

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】令和 3 年 10 月 14 日 (2021.10.14)

【公表番号】特表 2020-532506 (P2020-532506A)

【公表日】令和 2 年 11 月 12 日 (2020.11.12)

【年通号数】公開・登録公報 2020-046

【出願番号】特願 2020-511347 (P2020-511347)

【国際特許分類】

C 0 7 D 309/14 (2006.01)
 A 6 1 P 25/00 (2006.01)
 A 6 1 P 25/28 (2006.01)
 A 6 1 P 21/00 (2006.01)
 A 6 1 P 25/14 (2006.01)
 A 6 1 P 25/16 (2006.01)
 A 6 1 P 25/18 (2006.01)
 A 6 1 P 21/02 (2006.01)
 A 6 1 P 35/00 (2006.01)
 C 0 7 D 413/04 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4245 (2006.01)
 A 6 1 K 31/351 (2006.01)
 C 0 7 D 405/04 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4192 (2006.01)
 C 0 7 D 493/08 (2006.01)
 C 0 7 D 471/04 (2006.01)
 A 6 1 K 31/437 (2006.01)
 C 0 7 D 417/14 (2006.01)
 A 6 1 K 31/428 (2006.01)
 C 0 7 D 413/14 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4725 (2006.01)
 A 6 1 K 31/42 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4155 (2006.01)
 A 6 1 K 31/422 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 D 309/14
 A 6 1 P 25/00
 A 6 1 P 25/28
 A 6 1 P 21/00
 A 6 1 P 25/14
 A 6 1 P 25/16
 A 6 1 P 25/18
 A 6 1 P 21/02
 A 6 1 P 35/00
 C 0 7 D 413/04 C S P
 A 6 1 K 31/4245
 A 6 1 K 31/351
 C 0 7 D 405/04
 A 6 1 K 31/4192
 C 0 7 D 493/08 B
 C 0 7 D 471/04 1 0 8 A

A 6 1 K 31/437
 C 0 7 D 417/14
 A 6 1 K 31/428
 C 0 7 D 413/14
 A 6 1 K 31/4725
 A 6 1 K 31/42
 A 6 1 K 31/4155
 A 6 1 K 31/422

【手続補正書】

【提出日】令和3年8月31日(2021.8.31)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

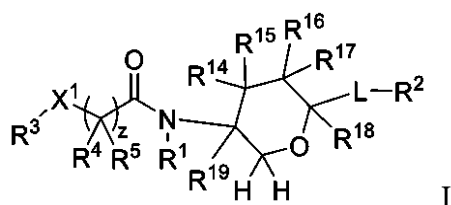
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I の化合物：

【化 6 0】



または、医薬として許容可能なその塩、同位体濃縮類似体、立体異性体、立体異性体の混合物、または、プロドラッグであって、式中：

L は、1～6個の R^{10} で任意に置換したヘテロアルキレンであり、または、L は、1つ以上の R^{13} で任意に置換したヘテロシクリル、または、ヘテロアリール環である；

z は、0または1である；

X^1 は、O、 NR^9 、または、結合である；ただし、z が0であれば、 X^1 はOではない；

R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、及び、 R^{17} は、独立して、水素、ハロ、シアノ、 $-NR^6$ 、 R^7 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、または、 C_{1-6} ハロアルキルであり、または、 R^{14} 及び R^{16} は、それらが結合している原子と共に互いに結合して、 C_{3-6} シクロアルキル環を形成し、または、 R^{14} 及び R^{15} は、それらが結合している炭素原子と共に互いに結合して、 $C=O$ を形成し、または、 R^{16} 及び R^{17} は、それらが結合している炭素原子と共に互いに結合して、 $C=O$ を形成する；

R^{18} 、及び、 R^{19} は、独立して、水素、または、 C_{1-6} アルキルであり、または、 R^{18} 、及び、 R^{19} は、互いに結合して、1～6個の R^{10} で任意に置換した C_{1-3} アルキレン架橋を形成する；

R^1 は、水素、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、または、ヘテロシクリルであり、それらの各々を、水素以外は、1つ以上の R^{11} で任意に置換しており、または、 R^1 、及び、 R^5 は、互いに結合して1つ以上の R^{11} で任意に置換したヘテロシクリル環を形成する；

R^2 は、 C_{1-12} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、または、ヘテロアリールであり、それらの各々を、1つ以上の R^{11} で任意に置換する；

R^3 は、水素、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、

C_{3-10} シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、または、ヘテロアリールであり、それらの各々を、水素以外は、1つ以上の R^{11} で任意に置換する；

R^4 、及び、 R^5 は、独立して、水素、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、または、 C_{2-12} アルキニルであり、それらの各々を、水素以外は、1つ以上の R^{11} で任意に置換する；

または、 R^3 、及び、 R^4 は、それらが結合している原子と共に互いに結合して、 C_{3-10} シクロアルキル、または、ヘテロシクリルを形成し、それらの各々を、1つ以上の R^{11} で任意に置換する；

または、 R^4 、及び、 R^5 は、それらが結合している原子と共に互いに結合して、 C_{3-10} シクロアルキル、または、ヘテロシクリルを形成し、それらの各々を、1つ以上の R^{11} で任意に置換する；

R^6 、 R^7 、及び、 R^8 のそれぞれは、独立して、水素、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)OR^{20}$ 、 $-C(O)NR^{20}R^{21}$ 、 $-S(O)_{1-2}R^{20}$ 、または、 $-S(O)_{1-2}NR^{20}$ であり、式中、 R^6 、 R^7 、及び、 R^8 のそれぞれのアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、及び、ヘテロアリールを、独立して、1つ以上の R^{12} で任意に置換する；

または、 R^6 、 R^7 、及び、 R^8 の2つが、それらが結合する原子と共に互いに結合して、1つ以上のハロ、オキソで、または、1つ以上のオキソ、ハロ、ヒドロキシル、または、アミノで独立して任意に置換した C_{1-12} アルキルで、独立して任意に置換したヘテロシクリルを形成する；

R^9 は、水素、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、または、ヘテロシクリルであり、それらの各々を、水素以外は、1つ以上の R^{11} で任意に置換する；

それぞれの R^{10} は、独立して、ハロ、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、または、 C_{1-6} ハロアルキルである；

それぞれの R^{11} は、独立して、ハロ、シアノ、ニトロ、オキソ、 $-OR^6$ 、 $-SR^6$ 、 $-SF_5$ 、 $-NR^6R^7$ 、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-C(O)R^6$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-OC(O)OR^6$ 、 $-OC(O)R^6$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-OC(O)NR^6R^7$ 、 $-NR^6C(O)NR^7R^8$ 、 $-S(O)_{1-2}R^6$ 、 $-S(O)_{1-2}NR^6$ 、 $-NR^6S(O)_{1-2}R^7$ 、 $-NR^6S(O)_{1-2}NR^7R^8$ 、 $-NR^6C(O)R^7$ 、または、 $-NR^6C(O)OR^7$ であり、式中、 R^{11} のそれぞれのアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、及び、ヘテロアリールを、独立して、1つ以上の R^{12} で任意に置換する；

それぞれの R^{12} は、独立して、ハロ、シアノ、ニトロ、オキソ、 $-OR^{30}$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-SF_5$ 、 $-NR^{30}R^{31}$ 、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-C(O)R^{30}$ 、 $-C(O)OR^{30}$ 、 $-OC(O)OR^{30}$ 、 $-OC(O)R^{30}$ 、 $-C(O)NR^{30}R^{31}$ 、 $-OC(O)NR^{30}R^{31}$ 、 $-NR^{30}C(O)NR^{30}R^{31}$ 、 $-S(O)_{1-2}R^{30}$ 、 $-S(O)_{1-2}NR^{30}$ 、 $-NR^{30}S(O)_{1-2}R^{31}$ 、 $-NR^{30}S(O)_{1-2}NR^{30}R^{31}$ 、 $-NR^{30}C(O)R^{31}$ 、または、 $-NR^{30}C(=O)OR^{31}$ であり、式中、 R^{12} のそれぞれのアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、及び、ヘテロアリールを、1つ以上のハロで、または、1つ以上のオキソ、ハロ、ヒドロキシル、または、アミノで独立して任意に置換した C_{1-12} アルキルで、独立して任意に置換する；

それぞれの R^{13} は、独立して、ハロ、シアノ、ニトロ、オキソ、 $-OR^{30}$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-SF_5$ 、 $-NR^{30}R^{31}$ 、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール

ール、 $-C(O)R^{30}$ 、 $-C(O)OR^{30}$ 、 $-OC(O)OR^{30}$ 、 $-OC(O)R^{30}$ 、 $-C(O)NR^{30}R^{31}$ 、 $-OC(O)NR^{30}R^{31}$ 、 $-NR^{30}C(O)NR^{30}R^{31}$ 、 $-S(O)_{1-2}R^{30}$ 、 $-S(O)_{1-2}NR^{30}$ 、 $-NR^{30}S(O)_{1-2}R^{31}$ 、 $-NR^{30}S(O)_{1-2}NR^{30}R^{31}$ 、 $-NR^{30}C(O)R^{31}$ 、または、 $-NR^{30}C(=O)OR^{31}$ であり、式中、 R^{13} のそれぞれのアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、及び、ヘテロアリールを、1つ以上のハ口で、または、1つ以上のオキソ、ハ口、ヒドロキシル、または、アミノで独立して任意に置換した C_{1-12} アルキルで、独立して任意に置換する；

それぞれの R^{20} 、及び、 R^{21} は、独立して、水素、または、1つ以上のオキソ、ハ口、ヒドロキシル、または、アミノで独立して任意に置換した C_{1-12} アルキルである；または、

R^{20} 、及び、 R^{21} は、それらが結合する原子と共に互いに結合して、1つ以上のハ口で、または、1つ以上のオキソ、ハ口、ヒドロキシル、または、アミノで独立して任意に置換した C_{1-12} アルキルで、独立して任意に置換したヘテロシクリルを形成する；及び

それぞれの R^{30} 、及び、 R^{31} は、独立して、水素、または、1つ以上のオキソ、ハ口、ヒドロキシル、または、アミノで独立して任意に置換した C_{1-12} アルキルである；または、

R^{30} 、及び、 R^{31} は、それらが結合する原子と共に互いに結合して、1つ以上のハ口で、または、1つ以上のオキソ、ハ口、ヒドロキシル、または、アミノで独立して任意に置換した C_{1-12} アルキルで、独立して任意に置換したヘテロシクリルを形成する；

ただし、 X^1 が結合であれば、 R^3 、 R^4 、及び、 R^5 のすべては、水素ではない； z が0であり、かつ、 X^1 が結合であれば、 R^3 は、水素またはメチルではない；及び

ただし、 X^1 が NR^9 であれば、 R^3 、及び、 R^4 は、互いに結合して複素環を形成しない、

前記化合物、または、医薬として許容可能なその塩、同位体濃縮類似体、立体異性体、立体異性体の混合物、または、プロドラッグ。

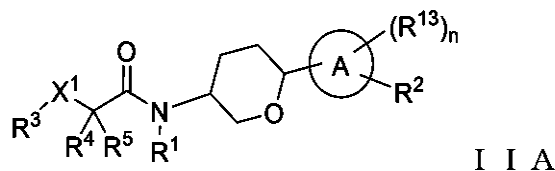
【請求項2】

Lが、1つ以上の R^{13} で任意に置換したヘテロシクリルまたはヘテロアリール環である、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

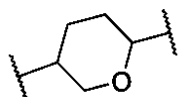
式 I I A

【化61】



で表される前記化合物、または、医薬として許容可能なその塩、同位体濃縮類似体、立体異性体、立体異性体の混合物、または、プロドラッグであって、式中、環Aは、ヘテロシクリル、または、ヘテロアリール環であり、及び、 n は、0、1、または2であり、及び、前記酸素含有環部分

【化62】

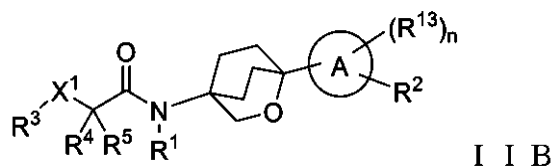


を、1～4個のハ口で任意に置換する、請求項1に記載の化合物。

【請求項4】

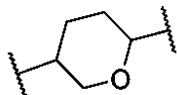
式 I I B

【化 6 3】



で表される前記化合物、または、医薬として許容可能なその塩、同位体濃縮類似体、立体異性体、立体異性体の混合物、または、プロドラッグであって、式中、環 A は、ヘテロシクリル、または、ヘテロアリール環であり、及び、n は、0、1、または 2 であり、及び、前記酸素含有環部分

【化 6 4】

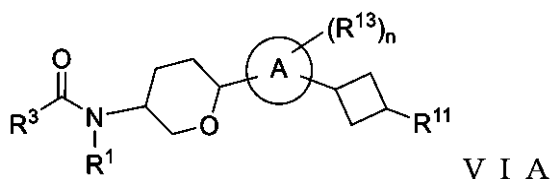


を、1～4 個のハ口で任意に置換する、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】

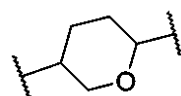
式 V I A :

【化 6 5】



で表される前記化合物、または、医薬として許容可能なその塩、同位体濃縮類似体、立体異性体、立体異性体の混合物、または、プロドラッグであって、式中、環 A は、ヘテロシクリル、または、ヘテロアリール環であり、及び、n は、0、1、または 2 であり、及び、前記酸素含有環部分

【化 6 6】

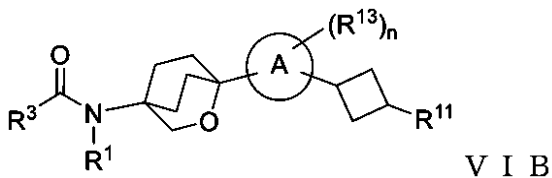


を、1～4 個のハ口で任意に置換する、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 6】

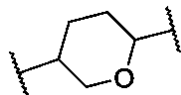
式 V I B :

【化 6 7】



で表される前記化合物、または、医薬として許容可能なその塩、同位体濃縮類似体、立体異性体、立体異性体の混合物、または、プロドラッグであって、式中、環 A は、ヘテロシクリル、または、ヘテロアリール環であり、及び、n は、0、1、または 2 であり、及び、前記酸素含有環部分

【化 6 8】



を、1～4 個のハ口で任意に置換する、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 7】

L または環 A が、1 つ以上の R^{1-3} で任意に置換した 5 員の C_{2-4} ヘテロアリール環である、請求項 6 に記載の化合物。

【請求項 8】

L または環 A が、1 つ以上の R^{1-3} で任意に置換した 1 ~ 3 個の窒素環原子を有する 5 員の C_{2-4} ヘテロアリール環である、請求項 7 に記載の化合物。

【請求項 9】

L または環 A が、1 つ以上の R^{1-3} で任意に置換したトリアゾール、オキサゾール、イミダゾール、オキサジアゾール、または、イソオキサゾールである、請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 10】

L または環 A が、1 つ以上の R^{1-3} で任意に置換したヘテロシクリル環である、請求項 6 に記載の化合物。

【請求項 11】

L または環 A が、1 つ以上の R^{1-3} で任意に置換した 5 員の C_{2-4} ヘテロシクリルである、請求項 10 に記載の化合物。

【請求項 12】

L または環 A が、1 つ以上の R^{1-3} で任意に置換した 1 ~ 3 個の窒素環原子を有する 5 員の C_{2-4} ヘテロシクリル環である、請求項 11 に記載の化合物。

【請求項 13】

L が、1 つ以上の R^{1-3} で任意に置換したジヒドロイソオキサゾール、または、オキサゾリジンである、請求項 12 に記載の化合物。

【請求項 14】

L または環 A を、1 ~ 3 個の R^{1-3} で任意に置換し、それぞれの R^{1-3} が、独立して、ハロ、シアノ、オキソ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、または、 C_{1-6} ハロアルコキシである、請求項 6 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 15】

R^2 が、 C_{3-10} シクロアルキル、ヘテロシクリル、または、アリールであり、それぞれを、1 ~ 6 個の R^{1-1} で任意に置換する、請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 16】

R^2 が、 C_{3-10} シクロアルキル、または、ヘテロシクリルであり、それらの各々を、1 ~ 6 個の R^{1-1} で任意に置換する、請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 17】

R^2 が、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、フェニル、アゼチジニル、ピロリジニル、または、テトラヒドロフラニルであり、それらの各々を、1 ~ 6 個の R^{1-1} で任意に置換する、請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 18】

R^2 を、1 ~ 6 個の R^{1-1} で置換する、請求項 17 に記載の化合物。

【請求項 19】

それぞれの R^{1-1} が、独立して、ヒドロキシル、 C_{1-6} ハロアルコキシ、ハロ、シクロアルキル、シクロアルコキシ、フェニル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、シアノ、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルコキシシクロアルコキシ、または、ハロフェノキシである、請求項 1 ~ 18 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 20】

R^2 が、1 - フルオロシクロプロピル、2 - メチルシクロプロピル、2, 2 - ジフルオロシクロプロピル、3 - (ジフルオロメトキシ)シクロブチル、3 - (トリフルオロメトキシ)シクロプロピル、3 - (トリフルオロメチル)シクロブチル、3 - シアノシクロブチル、4 - クロロ - 3 - フルオロ - フェニル、4 - クロロフェニル、フェニル、3 - シアノシクロブチル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロプロピル、シアノシクロプロピル、ヒドロキシシクロブチル、N - tert - ブトキシ (カルボニル) アゼチジン - 3 -

イル、N - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) アゼチジン - 3 - イル、N - t e r t - ブトキシ (カルボニル) ピロリジン - 3 - イル、テトラヒドロフラニル、トリフルオロエチル、トリフルオロメトキシ、3 - (ジフルオロメトキシ) シクロブチル、3 - (トリフルオロメトキシ) シクロブチル、3 - (1 , 1 - ジフルオロエチル) シクロブチル、3 - (1 , 1 , 1 - トリフルオロエチル) アゼチジニル、3 - (トリアゾール - 2 - イル) シクロブチル、3 - (トリフルオロメチルチオ) シクロブチル、2 - ((トリフルオロメトキシ) メチル) シクロプロピル、または、3 - (シクロプロピル) シクロブチルである、請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 2 1】

R² が、4 - クロロ - 3 - フルオロ - フェニル、N - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) アゼチジン - 3 - イル、3 - (ジフルオロメトキシ) シクロブチル、または、3 - (トリフルオロメトキシ) シクロブチルである、請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 2 2】

X¹ が、O である、請求項 1 ~ 4、8、または、12 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 2 3】

R³ が、C₃ - 10 シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、または、ヘテロアリールであり、それらの各々を、1 つ以上の R¹ で任意に置換する、請求項 1 ~ 2 2 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 2 4】

R³ が、C₃ - 10 シクロアルキル、アリール、または、ヘテロアリールであり、それらの各々を、1 つ以上の R¹ で任意に置換する、請求項 1 ~ 2 3 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 2 5】

R³ が、シクロブチル、トリアゾリル、または、フェニルであり、それらの各々を、1 つ以上の R¹ で任意に置換する、請求項 1 ~ 2 4 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 2 6】

R³ が、1 つ以上の R¹ で任意に置換したフェニルである、請求項 1 ~ 2 5 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 2 7】

R³ が、ハロ、シアノ、C₁ - 12 ハロアルキル、及び、C₁ - 12 ハロアルコキシから独立して選択する 1 つ以上の置換基で任意に置換したフェニルである、請求項 2 6 に記載の化合物。

【請求項 2 8】

R³ が、クロロ、フルオロ、または、それらの組み合わせで置換したフェニルである、請求項 1 ~ 2 7 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 2 9】

R³ が、4 - クロロフェニル、4 - フルオロフェニル、4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル、4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル、4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル、2 , 4 - ジフルオロフェニル、3 , 4 - ジフルオロフェニル、4 - メチルフェニル、2 - ((トリフルオロメトキシ) メチル) シクロプロピル、6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル、4 - (トリフルオロメチル) フェニル、7 - プロモイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル、5 - クロロベンゾ [d] チアゾール - 2 - イル、7 - クロロイソキノリン - 3 - イル、6 - クロロキノリン - 2 - イル、6 - フルオロイソキノリン - 2 - イル、6 - (トリフルオロメチル) キノリン - 2 - イル、6 - クロロクロマン - 2 - イル、6 - フルオロクロマン - 2 - イル、6 , 7 - ジフルオロキノリン - 2 - イル、5 , 6 - ジフルオロキノリン - 2 - イル、3 - (トリフルオロメトキシ) ピロリジン - 1 - イル、または、3 - (トリフルオロメトキシ) シクロブチルである、請求項 1 ~ 2 8 のいずれか 1 項に記載の化合物

【請求項 3 0】

それぞれの R¹ が、独立して、フルオロ、クロロ、プロモ、メチル、トリフルオロメ

トキシメチル、または、トリフルオロメチルである、請求項 1 ~ 29 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 31】

R^4 、及び、 R^5 が、水素である、請求項 1 ~ 4、8、12、または、26 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 32】

R^1 が、水素である、請求項 1 ~ 31 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 33】

L が、 $-CH_2O-$ 、 $-CH_2OCH_2-$ 、 $-CH_2CH_2O-$ 、または、 $-CF_2CH_2O-$ である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 34】

R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、及び、 R^{17} が、独立して、水素、ハロ、または、 C_{1-6} アルコキシである、請求項 1、8、12、26、または、31 に記載の化合物。

【請求項 35】

R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、及び、 R^{17} が、水素である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 36】

R^{14} 、及び、 R^{16} が、それらが結合する原子と共に互いに結合して、 C_{3-6} シクロアルキル環を形成する、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 37】

R^{14} 、及び、 R^{16} が、それらが結合する原子と共に互いに結合して、 C_3 シクロアルキル環を形成する、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 38】

R^{18} 、及び、 R^{19} が、独立して、水素、または、 C_{1-6} アルキルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 39】

R^{18} 、及び、 R^{19} が、それらが互いに結合して、エチレン架橋を形成する、請求項 1、8、12、26、31、または、34 に記載の化合物。

【請求項 40】

表 1 または表 2 から選択した化合物、または、医薬として許容可能なその塩、同位体濃縮類似体、立体異性体、立体異性体の混合物、または、プロドラッグ。

【請求項 41】

請求項 1 ~ 40 のいずれか 1 項に記載の化合物、または、医薬として許容可能なその塩、同位体濃縮類似体、立体異性体、立体異性体の混合物、または、プロドラッグ、及び、医薬として許容可能な担体を含む医薬組成物。

【請求項 42】

少なくとも部分的に、真核生物開始因子 2B が媒介する疾患または病態を処置するための、請求項 41 に記載の医薬組成物。

【請求項 43】

前記疾患または病態が、神経変性疾患である、請求項 42 に記載の医薬組成物。

【請求項 44】

前記疾患が、アレキサンダー病、アルパー病、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、毛細血管拡張性運動失調、パッテン病（別名、スピルマイヤー・フォクト・シェーグレン・パッテン病）、ウシ海綿状脳症（BSE）、カナバン病、コケイン症候群、コルチコバサル変性、クロイツフェルト・ヤコブ病、前頭側頭型認知症、ゲルストマン・ストラウスラー・シャインカー症候群、ハンチントン病、HIV 関連認知症、ケネディ病、クラッベ病、クーラー、レビー小体型認知症、マチャド・ジョセフ病（3 型脊髄小脳失調）、多発性硬化症、多系統萎縮症、ナルコレプシー、神経ボレリア症、パーキンソン病、ペリゼウス・メルツバッハー病、ピック病、原発性側索硬化症、プリオン病、レフサム病、サンドホフ病、シルダー病、悪性貧血に続発する亜急性脊髄連合変性症、統合失調症、脊髄小脳失調（特性が異なる複数のタイプ）、脊髄性筋萎縮症、スティール・リチャードソン・

オルシェフスキー病、インスリン抵抗性、または、脊髄癆である、請求項 4 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 4 5】

前記神経変性疾患が、アルツハイマー病、ALS、パーキンソン病、または、認知症である、請求項 4 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 4 6】

認知記憶を改善するための、請求項 4 1 に記載の医薬組成物。

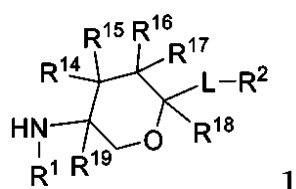
【請求項 4 7】

前記疾患または病態が、がんである、請求項 4 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 4 8】

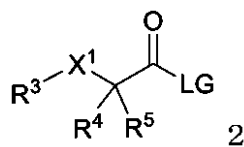
式 I の化合物を調製する方法であって、式 1 :

【化 6 9】



の化合物を、式 I の化合物、または、その塩、同位体濃縮類似体、立体異性体、立体異性体の混合物の提供に適した条件下で、式 2 :

【化 7 0】



の化合物と接触させることを含む、前記方法であって、式中 :

LG は、脱離基であり ;

L は、1 ~ 6 個の R¹⁰ で任意に置換したヘテロアルキレンであり、または、L は、1 つ以上の R¹³ で任意に置換したヘテロシクリル、または、ヘテロアリール環である ;

z は、0 または 1 である ;

X¹ は、O、NR⁹、または、結合である ; ただし、z が 0 であれば、X¹ は O ではない ;

R¹⁴、R¹⁵、R¹⁶、及び、R¹⁷ は、独立して、水素、ハロ、シアノ、-NR⁶、R⁷、C₁ - 6 アルキル、または、C₁ - 6 ハロアルキルであり、または、R¹⁴、及び、R¹⁶ は、それらが結合している原子と共に互いに結合して、C₃ - 6 シクロアルキル環を形成し、または、R¹⁴、及び、R¹⁵ は、それらが結合している炭素原子と共に互いに結合して、C=O を形成し、または、R¹⁶、及び、R¹⁷ は、それらが結合している炭素原子と共に互いに結合して、C=O を形成する ;

R¹⁸、及び、R¹⁹ は、独立して、水素、または、C₁ - 6 アルキルであり、または、R¹⁸、及び、R¹⁹ は、互いに結合して、1 ~ 6 個の R¹⁰ で任意に置換した C₁ - 3 アルキレン架橋を形成する ;

R¹ は、水素、C₁ - 12 アルキル、C₂ - 12 アルケニル、C₂ - 12 アルキニル、C₃ - 10 シクロアルキル、または、ヘテロシクリルであり、それらの各々を、水素以外は、1 つ以上の R¹¹ で任意に置換しており、または、R¹、及び、R⁵ は、互いに結合して、1 つ以上の R¹¹ で任意に置換したヘテロシクリル環を形成する ;

R² は、C₁ - 12 アルキル、C₃ - 10 シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、または、ヘテロアリールであり、それらの各々を、1 つ以上の R¹¹ で任意に置換する ;

R³ は、水素、C₁ - 12 アルキル、C₂ - 12 アルケニル、C₂ - 12 アルキニル、C₃ - 10 シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、または、ヘテロアリールであり

、それらの各々を、水素以外は、1つ以上の R^{11} で任意に置換する；

R^4 、及び、 R^5 は、独立して、水素、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、または、 C_{2-12} アルキニルであり、それらの各々を、水素以外は、独立して、1つ以上の R^{11} で任意に置換する；

または、 R^3 、及び、 R^4 は、それらが結合している原子と共に互いに結合して、 C_{3-10} シクロアルキル、または、ヘテロシクリルを形成し、それらの各々を、1つ以上の R^{11} で任意に置換する；

または、 R^4 、及び、 R^5 は、それらが結合している原子と共に互いに結合して、 C_{3-10} シクロアルキル、または、ヘテロシクリルを形成し、それらの各々を、1つ以上の R^{11} で任意に置換する；

R^6 、 R^7 、及び、 R^8 のそれぞれは、独立して、水素、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)OR^{20}$ 、 $-C(O)NR^{20}R^{21}$ 、 $-S(O)_{1-2}R^{20}$ 、または、 $-S(O)_{1-2}NR^{20}$ であり、式中、 R^6 、 R^7 、及び、 R^8 のそれぞれのアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、及び、ヘテロアリールを、独立して、1つ以上の R^{12} で任意に置換する；

または、 R^6 、 R^7 、及び、 R^8 の2つが、それらが結合する原子と共に互いに結合して、1つ以上のハロ、オキソで、または、1つ以上のオキソ、ハロ、ヒドロキシル、または、アミノで独立して任意に置換した C_{1-12} アルキルで、独立して任意に置換したヘテロシクリルを形成する；

R^9 は、水素、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、または、ヘテロシクリルであり、それらの各々を、水素以外は、1つ以上の R^{11} で任意に置換する；

それぞれの R^{10} は、独立して、ハロ、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、または、 C_{1-6} ハロアルキルである；

それぞれの R^{11} は、独立して、ハロ、シアノ、ニトロ、オキソ、 $-OR^6$ 、 $-SR^6$ 、 $-SF_5$ 、 $-NR^6R^7$ 、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-C(O)R^6$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-OC(O)OR^6$ 、 $-OC(O)R^6$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-OC(O)NR^6R^7$ 、 $-NR^6C(O)NR^7R^8$ 、 $-S(O)_{1-2}R^6$ 、 $-S(O)_{1-2}NR^6$ 、 $-NR^6S(O)_{1-2}R^7$ 、 $-NR^6S(O)_{1-2}NR^7R^8$ 、 $-NR^6C(O)R^7$ 、または、 $-NR^6C(O)OR^7$ であり、式中、 R^{11} のそれぞれのアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、及び、ヘテロアリールを、独立して、1つ以上の R^{12} で任意に置換する；

それぞれの R^{12} は、独立して、ハロ、シアノ、ニトロ、オキソ、 $-OR^{30}$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-SF_5$ 、 $-NR^{30}R^{31}$ 、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-C(O)R^{30}$ 、 $-C(O)OR^{30}$ 、 $-OC(O)OR^{30}$ 、 $-OC(O)R^{30}$ 、 $-C(O)NR^{30}R^{31}$ 、 $-OC(O)NR^{30}R^{31}$ 、 $-NR^{30}C(O)NR^{30}R^{31}$ 、 $-S(O)_{1-2}R^{30}$ 、 $-S(O)_{1-2}NR^{30}$ 、 $-NR^{30}S(O)_{1-2}R^{31}$ 、 $-NR^{30}S(O)_{1-2}NR^{30}R^{31}$ 、 $-NR^{30}C(O)R^{31}$ 、または、 $-NR^{30}C(=O)OR^{31}$ であり、式中、 R^{12} のそれぞれのアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、及び、ヘテロアリールを、1つ以上のハロで、または、1つ以上のオキソ、ハロ、ヒドロキシル、または、アミノで独立して任意に置換した C_{1-12} アルキルで、独立して任意に置換する；

それぞれの R^{13} は、独立して、ハロ、シアノ、ニトロ、オキソ、 $-OR^{30}$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-SF_5$ 、 $-NR^{30}R^{31}$ 、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-C(O)R^{30}$ 、 $-C(O)OR^{30}$ 、 $-OC(O)OR^{30}$ 、 $-OC(O)R$

R^{30} 、 $-C(O)NR^{30}R^{31}$ 、 $-OC(O)NR^{30}R^{31}$ 、 $-NR^{30}C(O)NR^{30}R^{31}$ 、 $-S(O)_{1-2}R^{30}$ 、 $-S(O)_{1-2}NR^{30}$ 、 $-NR^{30}S(O)_{1-2}R^{31}$ 、 $-NR^{30}S(O)_{1-2}NR^{30}R^{31}$ 、 $-NR^{30}C(O)R^{31}$ 、または、 $-NR^{30}C(=O)OR^{31}$ であり、式中、 R^{13} のそれぞれのアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、及び、ヘテロアリールを、1つ以上のハロで、または、1つ以上のオキソ、ハロ、ヒドロキシル、または、アミノで独立して任意に置換した C_{1-12} アルキルで、独立して任意に置換する；

それぞれの R^{20} 、及び、 R^{21} は、独立して、水素、または、1つ以上のオキソ、ハロ、ヒドロキシル、または、アミノで独立して任意に置換した C_{1-12} アルキルである；

または、 R^{20} 、及び、 R^{21} は、それらが結合する原子と共に互いに結合して、1つ以上のハロで、または、1つ以上のオキソ、ハロ、ヒドロキシル、または、アミノで独立して任意に置換した C_{1-12} アルキルで、独立して任意に置換したヘテロシクリルを形成する；及び

それぞれの R^{30} 、及び、 R^{31} は、独立して、水素、または、1つ以上のオキソ、ハロ、ヒドロキシル、または、アミノで独立して任意に置換した C_{1-12} アルキルである；

または、 R^{30} 、及び、 R^{31} は、それらが結合する原子と共に互いに結合して、1つ以上のハロで、または、1つ以上のオキソ、ハロ、ヒドロキシル、または、アミノで独立して任意に置換した C_{1-12} アルキルで、独立して任意に置換したヘテロシクリルを形成する；

ただし、 X^1 が結合であれば、 R^3 、 R^4 、及び、 R^5 のすべては、水素ではない； z が0であり、かつ、 X^1 が結合であれば、 R^3 は、水素ではない；及び

ただし、 X^1 が NR^9 であれば、 R^3 、及び、 R^4 は、互いに結合して複素環を形成しない、前記方法。

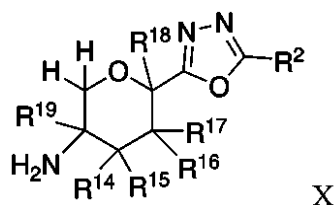
【請求項49】

LGが、 $-OH$ 、 C_{1-6} アルコキシ、または、ハロである、請求項48に記載の方法。

【請求項50】

式X：

【化71】



の化合物、または、その塩、同位体濃縮類似体、立体異性体、立体異性体の混合物であって、式中：

R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、及び、 R^{17} は、独立して、水素、ハロ、シアノ、 $-NR^6$ 、 R^7 、 C_{1-6} アルキル、または、 C_{1-6} ハロアルキルであり、または、 R^{14} 、及び、 R^{16} は、それらが結合している原子と共に互いに結合して、 C_{3-6} シクロアルキル環を形成し、または、 R^{14} 、及び、 R^{15} は、それらが結合している炭素原子と共に互いに結合して、 $C=O$ を形成し、または、 R^{16} 、及び、 R^{17} は、それらが結合している炭素原子と共に互いに結合して、 $C=O$ を形成する；

R^{18} 、及び、 R^{19} は、独立して、水素、または、 C_{1-6} アルキルであり、または、 R^{18} 、及び、 R^{19} は、互いに結合して、1～6個の R^{10} で任意に置換した C_{1-3} アルキレン架橋を形成する；

R^2 は、 C_{1-12} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、または、ヘテロアリールであり、それらの各々を、1つ以上の R^{11} で任意に置換する

;

R^6 、 R^7 、及び、 R^8 のそれぞれは、独立して、水素、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)OR^{20}$ 、 $-C(O)NR^{20}R^{21}$ 、 $-S(O)_{1-2}R^{20}$ 、または、 $-S(O)_{1-2}NR^{20}$ であり、式中、 R^6 、 R^7 、及び、 R^8 のそれぞれのアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、及び、ヘテロアリールを、独立して、1つ以上の R^{12} で任意に置換する；

または、 R^6 、 R^7 、及び、 R^8 の2つは、それらが結合する原子と共に互いに結合して、1つ以上のハロ、オキソで、または、1つ以上のオキソ、ハロ、ヒドロキシル、または、アミノで独立して任意に置換した C_{1-12} アルキルで、独立して任意に置換したヘテロシクリルを形成する；

それぞれの R^{10} は、独立して、ハロ、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、または、 C_{1-6} ハロアルキルである；

それぞれの R^{11} は、独立して、ハロ、シアノ、ニトロ、オキソ、 $-OR^6$ 、 $-SR^6$ 、 $-SF_5$ 、 $-NR^6R^7$ 、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-C(O)R^6$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-OC(O)OR^6$ 、 $-OC(O)R^6$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-OC(O)NR^6R^7$ 、 $-NR^6C(O)NR^7R^8$ 、 $-S(O)_{1-2}R^6$ 、 $-S(O)_{1-2}NR^6$ 、 $-NR^6S(O)_{1-2}R^7$ 、 $-NR^6S(O)_{1-2}NR^7R^8$ 、 $-NR^6C(O)R^7$ 、または、 $-NR^6C(O)OR^7$ であり、式中、 R^{11} のそれぞれのアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、及び、ヘテロアリールを、独立して、1つ以上の R^{12} で任意に置換する；

それぞれの R^{12} は、独立して、ハロ、シアノ、ニトロ、オキソ、 $-OR^{30}$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-SF_5$ 、 $-NR^{30}R^{31}$ 、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-C(O)R^{30}$ 、 $-C(O)OR^{30}$ 、 $-OC(O)OR^{30}$ 、 $-OC(O)R^{30}$ 、 $-C(O)NR^{30}R^{31}$ 、 $-OC(O)NR^{30}R^{31}$ 、 $-NR^{30}C(O)NR^{30}R^{31}$ 、 $-S(O)_{1-2}R^{30}$ 、 $-S(O)_{1-2}NR^{30}$ 、 $-NR^{30}S(O)_{1-2}R^{31}$ 、 $-NR^{30}S(O)_{1-2}NR^{30}R^{31}$ 、 $-NR^{30}C(O)R^{31}$ 、または、 $-NR^{30}C(=O)OR^{31}$ であり、式中、 R^{12} のそれぞれのアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、及び、ヘテロアリールを、1つ以上のハロで、または、1つ以上のオキソ、ハロ、ヒドロキシル、または、アミノで独立して任意に置換した C_{1-12} アルキルで、独立して任意に置換する；

それぞれの R^{20} 、及び、 R^{21} は、独立して、水素、または、1つ以上のオキソ、ハロ、ヒドロキシル、または、アミノで独立して任意に置換した C_{1-12} アルキルである；

または、 R^{20} 、及び、 R^{21} は、それらが結合する原子と共に互いに結合して、1つ以上のハロで、または、1つ以上のオキソ、ハロ、ヒドロキシル、または、アミノで独立して任意に置換した C_{1-12} アルキルで、独立して任意に置換したヘテロシクリルを形成する；及び

それぞれの R^{30} 、及び、 R^{31} は、独立して、水素、または、1つ以上のオキソ、ハロ、ヒドロキシル、または、アミノで独立して任意に置換した C_{1-12} アルキルである；

または、 R^{30} 、及び、 R^{31} は、それらが結合する原子と共に互いに結合して、1つ以上のハロで、または、1つ以上のオキソ、ハロ、ヒドロキシル、または、アミノで独立して任意に置換した C_{1-12} アルキルで、独立して任意に置換したヘテロシクリルを形成する、前記化合物、または、その塩、同位体濃縮類似体、立体異性体、立体異性体の混合物。

【請求項 5 1】

R^2 が、1つ以上の R^{11} で任意に置換した C_{3-10} シクロアルキルである；

R^{14} 、及び、 R^{15} は、独立して、水素、または、ハロゲンである；

R^{16} 、及び、 R^{17} は、水素である；

R^{18} 、及び、 R^{19} は、水素である；及び、

それぞれの R^{11} は、独立して、フルオロ、クロロ、ブロモ、メチル、トリフルオロメトキシメチル、または、トリフルオロメチルである、請求項 50 に記載の化合物。

【請求項 52】

R^2 が、3 - (トリフルオロメトキシ) シクロブチルである；

R^{14} 、及び、 R^{15} は、独立して、水素、または、フルオロである；及び、

R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、及び、 R^{19} は、水素である、請求項 51 に記載の化合物。

【請求項 53】

治療での使用のための、請求項 1 ~ 40 に記載の化合物、または、医薬として許容可能なその塩を含む、組成物。

【請求項 54】

神経変性疾患の処置での使用のための、請求項 1 ~ 40 に記載の化合物、または、医薬として許容可能なその塩を含む、組成物。

【請求項 55】

がんの処置での使用のための、請求項 1 ~ 40 に記載の化合物、または、医薬として許容可能なその塩を含む、組成物。

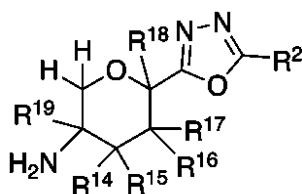
【請求項 56】

神経変性疾患またはがんを処置するための医薬の製造のための請求項 1 ~ 40 に記載の化合物、または、医薬として許容可能なその塩の使用。

【請求項 57】

式 XI：

【化 72】



XI

の化合物、または、その塩、同位体濃縮類似体、立体異性体、立体異性体の混合物であって、それぞれの PG^1 、及び、 PG^2 は、それぞれ、独立して、保護基である、前記化合物、または、その塩、同位体濃縮類似体、立体異性体、立体異性体の混合物。

【請求項 58】

PG^1 は、トリメチルシリル (TMS)、tert - ブチルジメチルシリル (TBDM S)、トリ - イソ - プロピルシリルオキシメチル (TOM)、トリイソプロピルシリル (TIPS)、アセチル、ベンゾイル、ベンジル、メトキシエトキシメチル、ジメトキシトリチル、メトキシメチル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、または、トリチルである；及び

PG^2 は、カルボベンジルオキシ、p - メトキシベンジルカルボニル、tert - ブチルオキシカルボニル、9 - フルオレニルメチルオキシカルボニル、アセチル、ベンゾイル、ベンジル、p - メトキシベンジル、3, 4 - ジメトキシベンジル、p - メトキシフェニル、トシル、troc (クロロギ酸トリクロロエチル)、2 - ニトロベンゼンスルホニル (ノシル)、または、2 - ニトロフェニルスルファニル (nps) である、または、それらが結合する窒素原子と共に互いに結合して、N - カルバモイル基を形成する、請求項 57 に記載の化合物。

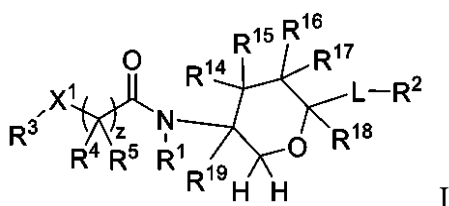
【請求項 59】

PG^1 が、tert - ブチルジメチルシリル (TBDM S) であり、かつ、 PG^2 が、tert - ブチルオキシカルボニルである、請求項 58 に記載の化合物。

【 0 4 7 6 】

本発明は、例えば、以下の項目を提供する。

【化 6 0】



R^4 、及び、 R^5 は、独立して、水素、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、
または、 C_{2-12} アルキニルであり、それらの各々を、水素以外は、1つ以上の R^{11}

で任意に置換する；

または、 R^3 、及び、 R^4 は、それらが結合している原子と共に互いに結合して、 C_{3-10} シクロアルキル、または、ヘテロシクリルを形成し、それらの各々を、1つ以上の R^{11} で任意に置換する；

または、 R^4 、及び、 R^5 は、それらが結合している原子と共に互いに結合して、 C_{3-10} シクロアルキル、または、ヘテロシクリルを形成し、それらの各々を、1つ以上の R^{11} で任意に置換する；

R^6 、 R^7 、及び、 R^8 のそれぞれは、独立して、水素、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)OR^{20}$ 、 $-C(O)NR^{20}R^{21}$ 、 $-S(O)_{1-2}R^{20}$ 、または、 $-S(O)_{1-2}NR^{20}$ であり、式中、 R^6 、 R^7 、及び、 R^8 のそれぞれのアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、及び、ヘテロアリールを、独立して、1つ以上の R^{12} で任意に置換する；

または、 R^6 、 R^7 、及び、 R^8 の2つが、それらが結合する原子と共に互いに結合して、1つ以上のハロ、オキソで、または、1つ以上のオキソ、ハロ、ヒドロキシル、または、アミノで独立して任意に置換した C_{1-12} アルキルで、独立して任意に置換したヘテロシクリルを形成する；

R^9 は、水素、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、または、ヘテロシクリルであり、それらの各々を、水素以外は、1つ以上の R^{11} で任意に置換する；

それぞれの R^{10} は、独立して、ハロ、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、または、 C_{1-6} ハロアルキルである；

それぞれの R^{11} は、独立して、ハロ、シアノ、ニトロ、オキソ、 $-OR^6$ 、 $-SR^6$ 、 $-SF_5$ 、 $-NR^6R^7$ 、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-C(O)R^6$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-OC(O)OR^6$ 、 $-OC(O)R^6$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-OC(O)NR^6R^7$ 、 $-NR^6C(O)NR^7R^8$ 、 $-S(O)_{1-2}R^6$ 、 $-S(O)_{1-2}NR^6$ 、 $-NR^6S(O)_{1-2}R^7$ 、 $-NR^6S(O)_{1-2}NR^7R^8$ 、 $-NR^6C(O)R^7$ 、または、 $-NR^6C(O)OR^7$ であり、式中、 R^{11} のそれぞれのアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、及び、ヘテロアリールを、独立して、1つ以上の R^{12} で任意に置換する；

それぞれの R^{12} は、独立して、ハロ、シアノ、ニトロ、オキソ、 $-OR^{30}$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-SF_5$ 、 $-NR^{30}R^{31}$ 、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-C(O)R^{30}$ 、 $-C(O)OR^{30}$ 、 $-OC(O)OR^{30}$ 、 $-OC(O)R^{30}$ 、 $-C(O)NR^{30}R^{31}$ 、 $-OC(O)NR^{30}R^{31}$ 、 $-NR^{30}C(O)NR^{30}R^{31}$ 、 $-S(O)_{1-2}R^{30}$ 、 $-S(O)_{1-2}NR^{30}$ 、 $-NR^{30}S(O)_{1-2}R^{31}$ 、 $-NR^{30}S(O)_{1-2}NR^{30}R^{31}$ 、 $-NR^{30}C(O)R^{31}$ 、または、 $-NR^{30}C(=O)OR^{31}$ であり、式中、 R^{12} のそれぞれのアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、及び、ヘテロアリールを、1つ以上のハロで、または、1つ以上のオキソ、ハロ、ヒドロキシル、または、アミノで独立して任意に置換した C_{1-12} アルキルで、独立して任意に置換する；

それぞれの R^{13} は、独立して、ハロ、シアノ、ニトロ、オキソ、 $-OR^{30}$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-SF_5$ 、 $-NR^{30}R^{31}$ 、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-C(O)R^{30}$ 、 $-C(O)OR^{30}$ 、 $-OC(O)OR^{30}$ 、 $-OC(O)R^{30}$ 、 $-C(O)NR^{30}R^{31}$ 、 $-OC(O)NR^{30}R^{31}$ 、 $-NR^{30}C(O)NR^{30}R^{31}$ 、 $-S(O)_{1-2}R^{30}$ 、 $-S(O)_{1-2}NR^{30}$ 、 $-NR^{30}S(O)_{1-2}R^{31}$ 、 $-NR^{30}S(O)_{1-2}NR^{30}R^{31}$ 、 $-NR^{30}C(O)R^{31}$

、または、 $-NR^{30}C(=O)OR^{31}$ であり、式中、 R^{13} のそれぞれのアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、及び、ヘテロアリールを、1つ以上のハ口で、または、1つ以上のオキソ、ハ口、ヒドロキシル、または、アミノで独立して任意に置換した C_{1-12} アルキルで、独立して任意に置換する；

それぞれの R^{20} 、及び、 R^{21} は、独立して、水素、または、1つ以上のオキソ、ハ口、ヒドロキシル、または、アミノで独立して任意に置換した C_{1-12} アルキルである；または、

R^{20} 、及び、 R^{21} は、それらが結合する原子と共に互いに結合して、1つ以上のハ口で、または、1つ以上のオキソ、ハ口、ヒドロキシル、または、アミノで独立して任意に置換した C_{1-12} アルキルで、独立して任意に置換したヘテロシクリルを形成する；及び

それぞれの R^{30} 、及び、 R^{31} は、独立して、水素、または、1つ以上のオキソ、ハ口、ヒドロキシル、または、アミノで独立して任意に置換した C_{1-12} アルキルである；または、

R^{30} 、及び、 R^{31} は、それらが結合する原子と共に互いに結合して、1つ以上のハ口で、または、1つ以上のオキソ、ハ口、ヒドロキシル、または、アミノで独立して任意に置換した C_{1-12} アルキルで、独立して任意に置換したヘテロシクリルを形成する；

ただし、 X^1 が結合であれば、 R^3 、 R^4 、及び、 R^5 のすべては、水素ではない； z が0であり、かつ、 X^1 が結合であれば、 R^3 は、水素またはメチルではない；及び

ただし、 X^1 が NR^9 であれば、 R^3 、及び、 R^4 は、互いに結合して複素環を形成しない、

前記化合物、または、医薬として許容可能なその塩、同位体濃縮類似体、立体異性体、立体異性体の混合物、または、プロドラッグ。

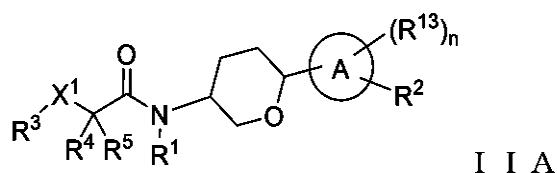
(項目2)

Lが、1つ以上の R^{13} で任意に置換したヘテロシクリルまたはヘテロアリール環である、項目1に記載の化合物。

(項目3)

式IIA

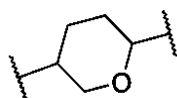
【化61】



で表される前記化合物、または、医薬として許容可能なその塩、同位体濃縮類似体、立体異性体、立体異性体の混合物、または、プロドラッグであって、式中、環Aは、ヘテロシクリル、または、ヘテロアリール環であり、及び、 n は、0、1、または2であり、及び

前記酸素含有環部分

【化62】

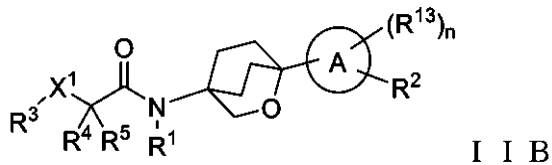


を、1～4個のハ口で任意に置換する、項目1に記載の化合物。

(項目4)

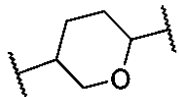
式IIB

【化 6 3】



で表される前記化合物、または、医薬として許容可能なその塩、同位体濃縮類似体、立体異性体、立体異性体の混合物、または、プロドラッグであって、式中、環 A は、ヘテロシクリル、または、ヘテロアリール環であり、及び、n は、0、1、または 2 であり、及び、前記酸素含有環部分

【化 6 4】

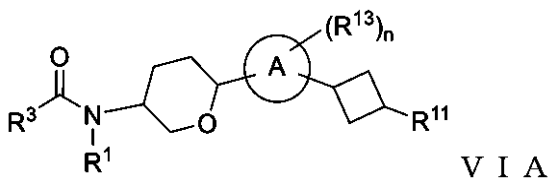


を、1～4 個のハ口で任意に置換する、項目 1 に記載の化合物。

(項目 5)

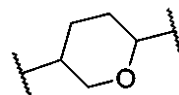
式 V I A :

【化 6 5】



で表される前記化合物、または、医薬として許容可能なその塩、同位体濃縮類似体、立体異性体、立体異性体の混合物、または、プロドラッグであって、式中、環 A は、ヘテロシクリル、または、ヘテロアリール環であり、及び、n は、0、1、または 2 であり、及び、前記酸素含有環部分

【化 6 6】

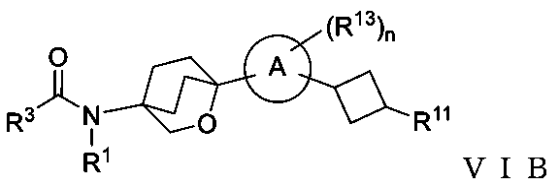


を、1～4 個のハ口で任意に置換する、項目 1 に記載の化合物。

(項目 6)

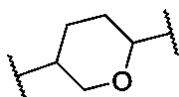
式 V I B :

【化 6 7】



で表される前記化合物、または、医薬として許容可能なその塩、同位体濃縮類似体、立体異性体、立体異性体の混合物、または、プロドラッグであって、式中、環 A は、ヘテロシクリル、または、ヘテロアリール環であり、及び、n は、0、1、または 2 であり、及び、前記酸素含有環部分

【化 6 8】



を、1～4個のハ口で任意に置換する、項目1に記載の化合物。

(項目7)

Lまたは環Aが、1つ以上の R^{1-3} で任意に置換した5員の C_{2-4} ヘテロアリール環である、項目6に記載の化合物。

(項目8)

Lまたは環Aが、1つ以上の R^{1-3} で任意に置換した1～3個の窒素環原子を有する5員の C_{2-4} ヘテロアリール環である、項目7に記載の化合物。

(項目9)

Lまたは環Aが、1つ以上の R^{1-3} で任意に置換したトリアゾール、オキサゾール、イミダゾール、オキサジアゾール、または、イソオキサゾールである、項目8に記載の化合物。

(項目10)

Lまたは環Aが、1つ以上の R^{1-3} で任意に置換したヘテロシクリル環である、項目6に記載の化合物。

(項目11)

Lまたは環Aが、1つ以上の R^{1-3} で任意に置換した5員の C_{2-4} ヘテロシクリルである、項目10に記載の化合物。

(項目12)

Lまたは環Aが、1つ以上の R^{1-3} で任意に置換した1～3個の窒素環原子を有する5員の C_{2-4} ヘテロシクリル環である、項目11に記載の化合物。

(項目13)

Lが、1つ以上の R^{1-3} で任意に置換したジヒドロイソオキサゾール、または、オキサゾリジンである、項目12に記載の化合物。

(項目14)

Lまたは環Aを、1～3個の R^{1-3} で任意に置換し、それぞれの R^{1-3} が、独立して、ハ口、シアノ、オキソ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、または、 C_{1-6} ハロアルコキシである、項目6～13のいずれか1項に記載の化合物。

(項目15)

R^2 が、 C_{3-10} シクロアルキル、ヘテロシクリル、または、アリールであり、それぞれを、1～6個の R^{1-1} で任意に置換する、項目1～4のいずれかに記載の化合物。

(項目16)

R^2 が、 C_{3-10} シクロアルキル、または、ヘテロシクリルであり、それらの各々を、1～6個の R^{1-1} で任意に置換する、項目1～4のいずれかに記載の化合物。

(項目17)

R^2 が、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、フェニル、アゼチジニル、ピロリジニル、または、テトラヒドロフラニルであり、それらの各々を、1～6個の R^{1-1} で任意に置換する、項目1～4のいずれかに記載の化合物。

(項目18)

R^2 を、1～6個の R^{1-1} で置換する、項目17に記載の化合物。

(項目19)

それぞれの R^{1-1} が、独立して、ヒドロキシル、 C_{1-6} ハロアルコキシ、ハ口、シクロアルキル、シクロアルコキシ、フェニル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、シアノ、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルコキシシクロアルコキシ、または、ハロフェノキシである、先行項目のいずれかに記載の化合物。

(項目 2 0)

R^2 が、1 - フルオロシクロプロピル、2 - メチルシクロプロピル、2, 2 - ジフルオロシクロプロピル、3 - (ジフルオロメトキシ)シクロブチル、3 - (トリフルオロメトキシ)シクロプロピル、3 - (トリフルオロメチル)シクロブチル、3 - シアノシクロブチル、4 - クロロ - 3 - フルオロ - フェニル、4 - クロロフェニル、フェニル、3 - シアノシクロブチル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロプロピル、シアノシクロプロピル、ヒドロキシシクロブチル、N - t e r t - ブトキシ (カルボニル) アゼチジン - 3 - イル、N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) アゼチジン - 3 - イル、N - t e r t - ブトキシ (カルボニル) ピロリジン - 3 - イル、テトラヒドロフラニル、トリフルオロエチル、トリフルオロメトキシ、3 - (ジフルオロメトキシ)シクロブチル、3 - (トリフルオロメトキシ)シクロブチル、3 - (1, 1 - ジフルオロエチル)シクロブチル、3 - (1, 1, 1 - トリフルオロエチル)アゼチジニル、3 - (トリアゾール - 2 - イル)シクロブチル、3 - (トリフルオロメチルチオ)シクロブチル、2 - ((トリフルオロメトキシ)メチル)シクロプロピル、または、3 - (シクロプロピル)シクロブチルである、項目 1 ~ 4 のいずれかに記載の化合物。

(項目 2 1)

R^2 が、4 - クロロ - 3 - フルオロ - フェニル、N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル)アゼチジン - 3 - イル、3 - (ジフルオロメトキシ)シクロブチル、または、3 - (トリフルオロメトキシ)シクロブチルである、項目 1 ~ 4 のいずれかに記載の化合物。

(項目 2 2)

X^1 が、O である、項目 1 ~ 4、8、または、12 のいずれかに記載の化合物。

(項目 2 3)

R^3 が、 C_{3-10} シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、または、ヘテロアリールであり、それらの各々を、1 つ以上の R^{11} で任意に置換する、先行項目のいずれかに記載の化合物。

(項目 2 4)

R^3 が、 C_{3-10} シクロアルキル、アリール、または、ヘテロアリールであり、それらの各々を、1 つ以上の R^{11} で任意に置換する、先行項目のいずれかに記載の化合物。

(項目 2 5)

R^3 が、シクロブチル、トリアゾリル、または、フェニルであり、それらの各々を、1 つ以上の R^{11} で任意に置換する、先行項目のいずれかに記載の化合物。

(項目 2 6)

R^3 が、1 つ以上の R^{11} で任意に置換したフェニルである、先行項目のいずれかに記載の化合物。

(項目 2 7)

R^3 が、ハロ、シアノ、 C_{1-12} ハロアルキル、及び、 C_{1-12} ハロアルコキシから独立して選択する 1 つ以上の置換基で任意に置換したフェニルである、項目 2 6 に記載の化合物。

(項目 2 8)

R^3 が、クロロ、フルオロ、または、それらの組み合わせで置換したフェニルである、先行項目のいずれかに記載の化合物。

(項目 2 9)

R^3 が、4 - クロロフェニル、4 - フルオロフェニル、4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル、4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル、4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル、2, 4 - ジフルオロフェニル、3, 4 - ジフルオロフェニル、4 - メチルフェニル、2 - ((トリフルオロメトキシ)メチル)シクロプロピル、6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル、4 - (トリフルオロメチル)フェニル、7 - プロモイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル、5 - クロロベンゾ [d] チアゾール - 2 - イル、7 - クロロイソキノリン - 3 - イル、6 - クロロキノリン - 2 - イル、6 - フルオロイソキノリン - 2 - イル、6 - (トリフルオロメチル)キノリン - 2 - イル、6 - クロロクロマン - 2 - イル、6

- フルオロクロマン - 2 - イル、6, 7 - ジフルオロキノリン - 2 - イル、5, 6 - ジフルオロキノリン - 2 - イル、3 - (トリフルオロメトキシ)ピロリジン - 1 - イル、または、3 - (トリフルオロメトキシ)シクロブチルである、項目 1 ~ 28 のいずれか 1 項に記載の化合物

(項目 30)

それぞれの R^{11} が、独立して、フルオロ、クロロ、プロモ、メチル、トリフルオロメトキシメチル、または、トリフルオロメチルである、先行項目のいずれかに記載の化合物。

(項目 31)

R^4 、及び、 R^5 が、水素である、項目 1 ~ 4、8、12、または、26 のいずれかに記載の化合物。

(項目 32)

R^1 が、水素である、先行項目のいずれかに記載の化合物。

(項目 33)

L が、 $-CH_2O-$ 、 $-CH_2OCH_2-$ 、 $-CH_2CH_2O-$ 、または、 $-CF_2CH_2O-$ である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 34)

R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、及び、 R^{17} が、独立して、水素、ハロ、または、 C_{1-6} アルコキシである、項目 1、8、12、26、または、31 に記載の化合物。

(項目 35)

R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、及び、 R^{17} が、水素である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 36)

R^{14} 、及び、 R^{16} が、それらが結合する原子と共に互いに結合して、 C_{3-6} シクロアルキル環を形成する、項目 1 に記載の化合物。

(項目 37)

R^{14} 、及び、 R^{16} が、それらが結合する原子と共に互いに結合して、 C_3 シクロアルキル環を形成する、項目 1 に記載の化合物。

(項目 38)

R^{18} 、及び、 R^{19} が、独立して、水素、または、 C_{1-6} アルキルである、項目 1 に記載の化合物。

(項目 39)

R^{18} 、及び、 R^{19} が、それらが互いに結合して、エチレン架橋を形成する、項目 1、8、12、26、31、または、34 に記載の化合物。

(項目 40)

表 1 または表 2 から選択した化合物、または、医薬として許容可能なその塩、同位体濃縮類似体、立体異性体、立体異性体の混合物、または、プロドラッグ。

(項目 41)

項目 1 ~ 40 のいずれか 1 項に記載の化合物、または、医薬として許容可能なその塩、同位体濃縮類似体、立体異性体、立体異性体の混合物、または、プロドラッグ、及び、医薬として許容可能な担体を含む医薬組成物。

(項目 42)

少なくとも部分的に、真核生物開始因子 2B が媒介する疾患または病態を処置する方法であって、項目 41 に記載の医薬組成物の有効量を、それを必要とする対象に対して投与することを含む、前記方法。

(項目 43)

前記疾患または病態が、神経変性疾患である、項目 42 に記載の方法。

(項目 44)

前記疾患が、アレキサンダー病、アルパー病、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、毛細血管拡張性運動失調、パッテン病（別名、スピルマイヤー・フォクト・シェーグレン・パッテン病）、ウシ海綿状脳症（BSE）、カナバン病、コケイン症候群、コルチコ

バサル変性、クロイツフェルト・ヤコブ病、前頭側頭型認知症、ゲルストマン・ストラウスラー・シャインカー症候群、ハンチントン病、H I V 関連認知症、ケネディ病、クラッペ病、クールー、レビー小体型認知症、マチャド・ジョセフ病（3 型脊髄小脳失調）、多発性硬化症、多系統萎縮症、ナルコレプシー、神経ボレリア症、パーキンソン病、ペリゼウス・メルツバッハー病、ピック病、原発性側索硬化症、プリオン病、レフサム病、サンドホフ病、シルダー病、悪性貧血に続発する亜急性脊髄連合変性症、統合失調症、脊髄小脳失調（特性が異なる複数のタイプ）、脊髄性筋萎縮症、スティーラー・リチャードソン・オルシェフスキー病、インスリン抵抗性、または、脊髄癆である、項目 4 2 に記載の方法

。

（項目 4 5）

前記神経変性疾患が、アルツハイマー病、A L S、パーキンソン病、または、認知症である、項目 4 3 に記載の方法。

（項目 4 6）

認知記憶を改善する方法であって、項目 4 1 に記載の医薬組成物の有効量を、それを必要とする対象に対して投与することを含む、前記方法。

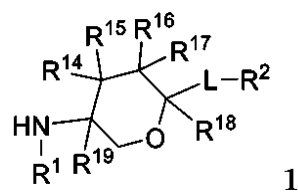
（項目 4 7）

前記疾患または病態が、がんである、項目 4 2 に記載の方法。

（項目 4 8）

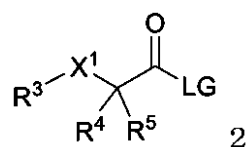
式 I の化合物を調製する方法であって、式 1：

【化 6 9】



の化合物を、式 I の化合物、または、その塩、同位体濃縮類似体、立体異性体、立体異性体の混合物の提供に適した条件下で、式 2：

【化 7 0】



の化合物と接触させることを含む、前記方法であって、式中：

L G は、脱離基であり；

L は、1 ~ 6 個の R^{1 0} で任意に置換したヘテロアルキレンであり、または、L は、1 つ以上の R^{1 3} で任意に置換したヘテロシクリル、または、ヘテロアリール環である；

z は、0 または 1 である；

X¹ は、O、N R⁹、または、結合である；ただし、z が 0 であれば、X¹ は O ではない；

R^{1 4}、R^{1 5}、R^{1 6}、及び、R^{1 7} は、独立して、水素、ハロ、シアノ、- N R⁶、R⁷、C_{1 - 6} アルキル、または、C_{1 - 6} ハロアルキルであり、または、R^{1 4}、及び、R^{1 6} は、それらが結合している原子と共に互いに結合して、C_{3 - 6} シクロアルキル環を形成し、または、R^{1 4}、及び、R^{1 5} は、それらが結合している炭素原子と共に互いに結合して、C = O を形成し、または、R^{1 6}、及び、R^{1 7} は、それらが結合している炭素原子と共に互いに結合して、C = O を形成する；

R^{1 8}、及び、R^{1 9} は、独立して、水素、または、C_{1 - 6} アルキルであり、または、R^{1 8}、及び、R^{1 9} は、互いに結合して、1 ~ 6 個の R^{1 0} で任意に置換した C_{1 -}

3 アルキレン架橋を形成する；

R^1 は、水素、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、または、ヘテロシクリルであり、それらの各々を、水素以外は、1つ以上の R^{11} で任意に置換しており、または、 R^1 、及び、 R^5 は、互いに結合して、1つ以上の R^{11} で任意に置換したヘテロシクリル環を形成する；

R^2 は、 C_{1-12} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、または、ヘテロアリールであり、それらの各々を、1つ以上の R^{11} で任意に置換する；

R^3 は、水素、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、または、ヘテロアリールであり、それらの各々を、水素以外は、1つ以上の R^{11} で任意に置換する；

R^4 、及び、 R^5 は、独立して、水素、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、または、 C_{2-12} アルキニルであり、それらの各々を、水素以外は、独立して、1つ以上の R^{11} で任意に置換する；

または、 R^3 、及び、 R^4 は、それらが結合している原子と共に互いに結合して、 C_{3-10} シクロアルキル、または、ヘテロシクリルを形成し、それらの各々を、1つ以上の R^{11} で任意に置換する；

または、 R^4 、及び、 R^5 は、それらが結合している原子と共に互いに結合して、 C_{3-10} シクロアルキル、または、ヘテロシクリルを形成し、それらの各々を、1つ以上の R^{11} で任意に置換する；

R^6 、 R^7 、及び、 R^8 のそれぞれは、独立して、水素、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)OR^{20}$ 、 $-C(O)NR^{20}$ 、 R^{21} 、 $-S(O)_{1-2}R^{20}$ 、または、 $-S(O)_{1-2}NR^{20}$ であり、式中、 R^6 、 R^7 、及び、 R^8 のそれぞれのアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、及び、ヘテロアリールを、独立して、1つ以上の R^{12} で任意に置換する；

または、 R^6 、 R^7 、及び、 R^8 の2つが、それらが結合する原子と共に互いに結合して、1つ以上のハロ、オキソで、または、1つ以上のオキソ、ハロ、ヒドロキシ、または、アミノで独立して任意に置換した C_{1-12} アルキルで、独立して任意に置換したヘテロシクリルを形成する；

R^9 は、水素、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、または、ヘテロシクリルであり、それらの各々を、水素以外は、1つ以上の R^{11} で任意に置換する；

それぞれの R^{10} は、独立して、ハロ、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、または、 C_{1-6} ハロアルキルである；

それぞれの R^{11} は、独立して、ハロ、シアノ、ニトロ、オキソ、 $-OR^6$ 、 $-SR^6$ 、 $-SF_5$ 、 $-NR^6R^7$ 、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-C(O)R^6$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-OC(O)OR^6$ 、 $-OC(O)R^6$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-OC(O)NR^6R^7$ 、 $-NR^6C(O)NR^7R^8$ 、 $-S(O)_{1-2}R^6$ 、 $-S(O)_{1-2}NR^6$ 、 $-NR^6S(O)_{1-2}R^7$ 、 $-NR^6S(O)_{1-2}NR^7R^8$ 、 $-NR^6C(O)R^7$ 、または、 $-NR^6C(O)OR^7$ であり、式中、 R^{11} のそれぞれのアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、及び、ヘテロアリールを、独立して、1つ以上の R^{12} で任意に置換する；

それぞれの R^{12} は、独立して、ハロ、シアノ、ニトロ、オキソ、 $-OR^{30}$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-SF_5$ 、 $-NR^{30}R^{31}$ 、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-C(O)R^{30}$ 、 $-C(O)OR^{30}$ 、 $-OC(O)OR^{30}$ 、 $-OC(O)R^{30}$ 、 $-C(O)NR^{30}R^{31}$ 、 $-OC(O)NR^{30}R^{31}$ 、 $-NR^{30}C(O)N$

$R^{30}R^{31}$ 、 $-S(O)_{1-2}R^{30}$ 、 $-S(O)_{1-2}NR^{30}$ 、 $-NR^{30}S(O)_{1-2}R^{31}$ 、 $-NR^{30}S(O)_{1-2}NR^{30}R^{31}$ 、 $-NR^{30}C(O)R^{31}$ 、または、 $-NR^{30}C(=O)OR^{31}$ であり、式中、 R^{12} のそれぞれのアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、及び、ヘテロアリールを、1つ以上のハロで、または、1つ以上のオキソ、ハロ、ヒドロキシル、または、アミノで独立して任意に置換した C_{1-12} アルキルで、独立して任意に置換する；

それぞれの R^{13} は、独立して、ハロ、シアノ、ニトロ、オキソ、 $-OR^{30}$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-SF_5$ 、 $-NR^{30}R^{31}$ 、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-C(O)R^{30}$ 、 $-C(O)OR^{30}$ 、 $-OC(O)OR^{30}$ 、 $-OC(O)R^{30}$ 、 $-C(O)NR^{30}R^{31}$ 、 $-OC(O)NR^{30}R^{31}$ 、 $-NR^{30}C(O)NR^{30}R^{31}$ 、 $-S(O)_{1-2}R^{30}$ 、 $-S(O)_{1-2}NR^{30}$ 、 $-NR^{30}S(O)_{1-2}R^{31}$ 、 $-NR^{30}S(O)_{1-2}NR^{30}R^{31}$ 、 $-NR^{30}C(O)R^{31}$ 、または、 $-NR^{30}C(=O)OR^{31}$ であり、式中、 R^{13} のそれぞれのアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、及び、ヘテロアリールを、1つ以上のハロで、または、1つ以上のオキソ、ハロ、ヒドロキシル、または、アミノで独立して任意に置換した C_{1-12} アルキルで、独立して任意に置換する；

それぞれの R^{20} 、及び、 R^{21} は、独立して、水素、または、1つ以上のオキソ、ハロ、ヒドロキシル、または、アミノで独立して任意に置換した C_{1-12} アルキルである；

または、 R^{20} 、及び、 R^{21} は、それらが結合する原子と共に互いに結合して、1つ以上のハロで、または、1つ以上のオキソ、ハロ、ヒドロキシル、または、アミノで独立して任意に置換した C_{1-12} アルキルで、独立して任意に置換したヘテロシクリルを形成する；及び

それぞれの R^{30} 、及び、 R^{31} は、独立して、水素、または、1つ以上のオキソ、ハロ、ヒドロキシル、または、アミノで独立して任意に置換した C_{1-12} アルキルである；

または、 R^{30} 、及び、 R^{31} は、それらが結合する原子と共に互いに結合して、1つ以上のハロで、または、1つ以上のオキソ、ハロ、ヒドロキシル、または、アミノで独立して任意に置換した C_{1-12} アルキルで、独立して任意に置換したヘテロシクリルを形成する；

ただし、 X^1 が結合であれば、 R^3 、 R^4 、及び、 R^5 のすべては、水素ではない； z が0であり、かつ、 X^1 が結合であれば、 R^3 は、水素ではない；及び

ただし、 X^1 が NR^9 であれば、 R^3 、及び、 R^4 は、互いに結合して複素環を形成しない、前記方法。

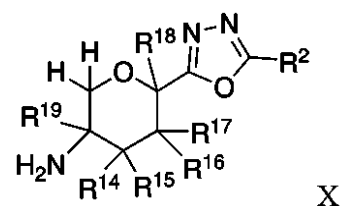
(項目49)

LG が、 $-OH$ 、 C_{1-6} アルコキシ、または、ハロである、項目48に記載の方法。

(項目50)

式X：

【化71】



の化合物、または、その塩、同位体濃縮類似体、立体異性体、立体異性体の混合物であって、式中：

R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、及び、 R^{17} は、独立して、水素、ハロ、シアノ、 $-NR^6$

R^7 、 C_{1-6} アルキル、または、 C_{1-6} ハロアルキルであり、または、 R^{14} 、及び、 R^{16} は、それらが結合している原子と共に互いに結合して、 C_{3-6} シクロアルキル環を形成し、または、 R^{14} 、及び、 R^{15} は、それらが結合している炭素原子と共に互いに結合して、 $C=O$ を形成し、または、 R^{16} 、及び、 R^{17} は、それらが結合している炭素原子と共に互いに結合して、 $C=O$ を形成する；

R^{18} 、及び、 R^{19} は、独立して、水素、または、 C_{1-6} アルキルであり、または、 R^{18} 、及び、 R^{19} は、互いに結合して、1～6個の R^{10} で任意に置換した C_{1-3} アルキレン架橋を形成する；

R^2 は、 C_{1-12} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、または、ヘテロアリールであり、それらの各々を、1つ以上の R^{11} で任意に置換する；

R^6 、 R^7 、及び、 R^8 のそれぞれは、独立して、水素、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)OR^{20}$ 、 $-C(O)NR^{20}$ 、 R^{21} 、 $-S(O)_{1-2}R^{20}$ 、または、 $-S(O)_{1-2}NR^{20}$ であり、式中、 R^6 、 R^7 、及び、 R^8 のそれぞれのアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、及び、ヘテロアリールを、独立して、1つ以上の R^{12} で任意に置換する；

または、 R^6 、 R^7 、及び、 R^8 の2つは、それらが結合する原子と共に互いに結合して、1つ以上のハロ、オキソで、または、1つ以上のオキソ、ハロ、ヒドロキシル、または、アミノで独立して任意に置換した C_{1-12} アルキルで、独立して任意に置換したヘテロシクリルを形成する；

それぞれの R^{10} は、独立して、ハロ、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、または、 C_{1-6} ハロアルキルである；

それぞれの R^{11} は、独立して、ハロ、シアノ、ニトロ、オキソ、 $-OR^6$ 、 $-SR^6$ 、 $-SF_5$ 、 $-NR^6R^7$ 、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-C(O)R^6$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-OC(O)OR^6$ 、 $-OC(O)R^6$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-OC(O)NR^6R^7$ 、 $-NR^6C(O)NR^7R^8$ 、 $-S(O)_{1-2}R^6$ 、 $-S(O)_{1-2}NR^6$ 、 $-NR^6S(O)_{1-2}R^7$ 、 $-NR^6S(O)_{1-2}NR^7R^8$ 、 $-NR^6C(O)R^7$ 、または、 $-NR^6C(O)OR^7$ であり、式中、 R^{11} のそれぞれのアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、及び、ヘテロアリールを、独立して、1つ以上の R^{12} で任意に置換する；

それぞれの R^{12} は、独立して、ハロ、シアノ、ニトロ、オキソ、 $-OR^{30}$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-SF_5$ 、 $-NR^{30}R^{31}$ 、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-C(O)R^{30}$ 、 $-C(O)OR^{30}$ 、 $-OC(O)OR^{30}$ 、 $-OC(O)R^{30}$ 、 $-C(O)NR^{30}R^{31}$ 、 $-OC(O)NR^{30}R^{31}$ 、 $-NR^{30}C(O)NR^{30}R^{31}$ 、 $-S(O)_{1-2}R^{30}$ 、 $-S(O)_{1-2}NR^{30}$ 、 $-NR^{30}S(O)_{1-2}R^{31}$ 、 $-NR^{30}S(O)_{1-2}NR^{30}R^{31}$ 、 $-NR^{30}C(O)R^{31}$ 、または、 $-NR^{30}C(=O)OR^{31}$ であり、式中、 R^{12} のそれぞれのアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、及び、ヘテロアリールを、1つ以上のハロで、または、1つ以上のオキソ、ハロ、ヒドロキシル、または、アミノで独立して任意に置換した C_{1-12} アルキルで、独立して任意に置換する；

それぞれの R^{20} 、及び、 R^{21} は、独立して、水素、または、1つ以上のオキソ、ハロ、ヒドロキシル、または、アミノで独立して任意に置換した C_{1-12} アルキルである；

または、 R^{20} 、及び、 R^{21} は、それらが結合する原子と共に互いに結合して、1つ以上のハロで、または、1つ以上のオキソ、ハロ、ヒドロキシル、または、アミノで独立して任意に置換した C_{1-12} アルキルで、独立して任意に置換したヘテロシクリルを形

成する；及び

それぞれの R^{30} 、及び、 R^{31} は、独立して、水素、または、1つ以上のオキソ、ハロ、ヒドロキシル、または、アミノで独立して任意に置換した C_{1-12} アルキルである；

または、 R^{30} 、及び、 R^{31} は、それらが結合する原子と共に互いに結合して、1つ以上のハロで、または、1つ以上のオキソ、ハロ、ヒドロキシル、または、アミノで独立して任意に置換した C_{1-12} アルキルで、独立して任意に置換したヘテロシクリルを形成する、前記化合物、または、その塩、同位体濃縮類似体、立体異性体、立体異性体の混合物。

(項目51)

R^2 が、1つ以上の R^{11} で任意に置換した C_{3-10} シクロアルキルである；

R^{14} 、及び、 R^{15} は、独立して、水素、または、ハロである；

R^{16} 、及び、 R^{17} は、水素である；

R^{18} 、及び、 R^{19} は、水素である；及び、

それぞれの R^{11} は、独立して、フルオロ、クロロ、ブロモ、メチル、トリフルオロメトキシメチル、または、トリフルオロメチルである、項目50に記載の化合物。

(項目52)

R^2 が、3-(トリフルオロメトキシ)シクロブチルである；

R^{14} 、及び、 R^{15} は、独立して、水素、または、フルオロである；及び、

R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、及び、 R^{19} は、水素である、項目51に記載の化合物。

(項目53)

治療での使用のための、項目1～40に記載の化合物、または、医薬として許容可能なその塩の使用。

(項目54)

神経変性疾患の処置での使用のための、項目1～40に記載の化合物、または、医薬として許容可能なその塩の使用。

(項目55)

がんの処置での使用のための、項目1～40に記載の化合物、または、医薬として許容可能なその塩の使用。

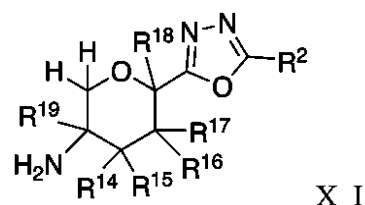
(項目56)

神経変性疾患またはがんを処置するための医薬の製造のための項目1～40に記載の化合物、または、医薬として許容可能なその塩の使用。

(項目57)

式XI：

【化72】



の化合物、または、その塩、同位体濃縮類似体、立体異性体、立体異性体の混合物であって、それぞれの PG^1 、及び、 PG^2 は、それぞれ、独立して、保護基である、前記化合物、または、その塩、同位体濃縮類似体、立体異性体、立体異性体の混合物。

(項目58)

PG^1 は、トリメチルシリル(TMS)、tert-ブチルジメチルシリル(TBDM S)、トリ-イソ-プロピルシリルオキシメチル(TOM)、トリイソプロピルシリル(TIPS)、アセチル、ベンゾイル、ベンジル、メトキシエトキシメチル、ジメトキシトリチル、メトキシメチル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、または、トリ

チルである；及び

PG² は、カルボベンジルオキシ、p - メトキシベンジルカルボニル、tert - ブチルオキシカルボニル、9 - フルオレニルメチルオキシカルボニル、アセチル、ベンゾイル、ベンジル、p - メトキシベンジル、3 , 4 - ジメトキシベンジル、p - メトキシフェニル、トシル、troc (クロロギ酸トリクロロエチル)、2 - ニトロベンゼンスルホニル (ノシル)、または、2 - ニトロフェニルスルファニル (nps) である、または、それらが結合する窒素原子と共に互いに結合して、N - カルバモイル基を形成する、項目 5 7 に記載の化合物。

(項目 5 9)

PG¹ が、tert - ブチルジメチルシリル (TBDMs) であり、かつ、PG² が、tert - ブチルオキシカルボニルである、項目 5 8 に記載の化合物。