチレン、フェナントリレン、アントラセン、アズレン、ベンゼン、クリセン、フルオランテン、フルオレン、*a*s-インダセン、*s*-インダセン、インダン、インデン、ナフタレン、フェナレン、フェナントレン、プレアデン、ピレン、及びトリフェニレンの炭化水素環系に由来するアリールラジカルが挙げられるが、それらに限定されない。本明細書中に別段の具体的な記述がない限り、アリールは任意選択で、例えば、ハロゲン、アミノ、ニトリル、ニトロ、ヒドロキシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシ、カルボキシル、カルボキシレート、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールなどで置換されうる。いくつかの実施形態では、アリールは任意選択で、ハロゲン、メチル、エチル、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $COOMe$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-NH_2$ 、又は $-NO_2$ で置換される。いくつかの実施形態では、アリールは任意選択で、ハロゲン、メチル、エチル、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、又は $-OMe$ で置換される。いくつかの実施形態では、アリールは任意選択で、ハロゲンで置換される。

【0036】

「シクロアルキル」は、部分的に又は完全に飽和した、単環式、又は多環式炭素環式環を意味し、縮合環系（アリール環若しくはヘテロアリール環と縮合した場合、シクロアルキルは非芳香族環原子を通して結合）、スピロ環系、又は架橋環系を含みうる。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは完全に飽和している。代表的なシクロアルキルとしては、3～15個の炭素原子（ $C_3 \sim C_{15}$ 完全飽和シクロアルキル若しくは $C_3 \sim C_{15}$ シクロアルケニル）、3～10個の炭素原子（ $C_3 \sim C_{10}$ 完全飽和シクロアルキル若しくは $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルケニル）、3～8個の炭素原子（ $C_3 \sim C_8$ 完全飽和シクロアルキル若しくは $C_3 \sim C_8$ シクロアルケニル）、3～6個の炭素原子（ $C_3 \sim C_6$ 完全飽和シクロアルキル若しくは $C_3 \sim C_6$ シクロアルケニル）、3～5個の炭素原子（ $C_3 \sim C_5$ 完全飽和シクロアルキル若しくは $C_3 \sim C_5$ シクロアルケニル）、又は3～4個の炭素原子（ $C_3 \sim C_4$ 完全飽和シクロアルキル若しくは $C_3 \sim C_4$ シクロアルケニル）を有するシクロアルキルが挙げられるが、それらに限定されない。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは、3～10員完全飽和シクロアルキル又は3～10員シクロアルケニルである。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは、3～6員完全飽和シクロアルキル又は3～6員シクロアルケニルである。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは、5～6員完全飽和シクロアルキル又は5～6員シクロアルケニルである。単環式シクロアルキルとしては、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、及びシクロオクチルが挙げられる。多環式シクロアルキルとしては、例えば、アダマンチル、ノルボルニル、デカリニル、ビシクロ[3.3.0]オクタン、ビシクロ[4.3.0]ノナン、*cis*-デカリン、*trans*-デカリン、ビシク

10

20

30

40

50

ロ〔2. 1. 1〕ヘキサン、ビシクロ〔2. 2. 1〕ヘプタン、ビシクロ〔2. 2. 2〕オクタン、ビシクロ〔3. 2. 2〕ノナン、ビシクロ〔3. 3. 2〕デカン、及び7, 7-ジメチル-ビシクロ〔2. 2. 1〕ヘプタニルが挙げられる。部分飽和シクロアルキルとしては、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、及びシクロオクテニルが挙げられる。本明細書中に別段の具体的な記述がない限り、シクロアルキルは任意選択で、オキソ、ハロゲン、アミノ、ニトリル、ニトロ、ヒドロキシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシ、カルボキシル、カルボキシレート、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールなどで置換されうる。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは任意選択で、オキソ、ハロゲン、メチル、エチル、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-COOMe$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-NH_2$ 、又は $-NO_2$ で置換される。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは任意選択で、オキソ、ハロゲン、メチル、エチル、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、又は $-OMe$ で置換される。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは任意選択で、ハロゲンで置換される。

10

【0037】

「ハロ」又は「ハロゲン」は、ブロモ、クロロ、フルオロ又はヨードを意味する。いくつかの実施形態では、ハロゲンは、フルオロ又はクロロである。いくつかの実施形態では、ハロゲンはフルオロである。

【0038】

「ハロアルキル」は、上記定義の1つ又は複数のハロラジカルで置換された上記定義のアルキルラジカル、例えば、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、フルオロメチル、トリクロロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、1, 2-ジフルオロエチル、3-ブロモ-2-フルオロプロピル、1, 2-ジブロモエチルなどを意味する。

20

【0039】

「ヒドロキシアルキル」は、1つ又は複数のヒドロキシルで置換された上記定義のアルキルラジカルを意味する。いくつかの実施形態では、アルキルは、1つのヒドロキシルで置換される。いくつかの実施形態では、アルキルは、1、2、又は3つのヒドロキシルで置換される。ヒドロキシアルキルとしては、例えば、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル、ヒドロキシブチル、又はヒドロキシペンチルが挙げられる。いくつかの実施形態では、ヒドロキシアルキルはヒドロキシメチルである。

30

【0040】

「アミノアルキル」は、1つ又は複数のアミンで置換された上記定義のアルキルラジカルを意味する。いくつかの実施形態では、アルキルは、1つのアミンで置換される。いくつかの実施形態では、アルキルは、1、2、又は3つのアミンで置換される。アミノアルキルとしては、例えば、アミノメチル、アミノエチル、アミノプロピル、アミノブチル、又はアミノペンチルが挙げられる。いくつかの実施形態では、アミノアルキルはアミノメチルである。

【0041】

「ヘテロアルキル」は、アルキルの1つ又は複数の骨格原子が、炭素以外の原子、例えば、酸素、窒素（例えば、 $-NH-$ 、 $-N(アルキル)-$ ）、硫黄、リン、及びそれらの組み合わせから選択されるアルキル基を意味する。ヘテロアルキルは、ヘテロアルキルの炭素原子で分子の残りの部分に結合している。1つの態様では、ヘテロアルキルは $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキルであり、1~6個の炭素原子及び1つ又は複数の、炭素以外の原子、例えば、酸素、窒素（例えば $-NH-$ 、 $-N(アルキル)-$ ）、硫黄、リン、又はそれらの組み合わせから構成され、そのヘテロアルキルの炭素原子で、分子の残りの部分と結合している。そのようなヘテロアルキルの例は、例えば、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_3$ 、 $-CH(CH_3)OCH_3$ 、 $-CH_2NHCH_3$ 、 $-CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2NHCH_3$ 、又は $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$ である。本明細書中に別段の具体的な記述がない限り、ヘテロアルキルは任意選択で、例えば、オキソ、ハロゲン、アミノ、ニトリル、ニトロ、ヒドロキシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシ、アリール、シクロアルキ

40

50

ル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールなどで置換される。いくつかの実施形態では、ヘテロアルキルは任意選択で、オキソ、ハロゲン、メチル、エチル、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-NH_2$ 、又は $-NO_2$ で置換される。いくつかの実施形態では、ヘテロアルキルは任意選択で、オキソ、ハロゲン、メチル、エチル、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、又は $-OMe$ で置換される。いくつかの実施形態では、ヘテロアルキルは任意選択で、ハロゲンで置換される。

【0042】

「ヘテロシクロアルキル」は、2～23個の炭素原子並びに窒素、酸素、リン、ケイ素、及び硫黄からなる群から選択される1～8個のヘテロ原子を含む3～24員部分飽和又は完全飽和環ラジカルを意味する。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは完全に飽和している。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、窒素、酸素、及び硫黄からなる群より選択される1～3個のヘテロ原子を含む。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、窒素及び酸素からなる群より選択される1～3個のヘテロ原子を含む。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、1～3個の窒素を含む。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、1又は2個の窒素を含む。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、1個の窒素を含む。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、1個の窒素及び1個の酸素を含む。本明細書中に別段の具体的な記述がない限り、ヘテロシクロアルキルラジカルは、縮合環系（アリール若しくはヘテロアリール環と縮合する場合、ヘテロシクロアルキルは非芳香環原子を通して結合）、スピロ、又は架橋環系を含みうる、単環式、二環式、三環式、又は四環式環系であることができ；ヘテロシクロアルキルラジカル中の窒素、炭素、又は硫黄原子は任意選択で、酸化されてもよく；窒素原子は任意選択で、四級化されてもよい。代表的なヘテロシクロアルキルとしては、2～15個の炭素原子（ $C_2 \sim C_{15}$ 完全飽和ヘテロシクロアルキル若しくは $C_2 \sim C_{15}$ ヘテロシクロアルケニル）、2～10個の炭素原子（ $C_2 \sim C_{10}$ 完全飽和ヘテロシクロアルキル若しくは $C_2 \sim C_{10}$ ヘテロシクロアルケニル）、2～8個の炭素原子（ $C_2 \sim C_8$ 完全飽和ヘテロシクロアルキル若しくは $C_2 \sim C_8$ ヘテロシクロアルケニル）、2～7個の炭素原子（ $C_2 \sim C_7$ 完全飽和ヘテロシクロアルキル若しくは $C_2 \sim C_7$ ヘテロシクロアルケニル）、2～6個の炭素原子（ $C_2 \sim C_6$ 完全飽和ヘテロシクロアルキル若しくは $C_2 \sim C_6$ ヘテロシクロアルケニル）、2～5個の炭素原子（ $C_2 \sim C_5$ 完全飽和ヘテロシクロアルキル若しくは $C_2 \sim C_5$ ヘテロシクロアルケニル）、又は2～4個の炭素原子（ $C_2 \sim C_4$ 完全飽和ヘテロシクロアルキル若しくは $C_2 \sim C_4$ ヘテロシクロアルケニル）を有するヘテロシクロアルキルが挙げられるが、それらに限定されない。そのようなヘテロシクロアルキルラジカルの例としては、アジリジニル、アゼチジニル、オキセタニル、ジオキサニル、チエニル [1, 3] ジチアニル、デカヒドロイソキノリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、イソチアゾリジニル、イソオキサゾリジニル、モルホリニル、オクタヒドロインドリル、オクタヒドロイソインドリル、2-オキソピペラジニル、2-オキソピペリジニル、2-オキソピロリジニル、オキサゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、4-ピペリドニル、ピロリジニル、ピラゾリジニル、キヌクリジニル、チアゾリジニル、テトラヒドロフリル、トリチアニル、テトラヒドロピラニル、チオモルホリニル、チアモルホリニル、1-オキソチオモルホリニル、1,1-ジオキソチオモルホリニル、1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-1-イル、3-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-1-イル、メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサール-4-イル、及び2-オキソ-1,3-ジオキサール-4-イルが挙げられるが、それらに限定されない。ヘテロシクロアルキルという用語はまた、単糖、二糖、及びオリゴ糖を含むがそれらに限定されない、炭水化物のすべての環形態を包含する。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、環内に2～10個の炭素を有する。ヘテロシクロアルキルの炭素原子の数に言及する場合、ヘテロシクロアルキルの炭素原子の数は、ヘテロシクロアルキルを構成する原子（ヘテロ原子を含む）（すなわちヘテロシクロアルキル環の骨格原子）の総数と同じではないことが理解される。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、3～8員ヘテロシクロアルキルである。いくつかの実施形態

10

20

30

40

50

では、ヘテロシクロアルキルは、3～7員ヘテロシクロアルキルである。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、3～6員ヘテロシクロアルキルである。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、4～6員ヘテロシクロアルキルである。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、5～6員ヘテロシクロアルキルである。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、3～8員ヘテロシクロアルケニルである。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、3～7員ヘテロシクロアルケニルである。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、3～6員ヘテロシクロアルケニルである。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、4～6員ヘテロシクロアルケニルである。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、5～6員ヘテロシクロアルケニルである。本明細書中に別段の具体的な記述がない限り、ヘテロシクロアルキルは、以下に記載のように任意選択で、例えば、オキソ、ハロゲン、アミノ、ニトリル、ニトロ、ヒドロキシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシ、カルボキシル、カルボキシレート、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールなどで置換されうる。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは任意選択で、オキソ、ハロゲン、メチル、エチル、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $COMe$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-NH_2$ 、又は $-NO_2$ で置換される。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは任意選択で、ハロゲン、メチル、エチル、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、又は $-OMe$ で置換される。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは任意選択で、ハロゲンで置換される。

10

20

30

40

50

【0043】

「ヘテロアリール」は、1～13個の炭素原子、窒素、酸素、リン、及び硫黄からなる群より選択される1～6個のヘテロ原子、並びに少なくとも1つの芳香環を含む5～14員環系ラジカルを意味する。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは、窒素、酸素、及び硫黄からなる群より選択される1～3個のヘテロ原子を含む。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは、窒素及び酸素からなる群より選択される1～3個のヘテロ原子を含む。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは、1～3個の窒素を含む。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは、1又は2個の窒素を含む。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは、1個の窒素を含む。ヘテロアリールラジカルは、縮合環系（シクロアルキル若しくはヘテロシクロアルキル環と縮合する場合、ヘテロシクロアルキルは芳香環原子を通して結合）又は架橋環系を含みうる、単環式、二環式、三環式、又は四環式環系であることができ；ヘテロアリールラジカル中の窒素、炭素、又は硫黄原子は任意選択で、酸化されてもよく；窒素原子は任意選択で、四級化されてもよい。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは5～10員ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは5～6員ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは6員ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは5員ヘテロアリールである。例としては、アゼピニル、アクリジニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンジンドリル、ベンゾジオキサリル、ベンゾフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾ [b] [1, 4] ジオキセピニル、1, 4-ベンゾジオキサニル、ベンゾナフトフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾジオキシニル、ベンゾピラニル、ベンゾピラノニル、ベンゾフラニル、ベンゾフラノニル、ベンゾチエニル（ベンゾチオフエニル）、ベンゾトリアゾリル、ベンゾ [4, 6] イミダゾ [1, 2-a] ピリジニル、カルバゾリル、シンノリニル、ジベンゾフラニル、ジベンゾチオフエニル、フラニル、フラノニル、イソチアゾリル、イミダゾリル、インダゾリル、インドリル、イソインドリル、インドリニル、イソインドリニル、イソキノリル、インドリジニル、イソオキサゾリル、ナフチリジニル、オキサジアゾリル、2-オキソアゼピニル、オキサゾリル、オキシラニル、1-オキシドピリジニル、1-オキシドピリミジニル、1-オキシドピラジニル、1-オキシドピリダジニル、1-フェニル-1H-ピロリル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、フタラジニル、プテリジニル、プリニル、ピロリル、ピラゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、キノリニル、キヌクリジニル、イソキノリニル、

テトラヒドロキノリニル、チアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、トリアジニル、及びチオフェニル（すなわち、チエニル）が挙げられるが、それらに限定されない。本明細書中に別段の具体的な記述がない限り、ヘテロアリールは任意選択で、例えば、ハロゲン、アミノ、ニトリル、ニトロ、ヒドロキシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシ、カルボキシル、カルボキシレート、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールなどで置換されうる。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは任意選択で、ハロゲン、メチル、エチル、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-COOMe$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-NH_2$ 、又は $-NO_2$ で置換される。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは任意選択で、ハロゲン、メチル、エチル、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、又は $-OMe$ で置換される。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは任意選択で、ハロゲンで置換される。

10

【0044】

「任意選択の」又は「任意選択で」という用語は、その後に記載される事象又は状況が生じても生じなくてもよいこと、並びにその記載には、前記事象又は状況が生じる場合及び生じない場合が含まれることを意味する。例えば、「任意選択で置換されるアルキル」とは、上記定義の「アルキル」又は「置換アルキル」のいずれかを意味する。さらに、任意選択で置換される基は、非置換であっても（例えば、 $-CH_2CH_3$ ）、完全置換であっても（例えば、 $-CF_2CF_3$ ）、一置換であっても（例えば、 $-CH_2CH_2F$ ）、又は完全置換と一置換の間のいずれかのレベルでの置換であってもよい（例えば、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CF_2CH_3$ 、 $-CFHCHF_2$ など）。1つ又は複数の置換基を含有する基に関して、そのような基が、立体的に実用的でない、且つ／又は合成的に実現不可能な置換基又は置換パターンを導入することを意図していないことは、当業者には理解されるであろう。したがって、記載された任意の置換基は一般に、約1,000ダルトン、より典型的には約500ダルトンまでの最大分子量を有するものとして理解されるべきである。

20

【0045】

任意選択の置換基に言及するとき、「1つ又は複数の」という用語は、対象となる基が任意選択で、1つ、2つ、3つ、又は4つの置換基で置換されることを意味する。いくつかの実施形態では、対象となる基は任意選択で、1つ、2つ、又は3つの置換基で置換される。いくつかの実施形態では、対象となる基は任意選択で、1つ又は2つの置換基で置換される。いくつかの実施形態では、対象となる基は任意選択で、1つの置換基で置換される。いくつかの実施形態では、対象となる基は任意選択で、2つの置換基で置換される。

30

【0046】

「有効量」又は「治療有効量」は、哺乳動物対象に単回投与又は一連の投与の一部のいずれかとして投与され、所望の治療効果を発揮するのに有効な化合物の量を意味する。

【0047】

本明細書で使用される「治療する」、「治療すること」又は「治療」という用語は、疾患若しくは病態の少なくとも1つの症状を緩和する、和らげる、若しくは寛解させること、さらなる症状を予防すること、疾患若しくは病態を抑制すること、例えば、疾患若しくは病態の進行を停止させること、疾患若しくは病態を軽減すること、疾患若しくは病態の退縮を引き起こすこと、疾患若しくは病態によって引き起こされる状態を軽減すること、又は疾患若しくは病態の症状を止めることを含む。

40

【0048】

本明細書で使用される場合、「DGKに関連する疾患又は障害」又は代替として「DGK介在性疾患又は障害」は、DGKが役割を果たすことが知られている、又は疑われている任意の疾患又は他の有害な状態を意味する。

【0049】

本明細書で使用される場合、「DGK α に関連する疾患又は障害」又は代替として「DGK α 介在性疾患又は障害」は、DGK α が役割を果たすことが知られている、又は疑わ

50

れている任意の疾患又は他の有害な状態を意味する。

【0050】

本明細書で使用される場合、「DGK γ に関連する疾患又は障害」又は代替として「DGK γ 介在性疾患又は障害」は、DGK γ が役割を果たすことが知られている、又は疑われている任意の疾患又は他の有害な状態を意味する。

【0051】

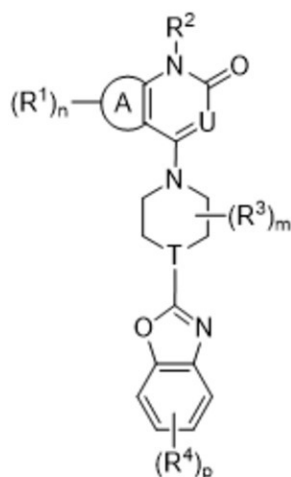
化合物

本明細書に記載されるのは、DGK、とりわけDGK α に関連する疾患又は障害に治療に有用な化合物又はその薬学的に許容される塩である。

【0052】

本明細書に開示されるのは、式(I)の化合物：

【化15】



式(I)

又はその薬学的に許容される塩であって、

式中：

環Aは、フェニル又は6員ヘテロアリールであり；

各R¹は、独立して、ハロゲン、-CN、-NO₂、-OH、-OR^a、-OC(=O)R^a、-OC(=O)OR^b、-OC(=O)NR^cR^d、-SH、-SR^a、-S(=O)R^a、-S(=O)₂R^a、-S(=O)₂NR^cR^d、-NR^cR^d、-NR^bC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b、-NR^bS(=O)₂R^a、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆ハロアルキル、C₁~C₆ヒドロキシアルキル、C₁~C₆アミノアルキル、C₁~C₆ヘテロアルキル、C₂~C₆アルケニル、C₂~C₆アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、又はヘテロアリールであり；各アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールは、任意選択で独立して、1つ若しくは複数のRで置換され；

nは、0~4であり；

R²は、水素、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆ハロアルキル、C₁~C₆ヒドロキシアルキル、C₁~C₆アミノアルキル、C₁~C₆ヘテロアルキル、シクロアルキル、又はヘテロシクロアルキルであり；

Uは、N又はCR^Uであり；

R^Uは、水素、ハロゲン、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆ハロアルキル、C₁~C₆ヒドロキシアルキル、C₁~C₆アミノアルキル、C₁~C₆ヘテロアルキル、C₂~C₆アルケニル、C₂~C₆アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、又はヘ

テロアリアルであり；各アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリアル、及びヘテロアリアルは、任意選択で独立して、1つ若しくは複数のRで置換され；

各R³は、独立して、ハロゲン、-CN、-NO₂、-OH、-OR^a、-OC(=O)R^a、-OC(=O)OR^b、-OC(=O)NR^cR^d、-SH、-SR^a、-S(=O)R^a、-S(=O)₂R^a、-S(=O)₂NR^cR^d、-NR^cR^d、-NR^bC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b、-NR^bS(=O)₂R^a、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆ハロアルキル、C₁~C₆ヒドロキシアルキル、C₁~C₆アミノアルキル、C₁~C₆ヘテロアルキル、C₂~C₆アルケニル、C₂~C₆アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリアル、又はヘテロアリアルであり；各アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリアル、及びヘテロアリアルは、任意選択で独立して、1つ若しくは複数のRで置換され；

又は同じ原子上の2つのR³は、一緒になってオキソを形成し；

又は隣接する炭素上の2つのR³は、一緒になってアルケニレンを形成し；

又は同じ若しくは異なる炭素上の2つのR³は、一緒になって、それぞれ任意選択で、1つ若しくは複数のRで置換されるシクロアルキル若しくはヘテロシクロアルキルを形成し；

mは、0~8であり；

Tは、N又はCR^Tであり；

R^Tは、水素、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆ハロアルキル、C₁~C₆ヒドロキシアルキル、C₁~C₆アミノアルキル、又はC₁~C₆ヘテロアルキルであり；

各R⁴は、独立して、ハロゲン、-CN、-NO₂、-OH、-OR^a、-OC(=O)R^a、-OC(=O)OR^b、-OC(=O)NR^cR^d、-SH、-SR^a、-S(=O)R^a、-S(=O)₂R^a、-S(=O)₂NR^cR^d、-NR^cR^d、-NR^bC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b、-NR^bS(=O)₂R^a、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆ハロアルキル、C₁~C₆ヒドロキシアルキル、C₁~C₆アミノアルキル、C₁~C₆ヘテロアルキル、C₂~C₆アルケニル、C₂~C₆アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリアル、又はヘテロアリアルであり；各アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリアル、及びヘテロアリアルは、任意選択で独立して、1つ若しくは複数のRで置換され；

pは、0~4であり；

各R^aは、独立して、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆ハロアルキル、C₁~C₆ヒドロキシアルキル、C₁~C₆アミノアルキル、C₁~C₆ヘテロアルキル、C₂~C₆アルケニル、C₂~C₆アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリアル、ヘテロアリアル、C₁~C₆アルキレン(シクロアルキル)、C₁~C₆アルキレン(ヘテロシクロアルキル)、C₁~C₆アルキレン(アリアル)、又はC₁~C₆アルキレン(ヘテロアリアル)であり、各アルキル、アルキレン、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリアル、及びヘテロアリアルは、独立して任意選択で、1つ若しくは複数のRで置換され；

又は2つのR^aは、これらが結合する原子と一緒に、任意選択で、1つ若しくは複数のRで置換されるヘテロシクロアルキルを形成し；

各R^bは、独立して、水素、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆ハロアルキル、C₁~C₆ヒドロキシアルキル、C₁~C₆アミノアルキル、C₁~C₆ヘテロアルキル、C₂~C₆アルケニル、C₂~C₆アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリアル、ヘテロアリアル、C₁~C₆アルキレン(シクロアルキル)、C₁~C₆アルキレン(ヘテロシクロアルキル)、C₁~C₆アルキレン(アリアル)、又はC₁~C₆アルキレン(ヘテロアリアル)であり、各アルキル、アルキレン、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリアル、及びヘテロアリアルは、独立して任意

10

20

30

40

50

選択で、1つ若しくは複数のRで置換され；

又は2つのR^bは、これらが結合する原子と一緒にあって、任意選択で、1つ若しくは複数のRで置換されるヘテロシクロアルキルを形成し；

R^c及びR^dは、それぞれ独立して、水素、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆ヒドロキシアルキル、C₁～C₆アミノアルキル、C₁～C₆ヘテロアルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、C₁～C₆アルキレン（シクロアルキル）、C₁～C₆アルキレン（ヘテロシクロアルキル）、C₁～C₆アルキレン（アリール）、又はC₁～C₆アルキレン（ヘテロアリール）であり、各アルキル、アルキレン、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールは、独立して任意選択で、1つ若しくは複数のRで置換され；

10

又はR^c及びR^dは、これらが結合する原子と一緒にあって、任意選択で、1つ若しくは複数のRで置換されるヘテロシクロアルキルを形成し；並びに

各Rは、独立して、ハロゲン、-CN、-OH、-S(=O)CH₃、-S(=O)₂CH₃、-S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂NHCH₃、-S(=O)₂N(CH₃)₂、-NH₂、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-C(=O)CH₃、-C(=O)OH、-C(=O)OCH₃、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシ、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆ヒドロキシアルキル、C₁～C₆アミノアルキル、C₁～C₆ヘテロアルキル、又はC₃～C₆シクロアルキルであり；

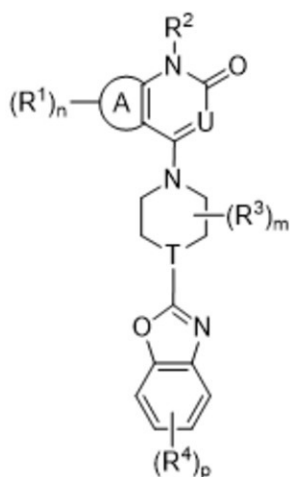
又は同じ原子上の2つのRは、オキソを形成する、
化合物、又はその薬学的に許容される塩である。

20

【0053】

本明細書に開示されるのは、式(I)：

【化16】



30

式(I)

の化合物、又はその薬学的に許容される塩であって、
前記式(I)中：

40

環Aは、フェニル又は6員ヘテロアリールであり；

各R¹は、独立して、ハロゲン、-CN、-NO₂、-OH、-OR^a、-OC(=O)R^a、-OC(=O)OR^b、-OC(=O)NR^cR^d、-SH、-SR^a、-S(=O)R^a、-S(=O)₂R^a、-S(=O)₂NR^cR^d、-NR^cR^d、-NR^bC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b、-NR^bS(=O)₂R^a、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆ヒドロキシアルキル、C₁～C₆アミノアルキル、C₁～C₆ヘテロアルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、又はヘテロアリールであり；

50

各アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリー
ル、及びヘテロアリールは、任意選択で独立して、1つ若しくは複数のRで置換され；

nは、0～4であり；

R²は、水素、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆ヒドロキシ
アルキル、C₁～C₆アミノアルキル、C₁～C₆ヘテロアルキル、シクロアルキル、又
はヘテロシクロアルキルであり；

Uは、N又はCR^Uであり；

R^Uは、水素、ハロゲン、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C
(=O)OR^b、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆ヒドロキシ
アルキル、C₁～C₆アミノアルキル、C₁～C₆ヘテロアルキル、C₂～C₆アルケニ
ル、C₂～C₆アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、又はヘ
テロアリールであり；各アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシ
クロアルキル、アリール、及びヘテロアリールは、任意選択で独立して、1つ若しくは複
数のRで置換され；

各R³は、独立して、ハロゲン、-CN、-NO₂、-OH、-OR^a、-OC(=O)
R^a、-OC(=O)OR^b、-OC(=O)NR^cR^d、-SH、-SR^a、-S(=O)
R^a、-S(=O)₂R^a、-S(=O)₂NR^cR^d、-NR^cR^d、-NR^bC
(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b、-NR^bS
(=O)₂R^a、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C₁
～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆ヒドロキシアルキル、C₁～C₆
アミノアルキル、C₁～C₆ヘテロアルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキ
ニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、又はヘテロアリールであり；
各アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリー
ル、及びヘテロアリールは、任意選択で独立して、1つ若しくは複数のRで置換され；

又は同じ原子上の2つのR³は、一緒になってオキソを形成し；

又は同じ若しくは異なる炭素上の2つのR³は、一緒になってシクロアルキル若しくは
ヘテロシクロアルキルを形成し、それぞれ任意選択で、1つ若しくは複数のRで置換され
；

mは、0～8であり；

Tは、N又はCR^Tであり；

R^Tは、水素、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆ヒドロキシ
アルキル、C₁～C₆アミノアルキル、又はC₁～C₆ヘテロアルキルであり；

各R⁴は、独立して、ハロゲン、-CN、-NO₂、-OH、-OR^a、-OC(=O)
R^a、-OC(=O)OR^b、-OC(=O)NR^cR^d、-SH、-SR^a、-S(=O)
R^a、-S(=O)₂R^a、-S(=O)₂NR^cR^d、-NR^cR^d、-NR^bC
(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b、-NR^bS
(=O)₂R^a、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C₁
～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆ヒドロキシアルキル、C₁～C₆
アミノアルキル、C₁～C₆ヘテロアルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキ
ニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、又はヘテロアリールであり；
各アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリー
ル、及びヘテロアリールは、任意選択で独立して、1つ若しくは複数のRで置換され；

pは、0～4であり；

各R^aは、独立して、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆ヒド
ロキシアルキル、C₁～C₆アミノアルキル、C₁～C₆ヘテロアルキル、C₂～C₆ア
ルケニル、C₂～C₆アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、
ヘテロアリール、C₁～C₆アルキレン(シクロアルキル)、C₁～C₆アルキレン(ヘ
テロシクロアルキル)、C₁～C₆アルキレン(アリール)、又はC₁～C₆アルキレン
(ヘテロアリール)であり、各アルキル、アルキレン、アルケニル、アルキニル、シクロ
アルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールは、独立して任意選択

10

20

30

40

50

で、1つ若しくは複数のRで置換され；

又は2つのR^aは、これらが結合する原子と一緒にあって、任意選択で、1つ若しくは複数のRで置換されるヘテロシクロアルキルを形成し；

各R^bは、独立して、水素、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆ヒドロキシアルキル、C₁～C₆アミノアルキル、C₁～C₆ヘテロアルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、C₁～C₆アルキレン（シクロアルキル）、C₁～C₆アルキレン（ヘテロシクロアルキル）、C₁～C₆アルキレン（アリール）、又はC₁～C₆アルキレン（ヘテロアリール）であり、各アルキル、アルキレン、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールは、独立して任意選択で、1つ若しくは複数のRで置換され；

10

又は2つのR^bは、これらが結合する原子と一緒にあって、1つ若しくは複数のRで、任意選択で置換されるヘテロシクロアルキルを形成し；

R^c及びR^dは、それぞれ独立して、水素、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆ヒドロキシアルキル、C₁～C₆アミノアルキル、C₁～C₆ヘテロアルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、C₁～C₆アルキレン（シクロアルキル）、C₁～C₆アルキレン（ヘテロシクロアルキル）、C₁～C₆アルキレン（アリール）、又はC₁～C₆アルキレン（ヘテロアリール）であり、各アルキル、アルキレン、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールは、独立して任意選択で、1つ若しくは複数のRで置換され；

20

又はR^c及びR^dは、これらが結合する原子と一緒にあって、1つ若しくは複数のRで、任意選択で置換されるヘテロシクロアルキルを形成し；並びに

各Rは、独立して、ハロゲン、-CN、-OH、-S(=O)CH₃、-S(=O)₂CH₃、-S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂NHCH₃、-S(=O)₂N(CH₃)₂、-NH₂、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-C(=O)CH₃、-C(=O)OH、-C(=O)OCH₃、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシ、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆ヒドロキシアルキル、C₁～C₆アミノアルキル、C₁～C₆ヘテロアルキル、又はC₃～C₆シクロアルキルであり；

又は同じ原子上の2つのRは、オキソを形成する、化合物、又はその薬学的に許容される塩である。

30

【0054】

式(I)の化合物のいくつかの実施形態では、環Aは、フェニルである。式(I)の化合物のいくつかの実施形態では、環Aは、6員ヘテロアリールである。式(I)の化合物のいくつかの実施形態では、環Aは、ピリジニルである。

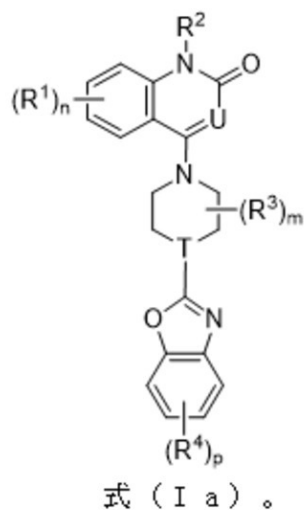
【0055】

式(I)の化合物のいくつかの実施形態では、前記化合物は、式(Ia)：

40

50

【化 1 7】



10

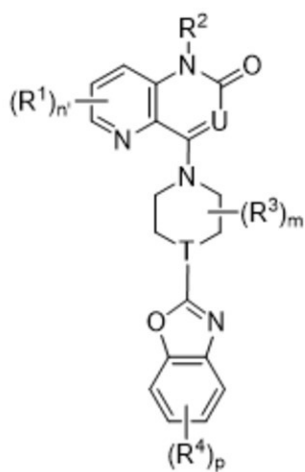
である。

【 0 0 5 6】

式 (I) の化合物のいくつかの実施形態では、前記化合物は、式 (I b) :

【化 1 8】

20



; 式中、n' は、0 ~ 3 である。

30

である。

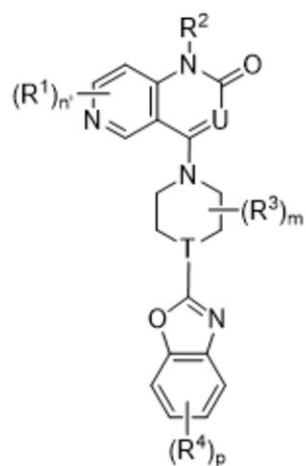
【 0 0 5 7】

式 (I b) 式 (I) の化合物のいくつかの実施形態では、前記化合物は、式 (I c) :

40

50

【化 1 9】



10

；式中、 n' は、0～3である。

式 (I c)

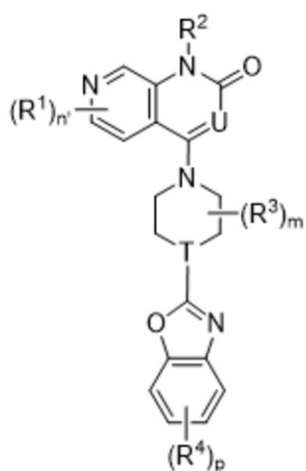
である。

【0058】

式 (I) の化合物のいくつかの実施形態では、前記化合物は、式 (I d) :

20

【化 2 0】



30

；式中、 n' は、0～3である。

式 (I d)

である。

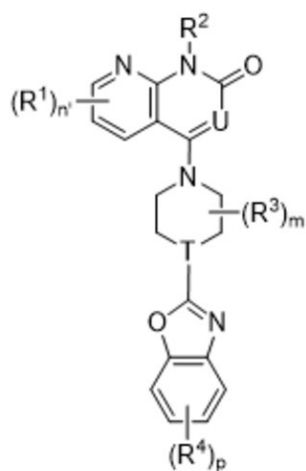
【0059】

式 (I) の化合物のいくつかの実施形態では、前記化合物は、式 (I e) :

40

50

【化 2 1】

；式中、 n' は、0～3である。

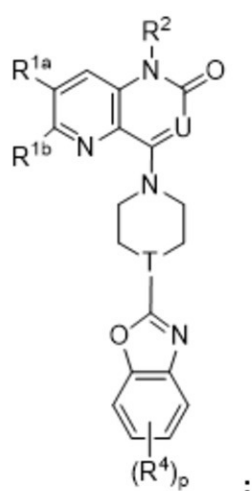
式 (I e)

である。

【0060】

式 (I) の化合物のいくつかの実施形態では、前記化合物は、式 (I f) :

【化 2 2】



；

式 (I f)

であり、

式中、各 R^{1a} 及び R^{1b} は、独立して、 R^1 から選択される。

【0061】

式 (I) の化合物のいくつかの実施形態では、前記化合物は、式 (I g) :

10

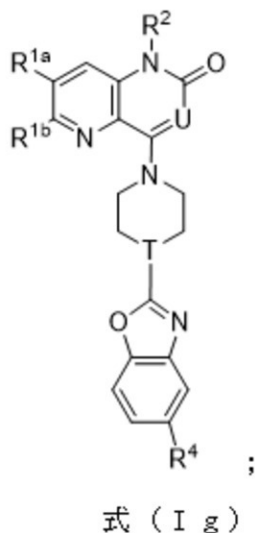
20

30

40

50

【化 2 3】



10

であり、

式中、各 R^{1a} 及び R^{1b} は、独立して、 R^1 から選択される。

20

【0062】

式 (I b) の化合物のいくつかの実施形態では、 n は、1 又は 2 であり；各 R^1 は、独立して、 $-CN$ 、 $-O-$ ヘテロシクロアルキル、 $-O-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-O-C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-O-C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、又は $-O-C_1 \sim C_6$ アミノアルキルであり； R^2 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり； T は、 CH であり； U は、 N 又は CH であり； p は、1 又は 2 であり；及び各 R^4 は、独立して、ハロゲン又は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。式 (I b) の化合物のいくつかの実施形態では、 p は、1 である。式 (I b) の化合物のいくつかの実施形態では、 p は、2 である。いくつかの実施形態では、 R^4 は、 F などのハロゲンである。いくつかの実施形態では、 R^4 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルである。式 (I b) の化合物のいくつかの実施形態では、 R^4 は、 $C_1 \sim C_3$ アルキルである。式 (I b) の化合物のいくつかの実施形態では、 R^4 は、メチルである。いくつかの実施形態では、 R^2 は、 $C_1 \sim C_3$ アルキルである。式 (I b) の化合物のいくつかの実施形態では、 R^2 は、メチルである。式 (I b) の化合物のいくつかの実施形態では、 U は、 N である。いくつかの実施形態では、 U は、 CH である。式 (I b) の化合物のいくつかの実施形態では、各 R^1 は、独立して、 $-CN$ 、 $-O-$ ヘテロシクロアルキル、 $-O-C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-O-C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、又は $-O-C_1 \sim C_6$ アミノアルキルである。式 (I b) の化合物のいくつかの実施形態では、各 R^1 は、独立して、 $-CN$ 又は $-O-$ ヘテロシクロアルキルである。式 (I b) の化合物のいくつかの実施形態では、各 R^1 は、独立して、 $-CN$ 又は $-O-C_1 \sim C_6$ ハロアルキルである。式 (I b) の化合物のいくつかの実施形態では、各 R^1 は、独立して、 $-CN$ 又は $-O-C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキルである。式 (I b) の化合物のいくつかの実施形態では、各 R^1 は、独立して、 $-CN$ 又は $-O-C_1 \sim C_3$ ヒドロキシアルキルである。式 (I b) の化合物のいくつかの実施形態では、各 R^1 は、独立して、 $-CN$ 又は $-O-C_1 \sim C_6$ アミノアルキルである。式 (I b) の化合物のいくつかの実施形態では、各 R^1 は、独立して、 $-CN$ 又は $-O-CH_2CH_2OH$ である。式 (I b) の化合物のいくつかの実施形態では、少なくとも 1 つの R^1 は、 CN である。式 (I b) の化合物のいくつかの実施形態では、 n' は、1 である。式 (I b) の化合物のいくつかの実施形態では、 n' は、2 である。

30

40

【0063】

式 (I f) の化合物のいくつかの実施形態では、各 R^{1a} 及び R^{1b} は、独立して、 $-CN$ 、 $-O-$ ヘテロシクロアルキル、 $-O-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-O-C_1 \sim C_6$ ハロ

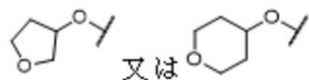
50

形態では、 R^{1a} は、 $-O-CH_2CH_2OH$ であり、 R^{1b} は、 CN である。

【0065】

式 (I f) 又は (I g) の化合物のいくつかの実施形態では、 R^{1a} は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1\sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1\sim C_6$ アミノアルキル、 $C_1\sim C_6$ ヘテロアルキル、シクロアルキル、又はヘテロシクロアルキルである。式 (I f) 又は (I g) の化合物のいくつかの実施形態では、 R^{1a} は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル、又は $C_1\sim C_6$ ハロアルキルである。式 (I f) 又は (I g) の化合物のいくつかの実施形態では、 R^{1a} は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル、又は $C_1\sim C_6$ ハロアルキルである。式 (I f) 又は (I g) の化合物のいくつかの実施形態では、 R^{1a} は、ハロゲン又は $-CN$ である。式 (I f) 又は (I g) の化合物のいくつかの実施形態では、 R^{1a} は、ハロゲンである。式 (I f) 又は (I g) の化合物のいくつかの実施形態では、 R^{1a} は、フルオロ又はクロロである。式 (I f) 又は (I g) の化合物のいくつかの実施形態では、 R^{1a} は、 $-CN$ である。式 (I f) 又は (I g) の化合物のいくつかの実施形態では、 R^{1a} は、独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR^a$ 、又は $-NR^cR^d$ である。式 (I f) 又は (I g) の化合物のいくつかの実施形態では、 R^{1a} は、 $-CN$ 又は $-OR^a$ である。式 (I f) 又は (I g) の化合物のいくつかの実施形態では、 R^{1a} は、 $-CN$ 、 $-O$ -ヘテロシクロアルキル、 $-O-C_1\sim C_6$ アルキル、 $-O-C_1\sim C_6$ ハロアルキル、 $-O-C_1\sim C_6$ ヒドロキシアルキル、又は $-O-C_1\sim C_6$ アミノアルキルである。式 (I f) 又は (I g) の化合物のいくつかの実施形態では、 R^{1a} は、 $-CN$ 、 $-O$ -ヘテロシクロアルキル、 $-O-C_1\sim C_3$ アルキル、 $-O-C_1\sim C_3$ ハロアルキル、 $-O-C_1\sim C_3$ ヒドロキシアルキル、又は $-O-C_1\sim C_3$ アミノアルキルである。式 (I f) 又は (I g) の化合物のいくつかの実施形態では、 R^{1a} は、独立して、 $-CN$ 又は $-NR^cR^d$ である。式 (I f) 又は (I g) の化合物のいくつかの実施形態では、 $-OR^a$ は、 $-O$ -ヘテロシクロアルキル、 $-O-C_1\sim C_6$ アルキル、 $-O-C_1\sim C_6$ ハロアルキル、 $-O-C_1\sim C_6$ ヒドロキシアルキル、又は $-O-C_1\sim C_6$ アミノアルキルである。式 (I f) 又は (I g) の化合物のいくつかの実施形態では、 $-OR^a$ は、 $-O$ -ヘテロシクロアルキルであり、前記ヘテロシクロアルキルは、5員又は6員環である。式 (I f) 又は (I g) の化合物のいくつかの実施形態では、 $-OR^a$ は、以下の

【化24】



である。式 (I f) 又は (I g) の化合物のいくつかの実施形態では、 $-OR^a$ は、 $-O-C_1\sim C_6$ アルキルである。式 (I f) 又は (I g) の化合物のいくつかの実施形態では、 $-OR^a$ は、 $-O-C_1\sim C_6$ ハロアルキルである。式 (I f) 又は (I g) の化合物のいくつかの実施形態では、 $-OR^a$ は、 $-O-C_1\sim C_6$ ヒドロキシアルキルである。式 (I f) 又は (I g) の化合物のいくつかの実施形態では、 $-OR^a$ は、 $-O-C_1\sim C_6$ アミノアルキルである。

【0066】

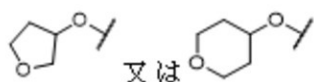
式 (I f) 又は (I g) の化合物のいくつかの実施形態では、 R^{1b} は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1\sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1\sim C_6$ アミノアルキル、 $C_1\sim C_6$ ヘテロアルキル、シクロアルキル、又はヘテロシクロアルキルである。式 (I f) 又は (I g) の化合物のいくつかの実施形態では、 R^{1b} は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $C_1\sim C_6$ ア

ルキル、又は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルである。式(I f)又は(I g)の化合物のいくつかの実施形態では、 R^{1b} は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、又は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルである。式(I f)又は(I g)の化合物のいくつかの実施形態では、 R^{1b} は、ハロゲン又は $-CN$ である。式(I f)又は(I g)の化合物のいくつかの実施形態では、 R^{1b} は、ハロゲンである。式(I f)又は(I g)の化合物のいくつかの実施形態では、 R^{1b} は、フルオロ又はクロロである。式(I f)又は(I g)の化合物のいくつかの実施形態では、 R^{1b} は、 $-CN$ である。式(I f)又は(I g)の化合物のいくつかの実施形態では、 R^{1b} は、独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR^a$ 、又は $-NR^cR^d$ である。式(I f)又は(I g)の化合物のいくつかの実施形態では、 R^{1b} は、 $-CN$ 又は $-OR^a$ である。式(I f)又は(I g)の化合物のいくつかの実施形態では、 R^{1b} は、 $-CN$ 、 $-O$ -ヘテロシクロアルキル、 $-O-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-O-C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-O-C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、又は $-O-C_1 \sim C_6$ アミノアルキルである。式(I f)又は(I g)の化合物のいくつかの実施形態では、 R^{1b} は、 $-CN$ 、 $-O$ -ヘテロシクロアルキル、 $-O-C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-O-C_1 \sim C_3$ ハロアルキル、 $-O-C_1 \sim C_3$ ヒドロキシアルキル、又は $-O-C_1 \sim C_3$ アミノアルキルである。式(I f)又は(I g)の化合物のいくつかの実施形態では、 R^{1b} は、独立して、 $-CN$ 又は $-NR^cR^d$ である。式(I f)又は(I g)の化合物のいくつかの実施形態では、 $-OR^a$ は、 $-O$ -ヘテロシクロアルキル、 $-O-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-O-C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-O-C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、又は $-O-C_1 \sim C_6$ アミノアルキルである。式(I f)又は(I g)の化合物のいくつかの実施形態では、 $-OR^a$ は、 $-O$ -ヘテロシクロアルキルであり、前記ヘテロシクロアルキルは、5員又は6員環である。式(I f)又は(I g)の化合物のいくつかの実施形態では、 $-OR^a$ は、以下の

10

20

【化25】



である。式(I f)又は(I g)の化合物のいくつかの実施形態では、 $-OR^a$ は、 $-O-C_1 \sim C_6$ アルキルである。式(I f)又は(I g)の化合物のいくつかの実施形態では、 $-OR^a$ は、 $-O-C_1 \sim C_6$ ハロアルキルである。式(I f)又は(I g)の化合物のいくつかの実施形態では、 $-OR^a$ は、 $-O-C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキルである。式(I f)又は(I g)の化合物のいくつかの実施形態では、 $-OR^a$ は、 $-O-C_1 \sim C_6$ アミノアルキルである。

30

【0067】

式(I)又は(I a)の化合物のいくつかの実施形態では、 n は、0、1、2、3、又は4である。式(I)又は(I a)の化合物のいくつかの実施形態では、 n は0~2である。式(I)又は(I a)の化合物のいくつかの実施形態では、 n は、0又は1である。式(I)又は(I a)の化合物のいくつかの実施形態では、 n は、2である。式(I)又は(I a)の化合物のいくつかの実施形態では、 n は、1である。式(I)又は(I a)の化合物のいくつかの実施形態では、 n は、0である。

40

【0068】

式(I b)~(I e)の化合物のいくつかの実施形態では、 n' は、0、1、2、又は3である。式(I b)~(I e)の化合物のいくつかの実施形態では、 n' は、0~2である。式(I b)~(I e)の化合物のいくつかの実施形態では、 n' は、0又は1である。式(I b)~(I e)の化合物のいくつかの実施形態では、 n' は、2である。式(I b)~(I e)の化合物のいくつかの実施形態では、 n' は、1である。式(I b)~(I e)の化合物のいくつかの実施形態では、 n' は、0である。

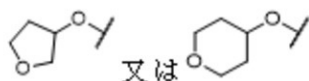
【0069】

50

式 (I) 又は (I a) ~ (I g) の化合物のいくつかの実施形態では、各 R^1 は、独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アミノアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、シクロアルキル、又はヘテロシクロアルキルである。式 (I) 又は (I a) ~ (I g) の化合物のいくつかの実施形態では、各 R^1 は、独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、又は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルである。

式 (I) 又は (I a) ~ (I g) の化合物のいくつかの実施形態では、各 R^1 は、独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、又は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルである。式 (I) 又は (I a) ~ (I g) の化合物のいくつかの実施形態では、各 R^1 は、独立して、ハロゲン又は $-CN$ である。式 (I) 又は (I a) ~ (I g) の化合物のいくつかの実施形態では、各 R^1 は、独立して、ハロゲンである。式 (I) 又は (I a) ~ (I g) の化合物のいくつかの実施形態では、各 R^1 は、独立して、フルオロ又はクロロである。式 (I) 又は (I a) ~ (I g) の化合物のいくつかの実施形態では、各 R^1 は、独立して、 $-CN$ である。式 (I) 又は (I a) ~ (I g) の化合物のいくつかの実施形態では、各 R^1 は、独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR^a$ 、又は $-NR^cR^d$ である。式 (I) 又は (I a) ~ (I g) の化合物のいくつかの実施形態では、各 R^1 は、独立して、 $-CN$ 又は $-OR^a$ である。式 (I) 又は (I a) ~ (I g) の化合物のいくつかの実施形態では、各 R^1 は、独立して、 $-CN$ 、 $-O$ -ヘテロシクロアルキル、 $-O-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-O-C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-O-C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、又は $-O-C_1 \sim C_6$ アミノアルキルである。式 (I) 又は (I a) ~ (I g) の化合物のいくつかの実施形態では、各 R^1 は、独立して、 $-CN$ 、 $-O$ -ヘテロシクロアルキル、 $-O-C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-O-C_1 \sim C_3$ ハロアルキル、 $-O-C_1 \sim C_3$ ヒドロキシアルキル、又は $-O-C_1 \sim C_3$ アミノアルキルである。式 (I) 又は (I a) ~ (I g) の化合物のいくつかの実施形態では、各 R^1 は、独立して、 $-CN$ 又は $-NR^cR^d$ である。式 (I) 又は (I a) ~ (I g) の化合物のいくつかの実施形態では、 $-OR^a$ は、 $-O$ -ヘテロシクロアルキル、 $-O-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-O-C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-O-C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、又は $-O-C_1 \sim C_6$ アミノアルキルである。式 (I) 又は (I a) ~ (I g) の化合物のいくつかの実施形態では、 $-OR^a$ は、 $-O$ -ヘテロシクロアルキルであり、前記ヘテロシクロアルキルは、5 員又は 6 員環である。式 (I) 又は (I a) ~ (I g) の化合物のいくつかの実施形態では、 $-OR^a$ は、以下の

【化 2 6】



である。式 (I) 又は (I a) ~ (I g) の化合物のいくつかの実施形態では、 $-OR^a$ は、 $-O-C_1 \sim C_6$ アルキルである。式 (I) 又は (I a) ~ (I g) の化合物のいくつかの実施形態では、 $-OR^a$ は、 $-O-C_1 \sim C_6$ ハロアルキルである。式 (I) 又は (I a) ~ (I g) の化合物のいくつかの実施形態では、 $-OR^a$ は、 $-O-C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキルである。式 (I) 又は (I a) ~ (I g) の化合物のいくつかの実施形態では、 $-OR^a$ は、 $-O-C_1 \sim C_6$ アミノアルキルである。いくつかの実施形態では、各 R^1 は、独立して、 $-CN$ 、 $-O$ -ヘテロシクロアルキル、 $-O-C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-O-C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、又は $-O-C_1 \sim C_6$ アミノアルキルである。いくつかの実施形態では、各 R^1 は、独立して、 $-CN$ 又は $-O$ -ヘテロシクロアルキルである。いくつかの実施形態では、各 R^1 は、独立して、 $-CN$ 又は $-O-C_1 \sim C_6$ ハロアルキルである。いくつかの実施形態では、各 R^1 は、独立して、 $-CN$ 又は $-O-C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキルである。いくつかの実施形態では、各 R^1 は

、独立して、 $-\text{CN}$ 又は $-\text{O}-\text{C}_1\sim\text{C}_3$ ヒドロキシアルキルである。いくつかの実施形態では、各 R^1 は、独立して、 $-\text{CN}$ 又は $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ である。いくつかの実施形態では、各 R^1 は、独立して、 $-\text{CN}$ 又は $-\text{O}-\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アミノアルキルである。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの R^1 は、 $-\text{CN}$ である。

【0070】

式(I)又は(Ia)～(Ig)の化合物のいくつかの実施形態では、 R^2 は、水素又は $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキルである。式(I)又は(Ia)～(Ig)の化合物のいくつかの実施形態では、 R^2 は、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキルである。式(I)又は(Ia)～(Ig)の化合物のいくつかの実施形態では、 R^2 は、 $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルキルである。式(I)又は(Ia)～(Ig)の化合物のいくつかの実施形態では、 R^2 は、メチルである。

10

【0071】

式(I)又は(Ia)～(Ig)の化合物のいくつかの実施形態では、 U は、 N である。式(I)又は(Ia)～(Ig)の化合物のいくつかの実施形態では、 U は、 CR^{U} である。

【0072】

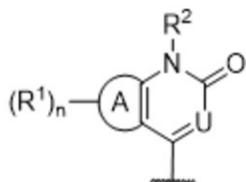
式(I)又は(Ia)～(Ig)の化合物のいくつかの実施形態では、 R^{U} は、水素、ハロゲン、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^{\text{a}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ハロアルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ヒドロキシアルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アミノアルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ヘテロアルキル、シクロアルキル、又はヘテロシクロアルキルである。式(I)又は(Ia)～(Ig)の化合物のいくつかの実施形態では、 R^{U} は、水素、ハロゲン、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ハロアルキルである。式(I)又は(Ia)～(Ig)の化合物のいくつかの実施形態では、 R^{U} は、水素である。

20

【0073】

式(I)の化合物のいくつかの実施形態では、

【化27】



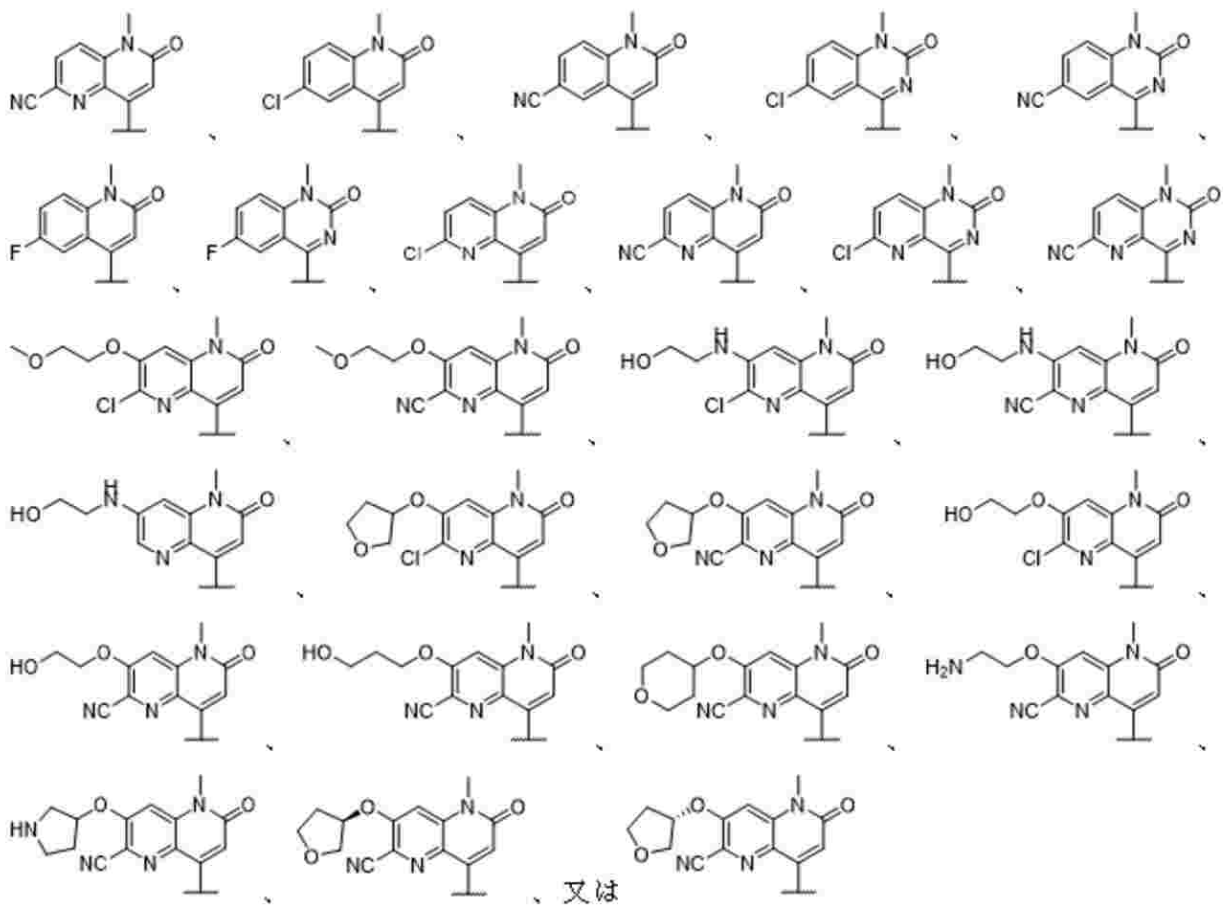
30

は、

40

50

【化 2 8】



10

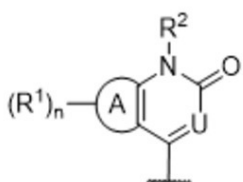
20

である。

【0074】

式 (I) の化合物のいくつかの実施形態では、

【化 2 9】



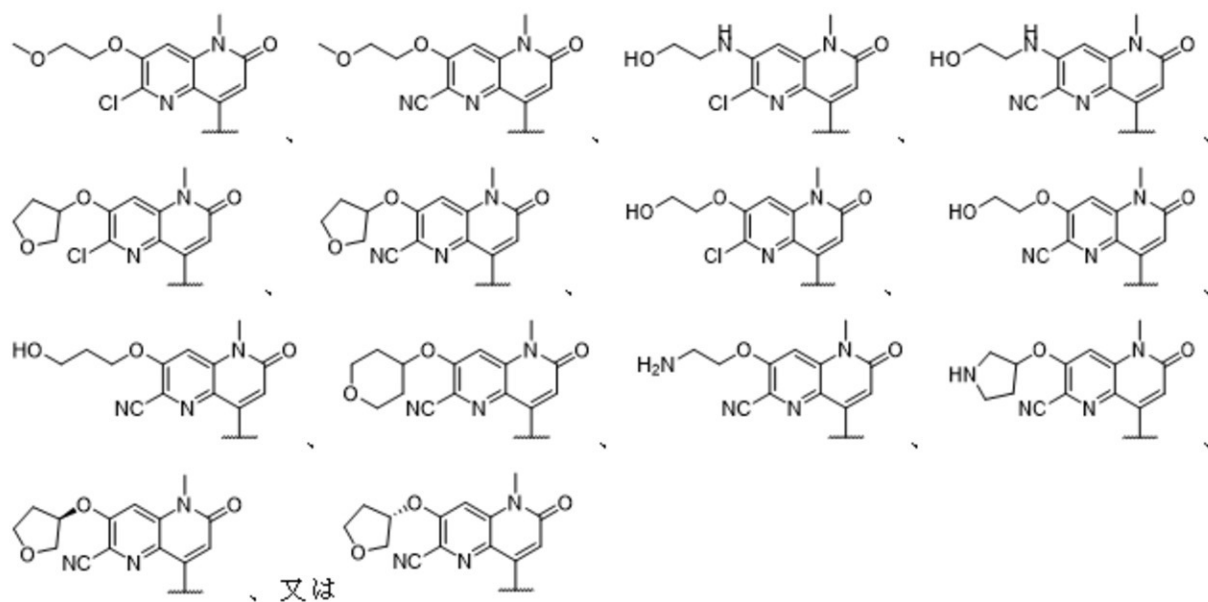
は、

30

40

50

【化 3 0】



10

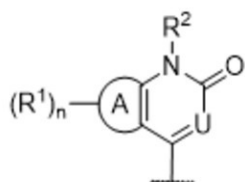
である。

20

【 0 0 7 5】

式 (I) の化合物のいくつかの実施形態では、

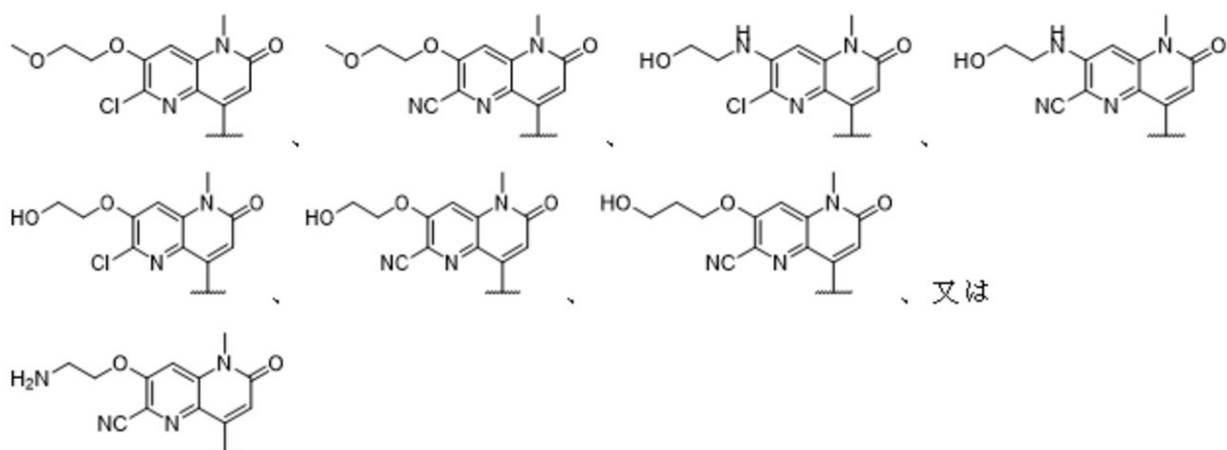
【化 3 1】



は、

30

【化 3 2】



40

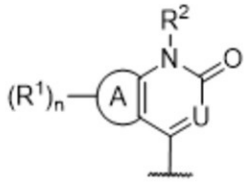
である。

【 0 0 7 6】

式 (I) の化合物のいくつかの実施形態では、

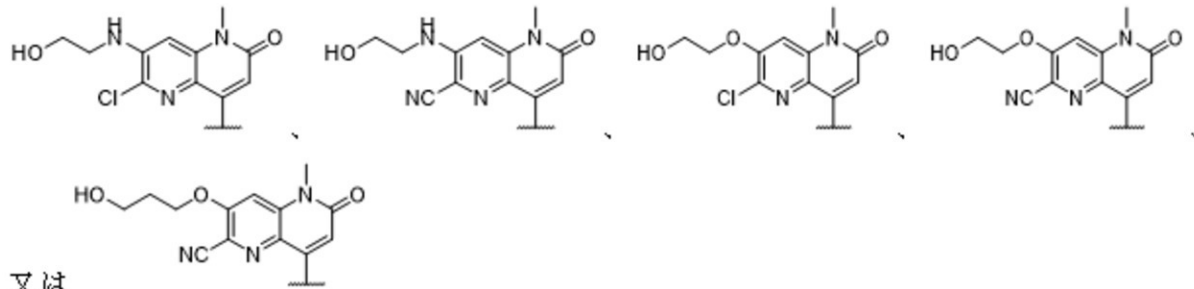
50

【化 3 3】



は、

【化 3 4】



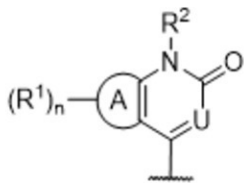
又は

である。

【0 0 7 7】

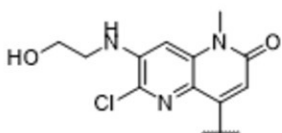
式 (I) の化合物のいくつかの実施形態では、

【化 3 5】



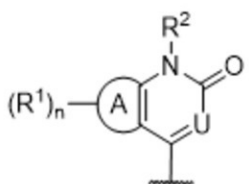
は、

【化 3 6】



である。式 (I) の化合物のいくつかの実施形態では、

【化 3 7】



は、

10

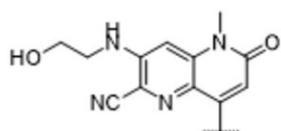
20

30

40

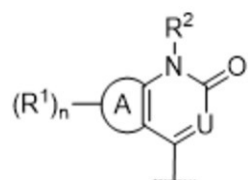
50

【化 3 8】



である。式（I）の化合物のいくつかの実施形態では、

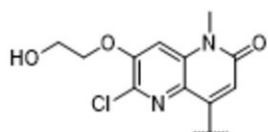
【化 3 9】



10

は、

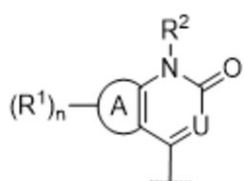
【化 4 0】



20

である。式（I）の化合物のいくつかの実施形態では、

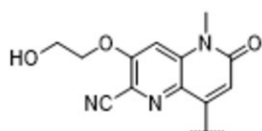
【化 4 1】



30

は、

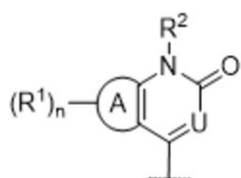
【化 4 2】



40

である。式（I）の化合物のいくつかの実施形態では、

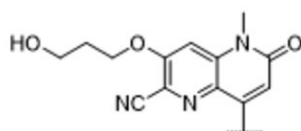
【化 4 3】



50

は、

【化 4 4】



である。

【0078】

式 (I) 又は (I a) ~ (I e) の化合物のいくつかの実施形態では、各 R^3 は、独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アミノアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、シクロアルキル、又はヘテロシクロアルキルである。式 (I) 又は (I a) ~ (I e) の化合物のいくつかの実施形態では、各 R^3 は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル又は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルである。式 (I) 又は (I a) ~ (I e) の化合物のいくつかの実施形態では、各 R^3 は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキルである。式 (I) 又は (I a) ~ (I e) の化合物のいくつかの実施形態では、同じ又は異なる炭素上の 2 つの R^3 は、一緒になって、シクロアルキル又はヘテロシクロアルキルを形成し、それぞれは、1 つ若しくは複数の R で、任意選択で置換される。式 (I) 又は (I a) ~ (I e) の化合物のいくつかの実施形態では、異なる炭素上の 2 つの R^3 は、一緒になって、1 つ若しくは複数の R で、任意選択で置換されるシクロアルキルを形成する。

10

20

【0079】

式 (I) 又は (I a) ~ (I e) の化合物のいくつかの実施形態では、 m は、0 ~ 4 である。式 (I) 又は (I a) ~ (I e) の化合物のいくつかの実施形態では、 m は、0 ~ 3 である。式 (I) 又は (I a) ~ (I e) の化合物のいくつかの実施形態では、 m は、0 ~ 2 である。式 (I) 又は (I a) ~ (I e) の化合物のいくつかの実施形態では、 m は、0 である。式 (I) 又は (I a) ~ (I e) の化合物のいくつかの実施形態では、 m は、1 である。式 (I) 又は (I a) ~ (I e) の化合物のいくつかの実施形態では、 m は、2 である。式 (I) 又は (I a) ~ (I e) の化合物のいくつかの実施形態では、 m は、3 である。式 (I) 又は (I a) ~ (I e) の化合物のいくつかの実施形態では、 m は、4 である。式 (I) 又は (I a) ~ (I e) の化合物のいくつかの実施形態では、 m は、3 である。式 (I) 又は (I a) ~ (I e) の化合物のいくつかの実施形態では、 m は、5 ~ 8 である。

30

【0080】

式 (I) 又は (I a) ~ (I g) の化合物のいくつかの実施形態では、 T は、 N である。式 (I) 又は (I a) ~ (I g) の化合物のいくつかの実施形態では、 T は、 CR^T である。

【0081】

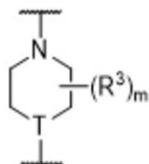
式 (I) 又は (I a) ~ (I g) の化合物のいくつかの実施形態では、 R^T は、水素又は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。式 (I) 又は (I a) ~ (I g) の化合物のいくつかの実施形態では、 R^T は、水素である。

40

【0082】

式 (I) 又は (I a) ~ (I e) の化合物のいくつかの実施形態では、

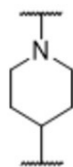
【化 4 5】



50

は、

【化 4 6】



である。

10

【0083】

式 (I) 又は (I a) ~ (I g) の化合物のいくつかの実施形態では、各 R^4 は、独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アミノアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、シクロアルキル、又はヘテロシクロアルキルである。式 (I) 又は (I a) ~ (I g) の化合物のいくつかの実施形態では、各 R^4 は、独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、又は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルである。

式 (I) 又は (I a) ~ (I g) の化合物のいくつかの実施形態では、各 R^4 は、独立して、ハロゲン、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル、又は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルである。式 (I) 又は (I a) ~ (I g) の化合物のいくつかの実施形態では、各 R^4 は、独立して、ハロゲン又は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。式 (I) 又は (I a) ~ (I g) の化合物のいくつかの実施形態では、各 R^4 は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキルである。式 (I) 又は (I a) ~ (I g) の化合物のいくつかの実施形態では、各 R^4 は、メチルである。式 (I) 又は (I a) ~ (I g) の化合物のいくつかの実施形態では、 R^4 は、F である。

20

【0084】

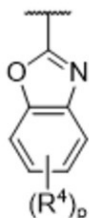
式 (I) 又は (I a) ~ (I f) の化合物のいくつかの実施形態では、p は、0 ~ 2 である。式 (I) 又は (I a) ~ (I f) の化合物のいくつかの実施形態では、p は、1 又は 2 である。式 (I) 又は (I a) ~ (I f) の化合物のいくつかの実施形態では、p は、0 である。式 (I) 又は (I a) ~ (I f) の化合物のいくつかの実施形態では、p は、1 である。式 (I) 又は (I a) ~ (I f) の化合物のいくつかの実施形態では、p は、2 である。

30

【0085】

式 (I) 又は (I a) ~ (I f) の化合物のいくつかの実施形態では、

【化 4 7】

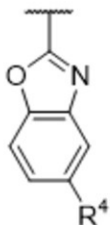


は、

40

50

【化 4 8】



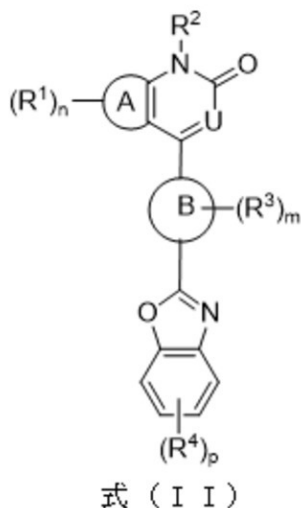
である。

10

【0086】

本明細書に開示されるのは、式 (I I) の化合物：

【化 4 9】



20

又はその薬学的に許容される塩であって、
式中：

30

環 A は、フェニル又は 6 員ヘテロアリールであり；

各 R^1 は、独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)NR^cR^d$ 、 $-SH$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^cR^d$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 $-NR^bS(=O)_2R^a$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アミノアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、又はヘテロアリールであり；各アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールは、任意選択で独立して、1 つ若しくは複数の R で置換され；

40

 n は、0 ～ 4 であり；

R^2 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アミノアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、シクロアルキル、又はヘテロシクロアルキルであり；

 U は、N 又は CR^U であり；

R^U は、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アミノアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシ

50

クロアルキル、アリール、又はヘテロアリールであり；各アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールは、任意選択で独立して、1つ若しくは複数のRで置換され；

環Bは、二環式環であり；

各R³は、独立して、ハロゲン、-CN、-NO₂、-OH、-OR^a、-OC(=O)R^a、-OC(=O)OR^b、-OC(=O)NR^cR^d、-SH、-SR^a、-S(=O)R^a、-S(=O)₂R^a、-S(=O)₂NR^cR^d、-NR^cR^d、-NR^bC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b、-NR^bS(=O)₂R^a、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆ハロアルキル、C₁~C₆ヒドロキシアルキル、C₁~C₆アミノアルキル、C₁~C₆ヘテロアルキル、C₂~C₆アルケニル、C₂~C₆アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、又はヘテロアリールであり；各アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールは、任意選択で独立して、1つ若しくは複数のRで置換され；

又は同じ原子上の2つのR³は、一緒になってオキソを形成し；

mは、0~8であり；

各R⁴は、独立して、ハロゲン、-CN、-NO₂、-OH、-OR^a、-OC(=O)R^a、-OC(=O)OR^b、-OC(=O)NR^cR^d、-SH、-SR^a、-S(=O)R^a、-S(=O)₂R^a、-S(=O)₂NR^cR^d、-NR^cR^d、-NR^bC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b、-NR^bS(=O)₂R^a、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆ハロアルキル、C₁~C₆ヒドロキシアルキル、C₁~C₆アミノアルキル、C₁~C₆ヘテロアルキル、C₂~C₆アルケニル、C₂~C₆アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、又はヘテロアリールであり；各アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールは、任意選択で独立して、1つ若しくは複数のRで置換され；

pは、0~4であり；

各R^aは、独立して、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆ハロアルキル、C₁~C₆ヒドロキシアルキル、C₁~C₆アミノアルキル、C₁~C₆ヘテロアルキル、C₂~C₆アルケニル、C₂~C₆アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、C₁~C₆アルキレン(シクロアルキル)、C₁~C₆アルキレン(ヘテロシクロアルキル)、C₁~C₆アルキレン(アリール)、又はC₁~C₆アルキレン(ヘテロアリール)であり、各アルキル、アルキレン、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールは、独立して任意選択で、1つ若しくは複数のRで置換され；

又は2つのR^aは、これらが結合する原子と一緒に、任意選択で、1つ若しくは複数のRで置換されるヘテロシクロアルキルを形成し；

各R^bは、独立して、水素、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆ハロアルキル、C₁~C₆ヒドロキシアルキル、C₁~C₆アミノアルキル、C₁~C₆ヘテロアルキル、C₂~C₆アルケニル、C₂~C₆アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、C₁~C₆アルキレン(シクロアルキル)、C₁~C₆アルキレン(ヘテロシクロアルキル)、C₁~C₆アルキレン(アリール)、又はC₁~C₆アルキレン(ヘテロアリール)であり、各アルキル、アルキレン、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールは、独立して任意選択で、1つ若しくは複数のRで置換され；

又は2つのR^bは、これらが結合する原子と一緒に、任意選択で、1つ若しくは複数のRで置換されるヘテロシクロアルキルを形成し；

R^c及びR^dは、それぞれ独立して、水素、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆ハロアルキル、C₁~C₆ヒドロキシアルキル、C₁~C₆アミノアルキル、C₁~C₆ヘテロアルキル、C₂~C₆アルケニル、C₂~C₆アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロ

アルキル、アリール、ヘテロアリール、 $C_1 \sim C_6$ アルキレン（シクロアルキル）、 $C_1 \sim C_6$ アルキレン（ヘテロシクロアルキル）、 $C_1 \sim C_6$ アルキレン（アリール）、又は $C_1 \sim C_6$ アルキレン（ヘテロアリール）であり、各アルキル、アルキレン、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールは、独立して任意選択で、1つ若しくは複数の R で置換され；

又は R^c 及び R^d は、これらが結合する原子と一緒に、任意選択で、1つ若しくは複数の R で置換されるヘテロシクロアルキルを形成し；並びに

各 R は、独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-S(=O)CH_3$ 、 $-S(=O)_2CH_3$ 、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-S(=O)_2NHCH_3$ 、 $-S(=O)_2N(CH_3)_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-C(=O)CH_3$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OCH_3$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アミノアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、又は $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルであり；

又は同じ原子上の2つの R は、オキソを形成する、化合物、又はその薬学的に許容される塩である。

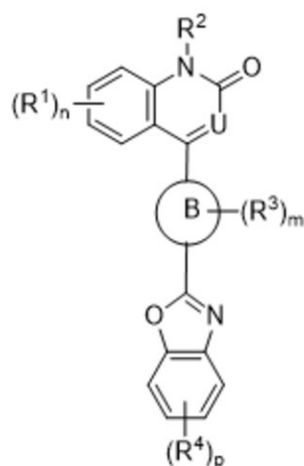
【0087】

式 (II) の化合物のいくつかの実施形態では、環 A は、フェニルである。式 (II) の化合物のいくつかの実施形態では、環 A は、6員ヘテロアリールである。式 (II) の化合物のいくつかの実施形態では、環 A は、ピリジニルである。

【0088】

式 (II) の化合物のいくつかの実施形態では、前記化合物は、式 (II a)：

【化50】



式 (II a)。

である。

【0089】

式 (II) の化合物のいくつかの実施形態では、前記化合物は、式 (II b)：

10

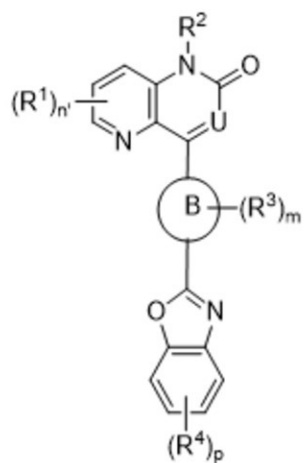
20

30

40

50

【化 5 1】



；式中、 n' は、0～3である。

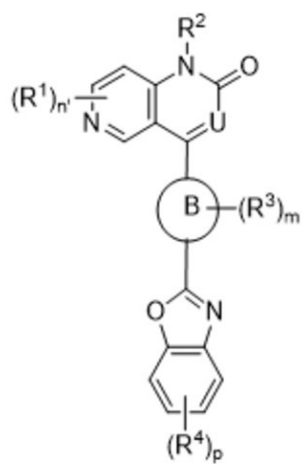
式 (II b)

である。

【0090】

式 (II) の化合物のいくつかの実施形態では、前記化合物は、式 (II c) :

【化 5 2】



；式中、 n' は、0～3である。

式 (II c)

である。

【0091】

式 (II) の化合物のいくつかの実施形態では、前記化合物は、式 (II d) :

10

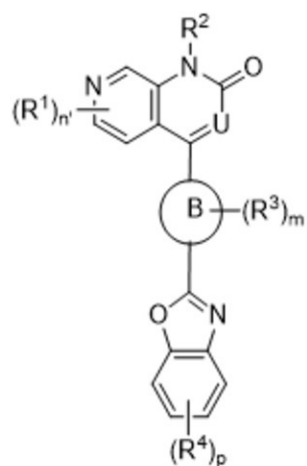
20

30

40

50

【化 5 3】

；式中、 n' は、0～3である。

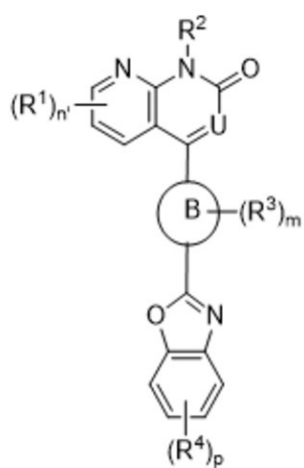
式 (I I d)

である。

【0092】

式 (I I) の化合物のいくつかの実施形態では、前記化合物は、式 (I I e) :

【化 5 4】

；式中、 n' は、0～3である。

式 (I I e)

である。

【0093】

式 (I I) の化合物のいくつかの実施形態では、前記化合物は、式 (I I f) :

10

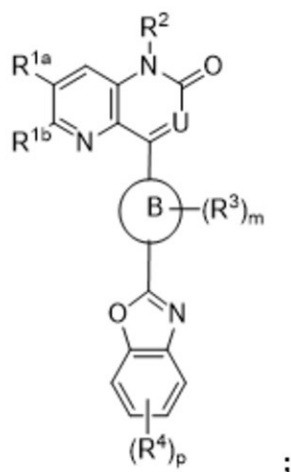
20

30

40

50

【化 5 5】



式 (II f)

10

であり、

式中、各 R^{1a} 及び R^{1b} は、独立して、 R^1 から選択される。

【0094】

20

式 (II) 又は (II a) の化合物のいくつかの実施形態では、 n は、0、1、2、3、又は4である。式 (II) 又は (II a) の化合物のいくつかの実施形態では、 n は、0～2である。式 (II) 又は (II a) の化合物のいくつかの実施形態では、 n は、0又は1である。式 (II) 又は (II a) の化合物のいくつかの実施形態では、 n は、2である。式 (II) 又は (II a) の化合物のいくつかの実施形態では、 n は、1である。式 (II) 又は (II a) の化合物のいくつかの実施形態では、 n は、0である。式 (II b) ～ (II e) の化合物のいくつかの実施形態では、 n' は、0～2である。式 (II b) ～ (II e) の化合物のいくつかの実施形態では、 n' は、0又は1である。式 (II b) ～ (II e) の化合物のいくつかの実施形態では、 n' は、2である。式 (II b) ～ (II e) の化合物のいくつかの実施形態では、 n' は、1である。式 (II b) ～ (II e) の化合物のいくつかの実施形態では、 n' は、0である。

30

【0095】

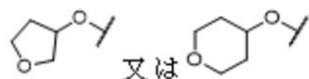
式 (II) 又は (II a) ～ (II f) の化合物のいくつかの実施形態では、各 R^1 は、独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アミノアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、シクロアルキル、又はヘテロシクロアルキルである。式 (II) 又は (II a) ～ (II f) の化合物のいくつかの実施形態では、各 R^1 は、独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、又は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルである。式 (II) 又は (II a) ～ (II f) の化合物のいくつかの実施形態では、各 R^1 は、独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、又は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルである。式 (II) 又は (II a) ～ (II f) の化合物のいくつかの実施形態では、各 R^1 は、独立して、ハロゲン又は $-CN$ である。式 (II) 又は (II a) ～ (II f) の化合物のいくつかの実施形態では、各 R^1 は、独立して、ハロゲンである。式 (II) 又は (II a) ～ (II f) の化合物のいくつかの実施形態では、各 R^1 は、独立して、フルオロ又はクロロである。式 (II) 又は (II a) ～ (II f) の化合物のいくつかの実施形態では、各 R^1 は、独立して、 $-CN$ である。式 (II) 又は (II a) ～ (II f) の化合物のいくつかの実施形態では、各 R^1 は、独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR^a$ 、又は $-NR^cR^d$ である。式 (II) 又は (II a) ～ (II f) の化合物のいくつかの実施形態では、各 R^1 は、独立して、 $-CN$ 又は $-OR^a$ である。式 (II

40

50

I) 又は (I I a) ~ (I I f) の化合物のいくつかの実施形態では、各 R^1 は、独立して、 $-CN$ 又は $-NR^c R^d$ である。式 (I I) 又は (I I a) ~ (I I f) の化合物のいくつかの実施形態では、 $-OR^a$ は、 $-O-$ ヘテロシクロアルキル、 $-O-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-O-C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-O-C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、又は $-O-C_1 \sim C_6$ アミノアルキルである。式 (I I) 又は (I I a) ~ (I I f) の化合物のいくつかの実施形態では、 $-OR^a$ は、 $-O-$ ヘテロシクロアルキルであり、前記ヘテロシクロアルキルは、5員又は6員環である。式 (I I) 又は (I I a) ~ (I I f) の化合物のいくつかの実施形態では、 $-OR^a$ は、以下の

【化 5 6】



である。式 (I I) 又は (I I a) ~ (I I f) の化合物のいくつかの実施形態では、 $-OR^a$ は、 $-O-C_1 \sim C_6$ アルキルである。式 (I I) 又は (I I a) ~ (I I f) の化合物のいくつかの実施形態では、 $-OR^a$ は、 $-O-C_1 \sim C_6$ ハロアルキルである。式 (I I) 又は (I I a) ~ (I I f) の化合物のいくつかの実施形態では、 $-OR^a$ は、 $-O-C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキルである。式 (I I) 又は (I I a) ~ (I I f) の化合物のいくつかの実施形態では、 $-OR^a$ は、 $-O-C_1 \sim C_6$ アミノアルキルである。いくつかの実施形態では、各 R^1 は、独立して、 $-CN$ 、 $-O-$ ヘテロシクロアルキル、 $-O-C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-O-C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、又は $-O-C_1 \sim C_6$ アミノアルキルである。いくつかの実施形態では、各 R^1 は、独立して、 $-CN$ 又は $-O-$ ヘテロシクロアルキルである。いくつかの実施形態では、各 R^1 は、独立して、 $-CN$ 又は $-O-C_1 \sim C_6$ ハロアルキルである。いくつかの実施形態では、各 R^1 は、独立して、 $-CN$ 又は $-O-C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキルである。いくつかの実施形態では、各 R^1 は、独立して、 $-CN$ 又は $-O-C_1 \sim C_6$ アミノアルキルである。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの R^1 は、 $-CN$ である。

【0096】

式 (I I) 又は (I I a) ~ (I I f) の化合物のいくつかの実施形態では、 R^2 は、水素又は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。式 (I I) 又は (I I a) ~ (I I f) の化合物のいくつかの実施形態では、 R^2 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【0097】

式 (I I) 又は (I I a) ~ (I I f) の化合物のいくつかの実施形態では、 U は、 N である。式 (I I) 又は (I I a) ~ (I I f) の化合物のいくつかの実施形態では、 U は、 CR^U である。

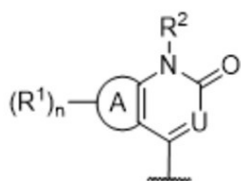
【0098】

式 (I I) 又は (I I a) ~ (I I f) の化合物のいくつかの実施形態では、 R^U は、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^c R^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^c R^d$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アミノアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、シクロアルキル、又はヘテロシクロアルキルである。式 (I I) 又は (I I a) ~ (I I f) の化合物のいくつかの実施形態では、 R^U は、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(=O)NR^c R^d$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、又は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルである。式 (I I) 又は (I I a) ~ (I I f) の化合物のいくつかの実施形態では、 R^U は、水素、 $-CN$ 、又は $-C(=O)NR^c R^d$ である。式 (I I) 又は (I I a) ~ (I I f) の化合物のいくつかの実施形態では、 R^U は、水素又は $-CN$ である。式 (I I) 又は (I I a) ~ (I I f) の化合物のいくつかの実施形態では、 R^U は、 $-CN$ である。

【0099】

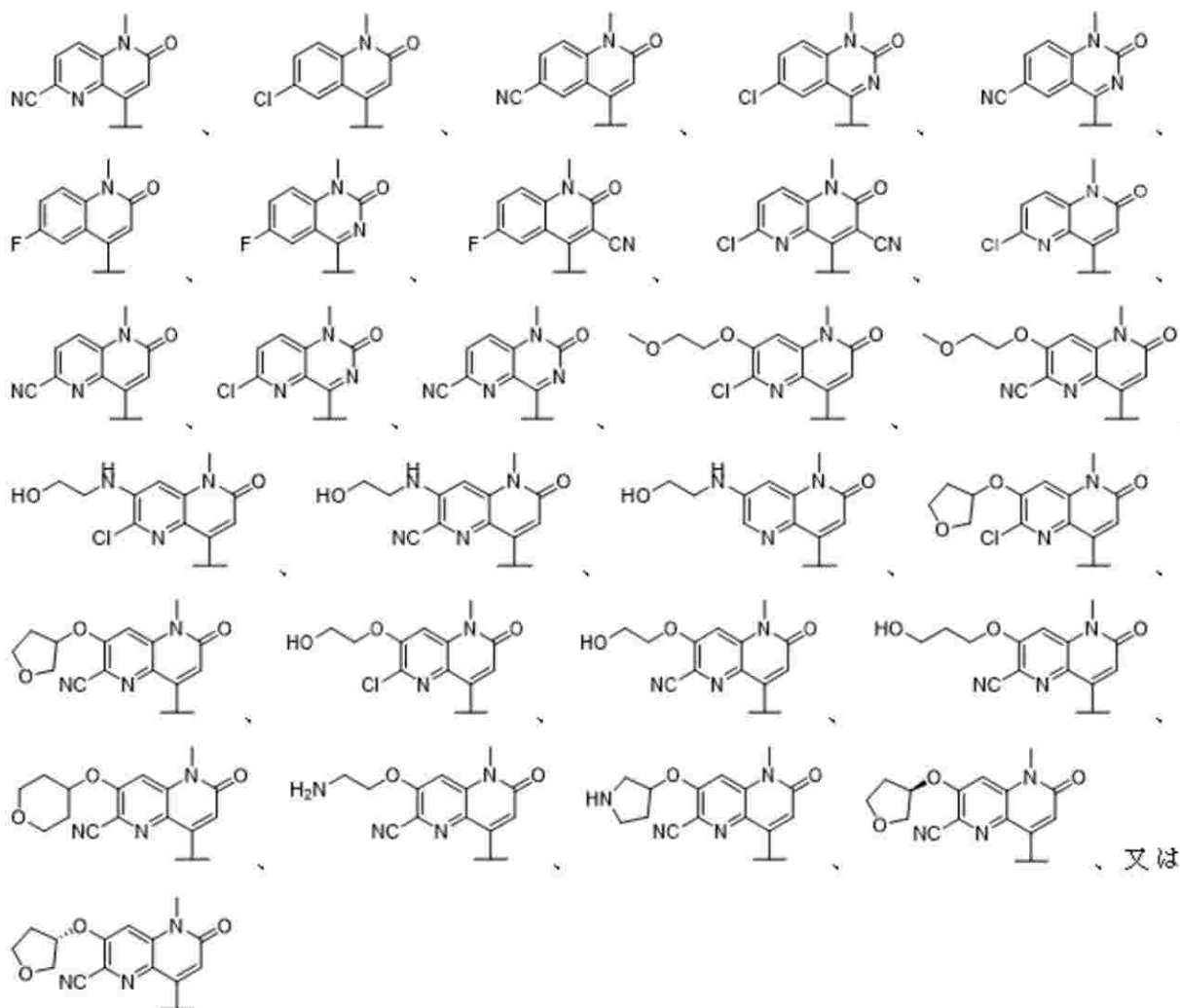
式 (I I) の化合物のいくつかの実施形態では、

【化 5 7】



は、

【化 5 8】



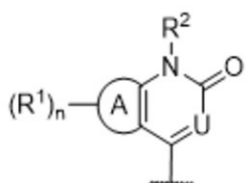
、又は

である。

【 0 1 0 0】

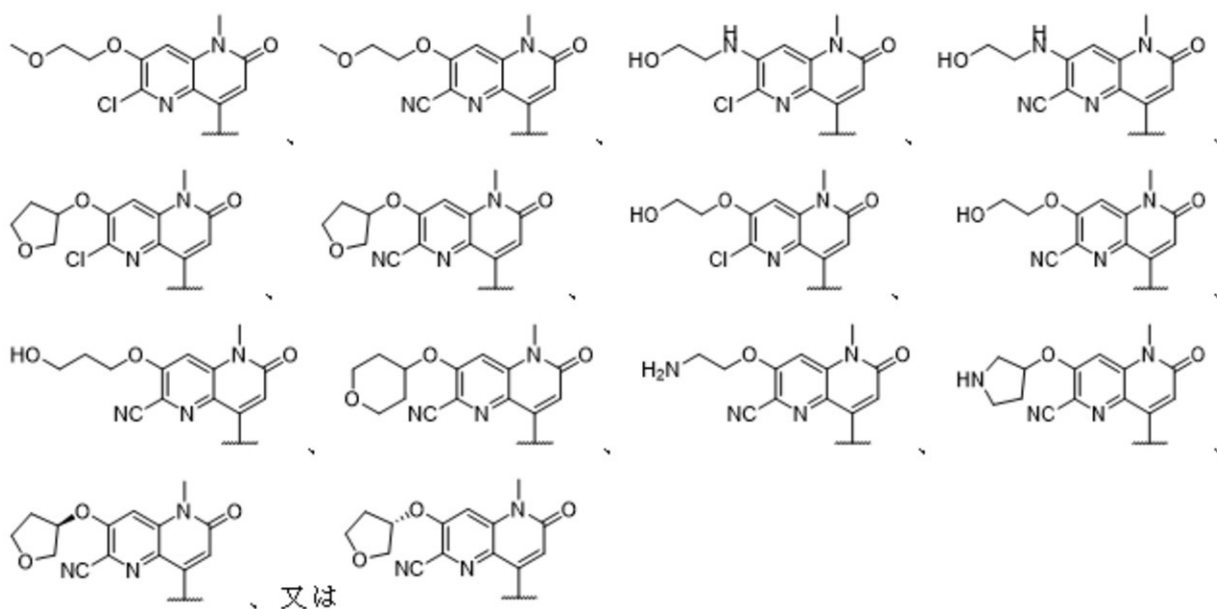
式 (I I) の化合物のいくつかの実施形態では、

【化 5 9】



は、

【化 6 0】

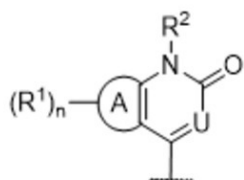


である。

【 0 1 0 1 】

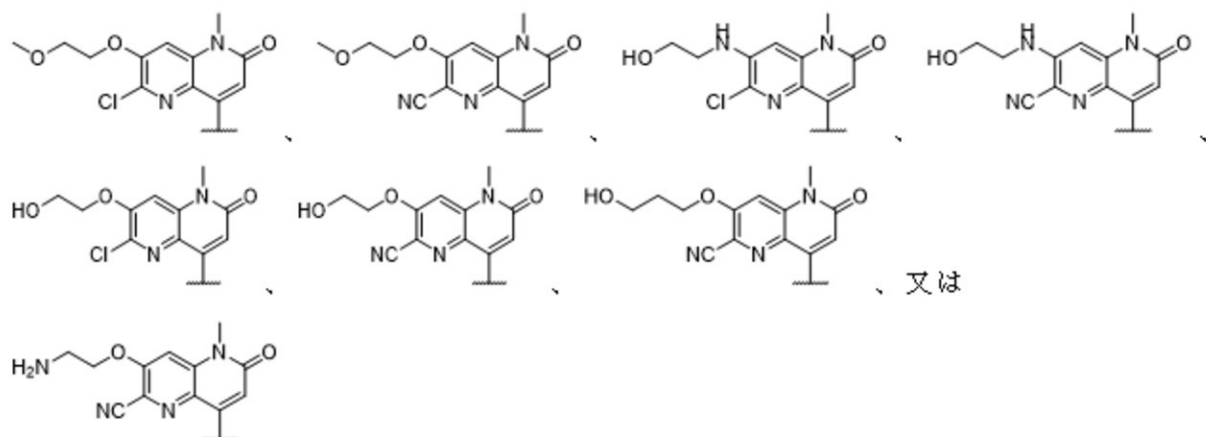
式 (I I) の化合物のいくつかの実施形態では、

【化 6 1】



は、

【化 6 2】

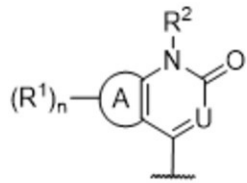


である。

【 0 1 0 2 】

式 (I I) の化合物のいくつかの実施形態では、

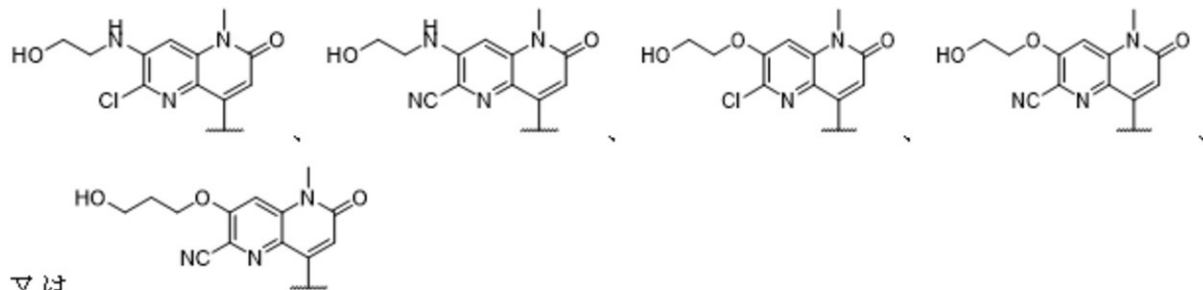
【化 6 3】



は、

【化 6 4】

10



又は

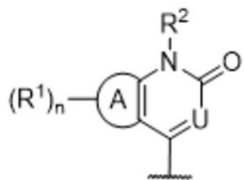
20

である。

【0 1 0 3】

式 (I I) の化合物のいくつかの実施形態では、

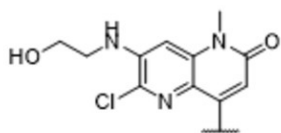
【化 6 5】



30

は、

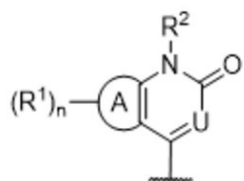
【化 6 6】



である。式 (I I) の化合物のいくつかの実施形態では、

【化 6 7】

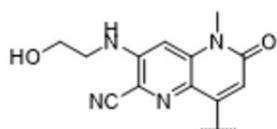
40



は、

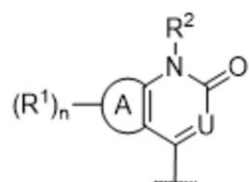
50

【化 6 8】



である。式（ⅠⅠ）の化合物のいくつかの実施形態では、

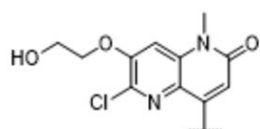
【化 6 9】



10

は、

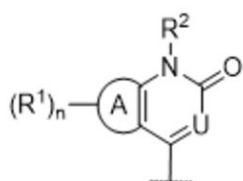
【化 7 0】



20

である。式（ⅠⅠ）の化合物のいくつかの実施形態では、

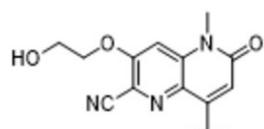
【化 7 1】



30

は、

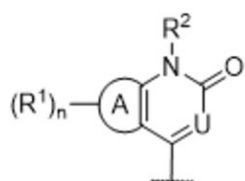
【化 7 2】



40

である。式（ⅠⅠ）の化合物のいくつかの実施形態では、

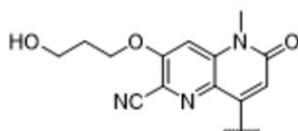
【化 7 3】



50

は、

【化 7 4】

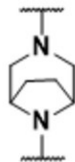


である。

【0104】

式 (I I) 又は (I I a) ~ (I I f) の化合物のいくつかの実施形態では、環 B は、二環式ヘテロシクロアルキルである。式 (I I) 又は (I I a) ~ (I I f) の化合物のいくつかの実施形態では、環 B は、二環式 6 員 ~ 10 員ヘテロシクロアルキルである。式 (I I) 又は (I I a) ~ (I I f) の化合物のいくつかの実施形態では、環 B は、N、O、及び S からなる群から選択される 1 ~ 3 ヘテロ原子を含む二環式 6 員 ~ 10 員ヘテロシクロアルキルである。式 (I I) 又は (I I a) ~ (I I f) の化合物のいくつかの実施形態では、環 B は、N 及び O からなる群から選択される 1 ~ 3 ヘテロ原子を含む二環式 6 員 ~ 10 員ヘテロシクロアルキルである。式 (I I) 又は (I I a) ~ (I I f) の化合物のいくつかの実施形態では、環 B は、架橋二環式環である。式 (I I) 又は (I I a) ~ (I I f) の化合物のいくつかの実施形態では、環 B は、3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン又は 2, 5 - ジアザビシクロ [2. 2. 2] オクタンである。式 (I I) 又は (I I a) ~ (I I f) の化合物のいくつかの実施形態では、環 B は、以下の

【化 7 5】



である。

【0105】

式 (I I) 又は (I I a) ~ (I I f) の化合物のいくつかの実施形態では、各 R^3 は、独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アミノアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、シクロアルキル、又はヘテロシクロアルキルである。式 (I I) 又は (I I a) ~ (I I f) の化合物のいくつかの実施形態では、各 R^3 は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル又は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルである。式 (I I) 又は (I I a) ~ (I I f) の化合物のいくつかの実施形態では、各 R^3 は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキルである。式 (I I) 又は (I I a) ~ (I I f) の化合物のいくつかの実施形態では、各 R^3 は、独立して、メチル又はエチルである。

【0106】

式 (I I) 又は (I I a) ~ (I I f) の化合物のいくつかの実施形態では、 m は、0 ~ 4 である。式 (I I) 又は (I I a) ~ (I I f) の化合物のいくつかの実施形態では、 m は、0 ~ 3 である。式 (I I) 又は (I I a) ~ (I I f) の化合物のいくつかの実施形態では、 m は、0 ~ 2 である。式 (I I) 又は (I I a) ~ (I I f) の化合物のいくつかの実施形態では、 m は、2 である。式 (I I) 又は (I I a) ~ (I I f) の化合物のいくつかの実施形態では、 m は、1 である。式 (I I) 又は (I I a) ~ (I I f) の化合物のいくつかの実施形態では、 m は、2 である。式 (I I) 又は (I I a) ~ (I I f) の化合物のいくつかの実施形態では、 m は、3 である。式 (I I) 又は (I I a) ~ (I I f) の化合物のいくつかの実施形態では、 m は、4 である。式 (I I) 又は (I

I a) ~ (I I f) の化合物のいくつかの実施形態では、mは、5 ~ 8である

【0107】

式 (I I) 又は (I I a) ~ (I I f) の化合物のいくつかの実施形態では、各 R^4 は、独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アミノアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、シクロアルキル、又はヘテロシクロアルキルである。式 (I I) 又は (I I a) ~ (I I f) の化合物のいくつかの実施形態では、各 R^4 は、独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、又は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルである。式 (I I) 又は (I I a) ~ (I I f) の化合物のいくつかの実施形態では、各 R^4 は、独立して、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、又は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルである。式 (I I) 又は (I I a) ~ (I I f) の化合物のいくつかの実施形態では、各 R^4 は、独立して、ハロゲン又は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。式 (I I) 又は (I I a) ~ (I I f) の化合物のいくつかの実施形態では、各 R^4 は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキルである。式 (I I) 又は (I I a) ~ (I I f) の化合物のいくつかの実施形態では、各 R^4 は、メチルである。式 (I I) 又は (I I a) ~ (I I f) の化合物のいくつかの実施形態では、 R^4 は、Fである。

10

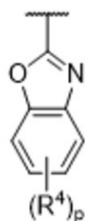
【0108】

式 (I I) 又は (I I a) ~ (I I f) の化合物のいくつかの実施形態では、pは、0 ~ 2である。式 (I I) 又は (I I a) ~ (I I f) の化合物のいくつかの実施形態では、pは、1又は2である。式 (I I) 又は (I I a) ~ (I I f) の化合物のいくつかの実施形態では、pは、2である。式 (I I) 又は (I I a) ~ (I I f) の化合物のいくつかの実施形態では、pは、1である。式 (I I) 又は (I I a) ~ (I I f) の化合物のいくつかの実施形態では、pは、0である。

20

【0109】

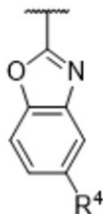
式 (I I) 又は (I I a) ~ (I I f) の化合物のいくつかの実施形態では、
【化76】



30

は、

【化77】



40

である。

【0110】

本明細書に開示の化合物のいくつかの実施形態では、各 R^a は独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アミノアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール

50

10

20

30

40

50

意選択で、1つ又は複数のRで置換される。本明細書に開示の化合物のいくつかの実施形態では、R^c及びR^dはそれぞれ、独立して、水素、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、又はシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルであり；アルキル、シクロアルキル、及びヘテロシクロアルキルはそれぞれ、独立して任意選択で、1つ又は複数のRで置換される。本明細書に開示の化合物のいくつかの実施形態では、R^c及びR^dはそれぞれ、独立して、水素、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆ヒドロキシアルキル、C₁～C₆アミノアルキル、C₁～C₆ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、C₁～C₆アルキレン（シクロアルキル）、C₁～C₆アルキレン（ヘテロシクロアルキル）、C₁～C₆アルキレン（アリール）、又はC₁～C₆アルキレン（ヘテロアリール）である。本明細書に開示の化合物のいくつかの実施形態では、R^c及びR^dはそれぞれ、独立して、水素、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、又はシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルである。本明細書に開示の化合物のいくつかの実施形態では、R^c及びR^dはそれぞれ、独立して、水素、C₁～C₆アルキル又はC₁～C₆ハロアルキルである。本明細書に開示の化合物のいくつかの実施形態では、R^c及びR^dはそれぞれ、独立して、水素又はC₁～C₆アルキルである。本明細書に開示の化合物のいくつかの実施形態では、R^c及びR^dはそれぞれ、水素である。本明細書に開示の化合物のいくつかの実施形態では、R^c及びR^dはそれぞれ、独立して、C₁～C₆アルキルである。

10

【0113】

本明細書に開示の化合物のいくつかの実施形態では、R^c及びR^dは、それらが結合する原子と一緒に、任意選択で、1つ又は複数のRで置換されるヘテロシクロアルキルを形成する。

20

【0114】

本明細書に開示の化合物のいくつかの実施形態では、各Rは独立して、ハロゲン、-CN、-OH、-NH₂、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-C(=O)CH₃、-C(=O)OH、-C(=O)OCH₃、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシ、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆ヒドロキシアルキル、C₁～C₆アミノアルキル、C₁～C₆ヘテロアルキル、若しくはC₃～C₆シクロアルキルである；又は同じ原子上の2つのRは、オキソを形成する。本明細書に開示の化合物のいくつかの実施形態では、各Rは独立して、ハロゲン、-CN、-OH、-NH₂、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシ、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆ヒドロキシアルキル、C₁～C₆アミノアルキル、C₁～C₆ヘテロアルキル、若しくはC₃～C₆シクロアルキルである；又は同じ原子上の2つのRは、オキソを形成する。本明細書に開示の化合物のいくつかの実施形態では、各Rは独立して、ハロゲン、-CN、-OH、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシ、若しくはC₁～C₆ハロアルキルである；又は同じ原子上の2つのRは、オキソを形成する。本明細書に開示の化合物のいくつかの実施形態では、各Rは独立して、ハロゲン、-CN、-OH、若しくはC₁～C₆アルキルである；又は同じ原子上の2つのRはオキソを形成する。本明細書に開示の化合物のいくつかの実施形態では、各Rは独立して、ハロゲン、-OH、又はC₁～C₆アルキルである。本明細書に開示の化合物のいくつかの実施形態では、各Rは独立して、ハロゲン又はC₁～C₆アルキルである。本明細書に開示の化合物のいくつかの実施形態では、各Rは独立して、ハロゲンである。

30

40

【0115】

本明細書に開示されている化合物のいくつかの実施形態では、R、R¹、R²、R³、R⁴、R^U、R^T、R^a、R^b、R^c、及びR^d基の1つ若しくは複数は、重水素の天然存在度より高いパーセンテージで重水素を含む。

【0116】

本明細書に開示されている化合物のいくつかの実施形態では、1つ若しくは複数の¹Hは、次の基、R、R¹、R²、R³、R⁴、R^U、R^T、R^a、R^b、R^c、及びR^dの1つ若しくは複数において、1つ若しくは複数の重水素で置換される。

50

【0117】

本明細書に開示されている化合物のいくつかの実施形態では、 R 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^U 、 R^T 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、及び R^d のそれぞれにおける重水素の存在度は、独立して、少なくとも1モル%、少なくとも10モル%、少なくとも20モル%、少なくとも30モル%、少なくとも40モル%、少なくとも50モル%、少なくとも60モル%、少なくとも70モル%、少なくとも80モル%、少なくとも90モル%、又は100モル%である。

【0118】

本明細書に開示の化合物のいくつかの実施形態では、環A又は環Bの1つ又は複数の¹Hは、1つ又は複数の重水素で置換される。

10

【0119】

様々な変数について上記の基の任意の組み合わせが、本明細書において企図される。本明細書全体を通じて、基及びその置換基は、安定な部分及び化合物を提供するために当業者によって選択される。

【0120】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されている化合物、又はその薬学的に許容される塩は、表1中の化合物の1つである。

20

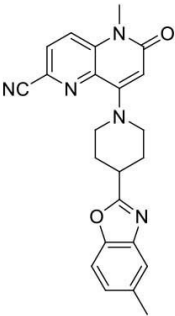
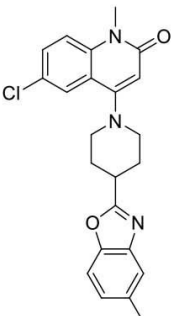
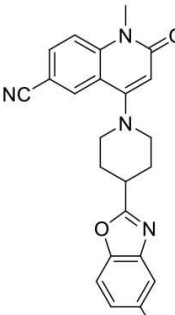
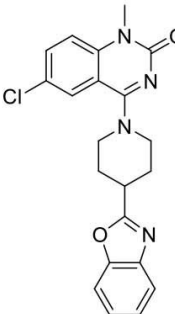
30

40

50

【表 1 - 1】

表 1

実施例	構造
1	
2	
3	
4	

10

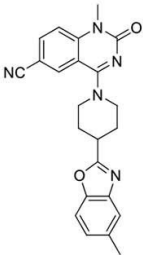
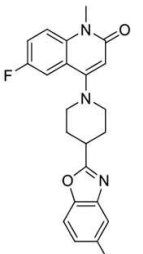
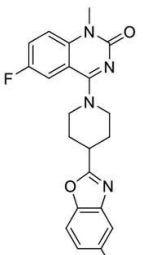
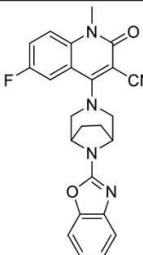
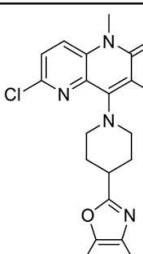
20

30

40

50

【表 1 - 2】

実施例	構造
5	
6	
7	
8	
9	

10

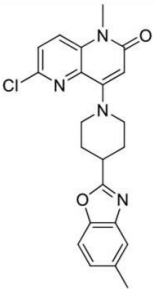
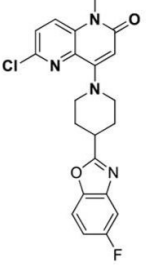
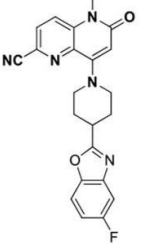
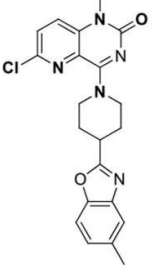
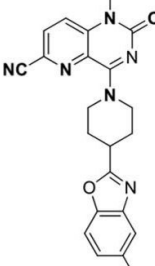
20

30

40

50

【表 1 - 3】

実施例	構造
1 0	
1 1	
1 2	
1 3	
1 4	

10

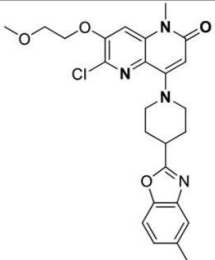
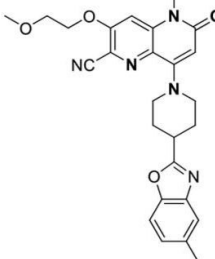
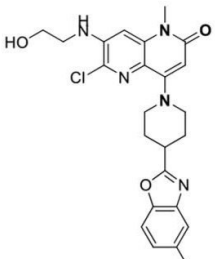
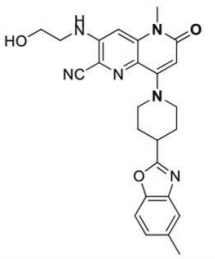
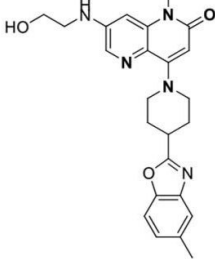
20

30

40

50

【表 1 - 4】

実施例	構造
1 5	
1 6	
1 7	
1 8	
1 9	

10

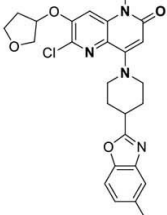
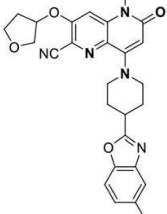
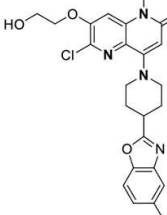
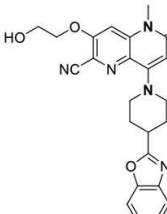
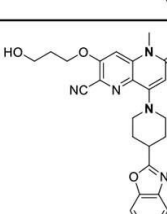
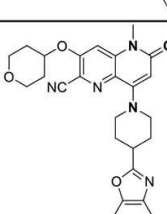
20

30

40

50

【表 1 - 5】

実施例	構造
2 0	
2 1	
2 2	
2 3	
2 4	
2 5	

10

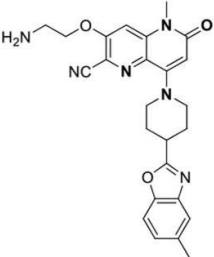
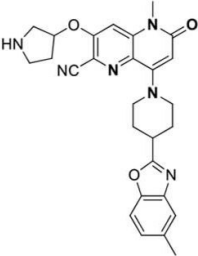
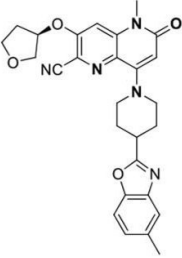
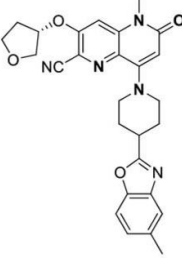
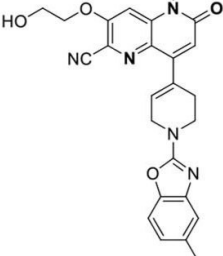
20

30

40

50

【表 1 - 6】

実施例	構造
2 6	
2 7	
2 8	
2 9	
3 0	

10

20

30

40

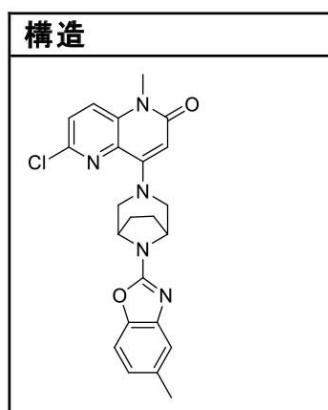
【0121】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示の化合物、又はその薬学的に許容される塩は、表2の化合物の1つである。

50

【表 2】

表 2



10

【0122】

本明細書に開示の化合物のさらなる形態

異性体／立体異性体

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、幾何異性体として存在する。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、1つ又は複数の二重結合を有する。本明細書に提示の化合物は、シス、トランス、シン、アンチ、エントゲーゲン (entgegen) (E)、及びツザメン (zusammen) (Z) のすべての異性体、並びに対応するそれらの混合物を含む。場合によっては、本明細書に記載の化合物は、1つ又は複数のキラル中心を有し、各中心は、R 配置又は S 配置で存在する。本明細書に記載の化合物には、すべてのジアステレオマー型、エナンチオマー型、及びエピマー型並びに対応するそれらの混合物が含まれる。本明細書で提供される化合物及び方法のさらなる実施形態では、単一の調製ステップ、組み合わせ、又は相互交換から生じるエナンチオマー及び／又はジアステレオ異性体の混合物は、本明細書に記載の用途に有用である。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、化合物のラセミ混合物を光学活性な分割剤と反応させて一対のジアステレオ異性体化合物を形成し、ジアステレオマーを分離し、光学的に純粋なエナンチオマーを回収することによって、個々の立体異性体として調製される。いくつかの実施形態では、解離性錯体が好ましい。いくつかの実施形態では、ジアステレオマーは、異なった物理的特性（例えば、融点、沸点、溶解度、反応性など）を有し、これらの相違点を利用して分離される。いくつかの実施形態では、ジアステレオマーは、キラルクロマトグラフィーによって、又は好ましくは溶解度の違いに基づく分離／分割技術によって分離される。いくつかの実施形態では、光学的に純粋なエナンチオマーは、その後、ラセミ化を起こさないであろう任意の実用的な手段によって、分割剤とともに回収される。

20

30

【0123】

同位体濃縮化合物

別段の記述がない限り、本明細書に記載の化合物は、天然の同位体存在量を示してもよく、又は1つ若しくは複数の原子を、同じ原子番号を有するが、天然で主にみられる原子質量若しくは質量数とは異なる原子質量若しくは質量数を有する特定の同位体に、人工的に濃縮してもよい。本開示の化合物のすべての同位体バリエーションは、放射性であるか否かにかかわらず、本開示の範囲内に包含される。例えば、水素には天然に存在する3つの同位体があり、 ^1H （プロチウム）、 ^2H （重水素）、及び ^3H （トリチウム）と呼ばれる。プロチウムは、天然で最も豊富に存在する水素の同位体である。重水素の濃縮により、生体内半減期及び／又は曝露量の増加などのいくつかの治療上の利点が見られる可能性があり、又は薬物の排泄及び代謝の生体内経路を調べるのに有用な化合物が見られる可能性がある。

40

【0124】

50

例えば、本明細書に記載の化合物は、1つ又は複数の特定の同位体を人工的に濃縮することができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、天然では主として見られない1つ又は複数の同位体を人工的に濃縮することができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、重水素 (^2H)、トリチウム (^3H)、ヨウ素 ^{125}I (^{125}I) 及び炭素 ^{14}C (^{14}C) から選択される1つ又は複数の同位体で人工的に濃縮することができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、 ^2H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}C 、 ^{12}N 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{16}N 、 ^{16}O 、 ^{17}O 、 ^{14}F 、 ^{15}F 、 ^{16}F 、 ^{17}F 、 ^{18}F 、 ^{33}S 、 ^{34}S 、 ^{35}S 、 ^{36}S 、 ^{35}Cl 、 ^{37}Cl 、 ^{79}Br 、 ^{81}Br 、 ^{131}I 、及び ^{125}I から選択される1つ又は複数の同位体で人工的に濃縮される。いくつかの実施形態では、濃縮された同位体の存在量は、独立して、モルで、少なくとも1%、少なくとも10%、少なくとも20%、少なくとも30%、少なくとも40%、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、又は100%である。

10

【0125】

いくつかの態様では、化合物は、少なくとも1つの位置で重水素化される。いくつかの態様では、本明細書に開示の化合物は、 ^1H 原子の一部又は全部が ^2H 原子で置換される。

【0126】

重水素含有化合物の合成の方法は、当該技術分野で公知であり、単に非限定的な例として、米国特許第5,846,514号及び同第6,334,997号に記載の手順並びに以下の合成方法が挙げられる。例えば、重水素置換化合物は、以下に記載のものなど、様々な方法を用いて合成することができる: Dean, Dennis C.; Editor. Recent Advances in the Synthesis and Applications of Radiolabeled Compounds for Drug Discovery and Development. [In: Curr., Pharm. Des., 2000; 6(10)] 2000, 110 pp; George W.; Varma, Rajender S. The Synthesis of Radiolabeled Compounds via Organometallic Intermediates, Tetrahedron, 1989, 45(21), 6601-21; 及び Evans, E. Anthony. Synthesis of radiolabeled compounds, J. Radioanal. Chem., 1981, 64(1-2), 9-32。

20

30

重水素化された出発材料は容易に入手可能であり、重水素含有化合物の合成を提供するために、本明細書に記載の合成方法に供される。多数の重水素含有試薬及びビルディングブロックが、アルドリッチケミカル社 (Aldrich Chemical Co.) などの化学薬品ベンダーから市販されている。

【0127】

薬学的に許容される塩

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、薬学的に許容される塩として存在する。いくつかの実施形態では、本明細書に開示の方法には、そのような薬学的に許容される塩を投与することによって疾患を治療する方法が含まれる。いくつかの実施形態では、本明細書に開示の方法には、そのような薬学的に許容される塩を医薬組成物として投与することによって疾患を治療する方法が含まれる。

40

【0128】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、酸性基又は塩基性基を有し、よって多数の無機塩基又は有機塩基、並びに無機酸及び有機酸のいずれかと反応して、薬学的に許容される塩を形成する。いくつかの実施形態では、これらの塩は、本明細書に開示の化合物の最終的な単離及び精製の間にその場で (in situ) 調製される、又は遊離形態の精製化合物を好適な酸若しくは塩基と別々に反応させ、そうして形成された塩を単離することによって調製される。

50

【0129】

薬学的に許容される塩の例としては、本明細書に記載の化合物と、鉱物、有機酸又は無機塩基との反応によって調製される塩が挙げられ、そのような塩としては、酢酸塩、アクリル酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、硫酸水素塩、亜硫酸水素塩、臭化物、酪酸塩、ブチン-1, 4-ジオアート、ショウノウ酸塩、カンファースルホン酸塩、カプロン酸塩、カプリル酸塩、クロロ安息香酸、塩化物、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオナート、デカン酸塩、ジグルコン酸塩、ジヒドロリン酸塩、ジニトロ安息香酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプタン酸塩、グリセロリン酸塩、グリコール酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、ヘキシン-1, 6-ジオアート、ヒドロキシ安息香酸塩、 γ -ヒドロキシ酪酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、ヨウ化物、イソ酪酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、マンデル酸塩、メタリン酸塩、メタンスルホン酸塩、メトキシ安息香酸塩、安息香酸メチル、リン酸一水素、1-ナフタレンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、パルモアート (palmoate)、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、ピロ硫酸塩、ピロリン酸塩、プロピオール酸塩、フタル酸塩、フェニル酢酸塩、フェニル酪酸塩、プロパンスルホン酸塩、サリチル酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、亜硫酸塩、コハク酸塩、スベリン酸塩、セバシン酸塩、スルホン酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、トシル酸塩、ウンデカン酸塩、及びキシレンスルホン酸塩が挙げられる。

10

20

【0130】

さらに、本明細書に記載の化合物は、化合物の遊離塩基形態を、塩酸や、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、メタリン酸などの無機酸；及び酢酸、プロピオン酸、ヘキサン酸、シクロペンタンプロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、乳酸、マロン酸、コハク酸、リンゴ酸、マレイン酸、フマル酸、p-トルエンスルホン酸、酒石酸、トリフルオロ酢酸、クエン酸、安息香酸、3-(4-ヒドロキシベンゾイル)安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、アリールスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、1, 2-エタンジスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸、4-メチルピシクロ-[2, 2, 2]オクト-2-エン-1-カルボン酸、グルコヘプトン酸、4, 4'-メチレンビス-(3-ヒドロキシ-2-エン-1-カルボン酸)、3-フェニルプロピオン酸、トリメチル酢酸、第三級ブチル酢酸、ラウリル硫酸、グルコン酸、グルタミン酸、ヒドロキシナフトエ酸、サリチル酸、ステアリン酸及びムコン酸などの有機酸を含むが、それらに限定されない薬学的に許容される無機又は有機酸と反応させることによって形成される薬学的に許容される塩として調製することができる。いくつかの実施形態では、シュウ酸などの他の酸が、それ自体は薬学的に許容されないが、本明細書に開示の化合物及びそれらの薬学的に許容される酸付加塩を得る際の間体として有用な塩の調製に使用される。

30

40

【0131】

いくつかの実施形態では、遊離酸基を含む本明細書に記載のそれらの化合物は、薬学的に許容される金属カチオンの水酸化物、炭酸塩、炭酸水素塩、硫酸塩など好適な塩基と、アンモニアと、又は薬学的に許容される有機第一級、第二級、第三級、若しくは第四級アミンと反応する。代表的な塩としては、リチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、及びマグネシウムなどのアルカリ塩又はアルカリ土類塩、並びにアルミニウム塩などが挙げられる。塩基の実例としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化コリン、炭酸ナトリウム、 $N^+(C_1 \sim 4 \text{ アルキル})_4$ などが挙げられる。

【0132】

塩基付加塩の形成に有用な代表的な有機アミンとしては、エチルアミン、ジエチルアミン、エチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、ピペラジンなどが挙げられる。本明細書に記載される化合物は、それらが含有する任意の塩基性窒素含有基の四級化も含むことが理解されるべきである。いくつかの態様において、水若しくは油溶性又

50

は分散性の生成物は、そのような四級化によって得られる。

【0133】

互変異性体

場合によっては、化合物は、互変異性体として存在する。本明細書に記載の化合物には、本明細書に記載の式内のすべての可能な互変異性体が含まれる。互変異性体は、単結合と隣接する二重結合の入れ替えを伴う水素原子の移動によって相互変換可能な化合物である。互変異性化が可能な結合配置では、互変異性体の化学平衡が存在することになる。本明細書に開示の化合物の互変異性体形態はすべて企図される。互変異性体の正確な比は、温度、溶媒、及びpHを含むいくつかの要因に依存する。

【0134】

治療の方法

本明細書に開示されるのは、DGKによって調節される疾患を治療する必要がある対象における、前記治療の方法であり、この方法は、治療有効量 (therapeutically effective amount) の本明細書に開示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。本明細書に開示されるのは、疾患を治療する必要がある対象における、前記治療の方法であり、この方法は、治療有効量の本明細書に開示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。いくつかの実施形態では、疾患はがんである。

【0135】

本明細書に開示されるのは、DGK α によって調節される疾患を治療する必要がある対象における、前記治療の方法であり、この方法は、治療有効量の本明細書に開示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。いくつかの実施形態では、疾患は、がん又はウイルス感染症である。

【0136】

いくつかの実施形態では、がんは固形腫瘍である。いくつかの実施形態では、がんは血液のがんである。いくつかの実施形態では、がんは、乳がん、子宮頸がん、結腸がん、頭頸部がん、白血病、肝臓がん、肺がん、リンパ腫、メラノーマ、卵巣がん、膵臓がん、前立腺がん、腎臓がん、甲状腺がん、又は尿路がんである。

【0137】

いくつかの実施形態では、ウイルス感染症は、HIV感染症、B型肝炎ウイルス感染症、C型肝炎ウイルス感染症、ヒト乳頭腫ウイルス感染症、サイトメガロウイルス感染症、単純ヘルペスウイルス感染症、エプスタイン・バーウイルス感染症、又は水痘・帯状疱疹ウイルス感染症である。

【0138】

本明細書に開示されるのは、治療有効量の本明細書に開示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、少なくとも1つのジアシルグリセロールキナーゼの活性を阻害する方法である。いくつかの実施形態では、ジアシルグリセロールキナーゼはジアシルグリセロールキナーゼ α である (DGK α) である。いくつかの実施形態では、ジアシルグリセロールキナーゼはジアシルグリセロールキナーゼ ζ (DGK ζ) である。本明細書に開示されるのは、ジアシルグリセロールキナーゼ α (DGK α) 及びジアシルグリセロールキナーゼ ζ (DGK ζ) から選択される少なくとも1つのジアシルグリセロールキナーゼの活性を調節する必要がある対象における、前記調節の方法であり、この方法は、本明細書に開示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。本明細書に開示されるのは、ジアシルグリセロールキナーゼ α (DGK α) の活性を調節する必要がある対象における、前記調節の方法であり、この方法は、本明細書に開示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。いくつかの実施形態では、対象は、本明細書に記載の疾患を有する。いくつかの実施形態では、対象は、がんを有する。

【0139】

投薬

特定の実施形態では、本明細書に記載の化合物（複数可）を含有する組成物は、治療的治療（therapeutic treatments）のために投与される。特定の治療用途では、組成物は、疾患又は病態を既に患っている患者に、疾患又は病態の症状の少なくとも1つを治療又は少なくとも部分的に止めるのに十分な量で投与される。この使用に有効な量は、疾患又は病態の重症度及び経過、過去の治療、患者の健康状態、体重、及び薬物に対する反応、並びに治療担当医（treating physician）の判断によって決まる。治療有効量は、任意選択で、用量漸増及び／又は用量範囲設定の試験を含むがそれらに限定されない方法によって決定される。

【0140】

患者の状態が改善しない特定の実施形態では、患者の疾患又は病態の症状を寛解させる、そうでなければその症状をコントロールする若しくは抑えるために、医師の裁量により、化合物の投与は慢性的に、すなわち、患者の生存期間全体を含む長期間にわたって施行される。

10

【0141】

患者の状態が改善したら、必要に応じて維持投与量を施す。その後、特定の実施形態では、症状に応じて、投与量、又は投与の頻度、又は両方が減らされる。

【0142】

そのような量に対応する所与の薬剤の量は、特定の化合物、疾患の状態及びその重症度、治療を必要とする対象又は宿主の固有の特徴（例えば、体重、性別）などの要因によって様々であるが、それでもなお、例えば、投与される特定の薬剤、投与の経路、治療される病態、及び治療されている対象又は宿主を含む、症例を取り巻く特定の状況に応じて決定される。

20

【0143】

いくつかの実施形態では、成人ヒトの治療に採用される投与量は、典型的には1日当たり0.01mg～5000mgの範囲である。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩に適切な1日投与量は、体重1kg当たり約0.01～約50mgである。さまざまな実施形態では、1日投与量及び単位投与量は、使用される化合物の活性、治療される疾患又は病態、投与の様式、個々の対象の要求（requirements）、治療されている疾患又は病態の重症度、及び実施者（practitioner）の判断を含むがそれらに限定されない多くの可変要素に応じて変更される。

30

【0144】

投与の経路

投与の好適な経路としては、経口、静脈内、直腸、エアロゾル、非経口、眼、肺、経粘膜、経皮、腔内、耳内、鼻腔、及び局所投与が挙げられるが、それらに限定されない。さらに、単なる例として、非経口送達としては、筋肉内、皮下、静脈内、髄内注射、並びに髄腔内注射、直接脳室内、腹腔内、リンパ管内、鼻腔内注射が挙げられる。

【0145】

特定の実施形態では、本明細書に記載の化合物は、全身的よりもむしろ局所的に、例えば、化合物を直接臓器に注射することを介して、多くの場合、デポー製剤又は徐放性製剤で投与される。特定の実施形態では、長期作用型製剤が、移植（例えば、皮下若しくは筋肉内）又は筋肉内注射によって投与される。さらに、他の実施形態では、標的化薬物送達システム、例えば、臓器特異的抗体でコーティングされたリポソームで送達される。そのような実施形態では、リポソームは、臓器を標的とし、その臓器によって選択的に取り込まれる。さらに他の実施形態では、本明細書に記載の化合物は、速放性製剤の形態、徐放性製剤の形態、又は中間の放出速度の（intermediate release）製剤の形態で提供される。

40

【0146】

医薬組成物／製剤

本明細書に記載の化合物は、標準的な製薬実務（pharmaceutical pr

50

a c t i c e) に従って、単独で、又は薬学的に許容される担体、賦形剤若しくは希釈剤と組み合わせて医薬組成物として、それを必要とする対象に投与される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、動物に投与される。

【0147】

別の態様では、本明細書で提供されるのは、本明細書に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、及び少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物である。医薬組成物は、活性化合物を薬学的に使用できる製剤に加工することを容易にする1つ又は複数の薬学的に許容される賦形剤を使用して、従来の方法で製剤化される。投与の経路の選択に応じて適切な製剤が決まる。本明細書に記載の医薬組成物の概要は、例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H. A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Dekker, New York, N.Y., 1980; 及び Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999) で見ることができ、そのような開示に関して、参照により本明細書に援用される。

10

20

【0148】

いくつかの実施形態では、薬学的に許容される賦形剤は、担体、結合剤、充填剤、懸濁剤、香料、甘味剤、崩壊剤、分散剤、界面活性剤、滑沢剤、着色剤、希釈剤、可溶化剤、湿潤剤 (moistening agents)、可塑剤、安定剤、浸透促進剤、湿潤剤 (wetting agents)、消泡剤、酸化防止剤、保存剤、及び任意のそれらの組み合わせから選択される。

【0149】

本明細書に記載の医薬製剤としては、水性液体分散体、液剤、ゲル、シロップ、エリキシル剤、スラリー、懸濁液、自己乳化分散体、固溶体、リポソーム分散体、エアロゾル、経口固形剤形、粉末、即時放出製剤、放出制御製剤、速溶製剤、錠剤、カプセル、丸薬、粉末、糖衣錠 (dragee)、発泡製剤、凍結乾燥製剤、遅延放出製剤、徐放性製剤、パルス放出製剤、多粒子製剤、及び即時放出と制御放出の混合製剤が挙げられるが、それらに限定されない。

30

【0150】

組み合わせ

本明細書に開示されるのは、本明細書に開示の化合物、又はその薬学的に許容される塩を、追加の治療薬と組み合わせて使用して、DGK α に関連する疾患又は障害を治療する方法である。

【0151】

いくつかの実施形態では、追加の治療薬は、本明細書に開示の化合物と同時に投与される。いくつかの実施形態では、追加の治療薬と本明細書に開示の化合物は、連続して投与される。いくつかの実施形態では、追加の治療薬は、本明細書に開示の化合物よりも低い頻度で投与される。いくつかの実施形態では、追加の治療薬は、本明細書に開示の化合物よりも高い頻度で投与される。いくつかの実施形態では、追加の治療薬は、本明細書に開示の化合物の投与の前に投与される。いくつかの実施形態では、追加の治療薬は、本明細書に開示の化合物の投与の後に投与される。

40

【0152】

いくつかの実施形態では、追加の治療薬は抗がん剤である。いくつかの実施形態では、抗がん剤は免疫チェックポイント阻害剤である。いくつかの実施形態では、免疫チェック

50

ポイント阻害剤は、抗 C T L A - 4 (細胞傷害性 T リンパ球抗原 4) 抗体、抗 P D - 1 (プログラム細胞死 1 受容体) 抗体、又は抗 P D - L 1 (細胞死リガンド 1) 抗体である。

【0153】

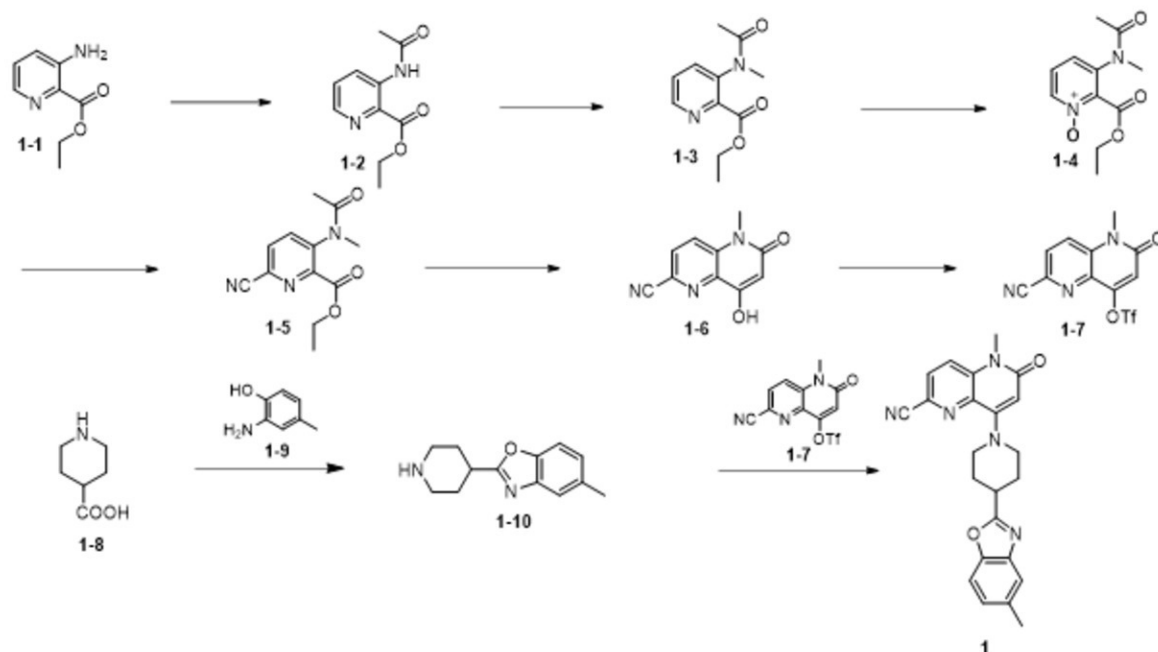
いくつかの実施形態では、追加の治療薬は、抗ウイルス薬である。

【実施例】

【0154】

実施例 1 : 5 - メチル - 8 - (4 - (5 - メチルベンゾ [d] オキサゾール - 2 - イル) ピペリジン - 1 - イル) - 6 - オキソ - 5 , 6 - ジヒドロ - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 - カルボニトリル

【化 7 8】



THF (100 mL) 中の化合物 1 - 1 (10 g、60.18 mmol) の混合物に、Ac₂O (55.29 g、541.58 mmol) を室温で添加した。反応混合物を N₂ 下 60 °C で 18 時間攪拌した。室温まで冷却後、混合物を減圧下濃縮した。得られた残渣に、石油エーテル (500 mL) を添加し、この懸濁液を 20 °C で 30 分間攪拌した。混合物をろ過し、ろ過ケーキを石油エーテル (500 mL) でリンスした。ろ過ケーキを集め、真空下乾燥して、化合物 1 - 2 を得た。MS (ESI) m/z (M + H)⁺ = 209.0。

【0155】

DMF (200 mL) 中の化合物 1 - 2 (10.7 g、51.39 mmol) 及び炭酸セシウム (25.11 g、77.08 mmol) の混合物に、ヨウ化メチル (10.94 g、77.08 mmol) を 20 °C で添加した。反応混合物を室温で 18 時間攪拌した。反応混合物を水 (500 mL) で希釈し、DCM (3 × 200 mL) で抽出した。合わせた有機層を塩水 (2 × 100 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、減圧下濃縮した。得られた残渣に、石油エーテル (500 mL) を添加し、この懸濁液を 20 °C で 30 分間攪拌した。混合物をろ過し、ろ過ケーキを石油エーテル (500 mL) でリンスした。ろ過ケーキを集め、減圧下乾燥して、化合物 1 - 3 を得た。MS (ESI) m/z (M + H)⁺ = 223.1。

【0156】

DCM (200 mL) 中の化合物 1 - 3 (4 g、18.00 mmol) の混合物に、0 ~ 5 °C において、過酸化尿素 (2.54 g、27.00 mmol)、次いで、トリフルオロ酢酸無水物 (5.67 g、27.00 mmol) を 40 分かけてゆっくり添加した。反応

混合物は、フルオロ酢酸無水物の添加中に固化した。添加完了後、反応混合物を20℃で18時間攪拌した。反応混合物を、10% NaHCO₃ 溶液 (100 mL) でクエンチし、DCM (3×100 mL) で抽出した。合わせた有機層を塩水 (2×100 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、減圧下濃縮して、化合物1-4を得て、これを、更に精製することなく次工程で使用した。MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 239.1。

【0157】

DCM (150 mL) 中の化合物1-4 (1.8 g、7.56 mmol) の混合物に、20℃において、シアン化トリメチルシリル (1.23 g、11.33 mmol) を添加した。反応混合物を10分間攪拌し、-10℃まで冷却した。次に、塩化ベンゾイル (1.59 g、11.33 mmol) を15分かけて10 mL 滴下ロートから添加し、次いで、20分かけてTEA (1.15 g、11.33 mmol) を10 mL 滴下ロートからゆっくり添加した。反応混合物を室温で18時間攪拌した。反応混合物を、10% NaHCO₃ 溶液 (100 mL) でクエンチし、DCM (3×100 mL) で抽出した。合わせた有機層を塩水 (2×100 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、減圧下濃縮した。得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、化合物1-5を得た。MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 248.1。

【0158】

テトラヒドロフラン (100 mL) 中の化合物1-5 (1.6 g、6.47 mmol) の混合物に、KHMDs (7.76 mL、7.76 mmol、1 M) を、N₂ 下10分かけて-78℃で添加した。反応混合物を15分間攪拌した。反応混合物を30分かけて20℃までゆっくり温めて、次いで、更に18時間攪拌した。反応混合物を0℃まで冷却した。反応を重炭酸ナトリウム飽和溶液 (70 mL) でクエンチした。混合物を酢酸エチル (2×100 mL) で洗浄した。水層を集め、1.5 N HCl で酸性化してpH約3.0に調整した。混合物を15分間攪拌し、沈殿物を生成した。沈殿物をろ過により集めて、化合物1-6を得た。MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 202.1。

【0159】

DMF (50 mL) 中の化合物1-6 (920 mg、4.57 mmol) の溶液に、Et₃N (1388 mg、5.49 mmol) 及び1, 1, 1-トリフルオロ-N-フェニル-N-((トリフルオロメチル)スルホニル)メタンスルホンアミド (1.96 g、5.49 mmol) を添加した。混合物をN₂ 下20℃で18時間攪拌した。混合物を水 (100 mL) に注ぎ、DCM (30 mL×3) で抽出し、Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、減圧下濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、化合物1-7を得た。MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 334.2。

【0160】

化合物1-8 (5 g、38.71 mmol) 及び化合物1-9 (5.01 g、40.65 mmol) の混合物に、PPA (25 g、73.98 mmol) を添加し、この混合物を180℃で2時間攪拌した。20℃まで冷却後、反応を水でクエンチした。混合物を、50%水酸化カリウム水溶液を用いてpH=12まで調整し、次いで、塩化メチレン (2×200 mL) で抽出した。有機層を飽和塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、減圧下蒸発させて、化合物1-10を得た。MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 217.0。

【0161】

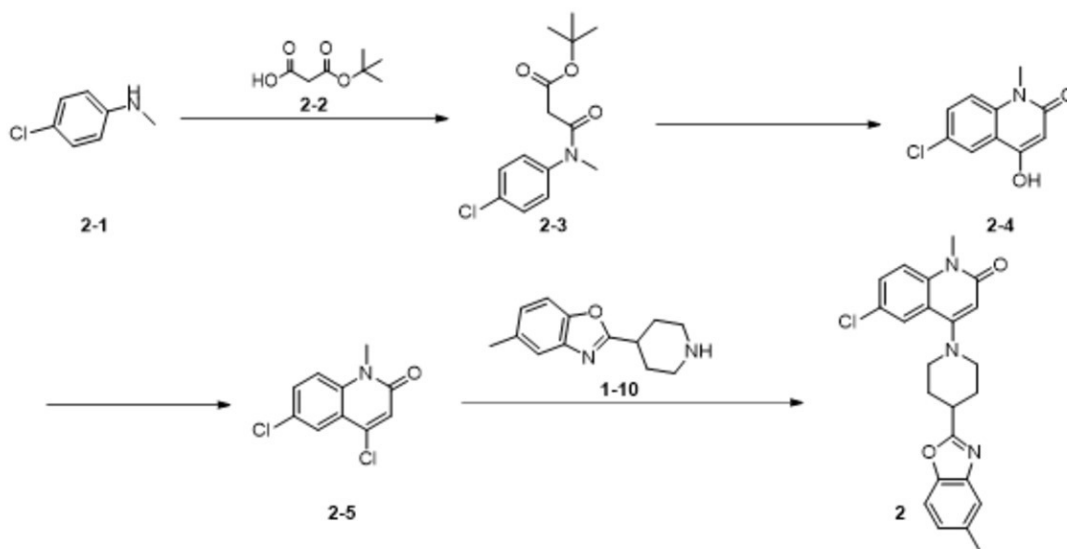
DMSO (10 mL) 中の化合物1-7 (80 mg、0.230 mmol) の溶液に、化合物1-10 (59.56 mg、0.275 mmol) 及びエチルジイソプロピルアミン (0.190 mL、1.148 mmol) を添加した。反応混合物を130℃で3時間攪拌した。この混合物を減圧下濃縮した。残渣を分取HPLCにより精製して、実施例1を得た。MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 400.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.17 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.17 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.16 (s, 1H), 4.05 (d, J = 12.7

H z, 2 H), 3.54 (s, 3 H), 3.40 – 3.35 (m, 1 H), 3.15 (t, J = 11.1 Hz, 2 H), 2.41 (s, 3 H), 2.27 – 2.17 (m, 2 H), 2.10 – 1.98 (m, 2 H)。

【0162】

実施例2：6-クロロ-1-メチル-4-(4-(5-メチルベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル)キノリン-2(1H)-オン

【化79】



DCM (200 mL) 中の化合物 2-1 (5 g、35.31 mmol) の溶液に、化合物 2-2 (5.77 g、36.02 mmol) を 0℃ において添加し、次いで、EDCI (6.90 g、36.02 mmol) を数回に分けて添加した。反応混合物を 0℃ で 1 時間攪拌した。この混合物を 1 M NaOH (50 mL × 3) で洗浄し、次いで、1 M HCl (50 mL × 3) で洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、減圧下濃縮して、化合物 2-3 を得て、これを、更に精製することなく次工程で使用した。MS (ESI) m/z (M-56+H)⁺ = 228.1。

【0163】

メタンスルホン酸 (50 mL) 中の化合物 2-3 (10 g、37.72 mmol) の溶液に、五酸化リン (6.97 g、49.08 mmol) を添加した。反応混合物を 60℃ で 0.5 時間攪拌し、次いで、110℃ で更に 0.5 時間攪拌した。この混合物を 20℃ まで冷却し、氷水 (150 mL) に注いだ。この混合物を 0.5 時間攪拌し、次いで、ろ過した。ろ過ケーキを減圧下乾燥して、化合物 2-4 を得て、これを、更に精製することなく次工程で使用した。MS (ESI) m/z (M+CH₃CN+H)⁺ = 251.1。

【0164】

POCl₃ (30 mL) 中の化合物 2-4 (2 g、9.14 mmol) の混合物を 100℃ で 3 時間攪拌した。この混合物を蒸発させ、氷水 (20 mL) に注いだ。この混合物を、重炭酸ナトリウム飽和溶液を用いて pH = 8.0 に調整し、DCM (100 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、減圧下濃縮して、化合物 2-5 を得て、これを、更に精製することなく次工程で使用した。MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 228.1。

【0165】

DMSO (4 mL) 中の化合物 2-5 (100 mg、0.438 mmol) 及び化合物 1-10 (142.25 mg、0.658 mmol) の混合物に、DIEA (0.362 mL、2.192 mmol) を添加した。混合物を N₂ 下 130℃ で 5 時間攪拌した。この

混合物をH₂O (15 mL) でクエンチし、EtOAc (2×15 mL) で抽出した。合わせた有機層を塩水 (3×30 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、減圧下濃縮して粗生成物を得た。残渣を分取HPLCにより精製して、実施例2を得た。MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 408.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.71 – 7.62 (m, 2H), 7.60 – 7.48 (m, 3H), 7.19 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.46 – 3.38 (m, 2H), 3.31 – 3.22 (m, 1H), 3.01 – 2.87 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.32 – 2.24 (m, 2H), 2.18 – 2.06 (m, 2H)。

10

【0166】

実施例3：1-メチル-4-(4-(5-メチルベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-カルボニトリル

【化80】



20

DMA (1 mL) 中の化合物3-1 (実施例2) (30 mg、0.057 mmol) の混合物に、Zn(CN)₂ (13.44 mg、0.114 mmol)、Zn (3.74 mg、0.057 mmol)、Pd₂(dba)₃ (10.48 mg、0.011 mmol)、Zn(OAc)₂ (2.10 mg、0.011 mmol) 及びDPPF (6.35 mg、0.011 mmol) を添加した。反応混合物を密封管中マイクロ波下150℃で1時間攪拌した。この混合物をDCM (50 mL) で希釈し、ろ過し、次いで、ろ液を減圧下濃縮した。残渣を分取HPLCにより精製して、実施例3を得た。MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 399.3. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.14 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.00 (dd, J = 8.8, 1.7 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.19 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.16 (s, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.44 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 2.95 (t, J = 10.8 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.37 – 2.10 (m, 5H)。

30

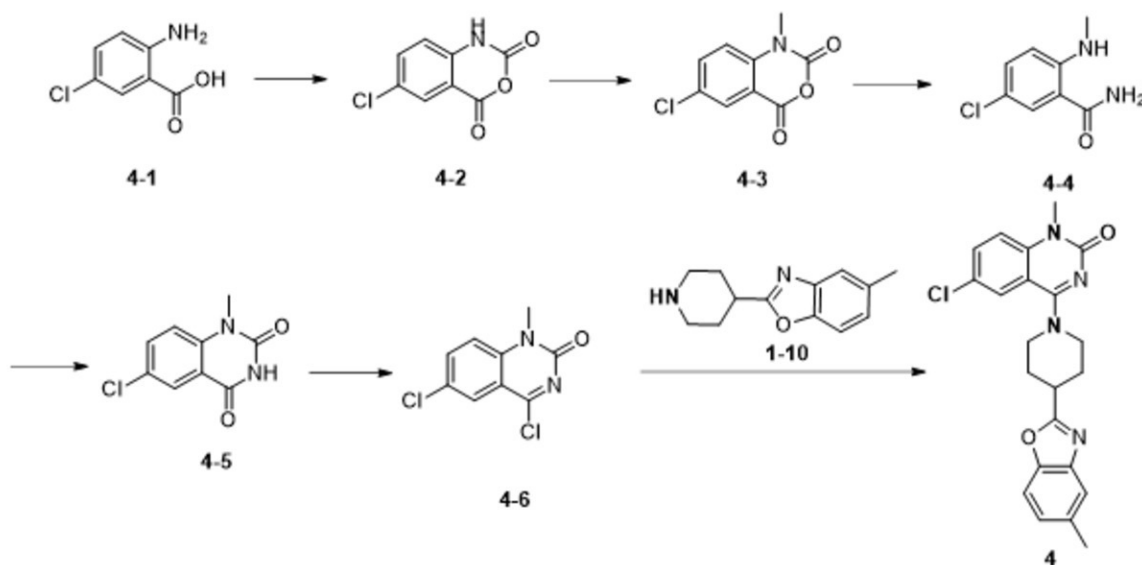
40

【0167】

実施例4：6-クロロ-1-メチル-4-(4-(5-メチルベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル)キナゾリン-2(1H)-オン

50

【化 8 1】



10

ジオキサン（100 mL）中の化合物 4-1（10 g、58.28 mmol）の混合物に、トリクロロメチル・クロロメタノエート（86.47 g、437.11 mmol）を添加した。反応混合物を 110℃で 4 時間撹拌した。反応混合物をろ過し、ろ過ケーキを減圧下乾燥して、化合物 4-2 を得て、これを、更に精製することなく次工程で使用した。¹H NMR（400 MHz, DMSO） δ 11.86（s, 1H）, 7.87（d, J = 0.8 Hz, 1H）, 7.78（dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H）, 7.16（d, J = 8.8 Hz, 1H）。【0168】

20

DMF（100 mL）中の化合物 4-2（10 g、50.62 mmol）の混合物に、 Na_2CO_3 （6.44 g、60.74 mmol）及び CH_3I （5 mL、75.91 mmol）を添加した。反応混合物を N_2 下 20℃で 12 時間撹拌した。この混合物を水（300 mL）でクエンチした。反応混合物をろ過し、ろ過ケーキを減圧下乾燥して、化合物 4-3 を得て、これを、更に精製することなく次工程で使用した。¹H NMR（400 MHz, DMSO） δ 7.96（d, J = 1.6 Hz, 1H）, 7.93 – 7.87（m, 1H）, 7.48（d, J = 8.8 Hz, 1H）, 3.46（s, 3H）。【0169】

30

THF（10 mL）中の化合物 4-3（1500 mg、7.09 mmol）の混合物に、水酸化アンモニウム（0.546 mL、14.178 mmol）を添加した。この混合物を 60℃で 2 時間撹拌した。反応混合物を EA（30 mL）で希釈した。有機層を水（30 mL）及び飽和塩水（2×30 mL）で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、減圧下濃縮して、化合物 4-4 を得て、これを、更に精製することなく次工程で使用した。MS（ESI） m/z ($M+H$)⁺ = 185.2。 ¹H NMR（400 MHz, DMSO） δ 7.92（s, 1H）, 7.65（d, J = 2.4 Hz, 1H）, 7.30（dd, J = 8.9, 2.4 Hz, 1H）, 6.64（d, J = 9.2 Hz, 1H）, 2.77（s, 3H）。【0170】

40

DMF（15 mL）中の化合物 4-4（1000 mg、5.417 mmol）の混合物に、NaH（1083.31 mg、27.08 mmol、鉱油中 60%）を N_2 下 0℃において添加した。反応混合物を N_2 下 0℃～20℃で 1 時間撹拌した。CDI（1317.44 mg、8.125 mmol）をこの混合物に添加した。この混合物を N_2 下 70℃で 2 時間撹拌した。この混合物を DCM（15 mL）で希釈し、1 M HCl を用いて p

50

H = 4 ~ 5 に調整し、沈殿物を生成した。この混合物をろ過し、ろ過ケーキを H₂O (20 mL) で洗浄し、減圧下乾燥して化合物 4-5 を得て、これを、更に精製することなく次工程で使用した。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.70 (s, 1H), 7.92 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.43 (s, 3H)。

【0171】

トルエン (5 mL) 中の化合物 4-5 (100 mg、0.475 mmol) の混合物に、POCl₃ (0.221 mL、2.374 mmol) 及び DIEA (0.392 mL、2.374 mmol) を添加した。反応混合物を 110 °C で 3 時間撹拌した。この混合物を減圧下濃縮して、化合物 4-6 を得て、これを、更に精製することなく次工程で使用した。MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 228.9。

10

【0172】

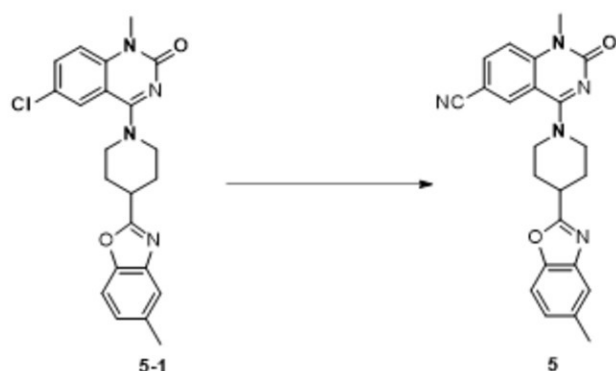
ジオキサン (5 mL) 中の化合物 4-6 (100 mg、0.437 mmol) 及び化合物 1-10 の混合物に、DIEA (0.072 mL、0.437 mmol) を添加した。混合物を N₂ 下 90 °C で 2 時間撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮した。残渣を分取 HPLC により精製して、実施例 4 を得た。MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 409.1。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.80 - 7.73 (m, 2H), 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.53 - 7.42 (m, 2H), 7.18 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.21 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.44 - 3.37 (m, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.28 - 2.16 (m, 2H), 2.08 - 1.92 (m, 2H)。

20

【0173】

実施例 5：1-メチル-4-(4-(5-メチルベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキナゾリン-6-カルボニトリル

【化 8 2】



30

DMF (5 mL) 中の化合物 5-1 (実施例 4) (100 mg、0.245 mmol) 及び Zn (15.99 mg、0.245 mmol) の混合物に、ビス(酢酸)亜鉛 (4.49 mg、0.024 mmol)、Zn(CN)₂ (57.43 mg、0.489 mmol)、DPPF (40.82 mg、0.049 mmol) 及び Pd₂(dba)₃ (22.40 mg、0.024 mmol) を添加した。この混合物を密封管中マイクロ波下 120 °C で 1 時間撹拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣を分取 HPLC (流速 20 mL/分; 移動相: 0.1% FA 溶液、アセトニトリル; 勾配: 43% ~ 53% アセトニトリルカラム: C18) により精製して、実施例 5 を得た。MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 400.2。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.4 Hz,

40

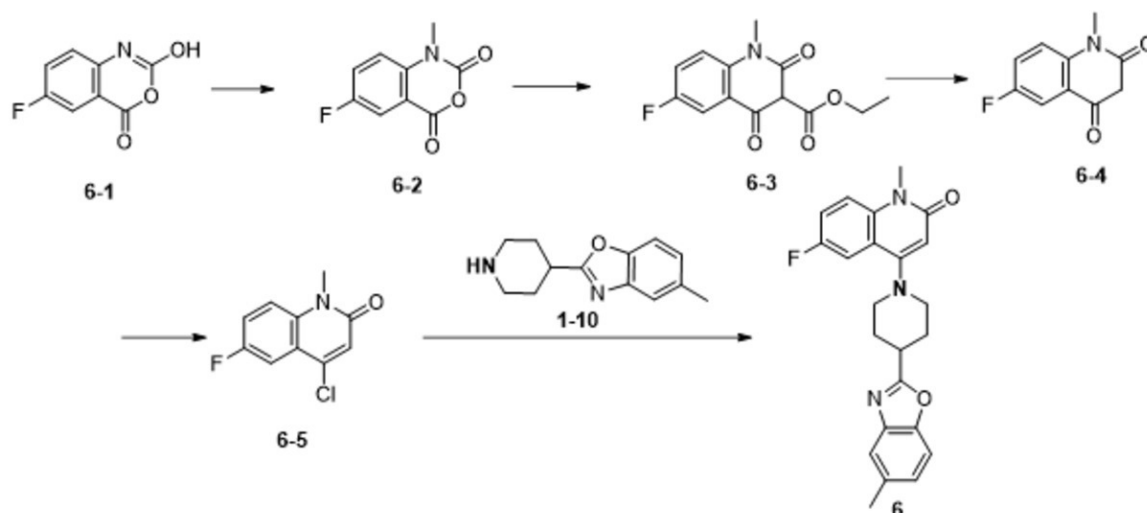
50

1 H), 7.52 (s, 1H), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.54 (s, 2H), 3.45 (s, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.37 (s, 2H), 2.27 (s, 2H)。

【0174】

実施例6：6-フルオロ-1-メチル-4-(4-(5-メチルベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル)キノリン-2(1H)-オン

【化83】



DMF (20 mL) 中の化合物 6-1 (3 g、16.56 mmol) の混合物に、 K_2CO_3 (6.867 g、49.69 mmol) 及び MeI (3.53 g、24.85 mmol) を添加した。この混合物を N_2 下 20℃ で 2 時間攪拌した。この混合物を H_2O (50 mL) でクエンチし、沈殿物が生成した。この混合物をろ過した。ろ過ケーキを H_2O (20 mL) で洗浄し、減圧下乾燥して、化合物 6-2 を得て、これを、更に精製することなく次工程で使用した。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.85 – 7.68 (m, 2H), 7.58 – 7.41 (m, 1H), 3.47 (s, 3H)。

【0175】

NMP (10 mL) 中の化合物 6-2 (500 mg、2.562 mmol) の混合物に、マロン酸ジエチル (451.41 mg、2.818 mmol) 及び NaH (122.98 mg、3.075 mmol、鉱油中 60%) を添加した。混合物を N_2 下 120℃ で 2 時間攪拌した。この混合物を PE/EtOAc (150 mL/30 mL) で希釈し、塩水 (3 × 150 mL) で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、減圧下濃縮して、化合物 6-3 を得て、これを、更に精製することなく次工程で使用した。MS (ESI) m/z (M-H)⁺ = 264.0。

【0176】

ジオキサン (4 mL) 及び H_2O (2 mL) 中の化合物 6-3 (286 mg、1.078 mmol) の混合物に、NaOH (431.31 mg、10.783 mmol) を添加した。混合物を N_2 下 120℃ で 16 時間攪拌した。この混合物を減圧下濃縮した。残渣を、HCl 水溶液 (1 M) を用いて pH = 4 ~ 5 に調整し、沈殿物が生成した。この混合物をろ過した。このろ過ケーキを H_2O (20 mL) でリンスし、減圧下乾燥して、化合物 6-4 を得て、これを、更に精製することなく次工程で使用した。MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 194.0。

【0177】

POCl₃ (4 mL) 中の化合物 6-4 (193 mg、0.999 mmol) の混合物

を N_2 下 $90^\circ C$ で 2 時間 攪拌 した。残渣を、 $NaHCO_3$ 水溶液を用いて $pH = 7 \sim 8$ に調整し、DCM (150 mL) で抽出した。有機層を塩水 (3×150 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、減圧下濃縮して、化合物 6-5 を得て、これを、更に精製することなく次工程で使用した。MS (ESI) m/z (M+H) $^+ = 211.9$ 。

【0178】

IPA (10 mL) 中の化合物 6-5 (146 mg、0.69 mmol) の混合物に、化合物 1-10 (149.23 mg、0.69 mmol) 及び DIEA (445.86 mg、3.45 mmol) を添加した。混合物を N_2 下 $90^\circ C$ で 16 時間 攪拌 した。この混合物を減圧下濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を分取 HPLC により精製して、実施例 6 を得た。MS (ESI) m/z (M+H) $^+ = 392.3$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.67 – 7.39 (m, 5H), 7.19 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.48 – 3.38 (m, 2H), 3.29 – 3.23 (m, 1H), 3.00 – 2.87 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.34 – 2.05 (m, 4H)。

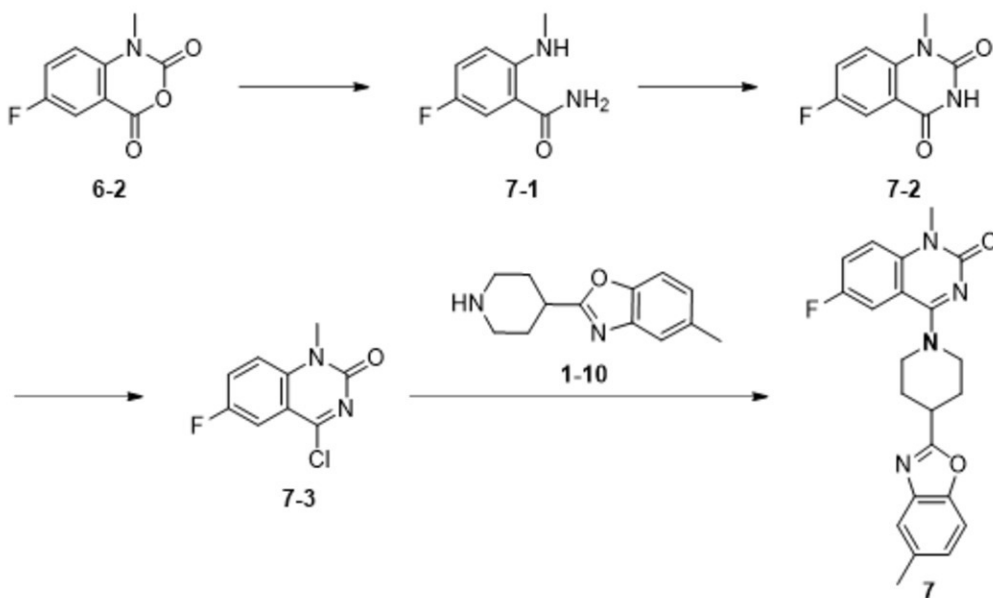
10

【0179】

実施例 7：6-フルオロ-1-メチル-4-(4-(5-メチルベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル)キナゾリン-2(1H)-オン

20

【化 8 4】



30

THF (7 mL) 中の化合物 6-2 (600 mg、3.08 mmol) の混合物に、水酸化アンモニウム (3.5 mL、25.44 mmol) を添加した。この混合物を $15^\circ C$ で 30 分間 攪拌 した。この混合物を減圧下濃縮した。MeOH 中の HCl (4 M) の溶液を残渣に添加し、混合物を $15^\circ C$ で 16 時間 攪拌 した。この混合物を減圧下濃縮した。残渣を、 $NaHCO_3$ 水溶液を用いて $pH = 8 \sim 9$ に調整し、DCM (50 mL) で抽出した。有機層を塩水 (3×50 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、減圧下濃縮して、化合物 7-1 を得て、これを、更に精製することなく次工程で使用した。MS (ESI) m/z (M+H) $^+ = 169.0$ 。

40

【0180】

THF (5 mL) 中の化合物 7-1 (440 mg、2.62 mmol) の混合物に、NaH (313.92 mg、13.08 mmol、鉱油中 60%) 及び CDI (636.28 mg、3.92 mmol) を添加した。この混合物を N_2 下 $15^\circ C$ で 3 時間 攪拌 した。

50

この混合物を NH_4Cl 飽和溶液 (30 mL) でクエンチして、沈殿物を生成した。この混合物をろ過した。ろ過ケーキを DCM (30 mL) でリンスして、減圧下乾燥して、化合物 7-2 を得た。MS (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+ = 195.0$ 。

【0181】

トルエン (5 mL) 中の化合物 7-2 (356 mg、1.83 mmol) の混合物に、DIEA (1.52 mL、9.17 mmol) 及び POCl_3 (0.85 mL、9.17 mmol) を添加した。この混合物を N_2 下 110°C で 3 時間攪拌した。残渣を、 NaHCO_3 水溶液を用いて $\text{pH} = 7 \sim 8$ に調整し、 DCM (30 mL) で抽出した。有機層を塩水 (3 × 30 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、減圧下濃縮して、化合物 7-3 を得て、これを、更に精製することなく次工程で使用した。MS (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+ = 212.9$ 。

10

【0182】

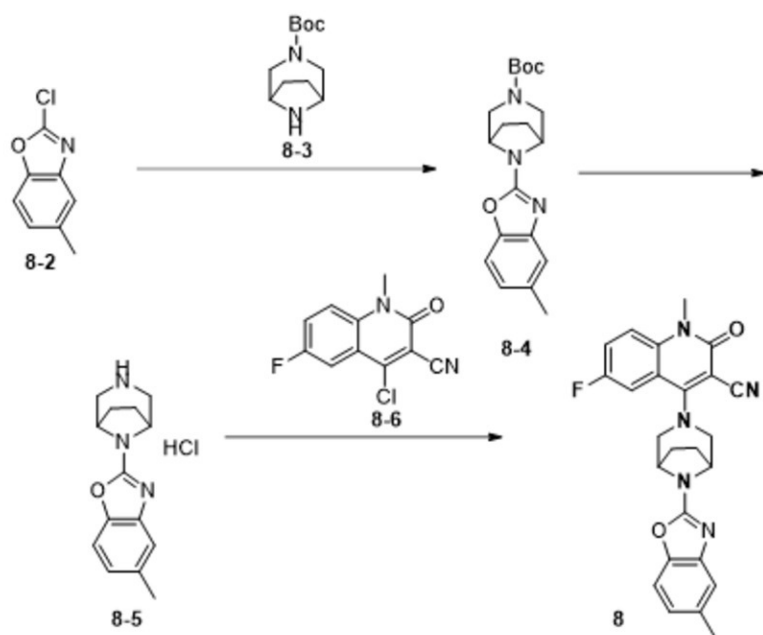
IPA (5 mL) 中の化合物 7-3 (200 mg、0.94 mmol) の混合物に、化合物 1-10 (122.07 mg、0.56 mmol) 及び DIEA (607.92 mg、4.70 mmol) を添加した。この混合物を N_2 下 90°C で 16 時間攪拌した。この混合物を減圧下濃縮した。粗生成物を分取 HPLC により精製して、実施例 7 を得た。MS (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+ = 393.0$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.71 – 7.53 (m, 3H), 7.52 – 7.45 (m, 2H), 7.18 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.27 – 4.14 (m, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.43 – 3.35 (m, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.25 – 2.16 (m, 2H), 2.07 – 1.95 (m, 2H)。

20

【0183】

実施例 8 : 6-フルオロ-1-メチル-4-((1R, 5S))-8-(5-メチルベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボニトリル

【化 85】



30

40

DMSO (30 mL) 中の化合物 8-2 (500 mg、2.596 mmol) の混合物に、DIEA (2.145 mL、12.97 mmol) 及び化合物 8-3 (551.02 mg、2.596 mmol) を添加した。反応混合物を 100°C で 2 時間攪拌した。この混合物を氷水 (100 mL) に注ぎ、 DCM (3 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機

50

層を Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、減圧下濃縮して粗生成物を得て、これを、石油エーテル／酢酸エチル＝１／１を用いて溶離するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、化合物 ８－４を得た。MS (ESI) m/z (M+H)⁺＝ ３４４．２。

【０１８４】

HCl／ジオキサン（５０ｍＬ、４Ｍ）中の化合物 ８－４（９００ｍｇ、２．５３０ｍｍｏｌ）の混合物を ２５℃で２時間撹拌した。この混合物を減圧下濃縮して、化合物 ８－５を得て、これを、更に精製することなく次工程で使用した。MS (ESI) m/z (M+H)⁺＝ ２４４．１。

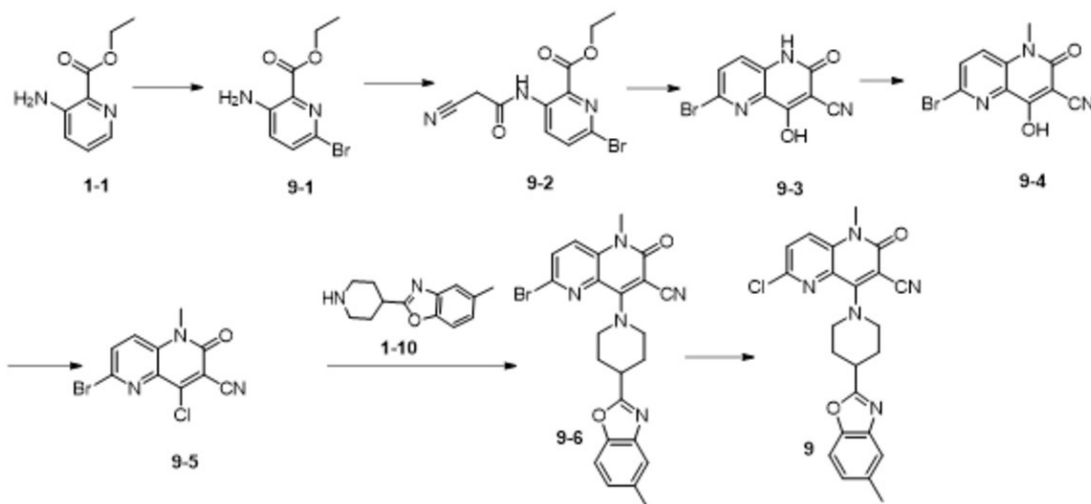
【０１８５】

DMSO（２０ｍＬ）中の化合物 ８－６（１５０ｍｇ、０．６２８ｍｍｏｌ）の混合物に、DIEA（１．０３７ｍＬ、６．２７６ｍｍｏｌ）及び化合物 ８－５（２４０．１５ｍｇ、０．８１６ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を １３０℃で２時間撹拌した。この混合物を氷水（１００ｍＬ）に注ぎ、DCM（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、減圧下濃縮して粗生成物を得て、これを分取 HPLC により精製して、実施例 ８を得た。MS (ESI) m/z (M+H)⁺＝ ４４４．４．¹H NMR（４００ MHz, MeOD） δ ７．８８（dd, J＝ ９．６， ２．９ Hz, １H）， ７．６９（dd, J＝ ９．４， ４．６ Hz, １H）， ７．６３－ ７．５６（m, １H）， ７．２８（d, J＝ ８．３ Hz, １H）， ７．１９（s, １H）， ６．９８（d, J＝ ７．２ Hz, １H）， ４．７５－ ４．７０（m, ２H）， ３．９７（d, J＝ １１．１ Hz, ２H）， ３．７１（s, ３H）， ３．５３（d, J＝ １０．０ Hz, ２H）， ２．４６－ ２．３９（m, ５H）， ２．３７－ ２．２５（m, ２H）。

【０１８６】

実施例 ９： ６－クロロ－１－メチル－４－（４－（５－メチルベンゾ[d]オキサゾール－２－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－１，５－ナフチリジン－３－カルボニトリル

【化 ８ ６】



ACN（１２０ｍＬ）中の化合物 １－１（１０ｇ、６０．１８ｍｍｏｌ）及び NBS（１０．８２ｇ、６０．７８ｍｍｏｌ）の混合物を ２０℃で１．５時間撹拌した。反応混合物を水（１００ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、減圧下濃縮して、化合物 ９－１を得た。MS (ESI) m/z (M+H)⁺＝ ２４５。

【０１８７】

DMF（１００ｍＬ）中の化合物 ９－１（１２．０６５ｇ、４９．２３ｍｍｏｌ）の混

合物に、2-シアノ酢酸 (5.86 g、68.92 mmol)、DIEA (24.476 mL、148.10 mmol) 及び T₃P (EA 中 50%、62.9 g、197.69 mmol) を添加した。反応混合物を 25℃ で 16 時間攪拌した。反応混合物を EtOAc (300 mL) で希釈し、塩水 (3×300 mL) で洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、減圧下濃縮して、化合物 9-2 を得た。MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 313。

【0188】

THF (100 mL) 中の化合物 9-2 (3.8 g、12.17 mmol) の混合物に、KHMDs (14.2 mL、14.19 mmol、1 M) を N₂ 下 -78℃ において添加した。反応混合物を 20℃ まで温め、N₂ 下 20℃ で 1.5 時間攪拌した。この混合物を Na₂SO₄ 飽和溶液 (14 mL) でクエンチした。この混合物をろ過し、ろ液を減圧下濃縮して化合物 9-3 を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.95 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.7 Hz, 1H)。

10

【0189】

DMF (20 mL) 中化合物 9-3 (1000 mg、3.76 mmol) の混合物に、NaH (601.39 mg、15.03 mmol、鉱油中 60%) を 0℃ において添加し、次いで、混合物を N₂ 下 0℃ において 0.5 時間攪拌した。CH₃I (0.936 mL、15.03 mmol) をこの混合物に添加した。次いで、反応混合物を N₂ 下室温で 12 時間攪拌した。混合物を H₂O (15 mL) で希釈し、1 M HCl 溶液を用いて pH = 3 に調整し、沈殿物を生成した。この混合物をろ過し、ろ過ケーキを H₂O (20 mL) でリンスした。ろ過ケーキを集め、減圧下乾燥して、化合物 9-4 を得て、これを、更に精製することなく次工程で使用した。MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 279.9。

20

【0190】

POCl₃ (10 mL) 中の化合物 9-4 (500 mg、1.79 mmol) の混合物に、DIEA (1.770 mL、10.71 mmol) を添加した。反応混合物を N₂ 下 120℃ で 4 時間攪拌した。この混合物を減圧下濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、化合物 9-4 を得た。MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 299.9。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.22 (dd, J = 47.4, 9.0 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 37.2, 9.0 Hz, 1H), 3.65 (d, J = 4.6 Hz, 3H)。

30

【0191】

IPA (5 mL) 中の化合物 9-5 (100 mg、0.335 mmol) 及び化合物 1-10 (21.54 mg、0.087 mmol) の混合物に、DIEA (0.332 mL、2.010 mmol) を添加した。反応混合物を 90℃ で 2 時間攪拌した。この混合物を H₂O でクエンチし、EtOAc で抽出した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、減圧下濃縮して、化合物 9-6 を得た。MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 478.2。

40

【0192】

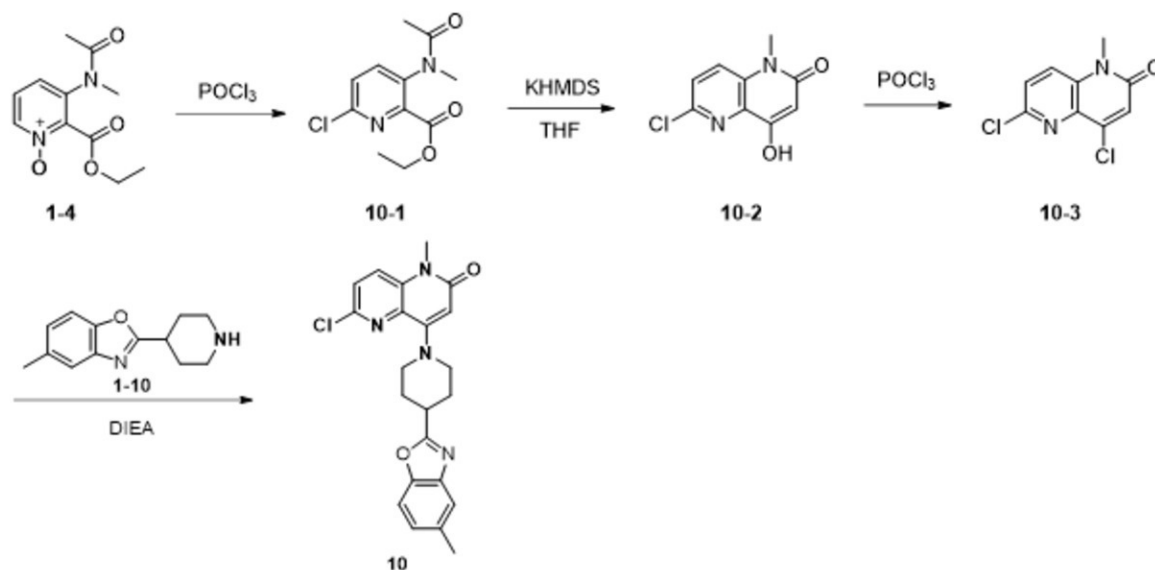
HCl/ジオキサン (5 mL、4 M) 中の化合物 9-6 (50 mg、0.108 mmol) の混合物を 85℃ で 12 時間攪拌した。この混合物を減圧下濃縮した。残渣を分取 HPLC により精製して、実施例 9 を得た。MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 434.1。 ¹H NMR: (400 MHz, MeOD) δ 8.54 (s, 1H), 8.03 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.50 - 7.45 (m, 2H), 7.21 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 13.0 Hz, 2H), 3.73 (t, J = 10.5 Hz, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.47 - 3.43 (m, 1H), 2.46 (s, 3H),

50

2.42 - 2.26 (m, 4H)。

【0193】

実施例10：6-クロロ-1-メチル-4-(4-(5-メチルベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル)-1,5-ナフチリジン-2(1H)-オン
【化87】



10

20

POCl₃ (15 mL) 中の1-4 (2.0 g、8.40 mmol) の混合物を65℃で2時間撹拌した。この混合物を減圧下濃縮した。この残渣をDCM (50 mL) で希釈し、NaHCO₃ 飽和溶液を用いてpH=8.0に調整した。この混合物をDCM (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥し、ろ過し、減圧下濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、10-1を得た。LCMS: MS m/z (ESI) [M+H]⁺ = 257.2。

【0194】

THF (100 mL) 中のKHMDS (1 M THF 溶液) (6.68 mL、6.68 mmol) の溶液に、-78℃において、THF (10 mL) 中の10-1 (1.4 g、4.45 mmol) の溶液をN₂下滴下した。滴下後、この混合物を15℃までゆっくり温め、この温度で2時間撹拌した。この混合物を1 N HClを用いてpH=6.0に調整した。この混合物を真空濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、10-2を得た。LCMS: MS m/z (ESI) [M+H]⁺ = 211.2。

30

【0195】

POCl₃ (20 mL) 中の10-2 (680 mg、2.50 mmol) の混合物を100℃で2時間撹拌した。この混合物を減圧下濃縮した。得られた残渣をDCM (50 mL) で希釈し、NaHCO₃ 飽和溶液を用いてpH=8.0に調整した。この混合物をDCM (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥し、ろ過し、減圧下濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、10-3を得た。LCMS: MS m/z (ESI) [M+H]⁺ = 229.1。

40

【0196】

イソプロピルアルコール (3 mL) 中の10-3 (40 mg、0.18 mmol)、1-10 (41.6 mg、0.19 mmol) 及びDIEA (0.14 mL、0.87 mmol) の混合物を90℃で18時間撹拌した。この混合物を真空濃縮し、得られた残渣を分取HPLCにより精製して、実施例10を得た。LCMS: MS m/z (ESI) [M+H]⁺ = 409.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.01 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.69 (d, J

50

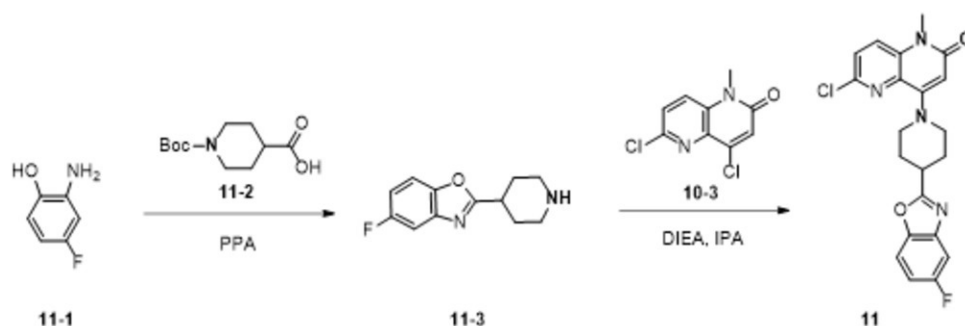
= 8.9 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.18 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.10 (s, 1H), 4.06 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.44 – 3.07 (m, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.27 – 2.18 (m, 2H), 2.08 – 1.98 (m, 2H)。

【0197】

実施例 11：6-クロロ-1-4-(4-(5-フルオロベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル)-1-メチル-1,5-ナフチリジン-2(1H)-オン

10

【化88】



20

ポリリン酸(100mL)中の11-2(9.0g、39.25mmol)の混合物に、11-1(4.99g、39.25mmol)を添加した。この混合物を200℃で4時間攪拌した。この混合物を室温まで冷却し、氷水(200mL)でクエンチした。混合物をNaOH水溶液(50%重量/重量)で塩基性化し、沈殿物が生成した。ろ過によりこの沈殿物を集め、ろ過ケーキを水でリンスし、減圧下乾燥して、11-3を得た。LCMS: MS m/z (ESI) [M+H]⁺ = 221.0。

【0198】

30

イソプロピルアルコール(3mL)中の10-3(50mg、0.22mmol)、11-3(57.7mg、0.26mmol)及びDIEA(0.18mL、1.09mmol)の混合物を90℃で36時間攪拌した。この混合物を真空濃縮し、得られた残渣を分取HPLCにより精製して、実施例11を得た。LCMS: MS m/z (ESI) [M+H]⁺ = 413.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.01 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.78 – 7.68 (m, 2H), 7.63 – 7.57 (m, 1H), 7.27 – 7.20 (m, 1H), 6.11 (s, 1H), 4.06 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.36 – 3.28 (m, 1H), 3.12 (t, J = 11.6 Hz, 2H), 2.26 – 2.20 (m, 2H), 2.09 – 2.00 (m, 2H)。

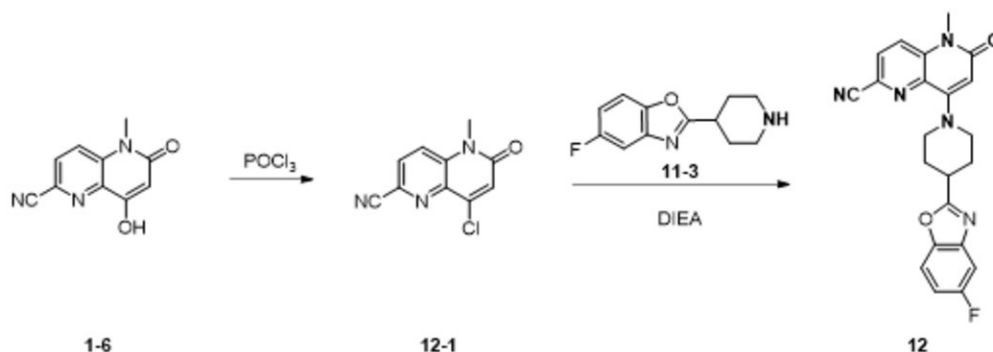
40

【0199】

実施例 12：8-(4-(5-フルオロベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル)-5-メチル-6-オキソ-5,6-ジヒドロ-1,5-ナフチリジン-2-カルボニトリル

50

【化 8 9】



10

POCl_3 (10 mL) 中の 1-6 (900 mg、4.47 mmol) の混合物を 85℃で 2 時間撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮した。残渣を、 NaHCO_3 飽和溶液 (50 mL) でクエンチし、DCM (3×100 mL) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、減圧下濃縮して、12-1を得た。LCMS: $\text{MS } m/z$ (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 220.1$ 。

【0200】

DMSO (10 mL) 中の 12-1 (100 mg、0.45 mmol) の混合物に、11-3 (239 mg、0.90 mmol) 及び DIEA (0.75 mL、4.51 mmol) を添加した。反応混合物を 130℃で 16 時間撹拌した。この混合物を室温まで冷却し、水 (100 mL) に注いだ。得られた混合物を DCM (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、減圧下濃縮した。得られた残渣に、MeOH (5 mL) 及び THF (5 mL) を添加した。16 時間の撹拌後、混合物をろ過した。ろ過ケーキを集め、乾燥して、実施例 12 を得た。LCMS: $\text{MS } m/z$ (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 404.1$ 。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 8.18 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.74 (dd, $J = 8.9, 4.4$ Hz, 1H), 7.60 (dd, $J = 8.8, 2.6$ Hz, 1H), 7.24 (td, $J = 9.6, 2.6$ Hz, 1H), 6.17 (s, 1H), 4.06 (d, $J = 12.8$ Hz, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.43 – 3.33 (m, 1H), 3.21 – 3.11 (m, 2H), 2.29 – 2.20 (m, 2H), 2.11 – 1.99 (m, 2H)。

20

30

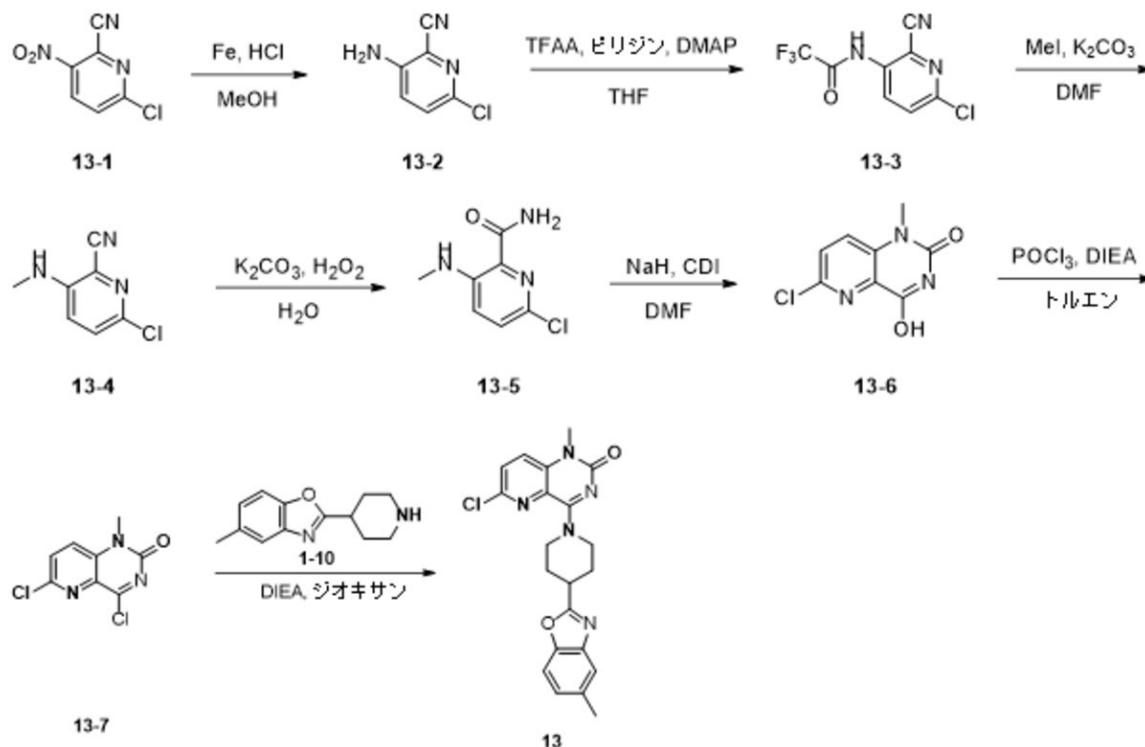
【0201】

実施例 13: 6-クロロ-1-メチル-4-(4-(5-メチルベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-2(1H)-オン

40

50

【化 9 0】



10

20

MeOH (60 mL) 及び HCl (25 mL、37% 重量/重量) 中の 13-1 (5.0 g、27.2 mmol) の混合物に、Fe (1.07 g、19.1 mmol) を 20℃において添加した。80℃で1時間の攪拌後、反応混合物を室温まで冷却し、氷水 (100 mL) に注いだ。この混合物をろ過し、ろ過ケーキを DCM (100 mL) で洗浄した。ろ液を DCM (100 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を塩水 (300 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、減圧下濃縮して、13-2 を得て、これを、更に精製することなく次工程で直接使用した。

30

【0202】

THF (50 mL) 中の 13-2 (3.3 g、21.5 mmol) の懸濁液に、DMA P (1.31 g、10.75 mmol)、ピリジン (6.84 mL、86 mmol) 及び TFAA (5.50 mL、43 mmol) を添加した。この混合物を 25℃で2時間攪拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を減圧下蒸発させた。得られた残渣を DCM (80 mL) に溶解し、混合物を水 (80 mL) で洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、減圧下濃縮して、13-3 を得て、これを、更に精製することなく次工程で直接使用した。

【0203】

DMF (15 mL) 中の 13-3 (2.5 g、10.0 mmol) の溶液に、MeI (2.63 g、18.5 mmol) 及び K₂CO₃ (4.15 g、30.1 mmol) を添加した。20℃で16時間の攪拌後、反応混合物を水 (50 mL) でクエンチし、酢酸エチル (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、減圧下濃縮して、13-4 を得た。LCMS: MS m/z (ESI) [M+H]⁺ = 168.2。

40

【0204】

DMSO (20 mL) 及び H₂O (5.0 mL) 中の 13-4 (1.4 g、8.35 mmol) の溶液に、K₂CO₃ (2.31 g、16.71 mmol) 及び H₂O₂ (1.89 g、16.71 mmol) を添加した。20℃で16時間の攪拌後、反応混合物を水 (40 mL) で希釈し、沈殿物が生成した。この混合物をろ過し、ろ過ケーキを減圧下乾

50

燥して、13-5を得た。

【0205】

DMF (5 mL) 中の13-5 (580 mg、3.13 mmol) の溶液に、NaH (375 mg、9.37 mmol、鉱油中60%) をN₂下0℃において添加した。室温で1時間の攪拌後、DMF (3 mL) 中のCDI (760.04 mg、4.687 mmol) の溶液を上記溶液に添加した。反応混合物を70℃まで温めて、更に2時間攪拌した。室温まで冷却後、沈殿物が生成し、混合物をろ過した。ろ過ケーキを水で洗浄し、減圧下乾燥して、13-6を得て、これをLCMSによりチェックした：MS m/z (ESI) [M+H]⁺ = 212.0。

【0206】

無水トルエン (8 mL) 中の13-6 (200 mg、0.95 mmol) の懸濁液に、POCl₃ (0.44 mL、4.73 mmol) 及びDIEA (0.78 mL、4.73 mmol) を室温において添加した。反応混合物をN₂下110℃で2時間加熱した。この混合物を減圧下濃縮して、13-7を得て、これを、更に精製することなく次工程で直接使用した。

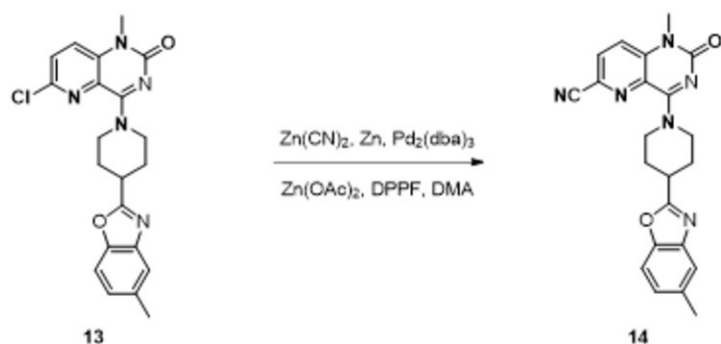
【0207】

CH₃CN (5 mL) 中の13-7 (100 mg、0.44 mmol) の混合物に、1-10 (188 mg、0.87 mmol) 及びDIEA (0.72 mL、4.35 mmol) を添加した。この混合物を90℃で2時間攪拌した。この混合物を減圧下濃縮した。得られた残渣を分取HPLCにより精製して、実施例13を得た。LCMS: MS m/z (ESI) [M+H]⁺ = 410.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.95 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.17 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.70 - 3.25 (m, 8H), 2.41 (s, 3H), 2.28 - 2.18 (m, 2H), 2.02 - 1.89 (m, 2H)。

【0208】

実施例14: 1-メチル-4-(4-(5-メチルベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリド[3,2-d]ピリミジン-6-カルボニトリル

【化91】



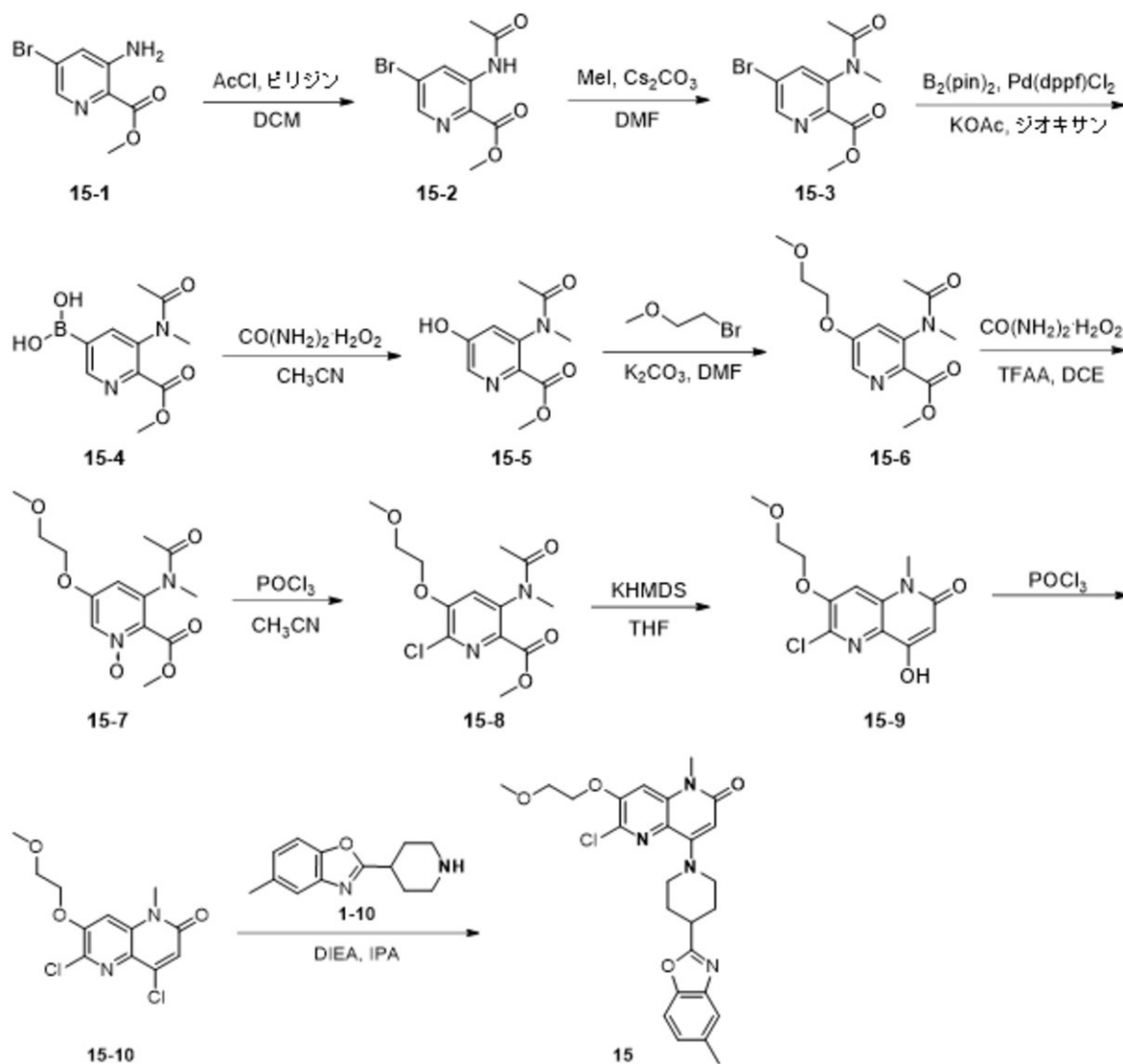
DMA (2 mL) 中の化合物13 (50 mg、0.12 mmol) の混合物に、Zn (8.0 mg、0.12 mmol)、Zn(OAc)₂ (2.7 mg、0.012 mmol)、Zn(CN)₂ (28.7 mg、0.24 mmol)、DPPF (13.8 mg、0.024 mmol) 及びPd₂(dba)₃·CHCl₃ (11.2 mg、0.012 mmol) を添加した。この混合物をマイクロ波下150℃で1時間攪拌した。この混合物をセライトパッドによりろ過し、ろ液を分取HPLC分離により精製して、実施例14を得た。LCMS: MS m/z (ESI) [M+H]⁺ = 401.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.25 (d, J = 8.9 Hz

, 1H), 8.00 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.17 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.75–3.25 (m, 8H), 2.41 (s, 3H), 2.31–2.20 (m, 2H), 2.04–1.90 (m, 2H)。

【0209】

実施例15：6-クロロ-7-(2-メトキシエトキシ)-1-メチル-4-(4-(5-メチルベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル)-1,5-ナフチリジン-2(1H)-オン

【化92】



DCM (300 mL) 中の 15-1 (10.0 g、43.28 mmol) の混合物に、ピリジン (10.45 mL、129.84 mmol) を添加した。この混合物を 0°C まで冷却し、 AcCl (4.62 mL、64.92 mmol) を添加した。この混合物を N_2 下 15°C で 18 時間攪拌した。この混合物を水 (100 mL) に注ぎ、 DCM (3×100 mL) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、減圧下濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、15-2を得た。LCMS: MS m/z (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 272.9$ 。

【0210】

10

20

30

40

50

DMF (150 mL) 中の 15-2 (11.0 g、40.26 mmol) の混合物に、 Cs_2CO_3 (26.23 g、80.52 mmol) 及び MeI (8.57 g、60.39 mmol) を添加した。この混合物を N_2 下 25 °C で 18 時間攪拌した。この混合物を水 (100 mL) に注ぎ、DCM (3 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、減圧下濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、15-3 を得た。LCMS: MS m/z (ESI) [M+H]⁺ = 287.1。

[0211]

ジオキサン (150 mL) 中の 15-3 (3.2 g、10.59 mmol) の混合物に、 $\text{B}_2(\text{pin})_2$ (4.03 g、15.88 mmol)、Pd(dppf) Cl_2 (1.55 g、2.12 mmol)、KOAc (3.12 g、31.77 mmol) を添加した。この混合物を N_2 下 100 °C で 3 時間攪拌した。この混合物を水 (100 mL) に注ぎ、DCM (3 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、減圧下濃縮して、15-4 を得た。LCMS: MS m/z (ESI) [M+H]⁺ = 252.5。

[0212]

CH_3CN (300 mL) 中の 15-4 (3.0 g、11.31 mmol) の混合物に、 $\text{CO}(\text{NH}_2)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}_2$ (2.13 g、22.62 mmol) を添加した。この混合物を N_2 下 25 °C で 18 時間攪拌した。この混合物を減圧下濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、15-5 を得た。LCMS: MS m/z (ESI) [M+H]⁺ = 225.0。

[0213]

DMF (20 mL) 中の 15-5 (830 mg、3.30 mmol) の溶液に、1-ブロモ-2-メトキシエタン (1.37 g、9.89 mmol) 及び K_2CO_3 (2.73 g、19.78 mmol) を添加した。この混合物を N_2 下 60 °C で 18 時間攪拌した。この混合物を水 (30 mL) に注ぎ、DCM (3 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、減圧下濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、15-6 を得た。LCMS: MS m/z (ESI) [M+H]⁺ = 283.0。

[0214]

DCE (50 mL) 中の 15-6 (500 mg、1.77 mmol) の溶液に、 $\text{CO}(\text{NH}_2)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}_2$ (1.58 g、16.83 mmol) 及び TFAA (3.53 g、16.8 mmol) を添加した。この混合物を N_2 下 70 °C で 2 時間攪拌した。この混合物を、 NaHCO_3 飽和溶液を用いて pH = 8.0 に調整した。得られた混合物を DCM (3 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、減圧下濃縮して、15-7 を得た。LCMS: MS m/z (ESI) [M+H]⁺ = 299.0。

[0215]

CH_3CN (50 mL) 中の 15-7 (370 mg、1.18 mmol) の溶液に、 POCl_3 (1.10 mL、11.79 mmol) を添加した。この混合物を N_2 下 70 °C で 2 時間攪拌した。この混合物を減圧下濃縮した。残渣を、 NaHCO_3 飽和水溶液を用いて pH = 8.0 に調整し、得られた混合物を DCM (3 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、減圧下濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、15-8 を得た。LCMS: MS m/z (ESI) [M+H]⁺ = 316.9。

THF (50 mL) 中の 15-8 (300 mg、0.88 mmol) の溶液に、KHMDS (1.32 mL) を N_2 下 -78 °C において添加した。この混合物を N_2 下 -78 °C で 1 時間攪拌した。この混合物を N_2 下 25 °C で 3 時間攪拌した。この混合物を pH = 5.0 に調整し、得られた混合物を減圧下濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、15-9 を得た。LCMS: MS m/z (ESI)

$[M+H]^+ = 284.9$ 。

【0216】

POCl₃ (5 mL) 中の 15-9 (180 mg、0.60 mmol) の混合物を N₂ 下 80 °C で 2 時間 攪拌 した。この混合物を 減圧下 濃縮 した。残渣を、NaHCO₃ 飽和 溶液を用いて pH = 8.0 に 調整 した。得られた混合物を DCM (3 × 50 mL) で 抽出 した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で 乾燥 し、ろ過 し、減圧下 濃縮 して、15-10 を 得た。LCMS: MS m/z (ESI) $[M+H]^+ = 302.9$ 。

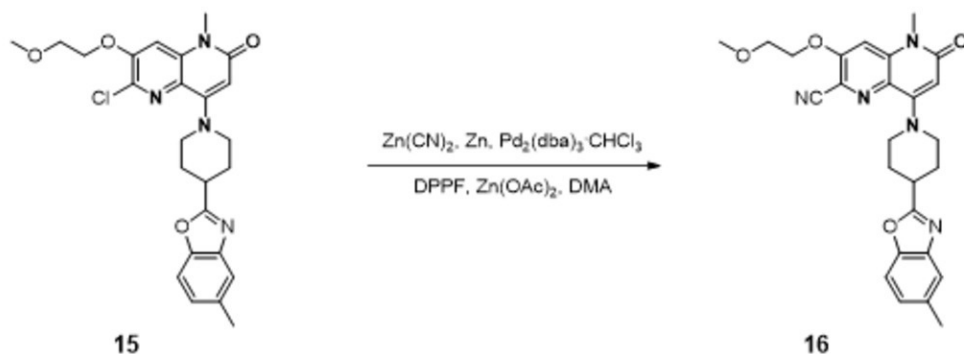
【0217】

イソプロピルアルコール (3 mL) 中の 15-10 (170 mg、0.54 mmol) の溶液に、1-10 (129 mg、0.60 mmol) 及び DIEA (0.90 mL、5.44 mmol) を 添加 した。この混合物を N₂ 下 100 °C で 30 時間 攪拌 した。この混合物を 水 (100 mL) に 注ぎ、DCM (3 × 50 mL) で 抽出 した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で 乾燥 し、ろ過 し、減圧下 濃縮 した。得られた残渣を 分取 HPLC 分離 により 精製 して、実施例 15 を 得た。LCMS: MS m/z (ESI) $[M+H]^+ = 483.1$ 。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.56 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 10.1 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.47 – 4.40 (m, 2H), 4.10 – 4.01 (m, 2H), 3.80 – 3.74 (m, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.10 (t, 2H), 2.49 – 2.45 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.25 – 2.16 (m, 2H), 2.09 – 1.95 (m, 2H)。

【0218】

実施例 16: 3-(2-メトキシエトキシ)-5-メチル-8-(4-(5-メチルベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル)-6-オキソ-5,6-ジヒドロ-1,5-ナフチリジン-2-カルボニトリル

【化93】



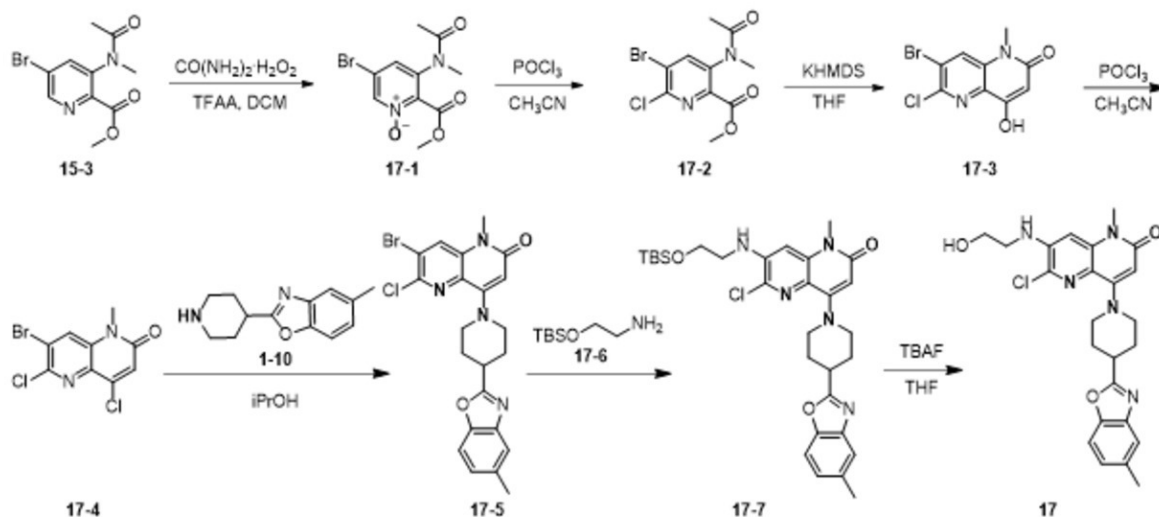
DMA (1 mL) 中の化合物 15 ((30 mg、0.062 mmol) の混合物に、Zn(CN)₂ (36.5 mg、0.31 mmol)、Zn (4.1 mg、0.062 mmol)、Zn(OAc)₂ (11.4 mg、0.062 mmol)、Pd₂(dba)₃·CHCl₃ (32.2 mg、0.031 mmol) 及び DPPF (17.5 mg、0.031 mmol) を 添加 した。この混合物を 密封管中 マイクロ波下 160 °C で 2 時間 攪拌 した。この混合物を 水 (10 mL) に 注ぎ、DCM (3 × 10 mL) で 抽出 した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で 乾燥 し、ろ過 し、減圧下 濃縮 した。得られた残渣を 分取 HPLC 分離 により 精製 して、実施例 16 を 得た。LCMS: MS m/z (ESI) $[M+H]^+ = 474.2$ 。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.57 – 7.53 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.17 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.01 (s, 1H), 4.54 – 4

. 48 (m, 2H), 4.08 – 4.00 (m, 2H), 3.80 – 3.75 (m, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.31 – 3.27 (m, 1H), 3.14 (t, J = 11.0 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.25 – 2.17 (m, 2H), 2.08 – 1.96 (m, 2H)。

【0219】

実施例 17：6-クロロ-7-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)-1-メチル-4-(4-(5-メチルベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル)-1,5-ナフチリジン-2(1H)-オン

【化94】



DCM (20 mL) 中の 15-3 (2.0 g、6.97 mmol) の混合物に、TFAA (2.19 g、10.45 mmol) 及び過酸化尿素 (0.98 g、10.45 mmol) を 0℃において添加した。この混合物を室温まで温めて、18時間攪拌した。この混合物を NaHCO₃ 飽和溶液 (150 mL) に注ぎ、DCM (150 mL×3) で抽出した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、真空濃縮して、17-1を得た。LCMS: MS m/z (ESI) [M+H]⁺ = 303.1。

CH₃CN (10 mL) 中の 17-1 (1.10 g、3.63 mmol) の混合物に、POCl₃ (1 mL、10.76 mmol) を添加した。この混合物を 80℃で 18時間攪拌した。この混合物を DCM (30 mL) で希釈し、NaHCO₃ 飽和溶液 (100 mL) に注いだ。この混合物を DCM (100 mL×3) で抽出した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、真空濃縮して、17-2を得た。LCMS: MS m/z (ESI) [M+H]⁺ = 321.1。

【0220】

THF (20 mL) 中の 17-2 (1.00 g、3.11 mmol) の混合物に、KHMDS (3.73 mL、1 M THF 溶液) を N₂ 下 -78℃において添加した。この混合物を -78℃で 2時間攪拌し、次いで、室温まで温めて、N₂ 下更に 2時間攪拌した。この混合物を水 (100 mL) に注ぎ、HCl (1 M、水溶液) で pH 約 4 まで酸性化した。この混合物を EtOAc (100 mL×3) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、真空濃縮して、17-3を得た。LCMS: MS m/z (ESI) [M+H]⁺ = 288.8。

【0221】

CH₃CN (5 mL) 中の 17-3 (400 mg、1.38 mmol) の混合物に、POCl₃ (1 mL、10.76 mmol) を添加した。この混合物を N₂ 下 60℃で 18時間攪拌した。この混合物を DCM (30 mL) で希釈し、NaHCO₃ 飽和溶液 (10

0 mL) に注いだ。この混合物を DCM (100 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、真空濃縮して、17-4 を得た。LCMS: MS m/z (ESI) [M+MeCN+H]⁺ = 347.8。

【0222】

イソプロピルアルコール (5 mL) 中の 17-4 (200 mg、0.65 mmol)、1-10 (182.6 mg、0.84 mmol) 及び DIEA (0.54 mL、3.25 mmol) の混合物を 90 °C で 18 時間撹拌した。この混合物を真空濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、17-5 を得た。LCMS: MS m/z (ESI) [M+H]⁺ = 486.9。

【0223】

ジオキサン (3 mL) 中の 17-5 (180 mg、0.37 mmol)、17-6 (64.7 mg、0.37 mmol)、Pd₂(dba)₃ (16.9 mg、0.018 mmol)、キサントホス (21.4 mg、0.037 mmol) 及び Cs₂CO₃ (360.7 mg、1.11 mmol) を、N₂ 下 80 °C で 18 時間撹拌した。この混合物をセライトパッドによりろ過し、ろ液を真空濃縮した。得られた残渣を分取 TLC により精製して、17-7 を得た。LCMS: MS m/z (ESI) [M+H]⁺ = 582.4。

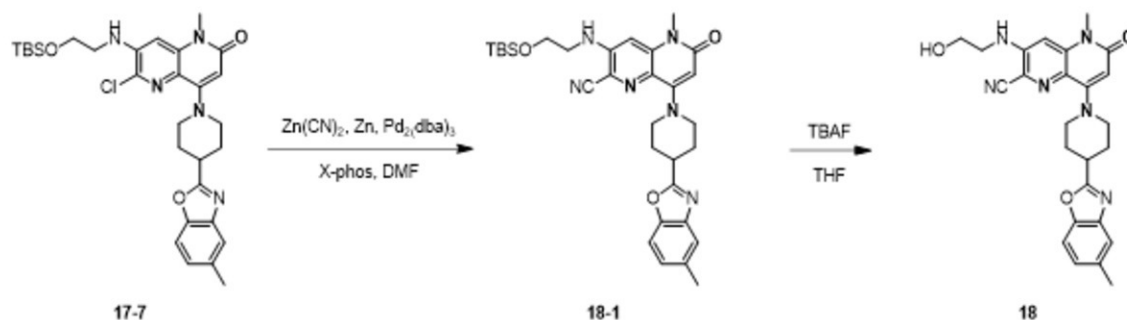
【0224】

THF (3 mL) 中の 17-7 (60 mg、0.10 mmol) の混合物に、TBAF 溶液 (0.21 mL、1 M THF 溶液) を添加した。この混合物を室温で 4 時間撹拌した。この混合物を EtOAc (20 mL) で希釈し、H₂O (3 × 20 mL) で洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、減圧下濃縮した。得られた残渣を分取 HPLC により精製して、実施例 17 を得た。LCMS: MS m/z (ESI) [M+H]⁺ = 468.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.56 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.24 – 7.10 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.05 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 5.77 (s, 1H), 4.99 – 4.83 (m, 1H), 4.14 – 3.96 (m, 2H), 3.70 – 3.63 (m, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.39 – 3.35 (m, 2H), 3.30 – 3.25 (m, 1H), 3.14 – 3.09 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.23 – 2.14 (m, 2H), 2.07 – 1.94 (m, 2H)。

【0225】

実施例 18: 3-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)-5-メチル-8-(4-(5-メチルベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル)-6-オキソ-5,6-ジヒドロ-1,5-ナフチリジン-2-カルボニトリル

【化95】



DMF (5 mL) 中の 17-7 (100 mg、0.17 mmol) の混合物に、X-phos (16.4 mg、0.034 mmol)、Zn(CN)₂ (40.3 mg、0.3

4 mmol)、Zn (11 mg、0.17 mmol) 及び $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (15.7 mg、0.017 mmol) を添加した。反応混合物をマイクロ波下 120℃ で 1 時間攪拌した。この混合物を EtOAc (15 mL) で希釈し、 H_2O (15 mL) で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、減圧下濃縮した。得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、18-1 を得た。LCMS: $\text{MS } m/z$ (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 573.3$ 。

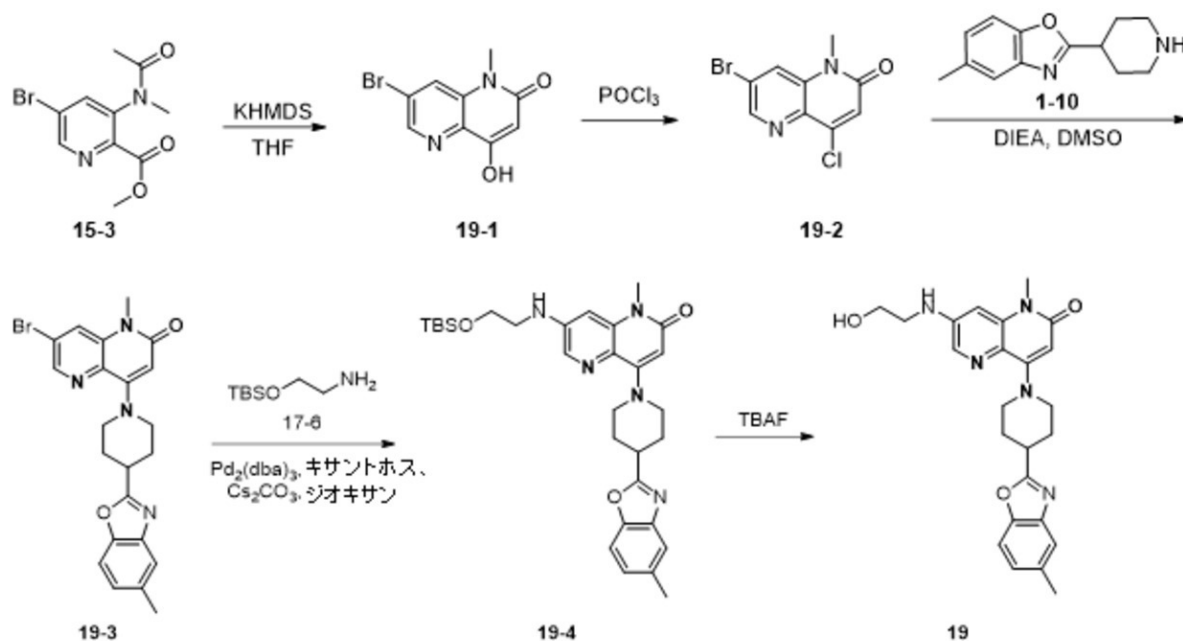
【0226】

THF (10 mL) 中の 18-1 (100 mg、0.17 mmol) の溶液に、TBAF (0.83 mL、1.0 M THF 溶液) を添加した。この混合物を N_2 下 25℃ で 18 時間攪拌した。この混合物を水 (100 mL) に注ぎ、DCM (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、減圧下濃縮した。得られた残渣を分取 HPLC 分離により精製して、実施例 18 を得た。LCMS: $\text{MS } m/z$ (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 459.3$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.55 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.17 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.60 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 5.82 (s, 1H), 4.90 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.03 (d, $J = 12.6$ Hz, 2H), 3.64 (q, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.40 (q, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.30 – 3.26 (m, 1H), 3.10 (t, $J = 11.2$ Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.19 (m, 2H), 2.00 (m, 2H)。

【0227】

実施例 19: 7-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)-1-メチル-4-(4-(5-メチルベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル)-1,5-ナフチリジン-2(1H)-オン

【化96】



THF (20 mL) 中の 15-3 (2.0 g、6.97 mmol) の混合物に、KHMDS (8.36 mL、1 M THF 溶液) を -78℃ において添加した。反応混合物を室温で 3 時間攪拌した。反応混合物を、 NH_4Cl 飽和溶液 (30 mL) でクエンチし、EtOAc (40 mL) で抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、真空濃縮し

て、19-1を得た。LCMS: MS m/z (ESI) $[M+MeCN+H]^+ = 295.9$ 。

[0228]

POCl₃ (15 mL) 中の19-1 (1.2 g、4.71 mmol) の混合物をN₂ 下85℃で2時間撹拌した。この混合物を真空濃縮した。残渣を、NaHCO₃ 飽和溶液 (30 mL) を用いてpH=8~9に調整し、DCM (30 mL) で抽出した。有機層をNa₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、真空濃縮して、19-2を得た。LCMS: MS m/z (ESI) $[M+H]^+ = 273.0$ 。

[0229]

DMSO (10 mL) 中の19-2 (500 mg、1.83 mmol) 及び1-10 (474.5 mg、2.19 mmol) の混合物に、DIEA (1.81 mL、10.97 mmol) を添加した。反応混合物を130℃で2時間撹拌した。反応混合物をEtOAc (30 mL) で希釈し、塩水 (20 mL) で洗浄した。有機層をNa₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、真空濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、19-3を得た。LCMS: MS m/z (ESI) $[M+H]^+ = 453.2$ 。

10

[0230]

ジオキサン (10 mL) 中の19-3 (240 mg、0.53 mmol)、17-6 (185.7 mg、1.06 mmol) 及びCs₂CO₃ (517.5 mg、1.59 mmol) の混合物に、キサントホス (61.3 mg、0.11 mmol) 及びPd₂(dba)₃ (97.0 mg、0.11 mmol) を添加した。この反応物を100℃で16時間撹拌した。反応混合物をEtOAc (30 mL) で希釈し、塩水 (20 mL) で洗浄した。有機層をNa₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、真空濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、19-4を得た。LCMS: MS m/z (ESI) $[M+H]^+ = 548.4$ 。

20

[0231]

THF (3 mL) 中の19-4 (50 mg、0.091 mmol) の混合物に、TBAF (0.18 mL、1 M THF 溶液) を添加した。この混合物を室温で2時間撹拌した。この混合物をEtOAc (20 mL) で希釈し、水 (3×20 mL) で洗浄した。有機層をNa₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、真空濃縮した。得られた残渣を分取HPLC分離により精製して、実施例19を得た。LCMS: MS m/z (ESI) $[M+H]^+ = 434.2$ 。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.00 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.17 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.59 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 5.71 (s, 1H), 4.80 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.10 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 3.65 - 3.58 (m, 2H), 3.45 (s, 3H), 3.30 - 3.24 (m, 3H), 3.11 - 2.98 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.22 - 2.12 (m, 2H), 2.09 - 1.89 (m, 2H)。

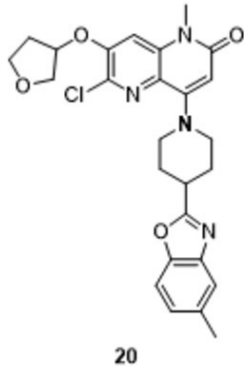
30

40

[0232]

実施例20: 6-クロロ-1-メチル-4-(4-(5-メチルベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル)-7-(テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)-1,5-ナフチリジン-2(1H)-オン

【化 9 7】



10

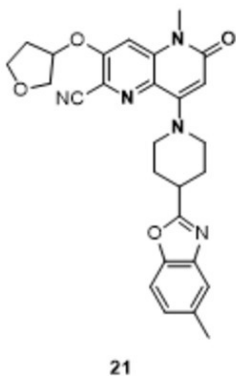
実施例 20 の調製は、中間体 1-ブロモ-2-メトキシエタンを 3-ブロモテトラヒドロフランにより置き換えた実施例 15 と同様の手順を参照した。LCMS: MS m/z (ESI) $[M+H]^+ = 495.1$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.56 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.17 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.96 (s, 1H), 5.48 – 5.42 (m, 1H), 4.08 – 4.00 (m, 2H), 3.98 – 3.76 (m, 5H), 3.56 (s, 3H), 3.15 – 3.06 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.38 – 2.28 (m, 1H), 2.25 – 2.16 (m, 2H), 2.12 – 1.95 (m, 3H)。

20

【0233】

実施例 21: 5-メチル-8-(4-(5-メチルベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル)-6-オキソ-3-((テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)-5,6-ジヒドロ-1,5-ナフチリジン-2-カルボニトリル

【化 9 8】



30

実施例 21 の調製は、反応物 (実施例 15) を実施例 20 により置き換えた実施例 16 と同様の手順を参照した。LCMS: MS m/z (ESI) $[M+H]^+ = 486.3$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.55 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 9.8$ Hz, 2H), 7.17 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.01 (s, 1H), 5.58 – 5.50 (m, 1H), 4.08 – 4.00 (m, 2H), 3.99 – 3.88 (m, 3H), 3.86 – 3.78 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.38 – 3.33 (m, 1H), 3.14 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.37 – 2.29 (m, 1H), 2.25 – 2.16 (m, 2H), 2.13 – 1.98 (m, 3H)。

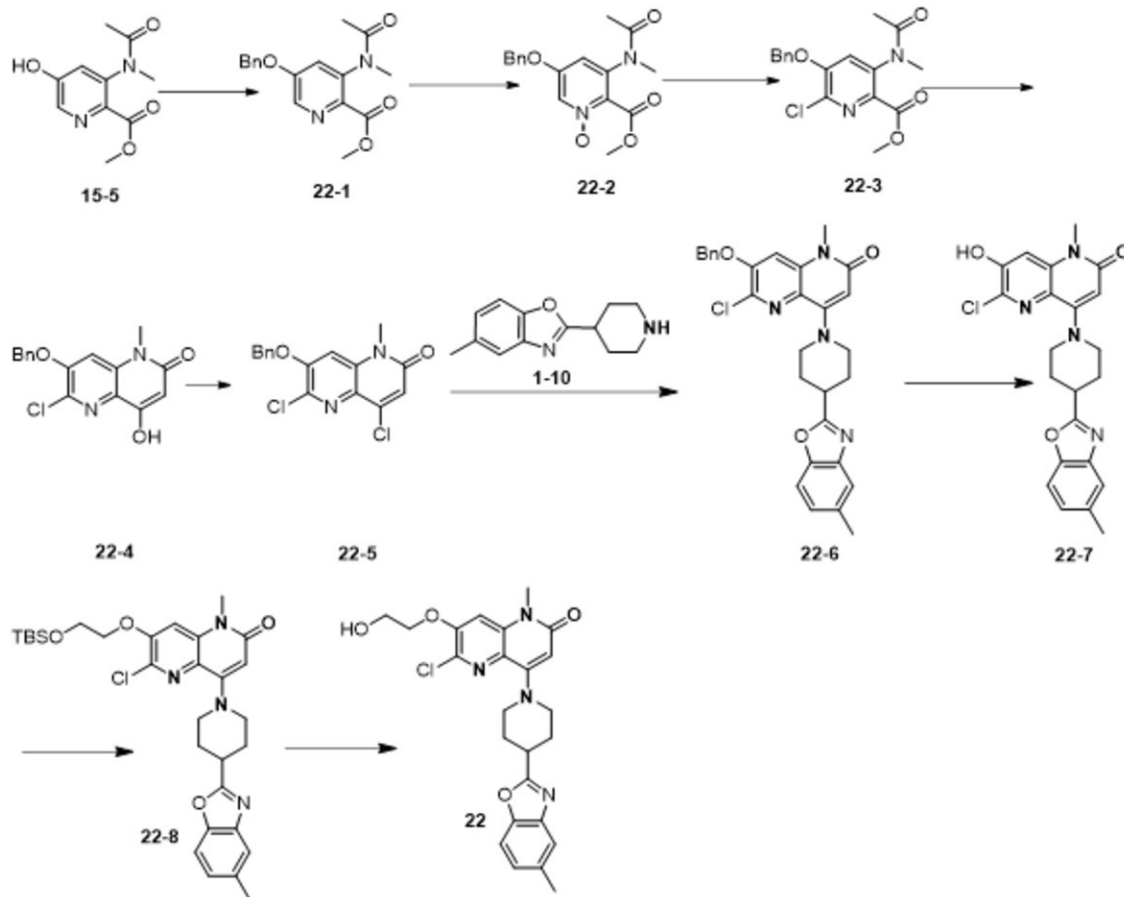
40

50

【0234】

実施例22：6-クロロ-7-(2-ヒドロキシエトキシ)-1-メチル-4-(4-(5-メチルベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル)-1,5-ナフチリジン-2(1H)-オン

【化99】



DMF (100 mL) 中の 15-5 (7.0 g、29.34 mmol) の溶液に、臭化ベンジル (15.06 g、88.04 mmol)、 K_2CO_3 (40.56 g、293.46 mmol) を添加した。この混合物を N_2 下 60℃ で 3 時間攪拌した。この混合物を水 (80 mL) に注ぎ、DCM (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、22-1 (9.0 g、97.6%) を得た。LCMS: $MS\ m/z$ (ESI) $[M+H]^+ = 315.2$ 。

【0235】

DCE (200 mL) 中の 22-1 (9 g、27.200 mmol) の溶液に、過酸化尿素 (17.91 g、190.4 mmol)、TFAA (39.99 g、190.4 mmol) を添加した。この混合物を N_2 下 70℃ で 2 時間攪拌した。室温まで冷却後、混合物を $NaHCO_3$ 飽和水溶液を用いて pH = 8.0 に調整し、DCM (3×100 mL) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、22-2 (8.0 g、84.6%) を得た。LCMS: $MS\ m/z$ (ESI) $[M+H]^+ = 331.1$ 。

【0236】

CH_3CN (100 mL) 中の 22-2 (8.0 g、23.01 mmol) の溶液に、 $POCl_3$ (10.69 mL、115.03 mmol) を添加した。この混合物を N_2 下 60℃ で 3 時間攪拌した。混合物を減圧下濃縮し、 $NaHCO_3$ 飽和水溶液を用いて pH = 8.0 に調整し、DCM (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4

で乾燥し、ろ過し、減圧下濃縮して、22-3 (7.0 g、78.5%)を得た。LCMS: MS m/z (ESI) $[M+H]^+ = 349.0$ 。

【0237】

THF (30 mL) 中の22-3 (1.1 g、3.00 mmol) の溶液に、80℃において、KHMDs (0.72 g、3.60 mmol) を添加した。反応混合物をN₂下80℃で10分間攪拌した。この混合物を1N HClを用いてpH=6.0に調整し、減圧下濃縮して、22-4 (950 mg、95.1%)を得た。LCMS: MS m/z (ESI) $[M+H]^+ = 317.0$ 。

【0238】

POCl₃ (10 mL) 中の22-4 (950 mg、2.85 mmol) の混合物を85℃で3時間攪拌した。この混合物を氷水 (100 mL) に注ぎ、NaHCO₃ 飽和溶液を用いてpH=8.0に調整した。得られた混合物をDCM (50 mL×3) で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥し、ろ過し、減圧下濃縮して、22-5 (600 mg、59.7%)を得た。LCMS: MS m/z (ESI) $[M+H]^+ = 334.8$ 。

【0239】

i-PrOH (10 mL) 中の22-5 (600 mg、1.70 mmol) の溶液に、1-10 (735.6 mg、3.40 mmol) 及びDIPEA (2.81 mL、17.01 mmol) を添加した。この混合物をN₂下110℃で32時間攪拌した。この混合物を水 (100 mL) に注ぎ、DCM (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥し、ろ過し、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、22-6 (440 mg、47.7%)を得た。LCMS: MS m/z (ESI) $[M+H]^+ = 515.0$ 。

【0240】

DCM (5 mL) 中の22-6 (550 mg、1.03 mmol) の溶液に、-78℃において、BBR₃ (5.13 mL、5.13 mmol) を添加した。N₂下室温で18時間の攪拌後、混合物をMeOH (10 mL) でクエンチし、NH₃・H₂O (0.5 mL) を用いてpH=8~9に調整した。得られた混合物を減圧下濃縮して、粗生成物を得て、これを、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して化合物22-7 (300 mg、66.8%)を得た。LCMS: MS m/z (ESI) $[M+H]^+ = 425.0$ 。

【0241】

DMF (10 mL) 中の22-7 (100 mg、0.24 mmol) の混合物に、(2-ブプロモエトキシ) (tert-ブチル) ジメチルシラン (169 mg、0.72 mmol) 及びCs₂CO₃ (383 mg、1.18 mmol) を添加した。100℃で3時間の攪拌後、混合物を水 (20 mL) でクエンチし、EtOAc (2×15 mL) で抽出した。合わせた有機層を塩水 (3×30 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、減圧下濃縮した。得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、化合物22-8 (50 mg、36.4%)を得た。LCMS: MS m/z (ESI) $[M+H]^+ = 583.2$ 。

【0242】

THF (0.5 mL) 中の22-8 (40 mg、0.069 mmol) の混合物に、TBAF (0.34 mL、0.34 mmol) を添加した。N₂下室温で1時間の攪拌後、混合物をEtOAc (15 mL) で希釈し、水 (3×20 mL) で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥し、ろ過し、減圧下濃縮した。得られた残渣を分取HPLCにより精製して、実施例22 (2.37 mg)を得た。LCMS: MS m/z (ESI) $[M+H]^+ = 469.1$ 。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.65 - 7.40 (m, 3H), 7.23 - 7.13 (m, 1H), 5.95 (s, 1H), 5.04 (br s, 1H), 4.33 (m, 2H), 4.06 (m, 2H), 3.83 (m, 2H), 3.56 (s,

10

20

30

40

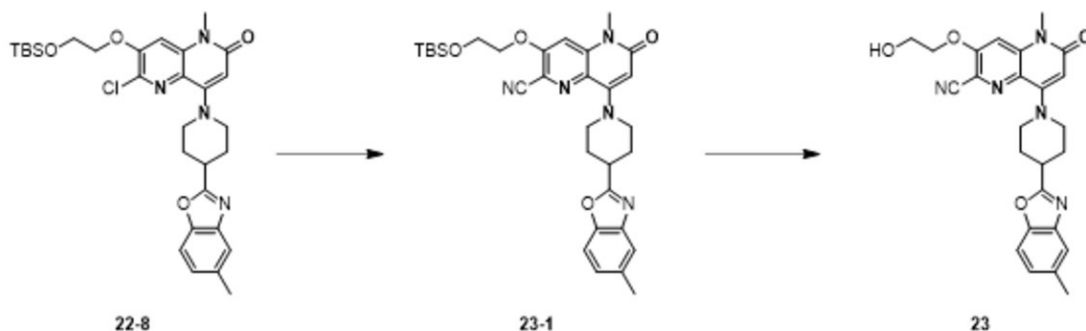
50

3 H), 3.19 – 3.02 (m, 3 H), 2.42 (s, 3 H), 2.25 – 2.15 (m, 2 H), 2.09 – 1.97 (m, 2 H)。

【0243】

実施例23：3-(2-ヒドロキシエトキシ)-5-メチル-8-(4-(5-メチルベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル)-6-オキソ-5,6-ジヒドロ-1,5-ナフチリジン-2-カルボニトリル

【化100】



10

DMA (1 mL) 中の 22-8 (50 mg、0.086 mmol) の混合物に、Zn (CN)₂ (50.5 mg、0.43 mmol)、Zn (5.61 mg、0.086 mmol)、ビス(酢酸)亜鉛 (15.7 mg、0.086 mmol)、dppf (23.8 mg、0.043 mmol) 及び Pd(dba)₃·CHCl₃ (34.8 mg、0.043 mmol) を添加した。この混合物をマイクロ波条件下 160℃ で 1.5 時間攪拌した。この混合物を酢酸エチル (20 mL) で希釈し、セライトパッドによりろ過した。ろ液を塩水 (3×20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、減圧下濃縮した。得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、化合物 23-1 を得た。LCMS: MS m/z (ESI) [M+H]⁺ = 574.0。

20

【0244】

THF (4 mL) 中の 23-1 (100 mg、0.17 mmol) の混合物に、TBAF (0.35 mL、0.35 mmol) を添加した。室温で 1 時間の攪拌後、混合物を EtOAc (15 mL) で希釈し、水 (3×20 mL) で洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、減圧下濃縮した。得られた残渣を分取 HPLC により精製して、実施例 23 (10.6 mg) を得た。LCMS: MS m/z (ESI) [M+H]⁺ = 460.0。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.58 – 7.52 (m, 2 H), 7.50 (s, 1 H), 7.17 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 6.01 (s, 1 H), 5.06 (t, J = 5.2 Hz, 1 H), 4.40 (t, J = 4.7 Hz, 2 H), 4.08 – 3.98 (m, 2 H), 3.88 – 3.78 (m, 2 H), 3.55 (s, 3 H), 3.29 – 3.24 (m, 1 H), 3.18 – 3.08 (m, 2 H), 2.41 (s, 3 H), 2.25 – 2.16 (m, 2 H), 2.09 – 1.94 (m, 2 H)。

30

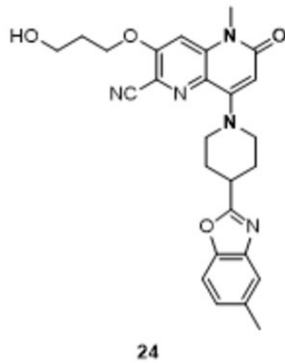
40

【0245】

実施例24：3-(3-ヒドロキシプロポキシ)-5-メチル-8-(4-(5-メチルベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル)-6-オキソ-5,6-ジヒドロ-1,5-ナフチリジン-2-カルボニトリル

50

【化 1 0 1】



10

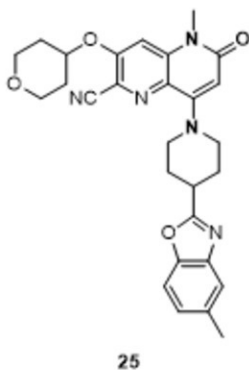
実施例 24 の調製は、反応物 1 - (2 - ブロモエトキシ) (tert - ブチル) ジメチルシランを (3 - ブロモプロポキシ) (tert - ブチル) ジメチルシランにより置き換えた実施例 23 と同様の手順を参照した。LCMS: MS m/z (ESI) $[M+H]^+ = 474.1$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.55 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.20 - 7.15 (m, 1H), 6.01 (s, 1H), 4.67 (t, $J = 5.1$ Hz, 1H), 4.42 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 4.04 (d, $J = 12.7$ Hz, 2H), 3.62 (m, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.34 (m, 1H), 3.14 (t, $J = 11.0$ Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.26 - 2.16 (m, 2H), 2.08 - 1.92 (m, 4H)。

20

【0 2 4 6】

実施例 25: 5 - メチル - 8 - (4 - (5 - メチルベンゾ [d] オキサゾール - 2 - イル) ピペリジン - 1 - イル) - 6 - オキソ - 3 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) オキシ) - 5, 6 - ジヒドロ - 1, 5 - ナフチリジン - 2 - カルボニトリル

【化 1 0 2】



30

実施例 25 の調製は、反応物 1 - (2 - ブロモエトキシ) (tert - ブチル) ジメチルシランを 4 - ブロモテトラヒドロ - 2 H - ピランにより置き換えた実施例 23 と同様の手順を参照した。LCMS: MS m/z (ESI) $[M+H]^+ = 500$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.59 - 7.54 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.17 (dd, $J = 8.3$, 1.1 Hz, 1H), 6.01 (s, 1H), 5.21 - 5.12 (m, 1H), 4.04 (d, $J = 12.7$ Hz, 2H), 3.92 - 3.84 (m, 2H), 3.67 - 3.56 (m, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.31 - 3.26 (m, 1H), 3.14 (t, $J = 10.9$ Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.26 - 2.17 (

40

50

【 0 2 4 7 】

【化 1 0 3】



20

【 0 2 4 8 】

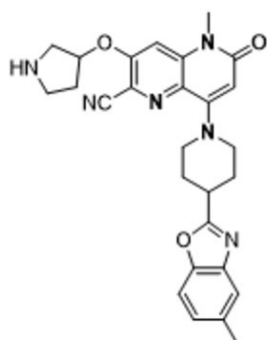
30

【 0 2 4 9 】

40

【0250】

実施例27：5-メチル-8-(4-(5-メチルベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル)-6-オキソ-3-(ピロリジン-3-イルオキシ)-5,6-ジヒドロ-1,5-ナフチリジン-2-カルボニトリル
【化104】



27

10

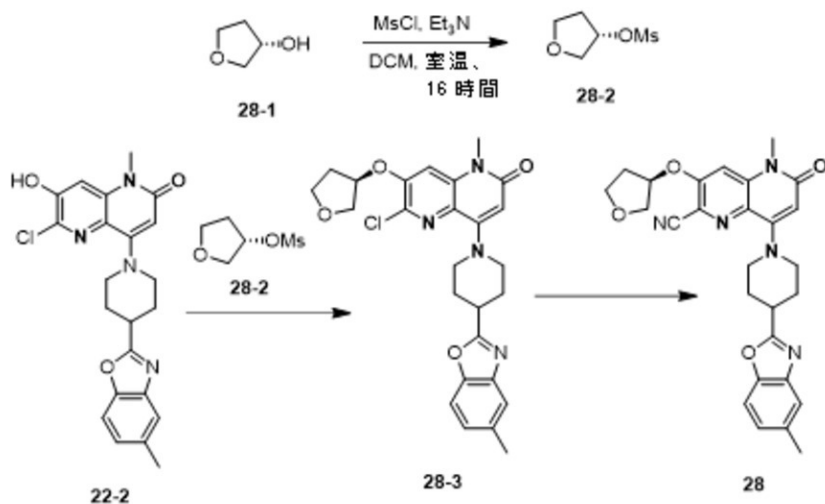
実施例27の調製は、反応物tert-ブチル(2-ブロモエチル)カルバメートを3-ブロモピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルにより置き換えた実施例26と同様の手順を参照した。LCMS: MS m/z (ESI) [M+H]⁺ = 485.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.36 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.49 – 7.40 (m, 2H), 7.16 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.04 – 5.91 (m, 1H), 5.52 – 5.34 (m, 1H), 4.02 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.45 – 3.41 (m, 1H), 3.34 – 3.22 (m, 2H), 3.19 – 3.04 (m, 4H), 2.39 (s, 3H), 2.26 – 2.15 (m, 3H), 2.14 – 1.92 (m, 3H)。

20

【0251】

実施例28：(R)-5-メチル-8-(4-(5-メチルベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル)-6-オキソ-3-(テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)-5,6-ジヒドロ-1,5-ナフチリジン-2-カルボニトリル
【化105】

30



40

無水DCM(15 mL)中の28-1(500 mg、5.68 mmol)の溶液に、Et₃N(1.72 g、2.37 mL、17.0 mmol)及びMsCl(975 mg、8

50

． 51 mmol) を N_2 下添加した。室温で 16 時間の攪拌後、混合物を DCM (20 mL) に添加し、水 (20 mL $\times$ 2) 及び塩水 (15 mL) で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、減圧下濃縮して、化合物 28-2 (900 mg) を得て、これを、更に精製することなく次工程で使用した。

【0252】

DMF (5 mL) 中の 22-2 (100 mg、0.24 mmol) 及び 28-2 (117 mg、0.71 mmol) の溶液に、 Cs_2CO_3 (460 mg、1.41 mmol) を添加した。100 °C で 3 時間の攪拌後、混合物を EtOAc (20 mL) で希釈し、水 (20 mL $\times$ 3) 及び塩水 (20 mL) で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、減圧下濃縮した。得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、化合物 28-3 (65 mg、55.8%) を得た。LCMS: $MS\ m/z$ (ESI) $[M+H]^+ = 495.3$ 。

10

【0253】

DMA (2 mL) 中の 28-3 (70 mg、0.14 mmol)、Zn (9.25 mg、0.14 mmol)、 $Zn(CN)_2$ (16.5 mg、0.14 mmol)、 $Zn(OAc)_2$ (25.9 mg、0.14 mmol)、dppf (77.9 mg、0.14 mmol) 及び $Pd_2dba_3 \cdot CHCl_3$ (146.2 mg、0.14 mmol) の混合物を、マイクロ波下 150 °C で 1 時間攪拌した。この混合物を水 (10 mL) でクエンチし、EtOAc (3 $\times$ 10 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (15 mL) 及び塩水 (15 mL) で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、減圧下濃縮した。得られた残渣を分取 HPLC により精製して、実施例 28 (26.5 mg、38.6%) を得た。LCMS: $MS\ m/z$ (ESI) $[M+H]^+ = 486.2$ 。 $^1H\ NMR$ (400 MHz, DMSO) δ 7.55 (d, $J = 8.0\ Hz$, 1H), 7.50-7.48 (m, 2H), 7.17 (d, $J = 8.0\ Hz$, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.57-5.48 (m, 1H), 4.05-4.02 (m, 2H), 3.97-3.96 (m, 2H), 3.95-3.93 (m, 1H), 3.83-3.81 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.32-3.25 (m, 1H), 3.19-3.10 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.37-2.33 (m, 1H), 2.22-2.20 (m, 2H), 2.12-2.00 (m, 3H)。

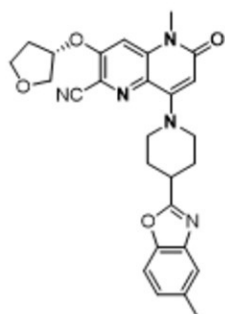
20

30

【0254】

実施例 29: (S)-5-メチル-8-(4-(5-メチルベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル)-6-オキソ-3-((テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)-5,6-ジヒドロ-1,5-ナフチリジン-2-カルボニトリル

【化106】



29

40

実施例 29 の調製は、反応物 (S)-テトラヒドロフラン-3-オールを (R)-テトラヒドロフラン-3-オールにより置き換えた実施例 28 と同様の手順を参照した。LCMS: $MS\ m/z$ (ESI) $[M+H]^+ = 486.2$ 。 $^1H\ NMR$ (400 MHz, DMSO) δ 7.55 (d, $J = 8.4\ Hz$, 1H)

50

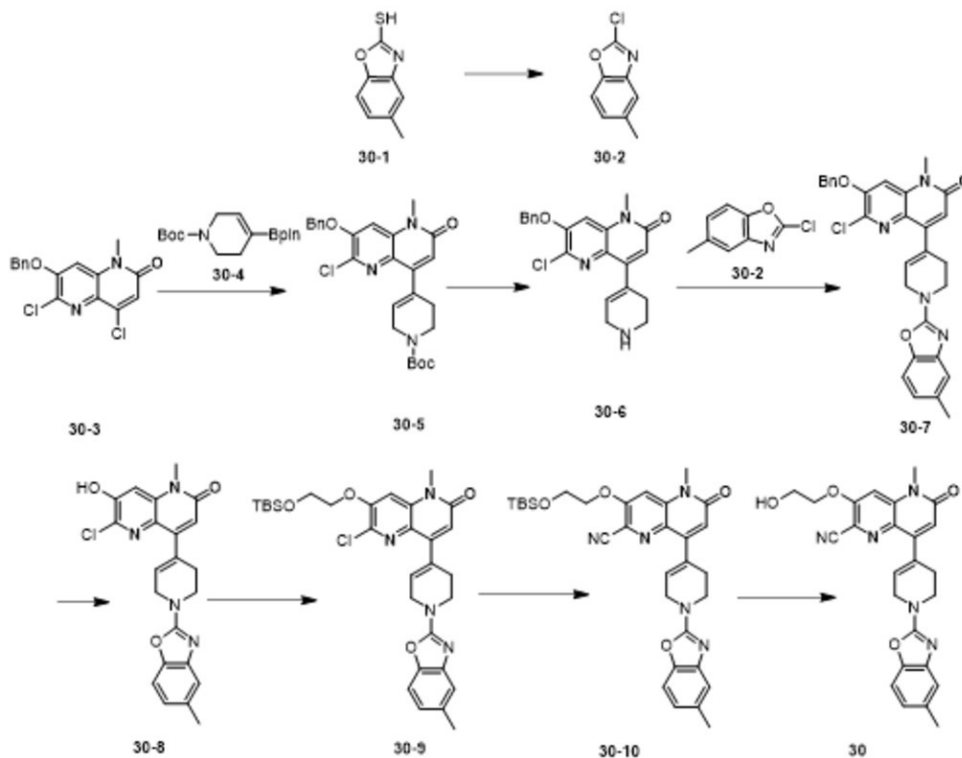
, 7.49 (d, J = 9.4 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.59 – 5.49 (m, 1H), 4.09 – 3.98 (m, 2H), 3.97 – 3.88 (m, 3H), 3.85 – 3.75 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.33 – 3.25 (m, 1H), 3.20 – 3.09 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.40 – 2.27 (m, 1H), 2.26 – 2.14 (m, 2H), 2.13 – 1.95 (m, 3H)。

【0255】

実施例30：3-(2-ヒドロキシエトキシ)-5-メチル-8-(1-(5-メチルベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-6-オキソ-5,6-ジヒドロ-1,5-ナフチリジン-2-カルボニトリル

10

【化107】



20

30

中間体30-3の調製は、1-ブromo-2-メトキシエタンを臭化ベンジルにより置き換えた中間体15-10と同様の手順を参照した。

【0256】

SOCl₂ (12 mL、165.4 mmol) 中の30-1 (2.0 g、12.1 mmol) の溶液に、0℃において、DMF (0.9 mL、12.1 mmol) を滴下した。室温で0.5時間の攪拌後、混合物を減圧下濃縮した。残渣をDCM (30 mL) に溶解し、飽和Na₂CO₃を用いてpH = 7に中和した。有機層を水 (10 mL) 及び塩水 (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濃縮して粗生成物を得て、これを、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、30-2 (1.2 g、59.2%) を得た。LCMS: MS m/z (ESI) [M+H]⁺ = 168.0。

40

【0257】

ジオキサン (8 mL) 中の30-3 (500 mg、1.49 mmol)、30-4 (369 mg、1.19 mmol)、K₂CO₃ (618 mg、4.48 mmol) 及びPd(dppf)Cl₂ (54.6 mg、0.075 mmol) 並びにH₂O (0.8 mL) の混合物を、N₂下80℃で2時間攪拌した。反応混合物をH₂O (10 mL) で添加し、EtOAc (10 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を塩水 (30 mL × 2) で洗

50

浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、減圧下濃縮した。得られた残渣をC18逆相カラムクロマトグラフィーにより精製して、化合物30-5 (200mg、27.8%)を得た。LCMS: MS m/z (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 482.2$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.48 – 7.26 (m, 5H), 7.00 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.56 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 6.07 (s, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.07 – 4.01 (m, 2H), 3.58 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 3.51 (s, 3H), 2.62 – 2.50 (m, 2H), 1.48 – 1.37 (s, 9H)。

【0258】

10

DCM (2.5mL) 中の30-5 (170mg、0.35mmol) の溶液に、TFA (0.5mL) を添加した。室温で1時間の攪拌後、混合物を減圧下濃縮して、化合物30-6 (170mg) を得て、これを、更に精製することなく次工程で使用した。LCMS: MS m/z (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 382.0$ 。

【0259】

DMF (3mL) 中の30-6 (170mg、0.31mmol) 及び30-2 (105mg、0.63mmol) の混合物に、DIEA (0.52mL、3.12mmol) を添加した。70℃で2時間の攪拌後、混合物を水 (10mL) で添加し、EtOAc (10mL×3) で抽出した。合わせた有機層を水 (10mL×2) 及び塩水 (10mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、減圧下濃縮した。得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、化合物30-7 (120mg、75.1%) を得た。LCMS: MS m/z (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 513.3$ 。

20

【0260】

DCM (5mL) 中の30-7 (195mg、0.38mmol) の溶液に、 BBr_3 (1.0mL、1M DCM溶液) を0℃において滴下した。室温で1時間の攪拌後、混合物をDCM (20mL) に希釈し、-78℃においてMeOH (1mL) を滴下することによりクエンチした。この混合物を水 (2×10mL) 及び塩水 (10mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、減圧下濃縮した。得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、30-8 (120mg、74.7%) を得た。LCMS: MS m/z (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 423.0$ 。

30

【0261】

DMF (8mL) 中の30-8 (100mg、0.24mmol) の溶液に、 Cs_2CO_3 (462mg、1.42mmol) 及び(2-ブプロモエトキシ)(tert-ブチル)ジメチルシラン (170mg、0.71mmol) を添加した。100℃で3時間の攪拌後、反応混合物をEtOAc (20mL) で希釈し、水 (10mL×3) 及び塩水 (10mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、減圧下濃縮した。得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、化合物30-9 (55mg、40.0%) を得た。LCMS: MS m/z (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 581.3$ 。

【0262】

DMA (1mL) 中の30-9 (50mg、0.086mmol)、Zn (6mg、0.092mmol)、 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (20mg、0.171mmol)、 $\text{Zn}(\text{OAc})_2$ (15mg、0.082mmol)、dppf (40mg、0.087mmol) 及び $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (25mg、0.027mmol) の混合物を、マイクロ波条件下密封管内で150℃で1時間攪拌した。この混合物をEtOAc (15mL) で希釈し、水 (10mL×2) 及び塩水 (10mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、減圧下濃縮して粗生成物30-10を得て、これを、更に精製することなく次工程で使用した。LCMS: MS m/z (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 515.4$ 。

40

【0263】

THF (2mL) 中の30-10 (50mg、0.052mmol) の溶液に、TBAF (0.15mL、1M THF溶液) を添加した。室温で1時間の攪拌後、反応混合物

50

をEtOAc (15 mL) で希釈し、次いで、H₂O (10×2) 及び塩水 (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、減圧下濃縮した。得られた残渣を分取HPLCにより精製して、実施例30 (6.9 mg) を得た。LCMS: MS m/z (ESI) [M+H]⁺ = 458.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.63 (s, 1H), 7.29 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.83 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.12 – 5.00 (m, 1H), 4.42 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 4.34 – 4.23 (m, 2H), 3.91 – 3.76 (m, 4H), 3.63 (s, 3H), 2.76 – 2.65 (m, 2H), 2.34 (s, 3H)。【0264】

実施例A: DGKA阻害ADP-Gloアッセイ

ADP-Gloアッセイを用いて、DGKA阻害反応を行った。標準溶液 (pH = 7.5) として50 mM HEPES、100 mM NaCl、10 mM MgCl₂、1 mM CaCl₂、0.005% Triton X-100及び1 mM DTTで反応を行った。各試験化合物の30 nL DMSO溶液 (10点でトップ濃度0.4 μM、各化合物について4倍希釈系列) を、Echoにより384ウェルプレートに移し、2×最終反応濃度の5 μL DGKA (SignalChem、D21-10BG) 酵素標準溶液を各ウェルに添加した。25℃で15分間でインキュベートした後、5 μL標準溶液は、40 μM ATP (Promega、V915B) を含み、200 μM DLG (SignalChem、D430-59) を添加して反応を開始した。25℃で60分間の酵素反応後、ADP-Gloアッセイ試薬 (Promega、V9102) を添加し、取扱説明書に従ってEnVisionを用いて発光を記録した。阻害%を、100%阻害として酵素のないコントロール反応及び0%阻害としてDMSOのみの反応による発光から算出した。IC₅₀値を、阻害速度の回帰分析により算出した。【0265】

実施例Aのデータを表3に示す。

10

20

30

40

50

【表 3】

表 3

実施例	D G K A I C ₅₀ (nM)
1	1. 9 9
2	0. 4 7
3	2. 3 5
4	4. 4 3
5	1 0 3
6	1. 2 3
7	1 5. 9 7
8	7. 7 4
9	2. 0 4
1 0	0. 3 6
1 1	0. 6 6
1 2	1. 3 5
1 3	4. 1 1
1 4	1 4 3. 0
1 5	0. 1 9
1 6	0. 3 5
1 7	0. 1 2
1 8	0. 1 0
1 9	2. 3 6
2 0	0. 1 3
2 1	0. 2 3
2 2	0. 1 5
2 3	0. 2 7
2 4	0. 3 1
2 5	5. 2 9
2 6	3. 3 4
2 7	1 3. 6
2 8	0. 1 4
2 9	0. 7 0
3 0	0. 6 5

10

20

30

40

50

【0 2 6 6】

実施例 B：IL-2 放出検出アッセイ

T細胞単離キット（Stemcell、17951）によるPBMCからの単離ヒトパ
ンT細胞。

3×10^6 細胞／ウェル／3mlの密度における10%FBS、1%PS及び55μM
β-Merを含むRPMI1640培地中の懸濁T細胞を6ウェルプレートに播種し、3
7℃及び5%CO₂において一夜回復させた。一夜回復T細胞を収穫し、10%FBS、
1%PS及び55μM β-Merを含む新鮮なRPMI1640培地中に懸濁し、抗C
D₃を前以て被覆された96ウェルプレートに 1×10^5 ／ウェル／200μl細胞を播
種した。細胞に化合物の希釈物を添加し、37℃及び5%CO₂で24時間インキュベ
ートした。細胞上澄み中のIL-2を、ELISAキット（R&D、DY202）により検

出した。化合物 EC_{50} を、非線形回帰式： $Y = Bottom + (Top - Bottom) / (1 + 10^{-(Log EC_{50} - X) \times HillSlope})$ 、 X = 化合物濃度、 Y = 活性%、にフィットさせた。 Top 及び $Bottom$ ： Y と同単位のプラトー。 $Log EC_{50}$ ： X と同じ log 単位。活性倍率： Top 活性 / $DMSO$ コントロール。100 nM における活性%： $100 \text{ nM} / DMSO \text{ コントロール} \times 100\%$ の濃度における非線形回帰式曲線の活性。

【0267】

実施例 B のデータを表 4 に示す。

【表 4】

表 4：

実施例	EC_{50} (nM)	活性倍率	100 nM における活性%
1	452	17.7	416
2	326	5.3	234
3	174	7.8	370
4	200	3.5	211
9	476	7.7	206
10	1246	7.3	143
11	832	6.1	169
12	262	8.5	340
15	963	6.5	214
16	346	6.29	253
17	1204	8.2	159
18	123	6.9	355
21	132	10.1	520
23	294	24.5	931
24	512	25.6	679
29	446	8.5	292
30	682	11.0	244

【0268】

実施例 C：薬物動態プロファイル評価

種及び株：SPF の CD-1 マウスソース：Sino-British SIPPR / BK Lab Animal Ltd, 上海。3 マウスに所与の化合物（製剤：5% $DMSO$ + 10% $Solutol$ + 85% 生理食塩水）を静脈投与又は所与の化合物（製剤：5% $DMSO$ + 10% $Solutol$ + 85% 生理食塩水）を強制経口投与した。血液サンプルを、静脈投与後 0.083 時間、0.25 時間、0.5 時間、1 時間、2 時間、4 時間、8 時間及び 24 時間の時点又は強制経口投与後 0.25 時間、0.5 時間、1 時間、2 時間、4 時間、6 時間、8 時間及び 24 時間の時点において、30 μL / 時点で撚側皮静脈から採取した。血液サンプルを $K2-EDTA$ を含むチューブ内に入れ、遠心分離まで氷上で貯蔵した。血液サンプルを、採取後 1 時間以内に、2~8 $^{\circ}C$ において 6800 g で 6 分間遠心分離し、約 -80 $^{\circ}C$ で凍結した。10 μL 血漿サンプルのアリコートをし、10 ng / mL ベラパミル (IS) を含む 200 μL MeOH を用いてタンパク質沈殿させた。混合物を 1 分間ボルテックスし、18000 g で 7 分間遠心分離した。180 μL 上澄みを 96 ウェルプレートに移した。6 μL 上澄みのアリコートをし、LC-MS / MS-04 (API 4000) 装置により LC-MS / MS 分析のために注入した。分析結果を、アッセイ内変動のための品質管理サンプルを用いて確認した。品質管理サンプルの

> 66.7%の精度は、公知の値の80～120%であるべきである。曲線下面積（AUC（0～t）及びAUC（0～∞））、排泄半減期（ $T_{1/2}$ ）、最大血漿濃度（ C_{max} ）を含むパラメータの標準セットを、FDA承認薬物動態プログラムPhoenix WinNonlin 7.0（Pharsight、米国）のノンコンパートメント解析モジュールを用いて算出する。

【0269】

実施例Cのデータを表5に示す。

【表5】

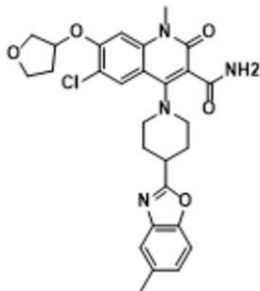
表5：5mg/kgの経口投与後のマウスPKプロファイル

実施例	$T_{1/2}$ (時間)	C_{max} (ng/mL)	AUC _{0～t} (ng*時/mL)	AUC _{0～∞} (ng*時/mL)
1	1.46	1885	5975	6148
12	3.56	1096	5464	5942
23	3.51	1823	11970	12108
28	2.67	677	3413	3463
実施例570	1.66	749	2395	2500

【0270】

本明細書に開示されている化合物のマウスPKデータは、特に以下の現存化合物（実施例570、国際公開第2021/105117号）と比較して、AUC_{0～t}及びAUC_{0～∞}に関してずっと改良されたPKプロファイルを示した。

【化108】



実施例570、国際公開第2021/105117号

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/CN2023/078948
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07D413/14(2006.01)i; C07D471/04(2006.01)i; A61K31/435(2006.01)i; A61K31/495(2006.01)i; A61P35/00(2006.01)i According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC: C07D A61K A61P Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CNTXT, ENTXT, CNKI, WPI, ISI, CAPLUS(STN), REGISTRY(STN): INSILICO MEDICINE, LU Hongfu, YU Huaxing, DING Xiao, REN Feng, diacylglycerol kinase, DGK, DKGalpha, cancer, tumor, viral infect+, STN structural search		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2021105117 A1 (BAYER AKTIENGESELLSCHAFT, et al.) 03 June 2021 (2021-06-03) description, pages 6-183, examples 1-580	1-21, 30-40
X	WO 2021133752 A1 (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY) 01 July 2021 (2021-07-01) description, pages 2-46, examples 1-27	1-21, 30-40
A	WO 2021105117 A1 (BAYER AKTIENGESELLSCHAFT, et al.) 03 June 2021 (2021-06-03) description, pages 6-183, examples 1-580	22-29
A	WO 2021133752 A1 (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY) 01 July 2021 (2021-07-01) description, pages 2-46, examples 1-27	22-29
A	WO 2017019723 A1 (MERCK SHARP & DOHME CORP., et al.) 02 February 2017 (2017-02-02) description, pages 2-29	1-40
A	WO 2019141153 A1 (ADLAI NORTYE BIOPHARMA CO., LTD.) 25 July 2019 (2019-07-25) description, pages 2-53	1-40
☒ 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 16 May 2023		Date of mailing of the international search report 29 May 2023
Name and mailing address of the ISA/CN CHINA NATIONAL INTELLECTUAL PROPERTY ADMINISTRATION 6, Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, Beijing 100088, China		Authorized officer PENG, YingGui Telephone No. (+86) 010-53962150

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2023/078948

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2008075109 A1 (ASTEX THERAPEUTICS LIMITED, et al.) 26 June 2008 (2008-06-26) description, pages 8-244	1-40
A	US 7173036 B2 (AVANIR PHARMACEUTICALS) 06 February 2007 (2007-02-06) claims 1-45	1-40

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2023/078948

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.: **32-40**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 32-40 are directed to methods of treating or preventing diseases of the human/animal body, but the search has been carried out and based on the use of the claimed compound or pharmaceutical composition for manufacturing medicaments for treating or preventing corresponding diseases.
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.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2023/078948

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2021105117	A1	03 June 2021	KR	20220122637	A	02 September 2022
				CA	3163105	A1	03 June 2021
				DOP	2022000110	A	30 June 2022
				BR	112022010112	A2	06 September 2022
				CR	20220236	A	03 October 2022
				CO	2022007005	A2	10 June 2022
				JP	2023504249	A	02 February 2023
				IL	293213	A	01 July 2022
				EP	4065574	A1	05 October 2022
				CL	2022001406	A1	10 March 2023
				TW	202134230	A	16 September 2021
				ECSP	22041839	A	30 June 2022
				JOP	20220131	A1	30 January 2023
				AU	2020393384	A1	09 June 2022
WO	2021133752	A1	01 July 2021	US	2023086933	A1	23 March 2023
				JP	2023508054	A	28 February 2023
				BR	112022012204	A2	13 September 2022
				KR	20220119458	A	29 August 2022
				CA	3163003	A1	01 July 2021
				AU	2020412472	A1	18 August 2022
				EP	4081524	A1	02 November 2022
WO	2017019723	A1	02 February 2017	US	2018214439	A1	02 August 2018
				US	10376504	B2	13 August 2019
WO	2019141153	A1	25 July 2019	None			
WO	2008075109	A1	26 June 2008	AR	064416	A1	01 April 2009
				US	2010093748	A1	15 April 2010
				EP	2125805	A1	02 December 2009
				UY	30830	A1	31 July 2008
				CL	2007003791	A1	22 August 2008
				TW	200833676	A	16 August 2008
				JP	2010514675	A	06 May 2010
US	7173036	B2	06 February 2007	PE	20081534	A1	19 December 2008
				AR	043190	A1	20 July 2005
				US	2007054923	A1	08 March 2007
				CO	5640090	A2	31 May 2006
				US	2004204586	A1	14 October 2004
				PL	378113	A1	06 March 2006
				MY	142846	A	14 January 2011
				BRPI	0407424	A	24 January 2006
				ECSP	056020	A	18 September 2006
				NO	20054218	D0	12 September 2005
				NO	20054218	L	10 November 2005
				CL	2008001813	A1	22 August 2008
				US	2007179132	A1	02 August 2007
				TW	200418829	A	01 October 2004
				US	2007054920	A1	08 March 2007
				US	2007238736	A9	11 October 2007
				US	7312220	B2	25 December 2007

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 2022)

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2023/078948

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		RU 2005128190 A	27 May 2006
		PE 20050274 A1	20 April 2005
		WO 2004074218 A2	02 September 2004
		WO 2004074218 A3	20 January 2005
		US 2007054898 A1	08 March 2007
		US 7235546 B2	26 June 2007
		HRP 20050733 A2	31 October 2005
		ZA 200507170 B	25 September 2008
		UY 28187 A1	30 September 2004
		MXJL 05000031 A	03 November 2005
		EP 1594501 A2	16 November 2005
		EP 1594501 A4	24 January 2007
		AU 2004213408 A1	02 September 2004
		CA 2514862 A1	02 September 2004
		US 2007054922 A1	08 March 2007
		US 7312221 B2	25 December 2007
		US 2007270395 A1	22 November 2007
		KR 20050106430 A	09 November 2005
		JP 2006517977 A	03 August 2006

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 P	35/02 (2006.01)	A 6 1 K	45/00	
A 6 1 P	31/18 (2006.01)	A 6 1 P	35/02	
A 6 1 P	31/20 (2006.01)	A 6 1 P	31/18	
A 6 1 P	31/14 (2006.01)	A 6 1 P	31/20	
A 6 1 P	31/22 (2006.01)	A 6 1 P	31/14	
A 6 1 P	1/16 (2006.01)	A 6 1 P	31/22	
A 6 1 K	31/4545(2006.01)	A 6 1 P	1/16	
C 0 7 D	413/14 (2006.01)	A 6 1 K	31/4545	
A 6 1 K	31/4709(2006.01)	C 0 7 D	413/14	C S P
A 6 1 K	31/517(2006.01)	A 6 1 K	31/4709	
C 0 7 D	487/08 (2006.01)	A 6 1 K	31/517	
A 6 1 K	31/4995(2006.01)	C 0 7 D	487/08	
A 6 1 K	31/519(2006.01)	A 6 1 K	31/4995	
A 6 1 K	31/444(2006.01)	C 0 7 D	471/04	1 1 6
		A 6 1 K	31/519	
		A 6 1 K	31/444	

(32)優先日 令和4年10月24日(2022.10.24)

(33)優先権主張国・地域又は機関

中国(CN)

(31)優先権主張番号 PCT/CN2023/071857

(32)優先日 令和5年1月12日(2023.1.12)

(33)優先権主張国・地域又は機関

中国(CN)

(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,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,N E,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,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,IR,IS,IT,J M,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,T H,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100138210

弁理士 池田 達則

(74)代理人 100231902

弁理士 吉田 李花

(72)発明者 ルー ホンフー

中華人民共和国, シャンハイ 201203, プートン ニュー エリア, ジンコー ロード 2889, チャンタイ プラザ, タワー シー, 스위트 901

(72)発明者 ユイ ホアシシ

中華人民共和国, シャンハイ 201203, プートン ニュー エリア, ジンコー ロード 2889, チャンタイ プラザ, タワー シー, 스위트 901

(72)発明者 ティン シアオ

中華人民共和国, シャンハイ 201203, プートン ニュー エリア, ジンコー ロード 2889, チャンタイ プラザ, タワー シー, 스위트 901

(72)発明者 レン フォン

中華人民共和国, シャンハイ 201203, プートン ニュー エリア, ジンコー ロード 2889, チャンタイ プラザ, タワー シー, 스위트 901

F ターム (参考) 4C084 AA19 MA02 MA13 MA16 MA17 MA21 MA22 MA23 MA24 MA28

MA34 MA35 MA37 MA41 MA43 MA44 MA52 MA55 MA56 MA58 MA59

MA60 MA63 MA66 NA05 NA14 ZA751 ZB261 ZB262 ZB271 ZB272 ZB331

F ターム (参考)

ZB332 ZC201 ZC751
4C086 AA01 AA02 AA03 BC70 CB05 CB09 GA07 GA09 MA01 MA02
MA04 MA13 MA16 MA17 MA21 MA22 MA23 MA24 MA28 MA34 MA35
MA37 MA41 MA43 MA44 MA52 MA55 MA56 MA58 MA59 MA60 MA63
MA66 NA05 NA14 ZA75 ZB26 ZB27 ZB33 ZC20 ZC75