

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2024-540187
(P2024-540187A)

(43)公表日 令和6年10月31日(2024.10.31)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
C 0 7 D 495/14 (2006.01)		C 0 7 D 495/14		C S P 4 C 0 8 6	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)		A 6 1 P 35/00			
A 6 1 K 31/4162(2006.01)		A 6 1 K 31/4162			
A 6 1 K 31/4192(2006.01)		A 6 1 K 31/4192			
A 6 1 K 31/4439(2006.01)		A 6 1 K 31/4439			
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全218頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2024-525680(P2024-525680)	(71)出願人	591032596 メルク パテント ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング Merck Patent Gesell schaft mit beschräe nkter Haftung ドイツ連邦共和国 デー ー 6 4 2 9 3 ダ ルムシュタット フランクフルター シュ トラーセ 2 5 0 Frankfurter Str. 2 5 0, D-6 4 2 9 3 Darmstad t, Federal Republic of Germany		
(86)(22)出願日	令和4年10月26日(2022.10.26)	(71)出願人	523025300 キャンサー リサーチ テクノロジー リ 最終頁に続く		
(85)翻訳文提出日	令和6年7月1日(2024.7.1)				
(86)国際出願番号	PCT/EP2022/079848				
(87)国際公開番号	WO2023/072974				
(87)国際公開日	令和5年5月4日(2023.5.4)				
(31)優先権主張番号	21205456.3				
(32)優先日	令和3年10月29日(2021.10.29)				
(33)優先権主張国・地域又は機関	欧州特許庁(EP)				
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA ,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,A T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR ,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC, 最終頁に続く				

(54)【発明の名称】 三環式のヘテロ環

(57)【要約】

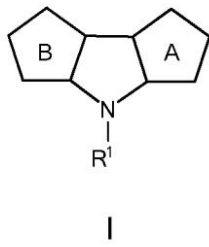
本発明は、三環式のヘテロ環に関する。これらのヘテロ環式の化合物は、TEADバインダー、および/またはYAP-TEADおよびTAZ-TEADタンパク質-タンパク質の相互作用もしくは結合のインヒビターとして有用であって、過剰増殖性障害および疾患、とりわけ、がんを包含する数種の医学的状態の予防および/または処置の処置にも有用である。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I

【化 1】

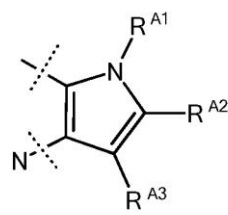
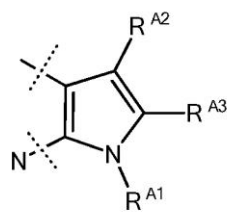
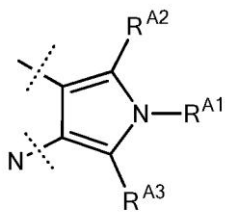


10

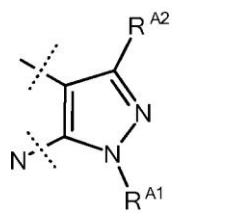
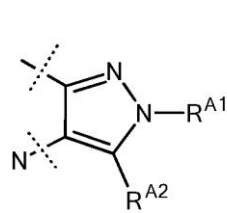
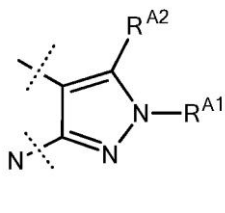
式中

環 A は、以下の環部分：

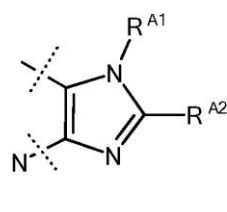
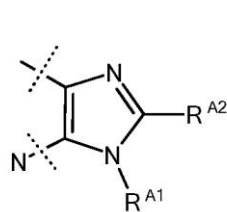
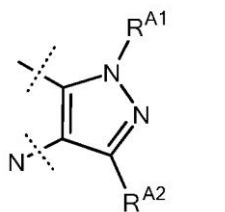
【化 2】



20



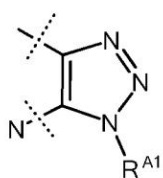
30



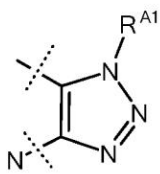
40

50

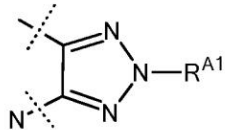
【化 3】



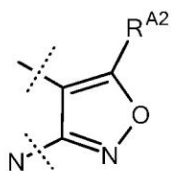
A-10



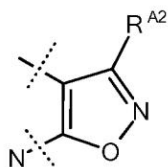
A-11



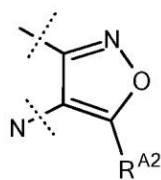
A-12



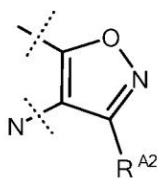
A-13



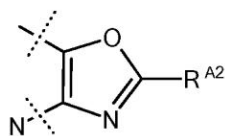
A-14



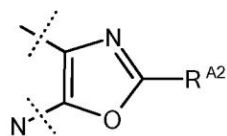
A-15



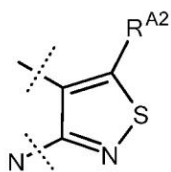
A-16



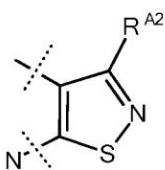
A-17



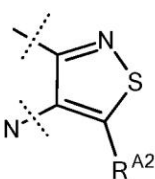
A-18



A-19



A-20



A-21

10

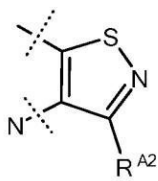
20

30

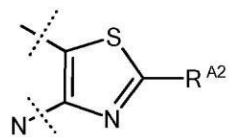
40

50

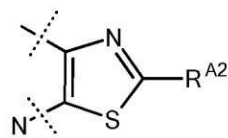
【化 4】



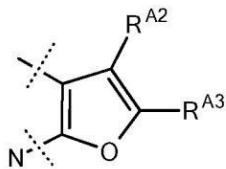
A-22



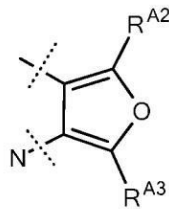
A-23



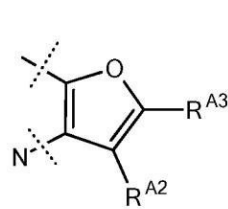
A-24



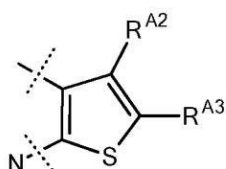
A-25



A-26



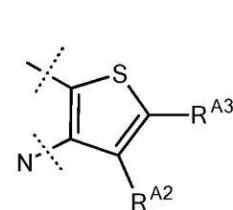
A-27



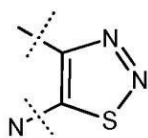
A-28



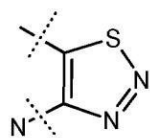
A-29



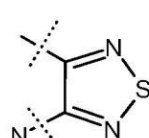
A-30



A-31



A-32

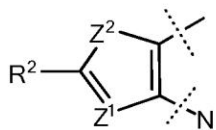


A-33

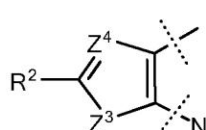
からなる群から選択される5員ヘテロ芳香環を表す；

環Bは、以下の環部分：

【化 5】



BA



BB

10

20

30

40

50

からなる群から選択される5員ヘテロ芳香環を表し、式中

Z^1 は、 CR^{Z^1} またはNである；

Z^2 は、O、S、または NR^{Z^2} である；

Z^3 は、O、S、または NR^{Z^3} である；

Z^4 は、 CR^{Z^4} またはNである；

R^1 は、H、 Ar^1 、 $Hetar^1$ 、 Cyc^1 、 $Hetcyc^1$ 、 L^1-Ar^1 、 $L^1-Hetar^1$ 、 L^2-Cyc^1 、 $L^2-Hetcyc^1$ 、または非置換もしくは置換の $C_1\sim 8$ -脂肪族を表す；

R^2 は、 $-C(=O)-OR^{2a}$ 、 $-C(=O)-NR^{2b}R^{2c}$ 、 $-(CH_2)_w-C(=O)-NR^{2b}R^{2c}$ 、 $-(CH_2)_x-NR^{2d}-C(=O)-R^{2e}$ 、 $-S-R^{2f}$ 、 $-S(=O)-R^{2f}$ 、 $-S(=O)_2-R^{2g}$ 、 $-S(=O)_2-NR^{2h}R^{2i}$ 、 $-S(=O)_2-OH$ 、 $-S(=O)(=NR^{2j})-OH$ 、 $-S(=O)(=NR^{2j})-R^{2g}$ 、 $-S(=O)(=NR^{2k})-NR^{2l}R^{2m}$ 、
F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-(CH_2)_v-CN$ 、 $-P(=O)(OR^{2o})(OR^{2p})$ 、 $-(CH_2)_y-NR^{2q}R^{2r}$ 、
 $-(CH_2)_z-NR^{2d}-S(=O)_2-R^{2g}$ 、 $-N=S(=O)-R^{2s}R^{2t}$ 、 $-C(=O)-N=S(=O)-R^{2s}R^{2t}$ 、 $-C(=O)-N=S(=N-R^{2u})-R^{2s}R^{2t}$ 、 $-B(OH)_2$ 、または $Hetcyc^X$ を表す；

RA^1 は、 Ar^3 、 $Hetar^3$ 、 Cyc^3 、 $Hetcyc^3$ 、 L^3-Ar^3 、 $L^3-Hetar^3$ 、 L^4-Cyc^3 、 $L^4-Hetcyc^3$ 、非置換または置換の $C_1\sim 8$ -脂肪族を表す；

RA^2 、 RA^3 は、互いに独立して、H、ハロゲン、 Ar^3 、 $Hetar^3$ 、 Cyc^3 、 $Hetcyc^3$ 、 L^3-Ar^3 、 $L^3-Hetar^3$ 、 L^4-Cyc^3 、 $L^4-Hetcyc^3$ 、非置換または置換の $C_1\sim 8$ -脂肪族を表す；

R^{Z^1} は、H、 $C_1\sim 6$ -脂肪族、もしくはハロゲンを表す；または R^2 と一緒に二価ラジカル $-S(=O)_2-N(H)-C(=O)-$ を形成している；

R^{Z^2} 、 R^{Z^3} は、互いに独立して、Hまたは $C_1\sim 6$ -脂肪族を表す；

R^{Z^4} は、H、 $C_1\sim 6$ -脂肪族、またはハロゲンを表す；

Ar^1 、 Ar^3 は、互いに独立して、環炭素原子を5個、6個、7個、8個、9個、10個、11個、12個、13個、14個もつ、単-、二-、または三環式のアリールであり、ここでそのアリールは、非置換であるか、あるいは置換基 R^{B1} 、 R^{B2} 、 R^{B3} 、 R^{B4} 、 R^{B5} 、 R^{B6} 、および/または R^{B7} (これらは同じであっても、もしくは異なってもよい)で置換されている；

Ar^2 、 Ar^{2b} 、 Ar^4 は、互いに独立して、環炭素原子を5個、6個、7個、8個、9個、10個もつ、単環式または二環式のアリールであり、ここでそのアリールは、非置換であるか、あるいは置換基 R^{D1} 、 R^{D2} 、 R^{D3} 、 R^{D4} 、および/または R^{D5} (これらは同じであっても、もしくは異なってもよい)で置換されている；

Ar^X 、 Ar^Z は、互いに独立して、非置換または置換のベンゾ環である；

Ar^Y は、非置換のまたは単-もしくは二-置換されたフェニルである；

$Hetar^1$ 、 $Hetar^3$ は、互いに独立して、環原子を5個、6個、7個、8個、9個、10個、11個、12個、13個、14個もつ、単-、二-、または三環式のヘテロアリールであり、ここで1個、2個、3個、4個、5個の該環原子は、N、O、および/またはSから選択されるヘテロ原子(単数もしくは複数)であって、かつ残りが炭素原子であり、ここでそのヘテロアリールは、非置換であっても、あるいは置換基 R^{B1} 、 R^{B2} 、 R^{B3} 、 R^{B4} 、 R^{B5} 、 R^{B6} 、および/または R^{B7} (これらは同じであっても、もしくは異なってもよい)で置換されていてもよい；

$Hetar^{2a}$ 、 $Hetar^{2b}$ 、 $Hetar^4$ 、 $Hetar^{Y1}$ は、互いに独立して、環原子を5個、6個、7個、8個、9個、10個もつ、単環式または二環式のヘテロアリールであり、ここで1個、2個、3個、4個、5個の該環原子は、N、O、および/またはSから選択されるヘテロ原子(単数もしくは複数)であって、かつ残りが炭素原子であり、ここでそのヘテロアリールは、非置換であっても、あるいは置換基 R^{D1} 、 R^{D2} 、 R^{D3} 、 R^{D4} 、および/または R^{D5} (これらは同じであっても、もしくは異なってもよい)で置換されていてもよい；

$Hetar^Z$ は、ピロール、N-メチル-ピロール、ピラゾール、イミダゾール、トリアゾールである；

Cyc^1 、 Cyc^3 は、互いに独立して、環炭素原子を3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、11個、12個、13個、14個、15個もつ、飽和もしくは部分的に不飽和の、

10

20

30

40

50

単-, 二-, または三環式の炭素環であり、ここでその炭素環は、非置換であっても、あるいは R^{B8} 、 R^{B9} 、 R^{B10} 、 R^{B11} 、 R^{B12} 、および/または R^{B13} (これらは同じであっても、もしくは異なってもよい)で置換されていてもよい; ならびに、ここでその炭素環は任意に、 Ar^X と、該 Ar^X の隣接する2個の環原子を介して縮合していてもよく、およびここでその縮合炭素環は、非置換であっても、または R^{C1} 、 R^{C2} 、 R^{C3} 、 R^{C4} 、 R^{C5} 、 R^{C6} (これらは同じであっても、もしくは異なってもよい)で置換されていてもよい;

Cyc^{2a} 、 Cyc^4 は、互いに独立して、環炭素原子を3個、4個、5個、6個、もしくは7個もつ、飽和または部分的に不飽和の、単三環式の炭素環であり、ここでその炭素環は、非置換であっても、あるいは R^{D6} 、 R^{D7} 、 R^{D8} 、 R^{D9} 、および/または R^{D10} (これらは同じであっても、もしくは異なってもよい)で置換されていてもよい;

Cyc^{2b} は、環炭素原子を3個、4個、5個、6個、もしくは7個もつ、飽和または部分的に不飽和の単環式の炭素環であり、ここでその炭素環は、非置換であっても、あるいは互いに独立して、 R^{D6} 、 R^{D7} 、 R^{D8} 、 R^{D9} 、および/または R^{D10} で置換されていてもよく、ここでその炭素環は任意に、 Ar^Z または $Hetar^Z$ と、隣接する2個の環原子を介して縮合していてもよく、ならびにここでその縮合された炭素環は任意に、互いに独立して、 R^{C1} 、 R^{C2} 、および/または R^{C3} でさらに置換されていてもよい;

Cyc^{Y1} は、環炭素原子を3個、4個、5個、6個、または7個もつ、飽和または部分的に不飽和の、単環式の炭素環であり、ここでその炭素環は、非置換であっても、またはハロゲン、ヒドロキシ、非置換もしくは置換の $C_1\sim 6$ -脂肪族で置換されていてもよい;

$Hetcyc^1$ 、 $Hetero^3$ は、互いに独立して、環原子を3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、11個、12個、13個、14個、15個もつ、飽和もしくは部分的に不飽和の、単-, 二-, または三環式のヘテロ環であり、ここで1個、2個、3個、4個、5個の該環原子は、N、O、および/またはSから選択されるヘテロ原子(単数もしくは複数)であって、かつ残りが炭素原子であり、ここでそのヘテロ環は、非置換であっても、あるいは R^{B8} 、 R^{B9} 、 R^{B10} 、 R^{B11} 、 R^{B12} 、および/または R^{B13} (これらは同じであっても、もしくは異なってもよい)で置換されていてもよい;

$Hetcyc^{2a}$ 、 $Hetcyc^4$ は、互いに独立して、環原子を3個、4個、5個、6個、7個もつ、飽和または部分的に不飽和の、単環式のヘテロ環であり、ここで1個または2個の該環原子は、N、O、および/またはSから選択されるヘテロ原子(単数もしくは複数)であり、かつ残りが炭素原子であり、ここでそのヘテロ環は、非置換であっても、または R^{D6} 、 R^{D7} 、 R^{D8} 、 R^{D9} 、および/もしくは R^{D10} (これらは同じであっても、もしくは異なってもよい)で置換されていてもよい;

$Hetcyc^{2b}$ は、環原子を5個または6個もつ、飽和の単環式のヘテロ環であり、ここで該環原子の1個または2個は、N、O、および/またはSから選択されるヘテロ原子(単数もしくは複数)であって、かつ残りが炭素原子であり、ここでそのヘテロ環は、非置換であっても、あるいは互いに独立して、 R^{D6} 、 R^{D7} 、 R^{D8} 、 R^{D9} 、および/または R^{D10} で置換されていてもよく、ここでそのヘテロ環は任意に、 Ar^Z または $Hetar^Z$ と縮合していてもよく、ならびにここでその縮合ヘテロ環は任意に、互いに独立して、 R^{C1} 、 R^{C2} 、および/または R^{C3} でさらに置換されていてもよい;

$Hetcyc^X$ は、飽和の、部分的に不飽和の、または芳香族の、環原子を3個、4個、5個、6個、7個もつ単環式のヘテロ環であり、ここで該環原子の1個、2個、3個、4個は、N、O、および/またはSから選択されるヘテロ原子(単数もしくは複数)であって、かつ残りが炭素原子であり、ここで該ヘテロ環は、非置換であっても、あるいは R^{X1} 、 R^{X2} 、 R^{X3} 、 R^{X4} 、 R^{X5} 、 R^{X6} 、 R^{X7} 、および/または R^{X8} (これらは同じであっても、もしくは異なってもよい)で置換されていてもよく、ならびにここで非置換または置換のそのヘテロ環は任意に、カルボン酸の生物学的等価体である;

$Hetcyc^Y$ は、飽和の、部分的に不飽和の、または芳香族の、環原子を3個、4個、5個、6個、7個もつ単環式のヘテロ環であり、ここで該環原子の1個、2個、3個、4個は、N、O、および/またはSから選択されるヘテロ原子(単数もしくは複数)であって、かつ残りが炭素原子である;

10

20

30

40

50

Hetcyc^{Y1}は、環原子を5個もしくは6個もつ、飽和または部分的に不飽和の単環式のヘテロ環であり、ここで該環原子の1個または2個は、N、O、および/またはSから選択されるヘテロ原子であって、かつ残りが炭素原子である；

L¹、L³は、互いに独立して、-S(=O)₂-、-C(=O)-、非置換もしくは置換の、直鎖または分枝のC₁~6-アルキレンあるいはC₂~6-アルケニレン(それら両方において、アルキレン鎖またはアルケニレン鎖の炭素単位の1つが、-O-によって置き換えられていてもよい)からなる群から選択される二価ラジカルである；

L²、L⁴は、互いに独立して、-C(=O)-、非置換もしくは置換の、直鎖または分枝のC₁~6-アルキレンあるいはC₂~6-アルケニレン(それら両方において、アルキレン鎖またはアルケニレン鎖の炭素単位の1つが、-O-によって置き換えられていてもよい)からなる群から選択される二価ラジカルである；

R^{2a}は、H、非置換もしくは置換のC₁~8-脂肪族、Ar^{2a}、Hetar^{2a}、Cyc^{2a}、Hetcyc^{2a}、またはCatを表す；

Catは、一価カチオンを表す；

R^{2b}、R^{2c}は両方とも、Hを表す；

あるいは、R^{2b}およびR^{2c}の一方は、Hまたは非置換もしくは置換のC₁~8-脂肪族を表し、対してR^{2b}およびR^{2c}の他方は、非置換もしくは置換のC₁~10-脂肪族、-OH、-OC₁~6-アルキル、-CN、-S(=O)₂-R^{2g}、Ar^{2b}、Hetar^{2b}、Cyc^{2b}、またはHetcyc^{2b}を表す；

あるいは、R^{2b}およびR^{2c}は、これらが付着されている窒素原子と一緒に、非置換もしくは置換の、飽和の、部分的に不飽和の、または芳香族の、環原子を3個、4個、5個、6個、7個もつヘテロ環を形成しており、ここで該環原子の1個は該窒素原子であって、さらなる環原子はないか、またはさらなる環原子の1つがN、O、もしくはSから選択されるヘテロ原子でありかつ残りが炭素原子である；

R^{2d}、R^{2j}、R^{2k}、R^{2o}、R^{2p}は、互いに独立して、H、非置換または置換のC₁~8-脂肪族を表す；

R^{2e}は、H、ハロゲン、非置換または置換のC₁~8-脂肪族、アリール、ヘテロアリール；飽和または部分的に不飽和のヘテロシクリルを表す；

R^{2f}、R^{2g}は、互いに独立して、非置換または置換のC₁~8-脂肪族を表す；

R^{2h}、R²ⁱは、互いに独立して、H、非置換もしくは置換のC₁~8-脂肪族、Ar^{2b}、Hetar^{2b}、Cyc^{2b}、またはHetcyc^{2b}を表す；あるいは、これらが付着されている窒素原子と一緒に、非置換もしくは置換の、飽和の、部分的に不飽和の、または芳香族の、環原子を3個、4個、5個、6個、7個もつヘテロ環を形成しており、ここで該環原子の1個は該窒素原子であって、さらなる環原子はないか、またはさらなる環原子の1つがN、O、もしくはSから選択されるヘテロ原子でありかつ残りが炭素原子である；

R^{2l}、R^{2m}、R^{2q}、R^{2r}は、互いに独立して、H、非置換または置換のC₁~8-脂肪族を表す；あるいは、R^{2l}はR^{2m}と一緒に、および/またはR^{2q}はR^{2r}と一緒に、これらが付着されている窒素原子と一緒に、非置換もしくは置換の、飽和の、部分的に不飽和の、または芳香族の、環原子を3個、4個、5個、6個、7個もつヘテロ環を形成しており、ここで該環原子の1個は該窒素原子であって、さらなる環原子はないか、またはさらなる環原子の1つがN、O、もしくはSから選択されるヘテロ原子でありかつ残りが炭素原子である；

R^{2s}、R^{2t}は、互いに独立して、非置換もしくは置換のC₁~8-脂肪族を表す；または一緒に、非置換もしくは置換の二価C₃~6-アルキレンラジカルを形成している；

R^{2u}は、水素または非置換もしくは置換のC₁~6-脂肪族を表す；

R^{B1}、R^{B2}、R^{B3}、R^{B4}、R^{B5}、R^{B6}、R^{B7}は、互いに独立して、非置換もしくは置換の、直鎖または分枝のC₁~6-脂肪族、C₁~6-脂肪族オキシ(aliphatoxy)、-S-C₁~6-脂肪族；ハロゲン、-CN、-SF₅、-S(=O)-R^{b1}、S(=O)₂-R^{b1}、-NR^{b2}NR^{b3}、Ar⁴、-CH₂-Ar⁴、Hetar⁴、Cyc⁴、Hetcyc⁴を表す；

あるいは、隣接する2つのR^{B1}、R^{B2}、R^{B3}、R^{B4}、R^{B5}、R^{B6}、および/またはR^{B7}は一緒に、二価-C₂~4-アルキレンラジカル(そのアルキレン炭素単位の1つが、カルボニ

10

20

30

40

50

ル単位(-C(=O)-)によって置き換えられていてもよい)、または二価-O-C₁~₃-アルキレンラジカルもしくは二価-O-C₁~₃-アルキレン-O-ラジカルを形成している;

R^B8、R^B9、R^B10、R^B11、R^B12、R^B13は、互いに独立して、ハロゲン、非置換または置換のC₁~₆-脂肪族、C₁~₆-脂肪族オキシ、Ar^Yを表す;

あるいは、該炭素環もしくは該ヘテロ環の同じ炭素原子へ付着されているR^B8、R^B9、R^B10、R^B11、R^B12、R^B13のうち2つは、二価オキソ(=O)基を形成している;

あるいは、該ヘテロ環の同じ硫黄原子へ付着されている、R^B8、R^B9、R^B10、R^B11、R^B12、R^B13のうち2つ、もしくはR^B8、R^B9、R^B10、R^B11、R^B12、R^B13の4つは、二価オキソ(=O)基を形成しており、それによって-S(=O)-部分もしくは-S(=O)₂-部分のいずれかが形成されている;

R^C1、R^C2、R^C3、R^C4、R^C5、R^C6は、互いに独立して、非置換または置換のC₁~₆-脂肪族を表す;

R^D1、R^D2、R^D3、R^D4、R^D5は、互いに独立して、ハロゲン、非置換または置換のC₁~₆-脂肪族を表す;

R^D6、R^D7、R^D8、R^D9、R^D10は、互いに独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、非置換または置換のC₁~₆-脂肪族、非置換または置換の-OC₁~₆-脂肪族、Hetar^{Y1}、CH₂-Hetar^{Y1}、Cyc^{Y1}、Hetcyc^{Y1}、-CH₂-Hetcyc^{Y1}を表す;

および/または、その炭素環もしくはヘテロ環の同じ環原子へ付着されているR^D6、R^D7、R^D8、R^D9、R^D10のうち2つは、二価C₂~₆-アルキレンラジカルを形成しており、ここで任意に、そのアルキレンラジカルの非隣接の1つまたは2つの炭素単位は、互いに独立して、O、NH、N-C₁~₄-アルキルによって置き換えられていてもよく、およびここでそのアルキレンラジカルは任意に、OH、C₁~₆-脂肪族、または-O-C₁~₆-脂肪族で置換されていてもよい;

および/または、その炭素環もしくはヘテロ環の異なる2個の環原子へ付着されているR^D6、R^D7、R^D8、R^D9、R^D10のうち2つは、二価C₁~₆-アルキレンラジカルを形成しており、ここで任意に、そのアルキレンラジカルの非隣接の1つまたは2つの炭素単位は、互いに独立して、O、NH、N-C₁~₄-アルキルによって置き換えられていてもよい;

R^X1、R^X2、R^X3、R^X4、R^X5、R^X6、R^X7、R^X8は、互いに独立して、非置換もしくは置換のC₁~₆-脂肪族、C₁~₆-脂肪族オキシ、ハロゲン、-OH、-NR^{2d}-S(=O)₂-R^{2g}、Hetcyc^Y、-O-Hetcyc^Yを表す;

および/または、該ヘテロ環の同じ炭素原子へ付着されているR^X1、R^X2、R^X3、R^X4、R^X5、R^X6、R^X7、R^X8のうち2つは、二価オキソ(=O)基を形成している;および/または、該ヘテロ環の同じ硫黄原子へ付着されている、R^X1、R^X2、R^X3、R^X4、R^X5、R^X6、R^X7、R^X8のうち2つ、もしくはR^X1、R^X2、R^X3、R^X4、R^X5、R^X6、R^X7、R^X8の4つは、二価オキソ(=O)基を形成しており、それによって-S(=O)-部分もしくは-S(=O)₂-部分のいずれかが形成されている;

R^b1は、非置換または置換のC₁~₈-脂肪族を表す;

R^b2、R^b3は、互いに独立して、H、非置換または置換のC₁~₈-脂肪族を表す;

あるいは、これらが付着されている窒素原子と一緒に、非置換もしくは置換の、飽和の、部分的に不飽和の、または芳香族の、環原子を3個、4個、5個、6個、7個もつヘテロ環を形成しており、ここで該環原子の1個は該窒素原子であって、さらなる環原子はないか、またはさらなる環原子の1つがN、O、もしくはSから選択されるヘテロ原子でありかつ残りが炭素原子である;

ハロゲンは、F、Cl、Br、Iである;

vは、1または2である;

wは、1または2である;

xは、0、1、または2である;

yは、0、1、または2である;

zは、0、1、または2である;

で表されるヘテロ芳香族化合物、またはそのいずれかのN-オキシド、溶媒和物、互変異

10

20

30

40

50

性体、もしくは立体異性体、および/または上記各々のいずれかの薬学的に許容し得る塩、ならびにあらゆる比率におけるそれらの混合物。

【請求項2】

Z^1 が、CHまたはNである;かつ

Z^2 が、Sである;

あるいは

Z^3 が、Sである;かつ

Z^4 が、CHまたはNである、

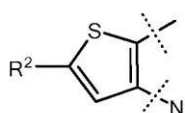
請求項1に記載の化合物、またはそのいずれかのN-オキシド、溶媒和物、互変異性体、もしくは立体異性体、および/または上記各々のいずれかの薬学的に許容し得る塩、ならびにあらゆる比率におけるそれらの混合物。

10

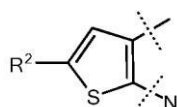
【請求項3】

環Bが、

【化6】



BA-1



BB-1

または

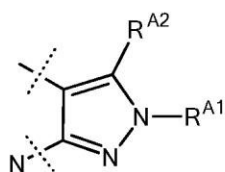
20

である、請求項1または2に記載の化合物、またはそのいずれかのN-オキシド、溶媒和物、互変異性体、もしくは立体異性体、および/または上記各々のいずれかの薬学的に許容し得る塩、ならびにあらゆる比率におけるそれらの混合物。

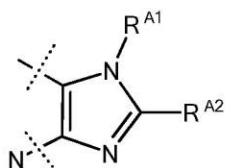
【請求項4】

環Aが、以下の環部分:

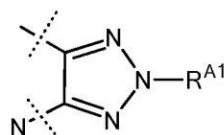
【化7】



A-4

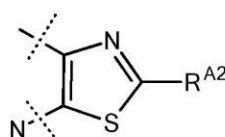


A-9



A-12

30



A-24

40

からなる群から選択される5員ヘテロ芳香環を表す;

R^{A1} が、 Ar^3 、 L^3-Ar^3 、直鎖もしくは分枝の $C_{1\sim4}$ -アルキル(これは任意に、互いに

50

独立して、1個、2個、もしくは3個のハロゲンで置換されていてもよい)、直鎖もしくは分枝のC₂~4-アルケニル、またはC₂~4-アルキニルを表す;

R^{A2}が、Hを表す;

Ar³が、フェニルを表すが、これは任意に、互いに独立して、R^{B1}、R^{B2}、および/またはR^{B3}で置換されていてもよい;

L³が、-CH₂-を表す;

R^{B1}、R^{B2}、R^{B3}が、互いに独立して、ハロゲンまたは-CNである、

請求項1~3のいずれか一項に記載の化合物、またはそのいずれかのN-オキシド、溶媒和物、互変異性体、もしくは立体異性体、および/または上記各々のいずれかの薬学的に許容し得る塩、ならびにあらゆる比率におけるそれらの混合物。

10

【請求項5】

R^{A1}が、メチルを表す、請求項4に記載の化合物、またはそのいずれかのN-オキシド、溶媒和物、互変異性体、もしくは立体異性体、および/または上記各々のいずれかの薬学的に許容し得る塩、ならびにあらゆる比率におけるそれらの混合物。

【請求項6】

R¹が、Ar¹、Hetar¹、Cyc¹、Hetcyc¹、L¹-Ar¹、L¹-Hetar¹、L²-Cyc¹、L²-Hetcyc¹、C₁~6-アルキル、C₂~6-アルケニル、またはC₂~6-アルキニルを表し、ここで該C₁~6-アルキル、C₂~6-アルケニル、またはC₂~6-アルキニルは、直鎖もしくは分枝であって、かつ非置換であるか、または1個、2個、もしくは3個のハロゲンで置換されている;

20

Ar¹が、環炭素原子を6個もしくは10個もつ単-または二環式のアリール(ここでそのアリールは、非置換であるか、あるいは置換基R^{B1}、R^{B2}、および/またはR^{B3}(これらは同じであっても、もしくは異なってもよい)で置換されている);好ましくは、フェニルあるいはナフタレニルであり、とりわけ、非置換であっても、あるいは置換基R^{B1}および/またはR^{B2}(これらは同じであっても、もしくは異なってもよい)で置換されていてもよいフェニルである;

Ar⁴が、フェニルである;

Ar^Xが、非置換のベンゾ環である;

Ar^Yが、フェニルである;

Hetar¹が、環原子を5個もしくは6個もつ単環式のヘテロアリール、または環原子を9個もしくは10個もつ二環式のヘテロアリールであり、ここで該環原子の1個、2個、または3個は、N、O、および/またはSから選択されるヘテロ原子(単数もしくは複数)であって、かつ残りが炭素原子であり、ここでそのヘテロアリールは、非置換であっても、あるいは置換基R^{B1}、R^{B2}、および/またはR^{B3}(これらは同じであっても、もしくは異なってもよい)で置換されていてもよい;好ましくは、ヘテロアリールは、非置換であるか、あるいは置換基R^{B1}および/またはR^{B2}(これらは同じであっても、もしくは異なってもよい)で置換されている;

30

Hetar⁴が、環原子を5個または6個もつ、単環式のヘテロアリール(ここで該環原子の1個、2個、3個、4個、5個は、N、O、および/またはSから選択されるヘテロ原子(単数もしくは複数)であって、かつ残りが炭素原子である);好ましくは、環原子を5個もつ、単環式のヘテロアリール(ここで該環原子の1個はNであって、かつ残りが炭素原子であるか、または該環原子の1個がNであって、該環原子の1個がSであり、かつ残りが炭素原子である)である;

40

Cyc¹が、環炭素原子を3個、4個、5個、6個、7個、もしくは8個もつ、飽和または部分的に不飽和の、単-あるいは二環式の炭素環であるが、ここでその炭素環は、非置換であっても、あるいはR^{B8}および/またはR^{B9}(これらは同じであっても、もしくは異なってもよい)で置換されていてもよい;ならびに、ここでその炭素環は任意に、Ar^Xと、該Ar^Xの隣接する2個の環原子を介して縮合していてもよく、およびここでその縮合炭素環は、非置換であっても、あるいはR^{C1}および/またはR^{C2}(これらは同じであっても、もしくは異なってもよい)で置換されていてもよい;

50

Cyc⁴が、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルであり、これらの各々は、非置換であっても、またはR^{D6}で単置換されていても、または互いに独立してR^{D6}およびR^{D7}で二置換されていてもよい;

Hetcyc¹が、環原子を5個もしくは6個もつ、飽和または部分的に不飽和の、単環式のヘテロ環(ここで該環原子の1個または2個は、N、O、および/またはSから選択されるヘテロ原子(単数もしくは複数)であって、かつ残りが炭素原子であり、ここでそのヘテロ環は、非置換であっても、あるいはR^{B8}および/またはR^{B9}(これらは同じであっても、もしくは異なってもよい)で置換されていてもよく、ここでヘテロ原子の1個がSであるならば、そのときそのヘテロ環はまた、R^{B8}、R^{B9}、R^{B10}、およびR^{B11}でも置換されていてもよい);好ましくは、環原子を5個または6個もつ、飽和の単環式のヘテロ環(ここで該環原子の1個は、OおよびSから選択されるヘテロ原子であって、かつ残りが炭素原子であり、ここでそのヘテロ環は、非置換であっても、あるいはR^{B8}および/またはR^{B9}(これらは同じであっても、もしくは異なってもよい)で置換されていてもよく、ここでヘテロ原子の1個がSであるならば、そのときそのヘテロ環はまた、R^{B8}、R^{B9}、R^{B10}、およびR^{B11}でも置換されていてもよい)である;

Hetcyc⁴が、ピロリジニル、ピペリジニルであり、これらの各々は、非置換であっても、またはR^{D6}で単置換されていても、または互いに独立してR^{D6}およびR^{D7}で二置換されていてもよい;

L¹が、-S(=O)₂-、非置換もしくは置換の、直鎖または分枝のC₁~6-アルキレンあるいはC₂~6-アルケニレン(これら両方において、アルキレン鎖またはアルケニレン鎖の炭素単位の1つが、-O-によって置き換えられていてもよい)からなる群から選択される二価ラジカルである;好ましくは、-S(=O)₂-、-CH₂-、-CH₂-CH₂-、-CH₂-CH₂-C(CH₃)H-、-CH₂-CH₂-C(CH₃)₂-、-CH₂-CH₂-O-CH₂-、-CH₂-CH=CH-からなる群から選択される;

L²が、非置換もしくは置換の、直鎖または分枝のC₁~6-アルキレンあるいはC₂~6-アルケニレン(これら両方において、アルキレン鎖またはアルケニレン鎖の炭素単位の1つが、-O-によって置き換えられていてもよい)からなる群から選択される二価ラジカルである;好ましくは、-CH₂-、-CH₂-CH₂-からなる群から選択される;

R^{B1}、R^{B2}、R^{B3}が、互いに独立して、直鎖または分枝のC₁~6-アルキルを表すが、そのC₁~6-アルキルは、非置換であっても、または-CNで単置換されていても、または1個、2個、もしくは3個のハロゲン、直鎖もしくは分枝のC₁~4-アルコキシで置換されていてもよく、そのC₁~4-アルコキシは、非置換であっても、または1個、2個、もしくは3個のハロゲン、-O-CH₂-C≡CH、直鎖もしくは分枝の-S-C₁~4-アルキルで置換されていてもよく、その-S-C₁~4-アルキルは、非置換であっても、または1個、2個、もしくは3個のハロゲン、F、Cl、Br、-CN、-S(=O)-C₁~3-アルキル、S(=O)₂-C₁~3-アルキル、-N(C₁~3-アルキル)₂、Ar⁴、-CH₂-Ar⁴、Hetar⁴、Cyc⁴、Hetcyc⁴で置換されていてもよい;

あるいは、隣接する2つのR^{B1}、R^{B2}、および/またはR^{B3}と一緒に、二価-C₃~4-アルキレンラジカル(そのアルキレン炭素単位の1つが、カルボニル単位(-C(=O)-)によって置き換えられていてもよい)、または二価-O-C₂~3-アルキレンラジカルを形成している;

R^{B8}、R^{B9}が、互いに独立して、F、C₁~2-アルキルを表すが、そのC₁~2-アルキルは、非置換であっても、または1個、2個、もしくは3個のF、C₁~2-アルコキシ、Ar^Yで置換されていてもよい;

あるいは、R^{B8}およびR^{B9}が、該炭素環Cyc¹または該ヘテロ環Hetcyc¹の同じ炭素原子へ付着されており、かつ二価オキソ(=O)基を形成している;

あるいは、R^{B8}およびR^{B9}およびR^{B10}およびR^{B11}が、該ヘテロ環の同じ硫黄原子へ付着されており、かつ2つの二価オキソ(=O)基を形成しており、それによって-S(=O)₂-部分が形成されている;

R^{C1}およびR^{C2}が、互いに独立して、C₁~6-アルキルを表すが、これは互いに独立し

て、1個、2個、または3個のF原子で置換されていてもよい;

R^{D6} 、 R^{D7} が、互いに独立して、1個、2個、もしくは3個のF原子または1つのヒドロキシ基で置換されていてもよい $C_1\sim 6$ -アルキル;あるいはヒドロキシを表す;

ハロゲンが、F、Cl、Brである、

請求項1~5のいずれか一項に記載の化合物、またはそのいずれかのN-オキシド、溶媒和物、互変異性体、もしくは立体異性体、および/または上記各々のいずれかの薬学的に許容し得る塩、ならびにあらゆる比率におけるそれらの混合物。

【請求項7】

R^1 が、4-トリフルオロメチルフェニルまたは4-トリフルオロメトキシフェニルを表す、請求項1~6のいずれか一項に記載の化合物、またはそのいずれかのN-オキシド、溶媒和物、互変異性体、もしくは立体異性体、および/または上記各々のいずれかの薬学的に許容し得る塩、ならびにあらゆる比率におけるそれらの混合物。

10

【請求項8】

R^2 が、 $-C(=O)-OR^{2a}$ またはHetcyc^Xを表す、請求項1~7のいずれか一項に記載の化合物、またはそのいずれかのN-オキシド、溶媒和物、互変異性体、もしくは立体異性体、および/または上記各々のいずれかの薬学的に許容し得る塩、ならびにあらゆる比率におけるそれらの混合物。

【請求項9】

R^{2a} が、H、直鎖もしくは分枝の、非置換または置換の $C_1\sim 4$ -アルキルあるいはCatを表す;

20

Catは、リチウム(Li)、ナトリウム(Na)、およびカリウム(K)からなる群から選択される一価カチオンを表す;

Hetcyc^Xが、1H-1,2,3,4-テトラゾール-5-イル、2H-1,2,3,4-テトラゾール-5-イル、2-メチル-2H-1,2,3,4-テトラゾール-5-イル、5-オキソ-2,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル(2H-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン-3-イル)、5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル(4H-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン-3-イル)、3-ブromo-4,5-ジヒドロ-1,2-オキサゾール-5-イル、3-クロロ-4,5-ジヒドロ-1,2-オキサゾール-5-イル、3-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-4,5-ジヒドロ-1,2-オキサゾール-5-イル、3-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1,2-オキサゾール-5-イル、3-(ピリミジン-5-イルオキシ)-4,5-ジヒドロ-1,2-オキサゾール-5-イル、3-ヒドロキシ-オキセタン-3-イル、5-ヒドロキシ-4H-ピラン-4-オン-2-イル、3,3-ジフルオロピロリジン-2-オン-4-イル、3,3-ジフルオロピロリジン-2-オン-5-イル、3,3-ジフルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロール-2-オン-4-イル、3,3-ジフルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロール-2-オン-5-イルを表す、

30

請求項8に記載の化合物、またはそのいずれかのN-オキシド、溶媒和物、互変異性体、もしくは立体異性体、および/または上記各々のいずれかの薬学的に許容し得る塩、ならびにあらゆる比率におけるそれらの混合物。

【請求項10】

R^2 が、 $-C(=O)-OR^{2a}$ を表す;

R^{2a} が、HまたはNaを表す、

40

請求項8に記載の化合物、またはそのいずれかのN-オキシド、溶媒和物、互変異性体、もしくは立体異性体、および/または上記各々のいずれかの薬学的に許容し得る塩、ならびにあらゆる比率におけるそれらの混合物。

【請求項11】

R^2 が、 $-C(=O)-NR^{2b}R^{2c}$ を表す;

かつ、さらに

(a)

R^{2b} 、 R^{2c} が両方とも、Hを表す;

あるいは

(b)

50

R^{2b} および R^{2c} の一方がHを表すのに対し、 R^{2b} および R^{2c} の他方が、 Cyc^{2b} 、 $Hetcyc^{2b}$ 、直鎖または分岐の $C_1\sim 10$ -アルキル(これは、非置換であっても、あるいは R^{E1} 、 R^{E2} 、 R^{E3} 、 R^{E4} 、および/または R^{E5} (これらは同じであっても、もしくは異なってもよい)で置換されていてもよい)を表し、ここでその $C_1\sim 10$ -アルキルにおいて、1個または2個の非隣接かつ非末端のメチレン部分は、互いに独立して、-O-および/または-S-および/または-NH-および/または-N($C_1\sim 4$ -アルキル)-によって置き換えられていてもよい;

Cyc^{2b} が、環炭素原子を3個、4個、5個、6個、または7個もつ、飽和の単環式の炭素環であり、ここでその炭素環は、非置換であっても、あるいは互いに独立して、 R^{D6} 、 R^{D7} 、 R^{D8} 、 R^{D9} 、および/または R^{D10} で置換されていてもよく、ここでその炭素環は任意に、 Ar^Z または $Hetar^Z$ と、隣接する2個の環原子を介して縮合していてもよく、ならびにここでその縮合された炭素環は任意に、互いに独立して、 R^{C1} 、 R^{C2} 、および/または R^{C3} でさらに置換されていてもよい;

$Hetcyc^{2b}$ が、環原子5個または6個もつ、飽和の単環式のヘテロ環であり、ここで該環原子の1個または2個は、N、O、および/またはSから選択されるヘテロ原子(単数もしくは複数)であって、かつ残りが炭素原子であり、ここでそのヘテロ環は、非置換であっても、あるいは互いに独立して、 R^{D6} 、 R^{D7} 、 R^{D8} 、 R^{D9} 、および/または R^{D10} で置換されていてもよく、ここでそのヘテロ環は任意に、 Ar^Z または $Hetar^Z$ と縮合していてもよく、ならびにここでその縮合ヘテロ環は任意に、互いに独立して、 R^{C1} 、 R^{C2} 、および/または R^{C3} でさらに置換されていてもよい;

R^{E1} 、 R^{E2} 、 R^{E3} 、 R^{E4} 、および/または R^{E5} が、互いに独立して、ハロゲン、とりわけF; $-NR^{Ea}R^{Eb}$ 、 OR^{Ec} 、 Ar^E 、 $Hetar^E$ 、 Cyc^E 、 $Hetcyc^E$ を表す;

Ar^E が、環炭素原子を6個もしくは10個もつ、単-または二環式のアリール(ここでそのアリールは、非置換であるか、あるいは置換基 R^{F1} 、 R^{F2} 、および/または R^{F3} (これらは同じであっても、もしくは異なってもよい)で置換されている);とりわけ、フェニルまたはナフタレニルである;

Ar^Z が、ベンゾである;

$Hetar^E$ が、環原子を5個もしくは6個もつ単環式のヘテロアリール、または環原子を9個もしくは10個もつ二環式のヘテロアリール(ここで該環原子の1個、2個、3個、または4個は、N、O、および/またはSから選択されるヘテロ原子(単数もしくは複数)であって、かつ残りが炭素原子であり、ここでそのヘテロアリールは、非置換であっても、あるいは置換基 R^{F1} 、 R^{F2} 、および/または R^{F3} (これらは同じであっても、もしくは異なってもよい)で置換されていてもよい);とりわけ、イミダゾリル、1H-イミダゾール-1-イル、1H-イミダゾール-2-イル(これらの各々は、非置換であるか、または $C_1\sim 4$ -アルキルで単置換されている);ピリジル、ピリド-2-イル、ピリド-3-イル、ピリド-4-イル(これらの各々は、非置換であっても、または-Fで単置換されていてもよい);ピリミジニル、ピリミジン-2-イル、ピリミジン-3-イル、ピリミジン-4-イル;ピラジニル、ピラジン-2-イル;ピリダジニル、ピリダジン-3-イル;フラニル、ピロリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル;オキサジアゾリル、トリアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリルである;

$Hetar^{Y1}$ が、5員または6員の単環式のヘテロアリール(ここで1個、2個、3個、4個の環原子は、N、O、および/またはSから選択されるヘテロ原子であって、かつ残りが炭素原子であり、ここでそのヘテロアリールは、非置換であっても、またはF、 $C_1\sim 4$ -アルキル(任意にOHで置換されていてもよい)で置換されていてもよい);とりわけ、ピロリル、チオフェニル、ピラゾリル、メチルピラゾリル、イミダゾリル、メチルイミダゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、メチルオキサジアゾリル、ピリジニル、フルオロピリジニル、メチルピリジニル、ピリミジニル、メチルピリミジニルである;

$Hetar^{Y2}$ が、5員または6員の単環式のヘテロアリール(ここで1個、2個、3個、4個の環原子は、N、O、および/またはSから選択されるヘテロ原子であって、かつ残りが炭素原子であり、ここでそのヘテロアリールは、非置換であっても、またはハロゲン、 $C_1\sim 4$

10

20

30

40

50

-アルキル(任意にOHで置換されていてもよい)で置換されていてもよい);とりわけ、ピロリル、フラニル、チオフェニル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、オキサゾリル、ヒドロキシメチルオキサゾリル、ピリミジニルである;

Hetar^Zが、ピロール、N-メチル-ピロール、ピラゾール、イミダゾール、トリアゾールである;

Cyc^Eが、環炭素原子を3個、4個、5個、6個、7個、もしくは8個もつ、飽和または部分的に不飽和の、単-あるいは二環式の炭素環(ここでその炭素環は、非置換であっても、あるいはR^{G1}および/またはR^{G2}(これらは同じであっても、もしくは異なってもよい)で置換されていてもよい);とりわけ、環炭素原子を3個、4個、5個、または6個もつ、飽和の単環式の炭素環(ここでその炭素環は、非置換であっても、あるいはR^{G1}および/またはR^{G2}(これらは同じであっても、もしくは異なってもよい)で置換されていてもよい)である;

Cyc^{Y1}が、環炭素原子を3個、4個、5個、6個、もしくは7個もつ、飽和または部分的に不飽和の、単環式の炭素環(ここでその炭素環は、非置換であっても、またはハロゲン、OH、C₁~4-アルキルで置換されていてもよい)、とりわけ、シクロプロピル、シクロヘキセニルである;

Hetcyc^Eが、環原子を4個、5個、もしくは6個もつ、飽和または部分的に不飽和の、単環式のヘテロ環(ここで該環原子の1個または2個は、N、O、および/またはSから選択されるヘテロ原子(単数もしくは複数)であって、かつ残りが炭素原子であり、ここでそのヘテロ環は、非置換であっても、あるいはR^{G1}および/またはR^{G2}(これらは同じであっても、もしくは異なってもよい)で置換されていてもよい);とりわけ、環原子を4個、5個、または6個もつ、飽和の単環式のヘテロ環(ここで該環原子の1個または2個は、Nおよび/またはOから選択されるヘテロ原子(単数または複数)であって、かつ残りが炭素原子であり、ここでそのヘテロ環は、非置換であっても、あるいはR^{G1}および/またはR^{G2}で置換されていてもよい);好ましくは、アゼチジニル、アゼチジン-3-イル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロフラン-2-イル、テトラヒドロフラン-3-イル(これらの各々は、非置換であっても、または-OHで単置換されていてもよい);ピロリンジニル、ピロリジン-1-イル、ピロリジン-2-イル、ピロリジン-3-イル(これらの各々は、非置換であっても、または-OHで単置換されていてもよい);ペリリジン-1-イル、ペリリジン-2-イル、ペリリジン-3-イル、ペリリジン-4-イル(これらの各々は、非置換であっても、または-OHで単置換されていてもよい);モルホリニル、モルホリン-1-イル、モルホリン-2-イル、モルホリン-4-イル(これらの各々は、非置換であっても、またはメチルで単置換されていてもよい);1,4-ジオキサニル;ジヒドロピラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロピラン-3-イルである;

Hetcyc^{Y1}が、環原子を5個もしくは6個もつ、飽和または部分的に不飽和の、単環式のヘテロ環(ここで該環原子の1個または2個が、N、O、および/またはSから選択されるヘテロ原子であって、かつ残りが炭素原子である);とりわけ、テトラヒドロフラニルである;

Hetcyc^{Y2}が、環原子を5個もしくは6個もつ、飽和または部分的に不飽和の、単環式のヘテロ環(ここで該環原子の1個または2個は、N、O、および/またはSから選択されるヘテロ原子であり、かつ残りが炭素原子である);とりわけ、テトラヒドロフラニル、モルホリニル、テトラヒドロピラニルである;

R^{C1}、R^{C2}、R^{C3}が、互いに独立して、C₁~4-アルキルを表す;

R^{D6}、R^{D7}、R^{D8}、R^{D9}、R^{D10}が、互いに独立して、ハロゲン、とりわけ、F;ヒドロキシ;-OHおよび/またはハロゲンで任意に置換されていてもよいC₁~4-アルキル、とりわけ、メチル、ヒドロキシメチル、2-フルオロエチル;-O-C₁~4-アルキル、とりわけ、メトキシ、エトキシ;Hetar^{Y1}、-CH₂-Hetar^{Y1}、Cyc^{Y1}、Hetcyc^{Y1}、-CH₂-Hetcyc^{Y1}を表す;

および/または、その炭素環もしくはヘテロ環の同じ環原子へ付着されているR^{D6}、R^{D7}、R^{D8}、R^{D9}、R^{D10}のうち2つが、二価C₂~6-アルキレンラジカルを形成しており

、ここで任意に、そのアルキレンラジカルの非隣接の1つまたは2つの炭素単位は、互いに独立して、O、NH、N-C₁~4-アルキルによって置き換えられていてもよく、およびここでそのアルキレンラジカルは任意に、OH、C₁~4-アルキル、または-O-C₁~4-アルキル、とりわけ、-(CH₂)₃-、-CH₂-CH(OC₂H₅)-CH₂-、-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-で置換されていてもよい;

および/または、R^{D6}、R^{D7}、R^{D8}、R^{D9}、R^{D10}(これらは、その炭素環もしくはヘテロ環の異なる2つの環原子へ付着されている)のうち2つが、二価C₁~6-アルキレンラジカルを形成しており、ここで任意に、そのアルキレンラジカルの非隣接の1つまたは2つの炭素単位は、互いに独立して、O、NH、N-C₁~4-アルキル、とりわけ、-CH₂-、-(CH₂)₃-、-O-(CH₂)₂-、-O-(CH₂)₃-によって置き換えられていてもよい;

R^{Ea}、R^{Eb}が、互いに独立して、H、C₁~4-アルキル、-C(=O)-C₁~4-アルキル、-C(=O)-OC₁~4-アルキルを表す;

R^{Ec}が、HまたはC₁~4-アルキルを表す;

R^{F1}、R^{F2}、R^{F3}が、互いに独立して、直鎖または分枝のC₁~6-アルキル(そのC₁~6-アルキルは、非置換であっても、または-CN、OH、-O-C₁~4-アルキルで単置換されていても、または1個、2個、もしくは3個のハロゲンで置換されていてもよい);直鎖または分枝のC₁~4-アルコキシ(そのC₁~4-アルコキシは、非置換であっても、または1個、2個、もしくは3個のハロゲンで置換されていてもよい);直鎖または分枝の-S-C₁~4-アルキル(その-S-C₁~4-アルキルは、非置換であっても、または1個、2個、もしくは3個のハロゲンで置換されていてもよい);ハロゲン、OH、および/またはC₁~4-アルキルで任意に置換されていてもよい、C₃~7-シクロアルキル;F、Cl、Br、-CN、-S(=O)-C₁~3-アルキル、S(=O)₂-C₁~3-アルキル、-NH₂、-NH(C₁~3-アルキル)-N(C₁~3-アルキル)₂、-OH;とりわけ、メチル、ヒドロキシメチル、メトキシメチル、F、シクロプロピル、シクロブチルを表す;好ましくは、R^{F1}、R^{F2}、およびR^{F3}の1つのみが存在し、かつメチルまたはFを表す;

および/または、R^{F1}、R^{F2}、R^{F3}(これらは、そのアリアルまたはヘテロアリアル環の異なる2つの環原子へ付着されている)のうち2つが、二価C₁~6-アルキレンラジカルを形成しており、ここで任意に、そのアルキレンラジカルの非隣接の1つまたは2つの炭素単位は、互いに独立して、O、NH、N-C₁~4-アルキル、とりわけ、-(CH₂)₄-、-CH₂-O-(CH₂)₂-によって置き換えられていてもよい;

R^{G1}、R^{G2}が、互いに独立して、ハロゲン;ヒドロキシ;非置換または置換のC₁~6-脂肪族、とりわけ、OHで任意に置換されていてもよいC₁~4-アルキル;C₁~6-脂肪族オキシ、とりわけ、-O-C₁~4-アルキル;-C(=O)-O-C₁~4-アルキル;Hetar^{Y2};-CH₂-Hetar^{Y2};Hetcyc^{Y2}を表す;とりわけ、R^{G1}およびR^{G2}の1つのみが存在し、かつヒドロキシを表す;

および/または、R^{G1}およびR^{G2}(これらは、その炭素環もしくはヘテロ環の同じ環原子へ付着されている)が、二価C₂~6-アルキレンラジカルを形成しており、ここで任意に、そのアルキレンラジカルの非隣接の1つまたは2つの炭素単位は、互いに独立して、O、NH、N-C₁~4-アルキルによって置き換えられていてもよく、およびここでそのアルキレンラジカルは任意に、OH、C₁~4-アルキル、または-O-C₁~4-アルキル、とりわけ、-(CH₂)₂-O-CH₂-、-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-で置換されていてもよい;

および/または、R^{G1}およびR^{G2}(これらは、その炭素環もしくはヘテロ環の異なる2つの環原子へ付着されている)が、二価C₁~6-アルキレンラジカルを形成しており、ここで任意に、そのアルキレンラジカルの非隣接の1つまたは2つの炭素単位は、互いに独立して、O、NH、N-C₁~4-アルキル、とりわけ、-CH₂-によって置き換えられていてもよい;

あるいは

(c)

R^{2b}およびR^{2c}の一方が、任意にOHもしくはハロゲンで置換されていてもよい、直鎖または分枝のアルキルC₁~10-アルキルを表すのに対し、R^{2b}およびR^{2c}の他方は、Cyc

$2b$ 、 $Hetcyc^{2b}$ 、直鎖または分岐の $C_1\sim 10$ -アルキル(これは、非置換であっても、あるいは R^{E1} 、 R^{E2} 、 R^{E3} 、 R^{E4} 、および/または R^{E5} (これらは同じであっても、もしくは異なっているとしてもよい)で置換されているとしてもよい)を表し、ここで Cyc^{2b} 、 $Hetcyc^{2b}$ 、 R^{E1} 、 R^{E2} 、 R^{E3} 、 R^{E4} 、および R^{E5} は、上の(b)の下で定義されるとおりであり、ならびにここでその $C_1\sim 10$ -アルキルにおいて、1個または2個の非隣接かつ非末端のメチレン部分は、互いに独立して、 $-O$ -および/または $-S$ -および/または $-NH$ -および/または $-N(C_1\sim 4$ -アルキル)-によって置き換えられていてもよい;

あるいは

(d)

R^{2b} および R^{2c} が、これらが付着されている窒素原子と一緒に、飽和または部分的に不飽和のヘテロ環を形成しており、前記環は任意に、互いに独立して、 R^{Y1} 、 R^{Y2} 、 R^{Y3} 、 R^{Y4} 、および/または R^{Y5} で置換されている;ここでそのヘテロ環は任意に、 $Hetar^Z$ と縮合しているとしてもよい;およびここでそのヘテロ環は、次:アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリンからなる群から選択される;

R^{Y1} 、 R^{Y2} 、 R^{Y3} 、 R^{Y4} 、 R^{Y5} が、互いに独立して、ハロゲン、とりわけ、 F ; $-NH_2$ 、 $-N(H)-C_1\sim 4$ -アルキル、 $-N(H)-C(=O)-O-C_1\sim 4$ -アルキル、 $-N(C_1\sim 4$ -アルキル) $_2$; $-OH$; 任意に $-OH$ で置換されている $C_1\sim 4$ -アルキル、 $-O-C_1\sim 4$ -アルキル、 $-O-C_3\sim 7$ -シクロアルキル、 $-O-CH_2-C_3\sim 7$ -シクロアルキル、とりわけ、メチル、 $-CH_2OH$ 、 $-(CH_2)_2OH$ 、 $-(CH_2)_3OH$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-(CH_2)_2OCH_3$ 、シクロプロピルメトキシ; $-O-C_1\sim 4$ -アルキル、とりわけ、メトキシ; $Hetar^{Y2}$; $-CH_2-Hetar^{Y2}$; $Hetcyc^{Y2}$ を表す;

および/または、そのヘテロ環の同じ環原子へ付着されている R^{Y1} 、 R^{Y2} 、 R^{Y3} 、 R^{Y4} 、 R^{Y5} のうち2つが、二価 $C_2\sim 6$ -アルキレンラジカル(ここで任意に、そのアルキレンラジカルの非隣接の1つまたは2つの炭素単位は、互いに独立して、 O 、 NH 、 $N-C_1\sim 4$ -アルキルによって置き換えられていてもよい)、とりわけ、 $-(CH_2)_4$ 、 $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2$ 、 $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_3$ を形成している;

および/または、そのヘテロ環の異なる2個の環原子へ付着されている R^{Y1} 、 R^{Y2} 、 R^{Y3} 、 R^{Y4} 、 R^{Y5} のうち2つが、二価 $C_1\sim 6$ -アルキレンラジカル(ここで任意に、そのアルキレンラジカルの非隣接の1つまたは2つの炭素単位は、互いに独立して、 O 、 NH 、 $N-C_1\sim 4$ -アルキルによって置き換えられていてもよい)、とりわけ、 $-(CH_2)_4$ を形成している;

$Hetar^{Y2}$ が、5員または6員の単環式のヘテロアリアル(ここで1個、2個、3個、4個の環原子は、 N 、 O 、および/または S から選択されるヘテロ原子であって、かつ残りが炭素原子であり、ここでそのヘテロアリアルは、非置換であっても、またはハロゲン、 $C_1\sim 4$ -アルキル(任意に OH で置換されているとしてもよい)で置換されているとしてもよい);とりわけ、ピロリル、フラニル、チオフェニル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、オキサゾリル、ヒドロキシメチルオキサゾリル、ピリミジニルである;

$Hetar^Z$ が、ピロール、 N -メチル-ピロール、ピラゾール、イミダゾール、トリアゾールである;

$Hetcyc^{Y2}$ が、環原子を5個もしくは6個もつ、飽和または部分的に不飽和の、単環式のヘテロ環(ここで該環原子の1個または2個は、 N 、 O 、および/または S から選択されるヘテロ原子であり、かつ残りが炭素原子である);とりわけ、テトラヒドロフラニル、モルホリニル、テトラヒドロピラニルである、

請求項1~7のいずれか一項に記載の化合物、またはそのいずれかの N -オキシド、溶媒和物、互変異性体、もしくは立体異性体、および/または上記各々のいずれかの薬学的に許容し得る塩、ならびにあらゆる比率におけるそれらの混合物。

【請求項12】

R^2 が、 $-(CH_2)_x-NR^{2d}-C(=O)-R^{2e}$ 、 $-S-R^{2f}$ 、 $-S(=O)-R^{2f}$ 、 $-S(=O)_2-R^{2g}$ 、 $-S(=O)_2-NR^{2h}R^{2i}$ 、 $-S(=O)_2-OH$ 、 $-S(=O)(=NR^{2j})-OH$ 、 $-S(=O)(=NR^{2j})-R^{2g}$ 、 $-S(=O)(=NR^{2k})-NR^{2l}R^{2m}$ 、 $-(CH_2)_z-NR^{2d}-S(=O)_2-R^{2g}$ 、 $-N=S(=O)-R^{2s}R^{2t}$ 、 $-C(=O)-N=S(=O)-R^{2s}R^{2t}$ 、 $-C(=O)-N=S(N-R^{2u})-R^{2s}R^{2t}$;とりわけ、 $-(CH_2)_x-NR^{2d}-C(=O)-R^{2e}$

、 $-S(=O)-R^{2f}$ 、 $-S(=O)_2-R^{2g}$ 、 $-S(=O)_2-NR^{2h}R^{2i}$ 、 $-S(=O)(=NR^{2j})-R^{2g}$ 、 $-S(=O)(=NR^{2k})-NR^{2l}R^{2m}$ 、 $-(CH_2)_z-NR^{2d}-S(=O)_2-R^{2g}$ 、 $-N=S(=O)-R^{2s}R^{2t}$ 、 $-C(=O)-N=S(=O)-R^{2s}R^{2t}$ 、 $-C(=O)-N=S(=N-R^{2u})-R^{2s}R^{2t}$;好ましくは、 $-NH-C(=O)-CH_3$ 、 $-S(=O)-CH_3$ 、 $-S(=O)_2-CH_3$ 、 $-S(=O)_2-NH_2$ 、 $-S(=O)_2-NHCH_3$ 、 $-S(=O)(=NH)-CH_3$ 、 $S(=O)(=NH)-N(CH_3)_2$ 、 $-NH-S(=O)_2-CH_3$ 、 $-NH-S(=O)_2-CH=CH_2$ 、 $-CH_2-NH-S(=O)_2-CH=CH_2$ 、 $-N=S(=O)(CH_3)_2$ 、 $C(=O)-N=S(=O)(CH_3)_2$ を表す;

R^{2e} が、H、任意に-OHで置換されている $C_1\sim 6$ -アルキル、または単環式の5員もしくは6員のヘテロアリール; $C_3\sim 7$ -シクロアルキル、単環式の5員もしくは6員のヘテロアリール;とりわけ、H、メチル、ヒドロキシメチル、メチルピリジン-2-イル、メチルピリジン-3-イル、メチルピリジン-4-イル、シクロプロピル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イルを表す;

10

R^{2f} 、 R^{2g} が、互いに独立して、非置換または置換の $C_1\sim 8$ -脂肪族;とりわけ、互いに独立して、 $C_1\sim 4$ -アルキルまたは $C_2\sim 4$ -アルケニル;好ましくは、互いに独立して、メチルまたは $-CH=CH_2$ を表す;

R^{2h} 、 R^{2i} が、互いに独立して、H、非置換または置換の $C_1\sim 8$ -脂肪族、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリールを表す;あるいは、これらが付着されている窒素原子と一緒に、非置換もしくは置換の、飽和の、部分的に不飽和の、または芳香族の、環原子を3個、4個、5個、6個、7個もつヘテロ環を形成しており、ここで該環原子の1個は該窒素原子であって、さらなる環原子はないか、またはさらなる環原子の1つがN、O、もしくはSから選択されるヘテロ原子でありかつ残りが炭素原子である;とりわけ、互いに独立して、Hまたは $C_1\sim 4$ -アルキルを表す;

20

R^{2d} 、 R^{2j} 、 R^{2k} が、互いに独立して、H、非置換または置換の $C_1\sim 8$ -脂肪族;とりわけHを表す;

R^{2l} 、 R^{2m} が、互いに独立して、H、非置換または置換の $C_1\sim 8$ -脂肪族を表す;あるいは、これらが付着されている窒素原子と一緒に、非置換もしくは置換の、飽和の、部分的に不飽和の、または芳香族の、環原子を3個、4個、5個、6個、7個もつヘテロ環を形成しており、ここで該環原子の1個は該窒素原子であって、さらなる環原子はないか、またはさらなる環原子の1つがN、O、もしくはSから選択されるヘテロ原子でありかつ残りが炭素原子である;とりわけ、 $C_1\sim 4$ -アルキル;好ましくは、メチルを表す;

R^{2s} 、 R^{2t} が、互いに独立して、 $C_1\sim 6$ -アルキル(これは任意に、-OH、 $O-C_1\sim 4$ -アルキル、 NH_2 、 $NHC_1\sim 4$ -アルキル、 $N(C_1\sim 4$ -アルキル) $_2$ 、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニルで置換されていてもよい);とりわけ、メチル、エチル、2-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル、2-アミノエチル、3-(N,N-ジメチルアミノ)プロピルを表す;あるいは一緒に、二価 $C_3\sim 4$ -アルキレンラジカル(これは任意に、 $-NH_2$ 、 $-CN$ で置換されていてもよい)または二価 $C_2\sim 5$ -アルキレンラジカル(ここで任意に該 $C_2\sim 5$ -アルキレンラジカル炭素単位の1つが、O、NH、もしくは $N-C_1\sim 4$ -アルキルによって置き換えられていてもよい);とりわけ、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-CH_2-C(NH_2)H-CH_2-$ 、 $-CH_2-C(CN)H-CH_2-$ 、 $-CH_2-C(CH_2-NH-CH_2)-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_4-$ を形成している;

30

R^{2u} が、水素または $C_1\sim 4$ -アルキルを表す;

xが、0または1を表す;

40

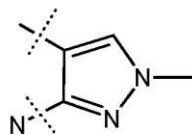
zが、0または1を表す、

請求項1~7のいずれか一項に記載の化合物、またはそのいずれかのN-オキシド、溶媒和物、互変異性体、もしくは立体異性体、および/または上記各々のいずれかの薬学的に許容し得る塩、ならびにあらゆる比率におけるそれらの混合物。

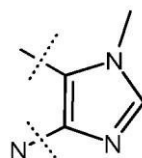
【請求項13】

環Aが、

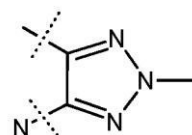
【化 8】



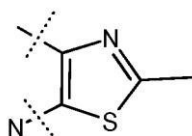
A-4a



A-9a



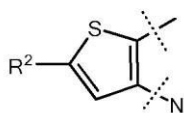
A-12a



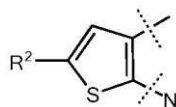
または A-24a

10

を表す；
環 B が、
【化 9】



BA-1



BB-1

または

20

のいずれかを表す；

R^1 が、4-トリフルオロメチルフェニルまたは4-トリフルオロメトキシフェニルである；
および

30

R^2 が、 $C(=O)-OH$ または $C(=O)-ONa$ である、

請求項 1～12 のいずれか一項に記載の化合物、またはそのいずれかの N-オキシド、溶媒和物、互変異性体、もしくは立体異性体、および/または上記各々のいずれかの薬学的に許容し得る塩、ならびにあらゆる比率におけるそれらの混合物。

【請求項 1 4】

表 1 および表 1a から選択される化合物、またはそのいずれかの N-オキシド、溶媒和物、互変異性体、もしくは立体異性体、および/または上記各々のいずれかの薬学的に許容し得る塩、ならびにあらゆる比率におけるそれらの混合物。

【請求項 1 5】

医薬としての使用のための、請求項 1～14 のいずれか一項に記載の化合物、またはそのいずれかの N-オキシド、溶媒和物、互変異性体、もしくは立体異性体、および/または上記各々の薬学的に許容し得る塩、ならびにあらゆる比率におけるそれらの混合物。

40

【請求項 1 6】

YAP-TEAD および/または TAZ-TEAD の相互作用の阻害の影響を受ける医学的状態または疾患の予防および/または処置における使用のための、請求項 1～14 のいずれか一項に記載の化合物、またはそのいずれかの N-オキシド、溶媒和物、互変異性体、もしくは立体異性体、および/または上記各々の薬学的に許容し得る塩、ならびにあらゆる比率におけるそれらの混合物。

【請求項 1 7】

50

がん、とりわけ、乳がん、肺がん、肝臓がん、卵巣がん、扁平上皮がん、腎がん、胃がん、髄芽腫、結腸がん、膵臓がんの、腫瘍(固形腫瘍を包含する);心血管疾患および線維症、とりわけ、肝線維症からなる群から選択される医学的状態もしくは疾患の予防および/または処置における使用のための、請求項1～14のいずれか一項に記載の化合物、またはそのいずれかのN-オキシド、溶媒和物、互変異性体、もしくは立体異性体、および/または上記各々の薬学的に許容し得る塩、ならびにあらゆる比率におけるそれらの混合物。

【請求項18】

請求項1～14のいずれか一項に記載の少なくとも1種の化合物、またはそのいずれかのN-オキシド、溶媒和物、互変異性体、もしくは立体異性体、および/または上記各々の薬学的に許容し得る塩、ならびにあらゆる比率におけるそれらの混合物を活性成分として、薬学的に許容し得る担体と一緒に含む、医薬組成物。

10

【請求項19】

第2活性成分、またはそのいずれかのN-オキシド、溶媒和物、互変異性体、もしくは立体異性体、および/または上記各々の薬学的に許容し得る塩、ならびにあらゆる比率におけるそれらの混合物をさらに含み、ここでその第2活性成分が、請求項1～14のいずれか一項において定義されたとおりの式Iで表される化合物を除く、請求項18に記載の医薬組成物。

【請求項20】

a) 有効量の、請求項1～14のいずれか一項に記載の式Iで表される化合物、またはそのいずれかのN-オキシド、溶媒和物、互変異性体、もしくは立体異性体、および/または上記各々の薬学的に許容し得る塩、ならびにあらゆる比率におけるそれらの混合物;ならびに

20

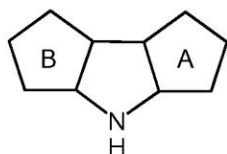
b) 有効量の、さらなる活性成分(さらなる活性成分が、請求項1～14のいずれか一項において定義されたとおりの式Iで表される化合物ではない)の別々のパックを含む、セット(キット)。

【請求項21】

請求項1～14のいずれか一項に記載の化合物、またはそのいずれかのN-オキシド、溶媒和物、互変異性体、もしくは立体異性体、および/または上記各々の薬学的に許容し得る塩、ならびにあらゆる比率におけるそれらの混合物を製造するためのプロセスであって、プロセスが、式II

30

【化10】

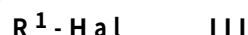


II

(式中環Aおよび環Bは、請求項1～14のいずれか一項における式Iで表される化合物について定義されたとおりである)で表される化合物が、

40

(a) 式III



(式中 R^1 は、請求項1～14のいずれか一項において、式Iで表される化合物について定義されたとおりであり、およびHalは、Cl、Br、またはIを表す)で表される化合物と、C-Nクロスカップリング反応において好適な反応条件下で反応させられる;これによって請求項1～14のいずれか一項において定義されたとおりの式Iで表される化合物が提供される;ならびに、

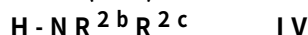
任意に

(b) 式Iで表される化合物において、 R^2 が、 R^{2a} が非置換または置換の $C_{1\sim 8}$ -脂肪族であ

50

る-C(=O)-OR^{2a}であるなら、そのとき式Iで表されるこの化合物が、鹼化反応へ好適な条件下で供されることで、R²が-C(=O)-OHまたは-C(=O)-OCatである式Iで表される化合物が夫々提供される;ならびに、任意に

(c) R²が-C(=O)-OHまたは-C(=O)-OCatである式Iで表される化合物が、式IV



(式中R^{2b}およびR^{2c}は、好適な反応条件下、請求項1~14のいずれか一項における式Iで表される化合物について定義されたとおりである)で表される化合物と反応させられる;これによってR²が-C(=O)-NR^{2a}R^{2b}(ここでR^{2b}およびR^{2c}は、請求項1~14のいずれか一項における式Iで表される化合物について定義されたとおりである)である式Iで表される化合物が提供される

ことを特徴とする、前記プロセス。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明の分野

本発明は、三環式のヘテロ環に関する。これらヘテロ環式の化合物は、TEADバインダー(binders)、および/またはYAP-TEADタンパク質-タンパク質の相互作用もしくは結合のインヒビター(inhibitors)として、ならびに過剰増殖性の障害および疾患、とりわけがんを包含する数種の医学的状態の予防および/または処置に有用である。

【背景技術】

【0002】

本発明の背景

近年、Hippo経路は、過剰増殖性の障害および疾患、とりわけがんの処置のための、興味深い標的になりつつある(S.A.Smith et al.,J.Med.Chem.2019,62,1291-1305;K.C.Lin et al.,Annu.Rev.Cancer Biol.2018,2:59-79;C.-L.Kim et al.,Cells(2019),8,468;K.F.Harvey et al.,Nature Reviews Cancer,Vol.13,246-257(2013))。Hippo経路は、細胞成長、増殖、および遊走を調節する。哺乳動物におけるHippo経路は、腫瘍抑制剤として作用することが想定されており、Hippoシグナリングの機能障害がヒトがんにおいて頻繁に観察されている。

【0003】

さらにまた、Hippo経路が、-幹細胞および前駆細胞の自己再生ならびに分化、創傷治癒および組織再生、Wntなどの他のシグナリング経路との相互作用といった-数種の生物学的プロセスにおいて、その役割を果たしているところ、その機能障害はまた、がん以外のヒト疾患においてもその役割を果たすことがある(C.-L.Kim et al.,Cells(2019),8,468;Y.Xiao et al.,Genes & Development(2019)33:1491-1505;K.F.Harvey et al.,Nature Reviews Cancer,Vol.13,246-257(2013))。

【0004】

その経路の活性および調節という幾つかの側面が、依然としてさらなる調査対象とはなっているものの、その「スイッチオン(switched-on)」状態におけるHippo経路が、細胞質においてキナーゼ(Mst 1/2およびLats 1/2を包含する)のカスケードを伴い、その細胞質においてYAP(Yes関連タンパク質)とTAZ(PDZ結合モチーフをもつ転写コアクチベーター)との2つの転写コアクチベーターのリン酸化がもたらされることは既に確立されている。YAP/TAZのリン酸化によって、それらが細胞質において隔離され、結局それらの分解に至る。対照的に、Hippo経路が「スイッチオフ(switched-off)」または機能障害であると、非リン酸化の活性化YAP/TAZコアクチベーターは、細胞核中へ移行される。それら主要な標的転写因子は、転写増強関連ドメイン(Transcriptional enhanced associate domain)(TEAD)転写因子ファミリー(TEAD1~4)の4つのタンパク質である。YAPまたはTAZのTEAD(もしくは他の転写因子)への結合およびTEAD(もしくは他の転写因子)の活性化は、数種の遺伝子(それら遺伝子の多くが、細胞の生存および増殖を媒

介している)の発現を誘導することが示されている。よって、活性化された非リン酸化YAPおよびTAZは、がん遺伝子として作用することもあるのに対し、活性化されたスイッチオンのHippo経路は、YAPおよびTAZを不活性化する(すなわち、リン酸化する)ことによって腫瘍サプレッサーとして作用することもある。

【0005】

さらにまた、Hippo経路はまた、がん細胞の、腫瘍学的および免疫-腫瘍学的治療(oncology and immune-oncology therapy)に対する耐性機序における役割も果たすことがある(R.Reggiani et al., BBA - Reviews on Cancer 1873(2020)188341, 1-11)。

【0006】

その結果として、腫瘍サプレッサーとしてのHippo経路の機能障害または異常な調節は、多種多様のがんタイプおよび疾患の発症において重要な事象であると考えられている。

【0007】

したがって、YAP、TAZ、TEAD、およびYAP-TEADまたはTAZ-TEADのタンパク質-タンパク質相互作用の、薬理的介入による阻害は、Hippo経路の機能障害に関連するがんならびに他の過剰増殖性の障害および疾患を予防および/または処置するための合理的かつ貴重なストラテジーになるようである。

【発明の概要】

【0008】

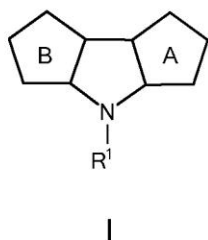
本発明の記載

本発明は、医学的状態、障害、および/または疾患の、とりわけ過剰増殖性の障害または疾患の、予防および/または処置に有用な化合物を提供するが、その化合物は、TEADバインダーおよび/またはYAP-TEADもしくはTAZ-TEADタンパク質-タンパク質の相互作用のインヒビターである。本発明の化合物のいくつかは、本発明の他の化合物を作製するのに有用なこともある。

【0009】

本発明は、一態様において、式I

【化1】



式中

環Aは、以下の環部分:

10

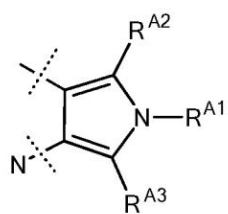
20

30

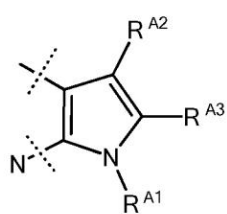
40

50

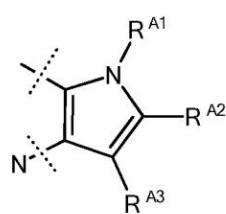
【化 2】



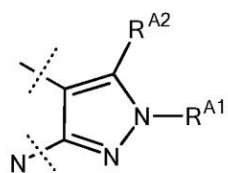
A-1



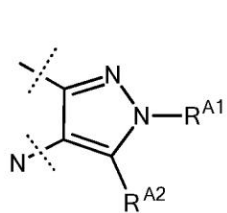
A-2



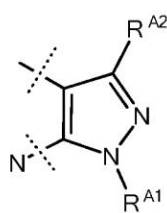
A-3



A-4



A-5



A-6

10

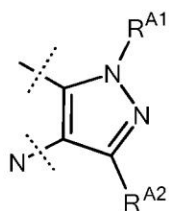
20

30

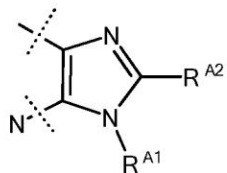
40

50

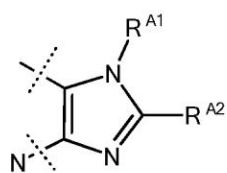
【化 3】



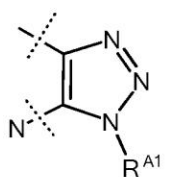
A-7



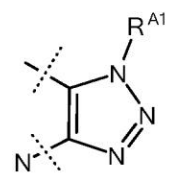
A-8



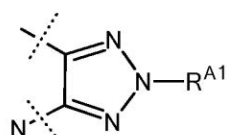
A-9



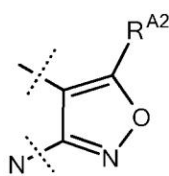
A-10



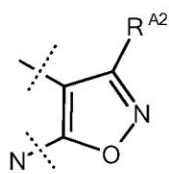
A-11



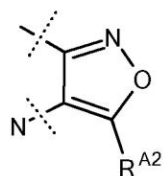
A-12



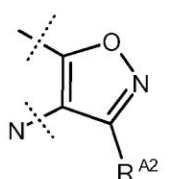
A-13



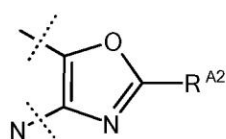
A-14



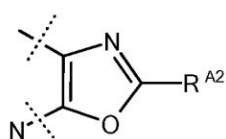
A-15



A-16



A-17



A-18

10

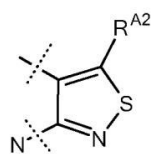
20

30

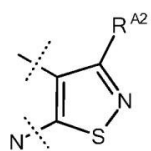
40

50

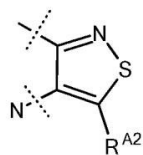
【化 4】



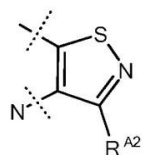
A-19



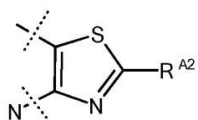
A-20



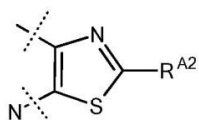
A-21



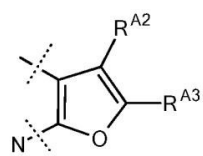
A-22



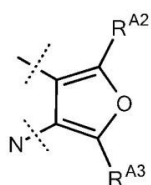
A-23



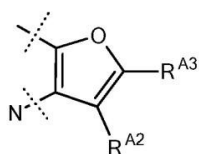
A-24



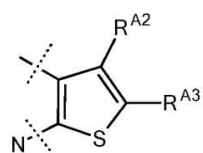
A-25



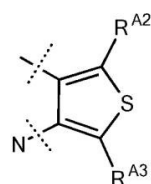
A-26



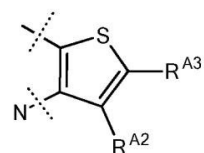
A-27



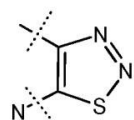
A-28



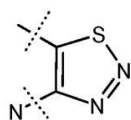
A-29



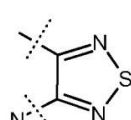
A-30



A-31



A-32



A-33

からなる群から選択される5員ヘテロ芳香環を表す；
環Bは、以下の環部分：

10

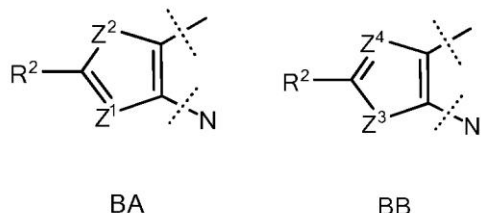
20

30

40

50

【化5】



10

からなる群から選択される5員ヘテロ芳香環を表し、式中

Z^1 は、 CR^{Z^1} またはNである；

Z^2 は、O、S、または NR^{Z^2} である；

Z^3 は、O、S、または NR^{Z^3} である；

Z^4 は、 CR^{Z^4} またはNである；

R^1 は、H、 Ar^1 、 $Hetar^1$ 、 Cyc^1 、 $Hetcyc^1$ 、 L^1-Ar^1 、 $L^1-Hetar^1$ 、 L^2-Cyc^1 、 $L^2-Hetcyc^1$ 、または非置換もしくは置換の $C_1\sim 8$ -脂肪族を表す；

R^2 は、 $-C(=O)-OR^{2a}$ 、 $-C(=O)-NR^{2b}R^{2c}$ 、 $-(CH_2)_w-C(=O)-NR^{2b}R^{2c}$ 、 $-(CH_2)_x-NR^{2d}-C(=O)-R^{2e}$ 、 $-S-R^{2f}$ 、 $-S(=O)-R^{2f}$ 、 $-S(=O)_2-R^{2g}$ 、 $-S(=O)_2-NR^{2h}R^{2i}$ 、 $-S(=O)_2-OH$ 、 $-S(=O)(=NR^{2j})-OH$ 、 $-S(=O)(=NR^{2j})-R^{2g}$ 、 $-S(=O)(=NR^{2k})-NR^{2l}R^{2m}$ 、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-(CH_2)_v-CN$ 、 $-P(=O)(OR^{2o})(OR^{2p})$ 、 $-(CH_2)_y-NR^{2q}R^{2r}$ 、 $-(CH_2)_z-NR^{2d}-S(=O)_2-R^{2g}$ 、 $-N=S(=O)-R^{2s}R^{2t}$ 、 $-C(=O)-N=S(=O)-R^{2s}R^{2t}$ 、 $-C(=O)-N=S(=N-R^{2u})-R^{2s}R^{2t}$ 、 $-B(OH)_2$ 、または $Hetcyc^X$ を表す；

20

RA^1 は、 Ar^3 、 $Hetar^3$ 、 Cyc^3 、 $Hetcyc^3$ 、 L^3-Ar^3 、 $L^3-Hetar^3$ 、 L^4-Cyc^3 、 $L^4-Hetcyc^3$ 、非置換または置換の $C_1\sim 8$ -脂肪族を表す；

RA^2 、 RA^3 は、互いに独立して、H、ハロゲン、 Ar^3 、 $Hetar^3$ 、 Cyc^3 、 $Hetcyc^3$ 、 L^3-Ar^3 、 $L^3-Hetar^3$ 、 L^4-Cyc^3 、 $L^4-Hetcyc^3$ 、非置換または置換の $C_1\sim 8$ -脂肪族を表す；

R^{Z^1} は、H、 $C_1\sim 6$ -脂肪族、もしくはハロゲンを表す；または R^2 と一緒に二価ラジカル $-S(=O)_2-N(H)-C(=O)-$ を形成している；

30

R^{Z^2} は、Hまたは $C_1\sim 6$ -脂肪族を表す；

R^{Z^3} は、Hまたは $C_1\sim 6$ -脂肪族を表す；

R^{Z^4} は、H、 $C_1\sim 6$ -脂肪族、またはハロゲンを表す；

Ar^1 、 Ar^3 は、互いに独立して、環炭素原子を5個、6個、7個、8個、9個、10個、11個、12個、13個、14個もつ、単-、二-、または三環式のアリールであり、ここでそのアリールは、非置換であるか、あるいは置換基 R^{B1} 、 R^{B2} 、 R^{B3} 、 R^{B4} 、 R^{B5} 、 R^{B6} 、および/または R^{B7} (これらは同じであっても、もしくは異なってもよい)で置換されている；

Ar^2 、 Ar^{2b} 、 Ar^4 は、互いに独立して、環炭素原子を5個、6個、7個、8個、9個、10個もつ、単環式または二環式のアリールであり、ここでそのアリールは、非置換であるか、あるいは置換基 R^{D1} 、 R^{D2} 、 R^{D3} 、 R^{D4} 、および/または R^{D5} (これらは同じであっても、もしくは異なってもよい)で置換されている；

40

Ar^X 、 Ar^Z は、互いに独立して、非置換または置換のベンゾ環である；

Ar^Y は、非置換のまたは単-もしくは二-置換されたフェニルである；

$Hetar^1$ 、 $Hetar^3$ は、互いに独立して、環原子を5個、6個、7個、8個、9個、10個、11個、12個、13個、14個もつ、単-、二-、または三環式のヘテロアリールであり、ここで1個、2個、3個、4個、5個の該環原子は、N、O、および/またはSから選択されるヘテロ原子(単数もしくは複数)であって、かつ残りが炭素原子であり、ここでそのヘテロアリールは、非置換であっても、あるいは置換基 R^{B1} 、 R^{B2} 、 R^{B3} 、 R^{B4} 、 R^{B5} 、 R^{B6}

50

、および/または R^{B7} (これらは同じであっても、もしくは異なってもよい)で置換されていてもよい;

Hetar^{2a}、Hetar^{2b}、Hetar⁴、Hetar^{Y1}は、互いに独立して、環原子を5個、6個、7個、8個、9個、10個もつ、単環式または二環式のヘテロアリアルであり、ここで1個、2個、3個、4個、5個の該環原子は、N、O、および/またはSから選択されるヘテロ原子(単数もしくは複数)であって、かつ残りが炭素原子であり、ここでそのヘテロアリアルは、非置換であっても、あるいは置換基 R^{D1} 、 R^{D2} 、 R^{D3} 、 R^{D4} 、および/または R^{D5} (これらは同じであっても、もしくは異なってもよい)で置換されていてもよい;

Hetar^Zは、ピロール、N-メチル-ピロール、ピラゾール、イミダゾール、トリアゾールである;

Cyc¹、Cyc³は、互いに独立して、環炭素原子を3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、11個、12個、13個、14個、15個もつ、飽和もしくは部分的に不飽和の、単-、二-、または三環式の炭素環であり、ここでその炭素環は、非置換であっても、あるいは R^{B8} 、 R^{B9} 、 R^{B10} 、 R^{B11} 、 R^{B12} 、および/または R^{B13} (これらは同じであっても、もしくは異なってもよい)で置換されていてもよい;ならびに、ここでその炭素環は任意に、 Ar^X と、該 Ar^X の隣接する2個の環原子を介して縮合していてもよく、およびここでその縮合炭素環は、非置換であっても、または R^{C1} 、 R^{C2} 、 R^{C3} 、 R^{C4} 、 R^{C5} 、 R^{C6} (これらは同じであっても、もしくは異なってもよい)で置換されていてもよい;

Cyc^{2a}、Cyc⁴は、互いに独立して、環炭素原子を3個、4個、5個、6個、もしくは7個もつ、飽和または部分的に不飽和の、単三環式の炭素環であり、ここでその炭素環は、非置換であっても、あるいは R^{D6} 、 R^{D7} 、 R^{D8} 、 R^{D9} 、および/または R^{D10} (これらは同じであっても、もしくは異なってもよい)で置換されていてもよい;

Cyc^{2b}は、環炭素原子を3個、4個、5個、6個、もしくは7個もつ、飽和または部分的に不飽和の単環式の炭素環であり、ここでその炭素環は、非置換であっても、あるいは互いに独立して、 R^{D6} 、 R^{D7} 、 R^{D8} 、 R^{D9} 、および/または R^{D10} で置換されていてもよく、ここでその炭素環は任意に、 Ar^Z またはHetar^Zと、隣接する2個の環原子を介して縮合していてもよく、ならびにここでその縮合された炭素環は任意に、互いに独立して、 R^{C1} 、 R^{C2} 、および/または R^{C3} でさらに置換されていてもよい;

Cyc^{Y1}は、環炭素原子を3個、4個、5個、6個、または7個もつ、飽和または部分的に不飽和の、単環式の炭素環であり、ここでその炭素環は、非置換であっても、またはハロゲン、ヒドロキシ、非置換もしくは置換の $C_{1\sim6}$ -脂肪族で置換されていてもよい;

Hetcyc¹、Hetero³は、互いに独立して、環原子を3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、11個、12個、13個、14個、15個もつ、飽和もしくは部分的に不飽和の、単-、二-、または三環式のヘテロ環であり、ここで1個、2個、3個、4個、5個の該環原子は、N、O、および/またはSから選択されるヘテロ原子(単数もしくは複数)であって、かつ残りが炭素原子であり、ここでそのヘテロ環は、非置換であっても、あるいは R^{B8} 、 R^{B9} 、 R^{B10} 、 R^{B11} 、 R^{B12} 、および/または R^{B13} (これらは同じであっても、もしくは異なってもよい)で置換されていてもよい;

Hetcyc^{2a}、Hetcyc⁴は、互いに独立して、環原子を3個、4個、5個、6個、7個もつ、飽和または部分的に不飽和の、単環式のヘテロ環であり、ここで1個または2個の該環原子は、N、O、および/またはSから選択されるヘテロ原子(単数もしくは複数)であり、かつ残りが炭素原子であり、ここでそのヘテロ環は、非置換であっても、または R^{D6} 、 R^{D7} 、 R^{D8} 、 R^{D9} 、および/もしくは R^{D10} (これらは同じであっても、もしくは異なってもよい)で置換されていてもよい;

Hetcyc^{2b}は、環原子を5個または6個もつ、飽和の単環式のヘテロ環であり、ここで該環原子の1個または2個は、N、O、および/またはSから選択されるヘテロ原子(単数もしくは複数)であって、かつ残りが炭素原子であり、ここでそのヘテロ環は、非置換であっても、あるいは互いに独立して、 R^{D6} 、 R^{D7} 、 R^{D8} 、 R^{D9} 、および/または R^{D10} で置換されていてもよく、ここでそのヘテロ環は任意に、 Ar^Z またはHetar^Zと縮合していてもよく、ならびにここでその縮合ヘテロ環は任意に、互いに独立して、 R^{C1} 、 R^{C2} 、およ

び/または R^{C3} でさらに置換されていてもよい;

Hetcyc^Xは、飽和の、部分的に不飽和の、または芳香族の、環原子を3個、4個、5個、6個、7個もつ単環式のヘテロ環であり、ここで該環原子の1個、2個、3個、4個は、N、O、および/またはSから選択されるヘテロ原子(単数もしくは複数)であって、かつ残りが炭素原子であり、ここで該ヘテロ環は、非置換であっても、あるいは R^{X1} 、 R^{X2} 、 R^{X3} 、 R^{X4} 、 R^{X5} 、 R^{X6} 、 R^{X7} 、および/または R^{X8} (これらは同じであっても、もしくは異なっているとしてもよい)で置換されていてもよく、ならびにここで非置換または置換のそのヘテロ環は任意に、カルボン酸の生物学的等価体である;

Hetcyc^Yは、飽和の、部分的に不飽和の、または芳香族の、環原子を3個、4個、5個、6個、7個もつ単環式のヘテロ環であり、ここで該環原子の1個、2個、3個、4個は、N、O、および/またはSから選択されるヘテロ原子(単数もしくは複数)であって、かつ残りが炭素原子である;

Hetcyc^{Y1}は、環原子を5個もしくは6個もつ、飽和または部分的に不飽和の単環式のヘテロ環であり、ここで該環原子の1個または2個は、N、O、および/またはSから選択されるヘテロ原子であって、かつ残りが炭素原子である;

L^1 、 L^3 は、互いに独立して、 $-C(=O)-$ 、非置換もしくは置換の、直鎖または分枝の $C_1 \sim 6$ -アルキレンあるいは $C_2 \sim 6$ -アルケニレン(それら両方において、アルキレン鎖またはアルケニレン鎖の炭素単位の1つが、 $-O-$ によって置き換えられていてもよい)からなる群から選択される二価ラジカルである;

L^2 、 L^4 は、互いに独立して、 $-S(=O)_2-$ 、 $-C(=O)-$ 、非置換もしくは置換の、直鎖または分枝の $C_1 \sim 6$ -アルキレンあるいは $C_2 \sim 6$ -アルケニレン(それら両方において、アルキレン鎖またはアルケニレン鎖の炭素単位の1つが、 $-O-$ によって置き換えられていてもよい)からなる群から選択される二価ラジカルである;

R^{2a} は、H、非置換もしくは置換の $C_1 \sim 8$ -脂肪族、 Ar^{2a} 、 $Hetar^{2a}$ 、 Cyc^{2a} 、 $Hetcyc^{2a}$ 、またはCatを表す;

Catは、一価カチオンを表す;

R^{2b} 、 R^{2c} は両方とも、Hを表す;

あるいは、 R^{2b} および R^{2c} の一方は、Hまたは非置換もしくは置換の $C_1 \sim 8$ -脂肪族を表し、対して R^{2b} および R^{2c} の他方は、非置換もしくは置換の $C_1 \sim 10$ -脂肪族、 $-OH$ 、 $-OC_1 \sim 6$ -アルキル、 $-CN$ 、 $-S(=O)_2-R^{2g}$ 、 Ar^{2b} 、 $Hetar^{2b}$ 、 Cyc^{2b} 、または $Hetcyc^{2b}$ を表す;

あるいは、 R^{2b} および R^{2c} は、これらが付着されている窒素原子と一緒に、非置換もしくは置換の、飽和の、部分的に不飽和の、または芳香族の、環原子を3個、4個、5個、6個、7個もつヘテロ環を形成しており、ここで該環原子の1個は該窒素原子であって、さらなる環原子はないか、またはさらなる環原子の1つがN、O、もしくはSから選択されるヘテロ原子でありかつ残りが炭素原子である;

R^{2d} 、 R^{2j} 、 R^{2k} 、 R^{2o} 、 R^{2p} は、互いに独立して、H、非置換または置換の $C_1 \sim 8$ -脂肪族を表す;

R^{2e} は、H、ハロゲン、非置換または置換の $C_1 \sim 8$ -脂肪族、アリール、ヘテロアリール;飽和または部分的に不飽和のヘテロシクリルを表す;

R^{2f} 、 R^{2g} は、互いに独立して、非置換または置換の $C_1 \sim 8$ -脂肪族を表す;

R^{2h} 、 R^{2i} は、互いに独立して、H、非置換もしくは置換の $C_1 \sim 8$ -脂肪族、 Ar^{2b} 、 $Hetar^{2b}$ 、 Cyc^{2b} 、または $Hetcyc^{2b}$ を表す;あるいは、これらが付着されている窒素原子と一緒に、非置換もしくは置換の、飽和の、部分的に不飽和の、または芳香族の、環原子を3個、4個、5個、6個、7個もつヘテロ環を形成しており、ここで該環原子の1個は該窒素原子であって、さらなる環原子はないか、またはさらなる環原子の1つがN、O、もしくはSから選択されるヘテロ原子でありかつ残りが炭素原子である;

R^{2l} 、 R^{2m} 、 R^{2q} 、 R^{2r} は、互いに独立して、H、非置換または置換の $C_1 \sim 8$ -脂肪族を表す;あるいは、 R^{2l} は R^{2m} と一緒に、および/または R^{2q} は R^{2r} と一緒に、これらが付着されている窒素原子と一緒に、非置換もしくは置換の、飽和の、部分的に不飽和の、また

10

20

30

40

50

は芳香族の、環原子を3個、4個、5個、6個、7個もつヘテロ環を形成しており、ここで該環原子の1個は該窒素原子であって、さらなる環原子はないか、またはさらなる環原子の1つがN、O、もしくはSから選択されるヘテロ原子でありかつ残りが炭素原子である；

R^{2s} 、 R^{2t} は、互いに独立して、非置換もしくは置換の $C_1\sim 8$ -脂肪族を表す；または一緒に、非置換もしくは置換の二価 $C_3\sim 6$ -アルキレンラジカルを形成している；

R^{2u} は、水素または非置換もしくは置換の $C_1\sim 6$ -脂肪族を表す；

R^{B1} 、 R^{B2} 、 R^{B3} 、 R^{B4} 、 R^{B5} 、 R^{B6} 、 R^{B7} は、互いに独立して、非置換もしくは置換の、直鎖または分枝の $C_1\sim 6$ -脂肪族、 $C_1\sim 6$ -脂肪族オキシ(aliphatoxy)、 $-S-C_1\sim 6$ -脂肪族；ハロゲン、 $-CN$ 、 $-SF_5$ 、 $-S(=O)-R^{b1}$ 、 $S(=O)_2-R^{b1}$ 、 $-NR^{b2}NR^{b3}$ 、 Ar^4 、 $-CH_2-Ar^4$ 、 $Hetar^4$ 、 Cyc^4 、 $Hetcyc^4$ を表す；

あるいは、隣接する2つの R^{B1} 、 R^{B2} 、 R^{B3} 、 R^{B4} 、 R^{B5} 、 R^{B6} 、および/または R^{B7} は一緒に、二価 $-C_2\sim 4$ -アルキレンラジカル(そのアルキレン炭素単位の1つが、カルボニル単位($-C(=O)-$)によって置き換えられていてもよい)、または二価 $-O-C_1\sim 3$ -アルキレンラジカルもしくは二価 $-O-C_1\sim 3$ -アルキレン- O -ラジカルを形成している；

R^{B8} 、 R^{B9} 、 R^{B10} 、 R^{B11} 、 R^{B12} 、 R^{B13} は、互いに独立して、ハロゲン、非置換または置換の $C_1\sim 6$ -脂肪族、 $C_1\sim 6$ -脂肪族オキシ、 Ar^Y を表す；あるいは、

該炭素環もしくは該ヘテロ環の同じ炭素原子へ付着されている R^{B8} 、 R^{B9} 、 R^{B10} 、 R^{B11} 、 R^{B12} 、 R^{B13} のうち2つは、二価オキシ($=O$)基を形成している；あるいは、

該ヘテロ環の同じ硫黄原子へ付着されている、 R^{B8} 、 R^{B9} 、 R^{B10} 、 R^{B11} 、 R^{B12} 、 R^{B13} のうち2つ、もしくは R^{B8} 、 R^{B9} 、 R^{B10} 、 R^{B11} 、 R^{B12} 、 R^{B13} の4つは、二価オキシ($=O$)基を形成しており、それによって $-S(=O)-$ 部分もしくは $-S(=O)_2-$ 部分のいずれかが形成されている；

R^{C1} 、 R^{C2} 、 R^{C3} 、 R^{C4} 、 R^{C5} 、 R^{C6} は、互いに独立して、非置換または置換の $C_1\sim 6$ -脂肪族を表す；

R^{D1} 、 R^{D2} 、 R^{D3} 、 R^{D4} 、 R^{D5} は、互いに独立して、ハロゲン、非置換または置換の $C_1\sim 6$ -脂肪族を表す；

R^{D6} 、 R^{D7} 、 R^{D8} 、 R^{D9} 、 R^{D10} は、互いに独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、非置換または置換の $C_1\sim 6$ -脂肪族、非置換または置換の $-OC_1\sim 6$ -脂肪族、 $Hetar^{Y1}$ 、 $CH_2-Hetar^{Y1}$ 、 Cyc^{Y1} 、 $Hetcyc^{Y1}$ 、 $-CH_2-Hetcyc^{Y1}$ を表す；

および/または、その炭素環もしくはヘテロ環の同じ環原子へ付着されている R^{D6} 、 R^{D7} 、 R^{D8} 、 R^{D9} 、 R^{D10} のうち2つは、二価 $C_2\sim 6$ -アルキレンラジカルを形成しており、ここで任意に、そのアルキレンラジカルの非隣接の1つまたは2つの炭素単位は、互いに独立して、O、NH、 $N-C_1\sim 4$ -アルキルによって置き換えられていてもよく、およびここでそのアルキレンラジカルは任意に、OH、 $C_1\sim 6$ -脂肪族、または $-O-C_1\sim 6$ -脂肪族で置換されていてもよい；

および/または、その炭素環もしくはヘテロ環の異なる2個の環原子へ付着されている R^{D6} 、 R^{D7} 、 R^{D8} 、 R^{D9} 、 R^{D10} のうち2つは、二価 $C_1\sim 6$ -アルキレンラジカルを形成しており、ここで任意に、そのアルキレンラジカルの非隣接の1つまたは2つの炭素単位は、互いに独立して、O、NH、 $N-C_1\sim 4$ -アルキルによって置き換えられていてもよい；

R^{X1} 、 R^{X2} 、 R^{X3} 、 R^{X4} 、 R^{X5} 、 R^{X6} 、 R^{X7} 、 R^{X8} は、互いに独立して、非置換もしくは置換の $C_1\sim 6$ -脂肪族、 $C_1\sim 6$ -脂肪族オキシ、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NR^{2d}-S(=O)_2-R^{2g}$ 、 $Hetcyc^Y$ 、 $-O-Hetcyc^Y$ を表す；および/または、

該ヘテロ環の同じ炭素原子へ付着されている R^{X1} 、 R^{X2} 、 R^{X3} 、 R^{X4} 、 R^{X5} 、 R^{X6} 、 R^{X7} 、 R^{X8} のうち2つは、二価オキシ($=O$)基を形成している；および/または、該ヘテロ環の同じ硫黄原子へ付着されている、 R^{X1} 、 R^{X2} 、 R^{X3} 、 R^{X4} 、 R^{X5} 、 R^{X6} 、 R^{X7} 、 R^{X8} のうち2つ、もしくは R^{X1} 、 R^{X2} 、 R^{X3} 、 R^{X4} 、 R^{X5} 、 R^{X6} 、 R^{X7} 、 R^{X8} の4つは、二価オキシ($=O$)基を形成しており、それによって $-S(=O)-$ 部分もしくは $-S(=O)_2-$ 部分のいずれかが形成されている；

R^{b1} は、非置換または置換の $C_1\sim 8$ -脂肪族を表す；

R^{b2} 、 R^{b3} は、互いに独立して、H、非置換または置換の $C_1\sim 8$ -脂肪族を表す；あるいは

10

20

30

40

50

これらが付着されている窒素原子と一緒に、非置換もしくは置換の、飽和の、部分的に不飽和の、または芳香族の、環原子を3個、4個、5個、6個、7個もつヘテロ環を形成しており、ここで該環原子の1個は該窒素原子であって、さらなる環原子はないか、またはさらなる環原子の1つがN、O、もしくはSから選択されるヘテロ原子でありかつ残りが炭素原子である；

ハロゲンは、F、Cl、Br、Iである；

vは、1または2である；

wは、1または2である；

xは、0、1、または2である；

yは、0、1、または2である；

zは、0、1、または2である；

で表されるヘテロ芳香族化合物、またはそのいずれかのN-オキシド、溶媒和物、互変異性体、もしくは立体異性体、および/または上記各々のいずれかの薬学的に許容し得る塩、ならびにあらゆる比率におけるそれらの混合物を指す。

【0010】

一般に、すべての残基、ラジカル、置換基、基、部分等々は、1度より多く現れるが、同一であってもまたは異なってもよく、すなわち相互に独立している。以上および以下、残基およびパラメータは、別様にはっきりと指示されていない限り、式Iについて指し示された意味を有する。結果的に、本発明は、とりわけ、式Iで表される化合物に関し、その式中、該残基、ラジカル、置換基のうち少なくとも1つは、下に指し示されている好ましい意味の1つを有する。

【0011】

下におよびクレームに特定されるとおりの本発明のそれら具体的な態様またはなお好ましい態様のいずれも、特定された式Iで表される化合物のみならず、そのN-オキシド、溶媒和物、互変異性体、または立体異性体、ならびに上記各々の薬学的に許容し得る塩もまた指し、別様に明記されない限り、あらゆる比率におけるそれらの混合物も包含される。

【0012】

具体的な態様PE1において、本発明の化合物は、式Iで表される三環式のヘテロ環、またはそのいずれかのN-オキシド、溶媒和物、互変異性体、もしくは立体異性体、および/または上記各々のいずれかの薬学的に許容し得る塩、ならびにあらゆる比率におけるそれらの混合物であるが、ここで環Bにおいて、

Z¹は、CHまたはNである；かつ

Z²は、Sである；

あるいは

Z³は、Sである；かつ

Z⁴は、CHまたはNである；

ならびに、残りのラジカルおよび残基は、上の式Iについて、または本明細書の上もしくは下に記載のさらなる具体的な態様のいずれかについて、定義されているとおりである。

換言すれば、PE1において、環Bは、チオフェンまたはチアゾール環のいずれかに由来する。

【0013】

PE1の別の具体的な態様PE1aにおいて、本発明の化合物は、式Iで表される三環式のヘテロ環、またはそのいずれかのN-オキシド、溶媒和物、互変異性体、もしくは立体異性体、および/または上記各々のいずれかの薬学的に許容し得る塩、ならびにあらゆる比率におけるそれらの混合物であるが、式中環Bは、チオフェン環に由来する、すなわち、環Bは、

10

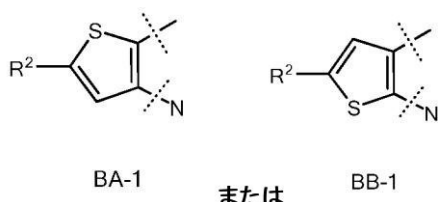
20

30

40

50

【化 6】



である；

ならびに、残りのラジカルおよび残基は、上の式Iについて、または本明細書の上もしくは下に記載のさらなる具体的な態様のいずれかについて、定義されているとおりである。

【0014】

PE1aの具体的な態様PE1aaにおいて、環Bは、環BA-1である。PE1aの代替の具体的な態様PE1abにおいて、環Bは、環BB-1である。

【0015】

本発明のさらなる具体的な態様PE2において、本発明の化合物は、式Iで表される三環式のヘテロ環、またはそのいずれかのN-オキシド、溶媒和物、互変異性体、もしくは立体異性体、および/または上記各々のいずれかの薬学的に許容し得る塩、ならびにあらゆる比率におけるそれらの混合物であるが、式中

環Aは、以下の環部分：

10

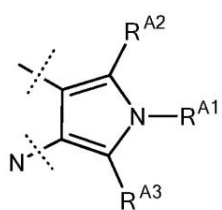
20

30

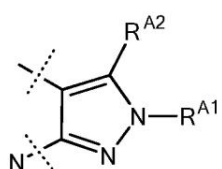
40

50

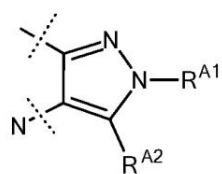
【化 7】



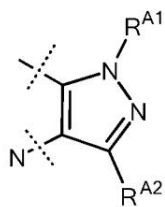
A-1



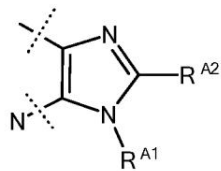
A-4



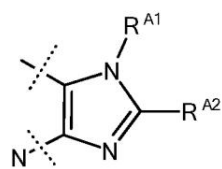
A-5



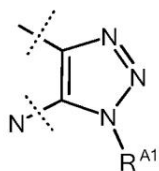
A-7



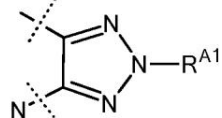
A-8



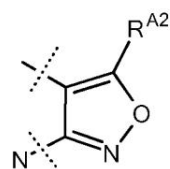
A-9



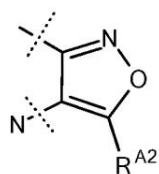
A-10



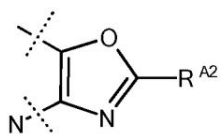
A-12



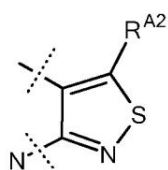
A-13



A-15



A-17



A-19

10

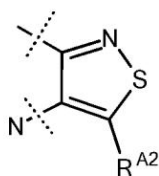
20

30

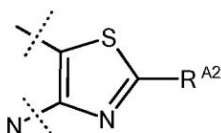
40

50

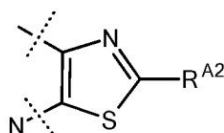
【化 8】



A-21



A-23



A-24

10

からなる群から選択される5員ヘテロ芳香環を表す；
 ならびに、残りのラジカルおよび残基は、上の式Iについて、または本明細書の上もしくは下に記載のさらなる具体的な態様のいずれかについて、定義されているとおりである。

【0016】

PE2の具体的な態様PE2aにおいて、

R^{A1} は、 Ar^3 、 L^3-Ar^3 、直鎖もしくは分枝の $C_1\sim 4$ -アルキル(これは任意に、互いに独立して、1個、2個、もしくは3個のハロゲンで置換されていてもよい)、直鎖もしくは分枝の $C_2\sim 4$ -アルケニル、または $C_2\sim 4$ -アルキニルを表す；

R^{A2} は、Hを表す；

R^{A3} は、Hを表す；

Ar^3 は、フェニルを表すが、これは任意に、互いに独立して、 R^{B1} 、 R^{B2} 、および/または R^{B3} で置換されていてもよい；

L^3 は、 $-CH_2-$ を表す；

R^{B1} 、 R^{B2} 、 R^{B3} は、互いに独立して、ハロゲン、とりわけF、または-CNである；

ならびに、残りのラジカルおよび残基は、上の式Iについて、または本明細書の上もしくは下に記載のさらなる具体的な態様のいずれかについて、定義されているとおりである。

【0017】

PE2のなおも別の具体的な態様PE2bにおいて、本発明の化合物は、式Iで表される三環式のヘテロ環、またはそのいずれかのN-オキシド、溶媒和物、互変異性体、もしくは立体異性体、および/または上記各々のいずれかの薬学的に許容し得る塩、ならびにあらゆる比率におけるそれらの混合物であるが、式中

環Aは、以下の環部分：

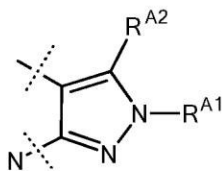
20

30

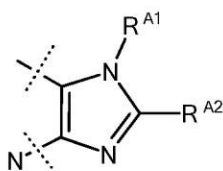
40

50

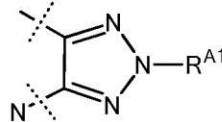
【化9】



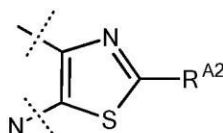
A-4



A-9



A-12



A-24

10

20

からなる群から選択される5員ヘテロ芳香環を表す；

R^{A1} は、 Ar^3 、 L^3-Ar^3 、直鎖もしくは分枝の $C_1\sim 4$ -アルキル(これは任意に、互いに独立して、1個、2個、もしくは3個のハロゲンで置換されていてもよい)、直鎖もしくは分枝の $C_2\sim 4$ -アルケニル、または $C_2\sim 4$ -アルキニルを表す；

R^{A2} は、Hを表す；

Ar^3 は、フェニルを表すが、これは任意に、互いに独立して、 R^{B1} 、 R^{B2} 、および/または R^{B3} で置換されていてもよい；

L^3 は、 $-CH_2-$ を表す；

R^{B1} 、 R^{B2} 、 R^{B3} は、互いに独立して、ハロゲン、とりわけF、または-CNである；

ならびに、残りのラジカルおよび残基は、上の式Iについて、または本明細書の上もしくは下に記載のさらなる具体的な態様のいずれかについて、定義されているとおりである。

30

【0018】

PE2aの具体的な態様PE2aaにおいて、またはPE2bの具体的な態様PE2baにおいて、本発明の化合物は、式Iで表される三環式のヘテロ環、またはそのいずれかのN-オキシド、溶媒和物、互変異性体、もしくは立体異性体、および/または上記各々のいずれかの薬学的に許容し得る塩、ならびにあらゆる比率におけるそれらの混合物であるが、式中

R^{A1} は、 $-CH_2$ -フェニル(ベンジル)；2-フルオロベンジル、3-フルオロベンジル、4-フルオロベンジル；メチル、エチル、n-プロピル、プロパ-2-イン-1-イルを表す；

ならびに、残りのラジカルおよび残基は、上の式Iについて、または本明細書の上もしくは下に記載のさらなる具体的な態様のいずれかについて、定義されているとおりである。

40

【0019】

PE2baのさらなる別の態様PE2baaにおいて、

R^{A1} は、メチルを表す；

ならびに、残りのラジカルおよび残基は、上の式Iについて、または本明細書の上もしくは下に記載のさらなる具体的な態様のいずれかについて、定義されているとおりである。

【0020】

本発明の別の具体的な態様PE3において、本発明の化合物は、式Iで表される三環式のヘテロ環、またはそのいずれかのN-オキシド、溶媒和物、互変異性体、もしくは立体異性体、および/または上記各々のいずれかの薬学的に許容し得る塩、ならびにあらゆる比率におけるそれらの混合物であるが、式中

50

R^1 は、 Ar^1 、 $Hetar^1$ 、 Cyc^1 、 $Hetcyc^1$ 、 L^1-Ar^1 、 $L^1-Hetar^1$ 、 L^2-Cyc^1 、 $L^2-Hetcyc^1$ 、 $C_1\sim 6$ -アルキル、 $C_2\sim 6$ -アルケニル、または $C_2\sim 6$ -アルキニルを表し、ここで該 $C_1\sim 6$ -アルキル、 $C_2\sim 6$ -アルケニル、または $C_2\sim 6$ -アルキニルは、直鎖もしくは分枝であって、かつ非置換であるか、または1個、2個、もしくは3個のハロゲンで置換されている;

Ar^1 は、環炭素原子を6個もしくは10個もつ単-または二環式のアリール(ここでそのアリールは、非置換であるか、あるいは置換基 R^{B1} 、 R^{B2} 、および/または R^{B3} (これらは同じであっても、もしくは異なってもよい)で置換されている);好ましくは、フェニルあるいはナフタレニルであり、とりわけ、非置換であっても、あるいは置換基 R^{B1} および/または R^{B2} (これらは同じであっても、もしくは異なってもよい)で置換されている

10

Ar^4 は、フェニルである;

Ar^X は、非置換のベンゾ環である;

Ar^Y は、フェニルである;

$Hetar^1$ は、環原子を5個もしくは6個もつ単環式のヘテロアリール、または環原子を9個もしくは10個もつ二環式のヘテロアリールであり、ここで該環原子の1個、2個、または3個は、N、O、および/またはSから選択されるヘテロ原子(単数もしくは複数)であって、かつ残りが炭素原子であり、ここでそのヘテロアリールは、非置換であっても、あるいは置換基 R^{B1} 、 R^{B2} 、および/または R^{B3} (これらは同じであっても、もしくは異なってもよい)で置換されている;好ましくは、ヘテロアリールは、非置換であるか、あるいは置換基 R^{B1} および/または R^{B2} (これらは同じであっても、もしくは異なってもよい)で置換されている;

20

$Hetar^4$ は、環原子を5個または6個もつ、単環式のヘテロアリール(ここで該環原子の1個、2個、3個、4個、5個は、N、O、および/またはSから選択されるヘテロ原子(単数もしくは複数)であって、かつ残りが炭素原子である);好ましくは、環原子を5個もつ、単環式のヘテロアリール(ここで該環原子の1個はNであって、かつ残りが炭素原子であるか、または該環原子の1個がNであって、該環原子の1個がSであり、かつ残りが炭素原子である)である;

Cyc^1 は、環炭素原子を3個、4個、5個、6個、7個、もしくは8個もつ、飽和または部分的に不飽和の、単-あるいは二環式の炭素環であるが、ここでその炭素環は、非置換であっても、あるいは R^{B8} および/または R^{B9} (これらは同じであっても、もしくは異なってもよい)で置換されている;ならびに、ここでその炭素環は任意に、 Ar^X と、該 Ar^X の隣接する2個の環原子を介して縮合していてもよく、およびここでその縮合炭素環は、非置換であっても、あるいは R^{C1} および/または R^{C2} (これらは同じであっても、もしくは異なってもよい)で置換されている;

30

Cyc^4 は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルであり、これらの各々は、非置換であっても、または R^{D6} で単置換されている、または互いに独立して R^{D6} および R^{D7} で二置換されている;

$Hetcyc^1$ は、環原子を5個もしくは6個もつ、飽和または部分的に不飽和の、単環式のヘテロ環(ここで該環原子の1個または2個は、N、O、および/またはSから選択されるヘテロ原子(単数もしくは複数)であって、かつ残りが炭素原子であり、ここでそのヘテロ環は、非置換であっても、あるいは R^{B8} および/または R^{B9} (これらは同じであっても、もしくは異なってもよい)で置換されている;好ましくは、環原子を5個または6個もつ、飽和の単環式のヘテロ環(ここで該環原子の1個は、OおよびSから選択されるヘテロ原子であって、かつ残りが炭素原子であり、ここでそのヘテロ環は、非置換であっても、あるいは R^{B8} および/または R^{B9} (これらは同じであっても、もしくは異なってもよい)で置換されている;好ましくは、環原子を5個または6個もつ、飽和の単環式のヘテロ環(ここで該環原子の1個は、OおよびSから選択されるヘテロ原子であって、かつ残りが炭素原子であり、ここでそのヘテロ環は、非置換であっても、あるいは R^{B8} 、 R^{B9} 、 R^{B10} 、および R^{B11} でも置換されている)である;

40

50

Hetcyc⁴は、ピロリジニル、ピペリジニルであり、これらの各々は、非置換であっても、またはR^{D6}で単置換されていても、または互いに独立してR^{D6}およびR^{D7}で二置換されていてもよい;

L¹は、-S(=O)₂-, 非置換もしくは置換の、直鎖または分枝のC₁~6-アルキレンあるいはC₂~6-アルケニレン(これら両方において、アルキレン鎖またはアルケニレン鎖の炭素単位の1つが、-O-によって置き換えられていてもよい)からなる群から選択される二価ラジカルである;好ましくは、-S(=O)₂-, -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-C(CH₃)H-, -CH₂-CH₂-C(CH₃)₂-, -CH₂-CH₂-O-CH₂-, -CH₂-CH=CH-からなる群から選択される;

L²は、非置換もしくは置換の、直鎖または分枝のC₁~6-アルキレンあるいはC₂~6-アルケニレン(これら両方において、アルキレン鎖またはアルケニレン鎖の炭素単位の1つが、-O-によって置き換えられていてもよい)からなる群から選択される二価ラジカルである;好ましくは、-CH₂-, -CH₂-CH₂-からなる群から選択される;

R^{B1}、R^{B2}、R^{B3}は、互いに独立して、直鎖または分枝のC₁~6-アルキルを表すが、そのC₁~6-アルキルは、非置換であっても、または-CNで単置換されていても、または1個、2個、もしくは3個のハロゲン、直鎖もしくは分枝のC₁~4-アルコキシで置換されていてもよく、そのC₁~4-アルコキシは、非置換であっても、または1個、2個、もしくは3個のハロゲン、-O-CH₂-C≡CH、直鎖もしくは分枝の-S-C₁~4-アルキルで置換されていてもよく、その-S-C₁~4-アルキルは、非置換であっても、または1個、2個、もしくは3個のハロゲン、F、Cl、Br、-CN、-S(=O)-C₁~3-アルキル、S(=O)₂-C₁~3-アルキル、-N(C₁~3-アルキル)₂、Ar⁴、-CH₂-Ar⁴、Hetar⁴、Cyc⁴、Hetcyc⁴で置換されていてもよい;

あるいは、隣接する2つのR^{B1}、R^{B2}、および/またはR^{B3}は一緒に、二価-C₃~4-アルキレンラジカル(そのアルキレン炭素単位の1つが、カルボニル単位(-C(=O)-)によって置き換えられていてもよい)、または二価-O-C₂~3-アルキレンラジカルを形成している;

R^{B8}、R^{B9}は、互いに独立して、F、C₁~2-アルキルを表すが、そのC₁~2-アルキルは、非置換であっても、または1個、2個、もしくは3個のF、C₁~2-アルコキシ、Ar^Yで置換されていてもよい;

あるいは、R^{B8}およびR^{B9}は、該炭素環Cyc¹または該ヘテロ環Hetcyc¹の同じ炭素原子へ付着されており、かつ二価オキソ(=O)基を形成している;

あるいは、R^{B8}およびR^{B9}およびR^{B10}およびR^{B11}は、該ヘテロ環の同じ硫黄原子へ付着されており、かつ2つの二価オキソ(=O)基を形成しており、それによって-S(=O)₂-部分が形成されている;

R^{C1}およびR^{C2}は、互いに独立して、C₁~6-アルキルを表すが、これは互いに独立して、1個、2個、または3個のF原子で置換されていてもよい;

R^{D6}、R^{D7}は、互いに独立して、1個、2個、もしくは3個のF原子または1つのヒドロキシ基で置換されていてもよいC₁~6-アルキル;あるいはヒドロキシを表す;

ハロゲンは、F、Cl、Brである;

ならびに、残りのラジカルおよび残基は、上の式Iについて、または本明細書の上もしくは下に記載のさらなる具体的な態様のいずれかについて、定義されているとおりである。

【0021】

PE3の具体的な態様PE3aにおいて、本発明の化合物は、式Iで表される三環式のヘテロ環、またはそのいずれかのN-オキシド、溶媒和物、互変異性体、もしくは立体異性体、および/または上記各々のいずれかの薬学的に許容し得る塩、ならびにあらゆる比率におけるそれらの混合物であるが、式中

R¹は、Ar¹、Hetar¹、Cyc¹、L¹-Ar¹、L²-Cyc¹、非置換もしくは置換の、直鎖または分枝のC₁~6-アルキルを表し、ここで該C₁~6-アルキルは、直鎖または分枝であっても、かつ非置換であるか、または1個、2個、もしくは3個のハロゲンで置換されている;

Ar¹は、R^{B1}で単置換されているフェニルである;

Hetar¹は、R^{B1}で単置換されている、ピリジル、とりわけピリド-2-イルである；

Cyc¹は、環炭素原子を3個、4個、5個、または6個もつ、飽和の単環式の炭素環であり、ここでその炭素環は、R^{B8}で単置換されている；とりわけ、Cyc¹は、シクロブタン環である；

L¹、L²は、互いに独立して、-CH₂-である；

R^{B1}、R^{B8}は、互いに独立して、1個、2個、または3個のF原子で、とりわけ3個のF原子で置換されたC₁~2-アルキル；1個、2個、または3個のF原子で、とりわけ3個のF原子で置換されたC₁~2-アルコキシを表す；

ならびに、残りのラジカルおよび残基は、上の式Iについて、または本明細書の上もしくは下に記載のさらなる具体的な態様のいずれかについて、定義されているとおりである。

10

【0022】

PE3のなおも別の具体的な態様PE3bにおいて(これはまた、PE3aの具体的な態様でもある)、本発明の化合物は、式Iで表される三環式のヘテロ環、またはそのいずれかのN-オキシド、溶媒和物、互変異性体、もしくは立体異性体、および/または上記各々のいずれかの薬学的に許容し得る塩、ならびにあらゆる比率におけるそれらの混合物であるが、式中

R¹は、トリフルオロメチルフェニル、とりわけ、4-トリフルオロメチルフェニル；ジフルオロメチルフェニル、とりわけ、4-ジフルオロメチルフェニル；ジフルオロメトキシフェニル、とりわけ、4-ジフルオロメトキシフェニル；トリフルオロメトキシフェニル、とりわけ、4-トリフルオロメトキシフェニル；トリフルオロメチルスルファニルフェニル、とりわけ、4-トリフルオロメチルスルファニルフェニル；トリフルオロメチルピリジル、とりわけ、4-トリフルオロメチルピリジル、4-トリフルオロメチルピリド-2-イル；トリフルオロメトキシピリジル、とりわけ、4-トリフルオロメトキシピリド-2-イル、ジフルオロメトキシピリジル、とりわけ4-ジフルオロメトキシピリド-2-イル；トリフルオロメチルシクロブチルメチル、とりわけ、3-(トリフルオロメチル)シクロブチルメチル；4,4,4-トリフルオロ-3,3-ジメチルブチルを表す；

20

ならびに、残りのラジカルおよび残基は、上の式Iについて、または本明細書の上もしくは下に記載のさらなる具体的な態様のいずれかについて、定義されているとおりである。

【0023】

PE3のもう1つの具体的な態様PE3cにおいて(これはまた、PE3aまたはPE3bの具体的な態様でもある)、本発明の化合物は、式Iで表される三環式のヘテロ環、またはそのいずれかのN-オキシド、溶媒和物、互変異性体、もしくは立体異性体、および/または上記各々のいずれかの薬学的に許容し得る塩、ならびにあらゆる比率におけるそれらの混合物であるが、式中

30

R¹は、4-トリフルオロメチルフェニルまたは4-トリフルオロメトキシフェニル；とりわけ、4-トリフルオロメチルフェニルを表す；

ならびに、残りのラジカルおよび残基は、上の式Iについて、または本明細書の上もしくは下に記載のさらなる具体的な態様のいずれかについて、定義されているとおりである。

【0024】

本発明の別の具体的な態様PE4において、本発明の化合物は、式Iで表される三環式のヘテロ環、またはそのいずれかのN-オキシド、溶媒和物、互変異性体、もしくは立体異性体、および/または上記各々のいずれかの薬学的に許容し得る塩、ならびにあらゆる比率におけるそれらの混合物であるが、式中

40

R²は、-C(=O)-OR^{2a}またはHetcyc^Xを表す；

ならびに、残りのラジカルおよび残基は、上の式Iについて、または本明細書の上もしくは下に記載のさらなる具体的な態様のいずれかについて、定義されているとおりである。

具体的な態様PE4において、置換基R²は、カルボン酸ラジカル、またはカルボン酸ラジカルの塩、もしくはカルボン酸ラジカルのエステル、あるいは任意にカルボン酸の生物学的等価体であってもよい、ヘテロ環式のラジカルである。

【0025】

50

PE4の具体的な態様PE4aにおいて、本発明の化合物は、式Iで表される三環式のヘテロ環、またはそのいずれかのN-オキシド、溶媒和物、互変異性体、もしくは立体異性体、および/または上記各々のいずれかの薬学的に許容し得る塩、ならびにあらゆる比率におけるそれらの混合物であるが、式中

R^2 は、 $-C(=O)-OR^{2a}$ を表す;

ならびに、残りのラジカルおよび残基は、上の式Iについて、または本明細書の上もしくは下に記載のさらなる具体的な態様のいずれかについて、定義されているとおりである。

【0026】

PE4aの具体的な態様PE4aaにおいて、

R^{2a} は、H、直鎖もしくは分岐の、非置換または置換の $C_1\sim 4$ -アルキル、とりわけ、メチル、エチル、n-プロピル、2-プロピル、n-ブチル、2-ブチル、tert.-ブチル;あるいはCatを表す;

10

Catは、リチウム(Li)、ナトリウム(Na)、およびカリウム(K)からなる群から選択される一価カチオンを表す;

ならびに、残りのラジカルおよび残基は、上の式Iについて、または本明細書の上もしくは下に記載のさらなる具体的な態様のいずれかについて、定義されているとおりである。

【0027】

PE4のもう1つの具体的な態様PE4bにおいて(これはまた、PE4aまたはPE4aaの具体的な態様でもある)、本発明の化合物は、式Iで表される三環式のヘテロ環、またはそのいずれかのN-オキシド、溶媒和物、互変異性体、もしくは立体異性体、および/または上記各々のいずれかの薬学的に許容し得る塩、ならびにあらゆる比率におけるそれらの混合物であるが、式中

20

R^2 は、 $-C(=O)-OR^{2a}$ を表す;

R^{2a} は、HまたはNa;とりわけHを表す。

ならびに、残りのラジカルおよび残基は、上の式Iについて、または本明細書の上もしくは下に記載のさらなる具体的な態様のいずれかについて、定義されているとおりである。

【0028】

PE4のなおも別の具体的な態様PE4cにおいて、本発明の化合物は、式Iで表される三環式のヘテロ環、またはそのいずれかのN-オキシド、溶媒和物、互変異性体、もしくは立体異性体、および/または上記各々のいずれかの薬学的に許容し得る塩、ならびにあらゆる比率におけるそれらの混合物であるが、式中

30

R^2 は、Hetcyc^Xを表す。

Hetcyc^Xは、1H-1,2,3,4-テトラゾール-5-イル、2H-1,2,3,4-テトラゾール-5-イル、2-メチル-2H-1,2,3,4-テトラゾール-5-イル、5-オキソ-2,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル(2H-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン-3-イル)、5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル(4H-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン-3-イル)、3-ブromo-4,5-ジヒドロ-1,2-オキサゾール-5-イル、3-クロロ-4,5-ジヒドロ-1,2-オキサゾール-5-イル、3-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-4,5-ジヒドロ-1,2-オキサゾール-5-イル、3-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1,2-オキサゾール-5-イル、3-(ピリミジン-5-イルオキシ)-4,5-ジヒドロ-1,2-オキサゾール-5-イル、3-ヒドロキシ-オキセタン-3-イル、5-ヒドロキシ-4H-ピラン-4-オン-2-イル、3,3-ジフルオロピロリジン-2-オン-4-イル、3,3-ジフルオロピロリジン-2-オン-5-イル、3,3-ジフルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロール-2-オン-4-イル、3,3-ジフルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロール-2-オン-5-イルを表す;

40

ならびに、残りのラジカルおよび残基は、上の式Iについて、または本明細書の上もしくは下に記載のさらなる具体的な態様のいずれかについて、定義されているとおりである。

【0029】

本発明の別の具体的な態様PE5において、本発明の化合物は、式Iで表される三環式のヘテロ環、またはそのいずれかのN-オキシド、溶媒和物、互変異性体、もしくは立体異性体、および/または上記各々のいずれかの薬学的に許容し得る塩、ならびにあらゆる比

50

率におけるそれらの混合物であるが、式中

R^2 は、 $-C(=O)-NR^{2b}R^{2c}$ を表す；

ならびに、残りのラジカルおよび残基は、上の式Iについて、または本明細書の上もしくは下に記載のさらなる具体的な態様のいずれかについて、定義されているとおりである。具体的な態様PE5において、置換基 R^2 は、アミドである。

【0030】

PE5の具体的な一態様PE5aにおいて、本発明の化合物は、式Iで表される三環式のヘテロ環、またはそのいずれかのN-オキシド、溶媒和物、互変異性体、もしくは立体異性体、および/または上記各々のいずれかの薬学的に許容し得る塩、ならびにあらゆる比率におけるそれらの混合物であるが、式中

R^2 は、 $-C(=O)-NR^{2b}R^{2c}$ を表す；

R^{2b} 、 R^{2c} は両方とも、Hを表す；

ならびに、残りのラジカルおよび残基は、上の式Iについて、または本明細書の上もしくは下に記載のさらなる具体的な態様のいずれかについて、定義されているとおりである。

【0031】

PE5の別の具体的な態様PE5bにおいて、本発明の化合物は、式Iで表される三環式のヘテロ環、またはそのいずれかのN-オキシド、溶媒和物、互変異性体、もしくは立体異性体、および/または上記各々のいずれかの薬学的に許容し得る塩、ならびにあらゆる比率におけるそれらの混合物であるが、式中

R^2 は、 $-C(=O)-NR^{2b}R^{2c}$ を表す；

R^{2b} および R^{2c} の一方がHを表すのに対し、 R^{2b} および R^{2c} の他方は、 Cyc^{2b} 、 $Hetcyc^{2b}$ 、直鎖または分岐の $C_1\sim 10$ -アルキル(これは、非置換であっても、あるいは R^{E1} 、 R^{E2} 、 R^{E3} 、 R^{E4} 、および/または R^{E5} (これらは同じであっても、もしくは異なってもよい)で置換されていてもよい)を表し、ここでその $C_1\sim 10$ -アルキルにおいて、1個または2個の非隣接かつ非末端のメチレン部分は、互いに独立して、 $-O$ -および/または $-S$ -および/または $-NH$ -および/または $-N(C_1\sim 4$ -アルキル)-によって置き換えられていてもよい；

Cyc^{2b} は、環炭素原子を3個、4個、5個、6個、または7個もつ、飽和の単環式の炭素環であり、ここでその炭素環は、非置換であっても、あるいは互いに独立して、 R^{D6} 、 R^{D7} 、 R^{D8} 、 R^{D9} 、および/または R^{D10} で置換されていてもよく、ここでその炭素環は任意に、 Ar^Z または $Hetar^Z$ と、隣接する2個の環原子を介して縮合していてもよく、ならびにここでその縮合された炭素環は任意に、互いに独立して、 R^{C1} 、 R^{C2} 、および/または R^{C3} でさらに置換されていてもよい；

$Hetcyc^{2b}$ は、環原子5個または6個もつ、飽和の単環式のヘテロ環であり、ここで該環原子の1個または2個は、N、O、および/またはSから選択されるヘテロ原子(単数もしくは複数)であって、かつ残りが炭素原子であり、ここでそのヘテロ環は、非置換であっても、あるいは互いに独立して、 R^{D6} 、 R^{D7} 、 R^{D8} 、 R^{D9} 、および/または R^{D10} で置換されていてもよく、ここでそのヘテロ環は任意に、 Ar^Z または $Hetar^Z$ と縮合していてもよく、ならびにここでその縮合ヘテロ環は任意に、互いに独立して、 R^{C1} 、 R^{C2} 、および/または R^{C3} でさらに置換されていてもよい；

R^{E1} 、 R^{E2} 、 R^{E3} 、 R^{E4} 、および/または R^{E5} は、互いに独立して、ハロゲン、とりわけF； $-NR^{Ea}R^{Eb}$ 、 OR^{Ec} 、 Ar^E 、 $Hetar^E$ 、 Cyc^E 、 $Hetcyc^E$ を表す；

Ar^E は、環炭素原子を6個もしくは10個もつ、単-または二環式のアリール(ここでそのアリールは、非置換であるか、あるいは置換基 R^{F1} 、 R^{F2} 、および/または R^{F3} (これらは同じであっても、もしくは異なってもよい)で置換されている)；とりわけ、フェニルまたはナフタレニルである；

Ar^Z は、ベンゾである；

$Hetar^E$ は、環原子を5個もしくは6個もつ単環式のヘテロアリール、または環原子を9個もしくは10個もつ二環式のヘテロアリール(ここで該環原子の1個、2個、3個、または4個は、N、O、および/またはSから選択されるヘテロ原子(単数もしくは複数)であって

10

20

30

40

50

、かつ残りが炭素原子であり、ここでそのヘテロアリールは、非置換であっても、あるいは置換基 R^{F1} 、 R^{F2} 、および/または R^{F3} (これらは同じであっても、もしくは異なっているてもよい)で置換されているてもよい);とりわけ、イミダゾリル、1H-イミダゾール-1-イル、1H-イミダゾール-2-イル(これらの各々は、非置換であるか、または $C_1\sim 4$ -アルキルで単置換されている);ピリジル、ピリド-2-イル、ピリド-3-イル、ピリド-4-イル(これらの各々は、非置換であっても、または-Fで単置換されているてもよい);ピリミジニル、ピリミジン-2-イル、ピリミジン-3-イル、ピリミジン-4-イル;ピラジニル、ピラジン-2-イル;ピリダジニル、ピリダジン-3-イル;フラニル、ピロリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル;オキサジアゾリル、トリアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリルである;

10

Hetar^{Y1}は、5員または6員の単環式のヘテロアリール(ここで1個、2個、3個、4個の環原子は、N、O、および/またはSから選択されるヘテロ原子であって、かつ残りが炭素原子であり、ここでそのヘテロアリールは、非置換であっても、またはF、 $C_1\sim 4$ -アルキル(任意にOHで置換されているてもよい)で置換されているてもよい);とりわけ、ピロリル、チオフェニル、ピラゾリル、メチルピラゾリル、イミダゾリル、メチルイミダゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、メチルオキサジアゾリル、ピリジニル、フルオロピリジニル、メチルピリジニル、ピリミジニル、メチルピリミジニルである;

Hetar^{Y2}は、5員または6員の単環式のヘテロアリール(ここで1個、2個、3個、4個の環原子は、N、O、および/またはSから選択されるヘテロ原子であって、かつ残りが炭素原子であり、ここでそのヘテロアリールは、非置換であっても、またはハロゲン、 $C_1\sim 4$ -アルキル(任意にOHで置換されているてもよい)で置換されているてもよい);とりわけ、ピロリル、フラニル、チオフェニル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、オキサゾリル、ヒドロキシメチルオキサゾリル、ピリミジニルである;

20

Hetar^Zは、ピロール、N-メチル-ピロール、ピラゾール、イミダゾール、トリアゾールである;

Cyc^Eは、環炭素原子を3個、4個、5個、6個、7個、もしくは8個もつ、飽和または部分的に不飽和の、単-あるいは二環式の炭素環(ここでその炭素環は、非置換であっても、あるいは R^{G1} および/または R^{G2} (これらは同じであっても、もしくは異なっているてもよい)で置換されているてもよい);とりわけ、環炭素原子を3個、4個、5個、または6個もつ、飽和の単環式の炭素環(ここでその炭素環は、非置換であっても、あるいは R^{G1} および/または R^{G2} (これらは同じであっても、もしくは異なっているてもよい)で置換されているてもよい)である;

30

Cyc^{Y1}は、環炭素原子を3個、4個、5個、6個、もしくは7個もつ、飽和または部分的に不飽和の、単環式の炭素環(ここでその炭素環は、非置換であっても、またはハロゲン、OH、 $C_1\sim 4$ -アルキルで置換されているてもよい)、とりわけ、シクロプロピル、シクロヘキセニルである;

Hetcyc^Eは、環原子を4個、5個、もしくは6個もつ、飽和または部分的に不飽和の、単環式のヘテロ環(ここで該環原子の1個または2個は、N、O、および/またはSから選択されるヘテロ原子(単数もしくは複数)であって、かつ残りが炭素原子であり、ここでそのヘテロ環は、非置換であっても、あるいは R^{G1} および/または R^{G2} (これらは同じであっても、もしくは異なっているてもよい)で置換されているてもよい);とりわけ、環原子を5個または6個もつ、飽和の単環式のヘテロ環(ここで該環原子の1個または2個は、Nおよび/またはOから選択されるヘテロ原子(単数または複数)であって、かつ残りが炭素原子であり、ここでそのヘテロ環は、非置換であっても、あるいは R^{G1} および/または R^{G2} で置換されているてもよい);好ましくは、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロフラン-2-イル、テトラヒドロフラン-3-イル(これらの各々は、非置換であっても、または-OHで単置換されているてもよい);ピロリンジニル、ピロリンジン-1-イル、ピロリンジン-2-イル、ピロリンジン-3-イル(これらの各々は、非置換であっても、または-OHで単置換されているてもよい);ペリリジニル、ペリリジン-1-イル、ペリリジン-2-イル、ペリリジン-3-イル、ペリリジン-4-イル(これらの各々は、非置換であっても、または-OHで単置換されてい

40

50

てもよい);モルホリニル、モルホリン-1-イル、モルホリン-2-イル(これらの各々は、非置換であっても、またはメチルで単置換されていてもよい);1,4-ジオキサニル;ジヒドロピラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロピラン-3-イルである;

Hetcyc^{Y1}は、環原子を5個もしくは6個もつ、飽和または部分的に不飽和の、単環式のヘテロ環(ここで該環原子の1個または2個が、N、O、および/またはSから選択されるヘテロ原子であって、かつ残りが炭素原子である);とりわけ、テトラヒドロフラニルである;

Hetcyc^{Y2}は、環原子を5個もしくは6個もつ、飽和または部分的に不飽和の、単環式のヘテロ環(ここで該環原子の1個または2個は、N、O、および/またはSから選択されるヘテロ原子であり、かつ残りが炭素原子である);とりわけ、テトラヒドロフラニル、モルホリニル、テトラヒドロピラニルである;

R^{C1}、R^{C2}、R^{C3}は、互いに独立して、C₁~4-アルキルを表す;

R^{D6}、R^{D7}、R^{D8}、R^{D9}、R^{D10}は、互いに独立して、ハロゲン、とりわけ、F;ヒドロキシ;-OHおよび/またはハロゲンで任意に置換されていてもよいC₁~4-アルキル、とりわけ、メチル、ヒドロキシメチル、2-フルオロエチル;-O-C₁~4-アルキル、とりわけ、メトキシ、エトキシ;Hetar^{Y1}、-CH₂-Hetar^{Y1}、Cyc^{Y1}、Hetcyc^{Y1}、-CH₂-Hetcyc^{Y1}を表す;

および/または、その炭素環もしくはヘテロ環の同じ環原子へ付着されているR^{D6}、R^{D7}、R^{D8}、R^{D9}、R^{D10}のうち2つは、二価C₂~6-アルキレンラジカルを形成しており、ここで任意に、そのアルキレンラジカルの非隣接の1つまたは2つの炭素単位は、互いに独立して、O、NH、N-C₁~4-アルキルによって置き換えられていてもよく、およびここでそのアルキレンラジカルは任意に、OH、C₁~4-アルキル、または-O-C₁~4-アルキル、とりわけ、-(CH₂)₃-、-CH₂-CH(OC₂H₅)-CH₂-、-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-で置換されていてもよい;

および/または、R^{D6}、R^{D7}、R^{D8}、R^{D9}、R^{D10}(これらは、その炭素環もしくはヘテロ環の異なる2つの環原子へ付着されている)のうち2つは、二価C₁~6-アルキレンラジカルを形成しており、ここで任意に、そのアルキレンラジカルの非隣接の1つまたは2つの炭素単位は、互いに独立して、O、NH、N-C₁~4-アルキル、とりわけ、-CH₂-、-(CH₂)₃-、-O-(CH₂)₂-、-O-(CH₂)₃-によって置き換えられていてもよい;

R^{Ea}、R^{Eb}は、互いに独立して、H、C₁~4-アルキル、-C(=O)-C₁~4-アルキル、-C(=O)-OC₁~4-アルキルを表す;

R^{Ec}は、HまたはC₁~4-アルキルを表す;

R^{F1}、R^{F2}、R^{F3}は、互いに独立して、直鎖または分枝のC₁~6-アルキル(そのC₁~6-アルキルは、非置換であっても、または-CN、OH、-O-C₁~4-アルキルで単置換されていても、または1個、2個、もしくは3個のハロゲンで置換されていてもよい);直鎖または分枝のC₁~4-アルコキシ(そのC₁~4-アルコキシは、非置換であっても、または1個、2個、もしくは3個のハロゲンで置換されていてもよい);直鎖または分枝の-S-C₁~4-アルキル(その-S-C₁~4-アルキルは、非置換であっても、または1個、2個、もしくは3個のハロゲンで置換されていてもよい);ハロゲン、OH、および/またはC₁~4-アルキルで任意に置換されていてもよい、C₃~7-シクロアルキル;F、Cl、Br、-CN、-S(=O)-C₁~3-アルキル、S(=O)₂-C₁~3-アルキル、-NH₂、-NH(C₁~3-アルキル)-N(C₁~3-アルキル)₂、-OH;とりわけ、メチル、ヒドロキシメチル、メトキシメチル、F、シクロプロピル、シクロブチルを表す;好ましくは、R^{F1}、R^{F2}、およびR^{F3}の1つのみが存在し、かつメチルまたはFを表す;

および/または、R^{F1}、R^{F2}、R^{F3}(これらは、そのアリールまたはヘテロアリールの異なる2つの環原子へ付着されている)のうち2つは、二価C₁~6-アルキレンラジカルを形成しており、ここで任意に、そのアルキレンラジカルの非隣接の1つまたは2つの炭素単位は、互いに独立して、O、NH、N-C₁~4-アルキル、とりわけ、-(CH₂)₄-、-CH₂-O-(CH₂)₂-によって置き換えられていてもよい;

R^{G1}、R^{G2}は、互いに独立して、ハロゲン;ヒドロキシ;非置換または置換のC₁~6-脂肪

10

20

30

40

50

族、とりわけ、OHで任意に置換されていてもよい $C_1\sim 4$ -アルキル; $C_1\sim 6$ -脂肪族オキシ、とりわけ、 $-O-C_1\sim 4$ -アルキル; $-C(=O)-O-C_1\sim 4$ -アルキル;Hetar^{Y2}; $-CH_2$ -Hetar^{Y2}; Hetcyc^{Y2}を表す;とりわけ、 R^{G1} および R^{G2} の1つのみが存在し、かつヒドロキシを表す;

および/または、 R^{G1} および R^{G2} (これらは、その炭素環もしくはヘテロ環の同じ環原子へ付着されている)は、二価 $C_2\sim 6$ -アルキレンラジカルを形成しており、ここで任意に、そのアルキレンラジカルの非隣接の1つまたは2つの炭素単位は、互いに独立して、O、NH、N- $C_1\sim 4$ -アルキルによって置き換えられていてもよく、およびここでそのアルキレンラジカルは任意に、OH、 $C_1\sim 4$ -アルキル、または $-O-C_1\sim 4$ -アルキル、とりわけ、 $-(CH_2)_2-O-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-$ で置換されていてもよい;

および/または、 R^{G1} および R^{G2} (これらは、その炭素環もしくはヘテロ環の異なる2個の環原子へ付着されている)は、二価 $C_1\sim 6$ -アルキレンラジカルを形成しており、ここで任意に、そのアルキレンラジカルの非隣接の1つまたは2つの炭素単位は、互いに独立して、O、NH、N- $C_1\sim 4$ -アルキル、とりわけ、 $-CH_2-$ によって置き換えられていてもよい;

ならびに、残りのラジカルおよび残基は、上の式Iについて、または本明細書の上もしくは下に記載のさらなる具体的な態様のいずれかについて、定義されているとおりである。

【0032】

PE5bの具体的な態様PE5baにおいて、本発明の化合物は、式Iで表される三環式のヘテロ環、またはそのいずれかのN-オキシド、溶媒和物、互変異性体、もしくは立体異性体、および/または上記各々のいずれかの薬学的に許容し得る塩、ならびにあらゆる比率におけるそれらの混合物であるが、式中

R^{2b} および R^{2c} の一方がHを表すのに対し、 R^{2b} および R^{2c} の他方は、Cyc^{2b}、Hetcyc^{2b}、または直鎖もしくは分枝の $C_1\sim 8$ -アルキルを表すが、これは非置換であっても、あるいは R^{E1} 、 R^{E2} 、 R^{E3} 、 R^{E4} 、および/または R^{E5} (これらは同じであっても、もしくは異なってもよい)で置換されていてもよい;

Cyc^{2b}は、シクロプロピル、シクロブチル、または1-ヒドロキシメチル-シクロブチルである;

Hetcyc^{2b}は、テトラヒドロフラニルまたはヒドロキシテトラヒドロフラニルである;

R^{E1} 、 R^{E2} 、 R^{E3} 、 R^{E4} 、および/または R^{E5} は、互いに独立して、F; $-NR^{Ea}R^{Eb}$ 、 OR^{Ec} 、 Ar^E 、Hetar^E、Cyc^E、Hetcyc^Eを表す;

Ar^E は、非置換であっても、あるいは置換基 R^{F1} 、 R^{F2} 、および/または R^{F3} (これらは同じであっても、もしくは異なってもよい)で置換されていてもよいフェニルである;

Hetar^Eは、イミダゾリル、1H-イミダゾール-1-イル、1H-イミダゾール-2-イル(これら各々は、非置換であるか、または $C_1\sim 4$ -アルキルで単置換されている);ピリジル、ピリド-2-イル、ピリド-3-イル、ピリド-4-イル(これら各々は、非置換であっても、または-Fで単置換されていてもよい);ピリミジニル、ピリミジン-2-イル、ピリミジン-3-イル、ピラジン-4-イル-イル;ピラジニル、ピラジン-2-イル;ピリダジニル、ピリダジン-3-イル;フラニル、ピロリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル;オキサジアゾリル、トリアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリルからなる群から選択される;

Cyc^Eは、シクロプロピルまたはシクロブチルである;

Hetcyc^Eは、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロフラン-2-イル、テトラヒドロフラン-3-イル(これら各々は、非置換であっても、または-OHで単置換されていてもよい);ピロリンジニル、ピロリンジン-1-イル、ピロリンジン-2-イル、ピロリンジン-3-イル(これら各々は、非置換であっても、または-OHで単置換されていてもよい);ピペリジニル、ピペリジン-1-イル、ピペリジン-2-イル、ピペリジン-3-イル、ピペリジン-4-イル(これら各々は、非置換であっても、または-OHで置換されていてもよい);モルホリニル、モルホリン-1-イル、モルホリン-2-イル(これら各々は、非置換であっても、またはメチルで単置換されていてもよい);1,4-ジオキサニル;ジヒドロピラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロピラン-3-イルからなる群から選択される;

R^{Ea} 、 R^{Eb} は両方ともHを表すか、または一方がHを表し、かつ他方が $-C(=O)-$ メチルもしくは $C(=O)-O-tert.-$ ブチルを表す;

R^{Ec} は、Hまたはメチルを表す;

R^{F1} 、 R^{F2} 、 R^{F3} は、互いに独立して、メチル、ヒドロキシメチル、メトキシメチル、F、シクロプロピル、シクロブチルを表す;とりわけ、 R^{F1} 、 R^{F2} 、および R^{F3} の1つのみが存在し、かつメチルまたはFを表す;

ならびに、残りのラジカルおよび残基は、上の式Iについて、または本明細書の上もしくは下に記載のさらなる具体的な態様のいずれかについて、定義されているとおりである。

【0033】

PE5のもう1つの具体的な態様PE5baaにおいて(これはまた、PE5bまたはPE5baの具体的な態様でもある)、本発明の化合物は、式Iで表される三環式のヘテロ環、またはそのいずれかのN-オキシド、溶媒和物、互変異性体、もしくは立体異性体、および/または上記各々のいずれかの薬学的に許容し得る塩、ならびにあらゆる比率におけるそれらの混合物であるが、式中

R^2 は、 $-C(=O)-NR^{2b}R^{2c}$ を表す;

R^{2b} および R^{2c} の一方がHを表すのに対し、 R^{2b} および R^{2c} の他方は、メチル;エチル;2-ヒドロキシエチル;1-ヒドロキシプロパン-2-イル($-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2\text{OH}$)、とりわけ、(2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル、(2S)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル;2-ヒドロキシプロパニル(2-ヒドロキシプロピル; $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)-\text{OH}$)、とりわけ、(2S)-2-ヒドロキシプロパニル、(2R)-2-ヒドロキシプロパニル;1-ヒドロキシ-4-メトキシブタン-2-イル($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$);1-ヒドロキシブタン-2-イル($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})-\text{CH}_2\text{CH}_3$)、とりわけ、(2R)-1-ヒドロキシブタン-2-イル、(2R)-1-ヒドロキシブタン-2-イル;1-(ヒドロキシメチル)シクロプロピル;2,3-ジヒドロキシプロパニル($-\text{CH}_2-\text{C}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$);ピリジニルメチル、とりわけ、ピリジン-2-イルメチル、ピリジン-3-イルメチル、ピリジン-4-イルメチル;2-ヒドロキシ-1-ピリジニルエチル、とりわけ、2-ヒドロキシ-1-(ピリジン-2-イル)エチル、とくに、(1R)-2-ヒドロキシ-1-(ピリジン-2-イル)エチル、(1S)-2-ヒドロキシ-1-(ピリジン-2-イル)エチル;2-ヒドロキシ-1-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)エチルを表す。

【0034】

PE5の別の具体的な態様PE5cにおいて、本発明の化合物は、式Iで表される三環式のヘテロ環、またはそのいずれかのN-オキシド、溶媒和物、互変異性体、もしくは立体異性体、および/または上記各々のいずれかの薬学的に許容し得る塩、ならびにあらゆる比率におけるそれらの混合物であるが、式中

R^2 は、 $-C(=O)-NR^{2b}R^{2c}$ を表す;

R^{2b} および R^{2c} の一方は、任意にOHもしくはハロゲンで置換されていてもよい、直鎖または分枝のアルキル $C_{1\sim 10}$ -アルキルを表すのに対し、 R^{2b} および R^{2c} の他方は、 Cyc^{2b} 、 HetCyc^{2b} 、直鎖または分岐の $C_{1\sim 10}$ -アルキル(これは、非置換であっても、あるいは R^{E1} 、 R^{E2} 、 R^{E3} 、 R^{E4} 、および/または R^{E5} (これらは同じであっても、もしくは異なってもよい)で置換されていてもよい)を表し、ここでその $C_{1\sim 10}$ -アルキルにおいて、1個または2個の非隣接かつ非末端のメチレン部分は、互いに独立して、 $-O-$ および/または $-S-$ および/または $-NH-$ および/または $-N(C_{1\sim 4}\text{-アルキル})-$ によって置き換えられていてもよい;

Cyc^{2b} は、環炭素原子を3個、4個、5個、6個、または7個もつ、飽和の単環式の炭素環であり、ここでその炭素環は、非置換であっても、あるいは互いに独立して、 R^{D6} 、 R^{D7} 、 R^{D8} 、 R^{D9} 、および/または R^{D10} で置換されていてもよく、ここでその炭素環は任意に、 Ar^Z または Hetar^Z と、隣接する2個の環原子を介して縮合していてもよく、ならびにここでその縮合された炭素環は任意に、互いに独立して、 R^{C1} 、 R^{C2} 、および/または R^{C3} でさらに置換されていてもよい;

HetCyc^{2b} は、環原子5個または6個もつ、飽和の単環式のヘテロ環であり、ここで該環原子の1個または2個は、N、O、および/またはSから選択されるヘテロ原子(単数もし

くは複数)であって、かつ残りが炭素原子であり、ここでそのヘテロ環は、非置換であっても、あるいは互いに独立して、 R^{D6} 、 R^{D7} 、 R^{D8} 、 R^{D9} 、および/または R^{D10} で置換されていてもよく、ここでそのヘテロ環は任意に、 Ar^Z または $Hetar^Z$ と縮合していてもよく、ならびにここでその縮合ヘテロ環は任意に、互いに独立して、 R^{C1} 、 R^{C2} 、および/または R^{C3} でさらに置換されていてもよい;

R^{E1} 、 R^{E2} 、 R^{E3} 、 R^{E4} 、および/または R^{E5} は、互いに独立して、ハロゲン、とりわけF; $-NR^{Ea}R^{Eb}$ 、 OR^{Ec} 、 Ar^E 、 $Hetar^E$ 、 Cyc^E 、 $Hetcyc^E$ を表す;

Ar^E は、環炭素原子を6個もしくは10個もつ、単-または二環式のアリール(ここでそのアリールは、非置換であっても、あるいは置換基 R^{F1} 、 R^{F2} 、および/または R^{F3} (これらは同じであっても、もしくは異なっている)で置換されていてもよい);とりわけ、フェニルまたはナフタレニルである;

10

Ar^Z は、ベンゾである;

$Hetar^E$ は、環原子を5個もしくは6個もつ単環式ヘテロアリール、または環原子を9個もしくは10個もつ二環式ヘテロアリール(ここで該環原子の1個、2個、3個、または4個は、N、O、および/またはSから選択されるヘテロ原子(単数もしくは複数)であって、かつ残りが炭素原子であり、ここでそのヘテロアリールは、非置換であっても、あるいは置換基 R^{F1} 、 R^{F2} 、および/または R^{F3} (これらは同じであっても、もしくは異なっている)で置換されていてもよい);とりわけ、イミダゾリル、1H-イミダゾール-1-イル、1H-イミダゾール-2-イル(これらの各々は、非置換であるか、または $C_1\sim 4$ -アルキルで単置換されている);ピリジリル、ピリド-2-イル、ピリド-3-イル、ピリド-4-イル(これらの各々は、非置換であっても、または-Fで単置換されていてもよい);ピリミジニル、ピリミジン-2-イル、ピリミジン-3-イル、ピリミジン-4-イル;ピラジニル、ピラジン-2-イル;ピリダジニル、ピリダジン-3-イル;フラニル、ピロリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル;オキサジアゾリル、トリアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリルである;

20

$Hetar^{Y1}$ は、5員または6員の単環式ヘテロアリール(ここで1個、2個、3個、4個の環原子は、N、O、および/またはSから選択されるヘテロ原子であって、かつ残りが炭素原子であり、ここでそのヘテロアリールは、非置換であっても、またはF、 $C_1\sim 4$ -アルキル(任意にOHで置換されていてもよい)で置換されていてもよい);とりわけ、ピロリル、チオフェニル、ピラゾリル、メチルピラゾリル、イミダゾリル、メチルイミダゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、メチルオキサジアゾリル、ピリジニル、フルオロピリジニル、メチルピリジニル、ピリミジニル、メチルピリミジニルである;

30

$Hetar^{Y2}$ は、5員または6員の単環式ヘテロアリール(ここで1個、2個、3個、4個の環原子は、N、O、および/またはSから選択されるヘテロ原子であって、かつ残りが炭素原子であり、ここでそのヘテロアリールは、非置換であっても、またはハロゲン、 $C_1\sim 4$ -アルキル(任意にOHで置換されていてもよい)で置換されていてもよい);とりわけ、ピロリル、フラニル、チオフェニル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、オキサゾリル、ヒドロキシメチルオキサゾリル、ピリミジニルである;

$Hetar^Z$ は、ピロール、N-メチル-ピロール、ピラゾール、イミダゾール、トリアゾールである;

40

Cyc^E は、環炭素原子を3個、4個、5個、6個、7個、もしくは8個もつ、飽和または部分的に不飽和の、単-あるいは二環式の炭素環(ここでその炭素環は、非置換であっても、あるいは R^{G1} および/または R^{G2} (これらは同じであっても、もしくは異なっている)で置換されていてもよい);とりわけ、環炭素原子を3個、4個、5個、または6個もつ、飽和の単環式の炭素環(ここでその炭素環は、非置換であっても、あるいは R^{G1} および/または R^{G2} (これらは同じであっても、もしくは異なっている)で置換されていてもよい)である;

Cyc^{Y1} は、環炭素原子を3個、4個、5個、6個、もしくは7個もつ、飽和または部分的に不飽和の、単環式の炭素環(ここでその炭素環は、非置換であっても、またはハロゲン、OH、 $C_1\sim 4$ -アルキルで置換されていてもよい)、とりわけ、シクロプロピル、シクロ

50

ヘキセニルである;

Hetcyc^Eは、環原子を4個、5個、もしくは6個もつ、飽和または部分的に不飽和の、単環式のヘテロ環(ここで該環原子の1個または2個は、N、O、および/またはSから選択されるヘテロ原子(単数もしくは複数)であって、かつ残りが炭素原子であり、ここでそのヘテロ環は、非置換であっても、あるいはR^{G1}および/またはR^{G2}(これらは同じであっても、もしくは異なってもよい)で置換されていてもよい);とりわけ、環原子を5個または6個もつ、飽和の単環式のヘテロ環(ここで該環原子の1個または2個は、Nおよび/またはOから選択されるヘテロ原子(単数または複数)であって、かつ残りが炭素原子であり、ここでそのヘテロ環は、非置換であっても、あるいはR^{G1}および/またはR^{G2}で置換されていてもよい);好ましくは、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロフラン-2-イル、テトラヒドロフラン-3-イル(これらの各々は、非置換であっても、または-OHで単置換されていてもよい);ピロリンジニル、ピロリンジン-1-イル、ピロリンジン-2-イル、ピロリンジン-3-イル(これらの各々は、非置換であっても、または-OHで単置換されていてもよい);ピペリジニル、ピペリジン-1-イル、ピペリジン-2-イル、ピペリジン-3-イル、ピペリジン-4-イル(これらの各々は、非置換であっても、または-OHで単置換されていてもよい);モルホリニル、モルホリン-1-イル、モルホリン-2-イル(これらの各々は、非置換であっても、またはメチルで単置換されていてもよい);1,4-ジオキサニル;ジヒドロピラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロピラン-3-イルである;

10

Hetcyc^{Y1}は、環原子を5個もしくは6個もつ、飽和または部分的に不飽和の、単環式のヘテロ環(ここで該環原子の1個または2個が、N、O、および/またはSから選択されるヘテロ原子であって、かつ残りが炭素原子である);とりわけ、テトラヒドロフラニルである;

20

Hetcyc^{Y2}は、環原子を5個もしくは6個もつ、飽和または部分的に不飽和の、単環式のヘテロ環(ここで該環原子の1個または2個は、N、O、および/またはSから選択されるヘテロ原子であり、かつ残りが炭素原子である);とりわけ、テトラヒドロフラニル、モルホリニル、テトラヒドロピラニルである;

R^{C1}、R^{C2}、R^{C3}は、互いに独立して、C₁~4-アルキルを表す;

R^{D6}、R^{D7}、R^{D8}、R^{D9}、R^{D10}は、互いに独立して、ハロゲン、とりわけ、F;ヒドロキシ;-OHおよび/またはハロゲンで任意に置換されていてもよいC₁~4-アルキル、とりわけ、メチル、ヒドロキシメチル、2-フルオロエチル;-O-C₁~4-アルキル、とりわけ、メトキシ、エトキシ;Hetar^{Y1}、-CH₂-Hetar^{Y1}、Cyc^{Y1}、Hetcyc^{Y1}、-CH₂-Hetcyc^{Y1}を表す;

30

および/または、その炭素環もしくはヘテロ環の同じ環原子へ付着されているR^{D6}、R^{D7}、R^{D8}、R^{D9}、R^{D10}のうち2つは、二価C₂~6-アルキレンラジカルを形成しており、ここで任意に、そのアルキレンラジカルの非隣接の1つまたは2つの炭素単位は、互いに独立して、O、NH、N-C₁~4-アルキルによって置き換えられていてもよく、およびここでそのアルキレンラジカルは任意に、OH、C₁~4-アルキル、または-O-C₁~4-アルキル、とりわけ、-(CH₂)₃-, -CH₂-CH(OC₂H₅)-CH₂-, -(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-で置換されていてもよい;

および/または、R^{D6}、R^{D7}、R^{D8}、R^{D9}、R^{D10}(これらは、その炭素環もしくはヘテロ環の異なる2個の環原子へ付着されている)のうち2つは、二価C₁~6-アルキレンラジカルを形成しており、ここで任意に、そのアルキレンラジカルの非隣接の1つまたは2つの炭素単位は、互いに独立して、O、NH、N-C₁~4-アルキル、とりわけ、-CH₂-, -(CH₂)₃-, -O-(CH₂)₂-, -O-(CH₂)₃-によって置き換えられていてもよい;

40

R^{Ea}、R^{Eb}は、互いに独立して、H、C₁~4-アルキル、-C(=O)-C₁~4-アルキル、-C(=O)-OC₁~4-アルキルを表す;

R^{Ec}は、HまたはC₁~4-アルキルを表す;

R^{F1}、R^{F2}、R^{F3}は、互いに独立して、直鎖または分枝のC₁~6-アルキル(そのC₁~6-アルキルは、非置換であっても、または-CN、OH、-O-C₁~4-アルキルで単置換されていても、または1個、2個、もしくは3個のハロゲンで置換されていてもよい);直鎖または

50

分枝の $C_1\sim 4$ -アルコキシ(その $C_1\sim 4$ -アルコキシは、非置換であっても、または1個、2個、もしくは3個のハロゲンで置換されていてもよい);直鎖または分枝の $-S-C_1\sim 4$ -アルキル(その $-S-C_1\sim 4$ -アルキルは、非置換であっても、または1個、2個、もしくは3個のハロゲンで置換されていてもよい);ハロゲン、OH、および/または $C_1\sim 4$ -アルキルで任意に置換されていてもよい、 $C_3\sim 7$ -シクロアルキル; F 、 Cl 、 Br 、 $-CN$ 、 $-S(=O)-C_1\sim 3$ -アルキル、 $S(=O)_2-C_1\sim 3$ -アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1\sim 3$ -アルキル)- $N(C_1\sim 3$ -アルキル) $_2$ 、 $-OH$;とりわけ、メチル、ヒドロキシメチル、メトキシメチル、 F 、シクロプロピル、シクロブチルを表す;好ましくは、 R^{F1} 、 R^{F2} 、および R^{F3} の1つのみが存在し、かつメチルまたは F を表す;

および/または、 R^{F1} 、 R^{F2} 、 R^{F3} (これらは、そのアリアルまたはヘテロアリアルの変化する2つの環原子へ付着されている)のうち2つは、二価 $C_1\sim 6$ -アルキレンラジカルを形成しており、ここで任意に、そのアルキレンラジカルの変換接の1つまたは2つの炭素単位は、互いに独立して、 O 、 NH 、 $N-C_1\sim 4$ -アルキル、とりわけ、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-CH_2-O-(CH_2)_2-$ によって置き換えられていてもよい;

R^{G1} 、 R^{G2} は、互いに独立して、ハロゲン;ヒドロキシ;非置換または置換の $C_1\sim 6$ -脂肪族、とりわけ、 OH で任意に置換されていてもよい $C_1\sim 4$ -アルキル; $C_1\sim 6$ -脂肪族オキシ、とりわけ、 $-O-C_1\sim 4$ -アルキル; $-C(=O)-O-C_1\sim 4$ -アルキル; $Hetar^{Y2}$; $-CH_2-Hetar^{Y2}$; $Hetcyc^{Y2}$ を表す;とりわけ、 R^{G1} および R^{G2} の1つのみが存在し、かつヒドロキシを表す;

および/または、 R^{G1} および R^{G2} (これらは、その炭素環もしくはヘテロ環の同じ環原子へ付着されている)は、二価 $C_2\sim 6$ -アルキレンラジカルを形成しており、ここで任意に、そのアルキレンラジカルの変換接の1つまたは2つの炭素単位は、互いに独立して、 O 、 NH 、 $N-C_1\sim 4$ -アルキルによって置き換えられていてもよく、およびここでそのアルキレンラジカルは任意に、 OH 、 $C_1\sim 4$ -アルキル、または $-O-C_1\sim 4$ -アルキル、とりわけ、 $-(CH_2)_2-O-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-$ で置換されていてもよい;

および/または、 R^{G1} および R^{G2} (これらは、その炭素環もしくはヘテロ環の異なる2つの環原子へ付着されている)は、二価 $C_1\sim 6$ -アルキレンラジカルを形成しており、ここで任意に、そのアルキレンラジカルの変換接の1つまたは2つの炭素単位は、互いに独立して、 O 、 NH 、 $N-C_1\sim 4$ -アルキル、とりわけ、 $-CH_2-$ によって置き換えられていてもよい;

ならびに、残りのラジカルおよび残基は、上の式Iについて、または本明細書の上もしくは下に記載のさらなる具体的な態様のいずれかについて、定義されているとおりである。

【0035】

PE5cの具体的な態様PE5caにおいて、本発明の化合物は、式Iで表される三環式のヘテロ環、またはそのいずれかの N -オキシド、溶媒和物、互変異性体、もしくは立体異性体、および/または上記各々のいずれかの薬学的に許容し得る塩、ならびにあらゆる比率におけるそれらの混合物であるが、式中

R^{2b} および R^{2c} の一方が、メチル、エチル、または2-ヒドロキシエチルを表すのに対し、 R^{2b} および R^{2c} の他方は、 Cyc^{2b} 、 $Hetcyc^{2b}$ 、または直鎖もしくは分枝の $C_1\sim 8$ -アルキルを表すが、これは非置換であっても、あるいは R^{E1} 、 R^{E2} 、 R^{E3} 、 R^{E4} 、および/または R^{E5} (これらは同じであっても、もしくは異なってもよい)で置換されていてもよい;

Cyc^{2b} は、シクロプロピル、シクロブチル、または1-ヒドロキシメチル-シクロブチルである;

$Hetcyc^{2b}$ は、テトラヒドロフランまたはヒドロキシテトラヒドロフランである; R^{E1} 、 R^{E2} 、 R^{E3} 、 R^{E4} 、および/または R^{E5} は、互いに独立して、 F ; $-NR^{Ea}R^{Eb}$ 、 OR^{Ec} 、 Ar^E 、 $Hetar^E$ 、 Cyc^E 、 $Hetcyc^E$ を表す;

Ar^E は、非置換であっても、あるいは置換基 R^{F1} 、 R^{F2} 、および/または R^{F3} (これらは同じであっても、もしくは異なってもよい)で置換されていてもよいフェニルである;

$Hetar^E$ は、イミダゾリル、1H-イミダゾール-1-イル、1H-イミダゾール-2-イル(こ

れら各々は、非置換であるか、または $C_1\sim 4$ -アルキルで単置換されている);ピリジル、ピリド-2-イル、ピリド-3-イル、ピリド-4-イル(これら各々は、非置換であっても、または-Fで単置換されていてもよい);ピリミジニル、ピリミジン-2-イル、ピリミジン-3-イル、ピラジン-4-イル-イル;ピラジニル、ピラジン-2-イル;ピリダジニル、ピリダジン-3-イル;フラニル、ピロリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル;オキサジアゾリル、トリアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリルからなる群から選択される;

Cyc^E は、シクロプロピルまたはシクロブチルである;

Hetcyc^Eは、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロフラン-2-イル、テトラヒドロフラン-3-イル(これら各々は、非置換であっても、または-OHで単置換されていてもよい);ピロリンジニル、ピロリンジン-1-イル、ピロリンジン-2-イル、ピロリンジン-3-イル(これら各々は、非置換であっても、または-OHで単置換されていてもよい);ピペリジニル、ピペリジン-1-イル、ピペリジン-2-イル、ピペリジン-3-イル、ピペリジン-4-イル(これら各々は、非置換であっても、または-OHで置換されていてもよい);モルホリニル、モルホリン-1-イル、モルホリン-2-イル(これら各々は、非置換であっても、またはメチルで単置換されていてもよい);1,4-ジオキサニル;ジヒドロピラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロピラン-3-イルからなる群から選択される;

R^{Ea} 、 R^{Eb} は両方ともHを表すか、または一方がHを表し、かつ他方が-C(=O)-メチルもしくはC(=O)-O-tert.-ブチルを表す;

R^{Ec} は、Hまたはメチルを表す;

R^{F1} 、 R^{F2} 、 R^{F3} は、互いに独立して、メチル、ヒドロキシメチル、メトキシメチル、F、シクロプロピル、シクロブチルを表す;とりわけ、 R^{F1} 、 R^{F2} 、および R^{F3} の1つのみが存在し、かつメチルまたはFを表す;

ならびに、残りのラジカルおよび残基は、上の式Iについて、または本明細書の上もしくは下に記載のさらなる具体的な態様のいずれかについて、定義されているとおりである。

【0036】

PE5の別の具体的な態様PE5dにおいて、本発明の化合物は、式Iで表される三環式のヘテロ環、またはそのいずれかのN-オキシド、溶媒和物、互変異性体、もしくは立体異性体、および/または上記各々のいずれかの薬学的に許容し得る塩、ならびにあらゆる比率におけるそれらの混合物であるが、式中

R^2 は、-C(=O)-NR^{2b}R^{2c}を表す;

R^{2b} および R^{2c} は、これらが付着されている窒素原子と一緒に、飽和または部分的に不飽和のヘテロ環を形成しており、前記環は任意に、互いに独立して、 R^{Y1} 、 R^{Y2} 、 R^{Y3} 、 R^{Y4} 、および/または R^{Y5} で置換されている;ここでそのヘテロ環は任意に、Hetar^Zと縮合していてもよい;およびここでそのヘテロ環は、次:アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリンからなる群から選択される;

R^{Y1} 、 R^{Y2} 、 R^{Y3} 、 R^{Y4} 、 R^{Y5} は、互いに独立して、ハロゲン、とりわけ、F;-NH₂、-N(H)-C₁~4-アルキル、-N(H)-C(=O)-O-C₁~4-アルキル、-N(C₁~4-アルキル)₂;-OH;任意に-OHで置換されているC₁~4-アルキル、-O-C₁~4-アルキル、-O-C₃~7-シクロアルキル、-O-CH₂-C₃~7-シクロアルキル、とりわけ、メチル、-CH₂OH、-(CH₂)₂OH、-(CH₂)₃OH、-CH₂OCH₃、-(CH₂)₂OCH₃、シクロプロピルメトキシ;-O-C₁~4-アルキル、とりわけ、メトキシ;Hetar^{Y2};-CH₂-Hetar^{Y2};Hetcyc^{Y2}を表す;

および/または、そのヘテロ環の同じ環原子へ付着されている R^{Y1} 、 R^{Y2} 、 R^{Y3} 、 R^{Y4} 、 R^{Y5} のうち2つは、二価C₂~6-アルキレンラジカル(ここで任意に、そのアルキレンラジカルの非隣接の1つまたは2つの炭素単位は、互いに独立して、O、NH、N-C₁~4-アルキルによって置き換えられていてもよい)、とりわけ、-(CH₂)₄-、-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-、-(CH₂)₂-O-(CH₂)₃-を形成している;

および/または、そのヘテロ環の異なる2個の環原子へ付着されている R^{Y1} 、 R^{Y2} 、 R^{Y3} 、 R^{Y4} 、 R^{Y5} のうち2つは、二価C₁~6-アルキレンラジカル(ここで任意に、そのアルキレンラジカルの非隣接の1つまたは2つの炭素単位は、互いに独立して、O、NH、N-C₁~4-アルキルによって置き換えられていてもよい)、とりわけ、-(CH₂)₄-を形成してい

10

20

30

40

50

る;

Hetar^{Y2}は、5員または6員の単環式のヘテロアリアル(ここで1個、2個、3個、4個の環原子は、N、O、および/またはSから選択されるヘテロ原子であって、かつ残りが炭素原子であり、ここでそのヘテロアリアルは、非置換であっても、またはハロゲン、C₁~4-アルキル(任意にOHで置換されていてもよい)で置換されていてもよい);とりわけ、ピロリル、フラニル、チオフェニル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、オキサゾリル、ヒドロキシメチルオキサゾリル、ピリミジニルである;

Hetar^Zは、ピロール、N-メチル-ピロール、ピラゾール、イミダゾール、トリアゾールである;

Hetcyc^{Y2}は、環原子を5個もしくは6個もつ、飽和または部分的に不飽和の、単環式のヘテロ環(ここで該環原子の1個または2個は、N、O、および/またはSから選択されるヘテロ原子であり、かつ残りが炭素原子である);とりわけ、テトラヒドロフラニル、モルホリニル、テトラヒドロピラニルである;

ならびに、残りのラジカルおよび残基は、上の式Iについて、または本明細書の上もしくは下に記載のさらなる具体的な態様のいずれかについて、定義されているとおりである。

【0037】

PE5dの具体的な態様PE5daにおいて、本発明の化合物は、式Iで表される三環式のヘテロ環、またはそのいずれかのN-オキシド、溶媒和物、互変異性体、もしくは立体異性体、および/または上記各々のいずれかの薬学的に許容し得る塩、ならびにあらゆる比率におけるそれらの混合物であるが、式中

R^{2b}およびR^{2c}は、それらが結合している窒素原子と一緒に、ピロリジニル環またはペリジニル環を形成しているが、それら各々は、非置換であるか、あるいは-OHで単置換されているか、あるいは互いに独立して、C₁~4-アルキルおよび/または-OHで二置換されている;

ならびに、残りのラジカルおよび残基は、上の式Iについて、または本明細書の上もしくは下に記載のさらなる具体的な態様のいずれかについて、定義されているとおりである。

【0038】

PE5daの具体的な態様PE5daaにおいて、本発明の化合物は、式Iで表される三環式のヘテロ環、またはそのいずれかのN-オキシド、溶媒和物、互変異性体、もしくは立体異性体、および/または上記各々のいずれかの薬学的に許容し得る塩、ならびにあらゆる比率におけるそれらの混合物であるが、式中

R^{2b}およびR^{2c}は、それらが付着されている窒素原子と一緒に、ピロリジン-3-オール環、とりわけ、(3S)-ピロリジン-3-オール環を形成している。

【0039】

本発明の別の具体的な態様PE6において、本発明の化合物は、式Iで表される三環式のヘテロ環、またはそのいずれかのN-オキシド、溶媒和物、互変異性体、もしくは立体異性体、および/または上記各々のいずれかの薬学的に許容し得る塩、ならびにあらゆる比率におけるそれらの混合物であるが、式中

R²は、-(CH₂)_x-NR^{2d}-C(=O)-R^{2e}、-S-R^{2f}、-S(=O)-R^{2f}、-S(=O)₂-R^{2g}、-S(=O)₂-NR^{2h}R²ⁱ、-S(=O)₂-OH、-S(=O)(=NR^{2j})-OH、-S(=O)(=NR^{2j})-R^{2g}、-S(=O)(=NR^{2k})-NR^{2l}R^{2m}、-(CH₂)_z-NR^{2d}-S(=O)₂-R^{2g}、-N=S(=O)-R^{2s}R^{2t}、-C(=O)-N=S(=O)-R^{2s}R^{2t}、-C(=O)-N=S(=N-R^{2u})-R^{2s}R^{2t};とりわけ、-(CH₂)_x-NR^{2d}-C(=O)-R^{2e}、-S(=O)-R^{2f}、-S(=O)₂-R^{2g}、-S(=O)₂-NR^{2h}R²ⁱ、-S(=O)(=NR^{2j})-R^{2g}、-S(=O)(=NR^{2k})-NR^{2l}R^{2m}、-(CH₂)_z-NR^{2d}-S(=O)₂-R^{2g}、-N=S(=O)-R^{2s}R^{2t}、-C(=O)-N=S(=O)-R^{2s}R^{2t}、-C(=O)-N=S(=N-R^{2u})-R^{2s}R^{2t};好ましくは、-NH-C(=O)-CH₃、-S(=O)-CH₃、-S(=O)₂-CH₃、-S(=O)₂-NH₂、-S(=O)₂-NHCH₃、-S(=O)(=NH)-CH₃、S(=O)(=NH)-N(CH₃)₂、-NH-S(=O)₂-CH₃、-NH-S(=O)₂-CH=CH₂、-CH₂-NH-S(=O)₂-CH=CH₂、-N=S(=O)(CH₃)₂、C(=O)-N=S(=O)(CH₃)₂を表す;

R^{2e}は、H、任意に-OHで置換されているC₁~6-アルキル、または単環式の5員もしくは6員のヘテロアリアル;C₃~7-シクロアルキル、単環式の5員もしくは6員のヘテロアリ

ール;とりわけ、H、メチル、ヒドロキシメチル、メチルピリジン-2-イル、メチルピリジン-3-イル、メチルピリジン-4-イル、シクロプロピル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イルを表す;

R^{2f} 、 R^{2g} は、互いに独立して、非置換または置換の $C_1\sim 8$ -脂肪族;とりわけ、互いに独立して、 $C_1\sim 4$ -アルキルまたは $C_2\sim 4$ -アルケニル;好ましくは、互いに独立して、メチルまたは $-CH=CH_2$ を表す;

R^{2h} 、 R^{2i} は、互いに独立して、H、非置換または置換の $C_1\sim 8$ -脂肪族、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリールを表す;あるいは、これらが付着されている窒素原子と一緒に、非置換もしくは置換の、飽和の、部分的に不飽和の、または芳香族の、環原子を3個、4個、5個、6個、7個もつヘテロ環を形成しており、ここで該環原子の1個は該窒素原子であって、さらなる環原子はないか、またはさらなる環原子の1つがN、O、もしくはSから選択されるヘテロ原子でありかつ残りが炭素原子である;とりわけ、互いに独立して、Hまたは $C_1\sim 4$ -アルキルを表す;

R^{2d} 、 R^{2j} 、 R^{2k} は、互いに独立して、H、非置換または置換の $C_1\sim 8$ -脂肪族;とりわけHを表す;

R^{2l} 、 R^{2m} は、互いに独立して、H、非置換または置換の $C_1\sim 8$ -脂肪族を表す;あるいは、これらが付着されている窒素原子と一緒に、非置換もしくは置換の、飽和の、部分的に不飽和の、または芳香族の、環原子を3個、4個、5個、6個、7個もつヘテロ環を形成しており、ここで該環原子の1個は該窒素原子であって、さらなる環原子はないか、またはさらなる環原子の1つがN、O、もしくはSから選択されるヘテロ原子でありかつ残りが炭素原子である;とりわけ、 $C_1\sim 4$ -アルキル;好ましくは、メチルを表す;

R^{2s} 、 R^{2t} は、互いに独立して、 $C_1\sim 6$ -アルキル(これは任意に、 $-OH$ 、 $O-C_1\sim 4$ -アルキル、 NH_2 、 $NHC_1\sim 4$ -アルキル、 $N(C_1\sim 4$ -アルキル) $_2$ 、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニルで置換されていてもよい);とりわけ、メチル、エチル、2-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル、2-アミノエチル、3-(N,N-ジメチルアミノ)プロピルを表す;あるいは一緒に、二価 $C_3\sim 4$ -アルキレンラジカル(これは任意に、 $-NH_2$ 、 $-CN$ で置換されていてもよい)または二価 $C_2\sim 5$ -アルキレンラジカル(ここで任意に該 $C_2\sim 5$ -アルキレンラジカル炭素単位の1つが、O、NH、もしくはN- $C_1\sim 4$ -アルキルによって置き換えられていてもよい);とりわけ、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-CH_2-C(NH_2)H-CH_2-$ 、 $-CH_2-C(CN)H-CH_2-$ 、 $-CH_2-C(CH_2-NH-CH_2)-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_4-$ を形成している;

R^{2u} は、水素または $C_1\sim 4$ -アルキルを表す;

xは、0または1を表す;

zは、0または1を表す;

ならびに、残りのラジカルおよび残基は、上の式Iについて、または本明細書の上もしくは下に記載のさらなる具体的な態様のいずれかについて、定義されているとおりである。

【0040】

PE6の具体的な態様PE6aにおいて、本発明の化合物は、式Iで表される三環式のヘテロ環、またはそのいずれかのN-オキシド、溶媒和物、互変異性体、もしくは立体異性体、および/または上記各々のいずれかの薬学的に許容し得る塩、ならびにあらゆる比率におけるそれらの混合物であるが、式中

R^2 は、 $-C(=O)-N=S(=O)(CH_3)_2$ を表す;

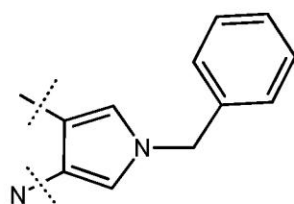
ならびに、残りのラジカルおよび残基は、上の式Iについて、または本明細書の上もしくは下に記載のさらなる具体的な態様のいずれかについて、定義されているとおりである。

【0041】

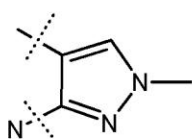
本発明の別の具体的な態様PE7において、本発明の化合物は、式Iで表される三環式のヘテロ環、またはそのいずれかのN-オキシド、溶媒和物、互変異性体、もしくは立体異性体、および/または上記各々のいずれかの薬学的に許容し得る塩、ならびにあらゆる比率におけるそれらの混合物であるが、式中

環Aは、以下の環部分:

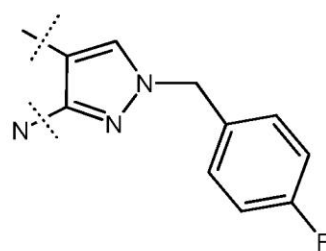
【化 10】



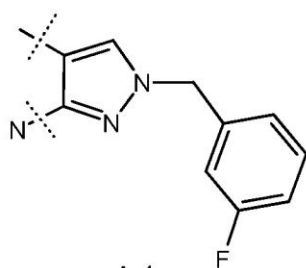
A-1a



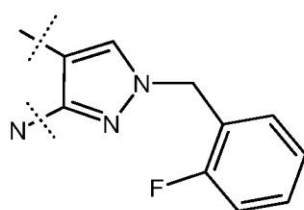
A-4a



A-4b



A-4c



A-4d

10

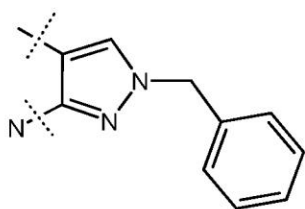
20

30

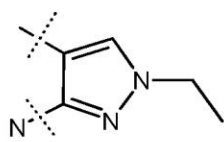
40

50

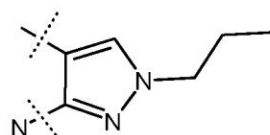
【化 1 1】



A-4e

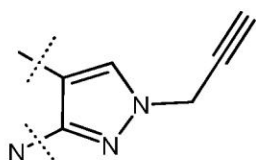


A-4f

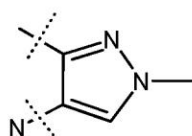


A-4g

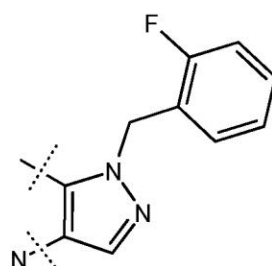
10



A-4h

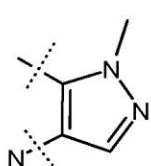


A-5a

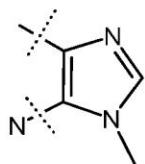


A-7a

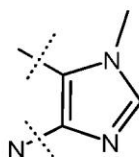
20



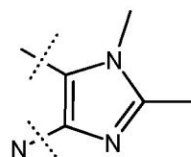
A-7b



A-8a

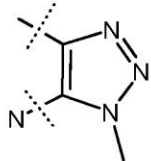


A-9a

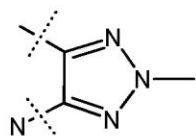


A-9b

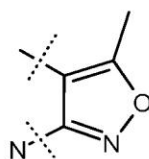
30



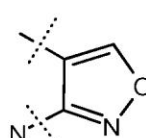
A-10a



A-12a



A-13a

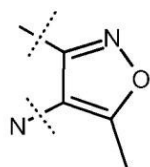


A-13b

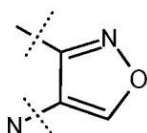
40

50

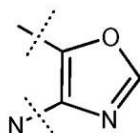
【化 1 2】



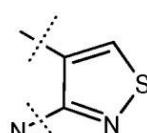
A-15a



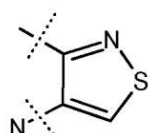
A-15b



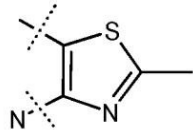
A-17a



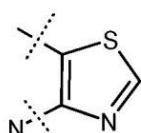
A-19a



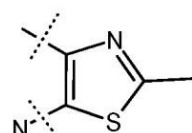
A-21a



A-23a



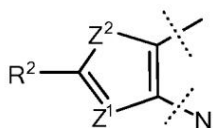
A-23b



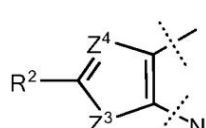
A-24a

からなる群から選択される5員ヘテロ芳香環を表す；
環Bは、以下の環部分：

【化 1 3】



BA



BB

からなる群から選択される5員ヘテロ芳香環を表す；

Z^1 は、CHまたはNである；かつ

Z^2 は、Sである；

あるいは

Z^3 は、Sである；かつ

Z^4 は、CHまたはNである；

R^1 は、フェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、4-クロロフェニル、4-メチルフェニル、4-エチルフェニル、4-ジフルオロメチルフェニル、3-トリフルオロメチルフェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、4-(1,1-ジフルオロエチル)フェニル、4-(2,2,2-トリフルオロエチル)フェニル、4-(1-トリフルオロメチルシクロプロピル)-フェン-1-イル、4-シクロペンチルフェニル、4-エトキシフェニル、4-ジフルオロメトキシフェニル、4-トリフルオロメトキシフェニル、3-(トリフルオロメチル)スルファニルフェニル、4-(トリフルオロメチル)スルファニルフェニル、3-トリフルオロメチル-4-メチルフェニル、2-フルオロ-4-トリフルオロメチルフェニル、2-フルオロ-4-トリフルオロメトキシフェニル、3-フルオロ-4-(n-プロピル)フェニル、2,3-ジメチル-4-メトキシフェニル、6-フルオロナфта-2-イル；5-トリフルオロメチルフラン-2-イル；5-トリフルオロメチルチオフェン-2-イル、2-トリフルオロメチル-1,3-チアゾール-4-イル、3-フルオロピリジン-2-イル、6-メチルピリジン-3-イル、6-メトキシピリジン-3-イル、3-エチルピリジン-2-イル、6-エチルピリジン-3-イル、4-ジフルオロメチルピリジン-2-イル、4-トリフルオロメチルピリジン-2-イル、4-ジフルオロメトキシピリジン-2-イル、4-トリフルオロメトキシピリジン-2-イル、4-シアノピリジン-2-イル、5-トリフルオ

ロメチルピリジン-2-イル、6-トリフルオロメチルピリジン-2-イル、6-トリフルオロメチルピリジン-3-イル(2-トリフルオロメチルピリジン-5-イル)、6-トリフルオロメトキシピリジン-3-イル(2-トリフルオロメトキシピリジン-5-イル)、5-シアノピリジン-2-イル、5-シアノメチルピリジン-2-イル、5-メタンスルホニルピリジン-2-イル、6-メトキシピリジン-2-イル、4-メチルピリミジン-2-イル、4-エチルピリミジン-2-イル、4-メチルスルファニルピリミジン-2-イル、5-シクロプロピルピリミジン-2-イル、5-エチルピリミジン-2-イル、5-ジフルオロメチルピリミジン-2-イル、5-トリフルオロメチルピリミジン-2-イル、5-シアノピリミジン-2-イル、5-シアノ-3-フルオロピリジン-2-イル、5-シアノ-6-メチルピリジン-2-イル、3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル、5-オキソ-5H,6H,7H-シクロペンタ[b]ピリジン-2-イル、5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル、5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル、5H,6H,7H-シクロペンタ[b]ピリジン-2-イル、キノリン-2-イル、イソキノリン-3-イル、6-メチルキノリン-2-イル、8-メトキシキノリン-4-イル、フロ[3,2-b]ピリジン-5-イル、キナゾリン-2-イル、6-フルオロキナゾリン-2-イル、1,5-ナフチリジン-2-イル;3-メチルシクロブチル、シクロペンチル、3-メチルシクロペンチル、3,3-ジメチルシクロペンチル、3-トリフルオロメチル-ビスシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル、シクロヘキシル、4-メチルシクロヘキシル、4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル、4,4-ジフルオロシクロヘキシル、シクロヘキサ-1-エニル、2-オキソシクロヘプチル、6,6-ジフルオロスピロ[3.3]ヘプタn-2-イル、1H-インデン-2-イル;4-ベンゼンスルホニル(フェニルスルホニル)、3-メチルフェニルスルホニル、ベンジル、2-エトキシフェニルメチル、3-クロロフェニルメチル、3-フルオロフェニルメチル、4-クロロフェニルメチル、3-(ピロリジン-1-イル)フェニルメチル、3-メチルフェニルメチル、4-メチルフェニルメチル、3-エチルフェニルメチル、3-(プロパン-2-イル)フェニルメチル、3-tert-ブチルフェニルメチル、3-(ジフルオロメトキシ)フェニルメチル、2-(ジフルオロメチル)フェニルメチル、3-(ジフルオロメチル)フェニルメチル、3-(トリフルオロメチル)フェニルメチル、4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル、2-(プロパ-2-イン-1-イルオキシ)フェニルメチル、3-(1,3-チアゾール-2-イル)フェニルメチル、3-(トリフルオロメチル)スルファニルフェニルメチル、3-メタンスルホニルフェニルメチル、3-(ジメチルアミノ)フェニルメチル、3-(ピロール-1-イル)フェニルメチル、2-メチル-3-メトキシフェニルメチル、3-トリフルオロメチル-5-メチルフェニルメチル、2-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニルメチル、3-トリフルオロメチル-4-フルオロフェニルメチル、2-フルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニルメチル、2-メトキシ-3-トリフルオロメトキシフェニルメチル、2-フルオロ-3-メトキシフェニルメチル、2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル、2-フルオロ-3-フルオロメトキシフェニルメチル、2-トリフルオロメトキシ-5-フルオロフェニルメチル、2-フルオロ-5-クロロ-フェニルメチル、3-フルオロ-5-メチルフェニル)メチル、3,5-ジフルオロフェニルメチル、5-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニルメチル、3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニルメチル、2-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニルメチル、ナフタリン-1-イルメチル、5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-1-イルメチル、2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-イルメチル、3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-8-イルメチル、2-フェニルエチル、2-(2-メチルフェニル)エチル、2-(2-メトキシフェニル)エチル、2-(3-メトキシフェニル)エチル、2-(4-メトキシフェニル)エチル、2-(2-フルオロフェニル)-エチル、2-(3-フルオロフェニル)-エチル、2-(4-フルオロフェニル)-エチル、2-(2-クロロフェニル)-エチル、2-(4-クロロフェニル)-エチル、2-(4-ブromoフェニル)-エチル、2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル、2-(2,4-ジフルオロフェニル)エチル、2-(ジフルオロメトキシ)-5-フルオロフェニルメチル、2-フェニルプロピル、3-フェニルプロピル、3-メチル-3-フェニルブチル、2-(ベンジルオキシ)エチル;5-エチルフラン-2-イルメチル、5-(トリフルオロメチル)フラン-2-イルメチル、4-(プロパン-2-イル)-1,3-チアゾール-2-イルメチル、2-メチル-1,3-チアゾール-4-イルメチル、2-トリフルオロメチル-1,3-チアゾール-4-イルメチル、1-エチルピラゾール-5-イルメチル、1-(2-プロピル)ピラゾール-5-イルメチル、1-エチルイミダゾー

10

20

30

40

50

ル-5-イルメチル、1-エチルイミダゾール-2-イルメチル、1-プロピルイミダゾール-2-イルメチル、1-ベンジルイミダゾール-2-イルメチル、1-(2-メチルプロピル)-1H-イミダゾール-5-イルメチル、5-tert-ブチル-1,3-オキサゾール-2-イルメチル、3-フルオロピリジン-2-イルメチル、2-メチルピリジン-4-イルメチル、4-トリフルオロメチルピリジン-2-イルメチル、4-トリフルオロメチルピリジン-2-イルメチル、6-(フルオロメチル)ピリジン-2-イルメチル、6-トリフルオロメチルピリジン-2-イルメチル、2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イルメチル、4-メチルピリミジン-2-イルメチル、4-トリフルオロメチルピリジン-2-イルメチル、4-トリフルオロメチルピリジン-2-イルメチル、6-(フルオロメチル)ピリジン-2-イルメチル、6-トリフルオロメチルピリジン-2-イルメチル、2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イルメチル、4-メチルピリミジン-2-イルメチル、2-(チオフェン-3-イル)エチル、5-トリフルオロメチルチオフェン-2-イルメチル、1-メチル-1H-インドール-6-イルメチル、1-ベンゾフラン-3-イルメチル、1-ベンゾチオフェン-3-イルメチル、4H, 5H, 6H-ピロロ[1,2-b]ピラゾール-3-イルメチル、ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルメチル、ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イルメチル、イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イルメチル、6-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イルメチル、イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イルメチル、イミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イルメチル、イミダゾ[1,5-a]ピリジン-3-イルメチル、イミダゾ[1,5-a]ピリジン-5-イルメチル、ピラゾロ[1,5-c]ピリミジン-3-イルメチル、3-(フラン-2-イル)プロパ-2-エン-1-イル; 3-トリフルオロメチルシクロブチルメチル、3-フルオロ-3-フェニルシクロブチルメチル、シクロヘキシルメチル、4-メチルシクロヘキシルメチル、4-トリフルオロメチルシクロヘキシルメチル、4-メトキシシクロヘキシルメチル、4,4-ジメチルシクロヘキシルメチル、4,4-ジフルオロシクロヘキシルメチル、3-トリフルオロメチル-ビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-イルメチル、ビスクロ[2.2.1]ヘプタn-2-イルメチル、ビスクロ[2.2.2]オクタn-2-イルメチル、ビスクロ[2.2.1]ヘプタ-5-エン-2-イルメチル、6,6-ジメチルビスクロ[3.1.1]ヘプタ-2-エン-2-イルメチル; 3,3-ジメチルテトラヒドロフラン-2-イルメチル、1,1-ジオキソチアn-4-イルメチル、2-(チアn-4-イル)エチル; 2,2-ジメチル-4,4,4-トリフルオロペンチル、4,4,4-トリフルオロブチル、4,4,4-トリフルオロ-3-メチルブチル、4,4,4-トリフルオロ-3,3-ジメチルブチル、3,3,3-トリフルオロプロパ-1-イン-1-イルを表す; および

R^2 は、 $-C(=O)-OH$ 、 $-C(=O)-ONa$ 、 $-C(=O)-OCH_3$ 、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-NHCH_3$ 、 $-C(=O)-NHCH_2CH_3$ 、 $-C(=O)-NH(CH_2)_2CH_3$ 、 $-C(=O)-N(H)-シクロプロピル$ 、 $-C(=O)-N(H)-(1-ヒドロキシメチル)シクロブタン-1-イル$ 、 $-C(=O)-N(H)-CH_2CH_2-OH$ 、 $-C(=O)-N(H)-CH_2CH_2-OCH_3$ 、 $N(H)-CH_2CH(CF_3)-OH$ 、 $-C(=O)-N(H)-CH(CH_3)CH_2-OH$ 、 $-C(=O)-N(H)-CH_2CH(CH_3)-OH$ 、 $-C(=O)-N(H)-CH_2-C(H)(OH)-CH_3$ 、 $-C(=O)-N(H)-CH_2C(CH_3)_2OH$ 、 $-C(=O)-N(H)-C(H)(CH_3)-CH_2OH$ 、 $-C(=O)-N(H)-CH(CH_2CH_3)CH_2-OH$ 、 $-C(=O)-N(H)-CH(CH(CH_3)_2)CH_2-OH$ 、 $-C(=O)-N(H)-CH_2C(CH_3)_2OH$ 、 $-C(=O)-N(H)-CH(OH)CH_2-OH$ 、 $-C(=O)-N(H)-C(H)(CH_2CH_3)-CH_2OH$ 、 $-C(=O)-N(H)-C(H)(CH_2OH)-CH_2CH_2-O-CH_3$ 、 $-C(=O)-N(H)-C(CH_3)_2CH_2CH_2OH$ 、 $-C(=O)-N(H)-C(H)(CH_2OH)-フェニル$ 、 $-C(=O)-N(H)-CH(CH(CH_3)-OH)-フェニル$ 、 $-C(=O)-N(H)-C(CH_3)(CH_2OH)-フェニル$ 、 $-C(=O)-N(H)-C(H)(CH(OH)CH_3)-フェニル$ 、 $-C(=O)-N(H)-CH(CH_2CH_2OH)-1,3-チアゾール-5-イル$ 、 $-C(=O)-N(H)-CH_2-1H-1-メチルイミダゾール-2-イル$ 、 $-C(=O)-N(H)-(CH_2)_2-1H-イミダゾール-1-イル$ 、 $-C(=O)-N(H)-CH_2-ピリジン-2-イル$ 、 $-C(=O)-N(H)-CH_2-ピリジン-3-イル$ 、 $-C(=O)-N(H)-CH_2-ピリジン-4-イル$ 、 $-C(=O)-N(H)-C(H)(CH_2OH)-ピリジン-2-イル$ 、 $-C(=O)-N(H)-CH_2-1,3-ピリミジン-2-イル$ 、 $-C(=O)-N(H)-CH_2-1,3-ピリミジン-4-イル$ 、 $-C(=O)-N(H)-CH_2-ピリダジン-2-イル$ 、 $-C(=O)-NH-C(CH_2OH)-シクロブチル$ 、 $-C(=O)-N(H)-シクロプロピル$ 、 $-C(=O)-N(H)-(1-ヒドロキシメチル)シクロブタン-1-イル$ 、 $-C(=O)-NH-CH_2-アゼチジン-3-イル$ 、 $-C(=O)-N(H)-(4-ヒドロキシ-テトラヒドロフラン-3-イル)$ 、 $-(C=O)-NH-CH_2CH_2-モルホリン-4-イル$ 、 $-C(=O)-3-ヒドロキシ-ピロリジン-1-イル$ 、 $-C(=O)-3-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル$ 、 $-NH-C(=O)-CH=CH_2$ 、 $-NH-C(=O)-CF=CH_2$ 、 $-NH-C(=O)-CH_2Cl$ 、 $-NH-C(=O)-C\equiv CH$ 、 $-C$

10

20

30

40

50

$\text{H}_2\text{-NH-C(=O)-CH=CH}_2$ 、 $\text{-CH}_2\text{-NH-C(=O)-CH}_2\text{Cl}$ 、 $\text{-CH}_2\text{-NH-C(=O)-C}\equiv\text{CH}$ 、 -S(=O)-CH_3 、 $\text{-S(=O)}_2\text{-CH}_3$ 、 $\text{-S(=O)}_2\text{-OH}$ 、 $\text{-S(=O)}_2\text{-NH}_2$ 、 $\text{-S(=O)}_2\text{-NHCH}_3$ 、 $\text{-S(=O)(=NH)-N(CH}_3)_2$ 、 $\text{-S(=O)(=N-CH}_3\text{)-N(CH}_3)_2$ 、 $\text{-S(=O)(=N-CH}_3\text{)-OH}$ 、 -S(=O)(=NH)-CH_3 、 $\text{-C(=O)-N=S(=O)-(CH}_3)_2$ 、 $\text{-C(=O)-N=S(=O)-(CH}_3\text{)(CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH)}$ 、 -P(=O)(OH)_2 、 F 、 -CN を表す。

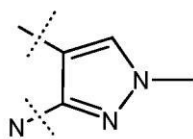
【0042】

PE7の具体的な態様PE7aにおいて、本発明の化合物は、式Iで表される三環式のヘテロ環、またはそのいずれかのN-オキシド、溶媒和物、互変異性体、もしくは立体異性体、および/または上記各々のいずれかの薬学的に許容し得る塩、ならびにあらゆる比率におけるそれらの混合物であるが、式中

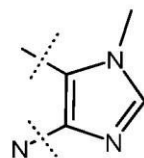
10

環Aは、

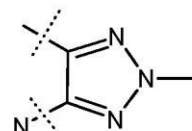
【化14】



A-4a

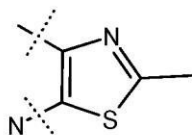


A-9a



A-12a

20



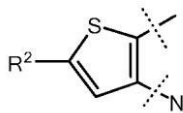
A-24a

を表す；

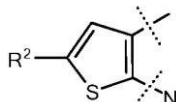
30

環Bは、

【化15】



BA-1



BB-1

または

40

のいずれかを表す；

R^1 は、4-トリフルオロメチルフェニル；4-ジフルオロメトキシフェニル；4-トリフルオロメトキシフェニル；3-(トリフルオロメチル)シクロブチルメチル；4,4,4-トリフルオロ-3,3-ジメチルブチルを表す；

R^2 は、 -C(=O)-OH 、 -C(=O)-ONa 、 -C(=O)-OCH_3 、 -C(=O)-NH_2 、 -C(=O)-NH-CH_3 、 $\text{-C(=O)-NHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{-C(=O)-NH(CH}_2)_2\text{CH}_3$ 、 $\text{-C(=O)-N(H)-シクロプロピル}$ 、 $\text{-C(=O)-N(H)-(1-ヒドロキシメチル)シクロブタン-1-イル}$ 、 $\text{-C(=O)-N(H)-CH}_2\text{CH}_2\text{-OH}$ 、 $\text{-C(=O)-N(H)-CH}_2\text{CH}_2\text{-OCH}_3$ 、 $\text{-C(=O)-N(H)-CH(CH}_3\text{)CH}_2\text{-OH}$ 、 $\text{-C(=O)-N(H)-CH}_2\text{CH(CH}_3\text{)-OH}$ 、 $\text{-C(=O)-N(H)-CH}_2\text{-C(H)(OH)-CH}_3$ 、 $\text{-C(=O)-N(H)-CH}_2\text{C(CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $\text{-C(=O)-N(H)-C(H)(CH}_3\text{)-CH}_2\text{OH}$ 、 $\text{-C(=O)-N(H)-CH(CH}_2\text{CH}_3\text{)CH}_2\text{-OH}$

50

、 $-C(=O)-N(H)-CH(CH(CH_3)_2)CH_2-OH$ 、 $-C(=O)-N(H)-CH_2C(CH_3)_2OH$ 、 $-C(=O)-N(H)-CH(OH)CH_2-OH$ 、 $-C(=O)-N(H)-C(H)(CH_2CH_3)-CH_2OH$ 、 $-C(=O)-N(H)-C(H)(CH_2OH)-CH_2CH_2-O-CH_3$ 、 $-C(=O)-N(H)-C(CH_3)_2CH_2CH_2OH$ 、 $-C(=O)-N(H)-C(H)(CH_2OH)$ -フェニル、 $-C(=O)-N(H)-CH(CH(CH_3)-OH)$ -フェニル、 $-C(=O)-N(H)-C(CH_3)(CH_2OH)$ -フェニル、 $-C(=O)-N(H)-C(H)(CH(OH)CH_3)$ -フェニル、 $-C(=O)-N(H)-CH(CH_2CH_2OH)$ -1,3-チアゾール-5-イル、 $-C(=O)-N(H)-CH_2$ -1H-1-メチルイミダゾール-2-イル、 $-C(=O)-N(H)-(CH_2)_2$ -1H-イミダゾール-1-イル、 $-C(=O)-N(H)-CH_2$ -ピリジン-2-イル、 $-C(=O)-N(H)-CH_2$ -ピリジン-3-イル、 $-C(=O)-N(H)-CH_2$ -ピリジン-4-イル、 $-C(=O)-N(H)-C(H)(CH_2OH)$ -ピリジン-2-イル、 $-C(=O)-N(H)-CH_2$ -1,3-ピリミジン-2-イル、 $-C(=O)-N(H)-CH_2$ -1,3-ピリミジン-4-イル、 $-C(=O)-N(H)-CH_2$ -ピリダジン-2-イル、 $-C(=O)-NH-C(CH_2OH)$ -シクロブチル、 $-C(=O)-N(H)$ -シクロプロピル、 $-C(=O)-N(H)-(1\text{-ヒドロキシメチル})$ シクロブタン-1-イル、 $-C(=O)-NH-CH_2$ -アゼチジン-3-イル、 $-C(=O)-N(H)-(4\text{-ヒドロキシ-テトラヒドロフラン-3-イル})$ 、 $-(C=O)-NH-CH_2CH_2$ -モルホリン-4-イル、 $-C(=O)-3\text{-ヒドロキシ-ピロリジン-1-イル}$ 、 $-C(=O)-3\text{-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル}$ 、 $-C(=O)-N=S(=O)-(CH_3)_2$ 、 $-C(=O)-N=S(=O)-(CH_3)(CH_2CH_2CH_2OH)$ を表す。

10

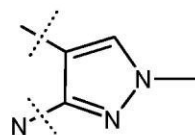
【0043】

PE7の具体的な態様PE7bにおいて(これはまた、PE7aの具体的な態様でもある)、本発明の化合物は、式Iで表される三環式のヘテロ環、またはそのいずれかのN-オキシド、溶媒和物、互変異性体、もしくは立体異性体、および/または上記各々のいずれかの薬学的に許容し得る塩、ならびにあらゆる比率におけるそれらの混合物であるが、式中

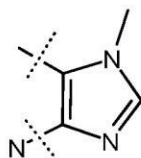
20

環Aは、

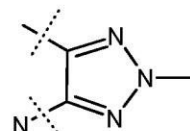
【化16】



A-4a

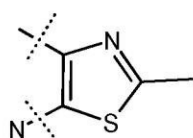


A-9a



A-12a

30



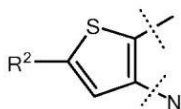
A-24a

を表す；

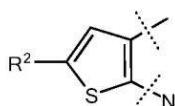
40

環Bは、

【化17】



BA-1



BB-1

または

50

のいずれかを表す；

R^1 は、4-トリフルオロメチルフェニルまたは4-トリフルオロメトキシフェニルである；
および

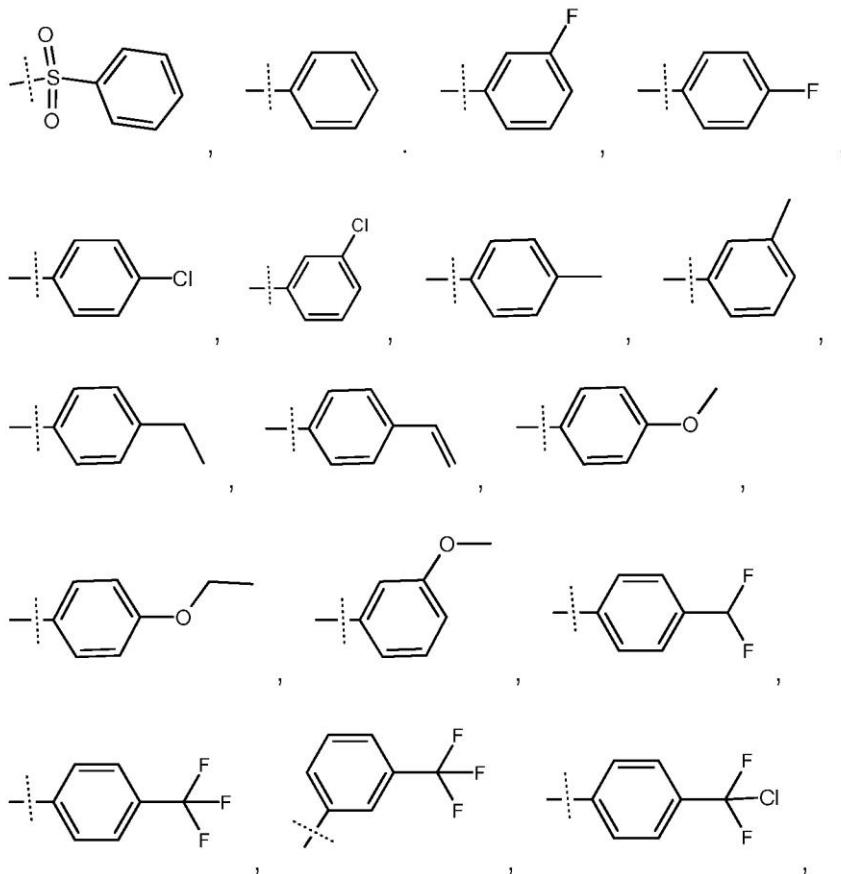
R^2 は、 $C(=O)-OH$ または $C(=O)-ONa$ である。

【0044】

本発明の別の具体的な態様PE8において、本発明の化合物は、式Iで表される三環式のヘテロ環、またはそのいずれかのN-オキシド、溶媒和物、互変異性体、もしくは立体異性体、および/または上記各々のいずれかの薬学的に許容し得る塩、ならびにあらゆる比率におけるそれらの混合物であるが、式中

R^1 は、

【化18】



10

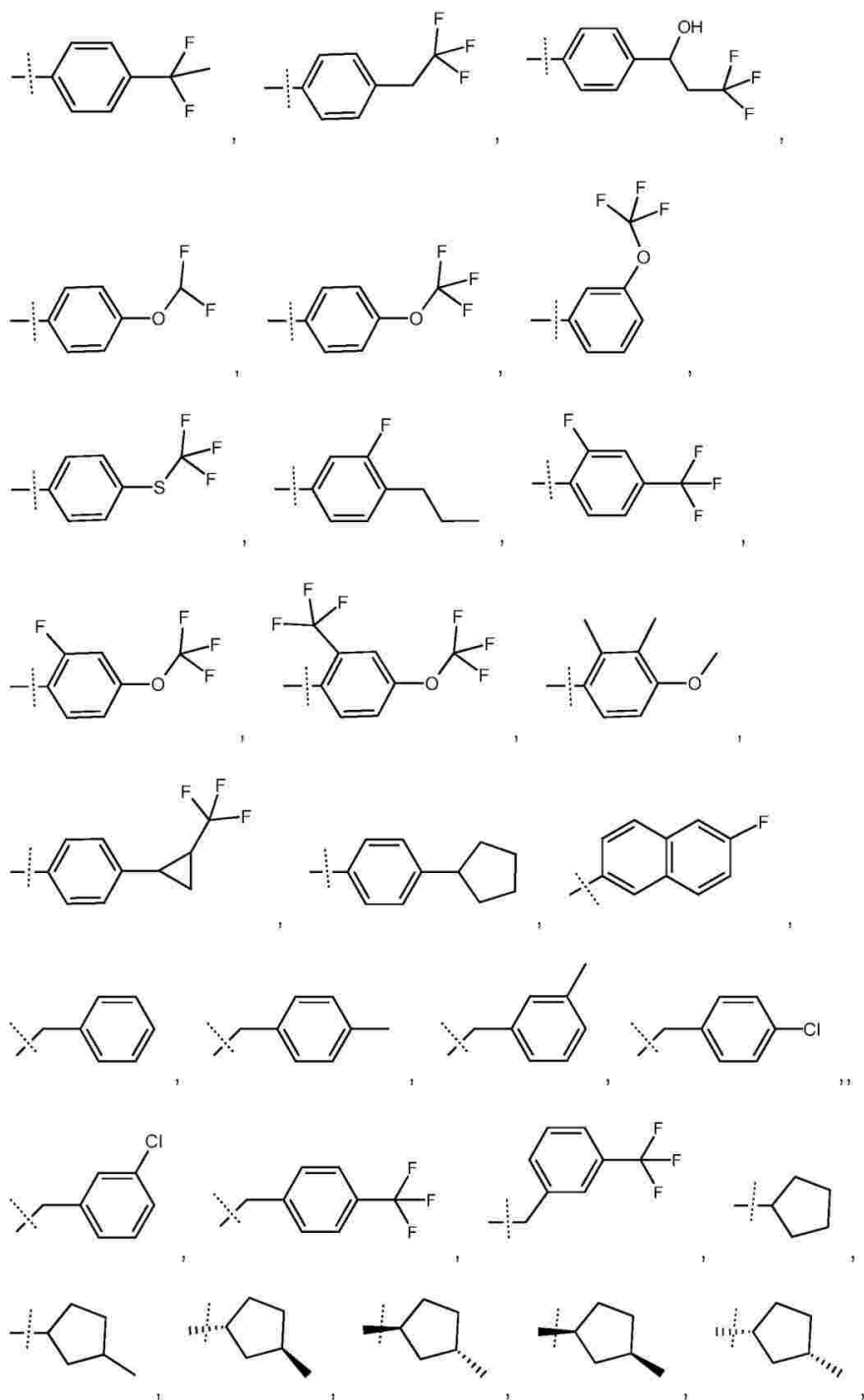
20

30

40

50

【化 19】



10

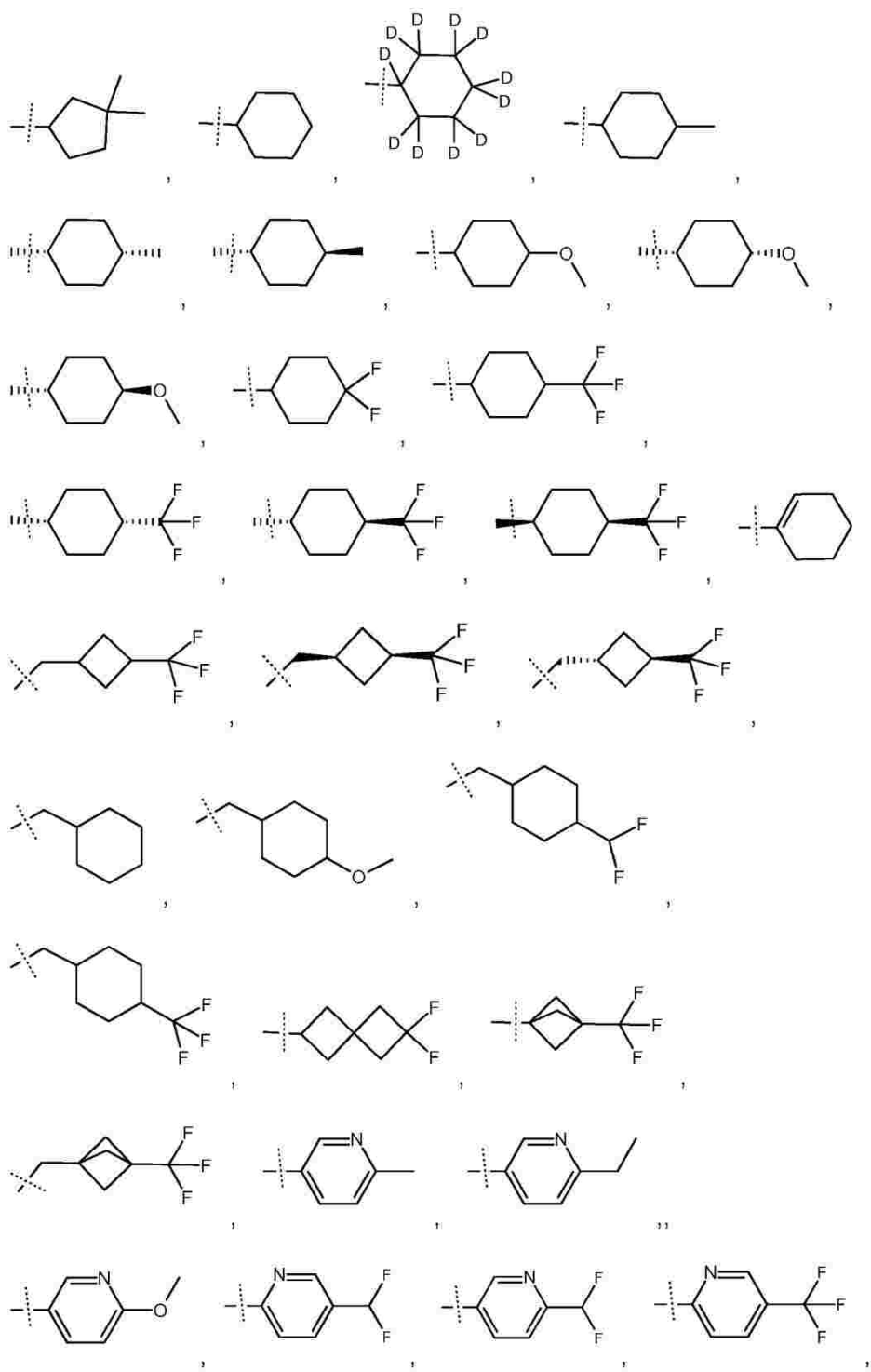
20

30

40

50

【化 2 0】



10

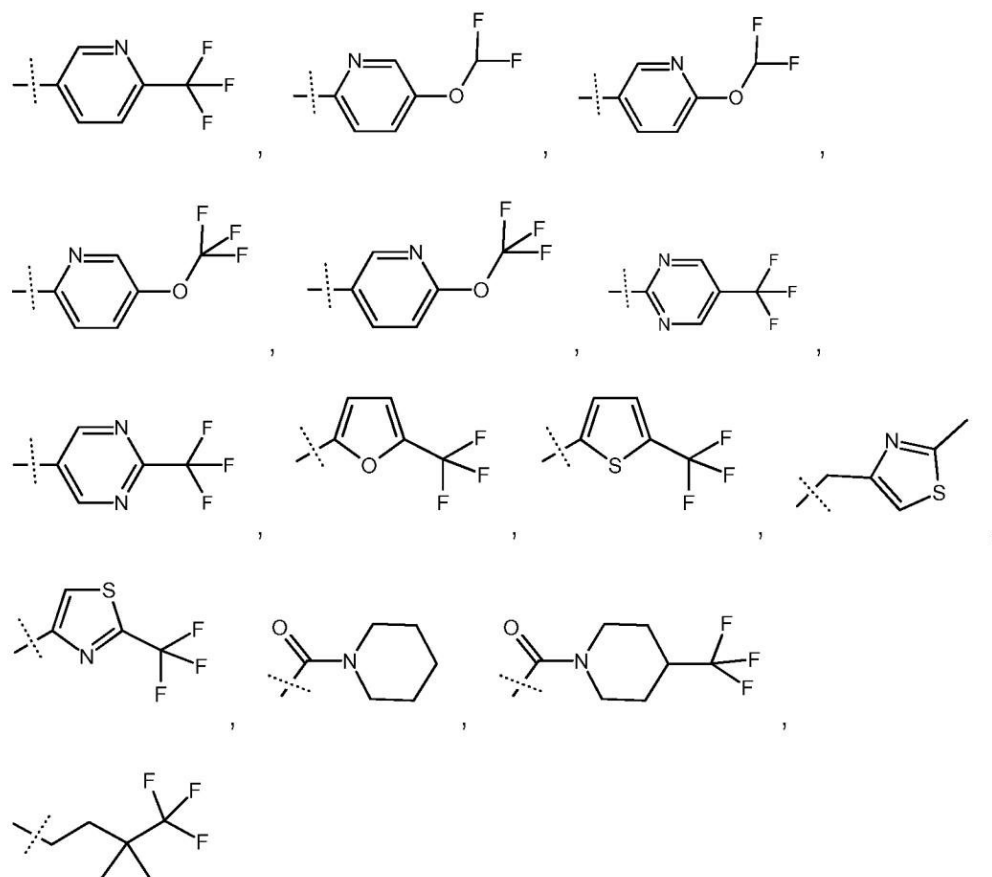
20

30

40

50

【化 2 1】



10

20

からなる群から選択される；

ならびに、残りのラジカルおよび残基は、上の式Iについて、または本明細書の上もしくは下に記載のさらなる具体的な態様のいずれかについて、定義されているとおりである。

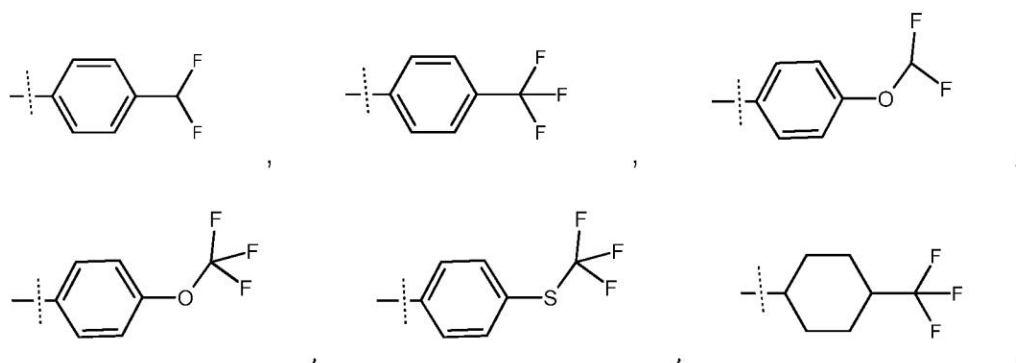
30

【0045】

PE8の具体的な態様PE8aにおいて、

R¹は、

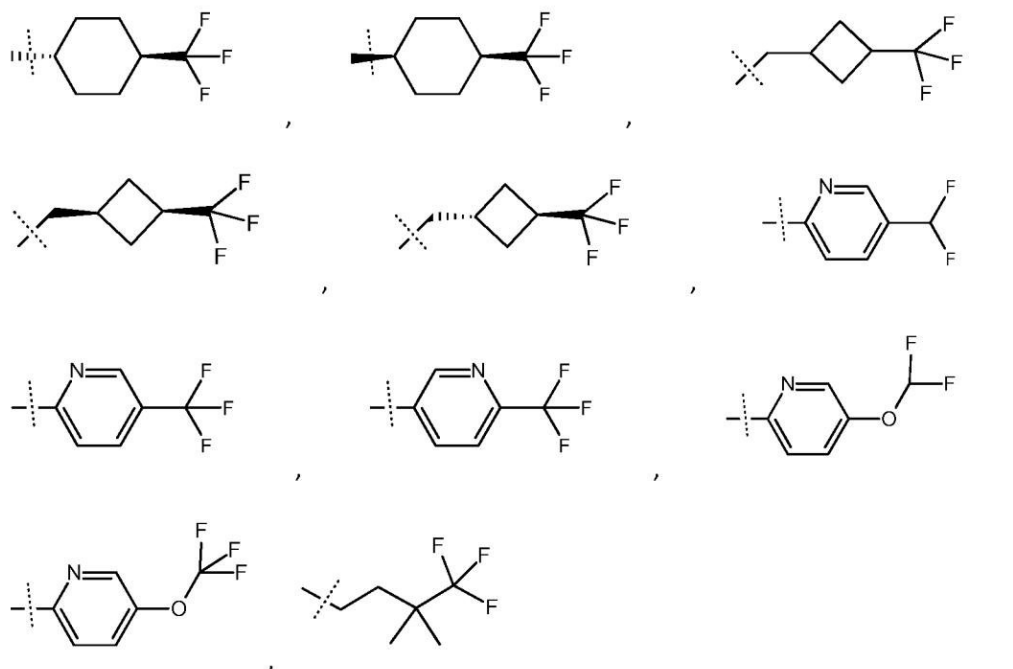
【化 2 2】



40

50

【化 2 3】



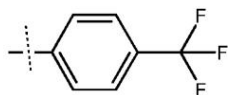
10

20

からなる群から選択される；

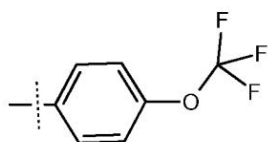
ならびに、残りのラジカルおよび残基は、上の式Iについて、または本明細書の上もしくは下に記載のさらなる具体的な態様のいずれかについて、定義されているとおりである。とくに、 R^1 は、

【化 2 4】



(具体的な態様PE8aa)または

【化 2 5】



(具体的な態様PE8ab)である。

【0046】

本発明のもう1つの具体的な態様PE9において、本発明の化合物は、式Iで表される三環式のヘテロ環、またはそのいずれかのN-オキシド、溶媒和物、互変異性体、もしくは立体異性体、および/または上記各々のいずれかの薬学的に許容し得る塩、ならびにあらゆる比率におけるそれらの混合物であるが、式中

R^2 は、

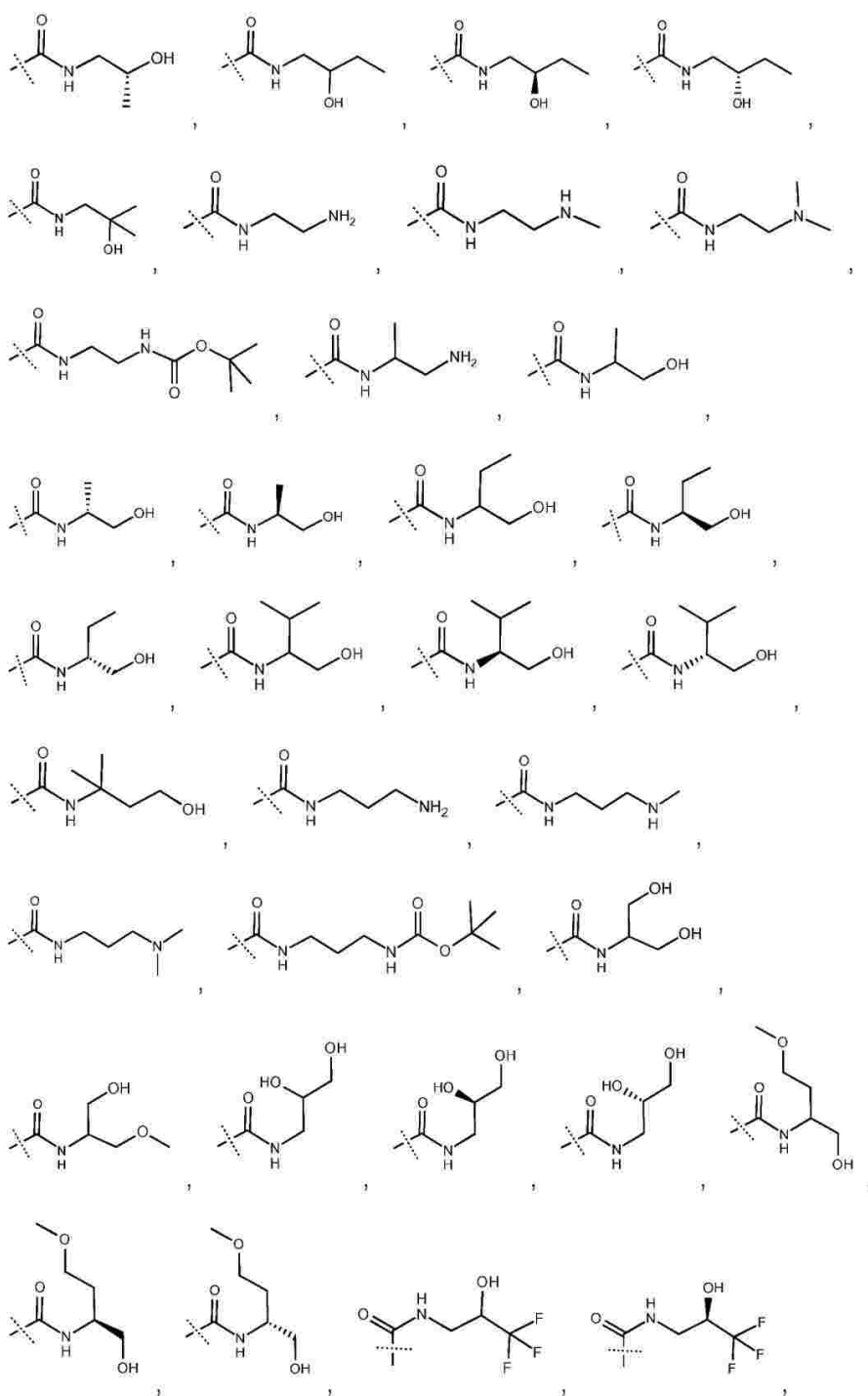
40

50

10



【化 2 7】



10

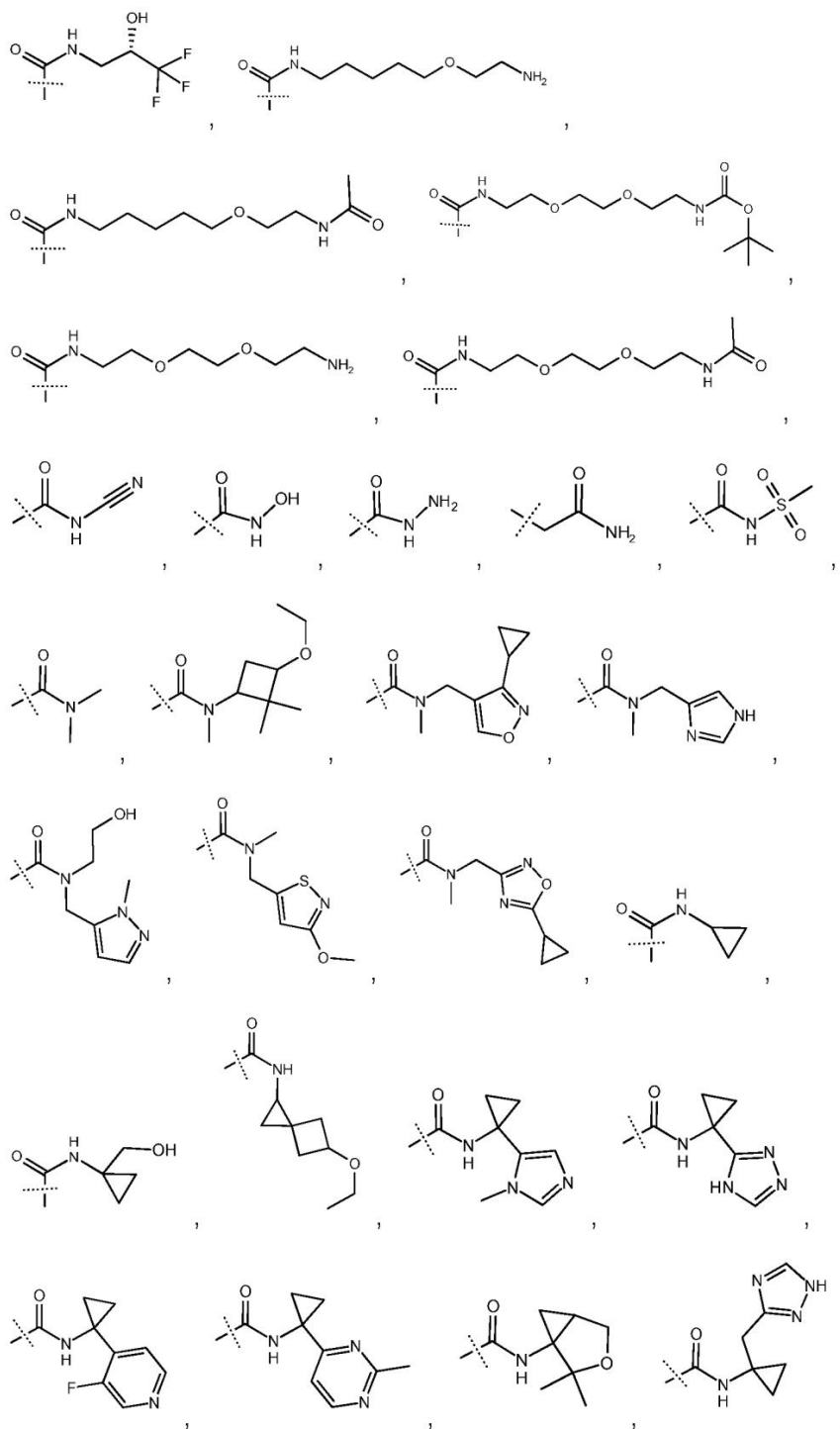
20

30

40

50

【化 2 8】



10

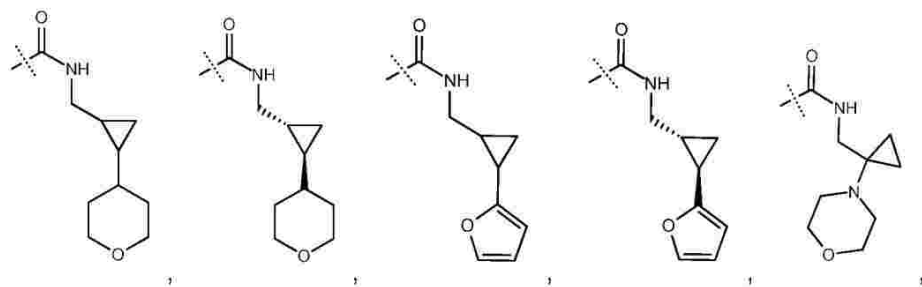
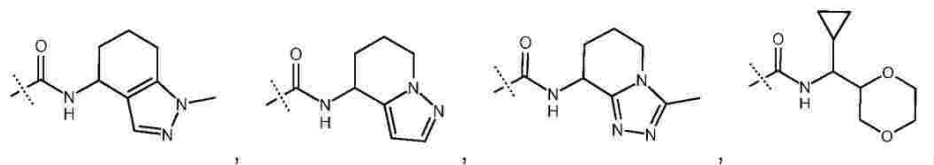
20

30

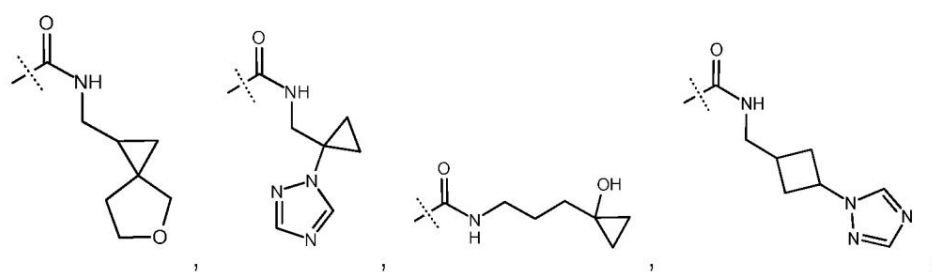
40

50

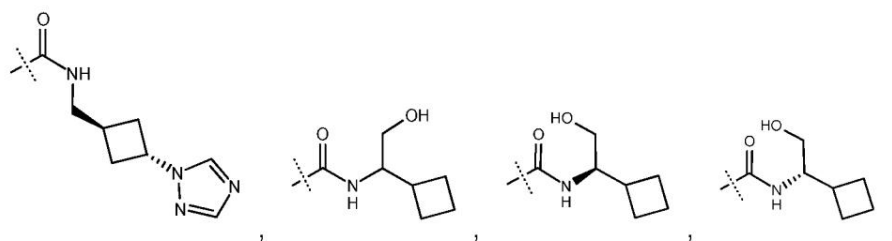
10



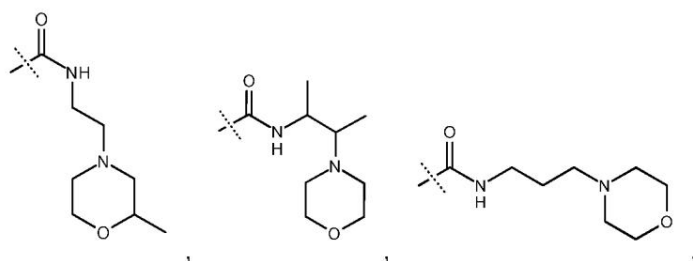
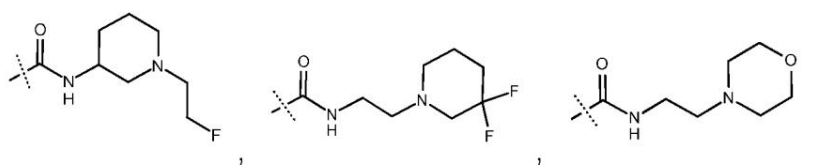
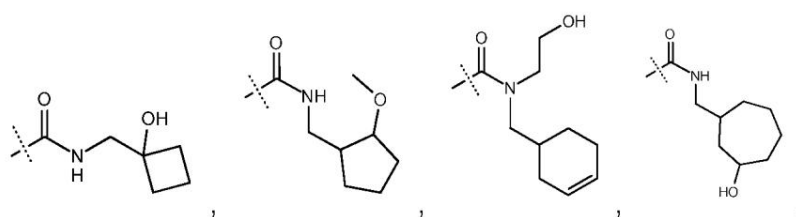
【化 30】



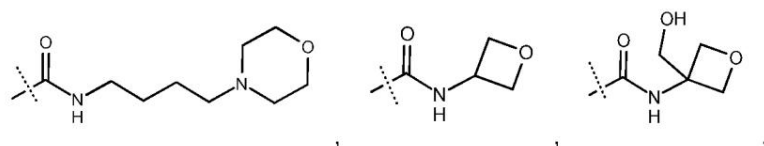
10



20



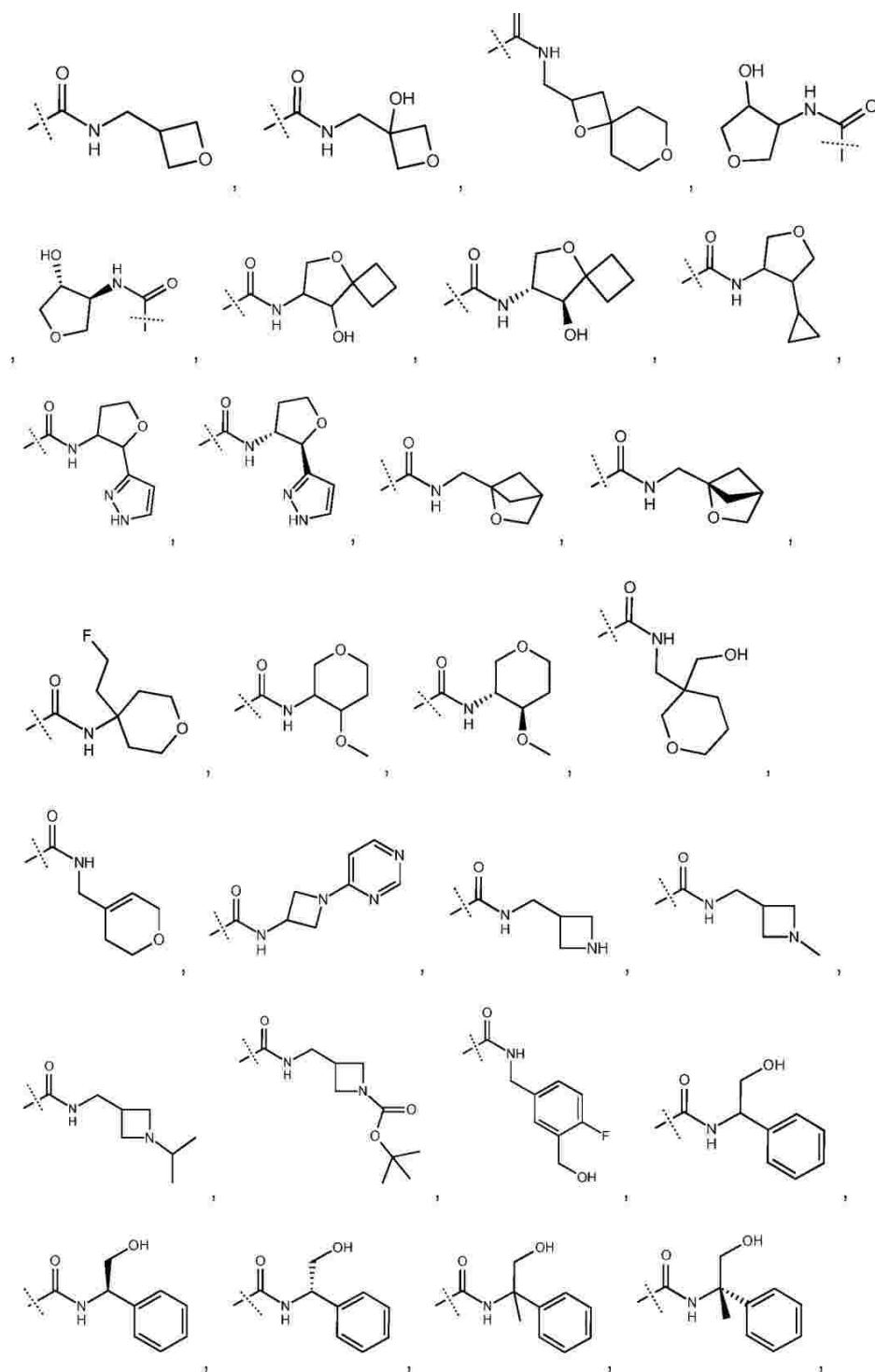
30



40

50

【化 3 1】



10

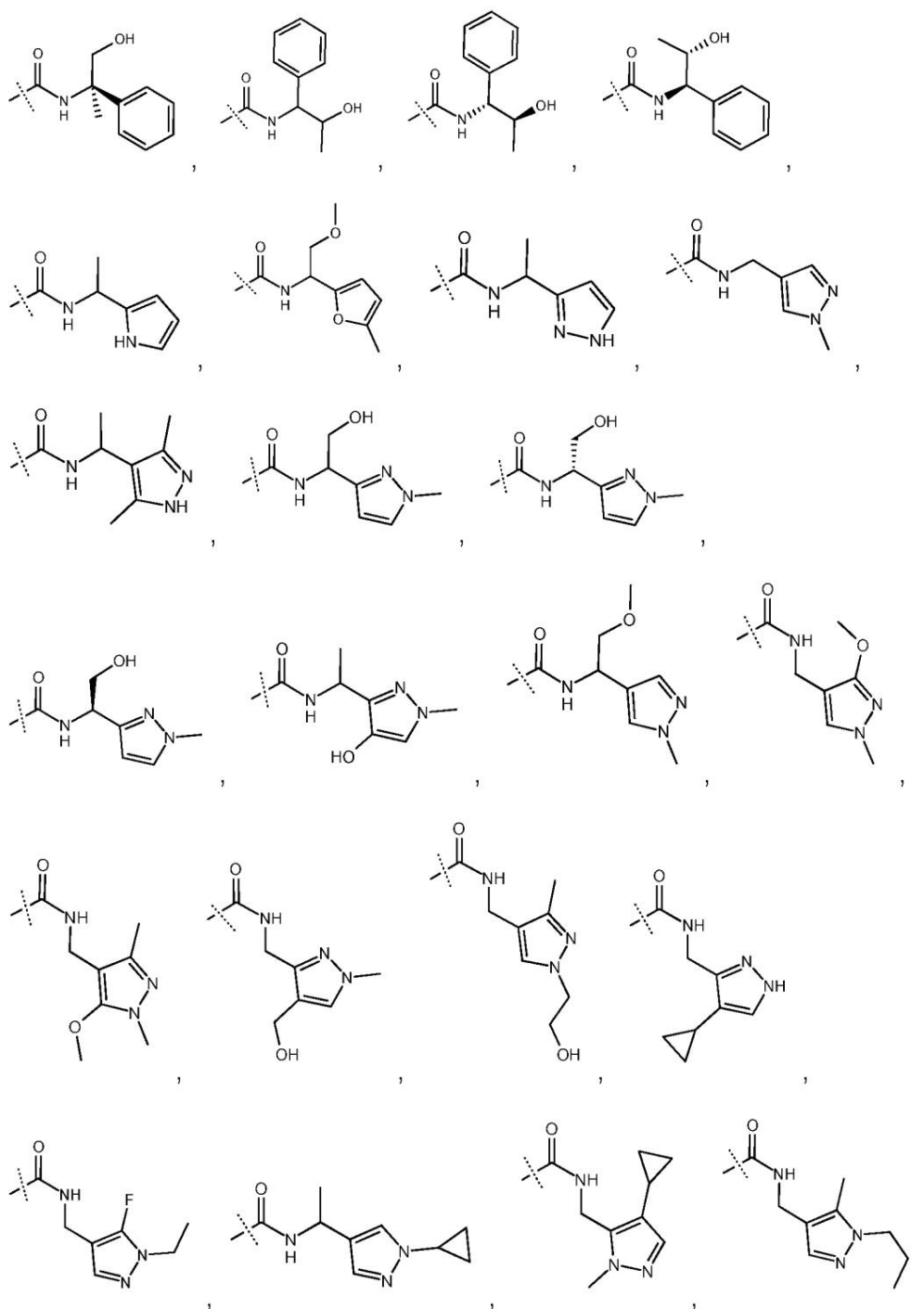
20

30

40

50

【化 3 2】



10

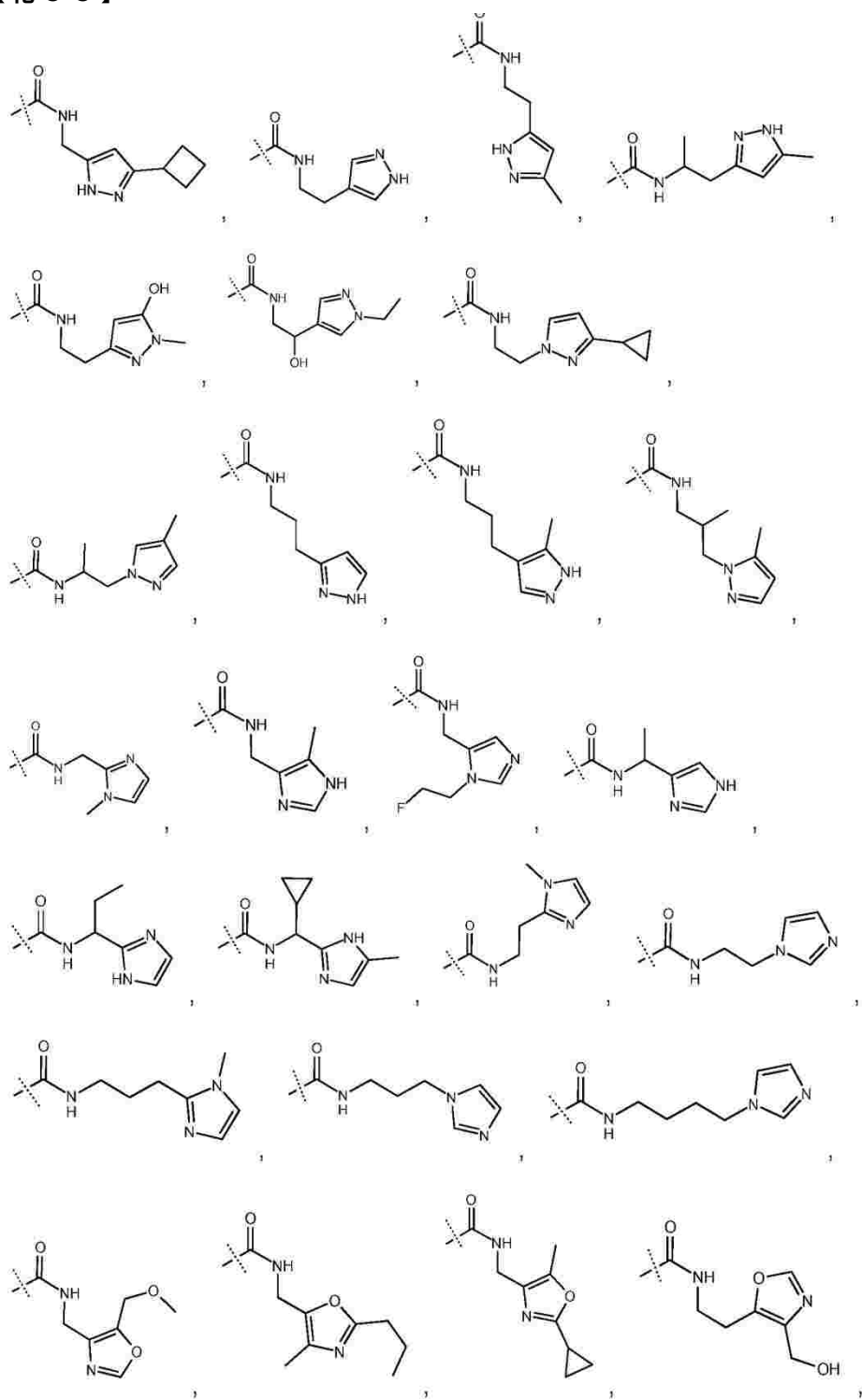
20

30

40

50

【化 3 3】



10

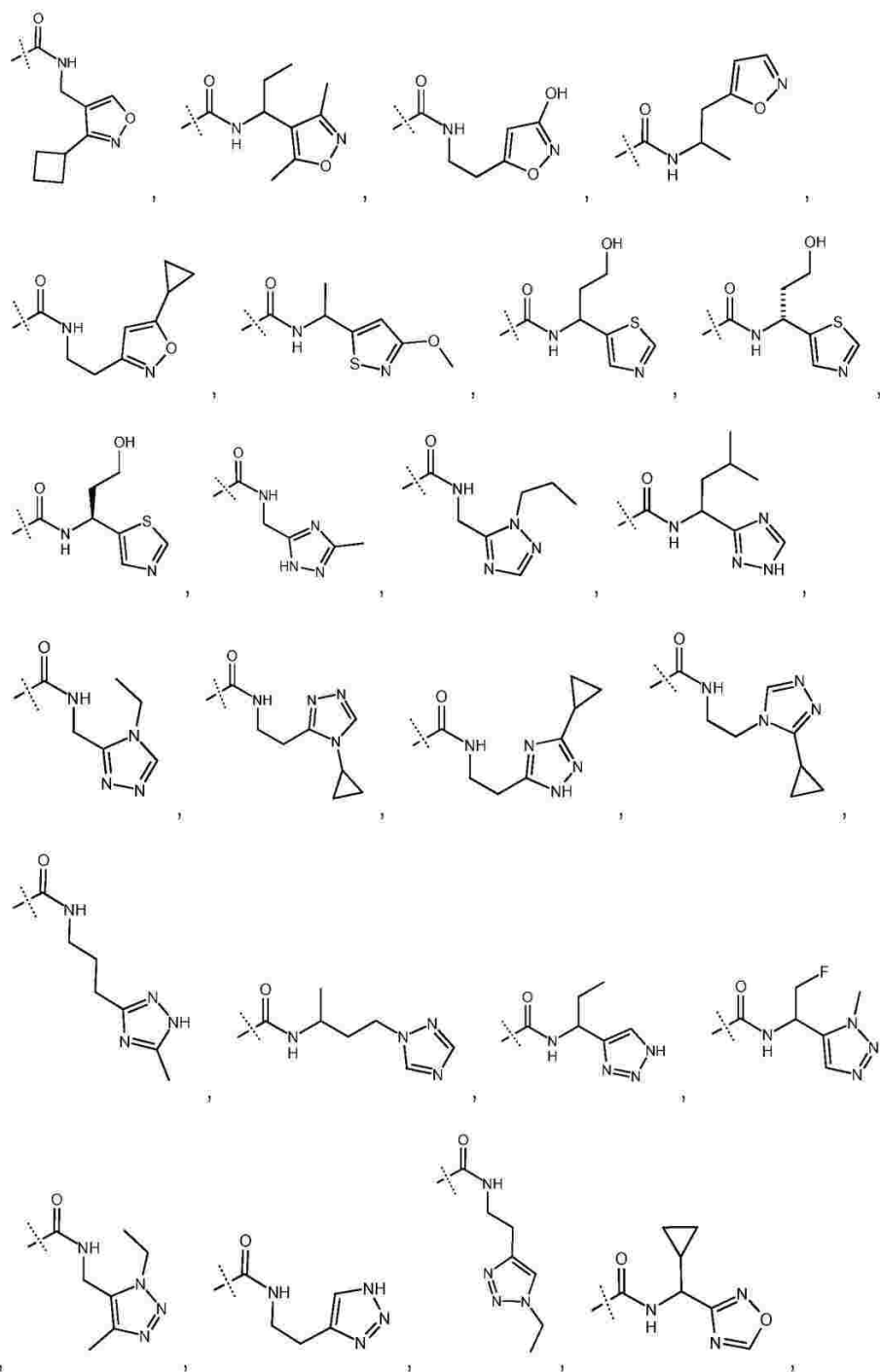
20

30

40

50

【化 3 4】



10

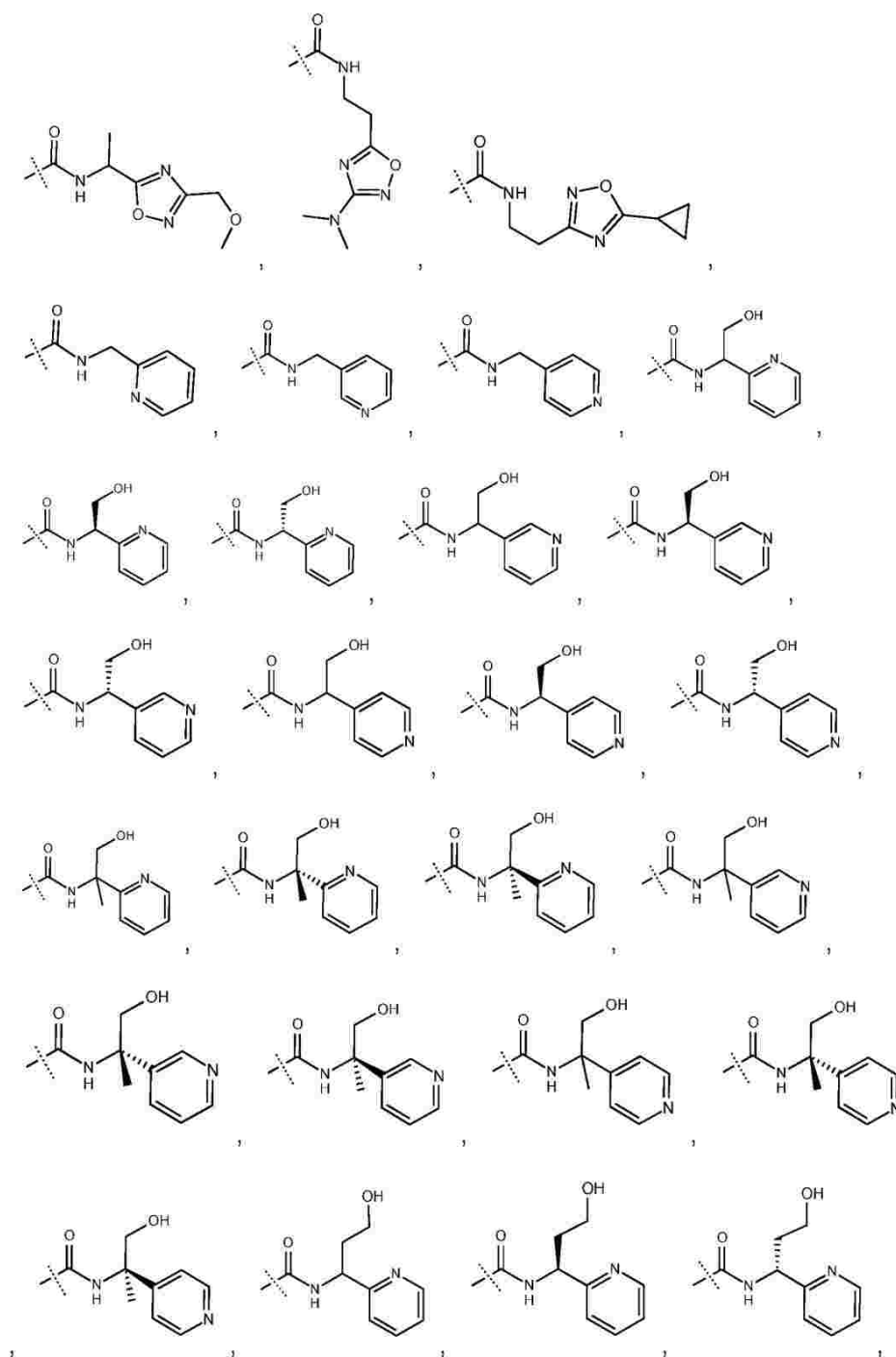
20

30

40

50

【化 3 5】



10

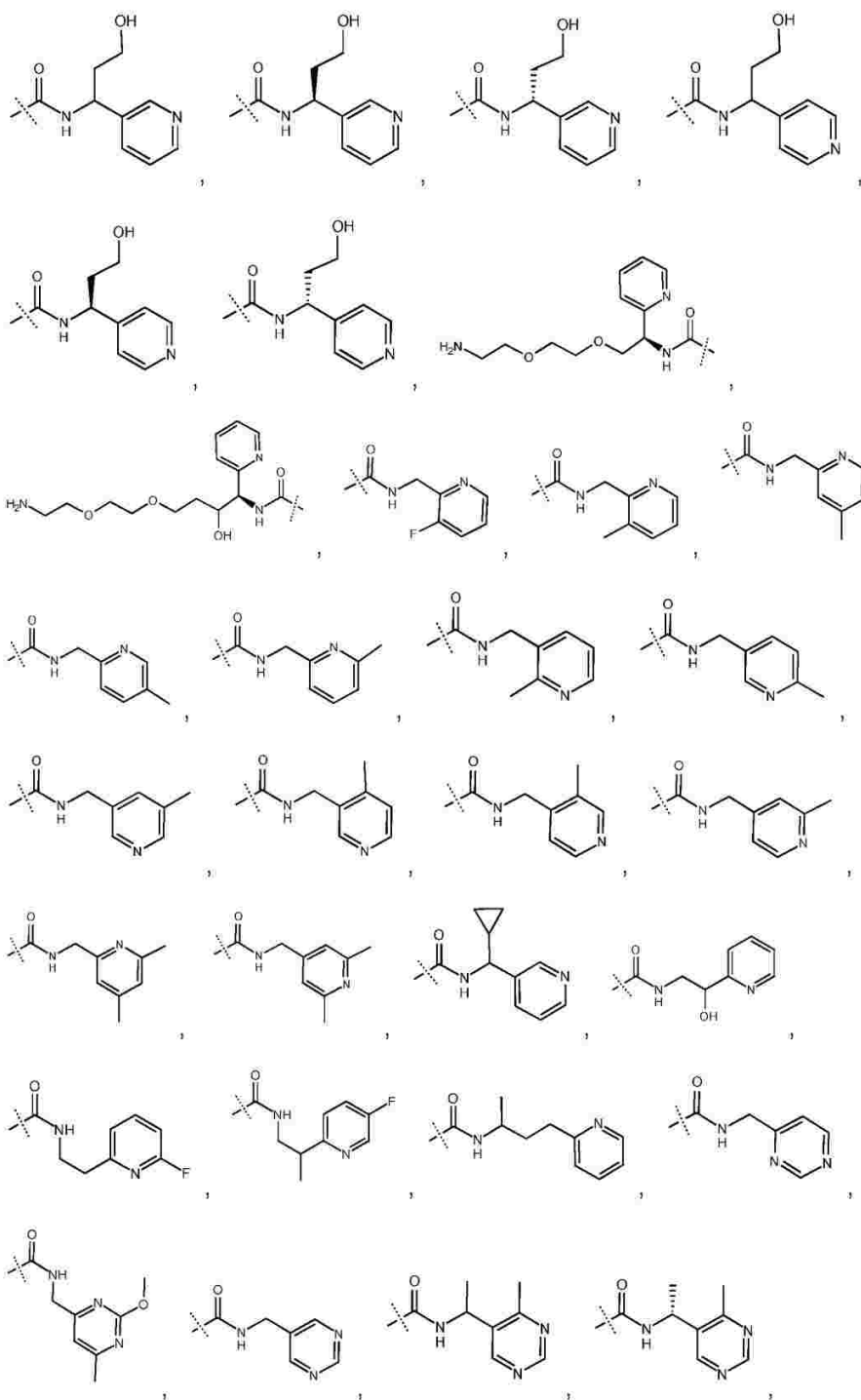
20

30

40

50

【化 3 6】



10

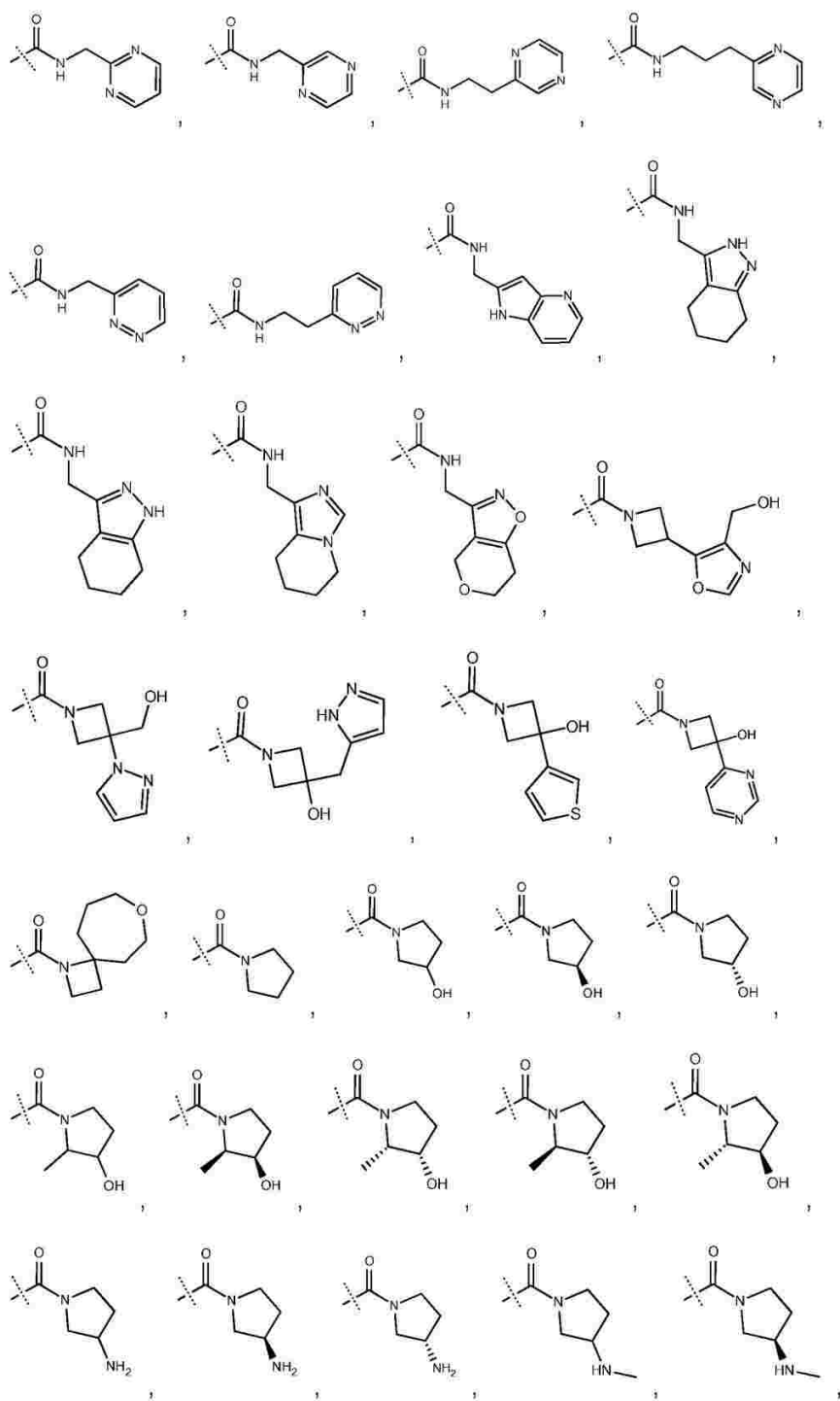
20

30

40

50

【化 3 7】



10

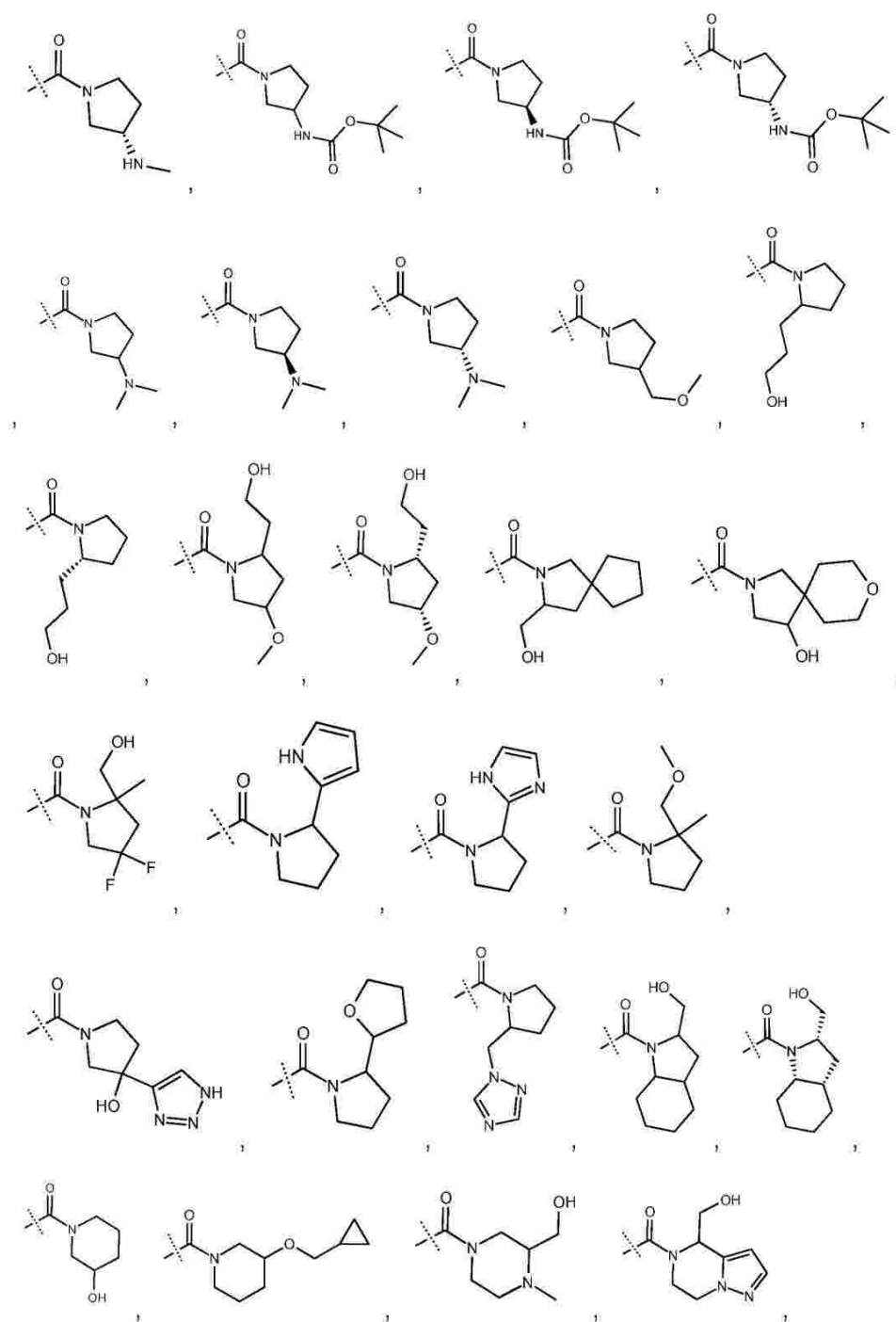
20

30

40

50

【化 3 8】



10

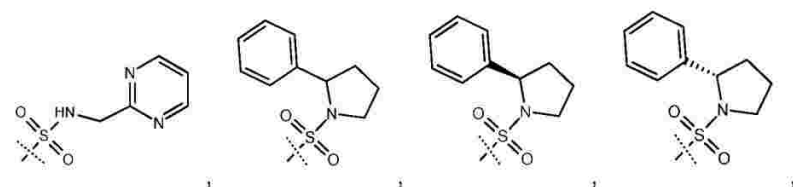
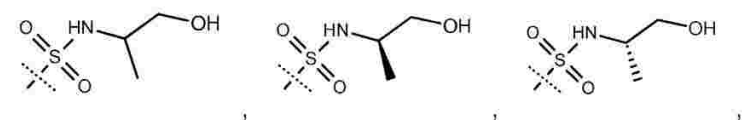
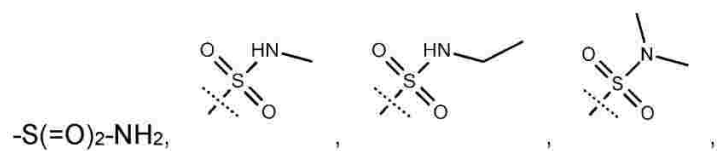
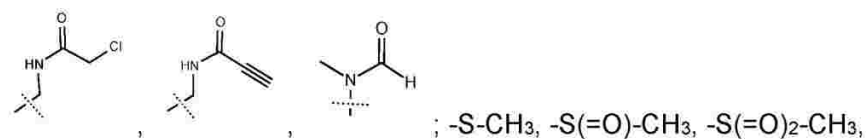
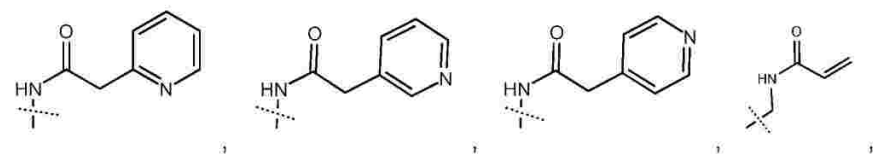
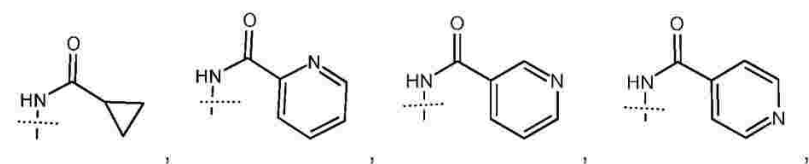
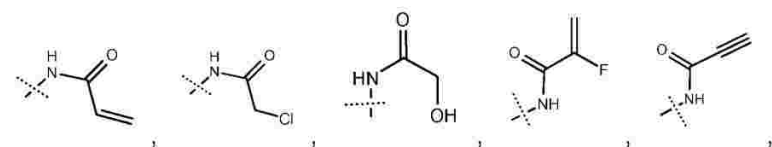
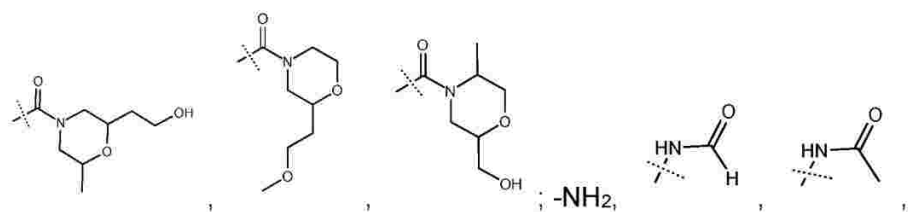
20

30

40

50

【化 3 9】



10

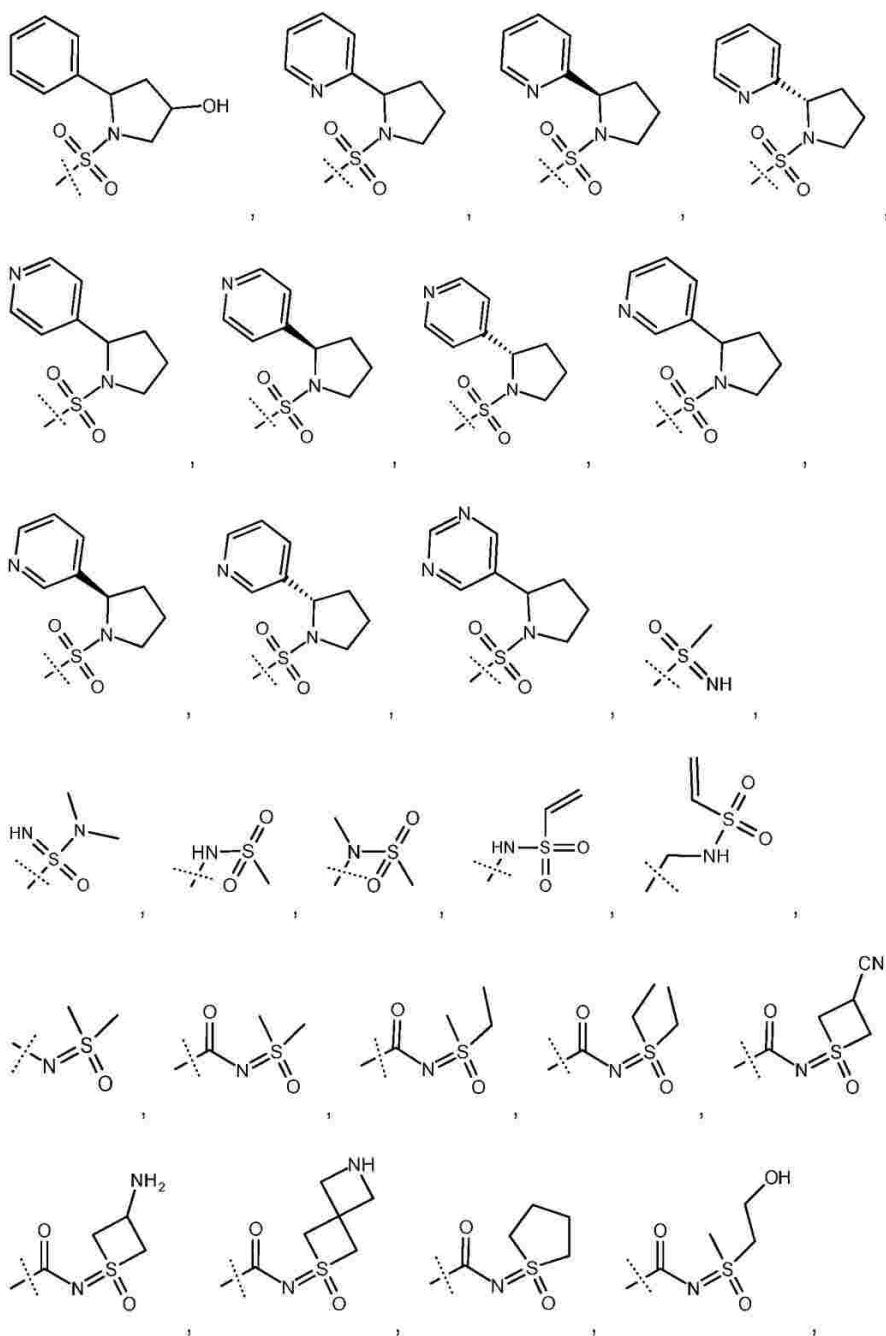
20

30

40

50

【化 4 0】



10

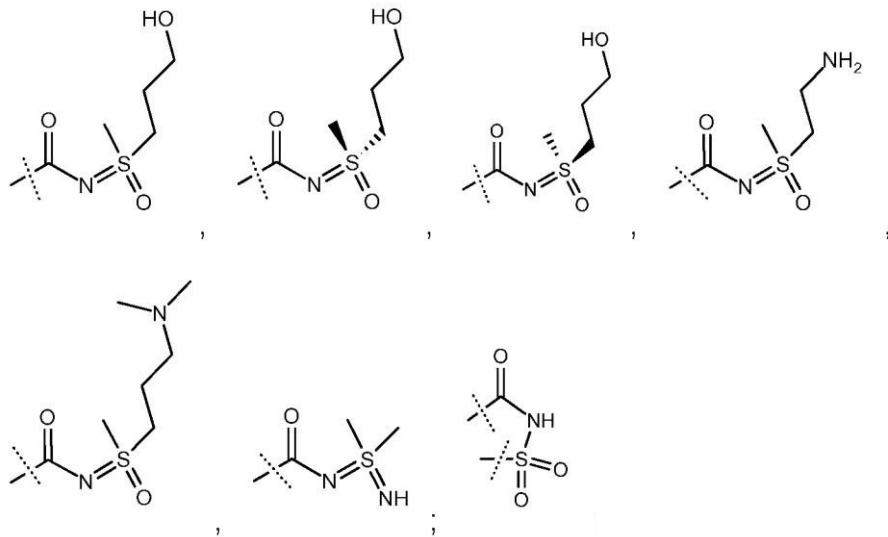
20

30

40

50

【化 4 1】



10

(R^{Z1} と一緒に)からなる群から選択される；

ならびに、残りのラジカルおよび残基は、上の式Iについて、または本明細書の上もしくは下に記載のさらなる具体的な態様のいずれかについて、定義されているとおりである。

20

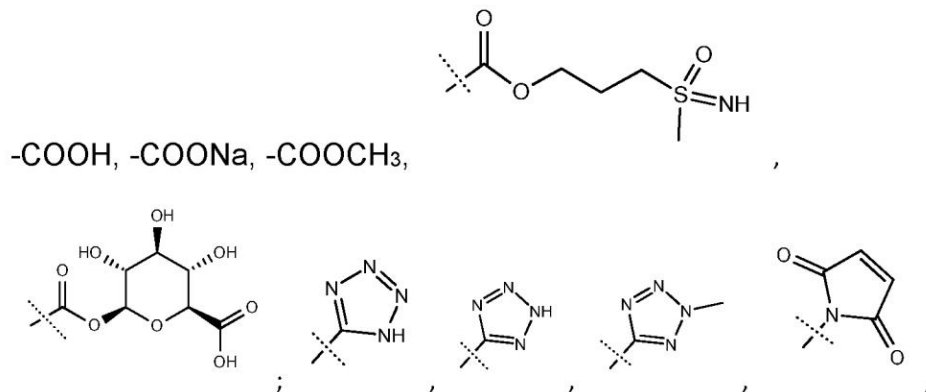
【0047】

PE9の具体的な態様PE9aにおいて、

本発明の化合物は、式Iで表される三環式のヘテロ環、またはそのいずれかのN-オキシド、溶媒和物、互変異性体、もしくは立体異性体、および/または上記各々のいずれかの薬学的に許容し得る塩、ならびにあらゆる比率におけるそれらの混合物であるが、式中

R^2 は、

【化 4 2】

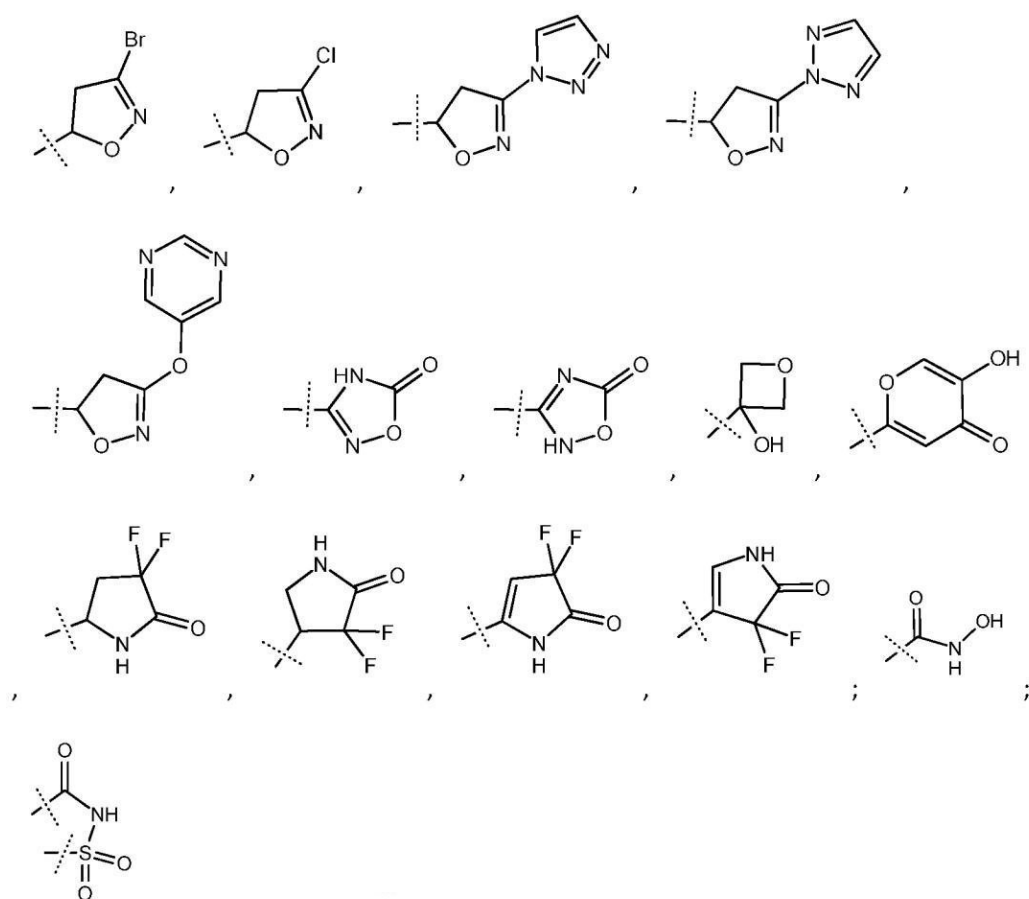


30

40

50

【化 4 3】



10

20

(R^{Z1} と一緒に)からなる群から選択される;

ならびに、残りのラジカルおよび残基は、上の式Iについて、または本明細書の上もしくは下に記載のさらなる具体的な態様のいずれかについて、定義されているとおりである。

30

【0048】

PE9aの具体的な態様PE9aaにおいて、

R^2 は、 $-\text{COOH}$ および $-\text{COONa}$ からなる群から選択される;とりわけ、 $-\text{COOH}$ である。

【0049】

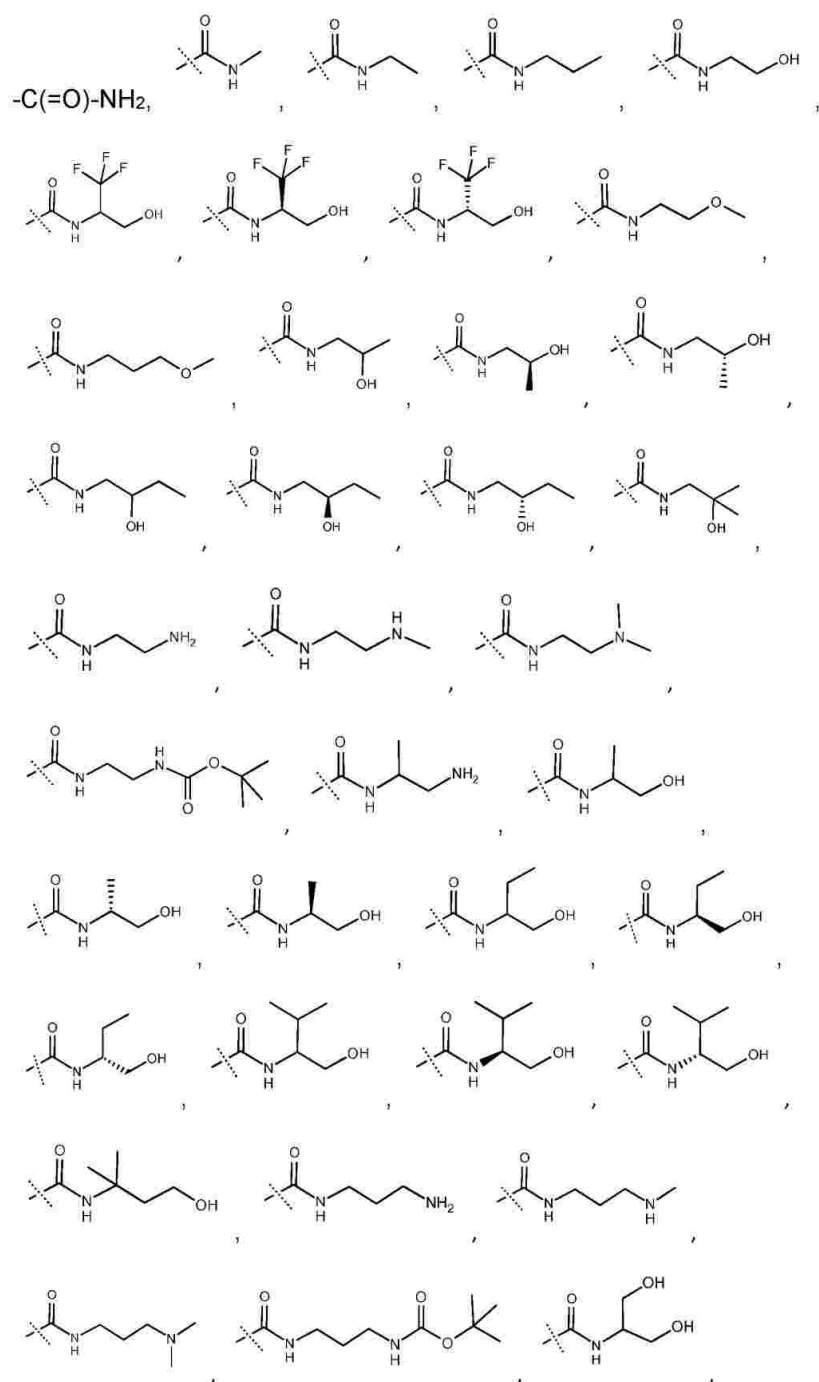
PE9の具体的な態様PE9bにおいて、本発明の化合物は、式Iで表される三環式のヘテロ環、またはそのいずれかのN-オキシド、溶媒和物、互変異性体、もしくは立体異性体、および/または上記各々のいずれかの薬学的に許容し得る塩、ならびにあらゆる比率におけるそれらの混合物であるが、式中

R^2 は、

40

50

【化 4 4】



10

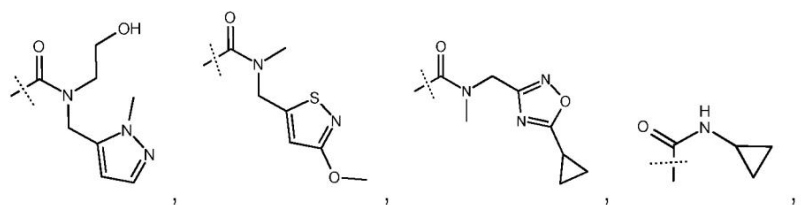
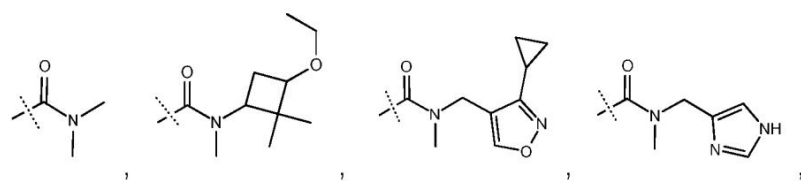
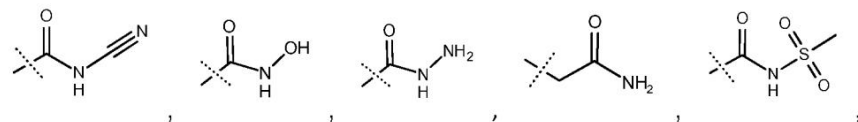
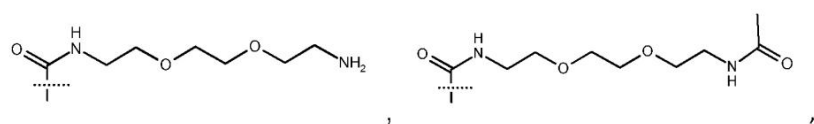
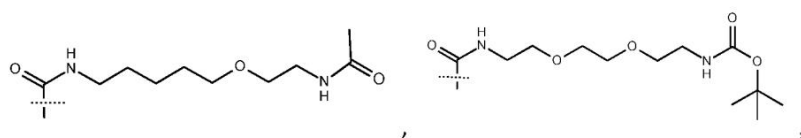
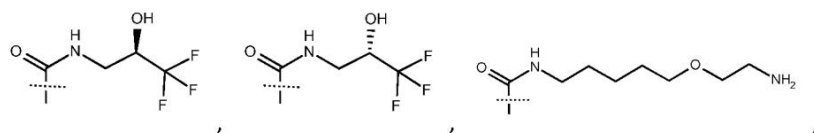
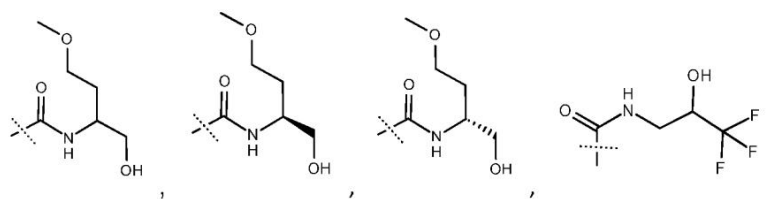
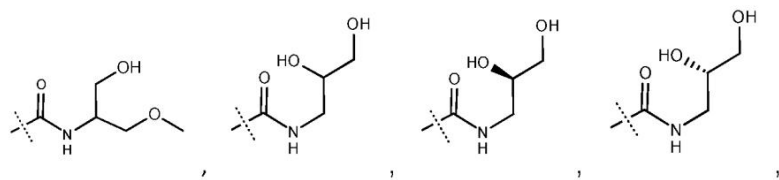
20

30

40

50

【化 4 5】



10

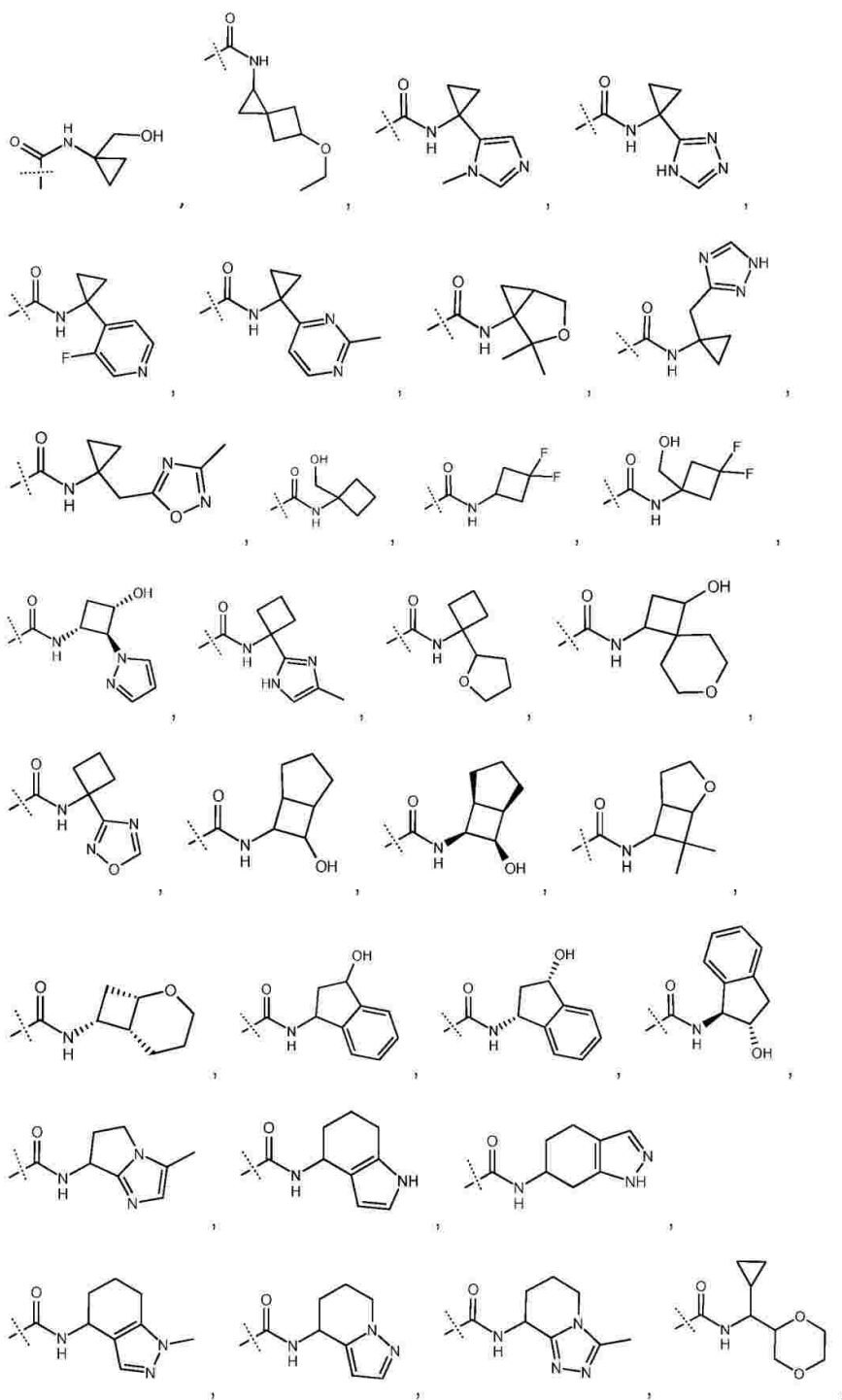
20

30

40

50

【化 4 6】



10

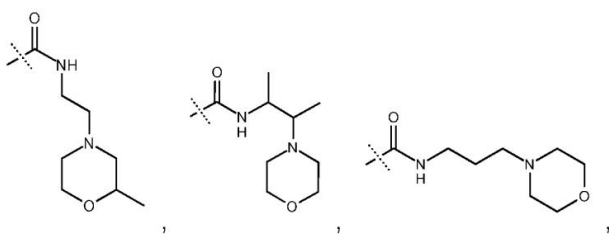
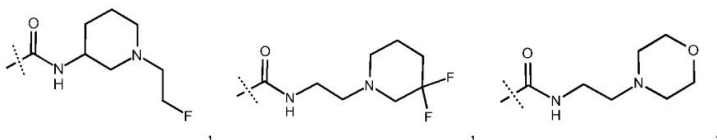
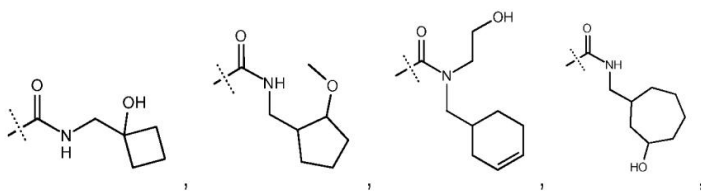
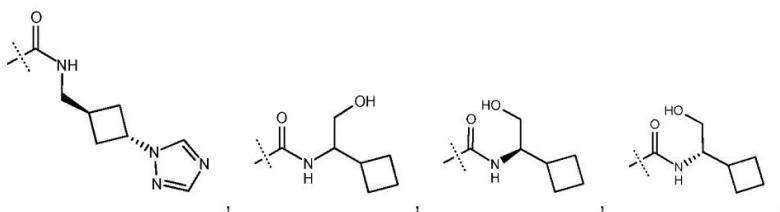
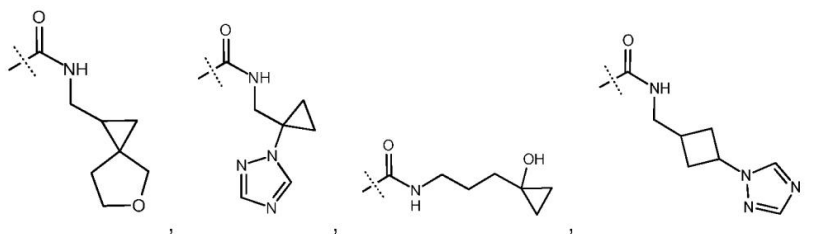
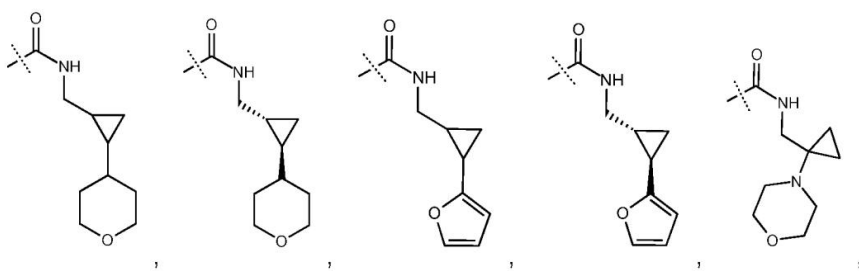
20

30

40

50

【化 4 7】



10

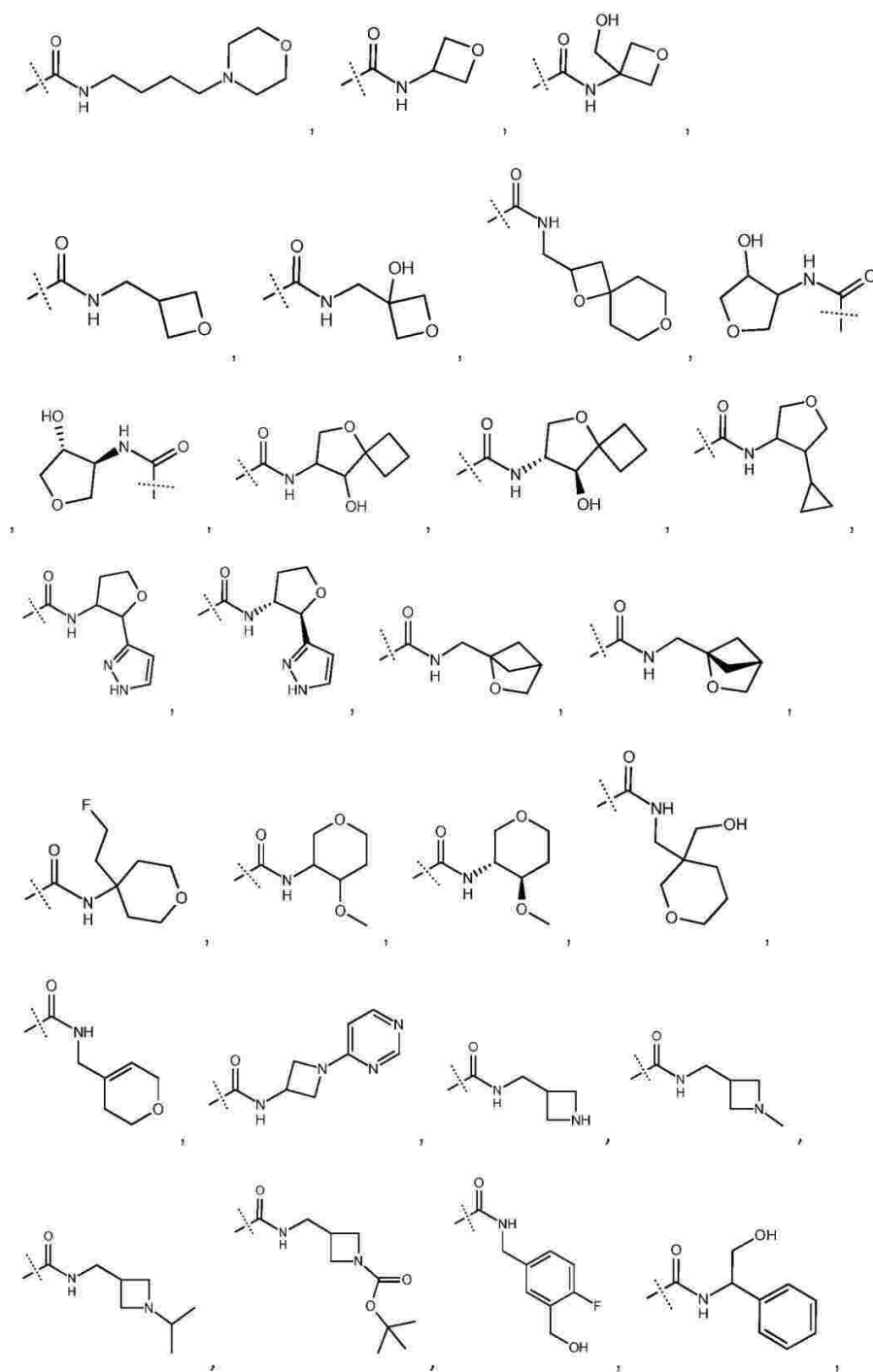
20

30

40

50

【化 4 8】



10

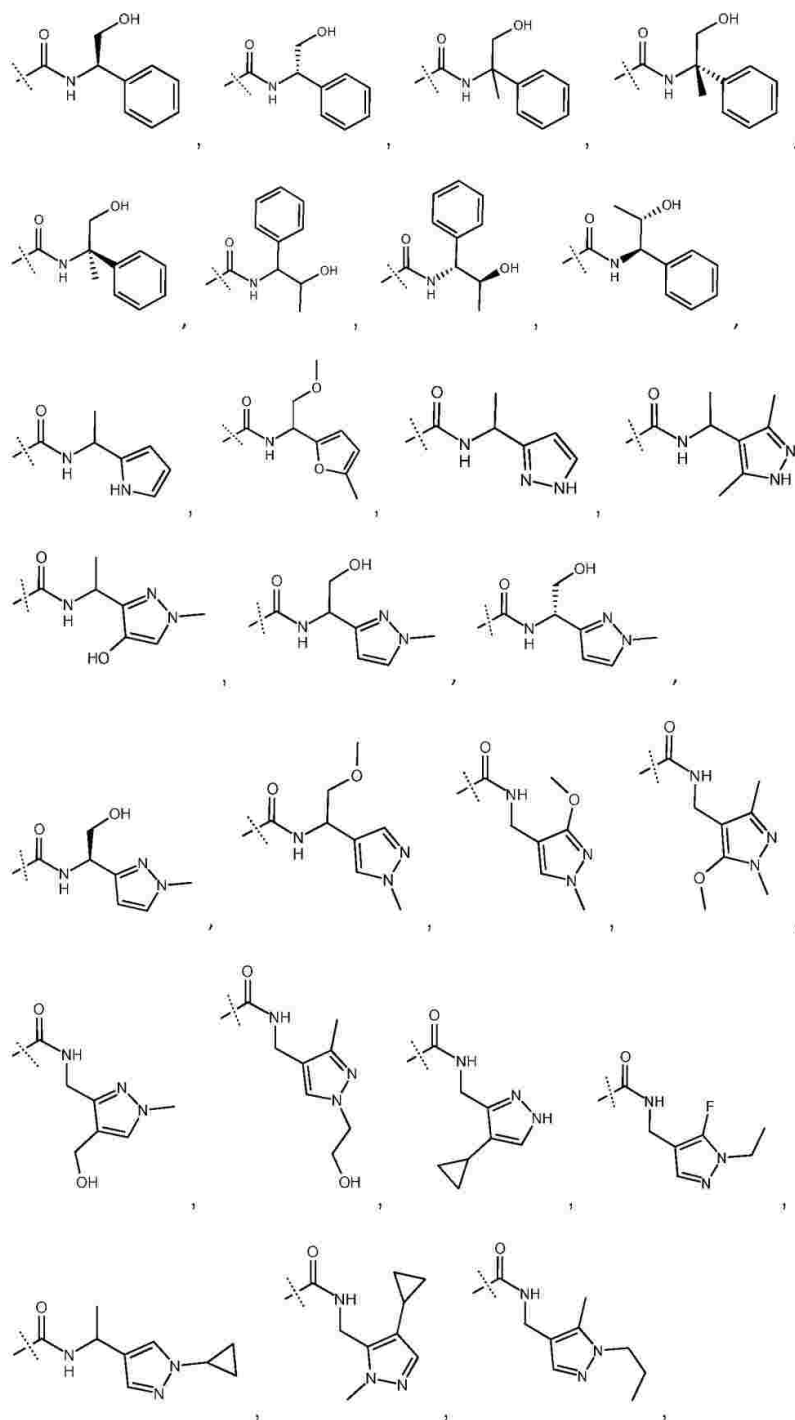
20

30

40

50

【化 4 9】



10

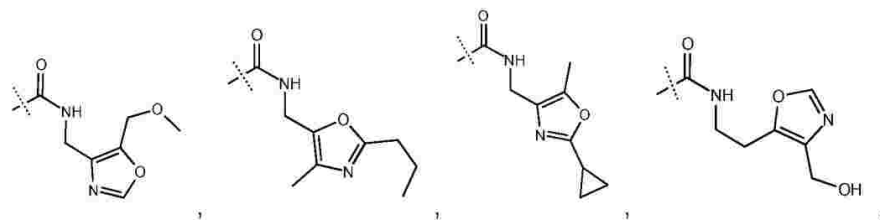
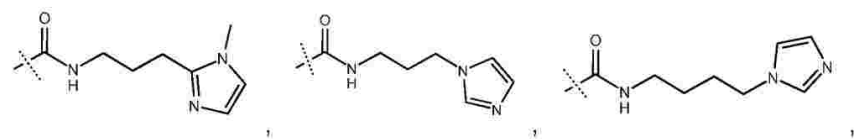
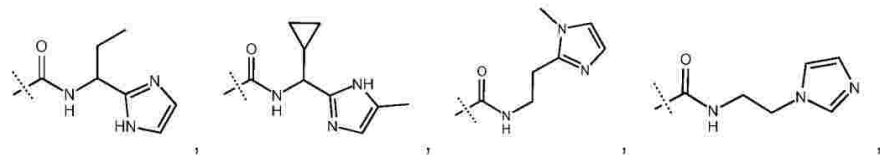
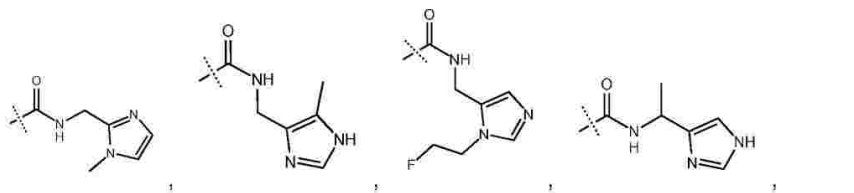
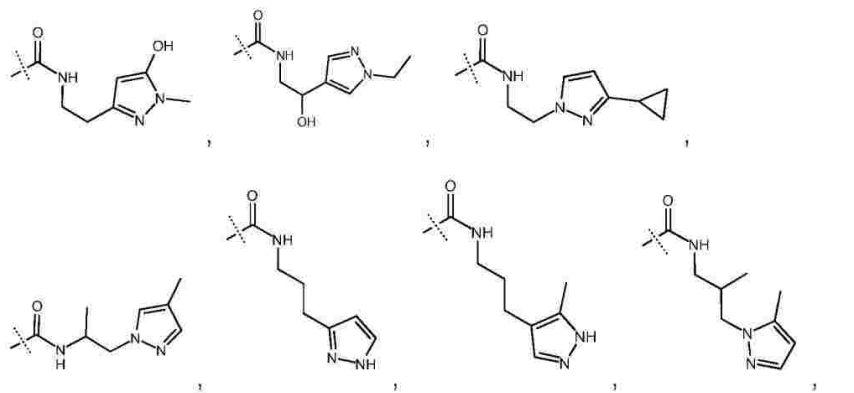
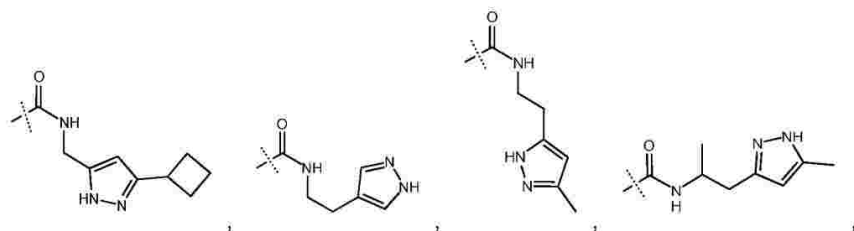
20

30

40

50

【化 5 0】



10

20

30

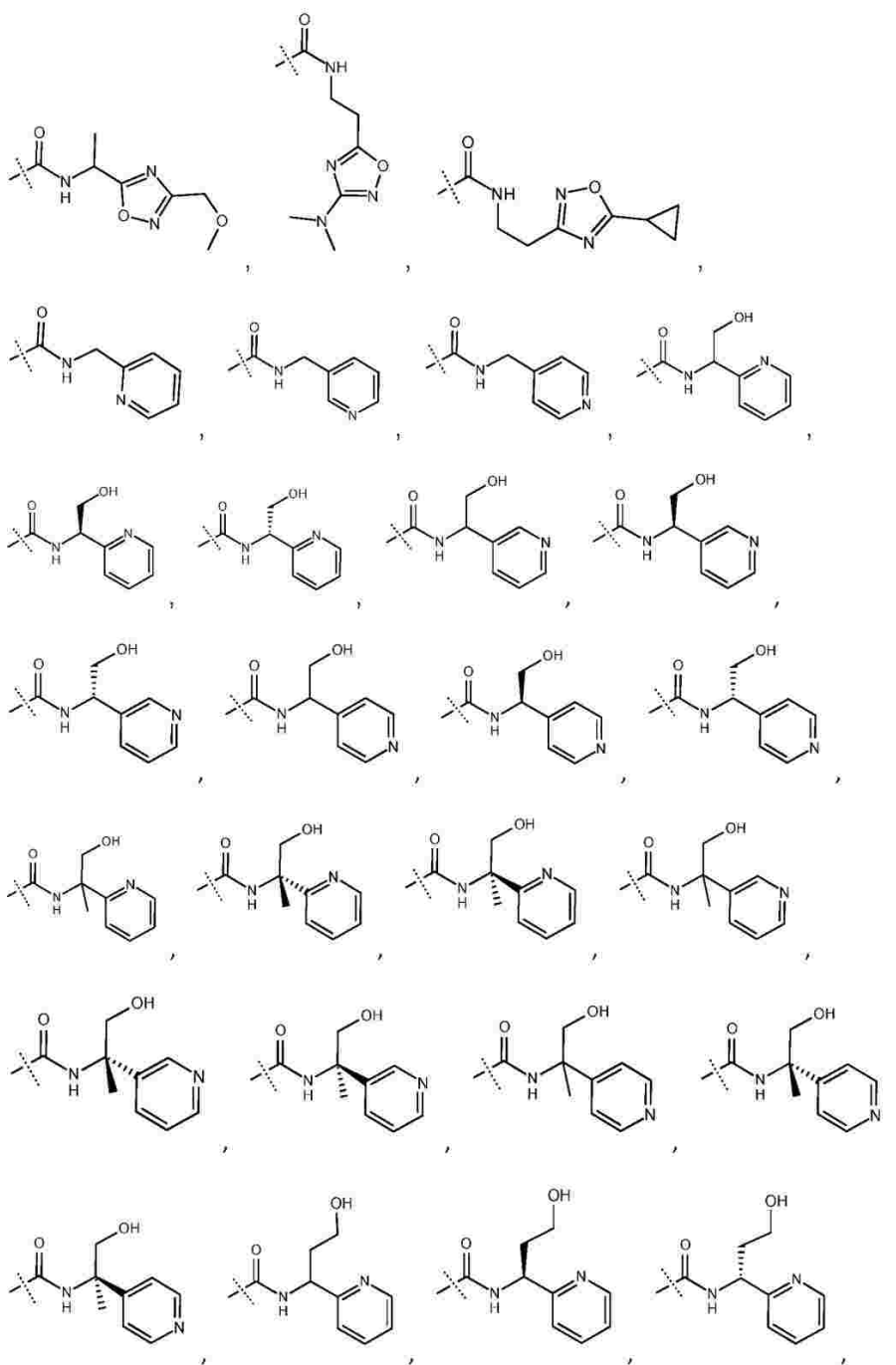
40

50

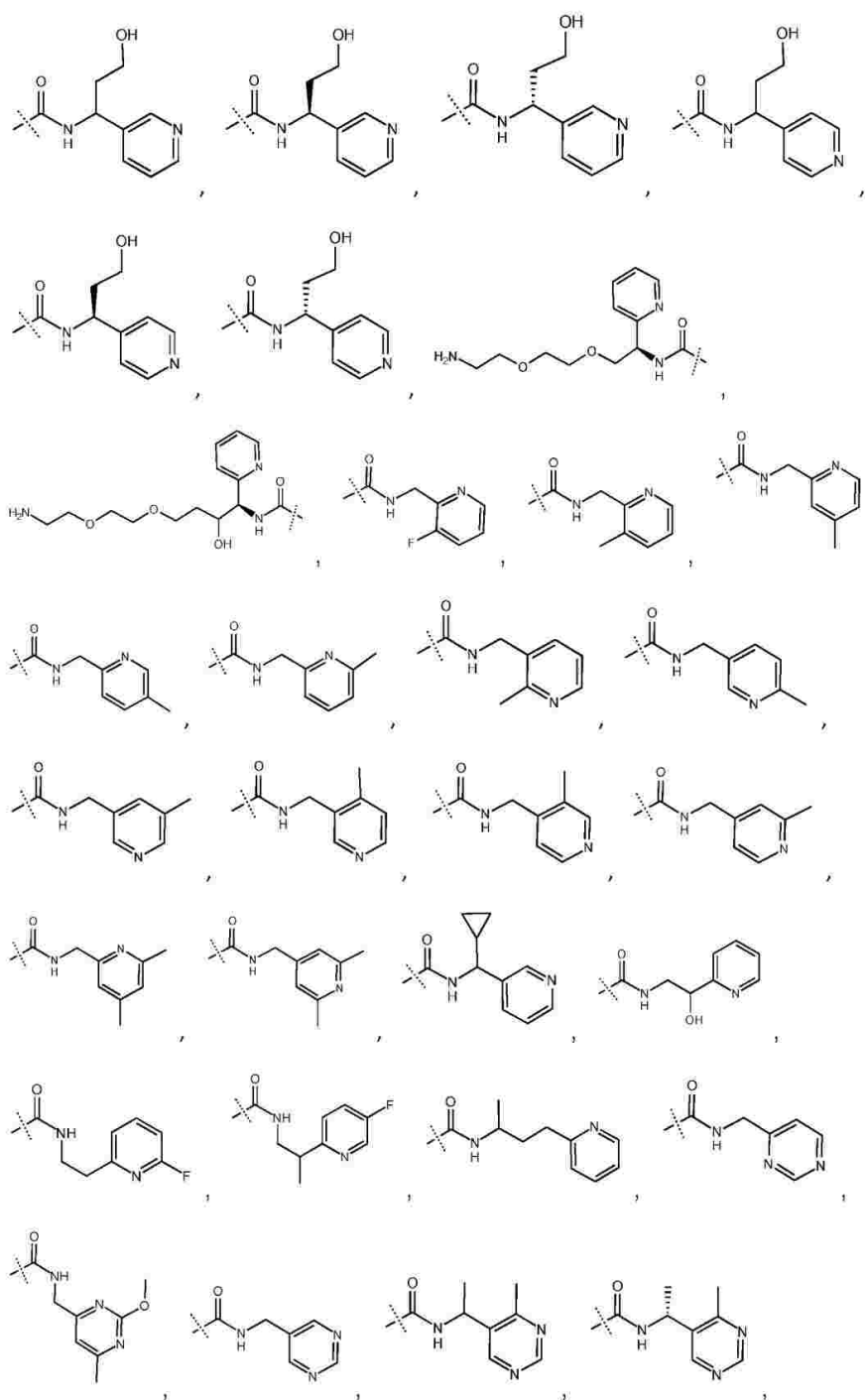
The image displays 120 chemical structures of small molecules, arranged in a 6x5 grid. Each structure is a chemical structure of a small molecule, likely a drug or a chemical intermediate, with a central core and various substituents. The structures are numbered 1 through 120, indicating they are part of a larger set of compounds.

50

【化 5 2】



【化 5 3】



10

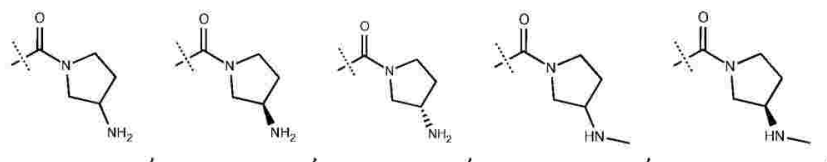
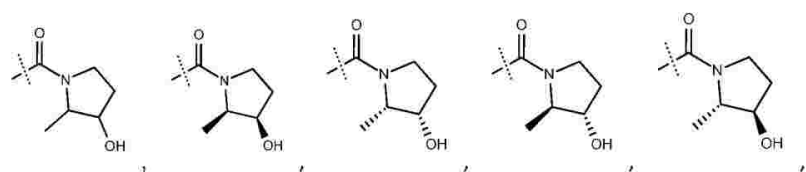
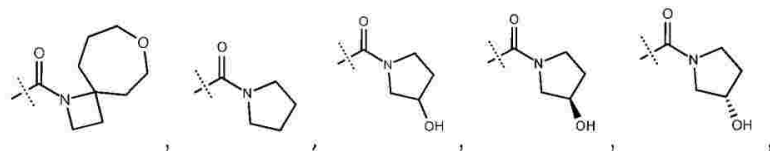
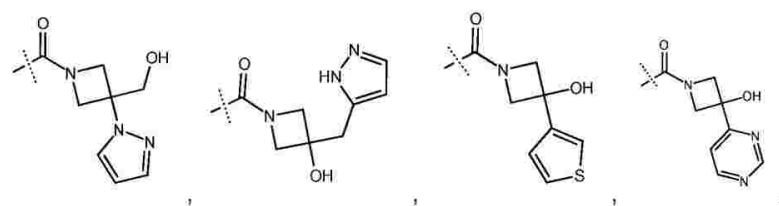
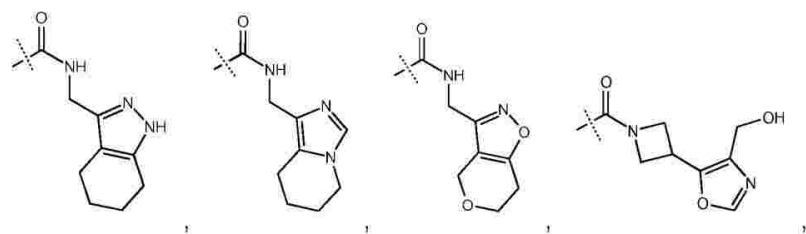
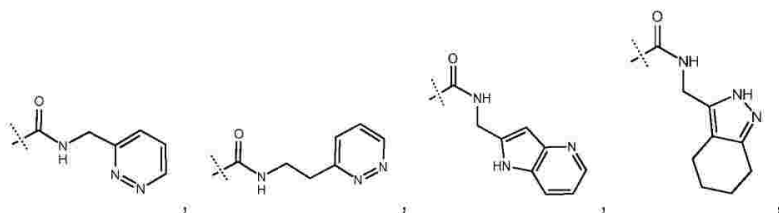
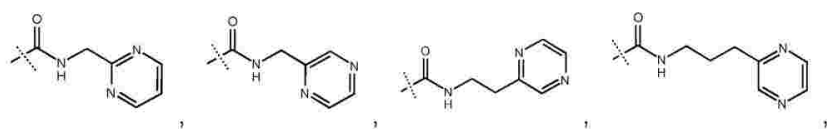
20

30

40

50

【化 5 4】



10

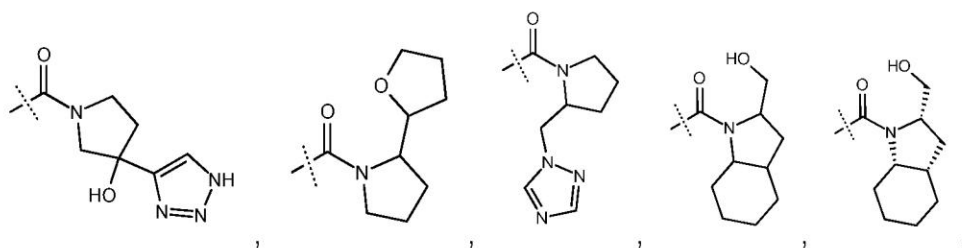
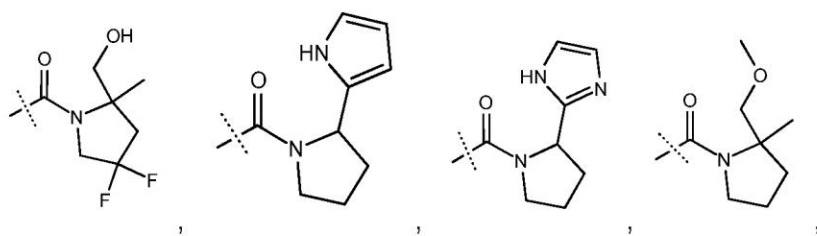
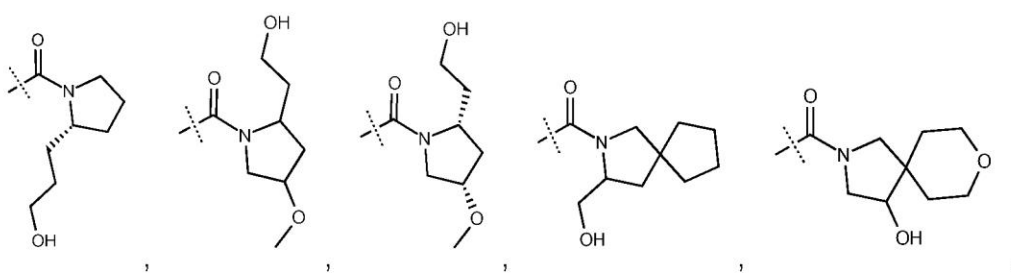
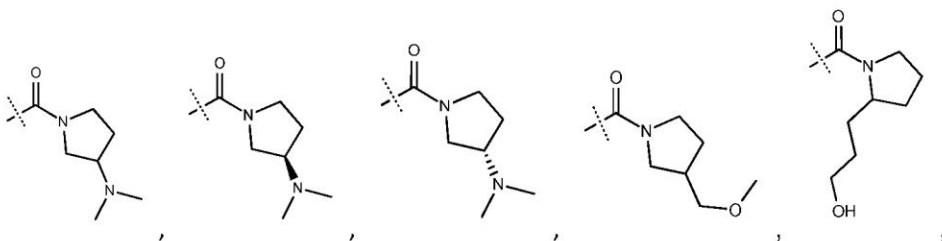
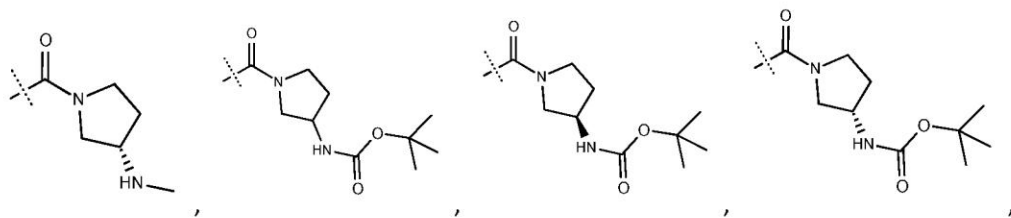
20

30

40

50

【化 5 5】



10

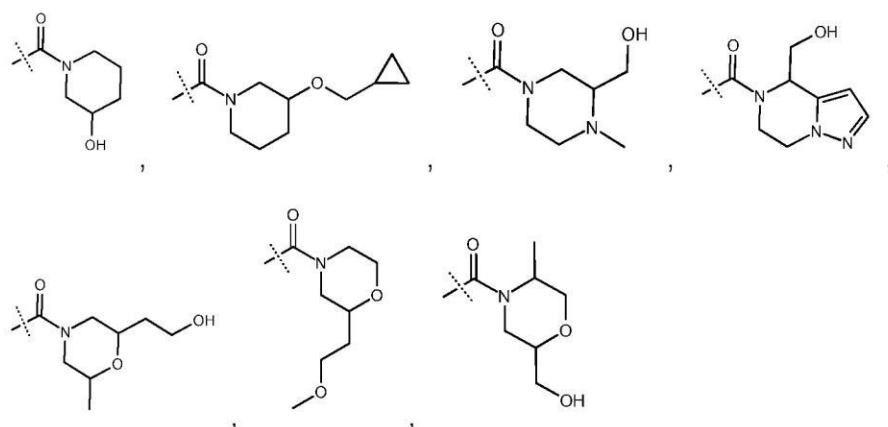
20

30

40

50

【化 5 6】



10

からなる群から選択される；

ならびに、残りのラジカルおよび残基は、上の式Iについて、または本明細書の上もしくは下に記載のさらなる具体的な態様のいずれかについて、定義されているとおりである。

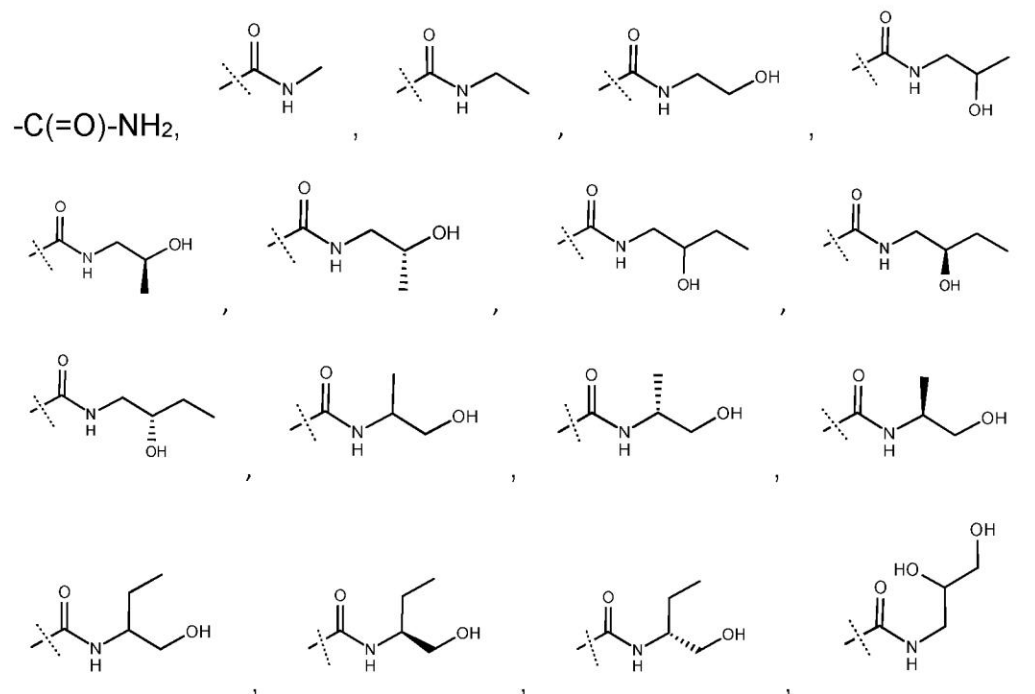
【0050】

PE9bの具体的な態様PE9baにおいて、

R²は、

20

【化 5 7】

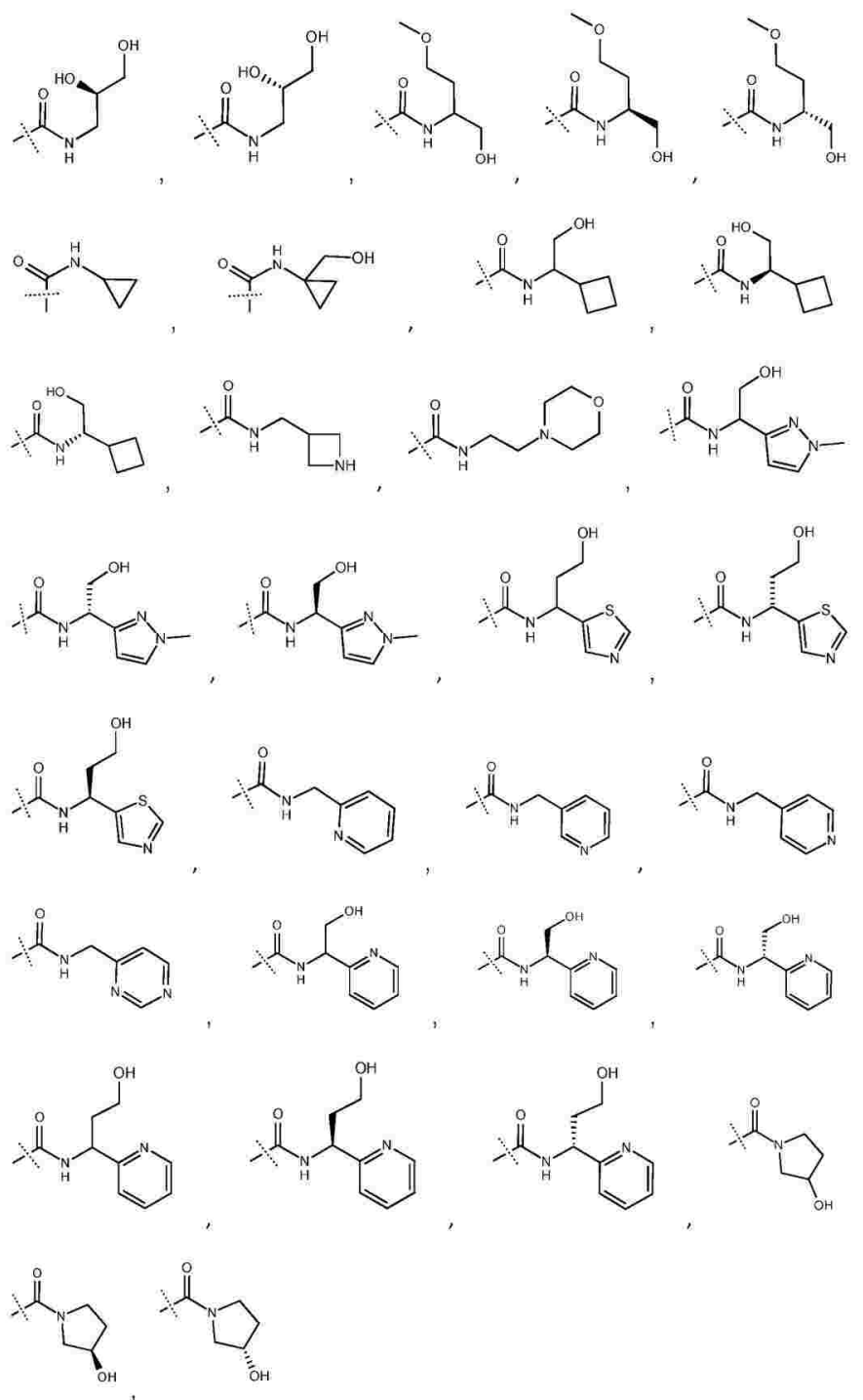


30

40

50

【化 5 8】



10

20

30

40

からなる群から選択される。

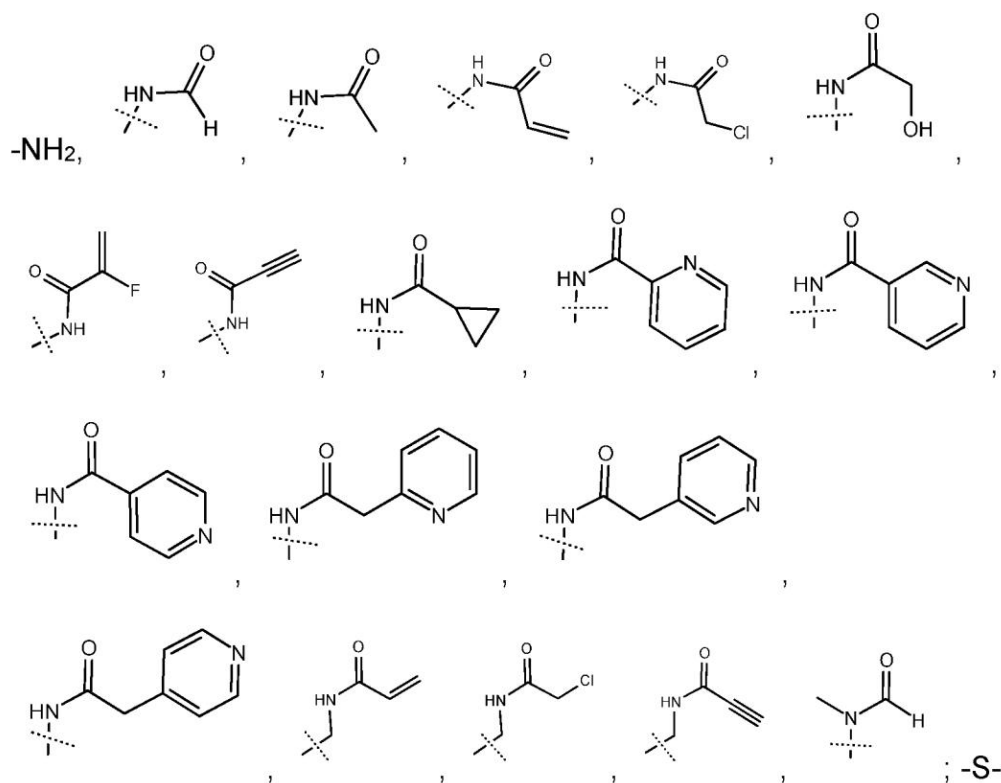
【0051】

PE9の別の具体的な態様であるPE9cにおいて、本発明の化合物は、式Iで表される三環式のヘテロ環、またはそのいずれかのN-オキシド、溶媒和物、互変異性体、もしくは立体異性体、および/または上記各々のいずれかの薬学的に許容し得る塩、ならびにあらゆる比率におけるそれらの混合物であるが、式中

R^2 は、

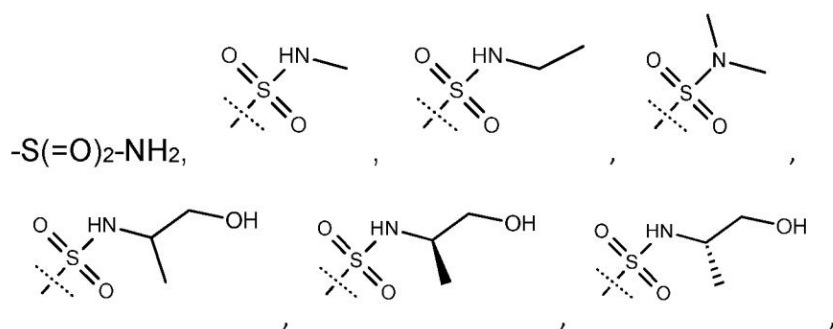
50

【化 5 9】



10

20

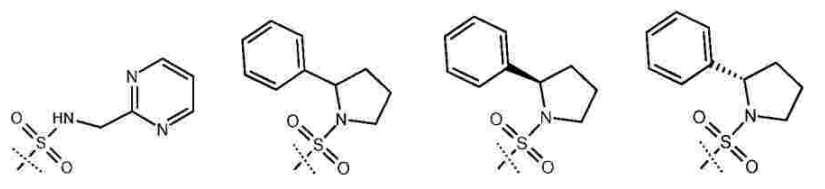
 CH_3 , -S(=O)-CH_3 , $\text{-S(=O)}_2\text{-CH}_3$,


30

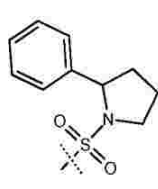
40

50

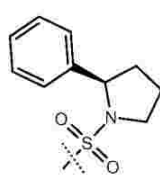
【化 6 0】



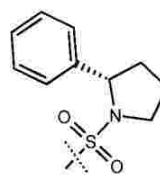
1



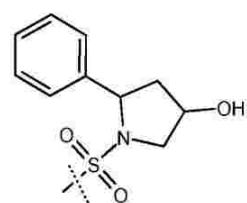
2



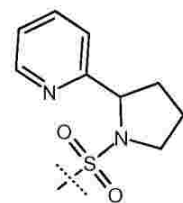
3



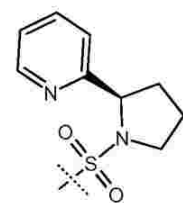
4



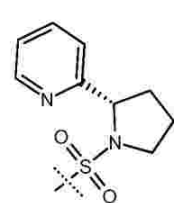
5



6

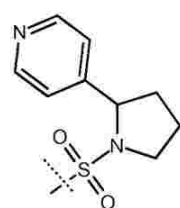


7

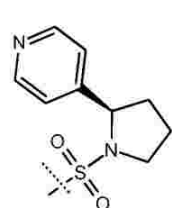


8

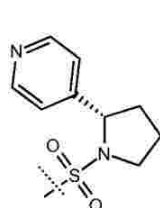
10



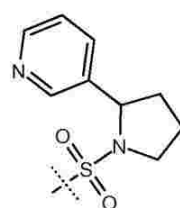
9



10

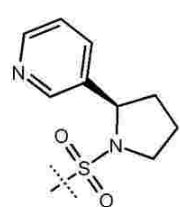


11

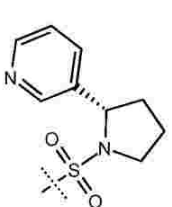


12

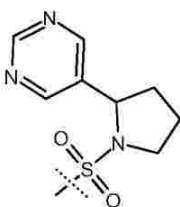
20



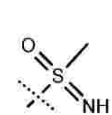
13



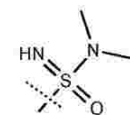
14



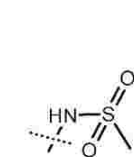
15



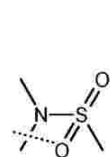
16



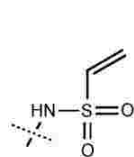
30



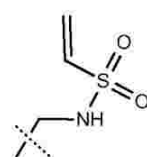
18



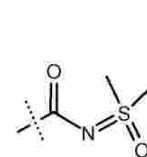
19



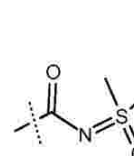
20



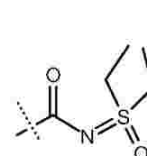
21



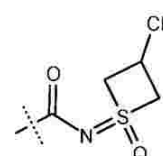
22



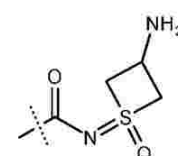
23



24



25

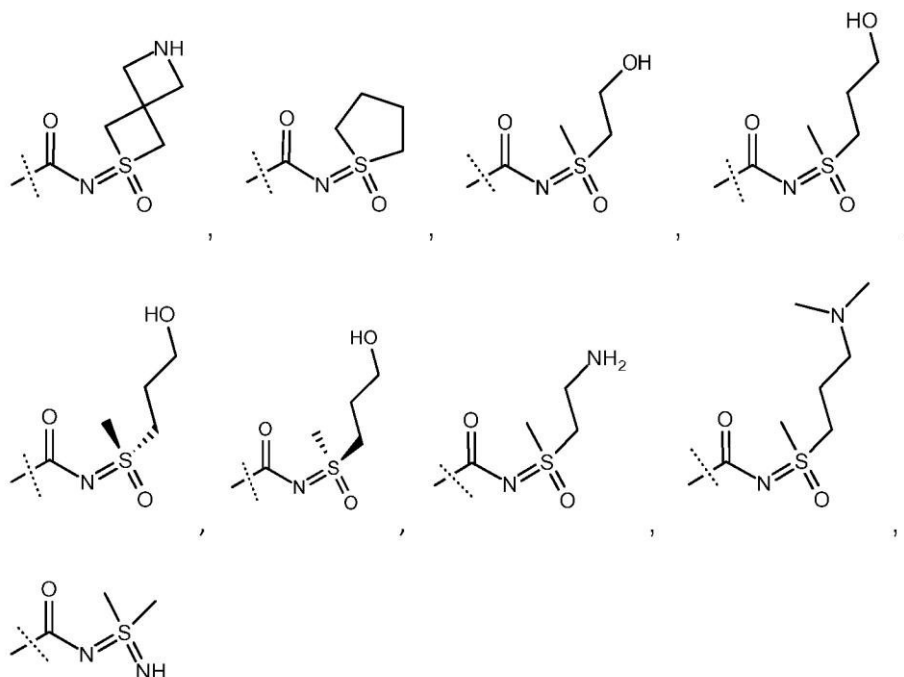


26

40

50

【化 6 1】



10

20

からなる群から選択される；

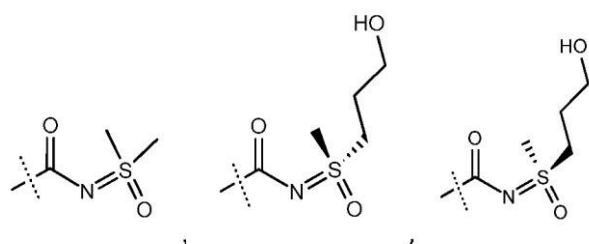
ならびに、残りのラジカルおよび残基は、上の式Iについて、または本明細書の上もしくは下に記載のさらなる具体的な態様のいずれかについて、定義されているとおりである。

【0052】

PE9cの具体的な態様PE9caにおいて、

R^2 は、

【化 6 2】



30

からなる群から選択される。

【0053】

上に示される態様PE8、PE8a、PE8aa、PE8ab、PE9、PE9a、PE9aa、PE9b、PE9ba、PE9c、およびPE9caにおいて、点線

40

【化 6 3】



は、個々のラジカル R^1 および R^2 夫々が、その残りの分子、すなわち式Iで表される化合物へ付着される位置を指し示すために使用されることが理解される。

【0054】

本発明のなお別の具体的な態様PE10において、本発明の化合物は、式Iで表される三環式のヘテロ環、またはそのいずれかのN-オキシド、溶媒和物、互変異性体、もしくは

50

は立体異性体、および/または上記各々のいずれかの薬学的に許容し得る塩、ならびにあらゆる比率におけるそれらの混合物であるが、式中

R^1 は、上のPE8について記載される基から選択される;および

R^2 は、上のPE9について記載される基から選択される;

ならびに、残りのラジカルおよび残基は、上の式Iについて、または本明細書の上もしくは下に記載のさらなる具体的な態様のいずれかについて、定義されているとおりである。

【0055】

PE10の具体的な態様PE10aであって、式中

R^1 は、上のPE8a、とくにPE8aaまたはPE8abについて記載される基から選択される;および

R^2 は、上のPE9について記載される基から選択される。

【0056】

PE10のなおも別の具体的な態様PE10bであって、式中

R^1 は、上のPE8a、とくにPE8aaまたはPE8abについて記載される基から選択される;および

R^2 は、上のPE9a、とくにPE8aaまたはPE9aaについて記載される基から選択される。

【0057】

PE10のなおも別の具体的な態様PE10cであって、式中

R^1 は、上のPE8a、とくにPE8aaまたはPE8abについて記載される基から選択される;および

R^2 は、上のPE9b、とくにPE9baについて記載される基から選択される。

【0058】

PE10のなおも別の具体的な態様PE10dであって、式中

R^1 は、上のPE8a、とくにPE8aaまたはPE8abについて記載される基から選択される;および

R^2 は、上のPE9c、とくにPE9caについて記載される基から選択される。

【0059】

本発明のなおも別の具体的な態様PE11であって、式中

環Bは、具体的な態様PE1、PE1a、PE1aa、PE1ab、PE7、PE7a、PE7bのうち1つにおいて定義されるとおりである;および

R^1 および R^2 は、PE10について記載されるとおりに選択される。

【0060】

PE11の具体的な態様PE11aにおいて、 R^1 および R^2 は、PE10aについて記載のとおりを選択される。PE11の別の具体的な態様PE11bにおいて、 R^1 および R^2 は、PE10bについて記載のとおりを選択される。PE11のもう1つの具体的な態様PE11cにおいて、 R^1 および R^2 は、PE11cについて記載のとおりを選択される。PE11のなおもさらなる具体的な態様PE11dにおいて、 R^1 および R^2 は、PE10dについて記載のとおりを選択される。

【0061】

本発明のなおも別の具体的な態様PE12であって、式中

環Aは、具体的な態様PE2、PE2a、PE2aa、PE2b、PE2ba、PE2baa、PE7、PE7a、PE7bのうち1つにおいて定義されるとおりである;および

R^1 および R^2 は、PE10について記載されるとおりに選択される。

【0062】

PE12の具体的な態様PE12aにおいて、 R^1 および R^2 は、PE10aについて記載のとおりを選択される。PE12の別の具体的な態様PE12bにおいて、 R^1 および R^2 は、PE10bについて記載のとおりを選択される。PE12のもう1つの具体的な態様PE12cにおいて、 R^1 および R^2 は、PE10cについて記載のとおりを選択される。PE12のなおもさらなる具体的な態様PE12dにおいて、 R^1 および R^2 は、PE10dについて記載のとおりを選択され

10

20

30

40

50

る。

【0063】

本発明のなおも別の具体的な態様PE13であって、式中

環Bは、具体的な態様PE1、PE1a、PE1aa、PE1ab、PE7、PE7a、PE7bのうち1つにおいて定義されるとおりである；

環Aは、具体的な態様PE2、PE2a、PE2aa、PE2b、PE2ba、PE2baa、PE7、PE7a、PE7bのうち1つにおいて定義されるとおりである；および

R¹およびR²は、PE10；PE10a；PE10b；PE10c；またはPE10dについて記載されるとおりに選択される。

【0064】

PE13の具体的な態様PE13aにおいて、R¹およびR²は、PE10aについて記載のとおりに選択される。PE13の別の具体的な態様PE13bにおいて、R¹およびR²は、PE10bについて記載のとおりに選択される。PE13のもう1つの具体的な態様PE13cにおいて、R¹およびR²は、PE10cについて記載のとおりに選択される。PE13のなおもさらなる具体的な態様PE13dにおいて、R¹およびR²は、PE10dについて記載のとおりに選択される。

【0065】

なおも別の具体的な態様PE14において、本発明の化合物は、下の表1および表1aに示される化合物から選択される三環式のヘテロ環、またはそのいずれかのN-オキシド、溶媒和物、互変異性体、もしくは立体異性体、および/または上記各々のいずれかの薬学的に許容し得る塩、ならびにあらゆる比率におけるそれらの混合物である。PE14のもう1つの具体的な態様PE14aにおいて、化合物は、表1および表1aから選択され、かつ上文におよびクレームに記載のとおり式Iで表される化合物である。表1および表1aに描かれる単一の各化合物、ならびにそのいずれかのN-オキシド、溶媒和物、互変異性体、もしくは立体異性体、および/またはかかる化合物のいずれかの薬学的に許容し得る塩が、本発明の具体的な態様を表すことは理解されることである。PE14またはPE14aのさらにもう1つの具体的な態様PE14bにおいて、化合物は表1および表1aから選択され、かつ上文におよびクレームに記載のとおり式Iで表される化合物であって、下の表2に提供されるとおりのSK-HEP1レポーターアッセイにおける群A内および/またはNCI-H226アッセイにおける群A内にある。

【0066】

本明細書に使用されるとき、特定の置換基、ラジカル、残基、基、または部分について記載および/またはクレームのどこかにおいて別様に具体的に指し示されていないかまたは定義されていない限り、以下の定義が適用されるものとする。

【0067】

用語「脂肪族」または「脂肪族基」は、本明細書に使用されるとき、完全に飽和であるか、または1以上の不飽和単位を含有する、直鎖の(すなわち、非分枝の)もしくは分枝の、置換または非置換の炭化水素鎖、あるいは、単環式の炭化水素または二環式の炭化水素または三環式の炭化水素であって、これらは完全に飽和であるか、または1以上の不飽和単位(1以上のC=C二重結合(単数もしくは複数)および/またはC≡C三重結合(単数もしくは複数)など)を含有するが、芳香族ではないもの(また本明細書中、「炭素環」、「シクロ脂肪族」、または「シクロアルキル」とも言及される)を意味するが、これらは - 一般に、および本明細書または添付のクレームにおいて別様に定義されていない場合 - 分子の残部に対して単一の付着点を有する。別様に特定されない限り、脂肪族基は、1~10個(すなわち、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、もしくは10個)、1~8個(すなわち、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、もしくは8個)、または1~6個(すなわち、1個、2個、3個、4個、5個、もしくは6個)の脂肪族炭素原子を含有する(夫々、「C_{1~10}-脂肪族」、「C_{1~8}-脂肪族」、および「C_{1~6}-脂肪族」)。いくつかの態様において、脂肪族基は、1~5個(すなわち、1個、2個、3個、4個、または5個)の脂肪族炭素原子を含有する(「C_{1~5}-脂肪族」)。他の態様において、脂肪族基は、1~4個

(すなわち、1個、2個、3個、または4個)の脂肪族炭素原子を含有する(「 $C_1\sim 4$ -脂肪族」)。さらに他の態様において、脂肪族基は、1~3個(すなわち、1個、2個、または3個)の脂肪族炭素原子を含有し(「 $C_1\sim 3$ -脂肪族」)、もう1つの他の態様において、脂肪族基は、1~2個の脂肪族炭素原子を含有する(「 $C_1\sim 2$ -脂肪族」)。いくつかの態様において、「シクロ脂肪族」(「シクロアルキル」)は、単環式 $C_3\sim C_7$ 炭化水素(すなわち、環炭素原子を3個、4個、5個、6個、もしくは7個もつ、単環式の炭化水素)または二環式 $C_5\sim 8$ 炭化水素(すなわち、環炭素原子を5個、6個、7個、もしくは8個もつ、二環式の炭化水素)であって、完全に飽和であるか、あるいは1つ以上の不飽和単位を含有するが、これは芳香族ではなく、分子の残部に対し単一の付着点を有するものを指す。別の態様において、用語「シクロ脂肪族」または「炭素環」は、単環式または二環式のシクロ脂肪族の環系であって、これは、芳香族の、ヘテロ芳香族の、もしくはヘテロ環式の環または環系と、その芳香族の、ヘテロ芳香族の、もしくはヘテロ環式の環または環系の隣接する2個の環原子を介して縮合されたものを指す;換言すれば、かかる炭素環は、それが縮合した環または環系と2個の環原子を共有し、それによって、分子の残部に対して2つの付着点を有する。別の態様において、用語「炭素環」は、2つの単環式の炭素環が、同じ単一の炭素原子を介して互いに縮合した二環式のスピロ環を指す。一般に、用語「脂肪族」は、具体的な実例において異なるように定義されていない場合、化学的に実行可能な程度まで、直鎖の、すなわち非分枝の、ならびに分枝の炭化水素鎖を網羅する。また一般に、この用語は、具体的な実例において異なるように定義されていない場合、化学的に実行可能な程度まで、非置換および置換の炭化水素部分も網羅する。脂肪族基の典型的な置換基は、これらに限定されないが、ハロゲン、とりわけF、シアノ、ヒドロキシ、アルコキシ、非置換のまたは単-もしくは二-置換されたアミノ、アリール、とりわけ非置換または置換のフェニル、ヘテロアリール、とりわけ非置換または置換のピリジルあるいはピリミジニル、ヘテロシクリル、とりわけ非置換または置換のピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、あるいはモルホリニルを包含する。好適な脂肪族基は、これらに限定されないが、線状もしくは分枝状の、置換または非置換のアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、およびそれらのハイブリッド、たとえば、(シクロアルキル)アルキル、(シクロアルケニル)アルキル、または(シクロアルキル)アルケニルを包含する。

【0068】

用語「アルキル」は大抵、飽和の脂肪族かつ非環式の部分を指すのに対し、用語「アルケニル」は大抵、1以上の $C=C$ 二重結合をもつ不飽和の脂肪族かつ非環式の部分を指し、ならびに用語「アルキニル」は大抵、1以上の $C\equiv C$ 三重結合をもつ脂肪族かつ非環式の部分を指す。用語「アルケニル」が、すべての形態の異性体、すなわち、E-異性体、Z-異性体、ならびにそれらの混合物(E/Z-異性体)を含むことは理解される。例示の脂肪族基は、線状もしくは分枝状の、置換または非置換の $C_1\sim 10$ -アルキル基、 $C_1\sim 8$ -アルキル基、 $C_1\sim 6$ -アルキル基、 $C_1\sim 4$ -アルキル基、 $C_1\sim 3$ -アルキル基、 $C_1\sim 2$ -アルキル基、 $C_2\sim 8$ -アルケニル基、 $C_2\sim 6$ -アルケニル基、 $C_2\sim 8$ -アルキニル基、 $C_2\sim 6$ -アルキニル基、およびそれらのハイブリッド、たとえば、(シクロアルキル)アルキル、(シクロアルケニル)アルキル、または(シクロアルキル)アルケニルである。

【0069】

とりわけ、用語「 $C_1\sim 3$ -アルキル」は、アルキル基、すなわち、1個、2個、または3個の炭素原子を有する、飽和の非環式の脂肪族基を指す。例示の $C_1\sim 3$ -アルキル基は、メチル、エチル、プロピル、およびイソプロピルである。用語「 $C_1\sim 4$ -アルキル」は、1個、2個、3個、または4個の炭素原子を有するアルキル基を指す。例示の $C_1\sim 4$ -アルキル基は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、およびtert-ブチルである。用語「 $C_1\sim 6$ -アルキル」は、1個、2個、3個、4個、5個、または6個の炭素原子を有するアルキル基を指す。例示の $C_1\sim 6$ -アルキル基は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、2-ペンチル、n-ヘキシル、および2-ヘキシルである。用語「 $C_1\sim 8$ -アルキル」は、1個、2個、3個、

4個、5個、6個、7個、または8個の炭素原子を有するアルキル基を指す。例示のC₁~8-アルキル基は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、2-ペンチル、n-ヘキシル、2-ヘキシル、n-ヘプチル、2-ヘプチル、n-オクチル、2-オクチル、および2,2,4-トリメチルペンチルである。用語「C₁~10-アルキル」は、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、または10個の炭素原子を有するアルキル基を指す。例示のC₁~10-アルキル基は、メチル、エチル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、2-ペンチル、n-ヘキシル、n-ヘプチル、2-ヘプチル、n-オクチル、2-オクチル、2,2,4-トリメチルペンチル、およびn-デシルであり、これらアルキル基の各々は、直鎖であっても、または - C₁-アルキルおよびC₂-アルキルを除き - 分枝であっても、かつ非置換であっても、または1個、2個、もしくは3個の置換基で置換されていてもよいが、前記置換基は、同じであってもまたは異なってもよく、本明細書および/または添付のクレームのどこかに異なるものとして特定されていない場合、ハロゲン、とりわけF、ヒドロキシ、アルコキシ、非置換のまたは単-もしくは二-置換されたアミノ、アリール、とりわけ非置換または置換のフェニル、ヘテロアリール、とりわけ非置換または置換のピリジルあるいはピリミジニル、ヘテロシクリル、とりわけ非置換または置換のピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、あるいはモルホリニルを含む群から選択されてもよい。例示の置換されたアルキル基は、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2,2,2-トリフルオロエチル、ヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチルである。

10

20

30

40

50

【0070】

いくつかの場合において、C₁~3-アルキル基、C₁~4-アルキル基、C₁~6-アルキル基、C₁~8-アルキル基、C₁~10-アルキル基はまた、1個もしくは2個の非末端かつ非隣接の-CH₂-(メチレン)基が、-O-、-S-によって置き換えられているか、および/または1個もしくは2個の非末端かつ非隣接の-CH₂-基または-CH-基が、-NH-または-N-によって置き換えられている、それらの残基も含んでいてもよい。これらの置き換えは、実例として、-CH₂-CH₂-O-CH₃、-CH₂-CH₂-CH₂-S-CH₃、CH₂-CH₂-NH-CH₂-CH₃、CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-O-CH₃、CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₃、CH₂-CH₂-N(CH₃)-CH₂-CH₃等といった(修飾された)アルキル基を生産する。-CH-基および-CH₂-基の、さらなる置き換えおよび/または異なる置き換えは、記載および/またはクレームのどこかにおいて、特定のアルキル置換基またはラジカルについて定義されることもある。「未修飾の」アルキル基について上文に記載のとおり、これら「修飾された」アルキル基は任意に、1個、2個、もしくは3個の置換基で置換されていてもよいが、前記置換基は、同じであってもまたは異なってもよく、本明細書および/または添付のクレームのどこかに異なるものとして特定されていない場合、ハロゲン、とりわけF、ヒドロキシ、アルコキシ、非置換のまたは単-もしくは二-置換されたアミノ、とりわけ非置換または置換のフェニル、ヘテロアリール、とりわけ非置換または置換のピリジルあるいはピリミジニル、ヘテロシクリル、とりわけ非置換または置換のピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、あるいはモルホリニルを含む群から選択されてもよい。例示の修飾されたアルキル基は、CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-NH₂、CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-NH-C(=O)-CH₃、CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-NH-C(=O)-OC(CH₃)₃、CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-NH₂、CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-NH-C(=O)-CH₃、CH₂-CH(OH)-CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-NH₂、CHR-CH(OH)-CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-NH₂であり、ここで「R」は、別の置換基を表す。

【0071】

用語「C₃~7-シクロアルキル」は、環炭素原子を3個、4個、5個、6個、または7個もつ、上に定義されるとおりのシクロ脂肪族炭化水素を指す。同じく、用語「C₃~6-シクロアルキル」は、環炭素原子を3個、4個、5個、または6個もつ、シクロ脂肪族炭化水素を指す。用語「シクロアルキル」、「C₃~7-シクロアルキル」、および「C₃~6-シクロアルキルアルキル」は、本明細書に使用されるとき、飽和の環状炭化水素またはC=C二

重結合などの1以上の不飽和単位を含む環状炭化水素を含む;少なくとも1つの不飽和単位を有するかかる環状炭化水素はまた、「シクロアルケニル」基とも称されることがある。 $C_3\sim 7$ -シクロアルキル基は、非置換であってもよく、あるいは - 本明細書のどこかにおいて異なるように特定されていない限り - 同じであっても、もしくは異なってもよい1個、2個、または3個の置換基で置換されていてもよく、かつ前記基は、 - 本明細書のどこかにおいて異なるように特定されていない限り - $C_1\sim 6$ -アルキル、 $O-C_1\sim 6$ -アルキル(アルコキシ)、ハロゲン、ヒドロキシ、非置換のまたは単-もしくは二-置換されたアミノ、アリール、とりわけ非置換または置換のフェニルを含む群から選択される。置換されている場合、 $C_3\sim 7$ -シクロアルキルは、あり得るすべての立体異性体を含む。例示の $C_3\sim 7$ -シクロアルキル基は、シクロプロピル、2-メチル-シクロプロピル、シクロプロペニル、シクロブチル、シクロブテニル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘプチル、シクロヘプテニルである。用語「二環式の $C_5\sim 8$ -シクロアルキル」は、環炭素原子を5個、6個、7個、または8個もつ、上に定義されるとおりの二環式のシクロ脂肪族炭化水素を指す;これは、スピロ環状の環系、すなわち、二環式の $C_5\sim 8$ -シクロアルキルの2つの炭素環が同じ炭素原子を介して互いに付着した環系を包含する。二環式の $C_5\sim 8$ -シクロアルキル基は、非置換であっても、または - 本明細書のどこかにおいて異なるように特定されていない限り - 1個、2個、もしくは3個の置換基で置換されていてもよいが、前記置換基は同じであっても、または異なってもよく、かつ - 本明細書のどこかにおいて異なるように特定されていない限り - $C_1\sim 6$ -アルキル、 $O-C_1\sim 6$ -アルキル(アルコキシ)、ハロゲン、ヒドロキシ、非置換のまたは単-もしくは二-置換されたアミノを含む群から選択される。置換されている場合、二環式の $C_5\sim 8$ -シクロアルキルは、あり得るすべての立体異性体を含む。例示の二環式の $C_5\sim 8$ -シクロアルキルは、スピロ[3.3]ヘプタニル、ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル、ビシクロ[2.2.2]オクタン-2-イル、ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-5-エン-2-イルメチル、ビシクロ[3.1.1]ヘプタ-2-エン-2-イルである。

10

20

【0072】

用語「脂肪族オキシ(aliphatoxy)」は、酸素原子(-O-)を介して別の構造的部分へ接続されている、上に定義されるとおりの飽和もしくは不飽和の脂肪族の基または置換基を指す。用語「 $C_1\sim 6$ -脂肪族オキシ」は、1個、2個、3個、4個、5個、または6個の炭素原子を脂肪族基内にもつ、脂肪族オキシラジカルを指す。用語「アルコキシ」は、飽和脂肪族オキシの具体的な下位群を、すなわち、酸素原子(-O-)を介して別の構造的部分へ接続されているアルキル置換基および残基を指す。ときに、これはまた、「O-アルキル」、より具体的に言うと「O- $C_1\sim 2$ -アルキル」、「O- $C_1\sim 3$ -アルキル」、「O- $C_1\sim 4$ -アルキル」、「O- $C_1\sim 6$ -アルキル」、「O- $C_1\sim 8$ -アルキル」とも称される。同様のアルキル基のように、それは、直鎖であってもよく、または - $O-C_1\sim$ アルキルおよび $O-C_2\sim$ アルキルを除き - 分枝であってもよく、かつ非置換であっても、あるいは同じであってももしくは異なってもよい1個、2個、または3個の置換基で置換されていてもよく、かつ本明細書のどこかにおいて異なるように特定されていない場合、ハロゲン、非置換のまたは単-もしくは二-置換されたアミノを含む群から選択される。例示のアルコキシ基は、メトキシ、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、2,2-トリフルオロエトキシ、n-プロポキシ、イソ-プロポキシ、n-ブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、n-ペントキシである。

30

40

【0073】

用語「アルキレン」は、二価の脂肪族基、とりわけ二価のアルキル基を指す。「アルキレン鎖」は、ポリメチレン基、すなわち $-(CH_2)_j$ -であって、ここでjは、正の整数、好ましくは、1、2、3、4、5、または6である。本発明という文脈において、「 $C_1\sim 3$ -アルキレン」は夫々、1個、2個、および3個の $-CH_2$ -基をもつアルキレン部分を指す;しかしながら、用語「アルキレン」は、線状のアルキレン基、すなわち「アルキレン鎖」のみならず、分枝状のアルキレン基もまた含む。用語「 $C_1\sim 6$ -アルキレン」は、線状のもの、すなわちアルキレン鎖、または分枝状のもののいずれかであって、かつ1個、2個、3個

50

、4個、5個、または6個の炭素原子を有するアルキレン部分を指す。用語「 $C_2\sim 6$ -アルキレン」は、2個、3個、4個、5個、または6個の炭素原子をもつアルキレン部分を指すのに対し、「 $C_3\sim 4$ -アルキレン」は、3個または4個の炭素原子をもつアルキレン部分を指し、および「 $C_2\sim 3$ -アルキレン」は、2個または3個の炭素原子をもつアルキレン部分を指す。置換アルキレン鎖は、1個以上のメチレン水素原子が置換基によって(または置換基で)置き換えられているポリメチレン基である。好適な置換基は、置換アルキル基について本明細書に記載されたものを包含する。いくつかの場合において、アルキレン鎖の1個または2個のメチレン基は、実例として、O、S、および/またはNH、またはN- $C_1\sim 4$ -アルキルによって置き換えられていてもよい。例示のアルキレン基は、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $-O-CH_2-CH_2-$ 、 $-O-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-CH_2-CH_2-$ 、 $-O-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-CH_2-CH_2-O-$ 、 $-CH_2-NH-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-N(CH_3)-CH_2-CH_2-$ である。

10

【0074】

用語「アルケニレン」は、二価のアルケニル基を指す。置換アルケニレン鎖は、1個以上の水素原子が置換基に置き換えられている、少なくとも1つの二重結合を含有するポリメチレン基である。好適な置換基は、置換された脂肪族基について本明細書に記載されたものを包含する。用語「アルケニレン」は、直鎖の二価アルケニレンラジカル、すなわちアルケニレン鎖のみならず、分枝アルケニレン基もまた指す。用語「 $C_2\sim 6$ -アルケニレン」は、2個、3個、4個、5個、または6個の炭素原子を有するアルケニレンラジカルを指す。

20

【0075】

用語「アルキニレン」は、二価のアルキニル基を指す。置換アルキニレン鎖は、1個以上の水素原子が置換基に置き換えられている、少なくとも1つの三重結合を含有するポリメチレン基である。好適な置換基は、置換された脂肪族基について本明細書に記載されたものを包含する。

【0076】

用語「ハロゲン」は、F、Cl、Br、またはIを意味する。

【0077】

用語「ヘテロ原子」は、酸素(O)、硫黄(S)、または窒素(N)の1個以上を意味し、窒素または硫黄のいずれかの酸化型、例として、N-オキシド、スルホキシド、およびスルホン;ヘテロ環式の環もしくはヘテロ芳香環の、いずれかの塩基性窒素または置換可能な窒素の四級化形態、例えば、N(3,4-ジヒドロ-2H-ピロリルに見られるような)、NH(ピロリジニルに見られるような)、またはSUBが好適な置換基であるN-SUB(N-置換ピロリジニルに見られるような)も包含する。

30

【0078】

単独で、または「アラルキル」、「アラルコキシ」、もしくは「アリーロキシアルキル」に見られるようなより大きな部分の一部として使用される用語「アリール」は、合計5~14個の環員(その環員は炭素原子である)を有する単環式の、二環式の、および三環式の環系を指すが、ここで系中の少なくとも1つの環は、芳香族である、すなわち、それは $(4n+2)$ 個の π (パイ)電子(ここでnは、0、1、2、3から選択される整数である)を有し、それらの電子は系にわたって非局在化されており、およびここで系中の各環は、3~7個の環員を含有する。好ましくは、アリール系中のすべての環または環系全体が、芳香族である。用語「アリール」は、用語「アリール環」と交換可能に使用される。本発明のある態様において、「アリール」は、「芳香環系」を指す。より具体的に言うと、それらの芳香環系は、5個、6個、7個、8個、9個、10個、11個、12個、13個、14個の環炭素原子をもつ、単-、二-、または三環式であってもよい。さらにいっそう具体的に言うと、それらの芳香環系は、6個、7個、8個、9個、10個の環炭素原子をもつ、単環式または二環式であってもよい。例示のアリール基は、フェニル、ビフェニル、ナフチル、アントラシル等であって、これらは、非置換であっても、または1以上の同一のもしくは異なる置換基で置換されていてもよい。また、用語「アリール」または「芳香環系」の範囲内に

40

50

包含されるものには、これらが本明細書に使用されるとき、1以上の非芳香環、たとえば、インダニル、フタルイミジル、ナフチミジル(naphthimidyl)、フェナントリジニル、またはテトラヒドロナフチル等と縮合した芳香環の基もある。後者のケースにおいて、「アリール」基または置換基は、そのペンダント(pendant)基へ、環系の芳香族部を介して付着されている。

【0079】

用語「ベンゾ」は、隣接する2個の炭素原子を介して別の環へ縮合した6員芳香環(炭素環原子をもつ)を指し、その別の環は、シクロ脂肪族の、芳香族の、ヘテロ芳香族の、またはヘテロ環式の(ヘテロ脂肪族)環である;結果として、少なくとも2つの環をもつ環系が形成され、前記環系中ベンゾ環は、共通する2個の炭素原子を、ベンゾ環が縮合した他の環と共有する。例えば、ベンゾ環がフェニル環と縮合した場合、ナフタリン環系が形成されるのに対し、ベンゾ環がピリジンと縮合すると、キノリンまたはイソキノリンのいずれかが提供される;ベンゾ環がシクロペンテン環と縮合すると、インデン環が提供される。

【0080】

単独で、またはより大きな部分、例として、「ヘテロアラルキル」、もしくは「ヘテロアラルコキシ」の一部として使用される用語「ヘテロアリール」および「ヘテロアラ-(heteroar-)」は、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、11個、12個、13個、14個の環原子(その原子は、炭素原子およびヘテロ原子である)、好ましくは、5個、6個、9個、または10個の環原子を有する;環状アレイ(cyclic array)中に共有された6個、10個、または14個の π (パイ)電子を有する;ならびに、炭素原子に加えて、1個、2個、3個、4個、または5個のヘテロ原子を有する、基を指す。用語「ヘテロ原子」は、窒素、酸素、または硫黄を指し、窒素または硫黄のいずれかの酸化型、および塩基性窒素のいずれかの四級化形態を包含する。換言すれば、「ヘテロアリール」環もしくは環系(またはヘテロ芳香族環もしくは環系)はまた、芳香族ヘテロ環とも記載されてもよい。ヘテロアリール基は、限定せずに、チエニル、フラニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、フラザニル、ピリジル(ピリジニル)、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、インドリジニル、プリニル、ナフチリジニル、プテリジニル、およびピロロピリジニル、とりわけ、ピロロ[2,3-b]ピリジニルを包含する。用語「ヘテロアリール」および「ヘテロアラ-」はまた、本明細書に使用されるとき、ヘテロ芳香環が1以上のアリール環、シクロ脂肪族環、またはヘテロシクリル環と縮合した基も包含するが、ここでラジカルまたは付着点は、好ましくは、ヘテロ芳香族上に、または存在するなら、アリール環上にある。非限定例は、インドリル、イソインドリル、ベンゾチエニル(ベンゾチオフェニル)、ベンゾフラニル、ジベンゾフラニル、インドゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、4H-キノリジニル、カルバゾリル、アクリジニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、9H-カルバゾリル、ジベンゾフラニル、およびピリド[2,3-b]-1,4-オキサジン-3(4H)-オンを包含する。例えば、インドリル環が、6員アリール環の環原子の1個を介して、または5員ヘテロアリール環の環原子の1個を介して、付着されていてもよい。ヘテロアリール基は任意に、単-、二-、または三環式である。用語「ヘテロアリール」は、用語「ヘテロアリール環」、「ヘテロアリール基」、または「ヘテロ芳香族」と交換可能に使用され、これら用語のいずれも、非置換の環か、または1以上の同一のもしくは異なる置換基で置換されている環を包含する。用語「ヘテロアラルキル」は、ヘテロアリールによって置換されているアルキル基を指すが、ここでアルキル部分およびヘテロアリール部分は、独立して、任意に置換されていてもよい。

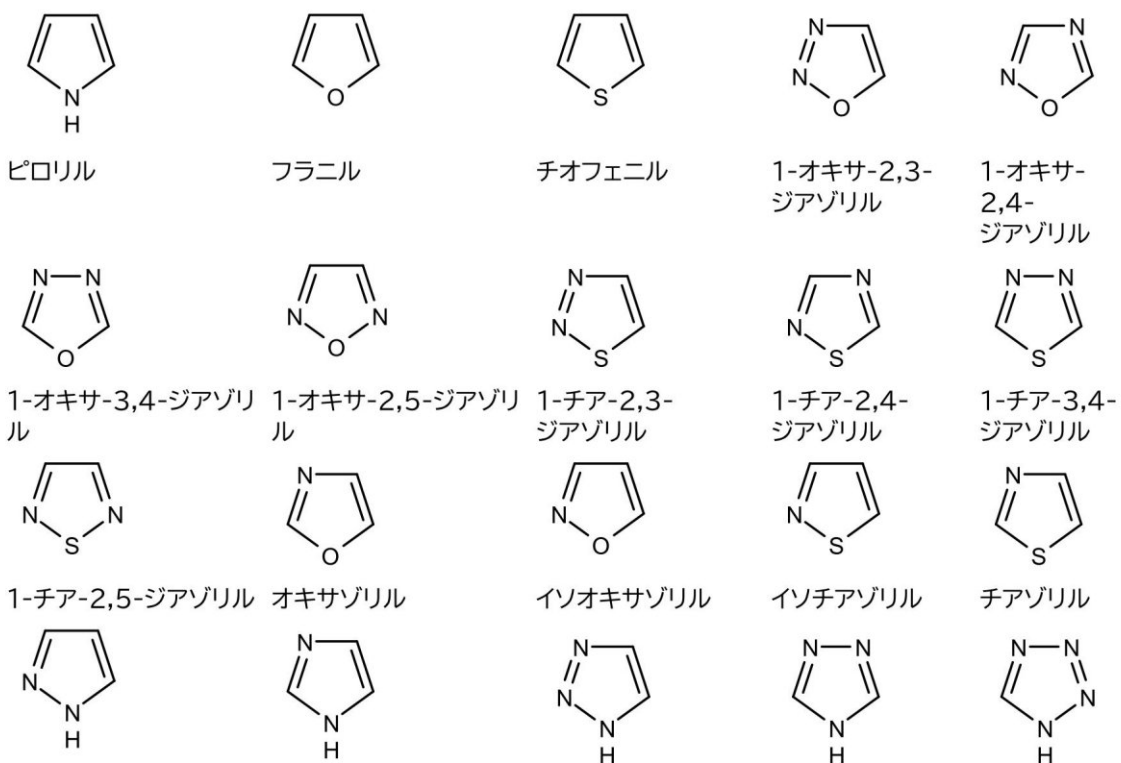
【0081】

ヘテロアリール環は、そのペンダント基へ、そのヘテロ環原子または炭素環原子のいずれかにて付着され得、その付着によって、安定した構造または分子がもたらされる;環原子のいずれも、非置換であっても、または置換されていてもよい。

【 0 0 8 2 】

「ヘテロアリアル」置換基の典型例の構造は、本発明において使用されるとき、下に描かれる：

【化 6 4】



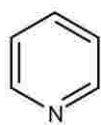
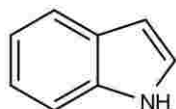
30

40

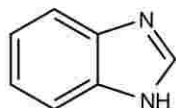
50

【化 6 5】

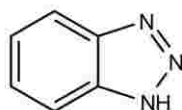
ピラゾリル

ピリジニル
(ピリジル)

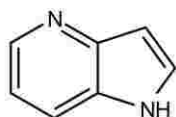
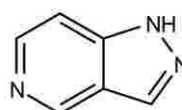
インドリル



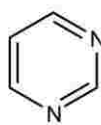
ベンズイミダゾリル



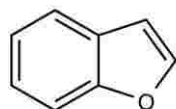
ベンゾトリアゾリル

ピロロ[3,2-*b*]
ピリジニルピラゾロ[4,3-*c*]
ピリジニル

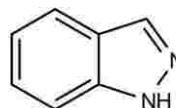
イミダゾリル



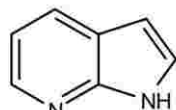
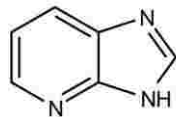
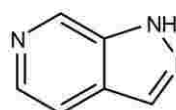
ピリミジニル



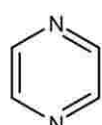
ベンゾフランニル



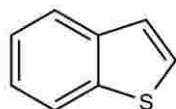
インダゾリル

ピロロ[2,3-*b*]
ピリジニルイミダゾ[4,5-*b*]
ピリジニルピラゾロ[3,4-*c*]
ピリジニル

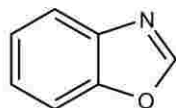
1,2,3-トリアゾリル



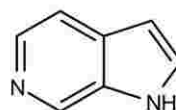
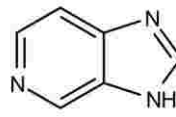
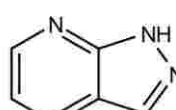
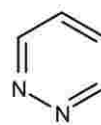
ピラジニル



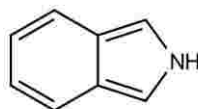
ベンゾチオフェニル



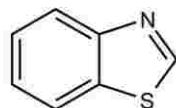
ベンズオキサゾリル

ピロロ[2,3-*c*]
ピリジニルイミダゾ[4,5-*c*]
ピリジニルピラゾロ[3,4-*b*]
ピリジニル1,3,4-トリアゾリル
テトラゾリル

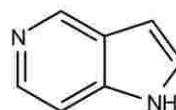
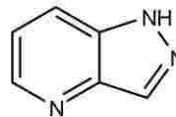
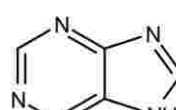
ピリダジニル



イソインドリル



ベンゾチアゾリル

ピロロ[3,2-*c*] ピリジニルピラゾロ[4,3-*d*]
ピリジニル

プリーニル

10

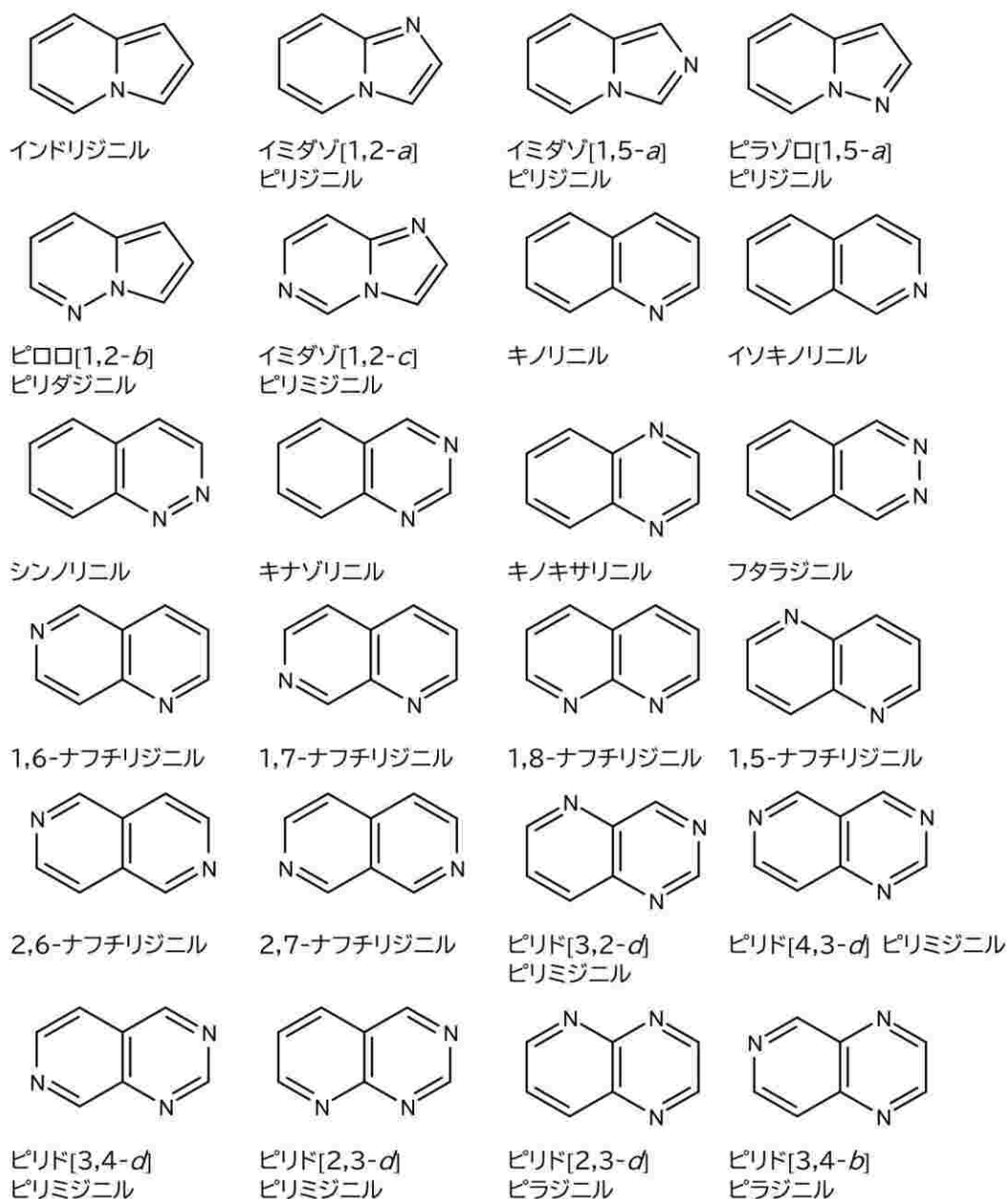
20

30

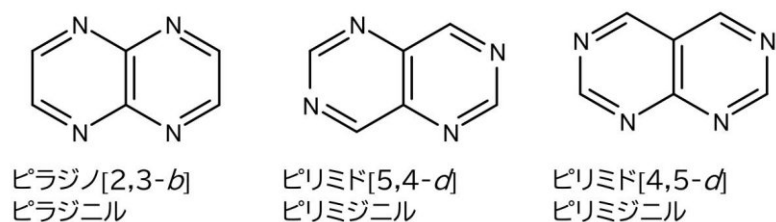
40

50

【化 6 6】



【化 6 7】



【0083】

それらヘテロアリアル置換基は、いずれかのペンダント基へ付着され得るが、かかる付着に好適なその環原子のいずれかを介する。

【0084】

本明細書に使用されるとき、用語「ヘテロ環」、「ヘテロシクリル」、「ヘテロ環式の

ラジカル」、および「ヘテロ環式の環」は、互換的に使用され、環原子を5個、6個、7個、8個、9個、10個、11個、12個、13個、14個もつ、安定した単-、二-、または三環式のヘテロ環式の部分を指し、ここで該環原子の1個、2個、3個、4個、5個は、ヘテロ原子であり、およびここでそのヘテロ環式の部分は、飽和または部分的に不飽和のいずれかである；芳香環または環系であるヘテロ環式の部分は、本明細書の上に記載のとおり「ヘテロアリール」部分と称される。好ましくは、ヘテロ環は、安定した飽和のもしくは部分的に不飽和の3-、4-、5-、6-、または7-員の単環式、あるいは7-、8-、9-、10-、または11-員の二環式、あるいは11-、12-、13-、または14-員の三環式の、ヘテロ環式の部分である。

【0085】

ヘテロ環の環原子に関して使用されるとき、用語「窒素」は、置換された窒素を包含する。一例として、酸素、硫黄、または窒素から選択される1～3個のヘテロ原子を有する飽和の環または部分的に不飽和の環において、窒素は、N(3,4-ジヒドロ-2H-ピロリルに見られるような)、NH(ピロリジニルに見られるような)、またはSUBが好適な置換基であるN-SUB(N-置換ピロリジニルに見られるような)である。

【0086】

用語「ヘテロ環」の文脈において、用語「飽和(の)」は、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペリジノニル、テトラヒドロフラニル、チアニル、およびジオキソチアニルといった、完全に飽和のヘテロ環式の系を指す。用語「ヘテロ環」に関し、用語「部分的に不飽和の」は、(i)不飽和の1以上の単位(例として、C=CもしくはC=ヘテロ原子の結合)を含有するが、芳香族ではないヘテロ環式の系(実例として、テトラヒドロピリジニル)；または、(ii)(飽和もしくは不飽和であるが芳香族ではない)ヘテロ環式の環が、芳香環系もしくはヘテロ芳香環系と縮合したヘテロ環式の系を指すが、ここで、しかしながら「部分的に不飽和のヘテロ環」は、前記系の「複素環式」部の環原子の1個を介するが、芳香族部もヘテロ芳香族部も介さずに、残りの分子(そのペンダント基)へ付着されている。この第1のクラス(i)の「部分的に不飽和の」ヘテロ環はまた、「非芳香族の部分的に不飽和の」ヘテロ環とも称されることがある。この第2のクラス(ii)の「部分的に不飽和の」ヘテロ環はまた、(二環式のまたは三環式の)「部分的に芳香族の」ヘテロ環とも称されることがあり、このことは、そのヘテロ環の環のうち少なくとも1つが、少なくとも1つの芳香環系またはヘテロ芳香環系と縮合した、飽和または不飽和であるが芳香族ではないヘテロ環であることを指し示す。これら「部分的に芳香族の」ヘテロ環の典型例は、1,2,3,4-テトラヒドロキノリニルおよび1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリニルである。

【0087】

ヘテロ環式の環は、そのペンダント基へ、安定した構造をもたらすいずれかのヘテロ原子または炭素原子にて付着され得、環原子のいずれも、非置換であっても、または置換されていてもよい。飽和または部分的に不飽和の、かかるヘテロ環式のラジカルの例は、限定せずに、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、チアニル、ジオキソチアニル、テトラヒドロチオフエニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピロリニル、モルホリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、デカヒドロキノリニル、オキサゾリジニル、ピペラジニル、ジオキサニル、ジオキソラニル、ジアゼピニル、オキサゼピニル、チアゼピニル、モルホリニル、およびキヌクリジニルを包含する。用語「ヘテロ環」、「ヘテロシクリル」、「ヘテロシクリル環」、「ヘテロ環式の基」、「ヘテロ環式の部分」、および「ヘテロ環式のラジカル」は、本明細書において互換的に使用され、またこれらは、ヘテロシクリル環が1以上のアリール、ヘテロアリール、またはシクロ脂肪族環(インドリニル、3H-インドリル、クロマニル、フェナントリジニル、またはテトラヒドロキノリニルなど、ここでラジカルまたは付着点は、ヘテロシクリル環上にある)と縮合した基も包含する。ヘテロシクリル基は任意に、単-、二-、または三環式である。用語「ヘテロシクリルアルキル」は、ヘテロシクリルによって置換されたアルキル基を指すが、ここでアルキル部分およびヘテロシクリル部分は、独立して、非置換であるか、または置換されている。

10

20

30

40

50

【0088】

用語「生物学的等価体」は、単独で使用される場合、または他の用語と組み合わせて使用される場合(例として、「生物学的等価体ラジカル」)、化合物または基、ラジカル、部分、置換基等が、別の化合物、基、ラジカル、部分または置換基と同様の生物学的効果を惹起するが、これらは互いに構造的に異なるところの、前記化合物または基、ラジカル、部分、置換基等を指す。より広義には、「生物学的等価体」は、ほぼ等しい分子形状および分子体積とおよそ同じ電子分布とを保有し、かつ同様の物理的特性を呈する化合物または基として理解され得る。生物学的等価体の典型例は、カルボン酸基と同様の物理化学的特性を呈するカルボン酸の生物学的等価体である(「カルボン酸の生物学的等価体」)。かかるカルボン酸の生物学的等価体の基またはラジカルは、カルボン酸の基またはラジカルの代わりに利用されると、それによってカルボキシル基と同様の特性を提供するが、カルボン酸基と比較すると潜在的にいくつかの異なる特性(実例として、低減された極性、増大した親油性、または増強された薬物動態特性)を呈することもある。カルボン酸の生物学的等価体の典型例は、これらに限定されずに、-CN、フルオロ、アミド、スルホンアミド、スルホンイミド、および数種の芳香族および非芳香族のヘテロ環、たとえば、ヒドロキシで置換されたイソオキサゾール、スルホンアミドで置換されたオキサジアゾールおよびオキソ-オキサジアゾール、例として、5-オキソ-2,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール、とりわけテトラゾール、例として、1H-1,2,3,4-テトラゾール、2-メチル-2H-1,2,3,4-テトラゾールを包含する。

10

【0089】

用語「不飽和(の)」は、本明細書に使用されるとき、部分または基または置換基が1以上の不飽和単位を有することを意味する。

20

【0090】

いずれの環、環系、環部分等をも参照して本明細書に使用されるとき、用語「部分的に不飽和の」は、少なくとも1つの二重結合または三重結合を包含する環部分を指す。用語「部分的に不飽和の」は、複数の不飽和部位を有する環を網羅することが意図される。とりわけ、それは、(i)いずれの芳香族のもしくはヘテロ芳香族の部分または部もない、非飽和の(単-、二-、または三環式の)環系;および、(ii)二-または三環式の環系であって、その系の環の1つが、芳香環でもヘテロ芳香環でもない別の環と縮合した芳香環またはヘテロ芳香環である、前記二-または三環式の環系(例として、テトラヒドロナフチルまたはテトラヒドロキノリニル)を網羅する。その第1のクラス(i)の「部分的に不飽和の」環、環系、環部分は、「非芳香族の部分的に不飽和の」環、環系、環部分とも称されることがあるのに対し、第2のクラス(ii)は、「部分的に芳香族の」環、環系、環部分と称されることがある。

30

【0091】

本明細書に使用されるとき、用語「二環式(の)」、「二環式の環」、または「二環式の環系」は、いずれの二環式の環系も指す、すなわち、炭素環式またはヘテロ環式のもの、飽和のまたは1以上の不飽和単位を有するもの(すなわち、部分的に不飽和もしくは芳香族のもの)であって、環系の2つの環同士間に共通する1個以上の原子を有するものを指す。よって、用語は、オルト縮合またはスピロ環状などの、容認できるいずれの環縮合も包含する。本明細書に使用されるとき、用語「ヘテロ二環式(の)」は、1個以上のヘテロ原子が二環の一方または両方の環に存在することを要する「二環式(の)」の部分集合である。かかるヘテロ原子は、環の接合部(ring junctions)に存在していてもよく、任意に置換されていてもよく、窒素(N-オキシドを包含する)、酸素、硫黄(スルホンおよびスルホナートなどの酸化型を包含する)、リン(ホスファートなどの酸化型を包含する)、ホウ素等々から選択されてもよい。いくつかの態様において、二環式の基は、7~12個の環員と、独立して、窒素、酸素、または硫黄から選択される0~4個のヘテロ原子とを有する。同じく、用語「三環式(の)」、「三環式の環」、または「三環式の環系」は、いずれかの三環式の環系を指す、すなわち、炭素環式または複素環式のもの、飽和のまたは1以上の不飽和単位を有するもの(すなわち、部分的に不飽和もしくは芳香族のもの)を指し、二

40

50

環式の環系(上に定義されるとおり)が、別の、第3の環と縮合したものである。よって、用語は、容認できるいずれの環縮合も包含する。本明細書に使用されるとき、用語「ヘテロ三環式(の)」は、1個以上のヘテロ原子が三環の一方または両方の環に存在することを要する「三環式(の)」の部分集合である。かかるヘテロ原子は、環の接合部(ring junctions)に存在していてもよく、任意に置換されていてもよく、窒素(N-オキシドを包含する)、酸素、硫黄(スルホンおよびスルホナートなどの酸化型を包含する)、リン(ホスファートなどの酸化型を包含する)、ホウ素等々から選択されてもよい。いくつかの態様において、三環式の基は、10~14個の環員と、独立して、窒素、酸素、または硫黄から選択される0~5個のヘテロ原子とを有する。

【0092】

本明細書に記載のとおり、本発明のある化合物は、「置換された」部分または「任意に置換された」部分を含有する。一般に、用語「置換(された/されている)」は、用語「任意に」が先行しているか否かにかかわらず、指定された部分の1個以上の水素が好適な置換基に置き換えられていることを意味する。「置換(された/されている)」は、明示的または暗示的のいずれかの、構造体からの1個以上の水素に適用される。別様に指し示されていない限り、「置換(された/されている)」基または「任意に置換された/されている」基は、好適な置換基を、当該基の置換可能な各位置にて有し、いずれか所定の構造中1より多くの位置が、特定の基から選択される1より多くの置換基で置換されているとき、置換基は、その位置ごとにて、同じかまたは異なるかのいずれかである。ある基、ある置換基、ある部分、またはあるラジカルが「単置換された/されている」場合、これは1つ(1)の置換基を持つ。これが「二置換された/されている」場合は、同じかまたは異なるかのいずれかである2つ(2)の置換基を持つ;これが「三置換された/されている」場合は、3つ(3)の置換基を持ち、ここで3つすべてが同じであるか、または2つが同じであって3つ目が異なるか、または3つすべてが互いに異なる。本発明によって想定される置換基の組み合わせは、好ましくは、安定した化合物または化学的に実現可能な化合物の形成をもたらす置換基の組み合わせである。用語「安定した」は、本明細書に使用されるとき、それらの産生、検出、ならびに、ある態様において、それらの回収、精製、および本明細書に開示の目的の1以上のための使用を可能にする条件に供されたとき、実質的に変更されない化合物を指す。

【0093】

本明細書または添付のクレームのどこかに別様に特定されていない限り、置換可能な炭素上の任意の各置換基は、独立して、ハロゲン; $-(CH_2)_{0\sim4}R^0$; $-(CH_2)_{0\sim4}OR^0$; $-O(CH_2)_{0\sim4}R^0$; $-O-(CH_2)_{0\sim4}C(O)OR^0$; $-(CH_2)_{0\sim4}CH(OR^0)_2$; $-(CH_2)_{0\sim4}SR^0$; 1以上の R^0 で置換されていてもよい、 $-(CH_2)_{0\sim4}Ph$; 1以上の R^0 で置換されていてもよい、 $-(CH_2)_{0\sim4}O(CH_2)_{0\sim1}Ph$; 1以上の R^0 で置換されていてもよい、 $-CH=CHPh$; 1以上の R^0 で置換されていてもよい、 $-(CH_2)_{0\sim4}O(CH_2)_{0\sim1}$ -ピリジル; $-NO_2$; $-CN$; $-N_3$; $-(CH_2)_{0\sim4}N(R^0)_2$; $-(CH_2)_{0\sim4}N(R^0)C(O)R^0$; $-N(R^0)C(S)R^0$; $-(CH_2)_{0\sim4}N(R^0)C(O)NR^0_2$; $-N(R^0)C(S)NR^0_2$; $-(CH_2)_{0\sim4}N(R^0)C(O)OR^0$; $-N(R^0)N(R^0)C(O)R^0$; $-N(R^0)N(R^0)C(O)NR^0_2$; $-N(R^0)N(R^0)C(O)OR^0$; $-(CH_2)_{0\sim4}C(O)R^0$; $-C(S)R^0$; $-(CH_2)_{0\sim4}C(O)OR^0$; $-(CH_2)_{0\sim4}C(O)SR^0$; $-(CH_2)_{0\sim4}C(O)OSiR^0_3$; $-(CH_2)_{0\sim4}OC(O)R^0$; $-OC(O)(CH_2)_{0\sim4}SR^0$; $-SC(S)SR^0$; $-(CH_2)_{0\sim4}SC(O)R^0$; $-(CH_2)_{0\sim4}C(O)NR^0_2$; $-C(S)NR^0_2$; $-C(S)SR^0$; $-SC(S)SR^0$; $-(CH_2)_{0\sim4}OC(O)NR^0_2$; $-C(O)N(OR^0)R^0$; $-C(O)C(O)R^0$; $-C(O)CH_2C(O)R^0$; $-C(NOR^0)R^0$; $-(CH_2)_{0\sim4}SSR^0$; $-(CH_2)_{0\sim4}S(O)_2R^0$; $-(CH_2)_{0\sim4}S(O)_2OR^0$; $-(CH_2)_{0\sim4}OS(O)_2R^0$; $-S(O)_2NR^0_2$; $-S(O)(NR^0)R^0$; $-S(O)_2N=C(NR^0_2)_2$; $-(CH_2)_{0\sim4}S(O)R^0$; $-N(R^0)S(O)_2NR^0_2$; $-N(R^0)S(O)_2R^0$; $-N(OR^0)R^0$; $-C(NH)NR^0_2$; $-P(O)_2R^0$; $-P(O)R^0_2$; $-OP(O)R^0_2$; $-OP(O)(OR^0)_2$; SiR^0_3 ; $-(C_{1\sim4}$ 直鎖状もしくは分枝状のアルキレン) $O-N(R^0)_2$; または $-(C_{1\sim4}$ 直鎖状または分枝状のアルキレン) $C(O)O-N(R^0)_2$ から選択される一価の置換基であることが理解される。「Ph」は、フェニルを意味すること; および「 $-(CH_2)_{0\sim4}$ 」は、下付き文字が「0」(ゼロ)である場合いずれのアルキレン基もなく、または1、2、3、もしくは4つの CH_2 単位をもつアルキレン基であることを意味

10

20

30

40

50

することが理解される。

【0094】

各 R^0 は、独立して、水素、ハロゲン、 $C_1\sim 6$ 脂肪族、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_0\sim 1Ph$ 、 $-CH_2-$ (5～6員のヘテロアリール環)、または5～6員の飽和の、部分的に不飽和の、もしくはアリールの環(独立して、窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される、0～4個のヘテロ原子を有する)、あるいは、上の定義にもかかわらず、独立して2つ存在する R^0 は、それらの介在原子(単数もしくは複数)と一緒に、3～12員の飽和の、部分的に不飽和の、もしくはアリールの、単環式または二環式の環を形成するが、独立して、窒素、酸素、または硫黄から選択される、0～4個のヘテロ原子を有し、これらは、 $=O$ および $=S$ から選択される R^0 の飽和炭素原子上の二価の置換基によって置換されていてもよい;あるいは各 R^0 は、独立して、ハロゲン、 $-(CH_2)_0\sim 2R^\bullet$ 、 $-(ハロR^\bullet)$ 、 $-(CH_2)_0\sim 2OH$ 、 $-(CH_2)_0\sim 2OR^\bullet$ 、 $-(CH_2)_0\sim 2CH(OR^\bullet)_2$ 、 $-O(ハロR^\bullet)$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-(CH_2)_0\sim 2C(O)R^\bullet$ 、 $-(CH_2)_0\sim 2C(O)OH$ 、 $-(CH_2)_0\sim 2C(O)OR^\bullet$ 、 $-(CH_2)_0\sim 2SR^\bullet$ 、 $-(CH_2)_0\sim 2SH$ 、 $-(CH_2)_0\sim 2NH_2$ 、 $-(CH_2)_0\sim 2NHR^\bullet$ 、 $-(CH_2)_0\sim 2NR^\bullet_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SiR^\bullet_3$ 、 $-OSiR^\bullet_3$ 、 $-C(O)SR^\bullet$ 、 $-(C_1\sim 4直鎖状もしくは分枝状のアルキレン)C(O)OR^\bullet$ 、または $-SSR^\bullet$ から選択される一価の置換基で任意に置換されていてもよい。「Ph」は、フェニルを意味すること;「ハロ」は、ハロゲンを意味すること;および「 $-(CH_2)_0\sim 2$ 」は、下付き文字が「0」(ゼロ)である場合いずれのアルキレン基もなく、または1つもしくは2つの CH_2 単位をもつアルキレン基であることを意味することが理解される。

10

【0095】

各 $R^\bullet$ は、独立して、 $C_1\sim 4$ 脂肪族、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_0\sim 1Ph$ 、または5～6員の飽和の、部分的に不飽和の、もしくはアリールの環(独立して、窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される、0～4個のヘテロ原子を有する)から選択され、ここで各 R^1 は、非置換であるか、またはハロが先行する場合1個以上のハロゲンでのみ置換されている;あるいは、ここで飽和炭素上の任意の置換基は、独立して、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=NNR^{*2}$ 、 $=NNHC(O)R^*$ 、 $=NNHC(O)OR^*$ 、 $=NNHS(O)_2R^*$ 、 $=NR^*$ 、 $=NOR^*$ 、 $-O(C(R^{*2}))_2\sim 3O-$ 、もしくは $-S(C(R^{*2}))_2\sim 3S-$ から選択される二価の置換基であるか、または「任意に置換されていてもよい」基の近接する置換可能な炭素へ結合した二価の置換基は、 $-O(CR^{*2})_2\sim 3O-$ であり、ここで独立して存在する各 R^* は、水素、 $C_1\sim 6$ 脂肪族、または非置換の5～6員の飽和の、部分的に不飽和の、もしくはアリールの環(独立して、窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される、0～4個のヘテロ原子を有する)から選択される。

20

30

【0096】

R^* が $C_1\sim 6$ 脂肪族である場合、 R^* は、ハロゲン、 $-R^\bullet$ 、 $-(ハロR^\bullet)$ 、 $-OH$ 、 $-OR^\bullet$ 、 $-O(ハロR^\bullet)$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^\bullet$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^1$ 、 $-NR^\bullet_2$ 、または $-NO_2$ で任意に置換されていてもよく、ここで各 $R^\bullet$ は、独立して、 $C_1\sim 4$ 脂肪族、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_0\sim 1Ph$ 、または5～6員の飽和の、部分的に不飽和の、もしくはアリールの環(独立して、窒素、酸素、または硫黄から選択される、0～4個のヘテロ原子を有する)から選択され、およびここで各 $R^\bullet$ は、非置換であるか、またはハロが先行する場合1個以上のハロゲンでのみ置換されている。

【0097】

置換可能な窒素上の任意の置換基は、独立して、 $-R^+$ 、 $-NR^{+2}$ 、 $-C(O)R^+$ 、 $-C(O)OR^+$ 、 $-C(O)C(O)R^+$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^+$ 、 $-S(O)_2R^+$ 、 $-S(O)_2NR^{+2}$ 、 $-C(S)NR^{+2}$ 、 $-C(NH)NR^{+2}$ 、または $-N(R^+)S(O)_2R^+$ である;ここで各 R^+ は、独立して、水素、 $C_1\sim 6$ 脂肪族、非置換の $-OPh$ 、または非置換の5～6員の飽和の、部分的に不飽和の、またはアリールの環(独立して、窒素、酸素、または硫黄から選択される、0～4個のヘテロ原子を有する)であるか、あるいは、独立して存在する2つの R^+ は、それらの介在原子(単数もしくは複数)と一緒に、非置換の3～12員の飽和の、部分的に不飽和の、もしくはアリールの単環式または二環式の環(独立して、窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される、0～4個のヘテロ原子を有する)を形成する;ここで R^+ が $C_1\sim 6$ 脂肪族であるとき、 R^+ は、ハロゲン、 $-R^\bullet$ 、 $-(ハロR^\bullet)$ 、 $-OH$ 、 $-OR^\bullet$ 、 $-O(ハロR^\bullet)$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)OH$ 、-

40

50

C(O)OR[●]、-NH₂、-NHR[●]、-NR[●]₂、または-NO₂で任意に置換されていてもよく、ここで各R[●]は、独立して、C₁~4脂肪族、-CH₂Ph、-O(CH₂)₀~₁Ph、または5~6員の飽和の、部分的に不飽和の、もしくはアリールの環(独立して、窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される、0~4個のヘテロ原子を有する)から選択され、およびここで各R[●]は、非置換であるか、またはハロゲンが先行する場合1以上のハロゲンでのみ置換されている。「Ph」は、フェニルを意味する;および「ハロ」は、ハロゲンを意味することが理解される。

【0098】

用語「溶媒和物」は、本発明の化合物の、溶媒との、好ましくは化学量論量の溶媒または非化学量論量の溶媒のいずれかを含有する薬学的に許容し得る溶媒との、付加形態を意味する。いくつかの化合物は、固定されたモル比の溶媒分子を結晶固体状態に閉じ込め、よって溶媒和物を形成する傾向を有する。溶媒が水である場合、形成される溶媒和物は、水和物、例として、半-、一-、または二水和物である。溶媒がアルコールである場合、形成される溶媒和物は、アルコールート、例として、メタノレートまたはエタノレートである。溶媒がエーテルである場合、形成される溶媒和物は、エーテラート、例として、ジエチルエーテラートである。

【0099】

用語「N-オキシド」は、アミノオキシド部分、すなわち、三級アミン基のオキシドを含有する、本発明のかかる化合物を意味する。

【0100】

式Iで表される化合物は、- またこれらが担持していてもよい置換基の性質にも依存するが - 1以上のキラリティーの中心を有していてもよい。それらは結果的に、様々な鏡像異性のおよびジアステレオマーの形態を生じさせてもよく、場合によっては(as the case may be, and be)ラセミ形態または光学活性形態を生じさせてもよい。したがって、本発明はまた、光学活性形態、鏡像異性体、ラセミ化合物、ジアステレオマー、あらゆる比率におけるそれらの混合物にも関し、集合的に:本発明の目的上、これらの化合物の「立体異性体」ともいう。本発明に従う化合物のラセミ化合物または立体異性体の医薬活性が相違することもあるところ、特定の立体異性体、例として、1つの特定の鏡像異性体またはジアステレオマーを使用することが所望されることもある。これらのケースにおいて、ラセミ化合物として得られた本発明に従う化合物 - またはその中間体でさえも - 当業者に知られている化学的または物理的な手段によって立体異性の(鏡像異性の、ジアステレオ異性の)化合物に分離されてもよい。本発明の化合物の濃縮された形態または純粋な形態での1以上の特定の立体異性体を得るために適用されてもよい別のアプローチは、立体選択的合成手順を使用する、例として、立体異性体的に濃縮された形態または純粋な形態での出発材料を適用する(実例として、キラル中心を持つ具体的な出発材料の、純粋なもしくは濃縮された(R)-または(S)-鏡像異性体を使用する)か、あるいはキラルの試薬または触媒、とりわけ酵素を利用する。本発明の文脈において、用語「純粋な鏡像異性体」は大抵、95%、好ましくは $\geq 98\%$ 、より好ましくは $\geq 98.5\%$ 、さらにより好ましくは $\geq 99\%$ と等しいかまたはこれより大きい、一方の鏡像異性体の、他方の鏡像異性体(その対掌体)に対する相対的な純度を指す。

【0101】

よって、例えば、1以上のキラリティーの中心を有し、かつラセミ化合物としてか、または鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体の混合物として存在する本発明の化合物は、それ自体知られている方法によって、それらの光学的に純粋なもしくは濃縮された異性体、すなわち鏡像異性体またはジアステレオマーに分離あるいは分割され得る。本発明の化合物の分離は、クロマトグラフ法、例として、キラル相もしくは非キラル相上のカラム分離によってか、または任意の光学活性溶媒からの再結晶によってか、または光学活性のある酸もしくは塩基の使用によってか、または光学活性のある試薬(例えば、光学活性アルコールなど)での誘導体化、およびこれに続くラジカル脱離によって、行われ得る。

【0102】

本発明の文脈において、用語「互変異性体」は、互変異性体の形態で存在していてもよく、かつ互変異性を示してもよい本発明の化合物を指す；実例として、カルボニル化合物は、それらのケト形態および/またはそれらのエノール形態で存在していてもよく、かつケト-エノール互変異性を示してもよい。それらの互変異性体は、それらの個々の形態、例として、ケト形態もしくはエノール形態で、またはそれらの混合物として存在していてもよく、個別に、およびあらゆる比率の混合物として一緒にクレームされる。同じことが、cis/trans異性体、E/Z異性体、立体構造異性体(conformer)等にも適用される。

【0103】

一態様において、本発明の化合物は、遊離の塩基または酸の形態にある - 場合によっては -、すなわち、それらの非塩(または塩のない(salt-free))形態にある。別の態様において、本発明の化合物は、薬学的に許容し得る塩、薬学的に許容し得る溶媒和物、または薬学的に許容し得る塩の薬学的に許容し得る溶媒和物の形態にある。

【0104】

用語「薬学的に許容し得る塩」は、無機の塩基または酸および有機の塩基または酸を包含する、薬学的に許容し得る塩基または酸から調製される塩を指す。本発明の化合物が、1以上の酸性基または塩基性基を含有するケースにおいて、本発明はまた、それらの対応する薬学的に許容し得る塩も含む。よって、カルボキシル基などの酸性基を含有する本発明の化合物は、塩の形態で存在し得、本発明に従い、例えば、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アルミニウム塩として、またはアンモニウム塩として使用され得る。かかる塩のより正確な例は、リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩、あるいはアンモニアとの塩、または例えば、エチルアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ピペリジン、N-メチルグルタミン、もしくはアミノ酸などの有機アミンとの塩を包含する。これらの塩は、実例として、酸性基を有する化合物を、好適な塩基、例として、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、ナトリウムプロポキシド、水酸化カリウム、カリウムエトキシド、水酸化マグネシウム、水酸化カルシウム、または水酸化バリウムと反応させることによって、容易に入手可能である。本発明の化合物の他の塩基性塩は、これらに限定されないが、銅(I)、銅(II)、鉄(II)、鉄(III)、マンガン(II)、および亜鉛の塩を包含する。1以上の塩基性基、例としてプロトン化され得る基を含有する本発明の化合物は、塩の形態で存在し得、本発明に従い、それら付加塩の無機酸または有機酸との形態で使用され得る。好適な酸の例は、塩化水素、臭化水素、ヨウ化水素、リン酸、硫酸、硝酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ナフタレンジスルホン酸、スルホ酢酸、トリフルオロ酢酸、シュウ酸、酢酸、酒石酸、乳酸、サリチル酸、安息香酸、炭酸、ギ酸、プロピオン酸、ピバル酸、ジエチル酢酸、マロン酸、コハク酸、ピメリン酸、フマル酸、マロン酸、マレイン酸、リンゴ酸、エンボン酸、マンデル酸、スルファミン酸、フェニルプロピオン酸、グルコン酸、アスコルビン酸、イソニコチン酸、クエン酸、アジピン酸、タウロコール酸、グルタル酸、ステアリン酸、グルタミン酸またはアスパラギン酸、および当業者に知られている他の酸を包含する。形成される塩は、なかでも、塩酸塩、塩化物、臭化水素酸塩、臭化物、ヨウ化物、硫酸塩、リン酸塩、メタンスルホン酸塩(メシル酸塩)、トシル酸塩、炭酸塩、重炭酸塩、ギ酸塩、酢酸塩、スルホ酢酸塩、トリフル酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、マレイン酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、リンゴ酸塩、エンボン酸塩、マンデル酸塩、フマル酸塩、乳酸塩、クエン酸塩、グルタル酸、ステアリン酸塩、アスパラギン酸塩、およびグルタミン酸塩である。その上、本発明の化合物から形成される塩の化学量論は、1の整数倍であっても、または非整数倍であってもよい。

【0105】

塩基性窒素含有基を含有する本発明の化合物は、(C₁~C₄)アルキルハロゲン化物、例えば、メチル、エチル、イソプロピル、およびtert-ブチルの塩化物、臭化物、およびヨウ化物；ジ(C₁~C₄)アルキル硫酸塩、例えば、硫酸ジメチル、硫酸ジエチル、および硫酸ジアミル；(C₁₀~C₁₈)アルキルハロゲン化物、例えば、デシル、ドデシル、ラウリル、ミリスチル、およびステアリルの塩化物、臭化物、およびヨウ化物；ならびに、アリアル(

C₁～C₄)アルキルハロゲン化物、例えば、塩化ベンジルおよび臭化フェネチルなどの剤を使用して四級化され得る。水および油に可溶性の本発明に従う化合物の両方とも、かかる塩を使用して調製され得る。

【0106】

本発明の化合物が、分子中に酸性基および塩基性基を同時に(simultaneously)含有している場合、本発明はまた、言及された塩の形態に加えて、分子内塩またはベタイン(両性イオン)も包含する。夫々の塩は、当業者に知られている慣習的方法によって、例えば、溶媒または分散剤中でこれらを有機もしくは無機の酸または塩基と接触させることによって、あるいは他の塩とのアニオン交換またはカチオン交換によって得られることができる。本発明はまた、生理学的相溶性が低いせいで、医薬における使用には直接的に好適ではないが、例えば、化学反応のためのまたは薬学的に許容し得る塩の調製のための中間体として使用され得る本発明の化合物のすべての塩を包含する。

10

【0107】

したがって、以下の項目もまた、本発明に従う：

- (a) 化合物のすべての立体異性体または互変異性体(あらゆる比率におけるそれらの混合物も包含される)；
- (b) 化合物の薬学的に許容し得る塩、ならびに(a)の下で言及された項目の薬学的に許容し得る塩；
- (c) 化合物の薬学的に許容し得る溶媒和物、ならびに(a)および(b)の下で言及された項目の薬学的に許容し得る溶媒和物；
- (d) 化合物のN-オキシド、ならびに(a)、(b)、および(c)の下で言及された項目のN-オキシド。

20

【0108】

以上以下、化合物に対して言及したすべてのものは、これらの項目、とりわけ、化合物の薬学的に許容し得る溶媒和物、またはそれらの薬学的に許容し得る塩の薬学的に許容し得る溶媒和物を包含することが意図されることは理解されるはずである。

【0109】

さらにまた、本発明の化合物は、同位体標識されたその形態を包含することが意図される。式Iで表される化合物の同位体標識された形態は、この化合物と、以下の事実とは別にして、同一である：化合物の1個以上の原子が、天然に存在する大抵の原子の原子質量または質量数とは異なる原子質量または質量数を有する原子(単数)または原子(複数)によって置き換えられているという事実。商業的に容易に入手可能であって、周知の方法によって本発明の化合物中へ組み込まれ得る同位体の例は、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、²H(D)、³H、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁸O、¹⁷O、³¹P、³²P、³³S、³⁴S、³⁵S、³⁶S、¹⁸F、および³⁶Clを夫々包含する。上述の同位体および/または他の原子の他の同位体の1以上を含有する、式Iで表される化合物、またはその薬学的に許容し得る塩は、本発明の一部であることが意図される。同位体標識された式Iで表される化合物は、数多の有益な手段(ways)において使用され得る。例えば、³Hまたは¹⁴Cなどの放射性同位体が組み込まれている同位体標識された本発明の化合物は、医薬および/または基質組織分布アッセイに好適である。これらの放射性同位体、すなわちトリチウム(³H)および炭素14(¹⁴C)は、単純な調製および優れた可検出性のため、殊更好ましい。より重い同位体(例えば、重水素(²H))の式Iで表される化合物中への組み込みは、同位体標識されたこの化合物のより高い代謝安定性のため、治療的利点を有する。より高い代謝安定性は直接、増大したin vivo半減期またはより低い投薬量に言い換えられるが、このことはほとんどの状況下で本発明の好ましい態様を表すであろう。同位体標識された式Iで表される化合物は大抵、本文中の合成スキームおよびその関連記載に、例の部に、ならびに調製の部に開示された手順を実行して、同位体標識されていない反応物を、容易に入手可能な同位体標識された反応体によって置き換えることによって調製され得る。

30

40

【0110】

50

重水素($^2\text{H};\text{D}$)はまた、一次反応速度論的同位体効果(primary kinetic isotope effect)によって化合物の酸化的代謝を操るという目的のため、式Iで表される化合物中へも組み込まれ得る。一次反応速度論的同位体効果は、同位体核の交換に起因する化学反応の速度変化であって、これは、この同位体交換後に共有結合形成に必要な基底状態エネルギーの変化の次に引き起こされる。より重い同位体の交換は大抵、化学結合のための基底状態エネルギーの低下をもたらし、ひいては律速的な結合破壊における速度の低減を引き起こす。結合破壊が、複数産物(multi-product)反応の座標に沿った鞍点領域においてまたはその付近において生じる場合、生成物分布比は実質的に変更され得る。説明のため：重水素が、炭素原子へ交換不能な位置にて結合されている場合、 $k_M/k_D=2\sim7$ の速度差が典型的である。この速度差が、酸化を起こしやすい式Iで表される化合物へ首尾よく適用された場合、この化合物のin vivoプロフィールは劇的に改変され、改善された薬物動態特性をもたらし得る。

10

【0111】

治療剤を発見、開発するとき、当業者は、所望のin vitro特性を保持しつつ、薬物動態パラメータを最適化することを試みる。薬物動態プロフィールの乏しい多くの化合物が、酸化的代謝を起こしやすいものと推測することは、合理的である。目下入手可能なin vitro肝臓ミクロソームアッセイは、このタイプの酸化的代謝の経過についての貴重な情報を提供するが、これによって次に、かかる酸化的代謝への耐性を通して改善された安定性をもつ式Iで表される重水素化化合物の合理的な設計が可能になる。式Iで表される化合物の薬物動態プロフィールにおける有意な改善が、それによって得られ、in vivo半減期($t_{1/2}$)、最大治療効果での濃度(C_{max})、用量反応曲線下面積(AUC)、およびFの増大の観点から;ならびに低下したクリアランス、用量、および材料費の観点から、定量的に表現され得る。

20

【0112】

以下は、上に記載されたものを説明することを意図する：酸化的代謝に対する複数の潜在的攻撃部位(例えば、ベンジル型水素原子および窒素原子へ結合した水素原子)を有する式Iで表される化合物は、様々な組み合わせの水素原子が重水素原子によって(これらの水素原子のいくつか、ほとんど、またはすべてが、重水素原子によって置き換えられ得るように)置き換えられている一連の類似体として調製される。半減期の決定は、酸化的代謝への耐性の改善についてどの程度まで改善されたかの、好ましくかつ正確な決定をできるようにする。このように、親化合物の半減期は、このタイプの重水素-水素交換の結果として、最大100%まで延長され得ることが決定される。

30

【0113】

本発明の化合物における重水素-水素交換はまた、望ましくない有毒な代謝体を減少または消失させるために、出発化合物の代謝体範囲の好ましい改変を達成するためにも使用され得る。例えば、有毒な代謝体が、酸化的炭素-水素(C-H)結合切断を通して生じる場合、重水素化類似体が、具体的な酸化が律速ステップにない場合であっても、不要な代謝体の生成を大幅に減少または消失させるであろうことは、合理的に推測され得る。重水素-水素交換に関する技術水準のさらなる情報は、例えば、Hanzlik et al., J. Org. Chem. 55, 3992-3997, 1990、Reider et al., J. Org. Chem. 52, 3326-3334, 1987、Foster, Adv. Drug Res. 14, 1-40, 1985、Gillette et al., Biochemistry 33(10)2927-2937, 1994、およびJarman et al. Carcinogenesis 16(4), 683-688, 1995に見出されることもある。

40

【0114】

さらにまた、本発明は、式Iで表される少なくとも1つの化合物、またはそのN-オキシド、溶媒和物、互変異性体、もしくは立体異性体、ならびに上記各々の薬学的に許容し得る塩(あらゆる比率におけるそれらの混合物も包含される)を活性成分として、薬学的に許容し得る担体と一緒に含む医薬組成物に関する。

【0115】

本発明の目的上、用語「医薬組成物」(または「医薬製剤」)は、1以上の活性成分、お

50

よび担体を構成する1以上の不活性成分、ならびに成分のいずれか2以上の組み合わせ、錯体形成、もしくは凝集の結果から、または成分の1以上の解離の結果から、または成分の1以上の他のタイプの反応もしくは相互作用の結果から、直接的または間接的に生じるいずれの産物を含む組成物あるいは産物を指す。結果的に、本発明の医薬組成物は、少なくとも1つの本発明の化合物と薬学的に許容し得る担体とを混和することによって作製されたいずれの組成物も網羅する。これはさらに、薬学的に許容し得る賦形剤、助剤(auxiliaries)、アジュバント、希釈剤、および/または本発明の化合物以外の追加の薬学的活性物質を含んでいてもよい。

【0116】

医薬組成物は、経口投与、経直腸投与、局所投与、非経口投与(皮下投与、筋肉内投与、および静脈内投与を包含する)、経眼投与(点眼)、経肺投与(経鼻吸入もしくは口腔内吸入)、または経鼻投与に好適な組成物および医薬製剤を包含するが、所定のいずれのケースにおいても、最も好適なルートは、処置される疾病の性質および重症度と、活性成分の性質とに依存するであろう。これらは便宜上、単位剤形で提示されていてもよく、薬学技術分野において周知である方法のいずれによっても調製されてもよい。

【0117】

本発明の医薬組成物は加えて、1以上の追加の本発明の化合物などの、1以上の他の化合物を、活性成分(薬物)として含んでいてもよい。具体的な態様において、医薬組成物はさらに、第2の活性成分、またはその誘導体、そのプロドラッグ、溶媒和物、互変異性体、もしくは立体異性体、ならびに上記各々の薬学的に許容し得る塩(あらゆる比率におけるそれらの混合物も包含される)を含むが、ここで第2の活性成分は、式Iで表される化合物以外である;好ましくは、第2の活性成分は、本発明の化合物も有用であってかつ上文もしくは下文のどこかに列挙される病状または病的状態の処置、予防、抑制、および/または回復に有用である化合物である。2以上の活性成分または薬物のかかる組み合わせは、薬物もしくは活性成分のいずれか単独より安全または有効であってもよく、あるいは組み合わせは、個々の薬物の加成性に基づき予測されるであろうものより安全または有効である。他のかかる薬物(単数もしくは複数)は、本発明の化合物と同時に(contemporaneously)または連続して一般的に使用されるルートによって、かつその量で、投与されてもよい。本発明の化合物が、1以上の他の薬物または活性成分と同時に(contemporaneously)使用されるとき、かかる他の薬物(単数もしくは複数)および本発明の化合物を含有する組み合わせ産物 - また「固定された用量の組み合わせ」とも称される - は、好ましい。しかしながら、組み合わせ治療はまた、本発明の化合物および1以上の他の薬物が、異なって重複したスケジュールで投与される治療も包含する。他の活性成分と組み合わせ使用されるとき、本発明の化合物もしくは他の活性成分またはその両方は、各々が単独で使用されたときより低い用量で有効に使用されてもよいことが企図される。結果的に、本発明の医薬組成物は、1以上の他の活性成分を本発明の化合物に加えて含有するものも包含する。

【0118】

本発明の化合物 - またはそのN-オキシド、溶媒和物、互変異性体、もしくは立体異性体、および/または上記各々の薬学的に許容し得る塩、ならびにあらゆる比率におけるそれらの混合物 - は、医薬として使用され得る。これらは、TEADへ結合するか、および/またはYAP-TEADおよび/またはTAZ-TEADタンパク質-タンパク質相互作用を妨害および/または阻害することによって薬理学的な活性を呈することが見出されている。この活性によって、本発明の化合物は、Hippo経路の機能障害を防止または回復し得ることが想定される。その機能障害を防止することによって、Hippo経路は、腫瘍抑制剤としてのその役割を果たすことが可能なこともある。Hippo経路の機能障害の防止または回復は別として、かつ上流のHippo調節とは無関係に、本発明の化合物の薬理学的活性はまた、TEAD結合および/または異常なYAP-TEADおよび/または異常なTAZ-TEADシグナリングの阻害または断絶が有益であろう他の病態生理学的シナリオにおいても、有用なこともある。

10

20

30

40

50

【0119】

よって、TEADバインダー、および/またはYAP-TEADおよび/またはTAZ-TEADの相互作用のインヒビターである本発明の化合物は、過剰増殖性障害およびがん、とりわけ、乳がん、肺がん、中皮腫、類上皮型血管内皮腫、ぶどう膜黒色腫、肝臓がん、卵巣がん、扁平上皮がん、腎がん、胃がん、髄芽腫、結腸がん、膵臓がん、神経鞘腫、髄膜腫、神経膠腫、基底細胞癌の、固形腫瘍を包含する腫瘍の、処置、予防、抑制、および/または回復にとりわけ有用である。いずれの特定の理論または説明にも同意することを望んではいないが、化合物は、がん細胞に対する直接的な効果によって、および/または腫瘍に対する免疫系の応答をモジュレートすることによって間接的に、それを達成することができるものと想定され得る。さらにまた、本発明の化合物はまた、非がん性の障害および疾患、例として、心血管疾患および線維症(肝線維症といった)の処置、予防、抑制、および/または回復にも有用なことがある。

10

【0120】

具体的な態様において、本発明の化合物は、予防および/または処置における、とくに、上に列挙された障害もしくは疾患のいずれかの、好ましくは、がんの、とりわけ固形腫瘍を包含する腫瘍の、先の段落に開示された特定のタイプのがんの;または先の段落に開示された非がん性の障害もしくは疾患のいずれかの処置における、使用のためのものである。

【0121】

本発明の別の具体的な態様は、過剰増殖性障害およびがん、とりわけ、固形腫瘍を包含する腫瘍からなる群から選択されるか、先の段落に開示された特定のタイプのがんの;または先の段落に開示された非がん性の障害もしくは疾患のうちいずれかの障害もしくは疾患を予防および/または処置する、好ましくは処置するための方法である。

20

【0122】

本発明のなお別の具体的な態様は、本発明の化合物 - またはその誘導体、N-オキシド、プロドラッグ、溶媒和物、互変異性体、もしくは立体異性体、および/または上記各々の薬学的に許容し得る塩、ならびにあらゆる比率におけるそれらの混合物 - の、医薬の、とりわけ、過剰増殖性障害およびがん、とりわけ固形腫瘍を包含する腫瘍からなる群から選択されるか、先の段落に開示された特定のタイプのがんの;または先の段落に開示された非がん性の障害もしくは疾患のうちいずれかの障害もしくは疾患を予防および/または処置する、好ましくは処置するための医薬の製造のための使用である。

30

【0123】

好ましくは、本発明は、疾患の予防および/または処置における使用のための本発明の化合物 - あるいは、代替的に、有効量の本発明の化合物を投与することによって疾患を予防および/または処置するための方法;あるいは、別の代替手段において、疾患の予防および/または処置のための医薬の製造のための本発明の化合物の使用 - に関し、ここでその疾患は、がん、とりわけ、先の段落に開示された特定のタイプのがんの固形腫瘍を包含する腫瘍;より好ましくは、ここで化合物の投与は、少なくとも1つの他の活性薬剤の投与と同時に(simultaneous)、逐次的、または交互である。

【0124】

本発明の開示された化合物、とりわけ式Iで表される前記化合物は、抗がん剤を包含する他の知られている治療剤と組み合わせて投与され得る。ここで使用されるとき、用語「抗がん剤」は、がんを処置する目的でがんペイシエント(patient)へ投与されるいずれの剤にも関する。上に定義される抗がん処置は、単剤治療として適用されてもよく、または本明細書に開示される本発明の化合物に加えて、従来の外科手術または放射線治療または薬物治療(medicinal therapy)を伴ってもよい。かかる薬物治療(例として、化学治療または標的治療)は、以下の抗腫瘍剤のうち1以上を包含していてもよいが、好ましくはそれらの1つを包含していてもよい:

40

【0125】

アルキル化剤

50

アルトレタミン、ベンダムスチン、ブスルファン、カルムスチン、クロラムブシル、クロルメチン、シクロホスファミド、ダカルバジン、イホスファミド、インプロスルファン、トシラート(tosilate)、ロムスチン、メルファラン、ミトブロニトール、ミトラクトール、ニムスチン、ラニムスチン、テモゾロミド、チオテパ、トレオスルファン、メクロレタミン、カルボコン;アパジコン、ホテムスチン、グルホスファミド、パリホスファミド、ピボプロマン、トロホスファミド、ウラムスチン、エボホスアミド、VAL-083^[4]など;

【0126】

白金化合物

カルボプラチン、シスプラチン、エプタプラチン(eptaplatin)、ミリプラチン水和物、オキサリプラチン、ロバプラチン、ネダプラチン、ピコプラチン、サトラプラチンなど;

10

DNA改変剤

アムルビシン、ビスアントレン、デシタビン、ミトキサントロン、プロカルバジン、トラベクテジン、クロファラビン;

アムサクリン、プロスタリシン、ピクサントロン、ラロムスチン^{[1],[3]}など;

【0127】

トポイソメラーゼインヒビター

エトポシド、イリノテカン、ラゾキサン、ソブゾキサン、テニポシド、トポテカン;

アモナファイド、ベロテカン、エリプチニウムアセタート、ボレロキシニンなど;

20

微小管修飾因子

カバジタキセル、ドセタキセル、エリブリン、イクサベピロン、パクリタキセル、ビンブラスチン、ピンクリスチン、ビノレルビン、ビンデシン、ビンフルニン;フォスブレタブリン、テセタキセル(tesetaxel)など;

【0128】

抗代謝生成物

アスパラギナーゼ^[3]、アザシチジン、レボホリナート カルシウム、カペシタビン、クラドリビン、シタラビン、エノシタビン、フロクスウリジン、フルダラビン、フルオロウラシル、ゲムシタビン、メルカプトプリン、メトトレキサート、ネララビン、ペメトレキセド、プララトレキサート、アザチオプリン、チオグアニン、カルモフル;ドキシフルリジン、エラシタビン、ラルチトレキセド、セパシタビン、テガフル^{[2],[3]}、トリメトトレキサートなど;

30

【0129】

抗がん抗生物質

ブレオマイシン、ダクチノマイシン、ドキソルビシン、エピルビシン、イダルビシン、レバミソール、ミルテホシン、マイトマイシンC、ロミデプシン、ステレプトゾシン、バルルビシン、ジノスタチン、ゾルビシン、ダウノルビシン、プリカマイシン;アクリラルビシン、ペプロマイシン、ピラルビシンなど;

【0130】

ホルモン/アンタゴニスト

アバレリックス、アビラテロン、ビカルタミド、ブセレリン、カルステロン、クロロトニアニセン、デガレリクス、デキサメタゾン、エストラジオール、フルトコルトロン、フルオキシメステロン、フルタミド、フルベストラント、ゴセレリン、ヒストレリン、リユープロレリン、メゲステロール、ミトタン、ナファレリン、ナンドロロン、ニルタミド、オクトレオチド、ブレドニゾロン、ラロキシフェン、タモキシフェン、サイロトロピン アルファ、トレミフェン、トリロスタン、トリプトレリン、ジエチルスチルベストロール;アコルピフェン、ダナゾール、デスロレリン、エピチオスタノール、オルテロネル、エンザルタミド^{[1],[3]}など;

40

【0131】

アロマターゼインヒビター

アミノグルテチミド、アナストロゾール、エキセメスタン、ファドロゾール、レトロゾー

50

ル、テストラクトン;ホルメスタンなど;

【0132】

小分子キナーゼインヒビター

クリゾチニブ、ダサチニブ、エルロチニブ、イマチニブ、ラパチニブ、ニロチニブ、パゾパニブ、レゴラフェニブ、ルキシロチニブ、ソラフェニブ、スニチニブ、バンデタニブ、ベムラフェニブ、ボスチニブ、ゲフィチニブ、アキシチニブ;アファチニブ、アリセルチニブ、ダブラフェニブ、ダコミチニブ、ディナシクリブ、ドビチニブ、エンザスタウリン、ニンテダニブ、レンバチニブ、リニファニブ、リンシチニブ、マシチニブ、ミドスタウリン、モテサニブ、ネラチニブ、オランチニブ、ペリフォシン、ポナチニブ、ラドチニブ、リゴサチニブ、テボチニブ、ティピファニブ、チバンチニブ、チボザニブ、トラメチニブ、ピマセルチニブ、ブリバニブアラニナート、セジラニブ、アパチニブ^[4]、カボザンチニブ S-マラート^{[1],[3]}、イブルチニブ^{[1],[3]}、イコチニブ^[4]、ブパルリシブ^[2]、シパチニブ(cipatinib)^[4]、コビメチニブ^{[1],[3]}、イデラリシブ^{[1],[3]}、フェドラチニブ^[1]、テセバチニブなど;

10

【0133】

光増感剤

メトキサレン^[3];ポリフィマーナトリウム、タラボルフィン、テモボルフィンなど;

抗体

アレムツズマブ、ベシレソマブ、ブレンツキシマブ ベドチン、セツキシマブ、デノスマブ、イピリムマブ、オフアツムマブ、パニツムマブ、リツキシマブ、トシツモマブ、トラスツズマブ、ベバシズマブ、ペルツズマブ^{[2],[3]};カツマキシマブ、エロツズマブ、エブラツズマブ、ファーレッツズマブ、モガムリズマブ、ネシツムマブ、ニモツズマブ、オビヌツズマブ、オカラツズマブ、オレゴボマブ、ラムシルマブ、リロツムマブ、シルツキシマブ、トシリズマブ、ザルツムマブ、ザノリムマブ、マツズマブ、ダロツズマブ^{[1],[2],[3]}、オナルツズマブ^{[1],[3]}、ラコツモマブ(racotumomab)^[1]、タバルマブ^{[1],[3]}、EM D-525797^[4]、アテゾリズマブ、デュルバルマブ、ペンブロリズマブ、ニボルマブ^{[1],[3]}など;

20

【0134】

サイトカイン

アルデスロイキン、インターフェロン アルファ2、インターフェロン アルファ2a^[3]、インターフェロン アルファ2b^{[2],[3]};セルモロイキン、タソネルミン、テセロイキン、オペレルベキン^{[1],[3]}、組み換えインターフェロン ベータ-1a^[4]など;

30

薬物コンジュゲート

デニロイキンジフチトクス、イブリツモマブ チウキセタン、ヨーベングアン(iobenguanine)123、プレドニムスチン、トラスツズマブ エムタンシン、エストラムスチン、ゲムツズマブ、オゾガマイシン、アフリバーセプト;シントレデキン ベストトクス、エドトレオチド、イノツズマブ オゾガマイシン、ナブツモマブ エスタフェナトクス、オボルツズマブ モナトクス、テクニチウム(99mTc)アルシツモマブ^{[1],[3]}、ビンタフォリド^{[1],[3]}など;

40

【0135】

ワクチン

シプロイセル^[3];ビテスペン^[3]、エメペピムト-S^[3]、オンコバックス(oncoVAX)^[4]、リンドペピムト^[3]、トロバックス(troVax)^[4]、MGN-1601^[4]、MGN-1703^[4]など;

その他

アリトレチノイン、ベキサロテン、ボルテゾミブ、エベロリムス、イバンドロン酸、イミキモド、レナリドミド、レンチナン、メチロシン、ミファムルチド、パミドロン酸、ペグアスパルガーゼ、ペントスタチン、シプロイセル^[3]、シゾフィラン、タミバロテン、テムシロリムス、サリドマイド、トレチノイン、ビスモデギブ、ゾレドロン酸、ポリノスタット;セレコキシブ、シレンジタイド、エンチノスタット、エタニダゾール、ガネテスピブ、イドロノキシル、イニパリブ、イキサゾミブ、ロニダミン、ニモラゾール、パノビノ

50

スタット、ペレチノイン、プリチデプシン、ポマリドミド、プロコダゾール(procodazol)、リダフォロリムス、タスキニモド、テロトリスタット、サイマルファシン、チラパザミン、トセドスタット、トラベデルセン、ウベニメクス、バルスポダール、ゲンディシン^[4]、ピシバニール^[4]、レオライシン^[4]、レタスピマイシン塩酸塩^{[1],[3]}、トレバナニブ^{[2],[3]}、ビルルジン^[4]、カルフィルゾミブ^{[1],[3]}、エンドスタチン^[4]、イムノコテル(immucothel)^[4]、ベリノスタット^[3];

【0136】

PARPインヒビター

オラパリブ、ベリパリブ。

MCT1インヒビター

AZD3965^[4]、BAY-8002^[4]。

[1] Prop. INN(提案された国際一般名(Proposed International Nonproprietary Name))

[2] Rec. INN(推奨された国際一般名(Recommended International Nonproprietary Names))

[3] USAN(米国一般名(United States Adopted Name))

[4] INNなし。

【0137】

本発明の別の側面において、治療的に有効な量の、少なくとも1つの本発明の化合物、および/または本明細書に記載のとおり少なくとも1つの医薬組成物と、治療的に有効な量の、本発明の化合物以外の少なくとも1つのさらなる薬理学的活性物質とを含む、セットあるいはキットが提供される。このセットまたはキットは、

a)有効量の、式Iで表される化合物、またはそのN-オキシド、溶媒和物、互変異性体、もしくは立体異性体のいずれか、ならびに上記各々の生理学的に許容し得る塩(あらゆる比率におけるそれらの混合物も包含される)、ならびに

b)有効量の、さらなる活性成分であって、式Iで表される化合物ではないさらなる活性成分

の別々のパックを含むことが好ましい。

【0138】

本発明のさらなる態様は、本発明に従う1以上の化合物と、固体、液体、または半液体の賦形剤、助剤、アジュバント、希釈剤、担体、および本発明に従う化合物以外の薬学的活性剤からなる群から選択される1以上の化合物とが、好適な剤形に変換されることを特徴とする、本発明の医薬組成物の製造のためのプロセスである。

【0139】

本発明の医薬組成物(製剤)は、それら本来の目的を達成するいずれの手段(means)によっても投与されてもよい。例えば、投与は、経口の、非経口の、局所の、腸内の、静脈内の、筋肉内の、吸入の、経鼻の、関節内の、髄腔内の、経気管の、経眼の、皮下の、腹腔内の、経皮の、または口腔内のルートを紹介してもよい。代替的に、または並行して、投与は、経口ルートを紹介してもよい。投与される投薬量は、レシピエントの年齢(age)、健康状態、および重量、現行処置の種類(もしあれば)、処置の頻度、ならびに所望される効果の性質に依存するであろう。非経口投与は、好ましい。経口投与は、とくに好ましい。

【0140】

好適な剤形は、これらに限定されないが、カプセル、錠剤、ペレット、糖衣錠、半固体、粉末、顆粒、坐薬、軟膏、クリーム、ローション、吸入薬、注射、パップ、ゲル、テープ、点眼薬、溶液、シロップ、エアロゾル、懸濁液、エマルジョンを包含するが、これらは当該技術分野において知られている方法に従って産生され得るものであって、例えば、下に記載されるとおりである:

錠剤: 活性成分(単数または複数)と助剤とを混合し、該混合物を錠剤に圧縮(直接圧縮)し、任意に圧縮前一部の混合物を造粒する。

【0141】

10

20

30

40

50

カプセル：活性成分(単数または複数)と助剤とを混合し、流動性粉末を得、任意に粉末を造粒し、粉末/粒子を開放カプセル中へ充填し、カプセルに蓋をする。

【0142】

半固体(軟膏、ゲル、クリーム)：活性成分(単数もしくは複数)を水性または脂肪性の担体に溶解/分散させる;これに続き水相/脂肪相を、補い合える(complementary)脂肪相/水相と混合し、均質化(homogenization)(クリームのみ)。

【0143】

坐薬(経直腸および腔内)：活性成分(単数または複数)を、加熱によって液化された担体材料(経直腸：担体材料は通常、ワックス;腔内：担体は通常、ゲル化剤の加熱された溶液)に溶解/分散させ、該混合物を坐薬形態に成型し、焼きなまして(annealing)型から坐薬を引き抜く。

10

【0144】

エアロゾル：活性成分(単数または複数)を噴霧剤に溶解/分散させ、該混合物を噴霧器中へ詰める。

【0145】

一般に、医薬組成物および/または医薬調製物の産生のための非化学的なルートは、1以上の本発明の化合物をかかるとするペイシェントへの投与に好適な剤形へ変える、当該技術分野において知られている好適な機械的手段による処理ステップを含む。大抵、1以上の本発明の化合物をかかるとする剤形へ変えることは、担体、賦形剤、助剤、および本発明の化合物以外の医薬活性成分からなる群から選択される1以上の化合物の添加を含む。好適な処理ステップは、これらに限定されないが、活性成分および非活性成分を夫々、組み合わせ、製粉、混合、造粒、溶解、分散、均質化、成型、および/または圧縮することを包含する。該処理ステップを実施するための機械的手段は、当該技術分野において、例えば、Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, 5th Editionから、知られている。この点において、活性成分は、好ましくは、少なくとも1つの本発明の化合物、および任意に本発明の化合物以外の、貴重な医薬特性を示す1以上の追加の化合物、好ましくは、本発明の化合物以外の、本明細書に開示のそれら医薬活性剤である。

20

【0146】

経口使用に具体的に好適なものは、錠剤、丸薬、コーティングされた錠剤、カプセル、粉末、顆粒、シロップ、果汁、または点滴薬であり、直腸使用に好適なものは、坐薬であり、非経口使用に好適なものは、溶液、好ましくは、油ベースのもしくは水性の溶液、さらにまた懸濁液、エマルジョン、または植込剤(implants)であり、局所使用に好適なものは、軟膏、クリーム、または粉末である。本発明の化合物はまた、凍結乾燥され(lyophilised)ていてもよく、結果として生じる凍結乾燥物は、例えば、注射用調製物の調製に使用される。指し示された調製物は、滅菌されてもよく、および/または、潤滑剤、保存料、安定剤および/または湿潤剤、乳化剤、浸透圧を変更する(modifying)ための塩、緩衝物質、染料、フレーバー、および/または複数のさらなる活性成分、例えば1以上のビタミンなどの補助物(assistants)を含んでいてもよい。

30

【0147】

好適な賦形剤は、腸内投与(例えば、経口投与)、非経口投与、もしくは局所投与に好適な有機または無機の物質であり、本発明の化合物とは反応せず、例えば、水、植物油、ベンジルアルコール、アルキレングリコール、ポリエチレングリコール、グリセロールトリアセタート、ゼラチン、炭水化物、たとえば、ラクトース、スクロース、マンニトール、ソルビトール、もしくはデンプン(トウモロコシデンプン、小麦デンプン、米デンプン、ジャガイモデンプン)、セルロース調製物、および/またはリン酸カルシウム、例えば、トリリン酸カルシウムまたはリン酸水素カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ゼラチン、トラガカント、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、および/またはワセリン(vaseline)である。

40

【0148】

50

所望の場合、崩壊剤は、上述のデンプンなど、またカルボキシメチル-デンプン、架橋ポリビニルピロリドン、寒天、またはアルギン酸もしくはその塩(アルギン酸ナトリウムなど)へも加えられてもよい。助剤は、限定せずに、流量調整剤(flow-regulating agents)および潤滑剤、例えば、シリカ、タルク、ステアリン酸またはそれらの塩(ステアリン酸マグネシウムもしくはステアリン酸カルシウムなど)、および/またはポリエチレングリコールを包含する。糖衣錠のコアは、好適なコーティングとともに提供され、前記コーティングは、所望の場合、胃液に耐性がある。このために、濃縮された糖類溶液が使用されることもあるが、前記糖類溶液は、任意に、アラビアゴム、タルク、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール、および/または二酸化チタン、ラッカー溶液、ならびに好適な有機溶媒または溶媒混合物を含有していてもよい。胃液に耐性があるコーティングを産生するため、または持続性作用の利点を供する剤形を提供するため、錠剤、糖衣錠、または丸薬は、内部投薬量および外部投薬量の構成要素を含み得、後者は前者を覆うエンベロープの形態である。2つの構成要素は、胃中での崩壊に抵抗するように働き、かつ内部の構成要素が無傷のまま十二指腸へ通過できるかまたは放出が遅延させられる腸溶性の層によって分離され得る。様々な材料が、かかる腸溶性の層またはコーティングへ使用され得、かかる材料は、数多のポリマー酸を包含し、ポリマー酸の、シェラック、アセチルアルコール、好適なセルロース調製物(フタル酸アセチル-セルロース、酢酸セルロース、またはフタル酸ヒドロキシプロピルメチル-セルロースなど)の溶液などの材料との混合物が使用される。染薬または色素は、例えば、同定のためまたは活性化化合物用量の組み合わせを特徴付けるため、錠剤または糖衣錠コーティングへ加えられていてもよい。

10

20

【0149】

好適な担体物質は、腸内投与(例として、経口投与)もしくは非経口投与または局所適用に好適であって、かつ新規化合物とは反応しない有機あるいは無機の物質、例えば、水、植物油、ベンジルアルコール、ポリエチレングリコール、ゼラチン、炭水化物(ラクトースまたはデンプンなど)、ステアリン酸マグネシウム、タルク、および黄色ワセリン(petroleum jelly)である。とりわけ、錠剤、コーティングされた錠剤、カプセル、シロップ、懸濁液、点滴薬、または坐薬は、腸内投与のために使用され、溶液、好ましくは、油性または水性の溶液、さらにまた懸濁液、エマルジョン、または植込剤は、非経口投与のために使用され、軟膏、クリーム、または粉末は、局所適用のために使用される。本発明の化合物はまた、凍結乾燥もされ得、得られた凍結乾燥物は、例えば、注射用調製物の産生のために使用され得る。

30

【0150】

経口的に使用され得る他の医薬調製物は、ゼラチンで作られている押し込み型のカプセル、ならびにゼラチンおよび可塑剤(グリセロールまたはソルビトールなど)で作られている軟質の密封カプセルを包含する。押し込み型のカプセルは、ラクトースなどの充填剤、デンプンなどの結合剤、および/またはタルクもしくはステアリン酸マグネシウムなどの潤滑剤、ならびに任意に、安定剤と混合されることもある活性化化合物を顆粒の形態で含有し得る。軟質カプセル中、活性化化合物は、好ましくは、脂肪油などの好適な液体、もしくは液体パラフィンに溶解または懸濁されている。加えて、安定剤も、加えられていてもよい。

40

【0151】

経口投与のために本発明の新規組成物が組み込まれていてもよい液体形態は、水性溶液、好適にフレーバー付けされたシロップ、水性のまたは油の懸濁液、および綿実油、ゴマ油、ヤシ油、または落花生油などの食用油とのフレーバー付けされたエマルジョン、ならびにエリキシル剤、および同様の医薬用ビヒクルを包含する。水性の懸濁液に好適な分散剤または懸濁化剤は、合成および天然のゴム、たとえば、トラガカント、アカシア、アルギン酸、デキストラン、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ポリビニル-ピロリドン、またはゼラチンを包含する。

【0152】

非経口投与に好適な製剤は、水可溶性形態の活性化化合物の水性溶液、例えば、水可溶性

50

塩およびアルカリ性の溶液を包含する。加えて、適切な油性の注射用懸濁液としての、活性化合物の懸濁液も、投与されてもよい。好適な親油性の溶媒またはビヒクルは、脂肪油（例えば、ゴマ油）、または合成脂肪酸エステル、例えば、オレイン酸エチルもしくはトリグリセリドもしくはポリエチレングリコール-400（この化合物は、PEG-400に可溶性である）を包含する。

【0153】

水性の注射用懸濁液は、懸濁液の粘度を増大させる物質を含有していてもよく、前記物質は、例えば、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、ソルビトール、および/またはデキストランを包含し、任意に懸濁液はまた、安定剤を含有していてもよい。

【0154】

吸入スプレーとしての投与のため、活性成分が、噴霧ガスまたは噴霧剤ガス混合物（例えば、CO₂もしくはクロロフッ化炭素）中に溶解あるいは懸濁のいずれかがなされているスプレーを使用することができる。活性成分は、ここでは有利に微粉化された形態で使用され、そのケースにおいて、1以上の追加の生理学的に許容し得る溶媒、例えば、エタノールが存在していてもよい。吸入溶液は、従来の吸入器を活用して投与され得る。

【0155】

経直腸的に使用され得る実行可能な医薬調製物は、例えば、1以上の活性化合物の坐薬基材との組み合わせからなる坐薬を包含する。好適な坐薬基材は、例えば、天然もしくは合成のトリグリセリド、またはパラフィン炭化水素である。加えて、活性化合物の基材との組み合わせからなるゼラチン経直腸カプセルを使用することもまた、実行可能である。実行可能な基材は、例えば、液体トリグリセリド、ポリエチレングリコール、またはパラフィン炭化水素を包含する。

【0156】

医薬調製物は、ヒトにおける医薬および獣医学用薬として採用され得る。本明細書に使用されるとき、用語「有効量」は、組織、系、動物、もしくはヒト（これらは、实例として、研究者または臨床医によって、求められている）の生物学的応答または医学的応答を惹起するであろう薬物あるいは医薬品の量を意味する。さらにまた、用語はまた、その範囲内に、かかる量を受けていない対応する対象と比較して、疾患、障害、もしくは副作用の改善された処置、治療、予防、または回復、あるいは疾患もしくは障害またはかかる疾患もしくは障害に関連する症状の進展速度の減少をもたらすいずれの量も意味する「治療的に有効な量」も包含する；これはまた、本明細書に開示の疾患を有するかもしくは前記疾患を発症するリスクのある対象における疾患または障害を予防することあるいはそのための予防法を提供することも指すことがある。用語はまた、その範囲内で、正常な生理学的機能を増強するのに有効な量も包含する。該治療的有效量の本発明の化合物の1以上は、当業者に知られているか、または当該技術分野において知られている標準的な方法によって容易に決定され得る。

【0157】

「処置すること」または「処置」は、本明細書に使用されるとき、障害もしくは疾患に関連する症状の全部または一部の緩和、あるいはそれらの症状のさらなる進行もしくは悪化の遅延もしくは停止、あるいは疾患もしくは障害を発症するリスクのある対象における疾患もしくは障害の予防または予防法を意味する。

【0158】

本発明の化合物および任意の追加の活性物質は一般に、商用の調製物と類似して投与される。大抵、治療的に有効である好適な用量は、用量単位につき0.0005mgと1000mgとの間、好ましくは0.005mgと500mgとの間、とくに0.5mgと100mgとの間の範囲にある。毎日の用量は、好ましくは、約0.001mg/kg体重と約10mg/kg体重との間である。

【0159】

当業者は、用量レベルが、特定の化合物、症状の重症度、および副作用に対する対象の感受性に依拠して変動し得ることを、容易に解するであろう。特定の化合物のなかには、他

10

20

30

40

50

より強力なものもある。所定の化合物のための好ましい投薬量は、様々な手段により、当業者によって容易に決定される。好ましい手段は、所定の化合物の生理学的な効能を測定することである。

【0160】

しかしながら、個々のペイシエントのための、とりわけ個々のヒトペイシエントのための特定の用量は、数多くの因子に、例えば、採用された特定の化合物の効き目に、年齢、体重、一般健康状態(*general state of health*)、性別、食餌の種類に、投与の時間およびルートに、排出速度、投与の種類および投与される剤形、医薬の組み合わせ、ならびに治療が関する具体的な障害の重症度に依存する。個々のペイシエントのための特定の治療的有効用量は、定型的な実験法によって、例えば、助言するかもしくは治療的処置に参加する医師または医者によって、容易に決定され得る。

10

【0161】

本発明の化合物は、以下のスキームおよび例の手順に従い適切な材料を使用し、以下の特定例によってさらに例示されるとおりに調製され得る。これらはまた、文献において(例えば、Houben-Weyl, *Methoden der Organischen Chemie*[*Methods of Organic Chemistry*], Georg Thieme Verlag, Stuttgart; *Organic Reactions*, John Wiley & Sons, Inc., New Yorkなどの標準的な著作物において)記載されるとおり、それ自体知られている方法によって、正確に言うと、知られていてかつ該反応に好適な反応条件下で調製されてもよい。それ自体知られているが、ここではより詳細には言及されていない変形もまた、使用され得る。

20

【0162】

同じく、本発明の化合物の調製のための出発材料は、例に記載されるとおりの方法によってもしくはそれ自体知られている方法によって、合成有機化学の文献に記載されかつ当業者に知られているとおりに調製され得るか、または商業的に得られることができる。クレームされるプロセスおよび/または利用されるプロセスのための出発材料はまた、所望の場合、それらを反応混合物から単離することによってではなく、代わりにそれらを即時に変換してさらに本発明の化合物または中間体化合物にすることによって、*in situ*で形成されてもよい。他方、一般に、反応を段階的に実行することもできる。

【0163】

式Iで表される化合物のいくつかは、式Iで表される他の化合物を作製するための出発材料として役立つこともあることは、当業者によって認識されるであろう。実例として、カルボキシル官能基を持つ式Iで表される化合物は、適切な合成方法を利用することによって容易に変換されて、アミド官能基を持つ式Iで表される関連化合物になることもある。

30

【0164】

好ましくは、化合物の反応は、好適な溶媒(これは、好ましくは、夫々の反応条件下で不活性である)の存在下で実行される。好適な溶媒の例は、これらに限定されないが、ヘキサン、石油エーテル、ベンゼン、トルエン、またはキシレンなどの、炭化水素;トリクロロエチレン、1,2-ジクロロエタン、テトラクロロメタン、クロロホルム、またはジクロロメタンなどの、塩素化炭化水素;メタノール、エタノール、イソプロパノール、*n*-プロパノール、*n*-ブタノール、または*tert*-ブタノールなどの、アルコール;ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン(THF)、またはジオキサンなどの、エーテル;エチレングリコールモノメチルもしくはモノエチルエーテル、またはエチレングリコールジメチルエーテル(ジグリム)などの、グリコールエーテル;アセトンまたはブタノンなどの、ケトン;アセトアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルホルムアミド(DMF)、または*N*-メチルピロリジノン(NMP)などの、アミド;アセトニトリルなどの、ニトリル;ジメチルスルホキシド(DMSO)などの、スルホキシド;ニトロメタンまたはニトロベンゼンなどの、ニトロ化合物;酢酸エチルなどの、エステル、あるいは該溶媒の混合物または水との混合物を含む。

40

【0165】

反応温度は、使用される反応のステップおよび条件に依存して、約-100℃と300℃と

50

の間にある。

【0166】

反応時間は一般に、夫々の化合物の反応性および夫々の反応条件に依存して、ほんの数分と数日との間の範囲にある。好適な反応時間は、当該技術分野において知られている方法、例えば、反応モニタリングによって容易に決定可能である。上に与えられた反応温度に基づき、好適な反応時間は一般に、10分間と48時間との間の範囲にある。

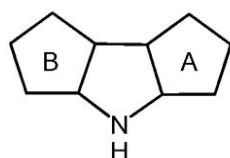
【0167】

その上、本明細書に記載の手順を、当該技術文献における通常の技能と併せて利用することによって、本明細書にクレームされる追加の本発明の化合物は、容易に調製され得る。しかしながら、例に説明される化合物は、本発明と見なされる属のみを形成するとして解釈されるべきではない。例はさらに、本発明の化合物の調製について詳細を説明する。当業者は、以下の調製手順の条件およびプロセスの知られているバリエーションも、これらの化合物を調製するのに使用され得ることを容易に理解するであろう。

【0168】

本発明はまた、式Iで表される化合物をその最も一般的な形態で製造するためのプロセス、ならびに本明細書に記載の具体的な態様PE1、PE1a、PE1aa、PE1ab、PE2、PE2a、PE2aa、PE2b、PE2ba、PE2baa、PE3、PE3a、PE3b、PE3c、PE4、PE4a、PE4aa、PE4b、PE4c、PE5、PE5a、PE5b、PE5ba、PE5baa、PE5c、PE5ca、PE5d、PE5da、PE5daa、PE6、PE6a、PE7、PE7a、PE7b、PE8、PE8a、PE8aa、PE8ab、PE9、PE9a、PE9aa、PE9b、PE9ba、PE9c、PE9ca、PE10、PE10a、PE10b、PE10c、PE10d、PE11、PE11a、PE11b、PE11c、PE11d、PE12、PE12a、PE12b、PE12c、PE12d、PE13、PE13a、PE13b、PE13c、PE13d、PE14、およびPE14a、またはそのN-オキシド、溶媒和物、互変異性体、もしくは立体異性体、ならびに上記各々の薬学的に許容し得る塩のいずれも製造するためのプロセスも指し、プロセスは、式II

【化68】



II

(式中環Aおよび環Bは、上文でのまたはクレームのいずれかにおける式Iで表される化合物について定義されたとおりである)で表される化合物は、

(a) 式III



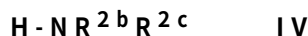
(式中 R^1 は、上文でのまたはクレームのいずれかにおける式Iで表される化合物について定義されたとおりであり、Halは、Cl、Br、またはIを表す)で表される化合物と、C-Nクロスカップリング反応において好適な反応条件下で反応させられる;これによって上文にまたはクレームのいずれかにおいて定義されたとおりの式Iで表される化合物が提供される;ならびに

任意に

(b) 式Iで表される化合物において、 R^2 が、 R^{2a} が非置換または置換の $C_1 \sim 8$ -脂肪族である $-C(=O)-OR^{2a}$ であるなら、そのとき式Iで表されるこの化合物が、鹼化反応へ好適な条件下で供されることで、 R^2 が $-C(=O)-OH$ または $-C(=O)-OCat$ である式Iで表される化合物が夫々提供される;ならびに

任意に

(c) R^2 が $-C(=O)-OH$ または $-C(=O)-OCat$ である式Iで表される化合物が、式IV



(式中 R^{2b} および R^{2c} は、好適な反応条件下、上文でのまたはクレームのいずれかにおける式Iで表される化合物について定義されるとおりである)で表される化合物と反応せられる;これによって R^2 が $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{2a}\text{R}^{2b}$ (ここで R^{2b} および R^{2c} は、上文でのまたはクレームのいずれかにおける式Iで表される化合物について定義されるとおりである)である式Iで表される化合物が提供されることを特徴とする。

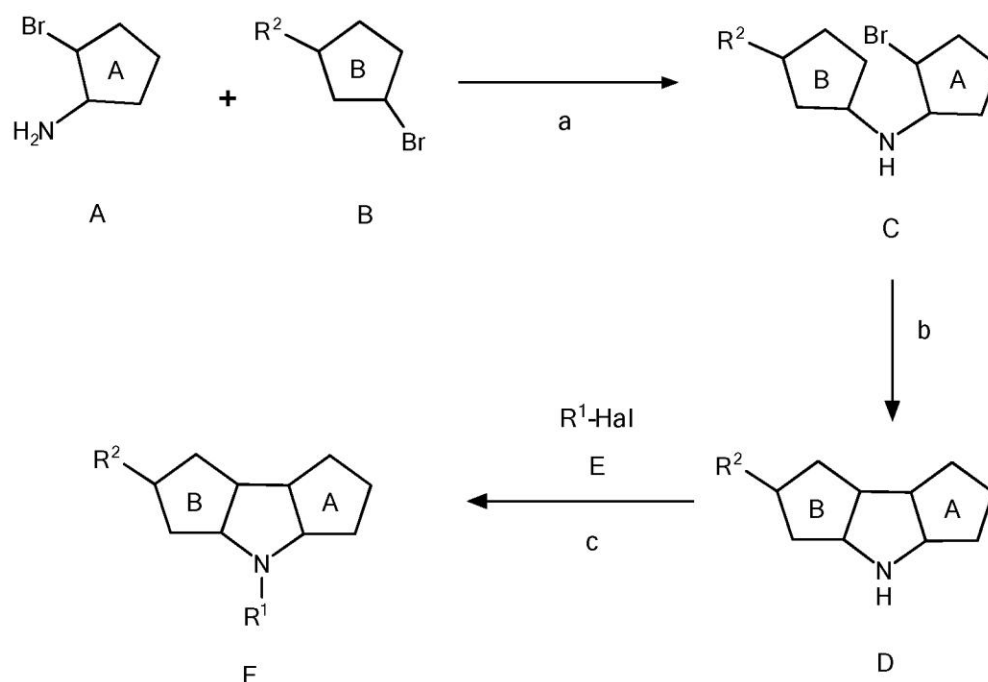
【0169】

有機合成の当業者によって理解されるであろうが、本発明の化合物、とりわけ、式Iで表される化合物は、様々な合成ルートによって容易にアクセスしやすいものであって、これらのいくつかは、添付の実験パートにおいて例示されている。当業者は、どの種類の試薬および反応条件を使用すべきか、本発明の化合物を得るため - 必要または有用であればどのような場合でも (wherever necessary or useful) - いずれの具体的な場合においても、これらをどのように適用かつ適応すべきか、容易に認識するであろう。さらにまた、本発明のある化合物は、本発明の他の化合物を好適な条件下で反応させることによって、実例として、本発明の化合物に存在するある具体的な官能基、または好適なその前駆体分子を、還元反応、酸化反応、付加反応、もしくは置換反応といった標準的な合成方法(これらの方法は、当業者に周知である)を適用することにより別のものに変換することによって、容易に合成され得る。同じく、当業者は、- 必要または有用であればどのような場合でも - 合成保護(protecting)(または保護(protective))基;好適な保護基を適用し、ならびにこれらを導入して除去する方法は、化学合成の当業者に周知であって、例として、P.G.M.Wuts, T.W.Greene, "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis", 4th edition (2006) (John Wiley & Sons)においてより詳細に記載されている。

【0170】

本発明の化合物を調製するのに利用されてもよい以下の一般合成ルートを、下のスキームAおよびBにおいてより詳細に記載する:

【化69】



スキームA

【0171】

10

20

30

40

50

上のスキームAは、式Iで表される化合物(ここでは式Fとして描かれる)を調製するための合成の一般ルートを描く。異なるやり方ではっきりと定義されない限り、環A、環B、R¹、およびR²は、上文でのまたはクレームにおける式Iで表される化合物について定義されるとおりである。1-アミノ-2-ブロモ-置換された5員ヘテロ環Aは、商業的供給源から入手可能であるか、または当業者に周知の合成方法および手順を利用することによって容易に入手可能であるかのいずれかである。同様に、ブロモ-置換された出発材料B - ここでR²は、とりわけカルボン酸エステル、例として-C(=O)O-メチルであってもよい - は、商業的供給源から入手可能であるか、または当業者に周知の合成方法および手順を利用することによって容易に入手可能であるかのいずれかである。反応ステップ(a)において、化合物AおよびBは、C-Nクロスカップリング反応において、実例として、Pd-PEPPSI-IPentCl([1,3-ビス-(2,6-ジ-3-ペンチルフェニル)-イミダゾール-2-イリデン](3-クロロピリジル-ジクロロパラジウム(II))といった好適なパラジウム触媒の存在下、1,4-ジオキサンといった好適な溶媒中、例として炭酸セシウムを利用するか、またはBuXPhos(2-ジ-tert-ブチルホスフィン-2',4',6'-トリイソプロピルビフェニル)/t-BuXPhos G3([2-ジ-tert-ブチルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル)-2-(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル)]パラジウム(II)-メタンスルホネート)の存在下で炭酸パラジウムを利用する、ハートウィグ-バックワルド(Hartwig-Buchwald)反応に典型的な条件下で反応させられることで、式Cで表される化合物が提供される。次いで、式Cで表される化合物は、適切な反応条件(加熱)下、好適な溶媒(例として、ジメチルジメチルホルムアミド(DMF))中、パラジウム触媒(例として、パラジウム-ジ-アセタート/1,4-ビス-(ジフェニルホスフィノ)-ブタン(DPPB))を利用する分子内C-Cクロスカップリング反応へ供されてもよく、それによって化合物D(式IIで表される化合物)が生産される(反応ステップ(b))。次いで、この三環式のヘテロ環Dは次に、別のC-Nカップリング反応においてR¹-Hal(化合物E)(式IIIで表される化合物)と反応させられることで(反応ステップ(c))、化合物F(式Iで表される化合物)が提供されてもよい。典型的な反応条件は、実例として、HalがBrである場合、好適なパラジウム触媒(例として、クロロ(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル)[2-(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル)]パラジウム(II)、X-Phosアミノビフェニルパラジウムクロリド、XPhosPd G2)の存在下での炭酸セシウムであるか、またはHalがI(ヨウ素)である場合、1,4-ジオキサンといった好適な溶媒中の銅-(I)-ヨウ化物(CuI)および1,2-ジメチルエチレンジアミン(DMEDA)の存在下での炭酸カリウムである。化合物BにおけるR²が、カルボン酸エステル基になるように選ばれた場合、その合成は、R²としてそのカルボン酸エステル基をもつ化合物Fを提供するであろう。例として水酸化リチウムといった塩基と反応させることによる、このエステル基の鹼化は、夫々のカルボン酸(R² = -COOH)またはカルボン酸塩(R² = -COOCat)を提供するであろう。次いで、式I(またはF)のかかるカルボン酸は変換されて、異なる官能基R²をもつ式Iで表されるさらなる化合物になることもある;実例として、カルボキサミド(R² = -C(=O)-NR^{2b}R^{2c})は、典型的なアミド化反応条件を適用することによって容易に入手可能である。代替的に、他の置換基R²をもつ式Iで表される化合物はまた、好適に置換された式Bで表される化合物を出発材料として利用することによっても、調製されることがある。

[0172]

10

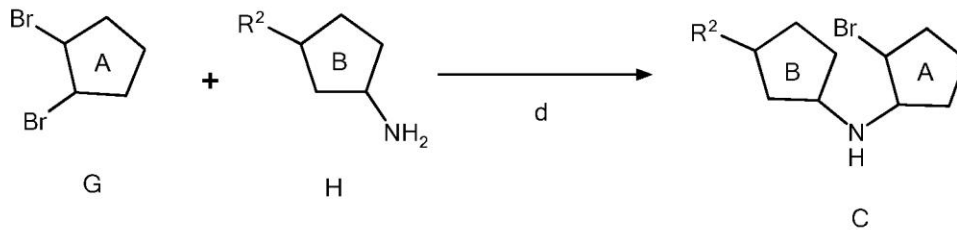
20

30

40

50

【化 7 0】



10

スキーム B

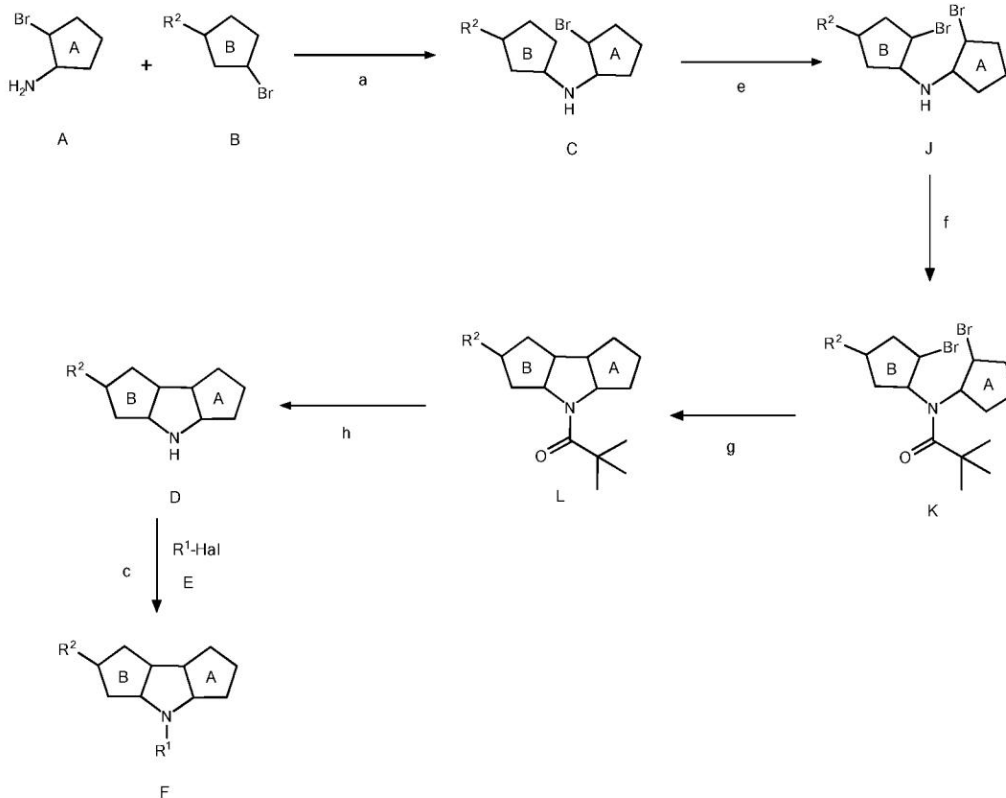
【 0 1 7 3】

実例としてトリアゾール環A-24といった、対称な環Aを有する中間体化合物Cは、代替の合成アプローチを利用することによって調製されてもよい(スキームBを見よ)。反応ステップ(d)において、アミノ-置換された化合物Hおよびジブromo-置換された化合物Gは、C-Nクロスカップリング反応において、実例として、Pd-PEPPSI-IPentCl([1,3-ビス-(2,6-ジ-3-ペンチルフェニル)-イミダゾール-2-イリデン])(3-クロロピリジル-ジクロロパラジウム(II))といった好適なパラジウム触媒の存在下、1,4-ジオキサンといった好適な溶媒中、例として炭酸セシウムを利用するか、またはBuXPhos(2-ジ-tert-ブチルホスフィン-2',4',6'-トリイソプロピルビフェニル)/t-BuXPhos G3([(2-ジ-tert-ブチルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル)-2-(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル)]パラジウム(II)-メタンスルホナート)の存在下で炭酸パラジウムを利用する、ハートウィグ-バックワルド(Hartwig-Buchwald)反応に典型的な条件下で反応させられることで、式Cで表される化合物が提供される。

20

【 0 1 7 4】

【化 7 1】



30

40

50

スキームC

【0175】

上のスキームCは、式Iで表される化合物(ここでは式Fとして描かれる)を調製するための合成の一般ルートを描く。異なるやり方ではっきりと定義されない限り、環A、環B、 R^1 、および R^2 は、上文にまたはクレームにおける式Iで表される化合物と同じように定義される。1-アミノ-2-ブロモ-置換された5員ヘテロ環Aは、商業的供給源から入手可能であるか、または当業者に周知の合成方法および手順を利用することによって容易に入手可能であるかのいずれかである。同様に、ブロモ-置換された出発材料B - ここで R^2 は、とりわけカルボン酸エステル、例として-C(=O)O-メチルであってもよい - は、商業的供給源から入手可能であるか、または当業者に周知の合成方法および手順を利用することによって容易に入手可能であるかのいずれかである。反応ステップ(a)において、化合物AおよびBは、C-Nクロスカップリング反応において、実例として、XantPhos Pd G3([(4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン)-2-(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル)]パラジウム(II)メタンスルホナート)といった好適なパラジウム触媒の存在下、DMAcといった好適な溶媒中、例として炭酸セシウムを利用する、ハートウィグ-バックワルド(Hartwig-Buchwald)反応に典型的な条件下で反応させられることで、式Cで表される化合物が提供される。次いで、式Cで表される化合物は、アセトニトリルなどの好適な溶媒中、NBSなどの典型的な条件下で臭素化されることで、式Jで表される化合物が与えられる(反応ステップ(e))。次いで、二臭素化化合物Jは、塩基(例としてDIPEA)および触媒(例としてDMAP)の存在下での塩化ピバロイルとの反応といった標準的な条件を使用して、好適な保護基、例としてピバロイルで保護されることで、中間体Kが得られてもよい。次いで、式Kでの化合物は、適切な反応条件(加熱)下、好適な溶媒(例として、ジオキサン)中、CuI、ヘキサメチルニスズ、パラジウム触媒(例として、ビス(トリ-tert-ブチルホスファン)パラジウム/トリ-tert-ブチルホスフィン)を利用する分子内シュティレ-ケリー(Stille-Kelly)クロスカップリング閉環へ供されてもよく、それによって化合物Lが生産される(反応ステップ(g))。次いで、この三環式のヘテロ環Lは、好適な溶媒(例としてTHF)の存在下、好適な条件(例としてLDA)下で脱保護されることで、式Dで表される脱保護中間体が与えられる(反応ステップ(h))。式Dで表される化合物は次に、別のC-Nカップリング反応において R^1 -Hal(化合物E)(式IIIで表される化合物)と反応させられることで(反応ステップ(c))、化合物F(式Iで表される化合物)が提供されてもよい。典型的な反応条件は、実例として、HalがBrである場合、好適なパラジウム触媒(例として、クロロ(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル)[2-(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル)]パラジウム(II)、X-Phosアミノビフェニルパラジウムクロリド、XPhosPd G2)の存在下での炭酸セシウムであるか、またはHalがI(ヨウ素)である場合、1,4-ジオキサンといった好適な溶媒中の銅-(I)-ヨウ化物(CuI)および1,2-ジメチルエチレンジアミン(DMEDA)の存在下での炭酸カリウムである。化合物Bにおける R^2 が、カルボン酸エステル基になるように選ばれた場合、その合成は、 R^2 としてそのカルボン酸エステル基をもつ化合物Fを提供するであろう。例として水酸化リチウムといった塩基と反応させることによる、このエステル基の鹸化は、夫々のカルボン酸(R^2 = -COOH)またはカルボン酸塩(R^2 = -COOCat)を提供するであろう。次いで、式I(またはF)のかかるカルボン酸は変換されて、異なる官能基 R^2 をもつ式Iで表されるさらなる化合物になることもある;実例として、カルボキサミド(R^2 = -C(=O)-NR^{2b}R^{2c})は、典型的なアミド化反応条件を適用することによって容易に入手可能である。代替的に、他の置換基 R^2 をもつ式Iで表される化合物はまた、好適に置換された式Bで表される化合物を出発材料として利用することによっても、調製されることがある。

【0176】

- 具体的に規定された場合または文脈が異なる意味を提供する場合を除き - 一般に、用語の数、すなわち、その単数形および複数形は、互換的に使用され、互換的に読まれ得ることに留意すべきである。例えば、その単数形用語「化合物」はまた、複数の化合物も含むかまたは指してもよい一方で、その複数形用語「化合物」はまた、単数形の化合

10

20

30

40

50

物も含むかまたは指してもよい。

【0177】

例および実験パート

本発明の化合物は、適切な材料を使用し以下のスキームの手順および例に従って調製され得、以下の特定の例によってさらに例示される。化合物は表1および表1aに示される。以下の例に従って作製された化合物の分析データも、表1および1aに表示される。

【0178】

本発明は、以下の例に記載される特定の態様を参照することによって解説されるが、これらに限定されない。スキームにおいて別様に指し示されていない限り、可変部(variables)は、上およびクレームに記載されるのと同じ意味を有する。

【0179】

別様に特定されない限り、すべての出発材料は、商業的供給者から得られ、さらなる精製はせずに使用される。別様に特定されない限り、すべての温度は、℃単位で表現され、すべての反応は、室温(RT)にて行われる。化合物は、シリカクロマトグラフィーまたは分取HPLCのいずれかによって精製される。

【0180】

¹H-NMR:

¹H-NMRデータは、下の表1および表1aに提供される。¹H-NMRスペクトルは大抵、別様に報告されないかぎり、TMS(テトラメチルシラン)を内部標準として、およびDMSO-d₆を標準的な溶媒として使用する標準的な条件下で、Bruker Avance DRX 500、Bruker Avance 400、Bruker DPX 300、またはBruker Avance III 700MHz(TX1クライオプローブを備えた)というNMR分光計上で取得した。NS(スキャン数):32、SF(分光計の周波数)は指し示さるとおりである。TE(温度):297K。化学シフト(δ)は、TMSシグナルに対してppm単位で報告する。¹H-NMRデータは、以下のとおりに報告する:化学シフト(多重度、カップリング定数、および水素数)。多重度は、以下のとおりに略される:s(一重項)、d(二重項)、t(三重項)、q(四重項)、m(多重項)、dd(二重項の二重項)、tt(三重項の三重項)、td(二重項の三重項)、br(ブロード)、およびカップリング定数(J)はHz単位で報告する。

【0181】

LC-MS:

表1および表1aに提供されるLC-MSデータは、m/z単位の質量で与える。結果は、下に記載の方法の1つによって得られることができる。

【0182】

選択される化合物の融点(m.p.)は、Tianjin Analytical Instrument RY-1を使用することによって決定した。

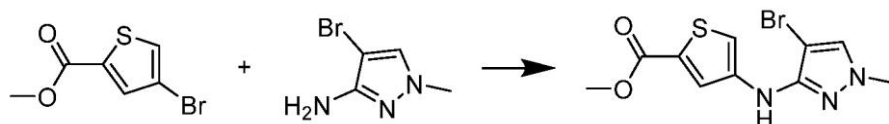
【0183】

合成

例1: N,10-ジメチル-7-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-チア-7,9,10-トリアザトリシクロ[6.3.0.0^{2,6}]ウンデカ-1(11),2(6),4,8-テトラエン-4-カルボキサミド

例1-1: メチル4-[(4-ブromo-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]チオフェン-2-カルボキシラートの合成

【化72】



ジオキサン(400mL)中のメチル4-ブromothiophene-2-carboxylate(20.0g、67.9mmol)およびK₂CO₃(19.8g、136mmol)の溶液へ、t-BuXPhos(3.04g、6.79mmol)、4-bromo-1-methyl-1H-pyrazol-3-amine(15.1g、81.5mmol)、およびt-

10

20

30

40

50

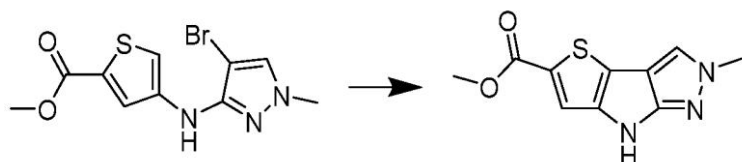
BuXPhos G3([(2-ジ-tert-ブチルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル)-2-(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル)]パラジウム(II)メタンスルホナート)(5.68g、6.79mmol)をN₂雰囲気下で加えた。反応混合物を120℃にて16h撹拌した。室温まで冷却した後、反応を水の添加によってクエンチした。その結果得られた混合物をEtOAc(3x 300mL)で抽出し、合わせた有機相をブライン(3x 900mL)で洗浄してNa₂SO₄上で乾燥させた。濾過後、濾過物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE/EtOAc=2:1)によって精製することで、所望の産物(7.00g、22.1mmol、32%、薄黄色固体)が与えられた。

【0184】

例1-2: メチル10-メチル-3-チア-7,9,10-トリアザトリシクロ[6.3.0.0^{2,6}]ウンデカ-1(11),2(6),4,8-テトラエン-4-カルボキシラートの合成

10

【化73】



シールド管中へ、メチル4-[(4-ブromo-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]チオフェン-2-カルボキシレート(7.00g、22.1mmol)、Pd(OAc)₂(1.05g、4.43mmol)、および1,4-ビス(ジフェニルホスフィノ)ブタン(1.99g、4.43mmol)を加え、N,N-ジメチルアセトアミド(210mL)に溶解した。反応混合物をマイクロ波で150℃にて70min照射した。室温まで冷却した後、反応を水の添加によってクエンチした。その結果得られた混合物をEtOAc(3x 300mL)で抽出し、合わせた有機相をブライン(3x 1000mL)で洗浄してNa₂SO₄上で乾燥させた。濾過後、濾過物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE/EtOAc=2:1)によって精製することで、所望の産物(805mg、3.32mmol、15%、緑色固体)が与えられた。

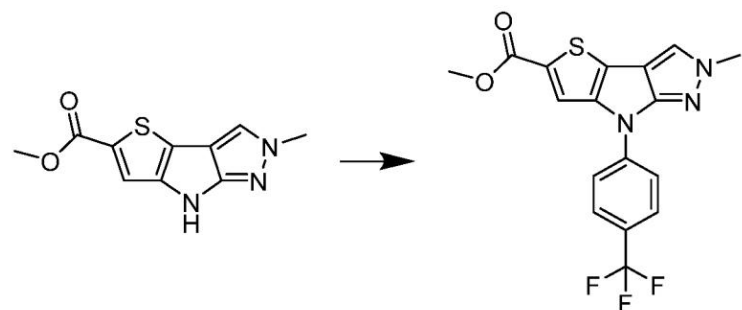
20

【0185】

例1-3: メチル10-メチル-7-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-チア-7,9,10-トリアザトリシクロ[6.3.0.0^{2,6}]ウンデカ-1(11),2(6),4,8-テトラエン-4-カルボキシラートの合成

30

【化74】



40

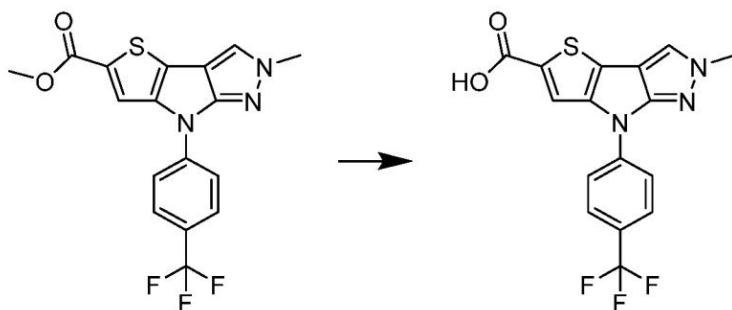
メチル10-メチル-3-チア-7,9,10-トリアザトリシクロ[6.3.0.0^{2,6}]ウンデカ-1(11),2(6),4,8-テトラエン-4-カルボキシレート(375mg、1.59mmol)、4-ヨードベンゾトリフルオリド97%(302μl、1.99mmol)、Cs₂CO₃(1.05g、3.19mmol)、および1,2-ジメチルエチレンジアミン(173μl、1.59mmol)の混合物を、1,4-ジオキサン(7.50ml)に懸濁した。反応バイアルを圧着して真空下に置き、2分間超音波処理してアルゴンで充填した。この手順を2回繰り返し、CuI(152mg、0.80mmol)の添加をこれに続けた。バイアルを圧着して上に記載の手順を繰り返し、これに続き110℃にて17hr撹拌した。反応混合物をセライトに通して濾過し、EtOAc(45ml)および脱イオン水(30ml)で洗浄した。濾過物を真空濃縮することで、粗製メチル10-メチル-7-[4-(トリフルオロ

50

メチル)フェニル]-3-チア-7,9,10-トリアザトリシクロ[6.3.0.0^{2,6}]ウンデカ-1(11),2(6),4,8-テトラエン-4-カルボキシラート(605mg、1.20mmol、76%、ベージュ色の固体)と10-メチル-7-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-チア-7,9,10-トリアザトリシクロ[6.3.0.0^{2,6}]ウンデカ-1(11),2(6),4,8-テトラエン-4-カルボン酸(582mg、0.39mmol、24%、ベージュ色固体)の混合物が与えられたが、これをさらなる精製はせずに次のステップにおける混合物として使用した。

【0186】

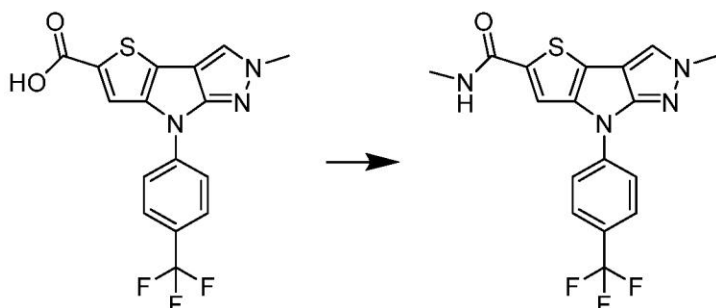
例1-4: 10-メチル-7-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-チア-7,9,10-トリアザトリシクロ[6.3.0.0^{2,6}]ウンデカ-1(11),2(6),4,8-テトラエン-4-カルボン酸の合成
【化75】



H₂O(1mL)およびTHF(1mL)中の、メチル10-メチル-7-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-チア-7,9,10-トリアザトリシクロ[6.3.0.0^{2,6}]ウンデカ-1(11),2(6),4,8-テトラエン-4-カルボキシラート(47.0mg、0.12mmol)の溶液へ、LiOH(8.00mg、0.32mmol)を加えた。反応物を室温にて16h攪拌し、その後水性のHClでpH4まで酸性化した。混合物をEtOAc(3 x 10mL)で抽出し、合わせた有機相をNa₂SO₄上で乾燥させて減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(CH₂Cl₂/MeOH 10:1)によって精製することで、10-メチル-7-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-チア-7,9,10-トリアザトリシクロ[6.3.0.0^{2,6}]ウンデカ-1(11),2(6),4,8-テトラエン-4-カルボン酸(29.1mg、0.08mmol、63%、オフホワイト固体、mp 206~208℃)が与えられた。

【0187】

例1-5: N,10-ジメチル-7-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-チア-7,9,10-トリアザトリシクロ[6.3.0.0^{2,6}]ウンデカ-1(11),2(6),4,8-テトラエン-4-カルボキサミドの合成
【化76】



DMF(1.10mL)中の10-メチル-7-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-チア-7,9,10-トリアザトリシクロ[6.3.0.0^{2,6}]ウンデカ-1(11),2(6),4,8-テトラエン-4-カルボン酸(55.0mg、0.15mmol)の溶液へ、メチルアミン(THF中2M、113μl、0.23mmol)、4-メチルモルホリン(83.6μl、0.75mmol)、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩(58.9mg、0.30mmol)、および1-ヒドロキシベンゾトリア

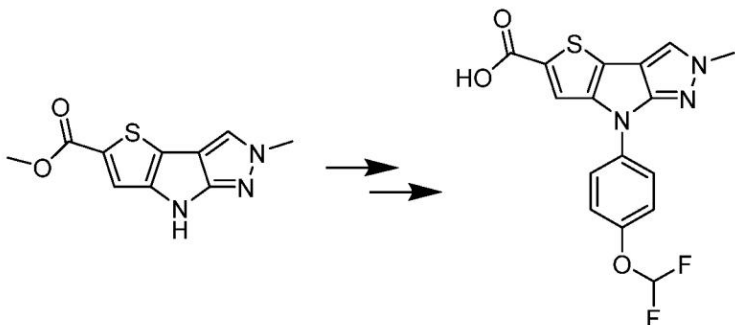
ゾール水和物(23.8mg、0.15mmol)を加えた。反応物を室温にて15hr攪拌した。粗産物をRP(逆相)フラッシュクロマトグラフィー(SunFire C18 5,0 μ m 150-30mm;A: H₂O+0.1%TFA B: MeCN+0.1%TFA;30% B: 0→3.0min;30%→68% B: 3.0→19.5min;流れ: 45mL/min)によって精製することで、N,10-ジメチル-7-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-チア-7,9,10-トリアザトリシクロ[6.3.0.0^{2,6}]ウンデカ-1(11),2(6),4,8-テトラエン-4-カルボキサミド(39.3mg、69%、白色固体、m.p. 247~249℃)が与えられた。

【0188】

例2: 7-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-10-メチル-3-チア-7,9,10-トリアザトリシクロ[6.3.0.0^{2,6}]ウンデカ-1(11),2(6),4,8-テトラエン-4-カルボン酸

10

【化77】



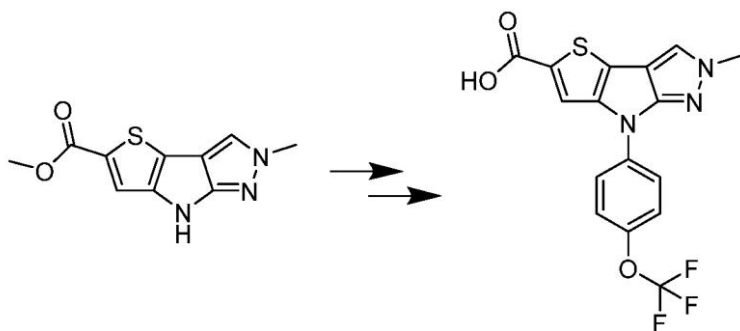
20

この産物は、例1-4について記載されたプロトコルと同じプロトコルに倣って合成した: 10-メチル-7-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-チア-7,9,10-トリアザトリシクロ[6.3.0.0^{2,6}]ウンデカ-1(11),2(6),4,8-テトラエン-4-カルボン酸。

【0189】

例3: 10-メチル-7-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-3-チア-7,9,10-トリアザトリシクロ[6.3.0.0^{2,6}]ウンデカ-1(11),2(6),4,8-テトラエン-4-カルボン酸

【化78】



30

この産物は、4-ヨード-1-トリフルオロメトキシフェニルを利用する例1-4について記載されたプロトコルと同じプロトコルに倣って合成した: 10-メチル-7-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-チア-7,9,10-トリアザトリシクロ[6.3.0.0^{2,6}]ウンデカ-1(11),2(6),4,8-テトラエン-4-カルボン酸。

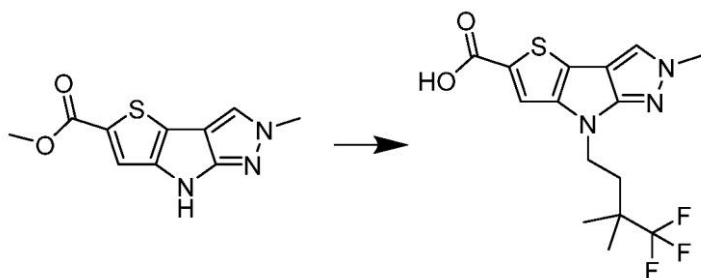
40

【0190】

例4: 10-メチル-7-(4,4,4-トリフルオロ-3,3-ジメチルブチル)-3-チア-7,9,10-トリアザトリシクロ[6.3.0.0^{2,6}]ウンデカ-1(11),2(6),4,8-テトラエン-4-カルボン酸

50

【化 7 9】



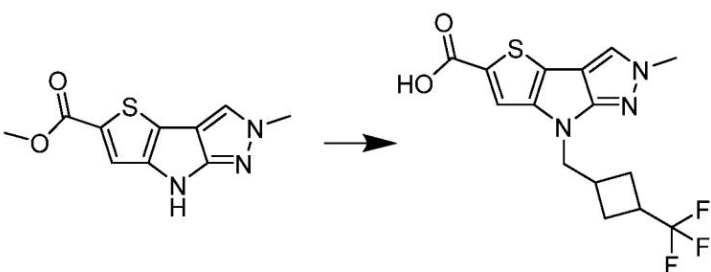
DMF(750 μ l)中のメチル10-メチル-3-チア-7,9,10-トリアザトリシクロ[6.3.0.0^{2,6}]ウンデカ-1(11),2(6),4,8-テトラエン-4-カルボキシレート(37.5mg、0.16mmol)の溶液をアルゴンで不活性化し(inertised)、氷浴で0~5℃まで冷却した。NaH(パラフィン油中60%懸濁液、18.6mg、0.46mmol)の添加後、反応混合物を0℃にて0.25hr攪拌し、4-ブromo-1,1,1-トリフルオロ-2,2-ジメチルブタン(42.8mg、0.19mmol)の添加をこれに続けた。バイアルを新たなアルゴンで不活性化し、rtへ至るまで自然昇温させ(allowed to warm up to rt)17.5hr攪拌した。反応を水(およそ1ml)の添加によって停止し、混合物をRPフラッシュクロマトグラフィー(SunFire C18 5,0 μ m 150-30mm;A: H₂O+0.1%TFA B: MeCN+0.1%TFA;25% B: 0→5.5min;25%→60% B: 5.5→27.5min;流れ: 45mL/min)によって精製した。純粋な画分を合わせて濃縮し、残渣を脱イオン水(2x 5ml)と共蒸発させ、トルエンと1度共蒸発させることで、10-メチル-7-(4,4,4-トリフルオロ-3,3-ジメチルブチル)-3-チア-7,9,10-トリアザトリシクロ[6.3.0.0^{2,6}]ウンデカ-1(11),2(6),4,8-テトラエン-4-カルボン酸(36.9mg、0.10mmol、66%;淡灰色固体)が与えられた。

【0191】

例5: N,10-ジメチル-7-[[[(1s,3s)-3-(トリフルオロメチル)シクロブチル]メチル]-3-チア-7,9,10-トリアザトリシクロ[6.3.0.0^{2,6}]ウンデカ-1(11),2(6),4,8-テトラエン-4-カルボキサミド

例5-1: 10-メチル-7-[[[3-(トリフルオロメチル)シクロブチル]メチル]-3-チア-7,9,10-トリアザトリシクロ[6.3.0.0^{2,6}]ウンデカ-1(11),2(6),4,8-テトラエン-4-カルボン酸の合成

【化 8 0】

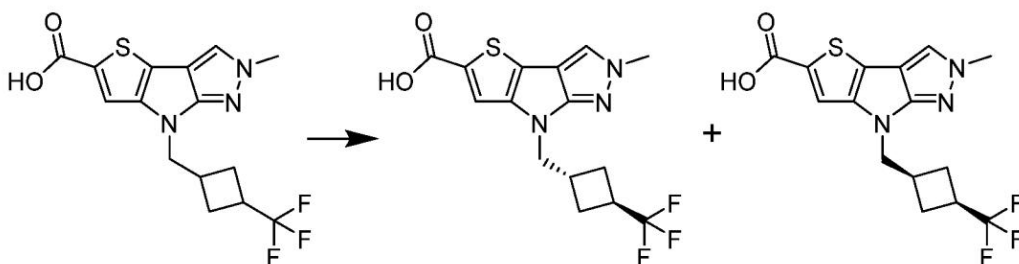


この産物は、例4について記載されたプロトコルと同じプロトコルに倣って合成した: 10-メチル-7-(4,4,4-トリフルオロ-3,3-ジメチルブチル)-3-チア-7,9,10-トリアザトリシクロ[6.3.0.0^{2,6}]ウンデカ-1(11),2(6),4,8-テトラエン-4-カルボン酸。

【0192】

例5-2: 10-メチル-7-[[[(1r,3r)-3-(トリフルオロメチル)シクロブチル]メチル]-3-チア-7,9,10-トリアザトリシクロ[6.3.0.0^{2,6}]ウンデカ-1(11),2(6),4,8-テトラエン-4-カルボン酸および10-メチル-7-[[[(1s,3s)-3-(トリフルオロメチル)シクロブチル]メチル]-3-チア-7,9,10-トリアザトリシクロ[6.3.0.0^{2,6}]ウンデカ-1(11),2(6),4,8-テトラエン-4-カルボン酸の合成

【化 8 1】



10-メチル-7-[[[(1r,3r)-3-(トリフルオロメチル)シクロブチル]メチル}-3-チア-7,9,10-トリアザトリシクロ[6.3.0.0^{2,6}]ウンデカ-1(11),2(6),4,8-テトラエン-4-カルボン酸と10-メチル-7-[[[(1s,3s)-3-(トリフルオロメチル)シクロブチル]メチル}-3-チア-7,9,10-トリアザトリシクロ[6.3.0.0^{2,6}]ウンデカ-1(11),2(6),4,8-テトラエン-4-カルボン酸との異性体混合物を、第2(second)RPフラッシュクロマトグラフィー(SunFire C18 5.0 μ m 150-30mm; A: H₂O+0.1%TFA B: MeCN+0.1%TFA; 25% B: 0→9.0min; 25%→60% B: 9.0→29.5min; 流れ: 45mL/min)によって分離した。

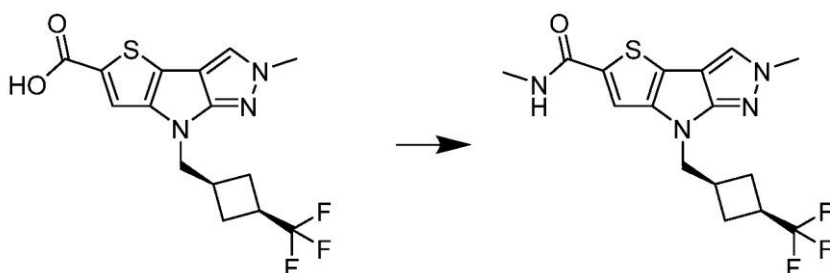
10

【0193】

例5-3: N,10-ジメチル-7-[[[(1s,3s)-3-(トリフルオロメチル)シクロブチル]メチル}-3-チア-7,9,10-トリアザトリシクロ[6.3.0.0^{2,6}]ウンデカ-1(11),2(6),4,8-テトラエン-4-カルボキサミドの合成

20

【化 8 2】



30

この産物は、例1について記載されたプロトコルと同じプロトコルに倣って合成した:
N,10-ジメチル-7-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-チア-7,9,10-トリアザトリシクロ[6.3.0.0^{2,6}]ウンデカ-1(11),2(6),4,8-テトラエン-4-カルボキサミドの合成

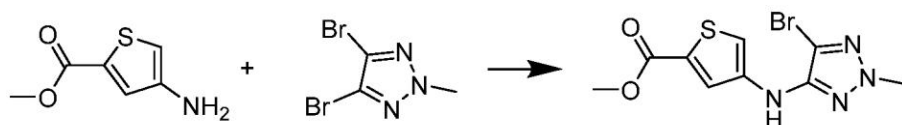
【0194】

例6: N-[2-ヒドロキシ-1-(ピリジン-2-イル)エチル]-4-メチル-7-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-11-チア-3,4,5,7-テトラアザトリシクロ[6.3.0.0^{2,6}]ウンデカ-1(8),2,5,9-テトラエン-10-カルボキサミド

例6-1: メチル4-[(5-ブロモ-2-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)アミノ]チオフエン-2-カルボキシラートの合成

40

【化 8 3】



ジオキサン(10mL)中のメチル4-アミノチオフエン-2-カルボキシレート(1.00g、6.04mmol)と4,5-ジブロモ-2-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール(1.80g、7.25mmol)との溶液へ、Pd-PEPPSI(商標)-IPentCl 2-メチルピリジン([1,3-ビス(2,6-ジ-3-ペンチルフェニル)イミダゾール-2-イリデン](3-クロロピリジル)ジクロロパラジウム(II))(0.50

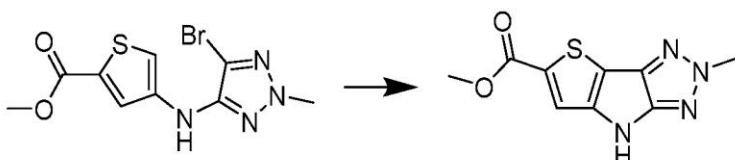
50

g、0.60 mmol)および Cs_2CO_3 (4.10 g、12.0 mmol)を加えた。反応混合物を 100°C にて2h攪拌した。室温まで冷却した後、反応を水の添加によってクエンチした。その結果得られた混合物を EtOAc (3x 200 mL)で抽出し、合わせた有機相をブライン(3x 900 mL)で洗浄して Na_2SO_4 上で乾燥させた。濾過後、濾過物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE/ EtOAc =85:15)によって精製することで、所望の産物(0.90 g、2.84 mmol、43%、黄色固体)が与えられた。

【0195】

例6-2: メチル4-メチル-11-チア-3,4,5,7-テトラアザトリシクロ[6.3.0.0^{2,6}]ウンデカ-1(8),2,5,9-テトラエン-10-カルボキシラートの合成

【化84】

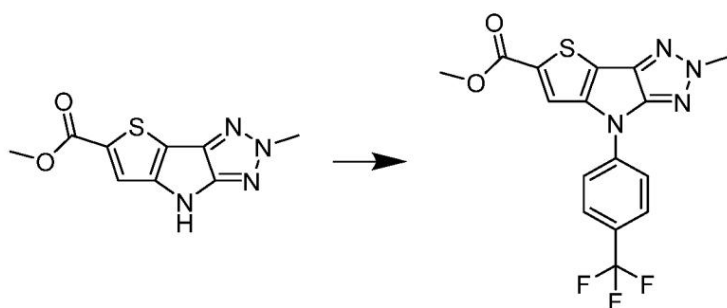


DMF(100.00 mL)中のメチル4-[(5-ブロモ-2-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)アミノ]チオフェン-2-カルボキシレート(5.88 g、18.1 mmol)の攪拌混合物へ、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(6.62 mL、36.1 mmol)およびビス(トリ-tert-ブチルホスフィン)パラジウム(0)(971 mg、1.81 mmol)を室温にて加えた。反応物を窒素雰囲気下 100°C にて終夜攪拌した。室温まで冷却した後、反応混合物を水で希釈し、水性相を EtOAc (3 x 200 mL)で抽出した。合わせた有機層を飽和 NaCl 溶液で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE/ EtOAc 75:25)によって精製することで、メチル4-メチル-11-チア-3,4,5,7-テトラアザトリシクロ[6.3.0.0^{2,6}]ウンデカ-1(8),2,5,9-テトラエン-10-カルボキシレート(4.00 g、8.65 mmol、48%、薄茶色固体、純度51%)が与えられた。

【0196】

例6-3: メチル4-メチル-7-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-11-チア-3,4,5,7-テトラアザトリシクロ[6.3.0.0^{2,6}]ウンデカ-1(8),2,5,9-テトラエン-10-カルボキシラートの合成

【化85】



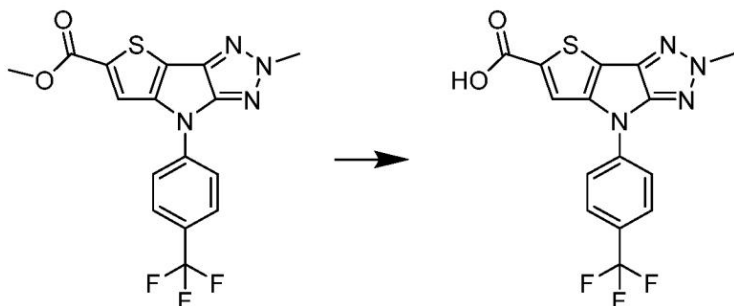
1,4-ジオキサン(20.0 mL)中のメチル4-メチル-11-チア-3,4,5,7-テトラアザトリシクロ[6.3.0.0^{2,6}]ウンデカ-1(8),2,5,9-テトラエン-10-カルボキシレート(2.90 g、6.27 mmol)と1-ヨード-4-(トリフルオロメチル)ベンゼン(3.59 g、12.5 mmol)の混合物へ、 CuI (623.0 mg、3.11 mmol)、N,N'-ジメチルエチレンジアミン(291.0 mg、3.14 mmol)、および K_2CO_3 (1.82 g、12.5 mmol)を室温にて加えた。その結果得られた混合物を窒素雰囲気下 100°C にて終夜攪拌した。室温まで冷却した後、反応を水の添加によって停止した。その結果得られた混合物を EtOAc (3x 300 mL)で抽出し、合わせた有機相を飽和 NaCl 溶液で洗浄して Na_2SO_4 上で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE/ EtOAc 80:20)によって精製することで、

メチル 4-メチル-7-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-11-チア-3,4,5,7-テトラアザトリシクロ[6.3.0.0^{2,6}]ウンデカ-1(8),2,5,9-テトラエン-10-カルボキシラート(2.00 g、5.14 mmol、82%、オフホワイト固体)が供された。

【0197】

例 6-4: 4-メチル-7-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-11-チア-3,4,5,7-テトラアザトリシクロ[6.3.0.0^{2,6}]ウンデカ-1(8),2,5,9-テトラエン-10-カルボン酸の合成

【化 8 6】



10

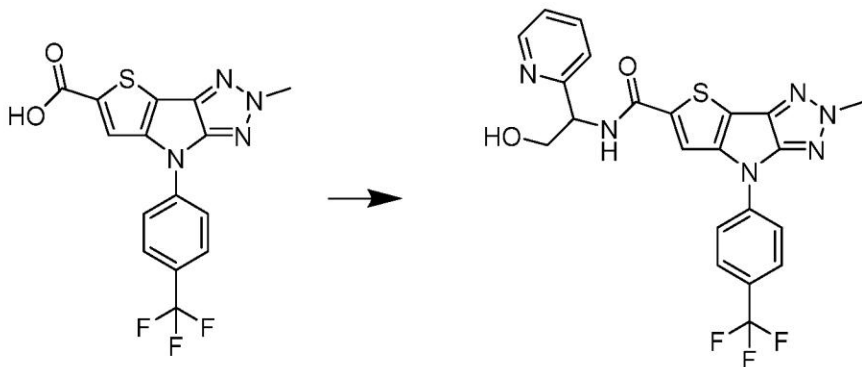
MeOH(5 mL)中のメチル 4-メチル-7-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-11-チア-3,4,5,7-テトラアザトリシクロ[6.3.0.0^{2,6}]ウンデカ-1(8),2,5,9-テトラエン-10-カルボキシラート(90.0 mg、0.23 mmol)の溶液へ、H₂O(1 mL)中のNaOH(28.0 mg、0.67 mmol)を加えた。反応混合物を60℃にて3 h 攪拌し、続いて水性HClでpH3まで酸性化した。その結果得られた混合物をEtOAc(3 x 50 mL)で抽出し、合わせた有機相をNa₂SO₄上で乾燥させた。濾過後、濾過物を減圧下で濃縮した。残渣を分取HPLC(カラム: Halo C18 4.6 x 100 mm、溶媒A: 水/0.05% TFA、溶媒B: MeCN/0.05% TFA、流れ: 1.2 mL/min、勾配: 8.0 minまでに5% B~100% Bまで)によって精製することで、4-メチル-7-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-11-チア-3,4,5,7-テトラアザトリシクロ[6.3.0.0^{2,6}]ウンデカ-1(8),2,5,9-テトラエン-10-カルボン酸(50.4 mg、0.14 mmol、61%、白色固体、m.p. 265~267℃)が与えられた。

20

【0198】

例 6-5: N-[2-ヒドロキシ-1-(ピリジン-2-イル)エチル]-4-メチル-7-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-11-チア-3,4,5,7-テトラアザトリシクロ[6.3.0.0^{2,6}]ウンデカ-1(8),2,5,9-テトラエン-10-カルボキサミドの合成

【化 8 7】



40

DMF(4 mL)中の4-メチル-7-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-11-チア-3,4,5,7-テトラアザトリシクロ[6.3.0.0^{2,6}]ウンデカ-1(8),2,5,9-テトラエン-10-カルボン酸(130 mg、0.35 mmol)と2-アミノ-2-(ピリジン-2-イル)エタン-1-オール(102 mg、0.70 mmol)との溶液へ、1-[ビス(ジメチルアミン)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾール[4,5-b]ピリジニウム3-オキシド-ヘキサフルオロホスファート(210 mg、0.52 mmol)およびDIPEA(238 mg、1.74 mmol)を加えた。反応物を室温にて12 h 攪拌し、その後反応

50

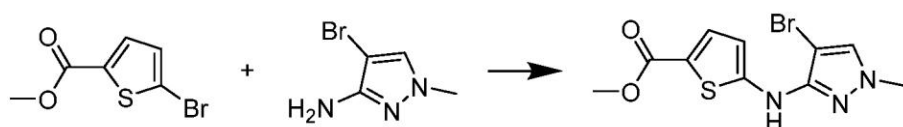
を水の添加によって停止した。その結果得られた混合物をEtOAc(3x 50 mL)で抽出し、合わせた有機相を飽和NaCl溶液(1x 20 mL)で洗浄してMgSO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を分取HPLC(カラム: Halo C18 4.6*100mm、溶媒A: 水/0.05% TFA、溶媒B: MeCN/0.05% TFA、流れ: 1.2 mL/min、勾配: 8minまでに5% B~95% B)によって精製することで、N-[2-ヒドロキシ-1-(ピリジン-2-イル)エチル]-4-メチル-7-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-11-チア-3,4,5,7-テトラアザトリシクロ[6.3.0.0^{2,6}]ウンデカ-1(8),2,5,9-テトラエン-10-カルボキサミド(54.2 mg、0.11 mmol、32%、白色固体、m.p. 220~222°C)が与えられた。

【0199】

例7: N-[ジメチル(オキシ)-λ⁶-スルファニリデン]-4-メチル-7-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-9-チア-4,5,7-トリアザトリシクロ[6.3.0.0^{2,6}]ウンデカ-1(8),2,5,10-テトラエン-10-カルボキサミド

例7-1: メチル5-[(4-ブromo-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]チオフエン-2-カルボキシラートの合成

【化88】

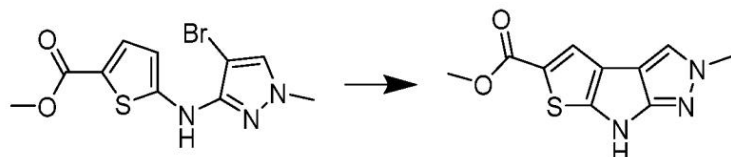


ジオキサン(20 mL)中のメチル5-ブromothiophen-2-カルボキシレート(1.00 g、4.43 mmol)、4-ブromo-1-メチル-1H-ピラゾール-3-アミン(903 mg、4.88 mmol)、およびCs₂CO₃(2.89 g、8.87 mmol)の懸濁液へ、XantPhos Pd G3([(4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン)-2-(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル)]パラジウム(II)メタンスルホナート)(221 mg、0.22 mmol)を加えた。反応混合物を110°Cにて19 h攪拌した。室温まで冷却した後、反応物を水の添加によって希釈した。その結果得られた混合物をEtOAc(3x 75 mL)で抽出し、合わせた有機相をブライン(3x 20 mL)で洗浄してNa₂SO₄上で乾燥させた。濾過後、濾過物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シクロヘキサン/EtOAc=1:1)によって精製することで、メチル5-[(4-ブromo-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]チオフエン-2-カルボキシレート(1.23 g、2.93 mmol、66%、暗黄色固体)が与えられた。

【0200】

例7-2: メチル4-メチル-9-チア-4,5,7-トリアザトリシクロ[6.3.0.0^{2,6}]ウンデカ-1(8),2,5,10-テトラエン-10-カルボキシラートの合成

【化89】



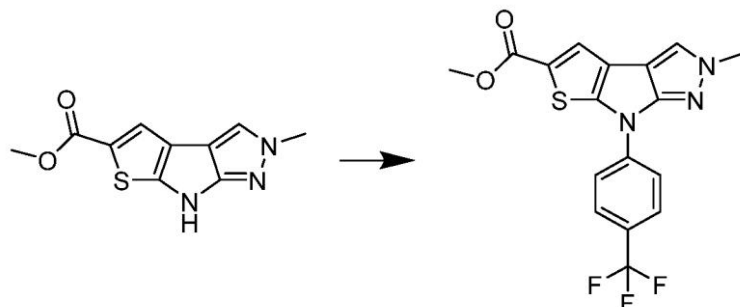
シールド管中へ、メチル5-[(4-ブromo-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]チオフエン-2-カルボキシレート(100 mg、0.29 mmol)、2,2-ジメチルプロパン酸カリウム(58.7 mg、0.41 mmol)、およびビス(トリ-tert-ブチルホスファン)パラジウム(30.3 mg、0.06 mmol)を加え、DMF(1.95 mL)に溶解した。反応混合物を160°Cにて2 h照射した。室温まで冷却した後、反応物を水の添加によって希釈した。その結果得られた混合物をEtOAc(3x 30 mL)で抽出し、合わせた有機相をブライン(3x 10 mL)で、および水(2x 5 mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させた。濾過後、濾過物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シクロヘキサン/EtOAc=1:3)によって精製することで、メチル4-メチル-9-チア-4,5,7-トリアザトリシクロ[6.3.0.0^{2,6}]ウンデカ-1(8),2,5,10-テトラエン-10-カルボキシレート(29.0 mg、0.11 mmol、18%、濃紫

色固体)が与えられた。

【0201】

例7-3: メチル4-メチル-7-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-9-チア-4,5,7-トリアザトリシクロ[6.3.0.0^{2,6}]ウンデカ-1(8),2,5,10-テトラエン-10-カルボキシラートの合成

【化90】

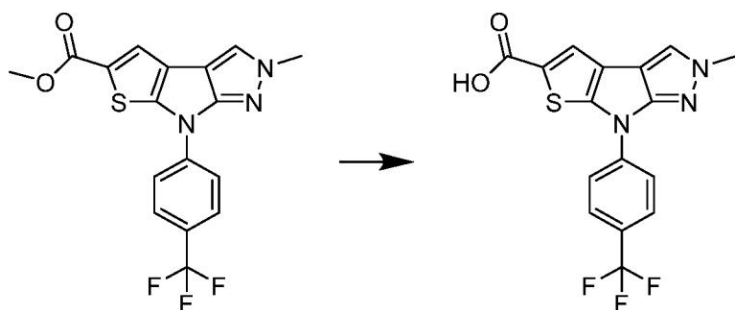


1,4-ジオキサン(434 μ l)中のメチル4-メチル-9-チア-4,5,7-トリアザトリシクロ[6.3.0.0^{2,6}]ウンデカ-1(8),2,5,10-テトラエン-10-カルボキシレート(21.7mg、0.08mmol)と4-ヨードベンゾトリフルオリド97%(15.8 μ l、0.10mmol)との溶液へ、Cs₂CO₃(54.9mg、0.17mmol)、NN'-ジメチルエチレンジアミン(9.06 μ l、0.08mmol)、およびCuI(7.94mg、0.04mmol)を加えた。反応混合物を110℃にて18h攪拌した。室温まで冷却した後、反応物を水の添加によって希釈した。その結果得られた混合物をEtOAc(3x 5mL)で抽出し、合わせた有機相をブライン(1x 2mL)で洗浄してNa₂SO₄上で乾燥させた。濾過後、濾過物を減圧下で濃縮することで、メチル4-メチル-7-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-9-チア-4,5,7-トリアザトリシクロ[6.3.0.0^{2,6}]ウンデカ-1(8),2,5,10-テトラエン-10-カルボキシレート(32.9mg、0.07mmol、83%、薄茶色固体)が与えられた。

【0202】

例7-4: 4-メチル-7-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-9-チア-4,5,7-トリアザトリシクロ[6.3.0.0^{2,6}]ウンデカ-1(8),2,5,10-テトラエン-10-カルボン酸の合成

【化91】

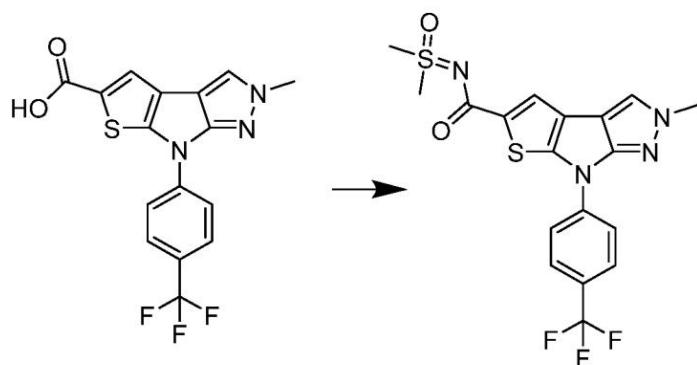


THF(2.00mL)および水(500 μ l)中の、メチル4-メチル-7-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-9-チア-4,5,7-トリアザトリシクロ[6.3.0.0^{2,6}]ウンデカ-1(8),2,5,10-テトラエン-10-カルボキシレート(32.9mg、0.07mmol)の溶液へ、LiOH(20.0mg、0.82mmol)を加えた。反応物をrtにて14.5h攪拌し、その後これを濃縮乾固し、RPフラッシュクロマトグラフィー(C18カラム、H₂O+0.1%TFA/MeCN+0.1%TFA=35%~70%)によって精製することで、4-メチル-7-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-9-チア-4,5,7-トリアザトリシクロ[6.3.0.0^{2,6}]ウンデカ-1(8),2,5,10-テトラエン-10-カルボン酸(13.5mg、0.04mmol、53%、淡ベージュ色固体)が与えられた。

【0203】

例7-5: N-[ジメチル(オキソ)- λ^6 -スルファニリデン]-4-メチル-7-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-9-チア-4,5,7-トリアザトリシクロ[6.3.0.0^{2,6}]ウンデカ-1(8),2,5,10-テトラエン-10-カルボキサミドの合成

【化92】



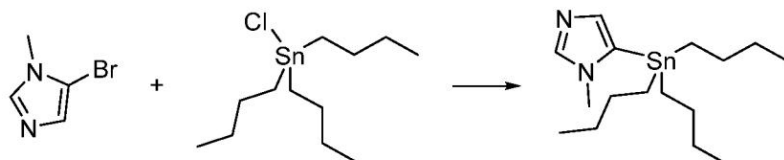
DMF(381 μ l)中の、4-メチル-7-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-9-チア-4,5,7-トリアザトリシクロ[6.3.0.0^{2,6}]ウンデカ-1(8),2,5,10-テトラエン-10-カルボン酸(19.1mg、0.05mmol)、イミノジメチル- λ^6 -スルファノン(10.2mg、0.10mmol)、および4-メチルモルホリン(34.8 μ l、0.31mmol)の溶液へ、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩(20.4mg、0.10mmol)および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(8.24mg、0.05mmol)を加えた。反応物をrtにて112hr攪拌し、その後粗産物をRPフラッシュクロマトグラフィー(SunFire C18、A: H₂O+0.1%TFA B: MeCN+0.1%TFA、30% B: 0→4.8min、30%→70% B: 4.8→31.2min)によって精製した。純粋な画分を合わせて飽和Na₂CO₃溶液(4mL)で塩基性化し、抽出をEtOAc(2x 10mL)で実行した。合わせた有機層をNa₂SO₄上で乾燥し、吸引濾別して濃縮した。固体をCH₂Cl₂とEtOH(10ml/2ml)との混合物に溶解し、4gシリカゲルカラムに通して濾過し、CH₂Cl₂とEtOHとの混合物(50ml/10ml)で洗浄した。濾過物を濃縮することで、N-[ジメチル(オキソ)- λ^6 -スルファニリデン]-4-メチル-7-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-9-チア-4,5,7-トリアザトリシクロ[6.3.0.0^{2,6}]ウンデカ-1(8),2,5,10-テトラエン-10-カルボキサミド(14.7mg、0.03mmol、64%、白色固体)が与えられた。

【0204】

例8: N,3-ジメチル-7-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-11-チア-3,5,7-トリアザトリシクロ[6.3.0.0^{2,6}]ウンデカ-1(8),2(6),4,9-テトラエン-10-カルボキサミド

例8-1: 1-メチル-5-(トリブチルスタンニル)-1H-イミダゾール

【化93】



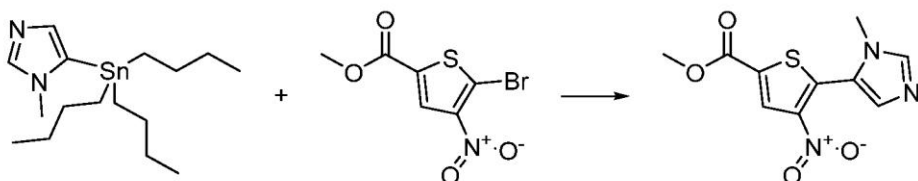
EtO₂(30mL)中の5-ブromo-1-メチル-1H-イミダゾール(3.00g、17.7mmol)の混合物へ、ヘキサン(7.79mL、19.5mmol)中のnBuLiを-78℃にて滴加した。反応物を窒素雰囲気下-78℃にて30min攪拌し、トリブチル(クロロ)スタンナン(8.73g、26.6mmol)の滴加をこれに続けた。反応物を-78℃にて1h攪拌し、その後飽和NH₄Cl溶液を0℃にて加えた。混合物をEtOAc(3 x 50mL)で抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄して無水Na₂SO₄上で乾燥させた。濾過後、濾過物を減圧下で濃縮することで、1メチル-5-(トリブチルスタンニル)-1H-イミダゾール(6.60g、17.5mmol、99%、黄色油)が

与えられた。

【0205】

例8-2: メチル5-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)-4-ニトロチオフエン-2-カルボキシレート

【化94】



10

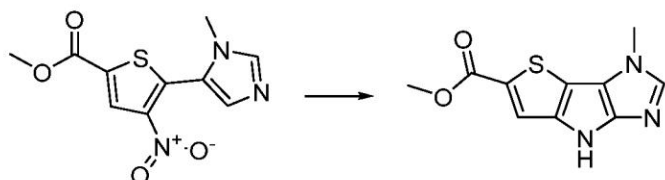
トルエン(60 mL)中の1-メチル-5-(トリブチルスタンニル)-1H-イミダゾール(6.30 g、11.6 mmol)とメチル5-ブロモ-4-ニトロチオフエン-2-カルボキシレート(3.26 g、11.6 mmol)との攪拌混合物へ、テトラキス(トリフェニルホスファン)パラジウム(1.41 g、1.16 mmol)およびCsF(3.72 g、23.3 mmol)を室温にて小分けにして(in portions)加えた。反応物を窒素雰囲気下100℃にて終夜攪拌し、その後これを室温まで自然冷却させた(allowed to cool down)。混合物をEtOAc(3 x 50 mL)で抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄して無水Na₂SO₄上で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(CH₂Cl₂/EtOAc 53:47)によって精製することで、メチル5-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)-4-ニトロチオフエン-2-カルボキシレート(2.40 g、8.65 mmol、74%、黄色油)が与えられた。

20

【0206】

例8-3: メチル3-メチル-11-チア-3,5,7-トリアザトリシクロ[6.3.0.0^{2,6}]ウンデカ-1(8),2(6),4,9-テトラエン-10-カルボキシレート

【化95】



30

12-ジジクロロベンゼン(6.00 mL)中のメチル5-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)-4-ニトロチオフエン-2-カルボキシレート(600 mg、2.23 mmol)の混合物へ、[2-(ジフェニルホスファニル)エチル]ジフェニルホスファン(1.12 g、2.68 mmol)を室温にて小分けにして加えた。反応物を窒素雰囲気下160℃にて終夜攪拌し、その後これを室温まで自然冷却させた。混合物をEtOAc(3 x 50 mL)で抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄して無水Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE/EtOAc 45:55)によって精製することで、メチル3-メチル-11-チア-3,5,7-トリアザトリシクロ[6.3.0.0^{2,6}]ウンデカ-1(8),2(6),4,9-テトラエン-10-カルボキシレート(350 mg、1.43 mmol; 64%、茶黄色固体)が与えられた。

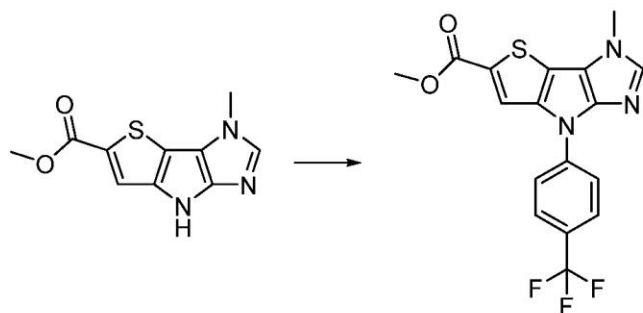
40

【0207】

例8-4: メチル3-メチル-7-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-11-チア-3,5,7-トリアザトリシクロ[6.3.0.0^{2,6}]ウンデカ-1(8),2(6),4,9-テトラエン-10-カルボキシレート

50

【化 9 6】



10

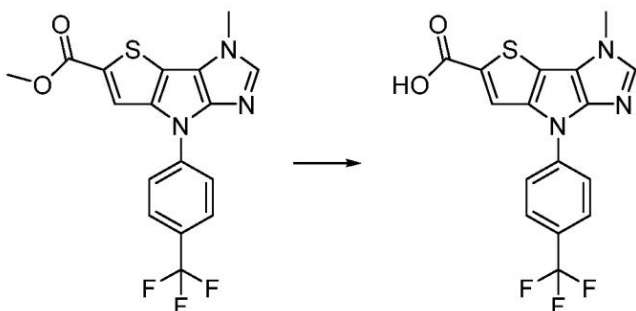
1,4-ジオキサン(2.00mL)中のメチル3-メチル-11-チア-3,5,7-トリアザトリシクロ[6.3.0.0^{2,6}]ウンデカ-1(8),2(6),4,9-テトラエン-10-カルボキシラート(70.0mg、0.26mmol)と1-ヨード-4-(トリフルオロメチル)ベンゼン(88.0mg、0.31mmol)との混合物へ、CuI(26.0mg、0.13mmol)、N,N'-ジメチルエチレンジアミン(12.0mg、0.13mmol)、およびK₂CO₃(75.0mg、0.52mmol)を室温にて加えた。反応物を100℃にて窒素雰囲気下終夜攪拌し、その後これを室温まで自然冷却させた。混合物をEtOAc(3 x 20mL)で抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄して無水Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE/EtOAc 50:50)によって精製することで、メチル3-メチル-7-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-11-チア-3,5,7-トリアザトリシクロ[6.3.0.0^{2,6}]ウンデカ-1(8),2(6),4,9-テトラエン-10-カルボキシラート(40.0mg、0.10mmol、40%、黄色固体)が与えられた。

20

【0208】

例8-5: 3-メチル-7-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-11-チア-3,5,7-トリアザトリシクロ[6.3.0.0^{2,6}]ウンデカ-1(8),2(6),4,9-テトラエン-10-カルボン酸

【化 9 7】



30

メタノール(2.00mL)中のメチル3-メチル-7-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-11-チア-3,5,7-トリアザトリシクロ[6.3.0.0^{2,6}]ウンデカ-1(8),2(6),4,9-テトラエン-10-カルボキシラート(130mg、0.34mmol)の混合物へ、水(0.40mL)に溶解された水酸化ナトリウム(42.0mg、1.00mmol)を室温にて滴加した。その結果得られた混合物を窒素雰囲気下60℃にて3h攪拌し、その後これを室温まで自然冷却させた。混合物を水で希釈し、aq.HClでpH=2~3まで酸性化した。混合物をEtOAc(3 x 50mL)で抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮することで、3-メチル-7-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-11-チア-3,5,7-トリアザトリシクロ[6.3.0.0^{2,6}]ウンデカ-1(8),2(6),4,9-テトラエン-10-カルボン酸(120.0mg、0.32mmol、95%、黄色固体)が供された。

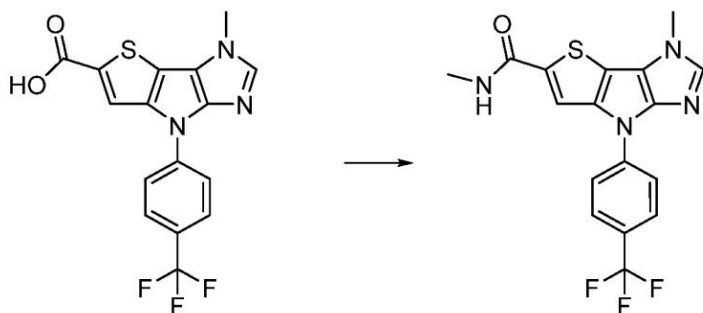
40

【0209】

例8-6: N,3-ジメチル-7-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-11-チア-3,5,7-トリアザトリシクロ[6.3.0.0^{2,6}]ウンデカ-1(8),2(6),4,9-テトラエン-10-カルボキサミド

50

【化 9 8】



10

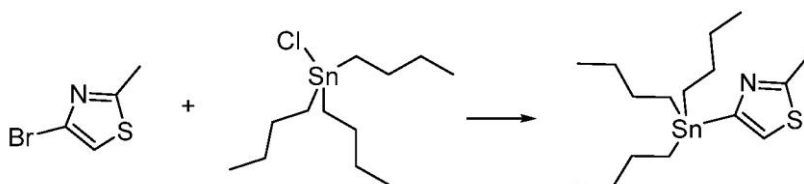
DMF(1.00mL)中の3-メチル-7-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-11-チア-3,5,7-トリアザトリシクロ[6.3.0.0^{2,6}]ウンデカ-1(8),2(6),4,9-テトラエン-10-カルボン酸(110.00mg、0.29mmol)の溶液へ、HATU(176.0mg、0.44mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.16mL、0.88mmol)、およびNH₄Cl(33.0mg、0.44mmol)を室温にて加えた。反応物を窒素雰囲気下室温にて終夜攪拌し、その後これを水で希釈した。混合物をaq.HClでpH=2~3まで酸性化し、EtOAc(3 x 50mL)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗産物を分取HPLC(カラム: C18 4.6*100mm、移動相A: 水/0.05%TFA、移動相B: MeCN/0.05%TFA、流速: 1.5mL/min、勾配: 8.0minまでに5%~100%)によって精製することで、N,3-ジメチル-7-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-11-チア-3,5,7-トリアザトリシクロ[6.3.0.0^{2,6}]ウンデカ-1(8),2(6),4,9-テトラエン-10-カルボキサミド(50.2mg、0.13mmol、45%; 桃色固体)が与えられた。

20

【0210】

例9: 例24: N,4-ジメチル-7-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-5,11-ジチア-3,7-ジアザトリシクロ[6.3.0.0^{2,6}]ウンデカ-1(8),2(6),3,9-テトラエン-10-カルボキサミド
 例9-1: 2-メチル-4-(トリブチルスタンニル)-1,3-チアゾールの合成

【化 9 9】



30

エチルエーテル(20mL)中の4-ブromo-2-メチル-1,3-チアゾール(2.00g、10.7mmol)の混合物へ、ヘキサン(4.70mL、11.7mmol)中のn-BuLiを-78℃にて滴加した。反応物を窒素雰囲気下-78℃にて30min攪拌し、その後トリブチル(クロロ)スタンナン(7.02g、21.3mmol)を滴加した。反応物を-78℃にて1h攪拌し、飽和Na₂CO₃溶液の0℃での添加をこれに続けた。混合物をEtOAc(3 x 200mL)で抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄して無水Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE/EtOAc 95:5)によって精製することで、2-メチル-4-(トリブチルスタンニル)-1,3-チアゾール(4.00g、9.72mmol、91%、薄黄色油)が与えられた。

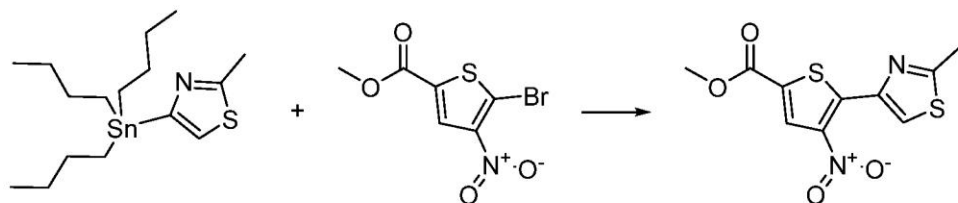
40

【0211】

例9-2: メチル5-(2-メチル-1,3-チアゾール-4-イル)-4-ニトロチオフェン-2-カルボキシラートの合成

50

【化100】

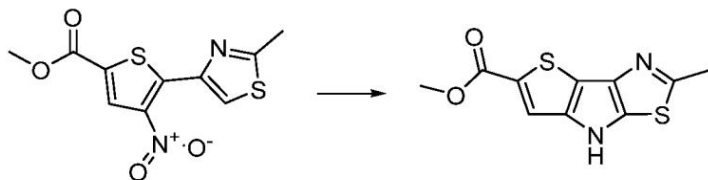


トルエン(40.00mL)中の2-メチル-4-(トリブチルスタンニル)-1,3-チアゾール(4.00g、9.72mmol)とメチル5-ブromo-4-ニトロチオフエン-2-カルボキシレート(2.72g、9.72mmol)との混合物へ、テトラキス(トリフェニルホスファン)パラジウム(1.18g、0.97mmol)およびCsF(3.11g、19.44mmol)を室温にて小分けにして加えた。反応物を100℃にて窒素雰囲気下終夜攪拌し、その後これを室温まで自然冷却させた。混合物を水で希釈し、EtOAc(3 x 200mL)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE/EtOAc 85:15)によって精製し、RPフラッシュクロマトグラフィー(カラム: C18; 移動相A: 水、移動相B: MeCN、20minまでに70%~80%の勾配)での精製をこれに続けることで、メチル5-(2-メチル-1,3-チアゾール-4-イル)-4-ニトロチオフエン-2-カルボキシレート(2.00g、6.78mmol、70%、黄色固体)が与えられた。

【0212】

例9-3: メチル4-メチル-5,11-ジチア-3,7-ジアザトリシクロ[6.3.0.0^{2,6}]ウンデカ-1(8),2(6),3,9-テトラエン-10-カルボキシレートの合成

【化101】



1,2-ジクロロベンゼン(10mL)中のメチル5-(2-メチル-1,3-チアゾール-4-イル)-4-ニトロチオフエン-2-カルボキシレート(340mg、1.14mmol)の混合物へ、[2-(ジフェニルホスファニル)エチル]ジフェニルホスファン(524mg、1.25mmol)を室温にて小分けにして加えた。反応物を窒素雰囲気下160℃にて終夜攪拌し、その後これを室温まで自然冷却させて水で希釈した。混合物をEtOAc(3 x 50mL)で抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄して無水Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE/EtOAc 95:5)によって精製することで、メチル4-メチル-5,11-ジチア-3,7-ジアザトリシクロ[6.3.0.0^{2,6}]ウンデカ-1(8),2(6),3,9-テトラエン-10-カルボキシレート(150mg、0.59mmol、52%、黄茶色固体)が与えられた。

【0213】

例9-4: メチル4-メチル-7-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-5,11-ジチア-3,7-ジアザトリシクロ[6.3.0.0^{2,6}]ウンデカ-1(8),2(6),3,9-テトラエン-10-カルボキシレートの合成

10

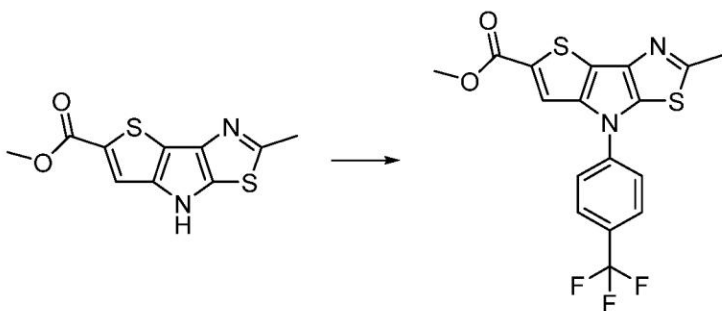
20

30

40

50

【化 1 0 2】



10

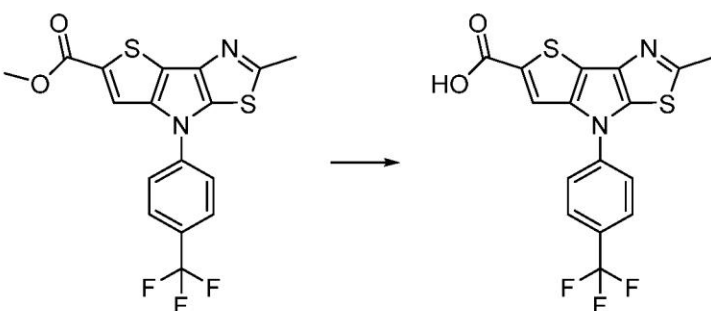
ジオキサン(5.00mL)中のメチル4-メチル-5,11-ジチア-3,7-ジアザトリシクロ[6.3.0.^{2,6}]ウンデカ-1(8),2(6),3,9-テトラエン-10-カルボキシラート(110mg、0.43mmol)と1-ヨード-4-(トリフルオロメチル)ベンゼン(185mg、0.65mmol)との混合物へ、EPhos Pd G4(42.00mg;0.04mmol)およびCs₂CO₃(295mg、0.86mmol)を室温にて小分けにして加えた。反応物を窒素雰囲気下100℃にて終夜攪拌し、その後これを室温まで自然冷却させて水で希釈した。混合物をEtOAc(3 x 100mL)で抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄して無水Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE/EtOAc 82:18)によって精製することで、メチル4-メチル-7-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-5,11-ジチア-3,7-ジアザトリシクロ[6.3.0.^{2,6}]ウンデカ-1(8),2(6),3,9-テトラエン-10-カルボキシラート(170mg、0.42mmol、98%、薄黄色固体)が与えられた。

20

【0 2 1 4】

例9-5: 3-メチル-7-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-11-チア-3,5,7-トリアザトリシクロ[6.3.0.^{2,6}]ウンデカ-1(8),2(6),4,9-テトラエン-10-カルボン酸の合成

【化 1 0 3】



30

MeOH(2.00mL)中のメチル4-メチル-7-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-5,11-ジチア-3,7-ジアザトリシクロ[6.3.0.^{2,6}]ウンデカ-1(8),2(6),3,9-テトラエン-10-カルボキシラート(50.00mg;0.12mmol)の混合物へ、水(0.40ml)中のNaOH(15.00mg;0.36mmol)の溶液を室温にて滴加した。反応物を窒素雰囲気下60℃にて終夜攪拌し、その後これを室温まで自然冷却させ、0℃にて水で希釈した。混合物をaq.HClでpH 2~3まで酸性化し、EtOAc(3 x 50mL)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水MgSO₄上で乾燥させて減圧下で濃縮することで、4-メチル-7-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-5,11-ジチア-3,7-ジアザトリシクロ[6.3.0.^{2,6}]ウンデカ-1(8),2(6),3,9-テトラエン-10-カルボン酸(50.0mg、0.08mmol、68%、黄色固体)が供された。

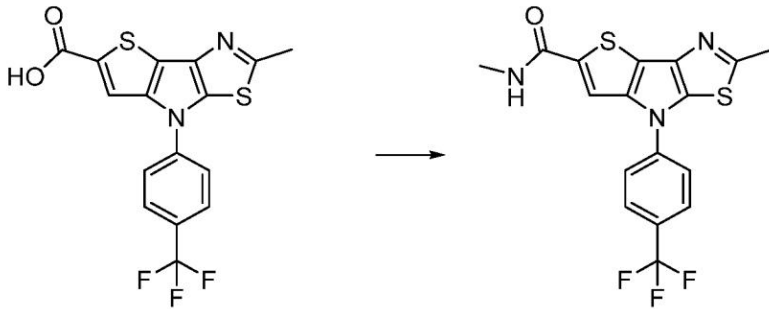
40

【0 2 1 5】

例9-6: N,4-ジメチル-7-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-5,11-ジチア-3,7-ジアザトリシクロ[6.3.0.^{2,6}]ウンデカ-1(8),2(6),3,9-テトラエン-10-カルボキサミドの合成

50

【化 1 0 4】



10

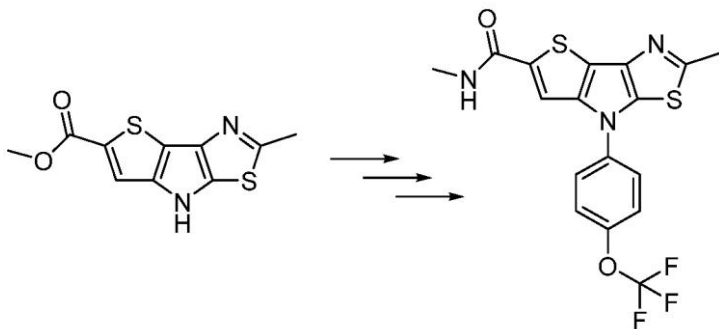
DMF(5.00ml)中の4-メチル-7-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-5,11-ジチア-3,7-ジアザトリシクロ[6.3.0.0^{2,6}]ウンデカ-1(8),2(6),3,9-テトラエン-10-カルボン酸(70.0mg、0.16mmol)と塩化メチルアンモニウム(24.0mg、0.32mmol)との混合物へ、HATU(98.0mg、0.24mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.15mL、0.82mmol)を室温にて加えた。反応を室温にて終夜攪拌した。混合物をEtOAc(3 x 50mL)で抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄して無水MgSO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を分取HPLC(カラム: Halo C18 4.6*100mm、相A: 水/0.05% TFA、相B: MeCN/0.05% TFA、流れ: 1.2mL/min、勾配: 8minまでに5%~95%)によって精製することで、N,4-ジメチル-7-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-5,11-ジチア-3,7-ジアザトリシクロ[6.3.0.0^{2,6}]ウンデカ-1(8),2(6),3,9-テトラエン-10-カルボキサミド(53.8mg、0.14mmol、83%、オフホワイト固体)が供された。

20

【0 2 1 6】

例10: N,4-ジメチル-7-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-5,11-ジチア-3,7-ジアザトリシクロ[6.3.0.0^{2,6}]ウンデカ-1(8),2(6),3,9-テトラエン-10-カルボキサミド

【化 1 0 5】



30

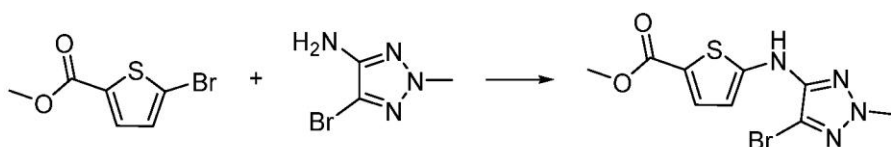
この産物は、例9について記載されたプロトコルと同じプロトコルに倣って合成した: N,4-ジメチル-7-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-5,11-ジチア-3,7-ジアザトリシクロ[6.3.0.0^{2,6}]ウンデカ-1(8),2(6),3,9-テトラエン-10-カルボキサミドの合成。

【0 2 1 7】

例11: 4-メチル-7-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-9-チア-3,4,5,7-テトラアザトリシクロ[6.3.0.0^{2,6}]ウンデカ-1(8),2,5,10-テトラエン-10-カルボン酸

例11-1: メチル5-[(5-ブromo-2-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)アミノ]チオフェン-2-カルボキシラートの合成

【化 1 0 6】



50

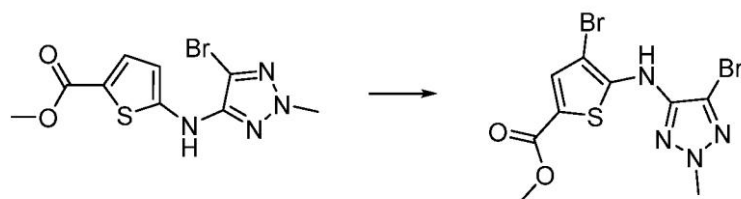
メチル5-ブロモチオフェン-2-カルボキシラート(5.7g、25.3mmol)、5-ブロモ-2-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-4-アミン(5.0g、27.8mmol)、Xantphos(2.3g、3.8mmol)、およびCs₂CO₃(12.4g、37.9mmol)を、N,N-ジメチルアセトアミド(114mL)に懸濁した。フラスコを真空下に置き、2分間超音波処理し、アルゴンで3回充填した。次いで、XantPhos Pd G3(2.5g、2.5mmol)を加えた。フラスコを閉じて真空下に置き、2分間超音波処理し、アルゴンでの充填を追加的に3回した。反応混合物を110℃にて4時間攪拌した。室温まで冷却後、反応混合物をセライトに通して濾過し、DMF(およそ50mL)で洗浄した。濾別された溶液を脱イオン水(およそ1.75L)中へ注ぎ、氷冷しながら0.5時間攪拌することで緑色がかった沈殿物が形成されたが、これを濾別して脱イオン水で2度洗浄した。濾別された固体を60℃にて終夜乾燥させることで6.15gの粗産物が与えられたが、これをn-ヘプタンとMTBエーテルとの3:1混合物(およそ40mL)で処置して3時間激しく攪拌した。固体を濾過することで、所望の産物(5.7g、17.2mmol、68%収率)が茶緑色固体として得られた。

10

【0218】

例11-2: メチル4-ブロモ-5-[(5-ブロモ-2-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)アミノ]チオフェン-2-カルボキシラートの合成

【化107】



20

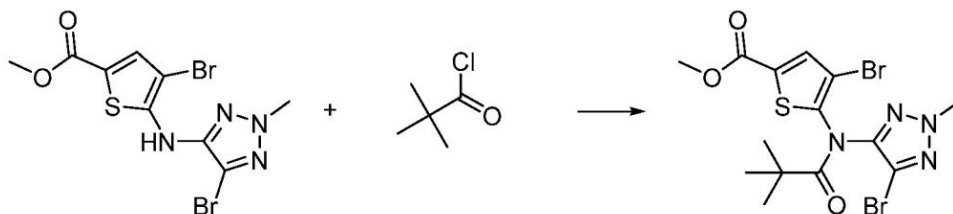
アセトニトリル(25mL)中のメチル5-[(5-ブロモ-2-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)アミノ]チオフェン-2-カルボキシラート(1.25g、13.76mmol)の氷冷懸濁液へ、N-ブロモスクシンイミド(697mg、3.88mmol)を加えた。反応混合物を0~5℃にて1.5時間攪拌した。反応混合物を脱イオン水と酢酸エチルとで希釈し、不溶性の内容物を濾別した。濾別された固体を追加の酢酸エチルとジクロロメタンとで洗浄した。水性相をDCMおよび酢酸エチルと合せ、EtOAcで3回抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させて濾別し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シクロヘキサン/EtOAc 7:3)によって精製することで、所望の産物(1.35g、3.40mmol、90%収率)が青色固体として与えられた。

30

【0219】

例11-3: メチル4-ブロモ-5-[N-(5-ブロモ-2-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2,2-ジメチルプロパンアミド]チオフェン-2-カルボキシラートの合成

【化108】



40

メチル4-ブロモ-5-[(5-ブロモ-2-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)アミノ]チオフェン-2-カルボキシラート(849mg、2.14mmol)および4-(ジメチルアミノ)ピリジン(53mg、0.43mmol)をDCM(17.0mL)に溶解し、N-エチルジイソプロピルアミン(515μL、3.00mmol)を加えた。反応混合物を0~5℃まで冷却し、塩化トリメチルアセチル(373μL、3.00mmol)を加えた。反応混合物を室温へ至るまで自然昇温させ15時

50

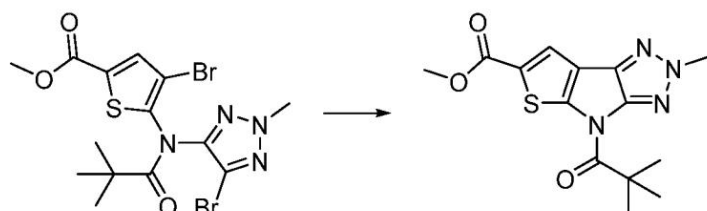
間攪拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム溶液で中和し、脱イオン水で希釈してDCMで2度抽出した。合わせた有機相を脱イオン水と飽和塩化アンモニウム溶液との混合物で2度洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過して減圧下で濃縮した。得られた産物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シクロヘキサン/EtOAc、7:3)によって精製することで、所望の産物(944mg、1.94mmol、90%収率)がベージュ色固体として与えられた。

【0220】

例11-4: メチル7-(2,2-ジメチルプロパノイル)-4-メチル-9-チア-3,4,5,7-テトラアザトリシクロ[6.3.0.0^{2,6}]ウンデカ-1(8),2,5,10-テトラエン-10-カルボキシラートの合成

10

【化109】



メチル4-ブromo-5-[N-(5-ブromo-2-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2,2-ジメチルプロパンアミド]チオフェン-2-カルボキシラート(1.13g、2.35mmol)をトルエン(22.5mL)に溶解した。ヘキサメチルニスズ(516μL、2.46mmol)およびトリ-tert-ブチルホスフィン(917μL、3.71mmol)をアルゴン下に加えた。フラスコを閉じて真空下に置き、2分間超音波処理し、アルゴンで充填した。この手順を2回繰り返し、グローブボックス中でのヨウ化銅(I)(232mg、1.22mmol)およびビス(トリ-tert-ブチルホスファン)パラジウム(648mg、1.24mmol)の添加をこれに続けた。次いでフラスコを閉じて真空下に置き、2分間超音波処理し、アルゴンで充填した。反応混合物を125℃にて8時間攪拌した。

20

【0221】

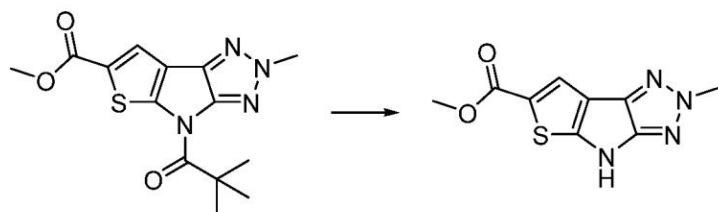
反応混合物をセライト上で濾過してEtOAcで洗浄し、真空下で濃縮した。得られた固体をn-ヘプタンとMTBエーテルの4:1混合物で粉碎し、2時間攪拌して濾過をこれに続けた。濾別物ならびに濾過物の両方をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シクロヘキサン/EtOAc、8:2)によって精製することで、所望の産物(730mg、2.21mmol、95%収率)がベージュ色固体として得られた。

30

【0222】

例11-5: メチル4-メチル-9-チア-3,4,5,7-テトラアザトリシクロ[6.3.0.0^{2,6}]ウンデカ-1(8),2,5,10-テトラエン-10-カルボキシラートの合成

【化110】



40

THF(1.7mL)を0℃まで冷却し、1.0mL LDA(THF/ヘキサン中1.0M、1.0mL、1.04mmol)を加えた。次いで、THF(6.7mL)中のメチル7-(2,2-ジメチルプロパノイル)-4-メチル-9-チア-3,4,5,7-テトラアザトリシクロ[6.3.0.0^{2,6}]ウンデカ-1(8),2,5,10-テトラエン-10-カルボキシラート(167mg、0.52mmol)の溶液を滴加した。反応物を4

50

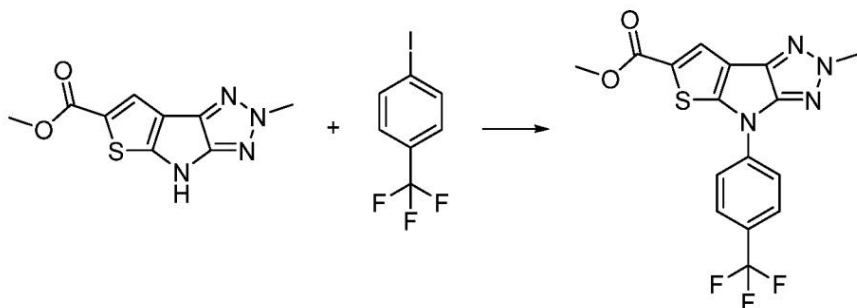
5℃まで加熱し、2時間撹拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム溶液でクエンチし、水で希釈してEtOAcで3回抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過して減圧下で濃縮した。粗産物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シクロヘキサン/EtOAc、60:40~100%EtOAc)によって精製することで、所望の産物が純粋な形態で得られた(105mg、0.44mmol、80%収率、ページ色固体)。

【0223】

例11-6: メチル4-メチル-7-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-9-チア-3,4,5,7-テトラアザトリシクロ[6.3.0.0^{2,6}]ウンデカ-1(8),2,5,10-テトラエン-10-カルボキシラートの合成

【化111】

10



20

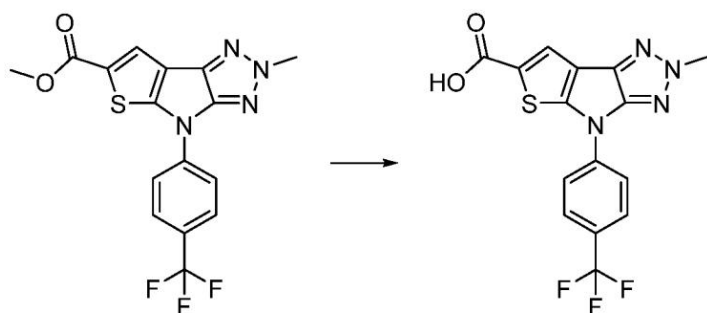
メチル4-メチル-9-チア-3,4,5,7-テトラアザトリシクロ[6.3.0.0^{2,6}]ウンデカ-1(8),2,5,10-テトラエン-10-カルボキシレート(155mg、0.53mmol)、4-ヨードベンゾトリフルオリド(101μL、0.67mmol)、Cs₂CO₃(350mg、1.06mmol)、およびN,N'-ジメチルエチレンジアミン(58μL、0.53mmol)を1,4-ジオキサン(3.1mL)に懸濁した。バイアルを真空下に置き、2分間超音波処理してアルゴンで2回充填し、ヨウ化銅(I)(50.7mg、0.27mmol)を加え、真空/アルゴン手順を繰り返した。反応混合物を110℃にて15時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、セライト上で濾過してEtOAcで洗浄した。濾過物を濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シクロヘキサン/EtOAc、8:2~100%EtOAc)によって精製することで、所望の産物(131mg、0.34mmol、40%収率)が淡赤色固体として与えられた。

30

【0224】

例11-7: 4-メチル-7-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-9-チア-3,4,5,7-テトラアザトリシクロ[6.3.0.0{2,6}]ウンデカ-1(8),2,5,10-テトラエン-10-カルボン酸の合成

【化112】



40

THF(4.0mL)と脱イオン水(1.0mL)との混合物中のメチル4-メチル-7-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-9-チア-3,4,5,7-テトラアザトリシクロ[6.3.0.0^{2,6}]ウンデカ-1(8),2,5,10-テトラエン-10-カルボキシレート(131mg、0.34mmol)の懸濁液へ、水酸化リチウム(33.6mg、1.4mmol)を加えた。反応混合物を50℃にて22時間、および室温にて42時間、撹拌した。反応混合物を濃縮して水で希釈し、1M aq.HClでpH2まで酸性化し、EtOAcで3回抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾

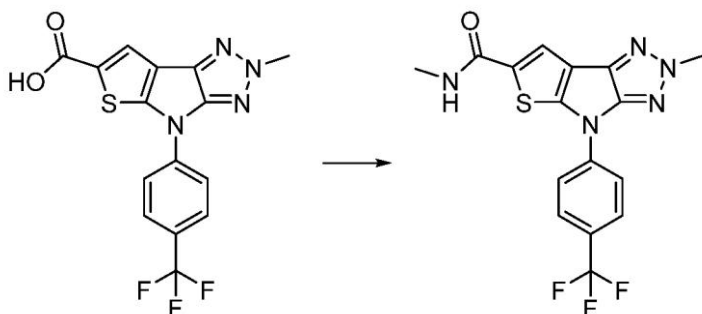
50

過して濃縮し、乾燥させることで(60℃、18h、0.4mbar)、所望の産物(112mg、0.30mmol、88%収率)が淡赤色固体として供された。

【0225】

例12: N,4-ジメチル-7-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-9-チア-3,4,5,7-テトラアザトリシクロ[6.3.0.0.0^{2,6}]ウンデカ-1(8),2,5,10-テトラエン-10-カルボキサミド

【化113】



10

DMF(600μL)中の、4-メチル-7-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-9-チア-3,4,5,7-テトラアザトリシクロ[6.3.0.0.0^{2,6}]ウンデカ-1(8),2,5,10-テトラエン-10-カルボン酸(30.0mg、0.08mmol)、塩化メチルアンモニウム(11.0mg、0.16mmol)、および4-メチルモルホリン(53.5μL、0.48mmol)の溶液へ、EDC.HCl(31.4mg、0.16mmol)およびHOBt(12.7mg、0.08mmol)を加えた。反応混合物を40℃にて18時間撹拌した。粗産物を分取HPLC(SunFire C18、A: H₂O+0.1%TFA B: MeCN+0.1%TFA、30% B: 0→4.0min、30%→100% B: 4.0→18min)によって精製した。純粋な画分を合わせ、飽和NaHCO₃溶液で塩基性化し、アセトニトリルを蒸発されることで除いた(evaporated off)。水性相をEtOAcで2度抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過して濃縮することで、所望の産物(24.0mg、0.06mmol、79%収率)が白色固体として与えられた。

20

【0226】

表1および表1a

下の表1および表1aは、本発明の例示化合物を示す。これらは、上の例に記載のとおりまたはそれらと同様にして合成されたものである。

30

表1

【表1-1】

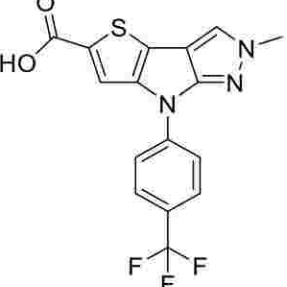
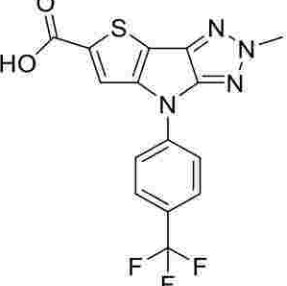
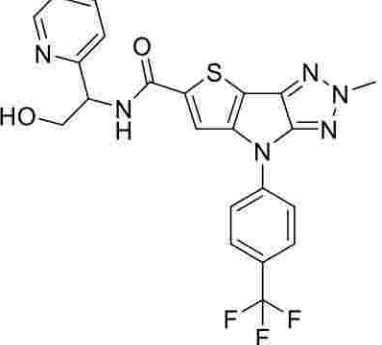
化合物番号 (例番号)	構造&名称	¹ H-NMR	条件および溶離時間 LCMS(M+H ⁺)
1 (例1-5)	N,10-ジメチル-7-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-チア-7,9,10-トリアザトリシクロ[6.3.0.0^{2,6}]ウンデカ-1(11),2(6),4,8-テトラエン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.56 – 8.48 (m, 1H), 8.36 – 8.30 (m, 1H), 8.20 – 8.12 (m, 2H), 8.12 – 8.00 (m, 1H), 7.96 – 7.88 (m, 2H), 4.08 – 4.01 (m, 3H), 2.83 (d, J = 4.5 Hz, 3H)	方法 C、R _t =1.38min、 [M+H] ⁺ =379.0

40

【0227】

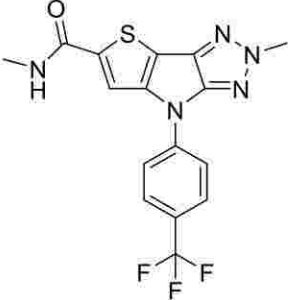
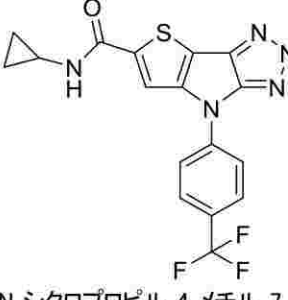
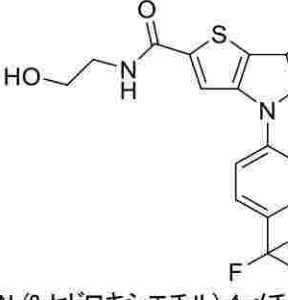
50

【表 1 - 2】

2 (例 1-4)	 10-メチル-7-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-チア-7,9,10-トリアゾトリシクロ[6.3.0.0^{2,5}]ウンデカ-1(11),2(6),4,8-テトラエン-4-カルボン酸	¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.18 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.99 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.88 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.02 (s, 3H).	方法 A、R_t=0.83min、 [M+H]⁺=366.1
3 (例 6-4)	 4-メチル-7-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-11-チア-3,4,5,7-テトラアザトリシクロ[6.3.0.0^{2,5}]ウンデカ-1(8),2,5,9-テトラエン-10-カルボン酸	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.14 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.99 – 7.91 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 4.35 (s, 3H).	方法 B、R_t=1.37min、 [M+H]⁺=367.0
4 (例 6-5)	 N-[2-ヒドロキシ-1-(ピリジン-2-イル)エチル]-4-メチル-7-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-11-チア-3,4,5,7-テトラアザトリシクロ[6.3.0.0^{2,5}]ウンデカ-1(8),2,5,9-テトラエン-10-カルボキサミド	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.04 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.57 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 8.02 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.83–7.75 (m, 1H), 7.45 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.35–7.27 (m, 1H), 5.25 – 5.17 (m, 1H), 5.04 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.37 (s, 3H), 3.94 – 3.78 (m, 2H).	方法 B、R_t=0.77min、 [M+H]⁺=486.9

【 0 2 2 8 】

【表 1 - 3】

5	 N-(4-(ジメチル-7-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-11-チア-3,4,5,7-テトラアザトリシクロ[6.3.0.0²⁶]ウンデカ-1(8),2,5,9-テトラエン-10-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.72–8.65 (m, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.10 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.98 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 4.36 (s, 3H), 2.85 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 3H).	方法 B、 <i>R</i> _f =0.95min、 [M+H] ⁺ =379.8
6	 N-(シクロプロピル-4-メチル-7-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-11-チア-3,4,5,7-テトラアザトリシクロ[6.3.0.0²⁶]ウンデカ-1(8),2,5,9-テトラエン-10-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.70 (d, <i>J</i> = 4.3 Hz, 1H), 8.41 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 8.06 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.98 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 4.35 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 3H), 2.92–2.82 (m, 1H), 0.83–0.71 (m, 2H), 0.66–0.57 (m, 2H).	方法 B、 <i>R</i> _f =1.00min、 [M+H] ⁺ =406.0
7	 N-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチル-7-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-11-チア-3,4,5,7-テトラアザトリシクロ[6.3.0.0²⁶]ウンデカ-1(8),2,5,9-テトラエン-10-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.74 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.07 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.95 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 4.86 (t, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 4.34 (s, 3H), 3.62–3.54 (m, 2H), 3.38 (s, 2H).	方法 B、 <i>R</i> _f =0.85min、 [M+H] ⁺ =410.0

【 0 2 2 9 】

10

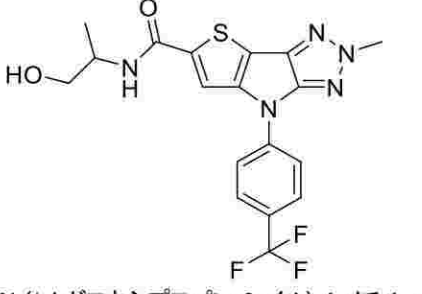
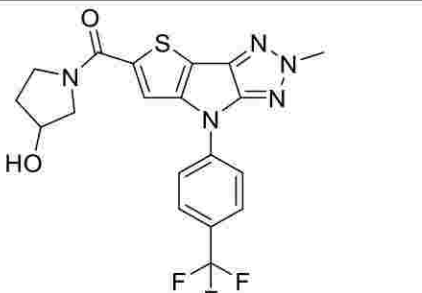
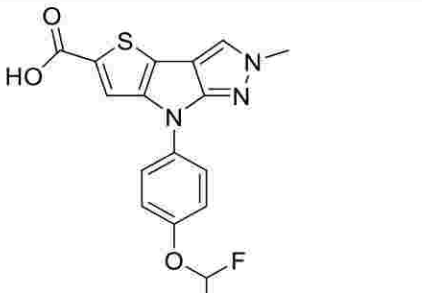
20

30

40

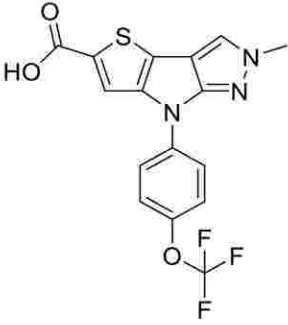
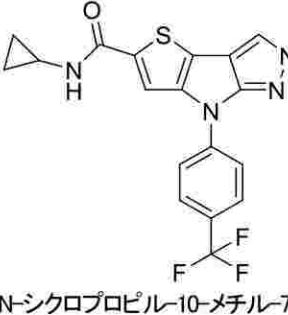
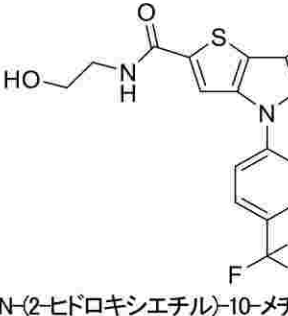
50

【表 1 - 4】

8	 N-(1-ヒドロキシプロピル)-7-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-11-チア-3,4,5,7-テトラアザペンタレン-10-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.50 (s, 1H), 8.39 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.97 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.84 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.34 (s, 3H), 4.12–3.98 (m, 1H), 3.57–3.49 (m, 1H), 3.48–3.38 (m, 1H), 1.20 (d, J = 6.8 Hz, 3H).	方法 B、R _t =0.90min、 [M+H] ⁺ =423.9
9	 1-[4-メチル-7-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-11-チア-3,4,5,7-テトラアザペンタレン-10-カルボニル]ピロリジン-3-オール	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.21 – 8.06 (m, 3H), 7.94 (s, 2H), 5.09 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 4.36 (s, 4H), 4.04 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 3.62 (m, 3H), 1.96 (t, J = 34.5 Hz, 2H)	方法 B、R _t =0.87min、 [M+H] ⁺ =436.0
10 (例 2)	 7-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-10-メチル-3-チア-7,9,10-トリアザペンタレン-11-カルボン酸	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.0 (s, 1H), 8.05 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.97 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.24 (s, 1H), 4.03 (s, 3H)	方法 C、R _t =1.30min、 [M+H] ⁺ =364.0

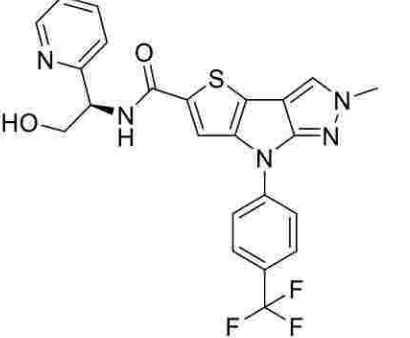
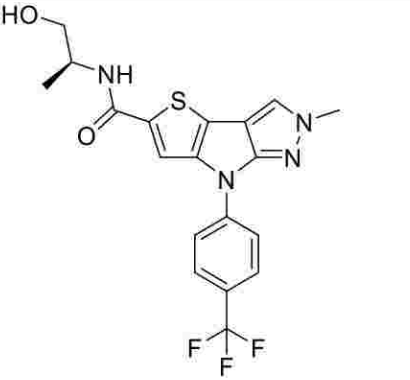
【 0 2 3 0 】

【表 1 - 5】

11 (例 3)	 10-メチル-7-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-3-チア-7,9,10-トリアザトリシクロ[6.3.0.0²⁶]ウンデカ-1(11),2(6),4,8-テトラエン-4-カルボン酸	¹ H NMR (700 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.1 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.08–8.05 (m, 3H), 7.56 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.04 (s, 3H)	方法 C、R _t =1.40min、 [M+H] ⁺ =382.0
12	 N-シクロプロピル-10-メチル-7-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-チア-7,9,10-トリアザトリシクロ[6.3.0.0²⁶]ウンデカ-1(11),2(6),4,8-テトラエン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.52 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.15 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.04 (s, 3H), 2.86–2.80 m, 1H), 0.77–0.68 (m, 2H), 0.65–0.57 (m, 2H).	方法 C、R _t =1.45min、 [M+H] ⁺ =405.1
13	 N-(2-ヒドロキシエチル)-10-メチル-7-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-チア-7,9,10-トリアザトリシクロ[6.3.0.0²⁶]ウンデカ-1(11),2(6),4,8-テトラエン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (700 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.59 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.18 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.80 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.54 (q, J = 5.9 Hz, 2H), 3.36 (q, J = 6.0 Hz, 2H).	方法 C、R _t =1.30min、 [M+H] ⁺ =409.0

【 0 2 3 1 】

【表 1 - 6】

14	 N-[(1R)-2-ヒドロキシ-1-(ピリジン-2-イル)エチル]-10-メチル-7-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-チア-7,9,10-トリアザトリシクロ[6.3.0.0^{2,9}]ウンデカ-1(11),2(6),4,8-テトラエン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.83 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.57–8.55 (m, 1H), 8.21 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.95 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.78 (td, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.29 (ddd, J = 7.4, 4.8, 0.9 Hz, 1H), 5.21–5.16 (m, 1H), 4.98 (s, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.92–3.81 (m, 2H).	方法 C、 <i>R</i> _f =1.18min、 [M+H] ⁺ =486.1
15	 N-[(2S)-1-ヒドロキシプロピル-2-イル]-10-メチル-7-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-チア-7,9,10-トリアザトリシクロ[6.3.0.0^{2,9}]ウンデカ-1(11),2(6),4,8-テトラエン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (700 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.43 (s, 1H), 8.23 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.94 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.80 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 4.04–4.00 (m, 1H), 3.50–3.47 (m, 1H), 3.40–3.37 (m, 1H), 1.18 (d, J = 6.8 Hz, 3H).	方法 C、 <i>R</i> _f =1.34min、 [M+H] ⁺ =423.0

【 0 2 3 2 】

10

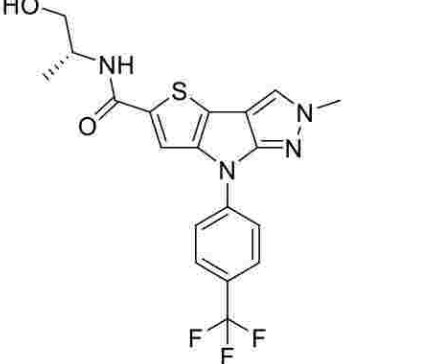
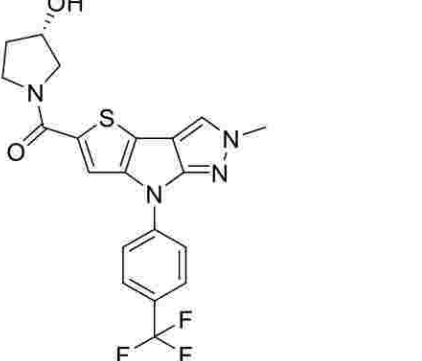
20

30

40

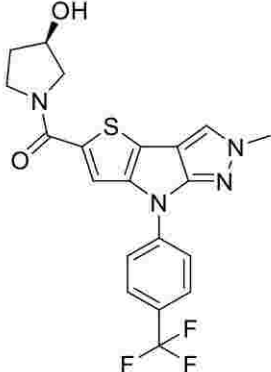
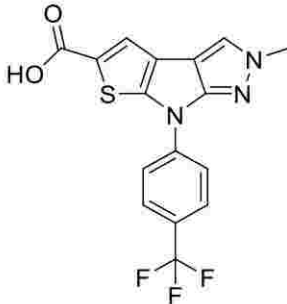
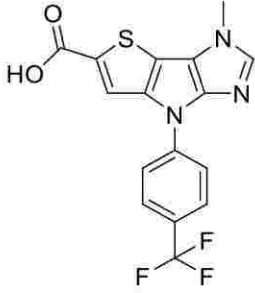
50

【表 1 - 7】

16	 N-[(2R)-1-(ヒドロキシシロパン-2-イル)-10-メチル-7-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-チア-7,9,10-トリアザトリシクロ[6.3.0.0^{2b}]ウンデカ-1(11),2(6),4,8-テトラエン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (700 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.43 (s, 1H), 8.23 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.94 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.80 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 4.04-4.00 (m, 1H), 3.50-3.47 (m, 1H), 3.40-3.37 (m, 1H), 1.18 (d, J = 6.8 Hz, 3H)	方法 C、R _t =1.34min、 [M+H] ⁺ =423.0
17	 (3S)-1-[10-メチル-7-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-チア-7,9,10-トリアザトリシクロ[6.3.0.0^{2b}]ウンデカ-1(11),2(6),4,8-テトラエン-4-カルボニル]ピロリジン-3-オール	¹ H NMR (700 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.20 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 8.06 (s, 1H), 8.04-7.99 (m, 1H), 7.91 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.76 (s, 1H), 5.05 (s, 1H), 4.41-4.34 (m, 1H), 4.04-3.97 (m, 4H), 3.73-3.47 (m, 2H), 2.03-1.85 (m, 2H)	方法 C、R _t =1.32min、 [M+H] ⁺ =435.0

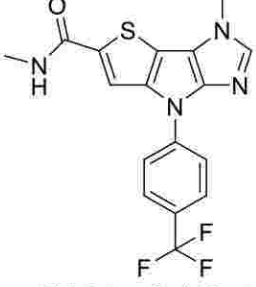
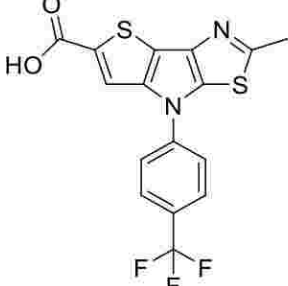
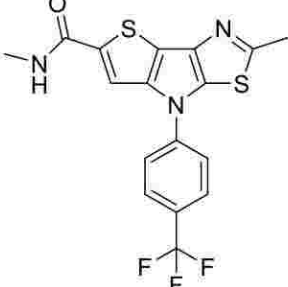
【 0 2 3 3 】

【表 1 - 8】

18	 (3R)-1-[10-メチル-7-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-チア-7,9,10-トリアザトリシクロ[6.3.0.0²⁵]ウンデカ-1(11),2(6),4,8-テトラエン-4-カルボニル]ピロリジン-3-オール	¹ H NMR (700 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.20 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 8.06 (s, 1H), 8.04-7.99 (m, 1H), 7.91 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.76 (s, 1H), 5.05 (s, 1H), 4.41-4.34 (m, 1H), 4.04-3.97 (m, 4H), 3.73-3.47 (m, 2H), 2.03-1.85 (m, 2H)	方法 C、R _t =1.32min、 [M+H] ⁺ =435.1
19 (例 7-4)	 4-メチル-7-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-9-チア-4,5,7-トリアザトリシクロ[6.3.0.0²⁵]ウンデカ-1(8),2(5),10-テトラエン-10-カルボン酸	¹ H NMR (700 MHz, DMSO) δ 13.06 (s, 1H), 8.24 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.02-8.00 (m, 4H), 4.07 (s, 3H).	方法 C、R _t =1.42min、 [M+H] ⁺ =366.0
20 (例 8-5)	 3-メチル-7-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-11-チア-3,5,7-トリアザトリシクロ[6.3.0.0²⁴]ウンデカ-1(8),2(6),4,9-テトラエン-10-カルボン酸	¹ H NMR (400 MHz, MeOH-d ₄) δ 8.08 (d, J = 8.9 Hz, 3H), 7.87 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.74 (s, 1H), 4.02 (s, 3H)	方法 D、R _t =0.90min、 [M+H] ⁺ =366.0

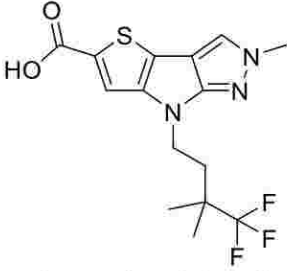
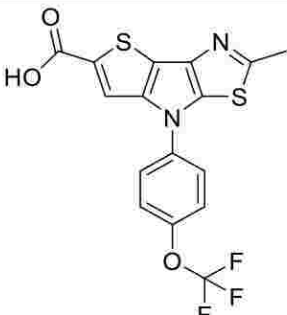
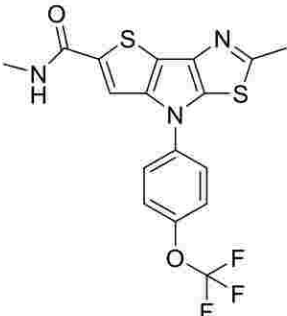
【 0 2 3 4 】

【表 1 - 9】

21 (例 8-6)	 N3-ジメチル-7-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-11-チア-3,5,7-トリアザトリシクロ[6.3.0.0²⁶]ウンデカ-1(8),2(6),4,9-テトラエン-10-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.51 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.22 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.94 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.84 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.83 (d, J = 4.5 Hz, 3H)	方法 B、R _t =0.83min、 [M+H] ⁺ =379.0
22 (例 9-5)	 4-メチル-7-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-5,11-ジチア-3,7-ジアザトリシクロ[6.3.0.0²⁶]ウンデカ-1(8),2(6),3,9-テトラエン-10-カルボン酸	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.09 – 7.87 (m, 5H), 2.82 (s, 3H)	方法 B、R _t =1.14min、 [M+H] ⁺ =383.0
23 (例 9-6)	 N4-ジメチル-7-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-5,11-ジチア-3,7-ジアザトリシクロ[6.3.0.0²⁶]ウンデカ-1(8),2(6),3,9-テトラエン-10-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.55 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.95 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 2.82 (t, J = 2.4 Hz, 6H)	方法 E、R _t =1.29min、 [M+H] ⁺ =396.1

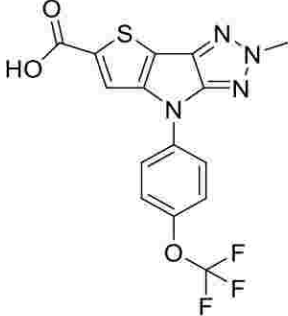
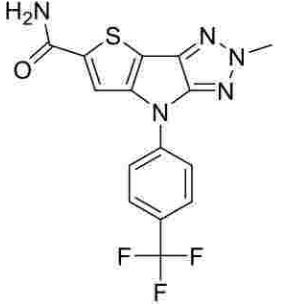
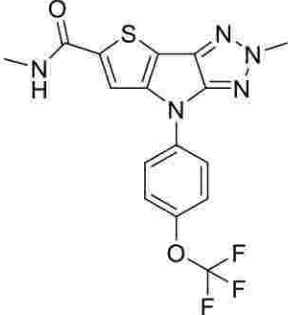
【 0 2 3 5 】

【表 1 - 1 0】

24 (例 4)	 10-メチル-7-(4,4,4-トリフルオロ-3,3-ジメチル ブチル)-3-チア-7,9,10-トリアザトリシクロ [6.3.0.0²⁶]ウンデカ-1(11)2(6)4,8-テトラエン-4- カルボン酸	¹ H NMR (700 MHz, DMSO) δ 12.85 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 4.23 – 4.18 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 2.01 – 1.97 (m, 2H), 1.18 (s, 6H)	方法 C、R _t =1.29min、 [M+H] ⁺ =360.1
25	 4-メチル-7-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニ ル]-5,11-ジチア-3,7-ジアザトリシクロ[6.3.0.0²⁶] ウンデカ-1(8)2(6)3,9-テトラエン-10-カルボン 酸	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.88 (d, J = 8.7 Hz, 3H), 7.63 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 2.80 (s, 3H).	方法 B、R _t =1.15min、 [M+H] ⁺ =399.0
26 (例 10)	 N4-ジメチル-7-[4-(トリフルオロメトキシ)フェ ニル]-5,11-ジチア-3,7-ジアザトリシクロ [6.3.0.0²⁶]ウンデカ-1(8)2(6)3,9-テトラエン-10- カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.55 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.95 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 2.82 (t, J = 2.4 Hz, 6H).	方法 E、R _t =1.29min、 [M+H] ⁺ =396.1

【 0 2 3 6 】

【表 1 - 1 1】

27	 4-メチル-7-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-11-チア-3,4,5,7-テトラアザトリシクロ[6.3.0.0^{2,6}]ウンデカ-1(8),2,5,9-テトラエン-10-カルボン酸	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.07–7.95 (m, 3H), 7.59 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.36–7.30 (b, 1H), 4.35 (s, 3H).	方法 F、R _t =1.22min、 [M+H] ⁺ =383.1
28	 4-メチル-7-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-11-チア-3,4,5,7-テトラアザトリシクロ[6.3.0.0^{2,6}]ウンデカ-1(8),2,5,9-テトラエン-10-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.52 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.12 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.99 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.66 (s, 1H), 4.37 (s, 3H).	方法 G、R _t =1.14min、 [M+H] ⁺ =366.1
29	 N4-ジメチル-7-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-11-チア-3,4,5,7-テトラアザトリシクロ[6.3.0.0^{2,6}]ウンデカ-1(8),2,5,9-テトラエン-10-カルボキサミド	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.66 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.02–7.90 (m, 2H), 7.64 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.34 (s, 3H), 2.84 (d, J = 4.6 Hz, 3H).	方法 G、R _t =1.15min、 [M+H] ⁺ =396.0

【 0 2 3 7 】

10

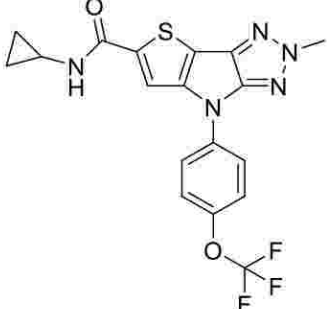
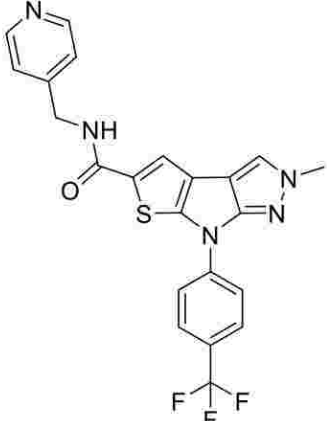
20

30

40

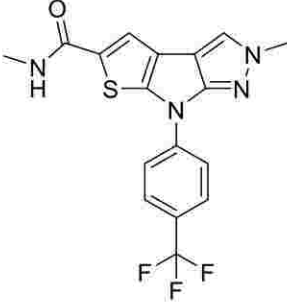
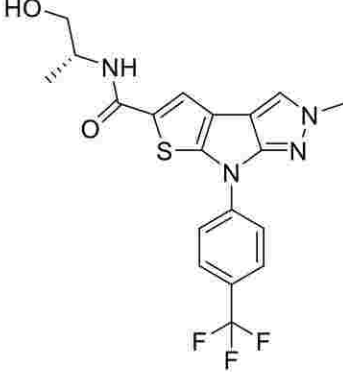
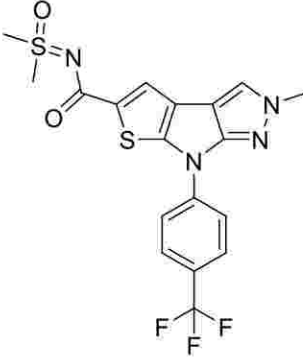
50

【表 1 - 1 2】

30	 N-シクロプロピル-4-メチル-7-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-11-チア-3,4,5,7-テトラアザトリシクロ[6.3.0.0²⁰]デカ-1(8),2,5,9-テトラエン-10-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.69 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.96 (m, 2H), 7.65 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.34 (s, 3H), 2.85 (m, 1H), 0.76 (m, 2H), 0.64-0.56 (m, 2H)	方法 F、R _t =1.72min、 [M+H] ⁺ =422.1
31	 4-メチル-N-[(ピリジン-2-イル)メチル]-7-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-9-チア-4,5,7-トリアザトリシクロ[6.3.0.0²⁰]ウンデカ-1(8),2,5,10-テトラエン-10-カルボキサミド	¹ H NMR (700 MHz, DMSO) δ 9.20 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 8.24 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.14 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.54 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.07 (s, 3H)	方法 C、R _t =1.20min、 [M+H] ⁺ =456.1

【 0 2 3 8 】

【表 1 - 1 3】

32	 N4-ジメチル-7-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-9-チア-4,5,7-トリアザトリシクロ[6.3.0.0^{2b}]ウンデカ-1(8),2,5,10-テトラエン-10-カルボキサミド	¹ H NMR (700 MHz, DMSO) δ 8.52–8.50 (m, 1H), 8.25–8.21 (m, 2H), 8.04 (s, 1H), 8.02–7.99 (m, 2H), 7.98 (s, 1H), 4.06 (s, 3H), 2.81 (d, J = 4.5 Hz, 3H).	方法 C、R _t =1.39min、 [M+H] ⁺ =379.0
33	 N-[(2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]-4-メチル-7-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-9-チア-4,5,7-トリアザトリシクロ[6.3.0.0^{2b}]ウンデカ-1(8),2,5,10-テトラエン-10-カルボキサミド	¹ H NMR (700 MHz, DMSO) δ 8.25–8.21 (m, 2H), 8.19 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.03–7.99 (m, 2H), 4.77–4.75 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 4.04–3.97 (m, 1H), 3.50–3.46 (m, 1H), 3.37–3.34 (m, 1H), 1.16 (d, J = 6.7 Hz, 3H)	方法 C、R _t =1.35min、 [M+H] ⁺ =423.0
34 (例 7-5)	 N-[ジメチル(オキシ)-λ⁶-スルファニリデン]-4-メチル-7-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-9-チア-4,5,7-トリアザトリシクロ[6.3.0.0^{2b}]ウンデカ-1(8),2,5,10-テトラエン-10-カルボキサミド	¹ H NMR (700 MHz, DMSO) δ 8.23 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.02 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.49 (s, 6H)	方法 C、R _t =1.39min、 [M+H] ⁺ =441.0

【 0 2 3 9 】

10

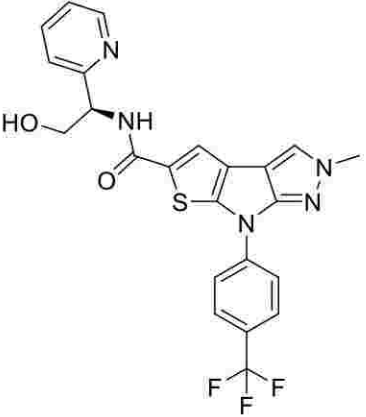
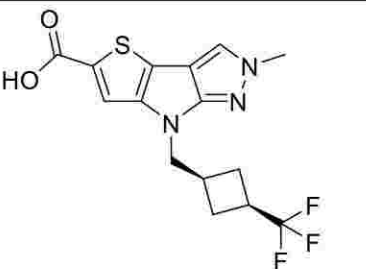
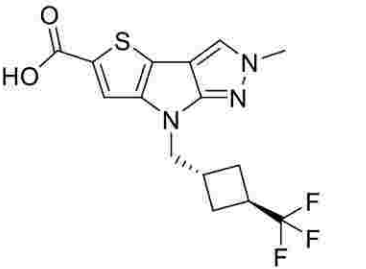
20

30

40

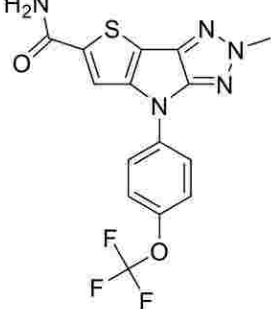
50

【表 1 - 1 4】

35	 N-[(1R)-2-ヒドロキシ-1-(ピリジン-2-イル)エチル]-4-メチル-7-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-9-チア-4,5,7-トリアザベンゾ[6,3,0]ウンデカ-1(8),2,5,10-テトラエン-10-カルボキサミド	¹ H NMR (700 MHz, DMSO) δ 8.79 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.55–8.54 (m, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.23 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.07 (s, 1H), 8.01 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.77–7.76 (m, 1H), 7.47–7.43 (m, 1H), 7.28 (ddd, J = 7.5, 4.8, 1.1 Hz, 1H), 5.17–5.14 (m, 1H), 4.97 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.88–3.85 (m, 1H), 3.81–3.78 (m, 1H)	方法 C、R _f =1.20min、[M+H] ⁺ =486.0
36 (例 5-2)	 10-メチル-7-[(1s,3s)-3-(トリフルオロメチル)シクロブチル]メチル-3-チア-7,9,10-トリアザベンゾ[6,3,0]ウンデカ-1(11),2(6),4,8-テトラエン-4-カルボン酸	¹ H NMR (700 MHz, DMSO) δ 12.83 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 4.24 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.31–3.28 (m, 1H), 2.93 (q, J = 7.3 Hz, 1H), 2.15 (ddd, J = 12.5, 8.9, 6.6 Hz, 2H), 2.07 (ddd, J = 13.2, 9.3, 5.3 Hz, 2H)	方法 C、R _f =1.26min、[M+H] ⁺ =358.1
37 (例 5-2)	 10-メチル-7-[(1r,3r)-3-(トリフルオロメチル)シクロブチル]メチル-3-チア-7,9,10-トリアザベンゾ[6,3,0]ウンデカ-1(11),2(6),4,8-テトラエン-4-カルボン酸	¹ H NMR (700 MHz, DMSO) δ 12.83 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 4.13 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.04 (dq, J = 18.2, 9.2 Hz, 1H), 2.86 (hept, J = 8.1 Hz, 1H), 2.16–2.09 (m, 2H), 1.92 (qd, J = 9.5, 2.6 Hz, 2H)	方法 C、R _f =1.23min、[M+H] ⁺ =358.1

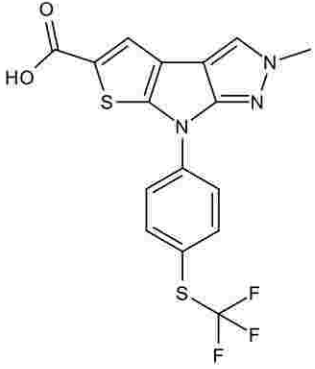
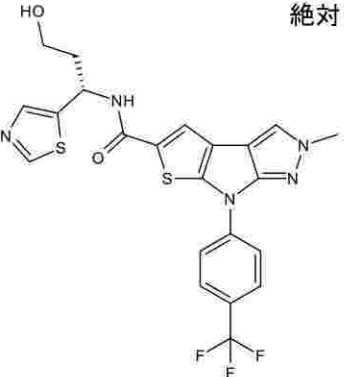
【 0 2 4 0 】

【表 1 - 1 5】

38	 4-メチル-7-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-11-チア-3,4,5,7-テトラアザトリシクロ[6.3.0.0^{2,5}]ウンデカ-1(8),2,5,9-テトラエン-10-カルボキサミド	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.43 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.03–7.93 (m, 2H), 7.65 (d, J = 8.8 Hz, 3H), 4.34 (s, 3H)	方法 G、R _t =1.18min、 [M+H] ⁺ =382.1
39 (例 5-3)	 N,10-ジメチル-7-[[1,3,3,3-テトラフルオロメチルシクロブチル]メチル]-3-チア-7,9,10-トリアザトリシクロ[6.3.0.0^{2,5}]ウンデカ-1(11),2(6),4,8-テトラエン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (700 MHz, DMSO) δ 8.32–8.30 (m, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 4.17 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.27–3.22 (m, 1H), 2.96–2.91 (m, 1H), 2.78 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 2.20–2.16 (m, 2H), 2.14–2.10 (m, 2H)	方法 C、R _t =1.23min、 [M+H] ⁺ =371.0

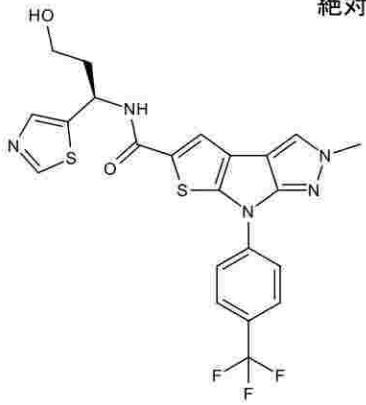
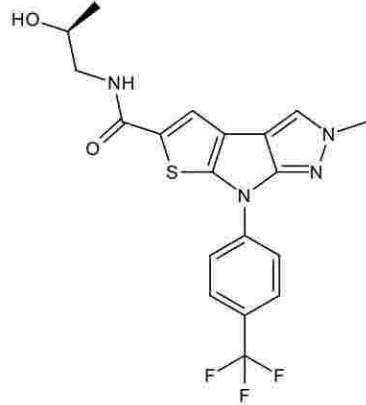
【 0 2 4 1 】

【表 1 - 1 6】

40	 4-メチル-7-[4-[(トリフルオロメチル)スルファニル]フェニル]-9-チア-4,5,7-トリアザトリシクロ[6.3.0.0²⁶]ウンデカ-1(8)2,5,10-テトラエン-10-カルボン酸	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.00 (s, 1H), 8.23 – 8.15 (m, 2H), 8.03 – 7.95 (m, 4H), 4.06 (s, 3H).	方法 C、R _t =1.47min、 [M+H] ⁺ =398.0
41	 絶対 単一の鏡像異性体、絶対立体配置は無作為に割り当てられている N-[(1S)-3-ヒドロキシ-1-(1,3-チアゾール-5-イル)プロピル]-4-メチル-7-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-9-チア-4,5,7-トリアザトリシクロ[6.3.0.0²⁶]ウンデカ-1(8)2,5,10-テトラエン-10-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.98 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.92 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.27 – 8.20 (m, 2H), 8.15 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.00 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.83 (t, J = 0.8 Hz, 1H), 5.52 (q, J = 8.2 Hz, 1H), 4.62 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.59 – 3.43 (m, 2H), 2.23 – 2.03 (m, 1H).	方法 C、R _t =1.32min、 [M+H] ⁺ =506.0

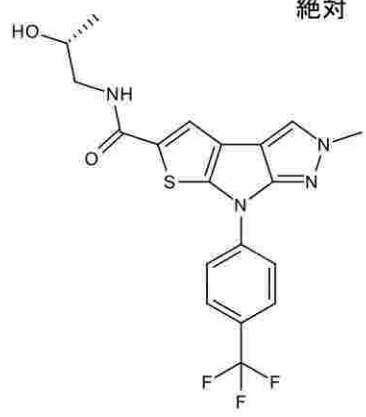
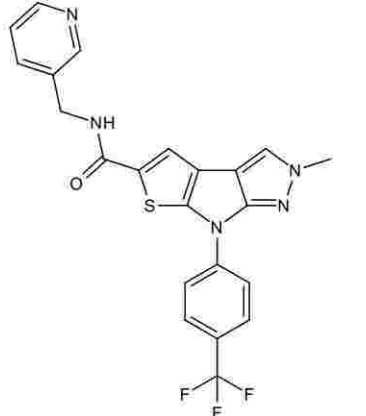
【 0 2 4 2 】

【表 1 - 1 7】

42	絶対  単一の鏡像異性体、絶対立体配置は無作為に割り当てられている N-[(1R)-3-ヒドロキシ-1-(1,3-チアゾール-5-イル)プロピル]-4-メチル-7-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-9-チア-4,5,7-トリアザトリシクロ[6.3.0.0²⁰]ウンデカ-1(8),2,5,10-テトラエン-10-カルボキサミド	¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.98 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.92 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.27 – 8.20 (m, 2H), 8.15 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.00 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.83 (t, J = 0.8 Hz, 1H), 5.52 (q, J = 8.2 Hz, 1H), 4.62 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.59 – 3.43 (m, 2H), 2.23 – 2.03 (m, 1H).	方法 C、R_t=1.32min、 [M+H]⁺=506.0
43	絶対  N-[(2S)-2-ヒドロキシプロピル]-4-メチル-7-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-9-チア-4,5,7-トリアザトリシクロ[6.3.0.0²⁰]ウンデカ-1(8),2,5,10-テトラエン-10-カルボキサミド	¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.47 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.27 – 8.20 (m, 2H), 8.10 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.03 – 7.96 (m, 2H), 4.75 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.80 (dt, J = 11.8, 6.0 Hz, 1H), 3.22 (td, J = 6.0, 2.4 Hz, 2H), 1.09 (d, J = 6.2 Hz, 3H).	方法 C、R_t=1.34min、 [M+H]⁺=423.0

【 0 2 4 3 】

【表 1 - 1 8】

44	絶対  N-[(2R)-2-ヒドロキシプロピル]-4-メチル-7-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-9-チア-4,5,7-トリアザトリシクロ[6.3.0.0^{2b}]ウンデカ-1(8),2,5,10-テトラエン-10-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.47 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 8.10 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.02 – 7.97 (m, 2H), 4.74 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.80 (dq, J = 11.7, 6.0 Hz, 1H), 3.22 (td, J = 6.0, 2.3 Hz, 2H), 1.09 (d, J = 6.2 Hz, 3H).	方法 C、R_t=1.34min、$[M+H]^+=423.0$
45	 4-メチル-N-[(ピリジン-3-イル)メチル]-7-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-9-チア-4,5,7-トリアザトリシクロ[6.3.0.0^{2b}]ウンデカ-1(8),2,5,10-テトラエン-10-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.11 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.61 – 8.56 (m, 1H), 8.48 (dd, J = 4.8, 1.7 Hz, 1H), 8.27 – 8.20 (m, 2H), 8.10 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.01 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.76 (dt, J = 7.9, 2.0 Hz, 1H), 7.38 (ddd, J = 7.8, 4.8, 0.9 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.06 (s, 3H).	方法 C、R_t=1.20min、$[M+H]^+=456.1$

【 0 2 4 4 】

10

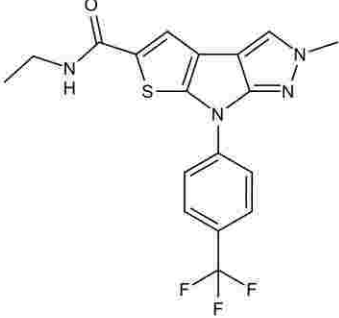
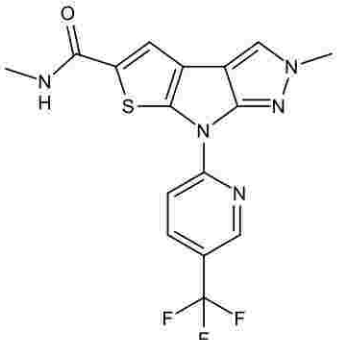
20

30

40

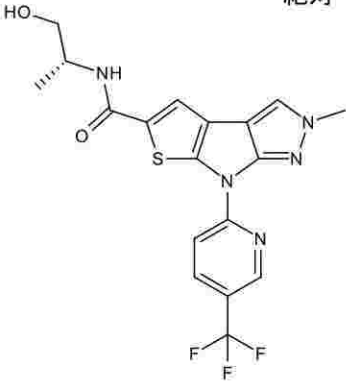
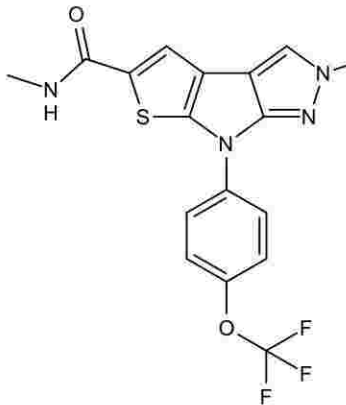
50

【表 1 - 1 9】

46	 N-エチル-4-メチル-7-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-9-チア-4,5,7-トリアザトリシクロ[6.3.0.0^{2b}]ウンデカ-1(8),2,5,10-テトラエン-10-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.50 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.27 – 8.20 (m, 2H), 8.03 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.00 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.36 – 3.27 (m, 1H), 1.15 (t, J = 7.2 Hz, 3H).	方法 C、 R_t =1.42min、 $[M+H]^+=393.1$
47	 N,4-ジメチル-7-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-9-チア-4,5,7-トリアザトリシクロ[6.3.0.0^{2b}]ウンデカ-1(8),2,5,10-テトラエン-10-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.97 (dt, J = 2.0, 1.0 Hz, 1H), 8.46 (dd, J = 9.0, 2.4 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 8.39 – 8.35 (m, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 4.07 (s, 3H), 2.80 (d, J = 4.5 Hz, 3H).	方法 C、 R_t =1.35min、 $[M+H]^+=380.0$

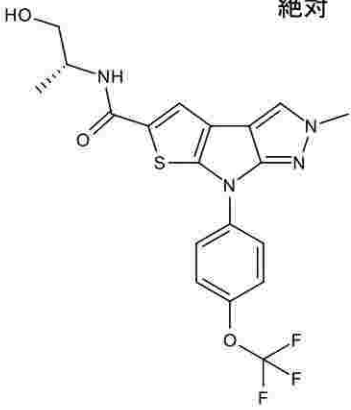
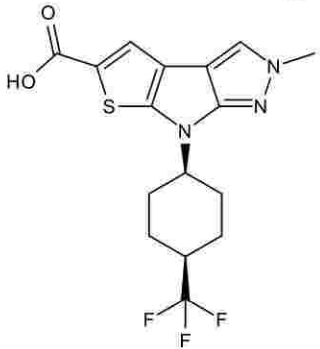
【 0 2 4 5 】

【表 1 - 2 0】

48	絶対  N-[(2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]-4-メチル-7-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-9-チア-4,5,7-トリアザトリシクロ[6.3.0.0^{2b}]ウンデカ-1(8),2,5,10-テトラエン-10-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.98 (dt, J = 2.0, 0.9 Hz, 1H), 8.46 (dd, J = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 8.41 – 8.34 (m, 1H), 8.07 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.05 (s, 2H), 4.71 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 4.00 (dt, J = 13.5, 6.6 Hz, 1H), 3.48 (dt, J = 11.1, 5.7 Hz, 1H), 3.36 (dt, J = 10.7, 6.2 Hz, 1H), 1.16 (d, J = 6.8 Hz, 3H).	方法 C、R_t=1.32min、 [M+H]⁺=424.0
49	 N,4-ジメチル-7-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-9-チア-4,5,7-トリアザトリシクロ[6.3.0.0^{2b}]ウンデカ-1(8),2,5,10-テトラエン-10-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.45 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.17 – 8.08 (m, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.69 – 7.60 (m, 2H), 4.04 (s, 3H), 2.81 (d, J = 4.5 Hz, 3H).	方法 C、R_t=1.38min、 [M+H]⁺=395.0

【 0 2 4 6 】

【表 1 - 2 1】

50	絶対  N-[(2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]-4-メチル-7-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-9-チア-4,5,7-トリアザトリシクロ[6.3.0.0^{2b}]ウンデカ-1(8),2,5,10-テトラエン-10-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.15 – 8.11 (m, 3H), 8.10 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.69 – 7.61 (m, 2H), 4.72 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 4.03 – 3.94 (m, 1H), 3.48 (dt, J = 11.1, 5.7 Hz, 1H), 3.35 (dt, J = 10.5, 6.2 Hz, 1H), 1.16 (d, J = 6.7 Hz, 3H).	方法 C、R_t=1.34min、 [M+H]⁺=439.0
51	絶対  4-メチル-7-[(1S,4S)-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル]-9-チア-4,5,7-トリアザトリシクロ[6.3.0.0^{2b}]ウンデカ-1(8),2,5,10-テトラエン-10-カルボン酸	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.60 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 4.31 (dq, J = 8.8, 4.2, 3.6 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.57 (dt, J = 10.5, 5.3 Hz, 1H), 2.47 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 1.92 (t, J = 4.6 Hz, 1H), 1.88 (dd, J = 10.8, 5.0 Hz, 5H), – 4.00 (s, 1H).	方法 C、R_t=1.27min、 [M+H]⁺=372.1

【 0 2 4 7 】

10

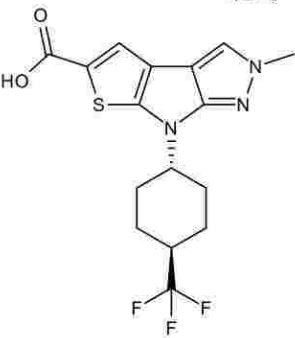
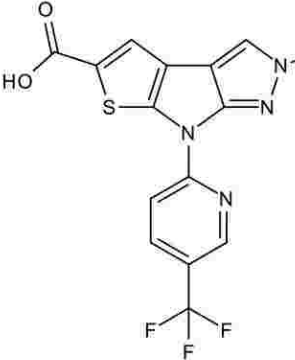
20

30

40

50

【表 1 - 2 2】

52	絶対  4-メチル-7-[(1<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル]-9-チア-4,5,7-トリアザトリシクロ[6.3.0.0^{2,6}]ウンデカ-1(8)2,5,10-テトラエン-10-カルボン酸	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.56 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 4.23 (tt, $J = 10.7, 5.5$ Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.45 (td, $J = 8.8, 4.2$ Hz, 0H), 2.15 – 2.07 (m, 4H), 2.03 (dd, $J = 15.0, 4.7$ Hz, 2H), 1.56 (qd, $J = 12.5, 5.4$ Hz, 2H).	方法 C、 $R_t = 1.29$ min、 $[M+H]^+ = 372.1$
53	 4-メチル-7-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-9-チア-4,5,7-トリアザトリシクロ[6.3.0.0^{2,6}]ウンデカ-1(8)2,5,10-テトラエン-10-カルボン酸	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.99 (dt, $J = 2.0, 0.9$ Hz, 1H), 8.51 – 8.44 (m, 1H), 8.38 (dt, $J = 8.8, 0.8$ Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 4.08 (s, 3H).	方法 C、 $R_t = 1.38$ min、 $[M+H]^+ = 367.0$

10

20

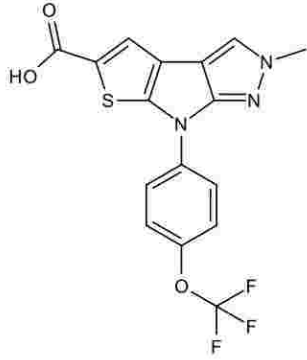
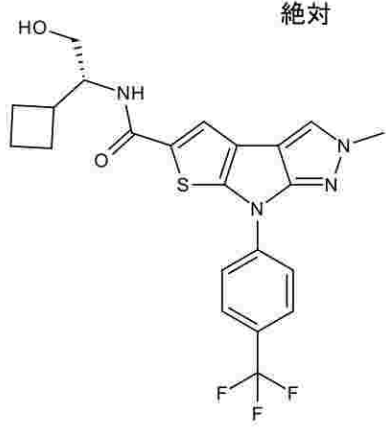
30

【 0 2 4 8 】

40

50

【表 1 - 2 3】

54	 4-メチル-7-[4-(トリフルオロメキシ)フェニル]-9-チア-4,5,7-トリアザトリシクロ[6.3.0.0²⁰]ウンデカ-1(8),2,5,10-テトラエン-10-カルボン酸	¹ H NMR (700 MHz, DMSO) δ 8.14 – 8.12 (m, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.66 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.04 (s, 3H).	方法 C、R _t =1.40min、 [M+H] ⁺ =382.0
55	 絶対 単一の鏡像異性体、鏡像異性体の絶対立体配置は無作為に割り当てられている N-[(1R)-1-シクロブチル-2-ヒドロキシエチル]-4-メチル-7-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-9-チア-4,5,7-トリアザトリシクロ[6.3.0.0²⁰]ウンデカ-1(8),2,5,10-テトラエン-10-カルボキサミド	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.24 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.17 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.04 (s, 2H), 8.03 – 7.98 (m, 2H), 4.60 (td, J = 5.7, 1.2 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 4.02 – 3.92 (m, 1H), 3.41 (dq, J = 14.9, 5.5 Hz, 2H), 2.56 (p, J = 7.9 Hz, 1H), 2.01 – 1.89 (m, 1H), 1.89 – 1.71 (m, 3H).	方法 C、R _t =1.44min、 [M+H] ⁺ =463.1

【 0 2 4 9 】

10

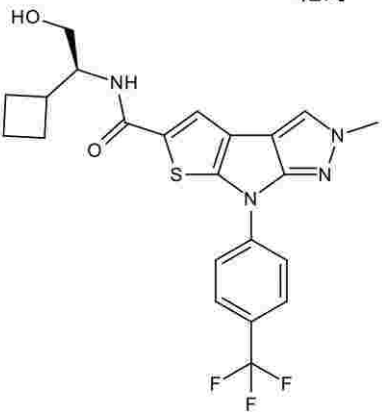
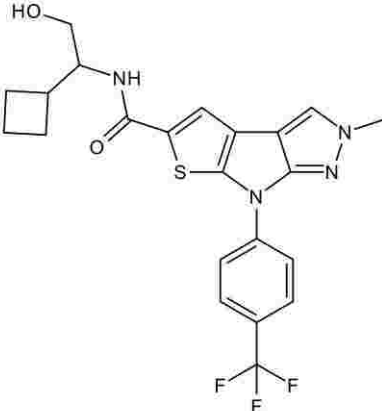
20

30

40

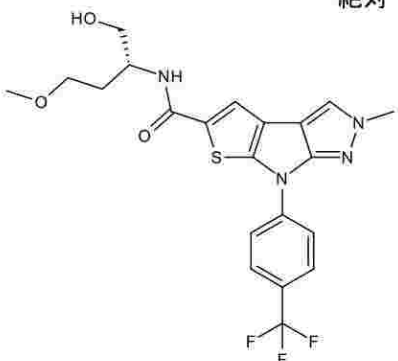
50

【表 1 - 2 4】

56	絶対  単一の鏡像異性体、鏡像異性体の絶対立体配置は無作為に割り当てられている N-[(1S)-1-シクロブチル-2-ヒドロキシエチル]-4-メチル-7-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-9-チア-4,5,7-トリアザトリシクロ[6.3.0.0^{2,5}]ウンデカ-1(8),2,5,10-テトラエン-10-カルボキサミド	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.24 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.17 (s, 1H), 8.07 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.04 (s, 2H), 8.01 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.60 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 4.02 – 3.93 (m, 1H), 3.41 (dq, J = 14.8, 5.5 Hz, 2H), 2.57 (p, J = 8.0 Hz, 1H), 2.01 – 1.88 (m, 1H), 1.87 – 1.71 (m, 3H).	方法 C、R_f=1.44min、 [M+H]⁺=463.1
57	 ラセミ化合物 N-(1-シクロブチル-2-ヒドロキシエチル)-4-メチル-7-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-9-チア-4,5,7-トリアザトリシクロ[6.3.0.0^{2,5}]ウンデカ-1(8),2,5,10-テトラエン-10-カルボキサミド	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.24 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.17 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.04 (s, 2H), 8.01 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.63 – 4.57 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 4.02 – 3.93 (m, 1H), 3.41 (dq, J = 14.9, 5.5 Hz, 2H), 2.57 (p, J = 8.1 Hz, 1H), 2.01 – 1.89 (m, 1H), 1.89 – 1.70 (m, 3H).	方法 C、R_f=1.44min、 [M+H]⁺=463.1

【 0 2 5 0 】

【表 1 - 2 5】

58	絶対  単一の鏡像異性体、鏡像異性体の絶対立体配置は無作為に割り当てられている N-[(2R)-1-ヒドロキシ-4-メキシブタン-2-イル]-4-メチル-7-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-9-チア-4,5,7-トリアザトリシクロ[6.3.0.0^{2b}]ウンデカ-1(8),2,5,10-テトラエン-10-カルボキサミド	¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.24 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.21 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.05 – 7.99 (m, 2H), 4.82 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 4.00 (dq, J = 9.2, 4.5 Hz, 1H), 3.48 (dt, J = 10.8, 5.4 Hz, 1H), 3.44 – 3.37 (m, 2H), 3.40 – 3.33 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 1.90 (dtd, J = 14.0, 7.3, 4.4 Hz, 1H), 1.70 (dtd, J = 13.7, 9.4, 6.1 Hz, 1H).	方法 C、R_t=1.35min、 [M+H]⁺=467.1
59	絶対  単一の鏡像異性体、鏡像異性体の絶対立体配置は無作為に割り当てられている N-[(2S)-1-ヒドロキシ-4-メキシブタン-2-イル]-4-メチル-7-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-9-チア-4,5,7-トリアザトリシクロ[6.3.0.0^{2b}]ウンデカ-1(8),2,5,10-テトラエン-10-カルボキサミド	¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.24 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.81 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 4.00 (td, J = 9.0, 4.4 Hz, 1H), 3.48 (dt, J = 10.8, 5.5 Hz, 1H), 3.44 – 3.33 (m, 3H), 3.22 (s, 3H), 1.90 (dtd, J = 14.0, 7.3, 4.4 Hz, 1H), 1.71 (dtd, J = 16.9, 7.4 Hz, 1H).	方法 C、R_t=1.35min、 [M+H]⁺=467.1

【 0 2 5 1】

10

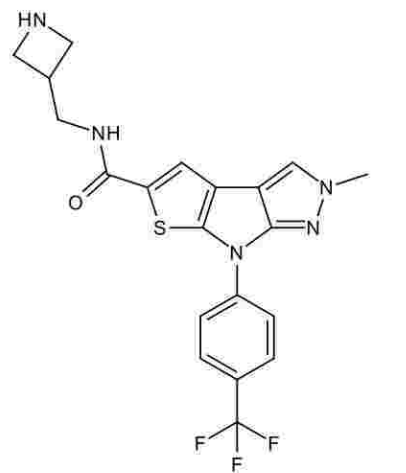
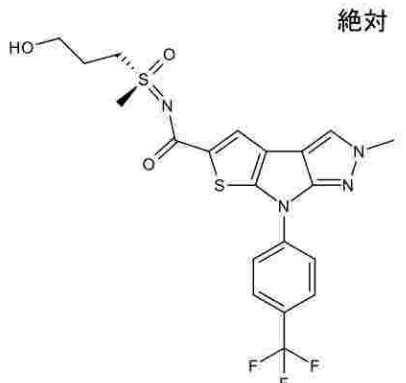
20

30

40

50

【表 1 - 2 6】

60	 N-[(アゼチジン-3-イル)メチル]-4-メチル-7-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-9-チア-4,5,7-トリアザトリシクロ[6.3.0.0^{2,5}]ウンデカ-1(8),2,5,10-テトラエン-10-カルボキサミド	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.80 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.23 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.09 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.86 (t, J = 9.0 Hz, 2H), 3.66 (dd, J = 9.8, 6.8 Hz, 2H), 3.50 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.00 - 2.94 (m, 1H).	方法 C、R _t =1.17min、 [M+H] ⁺ =434.0
61	絶対  単一の鏡像異性体、鏡像異性体の絶対立体配置は無作為に割り当てられている N-[(S)-(3-ヒドロキシプロピル)(メチル)オキシソλ⁶-スルファニリデン]-4-メチル-7-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-9-チア-4,5,7-トリアザトリシクロ[6.3.0.0^{2,5}]ウンデカ-1(8),2,5,10-テトラエン-10-カルボキサミド	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.23 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.02 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 4.78 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.71 - 3.60 (m, 2H), 3.57 (q, J = 5.9 Hz, 2H), 3.48 (s, 3H), 2.04 - 1.91 (m, 2H).	方法 C、R _t =1.34min、 [M+H] ⁺ =485.1

【 0 2 5 2 】

10

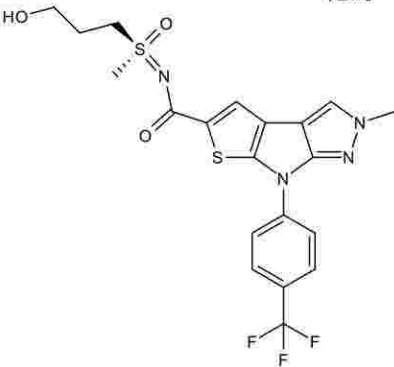
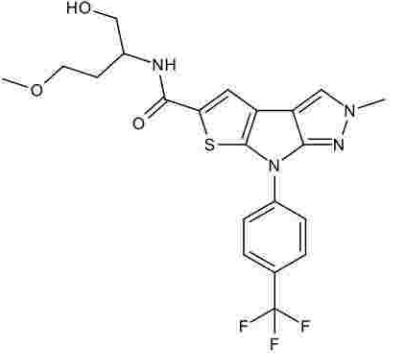
20

30

40

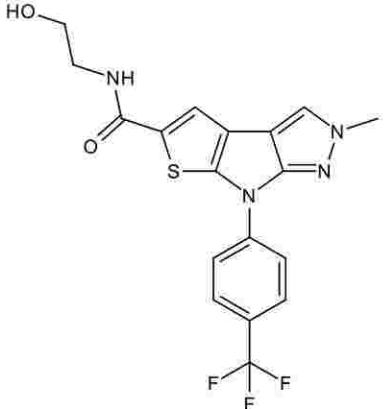
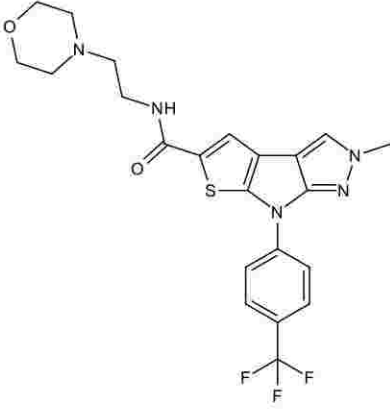
50

【表 1 - 2 7】

62	絶対  単一の鏡像異性体、鏡像異性体の絶対立 体配置は無作為に割り当てられている N-[(R)-(3-ヒドロキシプロピル)(メチル)オキシ λ⁶-スルファニリデン]-4-メチル-7-[4-(トリフ ルオロメチル)フェニル]-9-チア-4,5,7-トリアザ トリシクロ[6.3.0.0^{2b}]ウンデカ-1(8),2,5,10-テトラ エン-10-カルボキサミド	¹H NMR (700 MHz, DMSO) δ 8.23 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.02 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 4.79 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.66 (ddd, J = 14.1, 10.3, 5.7 Hz, 1H), 3.63 – 3.59 (m, 1H), 3.57 (q, J = 6.1 Hz, 2H), 3.48 (s, 3H), 1.97 (ttdd, J = 13.4, 10.2, 7.4, 6.0 Hz, 2H).	方法 C、R_t=1.35min、 [M+H]⁺=485.1
63	 ラセミ化合物 N-(1-ヒドロキシ-4-メトキシブタン-2-イル)-4- メチル-7-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-9- チア-4,5,7-トリアザトリシクロ[6.3.0.0^{2b}]ウンデ カ-1(8),2,5,10-テトラエン-10-カルボキサミド	¹H NMR (700 MHz, DMSO) δ 8.26 – 8.22 (m, 2H), 8.17 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.03 – 7.99 (m, 2H), 4.76 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 4.00 (tt, J = 9.9, 5.0 Hz, 1H), 3.48 (dt, J = 10.9, 5.5 Hz, 1H), 3.44 – 3.35 (m, 3H), 3.22 (s, 3H), 1.90 (dtd, J = 14.2, 7.3, 4.5 Hz, 1H), 1.75 – 1.67 (m, 1H).	方法 C、R_t=1.35min、 [M+H]⁺=467.1

【 0 2 5 3 】

【表 1 - 2 8】

64	 N-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチル-7-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-9-チア-4,5,7-トリアザトリシクロ[6.3.0.0^{2,5}]ウンデカ-1(8),2,5,10-テトラエン-10-カルボキサミド	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.53 (s, 1H), 8.23 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.07 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.03 – 7.98 (m, 2H), 4.79 – 4.73 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.53 (q, J = 6.0 Hz, 2H), 3.35 (q, J = 6.0 Hz, 2H).	方法 C、R _t =1.31min、 [M+H] ⁺ =409.0
65	 4-メチル-N-[2-(モルホリン-2-イル)エチル]-7-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-9-チア-4,5,7-トリアザトリシクロ[6.3.0.0^{2,5}]ウンデカ-1(8),2,5,10-テトラエン-10-カルボキサミド	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.48 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.04 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.01 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.58 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 3.41 (q, J = 6.5 Hz, 2H), 2.48 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.43 (t, J = 4.6 Hz, 4H).	方法 C、R _t =1.19min、 [M+H] ⁺ =478.1

【 0 2 5 4 】

10

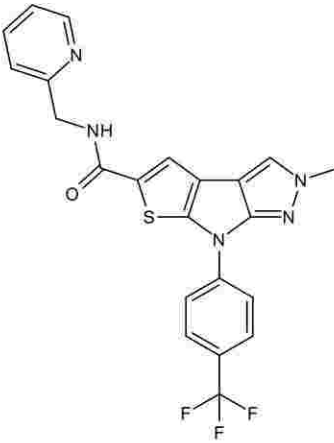
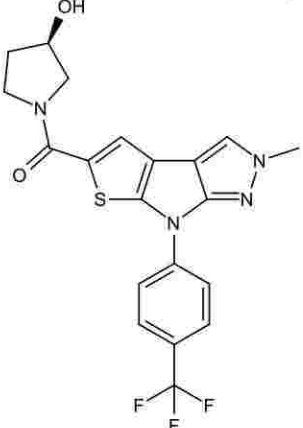
20

30

40

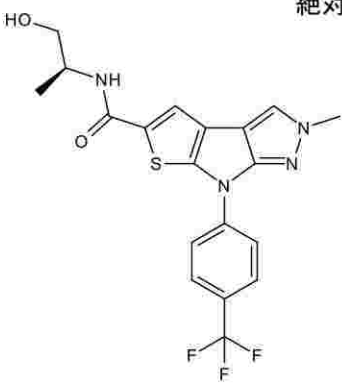
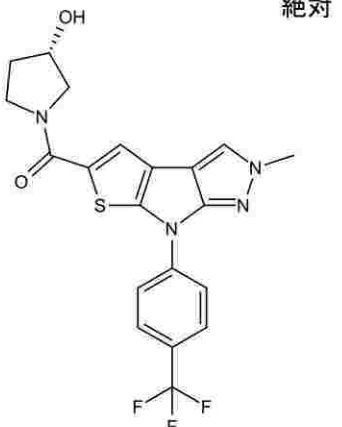
50

【表 1 - 2 9】

66	 4-メチル-N-[(ピリジン-2-イル)メチル]-7-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-9-チア-4,5,7-トリアザトリシクロ[6.3.0.0^{2,5}]ウンデカ-1(8),2,5,10-テトラエン-10-カルボキサミド	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 9.18 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.53 (ddd, J = 4.8, 1.8, 0.9 Hz, 1H), 8.27 – 8.21 (m, 2H), 8.15 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.04 – 7.99 (m, 2H), 7.78 (td, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.38 (dt, J = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 7.28 (ddd, J = 7.5, 4.9, 1.2 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.06 (s, 3H), -3.99 (s, 0H).	方法 C、R _t =1.21min、 [M+H] ⁺ =456.0
67	絶対  (3R)-1-[4-メチル-7-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-9-チア-4,5,7-トリアザトリシクロ[6.3.0.0^{2,5}]ウンデカ-1(8),2,5,10-テトラエン-10-カルボニル]ピロリジン-3-オール	¹ H NMR (700 MHz, DMSO) δ 8.24 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.01 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.96 (s, 0H), 7.95 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 5.06 (d, J = 38.2 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 74.1 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.98 (s, 1H), 3.72 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 3.62 (s, 1H), 3.58 (d, J = 11.4 Hz, 0H), 3.50 (s, 0H), 1.96 (t, J = 78.3 Hz, 2H).	方法 C、R _t =1.34min、 [M+H] ⁺ =435.0

【 0 2 5 5 】

【表 1 - 3 0】

68	絶対  N-[(2S)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]-4-メチル-7-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-9-チア-4,5,7-トリアゾトリシクロ[6.3.0.0²⁶]ウンデカ-1(8)2,5,10-テトラエン-10-カルボキサミド	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.23 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.18 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.03 – 7.98 (m, 2H), 4.75 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 4.04 – 3.94 (m, 1H), 3.48 (dt, J = 11.0, 5.6 Hz, 1H), 3.40 – 3.33 (m, 1H), 1.16 (d, J = 6.7 Hz, 3H).	方法 C、R_t=1.34min、 [M+H]⁺=423.0
69	絶対  (3S)-1-[4-メチル-7-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-9-チア-4,5,7-トリアゾトリシクロ[6.3.0.0²⁶]ウンデカ-1(8)2,5,10-テトラエン-10-カルボニル]ピロリジン-3-オール	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.24 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.04 – 7.98 (m, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 5.05 (d, J = 21.2 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 49.5 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.95 (d, J = 25.6 Hz, 2H), 3.82 – 3.40 (m, 3H), 1.96 (t, J = 54.0 Hz, 2H).	方法 C、R_t=1.34min、 [M+H]⁺=435.1

【 0 2 5 6 】

10

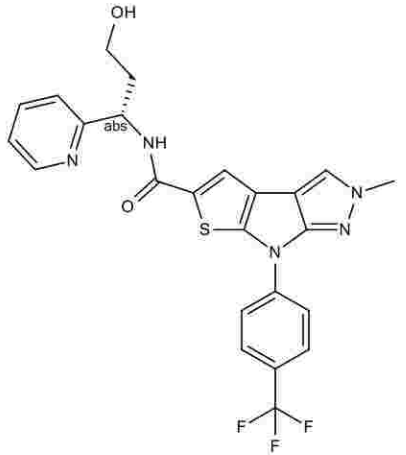
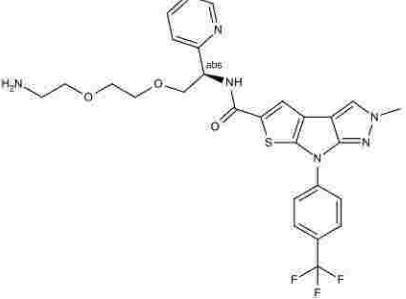
20

30

40

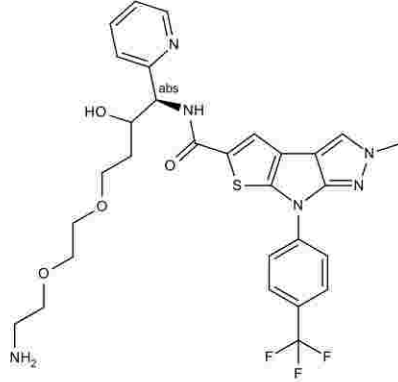
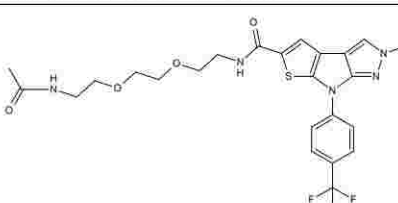
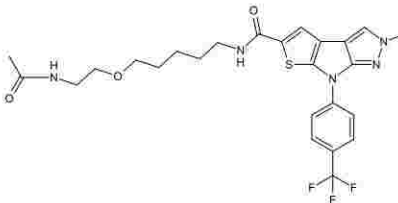
50

【表 1 - 3 1】

70	 N-[(1S)-3-ヒドロキシ-1-(ピリジン-2-イル)プロピル]-4-メチル-7-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-9-チア-4,5,7-トリアゾ[6,3,0^{2b}]ウンデカ-1(8),2,5,10-テトラエン-10-カルボキサミド 無作為に割り当てられた絶対立体配置	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 1.98 – 2.07 (m, 1H), 2.07 – 2.16 (m, 1H), 3.45 – 3.58 (m, 2H), 4.07 (s, 3H), 4.58 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 5.23 (td, J = 8.7, 5.4 Hz, 1H), 7.26 (ddd, J = 7.5, 4.8, 1.2 Hz, 1H), 7.43 (dt, J = 7.9, 1.1 Hz, 1H), 7.77 (td, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.97 – 8.03 (m, 2H), 8.06 (s, 1H), 8.20 – 8.26 (m, 2H), 8.27 (s, 1H), 8.54 (ddd, J = 4.9, 1.8, 0.9 Hz, 1H), 8.83 (d, J = 8.1 Hz, 1H).	キラル分離のための方法: SFC; カラム: YMC Amylose-C; 溶離液: CO₂-プロパノール(60:40)、波長: 240nm; 流れ: 5mL/min Rt: 3.87min
71	 N-[(1R)-2-[2-(2-アミノエトキシ)エトキシ]-1-(ピリジン-2-イル)エチル]-4-メチル-7-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-9-チア-4,5,7-トリアゾ[6,3,0^{2b}]ウンデカ-1(8),2,5,10-テトラエン-10-カルボキサミド		

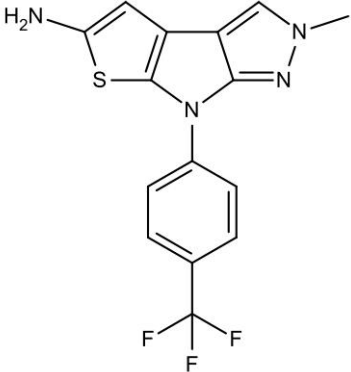
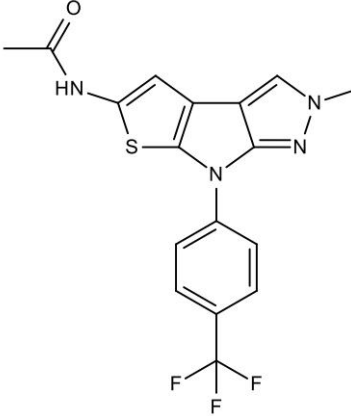
【 0 2 5 7 】

【表 1 - 3 2】

72	 N-[(1R)-4-[2-(2-アミノエトキシ)エトキシ]-2-ヒドロキシ-1-(ピリジン-2-イル)ブチル]-4-メチル-7-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-9-チア-4,5,7-トリアザトリシクロ[6.3.0.0^{2b}]ウンデカ-1(8),2,5,10-テトラエン-10-カルボキサミド		
73	 N-(2-[2-[2-[4-メチル-7-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-9-チア-4,5,7-トリアザトリシクロ[6.3.0.0^{2b}]ウンデカ-1(8),2,5,10-テトラエン-10-イル]ホルムアミド]エトキシ]エチル)アセトアミド	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.60 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.07 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.98 – 8.02 (m, 2H), 7.86 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.50 – 3.60 (m, 6H), 3.43 (dt, J = 20.8, 5.8 Hz, 4H), 3.18 (q, J = 5.8 Hz, 2H), 1.79 (s, 3H).	方法 C、R _t =1.34min、 [M+H] ⁺ =538.1
74	 N-(2-[5-[4-メチル-7-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-9-チア-4,5,7-トリアザトリシクロ[6.3.0.0^{2b}]ウンデカ-1(8),2,5,10-テトラエン-10-イル]ホルムアミド]ペンチル]オキシエチル)アセトアミド		

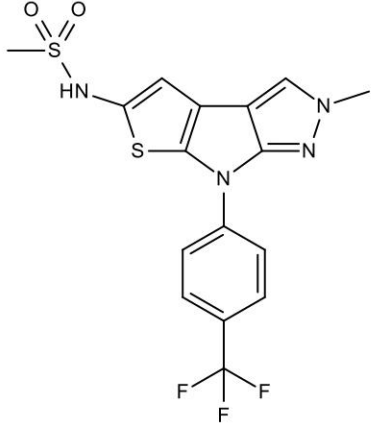
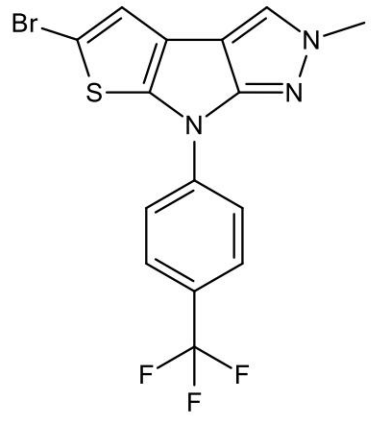
【 0 2 5 8 】

【表 1 - 3 3】

75	 4-メチル-7-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]- 9-チア-4,5,7-トリアザトリシクロ[6.3.0.0²⁶]ウン デカ-1(8),2,5,10-テトラエン-10-アミン		
76	 N-[4-メチル-7-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]- 9-チア-4,5,7-トリアザトリシクロ[6.3.0.0²⁶] ウンデカ-1(8),2,5,10-テトラエン-10-イル]アセ トアミド		

【 0 2 5 9 】

【表 1 - 3 4】

77	 N-[4-メチル-7-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-9-チア-4,5,7-トリアザトリシクロ[6.3.0.0^{2b}]ウンデカ-1(8),2,5,10-テトラエン-10-イル]メタン スルホンアミド		
78	 10-ブromo-4-メチル-7-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-9-チア-4,5,7-トリアザトリシクロ[6.3.0.0^{2b}]ウンデカ-1(8),2,5,10-テトラエン		

【 0 2 6 0 】

10

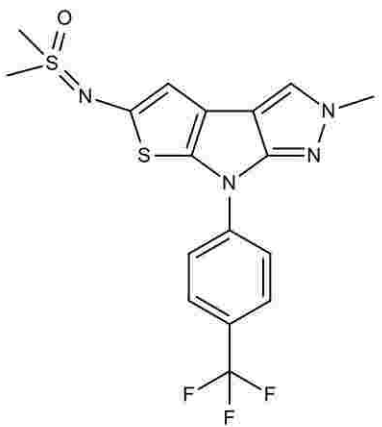
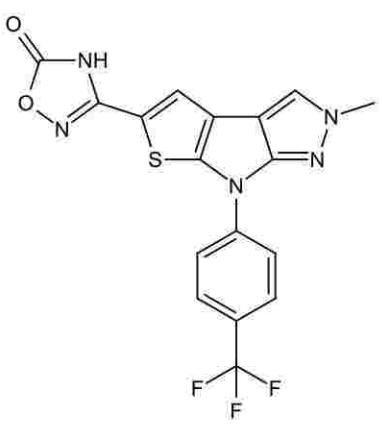
20

30

40

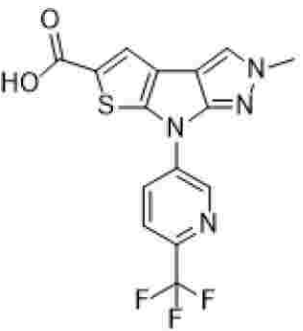
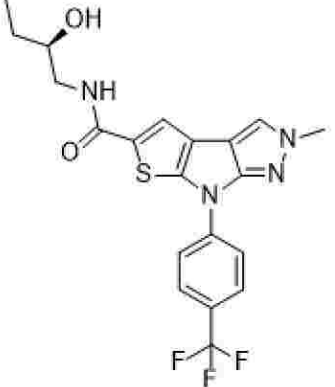
50

【表 1 - 3 5】

79	 ジメチル[4-メチル-7-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-9-チア-4,5,7-トリアザトリシクロ[6.3.0.0²⁶]ウンデカ-1(8)2,5,10-テトラエン-10-イル]イミノ-ラムダ 6-スルファノン		
80	 3-[4-メチル-7-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-9-チア-4,5,7-トリアザトリシクロ[6.3.0.0²⁶]ウンデカ-1(8)2,5,10-テトラエン-10-イル]-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.21 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.99 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 4.05 (s, 3H).	方法 C、R _t =1.43min、 [M+H] ⁺ =406.0

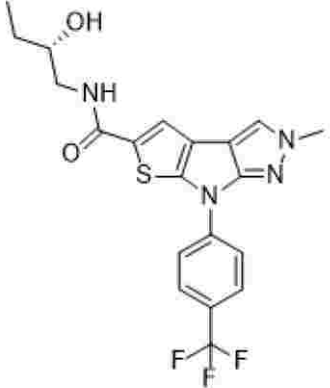
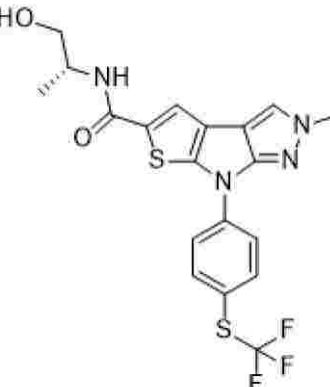
【 0 2 6 1 】

【表 1 - 3 6】

81	 4-メチル-7-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-9-チア-4,5,7-トリアザトリシクロ[6.3.0.0⁶.6]ウンデカ-1(8),2,5,10-テトラエン-10-カルボン酸	¹ H NMR (700 MHz, DMSO) δ 13.14 (s, 1H), 9.45 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.60 (dd, J = 8.6, 2.8 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 4.07 (s, 3H).	方法 C: Rt: 1.29min, M+H ⁺ : 367.00
82	 N-[(2R)-2-ヒドロキシプロピル]-4-メチル-7-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-9-チア-4,5,7-トリアザトリシクロ[6.3.0.0⁶.6]ウンデカ-1(8),2,5,10-テトラエン-10-カルボキサミド	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.46 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.26 – 8.20 (m, 2H), 8.10 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.03 – 7.97 (m, 2H), 4.72 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.55 (ddt, J = 12.2, 7.2, 5.1 Hz, 1H), 3.35 – 3.26 (m, 1H), 3.23 – 3.15 (m, 1H), 1.55 – 1.44 (m, 1H), 1.33 (dt, J = 13.5, 7.3 Hz, 1H), 0.91 (t, J = 7.4 Hz, 3H).	方法 C: Rt=1.38min M+H ⁺ : 437.10 2M+Na: 895.10

【 0 2 6 2 】

【表 1 - 3 7】

83	 N-[(2S)-2-ヒドロキシプロピル]-4-メチル-7-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-9-チア-4,5,7-トリアザトリシクロ[6.3.0.0^{2,5}]ウンデカ-1(8),2,5,10-テトラエン-10-カルボキサミド	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.46 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.26 – 8.21 (m, 2H), 8.10 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.03 – 7.98 (m, 2H), 4.72 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.54 (ddt, J = 12.3, 7.1, 5.1 Hz, 1H), 3.28 (s, 1H), 3.19 (ddd, J = 12.9, 6.8, 5.5 Hz, 1H), 1.55 – 1.43 (m, 1H), 1.33 (dt, J = 13.5, 7.3 Hz, 1H), 0.91 (t, J = 7.4 Hz, 3H).	方法 C: Rt=1.38min M+H ⁺ : 437.10 2M+Na: 895.10
84	 N-[(2R)-1-ヒドロキシプロピル]-4-メチル-7-[4-(トリフルオロメチル)スルファニル]フェニル]-9-チア-4,5,7-トリアザトリシクロ[6.3.0.0^{2,5}]ウンデカ-1(8),2,5,10-テトラエン-10-カルボキサミド	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.21 – 8.13 (m, 3H), 8.11 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.01 – 7.95 (m, 2H), 4.74 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 4.03 – 3.94 (m, 1H), 3.48 (dt, J = 11.0, 5.6 Hz, 1H), 3.36 (dt, J = 10.6, 6.1 Hz, 1H), 1.16 (d, J = 6.7 Hz, 3H).	方法 C: Rt: 1.41min M+H ⁺ : 455.00 2M+Na: 931.00

【 0 2 6 3 】

10

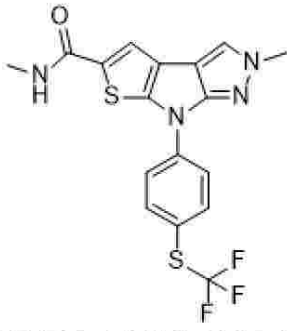
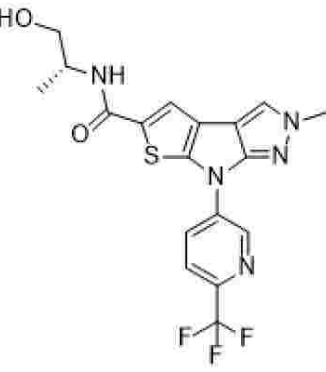
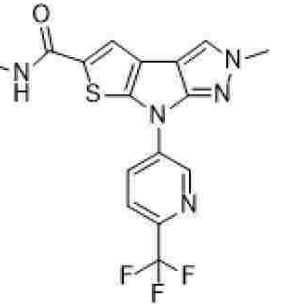
20

30

40

50

【表 1 - 3 8】

85	 N4-ジメチル-7-[4-[(トリフルオロメチル)スルファニル]フェニル]-9-チア-4,5,7-トリアザトリシクロ[6.3.0.0^{2,9}]ウンデカ-1(8),2,5,10-テトラエン-10-カルボキサミド	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.49 (q, J = 4.5 Hz, 1H), 8.21 – 8.15 (m, 2H), 8.03 (s, 1H), 8.01 – 7.95 (m, 3H), 4.05 (s, 3H), 2.81 (d, J = 4.5 Hz, 3H).	方法 C: Rt: 1.44min M+H ⁺ : 411.00 2M+Na: 843.00
86	 N-[(2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]-4-メチル-7-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-9-チア-4,5,7-トリアザトリシクロ[6.3.0.0^{2,9}]ウンデカ-1(8),2,5,10-テトラエン-10-カルボキサミド	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 9.46 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.61 – 8.55 (m, 1H), 8.21 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.17 (dd, J = 8.7, 0.7 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 4.75 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 4.05 – 3.96 (m, 1H), 3.48 (dt, J = 11.0, 5.6 Hz, 1H), 3.36 (dt, J = 10.6, 6.1 Hz, 1H), 1.16 (d, J = 6.7 Hz, 3H).	方法 C: Rt: 1.24min M+H ⁺ : 424.00 2M+Na: 869.10
87	 N4-ジメチル-7-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-9-チア-4,5,7-トリアザトリシクロ[6.3.0.0^{2,9}]ウンデカ-1(8),2,5,10-テトラエン-10-カルボキサミド	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 9.46 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.57 (dd, J = 8.7, 2.8 Hz, 1H), 8.53 (q, J = 4.5 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 4.06 (s, 3H), 2.82 (d, J = 4.5 Hz, 3H).	方法 C: Rt: 1.27min M+H ⁺ : 380.00 2M+Na: 781.00

【 0 2 6 4 】

10

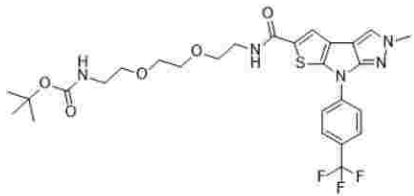
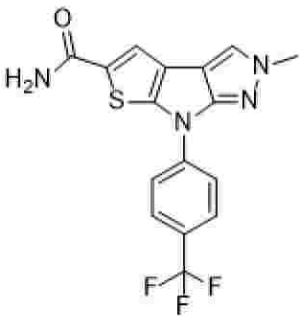
20

30

40

50

【表 1 - 3 9】

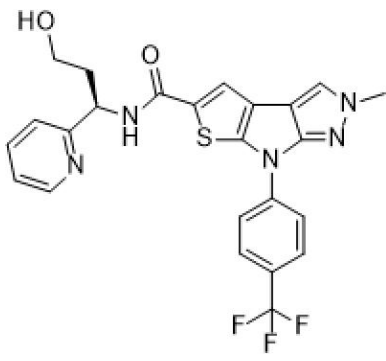
88	 tert-ブチル N-(2-[2-[2-[4-メチル-7-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-9-チア-4,5,7-トリアザトリシクロ[6.3.0.0²⁶]ウンデカ-1(8),2,5,10-テトラエン-10-イル]ホルムアミド]エトキシ]エトキシ]エチル)カルバマート	¹ H NMR (700 MHz, DMSO) δ 1.36 (s, 9H), 3.06 (q, J = 6.2 Hz, 2H), 3.38 (h, J = 5.2 Hz, 2H), 3.44 (q, J = 5.8 Hz, 2H), 3.52 (dd, J = 5.8, 3.4 Hz, 2H), 3.54 – 3.57 (m, 4H), 4.06 (s, 3H), 6.75 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 8.04 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.23 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 8.61 (t, J = 5.7 Hz, 1H).	方法 C: Rt: 1.48min M+H ⁺ : 596.20 M-tBu+H ⁺ : 540.10 M-BOC+H ⁺ : 496.10 M+Na: 618.20
89	 4-メチル-7-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-9-チア-4,5,7-トリアザトリシクロ[6.3.0.0²⁶]ウンデカ-1(8),2,5,10-テトラエン-10-カルボキサミド	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 4.06 (s, 3H), 7.40 (s, 2H), 8.00 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 8.03 (s, 2H), 8.23 (d, J = 8.5 Hz, 2H).	方法 C: Rt: 1.32min M+H ⁺ : 365.00 M+Na: 387.00 2M+Na: 751.00

10

20

【 0 2 6 5】

【表 1 - 4 0】

90	 N-[(1R)-3-ヒドロキシ-1-(ピリジン-2-イル)プロピル]-4-メチル-7-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-9-チア-4,5,7-トリアザトリシクロ[6.3.0.0²⁶]ウンデカ-1(8),2,5,10-テトラエン-10-カルボキサミド 無作為に割り当てられた絶対立体配置	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 1.98 – 2.07 (m, 1H), 2.07 – 2.16 (m, 1H), 3.45 – 3.58 (m, 2H), 4.07 (s, 3H), 4.58 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 5.23 (td, J = 8.8, 5.4 Hz, 1H), 7.26 (ddd, J = 7.5, 4.8, 1.2 Hz, 1H), 7.43 (dt, J = 8.0, 1.1 Hz, 1H), 7.77 (td, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.97 – 8.03 (m, 2H), 8.06 (s, 1H), 8.20 – 8.25 (m, 2H), 8.27 (s, 1H), 8.54 (ddd, J = 4.8, 1.8, 0.9 Hz, 1H), 8.83 (d, J = 8.1 Hz, 1H).	キラル分離のための方法: SFC; カラム: YMC Amylose-C; 溶離液: CO2:2-プロパノール(60:40)、波長: 240nm; 流れ: 5mL/min Rt: 2.41min
----	--	---	--

30

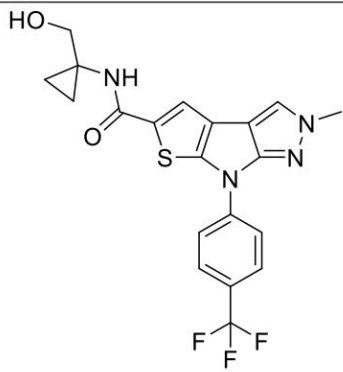
40

【 0 2 6 6】

表 1 a

50

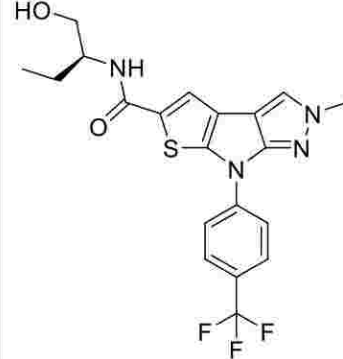
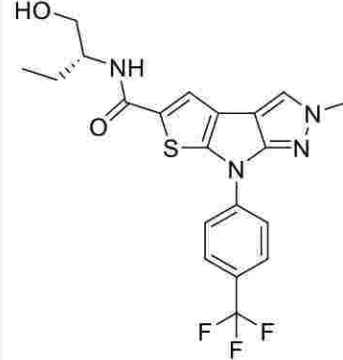
【表 1 a - 1】

化合物番号 (例番号)	構造&名称	¹ H-NMR	条件および溶離時間 LCMS(M+H ⁺)
91	 N-[1-(ヒドロキシメチル)シクロプロピル]-4-メチル-7-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-9-チア-4,5,7-トリアザトリシクロ[6.3.0.0^{2,6}]ウンデカ-1(8),2,5,10-テトラエン-10-カルボキサミド	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.76 (s, 1H), 8.23 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.08 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.02 – 7.98 (m, 2H), 4.78 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.54 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 0.82 – 0.75 (m, 2H), 0.75 – 0.69 (m, 2H).	方法 C、R _t =1.34min、 [M+H] ⁺ =435.1

10

【 0 2 6 7 】

【表 1 a - 2】

92	 N-[(2S)-1-ヒドロキシブタン-2-イル]-4-メチル-7-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-9-チア-4,5,7-トリアザトリシクロ[6.3.0.0^{2,6}]ウンデカ-1(8),2,5,10-テトラエン-10-カルボキサミド	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.24 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.15 (s, 1H), 8.09 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.98 – 8.03 (m, 2H), 4.69 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.84 (ddt, J = 14.3, 8.6, 5.6 Hz, 1H), 3.48 (dt, J = 11.0, 5.6 Hz, 1H), 3.41 (dt, J = 10.8, 6.0 Hz, 1H), 1.68 (ddt, J = 14.8, 7.4, 4.9 Hz, 1H), 1.47 (ddq, J = 14.5, 8.8, 7.4 Hz, 1H), 0.90 (t, J = 7.4 Hz, 3H).	方法 C、R _t =1.37min、 [M+H] ⁺ = 437.1
93	 N-[(2R)-1-ヒドロキシブタン-2-イル]-4-メチル-7-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-9-チア-4,5,7-トリアザトリシクロ[6.3.0.0^{2,6}]ウンデカ-1(8),2,5,10-テトラエン-10-カルボキサミド	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.26 – 8.21 (m, 2H), 8.15 (s, 1H), 8.09 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.03 – 7.98 (m, 2H), 4.69 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.85 (ddt, J = 14.3, 8.7, 5.6 Hz, 1H), 3.48 (dt, J = 11.0, 5.6 Hz, 1H), 3.41 (dt, J = 10.8, 6.0 Hz, 1H), 1.68 (ddt, J = 14.8, 7.4, 4.9 Hz, 1H), 1.47 (ddt, J = 13.5, 8.8, 7.4 Hz, 1H), 0.90 (t, J = 7.4 Hz, 3H).	方法 C、R _t =1.37min、 [M+H] ⁺ =437.1

20

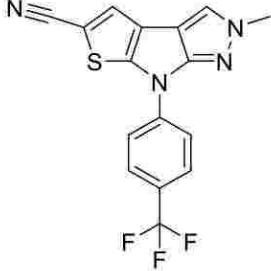
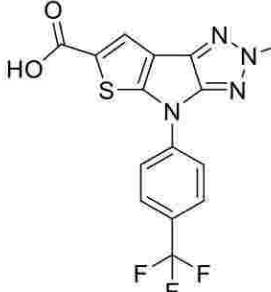
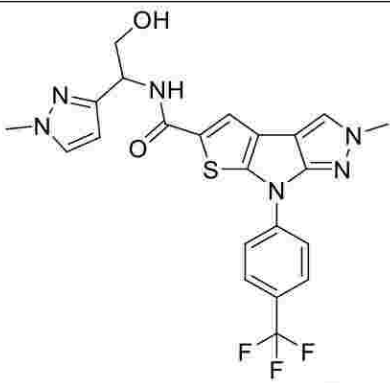
30

40

【 0 2 6 8 】

50

【表 1 a - 3】

94	 4-メチル-7-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]- 9-チア-4,5,7-トリアザトリシクロ[6.3.0.0²⁶]ウン デカ-1(8),2,5,10-テトラエン-10-カルボニトリル	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.23 (s, 1H), 8.13 – 8.19 (m, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.97 – 8.03 (m, 2H), 4.06 (s, 3H).	方法 C、R _t =1.51min、 [M+H] ⁺ =347.0
95	 4-メチル-7-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]- 9-チア-3,4,5,7-テトラアザトリシクロ[6.3.0.0²⁶]ウン デカ-1(8),2,5,10-テトラエン-10-カルボン酸	¹ H NMR (700 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.37 (s, 1H), 8.18 – 8.13 (m, 3H), 8.06 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.38 (s, 3H).	方法 C、R _t =1.40min、 [M+H] ⁺ =367.0
96	 N-[2-ヒドロキシ-1-(1-メチル-1H-ピラゾール -3-イル)エチル]-4-メチル-7-[4-(トリフルオロ メチル)フェニル]-9-チア-4,5,7-トリアザトリシ クロ[6.3.0.0²⁶]ウンデカ-1(8),2,5,10-テトラエン- 10-カルボキサミド	¹ H NMR (700 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.60 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.23 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.22 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.16 (td, J = 8.3, 5.3 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (dd, J = 11.1, 5.3 Hz, 1H), 3.72 (dd, J = 11.1, 8.1 Hz, 1H).	方法 H、R _t =0.76min、 [M+H] ⁺ =489.3

【 0 2 6 9 】

10

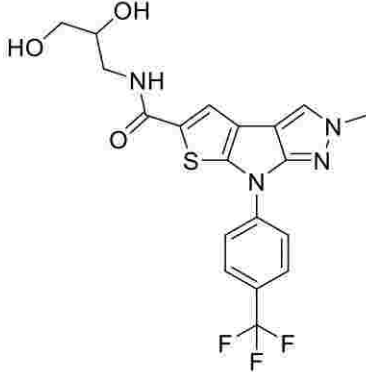
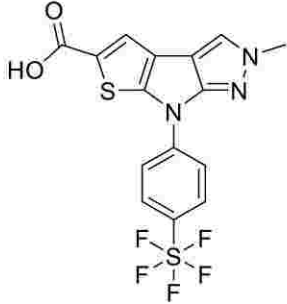
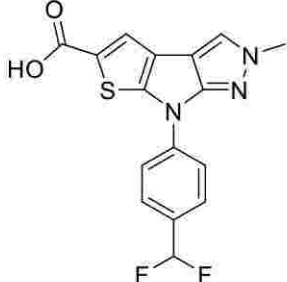
20

30

40

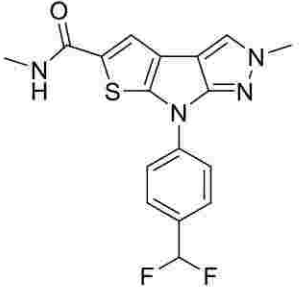
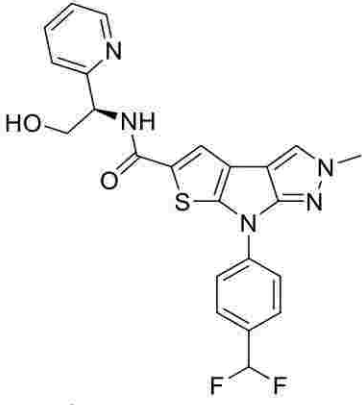
50

【表 1 a - 4】

97	 N-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-4-メチル-7-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-9-チア-4,5,7-トリアザトリシクロ[6.3.0.0^{2,6}]ウンデカ-1(8),2,5,10-テトラエン-10-カルボキサミド	¹ H NMR (700 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.51 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 8.11 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.84 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.59 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.65 (dq, J = 7.0, 5.2 Hz, 1H), 3.45 - 3.40 (m, 1H), 3.38 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.24 - 3.17 (m, 1H).	方法 H, R _t =0.71min, [M+H] ⁺ =439.3
98	 4-メチル-7-[4-(ペンタフルオロラムダ 6-スルファニル)フェニル]-9-チア-4,5,7-トリアザトリシクロ[6.3.0.0^{2,6}]ウンデカ-1(8),2,5,10-テトラエン-10-カルボン酸	¹ H NMR (700 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.07 (s, 1H), 8.24 - 8.18 (m, 4H), 8.02 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 4.07 (s, 3H).	方法 H, R _t =0.88min, [M+H] ⁺ =424.2
99	 7-[4-(ジフルオロメチル)フェニル]-4-メチル-9-チア-4,5,7-トリアザトリシクロ[6.3.0.0^{2,6}]ウンデカ-1(8),2,5,10-テトラエン-10-カルボン酸	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.92 (s, 1H), 8.22 - 8.14 (m, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.85 (dt, J = 8.8, 12 Hz, 2H), 7.11 (t, J = 56.0 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H).	方法 H, R _t =0.77min, [M+H] ⁺ = 348.2

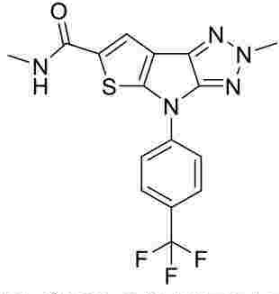
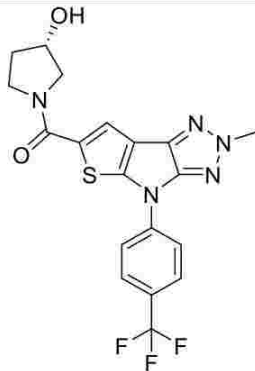
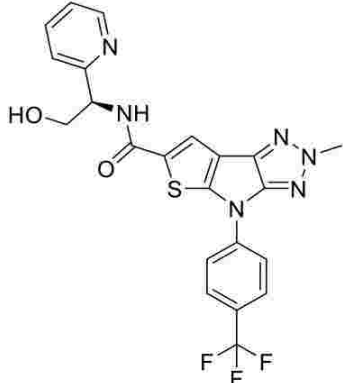
【 0 2 7 0 】

【表 1 a - 5】

100	 7-[4-(ジフルオロメチル)フェニル]-N,4-ジメチル-9-チア-4,5,7-トリアザトリシクロ[6.3.0.0^{2b}]ウンデカ-1(8),2,5,10-テトラエン-10-カルボキサミド	¹ H NMR (700 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.49 (q, J = 4.5 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.11 (t, J = 56.0 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 2.82 (d, J = 4.5 Hz, 3H).	方法 H、R _t =0.74min、 [M+H] ⁺ =361.3
101	 7-[4-(ジフルオロメチル)フェニル]-N-[(1R)-2-ヒドロキシ-1-(ピリジン-2-イル)エチル]-4-メチル-9-チア-4,5,7-トリアザトリシクロ[6.3.0.0^{2b}]ウンデカ-1(8),2,5,10-テトラエン-10-カルボキサミド	¹ H NMR (700 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.76 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.56 (dt, J = 4.7, 1.6 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.19 – 8.15 (m, 2H), 8.06 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.78 (td, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.48 – 7.43 (m, 1H), 7.29 (ddd, J = 7.5, 4.8, 1.1 Hz, 1H), 7.10 (t, J = 56.0 Hz, 1H), 5.16 (td, J = 7.8, 5.2 Hz, 1H), 4.97 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.87 (dt, J = 11.0, 5.4 Hz, 1H), 3.80 (ddd, J = 11.0, 7.6, 6.2 Hz, 1H).	方法 H、R _t =0.67min、 [M+H] ⁺ =468.3

【 0 2 7 1 】

【表 1 a - 6】

102	 N4-ジメチル-7-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-9-チア-3,4,5,7-テトラアザトリシクロ[6.3.0.0^{2,6}]ウンデカ-1(8),2,5,10-テトラエン-10-カルボキサミド	¹ H NMR (700 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.65 (q, J = 4.5 Hz, 1H), 8.15 – 8.11 (m, 3H), 8.06 – 8.02 (m, 2H), 4.37 (s, 3H), 2.84 (d, J = 4.5 Hz, 3H).	方法 H、R _t =0.83min、 [M+H] ⁺ =380.3
103	 (3S)-1-[4-メチル-7-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-9-チア-3,4,5,7-テトラアザトリシクロ[6.3.0.0^{2,6}]ウンデカ-1(8),2,5,10-テトラエン-10-カルボニル]ピロリジン-3-オール	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.16 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 8.07 (s, 2H), 8.05 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.05 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 4.44 (s, 1H), 4.38 (s, 3H), 4.01 (s, 2H), 3.75 (s, 0H), 3.64 (s, 2H), 3.53 (s, 1H), 1.99 (s, 2H).	方法 C、R _t =1.33min、 [M+H] ⁺ =436.0
104	 N-[(1R)-2-ヒドロキシ-1-(ピリジン-2-イル)エチル]-4-メチル-7-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-9-チア-3,4,5,7-テトラアザトリシクロ[6.3.0.0^{2,6}]ウンデカ-1(8),2,5,10-テトラエン-10-カルボキサミド	¹ H NMR (700 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.95 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.57 (ddd, J = 4.8, 1.8, 0.9 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.17 – 8.13 (m, 2H), 8.07 – 8.03 (m, 2H), 7.79 (td, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.47 (dt, J = 8.0, 1.1 Hz, 1H), 7.30 (ddd, J = 7.5, 4.8, 1.1 Hz, 1H), 5.19 (td, J = 7.8, 5.1 Hz, 1H), 5.01 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.39 (s, 3H), 3.89 (dt, J = 10.9, 5.4 Hz, 1H), 3.82 (ddd, J = 11.0, 7.6, 6.0 Hz, 1H).	方法 H、R _t =0.76min、 [M+H] ⁺ =487.3

【 0 2 7 2 】

10

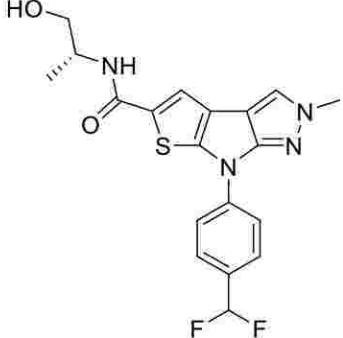
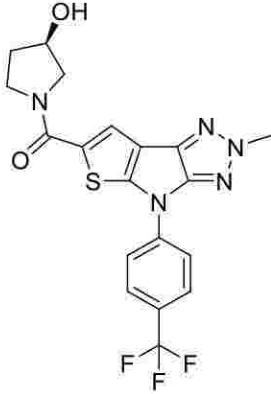
20

30

40

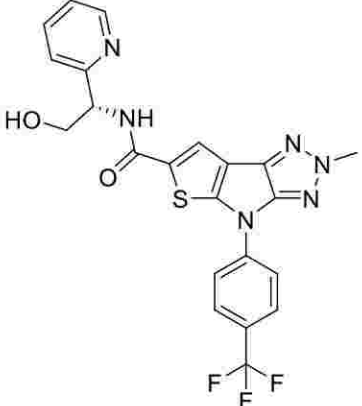
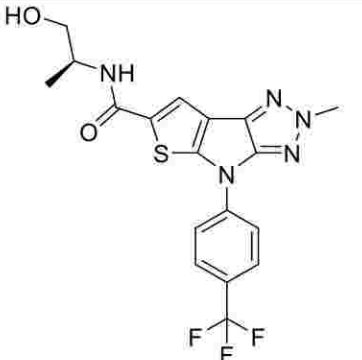
50

【表 1 a - 8】

107	 7-[4-(ジフルオロメチル)フェニル]-N-[(2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]-4-メチル-9-チア-4,5,7-トリアザトリシクロ[6.3.0.0^{2b}]ウンデカ-1(8),2,5,10-テトラエン-10-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.20 – 8.09 (m, 4H), 8.03 (s, 1H), 7.84 (dt, J = 8.2, 1.3 Hz, 2H), 7.10 (t, J = 56.0 Hz, 1H), 4.73 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 4.05 – 3.94 (m, 1H), 3.49 (dt, J = 11.0, 5.6 Hz, 1H), 3.37 (dt, J = 10.6, 6.1 Hz, 1H), 1.17 (d, J = 6.7 Hz, 3H).	方法 C、R _t =0.71min、 [M+H] ⁺ =405.3
108	 (3R)-1-[4-メチル-7-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-9-チア-3,4,5,7-テトラアザトリシクロ[6.3.0.0^{2b}]ウンデカ-1(8),2,5,10-テトラエン-10-カルボニル]ピロリジン-3-オール	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.16 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.05 – 7.95 (m, 2H), 4.77 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 4.42 (s, 1H), 4.37 (d, J = 3.2 Hz, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.65 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 2.50 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 2.06 (s, 1H), 1.95 (s, 1H).	方法 C、R _t =1.33min、 [M+H] ⁺ =436.1

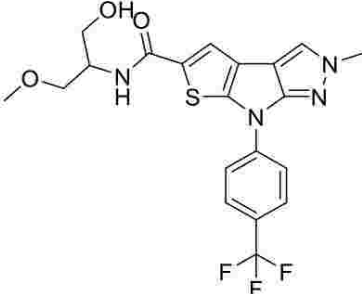
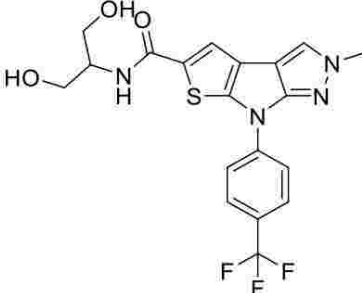
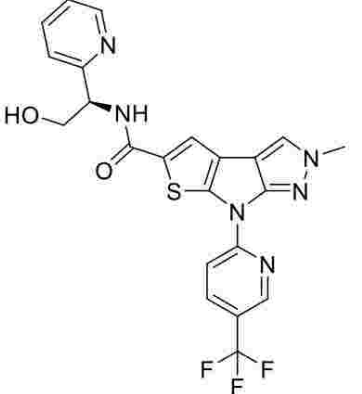
【 0 2 7 4 】

【表 1 a - 9】

109	 N-[(1S)-2-ヒドロキシ-1-(ピリジン-2-イル)エチル]-4-メチル-7-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-9-チア-3,4,5,7-テトラアザトリシクロ[6.3.0.0^{2,9}]ウンデカ-1(8),2,5,10-テトラエン-10-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.92 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.57 (ddd, J = 4.8, 1.9, 0.9 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.15 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.05 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.79 (td, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.47 (dt, J = 7.8, 1.1 Hz, 1H), 7.30 (ddd, J = 7.5, 4.8, 1.2 Hz, 1H), 5.24 – 5.14 (m, 1H), 4.98 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.39 (s, 3H), 3.95 – 3.77 (m, 2H).	方法 H、R _t =0.76min、 [M+H] ⁺ =487.3
110	 N-[(2S)-1-ヒドロキシプロピル-2-イル]-4-メチル-7-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-9-チア-3,4,5,7-テトラアザトリシクロ[6.3.0.0^{2,9}]ウンデカ-1(8),2,5,10-テトラエン-10-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.31 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.15 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.05 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.77 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.38 (s, 3H), 4.04 (dq, J = 13.4, 6.5 Hz, 1H), 3.50 (dt, J = 11.1, 5.6 Hz, 1H), 3.39 (dt, J = 10.7, 6.1 Hz, 1H), 1.19 (d, J = 6.7 Hz, 3H).	方法 H、R _t =0.79min、 [M+H] ⁺ =424.3

【 0 2 7 5 】

【表 1 a - 1 0】

111	 N-(1-(ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)-2-イル)-4-メチル-7-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-9-チア-4,5,7-トリアザトリシクロ[6.3.0.0²⁶]ウンデカ-1(8),2,5,10-テトラエン-10-カルボキサミド	¹ H NMR (700 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.26 – 8.22 (m, 3H), 8.17 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.80 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.12 (dq, J = 7.7, 5.9 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.55 – 3.46 (m, 4H), 3.29 (s, 3H).	方法 H, R _t =0.77min, [M+H] ⁺ =453.3
112	 N-(1,3-ジヒドロキシプロピル)-2-イル)-4-メチル-7-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-9-チア-4,5,7-トリアザトリシクロ[6.3.0.0²⁶]ウンデカ-1(8),2,5,10-テトラエン-10-カルボキサミド	¹ H NMR (700 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.24 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.16 (s, 1H), 8.10 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.70 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.96 (dp, J = 8.1, 5.9 Hz, 1H), 3.55 (hept, J = 5.5 Hz, 4H).	方法 H, R _t =0.70min, [M+H] ⁺ =439.3
113	 N-[(1R)-2-ヒドロキシ-1-(ピリジン-2-イル)エチル]-4-メチル-7-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-9-チア-4,5,7-トリアザトリシクロ[6.3.0.0²⁶]ウンデカ-1(8),2,5,10-テトラエン-10-カルボキサミド	¹ H NMR (700 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.00 (dd, J = 2.3, 1.2 Hz, 1H), 8.70 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.55 (dt, J = 4.9, 1.5 Hz, 1H), 8.48 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.78 (td, J = 7.7, 1.9 Hz, 1H), 7.46 (dt, J = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 7.29 (ddd, J = 7.4, 4.9, 1.1 Hz, 1H), 5.17 (td, J = 7.7, 5.2 Hz, 1H), 4.96 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.87 (dt, J = 10.9, 5.4 Hz, 1H), 3.80 (ddd, J = 11.1, 7.6, 6.3 Hz, 1H).	方法 H, R _t =0.72min, [M+H] ⁺ =487.3

【 0 2 7 6 】

10

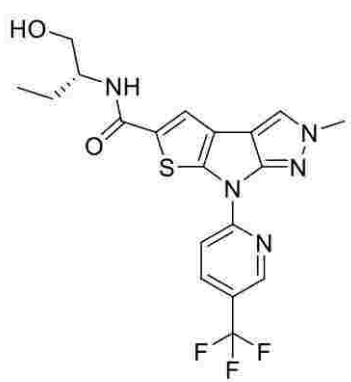
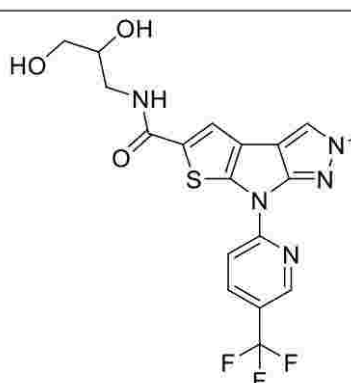
20

30

40

50

【表 1 a - 1 1】

114	 N-[(2R)-1-ヒドロキシブタン-2-イル]-4-メチル-7-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-9-チア-4,5,7-トリアザトリシクロ[6.3.0.0²⁶]ウンデカ-1(8),2,5,10-テトラエン-10-カルボキサミド	¹ H NMR (700 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.99 (dd, J = 2.3, 1.2 Hz, 1H), 8.47 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.70 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.85 (ddt, J = 14.5, 8.7, 5.7 Hz, 1H), 3.49 (dt, J = 10.9, 5.5 Hz, 1H), 3.41 (dt, J = 10.7, 6.0 Hz, 1H), 1.68 (ddt, J = 14.8, 7.4, 4.9 Hz, 1H), 1.47 (ddt, J = 16.3, 14.6, 7.4 Hz, 1H), 0.91 (t, J = 7.4 Hz, 3H).	方法 H、R _f =0.79min、 [M+H] ⁺ =438.3
115	 N-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-4-メチル-7-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-9-チア-4,5,7-トリアザトリシクロ[6.3.0.0²⁶]ウンデカ-1(8),2,5,10-テトラエン-10-カルボキサミド	¹ H NMR (700 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.99 (dt, J = 2.0, 1.0 Hz, 1H), 8.48 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 8.43 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 4.84 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 4.59 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.65 (dq, J = 6.9, 5.3 Hz, 1H), 3.42 (dt, J = 13.4, 5.6 Hz, 1H), 3.37 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.20 (ddd, J = 13.2, 7.0, 5.6 Hz, 1H).	方法 H、R _f =0.70min、 [M+H] ⁺ =440.3

【 0 2 7 7 】

10

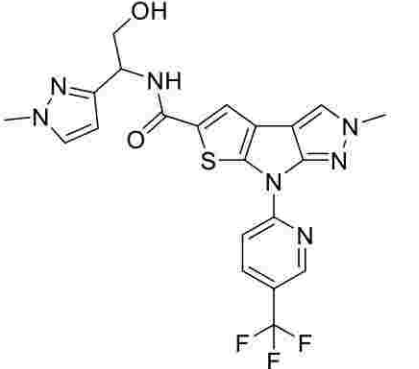
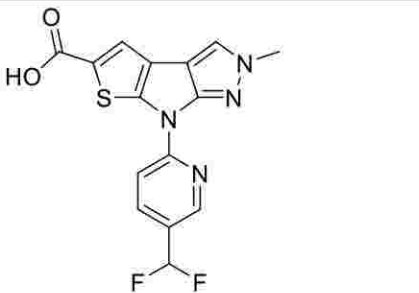
20

30

40

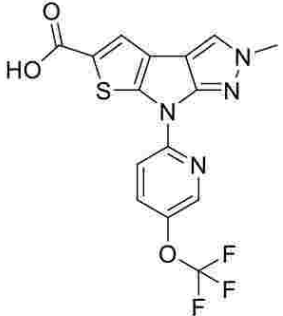
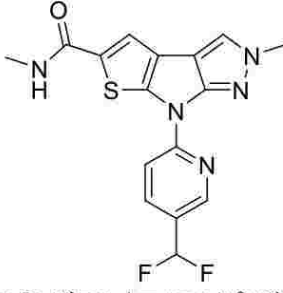
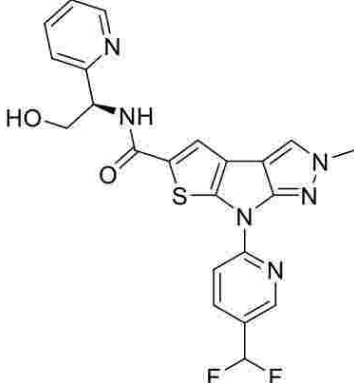
50

【表 1 a - 1 2】

116	 N-[2-ヒドロキシ-1-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)エチル]-4-メチル-7-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-9-4,5,7-チア-トリアザトリシクロ[6.3.0.0^{2,5}.0^{3,10}]ウンデカ-1(8),2,5,10-テトラエン-10-カルボキサミド	¹ H NMR (700 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.00 (dd, J = 22, 12 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.47 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.58 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.22 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.16 (td, J = 8.3, 5.3 Hz, 1H), 4.84 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.78 – 3.68 (m, 2H).	方法 H、R _t =0.74min、 [M+H] ⁺ =490.3
117	 7-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-4-メチル-9-チア-4,5,7-トリアザトリシクロ[6.3.0.0^{2,5}.0^{3,10}]ウンデカ-1(8),2,5,10-テトラエン-10-カルボン酸	¹ H NMR (700 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.85 (s, 1H), 8.80 (d, J = 22 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.32 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.20 (t, J = 55.4 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 1.08 (s, 0H).	方法 H、R _t =0.76min、 [M+H] ⁺ =349.2

【 0 2 7 8 】

【表 1 a - 1 3】

118	 4-メチル-7-[5-(トリフルオロメトキシ)ピリジン-2-イル]-9-チア-4,5,7-トリアザトリシクロ[6.3.0.0^{2,6}]ウンデカ-1(8),2,5,10-テトラエン-10-カルボン酸	¹ H NMR (700 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.85 (s, 1H), 8.73 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.26 – 8.22 (m, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 4.08 (s, 3H).	方法 H、R _t =0.83min、 [M+H] ⁺ =383.2
119	 7-[5-(ジフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-N,4-ジメチル-9-チア-4,5,7-トリアザトリシクロ[6.3.0.0^{2,6}]ウンデカ-1(8),2,5,10-テトラエン-10-カルボキサミド	¹ H NMR (700 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.78 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.42 (q, J = 4.5 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.31 (dd, J = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.19 (t, J = 55.5 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 2.81 (d, J = 4.5 Hz, 3H).	方法 H、R _t =0.73min、 [M+H] ⁺ =362.2
120	 7-[5-(ジフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-N-[(1R)-2-ヒドロキシ-1-(ピリジン-2-イル)エチル]-4-メチル-9-チア-4,5,7-トリアザトリシクロ[6.3.0.0^{2,6}]ウンデカ-1(8),2,5,10-テトラエン-10-カルボキサミド	¹ H NMR (700 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.79 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.68 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.55 (dt, J = 4.7, 1.5 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.31 (dd, J = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.78 (td, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.28 (ddd, J = 7.5, 4.7, 1.1 Hz, 1H), 7.19 (t, J = 55.4 Hz, 1H), 5.16 (td, J = 7.7, 5.2 Hz, 1H), 4.96 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.87 (dt, J = 10.9, 5.4 Hz, 1H), 3.80 (ddd, J = 11.0, 7.4, 6.1 Hz, 1H).	方法 H、R _t =0.65min、 [M+H] ⁺ =469.3

10

20

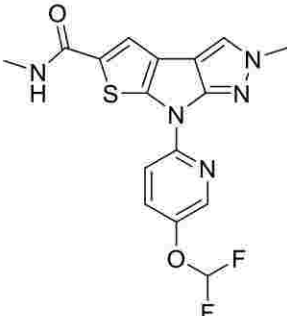
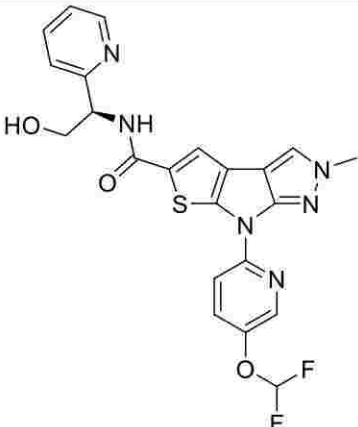
30

40

【 0 2 7 9 】

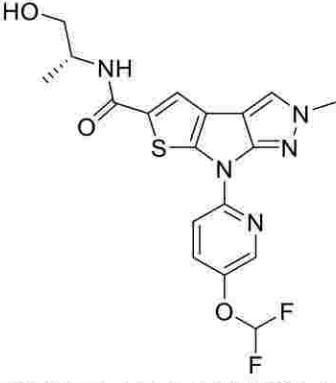
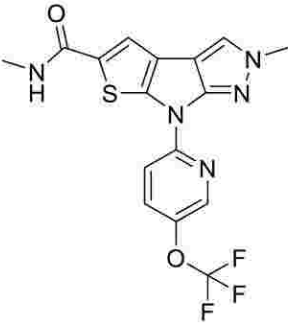
50

【表 1 a - 1 4】

121	 7-[5-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-2-イル]- N,4-ジメチル-9-チア-4,5,7-トリアゾロ[5,4-c] ピリジン-2-カルボキサミド	¹ H NMR (700 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.52 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.39 (q, J = 4.6 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.01 (dd, J = 9.0, 2.8 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.31 (t, J = 73.5 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 2.80 (d, J = 4.5 Hz, 3H).	方法 H, R _f =0.73min, [M+H] ⁺ =378.2
122	 7-[5-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-2-イル]- N-[(1R)-2-ヒドロキシ-1-(ピリジン-2-イル)エ チル]-4-メチル-9-チア-4,5,7-トリアゾロ[5,4-c] ピリジン-2-カルボキサミド	¹ H NMR (700 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.65 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.55 (ddd, J = 4.8, 1.8, 0.9 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.02 (dd, J = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 7.78 (td, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.45 (dt, J = 7.9, 1.1 Hz, 1H), 7.30 (t, 1H), 7.29 - 7.26 (m, 1H), 5.16 (td, J = 7.7, 5.1 Hz, 1H), 4.95 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.86 (dt, J = 10.9, 5.5 Hz, 1H), 3.80 (ddd, J = 11.0, 7.5, 6.2 Hz, 1H).	方法 H, R _f =0.66min, [M+H] ⁺ =485.3

【 0 2 8 0 】

【表 1 a - 1 5】

123	 7-[5-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-2-イル]- N-[(2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]-4-メ チル-9-チア-4,5,7-トリアザトリシクロ [6.3.0.0^{2,6}]ウンデカ-1(8),2,5,10-テトラエン-10- カルボキサミド	¹ H NMR (700 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.52 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.01 (dd, J = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 73.5 Hz, 1H), 4.74 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 4.00 (dq, J = 8.0, 6.4 Hz, 1H), 3.48 (dt, J = 11.0, 5.7 Hz, 1H), 3.35 (dt, J = 10.6, 6.2 Hz, 1H), 1.16 (d, J = 6.7 Hz, 3H).	方法 H、Rt=0.71min、 [M+H] ⁺ =422.3
124	 N4-ジメチル-7-[5-(トリフルオロメトキシ)ピリ ジン-2-イル]-9-チア-4,5,7-トリアザトリシクロ [6.3.0.0^{2,6}]ウンデカ-1(8),2,5,10-テトラエン-10- カルボキサミド	¹ H NMR (700 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.71 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.41 (q, J = 4.6 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.22 (dd, J = 9.0, 2.8 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 4.07 (s, 3H), 2.81 (d, J = 4.5 Hz, 3H).	方法 H、Rt=0.80min、 [M+H] ⁺ =396.2

【 0 2 8 1 】

10

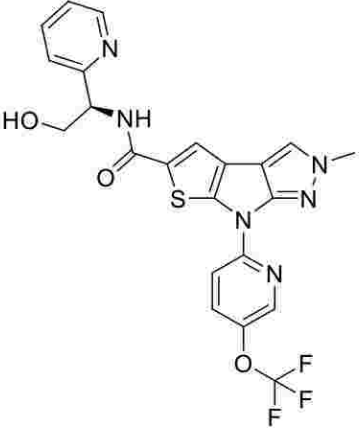
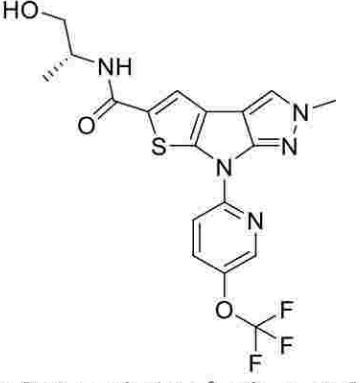
20

30

40

50

【表 1 a - 1 6】

125	 N-[(1R)-2-ヒドロキシ-1-(ピリジン-2-イル)エチル]-4-メチル-7-[5-(トリフルオロメトキシ)ピリジン-2-イル]-9-チア-4,5,7-トリアザトリシクロ[6.3.0.0²]ウンデカ-1(8),2,5,10-テトラエン-10-カルボキサミド	¹ H NMR (700 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.72 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.68 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.55 (dt, J = 4.7, 1.6 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.24 - 8.21 (m, 2H), 8.07 (s, 1H), 7.78 (td, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.28 (ddd, J = 7.4, 4.8, 1.2 Hz, 1H), 5.16 (td, J = 7.7, 5.1 Hz, 1H), 4.96 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.87 (dt, J = 10.8, 5.4 Hz, 1H), 3.80 (ddd, J = 11.0, 7.4, 6.1 Hz, 1H).	方法 H、R _t =0.72min、 [M+H] ⁺ =503.3
126	 N-[(2R)-1-ヒドロキシプロピル-2-イル]-4-メチル-7-[5-(トリフルオロメトキシ)ピリジン-2-イル]-9-チア-4,5,7-トリアザトリシクロ[6.3.0.0²]ウンデカ-1(8),2,5,10-テトラエン-10-カルボキサミド	¹ H NMR (700 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.72 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.22 (dd, J = 9.3, 2.9 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 3.2 Hz, 2H), 4.75 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 4.00 (dq, J = 8.0, 6.5 Hz, 1H), 3.48 (dt, J = 11.0, 5.6 Hz, 1H), 3.35 (dt, J = 10.7, 6.1 Hz, 1H), 1.16 (d, J = 6.7 Hz, 3H).	方法 H、R _t =0.77min、 [M+H] ⁺ =440.3

【 0 2 8 2 】

10

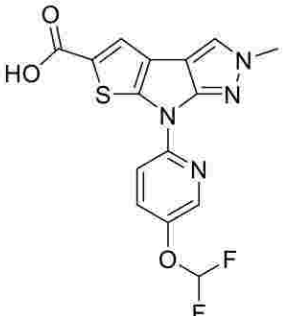
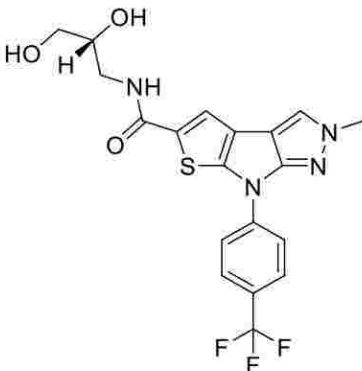
20

30

40

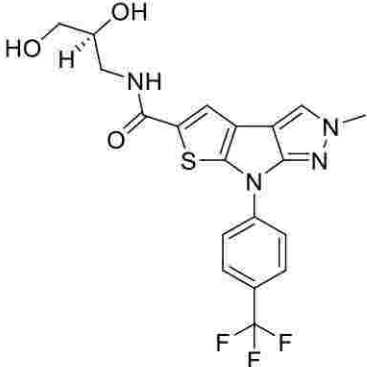
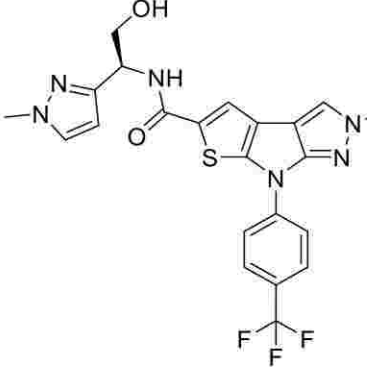
50

【表 1 a - 1 7】

127	 7-[5-(ジフルオロメキシ)ピリジン-2-イル]- 4-メチル-9-チア-4,5,7-トリアゾトリシクロ [6.3.0.0²⁵]ウンデカ-1(8),2,5,10-テトラエン-10-カルボン酸	¹ H NMR (700 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.81 (s, 1H), 8.53 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 9.0, 2.8 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.32 (t, J = 73.5 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H).	方法 H、R _t =0.76min、 [M+H] ⁺ =365.2
128	 N-[(2R)-2,3-ジヒドロキシプロピル]-4-メチル- 7-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-9-チア- 4,5,7-トリアゾトリシクロ[6.3.0.0²⁵]ウンデカ- 1(8),2,5,10-テトラエン-10-カルボキサミド 無作為に割り当てられた絶対立体配置	¹ H NMR (700 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.52 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 8.11 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.85 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.59 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.68 – 3.62 (m, 1H), 3.43 (s, 0H), 3.45 – 3.40 (m, 1H), 3.37 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.20 (ddd, J = 13.1, 7.1, 5.7 Hz, 1H).	方法 H、R _t =0.71min、 [M+H] ⁺ =439.3 キラル分離のための 方法: SFC; カラム: ChiralPAK AY-H; 溶離 液: CO ₂ /エタノール (85:15)、波長: 240nm; 流れ: 5mL/min R _t : 12.58min

【 0 2 8 3 】

【表 1 a - 1 8】

129	 N-[(2S)-2,3-ジヒドロキシプロピル]-4-メチル-7-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-9-チア-4,5,7-トリアザトリシクロ[6.3.0.0^{2,6}]ウンデカ-1(8),2,5,10-テトラエン-10-カルボキサミド 無作為に割り当てられた絶対立体配置	¹ H NMR (700 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.52 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.26 – 8.22 (m, 2H), 8.11 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.86 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.59 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.65 (dp, J = 7.1, 5.3 Hz, 1H), 3.42 (dt, J = 13.5, 5.6 Hz, 1H), 3.37 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.20 (ddd, J = 13.1, 7.1, 5.6 Hz, 1H).	方法 H, R_t=0.71min, [M+H]⁺=439.3 キラル分離のための方法: SFC; カラム: ChiralPAK AY-H; 溶離液: CO₂エタノール (85:15); 波長: 240nm; 流れ: 5mL/min R_t: 16.39min
130	 N-[(1S)-2-ヒドロキシ-1-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)エチル]-4-メチル-7-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-9-チア-4,5,7-トリアザトリシクロ[6.3.0.0^{2,6}]ウンデカ-1(8),2,5,10-テトラエン-10-カルボキサミド 無作為に割り当てられた絶対立体配置	¹ H NMR (700 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.61 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 8.23 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 22 Hz, 1H), 6.21 (d, J = 22 Hz, 1H), 5.15 (td, J = 8.3, 5.2 Hz, 1H), 4.87 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.80 (s, 2H), 3.78 (s, 0H), 3.72 (ddd, J = 11.2, 8.2, 6.1 Hz, 1H).	方法 H, R_t=0.76min, [M+H]⁺=489.3 キラル分離のための方法: SFC; カラム: ChiralPAK IC; 溶離液: CO₂エタノール (55:45); 波長: 240nm; 流れ: 5mL/min R_t: 3.55min

【 0 2 8 4 】

10

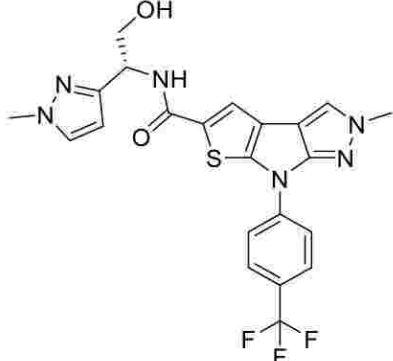
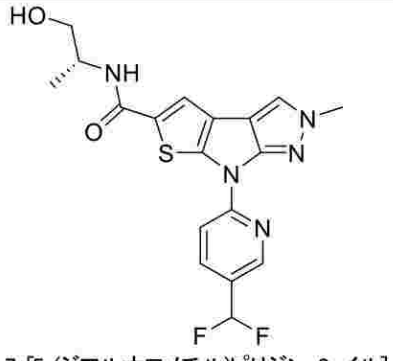
20

30

40

50

【表 1 a - 1 9】

131	 N-[(1R)-2-ヒドロキシ-1-[(1-メチル-1Hピラゾール-3-イル)エチル]-4-メチル-7-[(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-9-チア-4,5,7-トリアザトリシクロ[6.3.0.0^{2,9}]ウンデカ-1(8),2,5,10-テトラエン-10-カルボキサミド 無作為に割り当てられた絶対立体配置	¹ H NMR (700 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.60 (d, J=8.7 Hz, 1H), 8.25 (d, J=8.6 Hz, 2H), 8.23 (s, 0H), 8.06 (s, 1H), 8.03 – 7.98 (m, 2H), 7.59 (d, J=2.2 Hz, 1H), 6.21 (d, J=2.2 Hz, 1H), 5.15 (td, J=8.3, 5.3 Hz, 1H), 4.87 (t, J=5.9 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.76 (dt, J=10.9, 5.4 Hz, 1H), 3.72 (ddd, J=11.1, 8.1, 6.1 Hz, 1H).	方法 C、R_t=0.76min、 [M+H]⁺=489.4 キラル分離のための 方法: SFC; カラム: ChiralPAK IC; 溶離液: CO₂:エタノール (55:45)、波長: 240nm; 流れ: 5mL/min R_t: 6.97min
132	 7-[5-(ジフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-N-[(2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]-4-メチル-9-チア-4,5,7-トリアザトリシクロ[6.3.0.0^{2,9}]ウンデカ-1(8),2,5,10-テトラエン-10-カルボキサミド	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.81 – 8.77 (m, 1H), 8.35 (d, J=8.6 Hz, 1H), 8.31 (dd, J=8.7, 2.2 Hz, 1H), 8.10 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.06 (d, J=1.2 Hz, 2H), 7.20 (t, J=55.4 Hz, 1H), 4.76 (t, J=5.8 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 4.06 – 3.96 (m, 1H), 3.48 (dt, J=11.0, 5.6 Hz, 1H), 3.39 – 3.30 (m, 1H), 1.21 – 1.13 (m, 3H).	方法 H、R_t=0.70min、 [M+H]⁺=406.3

10

20

30

【 0 2 8 5】

方法 A:

カラム: Kinetex EVO C18 2.6 μm、3.0*50mm、カラムオープン: 40℃、移動相 A: 水/5mM NH₄HCO₃、移動相 B: MeCN、流速: 1.2mL/min、勾配: 2.1minまでに10% B ~ 95% B、254nm

【 0 2 8 6】

方法 B:

カラム: HALO C18、2 μm、3.0*30mm、カラムオープン: 40℃、移動相 A: 水/0.05% TFA、移動相 B: MeCN/0.05% TFA、流速: 1.2mL/min、勾配: 1.2minまでに5% B ~ 100% B、254nm

【 0 2 8 7】

方法 C:

カラム: Kinetex EVO C18 5.0 μm、50*4.6mm、移動相 A: H₂O+0.1% TFA B: MeCN+0.1% TFA、1% → 99% B: 0 → 1.8min、99% B: 1.8 → 2.1min、T: 40℃、流れ: 3.3mL/min、254nm

【 0 2 8 8】

方法 D:

カラム: HALO C18、2.0 μm、3.0*30mm、カラムオープン: 40℃、移動相 A: 水/0.

40

50

1% TFA、移動相B: MeCN/0.1% TFA、流速: 1.5 mL/min、勾配: 1.2 minまでに5% ~ 95%、254 nm

【0289】

方法E:

カラム: HALO C18、2.0 μ M、3.0*30 mm、カラムオープン: 40°C、溶媒A: 水+0.05% TFA、溶媒B: MeCN+0.05% TFA、流れ: 1.2 mL/min、勾配: 2.5 minまでに20% B ~ 95% B、254 nm

【0290】

方法F:

カラム: Kinetex EVO C18、2.6 μ m、3.0*50 mm、カラムオープン: 40°C、移動相A: 6.5 mM $\text{NH}_4\text{HCO}_3 + \text{NH}_4\text{OH}$ (pH=10)、移動相B: MeCN; 流速: 1.2 mL/min、勾配: 1.9 minまでに10% ~ 95%、254 nm

10

【0291】

方法G:

カラム: HALO C18、2.0 μ M、3.0*30 mm、カラムオープン: 40°C、溶媒A: 水+0.05% TFA、溶媒B: MeCN+0.05% TFA、流れ: 1.2 mL/min、勾配: 1.2 minまでに30% B ~ 95% B、254 nm。

【0292】

方法H:

カラム: Kinetex UPLC EVO C18、1.7 μ m、2.1*50 mm、カラムオープン: 40°C、移動相A: 6.5 mM $\text{H}_2\text{O} + 0.05\% \text{HCO}_2\text{H}$ 、移動相B: MeCN+0.04% HCO_2H ; 流速: 0.9 mL/min、1% → 99% B: 0 → 1.0 min、99% B: 1.0 → 1.3 min、254 nm

20

【0293】

生物活性

SK-HEP-1レポーターアッセイ

YAP-TEAD相互作用のインヒビターを同定するため、NanoLuc(登録商標)ルシフェラーゼ遺伝子を推進する8xTEAD応答要素を、SK-HEP-1細胞(ECACC#:91091816)中へ安定的に組み込んだ。

【0294】

アッセイにつき、細胞を、濃度が30 μ M(アッセイの最終濃度)にて始まる10点の用量の試験化合物で二通りに処置した。37°Cでの24時間インキュベーション後、95% rH、および5% CO_2 、ルシフェラーゼ基質/溶解試薬ミックス(NanoGlo(商標), Promega)を細胞へ加え、細胞のルシフェラーゼ活性の定量化を可能にした。

30

【0295】

細胞培地: 細胞を、以下の培地: MEM、+10% FBS、+1x GlutaMAX、+1 mM ピルビン酸ナトリウム、+100 μ M 必須アミノ酸、+0.1 mg/ml ハイグロマイシン中で培養した。アッセイに使用された培地は、以下: MEM(w/o フェノールレッド)、+10% FBS、+1x GlutaMAX、+1 mM ピルビン酸ナトリウム、+100 μ M 必須アミノ酸、+0.5% Pen/Strepであった。

【0296】

試薬: 使用された試薬を下に挙げる:

40

【表 A】

試薬	製造業者	注文 No.
MEM	Sigma	2279-500ml
MEM(w/oフェノールレッド)	Gibco	51200-046
FBS	PAN Biotech	P30-1502
GlutaMAX	Gibco	35050-038
ピルビン酸ナトリウム	Gibco	11360
NEAA	Gibco	11140
ハイグロマイシン	Sigma	10687-010
NanoGlo(登録商標) Luciferase Assay System	Promega	N1150
ペニシリン/ストレプトマイシン	Invitrogen	15140
DPBS(1x)	Gibco	14190
Accutase	PAN Biotech	P10-21500

10

【0297】

細胞培養: 細胞を、健康状態および細胞密度についてチェックするために倒立顕微鏡を使用して調べた。接着した細胞を解離させるため、単層の細胞を、予め加温されたPBSで1度洗浄した。PBSを除去後、予め加温された3ml Accutase(登録商標)をF75フラスコへ加え、均等に分散させ、フラスコをインキュベーター中、約4分までか4~5分間(for ~4-5 minutes)静置させた。

20

【0298】

単細胞懸濁液を得られたら、7mlの予め加温された成長培地を加え、細胞とともに再懸濁した。細胞懸濁液を、滅菌された15ml円錐形遠心分離管へ移し、300xg、RTにて5minスピンのした。上清を捨て、ペレットを、10mlの予め加温された成長培地に再懸濁した。

【0299】

細胞の総数を決定し、20μlの所望される細胞数を、Multidrop Combiを使用して384ウェルプレートの各ウェルへ加えた。次いでプレートを、37℃、95%RH、および5%CO₂にて24時間インキュベートした。

30

【0300】

化合物処置: 播種してから24時間後に、細胞を化合物で処置した。

DMSOに希釈された1:333希釈の化合物を作製して、1ウェル当たり0.3%という最終濃度のDMSOを調達した。化合物をアッセイプレートへ移すため、120nlをECHO 555液体操作システムで、Labcyte低死容積プレートから、20μl培地/ウェルを含有する細胞プレートへ放った。

【0301】

処置後、細胞に、Multidrop combiを使用し、予め加温された新たな20μlアッセイ培地を注入した。

40

次いでアッセイプレートを、37℃、95%RH、および5%CO₂にてもう24hインキュベートした。

【0302】

ルシフェラーゼ読取: 処置から24h後、プレートをインキュベーターから取り出し、RTになるまで自然昇温させた(allowed to equilibrate to RT)。30μlのNanoGlo(登録商標)試薬を暗中プレートへ加えた。プレートを暗中Teleshake(~1500rpm)上20min振盪した。次いで発光を、EnVisionマイクロプレートリーダーを使用して測定した。IC50値を、Genedata Screener(登録商標)を使用して生成した。

【0303】

50

NCI-H226(Yap依存)細胞およびSW620 Yap KO(Yap非依存)細胞における生存アッセイ

YAP-TEADインヒビターの腫瘍細胞成長阻害能を、2つの異なる細胞株を使用して評価した:YAP依存細胞株であるNCI-H226、ならびにSW620細胞、ここでYAPおよびTAZは、CRISPRを使用してノックアウトされてYAP依存細胞株が生成された。

【0304】

アッセイにつき、細胞を、濃度が30 μ M(アッセイの最終濃度)にて始まる1:3希釈ステップの10点用量の試験化合物で二通りに処置した。37℃での96時間インキュベーション後、95% rH、および5% CO₂、健常な細胞(CyQUANT(登録商標),Promega)しか染色しない細胞透過性DNA結合染料を細胞へ加え、細胞生存率の定量化を可能にした。

【0305】

細胞培地: NCI-H226細胞は、以下の培地において培養した:RPMI 1640、+10%FBS、+1x GlutaMAX、+10mM HEPES、+0.5%Pen/Strep。SW620-KO細胞は、以下の培地において培養した: DMEM/F-12、+10%FBS、+1x GlutaMAX、+10mM HEPES、+0.5%Pen/Strep。

【0306】

試薬: 使用された試薬を下に挙げる:

【表B】

試薬	製造業者	注文 No.
DMEM/F12	Gibco	21331
RPMI 1640	Gibco	31870
FBS	PAN Biotech	P30-1502
GlutaMAX	Gibco	35050-038
HEPES	Gibco	15630
CyQuant(登録商標)	Promega	C35012
ペニシリン/ストレプトマイシン	Invitrogen	15140
DPBS(1x)	Gibco	14190
Accutase	PAN Biotech	P10-21500

【0307】

細胞培養: 細胞を、健康状態、細胞密度等々についてチェックするために倒立顕微鏡を使用して調べた。接着した細胞を解離させるため、単層の細胞を、予め加温されたPBSで1度洗浄した。PBSを除去後、予め加温された3ml AccutaseをF75フラスコへ加え、均等に分散させ、フラスコをインキュベーター中、約4分までか4~5分間静置させた。

【0308】

単細胞懸濁液を得られたら、7mlの予め加温された成長培地を加え、細胞とともに再懸濁した。細胞懸濁液を滅菌された15ml円錐形遠心分離管へ移し、300xg、RTにて5minスピンの上清を捨て、ペレットを10mlの予め加温された成長培地に再懸濁した。

【0309】

細胞の総数を決定し、20 μ lの所望される細胞数を、Multidrop Combiを使用して384ウェルプレートの各ウェルへ加えた。次いでプレートを、37℃、95% rH、および5% CO₂にて24時間インキュベートした。

【0310】

化合物処置: 播種してから24時間後に、細胞を化合物で処置した。

DMSOに希釈された1:333希釈の化合物を作製して、1ウェル当たり0.3%という最終濃度のDMSOを調達した。化合物をアッセイプレートへ移すため、120nlをECHO 555液体操作システムで、Labcyte低死容積プレートから、20 μ l培地/ウェルを含有する細胞プレートへ放った。

【0311】

処置後、細胞に、Multidrop combiを使用し、予め加温された新たな20 μ lアッセイ培地を注入した。

次いでアッセイプレートをし、37℃、95% rH、および5% CO₂にて96hインキュベートした。

【0312】

CyQuant(登録商標)測定

処置から96h後、30 μ lのCyQuant(登録商標)試薬を暗中、Multidrop combiを使用してアッセイプレートへ加えた。次いでプレートを37℃、95% rH、および5% CO₂にて1時間インキュベートした。その後、アッセイプレートをインキュベーターから除去し、暗中蓋なしで30min、RTになるまで自然昇温させた。最終的にこれらをし、EnVisionマイクロプレートリーダーを使用しFITC底面読取プログラムで測定した。

10

【0313】

表1および表1aに示される化合物のSK-HEP-1レポーターアッセイにおける実験データを下の表2に示すが、以下の群に分類する:

群A IC₅₀は、1nM~10nMの範囲にある

群B IC₅₀は、>10nM~100nMの範囲にある

群C IC₅₀は、>100nM~10000nMの範囲にある

群D IC₅₀は、>10000nMの範囲にある

n.d. 括弧内に与えられる閾値を下回るものは検出不能

20

【0314】

表1および表1aに示される化合物の生存アッセイにおける実験データを下の表2に示すが、以下の群に分類する:

NCI-H226細胞における生存アッセイについて:

群A IC₅₀は、1nM~100nMの範囲にある

群B IC₅₀は、>10nM~100nMの範囲にある

群C IC₅₀は、>100nM~10000nMの範囲にある

群D IC₅₀は、>10000nMの範囲にある

n.d. 括弧内に与えられる閾値を下回るものは検出不能

30

【0315】

SW620 Yap KO細胞における生存アッセイについて:

群A IC₅₀は、0.1 μ M~1 μ Mの範囲にある

群B IC₅₀は、>1 μ M~10 μ Mの範囲にある

群C IC₅₀は、>10 μ M~30 μ Mの範囲にある

群D IC₅₀は、>30 μ Mの範囲にある

n.d. 括弧内に与えられる閾値を下回るものは検出不能

【0316】

表2

40

50

【表 2 - 1】

化合物番号 (例番号)	SK-HEP-1 レポーター IC50 (nM)	NCI-H226の 生存率 IC50 (nM)	SW620の 生存率 IC50 (μ M)
1	C	D	
2	B	B	
3	B	B	
4	D	C	
5	D	C	
6	C		
7	D		
8			
9	C		
10	B	B	n.d.(30)
11	A	A	n.d. (30)
12	D		
13	D		
14	D		
15			
16	D		
17			
18			
19	A	A	n.d. (30)
20	B	B	n.d. (30)
21	C	B	B
22	B	B	n.d. (30)
23	D		
24	C		
25	B	B	n.d. (30)
26	C		
27	B	B	n.d. (30)
28	D		
29	D		

【 0 3 1 7 】

10

20

30

40

50

【表 2 - 2】

化合物番号 (例番号)	SK-HEP-1 レポーター IC50 (nM)	NCI-H226の 生存率 IC50 (nM)	SW620の 生存率 IC50 (μM)
30	C		
31	D	A	n.d. (3.2)
32	B	A	
33	B	A	n.d. (3.2)
34	C	B	
35	B	A	n.d. (3.2)
36	C	B	n.d. (30)
37	C	C	n.d. (30)
38	C		
39	C		
40	B	A	n.d. (30)
41	C	B	n.d. (3)
42	n.d. (9500)	C	B
43	n.d. (9500)	A	n.d. (3)
44	n.d. (9500)	A	n.d. (3)
45	n.d. (9500)	A	B
46	A	A	n.d. (3)
47	B	A	B
48	n.d. (30000)	A	C
49	B	A	n.d. (3)
50	C	A	n.d. (30)
51	C	ND	n.d. (30)
52	B	A	n.d. (30)
53	A		
54	A		
55	n.d. (9500)		
56	n.d. (9500)		
57	n.d. (9500)		
58	D		

10

20

30

40

【 0 3 1 8 】

50

【表 2 - 3】

化合物番号 (例番号)	SK-HEP-1 レポーター IC50 (nM)	NCI-H226の 生存率 IC50 (nM)	SW620の 生存率 IC50 (μ M)
59	n.d. (300)	B	
60	C		
61	n.d. (9500)	B	
62	n.d. (300)	B	n.d. (3.0)
63	n.d. (9500)	A	n.d. (3.0)
64	n.d. (950)	A	n.d. (3.0)
65	n.d. (300)	B	n.d. (3.0)
66	n.d. (9500)	A	n.d. (3.0)
67	n.d. (9500)	B	n.d. (3.0)
68	n.d. (950)	A	n.d. (3.0)
69	n.d. (30000)	A	n.d. (3.2)
73	n.d. (3000)		
80	n.d. (30000)	B	n.d. (30)
81	B		
82	C		
83	C		
84	B		
85	B		
86	n.d. (30000)		
87	n.d. (30000)		
88	n.d. (30000)	88	n.d.
89	980		
90	n.d.	1500	n.d.
91	n.d. (30000)	A	n.d. (30)
92	n.d. (30000)	B	n.d. (3)
93	B	A	n.d. (3)
94	C		
95	A	A	n.d. (30)
96	B	A	n.d. (30)

10

20

30

40

【 0 3 1 9 】

50

【表 2 - 4】

化合物番号 (例番号)	SK-HEP-1 レポーター IC50 (nM)	NCI-H226の 生存率 IC50 (nM)	SW620の 生存率 IC50 (μ M)
97	A	B	n.d. (30)
98	C		
99	C	B	n.d. (30)
100	B	A	n.d. 30)
101	C		
102	B	A	n.d. (30)
103	C		
104	C		
105	B	B	n.d. (30)
106	C		
107	C		
108	D		
109	C		
110	n.d. (30000)		
111	C		
112	n.d. (9500)		
113	n.d. (9500)		
114	n.d. (3000)		
115	n.d. (300)		
116	n.d. (30000)		
117	C	C	n.d. (30)
118	B	B	n.d. (30)
119	n.d. (30000)	B	n.d. (30)
120	n.d. (300)	B	n.d. (30)
121	n.d. (30000)	A	n.d. (30)
122	C	A	n.d. (30)
123	n.d. (300)	A	n.d. (30)
124	C	A	n.d. (3)
125	C	A	n.d. (30)

【 0 3 2 0 】

10

20

30

40

50

【表 2 - 5】

化合物番号 (例番号)	SK-HEP-1 レポーター IC50 (nM)	NCI-H226の 生存率 IC50 (nM)	SW620の 生存率 IC50 (μ M)
126	B	A	n.d. (30)
127	B		
128	n.d. (30000)		
129	n.d. (950)		
130	B	A	n.d. (30)
131	n.d. (95)		
132	n.d. (300)		

10

【0321】

以下の例は医薬に関する：

例A：注射バイアル

3lの2回蒸留水中の、100gの式Iで表される活性成分および5gのリン酸水素二ナトリウムの溶液を、2N塩酸を使用してpH6.5に調整し、滅菌濾過し、注射バイアル中へ移し、滅菌条件下で凍結乾燥させ、滅菌条件下で密封する。各注射バイアルは5mgの活性成分を含有する。

20

【0322】

例B：坐薬

20gの式Iで表される活性成分の、100gの大豆レシチンと1400gのココアバターとの混合物を、溶融して型中へ注ぎ、放冷する(allowed to cool)。各座薬は20mgの活性成分を含有する。

【0323】

例C：溶液

940mLの2回蒸留水中、1gの式Iで表される活性成分、9.38gの $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 、28.48gの $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ 、および0.1gの塩化ベンザルコニウムから、溶液を調製する。pHを6.8に調整し、溶液を1lまでとして、照射によって滅菌する。この溶液は点眼薬の形態で使用され得る。

30

【0324】

例D：軟膏

500mgの式Iで表される活性成分を無菌条件下99.5gのワセリンと混合する。

【0325】

例E：錠剤

1kgの式Iで表される活性成分、4kgのラクトース、1.2kgのジャガイモデンプン、0.2kgのタルク、および0.1kgのステアリン酸マグネシウムの混合物を従来のやり方で圧縮することで錠剤が与えられるが、各錠剤は10mgの活性成分を含有するようにする。

40

【0326】

例F：糖衣錠

例Eと類似して錠剤を圧縮し、続いて、従来のやり方で、スクロース、ジャガイモデンプン、タルク、トラガカント、および染料のコーティングで被覆する。

【0327】

例G：カプセル

2kgの式Iで表される活性成分を、従来のやり方で硬質ゼラチンカプセル中へ導入するが、各カプセルが20mgの活性成分を含有するようにする。

50

【 0 3 2 8 】

例 H: アンプル

60 l の 2 回 蒸 留 水 中 の 1 k g の 式 I で 表 さ れ る 活 性 成 分 の 溶 液 を 、 滅 菌 濾 過 し て ア ン プ ル 中
へ 移 し 、 滅 菌 条 件 下 で 凍 結 乾 燥 さ せ 、 滅 菌 条 件 下 で 密 封 す る 。 各 ア ン プ ル は 1 0 m g の 活 性
成 分 を 含 有 す る 。

10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2022/079848

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D495/22 C07D513/22 A61P35/00 A61K31/407
ADD.

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)
C07D A61P

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

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

EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	NENAJDENKO V G ET AL: "Synthesis of dithienopyrrole derivatives", RUSSIAN CHEMICAL BULLETIN, SPRINGER US, NEW YORK, vol. 61, no. 7, 18 June 2013 (2013-06-18), pages 1463-1468, XP035321410, ISSN: 1066-5285, DOI: 10.1007/s11172-012-0189-0 [retrieved on 2013-06-18] compounds 3a, 3b, 4a, 4b, 5a, 5b, 9, 10 -----	1-3, 8-10, 18-20
X	US 2014/367657 A1 (KIM JAE-HONG [KR] ET AL) 18 December 2014 (2014-12-18) page 46; compounds 1-7 ----- -/--	1-3, 6, 18-20

☒ 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

"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

24 January 2023

Date of mailing of the international search report

01/02/2023

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Miniejew, Catherine

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2022/079848

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	RADKE KARLA R. ET AL: "Highly Fluorescent Oligothiophenes through the Incorporation of Central Dithieno[3,2- b :2',3'- d]pyrrole Units", ORGANIC LETTERS, vol. 7, no. 23, 20 October 2005 (2005-10-20), pages 5253-5256, XP093016300, US ISSN: 1523-7060, DOI: 10.1021/o1052152a Retrieved from the Internet: URL:https://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/o1052152a> scheme 1; page 5254; compounds 2a-c, 3a-c -----	1-3, 8, 18-20
X	GRISORIO ROBERTO ET AL: "Monodispersed vs. polydispersed systems for bulk heterojunction solar cells: the case of dithienopyrrole/anthracene based materials", JOURNAL OF MATERIALS CHEMISTRY, vol. 22, no. 37, 1 January 2012 (2012-01-01), page 19752, XP093016324, GB ISSN: 0959-9428, DOI: 10.1039/c2jm33795a Retrieved from the Internet: URL:https://pubs.rsc.org/en/content/articlepdf/2012/jm/c2jm33795a> scheme 1; page 19755; compounds 3, 4 -----	1-3, 18-20
X	TADATOSHI ARATANI ET AL: "A synthesis of 4,7-dihydro-1H-dipyrrolo[3,2-b:2',3'-d]pyrrole and 4,7-dihydro-4H-thieno[3,2-b]pyrrolo[2,3-d]pyrrole systems", TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER, AMSTERDAM , NL, vol. 30, no. 13, 1 January 1989 (1989-01-01), pages 1655-1656, XP008167737, ISSN: 0040-4039, DOI: HTTP://DX.DOI.ORG/10.1016/S0040-4039(00)99545-5C compounds 3b, 3c, 6b, 6c ----- -/--	1, 8-10, 18-20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2022/079848

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	FUSE SHINICHIRO ET AL: "The design, synthesis, and evaluation of organic dithienopyrrole-based D-[pi]-A dyes for use as sensitizers in photodynamic therapy", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, ELSEVIER, AMSTERDAM NL, vol. 28, no. 18, 17 July 2018 (2018-07-17), pages 3099-3104, XP085456361, ISSN: 0960-894X, DOI: 10.1016/J.BMCL.2018.07.025 compound 3	1, 3, 18-20
A	----- WO 2020/096416 A1 (KOREA RES INST CHEMICAL TECH [KR]; UNIV YONSEI IACF [KR]) 14 May 2020 (2020-05-14) claims 1, 16	1-21
X,P	----- CA 3 180 798 A1 (MERCK PATENT GMBH [DE]; CANCER RESEARCH TECH LTD [GB]) 11 November 2021 (2021-11-11) claims 1, 16; examples	1-21

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2022/079848

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2014367657 A1	18-12-2014	KR 20140146950 A US 2014367657 A1	29-12-2014 18-12-2014
WO 2020096416 A1	14-05-2020	NONE	
CA 3180798 A1	11-11-2021	BR 112022022522 A2 CA 3180798 A1 CN 115515959 A IL 298005 A	13-12-2022 11-11-2021 23-12-2022 01-01-2023

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/4188(2006.01)	A 6 1 K 31/4188	
C 0 7 D 513/14 (2006.01)	C 0 7 D 513/14	
A 6 1 K 31/429(2006.01)	A 6 1 K 31/429	
A 6 1 K 31/5377(2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 31/4245(2006.01)	A 6 1 K 31/4245	
MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,N E,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU, CV,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,I T,JM,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		
ミテッド		
Cancer Research Technology Limited		
グレート・ブリテン及び北部アイルランド連合王国 ロンドン イー20 1ジェイキュー、レッド マン プレイス 2		
2 Redman Place London E20 1JQ United Kingdom		
(74)代理人	110003971	
弁理士法人葛和国際特許事務所		
(72)発明者	ハインリッヒ、ティモ	
ドイツ連邦共和国 6 4 2 9 3 ダルムシュタット、フランクフルター シュトラッセ 2 5 0、シ ー／オー メルク ヘルスケアー カーゲーアーアー		
(72)発明者	シュレーシガー、サラ	
ドイツ連邦共和国 6 4 2 9 3 ダルムシュタット、フランクフルター シュトラッセ 2 5 0、シ ー／オー メルク ヘルスケアー カーゲーアーアー		
(72)発明者	グネラ、ヤークツプ	
ドイツ連邦共和国 6 4 2 9 3 ダルムシュタット、フランクフルター シュトラッセ 2 5 0、シ ー／オー メルク ヘルスケアー カーゲーアーアー		
(72)発明者	パターソン、カール	
ドイツ連邦共和国 6 4 2 9 3 ダルムシュタット、フランクフルター シュトラッセ 2 5 0、シ ー／オー メルク ヘルスケアー カーゲーアーアー		
(72)発明者	ケッツナー、リサ	
ドイツ連邦共和国 6 4 2 9 3 ダルムシュタット、フランクフルター シュトラッセ 2 5 0、シ ー／オー メルク ヘルスケアー カーゲーアーアー		
(72)発明者	カルスウェル、エマ	
グレート・ブリテン及び北部アイルランド連合王国 ロンドン イー20 1ジェイキュー、レッド マン プレイス 2、シー／オー キャンサー リサーチ テクノロジー リミテッド		
(72)発明者	アンズエ ロペス、アンドレア	
ドイツ連邦共和国 6 4 2 9 3 ダルムシュタット、フランクフルター シュトラッセ 2 5 0、シ ー／オー メルク ヘルスケアー カーゲーアーアー		
F ターム (参考)	4C086 AA01 AA02 AA03 CB26 MA01 MA04 NA14 ZB26	