

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2017-536346

(P2017-536346A)

(43) 公表日 平成29年12月7日 (2017. 12. 7)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 215/42 (2006. 01)	C O 7 D 215/42	4 C O 3 1
C O 7 D 215/46 (2006. 01)	C O 7 D 215/46 C S P	4 C O 6 3
A 6 1 K 31/4709 (2006. 01)	A 6 1 K 31/4709	4 C O 8 6
A 6 1 K 31/4706 (2006. 01)	A 6 1 K 31/4706	
C O 7 D 405/04 (2006. 01)	C O 7 D 405/04	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 158 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2017-519654 (P2017-519654)	(71) 出願人	517125096
(86) (22) 出願日	平成27年10月14日 (2015. 10. 14)		ラ ホーヤ インスティテュート オブ
(85) 翻訳文提出日	平成29年5月31日 (2017. 5. 31)		アレルギー アンド イミューノロジー
(86) 国際出願番号	PCT/US2015/055607		アメリカ合衆国 92037 カリフォル
(87) 国際公開番号	W02016/061280		ニア州 ラ・ホーヤ アテナ・サークル
(87) 国際公開日	平成28年4月21日 (2016. 4. 21)		9420
(31) 優先権主張番号	62/063, 937	(71) 出願人	517125100
(32) 優先日	平成26年10月14日 (2014. 10. 14)		サンフォード バーンハム プレビス メ
(33) 優先権主張国	米国 (US)		ディカル ディスカバリー インスティテ
			ュート
			アメリカ合衆国 92037 カリフォル
			ニア州 サンディエゴ ノース・トリー・
			パインズ・ロード 10901
		(74) 代理人	100082072
			弁理士 清原 義博
			最終頁に続く

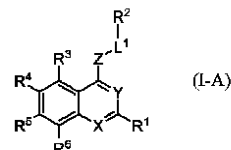
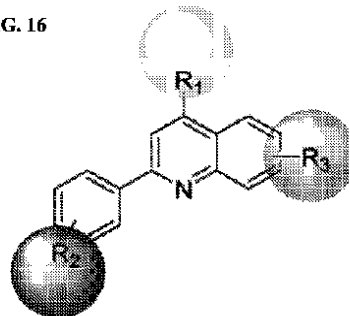
(54) 【発明の名称】 低分子量タンパク質チロシンホスファターゼの阻害剤、及びその使用

(57) 【要約】

本明細書には、とりわけ、低分子量タンパク質チロシンホスファターゼ (LMPTP) の活性のレベルを調節することができる化合物と、その使用方法が提供される。実施形態において、前記化合物は式 (I-A) に従う構造を有している。

【選択図】 図 16

FIG. 16

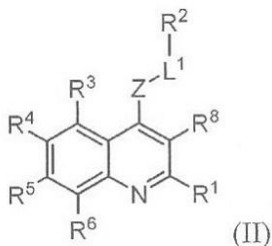


【特許請求の範囲】

【請求項1】

以下の式を持つ化合物、又はその薬学的に許容可能な塩であって、

【化1】



10

式中、Zは独立して、共有結合、 $-O-$ 、 $-NR^9-$ 、 $-NR^9C(O)-$ 、 $-C(O)NR^9-$ 、 $-O-C(O)-$ 、又は $-C(O)-(O)-$ であり、

L^1 は独立して、単結合、置換又は非置換のアルキレン、置換又は非置換のヘテロアルキレン、置換又は非置換のシクロアルキレン、置換又は非置換のヘテロシクロアルキレン、置換又は非置換のアリーレン、或いは置換又は非置換のヘテロアリーレンであり；

R^1 は独立して、水素、 $-NR^{10}R^{11}$ 、 $-OR^{12}$ 、置換又は非置換のアルキル、置換又は非置換のヘテロアルキル、置換又は非置換のシクロアルキル、置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、置換又は非置換のアリール、或いは置換又は非置換のヘテロアリールであり；

20

R^2 は独立して、水素、置換又は非置換のアルキル、置換又は非置換のヘテロアルキル、置換又は非置換のシクロアルキル、置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、置換又は非置換のアリール、或いは置換又は非置換のヘテロアリールであり；

R^3 は独立して、水素、ハロゲン、 $-CX^3_3$ 、 $-CHX^3_2$ 、 $-CH_2X^3$ 、 $-OCX^3_3$ 、 $-OCHX^3_2$ 、 $-OCH_2X^3$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n3}R^{16}$ 、 $-SO_{v3}NR^{13}R^{14}$ 、 $-NHC(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-N(O)_m3$ 、 $-NR^{13}R^{14}$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)-OR^{15}$ 、 $-C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-OR^{16}$ 、 $-NR^{13}SO_2R^{16}$ 、 $-NR^{13}C(O)R^{15}$ 、 $-NR^{13}C(O)OR^{15}$ 、 $-NR^{13}OR^{15}$ 、置換又は非置換のアルキル、置換又は非置換のヘテロアルキル、置換又は非置換のシクロアルキル、置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、置換又は非置換のアリール、或いは置換又は非置換のヘテロアリールであり；

30

R^4 は独立して、水素、ハロゲン、 $-CX^4_3$ 、 $-CHX^4_2$ 、 $-CH_2X^4$ 、 $-OCX^4_3$ 、 $-OCHX^4_2$ 、 $-OCH_2X^4$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n4}R^{20}$ 、 $-SO_{v4}NR^{17}R^{18}$ 、 $-NHC(O)NR^{17}R^{18}$ 、 $-N(O)_m4$ 、 $-NR^{17}R^{18}$ 、 $-C(O)R^{19}$ 、 $-C(O)-OR^{19}$ 、 $-C(O)NR^{17}R^{18}$ 、 $-OR^{20}$ 、 $-NR^{17}SO_2R^{20}$ 、 $-NR^{17}C(O)R^{19}$ 、 $-NR^{17}C(O)OR^{19}$ 、 $-NR^{17}OR^{19}$ 、置換又は非置換のアルキル、置換又は非置換のヘテロアルキル、置換又は非置換のシクロアルキル、置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、置換又は非置換のアリール、或いは置換又は非置換のヘテロアリールであり；

R^5 は独立して、水素、ハロゲン、 $-CX^5_3$ 、 $-CHX^5_2$ 、 $-CH_2X^5$ 、 $-OCX^5_3$ 、 $-OCHX^5_2$ 、 $-OCH_2X^5$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n5}R^{24}$ 、 $-SO_{v5}NR^{21}R^{22}$ 、 $-NHC(O)NR^{21}R^{22}$ 、 $-N(O)_m5$ 、 $-NR^{21}R^{22}$ 、 $-C(O)R^{23}$ 、 $-C(O)-OR^{23}$ 、 $-C(O)NR^{21}R^{22}$ 、 $-OR^{24}$ 、 $-NR^{21}SO_2R^{24}$ 、 $-NR^{21}C(O)R^{23}$ 、 $-NR^{21}C(O)OR^{23}$ 、 $-NR^{21}OR^{23}$ 、置換又は非置換のアルキル、置換又は非置換のヘテロアルキル、置換又は非置換のシクロアルキル、置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、置換又は非置換のアリール、或いは置換又は非置換のヘテロアリールであり；

40

R^6 は独立して、水素、ハロゲン、 $-CX^6_3$ 、 $-CHX^6_2$ 、 $-CH_2X^6$ 、 $-OCX^6_3$ 、 $-OCHX^6_2$ 、 $-OCH_2X^6$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n6}R^{28}$ 、 $-SO_{v6}NR^{25}R^{26}$ 、 $-NHC(O)NR^{25}R^{26}$ 、 $-N(O)_m6$ 、 $-NR^{25}R^{26}$ 、 $-C$

50

(O) R^{27} 、 $-C(O)-OR^{27}$ 、 $-C(O)NR^{25}R^{26}$ 、 $-OR^{28}$ 、 $-NR^{25}SO_2R^{28}$ 、 $-NR^{25}C(O)R^{27}$ 、 $-NR^{25}C(O)OR^{27}$ 、 $-NR^{25}OR^{27}$ 、置換又は非置換のアルキル、置換又は非置換のヘテロアルキル、置換又は非置換のシクロアルキル、置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、置換又は非置換のアリール、或いは置換又は非置換のヘテロアリールであり；

R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} 、 R^{27} 、及び R^{28} の各々は独立して、水素、 $-CX_3$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CHX_2$ 、 $-CH_2X$ 、置換又は非置換のアルキル、置換又は非置換のヘテロアルキル、置換又は非置換のシクロアルキル、置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、置換又は非置換のアリール、或いは置換又は非置換のヘテロアリールであり；同じ窒素原子に結合される、 R^6 と R^7 、 R^{10} と R^{11} 、 R^{14} と R^{15} 、及び R^{18} と R^{19} の置換基は、置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、或いは置換又は非置換のヘテロアリールを形成するために随意に結合され得、

X^3 、 X^4 、 X^5 、及び X^6 の各々は独立して、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、又は $-I$ であり；

$m3$ 、 $m4$ 、 $m5$ 、及び $m6$ の各々は独立して1又は2であり；

$n3$ 、 $n4$ 、 $n5$ 、及び $n6$ の各々は独立して、0から3までの整数であり；

$v3$ 、 $v4$ 、 $v5$ 、及び $v6$ の各々は独立して1又は2であり；及び

R^3-R^6 が各々Hであり、 $-Z-L^1-R^2$ が $-NH(CH_2)_2N(CH_2)_5$ 又は $-N(CH_2)_5$ である場合、 R^1 は非置換フェニルではないことを特徴とする化合物、又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項2】

Zは独立して、共有結合、又は $-NR^9-$ であり；

L^1 は独立して、単結合、置換又は非置換のアルキレン、置換又は非置換のヘテロアルキレン、置換又は非置換のアリーレン、或いは置換又は非置換のヘテロアリーレンであり；及び

R^2 は独立して、置換又は非置換のアルキル、置換又は非置換のヘテロアルキル、置換又は非置換のシクロアルキル、置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、置換又は非置換のアリール、或いは置換又は非置換のヘテロアリールである

ことを特徴とする請求項1に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項3】

Zは独立して、 $-NR^9-$ であり；

L^1 は独立して、置換又は非置換のアルキレン、或いは置換又は非置換のアリーレンであり；及び

R^2 は独立して、置換又は非置換のアルキル、或いは置換又は非置換のヘテロシクロアルキルである

ことを特徴とする請求項1に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項4】

Zは独立して、 $-NH-$ であり；

L^1 は独立して、置換又は非置換の C_3-C_6 アルキレンであり；及び

R^2 は置換又は非置換のヘテロシクロアルキルである

ことを特徴とする請求項1に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項5】

Zは独立して、 $-NH-$ であり；

L^1 は独立して、置換又は非置換のアリーレンであり；及び

R^2 は独立して、置換基 R^{2A} を含む C_1-C_3 アルキルであり；

R^{2A} は独立して、 $-NR^{2B}R^{2C}$ 、置換又は非置換のシクロアルキル、置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、置換又は非置換のアリール、或いは置換又は非置換のヘテロアリールであり；及び

R^{2B} と R^{2C} の各々は独立して、水素、置換又は非置換のアルキル、置換又は非置換のヘテロアルキル、置換又は非置換のシクロアルキル、置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、置換又は非置換のアリール、或いは置換又は非置換のヘテロアリールであり、又は R^{2B} と R^{2C} は組み合わせることで置換又は非置換のヘテロシクロアルキルを形成する

ことを特徴とする請求項1に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項6】

R^1 は、置換又は非置換のアリール、或いは置換又は非置換のヘテロアリールである、ことを特徴とする請求項1乃至5の何れか1つに記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩。

10

【請求項7】

R^1 は、置換基 R^{1A} を含むアリール又はヘテロアリールであり；

R^{1A} は独立して、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^{1B}$ 、 $-\text{SR}^{1B}$ 、 $-\text{NR}^{1C}\text{R}^{1D}$ 、 $-\text{NR}^{1C}\text{C}(\text{O})\text{R}^{1B}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1C}\text{R}^{1D}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{1B}$ 、置換又は非置換のアルキル、或いは置換又は非置換のヘテロアルキルであり；及び

R^{1B} と R^{1C} の各々は独立して、水素、置換又は非置換のアルキル、置換又は非置換のヘテロアルキル、置換又は非置換のシクロアルキル、置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、置換又は非置換のアリール、或いは置換又は非置換のヘテロアリールであり；

R^{1D} は独立して、置換又は非置換のアルキル、置換又は非置換のヘテロアルキル、置換又は非置換のシクロアルキル、置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、置換又は非置換のアリール、或いは置換又は非置換のヘテロアリールであり；

20

又は、同じ窒素原子に結合される R^{1C} と R^{1D} は、随意に組み合わせることで置換又は非置換のヘテロシクロアルキルを形成する

ことを特徴とする請求項1乃至6の何れか1つに記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項8】

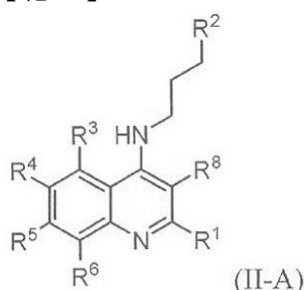
R^1 は、置換基 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1C}\text{R}^{1D}$ を含むフェニルである、ことを特徴とする請求項7に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項9】

以下の式を有しており、

30

【化2】



式中、 R^1 は、置換基 R^{1A} を含む、置換又は非置換のヘテロアリール又はフェニルであり、

40

R^2 は、置換又は非置換のシクロアルキル、或いは置換又は非置換のヘテロシクロアルキルであり、

R^{1A} は独立して、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^{1B}$ 、 $-\text{SR}^{1B}$ 、 $-\text{NR}^{1C}\text{R}^{1D}$ 、 $-\text{NR}^{1C}\text{C}(\text{O})\text{R}^{1B}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1C}\text{R}^{1D}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{1B}$ 、置換又は非置換のアルキル、或いは置換又は非置換のヘテロアルキルであり；

R^{1B} と R^{1C} の各々は独立して、水素、置換又は非置換のアルキル、置換又は非置換のヘテロアルキル、置換又は非置換のシクロアルキル、置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、置換又は非置換のアリール、或いは置換又は非置換のヘテロアリールであり；

R^{1D} は独立して、置換又は非置換のアルキル、置換又は非置換のヘテロアルキル、置

50

換又は非置換のシクロアルキル、置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、置換又は非置換のアリール、或いは置換又は非置換のヘテロアリールであり；

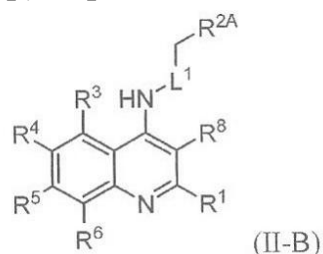
又は、同じ窒素原子に結合される R^{1C} と R^{1D} は、随意に組み合わせることで置換又は非置換のヘテロシクロアルキルを形成する

ことを特徴とする請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 10】

以下の式を有しており、

【化 3】



10

式中、 R^1 は、置換基 R^{1A} を含む、置換又は非置換のヘテロアリール又はフェニルであり、

L^1 は独立して、置換又は非置換のアリーレンであり；及び

R^{1A} は独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR^{1B}$ 、 $-SR^{1B}$ 、 $-NR^{1C}R^{1D}$ 、 $-NR^{1C}C(O)R^{1B}$ 、 $-C(O)NR^{1C}R^{1D}$ 、 $-CO_2R^{1B}$ 、置換又は非置換のアルキル、或いは置換又は非置換のヘテロアルキルであり；及び

20

R^{1B} と R^{1C} の各々は独立して、水素、置換又は非置換のアルキル、置換又は非置換のヘテロアルキル、置換又は非置換のシクロアルキル、置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、置換又は非置換のアリール、或いは置換又は非置換のヘテロアリールであり；

R^{1D} は独立して、置換又は非置換のアルキル、置換又は非置換のヘテロアルキル、置換又は非置換のシクロアルキル、置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、置換又は非置換のアリール、或いは置換又は非置換のヘテロアリールであり；

又は、同じ窒素原子に結合される R^{1C} と R^{1D} は、随意に組み合わせることで置換又は非置換のヘテロシクロアルキルを形成し；

R^{2A} は独立して、 $-NR^{2B}R^{2C}$ 、置換又は非置換のシクロアルキル、置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、置換又は非置換のアリール、或いは置換又は非置換のヘテロアリールであり；及び

30

R^{2B} と R^{2C} の各々は独立して、水素、置換又は非置換のアルキル、置換又は非置換のヘテロアルキル、置換又は非置換のシクロアルキル、置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、置換又は非置換のアリール、或いは置換又は非置換のヘテロアリールであり、又は R^{2B} と R^{2C} は組み合わせることで置換又は非置換のヘテロシクロアルキルを形成する

ことを特徴とする請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 11】

R^1 は、置換基 R^{1A} を含むフェニルであり；及び R^{1A} は $-C(O)NR^{1C}R^{1D}$ である、ことを特徴とする請求項 9 又は 10 に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩。

40

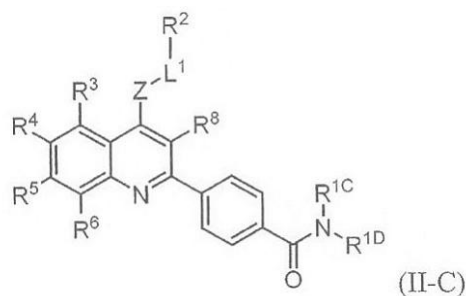
【請求項 12】

R^{1A} は、キノリン部分に結合される炭素に対してパラである、ことを特徴とする請求項 11 に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 13】

以下の式を有しており、

【化 4】



式中、 R^{1C} は独立して、水素、置換又は非置換のアルキル、置換又は非置換のヘテロアルキル、置換又は非置換のシクロアルキル、置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、置換又は非置換のアリール、或いは置換又は非置換のヘテロアリールであり；

R^{1D} は独立して、置換又は非置換のアルキル、置換又は非置換のヘテロアルキル、置換又は非置換のシクロアルキル、置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、置換又は非置換のアリール、或いは置換又は非置換のヘテロアリールであり；

又は、同じ窒素原子に結合される R^{1C} と R^{1D} は、随意に組み合わせることで置換又は非置換のヘテロシクロアルキルを形成する

ことを特徴とする請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 1 4】

Z は独立して、 $-NR^9-$ であり；及び

L^1 は独立して、置換又は非置換のアルキレン、或いは置換又は非置換のアリーレンである

ことを特徴とする請求項 1 3 に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩。

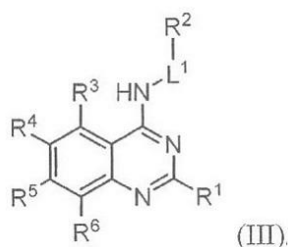
【請求項 1 5】

R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、及び R^8 の各々は水素である、ことを特徴とする請求項 1 乃至 1 4 の何れか 1 つに記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 1 6】

以下の式を持つ化合物、又はその薬学的に許容可能な塩であって、

【化 5】



式中、X は独立して N 又は CR^7 であり、

Y は独立して N 又は CR^8 であり、

Z は独立して、共有結合、 $-O-$ 、 $-NR^9-$ 、 $-NR^9C(O)-$ 、 $-C(O)NR^9-$ 、 $-O-C(O)-$ 、又は $-C(O)-(O)-$ であり、

L^1 は単結合であり、 R^2 は非置換アルキル、或いは置換又は非置換のヘテロシクロアルキルであり；又は L^1 は置換又は非置換の C_2-C_6 アルキレンであり、及び R^2 は置換又は非置換のヘテロシクロアルキルであり、ここで、前記ヘテロシクロアルキルは非置換モルホリンではなく、

R^1 は独立して、水素、 $-NR^{10}R^{11}$ 、 $-OR^{12}$ 、置換又は非置換のアルキル、置換又は非置換のヘテロアルキル、置換又は非置換のシクロアルキル、置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、置換又は非置換のアリール、或いは置換又は非置換のヘテロアリールであり；

R^3 は独立して、水素、ハロゲン、 $-CX^3_3$ 、 $-CHX^3_2$ 、 $-CH_2X^3$ 、 $-OCX^3_3$ 、 $-OCHX^3_2$ 、 $-OCH_2X^3$ 、 $-CN$ 、 $-SO_nR^{16}$ 、 $-SO_vNR$

10

20

30

40

50

R^1 , R^3 , R^4 , $-NHC(O)NR^1R^3R^4$, $-N(O)_mR^3R^4$, $-NR^1R^3R^4$, $-C(O)R^1R^5$, $-C(O)-OR^1R^5$, $-C(O)NR^1R^3R^4$, $-OR^1R^6$, $-NR^1R^3SO_2R^1R^6$, $-NR^1R^3C(O)R^1R^5$, $-NR^1R^3C(O)OR^1R^5$, $-NR^1R^3OR^1R^5$, 置換又は非置換のアルキル、置換又は非置換のヘテロアルキル、置換又は非置換のシクロアルキル、置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、置換又は非置換のアリール、或いは置換又は非置換のヘテロアリールであり；

R^4 は独立して、水素、ハロゲン、 $-CX^4_3$, $-CHX^4_2$, $-CH_2X^4$, $-OCX^4_3$, $-OCHX^4_2$, $-OCH_2X^4$, $-CN$, $-SO_nR^2R^4$, $-SO_vNR^1R^7R^1R^8$, $-NHC(O)NR^1R^7R^1R^8$, $-N(O)_mR^4$, $-NR^1R^7R^1R^8$, $-C(O)R^1R^9$, $-C(O)-OR^1R^9$, $-C(O)NR^1R^7R^1R^8$, $-OR^2R^0$, $-NR^1R^7SO_2R^2R^0$, $-NR^1R^7C(O)R^1R^9$, $-NR^1R^7C(O)OR^1R^9$, $-NR^1R^7OR^1R^9$, 置換又は非置換のアルキル、置換又は非置換のヘテロアルキル、置換又は非置換のシクロアルキル、置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、置換又は非置換のアリール、或いは置換又は非置換のヘテロアリールであり；

R^5 は独立して、水素、ハロゲン、 $-CX^5_3$, $-CHX^5_2$, $-CH_2X^5$, $-OCX^5_3$, $-OCHX^5_2$, $-OCH_2X^5$, $-CN$, $-SO_nR^2R^4$, $-SO_vNR^2R^1R^2R^2$, $-NHC(O)NR^2R^1R^2R^2$, $-N(O)_mR^5$, $-NR^2R^1R^2R^2$, $-C(O)R^2R^3$, $-C(O)-OR^2R^3$, $-C(O)NR^2R^1R^2R^2$, $-OR^2R^4$, $-NR^2R^1SO_2R^2R^4$, $-NR^2R^1C(O)R^2R^3$, $-NR^2R^1C(O)OR^2R^3$, $-NR^2R^1OR^2R^3$, 置換又は非置換のアルキル、置換又は非置換のヘテロアルキル、置換又は非置換のシクロアルキル、置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、置換又は非置換のアリール、或いは置換又は非置換のヘテロアリールであり；

R^6 は独立して、水素、ハロゲン、 $-CX^6_3$, $-CHX^6_2$, $-CH_2X^6$, $-OCX^6_3$, $-OCHX^6_2$, $-OCH_2X^6$, $-CN$, $-SO_nR^2R^8$, $-SO_vNR^2R^5R^2R^6$, $-NHC(O)NR^2R^5R^2R^6$, $-N(O)_mR^6$, $-NR^2R^5R^2R^6$, $-C(O)R^2R^7$, $-C(O)-OR^2R^7$, $-C(O)NR^2R^5R^2R^6$, $-OR^2R^8$, $-NR^2R^5SO_2R^2R^8$, $-NR^2R^5C(O)R^2R^7$, $-NR^2R^5C(O)OR^2R^7$, $-NR^2R^5OR^2R^7$, 置換又は非置換のアルキル、置換又は非置換のヘテロアルキル、置換又は非置換のシクロアルキル、置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、置換又は非置換のアリール、或いは置換又は非置換のヘテロアリールであり；

R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{27} , 及び R^{28} の各々は独立して、水素、 $-CX_3$, $-CN$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-CHX_2$, $-CH_2X$, 置換又は非置換のアルキル、置換又は非置換のヘテロアルキル、置換又は非置換のシクロアルキル、置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、置換又は非置換のアリール、或いは置換又は非置換のヘテロアリールであり；同じ窒素原子に結合される、 R^6 と R^7 , R^{10} と R^{11} , R^{14} と R^{15} , 及び R^{18} と R^{19} の置換基は、置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、或いは置換又は非置換のヘテロアリールを形成するために随意に結合され得、

X^3 , X^4 , X^5 , 及び X^6 の各々は独立して、 $-F$, $-Cl$, $-Br$, 又は $-I$ であり；

m_3 , m_4 , m_5 , 及び m_6 の各々は独立して 1 又は 2 であり；

n_3 , n_4 , n_5 , 及び n_6 の各々は独立して、0 から 3 までの整数であり；及び

v_3 , v_4 , v_5 , 及び v_6 の各々は独立して 1 又は 2 である

ことを特徴とする化合物、又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 17】

表 A に記載されるような化合物、又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 18】

請求項 1 乃至 17 の何れか 1 つに記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩と、薬学的に許容可能な賦形剤とを含む、医薬組成物。

10

20

30

40

50

【請求項 19】

低分子量タンパク質チロシンホスファターゼ（LMP TP）活性を阻害する方法であって、該方法は、LMP TPを、請求項 1 乃至 17 の何れか 1 つに記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩の有効な量と接触させる工程を含む、方法。

【請求項 20】

前記化合物は、LMP TPのアロステリック阻害剤である、ことを特徴とする請求項 19 に記載の方法。

【請求項 21】

疾患又は疾病を処置する方法であって、該方法は、請求項 1 乃至 17 の何れか 1 つに記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩の有効な量を被験体に投与する工程を含み、ここで、前記疾患又は疾病は、糖尿病、心疾患、冠動脈疾患、高脂血症、リポジストロフィー、インスリン抵抗性、リウマチ性疾患、アテローム性動脈硬化症、心筋梗塞、卒中、高血圧（高血圧症）、肥満症、空腹時血漿グルコースの上昇、高血清トリグリセリド、血中コレステロールの上昇、心臓肥大、心不全、又はメタボリック症候群である、ことを特徴とする方法。

10

【請求項 22】

前記疾患又は疾病は心不全である、ことを特徴とする請求項 21 に記載の方法。

【請求項 23】

前記心不全は、肥大症により誘発される心不全である、ことを特徴とする請求項 22 に記載の方法。

20

【請求項 24】

前記疾患又は疾病は糖尿病又は高脂血症である、ことを特徴とする請求項 21 に記載の方法。

【請求項 25】

前記疾患又は疾病はメタボリック症候群である、ことを特徴とする請求項 21 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

<関連出願への相互参照>

30

本出願は、2014 年 10 月 14 日に提出された米国特許出願第 62/063,937 号の利益を主張するものであり、これは全体において参照により本明細書に組み込まれる。

【0002】

<連邦政府によって委託された研究及び開発の下で作られた発明に対する権利に関する声明>

本発明は、NIH により与えられたNIHR03DA033986-01の下での政府支援により行われた。政府は本発明に一定の権利を有している。

【背景技術】

【0003】

40

肥満症は頻繁に、罹患者の罹患率と死亡率を著しく増大させるメタボリック症候群と呼ばれる、一連の代謝異常と心血管異常により複雑となる。インスリン抵抗性はメタボリック症候群の重要な構成要素である。インスリンシグナル伝達を調節するタンパク質チロシンホスファターゼ（PTP）は、原則として、ACP1 遺伝子によりコード化される、低分子量タンパク質チロシンホスファターゼ（LMP TP）を含むインスリン抵抗性症候群のための優れた治療標的である。LMP TPは、肝臓、筋肉、脂肪細胞、心臓、及び他の組織において高度に発現される。LMP TPがインスリンシグナル伝達の負の制御因子であり、肥満症と心不全において有望な薬物標的であるという強い証拠が、インビトロとインビボにおいて存在する。ヒトにおける遺伝的関連研究は、インスリン抵抗性及び肥満症の代謝性合併症におけるLMP TPのための負の役割を支援する。特定のアンチセンス・

50

オリゴヌクレオチド (A S O) による L M P T P 発現のインビボでの部分的なノックダウンは、血糖及び脂質の特性の改善につながり、食事により誘発された肥満の C 5 7 B L / 6 マウスにおけるインスリン抵抗性を低減させた。興味深いことに、抗 L M P T P A S O は、痩せたマウスにおいて任意の代謝性の表現型を誘発しなかった。加えて、マウスにおける L M P T P の全体的な欠失が、心臓肥大、繊維症、及び心不全からマウスを保護した。

【0004】

米国において毎年、700億ドルより多くが、肥満症関連の疾病の処置に費やされ、毎年約300,000人の脂肪が肥満症の合併症に起因し得ると推測された。肥満の患者は頻繁に、耐糖能障害、高脂血症（特に低HDLを持つ高いトリグリセリド）、及び高血圧症を含む、「メタボリック症候群」として知られる、多発性の代謝異常及び心血管異常を示す。

【発明の概要】

【0005】

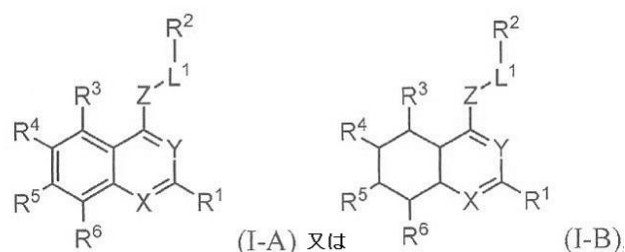
本明細書には、とりわけ、低分子量タンパク質チロシンホスファターゼ (L M P T P) の活性のレベルを調節することができる化合物と、その使用方法が提供される。

【0006】

一態様において、式 (I-A) 又は (I-B) を持つ化合物、又はその薬学的に許容可能な塩が提供され、

【0007】

【化1】



Xは独立してN又はC R⁷であり、

Yは独立してN又はC R⁸であり、

Zは独立して、共有結合、-O-、-NR⁹-, -NR⁹C(O)-、-C(O)NR⁹-, -O-C(O)-、又は-C(O)-O-であり、

L¹は独立して、単結合、置換又は非置換のアルキレン、置換又は非置換のヘテロアルキレン、置換又は非置換のシクロアルキレン、置換又は非置換のヘテロシクロアルキレン、置換又は非置換のアリーレン、或いは置換又は非置換のヘテロアリーレンであり、

R¹は独立して、水素、-NR¹⁰R¹¹、-OR¹²、置換又は非置換のアルキル、置換又は非置換のヘテロアルキル、置換又は非置換のシクロアルキル、置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、置換又は非置換のアリール、或いは置換又は非置換のヘテロアリールであり、

R²は独立して、水素、置換又は非置換のアルキル、置換又は非置換のヘテロアルキル、置換又は非置換のシクロアルキル、置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、置換又は非置換のアリール、或いは置換又は非置換のヘテロアリールであり、

R³は独立して、水素、ハロゲン、-CX³₃、-CHX³₂、-CH₂X³、-OCX³₃、-OCHX³₂、-OCH₂X³、-CN、-SO_n³R¹⁶、-SO_v³NR¹³R¹⁴、-NHC(O)NR¹³R¹⁴、-N(O)_m³、-NR¹³R¹⁴、-C(O)R¹⁵、-C(O)-OR¹⁵、-C(O)NR¹³R¹⁴、-OR¹⁶、-NR¹³SO₂R¹⁶、-NR¹³C(O)R¹⁵、-NR¹³C(O)OR¹⁵、-NR¹³OR¹⁵、置換又は非置換のアルキル、置換又は非置換のヘテロアルキル、置換又は非置換のシクロアルキル、置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、置換又は非置換のアリ

ール、或いは置換又は非置換のヘテロアリールであり、

R^4 は独立して、水素、ハロゲン、 $-CX^4_3$ 、 $-CHX^4_2$ 、 $-CH_2X^4$ 、 $-OCX^4_3$ 、 $-OCHX^4_2$ 、 $-OCH_2X^4$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n4}R^{20}$ 、 $-SO_{v4}NR^{17}R^{18}$ 、 $-NHC(O)NR^{17}R^{18}$ 、 $-N(O)_m4$ 、 $-NR^{17}R^{18}$ 、 $-C(O)R^{19}$ 、 $-C(O)-OR^{19}$ 、 $-C(O)NR^{17}R^{18}$ 、 $-OR^{20}$ 、 $-NR^{17}SO_2R^{20}$ 、 $-NR^{17}C(O)R^{19}$ 、 $-NR^{17}C(O)OR^{19}$ 、 $-NR^{17}OR^{19}$ 、置換又は非置換のアルキル、置換又は非置換のヘテロアルキル、置換又は非置換のシクロアルキル、置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、置換又は非置換のアリール、或いは置換又は非置換のヘテロアリールであり、

R^5 は独立して、水素、ハロゲン、 $-CX^5_3$ 、 $-CHX^5_2$ 、 $-CH_2X^5$ 、 $-OCX^5_3$ 、 $-OCHX^5_2$ 、 $-OCH_2X^5$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n5}R^{24}$ 、 $-SO_{v5}NR^{21}R^{22}$ 、 $-NHC(O)NR^{21}R^{22}$ 、 $-N(O)_m5$ 、 $-NR^{21}R^{22}$ 、 $-C(O)R^{23}$ 、 $-C(O)-OR^{23}$ 、 $-C(O)NR^{21}R^{22}$ 、 $-OR^{24}$ 、 $-NR^{21}SO_2R^{24}$ 、 $-NR^{21}C(O)R^{23}$ 、 $-NR^{21}C(O)OR^{23}$ 、 $-NR^{21}OR^{23}$ 、置換又は非置換のアルキル、置換又は非置換のヘテロアルキル、置換又は非置換のシクロアルキル、置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、置換又は非置換のアリール、或いは置換又は非置換のヘテロアリールであり、

R^6 は独立して、水素、ハロゲン、 $-CX^6_3$ 、 $-CHX^6_2$ 、 $-CH_2X^6$ 、 $-OCX^6_3$ 、 $-OCHX^6_2$ 、 $-OCH_2X^6$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n6}R^{28}$ 、 $-SO_{v6}NR^{25}R^{26}$ 、 $-NHC(O)NR^{25}R^{26}$ 、 $-N(O)_m6$ 、 $-NR^{25}R^{26}$ 、 $-C(O)R^{27}$ 、 $-C(O)-OR^{27}$ 、 $-C(O)NR^{25}R^{26}$ 、 $-OR^{28}$ 、 $-NR^{25}SO_2R^{28}$ 、 $-NR^{25}C(O)R^{27}$ 、 $-NR^{25}C(O)OR^{27}$ 、 $-NR^{25}OR^{27}$ 、置換又は非置換のアルキル、置換又は非置換のヘテロアルキル、置換又は非置換のシクロアルキル、置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、置換又は非置換のアリール、或いは置換又は非置換のヘテロアリールであり、

R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} 、 R^{27} 、及び R^{28} の各々は独立して、水素、 $-CX_3$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CHX_2$ 、 $-CH_2X$ 、置換又は非置換のアルキル、置換又は非置換のヘテロアルキル、置換又は非置換のシクロアルキル、置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、置換又は非置換のアリール、或いは置換又は非置換のヘテロアリールであり；同じ窒素原子に結合される、 R^6 と R^7 、 R^{10} と R^{11} 、 R^{14} と R^{15} 、及び R^{18} と R^{19} の置換基は、置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、或いは置換又は非置換のヘテロアリールを形成するために随意に結合され得、

X^3 、 X^4 、 X^5 、及び X^6 の各々は独立して、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、又は $-I$ であり、

$m3$ 、 $m4$ 、 $m5$ 、及び $m6$ の各々は独立して 1 又は 2 であり、

$n3$ 、 $n4$ 、 $n5$ 、及び $n6$ の各々は独立して、0 から 3 までの整数であり、

$v3$ 、 $v4$ 、 $v5$ 、及び $v6$ の各々は独立して 1 又は 2 である。

【0008】

一態様において、本明細書に記載される化合物又はその薬学的に許容可能な塩と、薬学的に許容可能な賦形剤とを含む、医薬組成物が提供される。

【0009】

一態様において、低分子量タンパク質チロシンホスファターゼ (LMPTP) 活性を阻害する方法が提供され、該方法は、低分子量タンパク質チロシンホスファターゼ (LMPTP) を本明細書に記載される化合物と接触させる工程を含む。

【0010】

一態様において、低分子量タンパク質チロシンホスファターゼ (LMPTP) に関連した疾患又は疾病を処置する方法が提供され、該方法は、本明細書に記載される化合物の有効な量を、必要とする被験体に投与する工程を含む。実施形態において、前記疾患又は疾

10

20

30

40

50

病は、糖尿病、心疾患、冠動脈疾患、高脂血症、リポジストロフィー、インスリン抵抗性、リウマチ性疾患、アテローム性動脈硬化症、心筋梗塞、卒中、高血圧（高血圧症）、肥満症、空腹時血漿グルコースの上昇、血清トリグリセリドの上昇、血中コレステロールの上昇、心臓肥大、心不全（例えば、肥大症により誘発された心不全）、又はメタボリック症候群である。

【図面の簡単な説明】

【0011】

【図1】Aは、LMPTPノックアウトマウスを生成するために使用されるマウスAcp1遺伝子における遺伝子トラップの局在化を示す。エキソン3とエキソン4は代替的に、Lmp tp-A及び-Bのアイソフォームを生成するためにスプライスされる。Bは、遺伝子トラップに対し5'に位置付けられたフォワードプライマー、遺伝子トラップ内のフォワードプライマー、及び遺伝子トラップに対し3'に位置付けられたリバースプライマーを用いた、PCRベースのマウス遺伝子型判定を示す。Cは、KOマウス及びヘテロ接合且つ野生型（WT）の同腹仔の肝臓から抽出されたRNA上に、Lmp tpプライマーを持つRT-PCRを示す。Dは、KOマウス及びヘテロ接合且つWTの同腹仔の肝臓溶解物の、抗Lmp tpウェスタンブロットと、対照の抗チューブリンブロットを示す。

【図2】A-Dは、LMPTP KOが、肥満のマウスの糖尿病を減少させることを示す。AはHFDの間にわたる重量曲線を示す。Bは、腹腔内の耐糖試験（IPGTT）がHFDの開始前に、2か月齢でマウスに対し行われたことを示す。マウスを一晩絶食させ、体重1kgにつき1gのグルコースを注入し、示された時間に血中グルコース濃度を測定した。Cは、IPGTTがHFDの3か月後にマウスに対し行われたことを示す。Dは、空腹時血清インスリン濃度がELISAにより評価されたことを示す。

【図3】アンチセンスオリゴヌクレオチド（ASO）によるLmp tpのノックダウンが、3T3-L1細胞の脂肪生成を害することを示す。

【図4】LMPTP-AのアイソフォームがIRを脱リン酸化することを示す。

【図5】ML400（化合物D1）が、非競合的な作用機構を持つLMPTPを阻害することを示す。

【図6】図6は、LMPTP阻害剤（表2のエントリー41）が、HepG2細胞におけるインスリン受容体のリン酸化を増大させることを示す。

【図7】化合物D1が、3T3-L1細胞の脂肪生成を阻害することを示す。

【図8】化合物D1による処置が、肥満のマウスのグルコース耐性を改善することを示す。

【図9】化合物D1による処置が、腎機能に影響しないことを示す。

【図10】化合物D1による処置が、肝機能に影響しないことを示す。

【図11】LMPTP阻害剤（化合物G53）が等温熱量によりLMPTPに結合することを示す。

【図12】室温での1X PBS及び1:1のPBS:ACNにおける化合物D1の安定性を示す。

【図13】iv（5mg/kg）、ip（10mg/kg）、又はpo（30mg/kg）投薬後の化合物D1のマウス薬物動態を示す。

【図14】基質としてOMFPとpNPPを用いるLMPTP酵素阻害アッセイ、同様に、LYP-1とVHR-1のホスファターゼ選択性アッセイにおける、化合物D1の用量応答曲線を示す。

【図15】キナゾリノン系列のためのSAR戦略を記載する。

【図16】キノリン系列のためのSAR戦略を記載する。

【発明を実施するための形態】

【0012】

< I. 定義 >

本明細書で使用される略語は、化学分野及び生物学分野の中でそれ自体の従来の意味を有している。本明細書に記載される化学構造と式は、化学分野で既知の化学結合価の標準

10

20

30

40

50

規則に従って構築される。

【0013】

置換基がそれ自体の従来の化学式によって特定され、左から右に書かれる場合に、これらは、右から左に構造を書くことに起因する化学的に同一の置換基を等しく包含し、例えば、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ は $-\text{OCH}_2-$ に等しい。

【0014】

用語「アルキル」は、それ自体で、又は別の置換基の一部として、特に明記されない限り、直線（即ち未分枝鎖）又は分枝した炭素鎖（又は炭素）、或いはそれらの組み合わせを意味しており、これは、完全に飽和、一不飽和、及び多価不飽和であり得、且つ、指定された炭素原子の数を有する一価、二価、及び多価のラジカルを含み得る（即ち、 $\text{C}_1 - \text{C}_{10}$ は1から10の炭素を意味する）。アルキルは未環化鎖である。飽和炭化水素ラジカルの例は、限定されないが、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*t*-ブチル、*i*so-ブチル、*sec*-ブチル、（シクロヘキシル）メチル、例えば *n*-ペンチル、*n*-ヘキシル、*n*-ヘプチル、*n*-オクチルなどの同族体及び異性体などの基を含む。不飽和アルキル基は、1以上の二重結合又は三重結合を有するものである。不飽和アルキル基の例は、限定されないが、ビニル、2-プロペニル、クロチル、2-イソペンテニル、2-（ブタジエニル）、2, 4-ペンタジエニル、3-（1, 4-ペンタジエニル）、エチニル、1-及び3-プロピニル、3-ブチニル、及びより高度の同族体並びに異性体を含む。アルコキシは、酸素リンカー（ $-\text{O}-$ ）を介して分子の残部に結合されるアルキルである。

【0015】

用語「アルキレン」は、それ自体で、又は別の置換基の部分として、他に明記されない限り、限定されないが $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ により例示されるような、アルキルから由来する二価のラジカルを意味する。典型的に、アルキル（又はアルキレン）基は、1から24の炭素原子を有しており、そのような基は、本明細書において好ましい、10以下の炭素原子を有している。「低級アルキル」又は「低級アルキレン」は、通常は8以下の炭素原子を有する、短い鎖のアルキル又はアルキレン基である。用語「アルケニレン」は、それ自体で、又は別の置換基の部分として、他に明記されない限り、アルケン由来の二価のラジカルを意味する。

【0016】

用語「ヘテロアルキル」は、それ自体で、又は別の置換基と組み合わせて、他に明記されない限り、安定した直鎖又は分枝鎖、或いはそれらの組み合わせを意味しており、これは、少なくとも1つの炭素原子と、O、N、P、Si、及びSから成る群から選択された少なくとも1つのヘテロ原子とを含み、ここで、窒素原子と硫黄原子は随意に酸化され、窒素ヘテロ原子は随意に四級化され得る。ヘテロ原子O、N、P、S、B、As、及びSiは、ヘテロアルキル基の任意の内部の位置、又は、アルキル基が分子の残部に結合される位置に配されてもよい。ヘテロアルキルは未環化鎖である。例は、限定されないが、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、及び $-\text{CN}$ を含む。2又は3までのヘテロ原子は、例えば $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$ 及び $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ のように連続してもよい。

【0017】

同様に、用語「ヘテロアルキレン」は、それ自体で、又は別の置換基の部分として、他に明記されない限り、限定されないが $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、及び $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-$ により例示されるような、ヘテロアルキルから由来する二価のラジカルを意味する。ヘテロアルキレン基について、ヘテロ原子はまた、鎖の末端（例えば、アルキレンオキシ、アルキレンジオキシ、アルキレンアミノ、ア

10

20

30

40

50

ルキルエンジアミノなど)の何れか又は両方を占めることができる。また更に、アルキレン及びヘテロアルキレンの連結基について、連結基の配向は、連結基の式が書かれる方向によって示唆されるものではない。例えば、式 $-C(O)_2R'$ は、 $-C(O)_2R'$ と $-R'C(O)_2-$ の両方を表わす。上述のように、本明細書で使用されるようなヘテロアルキル基は、 $-C(O)R'$ 、 $-C(O)NR'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-OR'$ 、 $-SR'$ 、及び/又は $-SO_2R'$ などのヘテロ原子を介して分子の残部に結合される基を含む、 $-NR'R''$ などの特定のヘテロアルキル基の列挙後に、「ヘテロアルキル」が列挙される場合、用語「ヘテロアルキル」と「 $-NR'R''$ 」は冗長でなく、又は相互に排他的でないことが理解される。むしろ、特定のヘテロアルキル基が、明確性を加えるために列挙される。故に、用語「ヘテロアルキル」は、 $-NR'R''$ などの特定のヘテロアルキル基を除くと、本明細書において解釈されるべきでない。

10

【0018】

用語「シクロアルキル」及び「ヘテロシクロアルキル」は、それら自体により、又は他の用語と組み合わせて、他に明記されない限り、それぞれ「アルキル」及び「ヘテロアルキル」の環式バージョンを意味する。シクロアルキルとヘテロシクロアルキルは芳香族ではない。加えて、ヘテロシクロアルキルについて、ヘテロ原子は、複素環が分子の残部に結合される位置を占めることができる。シクロアルキルの例は、限定されないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、1-シクロヘキセニル、3-シクロヘキセニル、シクロヘプチルなどを含む。ヘテロシクロアルキルの例は、限定されないが、1-(1, 2, 5, 6-テトラヒドロピリジル)、1-ピペリジニル、2-ピペリジニル、3-ピペリジニル、4-モルホリニル、3-モルホリニル、テトラヒドロフラン-2-イル、テトラヒドロフラン-3-イル、テトラヒドロチエン-2-イル、テトラヒドロチエン-3-イル、1-ピペラジニル、2-ピペラジニルなどを含む。「シクロアルキレン」と「ヘテロシクロアルキレン」は、単独で、又は別の置換基の部分として、それぞれシクロアルキルとヘテロシクロアルキルに由来する二価のラジカルを意味する。

20

【0019】

用語「ハロ」又は「ハロゲン」は、それら自体により、又は別の置換基の部分として、他に明記されない限り、フッ素、塩素、臭素、又はヨウ素の原子を意味する。加えて、「ハロアルキル」などの用語は、モノハロアルキル及びポリハロアルキルを含むと意図されている。例えば、用語「ハロ(C_1-C_4)アルキル」は、限定されないが、フルオロメチル、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、4-クロロブチル、3-ブロモプロピルなどを含む。

30

【0020】

用語「アシル」は、他に明記されない限り、 $-C(O)R$ であり、ここでRは、置換又は非置換のアルキル、置換又は非置換のシクロアルキル、置換又は非置換のヘテロアルキル、置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、置換又は非置換のアリール、或いは置換又は非置換のヘテロアリールである。

【0021】

用語「アリール」は、他に明記されない限り、多価不飽和、芳香族、炭化水素の置換基を意味し、これは、共に融合される(即ち融合環アリール)又は共有結合される、1つの環又は複数の環(好ましくは1から3の環)であり得る。融合環アリールは、共に融合された複数の環を指し、ここで、融合環の少なくとも1つはアリール基である。用語「ヘテロアリール」は、N、O、又はSなどの少なくとも1つのヘテロ原子を含有するアリール基(又は環)を指し、ここで、窒素原子と硫黄原子は随意に酸化され、窒素原子は随意に四級化される。故に、用語「ヘテロアリール」は、融合環ヘテロアリール基(即ち、共に融合された複数の環であり、ここで、融合環の少なくとも1つは芳香族複素環である)を含む。5, 6-融合環ヘテロアリーレンは、共に融合された2つの環を指し、ここで、一方の環は5員を有し、他方の環は6員を有しており、少なくとも1つの環はヘテロアリール環である。同様に、6, 6-融合環ヘテロアリーレンは、共に融合された2つの環を指し、ここで、一方の環は6員を有し、他方の環は6員を有しており、少なくとも1つの環

40

50

はヘテロアリール環である。そして、6, 5-融合環ヘテロアリーレンは、共に融合された2つの環を指し、ここで、一方の環は6員を有し、他方の環は5員を有しており、少なくとも1つの環はヘテロアリール環である。ヘテロアリール基は、炭素又はヘテロ原子を介して分子の残部に結合され得る。アリール基とヘテロアリール基の限定されない例は、フェニル、ナフチル、ピロリル、ピラゾリル、ピリダジニル、トリアジニル、ピリミジニル、イミダゾリル、ピラジニル、プリニル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、フリル、チエニル、ピリジル、ピリミジニル、ベンゾチアゾリル、ベンズオキサゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラン、イソベンゾフラニル、インドリル、イソインドリル、ベンゾチオフエニル、イソキノリル、キノキサリニル、キノリル、1-ナフチル、2-ナフチル、4-ビフェニル、1-ピロリル、2-ピロリル、3-ピロリル、3-ピラゾリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル、ピラジニル、2-オキサゾリル、4-オキサゾリル、2-フェニル-4-オキサゾリル、5-オキサゾリル、3-イソキサゾリル、4-イソキサゾリル、5-イソキサゾリル、2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル、2-フリル、3-フリル、2-チエニル、3-チエニル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、5-ベンゾチアゾリル、プリニル、2-ベンズイミダゾリル、5-インドリル、1-イソキノリル、5-イソキノリル、2-キノキサリニル、5-キノキサリニル、3-キノリル、及び6-キノリルを含む。上述のアリールとヘテロアリールの環系の各々のための置換基は、下記の許容可能な置換基の群から選択される。「アリーレン」と「ヘテロアリーレン」は、単独で、又は別の置換基の部分として、それぞれアリールとヘテロアリールに由来する二価のラジカルを意味する。ヘテロアリール基の置換基は、環ヘテロ原子窒素に結合された-O-であり得る。

10

20

【0022】

スピロ環は、隣接する環が1つの原子を介して結合される2以上の環である。スピロ環内の個々の環は、同一であり、又は異なるものでもよい。スピロ環中の個々の環は置換されるか、又は置換されない場合があり、且つ、1セットのスピロ環内の他の個々の環とは異なる置換基を有し得る。スピロ環内の個々の環のための可能な置換基は、スピロ環の部分ではない場合に、同じ環のための可能な置換基である（例えば、シクロアルキル環又はヘテロシクロアルキルの環のための置換基）。スピロ環は、置換又は非置換のシクロアルキル、置換又は非置換のシクロアルキレン、置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、或いは置換又は非置換のヘテロシクロアルキレンであり、スピロ環内の個々の環は、1つのタイプの全ての環を含む（例えば、全ての環が置換ヘテロシクロアルキレンであり、各環が同じ又は異なる置換ヘテロシクロアルキレンであり得る）、直前のリスト内の何れかであり得る。スピロ環系に言及する場合、複素環式スピロ環は、少なくとも1つの環が複素環であり、各環が異なる環である、スピロ環を意味する。スピロ環系に言及する場合、置換スピロ環は、少なくとも1つの環が置換され、各環が随意に異なり得るものを意味する。

30

【0023】

記号

【0024】

【化2】



は、分子又は化学式の残部への化学部分の結合の場所を示す。

【0025】

用語「オキソ」は、本明細書で使用されるように、炭素原子に二重結合される酸素を意味する。

【0026】

アリーレン部分としての用語「アルキルアリーレン」は、アルキレン部分（本明細書で

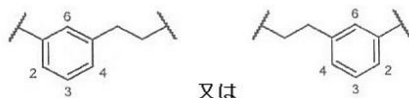
40

50

はアルキレンリンカーとも称される)に共有結合される。実施形態において、アルキルアリーレン基は下の式を有する:

【0027】

【化3】



【0028】

アルキルアリーレン部分は、ハロゲン、オキソ、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_2CH_3$ 、 $-SO_3H$ 、 $-OSO_3H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、置換又は非置換の C_1-C_5 アルキル、或いは置換又は非置換の2から5員のヘテロアルキルで、アルキレン部分又はアリーレンリンカー上で(例えば、炭素2、3、4、又は6にて)(例えば置換基により)置換され得る。実施形態において、アルキルアリーレンは置換されない。

【0029】

上述の用語(例えば「アルキル」、「ヘテロアルキル」、「アリール」、及び「ヘテロアリール」)の各々は、示されたラジカルの置換及び非置換形態の両方を含む。各タイプのラジカルに好ましい置換基は以下に提供される。

【0030】

アルキル及びヘテロアルキルのラジカル(アルキレン、アルケニル、ヘテロアルキレン、ヘテロアルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルケニル、及びヘテロシクロアルケニルと頻繁に称される群を含む)のための置換基は、限定されないが、ゼロから $(2m' + 1)$ までに及ぶ数で、 $-OR'$ 、 $=O$ 、 $=NR'$ 、 $=N-OR'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-SR'$ 、 $-ハロゲン$ 、 $-SiR'R''R'''$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-CONR'R''$ 、 $-OC(O)NR'R''$ 、 $-NR'R''C(O)R'$ 、 $-NR'-C(O)NR'R''$ 、 $-NR'R''C(O)_2R'$ 、 $-NR-C(NR'R''R''')=NR'R''$ 、 $-NR-C(NR'R'')=NR'R''$ 、 $-S(O)R'$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)_2NR'R''$ 、 $-NRSO_2R'$ 、 $-NR'NR'R''$ 、 $-ONR'R''$ 、 $-NR'C(O)NR'R''NR'R''R'''$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR'SO_2R'$ 、 $-NR'C(O)R''$ 、 $-NR'C(O)-OR''$ 、 $-NR'OR''$ から選択される様々な基の1以上であり得、ここで、 m' はそのようなラジカルにおける炭素原子の総数である。 R 、 R' 、 R'' 、 R''' 、及び R'''' は各々独立して、水素、置換又は非置換のヘテロアルキル、置換又は非置換のシクロアルキル、置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、置換又は非置換のアリール(例えば、1-3のハロゲンで置換されるアリール)、置換又は非置換のヘテロアリール、置換又は非置換のアルキル、アルコキシ、又はチオアルコキシ群、或いはアリールアルキル基を指すことが好ましい。本明細書に記載される化合物が1より多くのR基を含む場合、例えば、R基の各々は独立して、1より多くのこれらの基が存在する場合に、各々 R' 、 R'' 、 R''' 、及び R'''' の基として選択される。 R' と R'' が同じ窒素原子に結合されると、それらは窒素原子に組み合わせられることで、4員、5員、6員、又は7員の環を形成することができる。例えば、 $-NR'R''$ は、限定されないが、1-ピロリジニルと4-モルホリニルを含む。上述の置換基に関する議論から、当業者は、用語「アルキル」が、ハロアルキル(例えば $-CF_3$ 及び $-CH_2CF_3$)及びアシル(例えば $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)CF_3$ 、 $-C(O)CH_2OCH_3$ など)などの水素基以外の基に結合される炭素原子を含む基を含むよう意図されることを、理解する。

【0031】

アルキルラジカルについて記載される置換基と同様に、アリールとヘテロアリールの基

のための置換基は変更され、例えば、芳香環系上でゼロから開いた原子価の総数にまで及ぶ数で、 $-OR'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-SR'$ 、 $-ハロゲン$ 、 $-SiR'R''R'''$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-CONR'R''$ 、 $-OC(O)NR'R''$ 、 $-NR'R''C(O)R'$ 、 $-NR'-C(O)NR'R''R'''$ 、 $-NR'R''C(O)_2R'$ 、 $-NR-C(NR'R''R''')=NR'R''R'''$ 、 $-NR-C(NR'R'')=NR'R''$ 、 $-S(O)R'$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)_2NR'R''$ 、 $-NRSO_2R'$ 、 $-NR'NR'R''R'''$ 、 $-ONR'R''$ 、 $-NR'C(O)NR'R''NR'R''R'''$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-R'$ 、 $-N_3$ 、 $-CH(Ph)_2$ 、フルオロ(C_1-C_4)アルコキシ、及びフルオロ(C_1-C_4)アルキル、 $-NR'SO_2R'$ 、 $-NR'C(O)R'$ 、 $-NR'C(O)-OR'$ 、 $-NR'OR'$ から選択され；及び、 R' 、 R'' 、 R''' 、及び $R'R''R'''$ は独立して、水素、置換又は非置換のアルキル、置換又は非置換のヘテロアルキル、置換又は非置換のシクロアルキル、置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、置換又は非置換のアリール、及び置換又は非置換のヘテロアリールから選択されることが好ましい。本明細書に記載される化合物が1より多くのR基を含む場合、例えば、R基の各々は独立して、1より多くのこれらの基が存在する場合に、各 R' 、 R'' 、 R''' 、及び $R'R''R'''$ の基として選択される。

【0032】

環（例えば、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、アリーレン、又はヘテロアリーレン）のための置換基は、環の特定の原子の上ではなく環の上の置換基として表され得る（共通して浮遊置換基と称される（floating substituent））。そのような場合、置換基は（化学結合価の規則に従い）環原子の何れかに結合され、融合環又はスピロ環の場合、融合環又はスピロ環の一員に関連するとして表わされる置換基（1つの環上の浮遊置換基）は、融合環又はスピロ環の何れかの上の置換基（複数の環の上の浮遊置換基）であり得る。置換基が特定の原子（浮遊置換基）ではなく環に結合され、且つ置換基のための添字が1より大きな整数である場合、複数の置換基は、同じ原子、同じ環、異なる原子、異なる融合環、異なるスピロ環の上にあり、各置換基は随意に異なるものでもよい。分子の残部への環の結合の場所が、1つの原子（浮遊置換基）に限定されない場合、結合の場所は、環の任意の原子であり、融合環又はスピロ環の場合は、融合環又はスピロ環の何れかの任意の原子であり得るが、化学結合価の規則に従うものとする。環、融合環、又はスピロ環が1以上の環ヘテロ原子を含む場合、環、融合環、又はスピロ環は、1以上の浮遊置換基（限定されないが、分子の残部への結合の場所を含む）と共に示され、浮遊置換基はヘテロ原子に結合され得る。環ヘテロ原子が、浮遊置換基を伴う構造又は式において1以上の水素（例えば、環原子に対する2つの結合、及び水素に対して3つの結合を持つ環窒素）に結合されると示される場合、ヘテロ原子が浮遊置換基に結合されると、置換基は水素を置き換えると理解されるが、化学結合価の規則に従うものとする。

【0033】

2以上の置換基は、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、又はヘテロシクロアルキルの基を形成するために随意に結合され得る。そのような、いわゆる環形成置換基は典型的に、必ずではないが、環状塩基構造に結合されると見出される。1つの実施形態において、環形成置換基は、塩基構造の隣接する員に結合される。例えば、環状塩基構造の隣接する員に結合される2つの環形成置換基が、融合環構造を作る。別の実施形態において、環形成置換基は、塩基構造の1つの員に結合される。例えば、環状塩基構造の1つの員に結合される2つの環形成置換基が、スピロ環構造を作る。また別の実施形態において、環形成置換基は、塩基構造の隣接していない員に結合される。

【0034】

アリール環又はヘテロアリール環の隣接する原子上の置換基のうち2つは随意に、式 $T-C(O)-(CRR')_q-U$ の環を形成し、ここで、TとUは独立して、 $-NR$ 、 $-O-$ 、 $-CRR'-$ 、又は単結合であり、qは0から3の整数である。代替的に、

アリール環又はヘテロアリール環の隣接する原子上の置換基のうち2つは随意に、式 $-A-(CH_2)_r-B-$ の置換基と置き換えられ得、ここで、AとBは独立して、 $-CRR'-$ 、 $-O-$ 、 $-NR'-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2NR'-$ 、又は単結合であり、rは1から4の整数である。そのように形成された新たな環の単結合のうち1つは随意に、二重結合と置き換えられ得る。代替的に、アリール環又はヘテロアリール環の隣接する原子上の置換基のうち2つは随意に、式 $-(CRR')_s-X'-$ $-(C''R''R''R''')_d-$ の置換基と置き換えられ得、ここで、sとdは独立して0から3の整数であり、X'は $-O-$ 、 $-NR'-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、又は $-S(O)_2NR'-$ である。置換基R、R'、R''、及びR'''は独立して、水素、置換又は非置換のアルキル、置換又は非置換のヘテロアルキル、置換又は非置換のシクロアルキル、置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、置換又は非置換のアリール、及び置換又は非置換のヘテロアリールから選択されることが好ましい。

10

【0035】

本明細書で使用されるように、用語「ヘテロ原子」又は「環ヘテロ原子」は、酸素(O)、窒素(N)、硫黄(S)、リン(P)、及びケイ素(Si)を含むように意図される。

【0036】

「置換基」は、本明細書で使用されるように、以下の部分から選択された群を意味する：

(A) オキソ、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NH SO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、非置換アルキル、非置換ヘテロアルキル、非置換シクロアルキル、非置換ヘテロシクロアルキル、非置換アリール、非置換ヘテロアリール、及び

20

(B) 以下(i)及び(ii)から選択された少なくとも1つの置換基で置換される、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール：

(i) オキソ、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NH SO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、非置換アルキル、非置換ヘテロアルキル、非置換シクロアルキル、非置換ヘテロシクロアルキル、非置換アリール、非置換ヘテロアリール、及び

30

(ii) 以下(a)及び(b)から選択された少なくとも1つの置換基で置換される、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール：

(a) オキソ、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NH SO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、非置換アルキル、非置換ヘテロアルキル、非置換シクロアルキル、非置換ヘテロシクロアルキル、非置換アリール、非置換ヘテロアリール、及び

40

(b) オキソ、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NH SO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、非置換アルキル、非置換ヘテロアルキル、非置換シクロアルキル、非置換ヘテロシクロアルキル、非置換アリール、非置換ヘテロアリールから選択された少なくとも1つの置換基で置換される、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリ

50

ール、ヘテロアリーール。

【0037】

幾つかの実施形態において、本明細書中の化合物において記載される各置換基は、少なくとも1つの置換基で置換される。より具体的に、幾つかの実施形態において、本明細書中の化合物において記載される、置換アルキル、置換ヘテロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、置換アリーール、置換ヘテロアリーール、置換アルキレン、置換ヘテロアルキレン、置換シクロアルキレン、置換ヘテロシクロアルキレン、置換アリーレン、及び／又は置換ヘテロアリーレンの各々は、少なくとも1つの置換基で置換される。他の実施形態において、このような基の少なくとも1つ又は全てが、少なくとも1つの大きさを制限した置換基で置換される。他の実施形態において、このような基の少なくとも1つ又は全てが、少なくとも1つの低級置換基で置換される。

10

【0038】

本明細書中の化合物の他の実施形態において、置換又は非置換のアルキルは各々置換又は非置換の $C_1 - C_{20}$ アルキルであり、置換又は非置換のヘテロアルキルは各々置換又は非置換の2から20員のヘテロアルキルであり、置換又は非置換のシクロアルキルは各々置換又は非置換の $C_3 - C_8$ シクロアルキルであり、置換又は非置換のヘテロシクロアルキルは各々置換又は非置換の3から8員のヘテロシクロアルキルであり、置換又は非置換のアリーールは各々置換又は非置換の $C_6 - C_{10}$ アリーールであり、及び／又は、置換又は非置換のヘテロアリーールは各々置換又は非置換の5から10員のヘテロアリーールである。本明細書中の化合物の幾つかの実施形態において、置換又は非置換のアルキレンは各々置換又は非置換の $C_1 - C_{20}$ アルキレンであり、置換又は非置換のヘテロアルキレンは各々置換又は非置換の2から20員のヘテロアルキレンであり、置換又は非置換のシクロアルキレンは各々置換又は非置換の $C_3 - C_8$ シクロアルキレンであり、置換又は非置換のヘテロシクロアルキレンは各々置換又は非置換の3から8員のヘテロシクロアルキレンであり、置換又は非置換のアリーレンは各々置換又は非置換の $C_6 - C_{10}$ アリーレンであり、及び／又は、置換又は非置換のヘテロアリーレンは各々置換又は非置換の5から10員のヘテロアリーレンである。

20

【0039】

幾つかの実施形態において、置換又は非置換のアルキルは各々置換又は非置換の $C_1 - C_8$ アルキルであり、置換又は非置換のヘテロアルキルは各々置換又は非置換の2から8員のヘテロアルキルであり、置換又は非置換のシクロアルキルは各々置換又は非置換の $C_3 - C_7$ シクロアルキルであり、置換又は非置換のヘテロシクロアルキルは各々置換又は非置換の3から7員のヘテロシクロアルキルであり、置換又は非置換のアリーールは各々置換又は非置換の $C_6 - C_{10}$ アリーールであり、及び／又は、置換又は非置換のヘテロアリーールは各々置換又は非置換の5から9員のヘテロアリーールである。幾つかの実施形態において、置換又は非置換のアルキレンは各々置換又は非置換の $C_1 - C_8$ アルキレンであり、置換又は非置換のヘテロアルキレンは各々置換又は非置換の2から8員のヘテロアルキレンであり、置換又は非置換のシクロアルキレンは各々置換又は非置換の $C_3 - C_7$ シクロアルキレンであり、置換又は非置換のヘテロシクロアルキレンは各々置換又は非置換の3から7員のヘテロシクロアルキレンであり、置換又は非置換のアリーレンは各々置換又は非置換の $C_6 - C_{10}$ アリーレンであり、及び／又は、置換又は非置換のヘテロアリーレンは各々置換又は非置換の5から9員のヘテロアリーレンである。幾つかの実施形態において、化合物は、以下の実施例のセクション、図、又は表に明記される化学種である。

30

40

【0040】

本発明の特定の化合物は、不斉炭素原子（光学中心又はキラル中心）或いは二重結合を有し；エナンチオマー、ラセミ体、ジアステレオマー、互変異性体、幾何異性体、立体異性体の形態は、絶対立体化学に関して、アミノ酸のための（R）－又は（S）－、或いは（D）－又は（L）－として定義され得、個々の異性体は本発明の範囲内に包含される。本発明の化合物は、当該技術分野においてあまりに不安定なため合成及び／分離ができないと知られるものを含まない。本発明は、ラセミ形態及び光学的に純粋な形態で化合物を

50

含むことを意図される。光学活性の(R)－及び(S)－、又は(D)－及び(L)－の異性体は、キラルシントン又はキラル試薬を使用して調製され、或いは従来の技術を使用して分離され得る。本明細書に記載される化合物がオレフィンの結合又は幾何学的な不斉の他の中心を含む場合、及び別段の定めが無い限り、化合物がE及びZの幾何異性体の両方を含むことが意図される。

【0041】

本明細書で使用されるように、用語「異性体」は、同数及び同種の原子、従って同じ分子量を有するが、原子の構造配列又は構成に関しては異なる化合物を指す。

【0042】

用語「互変異性体」は、本明細書で使用されるように、平衡状態で存在し、1つの異性体から別のものへと容易に変換される、2以上の構造の異性体の1つを指す。

10

【0043】

本発明の特定の化合物が互変異性形態で存在し、該化合物のそのような互変異性形態の全ては本発明の範囲内にあることは、当業者に明白である。

【0044】

他に明記されない限り、本明細書に記載される構造はまた、構造の全ての立体化学形態；即ち各不斉中心についてRとSの構成を含むことを意図される。それ故、本発明の化合物のエナンチオマー及びジアステレオマーの形態と同様に、単一の立体化学異性体も、本発明の範囲内にある。

【0045】

20

他に明記されない限り、本明細書に記載される構造はまた、1以上の同位体的に豊富な原子の存在のみが異なる化合物を含むことを意図される。例えば、重水素又はトリチウムによる水素の置換、或いは ^{13}C 又は ^{14}C の豊富な炭素による炭素の置換を除いて、本発明の構造を有している化合物は、本発明の範囲内にある。

【0046】

他に明記されない限り、本明細書に記載される構造はまた、1以上の同位体的に豊富な原子の存在のみが異なる化合物を含むことを意図される。例えば、重水素又はトリチウムによる水素の置換、或いは ^{13}C 又は ^{14}C の豊富な炭素による炭素の置換を除いて、本発明の構造を有している化合物は、本発明の範囲内にある。

【0047】

30

本発明の化合物はまた、そのような化合物を構成する原子の1以上にて不自然な比率の原子の同位体を含み得る。例えば、化合物は、例えばトリチウム(^3H)、ヨウ素 ^{125}I (^{125}I)、又は炭素 ^{14}C (^{14}C)などの放射性同位体によりと共に放射標識され得る。本発明の化合物の同位体変化は全て、放射性であろうとなかろうと、本発明の範囲内に包含される。

【0048】

本出願の全体にわたり、マーカッシュグループ、例えば1より多くの可能なアミノ酸を含有する各アミノ酸位置において代案が書かれることに、注意されたい。マーカッシュグループの各員が別々に考慮され、それにより別の実施形態を含み、且つマーカッシュグループは単一のユニットとして読み取られるものではないことが、具体的に考慮される。

40

【0049】

「アナログ」又は「類似体」は、化学及び生物学内のその単純な通常の意味に従って使用され、及び、別の化合物(即ち、いわゆる「基準」化合物)に構造上類似するが、組成、例えば異なる要素の原子による1つの原子の置換において、又は特定の官能基の存在下で、或いは別の官能基による1つの官能基の置換、又は基準化合物の1以上のキラル中心の絶対立体化学において異なる、化学化合物を指す。従って、アナログは、構造又は起源ではなく、機能及び外観において基準化合物に類似又は匹敵する化合物である。

【0050】

用語「a」又は「an」は、本明細書で使用されるように、1以上を意味する。加えて、句「1つの(a[n])〜で置換される」は、本明細書で使用されるように、特定の基

50

が、指定された置換基の何れか 1 以上又は全てにより置換され得ることを意味する。例えば、アルキル又はヘテロアリール等の基が、非置換 $C_1 - C_{20}$ アルキル、又は非置換の 2 から 20 員のヘテロアルキルで置換される場合、基は、1 以上の非置換 $C_1 - C_{20}$ アルキル、及び／又は 1 以上の非置換の 2 から 20 員のヘテロアルキルを含み得る。

【0051】

更に、部分が R 置換基で置換される場合、基は「R 置換される」と称され得る。部分が R 置換される場合、該部分は少なくとも 1 つの R 置換基で置換され、各 R 置換基は随意に異なる。特定の R 基が化学的な類（式（I）など）の記載に存在する場合、ローマ字記号がその特定の R 基の出現をそれぞれ区別するために使用されてもよい。例えば、複数の R^{1-3} 置換基が存在する場合、各 R^{1-3} 置換基は、 R^{1-3A} 、 R^{1-3B} 、 R^{1-3C} 、 R^{1-3D} などと区別され得、ここで、 R^{1-3A} 、 R^{1-3B} 、 R^{1-3C} 、 R^{1-3D} などの各々は、 R^{1-3} の定義の範囲内で、及び随意に異なって定義される。

10

【0052】

本発明の化合物の記載は、当業者に既知の化学結合の原理により限定される。従って、群が多く置換基の 1 以上により置換され得る場合、そのような置換は、化学結合の原理に従うように、且つ、本質的に不安定でない、及び／又は水性、中性、及び様々な既知の生理的条件などの周囲条件下でおそらく不安定なものとして当業者に知られている化合物をもたらすように選択される。例えば、ヘテロシクロアルキル又はヘテロアリールは、当業者に既知の化学結合の原理に従い環ヘテロ原子を介して分子の残部に結合され、それにより本質的に不安定な化合物を回避する。

20

【0053】

用語「薬学的に許容可能な塩」は、本明細書に記載される化合物上に見出される特定の置換基に依存して、比較的無毒な酸又は塩基で調製される活性化合物の塩を含むと意図される。本発明の化合物が比較的酸性の官能性を含む場合、塩基付加塩が、きちんとした（neat）又は適切な不活性溶媒において、そのような化合物の中性形態を十分な量の所望の塩基に接触させることにより、得ることができる。薬学的に許容可能な塩基付加塩の例は、ナトリウム、カリウム、カルシウム、アンモニウム、有機アミノ、又はマグネシウム塩、或いは同様の塩を含む。本発明の化合物が比較的塩基性の官能性を含む場合、酸付加塩が、きちんとした（neat）又は適切な不活性溶媒において、そのような化合物の中性形態を十分な量の所望の酸に接触させることにより、得ることができる。薬学的に許容可能な酸付加塩の例は、塩酸、臭化水素酸、硝酸、炭酸、一水素炭酸（monohydrogencarbonic）、リン酸、一水素リン酸（monohydrogenphosphoric）、二水素リン酸（dihydrogenphosphoric）、硫酸、一水素硫酸（monohydrogensulfuric）、ヨウ化水素酸、又は亜リン酸などの無機酸に由来するもの、同様に、酢酸、プロピオン酸、イソ酪酸、マレイン酸、マロン酸、安息香酸、コハク酸、コルク酸、フマル酸、乳酸、マンデル酸、フタル酸、ベンゼンスルホン酸、p-トリルスルホン酸、クエン酸、酒石酸、シュウ酸、メタンスルホン酸などの比較的無毒な有機酸に由来する塩を含む。また、アルギニン酸等のアミノ酸の塩、及びグルクロン酸又ガラクトン酸などの有機酸の塩も含まれる（例えば、Berge et al., “Pharmaceutical Salts”, Journal of Pharmaceutical Science, 1977, 66, 1-19 を参照）。本発明の特定の特異的な化合物は、化合物が塩基又は酸付加塩の何れかに変換されることを可能にする、塩基性及び酸性両方の官能性を含んでいる。

30

40

【0054】

故に、本発明の化合物は、薬学的に許容可能な酸などと共に、塩として存在し得る。本発明はそのような塩を含む。前記塩の限定されない例は、塩酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩、硫酸塩、メタンスルホン酸塩、硝酸塩、マレイン酸塩、酢酸塩、クエン酸塩、フマル酸塩、プロピオン酸塩、酒石酸塩（例えば、（+）-酒石酸塩、（-）-酒石酸塩、又はラセミ混合物を含むそれらの混合物）、コハク酸塩、安息香酸塩、及び、グルタミン酸などのアミノ酸を備えた塩、及び第四級アンモニウム塩（例えばヨウ化メチル、ヨウ化エチ

50

ルなど)を含む。このような塩は、当業者に既知の方法により調製され得る。

【0055】

化合物の中性形態は、塩を塩基又は酸性に接触させ、従来の方法で親化合物を分離することにより再生成されることが好ましい。化合物の親の形態は、極性溶媒における可溶性などの、特定の物理的性質において様々な塩の形態とは異なり得る。

【0056】

塩の形態に加えて、本発明は、プロドラッグ形態である化合物を提供する。本明細書に記載される化合物のプロドラッグは、本発明の化合物を提供するために生理学条件下で容易に化学変化を受ける化合物である。本明細書に記載される化合物のプロドラッグは、投与後にインビボで変換され得る。加えて、プロドラッグは、例えば適切な酵素又は化学試薬と接触される場合等、エキソビボの環境において化学的又は生化学的な方法により本発明の化合物に変換され得る。

10

【0057】

本発明の特定の化合物は、非溶媒和形態に加えて溶媒和形態で存在することができ、これらは水和形態を含む。通常、溶媒和形態は、非溶媒和形態と同等であり、本発明の範囲内に包含される。本発明の特定の化合物は、複数の結晶又は非晶質形態で存在し得る。通常、物理的形状は全て、本発明により熟考された用途にあてはまり、本発明の範囲内にあるように意図される。

【0058】

「薬学的に許容可能な賦形剤」及び「薬学的に許容可能な担体」は、被験体への活性剤の投与及び被験体による吸収を補助するとともに、患者に対し著しく有害な毒物学的効果を引き起こすことなく本発明の組成物に含まれ得る、物質を指す。薬学的に許容可能な賦形剤の限定されない例は、水、NaCl、生理食塩液、乳酸リンゲル液、標準のスクロース、標準のグルコース、結合剤、賦形剤、崩壊剤、潤滑剤、コーティング、甘味料、着色料、食塩水（リンガー溶液など）、アルコール、油、ゼラチン、ラクトース、アミロース、又はデンプンなどの炭水化物、脂肪酸エステル、ヒドロキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン（polyvinyl pyrrolidone）、及び着色料などを含む。そのような調製物は滅菌され、所望される場合には、潤滑剤、防腐剤、安定剤、湿潤剤、乳化剤、浸透圧に影響を及ぼす塩、緩衝液、着色料、及び／又は、本発明の化合物と有害に反応しない芳香剤などの助剤と混合され得る。当業者は、他の医薬賦形剤が本発明

20

30

【0059】

用語「調製」は、他の担体を含む又は含まない活性成分が担体により囲まれ、従って担体と共同する、カプセル剤を提供する担体として封入材料を備えた、活性化合物の製剤を含むように意図される。同様に、カシェ剤とトローチ剤が含まれる。錠剤、粉末剤、カプセル剤、丸剤、カシェ剤、及びトローチ剤は、経口投与に適している固形剤形として使用され得る。

【0060】

「低分子量タンパク質チロシンホスファターゼ（LMPTP）阻害剤」又は「LMPTP化合物」又は「LMPTP阻害剤」は、低分子量タンパク質チロシンホスファターゼ（LMPTP）の活性を減少させる化合物（例えば、本明細書に記載される化合物）を指す。

40

【0061】

「接触させる」は、その単純な通常の意味に従って使用されるものであり、少なくとも2つの別種（例えば、生体分子又は細胞を含む化学化合物）が、反応、相互作用、又は物理的接触を行うのに十分に隣接することを可能にするプロセスを指す。しかし、結果として生じる反応生成物は、追加の試薬間の反応から、又は、反応混合物中に生成され得る追加の試薬の1以上からの中間体から、直接生成され得る。

【0062】

用語「接触させる」は、2つの種が反応、相互作用、又は物理的接触を行うことを可能

50

にすることを含み、ここで、2つの種は、本明細書に記載されるような化合物、及びタンパク質又は酵素であり得る。幾つかの実施形態において、接触は、本明細書に記載される化合物が、シグナル経路に関与するタンパク質又は酵素と相互作用することを可能にすることを含む。

【0063】

本明細書に定義されるように、タンパク質に関して、用語「活性化」、「活性化する」、「活性化すること」などは、タンパク質の、初期の不活性又は不活性化状態から生物学的に活性な誘導体への変換を指す。これらの用語は、シグナル伝達、酵素完成、又は疾患におけるタンパク質減少の量の、活性化、又は活性化すること、感作させること、又は上方調節することを指している。

【0064】

本明細書に定義されるように、タンパク質阻害剤の相互作用に関して、用語「阻害」、「阻害する」、「阻害すること」などは、阻害剤が無い状態でのタンパク質の活性又は機能に比べて、タンパク質の活性又は機能に負に影響を及ぼす（例えば減少させる）ことを意味する。実施形態において、阻害は、阻害剤が無い状態でのタンパク質の濃度又はレベルに比べて、タンパク質の濃度又はレベルに負に影響を及ぼす（例えば減少させる）ことを意味する。実施形態において、阻害は、疾患又は疾患の症状の低減を指す。実施形態において、阻害は、特定のタンパク質標的の活性の減少を指す。故に、阻害は、少なくとも部分的に、部分的に、又は完全に、刺激を遮断し、活性化を減らし、防ぎ、又は遅延させ、或いは、シグナル伝達、酵素活性、又はタンパク質の量を不活性化し、脱感作し、又は下方調節することを含む。実施形態において、阻害は、直接相互作用（例えば、阻害剤が標的タンパク質に結合する）から結果として生じる標的タンパク質の活性の減少を指す。実施形態において、阻害は、間接的相互作用（例えば、阻害剤が標的タンパク質を活性化するタンパク質に結合し、それにより標的タンパク質活性化を妨げる）からの標的タンパク質の活性の減少を指す。「低分子量タンパク質チロシンホスファターゼ（LMPTP）阻害剤」及び「LMPTP阻害剤」は、阻害剤が無い状態（例えば、LMPTP阻害剤がLMPTPに結合する）での低分子量タンパク質チロシンホスファターゼ（LMPTP）の活性又は機能に比べて、低分子量タンパク質チロシンホスファターゼ（LMPTP）の活性又は機能に負に影響を及ぼす（例えば減少させる）化合物である。

【0065】

実施形態において、低分子量タンパク質チロシンホスファターゼ（LMPTP）阻害剤はアロステリック阻害剤である。本明細書で使用されるように、アロステリック阻害剤は、LMPTPの活性部位以外のアロステリック部位に結合し、それによりLMPTPの活性を阻害する。

【0066】

用語「低分子量タンパク質チロシンホスファターゼ」及び「LMPTP」は、低分子量タンパク質チロシンホスファターゼ（LMPTP）を含むタンパク質（同族体、アイソフォーム、及びそれらの機能性フラグメントを含む）を指す。この用語は、（例えば、野生型低分子量タンパク質チロシンホスファターゼ（LMPTP）と比較して、少なくとも30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、又は100%内で）低分子量タンパク質チロシンホスファターゼ（LMPTP）を維持する、低分子量タンパク質チロシンホスファターゼ（LMPTP）又はその変異体の任意の組み換え型又は自然発生の形態を含む。実施形態において、LMPTPはヒトLMPTPである。

【0067】

用語「疾患」又は「疾病」は、本明細書に提供される化合物又は方法による処置が可能な患者又は被験体の現状、又は健康状態を指す。実施形態において、前記疾患又は疾病は、糖尿病、心疾患、冠動脈疾患、高脂血症、リポジストロフィー、インスリン抵抗性、リウマチ性疾患、アテローム性動脈硬化症、心筋梗塞、卒中、高血圧（高血圧症）、肥満症、空腹時血漿グルコースの上昇、血清トリグリセリドの上昇、血中コレステロールの上昇、心臓肥大、心不全（例えば、肥大症により誘発された心不全）、又はメタボリック症候

10

20

30

40

50

群である。

【0068】

用語「肥満症」は通常、30より上の体容量指数（BMI）として定義され、本開示の目的のために、体重の減少又は体重増加の予防を必要とするか或いは望んでいる、30未満の体容量指数を持つ人を含む任意の被験体は、「肥満」の範囲に含まれる。故に、BMIが30及び25未満、並びに25より上（過体重を考慮して）又は下である被験体も、本発明の主題に含まれる。病的肥満は、40以上のBMIを指す。

【0069】

実施形態において、前記疾患又は疾病は、糖尿病及び糖尿病関連疾病、及び／又は、限定されないが、高血圧症、脂質異常症、心臓血管、又は心疾患、摂食障害、インスリン抵抗性、肥満症、及び1型や2型を含む任意の種類の糖尿病、及び妊娠性糖尿病を含む疾病及び障害などの、血漿ブドウ糖レベル、インスリン値、及び／又はインスリン分泌の制御により緩和され得るものを含む、代謝疾患又は障害である。

10

【0070】

「メタボリック症候群」は、少なくとも増大したトリグリセリドの増大、高密度リポタンパク質（HDL）の減少、血圧亢進、空腹時血漿グルコースの上昇、又は2型糖尿病の少なくとも2つにより特徴付けられる疾病、或いは肥満症を被験体が患っていることを意味する。

【0071】

「心臓肥大症」は、任意の望ましくない心筋の成長、身体の大きさに対する心室の質量の増加、或いは標準時の心室壁の厚みの増大、又は心室堆積の増加を意味する。

20

【0072】

用語「心疾患」及び「心血管疾患」は、心臓及び血管の障害を指し、動脈、静脈、小動脈、細静脈、及び毛細管の障害を含む。心疾患は、アテローム性動脈硬化症；自己免疫性心筋炎、慢性心臓低酸素症、鬱血性心不全、冠動脈疾患、心筋症、及び心臓細胞機能不全（例えば、大動脈平滑筋細胞の活性化；心臓細胞のアポトーシス；及び心臓細胞機能の免疫修飾）を含む。

【0073】

用語「処置すること」又は「処置」は、損傷、疾患、病状、又は疾病の治療又は改善の成功の任意の兆候を指し、これは、減退、寛解；損傷、病状、又は疾病の症状の減少、或いは患者がそれらを更に耐えられるようにすること；悪化又は衰退の速度の遅延；悪化の最終点をあまり消耗させなくすること；患者の身体的又は精神的幸福の改善などの、任意の他覚的又は主観的なパラメータを含む。症状の処置又は改善は、身体検査の結果、神経精神病学的な試験、及び／又は精神鑑定を含む、他覚的又は主観的なパラメータに基づき得る。用語「処置すること」及びその活用形は、損傷、病状、疾病、又は疾患の予防を含み得る。

30

【0074】

「患者」又は「必要とする被験体」は、本明細書で提供されるような医薬組成物の投与により処置され得る疾患又は疾病を患うか、或いはそれらにかかりやすい生体を指す。限定されない例は、ヒト、他の哺乳動物、ウシ、ラット、マウス、イヌ、サル、ヤギ、ヒツジ、カウ、シカ、及び他の非哺乳動物を含む。幾つかの実施形態において、患者はヒトである。

40

【0075】

「有効な量」は、化合物が無い状態に比べて、化合物が明示された目的を達成するのに十分な量である（例えば、化合物が投与される効果を達成し、疾患を処置し、酵素活性を低減し、酵素活性を上昇させ、シグナル経路を減少させ、疾患又は疾病の1以上の症状を減少させる）。「有効な量」の一例は、疾患の症状の処置、予防、又は減少に起因するのに十分な量であり、これは「治療上有効な量」とも称することが出来る。症状の「減少」（及びこの句の文法上の同等物）は、症状の重症度又は頻度の低下、又は症状の排除を意味する。薬物の「予防的に有効な量」は、被験体に投与された時に、例えば、損傷、疾患

50

、病状、又は疾病の発症（又は再発）の予防又は遅延、或いは、損傷、疾患、病状、又は疾病、又はそれらの症状の発症（又は再発）の可能性の減少といった、意図した予防効果を持つ薬物の量である。完全な予防効果は必ずしも、1つの用量の投与によって生じず、一連の用量の投与の後にのみ生じることがある。故に、予防的に有効な量は、1以上の投与において投与され得る。「活性を低下させる量」は、本明細書で使用されるように、アンタゴニストの無い状態に比べて、酵素の活性を減少させることを要求されるアンタゴニストの量を指す。「機能を妨害する量」は、本明細書で使用されるように、アンタゴニストの無い状態に比べて、酵素又はタンパク質の機能を妨害することを要求されるアンタゴニストの量を指す。正確な量は、処置の目的に依存し、既知の技術を用いて当業者により解明可能となる（例えば、Lieberman, Pharmaceutical Dosage Forms (vols. 1-3, 1992); Lloyd, The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding (1999); Pickar, Dosage Calculations (1999); 及び Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, 2003, Gennaro, Ed., Lippincott, Williams & Wilkins を参照）。

10

【0076】

本明細書に記載される任意の化合物について、治療上有効な量は、細胞培養アッセイから最初に決定され得る。標的濃度は、本明細書に記載されるか又は当該技術分野で既知の方法を用いて測定されるように、本明細書に記載される方法を達成することが出来る活性化化合物の濃度である。

20

【0077】

当該技術分野で周知のように、ヒトへの使用に治療上有効な量は、動物モデルからも決定され得る。例えば、ヒトのための用量は、動物に有効であると見出された濃度を達成するように処方され得る。ヒトにおける投与量は、上述のように、化合物の効果をモニタリングして、投与量を上方又は下方に調整することにより、調製され得る。上述の方法及び他の方法に基づく、ヒトにおける最大限の効果を達成するための用量の調整は、当業者の能力内にあるのが適切である。

【0078】

投与量は、患者及び利用される化合物の要件に依存して変動し得る。患者に投与される用量は、本発明との関連で、経時的に患者における有益な治療応答を達成するのに十分でなければならない。用量の大きさも、任意の副作用の存在、性質、及び範囲により決定される。特定の状況に適切な投与量の決定は従事者の技能内にある。通常、処置は、化合物の適量未満である、より少ない投与量で開始される。その後、状況下での最適な効果に到達するまで、投与量はわずかな増加量により増大される。投与の量及び間隔は、処置されている特定の臨床的指標に有効な、投与された化合物のレベルをもたらしよう個々に調整され得る。これにより、個体の病状の重症度と相応した治療レジメンがもたらされる。

30

【0079】

本明細書で使用されるように、用語「投与すること」は、被験体への、経口投与、坐剤としての投与、局所的な接触、静脈内、腹腔内、筋肉内、損傷内、脊髓腔内、鼻腔内又は皮下の投与、或いは除放性の装置（例えばミニ浸透圧ポンプ）の移植を意味する。投与は、調製に適した、非経口及び口腔粘膜を含む任意の経路（例えば、バツカル、舌下腺、口蓋、歯肉、鼻、膣、直腸、又は経皮）による。非経口投与は、例えば、静脈内、筋肉内、小動脈内、皮内、皮下、腹腔内、脳室内、及び頭蓋内を含む。他の送達方法は、限定されないが、リポソーム製剤、静脈注射、経皮パッチなどの使用を含む。

40

【0080】

本明細書で使用されるように、用語「同時投与する」は、本明細書に記載される組成物が、1以上の追加の治療薬の投与と同時に、その直前に、又はその直後に投与されることを意味する。本発明の化合物は、患者に単独で投与、又は同時投与され得る。同時投与は

50

、化合物の、個々に又は組み合わせて（1 より多くの化合物）の同時又は連続投与を含むように意図される。故に、調製物は、所望される場合には、（例えば代謝性の分解を減らすために）他の作用物質と組み合わせることが出来る。本発明の組成物は、局所経路により経皮的に送達され、又は、膏薬、溶液、懸濁液、乳剤、ゲル剤、クリーム剤、軟膏剤、ペースト剤、ゼリー剤、顔料、粉末剤、及びエアロゾル剤として処方され得る。

【0081】

本明細書に使用されるような「細胞」は、そのゲノムDNAを保存又は複製するのに十分な代謝性又は他の機能を行う細胞を指す。細胞は、当該技術分野で周知の方法により識別され得、例えば、無傷の膜の存在、特定の色素による接触、後代を生成する能力、又は配偶子の場合には生存可能な子孫を生成する第2の配偶子と結合する能力を含む。細胞は原核細胞及び真核細胞を含み得る。原核細胞は細菌を含むがこれに限定されない。真核細胞は、酵母菌、及び動植物由来の細胞、例えば、哺乳動物、昆虫（例えばspodoptera）、及びヒトの細胞を含むが、これらに限定されない。細胞は、自然に非癒着性であるか、又は、例えばトリプシン処理により表面に結合しないよう処置された場合に、有用であり得る。

10

【0082】

「対照」又は「対照実験」は、その単純な通常の意味に従って使用され、実験の被験体又は試薬が、実験の手順、試薬、又は可変性の省略を除いた実験と並行して処理される実験を指す。幾つかの齢において、対照は、実験効果を評価する際の比較の基準として使用される。幾つかの実施形態において、対照は、本明細書（実施形態及び実施例を含む）に記載されるような化合物の無い状態でのタンパク質の活性の測定値である。

20

【0083】

用語「モジュレータ」は、標的分子のレベル、標的分子の機能、又は分子の標的の物理的状态を増大させる、又は減少させる組成物を指す。幾つかの実施形態において、低分子量タンパク質チロシンホスファターゼ（LMPTP）関連性疾患のモジュレータは、低分子量タンパク質チロシンホスファターゼ（LMPTP）に関連する疾患の1以上の症状の重症度を低下させる化合物である。低分子量タンパク質チロシンホスファターゼ（LMPTP）モジュレータは、低分子量タンパク質チロシンホスファターゼ（LMPTP）の活性、機能、活性レベル、又は機能レベルを増大或いは低減させる化合物である。

【0084】

用語「調節する」は、その単純な通常の意味に従って使用され、1以上の特性を変化又は変更する作用を指す。「調節」は、1以上の特性を変化又は変更するプロセスを指す。例えば、標的タンパク質に対するモジュレータの効果に適用されるように、調節することは、標的分子の特性又は機能、或いは標的分子の量を増大又は低減することによる変化を意味する。

30

【0085】

用語「関連した」又は「～に関連した」は、疾患（例えば、タンパク質関連性疾患、低分子量タンパク質チロシンホスファターゼ（LMPTP）活性に関連する癌、又は低分子量タンパク質チロシンホスファターゼ（LMPTP）関連性の疾患又は疾病）に関連した物質、或いは物質の活性又は機能との関連で、疾患、又は疾患の症状が、（全体的又は部分的に）物質、或いは物質の活性又は機能により引き起こされることを意味している。例えば、低分子量タンパク質チロシンホスファターゼ（LMPTP）の活性又は機能に関連した疾患又は疾病は、異常な低分子量タンパク質チロシンホスファターゼ（LMPTP）機能（例えば、酵素活性、タンパク質間相互作用、シグナル経路）から（全体的又は部分的に）結果として生じるもの、又は、その症状が異常な低分子量タンパク質チロシンホスファターゼ（LMPTP）の活性又は機能により（全体的又は部分的に）引き起こされる疾患又は疾病であり得る。本明細書で使用されるように、疾患に関連すると記載されるものは、原因物質の場合に、疾患の処置の標的となり得る。例えば、低分子量タンパク質チロシンホスファターゼ（LMPTP）の活性又は機能に関連した疾患又は疾病、或いは、低分子量タンパク質チロシンホスファターゼ（LMPTP）関連性の疾患又は疾病は、低

40

50

分子量タンパク質チロシンホスファターゼ（L M P T P）の活性又は機能の増大により疾患又は疾病が引き起こされる例において、低分子量タンパク質チロシンホスファターゼ（L M P T P）モジュレータ、又は低分子量タンパク質チロシンホスファターゼ（L M P T P）阻害剤で処置される。

【0086】

本明細書に使用されるような用語「異常な」は、標準とは異なるものを指す。酵素活性又はタンパク質機能を説明するために使用される場合、異常は、標準の対照、又は標準の罹患していない対照サンプルの平均よりも大きい又はそれ未満である、活性又は機能を指す。異常な活性は、結果として疾患をもたらす活性の量を指し、ここで、（例えば、化合物の投与、又は本明細書に記載される方法の使用により）異常な活性を、標準の又は疾患に関連しない量に戻すことで、その結果疾患又は1以上の疾患症状の低減がもたらされる。

10

【0087】

用語「シグナル経路」は、本明細書で使用されるように、細胞と、随意に過剰な細胞成分（例えば、タンパク質、核酸、小分子、イオン、脂質）との間の一連の相互作用を指すモノであり、これは、1つの要素における変化を1以上の他の要素に伝えて、次に更なる要素に変化を伝えて、他のシグナル経路の要素へと随意に広がり得る。例えば、本明細書に記載されるような化合物との低分子量タンパク質チロシンホスファターゼ（L M P T P）の結合は、低分子量タンパク質チロシンホスファターゼ（L M P T P）により触媒された反応の生成物のレベル、又は該生成物の下流の誘導体のレベルを下げ、或いは、結合は、低分子量タンパク質チロシンホスファターゼ（L M P T P）酵素又は低分子量タンパク質チロシンホスファターゼ（L M P T P）反応生成物と、下流のエフェクター又はシグナル経路の要素との間の相互作用を低減し得、その結果、細胞の成長、増殖、又は生存の変化が生じる。

20

【0088】

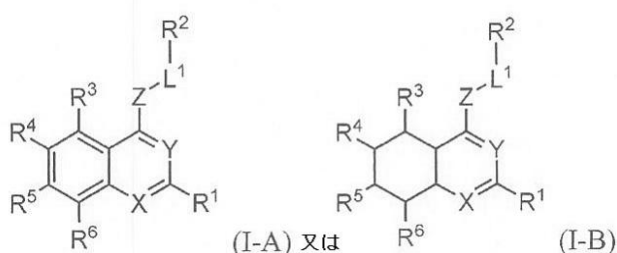
< I I . 化合物 >

本明細書には、低分子量タンパク質チロシンホスファターゼ（L M P T P）の小分子阻害剤の収集が開示される。第1及び第2のスクリーニングに利用されたアッセイは、L M P T Pのアロステリック阻害剤を識別することを目的とする。これら化合物は全て、L M P T Pをインビトロで阻害するとともに、2つの他のタンパク質チロシンホスファターゼ、即ちリンパホスファターゼ（L Y P）及びV H 1 関連のホスファターゼ（V H R）の不十分な阻害を示す。化合物の構造は、L M P T P-Bアイソフォーム、L Y P及びV H Rよりも高い高選択性を持ち、且つ細胞活性を持つL M P T P-Aアイソフォームの一連の阻害剤を生成するよう更に最適化された。一態様において、以下の式を有する化合物、又はその薬学的に許容可能な塩が提供され、

30

【0089】

【化4】



40

Xは独立してN又はC R⁷であり、

Yは独立してN又はC R⁸であり、

Zは独立して、共有結合、-O-、-N R⁹-、-N R⁹C(O)-、-C(O)N R⁹-、-O-C(O)-、又は-C(O)-O-であり、

L¹は独立して、単結合、置換又は非置換のアルキレン、置換又は非置換のヘテロアルキレン、置換又は非置換のシクロアルキレン、置換又は非置換のヘテロシクロアルキレン

50

、置換又は非置換のアリーレン、或いは置換又は非置換のヘテロアリーレンであり、

R^1 は独立して、水素、 $-NR^{10}R^{11}$ 、 $-OR^{12}$ 、置換又は非置換のアルキル、置換又は非置換のヘテロアルキル、置換又は非置換のシクロアルキル、置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、置換又は非置換のアリール、或いは置換又は非置換のヘテロアリールであり、

R^2 は独立して、水素、 $-OR^{2B}$ 、置換又は非置換のアルキル、置換又は非置換のヘテロアルキル、置換又は非置換のシクロアルキル、置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、置換又は非置換のアリール、或いは置換又は非置換のヘテロアリールであり、

R^3 は独立して、水素、ハロゲン、 $-CX^3_3$ 、 $-CHX^3_2$ 、 $-CH_2X^3$ 、 $-OCX^3_3$ 、 $-OCHX^3_2$ 、 $-OCH_2X^3$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n3}R^{16}$ 、 $-SO_{v3}NR^{13}R^{14}$ 、 $-NHC(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-N(O)_m3$ 、 $-NR^{13}R^{14}$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)-OR^{15}$ 、 $-C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-OR^{16}$ 、 $-NR^{13}SO_2R^{16}$ 、 $-NR^{13}C(O)R^{15}$ 、 $-NR^{13}C(O)OR^{15}$ 、 $-NR^{13}OR^{15}$ 、置換又は非置換のアルキル、置換又は非置換のヘテロアルキル、置換又は非置換のシクロアルキル、置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、置換又は非置換のアリール、或いは置換又は非置換のヘテロアリールであり、

R^4 は独立して、水素、ハロゲン、 $-CX^4_3$ 、 $-CHX^4_2$ 、 $-CH_2X^4$ 、 $-OCX^4_3$ 、 $-OCHX^4_2$ 、 $-OCH_2X^4$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n4}R^{20}$ 、 $-SO_{v4}NR^{17}R^{18}$ 、 $-NHC(O)NR^{17}R^{18}$ 、 $-N(O)_m4$ 、 $-NR^{17}R^{18}$ 、 $-C(O)R^{19}$ 、 $-C(O)-OR^{19}$ 、 $-C(O)NR^{17}R^{18}$ 、 $-OR^{20}$ 、 $-NR^{17}SO_2R^{20}$ 、 $-NR^{17}C(O)R^{19}$ 、 $-NR^{17}C(O)OR^{19}$ 、 $-NR^{17}OR^{19}$ 、置換又は非置換のアルキル、置換又は非置換のヘテロアルキル、置換又は非置換のシクロアルキル、置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、置換又は非置換のアリール、或いは置換又は非置換のヘテロアリールであり、

R^5 は独立して、水素、ハロゲン、 $-CX^5_3$ 、 $-CHX^5_2$ 、 $-CH_2X^5$ 、 $-OCX^5_3$ 、 $-OCHX^5_2$ 、 $-OCH_2X^5$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n5}R^{24}$ 、 $-SO_{v5}NR^{21}R^{22}$ 、 $-NHC(O)NR^{21}R^{22}$ 、 $-N(O)_m5$ 、 $-NR^{21}R^{22}$ 、 $-C(O)R^{23}$ 、 $-C(O)-OR^{23}$ 、 $-C(O)NR^{21}R^{22}$ 、 $-OR^{24}$ 、 $-NR^{21}SO_2R^{24}$ 、 $-NR^{21}C(O)R^{23}$ 、 $-NR^{21}C(O)OR^{23}$ 、 $-NR^{21}OR^{23}$ 、置換又は非置換のアルキル、置換又は非置換のヘテロアルキル、置換又は非置換のシクロアルキル、置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、置換又は非置換のアリール、或いは置換又は非置換のヘテロアリールであり、

R^6 は独立して、水素、ハロゲン、 $-CX^6_3$ 、 $-CHX^6_2$ 、 $-CH_2X^6$ 、 $-OCX^6_3$ 、 $-OCHX^6_2$ 、 $-OCH_2X^6$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n6}R^{28}$ 、 $-SO_{v6}NR^{25}R^{26}$ 、 $-NHC(O)NR^{25}R^{26}$ 、 $-N(O)_m6$ 、 $-NR^{25}R^{26}$ 、 $-C(O)R^{27}$ 、 $-C(O)-OR^{27}$ 、 $-C(O)NR^{25}R^{26}$ 、 $-OR^{28}$ 、 $-NR^{25}SO_2R^{28}$ 、 $-NR^{25}C(O)R^{27}$ 、 $-NR^{25}C(O)OR^{27}$ 、 $-NR^{25}OR^{27}$ 、置換又は非置換のアルキル、置換又は非置換のヘテロアルキル、置換又は非置換のシクロアルキル、置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、置換又は非置換のアリール、或いは置換又は非置換のヘテロアリールであり、

R^{2B} は独立して、水素、置換又は非置換のアルキル、置換又は非置換のヘテロアルキル、置換又は非置換のシクロアルキル、置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、置換又は非置換のアリール、或いは置換又は非置換のヘテロアリールであり、

R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} 、 R^{27} 、及び R^{28} の各々は独立して、水素、 $-CX_3$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CHX_2$ 、 $-CH_2X$ 、置換又は非置換のアルキル、置換又は非置換のヘテロアルキル、置換又は非置換のシクロアルキル、置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、置換又は非置換のアリール、或いは置換又は非置換のヘテロアリールであり；同じ窒素原子に結合される、 R^6 と R^7 、 R^{10} と R^{11} 、 R^{14} と R^{15} 、及び R^{18} と R^{19} の置換基

は、置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、或いは置換又は非置換のヘテロアリールを形成するために随意に結合され得、

X^3 、 X^4 、 X^5 、及び X^6 の各々は独立して、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、又は $-I$ であり、

$m3$ 、 $m4$ 、 $m5$ 、及び $m6$ の各々は独立して1又は2であり、

$n3$ 、 $n4$ 、 $n5$ 、及び $n6$ の各々は独立して、0から3までの整数であり、

$v3$ 、 $v4$ 、 $v5$ 、及び $v6$ の各々は独立して1又は2である。

【0090】

実施形態において、 X は独立して N である。実施形態において、 X は独立して CR^7 である。

10

【0091】

実施形態において、 Y は独立して N である。実施形態において、 Y は独立して CR^8 である。

【0092】

実施形態において、 X は N であり、 Y は CR^8 である。実施形態において、 X と Y は各々 N である。

【0093】

実施形態において、前記化合物は式(I-A)に従う構造を有している。

【0094】

実施形態において、前記化合物は式(I-B)に従う構造を有している。

20

【0095】

実施形態において、 X と Y が各々 N であり、 Z が $-NH-$ であり、 R^3-R^6 が各々水素であり、 L^1 が置換又は非置換の C_{1-3} アルキレンであり、 R^2 が非置換モルホリン、非置換ピリジン、非置換フェニル、非置換イミダゾール、非置換テトラヒドロフラン、非置換シクロペンタン又はジメトキシベンゼンである場合、 R^1 は、 $-C_6H_5$ 、 $3-CH_3C_6H_4$ 、 $4-CH_3C_6H_4$ 、 $2-FC_6H_4$ 、又は $4-O^iPrC_6H_4$ ではない。実施形態において、 X と Y が各々 N であり、 Z が $-NH-$ であり、 R^3-R^6 が各々水素であり、 L^1 が置換又は非置換の C_{1-6} アルキレンであり、 R^2 が非置換モルホリン、非置換ピリジン、非置換フェニル、非置換イミダゾール、非置換テトラヒドロフラン、非置換シクロペンタン、又はジメトキシベンゼンである場合、 R^1 は、 $-C_6H_5$ 、 $3-CH_3C_6H_4$ 、 $4-CH_3C_6H_4$ 、 $2-FC_6H_4$ 、又は $4-O^iPrC_6H_4$ ではない。実施形態において、 X と Y が各々 N であり、 Z が $-NH-$ であり、 R^3-R^6 は各々水素であり、 L^1 が置換又は非置換の C_{1-6} アルキレンであり、 R^2 が非置換モルホリン、非置換ピリジン、非置換フェニル、非置換イミダゾール、非置換テトラヒドロフラン、非置換シクロペンタン、又はジメトキシベンゼンであり、 R^1 がアリールである場合、 R^1 は、非置換フェニル、又は、ハロゲン、非置換アルキル、又は非置換アルコキシから選択された1又は2つの基によってのみ置換されるフェニル基ではない。実施形態において、 X と Y が各々 N であり、 Z が $-NH-$ であり、 R^3-R^6 が各々水素であり、 L^1 が置換又は非置換 C_{1-6} アルキレン（例えば非置換 C_{1-3} アルキレン）であり、 R^2 が、非置換モルホリン、非置換ピリジン、非置換フェニル、非置換イミダゾール、非置換テトラヒドロフラン、非置換シクロペンタン、又はジメトキシベンゼンであり、 R^1 はアリール（例えばフェニル）である場合、 R^1 は、アミド置換基（例えば本明細書に記載されるような $-C(O)NR^1C R^1D$ ）を含む。

30

40

【0096】

実施形態において、 X と Y が各々 N であり、 Z が NH であり、 R^3-R^6 が各々水素であり、 L^1 が単結合であり、 R^2 が $-C_6H_4CO_2H$ 又は非置換シクロペンタンである場合、 R^1 は非置換フェニル又は $4-NO_2C_6H_4$ ではない。実施形態において、 X と Y が各々 N であり、 Z が NH であり、 R^3-R^6 が各々水素であり、 L^1 が単結合、或いは置換又は非置換のアルキレンであり、 R^2 が $-C_6H_4CO_2H$ 又は非置換シクロペンタンである場合、 R^1 は非置換フェニル又は $4-NO_2C_6H_4$ ではない。実施形態にお

50

いて、XとYが各々Nであり、ZがNHであり、 $R^3 - R^6$ が各々水素であり、 L^1 が単結合、或いは置換又は非置換のアルキレンであり、 R^2 が $-C_6H_4CO_2H$ 又は非置換シクロペンタンであり、 R^1 がフェニルである場合、 R^1 は2以上の置換基を含む。

【0097】

実施形態において、XとYが各々Nであり、ZがNHであり、 $R^3 - R^6$ が各々水素であり、 $-L^1 - R^2$ が $-(CH_2)_3O(iPr)$ 、 $-(CH_2)_6CO_2H$ 、又は $-(CH_2)_3OCH_2CH_3$ である場合、 R^1 は非置換フェニルではない。実施形態において、XとYが各々Nであり、ZがNHであり、 $R^3 - R^6$ が各々水素であり、 $-L^1 - R^2$ が $-(CH_2)_3O(iPr)$ 、 $-(CH_2)_6CO_2H$ 、又は $-(CH_2)_3OCH_2CH_3$ であり、 R^1 がフェニルである場合、 R^1 は2以上の置換基を含む。実施形態において、XとYが各々Nであり、ZがNHであり、 $R^3 - R^6$ が各々水素であり、 $-L^1 - R^2$ が組み合わせることで非置換ヘテロアルキレンを形成し、 R^1 がフェニルである場合、 R^1 は1以上（例えば、1以上又は2以上）の置換基を含む。実施形態において、XとYが各々Nであり、ZがNHであり、 $R^3 - R^6$ が各々水素であり、 $-L^1 - R^2$ が組み合わせることで、カルボン酸又はカルボン酸エステル置換基を有するアルキルを形成し、 R^1 がフェニルである場合、 R^1 は1以上（例えば、1以上又は2以上）の置換基を含む。

10

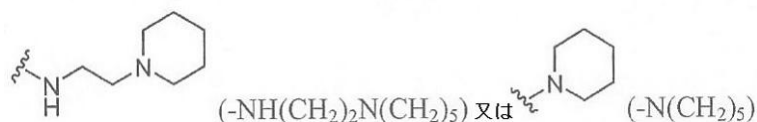
【0098】

実施形態において、XがNであり、YがCHであり、 $R^3 - R^6$ が各々Hであり、 $-Z - L^1 - R^2$ が

20

【0099】

【化5】



である場合、 R^1 は非置換フェニルではない。実施形態において、XがNであり、YがCHであり、 $R^3 - R^6$ が各々Hであり、 R^2 が非置換ピペリジンである場合、 R^1 は非置換フェニルではない。実施形態において、XがNであり、YがCHであり、 $R^3 - R^6$ が各々Hであり、 R^2 が非置換ピペリジンである場合、 R^1 は非置換フェニルではない。実施形態において、XがNであり、YがCHであり、 $R^3 - R^6$ が各々Hであり、 R^2 が非置換ピペリジンであり、 R^1 がアリール（例えばフェニル）である場合、 R^1 はアミド置換基（例えば、本明細書に記載されるような $-C(O)NR^{1C}R^{1D}$ ）を含む。

30

【0100】

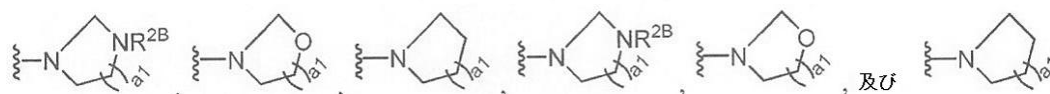
実施形態において、Zは単結合、 $-O-$ 、又は $-NR^9-$ である。

【0101】

実施形態において、Zは $-NH-$ であり、 L^1 は置換又は非置換の $C_1 - C_6$ アルキレンであり、 R^2 は

【0102】

【化6】



40

から選択され：ここで、 a_1 は0、1、2、又は3であり；及び R^{2B} は独立して、水素、置換又は非置換のアルキル、置換又は非置換のヘテロアルキル、置換又は非置換のシクロアルキル、置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、置換又は非置換のアリール、或いは置換又は非置換のヘテロアリールである。

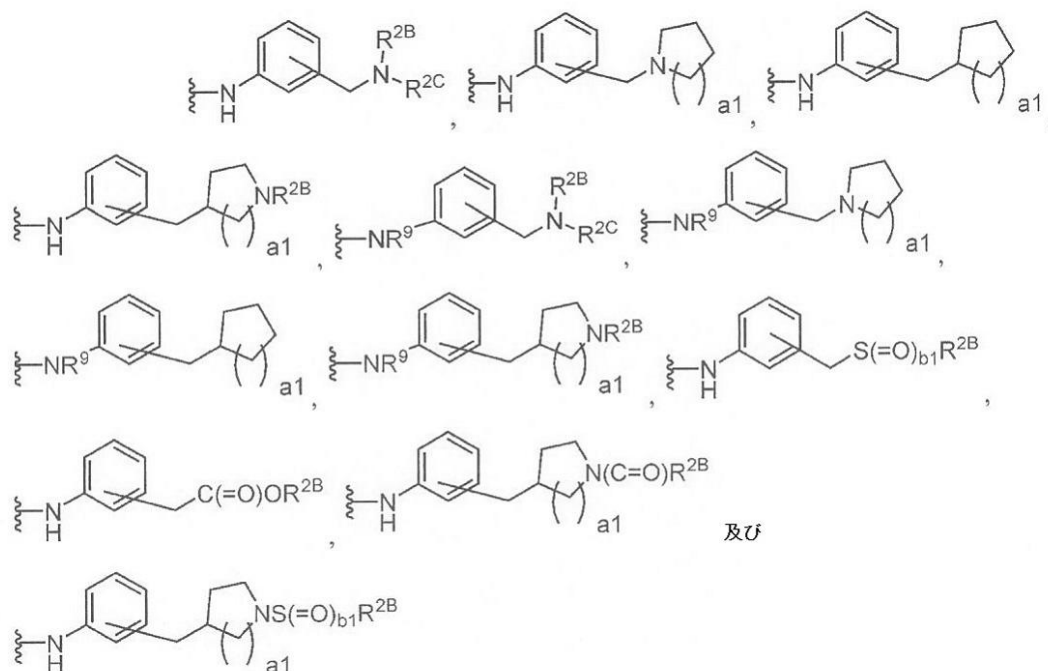
【0103】

実施形態において、 $-Z - L^1 - R^2$ は、

【0104】

50

【化 7】



10

から選択され：ここで、 a_1 は 0、1、2、又は 3 であり； b_1 は 0、1、又は 2 であり；及び R^{2B} は独立して、水素、置換又は非置換のアルキル、置換又は非置換のヘテロアルキル、置換又は非置換のシクロアルキル、置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、置換又は非置換のアリール、或いは置換又は非置換のヘテロアリールである。

20

【0105】

実施形態において、 $-Z-L^1-R^2$ は、 $-C(O)NR^{2B}R^{2C}$ 又は $-C(O)OR^{2C}$ である。

【0106】

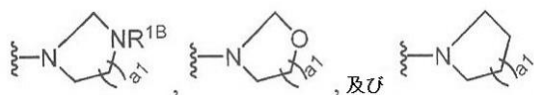
実施形態において、 R^1 は非置換フェニルである。実施形態において、 R^1 は、F、Cl、Br、 $-CN$ 、 $-NR_4R_5$ 、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OH$ 、置換又は非置換の C_1-C_6 アルキル、及び $-O$ （置換又は非置換の C_1-C_6 アルキル）から選択された、置換基（例えば 1、2 の、3、4、又は 5 の置換基）を含むフェニルである。実施形態において、 R^1 は、 $-(置換又は非置換の C_1-C_6 \text{ アルキル})(O)(CF_3)$ 、 $-(置換又は非置換の C_1-C_6 \text{ アルキル})(O)(置換又は非置換の C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-(置換又は非置換の C_1-C_6 \text{ アルキル})NH(置換又は非置換の C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-(置換又は非置換の C_1-C_6 \text{ アルキル})N(R^{1B}R^{1C})$ 、 $-C(=O)(置換又は非置換の C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-(置換又は非置換のシクロアルキル)C_1-C_6 \text{ アルキル}$ 、 CO_2H 、 $-C(=O)-O-R^{1B}$ 、 $C(=O)NH_2$ 、 $C(=O)NR^{1B}R^{1C}$ であり、又はフェニル基の隣接する炭素原子上の 2 つの基は、隣接した炭素原子と組み合わせることで $-O(CH_2)_cO-$ 環を形成する。実施形態において、 R^1 は、 $C(=O)[(CH_2)_d]NR^{1B}R^{1C}$ 、 $C(=O)[(CH_2)_d]$ ピペリジン、 $C(=O)[(CH_2)_d]$ モルホリン、又は $C(=O)[(CH_2)_d]$ ピペラジンであり、 d_1 は、0、1、2、3、4、5、又は 6 である。実施形態において、 R^1 は

30

40

【0107】

【化 8】

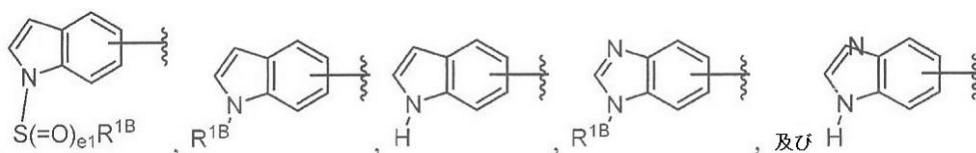


から選択され、ここで、 a_1 は 0、1、2、又は 3 である。実施形態において、 R^1 は

【0108】

50

【化 9】



から選択され、ここで、 e_1 は 0、1、又は 2 である。実施形態において、 R^1 は、 $S(=O) e_1 R^{1B}$ 、 $NHC(=O) R^{1B}$ 、 $NR^{1B}C(=O) R^{1C}$ 、 $NR^{1B}C(=O) N(R^{1C})_2$ 、 $NHC(=O) NR^{1B} R^{1C}$ から選択される。

【0109】

実施形態において、 R^1 は、5 又は 6 員の非置換ヘテロアリールである。実施形態において、 R^1 は随意に、 H 、 F 、 Cl 、 Br 、 $-CN$ 、 $-NR_4 R_5$ 、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OH$ 、 $-C_1-C_6$ アルキル、又は $-OC_1-C_6$ アルキルから選択された置換基（例えば、1、2、又は 3 の置換基）を含む、5 又は 6 員のヘテロアリールである。実施形態において、 R^1 は、随意に置換された二環式ヘテロアリール環（例えば、ベンゾチオフェン、ベンゾフラン、インドール、オキシインドール、又はベンズイミダゾール）である。実施形態において、 R^1 は、置換又は非置換のアルキル、置換又は非置換のシクロアルキル、或いは置換又は非置換のヘテロシクロアルキルである。実施形態において、 R^1 は、置換又は非置換のアルコキシである。実施形態において、 R^1 はハロアルキル又はハロアルコキシである。

【0110】

実施形態において、 R^2 は、置換又は非置換のフェニル、置換又は非置換の 5 又は 6 員のヘテロアリール、置換又は非置換のアルキル、置換又は非置換のシクロアルキル、及び置換又は非置換のヘテロシクロアルキルから成る群から選択される。実施形態において、 R^2 は $-O$ （置換又は非置換のアルキル）である。実施形態において、 R^2 はハロアルキル又はハロアルコキシである。

【0111】

実施形態において、 R^3 は独立して、水素、 F 、 Cl 、 Br 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、又は $-OH$ である。実施形態において、 R^3 は、置換又は非置換の C_1-C_6 アルキル、 $-O$ —置換又は非置換の C_1-C_6 アルキル、 $-C(=O)$ （置換又は非置換の C_1-C_6 アルキル）、又は CO_2H である。実施形態において、 R^3 は、置換又は非置換のアルキル、置換又は非置換のヘテロアルキル、置換又は非置換のシクロアルキル、置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、置換又は非置換のアリール、或いは置換又は非置換のヘテロアリールである。実施形態において、 R^3 は、 $-NR^{13} R^{14}$ 、 $-OR^{16}$ 、 $-C(O) NR^{13} R^{14}$ 、又は $-C(O) -OR^{15}$ である。

【0112】

実施形態において、 R^4 は独立して、水素、 F 、 Cl 、 Br 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、又は $-OH$ である。実施形態において、 R^4 は、置換又は非置換の C_1-C_6 アルキル、 $-O$ —置換又は非置換の C_1-C_6 アルキル、 $-C(=O)$ （置換又は非置換の C_1-C_6 アルキル）、又は CO_2H である。実施形態において、 R^4 は、置換又は非置換のアルキル、置換又は非置換のヘテロアルキル、置換又は非置換のシクロアルキル、置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、置換又は非置換のアリール、或いは置換又は非置換のヘテロアリールである。実施形態において、 R^4 は $-NR^{17} R^{18}$ 、 $-OR^{20}$ 、 $-C(O) NR^{17} R^{18}$ 、又は $-C(O) -OR^{15}$ である。

【0113】

実施形態において、 R^5 は独立して、水素、 F 、 Cl 、 Br 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、又は $-OH$ である。実施形態において、 R^5 は、置換又は非置換の C_1-C_6 アルキル、 $-O$ —置換又は非置換の C_1-C_6 アルキル、 $-C(=O)$ （置換又は非置換の C_1-C_6 アルキル）、又は CO_2H である。実施形態において、 R^5 は、置換又は非置換のアルキル、置換又は非置換のヘテロアルキル、置換又は非置換のシクロアルキル、置

換又は非置換のヘテロシクロアルキル、置換又は非置換のアリール、或いは置換又は非置換のヘテロアリールである。実施形態において、 R^5 は $-NR^{21}R^{22}$ 、 $-OR^{24}$ 、 $-C(O)NR^{21}R^{22}$ 、又は $-C(O)-OR^{23}$ である。

【0114】

実施形態において、 R^6 は独立して、水素、F、Cl、Br、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、又は $-OH$ である。実施形態において、 R^6 は、置換又は非置換の C_1-C_6 アルキル、 $-O-$ 置換又は非置換の C_1-C_6 アルキル、 $-C(=O)$ (置換又は非置換の C_1-C_6 アルキル)、又は CO_2H である。実施形態において、 R^6 は、置換又は非置換のアルキル、置換又は非置換のヘテロアルキル、置換又は非置換のシクロアルキル、置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、置換又は非置換のアリール、或いは置換又は非置換のヘテロアリールである。実施形態において、 R^6 は $-NR^{25}R^{26}$ 、 $-OR^{28}$ 、 $-C(O)NR^{25}R^{26}$ 、又は $-C(O)-OR^{27}$ である。

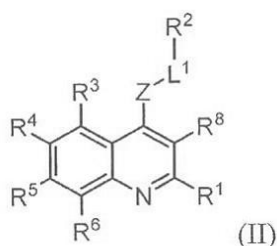
10

【0115】

実施形態において、前記化合物は式 (II) に従う構造、或いはそれらの薬学的に許容可能な塩を有しており、

【0116】

【化10】



20

Z は独立して、共有結合、 $-O-$ 、 $-NR^9-$ 、 $-NR^9C(O)-$ 、 $-C(O)NR^9-$ 、 $-O-C(O)-$ 、又は $-C(O)-O-$ であり、

L^1 は独立して、単結合、置換又は非置換のアルキレン、置換又は非置換のヘテロアルキレン、置換又は非置換のシクロアルキレン、置換又は非置換のヘテロシクロアルキレン、置換又は非置換のアリーレン、或いは置換又は非置換のヘテロアリーレンであり、

R^1 は独立して、水素、 $-NR^{10}R^{11}$ 、 $-OR^{12}$ 、置換又は非置換のアルキル、置換又は非置換のヘテロアルキル、置換又は非置換のシクロアルキル、置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、置換又は非置換のアリール、或いは置換又は非置換のヘテロアリールであり、

30

R^2 は独立して、水素、置換又は非置換のアルキル、置換又は非置換のヘテロアルキル、置換又は非置換のシクロアルキル、置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、置換又は非置換のアリール、或いは置換又は非置換のヘテロアリールであり、

R^3 は独立して、水素、ハロゲン、 $-CX^3_3$ 、 $-CHX^3_2$ 、 $-CH_2X^3$ 、 $-OCX^3_3$ 、 $-OCHX^3_2$ 、 $-OCH_2X^3$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n3}R^{16}$ 、 $-SO_{v3}NR^{13}R^{14}$ 、 $-NHC(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-N(O)_m_3$ 、 $-NR^{13}R^{14}$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)-OR^{15}$ 、 $-C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-OR^{16}$ 、 $-NR^{13}SO_2R^{16}$ 、 $-NR^{13}C(O)R^{15}$ 、 $-NR^{13}C(O)OR^{15}$ 、 $-NR^{13}OR^{15}$ 、置換又は非置換のアルキル、置換又は非置換のヘテロアルキル、置換又は非置換のシクロアルキル、置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、置換又は非置換のアリール、或いは置換又は非置換のヘテロアリールであり、

40

R^4 は独立して、水素、ハロゲン、 $-CX^4_3$ 、 $-CHX^4_2$ 、 $-CH_2X^4$ 、 $-OCX^4_3$ 、 $-OCHX^4_2$ 、 $-OCH_2X^4$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n4}R^{20}$ 、 $-SO_{v4}NR^{17}R^{18}$ 、 $-NHC(O)NR^{17}R^{18}$ 、 $-N(O)_m_4$ 、 $-NR^{17}R^{18}$ 、 $-C(O)R^{19}$ 、 $-C(O)-OR^{19}$ 、 $-C(O)NR^{17}R^{18}$ 、 $-OR^{20}$ 、 $-NR^{17}SO_2R^{20}$ 、 $-NR^{17}C(O)R^{19}$ 、 $-NR^{17}C(O)OR^{19}$ 、 $-NR^{17}OR^{19}$ 、置換又は非置換のアルキル、置換又は非置換のヘテロアルキル、置換又は非置換のシクロアルキル、置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、置換又は非置換のアリール、或いは置換又は非置換のヘテロアリールであり、

50

置換のシクロアルキル、置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、置換又は非置換のアリール、或いは置換又は非置換のヘテロアリールであり、

R^5 は独立して、水素、ハロゲン、 $-CX^5_3$ 、 $-CHX^5_2$ 、 $-CH_2X^5$ 、 $-OCX^5_3$ 、 $-OCHX^5_2$ 、 $-OCH_2X^5$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n5}R^{24}$ 、 $-SO_{v5}NR^{21}R^{22}$ 、 $-NHC(O)NR^{21}R^{22}$ 、 $-N(O)_m5$ 、 $-NR^{21}R^{22}$ 、 $-C(O)R^{23}$ 、 $-C(O)-OR^{23}$ 、 $-C(O)NR^{21}R^{22}$ 、 $-OR^{24}$ 、 $-NR^{21}SO_2R^{24}$ 、 $-NR^{21}C(O)R^{23}$ 、 $-NR^{21}C(O)OR^{23}$ 、 $-NR^{21}OR^{23}$ 、置換又は非置換のアルキル、置換又は非置換のヘテロアルキル、置換又は非置換のシクロアルキル、置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、置換又は非置換のアリール、或いは置換又は非置換のヘテロアリールであり、

R^6 は独立して、水素、ハロゲン、 $-CX^6_3$ 、 $-CHX^6_2$ 、 $-CH_2X^6$ 、 $-OCX^6_3$ 、 $-OCHX^6_2$ 、 $-OCH_2X^6$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n6}R^{28}$ 、 $-SO_{v6}NR^{25}R^{26}$ 、 $-NHC(O)NR^{25}R^{26}$ 、 $-N(O)_m6$ 、 $-NR^{25}R^{26}$ 、 $-C(O)R^{27}$ 、 $-C(O)-OR^{27}$ 、 $-C(O)NR^{25}R^{26}$ 、 $-OR^{28}$ 、 $-NR^{25}SO_2R^{28}$ 、 $-NR^{25}C(O)R^{27}$ 、 $-NR^{25}C(O)OR^{27}$ 、 $-NR^{25}OR^{27}$ 、置換又は非置換のアルキル、置換又は非置換のヘテロアルキル、置換又は非置換のシクロアルキル、置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、置換又は非置換のアリール、或いは置換又は非置換のヘテロアリールであり、

R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} 、 R^{27} 、及び R^{28} の各々は独立して、水素、 $-CX_3$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CHX_2$ 、 $-CH_2X$ 、置換又は非置換のアルキル、置換又は非置換のヘテロアルキル、置換又は非置換のシクロアルキル、置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、置換又は非置換のアリール、或いは置換又は非置換のヘテロアリールであり；

同じ窒素原子に結合される、 R^6 と R^7 、 R^{10} と R^{11} 、 R^{14} と R^{15} 、及び R^{18} と R^{19} の置換基は、置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、或いは置換又は非置換のヘテロアリールを形成するために随意に結合され得、

X^3 、 X^4 、 X^5 、及び X^6 の各々は独立して、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、又は $-I$ であり、

m_3 、 m_4 、 m_5 、及び m_6 の各々は独立して 1 又は 2 であり、

n_3 、 n_4 、 n_5 、及び n_6 の各々は独立して、0 から 3 までの整数であり、

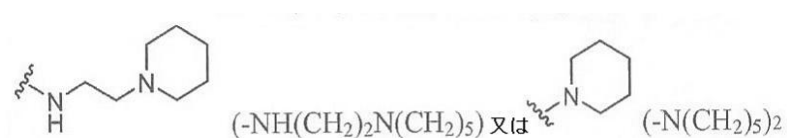
v_3 、 v_4 、 v_5 、及び v_6 の各々は独立して 1 又は 2 である。

【0117】

実施形態において、 $R^3 - R^6$ が各々 H であり、 $-Z-L^1-R^2$ が

【0118】

【化11】



である場合、 R^1 は非置換フェニルではない。実施形態において、 X が N であり、 Y は CH であり、 $R^3 - R^6$ が各々 H であり、 R^2 が非置換ピペリジンである場合、 R^1 は非置換フェニルではない。実施形態において、 X が N であり、 Y が CH であり、 $R^3 - R^6$ が各々 H であり、 R^2 が非置換ピペリジンである場合、 R^1 は非置換フェニルではない。実施形態において、 X が N であり、 Y が CH であり、 $R^3 - R^6$ が各々 H であり、 R^2 が非置換ピペリジンであり、 R^1 がアリール（例えばフェニル）である場合、 R^1 はアミド置換基（例えば、本明細書に記載されるような $-C(O)NR^{1C}R^{1D}$ ）を含む。

【0119】

実施形態において、 Z は独立して、共有結合又は $-NR^9-$ であり； L^1 は独立して、単結合、置換又は非置換のアルキレン、置換又は非置換のヘテロアルキレン、置換又は非

10

20

30

40

50

置換のアリーレン、或いは置換又は非置換のヘテロアリーレンであり；及び R^2 は独立して、置換又は非置換のアルキル、置換又は非置換のヘテロアルキル、置換又は非置換のシクロアルキル、置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、置換又は非置換のアリール、或いは置換又は非置換のヘテロアリールである。

【0120】

実施形態において、Zは独立して、 $-NR^9-$ であり； L^1 は独立して、置換又は非置換のアルキレン、或いは置換又は非置換のアリーレンであり；及び R^2 は独立して、置換又は非置換のアルキル、或いは置換又は非置換のヘテロシクロアルキルである。

【0121】

実施形態において、Zは独立して、 $-NH-$ であり； L^1 は独立して、置換又は非置換の C_3-C_6 アルキレンであり；及び R^2 は置換又は非置換のヘテロシクロアルキルである。

10

【0122】

実施形態において、Zは独立して、 $-NH-$ であり； L^1 は独立して、置換又は非置換のアリーレンであり； R^2 は独立して、置換基 R^{2A} を含む C_1-C_3 アルキルであり； R^{2A} は独立して、 $-NR^{2B}R^{2C}$ 、置換又は非置換のシクロアルキル、置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、置換又は非置換のアリール、或いは置換又は非置換のヘテロアリールであり；及び R^{2B} と R^{2C} の各々は独立して、水素、置換又は非置換のアルキル、置換又は非置換のヘテロアルキル、置換又は非置換のシクロアルキル、置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、置換又は非置換のアリール、或いは置換又は非置換のヘテロアリールであり、 R^{2B} と R^{2C} は組み合わせることで置換又は非置換のヘテロシクロアルキルを形成する。

20

【0123】

実施形態において、 R^1 は、置換又は非置換のアリール、或いは置換又は非置換のヘテロアリールである。

【0124】

実施形態において、 R^1 は、置換基 R^{1A} を含むアリール又はヘテロアリールであり； R^{1A} は独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR^{1B}$ 、 $-SR^{1B}$ 、 $-NR^{1C}R^{1D}$ 、 $-NR^{1C}C(O)R^{1B}$ 、 $-C(O)NR^{1C}R^{1D}$ 、 $-CO_2R^{1B}$ 、置換又は非置換のアルキル、或いは置換又は非置換のヘテロアルキルであり； R^{1B} と R^{1C} の各々は独立して、水素、置換又は非置換のアルキル、置換又は非置換のヘテロアルキル、置換又は非置換のシクロアルキル、置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、置換又は非置換のアリール、或いは置換又は非置換のヘテロアリールであり； R^{1D} は独立して、置換又は非置換のアルキル、置換又は非置換のヘテロアルキル、置換又は非置換のシクロアルキル、置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、置換又は非置換のアリール、或いは置換又は非置換のヘテロアリールであり；又は、同じ窒素原子に結合される R^{1C} と R^{1D} は、随意に組み合わせることで置換又は非置換のヘテロシクロアルキルを形成する。

30

【0125】

実施形態において、 R^1 は、置換基 $-C(O)NR^{1C}R^{1D}$ を含むフェニルである。

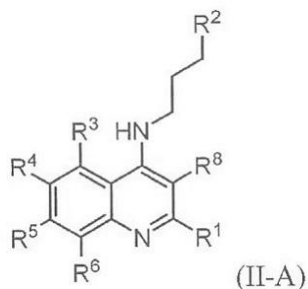
【0126】

実施形態において、前記化合物は式 (II-A) に従う構造、或いはそれらの薬学的に許容可能な塩を有しており、

40

【0127】

【化 1 2】



R^1 は、置換基 R^{1A} を含む、置換又は非置換のヘテロアリール又はフェニルであり、

10

R^2 は、置換又は非置換のシクロアルキル、或いは置換又は非置換のヘテロシクロアルキルであり、

R^{1A} は独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR^{1B}$ 、 $-SR^{1B}$ 、 $-NR^{1C}R^{1D}$ 、 $-NR^{1C}C(O)R^{1B}$ 、 $-C(O)NR^{1C}R^{1D}$ 、 $-CO_2R^{1B}$ 、置換又は非置換のアルキル、或いは置換又は非置換のヘテロアルキルであり；

R^{1B} と R^{1C} の各々は独立して、水素、置換又は非置換のアルキル、置換又は非置換のヘテロアルキル、置換又は非置換のシクロアルキル、置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、置換又は非置換のアリール、或いは置換又は非置換のヘテロアリールであり；

R^{1D} は独立して、置換又は非置換のアルキル、置換又は非置換のヘテロアルキル、置換又は非置換のシクロアルキル、置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、置換又は非置換のアリール、或いは置換又は非置換のヘテロアリールであり；又は、同じ窒素原子に結合される R^{1C} と R^{1D} は、随意に組み合わせることで置換又は非置換のヘテロシクロアルキルを形成する。

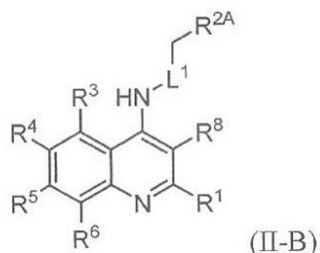
20

【0128】

実施形態において、前記化合物は式 (II-B) に従う構造、或いはそれらの薬学的に許容可能な塩を有しており、

【0129】

【化 1 3】



30

R^1 は、置換基 R^{1A} を含む、置換又は非置換のヘテロアリール又はフェニルであり、

L^1 は独立して、置換又は非置換のアリーレンであり；

R^{1A} は独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR^{1B}$ 、 $-SR^{1B}$ 、 $-NR^{1C}R^{1D}$ 、 $-NR^{1C}C(O)R^{1B}$ 、 $-C(O)NR^{1C}R^{1D}$ 、 $-CO_2R^{1B}$ 、置換又は非置換のアルキル、或いは置換又は非置換のヘテロアルキルであり；

40

R^{1B} と R^{1C} の各々は独立して、水素、置換又は非置換のアルキル、置換又は非置換のヘテロアルキル、置換又は非置換のシクロアルキル、置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、置換又は非置換のアリール、或いは置換又は非置換のヘテロアリールであり；

R^{1D} は独立して、置換又は非置換のアルキル、置換又は非置換のヘテロアルキル、置換又は非置換のシクロアルキル、置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、置換又は非置換のアリール、或いは置換又は非置換のヘテロアリールであり；

又は、同じ窒素原子に結合される R^{1C} と R^{1D} は、随意に組み合わせることで置換又は非置換のヘテロシクロアルキルを形成する。

R^{2A} は独立して、 $-NR^{2B}R^{2C}$ 、置換又は非置換のシクロアルキル、置換又は非

50

置換のヘテロシクロアルキル、置換又は非置換のアリール、或いは置換又は非置換のヘテロアリールであり、

R^{2B} と R^{2C} の各々は独立して、水素、置換又は非置換のアルキル、置換又は非置換のヘテロアルキル、置換又は非置換のシクロアルキル、置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、置換又は非置換のアリール、或いは置換又は非置換のヘテロアリールであり、 R^{2B} と R^{2C} は組み合わせることで置換又は非置換のヘテロシクロアルキルを形成する。

【0130】

実施形態において、 R^1 は、置換基 R^{1A} を含むフェニルであり；及び R^{1A} は $-C(O)NR^{1C}R^{1D}$ である。

【0131】

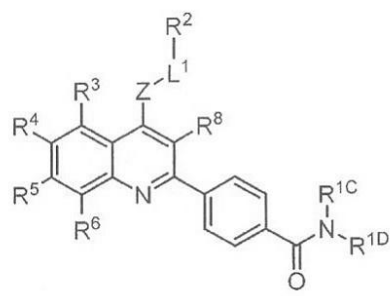
実施形態において、 R^{1A} は、キノリン部分に結合される炭素に対してパラ（para）である。

【0132】

実施形態において、前記化合物は式（II-C）に従う構造、或いはそれらの薬学的に許容可能な塩を有しており、

【0133】

【化14】



R^{1C} は独立して、水素、置換又は非置換のアルキル、置換又は非置換のヘテロアルキル、置換又は非置換のシクロアルキル、置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、置換又は非置換のアリール、或いは置換又は非置換のヘテロアリールであり、

R^{1D} は独立して、置換又は非置換のアルキル、置換又は非置換のヘテロアルキル、置換又は非置換のシクロアルキル、置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、置換又は非置換のアリール、或いは置換又は非置換のヘテロアリールであり；又は、同じ窒素原子に結合される R^{1C} と R^{1D} は、随意に組み合わせることで置換又は非置換のヘテロシクロアルキルを形成する。

【0134】

実施形態において、Zは独立して、 $-NR^9-$ であり；及び L^1 は独立して、置換又は非置換のアルキレン、或いは置換又は非置換のアリーレンである。

【0135】

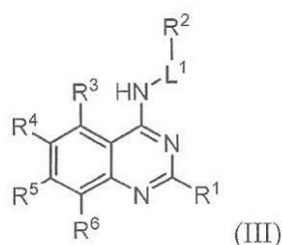
実施形態において、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、及び R^8 の各々は、水素である。

【0136】

実施形態において、前記化合物は式（III）に従う構造、或いはそれらの薬学的に許容可能な塩を有しており、

【0137】

【化15】



Xは独立してN又はCR⁷であり、

Yは独立してN又はCR⁸であり、

Zは独立して、共有結合、-O-、-NR⁹-、-NR⁹C(O)-、-C(O)NR⁹-、-O-C(O)-、又は-C(O)-O-であり、

L¹は単結合であり、R²は非置換アルキル、或いは置換又は非置換のヘテロシクロアルキルであり；又はL¹は置換又は非置換のC₂-C₆アルキレンであり、R²は置換又は非置換のヘテロシクロアルキルであり、ここで、前記ヘテロシクロアルキルは非置換モルホリンではなく、

R¹は独立して、水素、-NR¹⁰R¹¹、-OR¹²、置換又は非置換のアルキル、置換又は非置換のヘテロアルキル、置換又は非置換のシクロアルキル、置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、置換又は非置換のアリール、或いは置換又は非置換のヘテロアリールであり、

R³は独立して、水素、ハロゲン、-CX³₃、-CHX³₂、-CH₂X³、-OCX³₃、-OCHX³₂、-OCH₂X³、-CN、-SO_{n3}R¹⁶、-SO_{v3}NR¹³R¹⁴、-NHC(O)NR¹³R¹⁴、-N(O)_{m3}、-NR¹³R¹⁴、-C(O)R¹⁵、-C(O)-OR¹⁵、-C(O)NR¹³R¹⁴、-OR¹⁶、-NR¹³SO₂R¹⁶、-NR¹³C(O)R¹⁵、-NR¹³C(O)OR¹⁵、-NR¹³OR¹⁵、置換又は非置換のアルキル、置換又は非置換のヘテロアルキル、置換又は非置換のシクロアルキル、置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、置換又は非置換のアリール、或いは置換又は非置換のヘテロアリールであり、

R⁴は独立して、水素、ハロゲン、-CX⁴₃、-CHX⁴₂、-CH₂X⁴、-OCX⁴₃、-OCHX⁴₂、-OCH₂X⁴、-CN、-SO_{n4}R²⁰、-SO_{v4}NR¹⁷R¹⁸、-NHC(O)NR¹⁷R¹⁸、-N(O)_{m4}、-NR¹⁷R¹⁸、-C(O)R¹⁹、-C(O)-OR¹⁹、-C(O)NR¹⁷R¹⁸、-OR²⁰、-NR¹⁷SO₂R²⁰、-NR¹⁷C(O)R¹⁹、-NR¹⁷C(O)OR¹⁹、-NR¹⁷OR¹⁹、置換又は非置換のアルキル、置換又は非置換のヘテロアルキル、置換又は非置換のシクロアルキル、置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、置換又は非置換のアリール、或いは置換又は非置換のヘテロアリールであり、

R⁵は独立して、水素、ハロゲン、-CX⁵₃、-CHX⁵₂、-CH₂X⁵、-OCX⁵₃、-OCHX⁵₂、-OCH₂X⁵、-CN、-SO_{n5}R²⁴、-SO_{v5}NR²¹R²²、-NHC(O)NR²¹R²²、-N(O)_{m5}、-NR²¹R²²、-C(O)R²³、-C(O)-OR²³、-C(O)NR²¹R²²、-OR²⁴、-NR²¹SO₂R²⁴、-NR²¹C(O)R²³、-NR²¹C(O)OR²³、-NR²¹OR²³、置換又は非置換のアルキル、置換又は非置換のヘテロアルキル、置換又は非置換のシクロアルキル、置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、置換又は非置換のアリール、或いは置換又は非置換のヘテロアリールであり、

R⁶は独立して、水素、ハロゲン、-CX⁶₃、-CHX⁶₂、-CH₂X⁶、-OCX⁶₃、-OCHX⁶₂、-OCH₂X⁶、-CN、-SO_{n6}R²⁸、-SO_{v6}NR²⁵R²⁶、-NHC(O)NR²⁵R²⁶、-N(O)_{m6}、-NR²⁵R²⁶、-C(O)R²⁷、-C(O)-OR²⁷、-C(O)NR²⁵R²⁶、-OR²⁸、-NR²⁵SO₂R²⁸、-NR²⁵C(O)R²⁷、-NR²⁵C(O)OR²⁷、-NR²⁵OR²⁷、置換又は非置換のアルキル、置換又は非置換のヘテロアルキル、置換又は非置換のシクロアルキル、置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、置換又は非置換のアリール、或いは置換又は非置換のヘテロアリールであり、

R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²、R¹³、R¹⁴、R¹⁵、R¹⁶、R¹⁷、R¹⁸、R¹⁹、R²⁰、R²¹、R²²、R²³、R²⁴、R²⁵、R²⁶、R²⁷、及びR²⁸の各々は独立して、水素、-CX₃、-CN、-COOH、-CONH₂、-CHX₂、-CH₂X、置換又は非置換のアルキル、置換又は非置換のヘテロアルキル、置換又は非置換のシクロアルキル、置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、置換又は非置換のアリール、或いは置換又は非置換のヘテロアリールであり；同じ窒素原子に結

合される、 R^6 と R^7 、 R^{10} と R^{11} 、 R^{14} と R^{15} 、及び R^{18} と R^{19} の置換基は、置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、或いは置換又は非置換のヘテロアリールを形成するために随意に結合され得、

X^3 、 X^4 、 X^5 、及び X^6 の各々は独立して、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、又は $-I$ であり、

$m3$ 、 $m4$ 、 $m5$ 、及び $m6$ の各々は独立して1又は2であり、

$n3$ 、 $n4$ 、 $n5$ 、及び $n6$ の各々は独立して、0から3までの整数であり、

$v3$ 、 $v4$ 、 $v5$ 、及び $v6$ の各々は独立して1又は2である。

【0138】

実施形態において、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、及び R^8 の各々は、水素である。

10

【0139】

実施形態において、 Z は独立して、共有結合である。実施形態において、 Z は独立して $-O-$ である。実施形態において、 Z は独立して、 $-NR^9-$ である。実施形態において、 Z は独立して、 $-NR^9C(O)-$ である。実施形態において、 Z は独立して、 $-C(O)NR^9-$ である。実施形態において、 Z は独立して、 $-O-C(O)-$ である。実施形態において、 Z は独立して、 $-C(O)-O-$ である。

【0140】

実施形態において、 L^1 は独立して単結合である。実施形態において、 L^1 は独立して、置換又は非置換のアルキレンである。実施形態において、 L^1 は独立して、置換又は非置換のヘテロアルキレンである。実施形態において、 L^1 は独立して、置換又は非置換のシクロアルキレンである。実施形態において、 L^1 は独立して、置換又は非置換のヘテロシクロアルキレンである。実施形態において、 L^1 は独立して、置換又は非置換のアリーレンである。実施形態において、 L^1 は独立して、置換又は非置換のヘテロアリーレンである。実施形態において、 L^1 は独立して、置換アルキレンである。実施形態において、 L^1 は独立して、置換ヘテロアルキレンである。実施形態において、 L^1 は独立して、置換シクロアルキレンである。実施形態において、 L^1 は独立して、置換ヘテロシクロアルキレンである。実施形態において、 L^1 は独立して、置換アリーレンである。実施形態において、 L^1 は独立して、置換ヘテロアリーレンである。実施形態において、 L^1 は独立して、非置換アルキレンである。実施形態において、 L^1 は独立して、非置換ヘテロアルキレンである。実施形態において、 L^1 は独立して、非置換シクロアルキレンである。実施形態において、 L^1 は独立して、非置換ヘテロシクロアルキレンである。実施形態において、 L^1 は独立して、非置換アリーレンである。実施形態において、 L^1 は独立して、非置換ヘテロアリーレンである。実施形態において、 L^1 は独立して、置換又は非置換の C_1-C_6 アルキレンである。実施形態において、 L^1 は独立して、置換又は非置換の2から6員のヘテロアルキレンである。実施形態において、 L^1 は独立して、置換又は非置換の C_3-C_8 シクロアルキレンである。実施形態において、 L^1 は独立して、置換又は非置換の3から8員のヘテロシクロアルキレンである。実施形態において、 L^1 は独立して、置換又は非置換の C_6 アリーレンである。実施形態において、 L^1 は独立して、置換又は非置換の5から6員のヘテロアリーレンである。実施形態において、 L^1 は独立して、置換 C_1-C_6 アルキレンである。実施形態において、 L^1 は独立して、置換の2から6員のヘテロアルキレンである。実施形態において、 L^1 は独立して、置換 C_3-C_8 シクロアルキレンである。実施形態において、 L^1 は独立して、置換の3から8員のヘテロシクロアルキレンである。実施形態において、 L^1 は独立して、置換 C_6 アリーレンである。実施形態において、 L^1 は独立して、置換の5から6員のヘテロアリーレンである。実施形態において、 L^1 は独立して、非置換 C_1-C_6 アルキレンである。実施形態において、 L^1 は独立して、非置換の2から6員のヘテロアルキレンである。実施形態において、 L^1 は独立して、非置換 C_3-C_8 シクロアルキレンである。実施形態において、 L^1 は独立して、非置換の3から8員のヘテロシクロアルキレンである。実施形態において、 L^1 は独立して、非置換 C_6 アリーレンである。実施形態において、 L^1 は独立して、非置換の5から6員のヘテロアリーレンである。

20

30

40

50

10

20

30

40

【 0 1 4 3 】

。実施形態において、 R^3 は独立して、置換又は非置換の $C_3 - C_8$ シクロアルキルであ

る。実施形態において、 R^3 は独立して、置換又は非置換の3から8員のヘテロシクロアルキルである。実施形態において、 R^3 は独立して、置換又は非置換の C_6 アリールである。実施形態において、 R^3 は独立して、置換又は非置換の5から6員のヘテロアリールである。実施形態において、 R^3 は独立して、置換 C_1-C_6 アルキルである。実施形態において、 R^3 は独立して、置換の2から6員のヘテロアルキルである。実施形態において、 R^3 は独立して、置換 C_3-C_8 シクロアルキルである。実施形態において、 R^3 は独立して、置換の3から8員のヘテロシクロアルキルである。実施形態において、 R^3 は独立して、置換 C_6 アリールである。実施形態において、 R^3 は独立して、置換の5から6員のヘテロアリールである。実施形態において、 R^3 は独立して、非置換 C_1-C_6 アルキルである。実施形態において、 R^3 は独立して、非置換の2から6員のヘテロアルキルである。実施形態において、 R^3 は独立して、非置換 C_3-C_8 シクロアルキルである。実施形態において、 R^3 は独立して、非置換の3から8員のヘテロシクロアルキルである。実施形態において、 R^3 は独立して、非置換 C_6 アリールである。実施形態において、 R^3 は独立して、非置換の5から6員のヘテロアリールである。

10

20

30

40

50

【0144】

実施形態において、 R^4 は独立して水素である。実施形態において、 R^4 は独立してハロゲンである。実施形態において、 R^4 は独立して $-CX^4_3$ である。実施形態において、 R^4 は独立して、 $-CHX^4_2$ である。実施形態において、 R^4 は独立して、 $-CH_2X^4$ である。実施形態において、 R^4 は独立して $-OCX^4_3$ である。実施形態において、 R^4 は独立して $-OCHX^4_2$ である。実施形態において、 R^4 は独立して $-OCH_2X^4$ である。実施形態において、 R^4 は独立して $-CN$ である。実施形態において、 R^4 は独立して $-SO_nR^{20}$ である。実施形態において、 R^4 は独立して $-SO_vNR^{17}R^{18}$ である。実施形態において、 R^4 は独立して、 $-NHC(O)NR^{17}R^{18}$ である。実施形態において、 R^4 は独立して、 $-N(O)_m$ である。実施形態において、 R^4 は独立して $-NR^{17}R^{18}$ である。実施形態において、 R^4 は独立して、 $-C(O)R^{19}$ である。実施形態において、 R^4 は独立して、 $-C(O)-OR^{19}$ である。実施形態において、 R^4 は独立して、 $-C(O)NR^{17}R^{18}$ である。実施形態において、 R^4 は独立して $-OR^{20}$ である。実施形態において、 R^4 は独立して $-NR^{17}SO_2R^{20}$ である。実施形態において、 R^4 は独立して、 $-NR^{17}C(O)R^{19}$ である。実施形態において、 R^4 は独立して、 $-NR^{17}C(O)OR^{19}$ である。実施形態において、 R^4 は独立して $-NR^{17}OR^{19}$ である。実施形態において、 R^4 は独立して、置換又は非置換のアルキルである。実施形態において、 R^4 は独立して、置換又は非置換のヘテロアルキルである。実施形態において、 R^4 は独立して、置換又は非置換のシクロアルキルである。実施形態において、 R^4 は独立して、置換又は非置換のヘテロシクロアルキルである。実施形態において、 R^4 は独立して、置換又は非置換のアリールである。実施形態において、 R^4 は独立して、置換又は非置換のヘテロアリールである。実施形態において、 R^4 は独立して、置換アルキルである。実施形態において、 R^4 は独立して、置換ヘテロアルキルである。実施形態において、 R^4 は独立して、置換シクロアルキルである。実施形態において、 R^4 は独立して、置換ヘテロシクロアルキルである。実施形態において、 R^4 は独立して、置換アリールである。実施形態において、 R^4 は独立して、置換ヘテロアリールである。実施形態において、 R^4 は独立して、非置換アルキルである。実施形態において、 R^4 は独立して、非置換ヘテロアルキルである。実施形態において、 R^4 は独立して、非置換シクロアルキルである。実施形態において、 R^4 は独立して、非置換ヘテロシクロアルキルである。実施形態において、 R^4 は独立して、非置換アリールである。実施形態において、 R^4 は独立して、非置換ヘテロアリールである。実施形態において、 R^4 は独立して、置換又は非置換の C_1-C_6 アルキルである。実施形態において、 R^4 は独立して、置換又は非置換の2から6員のヘテロアルキルである。実施形態において、 R^4 は独立して、置換又は非置換の C_3-C_8 シクロアルキルである。実施形態において、 R^4 は独立して、置換又は非置換の3から8員のヘテロシクロアルキルである。実施形態において、 R^4 は独立して、置換又は非置換の C_6 アリールである。実

施形態において、 R^4 は独立して、置換又は非置換の5から6員のヘテロアリールである。実施形態において、 R^4 は独立して、置換 $C_1 - C_6$ アルキルである。実施形態において、 R^4 は独立して、置換の2から6員のヘテロアルキルである。実施形態において、 R^4 は独立して、置換 $C_3 - C_8$ シクロアルキルである。実施形態において、 R^4 は独立して、置換の3から8員のヘテロシクロアルキルである。実施形態において、 R^4 は独立して、置換 C_6 アリールである。実施形態において、 R^4 は独立して、置換の5から6員のヘテロアリールである。実施形態において、 R^4 は独立して、非置換 $C_1 - C_6$ アルキルである。実施形態において、 R^4 は独立して、非置換の2から6員のヘテロアルキルである。実施形態において、 R^4 は独立して、非置換 $C_3 - C_8$ シクロアルキルである。実施形態において、 R^4 は独立して、非置換の3から8員のヘテロシクロアルキルである。実施形態において、 R^4 は独立して、非置換 C_6 アリールである。実施形態において、 R^4 は独立して、非置換の5から6員のヘテロアリールである。

10

【0145】

実施形態において、 R^5 は独立して水素である。実施形態において、 R^5 は独立してハロゲンである。実施形態において、 R^5 は独立して $-CX^5_3$ である。実施形態において、 R^5 は独立して、 $-CHX^5_2$ である。実施形態において、 R^5 は独立して、 $-CH_2X^5$ である。実施形態において、 R^5 は独立して $-OCX^5_3$ である。実施形態において、 R^5 は独立して $-OCHX^5_2$ である。実施形態において、 R^5 は独立して $-OCH_2X^5$ である。実施形態において、 R^5 は独立して $-CN$ である。実施形態において、 R^5 は独立して $-SO_{n_5}R^{2_4}$ である。実施形態において、 R^5 は独立して $-SO_{v_5}NR^{2_1}R^{2_2}$ である。実施形態において、 R^5 は独立して、 $-NHC(O)NR^{2_1}R^{2_2}$ である。実施形態において、 R^5 は独立して、 $-N(O)_{m_5}$ である。実施形態において、 R^5 は独立して $-NR^{2_1}R^{2_2}$ である。実施形態において、 R^5 は独立して、 $-C(O)R^{2_3}$ である。実施形態において、 R^5 は独立して、 $-C(O)OR^{2_3}$ である。実施形態において、 R^5 は独立して、 $-C(O)NR^{2_1}R^{2_2}$ である。実施形態において、 R^5 は独立して $-OR^{2_4}$ である。実施形態において、 R^5 は独立して $-NR^{2_1}SO_2R^{2_4}$ である。実施形態において、 R^5 は独立して、 $-NR^{2_1}C(O)R^{2_3}$ である。実施形態において、 R^5 は独立して、 $-NR^{2_1}C(O)OR^{2_3}$ である。実施形態において、 R^5 は独立して $-NR^{2_1}OR^{2_3}$ である。実施形態において、 R^5 は独立して、置換又は非置換のアルキルである。実施形態において、 R^5 は独立して、置換又は非置換のヘテロアルキルである。実施形態において、 R^5 は独立して、置換又は非置換のシクロアルキルである。実施形態において、 R^5 は独立して、置換又は非置換のヘテロシクロアルキルである。実施形態において、 R^5 は独立して、置換又は非置換のアリールである。実施形態において、 R^5 は独立して、置換又は非置換のヘテロアリールである。実施形態において、 R^5 は独立して、置換アルキルである。実施形態において、 R^5 は独立して、置換ヘテロアルキルである。実施形態において、 R^5 は独立して、置換シクロアルキルである。実施形態において、 R^5 は独立して、置換ヘテロシクロアルキルである。実施形態において、 R^5 は独立して、置換アリールである。実施形態において、 R^5 は独立して、置換ヘテロアリールである。実施形態において、 R^5 は独立して、非置換アルキルである。実施形態において、 R^5 は独立して、非置換ヘテロアルキルである。実施形態において、 R^5 は独立して、非置換シクロアルキルである。実施形態において、 R^5 は独立して、非置換ヘテロシクロアルキルである。実施形態において、 R^5 は独立して、非置換アリールである。実施形態において、 R^5 は独立して、非置換ヘテロアリールである。実施形態において、 R^5 は独立して、置換又は非置換の $C_1 - C_6$ アルキルである。実施形態において、 R^5 は独立して、置換又は非置換の2から6員のヘテロアルキルである。実施形態において、 R^5 は独立して、置換又は非置換の $C_3 - C_8$ シクロアルキルである。実施形態において、 R^5 は独立して、置換又は非置換の3から8員のヘテロシクロアルキルである。実施形態において、 R^5 は独立して、置換又は非置換の C_6 アリールである。実施形態において、 R^5 は独立して、置換又は非置換の5から6員のヘテロアリールである。実施形態において、 R^5 は独立して、置換 $C_1 - C_6$ アルキルである。実施形態において

20

30

40

50

、 R^5 は独立して、置換の2から6員のヘテロアルキルである。実施形態において、 R^5 は独立して、置換 C_3-C_8 シクロアルキルである。実施形態において、 R^5 は独立して、置換の3から8員のヘテロシクロアルキルである。実施形態において、 R^5 は独立して、置換 C_6 アリールである。実施形態において、 R^5 は独立して、置換の5から6員のヘテロアリールである。実施形態において、 R^5 は独立して、非置換 C_1-C_6 アルキルである。実施形態において、 R^5 は独立して、非置換の2から6員のヘテロアルキルである。実施形態において、 R^5 は独立して、非置換 C_3-C_8 シクロアルキルである。実施形態において、 R^5 は独立して、非置換の3から8員のヘテロシクロアルキルである。実施形態において、 R^5 は独立して、非置換 C_6 アリールである。実施形態において、 R^5 は独立して、非置換の5から6員のヘテロアリールである。

10

【0146】

実施形態において、 R^6 は独立して水素である。実施形態において、 R^6 は独立してハロゲンである。実施形態において、 R^6 は独立して $-CX^6_3$ である。実施形態において、 R^6 は独立して、 $-CHX^6_2$ である。実施形態において、 R^6 は独立して、 $-CH_2X^6$ である。実施形態において、 R^6 は独立して $-OCX^6_3$ である。実施形態において、 R^6 は独立して $-OCHX^6_2$ である。実施形態において、 R^6 は独立して $-OCH_2X^6$ である。実施形態において、 R^6 は独立して $-CN$ である。実施形態において、 R^6 は独立して $-SO_nR^{28}$ である。実施形態において、 R^6 は独立して $-SO_vR^{25}R^{26}$ である。実施形態において、 R^6 は独立して、 $-NHC(O)NR^{25}R^{26}$ である。実施形態において、 R^6 は独立して、 $-N(O)_mR^{26}$ である。実施形態において、 R^6 は独立して $-NR^{25}R^{26}$ である。実施形態において、 R^6 は独立して、 $-C(O)NR^{26}$ である。実施形態において、 R^6 は独立して、 $-C(O)OR^{27}$ である。実施形態において、 R^6 は独立して、 $-C(O)NR^{25}R^{26}$ である。実施形態において、 R^6 は独立して $-OR^{28}$ である。実施形態において、 R^6 は独立して $-NR^{25}SO_2R^{28}$ である。実施形態において、 R^6 は独立して、 $-NR^{25}C(O)R^{27}$ である。実施形態において、 R^6 は独立して、 $-NR^{25}C(O)OR^{27}$ である。実施形態において、 R^6 は独立して、置換又は非置換のアルキルである。実施形態において、 R^6 は独立して、置換又は非置換のヘテロアルキルである。実施形態において、 R^6 は独立して、置換又は非置換のシクロアルキルである。実施形態において、 R^6 は独立して、置換又は非置換のヘテロシクロアルキルである。実施形態において、 R^6 は独立して、置換又は非置換のアリールである。実施形態において、 R^6 は独立して、置換又は非置換のヘテロアリールである。実施形態において、 R^6 は独立して、置換アルキルである。実施形態において、 R^6 は独立して、置換ヘテロアルキルである。実施形態において、 R^6 は独立して、置換シクロアルキルである。実施形態において、 R^6 は独立して、置換ヘテロシクロアルキルである。実施形態において、 R^6 は独立して、置換アリールである。実施形態において、 R^6 は独立して、置換ヘテロアリールである。実施形態において、 R^6 は独立して、非置換アルキルである。実施形態において、 R^6 は独立して、非置換ヘテロアルキルである。実施形態において、 R^6 は独立して、非置換シクロアルキルである。実施形態において、 R^6 は独立して、非置換ヘテロシクロアルキルである。実施形態において、 R^6 は独立して、非置換アリールである。実施形態において、 R^6 は独立して、非置換ヘテロアリールである。実施形態において、 R^6 は独立して、置換又は非置換の C_1-C_6 アルキルである。実施形態において、 R^6 は独立して、置換又は非置換の2から6員のヘテロアルキルである。実施形態において、 R^6 は独立して、置換又は非置換の C_3-C_8 シクロアルキルである。実施形態において、 R^6 は独立して、置換又は非置換の3から8員のヘテロシクロアルキルである。実施形態において、 R^6 は独立して、置換又は非置換の C_6 アリールである。実施形態において、 R^6 は独立して、置換又は非置換の5から6員のヘテロアリールである。実施形態において、 R^6 は独立して、置換 C_1-C_6 アルキルである。実施形態において、 R^6 は独立して、置換の2から6員のヘテロアルキルである。実施形態において、 R^6 は独立して、置換 C_3-C_8 シクロアルキルである。実施形態において、 R^6 は独立し

20

30

40

50

【 0 1 4 7 】

【 0 1 4 8 】

実施形態において、各 R⁸ は独立して水素である。実施形態において、各 R⁸ は独立して -C X₃ である。実施形態において、各 R⁸ は独立して -C N である。実施形態において、各 R⁸ は独立して -C O O H である。実施形態において、各 R⁸ は独立して -C O N H₂ である。実施形態において、各 R⁸ は独立して -C H X₂ である。実施形態において

20

20

50

【 0 1 5 1 】

【 0 1 5 2 】

実施形態において、各 $R^{1,2}$ は独立して水素である。実施形態において、各 $R^{1,2}$ は独立して $-CX_3$ である。実施形態において、各 $R^{1,2}$ は独立して $-CN$ である。実施形態において、各 $R^{1,2}$ は独立して $-COOH$ である。実施形態において、各 $R^{1,2}$ は独立して $-CONH_2$ である。実施形態において、各 $R^{1,2}$ は独立して $-CHX_2$ である。実施

30

50

【 0 1 5 5 】

【 0 1 5 6 】

実施形態において、各 R¹⁻⁶ は独立して水素である。実施形態において、各 R¹⁻⁶ は独立して -CX₃ である。実施形態において、各 R¹⁻⁶ は独立して -CN である。実施形態

【 0 1 5 7 】

実施形態において、各 R^{1-7} は独立して水素である。実施形態において、各 R^{1-7} は独立して $-CX_3$ である。実施形態において、各 R^{1-7} は独立して $-CN$ である。実施形態において、各 R^{1-7} は独立して $-COOH$ である。実施形態において、各 R^{1-7} は独立して $-CONH_2$ である。実施形態において、各 R^{1-7} は独立して $-CHX_2$ である。実施形態において、各 R^{1-7} は独立して $-CH_2X$ である。実施形態において、各 R^{1-7} は独立して、置換又は非置換のアルキルである。実施形態において、各 R^{1-7} は独立して、置換又は非置換のヘテロアルキルである。実施形態において、各 R^{1-7} は独立して、置換又は非置換のシクロアルキルである。実施形態において、各 R^{1-7} は独立して、置換又は非置換のヘテロシクロアルキルである。実施形態において、各 R^{1-7} は独立して、置換又は非置換のアリールである。実施形態において、各 R^{1-7} は独立して、置換又は非置換のヘテロアリールである。実施形態において、 R^{1-7} は独立して、置換アルキルである。実施形態において、 R^{1-7} は独立して、置換ヘテロアルキルである。実施形態において、 R^{1-7} は独立して、置換シクロアルキルである。実施形態において、 R^{1-7} は独立して、置換ヘテロシクロアルキルである。実施形態において、 R^{1-7} は独立して、置換アリールであ

【 0 1 5 8 】

実施形態において、各 R^{1-8} は独立して水素である。実施形態において、各 R^{1-8} は独立して $-CX_3$ である。実施形態において、各 R^{1-8} は独立して $-CN$ である。実施形態において、各 R^{1-8} は独立して $-COOH$ である。実施形態において、各 R^{1-8} は独立して $-CONH_2$ である。実施形態において、各 R^{1-8} は独立して $-CHX_2$ である。実施形態において、各 R^{1-8} は独立して $-CH_2X$ である。実施形態において、各 R^{1-8} は独立して、置換又は非置換のアルキルである。実施形態において、各 R^{1-8} は独立して、置換又は非置換のヘテロアルキルである。実施形態において、各 R^{1-8} は独立して、置換又は非置換のシクロアルキルである。実施形態において、各 R^{1-8} は独立して、置換又は非置換のヘテロシクロアルキルである。実施形態において、各 R^{1-8} は独立して、置換又は非置換のアリールである。実施形態において、各 R^{1-8} は独立して、置換又は非置換のヘテロアリールである。実施形態において、 R^{1-8} は独立して、置換アルキルである。実施形態において、 R^{1-8} は独立して、置換ヘテロアルキルである。実施形態において、 R^{1-8} は独立して、置換シクロアルキルである。実施形態において、 R^{1-8} は独立して、置換ヘテロシクロアルキルである。実施形態において、 R^{1-8} は独立して、置換アリールである。実施形態において、 R^{1-8} は独立して、置換ヘテロアリールである。実施形態において、 R^{1-8} は独立して、非置換アルキルである。実施形態において、 R^{1-8} は独立して、非置換ヘテロアルキルである。実施形態において、 R^{1-8} は独立して、非置換シクロアルキルである。実施形態において、 R^{1-8} は独立して、非置換ヘテロシクロアルキルである。実施形態において、 R^{1-8} は独立して、非置換アリールである。実施形態において、 R^{1-8} は独立して、非置換ヘテロアリールである。実施形態において、 R^{1-8} は独立して、置換又は非置換の C_1-C_6 アルキルである。実施形態において、 R^{1-8} は独立して、置換又は非置換の 2 から 6 員のヘテロアルキルである。実施形態において、 R^{1-8} は独立して、置換又は非置換の C_3-C_8 シクロアルキルである。実施形態において、 R^{1-8} は独立して、置換又は非置換の 3 から 8 員のヘテロシクロアルキルである。実施形態において、 R^{1-8} は独立して、置換又は非置換の C_6 アリールである。実施形態において、 R^{1-8} は独立して、置換又は非置換の 5 から 6 員のヘテロアリールである。実施形態において、

10

20

30

50

30

40

50

【 0 1 6 2 】

実施形態において、各 $R^{2,2}$ は独立して水素である。実施形態において、各 $R^{2,2}$ は独立して $-CX_3$ である。実施形態において、各 $R^{2,2}$ は独立して $-CN$ である。実施形態において、各 $R^{2,2}$ は独立して $-COOH$ である。実施形態において、各 $R^{2,2}$ は独立して $-CONH_2$ である。実施形態において、各 $R^{2,2}$ は独立して $-CHX_2$ である。実施形態において、各 $R^{2,2}$ は独立して $-CH_2X$ である。実施形態において、各 $R^{2,2}$ は独立して、置換又は非置換のアルキルである。実施形態において、各 $R^{2,2}$ は独立して、置換又は非置換のヘテロアルキルである。実施形態において、各 $R^{2,2}$ は独立して、置換又は非置換のシクロアルキルである。実施形態において、各 $R^{2,2}$ は独立して、置換又は非置換のヘテロシクロアルキルである。実施形態において、各 $R^{2,2}$ は独立して、置換又は非置換のアリールである。実施形態において、各 $R^{2,2}$ は独立して、置換又は非置換のヘテロアリールである。実施形態において、 $R^{2,2}$ は独立して、置換アルキルである。実施形態において、 $R^{2,2}$ は独立して、置換ヘテロアルキルである。実施形態において、 $R^{2,2}$ は独立して、置換シクロアルキルである。実施形態において、 $R^{2,2}$ は独立して、置換ヘテロシクロアルキルである。実施形態において、 $R^{2,2}$ は独立して、置換アリールである。実施形態において、 $R^{2,2}$ は独立して、置換ヘテロアリールである。実施形態において、 $R^{2,2}$ は独立して、非置換アルキルである。実施形態において、 $R^{2,2}$ は独立して、非置換ヘテロアルキルである。実施形態において、 $R^{2,2}$ は独立して、非置換シクロアルキルである。実施形態において、 $R^{2,2}$ は独立して、非置換ヘテロシクロアルキルである。実施形態において、 $R^{2,2}$ は独立して、非置換アリールである。実施形態において、 $R^{2,2}$ は独立して、非置換ヘテロアリールである。実施形態において、 $R^{2,2}$ は独立して、置換又は非置換の C_1-C_6 アルキルである。実施形態において、 $R^{2,2}$ は独立して、置換又は非置換の 2 から 6 員のヘテロアルキルである。実施形態において、 $R^{2,2}$ は独立して、置換又は非置換の C_3-C_8 シクロアルキルである。実施形態において、 $R^{2,2}$ は独立して、置換又は非置換の 3 から 8 員のヘテロシクロアルキルである。実施形態において、

【 0 1 6 3 】

施形態において、R^{2 3}は独立して、非置換C₆アリールである。実施形態において、R

10

20

30

40

50

【 0 1 6 7 】

実施形態において、各 R²⁻⁷ は独立して水素である。実施形態において、各 R²⁻⁷ は独立して -CX₃ である。実施形態において、各 R²⁻⁷ は独立して -CN である。実施形態において、各 R²⁻⁷ は独立して -COOH である。実施形態において、各 R²⁻⁷ は独立して -CONH₂ である。実施形態において、各 R²⁻⁷ は独立して -CHX₂ である。実施形態において、各 R²⁻⁷ は独立して -CH₂X である。実施形態において、各 R²⁻⁷ は独立して、置換又は非置換のアルキルである。実施形態において、各 R²⁻⁷ は独立して、置換又は非置換のヘテロアルキルである。実施形態において、各 R²⁻⁷ は独立して、置換又は非置換のシクロアルキルである。実施形態において、各 R²⁻⁷ は独立して、置換又は非置換のヘテロシクロアルキルである。実施形態において、各 R²⁻⁷ は独立して、置換又は非置換のアリールである。実施形態において、R²⁻⁷ は独立して、置換アルキルである。実施形態において、R²⁻⁷ は独立して、置換ヘテロアルキルである。実施形態において、R²⁻⁷ は独立して、置換シクロアルキルである。実施形態において、R²⁻⁷ は独立して、置換ヘテロシクロアルキルである。実施形態において、R²⁻⁷ は独立して、置換アリールである。実施形態において、R²⁻⁷ は独立して、置換ヘテロアリールである。実施形態において、R²⁻⁷ は独立して、非置換アルキルである。実施形態において、R²⁻⁷ は独立して、非置換ヘテロアルキルである。実施形態において、R²⁻⁷ は独立して、非置換シクロアルキルである。実施形態において、R²⁻⁷ は独立して、非置換ヘテロシクロアルキルである。実施形態において、R²⁻⁷ は独立して、非置換アリールである。実施形態において、R²⁻⁷ は独立して、非置換ヘテロアリールである。実施形態において、R²⁻⁷ は独立して、置換又は非置換の C₁-C₆ アルキルである。実施形態において、R²⁻⁷ は独立して、置換又は非置換の 2 から 6 員のヘテロアルキルである。実施形態において、R²⁻⁷ は独立して、置換又は非置換の C₃-C₈ シクロアルキルである。実施形態において、R²⁻⁷ は独立して、置換又は非置換の 3 から 8 員のヘテロシクロアルキルである。実施形態において、R²⁻⁷ は独立して、置換又は非置換の C₆ アリールである。実施形態において、R²⁻⁷ は独立して、置換又は非置換の 5 から 6 員のヘテロアリールである。実施形態において、R²⁻⁷ は独立して、置換 C₁-C₆ アルキルである。実施形態において、R²⁻⁷ は独立して、置換の 2 から 6 員のヘテロアルキルである。実施形態において、R²⁻⁷ は独立して、置換 C₃-C₈ シクロアルキルである。実施形態において、R²⁻⁷ は独立して、置換の 3 から 8 員のヘテロシクロアルキルである。実施形態において、R²⁻⁷ は独立して、置換 C₆ アリールである。実施形態において、R²⁻⁷ は独立して、置換の 5 から 6 員のヘテロアリールである。実施形態において、R²⁻⁷ は独立して、非置換 C₁-C₆ アルキルである。実施形態において、R²⁻⁷ は独立して、非置換の 2 から 6 員のヘテロアルキルである。実施形態において、R²⁻⁷ は独立して、非置換 C₃-C₈ シクロアルキルである。実施形

【 0 1 6 8 】

【 0 1 6 9 】

実施形態において、 R^{1A} は独立してハロゲンである。実施形態において、 R^{1A} は独立して $-CN$ である。実施形態において、 R^{1A} は独立して $-OR^{1B}$ である。実施形態において、 R^{1A} は独立して $-SR^{1B}$ である。実施形態において、 R^{1A} は独立して $-NR^{1C}R^{1D}$ である。実施形態において、 R^{1A} は独立して、 $-NR^{1C}C(O)R^{1B}$ である。実施形態において、 R^{1A} は独立して、 $-C(O)NR^{1C}R^{1D}$ である。実施形態において、 R^{1A} は独立して $-CO_2R^{1B}$ である。実施形態において、 R^{1A} は独立して、置換又は非置換のアルキルである。実施形態において、 R^{1A} は独立して、置換又は非置換のヘテロアルキルである。実施形態において、 R^{1A} は独立して、置換アル

【 0 1 7 0 】

【 0 1 7 1 】

【 0 1 7 2 】

実施形態において、 R^{1D} は独立して、置換又は非置換のアルキルである。実施形態において、 R^{1D} は独立して、置換又は非置換のヘテロアルキルである。実施形態において、 R^{1D} は独立して、置換又は非置換のシクロアルキルである。実施形態において、 R^{1D} は独立して、置換又は非置換のヘテロシクロアルキルである。実施形態において、 R^{1D} は独立して、置換又は非置換のアリールである。実施形態において、 R^{1D} は独立して、置換又は非置換のヘテロアリールである。実施形態において、 R^{1D} は独立して、置換アルキルである。実施形態において、 R^{1D} は独立して、置換ヘテロアルキルである。実施形態において、 R^{1D} は独立して、置換シクロアルキルである。実施形態において、 R^{1D} は独立して、置換ヘテロシクロアルキルである。実施形態において、 R^{1D} は独立して、置換アリールである。実施形態において、 R^{1D} は独立して、置換ヘテロアリールである。実施形態において、 R^{1D} は独立して、非置換アルキルである。実施形態において、 R^{1D} は独立して、非置換ヘテロアルキルである。実施形態において、 R^{1D} は独立して、非置換シクロアルキルである。実施形態において、 R^{1D} は独立して、非置換ヘテロシクロアルキルである。実施形態において、 R^{1D} は独立して、非置換アリールである。実施形態において、 R^{1D} は独立して、非置換ヘテロアリールである。

【 0 1 7 3 】

【 0 1 7 4 】

【 0 1 7 5 】

【 0 1 7 6 】

実施形態において、 R^{2C} は独立して水素である。実施形態において、 R^{2C} は独立して、置換又は非置換のアルキルである。実施形態において、 R^{2C} は独立して、置換又は非置換のヘテロアルキルである。実施形態において、 R^{2C} は独立して、置換又は非置換のシクロアルキルである。実施形態において、 R^{2C} は独立して、置換又は非置換のヘテロシクロアルキルである。実施形態において、 R^{2C} は独立して、置換又は非置換のアリールである。実施形態において、 R^{2C} は独立して、置換又は非置換のヘテロアリールである。実施形態において、 R^{2C} は独立して、置換アルキルである。実施形態において、 R^{2C} は独立して、置換ヘテロアルキルである。実施形態において、 R^{2C} は独立して、置換シクロアルキルである。実施形態において、 R^{2C} は独立して、置換ヘテロシクロアルキルである。実施形態において、 R^{2C} は独立して、置換アリールである。実施形態において、 R^{2C} は独立して、置換ヘテロアリールである。実施形態において、 R^{2C} は独

【 0 1 7 7 】

【 0 1 7 8 】

【 0 1 7 9 】

【 0 1 8 0 】

同じ窒素原子に結合される R¹⁴ と R¹⁵ の置換基は、置換又は非置換のヘテロシクロアルキルを形成するように結合され得る。同じ窒素原子に結合される R¹⁴ と R¹⁵ の置換基は、置換又は非置換のヘテロアリールを形成するように結合され得る。同じ窒素原子

10

20

30

40

50

50

50

50

50

50

50

50

50

ある。n 3 は各々独立して 3 である。n 4 は各々独立して 0 である。n 4 は各々独立して 1 である。n 4 は各々独立して 2 である。n 4 は各々独立して 3 である。n 5 は各々独立して 0 である。n 5 は各々独立して 1 である。n 5 は各々独立して 2 である。n 5 は各々独立して 3 である。n 6 は各々独立して 0 である。n 6 は各々独立して 1 である。n 6 は各々独立して 2 である。n 6 は各々独立して 3 である。

【0188】

v 3 は各々独立して 1 である。v 3 は各々独立して 2 である。v 4 は各々独立して 1 である。v 4 は各々独立して 2 である。v 5 は各々独立して 1 である。v 5 は各々独立して 2 である。v 6 は各々独立して 1 である。v 6 は各々独立して 2 である。

【0189】

実施形態において、 L^1 は独立して、単結合、 $R^{2,9}$ - 置換又は非置換のアルキレン、 $R^{2,9}$ - 置換又は非置換のヘテロアルキレン、 $R^{2,9}$ - 置換又は非置換のシクロアルキレン、 $R^{2,9}$ - 置換又は非置換のヘテロシクロアルキレン、 $R^{2,9}$ - 置換又は非置換のアリーレン、或いは $R^{2,9}$ - 置換又は非置換のヘテロアリーレンである。

【0190】

$R^{2,9}$ は独立して、オキソ、ハロゲン、 $-CX^{2,9}_3$ 、 $-CHX^{2,9}_2$ 、 $-CH_2X^{2,9}$ 、 $-OCX^{2,9}_3$ 、 $-OCHX^{2,9}_2$ 、 $-OCH_2X^{2,9}$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NH SO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 $R^{3,0}$ - 置換又は非置換のアルキル、 $R^{3,0}$ - 置換又は非置換のヘテロアルキル、 $R^{3,0}$ - 置換又は非置換のシクロアルキル、 $R^{3,0}$ - 置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、 $R^{3,0}$ - 置換又は非置換のアリール、或いは $R^{3,0}$ - 置換又は非置換のヘテロアリールである。 $X^{2,9}$ はハロゲンである。実施形態において、 $X^{2,9}$ は F である。

【0191】

$R^{3,0}$ は独立して、オキソ、ハロゲン、 $-CX^{3,0}_3$ 、 $-CHX^{3,0}_2$ 、 $-CH_2X^{3,0}$ 、 $-OCX^{3,0}_3$ 、 $-OCHX^{3,0}_2$ 、 $-OCH_2X^{3,0}$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NH SO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 $R^{3,1}$ - 置換又は非置換のアルキル、 $R^{3,1}$ - 置換又は非置換のヘテロアルキル、 $R^{3,1}$ - 置換又は非置換のシクロアルキル、 $R^{3,1}$ - 置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、 $R^{3,1}$ - 置換又は非置換のアリール、或いは $R^{3,1}$ - 置換又は非置換のヘテロアリールである。 $X^{3,0}$ はハロゲンである。実施形態において、 $X^{3,0}$ は F である。

【0192】

実施形態において、 R^1 は独立して、水素、 $-NR^{1,0}R^{1,1}$ 、 $-OR^{1,2}$ 、 $R^{3,2}$ - 置換又は非置換のアルキル、 $R^{3,2}$ - 置換又は非置換のヘテロアルキル、 $R^{3,2}$ - 置換又は非置換のシクロアルキル、 $R^{3,2}$ - 置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、 $R^{3,2}$ - 置換又は非置換のアリール、或いは $R^{3,2}$ - 置換又は非置換のヘテロアリールである。

【0193】

$R^{3,2}$ は独立して、オキソ、ハロゲン、 $-CX^{3,2}_3$ 、 $-CHX^{3,2}_2$ 、 $-CH_2X^{3,2}$ 、 $-OCX^{3,2}_3$ 、 $-OCHX^{3,2}_2$ 、 $-OCH_2X^{3,2}$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NH SO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 $R^{3,3}$ - 置換又は非置換のアルキル、 $R^{3,3}$ - 置換又は非置換のヘテロアルキル、 $R^{3,3}$ - 置換又は非置換のシクロアルキル、 $R^{3,3}$ - 置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、 $R^{3,3}$ - 置換又は非置換のアリール、或いは $R^{3,3}$ - 置換又は非置換のヘテロアリールである。 $X^{3,2}$ はハロゲンである。実施形態において、 $X^{3,2}$ は F である。

【0194】

R^{33} は独立して、オキソ、ハロゲン、 $-CX^{33}_3$ 、 $-CHX^{33}_2$ 、 $-CH_2X^{33}$ 、 $-OCX^{33}_3$ 、 $-OCHX^{33}_2$ 、 $-OCH_2X^{33}$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NH SO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 R^{34} —置換又は非置換のアルキル、 R^{34} —置換又は非置換のヘテロアルキル、 R^{34} —置換又は非置換のシクロアルキル、 R^{34} —置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、 R^{34} —置換又は非置換のアリール、或いは R^{34} —置換又は非置換のヘテロアリールである。 X^{33} はハロゲンである。実施形態において、 X^{33} はFである。

【0195】

実施形態において、 R^2 は独立して、水素、 R^{35} —置換又は非置換のアルキル、 R^{35} —置換又は非置換のヘテロアルキル、 R^{35} —置換又は非置換のシクロアルキル、 R^{35} —置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、 R^{35} —置換又は非置換のアリール、或いは R^{35} —置換又は非置換のヘテロアリールである。

【0196】

R^{35} は独立して、オキソ、ハロゲン、 $-CX^{35}_3$ 、 $-CHX^{35}_2$ 、 $-CH_2X^{35}$ 、 $-OCX^{35}_3$ 、 $-OCHX^{35}_2$ 、 $-OCH_2X^{35}$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NH SO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 R^{36} —置換又は非置換のアルキル、 R^{36} —置換又は非置換のヘテロアルキル、 R^{36} —置換又は非置換のシクロアルキル、 R^{36} —置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、 R^{36} —置換又は非置換のアリール、或いは R^{36} —置換又は非置換のヘテロアリールである。 X^{35} はハロゲンである。実施形態において、 X^{35} はFである。

【0197】

R^{36} は独立して、オキソ、ハロゲン、 $-CX^{36}_3$ 、 $-CHX^{36}_2$ 、 $-CH_2X^{36}$ 、 $-OCX^{36}_3$ 、 $-OCHX^{36}_2$ 、 $-OCH_2X^{36}$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NH SO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 R^{37} —置換又は非置換のアルキル、 R^{37} —置換又は非置換のヘテロアルキル、 R^{37} —置換又は非置換のシクロアルキル、 R^{37} —置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、 R^{37} —置換又は非置換のアリール、或いは R^{37} —置換又は非置換のヘテロアリールである。 X^{36} はハロゲンである。実施形態において、 X^{36} はFである。

【0198】

実施形態において、 R^3 は独立して、水素、ハロゲン、 $-CX^3_3$ 、 $-CHX^3_2$ 、 $-CH_2X^3$ 、 $-OCX^3_3$ 、 $-OCHX^3_2$ 、 $-OCH_2X^3$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n3}R^1$ 、 $-SO_{v3}NR^1R^1$ 、 $-NHC(O)NR^1R^1$ 、 $-N(O)_m$ 、 $-NR^1R^1$ 、 $-C(O)R^1$ 、 $-C(O)-OR^1$ 、 $-C(O)NR^1R^1$ 、 $-OR^1$ 、 $-NR^1SO_2R^1$ 、 $-NR^1C(O)R^1$ 、 $-NR^1C(O)OR^1$ 、 $-NR^1OR^1$ 、 R^{38} —置換又は非置換のアルキル、 R^{38} —置換又は非置換のヘテロアルキル、 R^{38} —置換又は非置換のシクロアルキル、 R^{38} —置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、 R^{38} —置換又は非置換のアリール、或いは R^{38} —置換又は非置換のヘテロアリールである。

【0199】

実施形態において、 R^4 は独立して、水素、ハロゲン、 $-CX^4_3$ 、 $-CHX^4_2$ 、 $-CH_2X^4$ 、 $-OCX^4_3$ 、 $-OCHX^4_2$ 、 $-OCH_2X^4$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n4}R^2$ 、 $-SO_{v4}NR^1R^1$ 、 $-NHC(O)NR^1R^1$ 、 $-N(O)_m$ 、 $-NR^1R^1$ 、 $-C(O)R^1$ 、 $-C(O)-OR^1$ 、 $-C(O)NR^1R^1$ 、 $-OR^2$ 、 $-NR^1SO_2R^2$ 、 $-NR^1C(O)R^1$ 、 $-NR^1C(O)OR^1$ 、 $-NR^1OR^1$ 、 R^{39} —置換又は非置換のアルキル、 R^{39} —置換又は非置換のヘテロアルキル、 R^{39} —置換又は非置換のシクロアルキル、 R^{39} —置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、 R^{39} —置換又は非置換のアリール、或いは R^{39} —置換又は非置換のヘテロアリールである。

OR¹⁹、-NR¹⁷OR¹⁹、R³⁹-置換又は非置換のアルキル、R³⁹-置換又は非置換のヘテロアルキル、R³⁹-置換又は非置換のシクロアルキル、R³⁹-置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、R³⁹-置換又は非置換のアリール、或いはR³⁹-置換又は非置換のヘテロアリールである。

【0200】

実施形態において、R⁵は独立して、水素、ハロゲン、-CX⁵₃、-CHX⁵₂、-CH₂X⁵、-OCX⁵₃、-OCHX⁵₂、-OCH₂X⁵、-CN、-SO_n⁵R²₄、-SO_v⁵NR²₁R²₂、-NHC(O)NR²₁R²₂、-N(O)_m⁵、-NR²₁R²₂、-C(O)R²₃、-C(O)-OR²₃、-C(O)NR²₁R²₂、-OR²₄、-NR²₁SO₂R²₄、-NR²₁C(O)R²₃、-NR²₁C(O)OR²₃、-NR²₁OR²₃、R⁴⁰-置換又は非置換のアルキル、R⁴⁰-置換又は非置換のヘテロアルキル、R⁴⁰-置換又は非置換のシクロアルキル、R⁴⁰-置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、R⁴⁰-置換又は非置換のアリール、或いはR⁴⁰-置換又は非置換のヘテロアリールである。

10

【0201】

実施形態において、R⁶は独立して、水素、ハロゲン、-CX⁶₃、-CHX⁶₂、-CH₂X⁶、-OCX⁶₃、-OCHX⁶₂、-OCH₂X⁶、-CN、-SO_n⁶R²₈、-SO_v⁶NR²₅R²₆、-NHC(O)NR²₅R²₆、-N(O)_m⁶、-NR²₅R²₆、-C(O)R²₇、-C(O)-OR²₇、-C(O)NR²₅R²₆、-OR²₈、-NR²₅SO₂R²₈、-NR²₅C(O)R²₇、-NR²₅C(O)OR²₇、-NR²₅OR²₇、R⁴¹-置換又は非置換のアルキル、R⁴¹-置換又は非置換のヘテロアルキル、R⁴¹-置換又は非置換のシクロアルキル、R⁴¹-置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、R⁴¹-置換又は非置換のアリール、或いはR⁴¹-置換又は非置換のヘテロアリールである。

20

【0202】

実施形態において、R⁷は各々独立して、水素、-CX₃、-CN、-COOH、-CONH₂、-CHX₂、-CH₂X、R⁴²-置換又は非置換のアルキル、R⁴²-置換又は非置換のヘテロアルキル、R⁴²-置換又は非置換のシクロアルキル、R⁴²-置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、R⁴²-置換又は非置換のアリール、或いはR⁴²-置換又は非置換のヘテロアリールである。Xは各々独立して、-F、-Cl、-Br、又は-Iである。実施形態において、Xは-Fである。

30

【0203】

R⁴²は独立して、オキソ、ハロゲン、-CX⁴²₃、-CHX⁴²₂、-CH₂X⁴²₂、-OCHX⁴²₂、-OCX⁴²₃、-OCH₂X⁴²、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC(O)NHNH₂、-NHC(O)NH₂、-NH₂SO₂H、-NHC(O)H、-NHC(O)-OH、-NHOH、R⁴³-置換又は非置換のアルキル、R⁴³-置換又は非置換のヘテロアルキル、R⁴³-置換又は非置換のシクロアルキル、R⁴³-置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、R⁴³-置換又は非置換のアリール、或いはR⁴³-置換又は非置換のヘテロアリールである。X⁴²はハロゲンである。実施形態において、X⁴²はFである。

40

【0204】

R⁴³は独立して、オキソ、ハロゲン、-CX⁴³₃、-CHX⁴³₂、-CH₂X⁴³₃、-OCHX⁴³₂、-OCX⁴³₃、-OCH₂X⁴³、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC(O)NHNH₂、-NHC(O)NH₂、-NH₂SO₂H、-NHC(O)H、-NHC(O)-OH、-NHOH、R⁴⁴-置換又は非置換のアルキル、R⁴⁴-置換又は非置換のヘテロアルキル、R⁴⁴-置換又は非置換のシクロアルキル、R⁴⁴-置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、R⁴⁴-置換又は非置換のアリール、或いはR⁴⁴-置換又は非置換のヘテロアリールである。

50

$X^{4\ 3}$ はハロゲンである。実施形態において、 $X^{4\ 3}$ は F である。

【0205】

実施形態において、 R^8 は各々独立して、水素、 $-CX_3$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CHX_2$ 、 $-CH_2X$ 、 $R^{4\ 5}$ 置換又は非置換のアルキル、 $R^{4\ 5}$ 置換又は非置換のヘテロアルキル、 $R^{4\ 5}$ 置換又は非置換のシクロアルキル、 $R^{4\ 5}$ 置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、 $R^{4\ 5}$ 置換又は非置換のアリール、或いは $R^{4\ 5}$ 置換又は非置換のヘテロアリールである。X は各々独立して、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、又は $-I$ である。実施形態において、X は $-F$ である。

【0206】

$R^{4\ 5}$ は独立して、オキソ、ハロゲン、 $-CX^{4\ 5}_3$ 、 $-CHX^{4\ 5}_2$ 、 $-CH_2X^{4\ 5}$ 、 $-OCHX^{4\ 5}_2$ 、 $-OCX^{4\ 5}_3$ 、 $-OCH_2X^{4\ 5}$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NH SO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 $R^{4\ 6}$ 置換又は非置換のアルキル、 $R^{4\ 6}$ 置換又は非置換のヘテロアルキル、 $R^{4\ 6}$ 置換又は非置換のシクロアルキル、 $R^{4\ 6}$ 置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、 $R^{4\ 6}$ 置換又は非置換のアリール、或いは $R^{4\ 6}$ 置換又は非置換のヘテロアリールである。 $X^{4\ 5}$ はハロゲンである。実施形態において、 $X^{4\ 5}$ は F である。

【0207】

$R^{4\ 6}$ は独立して、オキソ、ハロゲン、 $-CX^{4\ 6}_3$ 、 $-CHX^{4\ 6}_2$ 、 $-CH_2X^{4\ 6}$ 、 $-OCHX^{4\ 6}_2$ 、 $-OCX^{4\ 6}_3$ 、 $-OCH_2X^{4\ 6}$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NH SO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 $R^{4\ 7}$ 置換又は非置換のアルキル、 $R^{4\ 7}$ 置換又は非置換のヘテロアルキル、 $R^{4\ 7}$ 置換又は非置換のシクロアルキル、 $R^{4\ 7}$ 置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、 $R^{4\ 7}$ 置換又は非置換のアリール、或いは $R^{4\ 7}$ 置換又は非置換のヘテロアリールである。 $X^{4\ 6}$ はハロゲンである。実施形態において、 $X^{4\ 6}$ は F である。

【0208】

実施形態において、 R^9 は各々独立して、水素、 $-CX_3$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CHX_2$ 、 $-CH_2X$ 、 $R^{4\ 8}$ 置換又は非置換のアルキル、 $R^{4\ 8}$ 置換又は非置換のヘテロアルキル、 $R^{4\ 8}$ 置換又は非置換のシクロアルキル、 $R^{4\ 8}$ 置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、 $R^{4\ 8}$ 置換又は非置換のアリール、或いは $R^{4\ 8}$ 置換又は非置換のヘテロアリールである。X は各々独立して、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、又は $-I$ である。実施形態において、X は $-F$ である。

【0209】

$R^{4\ 8}$ は独立して、オキソ、ハロゲン、 $-CX^{4\ 8}_3$ 、 $-CHX^{4\ 8}_2$ 、 $-CH_2X^{4\ 8}$ 、 $-OCHX^{4\ 8}_2$ 、 $-OCX^{4\ 8}_3$ 、 $-OCH_2X^{4\ 8}$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NH SO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 $R^{4\ 9}$ 置換又は非置換のアルキル、 $R^{4\ 9}$ 置換又は非置換のヘテロアルキル、 $R^{4\ 9}$ 置換又は非置換のシクロアルキル、 $R^{4\ 9}$ 置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、 $R^{4\ 9}$ 置換又は非置換のアリール、或いは $R^{4\ 9}$ 置換又は非置換のヘテロアリールである。 $X^{4\ 8}$ はハロゲンである。実施形態において、 $X^{4\ 8}$ は F である。

【0210】

$R^{4\ 9}$ は独立して、オキソ、ハロゲン、 $-CX^{4\ 9}_3$ 、 $-CHX^{4\ 9}_2$ 、 $-CH_2X^{4\ 9}$ 、 $-OCHX^{4\ 9}_2$ 、 $-OCX^{4\ 9}_3$ 、 $-OCH_2X^{4\ 9}$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NH SO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 $R^{4\ 9}$ 置換又は非置換のアルキル、 $R^{4\ 9}$ 置換又は非置換のヘテロアルキル、 $R^{4\ 9}$ 置換又は非置換のシクロアルキル、 $R^{4\ 9}$ 置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、 $R^{4\ 9}$ 置換又は非置換のアリール、或いは $R^{4\ 9}$ 置換又は非置換のヘテロアリールである。

$_2$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{H}$ 、 $-\text{NHC}=(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})-\text{OH}$ 、 $-\text{NHOH}$ 、 $\text{R}^{5\ 0}$ ー置換又は非置換のアルキル、 $\text{R}^{5\ 0}$ ー置換又は非置換のヘテロアルキル、 $\text{R}^{5\ 0}$ ー置換又は非置換のシクロアルキル、 $\text{R}^{5\ 0}$ ー置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、 $\text{R}^{5\ 0}$ ー置換又は非置換のアリール、或いは $\text{R}^{5\ 0}$ ー置換又は非置換のヘテロアリールである。 $\text{X}^{4\ 9}$ はハロゲンである。実施形態において、 $\text{X}^{4\ 9}$ は F である。

【0211】

実施形態において、 $\text{R}^{1\ 0}$ は各々独立して、水素、 $-\text{CX}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CHX}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{X}$ 、 $\text{R}^{5\ 1}$ ー置換又は非置換のアルキル、 $\text{R}^{5\ 1}$ ー置換又は非置換のヘテロアルキル、 $\text{R}^{5\ 1}$ ー置換又は非置換のシクロアルキル、 $\text{R}^{5\ 1}$ ー置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、 $\text{R}^{5\ 1}$ ー置換又は非置換のアリール、或いは $\text{R}^{5\ 1}$ ー置換又は非置換のヘテロアリールである。X は各々独立して、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、又は $-\text{I}$ である。実施形態において、X は $-\text{F}$ である。

10

【0212】

$\text{R}^{5\ 1}$ は独立して、オキソ、ハロゲン、 $-\text{CX}^{5\ 1}_3$ 、 $-\text{CHX}^{5\ 1}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{X}^{5\ 1}$ 、 $-\text{OCHX}^{5\ 1}_2$ 、 $-\text{OCX}^{5\ 1}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{X}^{5\ 1}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_4\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{ONH}_2$ 、 $-\text{NHC}=(\text{O})\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{NHC}=(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{H}$ 、 $-\text{NHC}=(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})-\text{OH}$ 、 $-\text{NHOH}$ 、 $\text{R}^{5\ 2}$ ー置換又は非置換のアルキル、 $\text{R}^{5\ 2}$ ー置換又は非置換のヘテロアルキル、 $\text{R}^{5\ 2}$ ー置換又は非置換のシクロアルキル、 $\text{R}^{5\ 2}$ ー置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、 $\text{R}^{5\ 2}$ ー置換又は非置換のアリール、或いは $\text{R}^{5\ 2}$ ー置換又は非置換のヘテロアリールである。 $\text{X}^{5\ 1}$ はハロゲンである。実施形態において、 $\text{X}^{5\ 1}$ は F である。

20

【0213】

$\text{R}^{5\ 2}$ は独立して、オキソ、ハロゲン、 $-\text{CX}^{5\ 2}_3$ 、 $-\text{CHX}^{5\ 2}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{X}^{5\ 2}$ 、 $-\text{OCHX}^{5\ 2}_2$ 、 $-\text{OCX}^{5\ 2}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{X}^{5\ 2}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_4\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{ONH}_2$ 、 $-\text{NHC}=(\text{O})\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{NHC}=(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{H}$ 、 $-\text{NHC}=(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})-\text{OH}$ 、 $-\text{NHOH}$ 、 $\text{R}^{5\ 3}$ ー置換又は非置換のアルキル、 $\text{R}^{5\ 3}$ ー置換又は非置換のヘテロアルキル、 $\text{R}^{5\ 3}$ ー置換又は非置換のシクロアルキル、 $\text{R}^{5\ 3}$ ー置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、 $\text{R}^{5\ 3}$ ー置換又は非置換のアリール、或いは $\text{R}^{5\ 0}$ ー置換又は非置換のヘテロアリールである。 $\text{X}^{5\ 2}$ はハロゲンである。実施形態において、 $\text{X}^{5\ 2}$ は F である。

30

【0214】

実施形態において、 $\text{R}^{1\ 1}$ は各々独立して、水素、 $-\text{CX}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CHX}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{X}$ 、 $\text{R}^{5\ 4}$ ー置換又は非置換のアルキル、 $\text{R}^{5\ 4}$ ー置換又は非置換のヘテロアルキル、 $\text{R}^{5\ 4}$ ー置換又は非置換のシクロアルキル、 $\text{R}^{5\ 4}$ ー置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、 $\text{R}^{5\ 4}$ ー置換又は非置換のアリール、或いは $\text{R}^{5\ 4}$ ー置換又は非置換のヘテロアリールである。X は各々独立して、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、又は $-\text{I}$ である。実施形態において、X は $-\text{F}$ である。

【0215】

$\text{R}^{5\ 4}$ は独立して、オキソ、ハロゲン、 $-\text{CX}^{5\ 4}_3$ 、 $-\text{CHX}^{5\ 4}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{X}^{5\ 4}$ 、 $-\text{OCHX}^{5\ 4}_2$ 、 $-\text{OCX}^{5\ 4}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{X}^{5\ 4}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_4\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{ONH}_2$ 、 $-\text{NHC}=(\text{O})\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{NHC}=(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{H}$ 、 $-\text{NHC}=(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})-\text{OH}$ 、 $-\text{NHOH}$ 、 $\text{R}^{5\ 5}$ ー置換又は非置換のアルキル、 $\text{R}^{5\ 5}$ ー置換又は非置換のヘテロアルキル、 $\text{R}^{5\ 5}$ ー置換又は非置換のシクロアルキル、 $\text{R}^{5\ 5}$ ー置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、 $\text{R}^{5\ 5}$ ー置換又は非置換のアリール、或いは $\text{R}^{5\ 5}$ ー置換又は非置換のヘテロアリールである。 $\text{X}^{5\ 4}$ はハロゲンである。実施形態において、 $\text{X}^{5\ 4}$ は F である。

40

【0216】

50

R^{55} は独立して、オキソ、ハロゲン、 $-CX^{55}_3$ 、 $-CHX^{55}_2$ 、 $-CH_2X^{55}$ 、 $-OCHX^{55}_2$ 、 $-OCX^{55}_3$ 、 $-OCH_2X^{55}$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NH SO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 R^{56} 一置換又は非置換のアルキル、 R^{56} 一置換又は非置換のヘテロアルキル、 R^{56} 一置換又は非置換のシクロアルキル、 R^{56} 一置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、 R^{56} 一置換又は非置換のアリール、或いは R^{56} 一置換又は非置換のヘテロアリールである。 X^{55} はハロゲンである。実施形態において、 X^{55} はFである。

【0217】

実施形態において、 R^{12} は各々独立して、水素、 $-CX_3$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CHX_2$ 、 $-CH_2X$ 、 R^{57} 一置換又は非置換のアルキル、 R^{57} 一置換又は非置換のヘテロアルキル、 R^{57} 一置換又は非置換のシクロアルキル、 R^{57} 一置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、 R^{57} 一置換又は非置換のアリール、或いは R^{57} 一置換又は非置換のヘテロアリールである。 X は各々独立して、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、又は $-I$ である。実施形態において、 X は $-F$ である。

【0218】

R^{57} は独立して、オキソ、ハロゲン、 $-CX^{57}_3$ 、 $-CHX^{57}_2$ 、 $-CH_2X^{57}$ 、 $-OCHX^{57}_2$ 、 $-OCX^{57}_3$ 、 $-OCH_2X^{57}$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NH SO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 R^{58} 一置換又は非置換のアルキル、 R^{58} 一置換又は非置換のヘテロアルキル、 R^{58} 一置換又は非置換のシクロアルキル、 R^{58} 一置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、 R^{58} 一置換又は非置換のアリール、或いは R^{58} 一置換又は非置換のヘテロアリールである。 X^{57} はハロゲンである。実施形態において、 X^{57} はFである。

【0219】

R^{58} は独立して、オキソ、ハロゲン、 $-CX^{58}_3$ 、 $-CHX^{58}_2$ 、 $-CH_2X^{58}$ 、 $-OCHX^{58}_2$ 、 $-OCX^{58}_3$ 、 $-OCH_2X^{58}$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NH SO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 R^{59} 一置換又は非置換のアルキル、 R^{59} 一置換又は非置換のヘテロアルキル、 R^{59} 一置換又は非置換のシクロアルキル、 R^{59} 一置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、 R^{59} 一置換又は非置換のアリール、或いは R^{59} 一置換又は非置換のヘテロアリールである。 X^{58} はハロゲンである。実施形態において、 X^{58} はFである。

【0220】

実施形態において、 R^{13} は各々独立して、水素、 $-CX_3$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CHX_2$ 、 $-CH_2X$ 、 R^{60} 一置換又は非置換のアルキル、 R^{60} 一置換又は非置換のヘテロアルキル、 R^{60} 一置換又は非置換のシクロアルキル、 R^{60} 一置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、 R^{60} 一置換又は非置換のアリール、或いは R^{60} 一置換又は非置換のヘテロアリールである。 X は各々独立して、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、又は $-I$ である。実施形態において、 X は $-F$ である。

【0221】

R^{60} は独立して、オキソ、ハロゲン、 $-CX^{60}_3$ 、 $-CHX^{60}_2$ 、 $-CH_2X^{60}$ 、 $-OCHX^{60}_2$ 、 $-OCX^{60}_3$ 、 $-OCH_2X^{60}$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NH SO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 R^{61} 一置換又は非置換のアルキル、 R^{61} 一置換又は非置換のヘテロアルキル、 R^{61} 一置換

10

20

30

40

50

又は非置換のシクロアルキル、 R^{61} －置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、 R^{61} －置換又は非置換のアリール、或いは R^{61} －置換又は非置換のヘテロアリールである。 X^{60} はハロゲンである。実施形態において、 X^{60} はFである。

【0222】

R^{61} は独立して、オキソ、ハロゲン、 $-CX^{61}_3$ 、 $-CHX^{61}_2$ 、 $-CH_2X^{61}$ 、 $-OCHX^{61}_2$ 、 $-OCX^{61}_3$ 、 $-OCH_2X^{61}$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NHHSO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 R^{62} －置換又は非置換のアルキル、 R^{62} －置換又は非置換のヘテロアルキル、 R^{62} －置換又は非置換のシクロアルキル、 R^{62} －置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、 R^{62} －置換又は非置換のアリール、或いは R^{62} －置換又は非置換のヘテロアリールである。 X^{61} はハロゲンである。実施形態において、 X^{61} はFである。

10

【0223】

実施形態において、 R^{14} は各々独立して、水素、 $-CX_3$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CHX_2$ 、 $-CH_2X$ 、 R^{63} －置換又は非置換のアルキル、 R^{63} －置換又は非置換のヘテロアルキル、 R^{63} －置換又は非置換のシクロアルキル、 R^{63} －置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、 R^{63} －置換又は非置換のアリール、或いは R^{63} －置換又は非置換のヘテロアリールである。 X は各々独立して、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、又は $-I$ である。実施形態において、 X は $-F$ である。

20

【0224】

R^{63} は独立して、オキソ、ハロゲン、 $-CX^{63}_3$ 、 $-CHX^{63}_2$ 、 $-CH_2X^{63}$ 、 $-OCHX^{63}_2$ 、 $-OCX^{63}_3$ 、 $-OCH_2X^{63}$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NHHSO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 R^{64} －置換又は非置換のアルキル、 R^{64} －置換又は非置換のヘテロアルキル、 R^{64} －置換又は非置換のシクロアルキル、 R^{64} －置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、 R^{64} －置換又は非置換のアリール、或いは R^{64} －置換又は非置換のヘテロアリールである。 X^{63} はハロゲンである。実施形態において、 X^{63} はFである。

30

【0225】

R^{64} は独立して、オキソ、ハロゲン、 $-CX^{64}_3$ 、 $-CHX^{64}_2$ 、 $-CH_2X^{64}$ 、 $-OCHX^{64}_2$ 、 $-OCX^{64}_3$ 、 $-OCH_2X^{64}$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NHHSO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 R^{65} －置換又は非置換のアルキル、 R^{65} －置換又は非置換のヘテロアルキル、 R^{65} －置換又は非置換のシクロアルキル、 R^{65} －置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、 R^{65} －置換又は非置換のアリール、或いは R^{65} －置換又は非置換のヘテロアリールである。 X^{64} はハロゲンである。実施形態において、 X^{64} はFである。

40

【0226】

実施形態において、 R^{15} は各々独立して、水素、 $-CX_3$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CHX_2$ 、 $-CH_2X$ 、 R^{66} －置換又は非置換のアルキル、 R^{66} －置換又は非置換のヘテロアルキル、 R^{66} －置換又は非置換のシクロアルキル、 R^{66} －置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、 R^{66} －置換又は非置換のアリール、或いは R^{66} －置換又は非置換のヘテロアリールである。 X は各々独立して、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、又は $-I$ である。実施形態において、 X は $-F$ である。

【0227】

R^{66} は独立して、オキソ、ハロゲン、 $-CX^{66}_3$ 、 $-CHX^{66}_2$ 、 $-CH_2X^{66}$ 、 $-OCHX^{66}_2$ 、 $-OCX^{66}_3$ 、 $-OCH_2X^{66}$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$

50

、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_4\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{ONH}_2$ 、 $-\text{NHC}=(\text{O})\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{NHC}=(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{H}$ 、 $-\text{NHC}=(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})-\text{OH}$ 、 $-\text{NHOH}$ 、 R^{67} ー置換又は非置換のアルキル、 R^{67} ー置換又は非置換のヘテロアルキル、 R^{67} ー置換又は非置換のシクロアルキル、 R^{67} ー置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、 R^{67} ー置換又は非置換のアリール、或いは R^{67} ー置換又は非置換のヘテロアリールである。 X^{66} はハロゲンである。実施形態において、 X^{66} は F である。

【0228】

R^{67} は独立して、オキソ、ハロゲン、 $-\text{CX}^{67}_3$ 、 $-\text{CHX}^{67}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{X}^{67}$ 、 $-\text{OCHX}^{67}_2$ 、 $-\text{OCX}^{67}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{X}^{67}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_4\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{ONH}_2$ 、 $-\text{NHC}=(\text{O})\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{NHC}=(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{H}$ 、 $-\text{NHC}=(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})-\text{OH}$ 、 $-\text{NHOH}$ 、 R^{68} ー置換又は非置換のアルキル、 R^{68} ー置換又は非置換のヘテロアルキル、 R^{68} ー置換又は非置換のシクロアルキル、 R^{68} ー置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、 R^{68} ー置換又は非置換のアリール、或いは R^{68} ー置換又は非置換のヘテロアリールである。 X^{67} はハロゲンである。実施形態において、 X^{67} は F である。

【0229】

実施形態において、 R^{16} は各々独立して、水素、 $-\text{CX}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CHX}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{X}$ 、 R^{69} ー置換又は非置換のアルキル、 R^{69} ー置換又は非置換のヘテロアルキル、 R^{69} ー置換又は非置換のシクロアルキル、 R^{69} ー置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、 R^{69} ー置換又は非置換のアリール、或いは R^{69} ー置換又は非置換のヘテロアリールである。 X は各々独立して、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、又は $-\text{I}$ である。実施形態において、 X は $-\text{F}$ である。

【0230】

R^{69} は独立して、オキソ、ハロゲン、 $-\text{CX}^{69}_3$ 、 $-\text{CHX}^{69}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{X}^{69}$ 、 $-\text{OCHX}^{69}_2$ 、 $-\text{OCX}^{69}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{X}^{69}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_4\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{ONH}_2$ 、 $-\text{NHC}=(\text{O})\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{NHC}=(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{H}$ 、 $-\text{NHC}=(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})-\text{OH}$ 、 $-\text{NHOH}$ 、 R^{70} ー置換又は非置換のアルキル、 R^{70} ー置換又は非置換のヘテロアルキル、 R^{70} ー置換又は非置換のシクロアルキル、 R^{70} ー置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、 R^{70} ー置換又は非置換のアリール、或いは R^{70} ー置換又は非置換のヘテロアリールである。 X^{69} はハロゲンである。実施形態において、 X^{69} は F である。

【0231】

R^{70} は独立して、オキソ、ハロゲン、 $-\text{CX}^{70}_3$ 、 $-\text{CHX}^{70}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{X}^{70}$ 、 $-\text{OCHX}^{70}_2$ 、 $-\text{OCX}^{70}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{X}^{70}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_4\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{ONH}_2$ 、 $-\text{NHC}=(\text{O})\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{NHC}=(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{H}$ 、 $-\text{NHC}=(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})-\text{OH}$ 、 $-\text{NHOH}$ 、 R^{71} ー置換又は非置換のアルキル、 R^{71} ー置換又は非置換のヘテロアルキル、 R^{71} ー置換又は非置換のシクロアルキル、 R^{71} ー置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、 R^{71} ー置換又は非置換のアリール、或いは R^{71} ー置換又は非置換のヘテロアリールである。 X^{70} はハロゲンである。実施形態において、 X^{70} は F である。

【0232】

実施形態において、 R^{17} は各々独立して、水素、 $-\text{CX}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CHX}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{X}$ 、 R^{72} ー置換又は非置換のアルキル、 R^{72} ー置換又は非置換のヘテロアルキル、 R^{72} ー置換又は非置換のシクロアルキル、 R^{72} ー置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、 R^{72} ー置換又は非置換のアリール、或いは R^{72} ー置換又は非置換のヘテロアリールである。 X は各々独立して、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$

、又は－Iである。実施形態において、Xは－Fである。

【0233】

R^{72} は独立して、オキソ、ハロゲン、 $-CX^{72}_3$ 、 $-CHX^{72}_2$ 、 $-CH_2X^{72}$ 、 $-OCHX^{72}_2$ 、 $-OCX^{72}_3$ 、 $-OCH_2X^{72}$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NH SO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 R^{73} －置換又は非置換のアルキル、 R^{73} －置換又は非置換のヘテロアルキル、 R^{73} －置換又は非置換のシクロアルキル、 R^{73} －置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、 R^{73} －置換又は非置換のアリール、或いは R^{73} －置換又は非置換のヘテロアリールである。
 X^{72} はハロゲンである。実施形態において、 X^{72} はFである。

10

【0234】

R^{73} は独立して、オキソ、ハロゲン、 $-CX^{73}_3$ 、 $-CHX^{73}_2$ 、 $-CH_2X^{73}$ 、 $-OCHX^{73}_2$ 、 $-OCX^{73}_3$ 、 $-OCH_2X^{73}$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NH SO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 R^{74} －置換又は非置換のアルキル、 R^{74} －置換又は非置換のヘテロアルキル、 R^{74} －置換又は非置換のシクロアルキル、 R^{74} －置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、 R^{74} －置換又は非置換のアリール、或いは R^{74} －置換又は非置換のヘテロアリールである。
 X^{73} はハロゲンである。実施形態において、 X^{73} はFである。

20

【0235】

実施形態において、 R^{18} は各々独立して、水素、 $-CX_3$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CHX_2$ 、 $-CH_2X$ 、 R^{75} －置換又は非置換のアルキル、 R^{75} －置換又は非置換のヘテロアルキル、 R^{75} －置換又は非置換のシクロアルキル、 R^{75} －置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、 R^{75} －置換又は非置換のアリール、或いは R^{75} －置換又は非置換のヘテロアリールである。Xは各々独立して、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、又は－Iである。実施形態において、Xは－Fである。

【0236】

R^{75} は独立して、オキソ、ハロゲン、 $-CX^{75}_3$ 、 $-CHX^{75}_2$ 、 $-CH_2X^{75}$ 、 $-OCHX^{75}_2$ 、 $-OCX^{75}_3$ 、 $-OCH_2X^{75}$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NH SO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 R^{76} －置換又は非置換のアルキル、 R^{76} －置換又は非置換のヘテロアルキル、 R^{76} －置換又は非置換のシクロアルキル、 R^{76} －置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、 R^{76} －置換又は非置換のアリール、或いは R^{76} －置換又は非置換のヘテロアリールである。
 X^{75} はハロゲンである。実施形態において、 X^{75} はFである。

30

【0237】

R^{76} は独立して、オキソ、ハロゲン、 $-CX^{76}_3$ 、 $-CHX^{76}_2$ 、 $-CH_2X^{76}$ 、 $-OCHX^{76}_2$ 、 $-OCX^{76}_3$ 、 $-OCH_2X^{76}$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NH SO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 R^{77} －置換又は非置換のアルキル、 R^{77} －置換又は非置換のヘテロアルキル、 R^{77} －置換又は非置換のシクロアルキル、 R^{77} －置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、 R^{77} －置換又は非置換のアリール、或いは R^{77} －置換又は非置換のヘテロアリールである。
 X^{76} はハロゲンである。実施形態において、 X^{76} はFである。

40

【0238】

実施形態において、 R^{19} は各々独立して、水素、 $-CX_3$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、－

50

CONH₂、-CHX₂、-CH₂X、R^{7 8}-置換又は非置換のアルキル、R^{7 8}-置換又は非置換のヘテロアルキル、R^{7 8}-置換又は非置換のシクロアルキル、R^{7 8}-置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、R^{7 8}-置換又は非置換のアリール、或いはR^{7 8}-置換又は非置換のヘテロアリールである。Xは各々独立して、-F、-Cl、-Br、又は-Iである。実施形態において、Xは-Fである。

【0239】

R^{7 8}は独立して、オキソ、ハロゲン、-CX^{7 8}₃、-CHX^{7 8}₂、-CH₂X^{7 8}₁、-OCHX^{7 8}₂、-OCX^{7 8}₃、-OCH₂X^{7 8}、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC=(O)NHNH₂、-NHC=(O)NH₂、-NH₂SO₂H、-NHC=(O)H、-NHC(O)-OH、-NHOH、R^{7 9}-置換又は非置換のアルキル、R^{7 9}-置換又は非置換のヘテロアルキル、R^{7 9}-置換又は非置換のシクロアルキル、R^{7 9}-置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、R^{7 9}-置換又は非置換のアリール、或いはR^{7 9}-置換又は非置換のヘテロアリールである。X^{7 8}はハロゲンである。実施形態において、X^{7 8}はFである。

10

【0240】

R^{7 9}は独立して、オキソ、ハロゲン、-CX^{7 9}₃、-CHX^{7 9}₂、-CH₂X^{7 9}₁、-OCHX^{7 9}₂、-OCX^{7 9}₃、-OCH₂X^{7 9}、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC=(O)NHNH₂、-NHC=(O)NH₂、-NH₂SO₂H、-NHC=(O)H、-NHC(O)-OH、-NHOH、R^{8 0}-置換又は非置換のアルキル、R^{8 0}-置換又は非置換のヘテロアルキル、R^{8 0}-置換又は非置換のシクロアルキル、R^{8 0}-置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、R^{8 0}-置換又は非置換のアリール、或いはR^{8 0}-置換又は非置換のヘテロアリールである。X^{7 9}はハロゲンである。実施形態において、X^{7 9}はFである。

20

【0241】

実施形態において、R^{2 0}は各々独立して、水素、-CX₃、-CN、-COOH、-CONH₂、-CHX₂、-CH₂X、R^{8 1}-置換又は非置換のアルキル、R^{8 1}-置換又は非置換のヘテロアルキル、R^{8 1}-置換又は非置換のシクロアルキル、R^{8 1}-置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、R^{8 1}-置換又は非置換のアリール、或いはR^{8 1}-置換又は非置換のヘテロアリールである。Xは各々独立して、-F、-Cl、-Br、又は-Iである。実施形態において、Xは-Fである。

30

【0242】

R^{8 1}は独立して、オキソ、ハロゲン、-CX^{8 1}₃、-CHX^{8 1}₂、-CH₂X^{8 1}₁、-OCHX^{8 1}₂、-OCX^{8 1}₃、-OCH₂X^{8 1}、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC=(O)NHNH₂、-NHC=(O)NH₂、-NH₂SO₂H、-NHC=(O)H、-NHC(O)-OH、-NHOH、R^{8 2}-置換又は非置換のアルキル、R^{8 2}-置換又は非置換のヘテロアルキル、R^{8 2}-置換又は非置換のシクロアルキル、R^{8 2}-置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、R^{8 2}-置換又は非置換のアリール、或いはR^{8 2}-置換又は非置換のヘテロアリールである。X^{8 1}はハロゲンである。実施形態において、X^{8 1}はFである。

40

【0243】

R^{8 2}は独立して、オキソ、ハロゲン、-CX^{8 2}₃、-CHX^{8 2}₂、-CH₂X^{8 2}₁、-OCHX^{8 2}₂、-OCX^{8 2}₃、-OCH₂X^{8 2}、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC=(O)NHNH₂、-NHC=(O)NH₂、-NH₂SO₂H、-NHC=(O)H、-NHC(O)-OH、-NHOH、R^{8 3}-置換又は非置換のアルキル、R^{8 3}-置換又は非置換のヘテロアルキル、R^{8 3}-置換又は非置換のシクロアルキル、R^{8 3}-置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、R^{8 3}-置換又は非置換のアリール、或いはR^{8 3}-置換又は非置換のヘテロアリールである。

50

一置換又は非置換のアリール、或いは $R^{8\ 3}$ 一置換又は非置換のヘテロアリールである。 $X^{8\ 2}$ はハロゲンである。実施形態において、 $X^{8\ 2}$ はFである。

【0244】

実施形態において、 $R^{2\ 1}$ は各々独立して、水素、 $-CX_3$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CHX_2$ 、 $-CH_2X$ 、 $R^{8\ 4}$ 一置換又は非置換のアルキル、 $R^{8\ 4}$ 一置換又は非置換のヘテロアルキル、 $R^{8\ 4}$ 一置換又は非置換のシクロアルキル、 $R^{8\ 4}$ 一置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、 $R^{8\ 4}$ 一置換又は非置換のアリール、或いは $R^{8\ 4}$ 一置換又は非置換のヘテロアリールである。 X は各々独立して、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、又は $-I$ である。実施形態において、 X は $-F$ である。

【0245】

10

$R^{8\ 4}$ は独立して、オキソ、ハロゲン、 $-CX^{8\ 4}_3$ 、 $-CHX^{8\ 4}_2$ 、 $-CH_2X^{8\ 4}$ 、 $-OCHX^{8\ 4}_2$ 、 $-OCX^{8\ 4}_3$ 、 $-OCH_2X^{8\ 4}$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NH SO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 $R^{8\ 5}$ 一置換又は非置換のアルキル、 $R^{8\ 5}$ 一置換又は非置換のヘテロアルキル、 $R^{8\ 5}$ 一置換又は非置換のシクロアルキル、 $R^{8\ 5}$ 一置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、 $R^{8\ 5}$ 一置換又は非置換のアリール、或いは $R^{8\ 5}$ 一置換又は非置換のヘテロアリールである。 $X^{8\ 4}$ はハロゲンである。実施形態において、 $X^{8\ 4}$ はFである。

【0246】

20

$R^{8\ 5}$ は独立して、オキソ、ハロゲン、 $-CX^{8\ 5}_3$ 、 $-CHX^{8\ 5}_2$ 、 $-CH_2X^{8\ 5}$ 、 $-OCHX^{8\ 5}_2$ 、 $-OCX^{8\ 5}_3$ 、 $-OCH_2X^{8\ 5}$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NH SO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 $R^{8\ 6}$ 一置換又は非置換のアルキル、 $R^{8\ 6}$ 一置換又は非置換のヘテロアルキル、 $R^{8\ 6}$ 一置換又は非置換のシクロアルキル、 $R^{8\ 6}$ 一置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、 $R^{8\ 6}$ 一置換又は非置換のアリール、或いは $R^{8\ 6}$ 一置換又は非置換のヘテロアリールである。 $X^{8\ 5}$ はハロゲンである。実施形態において、 $X^{8\ 5}$ はFである。

【0247】

30

実施形態において、 $R^{2\ 2}$ は各々独立して、水素、 $-CX_3$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CHX_2$ 、 $-CH_2X$ 、 $R^{8\ 7}$ 一置換又は非置換のアルキル、 $R^{8\ 7}$ 一置換又は非置換のヘテロアルキル、 $R^{8\ 7}$ 一置換又は非置換のシクロアルキル、 $R^{8\ 7}$ 一置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、 $R^{8\ 7}$ 一置換又は非置換のアリール、或いは $R^{8\ 7}$ 一置換又は非置換のヘテロアリールである。 X は各々独立して、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、又は $-I$ である。実施形態において、 X は $-F$ である。

【0248】

40

$R^{8\ 7}$ は独立して、オキソ、ハロゲン、 $-CX^{8\ 7}_3$ 、 $-CHX^{8\ 7}_2$ 、 $-CH_2X^{8\ 7}$ 、 $-OCHX^{8\ 7}_2$ 、 $-OCX^{8\ 7}_3$ 、 $-OCH_2X^{8\ 7}$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NH SO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 $R^{8\ 8}$ 一置換又は非置換のアルキル、 $R^{8\ 8}$ 一置換又は非置換のヘテロアルキル、 $R^{8\ 8}$ 一置換又は非置換のシクロアルキル、 $R^{8\ 8}$ 一置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、 $R^{8\ 8}$ 一置換又は非置換のアリール、或いは $R^{8\ 8}$ 一置換又は非置換のヘテロアリールである。 $X^{8\ 7}$ はハロゲンである。実施形態において、 $X^{8\ 7}$ はFである。

【0249】

50

$R^{8\ 8}$ は独立して、オキソ、ハロゲン、 $-CX^{8\ 8}_3$ 、 $-CHX^{8\ 8}_2$ 、 $-CH_2X^{8\ 8}$ 、 $-OCHX^{8\ 8}_2$ 、 $-OCX^{8\ 8}_3$ 、 $-OCH_2X^{8\ 8}$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$

H_2 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC = (O)NHNH_2$ 、 $-NHC = (O)NH_2$ 、 $-NH SO_2 H$ 、 $-NHC = (O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 $R^{8\ 9}$ —置換又は非置換のアルキル、 $R^{8\ 9}$ —置換又は非置換のヘテロアルキル、 $R^{8\ 9}$ —置換又は非置換のシクロアルキル、 $R^{8\ 9}$ —置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、 $R^{8\ 9}$ —置換又は非置換のアリール、或いは $R^{8\ 9}$ —置換又は非置換のヘテロアリールである。 $X^{8\ 8}$ はハロゲンである。実施形態において、 $X^{8\ 8}$ はFである。

【0250】

実施形態において、 $R^{2\ 3}$ は各々独立して、水素、 $-CX_3$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CHX_2$ 、 $-CH_2X$ 、 $R^{9\ 0}$ —置換又は非置換のアルキル、 $R^{9\ 0}$ —置換又は非置換のヘテロアルキル、 $R^{9\ 0}$ —置換又は非置換のシクロアルキル、 $R^{9\ 0}$ —置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、 $R^{9\ 0}$ —置換又は非置換のアリール、或いは $R^{9\ 0}$ —置換又は非置換のヘテロアリールである。 X は各々独立して、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、又は $-I$ である。実施形態において、 X は $-F$ である。

10

【0251】

$R^{9\ 0}$ は独立して、オキソ、ハロゲン、 $-CX^{9\ 0}_3$ 、 $-CHX^{9\ 0}_2$ 、 $-CH_2X^{9\ 0}$ 、 $-OCHX^{9\ 0}_2$ 、 $-OCX^{9\ 0}_3$ 、 $-OCH_2X^{9\ 0}$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC = (O)NHNH_2$ 、 $-NHC = (O)NH_2$ 、 $-NH SO_2 H$ 、 $-NHC = (O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 $R^{9\ 1}$ —置換又は非置換のアルキル、 $R^{9\ 1}$ —置換又は非置換のヘテロアルキル、 $R^{9\ 1}$ —置換又は非置換のシクロアルキル、 $R^{9\ 1}$ —置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、 $R^{9\ 1}$ —置換又は非置換のアリール、或いは $R^{9\ 1}$ —置換又は非置換のヘテロアリールである。 $X^{9\ 0}$ はハロゲンである。実施形態において、 $X^{9\ 0}$ はFである。

20

【0252】

$R^{9\ 1}$ は独立して、オキソ、ハロゲン、 $-CX^{9\ 1}_3$ 、 $-CHX^{9\ 1}_2$ 、 $-CH_2X^{9\ 1}$ 、 $-OCHX^{9\ 1}_2$ 、 $-OCX^{9\ 1}_3$ 、 $-OCH_2X^{9\ 1}$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC = (O)NHNH_2$ 、 $-NHC = (O)NH_2$ 、 $-NH SO_2 H$ 、 $-NHC = (O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 $R^{9\ 2}$ —置換又は非置換のアルキル、 $R^{9\ 2}$ —置換又は非置換のヘテロアルキル、 $R^{9\ 2}$ —置換又は非置換のシクロアルキル、 $R^{9\ 2}$ —置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、 $R^{9\ 2}$ —置換又は非置換のアリール、或いは $R^{9\ 2}$ —置換又は非置換のヘテロアリールである。 $X^{9\ 1}$ はハロゲンである。実施形態において、 $X^{9\ 1}$ はFである。

30

【0253】

実施形態において、 $R^{2\ 4}$ は各々独立して、水素、 $-CX_3$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CHX_2$ 、 $-CH_2X$ 、 $R^{9\ 3}$ —置換又は非置換のアルキル、 $R^{9\ 3}$ —置換又は非置換のヘテロアルキル、 $R^{9\ 3}$ —置換又は非置換のシクロアルキル、 $R^{9\ 3}$ —置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、 $R^{9\ 3}$ —置換又は非置換のアリール、或いは $R^{9\ 3}$ —置換又は非置換のヘテロアリールである。 X は各々独立して、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、又は $-I$ である。実施形態において、 X は $-F$ である。

40

【0254】

$R^{9\ 3}$ は独立して、オキソ、ハロゲン、 $-CX^{9\ 3}_3$ 、 $-CHX^{9\ 3}_2$ 、 $-CH_2X^{9\ 3}$ 、 $-OCHX^{9\ 3}_2$ 、 $-OCX^{9\ 3}_3$ 、 $-OCH_2X^{9\ 3}$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC = (O)NHNH_2$ 、 $-NHC = (O)NH_2$ 、 $-NH SO_2 H$ 、 $-NHC = (O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 $R^{9\ 4}$ —置換又は非置換のアルキル、 $R^{9\ 4}$ —置換又は非置換のヘテロアルキル、 $R^{9\ 4}$ —置換又は非置換のシクロアルキル、 $R^{9\ 4}$ —置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、 $R^{9\ 4}$ —置換又は非置換のアリール、或いは $R^{9\ 4}$ —置換又は非置換のヘテロアリールである。 $X^{9\ 3}$ はハロゲンである。実施形態において、 $X^{9\ 3}$ はFである。

50

【0255】

R^{94} は独立して、オキソ、ハロゲン、 $-CX^{94}_3$ 、 $-CHX^{94}_2$ 、 $-CH_2X^{94}$ 、 $-OCHX^{94}_2$ 、 $-OCX^{94}_3$ 、 $-OCH_2X^{94}$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NH SO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 R^{95} ー置換又は非置換のアルキル、 R^{95} ー置換又は非置換のヘテロアルキル、 R^{95} ー置換又は非置換のシクロアルキル、 R^{95} ー置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、 R^{95} ー置換又は非置換のアリール、或いは R^{95} ー置換又は非置換のヘテロアリールである。 X^{94} はハロゲンである。実施形態において、 X^{94} は F である。

10

【0256】

実施形態において、 R^{25} は各々独立して、水素、 $-CX_3$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CHX_2$ 、 $-CH_2X$ 、 R^{96} ー置換又は非置換のアルキル、 R^{96} ー置換又は非置換のヘテロアルキル、 R^{96} ー置換又は非置換のシクロアルキル、 R^{93} ー置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、 R^{93} ー置換又は非置換のアリール、或いは R^9 ー置換又は非置換のヘテロアリールである。 X は各々独立して、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、又は $-I$ である。実施形態において、 X は $-F$ である。

【0257】

R^{96} は独立して、オキソ、ハロゲン、 $-CX^{96}_3$ 、 $-CHX^{96}_2$ 、 $-CH_2X^{96}$ 、 $-OCHX^{96}_2$ 、 $-OCX^{96}_3$ 、 $-OCH_2X^{96}$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NH SO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 R^{97} ー置換又は非置換のアルキル、 R^{97} ー置換又は非置換のヘテロアルキル、 R^{97} ー置換又は非置換のシクロアルキル、 R^{97} ー置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、 R^{97} ー置換又は非置換のアリール、或いは R^{97} ー置換又は非置換のヘテロアリールである。 X^{96} はハロゲンである。実施形態において、 X^{96} は F である。

20

【0258】

R^{97} は独立して、オキソ、ハロゲン、 $-CX^{97}_3$ 、 $-CHX^{97}_2$ 、 $-CH_2X^{97}$ 、 $-OCHX^{97}_2$ 、 $-OCX^{97}_3$ 、 $-OCH_2X^{97}$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NH SO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 R_{98} ー置換又は非置換のアルキル、 R_{98} ー置換又は非置換のヘテロアルキル、 R_{98} ー置換又は非置換のシクロアルキル、 R_{98} ー置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、 R_{98} ー置換又は非置換のアリール、或いは R_{98} ー置換又は非置換のヘテロアリールである。 X^{97} はハロゲンである。実施形態において、 X^{97} は F である。

30

【0259】

実施形態において、 R^{26} は各々独立して、水素、 $-CX_3$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CHX_2$ 、 $-CH_2X$ 、 R^{99} ー置換又は非置換のアルキル、 R^{99} ー置換又は非置換のヘテロアルキル、 R^{99} ー置換又は非置換のシクロアルキル、 R^{99} ー置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、 R^{99} ー置換又は非置換のアリール、或いは R^9 ー置換又は非置換のヘテロアリールである。 X は各々独立して、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、又は $-I$ である。実施形態において、 X は $-F$ である。

40

【0260】

R^{99} は独立して、オキソ、ハロゲン、 $-CX^{99}_3$ 、 $-CHX^{99}_2$ 、 $-CH_2X^{99}$ 、 $-OCHX^{99}_2$ 、 $-OCX^{99}_3$ 、 $-OCH_2X^{99}$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NH SO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 R^{10}

50

R^0 －置換又は非置換のアルキル、 R^{100} －置換又は非置換のヘテロアルキル、 R^{100} －置換又は非置換のシクロアルキル、 R^{100} －置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、 R^{100} －置換又は非置換のアリール、或いは R^{100} －置換又は非置換のヘテロアリールである。 X^{99} はハロゲンである。実施形態において、 X^{99} はFである。

【0261】

R^{100} は独立して、オキソ、ハロゲン、 $-CX^{100}_3$ 、 $-CHX^{100}_2$ 、 $-CH_2X^{100}$ 、 $-OCHX^{100}_2$ 、 $-OCX^{100}_3$ 、 $-OCH_2X^{100}$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NHHSO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 R^{101} －置換又は非置換のアルキル、 R^{101} －置換又は非置換のヘテロアルキル、 R^{101} －置換又は非置換のシクロアルキル、 R^{101} －置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、 R^{101} －置換又は非置換のアリール、或いは R^{101} －置換又は非置換のヘテロアリールである。 X^{100} はハロゲンである。実施形態において、 X^{100} はFである。

10

【0262】

実施形態において、 R^{27} は各々独立して、水素、 $-CX_3$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CHX_2$ 、 $-CH_2X$ 、 R^{102} －置換又は非置換のアルキル、 R^{102} －置換又は非置換のヘテロアルキル、 R^{102} －置換又は非置換のシクロアルキル、 R^{102} －置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、 R^{102} －置換又は非置換のアリール、或いは R^{102} －置換又は非置換のヘテロアリールである。 X は各々独立して、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、又は $-I$ である。実施形態において、 X は $-F$ である。

20

【0263】

R^{102} は独立して、オキソ、ハロゲン、 $-CX^{102}_3$ 、 $-CHX^{102}_2$ 、 $-CH_2X^{102}$ 、 $-OCHX^{102}_2$ 、 $-OCX^{102}_3$ 、 $-OCH_2X^{102}$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NHHSO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 R^{103} －置換又は非置換のアルキル、 R^{103} －置換又は非置換のヘテロアルキル、 R^{103} －置換又は非置換のシクロアルキル、 R^{103} －置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、 R^{103} －置換又は非置換のアリール、或いは R^{103} －置換又は非置換のヘテロアリールである。 X^{102} はハロゲンである。実施形態において、 X^{102} はFである。

30

【0264】

R^{103} は独立して、オキソ、ハロゲン、 $-CX^{103}_3$ 、 $-CHX^{103}_2$ 、 $-CH_2X^{103}$ 、 $-OCHX^{103}_2$ 、 $-OCX^{103}_3$ 、 $-OCH_2X^{103}$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NHHSO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 R^{104} －置換又は非置換のアルキル、 R^{104} －置換又は非置換のヘテロアルキル、 R^{104} －置換又は非置換のシクロアルキル、 R^{104} －置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、 R^{104} －置換又は非置換のアリール、或いは R^{104} －置換又は非置換のヘテロアリールである。 X^{103} はハロゲンである。実施形態において、 X^{103} はFである。

40

【0265】

実施形態において、 R^{28} は各々独立して、水素、 $-CX_3$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CHX_2$ 、 $-CH_2X$ 、 R^{105} －置換又は非置換のアルキル、 R^{105} －置換又は非置換のヘテロアルキル、 R^{105} －置換又は非置換のシクロアルキル、 R^{105} －置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、 R^{105} －置換又は非置換のアリール、或いは R^{105} －置換又は非置換のヘテロアリールである。 X は各々独立して、 $-F$ 、 $-$

50

C1、-Br、又は-Iである。実施形態において、Xは-Fである。

【0266】

R^{105} は独立して、オキソ、ハロゲン、 $-CX^{105}_3$ 、 $-CHX^{105}_2$ 、 $-CH_2X^{105}$ 、 $-OCHX^{105}_2$ 、 $-OCX^{105}_3$ 、 $-OCH_2X^{105}$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NH SO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 R^{106} -置換又は非置換のアルキル、 R^{106} -置換又は非置換のヘテロアルキル、 R^{106} -置換又は非置換のシクロアルキル、 R^{106} -置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、 R^{106} -置換又は非置換のアリール、或いは R^{106} -置換又は非置換のヘテロアリールである。 X^{105} はハロゲンである。実施形態において、 X^{105} はFである。

10

【0267】

R^{106} は独立して、オキソ、ハロゲン、 $-CX^{106}_3$ 、 $-CHX^{106}_2$ 、 $-CH_2X^{106}$ 、 $-OCHX^{106}_2$ 、 $-OCX^{106}_3$ 、 $-OCH_2X^{106}$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NH SO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 R^{107} -置換又は非置換のアルキル、 R^{107} -置換又は非置換のヘテロアルキル、 R^{107} -置換又は非置換のシクロアルキル、 R^{107} -置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、 R^{107} -置換又は非置換のアリール、或いは R^{107} -置換又は非置換のヘテロアリールである。 X^{106} はハロゲンである。実施形態において、 X^{106} はFである。

20

【0268】

実施形態において、 R^{1A} は独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR^{1B}$ 、 $-SR^{1B}$ 、 $-NR^{1C}R^{1D}$ 、 $-NR^{1C}C(O)R^{1B}$ 、 $-C(O)NR^{1C}R^{1D}$ 、 $-CO_2R^{1B}$ 、 R^{108} -置換又は非置換のアルキル、或いは R^{108} -置換又は非置換のヘテロアルキルである。

【0269】

実施形態において、 R^{108} は独立して、オキソ、ハロゲン、 $-CX^{108}_3$ 、 $-CHX^{108}_2$ 、 $-CH_2X^{108}$ 、 $-OCHX^{108}_2$ 、 $-OCX^{108}_3$ 、 $-OCH_2X^{108}$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NH SO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 R^{109} -置換又は非置換のアルキル、 R^{109} -置換又は非置換のヘテロアルキル、 R^{109} -置換又は非置換のシクロアルキル、 R^{109} -置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、 R^{109} -置換又は非置換のアリール、或いは R^{108} -置換又は非置換のヘテロアリールである。 X^{108} はハロゲンである。実施形態において、 X^{108} はFである。

30

【0270】

実施形態において、 R^{109} は独立して、オキソ、ハロゲン、 $-CX^{109}_3$ 、 $-CHX^{109}_2$ 、 $-CH_2X^{109}$ 、 $-OCHX^{109}_2$ 、 $-OCX^{109}_3$ 、 $-OCH_2X^{109}$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NH SO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 R^{110} -置換又は非置換のアルキル、 R^{110} -置換又は非置換のヘテロアルキル、 R^{110} -置換又は非置換のシクロアルキル、 R^{110} -置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、 R^{110} -置換又は非置換のアリール、或いは R^{110} -置換又は非置換のヘテロアリールである。 X^{109} はハロゲンである。実施形態において、 X^{109} はFである。

40

50

【0271】

実施形態において、 R^{1B} は独立して、水素、 R^{111} －置換又は非置換のアルキル、 R^{111} －置換又は非置換のヘテロアルキル、 R^{111} －置換又は非置換のシクロアルキル、 R^{111} －置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、 R^{111} －置換又は非置換のアリール、或いは R^{111} －置換又は非置換のヘテロアリールである。

【0272】

実施形態において、 R^{111} は独立して、オキソ、ハロゲン、 $-CX^{111}_3$ 、 $-CHX^{111}_2$ 、 $-CH_2X^{111}$ 、 $-OCHX^{111}_2$ 、 $-OCX^{111}_3$ 、 $-OCH_2X^{111}$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NH SO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 R^{112} －置換又は非置換のアルキル、 R^{112} －置換又は非置換のヘテロアルキル、 R^{112} －置換又は非置換のシクロアルキル、 R^{112} －置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、 R^{112} －置換又は非置換のアリール、或いは R^{112} －置換又は非置換のヘテロアリールである。 X^{111} はハロゲンである。実施形態において、 X^{111} はFである。

10

【0273】

実施形態において、 R^{112} は独立して、オキソ、ハロゲン、 $-CX^{112}_3$ 、 $-CHX^{112}_2$ 、 $-CH_2X^{112}$ 、 $-OCHX^{112}_2$ 、 $-OCX^{112}_3$ 、 $-OCH_2X^{112}$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NH SO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 R^{113} －置換又は非置換のアルキル、 R^{113} －置換又は非置換のヘテロアルキル、 R^{113} －置換又は非置換のシクロアルキル、 R^{113} －置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、 R^{113} －置換又は非置換のアリール、或いは R^{113} －置換又は非置換のヘテロアリールである。 X^{112} はハロゲンである。実施形態において、 X^{112} はFである。

20

【0274】

実施形態において、 R^{1C} は独立して、水素、 R^{114} －置換又は非置換のアルキル、 R^{114} －置換又は非置換のヘテロアルキル、 R^{114} －置換又は非置換のシクロアルキル、 R^{114} －置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、 R^{114} －置換又は非置換のアリール、或いは R^{114} －置換又は非置換のヘテロアリールである。

30

【0275】

実施形態において、 R^{114} は独立して、オキソ、ハロゲン、 $-CX^{114}_3$ 、 $-CHX^{114}_2$ 、 $-CH_2X^{114}$ 、 $-OCHX^{114}_2$ 、 $-OCX^{114}_3$ 、 $-OCH_2X^{114}$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NH SO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 R^{115} －置換又は非置換のアルキル、 R^{115} －置換又は非置換のヘテロアルキル、 R^{115} －置換又は非置換のシクロアルキル、 R^{115} －置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、 R^{115} －置換又は非置換のアリール、或いは R^{115} －置換又は非置換のヘテロアリールである。 X^{114} はハロゲンである。実施形態において、 X^{114} はFである。

40

【0276】

実施形態において、 R^{115} は独立して、オキソ、ハロゲン、 $-CX^{115}_3$ 、 $-CHX^{115}_2$ 、 $-CH_2X^{115}$ 、 $-OCHX^{115}_2$ 、 $-OCX^{115}_3$ 、 $-OCH_2X^{115}$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NH SO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 R^{116} －置換又は非置換のアルキル、 R^{116} －置換又は

50

非置換のヘテロアルキル、 R^{116} －置換又は非置換のシクロアルキル、 R^{116} －置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、 R^{116} －置換又は非置換のアリール、或いは R^{116} －置換又は非置換のヘテロアリールである。 X^{115} はハロゲンである。実施形態において、 X^{115} はFである。

【0277】

実施形態において、 R^{1D} は独立して、 R^{117} －置換又は非置換のアルキル、 R^{117} －置換又は非置換のヘテロアルキル、 R^{117} －置換又は非置換のシクロアルキル、 R^{117} －置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、 R^{117} －置換又は非置換のアリール、或いは R^{117} －置換又は非置換のヘテロアリールである。

【0278】

実施形態において、 R^{117} は独立して、オキソ、ハロゲン、 $-CX^{117}_3$ 、 $-CHX^{117}_2$ 、 $-CH_2X^{117}$ 、 $-OCHX^{117}_2$ 、 $-OCX^{117}_3$ 、 $-OCH_2X^{117}$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NH SO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 R^{118} －置換又は非置換のアルキル、 R^{118} －置換又は非置換のヘテロアルキル、 R^{118} －置換又は非置換のシクロアルキル、 R^{118} －置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、 R^{118} －置換又は非置換のアリール、或いは R^{118} －置換又は非置換のヘテロアリールである。 X^{117} はハロゲンである。実施形態において、 X^{117} はFである。

【0279】

実施形態において、 R^{118} は独立して、オキソ、ハロゲン、 $-CX^{118}_3$ 、 $-CHX^{118}_2$ 、 $-CH_2X^{118}$ 、 $-OCHX^{118}_2$ 、 $-OCX^{118}_3$ 、 $-OCH_2X^{118}$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NH SO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 R^{119} －置換又は非置換のアルキル、 R^{119} －置換又は非置換のヘテロアルキル、 R^{119} －置換又は非置換のシクロアルキル、 R^{119} －置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、 R^{119} －置換又は非置換のアリール、或いは R^{119} －置換又は非置換のヘテロアリールである。 X^{118} はハロゲンである。実施形態において、 X^{118} はFである。

【0280】

実施形態において、同じ窒素原子に結合される R^{1C} と R^{1D} は、随意に組み合わせることで R^{120} －置換又は非置換のヘテロシクロアルキルを形成する。

【0281】

実施形態において、 R^{120} は独立して、オキソ、ハロゲン、 $-CX^{120}_3$ 、 $-CHX^{120}_2$ 、 $-CH_2X^{120}$ 、 $-OCHX^{120}_2$ 、 $-OCX^{120}_3$ 、 $-OCH_2X^{120}$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NH SO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 R^{121} －置換又は非置換のアルキル、 R^{121} －置換又は非置換のヘテロアルキル、 R^{121} －置換又は非置換のシクロアルキル、 R^{121} －置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、 R^{121} －置換又は非置換のアリール、或いは R^{121} －置換又は非置換のヘテロアリールである。 X^{120} はハロゲンである。実施形態において、 X^{120} はFである。

【0282】

実施形態において、 R^{121} は独立して、オキソ、ハロゲン、 $-CX^{121}_3$ 、 $-CHX^{121}_2$ 、 $-CH_2X^{121}$ 、 $-OCHX^{121}_2$ 、 $-OCX^{121}_3$ 、 $-OCH_2X^{121}$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)$

NHNH_2 、 $-\text{NHC}=(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{H}$ 、 $-\text{NHC}=(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})-\text{OH}$ 、 $-\text{NHOH}$ 、 R^{122} －置換又は非置換のアルキル、 R^{122} －置換又は非置換のヘテロアルキル、 R^{122} －置換又は非置換のシクロアルキル、 R^{122} －置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、 R^{122} －置換又は非置換のアリール、或いは R^{122} －置換又は非置換のヘテロアリールである。 X^{121} はハロゲンである。実施形態において、 X^{121} はFである。

【0283】

実施形態において、 R^{2A} は独立して、 $-\text{NR}^{2B}\text{R}^{2C}$ 、 R^{123} －置換又は非置換のシクロアルキル、 R^{123} －置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、 R^{123} －置換又は非置換のアリール、或いは R^{123} －置換又は非置換のヘテロアリールである。

10

【0284】

実施形態において、 R^{123} は独立して、オキソ、ハロゲン、 $-\text{CX}^{123}_3$ 、 $-\text{CHX}^{123}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{X}^{123}$ 、 $-\text{OCHX}^{123}_2$ 、 $-\text{OCX}^{123}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{X}^{123}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_4\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{ONH}_2$ 、 $-\text{NHC}=(\text{O})\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{NHC}=(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{H}$ 、 $-\text{NHC}=(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})-\text{OH}$ 、 $-\text{NHOH}$ 、 R^{124} －置換又は非置換のアルキル、 R^{124} －置換又は非置換のヘテロアルキル、 R^{124} －置換又は非置換のシクロアルキル、 R^{124} －置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、 R^{124} －置換又は非置換のアリール、或いは R^{124} －置換又は非置換のヘテロアリールである。 X^{123} はハロゲンである。実施形態において、 X^{123} はFである。

20

【0285】

実施形態において、 R^{124} は独立して、オキソ、ハロゲン、 $-\text{CX}^{124}_3$ 、 $-\text{CHX}^{124}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{X}^{124}$ 、 $-\text{OCHX}^{124}_2$ 、 $-\text{OCX}^{124}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{X}^{124}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_4\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{ONH}_2$ 、 $-\text{NHC}=(\text{O})\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{NHC}=(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{H}$ 、 $-\text{NHC}=(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})-\text{OH}$ 、 $-\text{NHOH}$ 、 R^{125} －置換又は非置換のアルキル、 R^{125} －置換又は非置換のヘテロアルキル、 R^{125} －置換又は非置換のシクロアルキル、 R^{125} －置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、 R^{125} －置換又は非置換のアリール、或いは R^{125} －置換又は非置換のヘテロアリールである。 X^{124} はハロゲンである。実施形態において、 X^{124} はFである。

30

【0286】

実施形態において、 R^{2B} は独立して、水素、 R^{126} －置換又は非置換のアルキル、 R^{126} －置換又は非置換のヘテロアルキル、 R^{126} －置換又は非置換のシクロアルキル、 R^{126} －置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、 R^{126} －置換又は非置換のアリール、或いは R^{126} －置換又は非置換のヘテロアリールである。

【0287】

実施形態において、 R^{126} は独立して、オキソ、ハロゲン、 $-\text{CX}^{126}_3$ 、 $-\text{CHX}^{126}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{X}^{126}$ 、 $-\text{OCHX}^{126}_2$ 、 $-\text{OCX}^{126}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{X}^{126}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_4\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{ONH}_2$ 、 $-\text{NHC}=(\text{O})\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{NHC}=(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{H}$ 、 $-\text{NHC}=(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})-\text{OH}$ 、 $-\text{NHOH}$ 、 R^{127} －置換又は非置換のアルキル、 R^{127} －置換又は非置換のヘテロアルキル、 R^{127} －置換又は非置換のシクロアルキル、 R^{127} －置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、 R^{127} －置換又は非置換のアリール、或いは R^{127} －置換又は非置換のヘテロアリールである。 X^{126} はハロゲンである。実施形態において、 X^{126} はFである。

40

【0288】

実施形態において、 R^{127} は独立して、オキソ、ハロゲン、 $-\text{CX}^{127}_3$ 、 $-\text{CH}$

50

$X^{1\ 2\ 7}_2$ 、 $-CH_2X^{1\ 2\ 7}$ 、 $-OCHX^{1\ 2\ 7}_2$ 、 $-OCX^{1\ 2\ 7}_3$ 、 $-OCH_2X^{1\ 2\ 7}$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NH SO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 $R^{1\ 2\ 8}$ —置換又は非置換のアルキル、 $R^{1\ 2\ 8}$ —置換又は非置換のヘテロアルキル、 $R^{1\ 2\ 8}$ —置換又は非置換のシクロアルキル、 $R^{1\ 2\ 8}$ —置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、 $R^{1\ 2\ 8}$ —置換又は非置換のアリール、或いは $R^{1\ 2\ 8}$ —置換又は非置換のヘテロアリールである。 $X^{1\ 2\ 7}$ はハロゲンである。実施形態において、 $X^{1\ 2\ 7}$ は F である。

【0289】

実施形態において、 $R^{2\ C}$ は独立して、水素、 $R^{1\ 2\ 6}$ —置換又は非置換のアルキル、 $R^{1\ 2\ 6}$ —置換又は非置換のヘテロアルキル、 $R^{1\ 2\ 6}$ —置換又は非置換のシクロアルキル、 $R^{1\ 2\ 6}$ —置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、 $R^{1\ 2\ 6}$ —置換又は非置換のアリール、或いは $R^{1\ 2\ 6}$ —置換又は非置換のヘテロアリールである。

【0290】

実施形態において、 $R^{1\ 2\ 6}$ は独立して、オキソ、ハロゲン、 $-CX^{1\ 2\ 6}_3$ 、 $-CHX^{1\ 2\ 6}_2$ 、 $-CH_2X^{1\ 2\ 6}$ 、 $-OCHX^{1\ 2\ 6}_2$ 、 $-OCX^{1\ 2\ 6}_3$ 、 $-OCH_2X^{1\ 2\ 6}$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NH SO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 $R^{1\ 3\ 0}$ —置換又は非置換のアルキル、 $R^{1\ 3\ 0}$ —置換又は非置換のヘテロアルキル、 $R^{1\ 3\ 0}$ —置換又は非置換のシクロアルキル、 $R^{1\ 3\ 0}$ —置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、 $R^{1\ 3\ 0}$ —置換又は非置換のアリール、或いは $R^{1\ 3\ 0}$ —置換又は非置換のヘテロアリールである。 $X^{1\ 2\ 9}$ はハロゲンである。実施形態において、 $X^{1\ 2\ 9}$ は F である。

【0291】

実施形態において、 $R^{1\ 3\ 0}$ は独立して、オキソ、ハロゲン、 $-CX^{1\ 3\ 0}_3$ 、 $-CHX^{1\ 3\ 0}_2$ 、 $-CH_2X^{1\ 3\ 0}$ 、 $-OCHX^{1\ 3\ 0}_2$ 、 $-OCX^{1\ 3\ 0}_3$ 、 $-OCH_2X^{1\ 3\ 0}$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NH SO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 $R^{1\ 3\ 1}$ —置換又は非置換のアルキル、 $R^{1\ 3\ 1}$ —置換又は非置換のヘテロアルキル、 $R^{1\ 3\ 1}$ —置換又は非置換のシクロアルキル、 $R^{1\ 3\ 1}$ —置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、 $R^{1\ 3\ 1}$ —置換又は非置換のアリール、或いは $R^{1\ 3\ 1}$ —置換又は非置換のヘテロアリールである。 $X^{1\ 3\ 0}$ はハロゲンである。実施形態において、 $X^{1\ 3\ 0}$ は F である。

【0292】

実施形態において、同じ窒素原子に結合される $R^{2\ B}$ と $R^{2\ C}$ は、随意に組み合わせることで $R^{1\ 3\ 2}$ —置換又は非置換のヘテロシクロアルキルを形成する。

【0293】

実施形態において、 $R^{1\ 3\ 2}$ は独立して、オキソ、ハロゲン、 $-CX^{1\ 3\ 2}_3$ 、 $-CHX^{1\ 3\ 2}_2$ 、 $-CH_2X^{1\ 3\ 2}$ 、 $-OCHX^{1\ 3\ 2}_2$ 、 $-OCX^{1\ 3\ 2}_3$ 、 $-OCH_2X^{1\ 3\ 2}$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NH SO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 $R^{1\ 3\ 3}$ —置換又は非置換のアルキル、 $R^{1\ 3\ 3}$ —置換又は非置換のヘテロアルキル、 $R^{1\ 3\ 3}$ —置換又は非置換のシクロアルキル、 $R^{1\ 3\ 3}$ —置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、 $R^{1\ 3\ 3}$ —置換又は非置換のアリール、或いは $R^{1\ 3\ 3}$ —置換又は非置換のヘテロアリールである。 $X^{1\ 3\ 2}$ はハロゲンである。実施形態において、 $X^{1\ 3\ 2}$ は F である。

10

20

30

40

50

【0294】

実施形態において、 R^{133} は独立して、オキソ、ハロゲン、 $-CX^{133}_3$ 、 $-CHX^{133}_2$ 、 $-CH_2X^{133}$ 、 $-OCHX^{133}_2$ 、 $-OCX^{133}_3$ 、 $-OCH_2X^{133}$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NHHSO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 R^{134} —置換又は非置換のアルキル、 R^{134} —置換又は非置換のヘテロアルキル、 R^{134} —置換又は非置換のシクロアルキル、 R^{134} —置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、 R^{134} —置換又は非置換のアリール、或いは R^{134} —置換又は非置換のヘテロアリールである。 X^{133} はハロゲンである。実施形態において、 X^{133} はFである。

10

【0295】

R^{31} 、 R^{34} 、 R^{37} 、 R^{38} 、 R^{39} 、 R^{40} 、 R^{41} 、 R^{44} 、 R^{47} 、 R^{50} 、 R^{53} 、 R^{56} 、 R^{59} 、 R^{62} 、 R^{65} 、 R^{68} 、 R^{71} 、 R^{74} 、 R^{77} 、 R^{80} 、 R^{83} 、 R^{86} 、 R^{89} 、 R^{92} 、 R^{95} 、 R^{98} 、 R^{101} 、 R^{104} 、 R^{107} 、 R^{110} 、 R^{113} 、 R^{116} 、 R^{119} 、 R^{122} 、 R^{125} 、 R^{128} 、及び R^{131} は独立して、水素、オキソ、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NHHSO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、非置換アルキル、非置換ヘテロアルキル、非置換シクロアルキル、非置換ヘテロシクロアルキル、非置換アリール、又は非置換ヘテロアリールである。

20

【0296】

幾つかの実施形態において、本明細書に記載されるような化合物は、X及び／又は他の変数の複数の例を含み得る。例えば、Xがそれぞれ異なる場合、それらは例えば、 X^a 、 X^b 、 X^c 、 X^d 、 X^e 、 X^f 、 X^g 、 X^h 、 X^i 、 X^j 、 X^k 、 X^l 、 X^m 、 X^n 、 X^o 、 X^p 、 X^q 、 X^r 、 X^s 、 X^t 、 X^u 、 X^v 、 X^w 、 X^x 、 X^y 、 X^z 、 X^{aa} 、 X^{bb} 、 X^{cc} 、 X^{dd} 、 X^{ee} 、 X^{ff} 、 X^{gg} 、 X^{hh} 、 X^{ii} 、 X^{jj} 、 X^{kk} 、 X^{ll} 、 X^{mm} 、 X^{nn} 、 X^{oo} 、 X^{pp} 、 X^{qq} 、 X^{rr} 、 X^{ss} 、 X^{tt} 、 X^{uu} 、 X^{vv} 、 X^{ww} 、 X^{xx} 、 X^{yy} 、 X^{zz} 、 X^{aaa} 、 X^{bbb} 、 X^{ccc} 、 X^{ddd} 、 X^{eee} 、 X^{fff} 、 X^{ggg} 、 X^{hhh} 、 X^{iii} 、 X^{jjj} 、 X^{kkk} 、 X^{lll} 、 X^{mmm} 、及び X^{nnn} と称され得、Xの定義は、 X^a 、 X^b 、 X^c 、 X^d 、 X^e 、 X^f 、 X^g 、 X^h 、 X^i 、 X^j 、 X^k 、 X^l 、 X^m 、 X^n 、 X^o 、 X^p 、 X^q 、 X^r 、 X^s 、 X^t 、 X^u 、 X^v 、 X^w 、 X^x 、 X^y 、 X^z 、 X^{aa} 、 X^{bb} 、 X^{cc} 、 X^{dd} 、 X^{ee} 、 X^{ff} 、 X^{gg} 、 X^{hh} 、 X^{ii} 、 X^{jj} 、 X^{jj} 、 X^{ll} 、 X^{mm} 、 X^{nn} 、 X^{oo} 、 X^{pp} 、 X^{qq} 、 X^{rr} 、 X^{ss} 、 X^{tt} 、 X^{uu} 、 X^{vv} 、 X^{ww} 、 X^{xx} 、 X^{yy} 、 X^{zz} 、 X^{aaa} 、 X^{bbb} 、 X^{ccc} 、 X^{ddd} 、 X^{eee} 、 X^{fff} 、 X^{ggg} 、 X^{hhh} 、 X^{iii} 、 X^{jjj} 、 X^{kkk} 、 X^{lll} 、 X^{mmm} 、及び X^{nnn} の各々と仮定される。複数の例に現われるとともに異なっている、X及び／又は他の変数の定義内で使用される変数は同様に、より大きな明確性のために各群を区別するよう適切に標識化され得る。

30

40

【0297】

幾つかの実施形態において、前記化合物は、本明細書（例えば、一態様、実施形態、実施例、請求項、表、模式図、図面、又は図）に記載される化合物である。

【0298】

実施形態において、他に明記されない限り、本明細書に記載される化合物は、全ての立体異性体のラセミ混合物である。実施形態において、他に明記されない限り、本明細書に記載される化合物は、全てのエナンチオマーのラセミ混合物である。実施形態において、他に明記されない限り、本明細書に記載される化合物は、2つの対向する立体異性体のラセミ混合物である。実施形態において、他に明記されない限り、本明細書に記載される化

50

合物は、2つの対向するエナンチオマーのラセミ混合物である。実施形態において、他に明記されない限り、本明細書に記載される化合物は、単一の立体異性体である。実施形態において、他に明記されない限り、本明細書に記載される化合物は、単一のエナンチオマーである。実施形態において、前記化合物は、本明細書（例えば、一態様、実施形態、実施例、図、表、模式図、又は請求項）に記載される化合物である。

【0299】

実施形態において、本明細書に記載される化合物は、その薬学的に許容可能な塩、多形体、溶媒和物、互変異性体、薬学的に許容可能なプロドラッグ、或いはN-オキシドとして得られる又は使用されてもよい。

【0300】

< I I I . 医薬組成物 >

一態様において、本明細書に記載される化合物又はその薬学的に許容可能な塩と、薬学的に許容可能な賦形剤とを含む、医薬組成物が提供される。

【0301】

医薬組成物の実施形態において、化合物、又はその薬学的に許容可能な塩は、治療上有効な量で含まれている。

【0302】

医薬組成物の実施形態において、前記医薬組成物は、第2の薬剤（例えば治療剤）を含む。医薬組成物の実施形態において、前記医薬組成物は、治療上有効な量で第2の薬剤（例えば治療剤）を含む。医薬組成物の実施形態において、前記第2の薬剤は、癌を処置するための薬剤である。幾つかの実施形態において、第2の薬剤は抗癌剤である。幾つかの実施形態において、第2の薬剤は化学療法薬である。

【0303】

< I V . 合成の方法 >

幾つかの実施形態において、本明細書に記載される化合物の合成は、科学文献に記載される手段を用いて、本明細書に記載される方法を用いて、又はそれらの組み合わせにより、達成される。加えて、本明細書に提示される溶媒、温度、及びその他の反応条件は変動し得る。

【0304】

他の実施形態において、本明細書に記載される化合物の合成に使用される出発物質及び試薬は、限定されないが、Sigma-Aldrich、Fisher Scientific (Fischer Chemicals) 及びAcros Organicsなどの、商用の供給源から合成され、又はそこから得られる。

【0305】

更なる実施形態において、本明細書に記載される化合物、及び、異なる置換基を有する他の関連する化合物は、本明細書に記載される技術と物質、同様に、次のような当該技術分野で認識されるものを用いて合成され、例えば、Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1-17 (John Wiley and Sons, 1991); Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volumes 1-5 and Supplementals (Elsevier Science Publishers, 1989); Organic Reactions, Volumes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991), Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989), March, Advanced Organic Chemistry 4th Ed., (Wiley 1992); Carey and Sundberg, Advanced Organic Chemistry 4th Ed., Vols. A and B (Plenum 2000, 2001)、及びGreen and Wuts, PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS 3rd Ed., (W

10

20

30

40

50

iley 1999) (これら全ては、そのような開示のための参照により組み込まれる)である。本明細書に開示されるような化合物の調製のための一般的な方法は反応に由来するものでもよく、この反応は、本明細書で提供されるような式に見出される様々な部分の導入のための、適切な試薬及び条件の使用によって修飾され得る。ガイドとして、以下の合成法が利用されてもよい。

【0306】

記載される反応において、反応性の官能基、例えばヒドロキシ、アミノ、イミノ、チオ、又はカルボキシ基を保護することが必要とされ、これらは、反応における望まない関与を回避するために、最終生成物において所望される。保護基の作成又はそれらの除去に適応可能な技術の詳細な記載は、「Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed., John Wiley & Sons, New York, NY, 1999」及び「Kocienski, Protective Groups, Thieme Verlag, New York, NY, 1994」に記載されており、これら文献はこのような開示のための参照により本明細書に組み込まれる。

10

【0307】

< V. 処置の方法 >

一態様において、疾患又は疾病を処置する方法が提供され、該方法は、本明細書に記載される化合物の有効な量を、必要とする被験体に投与する工程を含む。

【0308】

実施形態において、前記疾患又は疾病は、糖尿病、心疾患、冠動脈疾患、高脂血症、リポジストロフィー、インスリン抵抗性、リウマチ性疾患、アテローム性動脈硬化症、心筋梗塞、卒中、高血圧（高血圧症）、肥満症、空腹時血漿グルコースの上昇、高血清トリグリセリド、血中コレステロールの上昇、心臓肥大、心不全（例えば、肥大症により誘発された心不全）、又はメタボリック症候群である。

20

【0309】

一態様において、低分子量タンパク質チロシンホスファターゼ（LMPTP）活性に関連した疾患を処置する方法が提供され、該方法は、本明細書に記載される化合物の有効な量を、必要とする被験体に投与する工程を含む。実施形態において、前記疾患は、異常な低分子量タンパク質チロシンホスファターゼ（LMPTP）活性に関連する。例えば、研究により、低分子量タンパク質チロシンホスファターゼ（LMPTP）活性の阻害が心臓病（例えば心不全）の標的となり得ることが示されている。例えば、全体において参照により本明細書に組み込まれる、Wade et al., J. Pathol., 2015, pages 1-13 (DOI: 10.1002/path.4594) を参照。

30

【0310】

実施形態において、前記方法は、第2の薬剤（例えば治療剤）を投与する工程を含む。実施形態において、前記方法は、治療上有効な量で第2の薬剤（例えば治療剤）を投与する工程を含む。第2の薬剤の例は、糖尿病、心疾患、冠動脈疾患、高脂血症、リポジストロフィー、インスリン抵抗性、リウマチ性疾患、アテローム性動脈硬化症、心筋梗塞、卒中、高血圧（高血圧症）、肥満症、空腹時血漿グルコースの上昇、高血清トリグリセリド、血中コレステロールの上昇、心臓肥大、心不全（例えば、肥大症により誘発された心不全）、又はメタボリック症候群の処置のための、当業者に既知の治療剤を含む。故に、実施形態において、前記方法は、糖尿病、心疾患、冠動脈疾患、高脂血症、リポジストロフィー、インスリン抵抗性、リウマチ性疾患、アテローム性動脈硬化症、心筋梗塞、卒中、高血圧（高血圧症）、肥満症、空腹時血漿グルコースの上昇、高血清トリグリセリド、血中コレステロールの上昇、心臓肥大、心不全（例えば、肥大症により誘発された心不全）、又はメタボリック症候群の処置のための第2の治療剤と組み合わせて、本明細書に記載される化合物の治療上有効な量を、必要とする被験体に投与する工程を含む。

40

【0311】

50

< V I . 阻害の方法 >

一態様において、低分子量タンパク質チロシンホスファターゼ（L M P T P）活性を阻害する方法が提供され、該方法は、低分子量タンパク質チロシンホスファターゼ（L M P T P）を本明細書に記載される化合物と接触させる工程を含む。実施形態において、低分子量タンパク質チロシンホスファターゼ（L M P T P）は、ヒト低分子量タンパク質チロシンホスファターゼ（L M P T P）である。

【 0 3 1 2 】

実施形態において、阻害は競合阻害である。実施形態において、阻害は非競合阻害である。

【 0 3 1 3 】

10

幾つかの実施形態において、阻害は不競合阻害である。実施形態において、阻害は不可逆的である。実施形態において、阻害は可逆的である。

【 0 3 1 4 】

実施形態において、化合物、又はその薬学的に許容可能な塩は、アロステリック阻害剤である。

【 0 3 1 5 】

V I I . 実施例

【 0 3 1 6 】

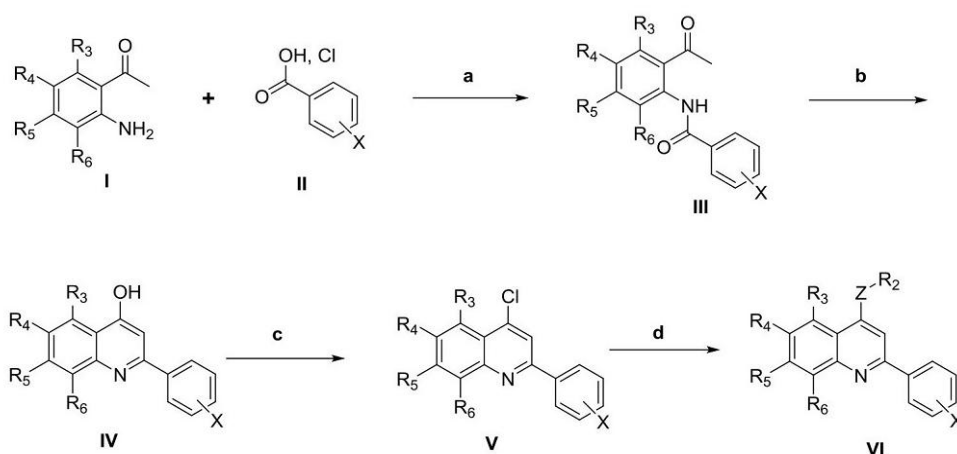
いくつかの実施形態では、模式図 1 に示されるように、本明細書に記載された化合物は調製される。

20

【 0 3 1 7 】

【 化 1 6 】

模式図1



30

【 0 3 1 8 】

化合物の V I の合成は、模式図 1 に例証される反応によって実行可能である。ジクロロメタン（D C M）などの溶媒中で 0 ° C と 5 0 ° C の間の温度でアミン塩基を含む酸塩化合物 I I と化合物 I を処理することで、化合物 I I I が得られた。代替的に、アミン塩基、例えば、N，N－ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミン、または他の有機塩基などを含有する、D M F またはアセトニトリルのような溶媒中での 1－エチル－3－（3－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド（E D C）やヒドロキシベンゾトリアゾール（H O B t）などのカップリング試薬を用いる式 I I のカルボン酸の活性化と、その後の、化合物 I によるこの混合物の処理により、式 I I I の化合物が得られる。1－プロパンホスホン無水物溶液、2，4，6－トリプロピル－1，3，5，2，4，6－トリオキサトリホスホリナン（t r i o x a t r i p h o s p h o r i n a n e）－2，4，6－三酸化物（T 3 P）、カルボニルイミダゾール、B O P 試薬、ジシクロヘキシルカルボジイミド（D C C）、または H A T U によるカップリング試薬 E D C の置換により、化合物 I

40

50

I I が生成される。

【0319】

カリウム *t*-ブトキシド、*tert*-ブタノールなどの溶媒中の水素化ナトリウム、あるいは 0 °C と 100 °C の温度での DMF または DMSO といった強塩基による化合物 I I I の処理により、化合物 I V が生成される。化合物 I V を 25 °C – 100 °C の温度でオキシ塩化リンまたは塩化チオニルで処理すると、化合物 V が生成される。最後に、トリエチルアミンのような有機塩基、または、カリウム *t*-ブトキシド、水素化ナトリウムあるいは水素化カリウムのような強塩基を含む THF、DMF、または DMA といった不活性な有機溶媒中で、化合物 V を式 H Z R₂ のアルコールまたはアミン化合物で処理することで、式 V I の化合物が得られる。反応は好ましくは 25 °C と 150 °C の間の温度で行われる。

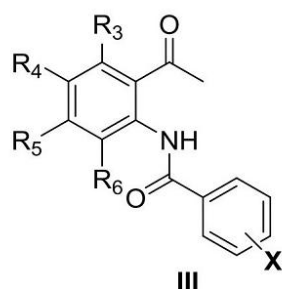
10

【0320】

tert-ブチルピペラジン-1-カルボキシラート構造 I I I の調製

【0321】

【化17】



20

【0322】

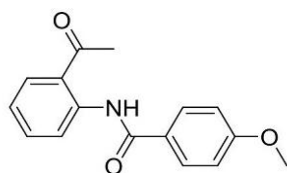
基本手順 A :

【0323】

実施例 A 1 : N-(2-アセチルフェニル)-4-メトキシベンズアミドの調製 :

【0324】

【化18】



30

【0325】

氷浴中の 200 mL の THF における 1-(2-アミノフェニル)エタノン (5.0 g、37 mmol) と DIPEA (13 mL、74 mmol) の溶液に、4-メトキシベンゾイルクロリド (7.5 mL、56 mmol) を液滴で加えた。30 分後に、0 °C で、混合物を室温で夜通し攪拌し、50 mL の氷水中に注いだ。沈殿物を集めて、水とその後メタノールで洗浄した。固体を真空下で乾燥させることで、8.0 g の N-(2-アセチルフェニル)-4-メトキシベンズアミド (80% の収率) を得た。MS (EI) m/z 270 [(M+1)+] .

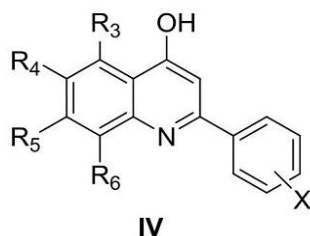
40

【0326】

構造 I V の化合物の調製

【0327】

【化 19】



【0328】

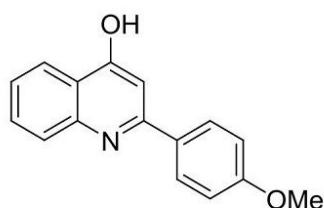
基本手順 B :

【0329】

実施例 B 1 : 2 - (4 - メトキシフェニル) キノリン - 4 - オールの調製 :

【0330】

【化 20】



【0331】

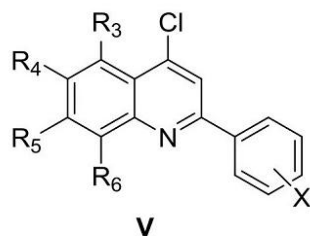
N - (2 - アセチルフェニル) - 4 - メトキシベンズアミド (4 . 0 g 、 1 5 m m o l) を 1 0 0 m L の t e r t - ブチルアルコール中で懸濁させた。カリウム・t e r t - ブトキシド (3 . 3 g 、 3 0 m m o l) を加えた。混合物を窒素雰囲気下で 7 5 ° C で夜通し加熱した。H P L C によって反応が完了していることが分かったと、反応混合物を冷やし、5 0 m L の氷水を注いだ。p H = 6 になるまで 1 0 % の水性の H C l を加えた。固体を集めて水で数回洗浄して、3 . 1 g の 2 - (4 - メトキシフェニル) キノリン - 4 - オール (8 4 % の収率) を得た。M S (E I) m / z 2 5 2 [(M + 1) +] .

【0332】

構造 V の化合物の調製

【0333】

【化 21】



【0334】

基本手順 C :

【0335】

実施例 C 1 : 4 - クロロ - 2 - (4 - メトキシフェニル) キノリンの調製 :

【0336】

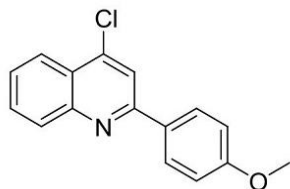
10

20

30

40

【化 2 2】



【0 3 3 7】

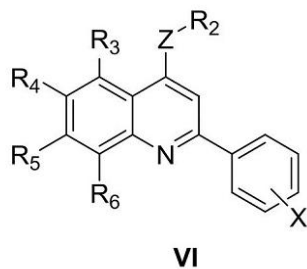
2-(4-メトキシフェニル)キノリン-4-オール (3.1 g、12.4 mmol) をオキシ塩化リン POCl_3 (50 mL (540 mmol)) に加えて濃い溶液を得て、その後、数滴の DMF を加えた。反応を 90°C で夜通し加熱した。HPLC によって反応が完了していると分かると、反応混合物を室温に冷まし、減圧下で濃縮した。結果として生じた油を 1 N の NaOH 溶液で塩基化し、酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウム上で乾燥させた。有機質層を減圧下で粗製生成物へ濃縮し、これをシリカゲル上でクロマトグラフィーで分離し、酢酸エチルとジクロロメタン (0:100~30:70 の勾配) で溶出させて、2.0 g の生成物 4 (61% の収率) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 3.84 (s, 3H), 7.09 (m, 2H), 7.70 (m, 1H), 7.88 (m, 1H), 8.09 (m, 1H), 8.18 (m, 1H), 8.27 (m, 2H), 8.36 (m, 1H). MS (EI) m/z [(M+1)+].

【0 3 3 8】

構造 VI の化合物の調製

【0 3 3 9】

【化 2 3】



【0 3 4 0】

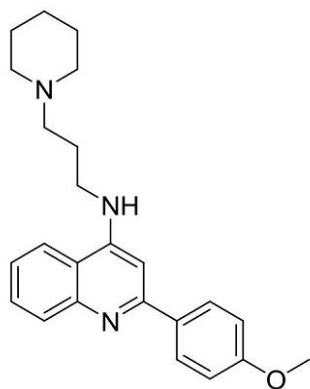
基本手順 D:

【0 3 4 1】

実施例 D1: 2-(4-メトキシフェニル)-N-(3-(ピペリジン-1-イル)プロピル)-キノリン-4-アミンの調製:

【0 3 4 2】

【化 2 4】



10

【0 3 4 3】

カリウム *tert*-ブトキシド (50 mg、0.5 mmol) を、乾燥した DMA (50 ml) 中において 4-クロロ-2-(4-メトキシフェニル)キノリン 4 (1.0 g、3.7 mmol) と 3-(ピペリジン-1-イル)プロパノール-1-アミン (1.1 g、7.7 mmol) の溶液に加えた。反応を窒素雰囲気下で 135 °C で夜通し加熱した。HPLC によって反応が完了していると分かると、反応混合物を室温に冷まし、真空下で蒸発させて残留物を得た。20 mL の水を加え、クロロホルムで抽出した。有機質層を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮することで粗製生成物を得て、これを分取 HPLC によって精製しやすくすることで 0.8 g の 2-(4-メトキシフェニル)-N-(3-(ピペリジン-1-イル)プロピル)-キノリン-4-アミン (57% の収率) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d) δ 1.44 (m, 2H), 1.60 (m, 4H), 1.97 (m, 2H), 2.72 (m, 6H), 3.45 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 4.94 (s, 2H), 6.91 (s, 1H), 7.04 (m, 2H), 7.39 (m, 2H), 7.61 (m, 1H), 7.82 (m, 1H), 8.13 (m, 3H), 8.26 (s, 2H). ¹³C NMR (400 MHz, DMSO-d) δ (ppm) 22.8, 23.7, 24.1, 53.0, 55.3, 94.5, 113.8, 117.7, 121.5, 123.6, 128.6, 129.3, 132.0, 147.7, 150.9, 156.0, 160.2, 164.4. MS (EI) m/z 376 [(M+1)+].

20

30

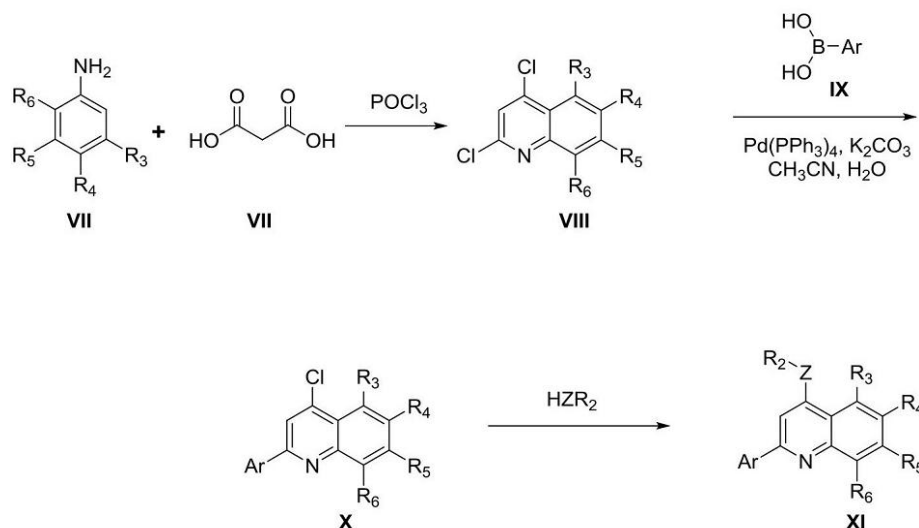
【0 3 4 4】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載された化合物は模式図 2 に示されるように調製される。

【0 3 4 5】

【化 2 5】

模式図2



10

【0346】

化合物のXIの合成は模式図2に例証された反応によって実行可能である。化合物のVIIと化合物のVIIの混合物を25°Cから100°Cの間の温度でオキシ塩化リンまたは塩化チオニルで処置すると、化合物VIIIが得られる。アセトニトリルまたはトルエンのような不活性溶媒中の水性の炭酸カリウムまたは炭酸ナトリウムと共に、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ などのパラジウムゼロ種を使用する標準的なSuzukiカップリング条件を採用する芳香族ボロン酸IXによる化合物VIIIのSuzukiカップリングにより、化合物Xが生成される。反応は好ましくは25°Cと150°Cの間の温度で行われる。この反応で生成される支配的な異性体はキノリン環上のC2付加である。最後に、トリエチルアミンのような有機塩基、または、カリウムt-ブトキシド、水素化ナトリウムあるいは水素化カリウムのような強塩基を含むTHF、DMF、またはDMAといった不活性な有機溶媒中で、化合物Xを式 HZR_2 のアルコールまたはアミン化合物で処理することで、式XIの化合物が得られる。反応は好ましくは25°Cと150°Cの間の温度で行われる。

20

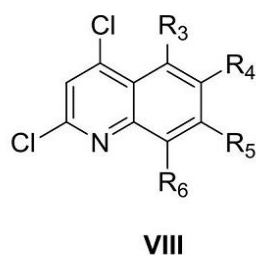
30

【0347】

構造VIIIの化合物の調製

【0348】

【化 2 6】



40

【0349】

基本手順E:

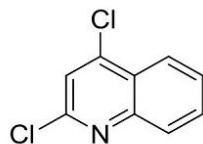
【0350】

実施例E1: 2,4-ジクロロキノリンの調製

【0351】

50

【化 27】



VIII

【0352】

アニリン（10 g、108 mmol）とマロン酸（11 g、108 mmol）をPOC 1₃（100 mL）中で懸濁させた。混合物を一晩、120 °Cで撹拌した。室温に冷ました後に、混合物を振盪しながら砕いた水のなかへ注いだ。混合物を水（150 mL）とEA（150 mL）とに分割した。水相をEA（200 mL x 2）で抽出した。結合した有機相を水（250 mL x 2）と塩水（250 mL）で洗浄し、NaSO₄上で乾燥させた。濾過後に、溶媒を取り除き、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（PE/EA = 50/1）によって精製することで、白色固形物として、2,4-ジクロロキノリン（4.3 g、収率：20%）を得た。MS（EI）： m/z 197.8 [(M + 1)⁺].

10

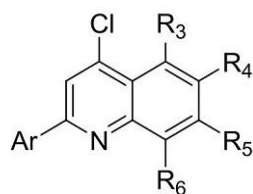
【0353】

構造Xの化合物の調製

20

【0354】

【化 28】



X

30

【0355】

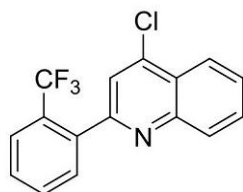
基本手順F：

【0356】

実施例F1：4-クロロ-2-(2-トリフルオロメチルフェニル)-キノリンの調製

【0357】

【化 29】



40

【0358】

CH₃CN（12 mL）中の2,4-ジクロロキノリン（300 mg、1.51 mmol）とH₂O（4 mL）との混合物に、2-(トリフルオロメチル)フェニル硼酸（232 mg、1.66 mmol）、K₂CO₃（417 mg、3.02 mmol）、およびPd(PPh₃)₄（36 mg、0.03 mmol）を加えた。懸濁液を減圧下で脱気し、数回N₂雰囲気下でパージした。混合物を夜通し80 °Cで撹拌した。混合物を水（30 mL）とEA（30 mL）の間で分割した。水相をEA（30 mL x 2）で抽出し

50

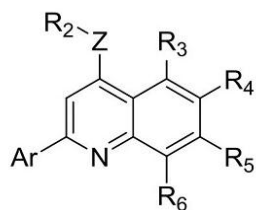
た。結合した有機相を塩水（80 mL x 2）で洗浄し、NaSO₄上で乾燥させた。濾過後に、溶媒を取り除き、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（PE/EA = 50/1）によって精製することで、白色固形物として4-クロロ-2-（2-トリフルオロメチルフェニル）キノリン（400 mg、収率：86%）を得た。MS（EI）：m/z 308.3 [(M+1)+] .

【0359】

構造XIの化合物の調製

【0360】

【化30】



XI

【0361】

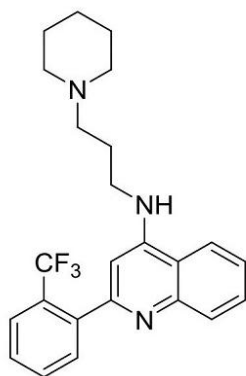
基本手順G：

【0362】

実施例G1：（3-ピペリジン-1-イループロピル）- [2-（2-トリフルオロメチルフェニル）キノリン-4-イル] -アミンの調製

【0363】

【化31】



【0364】

DMA（2.5 mL）中の4-クロロ-2-（2-トリフルオロメチルフェニル）キノリン（61 mg、0.197 mmol）の混合物に、t-BuOK（1.3 mg、0.012 mmol）と3-ピペリジン-1-イループロピルアミン（112 mg、0.788 mmol）を加えた。結果として生じた混合物をマイクロ波によって180°Cで4時間で攪拌した。混合物を水（30 mL）とEA（30 mL）の間で分割し、EA（30 mL x 2）で抽出した。結合した有機相を塩水（60 mL x 2）で洗浄し、NaSO₄上で乾燥させた。濾過後、溶媒を取り除き、残留物を分取HPLCによって精製し、2NのHClで凍結乾燥させることで、白色固形物として（3-ピペリジン-1-イループロピル）- [2-（2-トリフルオロメチルフェニル）キノリン-4-イル] -アミン（10 mg、収率：23%）を得た。

【0365】

¹H NMR（400 MHz、CD₃OD）：δ = 8.03（d, J = 8.0 Hz, 1H）, 7.74（t, J = 6.8 Hz, 2H）, 7.63-7.55（m, 3H）, 7.48（d, J = 7.6 Hz, 1H）,

10

20

30

40

50

7.41–7.39 (m, 1H), 6.45 (s, 1H), 3.31 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.43–2.40 (m, 6H), 1.87–1.84 (m, 2H), 1.53–1.49 (m, 4H), 1.40–1.38 (m, 2H). MS (EI): m/z 414.2 [(M+1)+].

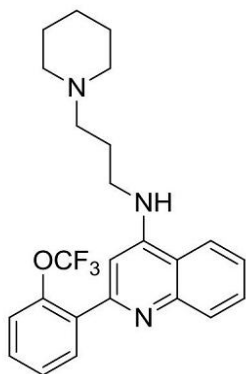
【0366】

実施例 G2: (3-ピペリジン-1-イル-プロピル)-[2-(2-トリフルオロメトキシ-フェニル)-キノリン-4-イル]-アミン

【0367】

【化32】

10



20

【0368】

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 8.47$ (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.93–7.90 (m, 1H), 7.82 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 7.73–7.67 (m, 2H), 7.60–7.53 (m, 2H), 6.97 (s, 1H), 3.68 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.51–3.46 (m, 2H), 3.21–3.16 (m, 2H), 2.90–2.84 (m, 2H), 2.23–2.16 (m, 2H), 1.86–1.79 (m, 2H), 1.77–1.73 (m, 3H), 1.44–1.41 (m, 1H). MS: m/z 430.2 [(M+1)+].

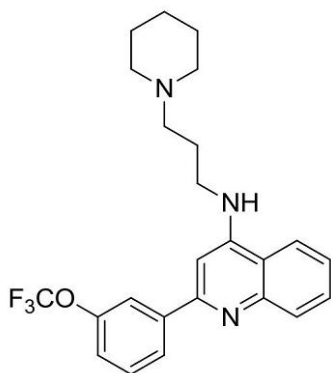
30

【0369】

実施例 G3: (3-ピペリジン-1-イル-プロピル)-[2-(3-トリフルオロメトキシ-フェニル)-キノリン-4-イル]-アミン

【0370】

【化33】



40

【0371】

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 8.42$ (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.94–7.88 (m, 3H), 7.86 (s, 1H)

50

), 7.72–7.64 (m, 2H), 7.55 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 3.74 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.50–3.47 (m, 2H), 3.21–3.17 (m, 2H), 2.89–2.84 (m, 2H), 2.26–2.18 (m, 2H), 1.86–1.69 (m, 5H), 1.44–1.40 (m, 1H). MS: m/z 430.2 [(M+1)+].

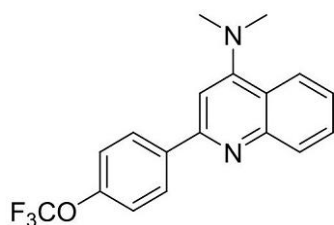
【0372】

実施例 G4: (3-ピペリジン-1-イル-プロピル)-[2-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-キノリン-4-イル]-アミン

【0373】

10

【化34】



【0374】

20

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 8.49$ (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.16 (dd, $J = 6.4, 2.4$ Hz, 2H), 8.05–8.03 (m, 2H), 7.81–7.78 (m, 1H), 7.63 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.15 (s, 1H), 3.85 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.62–3.59 (m, 2H), 3.38–3.29 (m, 2H), 3.00–2.98 (m, 2H), 2.35–2.30 (m, 2H), 1.97–1.84 (m, 5H), 1.59–1.55 (m, 1H). MS: m/z 430.2 [(M+1)+].

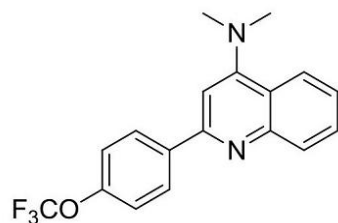
【0375】

30

実施例 G5: N, N, N-ジメチル-2-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)キノリン-4-イル-アミン

【0376】

【化35】



40

【0377】

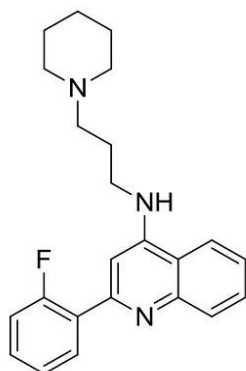
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 8.35$ (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.91 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.87–7.85 (m, 1H), 7.60–7.56 (m, 1H), 7.49 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.02 (s, 1H), 3.49 (s, 6H). MS: m/z 333.1 [(M+1)+].

【0378】

実施例 G6: [2-(2-フルオロフェニル)-キノリン-4-イル]- (3-ピペ

50

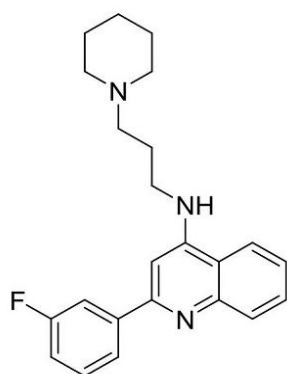
【化 3 6】



10

20

【化 3 7】



30

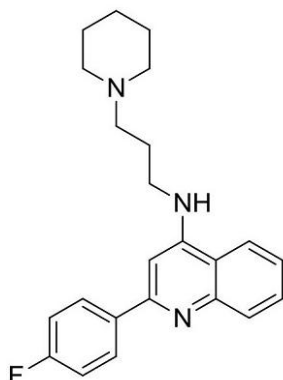
40

50

実施例 G 8 : [2 - (4 - フルオロフェニル) - キノリン - 4 - イル] - (3 - ピペリジン - 1 - イル - プロピル) - アミン

【 0 3 8 5 】

【 化 3 8 】



10

【 0 3 8 6 】

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) : δ = 8.53 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.13–8.10 (m, 2H), 8.07–8.01 (m, 2H), 7.77 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 7.13 (s, 1H), 3.86 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.63–3.60 (m, 2H), 3.34–3.31 (m, 2H), 3.03–2.97 (m, 2H), 2.37–2.33 (m, 2H), 1.99–1.87 (m, 5H), 1.60–1.50 (m, 1H). MS: m/z 364.2 [(M+1)+].

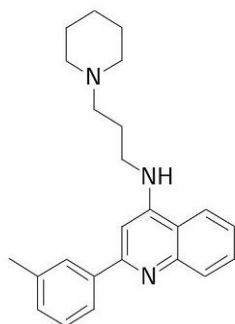
20

【 0 3 8 7 】

実施例 G 9 : (3 - ピペリジン - 1 - イル - プロピル) - (2 - m - トリル - キノリン - 4 - イル) - アミン

【 0 3 8 8 】

【 化 3 9 】



30

【 0 3 8 9 】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ = 8.25 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.70 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.57 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.23 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 3.56–3.54 (m, 2H), 2.91–2.88 (m, 2H), 2.85–2.72 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 2.15–2.13 (m, 2H), 1.85–1.81 (m, 4H), 1.60–1.50 (m, 2H). MS: m/z 360.2 [(M+1)+].

40

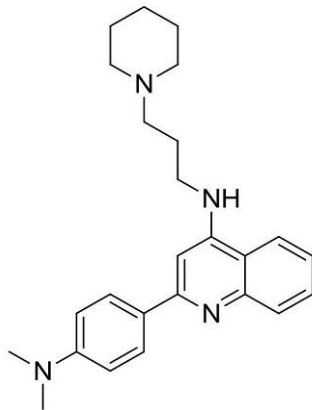
【 0 3 9 0 】

実施例 G 10 : [2 - (4 - ジメチルアミノフェニル) - キノリン - 4 - イル] - (50

3-ピペリジン-1-イル-プロピル)-アミン:

【0391】

【化40】



10

【0392】

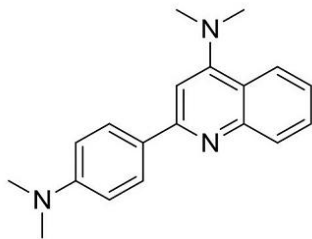
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ = 8.42 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.97 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.89–7.85 (m, 1H), 7.69–7.61 (m, 3H), 7.06 (s, 1H), 3.76 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.51–3.49 (m, 2H), 3.25–3.21 (m, 2H), 3.20 (s, 6H), 2.93–2.86 (m, 2H), 2.27–2.23 (m, 2H), 1.87–1.73 (m, 5H), 1.45–1.42 (m, 1H). MS: m/z 389.2 [(M+1)+].

【0393】

実施例 G11: [2-(4-ジメチルアミノフェニル)-キノリン-4-イル]-ジメチル-アミン:

【0394】

【化41】



30

【0395】

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ = 8.45 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.19–8.15 (m, 2H), 8.08 (d, J = 8.4, 1 Hz, 1H), 7.97 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.78–7.68 (m, 3H), 7.15 (s, 1H), 3.62 (s, 6H), 3.34 (s, 6H). MS: m/z 292.1 [(M+1)+].

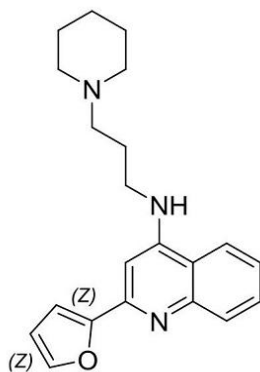
【0396】

実施例 G12: (2-フラン-2-イル-キノリン-4-イル)-(3-ピペリジン-1-イル-プロピル)-アミン:

【0397】

40

【化 4 2】



10

【0398】

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ = 8.33 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.95–7.91 (m, 2H), 7.87–7.83 (m, 1H), 7.74 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.62–7.58 (m, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.76–6.75 (m, 1H), 3.73 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.51–3.48 (m, 2H), 3.23–3.20 (m, 2H), 2.90–2.85 (m, 2H), 2.24–2.17 (m, 2H), 1.88–1.78 (m, 2H), 1.75–1.72 (m, 3H), 1.44–1.41 (m, 1H). MS: m/z 336.1 [(M+1)+].

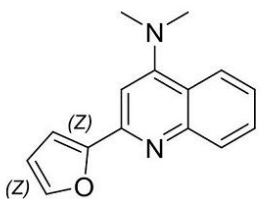
20

【0399】

実施例 G13: (2-フラン-2-イル-キノリン-4-イル)-ジメチル-アミン:

【0400】

【化 4 3】



30

【0401】

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ = 8.39 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.95–7.91 (m, 1H), 7.76 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.68–7.64 (m, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.86 (t, J = 1.2 Hz, 1H), 3.59 (s, 6H). MS: m/z 239.1 [(M+1)+].

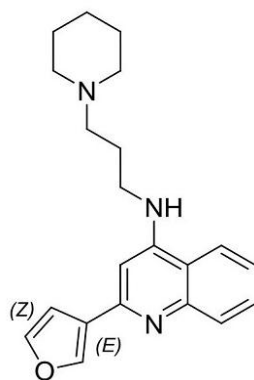
【0402】

実施例 G14: (2-フラン-3-イル-キノリン-4-イル)-(3-ピペリジン-1-イル-プロピル)-アミン:

40

【0403】

【化 4 4】



10

【0 4 0 4】

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ = 8.63 (s, 1H), 8.35 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.84 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.60 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 3.73 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.51–3.48 (m, 2H), 3.23–3.20 (m, 2H), 2.92–2.86 (m, 2H), 2.23–2.20 (m, 2H), 1.87–1.75 (m, 5H), 1.48–1.40 (m, 1H). MS: m/z 336.2 [(M+1)+].

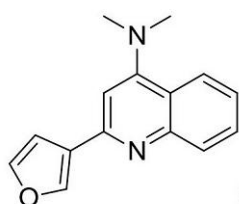
20

【0 4 0 5】

実施例 G 15: (2-フラン-3-イル-キノリン-4-イル)-ジメチル-アミン:

【0 4 0 6】

【化 4 5】



(2-フラン-3-イル-キノリン-4-イル)-ジメチル-アミン

30

【0 4 0 7】

3-ピペリジン-1-イル-プロピル)-[2-(2-トリフルオロメチル-フェニル)-キノリン-4-イル]-アミンの基本手順を用いて、表題化合物を調製した。

【0 4 0 8】

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ = 8.49 (s, 1H), 8.28 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.83–7.79 (m, 1H), 7.72 (t, J = 1.2, 1H), 7.54 (td, J = 8.4, 1.2, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 3.46 (s, 6H). MS: m/z 239.1 [(M+1)+].

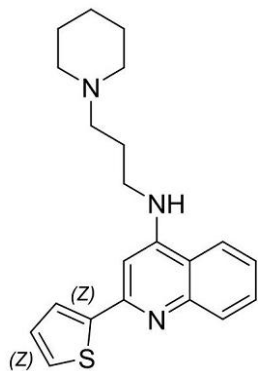
40

【0 4 0 9】

実施例 G 16: (3-ピペリジン-1-イル-プロピル)-(2-チオフェン-2-イル-キノリン-4-イル)-アミン:

【0 4 1 0】

【化 4 6】



10

【0 4 1 1】

^1H NMR (400 MHz、 CD_3OD) : δ = 8.35 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.88–7.85 (m, 2H), 7.84–7.60 (m, 1H), 7.28 (dd, J = 5.2, 4.0 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 3.71 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.53–3.48 (m, 2H), 3.26–3.20 (m, 2H), 2.91–2.85 (m, 2H), 2.25–2.17 (m, 2H), 1.90–1.68 (m, 5H), 1.44–1.41 (m, 1H). MS: m/z 352.1 [(M+1)+].

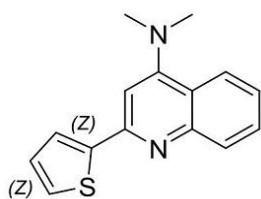
20

【0 4 1 2】

実施例 G 17 : ジメチル- (2-チオフエン-2-イル-キノリン-4-イル) -アミン:

【0 4 1 3】

【化 4 7】



30

【0 4 1 4】

^1H NMR (400 MHz、 CD_3OD) : δ = 8.29 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 3.6, 1.2 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.84–7.80 (m, 2H), 7.57–7.53 (m, 1H), 7.26 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 3.47 (s, 6H). MS: m/z 255.1 (M+H+).

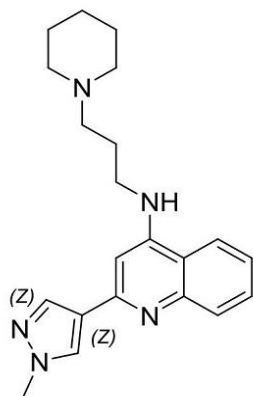
【0 4 1 5】

実施例 G 18 : [2-(1-メチル- ^1H -ピラゾル-4-イル)-キノリン-4-イル]-(3-ピペリジン-1-イル-プロピル)-アミン:

40

【0 4 1 6】

【化 4 8】



10

【0 4 1 7】

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) : δ = 8.73 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.42–8.40 (m, 2H), 8.01–7.94 (m, 2H), 7.73–7.69 (m, 1H), 7.12 (s, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.83 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.63–3.60 (m, 2H), 3.34–3.30 (m, 2H), 3.03–2.97 (m, 2H), 2.36–2.30 (m, 2H), 2.00–1.97 (m, 2H), 1.91–1.83 (m, 3H), 1.58–1.53 (m, 1H). MS: m/z 350.2 [(M+1)+].

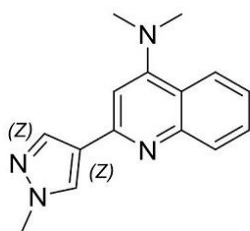
20

【0 4 1 8】

実施例 G 19 : [2-(1-メチル- ^1H -ピラゾル-4-イル)-キノリン-4-イル]-(3-ピペリジン-1-イル-プロピル)-アミン:

【0 4 1 9】

【化 4 9】



30

【0 4 2 0】

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) : δ = 8.50 (s, 1H), 8.26–8.23 (m, 2H), 7.92–7.87 (m, 1H), 7.79 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.44 (s, 6H). MS: m/z 253.1 [(M+1)+].

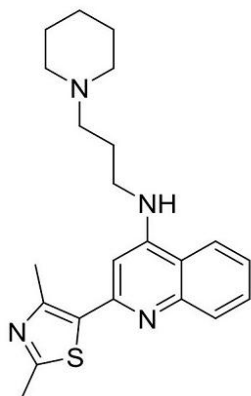
【0 4 2 1】

実施例 G 20 : [2-(1-メチル- ^1H -ピラゾル-4-イル)-キノリン-4-イル]-(3-ピペリジン-1-イル-プロピル)-アミン:

40

【0 4 2 2】

【化 5 0】



10

【0 4 2 3】

^1H NMR (400 MHz、 CD_3OD) : δ = 8.55–8.53 (m, 1 H), 8.05–8.01 (m, 1 H), 7.96 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.80 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.05–7.04 (m, 1 H), 3.80 (t, J = 6.8 Hz, 2 H), 3.62–3.59 (m, 2 H), 3.31–3.29 (m, 2 H), 3.03–2.97 (m, 2 H), 2.87 (s, 3 H), 2.62 (s, 3 H), 2.35–2.29 (m, 2 H), 2.00–1.97 (m, 2 H), 1.92–1.86 (m, 3 H), 1.58–1.53 (m, 1 H). MS: m/z 381.1 [(M+1)+].

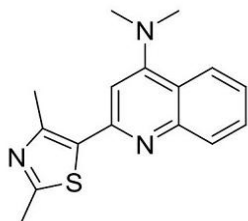
20

【0 4 2 4】

実施例 G 2 1 : [2-(2, 4-ジメチルーチアゾール-5-イル)-キノリン-4-イル]-ジメチルーアミン:

【0 4 2 5】

【化 5 1】



30

【0 4 2 6】

^1H NMR (400 MHz、 CD_3OD) : δ = 8.48 (d, J = 8.4, ^1H), 8.02–7.94 (m, 2 H), 7.28–7.23 (m, 1 H), 7.04 (s, 1 H), 3.62 (s, 6 H), 2.90 (s, 3 H), 2.62 (s, 3 H). MS: m/z 284.0 [(M+1)+].

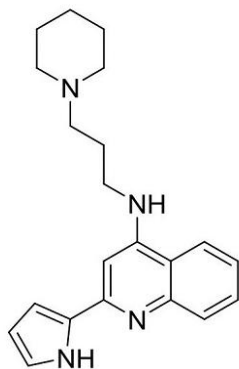
40

【0 4 2 7】

実施例 G 2 2 : (3-ピペリジン-1-イル-プロピル)-[2-(^1H -ピロール-2-イル)-キノリン-4-イル]-アミン:

【0 4 2 8】

【化 5 2】



10

【0 4 2 9】

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) : δ = 8.35 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.98–7.92 (m, 2H), 7.66 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.41–7.40 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.18 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.49–6.47 (m, 1H), 3.83 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.63–3.60 (m, 2H), 3.36–3.33 (m, 2H), 3.02–2.98 (m, 2H), 2.34–2.31 (m, 2H), 1.97–1.85 (m, 5H), 1.59–1.51 (m, 1H). MS: m/z 335.2 [(M+1)+].

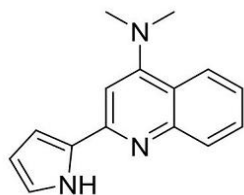
20

【0 4 3 0】

実施例 G 2 3 : ジメチル- [2- (^1H -ピロール-2-イル) -キノリン-4-イル] -アミン:

【0 4 3 1】

【化 5 3】



30

【0 4 3 2】

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) : δ = 8.19 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.77–7.73 (m, 1H), 7.49–7.45 (m, 1H), 7.25–7.24 (m, 1H), 7.15 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.34 (dd, J = 3.6, 2.8 Hz, 1H), 3.41 (s, 6H). MS: m/z 238.2 [(M+1)+].

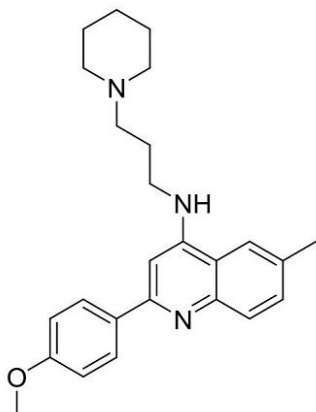
40

【0 4 3 3】

実施例 G 2 4 : [2- (4-メトキシフェニル) -6-メチルキノリン-4-イル] - (3-ピペリジン-1-イルプロピル) -アミン:

【0 4 3 4】

【化 5 4】



10

【0 4 3 5】

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ = 8.30 (s, 1H), 8.02–7.99 (m, 2H), 7.94 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 8.8, 1.6 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.05 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.83 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.63–3.60 (m, 2H), 3.43–3.30 (m, 2H), 3.02–2.99 (m, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.35–2.31 (m, 2H), 2.00–1.85 (m, 5H), 1.60–1.49 (m, 1H). MS: m/z 390.2 [(M+1)+].

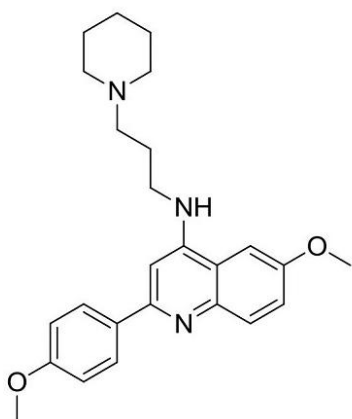
20

【0 4 3 6】

実施例 G 25: [6-メトキシ-2-(4-メトキシフェニル)-キノリン-4-イル]-(3-ピペリジン-1-イルプロピル)-アミン:

【0 4 3 7】

【化 5 5】



30

【0 4 3 8】

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ = 7.88–7.84 (m, 3H), 7.77 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.91 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.71 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.50–3.48 (m, 2H), 3.22–3.19 (m, 2H), 2.90–2.84 (m, 2H), 2.26–2.20 (m, 2H), 1.87–1.73 (m, 5H), 1.46–1.40 (m, 1H). MS: m/z 406.2 [(M+1)+].

40

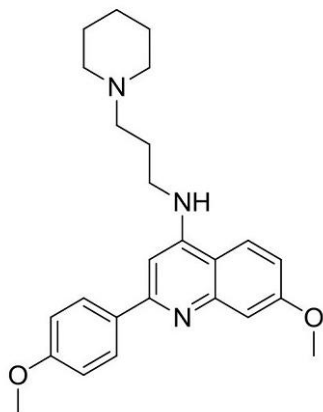
50

【0439】

実施例 G 26：[7-メトキシ-2-(4-メトキシフェニル)-キノリン-4-イル]-(3-ピペリジン-1-イルプロピル)-アミン：

【0440】

【化56】



10

【0441】

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) : δ = 8.37 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 8.00 (dd, J = 12.0, 3.2 Hz, 2H), 7.44–7.42 (m, 1H), 7.34–7.31 (m, 1H), 7.23 (dd, J = 12.0, 3.2 Hz, 2H), 6.98 (s, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.81 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.62–3.59 (m, 2H), 3.43–3.30 (m, 2H), 3.03–2.97 (m, 2H), 2.35–2.27 (m, 2H), 2.01–1.82 (m, 5H), 1.60–1.52 (m, 1H). MS: m/z 406.2 [(M+1)+].

20

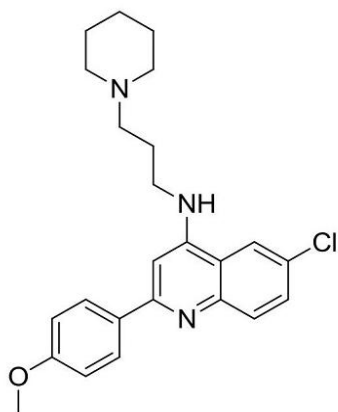
【0442】

実施例 G 27：[6-クロロ-2-(4-メトキシフェニル)-キノリン-4-イル]-(3-ピペリジン-1-イルプロピル)-アミン：

30

【0443】

【化57】



40

【0444】

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ = 8.08–8.00 (m, 4H), 7.55 (dd, J = 9.0, 1.8 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.72 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.49–3.47 (m, 2H), 2.67–2.55 (m, 5H), 2.06–1.99 (m, 3H), 1.90–1.82 (m, 5H).

50

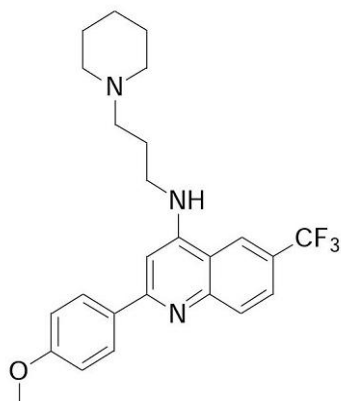
6 H) . MS : m/z 410.1 [(M+1)+] .

【0445】

実施例 G 28 : [2-(4-メトキシフェニル)-6-トリフルオロメチルキノリン-4-イル]-(3-ピペリジン-1-イルプロピル)-アミン:

【0446】

【化58】



10

【0447】

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) : δ = 8.95 (s, 1H), 8.23-8.20 (m, 2H), 8.07 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.25 (dd, J = 6.8, 2.0 Hz, 2H), 7.19 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.87 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.63-3.60 (m, 2H), 3.53-3.31 (m, 2H), 3.03-2.96 (m, 2H), 2.37-2.33 (m, 2H), 1.96-1.87 (m, 5H), 1.60-1.51 (m, 1H) . MS : m/z 444.2 [(M+1)+] .

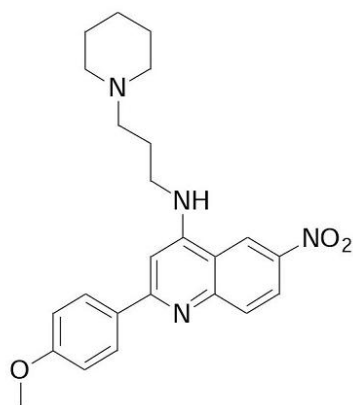
20

【0448】

実施例 G 29 : [2-(4-メトキシフェニル)-6-ニトロキノリン-4-イル]-(3-ピペリジン-1-イルプロピル)-アミン:

【0449】

【化59】



40

【0450】

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) : δ = 9.41 (s, 1H), 8.60 (dd, J = 9.2, 2.0 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.08 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.80-3.74 (m, 2H), 3.56-3.47 (m, 2H), 3.21-3.20 (m, 2H), 2.90-2.84

50

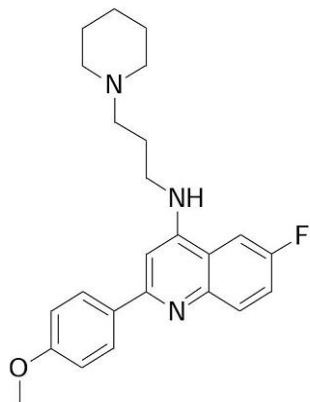
(m, 2H), 2.25–2.23 (m, 2H), 1.87–1.74 (m, 5H), 1.50–1.41 (m, 1H). MS: m/z 421.2 [(M+1)+].

【0451】

実施例 G 30: [6-フルオロ-2-(4-メトキシフェニル)-キノリン-4-イル]-(3-ピペリジン-1-イルプロピル)-アミン:

【0452】

【化60】



10

20

【0453】

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ = 8.29 (dd, J = 9.6, 2.8 Hz, 1H), 8.11 (dd, J = 9.6, 4.8 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 6.4, 2.4 Hz, 2H), 7.86–7.81 (m, 1H), 7.24 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.10 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.84 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.63–3.60 (m, 2H), 3.43–3.31 (m, 2H), 3.03–2.96 (m, 2H), 2.35–2.31 (m, 2H), 2.00–1.86 (m, 5H), 1.60–1.53 (m, 1H). MS: m/z 394.2 [(M+1)+].

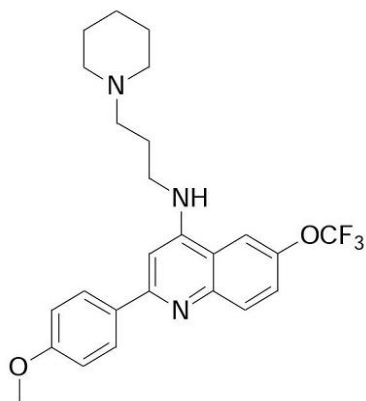
30

【0454】

実施例 G 31: [2-(4-メトキシフェニル)-6-トリフルオロメトキシキノリン-4-イル]-(3-ピペリジン-1-イルプロピル)-アミン:

【0455】

【化61】



40

【0456】

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ = 8.50 (s, 1H), 8.19–8.16 (m, 1H), 8.07–8.04 (m, 2H), 7.94 (dd, J = 6.8, 1.6 Hz, 1H), 7.27–7.23 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.84 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.63–3.60 (m, 2H), 3.43–3.31 (m, 2H), 3.03–2.96 (m, 2H), 2.35–2.31 (m, 2H), 2.00–1.86 (m, 5H), 1.60–1.53 (m, 1H).

50

2 H), 7.15 (s, 1 H), 3.99 (s, 3 H), 3.85 (t, J = 6.8 Hz, 2 H), 3.63–3.60 (m, 2 H), 3.37–3.31 (m, 2 H), 3.03–2.96 (m, 2 H), 2.38–2.31 (m, 2 H), 1.99–1.87 (m, 5 H), 1.32–1.30 (m, 1 H). MS: m/z 460.2 [(M+1)+].

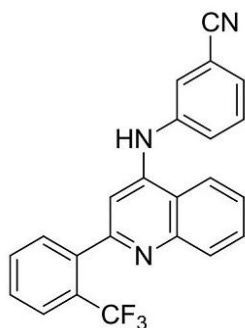
【0457】

実施例 G 3 2: 3-[2-(2-トリフルオロメチルフェニル)-キノリン-4-イルアミノ]-ベンズニトリル:

【0458】

【化62】

10



【0459】

20

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 9.35 (s, 1 H), 8.40 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.95 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.85 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.81–7.52 (m, 9 H), 7.09 (s, 1 H). MS: m/z 390.1 [(M+1)+].

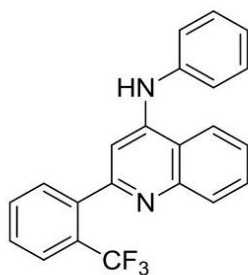
【0460】

実施例 G 3 3: フェニル-[2-(2-トリフルオロメチルフェニル)-キノリン-4-イル]-アミン:

【0461】

【化63】

30



¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 9.13 (s, 1 H), 8.45 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.90 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.82 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.77–7.71 (m, 2 H), 7.66–7.57 (m, 3 H), 7.43–7.36 (m, 4 H), 7.15–7.12 (m, 1 H), 6.93 (s, 1 H). MS: m/z 365.1 [(M+1)+].

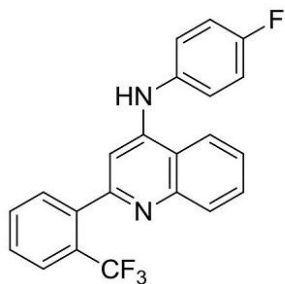
【0462】

実施例 G 3 4: (4-フルオロフェニル)-[2-(2-トリフルオロメチルフェニル)-キノリン-4-イル]-アミン:

【0463】

40

【化 6 4】



10

【0 4 6 4】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 9.10 (s, 1H), 8.43 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.77–7.71 (m, 2H), 7.66–7.56 (m, 3H), 7.40–7.37 (m, 2H), 7.27–7.23 (m, 2H), 6.78 (s, 1H). MS: m/z 383.1 [(M+1)+].

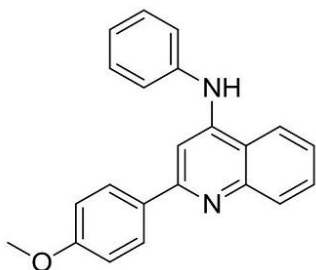
【0 4 6 5】

実施例 G 3 5: [2-(4-メトキシフェニル)-キノリン-4-イル]-フェニル-アミン:

20

【0 4 6 6】

【化 6 5】



30

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 8.99 (s, 1H), 8.37 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.98–7.91 (m, 3H), 7.70 (t, J = 8.0 Hz, J = 1.2 Hz, 1H), 7.52–7.41 (m, 6H), 7.18–7.06 (m, 1H), 7.02 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H). MS: m/z 327.1 [(M+1)+].

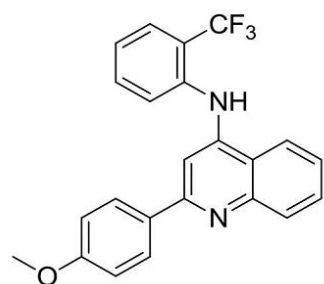
【0 4 6 7】

実施例 G 3 6: [2-(4-メトキシフェニル)-キノリン-4-イル]-(2-トリフルオロメチルフェニル)-アミン:

【0 4 6 8】

40

【化 6 6】



50

【0469】

^1H NMR (400 MHz、 CD_3OD) : δ = 8.46 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.02–7.90 (m, 3H), 7.82 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.75–7.65 (m, 2H), 7.63–7.59 (m, 3H), 7.02 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.29 (s, 1H), 3.78 (s, 3H). MS: m/z 395.1 [(M+1)+].

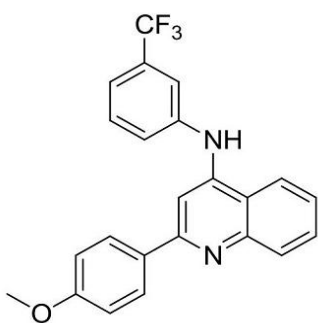
【0470】

実施例 G 37 : [2-(4-メトキシフェニル)-キノリン-4-イル]-(3-トリフルオロメチルフェニル)-アミン:

10

【0471】

【化67】



20

【0472】

^1H NMR (400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) : δ = 9.26 (s, 1H), 8.34 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.97 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.79–7.71 (m, 3H), 7.65 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.54 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H). MS: m/z 395.1 [(M+1)+].

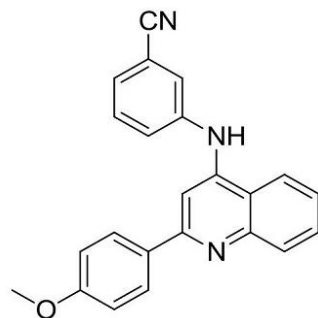
30

【0473】

実施例 G 38 : 3-[2-(4-メトキシフェニル)-キノリン-4-イルアミノ]-ベンズニトリル:

【0474】

【化68】



40

【0475】

^1H NMR (400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) : δ = 9.20 (s, 1H), 8.31–8.29 (m, 1H), 8.06–8.03 (m, 2H), 7.98–7.95 (m, 1H), 7.79–7.71 (m, 3H), 7.64–7.52 (m, 4H), 7.05 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H). MS: m/z 352.1 [(M+1)+].

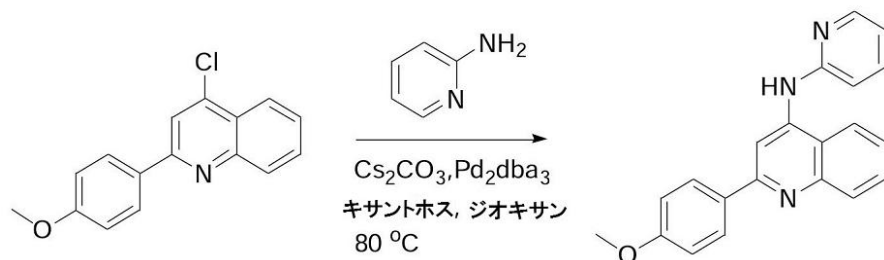
50

【0476】

実施例 G 6 3 : [2 - (4 - メトキシフェニル) - キノリン - 4 - イル] - ピリジン - 2 - イルアミン :

【0477】

【化69】



10

【0478】

ジオキサソ (5 mL) 中の 4 - クロロ - 2 - (4 - メトキシフェニル) - キノリン (100 mg、0.37 mmol)、Pd 2 (dba) 3 (34 mg、0.04 mmol)、キサントホス (35 mg、0.07 mmol)、Cs 2 CO 3 (241 mg、0.74 mmol) の混合物に、N 2 大気下でピリジン - 2 - イルアミン (35 mg、0.37 mmol) を加えた。反応混合物を 3 時間にわたって 100 ° C で攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残留物を水 (20 mL) と DCM (20 mL) の間で分割した。これを DCM (20 mL x 3) で抽出した。結合した有機相を塩水で洗浄し、NaSO₄ 上で乾燥させた。濾過の後、溶媒を取り除き、残留物を分取 HPLC によって精製することで、白色固形物として [2 - (4 - メトキシフェニル) - キノリン - 4 - イル] - ピリジン - 2 - イルアミン (40 mg、収率 : 33 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : δ = 9.44 (s, 1 H), 8.98 (s, 1 H), 8.47 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 8.39 - 8.38 (m, 1 H), 8.12 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.97 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.79 - 7.75 (m, 1 H), 7.72 (t, J = 7.2 Hz, 1 H), 7.55 (t, J = 7.2 Hz, 1 H), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.11 - 7.09 (m, 2 H), 7.00 - 6.99 (m, 1 H), 3.84 (s, 3 H). MS : m/z 328.1 [(M + 1) +] .

20

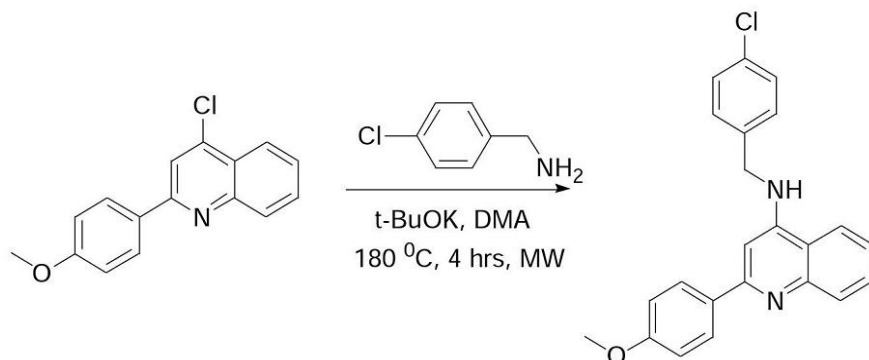
30

【0479】

実施例 G 6 4 : (4 - クロロベンジル) - [2 - (4 - メトキシフェニル) - キノリン - 4 - イル] - アミン :

【0480】

【化70】



40

【0481】

DMA (2.5 mL) 中の 4 - クロロ - 2 - (4 - メトキシフェニル) - キノリン (150 mg、0.560 mmol) の混合物に、t - BuOK (3.7 mg、0.034

50

mmol)と4-クロロベンジルアミン(316mg、2.240mmol)を得た。結果として生じた混合物をマイクロ波によって180℃で4時間で攪拌した。混合物を水(30mL)とEA(30mL)の間で分割し、EA(30mL×2)で抽出した。結合した有機相を塩水(80mL×2)で洗浄し、NaSO₄上で乾燥させた。濾過後、溶媒を取り除き、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE/EA=2/1)によって精製することで、白色固形物として(4-クロロベンジル)-[2-(4-メトキシフェニル)-キノリン-4-イル]-アミン(34mg、収率:16%)を得た。¹H NMR(400MHz、CDCl₃): δ = 8.62 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.40-7.34 (m, 3H), 7.30-7.20 (m, 3H), 6.94 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.31 (s, 1H), 4.72 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H). MS: m/z 375.1 [(M+1)+]

10

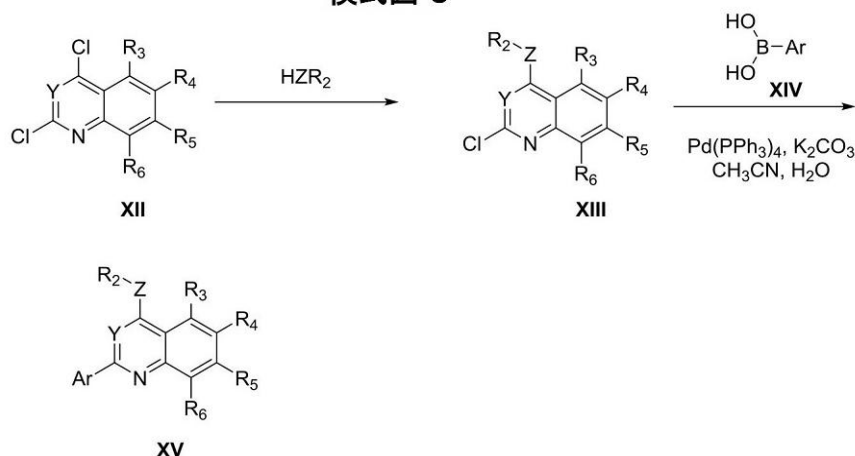
【0482】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載された化合物は模式図3に示されるように、調製される。

【0483】

【化71】

模式図3



20

30

【0484】

化合物のXVの合成は模式図3に例証された反応によって実行可能である。トリエチルアミンのような有機塩基、または、カリウムt-ブトキシド、水素化ナトリウムあるいは水素化カリウムのような強塩基を含むTHF、DMF、またはDMAといった不活性な有機溶媒中で、化合物XIIを式HZR₂のアルコールまたはアミン化合物で処理することで、式XIIIの化合物が得られる。反応は好ましくは25℃と150℃の間の温度で行われる。この反応で生成される支配的な異性体は芳香族環上のC4付加である。この反応の生成物の結晶化は、C4異性体だけの隔離を可能にする。アセトニトリルまたはトルエンのような不活性溶媒中の水性の炭酸カリウムまたは炭酸ナトリウムと共に、Pd(PPh₃)₄などのパラジウムゼロ種を使用する標準的なSuzukiカップリング条件を採用する芳香族ボロン酸XIVによる化合物XIIIのSuzukiカップリングにより、化合物XVが生成される。反応は好ましくは25℃と150℃の間の温度で行われる。

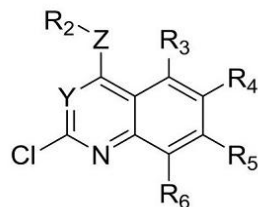
40

【0485】

構造XIIIの化合物の調製

【0486】

【化 7 2】



【0 4 8 7】

基本手順 H :

【0 4 8 8】

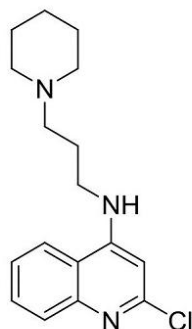
実施例 H 1 : 2-クロロ-N-(3-(ピペリジン-1-イル)プロピル)-キノリン-4-アミンの調製

【0 4 8 9】

2, 4-ジクロロキノリン (5 g)、3-(ピペリジン-1-イル)プロパン-1-アミン (3.5 g)、炭酸カリウム (6.96 g) の混合物に、DMA (100 ml) を加えた。反応を 20 時間加熱して、冷まし、溶媒を真空下で取り除いた。残留物を DCM/水で抽出し、硫酸ナトリウム上で乾燥させた。結果として生じた固体を 70% の DCM/30% の MeOH で溶出されたシリカゲルで精製した。結果として生じた固体を MeOH から再結晶することで、白色/黄褐色の固体として、2-クロロ-N-(3-(ピペリジン-1-イル)プロピル)キノリン-4-アミン (4 g、収率: 63%) を得た。MS (EI) : m/z 304 [(M+1)+] .

【0 4 9 0】

【化 7 3】

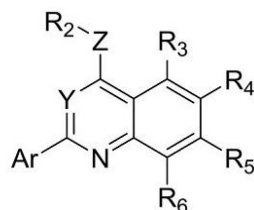


【0 4 9 1】

構造 X V の化合物の調製

【0 4 9 2】

【化 7 4】



【0 4 9 3】

基本手順 I :

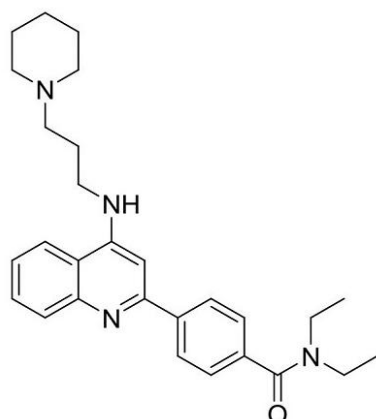
【0 4 9 4】

実施例 I 1 : N,N-ジエチル-4-(4-(3-(ピペリジン-1-イル)プロピル)-

ル) アミノ) キノリン-2-イル) ベンズアミドの調製

【0495】

【化75】



10

【0496】

2-クロロ-N-キノリン-(3-(ピペリジン-1-イル)プロピル)-4-アミン (1.72 g) および 4-ジエチルアミノボロン酸 (1.87 g) の混合物に、10 ml の 2 M 炭酸ナトリウム、10 ml のトルエン、および 10 ml の EtOH を加えた。反応混合物を窒素でパージし、その後、Pd (500 mg) を加え、反応を 6 時間 85 °C に加熱した。反応混合物を冷まして EtOAc / 水で抽出した。有機質層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、溶媒を真空下で取り除いた。シリカゲルを使用して残留物を精製し、70 % DCM / 30 % MeOH から 30 % DCM / 70 % MeOH の勾配で溶出させることで、白色 / 黄褐色の固体として N, N-ジエチル-4-(4-((3-(ピペリジン-1-イル)プロピル)アミノ)キノリン-2-イル)ベンズアミド (1.1 g、収率：33%) を得た。MS (EI) : m/z 445 [(M+1)+] .

20

【0497】

実施例 2 : LMPTP 一次スクリーニングプロトコル

このアッセイは、LMPTP-A (低分子量チロシンホスファターゼタンパク質-A) 酵素の阻害剤を同定しようとするものである。これは 1536 ウェルのフォーマットで実行され、蛍光強度によって測定される。

30

【0498】

材料の一覧表が提供される：

アイテム、ソース、およびカタログ番号。

LMPTP-A 酵素保存溶液 (4.22 mg/ml または 206.8 μM)、SBMRI Protein Facility、N/A

OMFP、Sigma、M2629-100MG

Bis-Tris pH 6.0, Fisher Sci, BP301-100

トリトン-X 100、Sigma、T9284

DTT、Sigma、D9779

40

Mol. Grade Water, Mediatech, Inc., 46-000-CM

1536-ウェルの黒い高塩基不透明な底板 (High base opaque bottom plate)、Nexus Biosystems, 00019120

【0499】

最終的なアッセイ条件は以下のとおりである：

0.625 nM の LMPTP-A 酵素

400 μM の OMFP

50 mM Bis-トリス pH 6.0

1 mM の DTT

50

0.01%のトリトン-X 100

20 μ Mの試験化合物

3%のDMSO（基質から2%と化合物から1%）

6 μ Lの反応量

室温での50分のインキュベーション

【0500】

アッセイ手順

1. 段落FRecipeに記載されるような試薬を調製する。

2. LabCyte Echoを用いて、2mMの試験化合物源プレートからの60 nLを分析プレートCol. 5-48に移す（試験化合物の最終濃度は20 μ Mである）。
60 nLのDMSOを、陽性と陰性の対照ウェルためのcol. 1-4に移さなければならない。

10

3. 遠心機において1分間1000 rpmでプレートを回転させる。

4. Beckman Coulter Bioraptorを使用して、カラム1と2に3 μ L/ウェルの対照バッファーを加える。

5. Bioraptorを使用して、col. 3-48に3 μ L/ウェルの酵素溶液を加える。

6. Bioraptorを使用して、col. 1-48に3 μ L/ウェルの基質溶液を加える。

20

7. 遠心機において1分間1000 rpmでプレートを回転させる。

8. 50分間室温で暗所にてプレートをインキュベートする。

9. FIプロトコルを使用して、PerkinElmer Viewluxでプレートを読み取る。

【0501】

<実施例3>

以下の化合物を上に記載される実施例1の手順A-Iを使用して調製し、実施例2の方法を使用してIC50値を得た。IC50値は以下のスケールによって分類される。

【0502】

【表 1 - 1】

A: IC₅₀ > 200 nM - <800 nMB: IC₅₀ > 801 nM - <5000 nMC: IC₅₀ > 5001 nM

表 A

化合物	名称	MW (EI) [(M+1)+]	IC ₅₀ (nM)
D1	2-(4-メトキシフェニル)-N-(3-(ピペリジン-1-イル)プロピル)キノリン-4-アミン:	376	B
D2	N,N-ジメチル-2-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)キノリン-4-アミン	317	B
G1	(3-ピペリジン-1-イル-プロピル)-[2-(2-トリフルオロメチル-フェニル)-キノリン-4-イル]-アミン	414	B
G2	(3-ピペリジルプロピル){2-[2-(トリフルオロメトキシ)フェニル](4-キノリル)}アミン	430	A
G3	(3-ピペリジン-1-イル-プロピル)-[2-(3-トリフルオロメトキシフェニル)-キノリン-4-イル]-アミン	430	B
G4	(3-ピペリジン-1-イル-プロピル)-[2-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-キノリン-4-イル]-アミン	430	B
G5	N,N-ジメチル-2-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)キノリン-4-アミン	317	B
G6	[2-(2-フルオロフェニル)(4-キノリル)](3-ピペリジルプロピル)アミン	364	B
G7	[2-(3-フルオロ-フェニル)-キノリン-4-イル]-(3-ピペリジン-1-イル-プロピル)-アミン	364	B
G8	[2-(4-フルオロ-フェニル)-キノリン-4-イル]-(3-ピペリジン-1-イル-プロピル)-アミン	364	B
G9	(3-ピペリジン-1-イル-プロピル)-(2-m-トリル-キノリン-4-イル)-アミン	360	B
G10	[2-(4-ジメチルアミノ-フェニル)-キノリン-4-イル]-(3-ピペリジン-1-イル-プロピル)-アミン	389	B
G11	[2-(4-ジメチルアミノ-フェニル)-キノリン-4-イル]-ジメチル-アミン	292	C
G12	(2-フラン-2-イル-キノリン-4-イル)-(3-ピペリジン-1-イル-プロピル)-アミン	336	B
G13	(2-フラン-2-イル-キノリン-4-イル)-ジメチル-アミン:	239	C
G14	(2-フラン-3-イル-キノリン-4-イル)-(3-ピペリジン-1-イル-プロピル)-アミン	336	B
G15	(2-フラン-3-イル-キノリン-4-イル)-ジメチル-アミン	239	C

10

20

30

40

【0503】

【表 1 - 2】

化合物	名称	MW (EI) [(M+1)+]	IC50 (nM)
G16	(3-ピペリジン-1-イル-プロピル)-(2-チオフェン-2-イル-キノリン-4-イル)-アミン	352	B
G17	ジメチル-(2-チオフェン-2-イル-キノリン-4-イル)-アミン	255	C
G18	[2-(1-メチルピラゾール-3-イル)(4-キノリル)](3-ピペリジルプロピル)アミン	350	C
G19	ジメチル[2-(1-メチルピラゾール-4-イル)(4-キノリル)]アミン	253	C
G20	[2-(2,4-ジメチル(1,3-チアゾール-5-イル))(4-キノリル)](3-ピペリジルプロピル)アミン	381	B
G21	[2-(2,4-ジメチル-チアゾール-5-イル)-キノリン-4-イル]-ジメチル-アミン	284	C
G22	(3-ピペリジン-1-イル-プロピル)-[2-(1H-ピロール-2-イル)-キノリン-4-イル]-アミン	335	B
G23	ジメチル-[2-(1H-ピロール-2-イル)-キノリン-4-イル]-アミン	238	C
G24	[2-(4-メトキシフェニル)-6-メチル-キノリン-4-イル]-(3-ピペリジン-1-イル-プロピル)-アミン	390	C
G25	[6-メトキシ-2-(4-メトキシフェニル)-キノリン-4-イル]-(3-ピペリジン-1-イル-プロピル)-アミン	406	C
G26	[7-メトキシ-2-(4-メトキシフェニル)-キノリン-4-イル]-(3-ピペリジン-1-イル-プロピル)-アミン	406	C
G27	[6-クロロ-2-(4-メトキシフェニル)-キノリン-4-イル]-(3-ピペリジン-1-イル-プロピル)-アミン	410	C
G28	[2-(4-メトキシフェニル)-6-トリフルオロメチル-キノリン-4-イル]-(3-ピペリジン-1-イル-プロピル)-アミン	444	C
G29	[2-(4-メトキシフェニル)-6-ニトロ-キノリン-4-イル]-(3-ピペリジン-1-イル-プロピル)-アミン	421	C
G30	[6-フルオロ-2-(4-メトキシフェニル)-キノリン-4-イル]-(3-ピペリジン-1-イル-プロピル)-アミン	394	B
G31	[2-(4-メトキシフェニル)-6-トリフルオロメトキシ-キノリン-4-イル]-(3-ピペリジン-1-イル-プロピル)-アミン	460	C
G32	3-[2-(2-トリフルオロメチル-フェニル)-キノリン-4-イルアミノ]-ベンゾニトリル	390	B
G33	フェニル-[2-(2-トリフルオロメチル-フェニル)-キノリン-4-イル]-アミン	365	C
G34	(4-フルオロ-フェニル)-[2-(2-トリフルオロメチル-フェニル)-キノリン-4-イル]-アミン	383	B

10

20

30

40

【表 1 - 3】

化合物	名称	MW (EI) [(M+1)+]	IC50 (nM)
G35	[2-(4-メトキシ-フェニル)-キノリン-4-イル]-フェニル-アミン	327	B
G36	[2-(4-メトキシ-フェニル)-キノリン-4-イル]-(2-トリフルオロメチル-フェニル)-アミン	395	C
G37	[2-(4-メトキシ-フェニル)-キノリン-4-イル]-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-アミン	395	C
G38	3-[2-(4-メトキシ-フェニル)-キノリン-4-イルアミノ]-ベンゾニトリル	352	A
G39	(4-フルオロフェニル)[2-(4-メトキシフェニル)(4-キノリル)]アミン	345	B
G40	(4-クロロフェニル)[2-(4-メトキシフェニル)(4-キノリル)]アミン	361	B
G41	(4-ブromoフェニル)[2-(4-メトキシフェニル)(4-キノリル)]アミン	406	B
G42	[2-(4-メトキシフェニル)(4-キノリル)][4-(トリフルオロメチル)フェニル]アミン	395	B
G43	[2-(4-メトキシフェニル)(4-キノリル)][4-メチルフェニル]アミン	341	B
G44	[2-(4-メトキシフェニル)(4-キノリル)][4-(メチルエトキシ)フェニル]アミン	385	B
G45	エチル 4-{{2-(4-メトキシフェニル)-4-キノリル}アミノ}安息香酸塩	399	C
G46	2-(4-メトキシフェニル)(4-キノリル)][1-メチルピラゾール-3-イル]アミン	331	B
G47	4-{{2-(4-メトキシフェニル)-4-キノリル}アミノ}ベンゼンカルボニトリル	352	A
G48	(6-メトキシ(3-ピリジル))[2-(4-メトキシフェニル)(4-キノリル)]アミン	358	A
G49	(3-クロロ-4-フルオロフェニル)[2-(4-メトキシフェニル)(4-キノリル)]アミン	379	B
G50	[2-(4-メトキシフェニル)(4-キノリル)][3-(ピロリジニルメチル)フェニル]アミン	410	A
G51	2-(4-メトキシフェニル)(4-キノリル)][3-(ピロリジニルメチル)フェニル]アミン	410	A
G52	[2-(4-メトキシフェニル)(4-キノリル)][4-(モルホリン-4-イルメチル)フェニル]アミン	426	B
G53	[2-(4-メトキシフェニル)(4-キノリル)][3-(4-ピペリジルメチル)フェニル]アミン	424	B
G54	[2-(4-メトキシフェニル)(4-キノリル)][3-(ピペリジルメチル)フェニル]アミン	424	B
G55	[2-(4-メトキシフェニル)(4-キノリル)][3-(モルホリン-4-イルメチル)フェニル]アミン	426	A

10

20

30

40

【表 1 - 4】

化合物	名称	MW (EI) [(M+1)+]	IC50 (nM)
G56	[2-(4-メトキシフェニル)(4-キノリル)][3-(1,4-チアザペルヒドロイン-4-イルメチル)フェニル]アミン	426	A
G57	[2-(4-メトキシフェニル)(4-キノリル)][3-[(4-メチル(1,4-ジアザペルヒドロエピニル))メチル]フェニル]アミン	453	A
G58	[(3-[(2-(4-メトキシフェニル)(4-キノリル)]アミノ}フェニル)メチル]ジメチルアミン	384	A
G59	[2-(4-メトキシフェニル)(4-キノリル)][3-(ピペラジニルメチル)フェニル]アミン	425	B
G60	[2-(4-メトキシフェニル)(4-キノリル)][3-[(4-メチルピペラジニル)メチル]フェニル]アミン	439	B
G61	(3-ジエチルアミノメチル-フェニル)-[2-(4-メトキシフェニル)-キノリン-4-イル]-アミン	412	B
G62	4-[(3-[(2-(4-メトキシフェニル)-4-キノリル]アミノ}フェニル)メチル]-1,4-チアザペルヒドロイン-1,1-ジオン	474	B
G63	[2-(4-メトキシフェニル)(4-キノリル)]-2-ピリジルアミン	328	B
G64	[2-(4-メトキシフェニル)(4-キノリル)]-2-ピリジルアミン	328	B
G65	[2-(4-メトキシフェニル)(4-キノリル)]-4-ピリジルアミン	328	B
G66	[2-(4-メトキシフェニル)(4-キノリル)]ピリミジン-5-イルアミン	329	B
G67	[2-(4-メトキシフェニル)(4-キノリル)](6-メチル(2-ピリジル))アミン	342	B
G68	[2-(4-メトキシフェニル)(4-キノリル)]-2-キノリルアミン	378	B
G69	2-(4-メトキシフェニル)(4-キノリル)]-8-キノリルアミン	378	C
G70	[2-(4-メトキシフェニル)(4-キノリル)]ピリミジン-4-イルアミン	329	B
G71	[2-(4-メトキシフェニル)(4-キノリル)]ピリダジン-4-イルアミン	329	B
G72	[2-(4-メトキシフェニル)(4-キノリル)]ピリミジン-2-イルアミン	329	B
G73	[2-(4-メトキシフェニル)(4-キノリル)](6-メチルピラジン-2-イル)アミン	343	B
G74	[(4-クロロフェニル)メチル][2-(4-メトキシフェニル)(4-キノリル)]アミン	375	B
G75	[2-(4-メトキシフェニル)(4-キノリル)]ベンジルアミン	341	B

10

20

30

40

【表 1 - 5】

化合物	名称	MW (EI) [(M+1)+]	IC50 (nM)
G76	[2-(4-メトキシフェニル)(4-キノリル)](フェニルエチル)アミン	355	B
G77	[2-(4-メトキシフェニル)(4-キノリル)][(2-メトキシフェニル)メチル]アミン	371	B
G78	[2-(4-メトキシフェニル)(4-キノリル)][(3-メトキシフェニル)メチル]アミン	371	B
G79	[2-(4-メトキシフェニル)(4-キノリル)][(4-メトキシフェニル)メチル]アミン	371	B
G80	[2-(4-メトキシフェニル)(4-キノリル)]{2-(トリフルオロメチル)フェニル}メチル}アミン	409	B
G81	[2-(4-メトキシフェニル)(4-キノリル)]{4-(トリフルオロメチル)フェニル}メチル}アミン	409	B
G82	3-([2-(4-メトキシフェニル)-4-キノリル]アミノ)メチル)ベンゼンカルボニトリル	366	B
G83	[2-(4-メトキシフェニル)(4-キノリル)](2-フェニルエチル)アミン	355	B
G84	[2-(4-クロロフェニル)エチル][2-(4-メトキシフェニル)(4-キノリル)]アミン	389	B
G85	[2-(4-メトキシフェニル)(4-キノリル)][2-(4-メトキシフェニル)エチル]アミン	385	B
G86	[2-(4-メトキシフェニル)(4-キノリル)]{2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}アミン	423	B
G87	[2-(4-フルオロフェニル)エチル][2-(4-メトキシフェニル)(4-キノリル)]アミン	373	B
I1	N,N-di エチル 4-(4-((3-(ピペリジン-1-イル)プロピル)アミノ)キノリン-2-イル)ベンズアミド	445	A
I2	2-(4-{[3-(ピロリジニルメチル)フェニル]アミノ}-2-キノリル)ベンゼンカルボニトリル	405	B
I3	4-(4-{[3-(4-ピペリジルメチル)フェニル]アミノ}-2-キノリル)ベンズアミド	437	B
I4	4-[4-({3-[(ジメチルアミノ)メチル]フェニル}アミノ)-2-キノリル]ベンズアミド	397	C
I5	4-(4-{[3-(ピロリジニルメチル)フェニル]アミノ}-2-キノリル)ベンズアミド	423	C
I6	4-(4-{[4-(ピペリジルメチル)フェニル]アミノ}-2-キノリル)ベンズアミド	437	C
I7	[2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)(4-キノリル)][3-(4-ピペリジルメチル)フェニル]アミン	446	B
I8	[2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)(4-キノリル)][4-(ピペリジルメチル)フェニル]アミン	446	B
I9	[(3-{[2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)(4-キノリル)]アミノ}フェニル)メチル]ジメチルアミン	406	B

10

20

30

40

【表 1 - 6】

化合物	名称	MW (EI) [(M+1)+]	IC50 (nM)
I10	[2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)(4-キノリル)][3-(ピロリジニルメチル)フェニル]アミン	432	B
I11	[2-(3-クロロフェニル)(4-キノリル)][4-(ピペリジルメチル)フェニル]アミン	428	B
I12	[2-(3-クロロフェニル)(4-キノリル)][3-(ピロリジニルメチル)フェニル]アミン	414	B
I13	(5-[(ジメチルアミノ)メチル]-3-{[2-(3-クロロフェニル)(4-キノリル)]アミノ}フェニル)メタン-1-オール	418	B
I14	(3-{[2-(3-クロロフェニル)(4-キノリル)]アミノ}フェニル)ジメチルアミン	374	B
I15	[2-(3-クロロフェニル)(4-キノリル)][2-(1-メチルピロリジン-2-イル)エチル]アミン	366	B
I16	[(4-{[2-(3-クロロフェニル)(4-キノリル)]アミノ}フェニル)メチル]ジメチルアミン	388	B
I17	[2-(3-クロロフェニル)(4-キノリル)][3-{[1-ベンジル(4-ピペリジル)]メチル}フェニル]アミン	519	B
I18	[2-(3-クロロフェニル)(4-キノリル)][3-{[1-メチル(4-ピペリジル)]メチル}フェニル]アミン	442	B
I19	[2-(3-クロロフェニル)(4-キノリル)][3-(4-ピペリジルメチル)フェニル]アミン	428	B
I20	[2-(3-クロロフェニル)(4-キノリル)][3-(4-ピペリジルメチル)フェニル]アミン	428	B
I21	[2-(3-クロロフェニル)(4-キノリル)][2-(4-ピペリジルメチル)フェニル]アミン	428	B
I22	[(3-{[2-(3-クロロフェニル)(4-キノリル)]アミノ}フェニル)メチル]ジメチルアミン	388	A
I23	[2-(4-メトキシフェニル)(4-キノリル)][4-(ピペリジルメチル)フェニル]アミン	424	B
I24	[2-(4-メトキシフェニル)(4-キノリル)][2-(1-メチルピロリジン-2-イル)エチル]アミン	362	B
I25	(3-{[2-(4-メトキシフェニル)(4-キノリル)]アミノ}フェニル)ジメチルアミン	370	B
I26	[(4-{[2-(4-メトキシフェニル)(4-キノリル)]アミノ}フェニル)メチル]ジメチルアミン	384	B
I27	[2-(4-メトキシフェニル)(4-キノリル)][3-(2H-1,2,3,4-テトラゾール-5-イルメチル)フェニル]アミン	409	B
I28	4-[(3-{[2-(4-メトキシフェニル)(4-キノリル)]アミノ}フェニル)メチル]-1-(メチルスルホニル)ピペリジン	502	B
I29	1-アセチル-4-[(3-{[2-(4-メトキシフェニル)(4-キノリル)]アミノ}フェニル)メチル]ピペリジン	466	A

10

20

30

40

【表 1 - 7】

化合物	名称	MW (EI) [(M+1)+]	IC50 (nM)
I30	{3-[(1-エチル(4-ピペリジル))メチル]フェニル}[2-(4-メトキシフェニル)(4-キノリル)]アミン	452	A
I31	[2-(4-メトキシフェニル)(4-キノリル)]{3-[(1-メチル(4-ピペリジル))メチル]フェニル}アミン	438	A
I32	[2-(4-メトキシフェニル)(4-キノリル)][4-(4-ピペリジルメチル)フェニル]アミン	424	B
I33	{4-[(1-エチル(4-ピペリジル))メチル]フェニル}[2-(4-メトキシフェニル)(4-キノリル)]アミン	452	B
I34	1-アセチル-4-[(4-{2-(4-メトキシフェニル)(4-キノリル)}アミノ}フェニル)メチル]ピペリジン	466	B
I35	4-[(4-{2-(4-メトキシフェニル)(4-キノリル)}アミノ}フェニル)メチル]-1-(メチルスルホニル)ピペリジン	502	B
I36	2-(3-{2-(4-メトキシフェニル)-4-キノリル}アミノ}フェニル)エタンニトリル	366	B
I37	[2-(4-メトキシフェニル)(4-キノリル)]{2-[(1-メチル(4-ピペリジル))メチル]フェニル}アミン	438	C
I38	[2-(4-メトキシフェニル)(4-キノリル)][2-(4-ピペリジルメチル)フェニル]アミン	424	C
I39	[(3-{2-(4-メトキシフェニル)(4-キノリル)}アミノ}フェニル)メチル]ジメチルアミン	384	B
I40	{2-[2,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル](4-キノリル)}{3-[1-ベンジル(4-ピペリジル)]メチル}フェニル}アミン	620	C
I41	{2-[2,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル](4-キノリル)}{3-(4-ピペリジルメチル)フェニル}アミン	530	B
I42	{3-({2-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル](4-キノリル)}アミノ)フェニル}メチル}ジメチルアミン	490	C
I43	{2-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル](4-キノリル)}{4-(ピペリジルメチル)フェニル}アミン	530	C
I44	{2-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル](4-キノリル)}{3-(ピロリジニルメチル)フェニル}アミン	516	C
I45	(5-[(ジメチルアミノ)メチル]-3-{2-(3-クロロフェニル)(4-キノリル)}アミノ}フェニル)メタン-1-オール	418	B

10

20

30

40

【表 1 - 8】

化合物	名称	MW (EI) [(M+1)+]	IC50 (nM)
I46	{2-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル](4-キノリル)}[2-(1-メチルピロリジン-2-イル)エチル]アミン	468	C
I47	{[4-({2-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル](4-キノリル)}アミノ)フェニル]メチル}ジメチルアミン	490	C
I48	{2-[(1,1-ジメチル(4-ピペリジル))メチル]フェニル}{2-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル](4-キノリル)}アミン	559	C
I49	{2-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル](4-キノリル)}[2-(4-ピペリジルメチル)フェニル]アミン	530	C
I50	{2-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル](4-キノリル)}[3-{[1-ベンジル(4-ピペリジル)]メチル}フェニル]アミン	620	C
I51	{3-[(1,1-ジメチル(4-ピペリジル))メチル]フェニル}{2-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル](4-キノリル)}アミン	559	C
I52	{2-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル](4-キノリル)}[3-(4-ピペリジルメチル)フェニル]アミン	530	C
I53	{2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)フェニル](4-キノリル)}[2-(1-メチルピロリジン-2-イル)エチル]アミン	468	C
I54	{[4-({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)フェニル](4-キノリル)}アミノ)フェニル]メチル}ジメチルアミン	490	C
I55	{2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)フェニル](4-キノリル)}[2-(4-ピペリジルメチル)フェニル]アミン	530	C
I56	2-メチル-N-(4-{4-[(3-ピペリジルプロピル)アミノ](2-キノリル)}フェニル)プロパンアミド	431	B
I57	フェニル-N-(4-{4-[(3-ピペリジルプロピル)アミノ](2-キノリル)}フェニル)カルボキサミド	465	A
I58	3-[N-(4-{4-[(3-ピペリジルプロピル)アミノ]-2-キノリル}フェニル)カルバモイル]プロパン酸	461	B
I59	N-(2-シアノエチル)(4-{4-[(3-ピペリジルプロピル)アミノ](2-キノリル)}フェニル)カルボキサミド	442	A
I60	N-エチル-N-メチル(4-{4-[(3-ピペリジルプロピル)アミノ](2-キノリル)}フェニル)カルボキサミド	430	B

10

20

30

40

【表 1 - 9】

化合物	名称	MW (EI) [(M+1)+]	IC50 (nM)
I61	N-(メチルエチル)(4-{4-[(3-ピペリジルプロピル)アミノ]}(2-キノリル)}フェニル)カルボキサミド	431	B
I62	N-エチル(4-{4-[(3-ピペリジルプロピル)アミノ]}(2-キノリル)}フェニル)カルボキサミド	417	B
I63	(4-{4-[(3-ピペリジルプロピル)アミノ]}(2-キノリル)}フェニル)-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)カルボキサミド	471	B
I64	N-(オキシラン-2-イルメチル)(4-{4-[(3-ピペリジルプロピル)アミノ]}(2-キノリル)}フェニル)カルボキサミド	473	B
I65	ethyl 2-[(4-{4-[(3-ピペリジルプロピル)アミノ]}(2-キノリル)}フェニル)カルボニルアミノ]酢酸塩	475	A
I66	N-[2-(ジメチルアミノ)エチル](4-{4-[(3-ピペリジルプロピル)アミノ]}(2-キノリル)}フェニル)カルボキサミド	460	A
I67	N-(3-ヒドロキシプロピル)(4-{4-[(3-ピペリジルプロピル)アミノ]}(2-キノリル)}フェニル)カルボキサミド	447	A
I68	2-[(4-{4-[(3-ピペリジルプロピル)アミノ]}(2-キノリル)}フェニル)カルボニルアミノ]酢酸	447	B
I69	メチル 2-[(4-{4-[(3-ピペリジルプロピル)アミノ]}(2-キノリル)}フェニル)カルボニルアミノ]酢酸塩	461	B
I70	N-シクロプロピル(4-{4-[(3-ピペリジルプロピル)アミノ]}(2-キノリル)}フェニル)カルボキサミド	430	B
I71	N,N-ジエチル(4-{4-[(3-ピペリジルプロピル)アミノ]}(2-キノリル)}フェニル)カルボキサミド	445	A
I72	N,N-ジメチル(4-{4-[(3-ピペリジルプロピル)アミノ]}(2-キノリル)}フェニル)カルボキサミド	417	B
I73	N-メチル(4-{4-[(3-ピペリジルプロピル)アミノ]}(2-キノリル)}フェニル)カルボキサミド	403	B
I74	4-{4-[(3-ピペリジルプロピル)アミノ]}(2-キノリル)}ベンズアミド	389	A
I75	(2-{[2,4-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ}(4-キノリル))(3-ピペリジルプロピル)アミン	497	C
I76	{2-[(3-クロロフェニル)アミノ]}(4-キノリル)}(3-ピペリジルプロピル)アミン	395	C
I77	N-(4-{4-[(3-ピペリジルプロピル)アミノ]}(2-キノリル)}(2-(トリフルオロメチル)フェニル)アセトアミド	471	B

【表 1 - 1 0】

化合物	名称	MW (EI) [(M+1)+]	IC50 (nM)
I78	(2-ベンゾ[b]チオフェン-6-イル(4-キノリル))(3-ピペリジルプロピル)アミン	402	A
I79	3-{4-[(3-ピペリジルプロピル)アミノ]-2-キノリル}フェニルメチル酢酸塩	418	B
I80	3-アミノ-5-{4-[(3-ピペリジルプロピル)アミノ](2-キノリル)}フェニルモルホリン-4-イルケトン	474	B
I81	2-フルオロ-4-{4-[(3-ピペリジルプロピル)アミノ](2-キノリル)}ベンズアミド	407	A
I82	2-クロロ-4-{4-[(3-ピペリジルプロピル)アミノ](2-キノリル)}ベンズアミド	423	A
I83	3-メチル-5-{4-[(3-ピペリジルプロピル)アミノ](2-キノリル)}ピリジン-2-カルボニトリル	386	B
I84	4-{4-[(3-ピペリジルプロピル)アミノ](2-キノリル)}フェニルピロリジニルケトン	443	B
I85	[2-(3,5-ジフルオロフェニル)(4-キノリル)](3-ピペリジルプロピル)アミン	382	B
I86	(3-ピペリジルプロピル)[2-(2,4,5-トリフルオロフェニル)(4-キノリル)]アミン	400	B
I87	(3-ピペリジルプロピル)(2-{6-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ](3-ピリジル)}(4-キノリル))アミン	507	B
I88	{2-[3-クロロ-2-(フェニルメトキシ)(4-ピリジル)](4-キノリル)}(3-ピペリジルプロピル)アミン	488	B
I89	[2-(5-ブロモ-2-メトキシ(4-ピリジル))(4-キノリル)](3-ピペリジルプロピル)アミン	456	B
I90	[2-(2,6-ジフルオロ(3-ピリジル))(4-キノリル)](3-ピペリジルプロピル)アミン	383	B
I91	[2-(3-クロロ-2-プロポ-2-エニルオキシ(4-ピリジル))(4-キノリル)](3-ピペリジルプロピル)アミン	467	C
I92	[2-(5-メチルチオ(3-ピリジル))(4-キノリル)](3-ピペリジルプロピル)アミン	393	B
I93	[2-(2-ブトキシ(3-ピリジル))(4-キノリル)](3-ピペリジルプロピル)アミン	419	B
I94	[2-(3-フルオロ(2-ピリジル))(4-キノリル)](3-ピペリジルプロピル)アミン	365	B
I95	{2-[5-クロロ-2-(シクロプロピルメトキシ)(3-ピリジル)](4-キノリル)}(3-ピペリジルプロピル)アミン	452	B
I96	[2-(2-エトキシ(3-ピリジル))(4-キノリル)](3-ピペリジルプロピル)アミン	391	B

10

20

30

40

【表 1 - 1 1】

化合物	名称	MW (EI) [(M+1)+]	IC50 (nM)
I97	[2-(6-フルオロ(2-ピリジル))(4-キノリル)](3-ピペリジルプロピル)アミン	365	B
I98	tert-ブチル 2-{4-[(3-ピペリジルプロピル)アミノ]-2-キノリル}カルボン酸インドール	485	C
I99	[2-(2-クロロ(3-ピリジル))(4-キノリル)](3-ピペリジルプロピル)アミン	381	B
I100	[2-(2,6-ジクロロフェニル)(4-キノリル)](3-ピペリジルプロピル)アミン	415	C
I101	2-(3-ブromo-4-クロロ-2-フルオロフェニル)(4-キノリル)](3-ピペリジルプロピル)アミン	477	B
I102	[2-(2-クロロ(4-ピリジル))(4-キノリル)](3-ピペリジルプロピル)アミン	381	B
I103	[2-(2,4-ジクロロフェニル)(4-キノリル)](3-ピペリジルプロピル)アミン	415	B
I104	[2-(2-エトキシ(3-ピリジル))(4-キノリル)](3-ピペリジルプロピル)アミン	391	B
I105	{2-[5-エトキシ-2-(トリフルオロメチル)フェニル](4-キノリル)}(3-ピペリジルプロピル)アミン	458	B
I106	ジメチル[(3-{4-[(3-ピペリジルプロピル)アミノ](2-キノリル)}-4-(トリフルオロメチル)フェニル)スルホニル]アミン	521	B
I107	2-(2,5-ジメチルフェニル)(4-キノリル)](3-ピペリジルプロピル)アミン	374	B
I108	[2-(3,4-ジメトキシフェニル)(4-キノリル)](3-ピペリジルプロピル)アミン	406	B
I109	[2-(1-メチルインドール-5-イル)(4-キノリル)](3-ピペリジルプロピル)アミン	399	A
I110	(2-インドール-5-イル(4-キノリル))(3-ピペリジルプロピル)アミン	385	B
I111	(2-ベンズイミダゾール-6-イル(4-キノリル))(3-ピペリジルプロピル)アミン	386	B
I112	[2-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)(4-キノリル)](3-ピペリジルプロピル)アミン	365	C
I113	[2-(4-(2H-3,4,5,6-テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)フェニル)(4-キノリル)](3-ピペリジルプロピル)アミン	446	B
I114	{2-[4-メチルチオ-2-(トリフルオロメチル)フェニル](4-キノリル)}(3-ピペリジルプロピル)アミン	460	B
I115	(3-ピペリジルプロピル)[2-(2,3,4-トリフルオロフェニル)(4-キノリル)]アミン	400	B
I116	N-(2-{4-[(3-ピペリジルプロピル)アミノ]-2-キノリル}フェニル)アセトアミド	403	C

10

20

30

40

【表 1 - 1 2】

化合物	名称	MW (EI) [(M+1)+]	IC50 (nM)
I117	N-(4-{4-[(3-ピペリジルプロピル)アミノ]-2-キノリル}フェニル)アセトアミド	403	B
I118	N-(3-{4-[(3-ピペリジルプロピル)アミノ]-2-キノリル}フェニル)アセトアミド	403	B
I119	{2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル](4-キノリル)}(3-ピペリジルプロピル)アミン	448	B
I120	{2-[2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル](4-キノリル)}(3-	448	B
I121	4-(メチルスルホニル)-1-{4-[(3-ピペリジルプロピル)アミノ](2-キノリル)}-2-(トリフルオロメチル)ベンゼン	492	B
I122	{2-[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル](4-キノリル)}(3-ピペリジルプロピル)アミン	432	B
I123	3-{4-[(3-ピペリジルプロピル)アミノ]-2-キノリル}ベンズアミド	389	B
I124	(2-インドール-2-イル(4-キノリル))(3-ピペリジルプロピル)アミン	385	C
I125	(2-(2H,3H-ベンゾ[3,4-e]1,4-ジオキシン-6-イル)(4-キノリル))(3-ピペリジルプロピル)アミン	404	B
I126	2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)(4-キノリル)](3-ピペリジルプロピル)アミン	398	A
I127	(3-ピペリジルプロピル)[2-(3,4,5-トリフルオロフェニル)(4-キノリル)]アミン	399	B
I128	3-{4-[(3-ピペリジルプロピル)アミノ]-2-キノリル}安息香酸	390	B
I129	ジメチル(3-{4-[(3-ピペリジルプロピル)アミノ](2-キノリル)}フェニル)アミン	389	B
I130	[2-(2,6-ジフルオロフェニル)(4-キノリル)](3-ピペリジルプロピル)アミン	382	B
I131	(3-ピペリジルプロピル){2-[2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル](4-キノリル)}アミン	444	B
I132	4-(メチルスルホニル)-1-{4-[(3-ピペリジルプロピル)アミノ](2-キノリル)}ベンゼン	424	B
I133	[2-(5-クロロ-2-メトキシフェニル)(4-キノリル)](3-ピペリジルプロピル)アミン	410	B
I134	[2-(4-クロロ-2-メチルフェニル)(4-キノリル)](3-ピペリジルプロピル)アミン	394	B
I135	{2-[4-(メトキシメチル)フェニル](4-キノリル)}(3-ピペリジルプロピル)アミン	390	A
I136	(3-ピペリジルプロピル)(2-(3-チエニル)(4-キノリル))アミン	352	C

10

20

30

40

【表 1 - 1 3】

化合物	名称	MW (EI) [(M+1)+]	IC50 (nM)
I137	エチル 3-{4-[(3-ピペリジルプロピル)アミノ]-2-キノリル}安息香酸塩	418	B
I138	[2-(3,4-ジクロロフェニル)(4-キノリル)](3-ピペリジルプロピル)アミン	415	B
I139	(3-ピペリジルプロピル)(2-(4-ピリジル)(4-キノリル))アミン	347	B
I140	(2-ベンゾ[b]チオフェン-2-イル(4-キノリル))(3-ピペリジルプロピル)アミン	402	B
I141	[2-(2,4-ジメトキシピリミジン-5-イル)(4-キノリル)](3-ピペリジルプロピル)アミン	408	B
I142	[2-(5-クロロ(2-チエニル))(4-キノリル)](3-ピペリジルプロピル)アミン	386	B
I143	(3-ピペリジルプロピル)(2-ピリミジン-5-イル(4-キノリル))アミン	348	B
I144	(3-ピペリジルプロピル)(2-(2-チエニル)(4-キノリル))アミン	352	B
I145	{2-[3-(1,1-ジメチル-1-シラエチル)フェニル](4-キノリル)}(3-ピペリジルプロピル)アミン	418	B
I146	1-(メチルスルホニル)-3-{4-[(3-ピペリジルプロピル)アミノ](2-キノリル)}ベンゼン	424	B
I147	(3-ピペリジルプロピル)(2-(3-ピリジル)(4-キノリル))アミン	346	B
I148	{2-[4-(アミノメチル)フェニル](4-キノリル)}(3-ピペリジルプロピル)アミン	375	A
I149	{2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)フェニル](4-キノリル)}(3-ピペリジルプロピル)アミン	482	A
I150	2-{4-[(3-ピペリジルプロピル)アミノ]-2-キノリル}ベンゼンカルボニトリル	371	A
I151	(2-メチル(4-キノリル))(3-ピペリジルプロピル)アミン	284	C
I152	{2-[5-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル](4-キノリル)}(3-ピペリジルプロピル)アミン	459	B
I153	(3-ピペリジルプロピル){2-[2-(トリフルオロメチル)(3-ピリジル)](4-キノリル)}アミン	415	B
I154	[2-(2-メトキシ(3-ピリジル))(4-キノリル)](3-ピペリジルプロピル)アミン	377	B
I155	メチル 3-{4-[(3-ピペリジルプロピル)アミノ]-2-キノリル}安息香酸塩	403	B
I156	[2-(6-メトキシ(3-ピリジル))(4-キノリル)](3-ピペリジルプロピル)アミン	377	B
I157	[2-(4-メチルフェニル)(4-キノリル)](3-ピペリジルプロピル)アミン	360	B

10

20

30

40

【表 1 - 1 4】

化合物	名称	MW (EI) [(M+1)+]	IC50 (nM)
I158	[2-(2-メチルチオフェニル)(4-キノリル)](3-ピペリジルプロピル)アミン	392	A
I159	[2-(2-メチルフェニル)(4-キノリル)](3-ピペリジルプロピル)アミン	360	B
I160	4-{4-[(3-ピペリジルプロピル)アミノ]-2-キノリル}安息香酸	390	B
I161	[2-(2,3-ジメチルフェニル)(4-キノリル)](3-ピペリジルプロピル)アミン	374	B
I162	[2-(3-フルオロフェニル)(4-キノリル)](3-ピペリジルプロピル)アミン	364	B
I163	(2-フェニル(4-キノリル))(3-ピペリジルプロピル)アミン	346	B
I164	[2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)(4-キノリル)](3-ピペリジルプロピル)アミン	394	B
I165	[2-(3-メトキシフェニル)(4-キノリル)](3-ピペリジルプロピル)アミン	376	B
I166	(3-ピペリジルプロピル){2-[2-(トリフルオロメトキシ)フェニル](4-キノリル)}アミン	430	A
I167	(2-(2H-ベンゾ[3,4-d]1,3-ジオキサレン-5-イル)(4-キノリル))(3-ピペリジルプロピル)アミン	390	B
I168	{2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)フェニル](4-キノリル)}(3-ピペリジルプロピル)アミン	462	A
I169	2-(4-メチルチオフェニル)(4-キノリル)](3-ピペリジルプロピル)アミン	392	B
I170	[2-(3,5-ジクロロフェニル)(4-キノリル)](3-ピペリジルプロピル)アミン	415	B
I171	4-{4-[(3-ピペリジルプロピル)アミノ]-2-キノリル}ベンゼンカルボニトリル	371	B
I172	[2-(2,6-ジメトキシフェニル)(4-キノリル)](3-ピペリジルプロピル)アミン	406	C
I173	[2-(2,5-ジメトキシフェニル)(4-キノリル)](3-ピペリジルプロピル)アミン	406	B
I174	[2-(2,4-ジメトキシフェニル)(4-キノリル)](3-ピペリジルプロピル)アミン	406	B
I175	(3-ピペリジルプロピル)(2-ピロール-2-イル(4-キノリル))アミン	335	B
I176	[2-(2,4-ジメチル(1,3-チアゾール-5-イル))(4-キノリル)](3-ピペリジルプロピル)アミン	381	B
I177	(2-(3-フリル)(4-キノリル))(3-ピペリジルプロピル)アミン	336	B
I178	[2-(1-メチルピラゾール-3-イル)(4-キノリル)](3-ピペリジルプロピル)アミン	350	C
I179	(3-モルホリン-4-イルプロピル)(2-フェニル(4-キノリル))アミン	348	C

10

20

30

40

【表 1 - 1 5】

化合物	名称	MW (EI) [(M+1)+]	IC50 (nM)
I180	(2-モルホリン-4-イルエチル)(2-フェニル(4-キノリル))アミン	348	B
I181	(2-フェニル(4-キノリル))(2-ピロリジニルエチル)アミン	318	C
I182	(2-フェニル(4-キノリル))(3-ピペリジルプロピル)アミン	346	B
I183	ジメチル{2-[(2-フェニル(4-キノリル))アミノ]エチル}アミン	292	C
I184	(2-モルホリン-4-イルエチル)(2-フェニルキナゾリン-4-イル)アミン	335	C
I185	(2-フェニルキナゾリン-4-イル)(3-ピペリジルプロピル)アミン	347	C
I186	2-フェニル-4-(3-ピペリジルプロポキシ)キノリン	347	C
I187	[2-(4-クロロフェニル)(4-キノリル)](3-ピペリジルプロピル)アミン	380	B
I188	[2-(4-フルオロフェニル)(4-キノリル)](3-ピペリジルプロピル)アミン	364	B
I189	(4-{4-[(3-ピペリジルプロピル)アミノ](2-キノリル)}フェニル)-N-(2-(4-ピリジル)エチル)カルボキサミド	494	A
I190	N-[3-(ジエチルアミノ)プロピル](4-{4-[(3-ピペリジルプロピル)アミノ](2-キノリル)}フェニル)カルボキサミド	502	A
I191	N-(2-ピペリジルエチル)(4-{4-[(3-ピペリジルプロピル)アミノ](2-キノリル)}フェニル)カルボキサミド	500	A
I192	N-(3-モルホリン-4-イルプロピル)(4-{4-[(3-ピペリジルプロピル)アミノ](2-キノリル)}フェニル)カルボキサミド	516	A
I193	ピペラジニル 4-{4-[(3-ピペリジルプロピル)アミノ](2-キノリル)}フェニル ケトン	458	A
I194	ピペリジル 4-{4-[(3-ピペリジルプロピル)アミノ](2-キノリル)}フェニル ケトン	457	B
I195	N-(3-アミノプロピル)(4-{4-[(3-ピペリジルプロピル)アミノ](2-キノリル)}フェニル)カルボキサミド	446	A
I196	N-(4-ピペリジル)(4-{4-[(3-ピペリジルプロピル)アミノ](2-キノリル)}フェニル)カルボキサミド	472	A
I197	N-(4-ピペリジルメチル)(4-{4-[(3-ピペリジルプロピル)アミノ](2-キノリル)}フェニル)カルボキサミド	486	A

10

20

30

40

【表 1 - 1 6】

化合物	名称	MW (EI) [(M+1)+]	IC50 (nM)
I198	N-(3-ピペリジルプロピル)(4-{4-[(3-ピペリジルプロピル)アミノ](2-キノリル)}フェニル)カルボキサミド	514	A
I199	[2-(4-メトキシフェニル)(4-キノリル)](2-(2-ピリジル)エチル)アミン	356	B
I200	[2-(4-メトキシフェニル)(4-キノリル)](3-(4-ピリジル)プロピル)アミン	370	B
I201	[2-(4-メトキシフェニル)(4-キノリル)](2-(4-ピリジル)エチル)アミン	356	B
I202	2-(3-クロロフェニル)(4-キノリル)](3-(3-ピリジル)プロピル)アミン	374	B
I203	2-(4-メトキシフェニル)(4-キノリル)](3-(3-ピリジル)プロピル)アミン	370	B
I204	[2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)(4-キノリル)](3-(3-ピリジル)プロピル)アミン	392	B
I205	[2-(4-(1H-1,2,3,4-テトラゾール-5-イル)フェニル)(4-キノリル)](3-ピペリジルプロピル)アミン	414	B
I206	{4-[(4-エチルピペラジニル)メチル]フェニル}[2-(4-メトキシフェニル)(4-5,6,7,8-テトラヒドロキノリル)]アミン	457	B
I207	[2-(4-メトキシフェニル)(4-5,6,7,8-テトラヒドロキノリル)][4-(ピペリジルメチル)フェニル]アミン	430	B
I208	[2-(4-メトキシフェニル)(4-5,6,7,8-テトラヒドロキノリル)](3-ピペリジルプロピル)アミン	380	B
I209	[2-(4-メトキシフェニル)(4-5,6,7,8-テトラヒドロキノリル)][3-(ピロリジニルメチル)フェニル]アミン	414	B
I210	[2-(4-メトキシフェニル)(4-キノリル)][{4-(ピペリジルメチル)フェニル}メチル]アミン	438	B
I211	[2-(4-メトキシフェニル)(4-キノリル)][{4-(モルホリン-4-イルメチル)フェニル}メチル]アミン	440	B
I212	4-[4-({4-(モルホリン-4-イルメチル)フェニル}メチル)アミノ]-2-キノリル]ベンズアミド	453	C
I213	4-[4-({4-(ピペリジルメチル)フェニル}メチル)アミノ]-2-キノリル]ベンズアミド	451	C
I214	4-{4-[(4-エチルピペラジニル)メチル]フェニル}メチル]アミノ]-2-キノリル]ベンズアミド	480	C
I215	4-[4-({4-[(4-エチルピペラジニル)メチル]フェニル}メチル)アミノ]-2-キノリル]ベンズアミド	466	C
I216	4-(4-{4-(2-ピペラジニルエチル)フェニル}アミノ)-2-キノリル]ベンズアミド	452	C

10

20

30

40

【表 1 - 17】

化合物	名称	MW (EI) [(M+1)+]	IC50 (nM)
I217	4-[4-({4-[2-(ジメチルアミノ)エチル]フェニル}アミノ)-2-キノリル]ベンズアミド	411	C
I218	4-(4-{[3-(ジエチルアミノ)プロピル]アミノ}-2-キノリル)ベンズアミド	377	C
I219	4-{4-[(3-アザペルヒドロエピニルプロピル)アミノ]-2-キノリル}ベンズアミド	403	C
I220	4-(4-{[4-(4-ピペリジルメチル)フェニル]アミノ}-2-キノリル)ベンズアミド	437	C
I221	6-{4-[(3-ピペリジルプロピル)アミノ]-2-キノリル}インドリン-2-オン	401	B
I222	4-(4-{4-[(4-アミノフェニル)メチル]ピペリジル}-2-キノリル)ベンズアミド	437	C
I223	{2-[3-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル](4-キノリル)}(3-ピペリジルプロピル)アミン	432	B
I224	(2-ベンゾチアゾール-5-イル(4-キノリル))(3-ピペリジルプロピル)アミン	403	B
I225	{2-[4-(4-フルオロフェニル)フェニル](4-キノリル)}(3-ピペリジルプロピル)アミン	440	B
I226	N-(2-メチルプロピル)(4-{4-[(3-ピペリジルプロピル)アミノ](2-キノリル)}フェニル)カルボキサミド	445	B
I227	N-(2-ヒドロキシエチル)(4-{4-[(3-ピペリジルプロピル)アミノ](2-キノリル)}フェニル)カルボキサミド	433	B
I228	(2-フルオロ-4-{4-[(3-ピペリジルプロピル)アミノ](2-キノリル)}フェニル)-N-メチルカルボキサミド	421	B
I229	N-エチル(2-フルオロ-4-{4-[(3-ピペリジルプロピル)アミノ](2-キノリル)}フェニル)カルボキサミド	435	B
I230	N-シクロヘキシル(4-{4-[(3-ピペリジルプロピル)アミノ](2-キノリル)}フェニル)カルボキサミド	471	B
I231	N-(4-{4-[(3-ピペリジルプロピル)アミノ](2-キノリル)}-2-(トリフルオロメチル)フェニル)アセトアミド	471	B
I232	N-(2-フルオロ-4-{4-[(3-ピペリジルプロピル)アミノ](2-キノリル)}フェニル)アセトアミド	421	B
I233	4-[(2-{4-[(3-ピペリジルプロピル)アミノ]-2-キノリル}フェニル)スルホニル]モルホリン	495	C
I234	モルホリン-4-イル 4-{4-[(3-ピペリジルプロピル)アミノ](2-キノリル)}フェニル ケトン	459	A

【表 1 - 1 8】

化合物	名称	MW (EI) [(M+1)+]	IC50 (nM)
I235	4-[(4-{4-[(3-ピペリジルプロピル)アミノ]-2-キノリル}フェニル)スルホニル]-1,4-チアザペルヒドロイン	511	A
I236	4-[(4-{4-[(3-ピペリジルプロピル)アミノ]-2-キノリル}フェニル)スルホニル]モルホリン	495	A
I237	N-{3-[4-[(3-[(1-エチル 4-ピペリジル)メチル]フェニル}アミノ)-2-キノリル]フェニル}アセトアミド	479	B
I238	[2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)(4-キノリル)](3-ピペリジルプロピル)アミン	398	B
I239	[2-(5-ブロモ-3-クロロ-2-フルオロフェニル)(4-キノリル)](3-ピペリジルプロピル)アミン	477	B
I240	ジエチル[(2-{4-[(3-ピペリジルプロピル)アミノ](2-キノリル)}フェニル)スルホニル]アミン	481	C
I241	(2-(2-4,5-ジヒドロフリル)(4-キノリル))(3-ピペリジルプロピル)アミン	338	C
I242	ジエチル[(4-メチル-3-{4-[(3-ピペリジルプロピル)アミノ](2-キノリル)}フェニル)スルホニル]アミン	495	C
I243	[2-(4-フェニルフェニル)(4-キノリル)](3-ピペリジルプロピル)アミン	422	B
I244	ジエチル[(3-{4-[(3-ピペリジルプロピル)アミノ](2-キノリル)}フェニル)スルホニル]アミン	481	C
I245	{2-[3-(フェニルメチルチオ)フェニル](4-キノリル)}(3-ピペリジルプロピル)アミン	468	C
I246	ジエチル[(4-{4-[(3-ピペリジルプロピル)アミノ](2-キノリル)}フェニル)スルホニル]アミン	481	B
I247	(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イル(4-キノリル))(3-ピペリジルプロピル)アミン	402	A
I248	2-(2-メチルベンゾチアゾール-6-イル)(4-キノリル)](3-ピペリジルプロピル)アミン	417	B
I249	N-シクロペンチル(4-{4-[(3-ピペリジルプロピル)アミノ](2-キノリル)}フェニル)カルボキサミド	457	A
I250	5-(アセチルアミノ)-3-{4-[(3-ピペリジルプロピル)アミノ](2-キノリル)}安息香酸	447	B
I251	(2-クロロ-4-{4-[(3-ピペリジルプロピル)アミノ](2-キノリル)}フェニル)-N-メチルカルボキサミド	437	A
I252	3-フルオロ-4-{4-[(3-ピペリジルプロピル)アミノ](2-キノリル)}ベンズアミド	407	A
I253	N-ベンジル(4-{4-[(3-ピペリジルプロピル)アミノ](2-キノリル)}フェニル)カルボキサミド	479	A

【表 1 - 1 9】

化合物	名称	MW (EI) [(M+1)+]	IC50 (nM)
I254	N-[2-(ジエチルアミノ)エチル](4-{4-[(3-ピペリジルプロピル)アミノ](2-キノリル)}フェニル)カルボキサミド	488	A
I255	N-[4-{4-[(3-ピペリジルプロピル)アミノ]-2-キノリル}フェニル)メチル]アセトアミド	417	A
I256	(2-アセナフテン-4-イル(4-キノリル))(3-ピペリジルプロピル)アミン	422	A
I257	(2-ベンゾ[b]チオフェン-6-イル(4-キノリル))(3-ピペリジルプロピル)アミン	402	A
I258	(3-{4-[(3-ピペリジルプロピル)アミノ]-2-キノリル}フェニル)メチル 酢酸塩	418	B
I259	3-アミノ-5-{4-[(3-ピペリジルプロピル)アミノ](2-キノリル)}フェニル モルホリン-4-イル ケトン	474	B
I260	1-(フェニルスルホニル)-5-{4-[(3-ピペリジルプロピル)アミノ](2-キノリル)}インドール	525	B
I261	2-フルオロ-4-{4-[(3-ピペリジルプロピル)アミノ](2-キノリル)}ベンズアミド	407	A
I262	2-メチル-N-(4-{4-[(3-ピペリジルプロピル)アミノ](2-キノリル)}フェニル)プロパンアミド	431	B
I263	フェニル-N-(4-{4-[(3-ピペリジルプロピル)アミノ](2-キノリル)}フェニル)カルボキサミド	465	A
I264	2-クロロ-4-{4-[(3-ピペリジルプロピル)アミノ](2-キノリル)}ベンズアミド	423	A
I265	N-(2-シアノエチル)(4-{4-[(3-ピペリジルプロピル)アミノ](2-キノリル)}フェニル)カルボキサミド	442	A
I266	N-エチル-N-メチル(4-{4-[(3-ピペリジルプロピル)アミノ](2-キノリル)}フェニル)カルボキサミド	431	B
I267	N-(メチルエチル)(4-{4-[(3-ピペリジルプロピル)アミノ](2-キノリル)}フェニル)カルボキサミド	431	B
I268	N-エチル(4-{4-[(3-ピペリジルプロピル)アミノ](2-キノリル)}フェニル)カルボキサミド	417	B
I269	(4-{4-[(3-ピペリジルプロピル)アミノ](2-キノリル)}フェニル)-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)カルボキサミド	471	B
I270	N-(オキシラン-2-イルメチル)(4-{4-[(3-ピペリジルプロピル)アミノ](2-キノリル)}フェニル)カルボキサミド	473	B
I271	N-シクロプロピル(4-{4-[(3-ピペリジルプロピル)アミノ](2-キノリル)}フェニル)カルボキサミド	429	B

10

20

30

40

【表 1 - 2 0】

化合物	名称	MW (EI) [(M+1)+]	IC50 (nM)
I272	4-{4-[(3-ピペリジルプロピル)アミノ](2-キノリル)}フェニル ピロリジニル ケトン	443	B
I273	[2-(3,5-ジフルオロフェニル)(4-キノリル)](3-ピペリジルプロピル)アミン	382	B

10

【0 5 2 2】

実施例 4 : S A R 分析

【0 5 2 3】

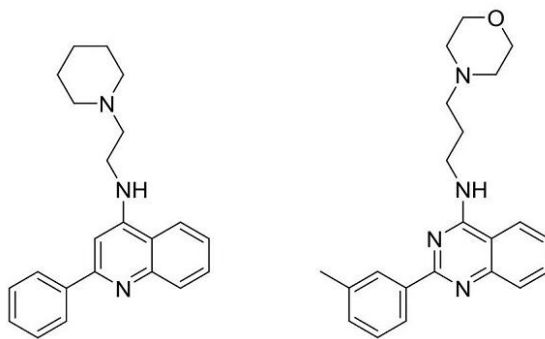
当初の 2 つの化合物を選択した (模式図 4) 。

【0 5 2 4】

【化 7 6】

模式図4

20



30

発見された最も有力なスキファールドはキノリン化合物 (I C 5 0 = 3 . 4 9 μ M) であった。同定第 2 のスキファールドはキナゾリノン化合物 (I C 5 0 = 7 . 1 2 μ M) であった。

【0 5 2 5】

当初の S A R 戦略はキナゾリノンシリーズに着目した。キナゾリノンシリーズの S A R 戦略が図 1 5 に概説される。

【0 5 2 6】

最初に、R 1 位置で、発明者らは、鎖上で分枝させることと、鎖に芳香族とヘテロ芳香族の両方の置換基を加えることとの効果に着目し、鎖の長さを変える効果を調査した。そして、発明者らはアルキル鎖上でのシクロアミノ基の置換を調査した。R 2 基について、発明者らは、親シリーズの活性に対する電子供与基と電子求引基の効果を調査した。以下に示されるすべての S A R 表について：P = 購入した化合物、C P = N I H m L S M R ライブラリからの 1 0 μ M の D M S O 溶液のチェリーピック、および S = 合成された化合物。

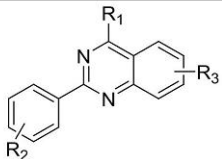
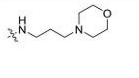
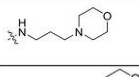
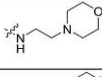
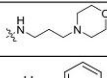
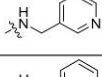
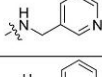
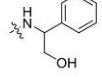
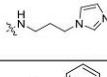
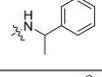
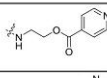
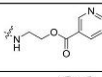
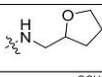
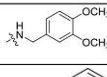
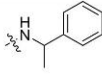
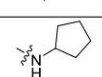
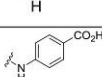
40

【0 5 2 7】

表 1 は、化合物のキナゾリノンシリーズに関する研究を要約したものである。

【0 5 2 8】

【表 2 - 1】

表 1: キナゾリンコア (エントリー 1-7) の SAR 調査							
			• P = 市販の商用源から購入した化合物 • CP = NIH MLSMR からの 10 mM の DMSO の“チェリーピック” • S = SBCCG によって新たに合成された化合物				
エン ト リー	P/S*	R ₁	R ₂	R ₃	LMPTP (OMFP) (IC ₅₀) (μM)	n	SEM
1 スクリー ンヒット	CP P		3-CH ₃	H	7.12	3	0.72
					13.5	4	0.71
2	CP P		2-F	H	22.0	3	2.31
					13.0	4	3.31
3	CP P		4-CH ₃	H	16.0	3	1.02
					18.8	4	0.93
4	CP		H	H	17	3	4.40
5	CP P		H	H	8.37	3	0.82
					19.0	4	2.66
6	CP P		4-CH ₃	H	8.04	3	0.46
					12.9	4	1.74
7	CP		H	H	17.0	4	3.85
8	CP P		H	H	13.9	3	2.01
					17.8	4	1.09
9	CP		H	H	23.1	3	2.22
10	CP P		H	H	11.8	3	0.28
					20.9	4	2.21
11	CP P		H	H	7.51	3	1.69
					24.2	4	1.53
12	CP		4-O(i-Pr)	H	18.1	3	1.20
13	CP		H	H	9.94	3	2.25
14	CP		2-F	H	5.48	3	0.21
15	CP		H	H	7.48	3	1.49
16	P		4-NO ₂	H	10.9	3	2.84

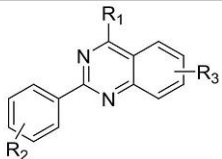
10

20

30

40

【表 2 - 2】

表 1: キナゾリンコア (エントリー 1-7) の SAR 調査							
			• P = 市販の商用源から購入した化合物 • CP = NIH MLSMR からの 10 mM の DMSO の“チェリーピック” • S = SBCCG によって新たに合成された化合物				
エン ト リー	P/S*	R ₁	R ₂	R ₃	LMPTP (OMFP) (IC ₅₀) (μM)	n	SEM
17	CP		4-NO ₂	H	>80	4	-
18	P		H	H	18.1	4	1.29
19	CP		H	H	12.0	3	0.49
20	CP P		H	H	10.0 21.1	3 4	0.65 2.02
21	CP		H	H	12.3	3	2.04
22	S		H	H	72.2	2	5.38
23	S		H	H	>80	3	-
24	S		H	H	>80	3	-
25	S		H	H	>80	3	-
26	S		H	H	>80	3	-
27	S		H	H	53.1	4	1.27
28	S		H	H	>80	3	-
29	S		H	H	14.5	4	0.98
30	S		H	H	23.2	4	1.72
31	S		H	H	15.0	4	1.04
32	S		H	H	48.1	4	3.25
33	S		H	H	>80	4	-

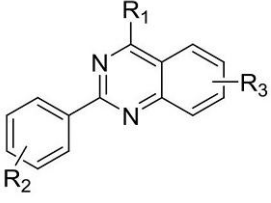
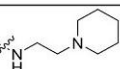
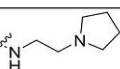
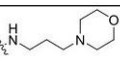
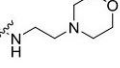
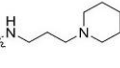
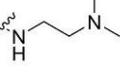
10

20

30

40

【表 2 - 3】

表 1: キナゾリンコア (エントリー 1-7) の SAR 調査							
		• P = 市販の商用源から購入した化合物 • CP = NIH MLSMR からの 10 mM の DMSO の“チェリーピック” • S = SBCCG によって新たに合成された化合物					
エントリー	P/S*	R ₁	R ₂	R ₃	LMPTP (OMFP) (IC ₅₀) (μM)	n	SEM
34	S		H	H	19.1	4	1.49
35	S		H	H	64.3	4	6.90
36	S		H	H	>80	4	-
37	S		H	H	22.5	4	1.76
38	S		H	H	25.4	4	2.29
39	S		H	H	21.9	4	2.12
40	S		H	H	58.1	3	7.04

【0531】

表 1 (エントリー 1) における最初にヒットした化合物が得られ、溶液スクリーニング・サンプル (LMPTP (OMFP) IC₅₀ = 13.5 μM) と類似する効能を実証した。発明者らはスクリーニング採取時に 20 の追加のアナログを見つけ、キナゾリンシリーズ向けにさらに 18 のアナログを合成した。こうしたアナログから、発明者らは、R₁ 基が 3-モルホリノプロパン-1-アミンとして固定され、かつフェニル環上の様々な R₂ 置換基が検査された 4 つのアナログを最初に試験した。一般に、フェニルの C-2 位置での置換が好ましく、この位置での電子供与基も好ましい (エントリー 1-4)。R₁ 基が固定され、C-2 位置でフッ素原子対水素原子があるときには同じような観察が顕著であり、2F のアナログはより有力であった (エントリー 9 と 14、およびエントリー 15 と 20)。発明者らは、鎖上に芳香族／ヘテロ芳香族基を有していることと結び付けられる R₁ での鎖長の短縮化について検査した；こうした化合物については、発明者らは、主要な構造 CID 1566769 を上回る効能の変化をほとんど観察しなかった (エントリー 5-7、9、13-14、16-17)。1 つの興味深い観察は、シクロアルキルまたはシクロヘテロアルキルの基が炭素スパーサーを伴わずに環に直接結合した時に、化合物は不活性であったことである (エントリー 22-26、28、33)。R₁ 基が分枝鎖または直鎖の 2-4 の炭素原子を含むアミンであった場合、化合物はすべて同様の効能を有していた (エントリー 27、29-31)。最後に、鎖中でたった 1 つの炭素原子だけが異なる同様の R₁ 基を含む化合物が比較されたとき、効能は類似していた (エントリー

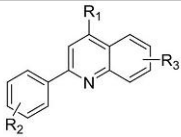
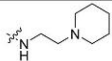
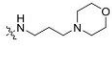
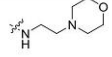
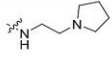
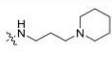
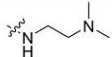
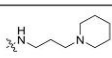
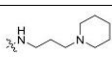
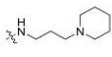
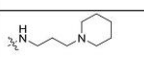
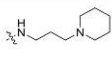
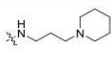
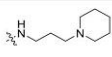
35と39、 エントリー37と38)。

【0532】

表2は、化合物のキノロン・シリーズに関する研究を要約したものである。

【0533】

【表 3 - 1】

表 2: キナゾリンコア (エントリー 1-7) の SAR 調査							
 • P = 市販の商用源から購入した化合物 • CP = NIH MLSMR からの 10 mM の DMSO の“チェリーピック” • S = SBCCG によって新たに合成された化合物							
エントリー	P/S*	R ₁	R ₂	R ₃	LMPTP (OMFP) (IC ₅₀) (μM)	n	SEM
41 スクリーン ヒット	CP		H	H	3.49	3	0.62
	P				2.86	4	0.10
	S				3.70	4	0.36
42	CP		H	H	9.25	3	1.32
	P				11.1	4	0.70
43	S		H	H	7.68	4	0.71
44	S		H	H	2.13	4	0.13
45	S		H	H	5.46	4	0.58
46	S		H	H	1.56	4	0.08
47	S		H	H	5.72	4	0.53
48	S		4-Cl	H	1.54	4	0.06
49	S		4-F	H	1.40	4	0.09
50 (化合物 D1) (MLS- 0472870)	S		4-OCH ₃	H	1.68	4	0.15
51	S		CH ₃	H	1.34	4	0.08
52	S		2-Cl	H	11.6	4	0.41
53	S		3-Cl	H	1.12	4	0.20
54	S		3-CF ₃	H	2.66	4	0.14

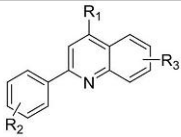
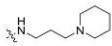
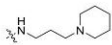
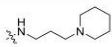
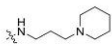
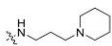
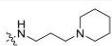
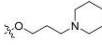
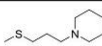
10

20

30

40

【表 3 - 2】

表 2: キナゾリンコア (エントリー 1-7) の SAR 調査							
 • P = 市販の商用源から購入した化合物 • CP = NIH MLSMR からの 10 mM の DMSO の“チェリーピック” • S = SBCCG によって新たに合成された化合物							
エントリー	P/S*	R ₁	R ₂	R ₃	LMPTP (OMFP) (IC ₅₀) (μM)	n	SEM
55	S		2-OCH ₃	H	2.87	4	0.11
56	S		3-F	H	1.84	4	0.10
57	S		3-OCH ₃	H	2.21	4	0.15
58	S		H	6-F	22.0	4	7.35
59	S		H	6-Br	>80	4	-
60	S		H	6-CH ₃	>80	4	-
61	S		H	6,7-di-OCH ₃	>80	4	-
62	S		H	H	10.0 21.1	3 4	0.65 2.02
63	S		H	H	11.5	4	0.91
64	S		H	H	66.9	3	5.77

10

20

30

40

【0535】

同様の SAR 戦略をキノロン系に適用した (図 16)。

50

【0536】

R₁の群について、本発明者は、環が結合された窒素原子と、シクロアルキル又はヘテロアルキルの尾部の群との間の、2又は3つの炭素のスペーサーに着目した。R₂の群の限定数を調べ、R₃のアナログの小さなセットを合成した。

【0537】

スクリーニングヒットCID2728458（エントリー41）を単独で購入且つ合成し、購入且つ合成した化合物の活性は、LMPTP（OMFP）IC₅₀ = 2.86 μM 及びLMPTP（OMFP）IC₅₀ = 3.70 μMそれぞれと同様であった。エントリー42のスクリーニングは、効能がスクリーニングヒット未満であったことを示した。

【0538】

全体として、本発明者は、キノリン系において21の化合物を合成し、最終的にSAR調査のためにエントリー50（CID73050863）を選択した。

【0539】

SARアナログの第1のセットについて、発明者は、水素原子としてR₂とR₃を固定するとともに、R₁の位置を変更することを選択する。アナログ（エントリー41-47）のこのセットの中で最も活性な員は、3-（ピペリジン-1-イル）プロパン-1-アミンのアナログ、エントリー46であった。（LMPTP（OMFP）IC₅₀ = 1.56 μM）。次に我々は、3-（ピペリジン-1-イル）プロパン-1-アミン部分としてR₁の群を固定し、水素原子としてR₃の群を固定して、R₂置換を変更した。フェニル置換基R₂の周囲での置換は、電子供与基を含有するアナログにわたる電子求引性部分に関する嗜好性をほとんど示さず、LMPTP（OMFP）IC₅₀値はそれぞれ、1.12-2.86 μMの範囲に及んでいた。（表2；エントリー48-51、53-57）。加えて、位置（オルト、メタ、パラ）に関する強い嗜好性は、効能に関しては判定されず、顕著な例外は2-C1アナログ・エントリー52、LMPTP（OMFP）IC = 11.2 μMであった。アナログの第3のセットは、3-（ピペリジン-1-イル）プロパン-1-アミン部分としてR₁の群を固定し、水素原子としてのR₂の群を固定して、R₃置換を変更した。合成された化合物は、キノリン環のC-6、又はC-6、C-7の位置で置換基を有しており、化合物は全て、このような修飾により著しい効能を失った。（表2；エントリー58-61）。最終的に、本発明者は、エントリー50（実施例1の化合物D1）のキノリン環に直接結合された窒素原子を、酸素又は硫黄原子の何れかと置き換え、化合物は不活性であった。（エントリー63-64）。

【0540】

<実施例5：細胞ベースの活性及び効果>

プローブ化合物D1の特性も、インスリンをベースとするマウス3T3-L1脂肪生成アッセイにおいて明らかにした。このアッセイにおいて、3T3-L1前脂肪細胞を、10%のウシ（bovine calf）血清を含むDMEMにおいて集合後2日目にまで成長させ、次いで、10%のウシ胎仔血清（FBS）⁴⁴を含有するDMEMにおいて、1 μg/mlのインスリン、1 μMのデキサメタゾン、及び0.5 mMの3-イソブチル-1-メチルキサンチンを含む誘導カクテルによる2日間の刺激後、脂肪細胞を分化するために誘導した。2日後、製造業者の指示に従い、培地を、10%のFBSと1 μg/mlのインスリンを含むDMEMと置き換えて、更に2日後、培地を、更に2日間10%のFBSを含むDMEMと置き換えて、その時点で、脂肪生成を、LonzaからのAdipoRed脂肪生成検定用試薬を用いて測定する。要するに、検定用試薬を、細胞を含有するウェルに加え、そこで試薬は分化脂肪細胞の脂肪小滴に区分され、プレートリーダーにより検出され得るように572 nmで蛍光を発する。プローブ化合物D1の効果を試験するために、細胞を48ウェルのプレートに蒔き、集密するまで成長させた。その後、細胞を10 μMの化合物D1又は0.025%のDMSOにより処置し、2日後に誘導させることで10 μMの化合物D1又は0.025%のDMSOの存在下で分化した。新鮮な化合物又はDMSOを各培地の置換中に加えた。図7に示されるように、10 μMの化合物D1による処置は、3T3-L1脂肪生成を完全に消失したことが分かった。

【0541】

<ADME/Tのプロファイリングアッセイ>

この調査の期間にわたり、LMPTP (OMFP) アッセイにおいて同様の効能を持つ多くの化合物を見出した。どの化合物がインビボでの研究に最良な候補となるかを判定するために、簡略にしたADMEパネルをこれら化合物に対して実行し (ran)、化合物のこのセット上の最も興味深いデータの集計を以下の表3に示す。肝ミクロソームの安定性のデータから、インビボでの研究のために選択された候補は化合物D1であった。

【0542】

【表4】

表3: 選択されたLMPTP阻害剤のインビトロでのADME特性の概要

化合物 ID (エントリー)	水溶性 <i>Pion's</i> 緩衝液 (ug/mL) pH 5.0/6.2/7.4	血漿安定性 3時間残る% ヒト/マウス	肝ミクロソーム 安定性 1時間残る% ヒト/マウス
41	111.8 / 95.7 / 54.5	70.08 / 62.25	26.54 / 0.38
48	>113 / >113 / >113	100 / 59.47	23.10 / 15.38
50 (化合物 D1)	>112 / >112 / >112	89.03 / 68.97	61.56 / 48.75
51	>178 / >178 / >178	92.17 / 46.01	32.21 / 9.70
53	>99 / >99 / >99	82.81 / 50.16	77.96 / 9.71
54	122.8 / 118.4 / 111.2	77.58 / 70.55	82.50 / 8.59
55	>103 / >103 / >103	83.67 / 63.60	52.95 / 2.62

【0543】

化合物D1は、5.0-7.4のpH領域間の水性緩衝液において、非常に優れた濃度18-20x IC50を達成した。可溶性はPBSにおいて同等であった。図12を参照。

【0544】

血漿安定性は、血漿中の小分子及びペプチドの安定性の尺度であり且つ重要なパラメータであり、これは、試験化合物のインビボでの効果に強く影響を及ぼす場合がある。薬物候補を、血漿中での酵素法 (プロテイナーゼ、エステラーゼ) に晒し、これら候補は、分子内転位を受けるか、又はタンパク質に不可逆的に (共有結合で) 結合することができる。化合物D1は、ヒト血漿とマウス血漿の両方において優れた安定性を示した。

【0545】

ミクロソームの安定性アッセイは、それらの代謝的安定性に従い化合物を整列させるために共通して使用される。このアッセイは、どのくらいの間、親化合物が身体内の結晶において循環したまま残るのかという薬理学的な問題に対処する。化合物D1は、1時間後にヒトとマウスの肝臓のミクロソームにおいて中位の安定性を示した。

【0546】

<実施例6: げっ歯類の薬物動態>

本発明者はまた、げっ歯類の薬物動態についてML400 (MLS-0472870又は化合物D1としても本明細書に記載される) を検査した。プローブ化合物D1の特性を、研究された各群 (IV、IP、及びPOのアーム) について、n=3であるオスのC57BL/6マウスにおいて明らかにした。使用される製剤は、DMSO: Tween 80: 水=5:5:90において1.00mg/mLであり、これにより透明な溶液がもたらされる。低クリアランス及び大きな分布容積をIVアームから観察し、バイオアベイラビリティはPOとIPの研究に関しては非常に優れていた。腸肝循環もこの化合物について観察した。この化合物は、将来的なインビボでの研究のための許容可能なパラメータを有している (表4と図13を参照)。

【0547】

10

20

30

40

【表 5】

表 4 LMPTP 阻害剤プローブの化合物 D1 のインビトロでの特性			
パラメータ	投与の経路		
研究グループ	IV	PO	IP
投与量 (mg/kg)	4.89	29.6	9.69
$t_{\max}$ (h)		3.33	0.33
$C_{\max}$ (ng/mL)		3,210	365
$t_{1/2}$ (h)	39.6	29.2	32.5
Cl (mL/min/kg)	25.8		
Vdss (L/kg)	83.1		
AUC _{0-inf} (ng.h/mL)	3,296	6,377	4,522
バイオアベイラビリティ (%F)		40.5	78

【0548】

<実施例 7：用量応答>

L Y P-1 及び V H R-1 の用量応答を分析し、これら非相同的なホスファターゼに対する化合物 D 1 の選択性を評価する。このデータを図 1 4 に要約する。

【0549】

<実施例 8>

< A c p 1 座のジーントラップ法は L m p t p の発現を消失する>

図 1 の A は、A c p 1 遺伝子における遺伝子トラップの局在化を示す。エキソン 3 とエキソン 4 は代替的に、L m p t p-A 及び-B のアイソフォームを生成するためにスプライスされる。図 1 の B は、遺伝子トラップに対し 5' に位置付けられたフォワードプライマー、遺伝子トラップ内のフォワードプライマー、及び遺伝子トラップに対し 3' に位置付けられたリバースプライマーを用いた、P C R ベースのマウス遺伝子型判定を示す。図 1 の C は、K O マウス及びヘテロ接合且つ野生型 (W T) の同腹仔の肝臓から抽出された R N A 上に、L m p t p プライマーを持つ R T-P C R を示す。図 1 の D は、K O マウス及びヘテロ接合且つ W T の同腹仔の肝臓溶解物の、抗 L m p t p ウェスタンブロットと、対照の抗チューブリンブロットを示す。

【0550】

< L M P T P K O は、肥満のマウスの糖尿病を減少させる>

図 2 の A-D は、L M P T P の遺伝子欠失が、肥満のマウスの糖尿病を弱めることを示す。(A-D) C 5 7 B L / 6 バックグラウンド上のオスの野生型 (W T) 及び L M P T P K O のマウスに、2 か月齢から始めて 3 か月間、高脂肪食 (H F D ; 脂肪から 6 0 % k c a l) を与えた。(A) H F D の期間にわたる重量曲線。(B) 腹腔内の耐糖試験 (I P G T T) を、H F D の開始前に、2 か月齢でマウスに対して行う。マウスを一晩絶食させ、体重 1 k g につき 1 g のグルコースを注入し、示された時間に血中グルコース濃度を測定した。(C) I P G T T を H F D の 3 か月後にマウスに対して行った。(D) 空腹時血清インスリン濃度を E L I S A により評価した。(A-D) 平均 ± S E M を示す。

* P < 0. 0 5 ; N S、有意でない：2 要因の分散分析 (A、B、C) 又はウィルコクソンの符号順位検定 (W i l c o x o n m a t c h e d - p a i r s s i g n e d r

ank test) (D)。

【0551】

＜LMPTPのノックダウンは脂肪生成を害する＞

図3は、アンチセンスオリゴヌクレオチド(ASO)によるLmptpのノックダウンが、3T3-L1細胞の脂肪生成を害することを示す。3T3-L1細胞を、10 μ Mの非標的化(Ctl)又はLmptp ASOの存在下でインスリン刺激性の脂肪生成(細胞をベースとする活性及び効果を説明する実施例5に記載されるように)にさらした。細胞内の脂質蓄積を、Lonza AdipoRed検定用試薬を用いて測定した。平均 $\pm$ SDの相対的な蛍光ユニット(RFU)を示す。*、 $P<0.05$ 。

【0552】

＜LMPTP-Aのアイソフォームはインスリン受容体(IR)を脱リン酸化する＞

LMPTP-AのアイソフォームはIRを脱リン酸化する。IRを、インスリン(心臓内で5U)による5分の刺激にさらされたマウスの肝臓ホモジネートから免疫沈降させた。パネルは、50mMのビスートリス、pH6.0、1mMのDTTにおいて37 $^{\circ}$ Cで30分間、5nMの組み換え型LMPTP-A、LMPTP-B、又はPTP1Bでのインキュベーション、或いは酵素無しでのインキュベーション後の、免疫沈殿のWBを示している。図4を参照。

【0553】

＜化合物D1は非競合的な作用機構によりLMPTPを阻害する＞

化合物D1(ML400)は、非競合的な作用機構によりLMPTPを阻害し、VmaxとKMの両方を低下させる。ML400の増大する濃度の存在下におけるOMFP基質上での20nMのLMPTPの活性。反応を、1mMのDTT及び0.01%のTriton X-100を含む、50mMのビスートリス、pH6.0において37 $^{\circ}$ Cで行なった。平均 $\pm$ SDを示す。線は、ミカエリス・メンテン式へのデータの適合を示す。阻害剤の濃度の増大に伴いVmaxとKMの両方の減少に注目する。図5を参照。

【0554】

＜LMPTP阻害剤はHepG2細胞におけるインスリン受容体のリン酸化を増大する＞

表2の化合物41は細胞アッセイにおける効果を示す。ヒトHepG2肝細胞からのIR免疫沈降のWBを、10マイクロMの表2の化合物41又はDMSOの存在下で、血清節区の培養培地(0.1%のウシ胎仔血清を含有している)において一晚インキュベートした。溶解前に5分間、1.76マイクロMのインスリンで細胞を刺激した。図6を参照。

【0555】

＜化合物D1の処置は肥満のマウスのグルコース耐性を改善する＞

オスのC57BL/6マウスを3か月間、60kcal %を含有するHFD上で維持して、その後30mg/kgの化合物D1又はビヒクルの毎日のIP投与を行った。4週後、体重1kgにつき2gのグルコースを用いてIPGTTを行った。平均 $\pm$ SEMを示す。*、 $P<0.05$ 、2要因の分散分析。図8を参照。

【0556】

＜化合物D1の処置は腎臓機能に影響を及ぼさない＞

化合物D1(ML400)又はビヒクルで処置したマウス(図9に示されるマウス)からの血清クレアチニンのレベルを、BioAssay SystemsからのQuantichrom Creatinine Assay Kitを用いて評価した。

【0557】

＜化合物D1の処置は肝機能に影響を及ぼさない＞

化合物D1(ML400)又はビヒクルで処置したマウス(図10に示されるマウス)からの血清のアラニンアミノ基転移酵素又はアスパラギン酸アミノ基転移酵素のレベルを、BioAssay SystemsからのEnzyChrom Assay Kitを用いて評価した。

【0558】

10

20

30

40

50

< LMPTP 阻害剤は等温の熱量測定により LMPTP に結合する >

ML400 アナログ G53 (表 A) は LMPTP に結合する。組み換え型のヒト LMPTP-A、及び化合物 D1、G53 の誘導体を用いて ITC を行った。Kd = 0.9 マイクロ M。

【0559】

< 実施例 9 >

追加情報を、表 5、6、7、及び 8 において提供する (ML400 = 化合物 D1)。

【0560】

【表 6】

表5

表1. プローブML400に関する効能及び選択性の特徴						
CID/ ML#	標的 名称	IC ₅₀ (nM) [SID, AID]	抗標的 名称(複数)	IC ₅₀ (μM) [SID, AID]	倍率の 選択	二次アッセイ の名称 IC ₅₀ (nM) [SID, AID]
CID 73050863 ML400	LMPTP (低分子量の タンパク質チロシン ホスファターゼ)	1680 ± 150 (n=4) SID173019983 AID686962, AID743307	LYP-1 (リンパ系 ホスファターゼ, PTPN22) VHR-1 (ワクシニアH1-関連 ホスファターゼ)	>80 (n=2) SID173019983 AID743309 >80 (n=2) SID173019983 AID743310	>60倍 >60倍	LMPTP 直交アッセイ (Orthogonal assay) 3520 ± 330 (n=2) SID173019983 AID 743308

【0561】

【表 7】

表6

表2. アッセイ及びAIDの概要						
PubChemBioAssay の名称	AID#	プローブ のタイプ	アッセイのタイプ	アッセイ の形式	アッセイの検出 & ウェルの形式	中心
低分子量タンパク質チロシンホスファターゼ、LMPTPの低分子量阻害剤 に関する概要アッセイ	651562	阻害剤	概要 (Summary)	生化学的	蛍光 & 1536のウェル	SBCCG
蛍光強度アッセイを介した、低分子量タンパク質チロシンホスファターゼ、 LMPTPの低分子量阻害剤のuHTS識別	651560	阻害剤	一次 (Primary)	生化学的	蛍光 & 1536のウェル	SBCCG
蛍光強度アッセイを介した、低分子量タンパク質チロシンホスファターゼ、 LMPTPの低分子量阻害剤の用量応答の確認	651700	阻害剤	確認的 (DMSO 用量反応)	生化学的	蛍光 & 1536のウェル	SBCCG
直交吸光度に基づくアッセイにおける、低分子量タンパク質チロシンホスファ ターゼ、LMPTPの低分子量阻害剤の用量応答の確認	652005	阻害剤	直交 (DMSO 用量反応)	生化学的	吸光度 & 1536のウェル	SBCCG
蛍光に基づくリンパ系ホスファターゼ(PTPN22、LYP-1)選択アッセイにおけ る、低分子量タンパク質チロシンホスファターゼ、LMPTPの低分子量阻害 剤の用量応答の確認	652006	阻害剤	選択性 (DMSO 用量反応)	生化学的	蛍光 & 1536のウェル	SBCCG
蛍光に基づくVHR-1(二重特異性のホスファターゼ3)選択アッセイにおけ る、低分子量タンパク質チロシンホスファターゼ、LMPTPのuHTS低分子量阻 害剤の用量応答の確認	686961	阻害剤	選択性 (DMSO 用量反応)	生化学的	蛍光 & 1536のウェル	SBCCG
蛍光強度アッセイを介した、低分子量タンパク質チロシンホスファターゼ、 LMPTPの低分子量阻害剤のSARの確認	686962	阻害剤	SAR (乾燥粉末)	生化学的	蛍光 & 1536のウェル	SBCCG
直交吸光度に基づくアッセイにおける、低分子量タンパク質チロシンホスファ ターゼ、LMPTPの低分子量阻害剤のSARの確認	686963	阻害剤	SAR (乾燥粉末)	生化学的	吸光度 & 1536のウェル	SBCCG
蛍光強度アッセイ、セット2を介した、低分子量タンパク質チロシンホスファ ターゼ、LMPTPの低分子量阻害剤のSARの確認	743307	阻害剤	SAR (乾燥粉末)	生化学的	蛍光 & 1536のウェル	SBCCG
直交吸光度に基づくアッセイ、セット2における、低分子量タンパク質チロシ ンホスファターゼ、LMPTPの低分子量阻害剤のSARの確認	743308	阻害剤	SAR (乾燥粉末)	生化学的	蛍光 & 1536のウェル	SBCCG
蛍光に基づくリンパ系ホスファターゼ(PTPN22、LYP-1)選択アッセイにおけ る、低分子量タンパク質チロシンホスファターゼ、LMPTPの低分子量阻害剤 のSARの確認	743309	阻害剤	SAR (乾燥粉末)	生化学的	蛍光 & 1536のウェル	SBCCG
蛍光に基づくVHR-1(二重特異性のホスファターゼ3)選択アッセイにおけ る、低分子量タンパク質チロシンホスファターゼ、LMPTPのuHTS低分子量阻 害剤のSARの確認	743310	阻害剤	SAR (乾燥粉末)	生化学的	蛍光 & 1536のウェル	SBCCG

【0562】

【表 8】

表7

表3. ML400について計算された特性	
計算された特性	ML400 CID73050863
分子量	421.53194 [g/mol]
分子式	C ₂₅ H ₃₁ N ₃ O ₃
H+ 結合ドナー	2
H+ 結合アクセプター	6
回転可能な結合数	7
正確な質量	421.236542
モノアイソトピック質量	421.236542
トポロジカル極性表面積	74.7
重原子数	31
形式電荷	0
複雑性	455
同位原子数	0
画定された原子の立体中心数	0
画定されていない原子の立体中心数	0
画定された結合の立体中心数	0
画定されていない結合の立体中心数	0
共有結合されたユニット数	2

10

【 0 5 6 3】

20

【表 9】

表8

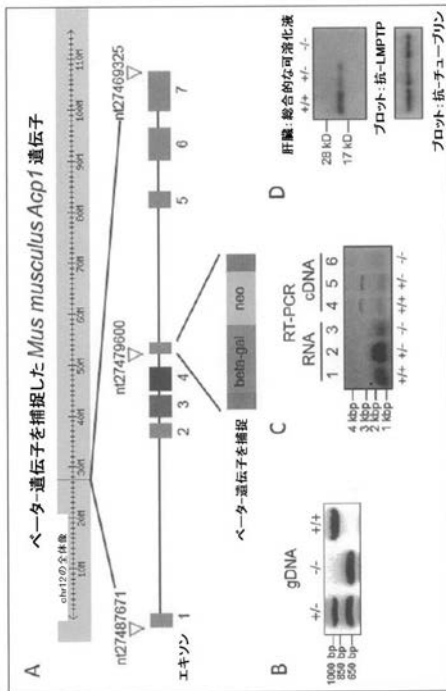
表4. LMPTPの小分子阻害剤についてのMLSMR(Evotec)へのプローブ及びアナログの投入							
プローブ ML400 – CID73050863							
プローブ /アナログ	MLS_ID (SBCCG)	MLS_ID (MLSMR)	CID	SID	ソース	Amt (mg)	整列/投入 されたデータ
プローブML400	0472870	MLS005939925	73050863	173019983	Synthesis	27	04/15/2014
アナログ1	0322825	MLS005939926	2728458	173019996	Synthesis	25.6	04/15/2014
アナログ2	0472782	MLS005939927	73050855	173019979	Synthesis	24.7	04/15/2014
アナログ3	0472867	MLS005939928	73050883	173019998	Synthesis	22.3	04/15/2014
アナログ4	0472866	MLS005939929	73050881	173019997	Synthesis	22.8	04/15/2014
アナログ5	0472781	MLS005939930	73050862	173019978	Synthesis	21.5	04/15/2014

30

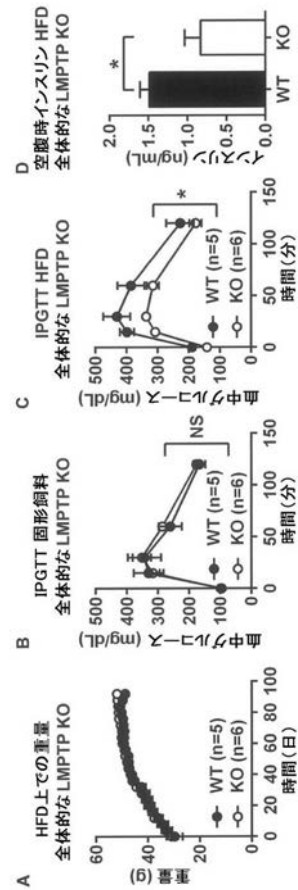
【 0 5 6 4】

本明細書に記載される実施例及び実施形態は、例示目的のためだけのものであり、これらに照らした様々な修正又は変更が、当業者に示唆されるとともに、本出願の精神及び範囲、並びに添付の特許請求の範囲内に含まれるべきものであることが、理解される。本明細書に引用される全ての刊行物、特許、及び特許出願は、全ての目的のためにその全体において参照により本明細書に組み込まれる。

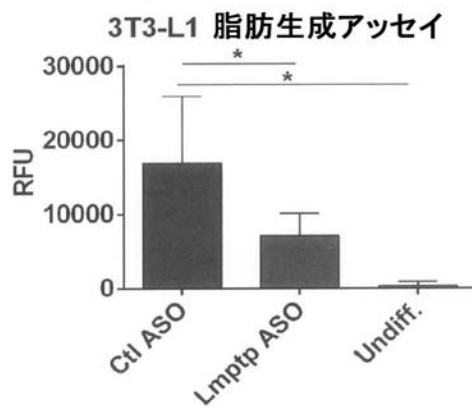
【図 1】



【図 2】

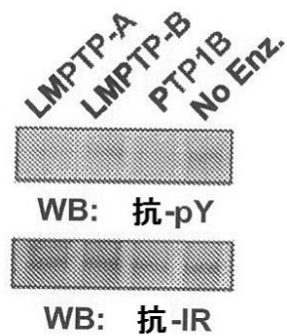


【図 3】

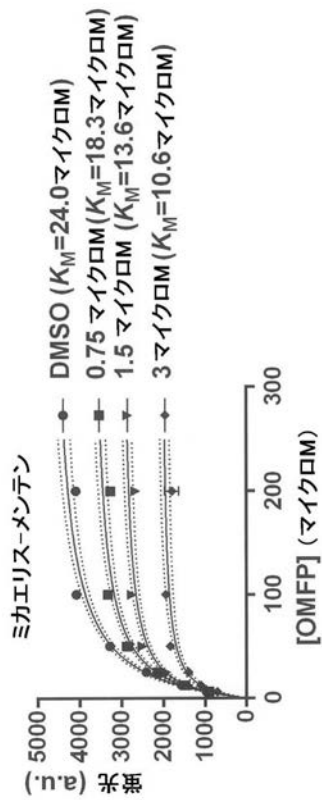


【図 4】

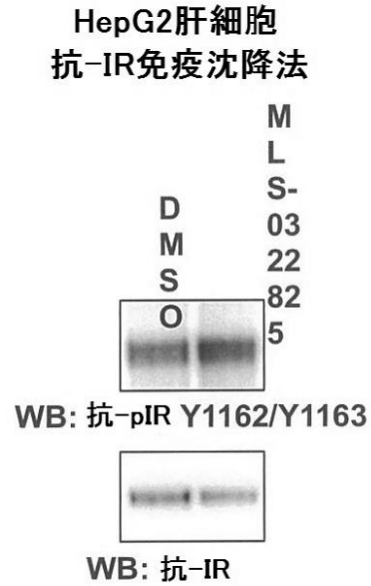
IR 脱リン酸化



【図 5】

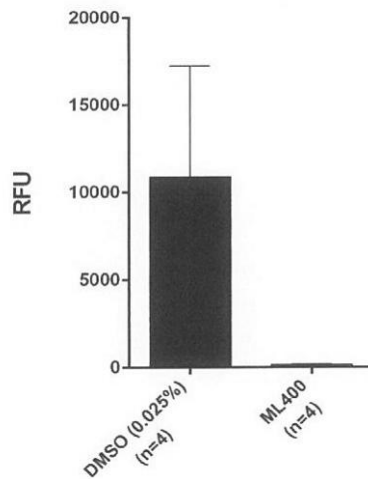


【図 6】

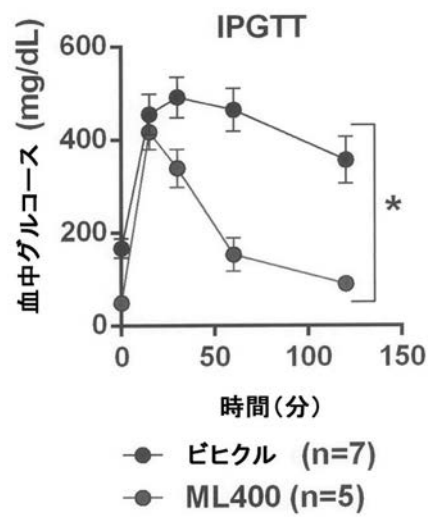


【図 7】

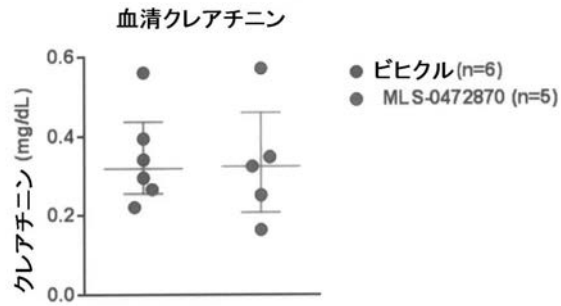
マウスの3T3-L1 脂肪生成アッセイ



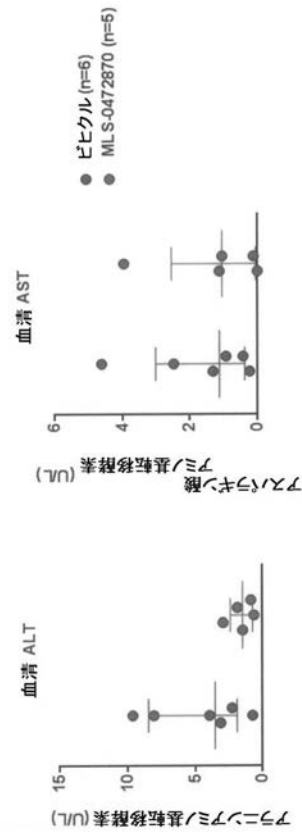
【図 8】



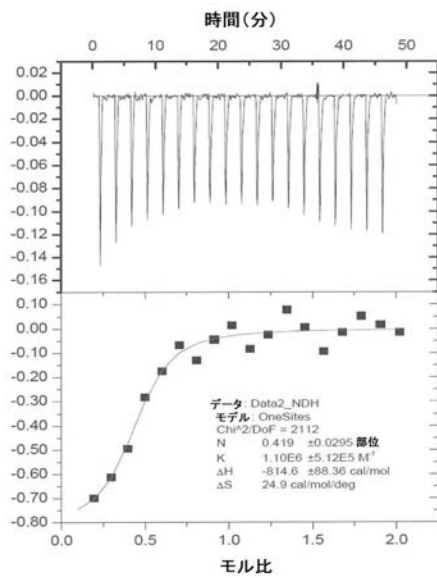
【図 9】



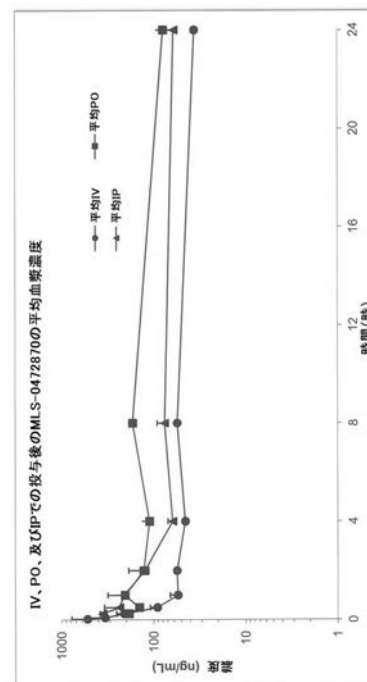
【図 10】



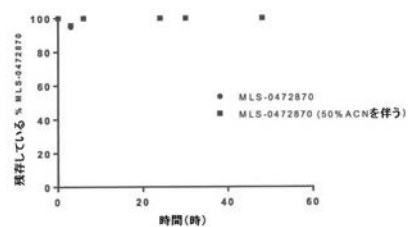
【図 11】



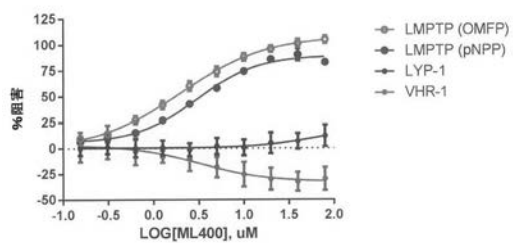
【図 13】



【図 12】

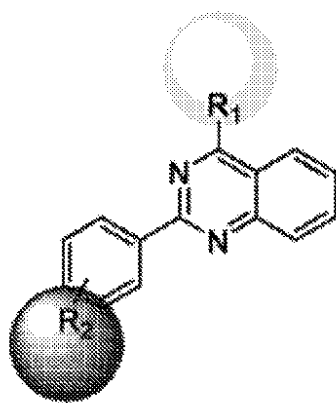


【図 14】



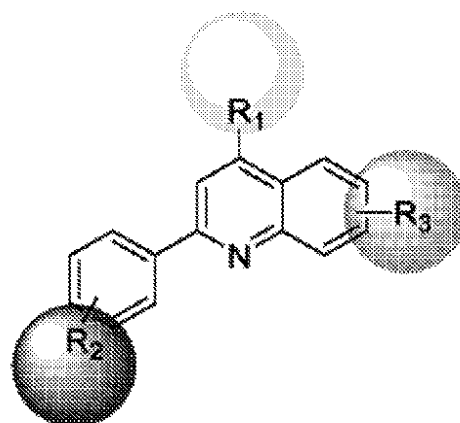
【図 15】

FIG. 15



【図 16】

FIG. 16



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 15/55607															
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A61K 31/4706; C07D 215/02 (2015.01) CPC - C07D 215/16; C07D 215/42 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC																	
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC(8): A61K 31/4706; C07D 215/02 (2015.01) CFC: C07D 215/10; C07D 215/42 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched USPC: 514/313; 514/314; 546/159 Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) PatBase, Google Scholar, PubWEST, SureChem quinoline/aminoquinoline/quinolin-4-amine, LMPTP, low molecular weight protein tyrosine phosphatase, inhibitor																	
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category*</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>PUBCHEM CID 7047 Create Date: 16 September 2004 (16.09.2004) pg 3, Fig</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>PUBCHEM-CID 73050850 Create Date: 10 March 2014 (10.03.2014) pg 3, Fig</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>US 7,169,797 B2 (XIN et al.) 30 January 2007 (30.01.2007) Entire Document</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2001/092232 A1 (UFC LTD.) 06 December 2001 (06.12.2001) Entire Document</td> <td>1</td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X	PUBCHEM CID 7047 Create Date: 16 September 2004 (16.09.2004) pg 3, Fig	1	X	PUBCHEM-CID 73050850 Create Date: 10 March 2014 (10.03.2014) pg 3, Fig	1	A	US 7,169,797 B2 (XIN et al.) 30 January 2007 (30.01.2007) Entire Document	1	A	WO 2001/092232 A1 (UFC LTD.) 06 December 2001 (06.12.2001) Entire Document	1
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.															
X	PUBCHEM CID 7047 Create Date: 16 September 2004 (16.09.2004) pg 3, Fig	1															
X	PUBCHEM-CID 73050850 Create Date: 10 March 2014 (10.03.2014) pg 3, Fig	1															
A	US 7,169,797 B2 (XIN et al.) 30 January 2007 (30.01.2007) Entire Document	1															
A	WO 2001/092232 A1 (UFC LTD.) 06 December 2001 (06.12.2001) Entire Document	1															
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐																	
* 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 November 2015 (24.11.2015)		Date of mailing of the international search report 09 FEB 2016															
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300		Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774															

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 15/55607

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

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

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

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

3. ☒ Claims Nos.: 7-8, 15 and 18-25
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
Please see attached sheet--

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
1

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 15/55607

Attachment to Box.No.III:

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1.

Group I+: Claims 1-6, 9-14 and 17 directed to a compound of formula (II), represented by formula (II-A), formula (II-B) or formula (II-C) or a pharmaceutically acceptable salt thereof or a compound selected from one of the compounds listed in Table A.

The compound of formula (II) will be searched to the extent that it encompasses the first species of claim 1, wherein Z is a covalent bond;

L1 is a bond;

R1, R2, R3, R4, R5, R6 and R8 are each hydrogen.

It is believed that claim 1 reads on this first named invention, and thus the claims will be searched without fee to the extent that they encompass the first species of claim 1.

Applicant is invited to elect additional compounds of formula (II), wherein each additional compound elected will require one additional invention fee. Applicants must specify the claims that encompass any additionally elected compound. Applicants must further indicate, if applicable, the claims which encompass the first named invention, if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the '+' group(s) will result in only the first claimed invention to be searched.

An exemplary election would be a compound of formula (II), wherein

Z is NH;

L1 is unsubstituted alkylene;

R1 is substituted aryl;

R2 is unsubstituted alkyl and R3-R6 and R8 are each hydrogen (i.e. claims 1-3, 6, 13-14).

Group II: Claim 18, directed to a compound of formula (III) or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

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

Special Technical Features:

Group I+ includes the technical feature of a unique compound of formula (II), or one represented by a compound of Table A, which is not required by any other invention of Group I+.

Group II includes the technical feature of a compound of formula (III), not required by Group I+.

Common technical features:

The inventions of Group I+ share the technical feature of a compound having the core structure of formula (II).

Groups I+ and II share the technical feature of a bicyclic benzo-fused-nitrogen heteroaryl substituted at the 4-position by NH-L1-R2.

These shared technical features, however, do not provide a contribution over the prior art, as being anticipated by Pubchem-CID-73050850 Create Date: 10 March 2014 (10.03.2014) (hereinafter 'PubChem') which discloses a bicyclic benzo-fused-nitrogen heteroaryl compound having the structure of formula (II), which is the first-listed compound D1 of Table A, namely, 2-(4-methoxyphenyl)-N-(3-(piperidin-1-yl)propyl)quinolin-4-amine, wherein

Z is NR9, wherein R9 is H;

L1 is an unsubstituted alkylene;

R1 is substituted aryl;

R2 is unsubstituted heterocycloalkyl;

R3, R4, R5, R6 and R8 are each hydrogen; wherein the compound meets the proviso that when R3-R6 are each H, and Z-L1-R2 is -

NH(CH2)2N(CH2)5 or -N(CH2)5, then R1 is not unsubstituted phenyl (pg 3, Fig).

As said compound was known in the art at the time of the invention, these cannot be considered special technical features that would otherwise unify the inventions of Group I+ and Group II.

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

Note reg. item 4: Claims 7-8, 15 and 18-25 are unsearchable because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a). These claims are, therefore, not included in the above analysis.

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 409/04 (2006.01)	C 0 7 D 409/04	
C 0 7 D 401/04 (2006.01)	C 0 7 D 401/04	
C 0 7 D 417/04 (2006.01)	C 0 7 D 417/04	
C 0 7 D 215/44 (2006.01)	C 0 7 D 215/44	
C 0 7 D 401/12 (2006.01)	C 0 7 D 401/12	
C 0 7 D 239/94 (2006.01)	C 0 7 D 239/94	
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 31/517 (2006.01)	A 6 1 K 31/517	
C 0 7 D 403/12 (2006.01)	C 0 7 D 403/12	
C 0 7 D 405/12 (2006.01)	C 0 7 D 405/12	
A 6 1 K 31/55 (2006.01)	A 6 1 K 31/55	
A 6 1 K 31/541 (2006.01)	A 6 1 K 31/541	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 3/06 (2006.01)	A 6 1 P 3/06	
A 6 1 P 3/04 (2006.01)	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	1 0 1
A 6 1 P 9/12 (2006.01)	A 6 1 P 9/12	
A 6 1 P 9/04 (2006.01)	A 6 1 P 9/04	

(81)指定国 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,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JP,KE,KG,KN,KP,KR,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,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US

- (72)発明者 ピンカートン, アンソニー
 アメリカ合衆国 9 2 0 3 7 カリフォルニア州 サンディエゴ ノース・トリート・パインズ・ロード 1 0 9 0 1 サンフォード バーンハム メディカル リサーチ インスティテュート
- (72)発明者 チャン, トーマス
 アメリカ合衆国 9 2 0 3 7 カリフォルニア州 サンディエゴ ノース・トリート・パインズ・ロード 1 0 9 0 1 サンフォード バーンハム メディカル リサーチ インスティテュート
- (72)発明者 ヘドリック, マイケル
 アメリカ合衆国 9 2 0 3 7 カリフォルニア州 サンディエゴ ノース・トリート・パインズ・ロード 1 0 9 0 1 サンフォード バーンハム メディカル リサーチ インスティテュート
- (72)発明者 アーデッキー, ロバート
 アメリカ合衆国 9 2 0 3 7 カリフォルニア州 サンディエゴ ノース・トリート・パインズ・ロード 1 0 9 0 1 サンフォード バーンハム メディカル リサーチ インスティテュート
- (72)発明者 ボッティーニ, ヌンチオ
 アメリカ合衆国 9 2 0 3 7 カリフォルニア州 ラ・ホーヤ アテナ・サークル 9 4 2 0 ラ・ホーヤ インスティテュート フォー アレルギー アンド イミューノロジー
- (72)発明者 ツォウ, ジウエン

アメリカ合衆国 92037 カリフォルニア州 サンディエゴ ノース・トリー・パインズ・ロード 10901 サンフォード バーンハム メディカル リサーチ インスティテュート
(72)発明者 ガンジ, サンティ, アール.

アメリカ合衆国 92037 カリフォルニア州 サンディエゴ ノース・トリー・パインズ・ロード 10901 サンフォード バーンハム メディカル リサーチ インスティテュート
(72)発明者 スタンフォード, ステファニー

アメリカ合衆国 92037 カリフォルニア州 ラ・ホーヤ アテナ・サークル 9420 ラ
ホーヤ インスティテュート フォー アレルギー アンド イミュノロジー
F ターム(参考) 4C031 LA01 LA03 LA05 LA06

4C063 AA01 BB01 BB07 BB09 CC14 CC22 CC31 CC62 CC73 CC75
CC92 DD04 DD06 DD12 DD14 DD25 DD31 EE01
4C086 AA01 AA02 AA03 BC28 BC73 BC88 GA02 GA04 GA07 GA08
GA09 GA10 GA12 NA14 ZA36 ZA37 ZA40 ZA42 ZA45 ZA70
ZB15 ZC20 ZC33 ZC35