

【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 07 D 309/14	(2006.01)
A 61 P 25/00	(2006.01)
A 61 P 25/28	(2006.01)
A 61 P 21/00	(2006.01)
A 61 P 25/14	(2006.01)
A 61 P 25/16	(2006.01)
A 61 P 25/18	(2006.01)
A 61 P 21/02	(2006.01)
A 61 P 35/00	(2006.01)
C 07 D 413/04	(2006.01)
A 61 K 31/4245	(2006.01)
A 61 K 31/351	(2006.01)
C 07 D 405/04	(2006.01)
A 61 K 31/4192	(2006.01)
C 07 D 493/08	(2006.01)
C 07 D 471/04	(2006.01)
A 61 K 31/437	(2006.01)
C 07 D 417/14	(2006.01)
A 61 K 31/428	(2006.01)
C 07 D 413/14	(2006.01)
A 61 K 31/4725	(2006.01)
A 61 K 31/42	(2006.01)
A 61 K 31/4155	(2006.01)
A 61 K 31/422	(2006.01)

【F I】

C 07 D 309/14	
A 61 P 25/00	
A 61 P 25/28	
A 61 P 21/00	
A 61 P 25/14	
A 61 P 25/16	
A 61 P 25/18	
A 61 P 21/02	
A 61 P 35/00	
C 07 D 413/04	C S P
A 61 K 31/4245	
A 61 K 31/351	
C 07 D 405/04	
A 61 K 31/4192	
C 07 D 493/08	B
C 07 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

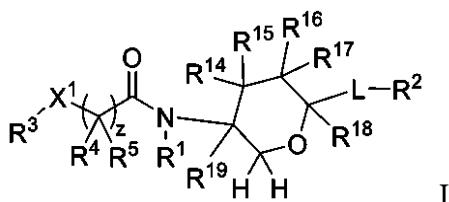
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式Iの化合物：

【化60】



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^{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、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；

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、-NR⁶R⁷、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^{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；

R¹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^{1～1}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R^{1～1}で任意に置換したヘテロシクリル環を形成する；

R²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^{1～1}で任意に置換する；

R³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^{1-1} 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^{1-1} 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^{1-1} 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^{1-1} 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、- $C(O)R^{2-0}$ 、- $C(O)OR^{2-0}$ 、- $C(O)NR^{2-0}$ 、 R^{2-1} 、- $S(O)_{1-2}R^{2-0}$ 、または、- $S(O)_{1-2}NR^{2-0}$ 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^{1-2} 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、ヒドロキシリ、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^{1-1} で任意に置換する；

それぞれの R^{1-0} 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^{1-1} は、独立して、ハロ、シアノ、ニトロ、オキソ、- OR^{6-} 、- SR^{6-} 、- SF_5 、- $NR^{6-}R^7$ 、 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、- $C(O)R^{6-}$ 、- $C(O)OR^{6-}$ 、- $OC(O)OR^{6-}$ 、- $OC(O)R^{6-}$ 、- $C(O)NR^{6-}R^7$ 、- $OC(O)NR^{6-}R^7$ 、- $NR^{6-}C(O)NR^{7-}R^8$ 、- $S(O)_{1-2}R^{6-}$ 、- $S(O)_{1-2}NR^{6-}$ 、- $NR^{6-}S(O)_{1-2}R^7$ 、- $NR^{6-}S(O)_{1-2}NR^{7-}R^8$ 、- $NR^{6-}C(O)R^7$ 、または、- $NR^{6-}C(O)OR^7$ であり、式中、 R^{1-1} 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^{1-2} で任意に置換する；

それぞれの R^{1-2} は、独立して、ハロ、シアノ、ニトロ、オキソ、- OR^{3-0} 、- SR^{3-0} 、- SF_5 、- $NR^{3-0}R^{3-1}$ 、 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、- $C(O)R^{3-0}$ 、- $C(O)OR^{3-0}$ 、- $OC(O)OR^{3-0}$ 、- $OC(O)R^{3-0}$ 、- $C(O)NR^{3-0}R^{3-1}$ 、- $OC(O)NR^{3-0}R^{3-1}$ 、- $NR^{3-0}C(O)NR^{3-0}R^{3-1}$ 、- $S(O)_{1-2}R^{3-0}$ 、- $NR^{3-0}S(O)_{1-2}R^{3-0}$ 、- $NR^{3-0}NR^{3-0}R^{3-1}$ 、- $NR^{3-0}C(O)R^{3-1}$ 、または、- $NR^{3-0}C(=O)OR^{3-1}$ であり、式中、 R^{1-2} 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、ヒドロキシリ、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^{1-3} は、独立して、ハロ、シアノ、ニトロ、オキソ、- OR^{3-0} 、- SR^{3-0} 、- SF_5 、- $NR^{3-0}R^{3-1}$ 、 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^{3 0}、-C(O)OR^{3 0}、-OC(O)OR^{3 0}、-OC(O)R^{3 0}、-C(O)NR^{3 0}R^{3 1}、-OC(O)NR^{3 0}R^{3 1}、-NR^{3 0}C(O)NR^{3 0}R^{3 1}、-S(O)_{1 - 2}R^{3 0}、-S(O)_{1 - 2}NR^{3 0}、-NR^{3 0}S(O)_{1 - 2}R^{3 1}、-NR^{3 0}S(O)_{1 - 2}NR^{3 0}R^{3 1}、-NR^{3 0}C(O)R^{3 1}、または、-NR^{3 0}C(=O)OR^{3 1}であり、式中、R^{1 3}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、ヒドロキシリル、または、アミノで独立して任意に置換したC_{1 - 1 2}アルキルで、独立して任意に置換する；

それぞれのR^{2 0}、及び、R^{2 1}は、独立して、水素、または、1つ以上のオキソ、ハロ、ヒドロキシリル、または、アミノで独立して任意に置換したC_{1 - 1 2}アルキルである；または、

R^{2 0}、及び、R^{2 1}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、ヒドロキシリル、または、アミノで独立して任意に置換したC_{1 - 1 2}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^{3 0}、及び、R^{3 1}は、独立して、水素、または、1つ以上のオキソ、ハロ、ヒドロキシリル、または、アミノで独立して任意に置換したC_{1 - 1 2}アルキルである；または、

R^{3 0}、及び、R^{3 1}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、ヒドロキシリル、または、アミノで独立して任意に置換したC_{1 - 1 2}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、X¹が結合であれば、R³、R⁴、及び、R⁵のすべては、水素ではない；zが0であり、かつ、X¹が結合であれば、R³は、水素またはメチルではない；及び

ただし、X¹がNR⁹であれば、R³、及び、R⁴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。

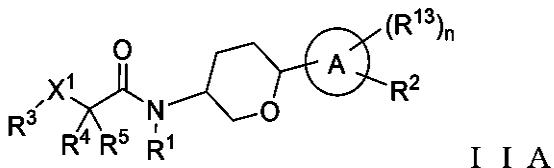
【請求項2】

Lが、1つ以上のR^{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、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

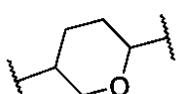
式 I IA

【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】

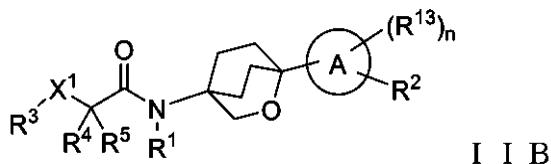


を、1～4個のハロで任意に置換する、請求項1に記載の化合物。

【請求項4】

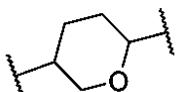
式 I IB

【化63】



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64】

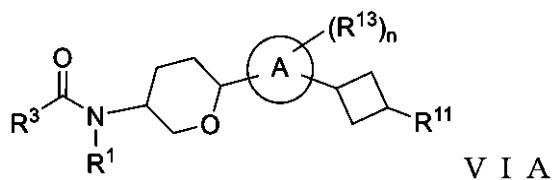


を、1～4個のハロで任意に置換する、請求項1に記載の化合物。

【請求項5】

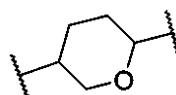
式VIA：

【化65】



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66】

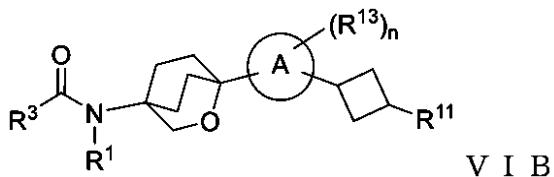


を、1～4個のハロで任意に置換する、請求項1に記載の化合物。

【請求項6】

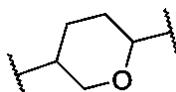
式VIB：

【化67】



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68】



を、1～4個のハロで任意に置換する、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】

R²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】

R²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】

R²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】

R²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】

R²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-tert-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21】

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22】

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23】

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R¹⁻¹で任意に置換する、請求項1~22のいずれかに記載の化合物。

【請求項24】

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R¹⁻¹で任意に置換する、請求項1~23のいずれかに記載の化合物。

【請求項25】

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R¹⁻¹で任意に置換する、請求項1~24のいずれかに記載の化合物。

【請求項26】

R³が、1つ以上のR¹⁻¹で任意に置換したフェニルである、請求項1~25のいずれかに記載の化合物。

【請求項27】

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26に記載の化合物。

【請求項28】

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1~27のいずれかに記載の化合物。

【請求項29】

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-ブロモイミダゾ[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1~28のいずれか1項に記載の化合物

【請求項30】

それぞれのR¹⁻¹が、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 1 ~ 29 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 31】

R⁴、及び、R⁵ 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】

R¹ 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、-CH₂O-、-CH₂OCH₂-、-CH₂CH₂O-、または、-CF₂CH₂O- である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 34】

R^{1~4}、R^{1~5}、R^{1~6}、及び、R^{1~7} 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^{1~4}、R^{1~5}、R^{1~6}、及び、R^{1~7} が、水素である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 36】

R^{1~4}、及び、R^{1~6} 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^{1~4}、及び、R^{1~6} が、それらが結合する原子と共に互いに結合して、C₃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^{1~8}、及び、R^{1~9} 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^{1~8}、及び、R^{1~9} 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、バッテン病（別名、スピルマイヤー・フォクト・シェーグレン・バッテン病）、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、A L S、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。

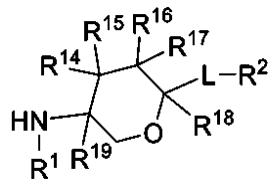
【請求項 4 7】

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】

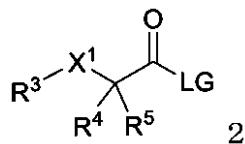
式 I の化合物を調製する方法であって、式 1 :

【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 :

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 ;

R¹ は、水素、C_{1~1~2} アルキル、C_{2~1~2} アルケニル、C_{2~1~2} アルキニル、C_{3~1~0} 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^{1~1} 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 R^{1~1} で任意に置換したヘテロシクリル環を形成する ;

R² は、C_{1~1~2} アルキル、C_{3~1~0} 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^{1~1} で任意に置換する ;

R³ は、水素、C_{1~1~2} アルキル、C_{2~1~2} アルケニル、C_{2~1~2} アルキニル、C_{3~1~0} 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R¹⁻¹で任意に置換する；

R⁴、及び、R⁵は、独立して、水素、C₁₋₁₋₂アルキル、C₂₋₁₋₂アルケニル、または、C₂₋₁₋₂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R¹⁻¹で任意に置換する；

または、R³、及び、R⁴は、それらが結合している原子と共に互いに結合して、C₃₋₁₋₀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R¹⁻¹で任意に置換する；

または、R⁴、及び、R⁵は、それらが結合している原子と共に互いに結合して、C₃₋₁₋₀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R¹⁻¹で任意に置換する；

R⁶、R⁷、及び、R⁸のそれぞれは、独立して、水素、C₁₋₁₋₂アルキル、C₂₋₁₋₂アルケニル、C₂₋₁₋₂アルキニル、C₃₋₁₋₀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)R²⁻⁰、-C(O)OR²⁻⁰、-C(O)NR²⁻⁰R²⁻¹、-S(O)₁₋₂R²⁻⁰、または、-S(O)₁₋₂NR²⁻⁰であり、式中、R⁶、R⁷、及び、R⁸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R¹⁻²で任意に置換する；

または、R⁶、R⁷、及び、R⁸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C₁₋₁₋₂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；

R⁹は、水素、C₁₋₁₋₂アルキル、C₂₋₁₋₂アルケニル、C₂₋₁₋₂アルキニル、C₃₋₁₋₀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R¹⁻¹で任意に置換する；

それぞれのR¹⁻⁰は、独立して、ハロ、ヒドロキシ、C₁₋₆アルキル、または、C₁₋₆ハロアルキルである；

それぞれのR¹⁻¹は、独立して、ハロ、シアノ、ニトロ、オキソ、-OR⁶、-SR⁶、-SF₅、-NR⁶R⁷、C₁₋₁₋₂アルキル、C₂₋₁₋₂アルケニル、C₂₋₁₋₂アルキニル、C₃₋₁₋₀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)R⁶、-C(O)OR⁶、-OC(O)OR⁶、-OC(O)R⁶、-C(O)NR⁶R⁷、-OC(O)NR⁶R⁷、-NR⁶C(O)NR⁷R⁸、-S(O)₁₋₂R⁶、-S(O)₁₋₂NR⁶、-NR⁶S(O)₁₋₂R⁷、-NR⁶S(O)₁₋₂NR⁷R⁸、-NR⁶C(O)R⁷、または、-NR⁶C(O)OR⁷であり、式中、R¹⁻¹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R¹⁻²で任意に置換する；

それぞれのR¹⁻²は、独立して、ハロ、シアノ、ニトロ、オキソ、-OR³⁻⁰、-SR³⁻⁰、-SF₅、-NR³⁻⁰R³⁻¹、C₁₋₁₋₂アルキル、C₂₋₁₋₂アルケニル、C₂₋₁₋₂アルキニル、C₃₋₁₋₀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)R³⁻⁰、-C(O)OR³⁻⁰、-OC(O)OR³⁻⁰、-OC(O)R³⁻⁰、-C(O)NR³⁻⁰R³⁻¹、-OC(O)NR³⁻⁰R³⁻¹、-NR³⁻⁰C(O)NR³⁻⁰R³⁻¹、-S(O)₁₋₂R³⁻⁰、-S(O)₁₋₂NR³⁻⁰、-NR³⁻⁰S(O)₁₋₂R³⁻¹、-NR³⁻⁰S(O)₁₋₂NR³⁻⁰R³⁻¹、-NR³⁻⁰C(O)R³⁻¹、または、-NR³⁻⁰C(=O)OR³⁻¹であり、式中、R¹⁻²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C₁₋₁₋₂アルキルで、独立して任意に置換する；

それぞれのR¹⁻³は、独立して、ハロ、シアノ、ニトロ、オキソ、-OR³⁻⁰、-SR³⁻⁰、-SF₅、-NR³⁻⁰R³⁻¹、C₁₋₁₋₂アルキル、C₂₋₁₋₂アルケニル、C₂₋₁₋₂アルキニル、C₃₋₁₋₀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)R³⁻⁰、-C(O)OR³⁻⁰、-OC(O)OR³⁻⁰、-OC(O)R

$R^{3\ 0}$ 、 $-C(O)NR^{3\ 0}R^{3\ 1}$ 、 $-OC(O)NR^{3\ 0}R^{3\ 1}$ 、 $-NR^{3\ 0}C(O)N$
 $R^{3\ 0}R^{3\ 1}$ 、 $-S(O)_{1-2}R^{3\ 0}$ 、 $-S(O)_{1-2}NR^{3\ 0}$ 、 $-NR^{3\ 0}S(O)$
 $)_{1-2}R^{3\ 1}$ 、 $-NR^{3\ 0}S(O)_{1-2}NR^{3\ 0}R^{3\ 1}$ 、 $-NR^{3\ 0}C(O)R^{3\ 1}$
、または、 $-NR^{3\ 0}C(=O)OR^{3\ 1}$ であり、式中、 R^{1-3} 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、ヒドロキシリル、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 $R^{2\ 0}$ 、及び、 $R^{2\ 1}$ は、独立して、水素、または、1つ以上のオキソ、ハ
ロ、ヒドロキシリル、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、 $R^{2\ 0}$ 、及び、 $R^{2\ 1}$ 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、ヒドロキシリル、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 $R^{3\ 0}$ 、及び、 $R^{3\ 1}$ は、独立して、水素、または、1つ以上のオキソ、ハ
ロ、ヒドロキシリル、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、 $R^{3\ 0}$ 、及び、 $R^{3\ 1}$ 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、ヒドロキシリル、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。

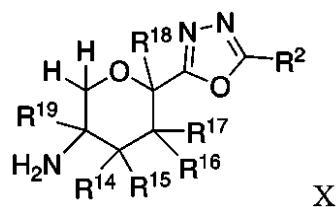
【請求項 4 9】

LG が、 $-OH$ 、 C_{1-6} アルコキシ、または、ハロである、請求項4 8に記載の方法
。

【請求項 5 0】

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つ
て、式中：

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、 $-NR^6$
 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^{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^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^{1-1} 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、 $-C(O)R^{2-0}$ 、 $-C(O)OR^{2-0}$ 、 $-C(O)NR^{2-0}R^{2-1}$ 、 $-S(O)_{1-2}R^{2-0}$ 、または、 $-S(O)_{1-2}NR^{2-0}$ 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^{1-2} 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、ヒドロキシリ、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^{1-0} 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^{1-1} 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^{1-1} 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^{1-2} で任意に置換する；

それぞれの R^{1-2} は、独立して、ハロ、シアノ、ニトロ、オキソ、 $-OR^{3-0}$ 、 $-SR^{3-0}$ 、 $-SF_5$ 、 $-NR^{3-0}R^{3-1}$ 、 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、 $-C(O)R^{3-0}$ 、 $-C(O)OR^{3-0}$ 、 $-OC(O)OR^{3-0}$ 、 $-OC(O)R^{3-0}$ 、 $-C(O)NR^{3-0}R^{3-1}$ 、 $-OC(O)NR^{3-0}R^{3-1}$ 、 $-NR^{3-0}C(O)NR^{3-0}R^{3-1}$ 、 $-S(O)_{1-2}R^{3-0}$ 、 $-S(O)_{1-2}NR^{3-0}$ 、 $-NR^{3-0}S(O)_{1-2}R^{3-1}$ 、 $-NR^{3-0}S(O)_{1-2}NR^{3-0}R^{3-1}$ 、 $-NR^{3-0}C(O)R^{3-1}$ 、または、 $-NR^{3-0}C(=O)OR^{3-1}$ であり、式中、 R^{1-2} 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、ヒドロキシリ、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^{2-0} 、及び、 R^{2-1} は、独立して、水素、または、1つ以上のオキソ、ハロ、ヒドロキシリ、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^{2-0} 、及び、 R^{2-1} 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、ヒドロキシリ、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^{3-0} 、及び、 R^{3-1} は、独立して、水素、または、1つ以上のオキソ、ハロ、ヒドロキシリ、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^{3-0} 、及び、 R^{3-1} 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、ヒドロキシリ、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】

R² が、1つ以上のR¹で任意に置換したC₃～C₁₀シクロアルキルである；
 R¹₄、及び、R¹₅は、独立して、水素、または、ハロである；
 R¹₆、及び、R¹₇は、水素である；
 R¹₈、及び、R¹₉は、水素である；及び、
 それぞれのR¹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】

R² が、3-(トリフルオロメトキシ)シクロブチルである；
 R¹₄、及び、R¹₅は、独立して、水素、または、フルオロである；及び、
 R¹₆、R¹₇、R¹₈、及び、R¹₉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。

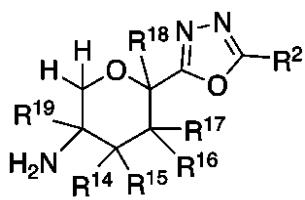
【請求項56】

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X I：

【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PG¹、及び、PG²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】

PG¹は、トリメチルシリル(TMS)、tert-ブチルジメチルシリル(TBDS)、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、トシリル、trroc(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(ノシリル)、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】

PG¹が、tert-ブチルジメチルシリル(TBDS)であり、かつ、PG²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。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0476

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0476】

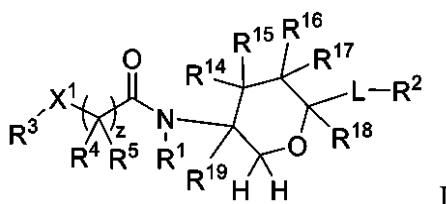
本開示は、上記した実施形態と併せて記載しているが、前出の説明及び実施例は、例示を目的とするものであり、本開示の範囲を限定するものではない、ことを理解すべきである。本開示の範囲内に含まれるその他の態様、利点、及び、変更は、本開示に関連する当業者には自明である。

本発明は、例えば、以下の項目を提供する。

(項目1)

式Iの化合物：

【化60】



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^{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、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^{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；

R¹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^{1～1}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R^{1～1}で任意に置換したヘテロシクリル環を形成する；

R²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^{1～1}で任意に置換する；

R³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^{1～1}で任意に置換する；

R⁴、及び、R⁵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^{1～1}

で任意に置換する；

または、R³、及び、R⁴は、それらが結合している原子と共に互いに結合して、C₃-₁₀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R¹¹で任意に置換する；

または、R⁴、及び、R⁵は、それらが結合している原子と共に互いに結合して、C₃-₁₀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R¹¹で任意に置換する；

R⁶、R⁷、及び、R⁸のそれぞれは、独立して、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、ヘテロアリール、-C(O)R²⁰、-C(O)OR²⁰、-C(O)NR²⁰R²¹、-S(O)₁-₂R²⁰、または、-S(O)₁-₂NR²⁰であり、式中、R⁶、R⁷、及び、R⁸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、ヘテロアリールを、独立して、1つ以上のR¹²で任意に置換する；

または、R⁶、R⁷、及び、R⁸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C₁-₁₂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；

R⁹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で任意に置換する；

それぞれのR¹⁰は、独立して、ハロ、ヒドロキシ、C₁-₆アルキル、または、C₁-₆ハロアルキルである；

それぞれのR¹¹は、独立して、ハロ、シアノ、ニトロ、オキソ、-OR⁶、-SR⁶、-SF₅、-NR⁶R⁷、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、ヘテロアリール、-C(O)R⁶、-C(O)OR⁶、-OC(O)OR⁶、-OC(O)R⁶、-C(O)NR⁶R⁷、-OC(O)NR⁶R⁷、-NR⁶C(O)NR⁷R⁸、-S(O)₁-₂R⁶、-S(O)₁-₂NR⁶、-NR⁶S(O)₁-₂R⁷、-NR⁶S(O)₁-₂NR⁷R⁸、-NR⁶C(O)R⁷、または、-NR⁶C(O)OR⁷であり、式中、R¹¹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R¹²で任意に置換する；

それぞれのR¹²は、独立して、ハロ、シアノ、ニトロ、オキソ、-OR³⁰、-SR³⁰、-SF₅、-NR³⁰R³¹、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、ヘテロアリール、-C(O)R³⁰、-C(O)OR³⁰、-OC(O)OR³⁰、-OC(O)R³⁰、-C(O)NR³⁰R³¹、-OC(O)NR³⁰R³¹、-NR³⁰C(O)NR³⁰R³¹、-S(O)₁-₂R³⁰、-S(O)₁-₂NR³⁰、-NR³⁰S(O)₁-₂R³¹、-NR³⁰S(O)₁-₂NR³⁰R³¹、-NR³⁰C(O)R³¹、または、-NR³⁰C(=O)OR³¹であり、式中、R¹²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C₁-₁₂アルキルで、独立して任意に置換する；

それぞれのR¹³は、独立して、ハロ、シアノ、ニトロ、オキソ、-OR³⁰、-SR³⁰、-SF₅、-NR³⁰R³¹、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、ヘテロアリール、-C(O)R³⁰、-C(O)OR³⁰、-OC(O)OR³⁰、-OC(O)R³⁰、-C(O)NR³⁰R³¹、-OC(O)NR³⁰R³¹、-NR³⁰C(O)NR³⁰R³¹、-S(O)₁-₂R³⁰、-S(O)₁-₂NR³⁰、-NR³⁰S(O)₁-₂R³¹、-NR³⁰S(O)₁-₂NR³⁰R³¹、-NR³⁰C(O)R³¹

、または、 $-N R^{3\ 0} C(=O)OR^{3\ 1}$ であり、式中、 $R^{1\ 3}$ 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、ヒドロキシリル、または、アミノで独立して任意に置換した $C_{1\ -\ 1\ 2}$ アルキルで、独立して任意に置換する；それぞれの $R^{2\ 0}$ 、及び、 $R^{2\ 1}$ は、独立して、水素、または、1つ以上のオキソ、ハロ、ヒドロキシリル、または、アミノで独立して任意に置換した $C_{1\ -\ 1\ 2}$ アルキルである；または、

$R^{2\ 0}$ 、及び、 $R^{2\ 1}$ 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、ヒドロキシリル、または、アミノで独立して任意に置換した $C_{1\ -\ 1\ 2}$ 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 $R^{3\ 0}$ 、及び、 $R^{3\ 1}$ は、独立して、水素、または、1つ以上のオキソ、ハロ、ヒドロキシリル、または、アミノで独立して任意に置換した $C_{1\ -\ 1\ 2}$ アルキルである；または、

$R^{3\ 0}$ 、及び、 $R^{3\ 1}$ 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、ヒドロキシリル、または、アミノで独立して任意に置換した $C_{1\ -\ 1\ 2}$ 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； n 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。

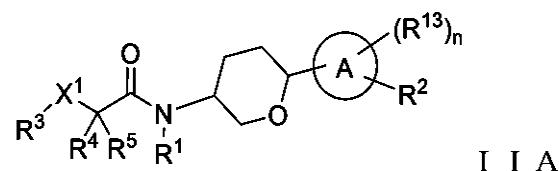
(項目2)

L が、1つ以上の $R^{1\ 3}$ 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、項目1に記載の化合物。

(項目3)

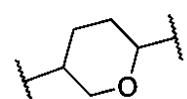
式IIIA

【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】

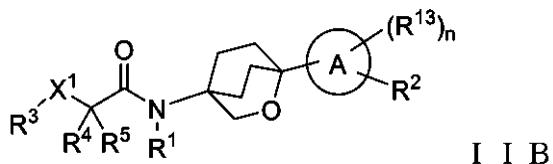


を、1～4個のハロで任意に置換する、項目1に記載の化合物。

(項目4)

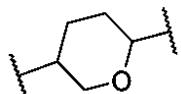
式IIIB

【化63】



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64】

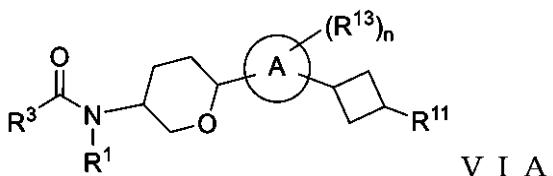


を、1～4個のハロで任意に置換する、項目1に記載の化合物。

(項目5)

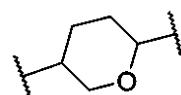
式VIA:

【化65】



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66】

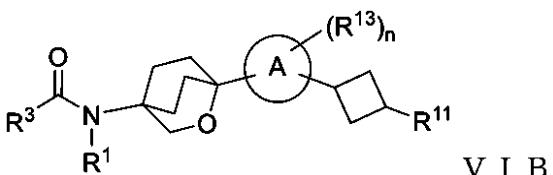


を、1～4個のハロで任意に置換する、項目1に記載の化合物。

(項目6)

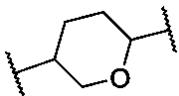
式VIB:

【化67】



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68】



を、1～4個のハロで任意に置換する、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、項目6～13のいずれか1項に記載の化合物。

(項目15)

R²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)

R²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)

R²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)

R²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、ヒドロキシリ、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、先行項目のいずれかに記載の化合物。。

(項目20)

R²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 - プトキシ(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 - tert - プトキシ(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21)

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、項目1 ~ 4のいずれかに記載の化合物。

(項目22)

X¹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23)

R³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^{1, 1}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24)

R³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^{1, 1}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25)

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R^{1, 1}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26)

R³が、1つ以上のR^{1, 1}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27)

R³が、ハロ、シアノ、C_{1 - 1, 2}ハロアルキル、及び、C_{1 - 1, 2}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26に記載の化合物。

(項目28)

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、先行項目のいずれかに記載の化合物。

(項目29)

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 - ブロモイミダゾ[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 - クロロイソキンリン - 3 - イル、6 - クロロキノリン - 2 - イル、6 - フルオロイソキンリン - 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^{1～1}が、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、先行項目のいずれかに記載の化合物。

(項目31)

R⁴、及び、R⁵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)

R¹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、-CH₂O-、-CH₂OCH₂-、-CH₂CH₂O-、または、-CF₂CH₂O-である、項目1に記載の化合物。

(項目34)

R^{1～4}、R^{1～5}、R^{1～6}、及び、R^{1～7}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^{1～4}、R^{1～5}、R^{1～6}、及び、R^{1～7}が、水素である、項目1に記載の化合物。

(項目36)

R^{1～4}、及び、R^{1～6}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^{1～4}、及び、R^{1～6}が、それらが結合する原子と共に互いに結合して、C₃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^{1～8}、及び、R^{1～9}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^{1～8}、及び、R^{1～9}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、バッテン病（別名、スピルマイヤー・フォクト・シェーグレン・バッテン病）、ウシ海綿状脳症（BSE）、カナバン病、コケイン症候群、コルチコ

パサル変性、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、クラッベ病、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、スティール・リチャードソン・オルシェフスキーパー病、インスリン抵抗性、または、脊髄瘻である、項目42に記載の方法。

（項目45）

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43に記載の方法。

（項目46）

認知記憶を改善する方法であって、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。

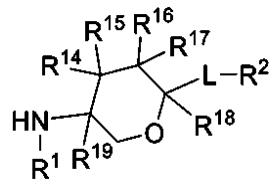
（項目47）

前記疾患または病態が、がんである、項目42に記載の方法。

（項目48）

式Iの化合物を調製する方法であって、式1：

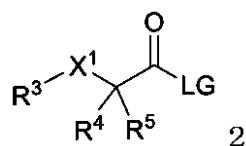
【化69】



1

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70】



2

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；

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R¹⁻¹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R¹⁻¹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R¹⁻¹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R¹⁻¹で任意に置換する；

R⁴、及び、R⁵ は、独立して、水素、C₁₋₁₂アルキル、C₂₋₁₂アルケニル、または、C₂₋₁₂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R¹⁻¹で任意に置換する；

または、R³、及び、R⁴ は、それらが結合している原子と共に互いに結合して、C₃₋₁₀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R¹⁻¹で任意に置換する；

または、R⁴、及び、R⁵ は、それらが結合している原子と共に互いに結合して、C₃₋₁₀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R¹⁻¹で任意に置換する；

R⁶、R⁷、及び、R⁸ のそれぞれは、独立して、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、ヘテロアリール、-C(O)R²⁻⁰、-C(O)OR²⁻⁰、-C(O)NR²⁻⁰ R²⁻¹、-S(O)₁₋₂R²⁻⁰、または、-S(O)₁₋₂NR²⁻⁰ であり、式中、R⁶、R⁷、及び、R⁸ 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R¹⁻²で任意に置換する；

または、R⁶、R⁷、及び、R⁸ 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C₁₋₁₂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；

R⁹ 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R¹⁻¹で任意に置換する；

それぞれのR¹⁻⁰ は、独立して、ハロ、ヒドロキシ、C₁₋₆アルキル、または、C₁₋₆ハロアルキルである；

それぞれのR¹⁻¹ は、独立して、ハロ、シアノ、ニトロ、オキソ、-OR⁶、-SR⁶、-SF₅、-NR⁶R⁷、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、ヘテロアリール、-C(O)R⁶、-C(O)OR⁶、-OC(O)OR⁶、-OC(O)R⁶、-C(O)NR⁶R⁷、-OC(O)NR⁶R⁷、-NR⁶C(O)NR⁷R⁸、-S(O)₁₋₂R⁶、-S(O)₁₋₂NR⁶、-NR⁶S(O)₁₋₂R⁷、-NR⁶S(O)₁₋₂NR⁷R⁸、-NR⁶C(O)R⁷、または、-NR⁶C(O)OR⁷ であり、式中、R¹⁻¹ 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R¹⁻²で任意に置換する；

それぞれのR¹⁻² は、独立して、ハロ、シアノ、ニトロ、オキソ、-OR³⁻⁰、-SR³⁻⁰、-SF₅、-NR³⁻⁰R³⁻¹、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、ヘテロアリール、-C(O)R³⁻⁰、-C(O)OR³⁻⁰、-OC(O)OR³⁻⁰、-OC(O)R³⁻⁰、-C(O)NR³⁻⁰R³⁻¹、-OC(O)NR³⁻⁰R³⁻¹、-NR³⁻⁰C(O)N

$R^{3\ 0} R^{3\ 1}$ 、 $-S(O)_{1-2}R^{3\ 0}$ 、 $-S(O)_{1-2}NR^{3\ 0}$ 、 $-NR^{3\ 0}S(O)_{1-2}R^{3\ 1}$ 、 $-NR^{3\ 0}C(O)R^{3\ 1}$ 、または、 $-NR^{3\ 0}C(=O)OR^{3\ 1}$ であり、式中、 R^{1-2} 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、ヒドロキシリル、または、アミノで独立して任意に置換した C_{1-1-2} アルキルで、独立して任意に置換する；
 それぞれの R^{1-3} は、独立して、ハロ、シアノ、ニトロ、オキソ、 $-OR^{3\ 0}$ 、 $-SR^{3\ 0}$ 、 $-SF_5$ 、 $-NR^{3\ 0}R^{3\ 1}$ 、 C_{1-1-2} アルキル、 C_{2-1-2} アルケニル、 C_{2-1-2} アルキニル、 C_{3-1-0} 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、 $-C(O)R^{3\ 0}$ 、 $-C(O)OR^{3\ 0}$ 、 $-OC(O)OR^{3\ 0}$ 、 $-OC(O)R^{3\ 0}$ 、 $-C(O)NR^{3\ 0}R^{3\ 1}$ 、 $-OC(O)NR^{3\ 0}R^{3\ 1}$ 、 $-NR^{3\ 0}C(O)N$ 、 $R^{3\ 0}R^{3\ 1}$ 、 $-S(O)_{1-2}R^{3\ 0}$ 、 $-S(O)_{1-2}NR^{3\ 0}$ 、 $-NR^{3\ 0}S(O)_{1-2}R^{3\ 1}$ 、 $-NR^{3\ 0}C(=O)OR^{3\ 1}$ であり、式中、 R^{1-3} 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、ヒドロキシリル、または、アミノで独立して任意に置換した C_{1-1-2} アルキルで、独立して任意に置換する；
 それぞれの $R^{2\ 0}$ 、及び、 $R^{2\ 1}$ は、独立して、水素、または、1つ以上のオキソ、ハロ、ヒドロキシリル、または、アミノで独立して任意に置換した C_{1-1-2} アルキルである；

または、 $R^{2\ 0}$ 、及び、 $R^{2\ 1}$ 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、ヒドロキシリル、または、アミノで独立して任意に置換した C_{1-1-2} 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 $R^{3\ 0}$ 、及び、 $R^{3\ 1}$ は、独立して、水素、または、1つ以上のオキソ、ハロ、ヒドロキシリル、または、アミノで独立して任意に置換した C_{1-1-2} アルキルである；

または、 $R^{3\ 0}$ 、及び、 $R^{3\ 1}$ 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、ヒドロキシリル、または、アミノで独立して任意に置換した C_{1-1-2} 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。

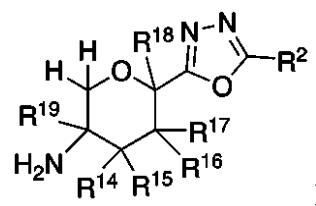
(項目49)

L G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^{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、 $-NR^6$

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^{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^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^{1-1} 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、 $-C(O)R^{2-0}$ 、 $-C(O)OR^{2-0}$ 、 $-C(O)NR^{2-0}$ 、 $-S(O)_{1-2}R^{2-0}$ 、または、 $-S(O)_{1-2}NR^{2-0}$ 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^{1-2} 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、ヒドロキシリル、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^{1-0} 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^{1-1} は、独立して、ハロ、シアノ、ニトロ、オキソ、 $-OR^{6-}$ 、 $-SR^{6-}$ 、 $-SF_5$ 、 $-NR^{6-}R^7$ 、 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、 $-C(O)R^{6-}$ 、 $-C(O)OR^{6-}$ 、 $-OC(O)OR^{6-}$ 、 $-OC(O)R^{6-}$ 、 $-C(O)NR^{6-}R^7$ 、 $-OC(O)NR^{6-}R^7$ 、 $-NR^{6-}C(O)NR^{7-}R^8$ 、 $-S(O)_{1-2}R^{6-}$ 、 $-S(O)_{1-2}NR^{6-}$ 、 $-NR^{6-}S(O)_{1-2}R^7$ 、 $-NR^{6-}S(O)_{1-2}NR^7R^8$ 、 $-NR^6C(O)R^7$ 、または、 $-NR^6C(O)OR^7$ であり、式中、 R^{1-1} 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^{1-2} で任意に置換する；

それぞれの R^{1-2} は、独立して、ハロ、シアノ、ニトロ、オキソ、 $-OR^{3-0}$ 、 $-SR^{3-0}$ 、 $-SF_5$ 、 $-NR^{3-0}R^{3-1}$ 、 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、 $-C(O)R^{3-0}$ 、 $-C(O)OR^{3-0}$ 、 $-OC(O)OR^{3-0}$ 、 $-OC(O)R^{3-0}$ 、 $-C(O)NR^{3-0}R^{3-1}$ 、 $-OC(O)NR^{3-0}R^{3-1}$ 、 $-NR^{3-0}C(O)NR^{3-0}R^{3-1}$ 、 $-S(O)_{1-2}R^{3-0}$ 、 $-S(O)_{1-2}NR^{3-0}$ 、 $-NR^{3-0}S(O)_{1-2}R^{3-1}$ 、 $-NR^{3-0}S(O)_{1-2}NR^{3-0}R^{3-1}$ 、 $-NR^{3-0}C(O)R^{3-1}$ 、または、 $-NR^{3-0}C(=O)OR^{3-1}$ であり、式中、 R^{1-2} 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、ヒドロキシリル、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^{2-0} 、及び、 R^{2-1} は、独立して、水素、または、1つ以上のオキソ、ハロ、ヒドロキシリル、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^{2-0} 、及び、 R^{2-1} 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、ヒドロキシリル、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 R³⁰、及び、R³¹ は、独立して、水素、または、1つ以上のオキソ、ハロ、ヒドロキシリル、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、R³⁰、及び、R³¹ 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、ヒドロキシリル、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 5 1)

R² が、1つ以上の R¹¹ で任意に置換した C_{₃ - ₁₀} シクロアルキルである；

R¹⁴、及び、R¹⁵ は、独立して、水素、または、ハロである；

R¹⁶、及び、R¹⁷ は、水素である；

R¹⁸、及び、R¹⁹ は、水素である；及び、

それぞれの R¹¹ 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 5 0 に記載の化合物。

(項目 5 2)

R² が、3-(トリフルオロメトキシ)シクロブチルである；

R¹⁴、及び、R¹⁵ は、独立して、水素、または、フルオロである；及び、

R¹⁶、R¹⁷、R¹⁸、及び、R¹⁹ は、水素である、項目 5 1 に記載の化合物。

(項目 5 3)

治療での使用のための、項目 1 ~ 4 0 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 5 4)

神経変性疾患の処置での使用のための、項目 1 ~ 4 0 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 5 5)

がんの処置での使用のための、項目 1 ~ 4 0 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。

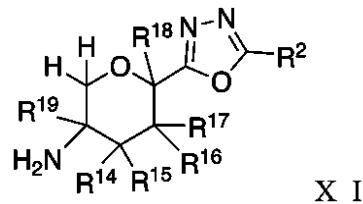
(項目 5 6)

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 ~ 4 0 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 5 7)

式 X I :

【化 7 2】



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 PG¹、及び、PG² 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 5 8)

PG¹ は、トリメチルシリル (TMS)、tert-ブチルジメチルシリル (TBDMS)、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

P G² 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、t e r t - 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、トシリル、t r o c (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(ノシリル)、または、2 - ニトロフェニルスルファニル(n p s)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)

P G¹ が、t e r t - ブチルジメチルシリル(T B D M S)であり、かつ、P G² が、t e r t - 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。