(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2023-525757
(P2023-525757A)
(43)公表日　令和5年6月19日(2023.6.19)

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
C07D 401/12	*(2006.01)*	C07D	401/12	CSP　4B065
A61P 25/28	*(2006.01)*	A61P	25/28	4C050
A61P 25/16	*(2006.01)*	A61P	25/16	4C055
A61P 25/14	*(2006.01)*	A61P	25/14	4C063
A61P 27/02	*(2006.01)*	A61P	27/02	4C065

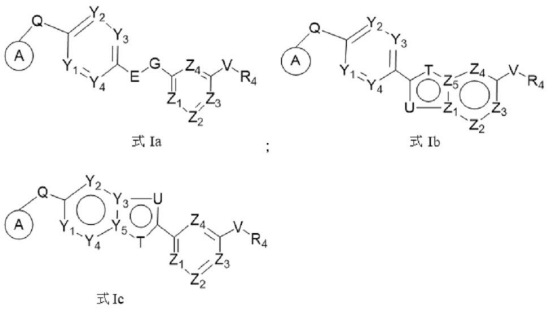
審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全399頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2022-567882(P2022-567882)
(86)(22)出願日　令和3年5月7日(2021.5.7)
(85)翻訳文提出日　令和4年12月26日(2022.12.26)
(86)国際出願番号　PCT/US2021/031381
(87)国際公開番号　WO2021/226517
(87)国際公開日　令和3年11月11日(2021.11.11)
(31)優先権主張番号　63/120,984
(32)優先日　令和2年12月3日(2020.12.3)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/022,111
(32)優先日　令和2年5月8日(2020.5.8)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA
最終頁に続く

(71)出願人　522434554
ジョージアミューン・インコーポレイテッド
Ｇｅｏｒｇｉａｍｕｎｅ　Ｉｎｃ．
アメリカ合衆国２０８７８メリーランド州ゲイザースバーグ、クロッパー・ロード９４２
(74)代理人　100145403
弁理士　山尾 憲人
(74)代理人　100156144
弁理士　落合 康
(72)発明者　クレイフ，サミル
アメリカ合衆国２０８１６メリーランド州ベセスダ、ブルックス・リッジ・コート６１３
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　ＡＫＴ３モジュレーター

(57)【要約】
式Ｉａ、ＩｂまたはＩｃ



の化合物の化合物が記載され、ここで、種々の置換基はここで定義される。化合物は、インビトロまたはインビボでＡｋｔ３の性質または効果を修飾でき、単独でまたは他の薬剤と組み合わせて、多様な状態の予防または処置にも使用され得る。化合物を合成する方法が記載される。医薬組成物およびこれら化合物または組成物を単独でまたは他の薬剤もしくは組成物と組み合わせて、多様な状態の予防または処置に使用する方法も記載される。

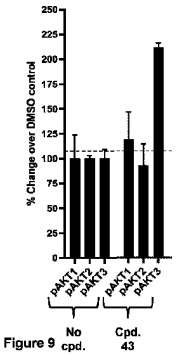
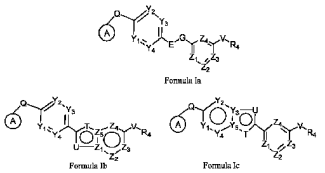
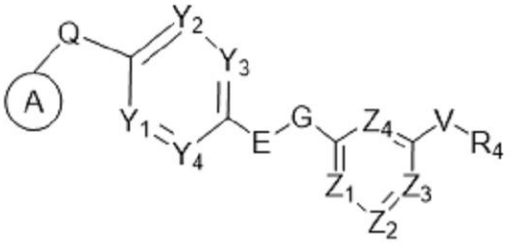


Figure 9

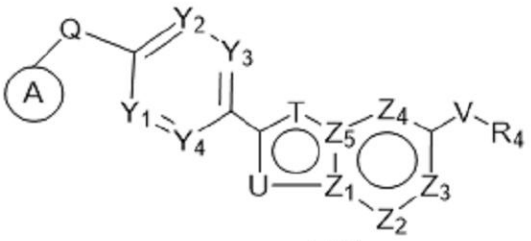


【特許請求の範囲】
【請求項１】
式Ｉａ、ＩｂまたはＩｃ
【化１】



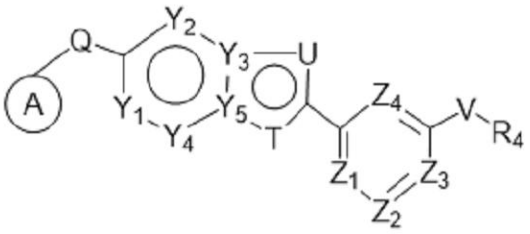
式 Ia

；



式 Ib

；または

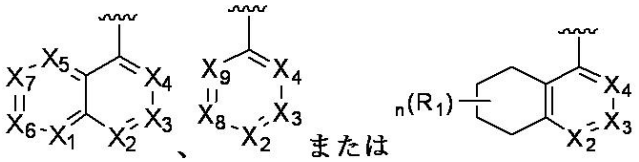


式 Ic

の化合物またはその薬学的に許容される塩であって、
ここで：
【化２】

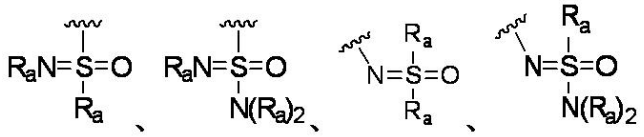


は
【化３】



であり、
X_1、X_2、X_3、X_4、X_5、X_6、X_7、X_8およびX_9は各場合独立してCR_1またはNであり；
R_1はH、D、ハロゲン、(C_1-C_6)アルキル、(C_1-C_6)ハロアルキル、(C_2-C_6)アルケニル、(C_2-C_6)ハロアルケニル、(C_2-C_6)アルキニル、(C_2-C_6)ハロアルキニル、(C_3-C_7)シクロアルキル、(C_4-C_{10})ビシクロアルキル、(C_3-C_7)ヘテロシクロアルキル、ハロゲン化(C_3-C_7)ヘテロシクロアルキル、(C_4-C_{10})ヘテロビシクロアルキル、(C_4-C_{10})ヘテロスピロアルキル、アリール、ヘテロアリール、$-OR_a$、$-SR_a$、$-N(R_a)_2$、$-COR_a$、$-CO_2R_a$、$CON(R_a)_2$、$-CN$、$-NC$、NO_2、N_3、$-SO_2R_a$、$-SO_2N(R_a)_2$、$-N(R_a)SO_2R_a$、

【化４】



および場合により１以上の(Ｃ１－Ｃ６)アルキル、ハロゲン化(Ｃ１－Ｃ６)アルキル、－ＳＯ２Ｒａまたは－ＳＯ２Ｎ(Ｒａ)２で置換されている一部飽和二環式ヘテロアリールからなる群から選択され；

ここで、Ｒ１の(Ｃ３－Ｃ７)シクロアルキル、(Ｃ４－Ｃ１０)ビシクロアルキル、(Ｃ３－Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、(Ｃ４－Ｃ１０)ヘテロビシクロアルキル、(Ｃ４－Ｃ１０)ヘテロスピロアルキル、アリールおよびヘテロアリールは各々場合により１以上の(Ｃ１－Ｃ６)アルキル、ハロゲン化(Ｃ１－Ｃ６)アルキル、ハロゲン、－ＯＲａ、－ＣＮまたは－Ｎ(Ｒａ)２で置換されており；

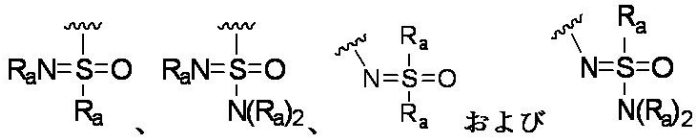
ｎは原子価により可能である０～４の整数であり；

ＱはＣ(Ｒａ)２、Ｏ、ＮＲａ、Ｎ(Ｃ＝Ｏ)ＲａまたはＮＳＯ２Ｒａであり；

Ｙ１、Ｙ２、Ｙ３、Ｙ４およびＹ５は各々独立して原子価により可能であるＮまたはＣＲ２であり；

Ｒ２はＨ、Ｄ、ハロゲン、(Ｃ１－Ｃ６)アルキル、(Ｃ１－Ｃ６)ハロアルキル、(Ｃ２－Ｃ６)アルケニル、(Ｃ２－Ｃ６)ハロアルケニル、(Ｃ２－Ｃ６)アルキニル、(Ｃ２－Ｃ６)ハロアルキニル、(Ｃ３－Ｃ７)シクロアルキル、(Ｃ４－Ｃ１０)ビシクロアルキル、(Ｃ３－Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、(Ｃ４－Ｃ１０)ヘテロビシクロアルキル、(Ｃ４－Ｃ１０)ヘテロスピロアルキル、ハロゲン化(Ｃ３－Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、－ＯＲａ、－ＳＲａ、－Ｎ(Ｒａ)２、－ＣＯＲａ、－ＣＯ２Ｒａ、ＣＯＮ(Ｒａ)２、－ＣＮ、－ＮＣ、ＮＯ２、Ｎ３、－ＳＯ２Ｒａ、－ＳＯ２Ｎ(Ｒａ)２、－Ｎ(Ｒａ)ＳＯ２Ｒａ、

【化５】

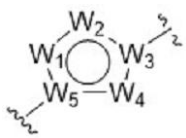


からなる群から選択され；

－Ｅ－Ｇ－は－(Ｃ＝Ｏ)ＮＲｘ－、－ＮＲｘ(Ｃ＝Ｏ)－、－Ｎ(Ｒｘ)(Ｃ＝Ｏ)Ｎ(Ｒｘ)－、－Ｏ(Ｃ＝Ｏ)Ｎ(Ｒｘ)－、

－Ｎ(Ｒｘ)(Ｃ＝Ｏ)Ｏ－、－ＳＯ２ＮＲｘ－、－ＮＲｘＳＯ２－または

【化６】

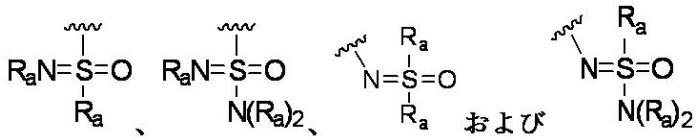


であり；ここで、

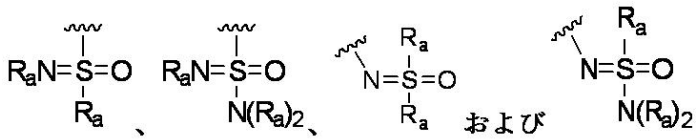
Ｒｘは各場合独立してＨ、(Ｃ１－Ｃ６)アルキル、(Ｃ３－Ｃ７)シクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであるか；またはＲｘおよびＹ３、ＲｘおよびＹ４、ＲｘおよびＺ１またはＲｘおよびＺ４は一体となって場合により置換されている５～６員ヘテロ環を形成し；

Ｗ１、Ｗ２、Ｗ３、Ｗ４およびＷ５は各々独立して原子価により可能であるＣＲ６、Ｎま

たはＮＲ６であり；
Ｒ６は各場合独立してＨ、ハロゲン、(Ｃ１－Ｃ６)アルキルおよび(Ｃ１－Ｃ６)ハロアルキルからなる群から選択され；
Ｔは各場合独立して原子価により可能であるＯ、Ｎ、ＮＲａ、Ｎ(Ｃ＝Ｏ)Ｒａ、ＮＣ(Ｒｂ)２ＯＰ(＝Ｏ)(ＯＲｂ)２またはＮＳＯ２Ｒａであり；
Ｕは各場合独立して原子価により可能であるＯ、Ｎ、ＮＲａ、Ｎ(Ｃ＝Ｏ)Ｒａ、ＮＣ(Ｒｂ)２ＯＰ(＝Ｏ)(ＯＲｂ)２またはＮＳＯ２Ｒａあり；
Ｚ１、Ｚ２、Ｚ３、Ｚ４およびＺ５は各々独立して原子価により可能であるＮまたはＣＲ３であり；
Ｒ３はＨ、Ｄ、ハロゲン、(Ｃ１－Ｃ６)アルキル、(Ｃ１－Ｃ６)ハロアルキル、(Ｃ２－Ｃ６)アルケニル、(Ｃ２－Ｃ６)ハロアルケニル、(Ｃ２－Ｃ６)アルキニル、(Ｃ２－Ｃ６)ハロアルキニル、(Ｃ３－Ｃ７)シクロアルキル、(Ｃ４－Ｃ１０)ビシクロアルキル、(Ｃ３－Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、(Ｃ４－Ｃ１０)ヘテロビシクロアルキル、(Ｃ４－Ｃ１０)ヘテロスピロアルキル、ハロゲン化(Ｃ３－Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、－ＯＲａ、－ＳＲａ、－Ｎ(Ｒａ)２、－ＣＯＲａ、－ＣＯ２Ｒａ、ＣＯＮ(Ｒａ)２、－ＣＮ、－ＮＣ、ＮＯ２、Ｎ３、－ＳＯ２Ｒａ、－ＳＯ２Ｎ(Ｒａ)２、－Ｎ(Ｒａ)ＳＯ２Ｒａ、
【化７】



からなる群から選択され；
Ｖは不在、Ｃ(Ｒａ)２、ＮＲａ、Ｎ(Ｃ＝Ｏ)Ｒａ、ＮＳＯ２ＲａまたはＯであり；
Ｒ４は(Ｃ１－Ｃ６)アルキル、(Ｃ３－Ｃ７)シクロアルキル、(Ｃ４－Ｃ１０)ビシクロアルキル、(Ｃ３－Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、(Ｃ４－Ｃ１０)ヘテロビシクロアルキル、(Ｃ４－Ｃ１０)ヘテロスピロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から選択され、各々場合により１以上のＲ５で置換されており；
またはそれとは別にＶおよびＲ４は一体となって(Ｃ３－Ｃ７)ヘテロシクロアルキルまたは(Ｃ４－Ｃ１０)ヘテロスピロアルキルを形成し；
Ｒ５は各場合独立してＨ、ハロゲン、(Ｃ１－Ｃ６)アルキル、(Ｃ１－Ｃ６)ハロアルキル、(Ｃ２－Ｃ６)アルケニル、(Ｃ２－Ｃ６)ハロアルケニル、(Ｃ２－Ｃ６)アルキニル、(Ｃ２－Ｃ６)ハロアルキニル、(Ｃ３－Ｃ７)シクロアルキル、(Ｃ４－Ｃ１０)ビシクロアルキル、(Ｃ３－Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、(Ｃ４－Ｃ１０)ヘテロビシクロアルキル、(Ｃ４－Ｃ１０)ヘテロスピロアルキル、ハロゲン化(Ｃ３－Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、－ＯＲａ、－ＳＲａ、－Ｎ(Ｒａ)２、－ＣＯＲａ、－ＣＯ２Ｒａ、ＣＯＮ(Ｒａ)２、－ＣＮ、－ＮＣ、ＮＯ２、Ｎ３、－ＳＯ２Ｒａ、－ＳＯ２Ｎ(Ｒａ)２、－Ｎ(Ｒａ)ＳＯ２Ｒａ、Ｎ(Ｒａ)ＣＯＲａ、
【化８】

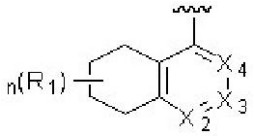


からなる群から選択され；そして
Ｒａは各場合独立してＲａであるかまたは２個のＲａは一体となって場合によりハロゲンまたは(Ｃ１－Ｃ６)アルキルで置換されている４～６員環を形成する、

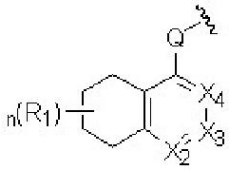
化合物またはその薬学的に許容される塩。
【請求項２】
Ｑ、ＴおよびＵが各々独立してＯ、ＮＨ、ＮＣＨ$_3$、Ｎ(Ｃ＝Ｏ)Ｈ、Ｎ(Ｃ＝Ｏ)ＣＨ$_3$、Ｎ(Ｃ＝Ｏ)ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、ＮＳＯ$_2$ＣＨ$_3$またはＮＳＯ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$である、請求項１の化合物。
【請求項３】
Ｘ$_1$、Ｘ$_2$、Ｘ$_3$、Ｘ$_4$、Ｘ$_5$、Ｘ$_6$、Ｘ$_7$、Ｘ$_8$、Ｘ$_9$、Ｙ$_1$、Ｙ$_2$、Ｙ$_3$、Ｙ$_4$、Ｙ$_5$、Ｚ$_1$、Ｚ$_2$、Ｚ$_3$、Ｚ$_4$およびＺ$_5$が各々独立してＣＨまたはＮである、請求項１または２の化合物。
【請求項４】
【化９】



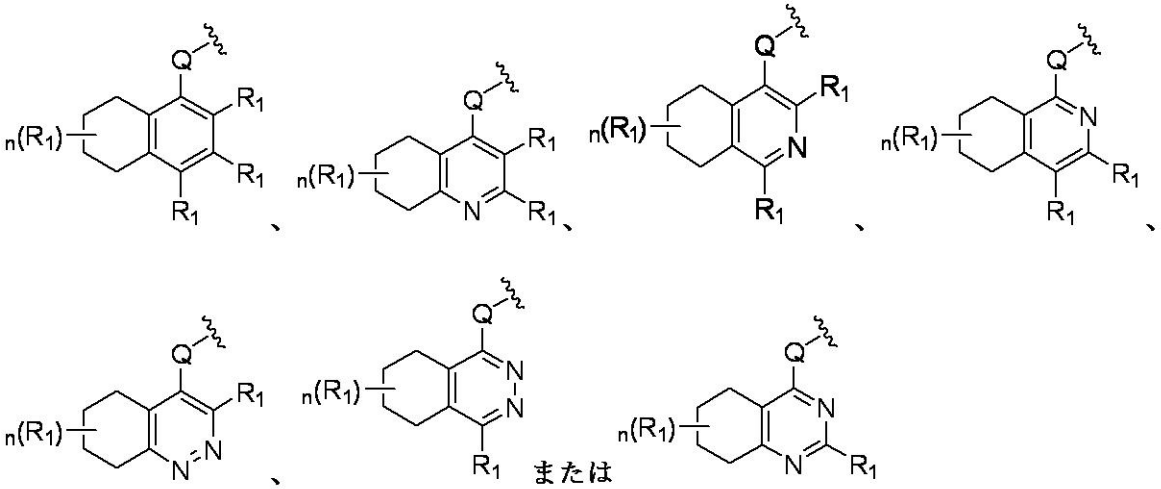
が
【化１０】



である、請求項１～３の何れかの化合物。
【請求項５】
構造部分
【化１１】

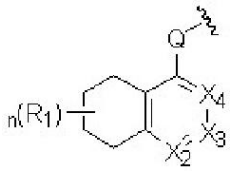


が
【化１２】

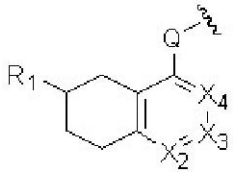


の構造を有する、請求項１～４の何れかの化合物。
【請求項６】

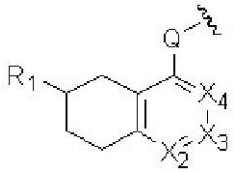
ｎが０、１または２である、請求項１～５の何れかの化合物。
【請求項７】
構造部分
【化１３】



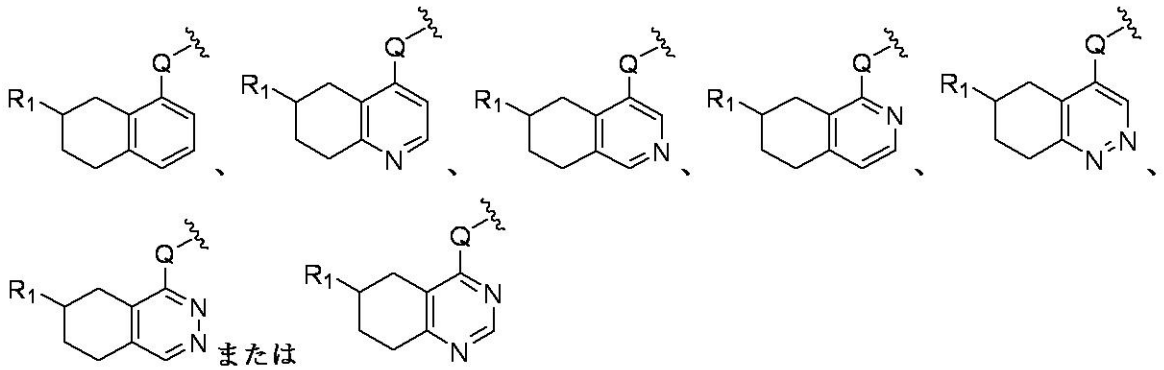
が
【化１４】



の構造を有する、請求項１～６の何れかの化合物。
【請求項８】
構造部分
【化１５】



が
【化１６】

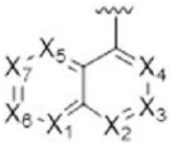


または

の構造を有する、請求項７の化合物。
【請求項９】
【化１７】
Ⓐ

が

【化１８】

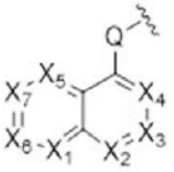


である、請求項１～３の何れかの化合物。

【請求項１０】

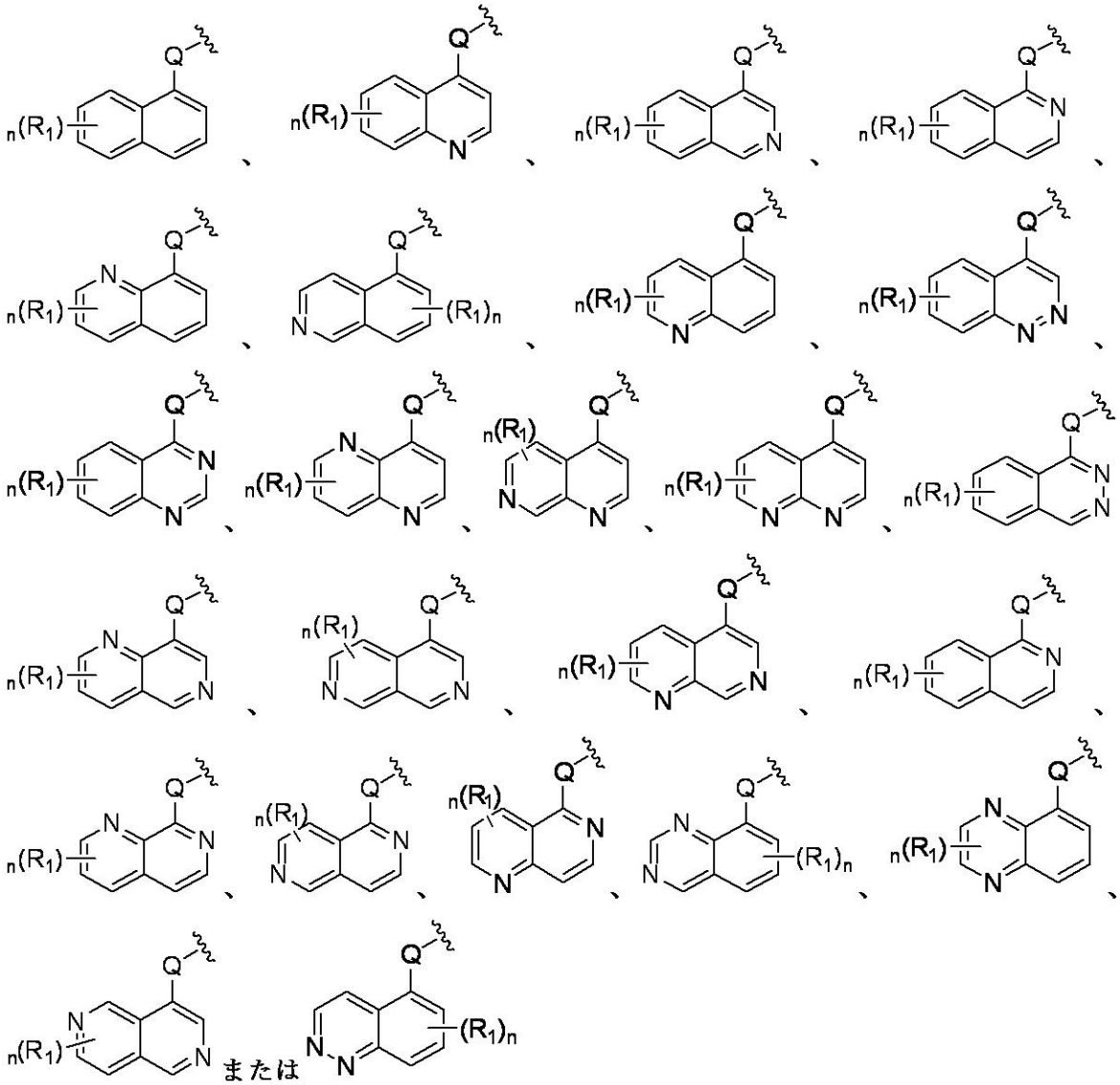
構造部分

【化１９】



が

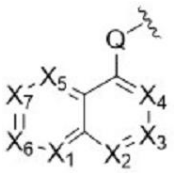
【化２０】



または

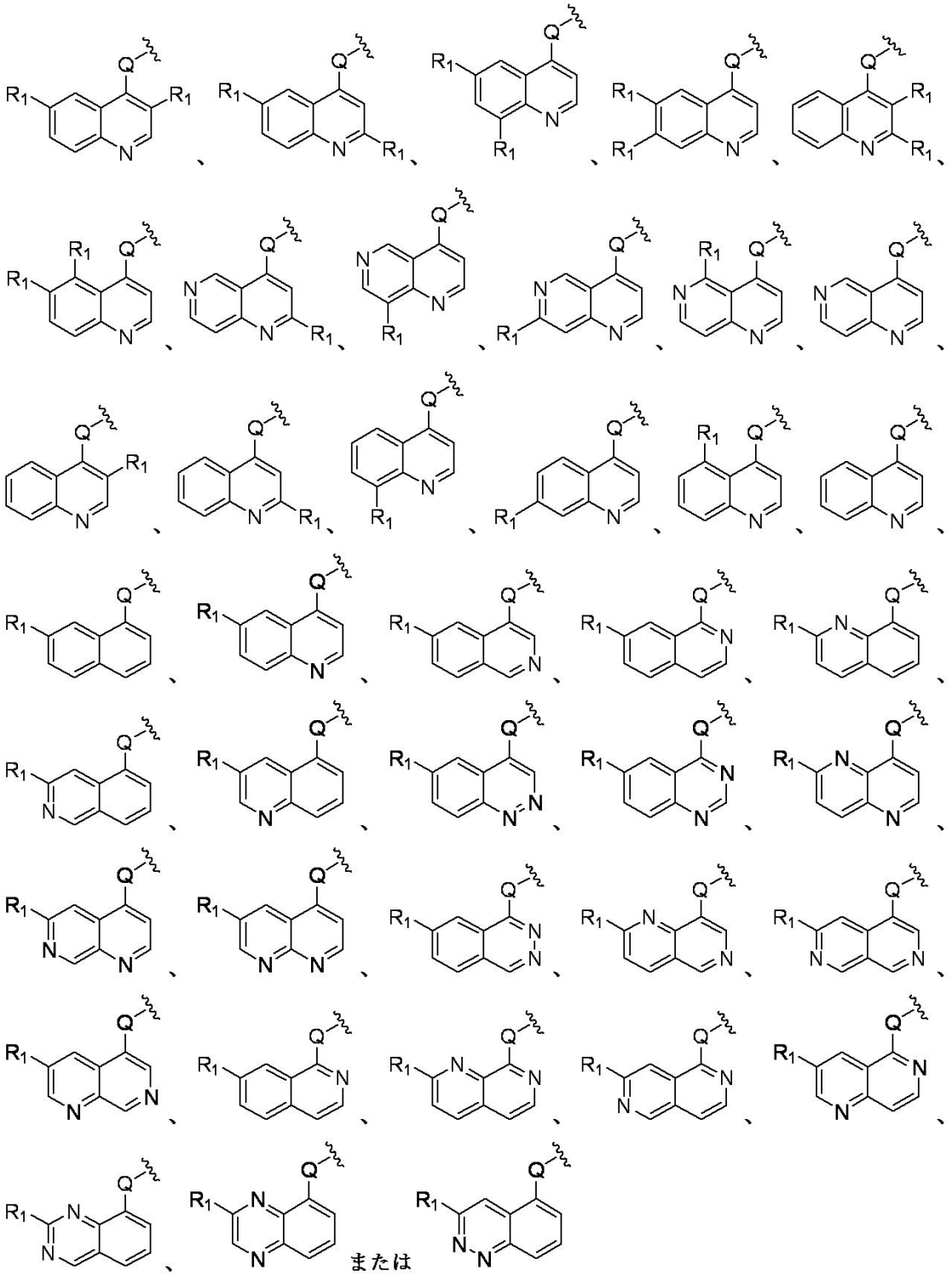
の構造を有する、請求項１～３および９の何れかの化合物。

【請求項１１】
ｎが０、１または２である、請求項１～３および１０の何れかの化合物。
【請求項１２】
構造部分
【化２１】



が

【化２２】



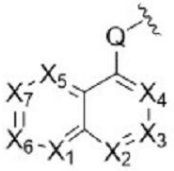
または

の構造を有する、請求項１～３および９～１１の何れかの化合物。

【請求項１３】

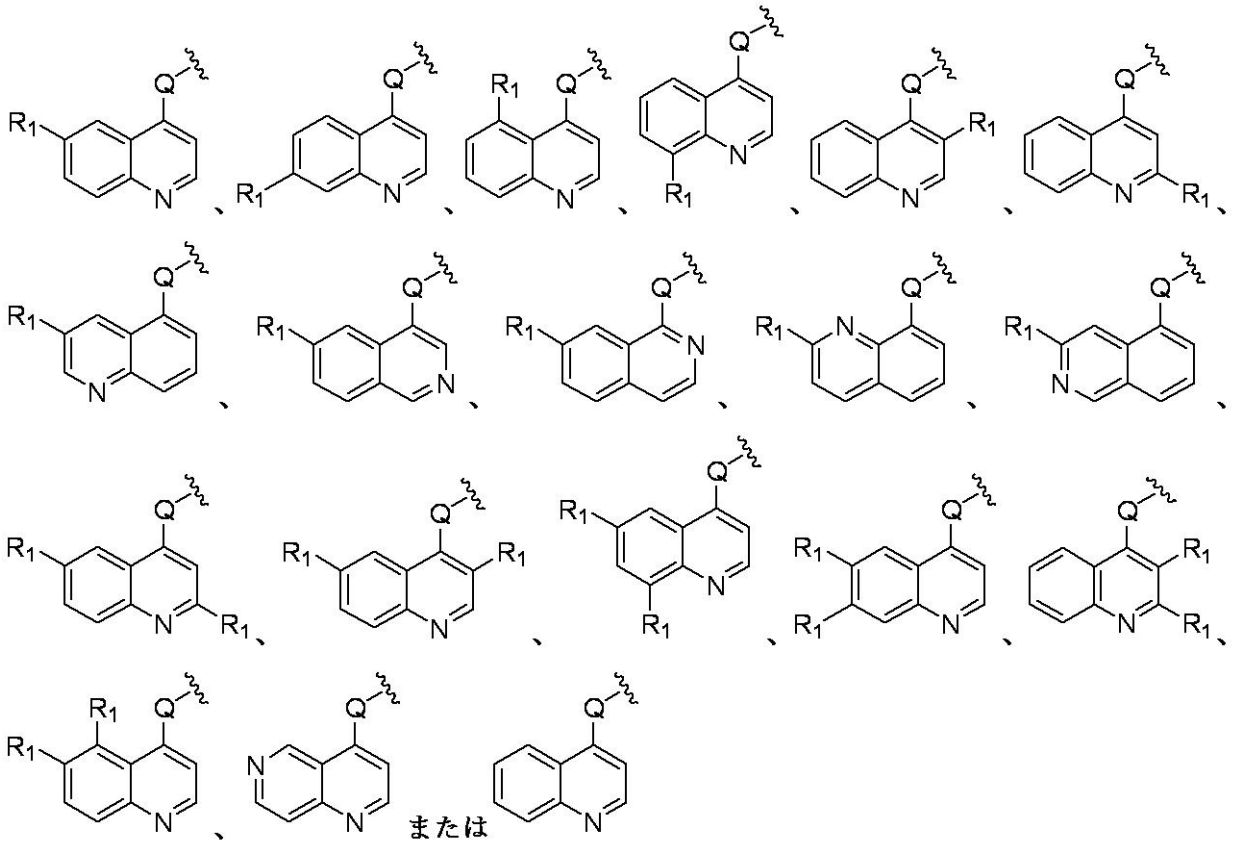
構造部分

【化２３】



が

【化２４】

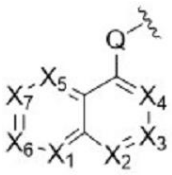


の構造を有する、請求項１～３および９～１２の何れかの化合物。

【請求項１４】

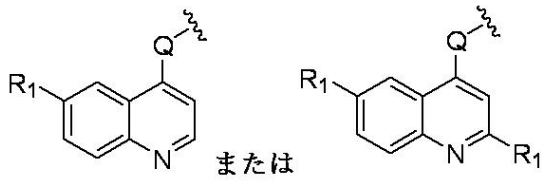
構造部分

【化２５】



が

【化２６】



の構造を有する、請求項１～３および９～１２の何れかの化合物。

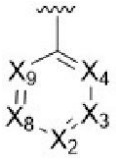
【請求項１５】

【化２７】

Ⓐ

が

【化２８】

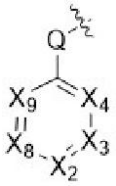


である、請求項１～３の何れかの化合物。

【請求項１６】

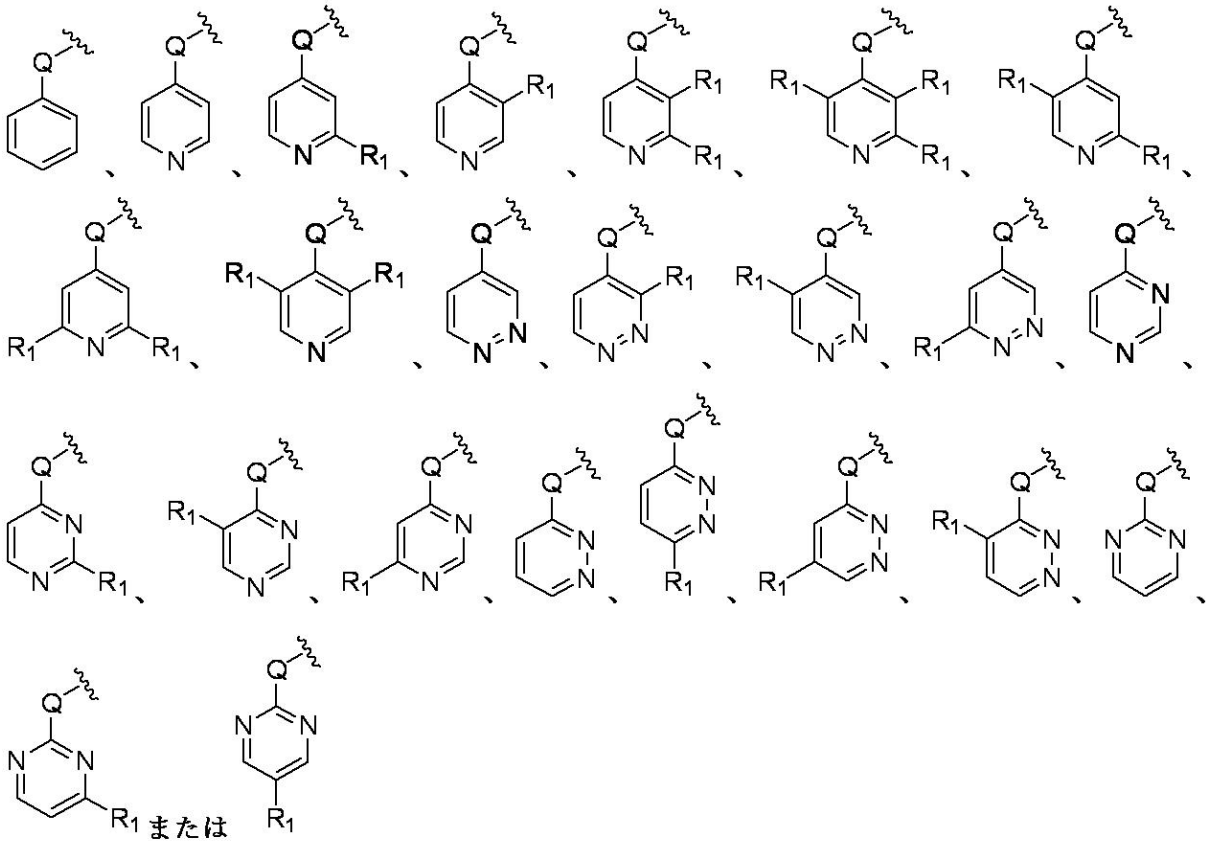
構造部分

【化２９】



が

【化３０】

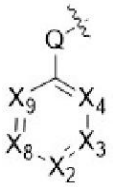


の構造を有する、請求項１～３および１５の何れかの化合物。

【請求項１７】

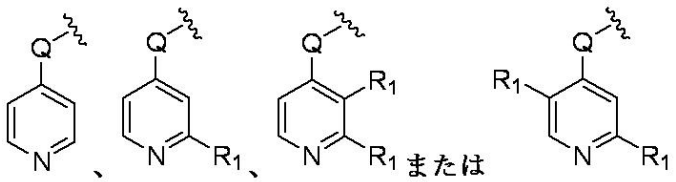
構造部分

【化３１】



が

【化３２】



の構造を有する、請求項１～３および１５～１６の何れかの化合物。

【請求項１８】

Ｑが Ｏである、請求項１～１７の何れかの化合物。

【請求項１９】

Ｑが ＮＲ$_a$、Ｎ(Ｃ＝Ｏ)Ｒ$_a$または ＮＳＯ$_2$Ｒ$_a$である、請求項１～１７の何れかの化合物。

【請求項２０】

Ｒ$_1$が各場合独立して Ｈ、Ｄ、ハロゲン、ＯＲ$_a$、Ｎ(Ｒ$_a$)$_2$、(Ｃ$_1$－Ｃ$_6$)アルキル、(Ｃ$_1$－Ｃ$_6$)アルキニル、(Ｃ$_3$－Ｃ$_7$)ヘテロシクロアルキル、(Ｃ$_4$－Ｃ$_{10}$)ヘテロスピロアルキル、ハロゲン化(Ｃ$_3$－Ｃ$_7$)ヘテロシクロアルキル、アリール、(Ｃ$_4$－Ｃ$_{10}$)ビシクロアルキル、－ＣＮ、－ＮＣ、Ｎ$_3$、ＮＯ$_2$、ＣＯＲ$_a$、ＣＯ$_2$Ｒ$_a$、ＣＯＮ(Ｒ$_a$)$_2$、－ＳＯ$_2$Ｒ$_a$または－ＳＯ$_2$Ｎ(Ｒ$_a$)$_2$であり；ここで、(Ｃ$_3$－Ｃ$_7$)ヘテロシクロアルキルが場合により１以上の(Ｃ$_1$－Ｃ$_6$)アルキルで置換されている、請求項１～１９の何れかの化合物。

【請求項２１】

Ｒ$_1$が各場合独立して Ｈ、ハロゲン、(Ｃ$_1$－Ｃ$_6$)アルキル、(Ｃ$_3$－Ｃ$_7$)ヘテロシクロアルキル、(Ｃ$_4$－Ｃ$_{10}$)ヘテロスピロアルキル、ハロゲン化(Ｃ$_3$－Ｃ$_7$)ヘテロシクロアルキル、Ｎ(Ｒ$_a$)$_2$または－ＣＮであり；ここで、(Ｃ$_3$－Ｃ$_7$)ヘテロシクロアルキルが場合により１以上の(Ｃ$_1$－Ｃ$_6$)アルキルで置換されている、請求項１～２０の何れかの化合物。

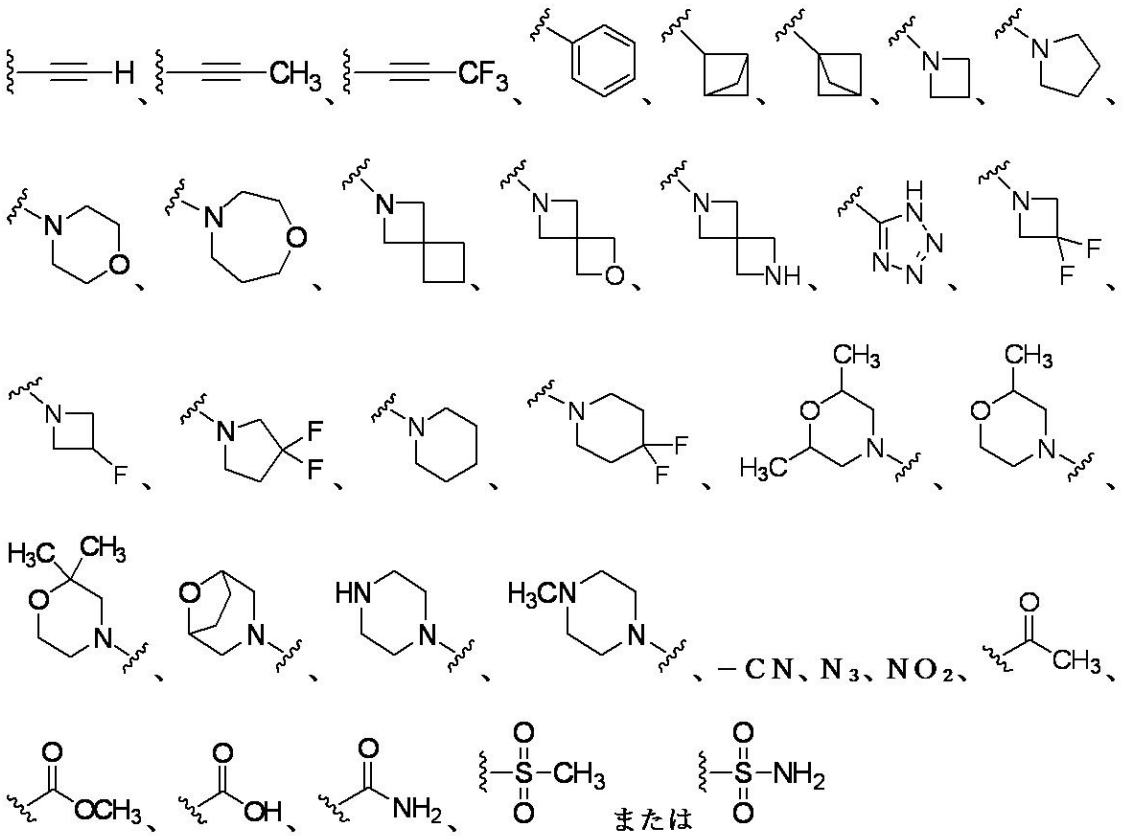
【請求項２２】

Ｒ$_1$が各場合独立して Ｈ、(Ｃ$_1$－Ｃ$_6$)アルキル、(Ｃ$_3$－Ｃ$_7$)ヘテロシクロハロアルキルまたは(Ｃ$_3$－Ｃ$_7$)ヘテロシクロアルキルであり；ここで、(Ｃ$_3$－Ｃ$_7$)ヘテロシクロアルキルが場合により１以上の(Ｃ$_1$－Ｃ$_6$)アルキルで置換されている、請求項１～２１の何れかの化合物。

【請求項２３】

Ｒ$_1$が各場合独立して Ｈ、Ｄ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、ＣＨ$_3$、ＯＣＨ$_3$、ＮＨ$_2$、ＮＨＣＨ$_3$、Ｎ(ＣＨ$_3$)$_2$、

【化３３】

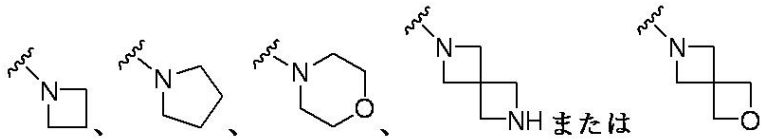


である、請求項１～２２の何れかの化合物。

【請求項２４】

R_1が各場合独立してH、D、F、CH_3、NH_2、$NHCH_3$、$N(CH_3)_2$、

【化３４】

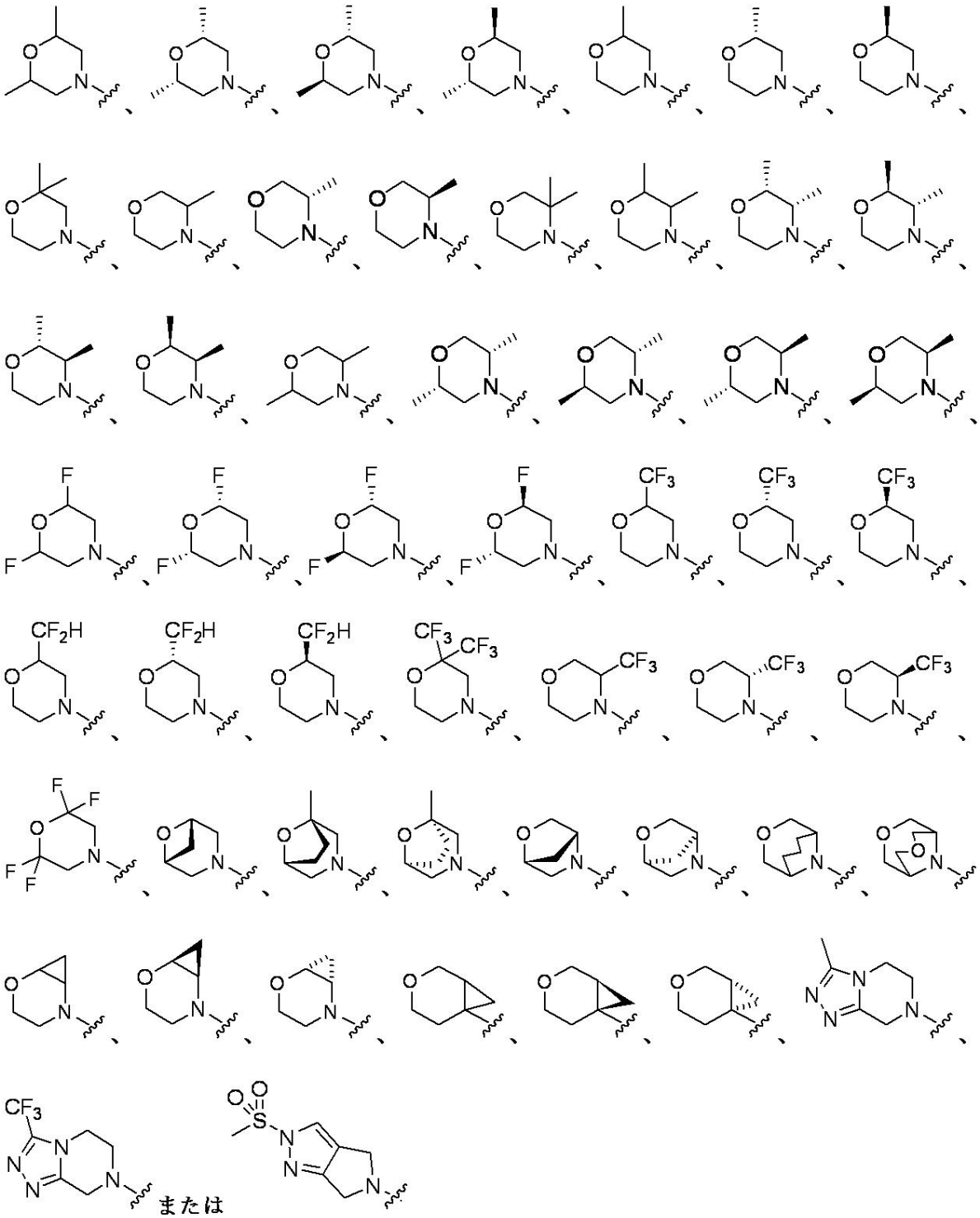


である、請求項１～２３の何れかの化合物。

【請求項２５】

R_1の少なくとも１個が

【化３５】



である、請求項１～２１の何れかの化合物。

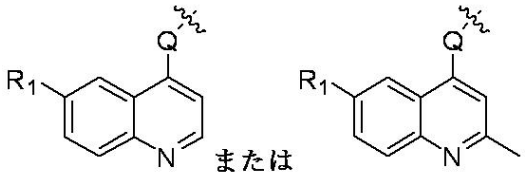
【請求項２６】

【化３６】

Ⓐ

が

【化３７】

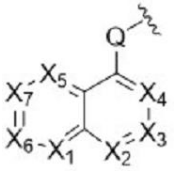


である、請求項２５の化合物。

【請求項２７】

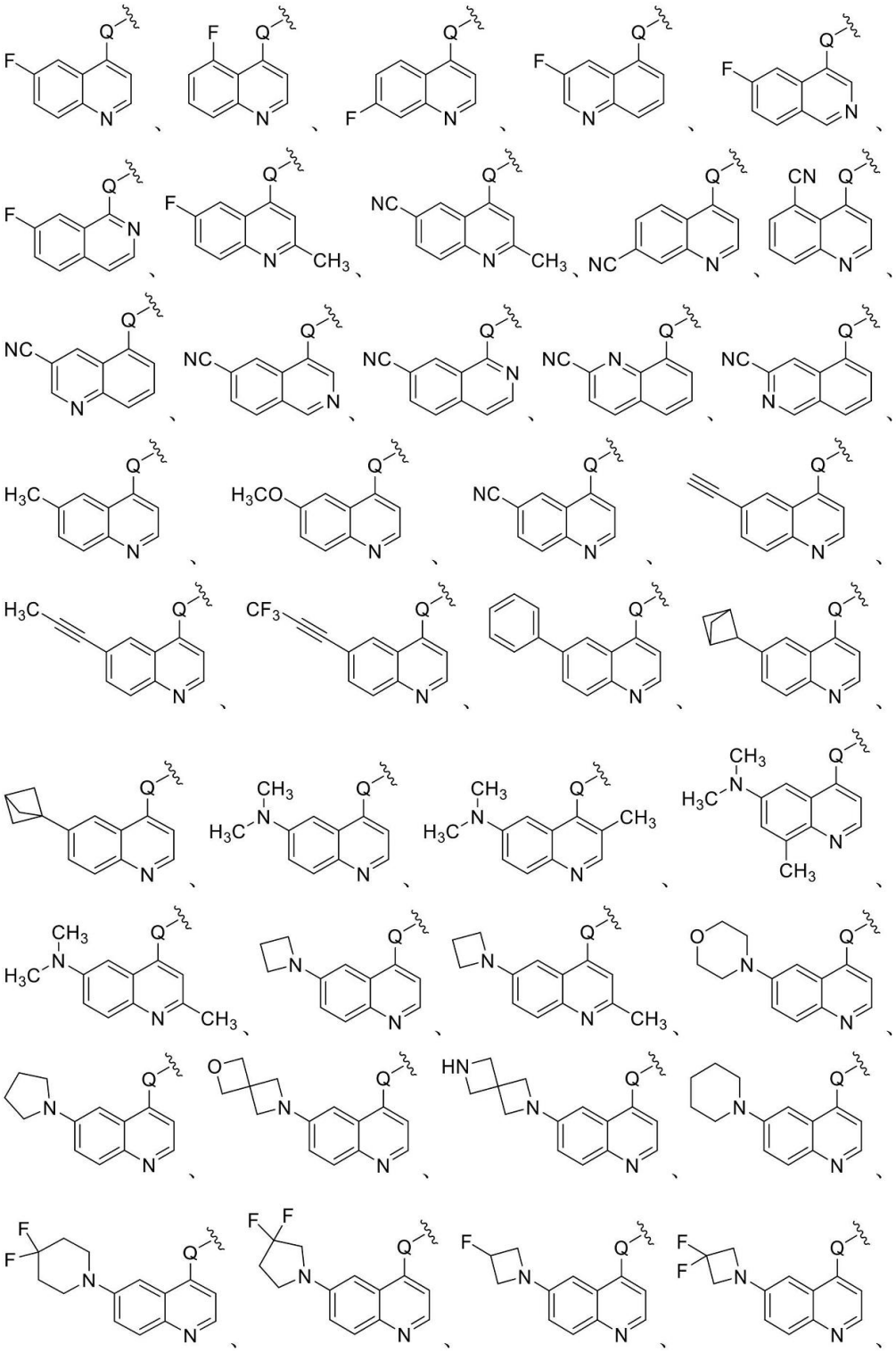
構造部分

【化３８】

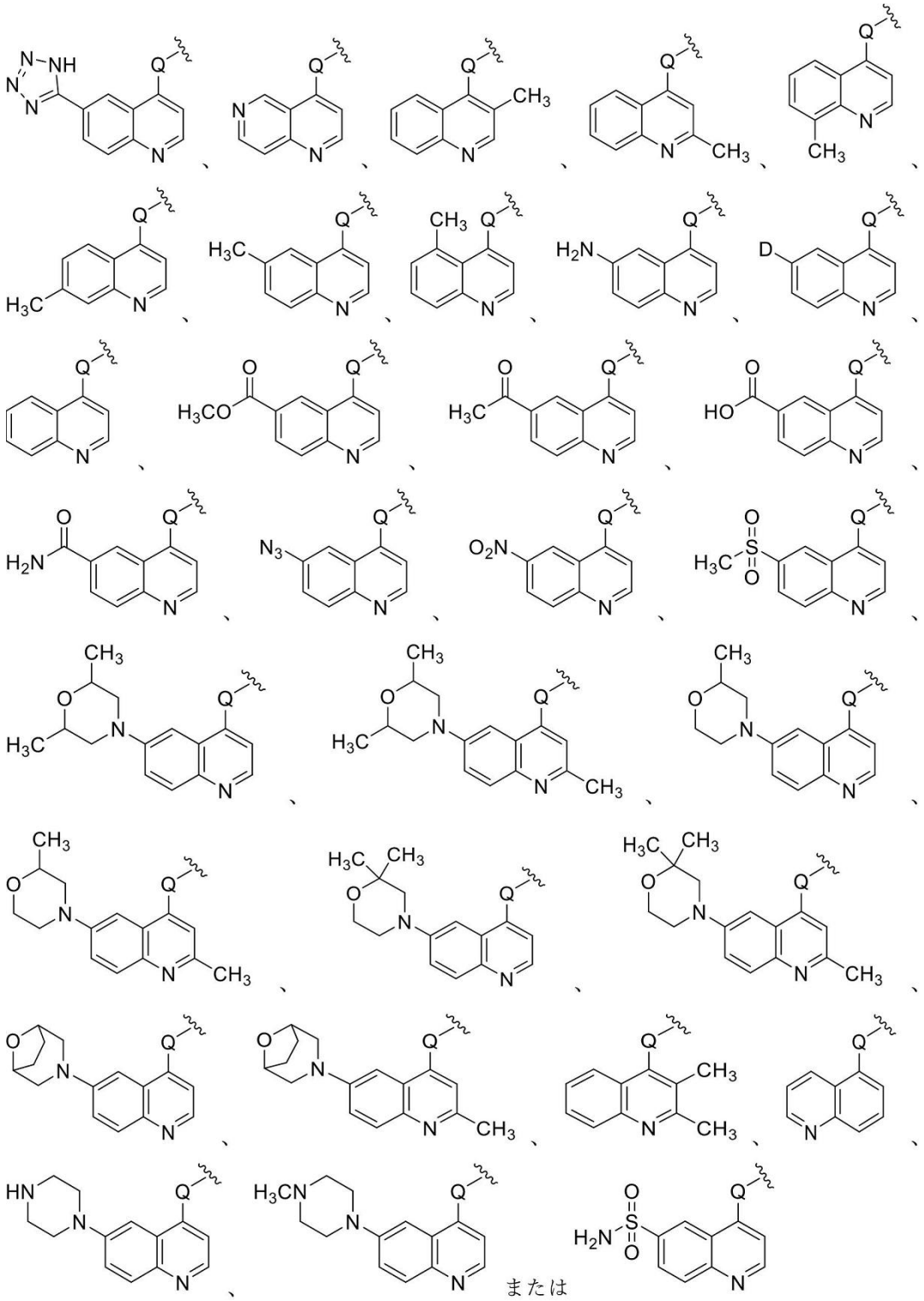


が

【化３９】



【化４０】



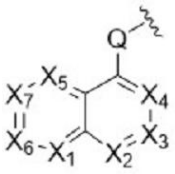
または

の構造を有し、ここで、ＱがＯまたはＮＨである、請求項１～３、１０～１４および１８～２４の何れかの化合物。

【請求項２８】

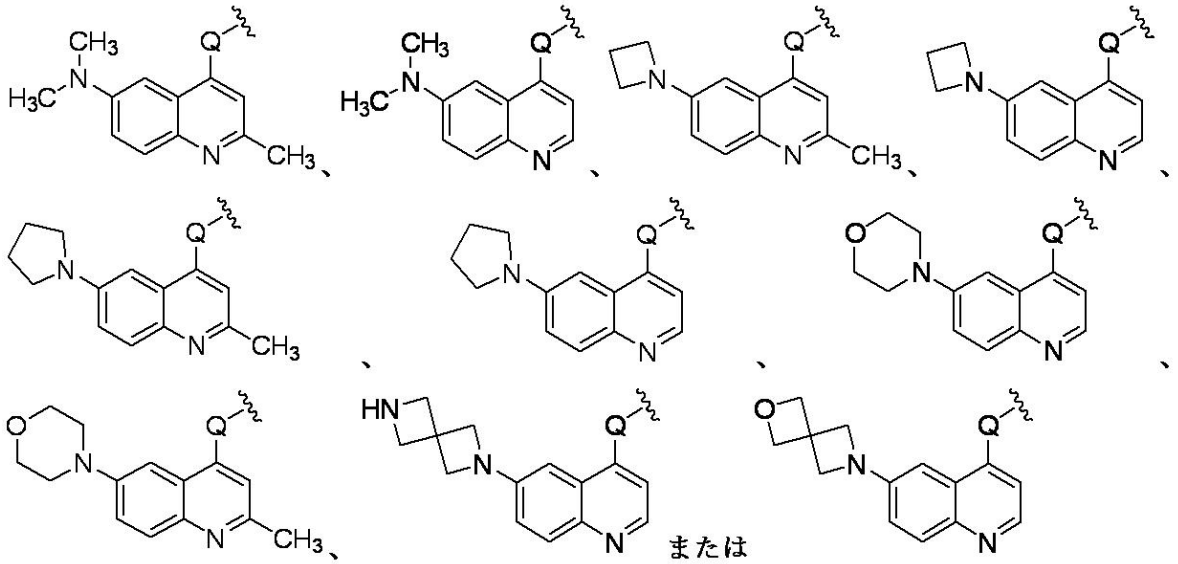
構造部分

【化４１】



が

【化４２】

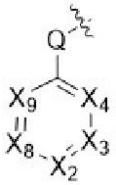


の構造を有し、ここで、ＱがＯまたはＮＨである、請求項１～３、１０～１４、１８～２４および２７の何れかの化合物。

【請求項２９】

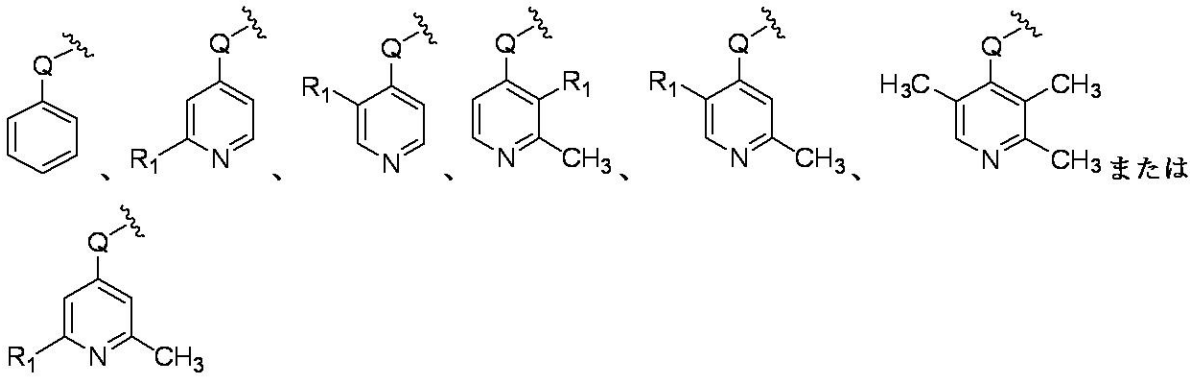
構造部分

【化４３】



が

【化４４】



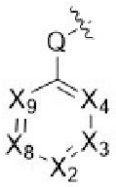
の構造を有し、ここで、ＱがＯまたはＮＨであり、Ｒ１がＨ、(Ｃ１－Ｃ６)アルキル、(Ｃ

３－Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、ハロゲン化(Ｃ３－Ｃ７)ヘテロシクロアルキルまたはハロゲンである、請求項１～３および１５～２４の何れかの化合物。

【請求項３０】

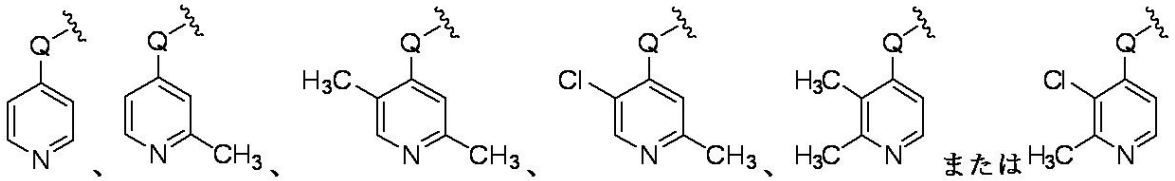
構造部分

【化４５】



が

【化４６】

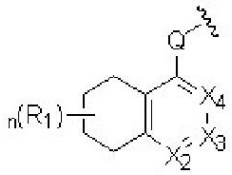


の構造を有し、ここで、ＱがＯまたはＮＨである、請求項１～３、１５～２４および２９の何れかの化合物。

【請求項３１】

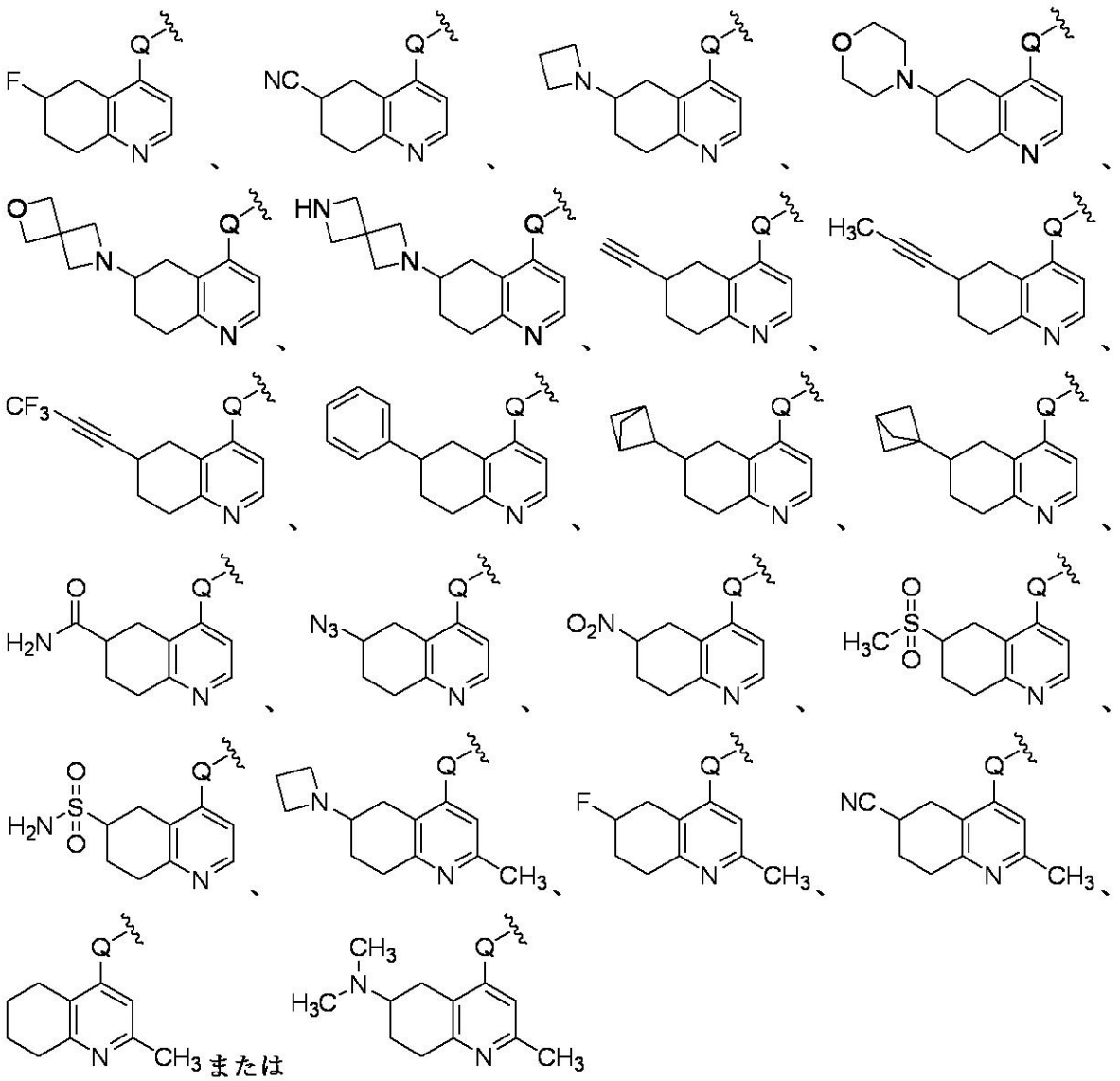
構造部分

【化４７】



が

【化４８】



の構造を有し、ここで、ＱがＯまたはＮＨである、請求項１～７および１８～２４の何れかの化合物。

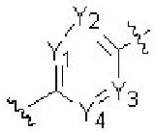
【請求項３２】

式Ｉａの式を有する、請求項１の化合物。

【請求項３３】

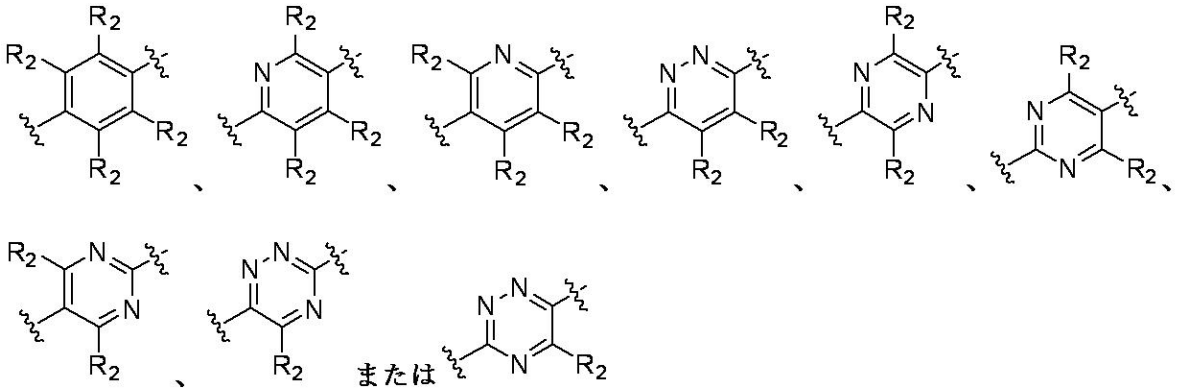
構造部分

【化４９】



が

【化５０】

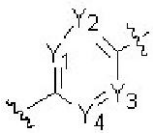


の構造を有する、請求項１または３２の化合物。

【請求項３４】

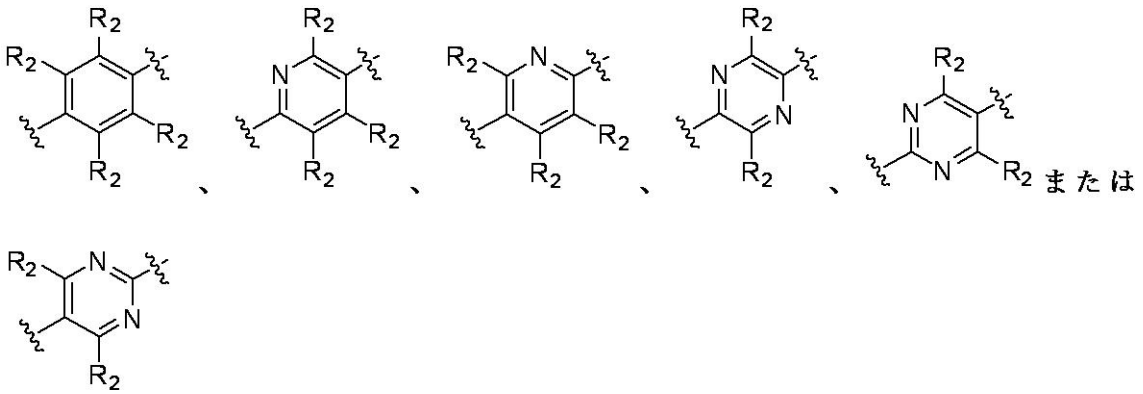
構造部分

【化５１】



が

【化５２】



の構造を有する、請求項１および３２～３３の何れかの化合物。

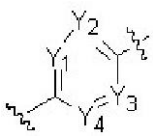
【請求項３５】

R_2が各場合独立してＨ、ハロゲン、CH_3、CF_3、ＯＨ、NH_2、－ＮＨCH_3または－Ｎ$(CH_3)_2$である、請求項１および３２～３４の何れかの化合物。

【請求項３６】

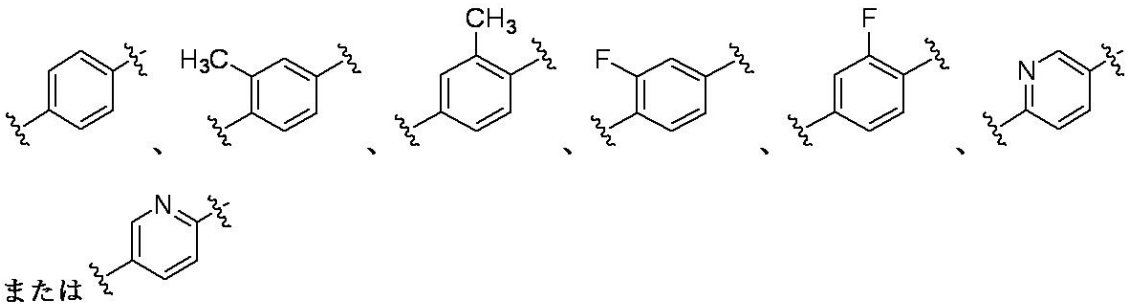
構造部分

【化５３】



が

【化５４】



の構造を有する、請求項１および３２～３５の何れかの化合物。

【請求項３７】

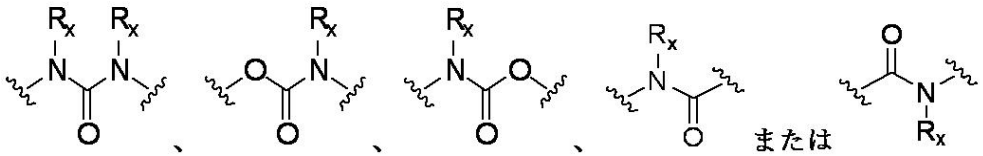
構造部分

【化５５】



が

【化５６】



の構造を有する、請求項１および３２～３６の何れかの化合物。

【請求項３８】

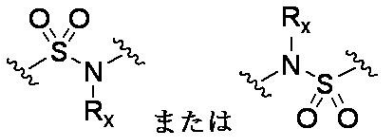
構造部分

【化５７】



が

【化５８】

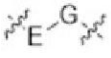


の構造を有する、請求項１および３２～３６の何れかの化合物。

【請求項３９】

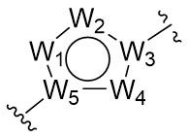
構造部分

【化５９】



が

【化６０】



の構造を有する、請求項１および３２～３６の何れかの化合物。

【請求項４０】

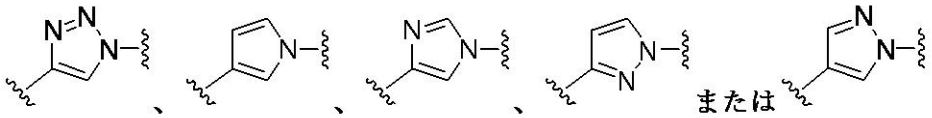
構造部分

【化６１】



が

【化６２】

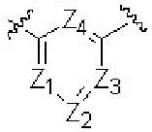


の構造を有する、請求項１、３２～３６および３９の何れかの化合物。

【請求項４１】

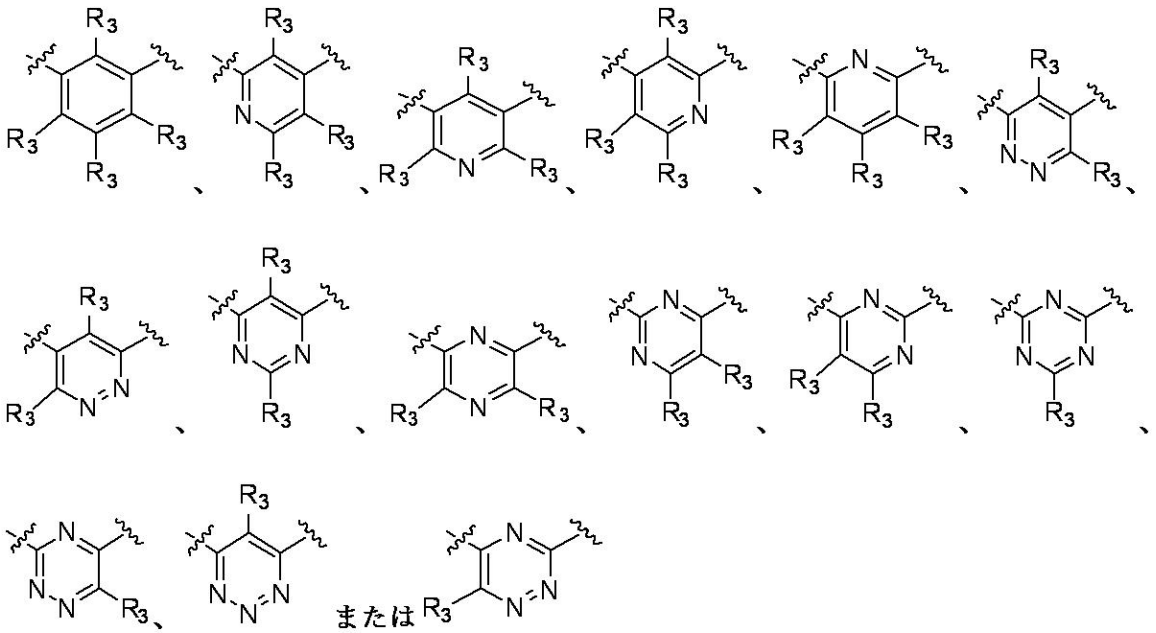
構造部分

【化６３】



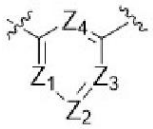
が

【化６４】

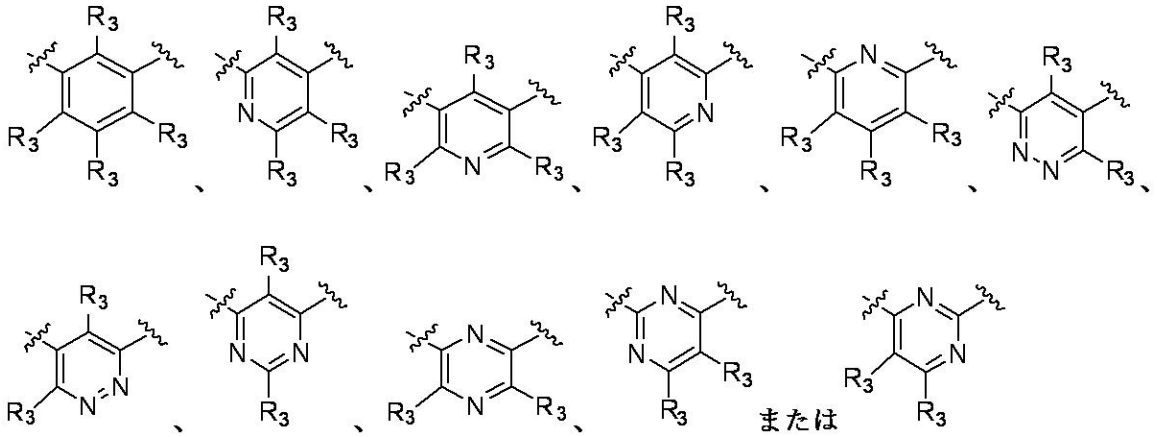


の構造を有する、請求項１および３２～４０の何れかの化合物。

【請求項４２】
構造部分
【化６５】

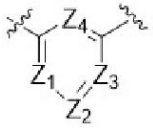


が
【化６６】



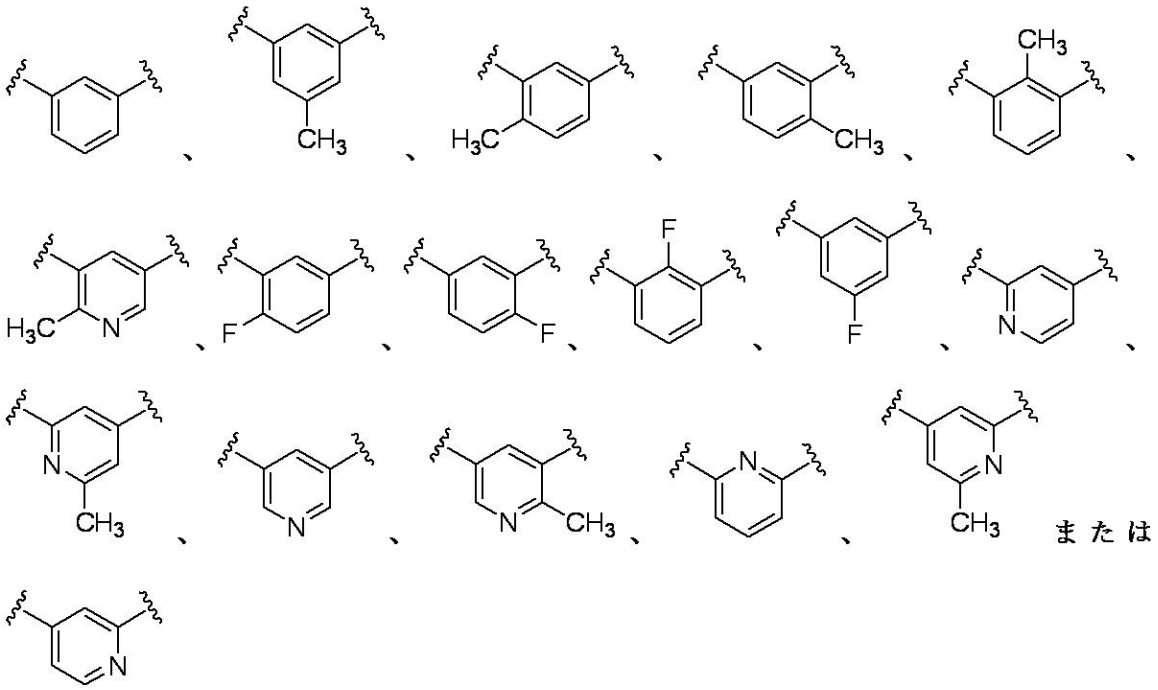
または

の構造を有する、請求項１または３２～４１の何れかの化合物。
【請求項４３】
R_3が各場合Ｈ、ハロゲン、CH_3、CF_3、ＯＨ、NH_2、－ＮＨCH_3または－Ｎ(CH_3)$_2$である、請求項１または３２～４２の何れかの化合物。
【請求項４４】
構造部分
【化６７】



が

【化６８】

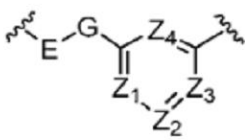


の構造を有する、請求項１または３２～４３の何れかの化合物。

【請求項４５】

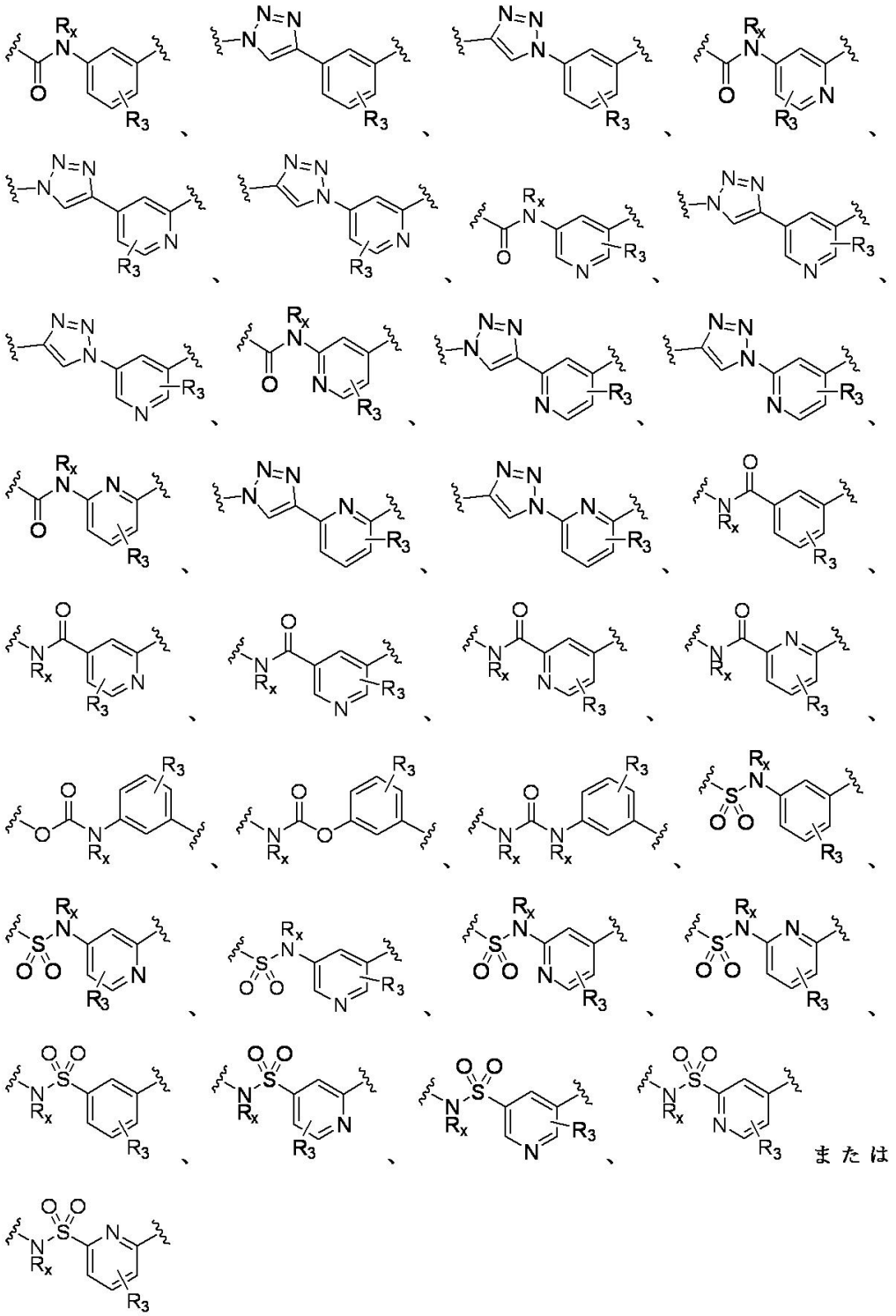
構造部分

【化６９】



が

【化７０】

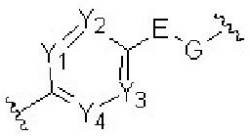


の構造を有し、ここで、R_3がＨ、CH_3、ＯＨ、ハロゲンまたはNH_2であり；そしてR_xがＨ、CH_3またはCH_2CH_3である、請求項１または３２～４４の何れかの化合物。

【請求項４６】

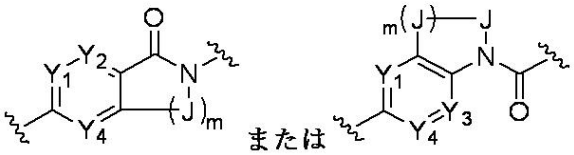
構造部分

【化７１】



が

【化７２】

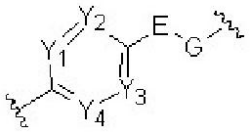


の構造を有し、ここで、ｍが各場合独立して１または２であり、ＪがＣ(Ｒｙ)２であり、Ｒｙが各場合独立してＨ、(Ｃ１－Ｃ６)アルキル、ＯＨ、Ｏ(Ｃ１－Ｃ６)アルキルまたはハロゲンである、請求項１または３２の化合物。

【請求項４７】

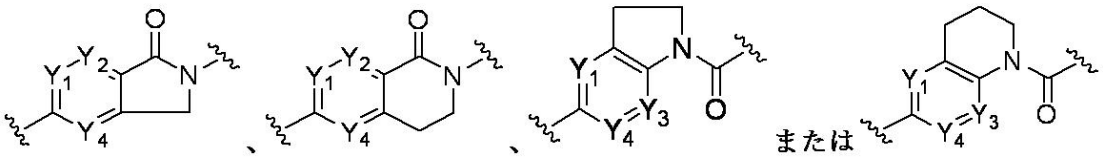
構造部分

【化７３】



が

【化７４】

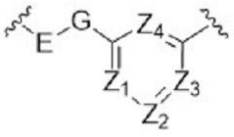


の構造を有し、ここで、Ｙ１、Ｙ２、Ｙ３およびＹ４が各々独立してＮ、ＣＨ、ＣＣＨ３またはＣＦである、請求項１、３２および４６の何れかの化合物。

【請求項４８】

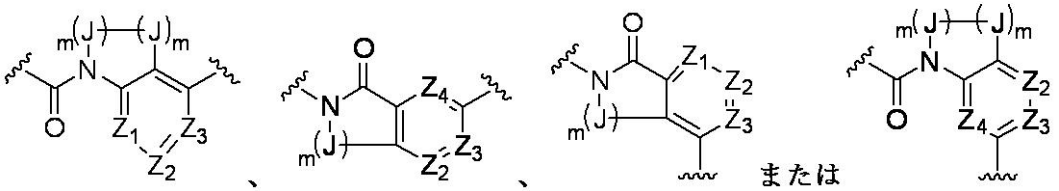
構造部分

【化７５】



が

【化７６】

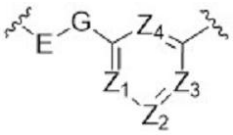


の構造を有し、ここで、ｍが各場合独立して１または２であり、ＪがＣ(Ｒｚ)２であり、Ｒｚが各場合独立してＨ、(Ｃ１－Ｃ６)アルキル、ＯＨ、Ｏ(Ｃ１－Ｃ６)アルキルまたはハロゲンである、請求項１または３２の化合物。

【請求項４９】

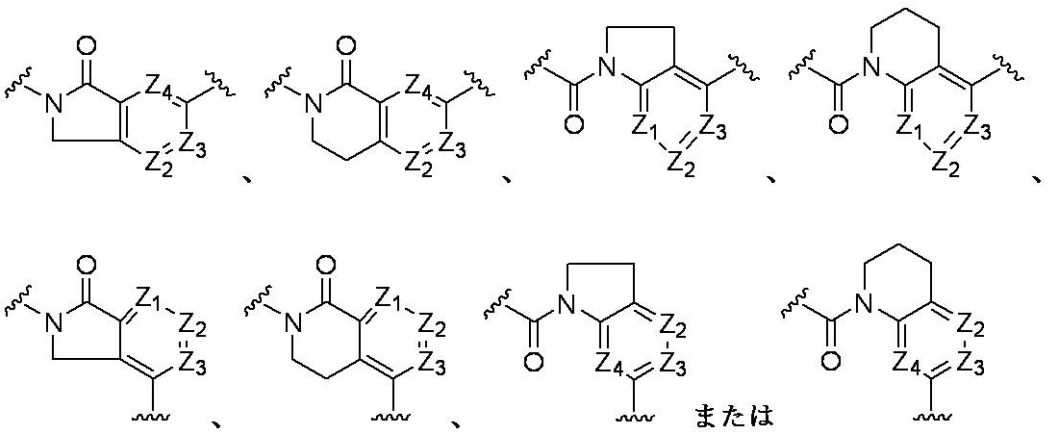
構造部分

【化７７】



が

【化７８】



の構造を有し、ここで、Ｚ１、Ｚ２、Ｚ３およびＺ４が各々独立してＮ、ＣＨ、ＣＣＨ３またはＣＦである、請求項１、３２および４８の何れかの化合物。

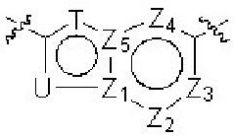
【請求項５０】

式Ｉｂの式を有する、請求項１の化合物。

【請求項５１】

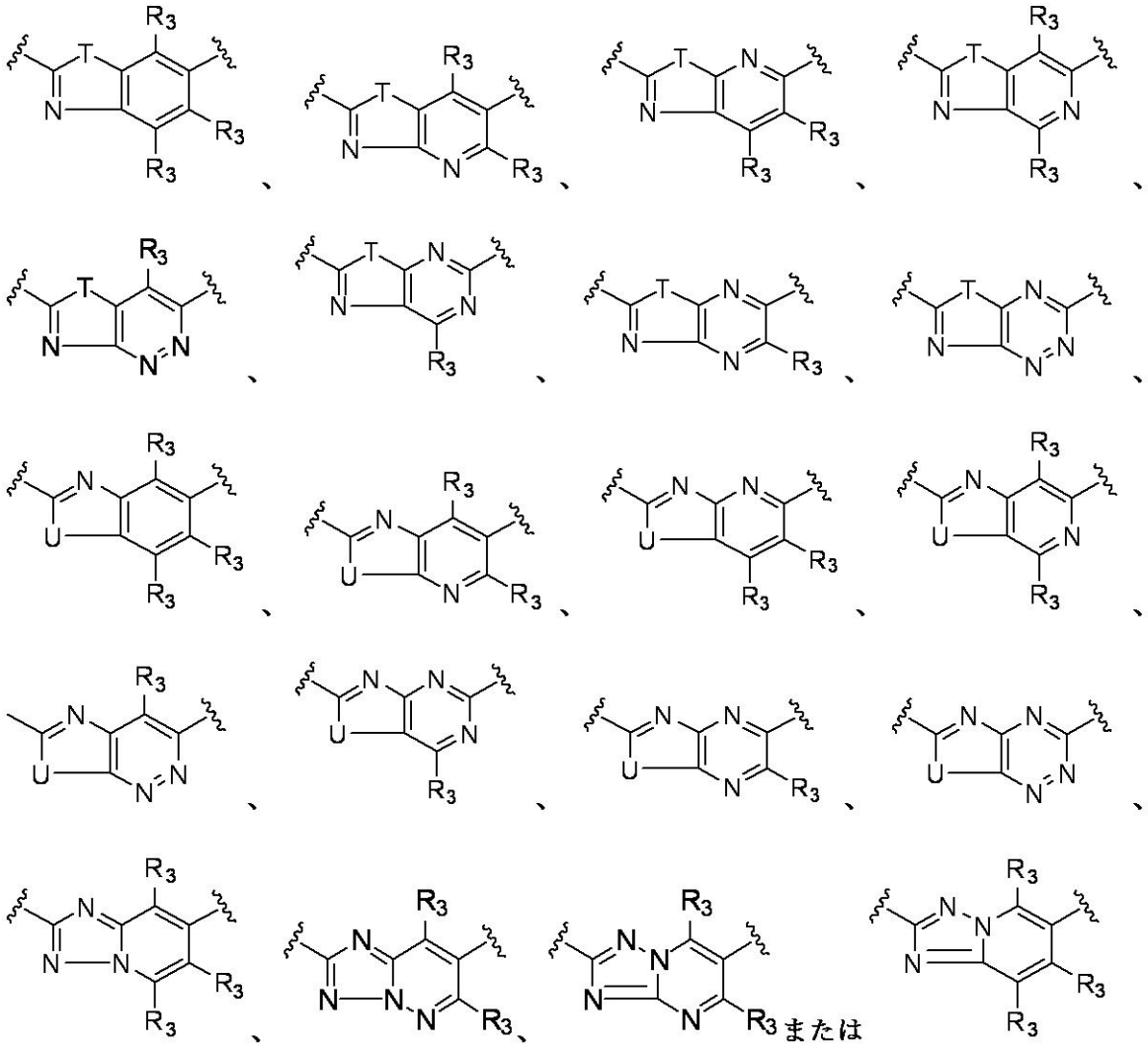
構造部分

【化７９】



が

【化８０】

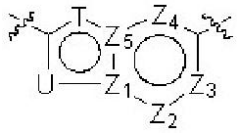


の構造を有し、ここで、ＴおよびＵが各場合独立して原子価により可能であるＯ、Ｎ、ＮＲａ、Ｎ(Ｃ＝Ｏ)Ｒａ、ＮＣ(Ｒｂ)２ＯＰ(＝Ｏ)(ＯＲｂ)２またはＮＳＯ２Ｒａである、請求項１または５０の化合物。

【請求項５２】

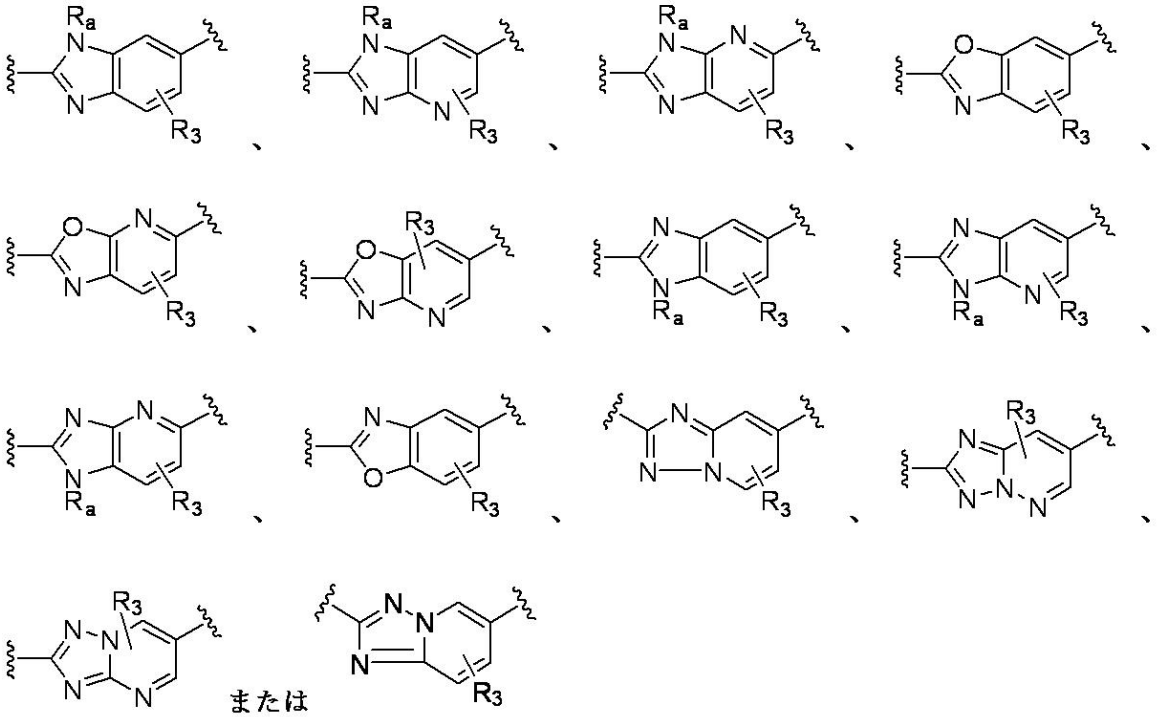
構造部分

【化８１】



が

【化８２】



10

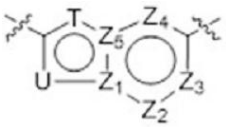
20

の構造を有し、ここで、R_3がＨ、CH_3、ＯＨ、ハロゲンまたはNH_2であり；そしてR_aがＨ、CH_3またはCH_2CH_3である、請求項１および５０～５１の何れかの化合物。

【請求項５３】

構造部分

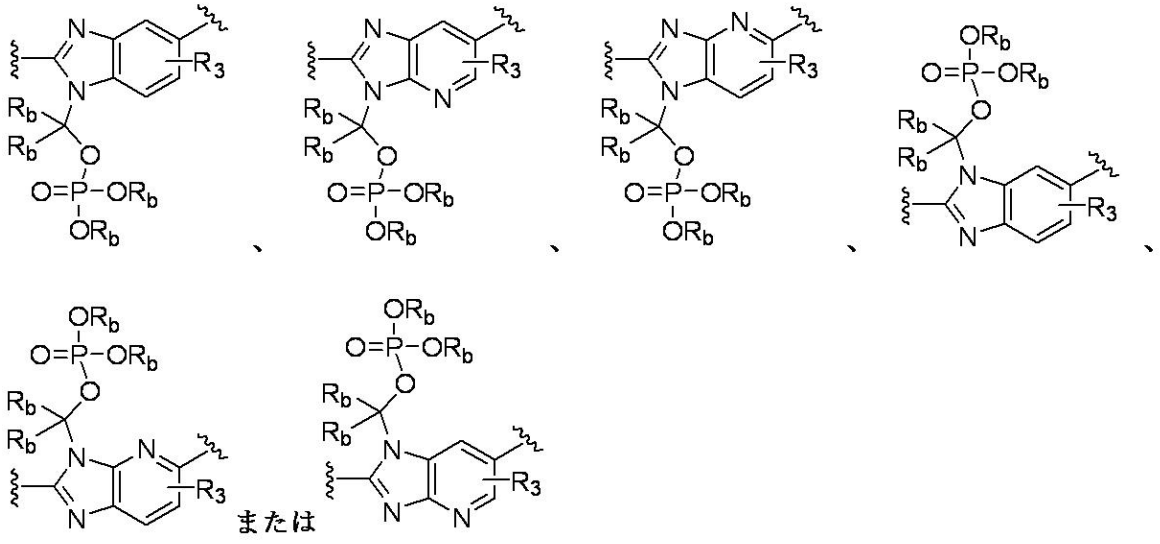
【化８３】



30

が

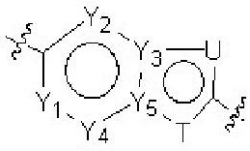
【化８４】



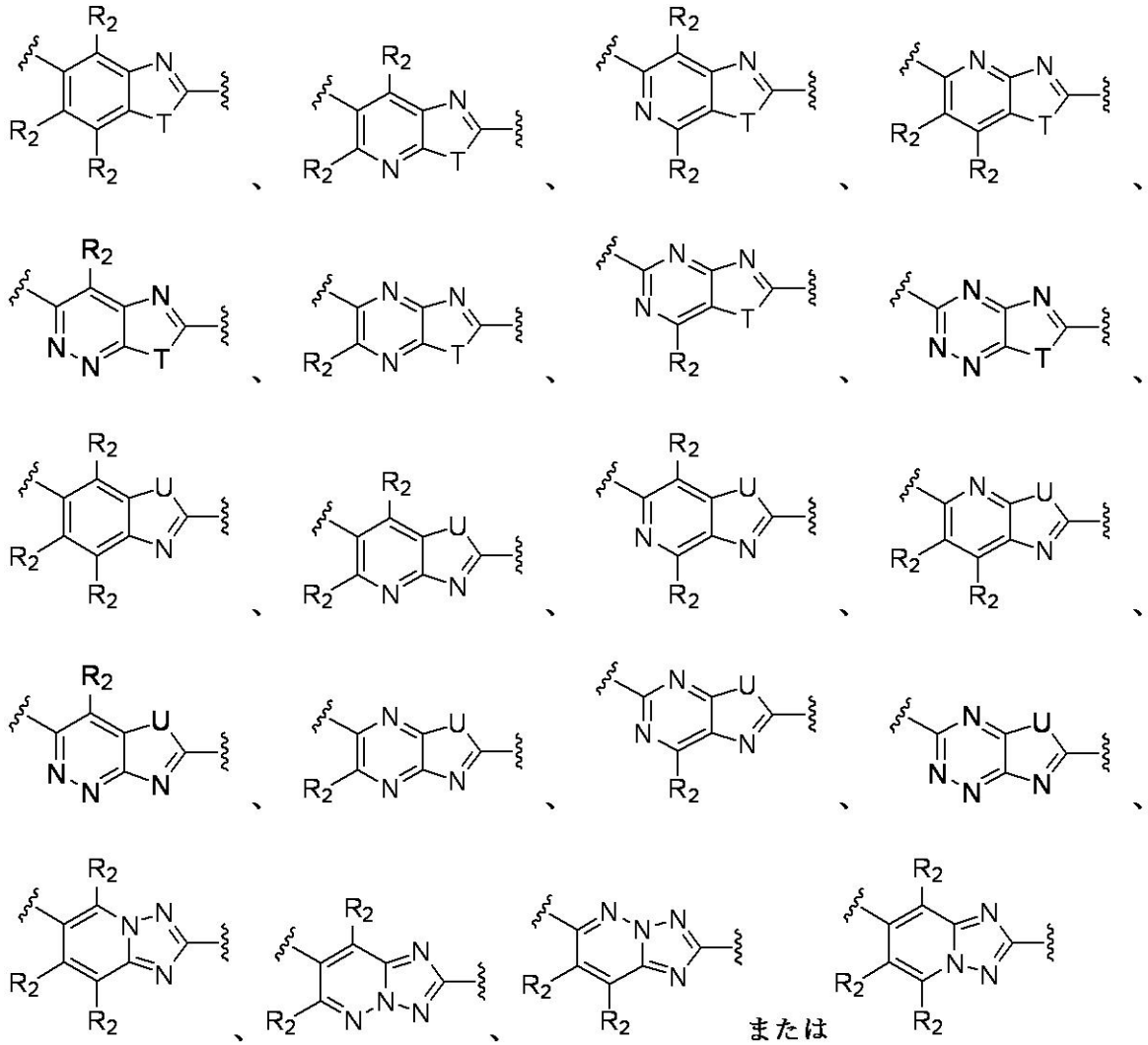
40

50

の構造を有する、請求項１または５０～５１の何れかの化合物。
【請求項５４】
R_bが各場合独立してＨまたは(C_1－C_6)アルキルである、請求項５３の化合物。
【請求項５５】
R_bが各場合独立してＨ、CH_3、CH_2CH_3または$CH(CH_3)_2$である、請求項５３または５５の化合物。
【請求項５６】
式Ｉｃの式を有する、請求項１の化合物。
【請求項５７】
構造部分
【化８５】

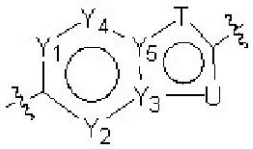


が
【化８６】

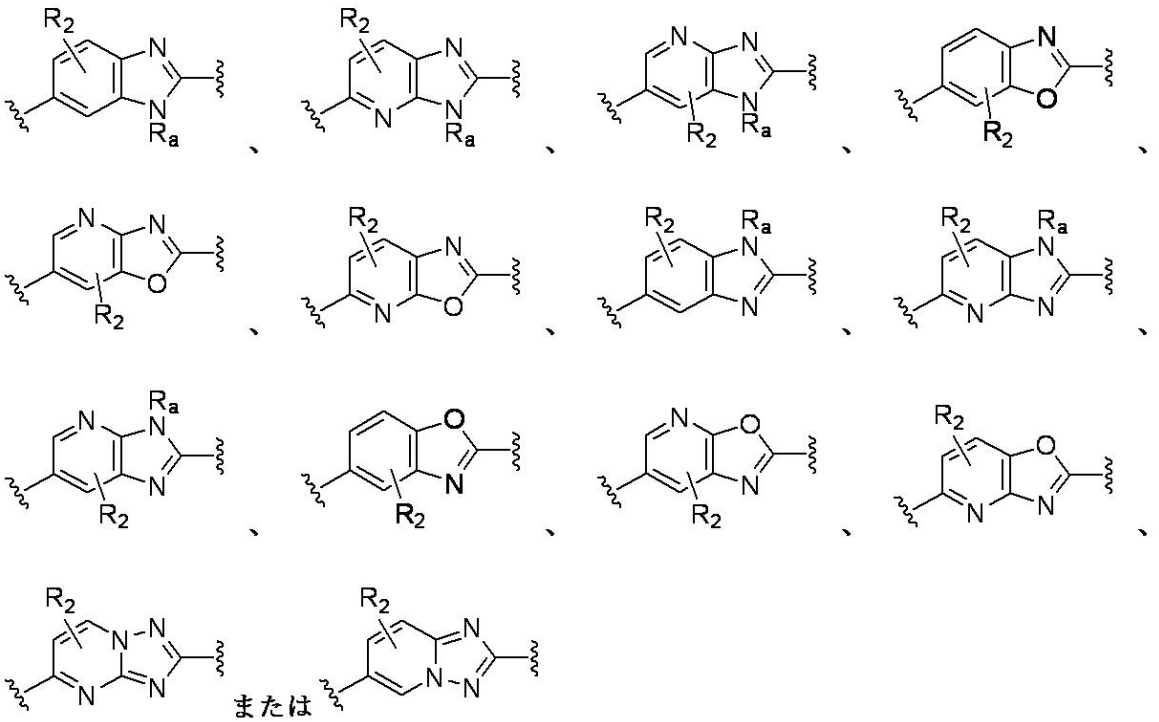


の構造を有し、ここで、ＴおよびＵが各場合独立して原子価により可能であるＯ、Ｎ、NR_a、$N(C=O)R_a$、$NC(R_b)_2OP(=O)(OR_b)_2$またはNSO_2R_aである、請

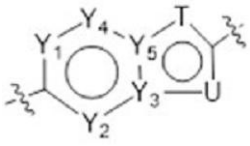
求項１または３８の化合物。
【請求項５８】
構造部分
【化８７】



が
【化８８】

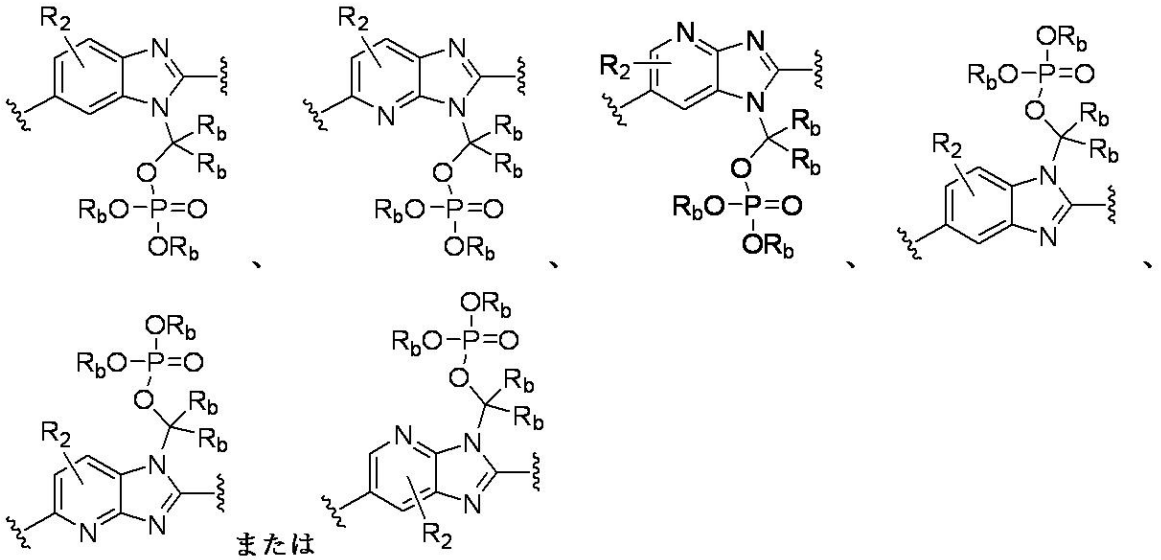


の構造を有し、ここで、R_2がH、CH_3、OH、ハロゲンまたはNH_2であり；そしてR_aがH、CH_3またはCH_2CH_3である、請求項１および５６～５７の何れかの化合物。
【請求項５９】
構造部分
【化８９】



が

【化９０】



の構造を有する、請求項１および５６～５７の何れかの化合物。

【請求項６０】

Ｒｂが各場合独立してＨまたは(Ｃ１－Ｃ６)アルキルである、請求項５７または５９の化合物。

【請求項６１】

Ｒｂが各場合独立してＨ、ＣＨ３、ＣＨ２ＣＨ３またはＣＨ(ＣＨ３)２である、請求項５７および５９～６０の何れかの化合物。

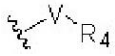
【請求項６２】

Ｒ２が各場合独立してＨ、ＣＨ３、ＯＨ、ＮＨ２またはハロゲンである、請求項１および５６～５９の何れかの化合物。

【請求項６３】

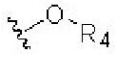
構造部分

【化９１】



が

【化９２】

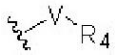


の構造を有する、請求項１の化合物。

【請求項６４】

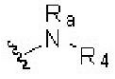
構造部分

【化９３】

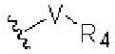


が

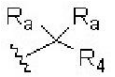
【化９４】



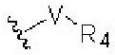
の構造を有する、請求項１の化合物。
【請求項６５】
構造部分
【化９５】



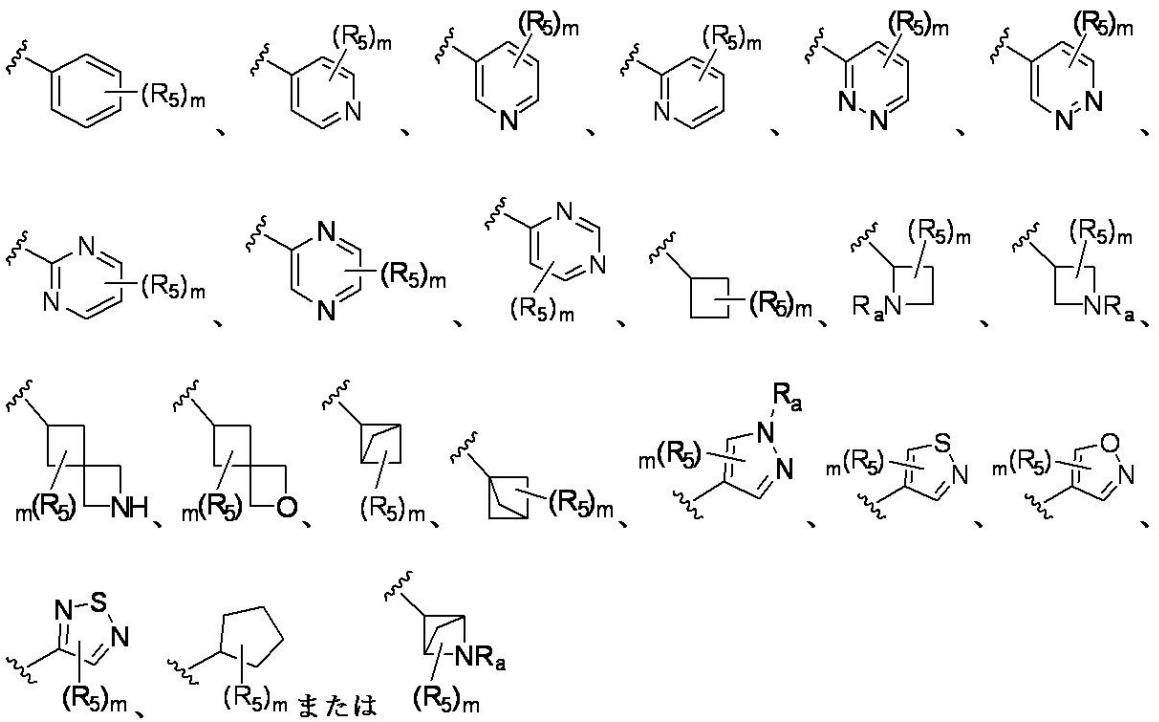
が
【化９６】



の構造を有する、請求項１の化合物。
【請求項６６】
構造部分
【化９７】



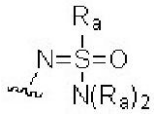
のＶおよびＲ４が、一体となって(Ｃ４－Ｃ１０)ヘテロスピロアルキルを形成する、請求項１の化合物。
【請求項６７】
Ｖが不在である、請求項１の化合物。
【請求項６８】
Ｒ４が(Ｃ１－Ｃ６)アルキル、
【化９８】



であり、ここで、ｍが０～３の整数である、請求項１および６３～６７の何れかの化合物。
【請求項６９】

Ｒ５が各場合独立してＨ、(Ｃ１－Ｃ６)アルキル、ハロゲン、ＯＲａ、ＯＨ、ＮＨ２、Ｎ(Ｒａ)ＣＯＲａ、ＣＮ、ＣＦ３、(Ｃ１－Ｃ６)ハロアルキルまたは

【化９９】

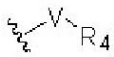


であり、Ｒａが各場合独立してＨ、(Ｃ２－Ｃ６)アルケニルまたは(Ｃ１－Ｃ６)アルキルである、請求項１または６８の化合物。

【請求項７０】

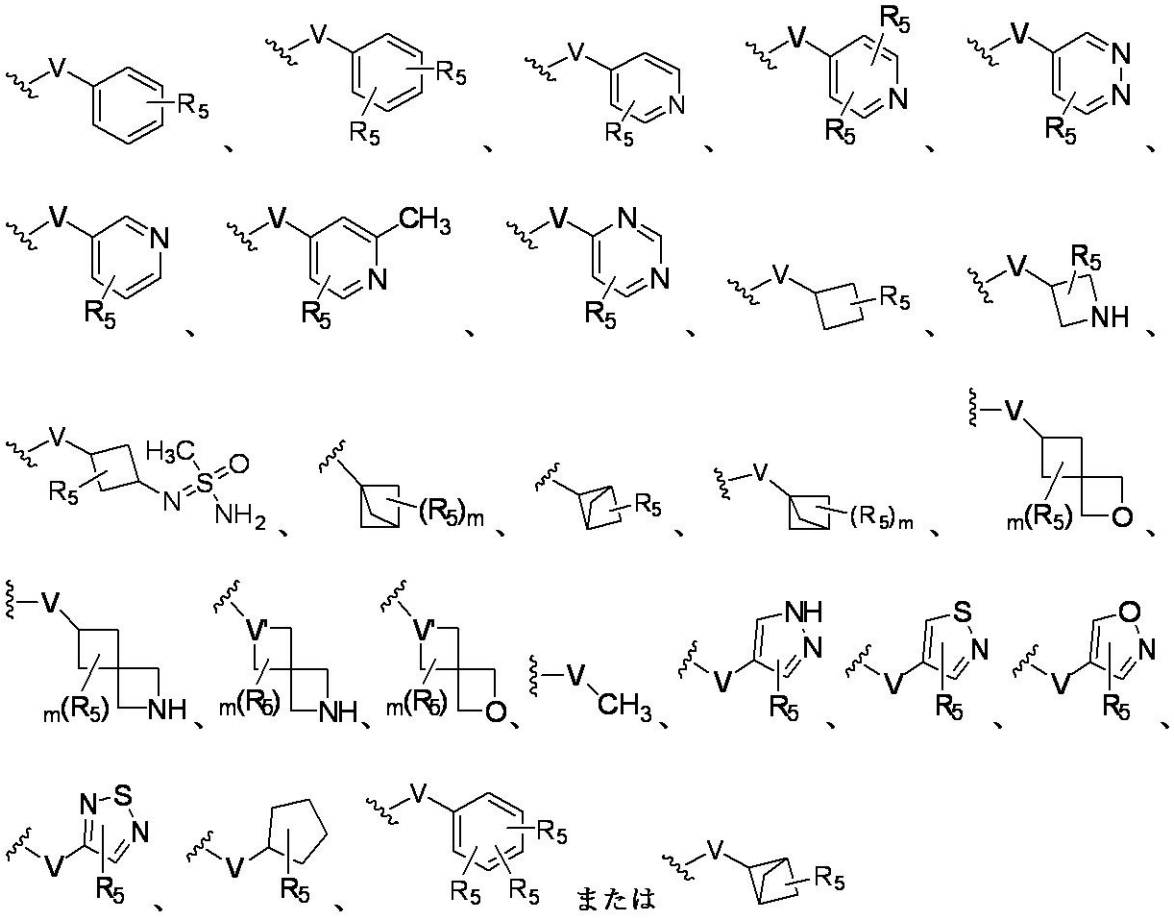
構造部分

【化１００】



が

【化１０１】

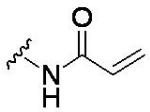


の構造を有し、ここで、ＶがＣ(Ｒａ)２、Ｏ、ＮＲａ、Ｎ(Ｃ＝Ｏ)ＲａまたはＮＳＯ２Ｒａであり、Ｖ’がＣＲａまたはＮである、請求項１、６３～６６および６８～６９の何れかの化合物。

【請求項７１】

Ｒ５が各場合独立してＨ、ＣＨ３、ハロゲン、ＯＨ、ＣＮ、

【化１０２】



、

ＣＦ$_3$、(Ｃ$_1$－Ｃ$_6$)ハロアルキルまたはＮＨ$_2$である、請求項１または７０の化合物。

【請求項７２】

Ｒ$_a$が各場合独立してＨ、(Ｃ$_2$－Ｃ$_6$)アルケニルまたは(Ｃ$_1$－Ｃ$_6$)アルキルである、請求項１、１９～２０、２１、５１および６９の何れかの化合物。

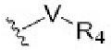
【請求項７３】

Ｒ$_a$が各場合Ｈ、ＣＨ$_3$またはＣＨ$_2$ＣＨ$_3$である、請求項１、１９～２０、２１、５１、６９および７２の何れかの化合物。

【請求項７４】

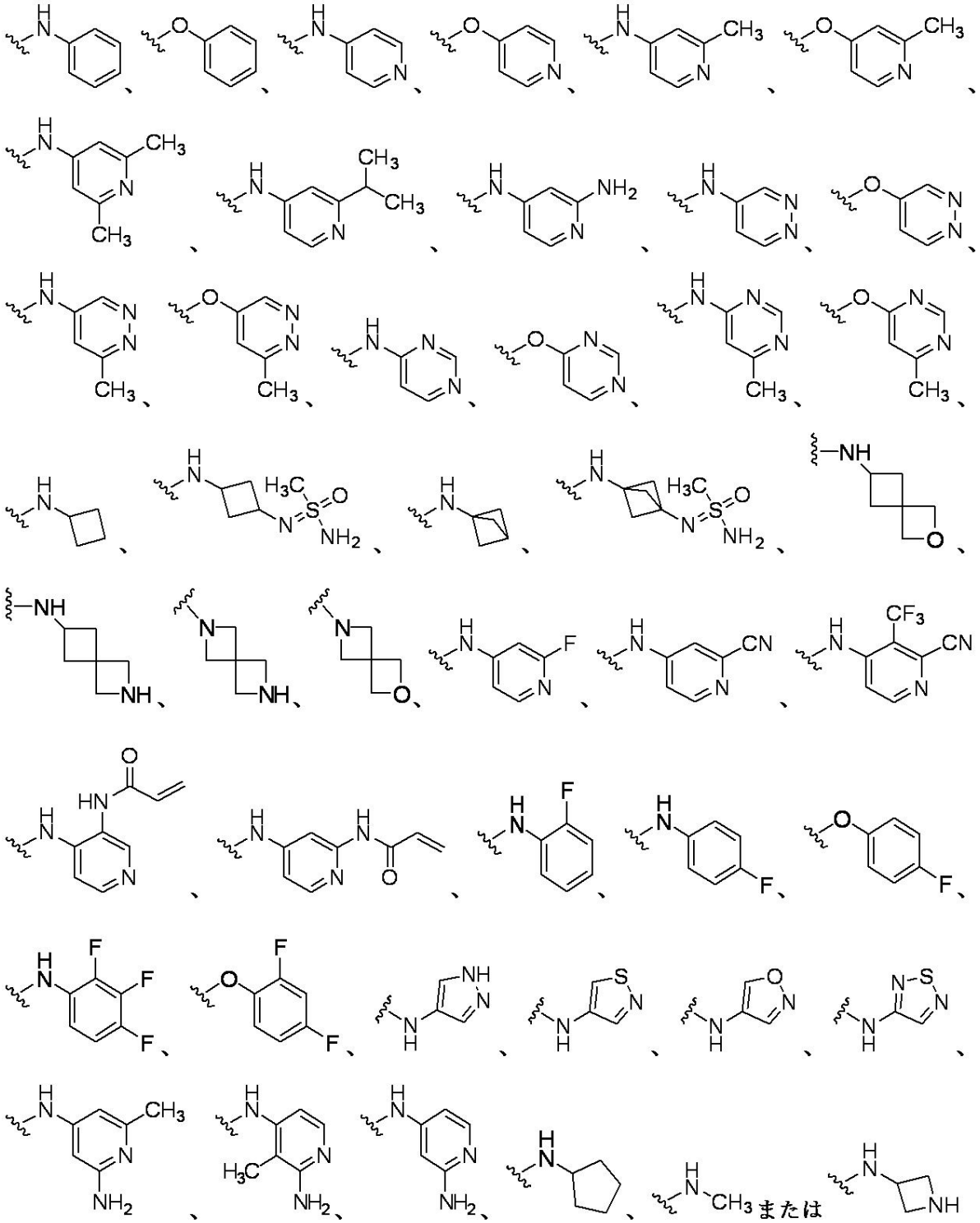
構造部分

【化１０３】



が

【化１０４】

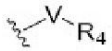


の構造を有する、請求項１、６３～６６および６８～７３の何れかの化合物。

【請求項７５】

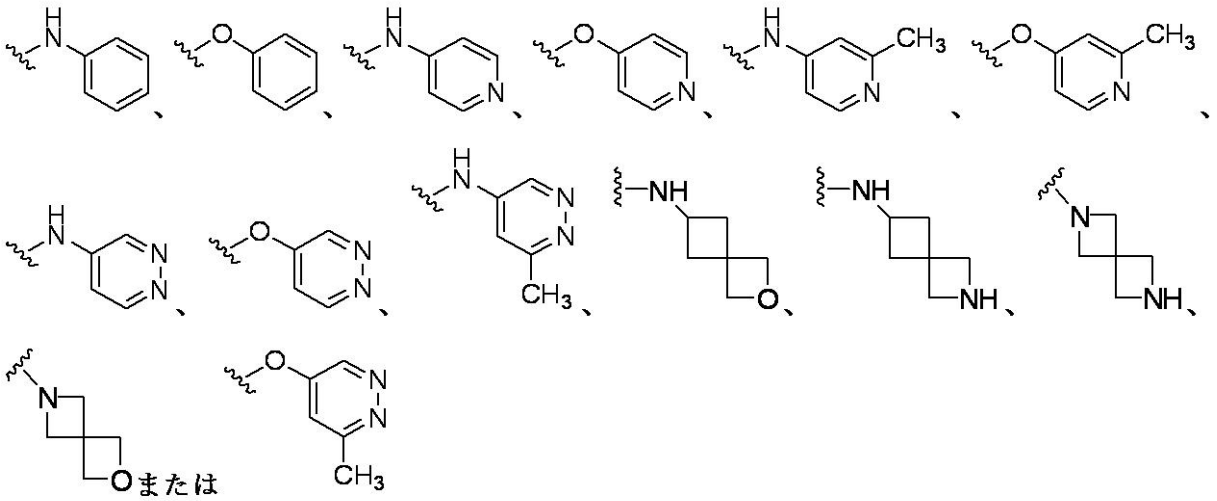
構造部分

【化１０５】



が

【化１０６】

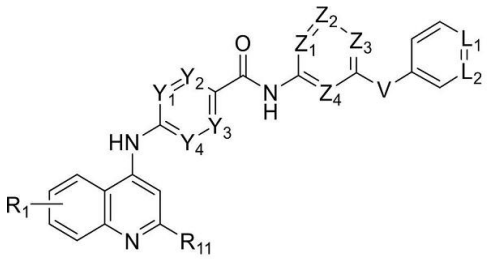
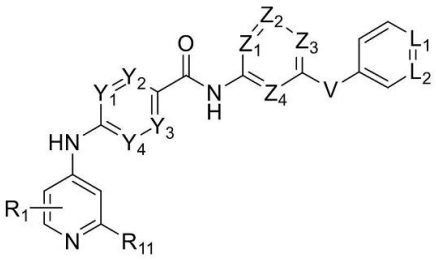
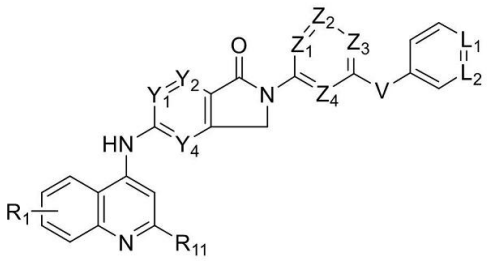
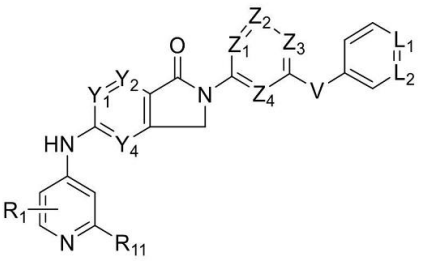
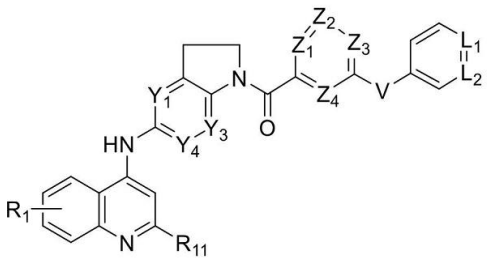
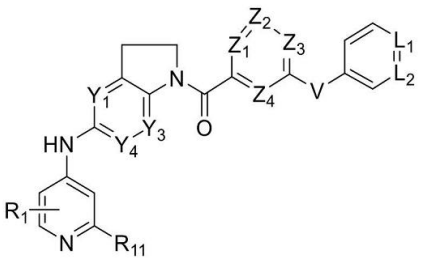
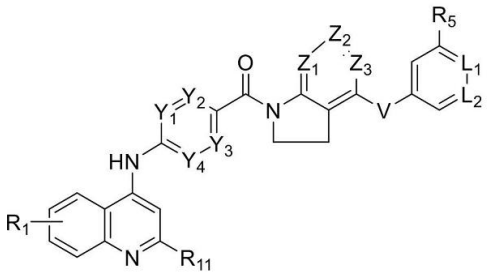
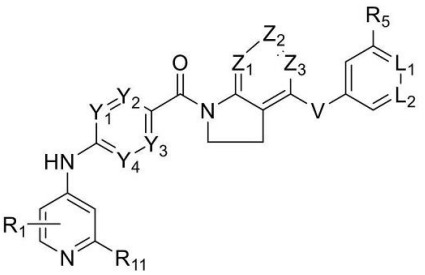
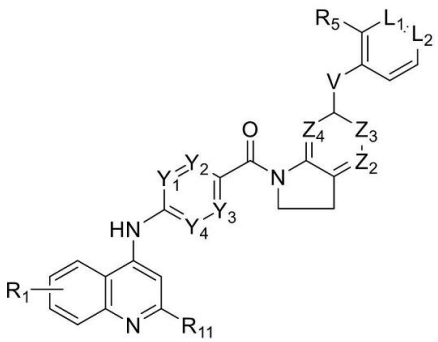
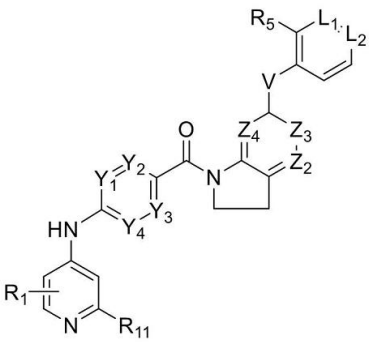


の構造を有する、請求項１、５９～６１、６３～６６および６９の化合物。

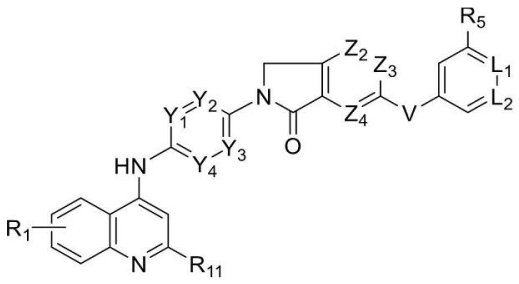
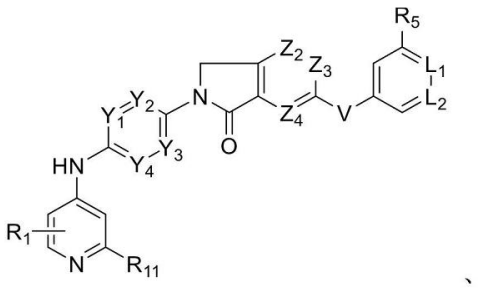
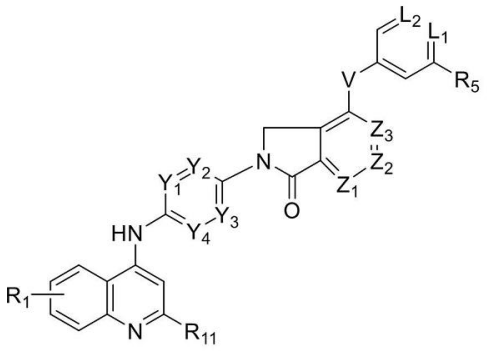
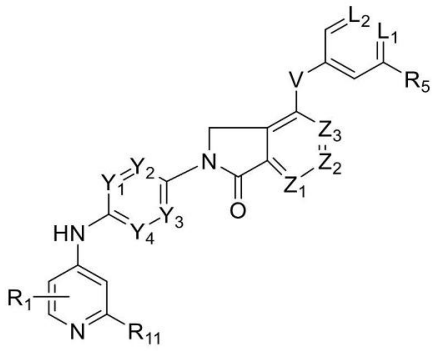
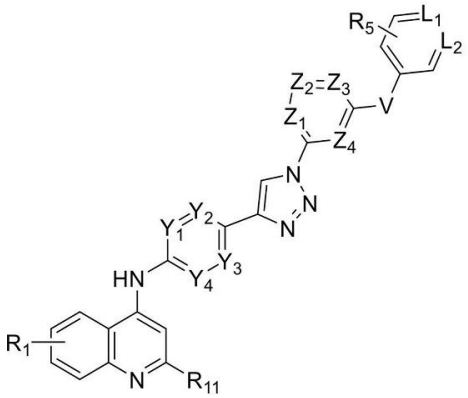
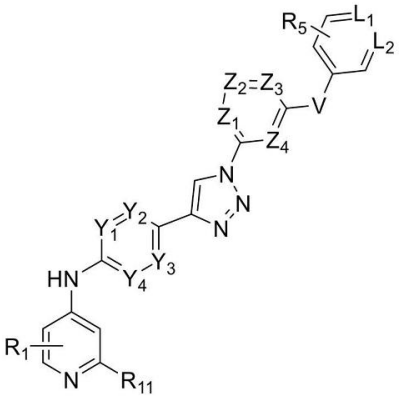
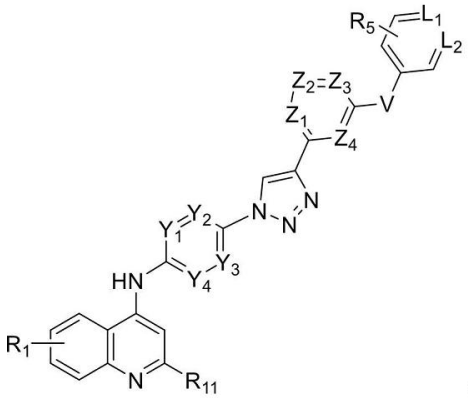
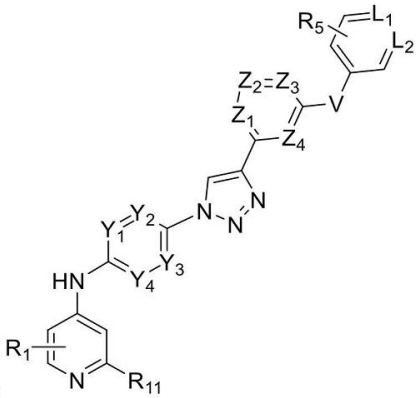
【請求項７６】

式Ｉａの化合物が

【化１０７】


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

【化１０８】

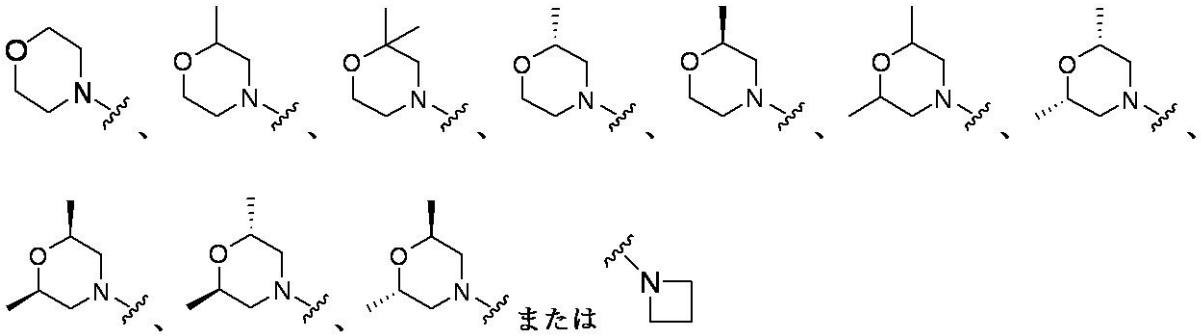

、

、

、

、

、

、

または


の構造を有し、ここで、R_1がH、(C_1-C_6)アルキル、$N(R_a)_2$、(C_3-C_7)ヘテロシクロアルキルまたはハロゲンであり；R_5およびR_{11}が各々独立してHまたはCH_3であり；Y_1、Y_2、Y_3、Y_4、Z_1、Z_2、Z_3、Z_4、L_1およびL_2が各々独立してCHまたはNであり；そしてVがNHまたはOである、請求項１または３０の化合物。

【請求項７７】

R_1がH、F、Cl、Br、CH_3、CH_2CH_3、$CH(CH_3)_2$、NH_2、NMe_2、

【化１０９】

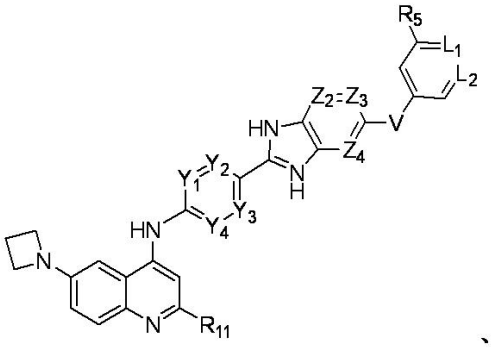
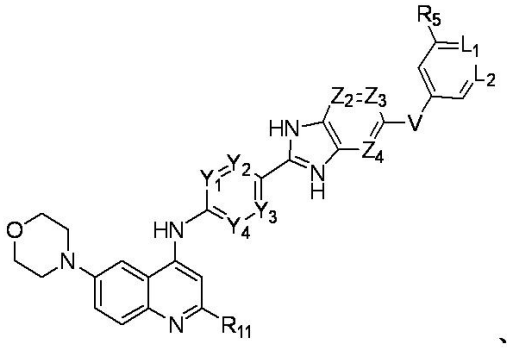
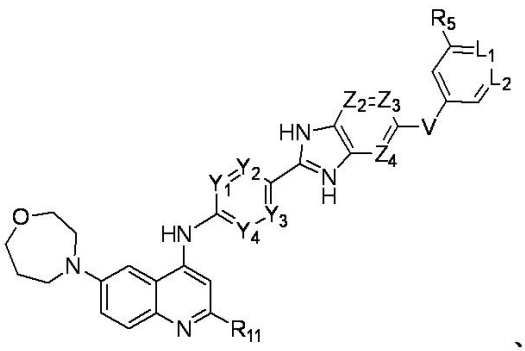
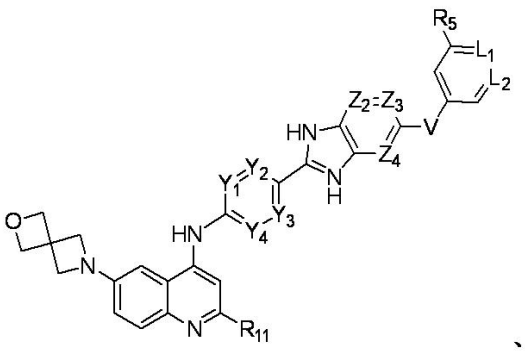
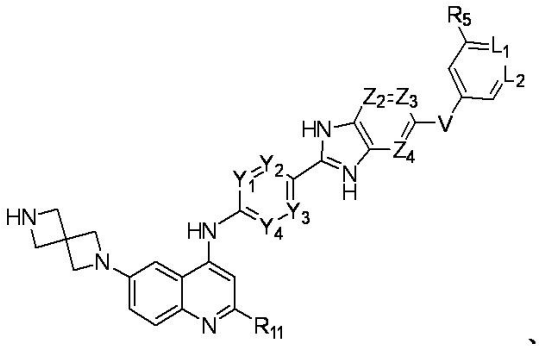
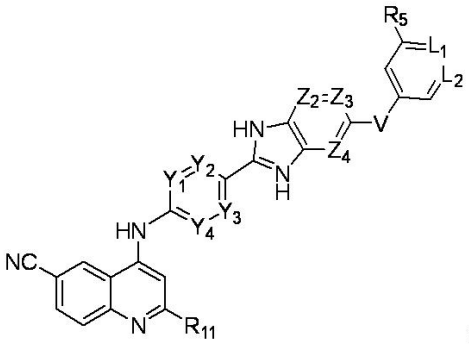
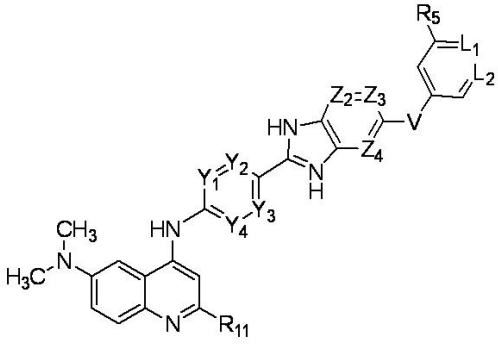


である、請求項７６の化合物。

【請求項７８】

式Ｉｂの化合物が構造

【化１１０】

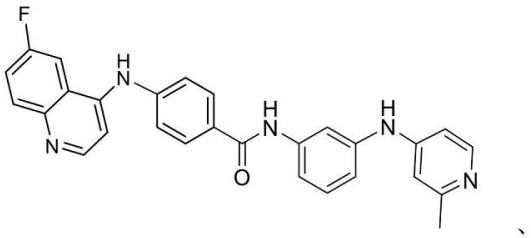
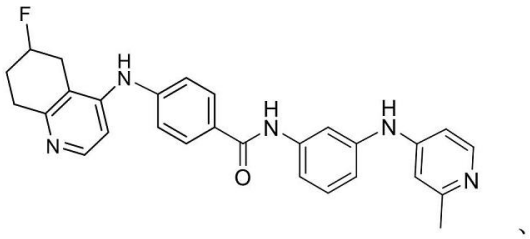
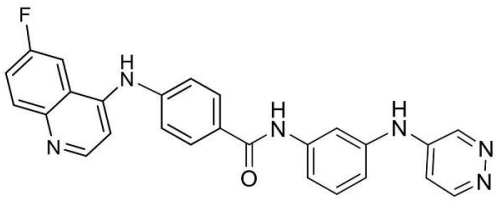
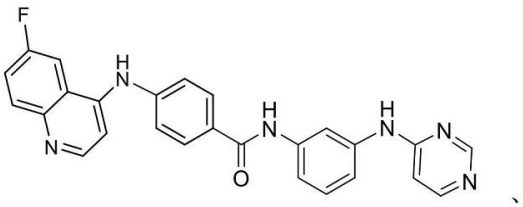
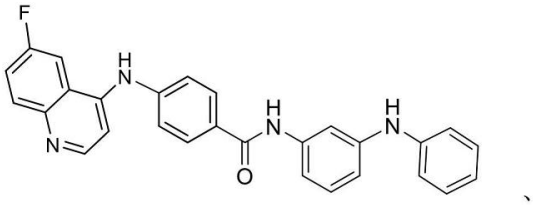
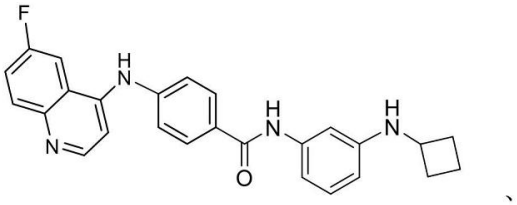
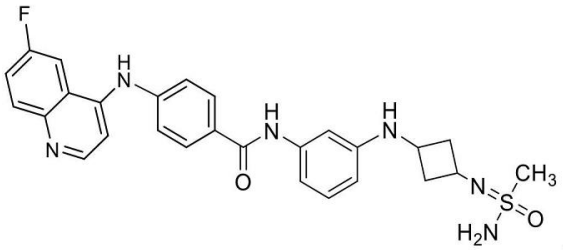
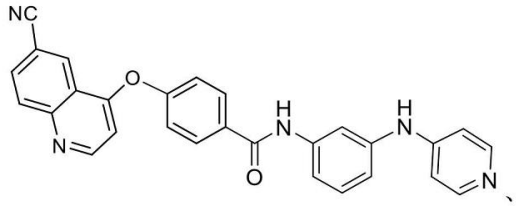
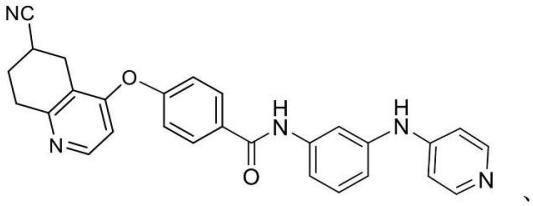
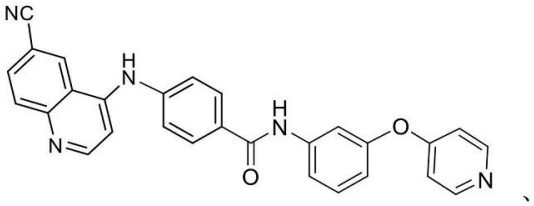
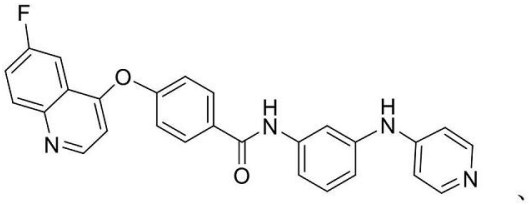
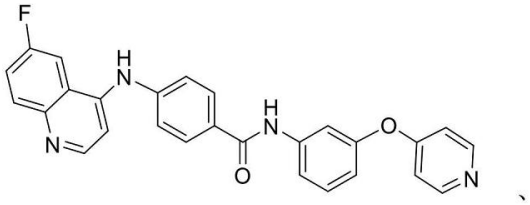

、

、

、

、

、

または


を有し、ここで、R_{11}およびR_5が各々独立してＨまたはＣＨ$_3$であり；そしてY_1、Y_2、Y_3、Y_4、Z_2、Z_3およびZ_4が各々独立してＣＨまたはＮである、請求項１または４８の化合物。

【請求項７９】

式Ｉａの化合物が

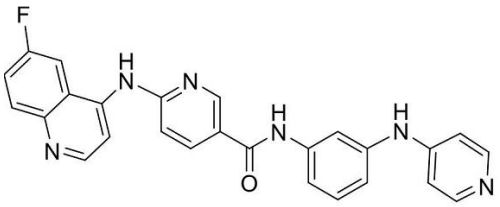
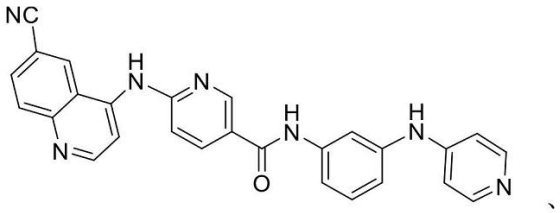
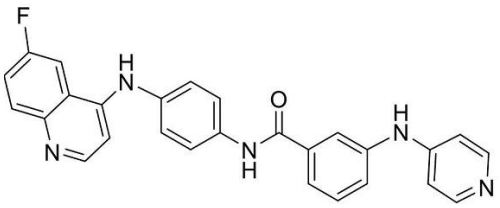
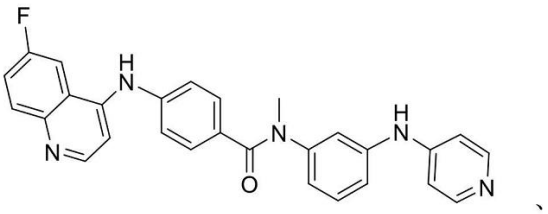
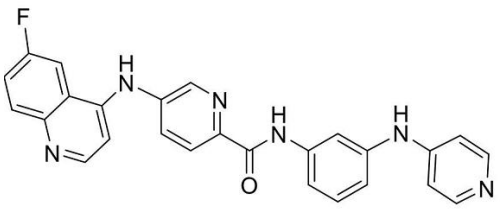
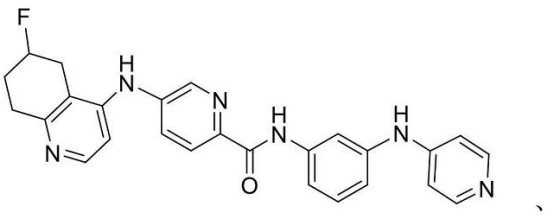
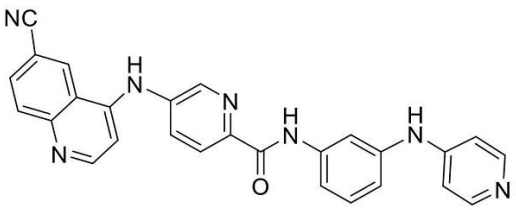
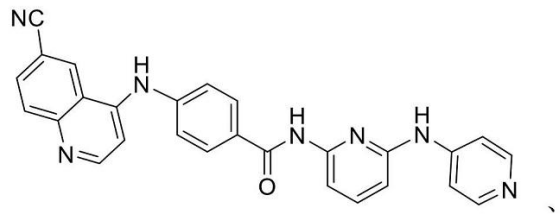
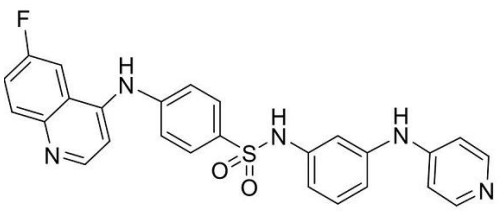
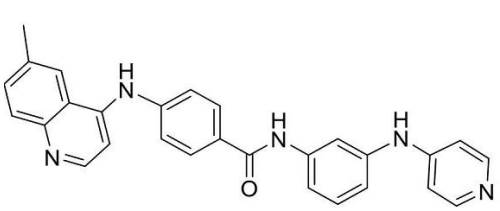
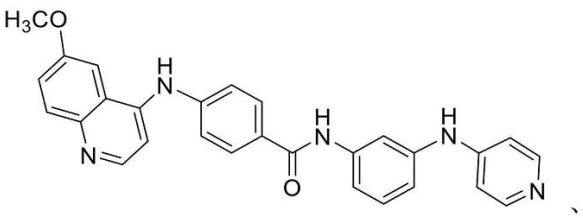
【化１１１】


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

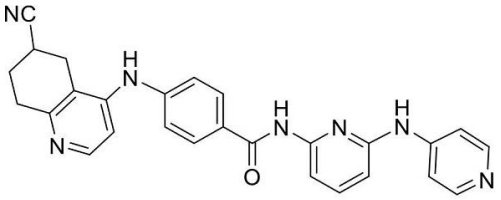
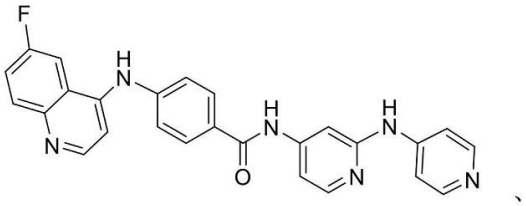
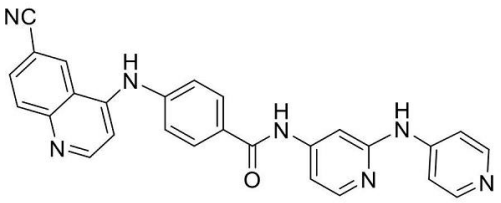
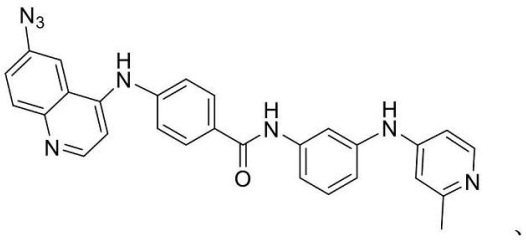
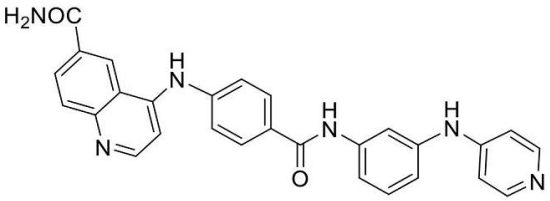
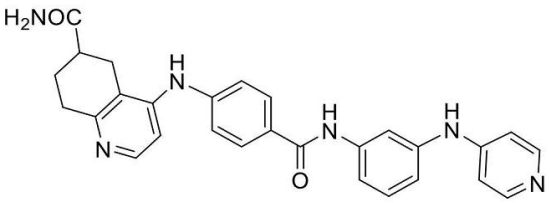
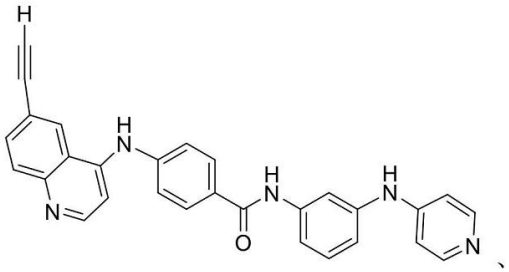
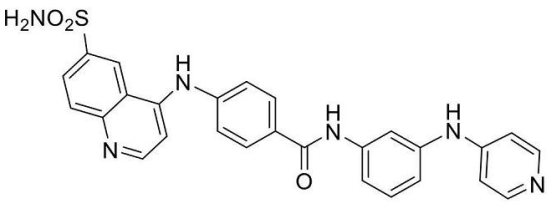
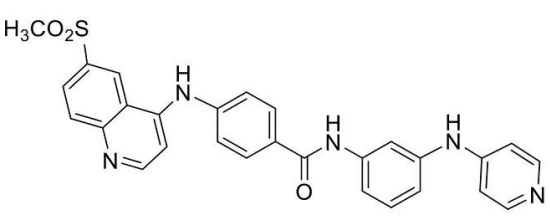
、

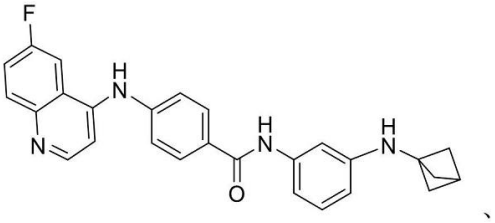
、

【化１１２】

、、、、、、、、、、、、、、

【化１１３】


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

10

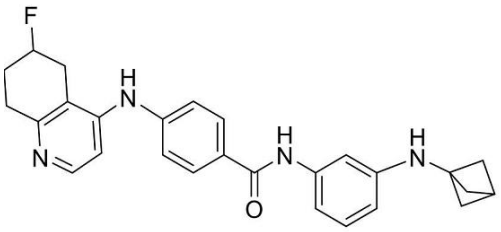
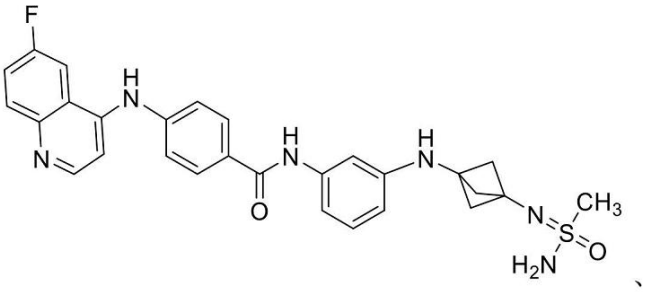
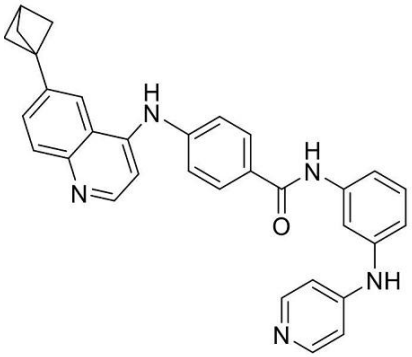
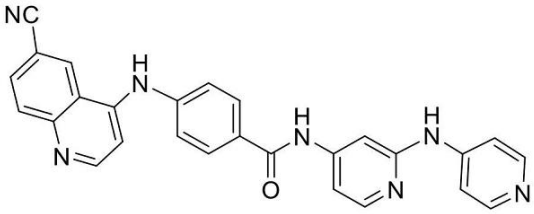
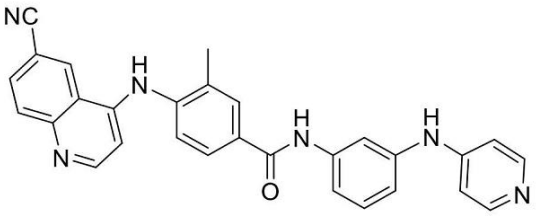
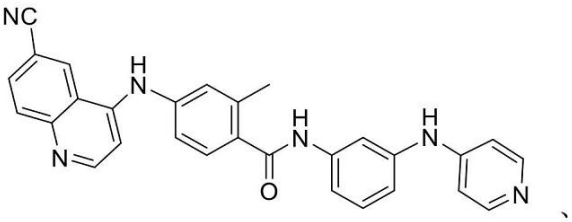
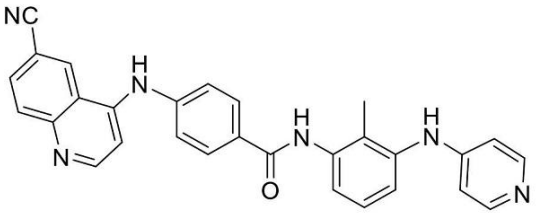
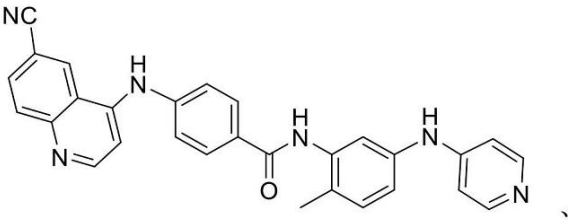
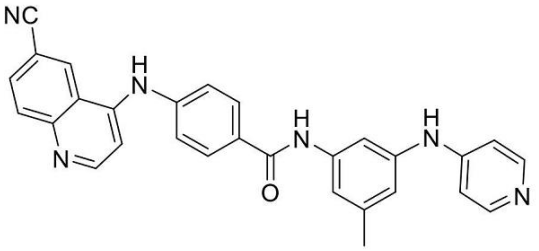
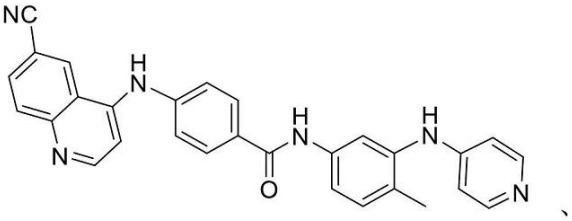
20

30

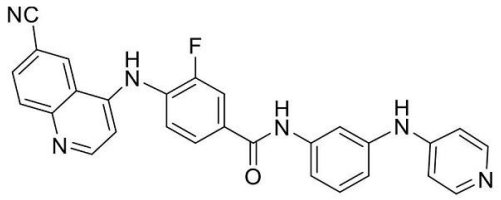
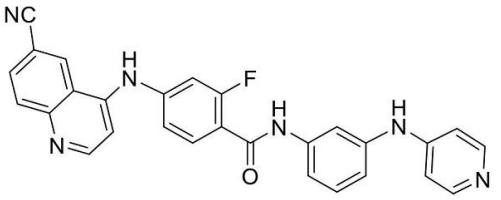
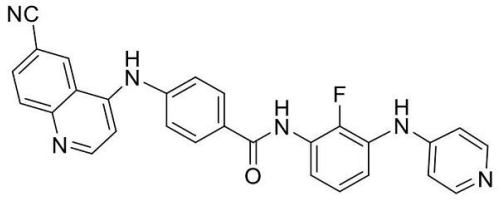
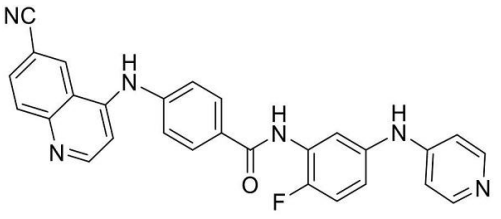
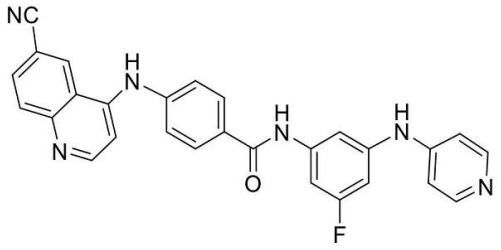
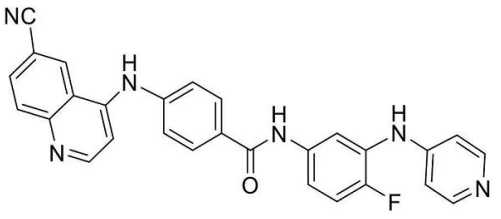
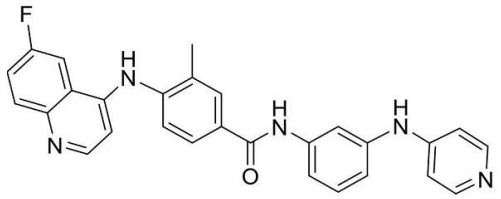
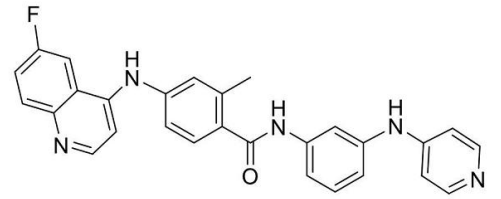
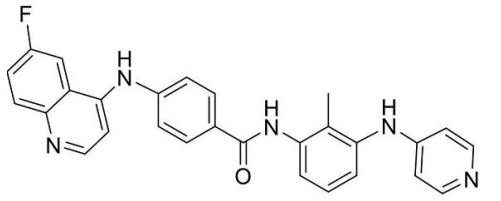
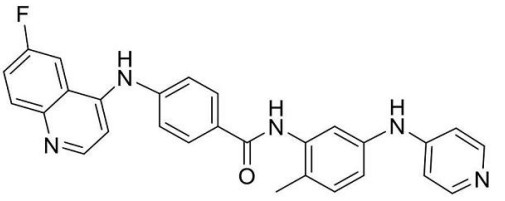
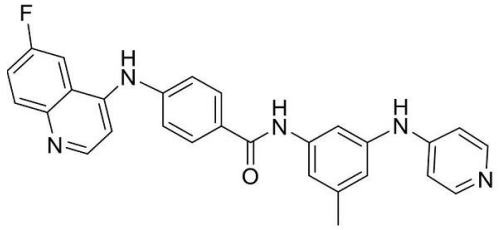
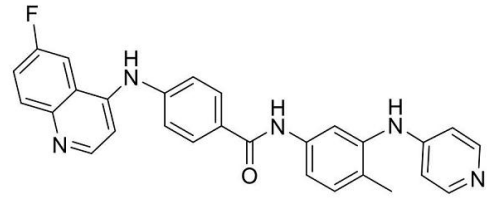
40

50

【化１１４】

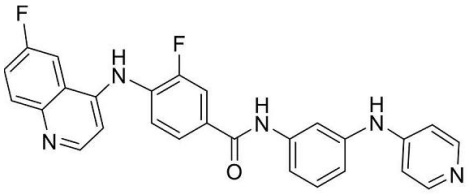
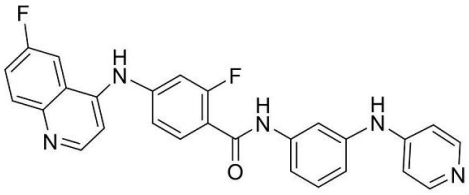
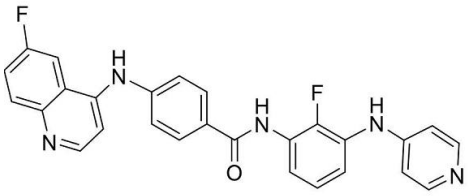

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

【化１１５】

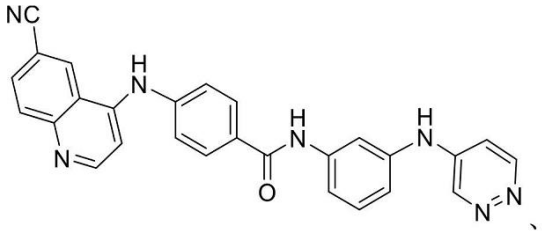
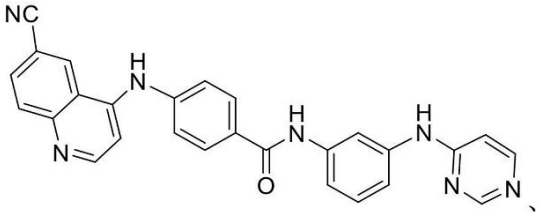
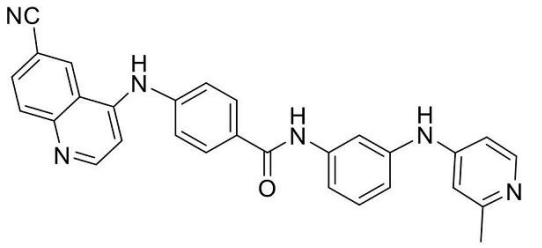
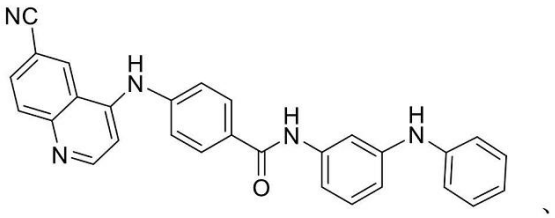
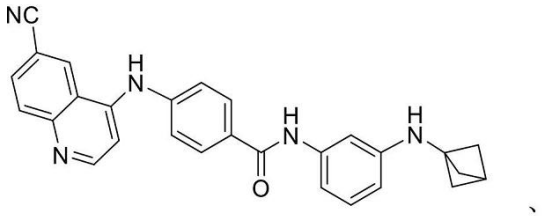
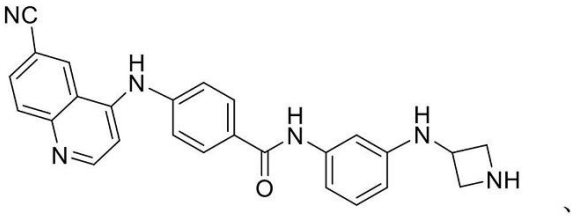
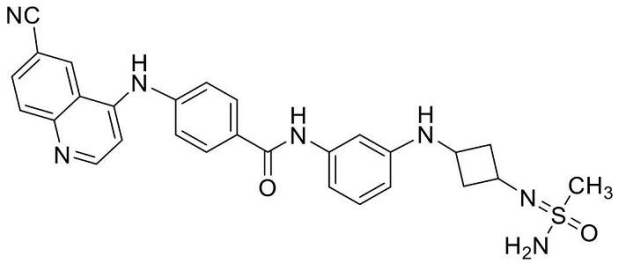
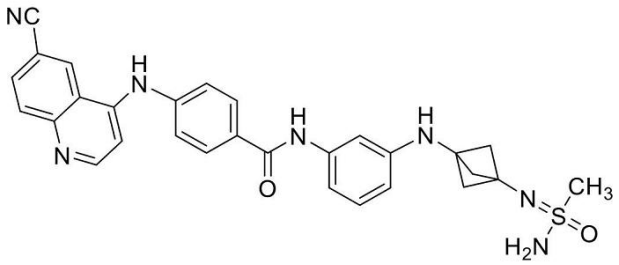
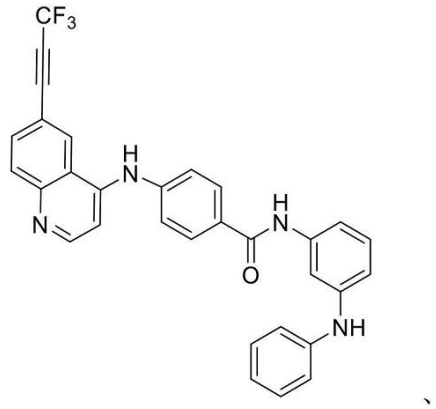
、、、、、、、、、、、、

50

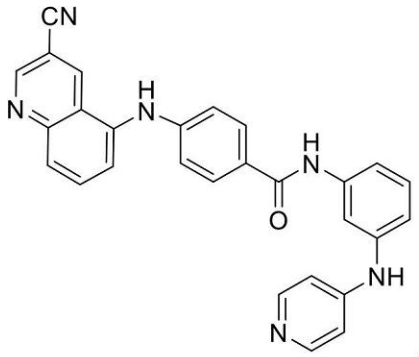
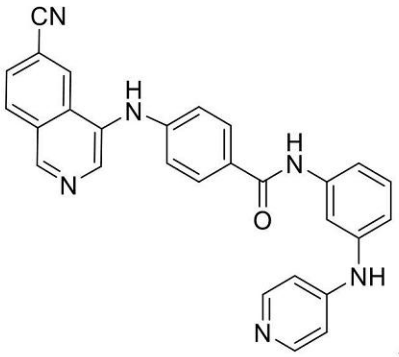
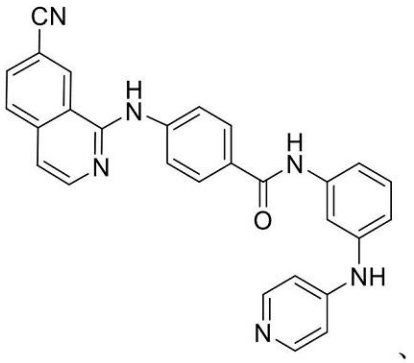
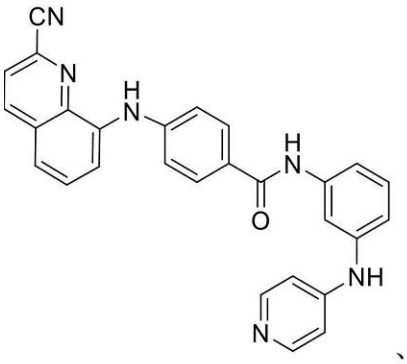
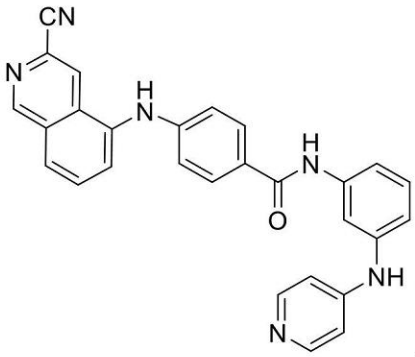
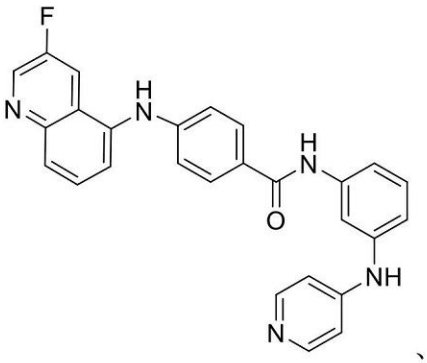
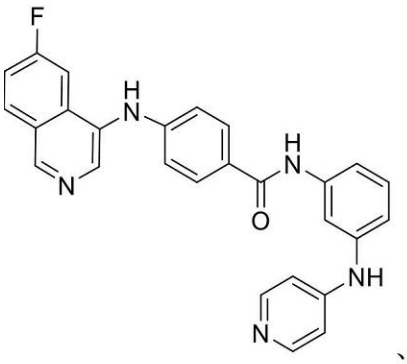
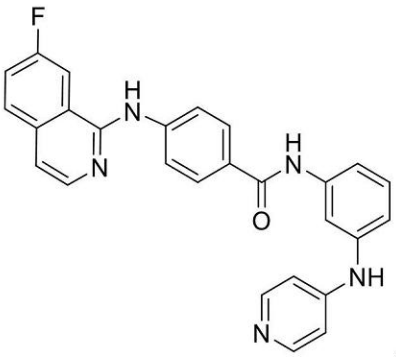
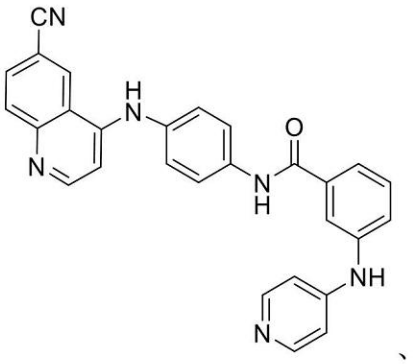
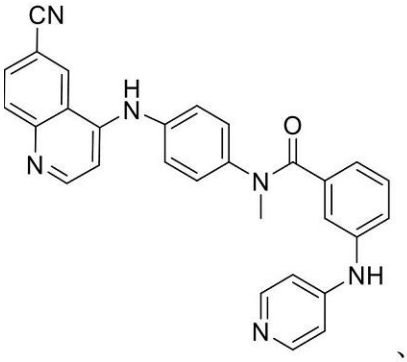
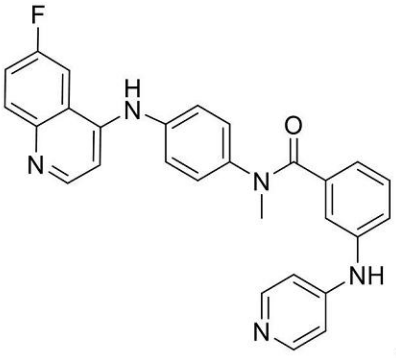
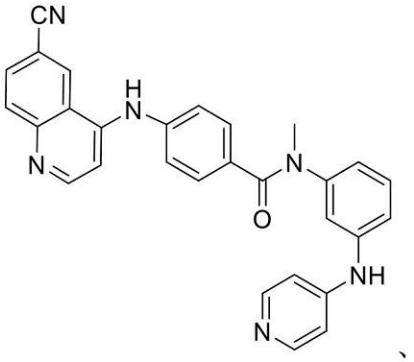
【化１１６】

、
、
、

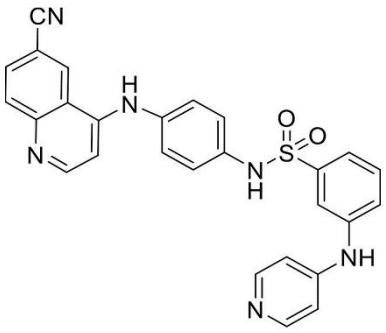
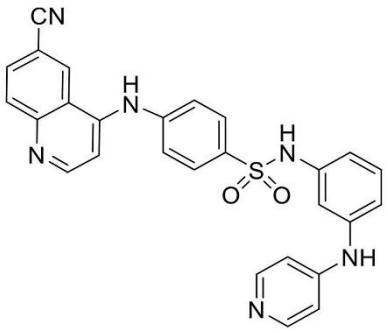
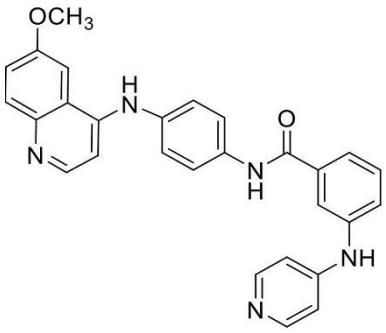
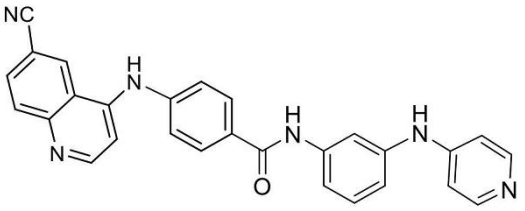
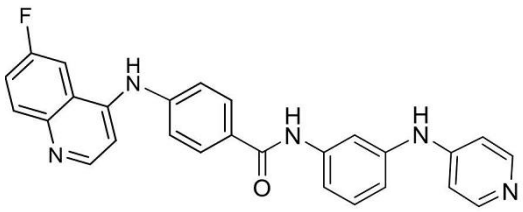
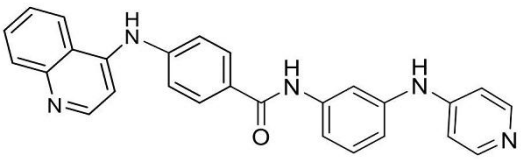
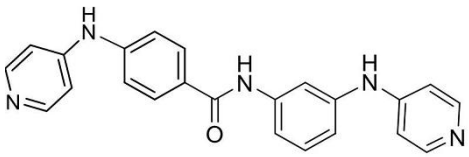
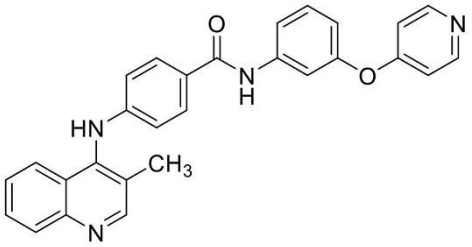
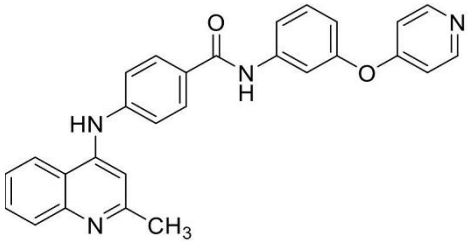
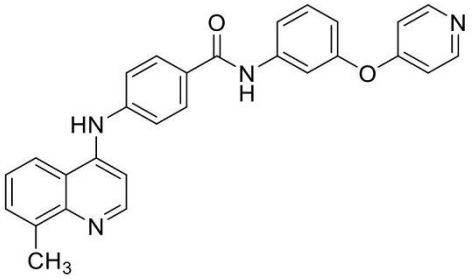
【化１１７】


、

、

、

、

、

、

、

、

、

【化１１８】


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

【化１１９】


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

10

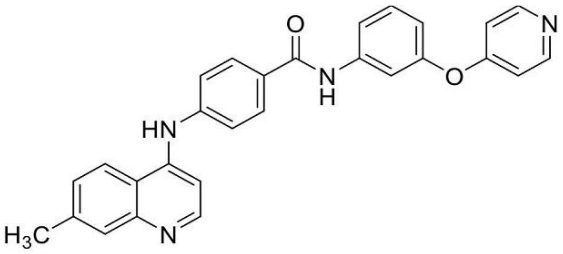
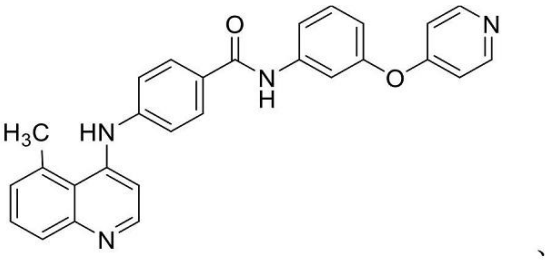
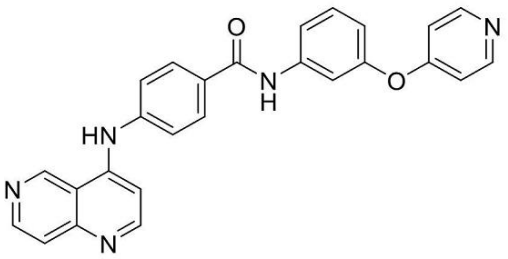
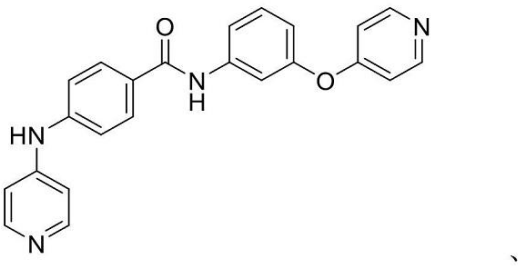
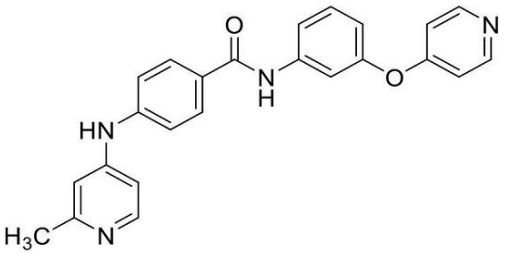
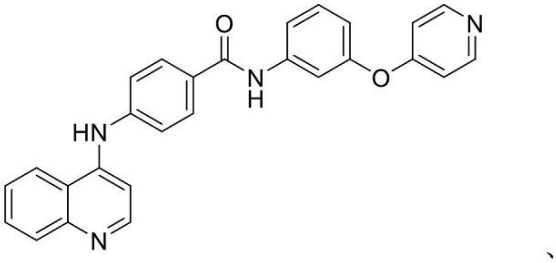
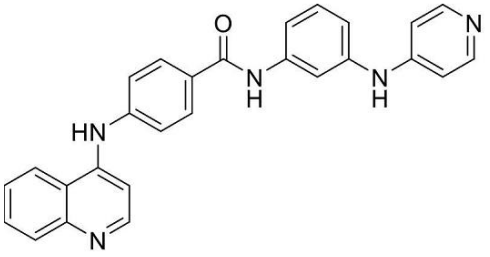
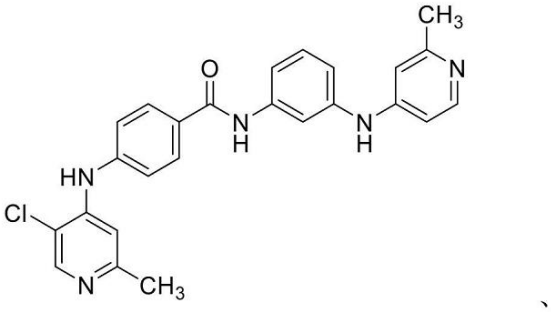
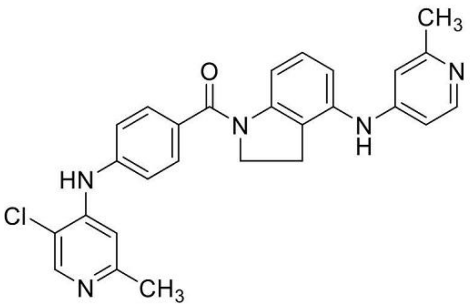
20

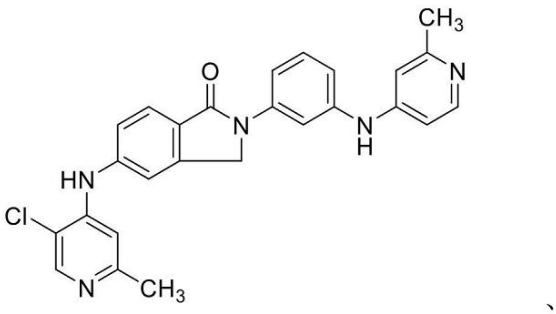
30

40

50

【化１２０】


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

10

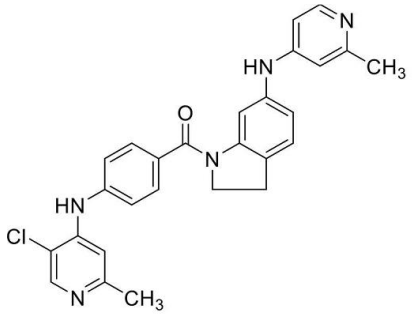
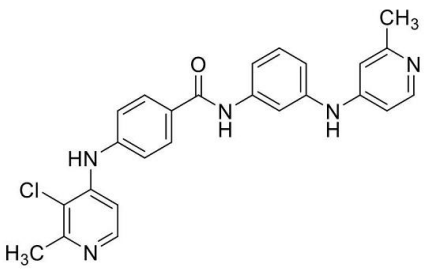
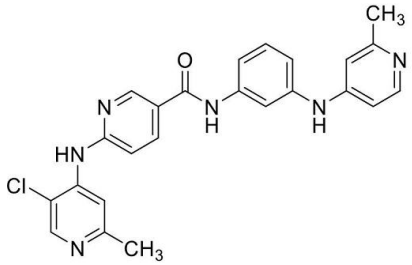
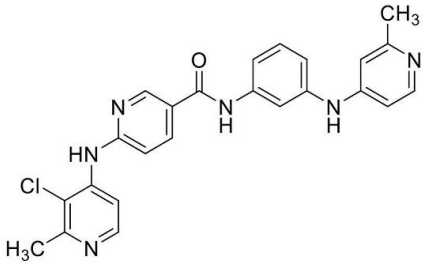
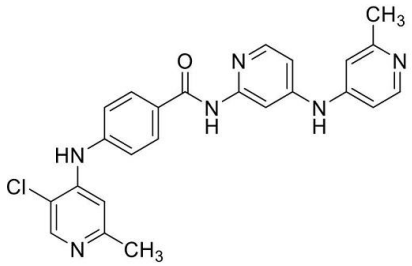
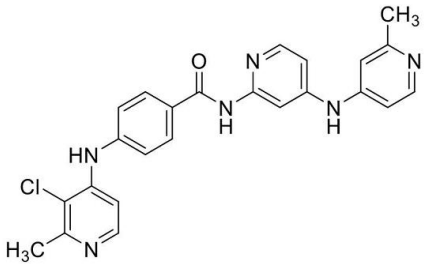
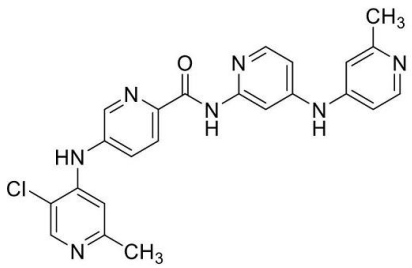
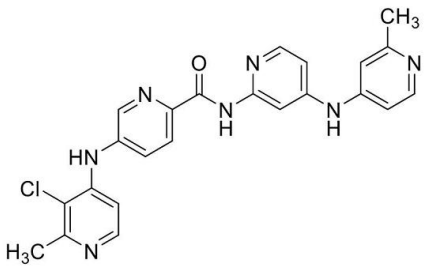
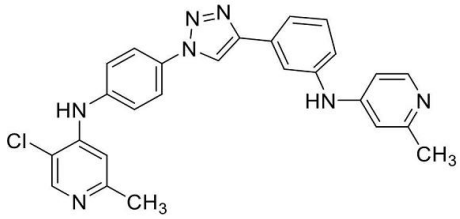
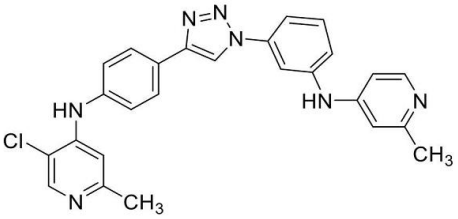
20

30

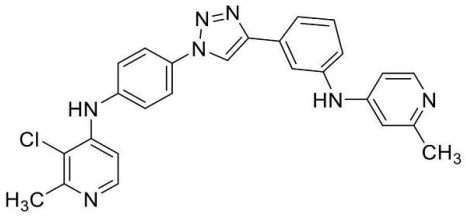
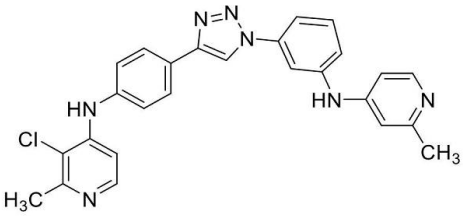
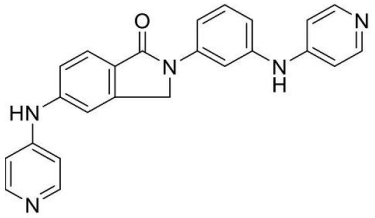
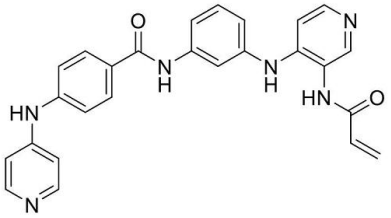
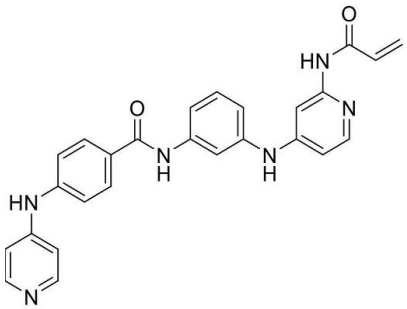
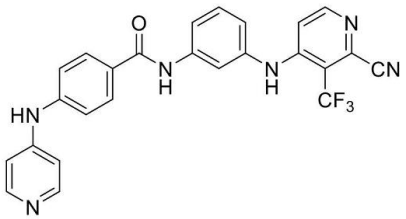
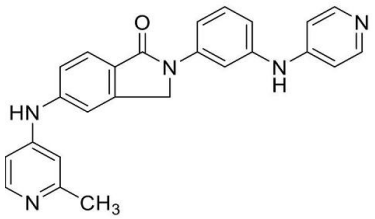
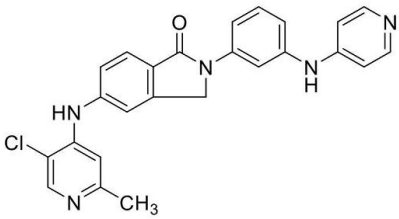
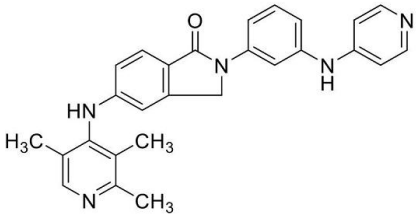
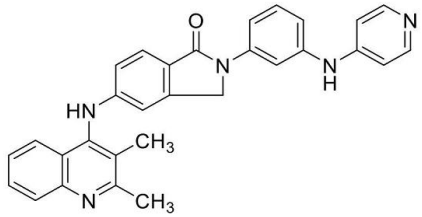
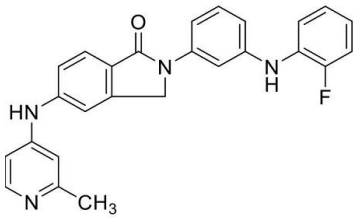
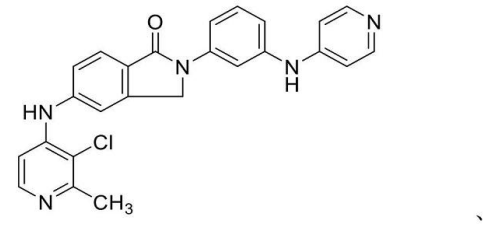
40

50

【化１２１】


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

【化１２２】


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、


10

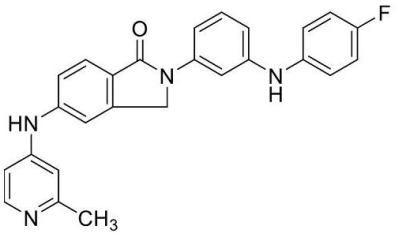
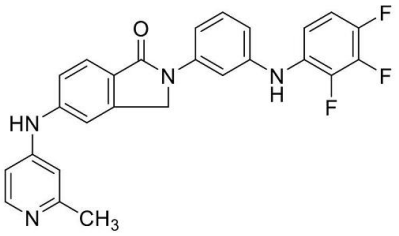
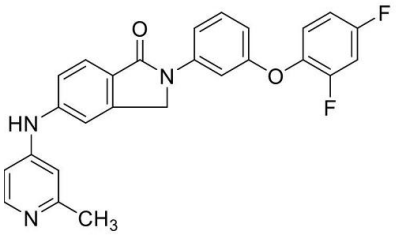
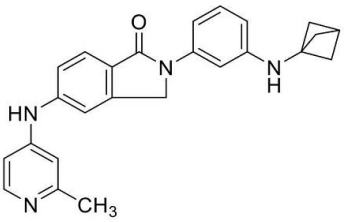
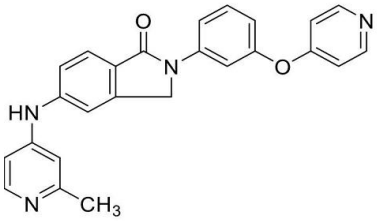
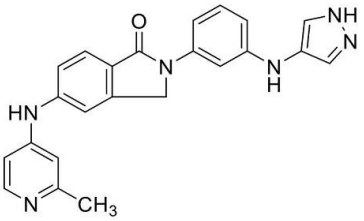
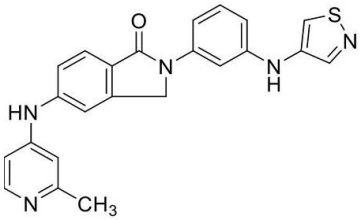
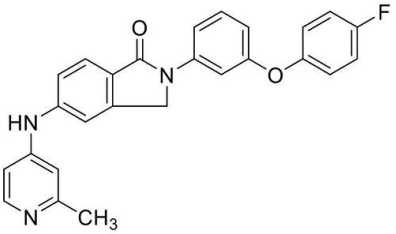
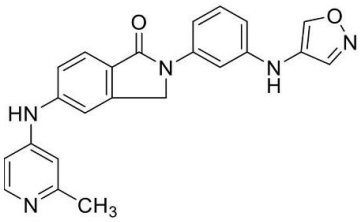
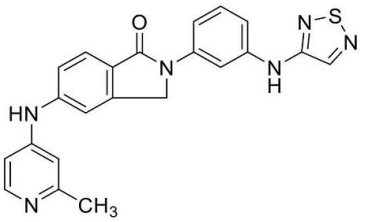
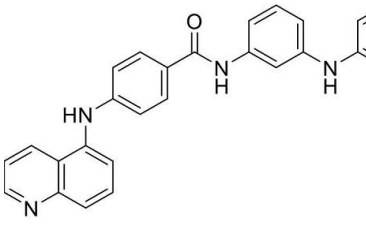
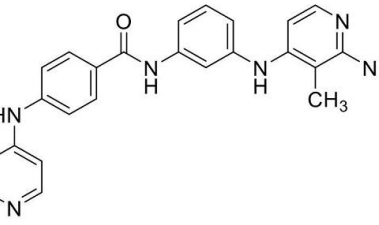
20

30

40

50

【化１２３】


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

10

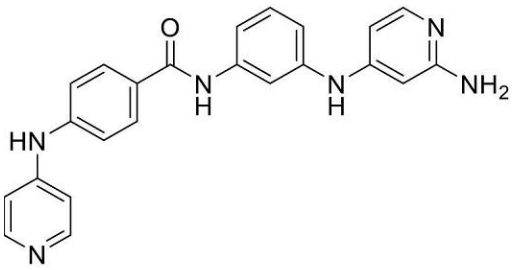
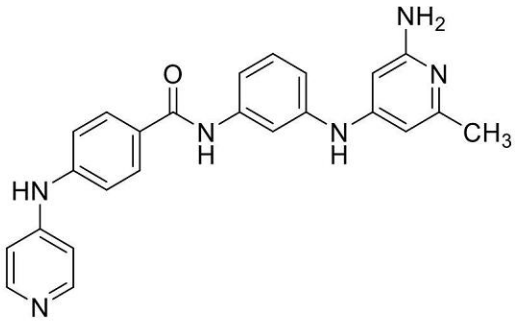
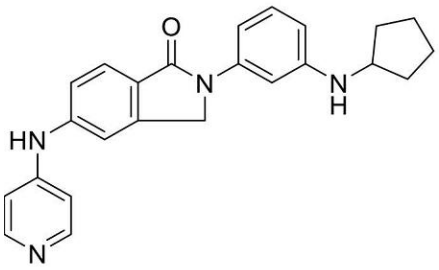
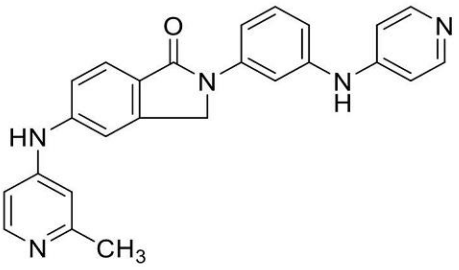
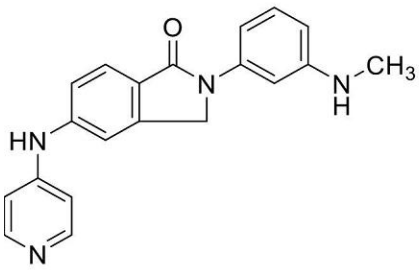
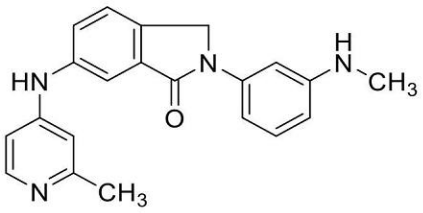
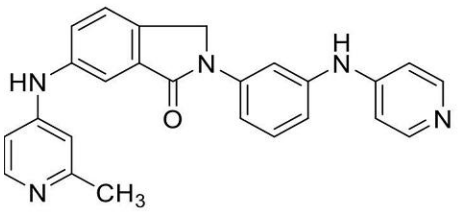
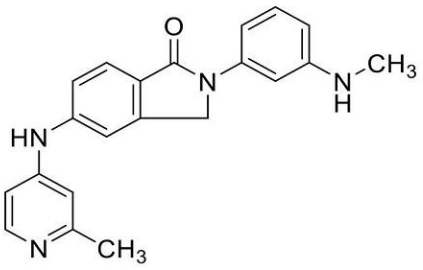
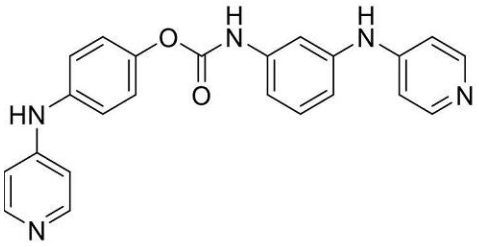
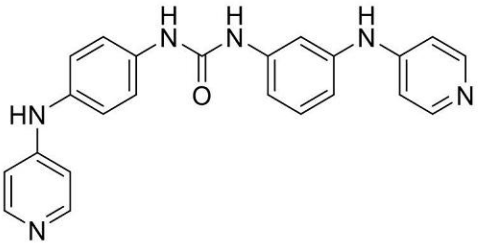
20

30

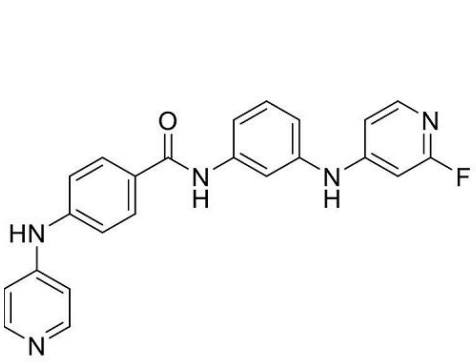
40

50

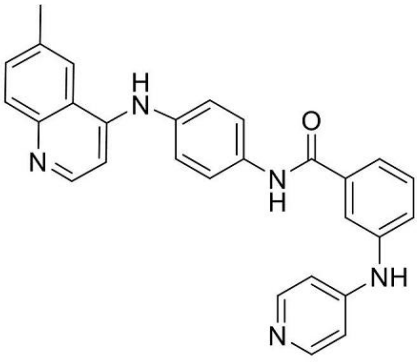
【化１２４】


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

【化１２５】



または

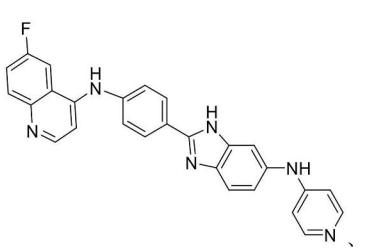


である、請求項１の化合物。

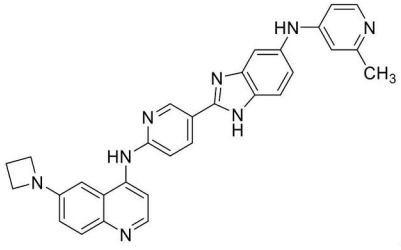
【請求項８０】

式Ｉｂの化合物が

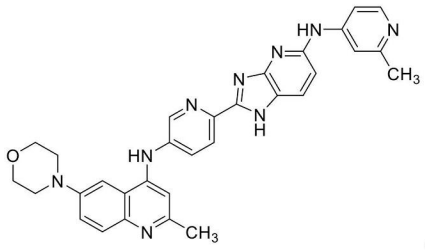
【化１２６】



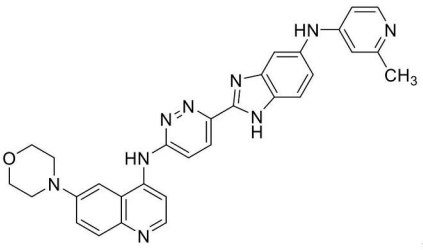
、



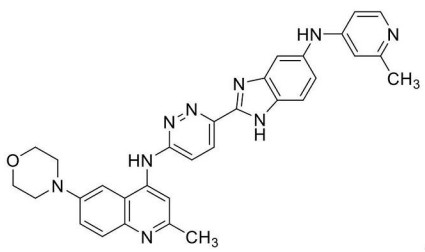
、



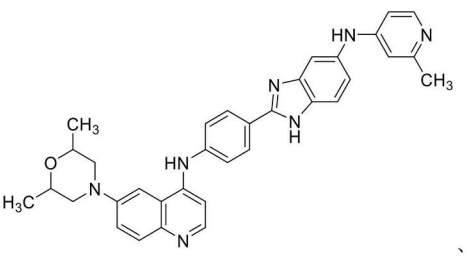
、



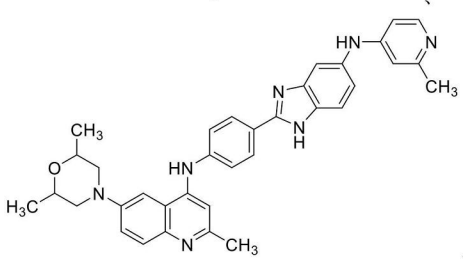
、



、

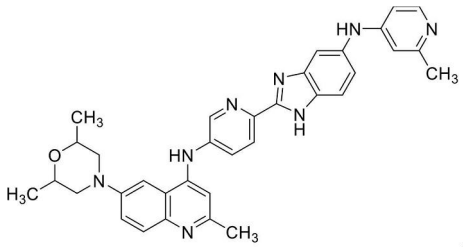
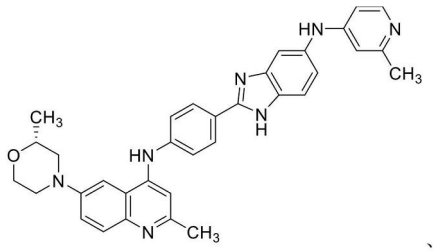
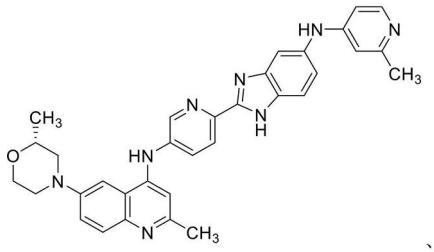
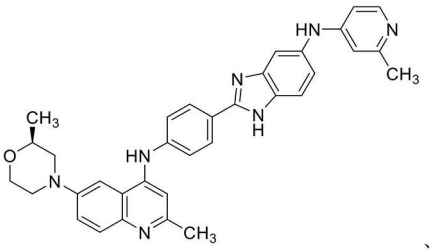
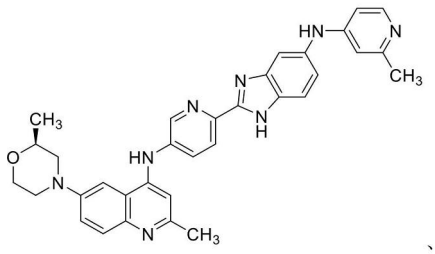
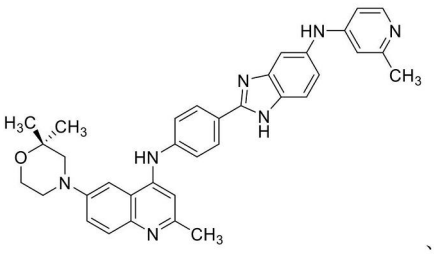
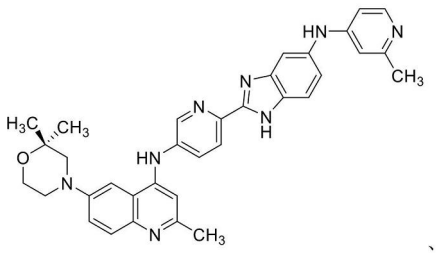
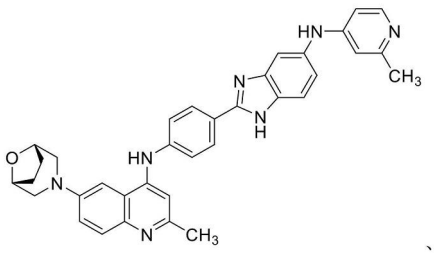


、

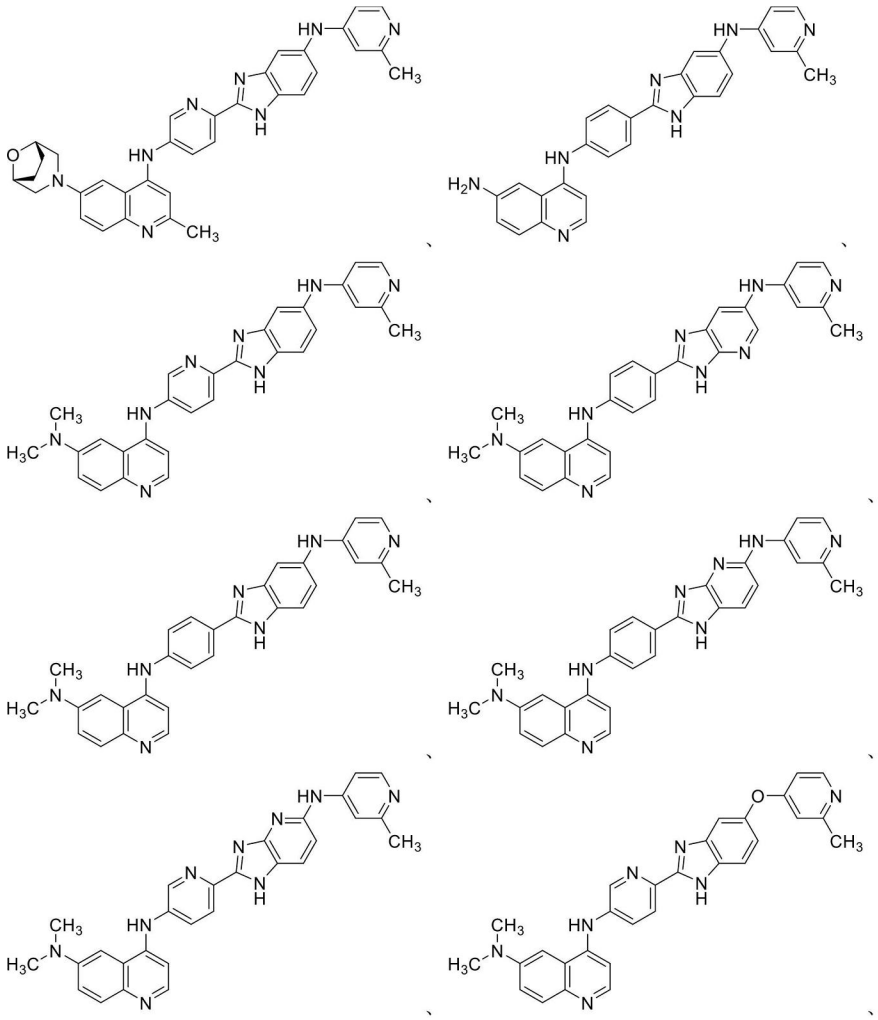


、

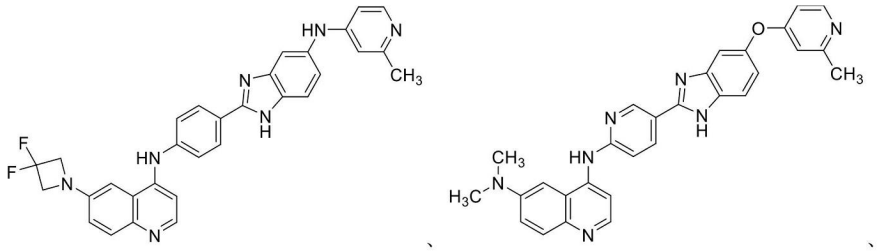
【化１２７】

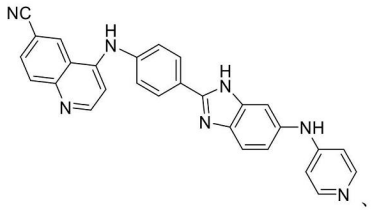
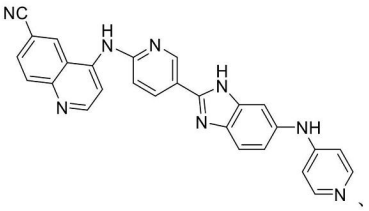
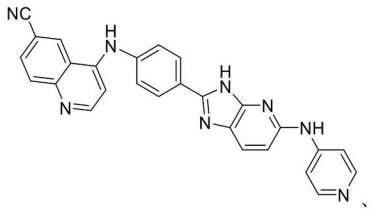
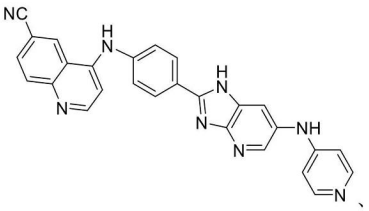
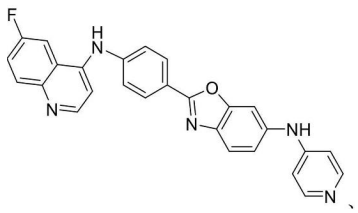
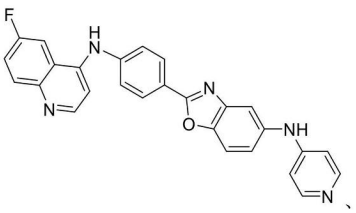
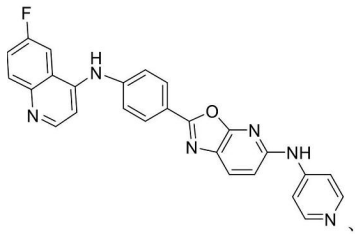
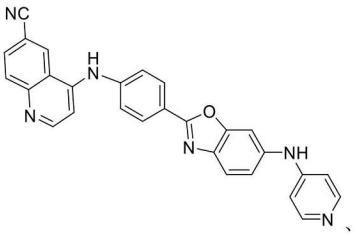

、

、

、

、

、

、

、

、

【化１２８】

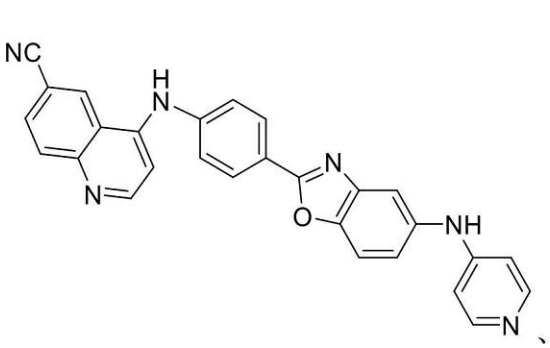
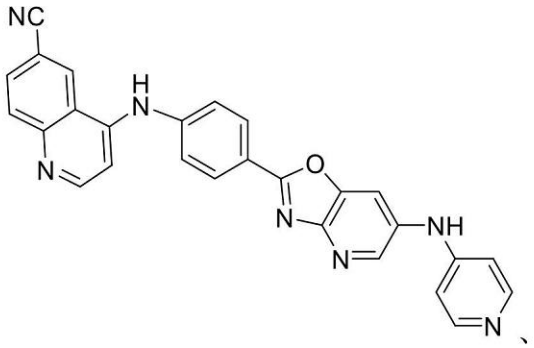
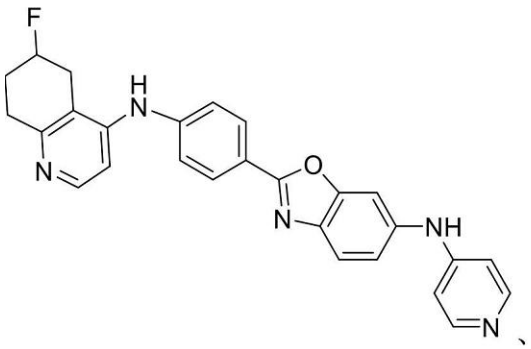
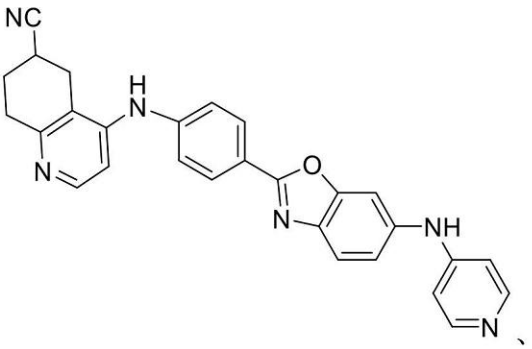
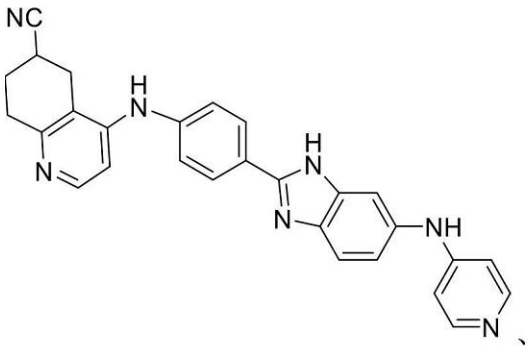
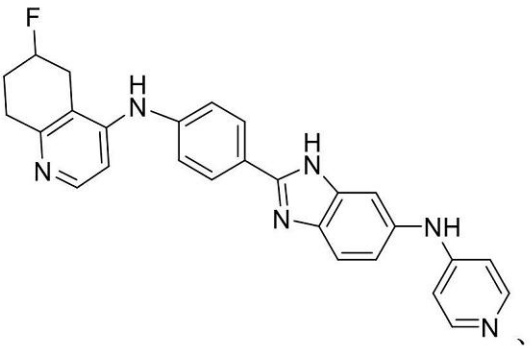
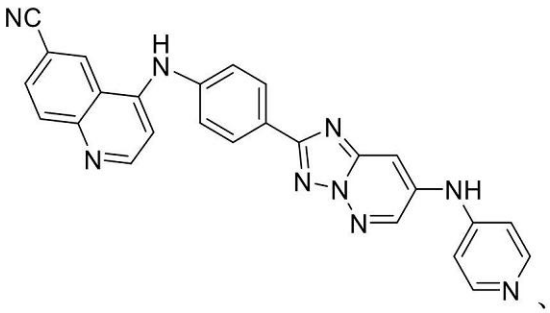
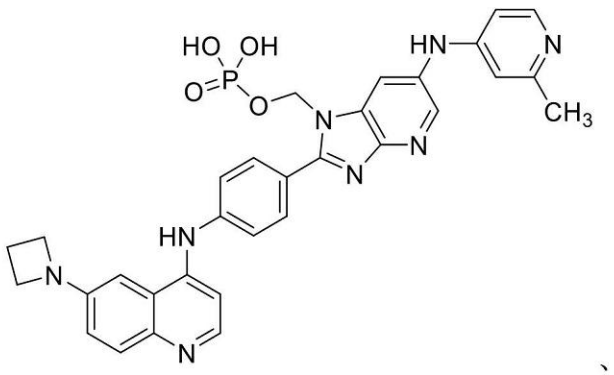


【化１２９】

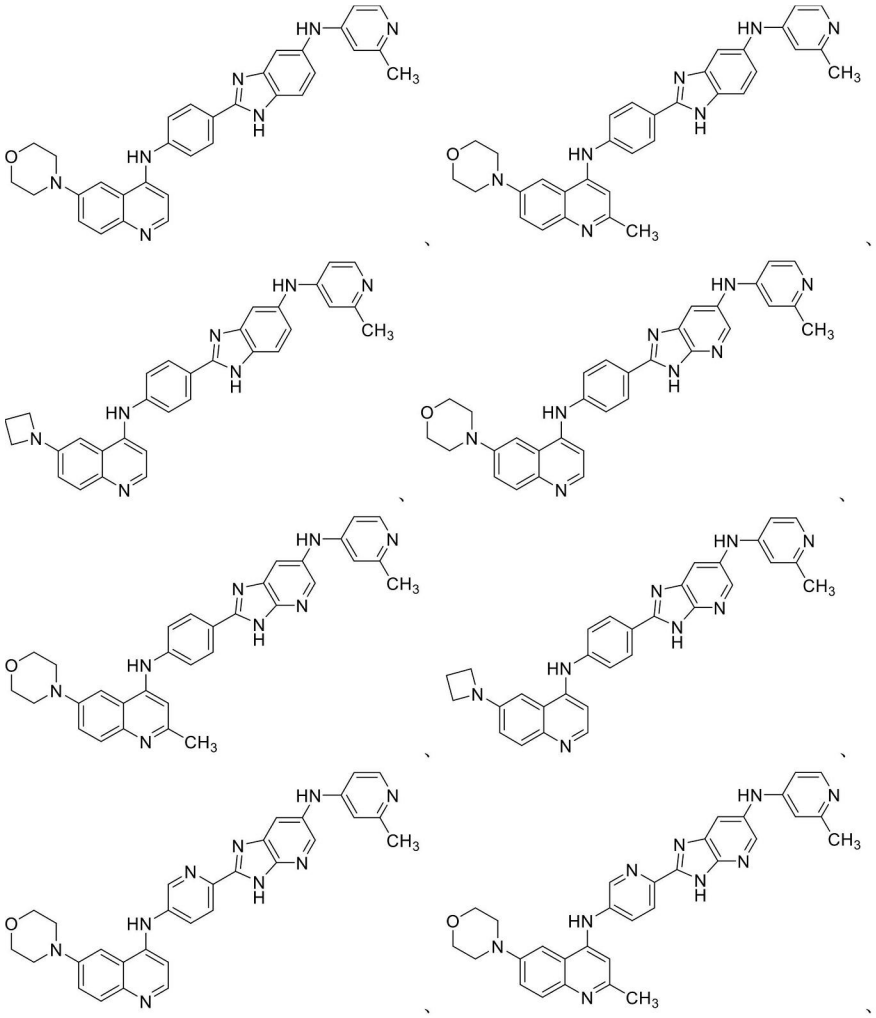

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

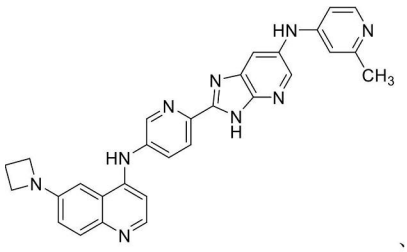
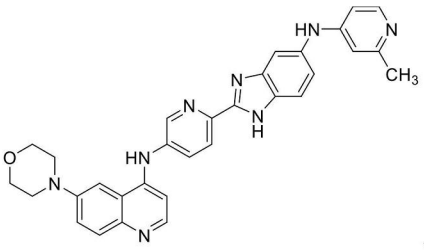
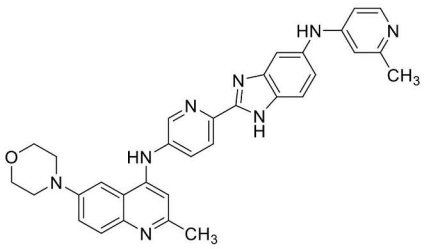
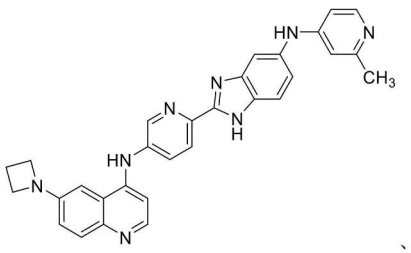
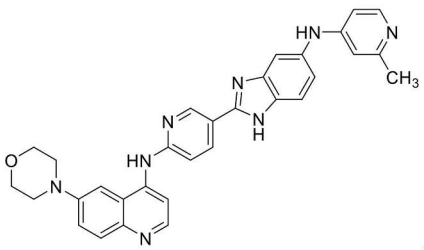
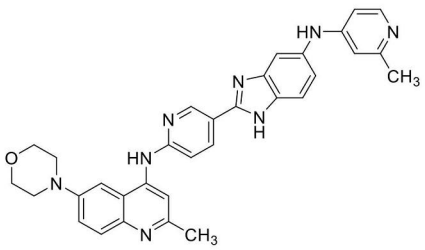
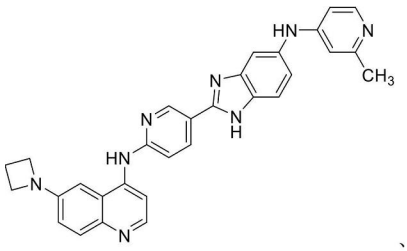
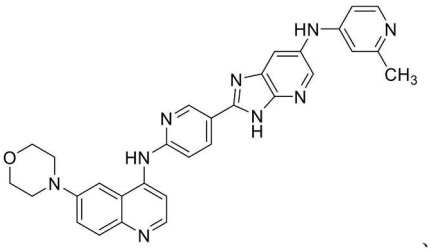
【化１３０】


、

、

、

、

、

、

、

、

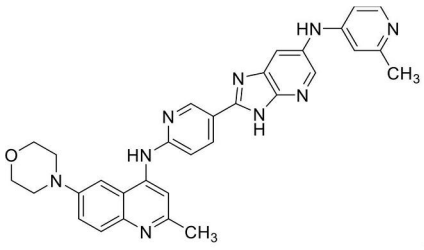
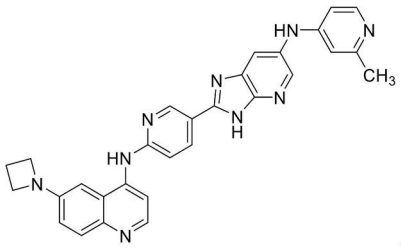
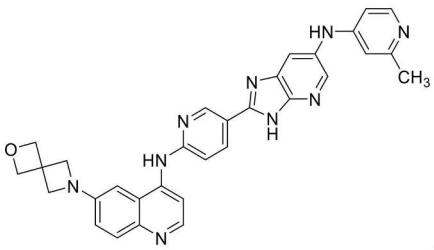
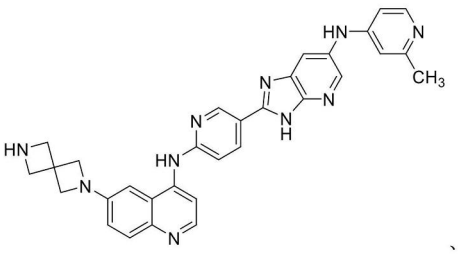
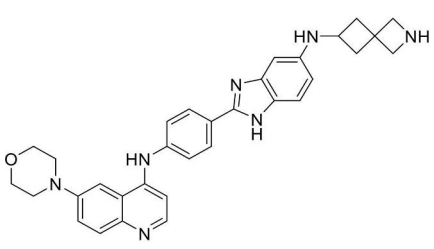
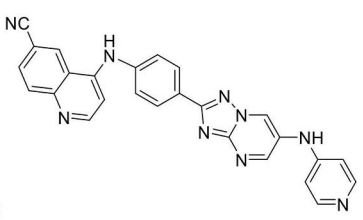
【化１３１】



【化１３２】

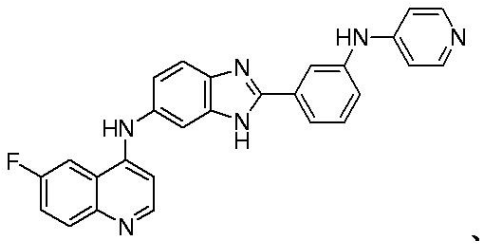
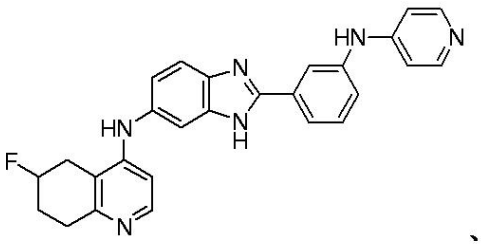
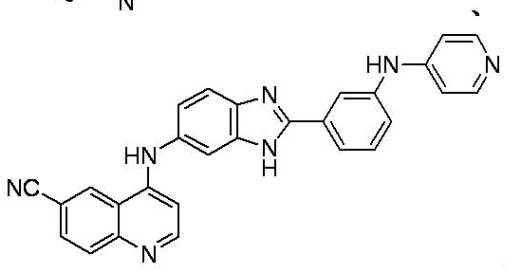
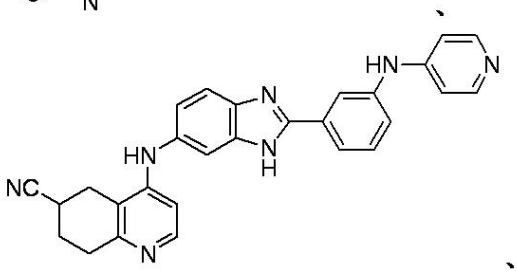
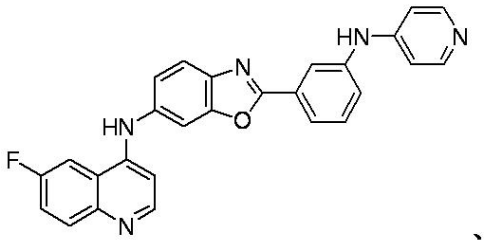
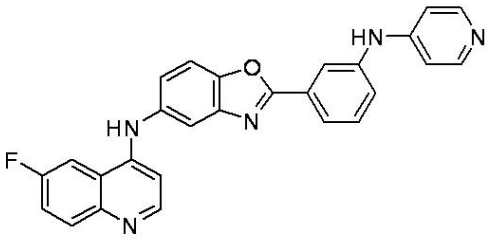
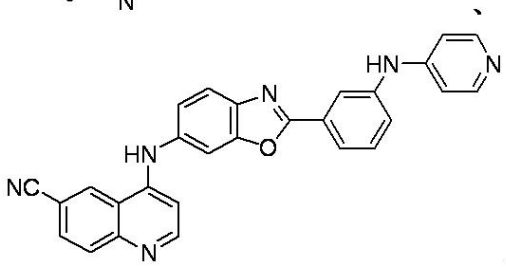
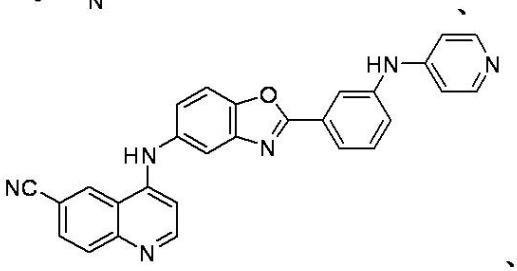
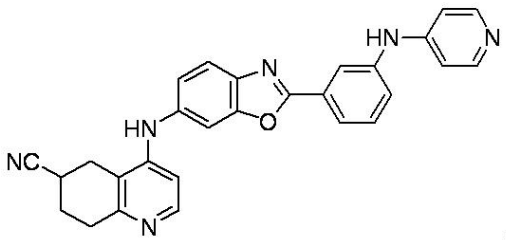
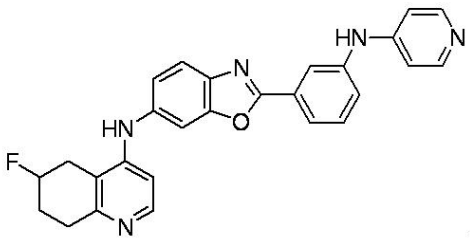
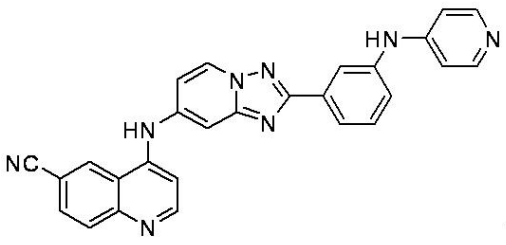
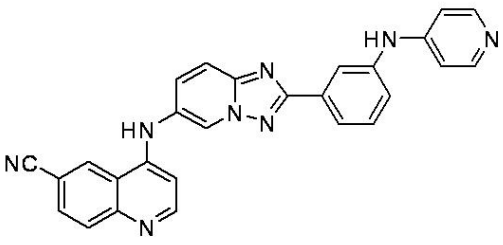

、

、

、

、

、

、

、

、

【化１３３】


、

、

、

、

または


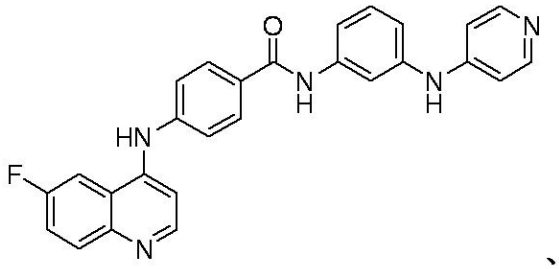
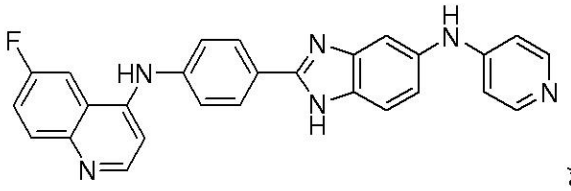
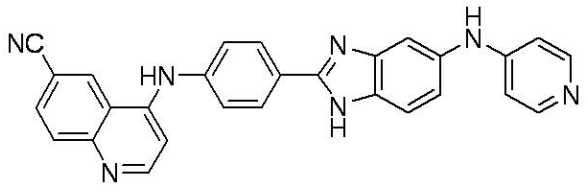
である、請求項１の化合物。

【請求項８１】
式Ｉｃの化合物が
【化１３４】


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

または

である、請求項１の化合物。
【請求項８２】
化合物が

【化１３５】


、

または


である、請求項１の化合物。

【請求項８３】

化合物がそれぞれ実施例２～１０１に示す化合物２～１０１からなる群から選択される、請求項１の化合物。

【請求項８４】

処置を必要とする対象における疾患を処置する方法であって、対象に有効量の請求項１～８３の何れかの化合物を投与することを含む、方法。

【請求項８５】

疾患が神経変性疾患、カヘキシー、摂食障害、肥満、肥満の合併症、炎症性疾患、ウイルス誘導炎症反応、湾岸戦争症候群、結節性硬化症、網膜色素変性症、移植片拒絶、がん、自己免疫性疾患、虚血性組織傷害、外傷性組織傷害およびそれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項８４の方法。

【請求項８６】

疾患が神経変性疾患である、請求項８５の方法。

【請求項８７】

神経変性疾患がパーキンソン病、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、運動神経疾患、ハンチントン病、ＨＩＶ誘導神経変性、レビー小体病、脊髄性筋萎縮、プリオン病、脊髄小脳失調、家族性アミロイドポリニューロパチー、多発性硬化症およびそれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項８６の方法。

【請求項８８】

疾患がカヘキシーまたは摂食障害である、請求項８５の方法。

【請求項８９】

疾患が肥満または肥満の合併症である、請求項８５の方法。

【請求項９０】

肥満の合併症がグルコース不耐性、脂肪肝、異脂肪血症およびそれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項８９の方法。

【請求項９１】

疾患が炎症性疾患である、請求項８５の方法。

【請求項９２】

炎症性疾患がアトピー性皮膚炎、アレルギー、喘息およびそれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項９１の方法。

【請求項９３】

疾患がウイルス誘導炎症反応である、請求項８５の方法。

【請求項９４】

ウイルス誘導炎症反応がＳＡＲＳ誘導炎症性肺炎、コロナウイルス疾患２０１９またはそれらの組み合わせである、請求項９３の方法。

【請求項９５】
疾患が湾岸戦争症候群または結節性硬化症である、請求項８５の方法。
【請求項９６】
疾患が網膜色素変性症または移植片拒絶である、請求項８５の方法。
【請求項９７】
疾患が虚血性組織傷害または外傷性組織傷害である、請求項８５の方法。
【請求項９８】
疾患ががんである、請求項８５の方法。
【請求項９９】
がんが成人Ｔ細胞白血病／リンパ腫、膀胱、脳、乳房、子宮頚、結腸直腸、食道、腎臓、肝臓、肺、鼻咽頭、膵臓、前立腺、皮膚、胃、子宮、卵巣および精巣がんからなる群から選択される、請求項９８の方法。
【請求項１００】
がんが白血病である、請求項９８の方法。
【請求項１０１】
白血病が成人Ｔ細胞白血病／リンパ腫である、請求項１００の方法。
【請求項１０２】
成人Ｔ細胞白血病／リンパ腫がヒトＴ細胞リンパ球向性ウイルスにより引き起こされる、請求項１０１の方法。
【請求項１０３】
疾患が自己免疫性疾患である、請求項８５の方法。
【請求項１０４】
自己免疫性疾患がアカラシア、アジソン病、成人スチル病、無ガンマグロブリン血症、円形脱毛症、アミロイド症、強直性脊椎炎、抗糸球体基底膜疾患、抗尿細管基底膜抗体腎炎、抗リン脂質抗体症候群、自己免疫性血管浮腫、自己免疫性自律神経障害、自己免疫性脳脊髄炎、自己免疫性肝炎、自己免疫性内耳疾患、自己免疫性心筋炎、自己免疫性卵巣炎、自己免疫性精巣炎、自己免疫性膵炎、自己免疫性網膜症、自己免疫性蕁麻疹、軸索および神経細胞ニューロパチー、バロー病、ベーチェット病、良性粘膜類天疱瘡、類天疱瘡、キャッスルマン病、セリアック病、シャーガス病、慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー、慢性再発性多発性骨髄炎、チャーグ・ストラウス症候群、好酸球性肉芽腫症、瘢痕性類天疱瘡、コーガン症候群、寒冷凝集素疾患、先天性心ブロック、コクサッキー心筋炎、クレスト症候群、クローン病、疱疹状皮膚炎、皮膚筋炎、デビック病(視神経脊髄炎)、円板状ループス、ドレスラー症候群、子宮内膜症、好酸球性食道炎、好酸球性筋膜炎、結節性紅斑、本態性混合型クリオグロブリン血症、エヴァンス症候群、線維筋痛症、線維化肺胞炎、巨細胞性動脈炎(側頭動脈炎)、巨細胞心筋炎、糸球体腎炎、グッドパスチャー症候群、多発血管炎性肉芽腫症、グレーブス病、ギランバレー症候群、橋本甲状腺炎、溶血性貧血、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病、妊娠性類天疱瘡、汗腺膿瘍(反対型ざ瘡)、低ガンマグロブリン症、ＩｇＡ腎症、ＩｇＧ４関連硬化性疾患、免疫血小板減少性紫斑病、封入体筋炎、間質性膀胱炎、若年性関節炎、若年性糖尿病(１型糖尿病)、若年性筋炎、川崎病、ランバート－イートン症候群、白血球破砕性脈管炎、扁平苔癬、硬化性苔癬、木質性結膜炎、線状ＩｇＡ病、ループス、慢性ライム病、メニエール病、顕微鏡的多発性血管炎、混合型結合組織疾患、モーレン潰瘍、ムッカ・ハーベルマン病、多巣性運動神経障害、多発性硬化症、重症筋無力症、筋炎、ナルコレプシー、新生児ループス、視神経脊髄炎、好中球減少症、眼瘢痕性類天疱瘡、視神経炎、回帰性リウマチ、小児自己免疫性精神神経障害、傍腫瘍性小脳変性、発作性夜間ヘモグロビン尿症、パリー・ロンベルグ症候群、扁平部炎(末梢ブドウ膜炎)、パーソネージ・ターナー症候群、天疱瘡、末梢ニューロパチー、静脈周囲脳脊髄炎、悪性貧血、ＰＯＥＭＳ症候群、結節性多発性動脈炎、多腺性症候群Ｉ型、多腺性症候群II型、多腺性症候群III型、リウマチ性多発筋痛症、多発性筋炎、心筋梗塞後症候群、心膜切開後症候群、原発性胆汁性肝硬変、原発性硬化性胆管炎、プロゲステロン皮膚炎、乾癬、乾癬性関節炎、赤芽球癆、壊疽性膿皮症、レイノー現象、反応性関

節炎、反射性交感神経性ジストロフィー、再発性多発性軟骨炎、下肢静止不能症候群、後腹膜線維症、リウマチ熱、関節リウマチ、サルコイドーシス、シュミット症候群、強膜炎、強皮症、シェーグレン症候群、精子および精巣自己免疫、全身硬直症候群、亜急性細菌心内膜炎、スザック症候群、交感性眼炎、高安動脈炎、側頭動脈炎(巨細胞性動脈炎)、血小板減少性紫斑病、トロサ・ハント症候群、横断性脊髄炎、潰瘍性大腸炎、未分化結合組織疾患、ブドウ膜炎、脈管炎、白斑症、フォークト・小柳・原田病およびそれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項１００の方法。

【請求項１０５】

化合物が免疫細胞におけるＡｋｔ３を調節する、請求項８５～１０４の何れかの方法。

【請求項１０６】

免疫細胞がＴ細胞、Ｂ細胞、マクロファージおよびグリア細胞からなる群から選択される、請求項１０５の方法。

【請求項１０７】

グリア細胞がアストロサイト、ミクログリアまたはオリゴデンドロサイトである、請求項１０６の方法。

【請求項１０８】

Ｔ細胞がＴ制御性細胞である、請求項１０６の方法。

【請求項１０９】

化合物がＡｋｔ３シグナル伝達を活性化する、請求項８４または８５の方法。

【請求項１１０】

化合物がＡｋｔ３シグナル伝達を阻害する、請求項８４または８５の方法。

【請求項１１１】

化合物がＴ制御性細胞活性または産生を増加する、請求項８４または８５の方法。

【請求項１１２】

化合物がＴ制御性細胞活性または産生を減少する、請求項８４または８５の方法。

【請求項１１３】

対象に第二治療剤を投与することをさらに含む、請求項８４～１１２の何れかの方法。

【請求項１１４】

第二治療剤が栄養補充、化学療法、抗炎症剤、免疫抑制剤、コリンエステラーゼ阻害剤、抗うつ剤、抗不安剤、抗精神病剤、リルゾール、エダラボン、ドーパミンアゴニスト、ＭＡＯ　Ｂ阻害剤、カテコールＯ－メチルトランスフェラーゼ阻害剤、抗コリン剤、抗痙攣剤、テトラベナジン、カルビドパ－レボドパ、鎮痙剤、抗体、融合タンパク質、酵素、核酸、リボ核酸、抗増殖性、細胞毒性剤、食欲増進剤、５－ＨＴ３アンタゴニスト、Ｃｏｘ－２阻害剤およびそれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項１１３の方法。

【請求項１１５】

方法がさらに対象を免疫治療剤、免疫モジュレーター、共刺激活性化アゴニスト、サイトカイン、ケモカイン、ケモカイン因子、腫瘍溶解性ウイルス、生物製剤、ワクチン、小分子、標的化療法、抗炎症剤、細胞療法、化学療法剤または放射線療法で処置することを含む、請求項８４～１１２の何れかの方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

関連出願の相互参照

本出願は、２０２０年５月８日出願の米国仮出願６３／０２２，１１１および２０２０年１２月３日出願の米国仮出願６３／１２０、９８４に基づく利益および優先権を主張し、これら出願各々の内容を、引用により全体として本明細書に包含させる。

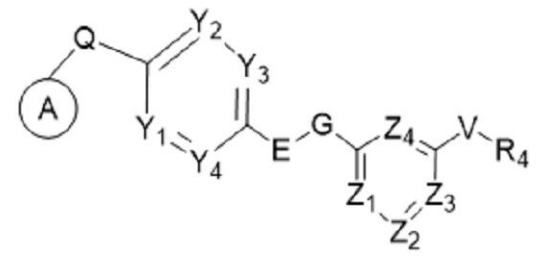
【０００２】

引用による取り込み

ここで引用するあらゆる特許、特許公開、刊行物またはその他文献は、引用により全体

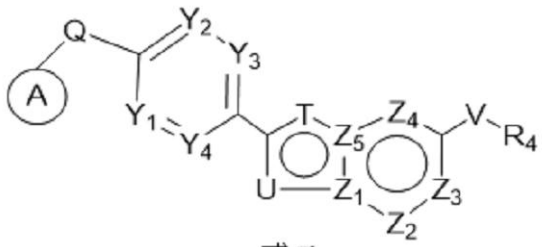
として明示的に本明細書に包含させる。
【０００３】
発明の分野
本発明は、一般にＡｋｔ３モジュレーターおよびＡｋｔ３シグナル伝達の調節による疾患を処置および予防する方法に関する。
【背景技術】
【０００４】
発明の背景
慢性疾病および疾患は、治療の継続を必要とし、一般に患者のクオリティ・オブ・ライフに負に影響する、持続する状態である。慢性疾患は、米国における能力障害および死亡の筆頭原因である。一般的慢性疾患は、心疾患、がん、神経変性疾患、糖尿病、肥満、摂食障害および関節炎を含むが、これらに限定されない。米国で大まかに成人１０名中６名が慢性疾患を有し、１０名中４名が２個以上の慢性疾患を有すると推定されている。慢性疾患はまた米国で年間３兆３０００億ドルの医療費の代表的駆動要因でもある(“About Chronic Diseases”、 National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion、 Centers for Disease Control and Prevention; updated October 23、 2019参照)。これらの統計は、例えば、がん、炎症性疾患、神経変性疾患、病原性感染、免疫不全障害、体重増加障害、体重減少障害、ホルモン不均衡、結節性硬化症、網膜色素変性症およびうっ血性心不全などの疾患に対する新規かつ改善された処置および予防的介入の必要性を強調する。
【０００５】
神経変性疾患は、ニューロンとも称される神経細胞の変性および死亡の進行により特徴づけられる、衰弱性状態である。ニューロンは神経系の構成要素であり、通常損傷または死亡後自己補充されない。神経変性疾患を有する患者におけるニューロンの喪失または機能不全は、体の動きおよび脳機能に影響を与え得る。神経変性疾患は、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、ハンチントン病、パーキンソン病、多発性硬化症、プリオン病、運動神経疾患、脊髄小脳失調および脊髄性筋萎縮を含むが、これらに限定されない。進行した神経変性疾患の症状は破壊的であり得て、患者は記憶、運動の制御および人格を失う。神経変性疾患に対する既存の処置は症状を管理できるものの、一般に疾患を予防または治癒できない。このような既存の処置は、典型的に患者のクオリティ・オブ・ライフをさらに悪化させる負の副作用を有する。
【０００６】
神経変性疾患およびがんなどの慢性疾患の重度の合併症はカヘキシーまたは消耗性症候群である。カヘキシーは、慢性疾病の存在下、１２カ月以内での体重の５％を超える体重減少として定義される。カヘキシーの他の症状は、筋肉萎縮、疲労、脱力およびしばしば食欲減退を含む。カヘキシーに付随する体重減少は、脂肪だけでなく、筋肉量の減少のせいでもある。カヘキシーを有する患者は、しばしば、まだ通常の食事をしていても、体重が減少する。神経変性疾患と同様、多くの慢性疾患関連死をもたらすカヘキシーに対する有効な処置は現在ない。
【発明の概要】
【発明が解決しようとする課題】
【０００７】
故に、これらおよび他の疾患および疾患と関連する合併症に対するより有効かつ容認できる処置および予防的介入の満たされていない需要がある。
【課題を解決するための手段】
【０００８】
発明の概要
ここで使用するＡｋｔ３は、ヒトにおいて、Ａｋｔ３遺伝子によりコードされる酵素であるＲＡＣ－ガンマセリン／スレオニン－タンパク質キナーゼである。ある態様において、式Ｉａ、ＩｂまたはＩｃ

【化１】



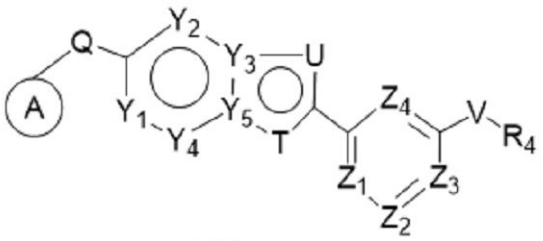
式Ia

（、



式Ib

または



式Ic

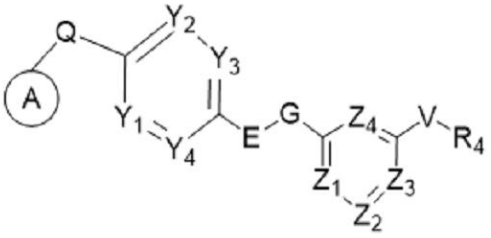
）

の構造を有する化合物またはその塩が記載され、ここで、種々の置換基は本明細書中で定義される。ある実施態様において、化合物はインビトロまたはインビボでＡｋｔ３の性質または効果を調節できおよび／または、単独でまたは他の薬剤と組み合わせて、多様な状態の予防または処置にも使用できる。他の実施態様において、化合物を合成する方法が提供される。他の態様において、化合物を含む医薬組成物および、単独でまたは他の薬剤もしくは組成物と組み合わせて、これらの組成物を多様な状態の予防または処置に使用する方法もここに記載される。

【０００９】

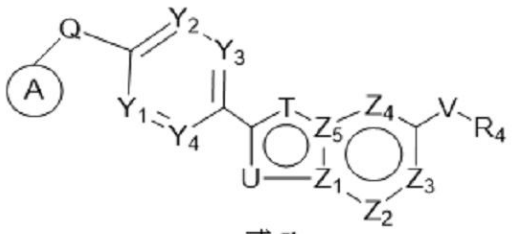
ある態様において、式Ｉａ、ＩｂまたはＩｃ：

【化２】



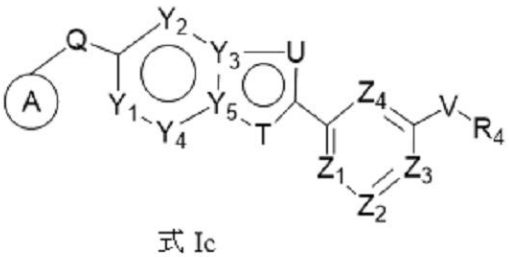
式Ia

；



式Ib

；または



式Ic

の化合物またはその薬学的に許容される塩が記載され、

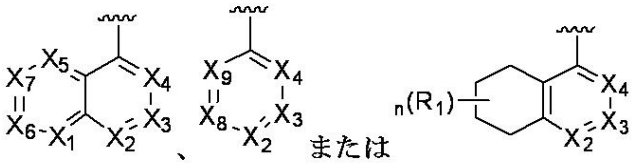
ここで：

【化３】



は

【化４】

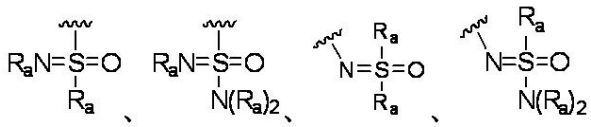


であり、

X_1、X_2、X_3、X_4、X_5、X_6、X_7、X_8およびX_9は各場合独立してCR_1またはNであり；

R_1はH、D、ハロゲン、(C_1-C_6)アルキル、(C_1-C_6)ハロアルキル、(C_2-C_6)アルケニル、(C_2-C_6)ハロアルケニル、(C_2-C_6)アルキニル、(C_2-C_6)ハロアルキニル、(C_3-C_7)シクロアルキル、(C_4-C_{10})ビシクロアルキル、(C_3-C_7)ヘテロシクロアルキル、ハロゲン化(C_3-C_7)ヘテロシクロアルキル、(C_4-C_{10})ヘテロビシクロアルキル、(C_4-C_{10})ヘテロスピロアルキル、アリール、ヘテロアリール、$-OR_a$、$-SR_a$、$-N(R_a)_2$、$-COR_a$、$-CO_2R_a$、$CON(R_a)_2$、$-CN$、$-NC$、NO_2、N_3、$-SO_2R_a$、$-SO_2N(R_a)_2$、$-N(R_a)SO_2R_a$、

【化５】



および場合により１以上の(C_1-C_6)アルキル、ハロゲン化(C_1-C_6)アルキル、$-SO_2R_a$または$-SO_2N(R_a)_2$で置換されている一部飽和二環式ヘテロアリールからなる群から選択され；

ここで、R_1の(C_3-C_7)シクロアルキル、(C_4-C_{10})ビシクロアルキル、(C_3-C_7)ヘテロシクロアルキル、(C_4-C_{10})ヘテロビシクロアルキル、(C_4-C_{10})ヘテロスピロアルキル、アリールおよびヘテロアリールは各々場合により１以上の(C_1-C_6)アルキル、ハロゲン化(C_1-C_6)アルキル、ハロゲン、$-OR_a$、$-CN$または$-N(R_a)_2$で置換されており；

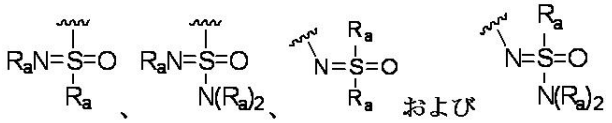
nは原子価により可能である０～４の整数であり；

Qは$C(R_a)_2$、O、NR_a、$N(C=O)R_a$またはNSO_2R_aであり；

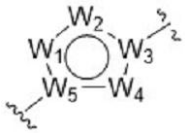
Y_1、Y_2、Y_3、Y_4およびY_5は各々独立して原子価により可能であるNまたはCR_2であり；

R_2はH、D、ハロゲン、(C_1-C_6)アルキル、(C_1-C_6)ハロアルキル、(C_2-C_6)アルケニル、(C_2-C_6)ハロアルケニル、(C_2-C_6)アルキニル、(C_2-C_6)ハロアルキニル、(C_3-C_7)シクロアルキル、(C_4-C_{10})ビシクロアルキル、(C_3-C_7)ヘテロシクロアルキル、(C_4-C_{10})ヘテロビシクロアルキル、(C_4-C_{10})ヘテロスピロアルキル、ハロゲン化(C_3-C_7)ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、$-OR_a$、$-SR_a$、$-N(R_a)_2$、$-COR_a$、$-CO_2R_a$、$CON(R_a)_2$、$-CN$、$-NC$、NO_2、N_3、$-SO_2R_a$、$-SO_2N(R_a)_2$、$-N(R_a)SO_2R_a$、

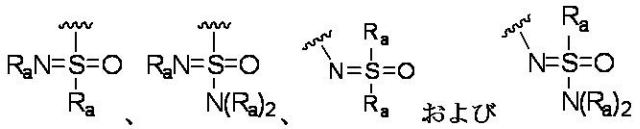
【化６】



からなる群から選択され；
－Ｅ－Ｇ－は－(Ｃ＝Ｏ)ＮＲ$_x$－、－ＮＲ$_x$(Ｃ＝Ｏ)－、－Ｎ(Ｒ$_x$)(Ｃ＝Ｏ)Ｎ(Ｒ$_x$)－、－Ｏ(Ｃ＝Ｏ)Ｎ(Ｒ$_x$)－、
－Ｎ(Ｒ$_x$)(Ｃ＝Ｏ)Ｏ－、－ＳＯ$_2$ＮＲ$_x$－、－ＮＲ$_x$ＳＯ$_2$－または
【化７】



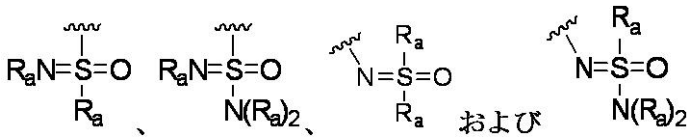
であり；ここで、
Ｒ$_x$は各場合独立してＨ、(Ｃ$_1$－Ｃ$_6$)アルキル、(Ｃ$_3$－Ｃ$_7$)シクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであるか；またはＲ$_x$およびＹ$_3$、Ｒ$_x$およびＹ$_4$、Ｒ$_x$およびＺ$_1$またはＲ$_x$およびＺ$_4$は一体となって場合により置換されている５～６員ヘテロ環を形成し；
Ｗ$_1$、Ｗ$_2$、Ｗ$_3$、Ｗ$_4$およびＷ$_5$は各々独立して原子価により可能であるＣＲ$_6$、ＮまたはＮＲ$_6$であり；
Ｒ$_6$は各場合独立してＨ、ハロゲン、(Ｃ$_1$－Ｃ$_6$)アルキルおよび(Ｃ$_1$－Ｃ$_6$)ハロアルキルからなる群から選択され；
Ｔは各場合独立して原子価により可能であるＯ、Ｎ、ＮＲ$_a$、Ｎ(Ｃ＝Ｏ)Ｒ$_a$、ＮＣ(Ｒ$_b$)$_2$ＯＰ(＝Ｏ)(ＯＲ$_b$)$_2$またはＮＳＯ$_2$Ｒ$_a$であり；
Ｕは各場合独立して原子価により可能であるＯ、Ｎ、ＮＲ$_a$、Ｎ(Ｃ＝Ｏ)Ｒ$_a$、ＮＣ(Ｒ$_b$)$_2$ＯＰ(＝Ｏ)(ＯＲ$_b$)$_2$またはＮＳＯ$_2$Ｒ$_a$であり；
Ｚ$_1$、Ｚ$_2$、Ｚ$_3$、Ｚ$_4$およびＺ$_5$は各々独立して原子価により可能であるＮまたはＣＲ$_3$であり；
Ｒ$_3$はＨ、Ｄ、ハロゲン、(Ｃ$_1$－Ｃ$_6$)アルキル、(Ｃ$_1$－Ｃ$_6$)ハロアルキル、(Ｃ$_2$－Ｃ$_6$)アルケニル、(Ｃ$_2$－Ｃ$_6$)ハロアルケニル、(Ｃ$_2$－Ｃ$_6$)アルキニル、(Ｃ$_2$－Ｃ$_6$)ハロアルキニル、(Ｃ$_3$－Ｃ$_7$)シクロアルキル、(Ｃ$_4$－Ｃ$_{10}$)ビシクロアルキル、(Ｃ$_3$－Ｃ$_7$)ヘテロシクロアルキル、(Ｃ$_4$－Ｃ$_{10}$)ヘテロビシクロアルキル、(Ｃ$_4$－Ｃ$_{10}$)ヘテロスピロアルキル、ハロゲン化(Ｃ$_3$－Ｃ$_7$)ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、－ＯＲ$_a$、－ＳＲ$_a$、－Ｎ(Ｒ$_a$)$_2$、－ＣＯＲ$_a$、－ＣＯ$_2$Ｒ$_a$、ＣＯＮ(Ｒ$_a$)$_2$、－ＣＮ、－ＮＣ、ＮＯ$_2$、Ｎ$_3$、－ＳＯ$_2$Ｒ$_a$、－ＳＯ$_2$Ｎ(Ｒ$_a$)$_2$、－Ｎ(Ｒ$_a$)ＳＯ$_2$Ｒ$_a$、
【化８】



からなる群から選択され；
Ｖは不在、Ｃ(Ｒ$_a$)$_2$、ＮＲ$_a$、Ｎ(Ｃ＝Ｏ)Ｒ$_a$、ＮＳＯ$_2$Ｒ$_a$またはＯであり；
Ｒ$_4$は(Ｃ$_1$－Ｃ$_6$)アルキル、(Ｃ$_3$－Ｃ$_7$)シクロアルキル、(Ｃ$_4$－Ｃ$_{10}$)ビシクロアルキル、(Ｃ$_3$－Ｃ$_7$)ヘテロシクロアルキル、(Ｃ$_4$－Ｃ$_{10}$)ヘテロビシクロアルキル、(Ｃ$_4$－Ｃ$_{10}$)ヘテロスピロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から選択され、各々場合により１以上のＲ$_5$で置換されており；
またはそれとは別にＶおよびＲ$_4$は一体となって(Ｃ$_3$－Ｃ$_7$)ヘテロシクロアルキルまたは(Ｃ$_4$－Ｃ$_{10}$)ヘテロスピロアルキルを形成し；
Ｒ$_5$は各場合独立してＨ、ハロゲン、(Ｃ$_1$－Ｃ$_6$)アルキル、(Ｃ$_1$－Ｃ$_6$)ハロアルキル、(Ｃ$_2$－Ｃ$_6$)アルケニル、(Ｃ$_2$－Ｃ$_6$)ハロアルケニル、(Ｃ$_2$－Ｃ$_6$)アルキニル、(Ｃ

２－Ｃ６)ハロアルキニル、(Ｃ３－Ｃ７)シクロアルキル、(Ｃ４－Ｃ１０)ビシクロアルキル、(Ｃ３－Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、(Ｃ４－Ｃ１０)ヘテロビシクロアルキル、(Ｃ４－Ｃ１０)ヘテロスピロアルキル、ハロゲン化(Ｃ３－Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、－ＯＲａ、－ＳＲａ、－Ｎ(Ｒａ)２、－ＣＯＲａ、－ＣＯ２Ｒａ、ＣＯＮ(Ｒａ)２、－ＣＮ、－ＮＣ、ＮＯ２、Ｎ３、－ＳＯ２Ｒａ、－ＳＯ２Ｎ(Ｒａ)２、－Ｎ(Ｒａ)ＳＯ２Ｒａ、Ｎ(Ｒａ)ＣＯＲａ、

【化９】



からなる群から選択され；そして

Ｒａは各場合独立してＲａであるかまたは２個のＲａは一体となって場合によりハロゲンまたは(Ｃ１－Ｃ６)アルキルで置換されている４～６員環を形成する。

【００１０】

ここに開示する実施態様の何れかにおいて、Ｑ、ＴおよびＵは各々独立してＯ、ＮＨ、ＮＣＨ３、Ｎ(Ｃ＝Ｏ)Ｈ、Ｎ(Ｃ＝Ｏ)ＣＨ３、Ｎ(Ｃ＝Ｏ)ＣＨ２ＣＨ３、ＮＳＯ２ＣＨ３またはＮＳＯ２ＣＨ２ＣＨ３である。

【００１１】

ここに開示する実施態様の何れかにおいて、Ｘ１、Ｘ２、Ｘ３、Ｘ４、Ｘ５、Ｘ６、Ｘ７、Ｘ８、Ｘ９、Ｙ１、Ｙ２、Ｙ３、Ｙ４、Ｙ５、Ｚ１、Ｚ２、Ｚ３、Ｚ４およびＺ５は各々独立してＣＨまたはＮである。

【００１２】

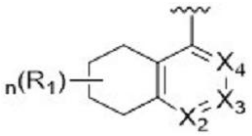
ここに開示する実施態様の何れかにおいて、

【化１０】

Ⓐ

は

【化１１】

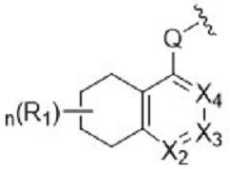


である。

【００１３】

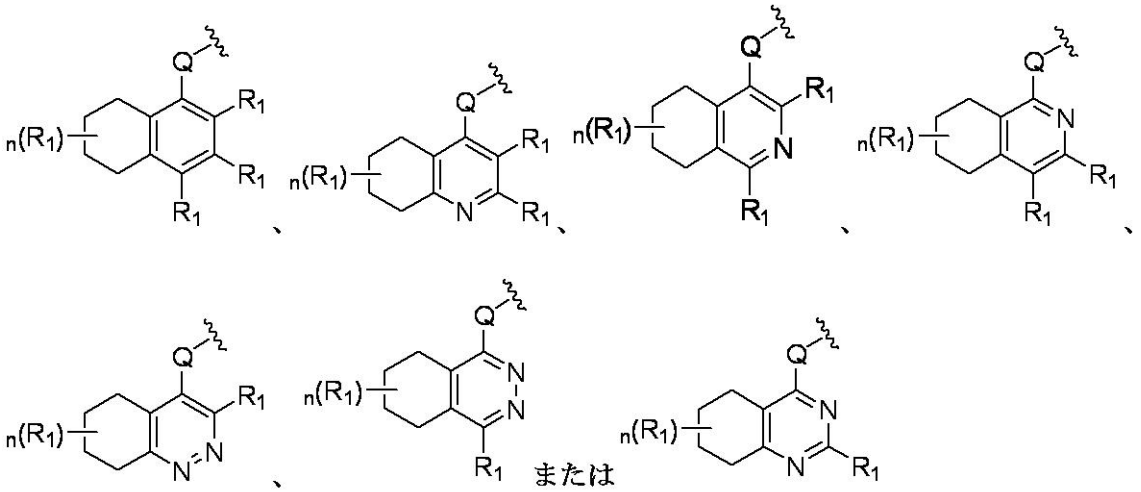
ここに開示する実施態様の何れかにおいて、

【化１２】



は

【化１３】



の構造を有する。

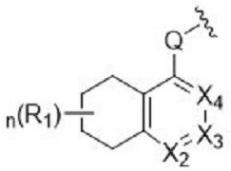
【００１４】

ここに開示する実施態様の何れかにおいて、ｎは０、１または２である。

【００１５】

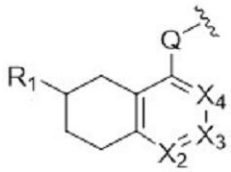
ここに開示する実施態様の何れかにおいて、構造部分

【化１４】



は

【化１５】

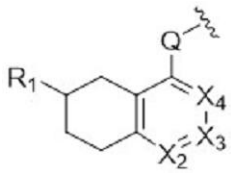


の構造を有する。

【００１６】

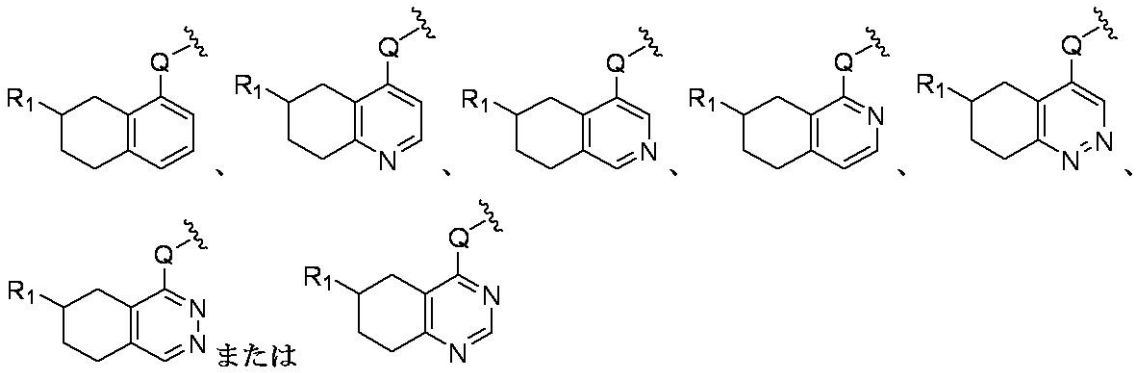
ここに開示する実施態様の何れかにおいて、構造部分

【化１６】



は

【化１７】



の構造を有する。

【００１７】

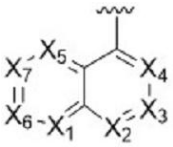
ここに開示する実施態様の何れかにおいて、

【化１８】



は

【化１９】

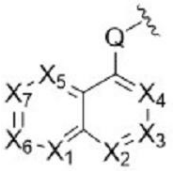


である。

【００１８】

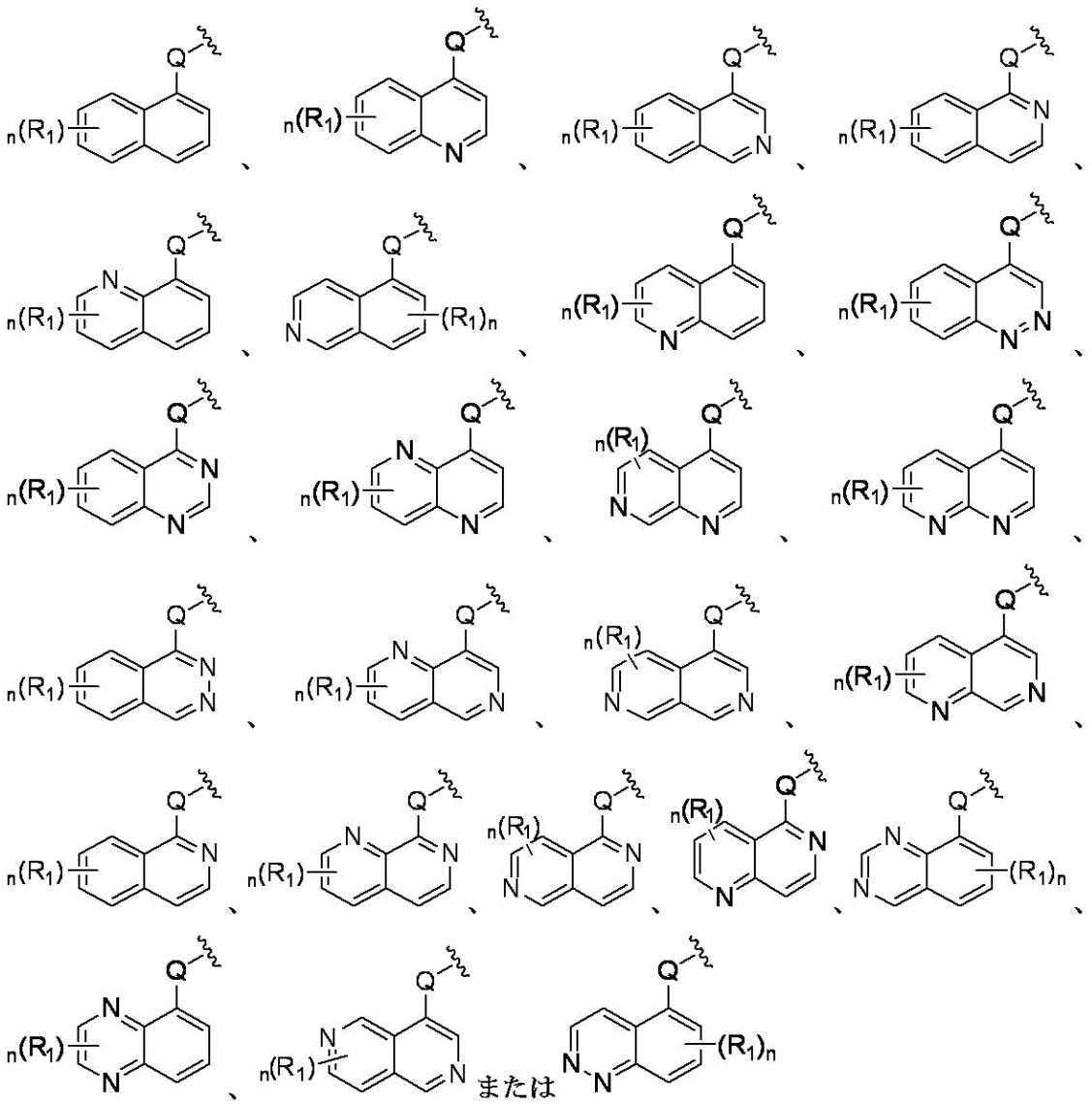
ここに開示する実施態様の何れかにおいて、構造部分

【化２０】



は

【化２１】



の構造を有する。

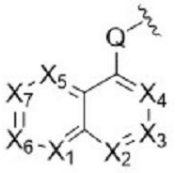
【００１９】

ここに開示する実施態様の何れかにおいて、ｎは０、１または２である。

【００２０】

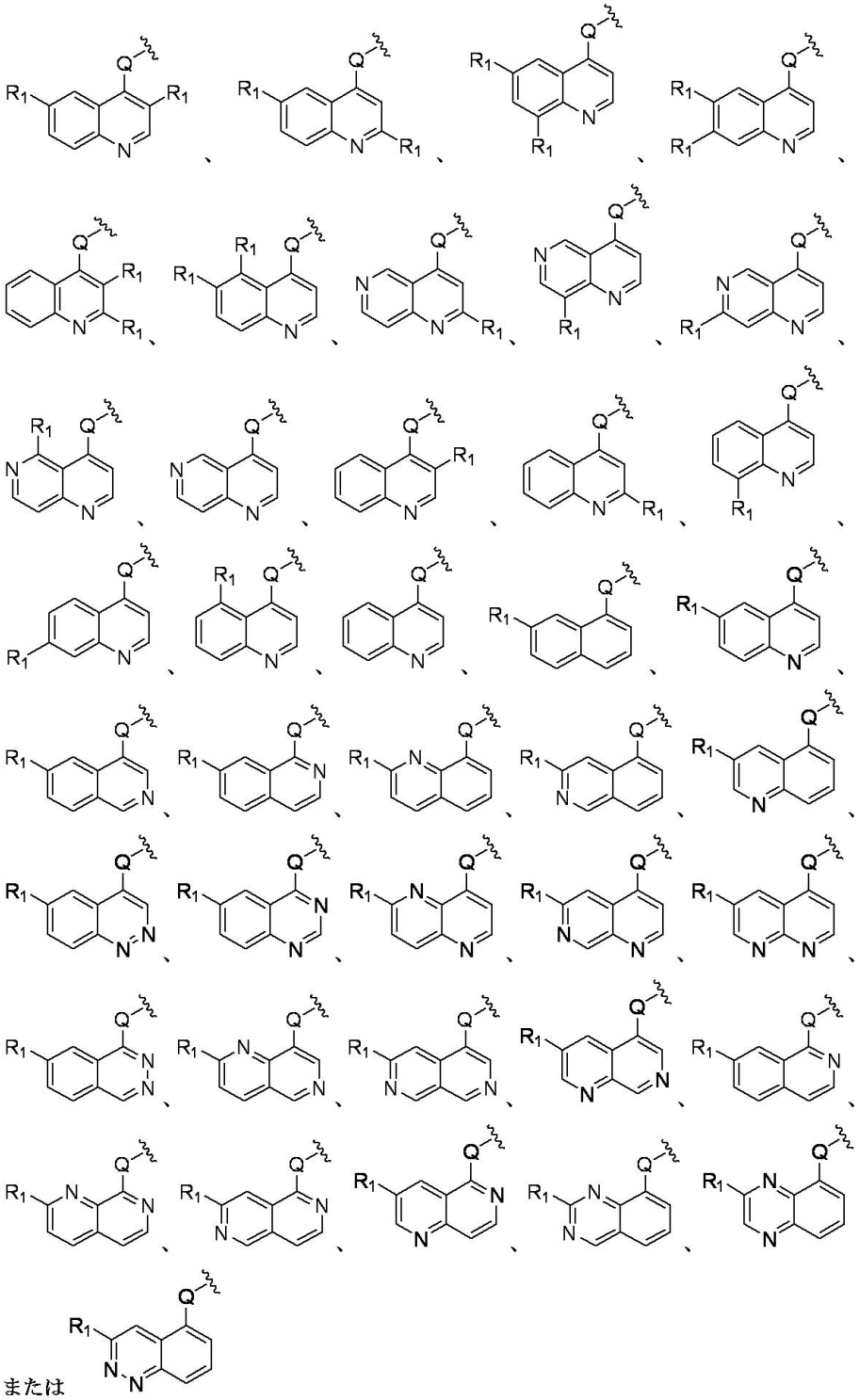
ここに開示する実施態様の何れかにおいて、構造部分

【化２２】



は

【化２３】

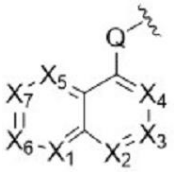


の構造を有する。

【００２１】

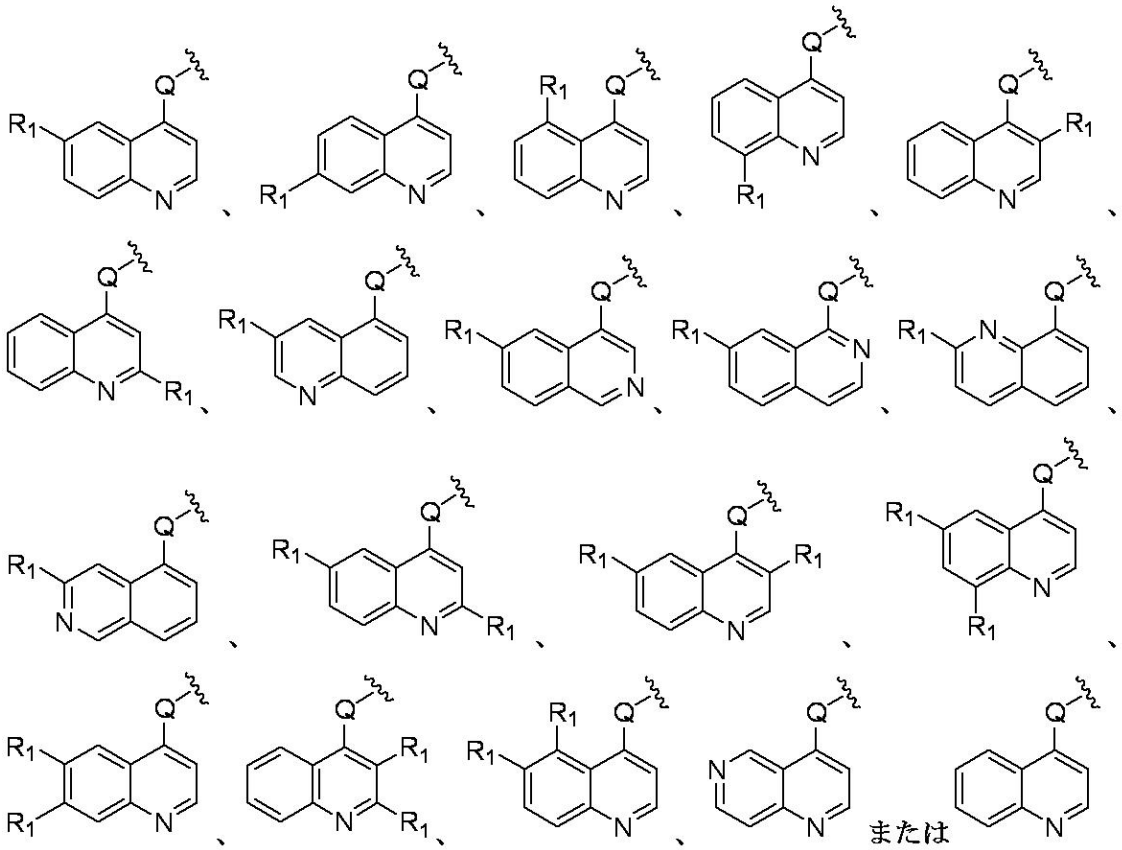
ここに開示する実施態様の何れかにおいて、構造部分

【化２４】



は

【化２５】

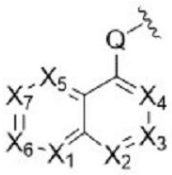


の構造を有する。

【００２２】

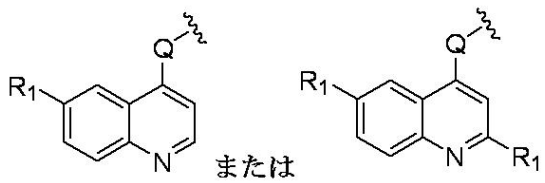
ここに開示する実施態様の何れかにおいて、構造部分

【化２６】



は

【化２７】



の構造を有する。

【００２３】

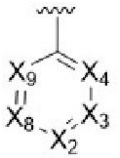
ここに開示する実施態様の何れかにおいて、

【化２８】

Ⓐ

は

【化２９】

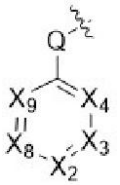


である。

【００２４】

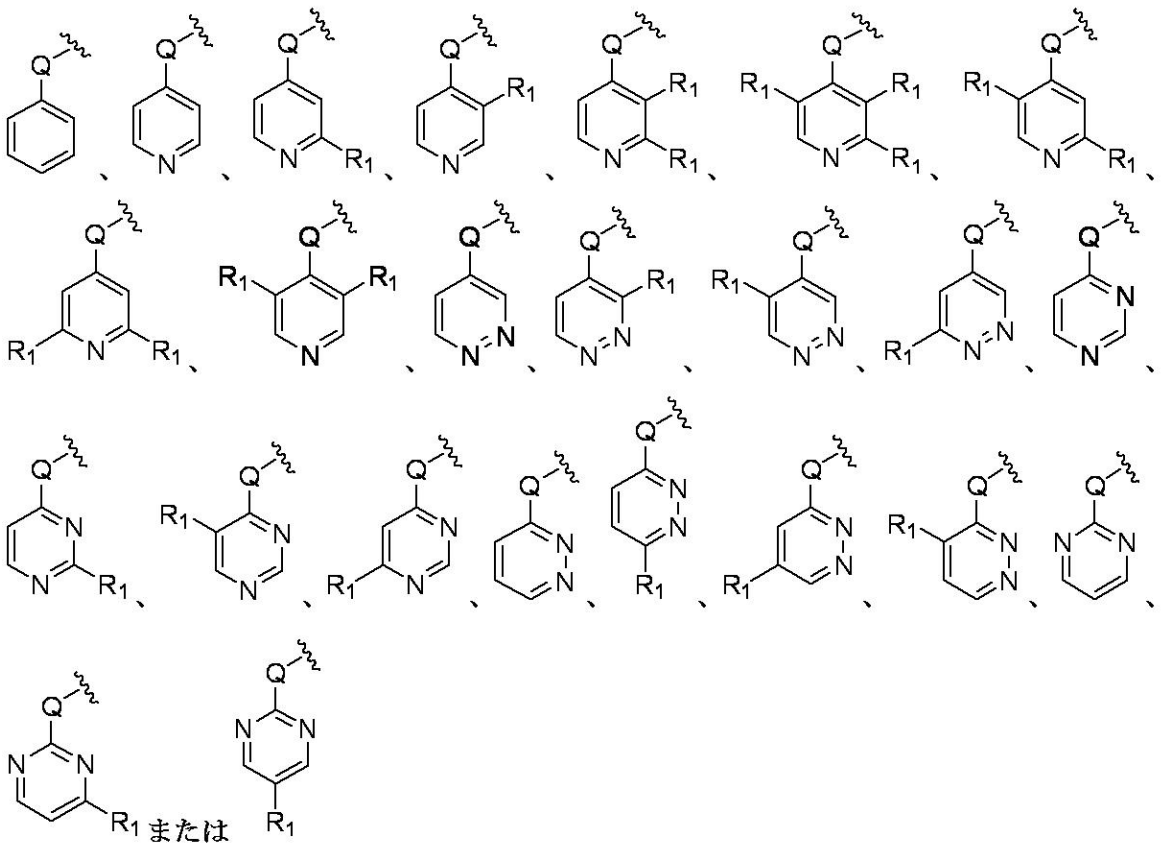
ここに開示する実施態様の何れかにおいて、構造部分

【化３０】



は

【化３１】

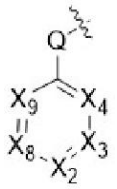


の構造を有する。

【００２５】

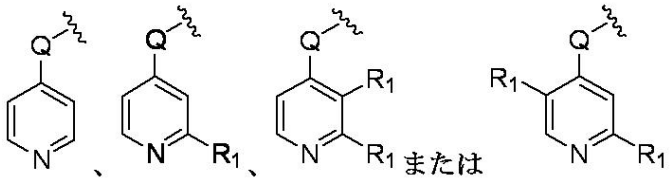
ここに開示する実施態様の何れかにおいて、構造部分

【化３２】



は

【化３３】



の構造を有する。

【００２６】

ここに開示する実施態様の何れかにおいて、ＱはＯである。

【００２７】

ここに開示する実施態様の何れかにおいて、ＱはＮＲａ、Ｎ(Ｃ＝Ｏ)ＲａまたはNSO_2R_aである。

【００２８】

ここに開示する実施態様の何れかにおいて、R_1は各場合独立してＨ、Ｄ、ハロゲン、ＯＲａ、Ｎ$(R_a)_2$、(C_1-C_6)アルキル、(C_1-C_6)アルキニル、(C_3-C_7)ヘテロシクロアルキル、(C_4-C_{10})ヘテロスピロアルキル、ハロゲン化(C_3-C_7)ヘテロシクロアルキル、アリール、(C_4-C_{10})ビシクロアルキル、－ＣＮ、－ＮＣ、N_3、NO_2、ＣＯＲａ、CO_2R_a、ＣＯＮ$(R_a)_2$、$-SO_2R_a$または$-SO_2N(R_a)_2$であり；ここで、(C_3-C_7)ヘテロシクロアルキルは場合により１以上の(C_1-C_6)アルキルで置換されている。

【００２９】

ここに開示する実施態様の何れかにおいて、R_1は各場合独立してＨ、ハロゲン、(C_1-C_6)アルキル、(C_3-C_7)ヘテロシクロアルキル、(C_4-C_{10})ヘテロスピロアルキル、ハロゲン化(C_3-C_7)ヘテロシクロアルキル、Ｎ$(R_a)_2$または－ＣＮであり；ここで、(C_3-C_7)ヘテロシクロアルキルは場合により１以上の(C_1-C_6)アルキルで置換されている。

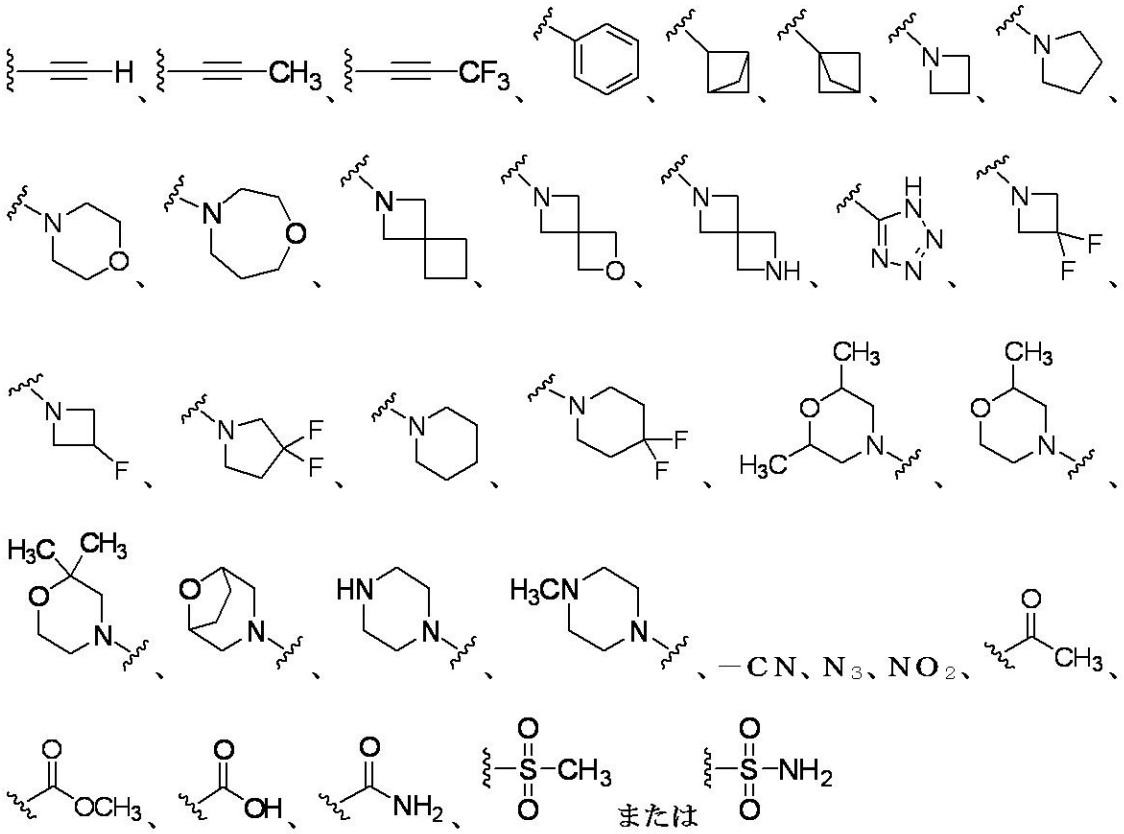
【００３０】

ここに開示する実施態様の何れかにおいて、R_1は各場合独立してＨ、(C_1-C_6)アルキル、(C_3-C_7)ヘテロシクロハロアルキルまたは(C_3-C_7)ヘテロシクロアルキルであり；ここで、(C_3-C_7)ヘテロシクロアルキルは場合により１以上の(C_1-C_6)アルキルで置換されている。

【００３１】

ここに開示する実施態様の何れかにおいて、R_1は各場合独立してＨ、Ｄ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、CH_3、OCH_3、NH_2、$NHCH_3$、Ｎ$(CH_3)_2$、

【化３４】

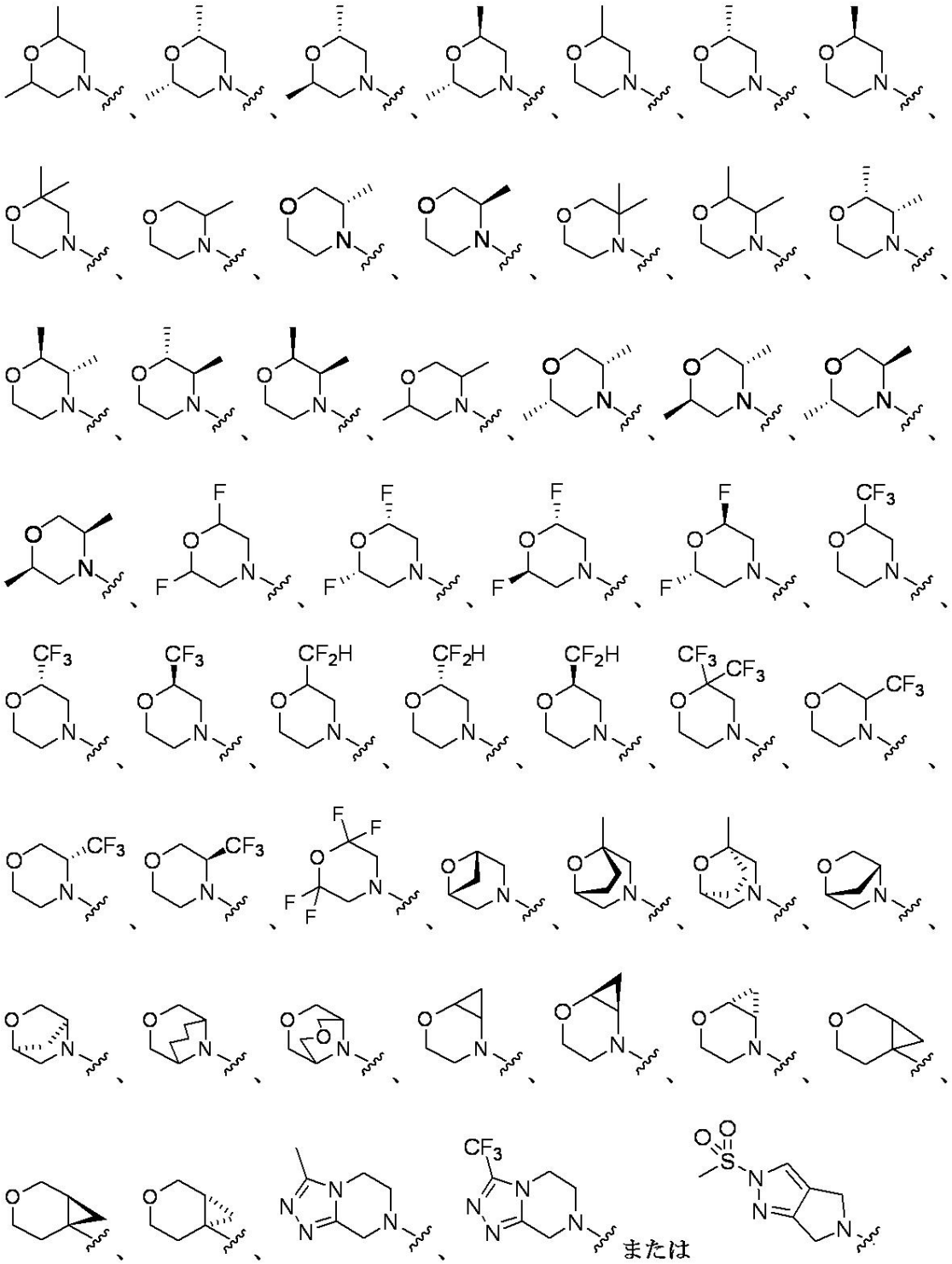


である。

【００３２】

ここに開示する実施態様の何れかにおいて、R_1の少なくとも１個は

【化３５】



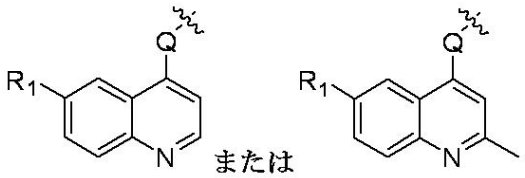
である。ここに開示する実施態様の何れかにおいて、

【化３６】

Ⓐ

は

【化３７】

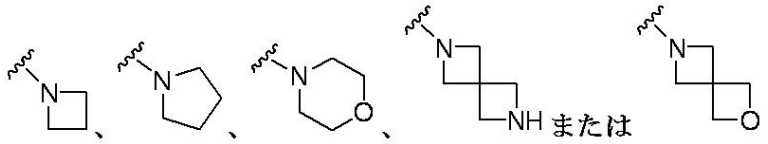


である。

【００３３】

ここに開示する実施態様の何れかにおいて、R_1は各場合独立してＨ、Ｄ、Ｆ、CH_3、NH_2、$NHCH_3$、$N(CH_3)_2$、

【化３８】

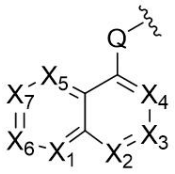


である。

【００３４】

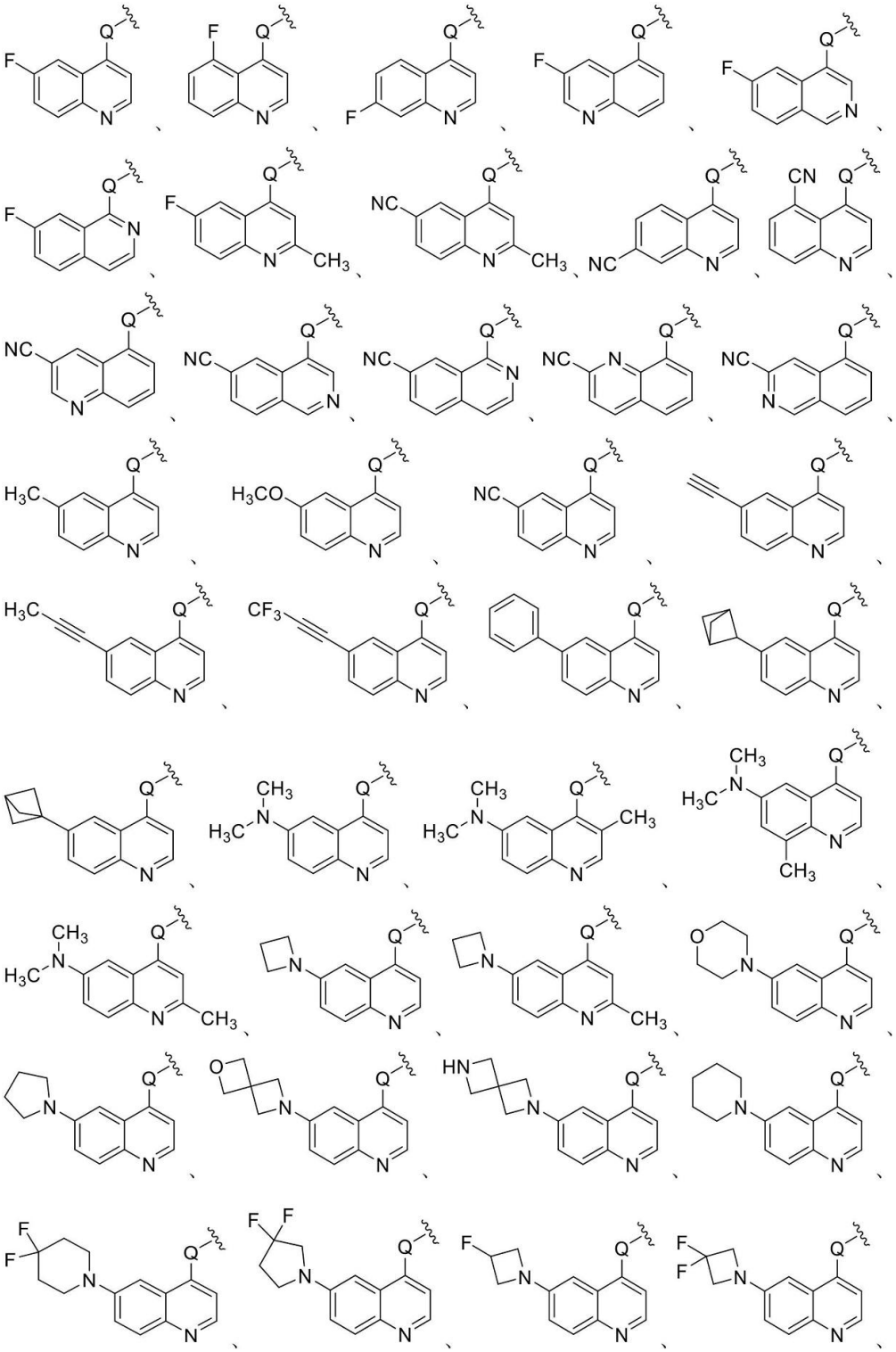
ここに開示する実施態様の何れかにおいて、構造部分

【化３９】

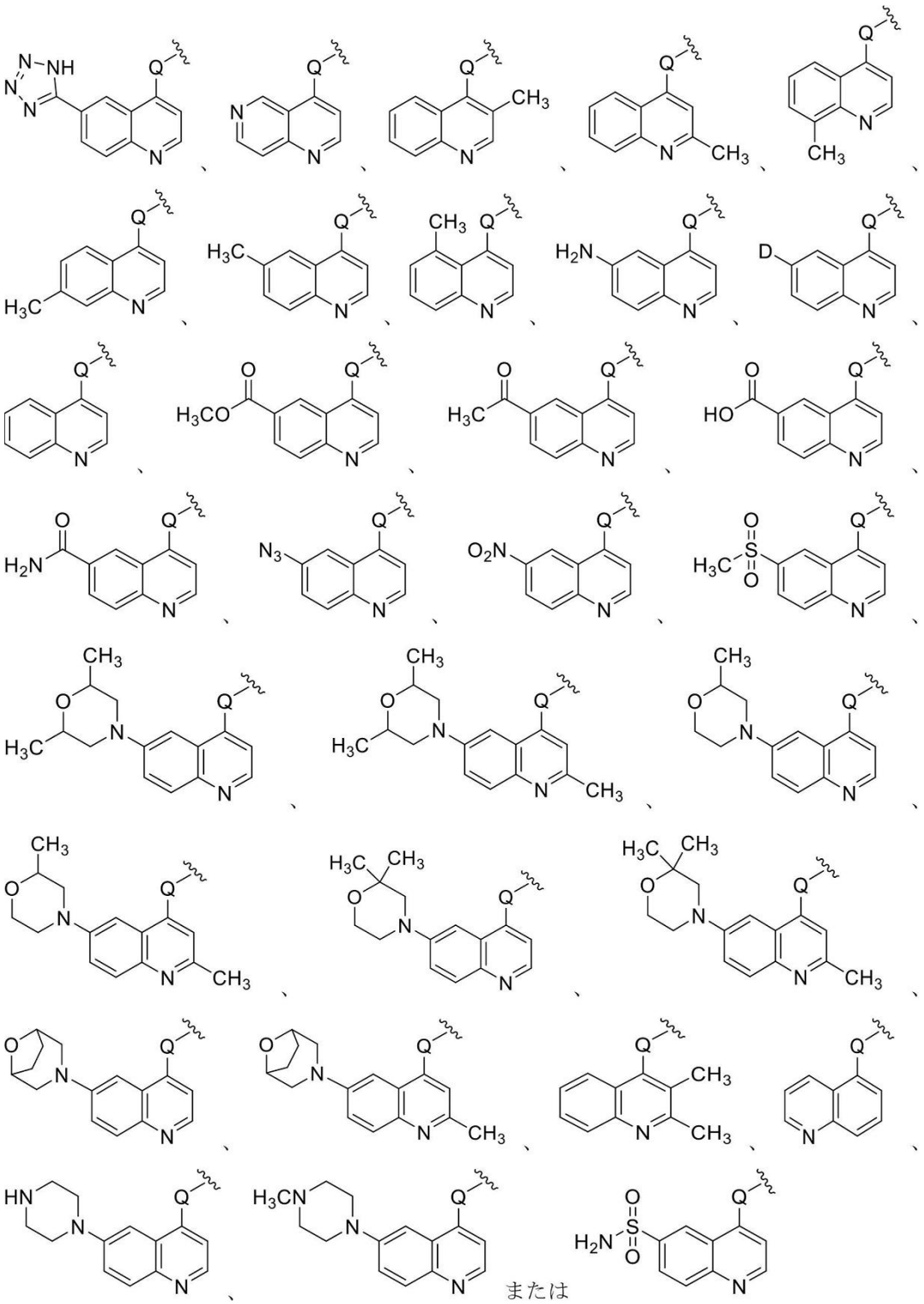


は

【化４０】



【化４１】



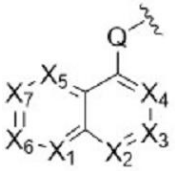
または

の構造を有し、ここで、ＱはＯまたはＮＨである。

【００３５】

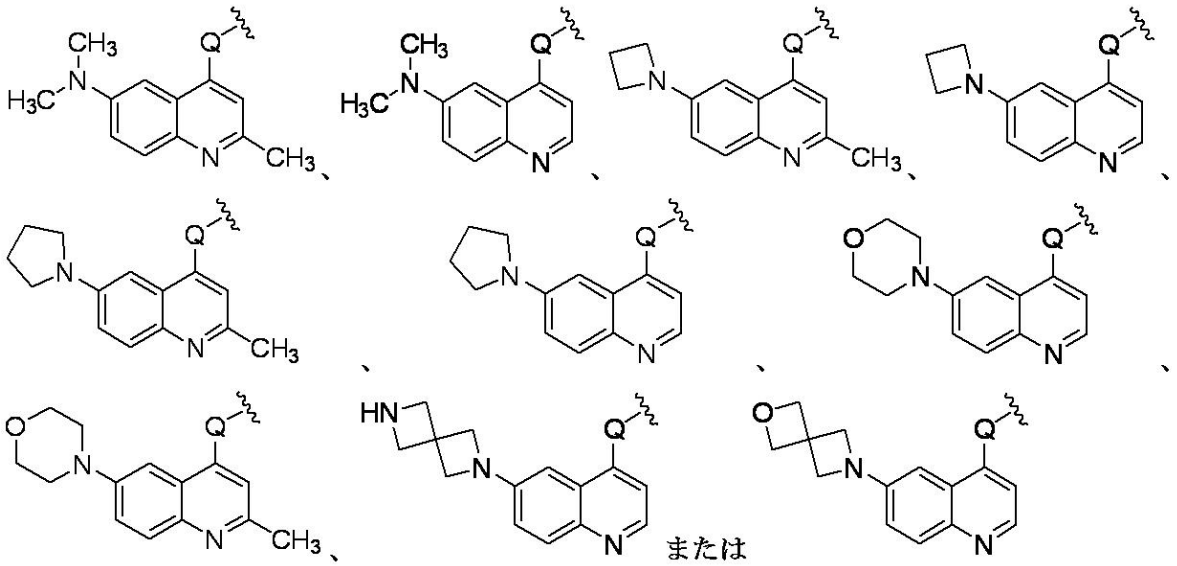
ここに開示する実施態様の何れかにおいて、構造部分

【化４２】



は

【化４３】

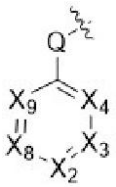


の構造を有し、ここで、ＱはＯまたはＮＨである。

【００３６】

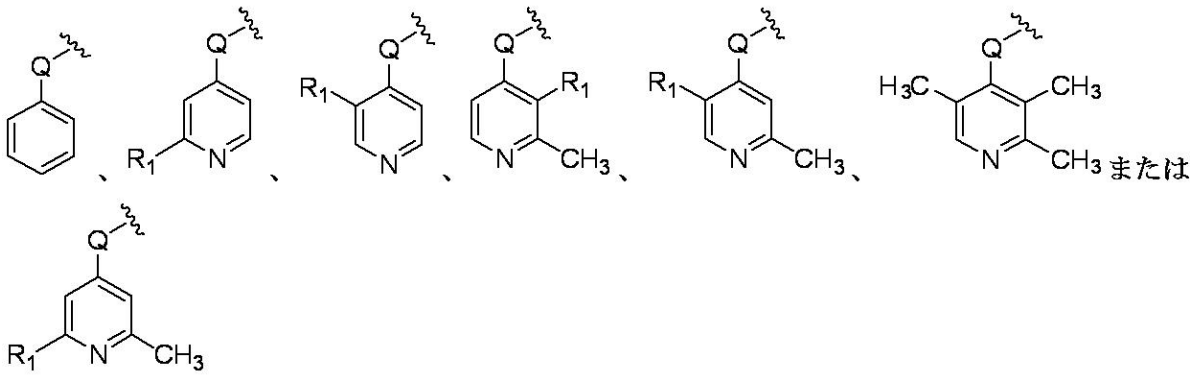
ここに開示する実施態様の何れかにおいて、構造部分

【化４４】



は

【化４５】

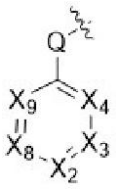


の構造を有し、ここで、ＱはＯまたはＮＨであり、Ｒ１はＨ、(Ｃ１－Ｃ６)アルキル、(Ｃ３－Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、ハロゲン化(Ｃ３－Ｃ７)ヘテロシクロアルキルまたはハロゲンである。

【００３７】

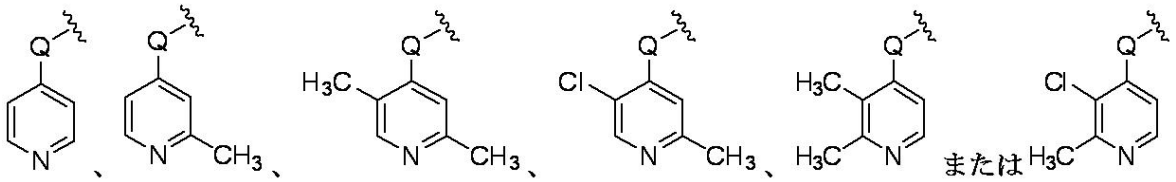
ここに開示する実施態様の何れかにおいて、構造部分

【化４６】



は

【化４７】

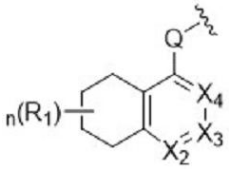


の構造を有し、ここで、ＱはＯまたはＮＨである。

【００３８】

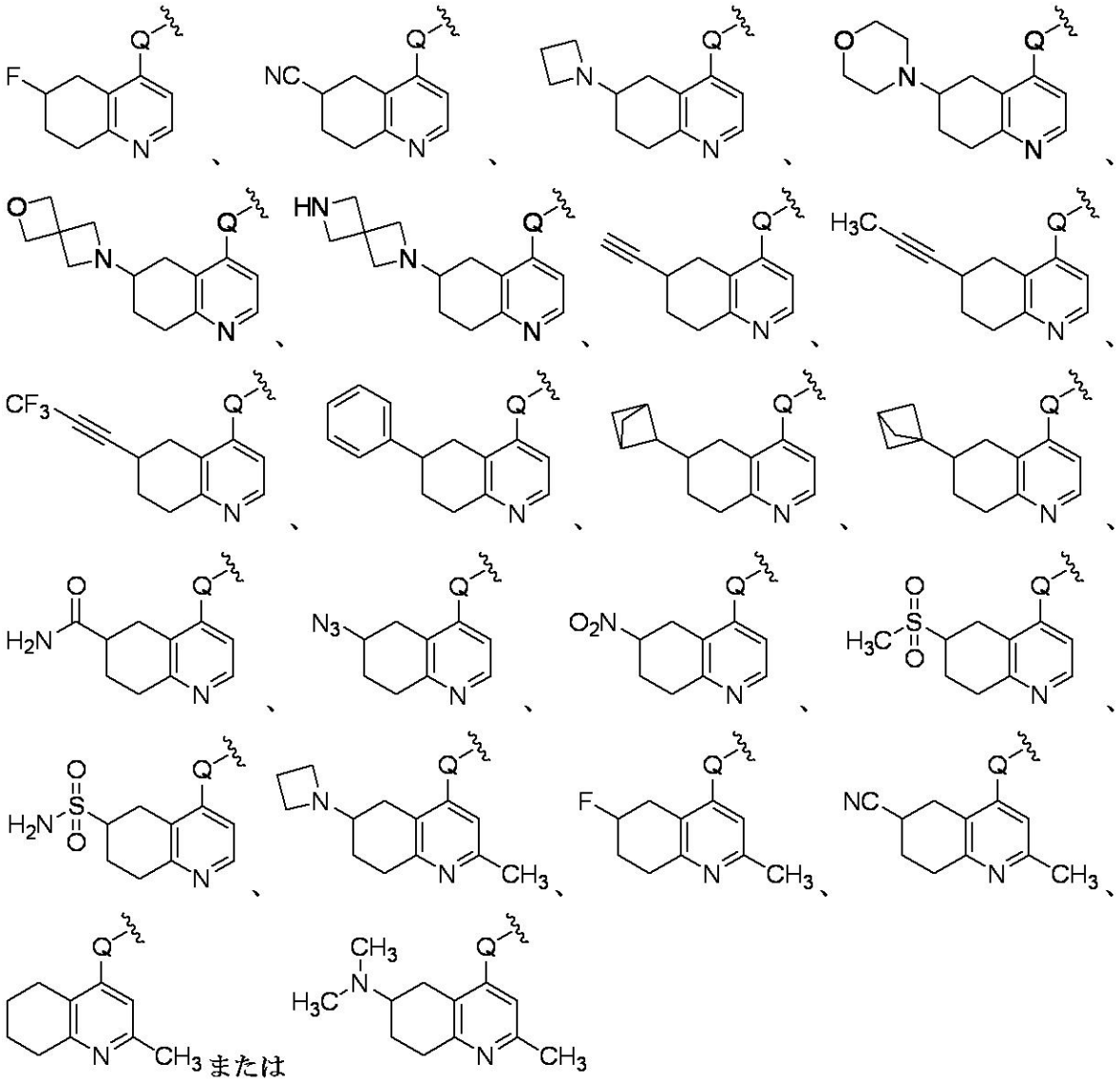
ここに開示する実施態様の何れかにおいて、構造部分

【化４８】



は

【化４９】



の構造を有し、ここで、ＱはＯまたはＮＨである。

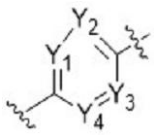
【００３９】

ここに開示する実施態様の何れかにおいて、化合物は式Ｉａの式を有する。

【００４０】

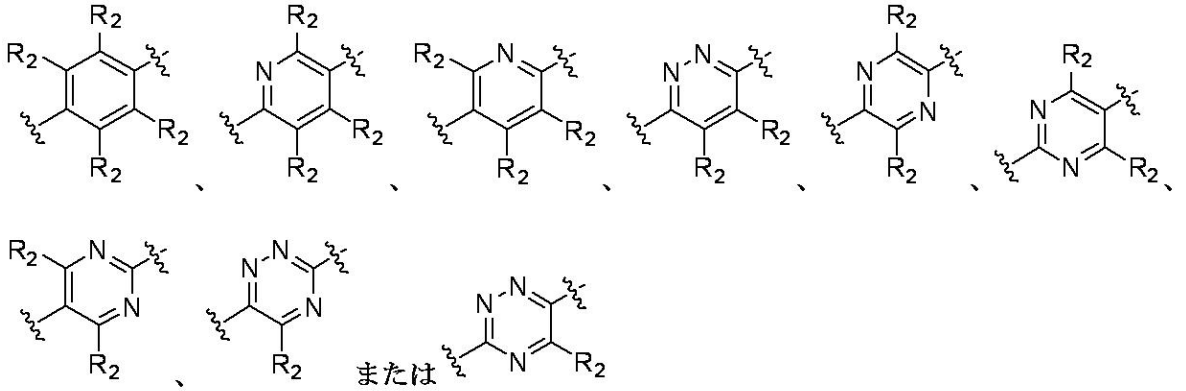
ここに開示する実施態様の何れかにおいて、構造部分

【化５０】



は

【化５１】

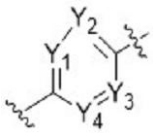


の構造を有する。

【００４１】

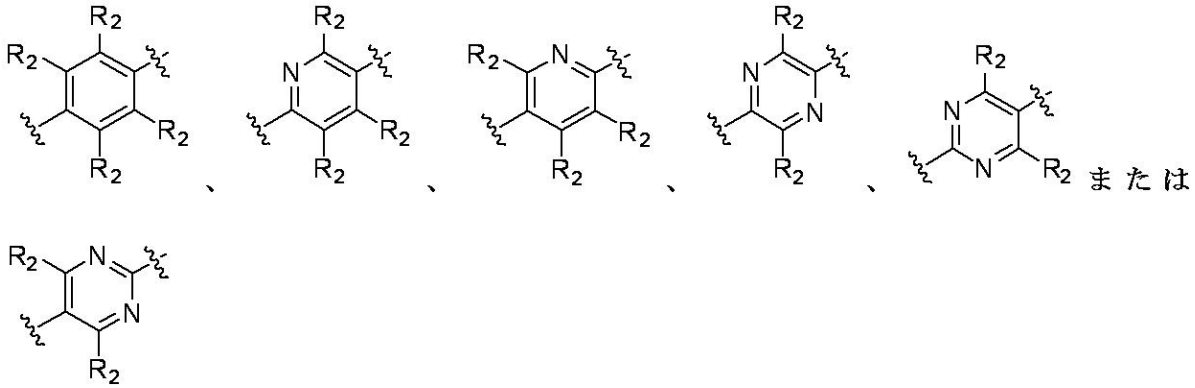
ここに開示する実施態様の何れかにおいて、構造部分

【化５２】



は

【化５３】



の構造を有する。

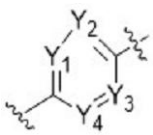
【００４２】

ここに開示する実施態様の何れかにおいて、R_2は各場合独立してH、ハロゲン、CH_3、CF_3、OH、NH_2、$-NHCH_3$または$-N(CH_3)_2$である。

【００４３】

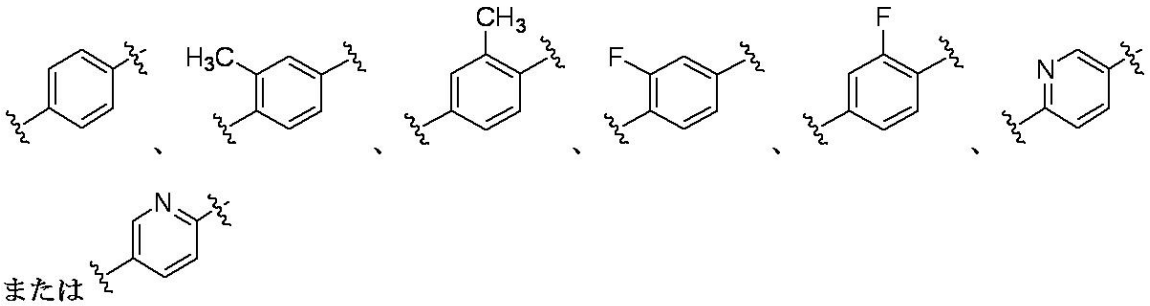
ここに開示する実施態様の何れかにおいて、構造部分

【化５４】



は

【化５５】

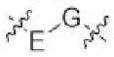


の構造を有する。

【００４４】

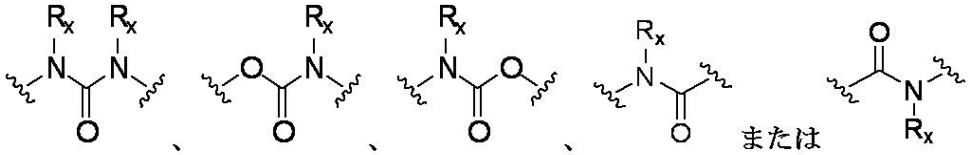
ここに開示する実施態様の何れかにおいて、構造部分

【化５６】



は

【化５７】



の構造を有する。

【００４５】

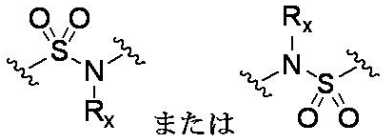
ここに開示する実施態様の何れかにおいて、構造部分

【化５８】



は

【化５９】

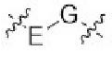


の構造を有する。

【００４６】

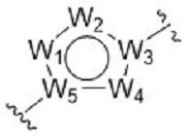
ここに開示する実施態様の何れかにおいて、構造部分

【化６０】



は

【化６１】



の構造を有する。

【００４７】

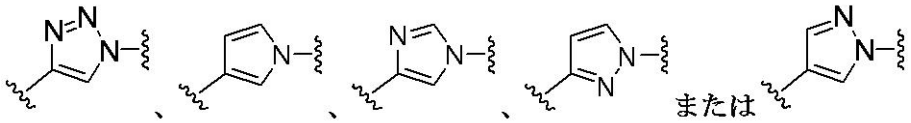
ここに開示する実施態様の何れかにおいて、構造部分

【化６２】



は

【化６３】

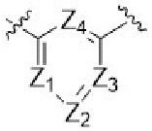


の構造を有する。

【００４８】

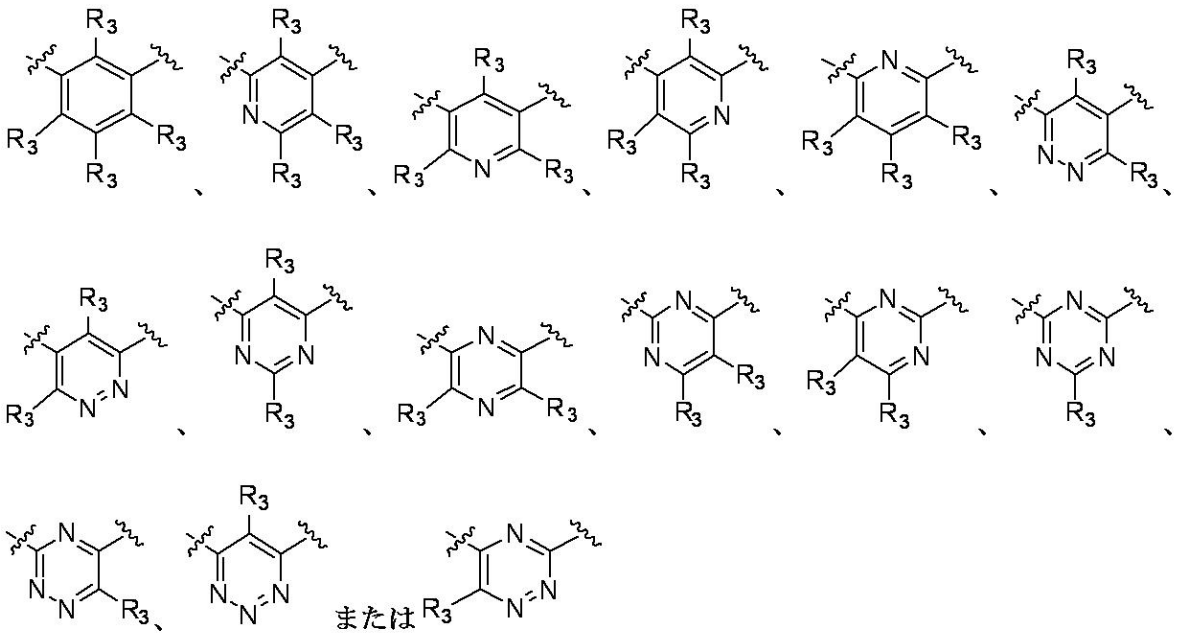
ここに開示する実施態様の何れかにおいて、構造部分

【化６４】



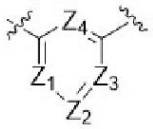
は

【化６５】

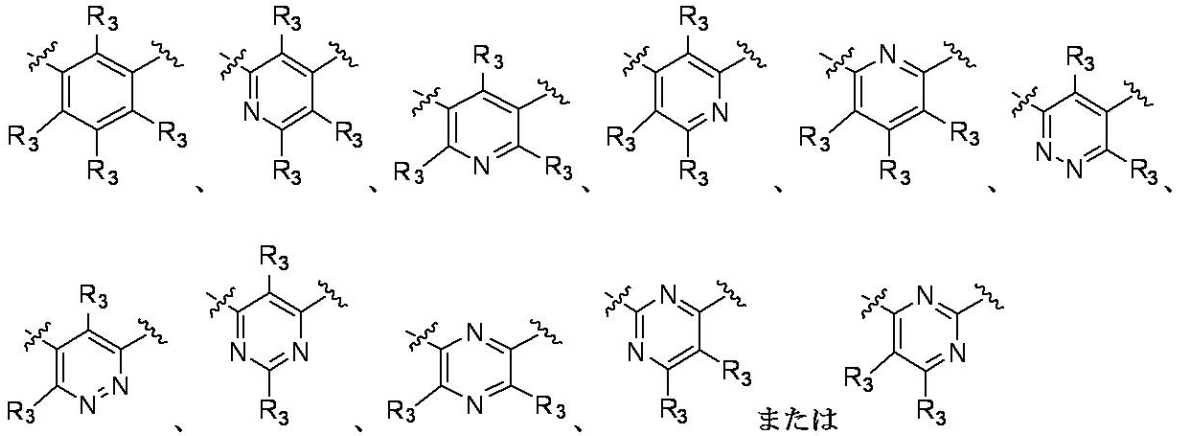


の構造を有する。

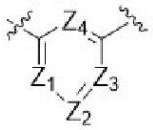
【００４９】
ここに開示する実施態様の何れかにおいて、構造部分
【化６６】



は
【化６７】

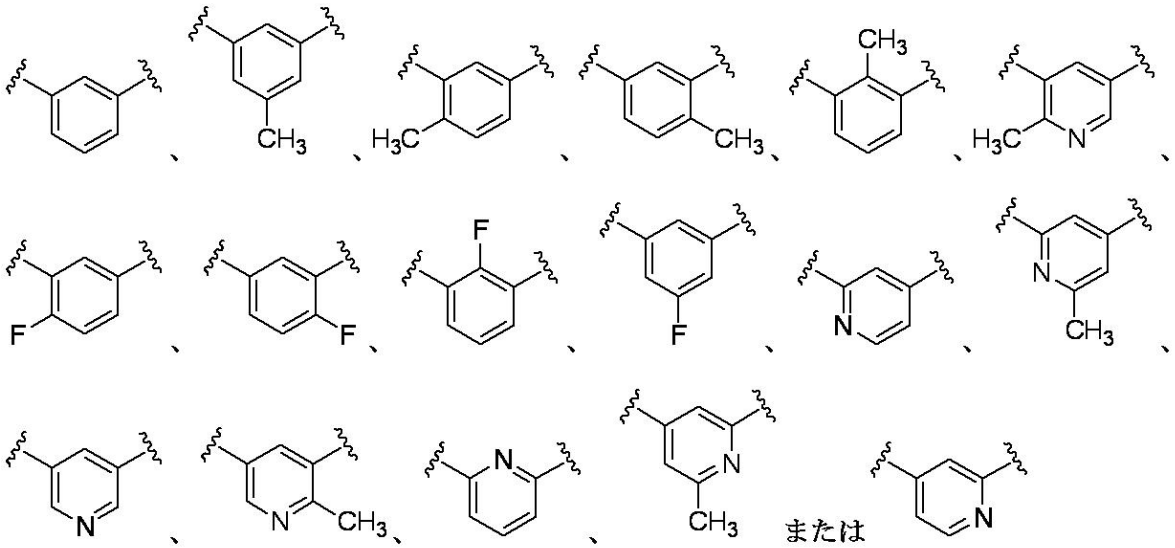


の構造を有する。
【００５０】
ここに開示する実施態様の何れかにおいて、R_3は各場合H、ハロゲン、CH_3、CF_3、OH、NH_2、－NHCH$_3$または－N(CH_3)$_2$である。
【００５１】
ここに開示する実施態様の何れかにおいて、構造部分
【化６８】



は

【化６９】

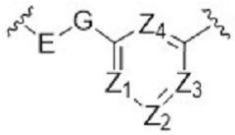


の構造を有する。

【００５２】

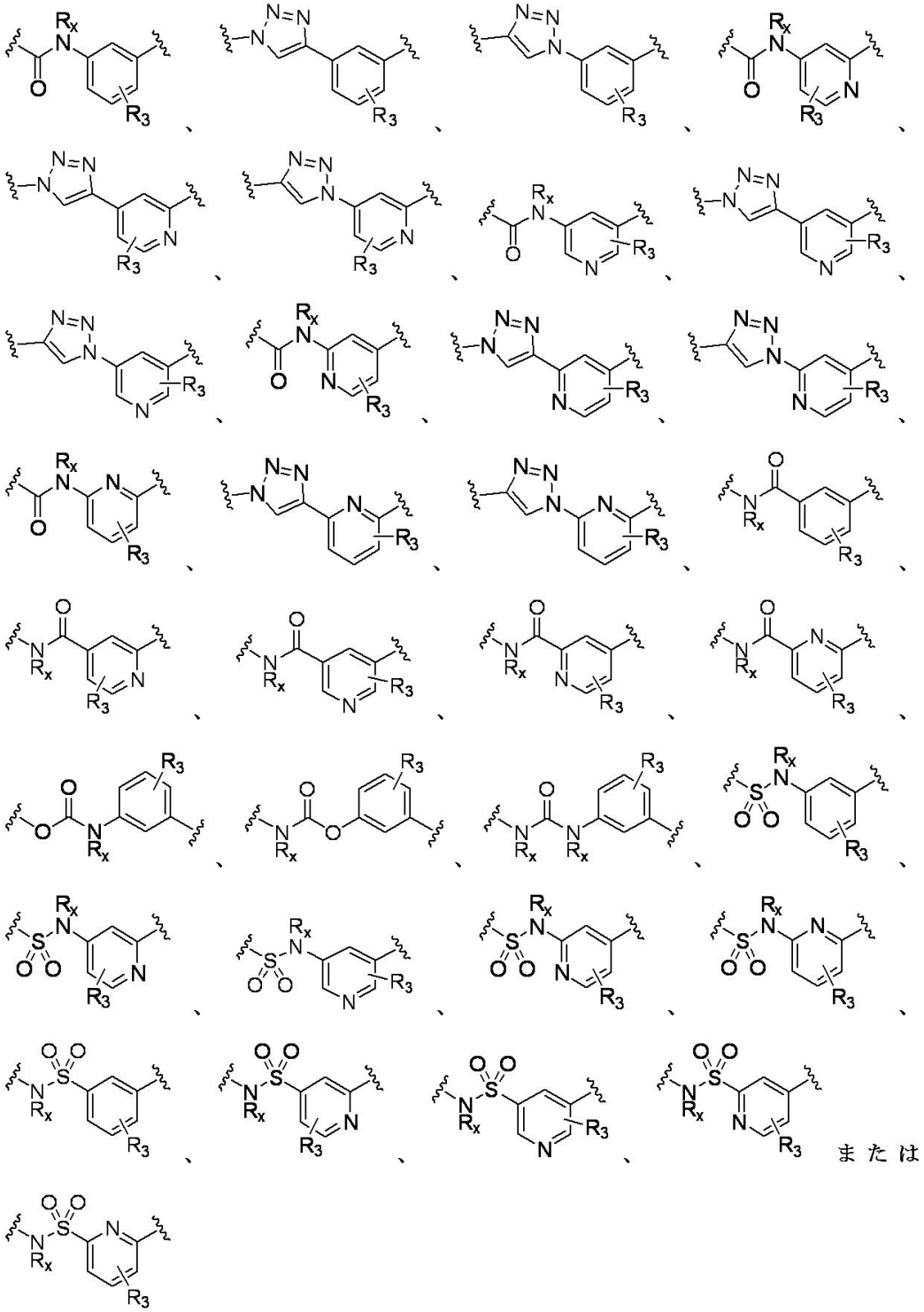
ここに開示する実施態様の何れかにおいて、構造部分

【化７０】



は

【化７１】

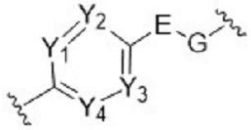


の構造を有し、ここで、R_3はＨ、CH_3、ＯＨ、ハロゲンまたはNH_2であり；そしてR_xはＨ、CH_3またはCH_2CH_3である。

【００５３】

ここに開示する実施態様の何れかにおいて、構造部分

【化７２】



は

【化７３】

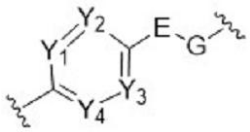


の構造を有し、ここで、ｍは各場合独立して１または２であり、ＪはＣ(Ｒｙ)２であり、Ｒｙは各場合独立してＨ、(Ｃ１－Ｃ６)アルキル、ＯＨ、Ｏ(Ｃ１－Ｃ６)アルキルまたはハロゲンである。

【００５４】

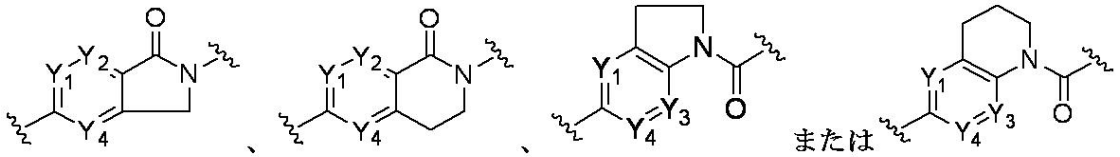
ここに開示する実施態様の何れかにおいて、構造部分

【化７４】



は

【化７５】

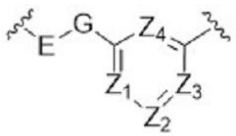


の構造を有し、ここで、Ｙ１、Ｙ２、Ｙ３およびＹ４は各々独立してＮ、ＣＨ、ＣＣＨ３またはＣＦである。

【００５５】

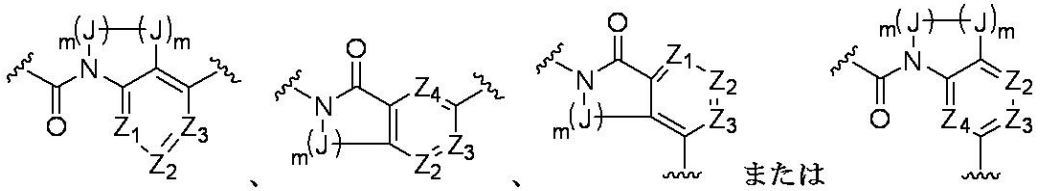
ここに開示する実施態様の何れかにおいて、構造部分

【化７６】



は

【化７７】

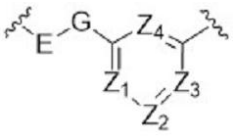


の構造を有し、ここで、ｍは各場合独立して１または２であり、ＪはＣ(Ｒｚ)２であり、Ｒｚは各場合独立してＨ、(Ｃ１－Ｃ６)アルキル、ＯＨ、Ｏ(Ｃ１－Ｃ６)アルキルまたはハロゲンである。

【００５６】

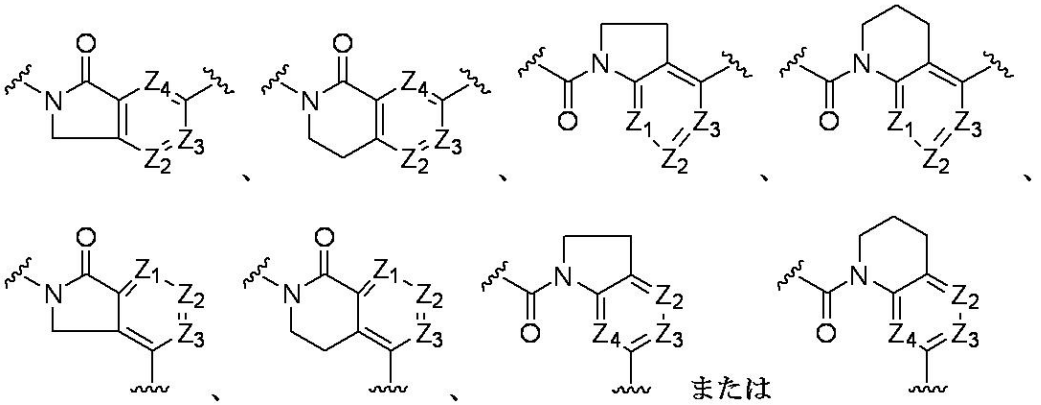
ここに開示する実施態様の何れかにおいて、構造部分

【化７８】



は

【化７９】



の構造を有し、ここで、Z_1、Z_2、Z_3およびZ_4は各々独立してＮ、ＣＨ、ＣＣＨ$_3$またはＣＦである。

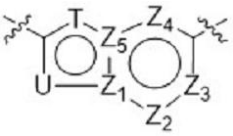
【００５７】

ここに開示する実施態様の何れかにおいて、化合物は式Ｉｂの式を有する。

【００５８】

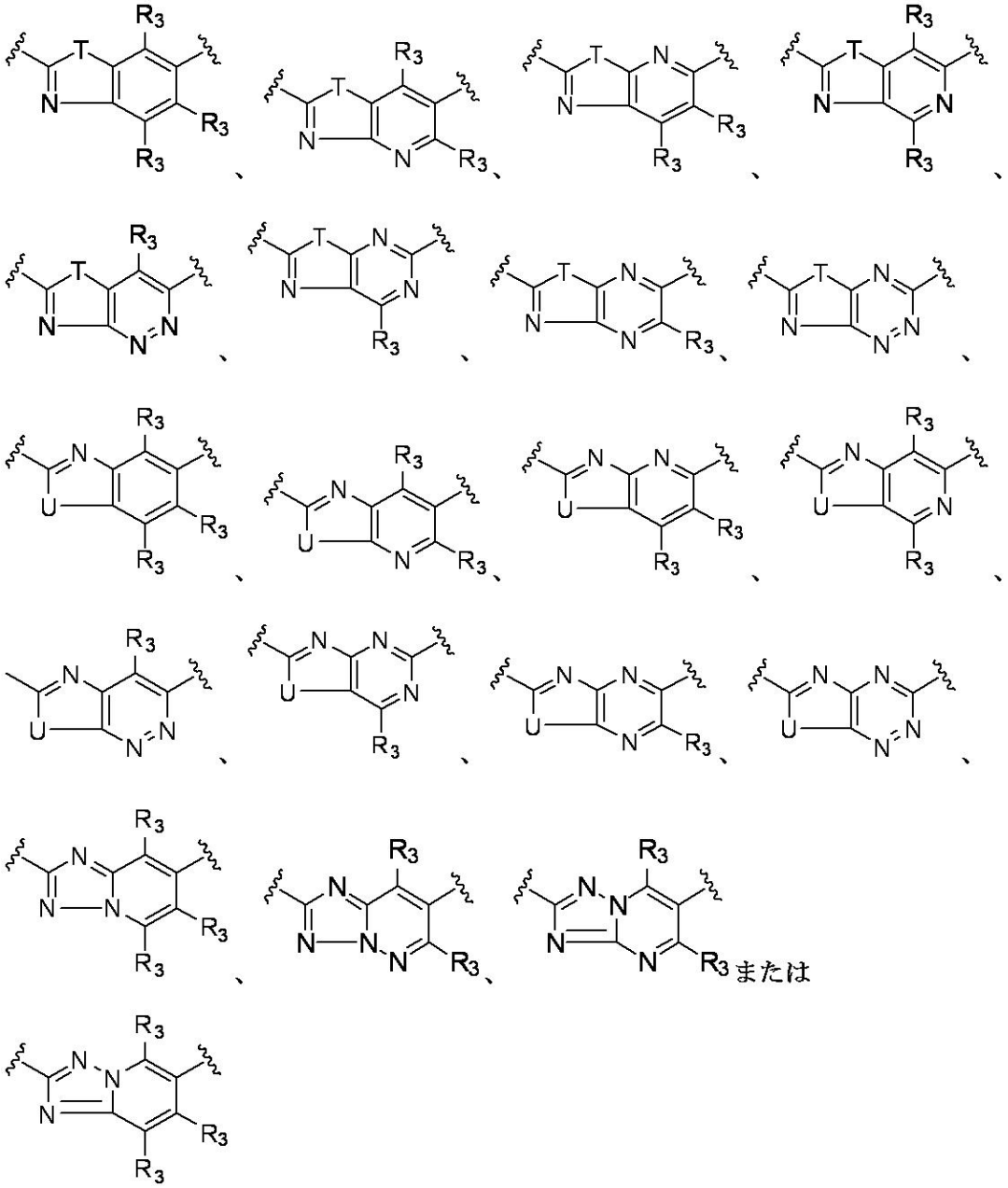
ここに開示する実施態様の何れかにおいて、構造部分

【化８０】



は

【化８１】

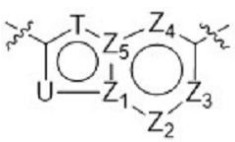


の構造を有し、ここで、ＴおよびＵは各場合独立して原子価により可能であるＯ、Ｎ、ＮＲａ、Ｎ(Ｃ＝Ｏ)Ｒａ、ＮＣ(Ｒｂ)２ＯＰ(＝Ｏ)(ＯＲｂ)２またはＮＳＯ２Ｒａである。

【００５９】

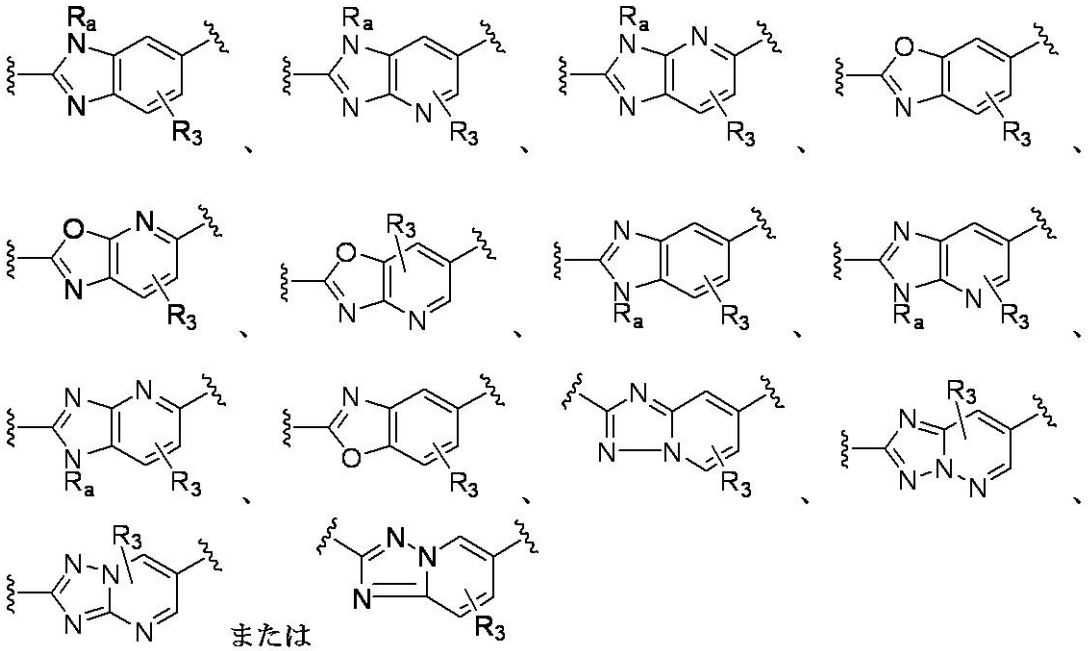
ここに開示する実施態様の何れかにおいて、構造部分

【化８２】



は

【化８３】

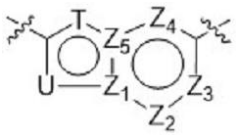


の構造を有し、ここで、R_3はＨ、CH_3、ＯＨ、ハロゲンまたはNH_2であり；そしてR_aはＨ、CH_3またはCH_2CH_3である。

【００６０】

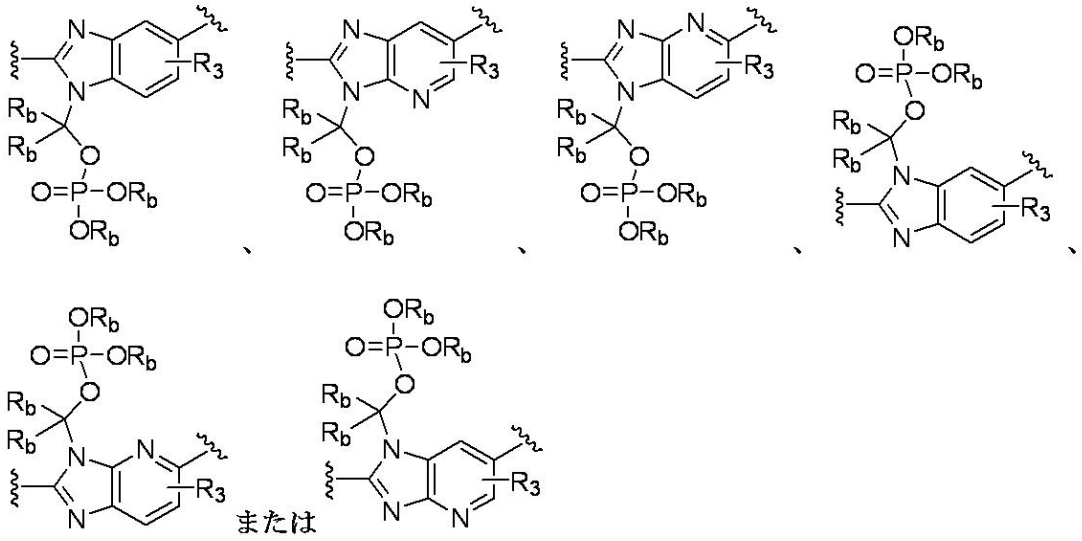
ここに開示する実施態様の何れかにおいて、構造部分

【化８４】



は

【化８５】



の構造を有する。

【００６１】

ここに開示する実施態様の何れかにおいて、R_bは各場合独立してＨまたは(C_1－C_6

)アルキルである。

【００６２】

ここに開示する実施態様の何れかにおいて、R_bは各場合独立してH、CH_3、CH_2CH_3または$CH(CH_3)_2$である。

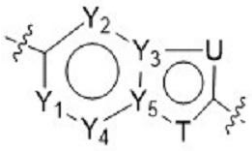
【００６３】

ここに開示する実施態様の何れかにおいて、化合物は式Ｉｃの式を有する。

【００６４】

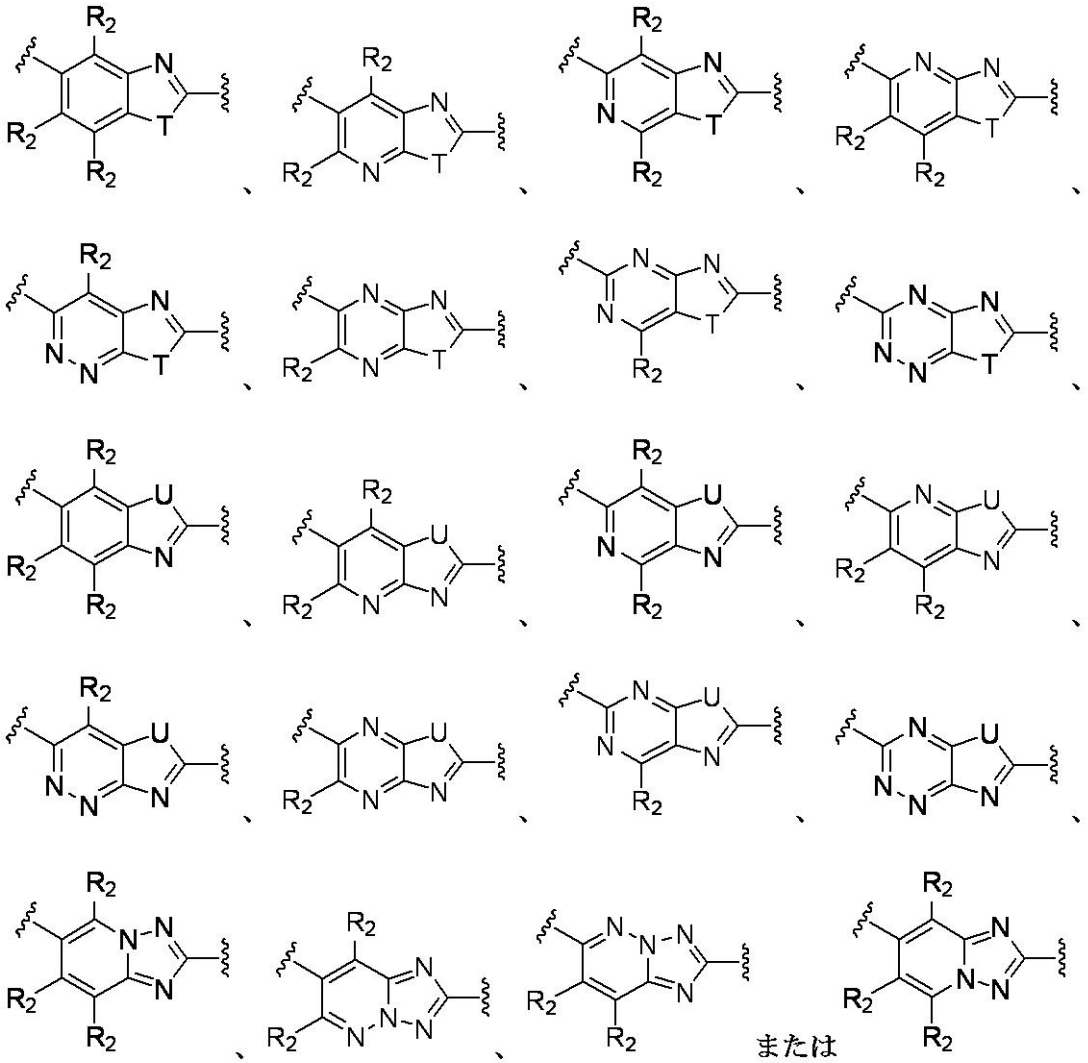
ここに開示する実施態様の何れかにおいて、構造部分

【化８６】



は

【化８７】

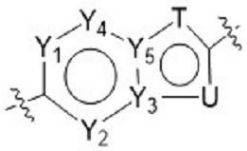


の構造を有し、ここで、ＴおよびＵは各場合独立して原子価により可能であるＯ、Ｎ、NR_a、$N(C=O)R_a$、$NC(R_b)_2OP(=O)(OR_b)_2$またはNSO_2R_aである。

【００６５】

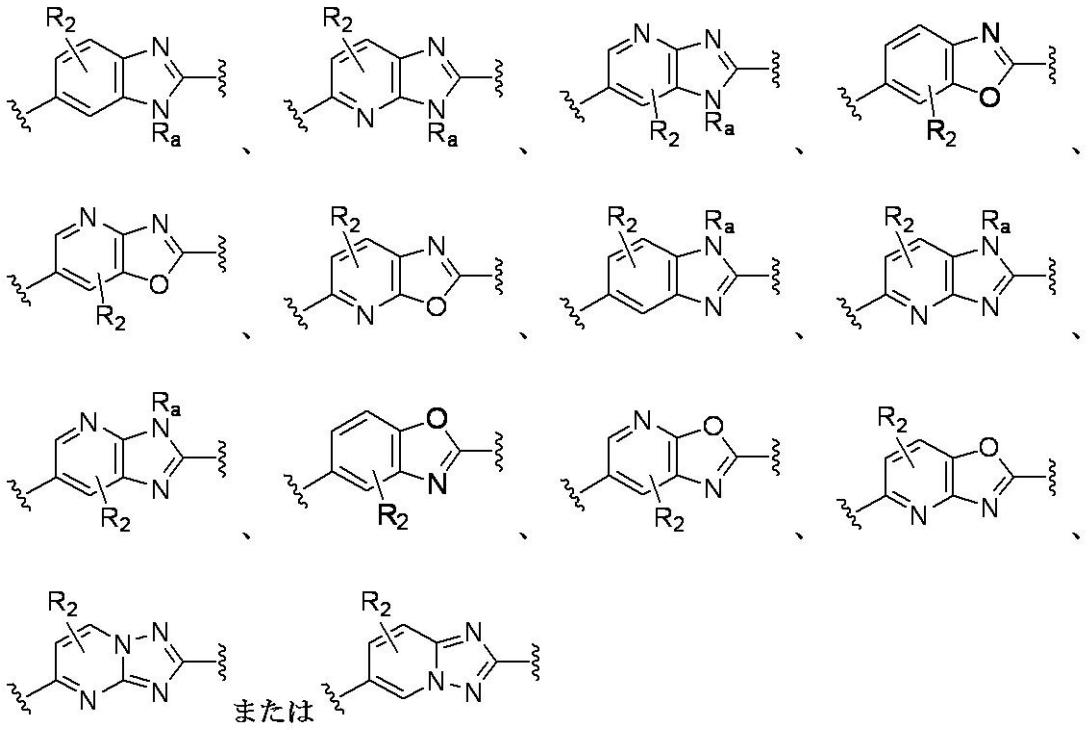
ここに開示する実施態様の何れかにおいて、構造部分

【化８８】



は

【化８９】

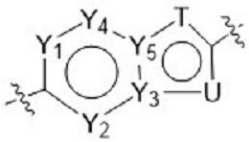


の構造を有し、ここで、R_2はＨ、CH_3、ＯＨ、ハロゲンまたはNH_2であり；そしてR_aはＨ、CH_3またはCH_2CH_3である。

【００６６】

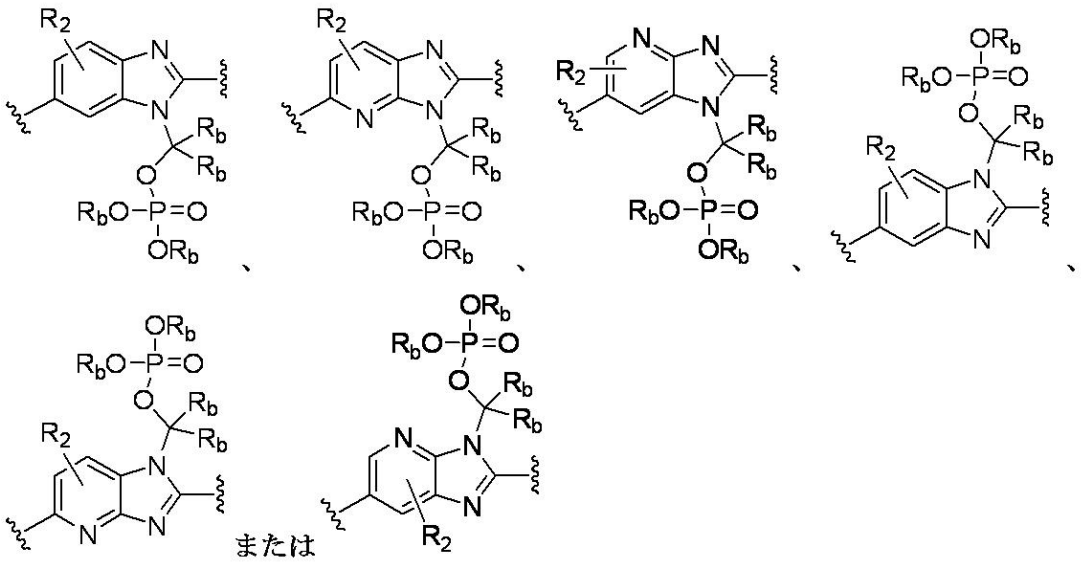
ここに開示する実施態様の何れかにおいて、構造部分

【化９０】



は

【化９１】



の構造を有する。

【００６７】

ここに開示する実施態様の何れかにおいて、R_bは各場合独立してＨまたは(C_1－C_6)アルキルである。

【００６８】

ここに開示する実施態様の何れかにおいて、R_bは各場合独立してＨ、CH_3、CH_2CH_3または$CH(CH_3)_2$である。

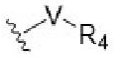
【００６９】

ここに開示する実施態様の何れかにおいて、R_2は各場合独立してＨ、CH_3、ＯＨ、NH_2またはハロゲンである。

【００７０】

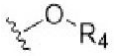
ここに開示する実施態様の何れかにおいて、構造部分

【化９２】



は

【化９３】

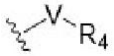


の構造を有する。

【００７１】

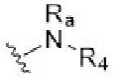
ここに開示する実施態様の何れかにおいて、構造部分

【化９４】



は

【化９５】

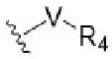


の構造を有する。

【００７２】

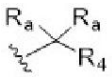
ここに開示する実施態様の何れかにおいて、構造部分

【化９６】



は

【化９７】

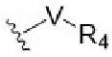


の構造を有する。

【００７３】

ここに開示する実施態様の何れかにおいて、構造部分

【化９８】



のＶおよびＲ４は、一体となって(Ｃ４－Ｃ１０)ヘテロスピロアルキルを形成する。

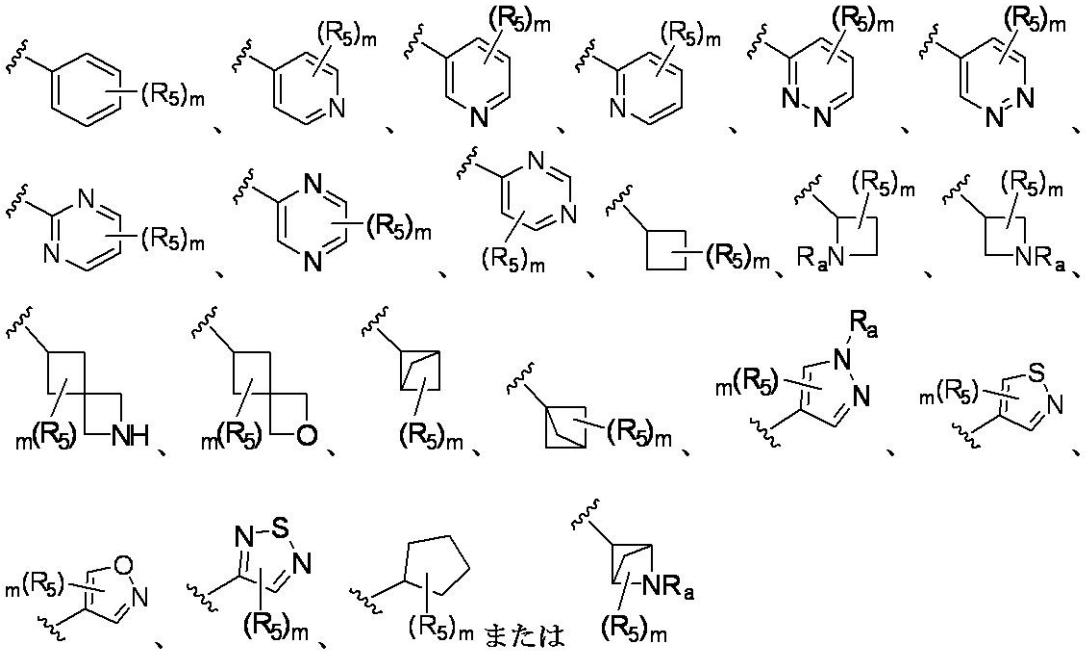
【００７４】

ここに開示する実施態様の何れかにおいて、Ｖは不在である。

【００７５】

ここに開示する実施態様の何れかにおいて、Ｒ４は(Ｃ１－Ｃ６)アルキル、

【化９９】

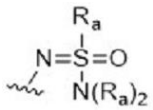


であり、ここで、ｍは０～３の整数である。

【００７６】

ここに開示する実施態様の何れかにおいて、Ｒ５は各場合独立してＨ、(Ｃ１－Ｃ６)アルキル、ハロゲン、ＯＲａ、ＯＨ、ＮＨ２、Ｎ(Ｒａ)ＣＯＲａ、ＣＮ、ＣＦ３、(Ｃ１－Ｃ６)ハロアルキルまたは

【化１００】

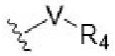


であり、Ｒａは各場合独立してＨ、(Ｃ２－Ｃ６)アルケニルまたは(Ｃ１－Ｃ６)アルキルである。

【００７７】

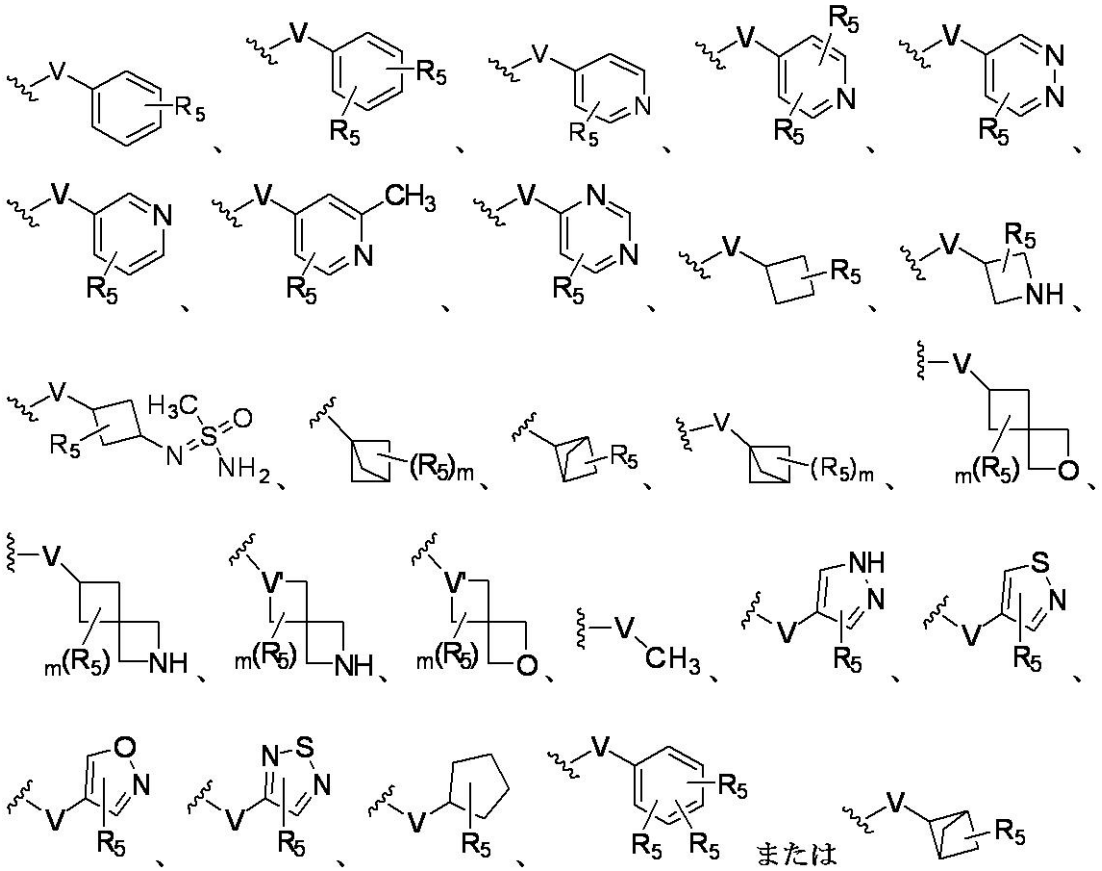
ここに開示する実施態様の何れかにおいて、構造部分

【化１０１】



は

【化１０２】

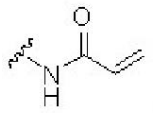


の構造を有し、ここで、ＶはＣ(Ｒａ)２、Ｏ、ＮＲａ、Ｎ(Ｃ＝Ｏ)ＲａまたはＮＳＯ２Ｒａであり、Ｖ’はＣＲａまたはＮである。

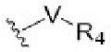
【００７８】

ここに開示する実施態様の何れかにおいて、Ｒ５は各場合独立してＨ、ＣＨ３、ハロゲン、ＯＨ、ＣＮ、

【化１０３】

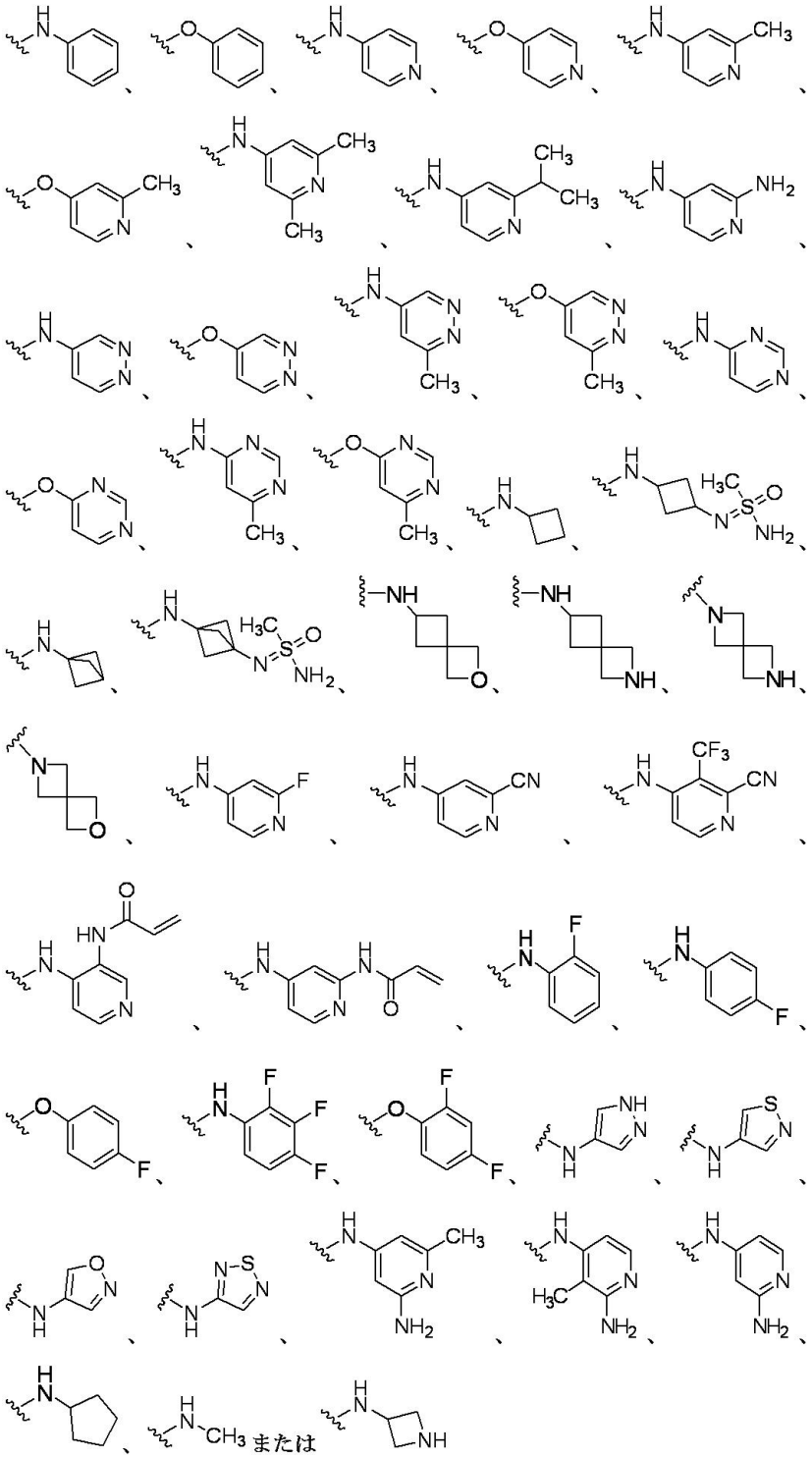


ＣＦ３、(Ｃ１－Ｃ６)ハロアルキルまたはＮＨ２である。
【００７９】
ここに開示する実施態様の何れかにおいて、Ｒａは各場合独立してＨ、(Ｃ２－Ｃ６)アルケニルまたは(Ｃ１－Ｃ６)アルキルである。
【００８０】
ここに開示する実施態様の何れかにおいて、Ｒａは各場合Ｈ、ＣＨ３またはＣＨ２ＣＨ３である。
【００８１】
ここに開示する実施態様の何れかにおいて、構造部分
【化１０４】



は

【化１０５】

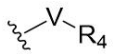


の構造を有する。

【００８２】

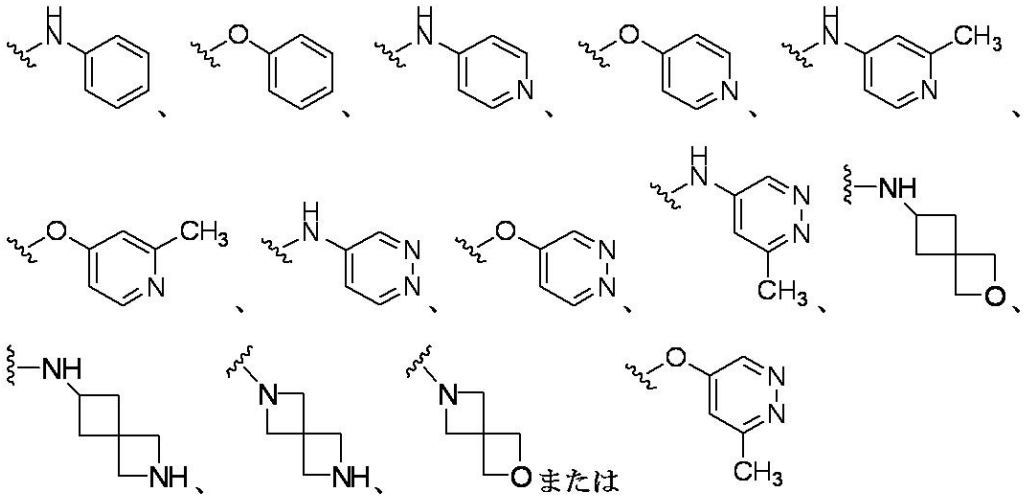
ここに開示する実施態様の何れかにおいて、構造部分

【化１０６】



は

【化１０７】

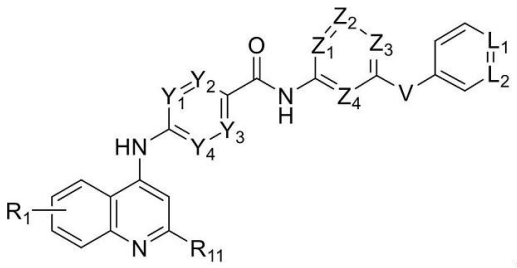
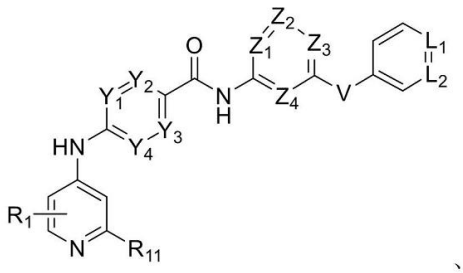
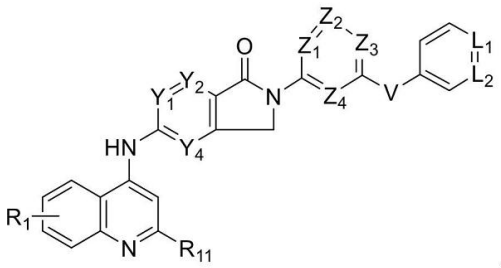
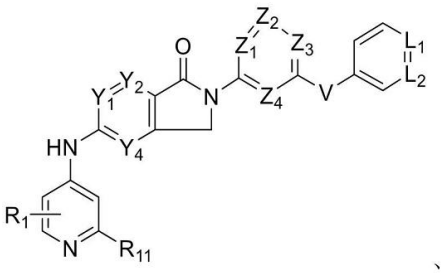
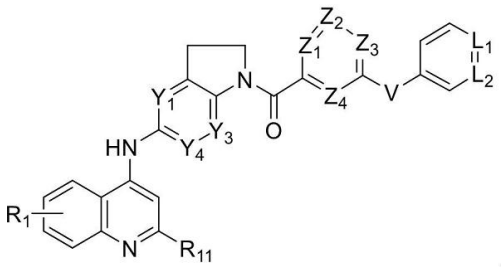
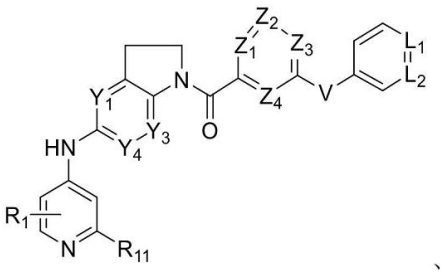
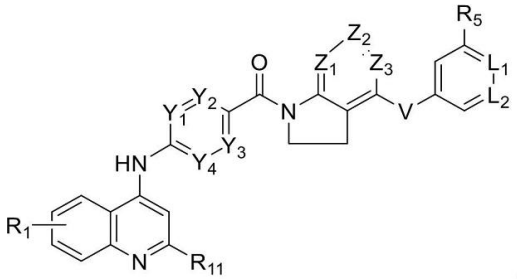
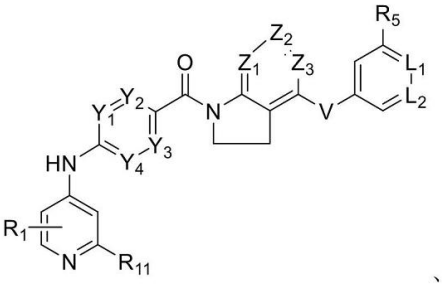
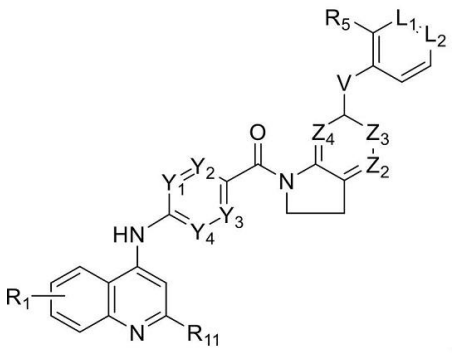
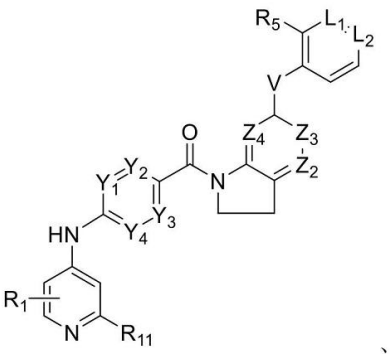


の構造を有する。

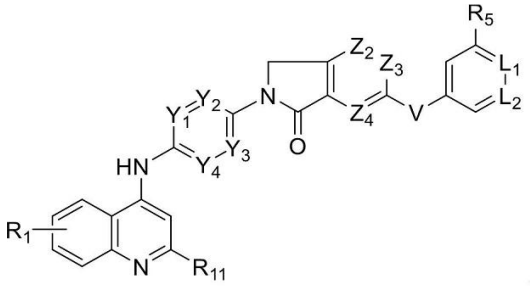
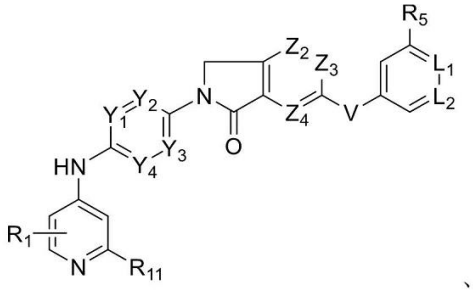
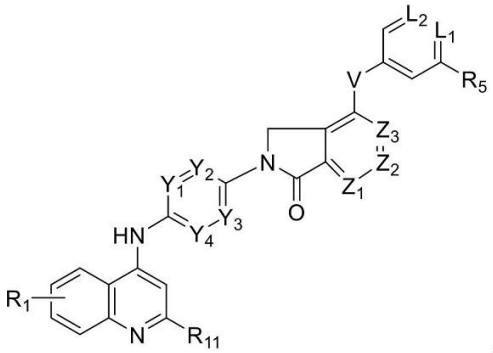
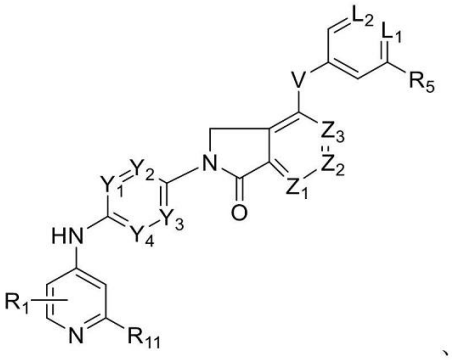
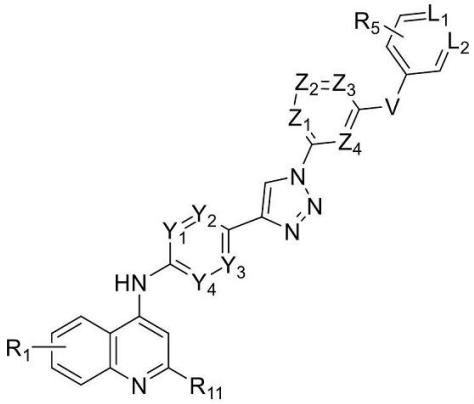
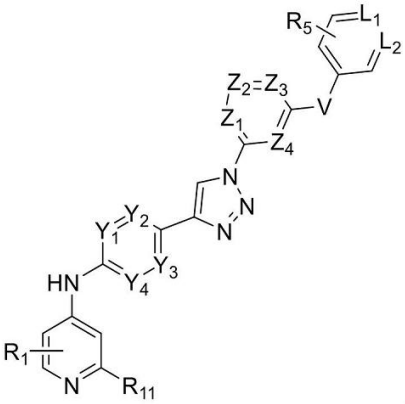
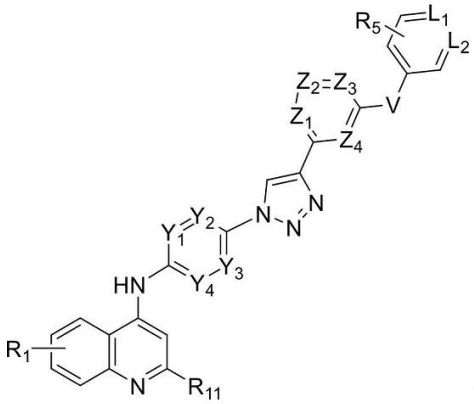
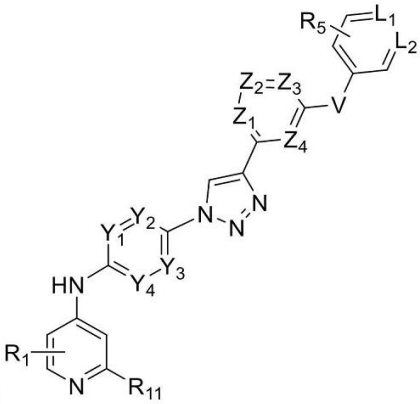
【００８３】

ここに開示する実施態様の何れかにおいて、式Ｉａの化合物は

【化１０８】


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

【化１０９】

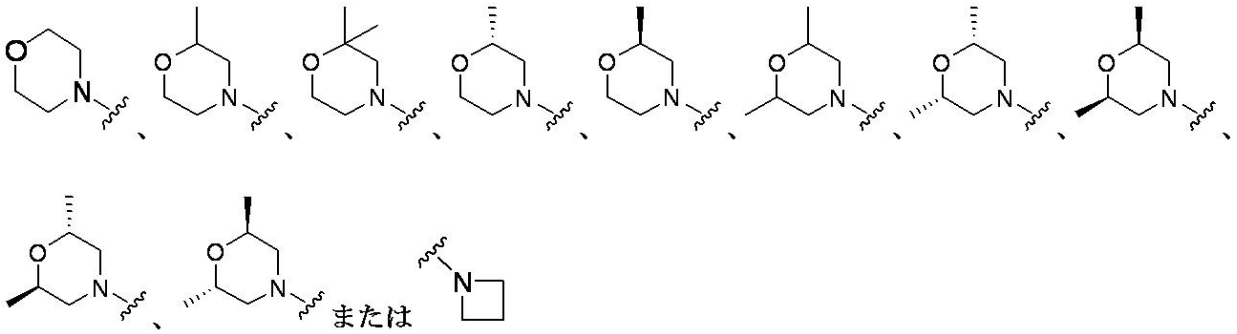

、

、

、

、

、

、


または

の構造を有し、ここで、R_1はH、(C_1-C_6)アルキル、$N(R_a)_2$、(C_3-C_7)ヘテロシクロアルキルまたはハロゲンであり；R_5およびR_{11}は各々独立してHまたはCH_3であり；Y_1、Y_2、Y_3、Y_4、Z_1、Z_2、Z_3、Z_4、L_1およびL_2は各々独立してCHまたはNであり；そしてVはNHまたはOである。

【００８４】

ここに開示する実施態様の何れかにおいて、R_1はH、F、Cl、Br、CH_3、CH_2CH_3、$CH(CH_3)_2$、NH_2、NMe_2、

【化１１０】

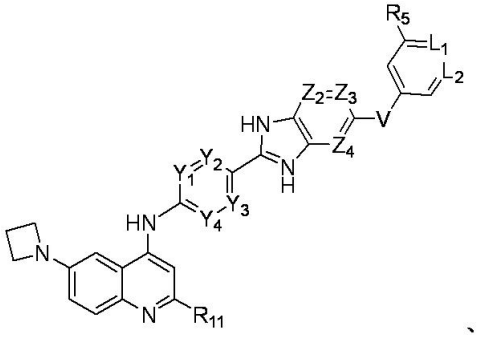
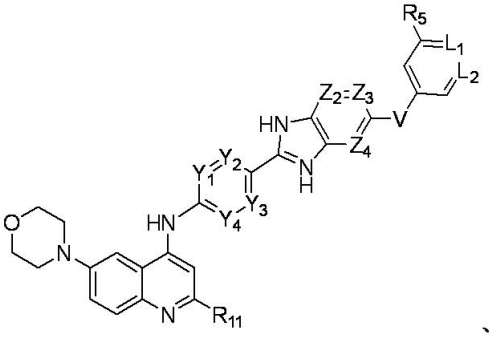
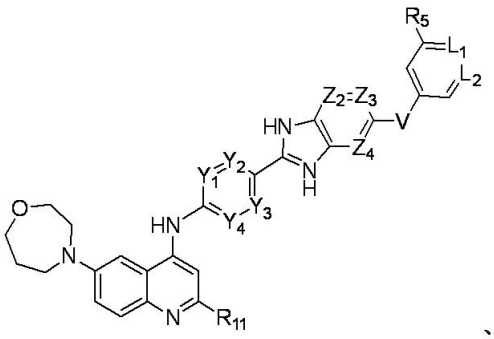
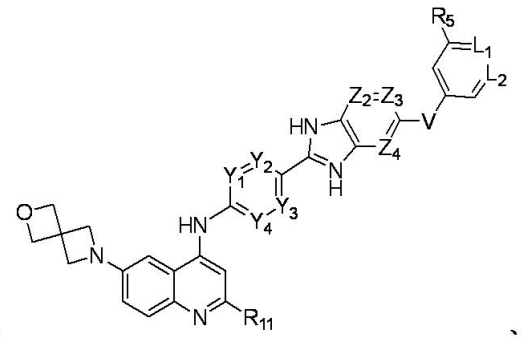
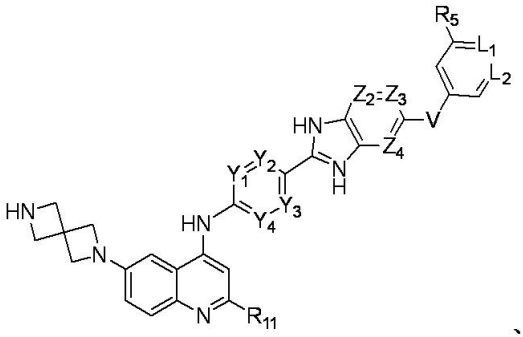
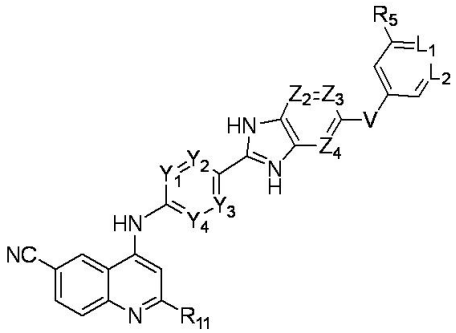
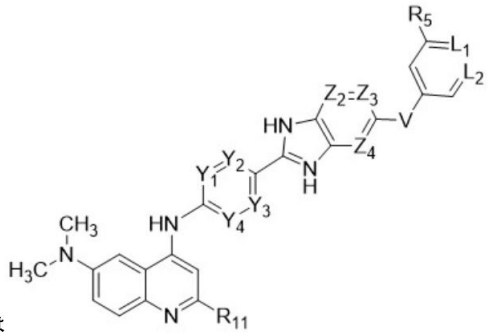


である。

【００８５】

ここに開示する実施態様の何れかにおいて、式Ｉｂの化合物は構造

【化１１１】

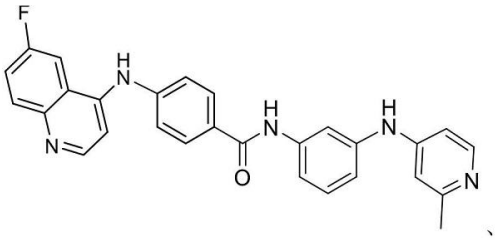
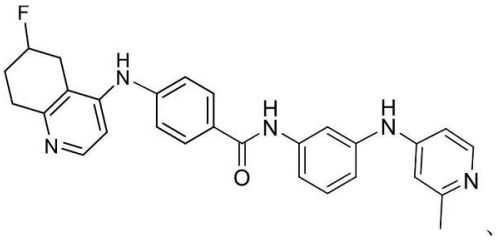
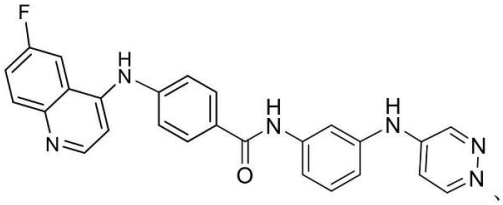
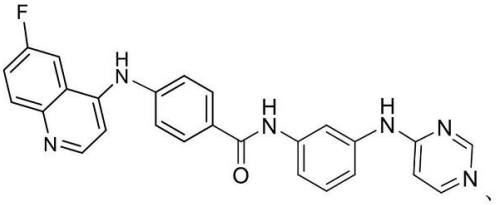
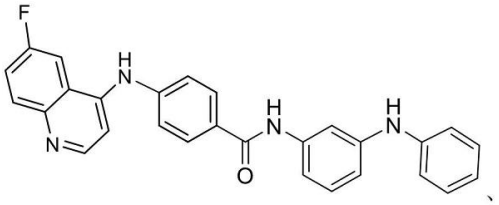
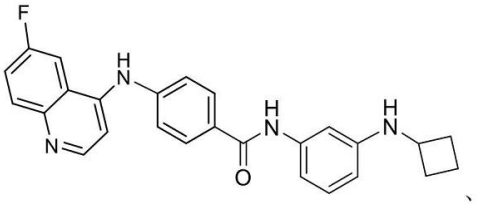
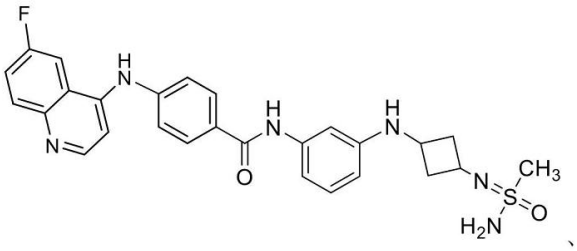
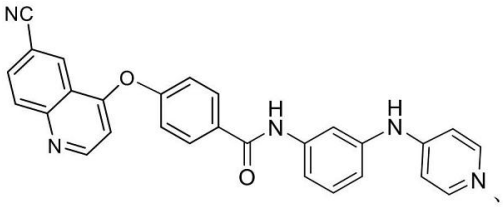
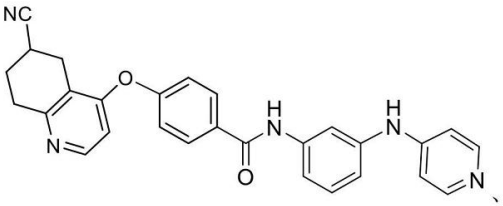
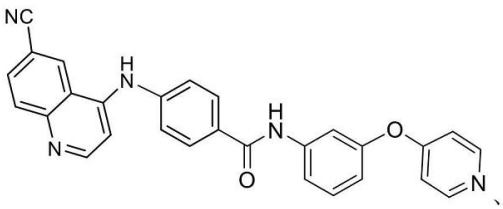
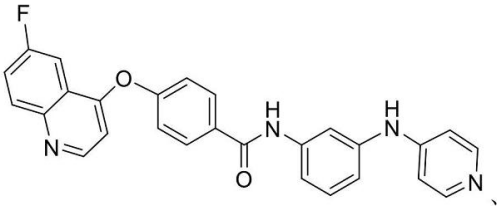

、

、

、

、

、

、

または

を有し、ここで、R_{11}およびR_5は各々独立してＨまたはCH_3であり；そしてY_1、Y_2、Y_3、Y_4、Z_2、Z_3およびZ_4は各々独立してＣＨまたはＮである。

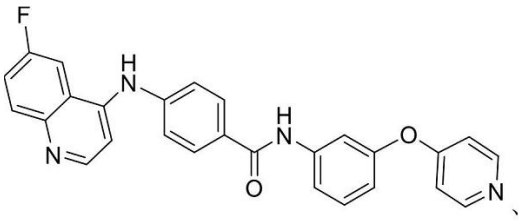
【００８６】

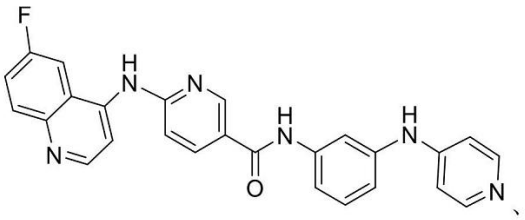
ここに開示する実施態様の何れかにおいて、式Ｉａの化合物は

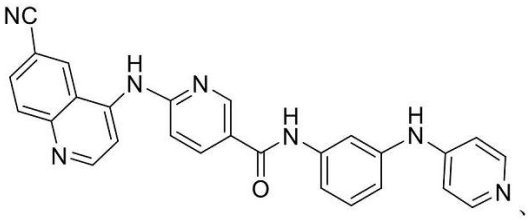
【化１１２】

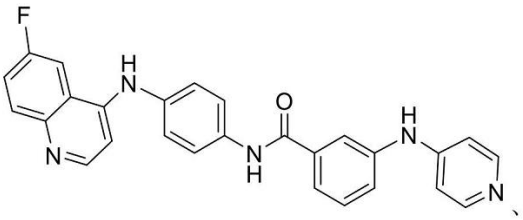

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

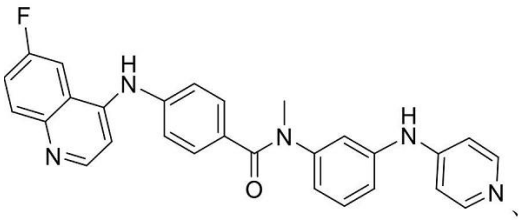
【化１１３】

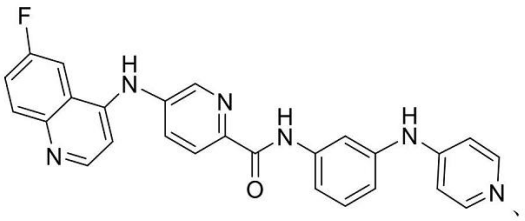


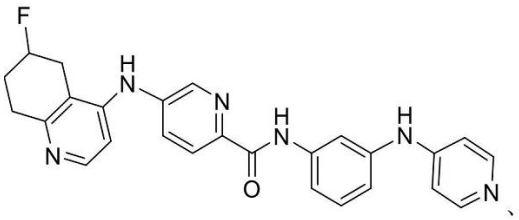


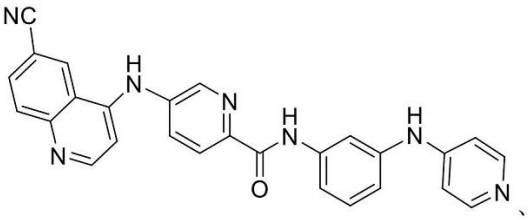


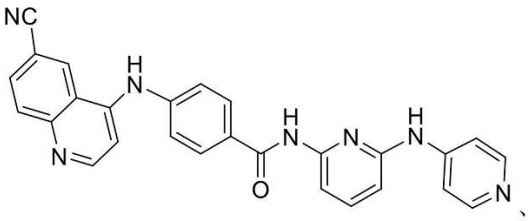


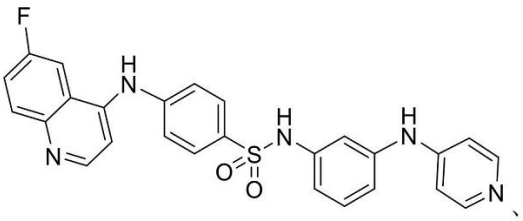


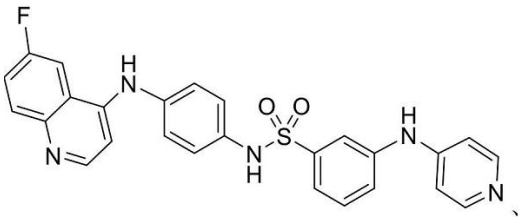


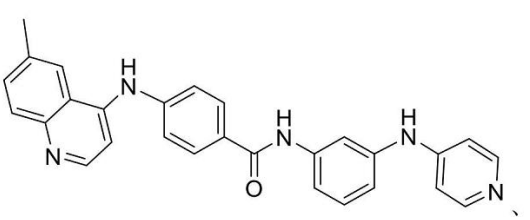




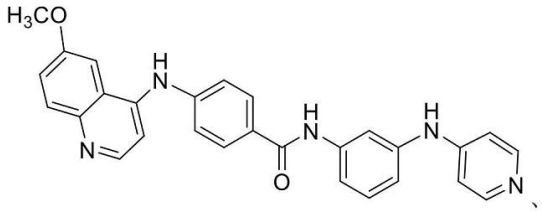


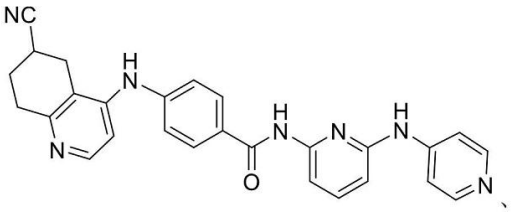


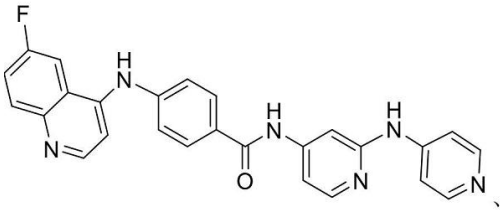


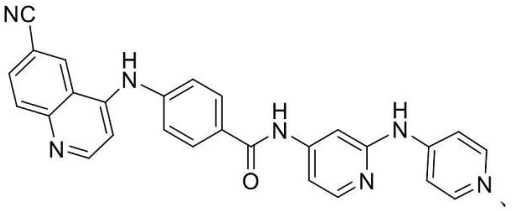


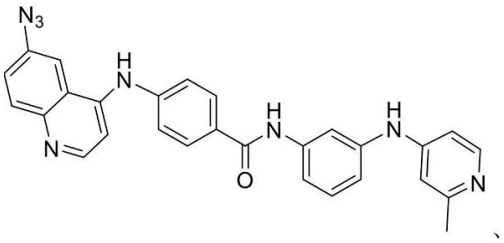
【化１１４】

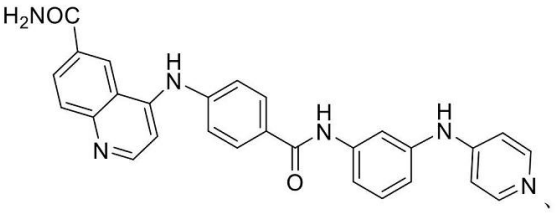


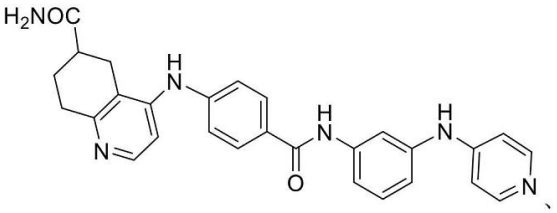


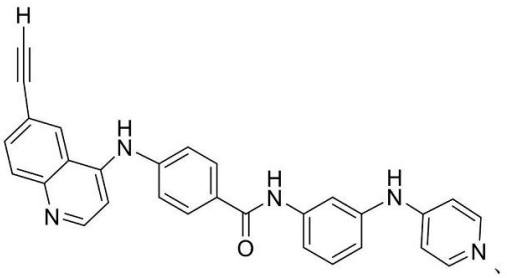


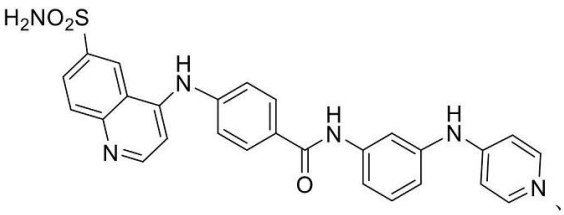


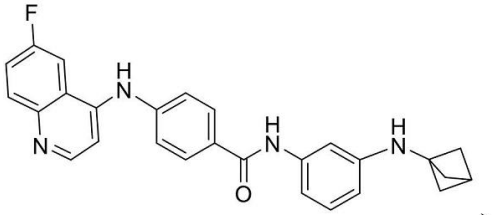


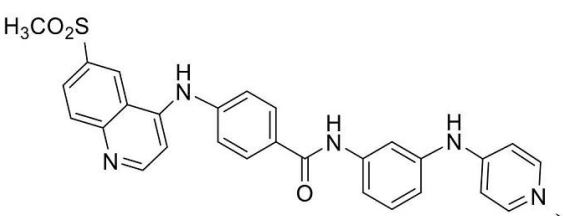




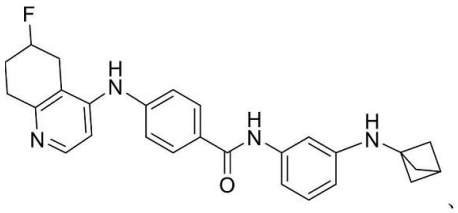


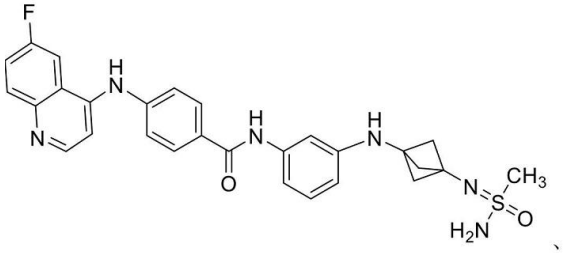


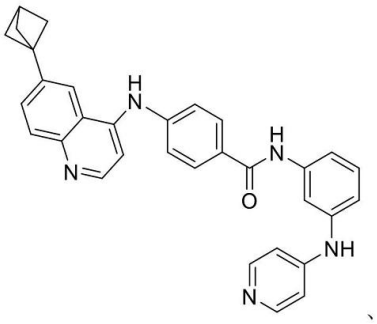


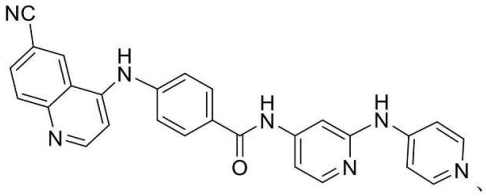


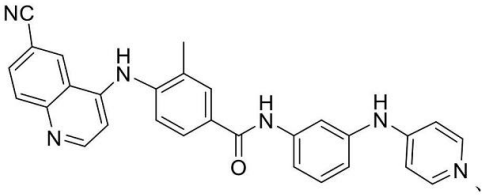
【化１１５】

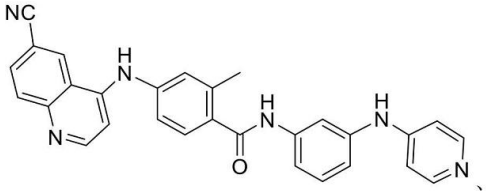


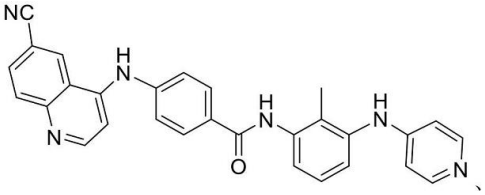


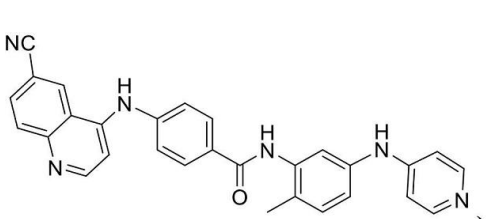


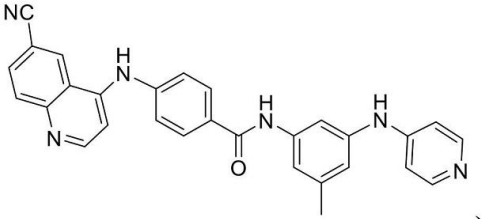


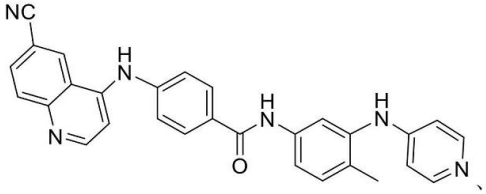


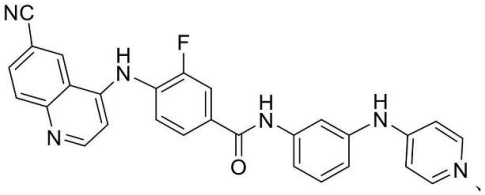




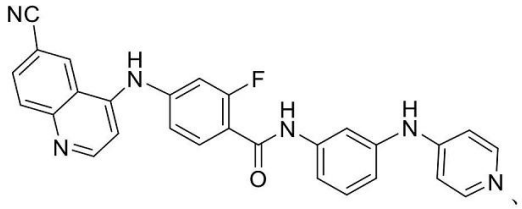


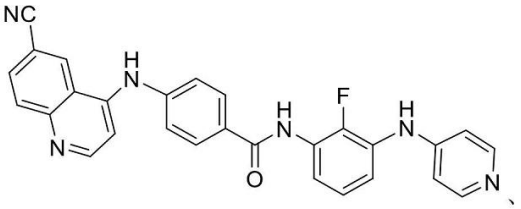


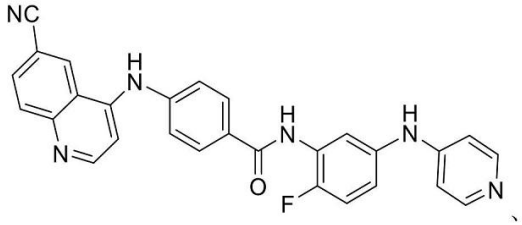


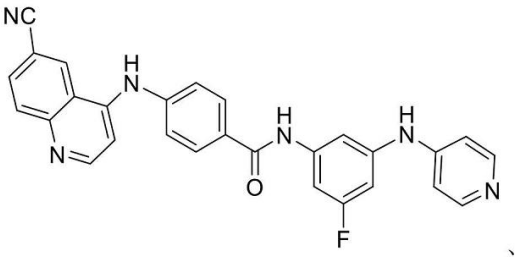


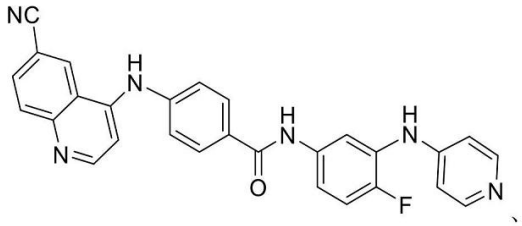
【化１１６】

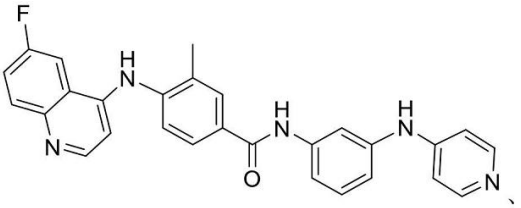


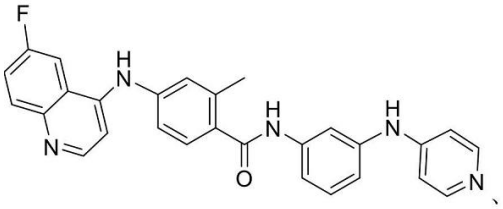


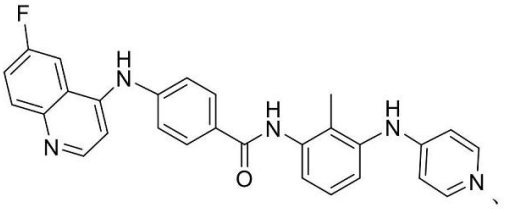


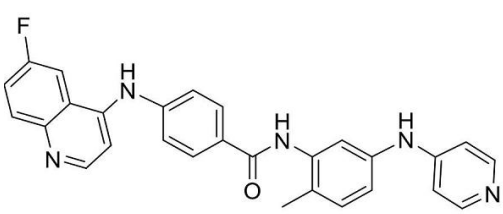


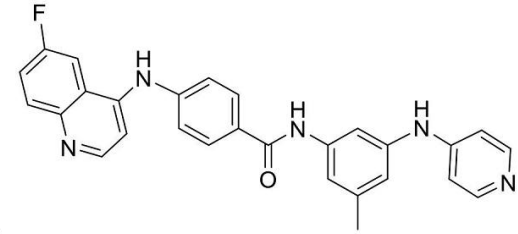


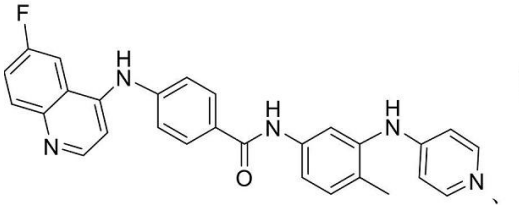


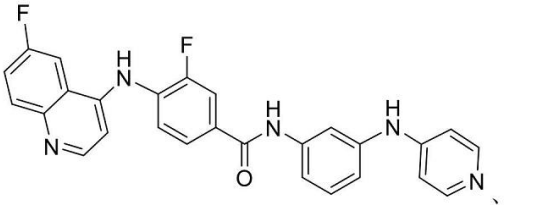




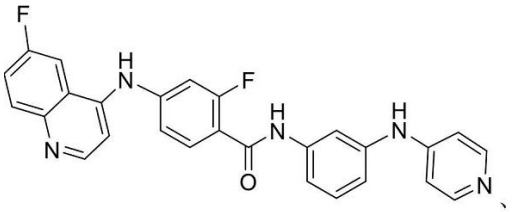


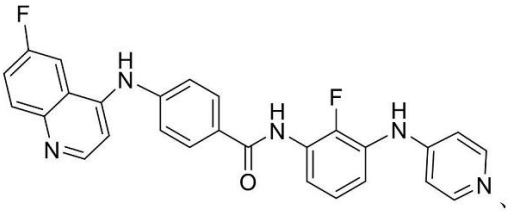


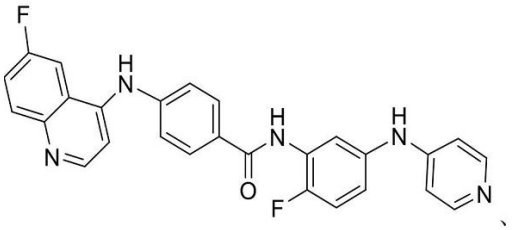


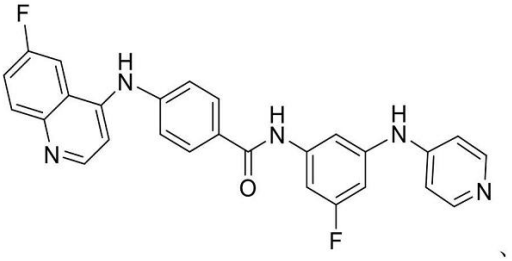


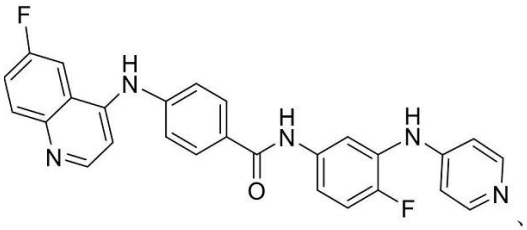
【化１１７】

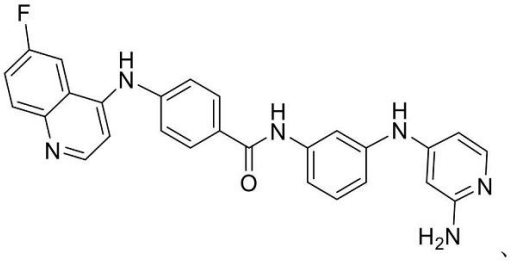


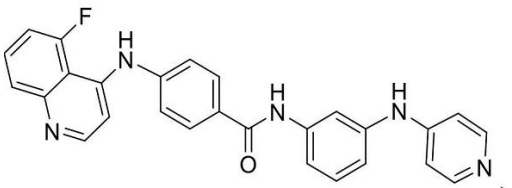


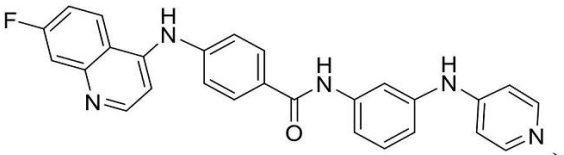


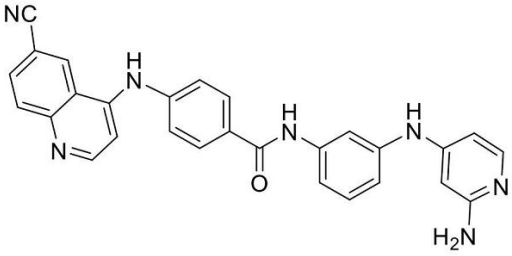


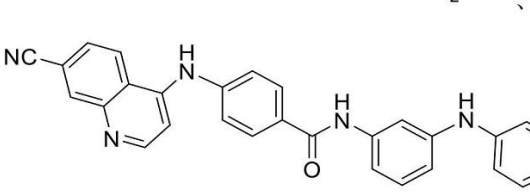


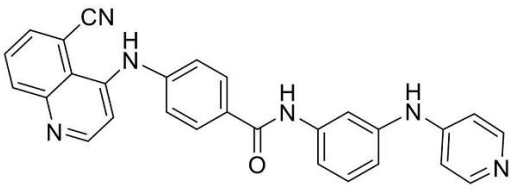




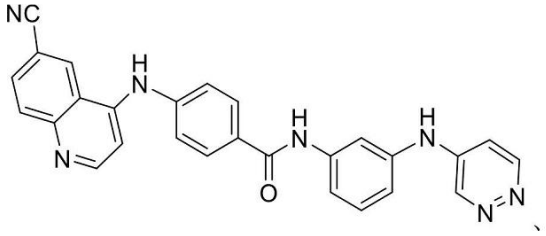
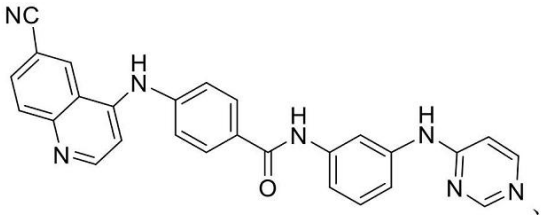
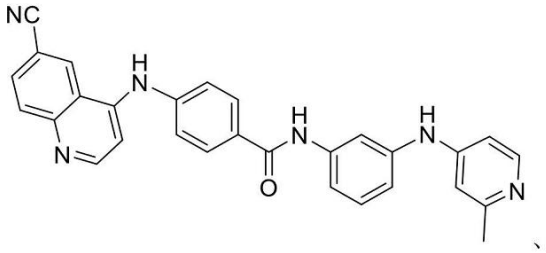
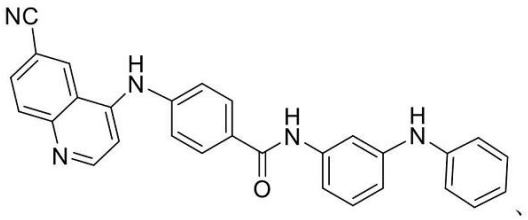
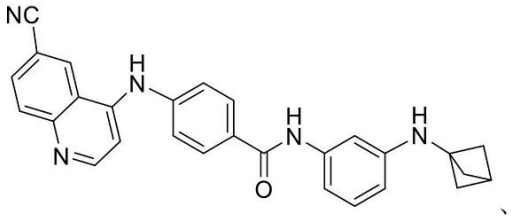
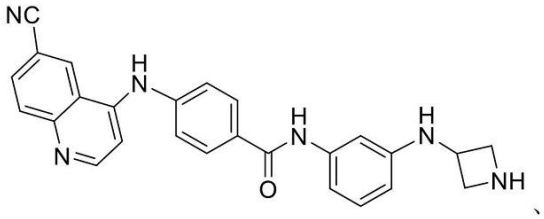
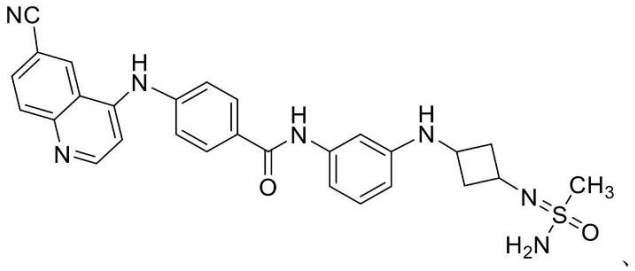
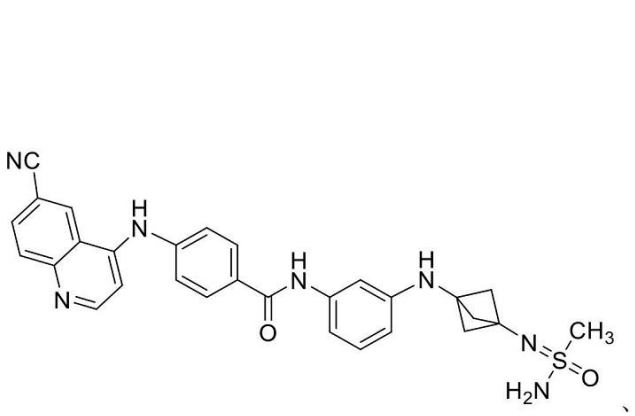
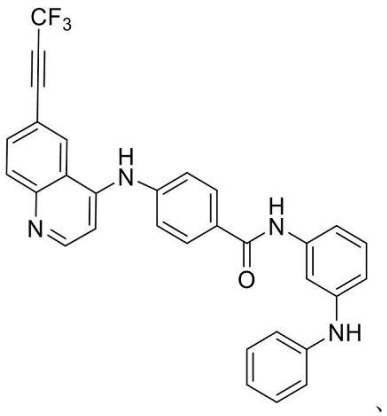




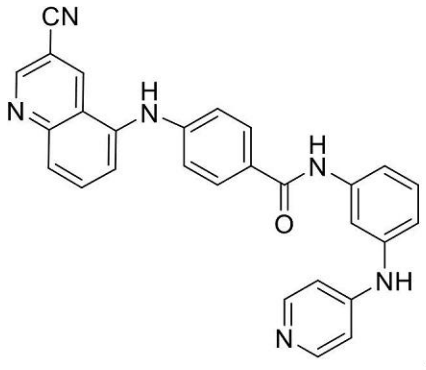
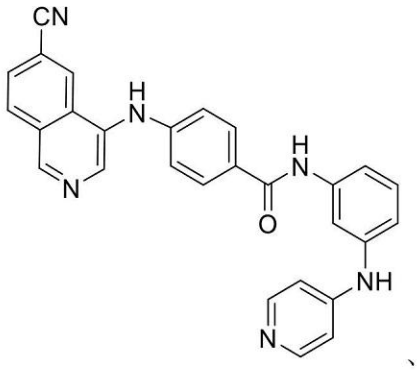
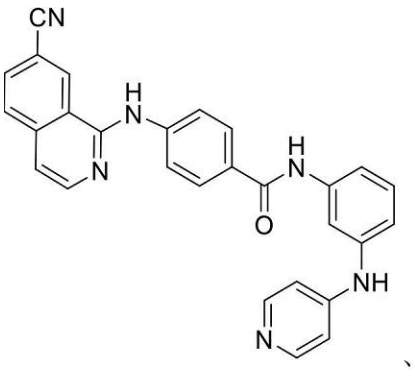
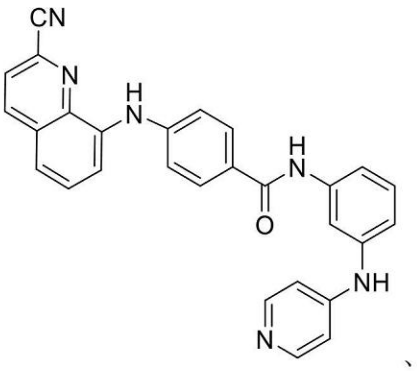
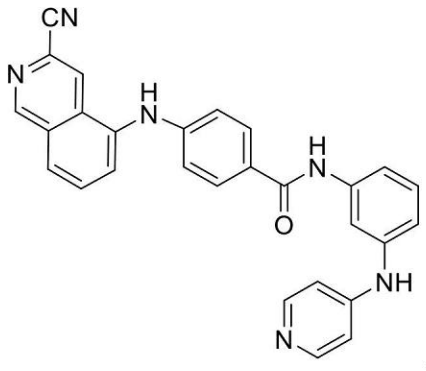
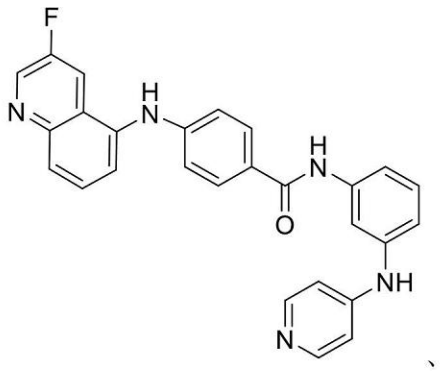
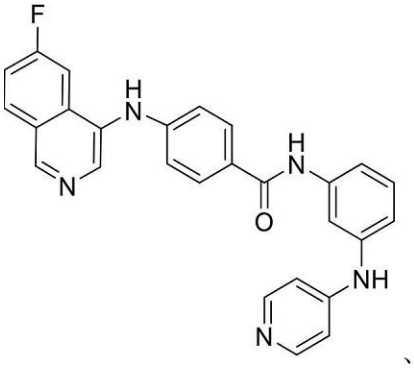
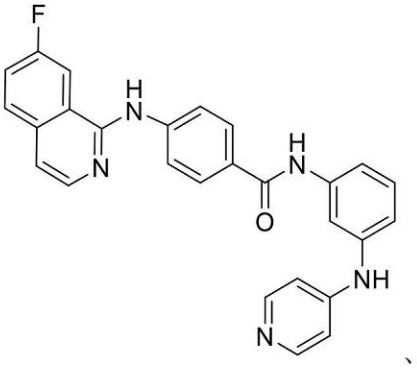




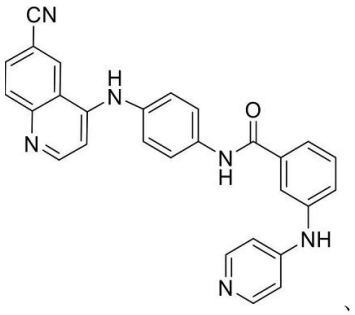
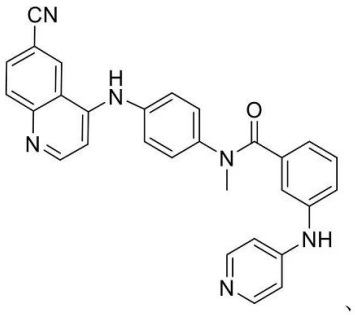
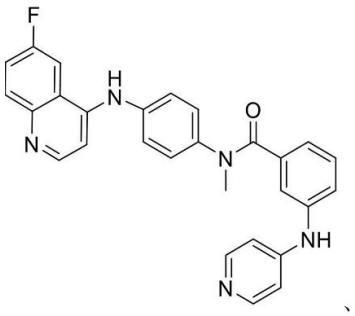
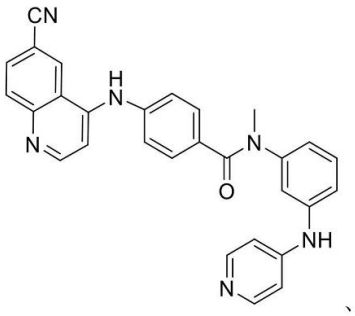
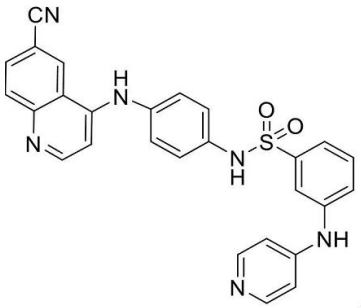
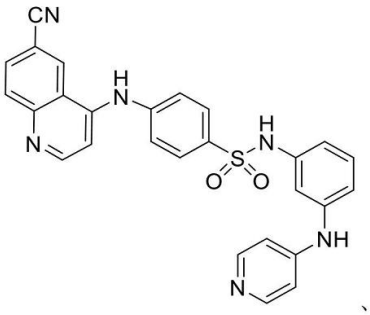
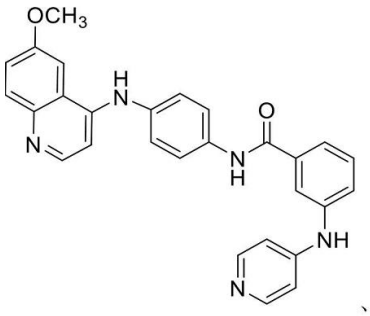
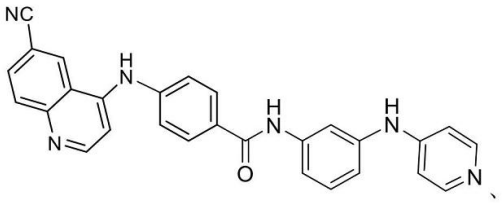
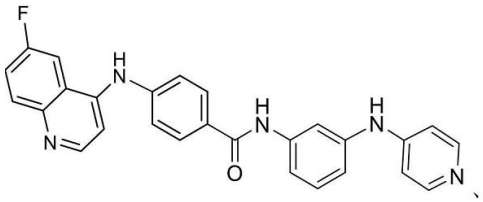
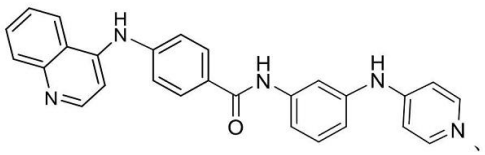
【化１１８】


、

、

、

、

、

、

、

、

、

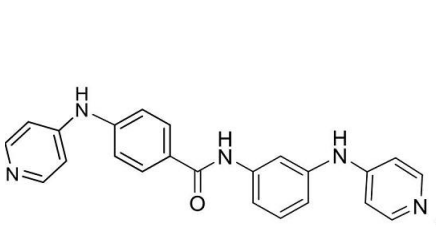
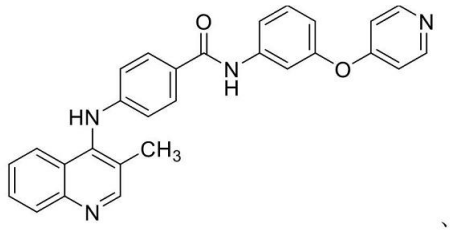
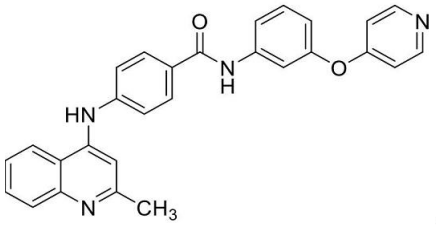
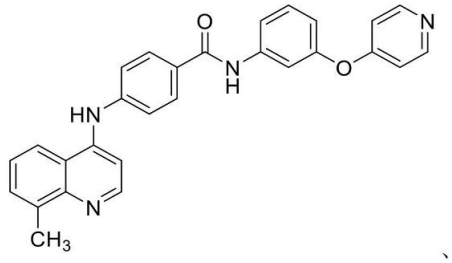
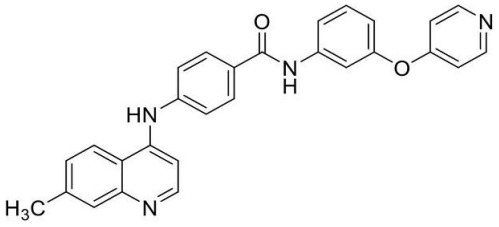
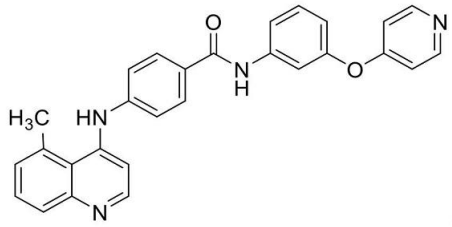
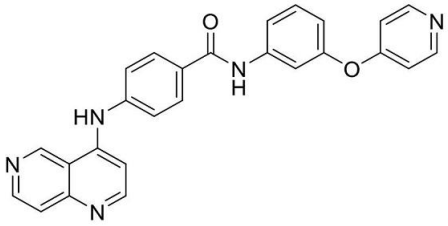
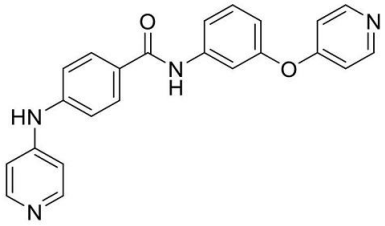
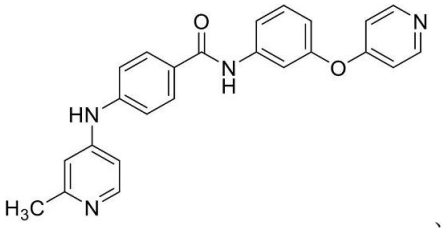
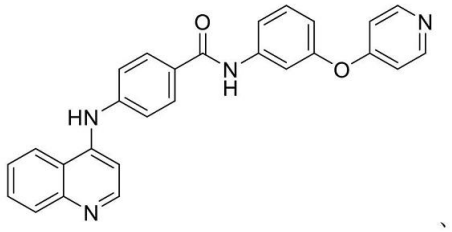
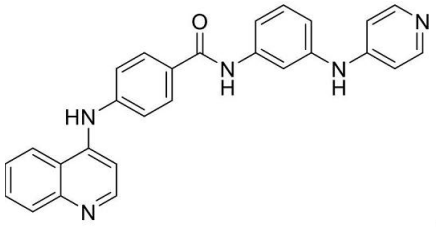
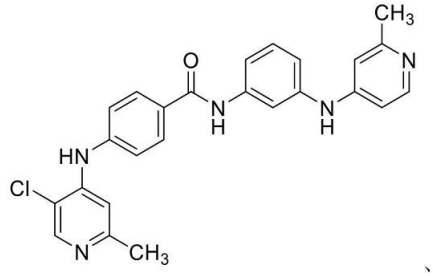
【化１１９】


、

、

、

、

、

、

、

、

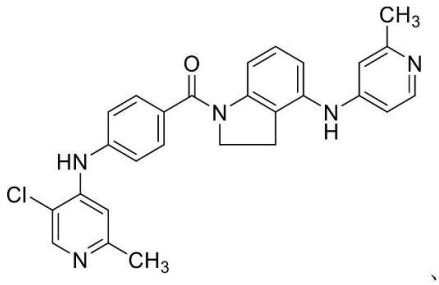
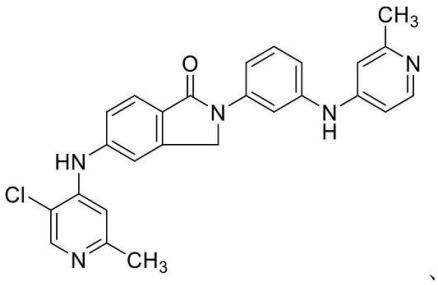
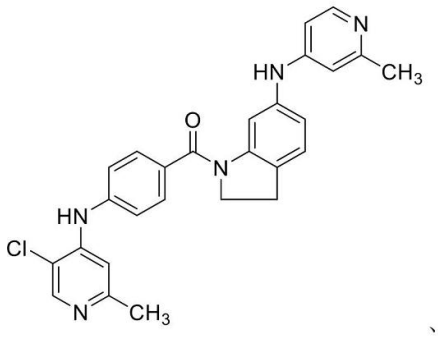
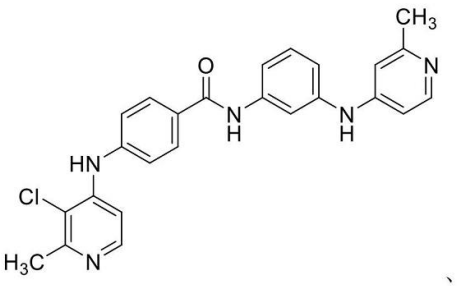
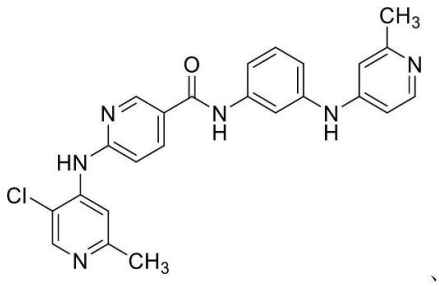
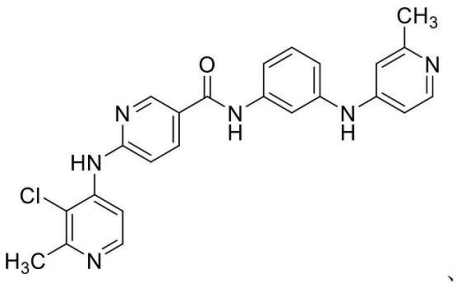
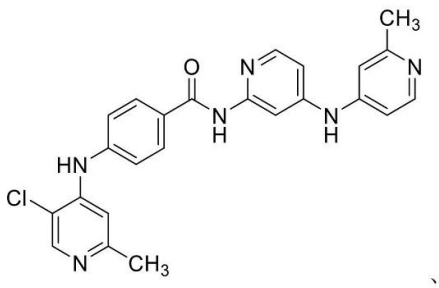
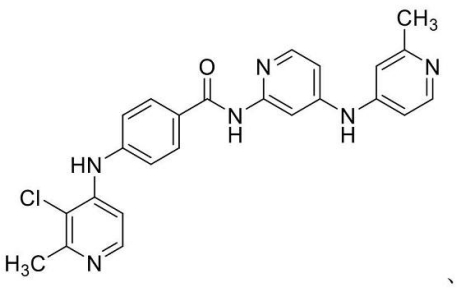
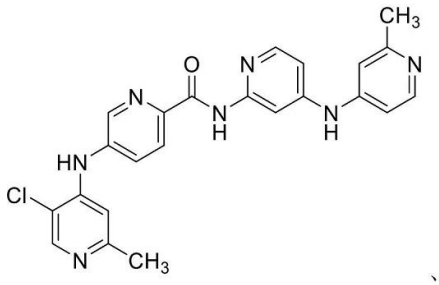
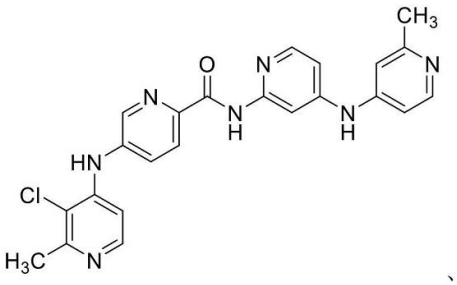
【化１２０】


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

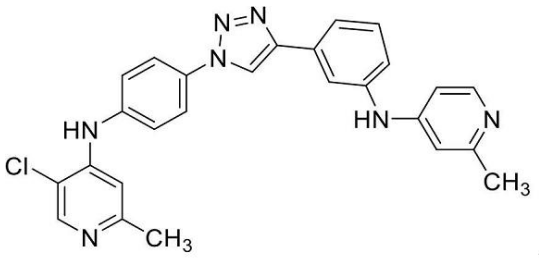
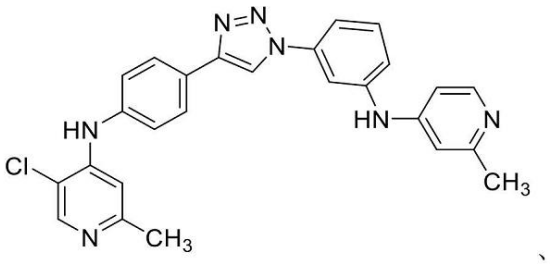
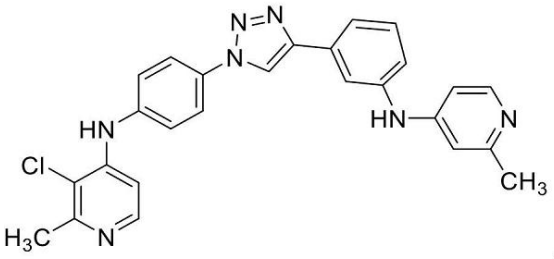
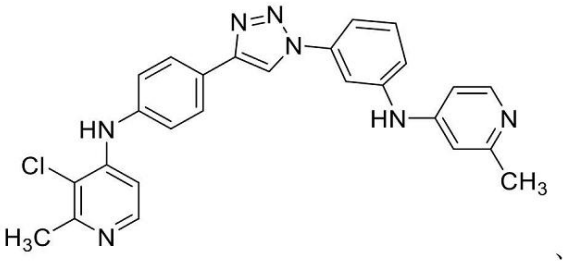
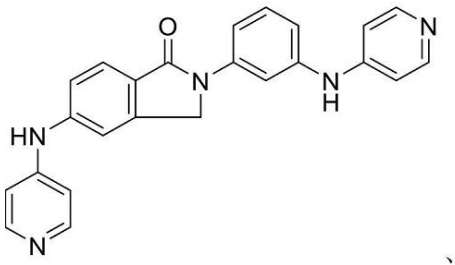
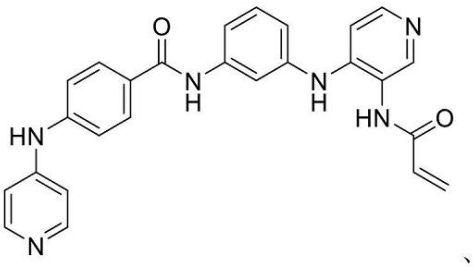
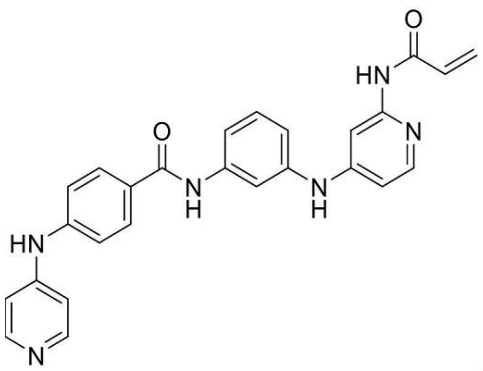
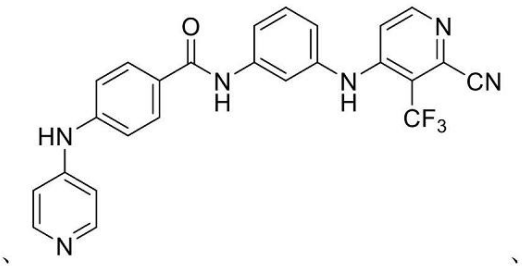
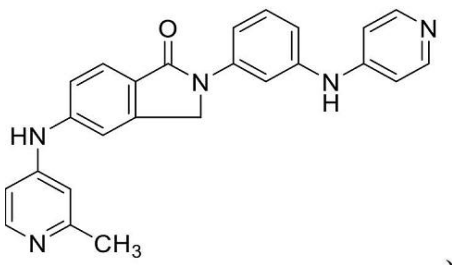
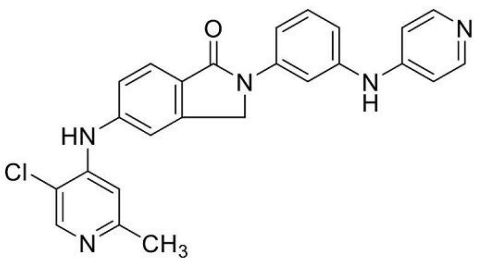
【化１２１】


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

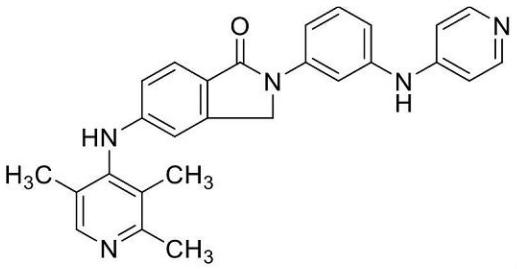
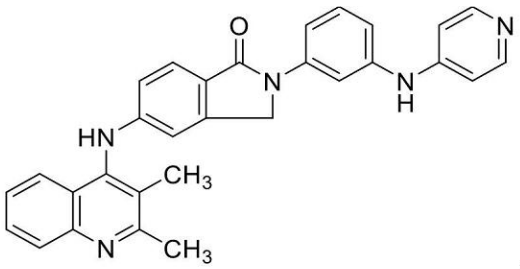
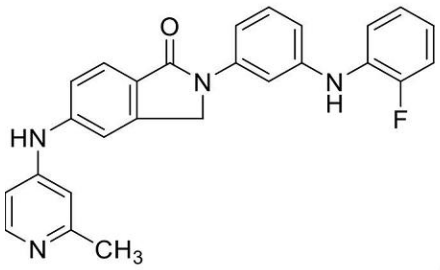
【化１２２】


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

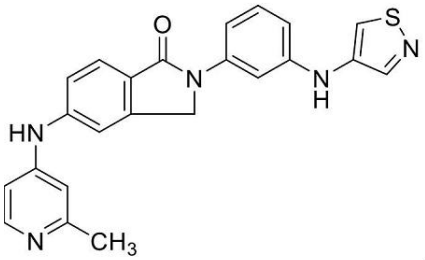
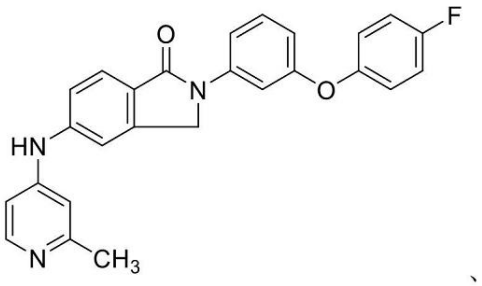
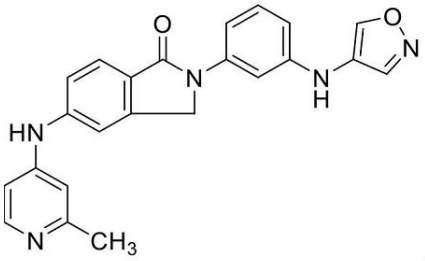
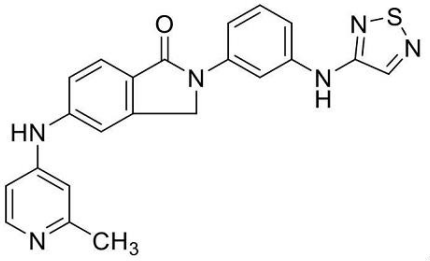
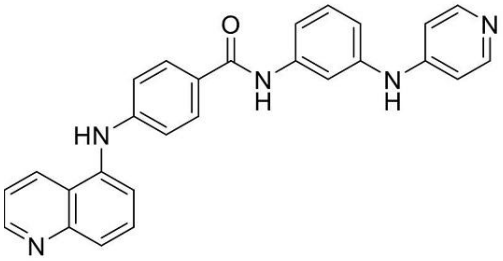
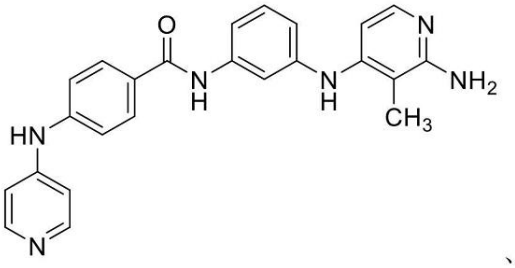
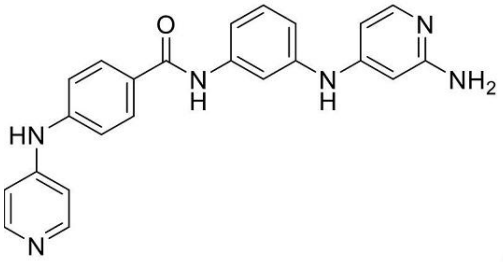
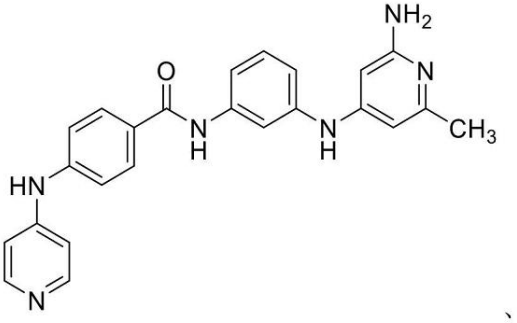
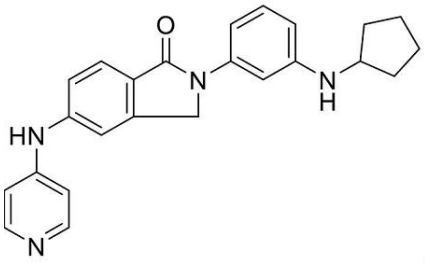
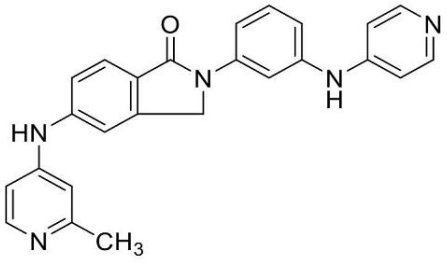
【化１２３】


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

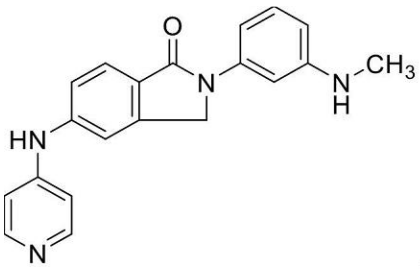
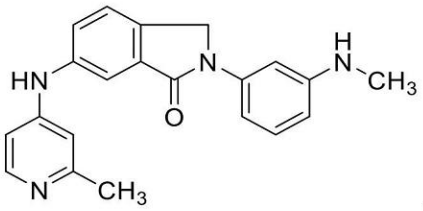
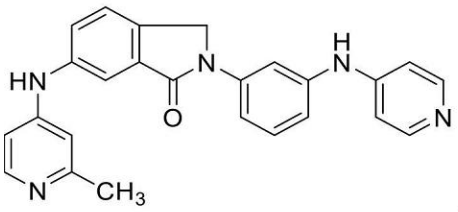
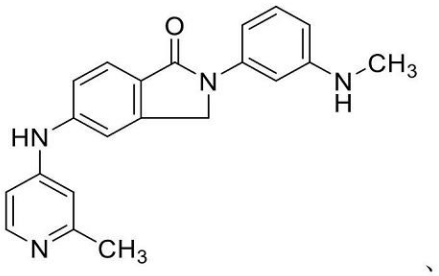
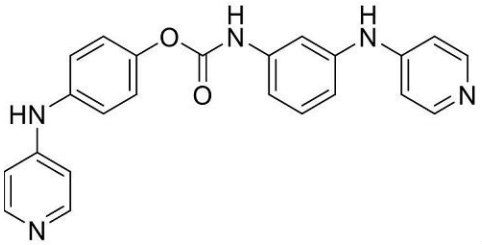
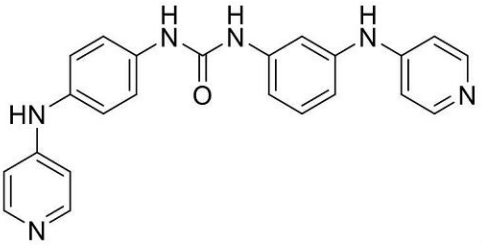
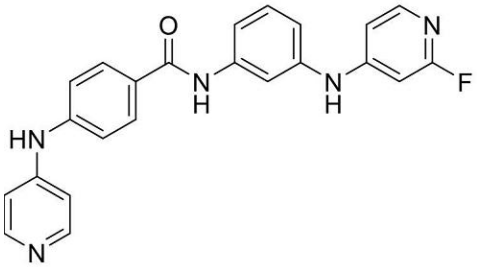
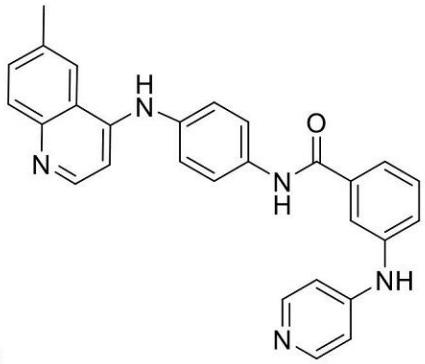
【化１２４】


、

、

、

【化１２５】


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

【化１２６】

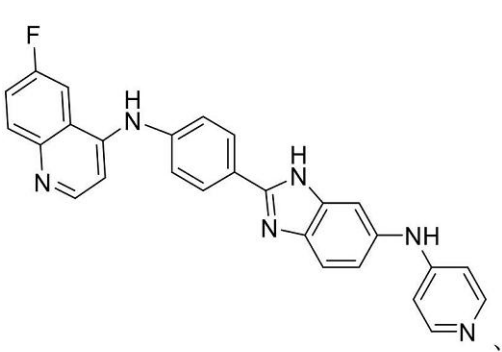
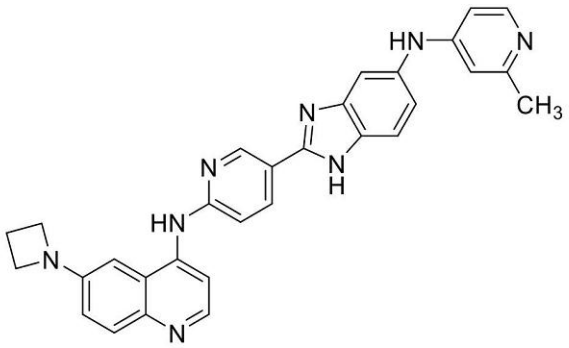
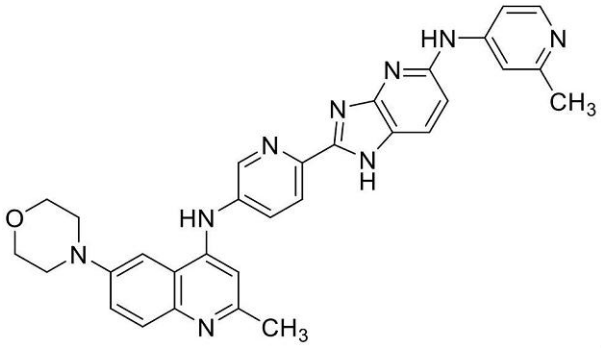
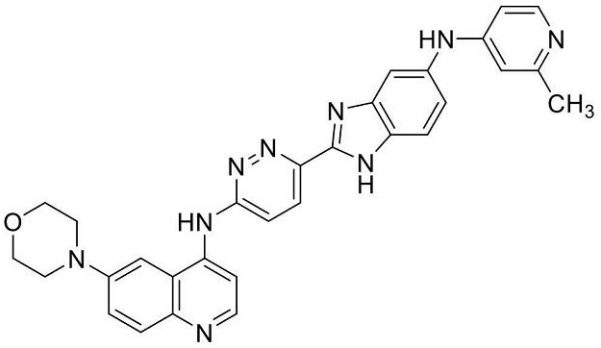
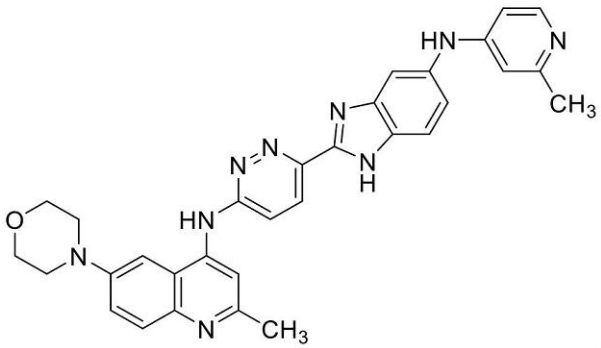
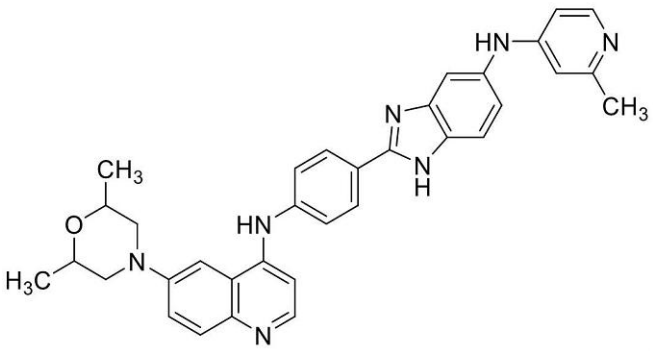

、

、

、

、

、

、


または

である。

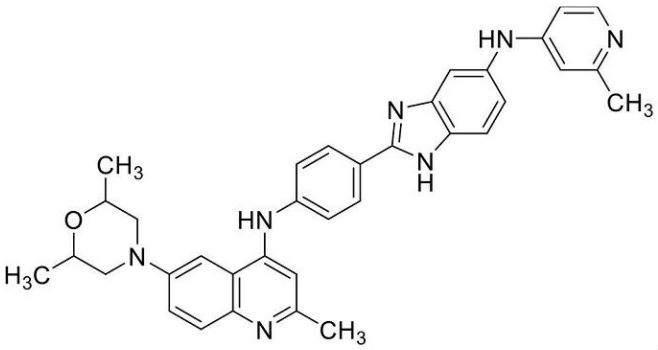
【００８７】

ここに開示する実施態様の何れかにおいて、式Ｉｂの化合物は

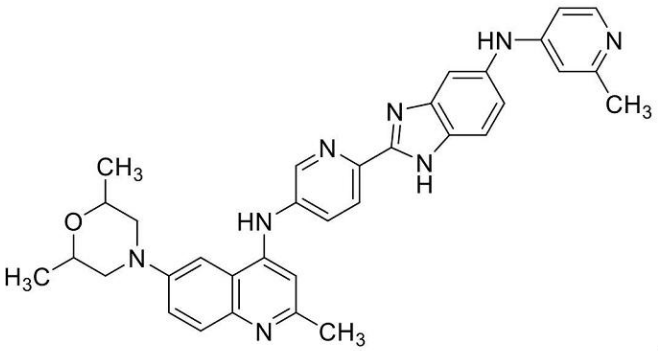
【化１２７】


、

、

、

、

、

、

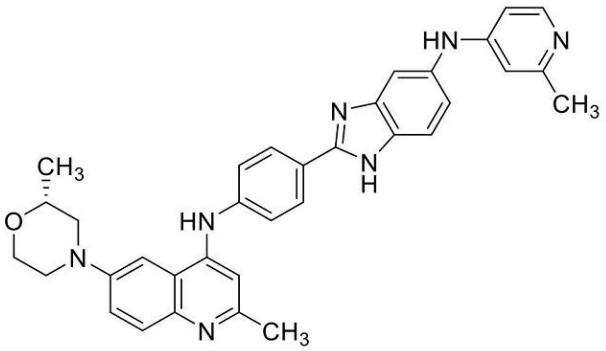
【化１２８】



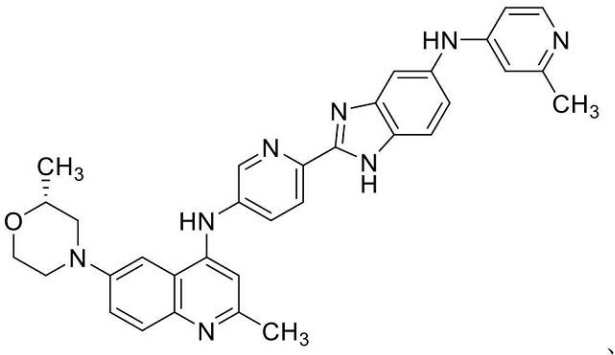
、



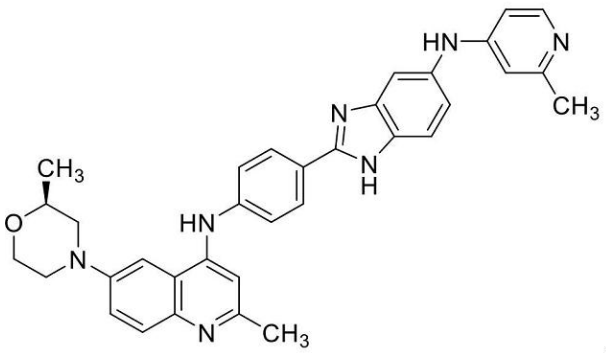
、



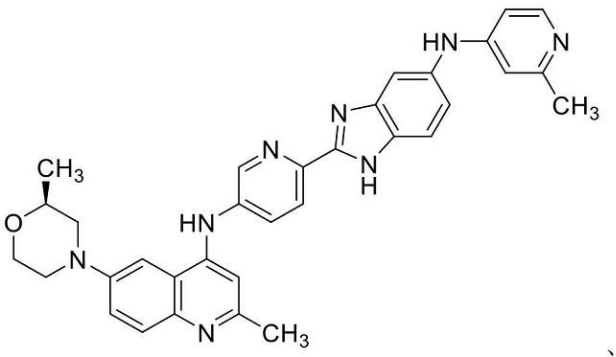
、



、

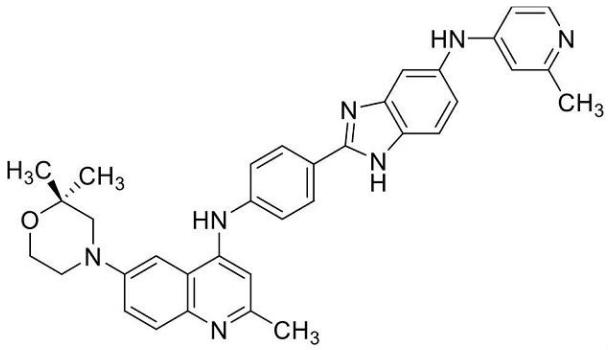


、

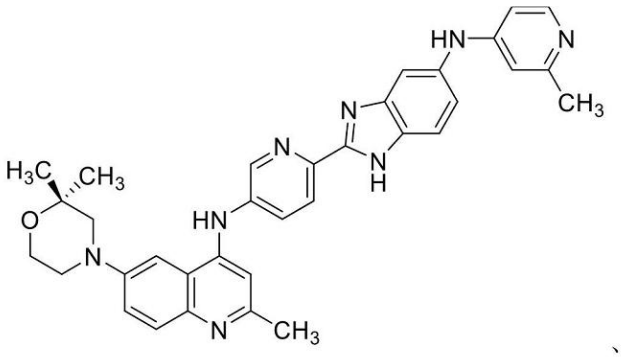


、

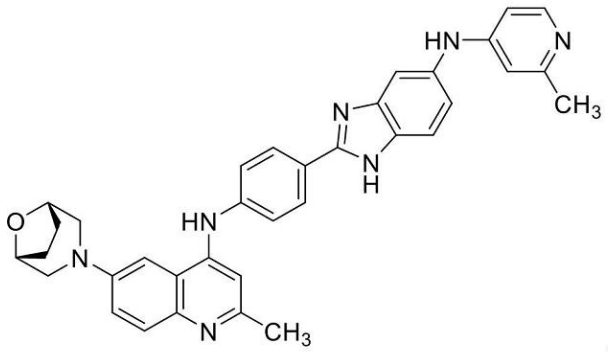
【化１２９】



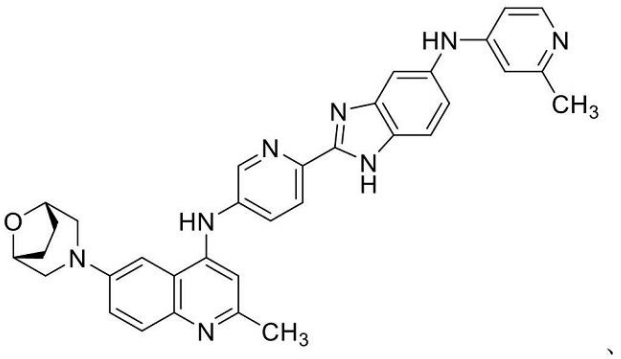
、



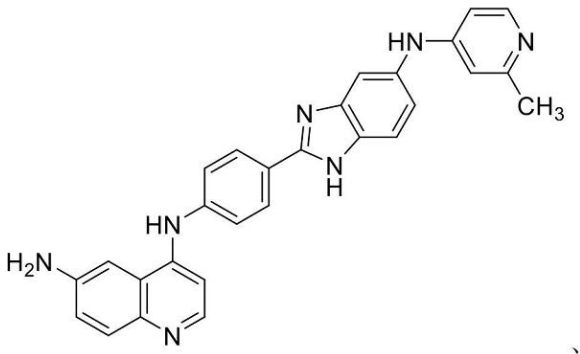
、



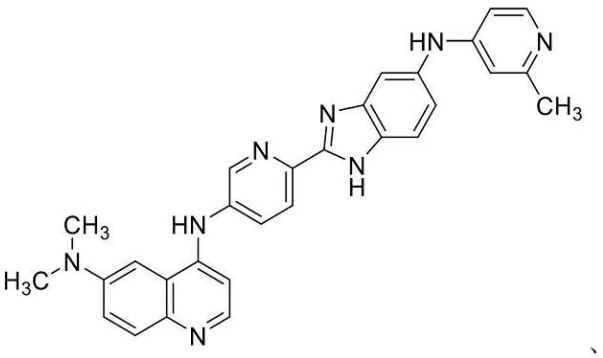
、



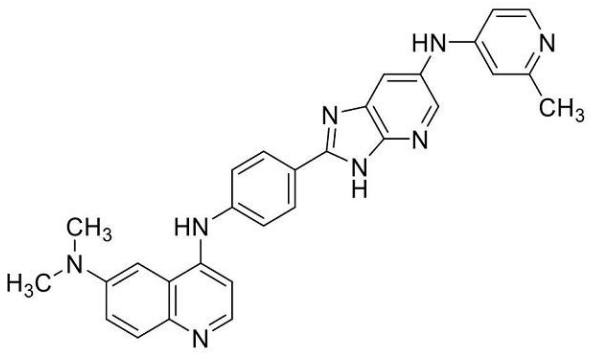
、



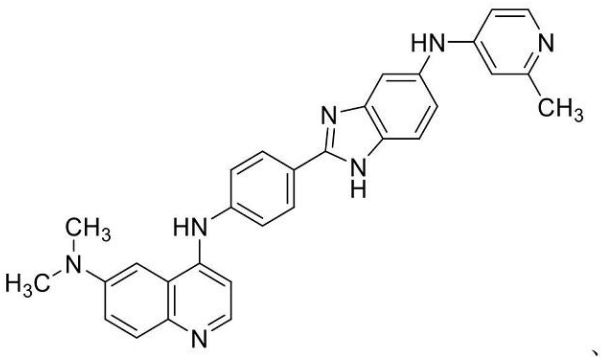
、



、

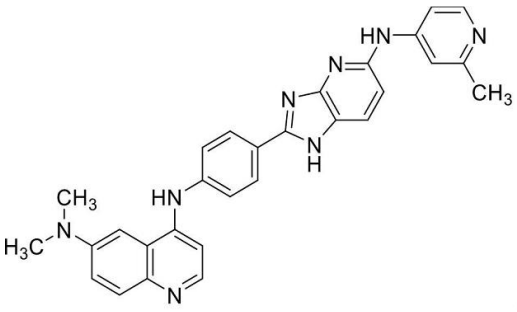
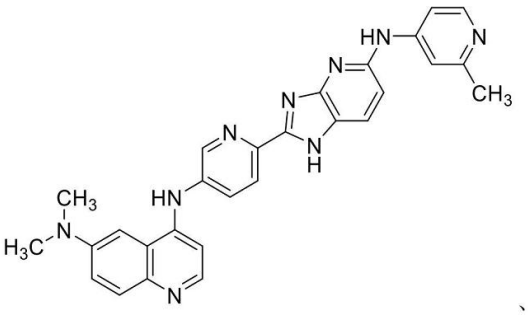
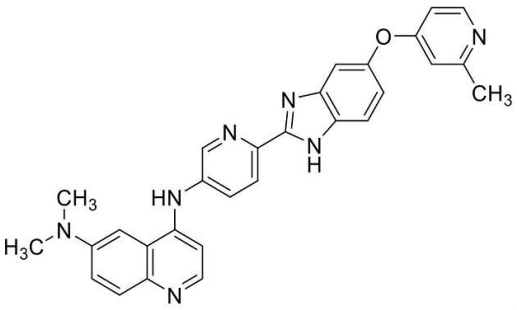
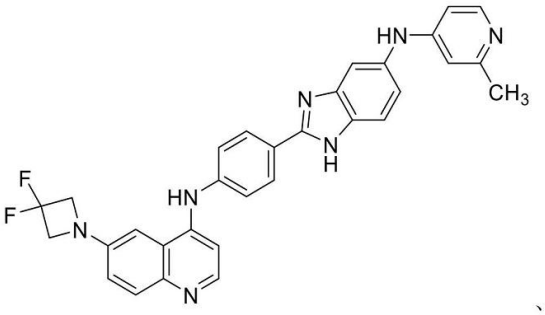
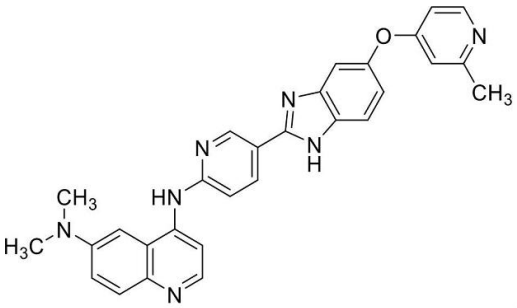
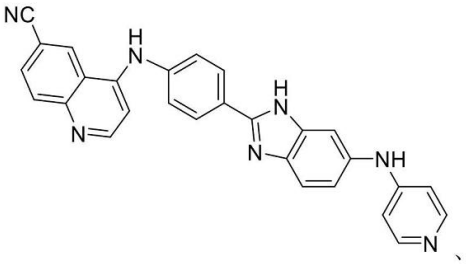
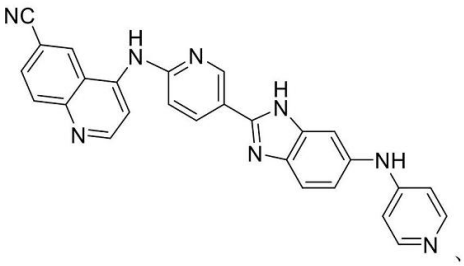
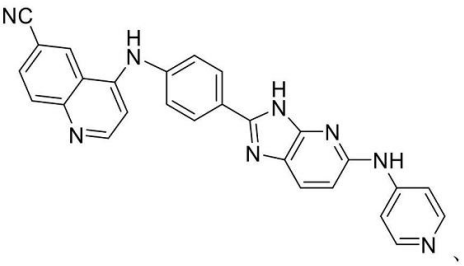
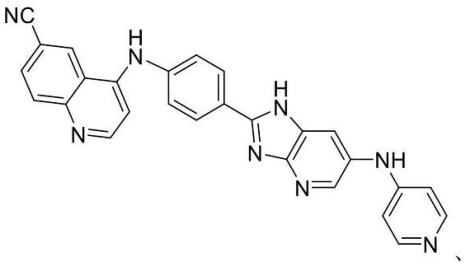
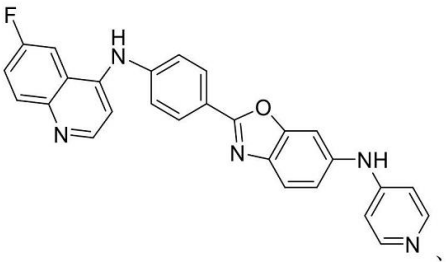


、

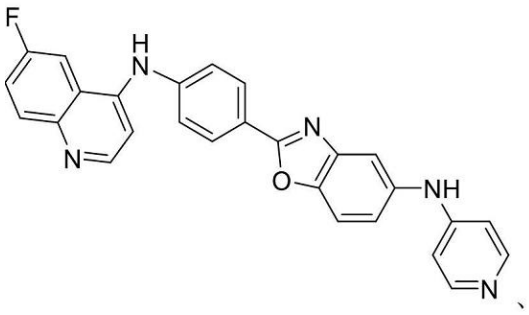
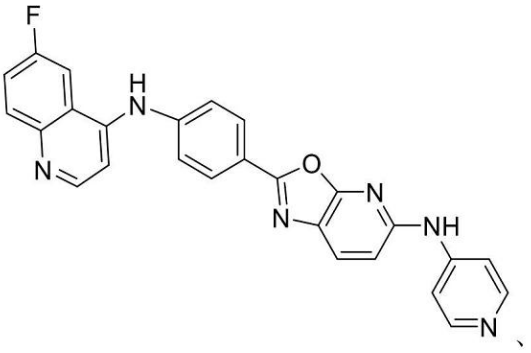
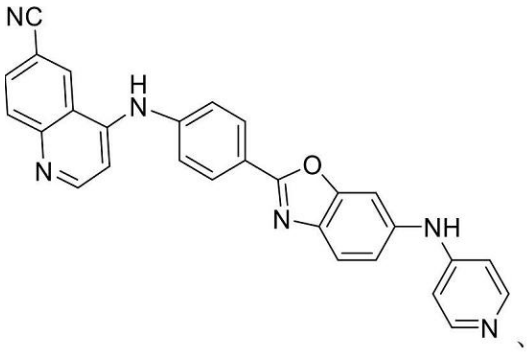
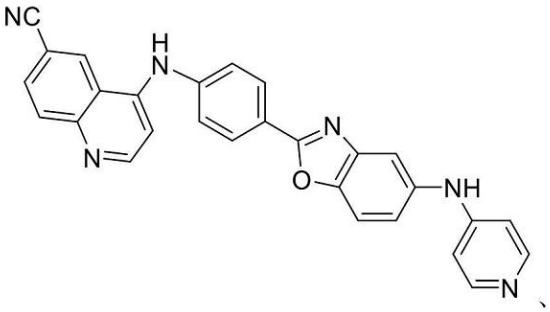
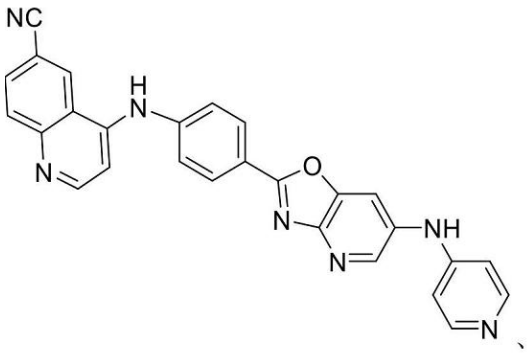
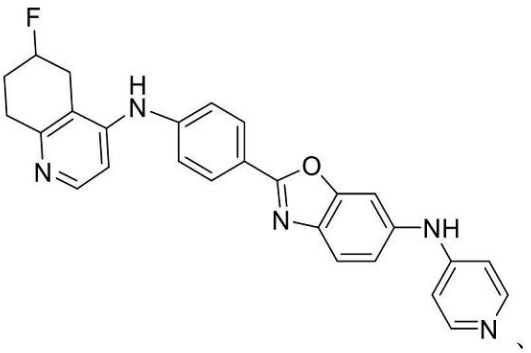
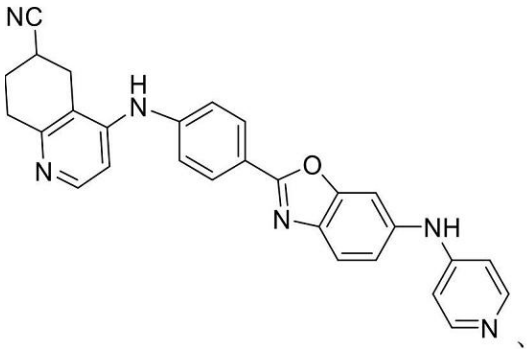
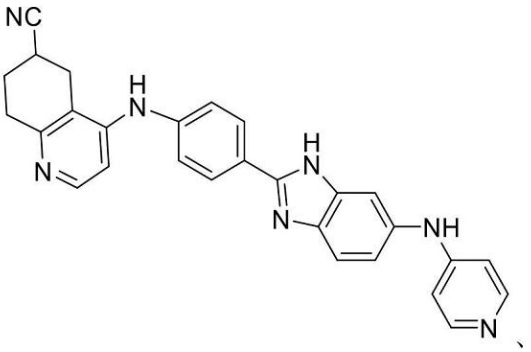


、

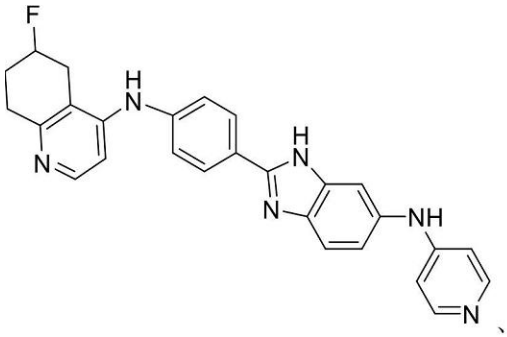
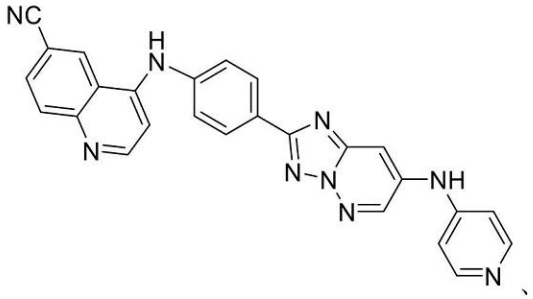
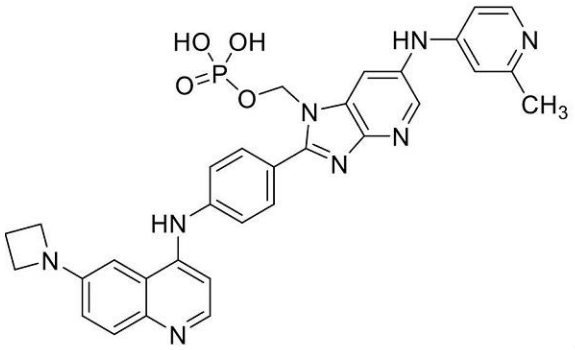
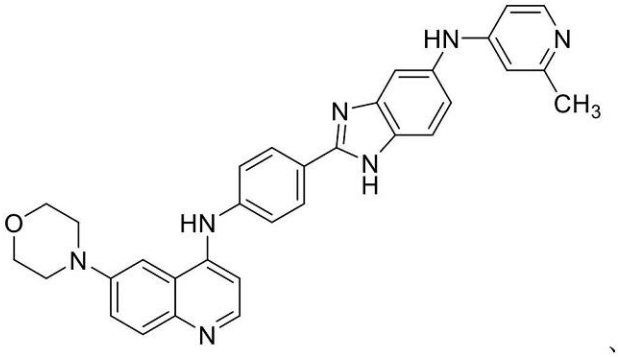
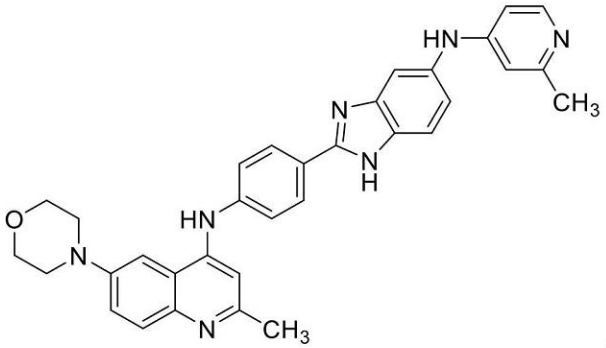
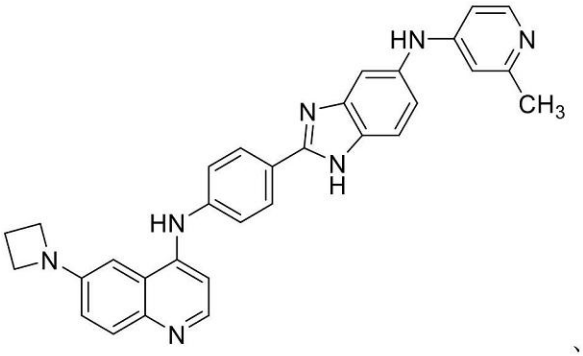
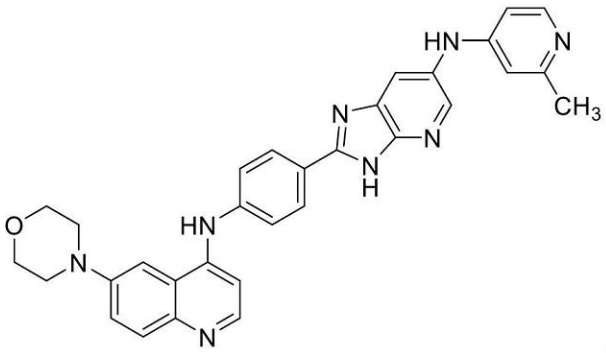
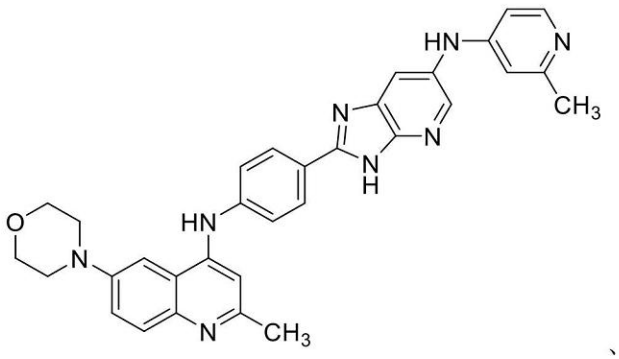
【化１３０】


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

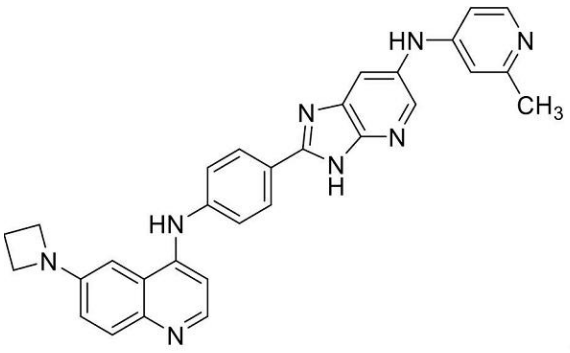
【化１３１】


、

、

、

、

、

、

、

、

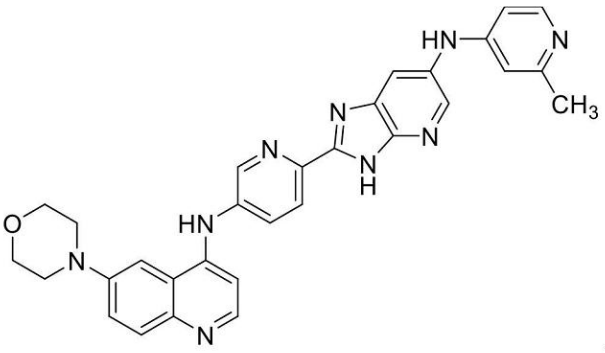
【化１３２】


、

、

、

、

、

、

、

、

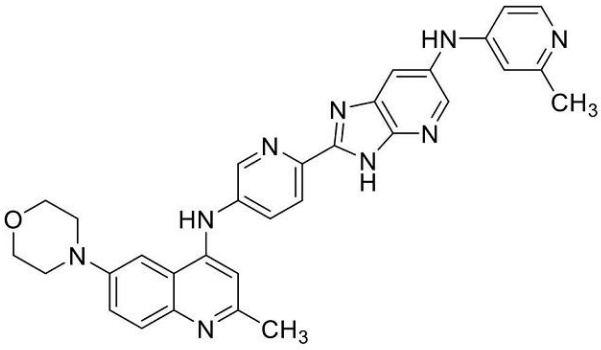
【化１３３】



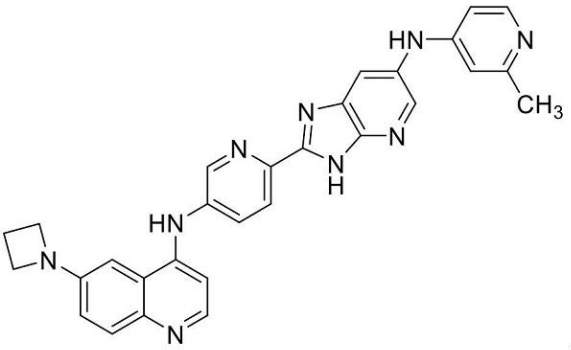
、



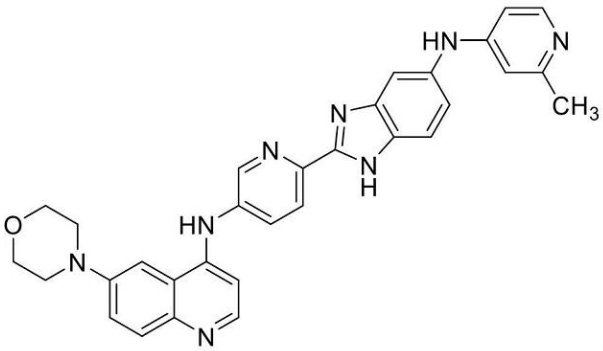
、



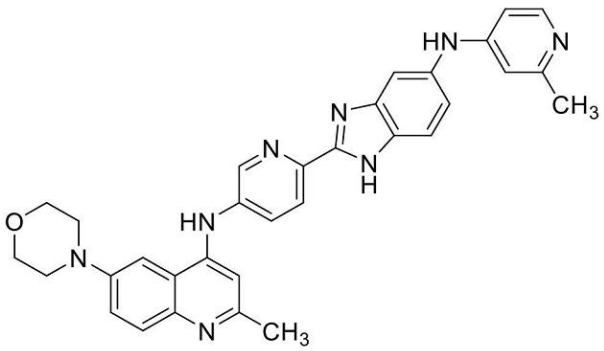
、



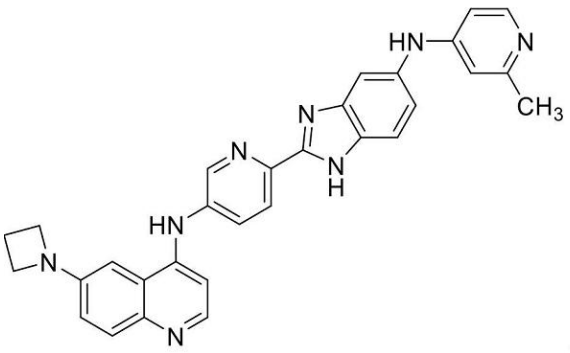
、



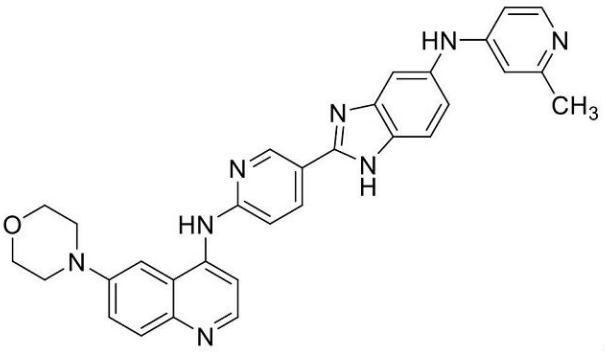
、



、

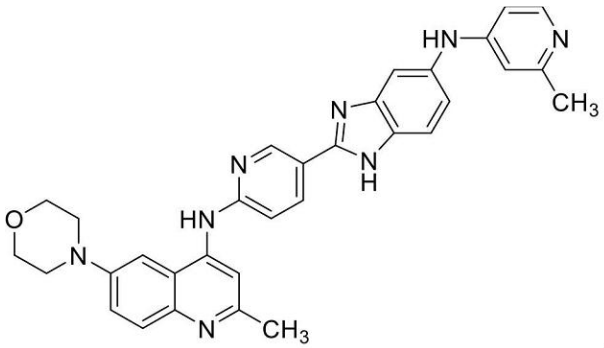
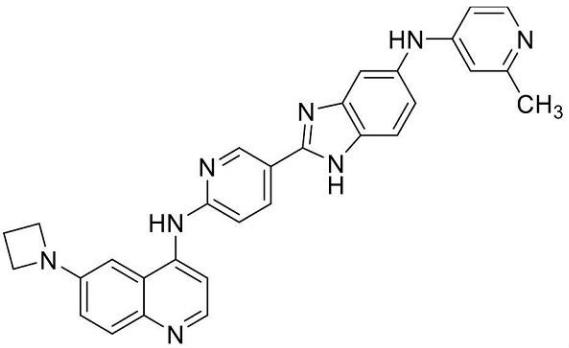
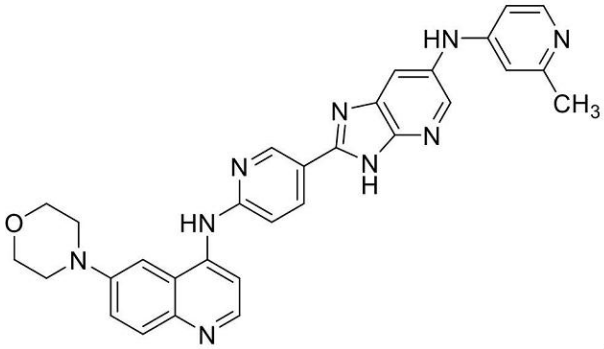
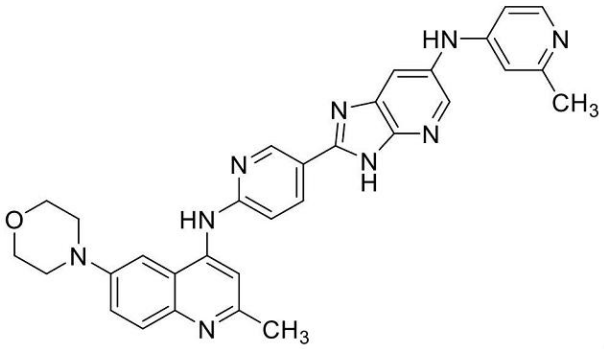
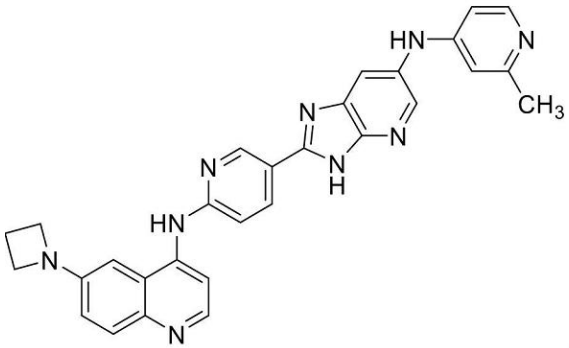
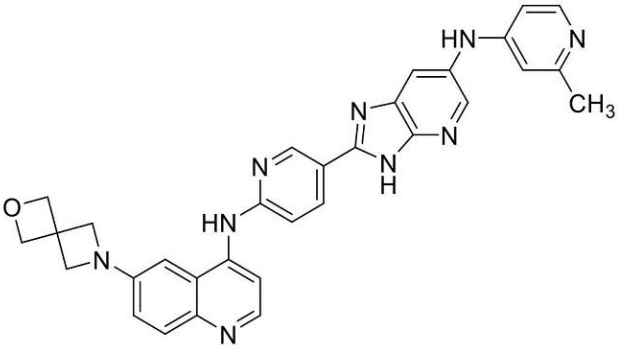
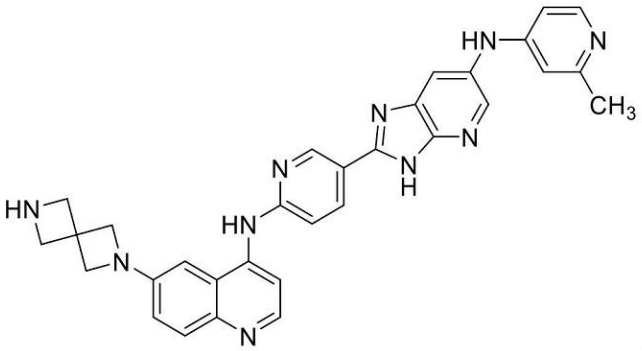


、

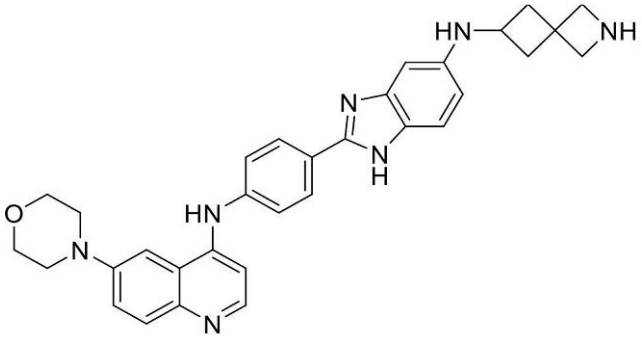
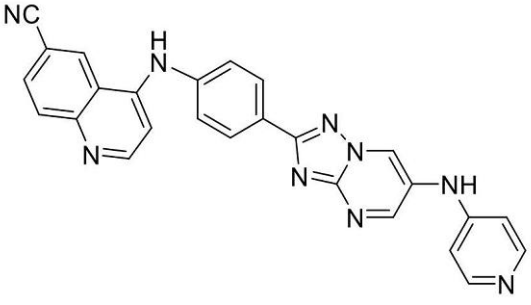


、

【化１３４】


、

、

、

、

、

、

、

【化１３５】

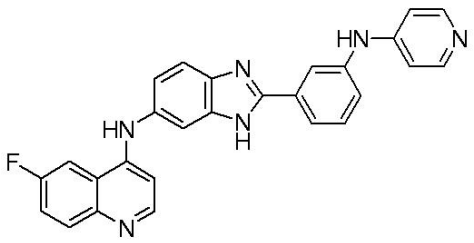
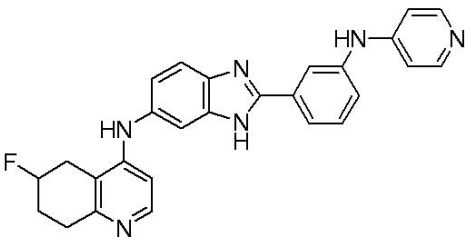
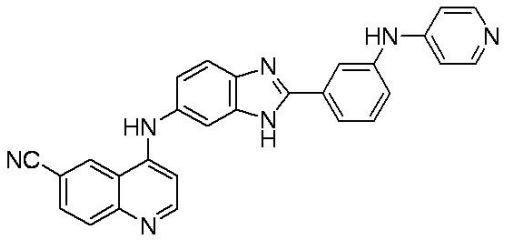
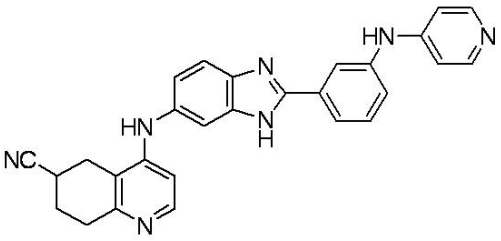
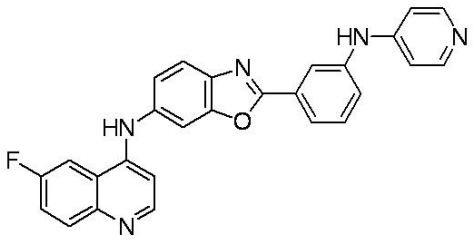
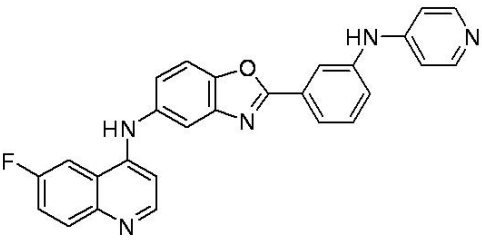
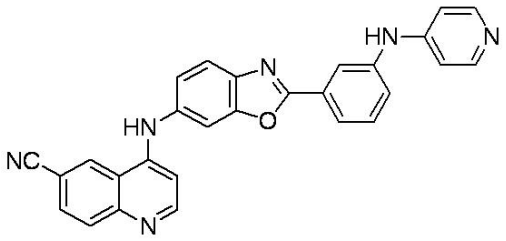
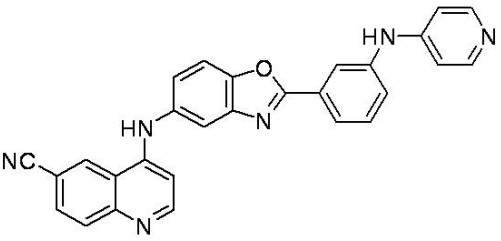
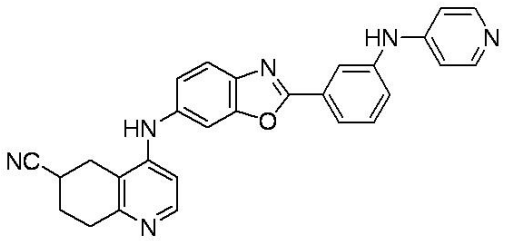
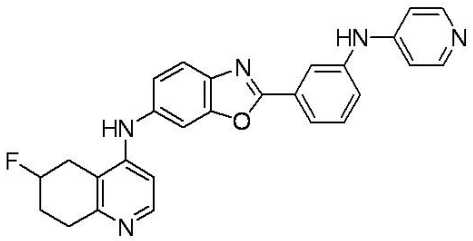
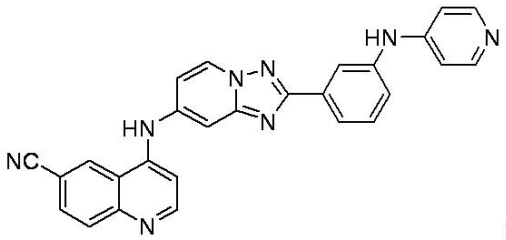
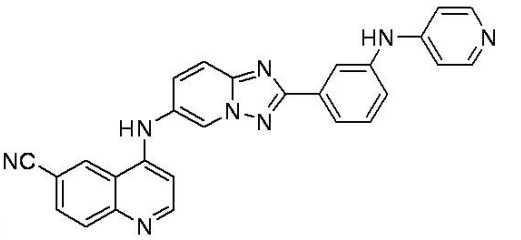

または


である。

【００８８】

ここに開示する実施態様の何れかにおいて、式Ｉｃの化合物は

【化１３６】


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、


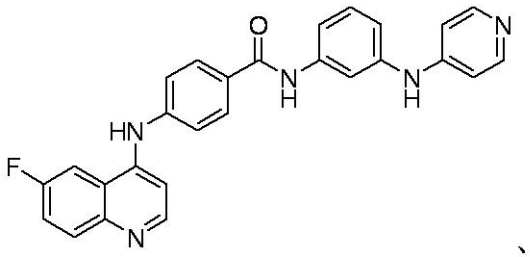
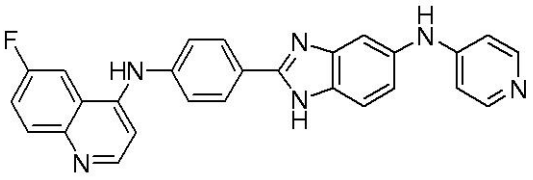
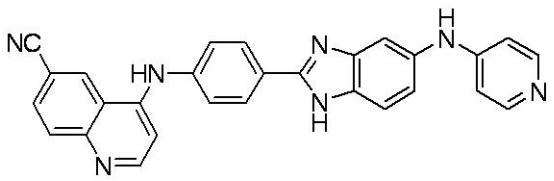
または

である。

【００８９】

ここに開示する実施態様の何れかにおいて、化合物は

【化１３７】


、

または


である。

【００９０】

ここに開示する実施態様の何れかにおいて、化合物は、それぞれ実施例２～１０１に示す化合物２～１０１からなる群から選択される。

【００９１】

他の態様において、対象に有効量のここに開示する実施態様の何れかの化合物を投与することを含む、処置を必要とする対象における疾患を処置する方法が記載される。

【００９２】

ここに記載する実施態様の何れかにおいて、疾患は神経変性疾患、カヘキシー、摂食障害、肥満、肥満の合併症、炎症性疾患、ウイルス誘導炎症反応、湾岸戦争症候群、結節性硬化症、網膜色素変性症、移植片拒絶、がん、自己免疫性疾患、虚血性組織傷害、外傷性組織傷害およびそれらの組み合わせからなる群から選択される。

【００９３】

ここに記載する実施態様の何れかにおいて、疾患は神経変性疾患である。

【００９４】

ここに記載する実施態様の何れかにおいて、神経変性疾患はパーキンソン病、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、運動神経疾患、ハンチントン病、ＨＩＶ誘導神経変性、レビー小体病、脊髄性筋萎縮、プリオン病、脊髄小脳失調、家族性アミロイドポリニューロパチー、多発性硬化症およびそれらの組み合わせからなる群から選択される。

【００９５】

ここに記載する実施態様の何れかにおいて、疾患はカヘキシーまたは摂食障害である。

【００９６】

ここに記載する実施態様の何れかにおいて、疾患は肥満または肥満の合併症である。

【００９７】

ここに記載する実施態様の何れかにおいて、肥満の合併症はグルコース不耐性、脂肪肝、異脂肪血症およびそれらの組み合わせからなる群から選択される。

【００９８】

ここに記載する実施態様の何れかにおいて、疾患は炎症性疾患である。

【００９９】

ここに記載する実施態様の何れかにおいて、炎症性疾患はアトピー性皮膚炎、アレルギー、喘息およびそれらの組み合わせからなる群から選択される。

【０１００】

ここに記載する実施態様の何れかにおいて、疾患はウイルス誘導炎症反応である。

【０１０１】

ここに記載する実施態様の何れかにおいて、ウイルス誘導炎症反応はＳＡＲＳ誘導炎症性肺炎、コロナウイルス疾患２０１９またはそれらの組み合わせである。

【０１０２】
ここに記載する実施態様の何れかにおいて、疾患は湾岸戦争症候群または結節性硬化症である。
【０１０３】
ここに記載する実施態様の何れかにおいて、疾患は網膜色素変性症または移植片拒絶である。
【０１０４】
ここに記載する実施態様の何れかにおいて、疾患は虚血性組織傷害または外傷性組織傷害である。
【０１０５】
ここに記載する実施態様の何れかにおいて、疾患はがんである。
【０１０６】
ここに記載する実施態様の何れかにおいて、がんは成人Ｔ細胞白血病／リンパ腫、膀胱、脳、乳房、子宮頚、結腸直腸、食道、腎臓、肝臓、肺、鼻咽頭、膵臓、前立腺、皮膚、胃、子宮、卵巣および精巣のがんからなる群から選択される。
【０１０７】
ここに記載する実施態様の何れかにおいて、がんは白血病である。
【０１０８】
ここに記載する実施態様の何れかにおいて、白血病は成人Ｔ細胞白血病／リンパ腫である。
【０１０９】
ここに記載する実施態様の何れかにおいて、成人Ｔ細胞白血病／リンパ腫はヒトＴ細胞リンパ球向性ウイルスにより引き起こされる。
【０１１０】
ここに記載する実施態様の何れかにおいて、疾患は自己免疫性疾患である。
【０１１１】
ここに記載する実施態様の何れかにおいて、自己免疫性疾患はアカラシア、アジソン病、成人スチル病、無ガンマグロブリン血症、円形脱毛症、アミロイド症、強直性脊椎炎、抗糸球体基底膜疾患、抗尿細管基底膜抗体腎炎、抗リン脂質抗体症候群、自己免疫性血管浮腫、自己免疫性自律神経障害、自己免疫性脳脊髄炎、自己免疫性肝炎、自己免疫性内耳疾患、自己免疫性心筋炎、自己免疫性卵巣炎、自己免疫性精巣炎、自己免疫性膵炎、自己免疫性網膜症、自己免疫性蕁麻疹、軸索および神経細胞ニューロパチー、バロー病、ベーチェット病、良性粘膜類天疱瘡、類天疱瘡、キャッスルマン病、セリアック病、シャーガス病、慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー、慢性再発性多発性骨髄炎、チャーグ・ストラウス症候群、好酸球性肉芽腫症、瘢痕性類天疱瘡、コーガン症候群、寒冷凝集素疾患、先天性心ブロック、コクサッキー心筋炎、クレスト症候群、クローン病、疱疹状皮膚炎、皮膚筋炎、デビック病(視神経脊髄炎)、円板状ループス、ドレスラー症候群、子宮内膜症、好酸球性食道炎、好酸球性筋膜炎、結節性紅斑、本態性混合型クリオグロブリン血症、エヴァンス症候群、線維筋痛症、線維化肺胞炎、巨細胞性動脈炎(側頭動脈炎)、巨細胞心筋炎、糸球体腎炎、グッドパスチャー症候群、多発血管炎性肉芽腫症、グレーブス病、ギランバレー症候群、橋本甲状腺炎、溶血性貧血、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病、妊娠性類天疱瘡、汗腺膿瘍(反対型ざ瘡)、低ガンマグロブリン症、ＩｇＡ腎症、ＩｇＧ４関連硬化性疾患、免疫血小板減少性紫斑病、封入体筋炎、間質性膀胱炎、若年性関節炎、若年性糖尿病(１型糖尿病)、若年性筋炎、川崎病、ランバート－イートン症候群、白血球破砕性脈管炎、扁平苔癬、硬化性苔癬、木質性結膜炎、線状ＩｇＡ病、ループス、慢性ライム病、メニエール病、顕微鏡的多発性血管炎、混合型結合組織疾患、モーレン潰瘍、ムッカ・ハーベルマン病、多巣性運動神経障害、多発性硬化症、重症筋無力症、筋炎、ナルコレプシー、新生児ループス、視神経脊髄炎、好中球減少症、眼瘢痕性類天疱瘡、視神経炎、回帰性リウマチ、小児自己免疫性精神神経障害、傍腫瘍性小脳変性、発作性夜間ヘモグロビン尿症、パリー・ロンベルグ症候群、扁平部炎(末梢ブドウ膜炎)、パーソネージ・ター

ナー症候群、天疱瘡、末梢ニューロパチー、静脈周囲脳脊髄炎、悪性貧血、ＰＯＥＭＳ症候群、結節性多発性動脈炎、多腺性症候群Ｉ型、多腺性症候群II型、多腺性症候群III型、リウマチ性多発筋痛症、多発性筋炎、心筋梗塞後症候群、心膜切開後症候群、原発性胆汁性肝硬変、原発性硬化性胆管炎、プロゲステロン皮膚炎、乾癬、乾癬性関節炎、赤芽球癆、壊疽性膿皮症、レイノー現象、反応性関節炎、反射性交感神経性ジストロフィー、再発性多発性軟骨炎、下肢静止不能症候群、後腹膜線維症、リウマチ熱、関節リウマチ、サルコイドーシス、シュミット症候群、強膜炎、強皮症、シェーグレン症候群、精子および精巣自己免疫、全身硬直症候群、亜急性細菌心内膜炎、スザック症候群、交感性眼炎、高安動脈炎、側頭動脈炎(巨細胞性動脈炎)、血小板減少性紫斑病、トロサ・ハント症候群、横断性脊髄炎、潰瘍性大腸炎、未分化結合組織疾患、ブドウ膜炎、脈管炎、白斑症、フォークト・小柳・原田病およびそれらの組み合わせからなる群から選択される。

【０１１２】

ここに記載する実施態様の何れかにおいて、化合物は免疫細胞におけるＡｋｔ３を調節する。

【０１１３】

ここに記載する実施態様の何れかにおいて、免疫細胞はＴ細胞、Ｂ細胞、マクロファージおよびグリア細胞からなる群から選択される。

【０１１４】

ここに記載する実施態様の何れかにおいて、グリア細胞はアストロサイト、ミクログリアまたはオリゴデンドロサイトである。

【０１１５】

ここに記載する実施態様の何れかにおいて、Ｔ細胞はＴ制御性細胞である。

【０１１６】

ここに記載する実施態様の何れかにおいて、化合物はＡｋｔ３シグナル伝達を活性化する。

【０１１７】

ここに記載する実施態様の何れかにおいて、化合物はＡｋｔ３シグナル伝達を阻害する。

【０１１８】

ここに記載する実施態様の何れかにおいて、化合物はＴ制御性細胞活性または産生を増加する。

【０１１９】

ここに記載する実施態様の何れかにおいて、化合物はＴ制御性細胞活性または産生を減少する。

【０１２０】

ここに記載する実施態様の何れかにおいて、方法は対象への第二治療剤の投与をさらに含む。

【０１２１】

ここに記載する実施態様の何れかにおいて、第二治療剤は栄養補充、化学療法、抗炎症剤、免疫抑制剤、コリンエステラーゼ阻害剤、抗うつ剤、抗不安剤、抗精神病剤、リルゾール、エダラボン、ドーパミンアゴニスト、ＭＡＯ　Ｂ阻害剤、カテコールＯ－メチルトランスフェラーゼ阻害剤、抗コリン剤、抗痙攣剤、テトラベナジン、カルビドパ－レボドパ、鎮痙剤、抗体、融合タンパク質、酵素、核酸、リボ核酸、抗増殖性、細胞毒性剤、食欲増進剤、５－ＨＴ３アンタゴニスト、Ｃｏｘ－２阻害剤およびそれらの組み合わせからなる群から選択される。

【０１２２】

ここに記載する実施態様の何れかにおいて、方法は、対象を免疫治療剤、免疫モジュレーター、共刺激活性化アゴニスト、サイトカイン、ケモカイン、ケモカイン因子、腫瘍溶解性ウイルス、生物製剤、ワクチン、小分子、標的化療法、抗炎症剤、細胞療法、化学療法剤または放射線療法で処置することをさらに含む。

【０１２３】
ここに開示する実施態様の何れかを、ここに開示する他の実施態様の何れかと適切に組み合わせ得る。ここに開示する実施態様の何れかとここに開示する他の実施態様の何れかの組み合わせは、明確に意図される。具体的に、１置換基についての１個以上の実施態様の選択を、ある他の置換基の１個以上の特定の実施態様の選択と適切に組み合わせ得る。このような組み合わせを、ここに記載する本願の１個以上の実施態様の何れかまたはここに記載する式の何れかで実施し得る。
【図面の簡単な説明】
【０１２４】
本願は、説明の目的でのみ提供され、限定を意図しない次の図を参照して記載される。図面において、次のことが記載される。
【０１２５】
【図１】ここに記載する１個以上の実施態様による、抗ＣＤ３／抗ＣＤ２８／ＩＬ－２／ＴＧＦβの存在下、化合物５で処理したヒトＣＤ４　Ｔ細胞からのｉＴｒｅｇ誘導(ＦｏｘＰ３)の評価を示す。
【０１２６】
【図２】ここに記載する１個以上の実施態様による、抗ＣＤ３／抗ＣＤ２８／ＩＬ－２／ＴＧＦβの存在下、化合物１０および３１で処理したヒトＣＤ４　Ｔ細胞からのｉＴｒｅｇ誘導(ＦｏｘＰ３)の評価を示す。
【０１２７】
【図３】ここに記載する１個以上の実施態様による、抗ＣＤ３／抗ＣＤ２８／ＩＬ－２刺激の存在下、１μＭの化合物２および１０で２４時間および４８時間処理したヒトｎＴｒｅｇ細胞からの上清におけるＩＬ－１０の評価を示す。
【０１２８】
【図４】ここに記載する１個以上の実施態様による、化合物１０および３１(＊、ｐ＜０.０５；＊＊、ｐ＜０.０１；＊＊＊　ｐ＜０.００１)で、ＩＰ処置後２日目(１ｍｇ／ｋｇおよび５ｍｇ／ｋｇ)のＴｒｅｇ、ＴＭＥおよび脾臓におけるインビボ変化を示す。
【０１２９】
【図５】ここに記載する１個以上の実施態様による、抗ＣＤ３／抗ＣＤ２８／ＩＬ－２／ＴＧＦβの存在下、化合物４６、３９、３７、４１、４４、４２および４３で処理したヒトＣＤ４　Ｔ細胞からのｉＴｒｅｇ誘導(ＦｏｘＰ３)の評価を示す。
【０１３０】
【図６】ここに記載する１個以上の実施態様による、抗ＣＤ３／抗ＣＤ２８／ＩＬ－２／ＴＧＦβの存在下、化合物５７、５３、５４、５２および５１で処理したヒトＣＤ４　Ｔ細胞からのｉＴｒｅｇ誘導(ＦｏｘＰ３)の評価を示す。化合物５２、５３および５４を２０ｎＭ、１００ｎＭ、５００ｎＭおよび１０００ｎＭの濃度で評価した。化合物５１を２０ｎＭ、１００ｎＭおよび５００ｎＭの濃度で評価した。
【０１３１】
【図７】ここに記載する１個以上の実施態様による、化合物４４および４３で処理したヒトＣＤ４　Ｔ細胞におけるｉＴｒｅｇ誘導の評価を示す。
【０１３２】
【図８】ここに記載する１個以上の実施態様による、化合物４４および４３で処理したヒトＣＤ４　Ｔ細胞におけるＦｏｘＰ３タンパク質レベルの評価を示す。
【０１３３】
【図９】ここに記載する１個以上の実施態様による、化合物４３のＡｋｔアイソフォーム特異性の評価を示す。
【０１３４】
【図１０】ここに記載する１個以上の実施態様による、抗ＣＤ３／抗ＣＤ２８／ＩＬ－２刺激の存在下、化合物４３および４４で２４時間で処理したヒトｎＴｒｅｇ細胞からの上清におけるＩＬ－１０の評価を示す。

【０１３５】
【図１１】ここに記載する１個以上の実施態様による、抗ＣＤ３／抗ＣＤ２８／ＩＬ－２刺激の存在下、化合物４３および４４４８時間で処理したヒトｎＴｒｅｇ細胞からの上清におけるＩＬ－１０の評価を示す。
【０１３６】
【図１２】ここに記載する１個以上の実施態様による、化合物４３および４４でＰＯ処置後０日目～４日目(１０ｍｇ／ｋｇ)のマウスの脾臓におけるＴｒｅｇのインビボ変化を示す。
【０１３７】
【図１３】ここに記載する１個以上の実施態様による、化合物４３および４４でＩＶ処置後０日目～３日目(１ｍｇ／ｋｇ)のマウスの脾臓におけるＴｒｅｇのインビボ変化を示す。
【０１３８】
【図１４】ここに記載する１個以上の実施態様による、化合物１０、１４、７８および８０の単回強制経口投与による処置後２日目のＴＣ－１腫瘍担持マウスの単離脾臓におけるＴｒｅｇ阻害(未処置対照に対して正規化；フローサイトメトリーにより測定)の評価を示す。
【０１３９】
【図１５】ここに記載する１個以上の実施態様による、化合物８６の単回強制経口投与による処置後２日目のＴＣ－１腫瘍担持マウスの単離脾臓におけるＴｒｅｇ阻害(未処置対照に対して正規化；フローサイトメトリーにより測定)の評価を示す。
【０１４０】
【図１６】ここに記載する１個以上の実施態様による、化合物９９、１００および１０１の単回強制経口投与による処置後２日目のＣ５７／Ｂｌ６マウスの単離脾臓におけるＴｒｅｇ活性化(未処置対照に対して正規化；フローサイトメトリーにより測定)の評価を示す。
【０１４１】
【図１７】ここに記載する１個以上の実施態様による、化合物６９および７５の単回強制経口投与による処置後２日目のＣ５７／Ｂｌ６マウスの単離脾臓におけるＴｒｅｇ活性化(未処置対照に対して正規化；フローサイトメトリーにより測定)の評価を示す。
【０１４２】
【図１８】、ここに記載する１個以上の実施態様による化合物７１、７４および７７のＰＯ処置後２日目のＣ５７／Ｂｌ６マウスの単離脾臓におけるＴｒｅｇ活性化(未処置対照に対して正規化；フローサイトメトリーにより測定)の評価を示す。
【発明を実施するための形態】
【０１４３】
発明の詳細な記載
定義
本発明はここに記載する組成物および方法ならびに記載する実験条件に限定されず、それらは変わり得ることは認識されるべきである。本発明の範囲は添付する特許請求の範囲によってのみ限定されるため、ここで使用する用語は、ある実施態様を説明する目的のみで使用し、限定する意図はないことも理解されるべきである。
【０１４４】
他に定義しない限り、ここで使用する全ての技術的および科学的用語は、本発明が属する分野の当業者により共通して理解されるのと同じ意味を有する。ここに記載するものに類似するまたは等価のあらゆる組成物、方法および物質を、本発明の実施または試験に使用し得る。
【０１４５】
ここに請求する発明の記載(特に特許請求の範囲における記載)における単数表現の使用は、ここで特に断らない限りまたは文脈に明らかに反しない限り、単数および複数両方を包含すると解釈されるべきである。

【０１４６】
ここでの値の範囲の記載は、ここで特に断らない限り、単に当該範囲内に入る各個々の値をいう省略法として提供することが意図され、各別々の値は、ここに個別に言及されているのと同程度に本明細書に包含される。
【０１４７】
用語「約」の使用は、記載する値の上下約±１０％の範囲の値をいうことを意図する。ある実施態様において、値は記載する値の上下約±５％の範囲であり得る。ある実施態様において、値は記載する値の上下約±２％の範囲であり得る。他の実施態様において、値は記載する値の上下約±１％の範囲であり得る。前述の範囲は文脈から明らかとなることが意図され、さらなる限定を意味するものではない。ここに記載する全ての方法は、ここで特に断らない限りまたは文脈に明らかに反しない限り、任意の適当な順番で実施し得る。ここに提供される任意かつ全ての例または例示的用語(例えば、「例示的」、「など」、「例えば」、「含むが、しかし限定されない」)は、特に断らない限り、単に本発明の理解をより容易にすることを意図し、本発明の範囲に限定を課さない。
【０１４８】
次は、本明細書で使用する用語の定義である。ある基または用語について提供された最初の定義は、特に断らない限り、本明細書をとおして、個々にまたは他の基の一部としてのその基または用語に適用される。他に定義されない限り、ここで使用する全ての技術的および科学的用語は、当業者により共通して理解されるのと同じ意味を有する。
【０１４９】
用語「アルキル」および「アルク」は、１～１２個の炭素原子、好ましくは１～６個の炭素原子を含む、直鎖または分岐鎖アルカン(炭化水素)ラジカルをいう。「アルキル」基の例は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、ｔ－ブチル、イソブチル、ペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、ヘプチル、４,４－ジメチルペンチル、オクチル、２,２,４－トリメチルペンチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシルなどを含む。用語「(C_1-C_4)アルキル」は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、ｔ－ブチルおよびイソブチルなどの１～４個の炭素原子を含む、直鎖または分岐鎖アルカン(炭化水素)ラジカルをいう。「置換アルキル」は、利用可能な結合点のどこかで１個以上の置換基、好ましくは１～４個の置換基で置換されているアルキル基をいう。置換基の例は、次の基の１個以上を含むが、これらに限定されない：水素、ハロゲン(例えば、単一ハロゲン置換基または複数ハロ置換基であって、後者の場合、CF_3またはCCl_3担持アルキル基を形成するもの)、シアノ、ニトロ、オキソ(すなわち、＝Ｏ)、CF_3、OCF_3、シクロアルキル、ビシクロアルキル、スピロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、ヘテロ環、アリール、OR_a、SR_a、$S(=O)R_e$、$S(=O)_2R_e$、$P(=O)_2R_e$、$S(=O)_2OR_e$、$-N=S(=O)(R_a)$、$S(=O)(=NR_a)(=N(R_a)_2)$(ＳまたはＮを介して分子に結合)、$P(=O)_2OR_e$、NR_bR_c、$NR_bS(=O)_2R_e$、$NR_bP(=O)_2R_e$、$S(=O)_2NR_bR_c$、$P(=O)_2NR_bR_c$、$C(=O)OR_d$、$C(=O)R_a$、$C(=O)NR_bR_c$、$OC(=O)R_a$、$OC(=O)NR_bR_c$、$NR_bC(=O)OR_e$、$NR_dC(=O)NR_bR_c$、$NR_dS(=O)_2NR_bR_c$、$NR_dP(=O)_2NR_bR_c$、$NR_bC(=O)R_a$または$NR_bP(=O)_2R_e$、ここで、R_aは各場合独立して水素、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、ヘテロ環またはアリールであり；R_b、R_cおよびR_dは各場合独立して水素、アルキル、シクロアルキル、ヘテロ環、アリールであるかまたは該R_bおよびR_cはそれらが結合しているＮと一体となって、場合によりヘテロ環を形成し、R_eは各場合独立してアルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、ヘテロ環またはアリールである。ある実施態様において、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルケニル、ヘテロ環およびアリールなどの基は、それ自体場合により置換されていてよい。
【０１５０】
用語「ヘテロアルキル」は、鎖内に好ましくは２～１２個の炭素、より好ましくは２～

１０個の炭素を有し、その１個以上がＳ、Ｏ、ＰおよびＮからなる群から選択されるヘテロ原子で置き換わっている、直鎖または分岐鎖アルキル基をいう。ヘテロアルキルの例は、アルキルエーテル、２級および３級アルキルアミン、アルキルスルフィドなどを含むが、これらに限定されない。基は末端基でも架橋基でもよい。

【０１５１】

用語「アルケニル」は、２～１２個の炭素原子および少なくとも１個の炭素－炭素二重結合を含む、直鎖または分岐鎖炭化水素ラジカルをいう。このような基の例は、エテニルまたはアリルを含む。用語「C_2－C_6アルケニル」は、エチレニル、プロペニル、２－プロペニル、(Ｅ)－ブト－２－エニル、(Ｚ)－ブト－２－エニル、２－メチ(Ｅ)－ブト－２－エニル、２－メチ(Ｚ)－ブト－２－エニル、２,３－ジメチ－ブト－２－エニル、(Ｚ)－ペント－２－エニル、(Ｅ)－ペント－１－エニル、(Ｚ)－ヘキシ－１－エニル、(Ｅ)－ペント－２－エニル、(Ｚ)－ヘキシ－２－エニル、(Ｅ)－ヘキシ－２－エニル、(Ｚ)－ヘキシ－１－エニル、(Ｅ)－ヘキシ－１－エニル、(Ｚ)－ヘキシ－３－エニル、(Ｅ)－ヘキシ－３－エニルおよび(Ｅ)－ヘキシ－１,３－ジエニルなどの２～６個の炭素原子および少なくとも１個の炭素－炭素二重結合を含む直鎖または分岐鎖炭化水素ラジカルをいう。「置換アルケニル」は、利用可能な結合点のどこかで１個以上の置換基、好ましくは１～４個の置換基で置換されているアルケニル基をいう。置換基の例は、次の基の１個以上を含むが、これらに限定されない：水素、ハロゲン、アルキル、ハロゲン化アルキル(すなわち、単一ハロゲン置換基またはCF_3またはCCl_3などの複数ハロゲン置換基を担持するアルキル基)、シアノ、ニトロ、オキソ(すなわち、＝Ｏ)、CF_3、OCF_3、シクロアルキル、ビシクロアルキル、スピロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、ヘテロ環、アリール、OR_a、SR_a、$S(=O)R_e$、$S(=O)_2R_e$、$-N=S(=O)(R_a)$、$-R_aS(=O)(=NR_a)$、$S(=O)(=NR_a)(=N(R_a)_2)$(R_aまたはＮを介して分子に結合)、$P(=O)_2R_e$、$S(=O)_2OR_e$、$P(=O)_2OR_e$、NR_bR_c、$NR_bS(=O)_2R_e$、$NR_bP(=O)_2R_e$、$S(=O)_2NR_bR_c$、$P(=O)_2NR_bR_c$、$C(=O)OR_d$、$C(=O)R_a$、$C(=O)NR_bR_c$、$OC(=O)R_a$、$OC(=O)NR_bR_c$、$NR_bC(=O)OR_e$、$NR_dC(=O)NR_bR_c$、$NR_dS(=O)_2NR_bR_c$、$NR_dP(=O)_2NR_bR_c$、$NR_bC(=O)R_a$または$NR_bP(=O)_2R_e$、ここで、R_aは各場合独立して水素、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、ヘテロ環またはアリールであり；R_b、R_cおよびR_dは各場合独立して水素、アルキル、シクロアルキル、ヘテロ環、アリールであるかまたは該R_bおよびR_cはそれらが結合しているＮと一体となって場合によりヘテロ環を形成し；そしてR_eは各場合独立してアルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、ヘテロ環またはアリールである。例示的置換基は、それ自体場合により置換されていてよい。

【０１５２】

用語「アルキニル」は、２～１２個の炭素原子および少なくとも１個の炭素－炭素三重結合を含む、直鎖または分岐鎖炭化水素ラジカルをいう。基の例は、エチニルを含む。用語「C_2－C_6アルキニル」は、エチニル、プロプ－１－イニル、プロプ－２－イニル、ブト－１－イニル、ブト－２－イニル、ペント－１－イニル、ペント－２－イニル、ヘキシ－１－イニル、ヘキシ－２－イニルまたはヘキシ－３－イニルなどの、２～６個の炭素原子および少なくとも１個の炭素－炭素三重結合を含む、直鎖または分岐鎖炭化水素ラジカルをいう。「置換アルキニル」は、利用可能な結合点のどこかで１個以上の置換基、好ましくは１～４個の置換基で置換されているアルキニルをいう。置換基の例は、次の基の１個以上を含むが、これらに限定されない：水素、ハロゲン(例えば、単一ハロゲン置換基または複数ハロ置換基であって、後者の場合、CF_3またはCCl_3担持アルキル基を形成するもの)、シアノ、ニトロ、オキソ(すなわち、＝Ｏ)、CF_3、OCF_3、シクロアルキル、ビシクロアルキル、スピロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、ヘテロ環、アリール、OR_a、SR_a、$S(=O)R_e$、$S(=O)_2R_e$、$P(=O)_2R_e$、$S(=O)_2OR_e$、$-N=S(=O)(R_a)$、$-R_aS(=O)(=NR_a)$、$S(=O)($

＝ＮＲａ)(＝Ｎ(Ｒａ)２)(ＲａまたはＮを介して分子に結合)、Ｐ(＝Ｏ)２ＯＲｅ、ＮＲｂＲｃ、ＮＲｂＳ(＝Ｏ)２Ｒｅ、ＮＲｂＰ(＝Ｏ)２Ｒｅ、Ｓ(＝Ｏ)２ＮＲｂＲｃ、Ｐ(＝Ｏ)２ＮＲｂＲｃ、Ｃ(＝Ｏ)ＯＲｄ、Ｃ(＝Ｏ)Ｒａ、Ｃ(＝Ｏ)ＮＲｂＲｃ、ＯＣ(＝Ｏ)Ｒａ、ＯＣ(＝Ｏ)ＮＲｂＲｃ、ＮＲｂＣ(＝Ｏ)ＯＲｅ、ＮＲｄＣ(＝Ｏ)ＮＲｂＲｃ、ＮＲｄＳ(＝Ｏ)２ＮＲｂＲｃ、ＮＲｄＰ(＝Ｏ)２ＮＲｂＲｃ、ＮＲｂＣ(＝Ｏ)ＲａまたはＮＲｂＰ(＝Ｏ)２Ｒｅ、ここで、Ｒａは各場合独立して水素、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、ヘテロ環またはアリールであり；Ｒｂ、ＲｃおよびＲｄは各場合独立して水素、アルキル、シクロアルキル、ヘテロ環、アリールであるかまたは該ＲｂおよびＲｃはそれらが結合しているＮと一体となって場合によりヘテロ環を形成し；そしてＲｅは各場合独立してアルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、ヘテロ環またはアリールである。例示的置換基は、それ自体場合により置換されていてよい。

【０１５３】

用語「シクロアルキル」は、１～４個の環および環あたり３～８個の炭素を含む、完全飽和環状得炭化水素基をいう。「Ｃ３－Ｃ７シクロアルキル」は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルまたはシクロヘプチルをいう。「置換シクロアルキル」は、利用可能な結合点のどこかで１個以上の置換基、好ましくは１～４個の置換基で置換されているシクロアルキル基をいう。置換基の例は、次の基の１個以上を含むが、これらに限定されない：水素、ハロゲン(例えば、単一ハロゲン置換基または複数ハロ置換基であって、後者の場合、ＣＦ３またはＣＣｌ３担持アルキル基を形成するもの)、シアノ、ニトロ、オキソ(すなわち、＝Ｏ)、ＣＦ３、ＯＣＦ３、シクロアルキル、ビシクロアルキル、スピロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、ヘテロ環、アリール、ＯＲａ、ＳＲａ、Ｓ(＝Ｏ)Ｒｅ、Ｓ(＝Ｏ)２Ｒｅ、－Ｎ＝Ｓ(＝Ｏ)(Ｒａ)、－ＲａＳ(＝Ｏ)(＝ＮＲａ)、Ｓ(＝Ｏ)(＝ＮＲａ)(＝Ｎ(Ｒａ)２)(ＲａまたはＮを介して分子に結合)、Ｐ(＝Ｏ)２Ｒｅ、Ｓ(＝Ｏ)２ＯＲｅ、Ｐ(＝Ｏ)２ＯＲｅ、ＮＲｂＲｃ、ＮＲｂＳ(＝Ｏ)２Ｒｅ、ＮＲｂＰ(＝Ｏ)２Ｒｅ、Ｓ(＝Ｏ)２ＮＲｂＲｃ、Ｐ(＝Ｏ)２ＮＲｂＲｃ、Ｃ(＝Ｏ)ＯＲｄ、Ｃ(＝Ｏ)Ｒａ、Ｃ(＝Ｏ)ＮＲｂＲｃ、ＯＣ(＝Ｏ)Ｒａ、ＯＣ(＝Ｏ)ＮＲｂＲｃ、ＮＲｂＣ(＝Ｏ)ＯＲｅ、ＮＲｄＣ(＝Ｏ)ＮＲｂＲｃ、ＮＲｄＳ(＝Ｏ)２ＮＲｂＲｃ、ＮＲｄＰ(＝Ｏ)２ＮＲｂＲｃ、ＮＲｂＣ(＝Ｏ)ＲａまたはＮＲｂＰ(＝Ｏ)２Ｒｅ、ここで、Ｒａは各場合独立して水素、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、ヘテロ環またはアリールであり；Ｒｂ、ＲｃおよびＲｄは各場合独立して水素、アルキル、シクロアルキル、ヘテロ環、アリールであるかまたは該ＲｂおよびＲｃはそれらが結合しているＮと一体となって場合によりヘテロ環を形成し；そしてＲｅは各場合独立してアルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、ヘテロ環またはアリールである。例示的置換基は、それ自体場合により置換されていてよい。置換基の例はスピロ結合または縮合環状置換基、特にスピロ結合シクロアルキル、スピロ結合シクロアルケニル、スピロ結合ヘテロ環(ヘテロアリールを除く)、縮合シクロアルキル、縮合シクロアルケニル、縮合ヘテロ環または縮合アリールも含み、ここで、上記シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロ環およびアリール置換基は、それ自体場合により置換されていてよい。

【０１５４】

用語「ビシクロアルキル」または「スピロアルキル」は、少なくとも１個の他のシクロアルキル環と１個以上の環原子を共有する少なくとも１個のシクロアルキル環を含む、化合物をいう。用語「ヘテロビシクロアルキル」または「ヘテロスピロアルキル」は、少なくとも１個の環の少なくとも１個の、好ましくは１～３個の炭素原子が、Ｎ、Ｓ、ＯまたはＰからなる群から選択されるヘテロ原子で置き換えられている、ビシクロアルキル基をいう。ヘテロ原子は末端位置でも架橋位置(すなわち、２個の環の結合点)でもよいビシクロアルキル基の例は、アダマンチル、ビシクロ[１．１．１]ペンチル、ビシクロ[２．２．１]ヘプチル、ビシクロ[３．１．１]ヘプチル、ビシクロ[２．１．１]ヘキシル、オクタヒドロペンタレニル、ビシクロ[３．２．１]オクチル、ビシクロ[３．３．３]ウンデカニル、デカヒド

ロナフタレニル、ビシクロ[３.２.０]ヘプチル、オクタヒドロ－１Ｈ－インデニル、ビシクロ[４.２.１]ノナニルなどを含む。スピロビシクロアルキル基の例は、スピロ[４.４]ノニル、スピロ[３.３]ヘプチル、スピロ[５.５]ウンデシル、スピロ[３.５]ノニル、スピロ[４.５]デシルなどを含む。「置換ビシクロアルキル」、「置換スピロアルキル」、「置換ヘテロビシクロアルキル」および「置換ヘテロスピロアルキル」は、利用可能な結合点のどこかで１個以上の置換基、好ましくは１～４個の置換基で置換されているビシクロアルキル、スピロアルキル、ヘテロビシクロアルキルまたはヘテロスピロアルキル基をいう。置換基の例は、次の基の１個以上を含むが、これらに限定されない：水素、ハロゲン(例えば、単一ハロゲン置換基または複数ハロ置換基であって、後者の場合、CF_3またはCCl_3担持アルキル基を形成するもの)、シアノ、ニトロ、オキソ(すなわち、＝Ｏ)、CF_3、OCF_3、シクロアルキル、ビシクロアルキル、スピロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、ヘテロ環、アリール、OR_a、SR_a、$S(=O)R_e$、$S(=O)_2R_e$、$-N=S(=O)(R_a)$、$-R_aS(=O)(=NR_a)$、$S(=O)(=NR_a)(=N(R_a)_2)$(R_aまたはＮを介して分子に結合)、$P(=O)_2R_e$、$S(=O)_2OR_e$、$P(=O)_2OR_e$、NR_bR_c、$NR_bS(=O)_2R_e$、$NR_bP(=O)_2R_e$、$S(=O)_2NR_bR_c$、$P(=O)_2NR_bR_c$、$C(=O)OR_d$、$C(=O)R_a$、$C(=O)NR_bR_c$、$OC(=O)R_a$、$OC(=O)NR_bR_c$、$NR_bC(=O)OR_e$、$NR_dC(=O)NR_bR_c$、$NR_dS(=O)_2NR_bR_c$、$NR_dP(=O)_2NR_bR_c$、$NR_bC(=O)R_a$または$NR_bP(=O)_2R_e$、ここで、R_aは各場合独立して水素、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、ヘテロ環またはアリールであり；R_b、R_cおよびR_dは各場合独立して水素、アルキル、シクロアルキル、ヘテロ環、アリールであるかまたは該R_bおよびR_cはそれらが結合しているＮと一体となって場合によりヘテロ環を形成し；そしてR_eは各場合独立してアルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、ヘテロ環またはアリールである。例示的置換基は、それ自体場合により置換されていてよい。置換基の例はスピロ結合または縮合環状置換基、特にスピロ結合シクロアルキル、スピロ結合シクロアルケニル、スピロ結合ヘテロ環(ヘテロアリールを除く)、縮合シクロアルキル、縮合シクロアルケニル、縮合ヘテロ環または縮合アリールも含み、ここで、上記シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロ環およびアリール置換基は、それ自体場合により置換されていてよい。

【０１５５】

用語「ヘテロシクロアルキル」または「シクロヘテロアルキル」は、少なくとも１個の環に少なくとも１個の窒素、硫黄および酸素からなる群から選択されるヘテロ原子、好ましくは１～３個のヘテロ原子を含む、飽和または一部飽和単環式、二環式または多環式環をいう。各環は好ましくは３～１０員、より好ましくは４～７員である。適当なヘテロシクロアルキル置換基の例は、アゼチジニル、オキセタニル、ピロリジル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロチオフラニル、ピペリジル、ピペラジル、テトラヒドロピラニル、モルホリノ、１,３－ジアゼパニル、１,４－ジアゼパニル、１,４－オキサゼパニルおよび１,４－オキサチアパニルを含むが、これらに限定されない。基は末端基でも架橋基でもよい。

【０１５６】

用語「シクロアルケニル」は、１～４個の環および環あたり３～８個の炭素を含む、一部不飽和環状炭化水素基をいう。このような基の例は、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニルなどを含む。「置換シクロアルケニル」は、利用可能な結合点のどこかで１個以上の置換基、好ましくは１～４個の置換基で置換されているシクロアルケニル基をいう。置換基の例は、次の基の１個以上を含むが、これらに限定されない：水素、ハロゲン(例えば、単一ハロゲン置換基または複数ハロ置換基であって、後者の場合、CF_3またはCCl_3担持アルキル基を形成するもの)、シアノ、ニトロ、オキソ(すなわち、＝Ｏ)、CF_3、OCF_3、シクロアルキル、ビシクロアルキル、スピロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、ヘテロ環、アリール、OR_a、SR_a、$S(=O)R_e$、$S(=O)_2R_e$、$-N=S(=O)(R_a)$、$-R_aS(=O)(=NR_a)$、$S(=O$

)(＝ＮＲａ)(＝Ｎ(Ｒａ)２)(ＲａまたはＮを介して分子に結合)、Ｐ(＝Ｏ)２Ｒｅ、Ｓ(＝Ｏ)２ＯＲｅ、Ｐ(＝Ｏ)２ＯＲｅ、ＮＲｂＲｃ、ＮＲｂＳ(＝Ｏ)２Ｒｅ、ＮＲｂＰ(＝Ｏ)２Ｒｅ、Ｓ(＝Ｏ)２ＮＲｂＲｃ、Ｐ(＝Ｏ)２ＮＲｂＲｃ、Ｃ(＝Ｏ)ＯＲｄ、Ｃ(＝Ｏ)Ｒａ、Ｃ(＝Ｏ)ＮＲｂＲｃ、ＯＣ(＝Ｏ)Ｒａ、ＯＣ(＝Ｏ)ＮＲｂＲｃ、ＮＲｂＣ(＝Ｏ)ＯＲｅ、ＮＲｄＣ(＝Ｏ)ＮＲｂＲｃ、ＮＲｄＳ(＝Ｏ)２ＮＲｂＲｃ、ＮＲｄＰ(＝Ｏ)２ＮＲｂＲｃ、ＮＲｂＣ(＝Ｏ)ＲａまたはＮＲｂＰ(＝Ｏ)２Ｒｅ、ここで、Ｒａは各場合独立して水素、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、ヘテロ環またはアリールであり；Ｒｂ、ＲｃおよびＲｄは各場合独立して水素、アルキル、シクロアルキル、ヘテロ環、アリールであるかまたは該ＲｂおよびＲｃはそれらが結合しているＮと一体となって場合によりヘテロ環を形成し；そしてＲｅは各場合独立してアルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、ヘテロ環またはアリールである。例示的置換基は、それ自体場合により置換されていてよい。置換基の例はスピロ結合または縮合環状置換基、特にスピロ結合シクロアルキル、スピロ結合シクロアルケニル、スピロ結合ヘテロ環(ヘテロアリールを除く)、縮合シクロアルキル、縮合シクロアルケニル、縮合ヘテロ環または縮合アリールも含み、ここで、上記シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロ環およびアリール置換基は、それ自体場合により置換されていてよい。

【０１５７】

用語「アリール」は、１～５個の芳香環を有する環状、芳香族炭化水素基、特にフェニル、ビフェニルまたはナフチルなどの単環式または二環式基をいう。２個以上の芳香環(二環式など)を含むとき、アリール基の芳香環は、一点で結合するか(例えば、ビフェニル)または縮合(例えば、ナフチル、フェナントレニルなど)していてよい。用語「縮合芳香環」は、２個の隣接芳香環が共通した２個の炭素原子を有する、２個以上の芳香環を有する分子構造をいう。「置換アリール」は、利用可能な結合点のどこかで１個以上の置換基、好ましくは１～３個の置換基により置換された、アリール基をいう。置換基の例は、次の基の１個以上を含むが、これらに限定されない：水素、ハロゲン(例えば、単一ハロゲン置換基または複数ハロ置換基であって、後者の場合、ＣＦ３またはＣＣｌ３担持アルキル基を形成するもの)、シアノ、ニトロ、オキソ(すなわち、＝Ｏ)、ＣＦ３、ＯＣＦ３、シクロアルキル、ビシクロアルキル、スピロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、ヘテロ環、アリール、ＯＲａ、ＳＲａ、Ｓ(＝Ｏ)Ｒｅ、Ｓ(＝Ｏ)２Ｒｅ、－Ｎ＝Ｓ(＝Ｏ)(Ｒａ)、－ＲａＳ(＝Ｏ)(＝ＮＲａ)、Ｓ(＝Ｏ)(＝ＮＲａ)(＝Ｎ(Ｒａ)２)(ＲａまたはＮを介して分子に結合)、Ｐ(＝Ｏ)２Ｒｅ、Ｓ(＝Ｏ)２ＯＲｅ、Ｐ(＝Ｏ)２ＯＲｅ、ＮＲｂＲｃ、ＮＲｂＳ(＝Ｏ)２Ｒｅ、ＮＲｂＰ(＝Ｏ)２Ｒｅ、Ｓ(＝Ｏ)２ＮＲｂＲｃ、Ｐ(＝Ｏ)２ＮＲｂＲｃ、Ｃ(＝Ｏ)ＯＲｄ、Ｃ(＝Ｏ)Ｒａ、Ｃ(＝Ｏ)ＮＲｂＲｃ、ＯＣ(＝Ｏ)Ｒａ、ＯＣ(＝Ｏ)ＮＲｂＲｃ、ＮＲｂＣ(＝Ｏ)ＯＲｅ、ＮＲｄＣ(＝Ｏ)ＮＲｂＲｃ、ＮＲｄＳ(＝Ｏ)２ＮＲｂＲｃ、ＮＲｄＰ(＝Ｏ)２ＮＲｂＲｃ、ＮＲｂＣ(＝Ｏ)ＲａまたはＮＲｂＰ(＝Ｏ)２Ｒｅ、ここで、Ｒａは各場合独立して水素、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、ヘテロ環またはアリールであり；Ｒｂ、ＲｃおよびＲｄは各場合独立して水素、アルキル、シクロアルキル、ヘテロ環、アリールであるかまたは該ＲｂおよびＲｃはそれらが結合しているＮと一体となって場合によりヘテロ環を形成し；そしてＲｅは各場合独立してアルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、ヘテロ環またはアリールである。例示的置換基は、それ自体場合により置換されていてよい。置換基の例はまた縮合環状基、特に縮合シクロアルキル、縮合シクロアルケニル、縮合ヘテロ環または縮合アリールを含み、ここで、上記シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロ環およびアリール置換基は、それ自体場合により置換されていてよい。

【０１５８】

用語「ビアリール」は、単結合により結合した２個のアリール基をいう。用語「ビヘテロアリール」は、単結合により結合した２個のヘテロアリール基をいう。同様に、用語「ヘテロアリール－アリール」は、単結合により結合したヘテロアリール基およびアリール基をいい、用語「アリール－ヘテロアリール」は、単結合により結合したアリール基およ

びヘテロアリール基をいう。ある実施態様において、ヘテロアリールおよび／またはアリール環の環原子数は、置換基におけるアリールまたはヘテロアリール環のサイズを特定するため使用される。例えば、５,６－ヘテロアリール－アリールは、５員ヘテロアリールが６員アリール基に結合した置換基をいう。他の組み合わせおよび環サイズは同様に特定され得る。

【０１５９】

用語「炭素環」または「炭素の環」は、１～４個の環および環あたり３～８個の炭素を含む完全飽和または一部飽和環状炭化水素基または１～５個の芳香環を有する環状、芳香族炭化水素基、特にフェニル、ビフェニルまたはナフチルなどの単環式または二環式基をいう。用語「炭素環」は、上で定義したシクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニルおよびアリールを含む。用語「置換炭素環」は、利用可能な結合点のどこかで１個以上の置換基、好ましくは１～４個の置換基で置換されている炭素環または炭素環式基をいう。置換基の例は、上で置換シクロアルキル、置換シクロアルケニル、置換シクロアルキニルおよび置換アリールについて記載したものを含むが、これらに限定されない。置換基の例は、利用可能な１個以上の結合点のどこかのスピロ結合または縮合環状置換基、特にスピロ結合シクロアルキル、スピロ結合シクロアルケニル、スピロ結合ヘテロ環(ヘテロアリールを除く)、縮合シクロアルキル、縮合シクロアルケニル、縮合ヘテロ環または縮合アリールも含み、ここで、上記シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロ環およびアリール置換基は、それ自体場合により置換されていてよい。

【０１６０】

用語「ヘテロ環」および「ヘテロ環式」は、少なくとも１個の炭素原子含有環に少なくとも１個のヘテロ原子を有する、完全飽和または一部飽和もしくは芳香族(すなわち、「ヘテロアリール」)を含む完全不飽和環状基(例えば、３～７員単環式、７～１１員二環式または８～１６員三環式環系)をいう。ヘテロ環式基の各環は、独立して飽和または一部もしくは完全不飽和であり得る。ヘテロ原子を含むヘテロ環式基の各環は、窒素原子、酸素原子および硫黄原子からなる群から選択される１個、２個、３個または４個のヘテロ原子を有してよく、ここで、窒素および硫黄ヘテロ原子は場合により酸化されていてよく、窒素ヘテロ原子は場合により４級化されていてよい。(用語「ヘテロアリーリウム」は、４級窒素原子、故に正電荷を有するヘテロアリール基をいう。)ヘテロ環式基は、環または環系のヘテロ原子または炭素原子のどれかで分子の残りに結合し得る。単環式ヘテロ環式基の例は、アゼチジニル、ピロリジニル、ピロリル、ピラゾリル、オキセタニル、ピラゾリニル、イミダゾリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、オキサゾリル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリニル、イソオキサゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、チアゾリジニル、イソチアゾリル、イソチアゾリジニル、フリル、テトラヒドロフリル、チエニル、オキサジアゾリル、ピペリジニル、ピペラジニル、２－オキソピペラジニル、２－オキソピペリジニル、２－オキソピロロジニル、２－オキソアゼピニル、アゼピニル、ヘキサヒドロジアゼピニル、４－ピペリドニル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、トリアジニル、トリアゾリル、テトラゾリル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チアモルホリニル、チアモルホリニルスルホキシド、チアモルホリニルスルホン、１,３－ジオキソランおよびテトラヒドロ－１,１－ジオキソチエニルなどを含む。二環式ヘテロ環式基の例は、インドリル、インドリニル、イソインドリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾチエニル、ベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソリル、ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ[ｂ][１,４]オキサジン、２,３－ジヒドロベンゾ[ｂ][１,４]ジオキシニル、キヌクリジニル、キノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、イソキノリニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾピラニル、インドリジニル、ベンゾフリル、ベンゾフラザニル、ジヒドロベンゾ[ｄ]オキサゾール、クロモニル、クマリニル、ベンゾピラニル、シンノリニル、キノキサリニル、インダゾリル、ピロロピリジル、フロピリジニル(例えばフロ[２,３－ｃ]ピリジニル、フロ[３,２－ｂ]ピリジニル]またはフロ[２,３－ｂ]ピリジニル)、ジヒドロイソインドリル、ジヒドロキナゾリニル(例えば３,４－ジヒドロ－４－オキソ－キナゾリニル)、トリアジニルアゼピニル、テトラヒドロキノ

リニルなどを含む。三環式ヘテロ環式基の例は、カルバゾリル、ベンジドリル、フェナントロリニル、アクリジニル、フェナントリジニル、キサンテニルなどを含む。用語「一部飽和二環式ヘテロアリール」は、例えば、飽和シクロアルキルまたはヘテロ環式アルキル環を有する、一部飽和である二環式ヘテロアリールをいう。

【０１６１】

「置換ヘテロ環」および「置換ヘテロ環式」(例えば「置換ヘテロアリール」)は、利用可能な結合点のどこかで１個以上の置換基、好ましくは１～４個の置換基で置換されているヘテロ環またはヘテロ環式基をいう。置換基の例は、次の基の１個以上を含むが、これらに限定されない：水素、ハロゲン(例えば、単一ハロゲン置換基または複数ハロ置換基であって、後者の場合、CF_3またはCCl_3担持アルキル基を形成するもの)、シアノ、ニトロ、オキソ(すなわち、＝Ｏ)、CF_3、OCF_3、シクロアルキル、ビシクロアルキル、スピロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、ヘテロ環、アリール、OR_a、SR_a、$S(=O)R_e$、$S(=O)_2R_e$、$-N=S(=O)(R_a)$、$-R_aS(=O)(=NR_a)$、$S(=O)(=NR_a)(=N(R_a)_2)$(R_aまたはNを介して分子に結合)、$P(=O)_2R_e$、$S(=O)_2OR_e$、$P(=O)_2OR_e$、NR_bR_c、$NR_bS(=O)_2R_e$、$NR_bP(=O)_2R_e$、$S(=O)_2NR_bR_c$、$P(=O)_2NR_bR_c$、$C(=O)OR_d$、$C(=O)R_a$、$C(=O)NR_bR_c$、$OC(=O)R_a$、$OC(=O)NR_bR_c$、$NR_bC(=O)OR_e$、$NR_dC(=O)NR_bR_c$、$NR_dS(=O)_2NR_bR_c$、$NR_dP(=O)_2NR_bR_c$、$NR_bC(=O)R_a$または$NR_bP(=O)_2R_e$、ここで、R_aは各場合独立して水素、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、ヘテロ環またはアリールであり；R_b、R_cおよびR_dは各場合独立して水素、アルキル、シクロアルキル、ヘテロ環、アリールであるかまたは該R_bおよびR_cはそれらが結合しているNと一体となって場合によりヘテロ環を形成し；そしてR_eは各場合独立してアルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、ヘテロ環またはアリールである。例示的置換基は、それ自体場合により置換されていてよい。置換基の例は、利用可能な１個以上の結合点のどこかのスピロ結合または縮合環状置換基、特にスピロ結合シクロアルキル、スピロ結合シクロアルケニル、スピロ結合ヘテロ環(ヘテロアリールを除く)、縮合シクロアルキル、縮合シクロアルケニル、縮合ヘテロ環または縮合アリールも含み、ここで、上記シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロ環およびアリール置換基は、それ自体場合により置換されていてよい。

【０１６２】

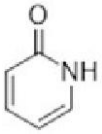
用語「オキソ」は、炭素環またはヘテロ環の炭素環原子に結合し得る

【化１３８】



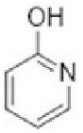
置換基をいう。オキソ置換基が芳香族基、例えば、アリールまたはヘテロアリールの炭素環原子に結合しているとき、芳香環の結合は、原子価要件を満たすよう再配置され得る。例えば、２－オキソ置換基を有するピリジンが

【化１３９】



の構造を有し得るとき、それはまた

【化１４０】



のその互変異性形態も含む。

【０１６３】

用語「アルキルアミノ」は、構造－ＮＨＲ’(式中、Ｒ’はここで定義した水素、アルキルまたは置換アルキル、シクロアルキルまたは置換シクロアルキルである)を有する基をいう。アルキルアミノ基の例は、メチルアミノ、エチルアミノ、ｎ－プロピルアミノ、イソ－プロピルアミノ、シクロプロピルアミノ、ｎ－ブチルアミノ、ｔｅｒｔ－ブチルアミノ、ネオペンチルアミノ、ｎ－ペンチルアミノ、ヘキシルアミノ、シクロヘキシルアミノなどを含むが、これらに限定されない。

【０１６４】

用語「ジアルキルアミノ」は、構造－ＮＲＲ’(式中、ＲおよびＲ’は上に定義する各々独立してアルキルまたは置換アルキル、シクロアルキルまたは置換シクロアルキル、シクロアルケニルまたは置換シクロアルケニル、アリールまたは置換アリール、ヘテロ環または置換ヘテロ環である)を有する基をいう。ＲおよびＲ’は、ジアルキルアミノ部分で同一でも異なってもよい。ジアルキルアミノ基の例は、ジメチルアミノ、メチルエチルアミノ、ジエチルアミノ、メチルプロピルアミノ、ジ(ｎ－プロピル)アミノ、ジ(イソ－プロピル)アミノ、ジ(シクロプロピル)アミノ、ジ(ｎ－ブチル)アミノ、ジ(ｔｅｒｔ－ブチル)アミノ、ジ(ネオペンチル)アミノ、ジ(ｎ－ペンチル)アミノ、ジ(ヘキシル)アミノ、ジ(シクロヘキシル)アミノなどを含むが、これらに限定されない。ある実施態様において、ＲおよびＲ’は、結合して環状構造を形成する。得られた環状構造は芳香族でも非芳香族でもよい。得られた環状構造の例は、アジリジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピロリル、イミダゾリル、１,２,４－トリアゾリルおよびテトラゾリルを含むが、これらに限定されない。

【０１６５】

用語「ハロゲン」または「ハロ」は、塩素、臭素、フッ素またはヨウ素をいう。

【０１６６】

用語「置換」は、分子、分子部分または置換基(例えば、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、ヘテロ環またはアリール基またはここに開示する何れかの他の基)が、利用可能な結合点のどこかで、原子価により可能である、１個以上の置換基、好ましくは１～６置換基で置換されている実施態様をいう。置換基の例は、次の基の１個以上を含むが、これらに限定されない：水素、ハロゲン(例えば、単一ハロゲン置換基または複数ハロ置換基であって、後者の場合、CF_3またはCCl_3担持アルキル基を形成するもの)、シアノ、ニトロ、オキソ(すなわち、＝Ｏ)、CF_3、OCF_3、アルキル、ハロゲン－置換アルキル、シクロアルキル、ビシクロアルキル、スピロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、ヘテロ環、アリール、OR_a、SR_a、$S(=O)R_e$、$S(=O)_2R_e$、$P(=O)_2R_e$、$S(=O)_2OR_e$、$-N=S(=O)(R_a)$、$-R_aS(=O)(=NR_a)$、$S(=O)(=NR_a)(=N(R_a)_2)$(R_aまたはＮを介して分子に結合)、$P(=O)_2OR_e$、NR_bR_c、$NR_bS(=O)_2R_e$、$NR_bP(=O)_2R_e$、$S(=O)_2NR_bR_c$、$P(=O)_2NR_bR_c$、$C(=O)OR_d$、$C(=O)R_a$、$C(=O)NR_bR_c$、$OC(=O)R_a$、$OC(=O)NR_bR_c$、$NR_bC(=O)OR_e$、$NR_dC(=O)NR_bR_c$、$NR_dS(=O)_2NR_bR_c$、$NR_dP(=O)_2NR_bR_c$、$NR_bC(=O)R_a$または$NR_bP(=O)_2R_e$、ここで、R_aは各場合独立して水素、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、ヘテロ環またはアリールであり；R_b、R_cおよびR_dは各場合独立して水素、アルキル、シクロアルキル、ヘテロ環、アリールであるかまたは該R_bおよびR_cはそれらが結合しているＮと一体となって場合によりヘテロ環を形成し；そしてR_eは各場合独立してアルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、ヘテロ環またはアリールである。上記置換基の例において、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルケニル、ヘテロ環およびアリールなどの基は、それ自体場合により置換されていてよい。用語「場合により置換されている」は、分子、分子部分または置換基(例えば、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、ヘテロ

環またはアリール基またはここに開示する何れかの他の基)が上記１個以上の置換基で置換されていても、いなくてもよい実施態様をいう。

【０１６７】

特に断らない限り、原子価が充足されていないあらゆるヘテロ原子は、原子価を充足するのに十分な水素原子を有すると推定される。

【０１６８】

本発明の化合物は塩を形成でき、それもまた本発明の範囲内である。本発明の化合物の言及は、特に断らない限り、その塩の言及を含むと理解される。ここで用いる用語「塩」は、無機および／または有機酸および塩基と形成される、酸性および／または塩基性塩をいう。さらに、本発明の化合物がピリジンまたはイミダゾールなどの、しかしこれらに限定されない塩基性部分およびカルボン酸を含むが、これに限定されない酸性部分の両方を含むとき、双性イオン(「分子内塩」)が形成され得て、これはここで使用する用語「塩」の範囲内に含まれる。薬学的に許容される(すなわち、非毒性、生理学的に許容される)塩が好ましいが、他の塩も、例えば、単離または精製工程で有用であり、製造中に用い得る。本発明の化合物の塩は、例えば、ここに記載する化合物と、当量などの一定量の酸または塩基を、塩が沈殿するものなどの媒体または水性媒体中で反応させ、その後凍結乾燥することにより得られる。

【０１６９】

アミンまたはピリジンまたはイミダゾール環などの、しかし、これらに限定されない塩基性部分を含む本発明の化合物は、多様な有機および無機酸と塩を形成し得る。酸付加塩の例は、酢酸塩(例えば酢酸またはトリハロ酢酸；例えば、トリフルオロ酢酸と形成されるもの)、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酢酸塩、クエン酸塩、ショウノウ酸塩、カンファースルホン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、フマル酸塩、グルコヘプタン酸塩、グリセロリン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、ヒドロキシエタンスルホン酸塩(例えば、２－ヒドロキシエタンスルホン酸塩)、乳酸塩、マレイン酸塩、メタンスルホン酸塩、ナフタレンスルホン酸塩(例えば、２－ナフタレンスルホン酸塩)、ニコチン酸塩、硝酸塩、シュウ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、フェニルプロピオン酸塩(例えば、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、サリチル酸塩、コハク酸塩、硫酸塩(例えば硫酸と形成されるもの)、スルホン酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、トシル酸塩などのトルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩などを含む。

【０１７０】

カルボン酸などの酸性部分を含む本発明の化合物は、多様な有機および無機塩基と塩を形成し得る。塩基性塩の例は、アンモニウム塩、ナトリウム塩、リチウム塩およびカリウム塩などのアルカリ金属塩、カルシウム塩およびマグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩、ベンザチン、ジシクロヘキシルアミン、ヒドラバミン(Ｎ,Ｎ－ビス(デヒドロアビエチル)エチレンジアミンと形成)、Ｎ－メチル－Ｄ－グルカミン、Ｎ－メチル－Ｄ－グルカミド、ｔ－ブチルアミンなどの有機塩基(例えば、有機アミン)との塩およびアルギニン、リシンなどのアミノ酸との塩などを含む。塩基性窒素含有基は、低級アルキルハライド(例えば、メチル、エチル、プロピルおよびブチルクロライド、ブロマイドおよびアイオダイド)、ジアルキル硫酸塩(例えば、ジメチル、ジエチル、ジブチルおよび硫酸ジアミル)、長鎖ハライド(例えば、デシル、ラウリル、ミリスチルおよびステアリルクロライド、ブロマイドおよびアイオダイド)、アラルキルハライド(例えば、ベンジルおよびフェネチルブロマイド)およびなどの薬剤で４級化され得る。

【０１７１】

本発明の化合物のプロドラッグおよび溶媒和物もここで意図される。ここで用いる用語「プロドラッグ」は、対象への投与により、代謝による化学変換または化学過程に付されて、本発明の化合物またはその塩および／または溶媒和物を生ずる化合物をいう。本発明

の化合物の溶媒和物は、例えば、水和物を含む。

【０１７２】

本発明の化合物およびその塩または溶媒和物は、互変異性形態で存在し得る(例えば、アミドまたはイミノールとして)。全てのこのような互変異性形態は、ここで本発明の一部として意図される。ここで使用する化合物の記載する何れかの構造は、その互変異性形態を含む。

【０１７３】

エナンチオマー形態およびジアステレオマー形態を含む本化合物の全立体異性体(例えば、種々の置換基の不斉炭素により存在し得るもの)は、本発明の範囲内で意図される。本発明の化合物の個々の立体異性体は、例えば、他の異性体が実質的になくてよく(例えば、特定の活性を有する純粋または実質的に純粋な光学異性体)または例えば、ラセミ体としてまたは全ての他のまたは他の選択した立体異性体と混合されてよい。本発明のキラル中心は、International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC) 1974 Recommendationsにより定義されたＳまたはＲ配置を有し得る。ラセミ体は、ジアステレオマー誘導体の、例えば、分別結晶、分離または結晶化などの物理的方法またはキラルカラムクロマトグラフィーによる分離により分解できる。個々の光学異性体は、例えば、光学活性酸との塩形成と続く結晶化などの、慣用法を含むが、これに限定されない、何れかの適当な方法により、ラセミ体から得られ得る。

【０１７４】

本発明の化合物は、その製造に続き、好ましくは単離および精製されて、重量で９０％以上、例えば、９５％以上、９９％以上の化合物(「実質的に純粋」な化合物)を含む組成物を得て、次いで、それはここに記載するとおり使用または製剤化される。このような「実質的に純粋」な本発明の化合物も、本発明の一部として意図される。

【０１７５】

本発明の化合物の全配置異性体が、混合または純粋もしくは実質的に純粋な形態で意図される。本発明の化合物の定義は、ｃｉｓ(Ｚ)およびｔｒａｎｓ(Ｅ)アルケン異性体、ならびに環状炭化水素またはヘテロ環式環のｃｉｓおよびｔｒａｎｓ異性体を含む。

【０１７６】

本明細書をとおして、基およびその置換基は、安定な部分および化合物を提供するように選択され得る。

【０１７７】

特定の官能基および化学用語の定義をここにより詳細に記載する。本発明の目的で、化学元素は、元素周期表、CAS version, Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed.、表紙裏に従い定義し、特定の官能基は、一般にそこに記載されるとおり、定義される。Ａさらに、有機化の一般的原則学ならびに特定の官能部分および反応性は、“Organic Chemistry”, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito (1999)に記載される。

【０１７８】

本発明の化合物は、特定の幾何または立体異性形態で存在し得る。本発明は、ｃｉｓ－およびｔｒａｎｓ－異性体、Ｒ－およびＳ－エナンチオマー、ジアステレオマー、(Ｄ)－異性体、(Ｌ)－異性体、それらのラセミ混合物および他のそれらの混合物を含む全てのこのような化合物は、本発明の範囲内に含まれる。さらなる不斉炭素原子は、アルキル基などの置換基に存在し得る。全てのこのような異性体およびそれらの混合物は、本発明に含まれることが意図される。

【０１７９】

多様な異性体比の何れかを含む異性体混合物を、本発明に従い使用し得る。例えば、２個の異性体のみを合わせるとき、５０：５０、６０：４０、７０：３０、８０：２０、９０：１０、９５：５、９６：４、９７：３、９８：２、９９：１または１００：０異性体比を含む混合物が、全て、本発明により意図される。当業者は、より複雑な異性体混合物について、類似の比が意図されることを容易に認識する。

【０１８０】
本発明はまた、１個以上の原子が通常天然に見られる原子質量または質量数と異なる原子質量または質量数を有する原子で置き換えられているとの事実以外、ここに開示する化合物と同一である、同位体標識された化合物も含む。本発明の化合物に取り込み得る同位体の例は、水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素および塩素の同位体、例えば、それぞれ^{2}Ｈ、^{3}Ｈ、^{13}Ｃ、^{11}Ｃ、^{14}Ｃ、^{15}Ｎ、^{18}Ｏ、^{17}Ｏ、^{31}Ｐ、^{32}Ｐ、^{35}Ｓ、^{18}Ｆおよび^{36}Ｃｌを含む。上記同位体および／または他の原子の他の同位体を含む本発明の化合物またはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体または薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物は、本発明の範囲内に含まれる。ある同位体標識された本発明の化合物、例えば、^{3}Ｈおよび^{14}Ｃなどの放射性同位体が取り込まれているものは、薬物および／または基質組織分布アッセイに有用である。トリチウム化、すなわち、^{3}Ｈおよび炭素－１４、すなわち、^{14}Ｃ、同位体は、その製造の容易さおよび検出能により特に好ましい。さらに、重水素、すなわち、^{2}Ｈなどの重い同位体での置換は、大きな代謝安定性に起因する治療上の利点、例えば、インビボ半減期延長または必要投与量減少を提供でき、故に、ある状況で好ましいことがある。同位体標識した化合物は、一般に、同位体標識していない反応材を、容易に入手可能な同位体標識した反応材に変えて、下のスキームおよび／または実施例に記載する方法を実施することにより製造され得る。

【０１８１】
例えば、本発明の化合物の特定のエナンチオマーが望まれるならば、不斉合成によりまたはキラル助剤で誘導体化し、得られたジアステレオマー混合物を分離し、助剤基を開裂して純粋な所望のエナンチオマーを得ることにより製造し得る。あるいは、分子がアミノなどの塩基性官能基またはカルボキシルなどの酸性官能基を含むとき、ジアステレオマー塩が、適切な光学活性酸または塩基と形成され、続いて、こうして形成されたジアステレオマーが当分野で周知の分別結晶またはクロマトグラフィー手段により分割され、純粋エナンチオマーが回収される。

【０１８２】
ここに記載する化合物は、多数の置換基または官能部分で置換し得ることは認識される。一般に、用語「置換」は、用語「場合により」および本発明の式に含まれる置換基が前に／後に記載されていてもいなくても、ある構造における水素ラジカルの、特定の置換基のラジカルでの置き換えをいう。ある構造の１か所以上が、特定の群から選択される１個をこえる置換基で置換され得るとき、置換基は、全位置で同一でも異なってもよい。ここで使用する用語「置換」は、有機化合物の全ての許容される置換基を含むことが意図される。広い態様において、許容される置換基は、有機化合物の環状および環状、分岐および非分岐、炭素環式およびヘテロ環式、芳香族および非芳香族置換基を含む。本発明の目的で、窒素などのヘテロ原子は、該ヘテロ原子の原子価を充足する水素置換基および／またはここに記載する有機化合物あらゆる許容名能な置換基を有し得る。さらに、本発明は、有機化合物の許容される置換基により、いかなる方法でも限定されないことが意図される。本発明により想起される置換基および可変基の組み合わせは、好ましくは例えば、増殖性障害の処置に有用な安定な化合物の形成をもたらすものである。ここで使用する用語「安定な」は、好ましくは、製造を可能にするのに十分な安定性を有し、検出すべき十分な期間、好ましくは、ここに詳述する目的で有用な十分な期間、化合物の完全性を維持する化合物をいう。

【０１８３】
ここで使用する用語「がん」および、同等に、「腫瘍」は、宿主起源の異常に複製する細胞が、対象に検出可能な量で存在する状態をいう。がんは悪性または非悪性がんであり得る。がんまたは腫瘍は、成人Ｔ細胞白血病／リンパ腫(ヒトＴ細胞リンパ球向性ウイルス(ＨＴＬＶ－１)が原因のものを含む)、胆管がん；脳がん；乳がん；子宮頚がん；絨毛がん；結腸がん；子宮内膜がん；食道がん；胃(胃体)がん；上皮内腫瘍；白血病；リンパ腫；肝臓がん；肺がん(例えば、小細胞および非小細胞)；黒色腫；神経芽腫；口腔がん；

卵巣がん；膵臓がん；前立腺がん；直腸がん；腎(腎臓)がん；肉腫；皮膚がん；精巣がん；甲状腺がん；ならびに他のがん腫および肉腫を含むが、これらに限定されない。ここで使用する用語「リンパ腫」は、リンパ球から進展する、リンパ系のがんまたは血液がんをいう。がんは原発または転移であり得る。がん以外の疾患が、Ｒａｓシグナル伝達経路の要素の変異的改変と関連し得て、ここに開示する化合物をこれら非がん疾患の処置に使用し得る。このような非がん疾患は、神経線維腫症；レオパード症候群；ヌーナン症候群；レジウス症候群；コステロ症候群；心臓・顔・皮膚症候群；遺伝性歯肉線維腫症１型；自己免疫性リンパ増殖性症候群；および毛細血管奇形－動静脈奇形を含む。

【０１８４】

ここで使用する「有効量」は、所望のアウトカムの達成または促進に必要または十分である何れかの量をいう。ある場合、有効量は治療有効量である。治療有効量は、対象における所望の生物学的応答の達成または促進に必要または十分である何れかの量である。ある特定の適用に対する有効量は、処置する疾患または状態、投与する特定の薬剤、対象の体格または疾患または状態の重症度などの因子に依存して変わり得る。当業者は、特定の薬剤の有効量を、過度の実験の必要なく、経験により決定できる。

【０１８５】

ここで使用する用語「対象」は、脊椎動物をいう。ある実施態様において、対象は哺乳動物または哺乳動物種である。ある実施態様において、対象はヒトである。他の実施態様において、対象は、非ヒト霊長類、実験動物、家畜、競走馬、飼育動物および非飼育動物を含むが、これらに限定されない非ヒト脊椎動物である。

【０１８６】

ここで使用する用語「免疫細胞」は、好中球、好酸球、好塩基球、グリア細胞(例えば、アストロサイト、ミクログリアおよびオリゴデンドロサイト)、単球、マクロファージ、樹状細胞、Ｂ細胞、Ｔ細胞およびＮＫ細胞を含むリンパ球を含むが、これらに限定されない、自然および獲得免疫系の細胞をいう。

【０１８７】

ここで使用する「従来型Ｔ細胞」は、αβ　Ｔ細胞受容体(「ＴＣＲ」)および共受容体ＣＤ４またはＣＤ８を発現するＴリンパ球である。従来型Ｔ細胞は、末梢血液、リンパ節および組織に存在する。引用により全体としてここに包含するRoberts and Girardi, “Conventional and Unconventional T Cells”, Clinical and Basic Immunodermatology, pp. 85-104, (Gaspari and Tyring (ed.)), Springer London (2008)参照。ここで使用する「非従来型Ｔ細胞」は、γδ　ＴＣＲを発現し、皮膚、消化管または尿生殖器管などの上皮性環境に一般に存在し得るリンパ球である。非従来型Ｔ細胞の他のサブセットは、従来型Ｔ細胞の表現型および機能的能力ならびにナチュラルキラー細胞の特性(例えば、細胞溶解活性)を有する、不変ナチュラルキラーＴ(「ＮＫＴ」)細胞である。同文献参照。ここで使用する制御性Ｔ細胞(「Ｔｒｅｇ」)は、免疫系を調節し、自己抗原に対する耐容性を維持し、自己免疫性疾患を抑止しかつ他の点で他の細胞の免疫刺激または活性化応答を抑制する、Ｔ細胞の亜集団である。Ｔｒｅｇは多くの形態があり、最もよく理解されているのは、ＣＤ４、ＣＤ２５およびＦｏｘｐ３を発現するものである。ここで使用する「天然Ｔｒｅｇ」または「ｎＴｒｅｇ」は、胸腺で発達するＴｒｅｇまたは細胞をいう。ここで使用する「誘導型Ｔｒｅｇ」または「ｉＴｒｅｇ」は、胸腺の外で、成熟ＣＤ４＋従来型Ｔ細胞から発達するＴｒｅｇまたは細胞をいう。

【０１８８】

Ａｋｔ３の「活性」は、Ａｋｔ３タンパク質の生物学的機能をいう。生物活性は、タンパク質の基底レベルの活性の増減、タンパク質の基底レベルのアビディティーの増減、タンパク質の量、Ａｋｔ３のＡｋｔの他のアイソフォーム(例えば、Ａｋｔ１またはＡｋｔ２)タンパク質の１個以上に対する比、タンパク質の発現レベルの増減(Ａｋｔ３のｍＲＮＡ発現の増減を含む)またはそれらの組み合わせにより増減され得る。例えば、生体利用可能Ａｋｔ３タンパク質は、キナーゼ活性を有し、Ａｋｔ３の基質に結合し、リン酸化できる、タンパク質である。生体利用可能ではないＡｋｔ３タンパク質は、誤った場所に局

在化したまたはＡｋｔ基質に結合し、リン酸化できないＡｋｔ３タンパク質である。
【０１８９】
ある実施態様において、開示する化合物は、Ａｋｔ１およびＡｋｔ２と比較してＡｋｔ３を選択的に調節する。ある実施態様において、開示する化合物の何れかは、統計的に有意な程度にＡｋｔ１およびＡｋｔ２を調節しない。他の実施態様において、開示する化合物によるＡｋｔ３の調節は、Ａｋｔ１および／またはＡｋｔ２の調節より約５倍、１０倍、１５倍、５０倍、１００倍、１０００倍または５０００倍大きい。
【０１９０】
ここで使用する用語「ペプチド」または「ポリペプチド」は、修飾(例えば、リン酸化またはグルコシル化)に関係なく、あらゆる長さのアミノ酸鎖をいう。本用語は、タンパク質およびそのフラグメントを含む。ポリペプチドは、「異種」である、すなわち、細菌細胞により産生されるヒトポリペプチドなど、利用される宿主細胞に対して外来であることを意味する、「外因性」である。ポリペプチドは、ここでは、アミノ酸残基配列として記載する。これらの配列は、左から右に、アミノ末端からカルボキシ末端方向で記載する。標準命名法に従い、アミノ酸残基配列は、次に示す、３文字または１文字コードで命名される：アラニン(Ａｌａ、Ａ)、アルギニン(Ａｒｇ、Ｒ)、アスパラギン(Ａｓｎ、Ｎ)、アスパラギン酸(Ａｓｐ、Ｄ)、システイン(Ｃｙｓ、Ｃ)、グルタミン(Ｇｌｎ、Ｑ)、グルタミン酸(Ｇｌｕ、Ｅ)、グリシン(Ｇｌｙ、Ｇ)、ヒスチジン(Ｈｉｓ、Ｈ)、イソロイシン(Ｉｌｅ、Ｉ)、ロイシン(Ｌｅｕ、Ｌ)、リシン(Ｌｙｓ、Ｋ)、メチオニン(Ｍｅｔ、Ｍ)、フェニルアラニン(Ｐｈｅ、Ｆ)、プロリン(Ｐｒｏ、Ｐ)、セリン(Ｓｅｒ、Ｓ)、スレオニン(Ｔｈｒ、Ｔ)、トリプトファン(Ｔｒｐ、Ｗ)、チロシン(Ｔｙｒ、Ｙ)およびバリン(Ｖａｌ、Ｖ)。
【０１９１】
用語「発現を刺激」は、例えば、発現または活性を誘導するまたは正常、健常対照に対して増加した／大きな発現または活性を誘導するよう、発現に影響することを意味する。
【０１９２】
用語「免疫活性化応答」、「活性化免疫応答」および「免疫刺激応答」は、自然または適応免疫の活性化の開始、誘導、増強または増加をまたはそれらを効率化する応答をいう。このような免疫応答は、例えば、レシピエント患者のペプチドに対する有益な液性(抗体介在)および／または細胞(抗原特異的Ｔ細胞またはその分泌産物介在)応答の進展をいう。このような応答は、免疫原投与により誘導された能動応答または抗体または感作Ｔ細胞投与により誘導された受動応答であり得る。細胞免疫応答は、抗原特異的ＣＤ４＋Ｔヘルパー細胞および／またはＣＤ８＋細胞毒性Ｔ細胞を活性化するための、クラスＩまたはクラスII主要組織適合性複合体(「ＭＨＣ」)分子と結合したポリペプチドエピトープの提示により誘発される。応答はまた単球、マクロファージ、ＮＫ細胞、好塩基球、樹状細胞、アストロサイト、ミクログリア細胞、好酸球の活性化、好中球または自然免疫の他の成分の活性化または動員も含み得る。細胞介在免疫学的応答の存在は、増殖アッセイ(ＣＤ４＋Ｔ細胞)または細胞毒性Ｔリンパ球(「ＣＴＬ」)アッセイにより決定され得る。免疫原の保護的または治療的効果に対する液性および細胞応答の相対的寄与は、免疫化同系動物から抗体およびＴ細胞を別々に単離し、第二対象における保護的または治療的効果を測定することにより、区別され得る。
【０１９３】
用語「抑制性免疫応答」および「免疫抑制性応答」は、自然または適応免疫の活性化または効率を低減または防止する応答をいう。
【０１９４】
用語「免疫寛容」は、有害な可能性のある免疫応答を予防する、抑制するまたは非有害免疫応答にシフトする何れかの機構をいう(Bach, et al., N. Eng. J. Med., 347:911-920 (2002)参照)。
【０１９５】
用語「免疫原性剤」または「免疫原」は、所望によりアジュバントと組み合わせて、哺

乳動物への投与によりそれに対する免疫学的応答を誘導できる薬剤をいう。

【０１９６】

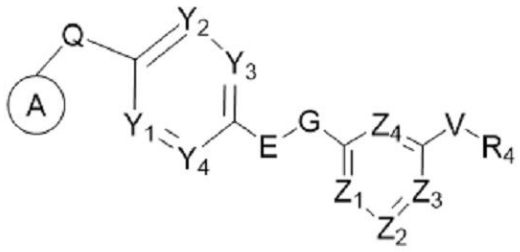
化合物

ある態様において、Ａｋｔ３モジュレーターとしての式Ｉａ、ＩｂまたはＩｃの化合物が記載される。出願人は、驚くべきことにここに開示する化合物が、その構造および置換に依存して、Ａｋｔ３活性を調節する、例えば、Ａｋｔ３活性および／または下流事象を活性化または阻害することを発見した。

【０１９７】

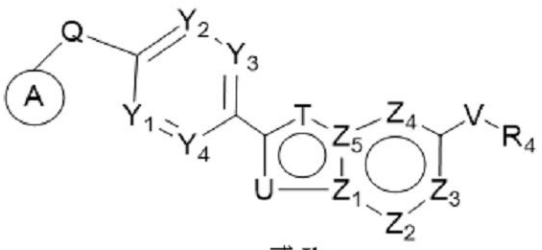
ある態様において、式Ｉａ、ＩｂまたはＩｃ

【化１４１】



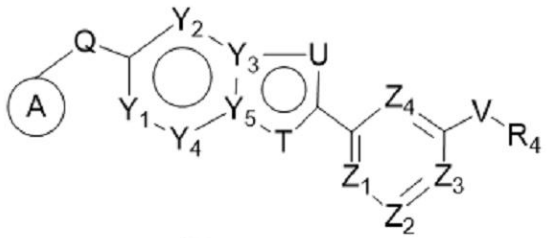
式Ia

；



式Ib

；または



式Ic

またはその薬学的に許容される塩が記載され、

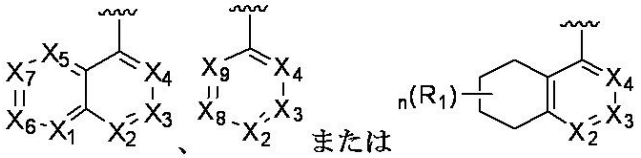
ここで：

【化１４２】



は

【化１４３】



、または

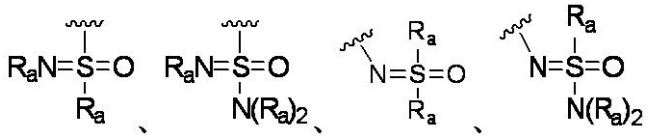
であり、

X_1、X_2、X_3、X_4、X_5、X_6、X_7、X_8およびX_9は各場合独立してCR_1またはNであり；

R_1はH、D、ハロゲン、(C_1-C_6)アルキル、(C_1-C_6)ハロアルキル、(C_2-C_6)アルケニル、(C_2-C_6)ハロアルケニル、(C_2-C_6)アルキニル、(C_2-C_6)ハロアルキニル、(C_3-C_7)シクロアルキル、(C_4-C_{10})ビシクロアルキル、(C_3-C_7)ヘテロシクロアルキル、(C_4-C_{10})ヘテロビシクロアルキル、(C_4-C_{10})ヘテロスピロアルキル、ハロゲン化(C_3-C_7)ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、$-OR_a$、$-SR_a$、$-N(R_a)_2$、$-COR_a$、$-CO_2R_a$、$CON(R_a)$

$_2$、－ＣＮ、－ＮＣ、NO_2、N_3、$-SO_2R_a$、$-SO_2N(R_a)_2$、$-N(R_a)SO_2R_a$、

【化１４４】



および場合により１以上の(C_1-C_6)アルキル、ハロゲン化(C_1-C_6)アルキル、$-SO_2R_a$または$-SO_2N(R_a)_2$で置換されている一部飽和二環式ヘテロアリールからなる群から選択され；

ここで、R_1の(C_3-C_7)シクロアルキル、(C_4-C_{10})ビシクロアルキル、(C_3-C_7)ヘテロシクロアルキル、(C_4-C_{10})ヘテロビシクロアルキル、(C_4-C_{10})ヘテロスピロアルキル、アリールおよびヘテロアリールは各々場合により１以上の(C_1-C_6)アルキル、ハロゲン化(C_1-C_6)アルキル、ハロゲン、$-OR_a$、－ＣＮまたは$-N(R_a)_2$で置換されており；

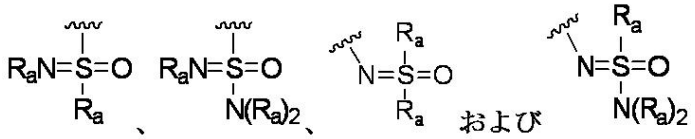
ｎは原子価により可能である０～４の整数であり；

ＱはＣ$(R_a)_2$、Ｏ、NR_a、Ｎ(Ｃ＝Ｏ)R_aまたはNSO_2R_aであり；

Y_1、Y_2、Y_3、Y_4およびY_5は各々独立して原子価により可能であるＮまたはCR_2であり；

R_2はＨ、Ｄ、ハロゲン、(C_1-C_6)アルキル、(C_1-C_6)ハロアルキル、(C_2-C_6)アルケニル、(C_2-C_6)ハロアルケニル、(C_2-C_6)アルキニル、(C_2-C_6)ハロアルキニル、(C_3-C_7)シクロアルキル、(C_4-C_{10})ビシクロアルキル、(C_3-C_7)ヘテロシクロアルキル、(C_4-C_{10})ヘテロビシクロアルキル、(C_4-C_{10})ヘテロスピロアルキル、ハロゲン化(C_3-C_7)ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、$-OR_a$、$-SR_a$、$-N(R_a)_2$、$-COR_a$、$-CO_2R_a$、$CON(R_a)_2$、－ＣＮ、－ＮＣ、NO_2、N_3、$-SO_2R_a$、$-SO_2N(R_a)_2$、$-N(R_a)SO_2R_a$、

【化１４５】

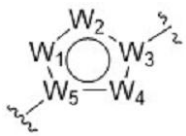


からなる群から選択され；

－Ｅ－Ｇ－は$-(C=O)NR_x-$、$-NR_x(C=O)-$、$-N(R_x)(C=O)N(R_x)-$、$-O(C=O)N(R_x)-$、

$-N(R_x)(C=O)O-$、$-SO_2NR_x-$、$-NR_xSO_2-$または

【化１４６】

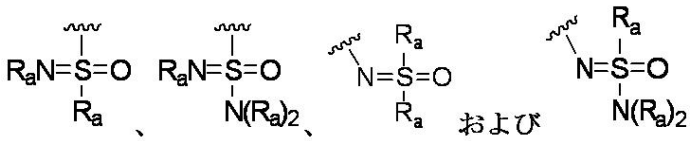


であり；ここで、

R_xは各場合独立してＨ、(C_1-C_6)アルキル、(C_3-C_7)シクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであるか；またはR_xおよびY_3、R_xおよびY_4、R_xおよびZ_1またはR_xおよびZ_4は一体となって場合により置換されている５～６員ヘテロ環を形成し；

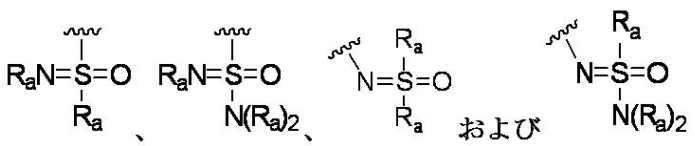
W_1、W_2、W_3、W_4およびW_5は各々独立して原子価により可能であるCR_6、NまたはNR_6であり；
R_6は各場合独立してH、ハロゲン、(C_1-C_6)アルキルおよび(C_1-C_6)ハロアルキルからなる群から選択され；
Tは各場合独立して原子価により可能であるO、N、NR_a、$N(C=O)R_a$、$NC(R_b)_2OP(=O)(OR_b)_2$またはNSO_2R_aであり；
Uは各場合独立して原子価により可能であるO、N、NR_a、$N(C=O)R_a$、$NC(R_b)_2OP(=O)(OR_b)_2$またはNSO_2R_aであり；
R_bは各場合独立してHまたは(C_1-C_6)アルキルであり；
Z_1、Z_2、Z_3、Z_4およびZ_5は各々独立して原子価により可能であるNまたはCR_3であり；
R_3はH、D、ハロゲン、(C_1-C_6)アルキル、(C_1-C_6)ハロアルキル、(C_2-C_6)アルケニル、(C_2-C_6)ハロアルケニル、(C_2-C_6)アルキニル、(C_2-C_6)ハロアルキニル、(C_3-C_7)シクロアルキル、(C_4-C_{10})ビシクロアルキル、(C_3-C_7)ヘテロシクロアルキル、(C_4-C_{10})ヘテロビシクロアルキル、(C_4-C_{10})ヘテロスピロアルキル、ハロゲン化(C_3-C_7)ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、$-OR_a$、$-SR_a$、$-N(R_a)_2$、$-COR_a$、$-CO_2R_a$、$CON(R_a)_2$、$-CN$、$-NC$、NO_2、N_3、$-SO_2R_a$、$-SO_2N(R_a)_2$、$-N(R_a)SO_2R_a$、

【化１４７】



からなる群から選択され；
Vは不在、$C(R_a)_2$、NR_a、$N(C=O)R_a$、NSO_2R_aまたはOであり；
R_4は(C_1-C_6)アルキル、(C_3-C_7)シクロアルキル、(C_4-C_{10})ビシクロアルキル、(C_3-C_7)ヘテロシクロアルキル、(C_4-C_{10})ヘテロビシクロアルキル、(C_4-C_{10})ヘテロスピロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から選択され、各々場合により１以上のR_5で置換されており；
またはそれとは別にVおよびR_4は一体となって(C_3-C_7)ヘテロシクロアルキルまたは(C_4-C_{10})ヘテロスピロアルキルを形成し；
R_5は各場合独立してH、D、ハロゲン、(C_1-C_6)アルキル、(C_1-C_6)ハロアルキル、(C_2-C_6)アルケニル、(C_2-C_6)ハロアルケニル、(C_2-C_6)アルキニル、(C_2-C_6)ハロアルキニル、(C_3-C_7)シクロアルキル、(C_4-C_{10})ビシクロアルキル、(C_3-C_7)ヘテロシクロアルキル、(C_4-C_{10})ヘテロビシクロアルキル、(C_4-C_{10})ヘテロスピロアルキル、ハロゲン化(C_3-C_7)ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、$-OR_a$、$-SR_a$、$-N(R_a)_2$、$-COR_a$、$-CO_2R_a$、$CON(R_a)_2$、$-CN$、$-NC$、NO_2、N_3、$-SO_2R_a$、$-SO_2N(R_a)_2$、$-N(R_a)SO_2R_a$、$N(R_a)COR_a$、

【化１４８】



からなる群から選択され；そして

R_aは各場合独立してR_aであるかまたは２個のR_aは一体となって場合によりハロゲンまたは(C_1-C_6)アルキルで置換されている４～６員環を形成する。

【０１９８】

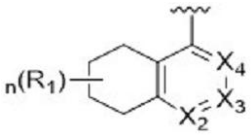
ある実施態様において、

【化１４９】



は

【化１５０】



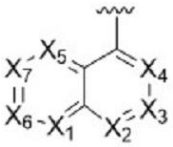
である。ある実施態様において、

【化１５１】



は

【化１５２】



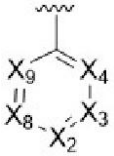
である。ある実施態様において、

【化１５３】



は

【化１５４】



である。

【０１９９】

ある実施態様において、Qは$C(R_a)_2$、OまたはNHである。ある実施態様において、QはOである。ある実施態様において、QはNR_aである。ある実施態様において、QはNHである。ある実施態様において、QはNCH_3またはNCH_2CH_3である。ある実施態様において、Qは$N(C=O)R_a$またはNSO_2R_aである。ある実施態様において、Qは$N(C=O)H$である。ある実施態様において、Qは$N(C=O)CH_3$または$N(C=O)CH_2CH_3$である。ある実施態様において、QはNSO_2Hである。ある実施態様において、QはNSO_2CH_3または$NSO_2CH_2CH_3$である。

【０２００】

ある実施態様において、nは０、１、２、３または４である。ある実施態様において、

ｎは０である。ある実施態様において、ｎは１である。ある実施態様において、ｎは２である。ある実施態様において、ｎは３である。ある実施態様において、ｎは４である。

【０２０１】

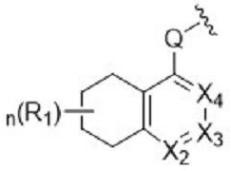
ある実施態様において、

【化１５５】

Ⓐ

は

【化１５６】

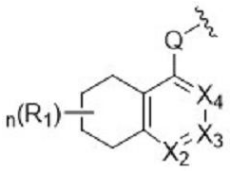


である。ある実施態様において、X_2、X_3およびX_4は各々独立してCR_1またはＮである。ある実施態様において、X_2、X_3およびX_4はCR_1である。ある実施態様において、X_2、X_3およびX_4はＣＨである。ある実施態様において、X_2、X_3およびX_4の１個はＮであり、残りはCR_1である。ある実施態様において、X_2、X_3およびX_4の１個はＮであり、残りはＣＨである。ある実施態様において、X_2、X_3およびX_4の２個はＮであり、残りはCR_1である。ある実施態様において、X_2、X_3およびX_4の２個はＮであり、残りはＣＨである。

【０２０２】

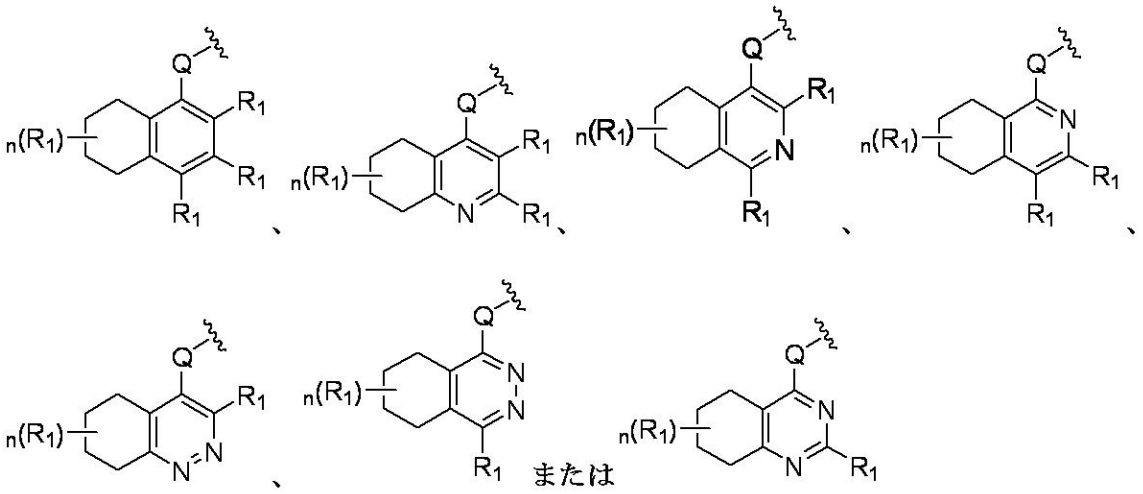
ある実施態様において、構造部分

【化１５７】



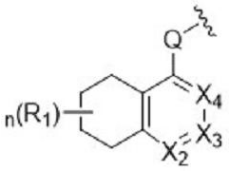
は

【化１５８】

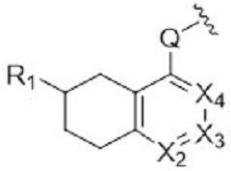


の構造を有する。

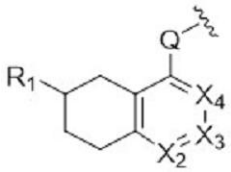
【０２０３】
ある実施態様において、構造部分
【化１５９】



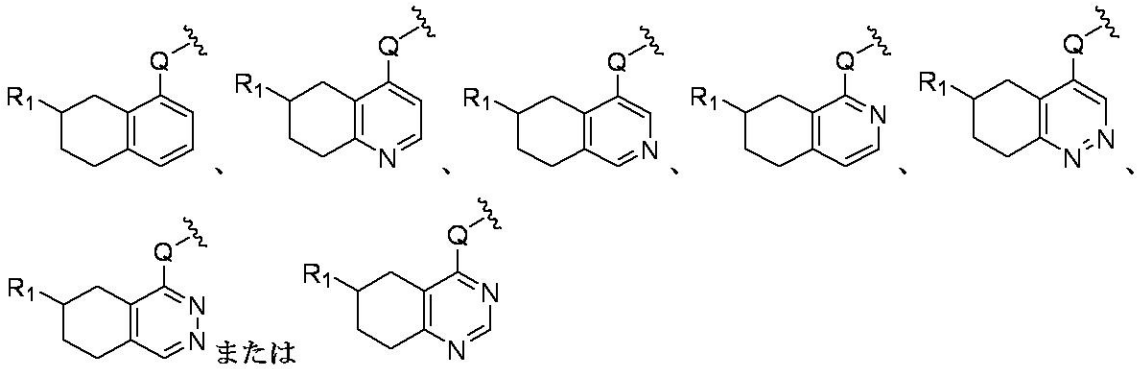
は
【化１６０】



の構造を有する。
【０２０４】
ある実施態様において、構造部分
【化１６１】



は
【化１６２】



の構造を有する。
【０２０５】
ある実施態様において、X_1、X_2、X_3、X_4、X_5、X_6およびX_7は各々独立してCR_1またはＮである。ある実施態様において、X_1、X_2、X_3、X_4、X_5、X_6およびX_7はCR_1である。ある実施態様において、X_1、X_2、X_3、X_4、X_5、X_6およびX_7は各々独立してＣＨまたはCCH_3である。ある実施態様において、X_1、X_2、X_3、X_4、X_5、X_6およびX_7の１個はＮであり、残りはCR_1である。ある実施態様において、X_1、X_2、X_3、X_4、X_5、X_6およびX_7の１個はＮであり、残りは各々独立してＣＨまたはCCH_3である。ある実施態様において、X_1、X_2、X_3、X_4、X_5、X_6およびX_7の２個はＮであり、残りはCR_1である。ある実施態様に

おいて、X_1、X_2、X_3、X_4、X_5、X_6およびX_7の２個はＮであり、残りは各々独立してＣＨまたはＣＣＨ$_3$である。ある実施態様において、X_1、X_2、X_3、X_4、X_5、X_6およびX_7の３個はＮであり、残りはＣＲ$_1$である。ある実施態様において、X_1、X_2、X_3、X_4、X_5、X_6およびX_7の３個はＮであり、残りは各々独立してＣＨまたはＣＣＨ$_3$である。ある実施態様において、X_1、X_2、X_3、X_4、X_5、X_6およびX_7の４個はＮであり、残りはＣＲ$_1$である。ある実施態様において、X_1、X_2、X_3、X_4、X_5、X_6およびX_7の４個はＮであり、残りは各々独立してＣＨまたはＣＣＨ$_3$である。ある実施態様において、X_2はＮであり、X_7はＣＲ$_1$であり、X_1、X_3、X_4、X_5およびX_6は各々独立してＣＨまたはＣＣＨ$_3$である。ある実施態様において、X_2はＮであり、X_7はＣＲ$_1$であり、X_3はＣＣＨ$_3$であり、X_1、X_4、X_5およびX_6はＣＨである。ある実施態様において、X_2およびX_7はＮであり、X_1、X_3、X_4、X_5およびX_6はＣＲ$_1$である。ある実施態様において、X_2およびX_7はＮであり、X_1、X_3、X_4、X_5およびX_6は各々独立してＣＨまたはＣＣＨ$_3$である。

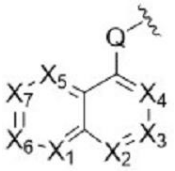
【０２０６】

ある実施態様において、X_2、X_3、X_4、X_8およびX_9は各々独立してＣＲ$_1$またはＮである。ある実施態様において、X_2、X_3、X_4、X_8およびX_9はＣＲ$_1$である。ある実施態様において、X_2、X_3、X_4、X_8およびX_9は各々独立してＣＨまたはＣＣＨ$_3$である。ある実施態様において、X_2、X_3、X_4、X_8およびX_9の１個はＮであり、残りはＣＲ$_1$である。ある実施態様において、X_2、X_3、X_4、X_8およびX_9の１個はＮであり、残りは各々独立してＣＨまたはＣＣＨ$_3$である。ある実施態様において、X_2、X_3、X_4、X_8およびX_9の２個はＮであり、残りはＣＲ$_1$である。ある実施態様において、X_2、X_3、X_4、X_8およびX_9の２個はＮであり、残りは各々独立してＣＨまたはＣＣＨ$_3$である。ある実施態様において、X_2、X_3、X_4、X_8およびX_9の３個はＮであり、残りはＣＲ$_1$である。ある実施態様において、X_2、X_3、X_4、X_8およびX_9の３個はＮであり、残りは各々独立してＣＨまたはＣＣＨ$_3$である。ある実施態様において、X_2、X_3、X_4、X_8およびX_9の４個はＮであり、１個はＣＲ$_1$である。ある実施態様において、X_2、X_3、X_4、X_8およびX_9の４個はＮであり、１個はＣＨまたはＣＣＨ$_3$である。

【０２０７】

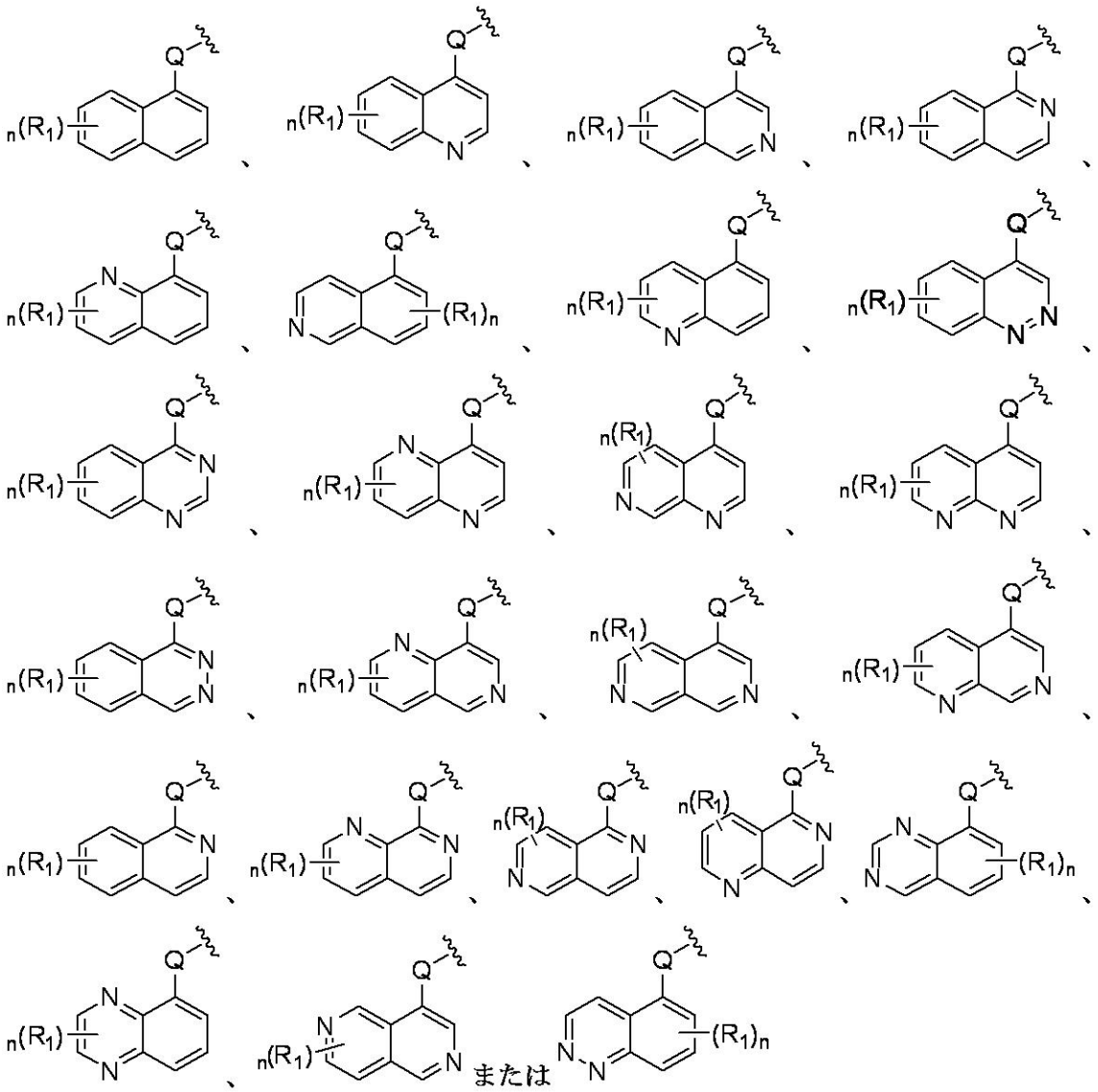
ある実施態様において、構造部分

【化１６３】



は

【化１６４】

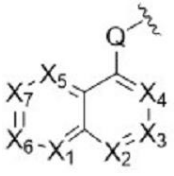


の構造を有する。

【０２０８】

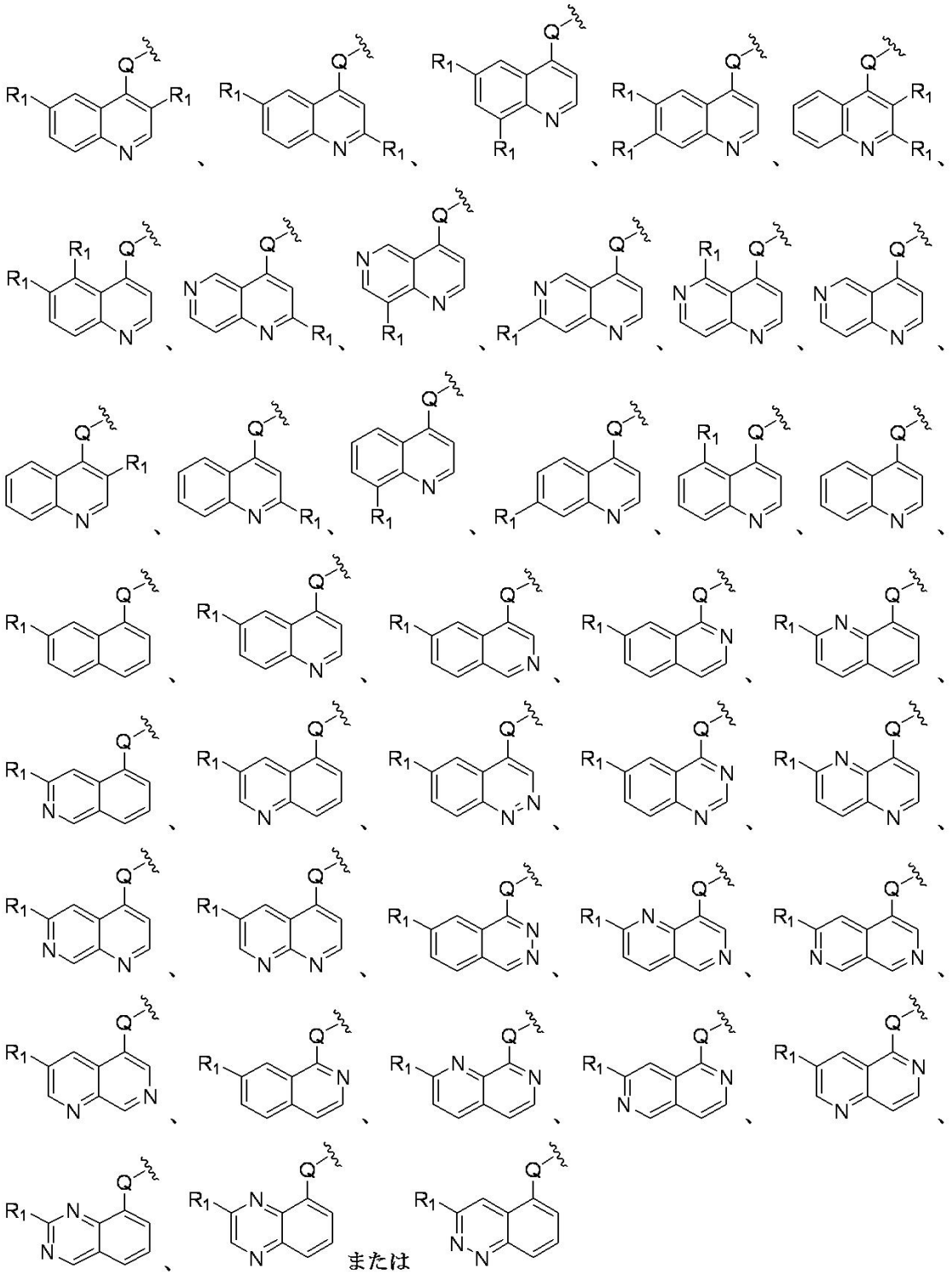
ある実施態様において、構造部分

【化１６５】



は

【化１６６】

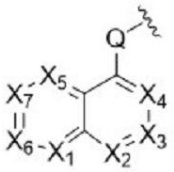


の構造を有する。ある実施態様において、ＱはＯである。ある実施態様において、ＱはＮＲａ、Ｎ(Ｃ＝Ｏ)ＲａまたはＮＳＯ２Ｒａである。ある実施態様において、ＱはＮＨである。ある実施態様において、ＱはＮＣＨ３またはＮＣＨ２ＣＨ３である。

【０２０９】

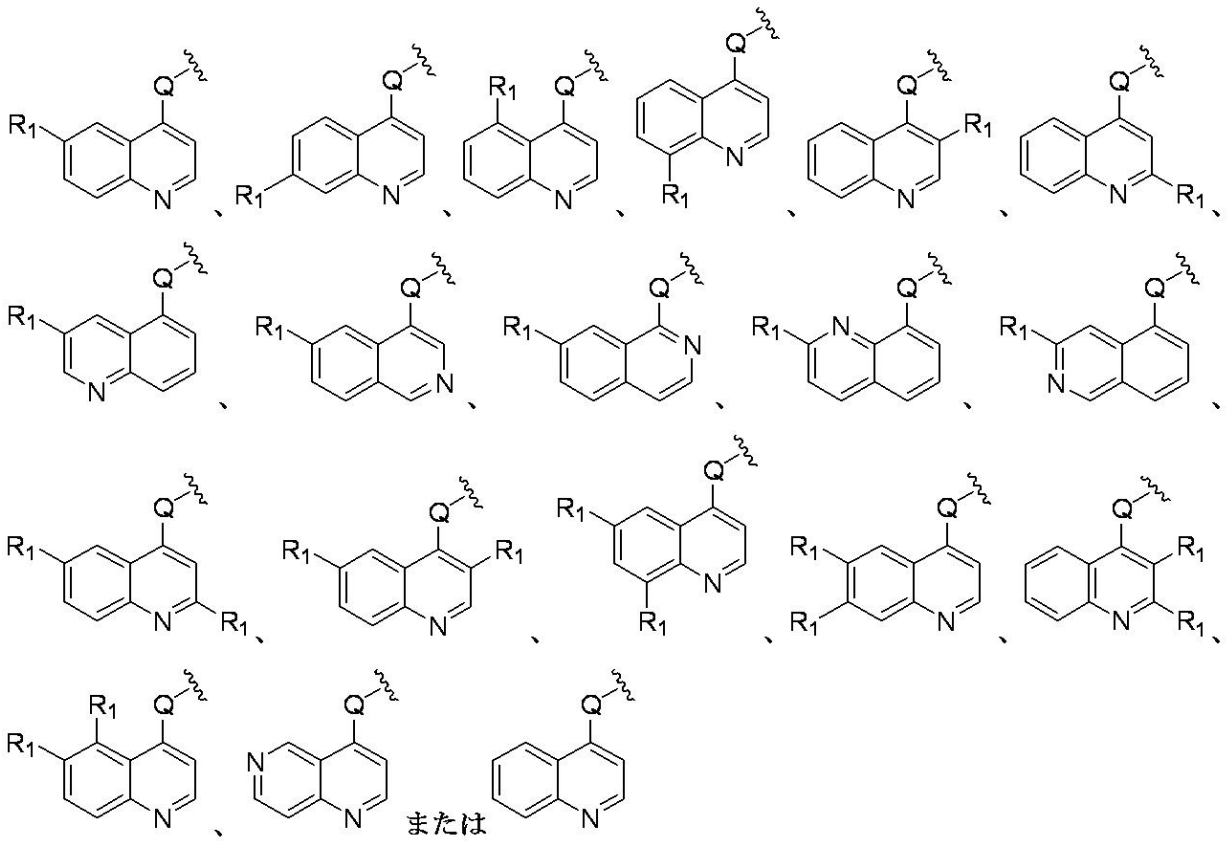
ある実施態様において、構造部分

【化１６７】



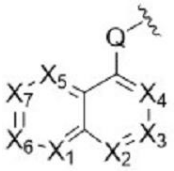
は

【化１６８】



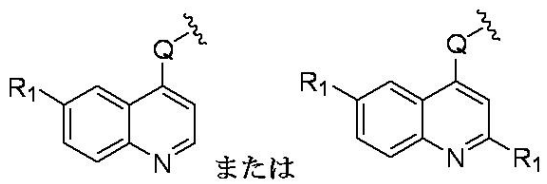
の構造を有する。ある実施態様において、構造部分

【化１６９】



は

【化１７０】



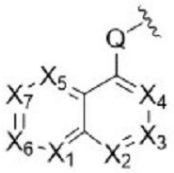
の構造を有する。ある実施態様において、ＱはＯである。ある実施態様において、ＱはＮＲａ、Ｎ(Ｃ＝Ｏ)ＲａまたはNSO_2R_aである。ある実施態様において、ＱはＮＨであ

る。ある実施態様において、ＱはＮＣＨ$_3$またはＮＣＨ$_2$ＣＨ$_3$である。

【０２１０】

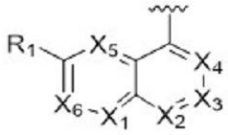
ある実施態様において、構造部分

【化１７１】



は

【化１７２】

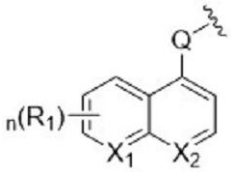


の構造を有する。

【０２１１】

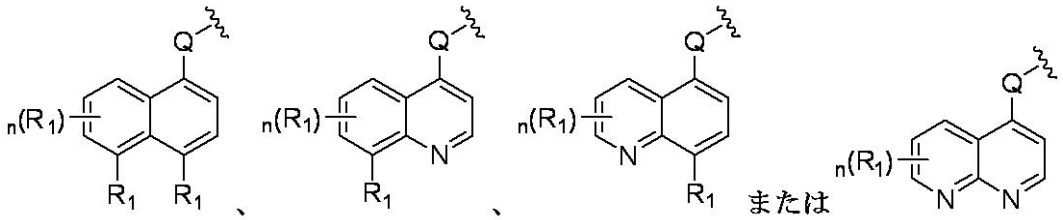
ある実施態様において、構造部分

【化１７３】



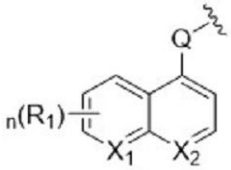
は

【化１７４】



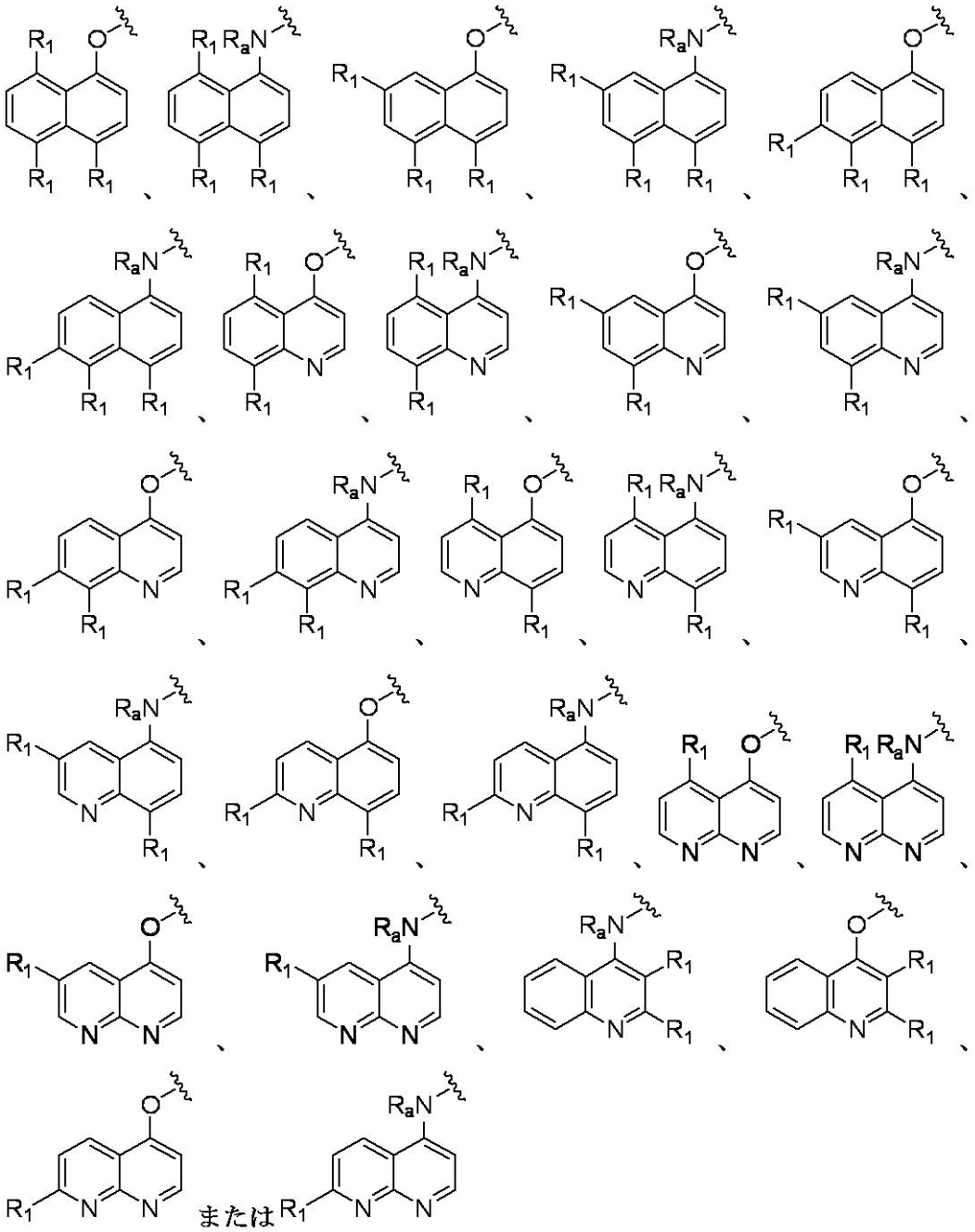
の構造を有する。ある実施態様において、構造部分

【化１７５】



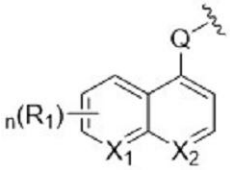
は

【化１７６】



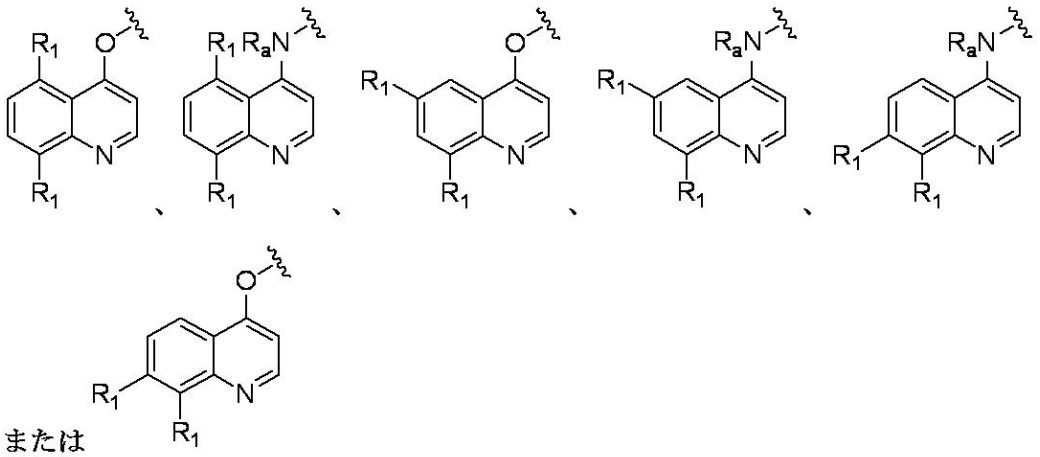
の構造を有する。ある実施態様において、構造部分

【化１７７】



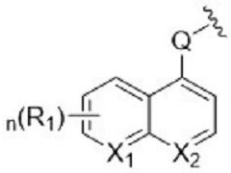
は

【化１７８】



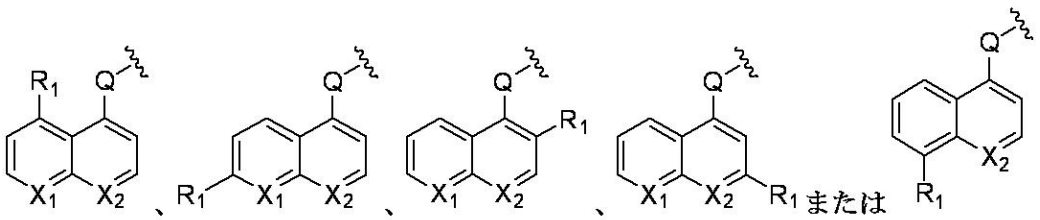
の構造を有する。ある実施態様において、構造部分

【化１７９】



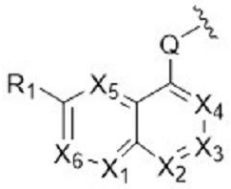
は

【化１８０】



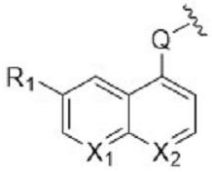
の構造を有する。ある実施態様において、構造部分

【化１８１】



は

【化１８２】

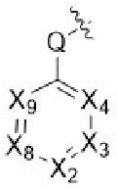


の構造を有する。

【０２１２】

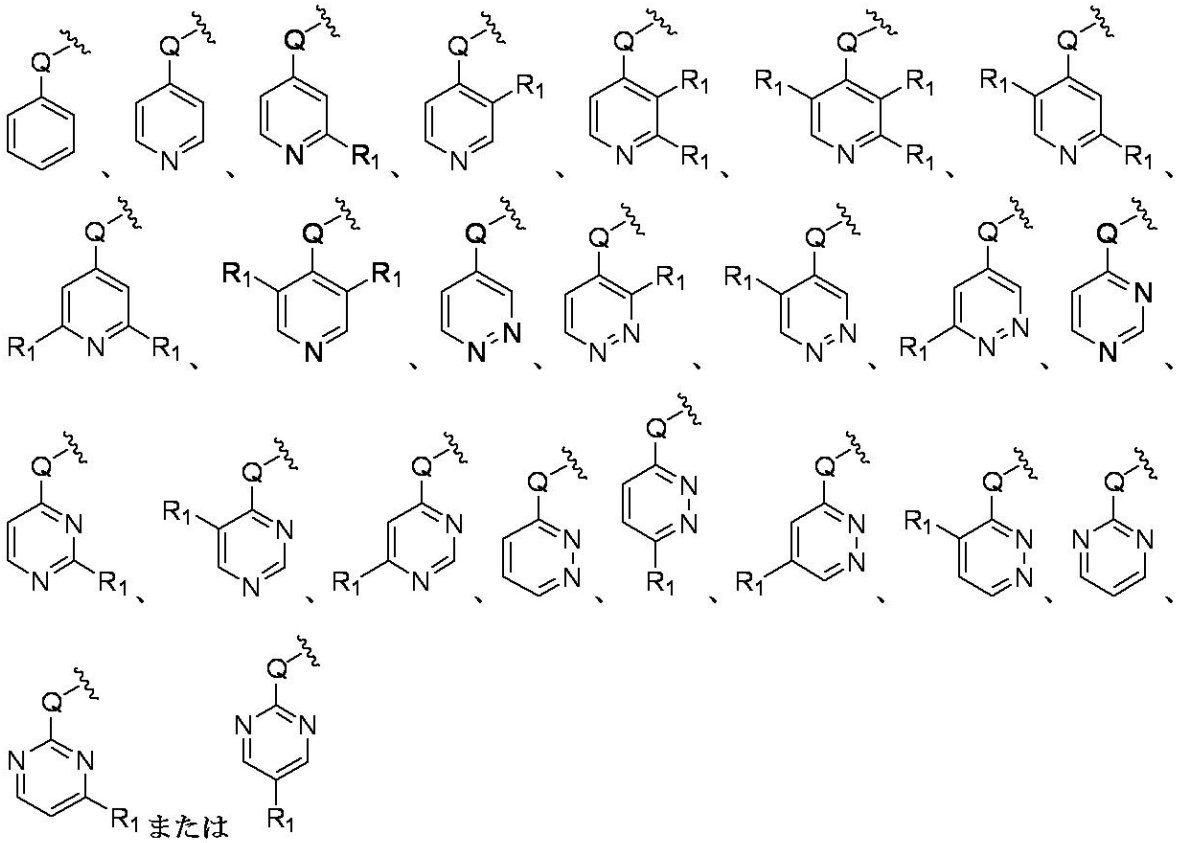
ある実施態様において、構造部分

【化１８３】



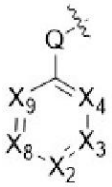
は

【化１８４】



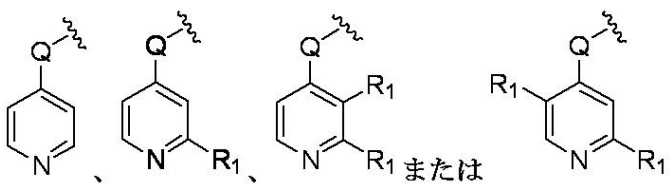
の構造を有する。ある実施態様において、構造部分

【化１８５】



は

【化１８６】



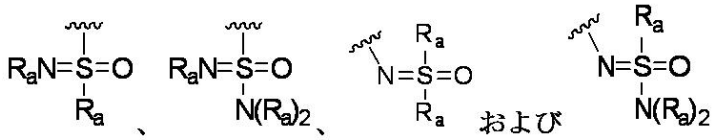
の構造を有する。ある実施態様において、ＱはＯである。ある実施態様において、ＱはＮＲａ、Ｎ(Ｃ＝Ｏ)ＲａまたはNSO_2R_aである。ある実施態様において、ＱはＮＨであ

る。ある実施態様において、ＱはＮＣＨ３またはＮＣＨ２ＣＨ３である。

【０２１３】

ある実施態様において、Ｒ１は各場合独立してＨ、Ｄ、ハロゲン、(Ｃ１－Ｃ６)アルキル、(Ｃ１－Ｃ６)ハロアルキル、(Ｃ２－Ｃ６)アルケニル、(Ｃ２－Ｃ６)ハロアルケニル、(Ｃ２－Ｃ６)アルキニル、(Ｃ２－Ｃ６)ハロアルキニル、(Ｃ３－Ｃ７)シクロアルキル、(Ｃ４－Ｃ１０)ビシクロアルキル、(Ｃ３－Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、(Ｃ４－Ｃ１０)ヘテロビシクロアルキル、(Ｃ４－Ｃ１０)ヘテロスピロアルキル、ハロゲン化(Ｃ３－Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、－ＯＲａ、－Ｎ(Ｒａ)２、－ＣＯＲａ、－ＣＯ２Ｒａ、ＣＯＮ(Ｒａ)２、－ＣＮ、－ＮＣ、ＮＯ２、Ｎ３、－ＳＯ２Ｒａ、－ＳＯ２Ｎ(Ｒａ)２および－Ｎ(Ｒａ)ＳＯ２Ｒａからなる群から選択され；ここで、(Ｃ３－Ｃ７)シクロアルキル、(Ｃ４－Ｃ１０)ビシクロアルキル、(Ｃ３－Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、(Ｃ４－Ｃ１０)ヘテロビシクロアルキル、(Ｃ４－Ｃ１０)ヘテロスピロアルキル、アリールおよびヘテロアリールは各々場合により１以上の(Ｃ１－Ｃ６)アルキルで置換されている。ある実施態様において、Ｒ１は各場合独立して(Ｃ１－Ｃ６)アルキル、(Ｃ１－Ｃ６)ハロアルキル、(Ｃ２－Ｃ６)アルケニル、(Ｃ２－Ｃ６)ハロアルケニル、(Ｃ２－Ｃ６)アルキニル、(Ｃ２－Ｃ６)ハロアルキニル、(Ｃ３－Ｃ７)シクロアルキル、(Ｃ４－Ｃ１０)ビシクロアルキル、(Ｃ３－Ｃ７)ヘテロシクロアルキルおよび(Ｃ４－Ｃ１０)ヘテロビシクロアルキルからなる群から選択され；ここで、(Ｃ３－Ｃ７)シクロアルキル、(Ｃ４－Ｃ１０)ビシクロアルキル、(Ｃ３－Ｃ７)ヘテロシクロアルキルおよび(Ｃ４－Ｃ１０)ヘテロビシクロアルキルは各々場合により１以上の(Ｃ１－Ｃ６)アルキルで置換されている。ある実施態様において、Ｒ１は各場合独立して(Ｃ４－Ｃ１０)ヘテロスピロアルキル、ハロゲン化(Ｃ３－Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から選択され；ここで、(Ｃ４－Ｃ１０)ヘテロスピロアルキル、アリールおよびヘテロアリールは各々場合により１以上の(Ｃ１－Ｃ６)アルキルで置換されている。ある実施態様において、Ｒ１は各場合独立して－ＯＲａ、－ＳＲａ、－Ｎ(Ｒａ)２、－ＣＯＲａ、－ＣＯ２Ｒａ、ＣＯＮ(Ｒａ)２、－ＣＮ、－ＮＣ、ＮＯ２、Ｎ３、－ＳＯ２Ｒａ、－ＳＯ２Ｎ(Ｒａ)２および－Ｎ(Ｒａ)ＳＯ２Ｒａからなる群から選択される。ある実施態様において、Ｒ１は各場合独立して

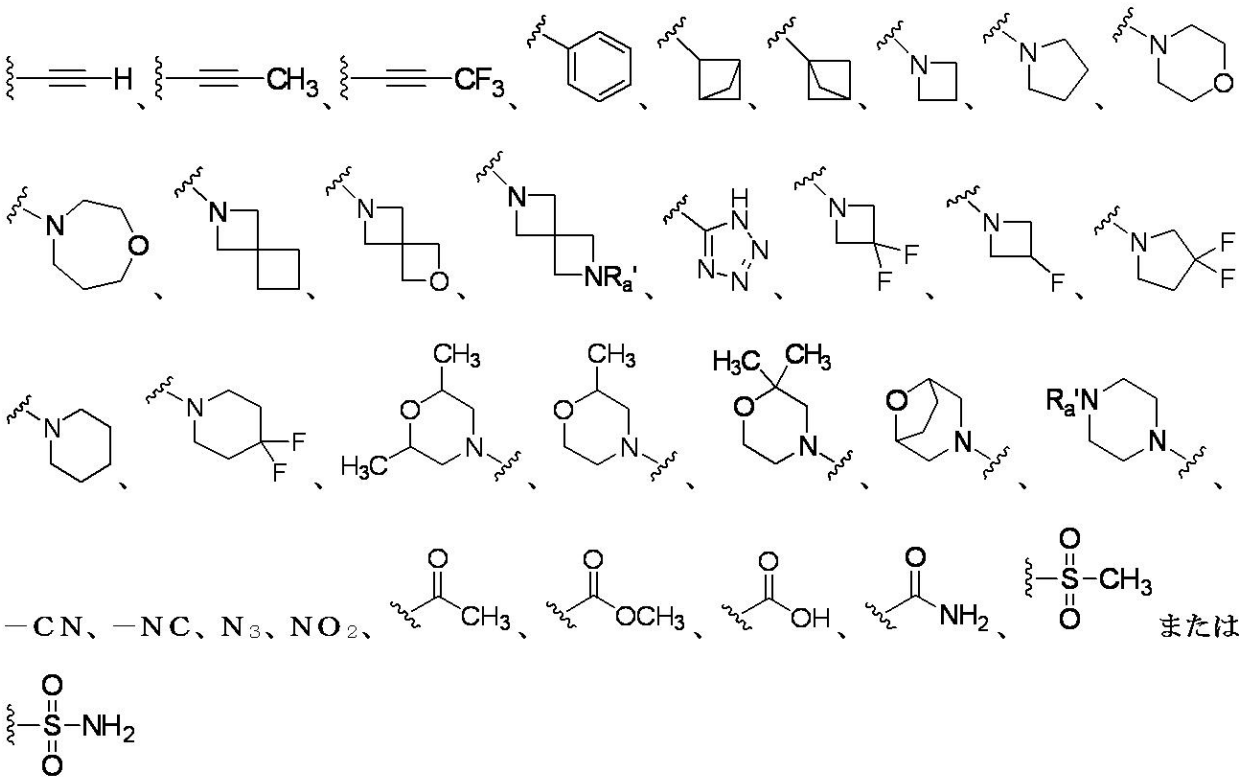
【化１８７】



からなる群から選択される。ある実施態様において、Ｒ１は各場合独立してＨ、Ｄ、ハロゲン、ＯＲａ、Ｎ(Ｒａ)２、(Ｃ１－Ｃ６)アルキル、(Ｃ３－Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、(Ｃ４－Ｃ１０)ヘテロスピロアルキル、ハロゲン化(Ｃ３－Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、(Ｃ１－Ｃ６)アルキニル、アリール、(Ｃ４－Ｃ１０)ビシクロアルキル、－ＣＮ、－ＮＣ、Ｎ３、ＮＯ２、ＣＯＲａ、ＣＯ２Ｒａ、ＣＯＮ(Ｒａ)２、－ＳＯ２Ｒａまたは－ＳＯ２Ｎ(Ｒａ)２であり；ここで、(Ｃ３－Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、(Ｃ４－Ｃ１０)ヘテロスピロアルキル、アリールおよび(Ｃ４－Ｃ１０)ビシクロアルキルは各々場合により１以上の(Ｃ１－Ｃ６)アルキルで置換されている。ある実施態様において、Ｒ１は各場合独立してＨ、Ｄ、ハロゲン、(Ｃ１－Ｃ６)アルキル、(Ｃ３－Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、(Ｃ４－Ｃ１０)ヘテロスピロアルキル、ハロゲン化(Ｃ３－Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、Ｎ(Ｒａ)２または－ＣＮであり；ここで、(Ｃ３－Ｃ７)ヘテロシクロアルキルおよび(Ｃ４－Ｃ１０)ヘテロスピロアルキルは各々場合により１以上の(Ｃ１－Ｃ６)アルキルで置換されている。ある実施態様において、Ｒ１は各場合独立してＨ、(Ｃ１－Ｃ６)アルキル、(Ｃ１－Ｃ６)アルキニル、アリール、(Ｃ４－Ｃ１０)ビシクロアルキル、－ＳＯ２Ｒａまたは－ＳＯ２Ｎ(Ｒａ)２であり；ここで、アリールおよび(Ｃ４－Ｃ１０)ビシクロアルキルは各々場合

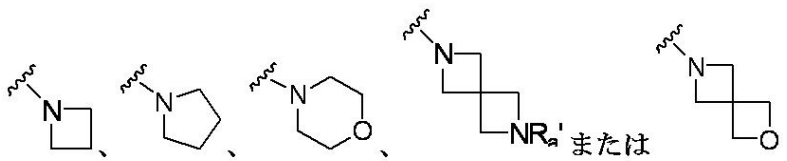
により１以上の(Ｃ１－Ｃ６)アルキルで置換されている。ある実施態様において、Ｒ１の少なくとも１個は場合により１以上の(Ｃ１－Ｃ６)アルキルで置換されている(Ｃ４－Ｃ１０)ヘテロスピロアルキルである。ある実施態様において、Ｒ１の少なくとも１個は場合により１以上の(Ｃ１－Ｃ６)アルキルで置換されているハロゲン化(Ｃ３－Ｃ７)ヘテロシクロアルキルである。ある実施態様において、Ｒ１は各場合独立してＨ、Ｄ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、ＣＨ３、ＯＣＨ３、ＮＨ２、ＮＨＣＨ３、Ｎ(ＣＨ３)２、

【化１８８】



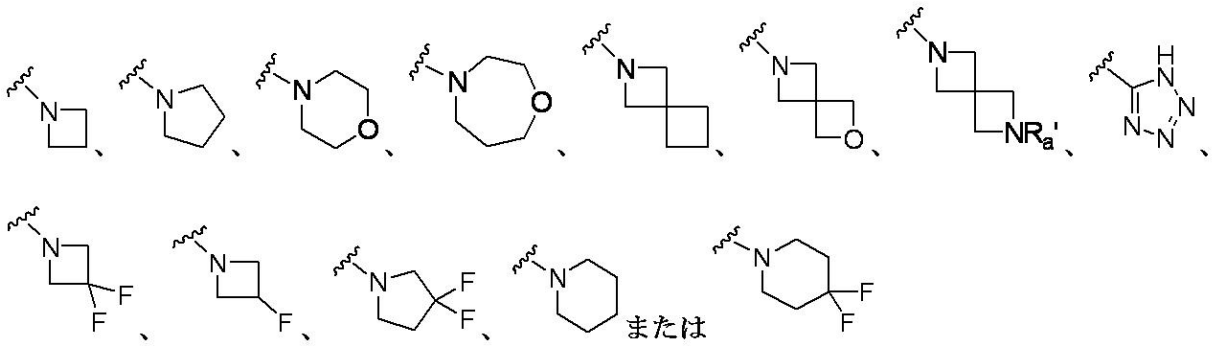
の構造を有し、ここで、Ｒａ’はＨまたは(Ｃ１－Ｃ６)アルキルである。ある実施態様において、Ｒ１は各場合独立してＨ、Ｄ、Ｆ、ＣＨ３、Ｎ(ＣＨ３)２、

【化１８９】



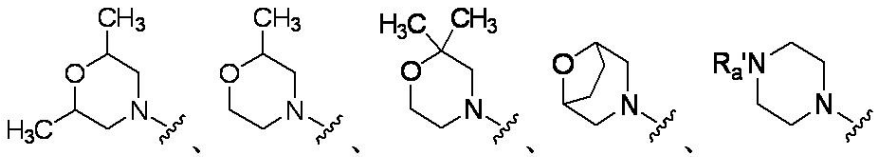
であり、ここで、Ｒａ’はＨまたは(Ｃ１－Ｃ６)アルキルである。ある実施態様において、Ｒ１は各場合独立して

【化１９０】



であり、ここで、Ｒａ’はＨまたは(Ｃ1－Ｃ６)アルキルである。ある実施態様において、Ｒ１は各場合独立して

【化１９１】



である。

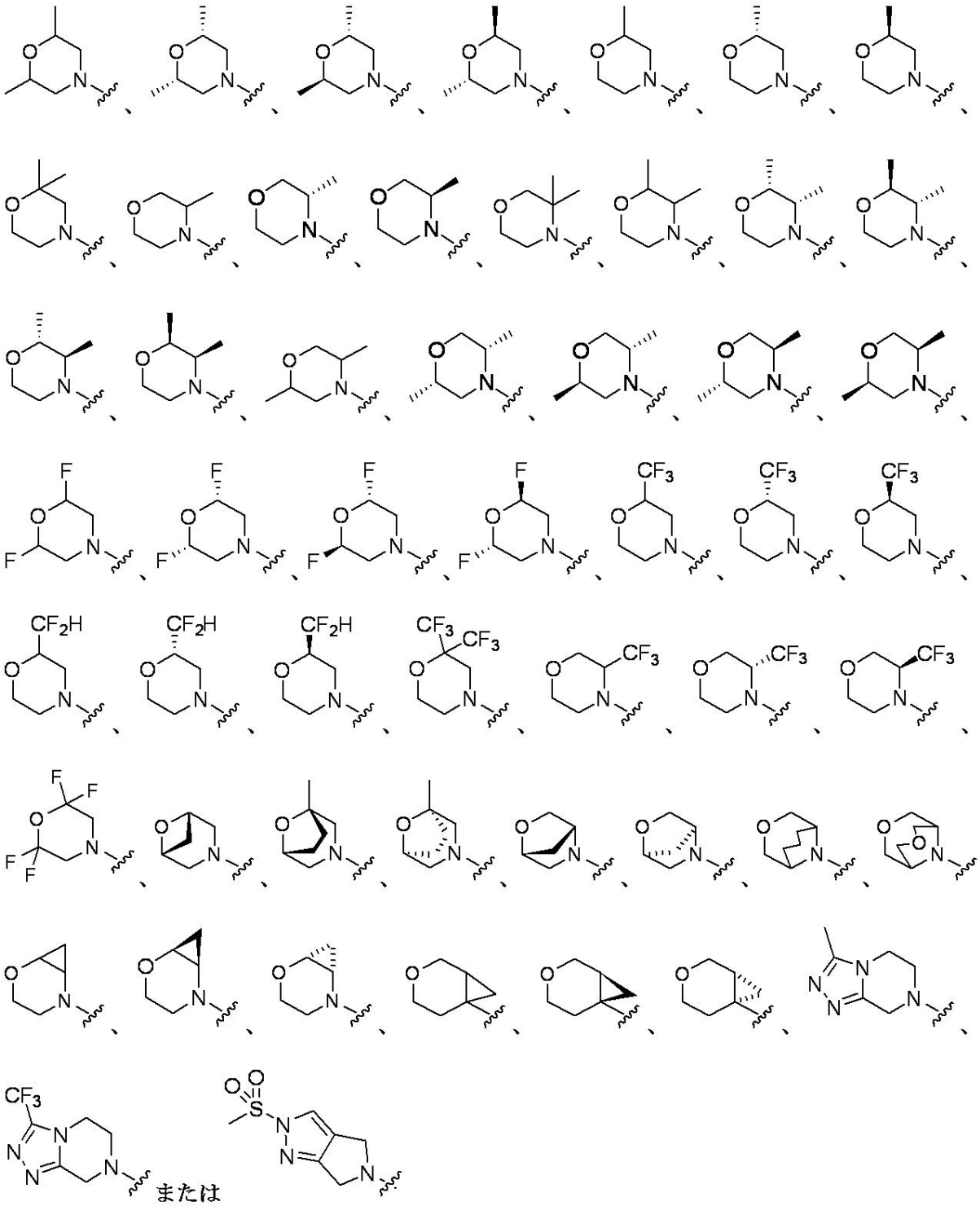
【０２１４】

ある実施態様において、Ｒ１の(Ｃ３－Ｃ７)シクロアルキル、(Ｃ４－Ｃ１０)ビシクロアルキル、(Ｃ３－Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、(Ｃ４－Ｃ１０)ヘテロビシクロアルキル、(Ｃ４－Ｃ１０)ヘテロスピロアルキル、アリールおよびヘテロアリールは各々場合によりで置換されている。

【０２１５】

ある実施態様において、Ｒ１の少なくとも１個は場合により１以上の(Ｃ１－Ｃ６)アルキル、ハロゲン化(Ｃ１－Ｃ６)アルキル、－ＳＯ２Ｒａまたは－ＳＯ２Ｎ(Ｒａ)２で置換されている一部飽和二環式ヘテロアリールである。ある実施態様において、Ｒ１の少なくとも１個は

【化１９２】



または

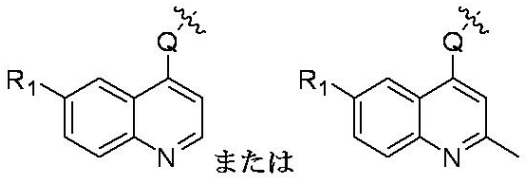
である。ある実施態様において、

【化１９３】

Ⓐ

は

【化１９４】

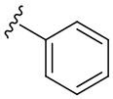


である。

【０２１６】

ある実施態様において、R_1の少なくとも１個はＨ、Ｄまたはハロゲンである。ある実施態様において、R_1の少なくとも１個はＦである。ある実施態様において、R_1の少なくとも１個はＨである。ある実施態様において、R_1の少なくとも１個はＤである。ある実施態様において、R_1の少なくとも１個はCH_3である。ある実施態様において、R_1の少なくとも１個はOCH_3である。ある実施態様において、R_1の少なくとも１個はNH_2である。ある実施態様において、R_1の少なくとも１個はＮＨＣH_3である。ある実施態様において、R_1の少なくとも１個は$N(CH_3)_2$である。ある実施態様において、R_1の少なくとも１個は

【化１９５】



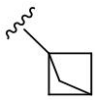
である。ある実施態様において、R_1の少なくとも１個は

【化１９６】



である。ある実施態様において、R_1の少なくとも１個は

【化１９７】



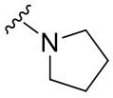
である。ある実施態様において、R_1の少なくとも１個は

【化１９８】



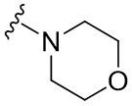
である。ある実施態様において、R_1の少なくとも１個は

【化１９９】



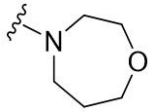
である。ある実施態様において、R_1の少なくとも１個は

【化２００】



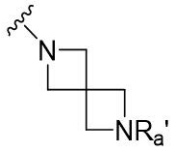
である。ある実施態様において、R_1の少なくとも１個は

【化２０１】



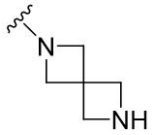
である。ある実施態様において、R_1の少なくとも１個は

【化２０２】



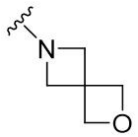
、ここで、R_a’はＨまたは(C_1-C_6)アルキルであるである。ある実施態様において、R_1の少なくとも１個は

【化２０３】



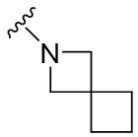
である。ある実施態様において、R_1の少なくとも１個は

【化２０４】



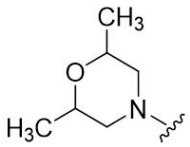
である。ある実施態様において、R_1の少なくとも１個は

【化２０５】



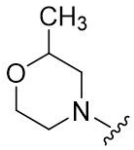
である。ある実施態様において、R_1の少なくとも１個は

【化２０６】



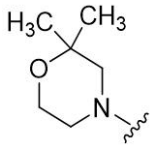
である。ある実施態様において、R_1は

【化２０７】



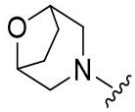
である。ある実施態様において、R_1の少なくとも１個は

【化２０８】



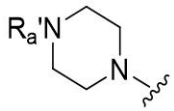
である。ある実施態様において、R_1の少なくとも１個は

【化２０９】



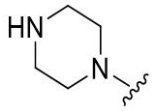
である。ある実施態様において、R_1の少なくとも１個は

【化２１０】



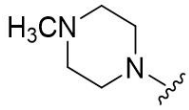
であり、ここで、R_a’はＨまたは(C_1－C_6)アルキルであるである。ある実施態様において、R_1の少なくとも１個は

【化２１１】



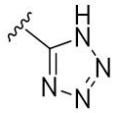
である。ある実施態様において、R_1の少なくとも１個は

【化２１２】



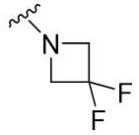
である。ある実施態様において、R_1の少なくとも１個は

【化２１３】



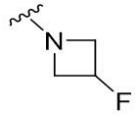
である。ある実施態様において、R_1の少なくとも１個は

【化２１４】

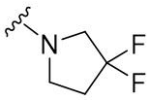


である。ある実施態様において、R_1の少なくとも１個は

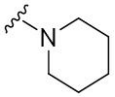
【化２１５】



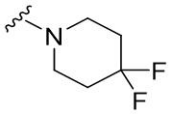
である。ある実施態様において、R_1の少なくとも１個は
【化２１６】



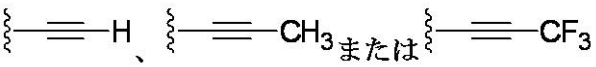
である。ある実施態様において、R_1の少なくとも１個は
【化２１７】



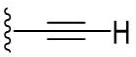
である。ある実施態様において、R_1の少なくとも１個は
【化２１８】



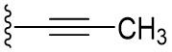
である。ある実施態様において、R_1の少なくとも１個は
【化２１９】



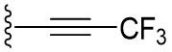
である。ある実施態様において、R_1の少なくとも１個は
【化２２０】



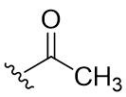
である。ある実施態様において、R_1の少なくとも１個は
【化２２１】



である。ある実施態様において、R_1の少なくとも１個は
【化２２２】

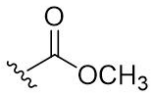


である。ある実施態様において、R_1の少なくとも１個は－ＣＮである。ある実施態様において、R_1の少なくとも１個は－ＮＣである。ある実施態様において、R_1の少なくとも１個は
【化２２３】



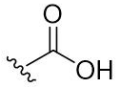
である。ある実施態様において、R_1の少なくとも１個は

【化２２４】



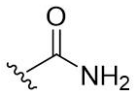
である。ある実施態様において、Ｒ$_1$の少なくとも１個は

【化２２５】



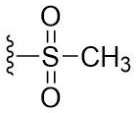
である。ある実施態様において、Ｒ$_1$の少なくとも１個は

【化２２６】



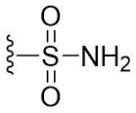
である。ある実施態様において、Ｒ$_1$の少なくとも１個はＮＯ$_2$である。ある実施態様において、Ｒ$_1$の少なくとも１個はＮ$_3$である。ある実施態様において、Ｒ$_1$の少なくとも１個は

【化２２７】



である。ある実施態様において、Ｒ$_1$の少なくとも１個は

【化２２８】

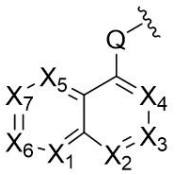


である。

【０２１７】

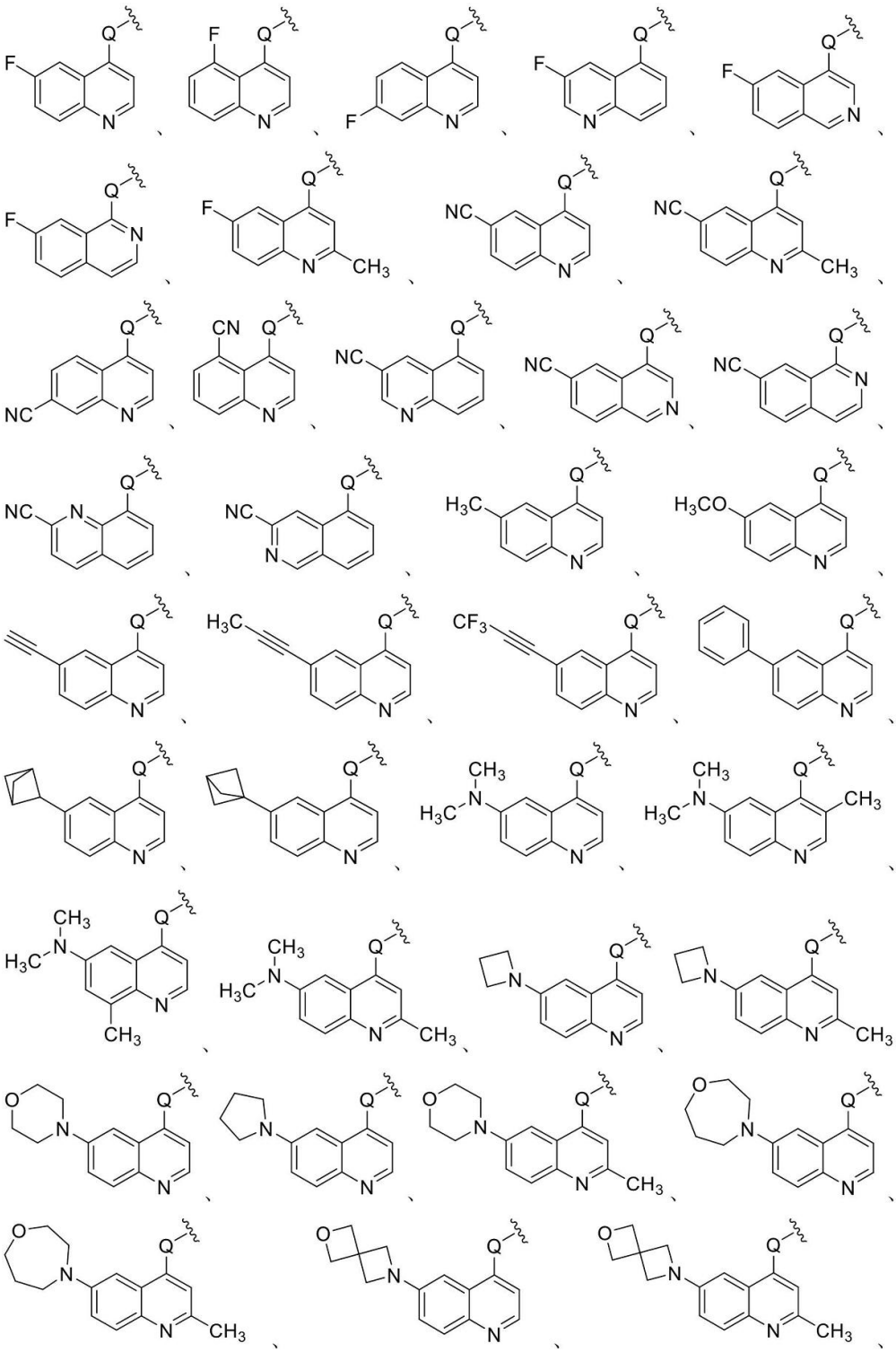
ある実施態様において、構造部分

【化２２９】

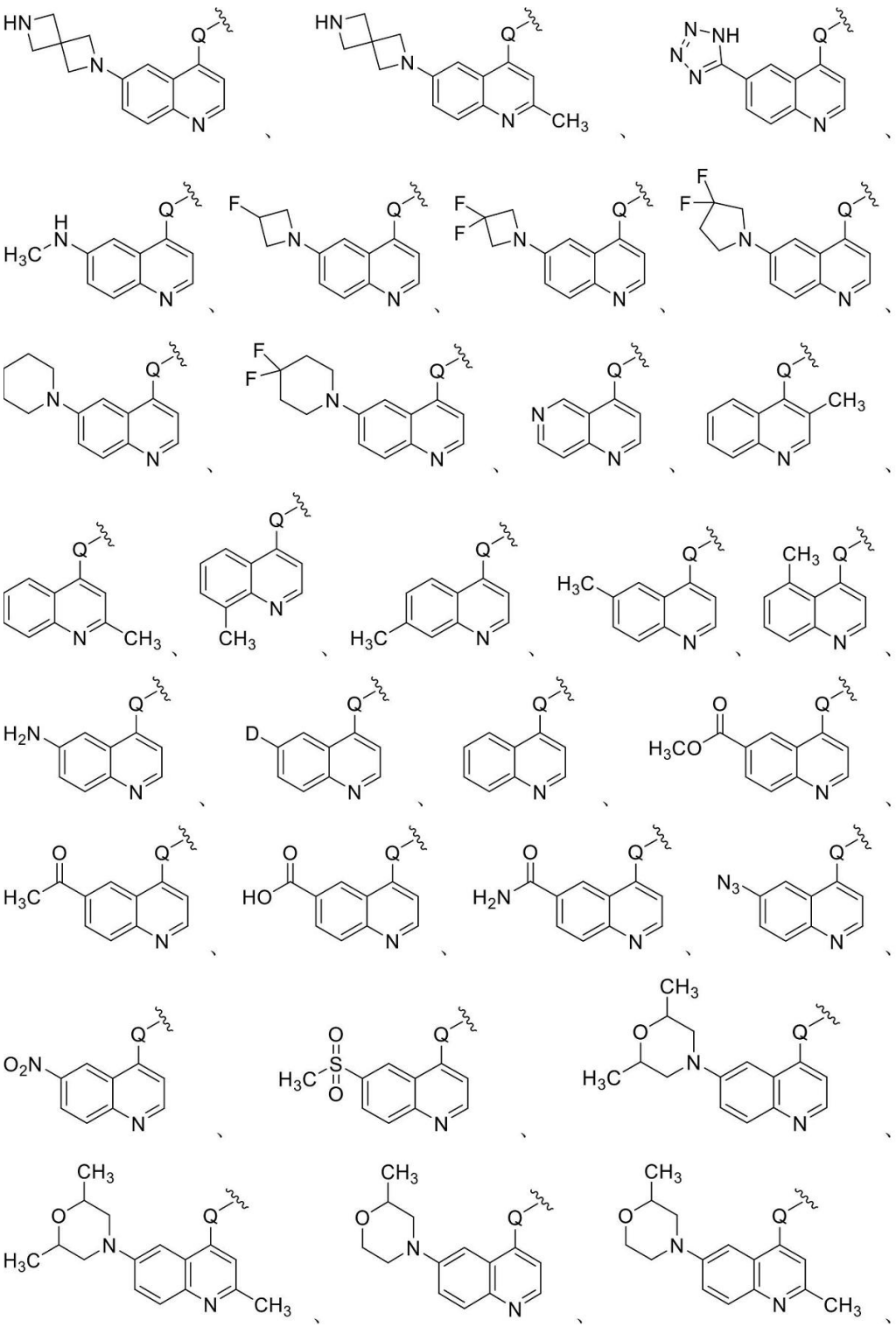


は

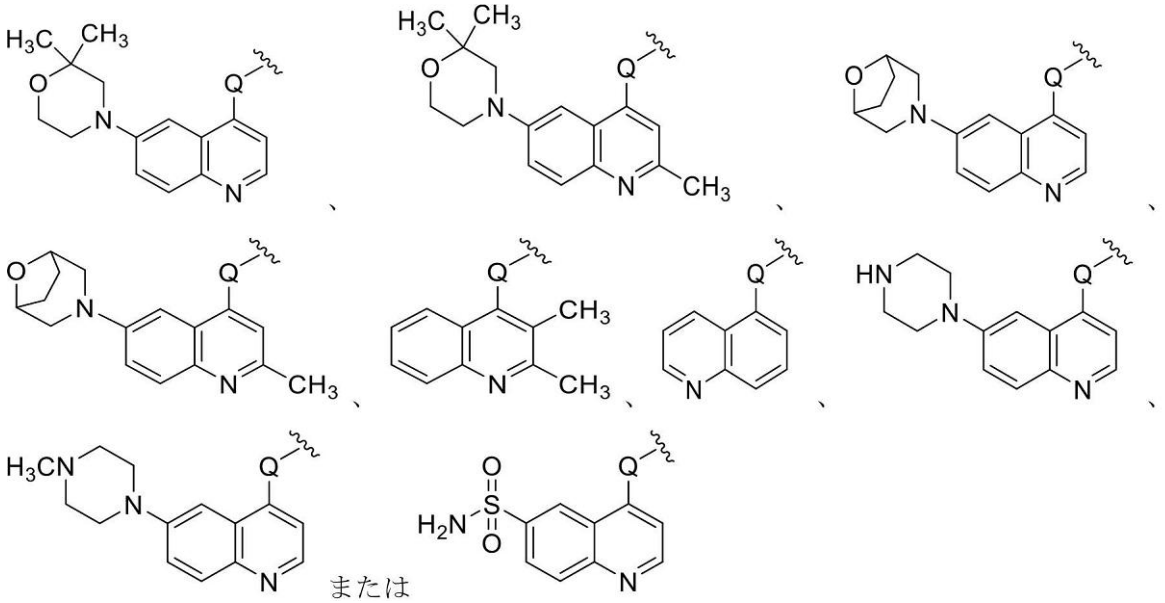
【化２３０】



【化２３１】

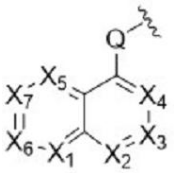


【化２３２】



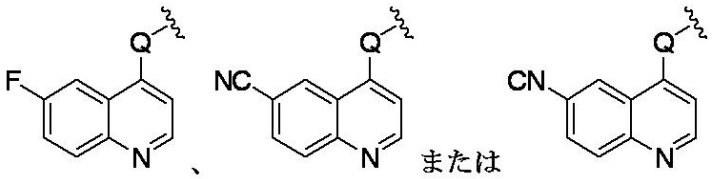
の構造を有する。ある実施態様において、構造部分

【化２３３】



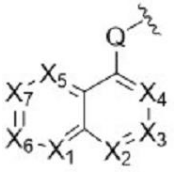
は

【化２３４】



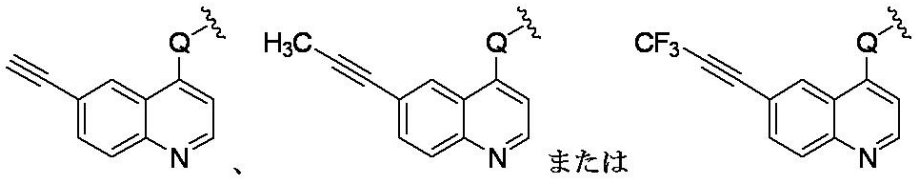
の構造を有する。ある実施態様において、構造部分

【化２３５】



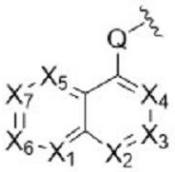
は

【化２３６】



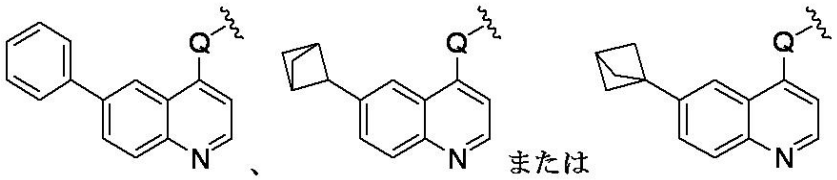
の構造を有する。ある実施態様において、構造部分

【化２３７】



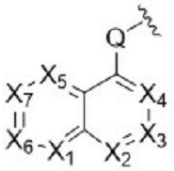
は

【化２３８】



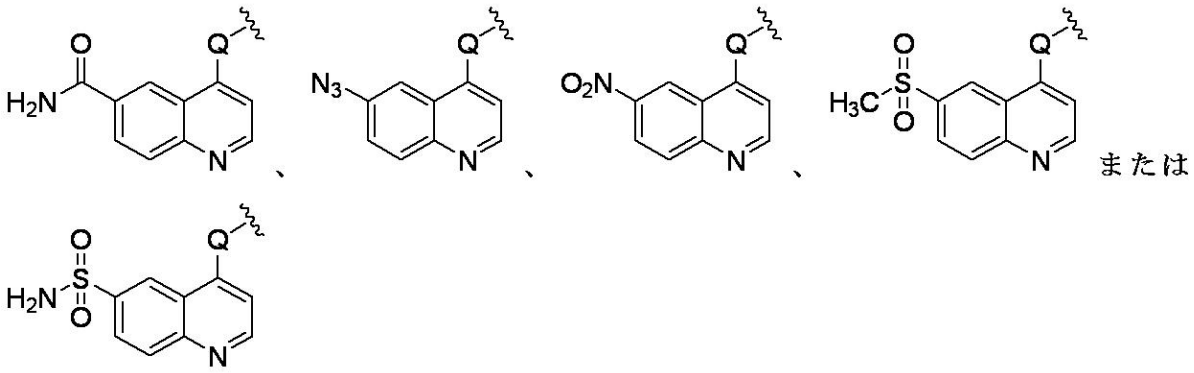
の構造を有する。ある実施態様において、構造部分

【化２３９】



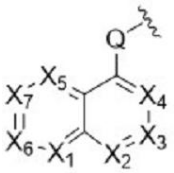
は

【化２４０】



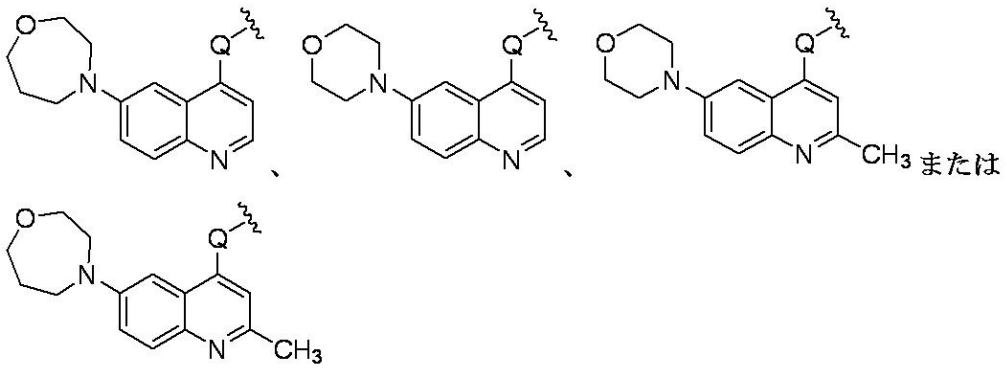
の構造を有する。ある実施態様において、構造部分

【化２４１】



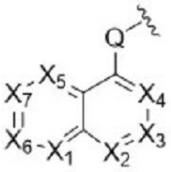
は

【化２４２】



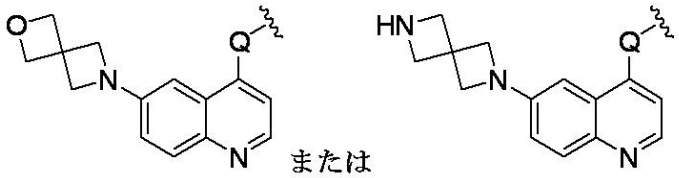
の構造を有する。ある実施態様において、構造部分

【化２４３】



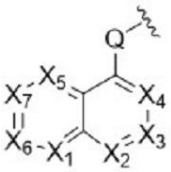
は

【化２４４】



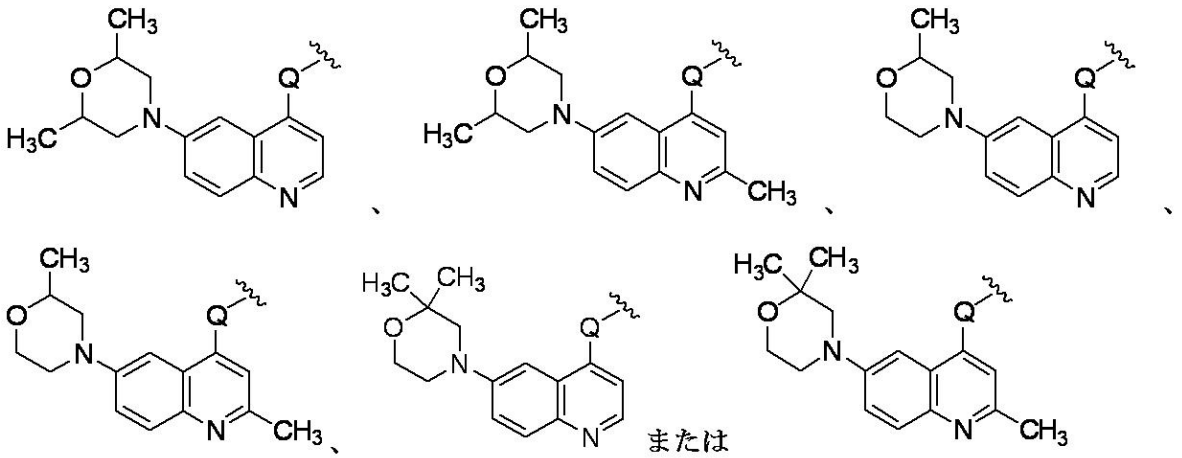
の構造を有する。ある実施態様において、構造部分

【化２４５】



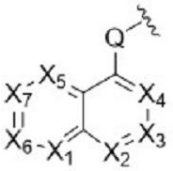
は

【化２４６】



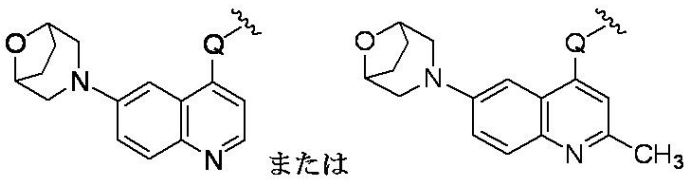
の構造を有する。ある実施態様において、構造部分

【化２４７】



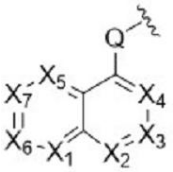
は

【化２４８】



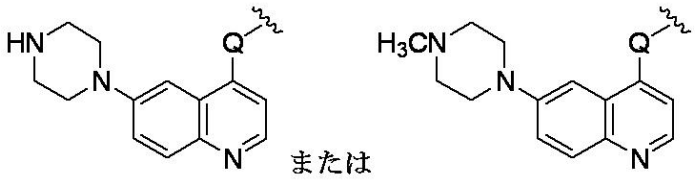
の構造を有する。ある実施態様において、構造部分

【化２４９】



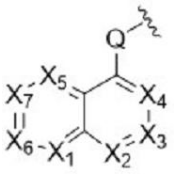
は

【化２５０】



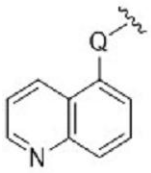
の構造を有する。ある実施態様において、構造部分

【化２５１】



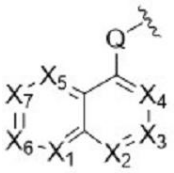
は

【化２５２】



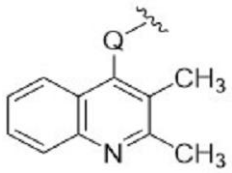
の構造を有する。ある実施態様において、構造部分

【化２５３】



は

【化２５４】

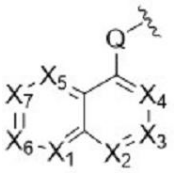


の構造を有する。

【０２１８】

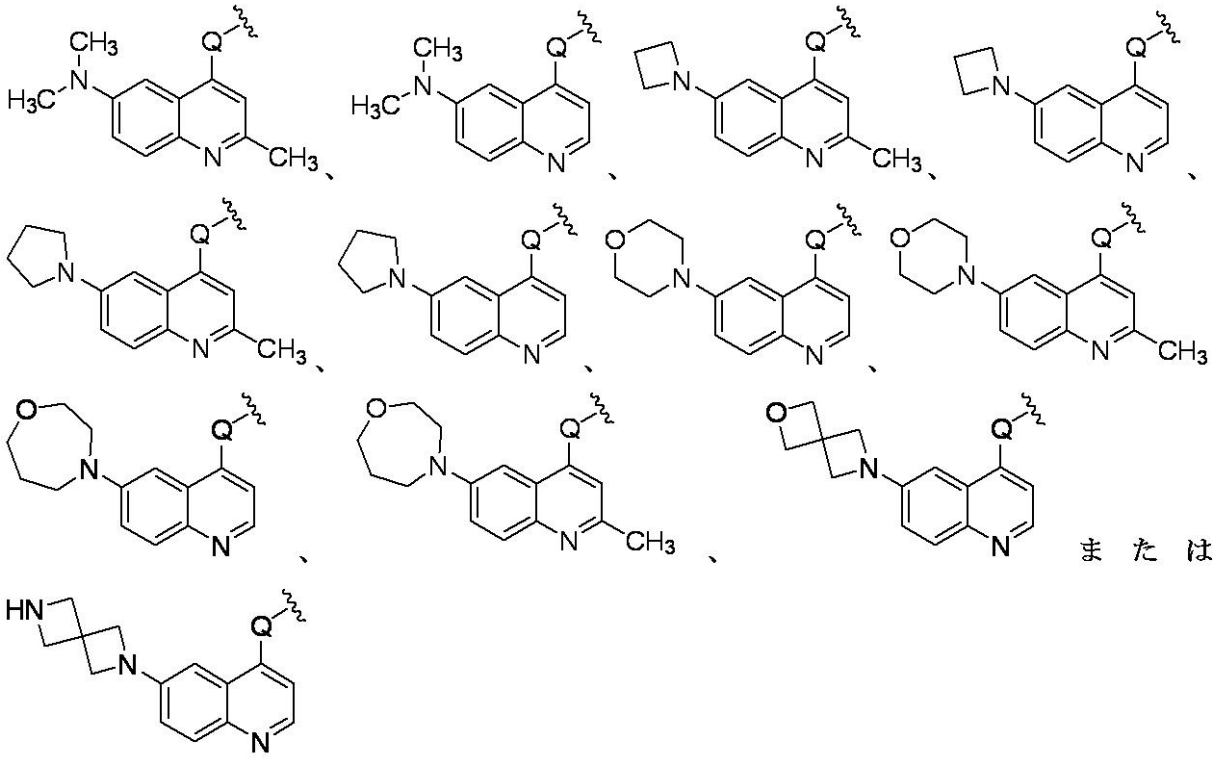
ある実施態様において、構造部分

【化２５５】



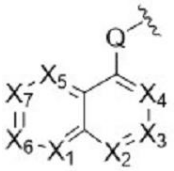
は

【化２５６】



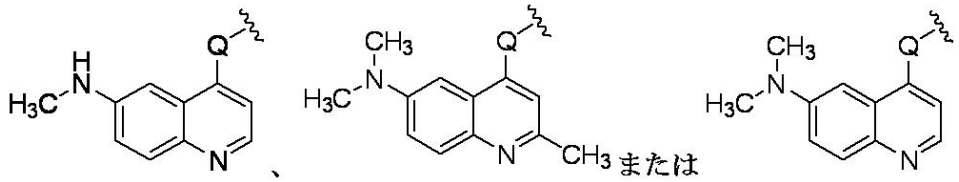
の構造を有し、ここで、ＱはＯまたはＮＨである。ある実施態様において、構造部分

【化２５７】



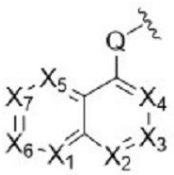
は

【化２５８】



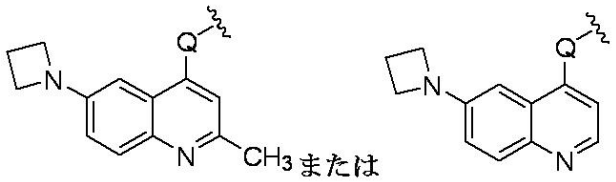
の構造を有し、ここで、ＱはＯまたはＮＨである。ある実施態様において、構造部分

【化２５９】



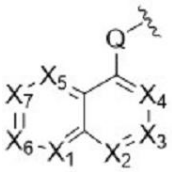
は

【化２６０】



の構造を有し、ここで、ＱはＯまたはＮＨである。ある実施態様において、構造部分

【化２６１】



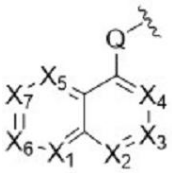
は

【化２６２】



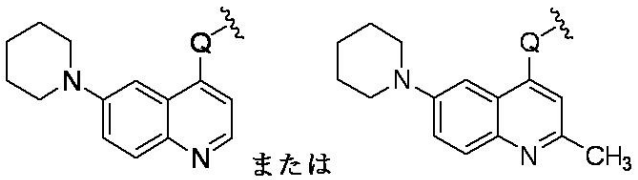
の構造を有し、ここで、ＱはＯまたはＮＨである。ある実施態様において、構造部分

【化２６３】



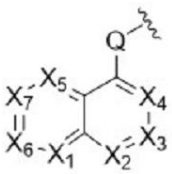
は

【化２６４】



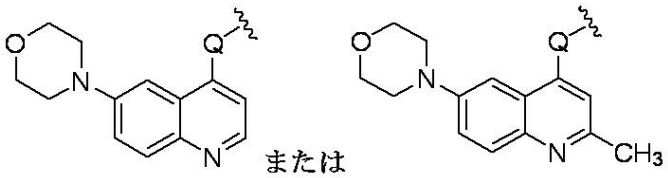
の構造を有し、ここで、ＱはＯまたはＮＨである。ある実施態様において、構造部分

【化２６５】



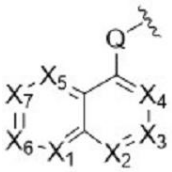
は

【化２６６】



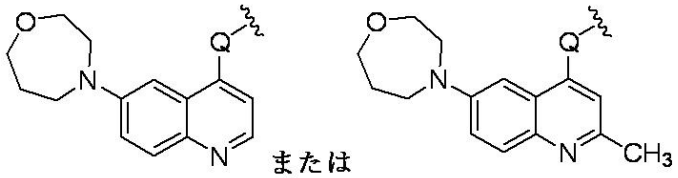
の構造を有し、ここで、ＱはＯまたはＮＨである。ある実施態様において、構造部分

【化２６７】



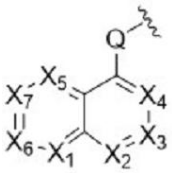
は

【化２６８】



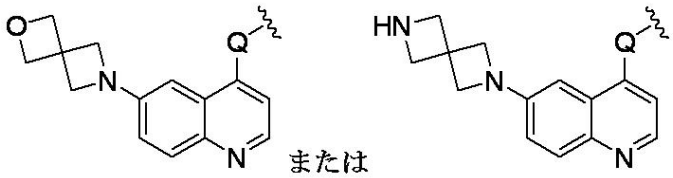
の構造を有し、ここで、ＱはＯまたはＮＨである。ある実施態様において、構造部分

【化２６９】



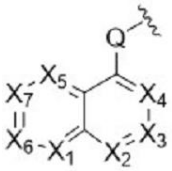
は

【化２７０】



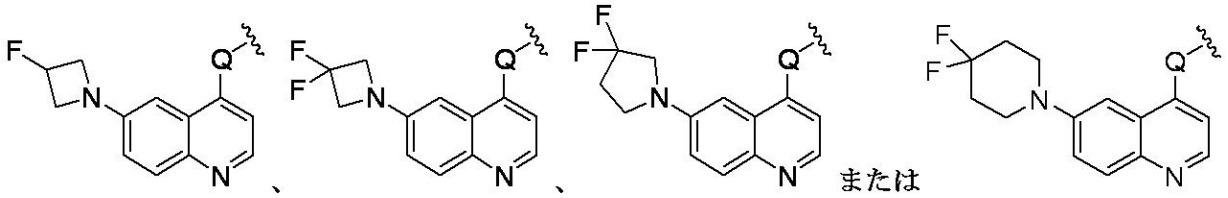
の構造を有し、ここで、ＱはＯまたはＮＨである。ある実施態様において、構造部分

【化２７１】



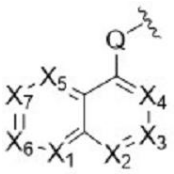
は

【化２７２】



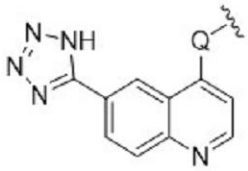
の構造を有し、ここで、ＱはＯまたはＮＨである。ある実施態様において、構造部分

【化２７３】



は

【化２７４】

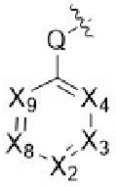


の構造を有し、ここで、ＱはＯまたはＮＨである。

【０２１９】

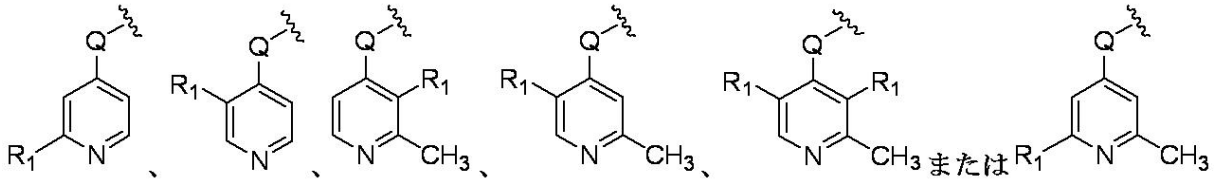
ある実施態様において、構造部分

【化２７５】



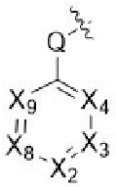
は

【化２７６】



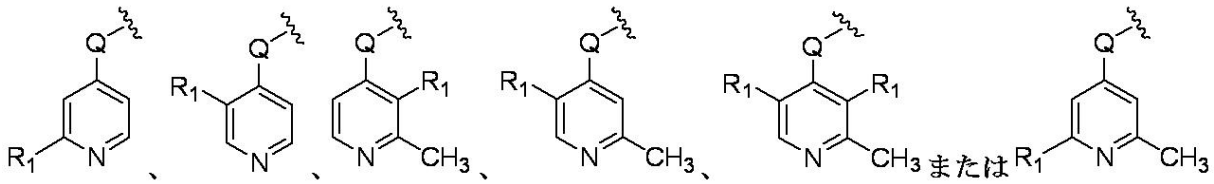
の構造を有し、ここで、ＱはＯまたはＮＨであり、Ｒ１はＨ、(Ｃ１－Ｃ６)アルキル、(Ｃ３－Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、ハロゲン化(Ｃ３－Ｃ７)ヘテロシクロアルキルまたはハロゲンである。ある実施態様において、構造部分

【化２７７】



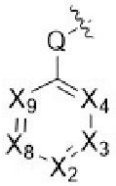
は

【化２７８】



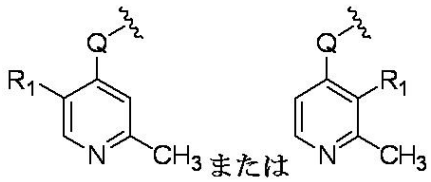
の構造を有し、ここで、ＱはＯまたはＮＨであり、Ｒ１はＨ、Ｄ、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ｓｅｃ－ブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、Ｆ、ＣｌまたはＢｒである。ある実施態様において、構造部分

【化２７９】



は

【化２８０】

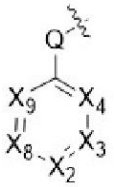


の構造を有し、ここで、ＱはＯまたはＮＨであり、Ｒ１はメチルまたはＣｌである。

【０２２０】

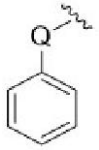
ある実施態様において、構造部分

【化２８１】



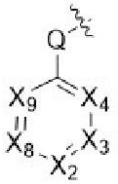
は

【化２８２】



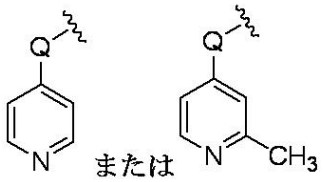
の構造を有し、ここで、ＱはＯまたはＮＨである。ある実施態様において、構造部分

【化２８３】



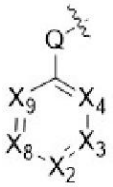
は

【化２８４】



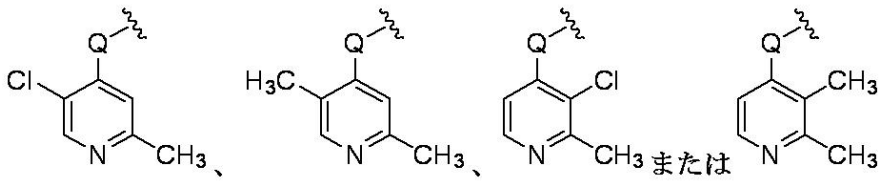
の構造を有し、ここで、ＱはＯまたはＮＨである。ある実施態様において、構造部分

【化２８５】



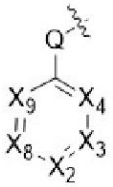
は

【化２８６】



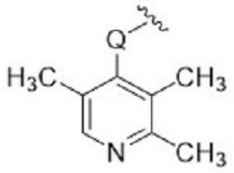
の構造を有し、ここで、ＱはＯまたはＮＨである。ある実施態様において、構造部分

【化２８７】



は

【化２８８】

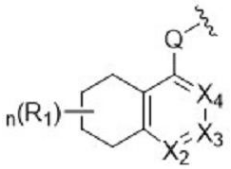


の構造を有し、ここで、ＱはＯまたはＮＨである。

【０２２１】

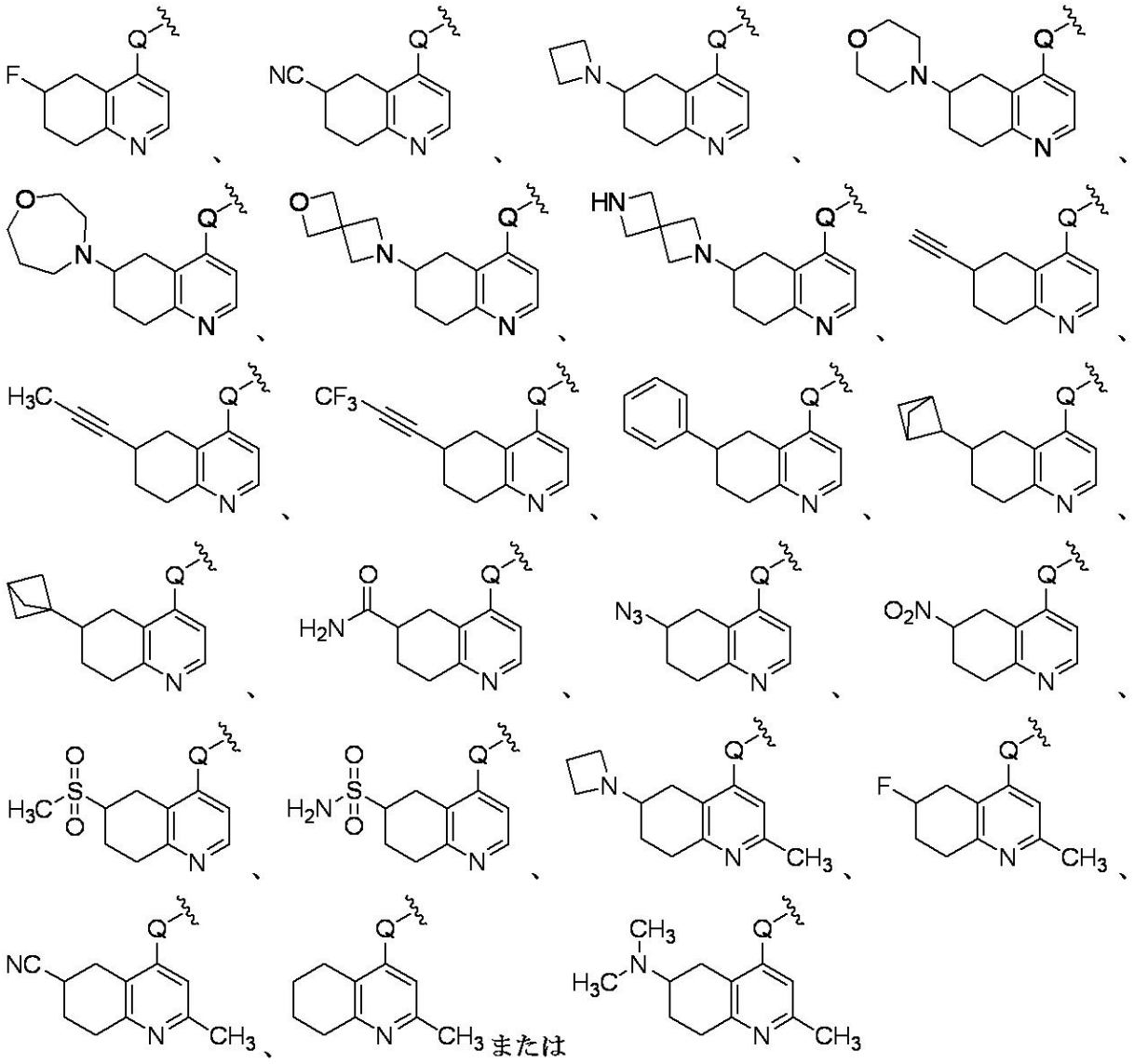
ある実施態様において、構造部分

【化２８９】



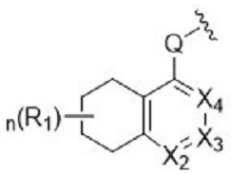
は

【化２９０】



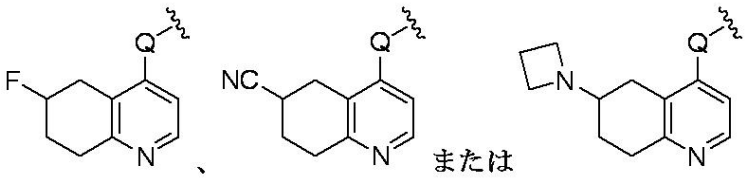
の構造を有し、ここで、ＱはＯまたはＮＨである。ある実施態様において、構造部分

【化２９１】



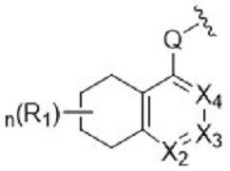
は

【化２９２】



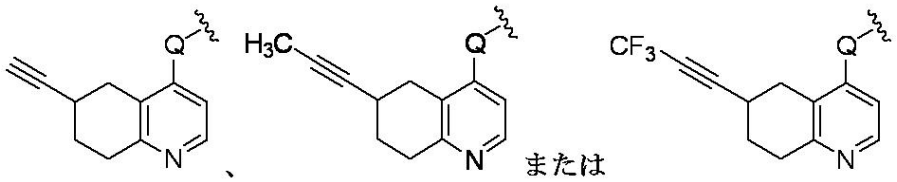
である。ある実施態様において、構造部分

【化２９３】



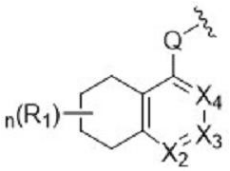
は

【化２９４】



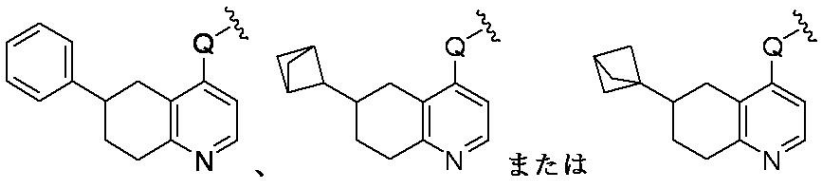
の構造を有する。ある実施態様において、構造部分

【化２９５】



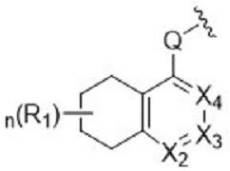
は

【化２９６】



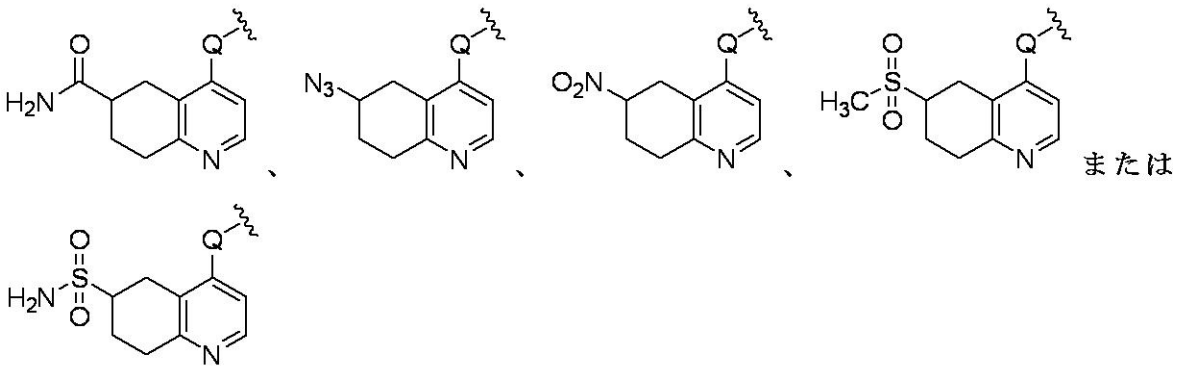
の構造を有する。ある実施態様において、構造部分

【化２９７】



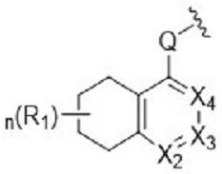
は

【化２９８】



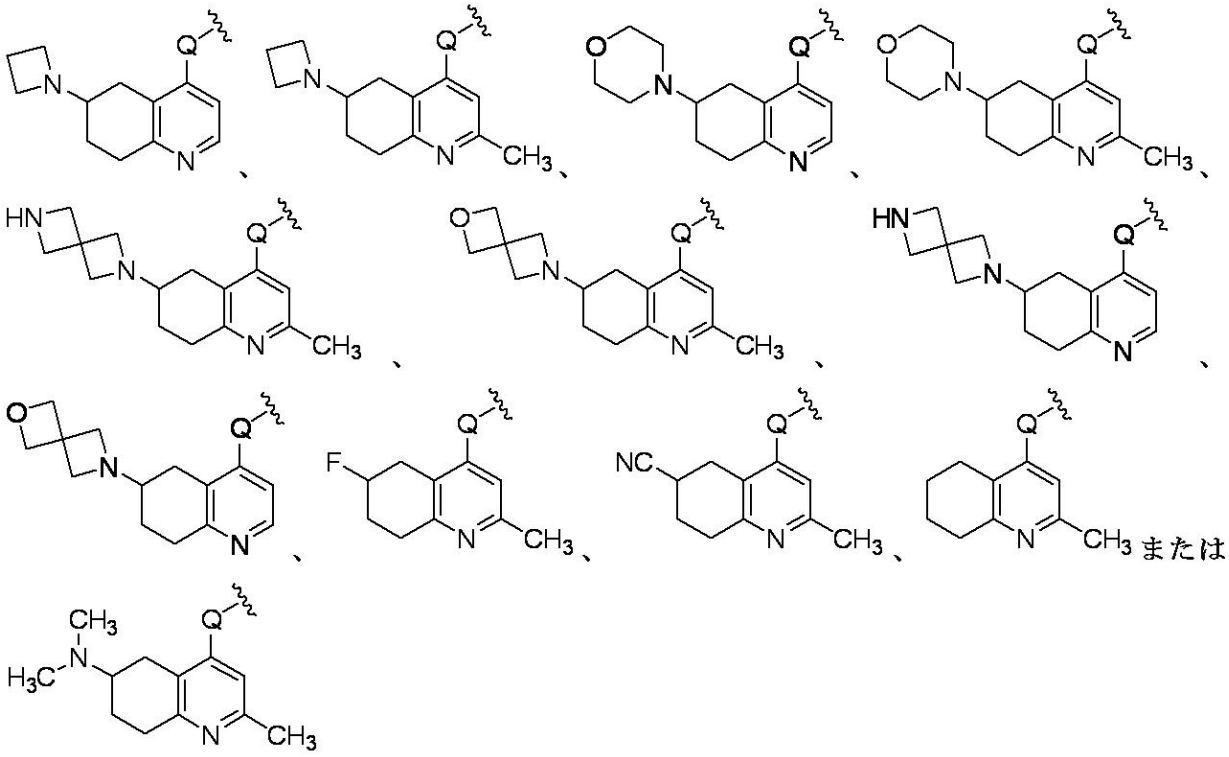
の構造を有する。ある実施態様において、構造部分

【化２９９】



は

【化３００】



の構造を有する。ある実施態様において、ＱはＯまたはＮＨである。

【０２２２】

ある実施態様において、化合物は式Ｉａの構造を有する。

【０２２３】

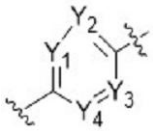
ある実施態様において、Y_1、Y_2、Y_3、Y_4およびY_5は各々独立してＣＲ$_2$またはＮである。ある実施態様において、Y_1、Y_2、Y_3、Y_4およびY_5は各々ＣＲ$_2$である。ある実施態様において、Y_1、Y_2、Y_3、Y_4およびY_5は各々ＣＨである。あ

る実施態様において、Ｙ１、Ｙ２、Ｙ３、Ｙ４およびＹ５は各々Ｎである。ある実施態様において、Ｙ１、Ｙ２、Ｙ３、Ｙ４およびＹ５の１個はＣＲ２であり、残りはＮである。ある実施態様において、Ｙ１、Ｙ２、Ｙ３、Ｙ４およびＹ５の１個はＣＨであり、残りはＮである。ある実施態様において、Ｙ１、Ｙ２、Ｙ３、Ｙ４およびＹ５の２個はＣＲ２であり、残りはＮである。ある実施態様において、Ｙ１、Ｙ２、Ｙ３、Ｙ４およびＹ５の２個はＣＨであり、残りはＮである。ある実施態様において、Ｙ１、Ｙ２、Ｙ３、Ｙ４およびＹ５の３個はＣＲ２およびＹ１、Ｙ２、Ｙ３、Ｙ４およびＹ５の２個はＮである。ある実施態様において、Ｙ１、Ｙ２、Ｙ３、Ｙ４およびＹ５の３個はＣＨおよびＹ１、Ｙ２、Ｙ３、Ｙ４およびＹ５の２個はＮである。

【０２２４】

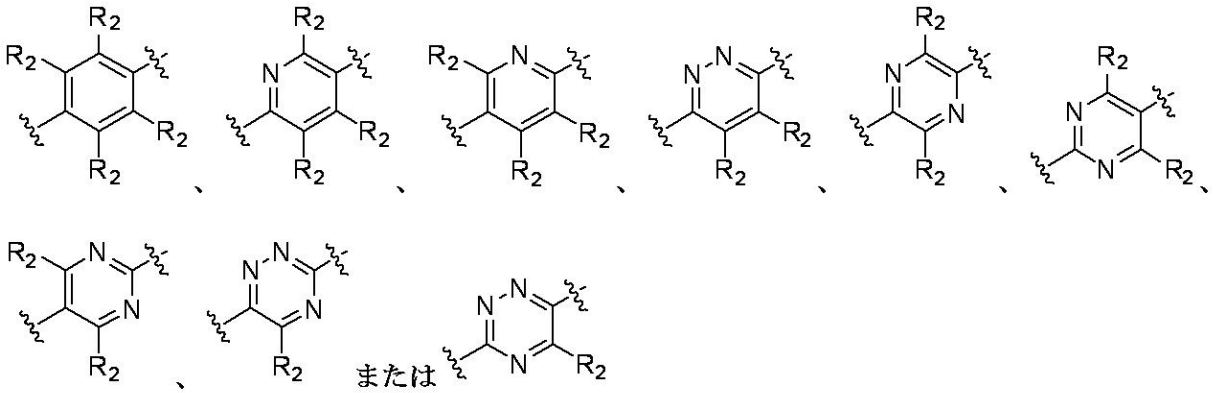
ある実施態様において、構造部分

【化３０１】



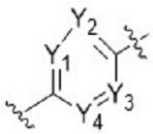
は

【化３０２】



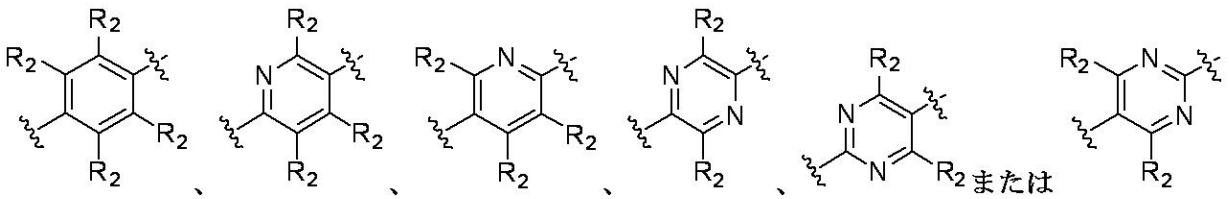
の構造を有する。ある実施態様において、構造部分

【化３０３】



は

【化３０４】



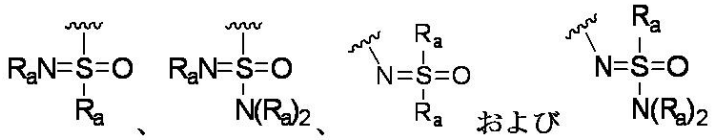
の構造を有する。

【０２２５】

ある実施態様において、Ｒ２は各場合独立してＨ、Ｄ、ハロゲン、(Ｃ１－Ｃ６)アルキ

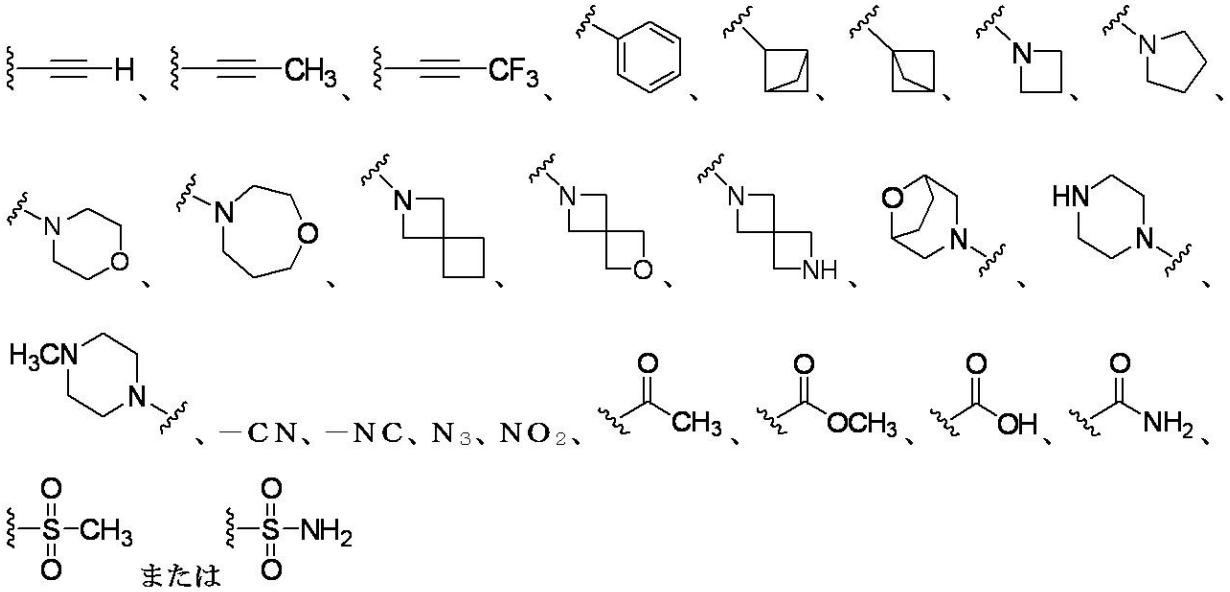
ル、(Ｃ１－Ｃ６)ハロアルキル、(Ｃ２－Ｃ６)アルケニル、(Ｃ２－Ｃ６)ハロアルケニル、(Ｃ２－Ｃ６)アルキニル、(Ｃ２－Ｃ６)ハロアルキニル、(Ｃ３－Ｃ７)シクロアルキル、(Ｃ４－Ｃ１０)ビシクロアルキル、(Ｃ３－Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、(Ｃ４－Ｃ１０)ヘテロビシクロアルキル、(Ｃ４－Ｃ１０)ヘテロスピロアルキル、ハロゲン化(Ｃ３－Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、－ＯＲａ、－Ｎ(Ｒａ)２、－ＣＯＲａ、－ＣＯ２Ｒａ、ＣＯＮ(Ｒａ)２、－ＣＮ、－ＮＣ、ＮＯ２、Ｎ３、－ＳＯ２Ｒａ、－ＳＯ２Ｎ(Ｒａ)２および－Ｎ(Ｒａ)ＳＯ２Ｒａからなる群から選択される。ある実施態様において、Ｒ２は各場合独立して(Ｃ１－Ｃ６)アルキル、(Ｃ１－Ｃ６)ハロアルキル、(Ｃ２－Ｃ６)アルケニル、(Ｃ２－Ｃ６)ハロアルケニル、(Ｃ２－Ｃ６)アルキニル、(Ｃ２－Ｃ６)ハロアルキニル、(Ｃ３－Ｃ７)シクロアルキル、(Ｃ４－Ｃ１０)ビシクロアルキル、(Ｃ３－Ｃ７)ヘテロシクロアルキルおよび(Ｃ４－Ｃ１０)ヘテロビシクロアルキルからなる群から選択される。ある実施態様において、Ｒ２は各場合独立して(Ｃ４－Ｃ１０)ヘテロスピロアルキル、ハロゲン化(Ｃ３－Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から選択される。ある実施態様において、Ｒ２は各場合独立して－ＯＲａ、－ＳＲａ、－Ｎ(Ｒａ)２、－ＣＯＲａ、－ＣＯ２Ｒａ、ＣＯＮ(Ｒａ)２、－ＣＮ、－ＮＣ、ＮＯ２、Ｎ３、－ＳＯ２Ｒａ、－ＳＯ２Ｎ(Ｒａ)２および－Ｎ(Ｒａ)ＳＯ２Ｒａからなる群から選択される。ある実施態様において、Ｒ２は各場合独立して

【化３０５】



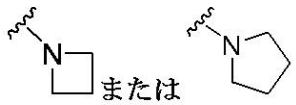
からなる群から選択される。ある実施態様において、Ｒ２は各場合独立してＨ、Ｄ、ハロゲン、ＯＲａ、Ｎ(Ｒａ)２、(Ｃ１－Ｃ６)アルキル、(Ｃ３－Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、(Ｃ１－Ｃ６)アルキニル、アリール、(Ｃ４－Ｃ１０)ビシクロアルキル、－ＣＮ、－ＮＣ、Ｎ３、ＮＯ２、ＣＯＲａ、ＣＯ２Ｒａ、ＣＯＮ(Ｒａ)２、－ＳＯ２Ｒａまたは－ＳＯ２Ｎ(Ｒａ)２である。ある実施態様において、Ｒ２は各場合独立してＨ、Ｄ、ハロゲン、(Ｃ１－Ｃ６)アルキル、(Ｃ３－Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、Ｎ(Ｒａ)２または－ＣＮである。ある実施態様において、Ｒ２は各場合独立してＨ、(Ｃ１－Ｃ６)アルキル、(Ｃ１－Ｃ６)アルキニル、アリール、(Ｃ４－Ｃ１０)ビシクロアルキル、－ＳＯ２Ｒａまたは－ＳＯ２Ｎ(Ｒａ)２である。ある実施態様において、Ｒ２は各場合独立してＨ、Ｄ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、ＣＨ３、ＯＣＨ３、ＮＨ２、Ｎ(ＣＨ３)２、

【化３０６】



である。ある実施態様において、R_2は各場合独立してH、D、F、CH_3、$N(CH_3)_2$、

【化３０７】

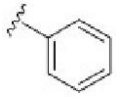


である。

【０２２６】

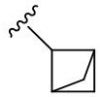
ある実施態様において、R_2の少なくとも１個はH、Dまたはハロゲンである。ある実施態様において、R_2の少なくとも１個はHである。ある実施態様において、R_2の少なくとも１個はDである。ある実施態様において、R_2の少なくとも１個はFである。ある実施態様において、R_2の少なくとも１個はCH_3である。ある実施態様において、R_2の少なくとも１個はOCH_3である。ある実施態様において、R_2の少なくとも１個はNH_2である。ある実施態様において、R_2の少なくとも１個は$N(CH_3)_2$である。ある実施態様において、R_2の少なくとも１個は

【化３０８】



である。ある実施態様において、R_2の少なくとも１個は

【化３０９】



である。ある実施態様において、R_2の少なくとも１個は

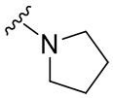
【化３１０】



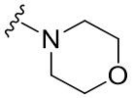
である。ある実施態様において、R_2の少なくとも１個は
【化３１１】



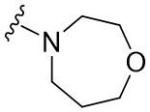
である。ある実施態様において、R_2の少なくとも１個は
【化３１２】



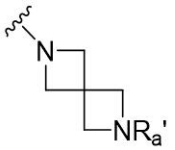
である。ある実施態様において、R_2の少なくとも１個は
【化３１３】



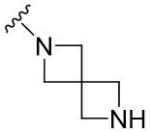
である。ある実施態様において、R_2の少なくとも１個は
【化３１４】



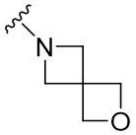
である。ある実施態様において、R_2の少なくとも１個は
【化３１５】



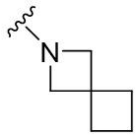
の構造を有し、ここで、R_a’はＨまたは(C_1-C_6)アルキルである。ある実施態様において、R_2の少なくとも１個は
【化３１６】



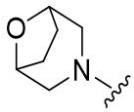
である。ある実施態様において、R_2の少なくとも１個は
【化３１７】



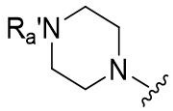
である。ある実施態様において、R_2の少なくとも１個は
【化３１８】



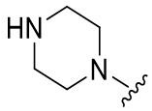
である。ある実施態様において、R_2の少なくとも１個は
【化３１９】



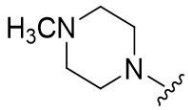
である。ある実施態様において、R_2の少なくとも１個は
【化３２０】



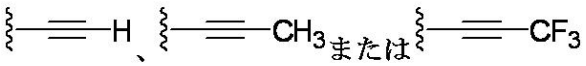
であり、ここで、R_a’はＨまたは(C_1－C_6)アルキルである。ある実施態様において、R_2の少なくとも１個は
【化３２１】



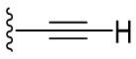
である。ある実施態様において、R_2の少なくとも１個は
【化３２２】



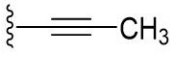
である。ある実施態様において、R_2の少なくとも１個は
【化３２３】



である。ある実施態様において、R_2の少なくとも１個は
【化３２４】

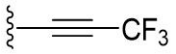


である。ある実施態様において、R_2の少なくとも１個は
【化３２５】



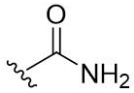
である。ある実施態様において、R_2の少なくとも１個は

【化３２６】



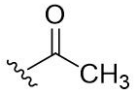
である。ある実施態様において、R_2の少なくとも１個は－ＣＮである。ある実施態様において、R_2の少なくとも１個は－ＮＣである。ある実施態様において、R_2の少なくとも１個は

【化３２７】



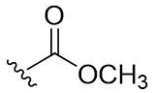
である。ある実施態様において、R_2の少なくとも１個は

【化３２８】



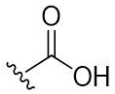
である。ある実施態様において、R_2の少なくとも１個は

【化３２９】



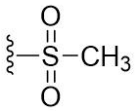
である。ある実施態様において、R_2の少なくとも１個は

【化３３０】



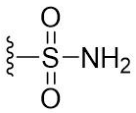
である。ある実施態様において、R_2の少なくとも１個はNO_2である。ある実施態様において、R_2の少なくとも１個はN_3である。ある実施態様において、R_2の少なくとも１個は

【化３３１】



である。ある実施態様において、R_2の少なくとも１個は

【化３３２】



である。

【０２２７】

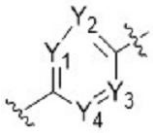
ある実施態様において、R_2は各場合独立してＨ、ハロゲン、(C_1-C_6)アルキル、(C_1-C_6)ハロアルキル、$-N(R_a)_2$、NO_2および$-OR_a$からなる群から選択される。ある実施態様において、R_2は各場合独立してＨ、ハロゲン、CH_3、CF_3、ＯＨ、NH_2、$-NHCH_3$または$-N(CH_3)_2$である。ある実施態様において、R_2の

少なくとも１個はＨである。ある実施態様において、Ｒ$_2$の少なくとも１個は(Ｃ$_1$－Ｃ$_6$)アルキルである。ある実施態様において、Ｒ$_2$の少なくとも１個は－Ｎ(Ｒ$_a$)$_2$、ＮＯ$_2$または－ＯＲ$_a$である。ある実施態様において、Ｒ$_2$の少なくとも１個はＨ、ＣＨ$_3$、ＯＨ、ＮＨ$_2$またはハロゲンである。ある実施態様において、Ｒ$_2$の少なくとも１個はＨである。ある実施態様において、Ｒ$_2$の少なくとも１個はＣＦ$_3$である。ある実施態様において、Ｒ$_2$はＨまたはＣＨ$_3$である。

【０２２８】

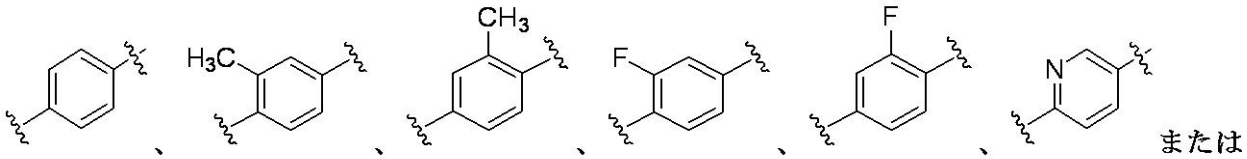
ある実施態様において、構造部分

【化３３３】

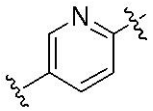


は

【化３３４】

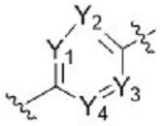


または



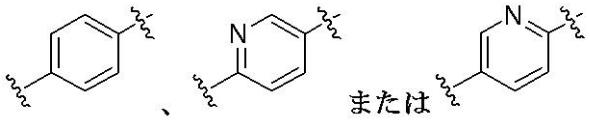
の構造を有する。ある実施態様において、構造部分

【化３３５】



は

【化３３６】



の構造を有する。

【０２２９】

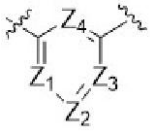
ある実施態様において、Ｚ$_1$、Ｚ$_2$、Ｚ$_3$、Ｚ$_4$およびＺ$_5$は各々独立してＣＲ$_3$またはＮである。ある実施態様において、Ｚ$_1$、Ｚ$_2$、Ｚ$_3$、Ｚ$_4$およびＺ$_5$は各々独立してＣＲ$_3$である。ある実施態様において、Ｚ$_1$、Ｚ$_2$、Ｚ$_3$、Ｚ$_4$およびＺ$_5$は各々独立してＣＨである。ある実施態様において、Ｚ$_1$、Ｚ$_2$、Ｚ$_3$、Ｚ$_4$およびＺ$_5$は各々Ｎである。ある実施態様において、Ｚ$_1$、Ｚ$_2$、Ｚ$_3$、Ｚ$_4$およびＺ$_5$の１個はＣＲ$_3$であり、残りはＮである。ある実施態様において、Ｚ$_1$、Ｚ$_2$、Ｚ$_3$、Ｚ$_4$およびＺ$_5$の１個はＣＨであり、残りはＮである。ある実施態様において、Ｚ$_1$、Ｚ$_2$、Ｚ$_3$、Ｚ$_4$およびＺ$_5$の２個はＣＲ$_3$であり、残りはＮである。ある実施態様において、Ｚ$_1$、Ｚ$_2$、Ｚ$_3$、Ｚ$_4$およびＺ$_5$の２個はＣＨであり、残りはＮである。ある実施態様において、Ｚ$_1$、Ｚ$_2$

、Ｚ３、Ｚ４およびＺ５の３個はＣＲ３であり、２個はＮである。ある実施態様において、Ｚ１、Ｚ２、Ｚ３、Ｚ４およびＺ５の３個はＣＨであり、２個はＮである。ある実施態様において、Ｚ４はＮであり、Ｒｚ１、Ｚ２およびＺ３およびＺ５はＣＲ３である。

【０２３０】

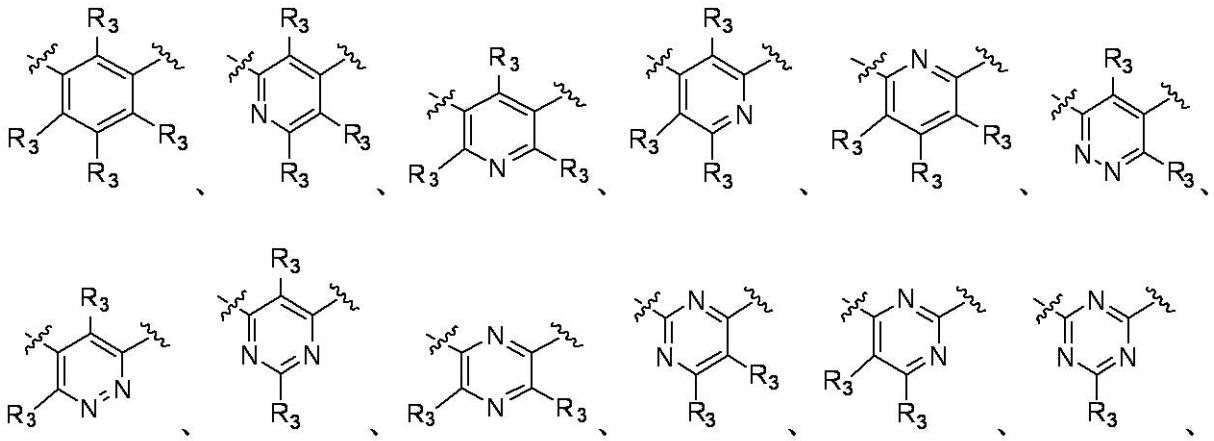
ある実施態様において、構造部分

【化３３７】



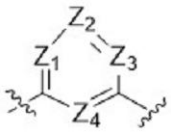
は

【化３３８】



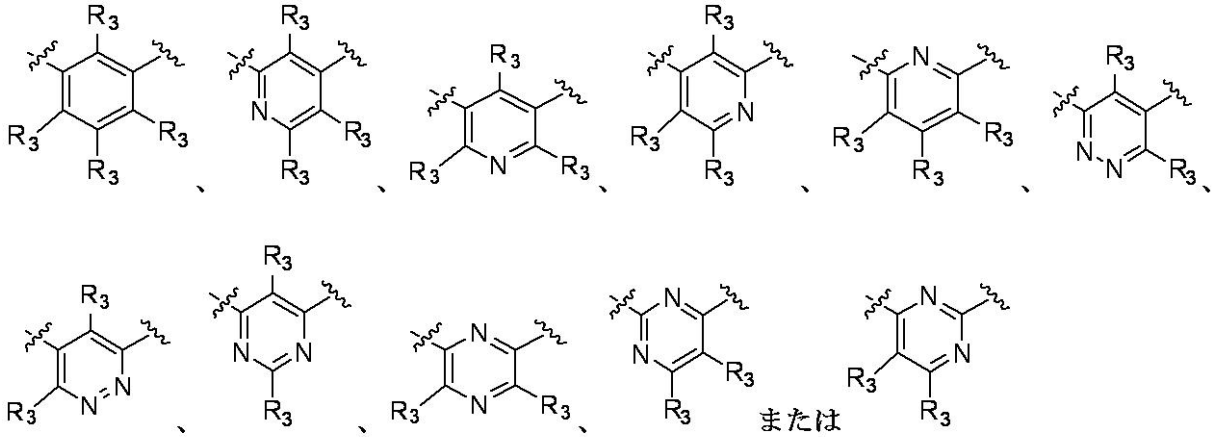
の構造を有する。ある実施態様において、構造部分

【化３３９】



は

【化３４０】

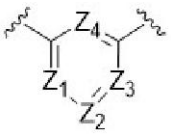


の構造を有する。

【０２３１】

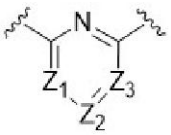
ある実施態様において、構造部分

【化３４１】



は

【化３４２】



の構造を有する。

【０２３２】

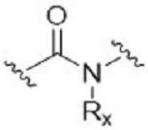
ある実施態様において、構造部分

【化３４３】



は

【化３４４】



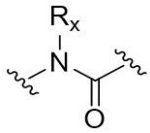
の構造を有する。ある実施態様において、構造部分

【化３４５】



は

【化３４６】



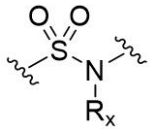
の構造を有する。ある実施態様において、構造部分

【化３４７】



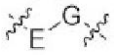
は

【化３４８】



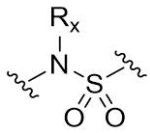
の構造を有する。ある実施態様において、構造部分

【化３４９】



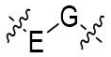
は

【化３５０】



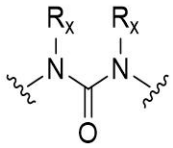
の構造を有する。ある実施態様において、構造部分

【化３５１】



は

【化３５２】



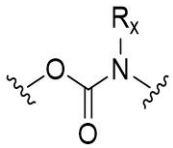
の構造を有する。ある実施態様において、構造部分

【化３５３】



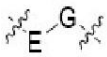
は

【化３５４】



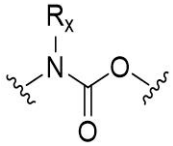
の構造を有する。ある実施態様において、構造部分

【化３５５】



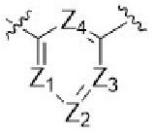
は

【化３５６】



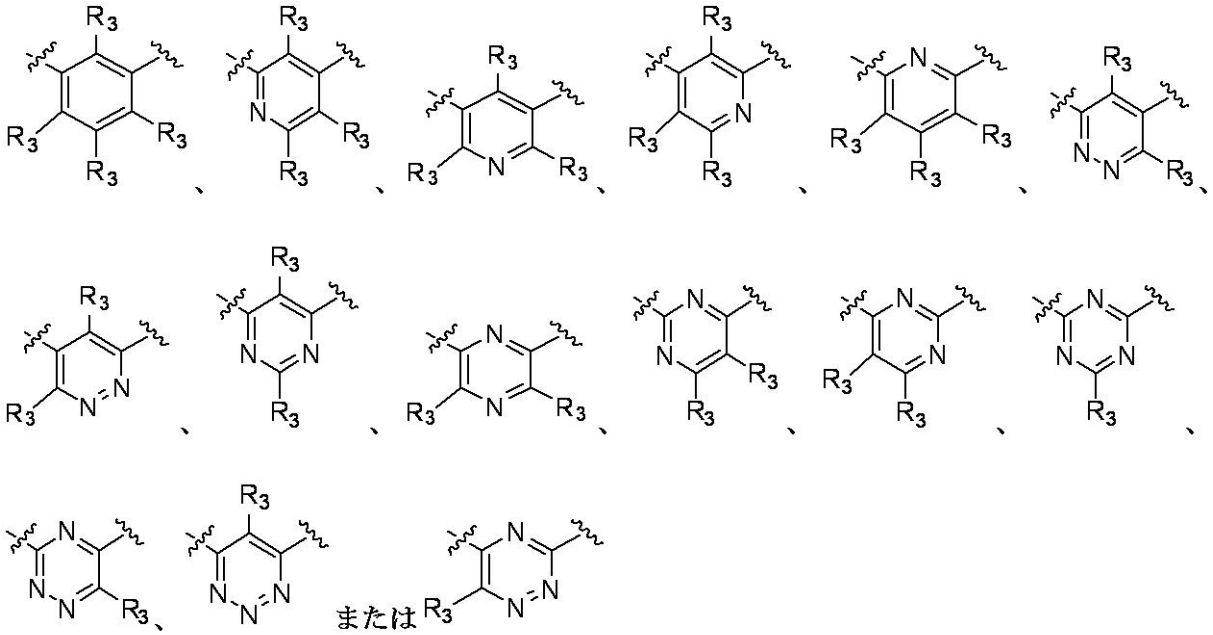
の構造を有する。これらの実施態様において、構造部分

【化３５７】



は

【化３５８】



の構造を有する。

【０２３３】

ある実施態様において、R_xは各場合独立してH、(C_1－C_6)アルキル、(C_3－C_7)シクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであるか；またはR_xおよびY_2、R_xおよびY_3、R_xおよびZ_1またはR_xおよびZ_4は一体となって場合により置換されて

いる５～６員ヘテロ環を形成し。ある実施態様において、R_xは各場合独立してH、(C_1－C_6)アルキル、(C_3－C_7)シクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールである。ある実施態様において、R_xは各場合独立してH、CH_3またはCH_2CH_3である。ある実施態様において、R_xおよびY_2は一体となって場合により置換されている５～６員ヘテロ環を形成し。ある実施態様において、R_xおよびY_3は一体となって場合により置換されている５～６員ヘテロ環を形成し。ある実施態様において、R_xおよびZ_1は一体となって場合により置換されている５～６員ヘテロ環を形成し。ある実施態様において、R_xおよびZ_4は一体となって場合により置換されている５～６員ヘテロ環を形成し。

【０２３４】

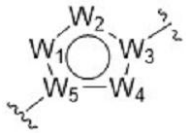
ある実施態様において、構造部分

【化３５９】



は

【化３６０】



の構造を有する。

【０２３５】

ある実施態様において、W_1、W_2、W_3、W_4およびW_5は各々独立して原子価により可能であるCR_6、NまたはNR_6である。ある実施態様において、W_1、W_2、W_3、W_4およびW_5の１個はNまたはNR_6であり、残りは原子価により可能であるCまたはCR_6である。ある実施態様において、W_1、W_2、W_3、W_4およびW_5の２個はNまたはNR_6であり、残りは原子価により可能であるCまたはCR_6である。ある実施態様において、W_1、W_2、W_3、W_4およびW_5の３個はNまたはNR_6であり、２個は原子価により可能であるCまたはCR_6である。ある実施態様において、W_1、W_2、W_3、W_4およびW_5の１個はNであり、残りは原子価により可能であるCまたはCR_6である。ある実施態様において、W_1、W_2、W_3、W_4およびW_5の２個はNであり、残りは原子価により可能であるCまたはCR_6である。ある実施態様において、W_1、W_2、W_3、W_4およびW_5の３個はNであり、２個は原子価により可能であるCまたはCR_6である。

【０２３６】

ある実施態様において、R_6は各場合独立してH、ハロゲン、(C_1－C_6)アルキルおよび(C_1－C_6)ハロアルキルからなる群から選択される。ある実施態様において、R_6は各場合独立してH、F、CH_3およびCH_2CH_3からなる群から選択される。

【０２３７】

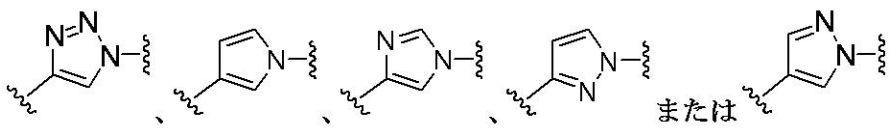
ある実施態様において、構造部分

【化３６１】



は

【化３６２】



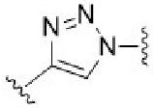
の構造を有する。ある実施態様において、構造部分

【化３６３】



は

【化３６４】

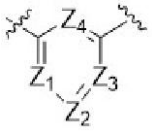


の構造を有する。

【０２３８】

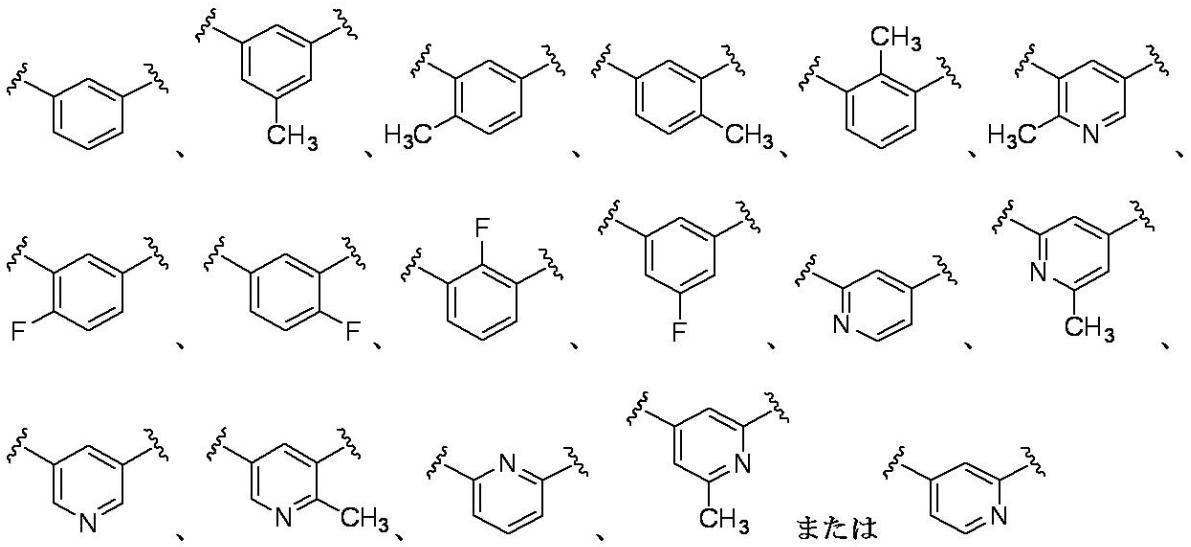
ある実施態様において、構造部分

【化３６５】



は

【化３６６】

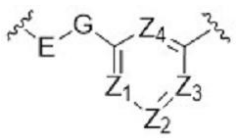


の構造を有する。

【０２３９】

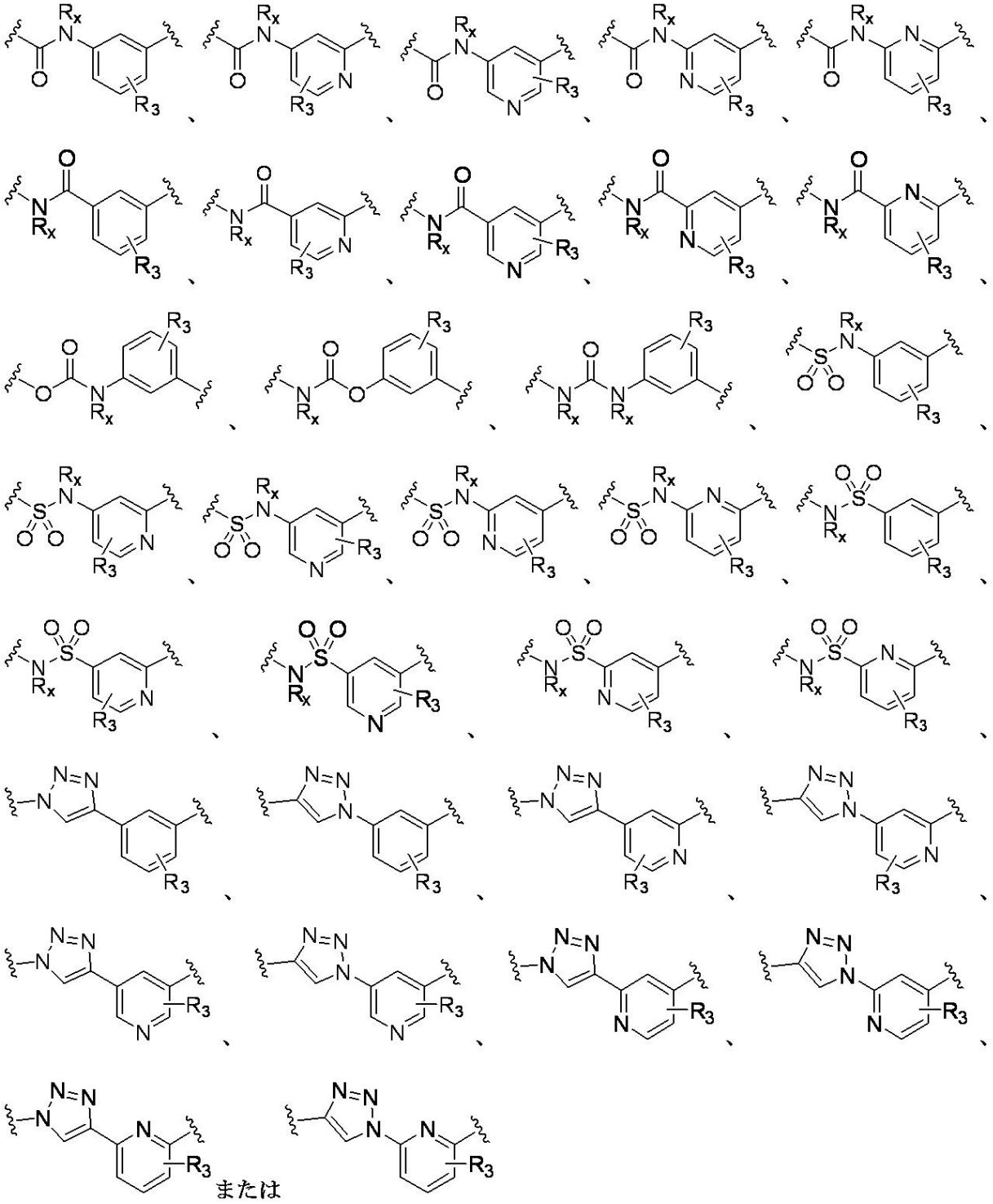
ある実施態様において、構造部分

【化３６７】



は

【化３６８】

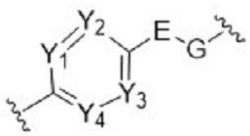


の構造を有する。ある実施態様において、R_3はＨ、CH_3、ＯＨ、ハロゲンまたはNH_2である。ある実施態様において、R_xはＨ、CH_3またはCH_2CH_3である。

【０２４０】

ある実施態様において、構造部分

【化３６９】



は

【化３７０】

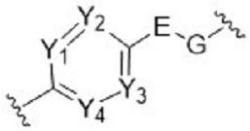


の構造を有し、ここで、ｍは各場合独立して１または２であり、ＪはＣ(Ｒｙ)２であり、Ｒｙは各場合独立してＨ、(Ｃ１－Ｃ６)アルキル、ＯＨ、Ｏ(Ｃ１－Ｃ６)アルキルまたはハロゲンである。ある実施態様において、ｍは１である。ある実施態様において、ｍは２である。ある実施態様において、Ｒｙは各場合独立してＨまたは(Ｃ１－Ｃ６)アルキルである。ある実施態様において、Ｒｙは各場合独立してＯＨ、Ｏ(Ｃ１－Ｃ６)アルキルまたはハロゲンである。ある実施態様において、Ｒｙは各場合Ｈである。

【０２４１】

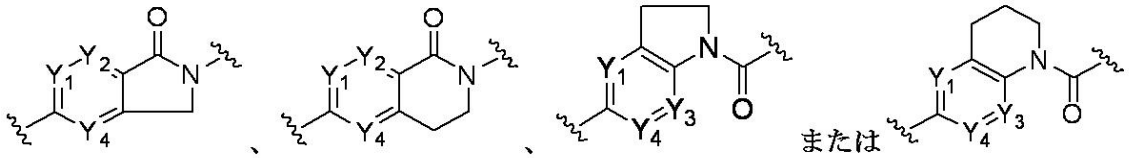
ある実施態様において、構造部分

【化３７１】



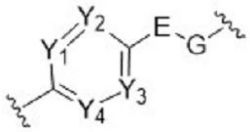
は

【化３７２】



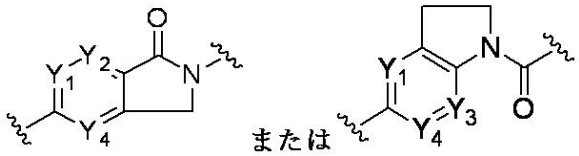
である。ある実施態様において、構造部分

【化３７３】



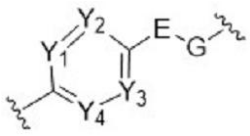
は

【化３７４】



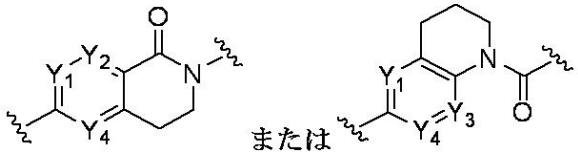
の構造を有する。ある実施態様において、構造部分

【化３７５】



は

【化３７６】

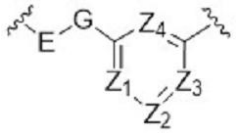


の構造を有する。ある実施態様において、Ｙ１、Ｙ２、Ｙ３およびＹ４は各々独立してＮ、ＣＨ、ＣＣＨ３またはＣＦである。ある実施態様において、Ｙ１、Ｙ２、Ｙ３およびＹ４は各々独立してＮまたはＣＨである。

【０２４２】

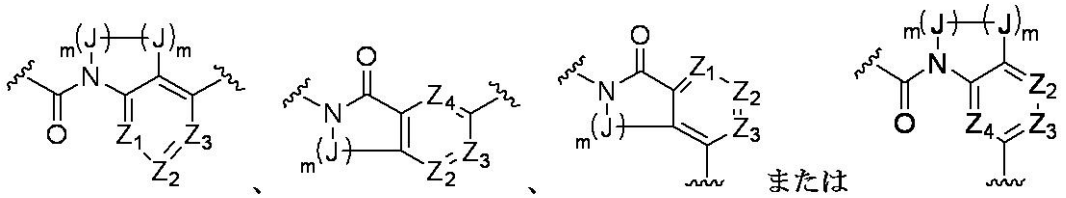
ある実施態様において、構造部分

【化３７７】



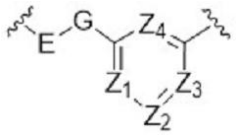
は

【化３７８】



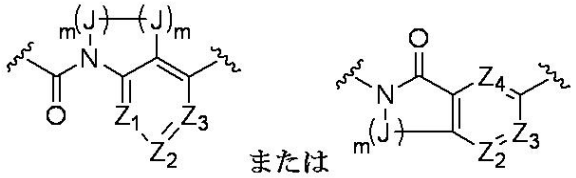
の構造を有する。ある実施態様において、構造部分

【化３７９】



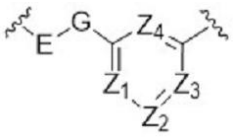
は

【化３８０】



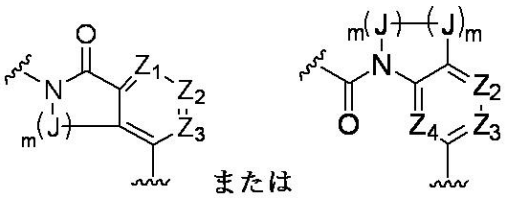
の構造を有する。ある実施態様において、構造部分

【化３８１】



は

【化３８２】

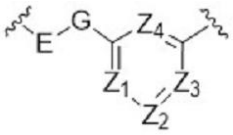


の構造を有する。これらの実施態様において、ｍは各場合独立して１または２であり、Ｊは$C(R_z)_2$であり、R_zは各場合独立してＨ、(C_1-C_6)アルキル、ＯＨ、$O(C_1-C_6)$アルキルまたはハロゲンである。ある実施態様において、ｍは１である。ある実施態様において、ｍは２である。ある実施態様において、R_zは各場合独立してＨまたは(C_1-C_6)アルキルである。ある実施態様において、R_zは各場合独立してＯＨ、$O(C_1-C_6)$アルキルまたはハロゲンである。ある実施態様において、R_zは各場合Ｈである。

【０２４３】

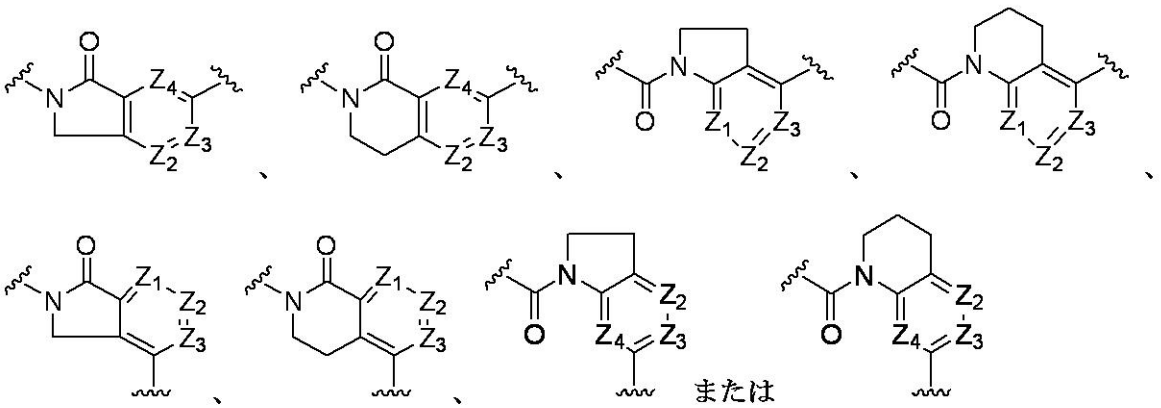
ある実施態様において、構造部分

【化３８３】



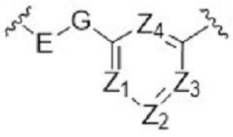
は

【化３８４】



の構造を有する。ある実施態様において、構造部分

【化３８５】



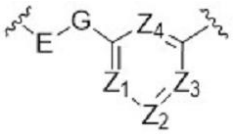
は

【化３８６】



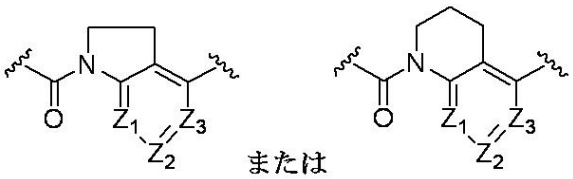
の構造を有する。ある実施態様において、構造部分

【化３８７】



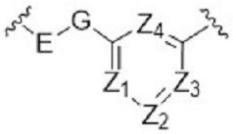
は

【化３８８】



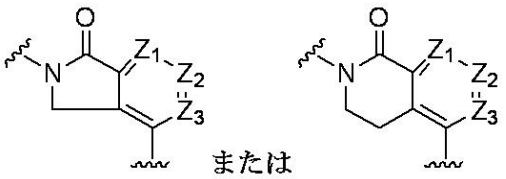
の構造を有する。ある実施態様において、構造部分

【化３８９】



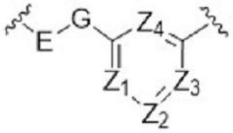
は

【化３９０】



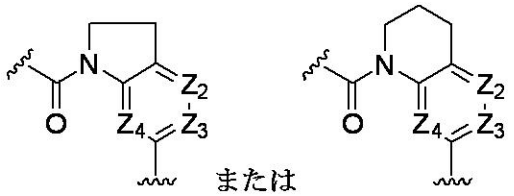
の構造を有する。ある実施態様において、構造部分

【化３９１】



は

【化３９２】



の構造を有する。ある実施態様において、Z_1、Z_2、Z_3およびZ_4は各々独立してN、CH、CCH_3またはCFである。ある実施態様において、Z_1、Z_2、Z_3およびZ_4は各々独立してNまたはCHである。

【０２４４】

ある実施態様において、化合物は式Ｉｂの構造を有する。

【０２４５】

ある実施態様において、TはN(C＝O)R_aまたはNSO_2R_aである。ある実施態様において、TはN(C＝O)MeまたはN(C＝O)Etである。ある実施態様において、T はNSO_2MeまたはNSO_2Etである。ある実施態様において、TはOまたはNR_aである。ある実施態様において、TはOである。ある実施態様において、T はNR_aである。ある実施態様において、TはNHである。ある実施態様において、T はNCH_3またはNCH_2CH_3である。ある実施態様において、T は$NC(R_b)_2OP(=O)(OR_b)_2$である。

【０２４６】

ある実施態様において、UはN(C＝O)R_aまたはNSO_2R_aである。ある実施態様において、UはN(C＝O)MeまたはN(C＝O)Etである。ある実施態様において、U はNSO_2MeまたはNSO_2Etである。ある実施態様において、UはOまたはNR_aである。ある実施態様において、UはOである。ある実施態様において、U はNR_aである。ある実施態様において、UはNHである。ある実施態様において、U はNCH_3またはNCH_2CH_3である。ある実施態様において、U は$NC(R_b)_2OP(=O)(OR_b)_2$である。

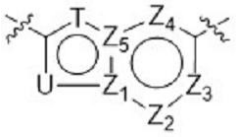
【０２４７】

ある実施態様において、R_bは各場合独立してHまたは(C_1－C_6)アルキルである。ある実施態様において、R_bは各場合独立してH、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、ｓｅｃ－ブチル、イソブチルまたはｔｅｒｔ－ブチルである。ある実施態様において、R_bは各場合独立してHまたはCH_3である。ある実施態様において、R_bは各場合Hである。

【０２４８】

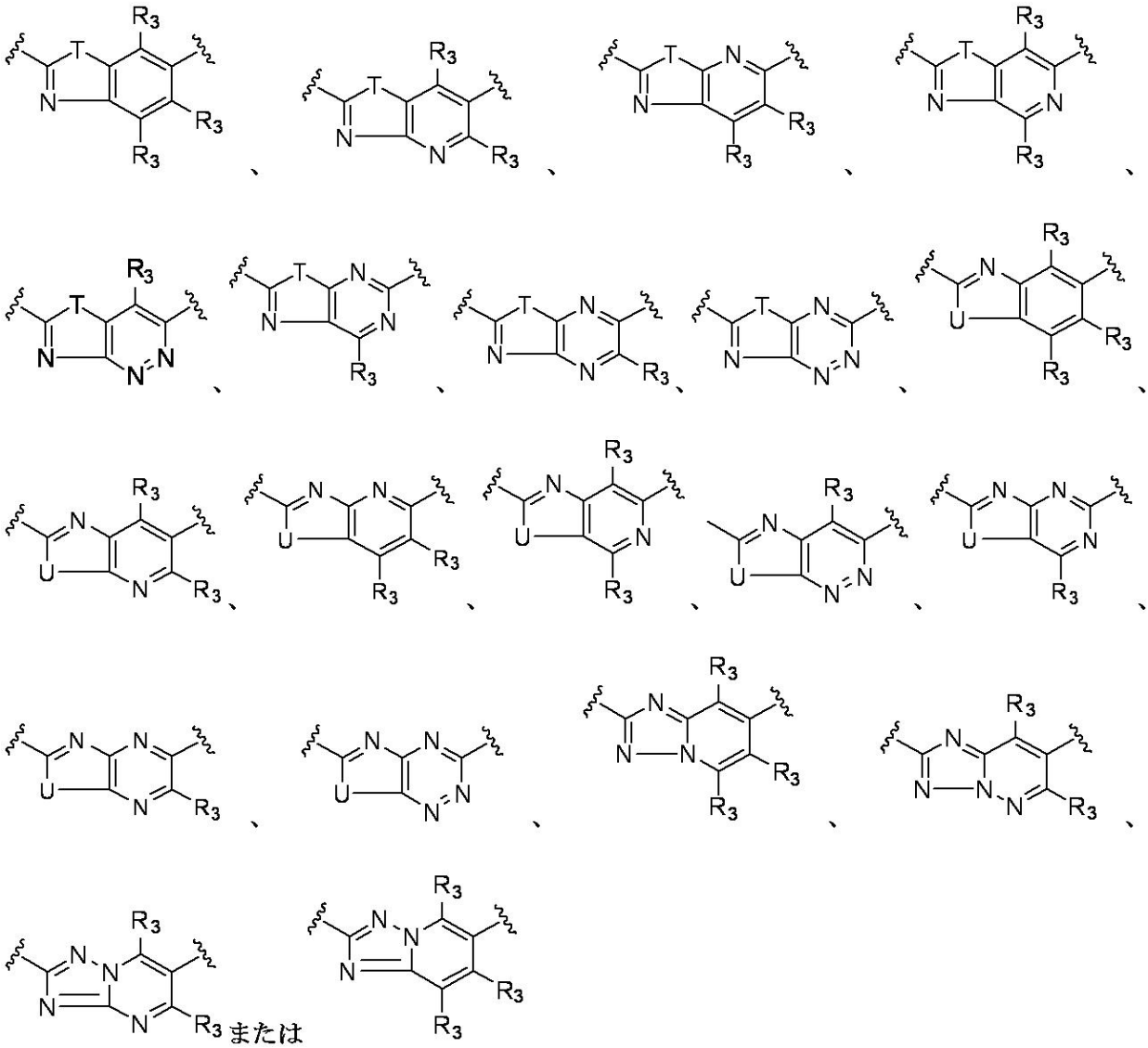
ある実施態様において、構造部分

【化３９３】



は

【化３９４】

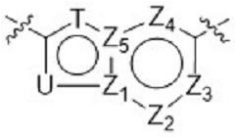


の構造を有し、ここで、ＴおよびＵは各場合独立して原子価により可能であるＯ、Ｎ、ＮＲａ、Ｎ(Ｃ＝Ｏ)Ｒａ、ＮＣ(Ｒｂ)２ＯＰ(＝Ｏ)(ＯＲｂ)２またはＮＳＯ２Ｒａである。

【０２４９】

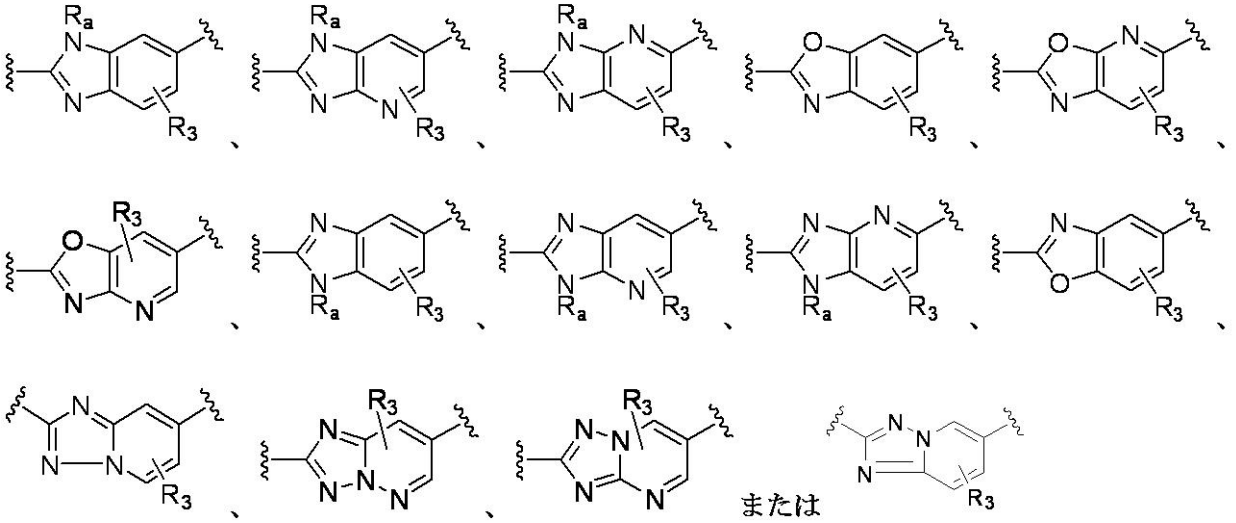
ある実施態様において、構造部分

【化３９５】



は

【化３９６】

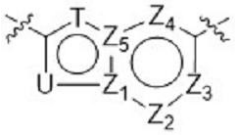


である。ある実施態様において、R_3はH、CH_3、OH、ハロゲンまたはNH_2であり；そしてR_aはH、CH_3またはCH_2CH_3である。

【０２５０】

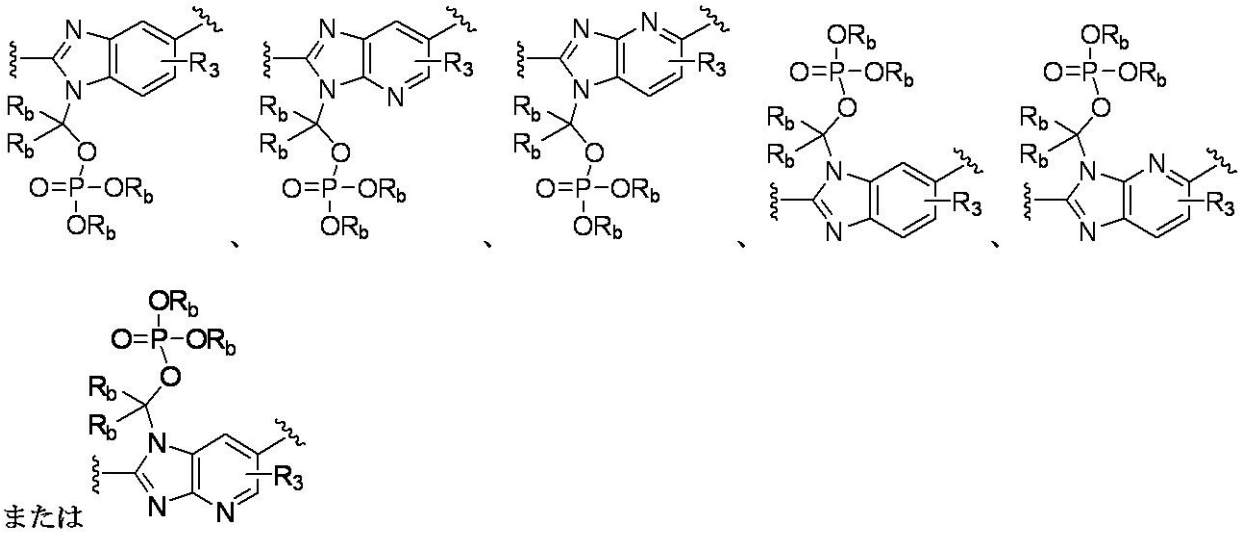
ある実施態様において、構造部分

【化３９７】



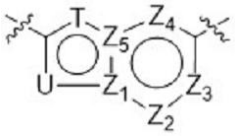
は

【化３９８】



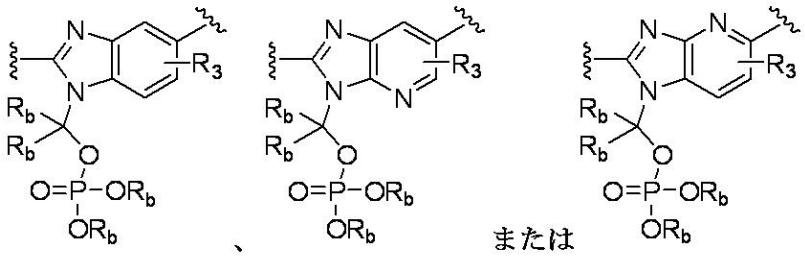
の構造を有する。ある実施態様において、構造部分

【化３９９】



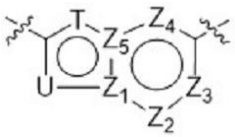
は

【化４００】



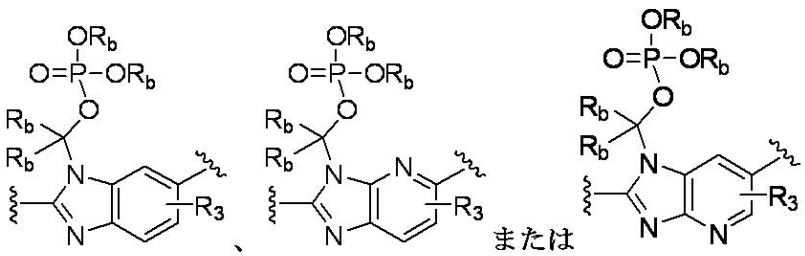
の構造を有する。ある実施態様において、構造部分

【化４０１】



は

【化４０２】



の構造を有する。ある実施態様において、R_bは各場合独立してＨまたはCH_3である。

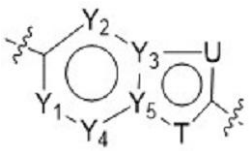
【０２５１】

ある実施態様において、化合物は式Ｉｃの構造を有する。

【０２５２】

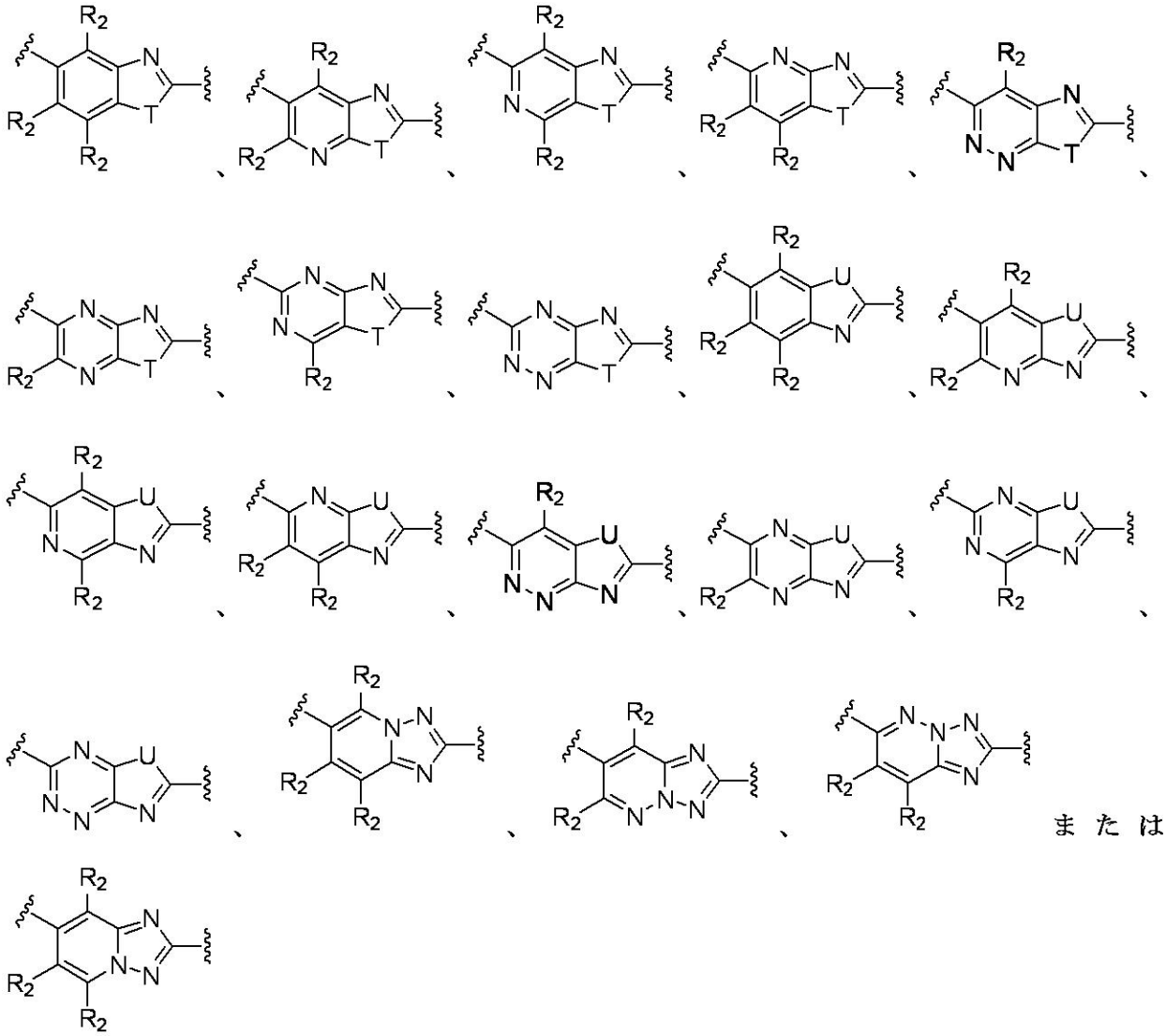
ある実施態様において、構造部分

【化４０３】



は

【化４０４】

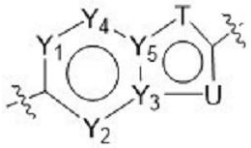


の構造を有し、ここで、ＴおよびＵは各場合独立して原子価により可能であるＯ、Ｎ、ＮＲａ、Ｎ(Ｃ＝Ｏ)Ｒａ、ＮＣ(Ｒｂ)２ＯＰ(＝Ｏ)(ＯＲｂ)２またはＮＳＯ２Ｒａである。

【０２５３】

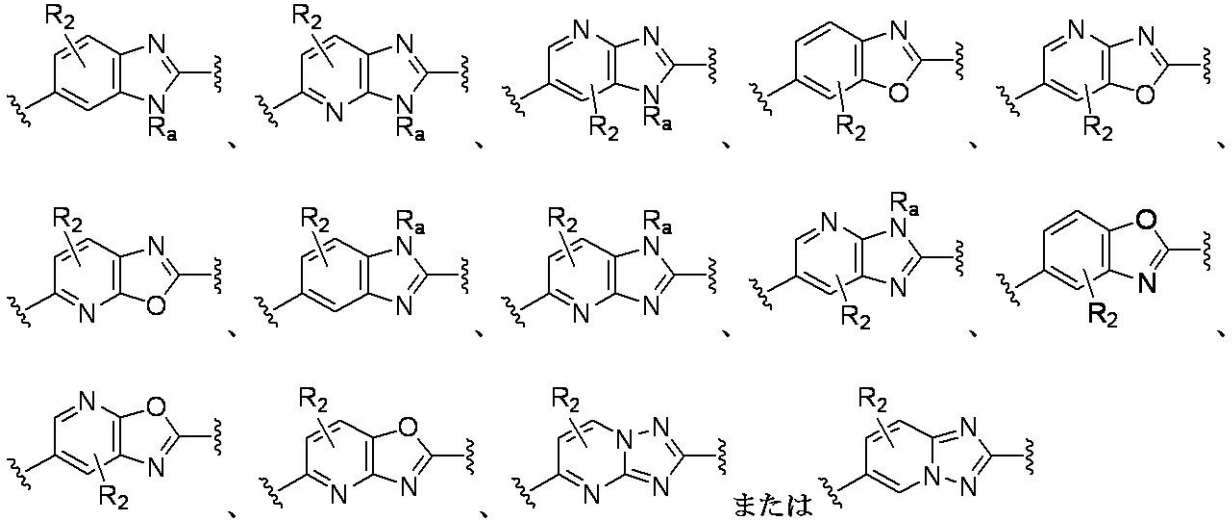
ある実施態様において、構造部分

【化４０５】



は

【化４０６】

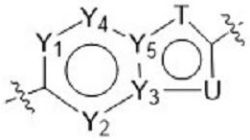


の構造を有し、ここで、R_2はＨ、CH_3、ＯＨ、ハロゲンまたはNH_2であり；そしてR_aはＨ、CH_3またはCH_2CH_3である。ある実施態様において、R_3はＨ、CH_3、ＯＨ、ハロゲンまたはNH_2である。ある実施態様において、R_aはＨ、CH_3またはCH_2CH_3である。

【０２５４】

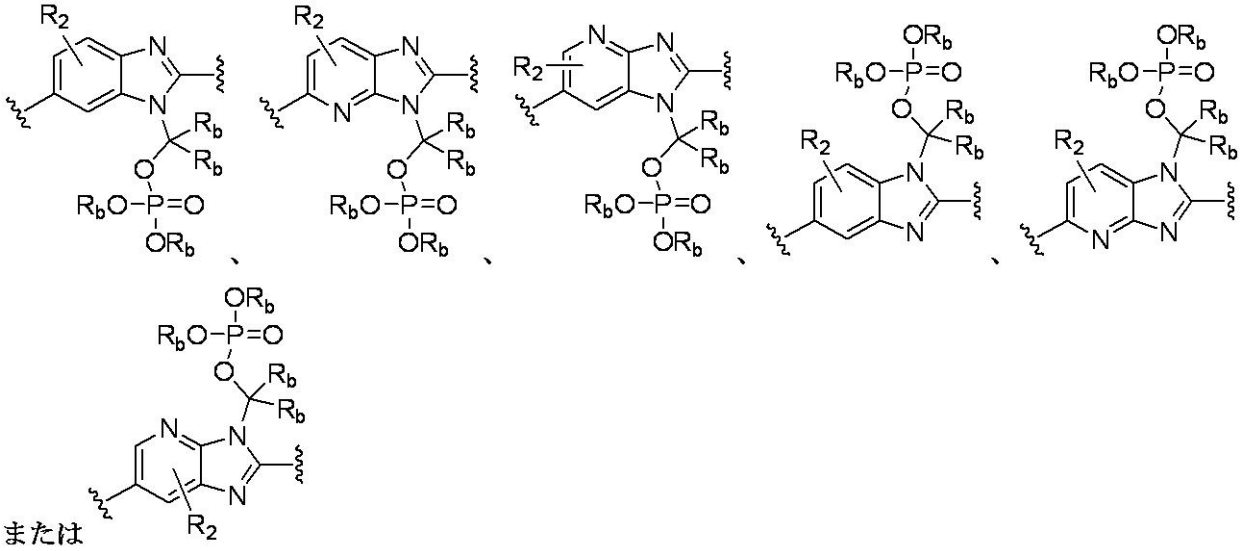
ある実施態様において、構造部分

【化４０７】



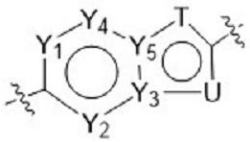
は

【化４０８】



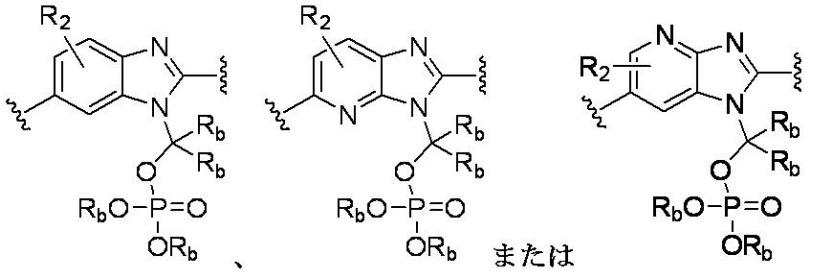
の構造を有し、ここで、R_bは各場合独立してＨまたはCH_3である。ある実施態様において、構造部分

【化４０９】



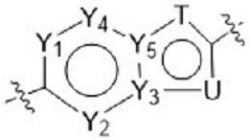
は

【化４１０】



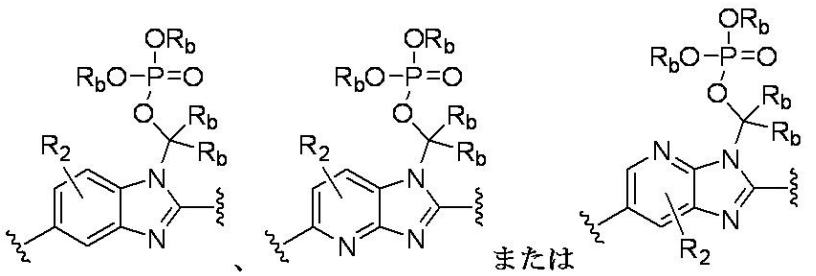
の構造を有し、ここで、R_bは各場合独立してＨまたはCH_3である。ある実施態様において、構造部分

【化４１１】



は

【化４１２】



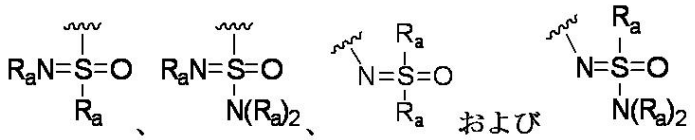
の構造を有し、ここで、R_bは各場合独立してＨまたはCH_3である。

【０２５５】

ある実施態様において、R_3は各場合独立してＨ、Ｄ、ハロゲン、(C_1-C_6)アルキル、(C_1-C_6)ハロアルキル、(C_2-C_6)アルケニル、(C_2-C_6)ハロアルケニル、(C_2-C_6)アルキニル、(C_2-C_6)ハロアルキニル、(C_3-C_7)シクロアルキル、(C_4-C_{10})ビシクロアルキル、(C_3-C_7)ヘテロシクロアルキル、(C_4-C_{10})ヘテロビシクロアルキル、(C_4-C_{10})ヘテロスピロアルキル、ハロゲン化(C_3-C_7)ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、$-OR_a$、$-N(R_a)_2$、$-COR_a$、$-CO_2R_a$、$CON(R_a)_2$、$-CN$、$-NC$、NO_2、N_3、$-SO_2R_a$、$-SO_2N(R_a)_2$および$-N(R_a)SO_2R_a$であるからなる群から選択される。ある実施態様において、R_3は各場合独立して(C_1-C_6)アルキル、(C_1-C_6)ハロアルキル、(C_2-C_6)アルケニル、(C_2-C_6)ハロアルケニル、(C_2-C_6)アルキニル、(C_2-C_6)ハロアルキニル、(C_3-C_7)シクロアルキル、(C_4-C_{10})ビシクロアルキル、(C_3-C_7)ヘテロシクロアルキルおよび(C_4-C_{10})ヘテロビシクロアルキルか

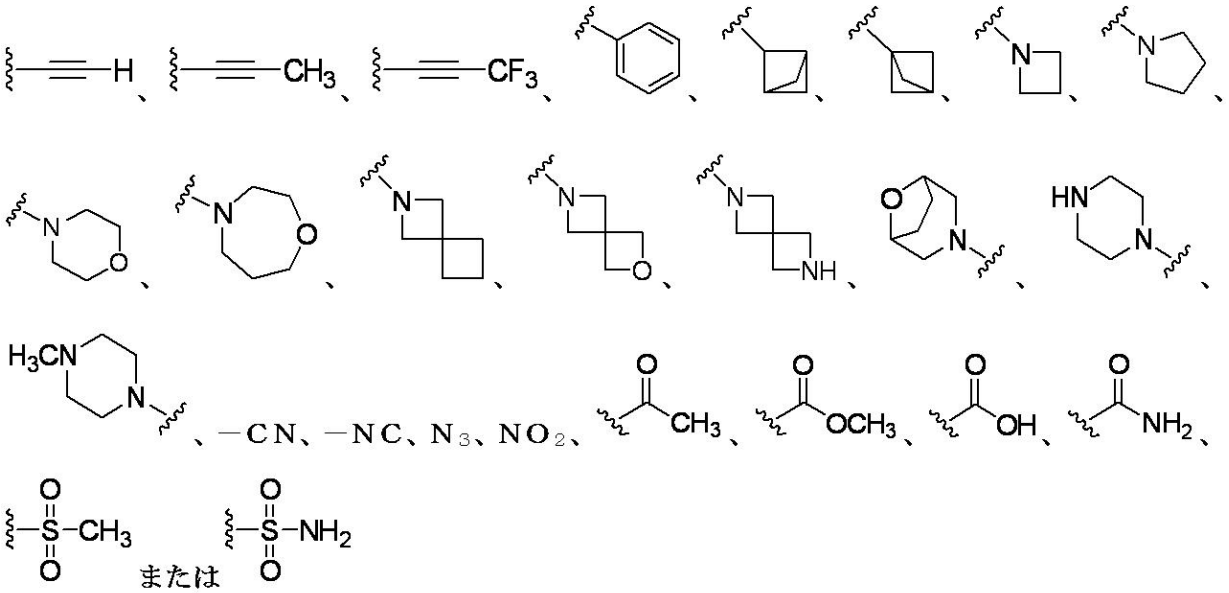
らなる群から選択される。ある実施態様において、R_3は各場合独立して(C_4－C_{10})ヘテロスピロアルキル、ハロゲン化(C_3－C_7)ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から選択される。ある実施態様において、R_3は各場合独立して－OR_a、－SR_a、－$N(R_a)_2$、－COR_a、－CO_2R_a、$CON(R_a)_2$、－CN、－NC、NO_2、N_3、－SO_2R_a、－$SO_2N(R_a)_2$および－$N(R_a)SO_2R_a$からなる群から選択される。ある実施態様において、R_3は各場合独立して

【化４１３】



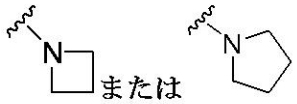
からなる群から選択される。ある実施態様において、R_3は各場合独立してH、D、ハロゲン、OR_a、$N(R_a)_2$、(C_1－C_6)アルキル、(C_3－C_7)ヘテロシクロアルキル、(C_1－C_6)アルキニル、アリール、(C_4－C_{10})ビシクロアルキル、－CN、－NC、N_3、NO_2、COR_a、CO_2R_a、$CON(R_a)_2$、－SO_2R_aまたは－$SO_2N(R_a)_2$である。ある実施態様において、R_3は各場合独立してH、D、ハロゲン、(C_1－C_6)アルキル、(C_3－C_7)ヘテロシクロアルキル、$N(R_a)_2$または－CNである。ある実施態様において、R_3は各場合独立してH、(C_1－C_6)アルキル、(C_1－C_6)アルキニル、アリール、(C_4－C_{10})ビシクロアルキル、－SO_2R_aまたは－$SO_2N(R_a)_2$である。ある実施態様において、R_3は各場合独立してH、D、F、Cl、Br、CH_3、OCH_3、NH_2、$N(CH_3)_2$、

【化４１４】



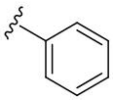
である。ある実施態様において、R_3は各場合独立してH、D、F、CH_3、$N(CH_3)_2$、

【化４１５】



である。

【０２５６】
ある実施態様において、R_3の少なくとも１個はＨ、Ｄまたはハロゲンである。ある実施態様において、R_3の少なくとも１個はＨである。ある実施態様において、R_3の少なくとも１個はＤである。ある実施態様において、R_3の少なくとも１個はＦである。ある実施態様において、R_3の少なくとも１個はCH_3である。ある実施態様において、R_3の少なくとも１個はOCH_3である。ある実施態様において、R_3の少なくとも１個はNH_2である。ある実施態様において、R_3の少なくとも１個は$N(CH_3)_2$である。ある実施態様において、R_3の少なくとも１個は
【化４１６】



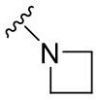
である。ある実施態様において、R_3の少なくとも１個は
【化４１７】



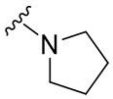
である。ある実施態様において、R_3の少なくとも１個は
【化４１８】



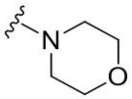
である。ある実施態様において、R_3の少なくとも１個は
【化４１９】



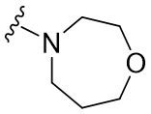
である。ある実施態様において、R_3の少なくとも１個は
【化４２０】



である。ある実施態様において、R_3の少なくとも１個は
【化４２１】

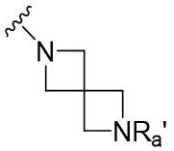


である。ある実施態様において、R_3の少なくとも１個は
【化４２２】



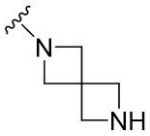
である。ある実施態様において、R_3の少なくとも１個は

【化４２３】



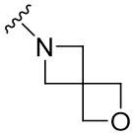
であり、ここで、Ｒａ’はＨまたは(Ｃ１－Ｃ６)アルキルである。ある実施態様において、Ｒ３の少なくとも１個は

【化４２４】



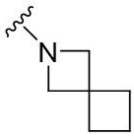
である。ある実施態様において、Ｒ３の少なくとも１個は

【化４２５】



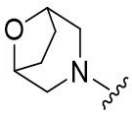
である。ある実施態様において、Ｒ３の少なくとも１個は

【化４２６】



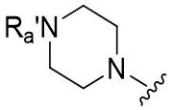
である。ある実施態様において、Ｒ３の少なくとも１個は

【化４２７】



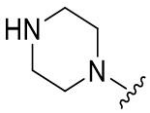
である。ある実施態様において、Ｒ３の少なくとも１個は

【化４２８】



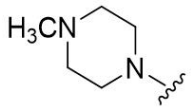
であり、ここで、Ｒａ’はＨまたは(Ｃ１－Ｃ６)アルキルである。ある実施態様において、Ｒ３の少なくとも１個は

【化４２９】

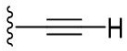


である。ある実施態様において、Ｒ３の少なくとも１個は

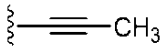
【化４３０】



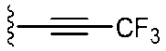
である。ある実施態様において、Ｒ３の少なくとも１個は
【化４３１】



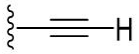
、
【化４３２】



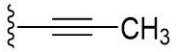
または
【化４３３】



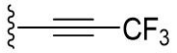
である。ある実施態様において、Ｒ３の少なくとも１個は
【化４３４】



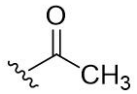
である。ある実施態様において、Ｒ３の少なくとも１個は
【化４３５】



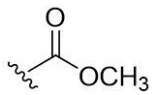
である。ある実施態様において、Ｒ３の少なくとも１個は
【化４３６】



である。ある実施態様において、Ｒ３の少なくとも１個は－ＣＮである。ある実施態様において、Ｒ３の少なくとも１個は－ＮＣである。ある実施態様において、Ｒ３の少なくとも１個は
【化４３７】

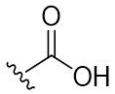


である。ある実施態様において、Ｒ３の少なくとも１個は
【化４３８】



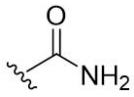
である。ある実施態様において、Ｒ３の少なくとも１個は

【化４３９】



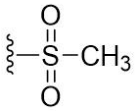
である。ある実施態様において、R_3の少なくとも１個は

【化４４０】



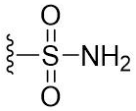
である。ある実施態様において、R_3の少なくとも１個はNO_2である。ある実施態様において、R_3の少なくとも１個はN_3である。ある実施態様において、R_3の少なくとも１個は

【化４４１】



である。ある実施態様において、R_3の少なくとも１個は

【化４４２】



である。

【０２５７】

ある実施態様において、R_3は各場合独立してH、ハロゲン、(C_1-C_6)アルキル、(C_1-C_6)ハロアルキル、$-N(R_a)_2$、NO_2および$-OR_a$からなる群から選択される。ある実施態様において、R_3の少なくとも１個はH、CH_3、OH、NH_2またはハロゲンである。ある実施態様において、R_3の少なくとも１個はHまたはCH_3である。ある実施態様において、R_3の少なくとも１個はOHまたはNH_2である。ある実施態様において、R_3の少なくとも１個はハロゲンである。ある実施態様において、R_3の少なくとも１個はHである。ある実施態様において、R_3の少なくとも１個はCF_3である。ある実施態様において、R_3はHまたはCH_3である。

【０２５８】

ある実施態様において、Vは不在である、OまたはNR_a。ある実施態様において、Vは不在である。ある実施態様において、VはOである。ある実施態様において、V はNR_aである。ある実施態様において、VはNHである。ある実施態様において、V はNCH_3またはNCH_2CH_3である。

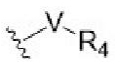
【０２５９】

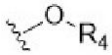
ある実施態様において、V は$N(C=O)R_a$またはNSO_2R_aである。ある実施態様において、V は$N(C=O)H$である。ある実施態様において、V は$N(C=O)CH_3$または$N(C=O)CH_2CH_3$である。ある実施態様において、V はNSO_2Hである。ある実施態様において、V はNSO_2CH_3または$NSO_2CH_2CH_3$である。

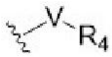
【０２６０】

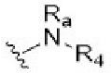
ある実施態様において、構造部分

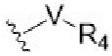
【化４４３】

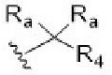


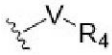
は
【化４４４】


の構造を有する。ある実施態様において、構造部分
【化４４５】


は
【化４４６】


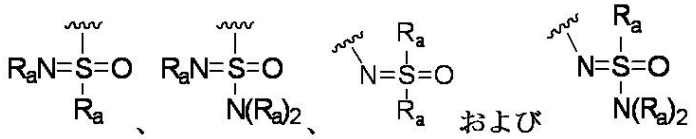
の構造を有する。ある実施態様において、構造部分
【化４４７】


は
【化４４８】


の構造を有する。
【０２６１】
ある実施態様において、構造部分
【化４４９】


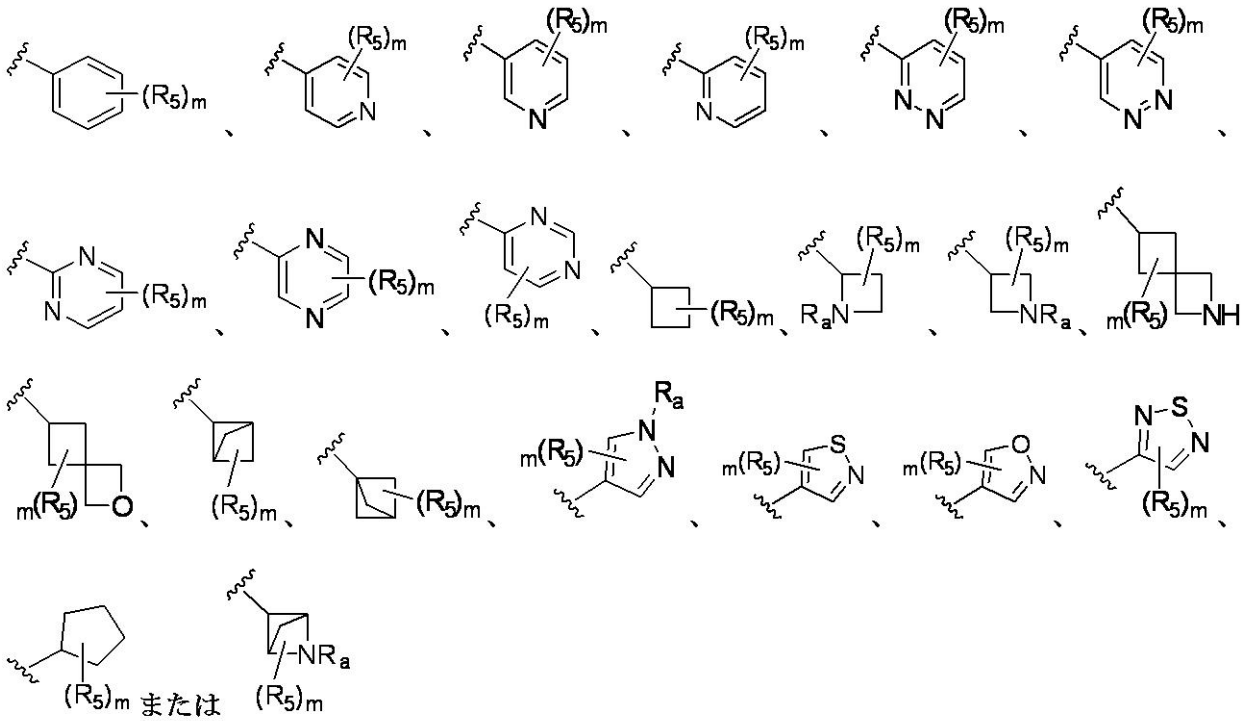
のＶおよびＲ４は、一体となって(Ｃ４－Ｃ１０)ヘテロスピロアルキルを形成する。
【０２６２】
ある実施態様において、Ｒ４は(Ｃ１－Ｃ６)アルキル、(Ｃ３－Ｃ７)シクロアルキル、(Ｃ４－Ｃ１０)ビシクロアルキル、(Ｃ３－Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、(Ｃ４－Ｃ１０)ヘテロビシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から選択され、各々場合により１以上のＲ５で置換されている。ある実施態様において、Ｒ４は０個、１個、２個、３個、４個、５個または６個のＲ５置換基により置換され、ここで、各Ｒ５は独立してＨ、ハロゲン、(Ｃ１－Ｃ６)アルキル、(Ｃ１－Ｃ６)ハロアルキル、(Ｃ２－Ｃ６)アルケニル、(Ｃ２－Ｃ６)ハロアルケニル、(Ｃ２－Ｃ６)アルキニル、(Ｃ２－Ｃ６)ハロアルキニル、(Ｃ３－Ｃ７)シクロアルキル、(Ｃ４－Ｃ１０)ビシクロアルキル、(Ｃ３－Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、(Ｃ４－Ｃ１０)ヘテロビシクロアルキル、(Ｃ４－Ｃ１０)ヘテロスピロアルキル、ハロゲン化(Ｃ３－Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、－ＯＲａ、－ＳＲａ、－Ｎ(Ｒａ)２、Ｎ(Ｒａ)ＣＯＲａ、－ＣＯＲａ、－ＣＯ２Ｒａ、ＣＯＮ(Ｒａ)２、－ＣＮ、－ＮＣ、ＮＯ２、Ｎ３、－ＳＯ２Ｒａ、－ＳＯ２Ｎ(Ｒａ)２、－Ｎ(Ｒａ)ＳＯ２Ｒａ、

【化４５０】



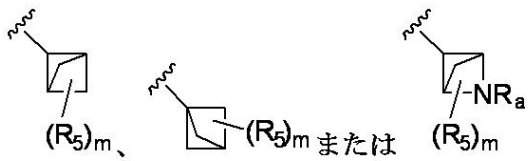
からなる群から選択される。ある実施態様において、Ｒ４は

【化４５１】



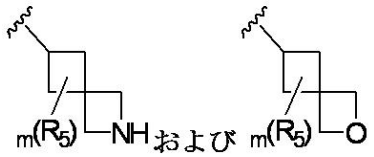
であり、ここで、

【化４５２】



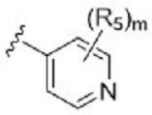
において、Ｒ５は、橋頭炭素を含むビシクロアルキルまたはヘテロビシクロアルキルのどの位置に結合してもよく、ここで、

【化４５３】

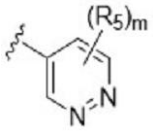


において、Ｒ５は何れかの環の利用可能などの位置に結合してもよい。ある実施態様において、Ｒ４は

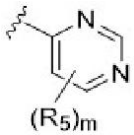
【化４５４】



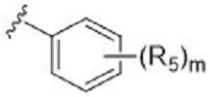
である。ある実施態様において、Ｒ４は
【化４５５】



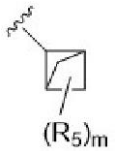
である。ある実施態様において、Ｒ４は
【化４５６】



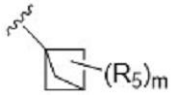
である。ある実施態様において、Ｒ４は
【化４５７】



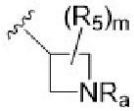
である。ある実施態様において、Ｒ４は
【化４５８】



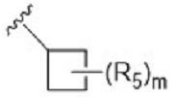
である。ある実施態様において、Ｒ４は
【化４５９】



である。ある実施態様において、Ｒ４は
【化４６０】



である。ある実施態様において、Ｒ４は
【化４６１】

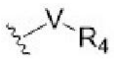


である。ある実施態様において、ｍは０～３の整数である。ある実施態様において、ｍは０である。ある実施態様において、ｍは１である。ある実施態様において、ｍは２である。ある実施態様において、ｍは３である。

【０２６３】

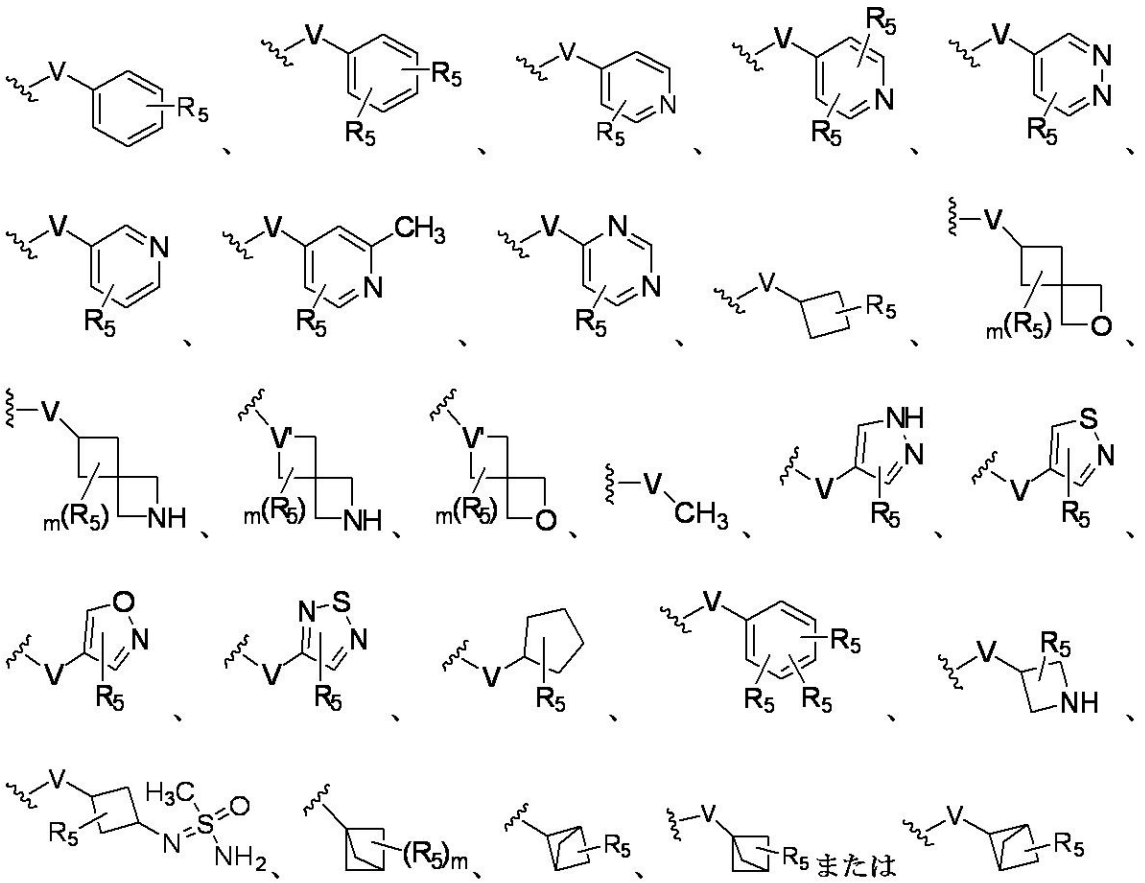
ある実施態様において、構造部分

【化４６２】



は

【化４６３】



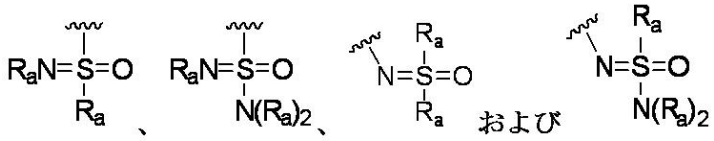
の構造を有する。ある実施態様において、ＶはＣ(Ｒａ)２、Ｏ、ＮＲａ、Ｎ(Ｃ＝Ｏ)ＲａまたはNSO_2R_aである。ある実施態様において、Ｖ’はCR_aまたはＮである。

【０２６４】

ある実施態様において、R_5は各場合独立してＨ、Ｄ、ハロゲン、(Ｃ１－Ｃ６)アルキル、(Ｃ１－Ｃ６)ハロアルキル、(Ｃ２－Ｃ６)アルケニル、(Ｃ２－Ｃ６)ハロアルケニル、(Ｃ２－Ｃ６)アルキニル、(Ｃ２－Ｃ６)ハロアルキニル、(Ｃ３－Ｃ７)シクロアルキル、(Ｃ４－Ｃ１０)ビシクロアルキル、(Ｃ３－Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、(Ｃ４－Ｃ１０)ヘテロビシクロアルキル、(Ｃ４－Ｃ１０)ヘテロスピロアルキル、ハロゲン化(Ｃ３－Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、－ＯＲａ、－Ｎ(Ｒａ)２、－ＣＯＲａ、－ＣＯ２Ｒａ、Ｎ(Ｒａ)ＣＯＲａ、ＣＯＮ(Ｒａ)２、－ＣＮ、－ＮＣ、NO_2、N_3、$-SO_2R_a$、$-SO_2N(R_a)_2$および－Ｎ(Ｒａ)SO_2R_aからなる群から選択される。ある実施態様において、R_5は各場合独立して(Ｃ１－Ｃ６)アルキル、(Ｃ１－Ｃ６)ハロアルキル、(Ｃ２－Ｃ６)アルケニル、(Ｃ２－Ｃ６)ハロアルケニル、(Ｃ２－Ｃ６)アルキニル、(Ｃ２－Ｃ６)ハロアルキニル、(Ｃ３－Ｃ７)シクロアルキル、(Ｃ４－Ｃ１０)ビシ

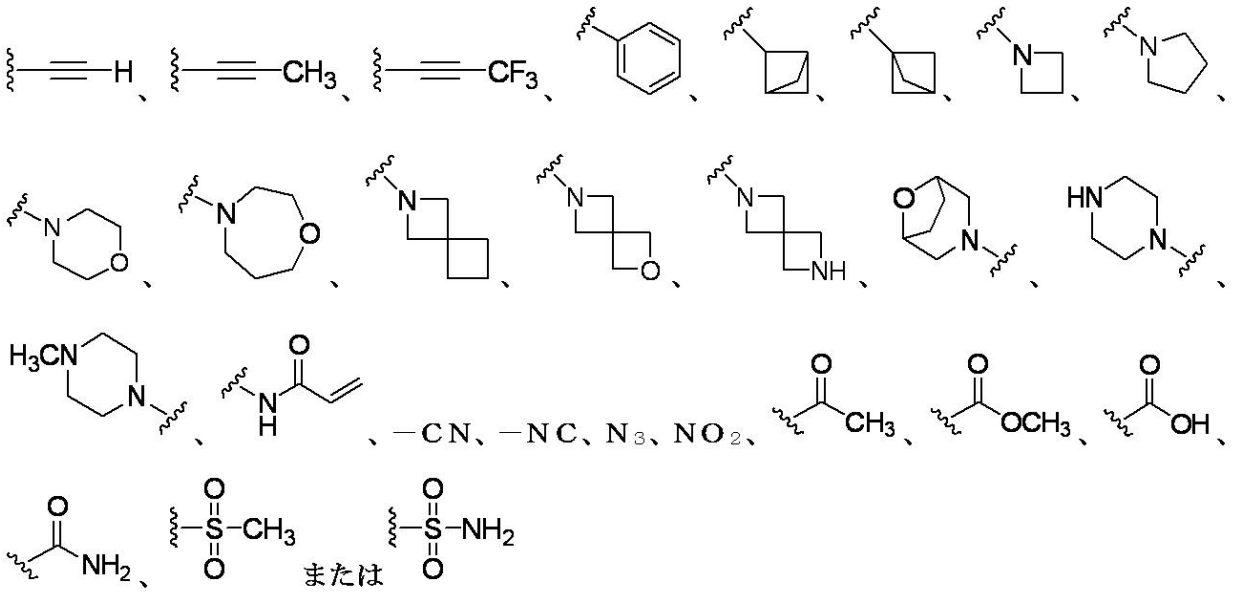
クロアルキル、(Ｃ３－Ｃ７)ヘテロシクロアルキルおよび(Ｃ４－Ｃ１０)ヘテロビシクロアルキルからなる群から選択される。ある実施態様において、Ｒ５は各場合独立して(Ｃ４－Ｃ１０)ヘテロスピロアルキル、ハロゲン化(Ｃ３－Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から選択される。ある実施態様において、Ｒ５は各場合独立して－ＯＲａ、－ＳＲａ、－Ｎ(Ｒａ)２、－ＣＯＲａ、－ＣＯ２Ｒａ、ＣＯＮ(Ｒａ)２、－ＣＮ、－ＮＣ、ＮＯ２、Ｎ３、－ＳＯ２Ｒａ、Ｎ(Ｒａ)ＣＯＲａ、－ＳＯ２Ｎ(Ｒａ)２および－Ｎ(Ｒａ)ＳＯ２Ｒａからなる群から選択される。ある実施態様において、Ｒ５は各場合独立して

【化４６４】



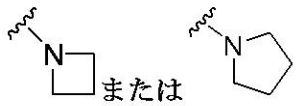
からなる群から選択される。ある実施態様において、Ｒ５は各場合独立してＨ、Ｄ、ハロゲン、ＯＲａ、Ｎ(Ｒａ)２、(Ｃ１－Ｃ６)アルキル、(Ｃ３－Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、(Ｃ１－Ｃ６)アルキニル、アリール、(Ｃ４－Ｃ１０)ビシクロアルキル、－ＣＮ、－ＮＣ、Ｎ３、ＮＯ２、ＣＯＮ(Ｒａ)２、－ＳＯ２Ｒａ、Ｎ(Ｒａ)ＣＯＲａまたは－ＳＯ２Ｎ(Ｒａ)２である。ある実施態様において、Ｒ５は各場合独立してＨ、Ｄ、ハロゲン、(Ｃ１－Ｃ６)アルキル、(Ｃ３－Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、Ｎ(Ｒａ)２、Ｎ(Ｒａ)ＣＯＲａまたは－ＣＮである。ある実施態様において、Ｒ５は各場合独立してＨ、(Ｃ１－Ｃ６)アルキル、(Ｃ１－Ｃ６)アルキニル、アリール、(Ｃ４－Ｃ１０)ビシクロアルキル、－ＳＯ２Ｒａまたは－ＳＯ２Ｎ(Ｒａ)２である。ある実施態様において、Ｒ５は各場合独立してＨ、Ｄ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、ＣＨ３、ＣＦ３、ＯＣＨ３、ＮＨ２、Ｎ(ＣＨ３)２、

【化４６５】



である。ある実施態様において、Ｒ５は各場合独立してＨ、Ｄ、Ｆ、ＣＨ３、Ｎ(ＣＨ３)２、

【化４６６】

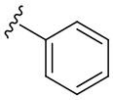


である。

【０２６５】

ある実施態様において、R_5の少なくとも１個はＨ、Ｄまたはハロゲンである。ある実施態様において、R_5の少なくとも１個はＨである。ある実施態様において、R_5の少なくとも１個はＤである。ある実施態様において、R_5の少なくとも１個はＦである。ある実施態様において、R_5の少なくとも１個はCH_3である。ある実施態様において、R_5の少なくとも１個はOCH_3である。ある実施態様において、R_5の少なくとも１個はNH_2である。ある実施態様において、R_5の少なくとも１個は$N(CH_3)_2$である。ある実施態様において、R_5の少なくとも１個は

【化４６７】



である。ある実施態様において、R_5の少なくとも１個は

【化４６８】



である。ある実施態様において、R_5の少なくとも１個は

【化４６９】



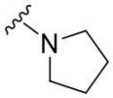
である。ある実施態様において、R_5の少なくとも１個は

【化４７０】



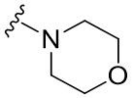
である。ある実施態様において、R_5の少なくとも１個は

【化４７１】



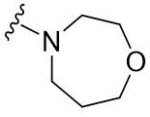
である。ある実施態様において、R_5の少なくとも１個は

【化４７２】

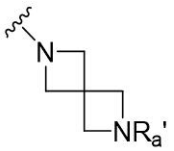


である。ある実施態様において、R_5の少なくとも１個は

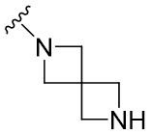
【化４７３】



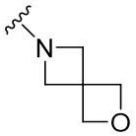
である。ある実施態様において、R_5の少なくとも１個は
【化４７４】



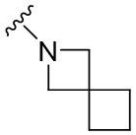
であり、ここで、R_a’はＨまたは(C_1－C_6)アルキルである。ある実施態様において、R_5の少なくとも１個は
【化４７５】



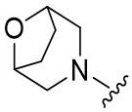
である。ある実施態様において、R_5の少なくとも１個は
【化４７６】



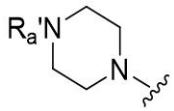
である。ある実施態様において、R_5の少なくとも１個は
【化４７７】



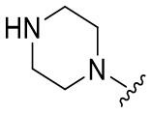
である。ある実施態様において、R_5の少なくとも１個は
【化４７８】



である。ある実施態様において、R_5の少なくとも１個は
【化４７９】

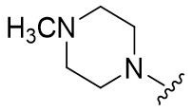


、ここで、R_a’はＨまたは(C_1－C_6)アルキルであるである。ある実施態様において、R_5の少なくとも１個は
【化４８０】



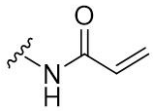
である。ある実施態様において、R_5の少なくとも１個は

【化４８１】



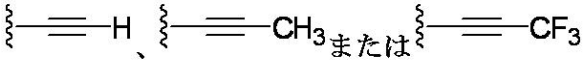
である。ある実施態様において、R_5の少なくとも１個は

【化４８２】



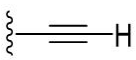
である。ある実施態様において、R_5の少なくとも１個は

【化４８３】



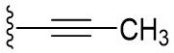
である。ある実施態様において、R_5の少なくとも１個は

【化４８４】



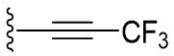
である。ある実施態様において、R_5の少なくとも１個は

【化４８５】



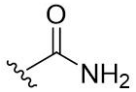
である。ある実施態様において、R_5の少なくとも１個は

【化４８６】



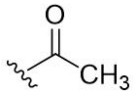
である。ある実施態様において、R_5の少なくとも１個は－ＣＮである。ある実施態様において、R_5の少なくとも１個は－ＮＣである。ある実施態様において、R_5の少なくとも１個は

【化４８７】



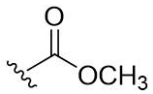
である。ある実施態様において、R_5の少なくとも１個は

【化４８８】



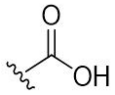
である。ある実施態様において、R_5の少なくとも１個は

【化４８９】



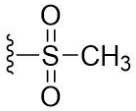
である。ある実施態様において、R_5の少なくとも１個は

【化４９０】



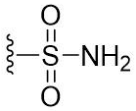
である。ある実施態様において、R_5の少なくとも１個はNO_2である。ある実施態様において、R_5の少なくとも１個はN_3である。ある実施態様において、R_5の少なくとも１個は

【化４９１】



である。ある実施態様において、R_5の少なくとも１個は

【化４９２】

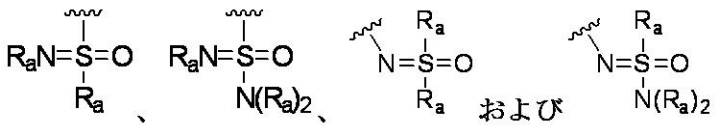


である。

【０２６６】

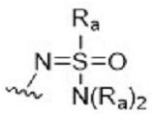
ある実施態様において、R_5は各場合独立してハロゲン、(C_1-C_6)アルキル、(C_1-C_6)ハロアルキル、OR_a、$-N(R_a)_2$、$-COR_a$、$-CO_2R_a$、$CON(R_a)_2$、$N(R_a)COR_a$、$-CN$、NO_2、$-SO_2R_a$、$-SO_2N(R_a)_2$、$-N(R_a)SO_2R_a$、

【化４９３】



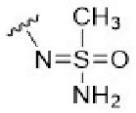
からなる群から選択される。ある実施態様において、R_5の少なくとも１個は(C_1-C_6)アルキル、ハロゲン、OH、NH_2または

【化４９４】



である。ある実施態様において、R_5の少なくとも１個はCH_3、ハロゲン、OHまたはNH_2である。ある実施態様において、R_5の少なくとも１個はOHである。ある実施態様において、R_5の少なくとも１個はCH_3である。ある実施態様において、R_5の少なくとも１個は

【化４９５】



である。

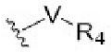
【０２６７】

ここに記載する実施態様の何れかにおいて、R_aは各場合Ｈ、(C_1－C_6)アルキル、(C_2－C_6)アルケニル、(C_3－C_7)シクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールである。ここに記載する実施態様の何れかにおいて、R_aの少なくとも１個はアリールまたはヘテロアリールである。ここに記載する実施態様の何れかにおいて、R_aは各場合独立してR_aであるかまたは２個のR_aは一体となって場合によりハロゲンまたは(C_1－C_6)アルキルで置換されている５員または６員環を形成する。ある実施態様において、R_aは各場合独立してＨまたは(C_1－C_6)アルキルである。ある実施態様において、R_aは各場合独立して(C_2－C_6)アルケニルである。ある実施態様において、R_aは各場合独立してＨ、CH_3またはCH_2CH_3である。ある実施態様において、R_aの少なくとも１個はＨまたはCH_3である。ある実施態様において、R_aは各場合Ｈである。ある実施態様において、R_aは各場合CH_3である。ある実施態様において、R_aの少なくとも１個は場合によりハロゲンまたは(C_1－C_6)アルキルで置換されている(C_3－C_7)シクロアルキルである。ある実施態様において、R_aの少なくとも１個は場合によりハロゲンまたは(C_1－C_6)アルキルで置換されているシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシルである。

【０２６８】

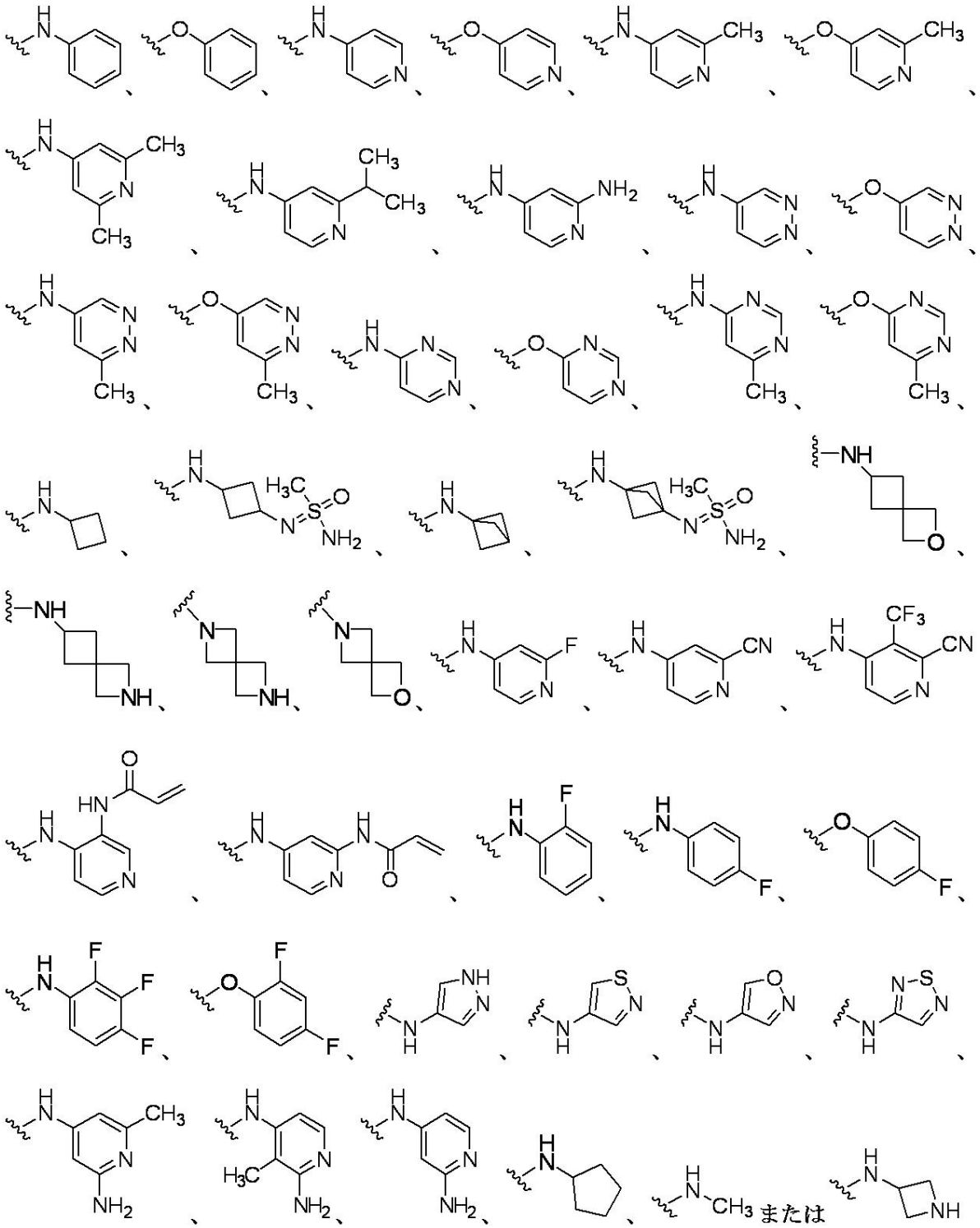
ある実施態様において、構造部分

【化４９６】



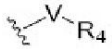
は

【化４９７】



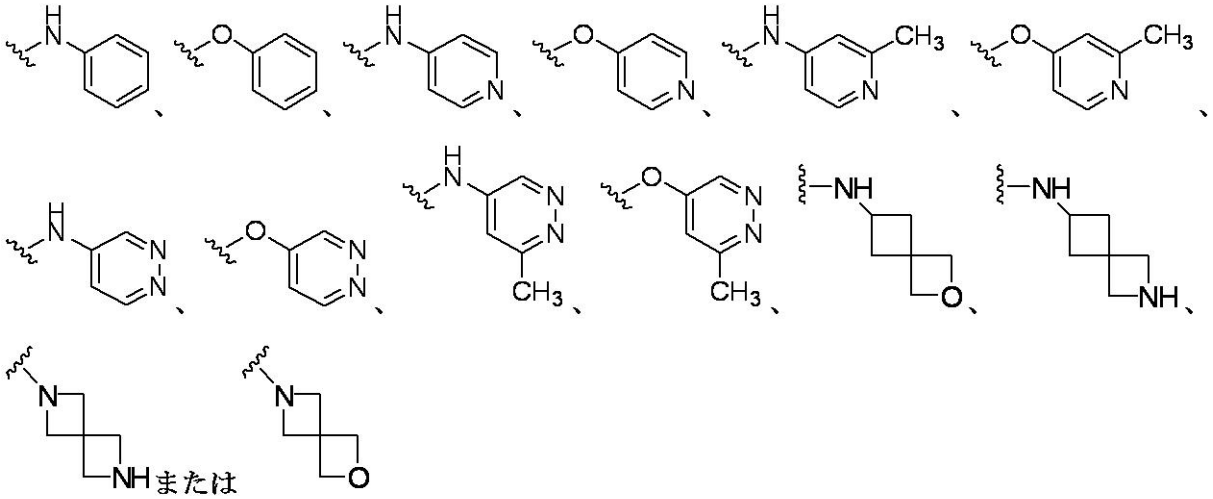
の構造を有する。ある実施態様において、構造部分

【化４９８】



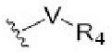
は

【化４９９】



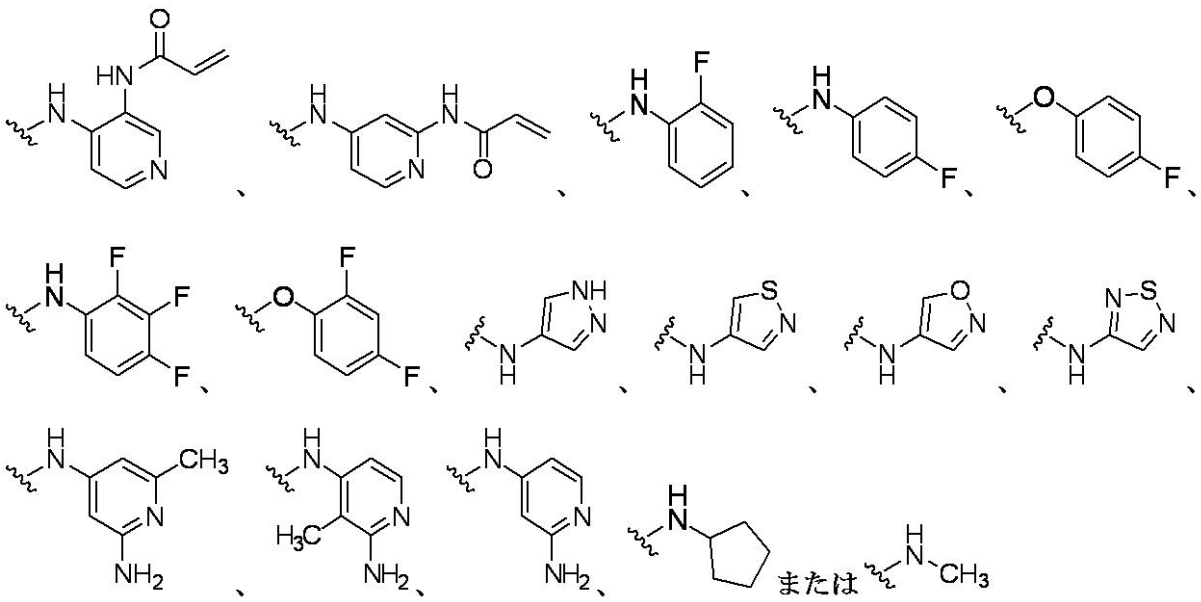
の構造を有する。ある実施態様において、構造部分

【化５００】



は

【化５０１】

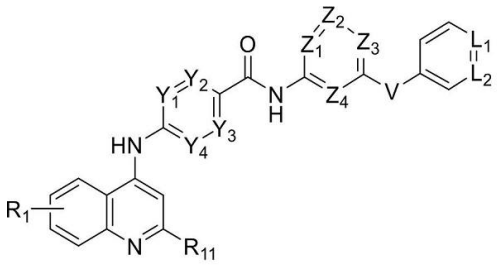
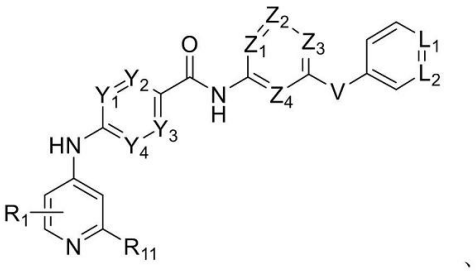
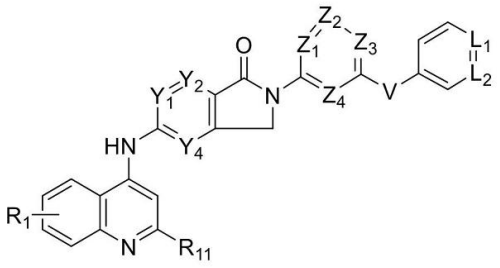
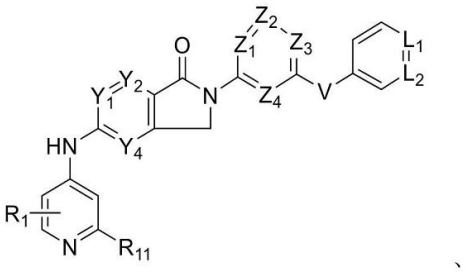
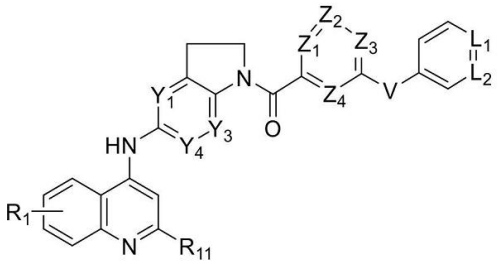
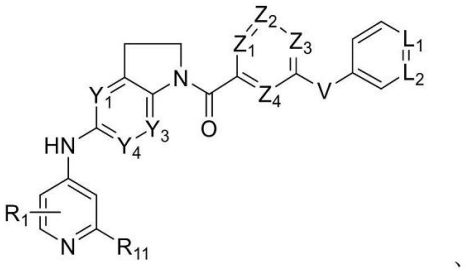
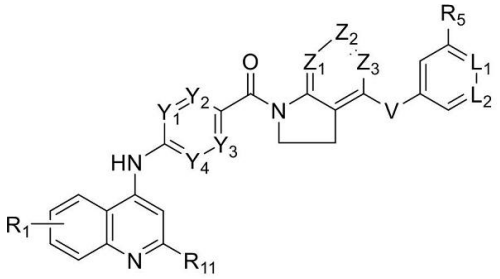
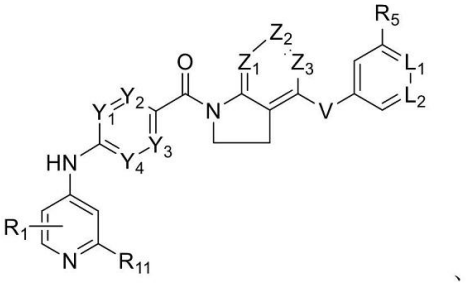
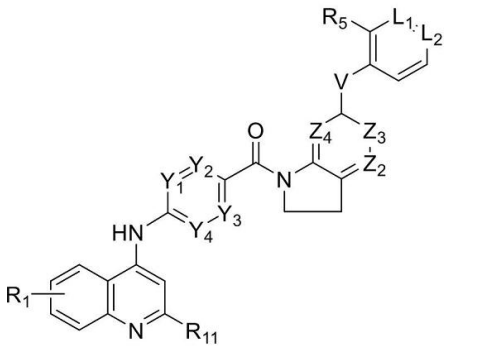
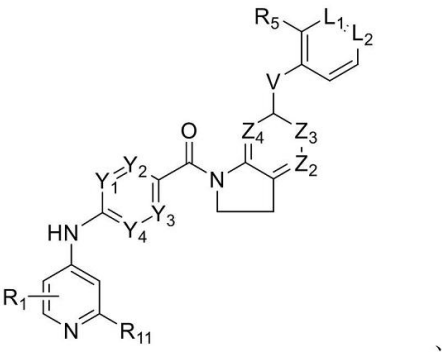


の構造を有する。

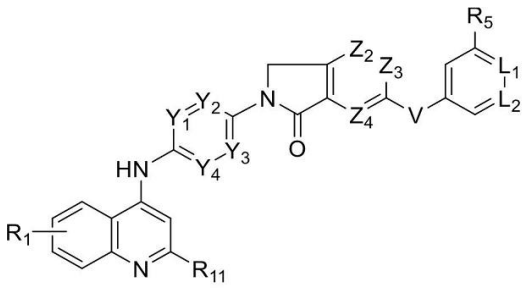
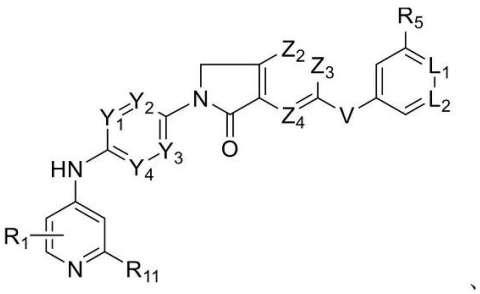
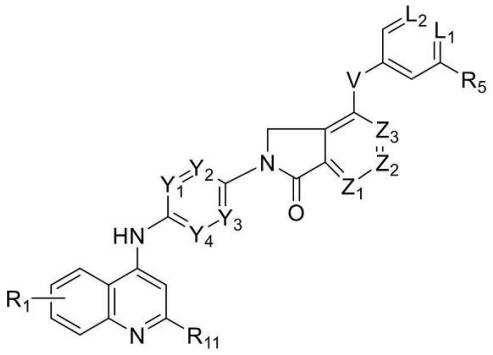
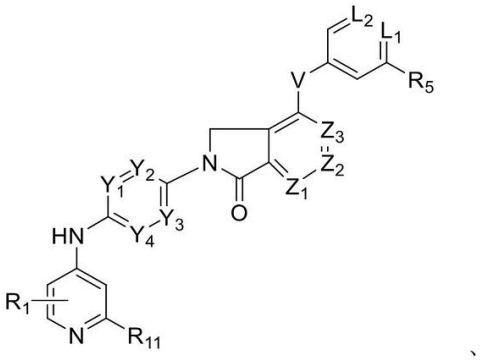
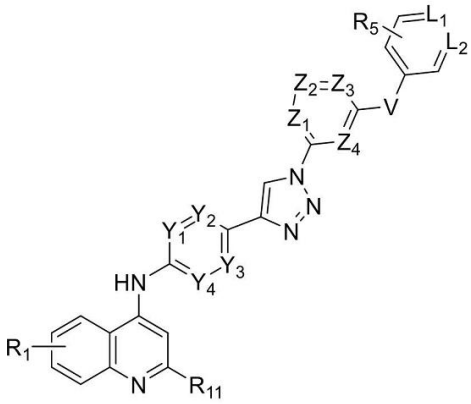
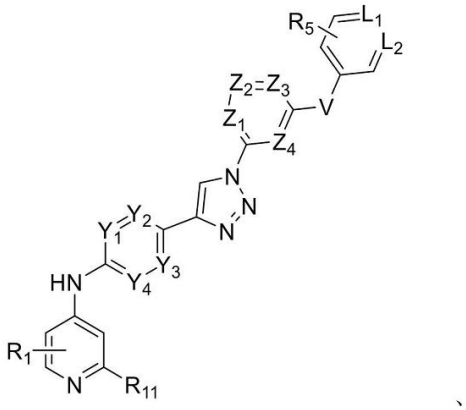
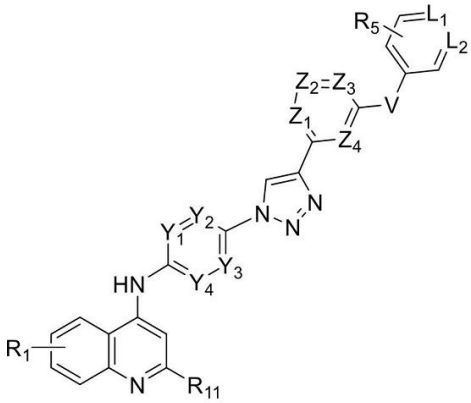
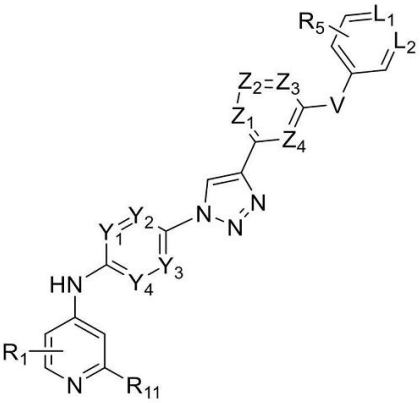
【０２６９】

ある実施態様において、式Ｉａの化合物は

【化５０２】

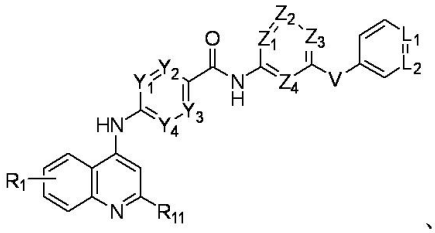
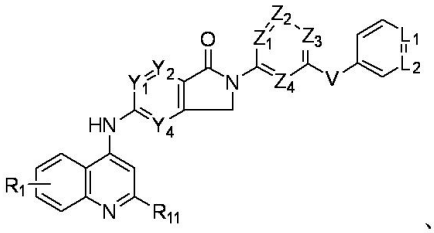
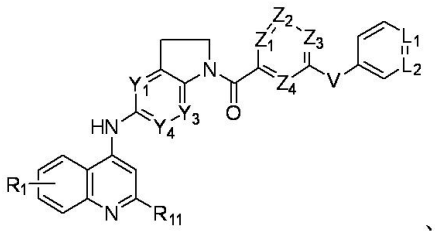
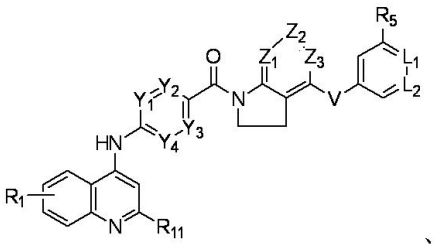
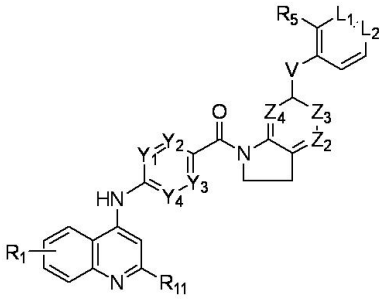
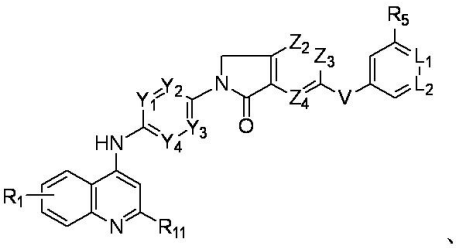
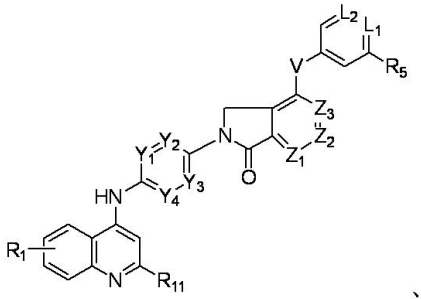
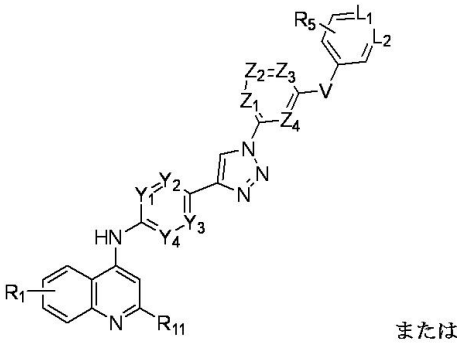
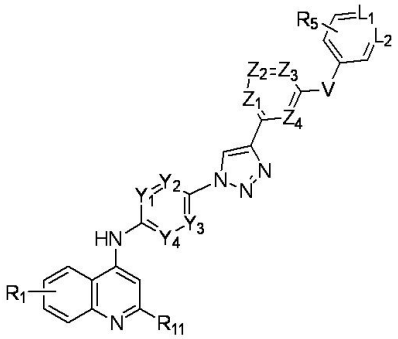

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

【化５０３】


、

、

、

、

、

、

または


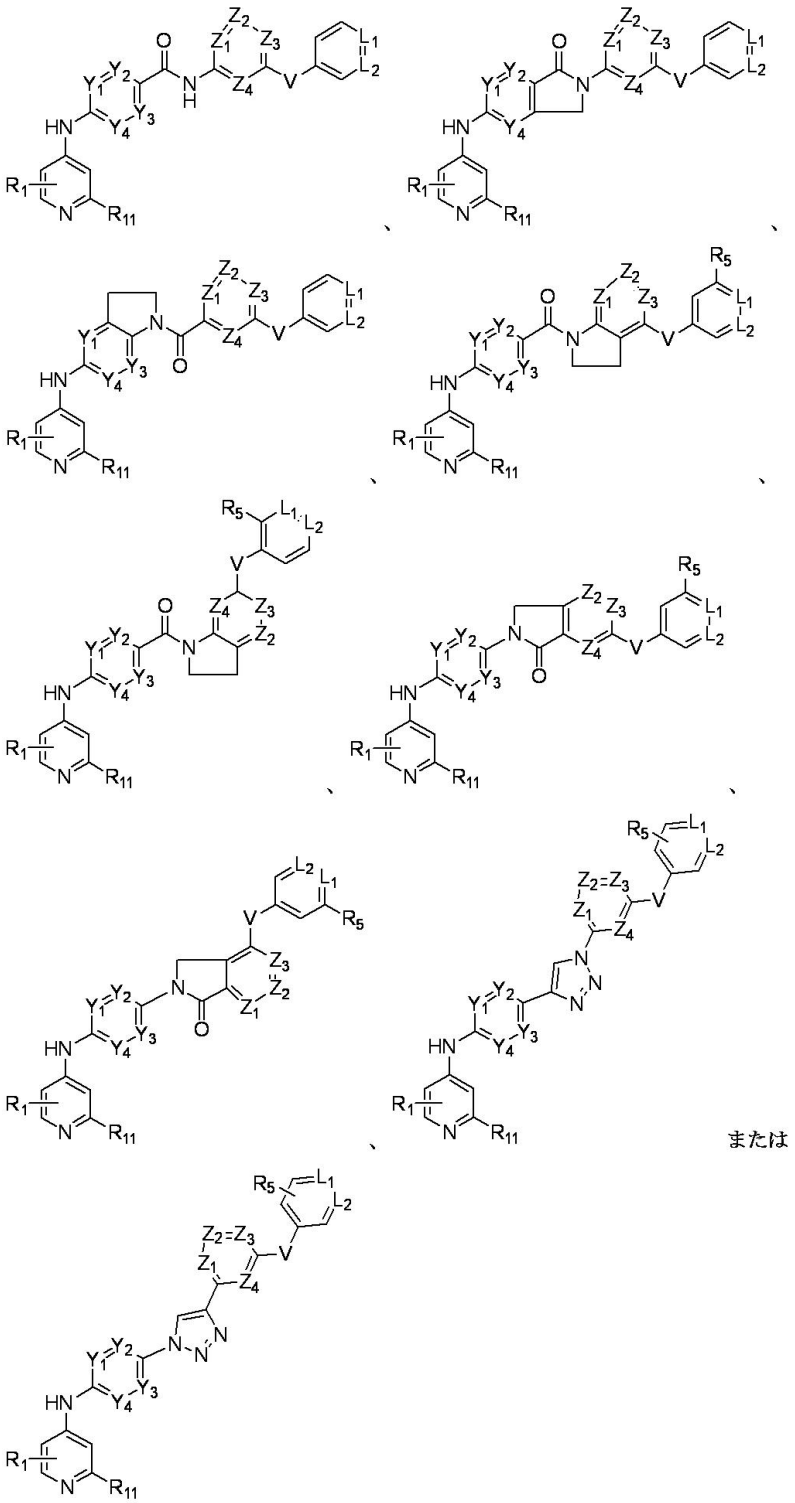
の構造を有し、ここで、R_1はH、(C_1-C_6)アルキル、$N(R_a)_2$、(C_3-C_7)ヘテロシクロアルキルまたはハロゲンであり；R_5およびR_{11}は各々独立してHまたはCH_3であり；Y_1、Y_2、Y_3、Y_4、Z_1、Z_2、Z_3、Z_4、L_1およびL_2は各々独立してCHまたはNであり；そしてVはNHまたはOである。ある実施態様において、式Iaの化合物は

【化５０４】


、

、

、

、

、

、

、

または


の構造を有し、ここで、R_1はH、(C_1-C_6)アルキル、$N(R_a)_2$、(C_3-C_7)ヘテロシクロアルキルまたはハロゲンであり；R_5およびR_{11}は各々独立してHまたはCH_3であり；Y_1、Y_2、Y_3、Y_4、Z_1、Z_2、Z_3、Z_4、L_1およびL_2は各々独立してCHまたはNであり；そしてVはNHまたはOである。ある実施態様において、式Iaの化合物は

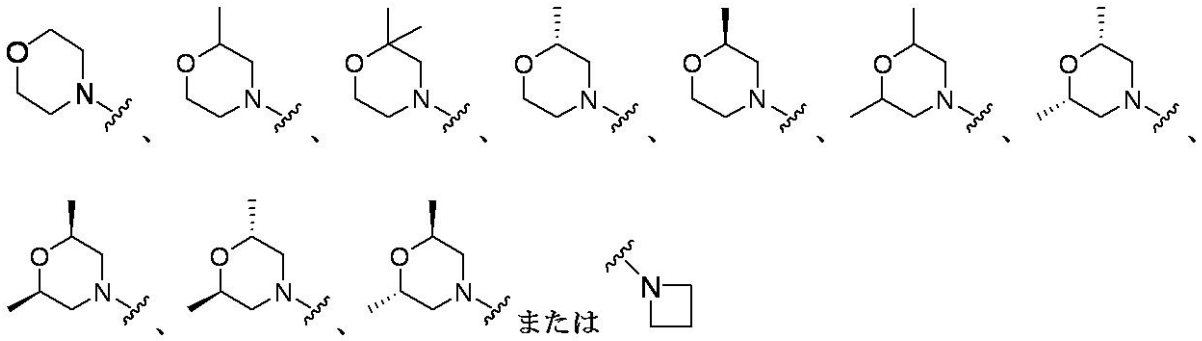
【化５０５】



または

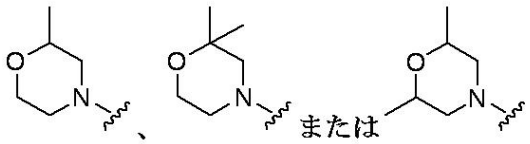
の構造を有し、ここで、R_1はH、(C_1-C_6)アルキル、$N(R_a)_2$、(C_3-C_7)ヘテロシクロアルキルまたはハロゲンであり；R_5およびR_{11}は各々独立してHまたはCH_3であり；Y_1、Y_2、Y_3、Y_4、Z_1、Z_2、Z_3、Z_4、L_1およびL_2は各々独立してCHまたはNであり；そしてVはNHまたはOである。ある実施態様において、R_1はH、F、Cl、Br、CH_3、CH_2CH_3、$CH(CH_3)_2$、NH_2、NMe_2、

【化５０６】



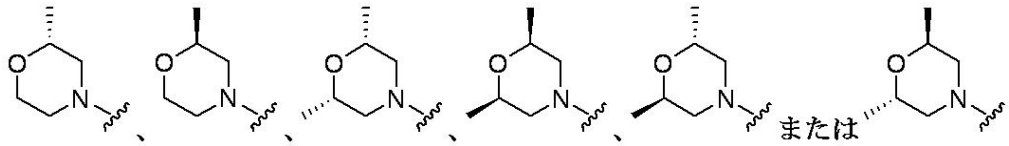
である。ある実施態様において、Ｒ１は

【化５０７】



である。ある実施態様において、Ｒ１は

【化５０８】

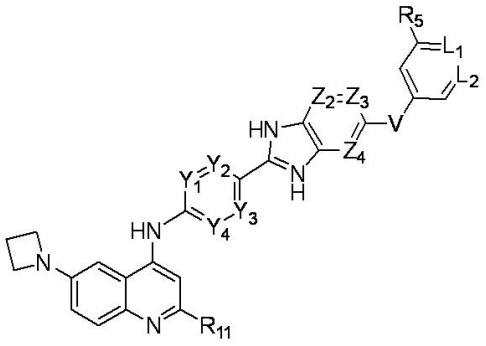
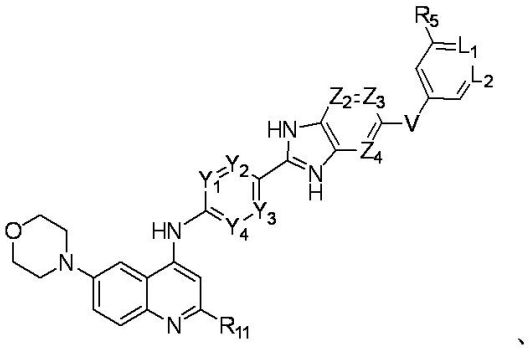
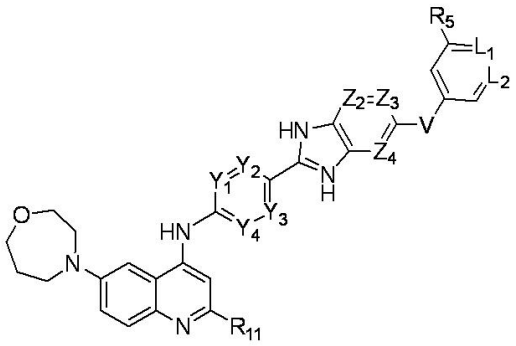
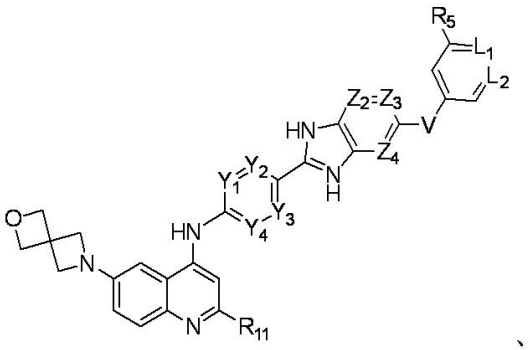
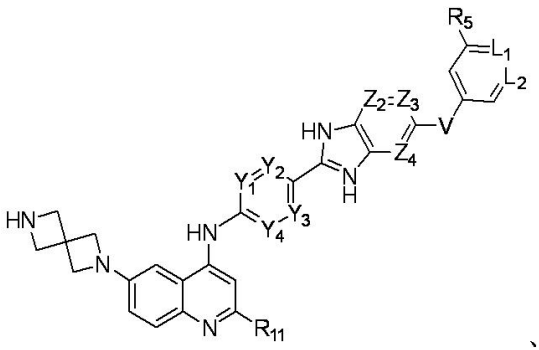
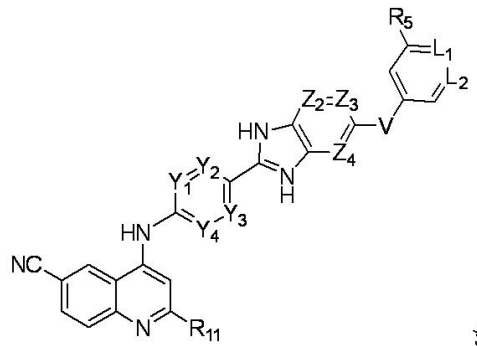
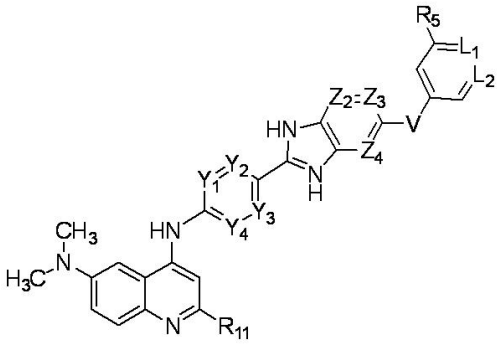


である。

【０２７０】

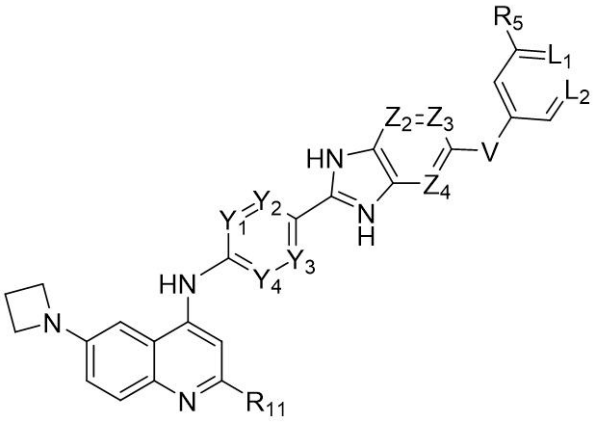
ある実施態様において、式Ｉｂの化合物は構造

【化５０９】


、

、

、

、

、

または


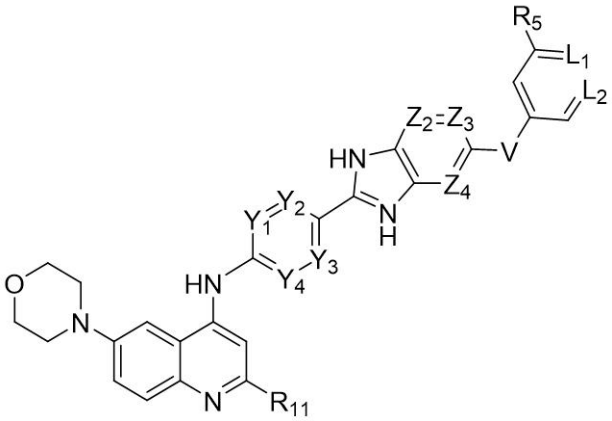
を有し、ここで、R_{11}およびR_5は各々独立してＨまたはＣＨ$_3$であり；そしてY_1、Y_2、Y_3、Y_4、Z_2、Z_3およびZ_4は各々独立してＣＨまたはＮである。ある実施態様において、式Ｉｂの化合物は構造

【化５１０】



を有し、ここで、R_{11}およびR_5は各々独立してＨまたはCH_3であり；そしてY_1、Y_2、Y_3、Y_4、Z_2、Z_3およびZ_4は各々独立してＣＨまたはＮである。ある実施態様において、式Ｉｂの化合物は構造

【化５１１】

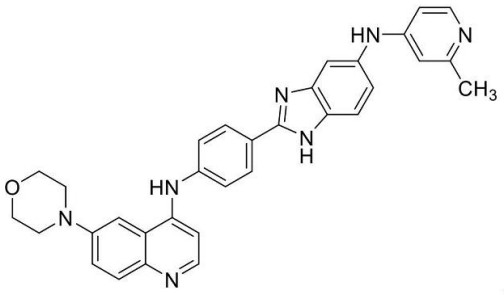


を有し、ここで、R_{11}およびR_5は各々独立してＨまたはCH_3であり；そしてY_1、Y_2、Y_3、Y_4、Z_2、Z_3およびZ_4は各々独立してＣＨまたはＮである。

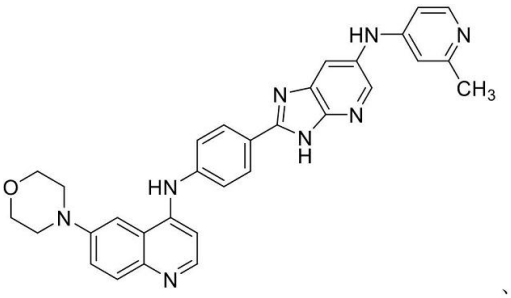
【０２７１】

ある実施態様において、式Ｉａの化合物、ＩｂまたはＩｃはＡｋｔ３を活性化し、

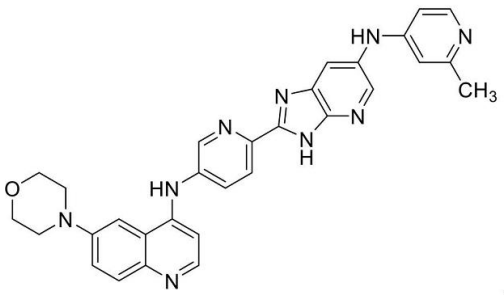
【化５１２】



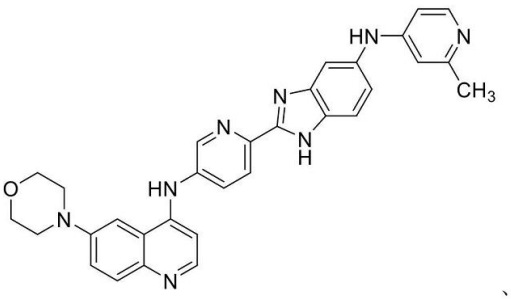
、



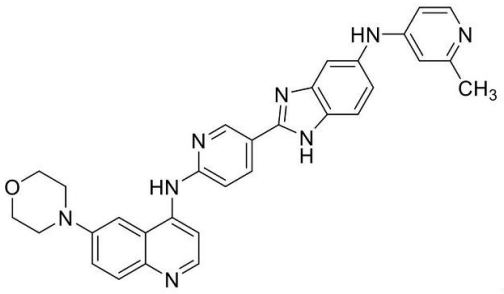
、



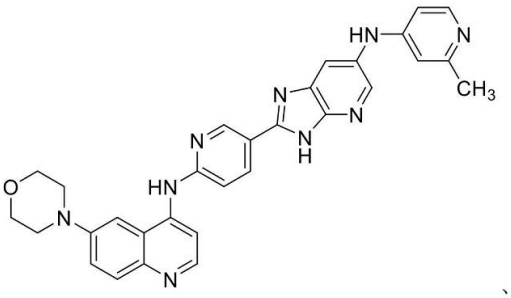
、



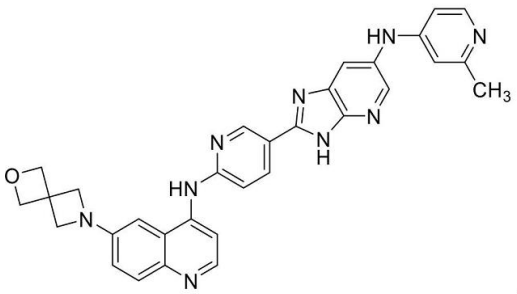
、



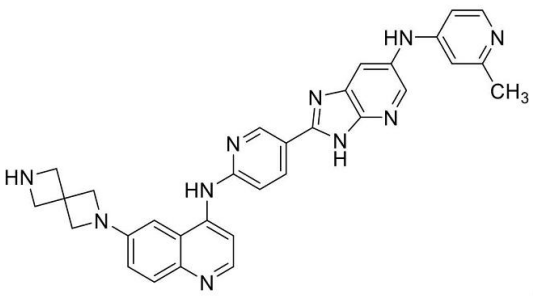
、



、

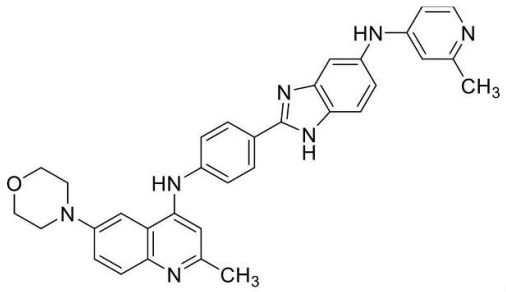


、

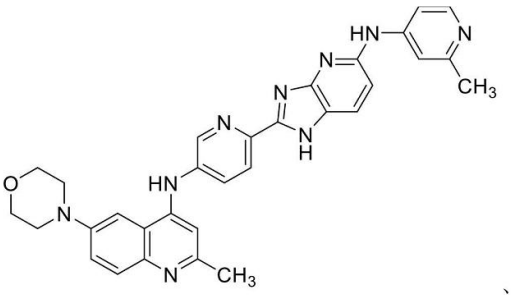


、

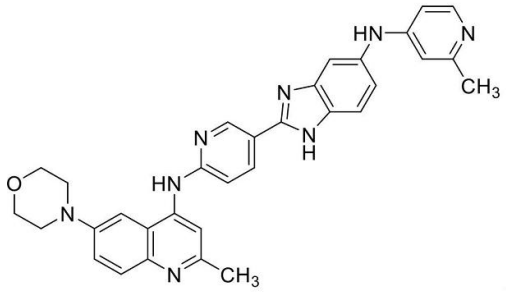
【化５１３】



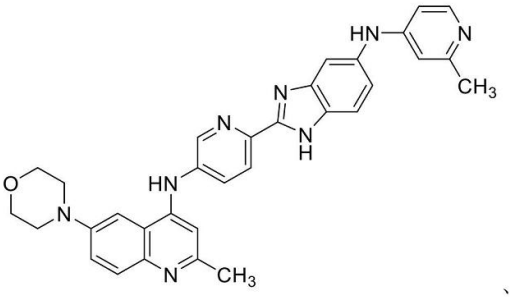
、



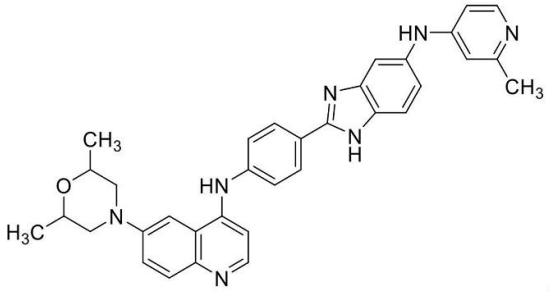
、



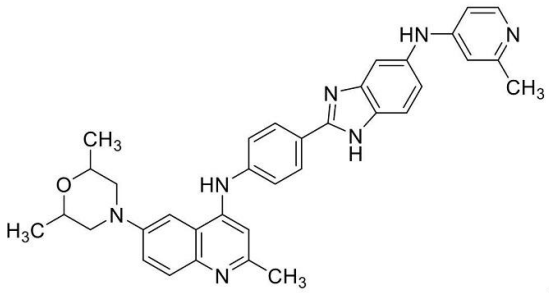
、



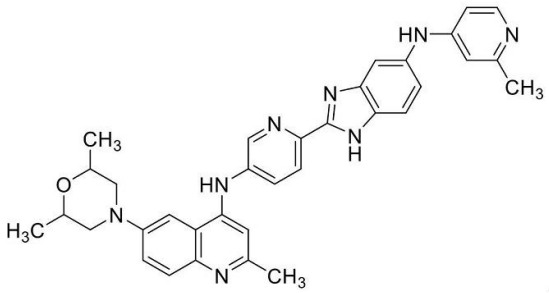
、



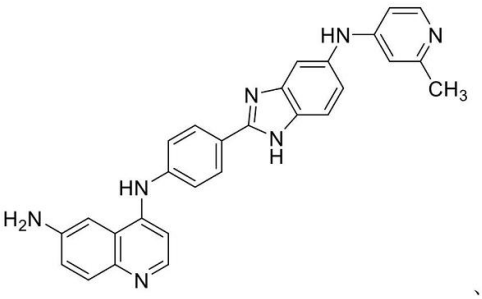
、



、

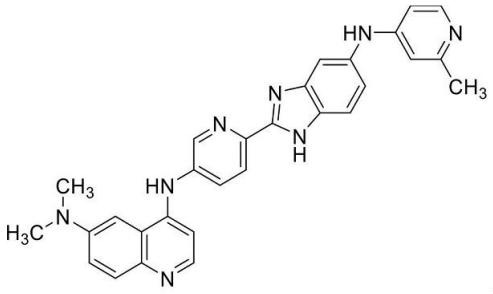
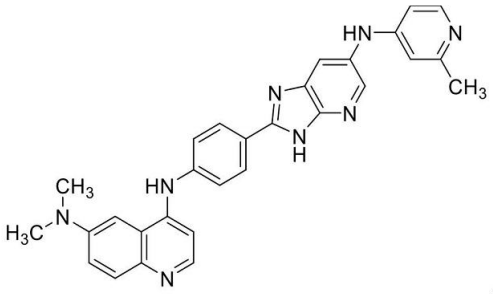
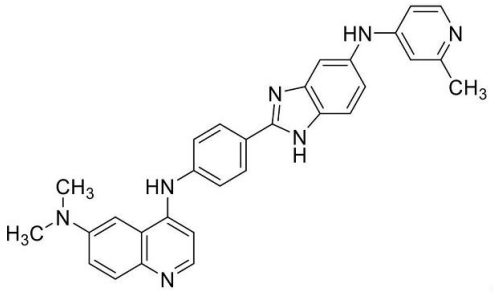
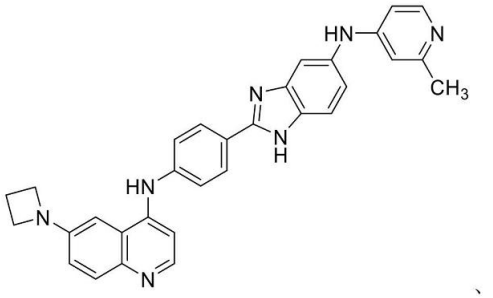
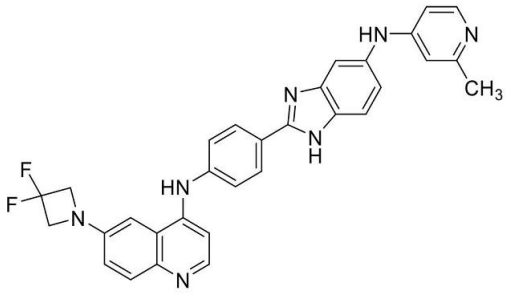
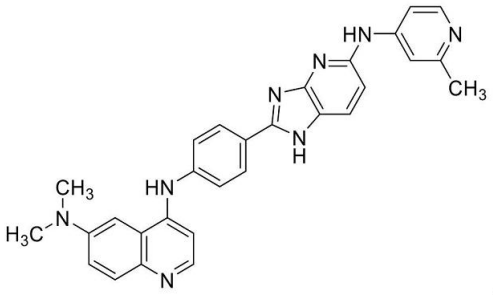
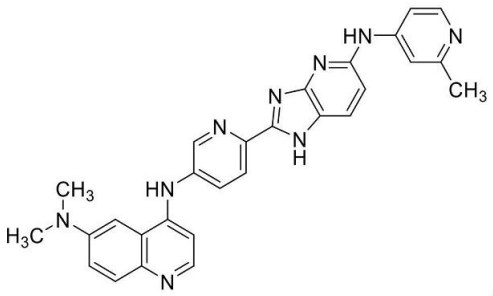
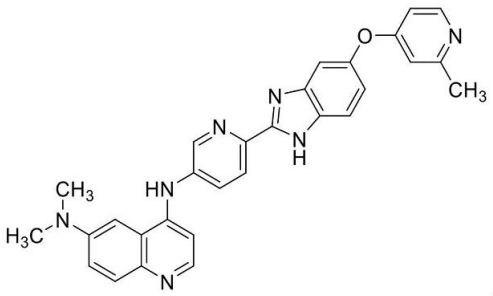
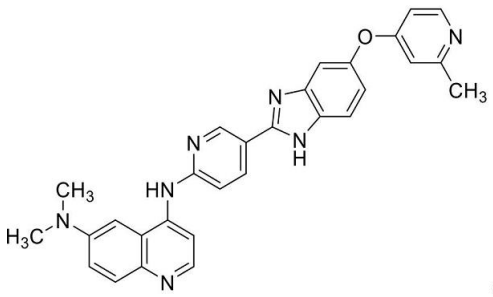


、

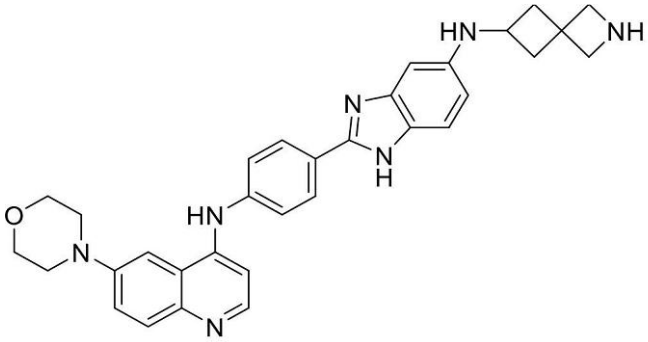


、

【化５１４】

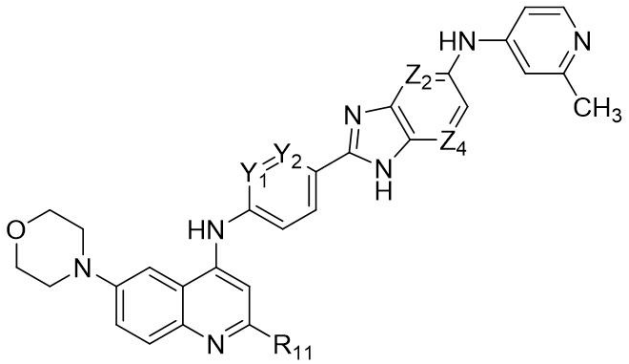

、

、

、

、

、

、

、

、

および

【化５１５】



からなる群から選択される。ある実施態様において、式Ｉａの化合物、ＩｂまたはＩｃはＡｋｔ３を活性化し、

【化５１６】

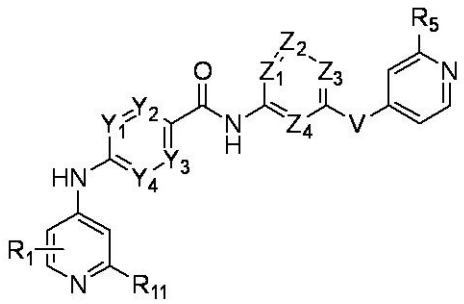
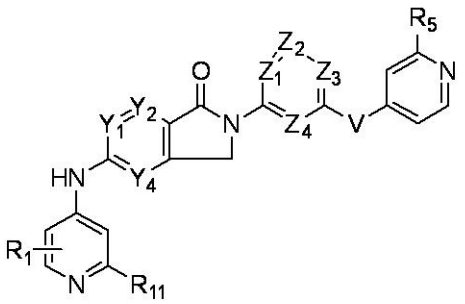
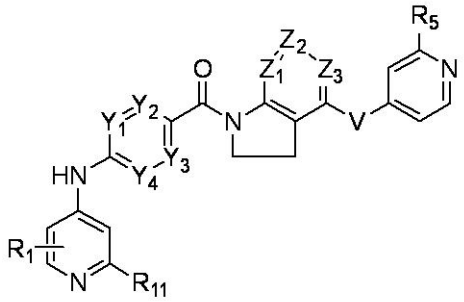
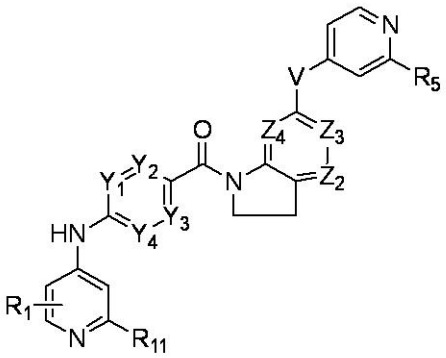
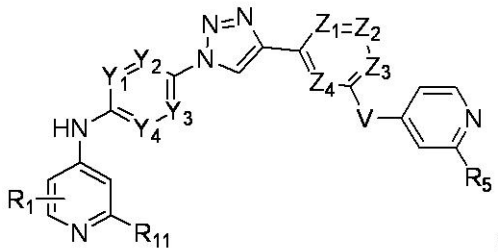
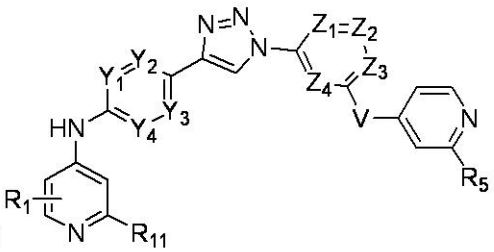


からなる群から選択され、ここで、R_{11}は(Ｃ$_1$－Ｃ$_6$)アルキルであり、Y_1、Y_2、Z_1、Z_2およびZ_4は各々独立してＣＨまたはＮである。ある実施態様において、R_{11}はメチルである。ある実施態様において、式Ｉａの化合物、ＩｂまたはＩｃはＡｋｔ３を活性化し、表２に示す化合物３７、６８～７１および７３～７７からなる群から選択される。

【０２７２】

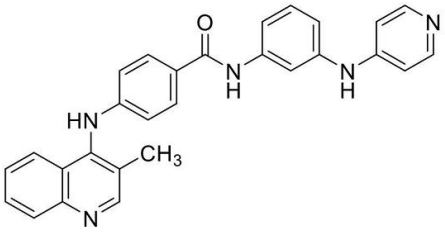
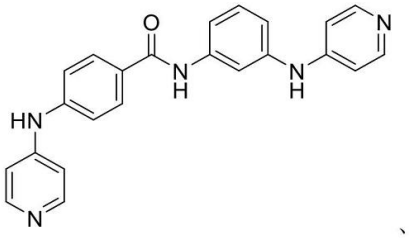
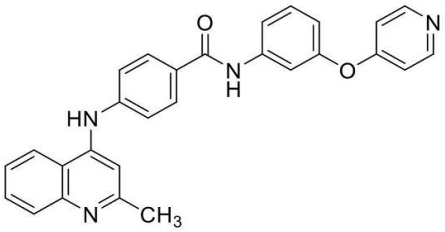
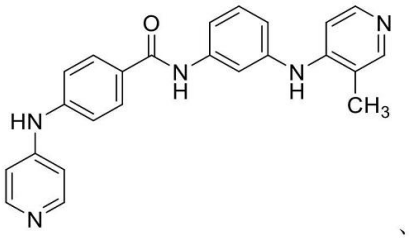
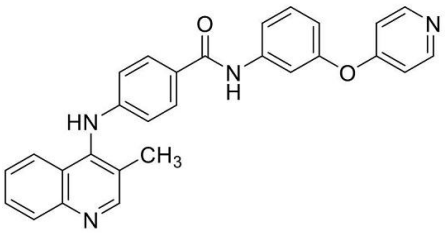
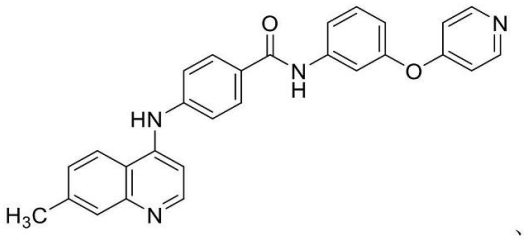
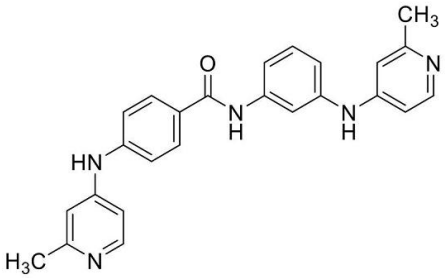
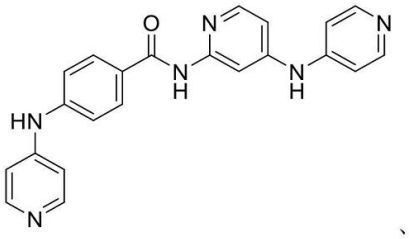
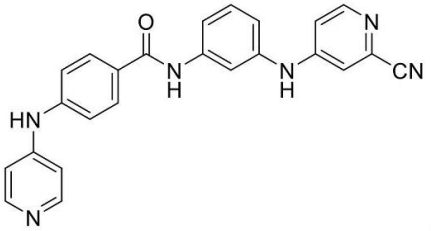
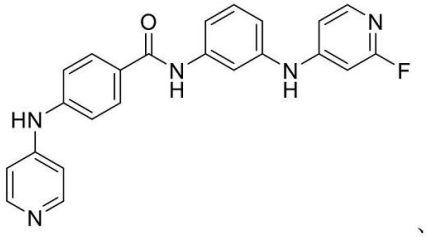
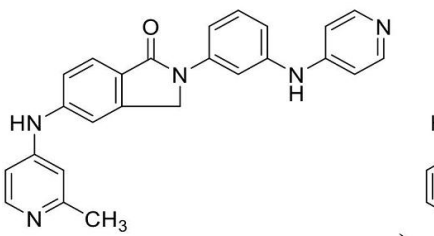
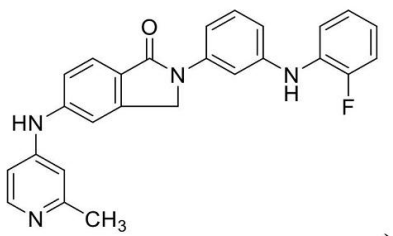
ある実施態様において、式Ｉａの化合物、ＩｂまたはＩｃはＡｋｔ３を阻害し、

【化５１７】


、

、

、

、

および


からなる群から選択され、ここで、R_1はH、(C_1－C_6)アルキルまたはハロゲンであり；R_5およびR_{11}は独立してHまたは(C_1－C_6)アルキルであり；Y_1、Y_2、Y_3、Y_4、Z_1、Z_2、Z_3およびZ_4は各々独立してCHまたはNであり；そしてVはNHまたはOである。ある実施態様において、R_1はH、メチル、FまたはClである。ある実施態様において、R_5およびR_{11}は独立してHまたはメチルである。ある実施態様において、式Iaの化合物、IbまたはIcはAkt3を阻害し、

【化５１８】


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

10

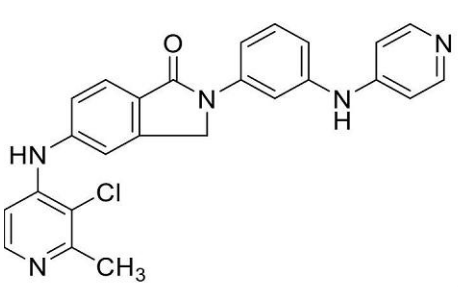
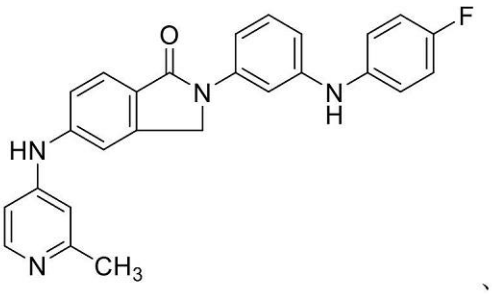
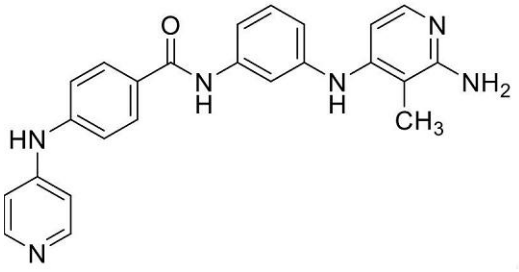
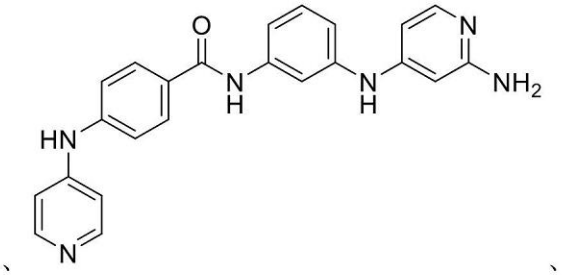
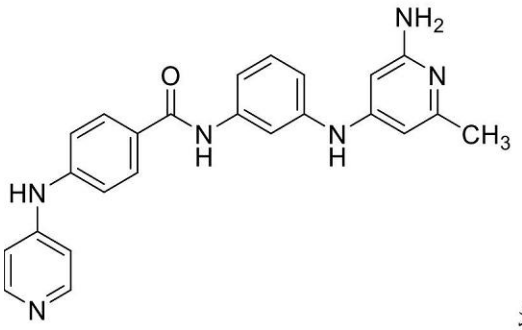
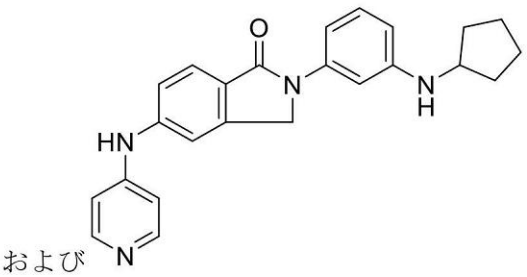
20

30

40

50

【化５１９】


、

、

、

、

および


からなる群から選択される。ある実施態様において、式Ｉａの化合物、ＩｂまたはＩｃはＡｋｔ３を阻害し、表１に示す化合物２、５、１０、１３～１５、１７、２２～２４、３０～３１、７８、８０、８４～８６および９２～９５からなる群から選択される。

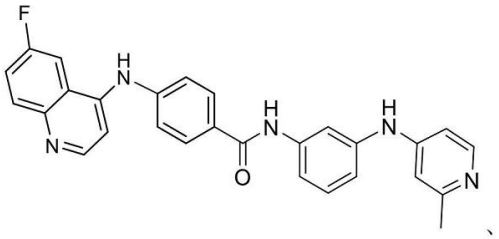
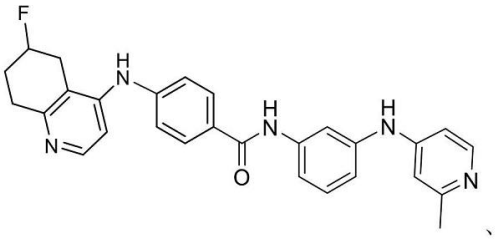
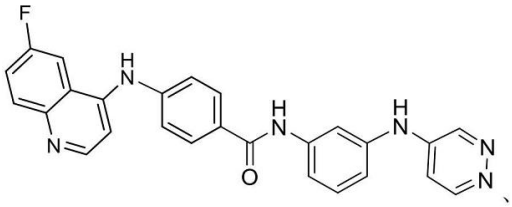
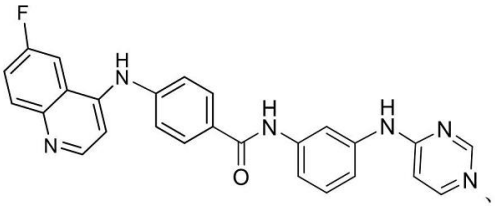
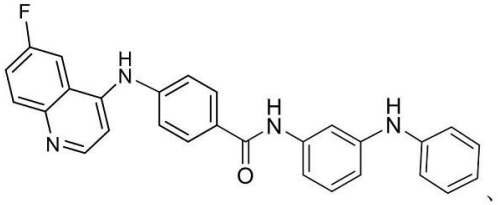
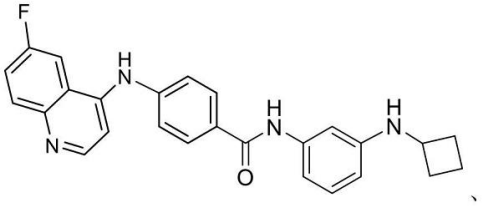
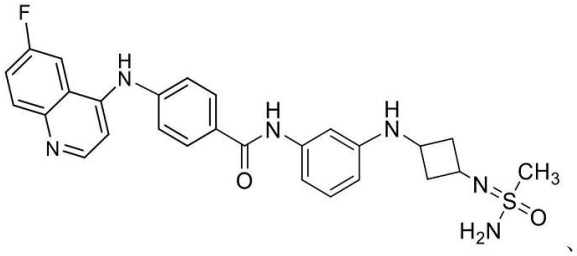
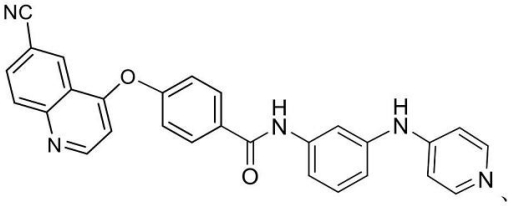
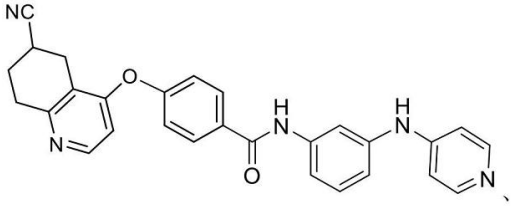
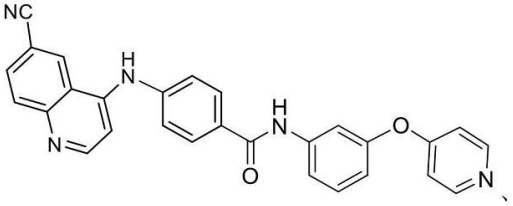
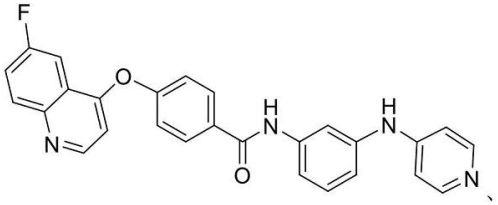
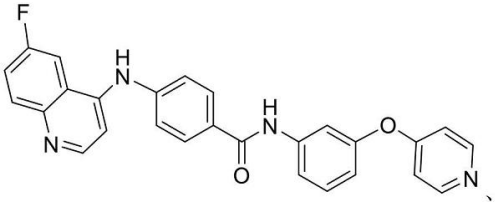
【０２７３】

ある実施態様において、式Ｉａの化合物、ＩｂまたはＩｃはＡｋｔ３を活性化し、表２に示す化合物３７、６８～７１および７３～７７からなる群から選択される。

【０２７４】

ある実施態様において、式Ｉａの化合物は

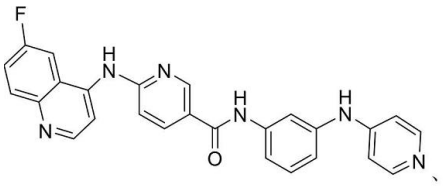
【化５２０】

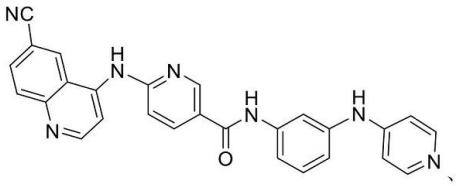

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

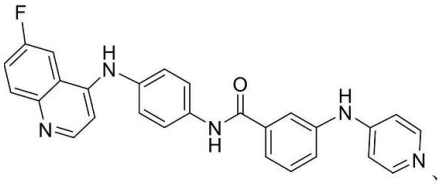
、

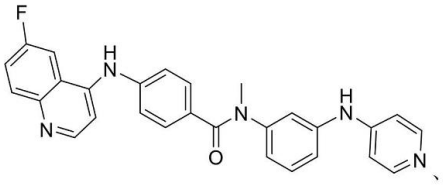
、

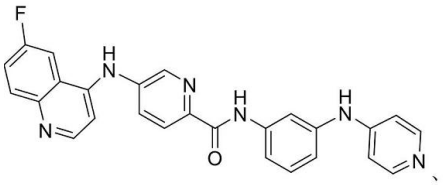
【化５２１】

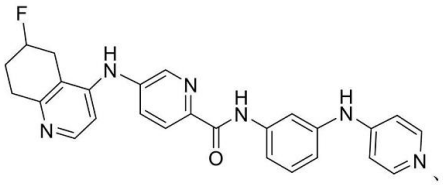


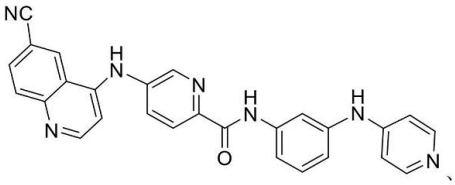


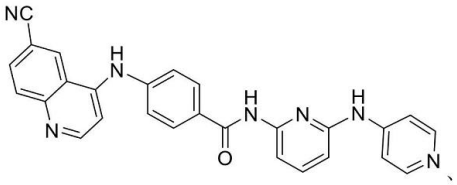


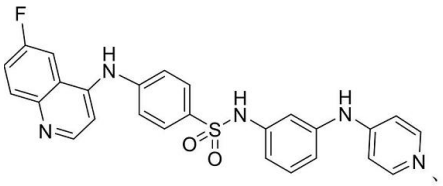


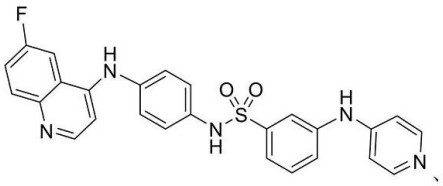


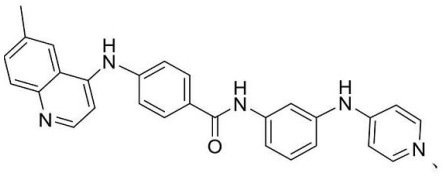


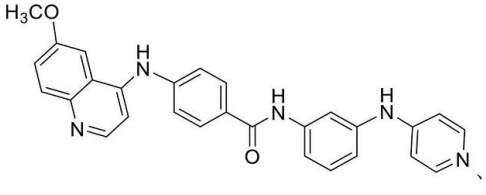


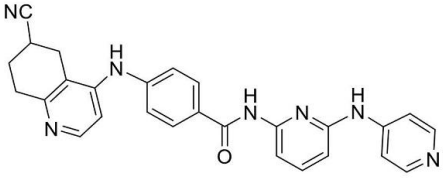


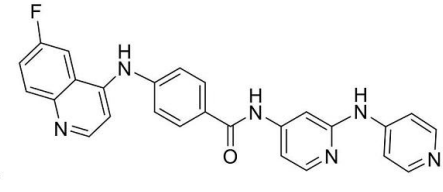




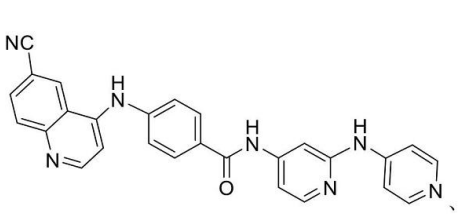


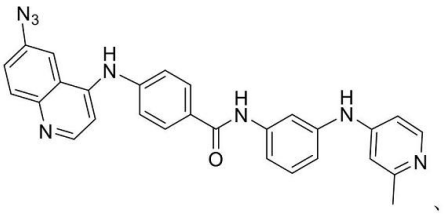


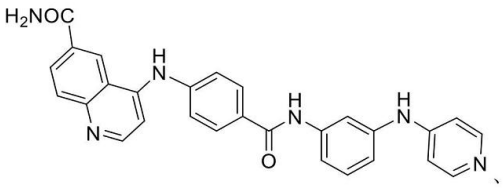




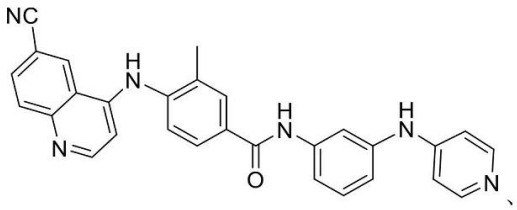
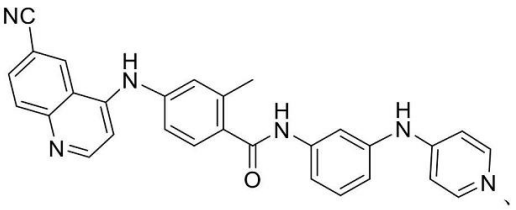
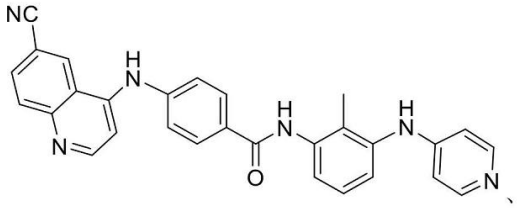
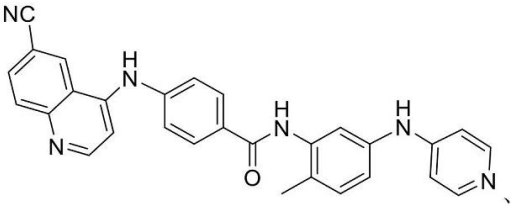
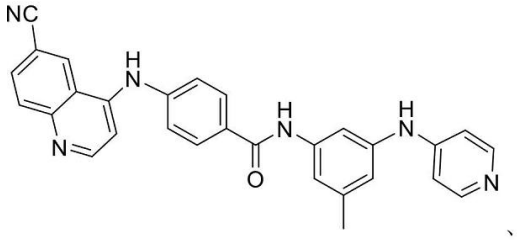
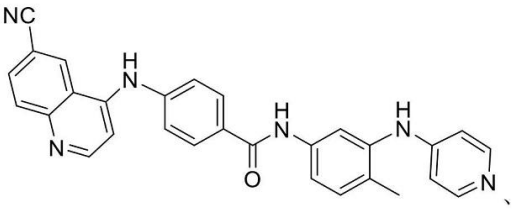
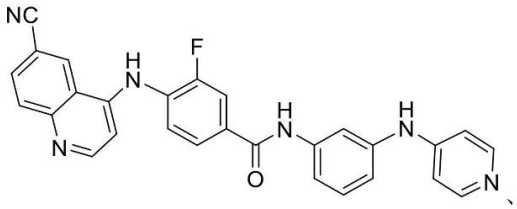
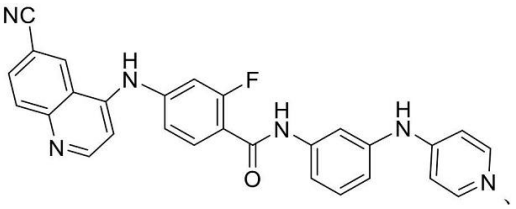
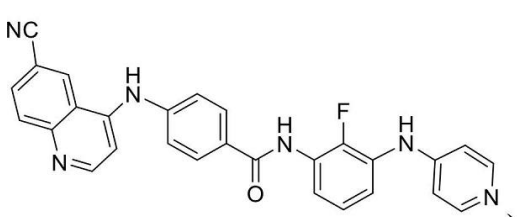
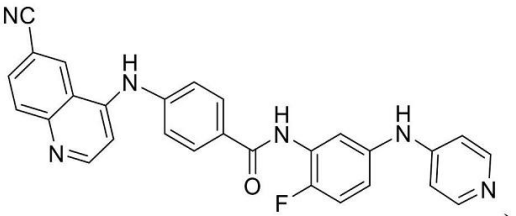
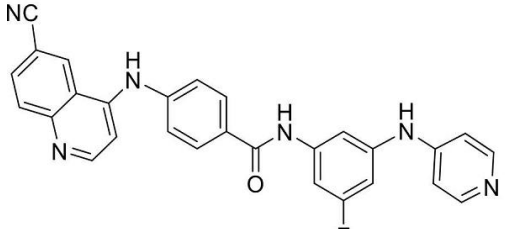
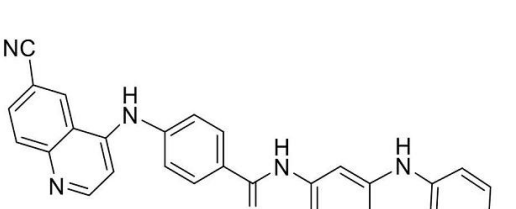
【化５２２】



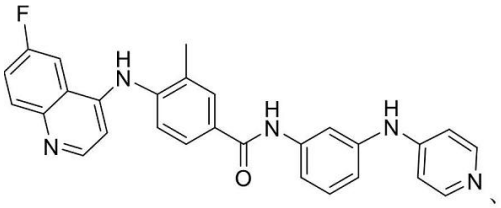
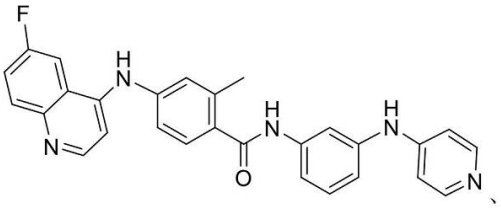
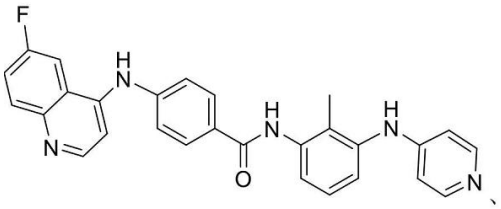
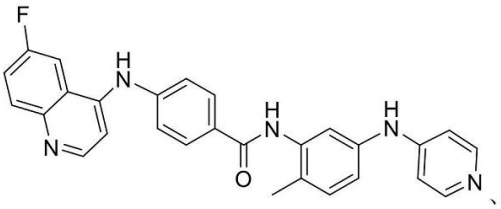
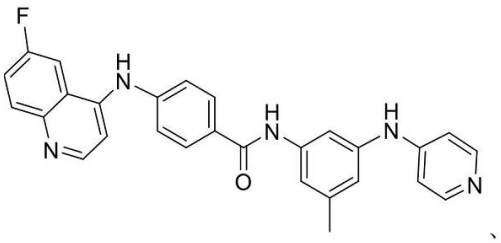
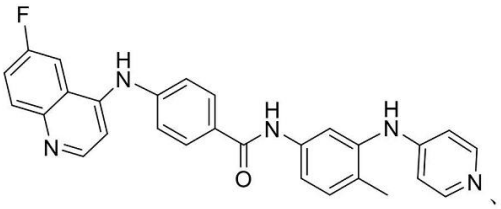
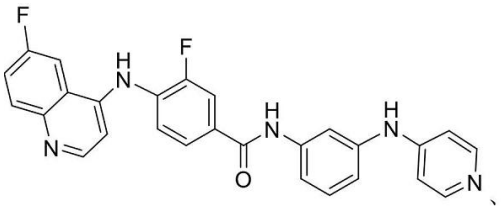
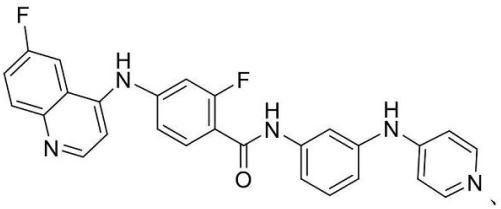
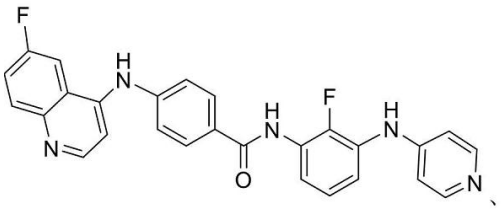
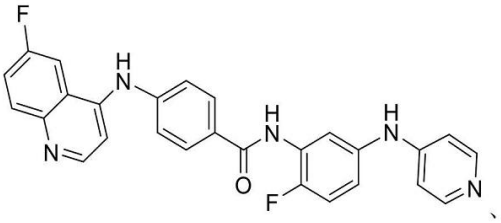
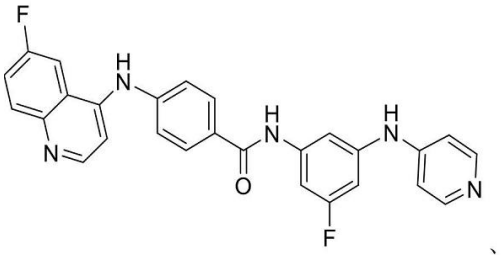
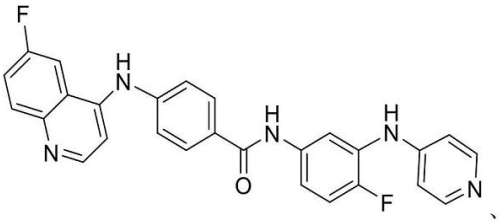




【化５２３】

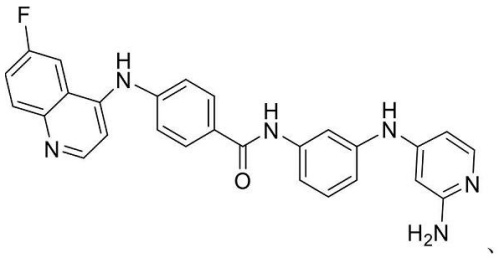
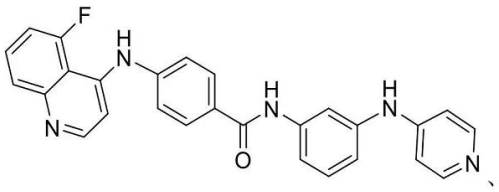
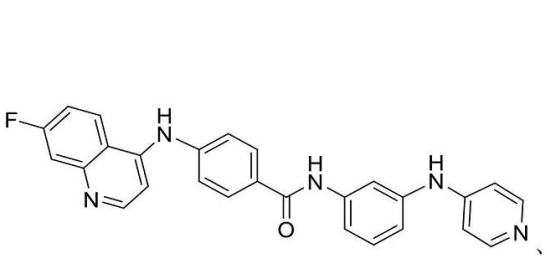
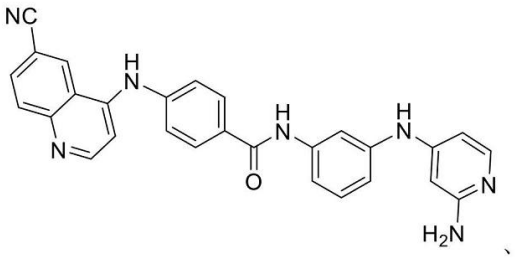
【化５２４】

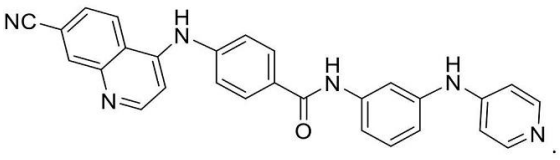
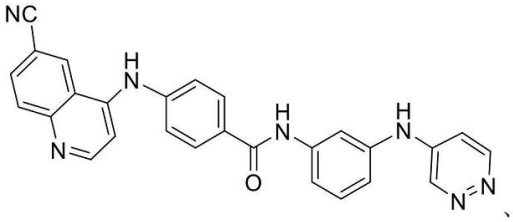
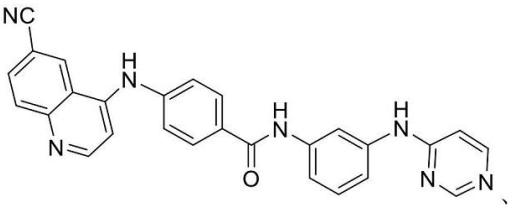
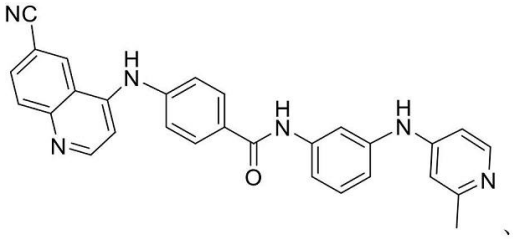
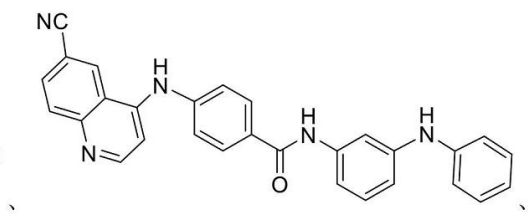
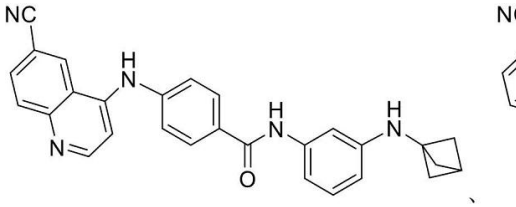
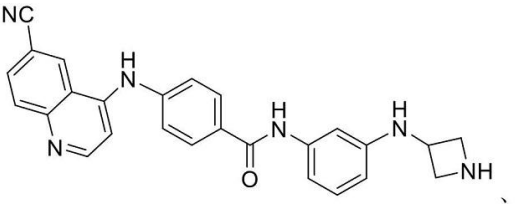

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

【化５２５】

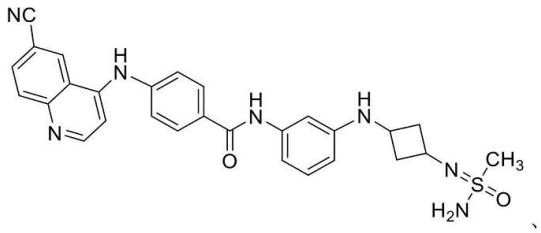
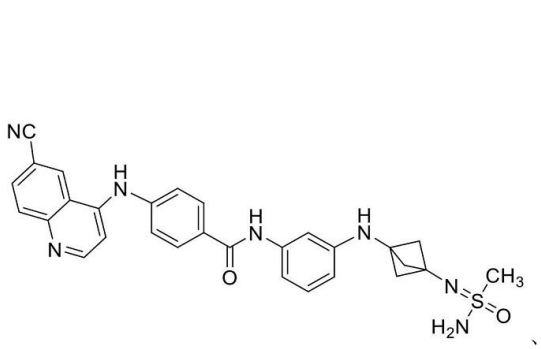
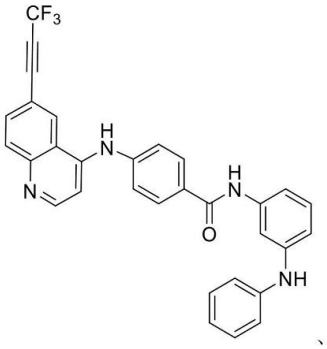
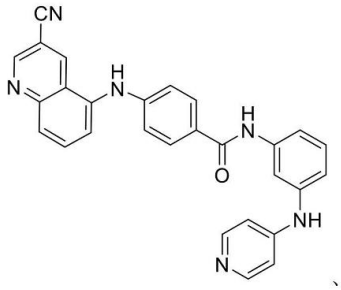
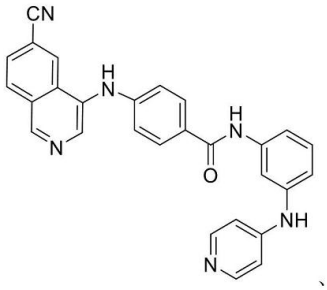
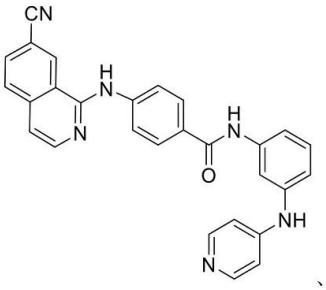
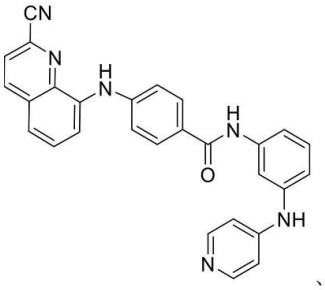
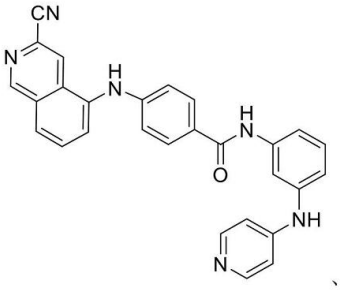
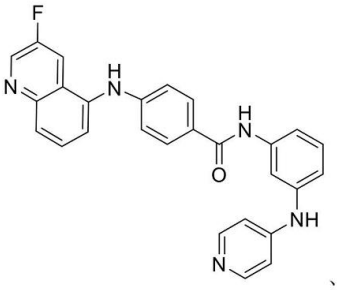
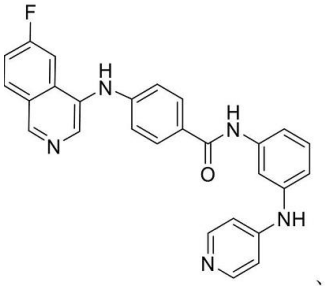
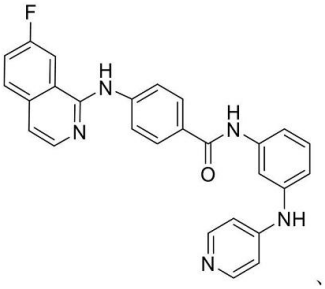
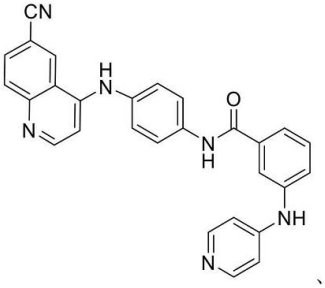

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

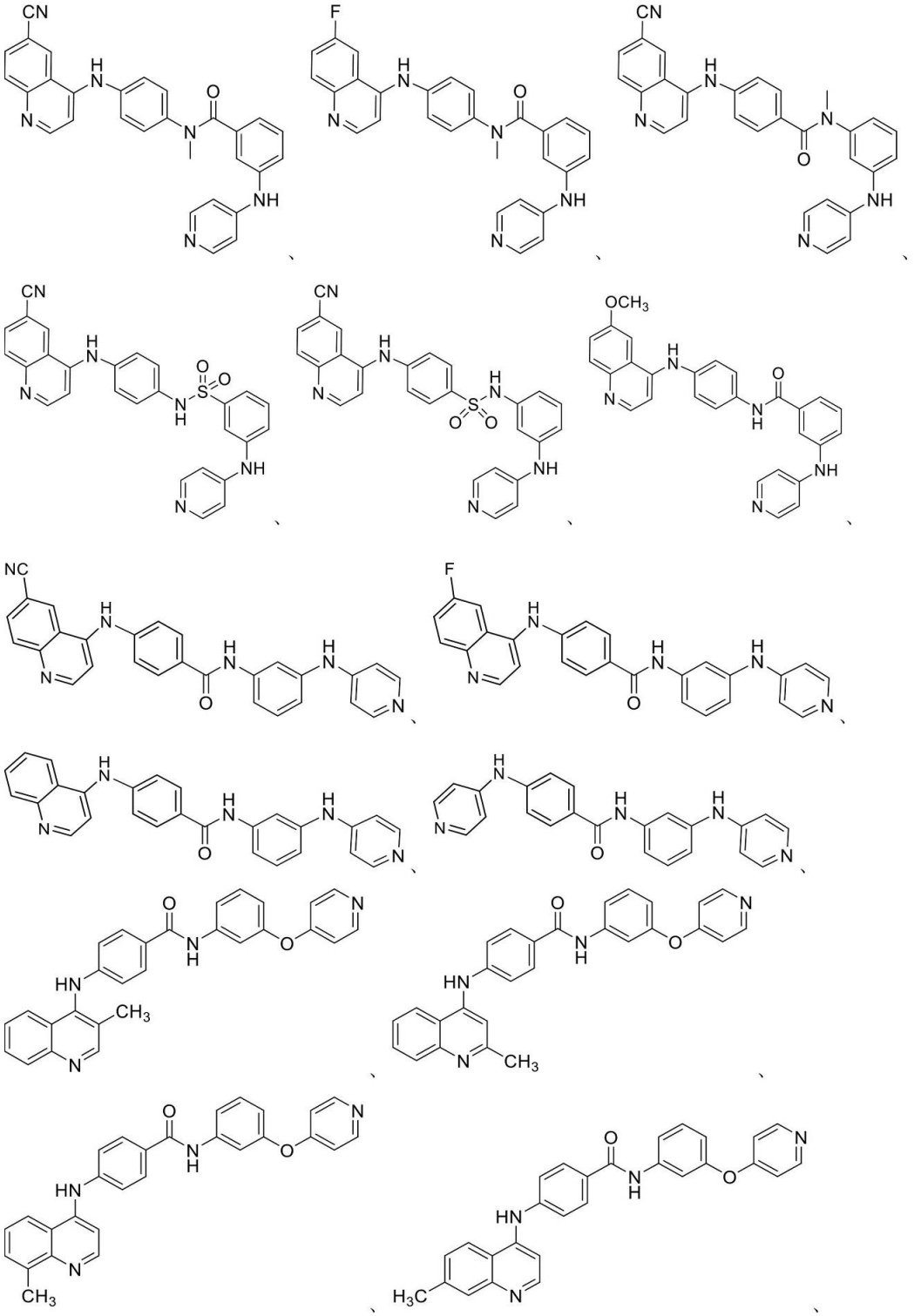
、

、

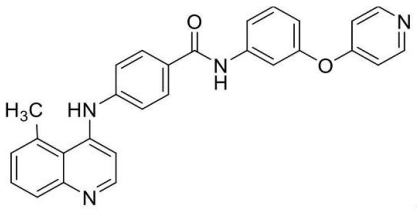
【化５２６】

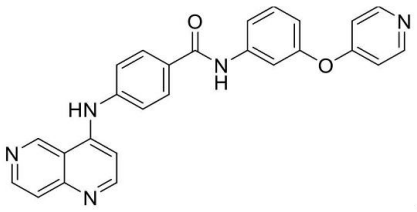

、


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

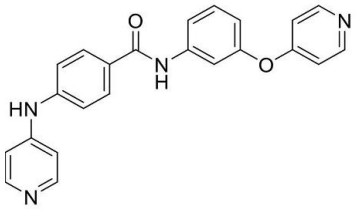
【化５２７】

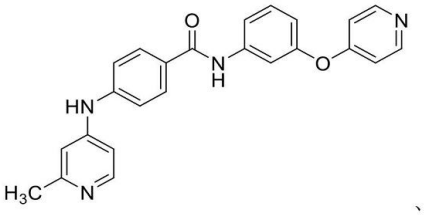


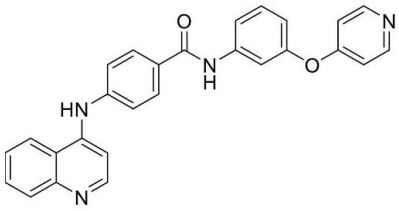
【化５２８】

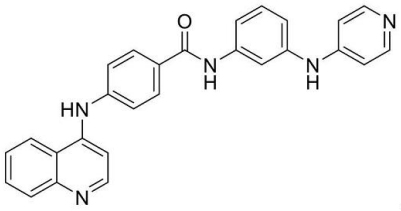


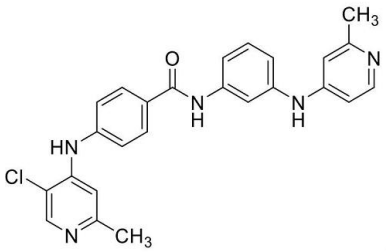


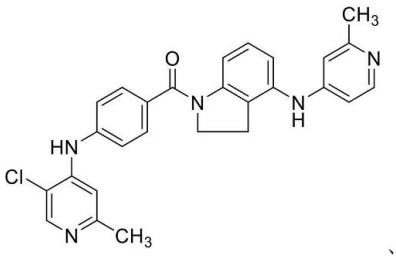


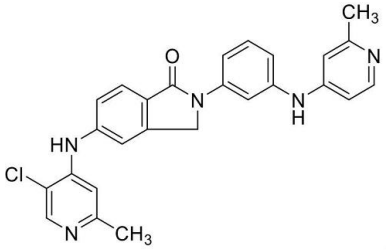


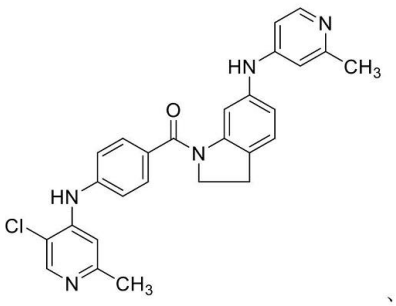


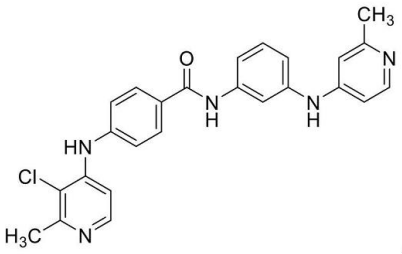


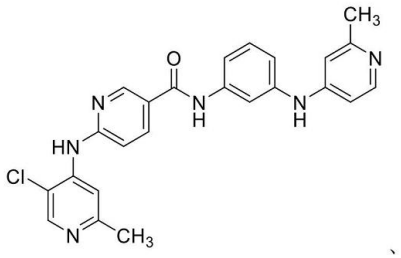




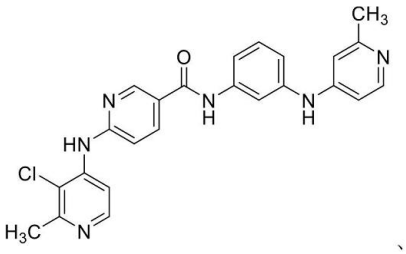
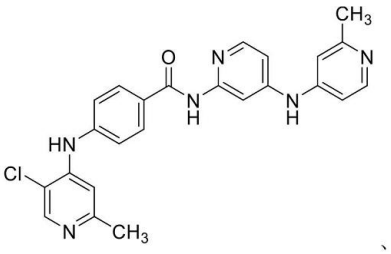
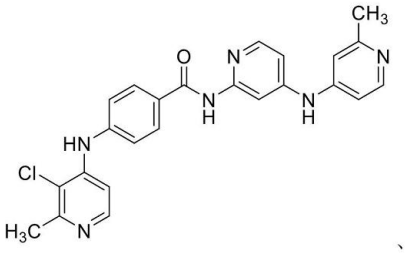
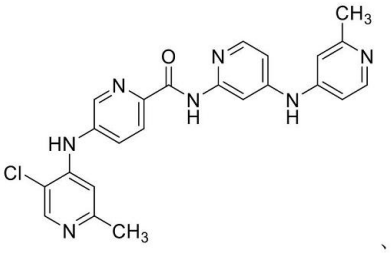
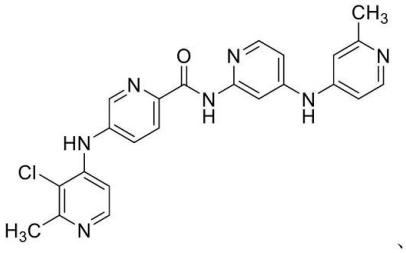
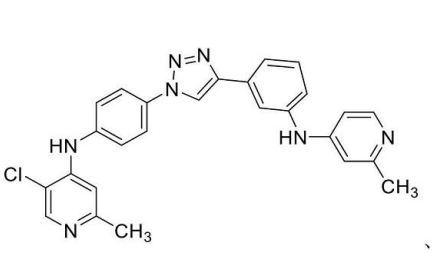
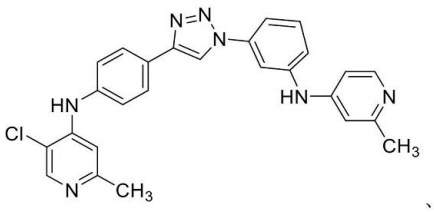
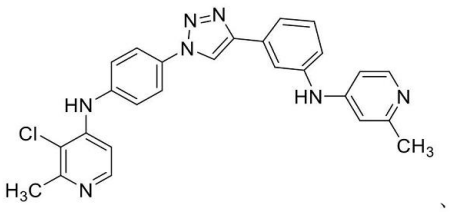
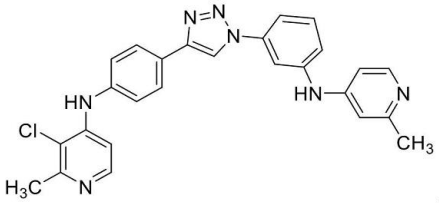
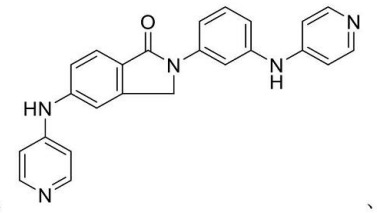
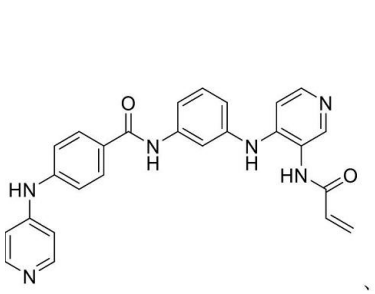
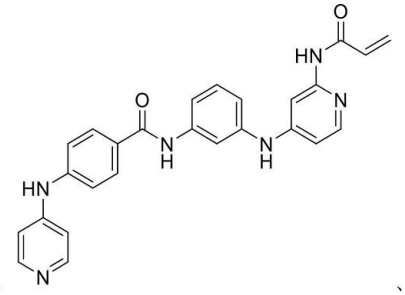




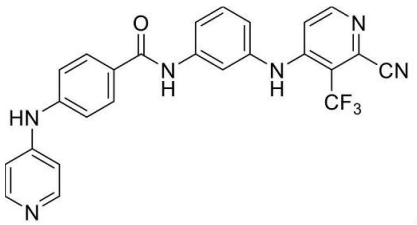
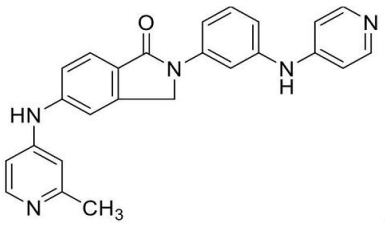
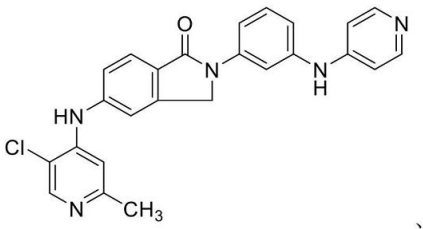
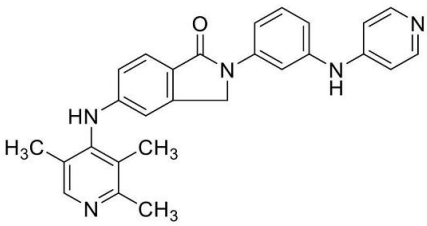
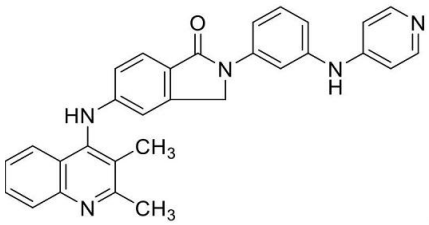
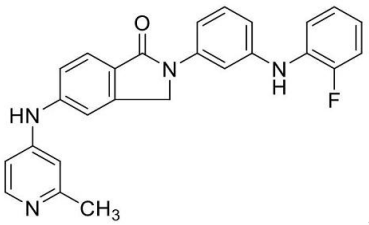
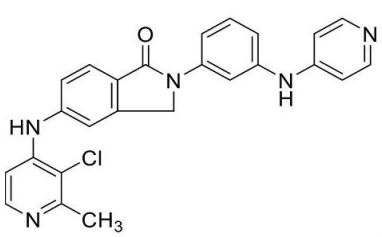
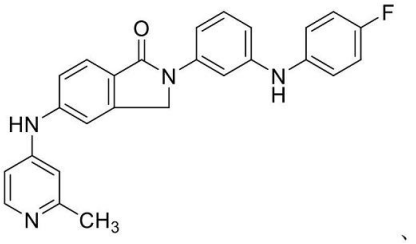
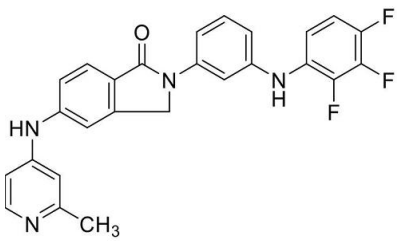
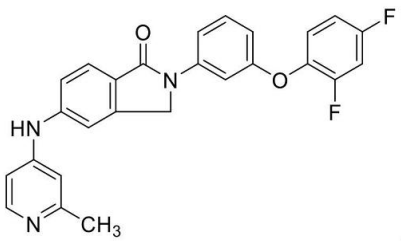
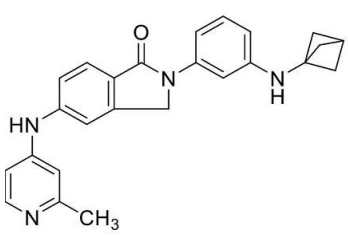
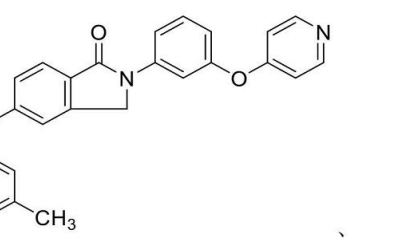




【化５２９】


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

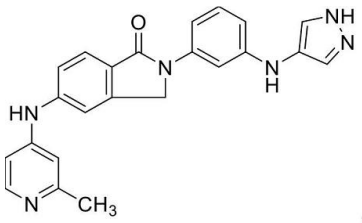
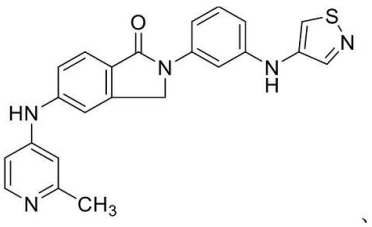
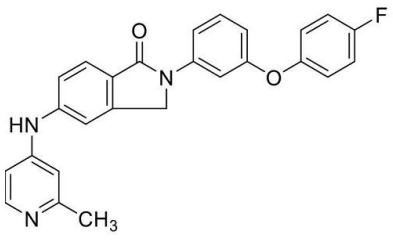
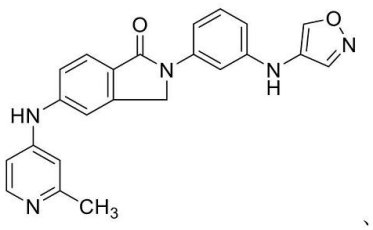
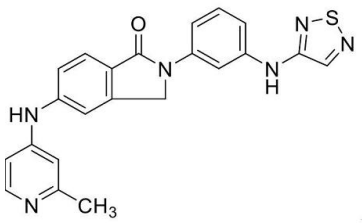
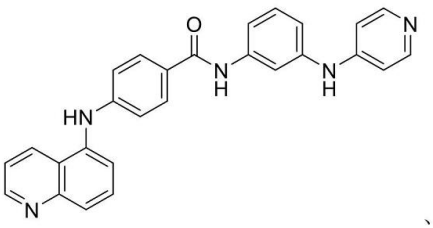
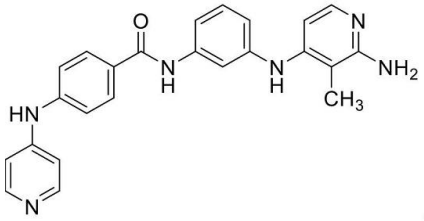
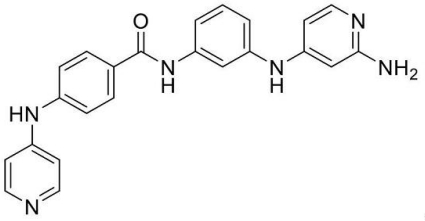
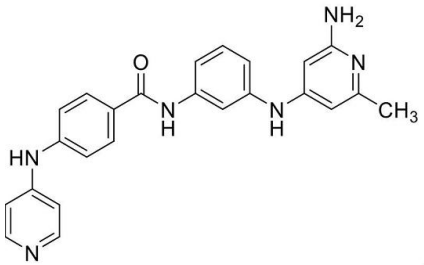
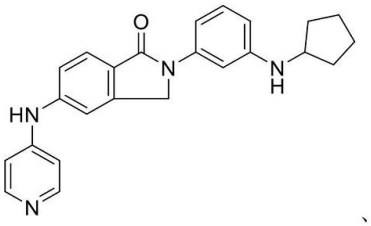
【化５３０】


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

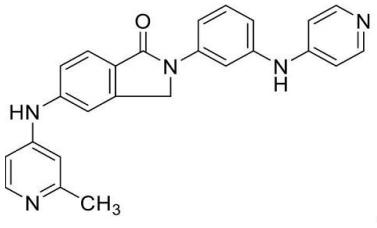
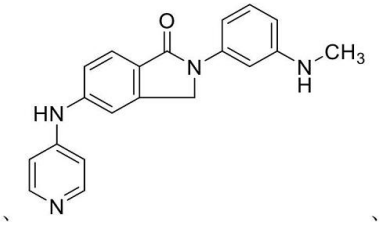
、

、

【化５３１】

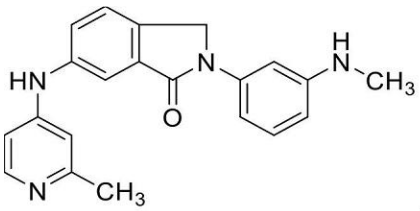
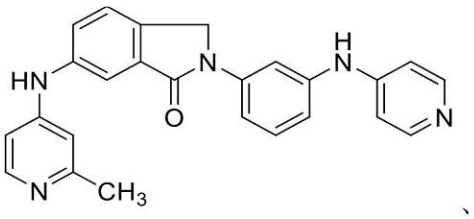
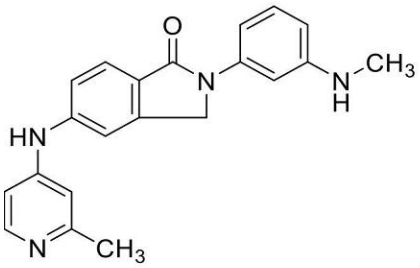
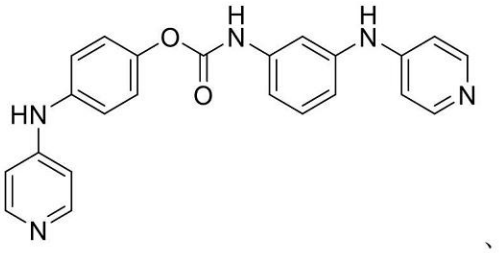
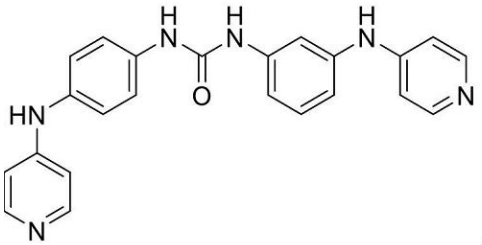
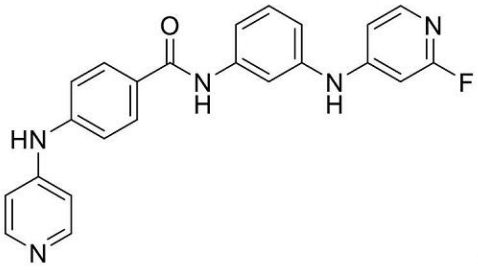

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

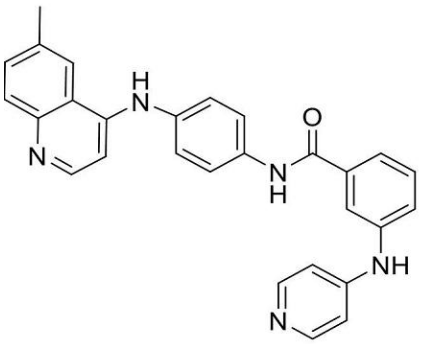
、

、

、

50

【化５３２】


、

、

、

、

、

、

または

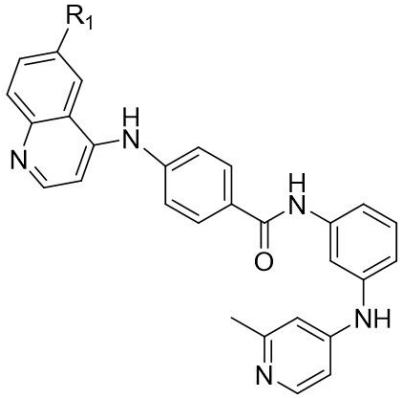


である。

【０２７５】

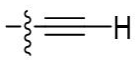
ある実施態様において、式Ｉａの化合物は

【化５３３】



であり、ここで、Ｒ１は－ＣＯＮＨ２、－ＳＯ２ＮＨ２、－ＳＯ２ＣＨ３または

【化５３４】

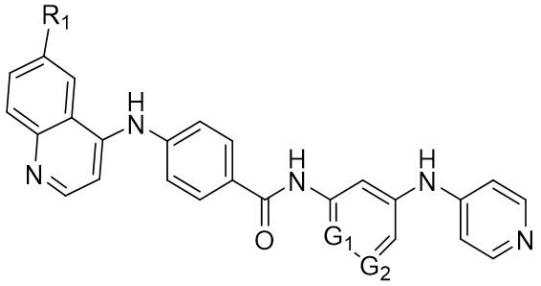


である。

【０２７６】

ある実施態様において、式Ｉａの化合物は

【化５３５】

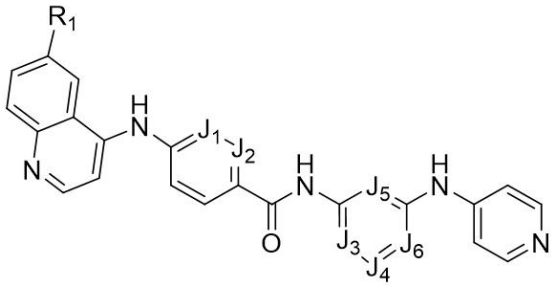


であり、ここで、Ｒ１は－ＣＮまたは－Ｆであり、Ｇ１およびＧ２は－Ｎ－および－ＣＨ－または－ＣＨ－および－Ｎ－である。

【０２７７】

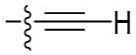
ある実施態様において、式Ｉａの化合物は

【化５３６】



であり、ここで、Ｒ１は－ＣＯＮＨ２、－ＳＯ２ＮＨ２、－ＳＯ２ＣＨ３または

【化５３７】

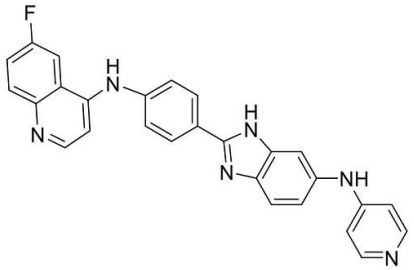


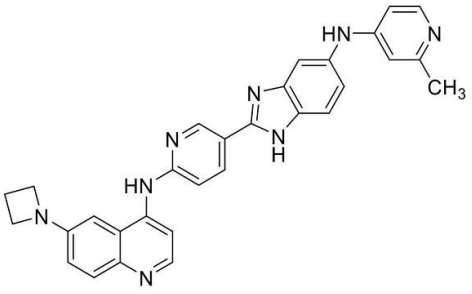
であり、Ｊ１、Ｊ２、Ｊ３、Ｊ４、Ｊ５およびＪ６の各々は独立して－Ｎ－または－ＣＦである。

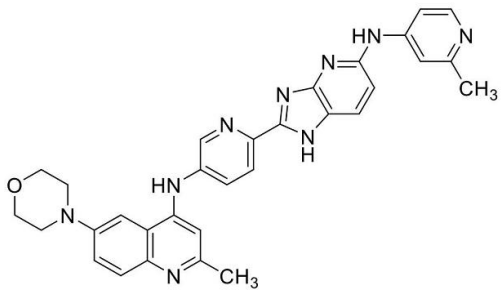
【０２７８】

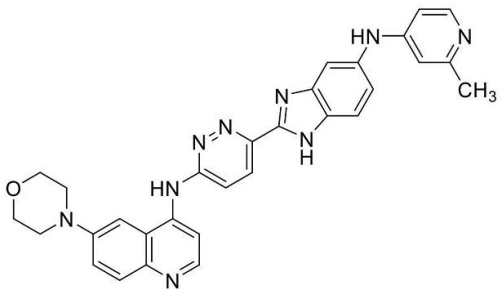
ある実施態様において、式Ｉｂの化合物は

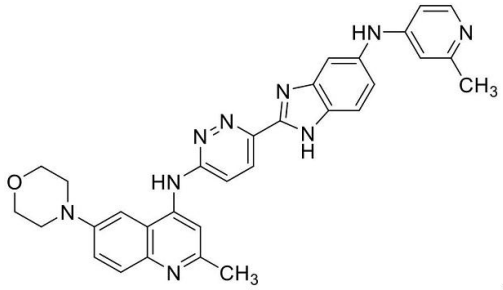
【化５３８】

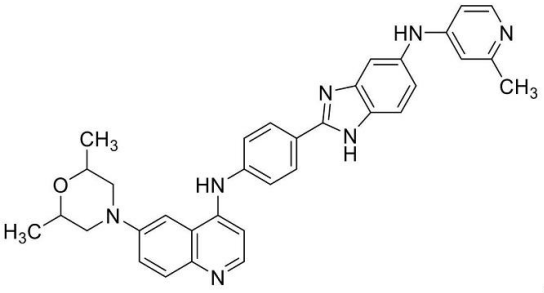


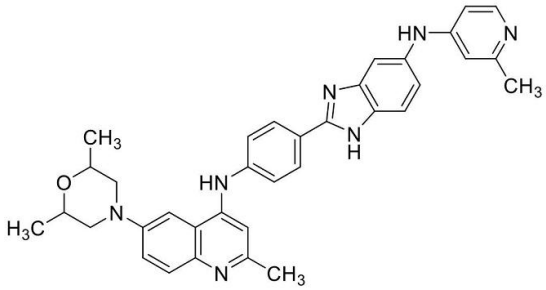


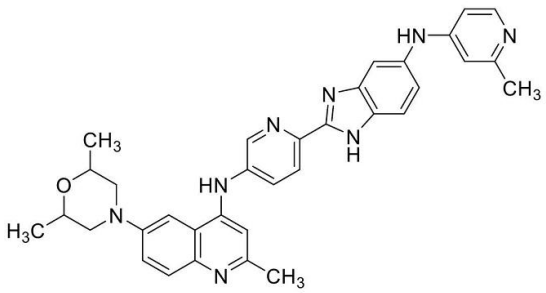


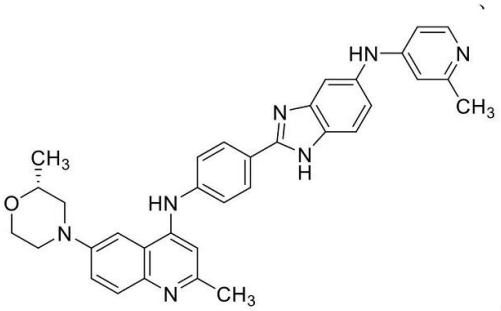




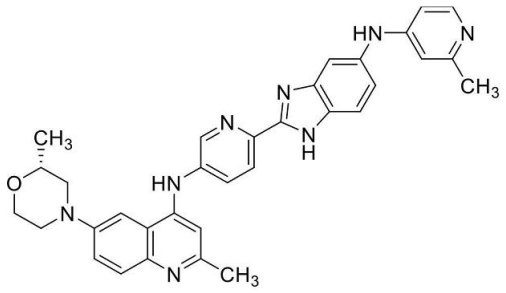


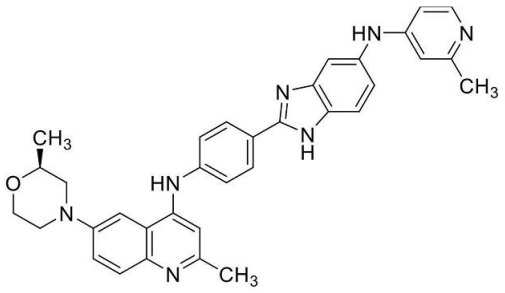


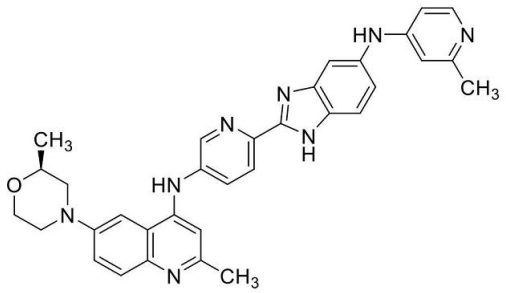


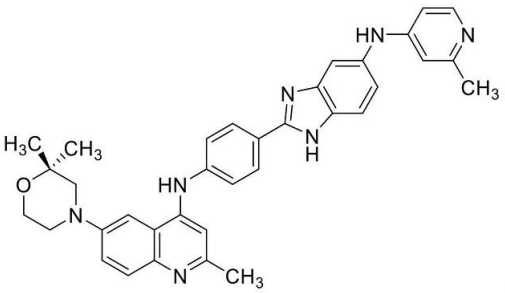


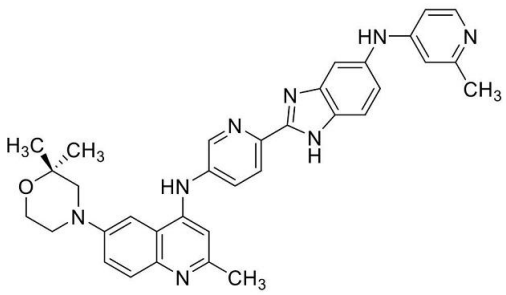
【化５３９】

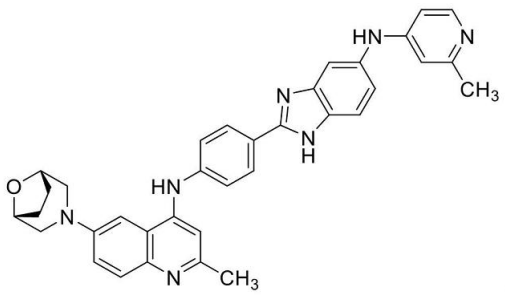


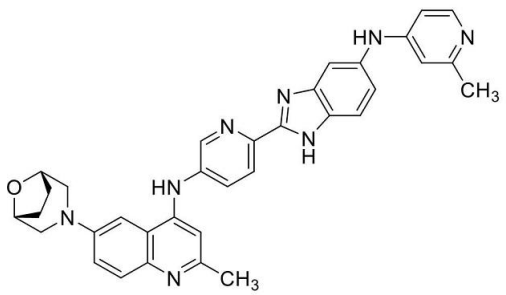


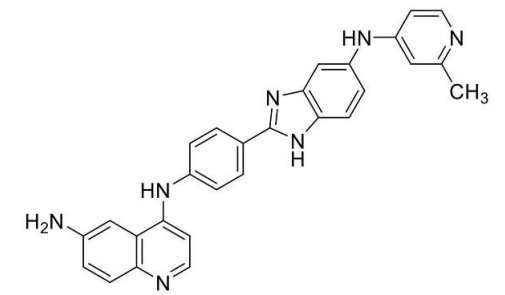


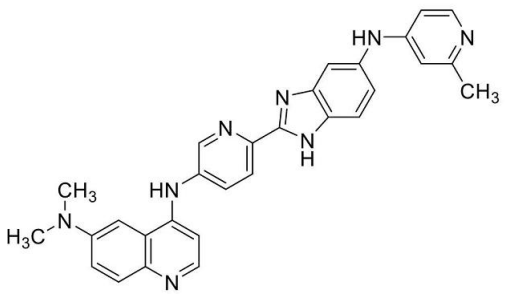


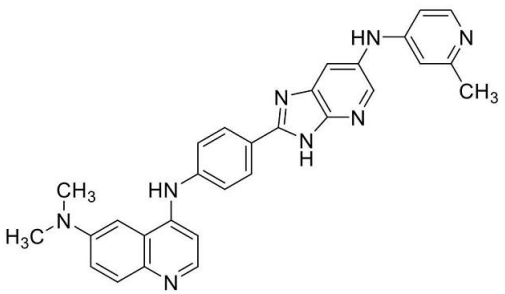




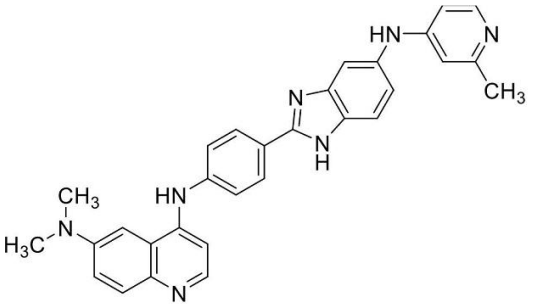
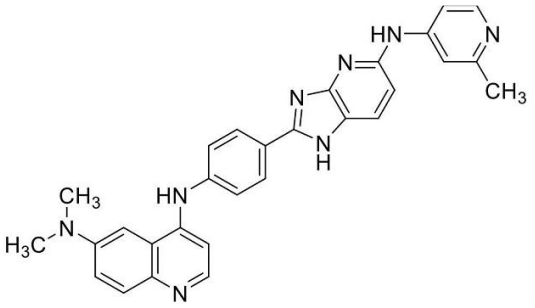
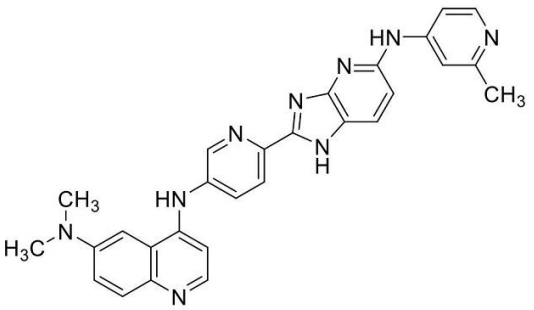
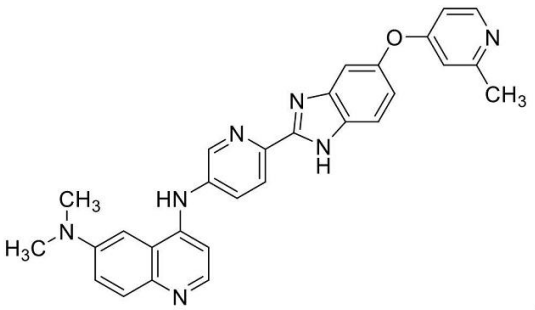
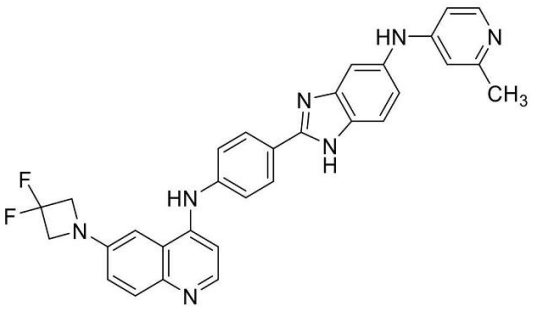
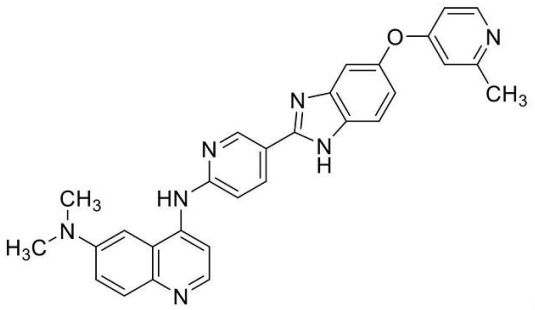
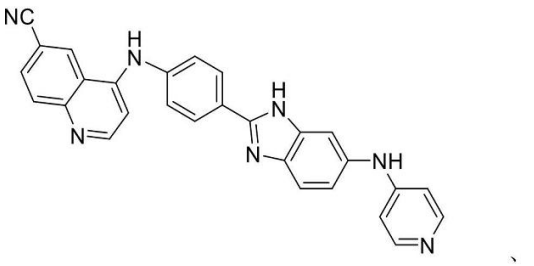
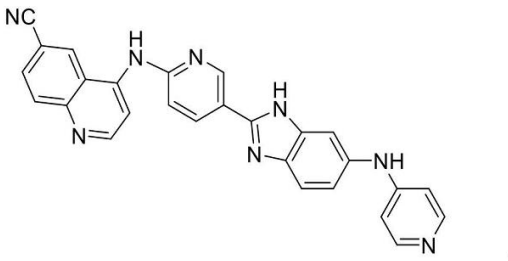
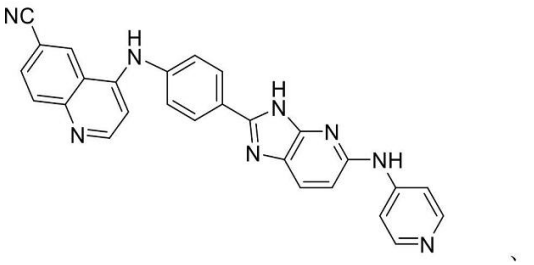
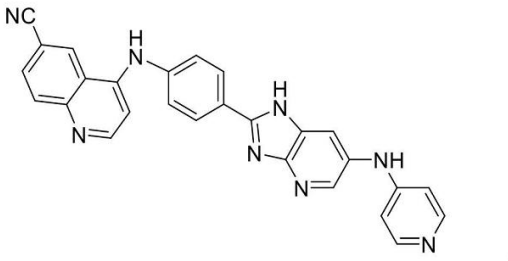




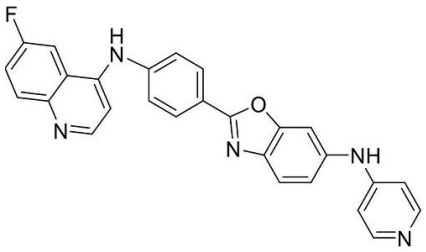
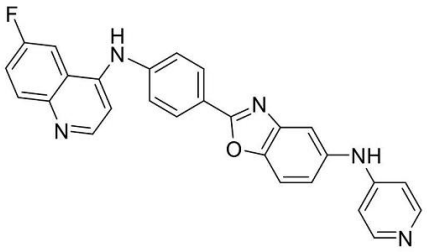
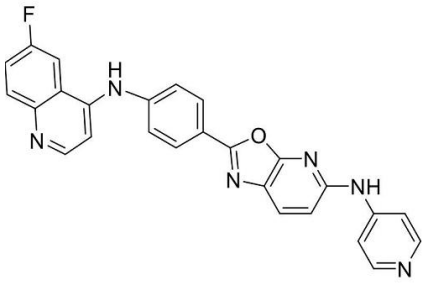
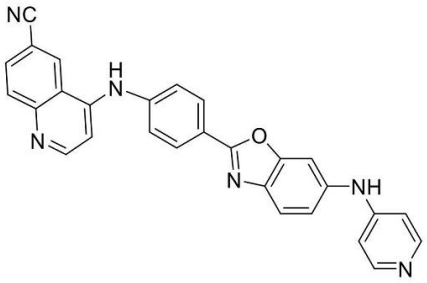
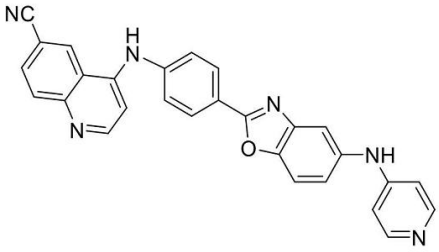
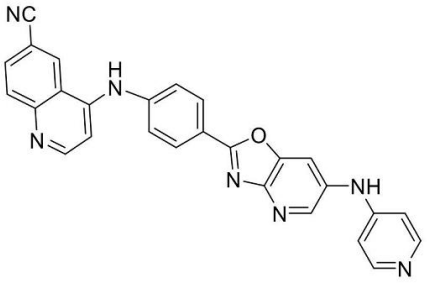
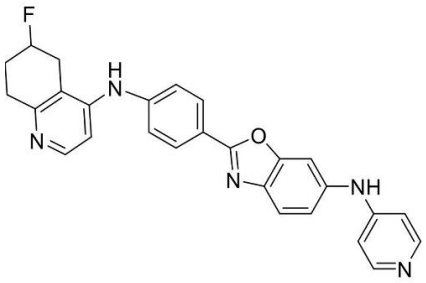
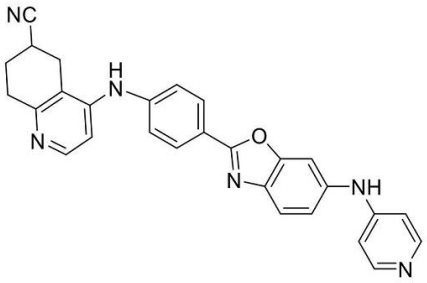
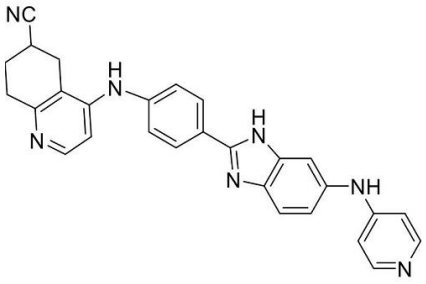
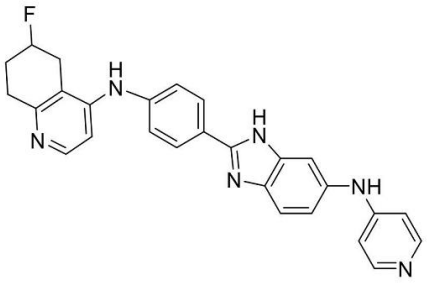




【化５４０】


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

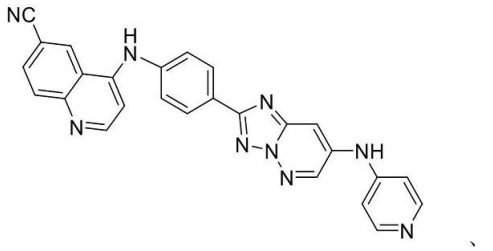
【化５４１】


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

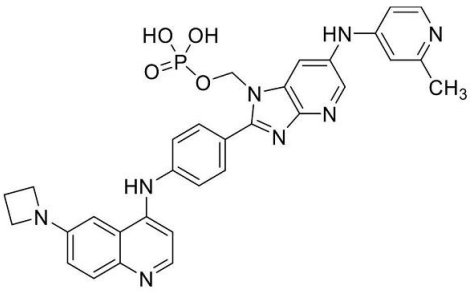
、

、

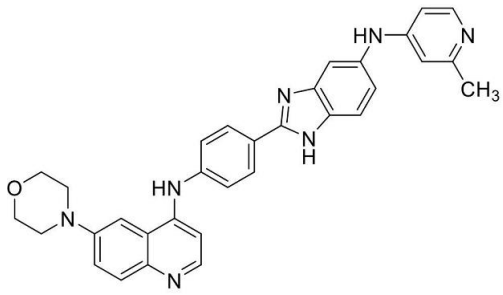
【化５４２】



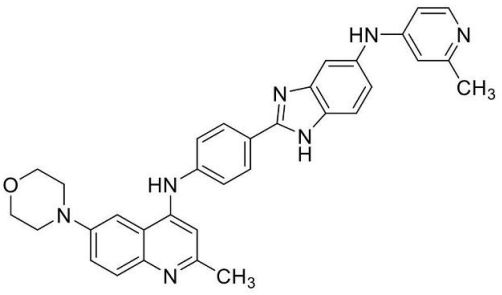
、



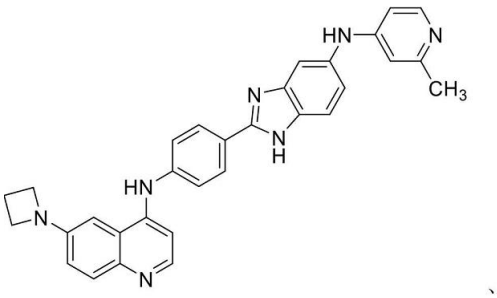
、



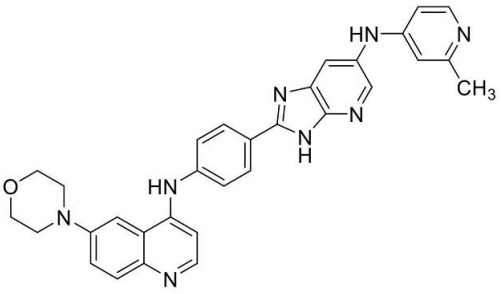
、



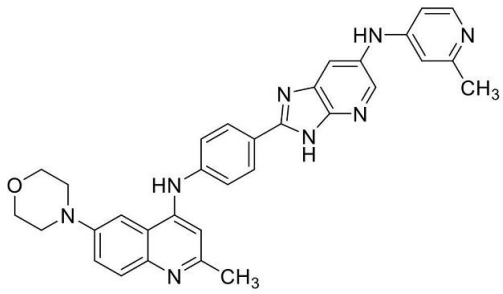
、



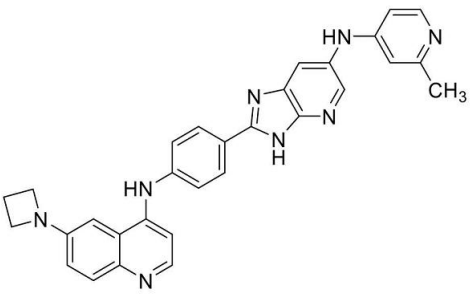
、



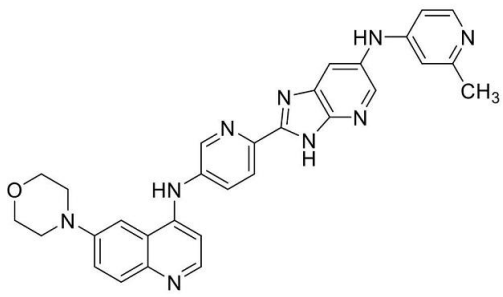
、



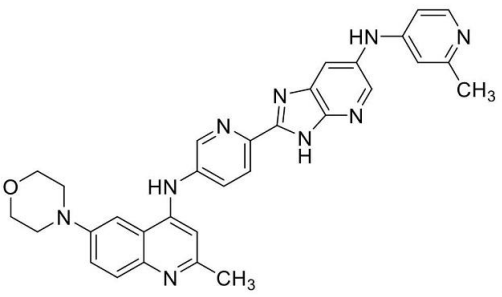
、



、

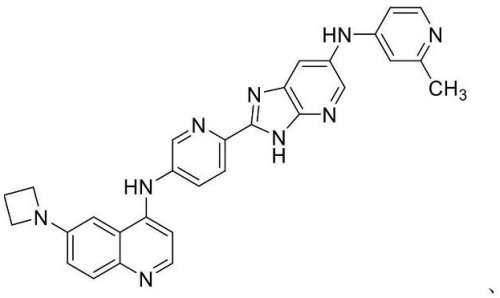
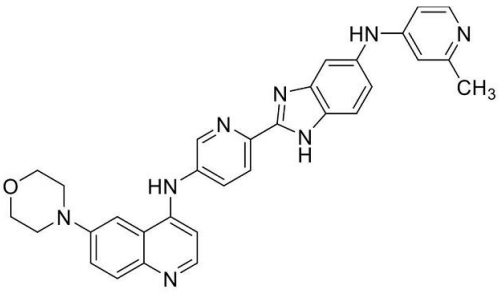
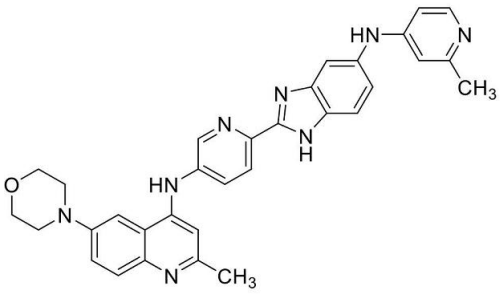
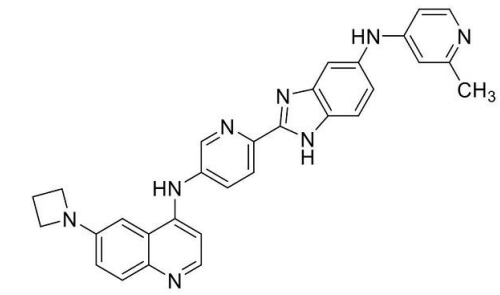
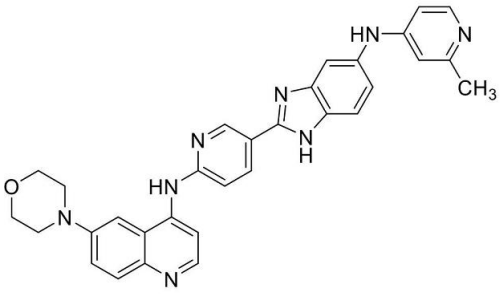
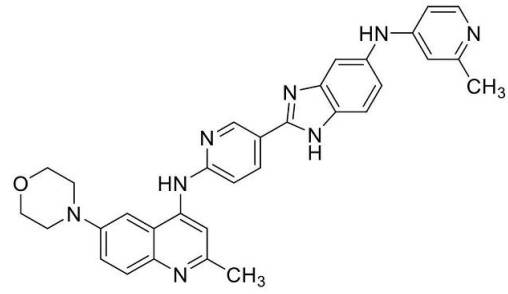
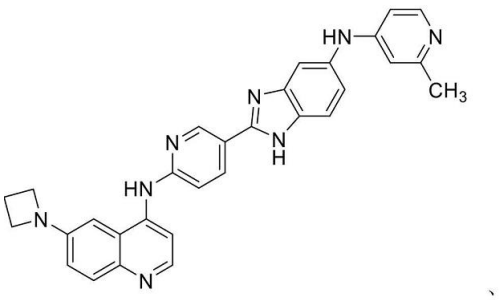
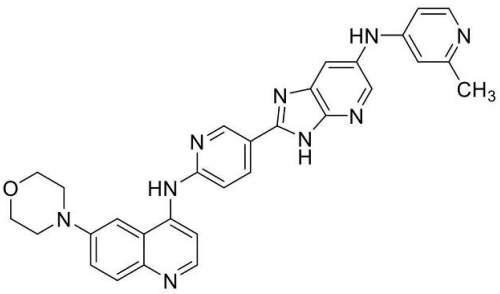
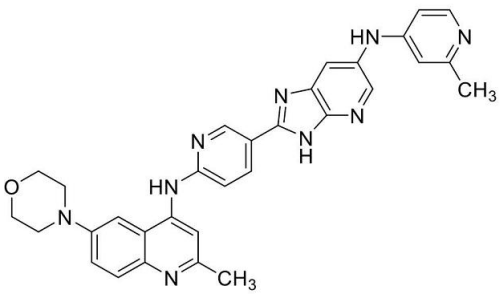
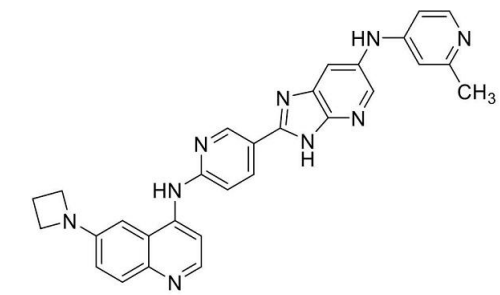


、

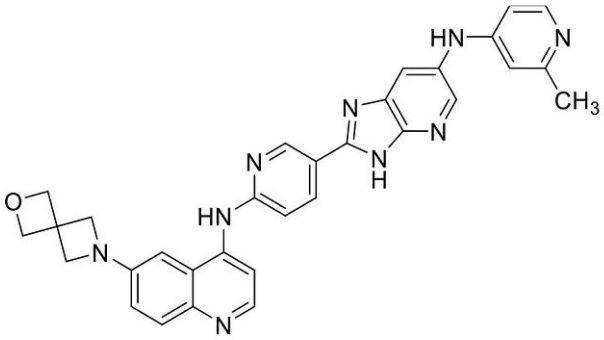
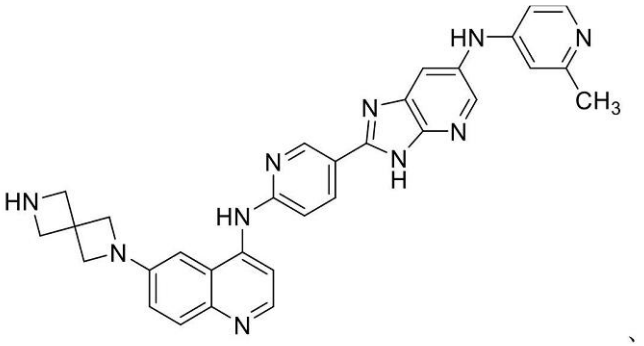
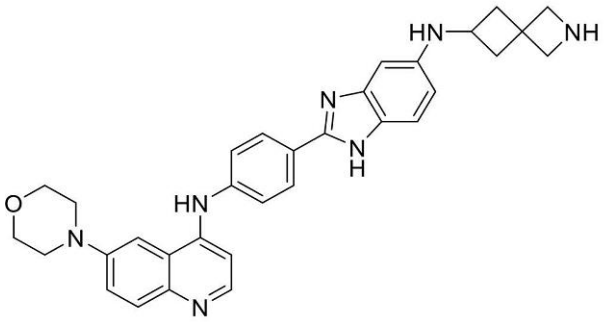
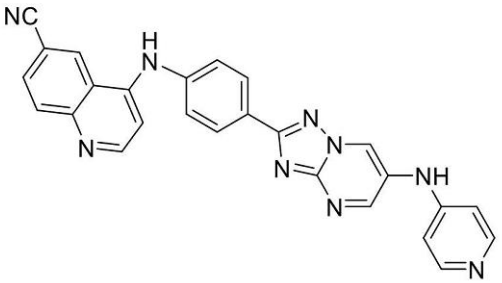


、

【化５４３】


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

【化５４４】

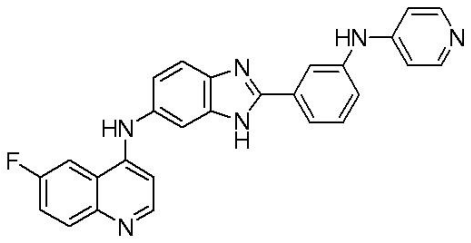
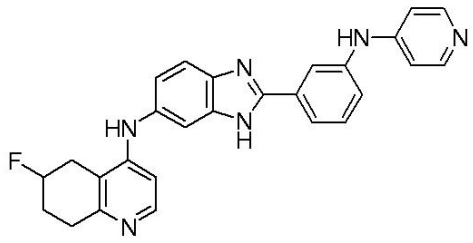
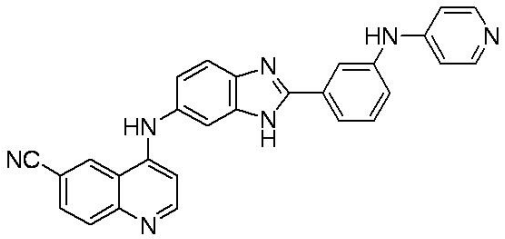
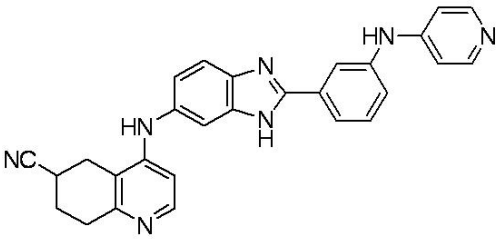
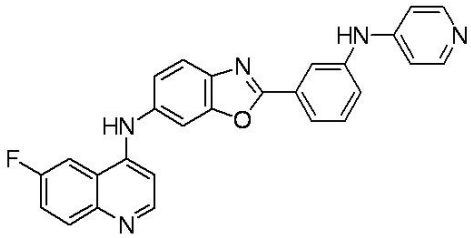
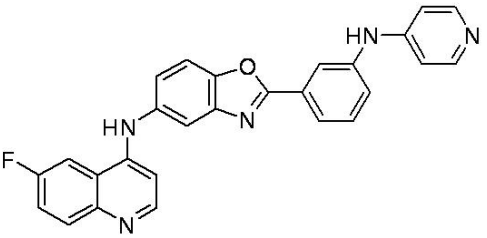
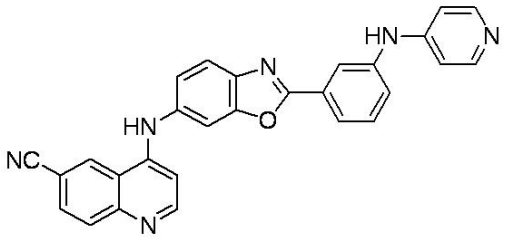
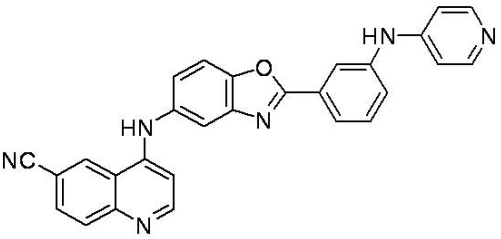
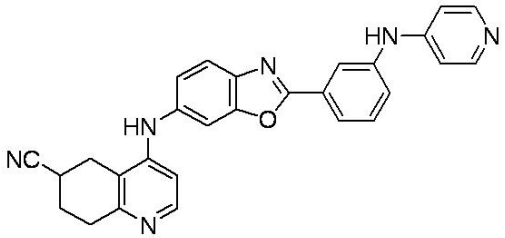
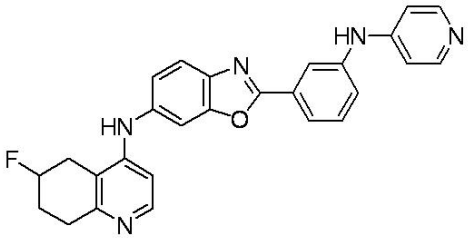
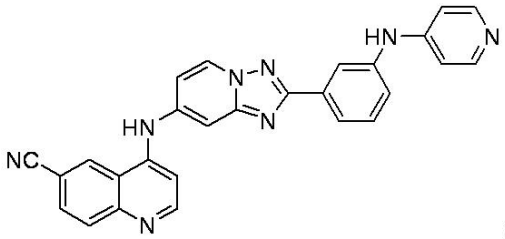
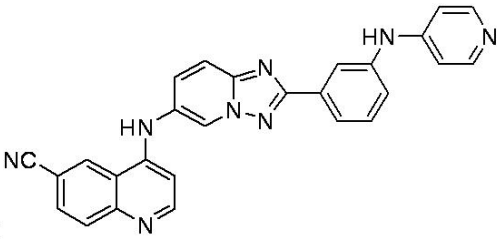

、

、

または


である。

【０２７９】

ある実施態様において、式Ｉｃの化合物は

【化５４５】

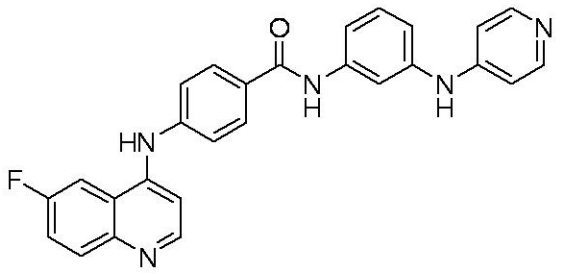

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

または


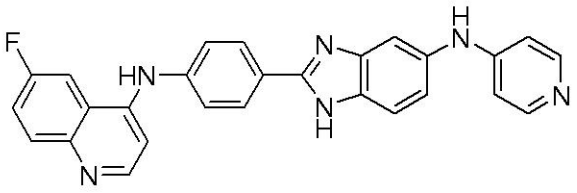
である。

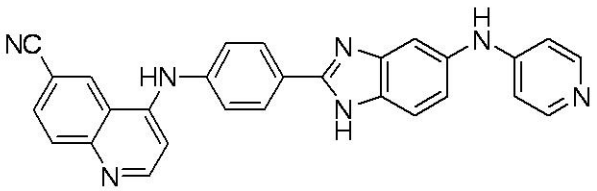
【０２８０】

ある実施態様において、化合物は

【化５４６】


、





または

である。

【０２８１】

ここに開示する実施態様の何れかにおいて、化合物はそれぞれ実施例２～１０１に示す化合物２～１０１からなる群から選択される。

【０２８２】

ここに開示する実施態様の何れかにおいて、化合物は表１に示す化合物２、５、１０、１３～１５、１７、２２～２４、３０～３１、７８、８０、８４～８６および９２～９５からなる群から選択される。

【０２８３】

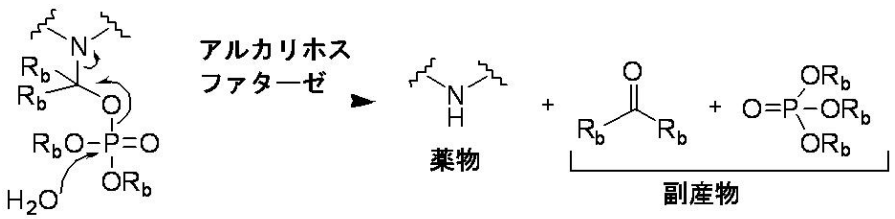
ここに開示する実施態様の何れかにおいて、化合物は表２に示す化合物３７、６８～７１および７３～７７からなる群から選択される。

【０２８４】

プロドラッグ

ある実施態様において、ここに記載する化合物の何れかは、その中の１個以上の官能基に開裂可能部分を結合させることにより、プロドラッグとし得る。例えば、J. Med. Chem., Vol. 61, pp. 62-80 (2018); J. Med. Chem., Vol. 61, pp. 6308-6327 (2018); and J. Med. Chem., Vol. 61, pp. 3918-3929 (2018)参照。ある実施態様において、部分は刺激因子への暴露により開裂可能である。このような刺激因子の非限定的例は、温度、電磁放射、音波振盪、ｐＨ、溶媒および物質および生存生物上またはその内部で見られる過程を含む。ある実施態様において、開裂可能部分は生存生物との接触により除去される。ある実施態様において、開裂可能部分は酵素との接触により除去される。ある実施態様において、開裂可能部分はアルカリホスファターゼとの接触により除去される。ある実施態様において、開裂可能部分は、下記スキームＡに説明するとおり開裂される、ホスホノオキシメチル部分である。

【化５４７】



スキームA

【０２８５】

Ａｋｔ３を調節する方法

Ａｋｔ３は、ＲＡＣ－ガンマセリン／スレオニン－タンパク質キナーゼとも称され、ヒトにおいてＡｋｔ３遺伝子によりコードされる酵素である。Ａｋｔキナーゼは、インスリンおよび増殖因子に応答する細胞シグナル伝達の制御因子であり、細胞増殖、分化、アポトーシスおよび腫瘍形成ならびにグリコーゲン合成およびグルコース取り込みを含むが、これらに限定されない広範な生物学的過程に関与することが知られている。Ａｋｔ３は、血小板由来増殖因子(「ＰＤＧＦ」)、インスリンおよびインシュリン様増殖因子１(「ＩＧＦ１」)により刺激されることが示されている。

【０２８６】

Ａｋｔ３キナーゼ活性は、ある範囲の下流基質のセリンおよび／またはスレオニンリン酸化に介在する。Ａｋｔ３の核酸配列は当分野で知られる。例えば、引用によりその全体として包含し、次の核酸配列を提供するGenbank accession no. AF124141.1: Homo sapiens protein kinase B gamma mRNA, complete cds参照：

AGGGGAGTCATCATGAGCGATGTTACCATTGTGAAGGAAGGTTGGGTTCAGAAGAGGGGA

GAATATATAAAAAACTGGAGGCCAAGATACTTCCTTTTGAAGACAGATGGCTCATTCATA

GGATATAAAGAGAAACCTCAAGATGTGGATTTACCTTATCCCCTCAACAACTTTTCAGTG

GCAAAATGCCAGTTAATGAAAACAGAACGACCAAAGCCAAACACATTTATAATCAGATGT

CTCCAGTGGACTACTGTTATAGAGAGAACATTTCATGTAGATACTCCAGAGGAAAGGGAA

GAATGGACAGAAGCTATCCAGGCTGTAGCAGACAGACTGCAGAGGCAAGAAGAGGAGAGA

ATGAATTGTAGTCCAACTTCACAAATTGATAATATAGGAGAGGAAGAGATGGATGCCTCT

ACAACCCATCATAAAAGAAAGACAATGAATGATTTTGACTATTTGAAACTACTAGGTAAA

GGCACTTTTGGGAAAGTTATTTTGGTTCGAGAGAAGGCAAGTGGAAAATACTATGCTATG

AAGATTCTGAAGAAAGAAGTCATTATTGCAAAGGATGAAGTGGCACACACTCTAACTGAA

AGCAGAGTATTAAAGAACACTAGACATCCCTTTTTAACATCCTTGAAATATTCCTTCCAG

ACAAAAGACCGTTTGTGTTTTGTGATGGAATATGTTAATGGGGGCGAGCTGTTTTTCCAT

TTGTCGAGAGAGCGGGTGTTCTCTGAGGACCGCACACGTTTCTATGGTGCAGAAATTGTC

TCTGCCTTGGACTATCTACATTCCGGAAAGATTGTGTACCGTGATCTCAAGTTGGAGAAT

CTAATGCTGGACAAAGATGGCCACATAAAAATTACAGATTTTGGACTTTGCAAAGAAGGG

ATCACAGATGCAGCCACCATGAAGACATTCTGTGGCACTCCAGAATATCTGGCACCAGAG

GTGTTAGAAGATAATGACTATGGCCGAGCAGTAGACTGGTGGGGCCTAGGGGTTGTCATG

TATGAAATGATGTGTGGGAGGTTACCTTTCTACAACCAGGACCATGAGAAACTTTTTGAA

TTAATATTAATGGAAGACATTAAATTTCCTCGAACACTCTCTTCAGATGCAAAATC
ATTG
CTTTCAGGGCTCTTGATAAAGGATCCAAATAAACGCCTTGGTGGAGGACCAGATGA
TGCA
AAAGAAATTATGAGACACAGTTTCTTCTCTGGAGTAAACTGGCAAGATGTATATGA
TAAA
AAGCTTGTACCTCCTTTTAAACCTCAAGTAACATCTGAGACAGATACTAGATATTT
TGAT
GAAGAATTTACAGCTCAGACTATTACAATAACACCACCTGAAAAATATGATGAGGA
TGGT
ATGGACTGCATGGACAATGAGAGGCGGCCGCATTTCCCTCAATTTTCCTACTCTGC
AAGT
GGACGAGAATAAGTCTCTTTCATTCTGCTACTTCACTGTCATCTTCAATTTATTACT
GAA
AATGATTCCTGGACATCACCAGTCCTAGCTCTTACACATAGCAGGGGCACCTTCCG
ACAT
CCCAGACCAGCCAAGGGTCCTCACCCCTCGCCACCTTTCACCCTCATGAAAACACA
CATA
CACGCAAATACACTCCAGTTTTTGTTTTTGCATGAAATTGTATCTCAGTCTAAGGTC
TCA
TGCTGTTGCTGCTACTGTCTTACTATTA

(配列番号１)。

【０２８７】

Ａｋｔ３のアミノ酸配列も当分野で知られる。例えば、引用によりその全体として包含し、次のアミノ酸配列を提供する、UniProtKB/Swiss-Prot accession no. Q9Y243 (Akt3_HUMAN)参照：

MSDVTIVKEGWVQKRGEYIKNWRPRYFLLKTDGSFIGYKEKPQDVDLPYPLNNFSV
AKCQ
LMKTERPKPNTFIIRCLQWTTVIERTFHVDTPEEREEWTEAIQAVADRLQRQEEERM
NCS
PTSQIDNIGEEEMDASTTHHKRKTMNDFDYLKLLGKGTFGKVILVREKASGKYYAMK
ILK
KEVIIAKDEVAHTLTESRVLKNTRHPFLTSLKYSFQTKDRLCFVMEYVNGGELFFHLS
RE
RVFSEDRTRFYGAEIVSALDYLHSGKIVYRDLKLENLMLDKDGHIKITDFGLCKEGIT
DA
ATMKTFCGTPEYLAPEVLEDNDYGRAVDWWGLGVVMYEMMCGRLPFYNQDHEKL
FELILM
EDIKFPRTLSSDAKSLLSGLLIKDPNKRLGGGPDDAKEIMRHSFFSGVNWQDVYDKK
LVP
PFKPQVTSETDTRYFDEEFTAQTITITPPEKYDEDGMDCMDNERRPHFPQFSYSASG
RE

(配列番号２)。

【０２８８】

Ａｋｔ３のドメイン構造はRomano, Scientifica, Volume 2013 (2013), Article ID 317186, 12頁(引用により全体としてここに包含する)にレビューされ、Ｎ末端プレクストリン相同性ドメイン(「ＰＨ」)、続く触媒的キナーゼドメイン(「ＫＤ」)およびＣ末端制御性疎水性領域を含む。ＫＤおよび制御性ドメインは、いずれもＡｋｔタンパク質キナーゼにより介在される生物学的作用に重要であり、３Ａｋｔアイソフォーム間での相同性の程度が最大である。ＰＨドメインは、ホスファチジルイノシトール(３,４)ジホ

スフェート(「ＰＩＰ２」)およびホスファチジルイノシトール(３,４,５)トリホスフェート(「ＰＩＰ３」)などの脂質基質に結合する。ＡＴＰ結合部位は触媒的キナーゼドメインのほぼ中央に位置し、ｐ７０　Ｓ６キナーゼ(「Ｓ６Ｋ」)およびｐ９０リボソームＳ６キナーゼ(「ＲＳＫ」)、タンパク質キナーゼＡ(「ＰＫＡ」)およびタンパク質キナーゼＢ(「ＰＫＢ」)などのＡＧＣキナーゼファミリーの他の要素と相当な程度の相同性を有する。疎水性制御性部分は、ＡＧＣキナーゼファミリーの典型的特性である。配列番号２、Ａｋｔ　３は、一般に次に概説する分子プロセシングおよびドメイン構造を有すると考えられる。

【表１】

分子プロセシング：

特徴キー	位置	長さ	備考
開始メチオニン	１	１	除去
鎖	２～４７９	４７８	Ａｋｔ３

領域：

特徴キー	位置	長さ	備考
ドメイン	５～１０７	１０３	ＰＨ
ドメイン	１４８～４０５	２５８	タンパク質キナーゼ
ドメイン	４０６～４７９	７４	ＡＧＣ－キナーゼ、Ｃ末端
ヌクレオチド結合	１５４～１６２	９	ＡＴＰ

部位：

特徴キー	位置	長さ	備考
活性部位	２７１	１	プロトンアクセプター
結合部位	１７７	１	ＡＴＰ

【０２８９】

配列番号２の開始メチオニンはＡｋｔ３機能では使い捨てである。それ故に、ある実施態様において、化合物は次のアミノ酸配列を有するＡｋｔ３の発現またはバイオアベイラビリティを直接的または間接的に調節する：

SDVTIVKEGWVQKRGEYIKNWRPRYFLLKTDGSFIGYKEKPQDVDLPYPLNNFSVAKCQ
LMKTERPKPNTFIIRCLQWTTVIERTFHVDTPEEREEWTEAIQAVADRLQRQEEERMNCS
PTSQIDNIGEEEMDASTTHHKRKTMNDFDYLKLLGKGTFGKVILVREKASGKYYAMKILK
KEVIIAKDEVAHTLTESRVLKNTRHPFLTSLKYSFQTKDRLCFVMEYVNGGELFFHLSRE
RVFSEDRTRFYGAEIVSALDYLHSGKIVYRDLKLENLMLDKDGHIKITDFGLCKEGITDA
ATMKTFCGTPEYLAPEVLEDNDYGRAVDWWGLGVVMYEMMCGRLPFYNQDHEKLFELILM
EDIKFPRTLSSDAKSLLSGLLIKDPNKRLGGGPDDAKEIMRHSFFSGVNWQDVYDKKLVP
PFKPQVTSETDTRYFDEEFTAQTITITPPEKYDEDGMDCMDNERRPHFPQFSYSASGRE

(配列番号３)。

【０２９０】

一方はキナーゼドメイン(配列番号２を参照してＴｈｒ－３０５)および他方はＣ末端制

御性領域(配列番号２を参照してＳｅｒ－４７２)にある２個の特定の部位が、Ａｋｔ３の完全活性化のためにリン酸化される必要がある。Ａｋｔ３のＰＨドメインおよびＴＣＬ１Ａの間の相互作用はＡｋｔ３リン酸化および活性化を増強する。ＩＧＦ－１は、細胞生存制御に役割を有し得るＡｋｔ３の活性化に至る。

【０２９１】

ある実施態様において、ここに記載する式Ｉａ、ＩｂまたはＩｃの化合物はＡｋｔ３の阻害剤である。他の実施態様において、ここに記載する式Ｉａ、ＩｂまたはＩｃの化合物はＡｋｔ３のアクティベーターである。

【０２９２】

医薬組成物

本発明の一部態様は、特定のアウトカムを達成するために、対象に有効量の組成物を投与することを含む。本発明の方法により有用な小分子組成物は、故に医薬用途に適する何れかの方法で製剤化され得る。

【０２９３】

本発明の製剤を、薬学分野で常套的に許容される濃度の塩、緩衝剤、防腐剤、適合性担体、アジュバントおよび所望により他の治療成分を含み得る、薬学的に許容される溶液で投与する。

【０２９４】

治療に使用するために、有効量の化合物を、化合物が適切な標的細胞により取り込まれることを可能とする何れかの方法で対象に投与し得る。本発明の医薬組成物の「投与」は、当業者に知られるあらゆる手段により達成され得る。特定の投与経路は、経口、経皮(例えば、パッチを介する)、非経腸注射(皮下、皮内、筋肉内、静脈内、腹腔内、髄腔内など)または粘膜(鼻腔内、気管内、吸入、直腸内、膣内など)を含むが、これらに限定されない。注射はボーラスまたは連続点滴であり得る。

【０２９５】

例えば本発明の医薬組成物は、静脈内、筋肉内または他の非経腸手段により投与され得る。また鼻腔内適用、吸入、局所的、経口またはインプラントによっても投与され得る；直腸または膣使用も可能である。適当な液体または固体医薬製剤形態は、例えば、注射または吸入のための水性または食塩水溶液、マイクロカプセル化された、渦巻形化された、顕微鏡的サイズの金粒子上にコーティングされた、リポソーム封入された、噴霧された、エアロゾル、皮膚に埋め込むためのペレットまたは皮膚に刷り込むために鋭器上で乾燥させたものであり得る。医薬組成物はまた顆粒剤、散剤、錠剤、被覆錠剤、(マイクロ)カプセル、坐薬、シロップ剤、エマルジョン剤、懸濁液剤、クリーム剤、液滴剤または活性化合物を長期放出させる製剤も含み、その製剤において、崩壊剤、結合剤、コーティング剤、膨張剤、滑沢剤、風味剤、甘味剤または可溶化剤などの添加物および添加剤および／または助剤が上記のとおり慣習的に使用される。医薬組成物は、多様な薬物送達系における使用に適する。薬物送達についての本方法の簡単なレビューについて、Ｌａｎｇｅｒ Ｒ (１９９０) Ｓｃｉｅｎｃｅ ２４９:１５２７-３３を参照。

【０２９６】

本発明の方法で使用される組成物に含まれる化合物の濃度は、約１ｎＭ～約１００μＭの範囲であり得る。有効用量は約１０ピコモル／ｋｇ～約１００マイクロモル／ｋｇの範囲が考えられる。

【０２９７】

医薬組成物は、好ましくは用量単位で調製し、投与される。液体用量単位は、注射または他の非経腸投与のためのバイアルまたはアンプルである。固体用量単位は、錠剤、カプセル、粉末および坐薬である。患者の処置のために、化合物の活性、投与方法、投与の目的(すなわち、予防または治療)、障害の性質および重症度、患者の年齢および体重に依存して、異なる用量が必要であり得る。ある用量の投与は、個々の用量単位の形態の単回投与または数小用量単位両者により実施され得る。数日、数週または数カ月離れた特定の間隔での複数回の反復および複数投与も本発明により意図される。

【０２９８】
組成物はそれ自体で(非希釈)または薬学的に許容される塩の形態で投与され得る。医薬において使用されるとき塩は薬学的に許容されなければならないが、薬学的に許容されない塩は、その薬学的に許容される塩の製造に便利に使用され得る。このような塩は、次の酸：塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、マレイン酸、酢酸、サリチル酸、ＴｓＯＨ(ｐ－トルエンスルホン酸)酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、ギ酸、マロン酸、コハク酸、ナフタレン－２－スルホンおよびベンゼンスルホン酸から調製されるものを含むが、これらに限定されない。また、このような塩は、カルボン酸基のナトリウム塩、カリウム塩またはカルシウム塩などのアルカリ金属塩またはアルカリ土類塩としても調製され得る。

【０２９９】
適当な緩衝剤は、酢酸および塩(１～２％ｗ／ｖ)；クエン酸および塩(１～３％ｗ／ｖ)；ホウ酸および塩(０.５～２.５％ｗ／ｖ)；およびリン酸および塩(０.８～２％ｗ／ｖ)を含む。適当な防腐剤は塩化ベンザルコニウム(０.００３～０.０３％ｗ／ｖ)；クロロブタノール(０.３～０.９％ｗ／ｖ)；パラベン(０.０１～０.２５％ｗ／ｖ)；およびチメロサール(０.００４～０.０２％ｗ／ｖ)を含む。

【０３００】
非経腸投与に適する組成物は、便利にはレシピエントの血液と等張であり得る無菌水性製剤を含む。とりわけ許容される媒体および溶媒は、水、リンゲル溶液、リン酸緩衝化食塩水および等張塩化ナトリウム溶液である。さらに、無菌、固定油は、溶媒または懸濁媒体として便利に用いられる。この目的で、合成モノまたはジグリセリドを含むあらゆる非刺激性固定鉱油または非鉱油が用いられ得る。さらに、オレイン酸などの脂肪酸は、注射用製剤に有用である。皮下、筋肉内、腹腔内、静脈内などの投与に適する担体製剤は、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ, Ｍａｃｋ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ Ｃｏｍｐａｎｙ, Ｅａｓｔｏｎ, ＰＡに見ることができる。

【０３０１】
本発明で有用な化合物は、２個を超えるこのような化合物の混合物で送達され得る。混合物はさらに化合物の組み合わせに加えて１個以上のアジュバントを含み得る。

【０３０２】
多様な投与経路が利用可能である。選択される特定の方法は、当然、選択される特定の化合物、対象の年齢および全身健康状態、処置する特定の状態および治療有効性のために必要な投与量に依存する。本発明の方法は、臨床的に許容されない有害作用を引き起こすことなく、有効レベルの応答を生ずるあらゆる方法を意味する、医学的に許容されるあらゆる投与方法を使用して実施できる。好ましい投与方法は上に記載される。

【０３０３】
組成物は単位投与量形態で提示されるのが便利であり、薬学分野で周知のあらゆる方法を使用して製造され得る。全ての方法は、化合物と、１個以上の補助成分を構成する担体を混合する工程を含む。一般に、組成物は、化合物を液体担体、微粉化固体担体または両者と均一かつ密接に混合し、次いで、必要であれば、製品を成型することにより調製される。

【０３０４】
他の送達系は、逐次継続放出、遅延放出または持続放出送達系を含み得る。このような系は、化合物の反復投与を回避し、対象および医師により便利となる。多くのタイプの送達系が利用可能であり、当業者に知られる。ポリ(ラクチド－グリコリド)、コポリシュウ酸、ポリカプロラクトン酸、ポリエステルアミド、ポリオルトエステル、ポリヒドロキシ酪酸およびポリ無水物などのポリマーベース系が含まれる。薬物を含む前記ポリマーのマイクロカプセルは、例えば、米国特許５,０７５,１０９に記載される。送達系は非ポリマー系も含み、それは：コレステロール、コレステロールエステルなどのステロールおよびモノ、ジおよびトリグリセリドなどの脂肪酸または中性脂肪を含む脂質；ヒドロゲル放出系；サイラスティック系；ペプチドベースの系；蝋コーティング；慣用の結合剤および添

加物を使用する圧縮錠剤；一部縮合インプラントなどを含む。特定の例は、(ａ)米国特許４,４５２,７７５、４,６７５,１８９および５,７３６,１５２に記載されるもののような本発明の薬剤がマトリックス内の形で含まれる浸食系および(ｂ)米国特許３,８５４,４８０、５,１３３,９７４および５,４０７,６８６に記載されるものなどの活性成分がポリマーから制御された速度で浸透する拡散系を含むが、これらに限定されない。さらに、ポンプベースの金物類送達系が使用でき、その一部は埋め込みに適する。

【０３０５】

疾患処置方法

他の態様において、処置を必要とする対象における疾患を処置する方法は、対象に有効量のここに記載する式Ｉａ、ＩｂまたはＩｃの化合物を投与することを含む。

【０３０６】

ある実施態様において、疾患は神経変性疾患、カヘキシー、摂食障害、肥満、肥満の合併症、炎症性疾患、ウイルス誘導炎症反応、湾岸戦争症候群、結節性硬化症、網膜色素変性症、移植片拒絶、がん、自己免疫性疾患、虚血性組織傷害、外傷性組織傷害およびそれらの組み合わせからなる群から選択される。

【０３０７】

ある実施態様において、式Ｉａ、ＩｂまたはＩｃの化合物は免疫細胞におけるＡｋｔ３を調節する。免疫細胞の非限定的例は、Ｔ細胞(例えば、Ｔ制御性細胞(「Ｔｒｅｇ」))、Ｂ細胞、マクロファージおよびグリア細胞(例えば、アストロサイト、ミクログリアまたはオリゴデンドロサイト)を含む。ある実施態様において、免疫細胞はＴｒｅｇである。ある実施態様において、式Ｉａ、ＩｂまたはＩｃの化合物はＡｋｔ３シグナル伝達を活性化する。他の実施態様において、式Ｉａ、ＩｂまたはＩｃの化合物はＡｋｔ３シグナル伝達を阻害する。ある実施態様において、式Ｉａ、ＩｂまたはＩｃの化合物はＴｒｅｇにおけるＡｋｔ３を調節する。本発明者らは、驚くべきことに、ある実施態様において、式Ｉａ、ＩｂまたはＩｃの化合物がＴｒｅｇ活性または産生を増加させ、一方、他の実施態様において、化合物がＴｒｅｇ活性または産生を減少させることを発見した。本発明者らはまた驚くべきことに、ある実施態様において、式Ｉａ、ＩｂまたはＩｃの化合物がＡｋｔ３シグナル伝達を活性化し、一方、他の実施態様において、化合物がＡｋｔ３シグナル伝達を阻害することを発見した。

【０３０８】

神経変性疾患

ある実施態様において、対象に有効量のここに記載する式Ｉａ、ＩｂまたはＩｃの化合物を投与することを介するＡｋｔ３シグナル伝達の調節を含む、それを必要とする対象における神経変性疾患を処置または予防する方法が記載される。ある実施態様において、神経変性疾患はパーキンソン病、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、運動神経疾患、ハンチントン病、ＨＩＶ誘導神経変性、レビー小体病、脊髄性筋萎縮、プリオン病、脊髄小脳失調、家族性アミロイドポリニューロパチー、多発性硬化症およびそれらの組み合わせからなる群から選択される。

【０３０９】

神経変性疾患は、脳または末梢神経系における神経細胞が時間と共に機能を失い、最終的に死亡するとき生ずる。神経変性疾患の多くで、慢性神経炎症が疾患進行に寄与する。現在の処置は、神経変性疾患に関連する身体的または精神的症状の一部の軽減を助けるが、現在疾患進行を遅延する方法はなく、治癒は知られていない。

【０３１０】

神経変性過程を引き起こす機序は未知であるが、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、多発性硬化症、脊髄性筋萎縮、家族性アミロイドポリニューロパチーおよびＡＬＳなどの神経変性疾患の病因における免疫および免疫系の重要な役割を示唆する証拠が増えている。Ｔｒｅｇは、免疫応答を抑制し、自己耐容性および免疫恒常性の必須メディエイターである、ＣＤ４$^{+}$Ｔ細胞のサブセットである(Sakaguchi, et al., Cell, 133, 775-787 (2008)参照)。神経変性疾患の進行にＴｒｅｇが重要な役割を有する

ことを示唆する証拠がある。例えば、Ａｋｔ３は天然Ｔｒｅｇの抑制性機能および誘導型Ｔｒｅｇの分極化を調節でき、それ故に、免疫細胞におけるＡｋｔ３調節は、免疫応答を調節できる。より具体的に、活性化免疫細胞におけるＡｋｔ３は免疫抑制性応答を引き起こすことができ、一方免疫細胞におけるＡｋｔ３阻害は免疫抑制性応答現象を引き起こすことができる。何れかの一つの理論に拘束されないが、免疫細胞におけるＡｋｔ３シグナル伝達調節は、神経変性疾患の処置および予防に使用できると考えられる。

【０３１１】

ある実施態様において、ここに記載する式Ｉａ、ＩｂまたはＩｃの化合物のＡｋｔ３アクティベーターを、免疫抑制性応答を誘導し、疾患を処置するまたは進行遅延する有効量で対象に投与することを含む、それを必要とする対象における神経変性疾患を処置または予防する方法が記載される。ある実施態様において、Ａｋｔ３アクティベーターは、免疫抑制性細胞の抑制性機能の増加により、免疫応答を調節する。ある実施態様において、Ａｋｔ３は免疫細胞において選択的に活性化される。免疫細胞の例は、Ｔ細胞、Ｂ細胞、マクロファージならびにアストロサイト、ミクログリアおよびオリゴデンドロサイトなどのグリア細胞を含むが、これらに限定されない。好ましい実施態様において、Ａｋｔ３はＴｒｅｇで活性化される。ある実施態様において、Ａｋｔ３アクティベーターは、Ｔｒｅｇの活性または産生増加または促進、ＴｒｅｇからのＩＬ－１０などのサイトカインの産生増加、Ｔｒｅｇの分化増加、Ｔｒｅｇ数増加またはＴｒｅｇ生存増加にも使用され得る。

【０３１２】

ある実施態様において、ここに記載する式Ｉａ、ＩｂまたはＩｃの化合物のＡｋｔ３阻害剤を、免疫抑制性応答を阻害し、疾患を処置するまたは進行を予防する有効量で対象に投与することを含む、それを必要とする対象における神経変性疾患を処置または予防する方法が記載される。ある実施態様において、ここに記載する式Ｉａ、ＩｂまたはＩｃの化合物のＡｋｔ３阻害剤は、免疫抑制性応答減少または免疫刺激応答増加により免疫応答を調節する。ある実施態様において、Ａｋｔ３は免疫細胞で選択的に阻害される。免疫細胞の例は、Ｔ細胞、Ｂ細胞、マクロファージならびにアストロサイト、ミクログリアおよびオリゴデンドロサイトなどのグリア細胞を含むが、これらに限定されない。好ましい実施態様において、Ａｋｔ３はＴｒｅｇで阻害される。

【０３１３】

ある実施態様において、式Ｉａ、ＩｂまたはＩｃの化合物はＡＬＳを処置または予防できる。ＡＬＳは、ルー・ゲーリック病とも呼ばれ、脳および脊髄の運動神経に影響する進行性神経変性疾患である。ＡＬＳの症状は、発話、嚥下、歩行、移動および呼吸の困難を含むが、これらに限定されない。ＡＬＳは、通常４０～７０歳の男女に影響する。散発性および家族性の２種の異なるＡＬＳがある。米国で本疾患の最も一般的形態である散発性は、全症例の９０～９５パーセントを占める。家族性ＡＬＳは、Ｃｕ／Ｚｎスーパーオキシドディスムターゼ(ＳＯＤ１)の変異と関連する。酸化ストレス、ミトコンドリア機能不全、興奮毒性、タンパク質凝集、小胞体ストレス、軸索輸送機能障害、ニューロン－グリア相互作用の調節不全およびアポトーシスは、全て、変異体ＯＤ１の存在下で、運動神経傷害に寄与することが示されている。何れかの一つの理論に拘束されないが、Ｔｒｅｇ機能不全がＡＬＳの進展に役割を有し、Ａｋｔ３モジュレーターの投与によりＡＬＳの処置または進行の予防をし得ると考えられる。急速に進行するＡＬＳを有する一部対象は、Ｔｒｅｇ抑制性機能の機能障害に至るＴｒｅｇマスター転写因子ＦＯＸＰ３の欠損を有する。ある実施態様は、Ａｋｔ３アクティベーターを、免疫細胞におけるＡｋｔ３を活性化し、免疫抑制性応答を誘導する有効量で、それを必要とする対象に投与することを含む、それを必要とする対象においてＡＬＳを処置する方法を提供する。好ましい実施態様において、Ａｋｔ３はＴｒｅｇで活性化される。

【０３１４】

ある実施態様において、ＡＬＳを有する対象へのここに記載する式Ｉａ、ＩｂまたはＩｃのＡｋｔ３アクティベーターの投与は、疾患進行を遅延させ、対象の生存を延長する。

【０３１５】

例えば、進行性球麻痺、仮性球麻痺、原発性側索硬化症、脊髄性筋萎縮およびポリオ後症候群を含む、他の運動神経疾患を、開示のＡｋｔ３モジュレーターを使用して、処置または予防し得る。

【０３１６】

パーキンソン病は、黒質と称される脳の特定の領域において主にドーパミン産生ニューロンに影響する神経変性障害である。パーキンソン病は、障害されまたは死滅するニューロンが増えるため、経時的に悪化する進行性疾患である。パーキンソンにおける神経細胞死の原因は知られていない。パーキンソン病の症状は、手、腕、脚、顎または頭の振戦、肢および胴体の硬化、動作緩慢および平衡および協調の障害を含むが、これらに限定されない。

【０３１７】

ある実施態様は、Ａｋｔ３モジュレーターを、それを必要とする対象に、免疫細胞におけるＡｋｔ３を活性化または阻害し、免疫抑制性応答を誘導する有効量で投与することを含む、パーキンソン病を処置する方法を提供する。ある実施態様において、パーキンソン病を有する対象へのＡｋｔ３アクティベーターの投与は、脳の影響を受けていない領域への疾患進行を緩徐化または停止させる。

【０３１８】

ある実施態様において、ここに記載する開示する式Ｉａ、ＩｂまたはＩｃのＡｋｔ３アクティベーターを、対象がパーキンソン病または他の神経変性疾患の家族歴を有するならば、対象に予防的に投与し得る。ある実施態様において、Ａｋｔ３アクティベーターは、ニューロンを疾患誘導から保護するまたは疾患の誘導を減速する。

【０３１９】

ハンチントン病は進行性神経変性疾患である。本疾患は、脳における神経細胞の進行性崩壊により特徴づけられる。ハンチントン病の症状は、不随意運動問題および随意運動における機能障害、例えば、不随意痙攣、筋肉硬直、眼運動緩徐化または異常、歩調、姿勢および平衡の障害、音声の物理的出力または嚥下の困難；認知機能障害、例えば、課題の整理、優先順位付けまたは集約の困難、柔軟性欠如または考え、行動または活動に固執する傾向、衝動制御の欠如、自分の行動および能力の自覚の欠如、思案または言葉探しの緩慢さおよび新しい情報の学習困難；および精神障害、例えばうつ病を含むが、これらに限定されない。ある実施態様において、開示するＡｋｔ３モジュレーターは、ハンチントン病の症状を軽減しまたは進行を遅延する。

【０３２０】

ある実施態様は、Ａｋｔ３モジュレーターを、対象に免疫細胞におけるＡｋｔ３を活性化または阻害し、免疫抑制性応答を誘導する有効の量で投与することによる、それを必要とする対象におけるハンチントン病を処置する方法を提供する。ある実施態様において、Ａｋｔ３モジュレーターは、ハンチントン病を有する対象の疾患症状進行を減速または停止する。他の実施態様において、Ａｋｔ３モジュレーターは、Ｔｒｅｇ／Ｔｈ１７平衡を変え得る。

【０３２１】

ハンチントン病は大部分は遺伝性である；ハンチントン病を有する親の子供全て、疾患を遺伝する５０／５０の確率がある。ある実施態様において、ハンチントン病の家族歴を有する対象に、疾患の症状が出現する前に開示するＡｋｔ３モジュレーターを予防的に投与し、疾患症状の顕在化を予防または減速し得る。

【０３２２】

アルツハイマー病は、脳細胞の変性および最終的に死を引き起こす、進行性の障害である。アルツハイマー病は認知症の最も多い原因であり、人が独立して働く能力を妨害する、思考、行動および社会的技能の連続的減少を顕著な特徴とする。アルツハイマー病の症状は、記憶喪失、思考および推論能力の機能障害、判断および決定の実施困難ならびに人格および行動の変化を含むが、これらに限定されない。アルツハイマー病の正確な原因は完全には理解されていないが、中核となる問題は、ニューロン機能を妨害し、一連の毒性

事象を解き放つ脳タンパク質における機能障害と考えられる。損傷は、最も多くは脳の記憶を制御する領域から始まるが、最初の症状の数年前にこの過程は始まる。ニューロン喪失は脳の他の領域に、ある程度予想可能なパターンで広がる。疾患後期に、脳は顕著に委縮する。ベーターアミロイド斑およびタウタンパク質濃縮体が、アルツハイマー病におけるニューロンの損傷および機能障害の大部分に最も頻繁に寄与する。

【０３２３】

ある実施態様は、Ａｋｔ３アクティベーターを、ＴｒｅｇにおけるＡｋｔ３を過性化し、脳における下流神経保護的経路を活性化する有効量で、対象に投与することによる、対象におけるアルツハイマー病を処置する方法を提供する。他の実施態様において、対象は、アルツハイマー病の症状を低減もしくは排除するまたは疾患進行を減速する有効量のＡｋｔ３アクティベーターを投与される。

【０３２４】

他の実施態様は、ここに記載する式Ｉａ、ＩｂまたはＩｃのＡｋｔ３阻害剤を、対象に、ＴｒｅｇにおけるＡｋｔ３を阻害し、免疫応答を誘導するまたは免疫抑制性応答を低減する有効量で投与することによる、対象におけるアルツハイマー病を処置または進行を予防する方法を提供する。ある実施態様において、ＴｒｅｇにおけるＡｋｔ３の阻害はベーターアミロイド斑クリアランス、神経炎症性応答緩和および認知低下の回復に至る。

【０３２５】

脊髄性筋萎縮(「ＳＭＡ」)は、運動神経の進行性喪失および筋肉消耗により特徴づけられる、一群の慢性神経筋疾患である。ＳＭＡは、重症度および疾患が顕在化する間のライフステージが異なる４タイプに一般に分類される。これらのタイプは：

０～６カ月齢の間に顕在化するＳＭＡ１またはウェルドニッヒ・ホフマン病(「小児」ＳＭＡ)；

６～１８カ月齢の間に顕在化するＳＭＡ２またはデュボビッツ病(「中間」ＳＭＡ)；

１歳以降顕在化するＳＭＡ３またはクーゲルベルグ・ウェランダー病(「若年性」ＳＭＡ)；および

成人の間に発症するＳＭＡ４(「成人発症」ＳＭＡ)。

最も重症の形態のＳＭＡ１は、ＳＭＡ０(「重度小児」ＳＭＡ)と称されることもある。ＳＭＡの徴候および症状はタイプにより異なるが、最も共通して、体がしっかりしないまたは転倒傾向 、座位、立位または歩行困難、呼吸器筋肉の強度喪失、攣縮ならびに食事および嚥下困難を含むが、これらに限定されない。全てのタイプのＳＭＡは、ＳＭＮタンパク質の発現を阻止する、ＳＭＮ１遺伝子におけるエクソン欠損および／または点変異と関連している。タイプによって、ＳＭＡは種々の遺伝子治療、栄養および呼吸補助、整形外科学ならびにそれらの組み合わせで処置され得る。神経保護的薬物は、運動神経喪失を安定化する方法として有望であるが、現在利用可能な候補は、臨床試験で完全な進歩がまだ成功していない。それ故に、さらなる候補神経保護的薬物が、ＳＭＡの処置に必要である。

【０３２６】

ある実施態様は、対象に、ここに記載する式Ｉａ、ＩｂまたはＩｃのＡｋｔ３モジュレーターを運動神経の生存を可能とする有効な量で投与することによる、対象におけるＳＭＡを処置する方法を提供する。他の実施態様において、対象は、ＳＭＡの症状を低減もしくは排除するまたは疾患進行を減速する有効量のＡｋｔ３モジュレーターを投与される。

【０３２７】

多発性硬化症(「ＭＳ」)は、脳および脊髄における神経細胞が脱随し、神経系のいたるところの神経細胞損傷およびシグナル伝達の妨害に至る、疾患である。ＭＳに罹患する人は、ほとんど全ての神経学的徴候／症状を経験し得て、自律神経性、視覚性、運動および感覚機能障害が最も一般的である。ＭＳの厳密な理由は不明であるが、主要組織適合性複合体における染色体異常などの遺伝および感染性因子および毒素への暴露などの環境因子の組み合わせと考えられる。薬物および理学療法を含むが、これらに限定されないＭＳの処置は、急性発作後の罹患領域における機能の回復および新しい発作の発生の予防を試み

る。ＭＳの治癒は知られておらず、多くの現在の薬物は、中程度に有効ではあるが、重度の副作用を有し、忍容性が低いことがある。それ故に、新規薬物が、ＭＳの安全、有効な回復性および予防的処置のために必要である。

【０３２８】

ある実施態様は、対象に、ここに記載する式Ｉａ、ＩｂまたはＩｃのＡｋｔ３モジュレーターを発作後機能の喪失を回復させるおよび／または発作が起こるのを予防する有効な量で投与することによる、対象におけるＭＳを処置する方法を提供する。他の実施態様において、対象は、ＭＳの症状を低減もしくは排除するまたは疾患進行を減速する有効量のＡｋｔ３アクティベーターを投与される。

【０３２９】

体重減少

ある実施態様において、ここに開示する化合物を、それを必要とする対象に投与することを含む、極度の体重減少を処置または予防する方法がここに開示される。体重減少障害の非限定的例は、カヘキシー、摂食障害および拒食症を含む。例示的方法は、ここに記載する式Ｉａ、ＩｂまたはＩｃの化合物の投与により、それを必要とする対象におけるＡｋｔ３を阻害することを含む。何れかの一つの理論に拘束されないが、Ａｋｔ３は、脂肪生成に重要な役割を有すると考えられる。白色脂肪生成は、ＦＯＸＯ１、Ｃ／ＥＢＰファミリーのいくつかのメンバーおよびＰＰＡＲγを含むが、これらに限定されない、いくつかの転写因子の逐次的誘導に関与する、転写カスケードの活性化を必要とする。ＦＯＸＯ１は、脂肪生成の必須の負の制御因子であり、Ａｋｔを含む酵素による複数残基のリン酸化／アセチル化により主に制御される。ＦＯＸＯ１はまたセリン／スレオニンタンパク質キナーゼＳＧＫ１によっても制御され得る。ＳＧＫ１はＰＩ３Ｋの下流であり、リン酸化によりＦＯＸＯ１を阻害できる。ＳＧＫ１はセリン／スレオニンタンパク質キナーゼＷＮＫ１により制御され、これはまたＡｋｔおよびＳＧＫ１によっても制御され得る。Ａｋｔ３は、ＷＮＫ１のリン酸化を介して脂肪生成を抑制し、ＳＧＫ１活性の下方制御およびＦＯＸＯ１のＳＧＫ－１介在阻害に至る。ある実施態様において、ＴｒｅｇにおけるＡｋｔ３の阻害は脂肪生成を促進し、疾患誘導体重減少を逆転し得る。

【０３３０】

カヘキシーまたは消耗性症候群は、慣用の栄養サポートでは完全に回復できず、進行性機能障害に至る、骨格筋の喪失の進行により特徴づけられる、多因子的症候群である。カヘキシーは、体が栄養不足を感知したとき、他のエネルギー源、すなわち骨格筋および脂肪組織を利用するほど、破壊的である。大部分の進行がん患者に影響し、感染と戦う能力、処置耐容性、治療に対する応答、クオリティ・オブ・ライフおよび余命と関連する。ある実施態様において、カヘキシーは、がん、炎症性疾患、神経変性疾患、病原性感染、免疫不全障害、体重増加障害、体重減少障害、ホルモン不均衡、結節性硬化症、網膜色素変性症、うっ血性心不全およびそれらの組み合わせを含むが、これらに限定されない慢性疾患により引き起こされる。ある実施態様は、対象に、ここに記載する式Ｉａ、ＩｂまたはＩｃの化合物のＡｋｔ３阻害剤をカヘキシーの症状を低減する有効な量で投与することによる、それを必要とする対象におけるカヘキシーを処置する方法を提供する。他の実施態様は、対象に、ここに記載する式Ｉａ、ＩｂまたはＩｃの化合物のＡｋｔ３阻害剤を対象における脂肪生成を促進する有効な量で投与することによる、それを必要とする対象における体重増加を促進する方法を提供する。ある実施態様において、カヘキシーに罹患しやすい疑いのある対象(例えば、がんまたは他の疾患を有すると診断されている対象)に、Ａｋｔ３阻害剤を予防的に投与して、カヘキシー症候群の顕在化を予防または減速させ得る。ある実施態様において、ここに開示する化合物を、Ｔ制御性細胞の調節ではなく、Ａｋｔ３の調節により、カヘキシーの処置に使用する。

【０３３１】

拒食症は、体重減少または成長期の小児の体重増加の欠如、身長、年齢および背丈に適合する体重の維持の困難およびしばしば歪んだボディイメージにより特徴づけられる、摂食障害である。摂食障害の処置の最初の目的の一つは、正常体重の回復である。ある実施

態様において、式Ｉａ、ＩｂまたはＩｃのここに開示する化合物は、摂食障害を有する対象において増加しているエストラジオール、レベルにより過活性化されている、Ａｋｔ３を阻害する。ある実施態様において、式Ｉａ、ＩｂまたはＩｃのここに開示する化合物を、摂食障害の処置に使用し得る。ある実施態様において、開示する式Ｉａ、ＩｂまたはＩｃの化合物のＡｋｔ３阻害剤を、摂食障害と診断された対象に、脂肪生成を促進し、極度の体重減少を逆転する有効量で投与する。

【０３３２】

肥満および肥満の合併症

体重増加を顕著な特徴とする疾患(例えば、肥満)は、米国単独で成人の４０％ならびに小児および青年の２０％に影響し、数は増える傾向にある。“Overweight & Obesity: Data & Statistics”, U.S. Centers for Disease Control and Prevention, accessed April 3, 2020参照。＞３０kg／m^2の肥満度指数により特徴づけられる肥満は、種々の疾患(例えば、心血管疾患および２型糖尿病)の確率を上げる。Ａｋｔ３活性化は、肥満から保護することが示されている。ある実施態様において、肥満を処置する方法は、肥満または肥満となるリスクのある対象に、Ａｋｔ３アクティベーターを、疾患の影響を逆転または予防する有効量で投与することを含む。

【０３３３】

ある実施態様において、Ａｋｔ３を調節するここに開示する化合物を、肥満および／または肥満の合併症の処置に使用する。ある実施態様において、肥満の合併症はグルコース不耐性、脂肪肝、異脂肪血症およびそれらの組み合わせからなる群から選択される。ある実施態様において、ここに開示する化合物を、Ｔ制御性細胞の調節ではなく、Ａｋｔ３の調節により、肥満および／または肥満の合併症を処置するのに使用する。

【０３３４】

炎症性疾患

Ａｋｔ３シグナル伝達は、炎症性疾患に寄与する慢性または急性炎症と関連している。ある実施態様は、対象に、Ａｋｔ３モジュレーターを含む組成物を、Ａｋｔ３シグナル伝達を調節し、疾患を処置または進行を遅延する有効量で投与することを含む、それを必要とする対象における炎症性疾患を処置または予防する方法を提供する。ある実施態様において、Ａｋｔ３モジュレーターはａｋｔ３シグナル伝達を活性化および／またはＴｒｅｇ活性または産生を増加し、免疫抑制性効をもたらす。

【０３３５】

炎症性疾患の非限定的例は、アトピー性皮膚炎、アレルギー、喘息およびそれらの組み合わせを含む。

【０３３６】

ウイルス誘導炎症反応

Ａｋｔ３シグナル伝達は、重度急性呼吸器症候群(「ＳＡＲＳ」)およびコロナウイルス疾患２０１９(「ＣＯＶＩＤ－１９」)などのウイルス誘導炎症性疾患に起因する急性免疫応答と関連している。それ故に、ある実施態様において、それを必要とする対象におけるウイルス誘導炎症性疾患を処置する方法は、対象に、Ａｋｔ３モジュレーターを疾患進行を逆転または減速させる有効量で投与することを含む。

【０３３７】

がん

ある実施態様において、対象への有効量のここに記載する式Ｉａ、ＩｂまたはＩｃの化合物の投与によるＡｋｔ３シグナル伝達の調節を含む、それを必要とする対象におけるがんを処置または予防する方法が提供される。ある実施態様において、式Ｉａ、ＩｂまたはＩｃの化合物はＡｋｔ３シグナル伝達を阻害および／またはＴｒｅｇ活性または産生を減少し、免疫応答活性化効果をもたらす。

【０３３８】

ある実施態様において、がんは膀胱がん、脳がん、乳がん、子宮頸がん、結腸直腸がん、食道がん、腎臓がん、肝臓がん、肺がん、鼻咽頭がん、膵臓がん、前立腺がん、皮膚が

ん、胃がん、子宮がん、卵巣がん、精巣がん、成人Ｔ細胞白血病／リンパ腫およびそれらの組み合わせからなる群から選択される。

【０３３９】

ある実施態様において、ここに開示する化合物および組成物は、白血病の処置に有用である。ある実施態様において、Ａｋｔ３を阻害するここに開示する化合物および組成物は、白血病の処置に有用である。これらの実施態様において、Ａｋｔ３を阻害するここに開示する化合物および組成物は、免疫応答刺激治療としてインビボおよびエクスビボで有用である。Ａｋｔ３を阻害するおよびそれ故にＴｒｅｇ介在免疫抑制を阻害または低減させる能力は、より強固な免疫応答を可能とする。ある実施態様において、ここに開示する化合物および組成物は、Ｔ細胞が関与する免疫刺激または活性化応答の刺激または増強にも有用である。ある実施態様において、ここに開示する化合物および組成物は、選択的にＡｋｔ３を阻害することにより、白血病の処置のための宿主における免疫応答の刺激または増強に有用である。これらの実施態様において、ここに開示する化合物および組成物を、対象におけるＴ細胞を刺激する有効量で対象に投与し得る。ここに開示する化合物および組成物で処置され得る白血病のタイプは、急性骨髄性白血病(ＡＭＬ)、慢性骨髄性白血病(ＣＭＬ)、急性リンパ球性白血病(ＡＬＬ)、慢性リンパ球性白血病(ＣＬＬ)、成人Ｔ細胞白血病／リンパ腫(ＡＴＬＬ)および慢性骨髄単球性白血病(ＣＭＭＬ)を含むが、これらに限定されない。

【０３４０】

ある実施態様において、ＡＴＬＬはほとんど排他的に成人で診断され、中央年齢は６０代半ばである。ある実施態様において、(１)急性、(２)慢性、(３)くすぶり型および(４)リンパ腫性の４タイプのＡＴＬＬがある。ある実施態様において、急性ＡＴＬＬは最も一般的な形態であり、高白血球数、高カルシウム血症、臓器肥大および高ラクトースデヒドロゲナーゼを特徴とする。ある実施態様において、リンパ腫性ＡＴＬＬは、リンパ節で顕在化し、循環リンパ球の１％未満である。ある実施態様において、慢性およびくすぶり型ＡＴＬＬは、あまり攻撃的でない臨床経過および長期生存が可能であることが特徴である。ある実施態様において、急性およびリンパ腫性ＡＴＬＬの４年生存率は５％未満である。ある実施態様において、慢性およびくすぶり型形態のＡＴＬＬの４年生存率は、それぞれ２６.９％および６２％である。ある実施態様において、成人Ｔ細胞白血病／リンパ腫は、ヒトＴ細胞リンパ球向性ウイルス(ＨＴＬＶ－１)により引き起こされる。

【０３４１】

ある実施態様において、ここに開示する化合物および組成物は、ＡＴＬＬの処置に有用である。ある実施態様において、Ａｋｔ３を阻害するここに開示する化合物および組成物は、ＡＴＬＬの処置に有用である。ある実施態様において、ＣＤ２５およびＦｏｘＰ３を発現するＴｒｅｇは、ＡＴＬＬ細胞にがん化する。ある実施態様において、ＡＴＬＬ細胞は活性化ヘルパー／インデューサーＴ細胞表現型を示すが、強い免疫抑制性活性を示す。ある実施態様において、Ａｋｔ３を阻害するここに開示する化合物および組成物は、ＡＴＬＬ細胞の免疫抑制性応答を低減する。他の実施態様において、Ａｋｔ３を阻害するここに開示する化合物および組成物は免疫刺激応答を増強し、ＡＴＬＬ細胞の強い免疫抑制性活性に打ち勝つ。

【０３４２】

ある実施態様において、白血病またはＡＴＬＬの処置に有用であるここに開示する化合物および組成物は、天然Ｔｒｅｇ(ｎＴｒｅｇ)細胞の免疫抑制性機能および従来型Ｔ細胞の誘導型Ｔｒｅｇ(ｉＴｒｅｇ)への誘導を含むが、これらに限定されない免疫抑制性応答を低減または阻害する。これらの実施態様において、低減または阻害されるｎＴｒｅｇ細胞における免疫抑制性機能は、ＩＬ１０、ＴＧＦβまたはそれらの組み合わせなどの、しかし、これらに限定されない１個以上の抗炎症性サイトカインの分泌である。ある実施態様において、白血病または成人Ｔ細胞白血病／リンパ腫を処置する方法は、対象に、抗悪心薬物、化学療法薬物または増強剤(例えば、シクロホスファミド)などの、しかし、これらに限定されない第二活性剤を投与することを含む。

【０３４３】
自己免疫性疾患
ある実施態様において、疾患は自己免疫性疾患である。自己免疫性疾患の非限定的例は、アカラシア、アジソン病、成人スチル病、無ガンマグロブリン血症、円形脱毛症、アミロイド症、強直性脊椎炎、抗糸球体基底膜疾患、抗尿細管基底膜抗体腎炎、抗リン脂質抗体症候群、自己免疫性血管浮腫、自己免疫性自律神経障害、自己免疫性脳脊髄炎、自己免疫性肝炎、自己免疫性内耳疾患、自己免疫性心筋炎、自己免疫性卵巣炎、自己免疫性精巣炎、自己免疫性膵炎、自己免疫性網膜症、自己免疫性蕁麻疹、軸索および神経細胞ニューロパチー、バロー病、ベーチェット病、良性粘膜類天疱瘡、類天疱瘡、キャッスルマン病、セリアック病、シャーガス病、慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー、慢性再発性多発性骨髄炎、チャーグ・ストラウス症候群、好酸球性肉芽腫症、瘢痕性類天疱瘡、コーガン症候群、寒冷凝集素疾患、先天性心ブロック、コクサッキー心筋炎、クレスト症候群、クローン病、疱疹状皮膚炎、皮膚筋炎、デビック病(視神経脊髄炎)、円板状ループス、ドレスラー症候群、子宮内膜症、好酸球性食道炎、好酸球性筋膜炎、結節性紅斑、本態性混合型クリオグロブリン血症、エヴァンス症候群、線維筋痛症、線維化肺胞炎、巨細胞性動脈炎(側頭動脈炎)、巨細胞心筋炎、糸球体腎炎、グッドパスチャー症候群、多発血管炎性肉芽腫症、グレーブス病、ギランバレー症候群、橋本甲状腺炎、溶血性貧血、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病、妊娠性類天疱瘡、汗腺膿瘍(反対型ざ瘡)、低ガンマグロブリン症、ＩｇＡ腎症、ＩｇＧ４関連硬化性疾患、免疫血小板減少性紫斑病、封入体筋炎、間質性膀胱炎、若年性関節炎、若年性糖尿病(１型糖尿病)、若年性筋炎、川崎病、ランバート－イートン症候群、白血球破砕性脈管炎、扁平苔癬、硬化性苔癬、木質性結膜炎、線状ＩｇＡ病、ループス、慢性ライム病、メニエール病、顕微鏡的多発性血管炎、混合型結合組織疾患、モーレン潰瘍、ムッカ・ハーベルマン病、多巣性運動神経障害、多発性硬化症、重症筋無力症、筋炎、ナルコレプシー、新生児ループス、視神経脊髄炎、好中球減少症、眼瘢痕性類天疱瘡、視神経炎、回帰性リウマチ、小児自己免疫性精神神経障害、傍腫瘍性小脳変性、発作性夜間ヘモグロビン尿症、パリー・ロンベルグ症候群、扁平部炎(末梢ブドウ膜炎)、パーソネージ・ターナー症候群、天疱瘡、末梢ニューロパチー、静脈周囲脳脊髄炎、悪性貧血、ＰＯＥＭＳ症候群、結節性多発性動脈炎、多腺性症候群Ｉ型、多腺性症候群II型、多腺性症候群III型、リウマチ性多発筋痛症、多発性筋炎、心筋梗塞後症候群、心膜切開後症候群、原発性胆汁性肝硬変、原発性硬化性胆管炎、プロゲステロン皮膚炎、乾癬、乾癬性関節炎、赤芽球癆、壊疽性膿皮症、レイノー現象、反応性関節炎、反射性交感神経性ジストロフィー、再発性多発性軟骨炎、下肢静止不能症候群、後腹膜線維症、リウマチ熱、関節リウマチ、サルコイドーシス、シュミット症候群、強膜炎、強皮症、シェーグレン症候群、精子および精巣自己免疫、全身硬直症候群、亜急性細菌心内膜炎、スザック症候群、交感性眼炎、高安動脈炎、側頭動脈炎(巨細胞性動脈炎)、血小板減少性紫斑病、トロサ・ハント症候群、横断性脊髄炎、潰瘍性大腸炎、未分化結合組織疾患、ブドウ膜炎、脈管炎、白斑症およびフォークト・小柳・原田病を含む。
【０３４４】
他の適応症
ある実施態様において、ここに開示する化合物はＡｋｔ３を調節し、湾岸戦争症候群、結節性硬化症、網膜色素変性症、移植片拒絶、虚血性組織傷害または外傷性組織傷害の処置に使用される。ある実施態様において、移植片拒絶は移植片対宿主病である。ある実施態様において、ここに開示する化合物を、Ｔ制御性細胞の調節ではなく、Ａｋｔ３の調節により、網膜色素変性症の処置に使用する。ある実施態様において、ここに開示する化合物を虚血性組織傷害または外傷性組織傷害の処置に使用する。ある実施態様において、虚血性組織傷害または外傷性組織傷害は、脳の虚血性組織傷害または外傷性組織傷害である。
【０３４５】
組み合わせ治療の方法
ある実施態様において、開示する化合物を、それを必要とする対象に単独でまたは１個

以上のさらなる治療剤と組み合わせて投与し得る。ある実施態様において、化合物およびさらなる治療剤は、別々であるが、同時に投与される。ある実施態様において、化合物およびさらなる治療剤は、同じ組成物の一部として投与される。他の実施態様において、化合物および第二治療剤は別々に異なる時点であるが、同じ処置レジメの一部として投与される。

【０３４６】

ある実施態様において、対象は、第一治療剤を、第二治療剤投与の、１時間、２時間、３時間、４時間、５時間、６時間またはそれ以上または１日、２日、３日、４日、５日、６日、７日またはそれ以上前に投与し得る。ある実施態様において、対象は、第一剤を、第二剤の単回投与前、１日、２日、３日、４日、５日、６日、７日、１４日、２１日、２８日、３５日または４８日毎に１回以上投与され得る。ここに開示する化合物は、第一治療剤でも第二治療剤でもよい。

【０３４７】

ある実施態様において、化合物およびさらなる治療剤を治療レジメンの一部として投与し得る。例えば、第一治療剤を４日毎に対象に投与できるならば、第二治療剤を初日、２日目、３日目または４日目またはそれらの組み合わせに投与できる。第一治療剤または第二治療剤は、処置レジメン全体を通して繰り返し投与され得る。

【０３４８】

さらなる治療剤の例は、サイトカイン、化学療法剤、放射性同位体、他の免疫療法、酵素、抗生物質、抗ウイルス(例えば、プロテアーゼ阻害剤単独またはＨＩＶまたはＢ型もしくはＣ型肝炎のためのヌクレオシドと組み合わせ)、抗寄生虫(例えば、蠕虫類または原生動物)、増殖因子、成長阻害剤、ホルモン、ホルモンアンタゴニスト、抗体および生物活性そのフラグメント(ヒト化、一本鎖およびキメラ抗体を含む)、抗原およびワクチン製剤(アジュバントを含む)、ペプチド薬物、抗炎症剤、自然免疫系を活性化するためのトール様受容体に結合するリガンド(ＣｐＧオリゴヌクレオチドを含むが、これに限定されない)、適応免疫系を動員および最適化する分子、細胞毒性Ｔリンパ球、ＮＫ細胞およびヘルパーＴ細胞の作用を活性化または上方制御する他の分子およびサプレッサーまたは制御性Ｔ細胞を不活性化または下方制御する他の分子を含むが、これらに限定されない。

【０３４９】

さらなる治療剤は、処置する状態、障害または疾患に基づき、選択される。例えば、本発明の化合物を、免疫応答を増強もしくは促進するまたは免疫応答を低減もしくは阻害するよう機能する１個以上のさらなる薬剤と共投与する。

【０３５０】

化学療法剤

ある実施態様において、本発明の化合物を、１個以上の化学療法剤またはアポトーシス促進剤と組み合わせ得る。代表的化学療法剤は、アムサクリン、ブレオマイシン、ブスルファン、カペシタビン、カルボプラチン、カルムスチン、クロラムブシル、シスプラチン、クラドリビン、クロファラビン、クリサンタスパーゼ、シクロホスファミド、シタラビン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、ドセタキセル、ドキソルビシン、エピルビシン、エトポシド、フルダラビン、フルオロウラシル、ゲムシタビン、ヒドロキシカルボアミド、イダルビシン、イホスファミド、イリノテカン、ロイコボリン、リポソームドキソルビシン、リポソームダウノルビシン、ロムスチン、メルファラン、メルカプトプリン、メスナ、メトトレキサート、マイトマイシン、ミトキサントロン、オキサリプラチン、パクリタキセル、ペメトレキセド、ペントスタチン、プロカルバジン、ラルチトレキセド、サトラプラチン、ストレプトゾシン、テガフール－ウラシル、テモゾロミド、テニポシド、チオテパ、チオグアニン、トポテカン、トレオスルファン、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビンデシン、ビノレルビンまたはそれらの組み合わせを含むが、これらに限定されない。代表的アポトーシス促進剤は、フルダラビン、スタウロスポリン、シクロヘキシミド、アクチノマイシンＤ、ラクトシルセラミド、１５ｄ－ＰＧＪ(２)およびそれらの組み合わせを含むが、これらに限定されない。

【０３５１】
抗炎症剤
他の適当なさらなる治療剤は、抗炎症剤を含むが、これらに限定されない。ある実施態様において、抗炎症剤は非ステロイド性、ステロイド性またはそれらの組み合わせであり得る。ある実施態様は、約１％(ｗ／ｗ)～約５％(ｗ／ｗ)、典型的に約２.５％(ｗ／ｗ)の抗炎症剤を含む、経口組成物を提供する。非ステロイド性抗炎症剤の代表例は、オキシカム、例えばピロキシカム、イソキシカム、テノキシカム、スドキシカム；サリチル酸、例えばアスピリン、ジサルシド、ベノリレート、トリリサート、サファピリン、ソルプリン、ジフルニサルおよびフェンドサール；酢酸誘導体、例えばジクロフェナク、フェンクロフェナク、インドメタシン、スリンダク、トルメチン、イソキセパク、フロフェナク、チオピナク、ジドメタシン、アセメタシン、フェンチアザク、ゾメピラック、クリンダナク、オキセピナク、フェルビナクおよびケトロラク；フェナメート、例えばメフェナム、メクロフェナム、フルフェナム、ニフルムおよびトルフェナム酸；プロピオン酸誘導体、例えばイブプロフェン、ナプロキセン、ベノキサプロフェン、フルルビプロフェン、ケトプロフェン、フェノプロフェン、フェンブフェン、インドプロフェン、ピルプロフェン、カルプロフェン、オキサプロジン、プラノプロフェン、ミロプロフェン、チオキサプロフェン、スプロフェン、アルミノプロフェンおよびチアプロフェン；ピラゾール、例えばフェニルブタゾン、オキシフェンブタゾン、フェプラゾン、アザプロパゾンおよびトリメタゾンを含むが、これらに限定されない。ある実施態様において、これら非ステロイド性抗炎症剤の混合物も用いられ得る。
【０３５２】
ステロイド性抗炎症性薬物の代表例は、コルチコステロイド、例えばヒドロコルチゾン、ヒドロキシル－トリアムシノロン、アルファ－メチルデキサメサゾン、リン酸デキサメサゾン、ジプロピオン酸ベクロメタゾン、吉草酸クロベタゾール、デソニド、デスオキシメタゾン、酢酸デスオキシコルチコステロン、デキサメサゾン、ジクロリゾン、二酢酸ジフロラゾン、吉草酸ジフルコルトロン、フルアドレノロン、フルクロロロンアセトニド、フルドロコルチゾン、ピバル酸フルメタゾン、フルオシノロンアセトニド、フルオシノニド、フルコルチンブチルエステル、フルオコルトロン、フルプレドニデン(フルプレドニリデン)アセタート、フルランドレノロン、ハルシノニド、酢酸ヒドロコルチゾン、酪酸ヒドロコルチゾン、メチルプレドニゾロン、トリアムシノロンアセトニド、コルチゾン、コルトドキソン、フルセトニド、フルドロコルチゾン、二酢酸ジフロラゾン、フルラドレノロン、フルドロコルチゾン、二酢酸ジフロラゾン、フルラドレノロンアセトニド、メドリソン、アムシナフェル、アムシナフィド、ベタメタゾンおよびそのエステルのバランス、クロロプレドニゾン、酢酸クロロプレドニゾン、クロコルトロン、クレスシノロン、ジクロリゾン、ジフルプレドナート、フルクロロニド、フルニソリド、フルオロメタロン、フルペロロン、フルプレドニゾロン、吉草酸ヒドロコルチゾン、ヒドロコルチゾンシクロペンチルプロピオネート、ヒドロコルタマート、メプレドニゾン、パラメタゾン、プレドニゾロン、プレドニゾン、二プロピオン酸ベクロメタゾン、トリアムシノロンおよびそれらの混合物を含むが、これらに限定されない。
【０３５３】
免疫抑制剤
ある実施態様において、ここに開示する化合物は、Ｔｒｅｇ活性または産生を減少させる。ある実施態様において、ここに開示する化合物を、がんの導入療法に使用する。ある実施態様において、ここに開示する化合物を、他の免疫治療剤、免疫モジュレーター、共刺激活性化アゴニスト、他のサイトカインおよびケモカインおよび因子、ワクチン、腫瘍溶解性ウイルス、細胞療法、小分子および標的化療法、化学療法および放射線療法と組み合わせて使用する。ある実施態様において、免疫モジュレーターは、抗ＰＤ１、抗ＣＴＬＡ４、抗ＴＩＭ３、抗ＬＡＧ３などのチェックポイント阻害剤を含む。ある実施態様において、抗ＯＸ４０、抗ＧＩＴＲなどを含む共刺激活性化アゴニスト。ある実施態様において、細胞療法は、操作されたＴ細胞、ＣＡＲ－Ｔ、ＴＣＲ－Ｔ細胞およびその他を含む。

【０３５４】
ある実施態様において、ここに開示する化合物を、他の免疫治療剤、免疫モジュレーター、生物学(例えば、抗体)、ワクチン、小分子および標的化療法、抗炎症性、細胞療法(例えば、操作されたＴｒｅｇおよび他のタイプの細胞、化学療法および放射線療法と組み合わせて使用する。
【０３５５】
ある実施態様において、ここに開示する化合物は、単独でまたは他の薬剤と組み合わせて、インビボで患者に、静脈内、筋肉内または他の非経腸手段により投与される。鼻腔内適用、吸入、直腸、膣、局所的、経口またはインプラントとしても投与され得る。他の実施態様において、ここに開示する化合物は、単独でまたは他の薬剤と組み合わせて、エクスビボで、天然Ｔｒｅｇ、誘導型Ｔｒｅｇ、操作されたＴｒｅｇおよび他のタイプの抑制性Ｔ細胞を含む抑制性Ｔｒｅｇの機能を増強するために適用され、これらは、その後所望により患者の処置に使用され得る。
【０３５６】
ある実施態様において、さらなる治療剤は、免疫抑制剤である。免疫抑制剤は、他のリンパ球表面マーカー(例えば、ＣＤ４０、アルファ－４インテグリン)またはサイトカインに対する抗体、融合タンパク質(例えば、ＣＴＬＡ－４－Ｉｇ(オレンシア(登録商標))、ＴＮＦＲ－Ｉｇ(Enbrel(登録商標)))、ＴＮＦ－αブロッカー、例えばEnbrel、レミケード、シムジアおよびヒュミラ、シクロホスファミド(「ＣＴＸ」)(例えば、エンドキサン(登録商標)、シトキサン(登録商標)、Neosar(登録商標)、Procytox(登録商標)およびRevimmune^{TM})、メトトレキサート(「ＭＴＸ」)(例えばリウマトレックス(登録商標)およびTrexall(登録商標))、ベリムマブ(例えばBenlysta(登録商標))、他の免疫抑制性薬物(例えば、シクロスポリンＡ、ＦＫ５０６様化合物、ラパマイシン化合物およびステロイド)、抗増殖剤、細胞毒性剤および免疫抑制を助け得る他の化合物を含むが、これらに限定されない。
【０３５７】
ある実施態様において、さらなる治療剤はチェックポイント阻害剤であり得る。ある実施態様において、さらなる治療剤は、ＣＴＬＡ－４－Ｉｇ(アバタセプト)などのＣＴＬＡ－４融合タンパク質であり得るＣＴＬＡ－４－Ｉｇ融合タンパク質は、抗原提示細胞におけるＣＤ８０／ＣＤ８６(Ｂ７－１／Ｂ７－２)への結合について、Ｔ細胞の共刺激受容体、ＣＤ２８と競合し、故にＴ細胞活性化阻害に機能し得る。他の実施態様において、さらなる治療剤は、ベラタセプトとして知られるＣＴＬＡ－４－Ｉｇ融合タンパク質である。ベラタセプトは、インビボでＣＤ８６に対するアビディティーを顕著に増加し得る２個のアミノ酸置換(Ｌ１０４ＥおよびＡ２９Ｙ)を含む。他の実施態様において、さらなる治療剤は、Ｍａｘｙ－４である。
【０３５８】
他の実施態様において、さらなる治療剤はＣＴＸである。ＣＴＸ(エンドキサン(登録商標)、シトキサン(登録商標)、Neosar(登録商標)、Procytox(登録商標)およびRevimmune^{TM}の一般名)は、シトホスファンとしても知られ、オキサゾフォリン群の窒素マスタードアルキル化剤である。種々のタイプのがんおよび一部自己免疫性障害の処置に使用され得る。ＣＴＸは、腎臓ループスを有する患者における汎発性増殖性糸球体腎炎に使用する一次薬物である。
【０３５９】
ある実施態様において、さらなる治療剤を、抗二本鎖ＤＮＡ(「抗ｄｓ　ＤＮＡ」)自己抗体の血液または血清レベルを減らすおよび／またはタンパク尿を減らす有効量で、それを必要とする患者に投与され得る。
【０３６０】
他の実施態様において、さらなる治療剤は、血清におけるアデノシンの量を増加させ得る(例えば、ＷＯ０８／１４７４８２参照)。例えば、第二治療剤は、ＣＤ７３－Ｉｇ、組み換えＣＤ７３またはＣＤ７３の発現を増加する他の薬剤(例えば、サイトカイン、モノ

クローナル抗体または小分子)であり得る(例えばＷＯ０４／０８４９３３参照)。他の実施態様において、さらなる治療剤はインターフェロン－ベータである。

【０３６１】

ある実施態様において、さらなる治療剤は、Ｔｈ１、Ｔｈ１７、Ｔｈ２２および／またはＩＬ－１β、ＴＮＦ－α、ＴＧＦ－ベータ、ＩＦＮ－γ、ＩＬ－１８、ＩＬ－１７、ＩＬ－６、ＩＬ－２３、ＩＬ－２２、ＩＬ－２１およびＭＭＰを含むが、これらに限定されない、炎症性分子を分泌するまたは他の細胞に分泌させるその他の細胞による分化、増殖、活性、サイトカイン産生および／またはサイトカイン分泌を阻害または低減する小分子であり得る。他の実施態様において、さらなる治療剤は、Ｔｒｅｇと相互作用し、Ｔｒｅｇ活性を増強し、ＴｒｅｇによるＩＬ－１０分泌を促進または増強し、Ｔｒｅｇ数を増加させ、Ｔｒｅｇの抑制性能を増加するまたはそれらの組み合わせをする、小分子である。

【０３６２】

ある実施態様において、組成物は、Ｔｒｅｇ活性または産生を増加する。Ｔｒｅｇ増強剤の例は、グルココルチコイドフルチカゾン、サルメテロール、ＩＬ－１２、ＩＦＮ－γおよびＩＬ－４に対する抗体；ビタミンＤ３およびデキサメサゾンおよびそれらの組み合わせを含むが、これらに限定されない。

【０３６３】

ある実施態様において、さらなる治療剤は、ＩＬ－６、ＩＬ－２３、ＩＬ－２２またはＩＬ－２１などの炎症促進性分子に対する抗体、例えば、機能遮断抗体である。

【０３６４】

ある実施態様において、さらなる治療剤は核酸を含む。ある実施態様において、さらなる治療剤はリボ核酸を含む。

【０３６５】

神経変性疾患の組み合わせ処置

ある実施態様において、ここに開示する化合物を、対象の疾患状態に基づき選択される第二治療と投与し得る。ある実施態様において、第二治療はアルツハイマー病に対する処置であり得る。アルツハイマー病に対する現在の処置は、コリンエステラーゼ阻害剤、例えばドネペジル、リバスチグミンおよびガランタミン；メマンチン；抗うつ剤、例えばシタロプラム、フルオキセチン、パロキセチン、セルトラリンおよびトラゾドン；抗不安剤、例えばロラゼパムおよびオキサゼパム；および抗精神病剤、例えばアリピプラゾール、クロザピン、ハロペリドール、オランザピン、クエチアピン、リスペリドンおよびジプラシドンを含むが、これらに限定されない。

【０３６６】

他の実施態様において、さらなる治療剤は、ＡＬＳの処置のためであり得る。ＡＬＳについて現在２個の米国ＦＤＡ承認処置がある：リルゾールおよびエダラボン。両薬物はＡＬＳの進行を減速することが示されている。リルゾールおよびエダラボンに加えて、ＡＬＳを有する対象はまた疾患の特定の症状を標的とする薬物でも処置され得る。このような薬物の例は、鎮痙剤(例えば、バクロフェン、ダントロレンおよびジアゼパム)などの痙縮を軽減する薬物；アミトリプチリン、カルバマゼピン、デュロキセチン、ギャバペンチン、ラモトリジン、ミルナシプラン、ノルトリプチリン、プレガバリンおよびベンラフェキシンなどの神経疼痛の管理を助ける薬物；およびトリヘキシフェニジルまたはアミトリプチリンなど患者の嚥下を助ける薬物を含むが、これらに限定されない。

【０３６７】

ある実施態様において、さらなる治療剤は、パーキンソン病の処置のためであり得る。パーキンソン病の現在の処置は、カルビドパ－レボドパ；プラミペキソール、ロピニロールおよびロチゴチンなどのドーパミンアゴニスト；セレギリン、ラサギリンおよびサフィナミドなどのＭＡＯ　Ｂ阻害剤；エンタカポンおよびトルカポンなどのカテコールＯ－メチルトランスフェラーゼ阻害剤；ベンズトロピンおよびトリヘキシフェニジルなどの抗コリン剤；およびアマンタジンを含むが、これらに限定されない。

【０３６８】

ある実施態様において、第二治療剤はハンチントン病の処置のためであり得る。ハンチントン病の現在の処置は、テトラベナジン；ハロペリドール、クロルプロマジン、リスペリドンおよびクエチアピンなどの抗精神病剤；アマンタジン；レベチラセタム；クロナゼパム；シタロプラム、エスシタロプラム、フルオキセチンおよびセルトラリンなどの抗うつ剤；およびバロプロエート、カルバマゼピンおよびラモトリジンなどの抗痙攣剤を含むが、これらに限定されない。

【０３６９】

体重減少のための組み合わせ処置

ある実施態様において、ここに開示する化合物を、カヘキシーまたは極度の体重減少の処置に使用するさらなる治療剤と共に対象に投与し得る。カヘキシーおよび極度の体重減少の処置の現在の戦略は、適切な栄養摂取を確実にするための食欲増進剤を使用する食欲の改善である。食欲増進剤、栄養補充、５－ＨＴ３アンタゴニストおよびＣｏｘ－２阻害剤での薬理的介入ががんカヘキシーの処置に使用されている。

【０３７０】

ある実施態様において、食欲増進剤は、例えば、亜鉛、チアミンまたは魚油を含むが、これらに限定されない、ビタミン、ミネラルまたはハーブである。他の実施態様において、食欲増進剤は、ドロナビノール、メゲストロールおよびオキサンドロロンを含むが、これらに限定されない医薬である。

【０３７１】

等価物

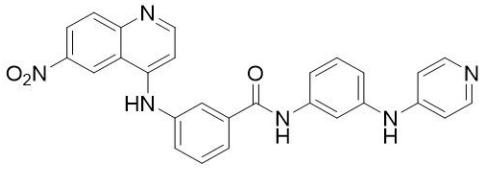
次の代表例は本発明の説明を補助することを意図し、本発明の範囲を限定することを意図せず、解釈もされてはならない。実際、ここに示しかつ記載するものに加えて、本発明の種々の修飾およびその多くのさらなる実施態様が、次の実施例ならびにここに引用する科学および特許文献を含む、本書の全内容から当業者には明らかとなる。さらに引用文献の内容は、先端技術を説明することを助けるために、引用により本明細書に包含させる。次の実施例は、その種々の実施態様および等価物での本発明の実施に適応させ得る、重要な付加的情報、例示および指針を含む。

【実施例】

【０３７２】

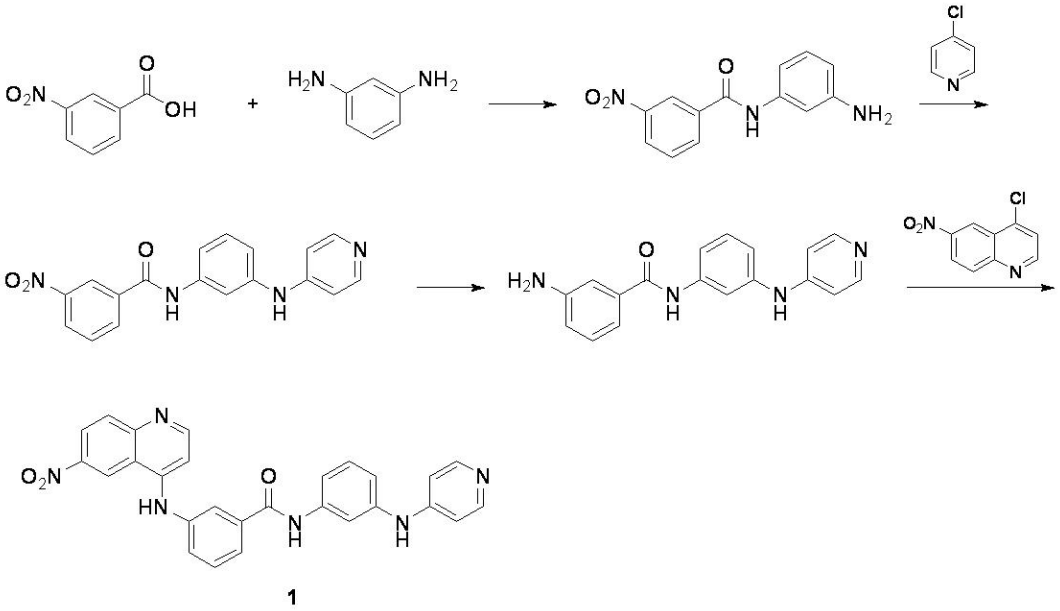
実施例１：化合物１(３－((６－ニトロキノリン－４－イル)アミノ)－Ｎ－(３－(ピリジン－４－イルアミノ)フェニル)ベンズアミド)

【化５４８】



1

【化５４９】



スキーム１

スキーム１に示すとおり、メタ－ニトロ安息香酸を、ＨＯＢｔおよびＤＩＰＥＡ存在下、ＥＤＣＩを使用して１,３－フェニレンジアミンとカップリングした。得られた中間体を４－クロロ－ピリジンとカップリングし、続いてＳｎ／ＨＣｌを使用してニトロ基をアミノ基に還元した。次いで、得られたアミノ中間体を４－クロロ－６－ニトロ－キノリンとＥｔＯＨ中、２～３滴のＴＥＡを添加して３時間還流し、メタ置換生成物化合物１を得た。最終生成物を室温になったらすぐに反応混合物から沈殿させ、次いで濾取し、ＥｔＯＨ：ジエチルエーテル１：１から再結晶して精製した。

【０３７３】

次の実施例に示す化合物を、実施例１に記載する手順に基づく類似方法でおよび／または下記のとおりおよび／または当分野で知られる方法で製造した。

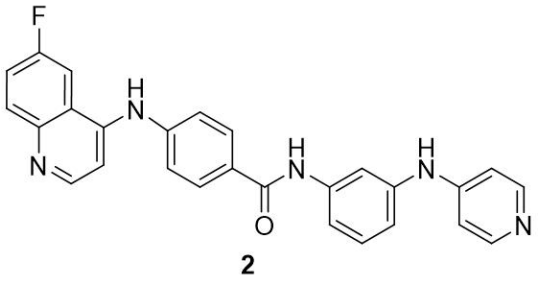
【０３７４】

次の実施例で使用する次の略語は、次の定義を有する：ＤＣＥ＝ジクロロエタン；ＤＣＭ＝ジクロロメタン；ＤＩＥＰＡまたはＤＩＰＥＡ＝Ｎ,Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン；ＤＭＡＰ＝４－ジメチルアミノピリジン；ＤＭＦ＝ジメチルホルムアミド；ＥＡまたはＥｔＯＡｃ＝酢酸エチル；ＥＤＣまたはＥＤＣＩ＝１－エチル－３－(３－ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド；ＨＡＴＵ＝１－[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]－１Ｈ－１,２,３－トリアゾロ[４,５－ｂ]ピリジニウム３－オキシドヘキサフルオロホスフェート；ＨＰＬＣ＝高速液体クロマトグラフィー；ＰＥ＝石油エーテル；ＲＴ＝保持時間(例えば、ＨＰＬＣ保持時間)；ＴＥＡ＝トリエチルアミン；ＴＦＡ＝トリフルオロ酢酸；ＴＨＦ＝テトラヒドロフラン；およびＴｓＯＨまたはＴｏｓＯＨ＝ｐ－トルエンスルホン酸。これらの略語および定義は、本明細書における他の略語および定義を限定する意図はない。

【０３７５】

実施例２：化合物２(４－((６－フルオロキノリン－４－イル)アミノ)－Ｎ－(３－(ピリジン－４－イルアミノ)フェニル)ベンズアミド)

【化５５０】



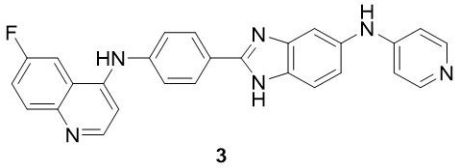
2

化合物２を、当分野で知られる方法および／またはここに記載するものに準ずる方法で製造した。化合物２(４－((６－フルオロキノリン－４－イル)アミノ)－Ｎ－(３－(ピリジン－４－イルアミノ)フェニル)ベンズアミド)：$C_{27}H_{20}FN_5O$；４４９.４９ｇ／ｍｏｌ；３６ｍｇ；黄色固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝４５０　[Ｍ＋Ｈ]$^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.６８分、１００％(２１４ｎｍおよび２５４ｎｍ)。

【０３７６】

実施例３：化合物３(６－フルオロ－Ｎ－(４－(５－(ピリジン－４－イルアミノ)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)フェニル)キノリン－４－アミン)

【化５５１】



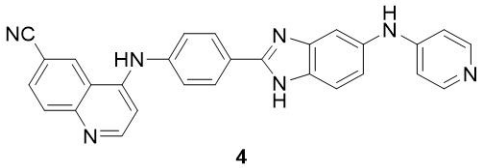
3

化合物３を、当分野で知られる方法および／またはここに記載するものに準ずる方法で製造した。化合物３(６－フルオロ－Ｎ－(４－(５－(ピリジン－４－イルアミノ)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)フェニル)キノリン－４－アミン)：$C_{27}H_{19}FN_6$；４４６.４９ｇ／ｍｏｌ；２５ｍｇ；黄色固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝４４７　[Ｍ＋Ｈ]$^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.５４９分、１００％(２１４ｎｍおよび２５４ｎｍ)。

【０３７７】

実施例４：化合物４(４－((４－(５－(ピリジン－４－イルアミノ)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)フェニル)アミノ)キノリン－６－カルボニトリル)

【化５５２】



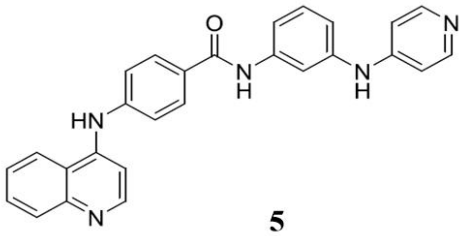
4

化合物４を、当分野で知られる方法および／またはここに記載するものに準ずる方法で製造した。化合物４(４－((４－(５－(ピリジン－４－イルアミノ)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)フェニル)アミノ)キノリン－６－カルボニトリル)：$C_{28}H_{19}N_7$；４５３.５１ｇ／ｍｏｌ；４８ｍｇ；黄色固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝４５４　[Ｍ＋Ｈ]$^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.５０８分、１００％(２１４ｎｍ)。

【０３７８】

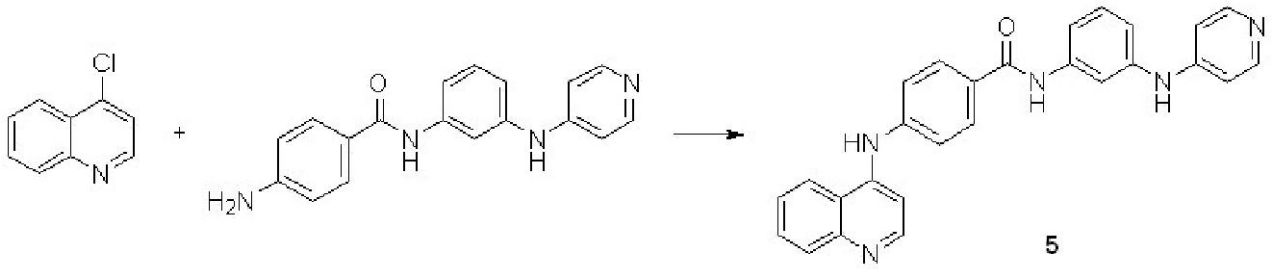
実施例５：化合物５(Ｎ－(３－(ピリジン－４－イルアミノ)フェニル)－４－(キノリン－４－イルアミノ)ベンズアミド)

【化５５３】



5

【化５５４】



5

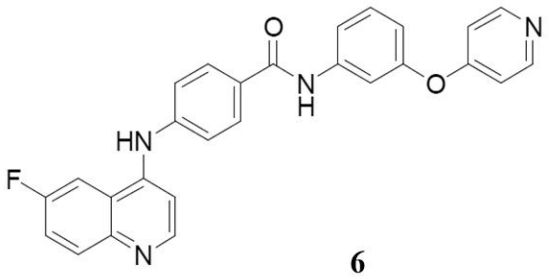
スキーム２

化合物５をスキーム２に示す方法により製造した。化合物５(Ｎ－(３－(ピリジン－４－イルアミノ)フェニル)－４－(キノリン－４－イルアミノ)ベンズアミド)をスキーム２に示すとおり製造した：$C_{27}H_{21}N_5O$；４３１.５０ｇ／ｍｏｌ；１４ｍｇ；淡黄色固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝４３２　[Ｍ＋Ｈ]$^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.４０分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

【０３７９】

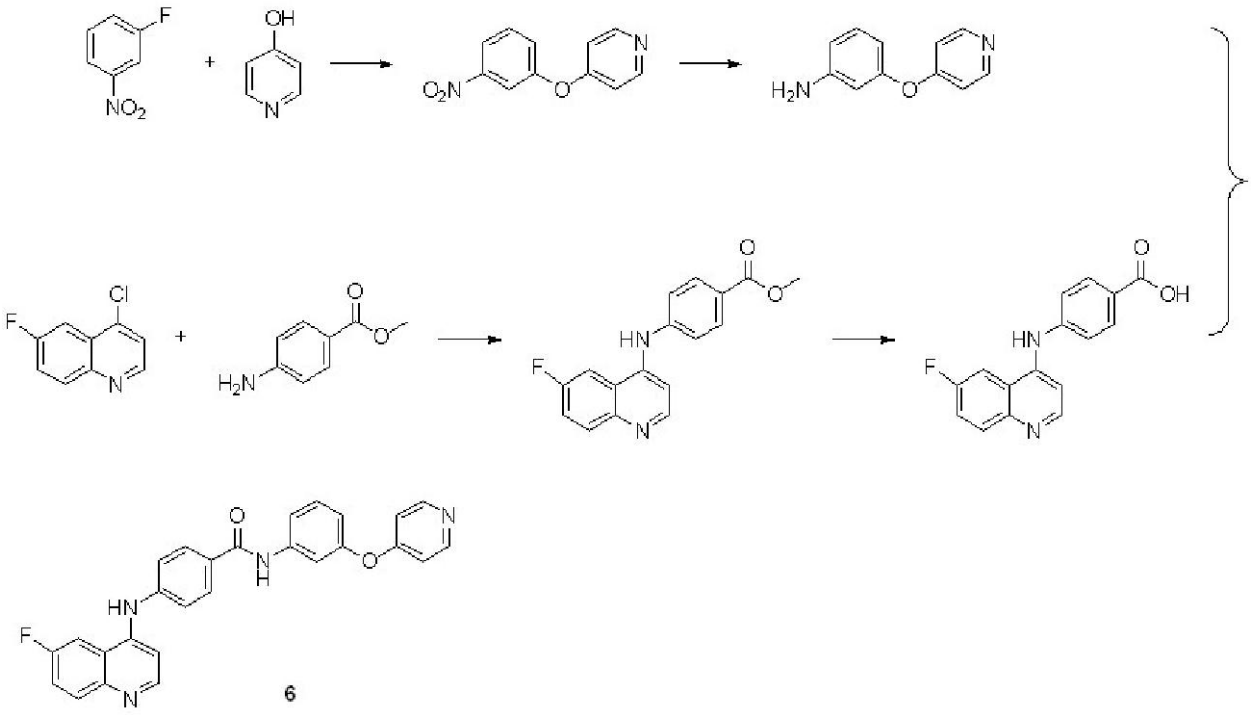
実施例６：化合物６(４－((６－フルオロキノリン－４－イル)アミノ)－Ｎ－(３－(ピリジン－４－イルオキシ)フェニル)ベンズアミド)

【化５５５】



6

【化５５６】



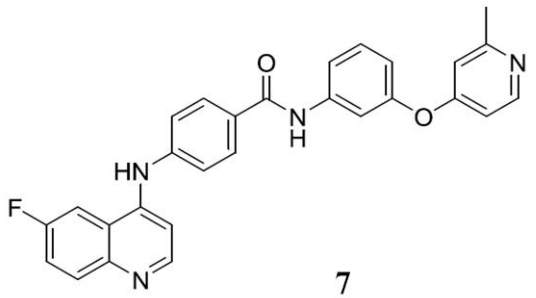
スキーム３

化合物６をスキーム３に示す方法により製造した。化合物６(４－((６－フルオロキノリン－４－イル)アミノ)－Ｎ－(３－(ピリジン－４－イルオキシ)フェニル)ベンズアミド)をスキーム３に示すとおり製造した：Ｃ$_{27}$Ｈ$_{19}$ＦＮ$_4$Ｏ$_2$；４５０.４７ｇ／ｍｏｌ；１０ｍｇ；薄赤固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝４５１　[Ｍ＋Ｈ]$^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.４３分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

【０３８０】

実施例７：化合物７(４－((６－フルオロキノリン－４－イル)アミノ)－Ｎ－(３－((２－メチルピリジン－４－イル)オキシ)フェニル)ベンズアミド)

【化５５７】

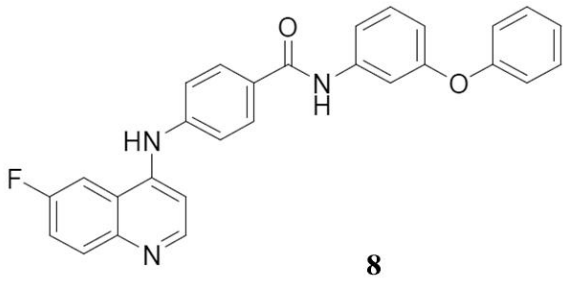


化合物７を、当分野で知られる方法および／またはここに記載するものに準ずる方法で製造した。化合物７(４－((６－フルオロキノリン－４－イル)アミノ)－Ｎ－(３－((２－メチルピリジン－４－イル)オキシ)フェニル)ベンズアミド)：Ｃ$_{28}$Ｈ$_{21}$ＦＮ$_4$Ｏ$_2$；４６４.５０ｇ／ｍｏｌ；１８ｍｇ；淡黄色固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝４６５　[Ｍ＋Ｈ]$^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.６６分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

【０３８１】

実施例８：化合物８(４－((６－フルオロキノリン－４－イル)アミノ)－Ｎ－(３－フェノキシフェニル)ベンズアミド)

【化５５８】



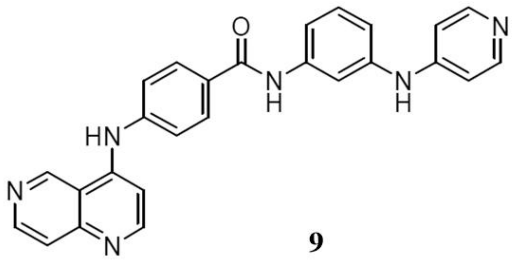
8

化合物８を、当分野で知られる方法および／またはここに記載するものに準ずる方法で製造した。化合物８(４－((６－フルオロキノリン－４－イル)アミノ)－Ｎ－(３－フェノキシフェニル)ベンズアミド)：$C_{28}H_{20}FN_3O_2$；４４９.４９ｇ／ｍｏｌ；１４ｍｇ；白色固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝４５０　[Ｍ＋Ｈ]$^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.７３分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

【０３８２】

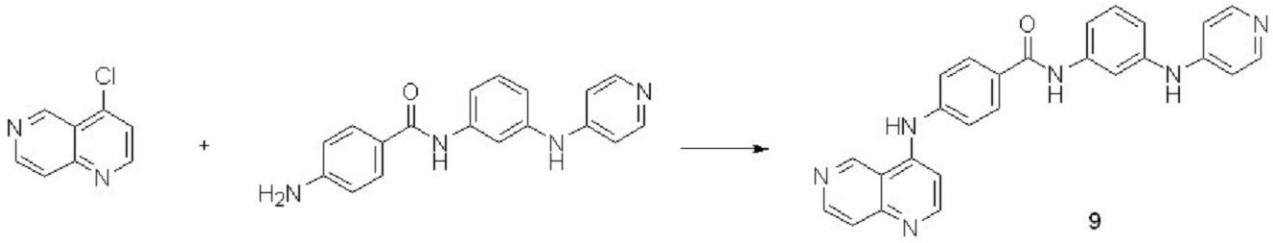
実施例９：化合物９(４－((１,６－ナフチリジン－４－イル)アミノ)－Ｎ－(３－(ピリジン－４－イルアミノ)フェニル)ベンズアミド)

【化５５９】



9

【化５６０】



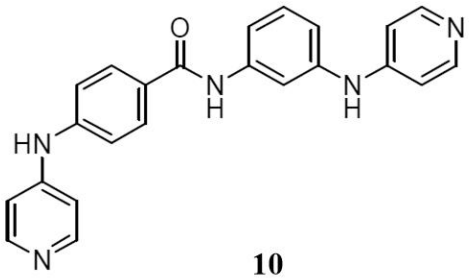
スキーム４

化合物９をスキーム４に示す方法により製造した。化合物９(４－((１,６－ナフチリジン－４－イル)アミノ)－Ｎ－(３－(ピリジン－４－イルアミノ)フェニル)ベンズアミド)をスキーム４に示すとおり製造した：$C_{26}H_{20}N_6O$；４３２.４９ｇ／ｍｏｌ；１０ｍｇ；淡黄色固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝４３３　[Ｍ＋Ｈ]$^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.３０分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

【０３８３】

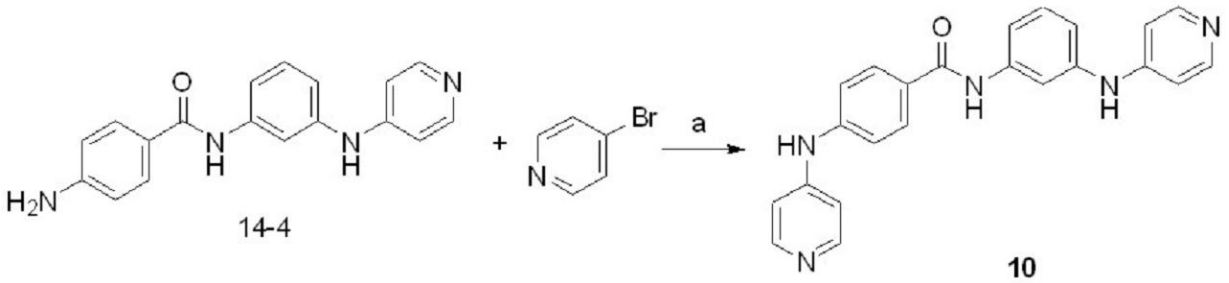
実施例１０：化合物１０(４－(ピリジン－４－イルアミノ)－Ｎ－(３－(ピリジン－４－イルアミノ)フェニル)ベンズアミド)

【化５６１】



10

【化５６２】



スキーム５

化合物１４－４を、実施例１４に記載するものに類似する方法で製造した。

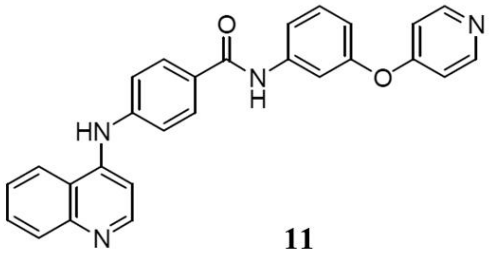
【０３８４】

工程ａ：化合物１４－４(５０mg、０.１６mmol)の１,４－ジオキサン(２mL)中の混合物に４－ブロモピリジン(２６mg、０.１６mmol)、$Pd_2(dba)_3$(９.１mg、０.０１mmol)、Xantphos(６mg、０.０１mmol)およびCs_2CO_3(１０４mg、０.３２mmol)を加え、混合物を、N_2下、１００℃で１２時間撹拌した。混合物を濃縮し、粗製残留物を分取ＨＰＬＣにより精製して、化合物１０(４－(ピリジン－４－イルアミノ)－Ｎ－(３－(ピリジン－４－イルアミノ)フェニル)ベンズアミド)を黄色固体(１８mg、２９％として得た：$C_{23}H_{19}N_5O$；３８１.４４ｇ／mol；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　m／z＝３８２　$[M+H]^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.３２分、＞９５.００％(２１４nm)

【０３８５】

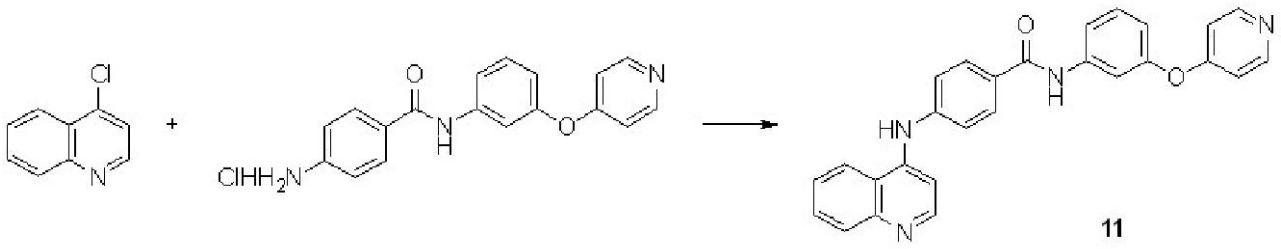
実施例１１：化合物１１(Ｎ－(３－(ピリジン－４－イルオキシ)フェニル)－４－(キノリン－４－イルアミノ)ベンズアミド)

【化５６３】



11

【化５６４】



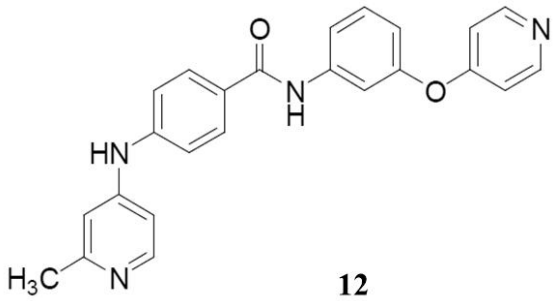
スキーム６

化合物１１をスキーム６に示す方法により製造した。化合物１１(Ｎ－(３－(ピリジン－４－イルオキシ)フェニル)－４－(キノリン－４－イルアミノ)ベンズアミド)をスキーム６に示すとおり製造した：$C_{27}H_{20}N_4O_2$；４３２.４８ｇ／ｍｏｌ；１９ｍｇ；淡黄色固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝４３３　[Ｍ＋Ｈ]$^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.３２分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

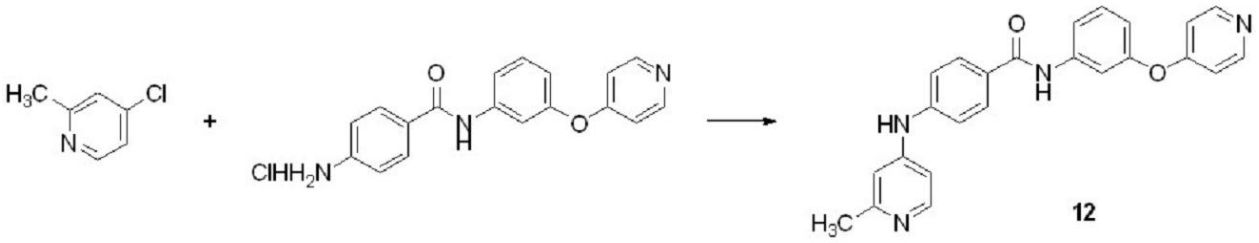
【０３８６】

実施例１２：化合物１２(４－((２－メチルピリジン－４－イル)アミノ)－Ｎ－(３－(ピリジン－４－イルオキシ)フェニル)ベンズアミド)

【化５６５】



【化５６６】



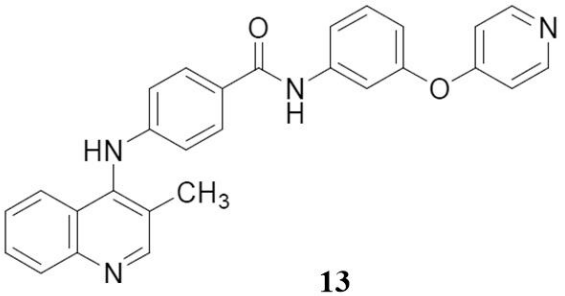
スキーム７

化合物１２をスキーム７に示す方法により製造した。化合物１２(４－((２－メチルピリジン－４－イル)アミノ)－Ｎ－(３－(ピリジン－４－イルオキシ)フェニル)ベンズアミド)をスキーム７に示すとおり製造した：$C_{24}H_{20}N_4O_2$；３９６.４５ｇ／ｍｏｌ；１８ｍｇ；淡黄色固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝３９７　[Ｍ＋Ｈ]$^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.２１分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

【０３８７】

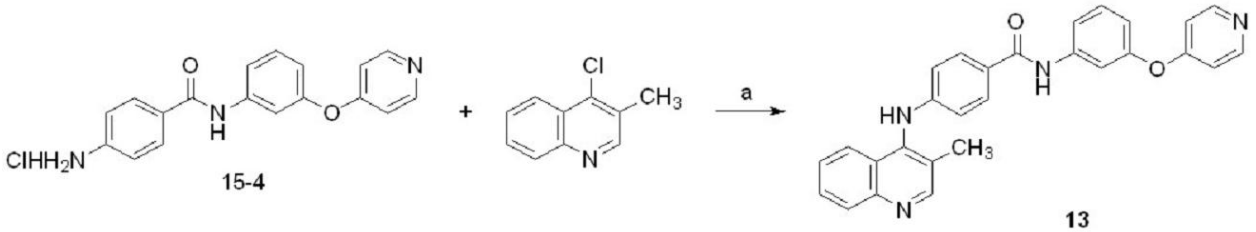
実施例１３：化合物１３(４－((３－メチルキノリン－４－イル)アミノ)－Ｎ－(３－(ピリジン－４－イルオキシ)フェニル)ベンズアミド)

【化５６７】



13

【化５６８】



15-4

スキーム８

化合物１５－４を実施例１５に記載するものに類似する方法で合成した。

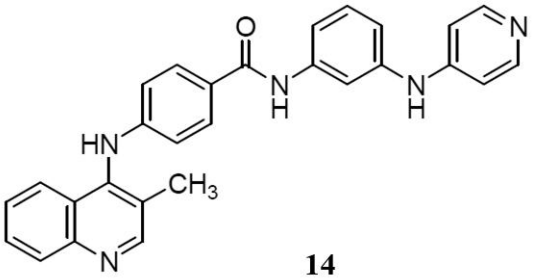
【０３８８】

工程ａ：化合物１５－４(１００mg、０.２９mmol)、Cs_2CO_3(１９０mg、０.５８mmol)およびXantphos(３３mg、０.０５８mmol)の混合物に、$Pd(OAc)_3$(１３mg、０.０５８mmol)の乾燥ジオキサン(８mL)溶液、続いて４－クロロ－３－メチルキノリン(５１mg、０.２９mmol)を加えた。混合物を１１０℃で４時間撹拌し、次いで水(１０mL)で希釈した。反応物を濾過し、分取ＨＰＬＣにより精製して、化合物１３(４－((３－メチルキノリン－４－イル)アミノ)－Ｎ－(３－(ピリジン－４－イルオキシ)フェニル)ベンズアミド)を淡黄色固体(２５mg、１９.３％として得た：$C_{28}H_{22}N_4O_2$；４４６.５１ｇ／mol；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝４４７　$[M+H]^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.３６分、＞９５.００％(２１４nm)。

【０３８９】

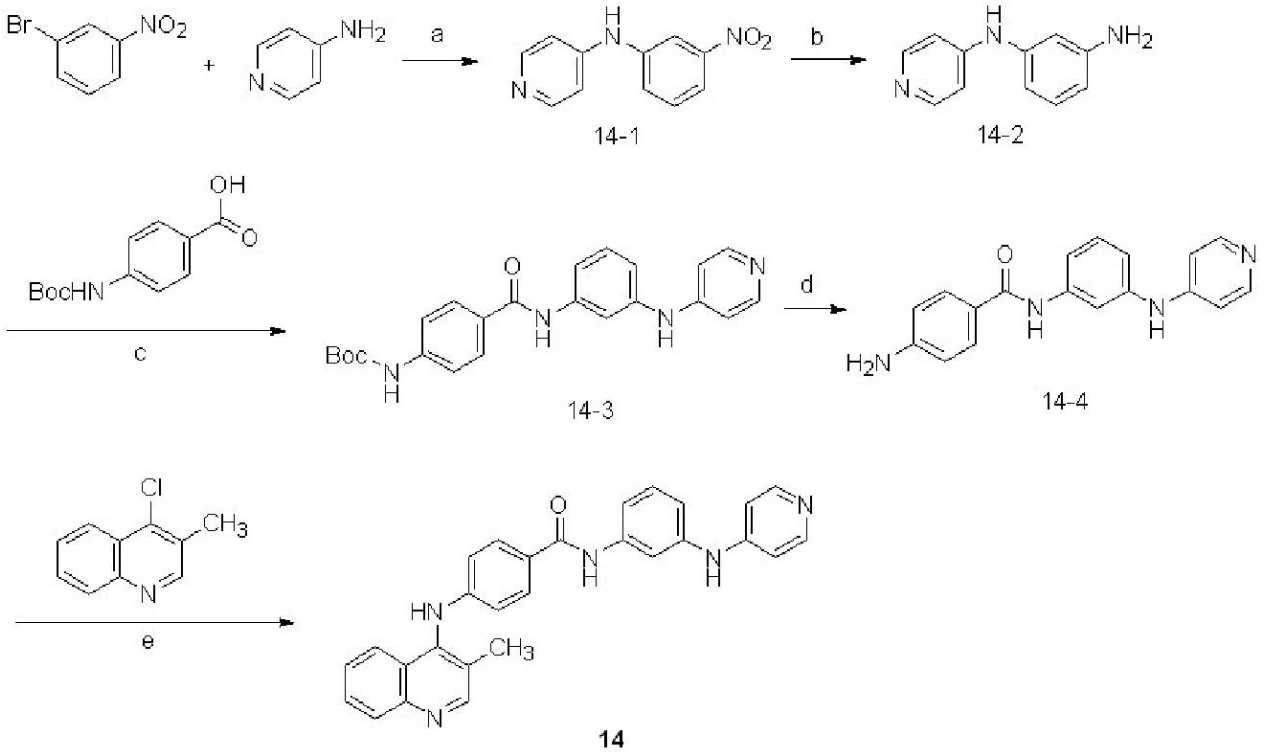
実施例１４：化合物１４(４－((３－メチルキノリン－４－イル)アミノ)－Ｎ－(３－(ピリジン－４－イルアミノ)フェニル)ベンズアミド)

【化５６９】



14

【化５７０】



スキーム９

工程ａ：撹拌中の１－ブロモ－３－ニトロベンゼン(２０ｇ、０.１mol)の１,４－ジオキサン(５００mL)中の混合物に、ピリジン－４－アミン(９.４ｇ、０.１mol)、Cs_2CO_3(６５ｇ、０.２mol)、$Pd_2(dba)_3$(４５７mg、０.５mmol)およびXantphos(４５７mg、０.８mmol)を窒素雰囲気下加えた。得られた混合物を１００℃で２時間撹拌した。次いで、水(５００mL)で反応停止させ、ＥＡ(３×５００mL)で抽出した。合わせた有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(０～５０％ＥＡのＰＥ溶液)で精製して、化合物１４－１(２０ｇ、９３％)を黄色固体として得た。

【０３９０】

工程ｂ：化合物１４－１(２０ｇ、９３mmol)のＭｅＯＨ(１０００mL)中の混合物にＰｄ／Ｃ(９８６mg、０.９３mmol)を加え、混合物を、H_2下、室温で４時間撹拌した。合わせた有機相を珪藻土で濾過して、化合物１４－２を黄色固体(１７.０ｇ、９８.７％)として得た。

【０３９１】

工程ｃ：化合物１４－２(１７.０ｇ、９２mmol)のＤＭＦ(２５０mL)中の混合物に４－((ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル)アミノ)安息香酸(２１.８ｇ、９２mmol)、ＥＤＣＩ(９.１mg、０.０１mmol)およびＤＭＡＰ(２２.４ｇ、１８４mmol)を加え、混合物を室温で１６時間撹拌した。次いで、水(１０００mL)で反応停止させ、ＥＡ(３×６００mL)で抽出した。合わせた有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(０～５０％ＥＡのＰＥ溶液)で精製して、化合物１４－３(３０ｇ、８１％)を白色固体として得た。

【０３９２】

工程ｄ：化合物１４－３(３０ｇ、７４mmol)のジオキサン塩酸塩(１０００mL、４Ｍ)中の混合物を室温で４時間撹拌した。合わせた有機相を濃縮して、化合物１４－４を白色固体(２０.２ｇ、９０％)として得た。

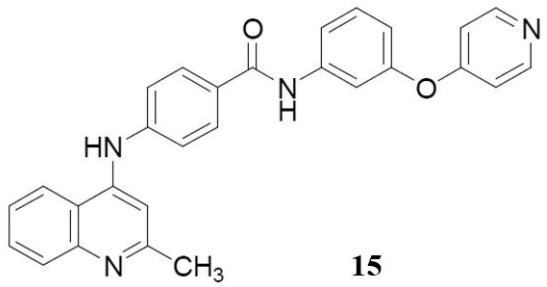
【０３９３】

工程ｅ：化合物１４－４(５０mg、０.１６mmol)のＤＭＳＯ(２mL)中の混合物に、４－クロロ－３－メチルキノリン(２８mg、０.１６mmol)および１滴の塩酸を加えた。混合物を１００℃で１時間撹拌した。粗製生成物を分取ＨＰＬＣにより精製して、化合物１４(４－((３－メチルキノリン－４－イル)アミノ)－Ｎ－(３－(ピリジン－４－イルアミノ)フェニル)ベンズアミド)を淡黄色固体(１３mg、１８％として得た：$C_{28}H_{23}N_5O$；４４５.５３ｇ／mol；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝４４６　$[M+H]^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.４６分、＞９５.００％(２１４nm)。

【０３９４】

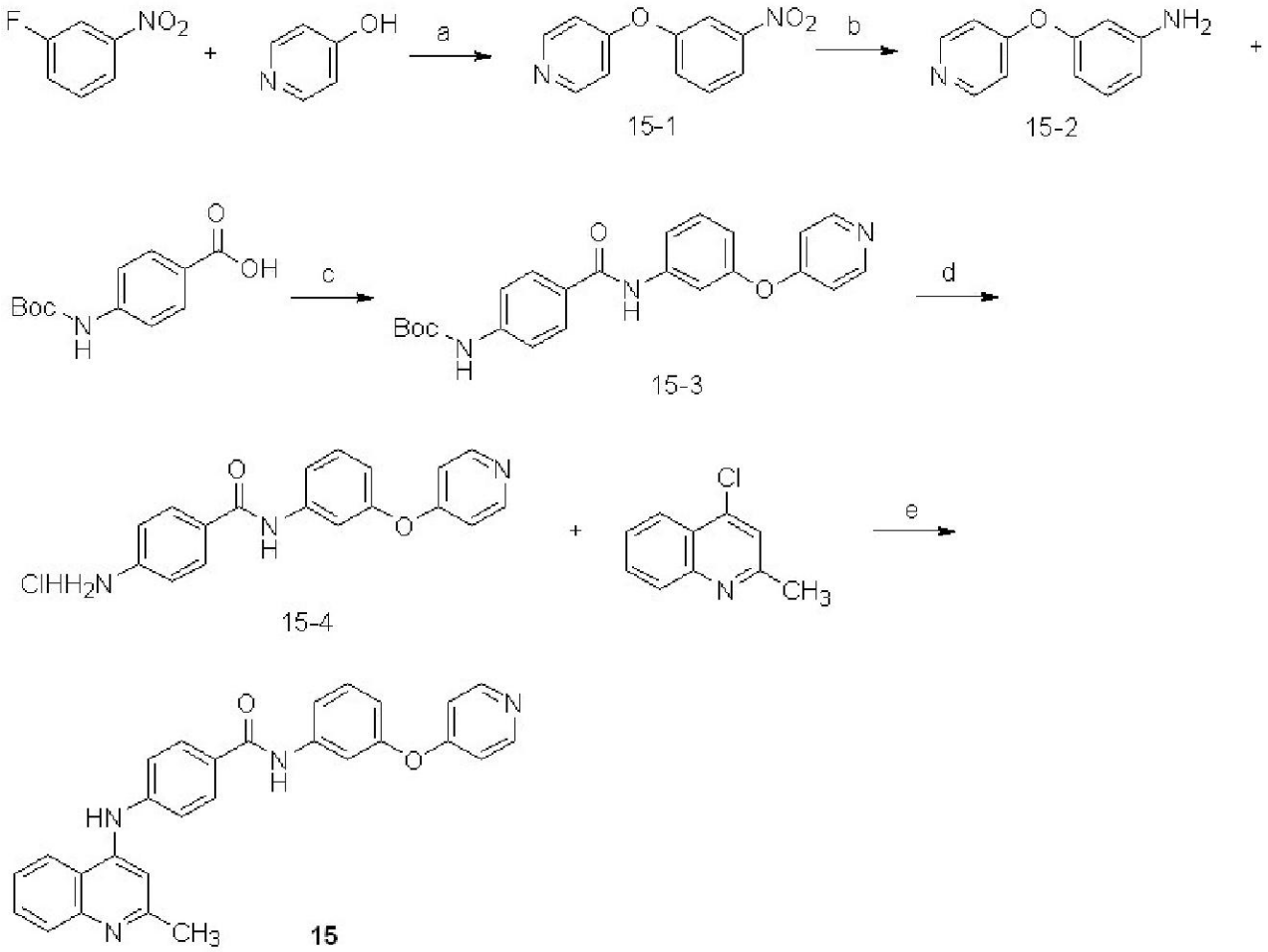
実施例１５：化合物１５(４－((２－メチルキノリン－４－イル)アミノ)－Ｎ－(３－(ピリジン－４－イルオキシ)フェニル)ベンズアミド)

【化５７１】



15

【化５７２】



スキーム１０

工程ａ：１－フルオロ－３－ニトロベンゼン(１.４１ｇ、１０mmol)、ピリジン－４－オール(９５０mg、１０mmol)、Cs_2CO_3(６.５ｇ、２０mmol)のＤＭＦ(２０mL)

溶液に、ＫＩ(１.６ｇ、１０mmol)およびＣｕＩ(１９０mg、１mmol)を加えた。混合物を９０℃で一夜撹拌した。反応物を濾過し、水(１００mL)に注加し、ＥＡ(３×１００mL)を使用して抽出した。有機層を合わせ、塩水(１００mL)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ＰＥ：ＥＡ＝１０：１)で精製して、化合物１５－１(２ｇ、９２％)を得た。

【０３９５】

工程ｂ：化合物１５－１(１.８ｇ、８.３３mmol)およびＰｄ／Ｃ(２００mg)のＭｅＯＨ(５０mL)溶液を室温で２時間撹拌した。反応物を濾過し、減圧下濃縮して、化合物１５－２(１.５ｇ、９６％)を得た。

【０３９６】

工程ｃ：４－((ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル)アミノ)安息香酸(７７１mg、３mmol)、ＨＡＴＵ(２.２８ｇ、６mmol)およびＤＩＥＰＡ(１.１６ｇ、９mmol)のＤＭＦ(１０mL)溶液に、化合物１５－２(５５８mg、３mmol)を加えた。混合物を室温で１６時間撹拌した。反応物を水(５０mL)で希釈し、ＥＡ(３×３０mL)で抽出した。合わせた有機層を塩水(２０mL)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ＥＡ：ＰＥ＝１：３)で精製して、化合物１５－３を固体(８１０mg、６６.７％)として得た。

【０３９７】

工程ｄ：化合物１５－３(８１０mg、２mmol)のＭｅＯＨ(１０mL)溶液に、ジオキサン／ＨＣｌ(４Ｍ、１０mL)を加えた。混合物を室温で３時間撹拌し、次いで濃縮して、化合物１５－４(５４５mg、８０％)を得た。

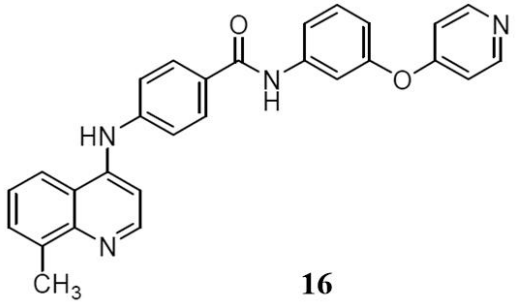
【０３９８】

工程ｅ：化合物１５－４(１００mg、０.２９mmol)、Cs_2CO_3(１９０mg、０.５８mmol)、Xantphos(３３mg、０.０５８mmol)および$Pd(OAc)_3$(１３mg、０.０５８mmol)の乾燥ジオキサン(８mL)中の混合物に、４－クロロ－２－メチルキノリン(５１mg、０.２９mmol)を加えた。混合物を１１０℃で４時間撹拌し、次いで水(１０mL)で希釈した。反応物を濾過し、分取ＨＰＬＣにより精製して、化合物１５(４－((２－メチルキノリン－４－イル)アミノ)－Ｎ－(３－(ピリジン－４－イルオキシ)フェニル)ベンズアミド)を淡黄色固体(２３mg、１７.６％として得た：$C_{28}H_{22}N_4O_2$；４４６.５１ｇ／mol；２０mg；淡黄色固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝４４７　[Ｍ＋Ｈ]$^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.５０分、＞９５.００％(２１４nm)。

【０３９９】

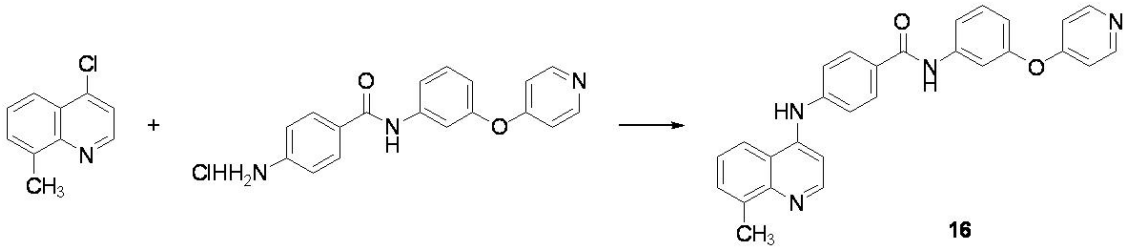
実施例１６：化合物１６(４－((８－メチルキノリン－４－イル)アミノ)－Ｎ－(３－(ピリジン－４－イルオキシ)フェニル)ベンズアミド)

【化５７３】



16

【化５７４】



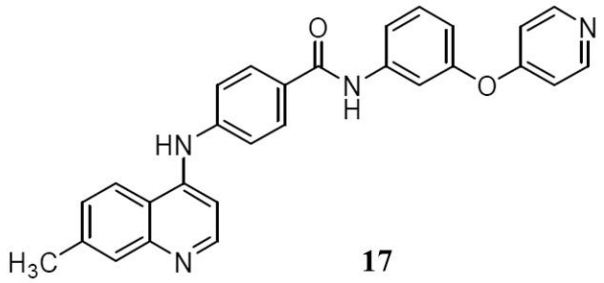
スキーム１１

化合物１６をスキーム１１に示す方法により製造した。化合物１６(４－((８－メチルキノリン－４－イル)アミノ)－Ｎ－(３－(ピリジン－４－イルオキシ)フェニル)ベンズアミド)をスキーム１１に示すとおり製造した：$C_{28}H_{22}N_4O_2$；４４６.５１ｇ／ｍｏｌ；１１ｍｇ；淡黄色固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝４４７　[Ｍ＋Ｈ]$^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.５１分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

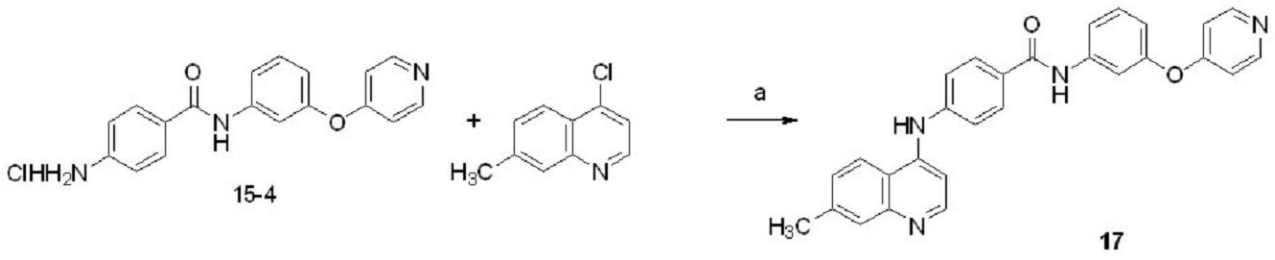
【０４００】

実施例１７：化合物１７(４－((７－メチルキノリン－４－イル)アミノ)－Ｎ－(３－(ピリジン－４－イルオキシ)フェニル)ベンズアミド)

【化５７５】



【化５７６】



スキーム１２

化合物１５－４を実施例１５に記載するものに類似する方法で合成した。

【０４０１】

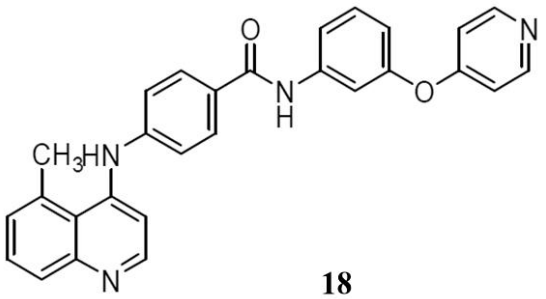
工程ａ：化合物１５－４(１００ｍｇ、０.２９ｍｍｏｌ)、Cs_2CO_3(１９０ｍｇ、０.５８ｍｍｏｌ)およびXantphos(３３ｍｇ、０.０５８ｍｍｏｌ)の混合物に、Ｐｄ(ＯＡｃ)$_3$(１３ｍｇ、０.０５８ｍｍｏｌ)の乾燥ジオキサン(８ｍＬ)溶液、続いて４－クロロ－７－メチルキノリン(５１ｍｇ、０.２９ｍｍｏｌ)を加えた。混合物を１１０℃で４時間撹拌し、次いで水(１０ｍＬ)で希釈した。反応物を濾過し、分取ＨＰＬＣにより精製して、化合物１７(４－((７－メチルキノリン－４－イル)アミノ)－Ｎ－(３－(ピリジン－４－イルオキシ)フェニル)ベンズアミド)を淡黄色固体(２３ｍｇ、１７.６％として得た：$C_{28}H_{22}N_4O_2$；４４６.５１ｇ／ｍｏｌ；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝４４７　[Ｍ＋Ｈ]$^+$；ＬＣＭＳ　Ｒ

Ｔ＝１.５２分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

【０４０２】

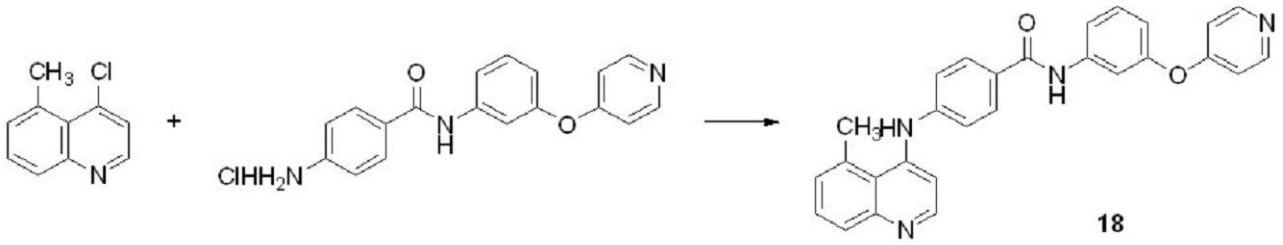
実施例１８：化合物１８(４－((５－メチルキノリン－４－イル)アミノ)－Ｎ－(３－(ピリジン－４－イルオキシ)フェニル)ベンズアミド)

【化５７７】



18

【化５７８】



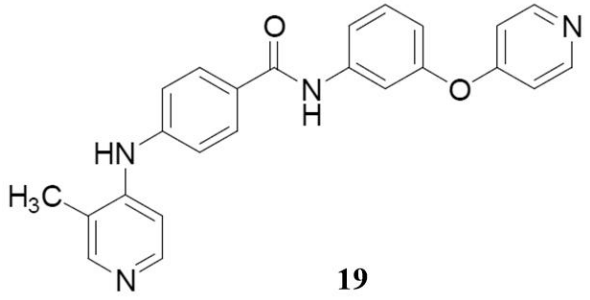
スキーム１３

化合物１８をスキーム１３に示す方法により製造した。化合物１８(４－((５－メチルキノリン－４－イル)アミノ)－Ｎ－(３－(ピリジン－４－イルオキシ)フェニル)ベンズアミド)をスキーム１３に示すとおり製造した：$C_{28}H_{22}N_4O_2$；４４６.５１ｇ／ｍｏｌ；１４ｍｇ；淡黄色固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝４４７　$[M+H]^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.５０分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

【０４０３】

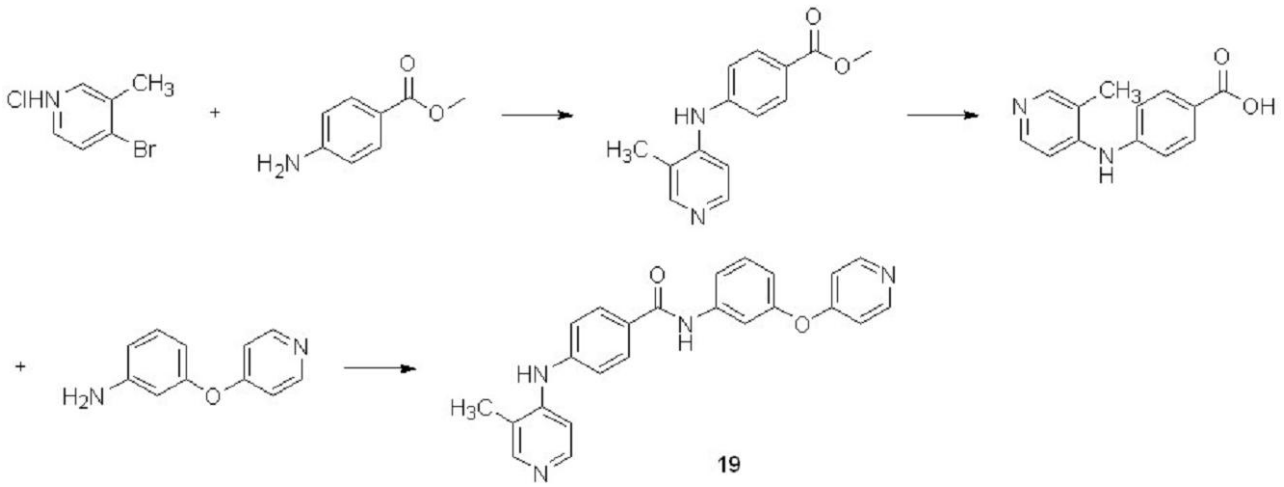
実施例１９：化合物１９(４－((３－メチルピリジン－４－イル)アミノ)－Ｎ－(３－(ピリジン－４－イルオキシ)フェニル)ベンズアミド)

【化５７９】



19

【化５８０】



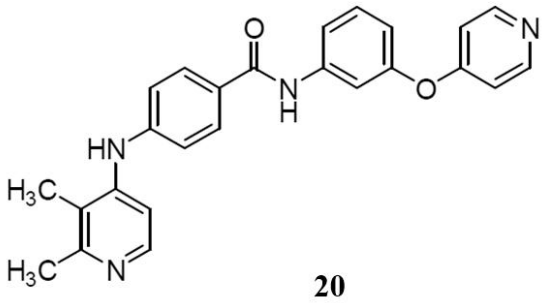
スキーム１４

化合物１９をスキーム１４に示す方法により製造した。化合物１９(４－((３－メチルピリジン－４－イル)アミノ)－Ｎ－(３－(ピリジン－４－イルオキシ)フェニル)ベンズアミド)をスキーム１４に示すとおり製造した：Ｃ２４Ｈ２０Ｎ４Ｏ２；３９６.４５ｇ／ｍｏｌ；１２ｍｇ；白色固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝３９７　[Ｍ＋Ｈ]＋；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.２４分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

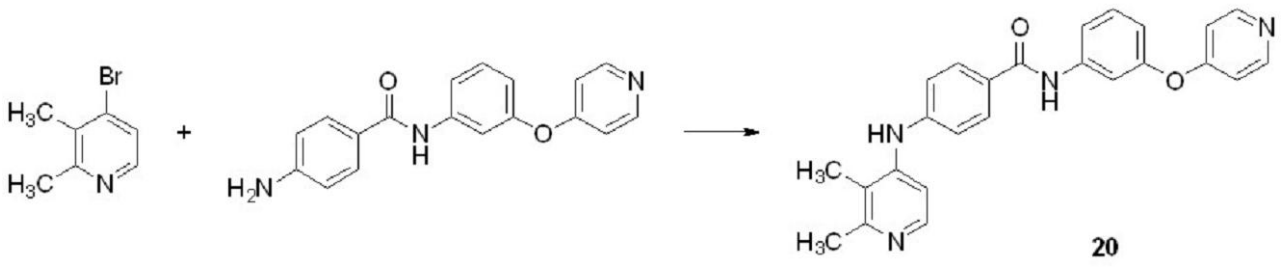
【０４０４】

実施例２０：化合物２０(４－((２,３－ジメチルピリジン－４－イル)アミノ)－Ｎ－(３－(ピリジン－４－イルオキシ)フェニル)ベンズアミド)

【化５８１】



【化５８２】



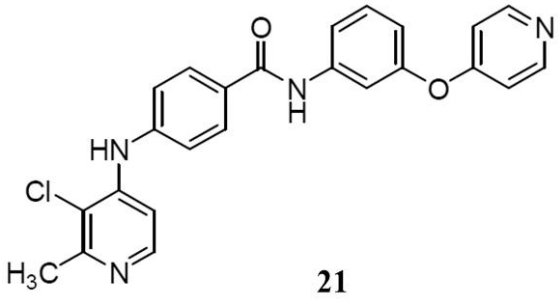
スキーム１５

化合物２０をスキーム１５に示す方法により製造した。化合物２０(４－((２,３－ジメチルピリジン－４－イル)アミノ)－Ｎ－(３－(ピリジン－４－イルオキシ)フェニル)ベンズアミド)をスキーム１５に示すとおり製造した：Ｃ２５Ｈ２２Ｎ４Ｏ２；４１０.４８ｇ／ｍｏｌ；１９ｍｇ；白色固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝４１１　[Ｍ＋Ｈ]＋；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.３４分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

【０４０５】

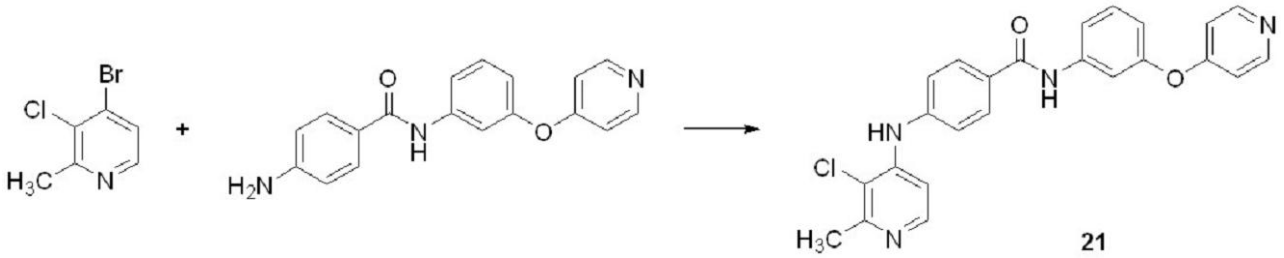
実施例２１：化合物２１(４－((３－クロロ－２－メチルピリジン－４－イル)アミノ)－Ｎ－(３－(ピリジン－４－イルオキシ)フェニル)ベンズアミド)

【化５８３】



21

【化５８４】



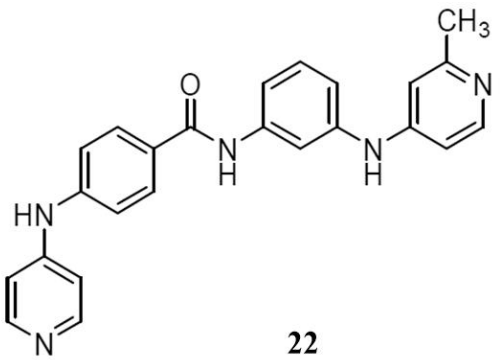
スキーム１６

化合物２１をスキーム１６に示す方法により製造した。化合物２１(４－((３－クロロ－２－メチルピリジン－４－イル)アミノ)－Ｎ－(３－(ピリジン－４－イルオキシ)フェニル)ベンズアミド)をスキーム１６に示すとおり製造した：$C_{24}H_{19}ClN_4O_2$；４３０.８９ｇ／ｍｏｌ；２５ｍｇ；白色固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝４３１　[Ｍ＋Ｈ]$^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.３６分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

【０４０６】

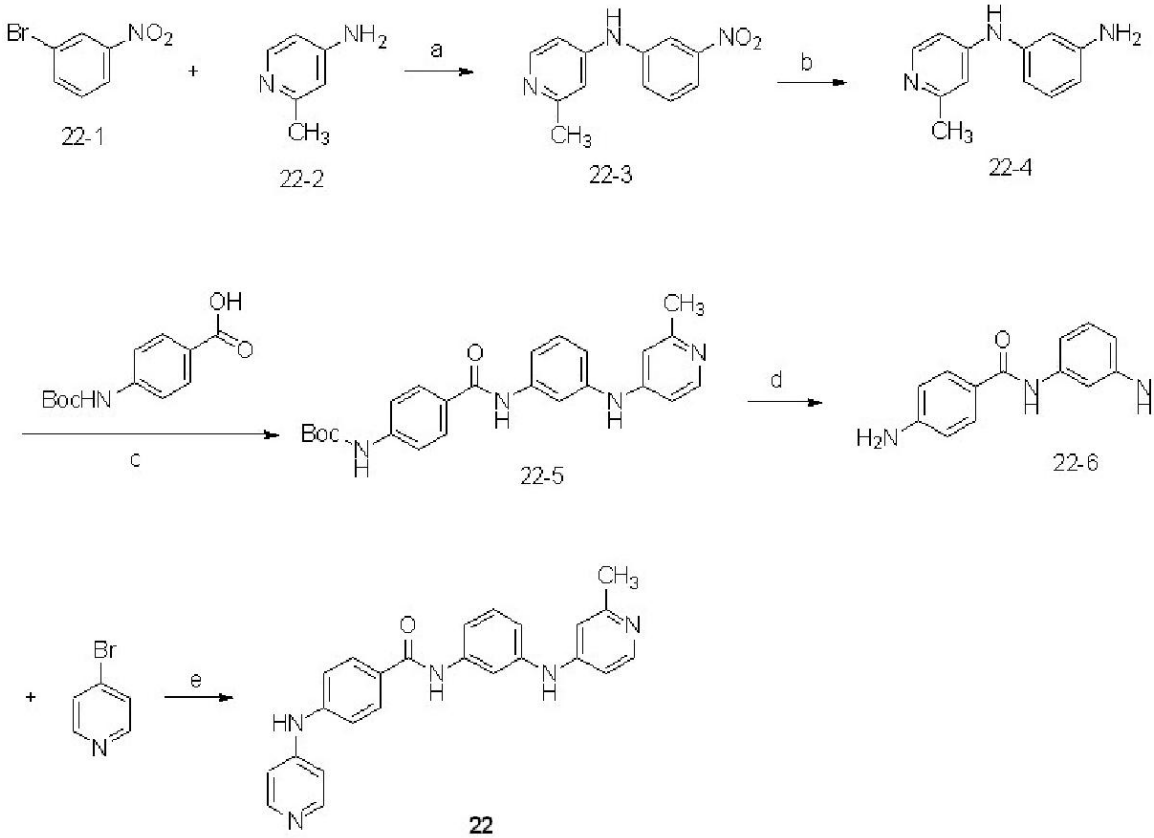
実施例２２：化合物２２(Ｎ－(３－((２－メチルピリジン－４－イル)アミノ)フェニル)－４－(ピリジン－４－イルアミノ)ベンズアミド)

【化５８５】



22

【化５８６】



スキーム１７

工程ａ：撹拌中の化合物２２－１(２０ｇ、０.１mol)の１,４－ジオキサン(５００mL)中の混合物に、２－メチルピリジン－４－アミン(化合物２２－２)(１０.８ｇ、０.１mol)、Cs_2CO_3(６５ｇ、０.２mol)、$Pd_2(dba)_3$(４５７mg、０.５mmol)およびXantphos(４５７mg、０.８mmol)を窒素雰囲気下加えた。得られた混合物を１００℃で２時間撹拌した。次いで、水(５００mL)で反応停止させ、ＥＡ(３×５００mL)で抽出した。合わせた有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(０～５０％ＥＡのＰＥ溶液)で精製して、化合物２２－３(２１ｇ、９２％)を黄色固体として得た。

【０４０７】

工程ｂ：化合物２２－３(２１ｇ、９２mmol)のＭｅＯＨ(１０００mL)中の混合物にＰｄ／Ｃ(９８６mg、０.９２mmol)を加え、混合物を、H_2下、室温で４時間撹拌した。合わせた有機相を珪藻土で濾過して、化合物２２－４を黄色固体(１８ｇ、９８.６％)として得た。

【０４０８】

工程ｃ：化合物２２－４(１８ｇ、９０mmol)のＤＭＦ(２５０mL)中の混合物に４－((ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル)アミノ)安息香酸(２１.３ｇ、９０mmol)、ＥＤＣＩ(９.１mg、０.０１mmol)およびＤＭＡＰ(２１.９ｇ、１８０mmol)を加え、混合物を室温で１６時間撹拌した。次いで、水(１０００mL)で反応停止させ、ＥＡ(３×６００mL)で抽出した。合わせた有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(０～５０％ＥＡのＰＥ溶液)で精製して、化合物２２－５(３２ｇ、８４.６％)を白色固体として得た。

【０４０９】

工程ｄ：化合物２２－５(３２ｇ、７６mmol)のジオキサン塩酸塩(１０００mL、４Ｍ)中の混合物を室温で４時間撹拌した。合わせた有機相を濃縮して、化合物２２－６を白色固体(２２.２ｇ、９２　％)として得た。

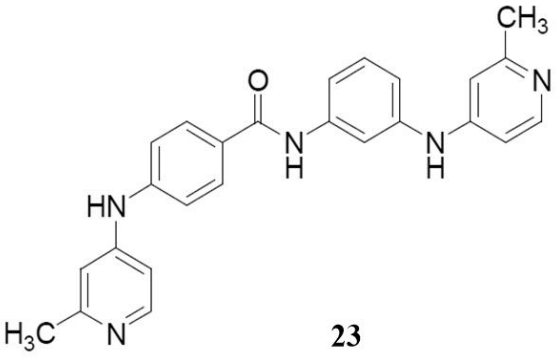
【０４１０】

工程ｅ：化合物２２－６(５０mg、０.１５７mmol)の１,４－ジオキサン(２mL)中の混合物に４－ブロモピリジン(２５mg、０.１５７mmol)、$Pd_2(dba)_3$(９.１mg、０.０１mmol)、Xantphos(６mg、０.０１mmol)およびCs_2CO_3(１０２mg、０.３２mmol)を加え、混合物を、N_2下、１００℃で１２時間撹拌した。混合物を濃縮し、粗製残留物を分取ＨＰＬＣにより精製して、化合物２２(Ｎ－(３－((２－メチルピリジン－４－イル)アミノ)フェニル)－４－(ピリジン－４－イルアミノ)ベンズアミド)を白色固体(１３mg、１０.４６％として得た：$C_{24}H_{21}N_5O$；３９５.４７ｇ／mol；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝３９６　[Ｍ＋Ｈ]$^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.４３分、＞９５.００％(２１４nm)。

【０４１１】

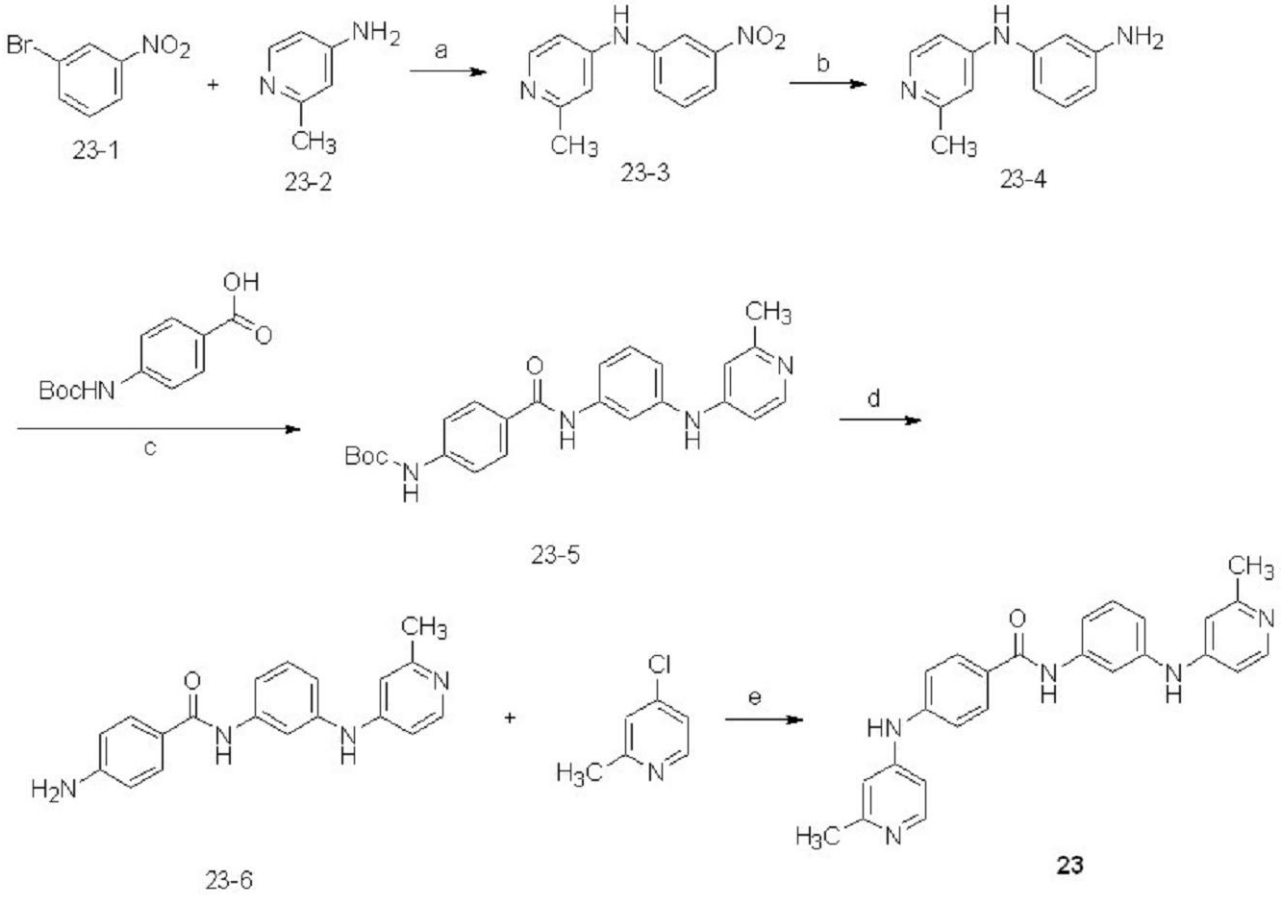
実施例２３：化合物２３(４－((２－メチルピリジン－４－イル)アミノ)－Ｎ－(３－((２－メチルピリジン－４－イル)アミノ)フェニル)ベンズアミド)

【化５８７】



23

【化５８８】



スキーム１８

工程ａ：撹拌中の化合物２３－１(２０ｇ、０.１mol)の１,４－ジオキサン(５００mL)中の混合物に、２－メチルピリジン－４－アミン(化合物２３－２)(１０.８ｇ、０.１mol)、Cs_2CO_3(６５ｇ、０.２mol)、$Pd_2(dba)_3$(４５７mg、０.５mmol)およびXantphos(４５７mg、０.８mmol)を窒素雰囲気下加えた。得られた混合物を１００℃で２時間撹拌した。次いで、水(５００mL)で反応停止させ、ＥＡ(３×５００mL)で抽出した。合わせた有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(０～５０％ＥＡのＰＥ溶液)で精製して、化合物２３－３(２１ｇ、９２％)を黄色固体として得た。

【０４１２】

工程ｂ：化合物２３－３(２１ｇ、９２mmol)のＭｅＯＨ(１０００mL)中の混合物にＰｄ／Ｃ(９８６mg、０.９２mmol)を加え、混合物を、H_2下、室温で４時間撹拌した。合わせた有機相を珪藻土で濾過して、化合物２３－４を黄色固体(１８ｇ、９８.６％)として得た。

【０４１３】

工程ｃ：化合物２３－４(１８ｇ、９０mmol)のＤＭＦ(２５０mL)中の混合物に４－((ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル)アミノ)安息香酸(２１.３ｇ、９０mmol)、ＥＤＣＩ(９.１mg、０.０１mmol)およびＤＭＡＰ(２１.９ｇ、１８０mmol)を加え、混合物を室温で１６時間撹拌した。次いで、水(１０００mL)で反応停止させ、ＥＡ(３×６００mL)で抽出した。合わせた有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(０～５０％ＥＡのＰＥ溶液)で精製して、化合物２３－５(３２ｇ、８４.６％)を白色固体として得た。

【０４１４】

工程ｄ：化合物２３－５(３２ｇ、７６mmol)のジオキサン塩酸塩(１０００mL、４Ｍ)

中の混合物を室温で４時間撹拌した。合わせた有機相を濃縮して、化合物２３－６を白色固体(２２.２ｇ、９２％)として得た。

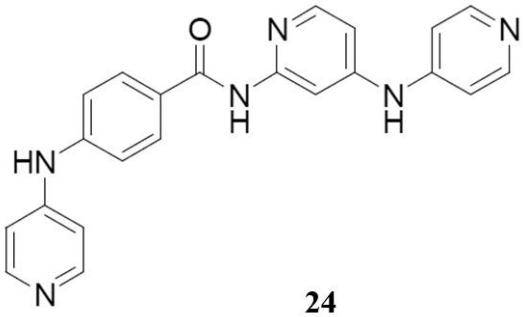
【０４１５】

工程ｅ：化合物２３－６(５０mg、０.１５７mmol)の１,４－ジオキサン(２mL)中の混合物に４－クロロ－２－メチルピリジン(２０mg、０.１５７mmol)、$Pd_2(dba)_3$(９.１mg、０.０１mmol)、Xantphos(６mg、０.０１mmol)およびCs_2CO_3(１０２mg、０.３２mmol)を加え、混合物を、N_2下、１００℃で１２時間撹拌した。混合物を濃縮し、粗製残留物を分取ＨＰＬＣにより精製して、化合物２３(４－((２－メチルピリジン－４－イル)アミノ)－Ｎ－(３－((２－メチルピリジン－４－イル)アミノ)フェニル)ベンズアミド)を白色固体(１５mg、１１.７％として得た：$C_{25}H_{23}N_5O$；４０９.４９ｇ／mol；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝４１０　$[M+H]^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.３５分、＞９５.００％(２１４nm)。

【０４１６】

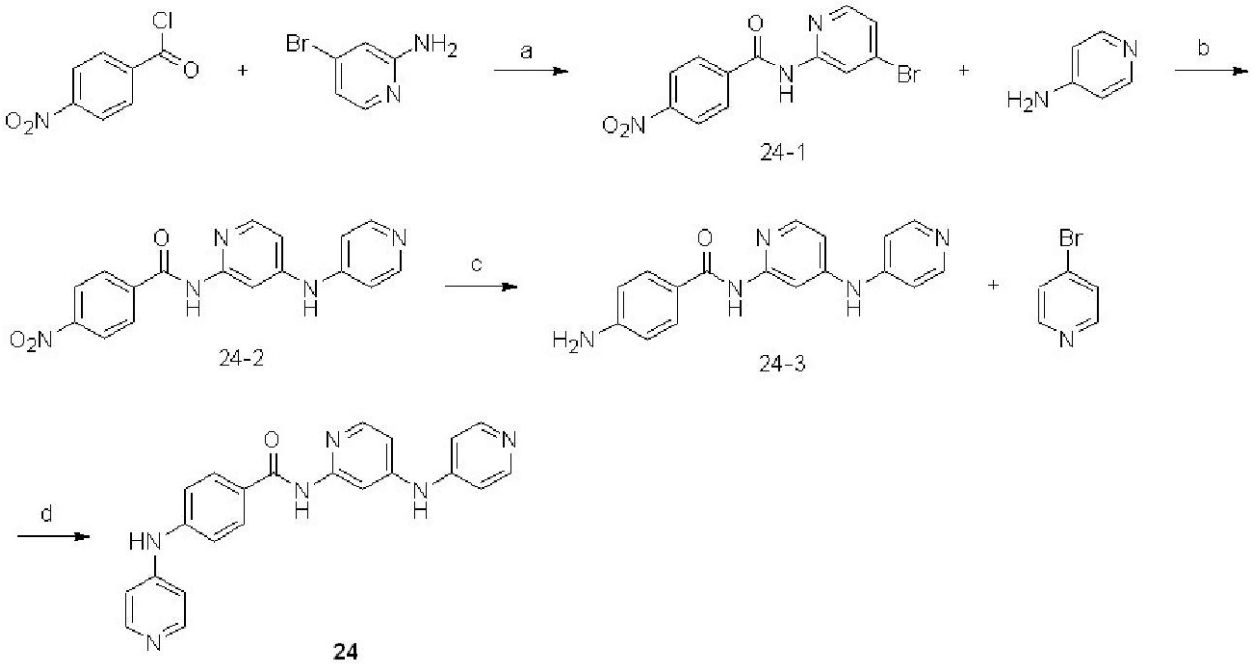
実施例２４：化合物２４(４－(ピリジン－４－イルアミノ)－Ｎ－(４－(ピリジン－４－イルアミノ)ピリジン－２－イル)ベンズアミド)

【化５８９】



24

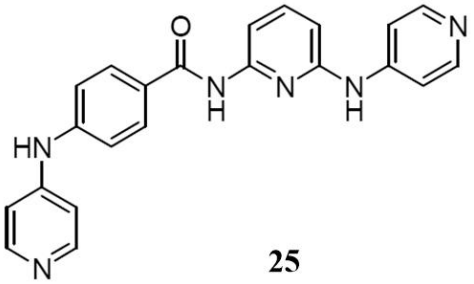
【化５９０】



スキーム１９

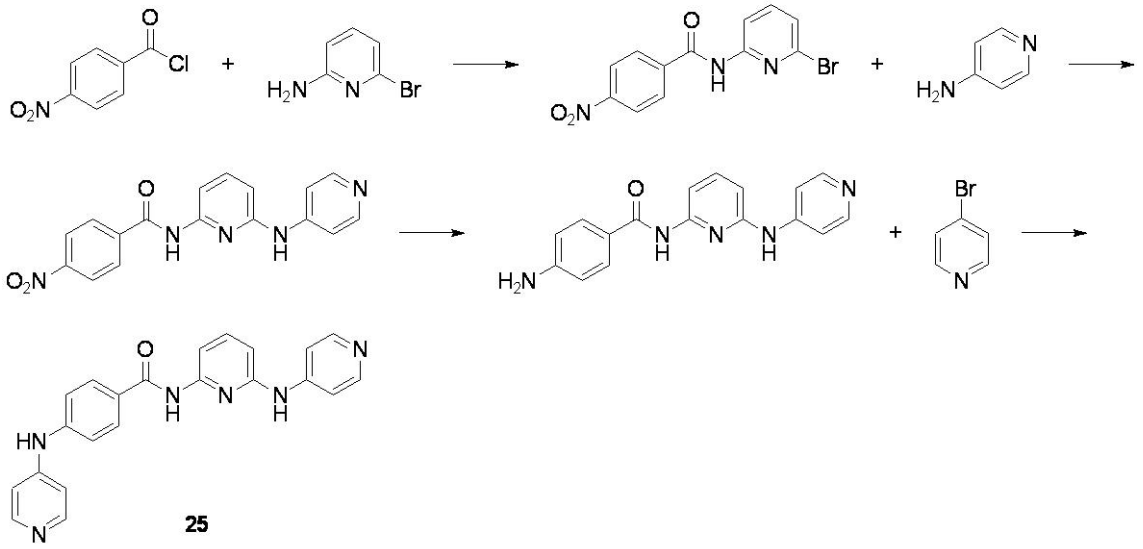
工程ａ：４－ニトロベンゾイルクロライド(１０ｇ、５４mmol)のＴＨＦ(１００mL)中の混合物に４－ブロモピリジン－２－アミン(９.３ｇ、５４mmol)およびＴＥＡ(１０.９ｇ、１０８mL)を加え、混合物を室温で４時間撹拌した。合わせた有機相を濃縮して、化合物２４－１を白色固体(１６.５ｇ、９５％)として得た。

【０４１７】
工程ｂ：化合物２４－１(１６.５ｇ、５１ｍｍｏｌ)の１,４－ジオキサン(２００ｍＬ)中の混合物にピリジン－４－アミン(４.９ｇ、５１ｍｍｏｌ)、$Pd_2(dba)_3$(４５７ｍｇ、０.０５ｍｍｏｌ)、Ｘａｎｔｐｈｏｓ(２８９ｍｇ、０.０５ｍｍｏｌ)およびCs_2CO_3(３３ｇ、１０２ｍｍｏｌ)を加え、混合物を、N_2下、１００℃で１２時間撹拌した。残留物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(０～５０％ＥＡのＰＥ溶液)で精製して、化合物２４－２(１４.３ｇ、８３.６％)を黄色固体として得た。
【０４１８】
工程ｃ：化合物２４－３(１４.３ｇ、４３ｍｍｏｌ)のＭｅＯＨ(１０００ｍＬ)中の混合物にＰｄ／Ｃ(９８６ｍｇ、０.９２ｍｍｏｌ)を加え、混合物を、H_2下、室温で４時間撹拌した。合わせた有機相を珪藻土で濾過して、化合物２４－４を黄色固体(１２.１ｇ、９２％)として得た。
【０４１９】
工程ｄ：化合物２４－４(５０ｍｇ、０.１６４ｍｍｏｌ)の１,４－ジオキサン(２ｍＬ)中の混合物に４－ブロモピリジン(２６ｍｇ、０.１６４ｍｍｏｌ)、$Pd_2(dba)_3$(９.１ｍｇ、０.０１ｍｍｏｌ)、Ｘａｎｔｐｈｏｓ(６ｍｇ、０.０１ｍｍｏｌ)およびCs_2CO_3(１０２ｍｇ、０.３２ｍｍｏｌ)を加え、混合物を、N_2下、１００℃で１２時間撹拌した。混合物を濃縮し、粗製残留物を分取ＨＰＬＣにより精製して、化合物２４(４－(ピリジン－４－イルアミノ)－Ｎ－(４－(ピリジン－４－イルアミノ)ピリジン－２－イル)ベンズアミド)を白色固体(１３ｍｇ、２０.７％として得た：$C_{22}H_{18}N_6O$；３８２.４３ｇ／ｍｏｌ；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝３８３　$[M+H]^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.５６分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。
【０４２０】
実施例２５：化合物２５(４－(ピリジン－４－イルアミノ)－Ｎ－(６－(ピリジン－４－イルアミノ)ピリジン－２－イル)ベンズアミド)
【化５９１】



25

【化５９２】



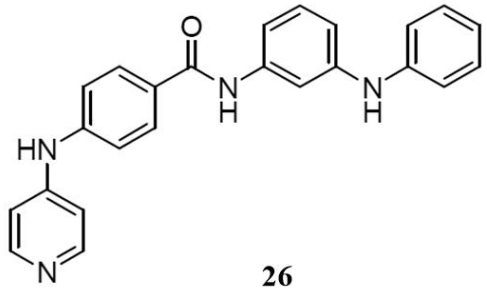
スキーム２０

化合物２５をスキーム２０に示す方法により製造した。化合物２５(４－(ピリジン－４－イルアミノ)－Ｎ－(６－(ピリジン－４－イルアミノ)ピリジン－２－イル)ベンズアミド)をスキーム２０に示すとおり製造した：$C_{22}H_{18}N_6O$；３８２.４３ｇ／ｍｏｌ；１０ｍｇ；白色固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝３８３　[Ｍ＋Ｈ]$^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.６６分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

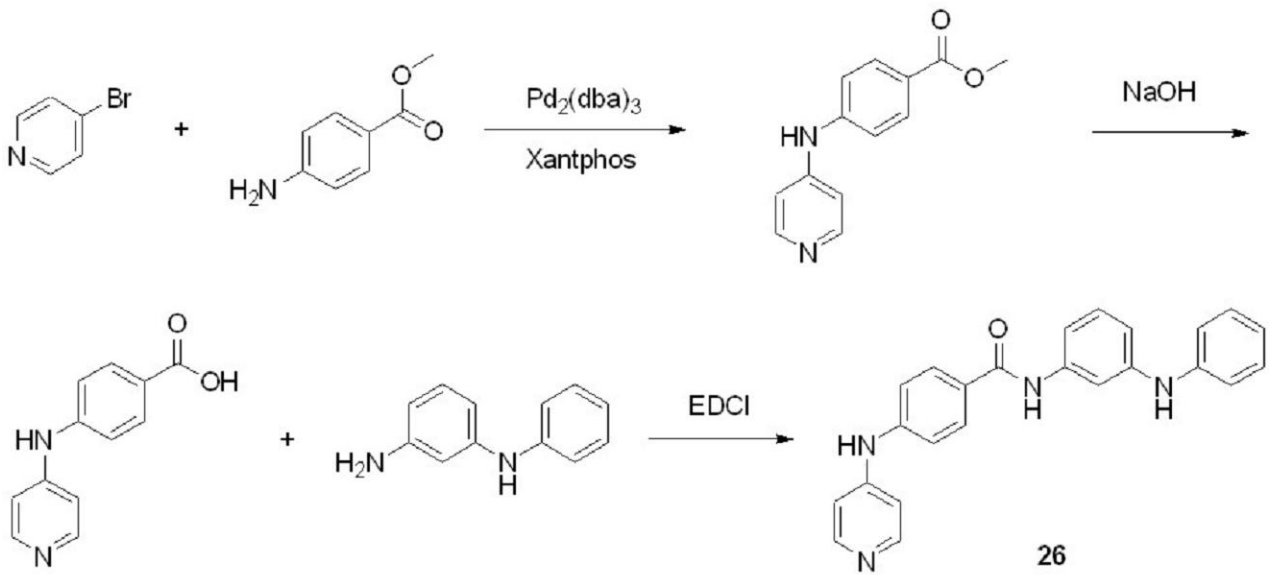
【０４２１】

実施例２６：化合物２６(Ｎ－(３－(フェニルアミノ)フェニル)－４－(ピリジン－４－イルアミノ)ベンズアミド)

【化５９３】



【化５９４】



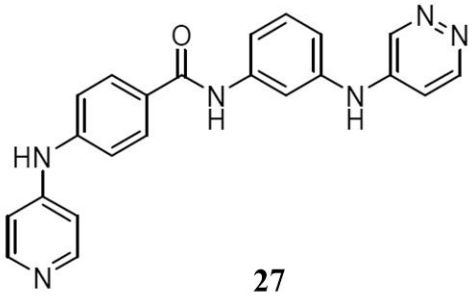
スキーム２１

化合物２６をスキーム２１に示す方法により製造した。化合物２６(Ｎ－(３－(フェニルアミノ)フェニル)－４－(ピリジン－４－イルアミノ)ベンズアミド)をスキーム２１に示すとおり製造した：$C_{24}H_{20}N_4O$；３８０.４５ｇ／ｍｏｌ；１６ｍｇ；白色固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝３８１　$[M+H]^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.８９分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

【０４２２】

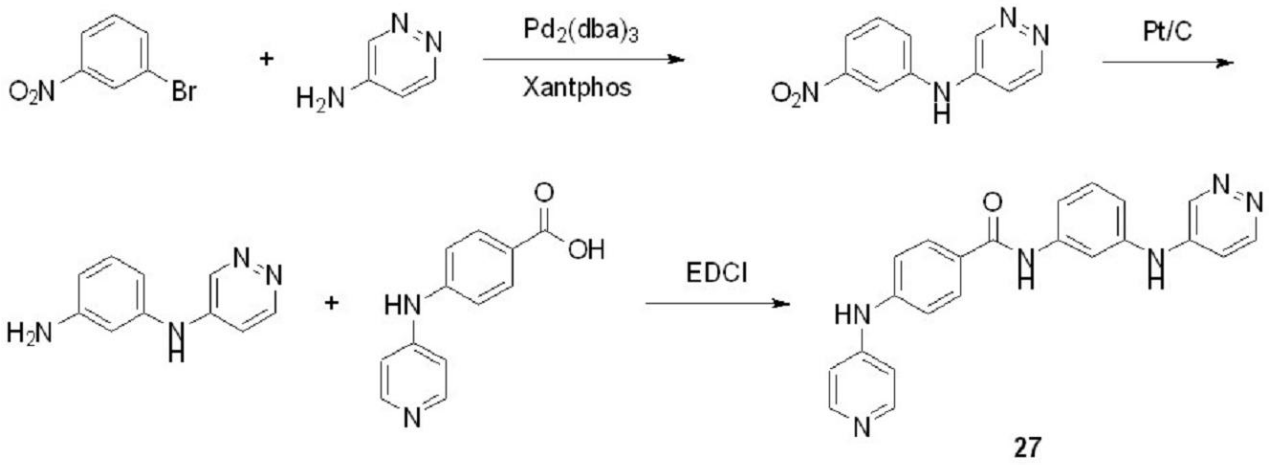
実施例２７：化合物２７(Ｎ－(３－(ピリダジン－４－イルアミノ)フェニル)－４－(ピリジン－４－イルアミノ)ベンズアミド)

【化５９５】



27

【化５９６】



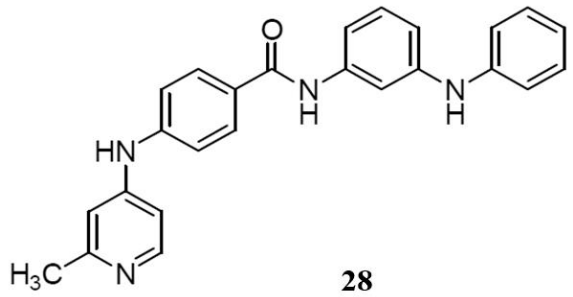
スキーム２２

化合物２７をスキーム２２に示す方法により製造した。化合物２７(Ｎ－(３－(ピリダジン－４－イルアミノ)フェニル)－４－(ピリジン－４－イルアミノ)ベンズアミド)をスキーム２２に示すとおり製造した：Ｃ２２Ｈ１８Ｎ６Ｏ；３８２.４３ｇ／ｍｏｌ；１３ｍｇ；白色固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝３８３　[Ｍ＋Ｈ]＋；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.５４分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

【０４２３】

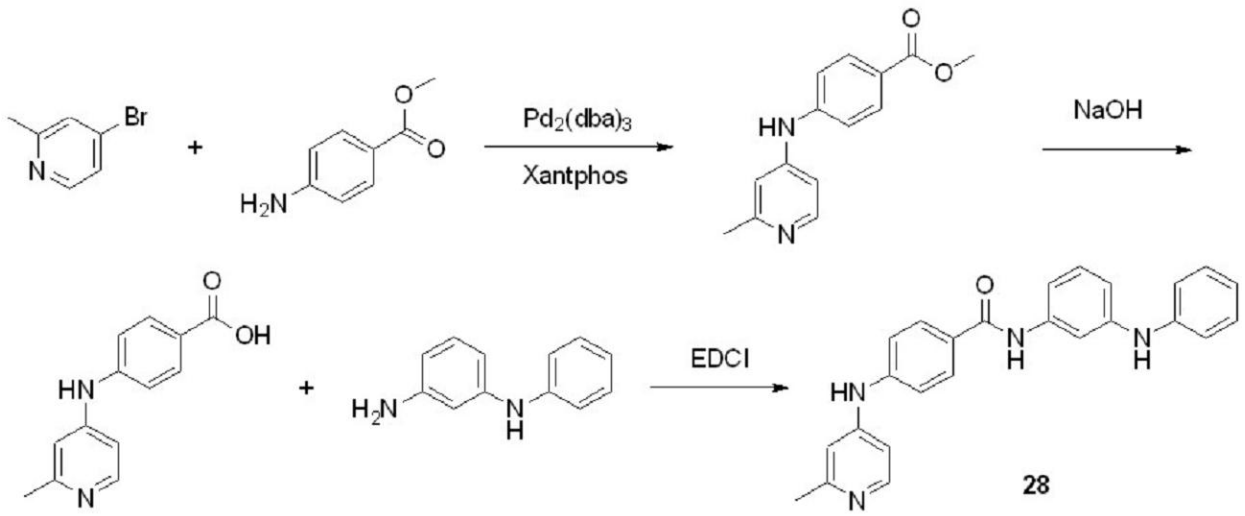
実施例２８：化合物２８(４－((２－メチルピリジン－４－イル)アミノ)－Ｎ－(３－(フェニルアミノ)フェニル)ベンズアミド)

【化５９７】



28

【化５９８】



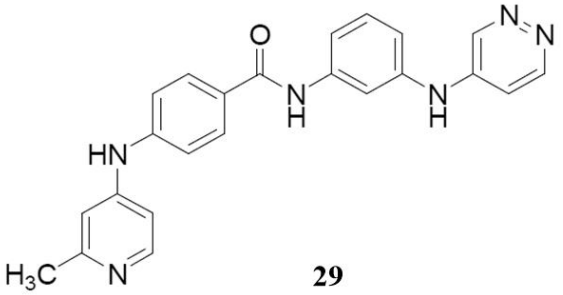
スキーム２３

化合物２８をスキーム２３に示す方法により製造した。化合物２８(４－((２－メチルピリジン－４－イル)アミノ)－Ｎ－(３－(フェニルアミノ)フェニル)ベンズアミド)をスキーム２３に示すとおり製造した：$C_{25}H_{22}N_4O$；３９４.４８ｇ／ｍｏｌ；２５ｍｇ；白色固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝３９５　[Ｍ＋Ｈ]$^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.５６分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

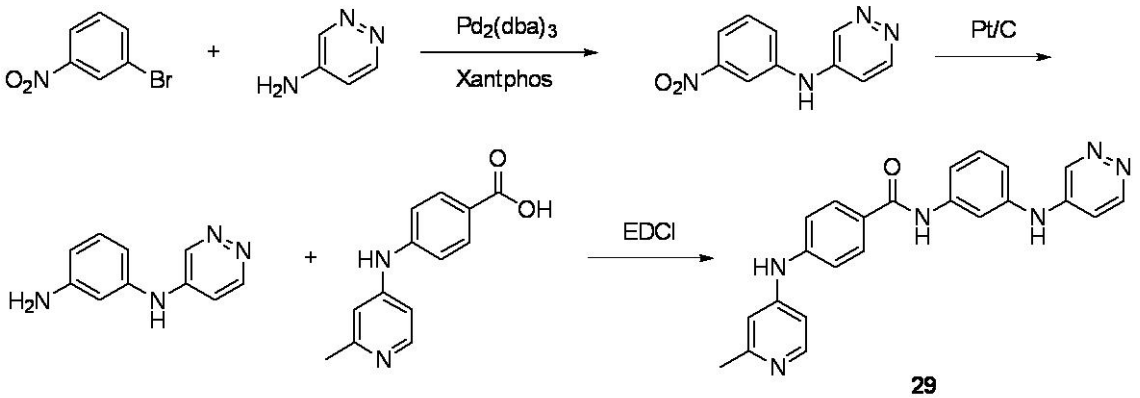
【０４２４】

実施例２９：化合物２９(４－((２－メチルピリジン－４－イル)アミノ)－Ｎ－(３－(ピリダジン－４－イルアミノ)フェニル)ベンズアミド)

【化５９９】



【化６００】



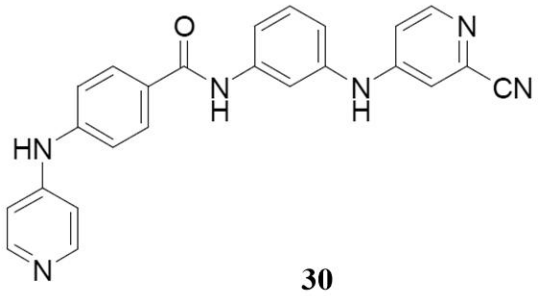
スキーム２４

化合物２９をスキーム２４に示す方法により製造した。化合物２９(４－((２－メチルピリジン－４－イル)アミノ)－Ｎ－(３－(ピリダジン－４－イルアミノ)フェニル)ベンズアミド)をスキーム２４に示すとおり製造した：$C_{23}H_{20}N_6O$；３９６.４５ｇ／ｍｏｌ；１０ｍｇ；白色固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝３９７　$[M+H]^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.５７分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

【０４２５】

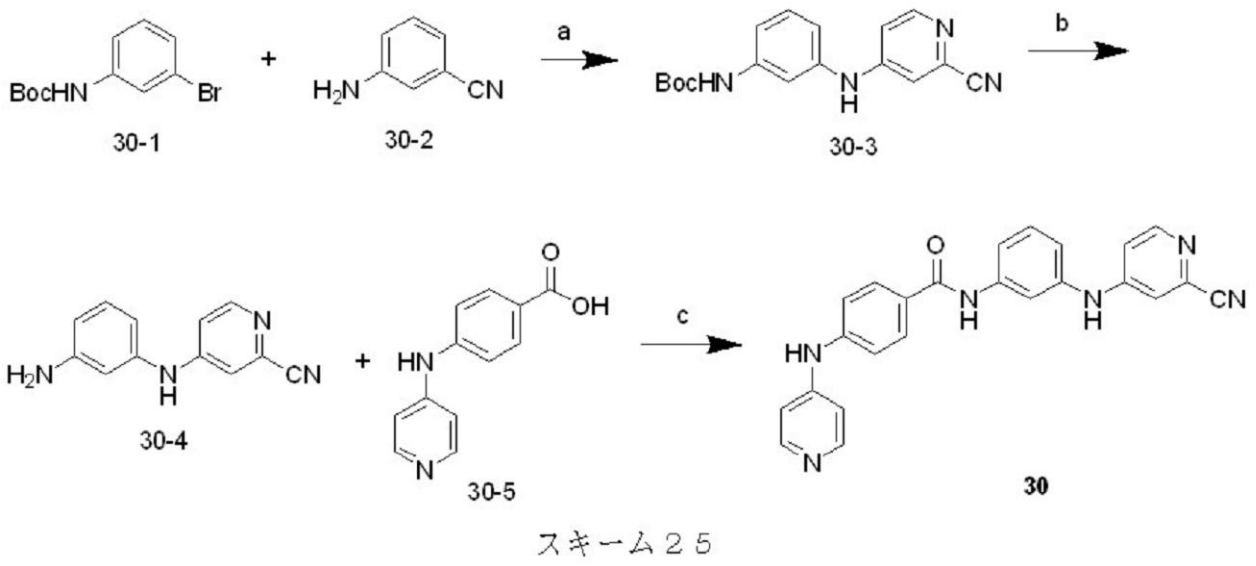
実施例３０：化合物３０(Ｎ－(３－(２－シアノピリジン－４－イルアミノ)フェニル)－４－(ピリジン－４－イルアミノ)ベンズアミド)

【化６０１】



30

【化６０２】



スキーム２５

工程ａ：化合物３０－１(４００ｍｇ、１.４７ｍｍｏｌ)および化合物３０－２(１７４ｍｇ、１.４７ｍｍｏｌ)の１,４－ジオキサン(４ｍＬ)溶液に、Cs_2CO_3(７１６ｍｇ、２.２ｍｍｏｌ)、$Pd_2(dba)_3$(４０ｍｇ)およびXantphos(４０ｍｇ)を加えた。反応混合物を１００℃で一夜撹拌し、次いで水で反応停止させ、ＥＡで抽出し、水および塩水で洗浄し、乾燥させ、減圧下濃縮した。粗製生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(ＭｅＯＨ：ＤＣＭ＝１：２０)で精製して、化合物３０－３(３００ｍｇ、６５.８％)を得た。

【０４２６】

工程ｂ：撹拌中の化合物３０－３(３００ｍｇ、０.９７ｍｍｏｌ)のＤＣＭ(３ｍＬ)溶液に、ＴＦＡ(０.２ｍＬ)を加えた。得られた混合物を室温で２時間撹拌し、$NaHCO_3$で反応停止させ、ＤＣＭで抽出し、乾燥させ、濃縮して、化合物３０－４(２００ｍｇ、９８％)を油状物として得た。

【０４２７】

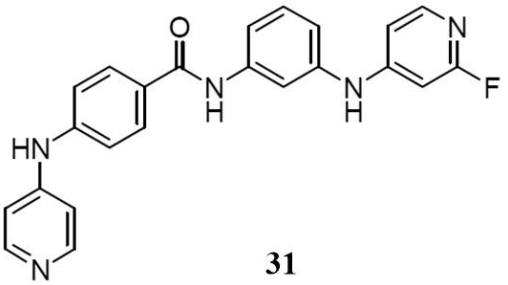
工程ｃ：撹拌中の化合物３０－４(１００ｍｇ、０.４７ｍｍｏｌ)および化合物３０－５(１０２ｍｇ、０.４７ｍｍｏｌ)のＤＭＦ(２ｍＬ)溶液に、ＥＤＣＩ(１３５ｍｇ、０.７ｍｍｏｌ)およびＤＭＡＰ(８５ｍｇ、０.７ｍｍｏｌ)を加えた。混合物を室温で８時間撹拌した。反応物

を分取ＨＰＬＣにより精製して、化合物３０(Ｎ－(３－(２－シアノピリジン－４－イルアミノ)フェニル)－４－(ピリジン－４－イルアミノ)ベンズアミド)を淡黄色固体(２０ｍｇ、１０％として得た：$C_{24}H_{18}N_6O$；４０６.４４ｇ／ｍｏｌ；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ ｍ／ｚ＝４０７ $[M+H]^+$；ＬＣＭＳ ＲＴ＝１.４１分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

【０４２８】

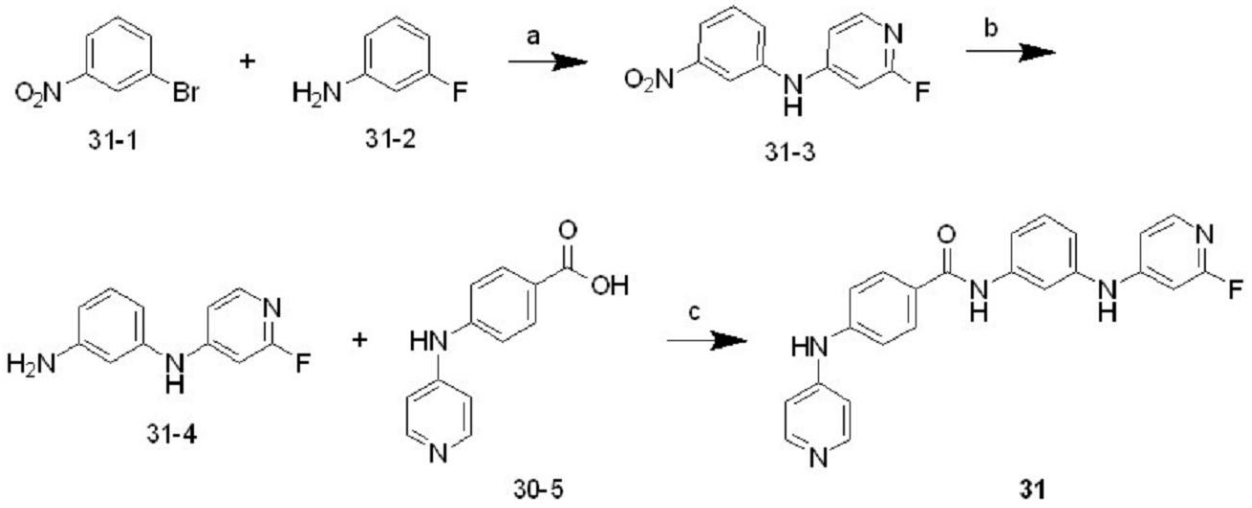
実施例３１：化合物３１(Ｎ－(３－(２－フルオロピリジン－４－イルアミノ)フェニル)－４－(ピリジン－４－イルアミノ)ベンズアミド)

【化６０３】



31

【化６０４】



スキーム２６

工程ａ：化合物３１－１(２９４ｍｇ、１.４７ｍｍｏｌ)および化合物３１－２(１６３ｍｇ、１.４７ｍｍｏｌ)の１,４－ジオキサン(４ｍＬ)溶液に、Cs_2CO_3(７１６ｍｇ、２.２ｍｍｏｌ)、$Pd_2(dba)_3$(４０ｍｇ)およびXantphos(４０ｍｇ)を加えた。反応混合物を１００℃で一夜撹拌し、水で反応停止させ、ＥＡで抽出し、水および塩水で洗浄し、乾燥させ、減圧下濃縮した。粗製生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(ＭｅＯＨ：ＤＣＭ＝１：２０)で精製して、化合物３１－３(２２９ｍｇ、６７％)を得た。

【０４２９】

工程ｂ：撹拌中の化合物３１－３(２２９ｍｇ、０.９８ｍｍｏｌ)のＴＨＦ(３ｍＬ)溶液に、Ｐｄ／Ｃ(２０ｍｇ)を加えた。得られた混合物を、室温で２時間、H_2下に撹拌し、濾過し、濃縮して、化合物３１－４(１９４ｍｇ、９８％)を油状物として得た。

【０４３０】

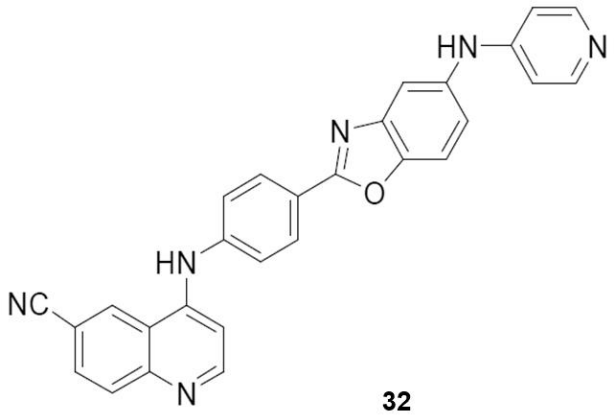
工程ｃ：撹拌中の化合物３１－４(９５ｍｇ、０.４７ｍｍｏｌ)および化合物３０－５(実施例３０)(１０２ｍｇ、０.４７ｍｍｏｌ)のＤＭＦ(２ｍＬ)溶液に、ＥＤＣＩ(１３５ｍｇ、０.７ｍｍｏｌ)およびＤＭＡＰ(８５ｍｇ、０.７ｍｍｏｌ)を加えた。混合物を室温で８時間撹拌した。反応物を分取ＨＰＬＣにより精製して、化合物３１(Ｎ－(３－(２－フルオロピリジン－４－イルアミノ)フェニル)－４－(ピリジン－４－イルアミノ)ベンズアミド)を白色固

体(１８ｍｇ、９．６％として得た：Ｃ２３Ｈ１８ＦＮ５Ｏ；４９９．４２ｇ／ｍｏｌ；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝４００　[Ｍ＋Ｈ]$^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１．４４分、＞９５．００％(２１４ｎｍ)。

【０４３１】

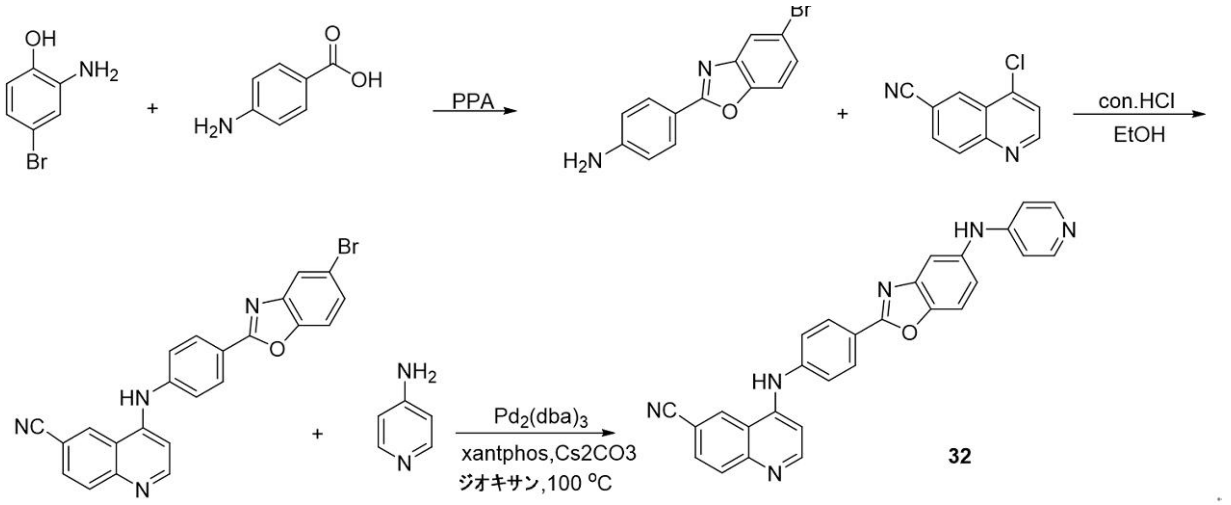
実施例３２：化合物３２(４－(４－(５－(ピリジン－４－イルアミノ)ベンゾ[ｄ]オキサゾール－２－イル)フェニルアミノ)キノリン－６－カルボニトリル)

【化６０５】



32

【化６０６】



32

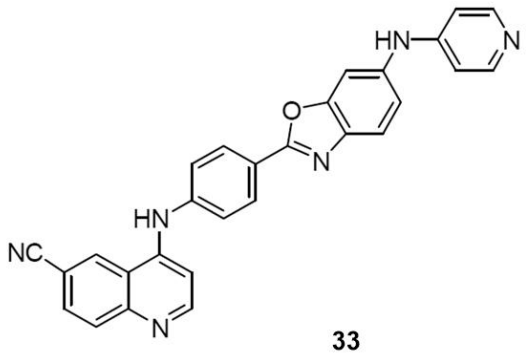
スキーム２７

化合物３２をスキーム２７に示す方法により製造した。化合物３２(４－(４－(５－(ピリジン－４－イルアミノ)ベンゾ[ｄ]オキサゾール－２－イル)フェニルアミノ)キノリン－６－カルボニトリル)をスキーム２７に示すとおり製造した：Ｃ２８Ｈ１８Ｎ６Ｏ；４５４．４８ｇ／ｍｏｌ；１２ｍｇ；黄色固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝４５５　[Ｍ＋Ｈ]$^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１．８８分、＞９５．００％(２１４ｎｍ)。

【０４３２】

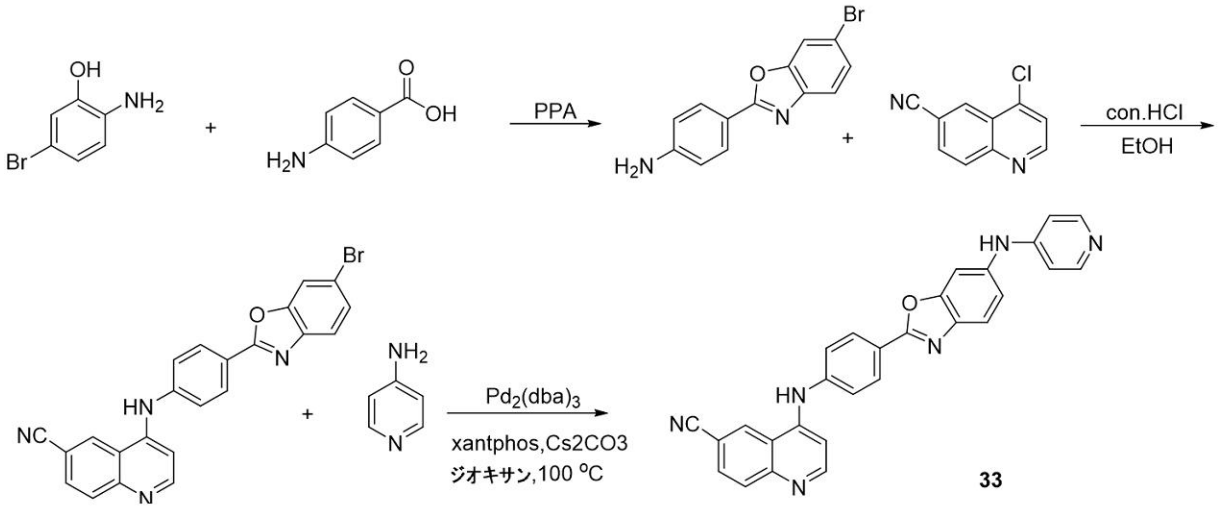
実施例３３：化合物３３(４－(４－(６－(ピリジン－４－イルアミノ)ベンゾ[ｄ]オキサゾール－２－イル)フェニルアミノ)キノリン－６－カルボニトリル)

【化６０７】



33

【化６０８】



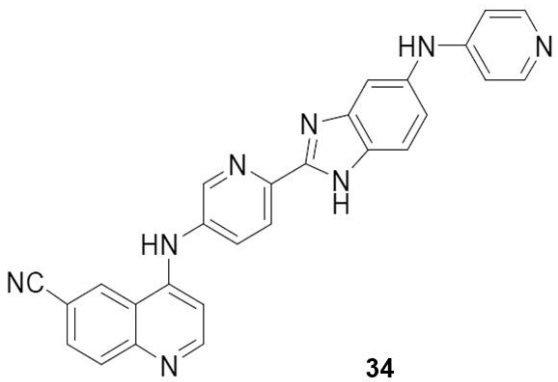
スキーム２８

化合物３３をスキーム２８に示す方法により製造した。化合物３３(４－(４－(６－(ピリジン－４－イルアミノ)ベンゾ[ｄ]オキサゾール－２－イル)フェニルアミノ)キノリン－６－カルボニトリル)をスキーム２８に示すとおり製造した：$C_{28}H_{18}N_6O$；４５４.４８ｇ／ｍｏｌ；１４ｍｇ；黄色固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝４５５　[Ｍ＋Ｈ]$^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.８５分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

【０４３３】

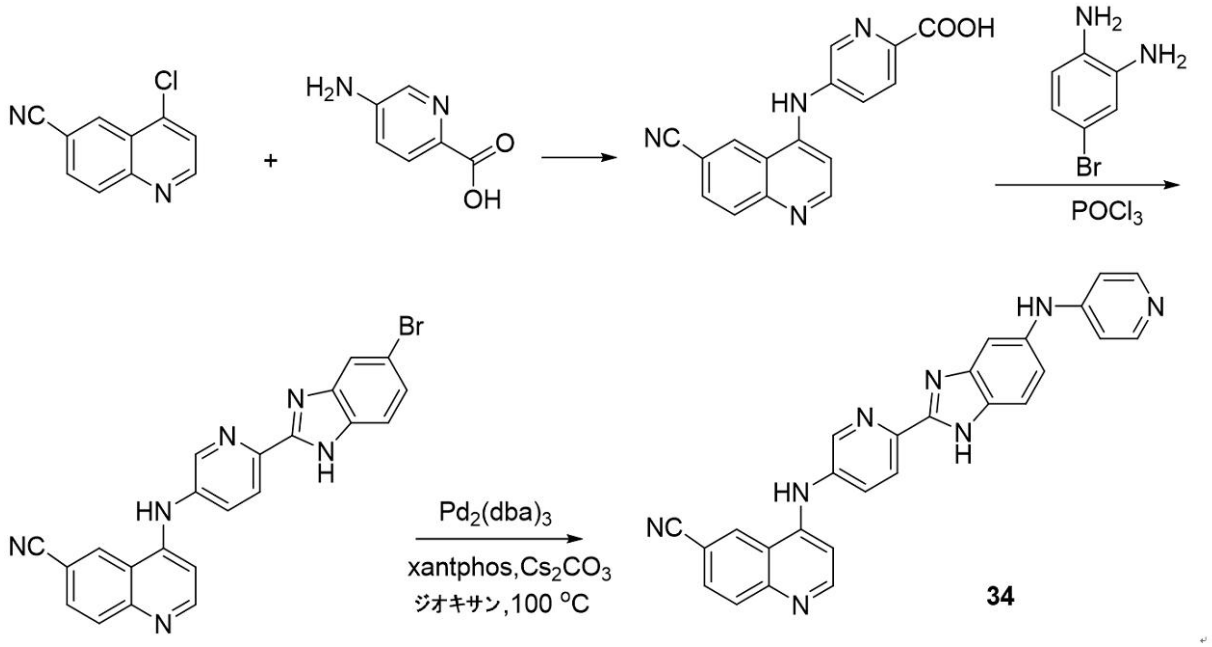
実施例３４：化合物３４(４－(６－(５－(ピリジン－４－イルアミノ)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)ピリジン－３－イルアミノ)キノリン－６－カルボニトリル)

【化６０９】



34

【化６１０】



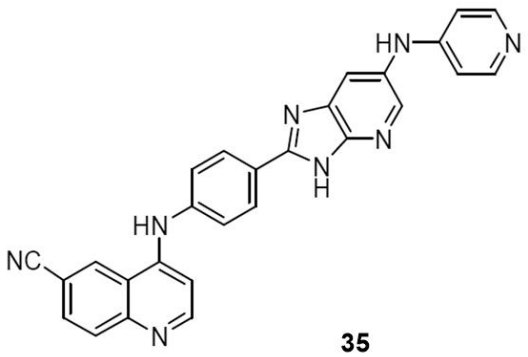
スキーム２９

化合物３４をスキーム２９に示す方法により製造した。化合物３４(４－(６－(５－(ピリジン－４－イルアミノ)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)ピリジン－３－イルアミノ)キノリン－６－カルボニトリル)をスキーム２９に示すとおり製造した：$C_{27}H_{18}N_8$；４５４.４９ｇ／ｍｏｌ；１２ｍｇ；黄色固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝４５５　[Ｍ＋Ｈ]$^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.４１分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

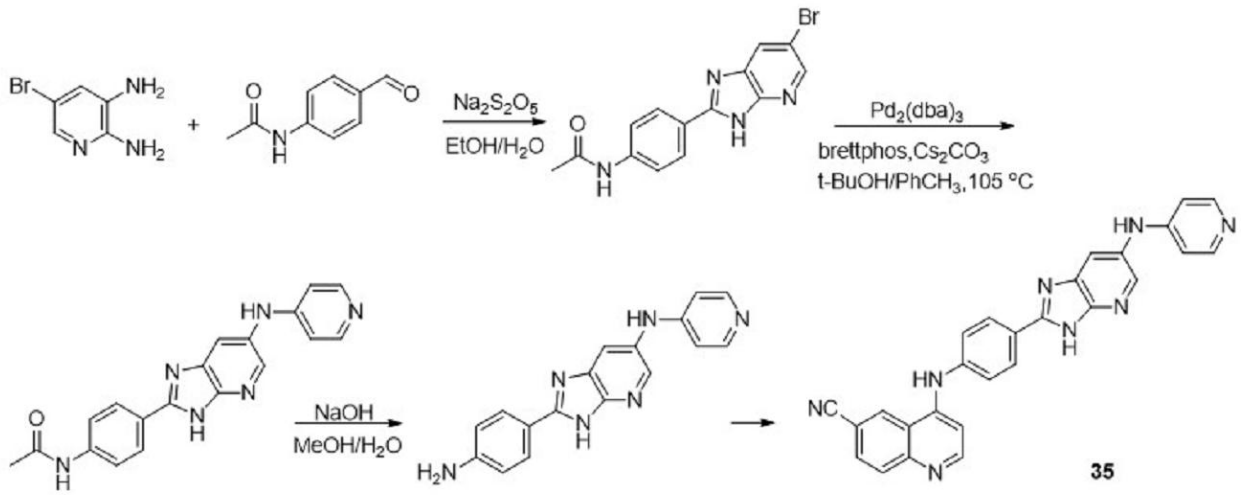
【０４３４】

実施例３５：化合物３５(４－(４－(６－(ピリジン－４－イルアミノ)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－２－イル)フェニルアミノ)キノリン－６－カルボニトリル)

【化６１１】



【化６１２】



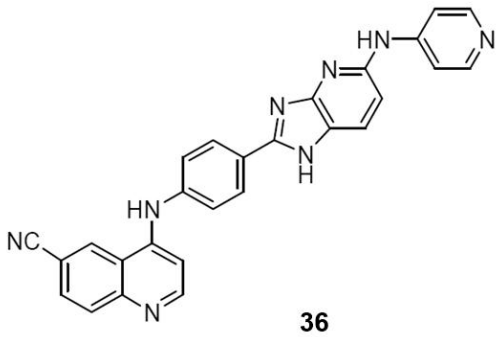
スキーム３０

化合物３５をスキーム３０に示す方法により製造した。化合物３５(４－(４－(６－(ピリジン－４－イルアミノ)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－２－イル)フェニルアミノ)キノリン－６－カルボニトリル)をスキーム３０に示すとおり製造した：$C_{27}H_{18}N_8$；４５４.４９ｇ／ｍｏｌ；１２ｍｇ；黄色固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝４５５[Ｍ＋Ｈ]$^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.６６分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

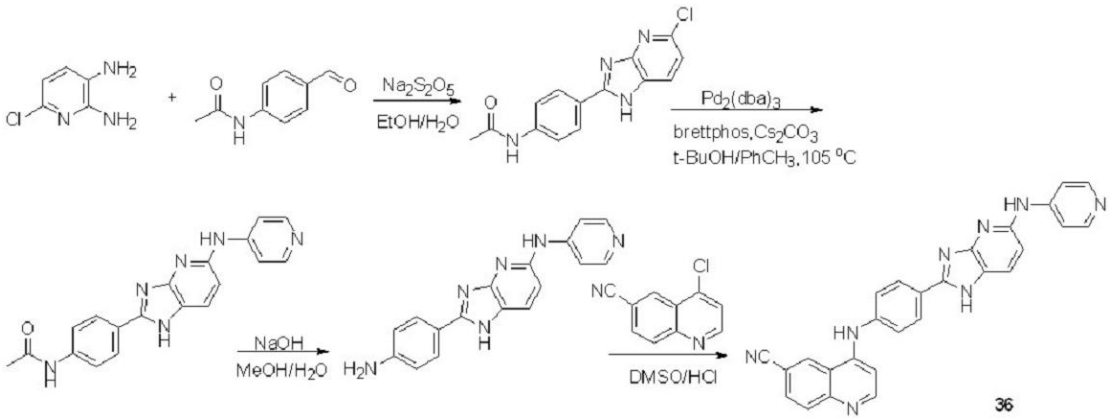
【０４３５】

実施例３６：化合物３６(４－(４－(５－(ピリジン－４－イルアミノ)－１Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－２－イル)フェニルアミノ)キノリン－６－カルボニトリル)

【化６１３】



【化６１４】



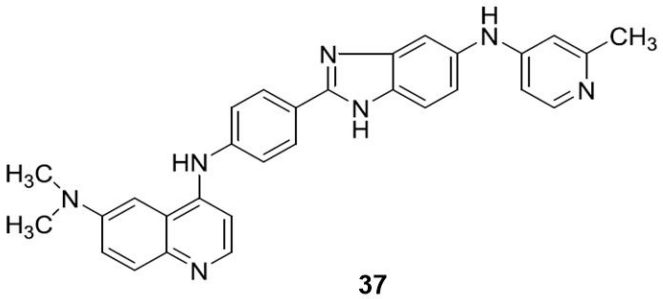
スキーム３１

化合物３６をスキーム３１に示す方法により製造した。化合物３６(４－(４－(５－(ピリジン－４－イルアミノ)－１Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－２－イル)フェニルアミノ)キノリン－６－カルボニトリル)をスキーム３１に示すとおり製造した：$C_{27}H_{18}N_8$；４５４.４９ｇ／ｍｏｌ；１１ｍｇ；黄色固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝４５５ $[M+H]^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.６６分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

【０４３６】

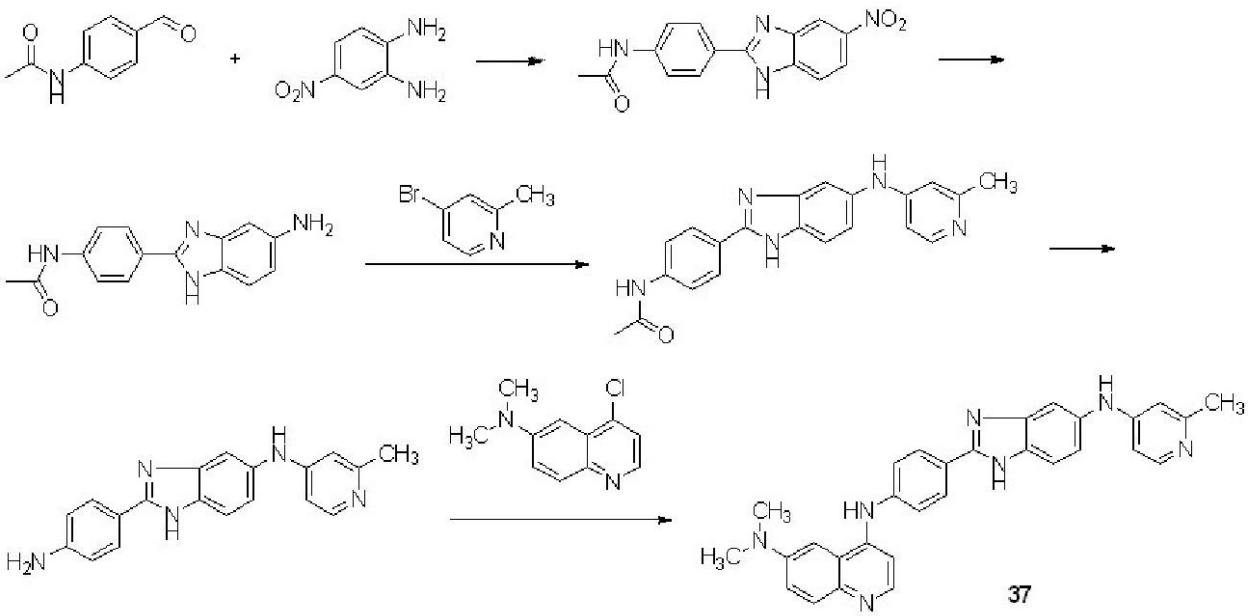
実施例３７：化合物３７(N^6,N^6－ジメチル－N^4－(４－(５－((２－メチルピリジン－４－イル)アミノ)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)フェニル)キノリン－４,６－ジアミン)

【化６１５】



37

【化６１６】



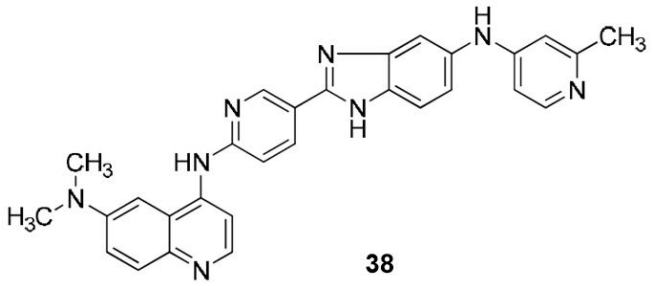
スキーム３２

化合物３７をスキーム３２に示す方法により製造した。化合物３７(N^6,N^6－ジメチル－N^4－(４－(５－((２－メチルピリジン－４－イル)アミノ)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)フェニル)キノリン－４,６－ジアミン)をスキーム３２に示すとおり製造した：$C_{30}H_{27}N_7$；４８５.６０ｇ／ｍｏｌ；１０ｍｇ；黄色固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝４８６　$[M+H]^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.５８分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

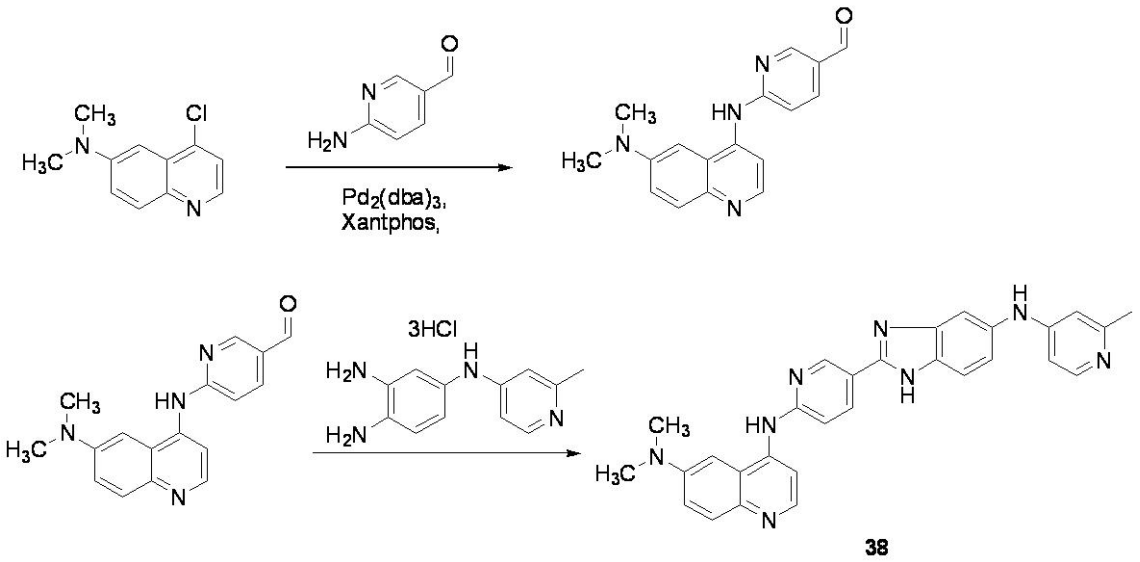
【０４３７】

実施例３８：化合物３８(N^6,N^6－ジメチル－N^4－(５－(５－(２－メチルピリジン－４－イルアミノ)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)ピリジン－２－イル)キノリン－４,６－ジアミン)

【化６１７】



【化６１８】



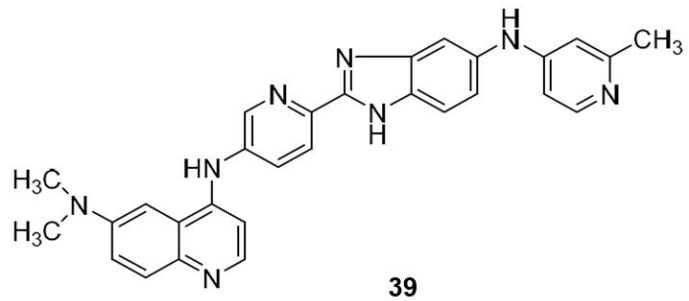
スキーム３３

化合物３８をスキーム３３に示す方法により製造した。化合物３８(N^6,N^6－ジメチル－N^4－(５－(５－(２－メチルピリジン－４－イルアミノ)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)ピリジン－２－イル)キノリン－４,６－ジアミン)をスキーム３３に示すとおり製造した：$C_{29}H_{26}N_8$；４８６.５７ｇ／ｍｏｌ；１１ｍｇ；暗黄色固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝４８７.０　[Ｍ＋Ｈ]$^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.３９分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

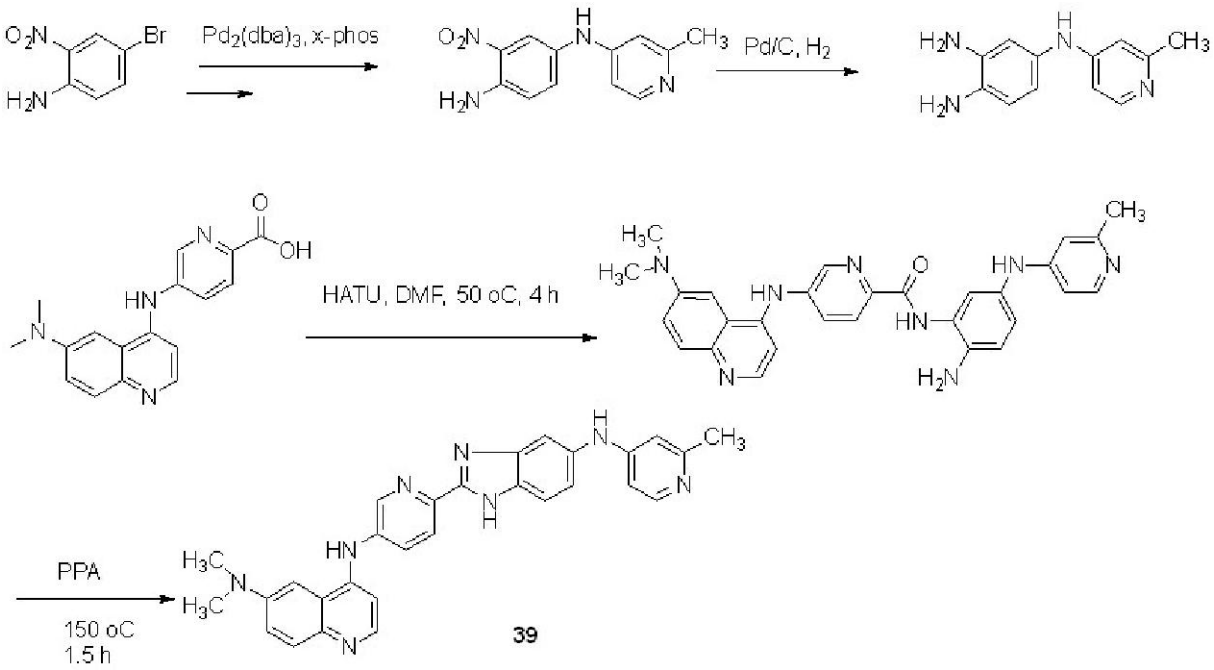
【０４３８】

実施例３９：化合物３９(N^6,N^6－ジメチル－N^4－(６－(５－((２－メチルピリジン－４－イル)アミノ)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)ピリジン－３－イル)キノリン－４,６－ジアミン)

【化６１９】



【化６２０】



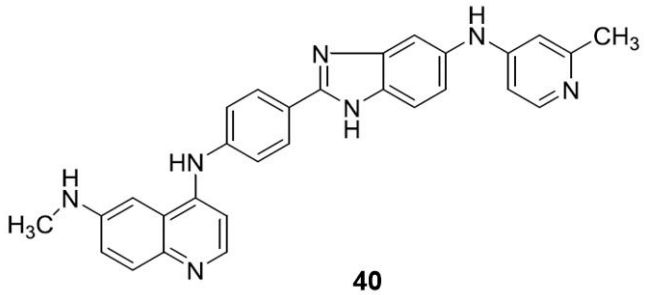
スキーム３４

化合物３９をスキーム３４に示す方法により製造した。化合物３９(N^6,N^6－ジメチル－N^4－(６－(５－((２－メチルピリジン－４－イル)アミノ)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)ピリジン－３－イル)キノリン－４,６－ジアミン)をスキーム３４に示すとおり製造した：$C_{29}H_{26}N_8$；４８６.５８ｇ／ｍｏｌ；１８ｍｇ；黄色固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝４８７　[Ｍ＋Ｈ]$^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.３８分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

【０４３９】

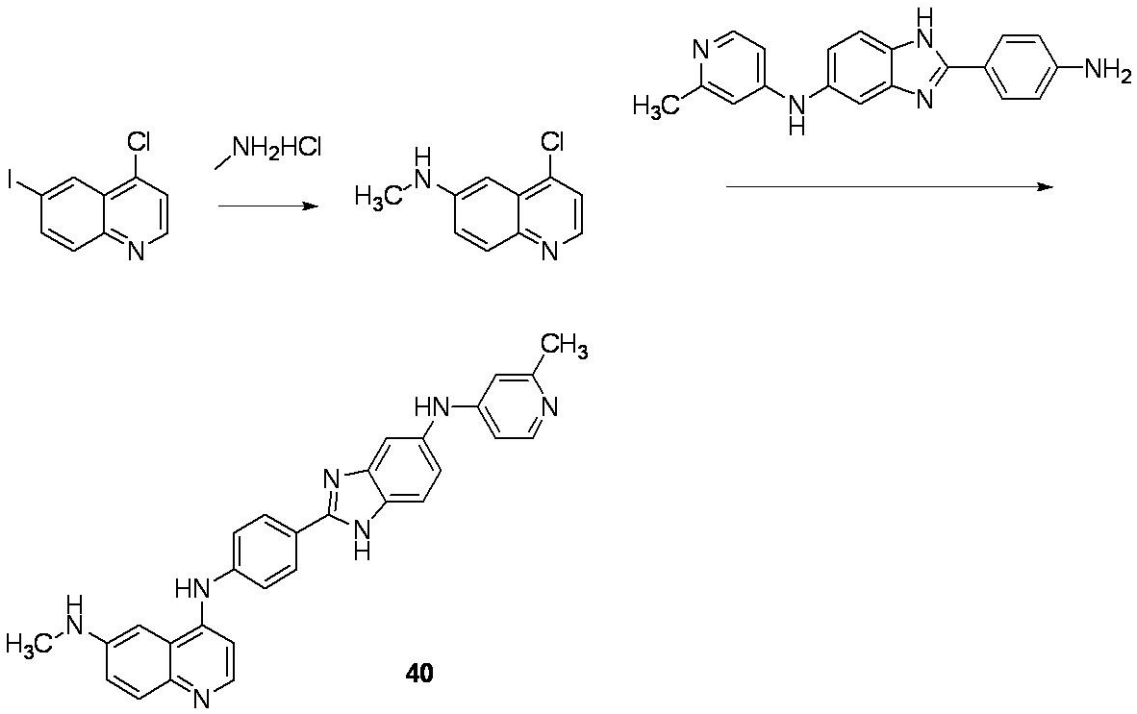
実施例４０：化合物４０(N^6－メチル－N^4－(４－(５－((２－メチルピリジン－４－イル)アミノ)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)フェニル)キノリン－４,６－ジアミン)

【化６２１】



40

【化６２２】



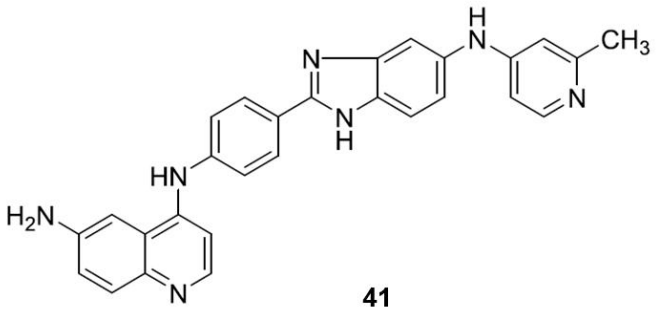
スキーム３５

化合物４０をスキーム３５に示す方法により製造した。化合物４０(Ｎ^{6}－メチル－Ｎ^{4}－(４－(５－((２－メチルピリジン－４－イル)アミノ)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)フェニル)キノリン－４,６－ジアミン)をスキーム３５に示すとおり製造した：$C_{29}H_{25}N_{7}$；４７１.５７ｇ／ｍｏｌ；１０ｍｇ；黄色固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝４７２　[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.５１分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

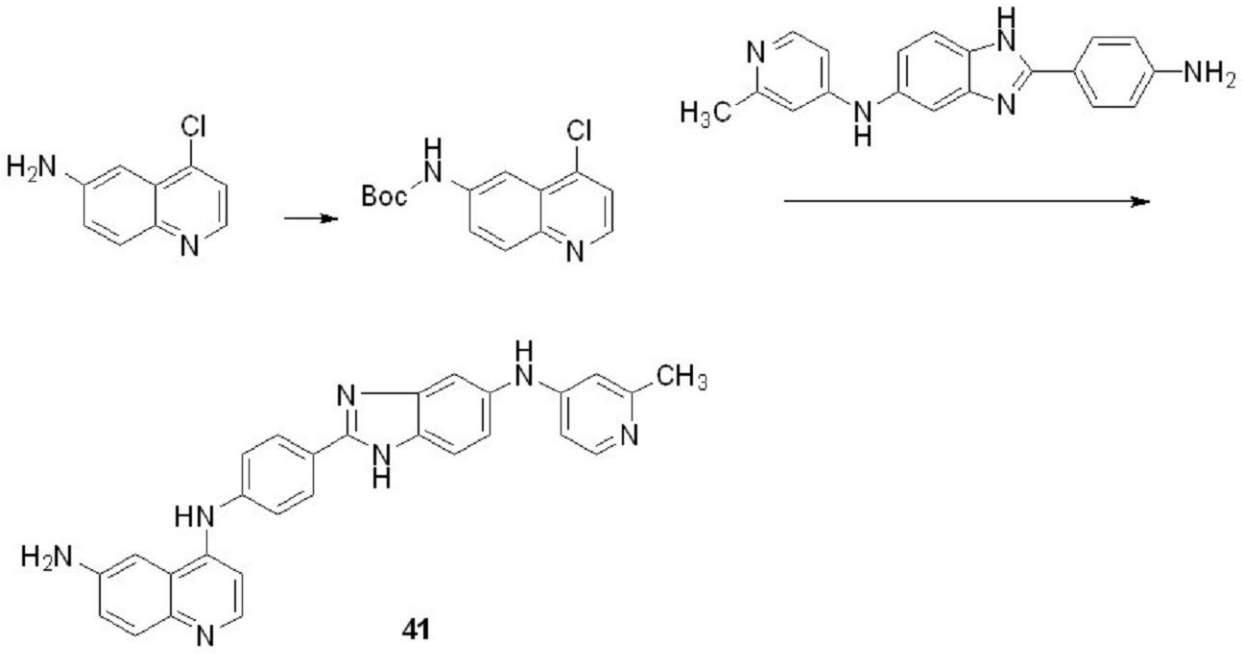
【０４４０】

実施例４１：化合物４１(Ｎ^{4}－(４－(５－((２－メチルピリジン－４－イル)アミノ)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)フェニル)キノリン－４,６－ジアミン)

【化６２３】



【化６２４】



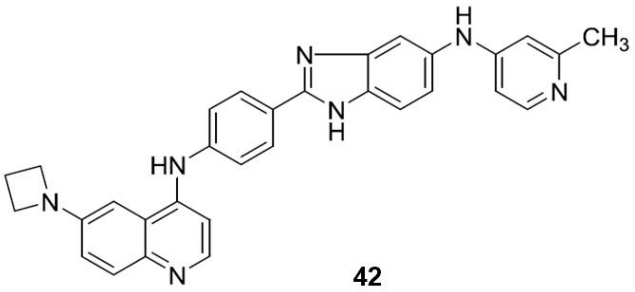
スキーム３６

化合物４１をスキーム３６に示す方法により製造した。化合物４１(N^4－(４－(５－((２－メチルピリジン－４－イル)アミノ)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)フェニル)キノリン－４,６－ジアミン)をスキーム３６に示すとおり製造した：$C_{28}H_{23}N_7$；４５７.５４ｇ／ｍｏｌ；１１ｍｇ；黄色固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝４５８　[Ｍ＋Ｈ]$^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.４７分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

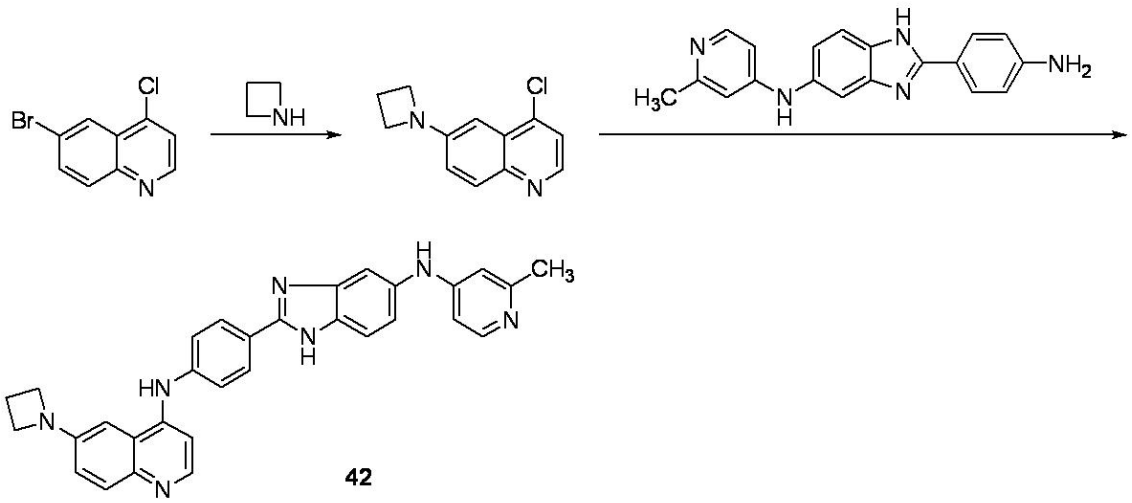
【０４４１】

実施例４２：化合物４２(６－(アゼチジン－１－イル)－Ｎ－(４－(５－((２－メチルピリジン－４－イル)アミノ)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)フェニル)キノリン－４－アミン)

【化６２５】



【化６２６】



42

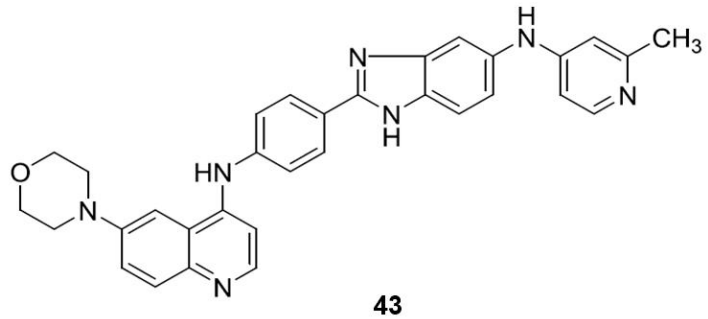
スキーム３７

化合物４２をスキーム３７に示す方法により製造した。化合物４２(６－(アゼチジン－１－イル)－Ｎ－(４－(５－((２－メチルピリジン－４－イル)アミノ)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)フェニル)キノリン－４－アミン)をスキーム３７に示すとおり製造した：$C_{31}H_{27}N_7$；４９７.６１ｇ／ｍｏｌ；１５ｍｇ；黄色固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝４９８　[Ｍ＋Ｈ]$^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.５０分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

【０４４２】

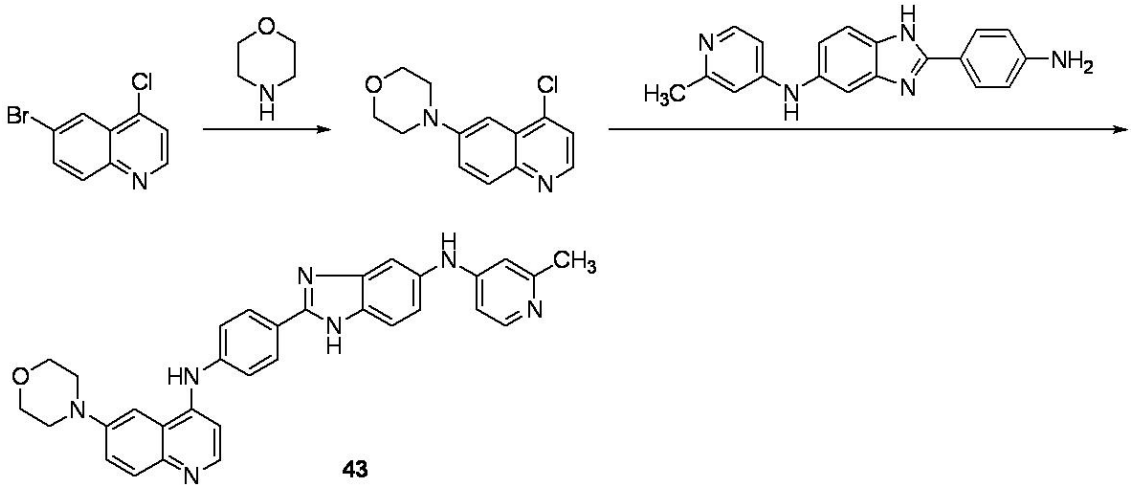
実施例４３：化合物４３(Ｎ－(４－(５－((２－メチルピリジン－４－イル)アミノ)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)フェニル)－６－モルホリノキノリン－４－アミン)

【化６２７】



43

【化６２８】



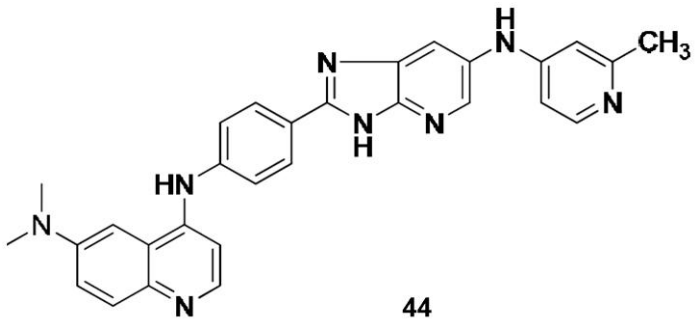
スキーム３８

化合物４３をスキーム３８に示す方法により製造した。化合物４３(Ｎ－(４－(５－((２－メチルピリジン－４－イル)アミノ)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)フェニル)－６－モルホリノキノリン－４－アミン)をスキーム３８に示すとおり製造した：$C_{32}H_{29}N_7O$；５２７.６３ｇ／ｍｏｌ；１６ｍｇ；黄色固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝５２８　[Ｍ＋Ｈ]$^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.５１分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

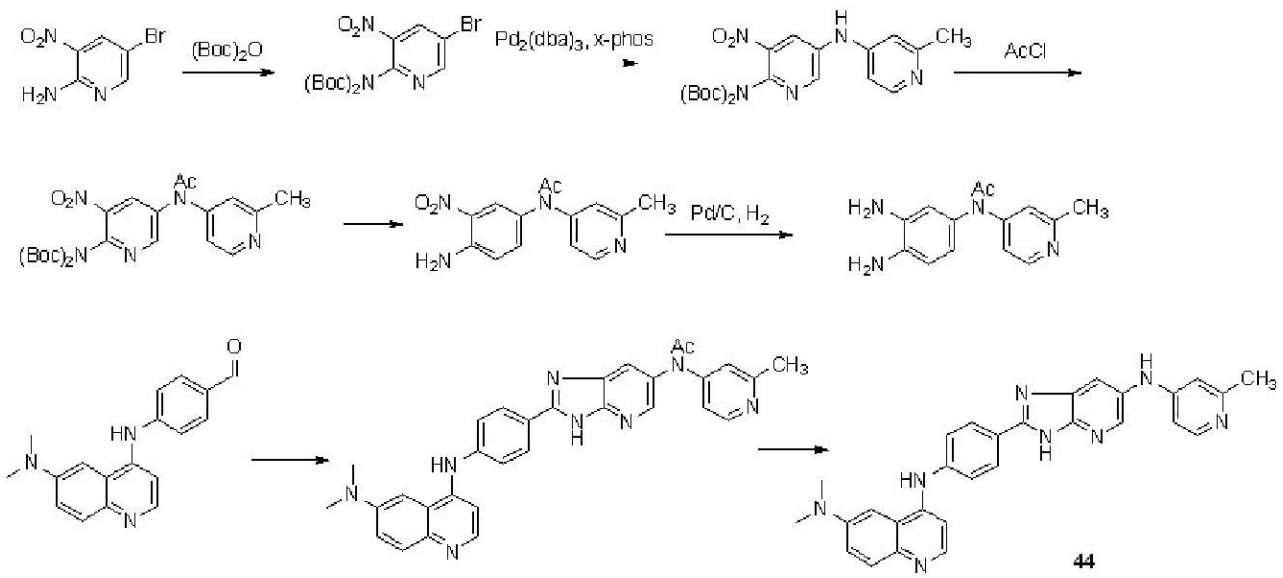
【０４４３】

実施例４４：化合物４４(Ｎ^6,Ｎ^6－ジメチル－Ｎ^4－(４－(６－(２－メチルピリジン－４－イルアミノ)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－２－イル)フェニル)キノリン－４,６－ジアミン)

【化６２９】



【化６３０】



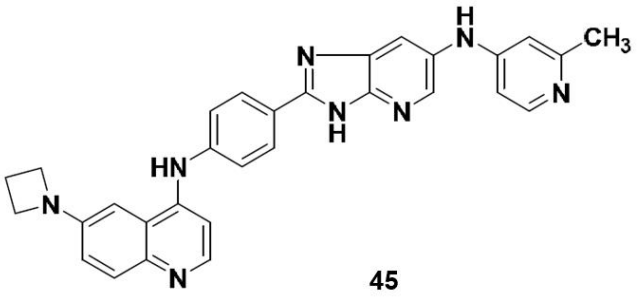
スキーム３９

化合物４４をスキーム３９に示す方法により製造した。化合物４４(N6,N6－ジメチル－N4－(４－(６－(２－メチルピリジン－４－イルアミノ)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－２－イル)フェニル)キノリン－４,６－ジアミン)をスキーム３９に示すとおり製造した：$C_{29}H_{26}N_8$；４８６.５７ｇ／ｍｏｌ；２０ｍｇ；黄色固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝４８７　[Ｍ＋Ｈ]$^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.３７分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

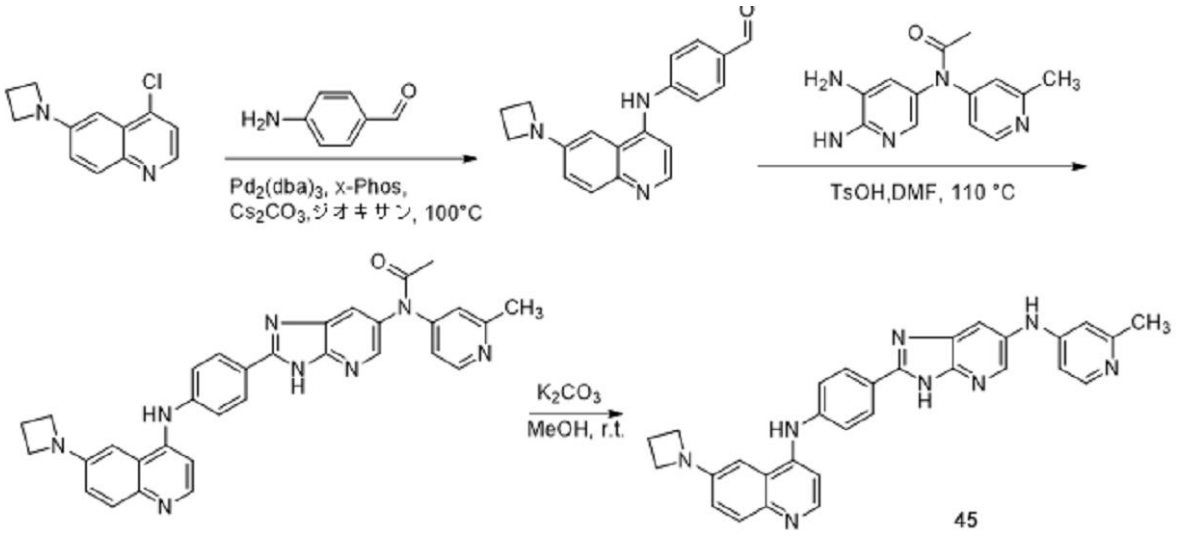
【０４４４】

実施例４５：化合物４５(６－(アゼチジン－１－イル)－Ｎ－(４－(６－((２－メチルピリジン－４－イル)アミノ)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－２－イル)フェニル)キノリン－４－アミン)

【化６３１】



【化６３２】



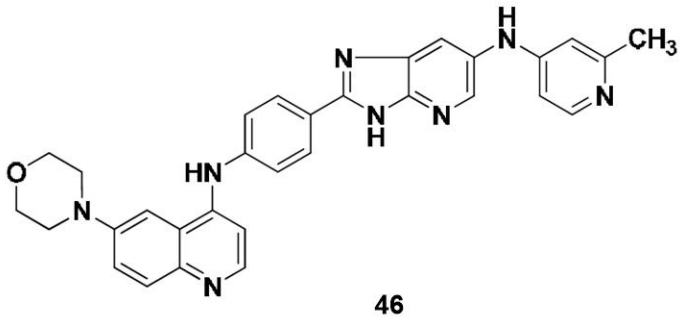
スキーム４０

化合物４５をスキーム４０に示す方法により製造した。化合物４５(６－(アゼチジン－１－イル)－Ｎ－(４－(６－((２－メチルピリジン－４－イル)アミノ)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－２－イル)フェニル)キノリン－４－アミン)をスキーム４０に示すとおり製造した：$C_{30}H_{26}N_8$；４９８.５９４ｇ／ｍｏｌ；１５ｍｇ；黄色固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝４９９.０　[Ｍ＋Ｈ]$^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.２２分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

【０４４５】

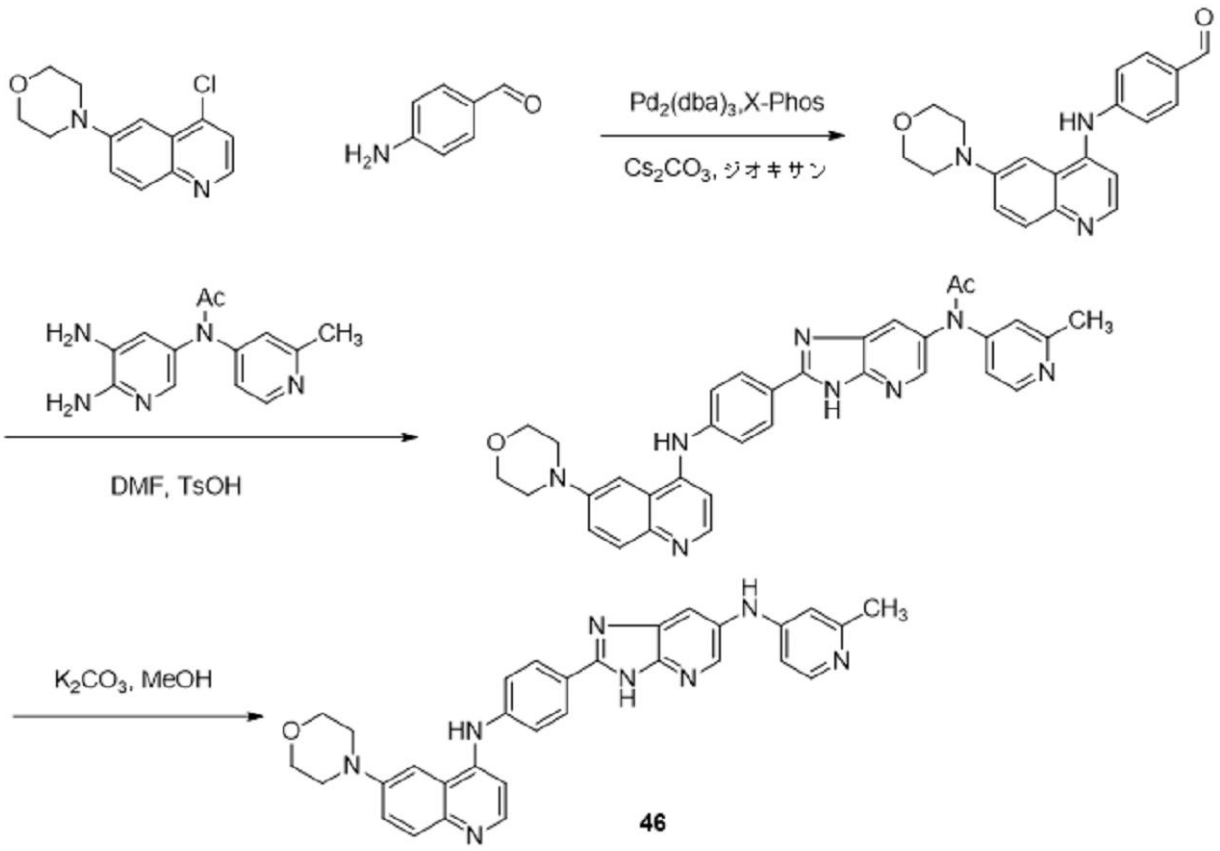
実施例４６：化合物４６(Ｎ－(４－(６－(２－メチルピリジン－４－イルアミノ)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－２－イル)フェニル)－６－モルホリノキノリン－４－アミン)

【化６３３】



46

【化６３４】



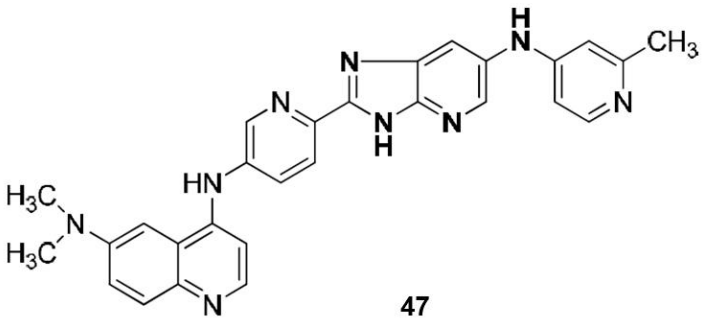
スキーム４１

化合物４６をスキーム４１に示す方法により製造した。化合物４６(Ｎ－(４－(６－(２－メチルピリジン－４－イルアミノ)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－２－イル)フェニル)－６－モルホリノキノリン－４－アミン)をスキーム４１に示すとおり製造した：$C_{31}H_{28}N_8O$；５２８.６１ｇ／ｍｏｌ；２０ｍｇ；黄色固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ ｍ／ｚ＝５２９ $[M+H]^+$；ＬＣＭＳ ＲＴ＝１.３２分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

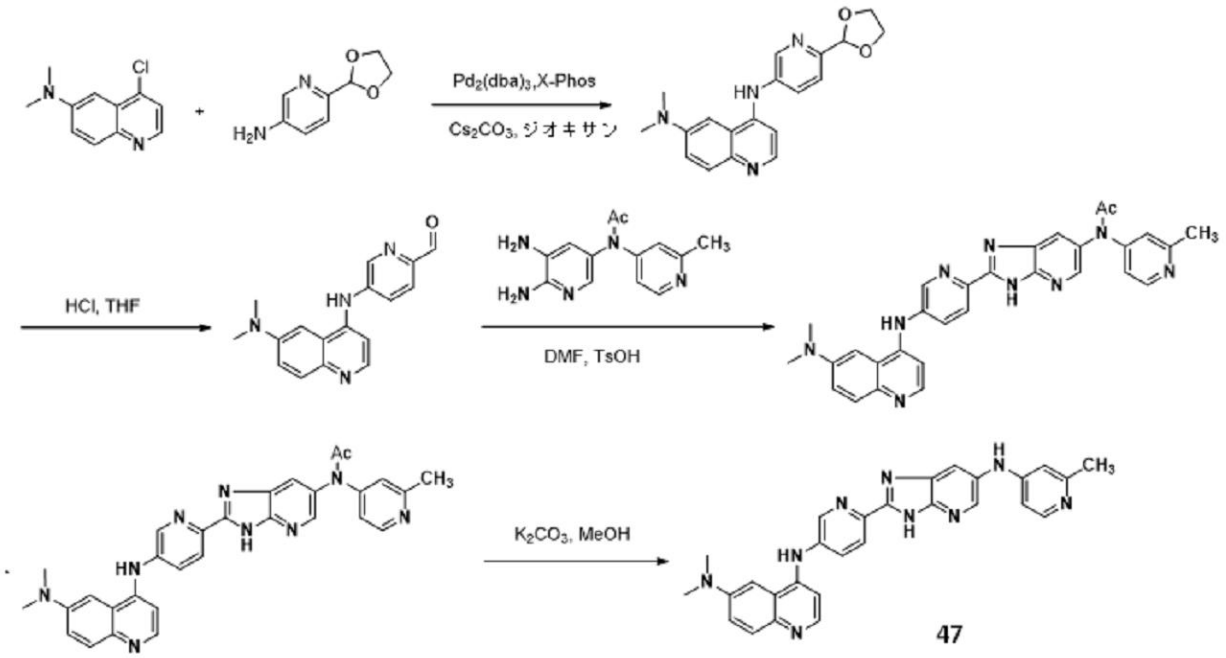
【０４４６】

実施例４７：化合物４７(Ｎ^6,Ｎ^6－ジメチル－Ｎ^4－(６－(６－(２－メチルピリジン－４－イルアミノ)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－２－イル)ピリジン－３－イル)キノリン－４,６－ジアミン)

【化６３５】



【化６３６】



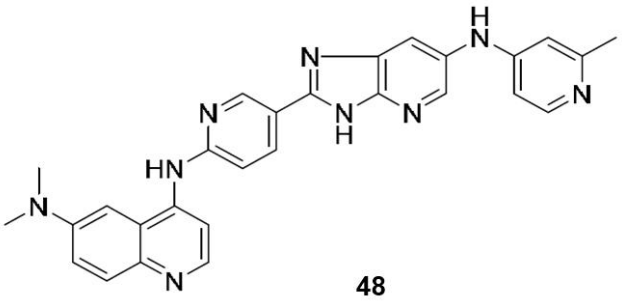
スキーム４２

化合物４７をスキーム４２に示す方法により製造した。化合物４７(N^6,N^6－ジメチル－N^4－(６－(６－(２－メチルピリジン－４－イルアミノ)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－２－イル)ピリジン－３－イル)キノリン－４,６－ジアミン)をスキーム４２に示すとおり製造した：$C_{28}H_{25}N_9$；４８７.５６ｇ／ｍｏｌ；１５ｍｇ；黄色固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝４８８　[Ｍ＋Ｈ]$^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.３５分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

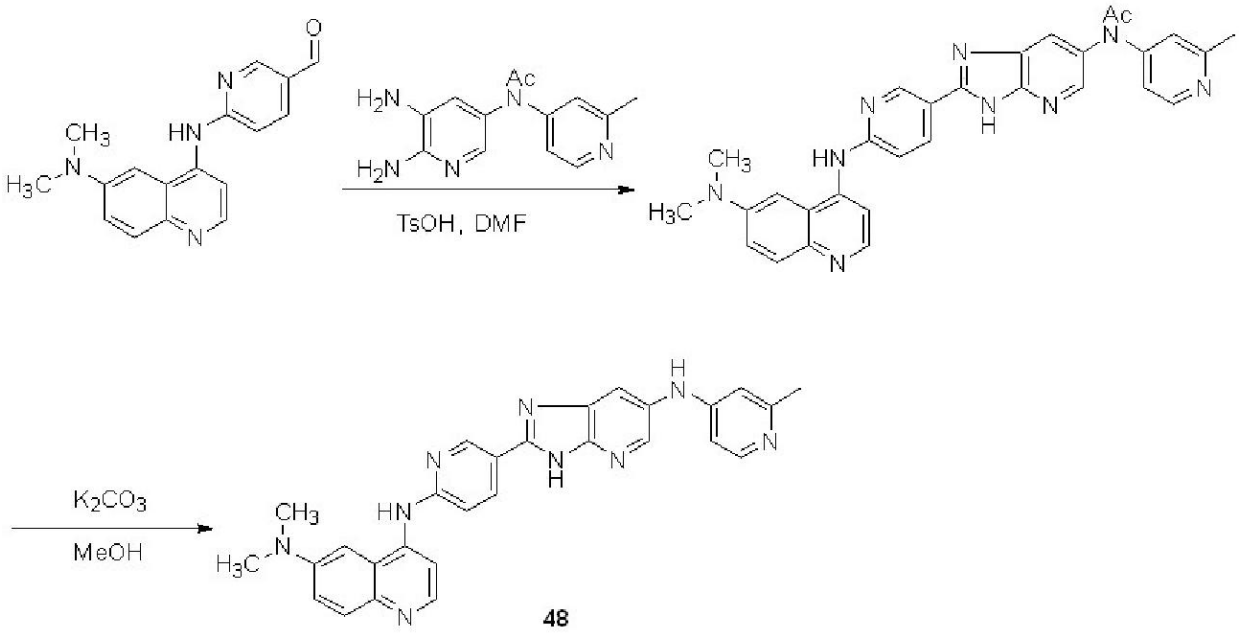
【０４４７】

実施例４８：化合物４８(N^6,N^6－ジメチル－N^4－(５－(６－((２－メチルピリジン－４－イル)アミノ)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－２－イル)ピリジン－２－イル)キノリン－４,６－ジアミン)

【化６３７】



【化６３８】



48

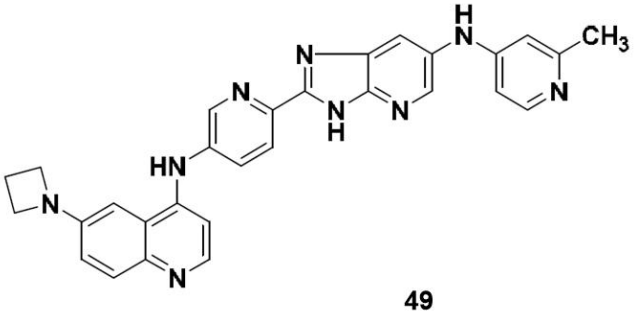
スキーム４３

化合物４８をスキーム４３に示す方法により製造した。化合物４８(N^6,N^6－ジメチル－N^4－(５－(６－((２－メチルピリジン－４－イル)アミノ)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－２－イル)ピリジン－２－イル)キノリン－４,６－ジアミン)をスキーム４３に示すとおり製造した：$C_{28}H_{25}N_9$；４８７.５７ｇ／ｍｏｌ；１１ｍｇ；黄色固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝４８８　[Ｍ＋Ｈ]$^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.２３分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

【０４４８】

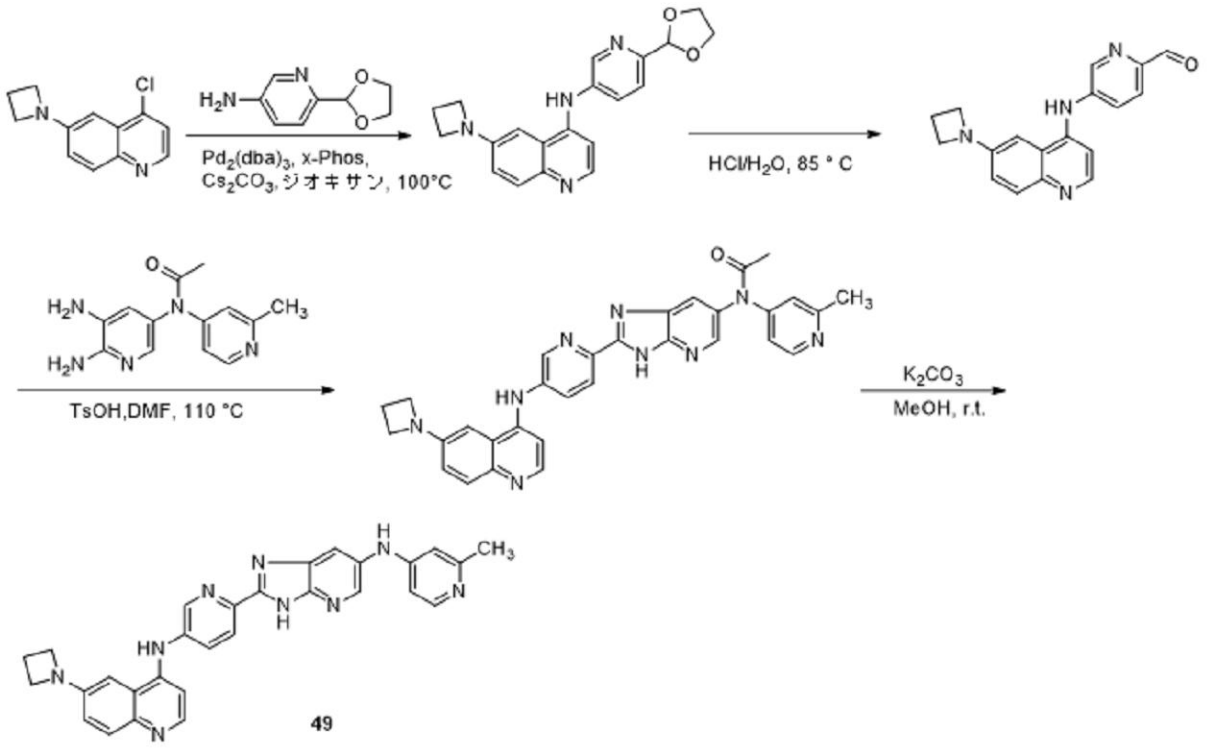
実施例４９：化合物４９(６－(アゼチジン－１－イル)－Ｎ－(６－(６－((２－メチルピリジン－４－イル)アミノ)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－２－イル)ピリジン－３－イル)キノリン－４－アミン)

【化６３９】



49

【化６４０】



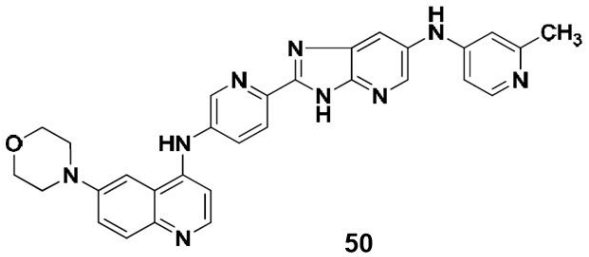
スキーム４４

化合物４９をスキーム４４に示す方法により製造した。化合物４９(６－(アゼチジン－１－イル)－Ｎ－(６－(６－((２－メチルピリジン－４－イル)アミノ)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－２－イル)ピリジン－３－イル)キノリン－４－アミン)をスキーム４４に示すとおり製造した：$C_{29}H_{25}N_9$；４９９.５８２ｇ／ｍｏｌ；１３ｍｇ；黄色固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝５００.１　[Ｍ＋Ｈ]$^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.３５分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

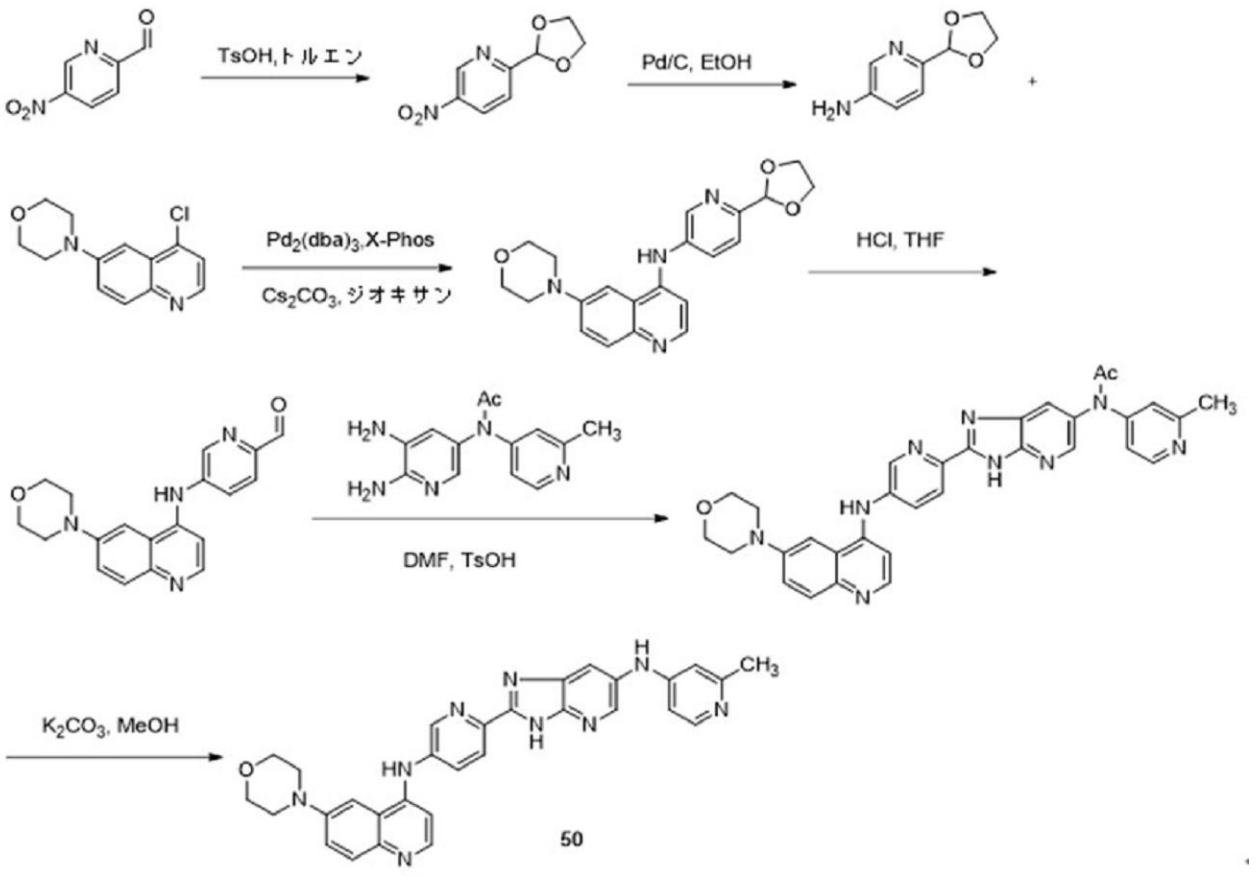
【０４４９】

実施例５０：化合物５０(Ｎ－(６－(６－(２－メチルピリジン－４－イルアミノ)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－２－イル)ピリジン－３－イル)－６－モルホリノキノリン－４－アミン)

【化６４１】



【化６４２】



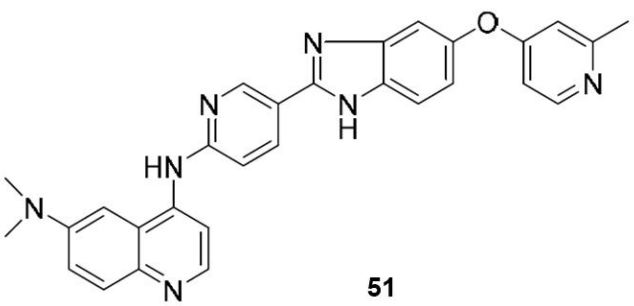
スキーム４５

化合物５０をスキーム４５に示す方法により製造した。化合物５０(Ｎ－(６－(６－(２－メチルピリジン－４－イルアミノ)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－２－イル)ピリジン－３－イル)－６－モルホリノキノリン－４－アミン)をスキーム４５に示すとおり製造した：$C_{30}H_{27}N_9O$；５２９.６０ｇ／ｍｏｌ；２０ｍｇ；黄色固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝５３０　$[M+H]^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.３１分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

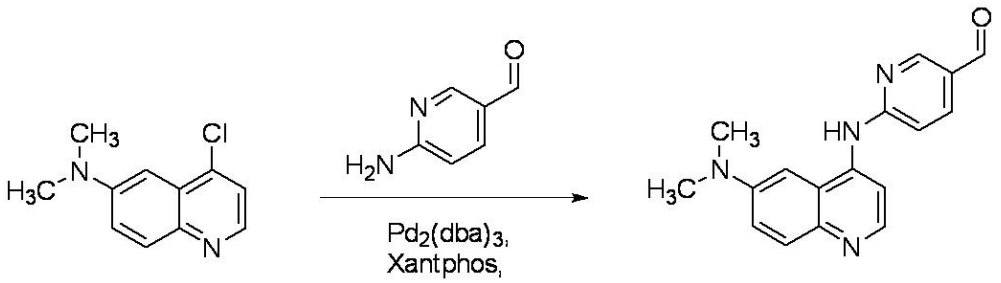
【０４５０】

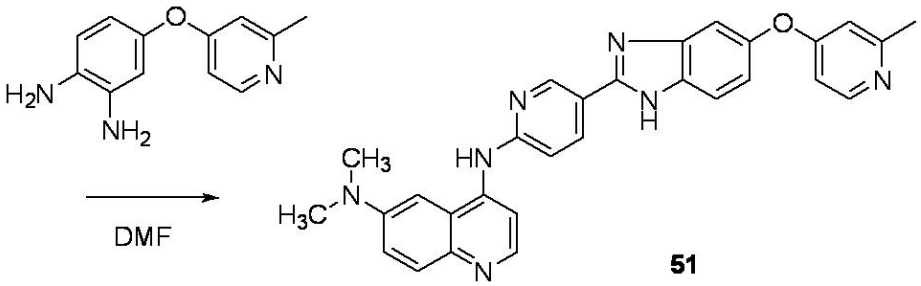
実施例５１：化合物５１(N^6,N^6－ジメチル－N^4－(５－(５－((２－メチルピリジン－４－イル)オキシ)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)ピリジン－２－イル)キノリン－４,６－ジアミン)

【化６４３】



【化６４４】





51

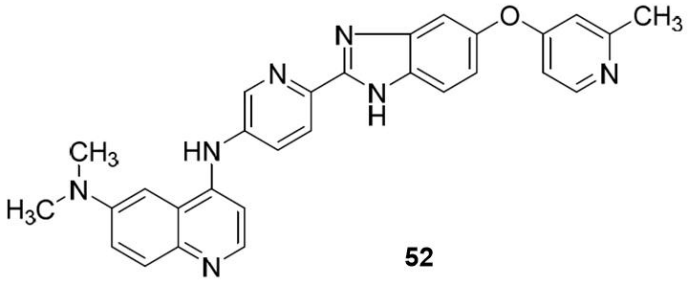
スキーム４６

化合物５１をスキーム４６に示す方法により製造した。化合物５１(Ｎ^{6},Ｎ^{6}－ジメチル－Ｎ^{4}－(５－(５－((２－メチルピリジン－４－イル)オキシ)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)ピリジン－２－イル)キノリン－４,６－ジアミン)をスキーム４６に示すとおり製造した：Ｃ$_{29}$Ｈ$_{25}$Ｎ$_{7}$Ｏ；４８７.５７ｇ／ｍｏｌ；１３ｍｇ；黄色固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝４８８　[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.６６分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

【０４５１】

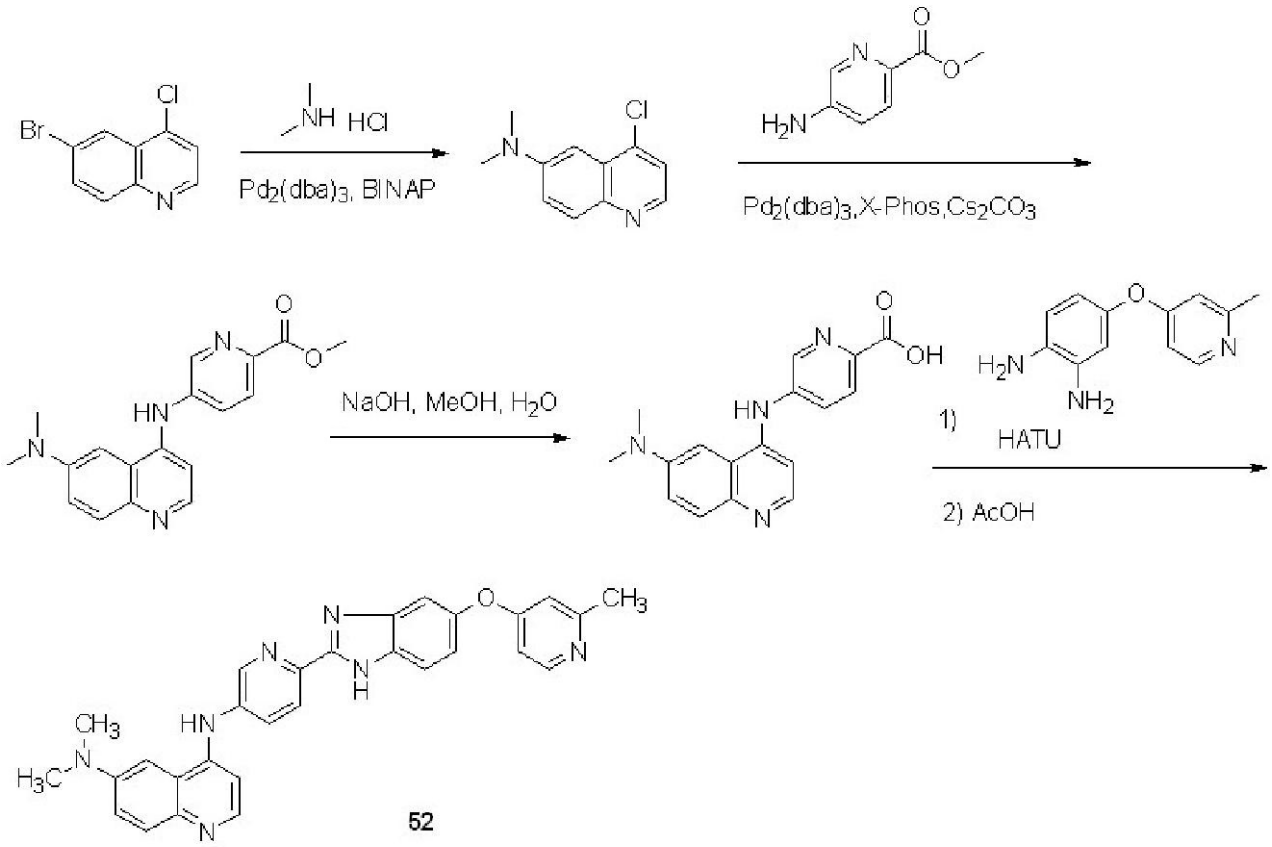
実施例５２：化合物５２(Ｎ^{6},Ｎ^{6}－ジメチル－Ｎ^{4}－(６－(５－((２－メチルピリジン－４－イル)オキシ)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)ピリジン－３－イル)キノリン－４,６－ジアミン)

【化６４５】



52

【化６４６】



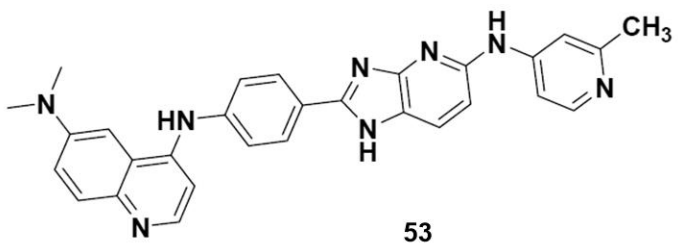
スキーム４７

化合物５２をスキーム４７に示す方法により製造した。化合物５２(Ｎ^{6},Ｎ^{6}－ジメチル－Ｎ^{4}－(６－(５－((２－メチルピリジン－４－イル)オキシ)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)ピリジン－３－イル)キノリン－４,６－ジアミン)をスキーム４７に示すとおり製造した：$C_{29}H_{25}N_7O$；４８７.５７ｇ／ｍｏｌ；２５ｍｇ；黄色固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝４８８　[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.７８分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

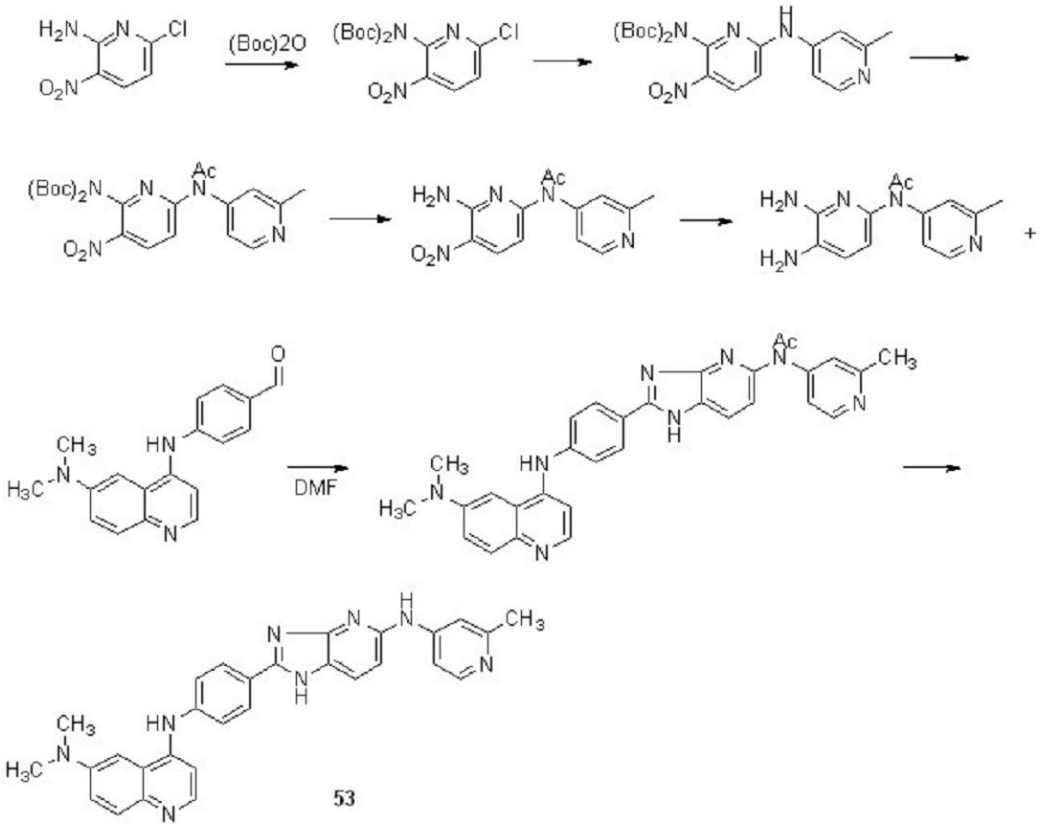
【０４５２】

実施例５３：化合物５３(Ｎ^{6},Ｎ^{6}－ジメチル－Ｎ^{4}－(４－(５－((２－メチルピリジン－４－イル)アミノ)－１Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－２－イル)フェニル)キノリン－４,６－ジアミン)

【化６４７】



【化６４８】



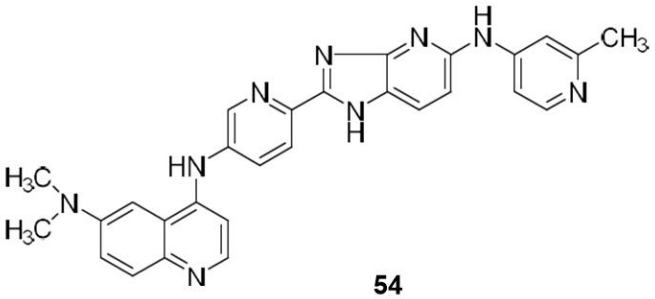
スキーム４８

化合物５３をスキーム４８に示す方法により製造した。化合物５３(N^6,N^6－ジメチル－N^4－(４－(５－((２－メチルピリジン－４－イル)アミノ)－１Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－２－イル)フェニル)キノリン－４,６－ジアミン)をスキーム４８に示すとおり製造した：$C_{29}H_{26}N_8$；４８６.５８ｇ／ｍｏｌ；１８ｍｇ；黄色－褐色固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝４８７　[Ｍ＋Ｈ]$^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.４０１分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

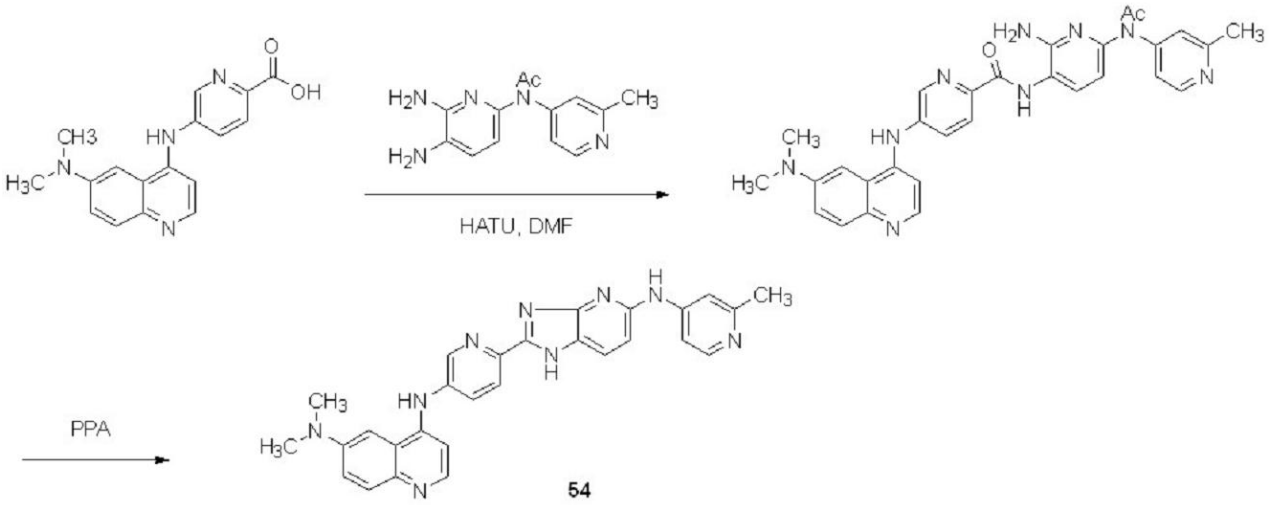
【０４５３】

実施例５４：化合物５４(N^6,N^6－ジメチル－N^4－(６－(５－((２－メチルピリジン－４－イル)アミノ)－１Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－２－イル)ピリジン－３－イル)キノリン－４,６－ジアミン)

【化６４９】



【化６５０】



54

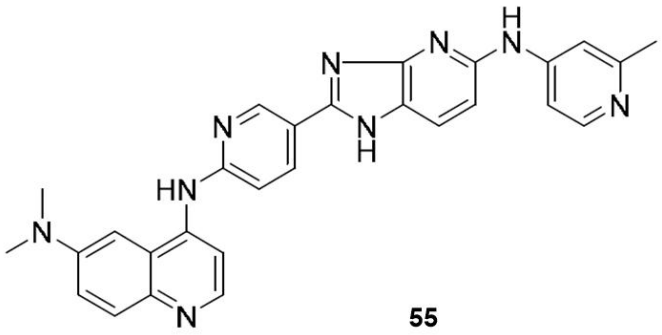
スキーム４９

化合物５４をスキーム４９に示す方法により製造した。化合物５４(N^6,N^6－ジメチル－N^4－(６－(５－((２－メチルピリジン－４－イル)アミノ)－１Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－２－イル)ピリジン－３－イル)キノリン－４,６－ジアミン)をスキーム４９に示すとおり製造した：$C_{28}H_{25}N_9$；４８７.５７ｇ／ｍｏｌ；１４ｍｇ；ｇｒｅｙ　固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝４８８　[Ｍ＋Ｈ]$^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.３９分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

【０４５４】

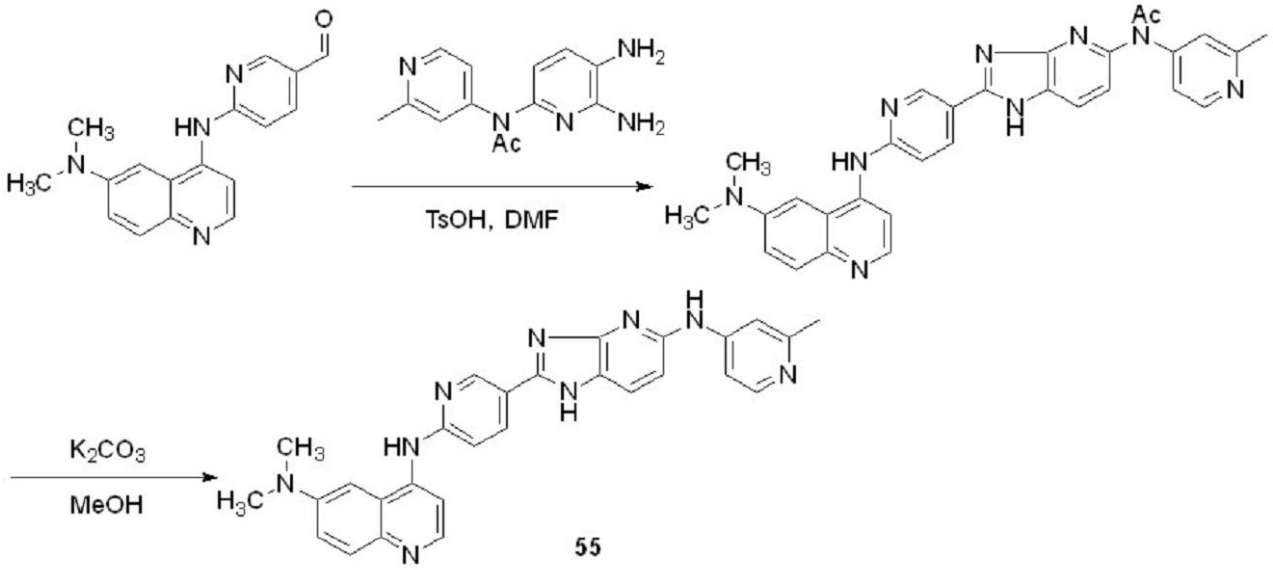
実施例５５：化合物５５(N^6,N^6－ジメチル－N^4－(５－(５－((２－メチルピリジン－４－イル)アミノ)－１Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－２－イル)ピリジン－２－イル)キノリン－４,６－ジアミン)

【化６５１】



55

【化６５２】



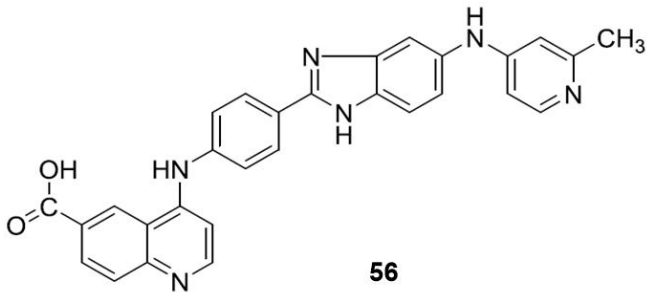
スキーム５０

化合物５５をスキーム５０に示す方法により製造した。化合物５５(N^6,N^6－ジメチル－N^4－(５－(５－((２－メチルピリジン－４－イル)アミノ)－１Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－２－イル)ピリジン－２－イル)キノリン－４,６－ジアミン)をスキーム５０に示すとおり製造した：$C_{28}H_{25}N_9$；４８７.５７ｇ／ｍｏｌ；１０.３ｍｇ；ｇｒｅｅｎ　固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝４８８　[Ｍ＋Ｈ]$^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.４０３分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

【０４５５】

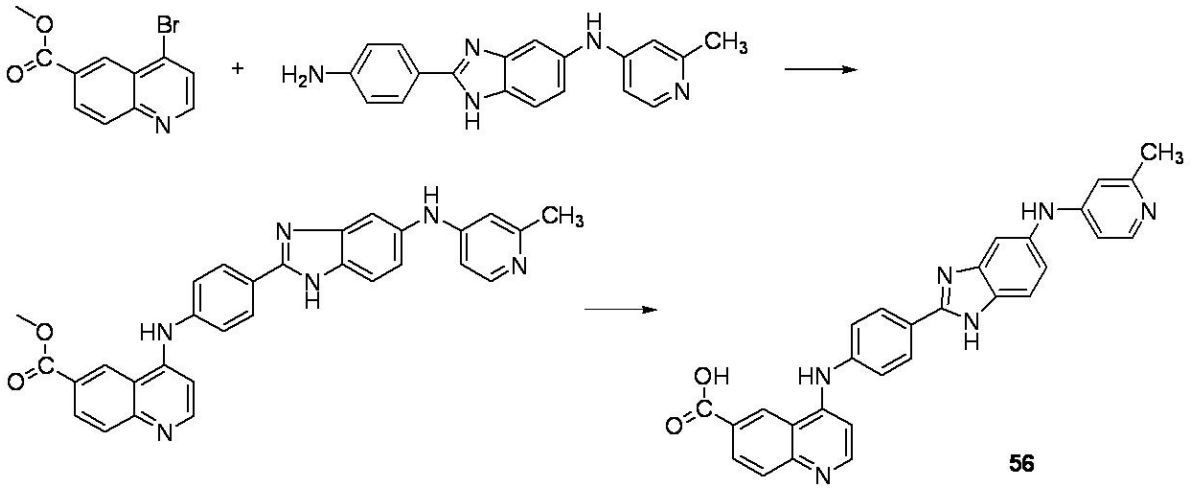
実施例５６：化合物５６(４－((４－(５－((２－メチルピリジン－４－イル)アミノ)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)フェニル)アミノ)キノリン－６－カルボン酸)

【化６５３】



56

【化６５４】



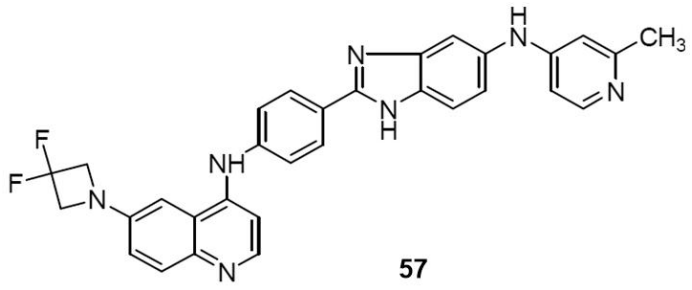
スキーム５１

化合物５６をスキーム５１に示す方法により製造した。化合物５６(４－((４－(５－((２－メチルピリジン－４－イル)アミノ)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)フェニル)アミノ)キノリン－６－カルボン酸)をスキーム５１に示すとおり製造した：$C_{29}H_{22}N_6O_2$；４８６.５４ｇ／ｍｏｌ；１１ｍｇ；黄色固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝４８７　[Ｍ＋Ｈ]$^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.３９分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

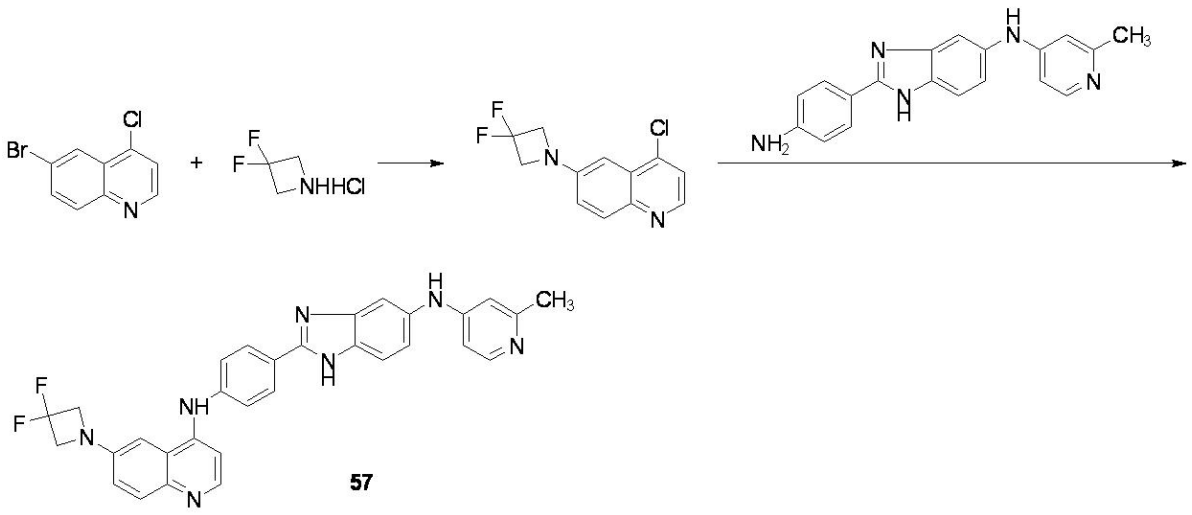
【０４５６】

実施例５７：化合物５７(６－(３,３－ジフルオロアゼチジン－１－イル)－Ｎ－(４－(５－(２－メチルピリジン－４－イルアミノ)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)フェニル)キノリン－４－アミン)

【化６５５】



【化６５６】



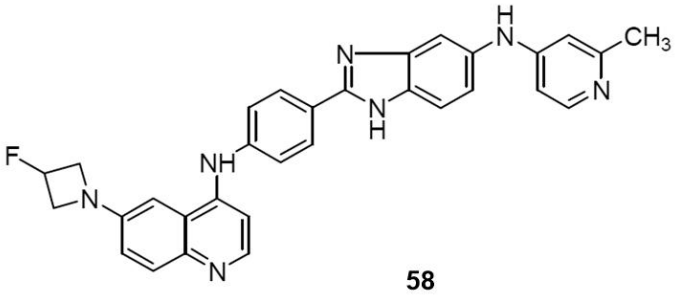
スキーム５２

化合物５７をスキーム５２に示す方法により製造した。化合物５７(６－(３,３－ジフルオロアゼチジン－１－イル)－Ｎ－(４－(５－(２－メチルピリジン－４－イルアミノ)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)フェニル)キノリン－４－アミン)をスキーム５２に示すとおり製造した：$C_{31}H_{25}F_2N_7$；５３３.５７ｇ／ｍｏｌ；１２ｍｇ；淡黄色固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝５３４　[Ｍ＋Ｈ]$^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.５５分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

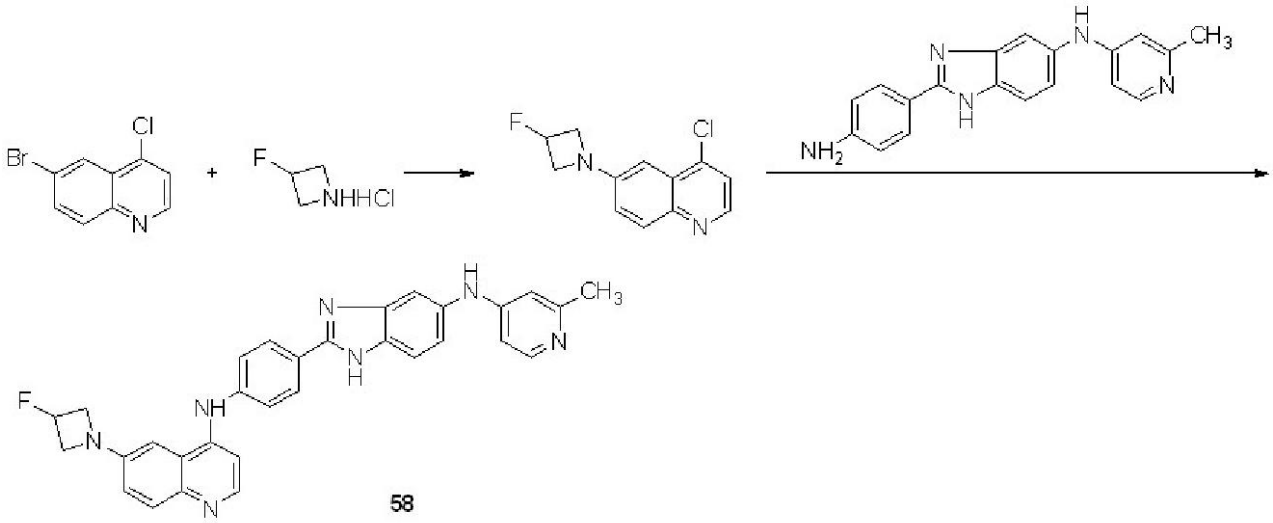
【０４５７】

実施例５８：化合物５８(６－(３－フルオロアゼチジン－１－イル)－Ｎ－(４－(５－(２－メチルピリジン－４－イルアミノ)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)フェニル)キノリン－４－アミン)

【化６５７】



【化６５８】



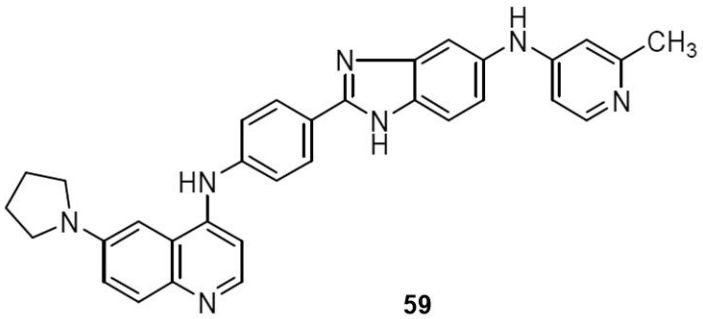
スキーム５３

化合物５８をスキーム５３に示す方法により製造した。化合物５８(６－(３－フルオロアゼチジン－１－イル)－Ｎ－(４－(５－(２－メチルピリジン－４－イルアミノ)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)フェニル)キノリン－４－アミン)をスキーム５３に示すとおり製造した：$C_{31}H_{26}FN_7$；５１５.５８ｇ／ｍｏｌ；１８ｍｇ；淡黄色固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝５１６　[Ｍ＋Ｈ]$^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.４９分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

【０４５８】

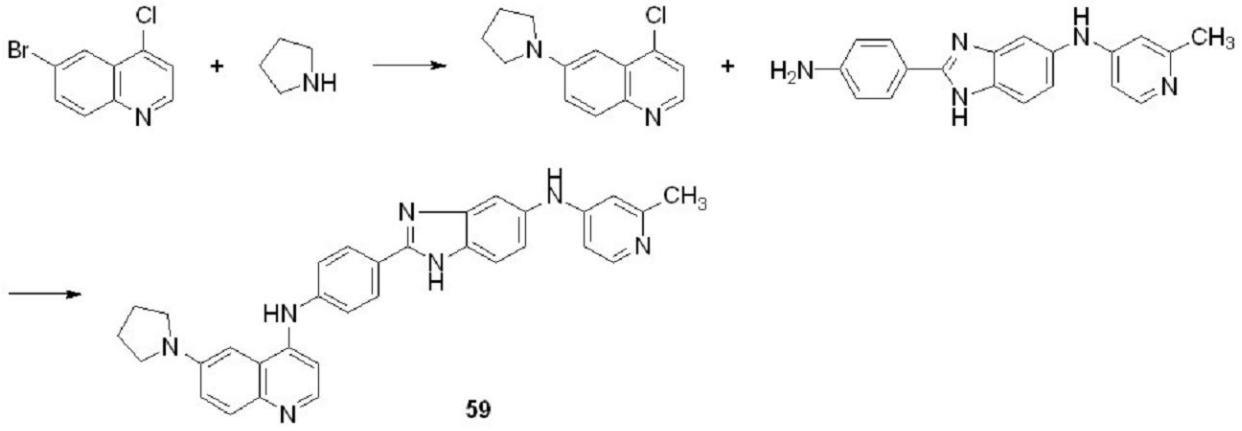
実施例５９：化合物５９(Ｎ－(４－(５－((２－メチルピリジン－４－イル)アミノ)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)フェニル)－６－(ピロリジン－１－イル)キノリン－４－アミン)

【化６５９】



59

【化６６０】



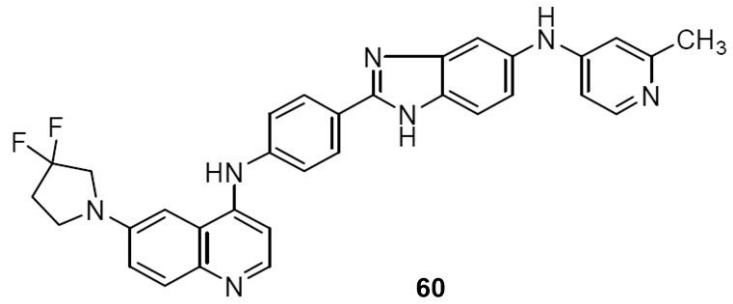
スキーム５４

化合物５９をスキーム５４に示す方法により製造した。化合物５９(Ｎ－(４－(５－((２－メチルピリジン－４－イル)アミノ)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)フェニル)－６－(ピロリジン－１－イル)キノリン－４－アミン)をスキーム５４に示すとおり製造した：$C_{32}H_{29}N_7$；５１１.６３ｇ／ｍｏｌ；１１ｍｇ；淡黄色固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝５１２　[Ｍ＋Ｈ]$^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.５７分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

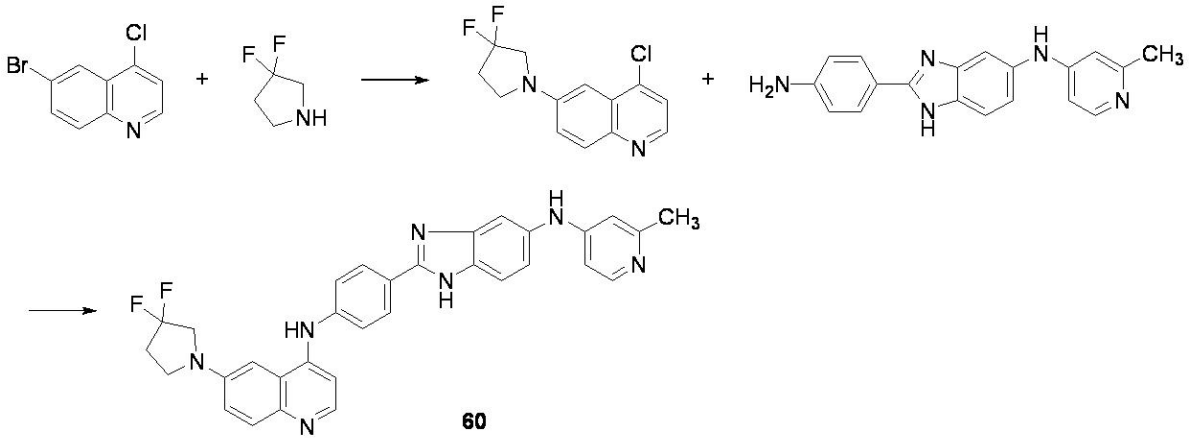
【０４５９】

実施例６０：化合物６０(６－(３,３－ジフルオロピロリジン－１－イル)－Ｎ－(４－(５－((２－メチルピリジン－４－イル)アミノ)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)フェニル)キノリン－４－アミン)

【化６６１】



【化６６２】



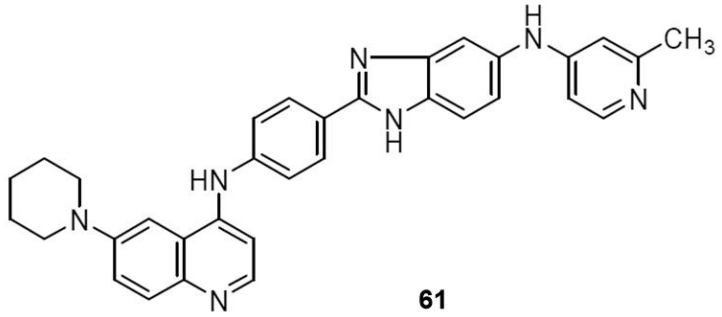
スキーム５５

化合物６０をスキーム５５に示す方法により製造した。化合物６０(６－(３,３－ジフルオロピロリジン－１－イル)－Ｎ－(４－(５－((２－メチルピリジン－４－イル)アミノ)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)フェニル)キノリン－４－アミン)をスキーム５５に示すとおり製造した：$C_{32}H_{27}F_2N_7$；５４７.６１ｇ／ｍｏｌ；１０ｍｇ；淡黄色固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝５４８　[Ｍ＋Ｈ]$^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.５５分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

【０４６０】

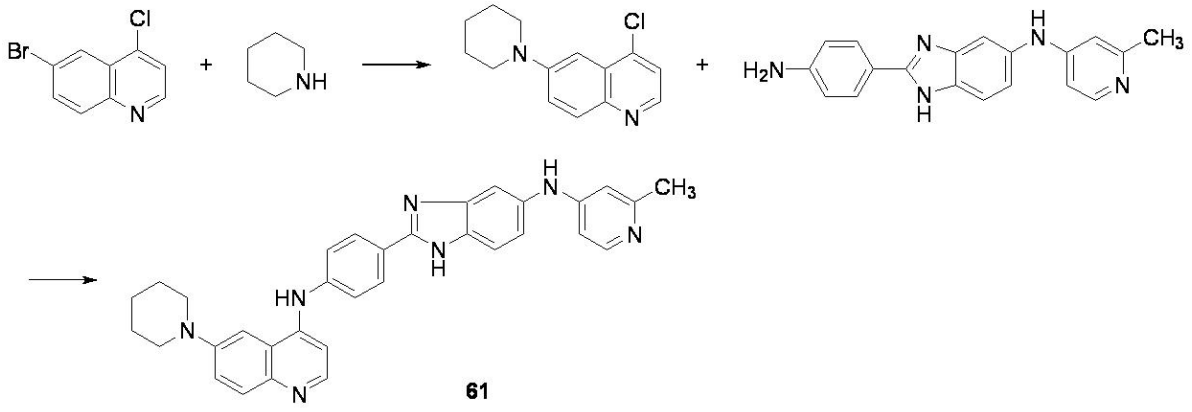
実施例６１：化合物６１(Ｎ－(４－(５－((２－メチルピリジン－４－イル)アミノ)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)フェニル)－６－(ピペリジン－１－イル)キノリン－４－アミン)

【化６６３】



61

【化６６４】



61

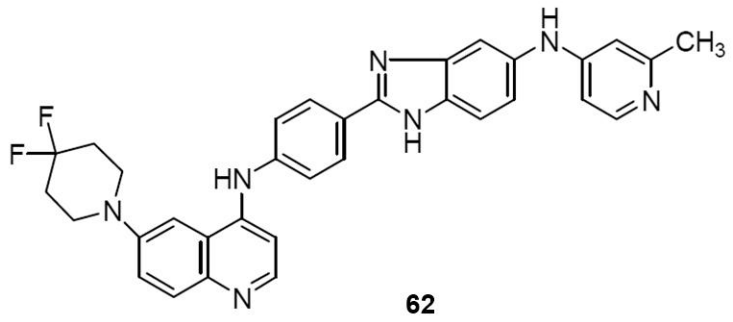
スキーム５６

化合物６１をスキーム５６に示す方法により製造した。化合物６１(Ｎ－(４－(５－((２－メチルピリジン－４－イル)アミノ)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)フェニル)－６－(ピペリジン－１－イル)キノリン－４－アミン)をスキーム５６に示すとおり製造した：$C_{33}H_{31}N_7$；５２５.６６ｇ／ｍｏｌ；１０ｍｇ；淡黄色固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝５２６　[Ｍ＋Ｈ]$^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.５７分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

【０４６１】

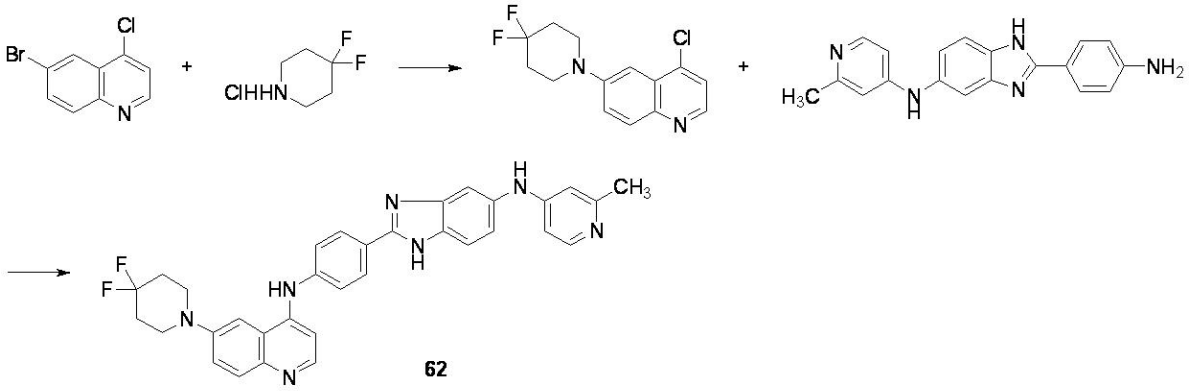
実施例６２：化合物６２(６－(４,４－ジフルオロピペリジン－１－イル)－Ｎ－(４－(５－((２－メチルピリジン－４－イル)アミノ)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)フェニル)キノリン－４－アミン)

【化６６５】



62

【化６６６】



62

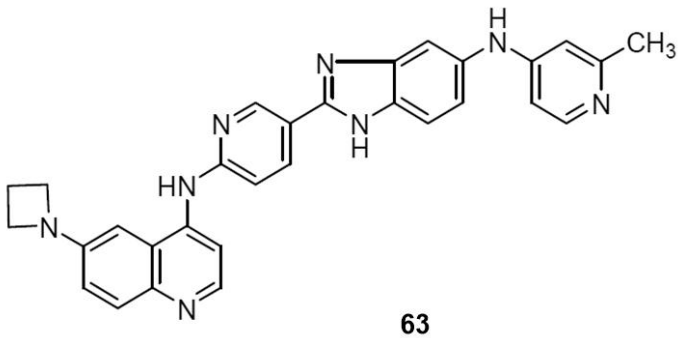
スキーム５７

化合物６２をスキーム５７に示す方法により製造した。化合物６２(６－(４,４－ジフルオロピペリジン－１－イル)－Ｎ－(４－(５－((２－メチルピリジン－４－イル)アミノ)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)フェニル)キノリン－４－アミン)をスキーム５７に示すとおり製造した：Ｃ３３Ｈ３１Ｆ２Ｎ７；５６１.６４ｇ／ｍｏｌ；１３ｍｇ；淡黄色固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝５６２　[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.６５分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

【０４６２】

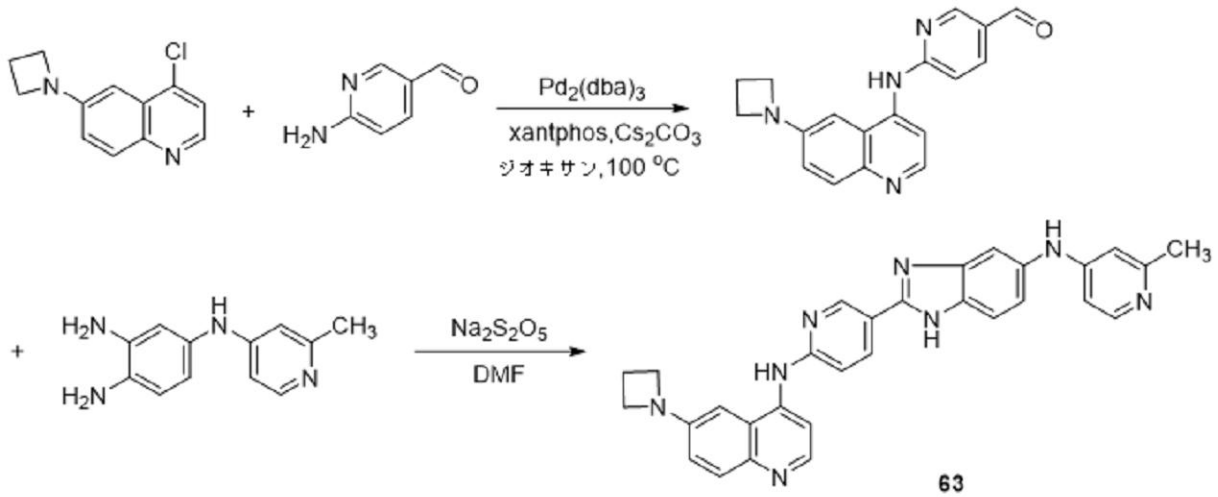
実施例６３：化合物６３(６－(アゼチジン－１－イル)－Ｎ－(５－(５－(２－メチルピリジン－４－イルアミノ)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)ピリジン－２－イル)キノリン－４－アミン)

【化６６７】



63

【化６６８】



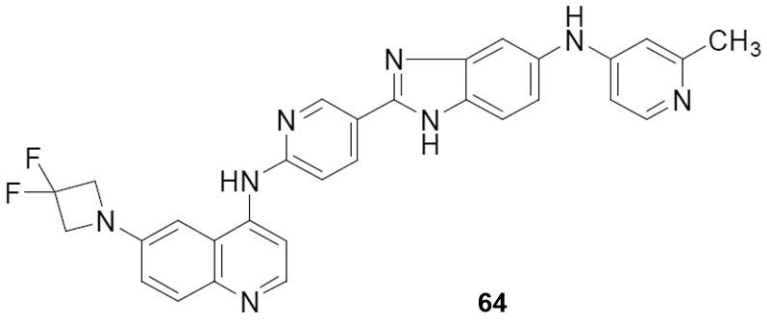
スキーム５８

化合物６３をスキーム５８に示す方法により製造した。化合物６３(６－(アゼチジン－１－イル)－Ｎ－(５－(５－(２－メチルピリジン－４－イルアミノ)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)ピリジン－２－イル)キノリン－４－アミン)をスキーム５８に示すとおり製造した：$C_{30}H_{26}N_8$；４９８.５８ｇ／ｍｏｌ；１３ｍｇ；黄色固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝４９９　[Ｍ＋Ｈ]$^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.９１分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

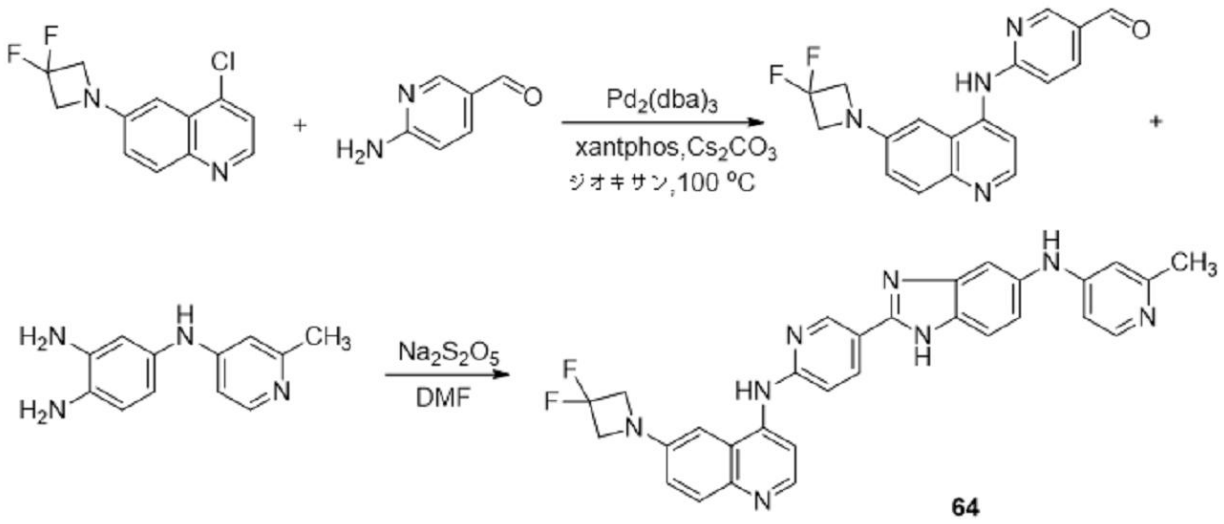
【０４６３】

実施例６４：化合物６４(６－(３,３－ジフルオロアゼチジン－１－イル)－Ｎ－(５－(５－(２－メチルピリジン－４－イルアミノ)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)ピリジン－２－イル)キノリン－４－アミン)

【化６６９】



【化６７０】



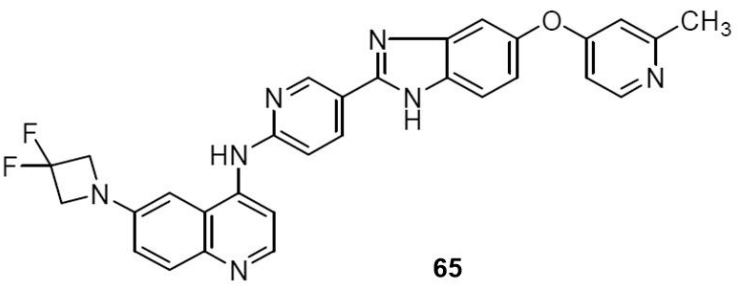
スキーム５９

化合物６４をスキーム５９に示す方法により製造した。化合物６４(６－(３,３－ジフルオロアゼチジン－１－イル)－Ｎ－(５－(５－(２－メチルピリジン－４－イルアミノ)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)ピリジン－２－イル)キノリン－４－アミン)をスキーム５９に示すとおり製造した：$C_{30}H_{24}F_2N_8$；５３４.５６ｇ／ｍｏｌ；２８ｍｇ；黄色固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝５３５　[Ｍ＋Ｈ]$^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.５２分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

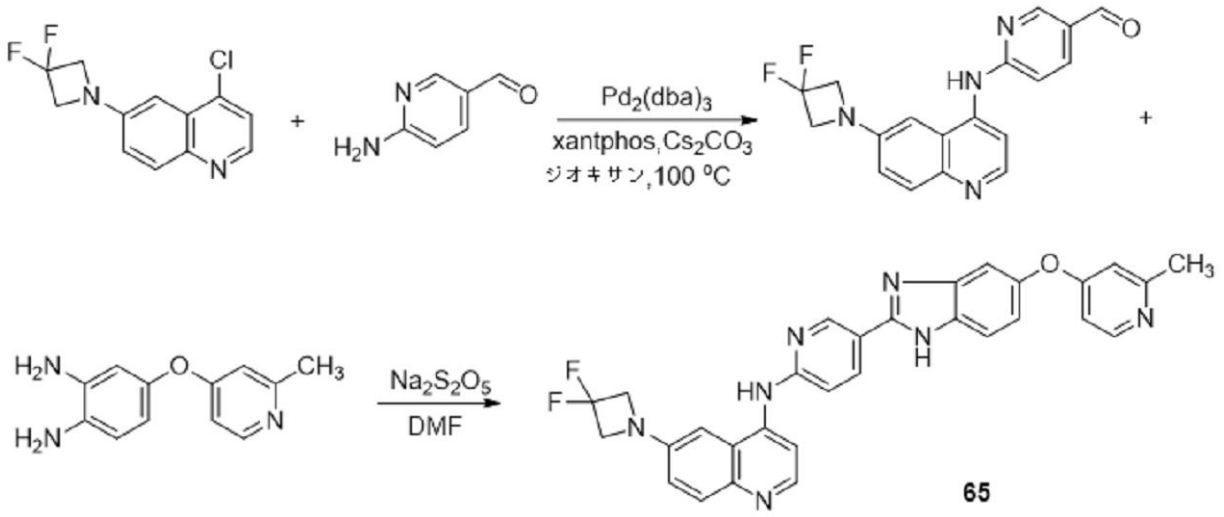
【０４６４】

実施例６５：化合物６５(６－(３,３－ジフルオロアゼチジン－１－イル)－Ｎ－(５－(５－(２－メチルピリジン－４－イルオキシ)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)ピリジン－２－イル)キノリン－４－アミン)

【化６７１】



【化６７２】



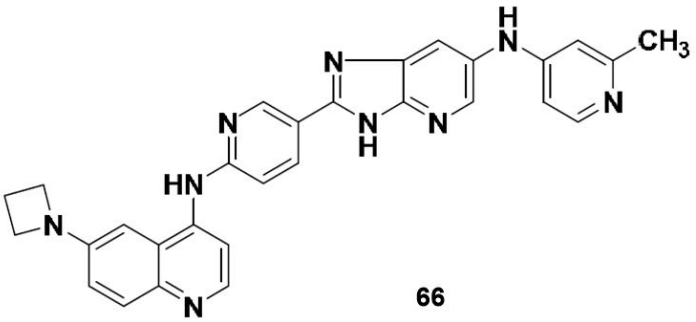
スキーム６０

化合物６５をスキーム６０に示す方法により製造した。化合物６５(６－(３,３－ジフルオロアゼチジン－１－イル)－Ｎ－(５－(５－(２－メチルピリジン－４－イルオキシ)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)ピリジン－２－イル)キノリン－４－アミン)をスキーム６０に示すとおり製造した：$C_{30}H_{23}F_2N_7O$；５３５.５５ｇ／ｍｏｌ；２２ｍｇ；淡黄色固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝５３６　[Ｍ＋Ｈ]$^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.５６分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

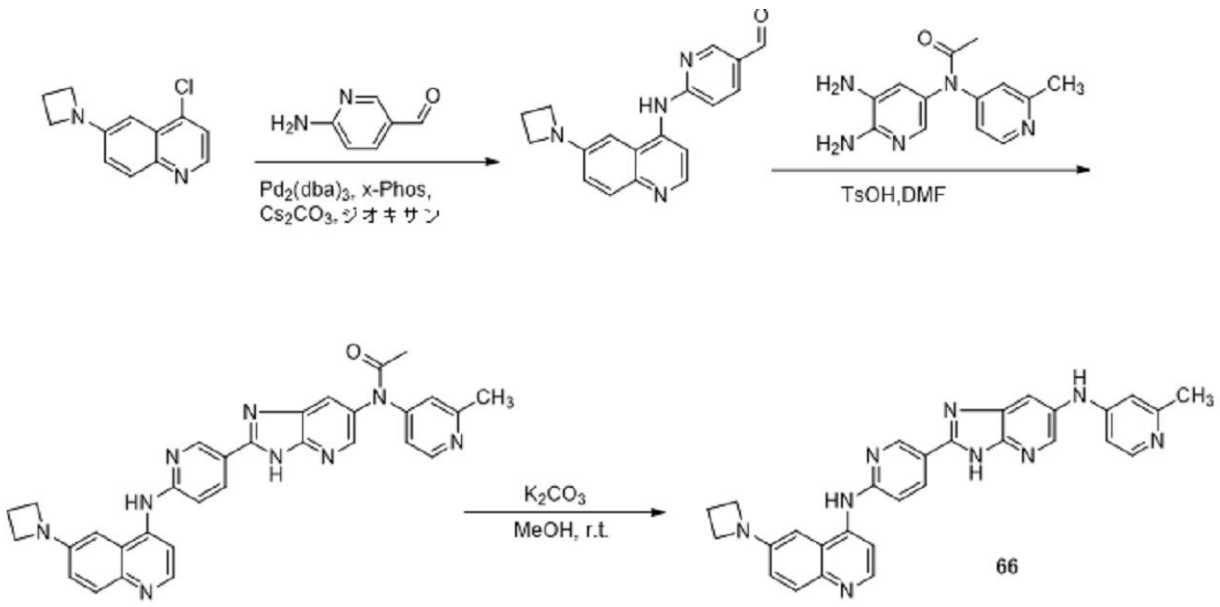
【０４６５】

実施例６６：化合物６６(６－(アゼチジン－１－イル)－Ｎ－(５－(６－((２－メチルピリジン－４－イル)アミノ)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－２－イル)ピリジン－２－イル)キノリン－４－アミン)

【化６７３】



【化６７４】



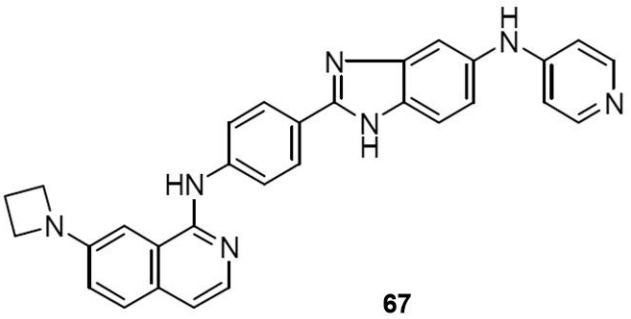
スキーム６１

化合物６６をスキーム６１に示す方法により製造した。化合物６６(６－(アゼチジン－１－イル)－Ｎ－(５－(６－((２－メチルピリジン－４－イル)アミノ)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－２－イル)ピリジン－２－イル)キノリン－４－アミン)をスキーム６１に示すとおり製造した：$C_{29}H_{25}N_9$；４９９.５８２ｇ／ｍｏｌ；１１ｍｇ；黄色固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝５００.１　[Ｍ＋Ｈ]$^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.１１分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

【０４６６】

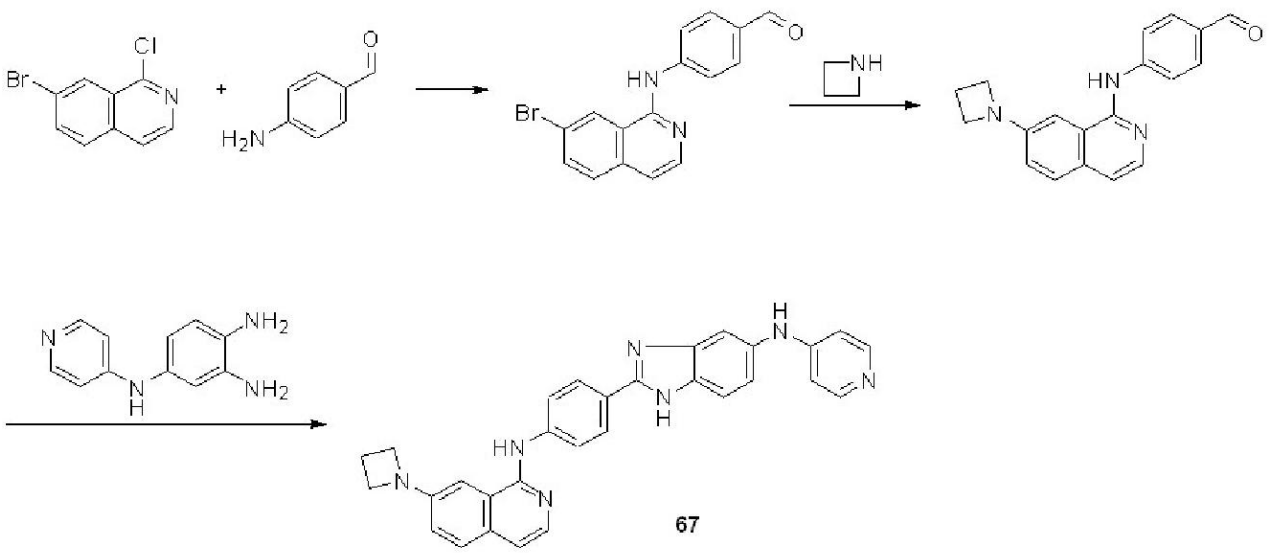
実施例６７：化合物６７(７－(アゼチジン－１－イル)－Ｎ－(４－(５－(ピリジン－４－イルアミノ)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)フェニル)イソキノリン－１－アミン)

【化６７５】



67

【化６７６】



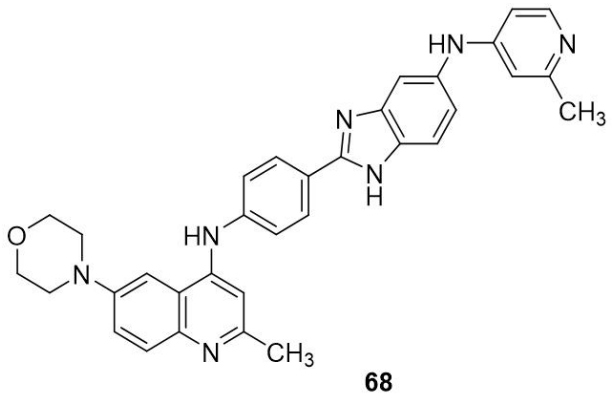
スキーム６２

化合物６７をスキーム６２に示す方法により製造した。化合物６７(７－(アゼチジン－１－イル)－Ｎ－(４－(５－(ピリジン－４－イルアミノ)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)フェニル)イソキノリン－１－アミン)をスキーム６２に示すとおり製造した：$C_{30}H_{25}N_7$；４８３.５８ｇ／ｍｏｌ；１２ｍｇ；淡黄色固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ ｍ／ｚ＝４８４ [Ｍ＋Ｈ]$^+$；ＬＣＭＳ ＲＴ＝１.７１分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

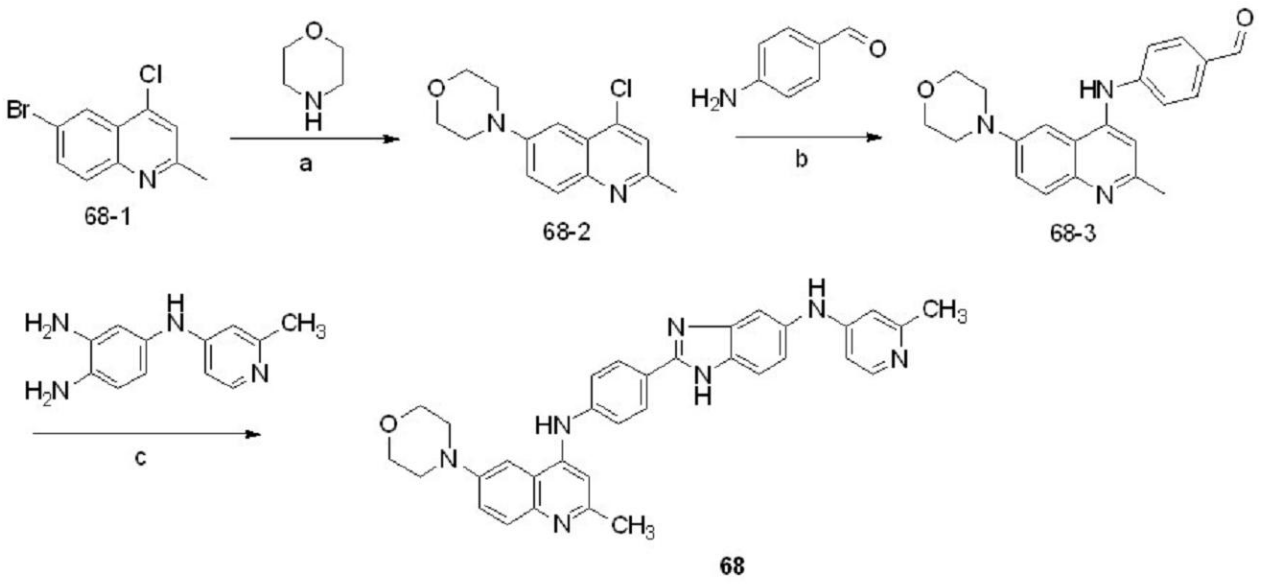
【０４６７】

実施例６８：化合物６８(２－メチル－Ｎ－(４－(５－(２－メチルピリジン－４－イルアミノ)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)フェニル)－６－モルホリノキノリン－４－アミン)

【化６７７】



【化６７８】



スキーム６３

工程ａ：化合物６８－１(７６５mg、３mmol)およびモルホリン(２６１mg、３mmol)の１,４－ジオキサン(８mL)溶液に、Cs_2CO_3(１.３ｇ、４.５mmol)、$Pd_2(dba)_3$(８０mg)およびXantphos(８０mg)を加えた。反応混合物を１００℃で一夜撹拌し、水で反応停止させ、ＥＡで抽出し、水および塩水で洗浄し、乾燥させ、減圧下濃縮した。粗製生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(ＭｅＯＨ：ＤＣＭ＝１：２０)で精製して、化合物６８－２(５１８mg、６６％)を得た。

【０４６８】

工程ｂ：化合物６８－２(２５９mg、０.９９mmol)および４－アミノベンズアルデヒド(１２０mg、０.９９mmol)の１,４－ジオキサン(４mL)溶液に、Cs_2CO_3(４８７mg、１.５mmol)、$Pd_2(dba)_3$(２０mg)およびXantphos(２０mg)を加えた。反応混合物を１００℃で一夜撹拌し、水で反応停止させ、ＥＡで抽出し、水および塩水で洗浄し、乾燥させ、減圧下濃縮した。粗製生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(ＭｅＯＨ：ＤＣＭ＝１：２０)で精製して、化合物６８－３(１９０mg、５５.５％)を得た。

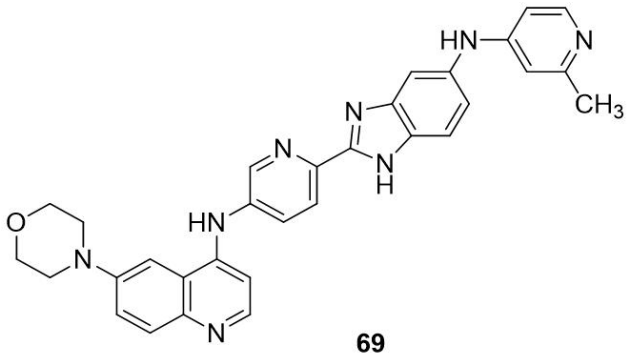
【０４６９】

工程ｃ：撹拌中の化合物６８－３(１５０mg、０.４３mmol)のＤＭＦ(３mL)溶液に、Ｎ４－(２－メチルピリジン－４－イル)ベンゼン－１,２,４－トリアミン(９２mg、０.４３mmol)を加えた。得られた混合物を１３０℃で２時間撹拌し、分取ＨＰＬＣにより精製して、化合物６８(２－メチル－Ｎ－(４－(５－(２－メチルピリジン－４－イルアミノ)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)フェニル)－６－モルホリノキノリン－４－アミン)を黄色固体(２０mg、８.５％として得た：$C_{33}H_{31}N_7O$；５４１.６５ｇ／mol；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝５５２　$[M+H]^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.５６分、＞９５.００％(２１４nm)。

【０４７０】

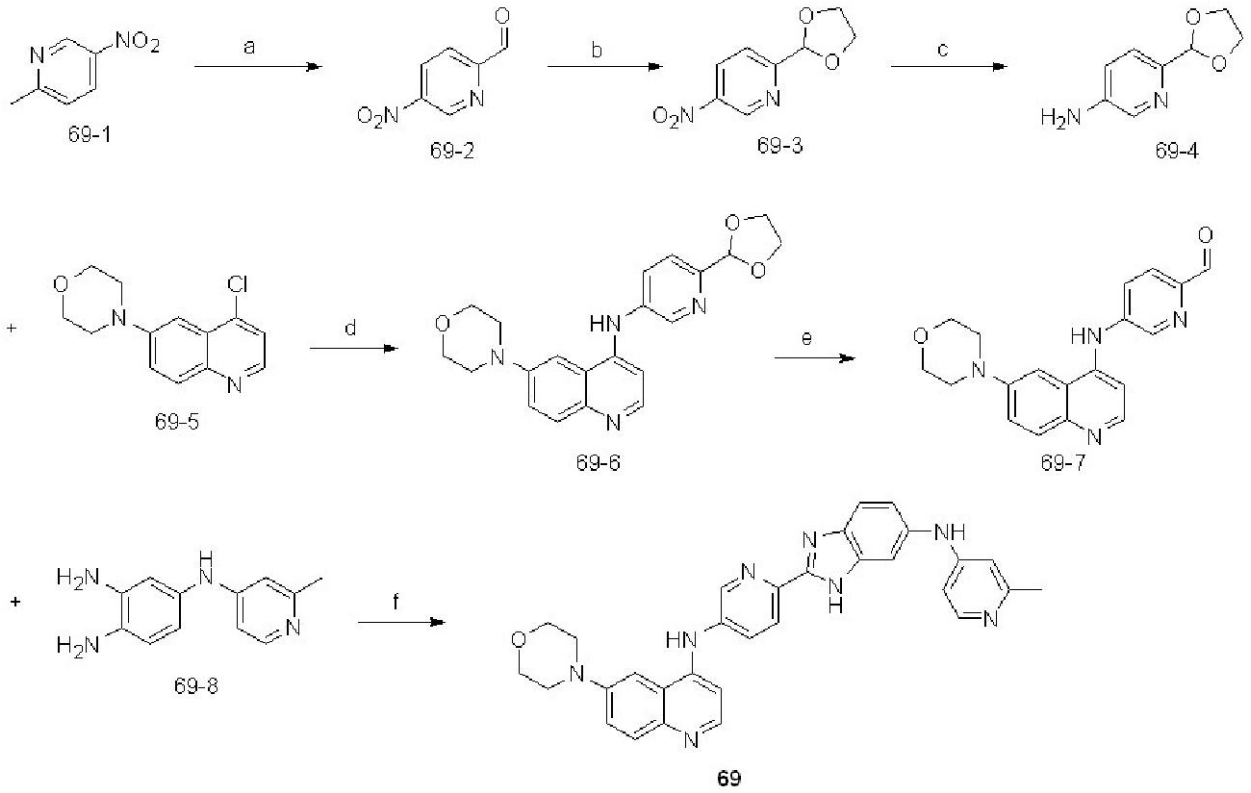
実施例６９：化合物６９(Ｎ－(６－(５－((２－メチルピリジン－４－イル)アミノ)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)ピリジン－３－イル)－６－モルホリノキノリン－４－アミン)

【化６７９】



69

【化６８０】



スキーム６４

工程ａ：化合物６９－１(１.４ｇ、１０.０ｍｍｏｌ)の１,４－ジオキサン(３０ｍＬ)中の混合物にＳｅＯ$_2$(１.１ｇ、１０.０ｍｍｏｌ)を加え、混合物を、Ｎ$_2$下、１００℃で１２時間撹拌した。混合物を濃縮し、粗製残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ＰＥ／ＥＡ＝５／１)で精製して、化合物６９－２を黄色固体(１.２ｇ、８０％)として得た。

【０４７１】

工程ｂ：化合物６９－２(１.２ｇ、８.０ｍｍｏｌ)のトルエン(２０ｍＬ)中の混合物にエタン－１、２－ジオール(１.０ｇ、１６.０ｍｍｏｌ)およびＴｏｓＯＨ(１３８ｍｇ、０.８ｍｍｏｌ)を加え、混合物を、Ｎ$_2$下、１００℃で１２時間撹拌した。混合物を濃縮し、粗製残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ＰＥ／ＥＡ＝５／１)で精製して、化合物６９－３を黄色固体(１.４ｇ、９０％)として得た。

【０４７２】

工程ｃ：化合物６９－３(１.４ｇ、７.１ｍｍｏｌ)のＭｅＯＨ(２０ｍＬ)中の混合物にＰｄ／Ｃ(１４０ｍｇ)を加え、混合物を、Ｈ$_2$下、室温で１２時間撹拌した。混合物を濾過し、濃縮して、化合物６９－４(１.２ｇ、１００％)を得て、それをさらに精製することなく次工程で使用した。

【０４７３】

工程ｄ：化合物６９－５(５０mg、０.２mmol)の１,４－ジオキサン(１mL)中の混合物に化合物６９－４(３３mg、０.２mmol)、$Pd_2(dba)_3$(９.１mg、０.０１mmol)、Xantphos(６mg、０.０１mmol)およびCs_2CO_3(１３０mg、０.４mmol)を加え、混合物を、N_2下、１００℃で１２時間撹拌した。混合物を濃縮し、粗製残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ＭｅＯＨ／ＥＡ＝１／２０)で精製して、化合物６９－６を黄色固体(５３mg、７０％)として得た。

【０４７４】

工程ｅ：化合物６９－６(５０mg、０.１３mmol)のＨＣＯＯＨ(２mL)中の混合物を、N_2下、８０℃で１時間撹拌した。混合物を濃縮して、化合物６９－７を黄色固体(４４mg、１００％)として得た。

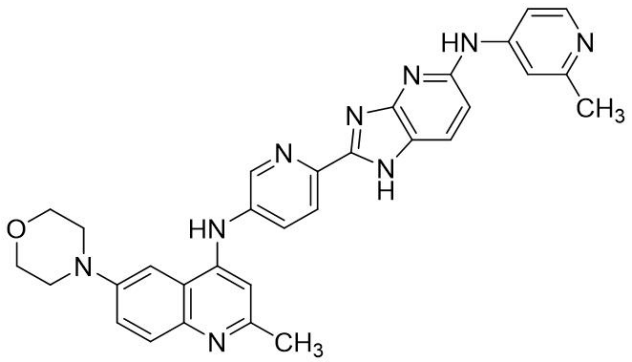
【０４７５】

工程ｆ：化合物６９－７(４０mg、０.１２mmol)および化合物６９－８(３９mg、０.１８mmol)のＤＭＦ(１mL)中の混合物を１３０℃で１時間撹拌した。混合物を分取ＨＰＬＣにより精製して、化合物６９(Ｎ－(６－(５－((２－メチルピリジン－４－イル)アミノ)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)ピリジン－３－イル)－６－モルホリノキノリン－４－アミン)を黄色固体(３３mg、５３％として得た：$C_{31}H_{28}N_8O$；５２８.６２ｇ／mol；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝５２９　$[M+H]^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.３７分、＞９５.００％(２１４nm)。

【０４７６】

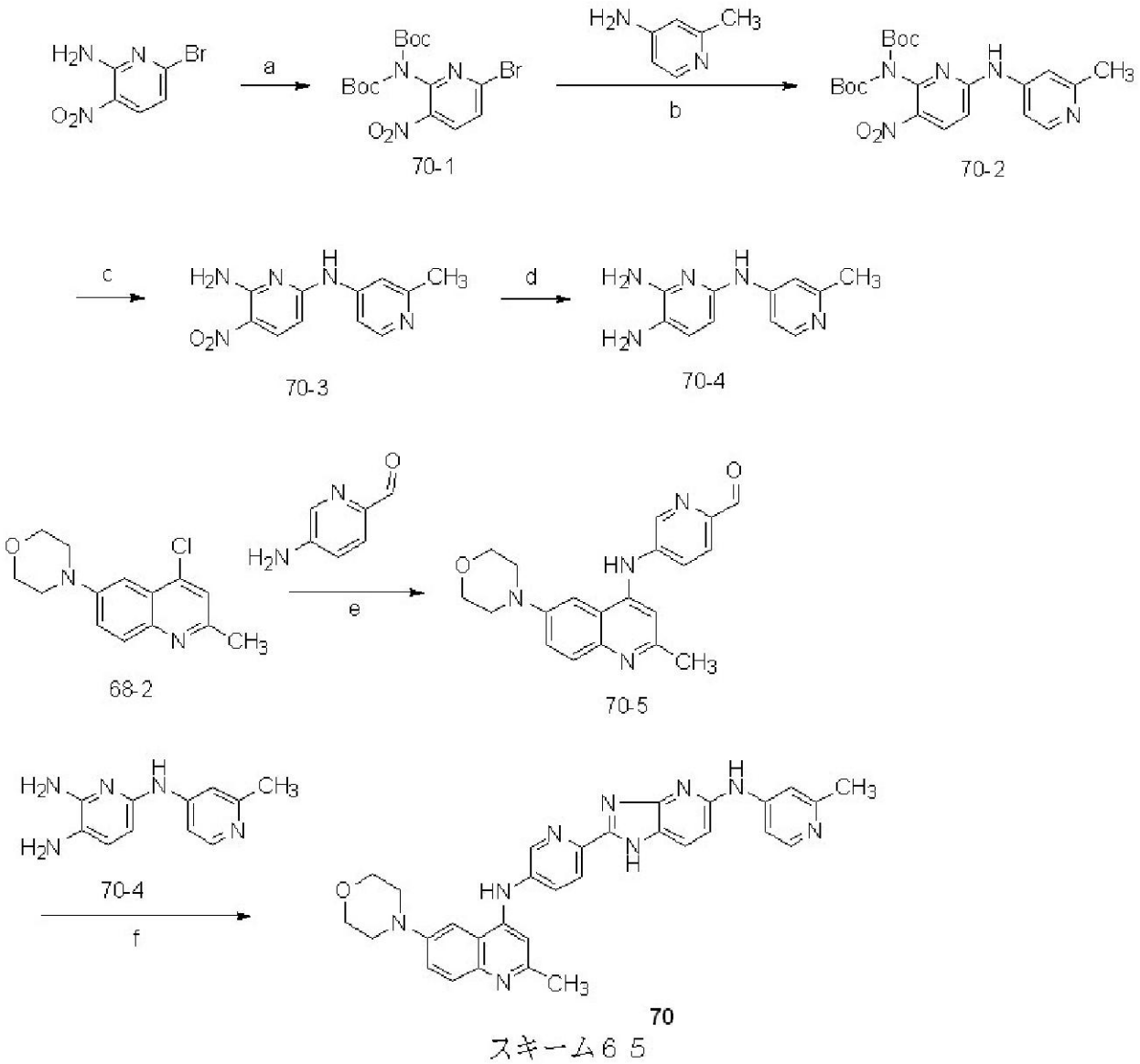
実施例７０：化合物７０(２－メチル－Ｎ－(６－(５－(２－メチルピリジン－４－イルアミノ)－１Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－２－イル)ピリジン－３－イル)－６－モルホリノキノリン－４－アミン)

【化６８１】



70

【化６８２】



スキーム６５

化合物６８－２を実施例６８に記載するものに類似する方法で合成した。

【０４７７】

工程ａ：６－ブロモ－３－ニトロピリジン－２－アミン(１０ｇ、４６ｍｍｏｌ)のＴＨＦ(２０ｍＬ)中の混合物に(Ｂｏｃ)$_2$(３０ｇ、１３８ｍｍｏｌ)およびＴＥＡ(１４ｇ、１３８ｍｍｏｌ)を加え、混合物を室温で６時間撹拌した。残留物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(０～３０％ＥＡのＰＥ溶液)で精製して、化合物７０－１(１８ｇ、９４％)を白色固体として得た。

【０４７８】

工程ｂ：撹拌中の化合物７０－１(１８ｇ、４３ｍｍｏｌ)の１,４－ジオキサン(５００ｍＬ)中の混合物に、２－メチルピリジン－４－アミン(４.６ｇ、０.１ｍｏｌ)、Cs_2CO_3(２８ｇ、８６ｍｍｏｌ)、$Pd_2(dba)_3$(４５７ｍｇ、０.５ｍｍｏｌ)およびXantphos(４５７ｍｇ、０.８ｍｍｏｌ)を窒素雰囲気下加えた。得られた混合物を１００℃で２時間撹拌した。次いで、水(５００ｍＬ)で反応停止させ、ＥＡ(３×５００ｍＬ)で抽出した。合わせた有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(０～５０％ＥＡのＰＥ溶液)で精製して、化合物７０－２(１６ｇ、８３.６％)を白色固体として得た。

【０４７９】

工程ｃ：化合物７０－２(１６ｇ、３６ｍｍｏｌ)のジオキサン塩酸塩(１０００ｍＬ、４Ｍ)

中の混合物を室温で４時間撹拌した。合わせた有機相を濃縮して、化合物７０－３を白色固体(８ｇ、９０.７％)として得た。

【０４８０】

工程ｄ：化合物７０－３(８ｇ、３２ｍｍｏｌ)のＭｅＯＨ(３００ｍＬ)中の混合物にＰｄ／Ｃ(２７０ｍｇ、０.２６ｍｍｏｌ)を加え、混合物を、$Ｈ_2$下、室温で４時間撹拌した。合わせた有機相を珪藻土で濾過して、化合物７０－４を黄色固体(６.７ｇ、９７％)として得た。

【０４８１】

工程ｅ：化合物６８－２(２００ｍｇ、０.７６３ｍｍｏｌ)の１,４－ジオキサン(５ｍＬ)中の混合物に、５－アミノピコリンアルデヒド(９３ｍｇ、０.７６３ｍｍｏｌ)、$Ｐｄ_2(ｄｂａ)_3$(９１ｍｇ、０.１ｍｍｏｌ)、Ｘａｎｔｐｈｏｓ(６０ｍｇ、０.１ｍｍｏｌ)および$Ｃｓ_2ＣＯ_3$(５００ｍｇ、１.５ｍｍｏｌ)を加え、混合物を、$Ｎ_2$下、１００℃で１２時間撹拌した。混合物を濃縮し、粗製残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ＭｅＯＨ／ＥＡ＝１／２０)で精製して、化合物７０－５を黄色固体(１６０ｍｇ、６０％)として得た。

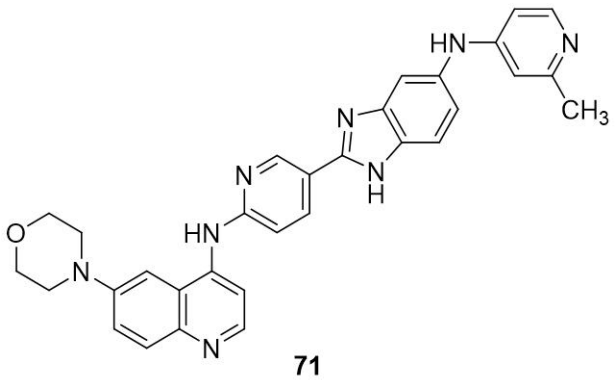
【０４８２】

工程ｆ：化合物７０－５(５０ｍｇ、０.１４ｍｍｏｌ)および化合物７０－４(３１ｍｇ、０.１４ｍｍｏｌ)のＤＭＦ(１ｍＬ)中の混合物を１３０℃で１時間撹拌した。混合物を分取ＨＰＬＣにより精製して、化合物７０(２－メチル－Ｎ－(６－(５－(２－メチルピリジン－４－イルアミノ)－１Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－２－イル)ピリジン－３－イル)－６－モルホリノキノリン－４－アミン)を黄色固体(１５ｍｇ、２０％として得た：$Ｃ_{31}Ｈ_{29}Ｎ_9Ｏ$；５４３.６２ｇ／ｍｏｌ；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝５４４　$[Ｍ＋Ｈ]^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.５２分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

【０４８３】

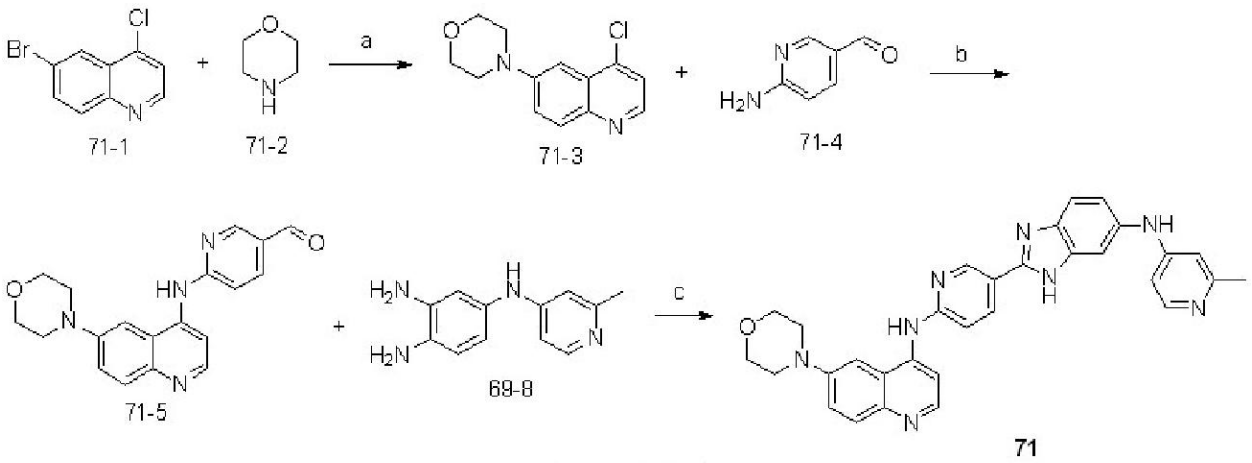
実施例７１：化合物７１(Ｎ－(５－(５－((２－メチルピリジン－４－イル)アミノ)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)ピリジン－２－イル)－６－モルホリノキノリン－４－アミン)

【化６８３】



71

【化６８４】



スキーム６６

化合物６９－８を実施例６９に記載するものに類似する方法で合成した。

【０４８４】

工程ａ：化合物７１－１(４８２mg、２.０mmol)の１,４－ジオキサン(１０mL)中の混合物に化合物７１－２(１７４mg、２.０mmol)、$Pd_2(dba)_3$(９１mg、０.１mmol)、Xantphos(５８mg、０.１mmol)およびCs_2CO_3(１.３g、４.０mmol)を加え、混合物を、N_2下、１００℃で１２時間撹拌した。混合物を濃縮し、粗製残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ＰＥ／ＥＡ＝２／１)で精製して、化合物７１－３を黄色固体(４０６mg、８２％)として得た。

【０４８５】

工程ｂ：化合物７１－３(５０mg、０.２mmol)の１,４－ジオキサン(１mL)中の混合物に化合物７１－４(２５mg、０.２mmol)、$Pd_2(dba)_3$(９.１mg、０.０１mmol)、Xantphos(６mg、０.０１mmol)およびCs_2CO_3(１３０mg、０.４mmol)を加え、混合物を、N_2下、１００℃で１２時間撹拌した。混合物を濃縮し、粗製残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ＭｅＯＨ／ＥＡ＝１／２０)で精製して、化合物７１－５を黄色固体(４７mg、７０％)として得た。

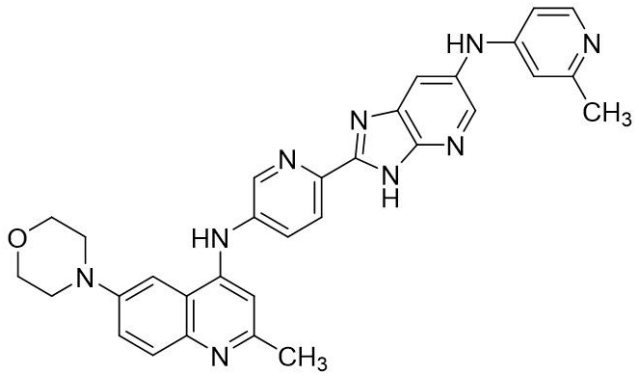
【０４８６】

工程ｃ：化合物７１－５(４０mg、０.１２mmol)および化合物６９－８(３９mg、０.１８mmol)のＤＭＦ(１mL)中の混合物を１３０℃で１時間撹拌した。混合物を分取ＨＰＬＣにより精製して、化合物７１(Ｎ－(５－(５－((２－メチルピリジン－４－イル)アミノ)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)ピリジン－２－イル)－６－モルホリノキノリン－４－アミン)を黄色固体(３１mg、５０％として得た：$C_{31}H_{28}N_8O$；５２８.６２ｇ／ｍｏｌ；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝５２９　$[M+H]^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.４０分、＞９５.００％(２１４nm)。

【０４８７】

実施例７２：化合物７２(２－メチル－Ｎ－(６－(６－(２－メチルピリジン－４－イルアミノ)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－２－イル)ピリジン－３－イル)－６－モルホリノキノリン－４－アミン)

【化６８５】



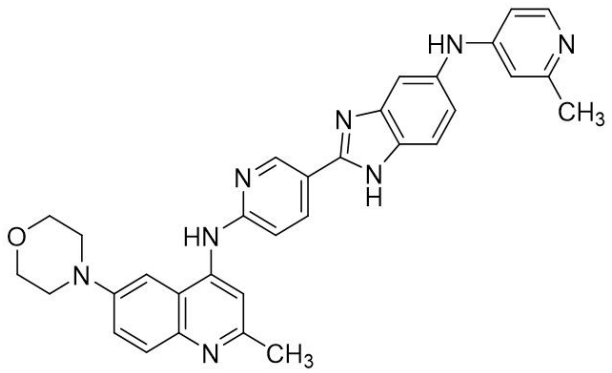
72

化合物７２を、当分野で知られる方法および／またはここに記載するものに準ずる方法で製造した。化合物７２(２－メチル－Ｎ－(６－(６－(２－メチルピリジン－４－イルアミノ)－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン－２－イル)ピリジン－３－イル)－６－モルホリノキノリン－４－アミン)：Ｃ３１Ｈ２９Ｎ９Ｏ；５４３.６２ｇ／ｍｏｌ；１１ｍｇ；黄色固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝５４４　[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.４５分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

【０４８８】

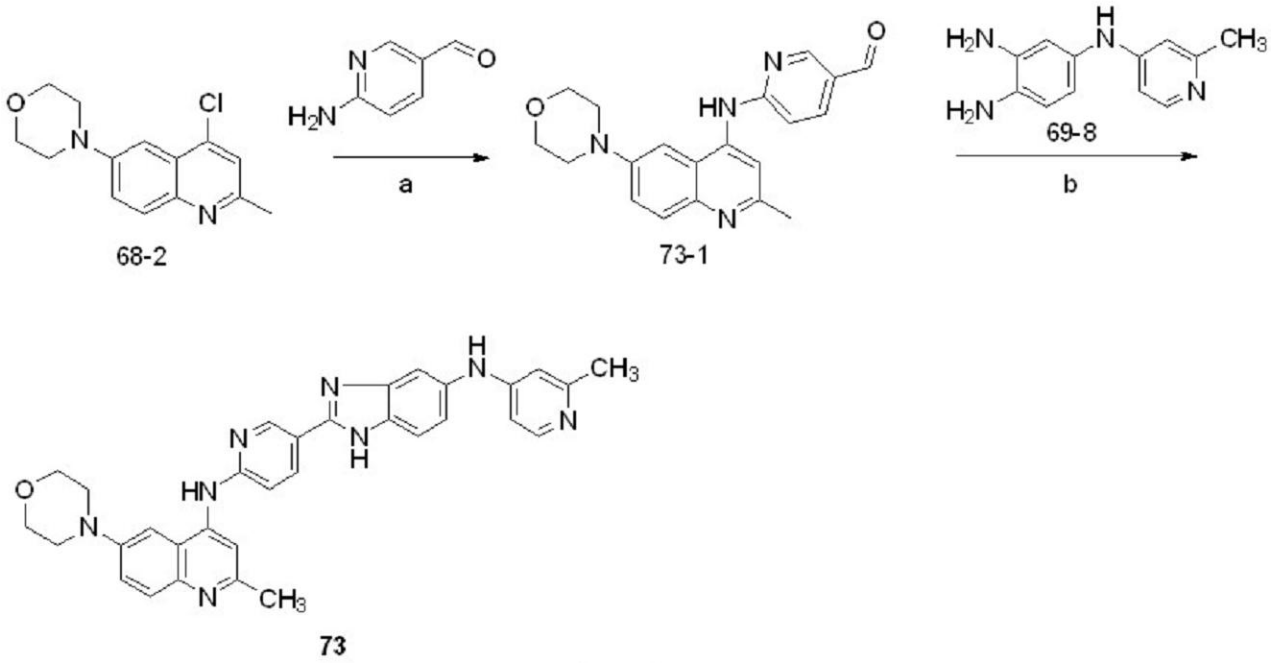
実施例７３：化合物７３(２－メチル－Ｎ－(５－(５－(２－メチルピリジン－４－イルアミノ)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)ピリジン－２－イル)－６－モルホリノキノリン－４－アミン)

【化６８６】



73

【化６８７】



スキーム６７

化合物６８－２を実施例６８に記載するものに類似する方法で合成した。化合物６９－８を実施例６９に記載するものに類似する方法で合成した。

【０４８９】

工程ａ：化合物６８－２(２５９mg、０.９９mmol)および６－アミノニコチンアルデヒド(１２０mg、０.９９mmol)の１,４－ジオキサン(４mL)溶液に、Cs_2CO_3(４８７mg、１.５mmol)、$Pd_2(dba)_3$(２０mg)、Xantphos(２０mg)を加えた。反応混合物を１００℃で一夜撹拌し、水で反応停止させ、ＥＡで抽出し、水および塩水で洗浄し、乾燥させ、減圧下濃縮した。粗製生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(ＭｅＯＨ：ＤＣＭ＝１：２０)で精製して、化合物７３－１(１８６mg、５３％)を得た。

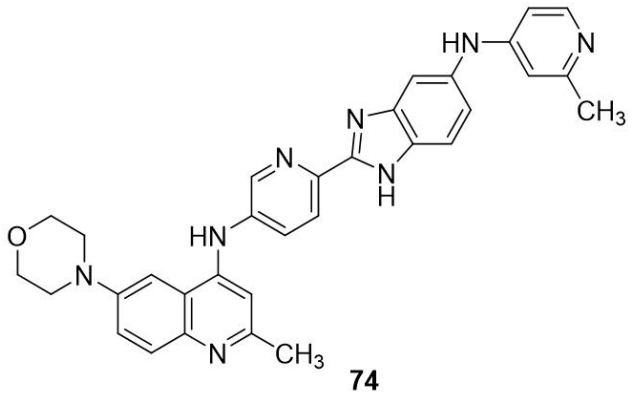
【０４９０】

工程ｂ：撹拌中の化合物７３－１(１５０mg、０.４３mmol)のＤＭＦ(３mL)溶液に、Ｎ４－(２－メチルピリジン－４－イル)ベンゼン－１,２,４－トリアミン(化合物６９－８)(９２mg、０.４３mmol)を加えた。得られた混合物を１３０℃で２時間撹拌し、分取ＨＰＬＣで精製して、化合物７３(２－メチル－Ｎ－(５－(５－(２－メチルピリジン－４－イルアミノ)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)ピリジン－２－イル)－６－モルホリノキノリン－４－アミンを黄色固体(２０mg、８.５％)として得た：$C_{32}H_{30}N_8O$；５４２.６３ｇ／mol；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝５４３　$[M+H]^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.４３分、＞９５.００％(２１４nm)。

【０４９１】

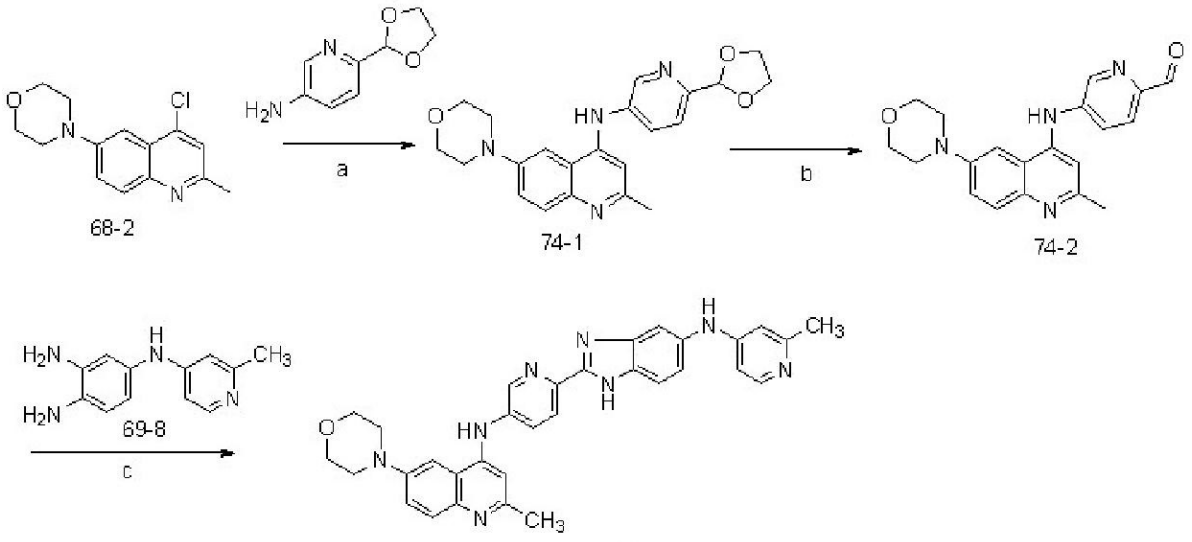
実施例７４：化合物７４(２－メチル－Ｎ－(６－(５－(２－メチルピリジン－４－イルアミノ)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)ピリジン－３－イル)－６－モルホリノキノリン－４－アミン)

【化６８８】



74

【化６８９】



スキーム６８

化合物６８－２を実施例６８に記載するものに類似する方法で合成した。化合物６９－８を実施例６９に記載するものに類似する方法で合成した。

【０４９２】

工程ａ：化合物６８－２(２５９mg、０.９９mmol)および６－(１,３－ジオキソラン－２－イル)ピリジン－３－アミン(１６４mg、０.９９mmol)の１,４－ジオキサン(４mL)溶液に、Cs_2CO_3(４８７mg、１.５mmol)、$Pd_2(dba)_3$(２０mg)およびXantphos(２０mg)を加えた。反応混合物を１００℃で一夜撹拌し、水で反応停止させ、ＥＡで抽出し、水および塩水で洗浄し、乾燥させ、減圧下濃縮した。粗製生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(ＭｅＯＨ：ＤＣＭ＝１：２０)で精製して、化合物７４－１(２０９mg、５４％)を得た。

【０４９３】

工程ｂ：撹拌中の化合物７４－１(２０９mg、０.５３mmol)のＤＣＭ(３mL)溶液に、ＨＣＯＯＨ(１mL)を加えた。得られた混合物を４０℃で２時間撹拌し、$NaHCO_3$で反応停止させ、ＤＣＭで抽出し、乾燥させ、濃縮して、化合物７４－２(１６９mg、９２％)を油状物として得た。

【０４９４】

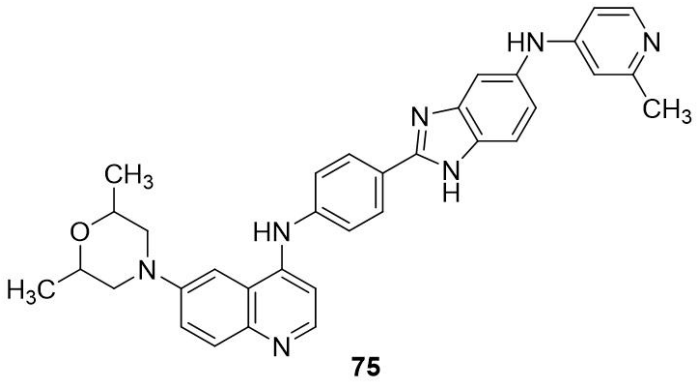
工程ｂ：撹拌中の化合物７４－２(１５０mg、０.４３mmol)のＤＭＦ(３mL)溶液に、Ｎ４－(２－メチルピリジン－４－イル)ベンゼン－１,２,４－トリアミン(化合物６９－８)(９２mg、０.４３mmol)を加えた。得られた混合物を１３０℃で２時間撹拌し、分取ＨＰＬＣにより精製して、化合物７４(２－メチル－Ｎ－(６－(５－(２－メチルピリジ

ン－４－イルアミノ)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)ピリジン－３－イル)－６－モルホリノキノリン－４－アミン)を黄色固体(２０ｍｇ、８．５％として得た：$C_{32}H_{30}N_8O$；５４２．６３ｇ／ｍｏｌ；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝５４３　[Ｍ＋Ｈ]$^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１．４４分、＞９５．００％(２１４ｎｍ)。

【０４９５】

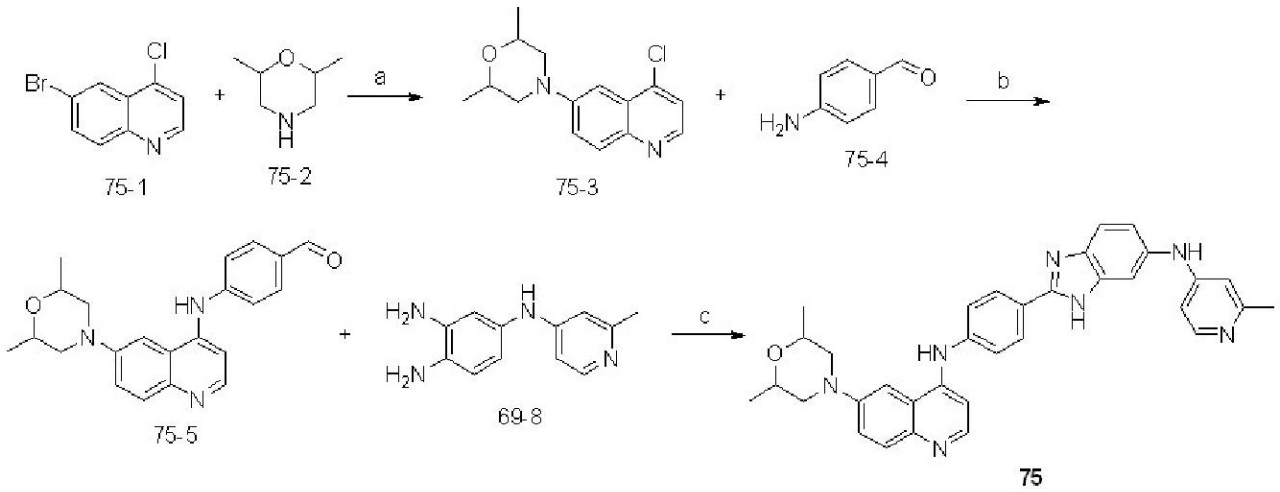
実施例７５：化合物７５(６－(２,６－ジメチルモルホリノ)－Ｎ－(４－(５－((２－メチルピリジン－４－イル)アミノ)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)フェニル)キノリン－４－アミン)

【化６９０】



75

【化６９１】



スキーム６９

化合物６９－８を実施例６９に記載するものに類似する方法で合成した。

【０４９６】

工程ａ：化合物７５－１(４８２ｍｇ、２．０ｍｍｏｌ)の１,４－ジオキサン(１０ｍＬ)中の混合物に化合物７５－２(２３０ｍｇ、２．０ｍｍｏｌ)、$Pd_2(dba)_3$(９１ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ)、Ｘａｎｔｐｈｏｓ(５８ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ)およびCs_2CO_3(１．３ｇ、４．０ｍｍｏｌ)を加え、混合物を、N_2下、１００℃で１２時間撹拌した。混合物を濃縮し、粗製残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ＰＥ／ＥＡ＝２／１)で精製して、化合物７５－３を黄色固体(４１４ｍｇ、７５％)として得た。

【０４９７】

工程ｂ：化合物７５－３(５５ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ)の１,４－ジオキサン(１ｍＬ)中の混合物に化合物７５－４(２４ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ)、$Pd_2(dba)_3$(９．１ｍｇ、０．０１ｍｍｏｌ)、Ｘａｎｔｐｈｏｓ(６ｍｇ、０．０１ｍｍｏｌ)およびCs_2CO_3(１３０ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ)を加え、混合物を、N_2下、１００℃で１２時間撹拌した。混合物を濃縮し、粗製残留物をシ

リカゲルカラムクロマトグラフィー(ＭｅＯＨ／ＥＡ＝１／２０)で精製して、化合物７５－５を黄色固体(４５ｍｇ、６２％)として得た。

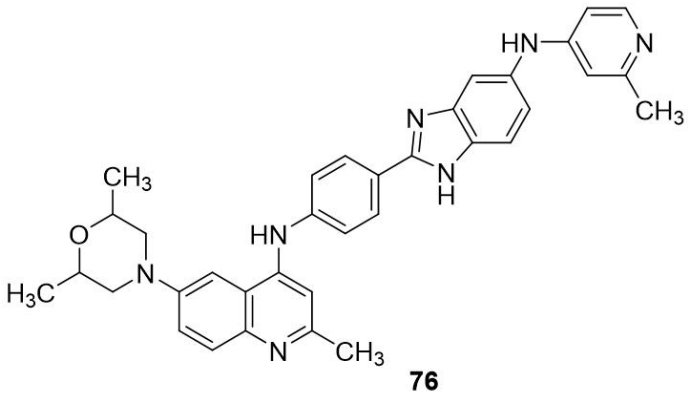
【０４９８】

工程ｃ：化合物７５－５(４０ｍｇ、０.１１ｍｍｏｌ)および化合物６９－８(３９ｍｇ、０.１８ｍｍｏｌ)のＤＭＦ(１ｍＬ)中の混合物を１３０℃で１時間撹拌した。混合物を分取ＨＰＬＣにより精製して、化合物７５(６－(２,６－ジメチルモルホリノ)－Ｎ－(４－(５－((２－メチルピリジン－４－イル)アミノ)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)フェニル)キノリン－４－アミン)を黄色固体(３５ｍｇ、５７％として得た：$C_{34}H_{33}N_7O$；５５５.６９ｇ／ｍｏｌ；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝５５６　$[M+H]^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.４７分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

【０４９９】

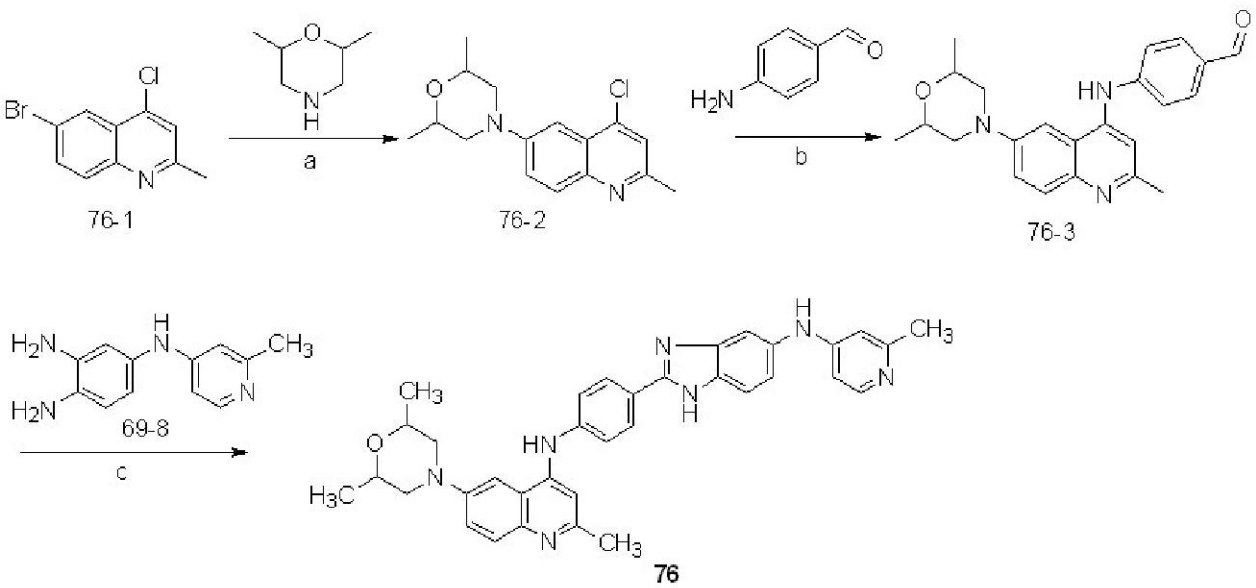
実施例７６：化合物７６(６－(２,６－ジメチルモルホリノ)－２－メチル－Ｎ－(４－(５－(２－メチルピリジン－４－イルアミノ)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)フェニル)キノリン－４－アミン)

【化６９２】



76

【化６９３】



スキーム７０

化合物６９－８を実施例６９に記載するものに類似する方法で合成した。

【０５００】

工程ａ：化合物７６－１(７６５ｍｇ、３ｍｍｏｌ)および２,６－ジメチルモルホリン(３４５ｍｇ、３ｍｍｏｌ)の１,４－ジオキサン(８ｍＬ)溶液に、Cs_2CO_3(１.３ｇ、４.５ｍｍｏｌ)、$Pd_2(dba)_3$(８０ｍｇ)およびXantphos(８０ｍｇ)を加えた。反応混合物を１

００℃で一夜撹拌し、水で反応停止させ、ＥＡで抽出し、水および塩水で洗浄し、乾燥させ、減圧下濃縮した。粗製生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(ＭｅＯＨ：ＤＣＭ＝１：２０)で精製して、化合物７６－２(５８３mg、６７％)を得た。

【０５０１】

工程ｂ：化合物７６－２(２８７mg、０.９９mmol)および４－アミノベンズアルデヒド(１２０mg、０.９９mmol)の１,４－ジオキサン(４mL)溶液に、Cs_2CO_3(４８７mg、１.５mmol)、$Pd_2(dba)_3$(２０mg)およびXantphos(２０mg)を加えた。反応混合物を１００℃で一夜撹拌し、水で反応停止させ、ＥＡで抽出し、水および塩水で洗浄し、乾燥させ、減圧下濃縮した。粗製生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(ＭｅＯＨ：ＤＣＭ＝１：２０)で精製して、化合物７６－３(２００mg、５４％)を得た。

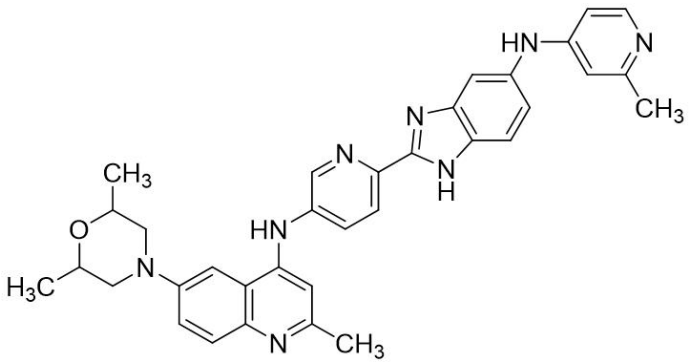
【０５０２】

工程ｃ：撹拌中の化合物７６－３(１６０mg、０.４３mmol)のＤＭＦ(３mL)溶液に、Ｎ４－(２－メチルピリジン－４－イル)ベンゼン－１,２,４－トリアミン(化合物６９－８)(９２mg、０.４３mmol)を加えた。得られた混合物を１３０℃で２時間撹拌し、分取ＨＰＬＣにより精製して、化合物７６(６－(２,６－ジメチルモルホリノ)－２－メチル－Ｎ－(４－(５－(２－メチルピリジン－４－イルアミノ)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)フェニル)キノリン－４－アミン)を黄色固体(２０mg、８.２％として得た：$C_{35}H_{35}N_7O$；５６９.７０ｇ／mol；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝５７０　[Ｍ＋Ｈ]$^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.５０分、＞９５.００％(２１４nm)。

【０５０３】

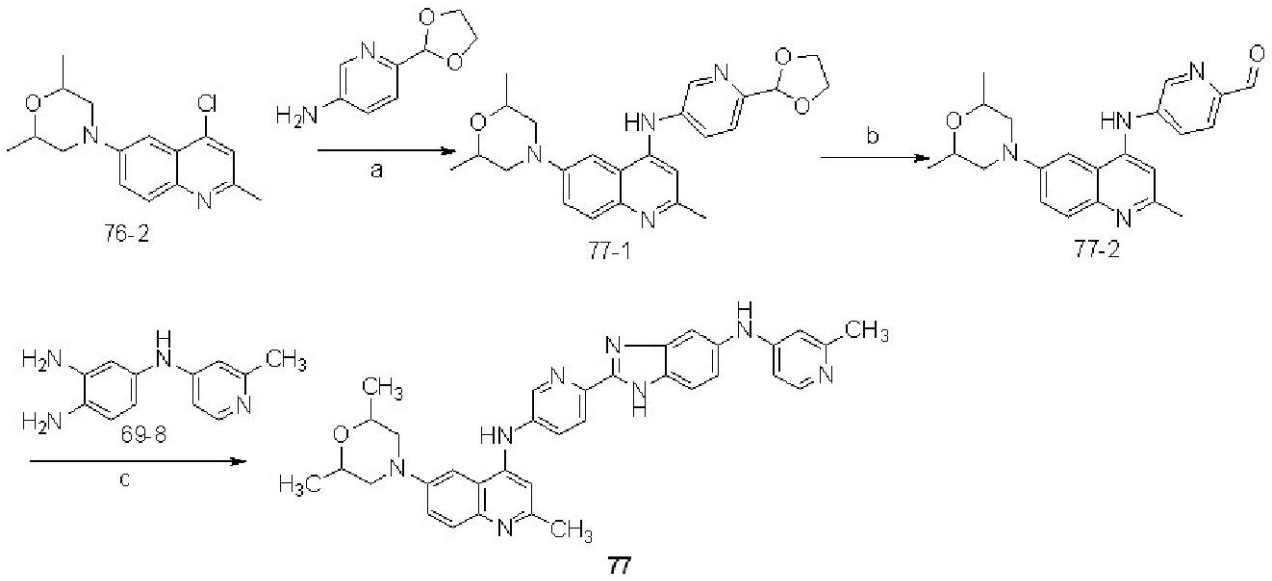
実施例７７：化合物７７(６－(２,６－ジメチルモルホリノ)－２－メチル－Ｎ－(６－(５－(２－メチルピリジン－４－イルアミノ)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)ピリジン－３－イル)キノリン－４－アミン)

【化６９４】



77

【化６９５】



スキーム７１

化合物６９－８を実施例６９に記載するものに類似する方法で合成した。化合物７６－２を実施例７６に記載するものに類似する方法で合成した。

【０５０４】

工程ａ：化合物７６－２(２８７mg、０.９９mmol)および４－アミノベンズアルデヒド(１６４mg、０.９９mmol)の１,４－ジオキサン(４mL)溶液に、Cs_2CO_3(４８７mg、１.５mmol)、$Pd_2(dba)_3$(２０mg)およびXantphos(２０mg)を加えた。反応混合物を１００℃で一夜撹拌し、水で反応停止させ、ＥＡで抽出し、水および塩水で洗浄し、乾燥させ、減圧下濃縮した。粗製生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(ＭｅＯＨ：ＤＣＭ＝１：２０)で精製して、化合物７７－１(２２８mg、５５％)を得た。

【０５０５】

工程ｂ：撹拌中の化合物７７－１(２２８mg、０.５４mmol)のＤＣＭ(３mL)溶液に、ＨＣＯＯＨ(１mL)を加えた。得られた混合物を４０℃で２時間撹拌し、$NaHCO_3$で反応停止させ、ＤＣＭで抽出し、乾燥させ、濃縮して、化合物７７－２(１８２mg、９０％)を油状物として得た。

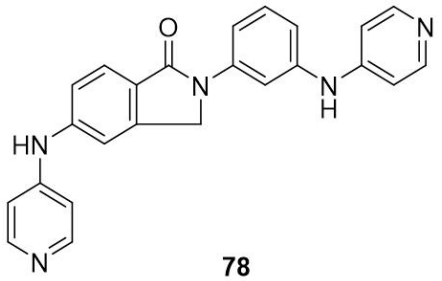
【０５０６】

工程ｃ：撹拌中の化合物７７－２(１６１mg、０.４３mmol)のＤＭＦ(３mL)溶液に、Ｎ４－(２－メチルピリジン－４－イル)ベンゼン－１,２,４－トリアミン(化合物６９－８)(９２mg、０.４３mmol)を加えた。得られた混合物を１３０℃で２時間撹拌し、分取ＨＰＬＣにより精製して、化合物７７(６－(２,６－ジメチルモルホリノ)－２－メチル－Ｎ－(６－(５－(２－メチルピリジン－４－イルアミノ)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)ピリジン－３－イル)キノリン－４－アミン)を黄色固体(２１mg、８.５％として得た：$C_{34}H_{34}N_8O$；５７０.６９ｇ／mol；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝５７１　$[M+H]^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.５０分、＞９５.００％(２１４nm)。

【０５０７】

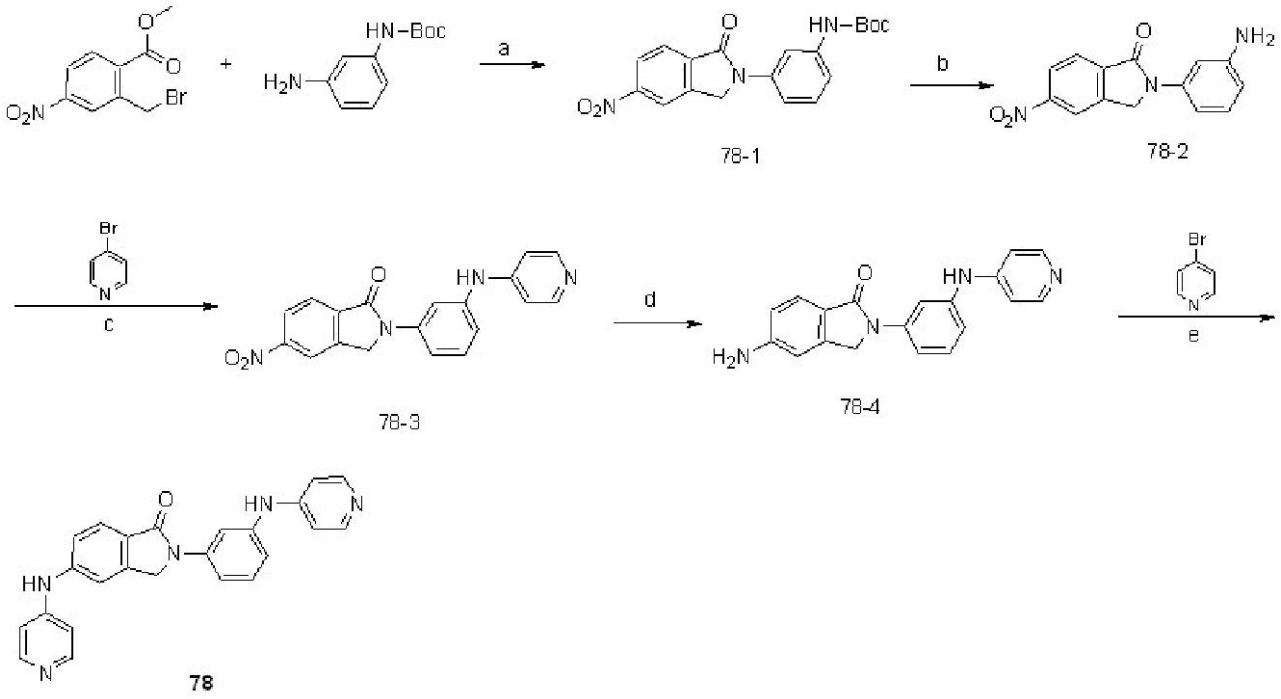
実施例７８：化合物７８(５－(ピリジン－４－イルアミノ)－２－(３－(ピリジン－４－イルアミノ)フェニル)イソインドリン－１－オン)

【化６９６】



78

【化６９７】



スキーム７２

工程ａ：撹拌中のメチル２－(ブロモメチル)－４－ニトロベンゾエート(１５ｇ、５５mol)のＭｅＯＨ(２００mL)中の混合物に、ｔｅｒｔ－ブチル(３－アミノフェニル)カルバメート(１２.６ｇ、６０.５mol)およびＴＥＡ(１２.２ｇ、１２１mol)を窒素雰囲気下加えた。得られた混合物を８０℃で１６時間撹拌し、次いで濾過して、化合物７８－１(１２.２ｇ、６０％)を黄色固体として得た。

【０５０８】

工程ｂ：化合物７８－１(１２.２ｇ、３３mmol)のジオキサン塩酸塩(１０００mL、４M)中の混合物を室温で４時間撹拌した。合わせた有機相を濃縮して、化合物７８－２を白色固体(８.４ｇ、９５％)として得た。

【０５０９】

工程ｃ：化合物７８－２(８.４ｇ、３１mmol)の１,４－ジオキサン(２mL)中の混合物に４－ブロモピリジン(４.８７ｇ、３１mmol)、$Pd_2(dba)_3$(９.１mg、０.０１mmol)、Xantphos(６mg、０.０１mmol)およびCs_2CO_3(１０ｇ、３１mmol)を加え、混合物を、N_2下、１００℃で１２時間撹拌した。残留物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(０～５０％ＥＡのＰＥ溶液)で精製して、化合物７８－３(９ｇ、８３.２％ｙｉｅｌｄ)を黄色固体として得た。

【０５１０】

工程ｄ：化合物７８－３(９ｇ、２６mmol)のＭｅＯＨ(１０００mL)中の混合物にＰｄ

／Ｃ(２７０ｍｇ、０.２６ｍｍｏｌ)を加え、混合物を、Ｈ$_2$下、室温で４時間撹拌した。合わせた有機相を珪藻土で濾過して、化合物７８－４を黄色固体(８.２ｇ、９９％)として得た。

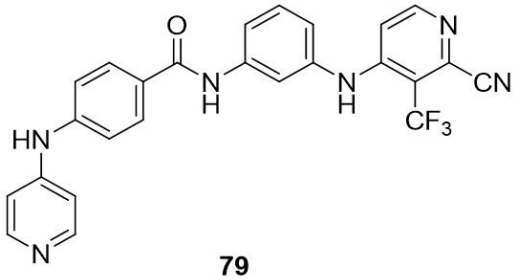
【０５１１】

工程ｅ：化合物７８－４(５０ｍｇ、０.１５８ｍｍｏｌ)の１,４－ジオキサン(２ｍＬ)中の混合物に４－ブロモピリジン(２５ｍｇ、０.１５８ｍｍｏｌ)、Ｐｄ(ＯＡｃ)$_2$(１０.６ｍｇ、０.０３ｍｍｏｌ)、Ｘａｎｔｐｈｏｓ(１８ｍｇ、０.０３ｍｍｏｌ)およびＣｓ$_2$ＣＯ$_3$(１０２ｍｇ、０.３２ｍｍｏｌ)を加え、混合物を、Ｎ$_2$下、１００℃で１２時間撹拌した。混合物を濃縮し、粗製残留物を分取ＨＰＬＣにより精製して、化合物７８(５－(ピリジン－４－イルアミノ)－２－(３－(ピリジン－４－イルアミノ)フェニル)イソインドリン－１－オン)を灰白色固体(１１ｍｇ、１７.７％として得た：Ｃ$_{24}$Ｈ$_{19}$Ｎ$_5$Ｏ；３９３.１６ｇ／ｍｏｌ；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝３９４　[Ｍ＋Ｈ]$^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.３０分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

【０５１２】

実施例７９：化合物７９(５　Ｎ－(３－(２－シアノ－３－(トリフルオロメチル)ピリジン－４－イルアミノ)フェニル)－４－(ピリジン－４－イルアミノ)ベンズアミド)

【化６９８】



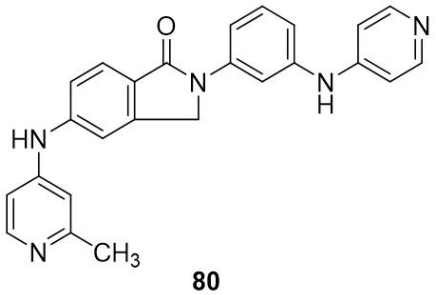
79

化合物７９を、当分野で知られる方法および／またはここに記載するものに準ずる方法で製造した。化合物７９(５－Ｎ－(３－(２－シアノ－３－(トリフルオロメチル)ピリジン－４－イルアミノ)フェニル)－４－(ピリジン－４－イルアミノ)ベンズアミド)；Ｃ$_{25}$Ｈ$_{17}$Ｆ$_3$Ｎ$_6$Ｏ；４７４.１４ｇ／ｍｏｌ；１４ｍｇ；白色固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝４７５　[Ｍ＋Ｈ]$^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.５９分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

【０５１３】

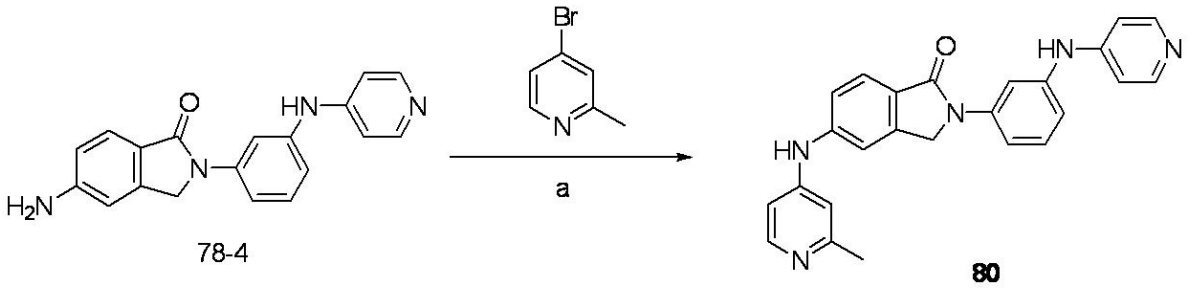
実施例８０：化合物８０(５－(２－メチルピリジン－４－イルアミノ)－２－(３－(ピリジン－４－イルアミノ)フェニル)イソインドリン－１－オン)

【化６９９】



80

【化７００】



78-4　　80

スキーム７３

化合物７８－４を実施例７８に記載するものに類似する方法で合成した。

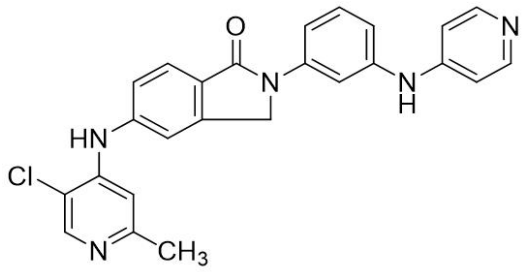
【０５１４】

工程ａ：化合物７８－４(５０mg、０.１５８mmol)の１,４－ジオキサン(２mL)中の混合物に４－ブロモ－２－メチルピリジン(２７mg、０.１５８mmol)、Ｐｄ(ＯＡｃ)$_2$(１０.６mg、０.０３mmol)、Xantphos(１８mg、０.０３mmol)およびＣｓ$_2$ＣＯ$_3$(１００mg、０.３１mmol)を加え、混合物を、Ｎ$_2$下、１００℃で１２時間撹拌した。混合物を濃縮し、粗製残留物を分取ＨＰＬＣにより精製して、化合物８０(５－(２－メチルピリジン－４－イルアミノ)－２－(３－(ピリジン－４－イルアミノ)フェニル)イソインドリン－１－オン)を白色固体(２０mg、３１％として得た：$C_{25}H_{21}N_5O$；４０７.４７ｇ／mol；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝４０７.９　[Ｍ＋Ｈ]$^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.３４分、＞９５.００％(２１４nm)。

【０５１５】

実施例８１：化合物８１(５－(５－クロロ－２－メチルピリジン－４－イルアミノ)－２－(３－(ピリジン－４－イルアミノ)フェニル)イソインドリン－１－オン)

【化７０１】



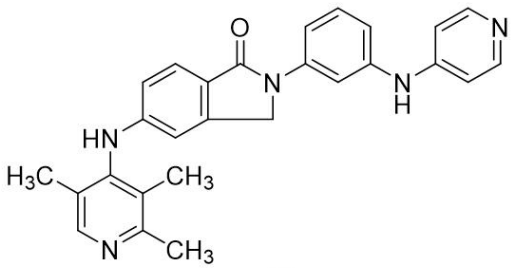
81

化合物８１を、当分野で知られる方法および／またはここに記載するものに準ずる方法で製造した。化合物８１(５－(５－クロロ－２－メチルピリジン－４－イルアミノ)－２－(３－(ピリジン－４－イルアミノ)フェニル)イソインドリン－１－オン)；$C_{25}H_{20}ClN_5O$；４４１.９１ｇ／mol；１１mg；白色固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝４４２　[Ｍ＋Ｈ]$^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.４７分、＞９５.００％(２１４nm)。

【０５１６】

実施例８２：化合物８２(２－(３－(ピリジン－４－イルアミノ)フェニル)－５－(２,３,５－トリメチルピリジン－４－イルアミノ)イソインドリン－１－オン)

【化７０２】



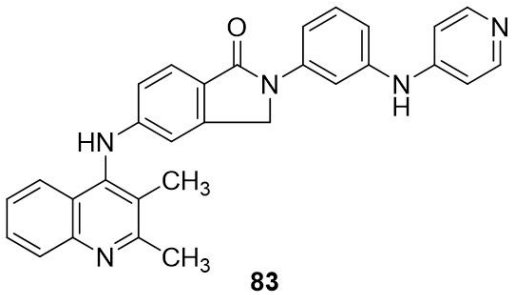
82

化合物８２を、当分野で知られる方法および／またはここに記載するものに準ずる方法で製造した。化合物８２(２－(３－(ピリジン－４－イルアミノ)フェニル)－５－(２,３,５－トリメチルピリジン－４－イルアミノ)イソインドリン－１－オン)；$C_{27}H_{25}N_5O$；４３５.５２ｇ／ｍｏｌ；１１ｍｇ；白色固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝４３６　[Ｍ＋Ｈ]$^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.４４分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

【０５１７】

実施例８３：化合物８３(５－(２,３－ジメチルキノリン－４－イルアミノ)－２－(３－(ピリジン－４－イルアミノ)フェニル)イソインドリン－１－オン)

【化７０３】



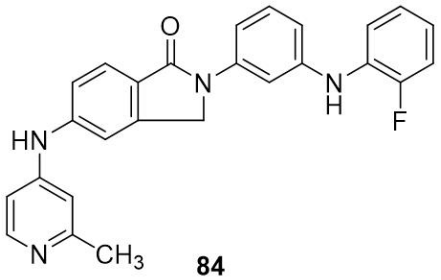
83

化合物８３を、当分野で知られる方法および／またはここに記載するものに準ずる方法で製造した。化合物８３(５－(２,３－ジメチルキノリン－４－イルアミノ)－２－(３－(ピリジン－４－イルアミノ)フェニル)イソインドリン－１－オン)；$C_{30}H_{25}N_5O$；４７１.５５ｇ／ｍｏｌ；１２ｍｇ；白色固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝４７２　[Ｍ＋Ｈ]$^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.８３分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

【０５１８】

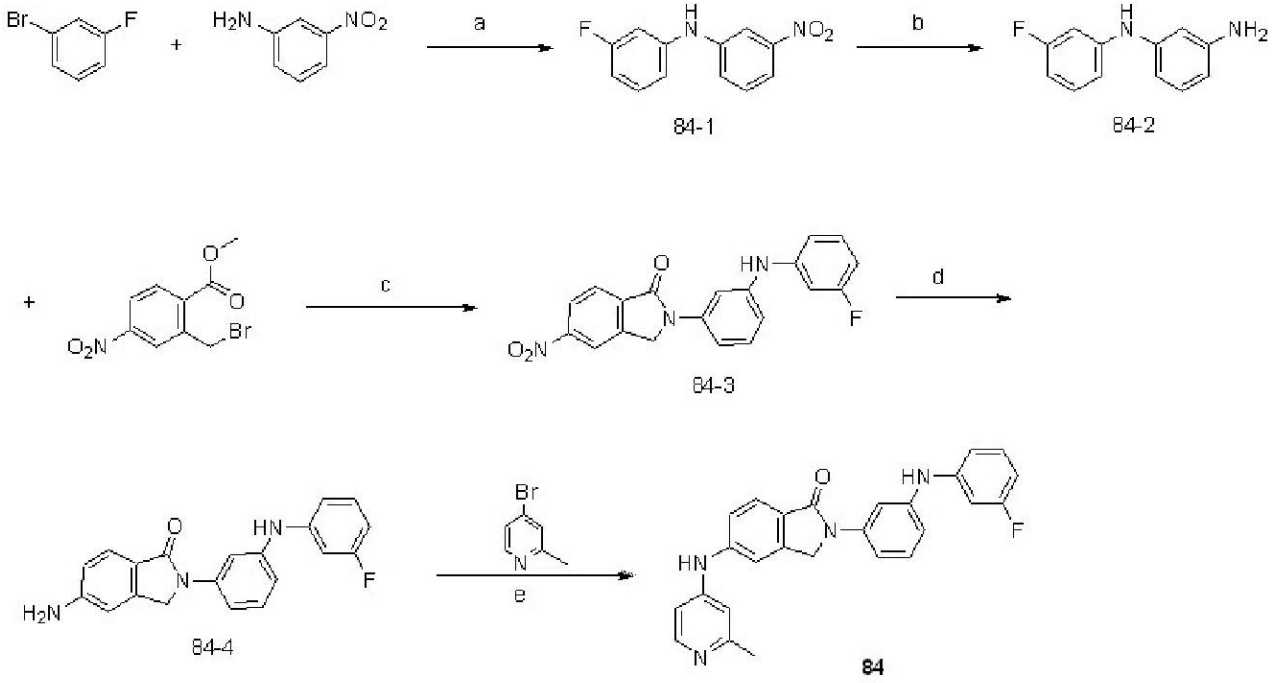
実施例８４：化合物８４(２－(３－(３－フルオロフェニルアミノ)フェニル)－５－(２－メチルピリジン－４－イルアミノ)イソインドリン－１－オン)

【化７０４】



84

【化７０５】



スキーム７４

工程ａ：１－ブロモ－３－フルオロベンゼン(１.７４mg、１０mmol)、Cs_2CO_3(６.５ｇ、２０mmol)およびXantphos(５７８ｇ、mmol)の混合物に、$Pd(OAc)_3$(２２４mg、１mmol)の乾燥ジオキサン(３０mL)溶液、続いて３－ニトロアニリン(１.３８ｇ、１０mmol)を加えた。混合物を１００℃で８時間撹拌し、次いで水(８０mL)で希釈し、濾過した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ＥＡ：ＰＥ＝１：３)で精製して、化合物８４－１を固体(１.８ｇ、７７.５％)として得た。

【０５１９】

工程ｂ：化合物８４－１(１.８ｇ、７.７mmol)およびＰｄ／Ｃ(３００mg)のＭｅＯＨ(３０mL)溶液を室温で２時間撹拌した。反応物を濾過し、減圧下濃縮して、化合物８４－２(１.３ｇ、８３％)を得た。

【０５２０】

工程ｃ：化合物８４－２(５０５mg、２.５mmol)、メチル２－(ブロモメチル)－４－ニトロベンゾエート(６８３mg、２.５mmol)およびピリジン(２５７mg、３.２５mmol)のＥｔＯＨ(１０mL)中の混合物を８０℃で１６時間撹拌した。反応物を濾過して、化合物８４－３を固体(６００mg、６６.１％)として得た。

【０５２１】

工程ｄ：化合物８４－３(６００mg、７.７mmol)およびＰｄ／Ｃ(３００mg)のＴＨＦ(１５mL)およびＭｅＣＮ(１５mL)溶液を室温で２時間撹拌した。反応物を濾過し、減圧下濃縮して、化合物８４－４(５００ｇ、９０％)を得た。

【０５２２】

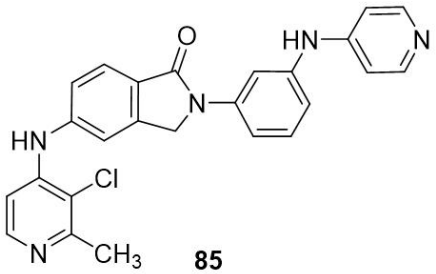
工程ｅ：化合物８４－４(１００mg、０.３mmol)、Cs_2CO_3(１９５mg、０.６mmol)およびXantphos(３５mg、０.０６mmol)の混合物に、$Pd(OAc)_3$(１４mg、０.０６mmol)の乾燥ジオキサン(８mL)溶液、続いて４－ブロモ－２－メチルピリジン(５２mg、０.３mmol)を加えた。混合物を１００℃で４時間撹拌し、次いで水(２０mL)で希釈した。反応物を濾過し、分取ＨＰＬＣにより精製して、化合物８４(２－(３－(３－フルオロフェニルアミノ)フェニル)－５－(２－メチルピリジン－４－イルアミノ)イソインドリン－１－オン)を白色固体(２６mg、１９.８％として得た：$C_{26}H_{21}FN_4O$；４２４.４７ｇ／mol；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝４２５　$[M+H]^+$；ＬＣＭＳ

ＲＴ＝１.７０分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

【０５２３】

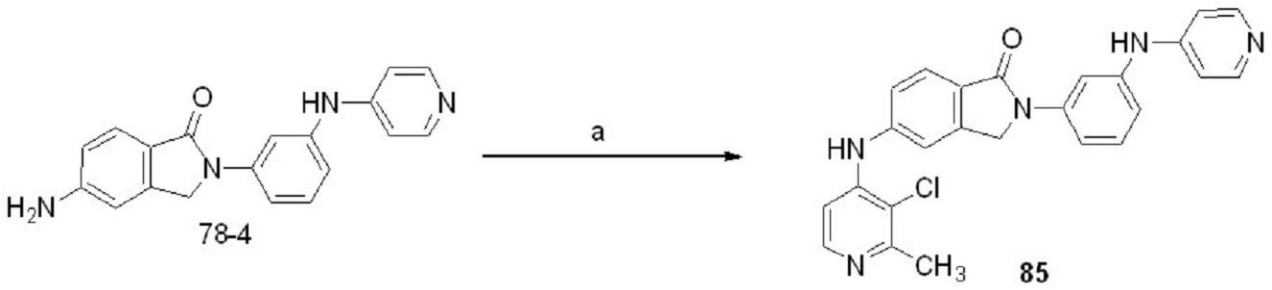
実施例８５：化合物８５(５－(３－クロロ－２－メチルピリジン－４－イルアミノ)－２－(３－(ピリジン－４－イルアミノ)フェニル)イソインドリン－１－オン)

【化７０６】



85

【化７０７】



78-4

スキーム７５

化合物７８－４を実施例７８に記載するものに類似する方法で合成した。

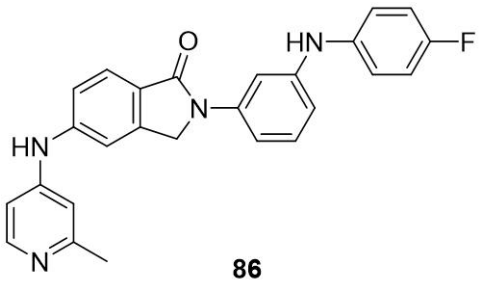
【０５２４】

工程ａ：化合物７８－４(５０mg、０.１５８mmol)の１,４－ジオキサン(２mL)中の混合物に４－ブロモ－３－クロロ－２－メチルピリジン(３２mg、０.１５８mmol)、Ｐｄ(ＯＡｃ)$_2$(１０.６mg、０.０３mmol)、Xantphos(１８mg、０.０３mmol)およびＣｓ$_2$ＣＯ$_3$(１００mg、０.３１mmol)を加え、混合物を、Ｎ$_2$下、１００℃で１２時間撹拌した。混合物を濃縮し、粗製残留物を分取ＨＰＬＣにより精製して、化合物８５(５－(３－クロロ－２－メチルピリジン－４－イルアミノ)－２－(３－(ピリジン－４－イルアミノ)フェニル)イソインドリン－１－オン)を白色固体(１３mg、１８.６％として得た：Ｃ$_{25}$Ｈ$_{20}$ＣｌＮ$_5$Ｏ；４４１.９１ｇ／ｍｏｌ；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝４４２　[Ｍ＋Ｈ]$^+$；ＲＴ＝１.６６分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

【０５２５】

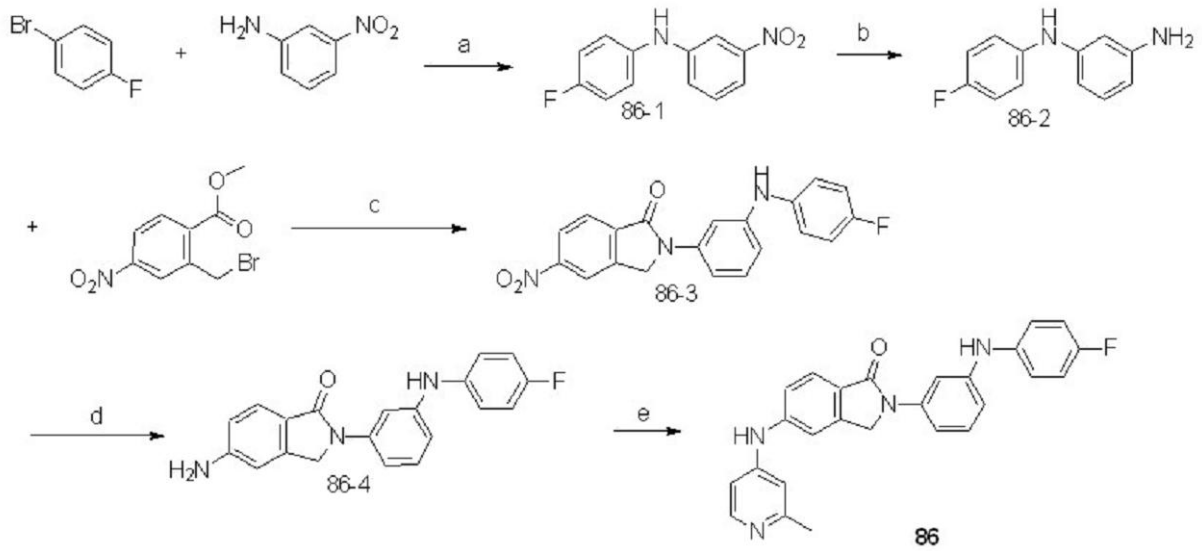
実施例８６：化合物８６(２－(３－(４－フルオロフェニルアミノ)フェニル)－５－(２－メチルピリジン－４－イルアミノ)イソインドリン－１－オン)

【化７０８】



86

【化７０９】



スキーム７６

工程ａ：１－ブロモ－４－フルオロベンゼン(１.７４mg、１０mmol)、Cs_2CO_3(６.５ｇ、２０mmol)およびXantphos(５７８ｇ)の混合物に、Ｐｄ(ＯＡｃ)$_3$(２２４mg、１mmol)の乾燥ジオキサン(３０mL)続いて３－ニトロアニリン(１.３８ｇ溶液、１０mmol)を加えた。混合物を１００℃で８時間撹拌し、次いで水(８０mL)で希釈した。反応物を濾過し、残留物をシリカゲルカラム(ＥＡ：ＰＥ＝１：３)で精製して、化合物８６－１を固体(１.７ｇ、７３.２％)として得た。

【０５２６】

工程ｂ：化合物８６－１(１.７ｇ、７.７mmol)およびＰｄ／Ｃ(３００mg)のＭｅＯＨ(３０mL)溶液を室温で２時間撹拌した。反応物を濾過し、減圧下濃縮して、化合物８６－２(１.２ｇ、８１％)を得た。

【０５２７】

工程ｃ：化合物８６－２(５０５mg、２.５mmol)、メチル２－(ブロモメチル)－４－ニトロベンゾエート(６８３mg、２.５mmol)およびピリジン(２５７mg、３.２５mmol)のＥｔＯＨ(１０mL)中の混合物を８０℃で１６時間撹拌した。反応物を濾過して、化合物８６－３を固体(６００mg、６６.１％)として得た。

【０５２８】

工程ｄ：化合物８６－３(６００mg、７.７mmol)およびＰｄ／Ｃ(３００mg)のＴＨＦ(１５mL)およびＭｅＣＮ(１５mL)溶液を室温で２時間撹拌した。反応物を濾過し、減圧下濃縮して、化合物８６－４(５００ｇ、９０％)を得た。

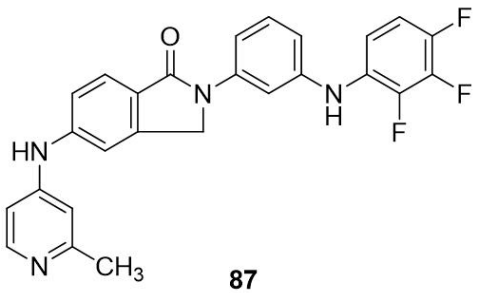
【０５２９】

工程ｅ：化合物８６－４(１００mg、０.３mmol)、Cs_2CO_3(１９５mg、０.６mmol)およびXantphos(３５mg、０.０６mmol)の混合物に、Ｐｄ(ＯＡｃ)$_3$(１４mg、０.０６mmol)の乾燥ジオキサン(８mL)溶液、続いて４－ブロモ－２－メチルピリジン(５２mg、０.３mmol)を加えた。混合物を１００℃で４時間撹拌し、次いで水(２０mL)で希釈した。反応物を濾過し、分取ＨＰＬＣにより精製して、化合物８６(２－(３－(４－フルオロフェニルアミノ)フェニル)－５－(２－メチルピリジン－４－イルアミノ)イソインドリン－１－オン)を灰白色固体(２３mg、１８.１％として得た：$C_{26}H_{21}FN_4O$；４２４.４７ｇ／mol；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝４２５　$[M+H]^+$；ＲＴ＝１.７０分、＞９５.００％(２１４nm)。

【０５３０】

実施例８７：化合物８７(５－(２－メチルピリジン－４－イルアミノ)－２－(３－(２,３,４－トリフルオロフェニルアミノ)フェニル)イソインドリン－１－オン)

【化７１０】



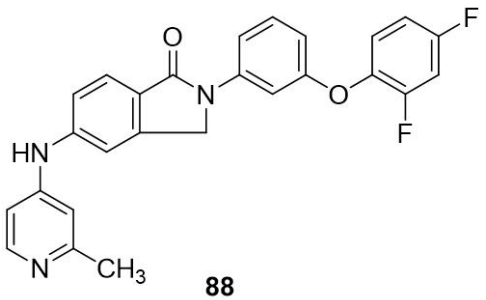
87

化合物８７を、当分野で知られる方法および／またはここに記載するものに準ずる方法で製造した。化合物８７(５－(２－メチルピリジン－４－イルアミノ)－２－(３－(２,３,４－トリフルオロフェニルアミノ)フェニル)イソインドリン－１－オン)；$C_{26}H_{19}F_3N_4O$；４６０.４５ｇ／ｍｏｌ；１１ｍｇ；白色固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝４６１　[Ｍ＋Ｈ]$^+$；ＲＴ＝１.７２分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

【０５３１】

実施例８８：化合物８８(２－(３－(２,４－ジフルオロフェノキシ)フェニル)－５－(２－メチルピリジン－４－イルアミノ)イソインドリン－１－オン)

【化７１１】



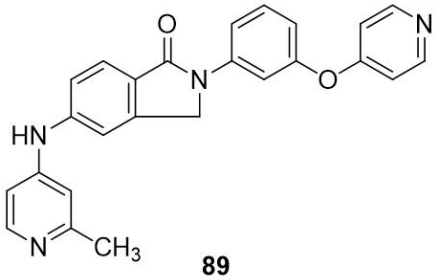
88

化合物８８を、当分野で知られる方法および／またはここに記載するものに準ずる方法で製造した。化合物８８(２－(３－(２,４－ジフルオロフェノキシ)フェニル)－５－(２－メチルピリジン－４－イルアミノ)イソインドリン－１－オン)；$C_{26}H_{19}F_2N_3O_2$；４４３.４４ｇ／ｍｏｌ；１３ｍｇ；灰白色固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝４４４　[Ｍ＋Ｈ]$^+$；ＲＴ＝１.７６分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

【０５３２】

実施例８９：化合物８９(５－(２－メチルピリジン－４－イルアミノ)－２－(３－(ピリジン－４－イルオキシ)フェニル)イソインドリン－１－オン)

【化７１２】



89

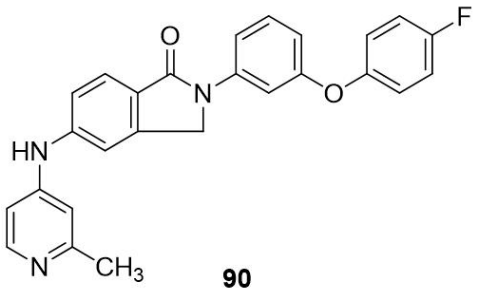
化合物８９を、当分野で知られる方法および／またはここに記載するものに準ずる方法で製造した。化合物８９(５－(２－メチルピリジン－４－イルアミノ)－２－(３－(ピリジン－４－イルオキシ)フェニル)イソインドリン－１－オン)；$C_{25}H_{20}N_4O_2$；４０８.４５ｇ／ｍｏｌ；１４ｍｇ；灰白色固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝４０９　[Ｍ＋

Ｈ]$^{+}$；ＲＴ＝１.２２分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

【０５３３】

実施例９０：化合物９０(２－(３－(４－フルオロフェノキシ)フェニル)－５－(２－メチルピリジン－４－イルアミノ)イソインドリン－１－オン)

【化７１３】



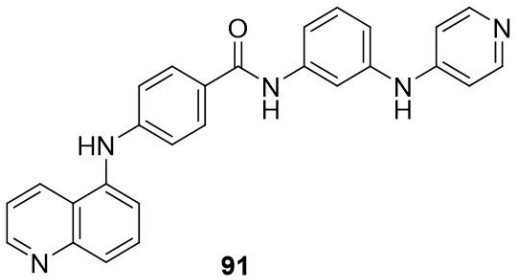
90

化合物９０を、当分野で知られる方法および／またはここに記載するものに準ずる方法で製造した。化合物９０(２－(３－(４－フルオロフェノキシ)フェニル)－５－(２－メチルピリジン－４－イルアミノ)イソインドリン－１－オン)；$C_{26}H_{20}FN_3O_2$；４２５.４５ｇ／ｍｏｌ；１１ｍｇ；黄色固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝４２６　[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$；ＲＴ＝１.７６分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

【０５３４】

実施例９１：化合物９１(Ｎ－(３－(ピリジン－４－イルアミノ)フェニル)－４－(キノリン－５－イルアミノ)ベンズアミド)

【化７１４】



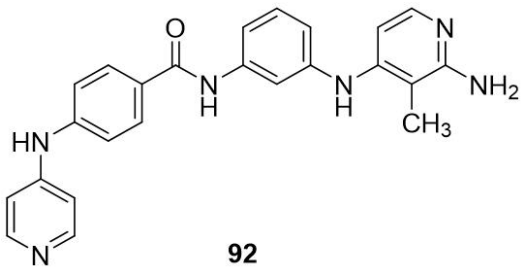
91

化合物９１を、当分野で知られる方法および／またはここに記載するものに準ずる方法で製造した。化合物９１(Ｎ－(３－(ピリジン－４－イルアミノ)フェニル)－４－(キノリン－５－イルアミノ)ベンズアミド)；$C_{27}H_{21}N_5O$；４３１.４９ｇ／ｍｏｌ；１１ｍｇ；黄色固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝４３２　[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$；ＲＴ＝１.４８分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

【０５３５】

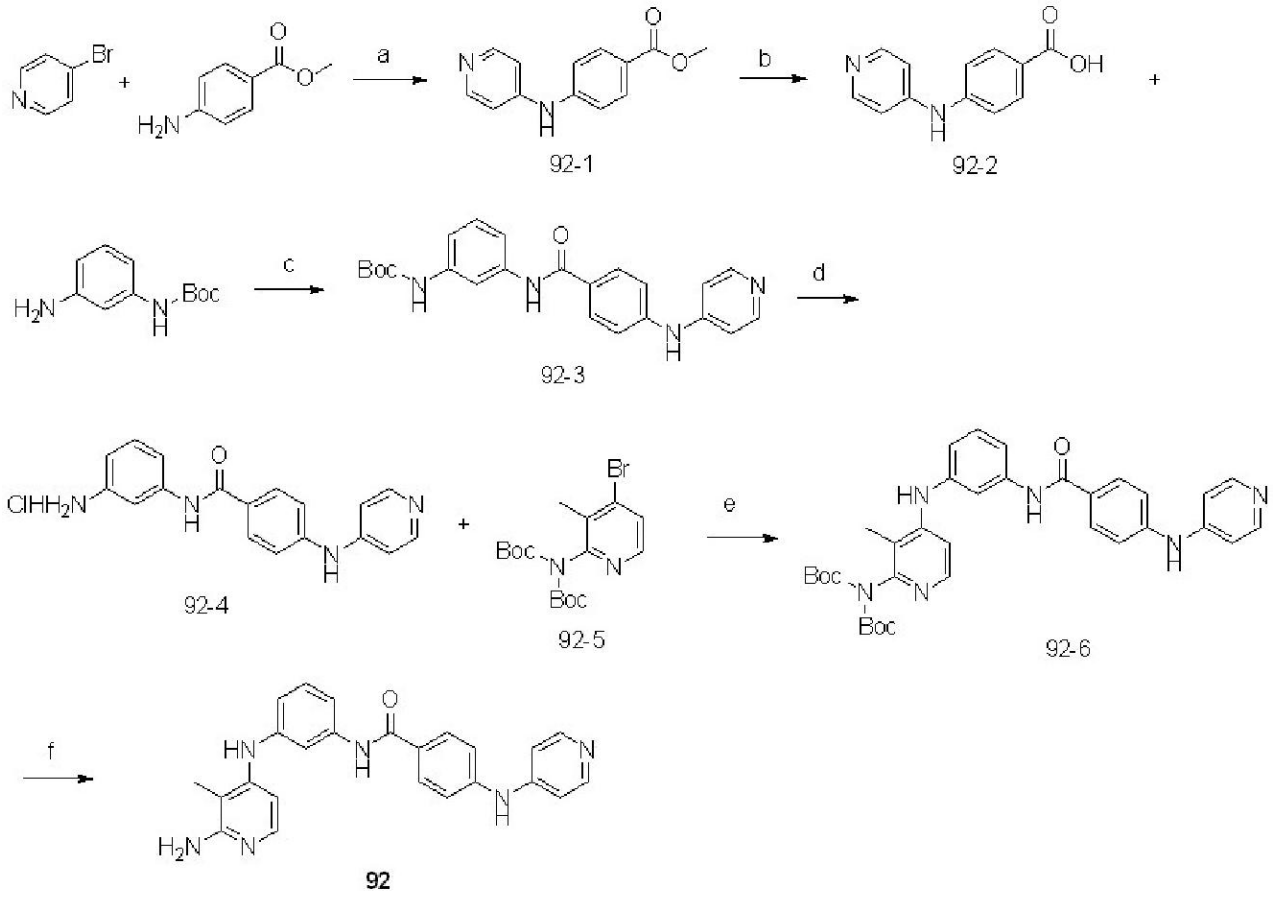
実施例９２：化合物９２(Ｎ－(３－(２－アミノ－３－メチルピリジン－４－イルアミノ)フェニル)－４－(ピリジン－４－イルアミノ)ベンズアミド)

【化７１５】



92

【化７１６】



スキーム７７

工程ａ：４－ブロモピリジン(１.７５ｇ、１０mmol)、Cs_2CO_3(6.5ｇ、２０mmol)およびXantphos(５７８mg、１mmol)の混合物に、Ｐｄ(ＯＡｃ)$_3$(２２４mg、１mmol)の乾燥ジオキサン(５０mL)溶液、続いてメチル４－アミノベンゾエート(１.５１mg、１０mmol)を加えた。混合物を１００℃で４時間撹拌した。反応物を水(１００mL)で希釈し、ＥＡ(３×５０mL)で抽出した。合わせた有機層を塩水(１００mL)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ＥＡ：ＰＥ＝１：４)で精製して、化合物９２－１を固体(１.８ｇ、７８.９％)として得た。

【０５３６】

工程ｂ：化合物９２－１(１.８ｇ、７.８mmol)、ＮａＯＨ(１.２６ｇ、３１.５mmol)のＭｅＯＨ(２０mL)および水(５mL)中の混合物を室温で１６時間撹拌した。反応物を濃縮した。残留物を水(２０mL)で希釈し、２Ｎ　ＨＣｌでｐＨ３～４に塩基性化した。反応物を濾過して、化合物９２－２(１.５０ｇ、９０％)を得た。

【０５３７】

工程ｃ：化合物９２－２(６４２mg、３mmol)の溶液に、ＤＭＡＰ(５４９mg、４.５mmol)およびＥＤＣＩ(８５９mg、４.５mmol)のＤＭＦ(１５mL)溶液、続いてｔｅｒｔ－ブチル(３－アミノフェニル)カルバメート(６２４mg、３mmol)を加えた。混合物を室温で１６時間撹拌した。反応物を水(５０mL)で希釈し、ＥＡ(３×３０mL)で抽出した。合わせた有機層を塩水(２０mL)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ＥＡ：ＰＥ＝１：３)で精製して、化合物９２－３を固体(９０９mg、７５％)として得た。

【０５３８】

工程ｄ：化合物９２－３(９０９mg、２.２５mmol)のＭｅＯＨ(２０mL)溶液に、ジオ

キサン／ＨＣｌ(４Ｍ、１０mL)を加えた。混合物を室温で３時間撹拌し、濃縮して、化合物９２－４(６２０mg、８１％)を得た。

【０５３９】

工程ｅ：化合物９２－４(８５mg、０.２５mmol)、Cs_2CO_3(１６３mg、０.５mmol)およびXantphos(２９mg、０.０５mmol)の混合物に、Ｐｄ(ＯＡｃ)$_3$(１２mg、０.０５mmol)の乾燥ジオキサン(８mL)溶液、続いて化合物９２－５(９６mg、０.２５mmol)を加えた。混合物を１００℃で４時間撹拌した。反応物を水(２０mL)で希釈し、濾過して、化合物９２－６(１５０mg、１００％)を得た。

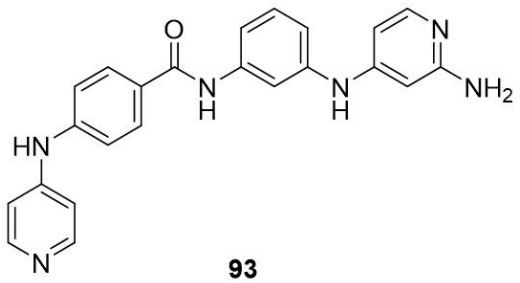
【０５４０】

工程ｆ：化合物９２－６(１５０mg)のＤＣＭ(５mL)溶液に、ＴＦＡ(３mL)を加えた。混合物を室温で３時間撹拌し、濃縮し、残留物を分取ＨＰＬＣにより精製して、化合物９２(Ｎ－(３－(２－アミノ－３－メチルピリジン－４－イルアミノ)フェニル)－４－(ピリジン－４－イルアミノ)ベンズアミド)を白色固体(１５mg、１５％として得た：$C_{24}H_{22}N_6O$；４１０.４７ｇ／mol；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝４１１　$[M+H]^+$；ＲＴ＝１.４５分、＞９５.００％(２１４nm)。

【０５４１】

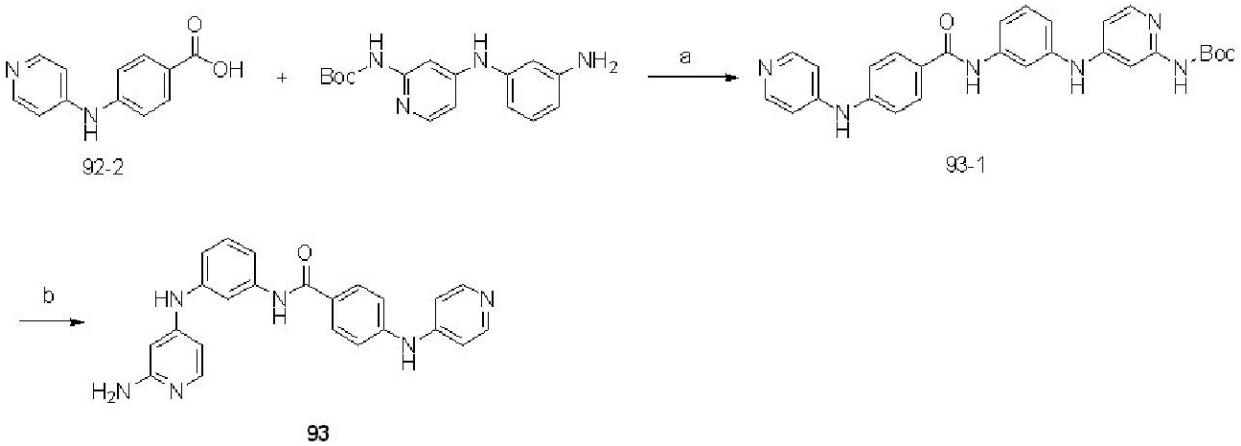
実施例９３：化合物９３(Ｎ－(３－(２－アミノピリジン－４－イルアミノ)フェニル)－４－(ピリジン－４－イルアミノ)ベンズアミド)

【化７１７】



93

【化７１８】



スキーム７８

化合物９２－２を実施例９２に記載するものに類似する方法で合成した。

【０５４２】

工程ａ：化合物９２－２(１０７mg、０.５mmol)、ＤＭＡＰ(９１mg、０.７５mmol)およびＥＤＣＩ(９５.５mg、０.７５mmol)のＤＭＦ(５mL)溶液に、ｔｅｒｔ－ブチル(４－((３－アミノフェニル)アミノ)ピリジン－２－イル)カルバメート(１５０mg、０.５mmol)を加えた。混合物を室温で２時間撹拌した。反応物を水(２０mL)で希釈し、ＥＡ(３×２０mL)で抽出した。合わせた有機層を塩水(２０mL)で洗浄し、Na_2SO_4で乾

燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ＥＡ：ＰＥ＝１：３)で精製して、化合物９３－１を固体(１５０mg、６０％)として得た。

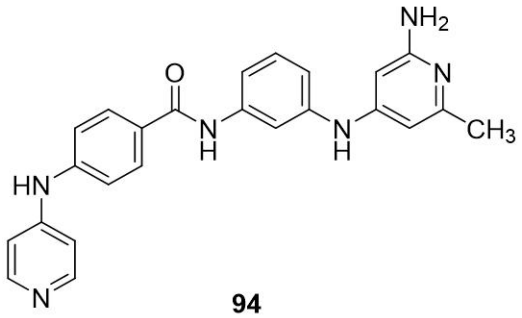
【０５４３】

工程ｂ：化合物９３－１(１５０mg)のＤＣＭ(５mL)溶液に、ＴＦＡ(３mL)を加えた。混合物を室温で３時間撹拌し、濃縮し、残留物を分取ＨＰＬＣにより精製して、化合物９３(Ｎ－(３－(２－アミノピリジン－４－イルアミノ)フェニル)－４－(ピリジン－４－イルアミノ)ベンズアミド)を白色固体(１５mg、１５％として得た：$C_{23}H_{20}N_6O$；３９６.４４ｇ／mol；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝３９７　[Ｍ＋Ｈ]$^+$；ＲＴ＝１.４４分、＞９５.００％(２１４nm)。

【０５４４】

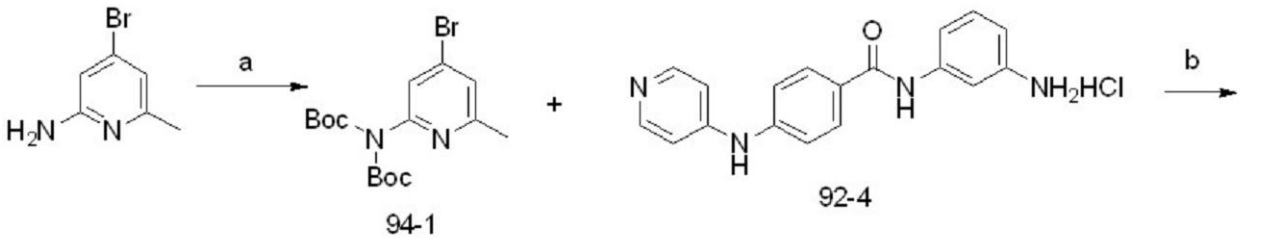
実施例９４：化合物９４(Ｎ－(３－(２－アミノ－６－メチルピリジン－４－イルアミノ)フェニル)－４－(ピリジン－４－イルアミノ)ベンズアミド)

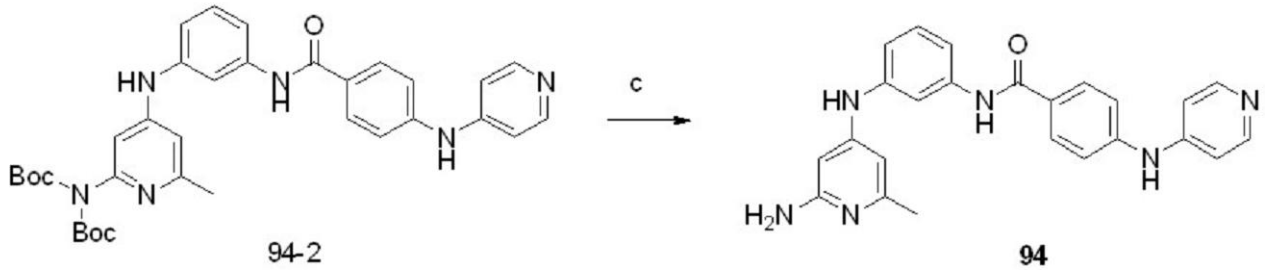
【化７１９】



94

【化７２０】





スキーム７９

化合物９２－４を実施例９２に記載するものに類似する方法で合成した。

【０５４５】

工程ａ：４－ブロモ－６－メチルピリジン－２－アミン(５５８mg、３mmol)、二炭酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル(１.９６ｇ、９mmol)およびＴＥＡ(９０９mg、９mmol)のＴＨＦ(１０mL)溶液を室温で一夜撹拌した。反応物を濾過し、水(３０mL)に注加し、ＥＡ(３×３０mL)を使用して抽出した。有機層を合わせ、塩水(５０mL)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ＰＥ：ＥＡ＝１０：１)で精製して、化合物９４－１(８００mg、６９％)を得た。

【０５４６】

工程ｂ：化合物９２－４(８５mg、０.２５mmol)、Cs_2CO_3(１６３mg、０.５mm

ol)およびXantphos(２９ｍｇ、０.０５ｍｍｏｌ)の混合物に、Ｐｄ(ＯＡｃ)$_3$(１２ｍｇ、０.０５ｍｍｏｌ)の乾燥ジオキサン(８ｍＬ)溶液、続いて化合物９４－１(９６ｍｇ、０.２５ｍｍｏｌ)を加えた。混合物を１００℃で４時間撹拌し、次いで水(１０ｍＬ)で希釈した。反応物を濾過して、化合物９４－２(１５０ｍｇ、１００％)を得た。

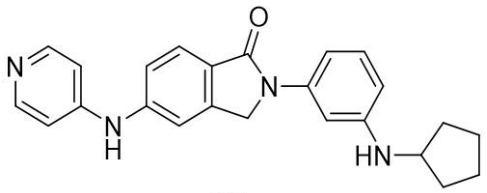
【０５４７】

工程ｃ：化合物９４－２(１５０ｍｇ)のＤＣＭ(６ｍＬ)溶液に、ＴＦＡ(３ｍＬ)を加えた。混合物を室温で３時間撹拌し、濃縮し、残留物を分取ＨＰＬＣにより精製して、化合物９４(Ｎ－(３－(２－アミノ－６－メチルピリジン－４－イルアミノ)フェニル)－４－(ピリジン－４－イルアミノ)ベンズアミド)を白色固体(１４ｍｇ、１３％として得た：$C_{24}H_{22}N_6O$；４１０.４７ｇ／ｍｏｌ；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝４１１　$[M+H]^+$；ＲＴ＝１.５４分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

【０５４８】

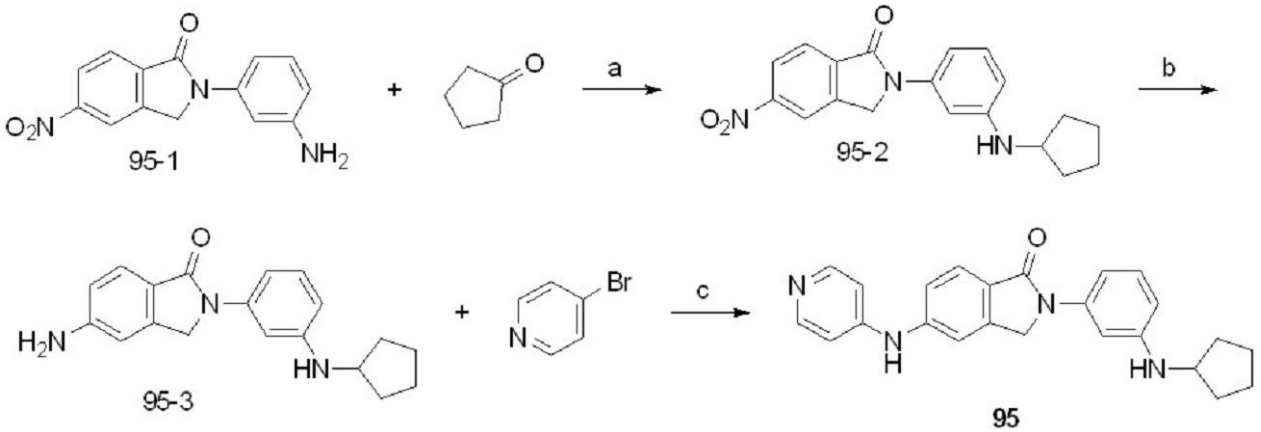
実施例９５：化合物９５(２－(３－(シクロペンチルアミノ)フェニル)－５－(ピリジン－４－イルアミノ)イソインドリン－１－オン)

【化７２１】



95

【化７２２】



スキーム８０

工程ａ：化合物９５－１(４０３ｍｇ、１.５ｍｍｏｌ)およびシクロペンタノン(５０４ｍｇ、６ｍｍｏｌ)のＤＣＥ(１５ｍＬ)溶液を室温で３０分間撹拌し、次いでナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(９５４ｍｇ、４.５ｍｍｏｌ)を加えた。反応物を濾過し、水(５０ｍＬ)に注加し、ＤＣＭ(３×３０ｍＬ)を使用して抽出した。合わせた有機層を塩水(５０ｍＬ)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ＰＥ：ＥＡ＝３：１)で精製して、化合物９５－２(３００ｍｇ、５９％)を得た。

【０５４９】

工程ｂ：化合物９５－２(３００ｍｇ、０.８９ｍｍｏｌ)およびＰｄ／Ｃ(１００ｍｇ)のＴＨＦ(１０ｍＬ)およびＭｅＣＮ(１０ｍＬ)溶液を室温で２時間撹拌した。反応物を濾過し、減圧下濃縮して、化合物９５－３(２００ｍｇ、７３.％)を得た。

【０５５０】

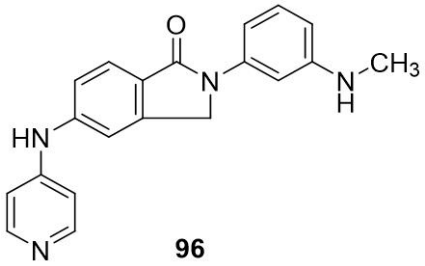
工程ｃ：化合物９５－３(７６ｍｇ、０.２５ｍｍｏｌ)、Cs_2CO_3(１６３ｍｇ、０.５ｍｍ

ol)およびXantphos(２９ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ)の混合物に、Ｐｄ(ＯＡｃ)$_3$(１２ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ)の乾燥ジオキサン(８ｍＬ)溶液、続いて４－ブロモピリジン(４０ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ)を加えた。混合物を１００℃で４時間撹拌し、次いで水(１０ｍＬ)で希釈し、濾過した。残留物を分取ＨＰＬＣにより精製して、化合物９５(２－(３－(シクロペンチルアミノ)フェニル)－５－(ピリジン－４－イルアミノ)イソインドリン－１－オン)を白色固体(１５ｍｇ、１５％として得た：$C_{24}H_{24}N_4O$；３８４．４７ｇ／ｍｏｌ；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝３８５　[Ｍ＋Ｈ]$^+$；ＲＴ＝１．６７分、＞９５．００％(２１４ｎｍ)。

【０５５１】

実施例９６：化合物９６(２－(３－(メチルアミノ)フェニル)－５－(ピリジン－４－イルアミノ)イソインドリン－１－オン)

【化７２３】



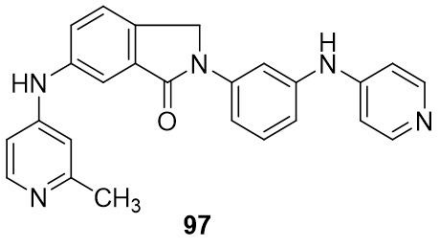
96

化合物９６を、当分野で知られる方法および／またはここに記載するものに準ずる方法で製造した。化合物９６(２－(３－(メチルアミノ)フェニル)－５－(ピリジン－４－イルアミノ)イソインドリン－１－オン)；$C_{20}H_{18}N_4O$；３３０．３８ｇ／ｍｏｌ；１４ｍｇ；白色固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝３３１　[Ｍ＋Ｈ]$^+$；ＲＴ＝１．４０分、＞９５．００％(２１４ｎｍ)。

【０５５２】

実施例９７：化合物９７(６－(２－メチルピリジン－４－イルアミノ)－２－(３－(ピリジン－４－イルアミノ)フェニル)イソインドリン－１－オン)

【化７２４】



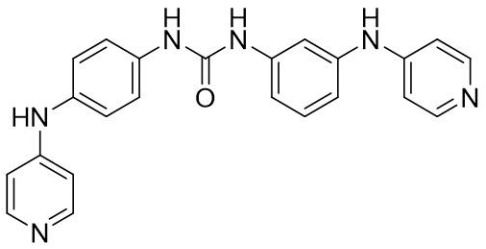
97

化合物９７を、当分野で知られる方法および／またはここに記載するものに準ずる方法で製造した。化合物９７(６－(２－メチルピリジン－４－イルアミノ)－２－(３－(ピリジン－４－イルアミノ)フェニル)イソインドリン－１－オン)；$C_{25}H_{21}N_5O$；４０７．４７ｇ／ｍｏｌ；１１ｍｇ；白色固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝４０８　[Ｍ＋Ｈ]$^+$；ＲＴ＝１．４３分、＞９５．００％(２１４ｎｍ)。

【０５５３】

実施例９８：化合物９８(１－(３－(ピリジン－４－イルアミノ)フェニル)－３－(４－(ピリジン－４－イルアミノ)フェニル)尿素)

【化７２５】



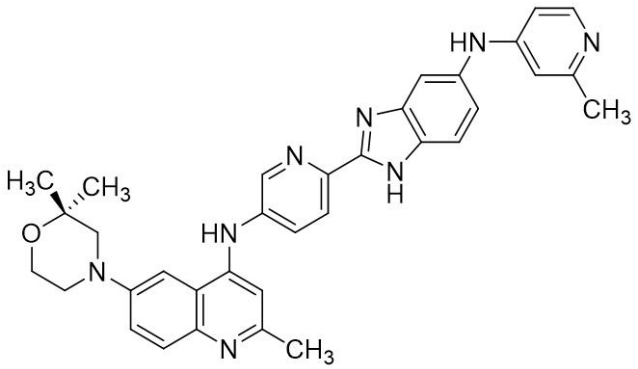
98

化合物９８を、当分野で知られる方法および／またはここに記載するものに準ずる方法で製造した。化合物９８(１－(３－(ピリジン－４－イルアミノ)フェニル)－３－(４－(ピリジン－４－イルアミノ)フェニル)尿素)；$C_{23}H_{20}N_6O$；３９６.４４ｇ／ｍｏｌ；１３ｍｇ；白色固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝３９７　[Ｍ＋Ｈ]$^+$；ＲＴ＝１.４２分、＞９５.００％(２１４ｎｍ)。

【０５５４】

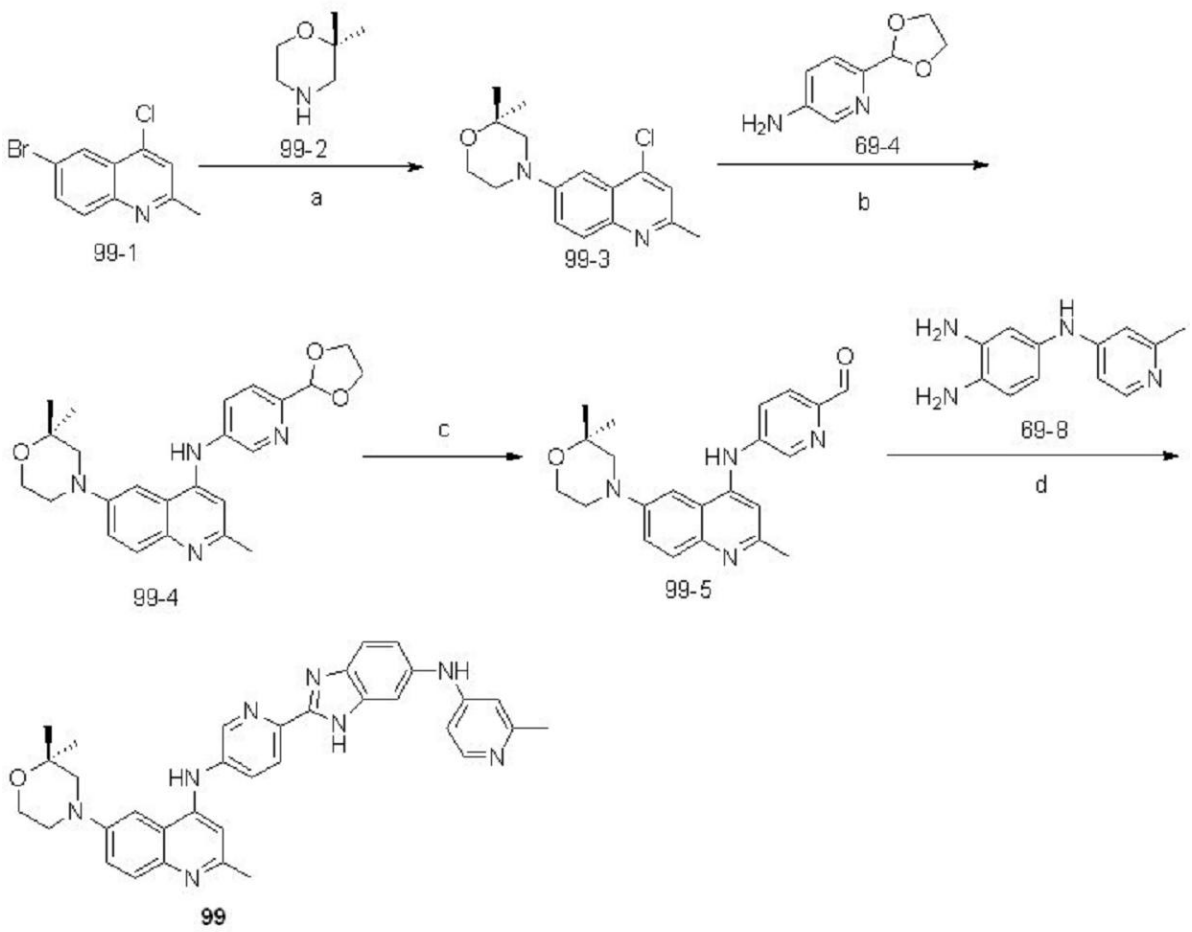
実施例９９：化合物９９(６－(２,２－ジメチルモルホリノ)－２－メチル－Ｎ－(６－(５－((２－メチルピリジン－４－イル)アミノ)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)ピリジン－３－イル)キノリン－４－アミン)

【化７２６】



99

【化７２７】



スキーム８１

化合物６９－４および６９－８を実施例６９に記載するものに類似する方法で合成した。

【０５５５】

工程ａ：化合物９９－１(５１０mg、２.０mmol)の１,４－ジオキサン(１０mL)中の混合物に化合物９９－２(２３０mg、２.０mmol)、$Pd_2(dba)_3$(９１mg、０.１mmol)、Xantphos(５８mg、０.１mmol)およびt－BuONa(３８４mg、４.０mmol)を加え、混合物を、N_2下、１００℃で１２時間撹拌した。混合物を濃縮し、粗製物をシリカゲルカラム(ＰＥ／ＥＡ＝２／１)で精製して、化合物９９－３を黄色固体(４７６mg、収率：８２％)として得た。

【０５５６】

工程ｂ：化合物９９－３(５８mg、０.２mmol)の１,４－ジオキサン(１mL)中の混合物に化合物６９－４(３３mg、０.２mmol)、$Pd_2(dba)_3$(９.１mg、０.０１mmol)、Xantphos(６mg、０.０１mmol)およびCs_2CO_3(１３０mg、０.４mmol)を加え、混合物を、N_2下、１００℃で１２時間撹拌した。混合物を濃縮し、粗製物をシリカゲルカラム(ＭｅＯＨ／ＥＡ＝１／２０)で精製して、化合物９９－４を黄色固体(５７mg、収率：６８％)として得た。

【０５５７】

工程ｃ：化合物９９－４(５０mg、０.１２mmol)のＨＣＯＯＨ(２mL)中の混合物を、N_2下、８０℃で１時間撹拌した。混合物を濃縮して、化合物９９－５を黄色固体(４５mg、収率：１００％)として得た。

【０５５８】

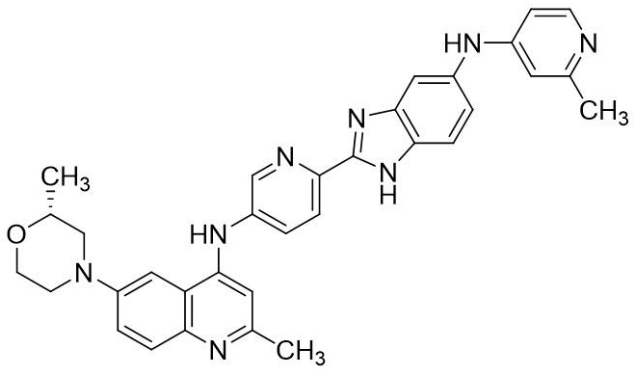
工程ｄ：化合物９９－５(４２mg、０.１１mmol)および化合物６９－８(３９mg、０.

１８ｍｍｏｌ)のＤＭＦ(１ｍＬ)中の混合物を１３０℃で１時間撹拌した。混合物を分取ＨＰＬＣにより精製して、化合物９９(６－(２,２－ジメチルモルホリノ)－２－メチル－Ｎ－(６－(５－((２－メチルピリジン－４－イル)アミノ)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)ピリジン－３－イル)キノリン－４－アミン)を黄色固体(３９ｍｇ、収率：６３％として得た：$C_{34}H_{34}N_8O$；５７０.７０ｇ／ｍｏｌ；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝５７１　[Ｍ＋Ｈ]$^+$；ＲＴ＝１.５１分、＞９８.００％(２１４ｎｍ)。

【０５５９】

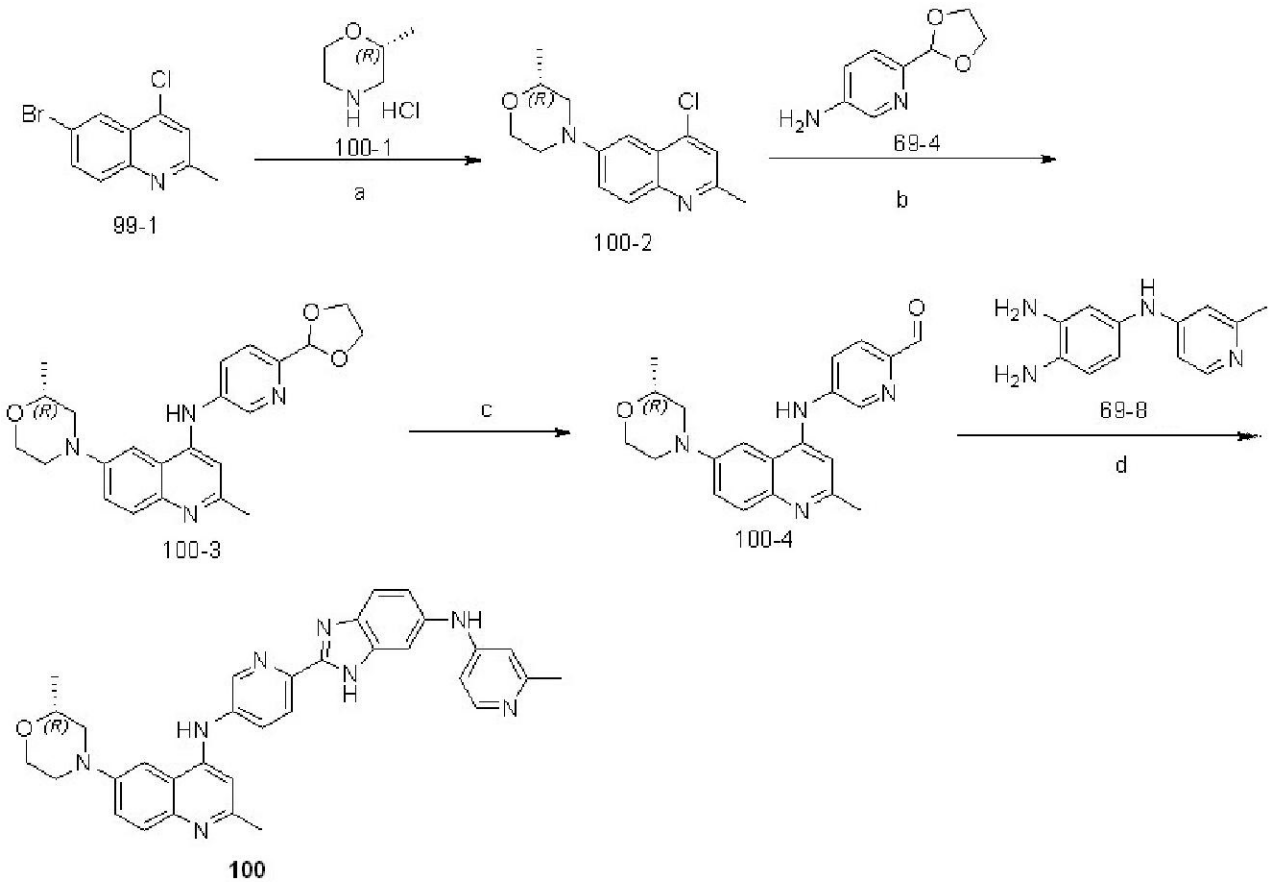
実施例１００：化合物１００((Ｒ)－２－メチル－６－(２－メチルモルホリノ)－Ｎ－(６－(５－((２－メチルピリジン－４－イル)アミノ)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)ピリジン－３－イル)キノリン－４－アミン)

【化７２８】



100

【化７２９】



スキーム８２

化合物６９－４および６９－８を実施例６９に記載するものに類似する方法で合成した。

【０５６０】

工程ａ：化合物９９－１(５１０mg、２.０mmol)の１,４－ジオキサン(１０mL)中の混合物に化合物１００－１(２７４mg、２.０mmol)、$Pd_2(dba)_3$(９１mg、０.１mmol)、Xantphos(５８mg、０.１mmol)およびt－BuONa(３８４mg、４.０mmol)を加え、混合物を、N_2下、１００℃で１２時間撹拌した。混合物を濃縮し、粗製物をシリカゲルカラム(ＰＥ／ＥＡ＝２／１)で精製して、化合物１００－２を黄色固体(３４２mg、収率：６２％)として得た。

【０５６１】

工程ｂ：化合物１００－２(５５mg、０.２mmol)の１,４－ジオキサン(１mL)中の混合物に化合物６９－４(３３mg、０.２mmol)、$Pd_2(dba)_3$(９.１mg、０.０１mmol)、Xantphos(６mg、０.０１mmol)およびCs_2CO_3(１３０mg、０.４mmol)を加え、混合物を、N_2下、１００℃で１２時間撹拌した。混合物を濃縮し、粗製物をシリカゲルカラム(ＭｅＯＨ／ＥＡ＝１／２０)で精製して、化合物１００－３を黄色固体(４７mg、収率：５８％)として得た。

【０５６２】

工程ｃ：化合物１００－３(４７mg、０.１２mmol)のＨＣＯＯＨ(２mL)中の混合物を、N_2下、８０℃で１時間撹拌した。混合物を濃縮して、化合物１００－４を黄色固体(４２mg、収率：１００％)として得た。

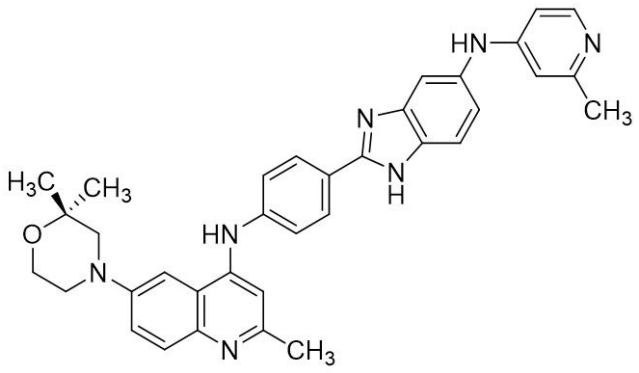
【０５６３】

工程ｄ：化合物１００－４(４０mg、０.１１mmol)および化合物６９－８(３９mg、０.１８mmol)のＤＭＦ(１mL)中の混合物を１３０℃で１時間撹拌した。混合物を分取ＨＰＬＣにより精製して、化合物１００((Ｒ)－２－メチル－６－(２－メチルモルホリノ)－Ｎ－(６－(５－((２－メチルピリジン－４－イル)アミノ)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)ピリジン－３－イル)キノリン－４－アミン)を黄色固体(３０mg、収率：５０％として得た：$C_{33}H_{32}N_8O$；５５６.６７ｇ／mol；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝５５７　$[M+H]^+$；ＲＴ＝１.４８分、＞９８.００％(２１４nm)。

【０５６４】

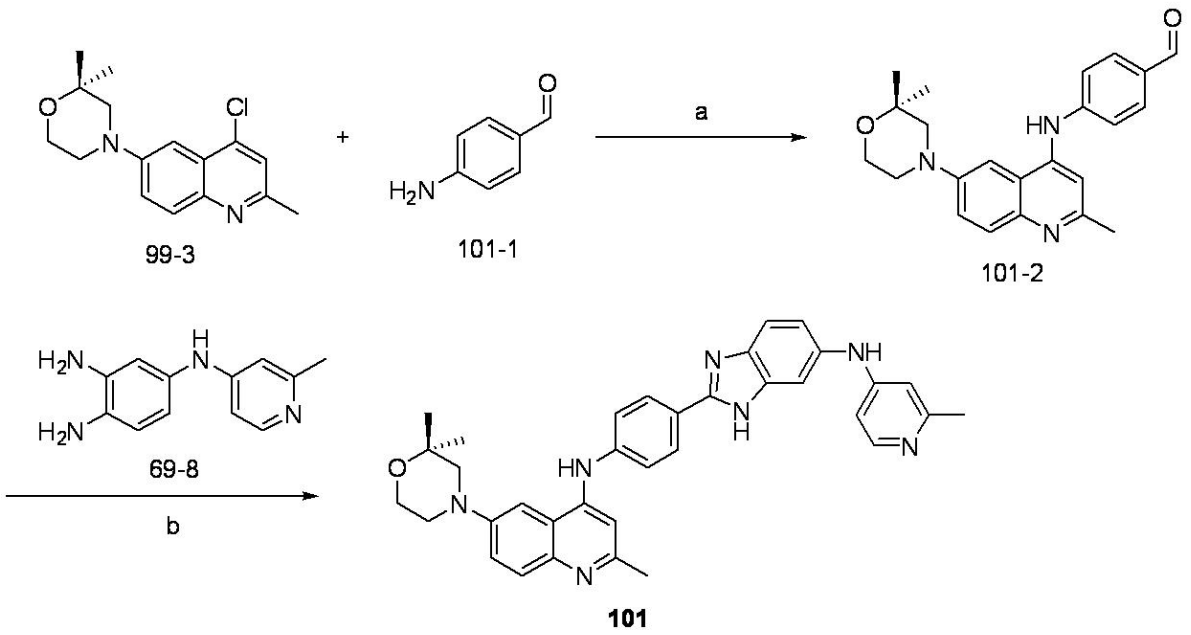
実施例１０１：化合物１０１(６－(２,２－ジメチルモルホリノ)－２－メチル－Ｎ－(４－(５－((２－メチルピリジン－４－イル)アミノ)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)フェニル)キノリン－４－アミン)

【化７３０】



101

【化７３１】



スキーム８３

化合物６９－８を実施例６９に記載するものに類似する方法で合成した。

【０５６５】

化合物９９－３を実施例９９に記載するものに類似する方法で合成した。

【０５６６】

工程ａ：化合物９９－３(５８mg、０.２mmol)の１,４－ジオキサン(１mL)中の混合物に化合物１０１－１(２４mg、０.２mmol)、$Pd_2(dba)_3$(９.１mg、０.０１mmol)、Xantphos(６mg、０.０１mmol)およびCs_2CO_3(１３０mg、０.４mmol)を加え、混合物を、N_2下、１００℃で１２時間撹拌した。混合物を濃縮し、粗製物をシリカゲルカラム(ＭｅＯＨ／ＥＡ＝１／２０)で精製して、化合物１０１－２を黄色固体(５３mg、収率：７１％)として得た。

【０５６７】

工程ｂ：化合物１０１－２(４５mg、０.１２mmol)および化合物６９－８(３９mg、０.１８mmol)のＤＭＦ(１mL)中の混合物を１３０℃で１時間撹拌した。混合物を分取ＨＰＬＣにより精製して、化合物１０１(６－(２,２－ジメチルモルホリノ)－２－メチル－Ｎ－(４－(５－((２－メチルピリジン－４－イル)アミノ)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)フェニル)キノリン－４－アミン)を黄色固体(４２mg、収率：６２％として得た：$C_{35}H_{35}N_7O$；５６９.７１ｇ／mol；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝５７０ $[M+H]^+$；ＲＴ＝１.４８分、＞９８.００％(２１４nm)。

【０５６８】

実施例１０２．生物学的アッセイ

Ｆｏｘｐ３誘導アッセイ

Ｃ５７／Ｂｌ６マウスから選別または富化(Miltenyi磁気分離)したＣＤ４従来型Ｔ細胞(Ｔｃｏｎｖｓ　－ＣＤ４＋／ＣＤ２５)を、ｉＴｒｅｇの誘導に使用した。１０μｇ／mLプレート結合抗ＣＤ３抗体(９６ウェルプレートについて５０μｌ／ウェル)、２.５μｇ／mLの可溶性抗ＣＤ２８抗体、１００IU／mLのＩＬ２および５ng／mLのＴＧＦ－βを、種々の濃度の薬物(通常０.０１μＭ～１０μＭまで用量設定)の非存在下または存在下使用した。誘導の陰性対照として、ＴＧＦ－β不含サンプルを使用した。

【０５６９】

刺激、ＴＧＦ－βおよび薬物存在下で培養３日後、細胞を、ゲーティングおよび毒性用

量排除のために定着性生存／死滅細胞染色(Life Technologies, NY)で染色した。マウスＦｏｘｐ３緩衝液キットを、製造業者の指示に従い使用して、細胞を固定および透過性処理した(BD Bioscience, San Jose, CA)。抗ＣＤ４抗体および抗Ｆｏｘｐ３抗体を、細胞の染色に使用した。染色後、細胞をフローサイトメーターを使用して取得した。

【０５７０】

Ｊｕｒｋａｔ－ＦｏｘＰ３レポーターアッセイ(BPS Bioscience, Cat # 60628による)

細胞培養プロセス：５mLの予熱した融解培地２(Ｇ４１８不含)を含む５０mlコニカルチューブおよびＴ－２５培養フラスコを調製。３７℃水浴で、一定かつゆっくり撹拌しながら、細胞を素早く解凍。中身全部をThaw Medium 2(Ｇ４１８不含)を含むコニカルチューブに移し、細胞を２００×ｇで３分間遠心。細胞を６mLの予熱したThaw Medium 2(Ｇ４１８不含)に再懸濁し、中身全部を融解培地２(Ｇ４１８不含)を含むＴ２５培養フラスコに移す。細胞を加湿３７℃インキュベーターで５％CO_2と共にインキュベート。インキュベーション４８時間後、細胞を２５０×ｇで５分間遠心し、新鮮融解培地２(Ｇ４１８不含)に再懸濁。２～３日成長のモニターを続け、死滅残骸を除去するために細胞交換する。複数細胞コロニー(塊状)が出現し始めた後(健常細胞分裂の指標)、成長培地２Ｂ(Ｇ４１８含有)に切り替え

【０５７１】

後アッセイプロトコール：(ＣＤ３／ＣＤ２８)

１．白色不透明３８４ウェルプレートで、アッセイ培地(１％ペニシリン／ストレプトマイシン添加ＲＰＭＩ　１６４０培地(Thermo Fisher, Cat. #A1049101))中約２.５×１０３細胞／ウェル(１０μL／ウェル)のＪｕｒｋａｔ－ＦｏｘＰ３－ルシフェラーゼレポーター細胞を、ヒトＴ－アクティベーターCD3/CD28 Dynabeads(Thermo Fisher, Cat. No. 11161D)の非存在下および存在下(比率：１：５)で培養した。

【０５７２】

２．薬物を１～６０,０００nMの範囲で連続希釈し、１～３０,０００nMの範囲をもたらす１０μLの薬物を加え、穏やかにサック(sacking)しながら撹拌する。一部実験において、範囲は１０～２０,０００nMであった。細胞を薬物の存在下および非存在下、１２時間、３７℃で５％CO_2で培養する。

【０５７３】

３．ONE-Step™ Luciferase Assay System(BPS Bioscience, Cat. #60690)をプロトコールに従い各ウェルに加える。等量のルシフェラーゼアッセイ作業溶液(成分Ａ＋成分Ｂ)を各ウェルの培養培地に加える。一例として、ウェルあたり２０μlの培養培地を含む３８４ウェルプレートは、２０μlのルシフェラーゼアッセイ作業溶液を必要とする。

【０５７４】

４．プレートを≧１５分間、室温で穏やかに揺する。ホタル発光をルミノメーターを使用して測定する。

【０５７５】

ホスホ－Ａｋｔアイソフォーム特異性アッセイ

ヒトＣＤ４＋／ＣＤ４５Ｒａ＋／ＣＤ２５ナイーブＴ細胞を、化合物の非存在下または存在下、誘導条件(ＩＬ－２／抗ＣＤ３／抗ＣＤ２８＋ＴＧＦβ)下、７２時間播種した。各ホスホ－ＡＫＴアイソフォームに対する化合物の特異性を決定するために、ホスホ－ＡＫＴ細胞ＨＴＲＦキット(Cisbioカタログ番号63ADK078PEG(pAKT1), 63ADK080PEG(p-AKT2)および63ADK082PEG(pAKT3))を、製造業者の指示に従い使用した。簡潔には、全サンプルについて上清除去後、細胞を溶解し、総タンパク質濃度を測定し、正規化した。細胞ライセートを３８４ウェルプレートに移し、Ｅｕクリプテート抗体＋ｄ２抗体混合物を加えた。この工程は、各アイソフォームで同じであったが、各キットの対応するアイソフォーム抗体を使用した。陽性および陰性対照(キットに同梱)を、各実験に組み込んだ。プレートを一夜インキュベートした。ＴＲＦ蛍光プロトコール設定でVarioskan Luxリーダーを利用して、データを取得した。データを、ＤＭＳＯ処理対照に対す

るパーセント変化として示した。各試験条件をデュプリケートで実施し、アッセイを少なくとも２回実施した。

【０５７６】

図９に示すデータは、少なくとも一部このアッセイプロトコールを使用して得た。

【０５７７】

ＩＬ－１０　ＥＬＩＳＡアッセイ

ヒトＣＤ４＋／ＣＤ２５＋天然Ｔｒｅｇ細胞を、化合物の非存在下または存在下、刺激条件(ＩＬ－２／抗ＣＤ３／抗ＣＤ２８)下に播種した。インキュベーション２４時間および４８時間後、上清を集め、ＩＬ－１０濃度を製造業者の明細に従いヒトＩＬ－１０　ＥＬＩＳＡキット(Invitrogen BMS215-2)を使用して決定した。簡潔には、上清を、プレコートした９６ウェルＥＬＩＳＡプレートに加え、インキュベートし、続いてビオチンコンジュゲート検出抗体およびストレプトアビジン－ＨＲＰを加えた。インキュベーション後、基質を加え、酸を加えて反応停止させた。Varioskan Luxリーダーを使用して、吸光度を４５０nmで測定した。濃度がわかるＩＬ－１０(キットに同梱)を使用して、較正曲線を作成し、上清のＩＬ－１０濃度を計算した。データを、未処理刺激細胞対照に対するパーセント変化として示した。各試験条件をトリプリケートで実施し、アッセイを少なくとも２回実施した。

【０５７８】

図３および１０～１１に示すデータは、少なくとも一部このアッセイプロトコールを使用して得た。

【０５７９】

ＦｏｘＰ３　ＥＬＩＳＡアッセイ

ヒトＣＤ４＋／ＣＤ４５Ｒａ＋／ＣＤ２５ナイーブＴ細胞を、化合物非存在下または存在下、誘導条件(ＩＬ－２／抗ＣＤ３／抗ＣＤ２８＋ＴＧＦβ)下に７２時間播種した。インキュベーション後、細胞を溶解し、ＦｏｘＰ３タンパク質を、製造業者の明細に従いヒトＦｏｘＰ３　ＥＬＩＳＡキット(LSBio, LS-F5047)を使用して、ライセートで測定した。簡潔には、ライセートをプレコートした９６ウェルＥＬＩＳＡプレートに加え、インキュベートし、続いてビオチンコンジュゲート検出抗体およびストレプトアビジン－ＨＲＰを加えた。インキュベーション後、基質を加え、酸を加えて反応停止させた。Varioskan Luxリーダーを使用して、吸光度を４５０nmで測定した。濃度がわかるＦｏｘＰ３(キットに同梱)を使用して、較正曲線を作成し、ライセートにおけるＦｏｘＰ３の濃度を計算した。データを、化合物非存在下の細胞誘導に対するパーセント変化として示した。各試験条件をデュプリケートで実施し、アッセイを少なくとも２回実施した。

【０５８０】

図８に示すデータは、少なくとも一部このアッセイプロトコールを使用して得た。

【０５８１】

ｉＴｒｅｇ誘導アッセイ

選別したヒトＣＤ４　Ｔ細胞をｉＴｒｅｇの誘導に使用した。ヒトＴ細胞活性化ビーズ(Gibco Dynabeads CD3/CD28)、１００IU／mLのＩＬ２および５ng／mLのＴＧＦ－βを、種々の濃度の薬物の非存在下または存在下、使用した。誘導の陰性対照として、ＴＧＦ－β不含サンプルを使用した。ＴＧＦ－β刺激および薬物存在下培養３日後、細胞をゲーティングおよび毒性用量排除のために定着性生存／死滅細胞染色(Life Technologies)で染色し、製造業者(BD Bioscience)の明細に従いＦｏｘｐ３緩衝液キットを使用して固定および透過性処理し、抗Ｆｏｘｐ３抗体で染色した。染色後、細胞をフローサイトメーターを使用して取得した。各試験条件をデュプリケートで実施し、アッセイを少なくとも２回実施した。

【０５８２】

図１～２および５－７に示すデータは、少なくとも一部このアッセイプロトコールを使用して得た。

【０５８３】

１以上の実施態様による種々の化合物をｉＴｒｅｇ誘導活性について評価し、結果を図１、２および５～７に示した。図３、１０および１１は、抗ＣＤ３／抗ＣＤ２８／ＩＬ－２刺激存在下、種々の化合物で処理したヒトｎＴｒｅｇ細胞からの上清におけるＩＬ－１０の評価を示す。図４は、化合物１０および３１でＩＰ処置後２日目(１ｍｇ／ｋｇおよび５ｍｇ／ｋｇ)のＴｒｅｇ、ＴＭＥおよび脾臓におけるインビボ変化を示す。図８は、化合物４４および４３で処置したヒトＣＤ４　Ｔ細胞におけるＦｏｘＰ３タンパク質レベルの評価を示す。図９は、化合物４３のＡｋｔアイソフォーム特異性の評価を示す。図１２は、化合物４３および４４でＰＯ処置後０日目～４日目(１０ｍｇ／ｋｇ)のマウスの脾臓におけるＴｒｅｇのインビボ変化を示す。図１３は、化合物４３および４４でＩＶ処置後０日目～３日目(１ｍｇ／ｋｇ)のマウスの脾臓におけるＴｒｅｇのインビボ変化を示す。

【０５８４】

インビボでのＴｒｅｇの効果

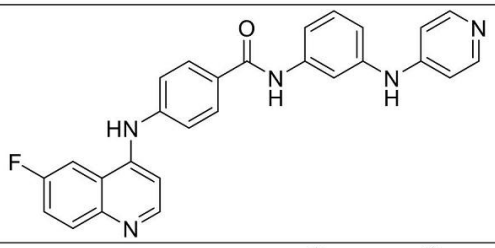
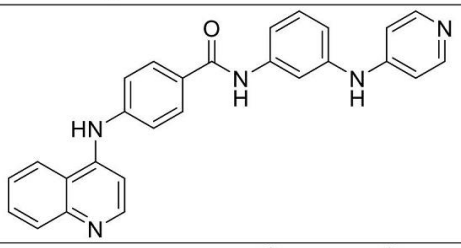
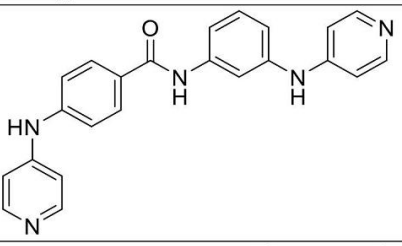
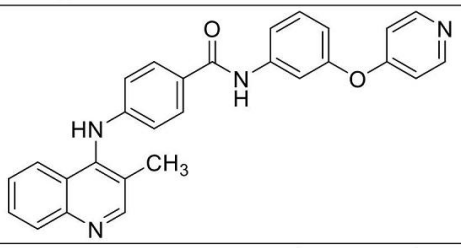
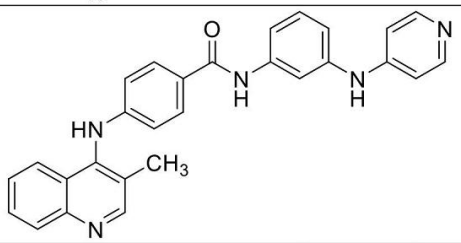
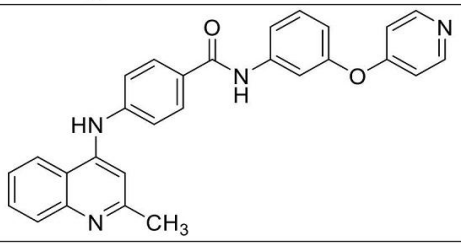
ＴＣ－１腫瘍担持マウス(Ｃ５７／Ｂ１６)を、示す用量の小分子の強制経口投与により処置した。単回処置２日後、脾臓を単離し、Ｔｒｅｇの％をフローサイトメトリーを使用して評価した。％Ｔｒｅｇを未処置対照(０ｍｇ／ｋｇ)に対して正規化した。図１４は、化合物１０、１４、７８および８０の単回強制経口投与による処置２日後のＴＣ－１腫瘍担持マウスにおける単離脾臓のＴｒｅｇ阻害(未処置対照に対して正規化；フローサイトメトリーにより測定)の評価を示す。図１５は、化合物８６の単回強制経口投与による処置２日後のＴＣ－１腫瘍担持マウスにおける単離脾臓のＴｒｅｇ阻害(未処置対照に対して正規化；フローサイトメトリーにより測定)の評価を示す。図１６は、化合物９９～１０１の単回強制経口投与による処置２日後のＣ５７／Ｂｌ６マウスにおける単離脾臓のＴｒｅｇ活性化未処置対照に対して正規化；フローサイトメトリーにより測定)の評価を示す。図１７は、化合物６９および７５の単回強制経口投与による処置２日後のＣ５７／Ｂｌ６マウスにおける単離脾臓のＴｒｅｇ活性化(未処置対照に対して正規化；フローサイトメトリーにより測定)の評価を示す。図１８は、処置(化合物７１、７４および７７をＰＯ)２日後のＣ５７／Ｂｌ６マウスにおける単離脾臓のＴｒｅｇ活性化(未処置対照に対して正規化；フローサイトメトリーにより測定)の評価を示す。

【０５８５】

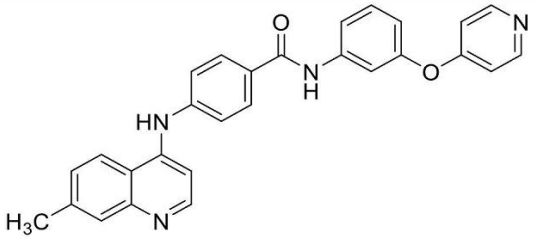
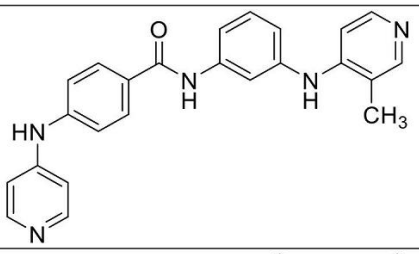
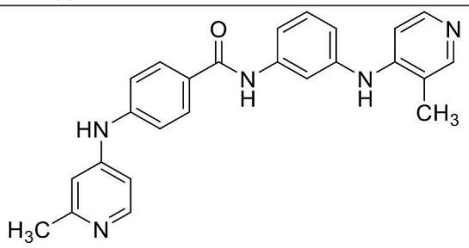
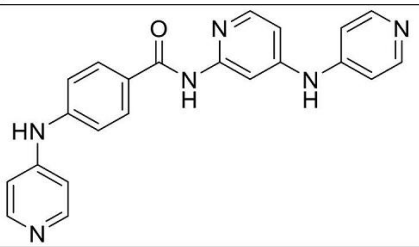
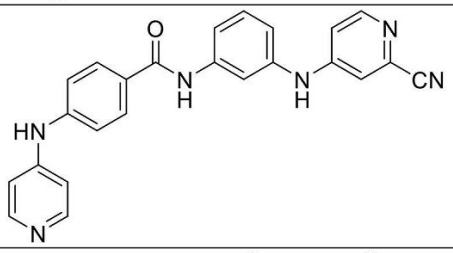
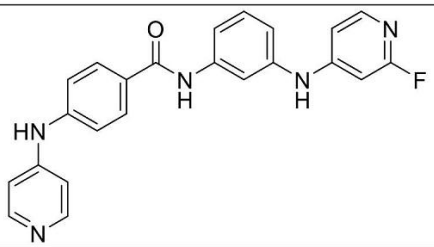
選択したここに開示する化合物のＡｋｔ３阻害および活性化活性を、それぞれ表１および２に示す。

【表２－１】

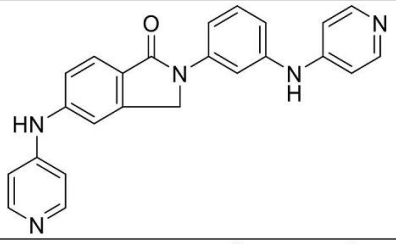
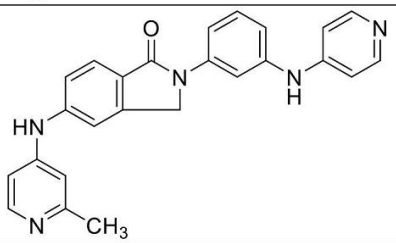
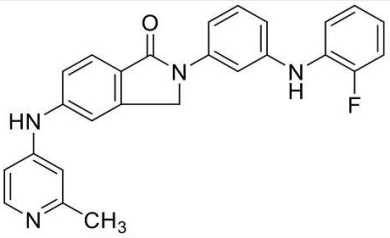
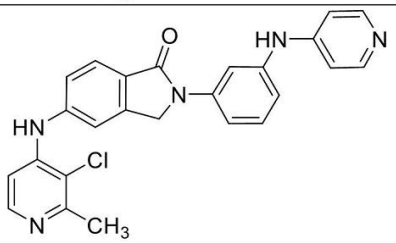
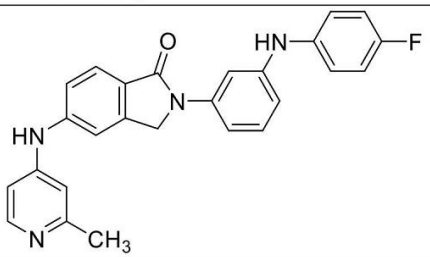
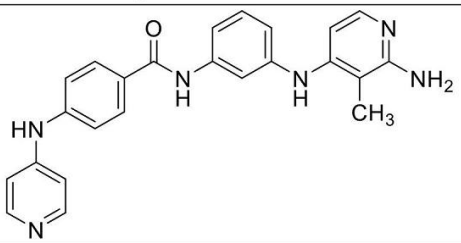
表１．選択した化合物のＡｋｔ３阻害活性

化合物番号	構造	ＩＣ$_{50}$（μＭ）
2		＜１
5		＜２
１０		＜１
１３		＜５
１４		＜０．５
１５		＜２

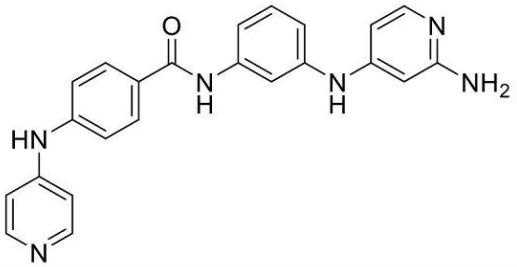
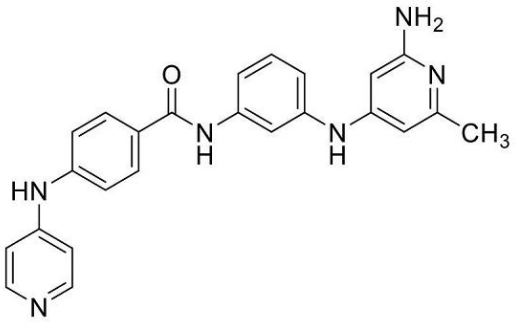
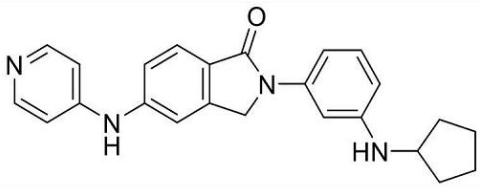
【表１－２】

化合物番号	構造	ＩＣ$_{50}$（μＭ）
１７		＜５
２２		＜２
２３		＜２
２４		＜５
３０		＜５
３１		＜１

【表１－３】

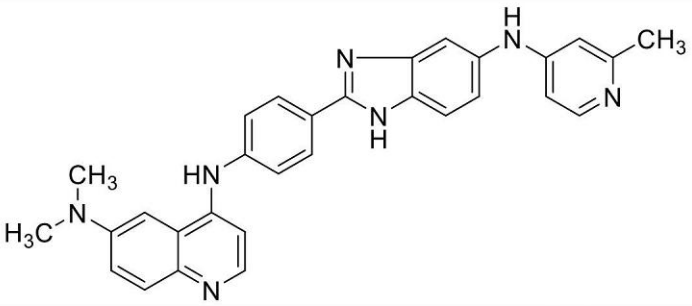
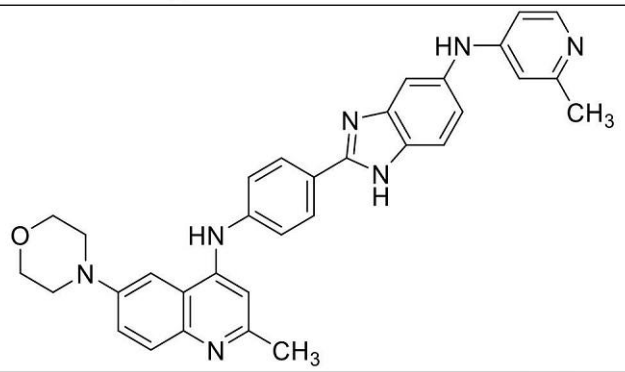
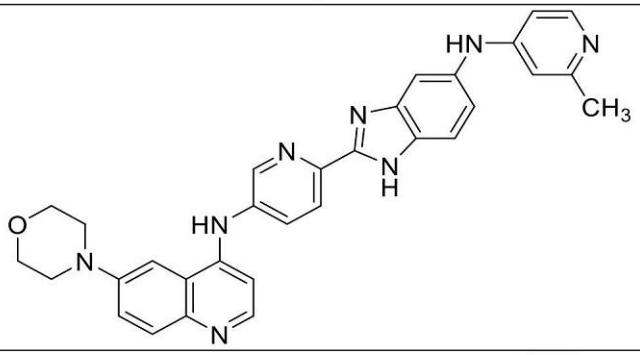
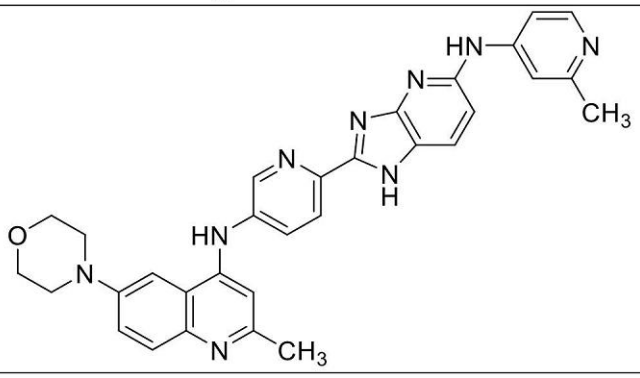
化合物番号	構造	ＩＣ$_{50}$（μＭ）
７８		＜０．５
８０		＜１
８４		＜０．５
８５		＜２
８６		＜０．１
９２		＜５

【表１－４】

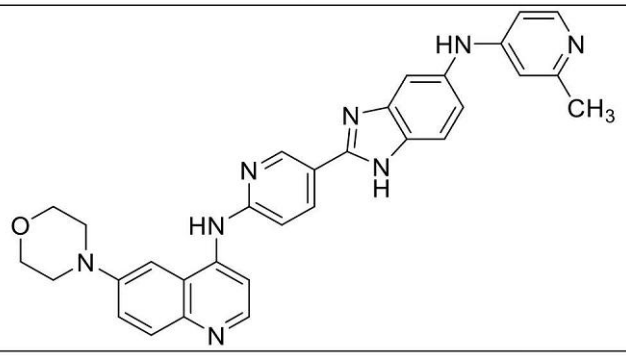
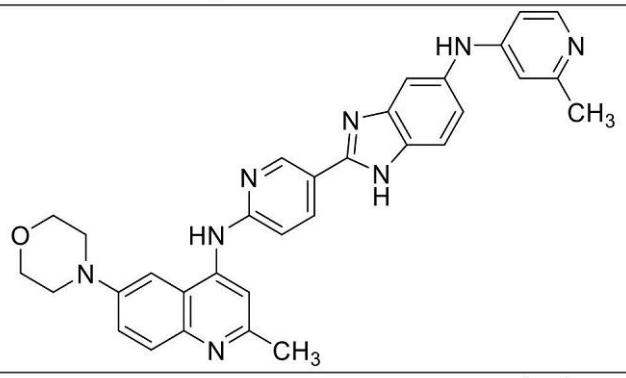
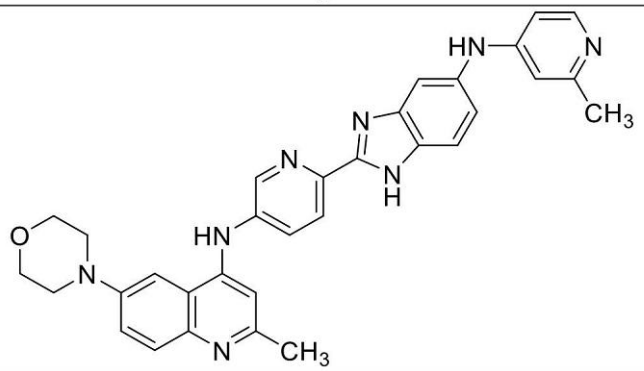
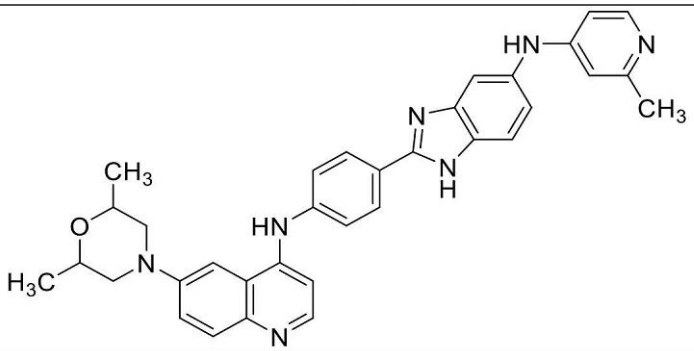
化合物番号	構造	ＩＣ$_{50}$（μＭ）
９３		＜２
９４		＜２
９５		＜１

【表３－１】

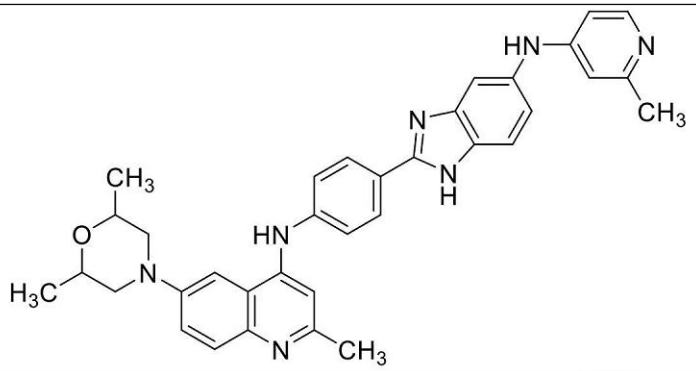
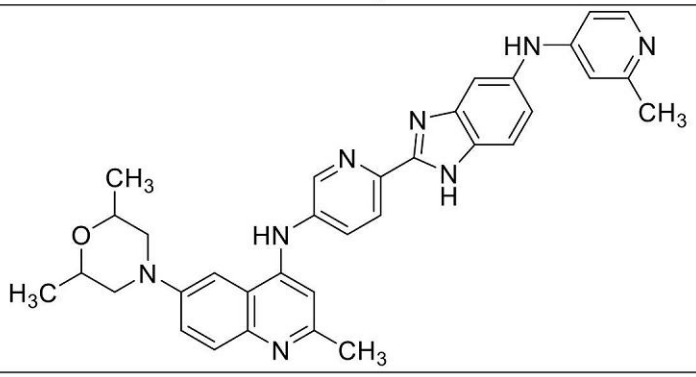
表２．選択した化合物のＡｋｔ３活性化活性

化合物番号	構造	ＥＣ$_{50}$（μＭ）
３７		＜５
６８		＜０．１
６９		＜０．０２
７０		＜２

【表２－２】

化合物番号	構造	ＥＣ$_{50}$（μＭ）
７１		＜０．０５
７３		＜０．０５
７４		＜０．０５
７５		＜０．０２

【表２－３】

化合物番号	構造	$EC_{50}(\mu M)$
76		＜0.05
77		＜0.05

【図面】

【図１】

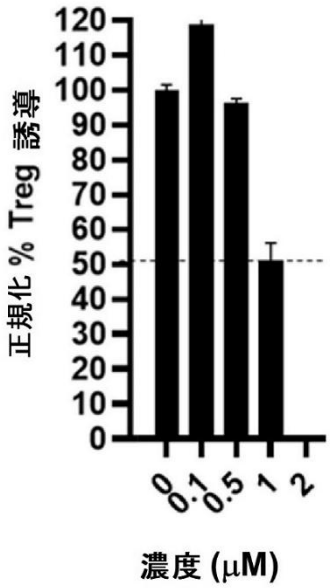


Figure 1

【図２】

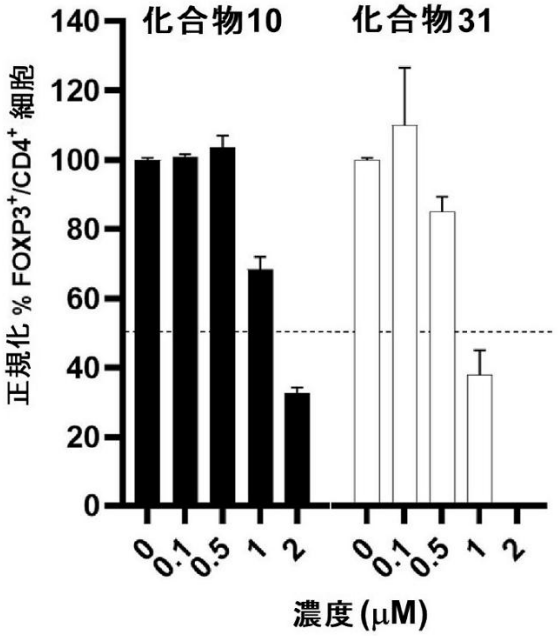


Figure 2

【図３】

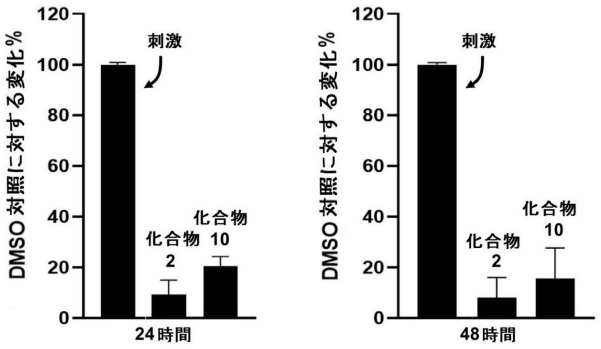


Figure 3

【図４】

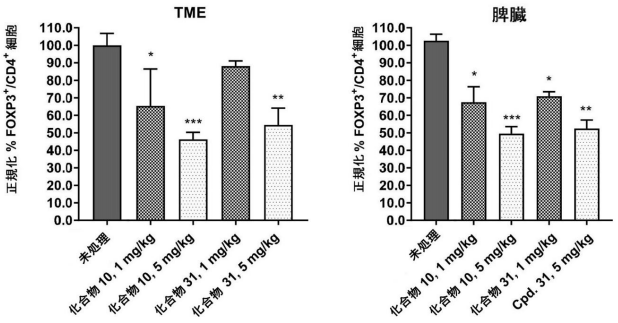


Figure 4

【図５】

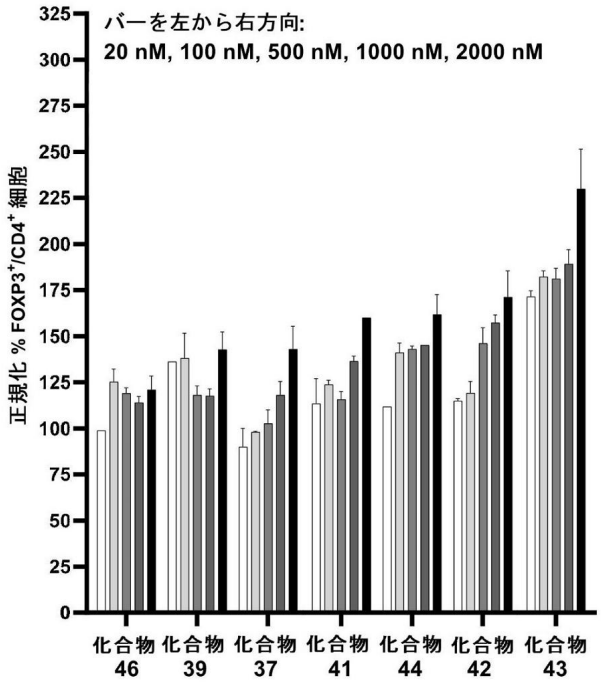


Figure 5

【図６】

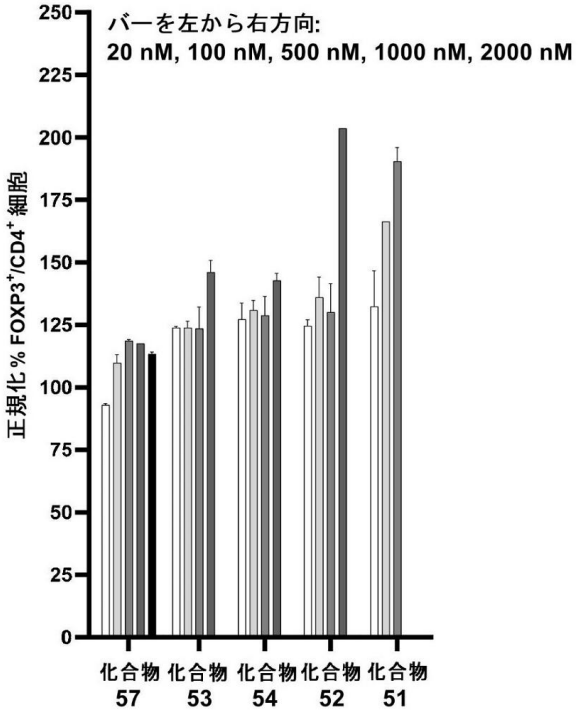


Figure 6

【図７】

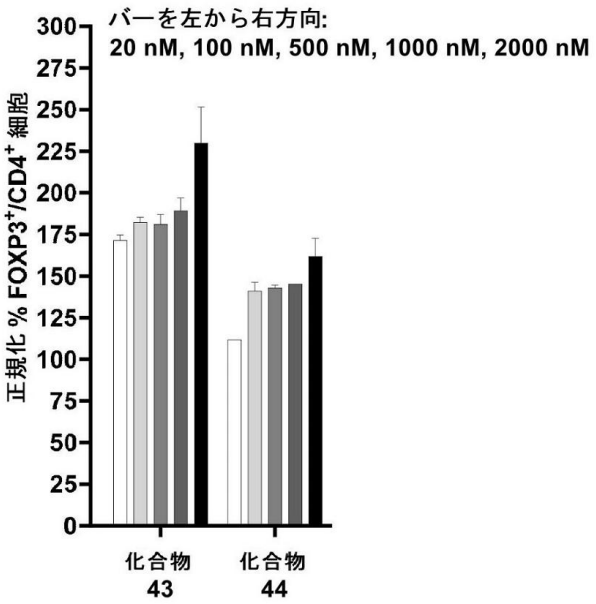


Figure 7

【図８】

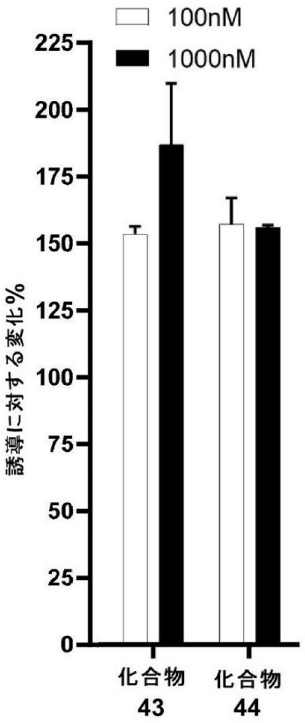


Figure 8

【図９】

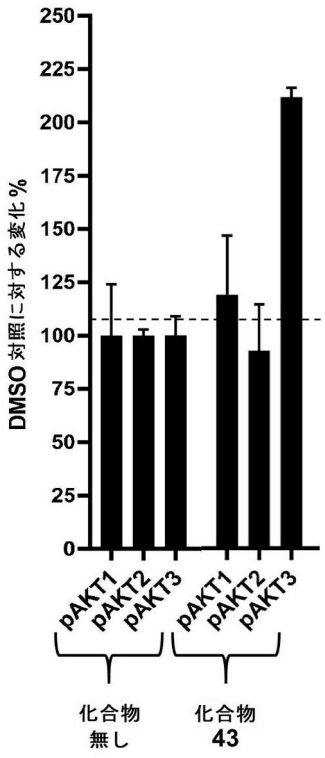


Figure 9

【図１０】

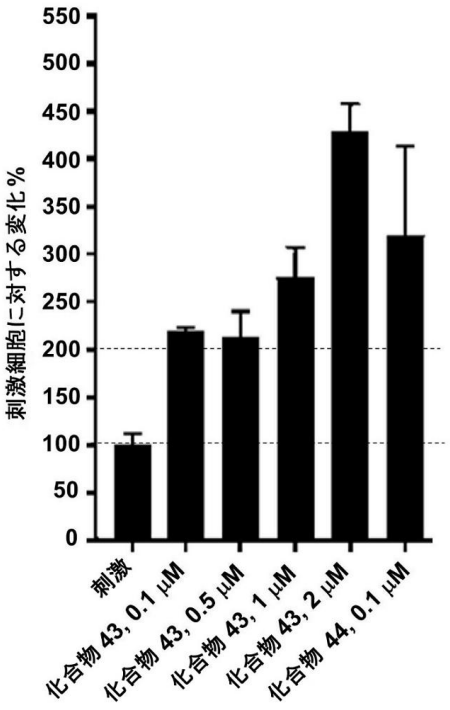


Figure 10

【図１１】

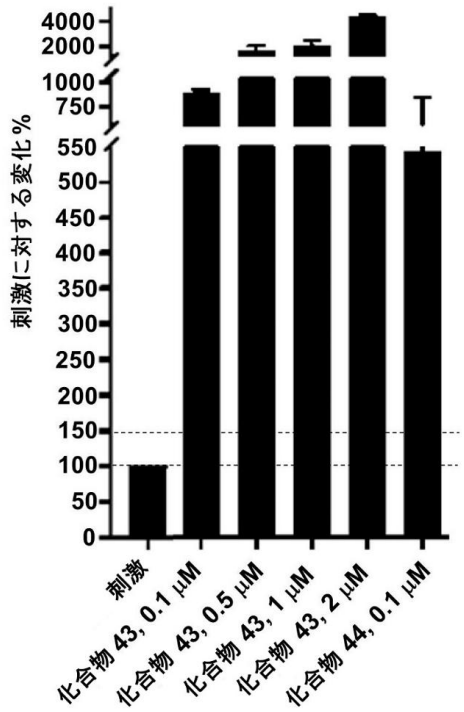


Figure 11

【図１２】

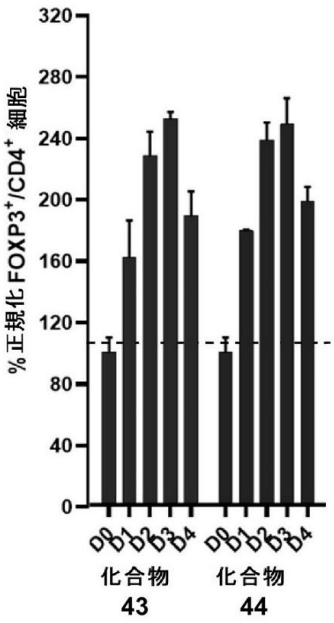


Figure 12

【図１３】

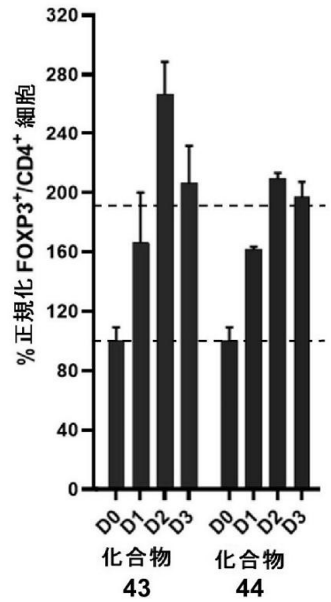


Figure 13

【図１４】

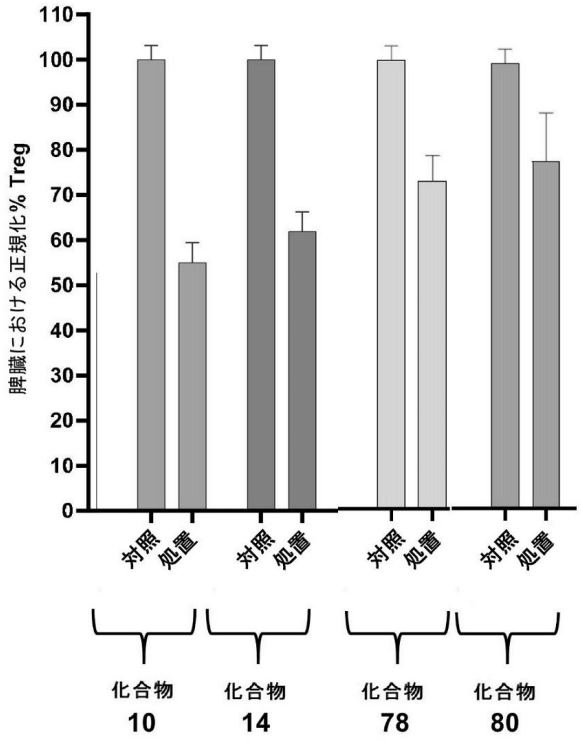


Figure 14

【図１５】

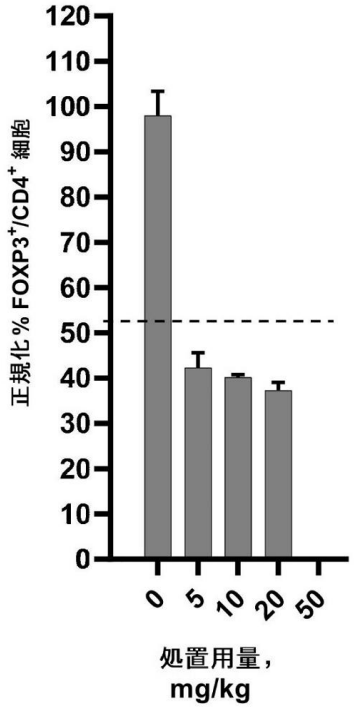


Figure 15

【図１６】

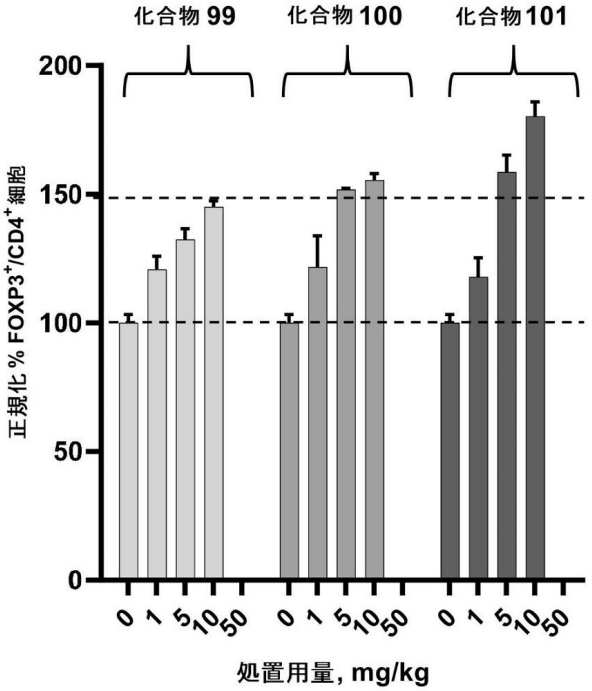


Figure 16

【図１７】

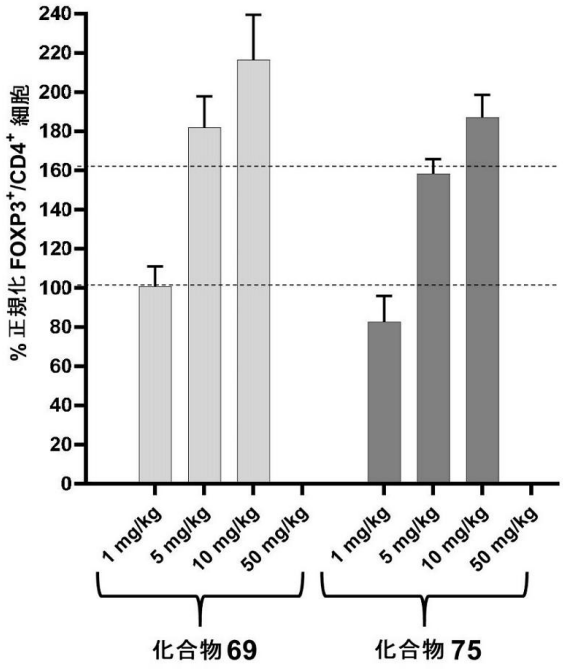


Figure 17

【図１８】

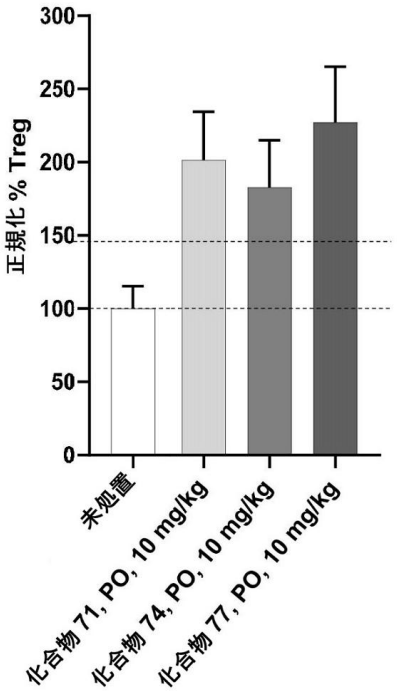


Figure 18

【配列表】
20235257570000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 21/31381

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC - C07K 1/107; C07K 1/113; C07K 7/56 (2021.01)
CPC - C07K 1/1077; C07K 1/113; C07K 1/1136

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
See Search History document

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
See Search History document

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
See Search History document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	PubChem-SID-107627777, Modify Date: 31 May 2019 (31.05.2019), especially: pg 2, figure, this is a purchasable chemical.	1,3,32,67-68
A	CN 106749071 A (JIANGXI NORMAL UNIVERSITY) 1 March 2019 (01.03.2019), especially: original document, para [0023], formula 11.	1,3,32,67-68
A	US 2014/0004620 A1 (PRETE et al.) 2 January 2014 (02.01.2014), especially: para [0036] 3-chloro-6-(naphthalen-1-yloxy)-1,2,4,5-tetrazine.	1,3,32,67-68

☐ 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	Date of mailing of the international search report
20 September 2021 (20.09.2021)	OCT 19 2021
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer Kari Rodriquez Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2019)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 21/31381

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

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

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☒ Claims Nos.: 4-31, 34-45, 47, 49, 52-55, 57-62, 69-77,84-115
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
(see extra sheet)

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
1,3,32,67-68

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (2)) (July 2019)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 21/31381

--BOX III - LACK OF UNITY--

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be searched, the appropriate additional search fees must be paid.

Group I+: Claims 1-3, 32-33, 46, 48, 50-51, 56, 63-68 and 78-83 directed to a compound of Formula Ia, Ib or Ic or a pharmaceutically acceptable salt thereof. The compound of Formula Ia will be searched to the extent that it encompasses the first species of claim 1, wherein A is the first formula; X1, X2, X3, X4, X5, X6 and X7 are CR1, R1 is H; Q is C(Ra)2, Ra is H; Y1, Y2, Y3 and Y4 are N; -E-G- is -(C=O)NRx-, Rx is H; Z1, Z2, Z3 and Z4 is N; V is absent; R4 is C1 alkyl; with the proviso that the compound is not any of the formulas indicated at the end of the instant claim. It is believed that claims 1, 3, 32 and 67-68 encompass this first named invention, and thus these claims will be searched without fee to the extent that they encompass the first species of claim 1. Applicant is invited to elect additional compounds of Formula Ia, wherein each additional compound elected will require one additional invention fee. Applicants must specify the claims that encompass any additionally elected compound. Applicants must further indicate, if applicable, the claims which encompass the first named invention, if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the "+" group(s) will result in only the first claimed invention to be searched. Additionally, an exemplary election wherein different actual variables are selected is suggested. An exemplary election would be a compound of claim 1, wherein A is the first formula; X1, X2, X3, X4, X5, X6 and X7 are N; Q is C(Ra)2, Ra is H; Y1, Y2, Y3 and Y4 are N; -E-G- is -(C=O)NRx-, Rx is H; Z1, Z2, Z3 and Z4 is N; V is absent; R4 is C1 alkyl; with the proviso that the compound is not any of the formulas indicated at the end of the instant claim. (i.e. claims 1, 3, 32 and 67-68).

The groups of inventions listed above do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

Special Technical Features:

Group I+ includes the technical feature of a unique compound of Formula Ia, which is not required by any other invention of Group I+.

Common technical features:

The inventions of Groups I+ share the technical feature of a compound having the structure of Formula Ia, Ib or Ic.

These shared technical features, however, do not provide a contribution over the prior art, as being anticipated by the document entitled PubChem-SID-107627777 (hereinafter 'PubChem-777').

PubChem-777 teaches a compound of Formula Ia wherein A is the second formula; X2, X3, X4, X8 and X9 are CR1, R1 is H; Q is O; Y1, Y2, Y3 and Y4 are CR2, R2 is H; -E-G- is -(C=O)-NRx-, Rx is H; Z1, Z2, Z3 and Z4 is CR3, R3 is H; V is absent; R4 is C1 alkyl; with the proviso that the compound is not any of the formulas indicated at the end of the instant claim (pg 2, figure, this is a purchasable chemical).

As said compound was known in the art at the time of the invention, this cannot be considered a special technical feature that would otherwise unify the inventions of Group I+.

The inventions of Group I+ thus lack unity under PCT Rule 13.

Note reg. item 4: Claims 4-31, 34-45, 47, 49, 52-55, 57-62, 69-77 and 84-115 are unsearchable because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

フロントページの続き

(51)国際特許分類	FI		テーマコード（参考）
A61P 3/04 (2006.01)	A61P 3/04		4C072
A61P 1/14 (2006.01)	A61P 1/14		4C084
A61P 29/00 (2006.01)	A61P 29/00		4C086
A61P 35/00 (2006.01)	A61P 35/00		4H050
A61P 37/06 (2006.01)	A61P 37/06		
A61P 25/00 (2006.01)	A61P 25/00		
A61P 21/00 (2006.01)	A61P 21/00		
A61P 1/16 (2006.01)	A61P 1/16		
A61P 35/02 (2006.01)	A61P 35/02		
A61P 11/00 (2006.01)	A61P 11/00		
A61P 11/06 (2006.01)	A61P 11/06		
A61P 9/10 (2006.01)	A61P 9/10		
A61P 17/00 (2006.01)	A61P 17/00		
A61K 45/00 (2006.01)	A61K 45/00		
A61K 31/4709(2006.01)	A61K 31/4709		
C07D 471/04 (2006.01)	C07D 471/04	114A	
C07D 213/74 (2006.01)	C07D 213/74		
A61K 31/501(2006.01)	A61K 31/501		
A61K 31/4409(2006.01)	A61K 31/4409		
A61K 31/444(2006.01)	A61K 31/444		
A61K 31/44 (2006.01)	A61K 31/44		
C07D 213/84 (2006.01)	C07D 213/84	Z	
C07D 213/61 (2006.01)	C07D 213/61		
C07D 413/14 (2006.01)	C07D 413/14		
C07D 401/14 (2006.01)	C07D 401/14		
A61K 31/5377(2006.01)	C07D 471/04	107K	
A61K 31/506(2006.01)	A61K 31/5377		
C07D 215/44 (2006.01)	A61K 31/506		
A61K 31/4706(2006.01)	C07D 215/44		
A61K 31/47 (2006.01)	A61K 31/4706		
C07D 498/04 (2006.01)	A61K 31/47		
C07D 487/04 (2006.01)	C07D 498/04	101	
C07D 519/00 (2006.01)	C07D 487/04	146	
C07F 9/6561(2006.01)	C07D 471/04	101	
C12N 5/078(2010.01)	C07D 519/00	311	
	C07D 519/00	301	
	C07F 9/6561		
	C12N 5/078	ZNA	

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

(72)発明者 ムクルティチャン，ミカエル
アメリカ合衆国９１０４２カリフォルニア州タジャンガ、タジャンガ・キャニオン・ブールバード９４５０
(72)発明者 マッコス，マルコム
アメリカ合衆国２９４５５サウスカロライナ州シーブルック・アイランド、シーブルック・アイランド・ロード２５５６

Ｆターム（参考） 4B065 AA94X BB07 BB12 BB13 CA44

Fターム（参考） 4C050 AA01 BB06 CC08 EE04 FF10 GG04 HH04
4C055 AA01 BA01 BA02 BA03 BA06 BA39 BA52 BA59 BB10 CA01
CA02 CA06 CA13 CA39 DA01 DA52 EA01 EA02 FA01
4C063 AA01 AA03 AA05 BB01 BB02 BB07 BB09 CC14 CC15 CC26
CC28 CC29 CC42 CC52 CC54 DD06 DD07 DD12 DD14 EE01
4C065 AA03 AA04 BB03 BB06 BB09 CC01 DD02 DD03 EE02 HH01
JJ07 KK01 KK02 LL01 PP03 PP12 QQ04
4C072 AA01 BB02 CC02 CC11 EE03 FF07 GG08 HH02 HH07 MM02
MM10 UU01
4C084 AA19 NA05 ZA021 ZA022 ZA081 ZA122 ZA161 ZA182 ZA361 ZA661
ZA662 ZA701 ZA751 ZA891 ZA941 ZB081 ZB082 ZB111 ZB112 ZB261 ZB262
ZB271 ZC202 ZC331 ZC412 ZC751
4C086 AA01 AA02 AA03 BC17 BC28 BC30 BC42 BC73 CB05 GA07
GA08 GA09 GA12 GA16 MA01 MA04 NA14 ZA02 ZA16 ZA33 ZA36
ZA59 ZA66 ZA70 ZA75 ZA94 ZB08 ZB11 ZB26 ZB27 ZC33 ZC41
4H050 AA01 AA03 AB20