

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5918848号
(P5918848)

(45) 発行日 平成28年5月18日 (2016. 5. 18)

(24) 登録日 平成28年4月15日 (2016. 4. 15)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 277/62 (2006. 01)
 C O 7 D 277/64 (2006. 01)
 C O 7 D 277/66 (2006. 01)
 C O 7 D 277/82 (2006. 01)
 C O 7 D 491/06 (2006. 01)

C O 7 D 277/62 C S P
 C O 7 D 277/64
 C O 7 D 277/66
 C O 7 D 277/82
 C O 7 D 491/06

請求項の数 23 (全 217 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2014-506609 (P2014-506609)
 (86) (22) 出願日 平成24年4月20日 (2012. 4. 20)
 (65) 公表番号 特表2014-514323 (P2014-514323A)
 (43) 公表日 平成26年6月19日 (2014. 6. 19)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2012/034593
 (87) 国際公開番号 W02012/145728
 (87) 国際公開日 平成24年10月26日 (2012. 10. 26)
 審査請求日 平成27年4月17日 (2015. 4. 17)
 (31) 優先権主張番号 61/477, 922
 (32) 優先日 平成23年4月21日 (2011. 4. 21)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 500029420
 ギリアード サイエンスーズ, インコー
 ポレイテッド
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 944
 04, フォスター シティ, レイクサイ
 ド ドライブ 333
 (74) 代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策
 (74) 代理人 100113413
 弁理士 森下 夏樹
 (72) 発明者 ミッチェル, マイケル エル.
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 945
 44, ヘイワード, クロッシング コ
 ート 108

最終頁に続く

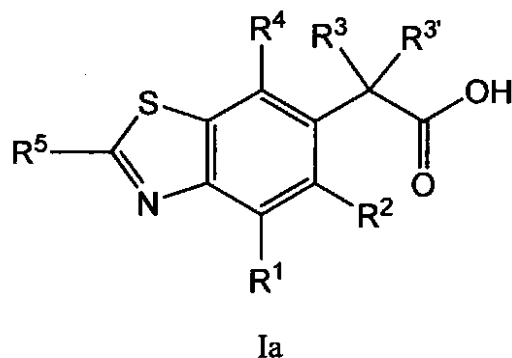
(54) 【発明の名称】 ベンゾチアゾール化合物およびその薬学的使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I a :

【化 1 3 2】



(式中、

R¹ は R^{1a} または R^{1b} であり、R⁵ は R^{5a} または R^{5b} であり、R^{1a} は、

a) ハロ；または

b) H

であり、

R^{1b} は、シアノであり、

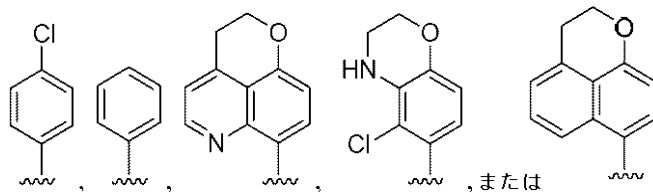
R^2 は、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり、

R^3 は、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり、

$R^{3'}$ はHであり、

R^4 は、

【化141】



10

であり、

R^{5a} は、

a) H、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、複素環、ヘテロアリール、 $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-O-R^{11}$ 、または $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-R^{11}$ （ここで、各 R^{11} は独立して、H、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $(C_6 \sim C_{20})$ アリール、複素環、またはヘテロアリールであり、ここで、 $(C_6 \sim C_{20})$ アリール、複素環、およびヘテロアリールは、1個～3個の Z^{11} 基でそれぞれ必要に応じて置換される）；あるいは

20

b) $-N(R^9)R^{10}$ または $-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ （ここで、各 R^9 は独立して、Hまたは $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり、各 R^{10} は独立して、H、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル、 $(C_6 \sim C_{20})$ アリール、複素環、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-R^{11}$ 、または $-C(=O)-R^{11}$ であり、ここで、各 R^{11} は独立して、H、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル、 $(C_6 \sim C_{20})$ アリール、または複素環である）

30

であり、

R^{5b} は、

a) $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル $-(C_3 \sim C_7)$ 炭素環；または

b) $-NR_e R_f$

であり、

各 Z^{11} は独立して、ハロ、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-SO_2(C_1 \sim C_6)$ アルキル、または $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり、

各 R_e は独立して、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり、

各 R_f は独立して、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-Z^6$ であり、

各 Z^6 は独立して、 $-NR_a R_a$ または $-C(O)NR_c R_d$ であり、

40

各 R_a は独立して、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり、そして

R_c および R_d は各々独立して、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり、

ここで各ヘテロアリールは、1個～6個の炭素原子ならびに酸素、窒素、および硫黄からなる群から選択される1個～4個のヘテロ原子を有し、そして各複素環は、1個～6個の炭素原子ならびに酸素、窒素、および硫黄からなる群から選択される1個～3個のヘテロ原子を有する）

の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項2】

R^{5a} は、H、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-R^{11}$ 、 $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-N(R^9)R^{10}$ 、 $-C(=O)-N(R^9$

50

) R^{10} 、複素環またはヘテロアリールであり、ここでヘテロアリールは、1個～3個の Z^{11} 基で必要に応じて置換されているか、あるいは R^{5b} は、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル $-(C_3 \sim C_7)$ 炭素環である、請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

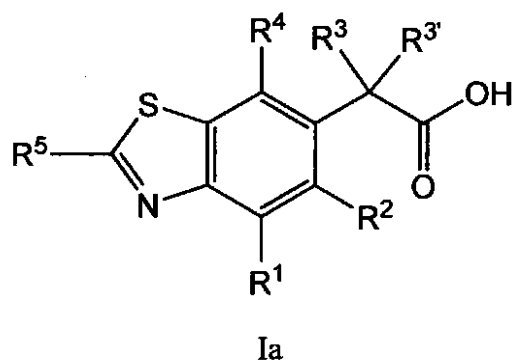
【請求項3】

R^5 は R^{5a} である、請求項2に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項4】

式 Ia：

【化134】



(式中、

R^1 は R^{1a} または R^{1b} であり、

R^5 は R^{5a} または R^{5b} であり、

R^{1a} は、

a) ハロ；または

b) H

であり、

R^{1b} は、シアノであり、

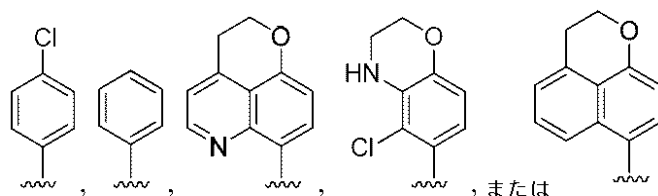
R^2 は、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり、

R^3 は、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり、

$R^{3'}$ はHであり、

R^4 は、

【化142】



であり、

R^{5a} は、

a) H、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、単環複素環、 $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-O-R^{11}$ 、または $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-R^{11}$ (ここで、各 R^{11} は独立して、H、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、または単環複素環であり、ここで、単環複素環は、1個～3個の Z^{11} 基で必要に応じて置換される)；あるいは

b) $-N(R^9)R^{10}$ 、または $-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ (ここで、各 R^9 は独立して、Hまたは $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり、各 R^{10} は独立して、H、 $(C_1 \sim$

10

20

30

40

50

C_6) アルキル、($C_3 \sim C_7$) シクロアルキル、($C_6 \sim C_{20}$) アリール、単環複素環、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- R^{11} 、または $-C(=O)-R^{11}$ であり、ここで、各 R^{11} は独立して、H、($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_3 \sim C_7$) シクロアルキル、($C_6 \sim C_{20}$) アリール、または単環複素環である)

であり、

R^{5b} は、

a) $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル- ($C_3 \sim C_7$) 炭素環；または

b) $-NR_e R_f$

であり、

各 Z^{11} は独立して、ハロ、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-SO_2(C_1 \sim C_6)$ アルキル、または($C_1 \sim C_6$) アルキルであり、 10

各 R_e は独立して、($C_1 \sim C_6$) アルキルであり、

各 R_f は独立して、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- Z^6 であり、

各 Z^6 は独立して、 $-NR_a R_a$ または $-C(O)NR_c R_d$ であり、

各 R_a は独立して、($C_1 \sim C_6$) アルキルであり、そして

R_c および R_d は各々独立して、($C_1 \sim C_6$) アルキルであり、

ここで各単環複素環は、1個～6個の炭素原子ならびに酸素、窒素、および硫黄からなる群から選択される1個～3個のヘテロ原子を有する)

の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項5】

20

R^{5a} は、H、($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_3 \sim C_7$) 炭素環、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- R^{11} 、 $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-N(R^9)R^{10}$ 、 $-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ 、または単環複素環であるか、あるいは R^{5b} は、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル- ($C_3 \sim C_7$) 炭素環である、請求項4に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項6】

R^5 は R^{5a} である、請求項5に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項7】

R^3 は $-OC(CH_3)_3$ である、請求項1から6のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

30

【請求項8】

R^5 は、

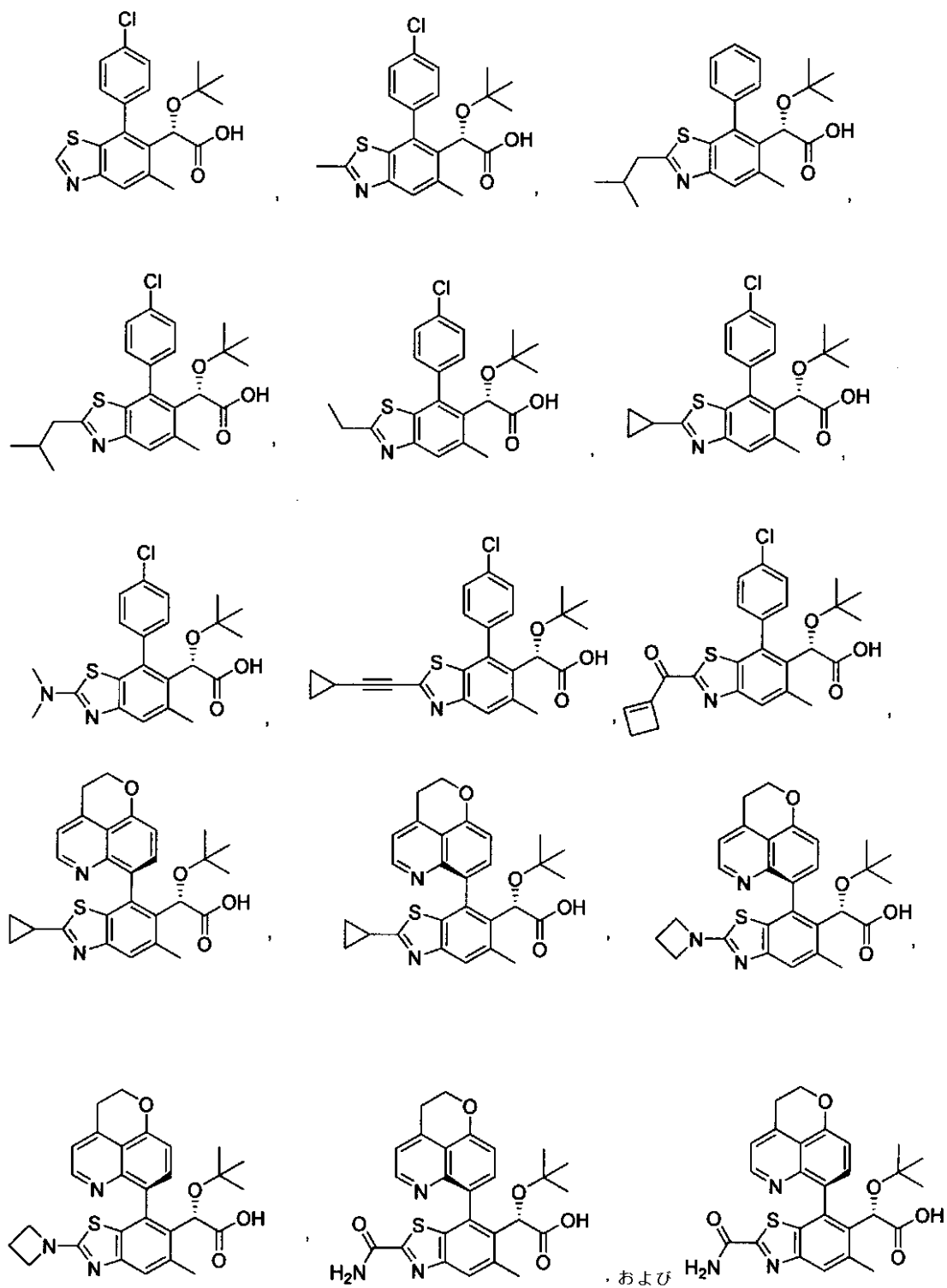
H, C, CC(C)C, C1CC1, CN(C)C, CCC, O=C1C=CC(=O)N1, C1CCNC1, NC(=O)C, C#CC1CC1, OC(=O)C,
CC(C)(C)CN, CC(C)CN, CC(C)N, CC(C)CN, C1CCNCC1, F[C@H]1CC(F)N1, COC1CCN1, Fc1ccncc1,
CC1CCN1, CS(=O)(=O)C1CCN1, C1CCOC1CN, CN(C)CCN, c1ccc(cc1)CN, CN(C)C(=O)N, COC,
CC(C)OC, C1=CC=C(C)C1, C1CCCC1, C1CCC1, CC(C)C, FC(F)C, NC(=O)C, CNC(=O)C, または c1ccc(cc1)CCNC(=O)C

20

【請求項 9】

以下の

【化 1 3 8 - 1】

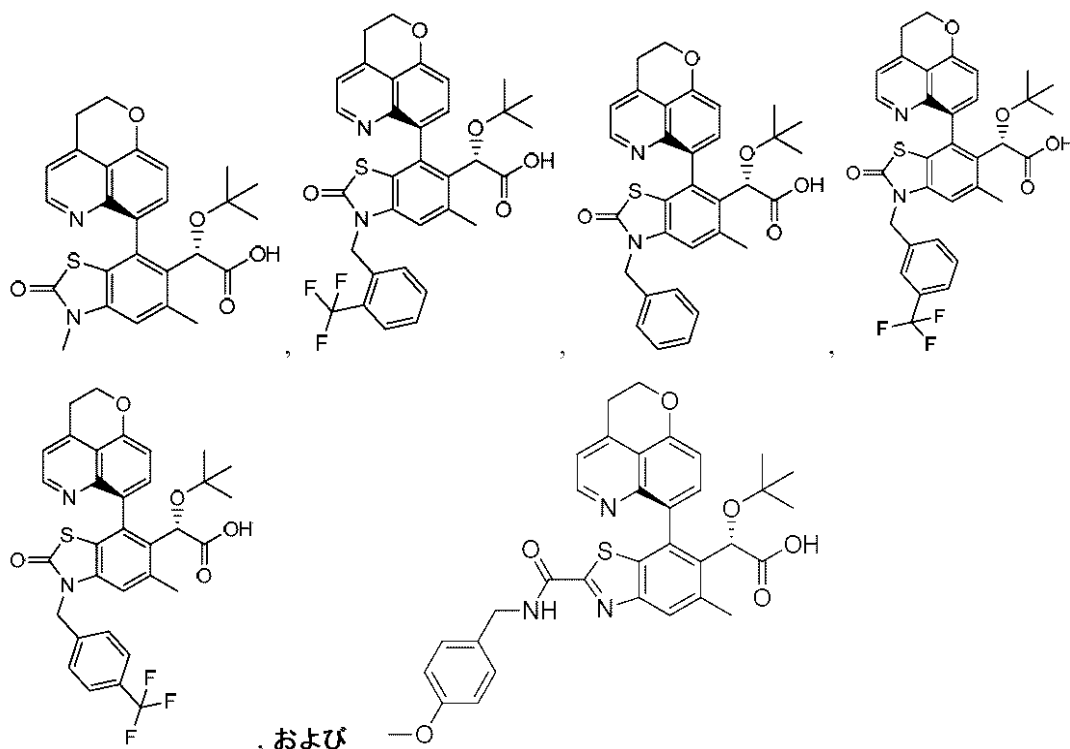


から選択される請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 1 0】

以下の

【化 1 4 0】



10

20

から選択される化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 1 1】

請求項 1 から 9 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩と、薬学的に許容され得るキャリアとを含む、薬学的組成物。

【請求項 1 2】

患者の H I V 感染を処置するための医薬であって、請求項 1 から 9 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を含む、医薬。

30

【請求項 1 3】

患者の H I V 感染を処置する際に用いるための組成物であって、請求項 1 から 9 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を含み、該組成物は、治療有効量の H I V プロテアーゼ阻害化合物、逆転写酵素の H I V 非ヌクレオシドインヒビター、逆転写酵素の H I V ヌクレオシドインヒビター、逆転写酵素の H I V ヌクレオチドインヒビター、H I V インテグラーゼインヒビター、g p 4 1 インヒビター、C X C R 4 インヒビター、g p 1 2 0 インヒビター、C C R 5 インヒビター、キャプシド重合インヒビター、および H I V を処置するための他の薬物からなる群から選択される 1 種以上のさらなる治療剤と組み合わせて投与されることを特徴とする、組成物。

【請求項 1 4】

医学療法で用いるための組成物であって、請求項 1 から 9 のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を含む組成物。

40

【請求項 1 5】

患者の H I V 感染を処置するための医薬の製造のための、請求項 1 から 9 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩の使用。

【請求項 1 6】

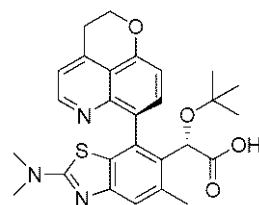
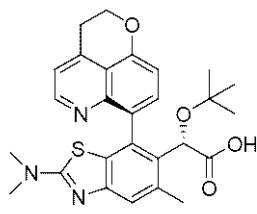
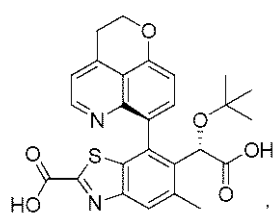
患者の H I V 感染の予防的処置または治療的処置で用いるための組成物であって、請求項 1 から 9 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を含む組成物。

【請求項 1 7】

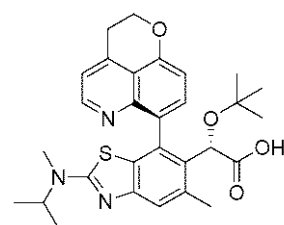
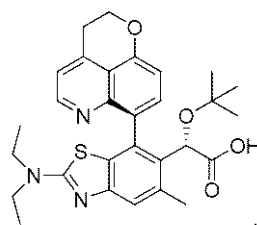
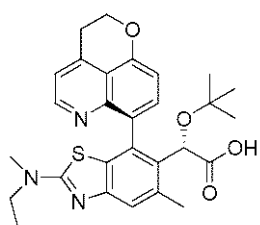
50

以下の

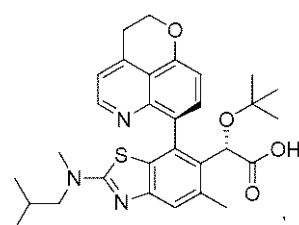
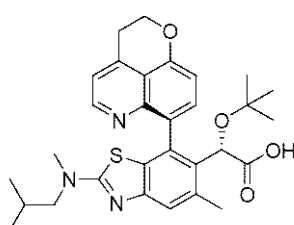
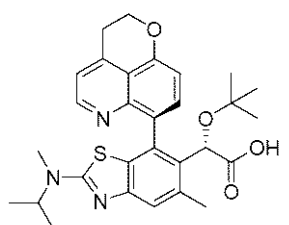
【化 1 4 3】



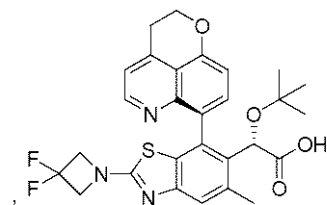
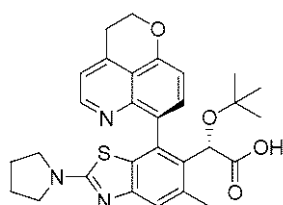
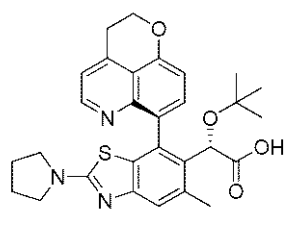
10



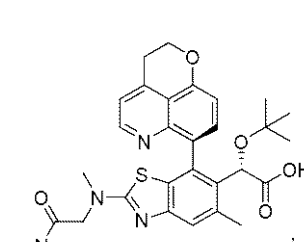
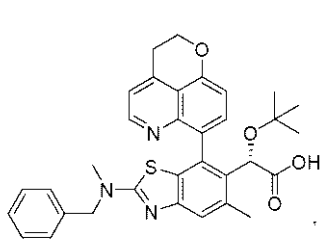
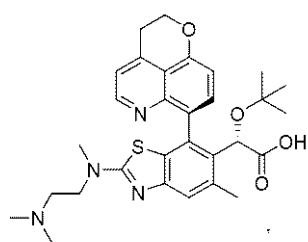
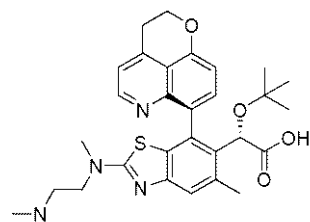
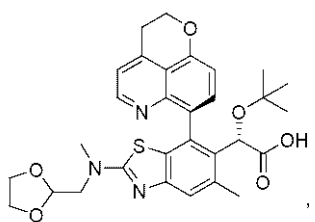
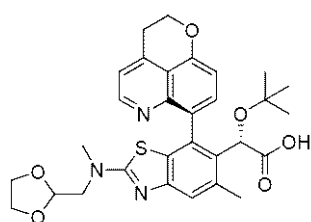
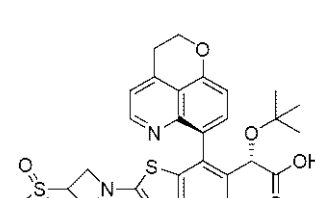
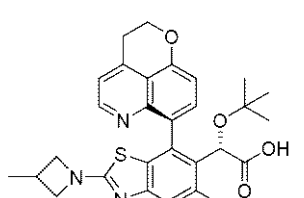
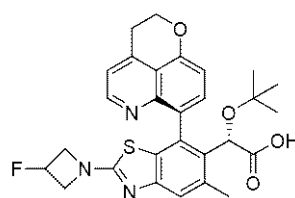
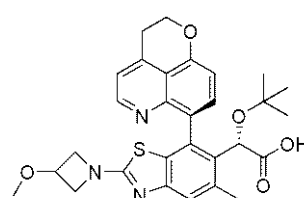
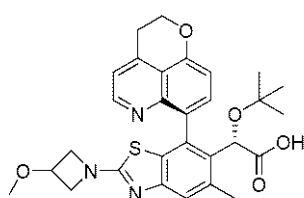
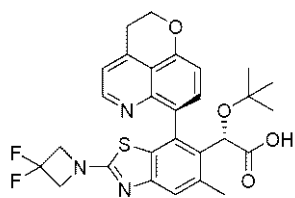
20



30



【化 1 4 4】

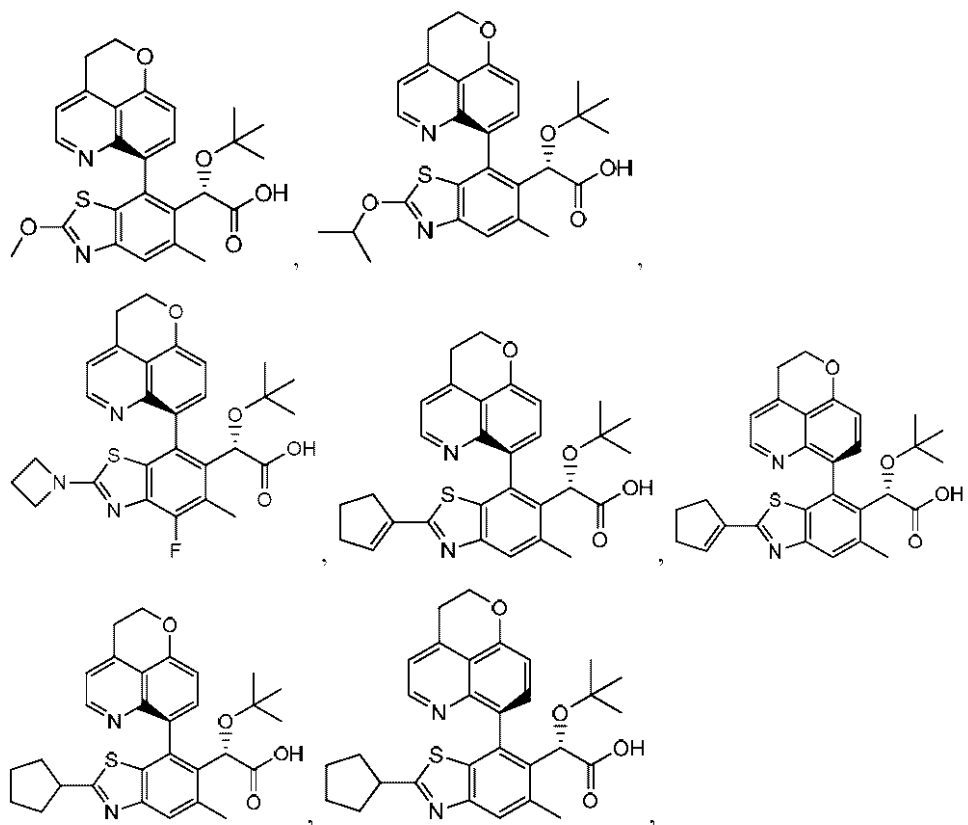


10

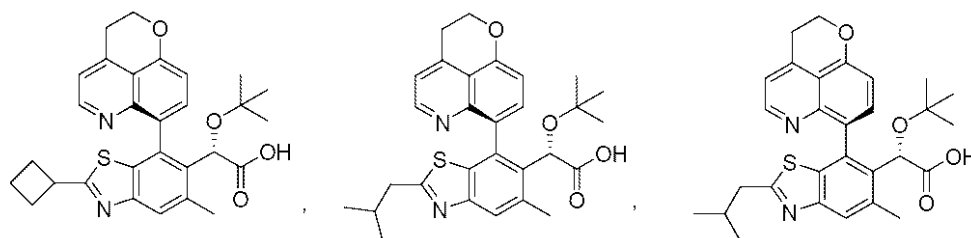
20

30

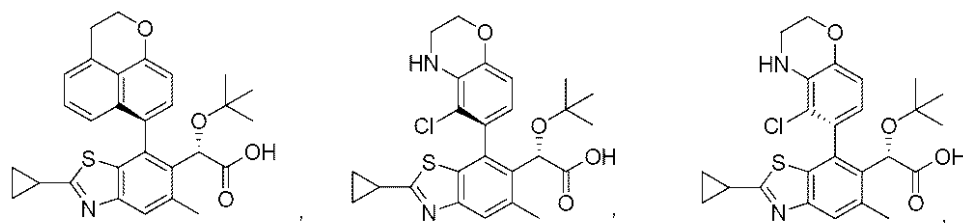
【化 1 4 5】



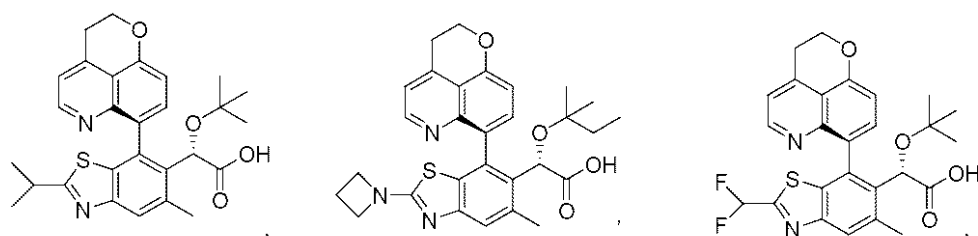
【化 1 4 6】



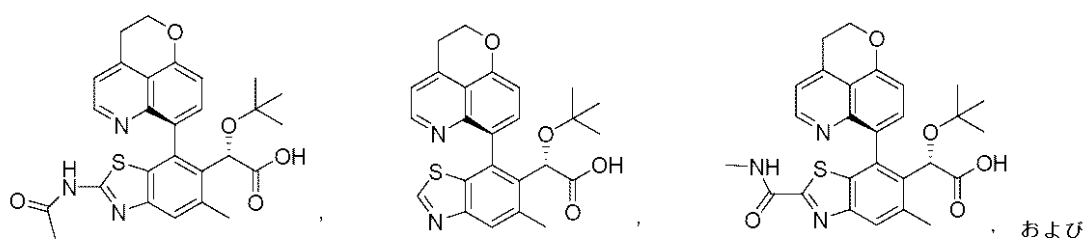
10



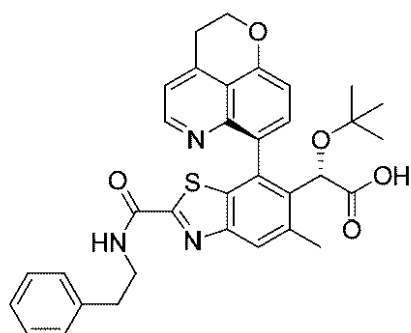
20



30



【化 1 4 7】



40

50

からなる群より選択される請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 1 8】

請求項 1 0 または 1 7 に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩と、薬学的に許容され得るキャリアとを含む、薬学的組成物。

【請求項 1 9】

患者の H I V 感染を処置するための医薬であって、請求項 1 0 または 1 7 に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を含む、医薬。

【請求項 2 0】

患者の H I V 感染を処置する際に用いるための組成物であって、請求項 1 0 または 1 7 に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を含み、該組成物は、治療有効量の H I V プロテアーゼ阻害化合物、逆転写酵素の H I V 非ヌクレオシドインヒビター、逆転写酵素の H I V ヌクレオシドインヒビター、逆転写酵素の H I V ヌクレオチドインヒビター、H I V インテグラーゼインヒビター、g p 4 1 インヒビター、C X C R 4 インヒビター、g p 1 2 0 インヒビター、C C R 5 インヒビター、キャプシド重合インヒビター、および H I V を処置するための他の薬物からなる群から選択される 1 種以上のさらなる治療剤と組み合わせて投与されることを特徴とする、組成物。

10

【請求項 2 1】

医学療法で用いるための組成物であって、請求項 1 0 または 1 7 に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を含む組成物。

【請求項 2 2】

患者の H I V 感染を処置するための医薬の製造のための、請求項 1 0 または 1 7 に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩の使用。

20

【請求項 2 3】

患者の H I V 感染の予防的処置または治療的処置で用いるための組成物であって、請求項 1 0 または 1 7 に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を含む組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

(関連出願への相互参照)

本願は、2 0 1 1 年 4 月 2 1 日に出願された米国仮特許出願第 6 1 / 4 7 7 9 2 2 号の優先権の利益を主張する。この米国仮特許出願は、参考として本明細書に援用される。

30

【背景技術】

【0 0 0 2】

発明の背景

ヒト免疫不全ウイルス (H I V) 感染および関連疾患は、世界的な公衆衛生上の大きな問題である。ヒト免疫不全ウイルス 1 型 (H I V-1) は、ウイルス複製に必要な以下の 3 つの酵素をコードする：逆転写酵素、プロテアーゼ、およびインテグラーゼ。逆転写酵素およびプロテアーゼをターゲティングする薬物が広く使用され、特に組み合わせて使用した場合に有効性が示されているにもかかわらず、毒性および耐性株の出現によりその有用性が制限されている (非特許文献 1 ; 非特許文献 2) 。したがって、H I V の複製を阻害する新規の剤が必要である。ウイルス生活環における代替部位に指向する剤 (水晶体上皮由来成長因子 (L E D G F / p 7 5) と H I V-1 インテグラーゼとの相互作用をターゲティングする剤が含まれる) も必要である。

40

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0 0 0 3】

【非特許文献 1】P a l e l l a ら、N. E n g l. J. M e d. (1 9 9 8) 3 3 8 : 8 5 3 - 8 6 0

【非特許文献 2】R i c h m a n, D. D. N a t u r e (2 0 0 1) 4 1 0 : 9 9 5 - 1 0 0 1

50

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

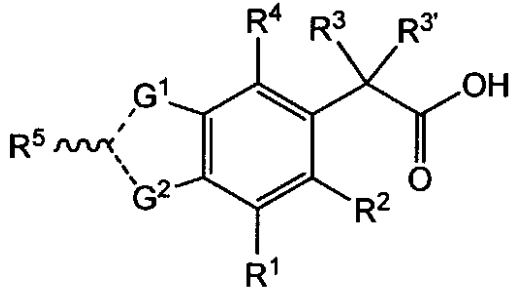
【0004】

本発明は、例えば、以下を提供する：

(項目1)

式 I：

【化132】



I

(式中、

G^1 は S であり、 G^2 は N であり、 G^1 に連結された破線の結合は単結合であり、 G^2 に連結された破線の結合は二重結合であり、 R^5 に連結された波線の結合は単結合であるか、または

G^1 は N であり、 G^2 は S であり、 G^1 に連結された破線の結合は二重結合であり、 G^2 に連結された破線の結合は単結合であり、 R^5 に連結された波線の結合は単結合であるか、または

G^1 は S であり、 G^2 は NR^6 であり、 G^1 に連結された破線の結合は単結合であり、 G^2 に連結された破線の結合は単結合であり、 R^5 に連結された波線の結合は二重結合であり、 R^5 は酸素であり、

R^1 は R^{1a} または R^{1b} であり、

R^2 は R^{2a} または R^{2b} であり、

R^3 は R^{3a} または R^{3b} であり、

$R^{3'}$ は $R^{3'a'}$ または $R^{3'b'}$ であり、

R^4 は R^{4a} または R^{4b} であり、

R^5 は R^{5a} または R^{5b} であり、

R^6 は R^{6a} または R^{6b} であり、

R^{1a} は、

a) ハロ；

b) R^{11} 、 $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-O-R^{11}$ 、 $-S-R^{11}$ 、 $-S(O)-R^{11}$ 、 $-SO_2-R^{11}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- R^{11} 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $C(=O)-R^{11}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $O-R^{11}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $S-R^{11}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $S(O)-R^{11}$ 、および $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- SO_2-R^{11} (ここで、各 R^{11} は、H、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル、アリール、複素環、およびヘテロアリールから独立して選択され、ここで、アリール、複素環、またはヘテロアリールは、1 個以上の Z^{11} 基でそれぞれ必要に応じて置換される)；および

c) $-N(R^9)R^{10}$ 、 $-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ 、 $-O-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ 、

10

20

30

40

50

R^9) R^{10} 、 $-SO_2-N(R^9)R^{10}$ 、 $-(C_1\sim C_6)$ アルキル- $N(R^9)R^{10}$ 、 $-(C_1\sim C_6)$ アルキル- $C(=O)-N(R^9)R^{10}$ 、 $-(C_1\sim C_6)$ アルキル- $O-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ 、および $-(C_1\sim C_6)$ アルキル- $SO_2-N(R^9)R^{10}$ (ここで、各 R^9 は、 H 、 $(C_1\sim C_6)$ アルキル、および $(C_3\sim C_7)$ シクロアルキルから独立して選択され、各 R^{10} は、 R^{11} 、 $-(C_1\sim C_6)$ アルキル- R^{11} 、 $-SO_2-R^{11}$ 、 $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 、および $-C(=O)N(R^9)R^{11}$ から独立して選択され、ここで、各 R^{11} は、 H 、 $(C_1\sim C_6)$ アルキル、 $(C_2\sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2\sim C_6)$ アルキニル、 $(C_1\sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3\sim C_7)$ シクロアルキル、アリール、複素環、およびヘテロアリールから独立して選択される)

10

から選択され、

R^{1b} は、

a) $-(C_1\sim C_6)$ アルキル- $O-(C_1\sim C_6)$ アルキル- $(C_3\sim C_7)$ 炭素環、 $-(C_1\sim C_6)$ アルキル- $S-(C_1\sim C_6)$ アルキル- $(C_3\sim C_7)$ 炭素環、 $-(C_1\sim C_6)$ アルキル- $S(O)-(C_1\sim C_6)$ アルキル- $(C_3\sim C_6)$ 炭素環、 $-(C_1\sim C_6)$ アルキル- $SO_2-(C_1\sim C_6)$ アルキル- $(C_3\sim C_7)$ 炭素環、 $-(C_1\sim C_6)$ アルキル- $SO_2-(C_1\sim C_6)$ アルキル- Z^{13} 、 $-C(O)-(C_1\sim C_6)$ アルキル- Z^{13} 、 $-O-(C_1\sim C_6)$ アルキル- Z^{13} 、 $-S-(C_1\sim C_6)$ アルキル- Z^{13} 、 $-S(O)-(C_1\sim C_6)$ アルキル- Z^{13} 、 $-SO_2-(C_1\sim C_6)$ アルキル- Z^{13} 、 $-(C_1\sim C_6)$ アルキル- Z^{14} 、 $-(C_1\sim C_6)$ アルキル- $C(O)-(C_1\sim C_6)$ アルキル- Z^{13} 、 $-(C_1\sim C_6)$ アルキル- $O-(C_1\sim C_6)$ アルキル- Z^{13} 、 $-(C_1\sim C_6)$ アルキル- $S-(C_1\sim C_6)$ アルキル- Z^{13} 、 $-(C_2\sim C_6)$ アルケニル- $(C_1\sim C_6)$ ハロアルキル、 $-(C_2\sim C_6)$ アルキニル- $(C_1\sim C_6)$ ハロアルキル、 $-(C_3\sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-NR_aSO_2NR_cR_d$ 、 $-NR_aSO_2O(C_3\sim C_7)$ 炭素環、 $-NR_aSO_2O$ アリール、 $-(C_2\sim C_6)$ アルケニル- $(C_3\sim C_7)$ 炭素環、 $-(C_2\sim C_6)$ アルケニル-アリール、 $-(C_2\sim C_6)$ アルケニル-ヘテロアリール、 $-(C_2\sim C_6)$ アルケニル-複素環、 $-(C_2\sim C_6)$ アルキニル- $(C_3\sim C_7)$ 炭素環、 $-(C_2\sim C_6)$ アルキニル-アリール、 $-(C_2\sim C_6)$ アルキニル-ヘテロアリール、 $-(C_2\sim C_6)$ アルキニル-複素環、 $-(C_3\sim C_7)$ 炭素環- Z^1 、または $-(C_1\sim C_6)$ ハロアルキル- Z^3 (ここで、任意の $(C_1\sim C_6)$ アルキル、 $(C_1\sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3\sim C_7)$ 炭素環、 $(C_2\sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2\sim C_6)$ アルキニル、アリール、またはヘテロアリールは、単独でまたは基の一部として、1個以上の Z^1 基で必要に応じて置換される)；

20

30

b) スピロ二環式炭素環、縮合二環式炭素環、および架橋二環式炭素環 (ここで、任意のスピロ二環式炭素環、縮合二環式炭素環、または架橋二環式炭素環は、1個以上の Z^1 基で必要に応じて置換されるか、またはここで、2個の Z^1 基が、それらが結合している原子 (単数または複数) と一緒に炭素環または複素環を必要に応じて形成し、ここで、前記炭素環または複素環は、1個以上の Z^1 基で必要に応じて置換される)；

40

c) $(C_1\sim C_6)$ アルキル (ここで、 $(C_1\sim C_6)$ アルキルは、1個以上の Z^2 基で置換され、1個以上の Z^1 基で必要に応じて置換される)；

d) $-X(C_1\sim C_6)$ アルキル、 $-X(C_1\sim C_6)$ ハロアルキル、 $-X(C_2\sim C_6)$ アルケニル、 $-X(C_2\sim C_6)$ アルキニル、および $-X(C_3\sim C_7)$ 炭素環 (ここで、 $-X(C_1\sim C_6)$ アルキルおよび $-X(C_1\sim C_6)$ ハロアルキルは、1個以上の Z^3 基でそれぞれ独立して置換され、1個以上の Z^1 基で必要に応じて置換され、ここで、 $-X(C_2\sim C_6)$ アルケニル、 $-X(C_2\sim C_6)$ アルキニル、および $-X(C_3\sim C_7)$ 炭素環は、1個以上の Z^4 基でそれぞれ独立して置換され、1個以上の Z^1 基で必要に応じて置換される)；

e) アリール、ヘテロアリール、複素環、 $-X$ アリール、 $-X$ ヘテロアリール、および

50

—X 複素環（ここで、アリール、ヘテロアリール、および複素環は、単独でまたは基の一部として、1 個以上の Z⁵ 基でそれぞれ独立して置換され、1 個以上の Z¹ 基で必要に応じて置換される）；

f) (C₁~C₆) ハロアルキル、(C₃~C₇) 炭素環、(C₂~C₆) アルケニル、および (C₂~C₆) アルキニル（ここで、(C₁~C₆) ハロアルキル、(C₃~C₇) 炭素環、(C₂~C₆) アルケニル、および (C₂~C₆) アルキニルは、1 個以上の Z⁶ 基でそれぞれ独立して置換され、1 個以上の Z¹ 基で必要に応じて置換される）；

g) —NR_eR_f、—C(O)NR_eR_f、—OC(O)NR_eR_f、—SO₂NR_eR_f、—(C₁~C₆) アルキル—NR_eR_f、—(C₁~C₆) アルキルC(O)—NR_eR_f、—(C₁~C₆) アルキル—O—C(O)—NR_eR_f、および—(C₁~C₆) アルキル—SO₂NR_eR_f（ここで、各 (C₁~C₆) アルキルは、基の一部として、1 個以上の Z⁶ 基で独立して置換され、1 個以上の Z¹ 基で必要に応じて置換される）；および

h) ニトロおよびシアノから選択され、

R^{2a} は、

a) ハロ；

b) R¹¹、C(=O)—R¹¹、—C(=O)—O—R¹¹、—O—R¹¹、—S—R¹¹、—S(O)—R¹¹、—SO₂—R¹¹、—(C₁~C₆) アルキル—R¹¹、—(C₁~C₆) アルキル—C(=O)—R¹¹、—(C₁~C₆) アルキル—C(=O)—O—R¹¹、—(C₁~C₆) アルキル—O—R¹¹、—(C₁~C₆) アルキル—S—R¹¹、—(C₁~C₆) アルキル—S(O)—R¹¹、および—(C₁~C₆) アルキル—SO₂—R¹¹（ここで、各 R¹¹ は、H、(C₁~C₆) アルキル、(C₂~C₆) アルケニル、(C₂~C₆) アルキニル、(C₁~C₆) ハロアルキル、(C₃~C₇) シクロアルキル、アリール、複素環、およびヘテロアリールから独立して選択され、ここで、アリール、複素環、またはヘテロアリールは、1 個以上の Z¹¹ 基でそれぞれ必要に応じて置換される）；および

c) —N(R⁹)R¹⁰、—C(=O)—N(R⁹)R¹⁰、—O—C(=O)—N(R⁹)R¹⁰、—SO₂—N(R⁹)R¹⁰、—(C₁~C₆) アルキル—N(R⁹)R¹⁰、—(C₁~C₆) アルキル—C(=O)—N(R⁹)R¹⁰、—(C₁~C₆) アルキル—O—C(=O)—N(R⁹)R¹⁰、および—(C₁~C₆) アルキル—SO₂—N(R⁹)R¹⁰（ここで、各 R⁹ は、H、(C₁~C₆) アルキル、および (C₃~C₇) シクロアルキルから独立して選択され、ここで、各 R¹⁰ は、R¹¹、—(C₁~C₆) アルキル—R¹¹、—SO₂—R¹¹、—C(=O)—R¹¹、—C(=O)OR¹¹、および—C(=O)N(R⁹)R¹¹ から独立して選択され、ここで、各 R¹¹ は、H、(C₁~C₆) アルキル、(C₂~C₆) アルケニル、(C₂~C₆) アルキニル、(C₁~C₆) ハロアルキル、(C₃~C₇) シクロアルキル、アリール、複素環、およびヘテロアリールから独立して選択される）

から選択され、

R^{2b} は、

a) —(C₁~C₆) アルキル—O—(C₁~C₆) アルキル—(C₃~C₇) 炭素環、—(C₁~C₆) アルキル—S—(C₁~C₆) アルキル—(C₃~C₇) 炭素環、—(C₁~C₆) アルキル—S(O)—(C₁~C₆) アルキル—(C₃~C₇) 炭素環、—(C₁~C₆) アルキル—SO₂—(C₁~C₆) アルキル—(C₃~C₇) 炭素環、—(C₂~C₆) アルケニル—(C₁~C₆) ハロアルキル、—(C₂~C₆) アルキニル—(C₁~C₆) ハロアルキル、—(C₁~C₆) アルキル—SO₂—(C₁~C₆) アルキル—Z¹³、—C(O)—(C₁~C₆) アルキル—Z¹³、—O—(C₁~C₆) アルキル—Z¹³、—S—(C₁~C₆) アルキル—Z¹³、—S(O)—(C₁~C₆) アルキル—Z¹³、—SO₂—(C₁~C₆) アルキル—Z¹³、—(C₁~C₆) アルキル—Z¹⁴、—(C₁~C₆) アルキル—C(O)—(C₁~C₆) アルキル—Z

10

20

30

40

50

^{13} 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-C(O)-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-Z^{13}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-O-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-Z^{13}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-S-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-Z^{13}$ 、 $-(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-NR_aSO_2NR_cR_d$ 、 $-NR_aSO_2O(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-NR_aSO_2O$ アリール、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルケニル $-(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルケニル $-$ アリール、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルケニル $-$ ヘテロアリール、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルケニル $-$ 複素環、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル $-(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル $-$ アリール、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル $-$ ヘテロアリール、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル $-$ 複素環、 $-(C_3 \sim C_7)$ 炭素環 $-Z^1$ 、または $-(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル $-Z^3$ (ここで、任意の $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、アリール、またはヘテロアリールは、単独でまたは基の一部として、1個以上の Z^1 基で必要に応じて置換される)；

10

b) スピロ二環式炭素環、縮合二環式炭素環、および架橋二環式炭素環 (ここで、任意のスピロ二環式炭素環、縮合二環式炭素環、または架橋二環式炭素環は、1個以上の Z^1 基で必要に応じて置換され、2個の Z^1 基が、それらが結合している原子 (単数または複数) と一緒に $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環または複素環を必要に応じて形成し、ここで、前記 $(C_3 \sim C_6)$ 炭素環または複素環は、1個以上の Z^1 基で必要に応じて置換される)；

c) $(C_1 \sim C_6)$ アルキル (ここで、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルは、1個以上の Z^2 基で置換され、1個以上の Z^1 基で必要に応じて置換される)；

20

d) $-X(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-X(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $-X(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $-X(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、および $-X(C_3 \sim C_7)$ 炭素環 (ここで、 $-X(C_1 \sim C_6)$ アルキルおよび $X(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキルは、1個以上の Z^3 基でそれぞれ独立して置換され、1個以上の Z^1 基で必要に応じて置換され、ここで、 $-X(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $-X(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、および $-X(C_3 \sim C_7)$ 炭素環は、1個以上の Z^4 基でそれぞれ独立して置換され、1個以上の Z^1 基で必要に応じて置換される)；

e) アリール、ヘテロアリール、複素環、 $-X$ アリール、 $-X$ ヘテロアリール、および $-X$ 複素環 (ここで、アリール、ヘテロアリール、および複素環は、単独でまたは基の一部として、1個以上の Z^5 基でそれぞれ独立して置換され、1個以上の Z^1 基で必要に応じて置換される)；

30

f) $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、および $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル (ここで、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、および $(C_2 \sim C_6)$ アルキニルは、1個以上の Z^6 基でそれぞれ独立して置換され、1個以上の Z^1 基で必要に応じて置換される)；

g) $-NR_eR_f$ 、 $-C(O)NR_eR_f$ 、 $-OC(O)NR_eR_f$ 、 $-SO_2NR_eR_f$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-NR_eR_f$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-C(O)-NR_eR_f$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-O-C(O)-NR_eR_f$ 、および $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-SO_2NR_eR_f$ (ここで、各 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルは、基の一部として、1個以上の Z^6 基で独立して置換され、1個以上の Z^1 基で必要に応じて置換される)；および

40

h) ニトロおよびシアノから選択されるか、

または、 R^1 および R^2 が、それらが結合している原子と一緒に5または6員の炭素環または4、5、6、または7員の複素環を形成し、ここで、前記5または6員の炭素環または4、5、6、または7員の複素環は、1個以上の Z^1 基で必要に応じて置換されるか、

または、 R^1 および R^2 が、それらが結合している原子と一緒に5または6員の炭素環または4、5、6、または7員の複素環を形成し、ここで、前記5または6員の炭素環または4、5、6、または7員の複素環は1個以上の Z^7 基または Z^8 基でそれぞれ独立し

50

て置換されるか、またはここで、2個の Z^7 基が同一原子上に存在する場合、前記2個の Z^7 基が、それらが結合している原子と一緒に($C_3 \sim C_7$)炭素環または4、5、または6員の複素環を必要に応じて形成し、

R^{3a} は、($C_1 \sim C_6$)アルキル、($C_1 \sim C_6$)ハロアルキル、($C_2 \sim C_6$)アルケニル、($C_2 \sim C_6$)アルキニル、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-$ アリール、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-$ 複素環、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-$ ヘテロアリール、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-O(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $-O(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $-O(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $-O(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル、 $-O$ アリール、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-$ アリール、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-$ 複素環、および $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-$ ヘテロアリールであり、 R^{3a} の任意の($C_1 \sim C_6$)アルキル、($C_1 \sim C_6$)ハロアルキル、($C_2 \sim C_6$)アルケニル、($C_2 \sim C_6$)アルキニル、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-$ アリール、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-$ 複素環、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-$ ヘテロアリール、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-O(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $-O(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $-O(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $-O(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル、 $-O$ アリール、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-$ アリール、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-$ 複素環、または $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-$ ヘテロアリールは、($C_1 \sim C_6$)アルキル、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル、ハロ、オキソ、および $-CN$ から選択される1個以上の基で必要に応じて置換され、

$R^{3a'}$ はHであり、

R^{3b} は、 $-(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、アリール、ヘテロアリール、複素環、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキルOH、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-O-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-Z^{12}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-O-(C_2 \sim C_6)$ アルケニル $-Z^{12}$ 、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキル $-O-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル $-Z^{12}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-S-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-Z^{12}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-S-(C_2 \sim C_6)$ アルケニル $-Z^{12}$ 、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキル $-S-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル $-Z^{12}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-S(O)-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-Z^{12}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-S(O)-(C_2 \sim C_6)$ アルケニル $-Z^{12}$ 、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキル $-S(O)-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル $-Z^{12}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-SO_2-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-Z^{12}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-SO_2-(C_2 \sim C_6)$ アルケニル $-Z^{12}$ 、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキル $-SO_2-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル $-Z^{12}$ 、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキル $-NR_aR_b$ 、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキル $OC(O)-NR_cR_d$ 、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキル $-NR_a-C(O)-OR_b$ 、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキル $-NR_a-C(O)-NR_aR_b$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-SO_2(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-SO_2NR_cR_d$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-NR_aSO_2NR_cR_d$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-NR_aSO_2O(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-NR_aSO_2O$ アリール、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-NR_a-SO_2-(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-NR_a-SO_2-(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-NR_a-SO_2-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-NR_a-SO_2-(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-NR_a-SO_2-(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-NR_a-SO_2-$ アリール、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-NR_a-SO_2-$ ヘテロアリール、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-NR_a-SO_2-$ 複素環、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-NR_aR_b$ 、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル $OC(O)-NR_cR_d$ 、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-NR_a-C(O)-OR_b$ 、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-NR_a-C(O)-NR_aR_b$ 、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-NR_a-SO_2-(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-NR_a-SO_2-(C_1 \sim C_6)$ ハ

10

20

30

40

50

ロアルキル、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-NR_a-SO_2-(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-NR_a-SO_2-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-NR_a-SO_2-(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-NR_a-SO_2-(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-NR_a-SO_2$ -アリール、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-NR_a-SO_2$ -ヘテロアリール、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-NR_a-SO_2$ -複素環、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-NR_a-SO_2-NR_aR_b$ 、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-NR_a-SO_2-(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-NR_a-SO_2-(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-NR_a-SO_2$ -アリール、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-NR_a-SO_2NR_cR_d$ 、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-NR_a-SO_2O(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-NR_a-SO_2O$ アリール、 $-O$ ヘテロアリール、 $-O$ 複素環、 $-S$ ヘテロアリール、 $-S$ 複素環、 $-S(O)$ ヘテロアリール、 $-S(O)$ 複素環、 $-SO_2$ ヘテロアリール、または $-SO_2$ 複素環であり、ここで、 R^{3b} の任意の $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、アリール、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、ヘテロアリール、または複素環は、単独でまたは基の一部として、1個以上の Z^1 基で必要に応じて置換され、

$R^{3b'}$ は、 H 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、または $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキルであるか、あるいは、

R^{3b} および $R^{3b'}$ が、それらが結合している炭素と一緒に複素環または $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環を形成し、ここで、 R^{3b} および $R^{3b'}$ とそれらが結合している炭素との複素環または $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環は、1個以上の Z^1 基で必要に応じて置換され、

R^{4a} は、アリール、複素環、およびヘテロアリールから選択され、ここで、 R^{4a} の任意のアリール、複素環、およびヘテロアリールは、ハロ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル、 $-OH$ 、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-SH$ 、 $-S(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_6)$ アルキル、および $-N((C_1 \sim C_6)$ アルキル) $_2$ からそれぞれ独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換され、ここで、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルは、ヒドロキシ、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル、シアノ、またはオキソで必要に応じて置換され、

R^{4b} は、

a) $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、および $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル(ここで、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、または $(C_2 \sim C_6)$ アルキニルは、1個以上の Z^1 基でそれぞれ必要に応じて置換される)；

b) $(C_3 \sim C_{14})$ 炭素環(ここで、 $(C_3 \sim C_{14})$ 炭素環は、1個以上の Z^1 基で必要に応じて置換されるか、またはここで、2個の Z^1 基が、それらが結合している原子(単数または複数)と一緒に $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環または複素環を必要に応じて形成する)；

c) スピロ複素環または架橋複素環(ここで、スピロ複素環または架橋複素環は1個以上の Z^1 基で必要に応じて置換されるか、またはここで、2個の Z^1 基が、それらが結合している原子(単数または複数)と一緒に $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環または複素環を必要に応じて形成する)；および

d) アリール、ヘテロアリール、スピロ複素環、縮合複素環、または架橋複素環(ここで、アリール、ヘテロアリール、スピロ複素環、縮合複素環、および架橋複素環は、1個以上の Z^7 基でそれぞれ独立して置換され、1個以上の Z^1 基で必要に応じて置換される)；

から選択されるか、または、

R^4 および R^3 が、それらが結合している原子と一緒に大環状複素環または大環状炭素環を形成し、ここで、 R^4 および R^3 とそれらが結合している原子との任意の大環状複素環または大環状炭素環を、1個以上の Z^1 基で必要に応じて置換することができ、 R^{3b}

10

20

30

40

50

は、H、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、または $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり、
 R^{5a} は、

a) ハロ；

b) R^{11} 、 $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-O-R^{11}$ 、 $-S-R^{11}$ 、 $-S(O)-R^{11}$ 、 $-SO_2-R^{11}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- R^{11} 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $C(=O)-R^{11}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $O-R^{11}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $S-R^{11}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $S(O)-R^{11}$ 、および $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- SO_2-R^{11} (ここで、各 R^{11} は、H、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、アリール、複素環、およびヘテロアリールから独立して選択され、ここで、アリール、複素環、およびヘテロアリールは、1 個以上の Z^{11} 基でそれぞれ必要に応じて置換される)；および

c) $-N(R^9)R^{10}$ 、 $-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ 、 $-O-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ 、 $-SO_2-N(R^9)R^{10}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $N(R^9)R^{10}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $C(=O)-N(R^9)R^{10}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $O-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ 、および $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $SO_2-N(R^9)R^{10}$ (ここで、各 R^9 は、H、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、および $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキルから独立して選択され、各 R^{10} は、 R^{11} 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- R^{11} 、 $-SO_2-R^{11}$ 、 $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 、および $-C(=O)N(R^9)R^{11}$ から独立して選択され、ここで、各 R^{11} は、H、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル、アリール、複素環、およびヘテロアリールから独立して選択される)；

から選択され、

R^{5b} は、

a) $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $O-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $S-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $S(O)-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $(C_3 \sim C_6)$ 炭素環、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $SO_2-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルケニル- $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル- $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $-(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-NR_aSO_2NR_cR_d$ 、 $-NR_aSO_2O(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-NR_aSO_2O$ アリール、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルケニル- $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルケニル-アリール、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルケニル-ヘテロアリール、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルケニル-複素環、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル- $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル-アリール、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル-ヘテロアリール、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル-複素環、 $-(C_3 \sim C_7)$ 炭素環- Z^1 、または $-(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル- Z^3 (ここで、任意の $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、アリール、またはヘテロアリールは、単独または基の一部として、1 個以上の Z^1 基で必要に応じて置換される)；

b) スピロ二環式炭素環、縮合二環式炭素環、および架橋二環式炭素環 (ここで、任意のスピロ二環式炭素環、縮合二環式炭素環、または架橋二環式炭素環は、1 個以上の Z^1 基で必要に応じて置換されるか、またはここで、2 個の Z^1 基が、それらが結合している原子 (単数または複数) と一緒に $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環または複素環を必要に応じて形成し、ここで、前記 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環または複素環は 1 個以上の Z^1 基で必要に応じて置換される)；

c) $(C_1 \sim C_6)$ アルキル (ここで、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルは、1 個以上の Z^2 基で置換され、1 個以上の Z^1 基で必要に応じて置換される)；

d) $-X(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-X(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $-X(C_2 \sim C$

10

20

30

40

50

g) アルケニル、 $-X$ ($C_2 \sim C_6$) アルキニル、および $-X$ ($C_3 \sim C_7$) 炭素環 (ここで、 $-X$ ($C_1 \sim C_6$) アルキルおよび $-X$ ($C_1 \sim C_6$) ハロアルキルは、1 個以上の Z^3 基でそれぞれ独立して置換され、1 個以上の Z^1 基で必要に応じて置換され、ここで、 $-X$ ($C_2 \sim C_6$) アルケニル、 $-X$ ($C_2 \sim C_6$) アルキニル、および $-X$ ($C_3 \sim C_7$) 炭素環は、1 個以上の Z^4 基でそれぞれ独立して置換され、1 個以上の Z^1 基で必要に応じて置換される) ;

e) アリール、ヘテロアリール、複素環、 $-X$ アリール、 $-X$ ヘテロアリール、および $-X$ 複素環 (ここで、アリール、ヘテロアリール、および複素環は、単独でまたは基の一部として、1 個以上の Z^5 基でそれぞれ独立して置換され、1 個以上の Z^1 基で必要に応じて置換される) ;

f) ($C_1 \sim C_6$) ハロアルキル、($C_3 \sim C_7$) 炭素環、($C_2 \sim C_6$) アルケニル、および($C_2 \sim C_6$) アルキニル (ここで、($C_1 \sim C_6$) ハロアルキル、($C_3 \sim C_7$) 炭素環、($C_2 \sim C_6$) アルケニル、および($C_2 \sim C_6$) アルキニルは、1 個以上の Z^6 基でそれぞれ独立して置換され、1 個以上の Z^1 基で必要に応じて置換される) ;

g) $-NR_e R_f$ 、 $-C(O)NR_e R_f$ 、 $-OC(O)NR_e R_f$ 、 $-SO_2NR_e R_f$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-NR_e R_f$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $C(O)-NR_e R_f$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-O-C(O)-NR_e R_f$ 、および $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-SO_2NR_e R_f$ (ここで、各($C_1 \sim C_6$) アルキルは、1 個以上の Z^6 基で独立して置換され、1 個以上の Z^1 基で必要に応じて置換される) ;

h) ニトロおよびシアノ ;

i) アリール、ヘテロアリール、および複素環 (ここで、アリール、ヘテロアリール、および複素環は、1 個以上の Z^{15} 基でそれぞれ独立して置換され、1 個以上の Z^1 基で必要に応じて置換される) ; および

j) オキシ

から選択され、

R^{6a} は、

a) R^{11} 、 $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-O-R^{11}$ 、 $-S-R^{11}$ 、 $-S(O)-R^{11}$ 、 $-SO_2-R^{11}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-R^{11}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-O-R^{11}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-S-R^{11}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-S(O)-R^{11}$ 、および $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-SO_2-R^{11}$ (ここで、各 R^{11} は、H、($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_2 \sim C_6$) アルケニル、($C_2 \sim C_6$) アルキニル、($C_1 \sim C_6$) ハロアルキル、($C_3 \sim C_7$) シクロアルキル、アリール、複素環、およびヘテロアリールから独立して選択され、ここで、アリール、複素環、およびヘテロアリールは、1 個以上の Z^{11} 基でそれぞれ必要に応じて置換される) ; および

b) $-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ 、 $-SO_2-N(R^9)R^{10}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-N(R^9)R^{10}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-O-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ 、および $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-SO_2-N(R^9)R^{10}$ (ここで、各 R^9 は、H、($C_1 \sim C_6$) アルキル、および($C_3 \sim C_7$) シクロアルキルから独立して選択され、各 R^{10} は、 R^{11} 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-R^{11}$ 、 $-SO_2-R^{11}$ 、 $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 、および $-C(=O)N(R^9)R^{11}$ から独立して選択され、ここで、各 R^{11} は、H、($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_2 \sim C_6$) アルケニル、($C_2 \sim C_6$) アルキニル、($C_1 \sim C_6$) ハロアルキル、($C_3 \sim C_7$) シクロアルキル、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキルアリール、アリール、複素環、およびヘテロアリールから独立して選択され、ここで、アリール、複素環、およびヘテロアリールは、1 個以上の Z^{11} 基でそれぞれ必要に応じて置換される) ;

から選択され、

R^{6b} は、

10

20

30

40

50

a) $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- SO_2 -($C_1 \sim C_6$) アルキル- Z^{13} 、 $-C(O)$ -($C_1 \sim C_6$) アルキル- Z^{13} 、 $-O$ -($C_1 \sim C_6$) アルキル- Z^{13} 、 $-S$ -($C_1 \sim C_6$) アルキル- Z^{13} 、 $-S(O)$ -($C_1 \sim C_6$) アルキル- Z^{13} 、 $-SO_2$ -($C_1 \sim C_6$) アルキル- Z^{13} 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- Z^{14} 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $C(O)$ -($C_1 \sim C_6$) アルキル- Z^{13} 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $C(O)$ - O -($C_1 \sim C_6$) アルキル- Z^{13} 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- O -($C_1 \sim C_6$) アルキル- Z^{13} 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- S -($C_1 \sim C_6$) アルキル- Z^{13} 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- O -($C_1 \sim C_6$) アルキル-($C_3 \sim C_7$) 炭素環、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- S -($C_1 \sim C_6$) アルキル-($C_3 \sim C_7$) 炭素環、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $S(O)$ -($C_1 \sim C_6$) アルキル-($C_3 \sim C_7$) 炭素環、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- SO_2 -($C_1 \sim C_6$) アルキル-($C_3 \sim C_7$) 炭素環、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルケニル-($C_1 \sim C_6$) ハロアルキル、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル-($C_1 \sim C_6$) ハロアルキル、 $-(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルケニル-($C_3 \sim C_7$) 炭素環、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルケニル-アリール、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルケニル-ヘテロアリール、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルケニル-複素環、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル-($C_3 \sim C_7$) 炭素環、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル-アリール、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル-ヘテロアリール、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル-複素環、 $-(C_3 \sim C_7)$ 炭素環- Z^1 、 $-(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル- Z^3 、 $-NR_aSO_2NR_cR_d$ 、 $-NR_aSO_2O$ -($C_3 \sim C_7$) 炭素環、および $-NR_aSO_2O$ アリール(ここで、任意の($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_1 \sim C_6$) ハロアルキル、($C_3 \sim C_7$) 炭素環、($C_2 \sim C_6$) アルケニル、($C_2 \sim C_6$) アルキニル、アリール、複素環、およびヘテロアリールは、単独でまたは基の一部として、1個以上の Z^1 基で必要に応じて置換される)；

10

20

b) スピロ二環式炭素環、縮合二環式炭素環、および架橋二環式炭素環(ここで、任意のスピロ二環式炭素環、縮合二環式炭素環、および架橋二環式炭素環は、1個以上の Z^1 基で必要に応じて置換されるか、またはここで、2個の Z^1 基が、それらが結合している原子(単数または複数)と一緒に($C_3 \sim C_7$)炭素環または複素環を必要に応じて形成し、ここで、前記($C_3 \sim C_7$)炭素環または複素環は、1個以上の Z^1 基で必要に応じて置換される)；

c) ($C_1 \sim C_6$) アルキル(ここで、($C_1 \sim C_6$) アルキルは、1個以上の Z^2 基で置換され、1個以上の Z^1 基で必要に応じて置換される)；

30

d) $-X$ -($C_1 \sim C_6$) アルキル、 $-X$ -($C_1 \sim C_6$) ハロアルキル、 $-X$ -($C_2 \sim C_6$) アルケニル、 $-X$ -($C_2 \sim C_6$) アルキニル、および $-X$ -($C_3 \sim C_7$) 炭素環(ここで、 $-X$ -($C_1 \sim C_6$) アルキル、および $-X$ -($C_1 \sim C_6$) ハロアルキルは、1個以上の Z^3 基でそれぞれ独立して置換され、1個以上の Z^1 基で必要に応じて置換され、ここで、 $-X$ -($C_2 \sim C_6$) アルケニル、 $-X$ -($C_2 \sim C_6$) アルキニル、および $-X$ -($C_3 \sim C_7$) 炭素環は、1個以上の Z^4 基でそれぞれ独立して置換され、1個以上の Z^1 基で必要に応じて置換される)；

e) アリール、ヘテロアリール、複素環、 $-X$ アリール、 $-X$ ヘテロアリール、および $-X$ 複素環(ここで、アリール、ヘテロアリール、および複素環は、単独でまたは基の一部として、1個以上の Z^5 基でそれぞれ独立して置換され、1個以上の Z^1 基で必要に応じて置換される)；

40

f) ($C_1 \sim C_6$) ハロアルキル、($C_3 \sim C_7$) 炭素環、($C_2 \sim C_6$) アルケニル、および($C_2 \sim C_6$) アルキニル(ここで、($C_1 \sim C_6$) ハロアルキル、($C_3 \sim C_7$) 炭素環、($C_2 \sim C_6$) アルケニル、および($C_2 \sim C_6$) アルキニルは、1個以上の Z^6 基でそれぞれ独立して置換され、1個以上の Z^1 基で必要に応じて置換される)；
および

g) $-C(O)NR_eR_f$ 、 $-SO_2NR_eR_f$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- NR_eR_f 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $C(O)$ - NR_eR_f 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- O - $C(O)$ - NR_eR_f 、および $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $SO_2NR_eR_f$ (ここで

50

、任意の ($C_1 \sim C_6$) アルキルは、基の一部として、1 個以上の Z^1 基で必要に応じて置換される)

から選択され、

各 X は、 O 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $O-$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $C(O)-$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $C(O)O-$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $S-$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $S(O)-$ 、および $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル SO_2- から独立して選択され、

各 Z^1 は、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $=NOR_a$ 、 $-SH$ 、 $-CN$ 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、アリール、ヘテロアリール、複素環、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-O(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $-O(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $-O(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $-O(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-O(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-O$ アリール、 $-O$ ヘテロアリール、 $-O$ 複素環、 $-S(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-S(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $-S(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $-S(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $-S(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-S(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-S$ アリール、 $-S$ ヘテロアリール、 $-S$ 複素環、 $-S(O)(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-S(O)(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $-S(O)(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $-S(O)(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $-S(O)(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-S(O)(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-SO_2(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-S(O)$ アリール、 $-S(O)$ 炭素環、 $-S(O)$ ヘテロアリール、 $-S(O)$ 複素環、 $-SO_2(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $-SO_2(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $-SO_2(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $-SO_2(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-SO_2(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-SO_2$ アリール、 $-SO_2$ ヘテロアリール、 $-SO_2$ 複素環、 $-SO_2NR_cR_d$ 、 $-NR_cR_d$ 、 $-NR_aC(O)R_a$ 、 $-NR_aC(O)OR_b$ 、 $-NR_aC(O)NR_cR_d$ 、 $-NR_aSO_2R_b$ 、 $-NR_aSO_2NR_cR_d$ 、 $-NR_aSO_2O(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-NR_aSO_2O$ アリール、 $-OS(O)_2R_a$ 、 $-C(O)R_a$ 、 $-C(O)OR_b$ 、 $-C(O)NR_cR_d$ 、および $-OC(O)NR_cR_d$ から独立して選択され、ここで、 Z^1 の任意の ($C_1 \sim C_6$) アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $-(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、アリール、ヘテロアリール、または複素環は、単独でまたは基の一部として、1 個以上のハロゲン、 $-OH$ 、 $-OR_b$ 、 $-CN$ 、 $-NR_aC(O)_2R_b$ 、 $-$ ヘテロアリール、 $-$ 複素環、 $-O$ ヘテロアリール、 $-O$ 複素環、 $-NH$ ヘテロアリール、 $-NH$ 複素環、または $-S(O)_2NR_cR_d$ で必要に応じて置換され、

各 Z^2 は、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、スピロ複素環、架橋複素環、スピロ二環式炭素環、架橋二環式炭素環、 $NR_aSO_2(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-NR_aSO_2$ アリール、 $-NR_aSO_2$ ヘテロアリール、 $-NR_aSO_2NR_cR_d$ 、 $-NR_aSO_2O(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、および $-NR_aSO_2O$ アリール から独立して選択され、

各 Z^3 は、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、オキソ、 $=NOR_a$ 、チオキソ、アリール、複素環、ヘテロアリール、 $(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-O(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-O(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-O$ アリール、 $-O$ 複素環、 $-O$ ヘテロアリール、 $-S(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-S(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-S(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-S$ アリール、 $-S$ 複素環、 $-S$ ヘテロアリール、 $-S(O)(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-S(O)(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-S(O)(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-S(O)$ アリール、 $-S(O)$ 複素環、 $-S(O)$ ヘテロアリール、 $-SO_2(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-SO_2(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-SO_2(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 SO_2 アリール、 $-SO_2$ 複素環、 $-SO_2$ ヘテロアリール、 $-NR_aR_b$ 、 $-NR_aC(O)R_b$ 、 $-C(O)NR_cR_d$ 、 $-SO_2NR_cR_d$ 、 $-NR_aSO_2NR_cR_d$ 、 $-NR_aSO_2O(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、および $-NR_aSO_2O$ アリール から独立して選択され、

各 Z^4 は、ハロゲン、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-(C_1 \sim$

10

20

30

40

50

C₆) ハロアルキル、-NO₂、-CN、-OH、オキソ、=NOR_a、チオキソ、-アリール、-複素環、-ヘテロアリール、-(C₃~C₇) ハロ炭素環、-O(C₁~C₆) アルキル、-O(C₃~C₇) 炭素環、-O(C₃~C₇) ハロ炭素環、-Oアリール、-O複素環、-Oヘテロアリール、-S(C₁~C₆) アルキル、-S(C₃~C₇) 炭素環、-S(C₃~C₇) ハロ炭素環、-Sアリール、-S複素環、-Sヘテロアリール、-S(O)(C₁~C₆) アルキル、-S(O)(C₃~C₇) 炭素環、-S(O)(C₃~C₇) ハロ炭素環、-S(O)アリール、-S(O)複素環、-S(O)ヘテロアリール、-SO₂(C₁~C₆) アルキル、-SO₂(C₃~C₇) 炭素環、-SO₂(C₃~C₇) ハロ炭素環、SO₂アリール、-SO₂複素環、-SO₂ヘテロアリール、-NR_aR_b、-NR_aC(O)R_a、-C(O)NR_cR_d、-SO₂NR_cR_d、
10
-NR_aSO₂NR_cR_d、-NR_aSO₂O(C₃~C₇) 炭素環、および-NR_aSO₂Oアリールから独立して選択され、

各Z⁵は、-NO₂、-CN、-NR_aSO₂NR_cR_d、-NR_aSO₂O(C₃~C₇) 炭素環、-NR_aSO₂Oアリール、-NR_aSO₂(C₁~C₆) アルキル、-NR_aSO₂(C₂~C₆) アルケニル、-NR_aSO₂(C₂~C₆) アルキニル、-NR_aSO₂(C₃~C₇) 炭素環、-NR_aSO₂(C₃~C₇) ハロ炭素環、-NR_aSO₂アリール、-NR_aSO₂ヘテロアリール(heteraryl)、-NR_aSO₂ヘテロアリール、-NR_aSO₂複素環、-NR_aC(O)アルキル、-NR_aC(O)アルケニル、-NR_aC(O)アルキニル、-NR_aC(O)(C₃~C₇) 炭素環、
20
-NR_aC(O)(C₃~C₇) ハロ炭素環、-NR_aC(O)アリール、-NR_aC(O)ヘテロアリール、-NR_aC(O)複素環、-NR_aC(O)NR_cR_d、および-NR_aC(O)OR_bから独立して選択され、

各Z⁶は、-NO₂、-CN、-NR_aR_a、NR_aC(O)R_b、-C(O)NR_cR_d、(C₃~C₇) ハロ炭素環、アリール、ヘテロアリール、複素環、-Oアリール、-Oヘテロアリール、-O複素環、-O(C₃~C₇) ハロ炭素環、-O(C₁~C₆) アルキル、-O(C₃~C₇) 炭素環、-O(C₁~C₆) ハロアルキル、-Sアリール、-Sヘテロアリール、-S複素環、-S(C₃~C₇) ハロ炭素環、-S(C₁~C₆) アルキル、-S(C₃~C₇) 炭素環、-S(C₁~C₆) ハロアルキル、-S(O)アリール、-S(O)ヘテロアリール、-S(O)複素環、-S(O)(C₃~C₇) ハロ炭素環、-S(O)(C₁~C₆) アルキル、-S(O)(C₃~C₇) 炭素環、-S(O)(C₁~C₆) ハロアルキル、-SO₂アリール、-SO₂ヘテロアリール、-SO₂複素環、-SO₂(C₁~C₆) アルキル、-SO₂(C₁~C₆) ハロアルキル、
30
-SO₂(C₃~C₇) 炭素環、-SO₂(C₃~C₇) ハロ炭素環、-SO₂NR_cR_d、-NR_aSO₂(C₃~C₇) ハロ炭素環、-NR_aSO₂アリール、-NR_aSO₂ヘテロアリール(heteraryl)、-NR_aSO₂ヘテロアリール、-NR_aSO₂NR_cR_d、-NR_aSO₂O(C₃~C₇) 炭素環、および-NR_aSO₂Oアリールから独立して選択され、ここで、Z⁶の任意のアリールは、単独でまたは基の一部として、1個以上のハロゲン、-OH、-O(C₁~C₆) アルキル、-CN、または-(C₁~C₆) アルキルで必要に応じて置換され、

各Z⁷は、-NO₂、=NOR_a、-CN、-(C₁~C₆) アルキル-Z^{1 2}、-(C₂~C₆) アルケニル-Z^{1 2}、-(C₂~C₆) アルケニルOH、-(C₂~C₆) アルキニル-Z^{1 2}、-(C₂~C₆) アルキニルOH、-(C₁~C₆) ハロアルキル-Z^{1 2}、-(C₁~C₆) ハロアルキルOH、-(C₃~C₇) 炭素環-Z^{1 2}、-(C₃~C₇) 炭素環OH、(C₃~C₇) ハロ炭素環、-(C₁~C₆) アルキルNR_cR_d、-(C₁~C₆) アルキルNR_aC(O)R_a、-(C₁~C₆) アルキルNR_aSO₂R_a、アリール、ヘテロアリール、複素環、-O(C₁~C₆) アルキル-Z^{1 2}、
40
-O(C₂~C₆) アルケニル、-O(C₂~C₆) アルキニル、-O(C₁~C₆) ハロアルキル、-O(C₃~C₇) 炭素環、-O(C₃~C₇) ハロ炭素環、-Oアリール、-O(C₁~C₆) アルキルNR_cR_d、-O(C₁~C₆) アルキルNR_aC(O)R_a、-O(C₁~C₆) アルキルNR_aSO₂R_a、-Oヘテロアリール、-O複
50

素環、 $-S(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-Z^{12}$ 、 $-S(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $-S(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $-S(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $-S(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-S(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-S(C_1 \sim C_6)$ アルキル $NR_c R_d$ 、 $-S(C_1 \sim C_6)$ アルキル $NR_a C(O)R_a$ 、 $-S(C_1 \sim C_6)$ アルキル $NR_a SO_2 R_a$ 、 $-S$ アリール、 $-S$ ヘテロアリール、 $-S$ 複素環、 $-S(O)(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-S(O)(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $-S(O)(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $-S(O)(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $-S(O)(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-S(O)(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-SO_2(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-S(O)(C_1 \sim C_6)$ アルキル $NR_c R_d$ 、 $-S(O)(C_1 \sim C_6)$ アルキル $NR_a C(O)R_a$ 、 $-S(O)(C_1 \sim C_6)$ アルキル $NR_a SO_2 R_a$ 、 $-S(O)$ アリール、 $-S(O)$ ヘテロアリール、 $-S(O)$ 複素環、 $-SO_2(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-SO_2(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $-SO_2(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $-SO_2(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $-SO_2(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-SO_2(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-SO_2$ アリール、 $-SO_2$ ヘテロアリール、 $-SO_2$ 複素環、 $-SO_2(C_1 \sim C_6)$ アルキル $NR_c R_d$ 、 $-SO_2(C_1 \sim C_6)$ アルキル $NR_a C(O)R_a$ 、 $-SO_2(C_1 \sim C_6)$ アルキル $NR_a SO_2 R_a$ 、 $-SO_2 NR_c R_d$ 、 $-NR_a C(O)OR_b$ 、 $-NR_a C(O)NR_c R_d$ 、 $-NR_a SO_2 R_b$ 、 $-NR_a SO_2 NR_c R_d$ 、 $-NR_a SO_2 O(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-NR_a SO_2 O$ アリール、 $-OS(O)_2 R_a$ 、 $-C(O)NR_c R_d$ 、および $-OC(O)NR_c R_d$ から独立して選択され、ここで、 Z^7 の任意の $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、アリール、ヘテロアリール、または複素環は、単独でまたは基の一部として、1 個以上のハロゲン、 $-OH$ 、 $-OR_b$ 、 $-CN$ 、 $-NR_a C(O)_2 R_b$ 、ヘテロアリール、複素環、 $-O$ ヘテロアリール、 $-O$ 複素環、 $-NH$ ヘテロアリール、 $-NH$ 複素環、または $-S(O)_2 NR_c R_d$ で必要に応じて置換され、各 Z^8 は、 $-NO_2$ または $-CN$ から独立して選択され、各 Z^{10} は、

i) ハロ、オキソ、チオキソ、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-OH$ 、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-O(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $-SH$ 、 $-S(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-SO(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-SO_2(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_6)$ アルキル、および $-N((C_1 \sim C_6)$ アルキル) $_2$ ；

i i) $-OH$ 、 $-O-(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、または $-O-(C_1 \sim C_6)$ アルキルで必要に応じて置換された $(C_1 \sim C_6)$ アルキル；および

i i i) アリール、複素環、およびヘテロアリール（前記アリール、複素環、およびヘテロアリールは、ハロ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、または $COOH$ で必要に応じて置換される）

から独立して選択され、

各 Z^{11} は、 Z^{10} 、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-NH(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $-C(=O)-N((C_1 \sim C_4)$ アルキル) $_2$ 、 $-C(=O)-$ アリール、 $-C(=O)-$ 複素環、および $-C(=O)-$ ヘテロアリールから独立して選択され、

各 Z^{12} は、 $-NO_2$ 、 $=NOR_a$ 、チオキソ、アリール、複素環、 $-$ ヘテロアリール、 $(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-O(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-O(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環 (halocarbocycle)、 $-O$ アリール、 $-O$ 複素環、 $-O$ ヘテロアリール、 $-S(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-S(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-S(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環 (halocarbocycle)、 $-S$ アリール、 $-S$ 複素環、 $-S$ ヘテロアリール、 $-S(O)(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-S(O)(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-S(O)(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-S(O)$ アリール、 $-S(O)$ 複素環、 $-S(O)$ ヘテロアリール、 $-SO_2(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-SO_2(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-SO_2(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 SO_2 アリール、 $-SO_2$ 複素環、 $-S$

O_2 ヘテロアリール、 $-NR_a R_a$ 、 $-NR_a C(O) R_b$ 、 $-C(O) NR_c R_d$ 、 $-SO_2 NR_c R_d$ 、 $-NR_a SO_2 NR_c R_d$ 、 $-NR_a SO_2 O(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、および $-NR_a SO_2 O$ アリールから独立して選択され、

各 $Z^{1\ 3}$ は、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $=NOR_a$ 、 $-SH$ 、 $-CN$ 、 $(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-O(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $-O(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $-O(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $-O(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-O(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-O$ アリール、 $-O$ ヘテロアリール、 $-O$ 複素環、 $-S(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-S(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $-S(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $-S(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $-S(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-S(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-S$ アリール、 $-S$ ヘテロアリール、 $-S$ 複素環、 $-S(O)(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-S(O)(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $-S(O)(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $-S(O)(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $-S(O)(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-S(O)(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-S(O)$ アリール、 $-S(O)$ ヘテロアリール、 $-S(O)$ 複素環、 $-SO_2(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-SO_2(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $-SO_2(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $-SO_2(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $-SO_2(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-SO_2(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-SO_2$ アリール、 $-SO_2$ ヘテロアリール、 $-SO_2$ 複素環、 $-SO_2 NR_c R_d$ 、 $-NR_c R_d$ 、 $-NR_a C(O) R_a$ 、 $-NR_a C(O) OR_b$ 、 $-NR_a C(O) NR_c R_d$ 、 $-NR_a SO_2 R_b$ 、 $-NR_a SO_2 NR_c R_d$ 、 $-NR_a SO_2 O(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-NR_a SO_2 O$ アリール、 $-OS(O)_2 R_a$ 、 $-C(O) R_a$ 、 $-C(O) OR_b$ 、 $-C(O) NR_c R_d$ 、および $-OC(O) NR_c R_d$ から独立して選択され、ここで、 $Z^{1\ 3}$ の任意の $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、アリール、ヘテロアリール、または複素環は、単独でまたは基の一部として、1 個以上のハロゲン、 $-OH$ 、 $-OR_b$ 、 $-CN$ 、 $-NR_a C(O)_2 R_b$ 、 $-$ ヘテロアリール、 $-$ 複素環、 $-O$ ヘテロアリール、 $-O$ 複素環、 $-NH$ ヘテロアリール、 $-NH$ 複素環、または $-S(O)_2 NR_c R_d$ で必要に応じて置換され、

各 $Z^{1\ 4}$ は、 $-NO_2$ 、 $=NOR_a$ 、 $-CN$ 、 $-(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-O(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-S(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-S(O)(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-SO_2(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-NR_a SO_2 NR_c R_d$ 、 $-NR_a SO_2 O(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-NR_a SO_2 O$ アリール、 $-OS(O)_2 R_a$ から独立して選択され、ここで、 $Z^{1\ 4}$ の任意の $-(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環は、単独でまたは基の一部として、1 個以上のハロゲン、 $-OH$ 、 $-OR_b$ 、 $-CN$ 、 $-NR_a C(O)_2 R_b$ 、 $-$ ヘテロアリール、 $-$ 複素環、 $-O$ ヘテロアリール、 $-O$ 複素環、 $-NH$ ヘテロアリール、 $-NH$ 複素環、または $-S(O)_2 NR_c R_d$ で必要に応じて置換され、

各 $Z^{1\ 5}$ は、アリール、ヘテロアリール、複素環、 $-O$ アリール、 $-O$ ヘテロアリール、 $-O$ 複素環、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル-アリール、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル-ヘテロアリール、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル-複素環から独立して選択され、ここで、アリール、ヘテロアリール、および複素環は、1 個以上の $Z^{1\ 6}$ 基でそれぞれ独立して置換され、1 個以上の Z^1 基で必要に応じて置換され、ここで、任意の $-O$ アリール、 $-O$ ヘテロアリール、 $-O$ 複素環、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル-アリール、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル-ヘテロアリール、または $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル-複素環は、1 個以上の Z^1 基で必要に応じて置換され、

各 $Z^{1\ 6}$ は、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $=NOR_a$ 、 $-SH$ 、 $-CN$ 、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、アリール、ヘテロアリール、複素環、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-O(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $-O(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $-O(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $-O(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-O(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-O$ アリール、 $-O$ ヘテロアリール、 $-O$ 複素環、 $-S(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-S(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $-S(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $-S(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキ

10

20

30

40

50

ル、 $-S(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-S(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-S$ アリール、 $-S$ ヘテロアリール、 $-S$ 複素環、 $-S(O)(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-S(O)(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $-S(O)(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $-S(O)(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $-S(O)(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-S(O)(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-SO_2(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-S(O)$ アリール、 $-S(O)$ 炭素環、 $-S(O)$ ヘテロアリール、 $-S(O)$ 複素環、 $-SO_2(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $-SO_2(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $-SO_2(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $-SO_2(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-SO_2(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-SO_2$ アリール、 $-SO_2$ ヘテロアリール、 $-SO_2$ 複素環、 $-SO_2NR_cR_d$ 、 $-NR_cR_d$ 、 $-NR_aC(O)R_a$ 、 $-NR_aC(O)OR_b$ 、 $-NR_aC(O)NR_cR_d$ 、 $-NR_aSO_2R_b$ 、 $-NR_aSO_2NR_cR_d$ 、 $-NR_aSO_2O(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-NR_aSO_2O$ アリール、 $-OS(O)_2R_a$ 、 $-C(O)R_a$ 、 $-C(O)OR_b$ 、 $-C(O)NR_cR_d$ 、および $OC(O)NR_cR_d$ から独立して選択され、ここで、 Z^{1-6} の任意の $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $-(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、アリール、ヘテロアリール、または複素環は、単独でまたは基の一部として、1個以上のハロゲン、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-OH$ 、 $-OR_b$ 、 $-CN$ 、 $-NR_aC(O)_2R_b$ 、 $-$ ヘテロアリール、 $-$ 複素環、 $-O$ ヘテロアリール、 $-O$ 複素環、 $-NH$ ヘテロアリール、 $-NH$ 複素環、または $-S(O)_2NR_cR_d$ で必要に応じて置換され、

10

各 R_a は、独立して、 H 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、複素環、アリール、アリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり、ここで、 R_a の任意の $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、複素環、アリール、またはヘテロアリールは、単独でまたは基の一部として、1個以上のハロゲン、 OH 、またはシアノで必要に応じて置換され、

20

各 R_b は、独立して、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、複素環、アリール、アリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり、ここで、 R_b の任意の $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、複素環、アリール、またはヘテロアリールは、単独でまたは基の一部として、1個以上のハロゲン、 OH 、およびシアノで必要に応じて置換され、

30

R_c および R_d は、 H 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、アリール、アリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、複素環、ヘテロアリール、またはヘテロアリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキルからそれぞれ独立して選択され、ここで、 R_c または R_d の任意の $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、複素環、アリール、またはヘテロアリールは、単独でまたは基の一部として、1個以上のハロゲン、 OH 、またはシアノで必要に応じて置換されるか、または、 R_c および R_d が、それらが結合している窒素と一緒に複素環を形成し、ここで、 R_c および R_d とそれらが結合している窒素との任意の複素環は、1個以上のハロゲン、 OH 、またはシアノで必要に応じて置換され、

40

各 R_e は、 $-OR_a$ 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、または $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環（ここで、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、および $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環は、1個以上の Z^6 基でそれぞれ独立して置換され、1個以上の Z^1 基で必要に応じて置換される）、 $(C_2 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、および $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル（ここで、任意の $(C_2 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、または $(C_2 \sim C_6)$ アルキニルは、1個以上の Z^1 基で必要に応じて置換される）、ならびにアリール、複素環、およびヘテロアリール（ここで、アリール、複素環、およびヘテロアリールは、1個以

50

上の Z^5 基でそれぞれ独立して置換される) から独立して選択され、

各 R_f は、 $-R_g$ 、 $-OR_a$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- Z^6 、 $-SO_2 R_g$ 、 $-C(O)R_g$ 、 $C(O)OR_g$ 、および $-C(O)NR_e R_g$ から独立して選択され、

各 R_g は、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、アリール、複素環、およびヘテロアリールから独立して選択され、ここで、 R_g の任意の $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環 $-(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、アリール、複素環、またはヘテロアリールは、1 個以上の Z^1 基で必要に応じて置換される) の化合物またはその塩。

(項目 2)

G^1 は S であり、 G^2 は N であり、 G^1 に連結された破線の結合は単結合であり、 G^2 に連結された破線の結合は二重結合であり、 R^5 に連結された波線の結合は単結合であるか、または、

G^1 は S であり、 G^2 は NR^6 であり、 G^1 に連結された破線の結合は単結合であり、 G^2 に連結された破線の結合は単結合であり、 R^5 に連結された波線の結合は二重結合であり、 R^5 は酸素である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 3)

R^1 は H または ハロ である、項目 1 または 2 に記載の化合物。

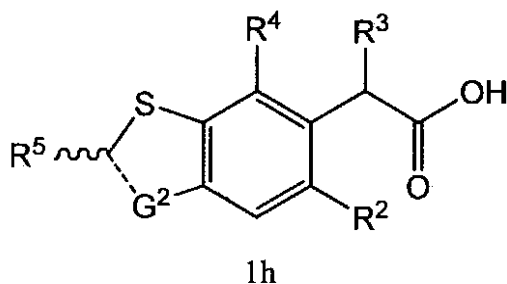
(項目 4)

$R^{3'}$ は H である、項目 1 から 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 5)

前記式 I の化合物が、式 I h :

【化 1 3 3】



(式中、

G^2 は N であり、 G^2 に連結された破線の結合は二重結合であり、 R^5 に連結された波線の結合は単結合であるか、または、

G^2 は NR^6 であり、 G^2 に連結された破線の結合は単結合であり、 R^5 に連結された波線の結合は二重結合であり、 R^5 は酸素である) の化合物またはその塩である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 6)

R^3 は、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、または $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり、 R^{3a} の任意の $(C_1 \sim C_6)$ アルキルまたは $(C_2 \sim C_6)$ アルケニルは、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル、ハロ、オキソ、および $-CN$ から選択される 1 個以上の基で必要に応じて置換される、項目 1 から 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 7)

R^3 は $-OC(CH_3)_3$ である、項目 1 から 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 8)

R^4 は、

a) アリール、複素環、およびヘテロアリール (ここで、任意のアリール、複素環、およびヘテロアリールは、ハロ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、(

10

20

30

40

50

$C_1 \sim C_6$) ハロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル
 $-(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル、 $-OH$ 、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-SH$ 、 $-S$
 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_6)$ アルキル、および $-N((C_1 \sim C_6)$ アルキル) $_2$ からそれぞれ独立して選択される 1 個以上の基で必要に応じて置換され、ここで、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルは、ヒドロキシ、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル、シアノ、またはオキソで必要に応じて置換される) および

b) アリール、ヘテロアリール、スピロ複素環、縮合複素環、または架橋複素環 (ここで、アリール、ヘテロアリール、スピロ複素環、縮合複素環、または架橋複素環は、1 個以上の Z^7 基でそれぞれ独立して置換され、1 個以上の Z^1 基で必要に応じて置換される)

10

から選択される、項目 1 から 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 9)

R^4 は、

a) アリール、複素環、およびヘテロアリール (ここで、任意のアリール、複素環、およびヘテロアリールは、ハロ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル
 $-(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル、 $-OH$ 、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-SH$ 、 $-S$
 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_6)$ アルキル、および $-N((C_1 \sim C_6)$ アルキル) $_2$ からそれぞれ独立して選択される 1 個以上の基で必要に応じて置換され、ここで、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルは、ヒドロキシ、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル、シアノ、またはオキソで必要に応じて置換される) ; および

20

b) アリールおよびヘテロアリール (ここで、アリールおよびヘテロアリールは、1 個以上の Z^7 基でそれぞれ独立して置換され、1 個以上の Z^1 基で必要に応じて置換される)

から選択される、項目 1 から 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 10)

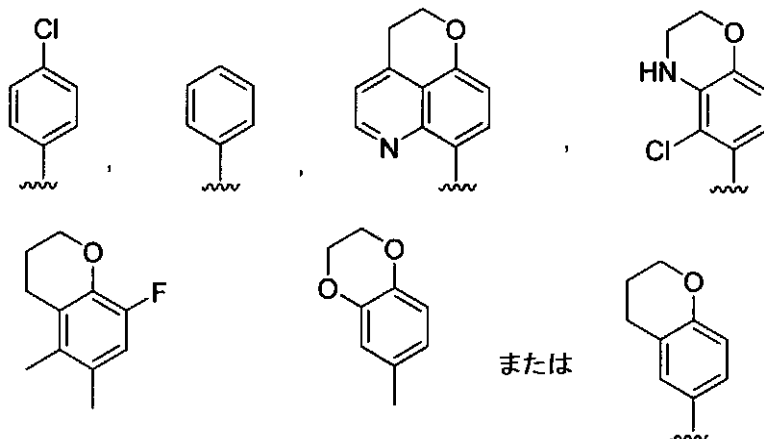
R^4 は、アリール、複素環、およびヘテロアリール (ここで、 R^4 の任意のアリール、複素環、およびヘテロアリールは、ハロ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル
 $-(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル、 $-OH$ 、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-SH$ 、 $-S$
 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_6)$ アルキル、および $-N((C_1 \sim C_6)$ アルキル) $_2$ からそれぞれ独立して選択される 1 個以上の基で必要に応じて置換され、ここで、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルは、ヒドロキシ、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル、シアノ、またはオキソで必要に応じて置換される) から選択される、項目 1 から 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

30

(項目 11)

R^4 は、

【化 1 3 4】



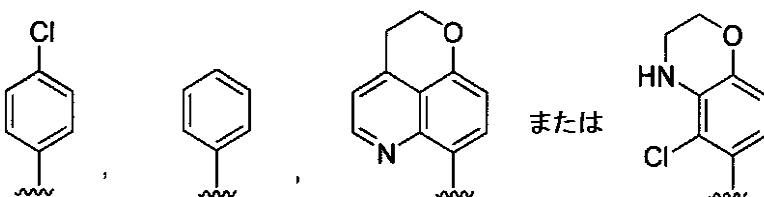
10

である、項目 1 から 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 1 2)

R⁴ は、

【化 1 3 5】



20

である、項目 1 から 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 1 3)

R² はハロ、H、または (C₁ ~ C₆) アルキルである、項目 1 から 1 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

30

(項目 1 4)

R² はハロ、H、または -CH₃ である、項目 1 から 1 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 1 5)

R⁵ は、

a) R^{1 1}、-C(=O)-R^{1 1}、-C(=O)-O-R^{1 1}、-O-R^{1 1}、-S-R^{1 1}、-S(O)-R^{1 1}、-SO₂-R^{1 1}、-(C₁ ~ C₆) アルキル-R^{1 1}、-(C₁ ~ C₆) アルキル-C(=O)-R^{1 1}、-(C₁ ~ C₆) アルキル-C(=O)-O-R^{1 1}、-(C₁ ~ C₆) アルキル-O-R^{1 1}、-(C₁ ~ C₆) アルキル-S-R^{1 1}、-(C₁ ~ C₆) アルキル-S(O)-R^{1 1}、および-(C₁ ~ C₆) アルキル-SO₂-R^{1 1} (ここで、各 R^{1 1} は、H、(C₁ ~ C₆) アルキル、(C₂ ~ C₆) アルケニル、(C₂ ~ C₆) アルキニル、(C₁ ~ C₆) ハロアルキル、(C₃ ~ C₇) 炭素環、アリール、複素環、およびヘテロアリールから独立して選択され、ここで、アリール、複素環、およびヘテロアリールは、1 個以上の Z^{1 1} 基でそれぞれ必要に応じて置換される) ;

40

b) -N(R⁹)R^{1 0}、-C(=O)-N(R⁹)R^{1 0}、-O-C(=O)-N(R⁹)R^{1 0}、-SO₂-N(R⁹)R^{1 0}、-(C₁ ~ C₆) アルキル-N(R⁹)R^{1 0}、-(C₁ ~ C₆) アルキル-C(=O)-N(R⁹)R^{1 0}、-(C₁ ~ C₆) アルキル-O-C(=O)-N(R⁹)R^{1 0}、および-(C₁ ~ C₆) アルキル-SO₂-N(R⁹)R^{1 0} (ここで、各 R⁹ は、H、(C₁ ~ C₆) アルキル、および (C₃ ~

50

C_7) シクロアルキルから独立して選択され、各 R^{10} は、 R^{11} 、 $- (C_1 \sim C_6)$ アルキル- R^{11} 、 $-SO_2-R^{11}$ 、 $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 、および $-C(=O)N(R^9)R^{11}$ から独立して選択され、ここで、各 R^{11} は、 H 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル、アリール、複素環、およびヘテロアリールから独立して選択される)

c) $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $O-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $S-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $S(O)-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $(C_3 \sim C_6)$ 炭素環、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $SO_2-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルケニル- $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル- $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $-(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-NR_aSO_2NR_cR_d$ 、 $-NR_aSO_2O(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-NR_aSO_2O$ アリール、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルケニル- $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルケニル-アリール、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルケニル-ヘテロアリール、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルケニル-複素環、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル- $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル-アリール、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル-ヘテロアリール、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル-複素環、 $-(C_3 \sim C_7)$ 炭素環- Z^1 、または $-(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル- Z^3 (ここで、任意の $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、アリール、またはヘテロアリールは、単独でまたは基として、1 個以上の Z^1 基で必要に応じて置換される)；

d) $-NR_eR_f$ 、 $-C(O)NR_eR_f$ 、 $-OC(O)NR_eR_f$ 、 $-SO_2NR_eR_f$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- NR_eR_f 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $C(O)-NR_eR_f$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $O-C(O)-NR_eR_f$ 、および $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $SO_2NR_eR_f$ (ここで、各 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルは、1 個以上の Z^6 基で独立して置換され、1 個以上の Z^1 基で必要に応じて置換される)；および

e) オキシ

から選択される、項目 1 から 14 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 16)

R^5 は、

a) R^{11} 、 $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)-O-R^{11}$ 、および $-O-R^{11}$ (ここで、各 R^{11} は、 H 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、アリール、複素環、およびヘテロアリールから独立して選択され、ここで、アリール、複素環、およびヘテロアリールは、1 個以上の Z^{11} 基でそれぞれ必要に応じて置換される)；

b) $-N(R^9)R^{10}$ および $-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ (ここで、各 R^9 は、 H 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、および $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキルから独立して選択され、各 R^{10} は、 R^{11} 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- R^{11} 、 $-SO_2-R^{11}$ 、 $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 、および $-C(=O)N(R^9)R^{11}$ から独立して選択され、ここで、各 R^{11} は、 H 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル、アリール、複素環、およびヘテロアリールから独立して選択される)

c) $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル- $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環 (ここで、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル- $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環は 1 個以上の Z^1 基で必要に応じて置換される)；

d) $-NR_eR_f$ および $-C(O)NR_eR_f$ ；および

e) オキシ

から選択される、項目 1 から 14 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 17)

R^5 は、

a) R^{11} 、 $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)-O-R^{11}$ 、および $-O-R^{11}$

(ここで、各 R^{11} は、 H 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、アリール、複素環、およびヘテロアリールから独立して選択され、ここで、アリール、複素環、およびヘテロアリールは、1 個以上の Z^{11} 基でそれぞれ必要に応じて置換される)；

b) $-N(R^9)R^{10}$ および $-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ (ここで、各 R^9 は、 H 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、および $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキルから独立して選択され、各 R^{10} は、 R^{11} 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- R^{11} 、 $-SO_2-R^{11}$ 、 $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 、および $-C(=O)N(R^9)R^{11}$ から独立して選択され、ここで、各 R^{11} は、 H 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル、アリール、複素環、およびヘテロアリールから独立して選択される)；

c) $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル- $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環 (ここで、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル- $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環は、1 個以上の Z^1 基で必要に応じて置換される)；
および

d) $-NR_eR_f$ および $-C(O)NR_eR_f$
から選択される、項目 1 から 14 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 18)

R^5 は、

a) H 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、複素環、 $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)-O-R^{11}$ 、および $-O-R^{11}$ (ここで、複素環は 1 個以上の Z^{11} 基で必要に応じて置換され、ここで、各 R^{11} は、 H 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、アリール、複素環、およびヘテロアリールから独立して選択され、ここで、アリール、複素環、およびヘテロアリールは、1 個以上の Z^{11} 基でそれぞれ必要に応じて置換される)；

b) $-N(R^9)R^{10}$ および $-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ (ここで、各 R^9 は、 H 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、および $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキルから独立して選択され、各 R^{10} は、 R^{11} 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- R^{11} 、 $-SO_2-R^{11}$ 、 $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 、および $-C(=O)N(R^9)R^{11}$ から独立して選択され、ここで、各 R^{11} は、 H 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル、アリール、複素環、およびヘテロアリールから独立して選択される)；

c) $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル- $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環 (ここで、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル- $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環は、1 個以上の Z^1 基で必要に応じて置換される)；
および

d) $-NR_eR_f$ および $-C(O)NR_eR_f$
から選択される、項目 1 から 14 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 19)

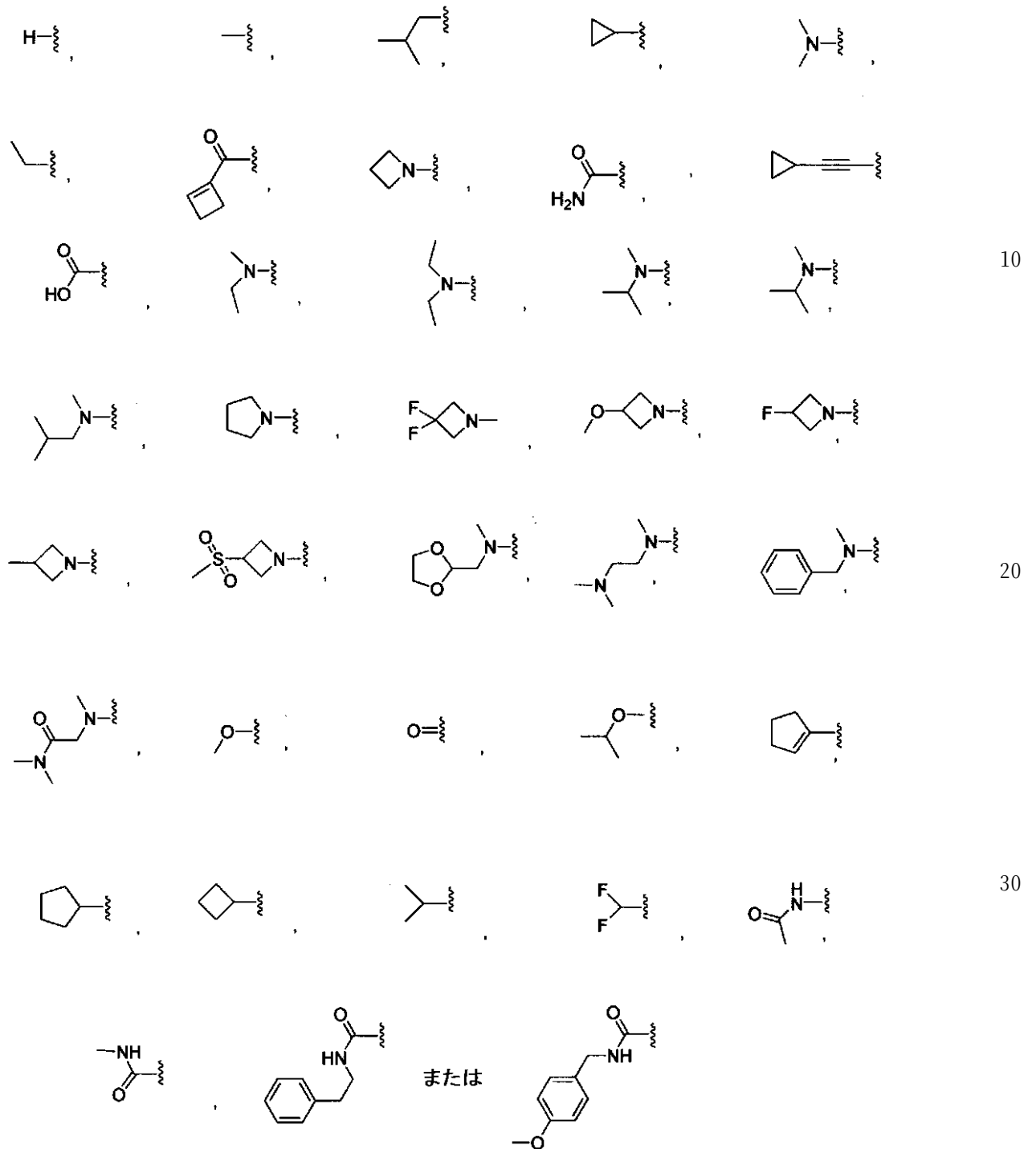
R^5 は、

10

20

30

【化 1 3 6】



から選択される、項目 1 から 1 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 2 0)

R⁵ はオキシであり、R⁶ は、R^{1 1} および (C₁ ~ C₆) アルキル-R^{1 1} (ここで、各 R^{1 1} は、H、(C₁ ~ C₆) アルキル、(C₂ ~ C₆) アルケニル、(C₂ ~ C₆) アルキニル、(C₁ ~ C₆) ハロアルキル、(C₃ ~ C₇) シクロアルキル、アリール、複素環、およびヘテロアリールから独立して選択され、ここで、アリール、複素環、およびヘテロアリールは、1 個以上の Z^{1 1} 基でそれぞれ必要に応じて置換される) から選択される、項目 1 から 1 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 2 1)

R⁵ はオキシであり、R⁶ は、

10

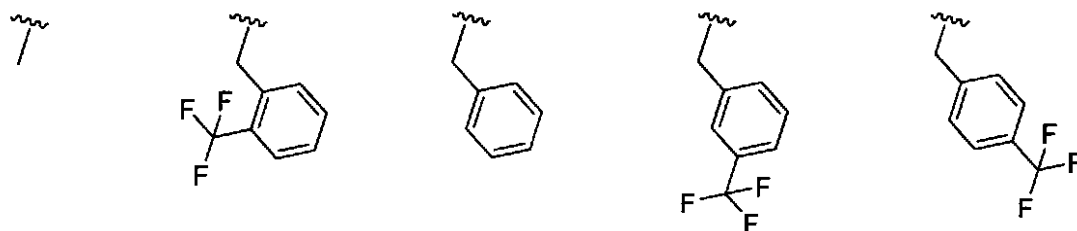
20

30

40

50

【化 1 3 7】

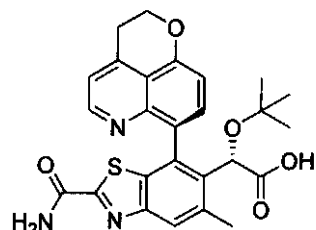
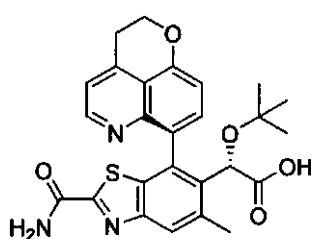
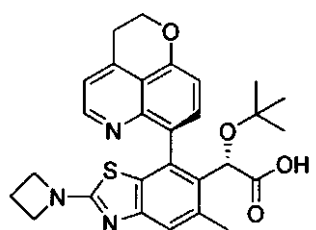
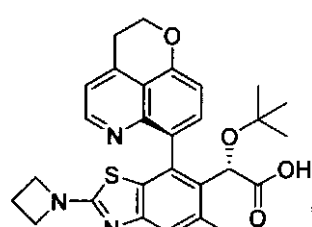
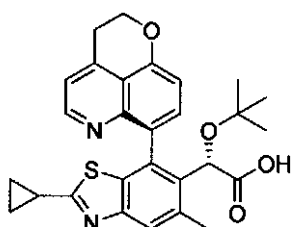
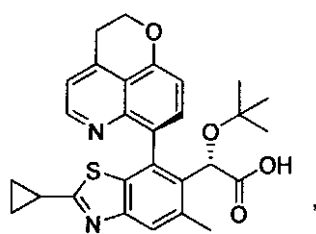
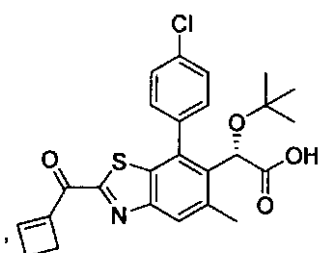
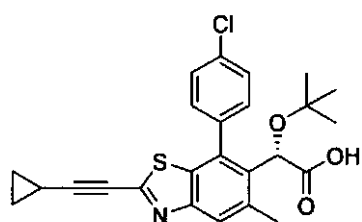
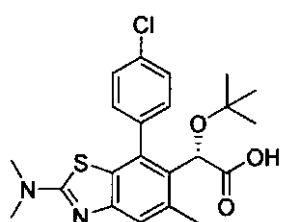
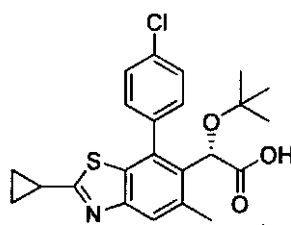
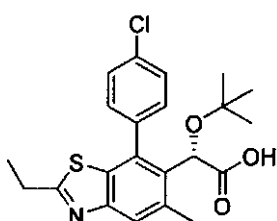
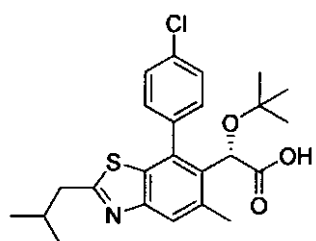
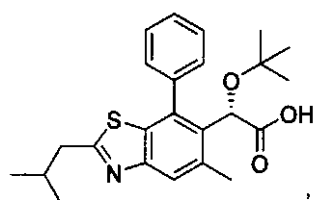
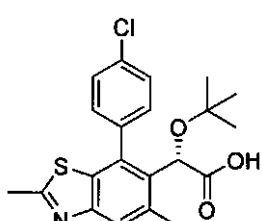
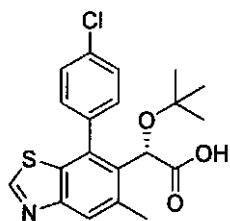


から選択される、項目 1 から 1 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 2 2)

以下の

【化 1 3 8 - 1】



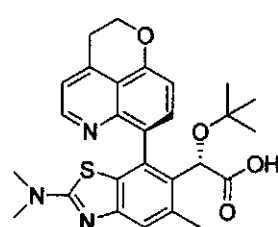
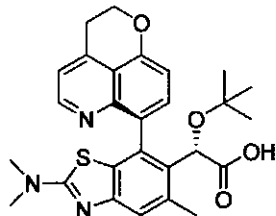
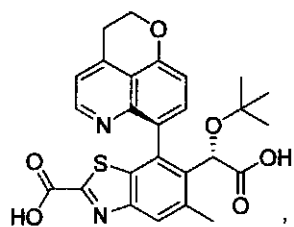
10

20

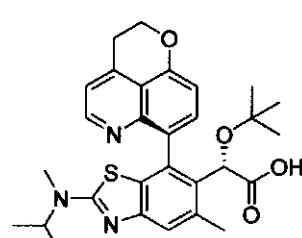
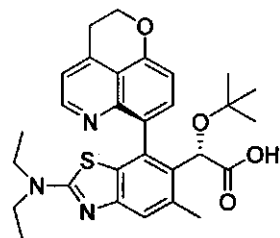
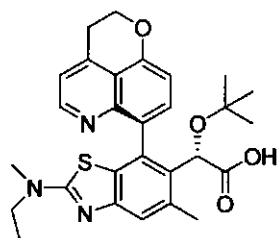
30

40

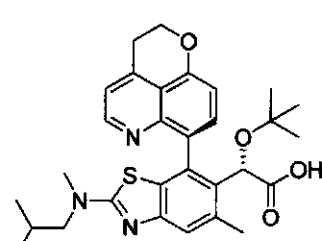
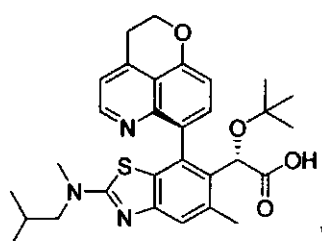
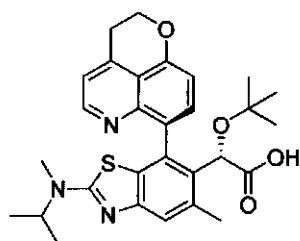
【化 1 3 8 - 2】



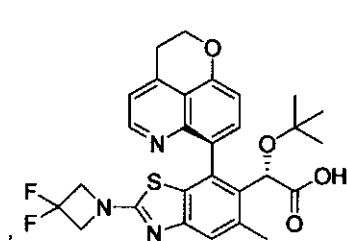
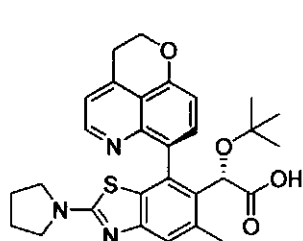
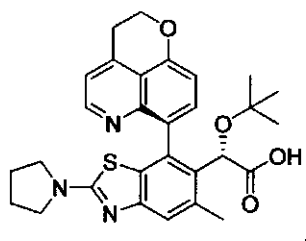
10



20

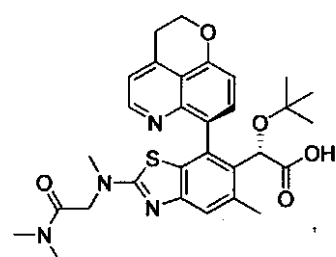
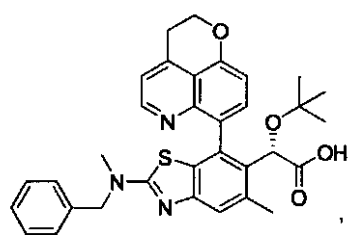
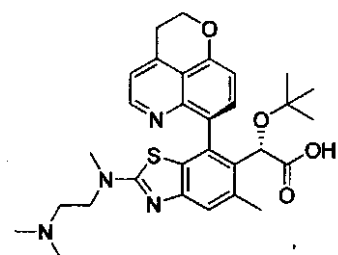
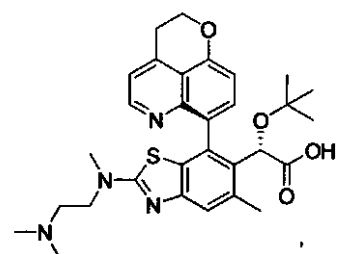
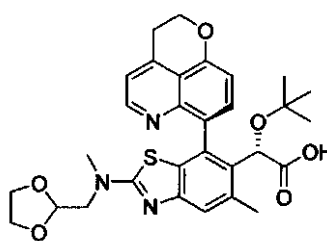
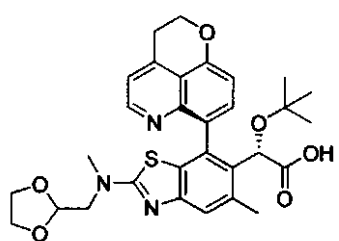
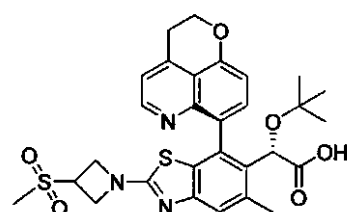
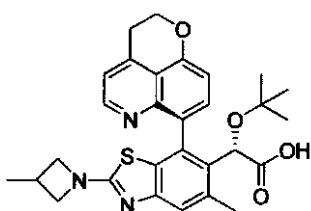
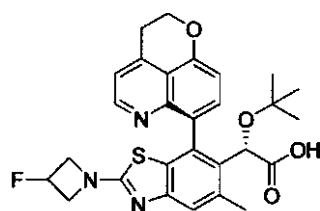
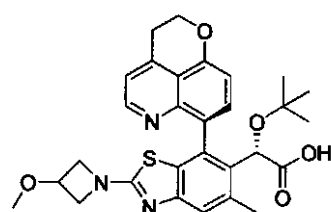
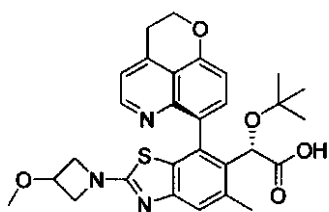
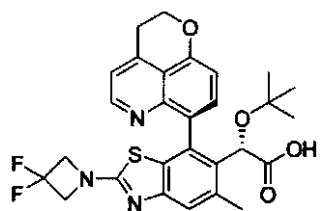


30



40

【化 1 3 8 - 3】

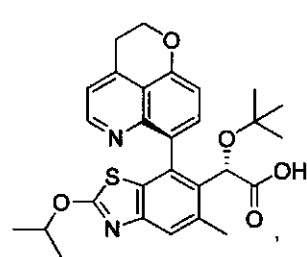
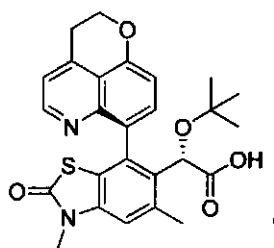
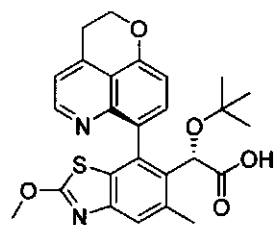


10

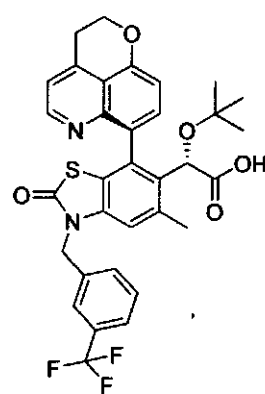
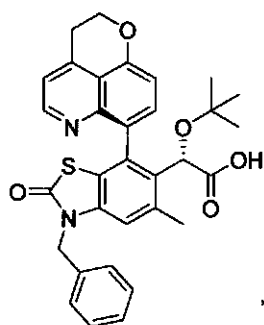
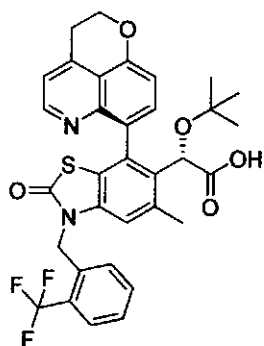
20

30

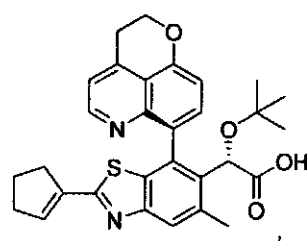
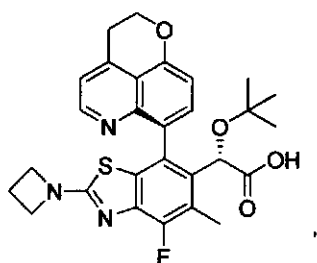
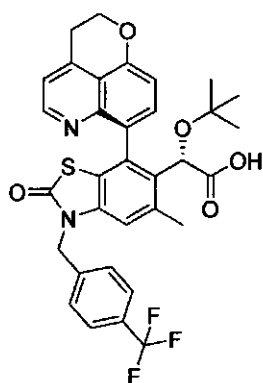
【化 1 3 8 - 4】



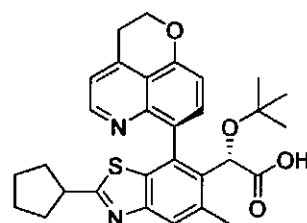
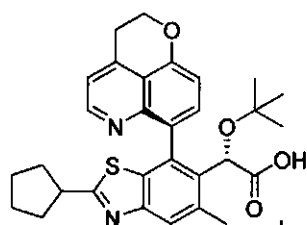
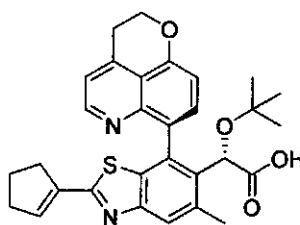
10



20

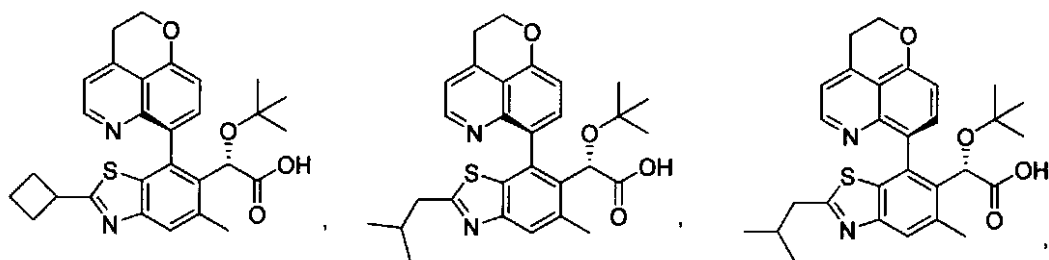


30

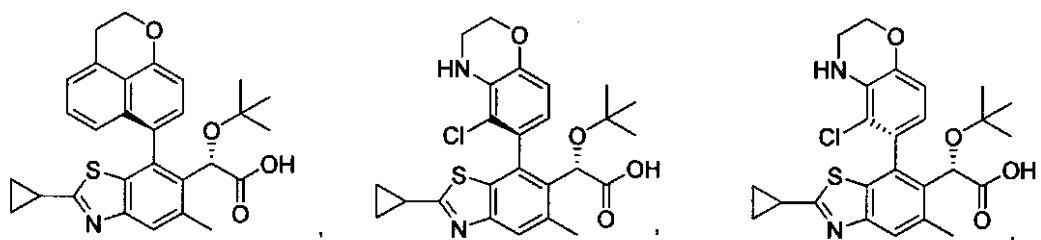


40

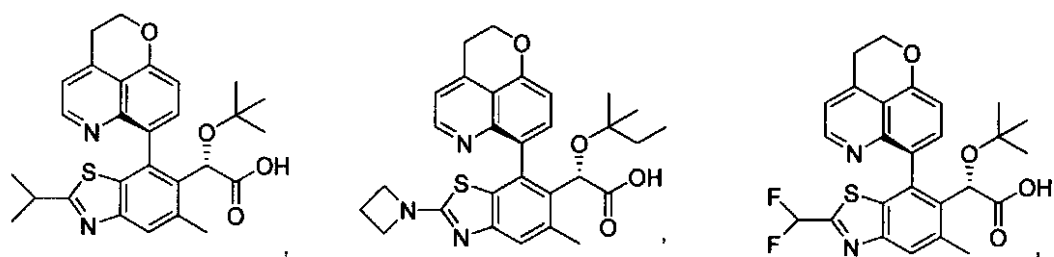
【化 1 3 8 - 5】



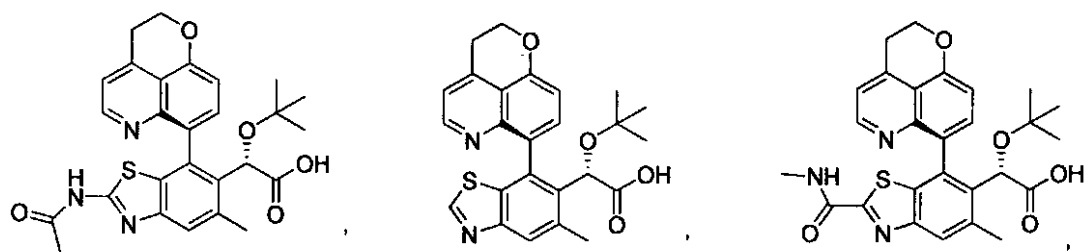
10



20

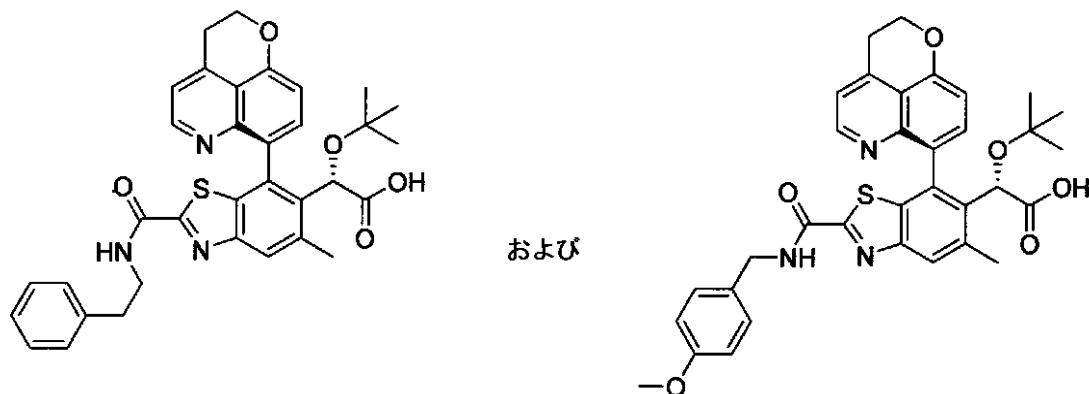


30



40

【化 1 3 8 - 6】



10

ならびにこれらの塩から選択される項目 1 に記載の化合物。

(項目 2 3)

R⁵ は、

a) アリール、複素環、およびヘテロアリール（ここで、アリール、複素環、およびヘテロアリールは、1 個以上（例えば、1、2、または 3 個）の Z¹ 基でそれぞれ必要に応じて置換される）；

b) アリール、ヘテロアリール、および複素環（ここで、アリール、ヘテロアリール、および複素環は、1 個以上（例えば、1、2、3、4、または 5 個）の Z⁵ 基でそれぞれ独立して置換され、1 個以上（例えば、1、2、3、4、または 5 個）の Z¹ 基で必要に応じて置換される）；および

c) アリール、ヘテロアリール、複素環（ここで、アリール、ヘテロアリール、および複素環は、1 個以上（例えば、1、2、3、4、または 5 個）の Z^{1 5} 基でそれぞれ独立して置換され、1 個以上（例えば、1、2、3、4、または 5 個）の Z¹ 基で必要に応じて置換される）

から選択される、項目 1 から 1 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 2 4)

R⁵ は、アリール、ヘテロアリール、および複素環（ここで、アリール、ヘテロアリール、および複素環は、1 個以上（例えば、1、2、3、4、または 5 個）の Z^{1 5} 基でそれぞれ独立して置換され、1 個以上（例えば、1、2、3、4、または 5 個）の Z¹ 基で必要に応じて置換される）から選択される、項目 1 から 1 4 のいずれか 1 項に記載の化合物

20

30

。

(項目 2 5)

R⁵ は、

a) アリール（ここで、アリールは、1 個以上（例えば、1、2、または 3 個）の Z¹ 基で必要に応じて置換される）；

b) アリール、ヘテロアリール、および複素環（ここで、アリール、ヘテロアリール、および複素環は、1 個以上（例えば、1、2、3、4、または 5 個）の Z⁵ 基でそれぞれ独立して置換され、1 個以上（例えば、1、2、3、4、または 5 個）の Z¹ 基で必要に応じて置換される）；および

c) アリール、ヘテロアリール、複素環（ここで、アリール、ヘテロアリール、および複素環は、1 個以上（例えば、1、2、3、4、または 5 個）の Z^{1 5} 基でそれぞれ独立して置換され、1 個以上（例えば、1、2、3、4、または 5 個）の Z¹ 基で必要に応じて置換される）

から選択される、項目 1 から 1 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 2 6)

R⁵ は、

a) アリール、複素環、およびヘテロアリール（ここで、アリール、複素環、およびヘ

40

50

テロアリールは、1個以上（例えば、1、2、または3個）の Z^{11} 基でそれぞれ必要に応じて置換される）；

b) アリール、ヘテロアリール、および複素環（ここで、アリール、ヘテロアリール、および複素環は、1個以上（例えば、1、2、3、4、または5個）の Z^5 基でそれぞれ独立して置換され、1個以上（例えば、1、2、3、4、または5個）の Z^1 基で必要に応じて置換される）；および

c) アリール、ヘテロアリール、複素環（ここで、アリール、ヘテロアリール、および複素環は、1個以上（例えば、1、2、3、4、または5個）の Z^{15} 基でそれぞれ独立して置換され、1個以上（例えば、1、2、3、4、または5個）の Z^1 基で必要に応じて置換される）

から選択され、

各 Z^{11} は、 Z^{10} 、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-NH(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $-C(=O)-N((C_1 \sim C_4) \text{ アルキル})_2$ 、 $-C(=O)-$ アリール、 $-C(=O)-$ 複素環、および $-C(=O)-$ ヘテロアリールから独立して選択され、

ここで、各 Z^{10} は、

i) ハロ、オキソ、チオキソ、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル- $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-OH$ 、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-O(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $-SH$ 、 $-S(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-SO(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-SO_2(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_6)$ アルキル、および $-N((C_1 \sim C_6) \text{ アルキル})_2$ ；

ii) $-OH$ 、 $-O-(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、または $-O-(C_1 \sim C_6)$ アルキルで置換された $(C_1 \sim C_6)$ アルキル；および

iii) アリール（前記アリールは、ハロ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、または $COOH$ で必要に応じて置換される）

から独立して選択され、

各 Z^{11} は、 Z^{10} 、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-NH(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $-C(=O)-N((C_1 \sim C_4) \text{ アルキル})_2$ 、 $-C(=O)-$ アリール、 $-C(=O)-$ 複素環、および $-C(=O)-$ ヘテロアリールから独立して選択される、項目1から14のいずれか1項に記載の化合物。

（項目27）

R^5 は、

a) アリール、複素環、およびヘテロアリール（ここで、アリール、複素環、およびヘテロアリールは、1個以上（例えば、1、2、または3個）の Z^{11} 基でそれぞれ必要に応じて置換される）；および

b) アリール、ヘテロアリール、複素環（ここで、アリール、ヘテロアリール、および複素環は、1個以上（例えば、1、2、3、4、または5個）の Z^{15} 基でそれぞれ独立して置換され、1個以上（例えば、1、2、3、4、または5個）の Z^1 基で必要に応じて置換される）

から選択される、項目1から14のいずれか1項に記載の化合物。

（項目28）

R^5 は、

a) アリール（ここで、アリールは、1個以上（例えば、1、2、または3個）の Z^{11} 基で必要に応じて置換される）；および

b) アリールおよびヘテロアリール（ここで、アリールおよびヘテロアリールは、1個以上（例えば、1、2、3、4、または5個）の Z^{15} 基でそれぞれ独立して置換され、1個以上（例えば、1、2、3、4、または5個）の Z^1 基で必要に応じて置換される）から選択される、項目1から14のいずれか1項に記載の化合物。

（項目29）

Z^{16} は、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、アリール、ヘテロアリール、複素環、および

10

20

30

40

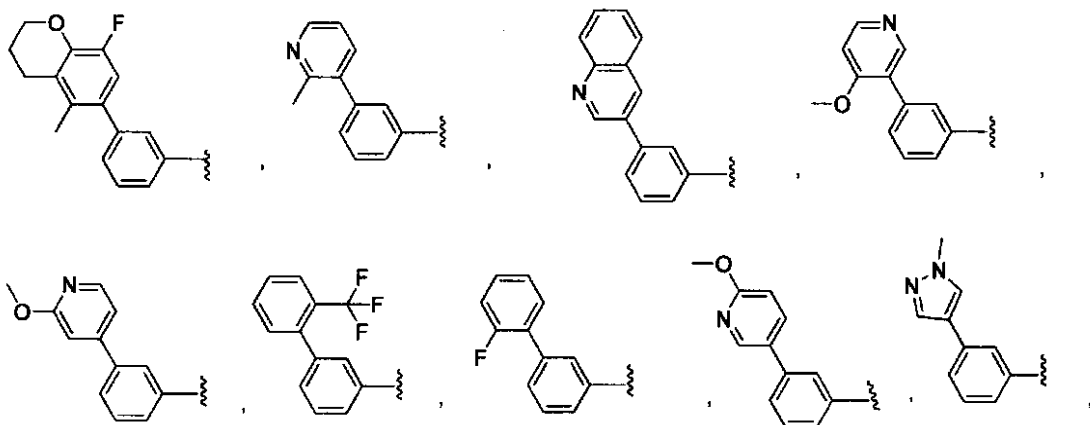
50

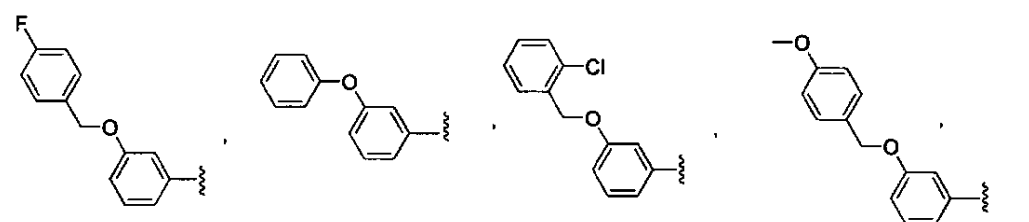
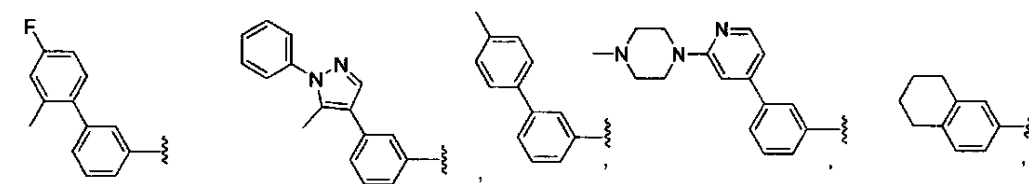
O (C₁ ~ C₆) アルキルから独立して選択され、ここで、Z¹⁻⁶の任意のアリール、ヘテロアリール、または複素環は、1個以上の(C₁ ~ C₆) アルキルで必要に応じて置換される、項目23から27のいずれか1項に記載の化合物。

(項目30)

R⁵ は、

【化139-1】



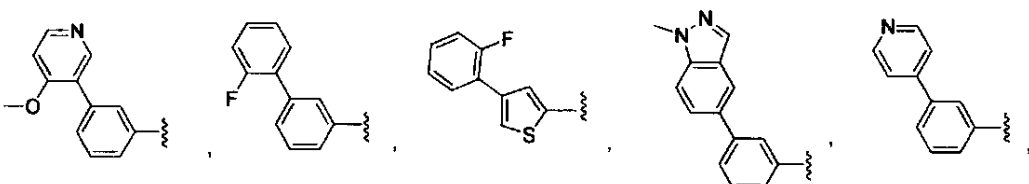


Chemical structures of four compounds:

- 4-(chloromethyl)benzyl 4-oxo-4H-chromene-3-yl ether
- 4-(benzyloxy)-2-methylphenyl ether
- 4-(benzyloxy)pyridine
- 4-(benzyloxy)pyridine











 または
 

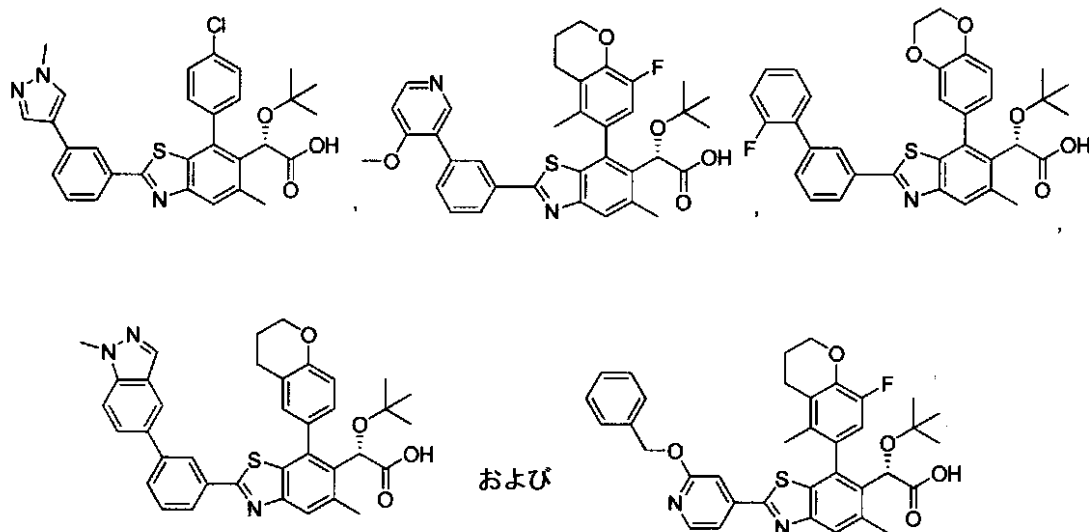
50

から選択される、項目 1 から 1 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 3 1)

以下の

【化 1 4 0】



10

ならびにこれらの塩から選択される、項目 1 に記載の化合物。

(項目 3 2)

項目 1 から 3 1 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物またはその薬学的に許容され得る塩と、薬学的に許容され得るキャリアとを含む、薬学的組成物。

(項目 3 3)

哺乳動物の HIV 感染を処置する方法であって、項目 1 から 3 1 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を前記哺乳動物に投与する工程を含む、方法。

(項目 3 4)

哺乳動物の HIV 感染を処置するための方法であって、治療有効量の項目 1 から 3 1 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を、治療有効量の HIV プロテアーゼ阻害化合物、逆転写酵素の HIV 非ヌクレオシドインヒビター、逆転写酵素の HIV ヌクレオシドインヒビター、逆転写酵素の HIV ヌクレオチドインヒビター、HIV インテグラーゼインヒビター、gp41 インヒビター、CXCR4 インヒビター、gp120 インヒビター、CCR5 インヒビター、キャプシド重合インヒビター、および HIV を処置するための他の薬物、およびこれらの組み合わせからなる群から選択される 1 種以上のさらなる治療剤と組み合わせて、HIV 感染の処置を必要とする前記哺乳動物に投与する工程を含む、方法。

30

(項目 3 5)

医学療法で用いるための、項目 1 から 3 1 のいずれかに記載の式 I の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

40

(項目 3 6)

哺乳動物の HIV 感染を処置するための医薬の製造のための、項目 1 から 3 1 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物またはその薬学的に許容され得る塩の使用。

(項目 3 7)

哺乳動物の HIV 感染の予防的処置または治療的処置で用いるための、項目 1 から 3 1 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

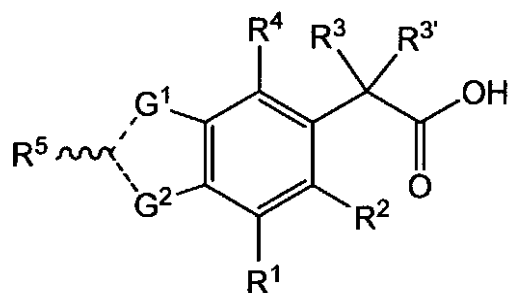
発明の要旨

本発明は、HIV 感染を処置するための化合物および方法を提供する。したがって、1 つの実施形態では、本発明は、式 I :

50

【0005】

【化1】



I

10

【0006】

(式中、

G^1 はSであり、 G^2 はNであり、 G^1 に連結された破線の結合は単結合であり、 G^2 に連結された破線の結合は二重結合であり、 R^5 に連結された波線の結合は単結合であるか、

G^1 はNであり、 G^2 はSであり、 G^1 に連結された破線の結合は二重結合であり、 G^2 に連結された破線の結合は単結合であり、 R^5 に連結された波線の結合は単結合であるか、

20

G^1 はSであり、 G^2 はNR⁶であり、 G^1 に連結された破線の結合は単結合であり、 G^2 に連結された破線の結合は単結合であり、 R^5 に連結された波線の結合は二重結合であり、 R^5 は酸素であり（例えば、「(破線の結合) - R^5 」は「=O」である）、

R^1 は R^{1a} または R^{1b} であり、

R^2 は R^{2a} または R^{2b} であり、

R^3 は R^{3a} または R^{3b} であり、

$R^{3'}$ は $R^{3a'}$ または $R^{3b'}$ であり、

R^4 は R^{4a} または R^{4b} であり、

R^5 は R^{5a} または R^{5b} であり、

30

R^6 は R^{6a} または R^{6b} であり、

R^{1a} は、

a) ハロ；

b) R^{11} 、 $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-O-R^{11}$ 、 $-S-R^{11}$ 、 $-S(O)-R^{11}$ 、 $-SO_2-R^{11}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- R^{11} 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $C(=O)-R^{11}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $O-R^{11}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $S-R^{11}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $S(O)-R^{11}$ 、および $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- SO_2-R^{11} （ここで、各 R^{11} は、H、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル、アリール、複素環、およびヘテロアリールから独立して選択され、ここで、アリール、複素環、またはヘテロアリールは、1個以上（例えば、1、2、または3個）の Z^{11} 基でそれぞれ必要に応じて置換される）；および

40

c) $-N(R^9)R^{10}$ 、 $-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ 、 $-O-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ 、 $-SO_2-N(R^9)R^{10}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $N(R^9)R^{10}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $C(=O)-N(R^9)R^{10}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $O-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ 、および $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $SO_2-N(R^9)R^{10}$ （ここで、各 R^9 は、H、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、および $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキルから独立して選択され、各 R^{10} は、 R^{11} 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- R^{11} 、 $-SO_2-R^{11}$ 、 $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 、お

50

よび-C(=O)N(R⁹)R¹¹から独立して選択され、ここで、各R¹¹は、H、(C₁~C₆)アルキル、(C₂~C₆)アルケニル、(C₂~C₆)アルキニル、(C₁~C₆)ハロアルキル、(C₃~C₇)シクロアルキル、アリール、複素環、およびヘテロアリールから独立して選択される)

から選択され、

R^{1b}は、

a) -(C₁~C₆)アルキル-O-(C₁~C₆)アルキル-(C₃~C₇)炭素環、-(C₁~C₆)アルキル-S-(C₁~C₆)アルキル-(C₃~C₇)炭素環、-(C₁~C₆)アルキル-S(O)-(C₁~C₆)アルキル-(C₃~C₆)炭素環、-(C₁~C₆)アルキル-SO₂-(C₁~C₆)アルキル-(C₃~C₇)炭素環、-(C₁~C₆)アルキル-SO₂-(C₁~C₆)アルキル-Z¹³、-C(O)-(C₁~C₆)アルキル-Z¹³、-O-(C₁~C₆)アルキル-Z¹³、-S-(C₁~C₆)アルキル-Z¹³、-S(O)-(C₁~C₆)アルキル-Z¹³、-SO₂-(C₁~C₆)アルキル-Z¹³、-(C₁~C₆)アルキル-Z¹⁴、-(C₁~C₆)アルキル-C(O)-(C₁~C₆)アルキル-Z¹³、-(C₁~C₆)アルキル-C(O)-O-(C₁~C₆)アルキル-Z¹³、-(C₁~C₆)アルキル-S-(C₁~C₆)アルキル-Z¹³、-(C₂~C₆)アルケニル-(C₁~C₆)ハロアルキル、-(C₂~C₆)アルキニル-(C₁~C₆)ハロアルキル、-(C₃~C₇)ハロ炭素環、-NR_aSO₂NR_cR_d、-NR_aSO₂O(C₃~C₇)炭素環、-NR_aSO₂Oアリール、-(C₂~C₆)アルケニル-(C₃~C₇)炭素環、-(C₂~C₆)アルケニル-アリール、-(C₂~C₆)アルケニル-ヘテロアリール、-(C₂~C₆)アルケニル-複素環、-(C₂~C₆)アルキニル-(C₃~C₇)炭素環、-(C₂~C₆)アルキニル-アリール、-(C₂~C₆)アルキニル-ヘテロアリール、-(C₂~C₆)アルキニル-複素環、-(C₃~C₇)炭素環-Z¹、または-(C₁~C₆)ハロアルキル-Z³(ここで、任意の(C₁~C₆)アルキル、(C₁~C₆)ハロアルキル、(C₃~C₇)炭素環、(C₂~C₆)アルケニル、(C₂~C₆)アルキニル、アリール、またはヘテロアリールは、単独でまたは基の一部として、1個以上(例えば、1、2、3、4、または5個)のZ¹基で必要に応じて置換される)；

b) スピロ二環式炭素環、縮合二環式炭素環、および架橋二環式炭素環(ここで、任意のスピロ二環式炭素環、縮合二環式炭素環、または架橋二環式炭素環は、1個以上(例えば、1、2、3、4、または5個)のZ¹基で必要に応じて置換されるか、またはここで、2個のZ¹基が、それらが結合している原子(単数または複数)と一緒に炭素環または複素環を必要に応じて形成し、ここで、上記炭素環または複素環は、1個以上(例えば、1、2、3、4、または5個)のZ¹基で必要に応じて置換される)；

c) (C₁~C₆)アルキル(ここで、(C₁~C₆)アルキルは、1個以上(例えば、1、2、3、4、または5個)のZ²基で置換され、1個以上(例えば、1、2、3、4、または5個)のZ¹基で必要に応じて置換される)；

d) -X(C₁~C₆)アルキル、-X(C₁~C₆)ハロアルキル、-X(C₂~C₆)アルケニル、-X(C₂~C₆)アルキニル、および-X(C₃~C₇)炭素環(ここで、-X(C₁~C₆)アルキルおよび-X(C₁~C₆)ハロアルキルは、1個以上のZ³基でそれぞれ独立して置換され、1個以上のZ¹基で必要に応じて置換され、ここで、-X(C₂~C₆)アルケニル、-X(C₂~C₆)アルキニルおよび-X(C₃~C₇)炭素環は、1個以上(例えば、1、2、3、4、または5個)のZ⁴基でそれぞれ独立して置換され、1個以上のZ¹基で必要に応じて置換される)；

e) アリール、ヘテロアリール、複素環、-Xアリール、-Xヘテロアリール、および-X複素環(ここで、アリール、ヘテロアリール、および複素環は、単独でまたは基の一部として、1個以上(例えば、1、2、3、4、または5個)のZ⁵基でそれぞれ独立して置換され、1個以上のZ¹基で必要に応じて置換される)；

f) (C₁~C₆)ハロアルキル、(C₃~C₇)炭素環、(C₂~C₆)アルケニル

、および (C₂ ~ C₆) アルキニル (ここで、(C₁ ~ C₆) ハロアルキル、(C₃ ~ C₇) 炭素環、(C₂ ~ C₆) アルケニル、および (C₂ ~ C₆) アルキニルは、1 個以上 (例えば、1、2、3、4、または 5 個) の Z⁶ 基でそれぞれ独立して置換され、1 個以上の Z¹ 基で必要に応じて置換される) ;

g) -NR_eR_f、-C(O)NR_eR_f、-OC(O)NR_eR_f、-SO₂NR_eR_f、-(C₁ ~ C₆) アルキル-NR_eR_f、-(C₁ ~ C₆) アルキルC(O)-NR_eR_f、-(C₁ ~ C₆) アルキル-O-C(O)-NR_eR_f、および-(C₁ ~ C₆) アルキル-SO₂NR_eR_f (ここで、各 (C₁ ~ C₆) アルキルは、基の一部として、1 個以上 (例えば、1、2、3、4、または 5 個) の Z⁶ 基で独立して置換され、1 個以上の Z¹ 基で必要に応じて置換される) ; および

h) ニトロおよびシアノ

から選択され、

R^{2a} は、

a) ハロ ;

b) R¹¹、C(=O)-R¹¹、-C(=O)-O-R¹¹、-O-R¹¹、-S-R¹¹、-S(O)-R¹¹、-SO₂-R¹¹、-(C₁ ~ C₆) アルキル-R¹¹、-(C₁ ~ C₆) アルキル-C(=O)-R¹¹、-(C₁ ~ C₆) アルキル-C(=O)-O-R¹¹、-(C₁ ~ C₆) アルキル-O-R¹¹、-(C₁ ~ C₆) アルキル-S-R¹¹、-(C₁ ~ C₆) アルキル-S(O)-R¹¹、および-(C₁ ~ C₆) アルキル-SO₂-R¹¹ (ここで、各 R¹¹ は、H、(C₁ ~ C₆) アルキル、(C₂ ~ C₆) アルケニル、(C₂ ~ C₆) アルキニル、(C₁ ~ C₆) ハロアルキル、(C₃ ~ C₇) シクロアルキル、アリール、複素環、およびヘテロアリールから独立して選択され、ここで、アリール、複素環、またはヘテロアリールは、1 個以上 (例えば、1、2、または 3 個) の Z¹¹ 基でそれぞれ必要に応じて置換される) ; および

c) -N(R⁹)R¹⁰、-C(=O)-N(R⁹)R¹⁰、-O-C(=O)-N(R⁹)R¹⁰、-SO₂-N(R⁹)R¹⁰、-(C₁ ~ C₆) アルキル-N(R⁹)R¹⁰、-(C₁ ~ C₆) アルキル-C(=O)-N(R⁹)R¹⁰、-(C₁ ~ C₆) アルキル-O-C(=O)-N(R⁹)R¹⁰、および-(C₁ ~ C₆) アルキル-SO₂-N(R⁹)R¹⁰ (ここで、各 R⁹ は、H、(C₁ ~ C₆) アルキル、および (C₃ ~ C₇) シクロアルキルから独立して選択され、ここで、各 R¹⁰ は、R¹¹、-(C₁ ~ C₆) アルキル-R¹¹、-SO₂-R¹¹、-C(=O)-R¹¹、-C(=O)OR¹¹、および-C(=O)N(R⁹)R¹¹ から独立して選択され、ここで、各 R¹¹ は、H、(C₁ ~ C₆) アルキル、(C₂ ~ C₆) アルケニル、(C₂ ~ C₆) アルキニル、(C₁ ~ C₆) ハロアルキル、(C₃ ~ C₇) シクロアルキル、アリール、複素環、およびヘテロアリールから独立して選択される)

から選択され、

R^{2b} は、

a) -(C₁ ~ C₆) アルキル-O-(C₁ ~ C₆) アルキル-(C₃ ~ C₇) 炭素環、-(C₁ ~ C₆) アルキル-S-(C₁ ~ C₆) アルキル-(C₃ ~ C₇) 炭素環、-(C₁ ~ C₆) アルキル-S(O)-(C₁ ~ C₆) アルキル-(C₃ ~ C₇) 炭素環、-(C₁ ~ C₆) アルキル-SO₂-(C₁ ~ C₆) アルキル-(C₃ ~ C₇) 炭素環、-(C₂ ~ C₆) アルケニル-(C₁ ~ C₆) ハロアルキル、-(C₂ ~ C₆) アルキニル-(C₁ ~ C₆) ハロアルキル、-(C₁ ~ C₆) アルキル-SO₂-(C₁ ~ C₆) アルキル-Z¹³、-C(O)-(C₁ ~ C₆) アルキル-Z¹³、-O-(C₁ ~ C₆) アルキル-Z¹³、-S-(C₁ ~ C₆) アルキル-Z¹³、-S(O)-(C₁ ~ C₆) アルキル-Z¹³、-SO₂-(C₁ ~ C₆) アルキル-Z¹³、-(C₁ ~ C₆) アルキル-Z¹⁴、-(C₁ ~ C₆) アルキル-C(O)-(C₁ ~ C₆) アルキル-Z¹³、-(C₁ ~ C₆) アルキル-C(O)-O-(C₁ ~ C₆) アルキル-Z¹³、-(C₁ ~ C₆) アルキル-O-(C₁ ~ C₆) アルキル-Z¹³、-(C₁ ~ C₆) アルキル-S-(C₁ ~ C₆) アルキル-Z¹³、-(C₃ ~ C₇) ハロ炭素環、-NR_aSO

10

20

30

40

50

${}_2\text{NR}_c\text{R}_d$ 、 $-\text{NR}_a\text{SO}_2\text{O}(\text{C}_3\sim\text{C}_7)$ 炭素環、 $-\text{NR}_a\text{SO}_2\text{O}$ アリール、 $-(\text{C}_2\sim\text{C}_6)$ アルケニル、 $-(\text{C}_3\sim\text{C}_7)$ 炭素環、 $-(\text{C}_2\sim\text{C}_6)$ アルケニルアリール、 $-(\text{C}_2\sim\text{C}_6)$ アルケニルヘテロアリール、 $-(\text{C}_2\sim\text{C}_6)$ アルケニル複素環、 $-(\text{C}_2\sim\text{C}_6)$ アルキニル、 $-(\text{C}_3\sim\text{C}_7)$ 炭素環、 $-(\text{C}_2\sim\text{C}_6)$ アルキニルアリール、 $-(\text{C}_2\sim\text{C}_6)$ アルキニルヘテロアリール、 $-(\text{C}_2\sim\text{C}_6)$ アルキニル複素環、 $-(\text{C}_3\sim\text{C}_7)$ 炭素環 $-\text{Z}^1$ 、または $-(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ ハロアルキル $-\text{Z}^3$ （ここで、任意の $(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル、 $-(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ ハロアルキル、 $(\text{C}_3\sim\text{C}_7)$ 炭素環、 $(\text{C}_2\sim\text{C}_6)$ アルケニル、 $(\text{C}_2\sim\text{C}_6)$ アルキニル、アリール、またはヘテロアリールは、単独でまたは基の一部として、1個以上（例えば、1、2、3、4、または5個）の Z^1 基で必要に応じて置換される）；

10

b) スピロ二環式炭素環、縮合二環式炭素環、および架橋二環式炭素環（ここで、任意のスピロ二環式炭素環、縮合二環式炭素環、または架橋二環式炭素環は、1個以上（例えば、1、2、3、4、または5個）の Z^1 基で必要に応じて置換され、2個の Z^1 基が、それらが結合している原子（単数または複数）と一緒に $(\text{C}_3\sim\text{C}_7)$ 炭素環または複素環を必要に応じて形成し、ここで、上記 $(\text{C}_3\sim\text{C}_6)$ 炭素環または複素環は、1個以上（例えば、1、2、3、4、または5個）の Z^1 基で必要に応じて置換される）；

c) $(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル（ここで、 $(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキルは、1個以上の Z^2 基で置換され、1個以上（例えば、1、2、3、4、または5個）の Z^1 基で必要に応じて置換される）；

d) $-\text{X}(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル、 $-\text{X}(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ ハロアルキル、 $-\text{X}(\text{C}_2\sim\text{C}_6)$ アルケニル、 $-\text{X}(\text{C}_2\sim\text{C}_6)$ アルキニル、および $-\text{X}(\text{C}_3\sim\text{C}_7)$ 炭素環（ここで、 $-\text{X}(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキルおよび $\text{X}(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ ハロアルキルは、1個以上の Z^3 基でそれぞれ独立して置換され、1個以上（例えば、1、2、3、4、または5個）の Z^1 基で必要に応じて置換され、ここで、 $-\text{X}(\text{C}_2\sim\text{C}_6)$ アルケニル、 $-\text{X}(\text{C}_2\sim\text{C}_6)$ アルキニル、および $-\text{X}(\text{C}_3\sim\text{C}_7)$ 炭素環は、1個以上（例えば、1、2、3、4、または5個）の Z^4 基でそれぞれ独立して置換され、1個以上の Z^1 基で必要に応じて置換される）；

20

e) アリール、ヘテロアリール、複素環、 $-\text{X}$ アリール、 $-\text{X}$ ヘテロアリール、および $-\text{X}$ 複素環（ここで、アリール、ヘテロアリール、および複素環は、単独でまたは基の一部として、1個以上（例えば、1、2、3、4、または5個）の Z^5 基でそれぞれ独立して置換され、1個以上（例えば、1、2、3、4、または5個）の Z^1 基で必要に応じて置換される）；

30

f) $(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ ハロアルキル、 $(\text{C}_3\sim\text{C}_7)$ 炭素環、 $(\text{C}_2\sim\text{C}_6)$ アルケニル、および $(\text{C}_2\sim\text{C}_6)$ アルキニル（ここで、 $(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ ハロアルキル、 $(\text{C}_3\sim\text{C}_7)$ 炭素環、 $(\text{C}_2\sim\text{C}_6)$ アルケニル、および $(\text{C}_2\sim\text{C}_6)$ アルキニルは、1個以上（例えば、1、2、3、4、または5個）の Z^6 基でそれぞれ独立して置換され、1個以上（例えば、1、2、3、4、または5個）の Z^1 基で必要に応じて置換される）；

g) $-\text{NR}_e\text{R}_f$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_e\text{R}_f$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}_e\text{R}_f$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}_e\text{R}_f$ 、 $-(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル $-\text{NR}_e\text{R}_f$ 、 $-(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル $\text{C}(\text{O})-\text{NR}_e\text{R}_f$ 、 $-(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{NR}_e\text{R}_f$ 、および $-(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル $-\text{SO}_2\text{NR}_e\text{R}_f$ （ここで、各 $(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキルは、基の一部として、1個以上（例えば、1、2、3、4、または5個）の Z^6 基で独立して置換され、1個以上（例えば、1、2、3、4、または5個）の Z^1 基で必要に応じて置換される）；

40

および

h) ニトロおよびシアノから選択されるか、

または、 R^1 および R^2 が、それらが結合している原子と一緒に5または6員の炭素環または4、5、6、または7員の複素環を形成し、ここで、上記5または6員の炭素環または4、5、6、または7員の複素環は、1個以上の Z^1 基で必要に応じて置換されるか、

50

または、 R^1 および R^2 が、それらが結合している原子と一緒に5または6員の炭素環または4、5、6、または7員の複素環を形成し、ここで、上記5または6員の炭素環または4、5、6、または7員の複素環は、1個以上の(例えば、1、2、または3個)の Z^7 基または Z^8 基でそれぞれ独立して置換されるか、またはここで、2個の Z^7 基が同一原子上に存在する場合、2個の Z^7 基が、それらが結合している原子と一緒に($C_3 \sim C_7$)炭素環または4、5、または6員の複素環を必要に応じて形成し、

R^{3a} は、($C_1 \sim C_6$)アルキル、($C_1 \sim C_6$)ハロアルキル、($C_2 \sim C_6$)アルケニル、($C_2 \sim C_6$)アルキニル、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-アリール$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-複素環$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-ヘテロアリール$ 、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-O(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $-O(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $-O(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $-O(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル、 $-Oアリール$ 、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-アリール$ 、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-複素環$ 、および $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-ヘテロアリール$ であり、 R^{3a} の任意の($C_1 \sim C_6$)アルキル、($C_1 \sim C_6$)ハロアルキル、($C_2 \sim C_6$)アルケニル、($C_2 \sim C_6$)アルキニル、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-アリール$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-複素環$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-ヘテロアリール$ 、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-O(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $-O(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $-O(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $-O(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル、 $-Oアリール$ 、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-アリール$ 、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-複素環$ 、または $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-ヘテロアリール$ は、($C_1 \sim C_6$)アルキル、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル、ハロ、オキソ、および $-CN$ から選択される1個以上(例えば、1、2、または3個)の基で必要に応じて置換され、

$R^{3a'}$ はHであり、

R^{3b} は、 $-(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、アリール、ヘテロアリール、複素環、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキルOH、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-O-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-Z^{12}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-O-(C_2 \sim C_6)$ アルケニル $-Z^{12}$ 、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキル $-O-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル $-Z^{12}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-S-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-Z^{12}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-S-(C_2 \sim C_6)$ アルケニル $-Z^{12}$ 、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキル $-S-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル $-Z^{12}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-S(O)-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-Z^{12}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-S(O)-(C_2 \sim C_6)$ アルケニル $-Z^{12}$ 、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキル $-S(O)-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル $-Z^{12}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-SO_2-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-Z^{12}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-SO_2-(C_2 \sim C_6)$ アルケニル $-Z^{12}$ 、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキル $-SO_2-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル $-Z^{12}$ 、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキル $-NR_aR_b$ 、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキル $OC(O)-NR_cR_d$ 、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキル $-NR_a-C(O)-OR_b$ 、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキル $-NR_a-C(O)-NR_aR_b$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-SO_2(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-SO_2NR_cR_d$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-NR_aSO_2NR_cR_d$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-NR_aSO_2O(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-NR_aSO_2Oアリール$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-NR_a-SO_2-(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-NR_a-SO_2-(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-NR_a-SO_2-(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-NR_a-SO_2-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-NR_a-SO_2-(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-NR_a-SO_2-(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-NR_a-SO_2-アリール$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-NR_a-SO_2-ヘテロアリール$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-NR_a-SO_2-複素環$ 、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-NR_aR_b$ 、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル $OC(O)-NR_cR_d$ 、

10

20

30

40

50

$-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $NR_a-C(O)-OR_b$ 、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $NR_a-C(O)-NR_aR_b$ 、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $NR_a-SO_2-(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $NR_a-SO_2-(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $NR_a-SO_2-(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $NR_a-SO_2-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $NR_a-SO_2-(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $NR_a-SO_2-(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル- NR_a-SO_2 -アリール、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル- NR_a-SO_2 -ヘテロアリール、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル- NR_a-SO_2 -複素環、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $NR_a-SO_2-NR_aR_b$ 、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $NR_a-SO_2-(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $NR_a-SO_2-(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル- NR_a-SO_2 -アリール、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $NR_aSO_2NR_cR_d$ 、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $NR_aSO_2O(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル- NR_aSO_2O アリール、 $-O$ ヘテロアリール、 $-O$ 複素環、 $-S$ ヘテロアリール、 $-S$ 複素環、 $-S(O)$ ヘテロアリール、 $-S(O)$ 複素環、 $-SO_2$ ヘテロアリール、または $-SO_2$ 複素環であり、ここで、 R^{3b} の任意の $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、アリール、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、ヘテロアリール、または複素環は、単独でまたは基の一部として、1個以上（例えば、1、2、3、4、または5個）の Z^1 基で必要に応じて置換され、

$R^{3b'}$ は、 H 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、または $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキルであるか、あるいは、

R^{3b} および $R^{3b'}$ が、それらが結合している炭素と一緒に複素環または $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環を形成し、ここで、 R^{3b} および $R^{3b'}$ とそれらが結合している炭素との複素環または $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環は、1個以上（例えば、1、2、3、4、または5個）の Z^1 基で必要に応じて置換され、

R^{4a} は、アリール、複素環、およびヘテロアリールから選択され、ここで、 R^{4a} の任意のアリール、複素環、およびヘテロアリールは、ハロ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル、 $-OH$ 、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-SH$ 、 $-S(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_6)$ アルキル、および $-N((C_1 \sim C_6)$ アルキル) $_2$ からそれぞれ独立して選択される1個以上（例えば、1、2、3、4、または5個）の基で必要に応じて置換され、ここで、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルは、ヒドロキシ、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル、シアノ、またはオキソで必要に応じて置換され、

R^{4b} は、

a) $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、および $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル（ここで、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、または $(C_2 \sim C_6)$ アルキニルは、1個以上（例えば、1、2、3、4、または5個）の Z^1 基でそれぞれ必要に応じて置換される）；

b) $(C_3 \sim C_{14})$ 炭素環（ここで、 $(C_3 \sim C_{14})$ 炭素環は、1個以上（例えば、1、2、3、4、または5個）の Z^1 基で必要に応じて置換されるか、またはここで、2個の Z^1 基が、それらが結合している原子（単数または複数）と一緒に $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環または複素環を必要に応じて形成する）；

c) スピロ複素環または架橋複素環（ここで、スピロ複素環または架橋複素環は、1個以上（例えば、1、2、3、4、または5個）の Z^1 基で必要に応じて置換されるか、またはここで、2個の Z^1 基が、それらが結合している原子（単数または複数）と一緒に $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環または複素環を必要に応じて形成する）；および

d) アリール、ヘテロアリール、スピロ複素環、縮合複素環、または架橋複素環（ここで、アリール、ヘテロアリール、スピロ複素環、縮合複素環、および架橋複素環は、1個

10

20

30

40

50

以上の Z^7 基でそれぞれ独立して置換され、1 個以上（例えば、1、2、3、4、または 5 個）の Z^1 基で必要に応じて置換される）

から選択されるか、または、

R^4 および R^3 が、それらが結合している原子と一緒に大環状複素環または大環状炭素環を形成し、ここで、 R^4 および R^3 とそれらが結合している原子との任意の大環状複素環または大環状炭素環を、1 個以上（例えば、1、2、3、4、または 5 個）の Z^1 基で必要に応じて置換することができ、 $R^{3b'}$ は、H、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、または $O(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり、

R^{5a} は、

a) ハロ；

b) R^{11} 、 $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-O-R^{11}$ 、 $-S-R^{11}$ 、 $-S(O)-R^{11}$ 、 $-SO_2-R^{11}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- R^{11} 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $C(=O)-R^{11}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $S-R^{11}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $S(O)-R^{11}$ 、および $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- SO_2-R^{11} （ここで、各 R^{11} は、H、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、アリール、複素環、およびヘテロアリールから独立して選択され、ここで、アリール、複素環、およびヘテロアリールは、1 個以上（例えば、1、2、または 3 個）の Z^{11} 基でそれぞれ必要に応じて置換される）；および

c) $-N(R^9)R^{10}$ 、 $-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ 、 $-O-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ 、 $-SO_2-N(R^9)R^{10}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $N(R^9)R^{10}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $C(=O)-N(R^9)R^{10}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $O-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ 、および $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $SO_2-N(R^9)R^{10}$ （ここで、各 R^9 は、H、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、および $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキルから独立して選択され、各 R^{10} は、 R^{11} 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- R^{11} 、 $-SO_2-R^{11}$ 、 $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 、および $-C(=O)N(R^9)R^{11}$ から独立して選択され、ここで、各 R^{11} は、H、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル、アリール、複素環、およびヘテロアリールから独立して選択される）

から選択され、

R^{5b} は、

a) $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $O-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $S-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $S(O)-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $(C_3 \sim C_6)$ 炭素環、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $SO_2-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルケニル- $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル- $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $-(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-NR_aSO_2NR_cR_d$ 、 $-NR_aSO_2O(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-NR_aSO_2O$ アリール、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルケニル- $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルケニル-アリール、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルケニル-ヘテロアリール、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルケニル-複素環、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル- $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル-アリール、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル-ヘテロアリール、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル-複素環、 $-(C_3 \sim C_7)$ 炭素環- Z^1 、または $-(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル- Z^3 （ここで、任意の $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、アリール、またはヘテロアリールは、単独でまたは基の一部として、1 個以上（例えば、1、2、3、4、または 5 個）の Z^1 基で必要に応じて置換される）；

b) スピロ二環式炭素環、縮合二環式炭素環、および架橋二環式炭素環（ここで、任意

10

20

30

40

50

のスピロ二環式炭素環、縮合二環式炭素環、または架橋二環式炭素環は、1個以上（例えば、1、2、3、4、または5個）の Z^1 基で必要に応じて置換されるか、またはここで、2個の Z^1 基が、それらが結合している原子（単数または複数）と一緒に（ $C_3 \sim C_7$ ）炭素環または複素環を必要に応じて形成し、上記（ $C_3 \sim C_7$ ）炭素環または複素環は1個以上（例えば、1、2、3、4、または5個）の Z^1 基で必要に応じて置換される）；

c) ($C_1 \sim C_6$) アルキル（ここで、($C_1 \sim C_6$) アルキルは、1個以上の Z^2 基で置換され、1個以上（例えば、1、2、3、4、または5個）の Z^1 基で必要に応じて置換される）；

d) $-X(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-X(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $-X(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $-X(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、および $-X(C_3 \sim C_7)$ 炭素環（ここで、 $-X(C_1 \sim C_6)$ アルキルおよび $-X(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキルは、1個以上の Z^3 基でそれぞれ独立して置換され、1個以上の Z^1 基で必要に応じて置換され、ここで、 $-X(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $-X(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、および $-X(C_3 \sim C_7)$ 炭素環は、1個以上（例えば、1、2、3、4、または5個）の Z^4 基でそれぞれ独立して置換され、1個以上（例えば、1、2、3、4、または5個）の Z^1 基で必要に応じて置換される）；

e) アリール、ヘテロアリール、複素環、 $-X$ アリール、 $-X$ ヘテロアリール、および $-X$ 複素環（ここで、アリール、ヘテロアリール、および複素環は、単独でまたは基の一部として、1個以上（例えば、1、2、3、4、または5個）の Z^5 基でそれぞれ独立して置換され、1個以上（例えば、1、2、3、4、または5個）の Z^1 基で必要に応じて置換される）；

f) ($C_1 \sim C_6$) ハロアルキル、($C_3 \sim C_7$) 炭素環、($C_2 \sim C_6$) アルケニル、および($C_2 \sim C_6$) アルキニル（ここで、($C_1 \sim C_6$) ハロアルキル、($C_3 \sim C_7$) 炭素環、($C_2 \sim C_6$) アルケニル、および($C_2 \sim C_6$) アルキニルは、1個以上（例えば、1、2、3、4、または5個）の Z^6 基でそれぞれ独立して置換され、1個以上（例えば、1、2、3、4、または5個）の Z^1 基で必要に応じて置換される）；

g) $-NR_e R_f$ 、 $-C(O)NR_e R_f$ 、 $-OC(O)NR_e R_f$ 、 $-SO_2NR_e R_f$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-NR_e R_f$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $C(O)-NR_e R_f$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-O-C(O)-NR_e R_f$ 、および $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-SO_2NR_e R_f$ （ここで、各($C_1 \sim C_6$) アルキルは、1個以上（例えば、1、2、3、4、または5個）の Z^6 基で独立して置換され、1個以上（例えば、1、2、3、4、または5個）の Z^1 基で必要に応じて置換される）；

h) ニトロおよびシアノ；

i) アリール、ヘテロアリール、および複素環（ここで、アリール、ヘテロアリール、および複素環は、1個以上（例えば、1、2、3、4、または5個）の Z^{15} 基でそれぞれ独立して置換され、1個以上（例えば、1、2、3、4、または5個）の Z^1 基で必要に応じて置換される）；および

j) オキシ

から選択され、

R^{6a} は、

a) R^{11} 、 $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-O-R^{11}$ 、 $-S-R^{11}$ 、 $-S(O)-R^{11}$ 、 $-SO_2-R^{11}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-R^{11}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-O-R^{11}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-S-R^{11}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-S(O)-R^{11}$ 、および $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-SO_2-R^{11}$ （ここで、各 R^{11} は、H、($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_2 \sim C_6$) アルケニル、($C_2 \sim C_6$) アルキニル、($C_1 \sim C_6$) ハロアルキル、($C_3 \sim C_7$) シクロアルキル、アリール、複素環、およびヘテロアリールから独立して選択され、ここで、アリール、複素環、およびヘテロアリールは、1個以上（例えば、1、2、

10

20

30

40

50

または3個)の Z^{11} 基でそれぞれ必要に応じて置換される) ; および

b) $-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ 、 $-SO_2-N(R^9)R^{10}$ 、 $-(C_1\sim C_6)$ アルキル $-N(R^9)R^{10}$ 、 $-(C_1\sim C_6)$ アルキル $-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ 、 $-(C_1\sim C_6)$ アルキル $-O-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ 、および $-(C_1\sim C_6)$ アルキル $-SO_2-N(R^9)R^{10}$ (ここで、各 R^9 は、H、 $(C_1\sim C_6)$ アルキル、および $(C_3\sim C_7)$ シクロアルキルから独立して選択され、各 R^{10} は、 R^{11} 、 $-(C_1\sim C_6)$ アルキル $-R^{11}$ 、 $-SO_2-R^{11}$ 、 $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 、および $-C(=O)N(R^9)R^{11}$ から独立して選択され、ここで、各 R^{11} は、H、 $(C_1\sim C_6)$ アルキル、 $(C_2\sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2\sim C_6)$ アルキニル、 $(C_1\sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3\sim C_7)$ シクロアルキル、 $-(C_1\sim C_6)$ アルキルアリール、アリール、複素環、およびヘテロアリールから独立して選択され、ここで、アリール、複素環、およびヘテロアリールは、1個以上(例えば、1、2、または3個)の Z^{11} 基でそれぞれ必要に応じて置換される)

10

から選択され、

R^{6b} は、

a) $-(C_1\sim C_6)$ アルキル $-SO_2-(C_1\sim C_6)$ アルキル $-Z^{13}$ 、 $-C(O)-(C_1\sim C_6)$ アルキル $-Z^{13}$ 、 $-O-(C_1\sim C_6)$ アルキル $-Z^{13}$ 、 $-S-(C_1\sim C_6)$ アルキル $-Z^{13}$ 、 $-S(O)-(C_1\sim C_6)$ アルキル $-Z^{13}$ 、 $-SO_2-(C_1\sim C_6)$ アルキル $-Z^{13}$ 、 $-(C_1\sim C_6)$ アルキル $-Z^{14}$ 、 $-(C_1\sim C_6)$ アルキル $-C(O)-(C_1\sim C_6)$ アルキル $-Z^{13}$ 、 $-(C_1\sim C_6)$ アルキル $-C(O)-O-(C_1\sim C_6)$ アルキル $-Z^{13}$ 、 $-(C_1\sim C_6)$ アルキル $-S-(C_1\sim C_6)$ アルキル $-Z^{13}$ 、 $-(C_1\sim C_6)$ アルキル $-O-(C_1\sim C_6)$ アルキル $-(C_3\sim C_7)$ 炭素環、 $-(C_1\sim C_6)$ アルキル $-S-(C_1\sim C_6)$ アルキル $-(C_3\sim C_7)$ 炭素環、 $-(C_1\sim C_6)$ アルキル $-S(O)-(C_1\sim C_6)$ アルキル $-(C_3\sim C_7)$ 炭素環、 $-(C_1\sim C_6)$ アルキル $-SO_2-(C_1\sim C_6)$ アルキル $-(C_3\sim C_7)$ 炭素環、 $-(C_2\sim C_6)$ アルケニル $-(C_1\sim C_6)$ ハロアルキル、 $-(C_2\sim C_6)$ アルキニル $-(C_1\sim C_6)$ ハロアルキル、 $-(C_3\sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-(C_2\sim C_6)$ アルケニル $-(C_3\sim C_7)$ 炭素環、 $-(C_2\sim C_6)$ アルケニル $-アリール$ 、 $-(C_2\sim C_6)$ アルケニル $-ヘテロアリール$ 、 $-(C_2\sim C_6)$ アルケニル $-複素環$ 、 $-(C_2\sim C_6)$ アルキニル $-(C_3\sim C_7)$ 炭素環、 $-(C_2\sim C_6)$ アルキニル $-アリール$ 、 $-(C_2\sim C_6)$ アルキニル $-ヘテロアリール$ 、 $-(C_2\sim C_6)$ アルキニル $-複素環$ 、 $-(C_3\sim C_7)$ 炭素環 $-Z^1$ 、 $-(C_1\sim C_6)$ ハロアルキル $-Z^3$ 、 $-NR_aSO_2NR_cR_d$ 、 $-NR_aSO_2O-(C_3\sim C_7)$ 炭素環、および $-NR_aSO_2O$ アリール(任意の $(C_1\sim C_6)$ アルキル、 $(C_1\sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3\sim C_7)$ 炭素環、 $(C_2\sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2\sim C_6)$ アルキニル、アリール、複素環、およびヘテロアリールは、単独でまたは基の一部として、1個以上(例えば、1、2、3、4、または5個)の Z^1 基で必要に応じて置換される) ;

20

30

b) スピロ二環式炭素環、縮合二環式炭素環、および架橋二環式炭素環(ここで、任意のスピロ二環式炭素環、縮合二環式炭素環、および架橋二環式炭素環は、1個以上(例えば、1、2、3、4、または5個)の Z^1 基で必要に応じて置換されるか、またはここで、2個の Z^1 基が、それらが結合している原子(単数または複数)と一緒に $(C_3\sim C_7)$ 炭素環または複素環を必要に応じて形成し、上記 $(C_3\sim C_7)$ 炭素環または複素環は、1個以上(例えば、1、2、3、4、または5個)の Z^1 基で必要に応じて置換される) ;

40

c) $(C_1\sim C_6)$ アルキル(ここで、 $(C_1\sim C_6)$ アルキルは、1個以上(例えば、1、2、3、4、または5個)の Z^2 基で置換され、1個以上(例えば、1、2、3、4、または5個)の Z^1 基で必要に応じて置換される) ;

d) $-X(C_1\sim C_6)$ アルキル、 $-X(C_1\sim C_6)$ ハロアルキル、 $-X(C_2\sim C_6)$ アルケニル、 $-X(C_2\sim C_6)$ アルキニル、および $-X(C_3\sim C_7)$ 炭素環(こ

50

ここで、 $-X(C_1 \sim C_6)$ アルキル (a l k y) および $-X(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキルは、1 個以上 (例えば、1、2、3、4、または 5 個) の Z^3 基でそれぞれ独立して置換され、1 個以上 (例えば、1、2、3、4、または 5 個) の Z^1 基で必要に応じて置換され、ここで、 $-X(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $-X(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、および $-X(C_3 \sim C_7)$ 炭素環は、1 個以上 (例えば、1、2、3、4、または 5 個) の Z^4 基でそれぞれ独立して置換され、1 個以上 (例えば、1、2、3、4、または 5 個) の Z^1 基で必要に応じて置換される) ;

e) アリール、ヘテロアリール、複素環、 $-X$ アリール、 $-X$ ヘテロアリール、および $-X$ 複素環 (ここで、アリール、ヘテロアリール、および複素環は、単独でまたは基の一部として、1 個以上 (例えば、1、2、3、4、または 5 個) の Z^5 基でそれぞれ独立して置換され、1 個以上 (例えば、1、2、3、4、または 5 個) の Z^1 基で必要に応じて置換される) ;

10

f) $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、および $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル (ここで、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、および $(C_2 \sim C_6)$ アルキニルは、1 個以上 (例えば、1、2、3、4、または 5 個) の Z^6 基でそれぞれ独立して置換され、1 個以上 (例えば、1、2、3、4、または 5 個) の Z^1 基で必要に応じて置換される) ; および

g) $-C(O)NR_eR_f$ 、 $-SO_2NR_eR_f$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-NR_eR_f$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $C(O)-NR_eR_f$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-O-C(O)-NR_eR_f$ 、および $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-SO_2NR_eR_f$ (任意の $(C_1 \sim C_6)$ アルキルは、基の一部として、1 個以上 (例えば、1、2、3、4、または 5 個) の Z^1 基で必要に応じて置換される)

20

から選択され、

各 X は、 O 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $O-$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $C(O)-$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $C(O)O-$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $S-$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $S(O)-$ 、および $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル SO_2- から独立して選択され、

各 Z^1 は、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $=NOR_a$ 、 $-SH$ 、 $-CN$ 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、アリール、ヘテロアリール、複素環、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-O(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $-O(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $-O(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $-O(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-O(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-O$ アリール、 $-O$ ヘテロアリール、 $-O$ 複素環、 $-S(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-S(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $-S(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $-S(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $-S(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-S(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-S$ アリール、 $-S$ ヘテロアリール、 $-S$ 複素環、 $-S(O)(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-S(O)(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $-S(O)(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $-S(O)(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $-S(O)(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-S(O)(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-SO_2(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-S(O)$ アリール、 $-S(O)$ 炭素環、 $-S(O)$ ヘテロアリール、 $-S(O)$ 複素環、 $-SO_2(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $-SO_2(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $-SO_2(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $-SO_2(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-SO_2(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-SO_2$ アリール、 $-SO_2$ ヘテロアリール、 $-SO_2$ 複素環、 $-SO_2NR_cR_d$ 、 $-NR_cR_d$ 、 $-NR_aC(O)R_a$ 、 $-NR_aC(O)OR_b$ 、 $-NR_aC(O)NR_cR_d$ 、 $-NR_aSO_2R_b$ 、 $-NR_aSO_2NR_cR_d$ 、 $-NR_aSO_2O(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-NR_aSO_2O$ アリール、 $-OS(O)_2R_a$ 、 $-C(O)R_a$ 、 $-C(O)OR_b$ 、 $-C(O)NR_cR_d$ 、および $-OC(O)NR_cR_d$ から独立して選択され、ここで、 Z^1 の任意の $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $-(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環

30

40

50

、アリール、ヘテロアリール、または複素環は、単独でまたは基の一部として、1個以上（例えば、1、2、3、4、または5個）のハロゲン、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}_b$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NR}_a$ 、 $\text{C}(\text{O})_2\text{R}_b$ 、 $-\text{ヘテロアリール}$ 、 $-\text{複素環}$ 、 $-\text{Oヘテロアリール}$ 、 $-\text{O複素環}$ 、 $-\text{NHヘテロアリール}$ 、 $-\text{NH複素環}$ 、または $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_c\text{R}_d$ で必要に応じて置換され、

各 Z^2 は、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、スピロ複素環、架橋複素環、スピロ二環式炭素環、架橋二環式炭素環、 $\text{NR}_a\text{SO}_2(\text{C}_3\sim\text{C}_7)$ 炭素環、 $-\text{NR}_a\text{SO}_2$ アリール、 $-\text{NR}_a\text{SO}_2$ ヘテロアリール、 $-\text{NR}_a\text{SO}_2\text{NR}_c\text{R}_d$ 、 $-\text{NR}_a\text{SO}_2\text{O}(\text{C}_3\sim\text{C}_7)$ 炭素環、および $-\text{NR}_a\text{SO}_2\text{O}$ アリールから独立して選択され、

各 Z^3 は、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、オキソ、 $=\text{NOR}_a$ 、チオキソ、アリール、 $-\text{複素環}$ 、 $-\text{ヘテロアリール}$ 、 $(\text{C}_3\sim\text{C}_7)$ ハロ炭素環、 $-\text{O}(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル、 $-\text{O}(\text{C}_3\sim\text{C}_7)$ 炭素環、 $-\text{O}(\text{C}_3\sim\text{C}_7)$ ハロ炭素環、 $-\text{O}$ アリール、 $-\text{O複素環}$ 、 $-\text{Oヘテロアリール}$ 、 $-\text{S}(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル、 $-\text{S}(\text{C}_3\sim\text{C}_7)$ 炭素環、 $-\text{S}(\text{C}_3\sim\text{C}_7)$ ハロ炭素環、 $-\text{S}$ アリール、 $-\text{S複素環}$ 、 $-\text{Sヘテロアリール}$ 、 $-\text{S}(\text{O})$ $(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル、 $-\text{S}(\text{O})$ $(\text{C}_3\sim\text{C}_7)$ 炭素環、 $-\text{S}(\text{O})$ $(\text{C}_3\sim\text{C}_7)$ ハロ炭素環、 $-\text{S}(\text{O})$ アリール、 $-\text{S}(\text{O})$ 複素環、 $-\text{S}(\text{O})$ ヘテロアリール、 $-\text{SO}_2$ $(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル、 $-\text{SO}_2$ $(\text{C}_3\sim\text{C}_7)$ 炭素環、 $-\text{SO}_2$ $(\text{C}_3\sim\text{C}_7)$ ハロ炭素環、 SO_2 アリール、 $-\text{SO}_2$ 複素環、 $-\text{SO}_2$ ヘテロアリール、 $-\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{NR}_a\text{C}(\text{O})\text{R}_b$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_c\text{R}_d$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}_c\text{R}_d$ 、 $-\text{NR}_a\text{SO}_2\text{NR}_c\text{R}_d$ 、 $-\text{NR}_a\text{SO}_2\text{O}(\text{C}_3\sim\text{C}_7)$ 炭素環、および $-\text{NR}_a\text{SO}_2\text{O}$ アリールから独立して選択され、

各 Z^4 は、ハロゲン、 $-(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル、 $(\text{C}_3\sim\text{C}_7)$ 炭素環、 $-(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ ハロアルキル、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、オキソ、 $=\text{NOR}_a$ 、チオキソ、 $-\text{アリール}$ 、 $-\text{複素環}$ 、 $-\text{ヘテロアリール}$ 、 $-(\text{C}_3\sim\text{C}_7)$ ハロ炭素環、 $-\text{O}(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル、 $-\text{O}(\text{C}_3\sim\text{C}_7)$ 炭素環、 $-\text{O}(\text{C}_3\sim\text{C}_7)$ ハロ炭素環、 $-\text{O}$ アリール、 $-\text{O複素環}$ 、 $-\text{Oヘテロアリール}$ 、 $-\text{S}(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル、 $-\text{S}(\text{C}_3\sim\text{C}_7)$ 炭素環、 $-\text{S}(\text{C}_3\sim\text{C}_7)$ ハロ炭素環、 $-\text{S}$ アリール、 $-\text{S複素環}$ 、 $-\text{Sヘテロアリール}$ 、 $-\text{S}(\text{O})$ $(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル、 $-\text{S}(\text{O})$ $(\text{C}_3\sim\text{C}_7)$ 炭素環、 $-\text{S}(\text{O})$ $(\text{C}_3\sim\text{C}_7)$ ハロ炭素環、 $-\text{S}(\text{O})$ アリール、 $-\text{S}(\text{O})$ 複素環、 $-\text{S}(\text{O})$ ヘテロアリール、 $-\text{SO}_2$ $(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル、 $-\text{SO}_2$ $(\text{C}_3\sim\text{C}_7)$ 炭素環、 $-\text{SO}_2$ $(\text{C}_3\sim\text{C}_7)$ ハロ炭素環、 SO_2 アリール、 $-\text{SO}_2$ 複素環、 $-\text{SO}_2$ ヘテロアリール、 $-\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{NR}_a\text{C}(\text{O})\text{R}_a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_c\text{R}_d$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}_c\text{R}_d$ 、 $-\text{NR}_a\text{SO}_2\text{NR}_c\text{R}_d$ 、 $-\text{NR}_a\text{SO}_2\text{O}(\text{C}_3\sim\text{C}_7)$ 炭素環、および $-\text{NR}_a\text{SO}_2\text{O}$ アリールから独立して選択され、

各 Z^5 は、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NR}_a\text{SO}_2\text{NR}_c\text{R}_d$ 、 $-\text{NR}_a\text{SO}_2\text{O}(\text{C}_3\sim\text{C}_7)$ 炭素環、 $-\text{NR}_a\text{SO}_2\text{O}$ アリール、 $-\text{NR}_a\text{SO}_2$ $(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル、 $-\text{NR}_a\text{SO}_2$ $(\text{C}_2\sim\text{C}_6)$ アルケニル、 $-\text{NR}_a\text{SO}_2$ $(\text{C}_2\sim\text{C}_6)$ アルキニル、 $-\text{NR}_a\text{SO}_2$ $(\text{C}_3\sim\text{C}_7)$ 炭素環、 $-\text{NR}_a\text{SO}_2$ $(\text{C}_3\sim\text{C}_7)$ ハロ炭素環、 $-\text{NR}_a\text{SO}_2$ アリール、 $-\text{NR}_a\text{SO}_2$ ヘテロアリール (heteraryl)、 $-\text{NR}_a\text{SO}_2$ ヘテロアリール、 $-\text{NR}_a\text{SO}_2$ 複素環、 $-\text{NR}_a\text{C}(\text{O})$ アルキル、 $-\text{NR}_a\text{C}(\text{O})$ アルケニル、 $-\text{NR}_a\text{C}(\text{O})$ アルキニル、 $-\text{NR}_a\text{C}(\text{O})$ $(\text{C}_3\sim\text{C}_7)$ 炭素環、 $-\text{NR}_a\text{C}(\text{O})$ $(\text{C}_3\sim\text{C}_7)$ ハロ炭素環、 $-\text{NR}_a\text{C}(\text{O})$ アリール、 $-\text{NR}_a\text{C}(\text{O})$ ヘテロアリール、 $-\text{NR}_a\text{C}(\text{O})$ 複素環、 $-\text{NR}_a\text{C}(\text{O})\text{NR}_c\text{R}_d$ 、および $-\text{NR}_a\text{C}(\text{O})\text{OR}_b$ から独立して選択され、

各 Z^6 は、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $\text{NR}_a\text{C}(\text{O})\text{R}_b$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_c\text{R}_d$ 、 $(\text{C}_3\sim\text{C}_7)$ ハロ炭素環、アリール、ヘテロアリール、複素環、 $-\text{O}$ アリール、 $-\text{Oヘテロアリール}$ 、 $-\text{O複素環}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_3\sim\text{C}_7)$ ハロ炭素環、 $-\text{O}(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル、 $-\text{O}(\text{C}_3\sim\text{C}_7)$ 炭素環、 $-\text{O}(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ ハロアルキル、 $-\text{S}$ アリール、 $-\text{Sヘテロアリール}$ 、 $-\text{S複素環}$ 、 $-\text{S}(\text{C}_3\sim\text{C}_7)$ ハロ炭素環、 $-\text{S}(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル、 $-\text{S}(\text{C}_3\sim\text{C}_7)$ 炭素環、 $-\text{S}(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ ハロアルキル、 $-\text{S}(\text{O})$

10

20

30

40

50

アリール、 $-S(O)$ ヘテロアリール、 $-S(O)$ 複素環、 $-S(O)(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-S(O)(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-S(O)(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-S(O)(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $-SO_2$ アリール、 $-SO_2$ ヘテロアリール、 $-SO_2$ 複素環、 $-SO_2(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-SO_2(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $-SO_2(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-SO_2(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-SO_2NR_cR_d$ 、 $-NR_aSO_2(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-NR_aSO_2$ アリール、 $-NR_aSO_2$ ヘテロアリール(heteraryl)、 $-NR_aSO_2$ ヘテロアリール、 $-NR_aSO_2NR_cR_d$ 、 $-NR_aSO_2O(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、および $-NR_aSO_2O$ アリールから独立して選択され、ここで、 Z^6 の任意のアリールは、単独でまたは基の一部として、1個以上(例えば、1、2、3、4、または5個)のハロゲン、 $-OH$ 、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-CN$ 、または $-(C_1 \sim C_6)$ アルキルで必要に応じて置換され、

10

各 Z^7 は、 $-NO_2$ 、 $=NOR_a$ 、 $-CN$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-Z^{12}$ 、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルケニル $-Z^{12}$ 、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルケニル OH 、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル $-Z^{12}$ 、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル OH 、 $-(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル $-Z^{12}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル OH 、 $-(C_3 \sim C_7)$ 炭素環 $-Z^{12}$ 、 $-(C_3 \sim C_7)$ 炭素環 OH 、 $-(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル NR_cR_d 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $NR_aC(O)R_a$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $NR_aSO_2R_a$ 、アリール、ヘテロアリール、複素環、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-Z^{12}$ 、 $-O(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $-O(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $-O(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $-O(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-O(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-O$ アリール、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル NR_cR_d 、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル $NR_aC(O)R_a$ 、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル $NR_aSO_2R_a$ 、 $-O$ ヘテロアリール、 $-O$ 複素環、 $-S(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-Z^{12}$ 、 $-S(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $-S(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $-S(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $-S(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-S(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-S(C_1 \sim C_6)$ アルキル NR_cR_d 、 $-S(C_1 \sim C_6)$ アルキル $NR_aC(O)R_a$ 、 $-S(C_1 \sim C_6)$ アルキル $NR_aSO_2R_a$ 、 $-S$ アリール、 $-S$ ヘテロアリール、 $-S$ 複素環、 $-S(O)(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-S(O)(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $-S(O)(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $-S(O)(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $-S(O)(C_3 \sim C_7)$ 炭素環(carbocycle)、 $-S(O)(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-SO_2(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-S(O)(C_1 \sim C_6)$ アルキル NR_cR_d 、 $-S(O)(C_1 \sim C_6)$ アルキル $NR_aC(O)R_a$ 、 $-S(O)(C_1 \sim C_6)$ アルキル $NR_aSO_2R_a$ 、 $-S(O)$ アリール、 $-S(O)$ ヘテロアリール、 $-S(O)$ 複素環、 $-SO_2(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-SO_2(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $-SO_2(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $-SO_2(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $-SO_2(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-SO_2(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-SO_2$ アリール、 $-SO_2$ ヘテロアリール、 $-SO_2$ 複素環、 $-SO_2(C_1 \sim C_6)$ アルキル NR_cR_d 、 $-SO_2(C_1 \sim C_6)$ アルキル $NR_aC(O)R_a$ 、 $-SO_2(C_1 \sim C_6)$ アルキル $NR_aSO_2R_a$ 、 $-SO_2NR_cR_d$ 、 $-NR_aC(O)OR_b$ 、 $-NR_aC(O)NR_cR_d$ 、 $-NR_aSO_2R_b$ 、 $-NR_aSO_2NR_cR_d$ 、 $-NR_aSO_2O(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-NR_aSO_2O$ アリール、 $-OS(O)_2R_a$ 、 $-C(O)NR_cR_d$ 、および $-OC(O)NR_cR_d$ から独立して選択され、ここで、 Z^7 の任意の $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、アリール、ヘテロアリール、または複素環は、単独でまたは基の一部として、1個以上(例えば、1、2、3、4、または5個)のハロゲン、 $-OH$ 、 $-OR_b$ 、 $-CN$ 、 $-NR_aC(O)_2R_b$ 、ヘテロアリール、複素環、 $-O$ ヘテロアリール、 $-O$ 複素環、 $-NH$ ヘテロアリール、 $-NH$ 複素環、または $-S(O)_2NR_cR_d$ で必要に応じて置換され、

20

30

40

各 Z^8 は、 $-NO_2$ または $-CN$ から独立して選択され、

各 Z^{10} は、

50

i) ハロ、オキソ、チオキソ、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル- $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-OH$ 、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-O(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $-SH$ 、 $-S(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-SO(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-SO_2(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_6)$ アルキル、および $-N((C_1 \sim C_6)$ アルキル) $_2$;

ii) $-OH$ 、 $-O-(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、または $-O-(C_1 \sim C_6)$ アルキルが必要に応じて置換された $(C_1 \sim C_6)$ アルキル; および

iii) アリール、複素環、およびヘテロアリール(このアリール、複素環、およびヘテロアリールは、ハロ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、または $COOH$ が必要に応じて置換される)

10

から独立して選択され、

各 Z^{11} は、 Z^{10} 、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-NH(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $-C(=O)-N((C_1 \sim C_4)$ アルキル) $_2$ 、 $-C(=O)-$ アリール、 $-C(=O)-$ 複素環、および $-C(=O)-$ ヘテロアリールから独立して選択され、

各 Z^{12} は、 $-NO_2$ 、 $=NOR_a$ 、チオキソ、アリール、複素環、ヘテロアリール、 $(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-O(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-O(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環(halocarbo-cy-cle)、 $-O$ アリール、 $-O$ 複素環、 $-O$ ヘテロアリール、 $-S(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-S(C_3 \sim C_7)$ 炭素環(carbo-cy-cle)、 $-S(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環(halocarbo-cy-cle)、 $-S$ アリール、 $-S$ 複素環、 $-S$ ヘテロアリール、 $-S(O)(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-S(O)(C_3 \sim C_7)$ 炭素環(carbo-cy-cle)、 $-S(O)(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-S(O)$ アリール、 $-S(O)$ 複素環、 $-S(O)$ ヘテロアリール、 $-SO_2(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-SO_2(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-SO_2(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-SO_2$ 複素環、 $-SO_2$ ヘテロアリール、 $-NR_aR_a$ 、 $-NR_aC(O)R_b$ 、 $-C(O)NR_cR_d$ 、 $-SO_2NR_cR_d$ 、 $-NR_aSO_2NR_cR_d$ 、 $-NR_aSO_2O(C_3 \sim C_7)$ 炭素環(carbo-cy-cle)、および $-NR_aSO_2O$ アリールから独立して選択され、

20

各 Z^{13} は、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $=NOR_a$ 、 $-SH$ 、 $-CN$ 、 $(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-O(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $-O(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $-O(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $-O(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-O(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-O$ アリール、 $-O$ ヘテロアリール、 $-O$ 複素環、 $-S(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-S(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $-S(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $-S(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $-S(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-S(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-S$ アリール、 $-S$ ヘテロアリール、 $-S$ 複素環、 $-S(O)(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-S(O)(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $-S(O)(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $-S(O)(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $-S(O)(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-S(O)(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-S(O)$ アリール、 $-S(O)$ ヘテロアリール、 $-S(O)$ 複素環、 $-SO_2(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-SO_2(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $-SO_2(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $-SO_2(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $-SO_2(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-SO_2(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-SO_2$ アリール、 $-SO_2$ ヘテロアリール、 $-SO_2$ 複素環、 $-SO_2NR_cR_d$ 、 $-NR_cR_d$ 、 $-NR_aC(O)R_a$ 、 $-NR_aC(O)OR_b$ 、 $-NR_aC(O)NR_cR_d$ 、 $-NR_aSO_2R_b$ 、 $-NR_aSO_2NR_cR_d$ 、 $-NR_aSO_2O(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-NR_aSO_2O$ アリール、 $-OS(O)_2R_a$ 、 $-C(O)R_a$ 、 $-C(O)OR_b$ 、 $-C(O)NR_cR_d$ 、および $-OC(O)NR_cR_d$ から独立して選択され、ここで、 Z^{13} の任意の $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、アリール、ヘテロアリール、または複素環は、単独でまたは基の一部として、1個以上(例えば、1、2、3、4、または5個)のハロゲン、 $-OH$ 、 $-OR_b$ 、 $-CN$ 、 $-NR_aC(O)_2R_b$ 、-

30

40

50

ヘテロアリール、-複素環、-Oヘテロアリール、-O複素環、-NHヘテロアリール、
-NH複素環、または $-S(O)_2NR_cR_d$ で必要に応じて置換され、

各 Z^{1-4} は、 $-NO_2$ 、 $=NOR_a$ 、 $-CN$ 、 $-(C_3\sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-O(C_3\sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-S(C_3\sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-S(O)(C_3\sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-SO_2(C_3\sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-NR_aSO_2NR_cR_d$ 、 $-NR_aSO_2O(C_3\sim C_7)$ 炭素環、 $-NR_aSO_2O$ アリール、 $-OS(O)_2R_a$ から独立して選択され、ここで、 Z^{1-4} の任意の $-(C_3\sim C_7)$ ハロ炭素環は、単独でまたは基の一部として、1個以上（例えば、1、2、3、4、または5個）のハロゲン、 $-OH$ 、 $-OR_b$ 、 $-CN$ 、 $-NR_aC(O)_2R_b$ 、-ヘテロアリール、-複素環、-Oヘテロアリール、-O複素環、-NHヘテロアリール、-NH複素環、または $-S(O)_2NR_cR_d$ で必要に応じて置換され、

10

各 Z^{1-5} は、アリール、ヘテロアリール、複素環、-Oアリール、-Oヘテロアリール、-O複素環、 $-O(C_1\sim C_6)$ アルキル-アリール、 $-O(C_1\sim C_6)$ アルキル-ヘテロアリール、 $-O(C_1\sim C_6)$ アルキル-複素環から独立して選択され、ここで、アリール、ヘテロアリール、および複素環は、1個以上（例えば、1、2、3、4、または5個）の Z^{1-6} 基でそれぞれ独立して置換され、1個以上（例えば、1、2、3、4、または5個）の Z^1 基で必要に応じて置換され、ここで、任意の-Oアリール、-Oヘテロアリール、-O複素環、 $-O(C_1\sim C_6)$ アルキル-アリール、 $-O(C_1\sim C_6)$ アルキル-ヘテロアリール、または $-O(C_1\sim C_6)$ アルキル-複素環は、1個以上（例えば、1、2、3、4、または5個）の Z^1 基で必要に応じて置換され、

20

各 Z^{1-6} は、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $=NOR_a$ 、 $-SH$ 、 $-CN$ 、 $(C_2\sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2\sim C_6)$ アルキニル、 $(C_1\sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3\sim C_7)$ 炭素環、 $(C_3\sim C_7)$ ハロ炭素環、アリール、ヘテロアリール、複素環、 $-O(C_1\sim C_6)$ アルキル、 $-O(C_2\sim C_6)$ アルケニル、 $-O(C_2\sim C_6)$ アルキニル、 $-O(C_1\sim C_6)$ ハロアルキル、 $-O(C_3\sim C_7)$ 炭素環、 $-O(C_3\sim C_7)$ ハロ炭素環、-Oアリール、-Oヘテロアリール、-O複素環、 $-S(C_1\sim C_6)$ アルキル、 $-S(C_2\sim C_6)$ アルケニル、 $-S(C_2\sim C_6)$ アルキニル、 $-S(C_1\sim C_6)$ ハロアルキル、 $-S(C_3\sim C_7)$ 炭素環、 $-S(C_3\sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-S$ アリール、 $-S$ ヘテロアリール、 $-S$ 複素環、 $-S(O)(C_1\sim C_6)$ アルキル、 $-S(O)(C_2\sim C_6)$ アルケニル、 $-S(O)(C_2\sim C_6)$ アルキニル、 $-S(O)(C_1\sim C_6)$ ハロアルキル、 $-S(O)(C_3\sim C_7)$ 炭素環、 $-S(O)(C_3\sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-SO_2(C_1\sim C_6)$ アルキル、 $-S(O)$ アリール、 $-S(O)$ 炭素環、 $-S(O)$ ヘテロアリール、 $-S(O)$ 複素環、 $-SO_2(C_2\sim C_6)$ アルケニル、 $-SO_2(C_2\sim C_6)$ アルキニル、 $-SO_2(C_1\sim C_6)$ ハロアルキル、 $-SO_2(C_3\sim C_7)$ 炭素環、 $-SO_2(C_3\sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-SO_2$ アリール、 $-SO_2$ ヘテロアリール、 $-SO_2$ 複素環、 $-SO_2NR_cR_d$ 、 $-NR_cR_d$ 、 $-NR_aC(O)R_a$ 、 $-NR_aC(O)OR_b$ 、 $-NR_aC(O)NR_cR_d$ 、 $-NR_aSO_2R_b$ 、 $-NR_aSO_2NR_cR_d$ 、 $-NR_aSO_2O(C_3\sim C_7)$ 炭素環、 $-NR_aSO_2O$ アリール、 $-OS(O)_2R_a$ 、 $-C(O)R_a$ 、 $-C(O)OR_b$ 、 $-C(O)NR_cR_d$ 、および $-OC(O)NR_cR_d$ から独立して選択され、ここで、 Z^{1-6} の任意の $(C_1\sim C_6)$ アルキル、 $(C_2\sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2\sim C_6)$ アルキニル、 $(C_3\sim C_7)$ ハロ炭素環、 $(C_3\sim C_7)$ 炭素環、 $(C_3\sim C_7)$ ハロ炭素環、アリール、ヘテロアリール、または複素環は、単独でまたは基の一部として、1個以上（例えば、1、2、3、4、または5個）のハロゲン、 $(C_1\sim C_6)$ アルキル、 $-OH$ 、 $-OR_b$ 、 $-CN$ 、 $-NR_aC(O)_2R_b$ 、ヘテロアリール、複素環、-Oヘテロアリール、-O複素環、-NHヘテロアリール、-NH複素環、または $-S(O)_2NR_cR_d$ で必要に応じて置換され、

30

40

各 R_a は、独立して、 H 、 $(C_1\sim C_6)$ アルキル、 $(C_2\sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2\sim C_6)$ アルキニル、 $(C_3\sim C_7)$ 炭素環、複素環、アリール、アリール $(C_1\sim C_6)$ アルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリール $(C_1\sim C_6)$ アルキルであり、ここで、 R_a の任意の $(C_1\sim C_6)$ アルキル、 $(C_2\sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2$

50

～C₆) アルキニル、(C₃～C₇) 炭素環、複素環、アリール、またはヘテロアリールは、単独でまたは基の一部として、1個以上(例えば、1、2、3、4、または5個)のハロゲン、OH、またはシアノで必要に応じて置換され、

各R_bは、独立して、(C₁～C₆) アルキル、(C₂～C₆) アルケニル、(C₂～C₆) アルキニル、(C₃～C₇) 炭素環、複素環、アリール、アリール(C₁～C₆) アルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリール(C₁～C₆) アルキルであり、ここで、R_bの任意の(C₁～C₆) アルキル、(C₂～C₆) アルケニル、(C₂～C₆) アルキニル、(C₃～C₇) 炭素環、複素環、アリール、またはヘテロアリールは、単独でまたは基の一部として、1個以上(例えば、1、2、3、4、または5個)のハロゲン、OH、およびシアノで必要に応じて置換され、

10

R_cおよびR_dは、H、(C₁～C₆) アルキル、(C₂～C₆) アルケニル、(C₂～C₆) アルキニル、(C₃～C₇) 炭素環、アリール、アリール(C₁～C₆) アルキル、複素環、ヘテロアリール、またはヘテロアリール(C₁～C₆) アルキルからそれぞれ独立して選択され、ここで、R_cまたはR_dの任意の(C₁～C₆) アルキル、(C₂～C₆) アルケニル、(C₂～C₆) アルキニル、(C₃～C₇) 炭素環、複素環、アリール、またはヘテロアリールは、単独でまたは基の一部として、1個以上(例えば、1、2、3、4、または5個)のハロゲン、OH、またはシアノで必要に応じて置換されるか、または、R_cおよびR_dが、それらが結合している窒素と一緒に複素環を形成し、R_cおよびR_dとそれらが結合している窒素との任意の複素環は、1個以上(例えば、1、2、3、4、または5個)のハロゲン、OH、またはシアノで必要に応じて置換され、

20

各R_eは、-OR_a、(C₁～C₆) アルキル、または(C₃～C₇) 炭素環(ここで、(C₁～C₆) アルキルおよび(C₃～C₇) 炭素環は、1個以上(例えば、1、2、3、4、または5個)のZ⁶基でそれぞれ独立して置換され、1個以上(例えば、1、2、3、4、または5個)のZ¹基で必要に応じて置換される)；(C₂～C₆) ハロアルキル、(C₂～C₆) アルケニル、および(C₂～C₆) アルキニル(ここで、任意の(C₂～C₆) ハロアルキル、(C₂～C₆) アルケニル、または(C₂～C₆) アルキニルは、1個以上(例えば、1、2、3、4、または5個)のZ¹基で必要に応じて置換される)；ならびにアリール、複素環、およびヘテロアリール(ここで、アリール、複素環、およびヘテロアリールは、1個以上(例えば、1、2、3、4、または5個)のZ⁵基でそれぞれ独立して置換される)から独立して選択され、

30

各R_fは、-R_g、-OR_a、-(C₁～C₆) アルキル-Z⁶、-SO₂R_g、-C(O)R_g、C(O)OR_g、および-C(O)NR_eR_gから独立して選択され、

各R_gは、(C₁～C₆) アルキル、(C₃～C₇) 炭素環(C₁～C₆) ハロアルキル、(C₂～C₆) アルケニル、(C₂～C₆) アルキニル、アリール、複素環、およびヘテロアリールから独立して選択され、ここで、R_gの任意の(C₁～C₆) アルキル、(C₃～C₇) 炭素環、-(C₁～C₆) ハロアルキル、(C₂～C₆) アルケニル、(C₂～C₆) アルキニル、アリール、複素環、またはヘテロアリールは、1個以上(例えば、1、2、3、4、または5個)のZ¹基で必要に応じて置換される)の化合物である本発明の化合物またはその塩を提供する。

【0007】

40

本発明はまた、式Iの化合物またはその薬学的に許容され得る塩および薬学的に許容され得るキャリアを含む薬学的組成物を提供する。

【0008】

本発明はまた、哺乳動物(例えば、ヒト)におけるHIVウイルスの増殖を処置するか(例えば、防止する、媒介する、または阻害する)、AIDSを処置するか、またはAIDSもしくはARCの症状の発症を遅延させる方法であって、式Iの化合物またはその薬学的に許容され得る塩を哺乳動物に投与する工程を含む、方法を提供する。

【0009】

本発明はまた、哺乳動物(例えば、ヒト)のHIV感染を処置する方法であって、式Iの化合物またはその薬学的に許容され得る塩を哺乳動物に投与する工程を含む、方法を提

50

供する。

【0010】

本発明はまた、哺乳動物（例えば、ヒト）のH I V感染を処置するための方法であって、治療有効量の式 I の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を、治療有効量のH I Vプロテアーゼ阻害化合物、逆転写酵素のH I V非ヌクレオシドインヒビター、逆転写酵素のH I Vヌクレオシドインヒビター、逆転写酵素のH I Vヌクレオチドインヒビター、H I Vインテグラーゼインヒビター、g p 4 1 インヒビター、C X C R 4 インヒビター、g p 1 2 0 インヒビター、C C R 5 インヒビター、キャプシド重合インヒビター、およびH I Vを処置するための他の薬物、ならびにこれらの組み合わせからなる群から選択される1種以上のさらなる治療剤と組み合わせて、H I V感染の処置を必要とする哺乳動物に投与する工程を含む、方法を提供する。

10

【0011】

本発明はまた、医学療法で用いる（例えば、哺乳動物（例えば、ヒト）におけるH I Vウイルスの増殖もしくはA I D Sの処置（例えば、防止、媒介、または阻害）またはA I D SもしくはA R Cの症状の発症の遅延で用いる）ための、式 I の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

【0012】

本発明はまた、医学療法で用いる（例えば、哺乳動物（例えば、ヒト）におけるH I V感染の処置（例えば、防止、媒介、または阻害）で用いる）ための、式 I の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

20

【0013】

本発明はまた、哺乳動物（例えば、ヒト）におけるH I Vウイルスの増殖もしくはA I D Sの処置（例えば、防止、媒介、または阻害）またはA I D SもしくはA R Cの症状の発症の遅延のための医薬の製造で用いる式 I の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

【0014】

本発明はまた、H I Vウイルスの増殖またはA I D Sの予防的処置または治療的処置（例えば、防止、媒介、または阻害）で用いるかA I D SもしくはA R Cの症状の発症の遅延の治療的処置で用いるための、式 I の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

30

【0015】

本発明はまた、哺乳動物（例えば、ヒト）のH I V感染を処置するための医薬の製造のための式 I の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

【0016】

本発明はまた、哺乳動物（例えば、ヒト）のH I V感染の予防的処置または治療的処置で用いるための、式 I の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

【0017】

本発明はまた、式 I の化合物またはその塩の調製に有用な本明細書中に開示のプロセスおよび中間体を提供する。

【発明を実施するための形態】

40

【0018】

（発明の詳細な説明）

定義

別段に記述しない限りは、本明細書中で使用される以下の用語および句は、以下の意味を有することを意図する。

【0019】

本明細書中で商標名を使用する場合、出願人は、商標名のある製品および商標名のある製品の薬学的有効成分が独立して含まれることを意図する。

【0020】

「アルキル」は、ノルマル、第二級、または第三級の原子を含む炭化水素である。例え

50

ば、アルキル基は、1～20個の炭素原子（すなわち、 $(C_1 \sim C_{20})$ アルキル）、1～10個の炭素原子（すなわち、 $(C_1 \sim C_{10})$ アルキル）、1～8個の炭素原子（すなわち、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル）、または1～6個の炭素原子（すなわち、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル）を有することができる。適切なアルキル基の例には、メチル（Me、 $-CH_3$ ）、エチル（Et、 $-CH_2CH_3$ ）、1-プロピル（n-Pr、n-プロピル、 $-CH_2CH_2CH_3$ ）、2-プロピル（i-Pr、i-プロピル、 $-CH(CH_3)_2$ ）、1-ブチル（n-Bu、n-ブチル、 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ ）、2-メチル-1-プロピル（i-Bu、i-ブチル、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ ）、2-ブチル（s-Bu、s-ブチル、 $-CH(CH_3)CH_2CH_3$ ）、2-メチル-2-プロピル（t-Bu、t-ブチル、 $-C(CH_3)_3$ ）、1-ペンチル（n-ペンチル、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ ）、2-ペンチル（ $-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$ ）、3-ペンチル（ $-CH(CH_2CH_3)_2$ ）、2-メチル-2-ブチル（ $-C(CH_3)_2CH_2CH_3$ ）、3-メチル-2-ブチル（ $-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$ ）、3-メチル-1-ブチル（ $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$ ）、2-メチル-1-ブチル（ $-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$ ）、1-ヘキシル（ $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ ）、2-ヘキシル（ $-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$ ）、3-ヘキシル（ $-CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$ ）、2-メチル-2-ペンチル（ $-C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$ ）、3-メチル-2-ペンチル（ $-CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$ ）、4-メチル-2-ペンチル（ $-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$ ）、3-メチル-3-ペンチル（ $-C(CH_3)(CH_2CH_3)_2$ ）、2-メチル-3-ペンチル（ $-CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$ ）、2,3-ジメチル-2-ブチル（ $-C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$ ）、3,3-ジメチル-2-ブチル（ $-CH(CH_3)C(CH_3)_3$ ）、およびオクチル（ $-(CH_2)_7CH_3$ ）が含まれるが、これらに限定されない。「アルキル」はまた、親アルカンの同一または2個の異なる炭素原子からの2個の水素原子の除去によって誘導される2つの1価のラジカル中心（radical center）を有する飽和の分枝鎖または直鎖炭化水素基をいう。例えば、アルキル基は、1～10個の炭素原子（すなわち、 $(C_1 \sim C_{10})$ アルキル）、または1～6個の炭素原子（すなわち、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル）または1～3個の炭素原子（すなわち、 $(C_1 \sim C_3)$ アルキル）を有することができる。典型的なアルキル基には、メチレン（ $-CH_2-$ ）、1,1-エチル（ $-CH(CH_3)-$ ）、1,2-エチル（ $-CH_2CH_2-$ ）、1,1-プロピル（ $-CH(CH_2CH_3)-$ ）、1,2-プロピル（ $-CH_2CH(CH_3)-$ ）、1,3-プロピル（ $-CH_2CH_2CH_2-$ ）、および1,4-ブチル（ $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ ）などが含まれるが、これらに限定されない。

【0021】

用語「ハロ」または「ハロゲン」は、本明細書中で使用する場合、フルオロ、クロロ、ブromo、およびヨードをいう。

【0022】

用語「ハロアルキル」は、本明細書中で使用する場合、1個以上の水素原子がそれぞれハロ置換基で置換された本明細書中に定義のアルキルをいう。例えば、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキルは、1個以上の水素原子がハロ置換基で置換された $(C_1 \sim C_6)$ アルキルである。かかる範囲には、アルキル基上の1個のハロ置換基からアルキル基の完全なハロゲン化までが含まれる。

【0023】

用語「アリール」は、本明細書中で使用する場合、単一の芳香環または二環または多環をいう。例えば、アリール基は、6～20個の炭素原子、6～14個の炭素原子、または6～12個の炭素原子を有することができる。アリールには、少なくとも1つの環が芳香族である（例えば、1個以上のアリールまたは炭素環と縮合したアリール）約9～14個の原子を有するフェニル基またはオルト縮合二環式基または多環式基が含まれる。かかる二環または多環は、二環または多環の任意の炭素環部分上で1個以上（例えば、1、2、

10

20

30

40

50

または3個)のオキシ基で必要に応じて置換され得る。上記定義の二環式または多環式基の結合点が環(環のアリールまたは炭素環部分が含まれる)の任意の位置であり得ると理解すべきである。典型的なアリール基には、フェニル、インデニル、ナフチル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフチル、およびアントラセニルなどが含まれるが、これらに限定されない。

【0024】

「アリールアルキル」は、炭素原子に結合した水素原子のうちの1つが本明細書中に記載のアリール基で置換された本明細書中に定義のアルキル基(すなわち、アリール-アルキル-部分)をいう。「アリールアルキル」のアルキル基は、典型的には、1~6個の炭素原子(すなわち、アリール(C₁~C₆)アルキル)である。アリールアルキル基には、ベンジル、2-フェニルエタン-1-イル、1-フェニルプロパン-1-イル、ナフチルメチル、および2-ナフチルエタン-1-イルなどが含まれるが、これらに限定されない。

【0025】

用語「ヘテロアリール」は、本明細書中で使用する場合、単一の芳香環または複数縮合環(multiple condensed ring)をいう。本用語には、環内に約1~6個の炭素原子ならびに酸素、窒素、および硫黄からなる群から選択される約1~4個のヘテロ原子を含む単一の芳香環が含まれる。環が芳香族である場合、酸化形態の硫黄原子および窒素原子が存在することもできる。かかる環には、ピリジル、ピリミジニル、オキサゾリル、またはフリルが含まれるが、これらに限定されない。本用語には、上記定義のヘテロアリール基を1個以上のヘテロアリール(例えば、ナフチリジニル)、炭素環(例えば、5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリル)またはアリール(例えば、インダゾリル)と縮合して複数縮合環を形成することができる複数縮合環系(例えば、2または3個の環を含む環系)も含まれる。かかる複数縮合環は、縮合環の炭素環部分上で1個以上(例えば、1, 2, または3個)のオキシ基で必要に応じて置換され得る。上記定義のヘテロアリール複数縮合環の結合点が環(環のヘテロアリール、アリール、または炭素環部分が含まれる)の任意の位置に存在し得ると理解すべきである。例示的なヘテロアリールには、ピリジル、ピロリル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラゾリル、チエニル、インドリル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、フリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、キノリル、イソキノリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、インダゾリル、キノキサリル、キナゾリル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロイソキノリニルベンゾフラニル、ベンゾイミダゾリル、およびチアナフテニルが含まれるが、これらに限定されない。

【0026】

用語「ヘテロシクリル」または「複素環」は、本明細書中で使用する場合、飽和または部分不飽和の単環または複数縮合環をいう。本用語には、環内に約1~6個の炭素原子と、酸素、窒素、および硫黄からなる群から選択される約1~3個のヘテロ原子とを含む飽和または部分不飽和の単環(例えば、3, 4, 5, 6もしくは7員環)が含まれる。環は1個以上(例えば、1, 2, または3個)のオキシ基で置換され得、硫黄原子および窒素原子はまたその酸化形態で存在し得る。かかる環には、アゼチジニル、テトラヒドロフランニル、またはペリジニルが含まれるが、これらに限定されない。本用語には、(上記定義の通りの)複素環基が1個以上の複素環(例えば、デカヒドロナフチリジニル)、ヘテロアリール(例えば、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフチリジニル)、炭素環(例えば、デカヒドロキノリル)またはアリールと、2個の隣接原子にて連結(縮合複素環)し得る複数縮合環系(例えば、2または3環を含む環系)も含まれる。上記定義の複素環式の複数縮合環の結合点は、環(複素環、ヘテロアリール、アリール、または環の炭素環部分が含まれる)の任意の位置に存在し得ると理解すべきである。例示的な複素環には、アジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ペペリジニル、ホモペペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、テトラヒドロフランニル、ジヒドロオキサゾリル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノ

リル、ベンゾオキサジニル、ジヒドロオキサゾリル、クロマニル、1, 2-ジヒドロピリジニル、2, 3-ジヒドロベンゾフラニル、1, 3-ベンゾジオキサリル、および1, 4-ベンゾジオキサニルが含まれるが、これらに限定されない。

【0027】

用語「架橋複素環」は、本明細書中で使用する場合、4、5、6、7、または8員の複素環の2個の非隣接原子で、本明細書中に定義の1個以上（例えば、1または2個）の3、4、5、または6員複素環または($C_3 \sim C_7$)炭素環と連結された本明細書中に定義の4、5、6、7、または8員の複素環をいう。かかる架橋複素環には、二環式環系および三環式環系（例えば、2-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタンおよび4-アザトリシクロ[4. 3. 1. 1³. 8]ウンデカン）が含まれる。

10

【0028】

用語「スピロ複素環」は、本明細書中で使用する場合、3、4、5、6、7、または8員の複素環の1個以上（例えば、1または2個）の単一原子にて本明細書中に定義の1個以上（例えば、1または2個）の3、4、5、または6員複素環または($C_3 \sim C_7$)炭素環と連結された本明細書中に定義の3、4、5、6、7、または8員の複素環をいう。かかるスピロ複素環には、二環系および三環系（例えば、1, 4-ジオキサスピロ[4. 5]デカ-7-エンル）が含まれる。

【0029】

用語「大環状複素環」は、本明細書中で使用する場合、約5~11個の炭素原子と、酸素、窒素、および硫黄からなる群から選択される約1~3個のヘテロ原子とを環内に含む飽和または部分不飽和の8、9、10、11、または12員環をいい、これは、大環状複素環の2個の隣接原子で1個以上（例えば、1、2、または3個）のアリール、炭素環、ヘテロアリール、または複素環と必要に応じて縮合することができる。大環状複素環は、1個以上（例えば、1、2、または3個）のオキシ基で置換され得、また、酸化形態の硫黄原子および窒素原子が存在し得る。

20

【0030】

「ヘテロアリールアルキル」は、炭素原子に結合した1つの水素原子が本明細書中に記載のヘテロアリール基で置換された本明細書中に定義のアルキル基（すなわち、ヘテロアリール-アルキル-部分）をいう。「ヘテロアリールアルキル」のアルキル基は、典型的には、1~6個の炭素原子（すなわち、ヘテロアリール($C_1 \sim C_6$)アルキル)である。ヘテロアリールアルキル基には、ヘテロアリール- CH_2 -、ヘテロアリール- $CH(CH_3)$ -、ヘテロアリール- CH_2CH_2 -、および2-（ヘテロアリール）エタン-1-イルなどが含まれるがこれらに限定されず、「ヘテロアリール」部分には、上記のヘテロアリール基のいずれかが含まれる。当業者はまた、ヘテロアリール基を炭素-炭素結合または炭素-ヘテロ原子結合によってヘテロアリールアルキルのアルキル部分に結合することができる（但し、得られた基が化学的に安定である場合）と理解するであろう。ヘテロアリールアルキルの例には、硫黄、酸素、および/または窒素を含有する5員ヘテロアリール（チアゾリルメチル、2-チアゾリルエタン-1-イル、イミダゾリルメチル、オキサゾリルメチル、チアジアゾリルメチルなど）、硫黄、酸素、および/または窒素を含有する6員ヘテロアリール（ピリジニルメチル、ピリジジルメチル、ピリミジルメチル、ピラジニルメチルなど）が含まれるが、これらに限定されない。

30

40

【0031】

「ヘテロシクリルアルキル」は、炭素原子に結合した1つの水素原子が本明細書中に記載のヘテロシクリル基で置換された本明細書中に定義のアルキル基（すなわち、ヘテロシクリル-アルキル-部分）をいう。「ヘテロシクリルアルキル」のアルキル基は、典型的には、1~6個の炭素原子（すなわち、ヘテロシクリル($C_1 \sim C_6$)アルキル)である。典型的なヘテロシクリルアルキル基には、ヘテロシクリル- CH_2 -、ヘテロシクリル- $CH(CH_3)$ -、ヘテロシクリル- CH_2CH_2 -、および2-（ヘテロシクリル）エタン-1-イルなどが含まれるが、これらに限定されず、「ヘテロシクリル」部分には、上記のヘテロシクリル基のいずれかが含まれる。当業者はまた、ヘテロシクリル基を炭

50

素－炭素結合または炭素－ヘテロ原子結合によってヘテロシクリルアルキルのアルキル部分に結合することができる（但し、得られた基が化学的に安定である場合）と理解するであろう。ヘテロシクリルアルキルの例には、硫黄、酸素、および／または窒素を含有する5員複素環（テトラヒドロフランメチルおよびピロリジニルメチルなど）、硫黄、酸素、および／または窒素を含有する6員複素環（ピペリジニルメチル、ピペラジニルメチル、モルホリニルメチルなど）が含まれるが、これらに限定されない。

【0032】

用語「炭素環」または「カルボシクリル」は、単環式環系または多環式環系としての3～7個の炭素原子を有する飽和環（すなわち、シクロアルキル）または部分不飽和環（例えば、シクロアルケニル、シクロアルカジエニルなど）をいう。1つの実施形態では、炭素環は、3～6個の環炭素（すなわち、 $(C_3 \sim C_6)$ 炭素環）を含む単環である。炭素環には、二環として7～12個の炭素原子および多環として約20個までの炭素原子を有する多環式炭素環が含まれる（多環式炭素環の最大の単環が7個の炭素原子である場合）。用語「スピロ二環式炭素環」は、二環式環系の環が単一の炭素原子にて連結された炭素環式二環式環系をいう（例えば、スピロペンタン、スピロ[4, 5]デカン、スピロ[4, 5]デカンなど）。用語「縮合二環式炭素環」は、二環式環系の環が2個の隣接炭素原子にて連結された炭素環式二環式環系（例えば、ビスクロ[4, 5]、[5, 5]、[5, 6]、もしくは[6, 6]系など、またはビスクロ[5, 6]もしくは[6, 6]系として配置された9個または10個の環原子（例えば、デカヒドロナフタレン、ノルサビナン、ノルカラン））をいう。用語「架橋二環式炭素環」は、二環式環系の環が2個の非隣接炭素にて連結された炭素環式二環式環系をいう（例えば、ノルボルナン、ビスクロ[2, 2]オクタンなど）。「炭素環」または「カルボシクリル」は、1個以上（例えば、1、2、または3個）のオキシ基で必要に応じて置換され得る。単環式炭素環の非限定的な例には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、1-シクロペンター1-エニル、1-シクロペンター2-エニル、1-シクロペンター3-エニル、シクロヘキシル、1-シクロヘキセー1-エニル、1-シクロヘキセー2-エニル、および1-シクロヘキセー3-エニルが含まれる。

【0033】

用語「ハロ炭素環」は、本明細書中で使用する場合、1個以上の水素原子がそれぞれハロ置換基で置換された本明細書中に定義の炭素環をいう。例えば、 $(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環は、1個以上の水素原子がハロ置換基で置換されている $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環である。かかる範囲には、炭素環基上の1個のハロ置換基から炭素環基の完全なハロゲン化までを含む。

【0034】

用語「大環状炭素環」は、本明細書中で使用する場合、8～12個の炭素原子を含む飽和または部分不飽和の8、9、10、11、または12員環をいい、これは、大環状炭素環の2個の隣接原子で1個以上（例えば、1、2、または3個）のアリアル、炭素環、ヘテロアリアル、または複素環と必要に応じて縮合することができる。大環状炭素環は、1個以上（例えば、1、2、または3個）のオキシ基で置換され得る。

【0035】

「カルボシクリルアルキル」は、炭素原子に結合した1個の水素原子が本明細書中に記載のカルボシクリル基で置換された本明細書中に定義のアルキル基をいう（すなわち、カルボシクリル-アルキル-部分）。「カルボシクリルアルキル」のアルキル基は、典型的には、1～6個の炭素原子である（すなわち、カルボシクリル $(C_1 \sim C_6)$ アルキル）。典型的なカルボシクリルアルキル基には、カルボシクリル- CH_2 -、カルボシクリル- $CH(CH_3)$ -、カルボシクリル- CH_2CH_2 -、および2-（カルボシクリル）エタン-1-イルなどが含まれるが、これらに限定されず、「カルボシクリル」部分には、上記の任意のカルボシクリル基が含まれる。

【0036】

例えば、句「 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル」は、単独でまたは基の一部として、必要に応じて

置換される」によって説明されるように変数が置換されると理解すべきである。この句は、単独である場合に変数 ($C_1 \sim C_6$) アルキルを置換することができ、変数「($C_1 \sim C_6$) アルキル」がより大きな基の一部である場合 (例えば、アリール ($C_1 \sim C_6$) アルキルまたは $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- SO_2- ($C_1 \sim C_6$) アルキル- ($C_3 \sim C_7$) 炭素環基など) で置換することもできることを意味する。同様に、記述する場合、他の変数 (例えば、($C_1 \sim C_6$) アルケニル、($C_1 \sim C_6$) アルキニル、アリール、ヘテロアリール、複素環など) を、「単独でまたは基の一部として」置換することもできる。

【0037】

2 個の化学基を連結する式 I の特定の変数をいずれかの方向に配向することができる
理解すべきである。したがって、式 I の X 基 (例えば、O、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキルO-、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキルC(O)-、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキルC(O)O-、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキルS-、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキルS(O)-、および $-(C_1 \sim C_6)$ アルキルSO₂-) について、対称でない X の特定の意味をいずれかの方向に配向することができる。例えば、 $-C(O)O-$ を、連結する基と比較して $-C(O)O-$ または $-OC(O)-$ のいずれかとして配向することができる。

10

【0038】

式 I の化合物のコア内に含まれる窒素が酸化型で存在し得ると理解すべきである。例えば、式 I の G¹ または G² のいずれかのチアゾール窒素は N-オキシドであり得る。したがって、本発明は、式 I の化合物 (発明の概要に定義) またはその塩もしくは N-オキシドを含む。

20

【0039】

当業者は、式 I の化合物の置換基および他の部分を、許容可能に安定な薬学的組成物に製剤化することができる薬学的に有用な化合物を提供するのに十分に安定な化合物が得られるように選択すべきであると認識するであろう。かかる安定性を有する式 I の化合物は、本発明の範囲内であることが意図される。

【0040】

量に関連して使用される修飾語「約」は、記述の値が含まれ、文脈によって示された意味を有する (例えば、特定の量の測定に伴う一定の誤差を含む)。

30

【0041】

用語「キラル」は、鏡像パートナーと重ね合わせることができない性質を有する分子をいい、用語「アキラル」は、その鏡像パートナー上に重ね合わせることができる分子をいう。

【0042】

用語「立体異性体」は、同一の化学構造を有するが、原子または基の空間的配置が異なる化合物をいう。

【0043】

「ジアステレオマー」は、2 つ以上のキラリティの中心または軸を有し、且つその分子が相互に鏡像ではない立体異性体をいう。ジアステレオマーは、典型的には、異なる物理的性質 (例えば、融点、沸点、スペクトル特性、および反応性) を有する。ジアステレオマーの混合物は、高分解能の分析手順 (電気泳動およびクロマトグラフィなど) 下で分離することができる。

40

【0044】

「鏡像異性体」は、相互に重ね合わせることができない鏡像である化合物の 2 つの立体異性体をいう。

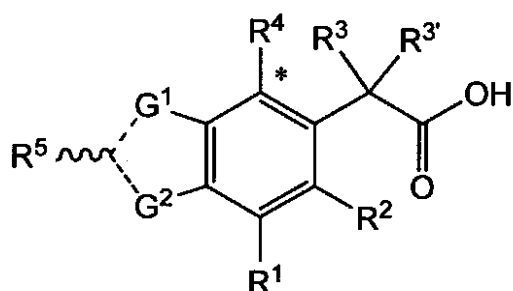
【0045】

本発明の特定の化合物は、アトロプ異性体として存在することができる。例えば、アトロプ異性体は、以下の式中のアスタリスクによって示した式 I の R⁴ 位の特定の置換基について存在することが発見されている。

50

【0046】

【化2】



10

【0047】

アスタリスクの位置のアトロプ異性体に起因するキラリティは、本発明の特定の化合物の特徴である。したがって、本発明は、本発明の化合物の全てのアトロプ異性体（アトロプ異性体の混合物が含まれる）、アトロプ異性体に富む混合物、および単一のアトロプ異性体を含み、これらの混合物または化合物は、本明細書中に記載の有用な性質を有する。

【0048】

1つの実施形態では、式Iの本発明の化合物は、50%超が、アスタリスクの位置のR⁴置換基について単一のアトロプ異性体である。1つの実施形態では、式Iの本発明の化合物は、少なくとも60%が、アスタリスクの位置のR⁴置換基について単一のアトロプ異性体である。別の実施形態では、式Iの本発明の化合物は、少なくとも70%が、アスタリスクの位置のR⁴置換基について単一のアトロプ異性体である。別の実施形態では、式Iの本発明の化合物は、少なくとも80%が、アスタリスクの位置のR⁴置換基について単一のアトロプ異性体である。別の実施形態では、式Iの本発明の化合物は、少なくとも90%が、アスタリスクの位置のR⁴置換基について単一のアトロプ異性体である。別の実施形態では、式Iの本発明の化合物は、少なくとも95%が、アスタリスクの位置のR⁴置換基について単一のアトロプ異性体である。1つの実施形態では、式Iについて上記のアスタリスクで示した炭素のR⁴置換基についての立体化学は、(R)立体化学である。別の実施形態では、式Iについて上記のアスタリスクで示した炭素のR⁴置換基についての立体化学は、(S)立体化学である。

20

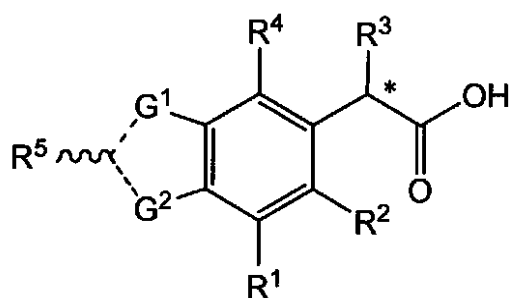
30

【0049】

本発明の特定の化合物について、以下の式中のアスタリスクで示した式IのR³置換基を保有する炭素の立体化学は、本発明の別の態様である。

【0050】

【化3】



40

【0051】

1つの実施形態では、式Iについて上記のアスタリスクで示した炭素の立体化学は、(S)立体化学である。別の実施形態では、式Iについて上記のアスタリスクで示した炭素の立体化学は、(R)立体化学である。

【0052】

1つの実施形態では、式Iの本発明の化合物は、50%超が、アスタリスクの位置の炭

50

素についての立体異性体である。別の実施形態では、式 I の本発明の化合物は、少なくとも 60 % が、アスタリスクの位置の炭素についての単一の立体異性体である。別の実施形態では、式 I の本発明の化合物は、少なくとも 70 % が、アスタリスクの位置の炭素についての単一の立体異性体である。別の実施形態では、式 I の本発明の化合物は、少なくとも 80 % が、アスタリスクの位置の炭素についての単一の立体異性体である。別の実施形態では、式 I の本発明の化合物は、少なくとも 90 % が、アスタリスクの位置の炭素についての単一の立体異性体 (stereoisomer) である。別の実施形態では、式 I の本発明の化合物は、少なくとも 95 % が、アスタリスクの位置の炭素についての単一の立体異性体である。

【0053】

用語「処置 (treatment)」または「処置 (treating)」は、疾患または容態に関する範囲で、疾患または容態の発症の防止、疾患または容態の阻害、疾患または容態の消失、および／または疾患または容態の 1 個以上の症状の緩和を含む。

【0054】

本明細書中で使用した立体化学の定義および慣習は、一般に、S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; and Eliel, E. and Wilen, S., Stereochemistry of Organic Compounds (1994) John Wiley & Sons, Inc., New York. に従う。多数の有機化合物は、光学活性形態で存在する (すなわち、これらは、平面偏光面を回転する能力を有する)。光学活性化合物の記載において、接頭辞 (D および L) または (R および S) を使用して、そのキラル中心についての分子の絶対配置を示す。接頭辞 d および l または (+) および (−) を使用して、化合物による平面偏光の回転の徴候を示し、(−) または l は化合物が左旋性であることを意味する。(+) および d の接頭辞を有する化合物は右旋性である。所与の化学構造について、これらの立体異性体は、相互に鏡像であることを除いて同一である。特定の立体異性体を鏡像異性体ということもでき、かかる異性体の混合物は、しばしば鏡像異性体混合物と呼ばれる。鏡像異性体の 50 : 50 混合物をラセミ混合物またはラセミ体といい、化学反応または化学的過程において立体選択や立体特異性を持っていない場合に生じ得る。用語「ラセミ混合物」および「ラセミ体」は、2 つの鏡像異性体種の等モル混合物をいい、光学活性を欠く。

【0055】

保護基

本発明の文脈では、保護基にはプロドラッグ部分および化学保護基が含まれる。

【0056】

「保護基」は、官能基の性質または化合物全体の性質をマスキングまたは変化させる化合物の部分を用いる。化学保護基および保護／脱保護戦略は、当該分野で周知である。例えば、Protective Groups in Organic Chemistry, Theodora W. Greene, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991 を参照のこと。保護基は、所望の化学反応の効率を補助するために特定の官能基の反応性をマスキングする (例えば、順序づけられ且つ計画された様式で化学結合を形成および破壊する) ためにしばしば利用される。化合物の官能基の保護は、保護された官能基の反応性以外の他の物理的性質 (極性、親油性 (疎水性) など) および一般的な分析ツールによって測定することができる他の性質を変化させる。化学的に保護された中間体自体は、生物学的に活性または不活性であり得る。

【0057】

保護された化合物はまた、in vitro および in vivo で変化した性質、いくつかの場合では至適化された性質 (細胞膜の通過および酵素分解または隔離に対する耐性など) を示し得る。この役割では、意図する治療効果を有する保護された化合物を、プロドラッグとすることができる。保護基の別の機能は、親薬物をプロドラッグに変換し、

それにより、*in vivo*でのプロドラッグの変換の際に親薬物を放出させることである。活性なプロドラッグを親薬物よりも有効に吸収させることができるので、プロドラッグは親薬物よりも*in vivo*で高い効力を有し得る。保護基を、*in vitro*（化学中間体の場合）または*in vivo*（プロドラッグの場合）のいずれかで除去する。化学中間体に関して、一般に、生成物が薬理的に無害であることがより望ましいが、脱保護後に得られた生成物（例えば、アルコール）が生理学的に許容され得ることは特に重要ではない。

【0058】

保護基は、合成手順（すなわち、本発明の化合物の調製経路または調製方法）の間の保護される基との副反応を防止するために利用可能であり、そのことが一般に公知であり且つ使用され、必要に応じて使用される。どの基を保護するのか、いつ保護するのかに関する決定のほとんどの部分について、化学保護基「PG」の性質は、保護すべき反応の化学的性質（例えば、酸性、塩基性、酸化的、還元的、または他の条件）および意図する合成方向に依存するであろう。化合物が複数のPGで置換される場合、PGは同一である必要はなく、一般に、同一ではない。一般に、PGを使用して官能基（カルボキシル基、ヒドロキシル基、チオ基、またはアミノ基など）を保護し、それにより、副反応が防止されるか、そうでなければ合成効率が促進されるであろう。遊離脱保護基を得るための脱保護の順序は、意図する合成方向および遭遇する反応条件に依存し、当業者によって決定される任意の順序で起こり得る。

【0059】

本発明の化合物の種々の官能基を保護することができる。例えば、—OH基（ヒドロキシル、カルボン酸、ホスホン酸、または他の官能基）のための保護基には、「エーテルまたはエステル形成基」が含まれる。エーテルまたはエステル形成基は、本明細書中に記載の合成スキームにおける化学保護基として機能することができる。しかし、いくつかのヒドロキシルおよびチオ保護基は、当業者によって理解されるように、エーテル形成基やエステル形成基ではなく、以下に考察のアミドと共に含まれる。

【0060】

非常に多数のヒドロキシル保護基およびアミド形成基ならびに対応する化学切断反応は、Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W. Greene (John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991, ISBN 0-471-62301-6) (“Greene”) に記載されている。Kocienski, Philip J.; Protecting Groups (Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1994)（その全体が本明細書中で参考として援用される）も参照のこと。特に、第1章、保護基：概説、1～20頁、第2章、ヒドロキシル保護基、21～94頁、第3章、ジオール保護基、95～117頁、第4章、カルボキシル保護基、118～154頁、第5章、カルボニル保護基、155～184頁。カルボン酸、ホスホン酸、ホスホナート、スルホン酸のための保護基、および酸のための他の保護基については、下記のGreeneを参照のこと。

【0061】

立体異性体

本発明の化合物は、キラル中心（例えば、キラルな炭素原子またはリン原子）を有し得る。したがって、本発明の化合物には、全立体異性体（鏡像異性体、ジアステレオマー、およびアトロプ異性体が含まれる）のラセミ混合物が含まれる。さらに、本発明の化合物には、任意または全ての不斉キラル原子において富化されたかまたは分割された光学異性体が含まれる。換言すれば、描写から明らかなキラル中心は、キラル異性体またはラセミ混合物として提供される。ラセミ混合物およびジアステレオマー混合物の両方ならびにその鏡像異性体またはジアステレオマーのパートナーを実質的に含まない単離または合成された各光学異性体は全て本発明の範囲内に含まれる。ラセミ混合物を、周知の技術（例えば、光学活性添加物（例えば、酸または塩基）を使用して形成されたジアステレオマー塩

の分離およびその後の光学活性物質への再変換など）によってその個別の実質的に光学的に純粋な異性体に分離することができる。ほとんどの場合、所望の光学異性体を、所望の出発物質の適切な立体異性体から出発する立体特異的反応によって合成する。

【0062】

本発明の化合物はまた、特定の場合に互変異性体として存在し得る。たった1つの非局在化共鳴構造しか描写することができないが、全てのかかる形態が本発明の範囲内に含まれる。例えば、エンーアミン互変異性体は、プリン系、ピリミジン系、イミダゾール系、グアニジン系、アミジン系、およびテトラゾール系について存在することができ、全てのその可能な互変異性型は、本発明の範囲内に含まれる。

【0063】

塩および水和物

本発明の化合物の薬学的に許容され得る塩の例には、適切な塩基（アルカリ金属（例えば、ナトリウム）、アルカリ土類金属（例えば、マグネシウム）、アンモニウムおよび NX_4^+ （式中、Xは $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキルである）など）に由来する塩が含まれる。水素原子またはアミノ基の薬学的に許容され得る塩には、例えば、有機カルボン酸（酢酸、安息香酸、乳酸、フマル酸、酒石酸、マレイン酸、マロン酸、リンゴ酸、イセチオン酸、ラクトビオン酸、およびコハク酸など）；有機スルホン酸（メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、およびp-トルエンスルホン酸など）；および無機酸（塩化水素酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、およびスルファミン酸など）の塩が含まれる。ヒドロキシ基の化合物の薬学的に許容され得る塩には、適切な陽イオン（ Na^+ および NX_4^+ （式中、Xは、Hまたは $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル基から独立して選択される）など）と組み合わせた前述の化合物の陰イオンが含まれる。

【0064】

治療のために、本発明の化合物の有効成分の塩は、典型的には、薬学的に許容され得るであろう（これらは、生理学的に許容され得る酸または塩基に由来する塩であろう）。しかし、薬学的に許容され得ない酸または塩基の塩はまた、例えば、本発明の式Iの化合物または別の化合物の調製または精製における用途があり得る。全ての塩は、生理学的に許容され得る酸または塩基に由来するかどうかと無関係に、本発明の範囲内に含まれる。

【0065】

金属塩を、典型的には、金属水酸化物の本発明の化合物との反応によって調製する。この方法で調製される金属塩の例は、 Li^+ 、 Na^+ 、および K^+ を含む塩である。難溶性金属塩を、適切な金属化合物の添加によってより溶解度の高い塩の溶液から沈殿させることができる。

【0066】

さらに、特定の有機酸および無機酸（例えば、 HCl 、 HBr 、 H_2SO_4 、 H_3PO_4 、または有機スルホン酸の塩基性の中心（典型的には、アミン）または酸性基への酸添加から塩を形成することができる。最終的に、本明細書中の組成物がその非イオン化形態および双性イオン形態、ならびに水和物のような化学量論量の水との組み合わせの形態で本発明の化合物を含むと理解すべきである。

【0067】

親化合物の1個以上のアミノ酸との塩も本発明の範囲内に含まれる。アミノ酸は、典型的には、塩基性基または酸性基（例えば、リジン、アルギニン、またはグルタミン酸）または中性基（グリシン、セリン、トレオニン、アラニン、イソロイシン、またはロイシンなど）を有する側鎖を保有するアミノ酸であるが、任意の天然または非天然のアミノ酸、特に、タンパク質成分として見いだされた天然に存在するアミノ酸が適切である。

【0068】

本発明の実施形態中の基、置換基、および範囲について以下に列举の特定の意味は例示のみを目的とし、これらは基および置換基についての他の定義した意味または定義した範囲内の他の意味を排除しない。

【0069】

同位体

本発明が天然に存在する同位体比を超えて1個以上の同位体（重水素（ ^2H またはD）などであるが、これに限定されない）で任意または全ての原子を富化することができる特許請求の範囲に記載の任意の化合物も含むことが当業者に理解される。非限定的な例として、 $-\text{CH}_3$ 基を、 $-\text{CD}_3$ に置き換えることができる。

【0070】

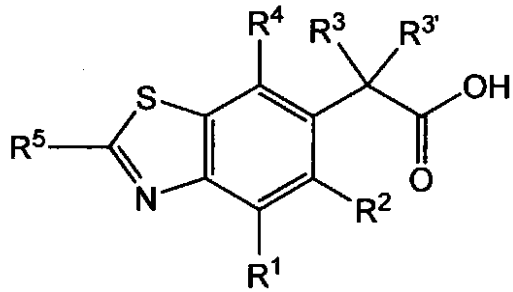
式Iの化合物

式Iの化合物の特定の群は、式Ia：

【0071】

【化4】

10



Ia

20

【0072】

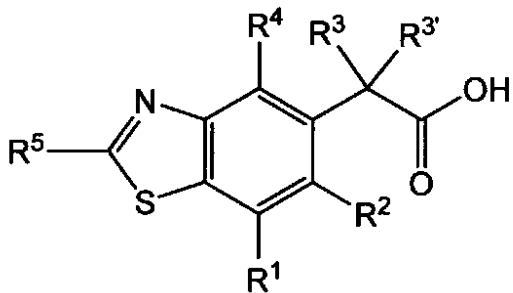
の化合物またはその塩である。

【0073】

式Iの化合物の別の特定の群は、式Ib：

【0074】

【化5】



Ib

30

【0075】

の化合物またはその塩である。

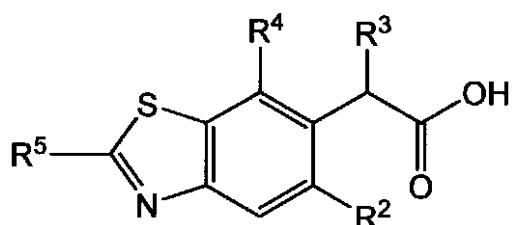
【0076】

式Iの化合物の別の特定の群は、式Ic：

【0077】

40

【化 6】



Ic

10

【0078】

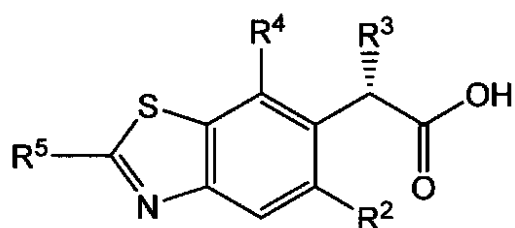
(式中、 R^3 は $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキルである) の化合物またはその塩である。

【0079】

式 I の化合物の別の特定の群は、式 Ic' :

【0080】

【化 7】



Ic'

20

【0081】

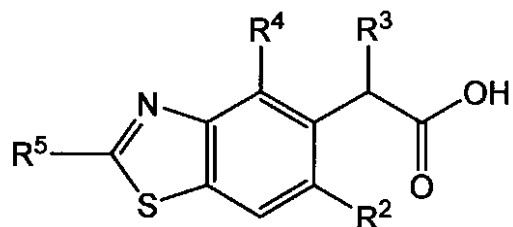
(式中、 R^3 は $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキルである) の化合物またはその塩である。

【0082】

式 I の化合物の別の特定の群は、式 Id :

【0083】

【化 8】



Id

40

【0084】

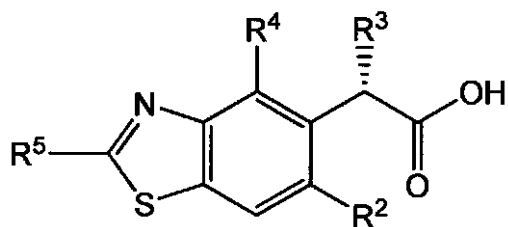
(式中、 R^3 は $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキルである) の化合物またはその塩である。

【0085】

式 I の化合物の別の特定の群は、式 Id' :

【0086】

【化 9】



Id'

10

【0087】

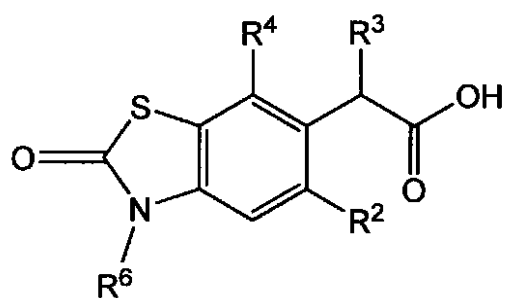
(式中、R³ は -O (C₁ ~ C₆) アルキルである) の化合物またはその塩である。

【0088】

式 I の化合物の別の特定の群は、式 I e :

【0089】

【化 10】



Ie

20

【0090】

の化合物またはその塩である。

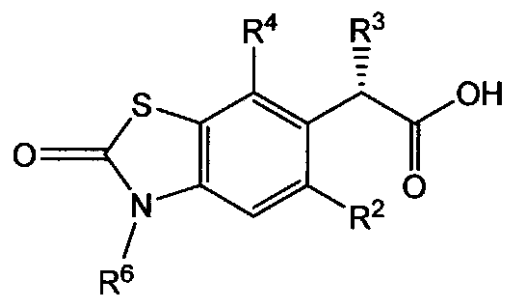
30

【0091】

式 I の化合物の別の特定の群は、式 I e' :

【0092】

【化 11】



Ie'

40

【0093】

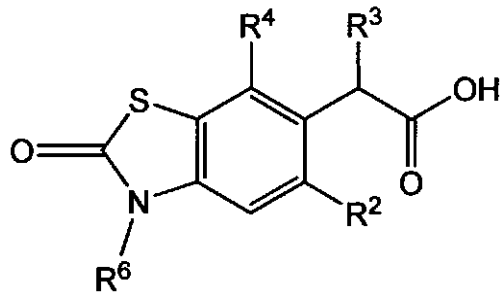
の化合物またはその塩である。

【0094】

式 I の化合物の別の特定の群は、式 I f :

【0095】

【化 1 2】



If

10

【0096】

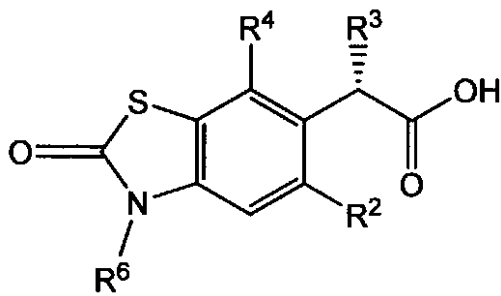
(式中、 R^3 は $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキルである) の化合物またはその塩である。

【0097】

式 I の化合物の別の特定の群は、式 If' :

【0098】

【化 1 3】



If'

20

【0099】

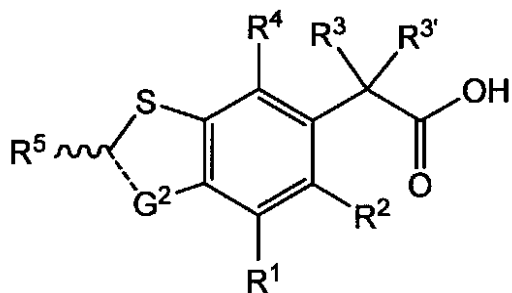
(式中、 R^3 は $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキルである) の化合物またはその塩である。

【0100】

式 I の化合物の別の特定の群は、式 Ig :

【0101】

【化 1 4】



Ig

40

【0102】

(式中、

G^2 は N であり、 G^2 に連結された破線の結合は二重結合であり、 R^5 に連結された波線の結合は単結合であるか、

G^2 は NR^6 であり、 G^2 に連結された破線の結合は単結合であり、 R^5 に連結された波線の結合は二重結合であり、 R^5 は酸素である (例えば、「(波線の結合) $-R^5$ 」は、「 $=O$ 」である)) の化合物である。

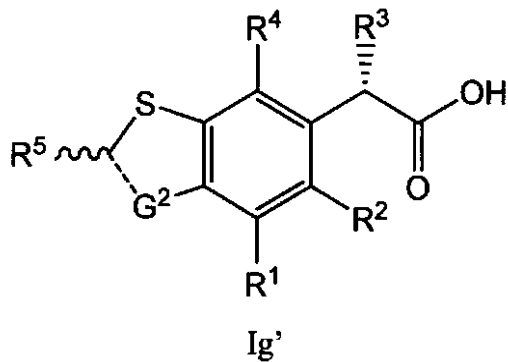
50

【0103】

式 I の化合物の別の特定の群は、式 I g' :

【0104】

【化15】



10

【0105】

(式中、

G^2 は N であり、 G^2 に連結された破線の結合は二重結合であり、 R^5 に連結された波線の結合は単結合であるか、

G^2 は NR^6 であり、 G^2 に連結された破線の結合は単結合であり、 R^5 に連結された波線の結合は二重結合であり、 R^5 は酸素である（例えば、「(波線の結合) - R^5 」は、「=O」である））の化合物である。

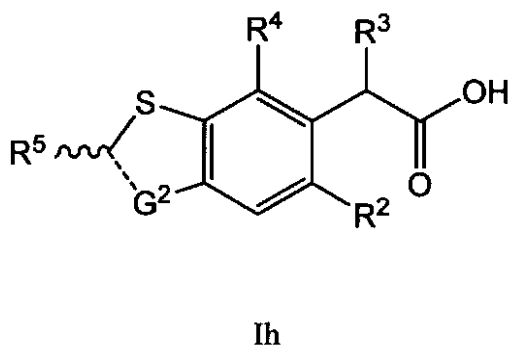
20

【0106】

式 I の化合物の別の特定の群は、式 I h :

【0107】

【化16】



30

【0108】

(式中、 G^2 は N であり、 G^2 に連結された破線の結合は二重結合であり、 R^5 に連結された波線の結合は単結合であるか、

G^2 は NR^6 であり、 G^2 に連結された破線の結合は単結合であり、 R^5 に連結された波線の結合は二重結合であり、 R^5 は酸素である（例えば、「(波線の結合) - R^5 」は、「=O」である））の化合物である。

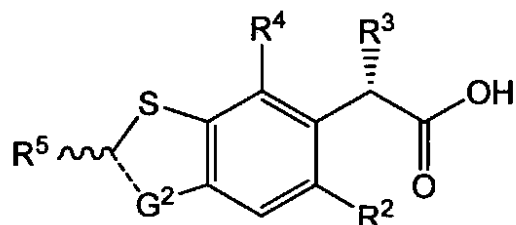
40

【0109】

式 I の化合物の別の特定の群は、式 I h' :

【0110】

【化 1 7】



Ih'

10

【0 1 1 1】

(式中、 G^2 はNであり、 G^2 に連結された破線の結合は二重結合であり、 R^5 に連結された波線の結合は単結合であるか、

G^2 は NR^6 であり、 G^2 に連結された破線の結合は単結合であり、 R^5 に連結された波線の結合は二重結合であり、 R^5 は酸素である(例えば、「(波線の結合) - R^5 」は、「=O」である))の化合物である。

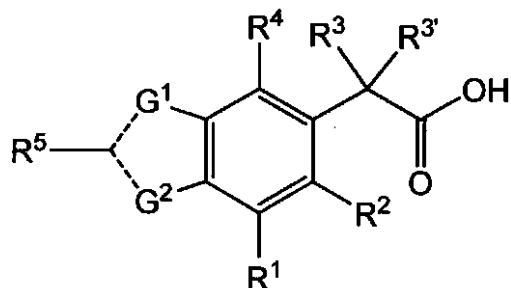
【0 1 1 2】

式 I の化合物の別の特定の群は、式 I i :

【0 1 1 3】

20

【化 1 8】



Ii

30

【0 1 1 4】

(式中、

G^1 はSであり、 G^2 はNであり、 G^1 に連結された破線の結合は単結合であり、 G^2 に連結された破線の結合は二重結合であるか、

G^1 はNであり、 G^2 はSであり、 G^1 に連結された破線の結合は二重結合であり、 G^2 に連結された破線の結合は単結合である)の化合物またはその塩である。

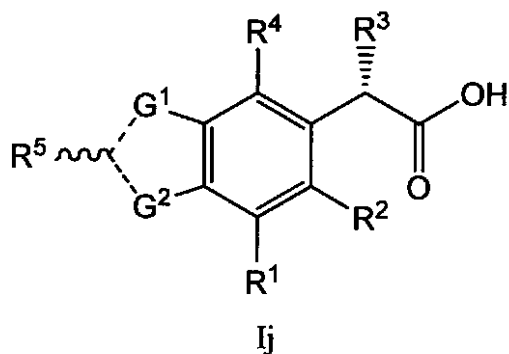
【0 1 1 5】

式 I の化合物の別の特定の群は、式 I j :

【0 1 1 6】

40

【化 19】



10

【0117】

の化合物またはその塩である。

【0118】

以下に列挙した本発明の特定の実施形態（例えば、実施形態）および特定の値は、式 I の下位（sub-formula）の化合物（例えば、式 Ia、Ib、Ic、Ic'、Id、Id'、Ie、Ie'、If、If'、Ig、Ig'、Ih、Ih'、および Ia100～Ia145 の化合物）の全てを含む式 I の化合物についての実施形態および値である。

【0119】

20

式 I の化合物の特定の群は、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 $R^{3'}$ 、 R^4 、または R^5 のうちの少なくとも 1 個が R^{1b} 、 R^{2b} 、 R^{3b} 、 $R^{3b'}$ 、 R^{4b} 、または R^{5b} から選択される化合物である。

【0120】

式 I の化合物の別の特定の群は、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 $R^{3'}$ 、 R^4 、または R^5 のうちの少なくとも 2 個が R^{1b} 、 R^{2b} 、 R^{3b} 、 $R^{3b'}$ 、 R^{4b} 、または R^{5b} から選択される化合物である。

【0121】

式 I の化合物の別の特定の群は、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 $R^{3'}$ 、 R^4 、または R^5 のうちの少なくとも 3 個が R^{1b} 、 R^{2b} 、 R^{3b} 、 $R^{3b'}$ 、 R^{4b} 、または R^{5b} から選択される化合物である。

30

【0122】

式 I の化合物の別の特定の群は、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 $R^{3'}$ 、 R^4 、または R^5 のうちの少なくとも 4 個が R^{1b} 、 R^{2b} 、 R^{3b} 、 $R^{3b'}$ 、 R^{4b} 、または R^{5b} から選択される化合物である。

【0123】

式 I の化合物の別の特定の群は、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 $R^{3'}$ 、 R^4 、または R^5 のうちの少なくとも 5 個が R^{1b} 、 R^{2b} 、 R^{3b} 、 $R^{3b'}$ 、 R^{4b} 、または R^{5b} から選択される化合物である。

【0124】

40

式 I の化合物の別の特定の群は、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 $R^{3'}$ 、 R^4 、および R^5 が R^{1b} 、 R^{2b} 、 R^{3b} 、 $R^{3b'}$ 、 R^{4b} 、および R^{5b} である化合物である。

【0125】

R^1 の特定の値は H である。

【0126】

R^1 の別の特定の値は H または ハロ である。

【0127】

R^1 の別の特定の値は H または F である。

【0128】

$R^{3'}$ の特定の値は H である。

50

【0129】

R^3 の特定の値は R^{3b} である。

【0130】

R^{3b} の特定の値は、 $-\text{OC}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{OC}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$ 、 $-\text{O}(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、または $-\text{O}(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{NH}$ (フェニル) である。

【0131】

R^{3b} の別の特定の値は、 $-(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル OH または $-\text{O}(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{NR}_c\text{R}_d$ である。

10

【0132】

R^3 の別の特定の値は R^{3a} である。

【0133】

R^{3a} の特定の値は、 $(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル、 $(\text{C}_2\sim\text{C}_6)$ アルケニル、または $-\text{O}(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル (R^{3a} の任意の $(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキルまたは $(\text{C}_2\sim\text{C}_6)$ アルケニルは、 $-\text{O}(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル、ハロ、オキソ、および $-\text{CN}$ から選択される 1 個以上の基で必要に応じて置換される) である。

【0134】

R^{3a} の別の特定の値は $-\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ である。

【0135】

20

$R^{3'}$ の特定の値は $R^{3b'}$ である。

【0136】

$R^{3b'}$ の特定の値は、 $(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキルまたは $-\text{O}(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキルである。

【0137】

$R^{3'}$ の特定の値は $R^{3a'}$ である。

【0138】

$R^{3a'}$ の特定の値は H である。

【0139】

R^3 の特定の値は、 $(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル、 $(\text{C}_2\sim\text{C}_6)$ アルケニル、または $-\text{O}(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル (R^{3a} の任意の $(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキルまたは $(\text{C}_2\sim\text{C}_6)$ アルケニルは、 $-\text{O}(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル、ハロ、オキソ、および $-\text{CN}$ から選択される 1 個以上の基で必要に応じて置換される) である。

30

【0140】

R^3 の特定の値は $-\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ である。

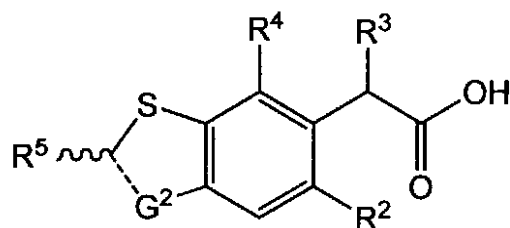
【0141】

式 I の化合物の特定の群は、式 I の化合物が、式 Ih :

【0142】

【化20】

40



Ih

【0143】

50

(式中、 G^2 はNであり、 G^2 に連結された破線の結合は二重結合であり、 R^5 に連結された波線の結合は単結合であるか、

G^2 は NR^6 であり、 G^2 に連結された破線の結合は単結合であり、 R^5 に連結された波線の結合は二重結合であり、 R^5 は酸素である)の化合物である、化合物である。

【0144】

式Iの化合物の特定の群は、 R^{3b} および $R^{3b'}$ が、それらが結合している炭素と一緒に ($C_3 \sim C_7$) 炭素環または複素環を形成し、上記 ($C_3 \sim C_7$) 炭素環または複素環が1個以上の Z^1 基で必要に応じて置換される化合物である。

【0145】

式Iの化合物の別の特定の群は、 R^{3b} および $R^{3b'}$ が、それらが結合している炭素と一緒に ($C_3 \sim C_7$) 炭素環または4、5、または6員の複素環を形成し、ここで、上記 ($C_3 \sim C_6$) 炭素環または4、5、または6員の複素環が1個以上の Z^1 基で必要に応じて置換される化合物である。

10

【0146】

式Iの化合物の別の特定の群は、 R^{3b} および $R^{3b'}$ が、それらが結合している炭素と一緒に ($C_4 \sim C_6$) 炭素環または5または6員の複素環を形成し、上記 ($C_4 \sim C_6$) 炭素環または5または6員の複素環が1個以上の Z^1 基で必要に応じて置換される化合物である。

【0147】

式Iの化合物の別の特定の群は、 R^{3b} および $R^{3b'}$ が、それらが結合している炭素と一緒に5または6員の複素環を形成し、上記5または6員の複素環が1個以上の Z^1 基で必要に応じて置換される化合物である。

20

【0148】

式Iの化合物の別の特定の群は、 R^{3b} および $R^{3b'}$ が、それらが結合している炭素と一緒に、1個以上の Z^1 基で必要に応じて置換されたテトラヒドロピランまたはテトラヒドロフランを形成する化合物である。

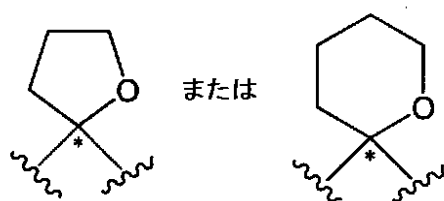
【0149】

式Iの化合物の別の特定の群は、 R^{3b} および $R^{3b'}$ が、それらが結合している炭素と一緒に、以下の

【0150】

30

【化21】



【0151】

(これらはそれぞれ、1個以上の Z^1 基で必要に応じて置換され、「*」は式Iの化合物の炭素への結合点を示す)を形成する化合物である。

40

【0152】

R^4 の特定の値は R^{4b} である。

【0153】

R^{4b} の特定の値は、($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_2 \sim C_6$) アルケニル、または ($C_2 \sim C_6$) アルキニル (ここで、($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_2 \sim C_6$) アルケニル、または ($C_2 \sim C_6$) アルキニルは、1個以上の Z^1 基でそれぞれ必要に応じて置換される) である。

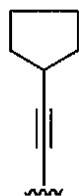
【0154】

R^{4b} の別の特定の値は、

50

【0155】

【化22】



【0156】

であり、これは、1個以上の Z^1 基で必要に応じて置換される。

10

【0157】

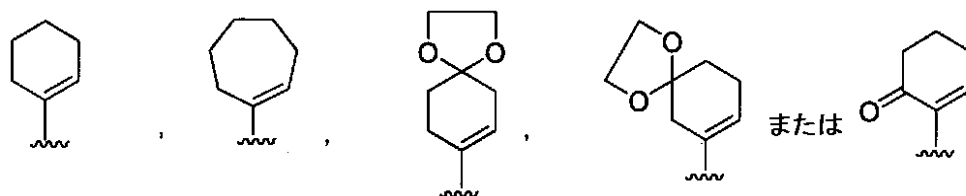
R^{4b} の別の特定の値は、($C_3 \sim C_7$)炭素環($C_3 \sim C_7$)炭素環は、1個以上の Z^1 基で必要に応じて置換されるか、またはここで、2個の Z^1 基が、それらが結合している原子(単数または複数)と一緒に($C_3 \sim C_6$)炭素環または5～6員の複素環を必要に応じて形成する)である。

【0158】

R^{4b} の別の特定の値は、以下の

【0159】

【化23】



20

【0160】

(これらはそれぞれ、1個以上の Z^1 基で必要に応じて置換される)である。

【0161】

R^{4b} の別の特定の値は、アリール、複素環、またはヘテロアリール(ここで、アリール、複素環、およびヘテロアリールは、1個以上の Z^7 基でそれぞれ独立して置換され、1個以上の Z^1 基で必要に応じて置換される)である。

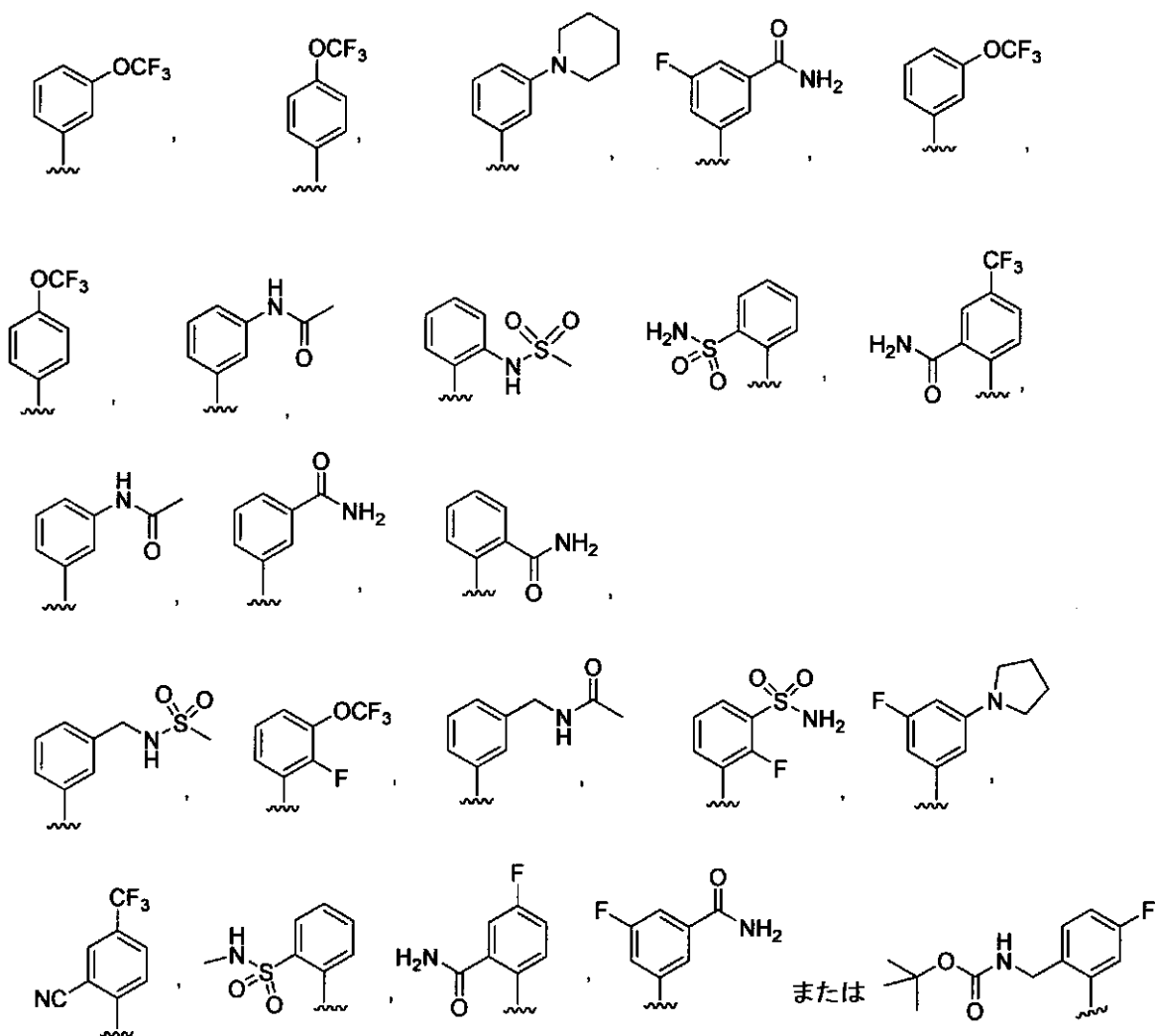
30

【0162】

R^{4b} の別の特定の値は、以下の

【0163】

【化 2 4】



10

20

【0164】

である。

【0165】

R⁴ の別の特定の値は R^{4a} である。

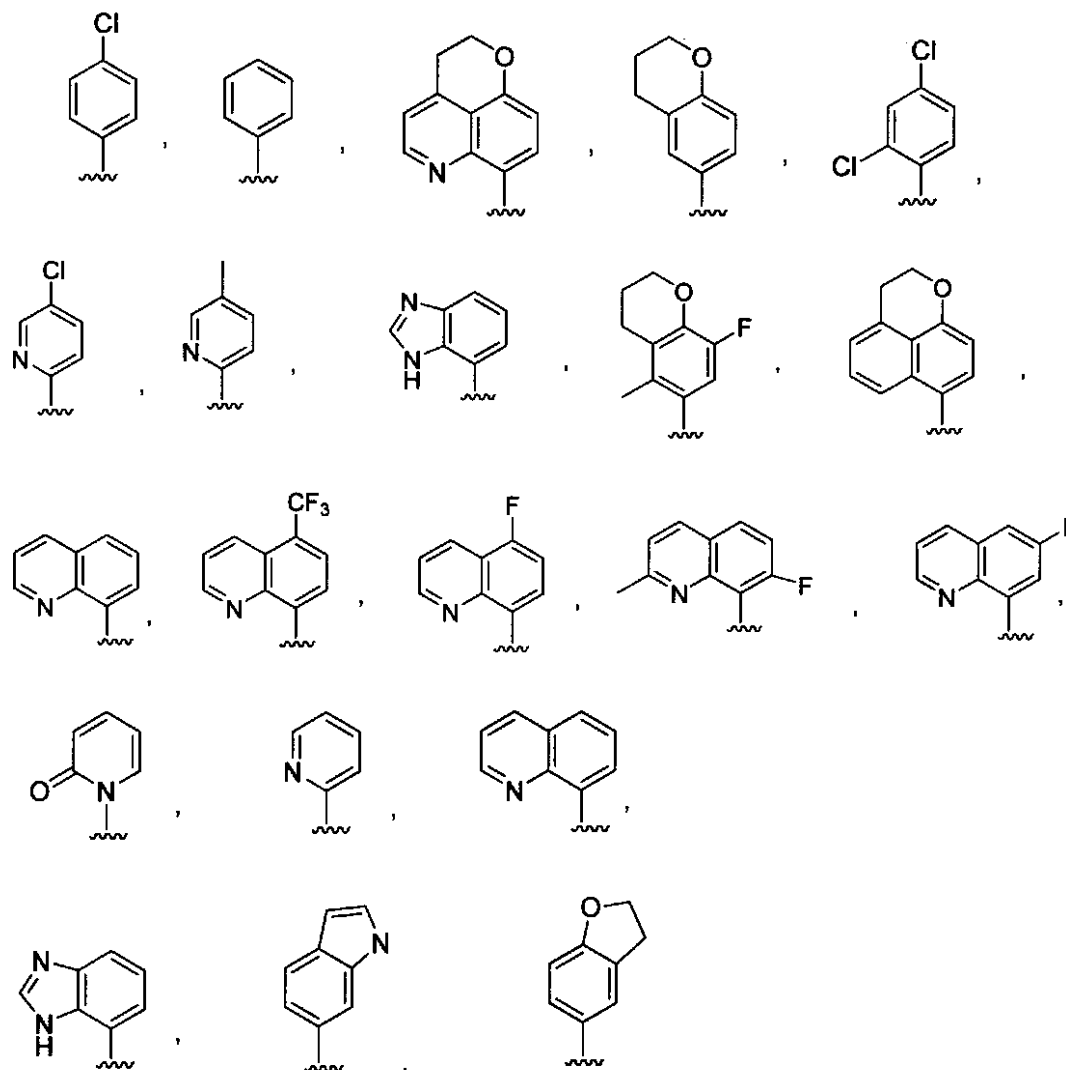
【0166】

R^{4a} の特定の値は、以下の

【0167】

30

【化 2 5】



10

20

30

【0168】

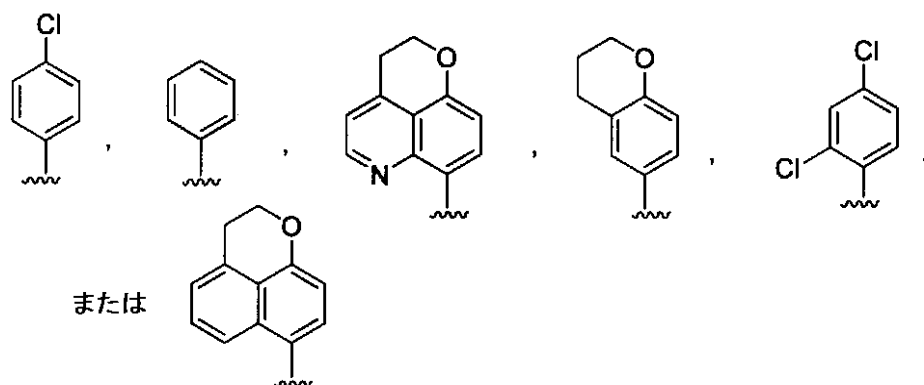
である。

【0169】

R^{4a}の別の特定の値は、以下の

【0170】

【化 2 6】



40

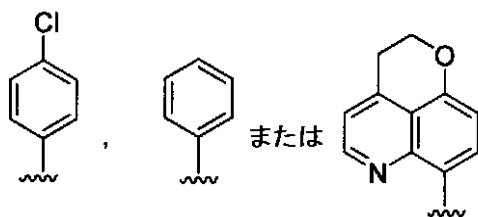
【0171】

である。

【0172】

50

R^{4a}の別の特定の値は、以下の
 【0173】
 【化27】



10

【0174】
 である。

【0175】

R⁴の特定の値は、

a) アリール、複素環、およびヘテロアリール (R⁴の任意のアリール、複素環、およびヘテロアリールは、ハロ、(C₁~C₆)アルキル、(C₂~C₆)アルケニル、(C₁~C₆)ハロアルキル、(C₃~C₇)シクロアルキル、-(C₁~C₆)アルキル-(C₃~C₇)シクロアルキル、-OH、-O(C₁~C₆)アルキル、-SH、-S(C₁~C₆)アルキル、-NH₂、-NH(C₁~C₆)アルキル、および-N((C₁~C₆)アルキル)₂からそれぞれ独立して選択された1個以上(例えば、1、2、3、4、または5個)の基で必要に応じて置換され、ここで、(C₁~C₆)アルキルは、ヒドロキシ、-O(C₁~C₆)アルキル、シアノ、またはオキソで必要に応じて置換される)および

20

b) アリール、ヘテロアリール、スピロ複素環、縮合複素環、または架橋複素環(ここで、アリール、ヘテロアリール、スピロ複素環、縮合複素環、または架橋複素環は、1個以上のZ⁷基でそれぞれ独立して置換され、1個以上(例えば、1、2、3、4、または5個)のZ¹基で必要に応じて置換される)から選択される。

【0176】

R⁴の別の特定の値は、

a) アリール、複素環、およびヘテロアリール (R⁴の任意のアリール、複素環、およびヘテロアリールは、ハロ、(C₁~C₆)アルキル、(C₂~C₆)アルケニル、(C₁~C₆)ハロアルキル、(C₃~C₇)シクロアルキル、-(C₁~C₆)アルキル-(C₃~C₇)シクロアルキル、-OH、-O(C₁~C₆)アルキル、-SH、-S(C₁~C₆)アルキル、-NH₂、-NH(C₁~C₆)アルキル、および-N((C₁~C₆)アルキル)₂からそれぞれ独立して選択された1個以上(例えば、1、2、3、4、または5個)の基で必要に応じて置換され、ここで、(C₁~C₆)アルキルは、ヒドロキシ、-O(C₁~C₆)アルキル、シアノ、またはオキソで必要に応じて置換される)および

30

b) アリールおよびヘテロアリール(ここで、アリールおよびヘテロアリールは、1個以上のZ⁷基でそれぞれ独立して置換され、1個以上(例えば、1、2、3、4、または5個)のZ¹基で必要に応じて置換される)から選択される。

40

【0177】

R⁴の別の特定の値は、アリール、複素環、およびヘテロアリール (R⁴の任意のアリール、複素環、およびヘテロアリールは、ハロ、(C₁~C₆)アルキル、(C₂~C₆)アルケニル、(C₁~C₆)ハロアルキル、(C₃~C₇)シクロアルキル、-(C₁~C₆)アルキル-(C₃~C₇)シクロアルキル、-OH、-O(C₁~C₆)アルキル、-SH、-S(C₁~C₆)アルキル、-NH₂、-NH(C₁~C₆)アルキル、および-N((C₁~C₆)アルキル)₂からそれぞれ独立して選択された1個以上(例えば、1、2、3、4、または5個)の基で必要に応じて置換され、ここで、(C₁~C₆)アルキルは、ヒドロキシ、-O(C₁~C₆)アルキル、シアノ、またはオキソで必

50

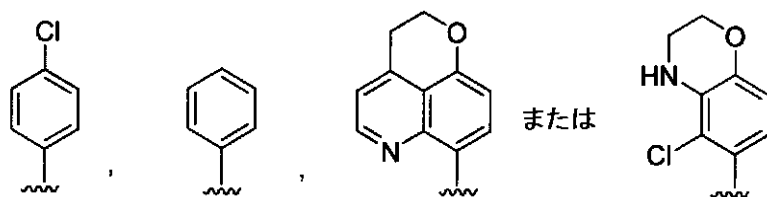
要に応じて置換される) から選択される。

【0178】

R⁴ の別の特定の値は、以下の

【0179】

【化28】



10

【0180】

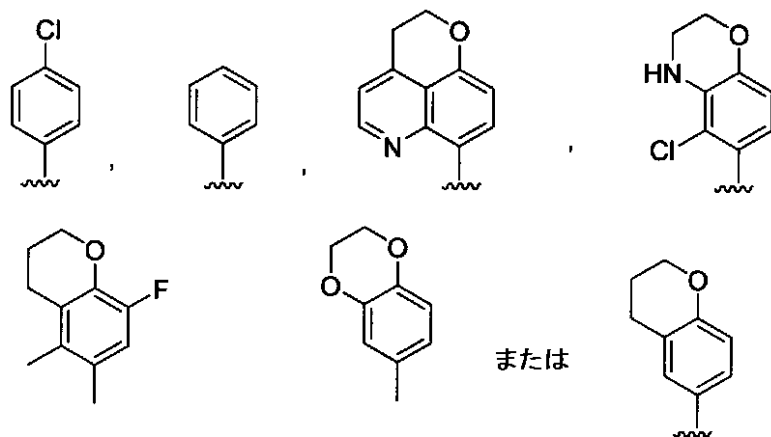
である。

【0181】

R⁴ の別の特定の値は、以下の

【0182】

【化29】



20

【0183】

である。

【0184】

式 I の化合物の特定の群は、R⁴ および R³ が、それらが結合している原子と一緒に大環状複素環または大環状炭素環を形成し、ここで、R⁴ および R³ とそれらが結合している原子との任意の大環状複素環または大環状炭素環を、1 個以上の Z¹ 基で必要に応じて置換することができ、R³ ' は、H、(C₁ ~ C₆) アルキル、または -O (C₁ ~ C₆) アルキルである化合物である。

【0185】

式 I の化合物の別の特定の群は、R⁴ および R³ が、それらが結合している原子と一緒に大環状複素環または大環状炭素環を形成し、ここで、R⁴ および R³ とそれらが結合している原子との任意の大環状複素環または大環状炭素環を、1 個以上の Z¹ 基で必要に応じて置換することができ、R³ ' は H である化合物である。

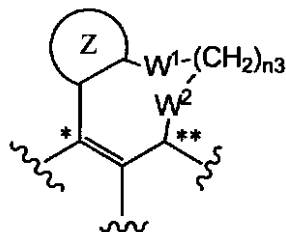
40

【0186】

式 I の化合物の別の特定の群は、R⁴ および R³ が、それらが結合している原子と一緒に大環状複素環または大環状炭素環：

【0187】

【化 3 0】



【0188】

10

(式中、

Zは、アリール、ヘテロアリール、または(C₃～C₆)炭素環であり、n₃は、2、3、または4であり、W¹およびW²は、それぞれ独立して、O、NH、またはCH₂であり、

「*」は、大環状複素環または大環状炭素環の式Iの化合物へのR⁴結合点を示し、「**」は大環状複素環または大環状炭素環の式Iの化合物へのR³結合点を示し、大環状複素環または大環状炭素環が1個以上のZ¹基で必要に応じて置換される)を形成し、この大環状複素環または大環状炭素環はZ基とさらに縮合している、化合物である。

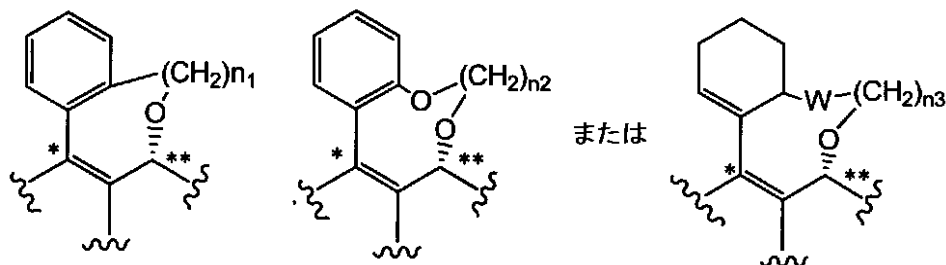
【0189】

式Iの化合物の別の特定の群は、R⁴およびR³が、それらが結合している原子と一緒に、大環状複素環：

20

【0190】

【化 3 1】



30

【0191】

(式中、

n₁は3または4であり、n₂は2、3、または4であり、n₃は2、3、または4であり、Wは、O、NH、またはN(C₁～C₄)アルキルであり、「*」は大環状複素環の式Iの化合物へのR⁴結合点を示し、「**」は大環状複素環の式Iの化合物へのR³結合点を示し、上記大環状複素環または大環状炭素環は、1個以上のZ¹基で必要に応じて置換される)を形成する化合物である。

【0192】

40

R²の特定の値はR^{2b}である。

【0193】

R²の別の特定の値はR^{2a}である。

【0194】

R^{2a}の特定の値は、H、ハロ、または-CH₃である。

【0195】

R^{2a}の別の特定の値はC₁である。

【0196】

R²の特定の値は、ハロ、H、または(C₁～C₆)アルキルである。

【0197】

50

R^2 の別の特定の値は、ハロ、H、または $-CH_3$ である。

【0198】

R^2 の別の特定の値は、Hまたは $-CH_3$ である。

【0199】

R^2 の別の特定の値は、Hまたは $(C_1 \sim C_6)$ アルキルである。

【0200】

R^2 の別の特定の値は $(C_1 \sim C_6)$ アルキルである。

【0201】

R^2 の別の特定の値は $-CH_3$ である。

【0202】

R^5 の別の特定の値は R^{5a} である。

10

【0203】

R^{5a} の別の特定の値は、H、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- R^{11} 、 $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-N(R^9)R^{10}$ 、 $-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ 、複素環、またはヘテロアリール（ヘテロアリールは、1個以上の Z^{11} 基で必要に応じて置換される）である。

【0204】

R^{5a} の別の特定の値は、H、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-N(R^9)R^{10}$ 、 $-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ 、または複素環である。

20

【0205】

R^{5a} の別の特定の値は、H、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル、または $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- R^{11} である。

【0206】

R^{11} の特定の値はアリールである。

【0207】

R^{11} の別の特定の値は、炭素環またはアリールである。

【0208】

R^{11} の別の特定の値は炭素環である。

【0209】

R^{5a} の別の特定の値は $-N(R^9)R^{10}$ である。

30

【0210】

R^9 の特定の値は、Hまたは $(C_1 \sim C_6)$ アルキルである。

【0211】

R^{10} の特定の値は、Hまたは $(C_1 \sim C_6)$ アルキルである。

【0212】

R^9 の別の特定の値は、H、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、または $-C(=O)-R^{11}$ である。

【0213】

R^{10} の別の特定の値は、H、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、または $-C(=O)-R^{11}$ である。

40

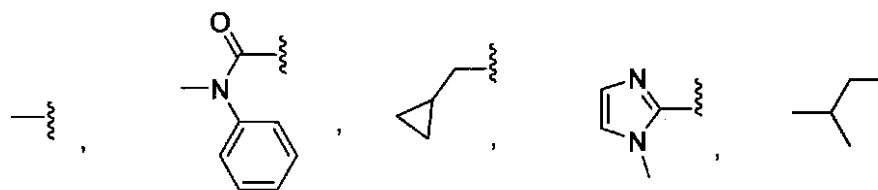
【0214】

Z^9 の値は、「各 Z^9 は、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキルから独立して選択される」である。

【0215】

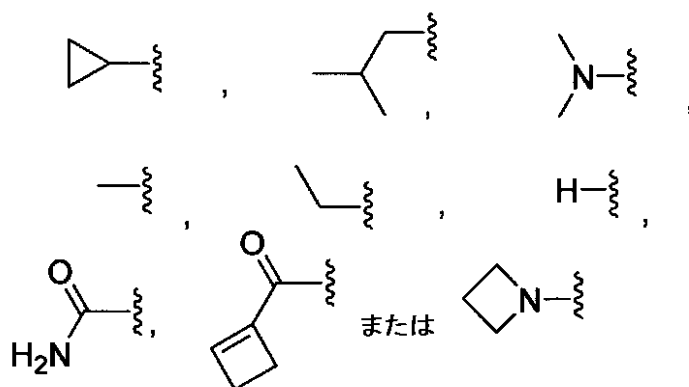
R^{5a} の特定の値は、以下の

【0216】



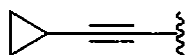
または 

【化 3 3】



【 0 2 2 4 】

【化 3 4】



【0 2 2 5】

である。

【0 2 2 6】

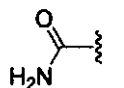
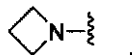
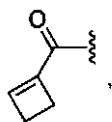
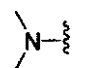
R⁵ の特定の値は、H、(C₁ ~ C₆) アルキル、(C₃ ~ C₇) 炭素環、-C(=O)-R¹¹、-N(R⁹)R¹⁰、-C(=O)-N(R⁹)R¹⁰、複素環、または-(C₂ ~ C₆) アルキニル-(C₃ ~ C₇) 炭素環である。 10

【0 2 2 7】

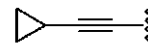
R⁵ の特定の値は、以下の

【0 2 2 8】

【化 3 5】



または



20

【0 2 2 9】

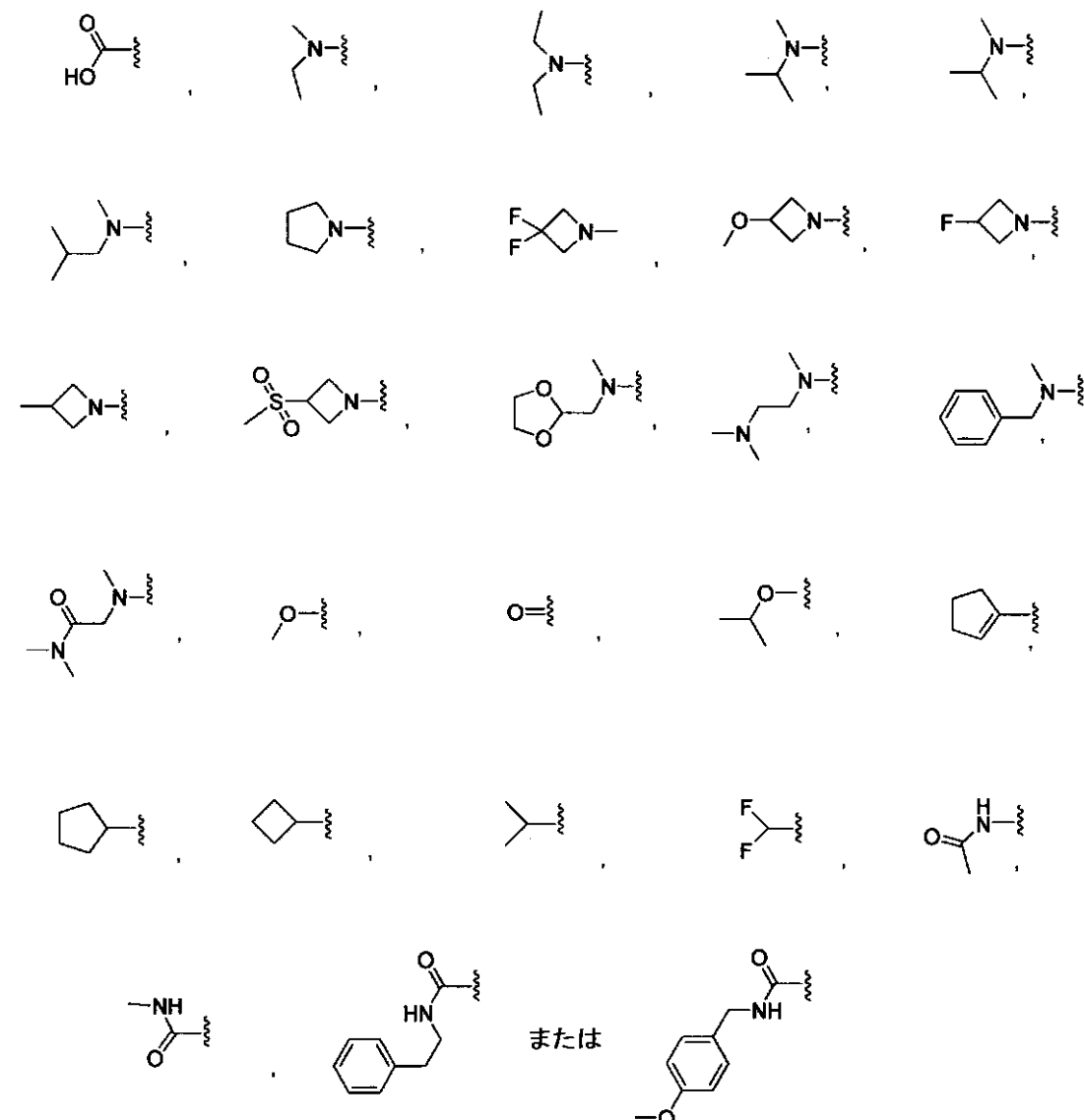
である。

【0 2 3 0】

R⁵ の別の特定の値は、以下の

【0 2 3 1】

【化 3 6】



【 0 2 3 2 】

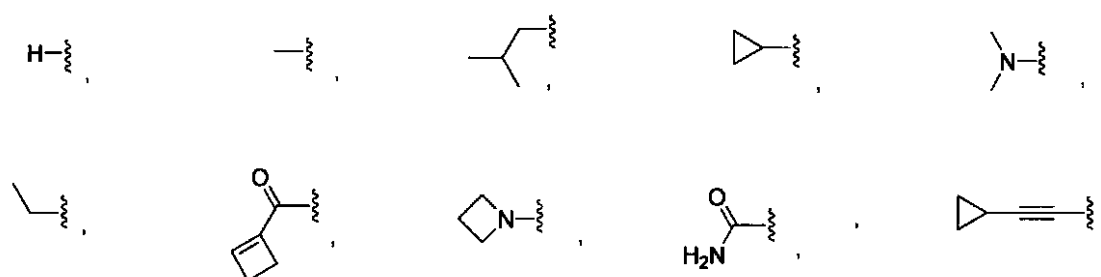
である。

【 0 2 3 3 】

R⁵ の別の特定の値は、以下の

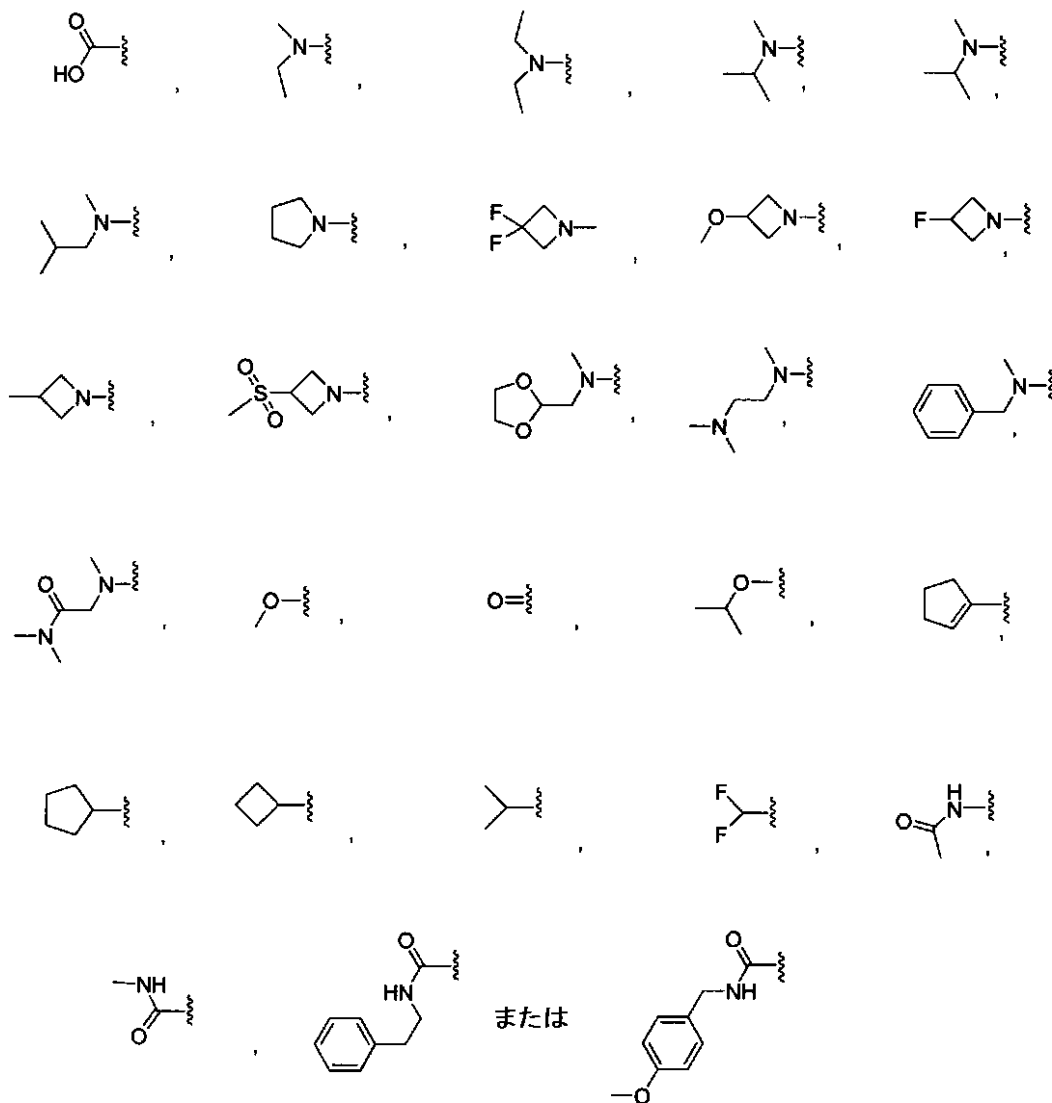
【 0 2 3 4 】

【化 3 7 - 1】



【 0 2 3 5 】

【化 3 7 - 2】



10

20

30

【0 2 3 6】

である。

【0 2 3 7】

R⁵ の特定の値は、

a) R^{1 1}、-C(=O)-R^{1 1}、-C(=O)-O-R^{1 1}、-O-R^{1 1}、-S-R^{1 1}、-S(O)-R^{1 1}、-SO₂-R^{1 1}、-(C₁~C₆)アルキル-R^{1 1}、-(C₁~C₆)アルキル-C(=O)-R^{1 1}、-(C₁~C₆)アルキル-C(=O)-O-R^{1 1}、-(C₁~C₆)アルキル-O-R^{1 1}、-(C₁~C₆)アルキル-S-R^{1 1}、-(C₁~C₆)アルキル-S(O)-R^{1 1}、および-(C₁~C₆)アルキル-SO₂-R^{1 1} (ここで、各R^{1 1}は、H、(C₁~C₆)アルキル、(C₂~C₆)アルケニル、(C₂~C₆)アルキニル、(C₁~C₆)ハロアルキル、(C₃~C₇)炭素環、アリール、複素環、およびヘテロアリールから独立して選択され、ここで、アリール、複素環、およびヘテロアリールは、1個以上(例えば、1、2、または3個)のZ^{1 1}基でそれぞれ必要に応じて置換される)；

40

b) -N(R⁹)R^{1 0}、-C(=O)-N(R⁹)R^{1 0}、-O-C(=O)-N(R⁹)R^{1 0}、-SO₂-N(R⁹)R^{1 0}、-(C₁~C₆)アルキル-N(R⁹)R^{1 0}、-(C₁~C₆)アルキル-C(=O)-N(R⁹)R^{1 0}、-(C₁~C₆)アルキル-O-C(=O)-N(R⁹)R^{1 0}、および-(C₁~C₆)アルキル-SO₂-N(R⁹)R^{1 0} (ここで、各R⁹は、H、(C₁~C₆)アルキル、および(C₃~C₇)シクロアルキルから独立して選択され、各R^{1 0}は、R^{1 1}、-(C₁~C₆)ア

50

ルキル- R^{11} 、 $-SO_2-R^{11}$ 、 $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 、および $-C(=O)N(R^9)R^{11}$ から独立して選択され、ここで、各 R^{11} は、 H 、 $(C_1\sim C_6)$ アルキル、 $(C_2\sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2\sim C_6)$ アルキニル、 $(C_1\sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3\sim C_7)$ シクロアルキル、アリール、複素環、およびヘテロアリールから独立して選択される)；

c) $-(C_1\sim C_6)$ アルキル- $O-(C_1\sim C_6)$ アルキル- $(C_3\sim C_7)$ 炭素環、 $-(C_1\sim C_6)$ アルキル- $S-(C_1\sim C_6)$ アルキル- $(C_3\sim C_7)$ 炭素環、 $-(C_1\sim C_6)$ アルキル $S(O)-(C_1\sim C_6)$ アルキル- $(C_3\sim C_6)$ 炭素環、 $-(C_1\sim C_6)$ アルキル $SO_2(C_1\sim C_6)$ アルキル- $(C_3\sim C_7)$ 炭素環、 $-(C_2\sim C_6)$ アルケニル- $(C_1\sim C_6)$ ハロアルキル、 $-(C_2\sim C_6)$ アルキニル- $(C_1\sim C_6)$ ハロアルキル、 $-(C_3\sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-NR_aSO_2NR_cR_d$ 、 $-NR_aSO_2O(C_3\sim C_7)$ 炭素環、 $-NR_aSO_2O$ アリール、 $-(C_2\sim C_6)$ アルケニル- $(C_3\sim C_7)$ 炭素環、 $-(C_2\sim C_6)$ アルケニル-アリール、 $-(C_2\sim C_6)$ アルケニル-ヘテロアリール、 $-(C_2\sim C_6)$ アルケニル-複素環、 $-(C_2\sim C_6)$ アルキニル- $(C_3\sim C_7)$ 炭素環、 $-(C_2\sim C_6)$ アルキニル-アリール、 $-(C_2\sim C_6)$ アルキニル-ヘテロアリール、 $-(C_2\sim C_6)$ アルキニル-複素環、 $-(C_3\sim C_7)$ 炭素環- Z^1 、または $-(C_1\sim C_6)$ ハロアルキル- Z^3 (ここで、任意の $(C_1\sim C_6)$ アルキル、 $(C_1\sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3\sim C_7)$ 炭素環、 $(C_2\sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2\sim C_6)$ アルキニル、アリール、またはヘテロアリールは、単独でまたは基の一部として、1個以上(例えば、1、2、3、4、または5個)の Z^1 基で必要に応じて置換される)；

d) $-NR_eR_f$ 、 $-C(O)NR_eR_f$ 、 $-OC(O)NR_eR_f$ 、 $-SO_2NR_eR_f$ 、 $-(C_1\sim C_6)$ アルキル- NR_eR_f 、 $-(C_1\sim C_6)$ アルキル $C(O)-NR_eR_f$ 、 $-(C_1\sim C_6)$ アルキル- $O-C(O)-NR_eR_f$ 、および $-(C_1\sim C_6)$ アルキル- $SO_2NR_eR_f$ (ここで、各 $(C_1\sim C_6)$ アルキルは、1個以上(例えば、1、2、3、4、または5個)の Z^6 基で独立して置換され、1個以上(例えば、1、2、3、4、または5個)の Z^1 基で必要に応じて置換される)；および

e) オキソ
から選択される。

【0238】

R^5 の別の特定の値は、

a) R^{11} 、 $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)-O-R^{11}$ 、および $-O-R^{11}$ (ここで、各 R^{11} は、 H 、 $(C_1\sim C_6)$ アルキル、 $(C_2\sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2\sim C_6)$ アルキニル、 $(C_1\sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3\sim C_7)$ 炭素環、アリール、複素環、およびヘテロアリールから独立して選択され、任意のアリール、複素環、またはヘテロアリールは、1個以上(例えば、1、2、または3個)の Z^{11} 基でそれぞれ必要に応じて置換される)；

b) $-N(R^9)R^{10}$ および $-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ (ここで、各 R^9 は、 H 、 $(C_1\sim C_6)$ アルキル、および $(C_3\sim C_7)$ シクロアルキルから独立して選択され、各 R^{10} は、 R^{11} 、 $-(C_1\sim C_6)$ アルキル- R^{11} 、 $-SO_2-R^{11}$ 、 $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 、および $-C(=O)N(R^9)R^{11}$ から独立して選択され、ここで、各 R^{11} は、 H 、 $(C_1\sim C_6)$ アルキル、 $(C_2\sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2\sim C_6)$ アルキニル、 $(C_1\sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3\sim C_7)$ シクロアルキル、アリール、複素環、およびヘテロアリールから独立して選択される)；

c) $-(C_2\sim C_6)$ アルキニル- $(C_3\sim C_7)$ 炭素環 (ここで、 $-(C_2\sim C_6)$ アルキニル- $(C_3\sim C_7)$ 炭素環は、1個以上(例えば、1、2、3、4、または5個)の Z^1 基で必要に応じて置換される)；

d) $-NR_eR_f$ および $-C(O)NR_eR_f$ ；および

e) オキソ
から選択される。

【0239】

R⁵の別の特定の値は、

a) R^{1 1}、-C(=O)-R^{1 1}、-C(=O)-O-R^{1 1}、および-O-R^{1 1} (ここで、各R^{1 1}は、H、(C₁~C₆)アルキル、(C₂~C₆)アルケニル、(C₂~C₆)アルキニル、(C₁~C₆)ハロアルキル、(C₃~C₇)炭素環、アリール、複素環、およびヘテロアリールから独立して選択され、ここで、アリール、複素環、およびヘテロアリールは、1個以上(例えば、1、2、または3個)のZ^{1 1}基でそれぞれ必要に応じて置換される)；

b) -N(R⁹)R^{1 0}および-C(=O)-N(R⁹)R^{1 0} (ここで、各R⁹は、H、(C₁~C₆)アルキル、および(C₃~C₇)シクロアルキルから独立して選択され、各R^{1 0}は、R^{1 1}、-(C₁~C₆)アルキル-R^{1 1}、-SO₂-R^{1 1}、-C(=O)-R^{1 1}、-C(=O)OR^{1 1}、および-C(=O)N(R⁹)R^{1 1}から独立して選択され、ここで、各R^{1 1}は、H、(C₁~C₆)アルキル、(C₂~C₆)アルケニル、(C₂~C₆)アルキニル、(C₁~C₆)ハロアルキル、(C₃~C₇)シクロアルキル、アリール、複素環、およびヘテロアリールから独立して選択される)；

c) -(C₂~C₆)アルキニル-(C₃~C₇)炭素環(ここで、-(C₂~C₆)アルキニル-(C₃~C₇)炭素環は、1個以上(例えば、1、2、3、4、または5個)のZ¹基で必要に応じて置換される)；および

d) -NR_eR_fおよび-C(O)NR_eR_fから選択される。

【0240】

R⁵の別の特定の値は、

a) H、(C₁~C₆)アルキル、(C₁~C₆)ハロアルキル、(C₃~C₇)炭素環、複素環、-C(=O)-R^{1 1}、-C(=O)-O-R^{1 1}、および-O-R^{1 1} (ここで、複素環は、1個以上(例えば、1、2、または3個)のZ^{1 1}基で必要に応じて置換され、ここで、各R^{1 1}は、H、(C₁~C₆)アルキル、(C₂~C₆)アルケニル、(C₂~C₆)アルキニル、(C₁~C₆)ハロアルキル、(C₃~C₇)炭素環、アリール、複素環、およびヘテロアリールから独立して選択され、ここで、アリール、複素環、およびヘテロアリールは、1個以上(例えば、1、2、または3個)のZ^{1 1}基でそれぞれ必要に応じて置換される)；

b) -N(R⁹)R^{1 0}および-C(=O)-N(R⁹)R^{1 0} (ここで、各R⁹は、H、(C₁~C₆)アルキル、および(C₃~C₇)シクロアルキルから独立して選択され、各R^{1 0}は、R^{1 1}、-(C₁~C₆)アルキル-R^{1 1}、-SO₂-R^{1 1}、-C(=O)-R^{1 1}、-C(=O)OR^{1 1}、および-C(=O)N(R⁹)R^{1 1}から独立して選択され、ここで、各R^{1 1}は、H、(C₁~C₆)アルキル、(C₂~C₆)アルケニル、(C₂~C₆)アルキニル、(C₁~C₆)ハロアルキル、(C₃~C₇)シクロアルキル、アリール、複素環、およびヘテロアリールから独立して選択される)；

c) -(C₂~C₆)アルキニル-(C₃~C₇)炭素環(ここで、-(C₂~C₆)アルキニル-(C₃~C₇)炭素環は、1個以上(例えば、1、2、3、4、または5個)のZ¹基で必要に応じて置換される)；および

d) -NR_eR_fおよび-C(O)NR_eR_fから選択される。

【0241】

R⁵の別の特定の値は、以下の

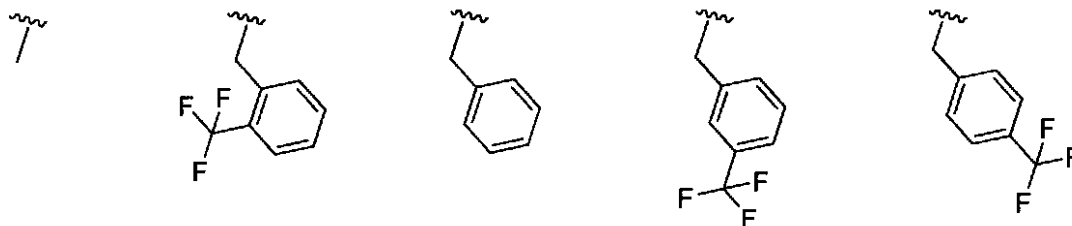
【0242】

【0246】

式 I の化合物の別の特定の群は、 R^5 がオキソであり、 R^6 が、以下の

【0247】

【化39】



10

【0248】

から選択される化合物である。

【0249】

式 I の化合物の特定の群は、 R^{4b} が、

a) ($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_2 \sim C_6$) アルケニル、および ($C_2 \sim C_6$) アルキニル (ここで、任意の ($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_2 \sim C_6$) アルケニル、または ($C_2 \sim C_6$) アルキニルは、1 個以上 (例えば、1、2、3、4、または 5 個) の Z^1 基で必要に応じて置換される) ;

b) ($C_3 \sim C_{14}$) 炭素環 (ここで、($C_3 \sim C_{14}$) 炭素環は、1 個以上 (例えば、1、2、3、4、または 5 個) の Z^1 基で必要に応じて置換される) ;

20

c) スピロ複素環または架橋複素環 (ここで、スピロ複素環または架橋複素環は、1 個以上 (例えば、1、2、3、4、または 5 個) の Z^1 基で必要に応じて置換される) ; および

d) アリール、複素環、およびヘテロアリール (ここで、アリール、複素環、およびヘテロアリールは、1 個以上の Z^7 基でそれぞれ独立して置換され、1 個以上 (例えば、1、2、3、4、または 5 個) の Z^1 基で必要に応じて置換される)

から選択される化合物である。

【0250】

式 I の化合物の別の特定の群は、 R^{4b} が、

30

a) ($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_2 \sim C_6$) アルケニル、および ($C_2 \sim C_6$) アルキニル (ここで、任意の ($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_2 \sim C_6$) アルケニル、または ($C_2 \sim C_6$) アルキニルは、1 個以上 (例えば、1、2、3、4、または 5 個) の Z^1 基で必要に応じて置換される) ;

b) ($C_3 \sim C_{14}$) 炭素環 (ここで、($C_3 \sim C_{14}$) 炭素環は、1 個以上 (例えば、1、2、3、4、または 5 個) の Z^1 基で必要に応じて置換され、2 個の Z^1 基が、それらが結合している原子 (単数または複数) と一緒に ($C_3 \sim C_7$) 炭素環または複素環を必要に応じて形成する) ; および

c) アリール、複素環、およびヘテロアリール (ここで、アリール、複素環、およびヘテロアリールは、1 個以上 (例えば、1、2、3、4、または 5 個) の Z^7 基でそれぞれ独立して置換され、1 個以上 (例えば、1、2、3、4、または 5 個) の Z^1 基で必要に応じて置換される)

40

から選択される化合物である。

【0251】

式 I の化合物の別の特定の群は、 R^{4b} が、

a) ($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_2 \sim C_6$) アルケニル、および ($C_2 \sim C_6$) アルキニル (ここで、任意の ($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_2 \sim C_6$) アルケニル、または ($C_2 \sim C_6$) アルキニルは、1 個以上 (例えば、1、2、3、4、または 5 個) の Z^1 基で必要に応じて置換される) ;

b) ($C_3 \sim C_{14}$) 炭素環 (ここで、($C_3 \sim C_{14}$) 炭素環は、1 個以上 (例えば

50

、1、2、3、4、または5個)の Z^1 基で必要に応じて置換される) ; および

c) アリール、複素環、およびヘテロアリール(ここで、アリール、複素環、およびヘテロアリールは、1個以上(例えば、1、2、3、4、または5個)の Z^7 基でそれぞれ独立して置換され、1個以上(例えば、1、2、3、4、または5個)の Z^1 基で必要に応じて置換される)

から選択される化合物である。

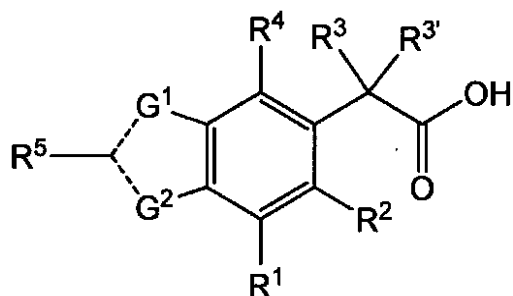
【0252】

別の実施形態では、本発明は、式 I :

【0253】

【化40】

10



【0254】

20

(式中、

G^1 は S であり、 G^2 は N であり、 G^1 に連結された破線の結合は単結合であり、 G^2 に連結された破線の結合は二重結合であるか、

G^1 は N であり、 G^2 は S であり、 G^1 に連結された破線の結合は二重結合であり、 G^2 に連結された破線の結合は単結合であり、

R^1 は R^{1a} または R^{1b} であり、

R^2 は R^{2a} または R^{2b} であり、

R^3 は R^{3a} または R^{3b} であり、

$R^{3'}$ は $R^{3a'}$ または $R^{3b'}$ であり、

R^4 は R^{4a} または R^{4b} であり、

R^5 は R^{5a} または R^{5b} であり、

R^{1a} は、

a) ハロ ;

b) R^{11} 、 $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-O-R^{11}$ 、 $-S-R^{11}$ 、 $-S(O)-R^{11}$ 、 $-SO_2-R^{11}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- R^{11} 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $C(=O)-R^{11}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $O-R^{11}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $S-R^{11}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $S(O)-R^{11}$ 、および $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- SO_2-R^{11} (ここで、各 R^{11} は、H、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル、アリール、複素環、およびヘテロアリールから独立して選択され、ここで、アリール、複素環、またはヘテロアリールは、1個以上(例えば、1、2、または3個)の Z^{11} 基でそれぞれ必要に応じて置換される) ; および

40

c) $-N(R^9)R^{10}$ 、 $-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ 、 $-O-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ 、 $-SO_2-N(R^9)R^{10}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $N(R^9)R^{10}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $C(=O)-N(R^9)R^{10}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $O-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ 、および $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $SO_2-N(R^9)R^{10}$ (ここで、各 R^9 は、H、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、および $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキルから独立して選択され、各 R^{10} は、 R^{11} 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- R^{11} 、 $-SO_2-R^{11}$ 、 $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 、お

50

よび-C(=O)N(R⁹)R¹¹から独立して選択され、ここで、各R¹¹は、H、(C₁~C₆)アルキル、(C₂~C₆)アルケニル、(C₂~C₆)アルキニル、(C₁~C₆)ハロアルキル、(C₃~C₇)シクロアルキル、アリール、複素環、およびヘテロアリールから独立して選択される)

から選択され、

R^{1b}は、

a) -(C₁~C₆)アルキル-O-(C₁~C₆)アルキル-(C₃~C₇)炭素環、-(C₁~C₆)アルキル-S-(C₁~C₆)アルキル-(C₃~C₇)炭素環、-(C₁~C₆)アルキル-S(O)-(C₁~C₆)アルキル-(C₃~C₆)炭素環、-(C₁~C₆)アルキル-SO₂-(C₁~C₆)アルキル-(C₃~C₇)炭素環、-(C₁~C₆)アルキル-SO₂-(C₁~C₆)アルキル-Z¹³、-C(O)-(C₁~C₆)アルキル-Z¹³、-O-(C₁~C₆)アルキル-Z¹³、-S-(C₁~C₆)アルキル-Z¹³、-S(O)-(C₁~C₆)アルキル-Z¹³、-SO₂-(C₁~C₆)アルキル-Z¹³、-(C₁~C₆)アルキル-Z¹⁴、-(C₁~C₆)アルキル-C(O)-(C₁~C₆)アルキル-Z¹³、-(C₁~C₆)アルキル-C(O)-O(C₁~C₆)アルキル-Z¹³、-(C₁~C₆)アルキル-O-(C₁~C₆)アルキル-Z¹³、-(C₁~C₆)アルキル-S-(C₁~C₆)アルキル-Z¹³、-(C₂~C₆)アルケニル-(C₁~C₆)ハロアルキル、-(C₂~C₆)アルキニル-(C₁~C₆)ハロアルキル、-(C₃~C₇)ハロ炭素環、-NR_aSO₂NR_cR_d、-NR_aSO₂O(C₃~C₇)炭素環、-NR_aSO₂Oアリール、-(C₂~C₆)アルケニル-(C₃~C₇)炭素環、-(C₂~C₆)アルケニル-アリール、-(C₂~C₆)アルケニル-ヘテロアリール、-(C₂~C₆)アルケニル-複素環、-(C₂~C₆)アルキニル-(C₃~C₇)炭素環、-(C₂~C₆)アルキニル-アリール、-(C₂~C₆)アルキニル-ヘテロアリール、-(C₂~C₆)アルキニル-複素環、-(C₃~C₇)炭素環-Z¹、または-ハロ(C₁~C₆)アルキル-Z³((C₁~C₆)アルキル、(C₁~C₆)ハロアルキル、(C₃~C₇)炭素環、(C₂~C₆)アルケニル、(C₂~C₆)アルキニル、アリール、またはヘテロアリールは、1個以上(例えば、1、2、3、4、または5個)のZ¹基でそれぞれ必要に応じて置換される)；

b) スピロ二環式炭素環、縮合二環式炭素環、および架橋二環式炭素環(スピロ二環式炭素環、縮合二環式炭素環、または架橋二環式炭素環は、1個以上(例えば、1、2、3、4、または5個)のZ¹基で必要に応じて置換され、2個のZ¹基が、それらが結合している原子(単数または複数)と一緒に炭素環または複素環を必要に応じて形成し、ここで、上記炭素環または複素環は、1個以上(例えば、1、2、3、4、または5個)のZ¹基で必要に応じて置換される)；

c) (C₁~C₆)アルキル(ここで、(C₁~C₆)アルキルは1個以上のZ²基で置換され、1個以上(例えば、1、2、3、4、または5個)のZ¹基で必要に応じて置換される)；

d) -X(C₁~C₆)アルキル、-X(C₁~C₆)ハロアルキル、-X(C₂~C₆)アルケニル、-X(C₂~C₆)アルキニル、および-X(C₃~C₇)炭素環(ここで、(C₁~C₆)アルキルおよび(C₁~C₆)ハロアルキルは、1個以上のZ³基でそれぞれ置換され、1個以上のZ¹基で必要に応じて置換され、(C₂~C₆)アルケニル、(C₂~C₆)アルキニル、および(C₃~C₇)炭素環は、1個以上(例えば、1、2、3、4、または5個)のZ⁴基でそれぞれ置換され、1個以上のZ¹基で必要に応じて置換される)；

e) アリール、ヘテロアリール、複素環、-Xアリール、-Xヘテロアリール、および-X複素環(ここで、アリール、ヘテロアリール、および複素環は、1個以上(例えば、1、2、3、4、または5個)のZ⁵基でそれぞれ置換され、1個以上のZ¹基で必要に応じて置換される)；

f) (C₁~C₆)ハロアルキル、(C₃~C₇)炭素環、(C₂~C₆)アルケニル

、および ($C_2 \sim C_6$) アルキニル (ここで、($C_1 \sim C_6$) ハロアルキル、($C_3 \sim C_7$) 炭素環、($C_2 \sim C_6$) アルケニル、および ($C_2 \sim C_6$) アルキニルは、1 個以上 (例えば、1、2、3、4、または 5 個) の Z^6 基でそれぞれ置換され、1 個以上の Z^1 基で必要に応じて置換される) ;

g) $-NR_e R_f$ 、 $-C(O)NR_e R_f$ 、 $-OC(O)NR_e R_f$ 、 $-SO_2NR_e R_f$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-NR_e R_f$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $C(O)-NR_e R_f$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-O-C(O)-NR_e R_f$ 、および $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-SO_2NR_e R_f$ (ここで、各 ($C_1 \sim C_6$) アルキルは、1 個以上 (例えば、1、2、3、4、または 5 個) の Z^6 基で置換され、1 個以上の Z^1 基で必要に応じて置換される) ; および

h) ニトロおよびシアノから選択され、

R^{2a} は、

a) ハロ ;

b) R^{11} 、 $C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-O-R^{11}$ 、 $-S-R^{11}$ 、 $-S(O)-R^{11}$ 、 $-SO_2-R^{11}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-R^{11}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-O-R^{11}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-S-R^{11}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-S(O)-R^{11}$ 、および $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-SO_2-R^{11}$ (ここで、各 R^{11} は、H、($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_2 \sim C_6$) アルケニル、($C_2 \sim C_6$) アルキニル、($C_1 \sim C_6$) ハロアルキル、($C_3 \sim C_7$) シクロアルキル、アリール、複素環、およびヘテロアリールから独立して選択され、ここで、アリール、複素環、またはヘテロアリールは、1 個以上 (例えば、1、2、または 3 個) の Z^{11} 基でそれぞれ必要に応じて置換される) ; および

c) $-N(R^9)R^{10}$ 、 $-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ 、 $-O-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ 、 $-SO_2-N(R^9)R^{10}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-N(R^9)R^{10}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-O-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ 、および $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-SO_2-N(R^9)R^{10}$ (ここで、各 R^9 は、H、($C_1 \sim C_6$) アルキル、および ($C_3 \sim C_7$) シクロアルキルから独立して選択され、各 R^{10} は、 R^{11} 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-R^{11}$ 、 $-SO_2-R^{11}$ 、 $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 、および $-C(=O)N(R^9)R^{11}$ から独立して選択され、ここで、各 R^{11} は、H、($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_2 \sim C_6$) アルケニル、($C_2 \sim C_6$) アルキニル、($C_1 \sim C_6$) ハロアルキル、($C_3 \sim C_7$) シクロアルキル、アリール、複素環、およびヘテロアリールから独立して選択される)

から選択され、

R^{2b} は、

a) $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-O-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-S-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-S(O)-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-SO_2-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルケニル $-(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル $-(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-SO_2-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-Z^{13}$ 、 $-C(O)-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-Z^{13}$ 、 $-O-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-Z^{13}$ 、 $-S-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-Z^{13}$ 、 $-S(O)-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-Z^{13}$ 、 $-SO_2-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-Z^{13}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-Z^{14}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-C(O)-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-Z^{13}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-C(O)-O-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-Z^{13}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-O-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-Z^{13}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-S-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-Z^{13}$ 、 $-(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-NR_aSO$

10

20

30

40

50

$_2NR_cR_d$ 、 $-NR_aSO_2O(C_3\sim C_7)$ 炭素環、 $-NR_aSO_2O$ アリール、 $-(C_2\sim C_6)$ アルケニル、 $-(C_3\sim C_7)$ 炭素環、 $-(C_2\sim C_6)$ アルケニルアリール、 $-(C_2\sim C_6)$ アルケニルヘテロアリール、 $-(C_2\sim C_6)$ アルケニル複素環、 $-(C_2\sim C_6)$ アルキニル、 $-(C_3\sim C_7)$ 炭素環、 $-(C_2\sim C_6)$ アルキニルアリール、 $-(C_2\sim C_6)$ アルキニルヘテロアリール、 $-(C_2\sim C_6)$ アルキニル複素環、 $-(C_3\sim C_7)$ 炭素環 $-Z^1$ 、またはハロ $(C_1\sim C_6)$ アルキル $-Z^3$ ($(C_1\sim C_6)$ アルキル、 $-(C_1\sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3\sim C_7)$ 炭素環、 $(C_2\sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2\sim C_6)$ アルキニル、アリール、またはヘテロアリールは、1個以上 (例えば、1、2、3、4、または5個) の Z^1 基でそれぞれ必要に応じて置換される) ;

10

b) スピロ二環式炭素環、縮合二環式炭素環、および架橋二環式炭素環 (スピロ二環式炭素環、縮合二環式炭素環、または架橋二環式炭素環は、1個以上 (例えば、1、2、3、4、または5個) の Z^1 基で必要に応じて置換され、2個の Z^1 基が、それらが結合している原子 (単数または複数) と一緒に $(C_3\sim C_7)$ 炭素環または複素環を必要に応じて形成し、ここで、上記 $(C_3\sim C_6)$ 炭素環または複素環は、1個以上 (例えば、1、2、3、4、または5個) の Z^1 基で必要に応じて置換される) ;

c) $(C_1\sim C_6)$ アルキル (ここで、 $(C_1\sim C_6)$ アルキルは、1個以上の Z^2 基で置換され、1個以上 (例えば、1、2、3、4、または5個) の Z^1 基で必要に応じて置換される) ;

d) $-X(C_1\sim C_6)$ アルキル、 $X(C_1\sim C_6)$ ハロアルキル、 $X(C_2\sim C_6)$ アルケニル、 $-X(C_2\sim C_6)$ アルキニル、および $-X(C_3\sim C_7)$ 炭素環 (ここで、 $(C_1\sim C_6)$ アルキルおよび $(C_1\sim C_6)$ ハロアルキルは、1個以上の Z^3 基でそれぞれ置換され、1個以上 (例えば、1、2、3、4、または5個) の Z^1 基で必要に応じて置換され、 $(C_2\sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2\sim C_6)$ アルキニル、および $(C_3\sim C_7)$ 炭素環は、1個以上 (例えば、1、2、3、4、または5個) の Z^4 基でそれぞれ置換され、1個以上の Z^1 基で必要に応じて置換される) ;

20

e) アリール、ヘテロアリール、複素環、 $-X$ アリール、 $-X$ ヘテロアリール、および $-X$ 複素環 (ここで、アリールヘテロアリールおよび複素環は、1個以上 (例えば、1、2、3、4、または5個) の Z^5 基でそれぞれ置換され、1個以上 (例えば、1、2、3、4、または5個) の Z^1 基で必要に応じて置換される) ;

30

f) $(C_1\sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3\sim C_7)$ 炭素環、 $(C_2\sim C_6)$ アルケニル、および $(C_2\sim C_6)$ アルキニル (ここで、 $(C_1\sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3\sim C_7)$ 炭素環、 $(C_2\sim C_6)$ アルケニル、および $(C_2\sim C_6)$ アルキニルは、1個以上 (例えば、1、2、3、4、または5個) の Z^6 基でそれぞれ置換され、1個以上 (例えば、1、2、3、4、または5個) の Z^1 基で必要に応じて置換される) ;

g) $-NR_eR_f$ 、 $-C(O)NR_eR_f$ 、 $-OC(O)NR_eR_f$ 、 $-SO_2NR_eR_f$ 、 $-(C_1\sim C_6)$ アルキル $-NR_eR_f$ 、 $-(C_1\sim C_6)$ アルキル $C(O)-NR_eR_f$ 、 $-(C_1\sim C_6)$ アルキル $-O-C(O)-NR_eR_f$ 、および $-(C_1\sim C_6)$ アルキル $-SO_2NR_eR_f$ (ここで、各 $(C_1\sim C_6)$ アルキルは、1個以上 (例えば、1、2、3、4、または5個) の Z^6 基で置換され、1個以上 (例えば、1、2、3、4、または5個) の Z^1 基で必要に応じて置換される) ; および

40

h) ニトロおよびシアノ

から選択され、

R^{3a} は、 $(C_1\sim C_6)$ アルキル、 $(C_1\sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_2\sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2\sim C_6)$ アルキニル、 $-(C_1\sim C_6)$ アルキル $-(C_3\sim C_7)$ シクロアルキル、 $-(C_1\sim C_6)$ アルキルアリール、 $-(C_1\sim C_6)$ アルキル複素環、 $-(C_1\sim C_6)$ アルキルヘテロアリール、 $-O(C_1\sim C_6)$ アルキル、 $-O(C_1\sim C_6)$ ハロアルキル、 $-O(C_2\sim C_6)$ アルケニル、 $-O(C_2\sim C_6)$ アルキニル、 $-O(C_3\sim C_7)$ シクロアルキル、 $-O$ アリール、 $-O(C_1\sim C_6)$ アルキル $-(C_3\sim C_7)$ シクロアルキル、 $-O(C_1\sim C_6)$ アルキルアリール、 $-O(C_1\sim$

50

C₆) アルキル-複素環、および-O (C₁~C₆) アルキル-ヘテロアリールであり、R^{3a}の任意の(C₁~C₆) アルキル、(C₁~C₆) ハロアルキル、(C₂~C₆) アルケニル、(C₂~C₆) アルキニル、-(C₁~C₆) アルキル-(C₃~C₇) シクロアルキル、-(C₁~C₆) アルキル-アリール、-(C₁~C₆) アルキル-複素環、-(C₁~C₆) アルキル-ヘテロアリール、-O (C₁~C₆) アルキル、-O (C₁~C₆) ハロアルキル、-O (C₂~C₆) アルケニル、-O (C₂~C₆) アルキニル、-O (C₃~C₇) シクロアルキル、-O アリール、-O (C₁~C₆) アルキル-(C₃~C₇) シクロアルキル、-O (C₁~C₆) アルキル-アリール、-O (C₁~C₆) アルキル-複素環、または-O (C₁~C₆) アルキル-ヘテロアリールは、(C₁~C₆) アルキル、-O (C₁~C₆) アルキル、ハロ、オキソ、および-CNから選択される1個以上(例えば、1、2、または3個)の基で必要に応じて置換され、

10

R^{3a'}はHであり、

R^{3b}は、-(C₃~C₇) 炭素環、アリール、ヘテロアリール、複素環、-(C₁~C₆) アルキルOH、-(C₁~C₆) アルキル-O-(C₁~C₆) アルキル-Z¹²、-(C₁~C₆) アルキル-O-(C₂~C₆) アルケニル-Z¹²、-(C₂~C₆) アルキル-O-(C₂~C₆) アルキニル-Z¹²、-(C₁~C₆) アルキル-S-(C₁~C₆) アルキル-Z¹²、-(C₁~C₆) アルキル-S-(C₂~C₆) アルケニル-Z¹²、-(C₂~C₆) アルキル-S-(C₂~C₆) アルキニル-Z¹²、-(C₁~C₆) アルキル-S(O)-(C₁~C₆) アルキル-Z¹²、-(C₁~C₆) アルキル-S(O)-(C₂~C₆) アルケニル-Z¹²、-(C₂~C₆) アルキル-S(O)-(C₂~C₆) アルキニル-Z¹²、-(C₁~C₆) アルキル-SO₂-(C₁~C₆) アルキル-Z¹²、-(C₁~C₆) アルキル-SO₂-(C₂~C₆) アルケニル-Z¹²、-(C₂~C₆) アルキル-SO₂-(C₂~C₆) アルキニル-Z¹²、-(C₂~C₆) アルキル-NR_aR_b、-(C₂~C₆) アルキルOC(O)-NR_cR_d、-(C₂~C₆) アルキル-NR_a-C(O)-OR_b、-(C₂~C₆) アルキル-NR_a-C(O)-NR_aR_b、-(C₁~C₆) アルキル-SO₂(C₁~C₆) アルキル、-(C₁~C₆) アルキル-SO₂NR_cR_d、-(C₁~C₆) アルキル-NR_aSO₂NR_cR_d、-(C₁~C₆) アルキル-NR_aSO₂O(C₃~C₇) 炭素環、-(C₁~C₆) アルキル-NR_aSO₂Oアリール、-(C₁~C₆) アルキル-NR_a-SO₂-(C₁~C₆) アルキル、-(C₁~C₆) アルキル-NR_a-SO₂-(C₂~C₆) アルケニル、-(C₁~C₆) アルキル-NR_a-SO₂-(C₂~C₆) アルキニル、-(C₁~C₆) アルキル-NR_a-SO₂-(C₃~C₇) 炭素環、-(C₁~C₆) アルキル-NR_a-SO₂-ハロ(C₃~C₇) 炭素環、-(C₁~C₆) アルキル-NR_a-SO₂-アリール、-(C₁~C₆) アルキル-NR_a-SO₂-ヘテロアリール、-(C₁~C₆) アルキル-NR_a-SO₂-複素環、-O (C₁~C₆) アルキル-NR_aR_b、-O (C₁~C₆) アルキルOC(O)-NR_cR_d、-O (C₁~C₆) アルキル-NR_a-C(O)-OR_b、-O (C₁~C₆) アルキル-NR_a-C(O)-NR_aR_b、-O (C₁~C₆) アルキル-NR_a-SO₂-(C₁~C₆) アルキル、-O (C₁~C₆) アルキル-NR_a-SO₂-ハロ(C₁~C₆) アルキル、-O (C₁~C₆) アルキル-NR_a-SO₂-(C₂~C₆) アルケニル、-O (C₁~C₆) アルキル-NR_a-SO₂-(C₂~C₆) アルキニル、-O (C₁~C₆) アルキル-NR_a-SO₂-(C₃~C₇) 炭素環、-O (C₁~C₆) アルキル-NR_a-SO₂-ハロ(C₃~C₇) 炭素環、-O (C₁~C₆) アルキル-NR_a-SO₂-アリール、-O (C₁~C₆) アルキル-NR_a-SO₂-ヘテロアリール、-O (C₁~C₆) アルキル-NR_a-SO₂-複素環、-O (C₁~C₆) アルキル-NR_a-SO₂-NR_aR_b、-O (C₁~C₆) アルキル-NR_a-SO₂-(C₃~C₇) 炭素環、-O (C₁~C₆) アルキル-NR_a-SO₂-ハロ(C₃~C₇) 炭素環、-O (C₁~C₆) アルキル-NR_a-SO₂-アリール、-O (C₁~C₆) アルキル-NR_aSO₂NR_cR_d、-O (C₁~C₆) アルキル-NR_aSO₂O(C₃

20

30

40

50

～C₇)炭素環、－O(C₁～C₆)アルキル－NR_aSO₂Oアリール、－Oヘテロアリール、－O複素環、－Sヘテロアリール、－S複素環、－S(O)ヘテロアリール、－S(O)複素環、－SO₂ヘテロアリール、または－SO₂複素環であり、ここで、R^{3b}の任意の(C₁～C₆)アルキル、アリール、(C₃～C₇)炭素環、ヘテロアリール、または複素環は、1個以上(例えば、1、2、3、4、または5個)のZ¹基で必要に応じて置換され、

R^{3b}は、H、(C₁～C₆)アルキル、または－O(C₁～C₆)アルキルであるか、あるいは、

R^{3b}およびR^{3b}が、それらが結合している炭素と一緒に複素環または(C₃～C₇)炭素環を形成し、ここで、R^{3b}およびR^{3b}とそれらが結合している炭素との複素環または(C₃～C₇)炭素環は、1個以上(例えば、1、2、3、4、または5個)のZ¹基で必要に応じて置換され、

10

R^{4a}は、アリール、複素環、およびヘテロアリールから選択され、ここで、R^{4a}の任意のアリール、複素環、およびヘテロアリールは、ハロ、(C₁～C₆)アルキル、(C₂～C₆)アルケニル、(C₁～C₆)ハロアルキル、(C₃～C₇)シクロアルキル、－(C₁～C₆)アルキル－(C₃～C₇)シクロアルキル、－OH、－O(C₁～C₆)アルキル、－SH、－S(C₁～C₆)アルキル、－NH₂、－NH(C₁～C₆)アルキル、および－N((C₁～C₆)アルキル)₂からそれぞれ独立して選択された1個以上(例えば、1、2、3、4、または5個)の基で必要に応じて置換され、ここで、(C₁～C₆)アルキルは、ヒドロキシ、－O(C₁～C₆)アルキル、シアノ、またはオキソで必要に応じて置換され、

20

R^{4b}は、

a) (C₁～C₆)アルキル、(C₂～C₆)アルケニル、および(C₂～C₆)アルキニル(ここで、(C₁～C₆)アルキル、(C₂～C₆)アルケニル、または(C₂～C₆)アルキニルは、1個以上(例えば、1、2、3、4、または5個)のZ¹基でそれぞれ必要に応じて置換される)；

b) (C₃～C₁₄)炭素環(ここで、(C₃～C₁₄)炭素環は、1個以上(例えば、1、2、3、4、または5個)のZ¹基で必要に応じて置換され、2個のZ¹基は、それらが結合している原子(単数または複数)と一緒に、(C₃～C₇)炭素環または複素環を必要に応じて形成する)；

30

c)スピロ複素環または架橋複素環(ここで、スピロ複素環または架橋複素環は、1個以上(例えば、1、2、3、4、または5個)のZ¹基で必要に応じて置換されるか、またはここで、2個のZ¹基は、それらが結合している原子(単数または複数)と一緒に、(C₃～C₇)炭素環または複素環を必要に応じて形成する)；

d)アリール、ヘテロアリール、スピロ複素環、縮合複素環、または架橋複素環(ここで、アリール、ヘテロアリール、またはスピロ複素環、縮合複素環、または架橋複素環は、1個以上のZ⁷基でそれぞれ独立して置換され、1個以上(例えば、1、2、3、4、または5個)のZ¹基で必要に応じて置換される)から選択されるか、

R⁴およびR³は、それらが結合している原子と一緒に大環状複素環または大環状炭素環を形成し、ここで、R⁴およびR³とそれらが結合している原子との任意の大環状複素環または大環状炭素環を、1個以上(例えば、1、2、3、4、または5個)のZ¹基で必要に応じて置換することができ、R^{3b}はH、(C₁～C₆)アルキル、または－O(C₁～C₆)アルキルであり、

40

R^{5a}は、

a)ハロ、ニトロ、およびシアノ；

b) R¹¹、－C(=O)－R¹¹、－C(=O)－O－R¹¹、－O－R¹¹、－S－R¹¹、－S(O)－R¹¹、－SO₂－R¹¹、－(C₁～C₆)アルキル－R¹¹、－(C₁～C₆)アルキル－C(=O)－R¹¹、－(C₁～C₆)アルキル－C(=O)－O－R¹¹、－(C₁～C₆)アルキル－O－R¹¹、－(C₁～C₆)アルキル－S－R¹¹、－(C₁～C₆)アルキル－S(O)－R¹¹、および－(C₁～C₆)

50

アルキル-SO₂-R^{1 1} (ここで、各R^{1 1}は、H、(C₁~C₆)アルキル、(C₂~C₆)アルケニル、(C₂~C₆)アルキニル、(C₁~C₆)ハロアルキル、(C₃~C₇)シクロアルキル、アリール、複素環、およびヘテロアリールから独立して選択され、ここで、アリール、複素環、およびヘテロアリールは、1個以上(例えば、1、2、または3個)のZ^{1 1}基でそれぞれ必要に応じて置換される) ;

c) -N(R⁹)R^{1 0}、-C(=O)-N(R⁹)R^{1 0}、-O-C(=O)-N(R⁹)R^{1 0}、-SO₂-N(R⁹)R^{1 0}、-(C₁~C₆)アルキル-N(R⁹)R^{1 0}、-(C₁~C₆)アルキル-C(=O)-N(R⁹)R^{1 0}、-(C₁~C₆)アルキル-O-C(=O)-N(R⁹)R^{1 0}、および-(C₁~C₆)アルキル-SO₂-N(R⁹)R^{1 0} (ここで、各R⁹は、H、(C₁~C₆)アルキル、および(C₃~C₇)シクロアルキルから独立して選択され、各R^{1 0}は、R^{1 1}、-(C₁~C₆)アルキル-R^{1 1}、-SO₂-R^{1 1}、-C(=O)-R^{1 1}、-C(=O)OR^{1 1}、および-C(=O)N(R⁹)R^{1 1}から独立して選択され、ここで、各R^{1 1}は、H、(C₁~C₆)アルキル、(C₂~C₆)アルケニル、(C₂~C₆)アルキニル、(C₁~C₆)ハロアルキル、(C₃~C₇)シクロアルキル、アリール、複素環、およびヘテロアリールから独立して選択される) から選択され、

R^{5 b}は、

a) -(C₁~C₆)アルキル-O-(C₁~C₆)アルキル-(C₃~C₇)炭素環、-(C₁~C₆)アルキル-S-(C₁~C₆)アルキル-(C₃~C₇)炭素環、-(C₁~C₆)アルキルS(O)-(C₁~C₆)アルキル-(C₃~C₆)炭素環、-(C₁~C₆)アルキルSO₂-(C₁~C₆)アルキル-(C₃~C₇)炭素環、-(C₂~C₆)アルケニル-(C₁~C₆)ハロアルキル、-(C₂~C₆)アルキニル-(C₁~C₆)ハロアルキル、-(C₃~C₇)ハロ炭素環、-NR_aSO₂NR_cR_d、-NR_aSO₂O(C₃~C₇)炭素環、-NR_aSO₂Oアリール、-(C₂~C₆)アルケニル-(C₃~C₇)炭素環、-(C₂~C₆)アルケニル-アリール、-(C₂~C₆)アルケニル-ヘテロアリール、-(C₂~C₆)アルケニル-複素環、-(C₂~C₆)アルキニル-(C₃~C₇)炭素環、-(C₂~C₆)アルキニル-アリール、-(C₂~C₆)アルキニル-ヘテロアリール、-(C₂~C₆)アルキニル-複素環、-(C₃~C₇)炭素環-Z¹、または-ハロ(C₁~C₆)アルキル-Z³ ((C₁~C₆)アルキル、(C₁~C₆)ハロアルキル、(C₃~C₇)炭素環、(C₂~C₆)アルケニル、(C₂~C₆)アルキニル、アリール、またはヘテロアリールは、1個以上(例えば、1、2、3、4、または5個)のZ¹基でそれぞれ必要に応じて置換される) ;

b) スピロ二環式炭素環、縮合二環式炭素環、および架橋二環式炭素環 (スピロ二環式炭素環、縮合二環式炭素環、または架橋二環式炭素環は、1個以上(例えば、1、2、3、4、または5個)のZ¹基で必要に応じて置換され、2個のZ¹基は、それらが結合している原子(単数または複数)と一緒に、(C₃~C₇)炭素環または複素環を必要に応じて形成し、上記(C₃~C₇)炭素環または複素環は、1個以上(例えば、1、2、3、4、または5個)のZ¹基で必要に応じて置換される) ;

c) (C₁~C₆)アルキル (ここで、(C₁~C₆)アルキルは、1個以上のZ²基で置換され、1個以上(例えば、1、2、3、4、または5個)のZ¹基で必要に応じて置換される) ;

d) -X(C₁~C₆)アルキル、-X(C₁~C₆)ハロアルキル、-X(C₂~C₆)アルケニル、-X(C₂~C₆)アルキニル、および-X(C₃~C₇)炭素環 (ここで、(C₁~C₆)アルキルまたは(C₁~C₆)ハロアルキルは、1個以上のZ³基でそれぞれ置換され、1個以上のZ¹基で必要に応じて置換され、(C₂~C₆)アルケニル、(C₂~C₆)アルキニル、および(C₃~C₇)炭素環は、1個以上(例えば、1、2、3、4、または5個)のZ⁴基でそれぞれ独立して置換され、1個以上(例えば、1、2、3、4、または5個)のZ¹基で必要に応じて置換される) ;

e) アリール、ヘテロアリール、複素環、-Xアリール、-Xヘテロアリール、および

10

20

30

40

50

—X 複素環（ここで、アリール、ヘテロアリール、および複素環は、1 個以上（例えば、1、2、3、4、または5 個）の Z^5 基でそれぞれ独立して置換され、1 個以上（例えば、1、2、3、4、または5 個）の Z^1 基で必要に応じて置換される）；

f) $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、および $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル（ここで、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、および $(C_2 \sim C_6)$ アルキニルは、1 個以上（例えば、1、2、3、4、または5 個）の Z^6 基でそれぞれ独立して置換され、1 個以上（例えば、1、2、3、4、または5 個）の Z^1 基で必要に応じて置換される）；および

g) $-NR_e R_f$ 、 $-C(O)NR_e R_f$ 、 $-OC(O)NR_e R_f$ 、 $-SO_2 NR_e R_f$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-NR_e R_f$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $C(O)-NR_e R_f$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-O-C(O)-NR_e R_f$ 、および $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-SO_2 NR_e R_f$ （ここで、各 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルは、1 個以上（例えば、1、2、3、4、または5 個）の Z^6 基で独立して置換され、1 個以上（例えば、1、2、3、4、または5 個）の Z^1 基で必要に応じて置換される）；および

h) ニトロおよびシアノ

から選択されるか、

または、 R^1 および R^2 が、それらが結合している原子と一緒に5 または6 員の炭素環または4、5、6、または7 員の複素環を形成し、ここで、上記5 または6 員の炭素環または4、5、6、または7 員の複素環は、1 個以上の（例えば、1、2、または3 個）の Z^7 基または Z^8 基でそれぞれ独立して置換され、2 個の Z^7 基が同一原子上に存在する場合、2 個の Z^7 基が、それらが結合している原子と一緒に $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環または4、5、または6 員の複素環を必要に応じて形成し、

X は、O、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $O-$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $C(O)-$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $C(O)O-$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $S-$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $S(O)-$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル SO_2- から独立して選択され、

各 Z^1 は、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $=NOR_a$ 、 $-SH$ 、 $-CN$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $-(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-アリール$ 、 $-ヘテロアリール$ 、 $-複素環$ 、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-O(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $-O(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $-O(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $-O(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-O(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-Oアリール$ 、 $-Oヘテロアリール$ 、 $-O複素環$ 、 $-S(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-S(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $-S(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $-S(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $-S(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-S(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-Sアリール$ 、 $-Sヘテロアリール$ 、 $-S複素環$ 、 $-S(O)(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-S(O)(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $-S(O)(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $-S(O)(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $-S(O)(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-S(O)(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-SO_2(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-S(O)アリール$ 、 $-S(O)$ 炭素環、 $-S(O)$ ヘテロアリール、 $-S(O)$ 複素環、 $-SO_2(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $-SO_2(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $-SO_2(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $-SO_2(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-SO_2(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-SO_2アリール$ 、 $-SO_2ヘテロアリール$ 、 $-SO_2複素環$ 、 $-SO_2NR_c R_d$ 、 $-NR_c R_d$ 、 $-NR_a C(O)R_a$ 、 $-NR_a C(O)OR_b$ 、 $-NR_a C(O)NR_c R_d$ 、 $-NR_a SO_2 R_b$ 、 $-NR_a SO_2 NR_c R_d$ 、 $-NR_a SO_2 O(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-NR_a SO_2 Oアリール$ 、 $-OS(O)_2 R_a$ 、 $-C(O)R_a$ 、 $-C(O)OR_b$ 、 $-C(O)NR_c R_d$ 、および $-OC(O)NR_c R_d$ から独立して選択され、ここで、 Z^1 の任意の $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $-(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、アリール、ヘテロアリール、または複素環は、1 個以上（例えば、1

10

20

30

40

50

、2、3、4、または5個)のハロゲン、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}_b$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NR}_a\text{C}(\text{O})_2\text{R}_b$ 、 $-\text{ヘテロアリール}$ 、 $-\text{複素環}$ 、 $-\text{Oヘテロアリール}$ 、 $-\text{O複素環}$ 、 $-\text{NHヘテロアリール}$ 、 $-\text{NH複素環}$ 、または $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_c\text{R}_d$ で必要に応じて置換され、

各 Z^2 は、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、スピロ複素環、架橋複素環、スピロ二環式炭素環、架橋二環式炭素環、 $\text{NR}_a\text{SO}_2(\text{C}_3\sim\text{C}_7)$ 炭素環、 $-\text{NR}_a\text{SO}_2$ アリール、 $-\text{NR}_a\text{SO}_2$ ヘテロアリール、 $-\text{NR}_a\text{SO}_2\text{NR}_c\text{R}_d$ 、 $-\text{NR}_a\text{SO}_2\text{O}(\text{C}_3\sim\text{C}_7)$ 炭素環、および $-\text{NR}_a\text{SO}_2\text{O}$ アリールから独立して選択され、

各 Z^3 は、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、オキソ、 $=\text{NOR}_a$ 、チオキソ、アリール、複素環、 $-\text{ヘテロアリール}$ 、 $-(\text{C}_3\sim\text{C}_7)$ ハロ炭素環、 $-\text{O}(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル、 $-\text{O}(\text{C}_3\sim\text{C}_7)$ 炭素環、 $-\text{Oハロ}(\text{C}_3\sim\text{C}_7)$ 炭素環、 $-\text{Oアリール}$ 、 $-\text{O複素環}$ 、 $-\text{Oヘテロアリール}$ 、 $-\text{S}(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル、 $-\text{S}(\text{C}_3\sim\text{C}_7)$ 炭素環、 $-\text{S}(\text{C}_3\sim\text{C}_7)$ ハロ炭素環、 $-\text{Sアリール}$ 、 $-\text{S複素環}$ 、 $-\text{Sヘテロアリール}$ 、 $-\text{S}(\text{O})(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル、 $-\text{S}(\text{O})(\text{C}_3\sim\text{C}_7)$ 炭素環、 $-\text{S}(\text{O})(\text{C}_3\sim\text{C}_7)$ ハロ炭素環、 $-\text{S}(\text{O})$ アリール、 $-\text{S}(\text{O})$ 複素環、 $-\text{S}(\text{O})$ ヘテロアリール、 $-\text{SO}_2(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル、 $-\text{SO}_2(\text{C}_3\sim\text{C}_7)$ 炭素環、 $-\text{SO}_2(\text{C}_3\sim\text{C}_7)$ ハロ炭素環、 SO_2 アリール、 $-\text{SO}_2$ 複素環、 $-\text{SO}_2$ ヘテロアリール、 $-\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{NR}_a\text{C}(\text{O})\text{R}_b$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_c\text{R}_d$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}_c\text{R}_d$ 、 $-\text{NR}_a\text{SO}_2\text{NR}_c\text{R}_d$ 、 $-\text{NR}_a\text{SO}_2\text{O}(\text{C}_3\sim\text{C}_7)$ 炭素環、および $-\text{NR}_a\text{SO}_2\text{O}$ アリールから独立して選択され、

各 Z^4 は、ハロゲン、 $-(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル、 $(\text{C}_3\sim\text{C}_7)$ 炭素環、 $-\text{ハロ}(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、オキソ、 $=\text{NOR}_a$ 、チオキソ、 $-\text{アリール}$ 、 $-\text{複素環}$ 、 $-\text{ヘテロアリール}$ 、 $-(\text{C}_3\sim\text{C}_7)$ ハロ炭素環、 $-\text{O}(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル、 $-\text{O}(\text{C}_3\sim\text{C}_7)$ 炭素環、 $-\text{O}(\text{C}_3\sim\text{C}_7)$ ハロ炭素環、 $-\text{Oアリール}$ 、 $-\text{O複素環}$ 、 $-\text{Oヘテロアリール}$ 、 $-\text{S}(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル、 $-\text{S}(\text{C}_3\sim\text{C}_7)$ 炭素環、 $-\text{S}(\text{C}_3\sim\text{C}_7)$ ハロ炭素環、 $-\text{Sアリール}$ 、 $-\text{S複素環}$ 、 $-\text{Sヘテロアリール}$ 、 $-\text{S}(\text{O})(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル、 $-\text{S}(\text{O})(\text{C}_3\sim\text{C}_7)$ 炭素環、 $-\text{S}(\text{O})(\text{C}_3\sim\text{C}_7)$ ハロ炭素環、 $-\text{S}(\text{O})$ アリール、 $-\text{S}(\text{O})$ 複素環、 $-\text{S}(\text{O})$ ヘテロアリール、 $-\text{SO}_2(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル、 $-\text{SO}_2(\text{C}_3\sim\text{C}_7)$ 炭素環、 $-\text{SO}_2(\text{C}_3\sim\text{C}_7)$ ハロ炭素環、 SO_2 アリール、 $-\text{SO}_2$ 複素環、 $-\text{SO}_2$ ヘテロアリール、 $-\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{NR}_a\text{C}(\text{O})\text{R}_a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_c\text{R}_d$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}_c\text{R}_d$ 、 $-\text{NR}_a\text{SO}_2\text{NR}_c\text{R}_d$ 、 $-\text{NR}_a\text{SO}_2\text{O}(\text{C}_3\sim\text{C}_7)$ 炭素環、および $-\text{NR}_a\text{SO}_2\text{O}$ アリールから独立して選択され、

各 Z^5 は、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NR}_a\text{SO}_2\text{NR}_c\text{R}_d$ 、 $-\text{NR}_a\text{SO}_2\text{O}(\text{C}_3\sim\text{C}_7)$ 炭素環、 $-\text{NR}_a\text{SO}_2\text{O}$ アリール、 $-\text{NR}_a\text{SO}_2(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル、 $-\text{NR}_a\text{SO}_2(\text{C}_2\sim\text{C}_6)$ アルケニル、 $-\text{NR}_a\text{SO}_2(\text{C}_2\sim\text{C}_6)$ アルキニル、 $-\text{NR}_a\text{SO}_2(\text{C}_3\sim\text{C}_7)$ 炭素環、 $-\text{NR}_a\text{SO}_2(\text{C}_3\sim\text{C}_7)$ ハロ炭素環、 $-\text{NR}_a\text{SO}_2$ アリール、 $-\text{NR}_a\text{SO}_2$ ヘテロアリール、 $-\text{NR}_a\text{SO}_2$ ヘテロアリール、 $-\text{NR}_a\text{SO}_2$ 複素環、 $-\text{NR}_a\text{C}(\text{O})$ アルキル、 $-\text{NR}_a\text{C}(\text{O})$ アルケニル、 $-\text{NR}_a\text{C}(\text{O})$ アルキニル、 $-\text{NR}_a\text{C}(\text{O})(\text{C}_3\sim\text{C}_7)$ 炭素環、 $-\text{NR}_a\text{C}(\text{O})(\text{C}_3\sim\text{C}_7)$ ハロ炭素環、 $-\text{NR}_a\text{C}(\text{O})$ アリール、 $-\text{NR}_a\text{C}(\text{O})$ ヘテロアリール、 $-\text{NR}_a\text{C}(\text{O})$ 複素環、 $\text{NR}_a\text{C}(\text{O})\text{NR}_c\text{R}_d$ 、および $\text{NR}_a\text{C}(\text{O})\text{OR}_b$ から独立して選択され、

各 Z^6 は、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $\text{NR}_a\text{C}(\text{O})\text{R}_b$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_c\text{R}_d$ 、 $-(\text{C}_3\sim\text{C}_7)$ ハロ炭素環、 $-\text{アリール}$ 、 $-\text{ヘテロアリール}$ 、 $-\text{複素環}$ 、 $-\text{Oアリール}$ 、 $-\text{Oヘテロアリール}$ 、 $-\text{O複素環}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_3\sim\text{C}_7)$ ハロ炭素環、 $-\text{O}(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル、 $-\text{O}(\text{C}_3\sim\text{C}_7)$ 炭素環、 $-\text{Oハロ}(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル、 $-\text{Sアリール}$ 、 $-\text{Sヘテロアリール}$ 、 $-\text{S複素環}$ 、 $-\text{S}(\text{C}_3\sim\text{C}_7)$ ハロ炭素環、 $-\text{S}(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル、 $-\text{S}(\text{C}_3\sim\text{C}_7)$ 炭素環、 $-\text{S}(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ ハロアルキル、 $-\text{S}(\text{O})$ アリール、 $-\text{S}(\text{O})$ ヘテロアリール、 $-\text{S}(\text{O})$ 複素環、 $-\text{S}(\text{O})(\text{C}_3\sim\text{C}_7)$ ハロ炭素環、 $-\text{S}(\text{O})(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル、 $-\text{S}(\text{O})(\text{C}_3\sim\text{C}_7)$ 炭素

10

20

30

40

50

環、 $-S(O)$ ハロ ($C_1 \sim C_6$) アルキル、 $-SO_2$ アリール、 $-SO_2$ ヘテロアリール、 $-SO_2$ 複素環、 $-SO_2$ ($C_1 \sim C_6$) アルキル、 $-SO_2$ ハロ ($C_1 \sim C_6$) アルキル、 $-SO_2$ ($C_3 \sim C_7$) 炭素環、 $-SO_2$ ($C_3 \sim C_7$) ハロ炭素環、 $-SO_2 NR_c R_d$ 、 $-NR_a SO_2$ ($C_3 \sim C_7$) ハロ炭素環、 $-NR_a SO_2$ アリール、 $-NR_a SO_2$ ヘテロアリール、 $-NR_a SO_2$ ヘテロアリール、 $-NR_a SO_2 NR_c R_d$ 、 $-NR_a SO_2 O$ ($C_3 \sim C_7$) 炭素環、および $-NR_a SO_2 O$ アリールから独立して選択され、

各 Z^7 は、 $-NO_2$ 、 $=NOR_a$ 、 $-CN$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $Z^{1,2}$ 、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルケニル- $Z^{1,2}$ 、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルケニルOH、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル- $Z^{1,2}$ 、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル-OH、 $-(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル- $Z^{1,2}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキルOH、 $-(C_3 \sim C_7)$ 炭素環- $Z^{1,2}$ 、 $-(C_3 \sim C_7)$ 炭素環OH、 $-(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $NR_c R_d$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $NR_a C(O) R_a$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $NR_a SO_2 R_a$ 、アリール、ヘテロアリール、複素環、 $-O$ ($C_1 \sim C_6$) アルキル- $Z^{1,2}$ 、 $-O$ ($C_2 \sim C_6$) アルケニル、 $-O$ ($C_2 \sim C_6$) アルキニル、 $-O$ ($C_1 \sim C_6$) ハロアルキル、 $-O$ ($C_3 \sim C_7$) 炭素環、 $-O$ ($C_3 \sim C_7$) ハロ炭素環、 $-O$ アリール、 $-O$ ($C_1 \sim C_6$) アルキル $NR_c R_d$ 、 $-O$ ($C_1 \sim C_6$) アルキル $NR_a C(O) R_a$ 、 $-O$ ($C_1 \sim C_6$) アルキル $NR_a SO_2 R_a$ 、 $-O$ ヘテロアリール、 $-O$ 複素環、 $-S$ ($C_1 \sim C_6$) アルキル- $Z^{1,2}$ 、 $-S$ ($C_2 \sim C_6$) アルケニル、 $-S$ ($C_2 \sim C_6$) アルキニル、 $-S$ ($C_1 \sim C_6$) ハロアルキル、 $-S$ ($C_3 \sim C_7$) 炭素環、 $-S$ ($C_3 \sim C_7$) ハロ炭素環、 $-S$ ($C_1 \sim C_6$) アルキル $NR_c R_d$ 、 $-S$ ($C_1 \sim C_6$) アルキル $NR_a C(O) R_a$ 、 $-S$ ($C_1 \sim C_6$) アルキル $NR_a SO_2 R_a$ 、 $-S$ アリール、 $-S$ ヘテロアリール、 $-S$ 複素環、 $-S(O)$ ($C_1 \sim C_6$) アルキル、 $-S(O)$ ($C_2 \sim C_6$) アルケニル、 $-S(O)$ ($C_2 \sim C_6$) アルキニル、 $-S(O)$ ($C_1 \sim C_6$) ハロアルキル、 $-S(O)$ ($C_3 \sim C_7$) 炭素環、 $-S(O)$ ($C_3 \sim C_7$) ハロ炭素環、 $-SO_2$ ($C_1 \sim C_6$) アルキル、 $-S(O)$ ($C_1 \sim C_6$) アルキル $NR_c R_d$ 、 $-S(O)$ ($C_1 \sim C_6$) アルキル $NR_a C(O) R_a$ 、 $-S(O)$ ($C_1 \sim C_6$) アルキル $NR_a SO_2 R_a$ 、 $-S(O)$ アリール、 $-S(O)$ ヘテロアリール、 $-S(O)$ 複素環、 $-SO_2$ ($C_1 \sim C_6$) アルキル、 $-SO_2$ ($C_2 \sim C_6$) アルケニル、 $-SO_2$ ($C_2 \sim C_6$) アルキニル、 $-SO_2$ ($C_1 \sim C_6$) ハロアルキル、 $-SO_2$ ($C_3 \sim C_7$) 炭素環、 $-SO_2$ ($C_3 \sim C_7$) ハロ炭素環、 $-SO_2$ アリール、 $-SO_2$ ヘテロアリール、 $-SO_2$ 複素環、 $-SO_2$ ($C_1 \sim C_6$) アルキル $NR_c R_d$ 、 $-SO_2$ ($C_1 \sim C_6$) アルキル $NR_a C(O) R_a$ 、 $-SO_2$ ($C_1 \sim C_6$) アルキル $NR_a SO_2 R_a$ 、 $-SO_2 NR_c R_d$ 、 $-NR_a C(O) OR_b$ 、 $-NR_a C(O) NR_c R_d$ 、 $-NR_a SO_2 R_b$ 、 $-NR_a SO_2 NR_c R_d$ 、 $-NR_a SO_2 O$ ($C_3 \sim C_7$) 炭素環、 $-NR_a SO_2 O$ アリール、 $-OS(O)_2 R_a$ 、 $-C(O) NR_c R_d$ 、および $-OC(O) NR_c R_d$ から独立して選択され、ここで、 Z^7 の任意の ($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_2 \sim C_6$) アルケニル、($C_2 \sim C_6$) アルキニル、($C_3 \sim C_7$) 炭素環、($C_3 \sim C_7$) ハロ炭素環、アリール、ヘテロアリール、または複素環は、1 個以上 (例えば、1、2、3、4、または 5 個) のハロゲン、 $-OH$ 、 $-OR_b$ 、 $-CN$ 、 $-NR_a C(O)_2 R_b$ 、ヘテロアリール、複素環、 $-O$ ヘテロアリール、 $-O$ 複素環、 $-NH$ ヘテロアリール、 $-NH$ 複素環、または $-S(O)_2 NR_c R_d$ で必要に応じて置換され、

各 Z^8 は、 $-NO_2$ または $-CN$ から独立して選択され、

各 Z^9 は、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-O$ ($C_1 \sim C_6$) アルキル から独立して選択され、

各 Z^{10} は、

i) ハロ、オキソ、チオキソ、($C_2 \sim C_6$) アルケニル、($C_1 \sim C_6$) ハロアルキル、($C_3 \sim C_7$) シクロアルキル、($C_3 \sim C_7$) シクロアルキル- $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-OH$ 、 $-O$ ($C_1 \sim C_6$) アルキル、 $-O$ ($C_1 \sim C_6$) ハロアルキル、

10

20

30

40

50

—SH、—S (C₁～C₆) アルキル、—SO (C₁～C₆) アルキル、—SO₂ (C₁～C₆) アルキル、—NH₂、—NH (C₁～C₆) アルキル、および—N ((C₁～C₆) アルキル)₂ ;

i i) —OH、—O— (C₁～C₆) ハロアルキル、または—O— (C₁～C₆) アルキルで必要に応じて置換された (C₁～C₆) アルキル ; および

i i i) アリール、複素環、およびヘテロアリール (このアリール、複素環、およびヘテロアリールは、ハロ、(C₁～C₆) アルキル、またはCOOHで必要に応じて置換される) から独立して選択され、

各Z^{1 1} は、Z^{1 0}、—C (=O) —NH₂、—C (=O) —NH (C₁～C₄) アルキル、—C (=O) —N ((C₁～C₄) アルキル)₂、—C (=O) —アリール、—C (=O) —複素環、および—C (=O) —ヘテロアリールから独立して選択され、 10

各Z^{1 2} は、—NO₂、=NOR_a、チオキソ、—アリール、—複素環、—ヘテロアリール、—(C₃～C₇) ハロ炭素環、—(C₃～C₇) 炭素環、—O (C₃～C₇) 炭素環、—Oハロ (C₃～C₇) 炭素環、—Oアリール、—O複素環、—Oヘテロアリール、—S (C₁～C₆) アルキル、—S (C₃～C₇) 炭素環、—Sハロ (C₃～C₇) 炭素環、—Sアリール、—S複素環、—Sヘテロアリール、—S (O) (C₁～C₆) アルキル、—S (O) (C₃～C₇) 炭素環、—S (O) ハロ (C₃～C₇) 炭素環、—S (O) アリール、—S (O) 複素環、—S (O) ヘテロアリール、—SO₂ (C₁～C₆) アルキル、—SO₂ (C₃～C₇) 炭素環、—SO₂ (C₃～C₇) ハロ炭素環、SO₂ アリール、—SO₂ 複素環、—SO₂ ヘテロアリール、—NR_aR_a、—NR_aC (O) R_b、—C (O) NR_cR_d、—SO₂NR_cR_d、—NR_aSO₂NR_cR_d、—NR_aSO₂O (C₃～C₇) 炭素環、および—NR_aSO₂Oアリールから独立して選択され、 20

各Z^{1 3} は、—NO₂、—OH、=NOR_a、—SH、—CN、—(C₃～C₇) ハロ炭素環、—O (C₁～C₆) アルキル、—O (C₂～C₆) アルケニル、—O (C₂～C₆) アルキニル、—O (C₁～C₆) ハロアルキル、—O (C₃～C₇) 炭素環、—O (C₃～C₇) ハロ炭素環、—Oアリール、—Oヘテロアリール、—O複素環、—S (C₁～C₆) アルキル、—S (C₂～C₆) アルケニル、—S (C₂～C₆) アルキニル、—S (C₁～C₆) ハロアルキル、—S (C₃～C₇) 炭素環、—S (C₃～C₇) ハロ炭素環、—Sアリール、—Sヘテロアリール、—S複素環、—S (O) (C₁～C₆) アルキル、—S (O) (C₂～C₆) アルケニル、—S (O) (C₂～C₆) アルキニル、—S (O) (C₁～C₆) ハロアルキル、—S (O) (C₃～C₇) 炭素環、—S (O) (C₃～C₇) ハロ炭素環、—S (O) アリール、—S (O) ヘテロアリール、—S (O) 複素環、—SO₂ (C₁～C₆) アルキル、—SO₂ (C₂～C₆) アルケニル、—SO₂ (C₂～C₆) アルキニル、—SO₂ (C₁～C₆) ハロアルキル、—SO₂ (C₃～C₇) 炭素環、—SO₂ (C₃～C₇) ハロ炭素環、—SO₂ アリール、—SO₂ ヘテロアリール、—SO₂ 複素環、—SO₂NR_cR_d、—NR_cR_d、—NR_aC (O) R_a、—NR_aC (O) OR_b、—NR_aC (O) NR_cR_d、—NR_aSO₂R_b、—NR_aSO₂NR_cR_d、—NR_aSO₂O (C₃～C₇) 炭素環、—NR_aSO₂Oアリール、—OS (O)₂R_a、—C (O) R_a、—C (O) OR_b、—C (O) NR_cR_d、および—OC (O) NR_cR_d から独立して選択され、ここで、Z^{1 3} の任意の (C₁～C₆) アルキル、(C₂～C₆) アルケニル、(C₂～C₆) アルキニル、—(C₃～C₇) ハロ炭素環、(C₃～C₇) 炭素環、(C₃～C₇) ハロ炭素環、アリール、ヘテロアリール、または複素環は、1 個以上 (例えば、1、2、3、4、または5 個) のハロゲン、—OH、—OR_b、—CN、—NR_aC (O)₂R_b、—ヘテロアリール、—複素環、—Oヘテロアリール、—O複素環、—NHヘテロアリール、—NH複素環、または—S (O)₂NR_cR_d で必要に応じて置換され、 30

各Z^{1 4} は、—NO₂、=NOR_a、—CN、—(C₃～C₇) ハロ炭素環、—O (C₃～C₇) ハロ炭素環、—S (C₃～C₇) ハロ炭素環、—S (O) (C₃～C₇) ハロ炭素環、—SO₂ (C₃～C₇) ハロ炭素環、—NR_aSO₂NR_cR_d、—NR_aSO 40

$_2\text{O}$ ($\text{C}_3 \sim \text{C}_7$) 炭素環、 $-\text{NR}_a\text{SO}_2\text{O}$ アリール、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}_a$ から独立して選択され、ここで、 Z^{1-4} の任意の $-(\text{C}_3 \sim \text{C}_7)$ ハロ炭素環は、1 個以上（例えば、1、2、3、4、または 5 個）のハロゲン、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}_b$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NR}_a\text{C}(\text{O})_2\text{R}_b$ 、 $-\text{ヘテロアリール}$ 、 $-\text{複素環}$ 、 $-\text{Oヘテロアリール}$ 、 $-\text{O複素環}$ 、 $-\text{NHヘテロアリール}$ 、 $-\text{NH複素環}$ 、または $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_c\text{R}_d$ で必要に応じて置換され、

各 R_a は、独立して、 H 、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル、 $-(\text{C}_2 \sim \text{C}_6)$ アルケニル、 $-(\text{C}_2 \sim \text{C}_6)$ アルキニル、 $(\text{C}_3 \sim \text{C}_7)$ 炭素環、複素環、アリール、アリール $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリール $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキルであり、ここで、 R_a の任意の $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル、 $(\text{C}_2 \sim \text{C}_6)$ アルケニル、 $(\text{C}_2 \sim \text{C}_6)$ アルキニル、 $(\text{C}_3 \sim \text{C}_7)$ 炭素環、複素環、アリール、またはヘテロアリールは、ハロゲン、 OH 、およびシアノで必要に応じて置換され、

10

各 R_b は、独立して、 $-(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル、 $-(\text{C}_2 \sim \text{C}_6)$ アルケニル、 $-(\text{C}_2 \sim \text{C}_6)$ アルキニル、 $(\text{C}_3 \sim \text{C}_7)$ 炭素環、複素環、アリール、アリール $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリール $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキルであり、ここで、 R_b の任意の $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル、 $-(\text{C}_2 \sim \text{C}_6)$ アルケニル、 $-(\text{C}_2 \sim \text{C}_6)$ アルキニル、 $(\text{C}_3 \sim \text{C}_7)$ 炭素環、複素環、アリール、またはヘテロアリールは、ハロゲン、 OH 、およびシアノで必要に応じて置換され、

R_c および R_d は、 H 、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル、 $(\text{C}_2 \sim \text{C}_6)$ アルケニル、 $(\text{C}_2 \sim \text{C}_6)$ アルキニル、 $(\text{C}_3 \sim \text{C}_7)$ 炭素環、アリール、アリール $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル、複素環、ヘテロアリール、またはヘテロアリール $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキルからそれぞれ独立して選択され、ここで、 R_c または R_d の任意の $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル、 $-(\text{C}_2 \sim \text{C}_6)$ アルケニル、 $-(\text{C}_2 \sim \text{C}_6)$ アルキニル、 $(\text{C}_3 \sim \text{C}_7)$ 炭素環、複素環、アリール、またはヘテロアリールは、ハロゲン、 OH 、およびシアノで必要に応じて置換されるか、 R_c および R_d は、それらが結合している窒素と一緒に複素環を形成し、 R_c および R_d とそれらが結合している窒素との任意の複素環は、ハロゲン、 OH 、またはシアノで必要に応じて置換され、

20

各 R_e は、 $-\text{OR}_a$ 、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル、または $(\text{C}_3 \sim \text{C}_7)$ 炭素環から独立して選択され、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキルまたは $(\text{C}_3 \sim \text{C}_7)$ 炭素環は、1 個以上の Z_6 で置換され、1 個以上の Z_1 、 $-(\text{C}_2 \sim \text{C}_6)$ ハロアルキル、 $-(\text{C}_2 \sim \text{C}_6)$ アルケニル、または $-(\text{C}_2 \sim \text{C}_6)$ アルキニルで必要に応じて置換され、任意のハロアルキル、アルケニル、またはアルキニルは、1 個以上の Z_1 、アリール、複素環、またはヘテロアリールで必要に応じて置換され、アリール、複素環、またはヘテロアリールは、1 個以上の Z_5 で置換され、

30

各 R_f は、 $-\text{R}_g$ 、 $-\text{OR}_a$ 、 $-(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル $-\text{Z}^6$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}_g$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_g$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}_g$ 、または $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_e\text{R}_g$ から独立して選択され、

各 R_g は、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル、 $(\text{C}_3 \sim \text{C}_7)$ 炭素環 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ ハロアルキル、 $(\text{C}_2 \sim \text{C}_6)$ アルケニル、 $(\text{C}_2 \sim \text{C}_6)$ アルキニル、アリール、複素環、またはヘテロアリールから独立して選択され、ここで、 R_g の任意の $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル、 $(\text{C}_3 \sim \text{C}_7)$ 炭素環 $-(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ ハロアルキル、 $(\text{C}_2 \sim \text{C}_6)$ アルケニル、 $(\text{C}_2 \sim \text{C}_6)$ アルキニル、アリール、複素環、またはヘテロアリールは、1 個以上の Z_1 基で必要に応じて置換される)

40

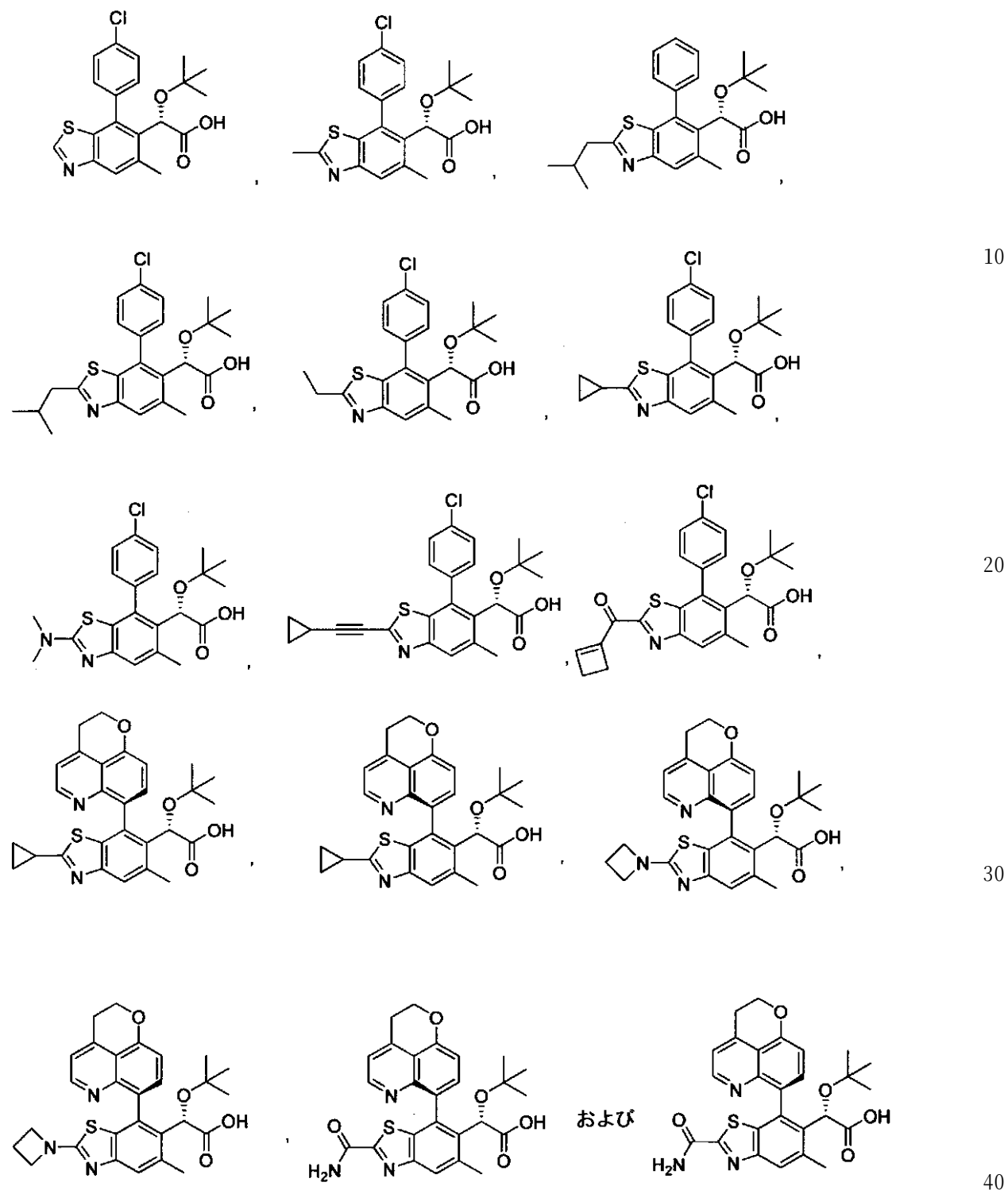
の化合物またはその塩である化合物を提供する。

【0255】

1 つの実施形態では、式 I の化合物は、以下の

【0256】

【化 4 1】



【0257】

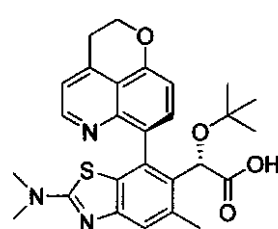
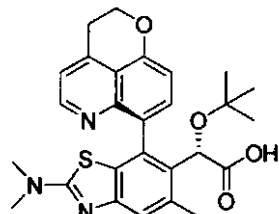
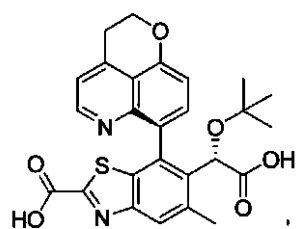
ならびにこれらの塩から選択される。

【0258】

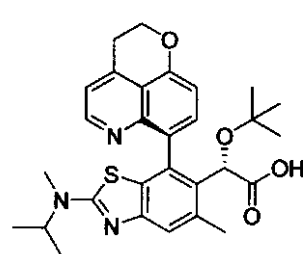
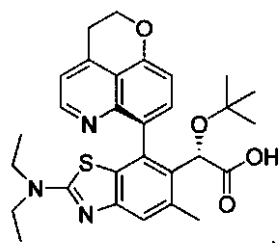
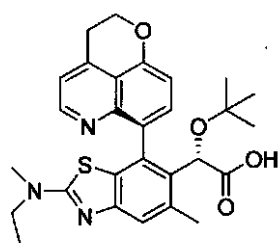
1つの実施形態では、式 I の化合物は、以下の

【0259】

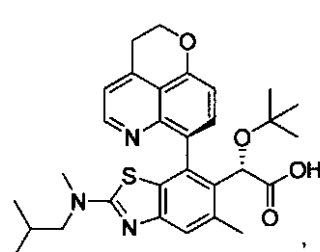
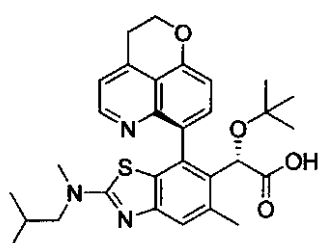
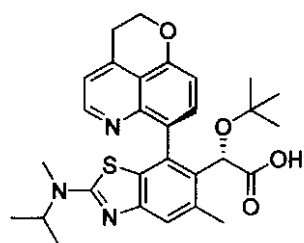
【化 4 2 - 1】



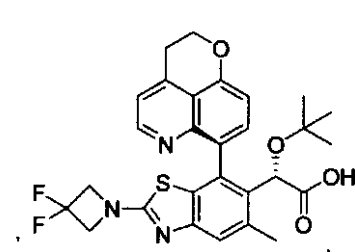
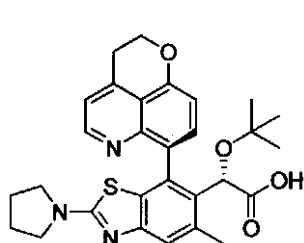
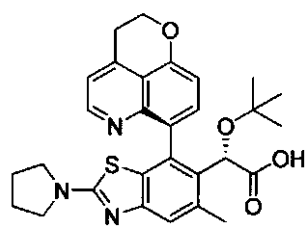
10



20



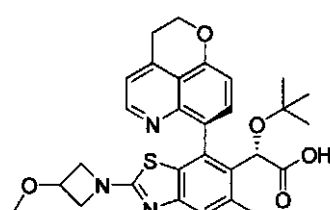
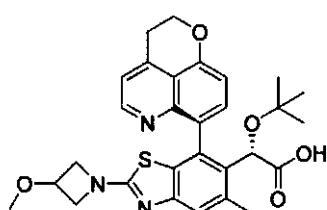
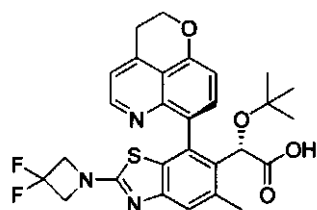
30



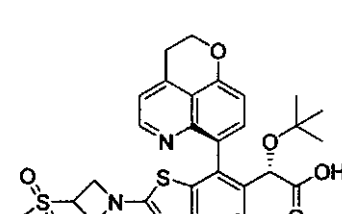
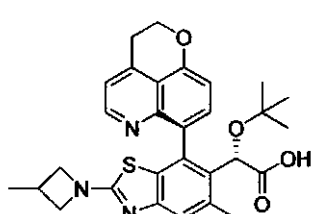
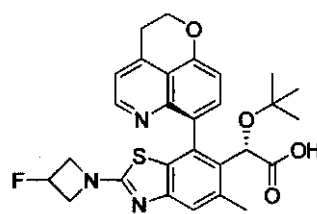
40

【 0 2 6 0】

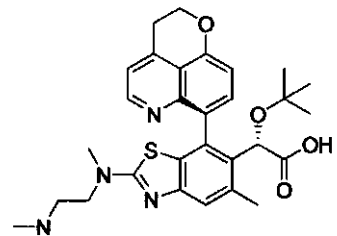
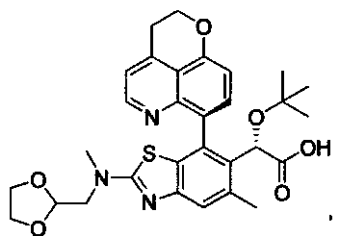
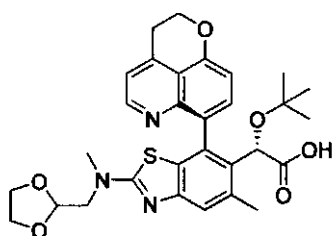
【化 4 2 - 2】



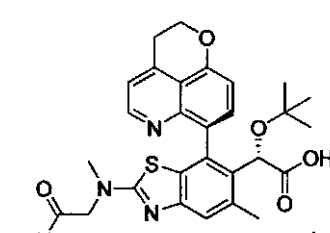
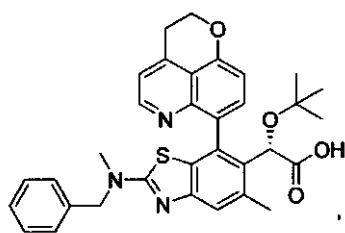
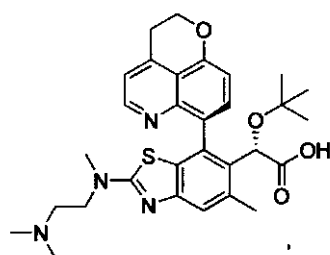
10



20

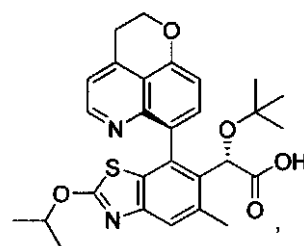
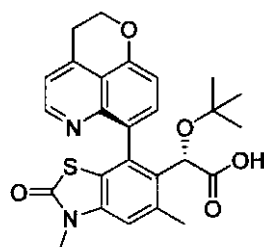
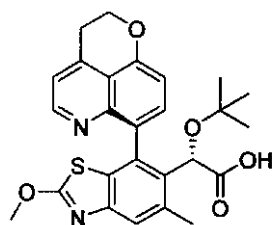


30

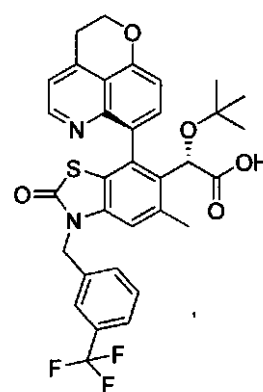
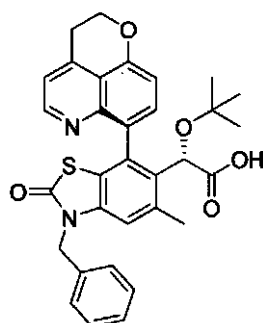
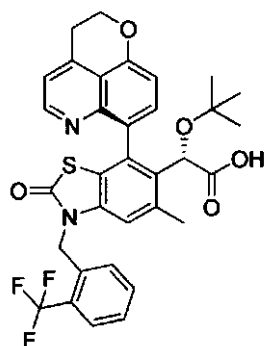


【 0 2 6 1】

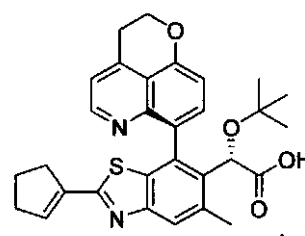
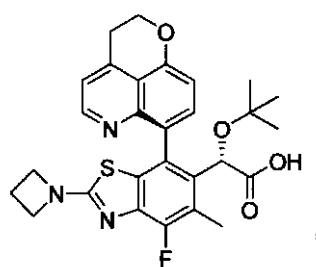
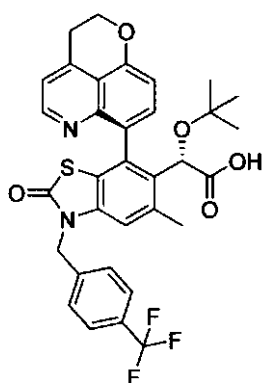
【化 4 2 - 3】



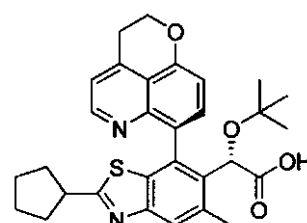
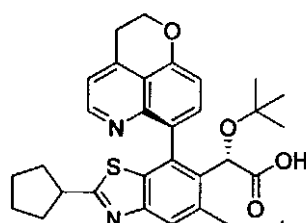
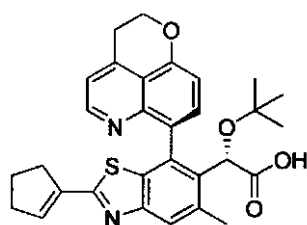
10



20



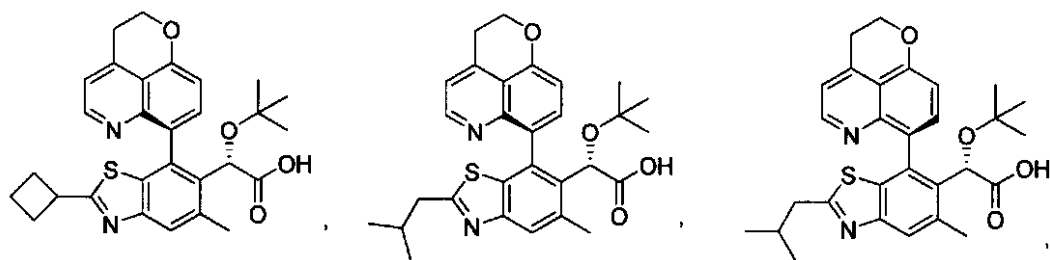
30



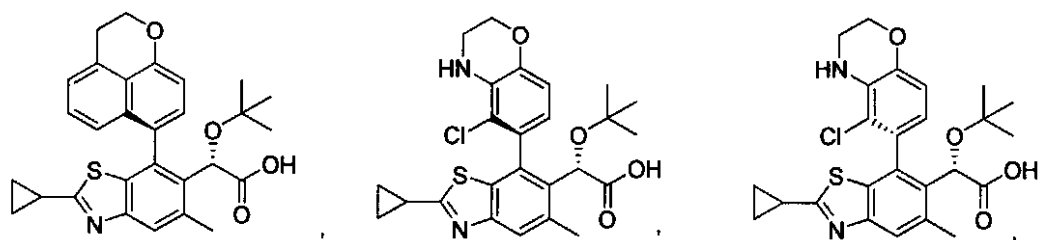
40

【 0 2 6 2】

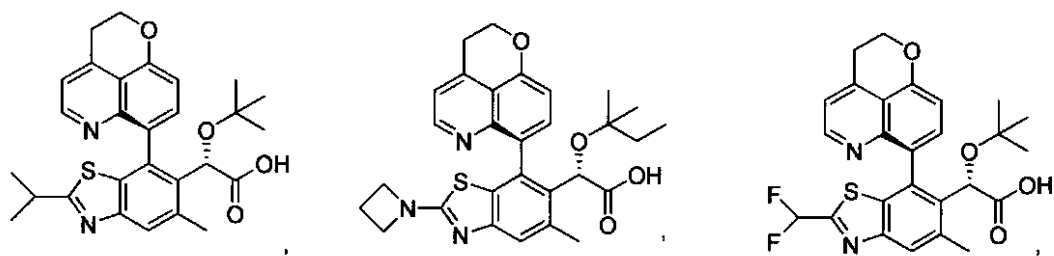
【化 4 2 - 4】



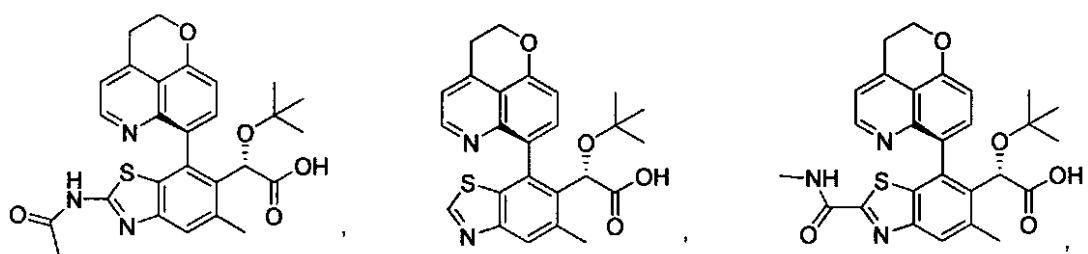
10



20



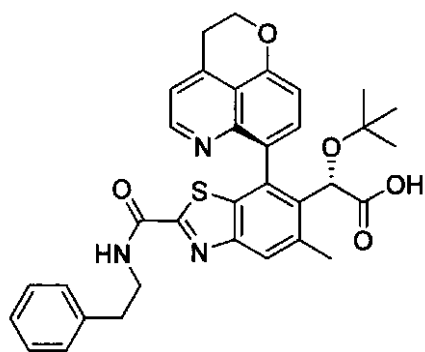
30



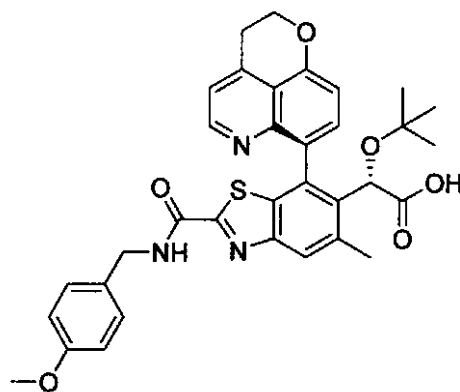
40

【 0 2 6 3】

【化 4 2 - 5】



および



10

【 0 2 6 4】

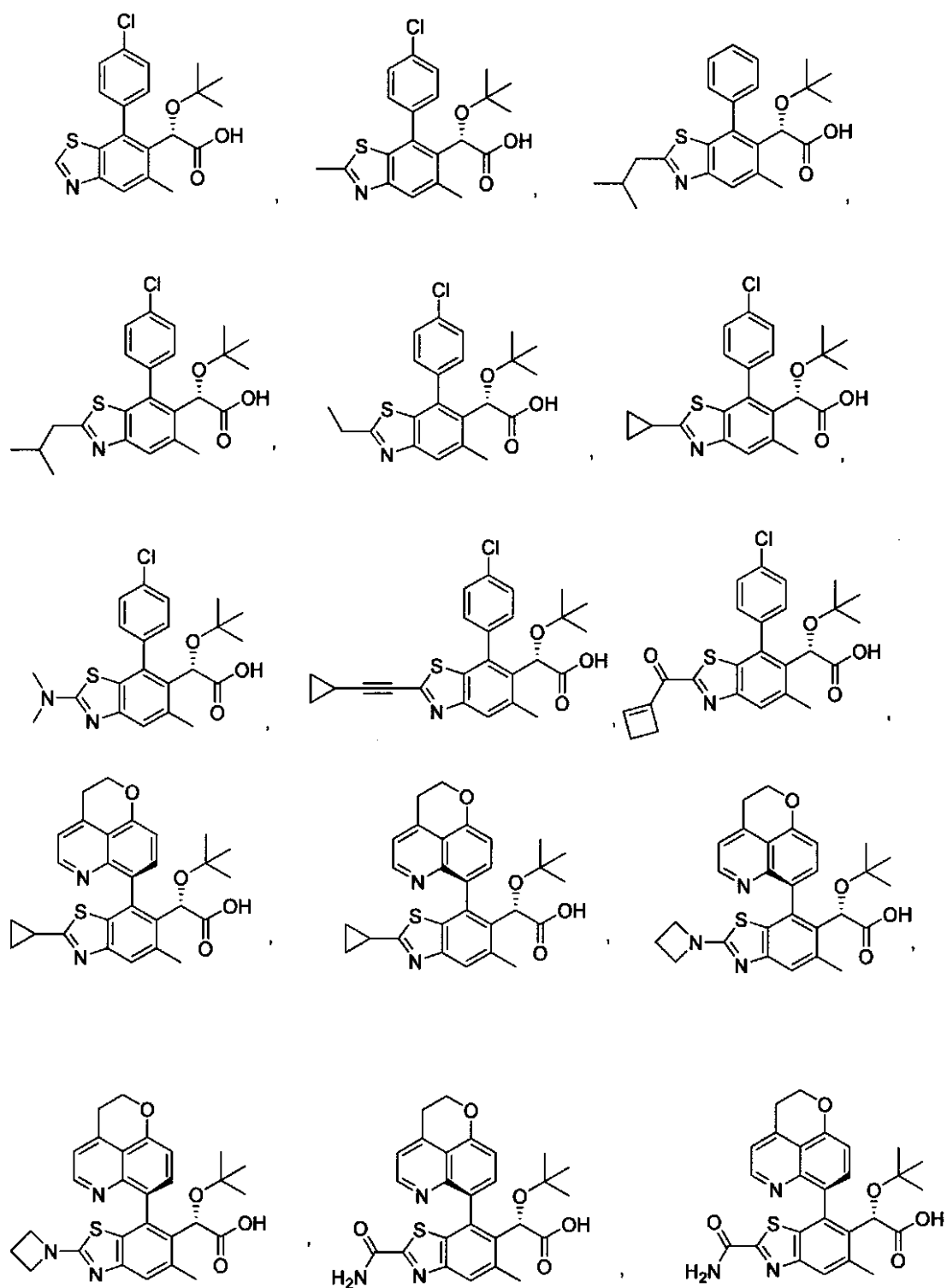
ならびにこれらの塩から選択される。

【 0 2 6 5】

1つの実施形態では、式 I の化合物は、以下の

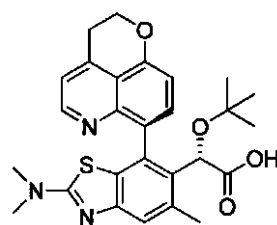
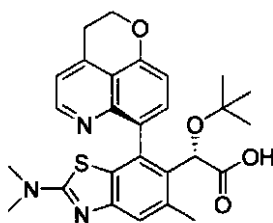
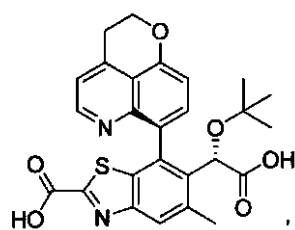
【 0 2 6 6】

【化 4 3 - 1】

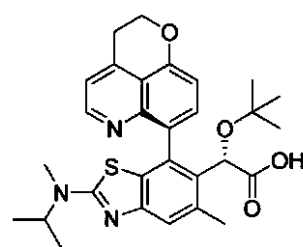
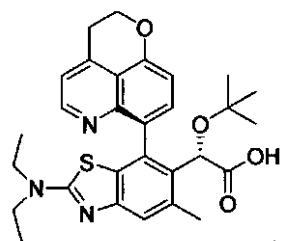
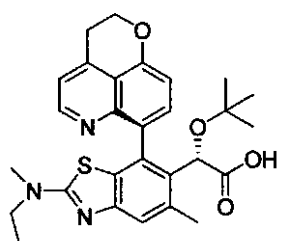


【 0 2 6 7】

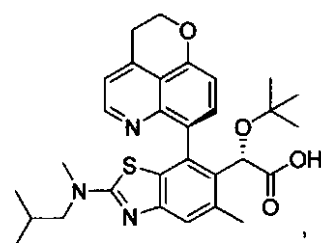
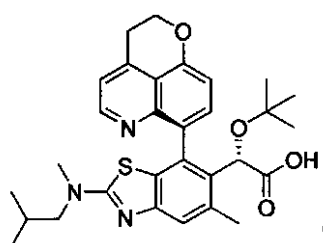
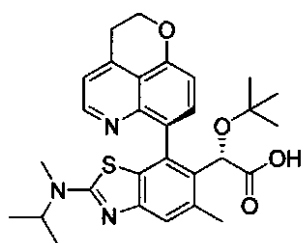
【化 4 3 - 2】



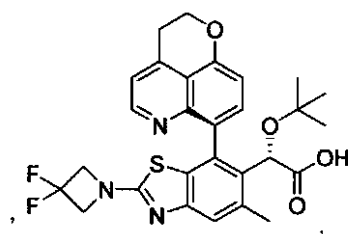
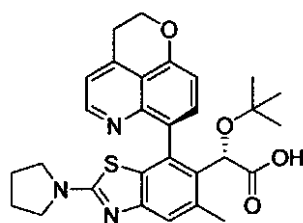
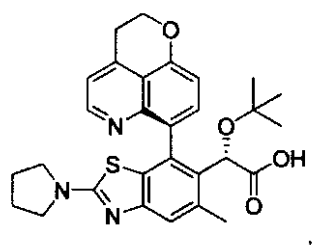
10



20



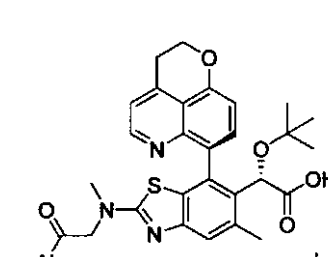
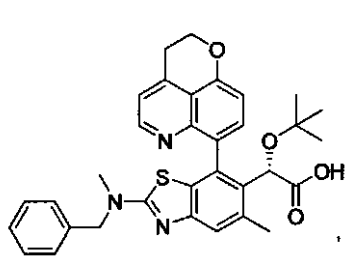
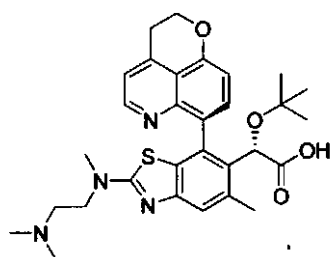
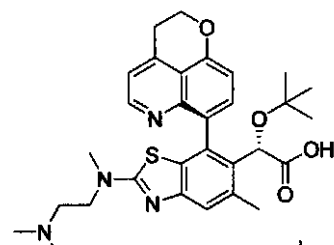
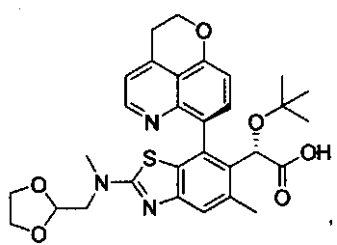
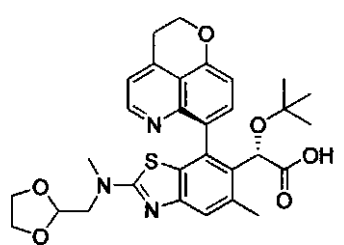
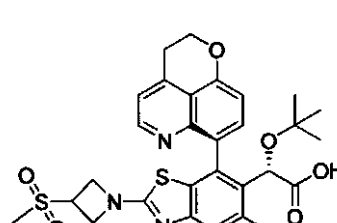
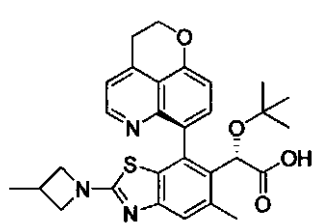
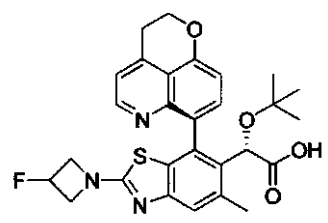
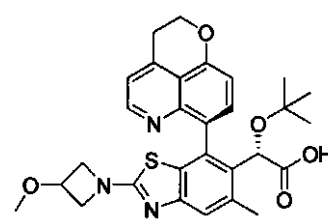
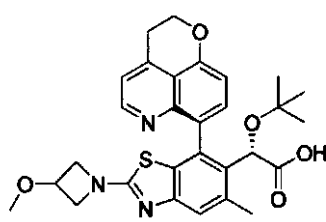
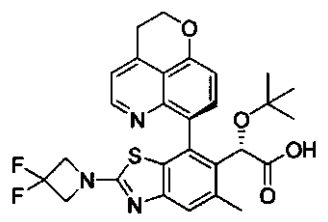
30



【 0 2 6 8】

40

【化 4 3 - 3】



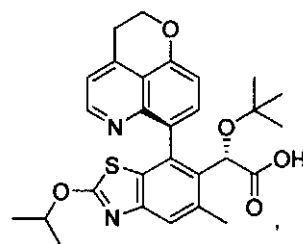
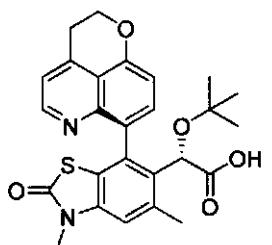
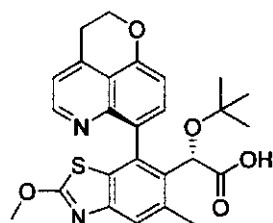
【 0 2 6 9】

10

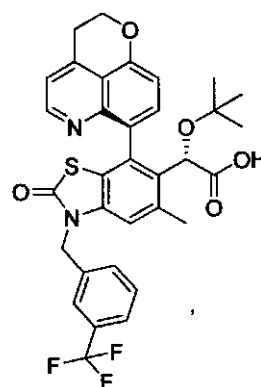
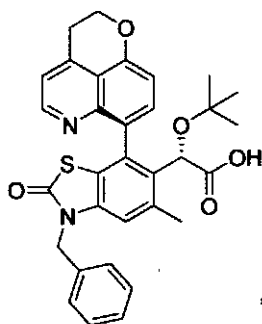
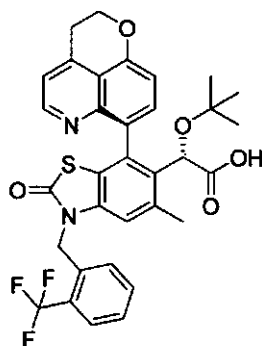
20

30

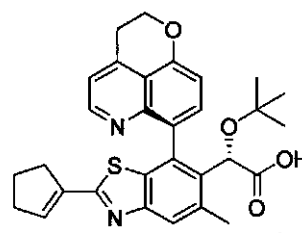
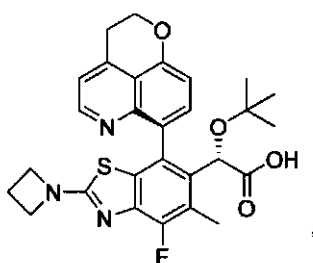
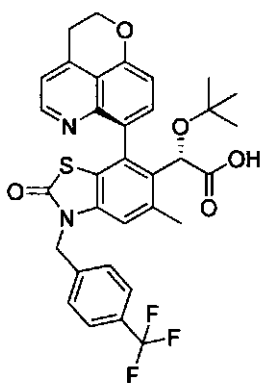
【化 4 3 - 4】



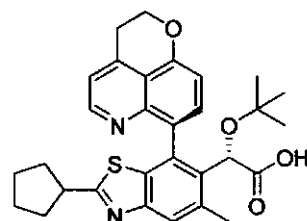
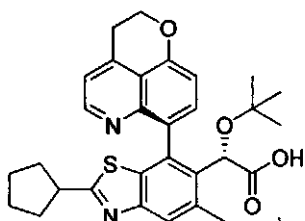
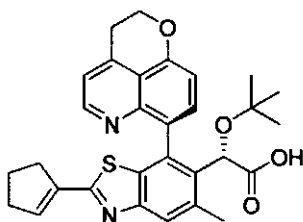
10



20



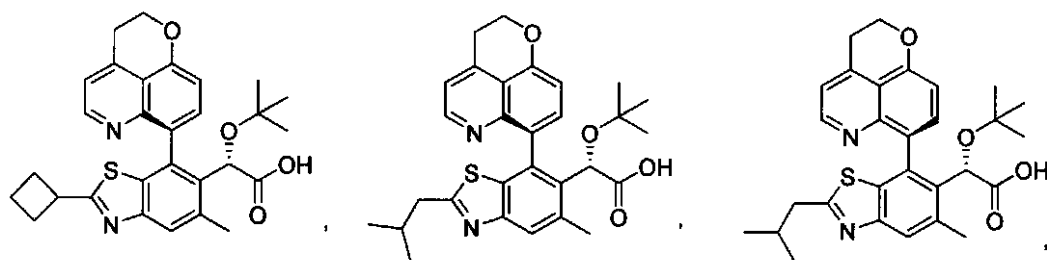
30



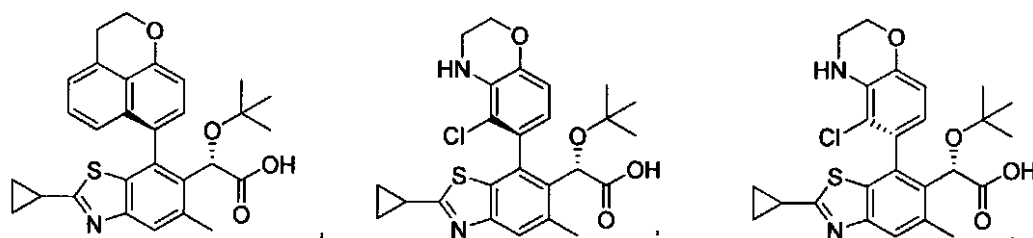
40

【 0 2 7 0】

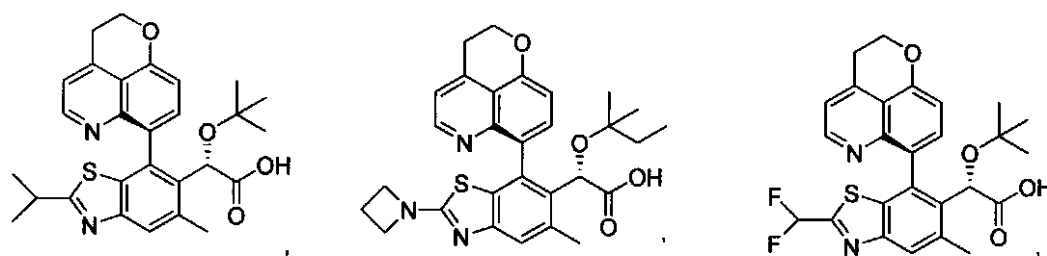
【化 4 3 - 5】



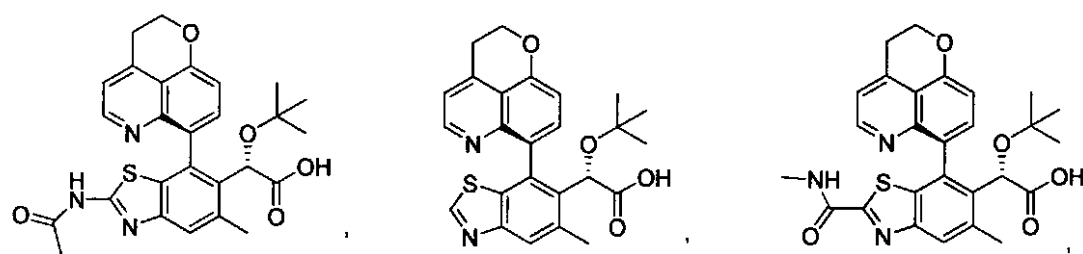
10



20



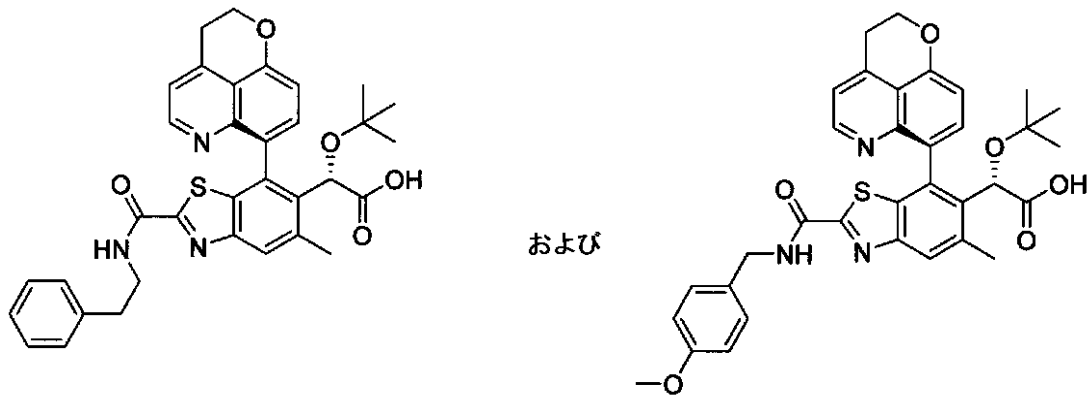
30



40

【 0 2 7 1】

【化 4 3 - 6】



10

【0 2 7 2】

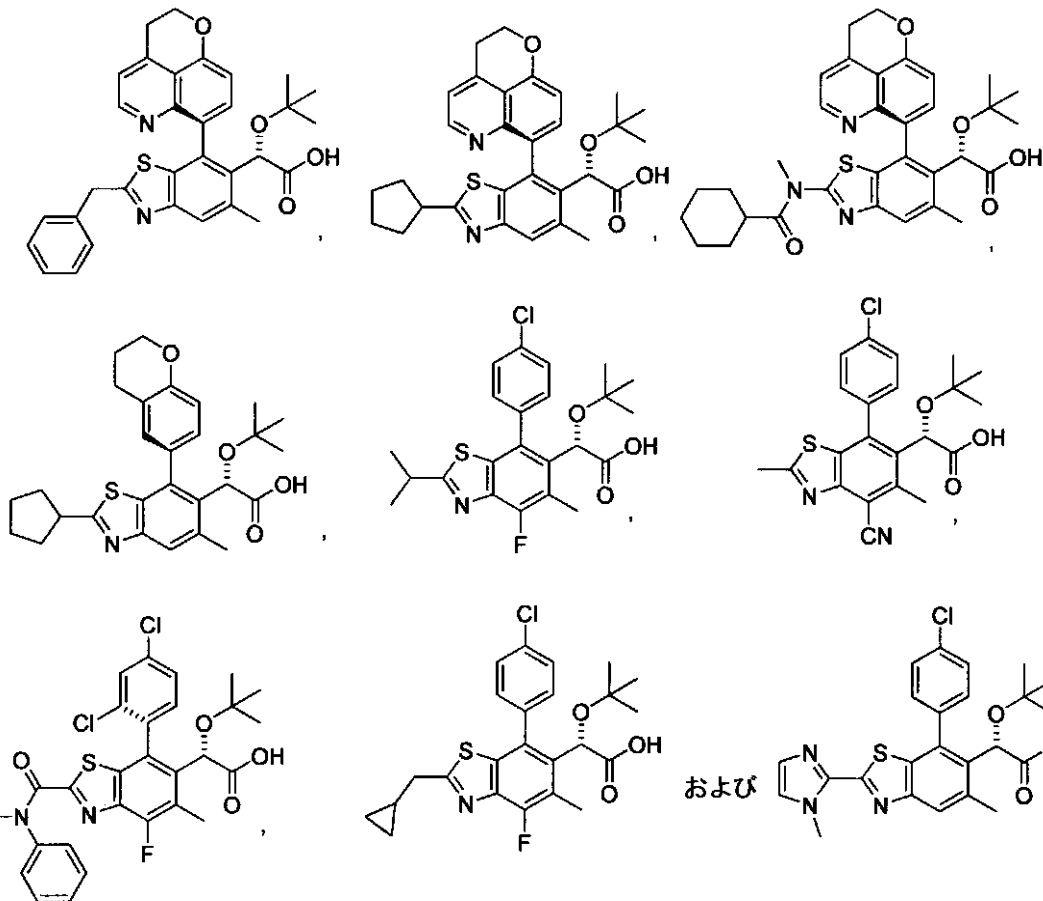
ならびにこれらの塩から選択される。

【0 2 7 3】

別の実施形態では、式 I の化合物は、以下の

【0 2 7 4】

【化 4 4】



20

30

40

【0 2 7 5】

ならびにこれらの塩から選択される。

【0 2 7 6】

一般的合成手順

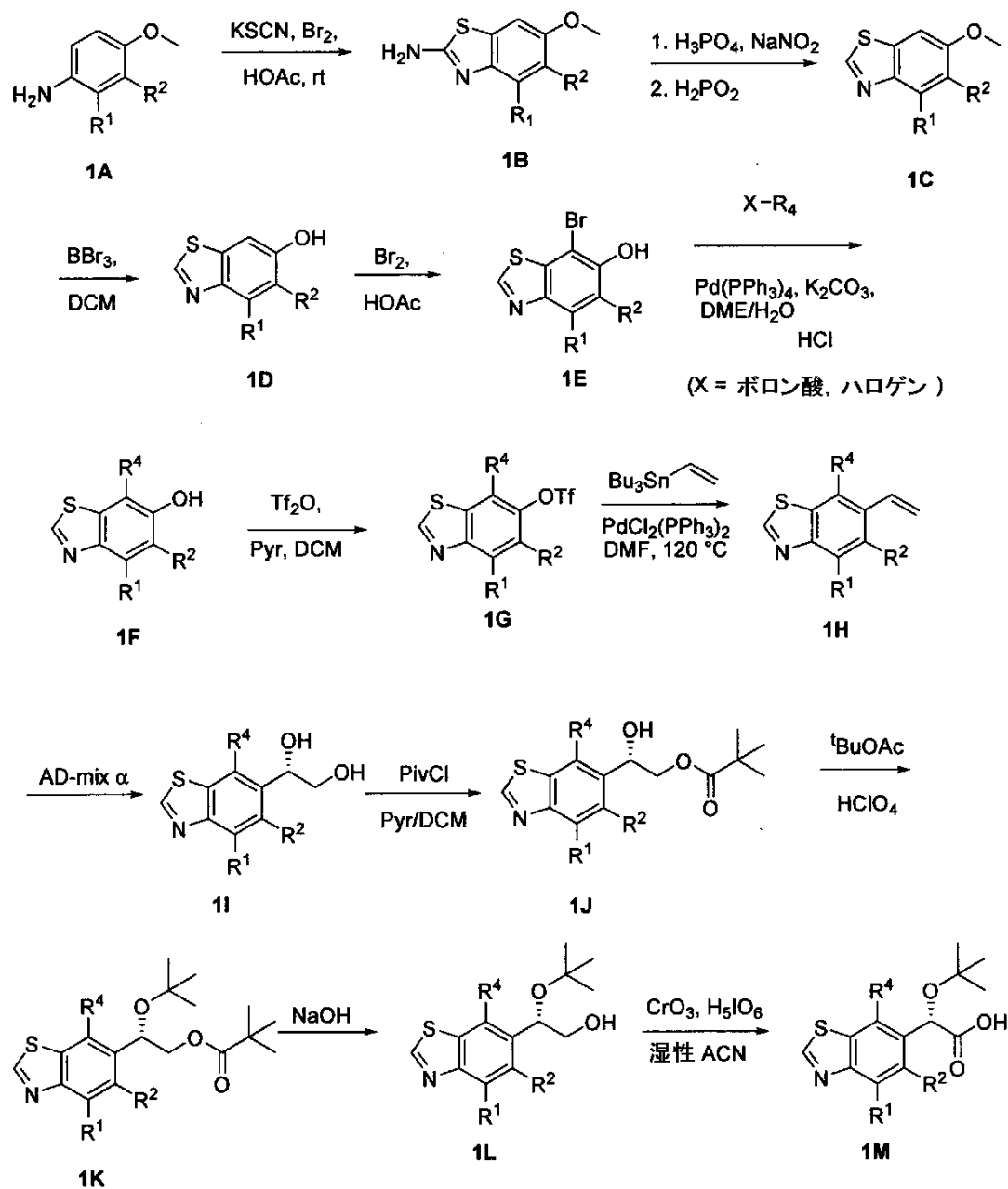
本発明のさらなる実施形態としてスキーム 1、2、3、4、5、6、および 7 を提供し、これらのスキームは、式 I の化合物を調製するために使用した一般的方法を示し、この一般的方法は、式 I のさらなる化合物を調製するために使用することができる。

【0 2 7 7】

50

【化 4 5】

スキーム 1



10

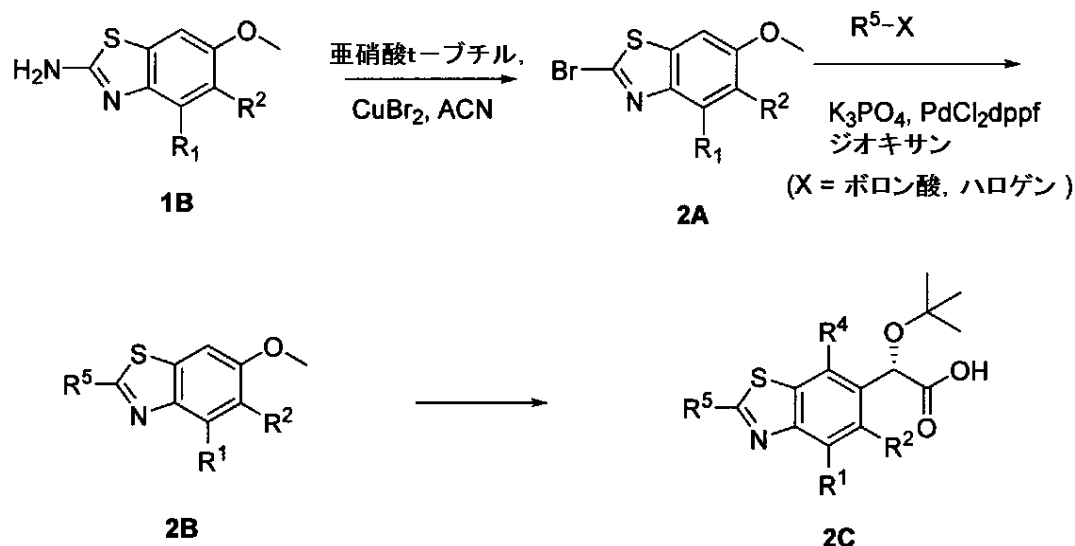
20

30

【 0 2 7 8 】

【化 4 6】

スキーム 2



10

【0279】

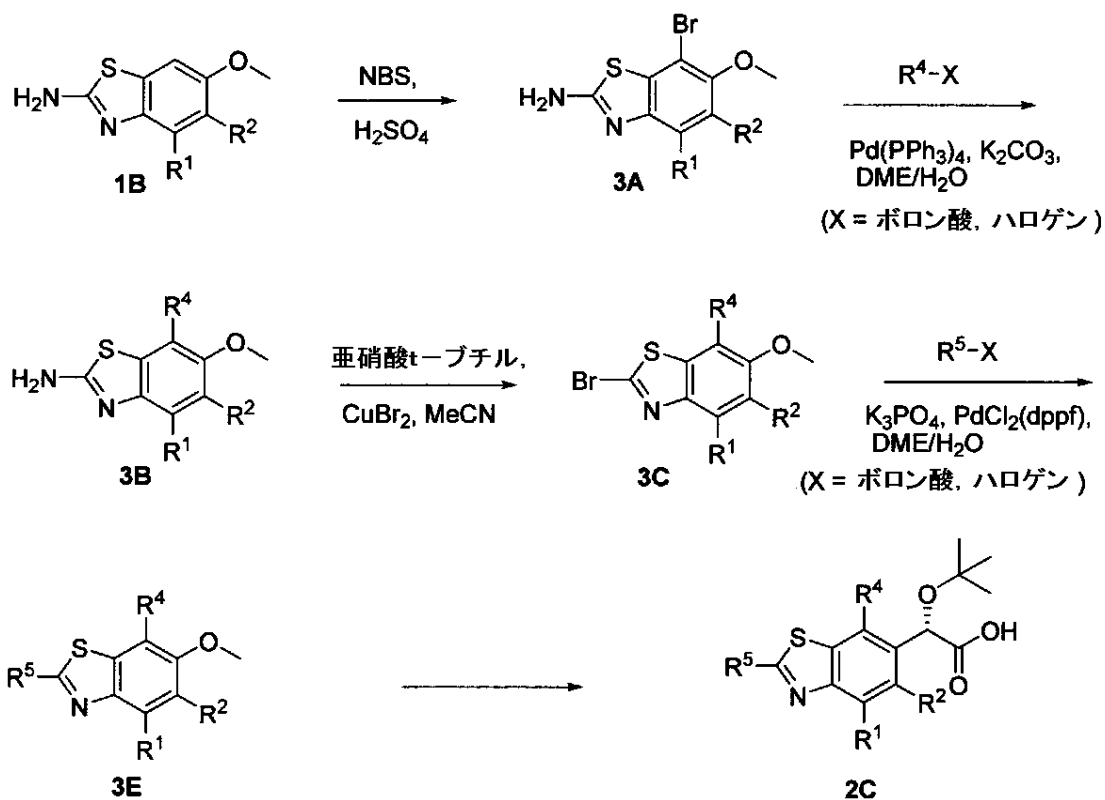
ベンゾチアゾール中間体 2 B を、スキーム 1 に概説されるとおりの 1 C を 1 M へ変換するために使用した方法によって最終化合物 2 C に変換することができる。

20

【0280】

【化 4 7】

スキーム 3



30

40

【0281】

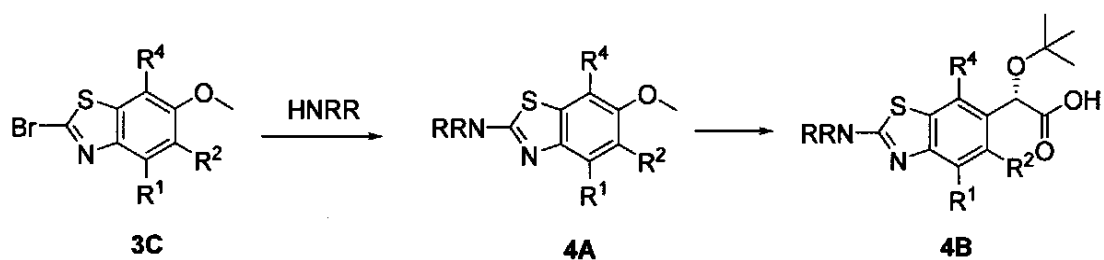
ベンゾチアゾール中間体 3 E を、スキーム 1 に概説されるとおりの 1 C を 1 D へおよび 1 F を 1 M へ変換するために使用した方法によって最終化合物 2 C に変換することができる。

50

【0282】

【化48】

スキーム4



10

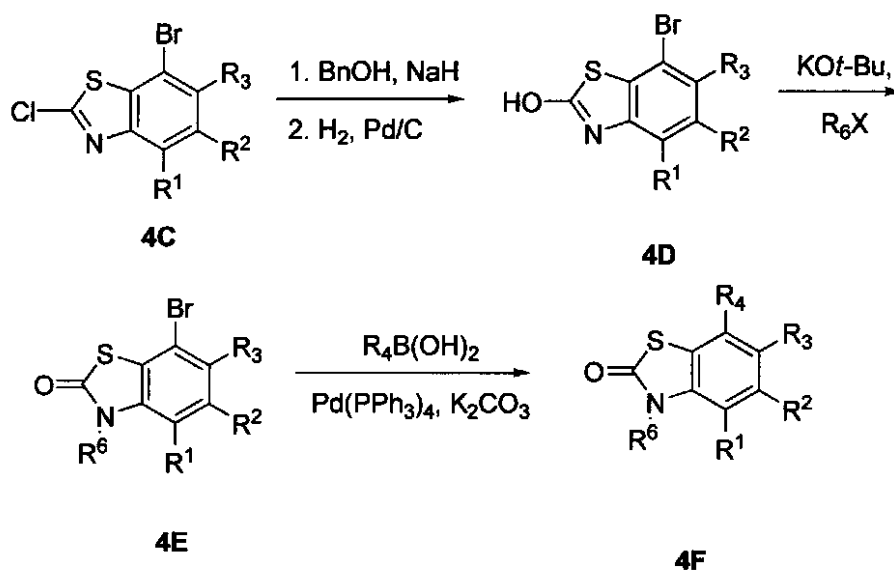
【0283】

ベンゾチアゾール中間体4Aを、スキーム1に概説されるとおりの1Cを1Dへおよび1Fを1Mへ変換するために使用した方法によって最終化合物4Bに変換することができる(HNRRは、 $\text{HNR}^9\text{R}^{10}$ 、 HNR_eR_f 、または複素環(RおよびRが、それらが結合している窒素と一緒に環を形成する場合)を表す)。

【0284】

【化49】

スキーム5



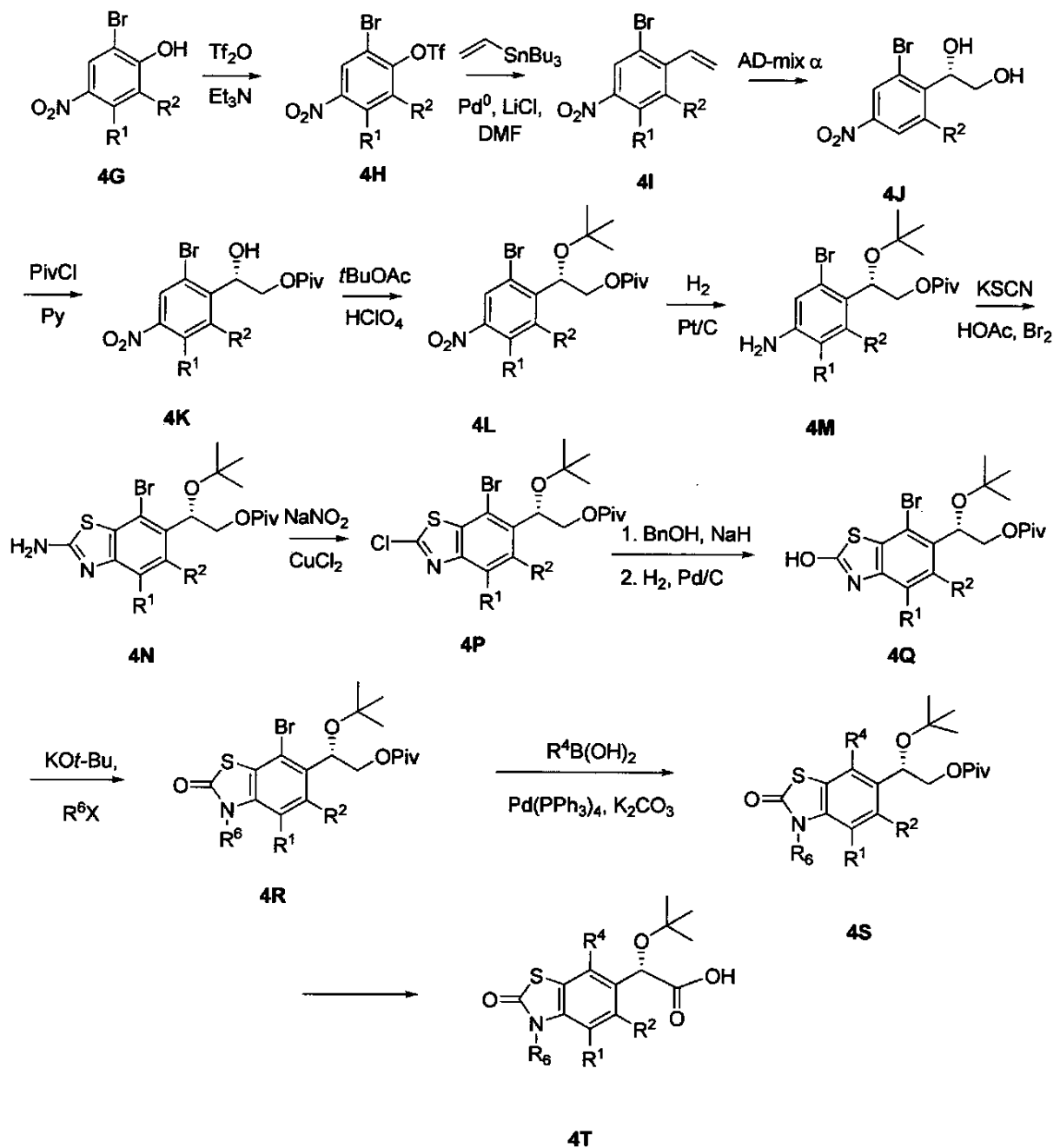
20

30

【0285】

【化 5 0】

スキーム 6



【 0 2 8 6 】

ベンゾチアゾリン中間体 4 S を、スキーム 1 に概説されるとおりの 1 C を 1 M へ変換するために使用した方法によって最終化合物 4 T に変換することができる。

【 0 2 8 7 】

10

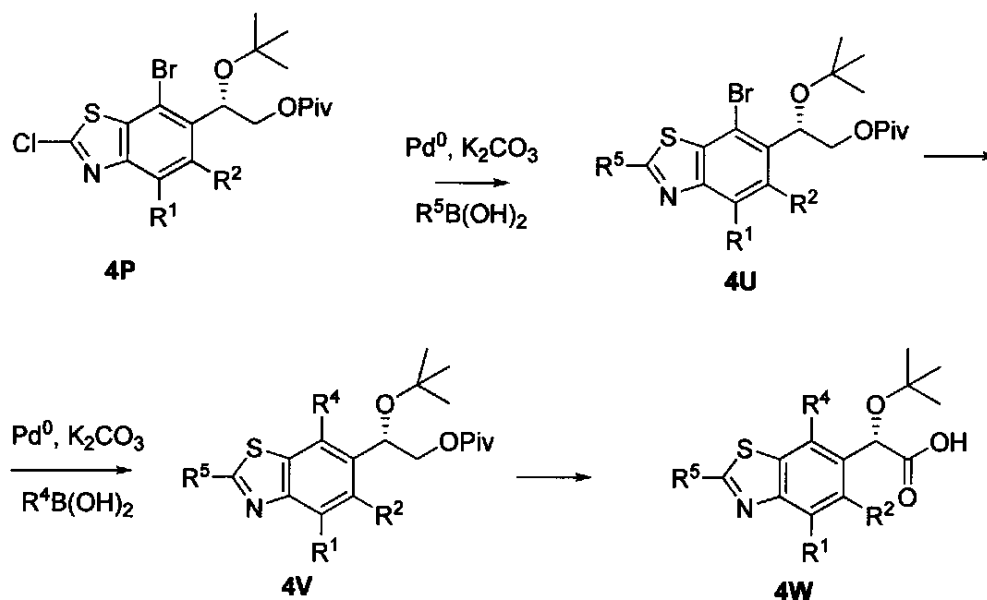
20

30

40

【化 5 1】

スキーム 7



10

【0288】

ベンゾチアゾリン中間体 4V を、スキーム 1 に概説されるとおりの 1C を 1M へ変換するために使用した方法によって最終化合物 4W に変換することができる。

【0289】

R^5 の特定の値は、

a) アリール、複素環、およびヘテロアリール（ここで、アリール、複素環、およびヘテロアリールは、1 個以上（例えば、1、2、または 3 個）の Z^{11} 基でそれぞれ必要に応じて置換される）；

b) アリール、ヘテロアリール、および複素環（ここで、アリール、ヘテロアリール、および (are) 複素環は、1 個以上（例えば、1、2、3、4、または 5 個）の Z^5 基でそれぞれ独立して置換され、1 個以上（例えば、1、2、3、4、または 5 個）の Z^1 基で必要に応じて置換される）；および

c) アリール、ヘテロアリール、および複素環（ここで、アリール、ヘテロアリール、および複素環は、1 個以上（例えば、1、2、3、4、または 5 個）の Z^{15} 基でそれぞれ独立して置換され、1 個以上（例えば、1、2、3、4、または 5 個）の Z^1 基で必要に応じて置換される）

から選択される。

【0290】

式 I の化合物の特定の群は、

R^5 が、

a) アリール、複素環、およびヘテロアリール（ここで、アリール、複素環、およびヘテロアリールは、1 個以上（例えば、1、2、または 3 個）の Z^{11} 基でそれぞれ必要に応じて置換される）；

b) アリール、ヘテロアリール、および複素環（ここで、アリール、ヘテロアリール、および (are) 複素環は、1 個以上（例えば、1、2、3、4、または 5 個）の Z^5 基でそれぞれ独立して置換され、1 個以上（例えば、1、2、3、4、または 5 個）の Z^1 基で必要に応じて置換される）；および

c) アリール、ヘテロアリール、および複素環（ここで、アリール、ヘテロアリール、および複素環は、1 個以上（例えば、1、2、3、4、または 5 個）の Z^{15} 基でそれぞれ独立して置換され、1 個以上（例えば、1、2、3、4、または 5 個）の Z^1 基で必要に応じて置換される）；

20

30

40

50

から選択され、

R^3 はHである

化合物である。

【0291】

式 I の化合物の別の特定の群は、

R^5 が、

a) アリール、複素環、およびヘテロアリール（ここで、アリール、複素環、およびヘテロアリールは、1個以上（例えば、1、2、または3個）の Z^{11} 基でそれぞれ必要に応じて置換される）；

b) アリール、ヘテロアリール、および複素環（ここで、アリール、ヘテロアリール、および (are) 複素環は、1個以上（例えば、1、2、3、4、または5個）の Z^5 基でそれぞれ独立して置換され、1個以上（例えば、1、2、3、4、または5個）の Z^1 基で必要に応じて置換される）；および

c) アリール、ヘテロアリール、および複素環（ここで、アリール、ヘテロアリール、および複素環は、1個以上（例えば、1、2、3、4、または5個）の Z^{15} 基でそれぞれ独立して置換され、1個以上（例えば、1、2、3、4、または5個）の Z^1 基で必要に応じて置換される）

から選択され、

R^3 はHであり、 R^1 はHであり、

R^2 はHまたは ($C_1 \sim C_6$) アルキルである

化合物である。

【0292】

式 I の化合物の別の特定の群は、

R^5 が、

a) アリール、複素環、およびヘテロアリール（ここで、アリール、複素環、およびヘテロアリールは、1個以上（例えば、1、2、または3個）の Z^{11} 基でそれぞれ必要に応じて置換される）；

b) アリール、ヘテロアリール、および複素環（ここで、アリール、ヘテロアリール、および (are) 複素環は、1個以上（例えば、1、2、3、4、または5個）の Z^5 基でそれぞれ独立して置換され、1個以上（例えば、1、2、3、4、または5個）の Z^1 基で必要に応じて置換される）；および

c) アリール、ヘテロアリール、および複素環（ここで、アリール、ヘテロアリール、および複素環は、1個以上（例えば、1、2、3、4、または5個）の Z^{15} 基でそれぞれ独立して置換され、1個以上（例えば、1、2、3、4、または5個）の Z^1 基で必要に応じて置換される）

から選択され、

R^3 はHであり、 R^1 はHであり、

R^2 は、Hまたは ($C_1 \sim C_6$) アルキルであり、

R^3 は $-O$ ($C_1 \sim C_6$) アルキルである

化合物である。

【0293】

R^5 の特定の値は、

a) アリール、複素環、およびヘテロアリール（ここで、アリール、複素環、およびヘテロアリールは、1個以上（例えば、1、2、または3個）の Z^{11} 基でそれぞれ必要に応じて置換される）；および

b) アリール、ヘテロアリール、および複素環（ここで、アリール、ヘテロアリール、および複素環は、1個以上（例えば、1、2、3、4、または5個）の Z^{15} 基でそれぞれ独立して置換され、1個以上（例えば、1、2、3、4、または5個）の Z^1 基で必要に応じて置換される）

から選択される。

【0294】

式 I の化合物の特定の群は、

R^5 が、

a) アリール、複素環、およびヘテロアリール（ここで、アリール、複素環、およびヘテロアリールは、1 個以上（例えば、1、2、または 3 個）の Z^{11} 基でそれぞれ必要に応じて置換される）；および

b) アリール、ヘテロアリール、および複素環（ここで、アリール、ヘテロアリール、および複素環は、1 個以上（例えば、1、2、3、4、または 5 個）の Z^{15} 基でそれぞれ独立して置換され、1 個以上（例えば、1、2、3、4、または 5 個）の Z^1 基で必要に応じて置換される）

10

から選択され、

$R^{3'}$ は H である

化合物である。

【0295】

式 I の化合物の別の特定の群は、

R^5 が、

a) アリール、複素環、およびヘテロアリール（ここで、アリール、複素環、およびヘテロアリールは、1 個以上（例えば、1、2、または 3 個）の Z^{11} 基でそれぞれ必要に応じて置換される）；および

b) アリール、ヘテロアリール、および複素環（ここで、アリール、ヘテロアリール、および複素環は、1 個以上（例えば、1、2、3、4、または 5 個）の Z^{15} 基でそれぞれ独立して置換され、1 個以上（例えば、1、2、3、4、または 5 個）の Z^1 基で必要に応じて置換される）

20

から選択され、

$R^{3'}$ は H であり、 R^1 は H であり、

R^2 は H または ($C_1 \sim C_6$) アルキルである

化合物である。

【0296】

式 I の化合物の別の特定の群は、

R^5 が、

30

a) アリール、複素環、およびヘテロアリール（ここで、アリール、複素環、およびヘテロアリールは、1 個以上（例えば、1、2、または 3 個）の Z^{11} 基でそれぞれ必要に応じて置換される）；および

b) アリール、ヘテロアリール、および複素環（ここで、アリール、ヘテロアリール、および複素環は、1 個以上（例えば、1、2、3、4、または 5 個）の Z^{15} 基でそれぞれ独立して置換され、1 個以上（例えば、1、2、3、4、または 5 個）の Z^1 基で必要に応じて置換される）

から選択され、

$R^{3'}$ は H であり、 R^1 は H であり、

R^2 は、H または ($C_1 \sim C_6$) アルキルであり、

40

R^3 は $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキルである

化合物である。

【0297】

R^5 の別の特定の値は、アリール、ヘテロアリール、複素環（ここで、アリール、ヘテロアリール、および複素環は、1 個以上（例えば、1、2、3、4、または 5 個）の Z^{15} 基でそれぞれ独立して置換され、1 個以上（例えば、1、2、3、4、または 5 個）の Z^1 基で必要に応じて置換される）である。

【0298】

式 I の化合物の別の特定の群は、

R^5 が、アリール、ヘテロアリール、および複素環（ここで、アリール、ヘテロアリー

50

ル、および複素環は、1個以上（例えば、1、2、3、4、または5個）の Z^{15} 基でそれぞれ独立して置換され、1個以上（例えば、1、2、3、4、または5個）の Z^1 基で必要に応じて置換される）から選択され、

$R^{3'}$ はHである
化合物である。

【0299】

式 I の化合物の別の特定の群は、

R^5 が、アリール、ヘテロアリール、および複素環（ここで、アリール、ヘテロアリール、および複素環は、1個以上（例えば、1、2、3、4、または5個）の Z^{15} 基でそれぞれ独立して置換され、1個以上（例えば、1、2、3、4、または5個）の Z^1 基で必要に応じて置換される）から選択され、

$R^{3'}$ はHであり、 R^1 はHであり、

R^2 はHまたは ($C_1 \sim C_6$) アルキルである
化合物である。

【0300】

式 I の化合物の別の特定の群は、

R^5 が、アリール、ヘテロアリール、および複素環（ここで、アリール、ヘテロアリール、および複素環は、1個以上（例えば、1、2、3、4、または5個）の Z^{15} 基でそれぞれ独立して置換され、1個以上（例えば、1、2、3、4、または5個）の Z^1 基で必要に応じて置換される）から選択され、

$R^{3'}$ はHであり、 R^1 はHであり、

R^2 は、Hまたは ($C_1 \sim C_6$) アルキルであり、

R^3 は $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキルである
化合物である。

【0301】

R^5 の別の特定の値は、

a) アリール（ここで、アリールは、1個以上（例えば、1、2、または3個）の Z^1 基で必要に応じて置換される）；

b) アリール、ヘテロアリール、および複素環（ここで、アリール、ヘテロアリール、および (are) 複素環は、1個以上（例えば、1、2、3、4、または5個）の Z^5 基でそれぞれ独立して置換され、1個以上（例えば、1、2、3、4、または5個）の Z^1 基で必要に応じて置換される）；および

c) アリール、ヘテロアリール、および複素環（ここで、アリール、ヘテロアリール、および複素環は、1個以上（例えば、1、2、3、4、または5個）の Z^{15} 基でそれぞれ独立して置換され、1個以上（例えば、1、2、3、4、または5個）の Z^1 基で必要に応じて置換される）

から選択される。

【0302】

式 I の化合物の別の特定の群は、

R^5 が、

a) アリール（ここで、アリールは、1個以上（例えば、1、2、または3個）の Z^1 基で必要に応じて置換される）；

b) アリール、ヘテロアリール、および複素環（ここで、アリール、ヘテロアリール、および (are) 複素環は、1個以上（例えば、1、2、3、4、または5個）の Z^5 基でそれぞれ独立して置換され、1個以上（例えば、1、2、3、4、または5個）の Z^1 基で必要に応じて置換される）；および

c) アリール、ヘテロアリール、および複素環（ここで、アリール、ヘテロアリール、および複素環は、1個以上（例えば、1、2、3、4、または5個）の Z^{15} 基でそれぞれ独立して置換され、1個以上（例えば、1、2、3、4、または5個）の Z^1 基で必要に応じて置換される）

から選択され、

$R^{3'}$ はHである

化合物である。

【0303】

式Iの化合物の別の特定の群は、

R^5 が、

a) アリール（ここで、アリールは、1個以上（例えば、1、2、または3個）の Z^1 基で必要に応じて置換される）；

b) アリール、ヘテロアリール、および複素環（ここで、アリール、ヘテロアリール、および (are) 複素環は、1個以上（例えば、1、2、3、4、または5個）の Z^5 基でそれぞれ独立して置換され、1個以上（例えば、1、2、3、4、または5個）の Z^1 基で必要に応じて置換される）；および

c) アリール、ヘテロアリール、および複素環（ここで、アリール、ヘテロアリール、および複素環は、1個以上（例えば、1、2、3、4、または5個）の Z^{15} 基でそれぞれ独立して置換され、1個以上（例えば、1、2、3、4、または5個）の Z^1 基で必要に応じて置換される）

から選択され、

$R^{3'}$ はHであり、 R^1 はHであり、

R^2 はHまたは ($C_1 \sim C_6$) アルキルである

化合物である。

【0304】

式Iの化合物の別の特定の群は、

R^5 が、

a) アリール（ここで、アリールは、1個以上（例えば、1、2、または3個）の Z^1 基で必要に応じて置換される）；

b) アリール、ヘテロアリール、および複素環（ここで、アリール、ヘテロアリール、および (are) 複素環は、1個以上（例えば、1、2、3、4、または5個）の Z^5 基でそれぞれ独立して置換され、1個以上（例えば、1、2、3、4、または5個）の Z^1 基で必要に応じて置換される）；および

c) アリール、ヘテロアリール、および複素環（ここで、アリール、ヘテロアリール、および複素環は、1個以上（例えば、1、2、3、4、または5個）の Z^{15} 基でそれぞれ独立して置換され、1個以上（例えば、1、2、3、4、または5個）の Z^1 基で必要に応じて置換される）

から選択され、

$R^{3'}$ はHであり、 R^1 はHであり、

R^2 は、Hまたは ($C_1 \sim C_6$) アルキルであり、

R^3 は-O ($C_1 \sim C_6$) アルキルである

化合物である。

【0305】

R^5 の別の特定の値は、

a) アリール、複素環、およびヘテロアリール（ここで、アリール、複素環、およびヘテロアリールは、1個以上（例えば、1、2、または3個）の Z^{11} 基でそれぞれ必要に応じて置換される）；

b) アリール、ヘテロアリール、および複素環（ここで、アリール、ヘテロアリール、および (are) 複素環は、1個以上（例えば、1、2、3、4、または5個）の Z^5 基でそれぞれ独立して置換され、1個以上（例えば、1、2、3、4、または5個）の Z^1 基で必要に応じて置換される）；および

c) アリール、ヘテロアリール、および複素環（ここで、アリール、ヘテロアリール、および複素環は、1個以上（例えば、1、2、3、4、または5個）の Z^{15} 基でそれぞれ独立して置換され、1個以上（例えば、1、2、3、4、または5個）の Z^1 基で必要

に応じて置換される)

から選択され、

各 Z^{11} は、 Z^{10} 、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-NH(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $-C(=O)-N((C_1 \sim C_4) \text{ アルキル})_2$ 、 $-C(=O)-$ アリール、 $-C(=O)-$ 複素環、および $-C(=O)-$ ヘテロアリールから独立して選択され、

各 Z^{10} は、

i) ハロ、オキソ、チオキソ、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル- $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-OH$ 、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-O(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $-SH$ 、 $-S(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-SO(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-SO_2(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_6)$ アルキル、および $-N((C_1 \sim C_6) \text{ アルキル})_2$;

ii) $-OH$ 、 $-O-(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、または $-O-(C_1 \sim C_6)$ アルキルで置換された $(C_1 \sim C_6)$ アルキル ; および

iii) アリール、複素環、およびヘテロアリール (このアリール、複素環、およびヘテロアリールは、ハロ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、または $COOH$ で必要に応じて置換される)

から独立して選択され、

各 Z^{11} は、 Z^{10} 、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-NH(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $-C(=O)-N((C_1 \sim C_4) \text{ アルキル})_2$ 、 $-C(=O)-$ アリール、 $-C(=O)-$ 複素環、および $-C(=O)-$ ヘテロアリールから独立して選択される。

【0306】

式 I の化合物の別の特定の群は、

R^5 が、

a) アリール、複素環、およびヘテロアリール (ここで、アリール、複素環、およびヘテロアリールは、1 個以上 (例えば、1、2、または 3 個) の Z^{11} 基でそれぞれ必要に応じて置換される) ;

b) アリール、ヘテロアリール、および複素環 (ここで、アリール、ヘテロアリール、および (are) 複素環は、1 個以上 (例えば、1、2、3、4、または 5 個) の Z^5 基でそれぞれ独立して置換され、1 個以上 (例えば、1、2、3、4、または 5 個) の Z^1 基で必要に応じて置換される) ; および

c) アリール、ヘテロアリール、および複素環 (ここで、アリール、ヘテロアリール、および複素環は、1 個以上 (例えば、1、2、3、4、または 5 個) の Z^{15} 基でそれぞれ独立して置換され、1 個以上 (例えば、1、2、3、4、または 5 個) の Z^1 基で必要に応じて置換される)

から選択され、

$R^{3'}$ は H であり、

各 Z^{10} は、

i) ハロ、オキソ、チオキソ、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル- $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-OH$ 、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-O(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $-SH$ 、 $-S(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-SO(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-SO_2(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_6)$ アルキル、および $-N((C_1 \sim C_6) \text{ アルキル})_2$;

ii) $-OH$ 、 $-O-(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、または $-O-(C_1 \sim C_6)$ アルキルで置換された $(C_1 \sim C_6)$ アルキル ; および

iii) アリール、複素環、およびヘテロアリール (このアリール、複素環、およびヘテロアリールは、ハロ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、または $COOH$ で必要に応じて置換される)

から独立して選択され、

各 Z^{11} は、 Z^{10} 、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-NH(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $-C(=O)-N((C_1 \sim C_4) \text{ アルキル})_2$ 、 $-C(=O)-$ アリール、 $-C(=O)-$ 複素環、および $-C(=O)-$ ヘテロアリールから独立して選択される化合物である。

【0307】

式 I の化合物の別の特定の群は、

R^5 が、

a) アリール、複素環、およびヘテロアリール（ここで、アリール、複素環、およびヘテロアリールは、1 個以上（例えば、1、2、または 3 個）の Z^{11} 基でそれぞれ必要に応じて置換される）；

10

b) アリール、ヘテロアリール、および複素環（ここで、アリール、ヘテロアリール、および (are) 複素環は、1 個以上（例えば、1、2、3、4、または 5 個）の Z^5 基でそれぞれ独立して置換され、1 個以上（例えば、1、2、3、4、または 5 個）の Z^1 基で必要に応じて置換される）；および

c) アリール、ヘテロアリール、および複素環（ここで、アリール、ヘテロアリール、および複素環は、1 個以上（例えば、1、2、3、4、または 5 個）の Z^{15} 基でそれぞれ独立して置換され、1 個以上（例えば、1、2、3、4、または 5 個）の Z^1 基で必要に応じて置換される）

から選択され、

$R^{3'}$ は H であり、 R^1 は H であり、

20

R^2 は H または $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり、

各 Z^{10} が、

i) ハロ、オキソ、チオキソ、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル- $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-OH$ 、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-O(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $-SH$ 、 $-S(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-SO(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-SO_2(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_6)$ アルキル、および $-N((C_1 \sim C_6) \text{ アルキル})_2$ ；

ii) $-OH$ 、 $-O-(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、または $-O-(C_1 \sim C_6)$ アルキルで置換された $(C_1 \sim C_6)$ アルキル；および

30

iii) アリール、複素環、およびヘテロアリール（このアリール、複素環、およびヘテロアリールは、ハロ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、または $COOH$ で必要に応じて置換される）

から独立して選択され、

各 Z^{11} は、 Z^{10} 、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-NH(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $-C(=O)-N((C_1 \sim C_4) \text{ アルキル})_2$ 、 $-C(=O)-$ アリール、 $-C(=O)-$ 複素環、および $-C(=O)-$ ヘテロアリールから独立して選択される化合物である。

【0308】

式 I の化合物の別の特定の群は、

40

R^5 が、

a) アリール、複素環、およびヘテロアリール（ここで、アリール、複素環、およびヘテロアリールは、1 個以上（例えば、1、2、または 3 個）の Z^{11} 基でそれぞれ必要に応じて置換される）；

b) アリール、ヘテロアリール、および複素環（ここで、アリール、ヘテロアリール、および (are) 複素環は、1 個以上（例えば、1、2、3、4、または 5 個）の Z^5 基でそれぞれ独立して置換され、1 個以上（例えば、1、2、3、4、または 5 個）の Z^1 基で必要に応じて置換される）；および

c) アリール、ヘテロアリール、および複素環（ここで、アリール、ヘテロアリール、および複素環は、1 個以上（例えば、1、2、3、4、または 5 個）の Z^{15} 基でそれぞ

50

れ独立して置換され、1個以上（例えば、1、2、3、4、または5個）の Z^1 基で必要に応じて置換される）

から選択され、

R^3 はHであり、 R^1 はHであり、

R^2 はHまたは $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり、

R^3 は $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり、

各 Z^{10} は、

i) ハロ、オキソ、チオキソ、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル- $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-OH$ 、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-O(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $-SH$ 、 $-S(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-SO(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-SO_2(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_6)$ アルキル、および $-N((C_1 \sim C_6)$ アルキル) $_2$ ；

ii) $-OH$ 、 $-O-(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、または $-O-(C_1 \sim C_6)$ アルキルで置換された $(C_1 \sim C_6)$ アルキル；および

iii) アリール、複素環、およびヘテロアリール（このアリール、複素環、およびヘテロアリールは、ハロ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、または $COOH$ で必要に応じて置換される）

から独立して選択され、

各 Z^{11} は、 Z^{10} 、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-NH(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $-C(=O)-N((C_1 \sim C_4)$ アルキル) $_2$ 、 $-C(=O)-$ アリール、 $-C(=O)-$ 複素環、および $-C(=O)-$ ヘテロアリールから独立して選択される

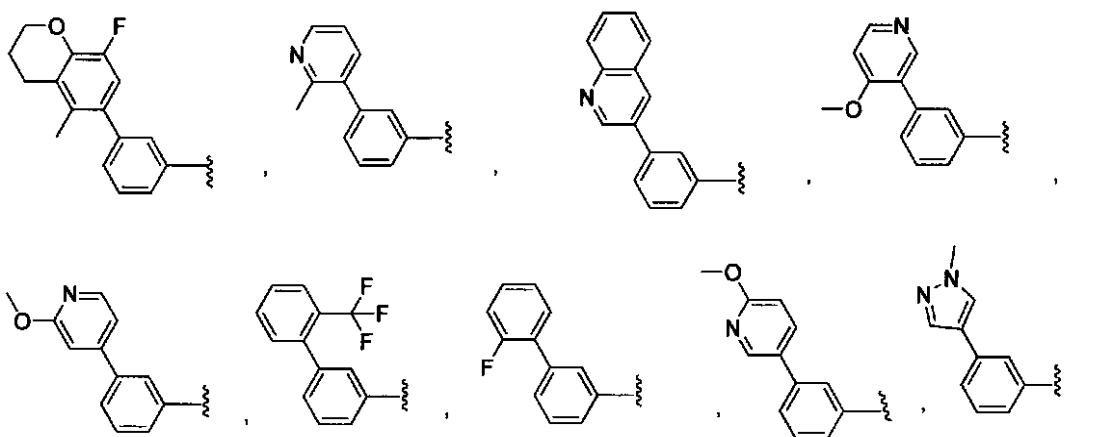
化合物である。

【0309】

R^5 の別の特定の値は、以下の

【0310】

【化52-1】



【0311】

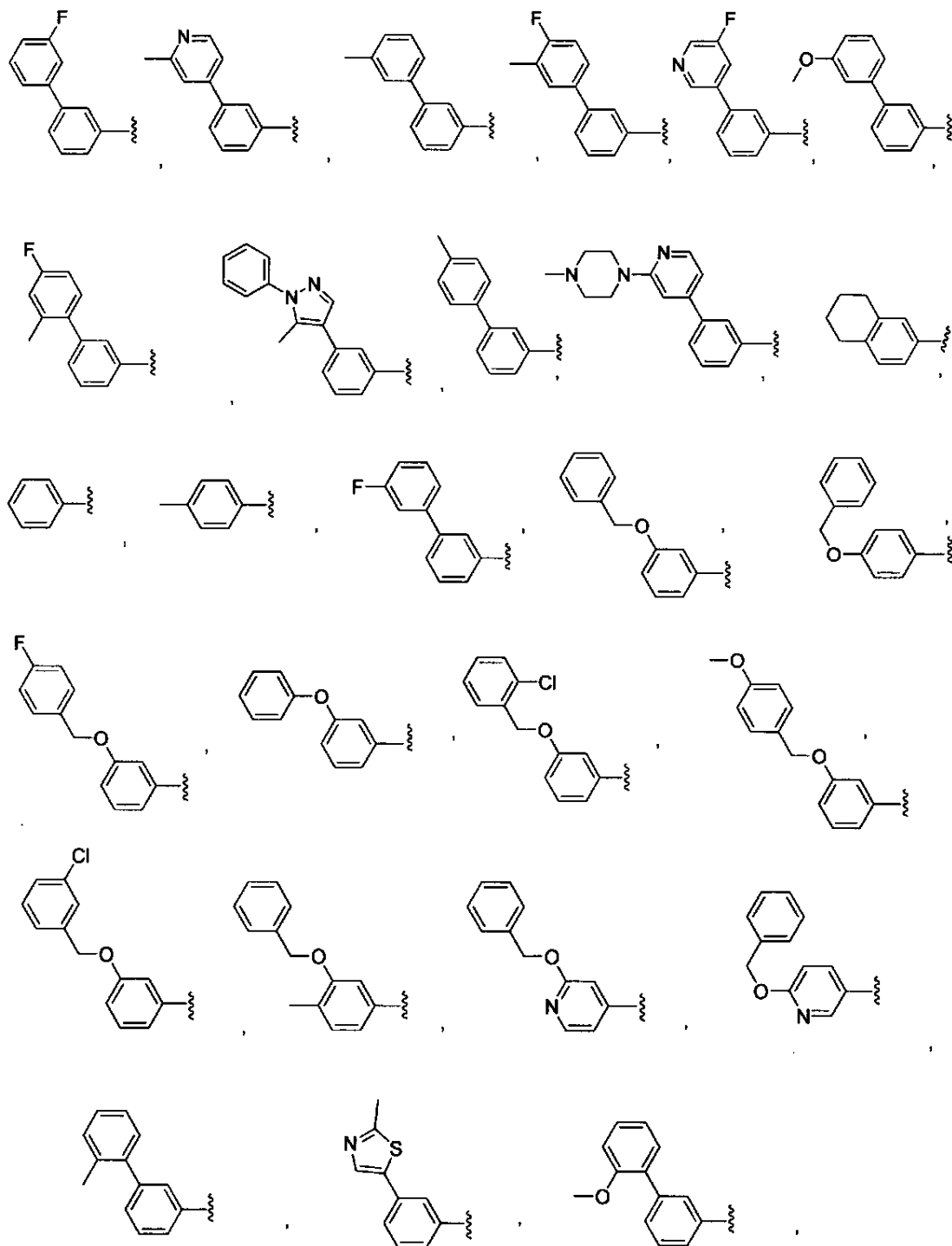
10

20

30

40

【化 5 2 - 2】



10

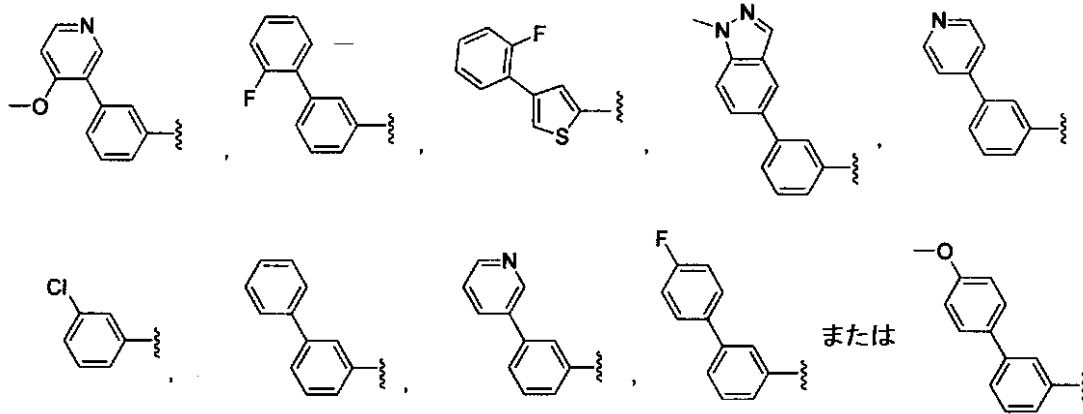
20

30

40

【0 3 1 2】

【化 5 2 - 3】



10

【0 3 1 3】

である。

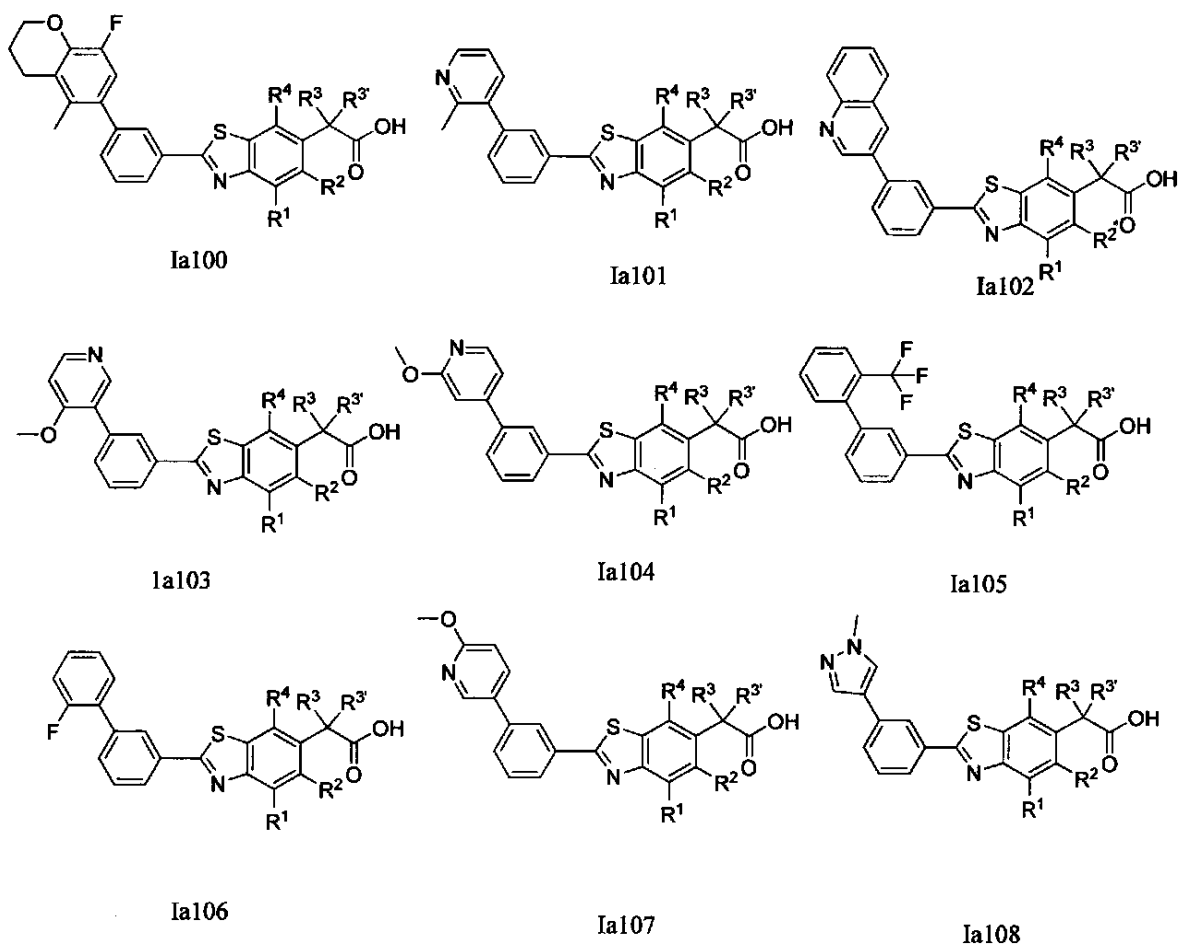
【0 3 1 4】

本発明の1つの実施形態では、式Iの化合物は、以下の式Ia100～Ia145（例えば、化合物Ia100、Ia101、Ia102、Ia103、Ia104、Ia105、Ia106、Ia107、Ia108、Ia109、Ia110、Ia111、Ia112、Ia113、Ia114、Ia115、Ia116、Ia117、Ia118、Ia119、Ia120、Ia121、Ia122、Ia123、Ia124、Ia125、Ia126、Ia127、Ia128、Ia129、Ia130、Ia131、Ia132、Ia133、Ia134、Ia135、Ia136、Ia137、Ia138、Ia139、Ia140、Ia141、Ia142、Ia143、Ia144、Ia145）：

20

【0 3 1 5】

【化 5 3 - 1】

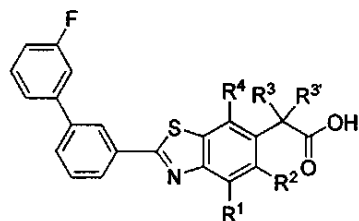


10

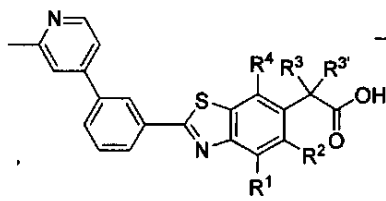
20

【 0 3 1 6】

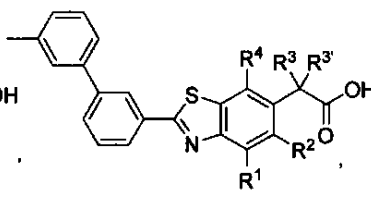
【化 5 3 - 2】



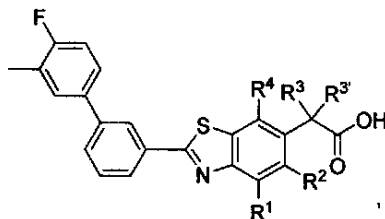
Ia109



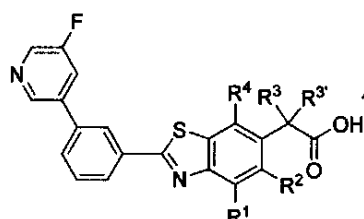
Ia110



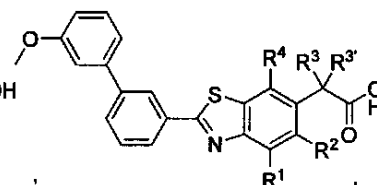
Ia111



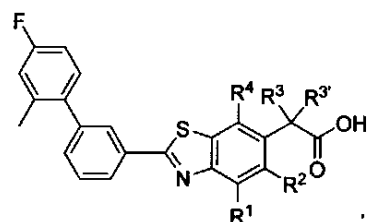
Ia112



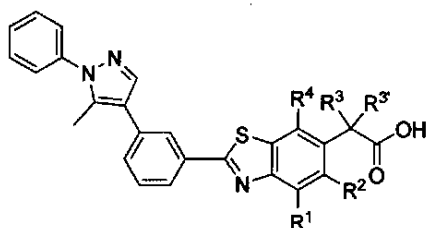
Ia113



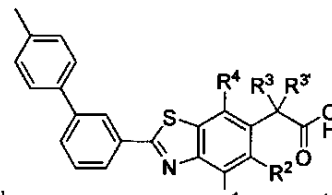
Ia114



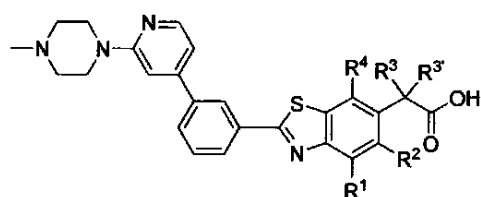
Ia115



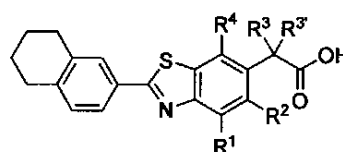
Ia116



Ia117



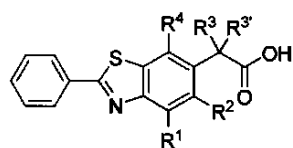
Ia118



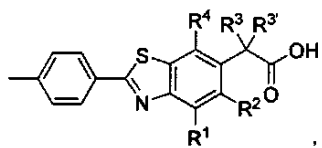
Ia119

【 0 3 1 7】

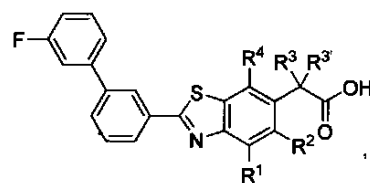
【化 5 3 - 3】



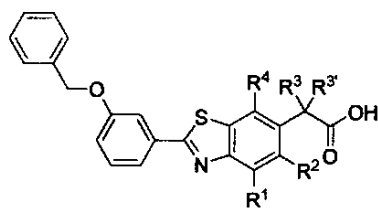
Ia120



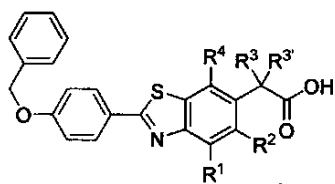
Ia121



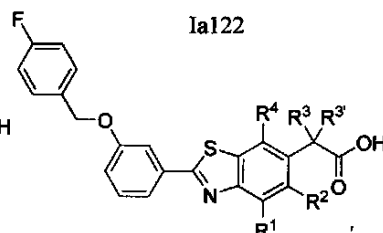
Ia122



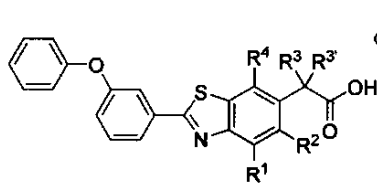
Ia123



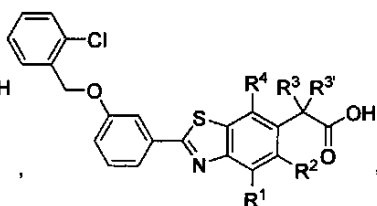
Ia124



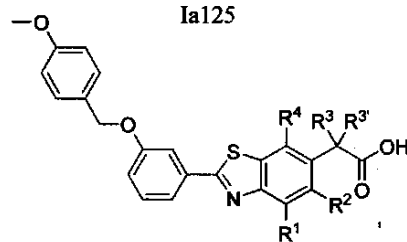
Ia125



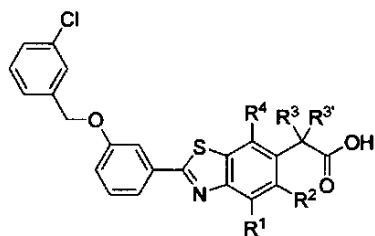
Ia126



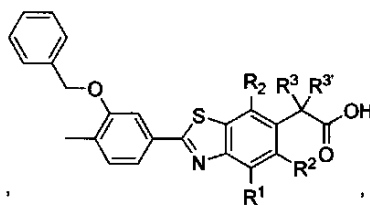
Ia127



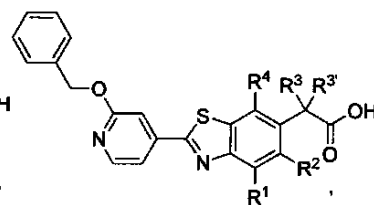
Ia128



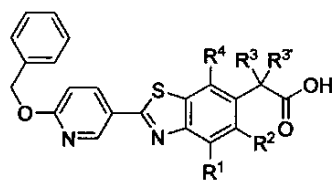
Ia129



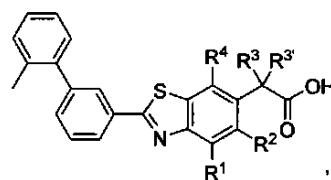
Ia130



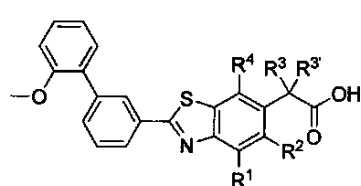
Ia131



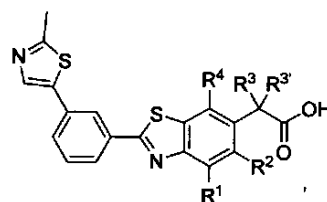
Ia132



Ia133



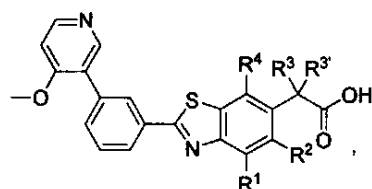
Ia134



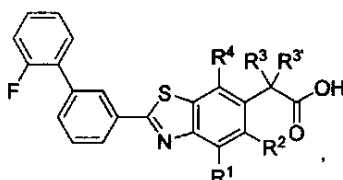
Ia135

【 0 3 1 8】

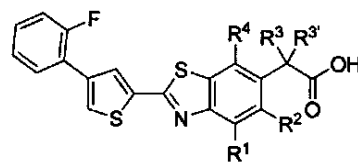
【化 5 3 - 4】



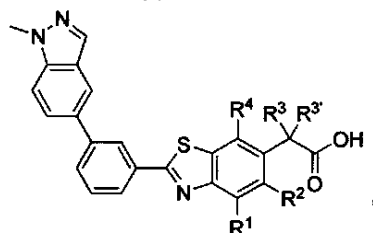
Ia136



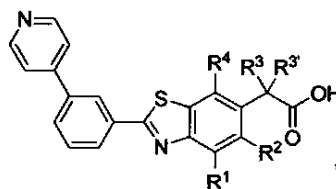
Ia137



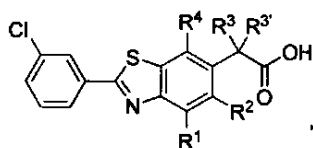
Ia138



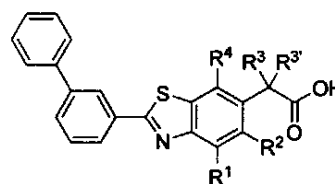
Ia139



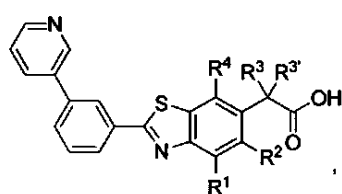
Ia140



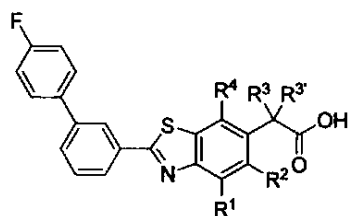
Ia141



Ia142

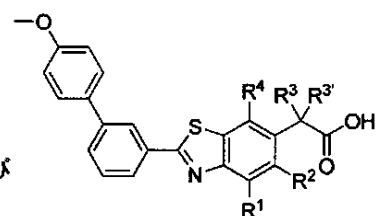


Ia143



Ia144

および



Ia145

【0319】

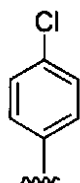
の化合物およびこれらの塩から選択される。

【0320】

1つの実施形態では、式 I の化合物は、式 Ia100～Ia145（式中、
 R^1 は H であり、 R^2 はメチルであり、 $R^{3'}$ は H であり、 R^3 は -OtBu であり、
 R^4 は、以下の

【0321】

【化 5 4】



【0322】

である）の化合物およびこれらの塩から選択される。

【0323】

別の実施形態では、式 I の化合物は、式 Ia100～Ia145（式中、
 R^1 は H であり、 R^2 はメチルであり、 $R^{3'}$ は H であり、 R^3 は -OtBu であり、

10

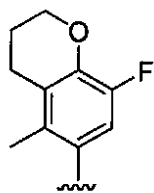
20

30

40

50

R⁴ は、以下の
 【0324】
 【化55】



【0325】

10

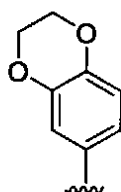
である)の化合物およびこれらの塩から選択される。

【0326】

別の実施形態では、式 I の化合物は、式 I a 1 0 0 ~ I a 1 4 5 (式中、
 R¹ は H であり、R² はメチルであり、R³ ' は H であり、R³ は -O t B u であり、
 R⁴ は、以下の

【0327】

【化56】



20

【0328】

である)の化合物およびこれらの塩から選択される。

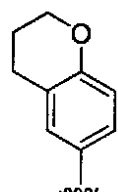
【0329】

本発明の別の実施形態では、式 I の化合物は、式 I a 1 0 0 ~ I a 1 4 5 (式中、
 R¹ は H であり、R² はメチルであり、R³ ' は H であり、R³ は -O t B u であり、
 R⁴ は、以下の

【0330】

30

【化57】



【0331】

である)の化合物およびこれらの塩から選択される。

【0332】

40

本発明の1つの実施形態では、式 I の化合物は、式 I a 1 0 0 ~ I a 1 4 5 (R³ ' は H であり、R³ は -O (C₁ ~ C₆) アルキルであり、R³ (-O (C₁ ~ C₆) アルキル) 基を保有する炭素の立体化学は (S) である)の化合物から選択される。

【0333】

本発明の別の実施形態では、式 I の化合物は、式 I a 1 0 0 ~ I a 1 4 5 (R³ ' は H であり、R³ は -O (C₁ ~ C₆) アルキルであり、R³ (-O (C₁ ~ C₆) アルキル) 基を保有する炭素の立体化学は (R) である)の化合物から選択される。

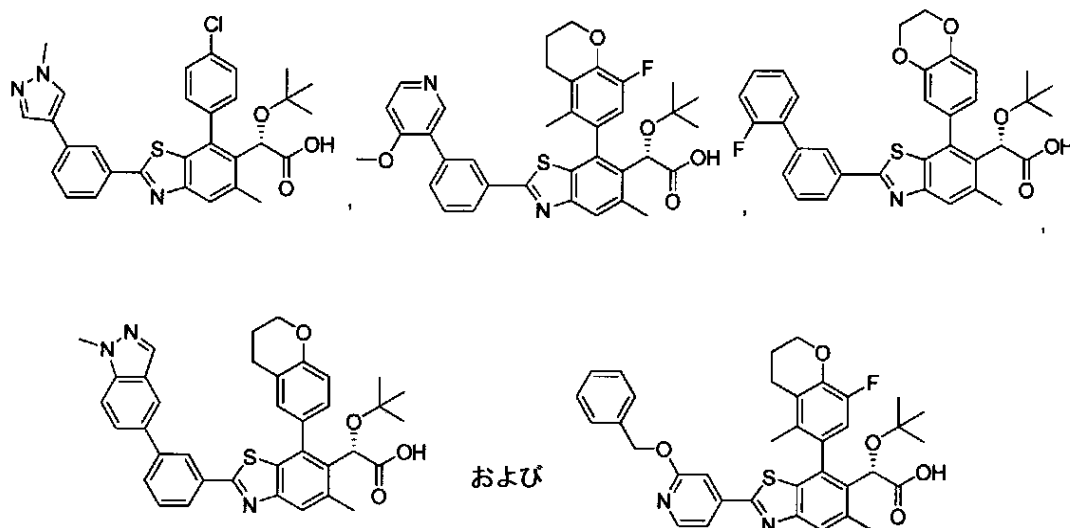
【0334】

本発明の1つの実施形態では、式 I の化合物は、以下の

【0335】

50

【化 5 8】



10

【0336】

およびこれらの塩から選択される。

【0337】

プロドラッグ

20

1つの実施形態では、本発明は、本発明の化合物のプロドラッグを提供する。用語「プロドラッグ」は、本明細書中で使用する場合、生物学的系に投与した場合にHIVの複製を阻害する本発明の化合物（「活性阻害化合物」）を生成する任意の化合物をいう。本化合物を、(i) 自発的化学反应、(ii) 酵素触媒化学反应、(iii) 光分解、および／または(iv) 代謝化学反应の結果としてプロドラッグから形成することができる。

【0338】

「プロドラッグ部分」は、加水分解、酵素的切断、またはいくつかの他の過程による代謝（全身、細胞内）中に活性阻害化合物から分離される不安定性官能基をいう（Bundgaard, Hans, "Design and Application of Prodrugs" in A Textbook of Drug Design and Development (1991), P. Krogsgaard-Larsen and H. Bundgaard, Eds. Harwood Academic Publishers, pp. 113-191)。本発明のプロドラッグ化合物を使用して酵素的活性化機構が可能な酵素には、アミダーゼ、エステラーゼ、微生物酵素、ホスホリパーゼ、コリンエステラーゼ、およびホスファターゼが含まれるが、これらに限定されない。プロドラッグ部分は、溶解性、吸収、および親油性を向上させて薬物送達、生物学的利用能、および効力を至適化するように働き得る。プロドラッグ部分には、活性な代謝産物または薬物自体が含まれ得る。

30

【0339】

例示的なプロドラッグ部分には、加水分解に対して感受性を示すか不安定なアシルオキシメチルエステル- $\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{99}$ およびアシルオキシメチルカルボナート- $\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{99}$ （式中、 R^{99} は、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 置換アルキル、 $\text{C}_6\sim\text{C}_{20}$ アリール、または $\text{C}_6\sim\text{C}_{20}$ 置換アリールである）が含まれる。アシルオキシアルキルエステルは、Farquharら、(1983) J. Pharm. Sci. 72:24（米国特許第4816570号、同第4968788号、同第5663159号、および同第5792756号も）によってカルボン酸のためのプロドラッグ戦略として最初に使用され、次いで、リン酸塩およびホスホン酸塩に適用された。その後、アシルオキシアルキルエステルは、細胞膜を通過するホスホン酸の送達および経口生物学的利用能の増強のために使用された。アシルオキシアルキルエステルに類似の改変体 (variant) であるアルコキシカルボニルオキシアルキルエステル（カルボ

40

50

ナート) はまた、本発明の組み合わせの化合物中でのプロドラッグ部分としての経口生物学的利用能を増強することができる。例示的なアシルオキシメチルエステルは、ピバロイルオキシメトキシ、 $(\text{POM})-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$ である。例示的なアシルオキシメチルカルボナートプロドラッグ部分は、ピバロイルオキシメチルカルボナート $(\text{POC})-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ である。

【0340】

リン基のアリールエステル、特にフェニルエステルは、経口生物学的利用能を増強することが報告されている (De Lombaertら、(1994) J. Med. Chem. 37: 498)。ホスファートに対してオルソ位にカルボン酸エステルを含むフェニルエステルも記載されている (Khamnei and Torrence, (1996) J. Med. Chem. 39: 4109-4115)。ベンジルエステルは、親ホスホン酸を生成することが報告されている。いくつかの場合、オルソ位またはパラ位の置換基は、加水分解を促進することができる。アシル化フェノールまたはアルキル化フェノールを有するベンジルアナログは、酵素作用 (例えば、エステラーゼ、オキシダーゼなど) によってフェノール化合物を生成し、次いで、ベンジルC-O結合が切断されてリン酸およびキノンメチド中間体を生成し得る。このプロドラッグクラスの例は、Mitchellら、(1992) J. Chem. Soc. Perkin Trans. II 2345; Glazier WO91/19721によって記載されている。ベンジルメチレンに結合したカルボン酸エステル含有基を含むさらなる他のベンジルプロドラッグが記載されている (Glazier WO91/19721)。チオ含有プロドラッグは、ホスホナート薬の細胞内送達に有用であることが報告されている。これらのプロエステル (proester) は、チオール基がアシル基でエステル化されるか、別のチオール基と組み合わせてジスルフィドを形成するエチルチオ基を含む。ジスルフィドの脱エステル化または還元によって遊離チオ中間体が生成され、その後リン酸およびエピスルフィドに分解される (Puechら、(1993) Antiviral Res., 22: 155-174; Benzariraら、(1996) J. Med. Chem. 39: 4958)。

【0341】

併用療法

1つの実施形態では、本発明は、治療有効量の本発明の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を、治療有効量のHIV感染を処置するのに適切な1種以上のさらなる治療剤と組み合わせて、HIV感染の処置を必要とする患者に投与する工程を含む、HIV感染を処置するための方法を提供する。

【0342】

1つの実施形態では、本発明は、少なくとも1種のさらなる治療剤と組み合わせた本発明の化合物またはその薬学的に許容され得る塩および薬学的に許容され得るキャリアを含む薬学的組成物を提供する。例えば、本発明の化合物と組み合わせて使用される治療剤は、任意の抗HIV剤であり得る。

【0343】

1つの実施形態では、本発明は、HIVプロテアーゼ阻害化合物、逆転写酵素のHIV非ヌクレオシドインヒビター、逆転写酵素のHIVヌクレオシドインヒビター、逆転写酵素のHIVヌクレオチドインヒビター、HIVインテグラーゼインヒビター、gp41インヒビター、CXCR4インヒビター、gp120インヒビター、CCR5インヒビター、キャプシド重合インヒビター、およびHIVを処置するための他の薬物、ならびにその組み合わせからなる群から選択される少なくとも1つのさらなる治療剤と組み合わせた本発明の化合物またはその薬学的に許容され得る塩および薬学的に許容され得るキャリアを含む薬学的組成物を提供する。

【0344】

別の実施形態では、本発明は、以下からなる群から選択される少なくとも1種のさらなる治療剤と組み合わせた、本発明の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を含む薬学的組成物を提供する：

(1) HIVプロテアーゼ阻害化合物 (アンブレナビル、アタザナビル、ホスアンブレナビル、インジナビル、ロピナビル、リトナビル、ネルフィナビル、サキナビル、チプラナビル、ブレカナビル、ダルナビル、TMC-126、TMC-114、モザナビル (mozonavir) (DMP-450)、JE-2147 (AG1776)、L-756423、RO0334649、KNI-272、DPC-681、DPC-684、GW640385X、DG17、PPL-100、DG35、およびAG1859からなる群から選択される) ;

(2) 逆転写酵素のHIV非ヌクレオシドインヒビター (カブラビリン、エミビリン、デラビリジン、エファビレンツ、ネビラピン、(+)カラノリドA、エトラビリン、GW5634、DPC-083、DPC-961、DPC-963、MIV-150、およびTMC-120、リルピレン、BILR355BS、VRX840773、UK-453061、およびRDEA806からなる群から選択される) ;

10

(3) 逆転写酵素のHIVヌクレオシドインヒビター (ジドブジン、エムトリシタビン、ジダノシン、スタブジン、ザルシタビン、ラミブジン、アバカビル、アムドキシビル、エルブシタビン、アロブジン、MIV-210、±FTC、D-d4FC、エムトリシタビン、ホスファジド、ホジブジンチドキシル、アプリシチビン (AVX754)、アムドキシビル、KP-1461、およびホサルブジンチドキシル (旧名HDP99.0003) からなる群から選択される) ;

(4) 逆転写酵素のHIVヌクレオチドインヒビター (テノホビル、フマル酸テノホビルジソプロキシル、GS-7340 (Gilead Sciences)、アデホビル、アデホビルジピボキシル、CMX-001 (Chimerix)、またはCMX-157 (Chimerix) からなる群から選択される)

20

(5) HIVインテグラーゼインヒビター (クルクミン、クルクミン誘導体、キコル酸、キコル酸誘導体、3, 5-ジカフェオイルキナ酸、3, 5-ジカフェオイルキナ酸誘導体、アウリントリカルボン酸、アウリントリカルボン酸誘導体、コーヒー酸フェネチルエステル、コーヒー酸フェネチルエステル誘導体、チロホスチン、チロホスチン誘導体、ケルセチン、ケルセチン誘導体、S-1360、AR-177、L-870812、およびL-870810、ラルテグラビル、BMS-538158、GSK364735C、BMS-707035、MK-2048、BA011、およびドルテグラビルからなる群から選択される) ;

30

(6) gp41インヒビター (エンフビルチド、シフビルチド、FB006M、およびTRI-1144からなる群から選択される) ;

(7) CXCR4インヒビター (AMD-070) ;

(8) 侵入インヒビター (SP01A) ;

(9) gp120インヒビター (BMS-488043) ;

(10) G6PDおよびNADH-オキシダーゼインヒビター (イムニチン) ;

(11) CCR5インヒビター (アプラビロック、ビクリビロック、マラビロック、PRO-140、INCB15050、PF-232798 (Pfizer)、およびCCR5mab004からなる群から選択される) ;

(12) HIVを処置するための他の薬物 (BAS-100、SPI-452、REP9、SP-01A、TNX-355、DES6、ODN-93、ODN-112、VGV-1、PA-457 (ベビリマット)、HRG214、VGX-410、KD-247、AMZ0026、CYT99007A-221HIV、DEBIO-025、BAY50-4798、MDX010 (イピリムマブ)、PBS119、ALG889、およびPA-1050040 (PA-040) からなる群から選択される)。

40

【0345】

別の実施形態では、本発明は、本発明の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を、2種、3種、4種、またはそれを超えるさらなる治療剤と組み合わせて含む薬学的組成物を提供する。例えば、本発明の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を、HIVプロテアーゼ阻害化合物、逆転写酵素のHIV非ヌクレオシドインヒビター、逆転写酵素のH

50

I Vヌクレオシドインヒビター、逆転写酵素のH I Vヌクレオチドインヒビター、H I Vインテグラーゼインヒビター、g p 4 1インヒビター、C X C R 4インヒビター、g p 1 2 0インヒビター、C C R 5インヒビター、キャプシド重合インヒビター、およびH I Vを処置するための他の薬物のクラスから選択される2種、3種、4種、またはそれを超えるさらなる治療剤と組み合わせる。2種、3種、4種、またはそれを超えるさらなる治療剤は、同一の治療剤クラスから選択される異なる治療剤であり得るか、または異なる治療剤クラスから選択され得る。

【0346】

1つの実施形態では、本発明は、以下の

a) 本発明の化合物（例えば、式Iの化合物）、またはその薬学的に許容され得る塩；
および

b) H I V感染を処置するのに適切な少なくとも1種のさらなる活性な剤を含む併用医薬品を提供する。

【0347】

別の実施形態では、本発明は、以下の

a) 本発明の化合物（例えば、式Iの化合物）またはその薬学的に許容され得る塩；
および

b) H I Vプロテアーゼ阻害化合物、逆転写酵素のH I V非ヌクレオシドインヒビター、逆転写酵素のH I Vヌクレオシドインヒビター、逆転写酵素のH I Vヌクレオチドインヒビター、H I Vインテグラーゼインヒビター、g p 4 1インヒビター、C X C R 4インヒビター、g p 1 2 0インヒビター、C C R 5インヒビター、キャプシド重合インヒビター、およびH I Vを処置するための他の薬物からなる群から選択される少なくとも1種のさらなる治療剤を含む併用医薬品を提供する。

【0348】

患者への同時投与または逐次投与のために単位投薬形態中で任意の本発明の化合物を1種以上の他の活性な治療剤と組み合わせることも可能である。併用療法を、同時または逐次的なレジメンとして施すことができる。逐次投与する場合、組み合わせを2回以上の投与で投与することができる。

【0349】

本発明の化合物を1種以上の他の活性な治療剤と共投与することも可能である。本発明の化合物の1種以上の他の活性な治療剤との共投与は、一般に、治療有効量の本発明の化合物および1種以上の他の活性な治療剤が共に患者の体内に存在するような本発明の化合物および1種以上の他の活性な治療剤の同時投与または逐次投与をいう。

【0350】

共投与には、単位投薬量の1種以上の他の活性な治療剤の投与前または投与後の単位投薬量の本発明の化合物の投与（例えば、1種以上の他の活性な治療剤の投与から数秒、数分、または数時間以内の本発明の化合物の投与）が含まれる。例えば、単位用量の本発明の化合物を最初に投与し、その後数秒以内または数分以内に単位用量の1種以上の他の活性な治療剤を投与することができる。あるいは、単位用量の1種以上の他の治療剤を最初に投与し、その後数秒以内または数分以内に単位用量の本発明の化合物を投与することができる。いくつかの場合、単位用量の本発明の化合物を最初に投与し、数時間後（例えば、1～12時間後）に単位用量の1種以上の他の活性な治療剤を投与することが望ましいかもしれない。他の場合、単位用量の1種以上の他の活性な治療剤を最初に投与し、数時間後（例えば、1～12時間後）に単位用量の本発明の化合物を投与することが望ましいかもしれない。

【0351】

併用療法は、「相乗作用」および「相乗効果」（すなわち、有効成分と一緒に使用した場合の効果が、化合物を個別に使用したこと起因する結果の合計よりも大きい）を提供することができる。相乗効果は、有効成分を、（1）共製剤化（c o - f o r m u l a t

10

20

30

40

50

e) し、組み合わせ処方物において同時に投与または送達させた場合；(2) 個別の処方物として交互または並行して送達させた場合；または(3) いくつかの他のレジメンによる場合に達成することができる。交替療法で投与した場合、相乗効果は、逐次的に、例えば、個別の錠剤、丸薬、またはカプセルで、あるいは個別のシリンジでの異なる注射によって化合物を投与するか送達させる場合に達成され得る。一般に、交替療法の最中に、有効投薬量の各有効成分を逐次的 (s e q u e n t i a l l y) に (すなわち、連続的に (s e r i a l l y)) 投与するのに対して、併用療法では、有効投薬量の2つ以上の有効成分を共に投与する。

【0352】

さらに別の実施形態では、本出願は、治療有効量の本発明の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を、治療有効量のH I Vプロテアーゼ阻害化合物、逆転写酵素のH I V非ヌクレオシドインヒビター、逆転写酵素のH I Vヌクレオシドインヒビター、逆転写酵素のH I Vヌクレオチドインヒビター、H I Vインテグラーゼインヒビター、g p 4 1インヒビター、C X C R 4インヒビター、g p 1 2 0インヒビター、C C R 5インヒビター、キャプシド重合インヒビター、およびH I Vを処置するための他の薬物からなる群から選択される1種以上のさらなる治療剤と組み合わせて、H I V感染の処置を必要とする患者に投与する工程を含む、H I V感染を処置するための方法を提供する。

【0353】

さらに別の実施形態では、本出願は、治療有効量の本発明の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を治療有効量の以下からなる群から選択される1種以上のさらなる治療剤と組み合わせて、H I V感染の処置を必要とする患者に投与する工程を含む、H I V感染を処置するための方法を提供する：

(1) H I Vプロテアーゼ阻害化合物 (アンブレナビル、アタザナビル、ホスアンブレナビル、インジナビル、ロピナビル、リトナビル、ネルフィナビル、サキナビル、チプラナビル、ブレカナビル、ダルナビル、T M C - 1 2 6、T M C - 1 1 4、モザナビル (m o z e n a v i r) (D M P - 4 5 0)、J E - 2 1 4 7 (A G 1 7 7 6)、L - 7 5 6 4 2 3、R O O 3 3 4 6 4 9、K N I - 2 7 2、D P C - 6 8 1、D P C - 6 8 4、G W 6 4 0 3 8 5 X、D G 1 7、P P L - 1 0 0、D G 3 5、およびA G 1 8 5 9からなる群から選択される)；

(2) 逆転写酵素のH I V非ヌクレオシドインヒビター (カブラビリン、エミビリン、デラビリジン、エファビレンツ、ネビラピン、(+)カラノリドA、エトラビリン、G W 5 6 3 4、D P C - 0 8 3、D P C - 9 6 1、D P C - 9 6 3、M I V - 1 5 0、およびT M C - 1 2 0、リルピビレン、B I L R 3 5 5 B S、V R X 8 4 0 7 7 3、U K - 4 5 3 0 6 1、およびR D E A 8 0 6からなる群から選択される)；

(3) 逆転写酵素のH I Vヌクレオシドインヒビター (ジドブジン、エムトリシタビン、ジダノシン、スタブジン、ザルシタビン、ラミブジン、アバカビル、アムドキシビル、エルブシタビン、アロブジン、M I V - 2 1 0、±-F T C、D - d 4 F C、エムトリシタビン、ホスファジド、ホジブジンチドキシル、アプリシチビン (A V X 7 5 4)、アムドキシビル、K P - 1 4 6 1、およびホサルブジンチドキシル (旧名H D P 9 9、0 0 0 3) からなる群から選択される)；

(4) 逆転写酵素のH I Vヌクレオチドインヒビター (テノホビル、フマル酸テノホビルジソプロキシル、G S - 7 3 4 0 (G i l e a d S c i e n c e s)、アデホビル、アデホビルジピボキシル、C M X - 0 0 1 (C h i m e r i x)、またはC M X - 1 5 7 (C h i m e r i x) からなる群から選択される)

(5) H I Vインテグラーゼインヒビター (クルクミン、クルクミン誘導体、キコル酸、キコル酸誘導体、3, 5-ジカフェオイルキナ酸、3, 5-ジカフェオイルキナ酸誘導体、アウリントリカルボン酸、アウリントリカルボン酸誘導体、コーヒー酸フェネチルエステル、コーヒー酸フェネチルエステル誘導体、チロホスチン、チロホスチン誘導体、ケルセチン、ケルセチン誘導体、S - 1 3 6 0、A R - 1 7 7、L - 8 7 0 8 1 2、およびL - 8 7 0 8 1 0、ラルテグラビル、B M S - 5 3 8 1 5 8、G S K 3 6 4 7 3 5 C、B M

10

20

30

40

50

S-707035、MK-2048、BA011、およびドルテグラビルからなる群から選択される)；

(6) gp41 インヒビター (エンフビルチド、シフビルチド、FB006M、およびTRI-1144からなる群から選択される)；

(7) CXCR4 インヒビター (AMD-070)；

(8) 侵入インヒビター (SP01A)；

(9) gp120 インヒビター (BMS-488043)；

(10) G6PD および NADH-オキシダーゼインヒビター (イムニチン)；

(11) CCR5 インヒビター (アプラビロック、ビクリビロック、マラビロック、PRO-140、INCB15050、PF-232798 (Pfizer)、およびCCR5mab004からなる群から選択される)；

(12) HIV を処置するための他の薬物 (BAS-100、SPI-452、REP9、SP-01A、TNX-355、DES6、ODN-93、ODN-112、VGV-1、PA-457 (ベビリマット)、HRG214、VGX-410、KD-247、AMZ0026、CYT99007A-221HIV、DEBIO-025、BAY50-4798、MDX010 (イピリムマブ)、PBS119、ALG889、およびPA-1050040 (PA-040) からなる群から選択される)。

【0354】

薬学的処方物

本発明の化合物を、従来のキャリアおよび賦形剤 (慣習にしたがって選択されるであろうもの) を使用して製剤化する。錠剤は、賦形剤、流動促進剤、充填剤、および結合剤などを含むであろう。水性処方物を、滅菌形態で調製し、経口投与以外による送達を意図する場合、一般に、等張であろう。全処方物は、必要に応じて、賦形剤 (Handbook of Pharmaceutical Excipients (1986) に記載の賦形剤など) を含むであろう。賦形剤には、アスコルビン酸および他の抗酸化剤、キレート剤 (EDTA など)、炭水化物 (デキストリン、ヒドロキシアルキルセルロース、ヒドロキシアルキルメチルセルロースなど)、およびステアリン酸などが含まれる。処方物の pH は、約 3 ~ 約 11 の範囲であるが、通常は約 7 ~ 10 である。

【0355】

有効成分を単独で投与可能であるが、薬学的処方物として提供することが好ましいかもしれない。本発明の処方物 (動物用およびヒト用の両方) は、1 種以上の許容され得るキャリアおよび任意選択的な他の治療成分と共に少なくとも 1 つの上記定義の有効成分を含む。キャリアは、処方物の他の成分に適合し、そのレシピエントに対して生理学的に無害であるという意味で、「許容され得」なければならない。

【0356】

処方物には、上記投与経路に適切な処方物が含まれる。処方物は、単位投薬形態で都合よく提供され得、薬学分野で周知の任意の方法によって調製することができる。技術および処方物は、一般に、Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, PA) 中に見いだされる。かかる方法は、有効成分を 1 種以上の副成分を構成するキャリアと合わせる工程を含む。一般に、処方物を、有効成分を液体キャリア、微粉化固体キャリア、またはその両方と均一且つ密接に合わせ、その後の必要に応じた生成物の成形によって調製する。

【0357】

経口投与に適切な本発明の処方物は、個別の単位 (それぞれ所定量の有効成分を含むカプセル、カシェ、または錠剤などとして、粉末または顆粒として、水性または非水性の液体の溶液または懸濁液として、または水中油型乳濁液または油中水型乳濁液として提供することができる。有効成分を、ボーラス、舐剤、またはペーストとして投与することもできる。

【0358】

錠剤を、必要に応じて 1 種以上の副成分を使用して、圧縮または成形によって作製する

。圧縮錠を、バインダ (binder)、滑沢剤、不活性希釈剤、保存剤 (preservative)、界面活性剤、または分散剤と必要に応じて混合した自由流動形態 (粉末または顆粒など) の有効成分の適切な装置での圧縮によって調製することができる。湿製錠剤を、不活性液体希釈剤で湿らせた粉末化有効成分の混合物の適切な装置での成形によって作製することができる。錠剤を必要に応じてコーティングするか溝を入れることができ、必要に応じて、錠剤から有効成分が遅延放出または制御放出されるように製剤化する。

【0359】

眼または他の外部組織 (例えば、口腔および皮膚) への投与のために、処方物を、例えば、0.075~20%w/wの量の有効成分 (0.1%w/w単位で0.1%と20%との間の範囲 (0.6%w/w、0.7%w/wなど) の有効成分が含まれる)、好ましくは0.2~15%w/w、最も好ましくは0.5~10%w/w) を含む局所用軟膏またはクリームとして適用することが好ましい。軟膏に製剤化する場合、有効成分を、パラフィンまたは水混和性軟膏基剤のいずれかと共に使用することができる。あるいは、有効成分を、水中油型クリーム基剤を使用してクリームに製剤化することができる。

10

【0360】

必要に応じて、クリーム基剤の水相は、例えば、少なくとも30%w/wの多価アルコール (すなわち、2個以上のヒドロキシル基を有するアルコール (プロピレングリコール、ブタン-1,3-ジオール、マンニトール、ソルビトール、グリセロール、およびポリエチレングリコール (PEG400が含まれる) ならびにその混合物など)) を含むことができる。局所処方物は、望ましくは、皮膚または他の患部を介した有効成分の吸収または透過を増強する化合物を含むことができる。かかる皮膚透過増強剤の例には、ジメチルスルホキシドおよび関連するアナログが含まれる。

20

【0361】

本発明の乳濁液の油相は、公知の様式の公知の成分から構成され得る。相は乳化剤 (そうでなければ、エマルジェントとして公知) のみを含むことができるが、少なくとも1つの乳化剤と脂肪もしくは油または脂肪と油との両方との混合物を含むことが望ましい。好ましくは、親水性乳化剤は、安定剤として作用する親油性乳化剤と共に含まれる。油および油脂の両方を含むことも好ましい。まとめると、安定剤を含むか含まない乳化剤からいわゆる乳化蠟が作製され、油および脂肪を含むワックスから、クリーム処方物の油分散相を形成するいわゆる乳化軟膏基剤が作製される。

30

【0362】

本発明の処方物での使用に適切なエマルジェントおよび乳濁液安定剤には、Tween (登録商標) 60、Span (登録商標) 80、セトステアリルアルコール、ベンジルアルコール、ミリスチルアルコール、モノステアリン酸グリセリル、およびラウリル硫酸ナトリウムが含まれる。

【0363】

処方物のための適切な油または脂肪の選択は、所望の美容特性の達成に基づく。クリームは、好ましくは、チューブまたは他の容器からの漏れを回避するのに適切な硬度を有する、ベタベタせず、非染色性で、洗浄可能な生成物であるべきである。直鎖または分枝鎖で、一塩基性または二塩基性のアルキルエステル (ジイソアジパート、ステアリン酸イソセチル、ココナッツ脂肪酸のプロピレングリコールジエステル、ミリスチン酸イソプロピル、オレイン酸デシル、パルミチン酸イソプロピル、ステアリン酸ブチル、2-エチルヘキシルパルミタート、またはCrodamol CAPとして公知の分枝鎖エステルのブレンドなど) を使用することができ、最後の3つが好ましいエステルである。これらを、必要な性質に応じて、単独または組み合わせで使用することができる。あるいは、高融点の液体 (白色ソフトパラフィンおよび/または流動パラフィンまたは他の鉱物油など) を使用する。

40

【0364】

本発明の薬学的処方物は、1種以上の薬学的に許容され得るキャリアまたは賦形剤およ

50

び任意選択的な他の治療剤と共に1種以上の本発明の化合物を含む。有効成分を含む薬学的処方物は、意図する投与方法に適切な任意の形態であり得る。経口で使用する場合、例えば、錠剤、トローチ、ロゼンジ、水懸濁液または油懸濁液、分散性の粉末または顆粒、乳濁液、硬性カプセルまたは軟カプセル、シロップ、またはエリキシルを調製することができる。経口使用を意図する組成物を、薬学的組成物の製造分野で公知の任意の方法にしたがって調製することができ、かかる組成物は、美味な調製物を得るための1種以上の剤（甘味剤、香味物質、着色剤、および防腐剤が含まれる）を含むことができる。錠剤の製造に適切な非毒性の薬学的に許容され得る賦形剤と混合した有効成分を含む錠剤が許容され得る。これらの賦形剤は、例えば、不活性希釈剤（炭酸カルシウムまたは炭酸ナトリウム、ラクトース、ラクトース一水和物、クロスカルメロースナトリウム、ポビドン、リン酸カルシウムまたはリン酸ナトリウムなど）；造粒剤および崩壊剤（トウモロコシデンプンまたはアルギン酸など）；結合剤（セルロース、微結晶性セルロース、デンプン、ゼラチン、またはアカシアなど）；および滑沢剤（ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、またはタルクなど）であり得る。錠剤を、コーティングしなくても、公知の技術（胃腸管内での崩壊および吸着を遅延させ、それにより、長期間にわたって持続的に作用させるためのマイクロカプセル化が含まれる）によってコーティングしてもよい。例えば、時間遅延材料（モノステアリン酸グリセリルまたはジステアリン酸グリセリルのみまたはワックス含有物など）を使用することができる。

10

【0365】

経口用処方物はまた、有効成分を不活性固体希釈剤（例えば、リン酸カルシウムまたはカオリン）と混合した硬ゼラチンカプセルまたは有効成分を水または油媒体（ピーナッツ油、流動パラフィン、またはオリーブ油など）と混合した軟ゼラチンカプセルとして提供し得る。

20

【0366】

本発明の水性懸濁液は、水性懸濁液の製造に適切な賦形剤と混合した活性材料を含む。かかる賦形剤には、懸濁剤（カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガカントゴム、およびアカシアゴムなど）、および分散剤または湿潤剤（天然に存在するホスファチド（例えば、レシチン）、アルキレンオキシドと脂肪酸との縮合物（例えば、ポリオキシエチレンステアレート）、エチレンオキシドの長鎖脂肪族アルコールとの縮合物（例えば、ヘプタデカエチレンオキシセタノール）、エチレンオキシドの脂肪酸およびヘキシル無水物由来の部分エステルとの縮合物（例えば、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレート）など）が含まれる。水性懸濁液はまた、1種以上の防腐剤（エチルまたはn-プロピルp-ヒドロキシベンゾアートなど）、1種以上の着色剤、1種以上の香味物質、および1種以上の甘味剤（スクロースまたはサッカリンなど）を含むことができる。

30

【0367】

植物油（ラッカセイ油、オリーブ油、ゴマ油、またはココナッツ油など）中または鉱物油（流動パラフィンなど）中の有効成分の懸濁によって油懸濁液に製剤化することができる。経口懸濁液は、増粘剤（蜜蝋、固形パラフィン、またはセチルアルコールなど）を含むことができる。美味な経口用調製物を得るために、甘味剤（上記の甘味剤など）および香味物質を添加することができる。これらの組成物を、抗酸化剤（アスコルビン酸など）の添加によって保存することができる。

40

【0368】

水添加による水性懸濁液の調製に適切な本発明の分散性の粉末および顆粒により、分散剤または湿潤剤、懸濁剤、および1種以上の防腐剤と混合した有効成分が得られる。適切な分散剤または湿潤剤および懸濁剤は、上記開示によって例示されている。さらなる賦形剤（例えば、甘味料、香味料および着色剤）も存在することができる。

【0369】

本発明の薬学的組成物はまた、水中油型乳濁液の形態であり得る。油相は、植物油（オ

50

リーブ油またはラッカセイ油など)、鉱物油(流動パラフィンなど)、またはこれらの混合物であり得る。適切な乳化剤には、天然に存在するゴム(アカシアゴムおよびトラガカントゴムなど)、天然に存在するホスファチド(ダイズレシチンなど)、脂肪酸およびヘキシトール無水物由来のエステルまたは部分エステル(ソルビタンモノオレアートなど)、およびこれらの部分エステルのエチレンオキシドとの縮合物(ポリオキシエチレンソルビタンモノオレアートなど)が含まれる。乳濁液はまた、甘味料および香味物質を含むことができる。シロップおよびエリキシルを、甘味剤(グリセロール、ソルビトール、またはスクロースなど)を使用して製剤化することができる。かかる処方物はまた、粘滑剤、保存剤、香味物質、または着色剤を含むことができる。

【0370】

本発明の薬学的組成物は、無菌注射用調製物(無菌注射用の水性または油性懸濁液など)の形態であり得る。この懸濁液を、上記の適切な分散剤または湿潤剤および懸濁剤を使用して公知の技術にしたがって製剤化することができる。無菌注射用調製物はまた、非毒性の非経口で許容され得る希釈剤または溶媒(1, 3-ブタジオール溶液など)の無菌注射用溶液または懸濁液であり得るか、凍結乾燥粉末として調製することができる。そのうちで、使用することができる許容され得るビヒクルおよび溶媒は、水、リンゲル液、および等張塩化ナトリウム溶液である。さらに、無菌固定油を、慣習的に溶媒または懸濁媒質として使用することができる。この目的で、任意のブランドの固定油を使用することができる(合成モノグリセリドまたは合成ジグリセリドが含まれる)。さらに、脂肪酸(オレイン酸など)を、同様に、注射剤の調製で使用するすることができる。

【0371】

単一投薬形態を得るためにキャリア材料と組み合わせることができる有効成分の量は、処置される宿主および特定の投与様式に応じて変化するであろう。例えば、ヒトへの経口投与を意図する時間放出処方物は、全組成物の約5~約95%(重量:重量)で変化し得る適切且つ都合の良い量のキャリア材料を配合したおよそ1~1000mgの活性材料を含むことができる。投与量が容易に測定可能なように薬学的組成物を調製することができる。例えば、静脈内注入を意図する水溶液は、約30mL/時間の速度で適切な体積の注入ができる溶液1ミリリットルあたり約3~500μgの有効成分を含むことができる。

【0372】

眼への投与に適切な処方物には、有効成分を適切なキャリア(特に、有効成分のための水性溶媒)に溶解または懸濁した点眼薬が含まれる。有効成分は、好ましくは、かかる処方物中に0.5~20%、有利には0.5~10%、特に約1.5%w/wの濃度で存在する。

【0373】

口腔中への局所投与に適切な処方物には、風味付けした基剤(通常、スクロースおよびアカシアまたはトラガカント)中に有効成分を含むロゼンジ;不活性基剤(ゼラチンおよびグリセリン、またはスクロースおよびアカシアなど)中に有効成分を含む香剤;および適切な液体キャリア中に有効成分を含む含嗽剤が含まれる。

【0374】

直腸投与用処方物は、例えば、カカオバターまたはサリチラートを含む適切な基剤を有する坐剤として提供することができる。

【0375】

肺内投与または鼻腔投与に適切な処方物の粒径は、例えば、0.1~500ミクロンの範囲(ミクロン単位で0.1ミクロンと500ミクロンとの間の範囲(0.5、1、30ミクロン、35ミクロンなど)の粒径が含まれる)であり、処方物は、鼻道を介した迅速な吸入または肺胞嚢に到達させるための口腔を介した吸入によって投与される。適切な処方物には、有効成分の水溶液または油性溶液が含まれる。エアロゾルまたは乾燥粉末の投与に適切な処方物を、従来の方法にしたがって調製することができ、他の治療剤と共に送達させることができる。

【0376】

腔投与に適切な処方物を、有効成分に加えて当該分野で適切であることが公知のキャリアなどを含むペッサリー、タンポン、クリーム、ゲル、ペースト、泡、または噴霧処方物として提供することができる。

【0377】

非経口投与に適切な処方物には、処方物を、意図するレシピエントの血液と等張にする抗酸化剤、緩衝液、静菌剤、および溶質を含むことができる水性および非水性の無菌注射液ならびに懸濁剤および増粘剤を含むことができる水性および非水性の無菌懸濁液が含まれる。

【0378】

処方物は、単位用量または複数回用量の容器（例えば、密封されたアンプルおよびバイアル）中に存在し、使用直前の無菌液体キャリア（例えば、注射用蒸留水）の添加のみを必要とするフリーズドライ（凍結乾燥）条件下で保存することができる。即時注射用の溶液および懸濁液を、前述の種類の無菌の粉末、顆粒、および錠剤から調製する。好ましい単位投薬処方物は、有効成分の本明細書中に引用した一日量、単位一日量未満、またはその適切な画分を含む処方物である。

【0379】

特に上記の成分に加えて、本発明の処方物が問題の処方物型を考慮して当該分野の従来の他の剤を含むことができる（例えば、経口投与に適切な処方物が香味物質を含むことができる）と理解すべきである。

【0380】

本発明は、さらに、獣医学的キャリアと共に少なくとも1つの上記定義の有効成分を含む獣医学的組成物を提供する。

【0381】

獣医学的キャリアは、組成物の投与に有用な材料であり、そうでなければ、獣医学分野で不活性または許容され得、有効成分に適合する固体、液体、または気体の材料であり得る。これらの獣医学的組成物を、経口、非経口、または任意の他の所望の経路によって投与することができる。

【0382】

本発明の化合物を、投与頻度を減少させるか、有効成分の薬物動態学的プロファイルまたは毒性プロファイルを改善するために有効成分が制御放出されるように製剤化することもできる。したがって、本発明はまた、徐放または制御放出用に製剤化した1種以上の本発明の化合物を含む組成物を提供する。

【0383】

有効成分の有効用量は、処置される容態の性質、毒性、化合物が予防的に（低用量で）使用されるかどうか、送達方法に少なくとも依存し、薬学的処方物は、従来の用量漸増研究を使用して臨床医によって決定されるであろう。

【0384】

投与経路

1種以上の本発明の化合物（本明細書中で有効成分という）を、処置すべき容態に適切な任意の経路によって投与する。適切な経路には、経口、直腸、鼻、局所（口内および舌下が含まれる）、腔、および非経口（皮下、筋肉内、静脈内、皮内、髄腔内、および硬膜外が含まれる）などが含まれる。好ましい経路が、例えば、レシピエントの容態に応じて変化し得ると認識されるであろう。本発明の化合物の利点は、経口で生物学的に利用可能であり、経口投与することができるという点である。

【0385】

本発明の化合物の抗ウイルス性を、下記の試験Aを使用して決定することができる。

【0386】

試験A：MT4細胞における抗ウイルスアッセイ

MT-4細胞を利用した抗ウイルスアッセイのために、0.4 μ LのDMSO中で3倍連続希釈した189X試験濃度の化合物を、384ウェルアッセイプレート（10濃度）

10

20

30

40

50

の各ウェル中の40 μ Lの細胞成長培地（RPMI 1640、10% FBS、1% ペニシリン／ストレプトマイシン、1% L-グルタミン、1% HEPES）に四連で添加した。

【0387】

1 mLアリコートの 2×10^6 個のMT-4細胞に、37℃で25 μ L（MT4）または細胞成長培地（偽感染）またはHIV-IIB濃縮ABIストックの新鮮な250倍希釈物（MT4細胞について0.004 m. o. i.）のいずれかをそれぞれ1時間および3時間予め感染させる。感染細胞および非感染細胞を、細胞成長培地で希釈し、35 μ Lの2000個（MT4について）の細胞を、アッセイプレートの各ウェルに添加する。

【0388】

次いで、アッセイプレートを、37℃のインキュベーター中でインキュベートした。5日間のインキュベート後、25 μ Lの2X濃縮CellTiter-Glo（商標）試薬（カタログ番号G7573, Promega Biosciences, Inc., Madison, WI）を、アッセイプレートの各ウェルに添加した。室温で2～3分間のインキュベーションによって細胞を溶解させ、次いで、Envisionリーダー（PerkinElmer）を使用して化学発光を読み取った。

10

【0389】

本発明の化合物は、以下の表に示すように本アッセイ（試験A）で抗ウイルス活性を示す。したがって、本発明の化合物は、HIVウイルスの増殖の処置、AIDSの処置、またはAIDSもしくはARCの症状の発症の遅延に有用であり得る。

【0390】

20

【表 1 - 1】

化合物番号	EC50 (nM)
5L	2950
7	257
8K	641
9	118
10	121
12	113
14	718
14b	480
21	14.9
22	170
35	12.7
36	6211
40	722
41	923
42	10.3
43	5090
44	18.7
45	67.0
46	16.8
47	26500
48	67.0
49	13300
50	52.8
51	5250
52	53.4
53	37500
54	274
55	53000
56	62.4
57	147
58	3520

【表 1 - 2】

59	149
60	34510
61	987
62	4880
63	351
64	53000
66	22.5
68	292
70	80.8
71	984
72	29.8
73	52.2
74	650
76	26
78	726
79	45900
80	136
81	27400
82	40.2
83	93.2
84	14900
85	66.4
86	61.7
87	1570
88	13.3
89	36.6
92	353
93	1420
95	655
97	1240
98	2510
99	560

10

20

30

40

特定の実施形態では、化合物は、50 μ M未満のEC50を示す。特定の実施形態では、化合物は、30 μ M未満のEC50を示す。特定の実施形態では、化合物は、10 μ M未満のEC50を示す。特定の実施形態では、化合物は、1 μ M未満のEC50を示す。

【0393】

認められた特定の薬理学的応答は、選択された特定の活性化合物または本発明の薬学的キャリアが存在するかどうか、ならびに使用した処方物の型および投与様式に従うか応じて変わり得る。かかる結果の予想される変化または相違は、本発明の実施にしたがって意図される。

【0394】

本発明は、種々の特定および好ましい実施形態および技術を参照して記載している。しかし、本発明の精神および範囲内でありながら多数の変更形態および修正形態を得ることができる。10

【0395】

本発明は、ここに、以下の非限定的な実施例によって説明される。

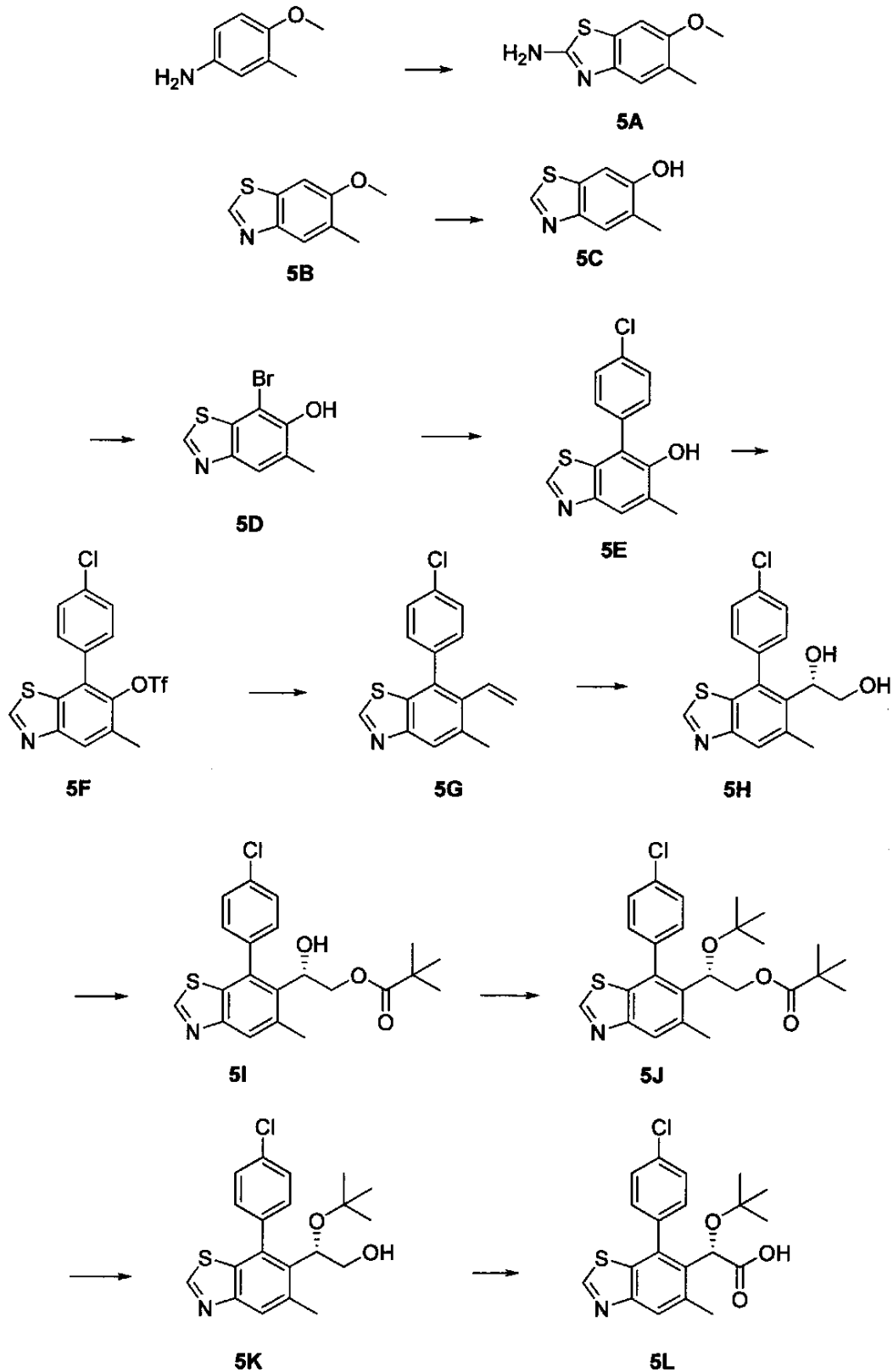
【実施例】

【0396】

実施例1: tert-ブトキシ-[7-クロロ-5-(4-クロロフェニル)-2-メチルキノリン-6-イル]-酢酸(5L)の調製:

【0397】

【化 5 9】



【0398】

(S)-2-tert-butoxy-2-(7-(4-chlorophenyl)-5-methylbenzo[d]thiazol-6-yl)acetic acid (5L): 過ヨウ素酸/三酸化クロムの貯蔵液を、国際公開第99/52850号に従って、過ヨウ素酸(11.4g、50.0mmol)および三酸化クロム(23mg、1.2mol%)を湿性アセトニトリル(0.75% H₂O)に114mLまで溶解することによって調製した。この貯蔵液(0.090mL

10

20

30

40

50

を、0℃の(S)-2-tert-ブトキシ-2-(7-(4-クロロフェニル)-5-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-イル)エタノール(5K)(5mg、0.013mmol)の湿性アセトニトリル(1.0mL、0.75% H_2O)溶液に添加した。反応混合物を0℃で0.5時間攪拌した。次いで、さらなる貯蔵液(0.2mL)を添加し、反応混合物を0℃で1時間攪拌した。反応混合物を濾過し、逆相HPLC(Gemini、10→95%ACN/ H_2O +0.1%TFA)によって精製した。生成物を凍結乾燥させて白色粉末を得た。 ^1H -NMR: 300 MHz, (CD_3OD) δ : 9.06 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.57–7.42 (m, 4H), 5.16 (s, 1H), 2.52 (s, 3H), 0.86 (s, 9H). LCMS-ESI⁺: $C_{20}H_{20}ClNO_3S$ についての計算値: 390.0 (M+H⁺); 実測値: 390.1 (M+H⁺)。 10

【0399】

(S)-2-tert-ブトキシ-2-(7-(4-クロロフェニル)-5-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-イル)エタノール(5K)の調製:

工程1

6-メトキシ-5-メチルベンゾ[d]チアゾール-2-アミン(5A)の調製: 0℃の4-メトキシ-3-メチルベンゼンアミン(1.05g、7.66mmol)の酢酸(30mL)溶液に、強く攪拌しながらKSCNを添加した。次いで、反応混合物を室温で45分間攪拌した。反応物を0℃に冷却し、臭素を滴下した。反応物を室温で一晩攪拌した。沈殿を収集し、酢酸、ジクロロメタン、最少量の水で洗浄し、高真空下で乾燥させて、生成物を黄褐色固体として得た。LCMS-ESI⁺: $C_9H_{10}N_2OS$ についての計算値: 195.0 (M+H⁺); 実測値: 195.1 (M+H⁺)。 20

【0400】

工程2

6-メトキシ-5-メチルベンゾ[d]チアゾール(5B)の調製: 0℃の6-メトキシ-5-メチルベンゾ[d]チアゾール-2-アミン(5A)(1.24g、6.42mmol)の H_3PO_4 (5mL)溶液に、最少量の水中の $NaNO_2$ (2.2g、32mmol)を添加した。反応混合物を0℃で20分間攪拌した。次いで、反応混合物を氷冷次亜リン酸(50%、5mL)に移し、室温にゆっくり加温し、ガス発生が終了するまで室温で攪拌した。固体 Na_2CO_3 を添加して反応物を中和し、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機相を $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルカラム(0–100%酢酸エチル/ヘキサン)によって精製した。LCMS-ESI⁺: C_9H_9NOS についての計算値: 180.0 (M+H⁺); 実測値: 180.1 (M+H⁺)。 30

【0401】

工程3

5-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-オール(5C)の調製: ジクロロメタン(5mL)中の6-メトキシ-5-メチルベンゾ[d]チアゾール(5B)(160mg、0.89mmol)の懸濁液に、三臭化ホウ素(ジクロロメタン(dichloromethane)中1M、1.8mL)を0℃で添加した。反応混合物を、0℃で2時間攪拌した。飽和 $NaHCO_3$ 溶液の添加によって反応を停止させ、ジクロロメタン(dichloromethane)および微量のMeOHで抽出した。有機層を $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルカラム(0–100%酢酸エチル/ヘキサン)によって精製した。LCMS-ESI⁺: C_8H_7NOS についての計算値: 166.0 (M+H⁺); 実測値: 166.2 (M+H⁺)。 40

【0402】

工程4

7-プロモ-5-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-オール(5D)の調製: 酢酸(5mL)中の5-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-オール(5C)(140mg、0.84mmol)の懸濁液に、臭素(40 μ L)をゆっくり添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌した。沈殿を収集し、酢酸、水で洗浄し、高真空下で乾燥させた。LCMS 50

—ESI⁺: C₈H₆BrNOS についての計算値: 244.0 (M+H⁺) ; 実測値: 244.1 (M+H⁺)。

【0403】

工程5

7-(4-クロロフェニル)-5-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-オール(5E)の調製: 1, 2-ジメトキシエタン(1ml)/H₂O(0.5ml)中の7-ブロモ-5-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-オール(5D)(90mg、0.37mmol)、4-クロロフェニルボロン酸(86mg、0.55mmol)、Pd(PPh₃)₄(40mg、0.037mmol)、K₂CO₃(153mg、1.11mmol)の反応混合物を、マイクロ波にて110℃で10分間加熱した。次いで、反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルカラム(0-100%酢酸エチル/ヘキサン)によって精製した。LCMS-ESI⁺: C₁₄H₁₀ClNOS についての計算値: 276.0 (M+H⁺) ; 実測値: 276.2 (M+H⁺)。

【0404】

工程6

7-(4-クロロフェニル)-5-メチル-6-ビニルベンゾ[d]チアゾール(5G)の調製: 0℃の7-(4-クロロフェニル)-5-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-オール(5E)(107mg、0.39mmol)のジクロロメタン(3mL)/ピリジン(1mL)溶液に、トリフルオロメタンスルホン酸無水物(130μL、0.80mmol)を添加した。反応混合物を0℃で1時間攪拌した。次いで、飽和NaHCO₃溶液の添加によって反応停止させ、酢酸エチル(ethyl acetate)によって抽出した。有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して7-(4-クロロフェニル)-5-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-イルトリフルオロメタンスルホナート(5F)を得た。これを精製することなく次の工程で使用した。

【0405】

上記反応由来の7-(4-クロロフェニル)-5-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-イルトリフルオロメタンスルホナート(5F)を、DMF(3ml)に溶解させた。トリブチルビニルスズ(130μL)、PdCl₂(PPh₃)₂(27mg、0.039mmol)、およびLiCl(49mg、1.17mmol)を添加した。反応混合物を、マイクロ波にて120℃で30分間攪拌した。反応混合物を、酢酸エチルによって希釈し、飽和NaHCO₃溶液で洗浄し、酢酸エチルで抽出した。有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルカラム(0-50%酢酸エチル/ヘキサン)によって精製した。

LCMS-ESI⁺: C₁₆H₂₀ClNS についての計算値: 286.0 (M+H⁺) ; 実測値: 286.1 (M+H⁺)。

【0406】

工程7

(S)-1-(7-(4-クロロフェニル)-5-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-イル)エタン-1, 2-ジオール(5H)の調製: tert-ブタノール(5mL)/H₂O(5mL)中のAD-mix-α(1.5g)の二相性混合物を0℃に冷却し、7-(4-クロロフェニル)-5-メチル-6-ビニルベンゾ[d]チアゾール(5G)(0.050g、0.175mmol)を添加した。反応混合物を0℃で一晩攪拌した。亜硫酸ナトリウム(1.5g)を0℃で添加し、次いで、室温に加温し、30分間攪拌して白色混合物を得た。混合物を酢酸エチル(ethyl acetate)およびH₂Oで希釈した。酢酸エチル(ethyl acetate)(3x)で抽出し、合わせた有機層を乾燥させ(MgSO₄)、濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィ(シリカゲル、0→100%酢酸エチル/ヘキサン)によって精製して生成物を得た。

LCMS-ESI⁺: C₁₆H₁₄ClNO₂S についての計算値: 320.0 (M+H⁺) ; 実測値: 320.1 (M+H⁺)。

【0407】

工程 8

(S)-2-(7-(4-クロロフェニル)-5-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-イル)-2-ヒドロキシエチルピバレート(5I)の調製：(S)-1-(7-(4-クロロフェニル)-5-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-イル)エタン-1,2-ジオール(5H)(0.018g、0.056mmol)のピリジン(0.5mL)/ジクロロメタン(dichloromethane)(1mL)溶液に、トリメチルアセチルクロリド(0.010mL、0.081mmol)を添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌し、さらなるトリメチルアセチルクロリド(0.020mL、0.081mmol)を添加し、室温で一晩静置した。さらなるトリメチルアセチルクロリド(0.030mL、0.242mmol)を混合物に添加し、室温で30分間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈した。有機層を飽和重炭酸ナトリウム溶液で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィ(シリカゲル、0→50%酢酸エチル/ヘキサン)によって精製した。LCMS-ESI⁺:C₂₁H₂₂ClNO₃Sについての計算値：404.1(M+H⁺)；実測値：404.1(M+H⁺)。

10

【0408】

工程 9

(S)-2-tert-ブトキシ-2-(7-(4-クロロフェニル)-5-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-イル)エチルピバレート(5J)の調製：(S)-2-(7-(4-クロロフェニル)-5-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-イル)-2-ヒドロキシエチルピバレート(5I)(0.016g、0.040mmol)および過塩素酸(70%、6μl、0.1mmol)の酢酸tert-ブチル(1mL)溶液を、室温で2時間攪拌した。反応混合物の反応を、固体重炭酸ナトリウム(0.05g)で1時間かけて停止させた。飽和重炭酸ナトリウム溶液を添加し、酢酸エチル(3×)で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ(MgSO₄)、濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィ(シリカゲル、0→50%酢酸エチル/ヘキサン)によって精製した。LCMS-ESI⁺:C₂₅H₃₀ClNO₃Sについての計算値：460.2(M+H⁺)；実測値：460.2(M+H⁺)。

20

【0409】

工程 10

(S)-2-tert-ブトキシ-2-(7-(4-クロロフェニル)-5-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-イル)エタノール(5K)の調製：MeOH(0.5mL)およびTHF(1mL)中の(S)-2-tert-ブトキシ-2-(7-(4-クロロフェニル)-5-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-イル)エチルピバレート(5J)(8mg、0.0174mmol)の溶液に水酸化ナトリウム(2M、0.1mL、0.2mmol)を添加し、反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム溶液で洗浄した。水層を酢酸エチルで逆抽出し、合わせた有機層を乾燥させ(MgSO₄)、濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィ(シリカゲル、0→50%酢酸エチル/ヘキサン)によって精製した。LCMS-ESI⁺:C₂₀H₂₂ClNO₂Sについての計算値：376.1(M+H⁺)；実測値：376.1(M+H⁺)。

30

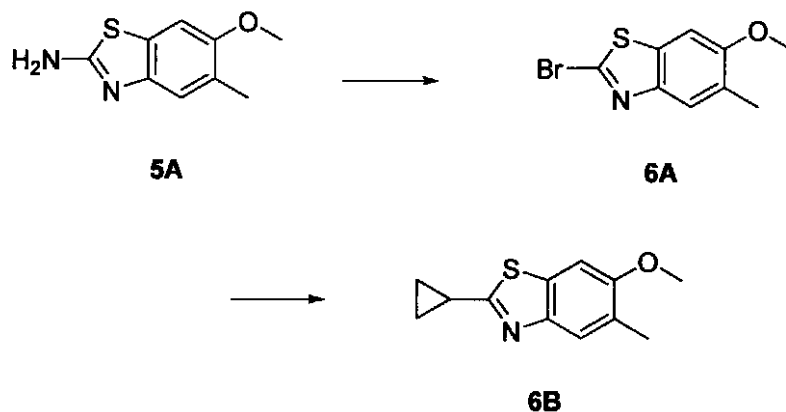
40

【0410】

実施例 2： 2-シクロプロピル-6-メトキシ-5-メチルベンゾ[d]チアゾール(6B)の調製。

【0411】

【化 6 0】



10

【0 4 1 2】

工程 1

2-ブロモ-6-メトキシ-5-メチルベンゾ[d]チアゾール(6A)(720mg、2.8mmol)のジオキサン(10ml)溶液に、シクロプロピルボロン酸(722mg、8.4mmol)、リン酸カリウム(2.3g、10.9mmol)、PdCl₂dppf(294mg、0.40mmol)を添加した。混合物を100℃で一晩反応させた。反応混合物を室温に冷却し、水で洗浄し、EtOAcで抽出した。有機相を合わせ、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、0-50%のEtOAcを含むヘキサンによって溶離するシリカゲルカラムによって精製した。LCMS-ESI⁺:C₁₂H₁₃NOSについての計算値:220.1(M+H⁺);実測値:220.2(M+H⁺)。

20

【0 4 1 3】

工程 2

(2-ブロモ-6-メトキシ-5-メチルベンゾ[d]チアゾール(6A)の調製: 亜硝酸t-ブチル(5.17ml、43.5mmol)のアセトニトリル(50ml)溶液に、臭化銅(II)(copper(II)bromide)(7.2g、32.2mmol)をゆっくり添加した。反応混合物を室温で半時間攪拌した。次いで、反応混合物を60℃の油浴中に入れ、6-メトキシ-5-メチルベンゾ[d]チアゾール-2-アミン(5A)(4.2g、21.76mmol)をゆっくり添加した。反応混合物を60℃で1時間攪拌した。反応物を室温に冷却し、水で洗浄し、EtOAcで抽出した。有機相を合わせ、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、0-50%のEtOAcを含むヘキサンによって溶離するシリカゲルカラムによって精製した。LCMS-ESI⁺:C₉H₈BrNOSについての計算値:257.9(M+H⁺);実測値:258.0(M+H⁺)。

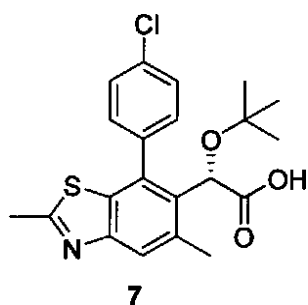
30

【0 4 1 4】

実施例 3: (S)-2-tert-ブトキシ-2-(7-(4-クロロフェニル)-2,5-ジメチルベンゾ[d]チアゾール-6-イル)酢酸(7)の調製。

【0 4 1 5】

【化 6 1】



50

【0416】

化合物6Bを調製するために使用した手順（トリメチルボキシンをシクロプロピルボロン酸の代わりに使用したことを除く）およびその後の実施例1に概説の化合物5Bを化合物5Lに変換するための手順に従って、化合物7を化合物6Aから合成した。 $^1\text{H-NMR}$: 400 MHz, (CD_3OD) δ : 7.69 (s, 1H), 7.65–7.51 (m, 4H), 5.22 (s, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 0.94 (s, 9H). LCMS-ESI^+ : $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{ClNO}_3$ についての計算値: 404.1 ($\text{M}+\text{H}^+$); 実測値: 404.1 ($\text{M}+\text{H}^+$)

。

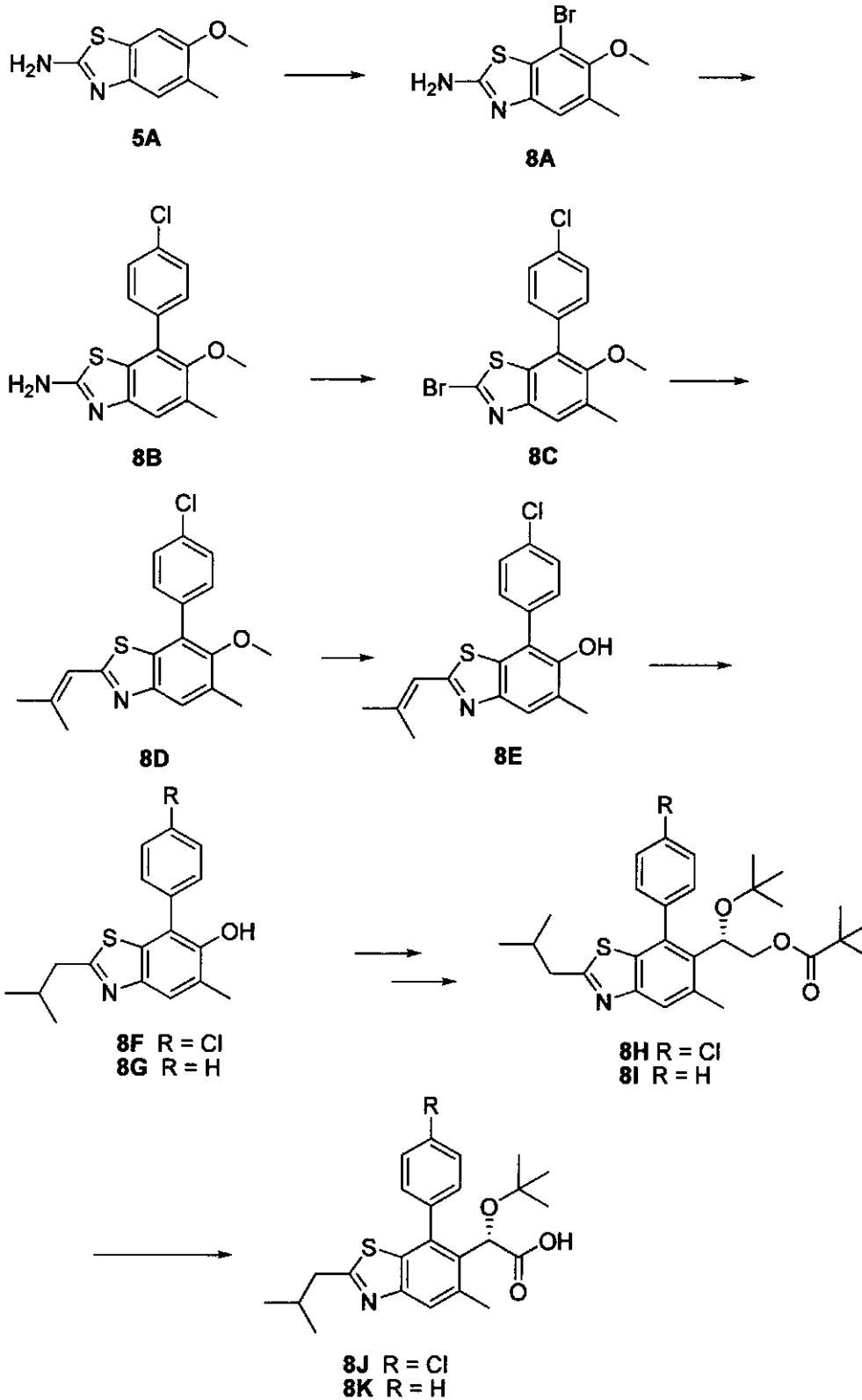
【0417】

10

実施例4: (S)-2-tert-ブトキシ-2-(7-(4-クロロフェニル)-2-イソブチル-5-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-イル)酢酸(8J)および(S)-2-tert-ブトキシ-2-(2-イソブチル-5-メチル-7-フェニルベンゾ[d]チアゾール-6-イル)酢酸(8K)の調製。

【0418】

【化 6 2】



【0419】

EtOH (5 ml) および EtOAc (5 ml) 中の 7-(4-クロロフェニル)-5-メチル-2-(2-メチルプロパ-1-エニル)ベンゾ[d]チアゾール-6-オール (8E) (56 mg, 0.13 mmol)、Pd/C (200 mg) の混合物を H₂ 雰囲気下、室温で 30 分間攪拌して 7-(4-クロロフェニル)-2-イソブチル-5-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-オール (8F) および 2-イソブチル-5-メチル-7

10

20

30

40

50

ーフェニルベンゾ [d] チアゾールー6-オール (8 G) の混合物を得た。反応混合物をセライトで濾過し、濃縮し、精製せずに次の工程で使用した。

【0420】

実施例1に概説の化合物5 Eを化合物5 Lに変換するために使用した同一工程によって混合物を化合物8 Jおよび化合物8 Kの混合物に変換した。化合物8 Jおよび8 Kの混合物を、逆相HPLCによって分離して純粋化合物を得た。

【0421】

化合物8 J: $^1\text{H-NMR}$: 400 MHz, (CD_3OD) δ : 7.72 (s, 1H), 7.64–7.50 (m, 4H), 5.22 (s, 1H), 2.92 (d, $J = 3.6$ Hz, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.17–2.13 (m, 1H), 1.01–0.99 (m, 6H), 0.95 (s, 9H)。

LCMS-ESI $^+$: $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{ClNO}_3$ についての計算値: 446.1 ($\text{M}+\text{H}^+$) ; 実測値: 446.2 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

【0422】

化合物8 K: $^1\text{H-NMR}$: 400 MHz, (CD_3OD) δ : 7.70 (s, 1H), 7.64–7.50 (m, 5H), 5.29 (s, 1H), 2.92 (d, $J = 3.6$ Hz, 2H), 2.57 (d, $J = 0.4$ Hz, 3H), 2.17–2.13 (m, 1H), 1.01–0.99 (m, 6H), 0.92 (s, 9H)。LCMS-ESI $^+$: $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{ClNO}_3$ についての計算値: 412.1 ($\text{M}+\text{H}^+$) ; 実測値: 412.2 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

【0423】

7-(4-クロロフェニル)-5-メチル-2-(2-メチルプロパー1-エニル)ベンゾ [d] チアゾールー6-オール (8 E) の調製:

工程1

7-ブロモ-6-メトキシ-5-メチルベンゾ [d] チアゾールー2-アミン (8 A) の調製。0℃の H_2SO_4 中の6-メトキシ-5-メチルベンゾ [d] チアゾールー2-アミン (5 A) (1.0 g、5.15 mmol) の溶液に、NBS (550 mg、3.07 mmol) を添加した。反応混合物を0℃で2時間攪拌した。次いで、反応混合物を氷水に注ぎ、50% KOH溶液によってpH約3に中和した。沈殿を収集し、水によって洗浄し、高真空下で乾燥させた。LCMS-ESI $^+$: $\text{C}_9\text{H}_9\text{BrN}_2\text{OS}$ についての計算値: 273.0 ($\text{M}+\text{H}^+$) ; 実測値: 273.0 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

【0424】

工程2

7-(4-クロロフェニル)-6-メトキシ-5-メチルベンゾ [d] チアゾールー2-アミン (8 B) の調製。DME (8 ml) および H_2O (4 ml) 中の7-ブロモ-6-メトキシ-5-メチルベンゾ [d] チアゾールー2-アミン (8 A) (1.72 g、6.32 mmol)、4-クロロフェニル硼酸 (1.2 g、7.67 mmol)、 K_2CO_3 (2.63 g、18.9 mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (364 mg、0.315 mmol) の混合物を、マイクロ波にて110℃で1時間反応させた。次いで、4-クロロフェニル硼酸 (100 mg、0.64 mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (100 mg、0.086 mmol) を添加し、マイクロ波にて110℃で0.5時間および120℃で20分間反応させた。反応混合物を水によって洗浄し、EtOAcによって抽出した。有機相を合わせ、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮し、0–100%のEtOAcを含むヘキサンによって溶離するシリカゲルカラムによって精製した。LCMS-ESI $^+$: $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{OS}$ についての計算値: 305.0 ($\text{M}+\text{H}^+$) ; 実測値: 305.1 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

【0425】

工程3

2-ブロモ-7-(4-クロロフェニル)-6-メトキシ-5-メチルベンゾ [d] チ

10

20

30

40

50

アゾール（８Ｃ）の調製。実施例２の化合物６Ａを調製するために使用した手順に従って、化合物８Ｃを８Ｂから合成した。LCMS-ESI⁺: C₁₅H₁₁BrClNOS についての計算値: 367.9 (M+H⁺) ; 実測値: 368.0 (M+H⁺)。

【0426】

工程 4

7-(4-クロロフェニル)-6-メトキシ-5-メチル-2-(2-メチルプロパー-1-エニル)ベンゾ[d]チアゾール（８Ｄ）の調製。DME（1ml）およびH₂O（0.5ml）中の2-ブロモ-7-(4-クロロフェニル)-6-メトキシ-5-メチルベンゾ[d]チアゾール（８Ｃ）（0.153g、0.417mmol）、4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-(2-メチルプロパー-1-エニル)-1, 3, 2-ジオキサボロラン（0.256ml、1.24mmol）、K₃PO₄（0.35g、1.66mmol）、PdCl₂(dppf)（45mg、0.062mmol）の混合物を、マイクロ波にて120℃で0.5時間反応させた。反応混合物を水によって洗浄し、EtOAcによって抽出した。有機相を合わせ、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、0-100%のEtOAcを含むヘキサンによって溶離するシリカゲルカラムによって精製した。LCMS-ESI⁺: C₁₉H₁₈ClNOS についての計算値: 344.1 (M+H⁺) ; 実測値: 344.1 (M+H⁺)。

【0427】

工程 5

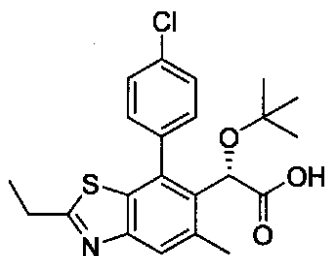
7-(4-クロロフェニル)-5-メチル-2-(2-メチルプロパー-1-エニル)ベンゾ[d]チアゾール-6-オール（８Ｅ）の調製。実施例１の化合物５Ｃを調製するために使用した手順にしたがって、化合物８Ｅを化合物８Ｄから合成した。LCMS-ESI⁺: C₁₉H₁₆ClNOS についての計算値: 330.0 (M+H⁺) ; 実測値: 330.2 (M+H⁺)。

【0428】

実施例 5: 化合物（９）の調製。

【0429】

【化 6 3】



9

【0430】

実施例１の化合物５Ｇを調製するために使用した手順に従って、最初のクロスカップリング反応でトリブチルビニルスズを使用したことを除いて、実施例４に概説したように化合物８Ｃを化合物８Ｊに変換するために使用した方法によって化合物９を８Ｃから合成した。¹H-NMR: 400 MHz, (CD₃OD) δ: 7.71 (s, 1H), 7.65-7.51 (m, 4H), 5.22 (s, 1H), 3.11-3.07 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 1.40 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 0.94 (s, 9H). LCMS-ESI⁺: C₂₁H₁₈ClNO₃ についての計算値: 418.1 (M+H⁺) ; 実測値: 418.1 (M+H⁺)。

【0431】

実施例 6: 化合物（１０）の調製。

【0432】

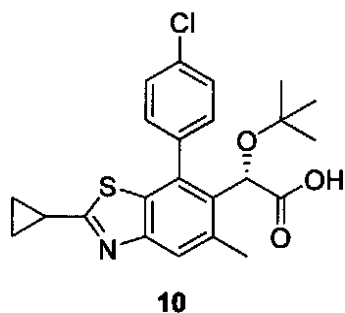
10

20

30

40

【化 6 4】



10

【0 4 3 3】

最初のクロスカップリング反応でシクロプロピルボロン酸を使用したことを除いて、実施例 4 に概説の化合物 8 C を化合物 8 J に変換するために使用した方法によって化合物 10 を化合物 8 C から合成した。¹H-NMR: 400 MHz, (CD₃OD) δ: 7.63 (s, 1H), 7.61–7.49 (m, 4H), 5.20 (s, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.41–2.36 (m, 1H), 1.26–1.22 (m, 2H), 1.14–1.10 (m, 2H), 0.94 (s, 9H)。

LCMS-ESI⁺: C₂₁H₁₈ClNO₃ についての計算値: 430.1 (M+H⁺) ; 実測値: 430.1 (M+H⁺)。

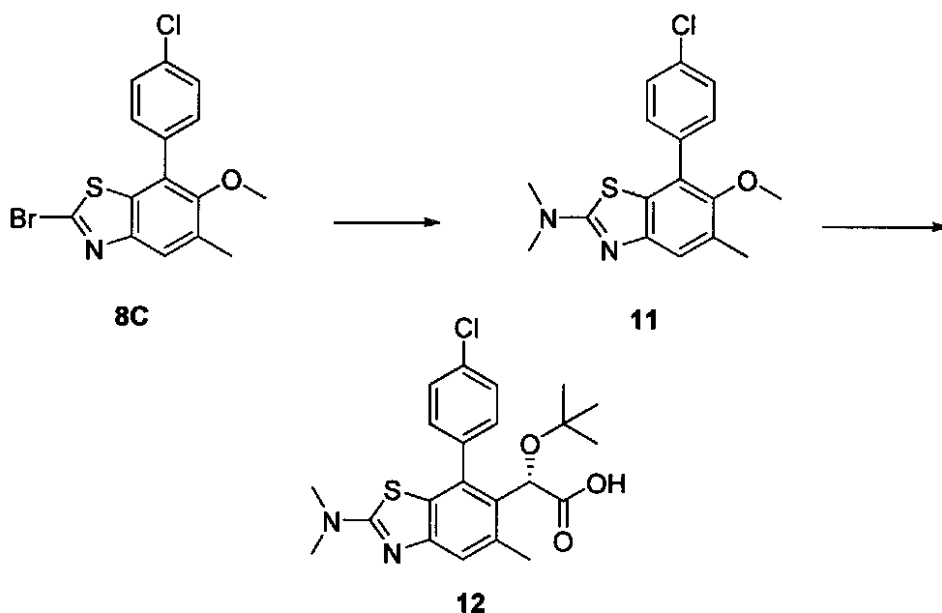
20

【0 4 3 4】

実施例 7: 化合物 12 の調製。

【0 4 3 5】

【化 6 5】



30

40

【0 4 3 6】

実施例 4 に概説の化合物 8 D から化合物 8 J を調製するために使用した手順にしたがって、化合物 12 を化合物 11 から合成した。¹H-NMR: 400 MHz, (CD₃OD) δ: 7.62–7.49 (m, 4H), 7.34 (s, 1H), 5.15 (s, 1H), 3.27 (s, 6H), 2.53 (s, 3H), 0.94 (s, 9H). LCMS-ESI⁺: C₂₁H₁₈ClNO₃ についての計算値: 433.1 (M+H⁺) ; 実測値: 433.1 (M+H⁺)。

【0 4 3 7】

50

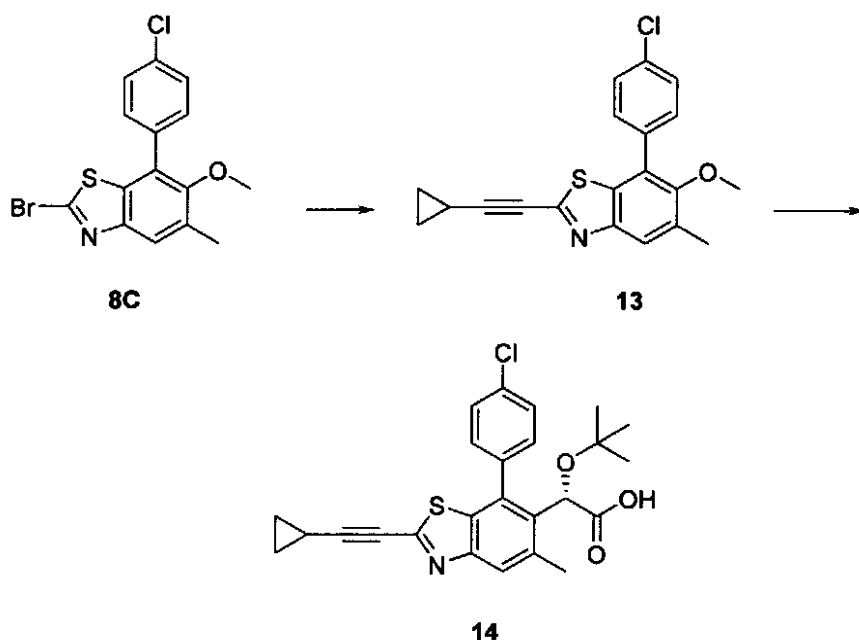
6-メトキシ-N, N, 5-トリメチルベンゾ[d]チアゾール-2-アミン(11)の調製。2-ブロモ-7-(4-クロロフェニル)-6-メトキシ-5-メチルベンゾ[d]チアゾール(8C)(135mg、0.37mmol)のDMF(2ml)溶液に、THF中のジメチルアミン(2M、0.46ml、0.92mmol)を添加した。反応混合物を80℃で攪拌した。反応終了後、反応物を冷却し、濃縮した。残渣を、0-100%のEtOAcを含むヘキサンによって溶離するシリカゲルカラムによって精製した。LCMS-ESI⁺: C₁₇H₁₇ClN₂OSについての計算値: 333.1(M+H⁺) ; 実測値: 333.1(M+H⁺)。

【0438】

実施例8: 化合物14の調製。

【0439】

【化66】

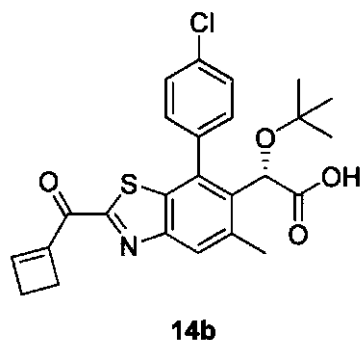


【0440】

実施例4に概説の化合物8Dから化合物8Jを調製するために使用した手順にしたがって、化合物14を化合物13から合成した。¹H-NMR: 400 MHz, (CD₃OD) δ: 7.74 (s, 1H), 7.62-7.50 (m, 4H), 5.22 (s, 1H), 2.58 (s, 3H), 1.61-1.59 (m, 1H), 1.03-1.01 (m, 2H), 0.94 (s, 1H), 0.91-0.88 (m, 2H). LCMS-ESI⁺: C₂₁H₁₈ClNO₃についての計算値: 454.1(M+H⁺) ; 実測値: 454.1(M+H⁺)。

【0441】

【化67】



10

20

30

40

50

【0442】

化合物14bを、化合物14の副生成物として得た。

$^1\text{H-NMR}$: 400 MHz, (CD_3OD) δ : 7.99 (s, 1H), 7.64–7.55 (m, 5H), 5.26 (s, 1H), 2.91 (t, $J = 3 \text{ Hz}$, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.62 (s, 3H), 0.95 (s, 9H)。

LCMS-ESI⁺: $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{ClNO}_4\text{S}$ についての計算値: 470.1 ($\text{M}+\text{H}^+$) ; 実測値: 470.1 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

【0443】

2-(2-シクロプロピルエチニル)-6-メトキシ-5-メチルベンゾ[d]チアゾール(13)の調製。2-ブロモ-7-(4-クロロフェニル)-6-メトキシ-5-メチルベンゾ[d]チアゾール(8C)(188mg、0.512mmol)のTHF(3ml)溶液に、エチニルシクロプロパン(0.09ml、1.2mmol)、CuI(10mg、0.052mmol)、Et₃N(0.36ml、2.58mmol)、およびPdCl₂(dppf)(19mg、0.026mmol)を添加した。反応混合物を60℃で2時間攪拌した。反応混合物を水によって洗浄し、EtOAcによって抽出した。有機相を合わせ、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、0-50%のEtOAcを含むヘキサンによって溶離するシリカゲルカラムによって精製した。

LCMS-ESI⁺: $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{ClNOS}$ についての計算値: 354.0 ($\text{M}+\text{H}^+$) ; 実測値: 354.1 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

【0444】

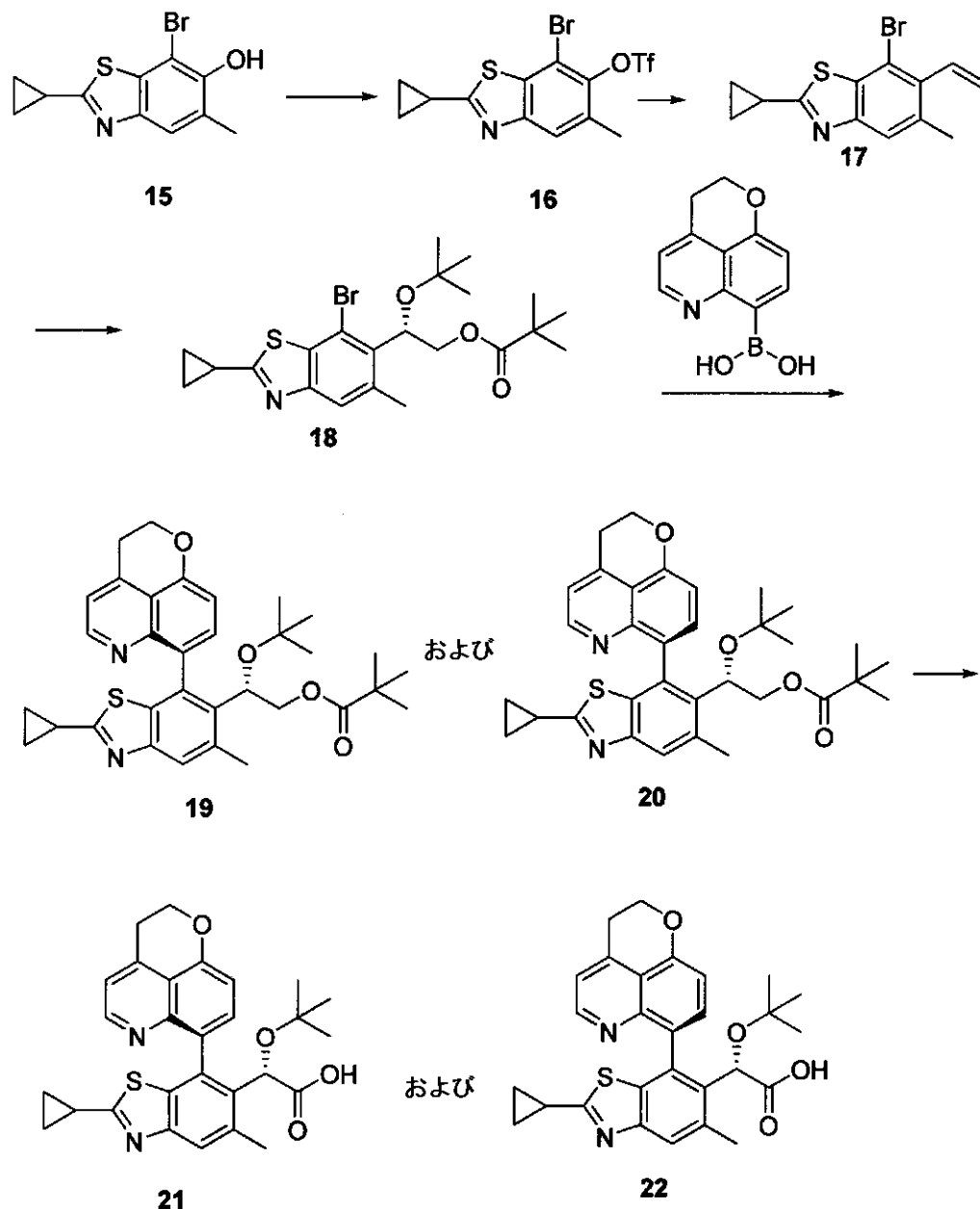
実施例9: (S)-2-tert-ブトキシ-2-((S)-2-シクロプロピル-7-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-5-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-イル)酢酸(21)および(S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-2-シクロプロピル-7-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-5-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-イル)酢酸(22)の調製。

【0445】

10

20

【化 6 8】



10

20

30

【0446】

実施例1に概説の化合物5Jを化合物5Lに変換するために使用した方法によって、化合物21および22を化合物19および20から調製した。

【0447】

化合物21： $^1\text{H-NMR}$ ：400 MHz， (CD_3OD) δ ：8.77 (d, $J = 3\text{ Hz}$, 1H), 7.87–7.80 (m, 3H), 7.40 (d, $J = 4.2\text{ Hz}$, 1H), 5.21 (s, 1H), 4.72–4.68 (m, 2H), 3.64 (t, $J = 6\text{ Hz}$, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.35–2.33 (m, 1H), 1.23–1.20 (m, 2H), 1.10–1.07 (m, 2H), 0.90 (s, 9H). LCMS-ESI⁺： $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{ClNO}_3$ についての計算値：489.1 ($\text{M}+\text{H}^+$)；実測値：489.1 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

40

【0448】

化合物22： $^1\text{H-NMR}$ ：400 MHz， (CD_3OD) δ ：8.66 (d, $J = 2.6\text{ Hz}$, 1H), 8.13 (d, $J = 4\text{ Hz}$, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.66 (d, $J = 2.8\text{ Hz}$, 1H), 7

50

. 39 (d, $J = 4 \text{ Hz}$, 1H), 2.52 (s, 1H), 4.66 (t, $J = 6 \text{ Hz}$, 2H), 3.57 (t, $J = 5.8 \text{ Hz}$, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.37–2.31 (m, 1H), 1.22–1.19 (m, 2H), 1.08–1.06 (m, 2H), 0.89 (s, 9H)。

LCMS-ESI⁺: $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{ClNO}_3$ についての計算値: 489.1 ($\text{M}+\text{H}^+$) ; 実測値: 489.1 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

【0449】

化合物19および化合物20の調製。

【0450】

工程1

7-ブロモ-2-シクロプロピル-5-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-オール (15) の調製。実施例1に概説の化合物5Bから化合物5Dを調製するために使用した方法によって、化合物15を化合物6Bから調製した。LCMS-ESI⁺: $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{BrNOS}$ についての計算値: 284.0 ($\text{M}+\text{H}^+$) ; 実測値: 284.2 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

【0451】

工程2

7-ブロモ-2-シクロプロピル-5-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-イルトリフルオロメタンスルホナート (16) の調製。−78℃のDCM (8ml) および2, 6-ルチジン (lutine) (2ml) 中の7-ブロモ-2-シクロプロピル-5-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-オール (15) (500mg, 1.766mmol) の溶液に、トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (0.59ml, 3.51mmol) をゆっくり添加した。温度を2時間にわたってゆっくり0℃に加温した。反応混合物を飽和NaHCO₃溶液によって洗浄し、DCMで抽出した。有機相を合わせ、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、0–50%のEtOAcを含むヘキサンによって溶離するシリカゲルカラムによって精製した。LCMS-ESI⁺: $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{BrF}_3\text{NO}_3\text{S}_2$ についての計算値: 415.9 ($\text{M}+\text{H}^+$) ; 実測値: 415.9 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

【0452】

工程3

7-ブロモ-2-シクロプロピル-5-メチル-6-ビニルベンゾ[d]チアゾール (17) の調製。7-ブロモ-2-シクロプロピル-5-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-イルトリフルオロメタンスルホナート (16) (410mg, 0.988mmol) のDMF (4ml) 溶液に、トリブチルビニルスズ (0.43ml, 1.47mmol)、LiCl (125mg, 2.94mmol)、およびPdCl₂(PPh₃)₂ (70mg, 0.096mmol) を添加した。反応混合物を80℃で一晩反応させた。反応物を冷却し、飽和NaHCO₃溶液によって洗浄し、EtOAcによって抽出した。有機相を合わせ、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、0–50%のEtOAcを含むヘキサンによって溶離するシリカゲルカラムによって精製した。

LCMS-ESI⁺: $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{BrNS}$ についての計算値: 294.0 ($\text{M}+\text{H}^+$) ; 実測値: 294.1 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

【0453】

工程4

(S)-2-(7-ブロモ-2-シクロプロピル-5-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-イル)-2-tert-ブトキシエチルピバラート (18) の調製。実施例1に概説の化合物5Gを化合物5Jに変換するために使用した方法によって、化合物18を化合物17から調製した。LCMS-ESI⁺: $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{BrN}_2\text{O}_3\text{S}$ についての計算値: 468.1 ($\text{M}+\text{H}^+$) ; 実測値: 468.2 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

【0454】

工程5

10

20

30

40

50

(S)-2-tert-ブトキシ-2-(2-シクロプロピル-7-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-5-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-イル)エチルピバレート異性体(19および20)の調製。(S)-2-(7-ブロモ-2-シクロプロピル-5-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-イル)-2-tert-ブトキシエチルピバレート(18)(23mg、0.047mmol)のDMA(2ml)溶液に、2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イルボロン酸(25mg、0.099mmol)、2N K₂CO₃溶液(0.11ml、0.22mmol)、およびPd(PPh₃)₄(6mg、0.005mmol)を添加した。反応混合物を85℃で2時間反応させた。反応物を冷却し、飽和NaHCO₃溶液によって洗浄し、EtOAcによって抽出した。有機相を合わせ、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、0-50%のEtOAcを含むヘキサンによって溶離するシリカゲルカラムによって精製した。2つの異性体を分離し、上記のと通りの化学的手順を経た。LCMS-ESI⁺: C₃₃H₃₈N₂O₄Sについての計算値: 559.2 (M+H⁺) ; 実測値: 559.1 (M+H⁺)。

【0455】

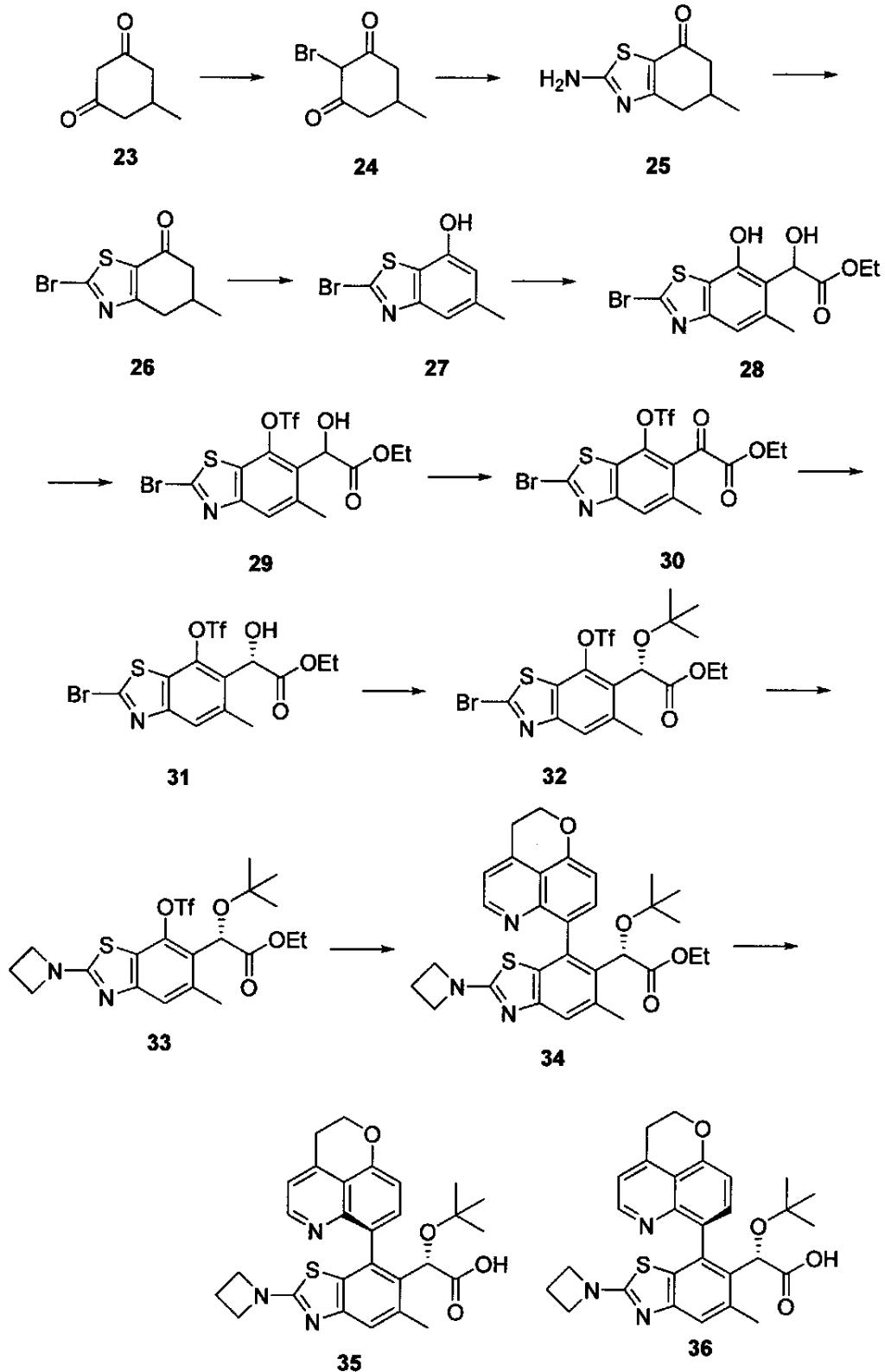
実施例10. (S)-2-((S)-2-(アゼチジン-1-イル)-7-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-5-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-イル)-2-tert-ブトキシ酢酸(35)および(S)-2-((R)-2-(アゼチジン-1-イル)-7-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-5-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-イル)-2-tert-ブトキシ酢酸(36)の調製。

【0456】

10

20

【化 6 9】



【0457】

THF (1 mL) および MeOH (1 mL) 中の 34 (23 mg、0.043 mmol) の溶液に、NaOH 溶液 (2 M、約 400 μ L) を添加した。反応混合物を 70 $^{\circ}$ C で 4 時間加熱した。反応物を TFA を使用して pH 約 5 にし、次いで、逆相 HPLC (0.1 % TFA を含有する MeCN / H₂O) によって精製して、6 mg の化合物 35 および 10 mg の化合物 36 を得た。

【0458】

化合物 35: $^1\text{H-NMR}$: 400 MHz, (CD_3OD) δ : 8.75 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.34 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 5.13 (s, 1H), 4.67–4.65 (m, 2H), 4.17 (t, $J = 7.6$ Hz, 4H), 3.59–3.58 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.52–2.50 (m, 2H), 0.88 (s, 9H). LCMS-ESI $^+$: $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ についての計算値: 504.2 ($\text{M}+\text{H}^+$); 実測値: 504.0 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

【0459】

10

化合物 36: $^1\text{H-NMR}$: 400 MHz, (CD_3OD) δ : 8.67 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.27 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.60–4.57 (m, 2H), 4.27 (t, $J = 7.8$ Hz, 4H), 3.48–3.45 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.58–2.54 (m, 2H), 0.80 (s, 9H). LCMS-ESI $^+$: $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ についての計算値: 504.2 ($\text{M}+\text{H}^+$); 実測値: 504.1 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

【0460】

20

(2S)-エチル 2-(2-(アゼチジン-1-イル)-7-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-5-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-イル)-2-tert-ブトキシアセタート(34)の調製。

【0461】

工程 1

2-ブロモ-5-メチルシクロヘキサン-1,3-ジオン(24)の調製。5-メチル-1,3-シクロヘキサジオン(23)(45.4 g、360 mmol)の酢酸(540 mL)溶液に、臭素(19.4 mL、378 mmol)を5分間にわたって添加した。30分間の攪拌後(機械式攪拌機を使用)、反応混合物を濾過した。固体を高真空下で一晩静置し、さらに精製せずに次の工程で使用した。

30

【0462】

工程 2

2-アミノ-5-メチル-5,6-ジヒドロベンゾ[d]チアゾール-7(4H)-オン(25)の調製。24の酢酸(540 mL)溶液に、酢酸ナトリウム(44.3 g、540 mmol)およびチオ尿素(28.8 g、378 mmol)を添加した。反応混合物を、機械式攪拌機にて100℃で3時間攪拌した。反応混合物を、真空下で部分的に濃縮した。EtOAcを添加した(500 mL)。混合物を、1M NaOHを使用して塩基性にし、層を分離した。水層をEtOAc(2×300 mL)で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して49.3 gの25を得た。これをさらに精製せずに使用した。LCMS-ESI $^+$: $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ についての計算値: 183.1 ($\text{M}+\text{H}^+$); 実測値: 183.1 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

40

【0463】

工程 3

2-ブロモ-5-メチル-5,6-ジヒドロベンゾ[d]チアゾール-7(4H)-オン(26)の調製。0℃の25(53.9 g、296 mmol)のMeCN(600 mL)溶液に、機械的に攪拌しながら、臭化銅(II)(79.2 g、355 mmol)、次いで亜硝酸t-ブチル(46.8 mL、355 mmol)を添加した。反応混合物を0℃から室温で2時間にわたって攪拌し、次いで、部分的に濃縮した。EtOAc(400 mL)および0.5M HCl溶液を添加した。層を分離し、有機層をブライン溶液で洗浄した。合わせた有機層を乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。粗生成物を約150 gの

50

シリカに吸着させ、次いで、40% EtOAc／ヘキサンを使用してシリカプラグを通過させて58.3gの26を得た。¹H-NMR: 400 MHz, (CDCl₃) δ: 3.16 (dd, 1H, J = 18, 4 Hz), 2.66 (m, 2H), 2.47 (m, 1H), 2.34 (dd, 1H, J = 16, 12 Hz), 1.19 (d, 3H, J = 7 Hz). LCMS-ESI⁺: C₈H₉BrNOSについての計算値: 245.9 (M+H⁺); 実測値: 246.1 (M+H⁺)。

【0464】

工程4

2-ブロモ-5-メチルベンゾ[d]チアゾール-7-オール(27)の調製。26 (7.38g、30.0mmol)のCCl₄(90mL)溶液に、NBS(5.61g、31.5mmol)および過酸化ジベンゾイル(727mg、3.0mmol)を添加した。反応物を、密封反応容器中、90℃で約4時間加熱した。次いで、CH₂Cl₂(15mL)中のDBU(6.73mL、45.0mmol)を添加した。混合物を30分間加熱還流し、次いで、1M HCl溶液を添加した。層を分離し、水層をCH₂Cl₂で抽出した。合わせた有機層をブライン溶液で洗浄した。次いで、有機層を乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。粗生成物を約30gのシリカに吸着させ、次いで、40% EtOAc／ヘキサンを使用してシリカプラグを通過させて5.2gの27を得た。¹H-NMR: 400 MHz, (CD₃OH) δ: 7.25 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 2.40 (s, 3H). LCMS-ESI⁺: C₈H₇BrNOSについての計算値: 243.9 (M+H⁺); 実測値: 244.1 (M+H⁺)。

【0465】

工程5

エチル2-(2-ブロモ-7-ヒドロキシ-5-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-イル)-2-ヒドロキシアセタート(28)の調製。0℃の27(3.90g、16.0mmol)のCH₂Cl₂(80mL)溶液に、トリエチルアミン(2.45mL、16.8mmol)を添加し、次いで、四塩化チタンのCH₂Cl₂溶液(1.0M、16.8mL、16.8mmol)を添加した。15分後、グリオキサール酸エチル(50%トルエン溶液、3.49mL、17.6mmol)を添加した。反応混合物を、室温に加温しながら2時間攪拌した。水(50mL)および飽和酒石酸カリウムナトリウム溶液(50mL)を添加した。混合物を2時間強く攪拌した。層を分離し、水層をCH₂Cl₂で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。粗材料をカラムクロマトグラフィによって精製して2.48gの28を得、約500mgの27を回収した。¹H-NMR: 400 MHz, (CD₃OH) δ: 7.33 (s, 1H), 5.69 (s, 1H), 4.17 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 1.18 (t, 3H, J = 7 Hz). LCMS-ESI⁺: C₁₂H₁₃BrNO₄Sについての計算値: 346.0 (M+H⁺); 実測値: 346.1 (M+H⁺)。

【0466】

工程6

エチル2-(2-ブロモ-5-メチル-7-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)ベンゾ[d]チアゾール-6-イル)-2-ヒドロキシアセタート(29)の調製。-78℃の28(2.42g、7.00mmol)のCH₂Cl₂(30mL)溶液に、トリエチルアミン(1.02mL、7.70mmol)を添加し、その後にトリフルオロメタンスルホン酸無水物(1.24mL、7.35mmol)を添加した。15分後、飽和NH₄Clを添加した。層を分離した。有機層を乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。粗材料をカラムクロマトグラフィによって精製して2.17gの29を得た。¹H-NMR: 400 MHz, (CDCl₃) δ: 7.84 (s, 1H), 5.67 (s, 1H), 4.27 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 1.23 (t, 3H, J = 7 Hz). LCMS-ESI⁺: C₁₃H₁₂BrF₃NO₆S₂についての計算値: 477.9 (M+H⁺); 実測値: 478.2 (M+H⁺)。

【0467】

工程7

エチル2-(2-ブロモ-5-メチル-7-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)ベンゾ[d]チアゾール-6-イル)-2-オキソアセタート(30)の調製。29(9.85g、20.6mmol)の CH_2Cl_2 (100mL)溶液に、デスマーチンペルヨージナン(9.61g、22.6mmol)を添加した。30分後、水(75mL)および飽和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ 溶液(75mL)を添加した。混合物を30分間強く攪拌した。層を分離し、水層を CH_2Cl_2 で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。粗材料をカラムクロマトグラフィによって精製して8.32gの30を得た。 $^1\text{H-NMR}$: 400 MHz, (CDCl_3) δ : 7.91 (s, 1H), 4.40 (q, 2H, $J = 7$ Hz), 2.49 (s, 3H), 1.39 (t, 3H, $J = 7$ Hz)。LCMS-ESI⁺: $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{BrF}_3\text{NO}_6\text{S}_2$ についての計算値: 475.9 (M+H⁺) ; 実測値: 476.1 (M+H⁺)。

10

【0468】

工程8

(S)-エチル2-(2-ブロモ-5-メチル-7-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)ベンゾ[d]チアゾール-6-イル)-2-ヒドロキシアセタート(31)の調製。30(8.30g、17.4mmol)のトルエン(70mL)溶液に、((R)-2-メチル-CBS-オキサザボロリジン(725mg、2.61mmol)を添加した。次いで、反応混合物を-35℃に冷却し、カテコールボラン溶液(新たに蒸留した)(1Mトルエン溶液、20.9mL、20.9mmol)を、添加漏斗を介して30分間にわたって添加した。反応物を、-20℃に加温しながら20分間攪拌した。2Mの Na_2CO_3 溶液を添加した(50mL)。層を分離し、有機層をさらなる Na_2CO_3 溶液(3×25mL)で洗浄した。有機層を乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して31を得た。これは29に適合する分析データを有していた。この化合物を、さらに精製せずに次の工程で使用した。

20

【0469】

工程9

(S)-エチル2-(2-ブロモ-5-メチル-7-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)ベンゾ[d]チアゾール-6-イル)-2-tert-ブトキシアセタート(32)の調製。31(約17mmol)のtert-ブチルアセタート(70mL)溶液に、過塩素酸(1.23mL、20.4mmol)を添加した。3時間後、水を添加した(50mL)。層を分離した。有機層を飽和 NaHCO_3 溶液で洗浄した。有機層を乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。粗材料をカラムクロマトグラフィ(EtOAc/ヘキサン)によって精製して7.22gの32および1.58gの31を得た。 $^1\text{H-NMR}$: 400 MHz, (CD_3OH) δ : 7.82 (s, 1H), 5.59 (s, 1H), 4.08-4.25 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.20 (s, 9H), 1.16 (t, 3H, $J = 7$ Hz)。LCMS-ESI⁺: $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{BrF}_3\text{NO}_6\text{S}_2$ についての計算値: 534.0 (M+H⁺) ; 実測値: 534.1 (M+H⁺)。

30

40

【0470】

工程10

(S)-エチル2-(2-(アゼチジン-1-イル)-5-メチル-7-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)ベンゾ[d]チアゾール-6-イル)-2-tert-ブトキシアセタート(33)の調製。32(50mg、0.094mmol)のTHF(1mL)溶液に、アゼチジン(20μL)を添加した。反応混合物を70℃で30分間加熱した。飽和 NH_4Cl 溶液(3mL)を添加し、層を分離した。水層をEtOAcで抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。粗材料をカラムクロマトグラフィ(EtOAc/ヘキサン)によって精製して38mgの33を得た。LCMS-E

50

$\text{SI}^+ : \text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_2$ についての計算値：511.1 ($\text{M}+\text{H}^+$)；実測値：511.0 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

【0471】

工程11

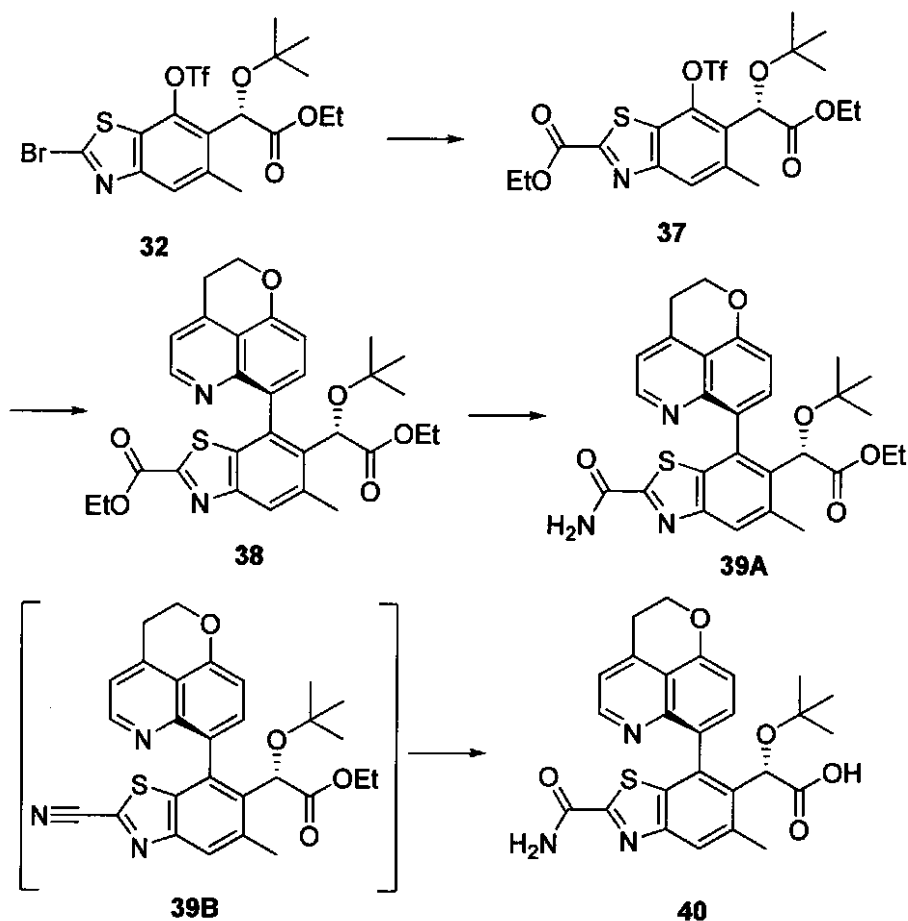
(2S)-エチル2-(2-(アゼチジン-1-イル)-7-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-5-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-イル)-2-tert-ブトキシアセタート(34)の調製。新たに蒸留したDME(1mL)中の33(38mg、0.075mmol)の溶液に、2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イルボロン酸塩酸塩(24mg、0.097mmol)、クロロ(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシ-1,1'-ビフェニル)[2-(2-アミノエチルフェニル)]パラジウム(II)メチル-tert-ブチルエーテル付加物、[SPhosパラダサイクル](5mg、0.0075mmol)、およびフッ化セシウム(46mg、0.3mmol)を添加した。反応混合物を、マイクロ波にて110℃で45分間加熱した。飽和 NaHCO_3 溶液(3mL)を添加し、層を分離した。水層をEtOAcで抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。粗材料をカラムクロマトグラフィ(EtOAc/ヘキサン)によって精製して21mgの34を得た。LCMS-ESI $^+$: $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ についての計算値：532.2 ($\text{M}+\text{H}^+$)；実測値：532.0 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

【0472】

実施例11. (S)-2-tert-ブトキシ-2-((S)-2-カルバモイル-7-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-5-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-イル)酢酸(40)の調製。

【0473】

【化70】



【0474】

化合物 40 を化合物 39 から調製した。化合物 39 A (200 mg) の CH_2Cl_2 (5 mL) 溶液に、トリエチルアミン (2 mL) およびトリフルオロ酢酸無水物 (100 μL) を添加した。3 時間後、飽和 NH_4Cl 溶液を添加した。層を分離し、水層を CH_2Cl_2 で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。THF および MeOH の溶液を添加し (1 : 1、5 mL)、その後に NaOH 溶液 (2 M、200 μL) を添加した。反応混合物を 45 °C で 6 時間攪拌した。混合物を 1 M HCl で酸性にした。粗混合物を逆相 HPLC によって精製して 10.8 mg の化合物 40 を得た。

【0475】

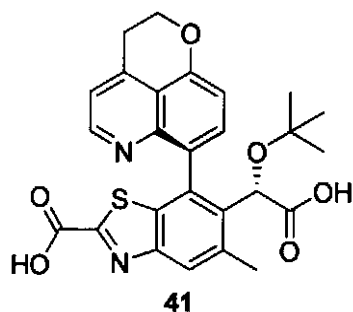
化合物 40. $^1\text{H-NMR}$: 400 MHz, (CD_3OD) δ : 8.79 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H); 8.21 (s, 1H); 7.92 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H); 7.87 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H); 7.46 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H); 5.27 (s, 1H); 4.74–4.72 (m, 2H); 3.68 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H); 2.80 (s, 3H); 0.93 (s, 9H)。

【0476】

LCMS-ESI⁺: $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ についての計算値: 492.1 (M+H⁺); 実測値: 492.1 (M+H⁺)。

【0477】

【化71】



【0478】

化合物 41 は、40 の調製における副生成物であった。
LCMS-ESI⁺: $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$ についての計算値: 493.1 (M+H⁺); 実測値: 493.1 (M+H⁺)。

【0479】

(S)-エチル 2-tert-ブトキシ-2-((S)-2-カルバモイル-7-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-5-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-イル)アセタート (39) の調製。

【0480】

工程 1

(S)-エチル 6-(1-tert-ブトキシ-2-エトキシ-2-オキソエチル)-5-メチル-7-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)ベンゾ[d]チアゾール-2-カルボキシラート (37) の調製。(S)-エチル 2-(2-ブロモ-5-メチル-7-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)ベンゾ[d]チアゾール-6-イル)-2-tert-ブトキシアセタート (32) (1.07 g、2.00 mmol) の DMF (10 mL) 溶液に、トリブチル(1-エトキシビニル)スタナン (867 mg、2.40 mmol)、ヨウ化銅 (38 mg、0.20 mmol)、および Pd(PPh₃)₄ (116 mg、0.10 mmol) を添加した。反応混合物を、45 °C で 2.5 時間攪拌した。飽和 NH_4Cl 溶液および EtOAc を添加した。層を分離し、水層を EtOAc で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。メタノールおよび CH_2Cl_2 (1 : 1、20 mL) を添加した。混合物を -78 °C に冷却し、反応混合物が青緑色になるまでオゾン (O_3) を溶液に約 15 分間バブリングした。ジメチルスルフィド

(dimethyl sulfide) (1 mL) を添加し、反応物を室温で 20 分間攪拌した。混合物を真空下で濃縮し、カラムクロマトグラフィ (EtOAc/ヘキサン) によって精製して 811 mg の 37 を得た。

【0481】

$^1\text{H-NMR}$: 400 MHz, (CDCl_3): δ 8.06 (s, 1H), 5.65 (s, 1H), 4.56 (q, $J = 7$ Hz, 2H), 4.14 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 1.49 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 1.21 (s, 9H), 1.16 (t, $J = 7$ Hz, 3H)。

【0482】

工程 2

(S)-エチル 6-((S)-1-tert-ブトキシ-2-エトキシ-2-オキソエチル)-7-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-5-メチルベンゾ[d]チアゾール-2-カルボキシレート (38) の調製。37 (807 mg、1.53 mmol) および CsF (1.02 g、6.73 mmol) の蒸留ジメトキシエタン (15 mL) 溶液に、2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イルボロン酸 (HCl 塩、770 mg、3.06 mmol) およびクロロ(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシ-1,1'-ビフェニル)[2-(2-アミノエチルフェニル)]パラジウム(II)メチル-tert-ブチルエーテル付加物、[SPhos パラダサイクル] (206 mg、0.31 mmol) を添加した。反応混合物を封管中、110 °C で 2 時間加熱した。反応物を室温に冷却し、飽和 NaHCO_3 溶液を添加した。層を分離し、水層を EtOAc で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。粗材料をカラムクロマトグラフィ (chromatography) (ヘキサンに対して 5% の MeOH を含ませ、EtOAc を漸増させる) によって精製して 224 mg の 38 および 348 mg の不要なアトロプ異性体を得た。

$^1\text{H-NMR}$: 400 MHz, (CDCl_3): δ 8.54 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.55 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.55 (m, 2H), 4.41 (q, $J = 7$ Hz, 2H), 4.01 (m, 1H), 3.88 (m, 1H), 3.37 (m, 2H), 2.77 (s, 3H), 1.36 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 1.00 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 0.90 (s, 9H)。

【0483】

工程 3

(S)-エチル 2-tert-ブトキシ-2-((S)-2-カルバモイル-7-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-5-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-イル)アセタート (39) の調製。38 (224 mg) の MeOH (5 mL) 溶液に、 NH_4OH (500 μL) を添加した。反応混合物を室温で 2 時間攪拌し、次いで、真空下で濃縮して 220 mg の 39 を得た。

LCMS-ESI⁺ (m/z): $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ についての計算値 $[\text{M}+\text{H}]^+$: 520.2 ($\text{M}+\text{H}^+$); 実測値: 520.1、493.07 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

【0484】

実施例 12. (S)-2-tert-ブトキシ-2-((S)-7-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-2-(ジメチルアミノ)-5-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-イル)酢酸 (42) および (S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-7-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-2-(ジメチルアミノ)-5-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-イル)酢酸 (43) の調製。

【0485】

実施例 10 中の化合物 35 を調製するために使用した手順 (ジメチルアミンをアゼチジ

10

20

30

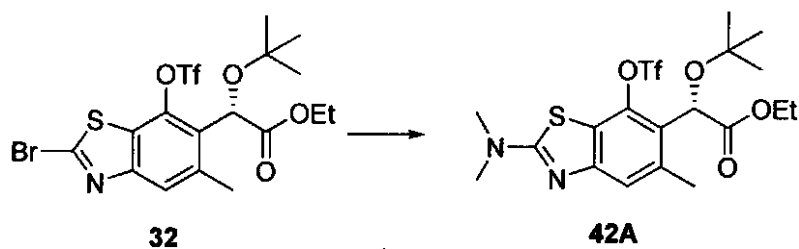
40

50

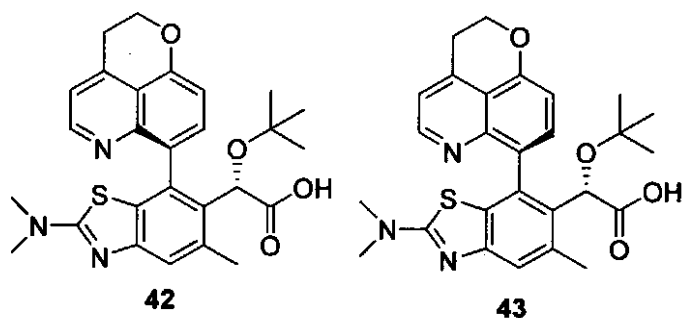
ンの代わりに使用したことを除く)に従って、化合物 4 2 および 4 3 を化合物 3 2 から調製した。

【0486】

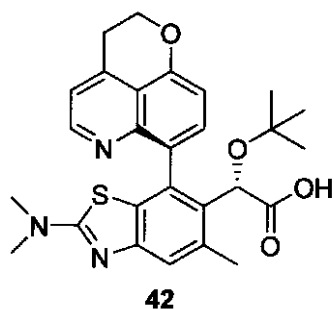
【化72】



10



20



30

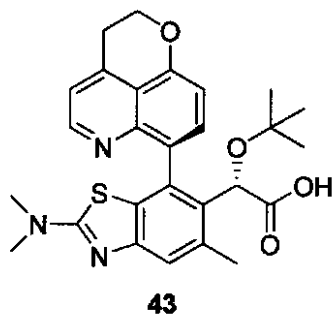
【0487】

化合物 4 2 : $^1\text{H-NMR}$: 400 MHz, (CD_3OD) δ : 8.76 (d, $J=4.8$ Hz, 1H) ; 7.82 (d, $J=8.0$ Hz, 1H) ; 7.73 (d, $J=5.2$ Hz, 1H) ; 7.50 (s, 1H) ; 7.35 (d, $J=7.6$ Hz, 1H) ; 5.14 (s, 1H) ; 4.67 (m, 2H) ; 3.61 (t, $J=5.8$ Hz, 2H) ; 3.13 (s, 6H) ; 2.66 (s, 3H) ; 0.89 (s, 9H). LCMS-ESI $^+$ (m/z) : $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ についての計算値 $[\text{M}+\text{H}]^+$: 492.20 ($\text{M}+\text{H}^+$) ; 実測値 : 492.00, 493.07 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

40

【0488】

【化 7 3】



10

【0 4 8 9】

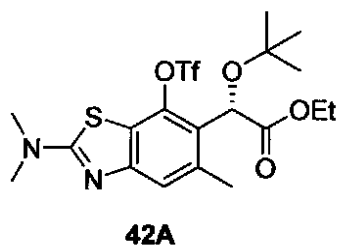
化合物 4 3 : $^1\text{H-NMR}$: 400 MHz, (CD_3OD) δ 8.67 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.30 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 5.19 (s, 1H), 4.67 – 4.55 (m, 2H), 3.21 (s, 6H), 2.62 (s, 3H), 0.81 (s, 9H)。

LCMS-ESI $^+$ (m/z) : $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ についての計算値 $[\text{M}+\text{H}]^+$: 492.20 ($\text{M}+\text{H}^+$) ; 実測値 : 491.98, 492.96 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

【0 4 9 0】

20

【化 7 4】



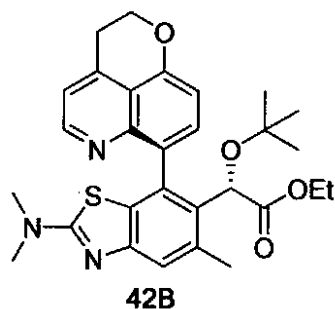
【0 4 9 1】

30

化合物 4 2 A : LCMS-ESI $^+$ (m/z) : $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_2$ についての計算値 $[\text{M}+\text{H}]^+$: 499.1 ($\text{M}+\text{H}^+$) ; 実測値 : 499.0 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

【0 4 9 2】

【化 7 5】



40

【0 4 9 3】

化合物 4 2 B : $^1\text{H-NMR}$: 400 MHz, (CDCl_3) δ : 8.75 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H) ; 7.54 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.11 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.54 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 4.00–4.03 (m, 2H), 3.31–3.30 (m, 2H), 3.08 (s, 6H), 2.64 (s

50

, 3 H), 1.25–1.27 (m, 3 H), 0.88 (s, 9 H)。

【0494】

LCMS-ESI⁺ (m/z) : C₂₉H₃₃N₃O₄S についての計算値 [M+H]⁺ : 520.2 (M+H⁺) ; 実測値 : 520.0 (M+H⁺)。

【0495】

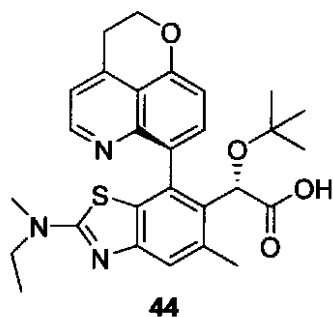
実施例13. (S)-2-tert-ブトキシ-2-((S)-7-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-2-(エチル(メチル)アミノ)-5-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-イル)酢酸(44)の調製。

【0496】

実施例10中の化合物35を調製するために使用した手順(メチルエチルアミンをアゼチジンの代わりに使用したことを除く)に従って、化合物44を化合物32から調製した。

【0497】

【化76】



【0498】

化合物44 : ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.77 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.35 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.14 (s, 1H), 4.67 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.59 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.52 (dd, J = 14.3, 7.1 Hz, 2H), 3.12 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 1.20 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.90 (s, 9H). LCMS-ESI⁺ (m/z) : C₂₈H₃₁N₃O₄S についての計算値 [M+H]⁺ : 506.21 (M+H⁺) ; 実測値 : 506.05, 507.00 (M+H⁺)。

【0499】

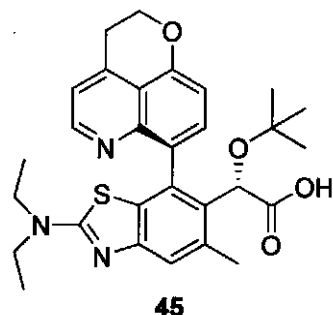
実施例14. (S)-2-tert-ブトキシ-2-((S)-2-(ジエチルアミノ)-7-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-5-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-イル)酢酸(45)の調製。

【0500】

実施例10中の化合物35を調製するために使用した手順(ジエチルアミンをアゼチジンの代わりに使用したことを除く)に従って、化合物45を化合物32から調製した。

【0501】

【化 77】



10

【0502】

化合物 45 : ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.90 (s, 1H), 7.90 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.44 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 5.17 (s, 1H), 4.71 (m, 2H), 3.66 (s, 6H), 2.73 (s, 3H), 1.95 (s, 4H), 1.29 (d, $J = 5.9$ Hz, 6H), 0.90 (s, 8H)。

LCMS-ESI $^+$ (m/z) : $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ についての計算値 $[\text{M}+\text{H}]^+$: 520.23 ($\text{M}+\text{H}^+$) ; 実測値 : 520.05, 521.13 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

【0503】

20

実施例 15. (S)-2-tert-ブトキシ-2-((S)-7-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-2-(イソプロピル(メチル)アミノ)-5-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-イル)酢酸(46)および(S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-7-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-2-(イソプロピル(メチル)アミノ)-5-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-イル)酢酸(47)の調製。

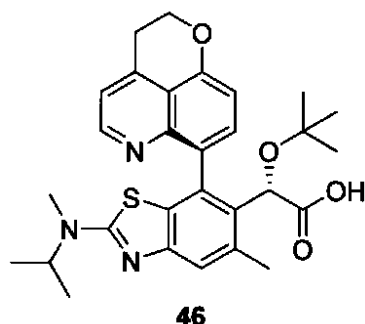
【0504】

実施例 10 中の化合物 35 を調製するために使用した手順 (N-メチル-N-イソプロピルアミンをアゼチジンの代わりに使用したことを除く) に従って、化合物 46 および 47 を化合物 32 から調製した。

30

【0505】

【化 78】



40

【0506】

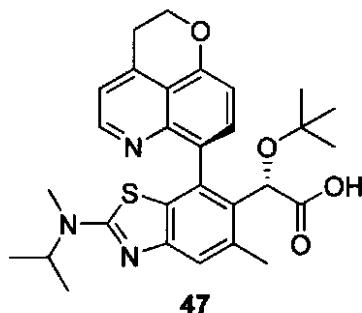
化合物 46 : ^1H -NMR : 400 MHz, (CD_3OD) δ 8.76 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.35 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 5.14 (s, 1H), 4.67 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 4.23 - 4.06 (m, 1H), 3.59 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 1.23 (t, $J = 6.5$ Hz, 6H), 0.89 (s, 9H). LCMS-ESI $^+$ (m/z) : $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ に

50

ついでに計算値 $[M+H]^+$: 520.23 ($M+H^+$) ; 実測値 : 519.95, 521.00 ($M+H^+$)。

【0507】

【化79】



10

【0508】

化合物47: ^1H -NMR: 400 MHz, (CD_3OD) δ 8.67 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.28 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 5.19 (s, 1H), 4.67 – 4.52 (m, 2H), 4.11 – 4.00 (m, 1H), 3.50 – 3.43 (m, 1H), 3.08 (s, 5H), 2.62 (s, 4H), 1.26 (d, $J = 6.1$ Hz, 6H), 0.80 (s, 9H)。

20

LCMS-ESI $^+$ (m/z): $C_{27}H_{34}N_3O_4S$ についての計算値 $[M+H]^+$: 520.23 ($M+H^+$) ; 実測値 : 520.05, 521.08 ($M+H^+$)。

【0509】

実施例16a. (S)-2-tert-ブトキシ-2-((S)-7-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-2-(イソブチル(メチル)アミノ)-5-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-イル)酢酸(48)および(S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-7-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-2-(イソブチル(メチル)アミノ)-5-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-イル)酢酸(49)の調製。

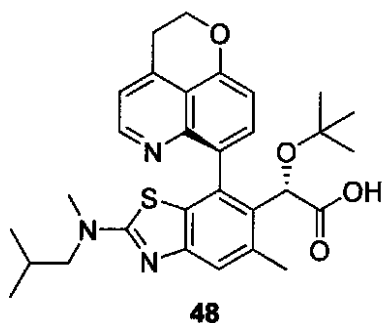
30

【0510】

実施例10中の化合物35を調製するために使用した手順(N-メチル-N-イソブチルアミン(isobutylamine)をアゼチジンの代わりに使用したことを除く)に従って、化合物48および49を化合物32から調製した。

【0511】

【化80】



40

【0512】

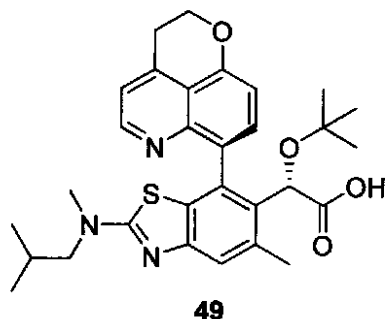
化合物48: ^1H -NMR: 400 MHz, (CD_3OD) δ 8.77 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.49 (s, 1H),

50

7.36 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.13 (s, 1H), 4.68 (dd, $J = 9.9, 6.0$ Hz, 2H), 3.60 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.27 (m, 2H), 3.13 (s, 4H), 2.66 (s, 3H), 2.08 (m, 1H), 0.89–0.87 (m, 15H). LCMS-ESI⁺ (m/z): C₃₀H₃₆N₃O₄Sについての計算値 [M+H]⁺: 534.24 (M+H⁺); 実測値: 533.9 (M+H⁺).

【0513】

【化81】



【0514】

化合物49: ¹H-NMR: 400 MHz, (CD₃OD) δ 8.69 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.32 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 5.19 (s, 1H), 4.62 (m, Hz, 2H), 3.50 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.21 – 2.04 (m, 1H), 0.91 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H), 0.83 (s, 9H). LCMS-ESI⁺ (m/z): C₃₀H₃₆N₃O₄Sについての計算値 [M+H]⁺: 534.24 (M+H⁺); 実測値: 534.04, 535.05 (M+H⁺).

【0515】

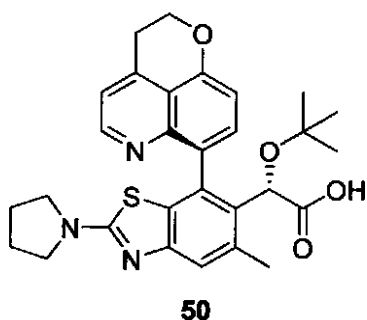
実施例16b. (S)-2-tert-ブトキシ-2-((S)-7-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-5-メチル-2-(ピロリジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-イル)酢酸(50)および(S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-7-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-5-メチル-2-(ピロリジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-イル)酢酸(51)の調製。

【0516】

実施例10中の化合物35を調製するために使用した手順(ピロリジンをアゼチジンの代わりに使用したことを除く)に従って、化合物50および51を化合物32から調製した。

【0517】

【化82】



10

20

30

40

50

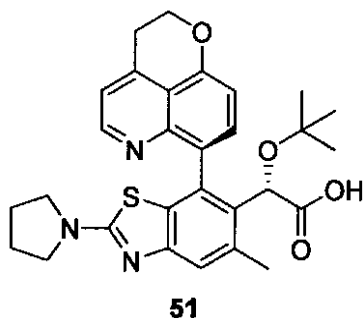
【0518】

化合物50： $^1\text{H-NMR}$ ：400 MHz， (CD_3OD) δ 8.76 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.33 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.15 (s, 1H), 9.03 – 0.64 (m, 79H), 4.70 – 4.60 (m, 2H), 3.56 (dd, $J = 13.8, 7.7$ Hz, 6H), 2.68 (s, 3H), 2.10 (t, $J = 6.7$ Hz, 4H), 0.89 (s, 10H). LCMS-ESI $^+$ (m/z): $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ についての計算値 $[\text{M}+\text{H}]^+$: 518.21 ($\text{M}+\text{H}^+$); 実測値: 517.99, 518.97 ($\text{M}+\text{H}^+$)

10

【0519】

【化83】



20

【0520】

化合物51： $^1\text{H-NMR}$ ：400 MHz， (CD_3OD) δ 8.67 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.27 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 5.20 (s, 1H), 4.68 – 4.50 (m, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.45 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 2.63 (s, 4H), 2.14 (t, $J = 6.3$ Hz, 4H), 0.79 (s, 9H). LCMS-ESI $^+$ (m/z): $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ についての計算値 $[\text{M}+\text{H}]^+$: 518.21 ($\text{M}+\text{H}^+$); 実測値: 518.07, 519.07 ($\text{M}+\text{H}^+$)

30

【0521】

実施例17. (S)-2-tert-ブトキシ-2-((S)-2-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)-7-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-5-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-イル)酢酸(52)および(S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-2-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)-7-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-5-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-イル)酢酸(53)の調製。

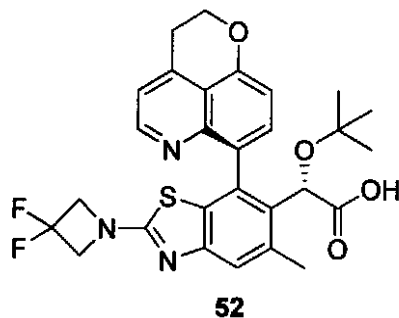
【0522】

実施例10中の化合物35を調製するために使用した手順(2,2-ジフルオロアゼチジンをアゼチジンの代わりに使用したことを除く)に従って、化合物52および53を化合物32から調製した。

40

【0523】

【化 8 4】



10

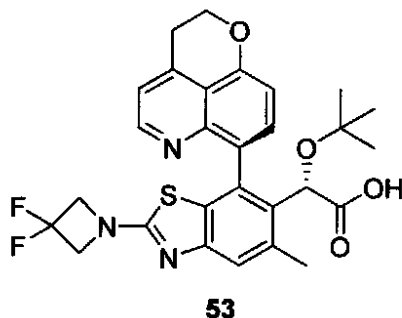
【0 5 2 4】

化合物 52 : $^1\text{H-NMR}$: 400 MHz, (CD_3OD) δ 8.80 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.41 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.17 (s, 1H), 4.76 – 4.64 (m, 2H), 4.56 – 4.43 (m, 4H), 3.65 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 2.69 (s, 3H), 0.91 (s, 9H). $^{19}\text{F-NMR}$ (377 MHz, CD_3OD) δ -77.88 (s). LCMS-ESI $^+$ (m/z) : $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ についての計算値 $[\text{M}+\text{H}]^+$: 540.18 ($\text{M}+\text{H}^+$) ; 実測値 : 539.96, 540.96 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

20

【0 5 2 5】

【化 8 5】



30

【0 5 2 6】

化合物 53 : $^1\text{H-NMR}$: 400 MHz, (CD_3OD) δ 8.71 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.40 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.21 (s, 1H), 4.72 – 4.60 (m, 2H), 4.56 – 4.42 (m, 4H), 3.58 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.65 (s, 3H), 0.91 (s, 9H). LCMS-ESI $^+$ (m/z) : $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ についての計算値 $[\text{M}+\text{H}]^+$: 540.18 ($\text{M}+\text{H}^+$) ; 実測値 : 539.98, 541.02 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

40

【0 5 2 7】

実施例 18. (S)-2-tert-ブトキシ-2-((S)-7-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-2-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)-5-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-イル)酢酸 (54) および (S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-7-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-2-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)-5-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-イル)酢酸 (55) の調製。

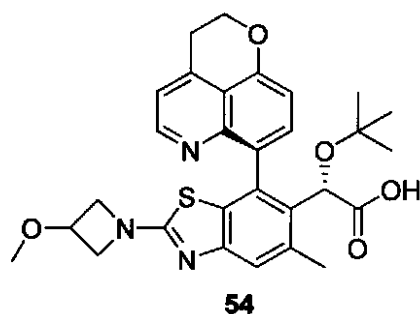
【0 5 2 8】

50

実施例 10 中の化合物 35 を調製するために使用した手順 (2-メトキシアゼチジンをアゼチジンの代わりに使用したことを除く) に従って、化合物 54 および 55 を化合物 32 から調製した。

【0529】

【化86】



10

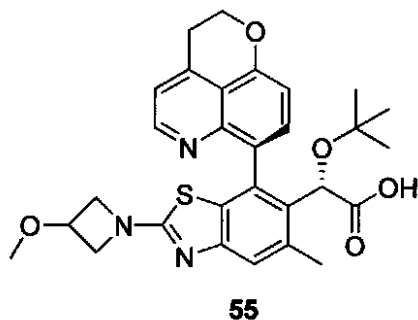
【0530】

化合物 54 : $^1\text{H-NMR}$: 400 MHz, (CD_3OD) δ : 8.78 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.37 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.16 (s, 1H), 4.73 – 4.64 (m, 2H), 4.41 (ddd, $J = 9.9, 6.2, 3.4$ Hz, 1H), 4.31 (td, $J = 7.7, 1.0$ Hz, 2H), 4.02 – 3.90 (m, 2H), 3.62 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 2.68 (s, 4H), 0.91 (s, 11H). LCMS-ESI $^+$ (m/z) : $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ についての計算値 $[\text{M}+\text{H}]^+$: 534.21 ($\text{M}+\text{H}^+$) ; 実測値 : 533.95, 534.97 ($\text{M}+\text{H}^+$) 。

20

【0531】

【化87】



30

【0532】

化合物 55 : $^1\text{H-NMR}$: 400 MHz, (CD_3OD) δ : 8.67 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.30 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 5.19 (s, 1H), 4.66 – 4.56 (m, 2H), 4.42 (m, 1H), 4.38 – 4.32 (m, 2H), 4.08 – 4.01 (m, 2H), 3.49 (t, $J = 6.0$ Hz, 3H), 2.61 (s, 3H), 0.82 (s, 10H). LCMS-ESI $^+$ (m/z) : $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ についての計算値 $[\text{M}+\text{H}]^+$: 534.21 ($\text{M}+\text{H}^+$) ; 実測値 : 534.03, 535.08 ($\text{M}+\text{H}^+$) 。

40

【0533】

実施例 19. (S)-2-tert-ブトキシ-2-((S)-7-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-2-(3-フルオロアゼチジン

50

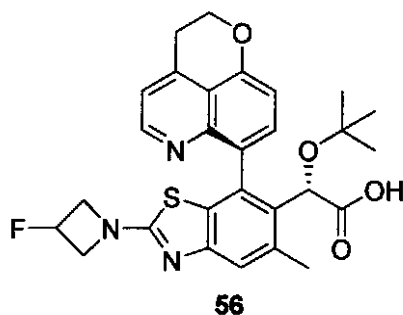
－１－イル）－５－メチルベンゾ[d]チアゾール－６－イル）酢酸（５６）の調製。

【 0 5 3 4 】

実施例 10 中の化合物 35 を調製するために使用した手順（2-フルオロアゼチジンをアゼチジンの代わりに使用したことを除く）に従って、化合物 56 を化合物 32 から調製した。

【 0 5 3 5 】

【化 8 8】



【 0 5 3 6 】

化合物 56: $^1\text{H-NMR}$: 400 MHz, (CD_3OD) δ 8.79 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.39 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 5.58 – 5.38 (m, 1H), 5.16 (s, 1H), 4.70 (td, $J = 5.9, 3.1$ Hz, 2H), 4.49 – 4.35 (m, 2H), 4.28 – 4.12 (m, 2H), 3.63 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.68 (s, 3H), 0.91 (s, 9H)。

LCMS-ESI⁺ (m/z) : C₂₈H₂₉FN₃O₄S についての計算値 [M+H]⁺ : 522.19 (M+H⁺) ; 実測値 : 521.97, 523.02 (M+H⁺) 。

【 0 5 3 7 】

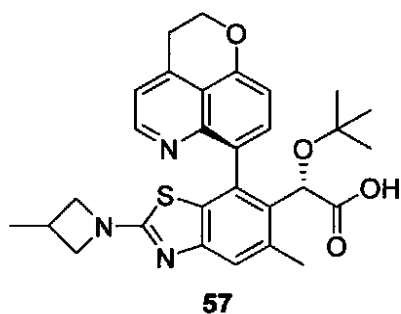
実施例 20 a. (S)-2-tert-ブトキシ-2-((S)-7-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-5-メチル-2-(3-メチルアゼチジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-イル)酢酸(57)の調製。

【 0 5 3 8 】

実施例 10 中の化合物 35 を調製するために使用した手順（2-メチルアゼチジンをアゼチジンの代わりに使用したことを除く）に従って、化合物 57 を化合物 32 から調製した。

【 0 5 3 9 】

【化 8 9】



【 0 5 4 0 】

化合物 57: $^1\text{H-NMR}$: 400 MHz, (CD_3OD) δ : δ 8.92 (s, 1H), 7.90 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.56 (s,

1 H), 7.44 (d, $J = 7.3$ Hz, 1 H), 5.18 (s, 1 H), 4.73 (s, 2 H), 4.48 (s, 2 H), 3.99 (s, 2 H), 3.68 (s, 2 H), 3.12 (m, 1 H), 2.73 (s, 3 H), 1.35 (d, $J = 5.6$ Hz, 3 H), 0.91 (s, 9 H). LCMS-ESI⁺ (m/z): C₂₉H₃₂N₃O₄S についての計算値 [M+H]⁺: 518.21 (M+H⁺); 実測値: 518.09, 519.12 (M+H⁺).

【0541】

実施例 20 b. (S)-2-tert-ブトキシ-2-((S)-7-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-5-メチル-2-(3-(メチルスルホニル)アゼチジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-イル)酢酸 (58) の調製。

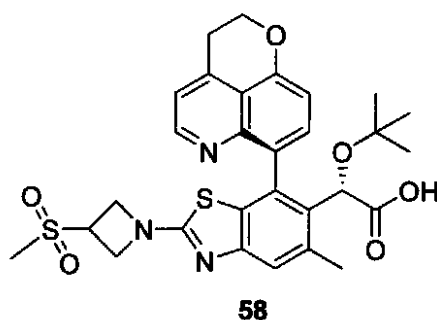
10

【0542】

実施例 10 中の化合物 35 を調製するために使用した手順 (2-メチルスルホニルアゼチジンをアゼチジンの代わりに使用したことを除く) に従って、化合物 58 を化合物 32 から調製した。

【0543】

【化90】



20

【0544】

化合物 58: ¹H-NMR: 400 MHz, (CD₃OD) δ: ¹H NMR (400 MHz, cd3od) δ 8.85 (d, $J = 5.3$ Hz, 1 H), 7.89 (t, $J = 6.7$ Hz, 2 H), 7.61 (s, 1 H), 7.44 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 5.18 (s, 1 H), 4.72 (dd, $J = 9.0, 6.2$ Hz, 2 H), 4.59 – 4.35 (m, 5 H), 3.01 (s, 3 H), 2.72 (s, 3 H), 0.92 (s, 9 H). LCMS-ESI⁺ (m/z): C₂₉H₃₂N₃O₆S についての計算値 [M+H]⁺: 582.17 (M+H⁺); 実測値: 581.95, 583.02 (M+H⁺).

30

【0545】

実施例 21. (S)-2-((S)-2-((1,3-ジオキサラン-2-イル)メチル)(メチル)アミノ)-7-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-5-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-イル)-2-tert-ブトキシ酢酸 (59) および (S)-2-((R)-2-((1,3-ジオキサラン-2-イル)メチル)(メチル)アミノ)-7-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-5-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-イル)-2-tert-ブトキシ酢酸 (60) の調製。

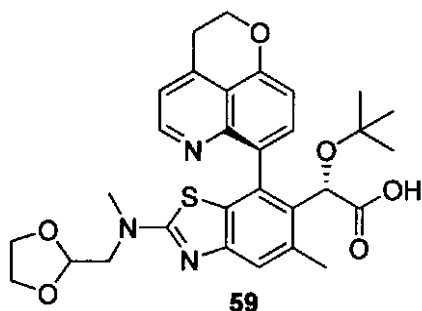
40

【0546】

実施例 10 中の化合物 35 を調製するために使用した手順 (1-(1,3-ジオキサラン-2-イル)-N-メチルメタンアミンをアゼチジンの代わりに使用したことを除く) に従って、化合物 59 および 60 を化合物 32 から調製した。

【0547】

【化 9 1】



10

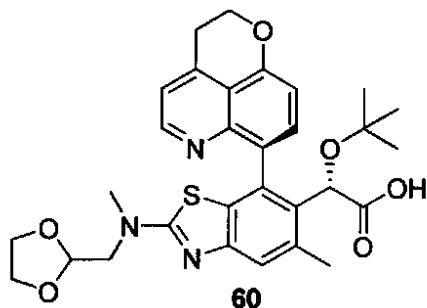
【0548】

化合物 59 : $^1\text{H-NMR}$: 400 MHz, (CD_3OD) δ : 8.81 (d, $J = 6$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 6$ Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.40 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 5.15 (s, 1H), 5.07 (m, 1H), 4.69 (m, 2H), 3.91 (m, 2H), 3.82 (m, 2H), 3.63 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 0.89 (s, 9H). LCMS-ESI $^+$ (m/z) : $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$ についての計算値 $[\text{M}+\text{H}]^+$: 564.2 ($\text{M}+\text{H}^+$) ; 実測値 : 564.1 ($\text{M}+\text{H}^+$) 。

20

【0549】

【化 9 2】



30

【0550】

化合物 60 : $^1\text{H-NMR}$: 400 MHz, (CD_3OD) δ : 8.70 (d, $J = 6$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 6$ Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.35 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 5.19 (s, 1H), 5.07 (m, 1H), 4.65 (m, 2H), 3.92 (m, 2H), 3.83 (m, 2H), 3.53 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 0.85 (s, 9H). LCMS-ESI $^+$ (m/z) : $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$ についての計算値 $[\text{M}+\text{H}]^+$: 564.2 ($\text{M}+\text{H}^+$) ; 実測値 : 564.1 ($\text{M}+\text{H}^+$) 。

40

【0551】

実施例 22. (S)-2-tert-ブトキシ-2-((S)-7-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-2-((2-(ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ)-5-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-イル)酢酸(61)および(S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-7-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-2-((2-(ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ)-5-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-イル)酢酸(62)の調製。

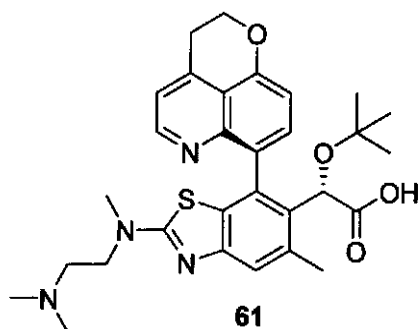
【0552】

50

実施例 10 中の化合物 35 を調製するために使用した手順 (N1, N1, N2-トリメチルエタン-1, 2-ジアミンをアゼチジンの代わりに使用したことを除く) に従って、化合物 61 および 62 を化合物 32 から調製した。

【0553】

【化93】



10

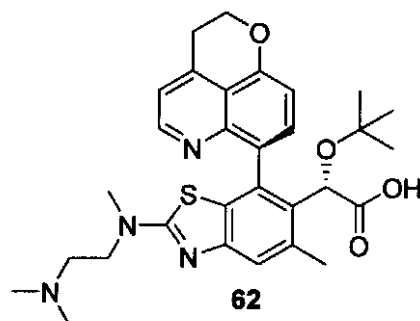
【0554】

化合物 61 : $^1\text{H-NMR}$: 400 MHz, (CD_3OD) δ : 8.78 (d, $J = 6$ Hz, 1H), 7.80 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.38 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 5.15 (s, 1H), 4.67 (m, 2H), 4.11 (m, 1H), 3.94 (s, 1H), 3.63 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 3.47 (m, 2H), 3.02 (s, 6H), 2.66 (s, 3H), 0.89 (s, 9H). LCMS-ESI $^+$ (m/z) : $\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ についての計算値 $[\text{M}+\text{H}]^+$: 549.3 ($\text{M}+\text{H}^+$) ; 実測値 : 549.0 ($\text{M}+\text{H}^+$) 。

20

【0555】

【化94】



30

【0556】

化合物 62 : $^1\text{H-NMR}$: 400 MHz, (CD_3OD) δ : 8.71 (d, $J = 6$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J = 8$ Hz), 7.70 (d, $J = 6$ Hz, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.41 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.66 (m, 2H), 4.06 (m, 1H), 3.98 (s, 1H), 3.59 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 3.47 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 0.89 (s, 9H). LCMS-ESI $^+$ (m/z) : $\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ についての計算値 $[\text{M}+\text{H}]^+$: 549.3 ($\text{M}+\text{H}^+$) ; 実測値 : 549.0 ($\text{M}+\text{H}^+$) 。

40

【0557】

実施例 23. (2S)-2-(2-(ベンジル(メチル)アミノ)-7-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-5-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-イル)-2-tert-ブトキシ酢酸(63)の調製。

【0558】

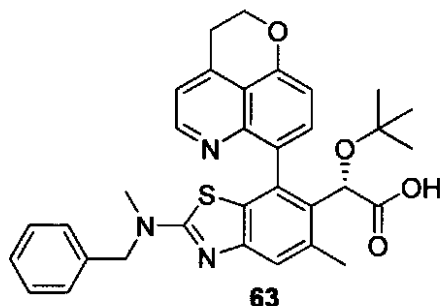
実施例 10 中の化合物 35 を調製するために使用した手順 (N-メチル-N-ベンジル

50

アミンをアゼチジンの代わりに使用したことを除く)に従って、化合物63をアトロプ異性体の混合物として化合物32から調製した。

【0559】

【化95】



10

【0560】

化合物63: LCMS-ESI⁺ (m/z): C₃₃H₃₃N₃O₄Sについての計算値 [M+H]⁺: 568.2 (M+H⁺); 実測値: 568.1 (M+H⁺)。

【0561】

実施例24. (S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-7-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-2-((2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエチル)(メチル)アミノ)-5-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-イル)酢酸(64)の調製。

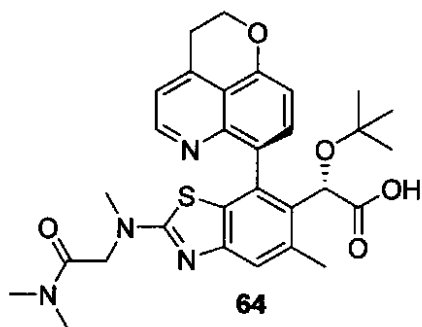
20

【0562】

実施例10中の化合物35を調製するために使用した手順(N,N-ジメチル-2-(メチルアミノ)アセトアミドをアゼチジンの代わりに使用したことを除く)に従って、化合物64を化合物32から調製した。

【0563】

【化96】



30

【0564】

化合物64: ¹H-NMR: 400 MHz, (CD₃OD) δ: 8.72 (d, J = 6 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 8 Hz), 7.70 (d, J = 6 Hz, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.41 (d, J = 8 Hz, 1H), 5.19 (s, 1H), 4.66 (m, 2H), 3.58 (t, J = 6 Hz, 2H), 3.42 (s, 2H), 3.10 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.94 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 0.91 (s, 9H). LCMS-ESI⁺ (m/z): C₃₀H₃₄N₄O₅Sについての計算値 [M+H]⁺: 563.2 (M+H⁺); 実測値: 563.1 (M+H⁺)。

40

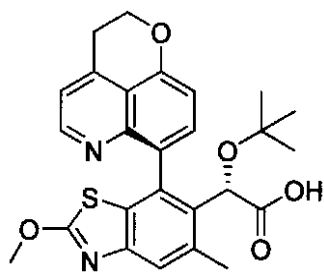
【0565】

実施例25. (S)-2-tert-ブトキシ-2-((S)-7-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-2-メトキシ-5-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-イル)酢酸(66)の調製。

50

【0566】

【化97】

**66**

10

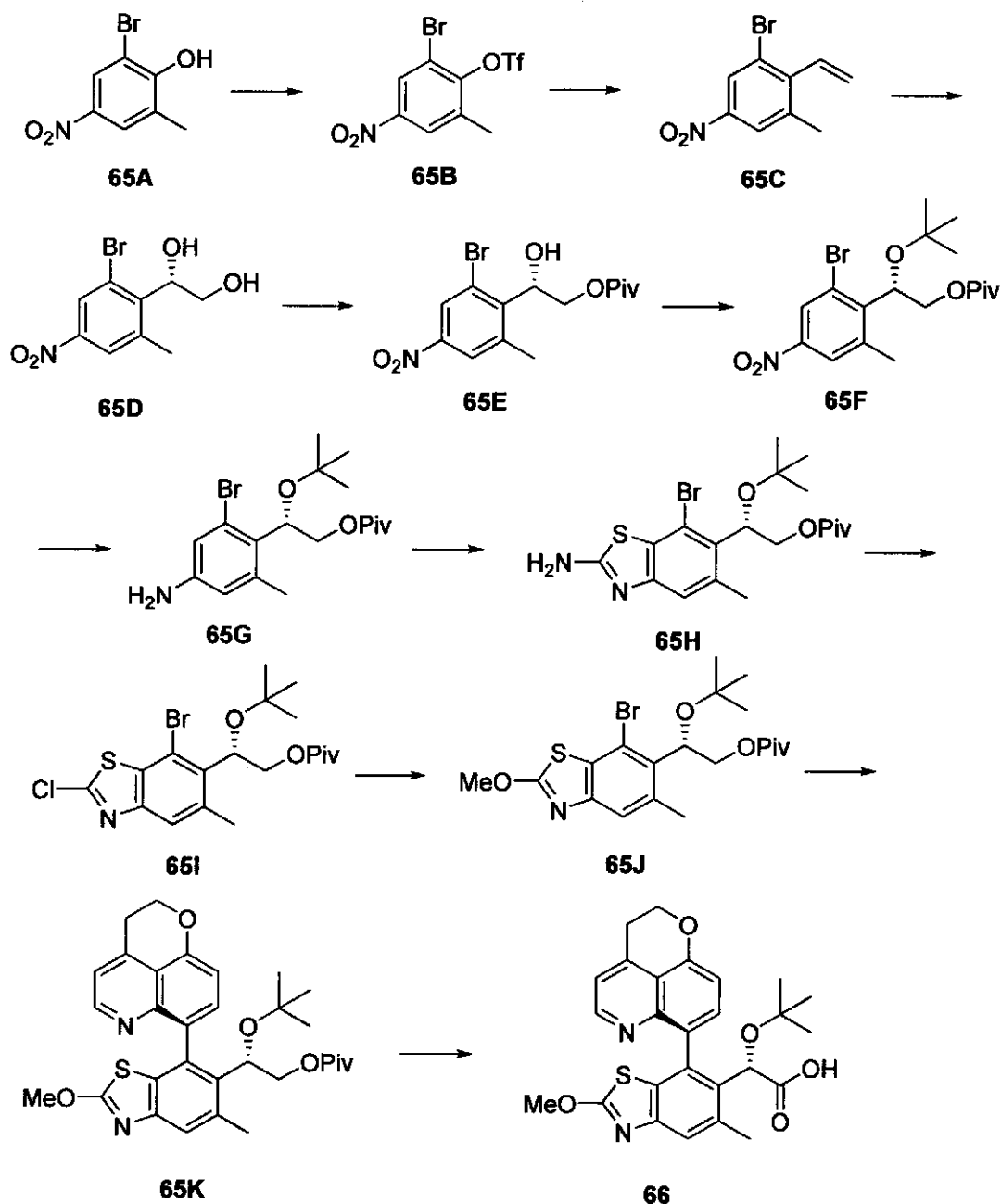
【0567】

化合物66： $^1\text{H-NMR}$ ：400 MHz，(CD_3OD) δ ：8.63 (d, $J=4.4$ Hz, 1H)；7.68 (d, $J=8.0$ Hz, 1H)；7.54 (s, 1H)；7.38 (d, $J=4.8$ Hz, 1H)；7.14 (d, $J=7.6$ Hz, 1H)；5.08 (s, 1H)；4.58–4.53 (m, 2H)；4.11 (s, 3H)；3.39 (t, $J=6.0$ Hz, 2H)；2.61 (s, 3H)；0.87 (s, 9H)．LCMS-ESI $^+$ (m/z)： $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ についての計算値 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ：479.16 ($\text{M}+\text{H}^+$)；実測値：479.00, 480.02 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

20

【0568】

【化 9 8】



【0569】

工程 1

2-ブロモ-6-メチル-4-ニトロフェニルトリフルオロメタンスルホナート (65B) の調製。-70℃の2-ブロモ-6-メチル-4-ニトロフェノール (65A) (58.0 g、250 mmol) のCH₂Cl₂ (500 mL) 溶液に、トリエチルアミン (45.3 mL、325 mmol) を添加し、次いで、トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (46.3 mL、275 mmol) を添加した。20分後、HCl溶液を添加した (0.5 M、500 mL)。層を分離した。有機層を乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。粗製油状物を10%のEtOAcを含むヘキサンを使用してSiO₂およびセライトのプラグに通し、90 gの65Bを得た。

¹H-NMR: 400 MHz, (CDCl₃) δ: 8.40 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 2.58 (s, 3H)。

【0570】

工程 2

1-ブロモ-3-メチル-5-ニトロ-2-ビニルベンゼン (65C) の調製: DMF (50 ml) 中の 2-ブロモ-6-メチル-4-ニトロフェニルトリフルオロメタンスルホナート (65B) (10.1 g、27.7 mmol)、トリブチルビニルスズ (8.18 ml、27.7 mmol)、LiCl (1.4 g、33.2 mmol)、PdCl₂dppf (607 mg、0.83 mmol) の反応混合物を、70℃で3時間反応させた。次いで、2N NaOHを添加し、70℃で5分間攪拌した。反応混合物を冷却し、飽和 NaHCO₃ によって洗浄し、EtOAcによって抽出し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、0-100%のEtOAcを含むヘキサンによって溶離するシリカゲルカラムによって精製して65Cを得た (1.9 g、30%)。¹H-NMR: 400 MHz (CDCl₃) δ: 8.30 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 1 Hz, 1H), 6.71-6.64 (dd, J = 18, 12 Hz, 1H), 5.77-5.74 (d, J = 12 Hz, 1H), 5.51-5.46 (d, J = 18 Hz, 1H), 2.48 (s, 3H)。

10

【0571】

工程 3

(S)-1-(2-ブロモ-6-メチル-4-ニトロフェニル)エタン-1,2-ジオール (65D) の調製: t-ブチルアルコール/H₂O (1:1) (200 ml) 中の 1-ブロモ-3-メチル-5-ニトロ-2-ビニルベンゼン (65C) (12.3 g、50.83 mmol)、AD-mix α (71 g)、MeSO₂NH₂ (4.8 g、50.8 mmol) の反応混合物を、0℃で3日間攪拌した。Na₂SO₃ (約6 g) を添加して反応を停止させ、室温で40分間攪拌した。反応混合物を水によって洗浄し、EtOAcによって抽出し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、0-100%のEtOAcを含むヘキサンによって溶離するシリカゲルカラムによって精製して6.96 gの65Dが得られ、2.3 gの65Cを回収した。

20

¹H-NMR: 400 MHz, (CDCl₃) δ: 8.25 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 2 Hz, 1H), 5.55 (m, 1H), 3.93 (dd, J = 11, 9 Hz, 1H), 3.77 (dd, J = 11, 4 Hz), 2.66 (s, 3H)。

30

【0572】

工程 4

(S)-2-(2-ブロモ-6-メチル-4-ニトロフェニル)-2-ヒドロキシエチルピバレート (65E) の調製: DCM (100 ml) 中の (S)-1-(2-ブロモ-6-メチル-4-ニトロフェニル)エタン-1,2-ジオール (65D) (6.96 g、25.22 mmol) の懸濁液に、ピリジン (5 mL) を0℃で添加した。溶液に塩化ピバロイル (PivCl) を0℃でゆっくり添加した。反応混合物を0℃で5分間攪拌し、次いで、室温に上昇させ、室温で5時間攪拌した。反応混合物を飽和 NaHCO₃ によって洗浄し、DCMによって抽出し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、0-40%のEtOAcを含むヘキサンによって溶離するシリカゲルカラムによって精製して9.13 gの65Eを得た。生成物を、完全に特徴づけることなく使用した。

40

【0573】

工程 5

(S)-2-(2-ブロモ-6-メチル-4-ニトロフェニル)-2-tert-ブトキシエチルピバレート (65F) の調製: 0℃の (S)-2-(2-ブロモ-6-メチル-4-ニトロフェニル)-2-ヒドロキシエチルピバレート (65E) の酢酸t-ブチル溶液に、HClO₄ (過塩素酸) (5.45 ml) をゆっくり添加し、0℃で5分間攪拌し、次いで、反応混合物を室温に加温し、3時間攪拌した。混合物をEtOAcによって希釈し、飽和 NaHCO₃ によって洗浄し、EtOAcによって抽出し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、0-100%のEtOAcを含むヘキサンによって溶離するシ

50

リカゲルカラムによって精製して65F (9 g、85%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$: 400 MHz, (CDCl_3) δ : 8.23 (d, $J = 1$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 5.58–5.54 (m, 1H), 4.30–4.25 (m, 1H), 4.16–4.12 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 1.154 (s, 9H), 1.151 (s, 9H)。

【0574】

工程6

(S)-2-(2-アミノ-7-ブロモ-5-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-イル)-2-tert-ブトキシエチルピバレート (65H) の調製: EtOH (50 ml) および EtOAc (50 ml) 中の (S)-2-(2-ブロモ-6-メチル-4-ニトロフェニル)-2-tert-ブトキシエチルピバレート (9 g、21.63 mmol) の溶液に Pt/C (1.5 g) を添加し、 H_2 のバルーンを取り付けた。3時間後にさらなる Pt/C (500 mg) を添加した。次いで、反応混合物を室温でさらに2時間攪拌した。反応混合物をセライトで濾過し、濃縮して生成物 (S)-2-(4-アミノ-2-ブロモ-6-メチルフェニル)-2-tert-ブトキシエチルピバレート (65G) を得た。これをさらに精製せずに次の工程で使用した。(S)-2-(4-アミノ-2-ブロモ-6-メチルフェニル)-2-tert-ブトキシエチルピバレート (65G) (21.63 mmol) の HOAc/THF (80 ml、1:1) 溶液に KSCN を 0°C で添加した。反応混合物を 0°C で0.5時間攪拌した。次いで、 Br_2 をゆっくり添加し、 0°C で反応させた。飽和 NaHSO_3 の添加によって反応を停止させ、EtOAc によって抽出し、 MgSO_4 で乾燥させ、0–40%の EtOAc を含むヘキサンによって溶離するシリカゲルカラムによって精製して65H (2工程で2.3 g、24%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$: 400 MHz, (CD_3OD) δ : 7.15 (s, 1H), 5.51 (t, $J = 7$ Hz, 1H), 4.28 (m, 1H), 4.14 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 1.15 (s, 9H), 1.10 (s, 9H)。

LCMS-ESI⁺: $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{BrN}_2\text{O}_4\text{S}$ についての計算値: 443.1 ($\text{M}+\text{H}^+$) ; 実測値: 443.1 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

【0575】

工程7

(S)-2-(7-ブロモ-2-クロロ-5-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-イル)-2-tert-ブトキシエチルピバレート (65I) の調製: アセトニトリル (1.5 ml) 中の (S)-2-(2-アミノ-7-ブロモ-5-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-イル)-2-tert-ブトキシエチルピバレート (65H) (100 mg、0.226 mmol)、亜硝酸t-ブチル (32 μl 、0.271 mmol)、 CuCl_2 (36 mg、0.271 mmol) の反応混合物を、室温で反応させた。反応混合物を EtOAc によって希釈し、水によって洗浄し、EtOAc によって抽出し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮し、0–40%の EtOAc を含むヘキサンによって溶離するシリカゲルカラムによって精製して65I (90 mg、86%)を得た。

【0576】

LCMS-ESI⁺: $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{ClBrNO}_3\text{S}$ についての計算値: 462.0 ($\text{M}+\text{H}^+$) ; 実測値: 462.1 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

【0577】

工程8

(S)-2-(7-ブロモ-2-メトキシ-5-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-イル)-2-tert-ブトキシエチルピバレート (65J) の調製: MeOH (3 ml) 中の、(S)-2-(7-ブロモ-2-クロロ-5-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-イル)-2-tert-ブトキシエチルピバレート (65I) (90 mg、0.195 mmol)、MeOH中の NaOMe (25% wt、66 μl) の反応混合物を、密封

マイクロウェーブバイアル中、50℃で20分間加熱した。反応混合物を飽和NaHCO₃によって洗浄し、EtOAcによって抽出し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、0-100%のEtOAcを含むヘキサンによって溶離するシリカゲルカラムによって精製して65J(70mg、79%)を得た。

LCMS-ESI⁺: C₂₀H₂₈BrNO₄Sについての計算値: 458.1 (M+H⁺) ; 実測値: 458.1 (M+H⁺)。

【0578】

工程9

(S)-2-tert-ブトキシ-2-((S)-7-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-2-メトキシ-5-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-イル)エチルピバレート(65K)の調製: DME(3ml)中の(S)-2-tert-ブトキシエチルピバレート(65K)(70mg、0.153mmol)、2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イルボロン酸塩酸塩(58mg、0.23mmol)、2N K₂CO₃(380μl)、Pd(PPh₃)₄(17mg、0.015mmol)の反応混合物を、90℃で一晩加熱した。反応混合物を飽和NaHCO₃によって洗浄し、EtOAcによって抽出し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、0-100%のEtOAcを含むヘキサンによって溶離するシリカゲルカラムによって精製して65Kを得た。

LCMS-ESI⁺: C₃₁H₃₆N₂O₅Sについての計算値: 549.2 (M+H⁺) ; 実測値: 549.0 (M+H⁺)。

【0579】

工程10

(S)-2-tert-ブトキシ-2-((S)-7-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-2-メトキシ-5-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-イル)エタノールの調製: THF/MeOH(1:1、2ml)中の(S)-2-tert-ブトキシ-2-((S)-7-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-2-メトキシ-5-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-イル)エチルピバレート(65K)(20mg、0.036mmol)、2N NaOH(360μl)の混合物を、40℃で一晩撹拌した。次いで、反応混合物を飽和NaHCO₃によって洗浄し、EtOAcによって抽出し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、0-100%のEtOAcを含むヘキサンによって溶離するシリカゲルカラムによって精製して生成物(11mg)を得た。

LCMS-ESI⁺: C₂₆H₂₈N₂O₄Sについての計算値: 465.2 (M+H⁺) ; 実測値: 465.7 (M+H⁺)。

【0580】

工程11

(S)-2-tert-ブトキシ-2-((S)-7-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-2-メトキシ-5-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-イル)酢酸(66)の調製: (S)-2-tert-ブトキシ-2-((S)-7-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-2-メトキシ-5-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-イル)エタノール(11mg、0.024mmol)の湿性アセトニトリル(0.75% v/v H₂O)溶液に、H₆IO₅/CrO₃の貯蔵液(0.439mmol、500μl)を0℃で添加した。反応終了後、1.5M K₂HPO₄の添加によって反応を停止させ、EtOAcによって抽出し、有機相をNaHSO₃/ブライン(1:1)によって洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、20-80%のEtOAcを含むヘキサンによって溶離するシリカゲルカラムによって精製して66(3.1mg)を得た。

¹H-NMR: 4.00 MHz, (CD₃OD) δ: 8.63(d, J=4.4 Hz, 1H); 7.68(d, J=8.0 Hz, 1H); 7.54(s, 1H

10

20

30

40

50

); 7.38 (d, $J=4.8$ Hz, 1H); 7.14 (d, $J=7.6$ Hz, 1H); 5.08 (s, 1H); 4.58–4.53 (m, 2H); 4.11 (s, 3H); 3.39 (t, $J=6.0$ Hz, 2H); 2.61 (s, 3H); 0.87 (s, 9H) ppm。

LCMS-ESI⁺ (m/z): C₂₆H₂₇N₂O₅S についての計算値 [M+H]⁺: 479.16 (M+H⁺); 実測値: 479.00, 480.02 (M+H⁺)。

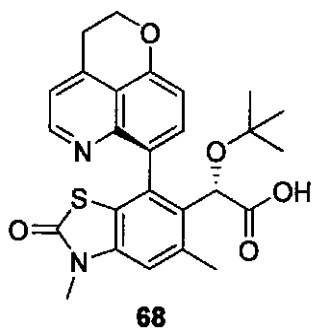
【0581】

実施例 26. (S)-2-tert-ブトキシ-2-((S)-7-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-3,5-ジメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]チアゾール-6-イル)酢酸 (68) の調製。

10

【0582】

【化99】



20

【0583】

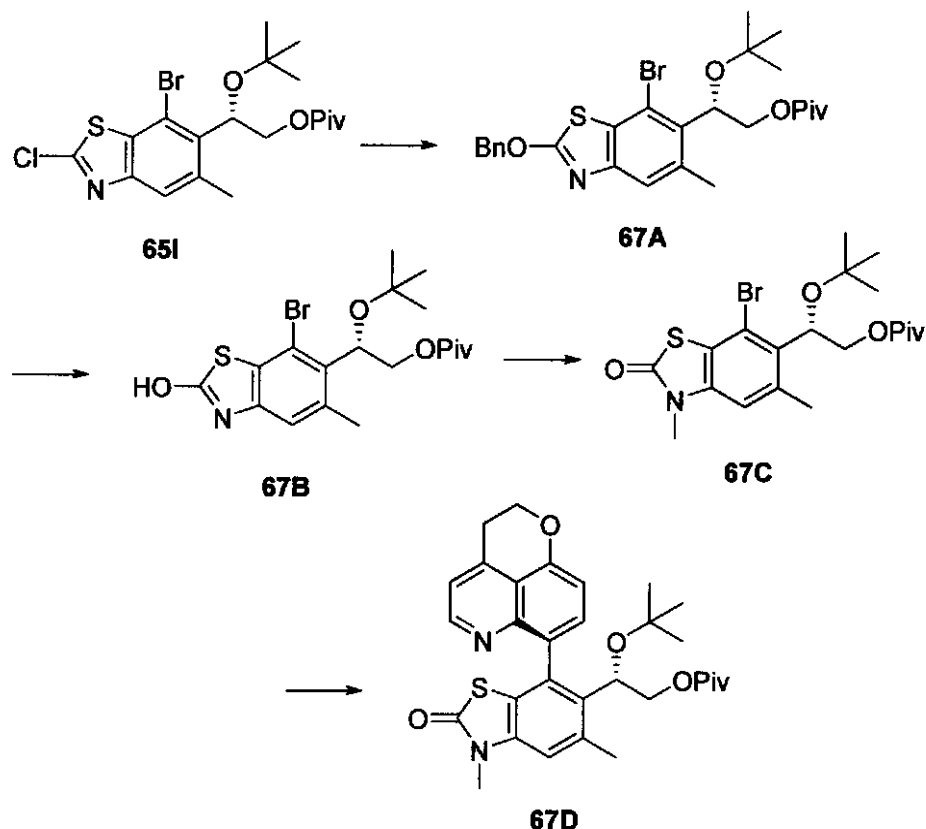
化合物 68: ¹H-NMR: 400 MHz, (CDCl₃) δ: 8.66 (d, $J=4.0$ Hz, 1H); 7.69 (d, $J=8.4$ Hz, 1H); 7.29 (d, $J=4.0$ Hz, 1H); 7.16 (d, $J=8.4$ Hz, 1H); 6.97 (s, 1H); 4.94 (s, 1H); 4.59 (dd, $J_1=5.2$ Hz, $J_2=9.6$ Hz, 2H); 3.44 (s, 3H); 3.39 (t, $J=5.6$ Hz, 2H); 2.64 (s, 3H); 0.90 (s, 9H)。

LCMS-ESI⁺ (m/z): C₂₆H₂₇N₂O₅S についての計算値 [M+H]⁺: 479.16 (M+H⁺); 実測値: 479.04, 480.06 (M+H⁺)。

30

【0584】

【化 100】



10

20

【0585】

工程 1

(S)-2-(2-(benzyloxy)-7-bromo-5-methylbenzo[d]thiazol-6-yl)-2-tert-butyl ethyl pivalate (67A) の調製: NaH (415 mg, 10.38 mmol) を BnOH に添加し、室温で 0.5 時間攪拌した。NaOBn 溶液を、(S)-2-(7-bromo-2-chloro-5-methylbenzo[d]thiazol-6-yl)-2-tert-butyl ethyl pivalate (65I) (1.6 g, 3.46 mmol) を入れたフラスコに移した。反応混合物を 60℃ で 45 分間加熱した。反応混合物を飽和 NaHCO₃ によって洗浄し、EtOAc によって抽出し、有機相をブラインによって洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、蒸留によってほとんどの NaOH を除去した。残渣を、0-50% の EtOAc を含むヘキサンによって溶離するシリカゲルカラムによって精製した。

30

¹H-NMR: 400 MHz, (CDCl₃) δ: 7.52-7.24 (m, 6H), 5.58 (s, 2H), 5.57-5.45 (m, 1H), 4.35-4.27 (m, 1H), 4.18-4.12 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 1.07 (s, 18H)。

【0586】

工程 2

(S)-2-(7-bromo-2-hydroxy-5-methylbenzo[d]thiazol-6-yl)-2-tert-butyl ethyl pivalate (67B) の調製: EtOAc/EtOH (10 ml, 1:1) 中の (S)-2-(2-(benzyloxy)-7-bromo-5-methylbenzo[d]thiazol-6-yl)-2-tert-butyl ethyl pivalate (67A)、Pd/C (800 mg) の混合物を、H₂ バルーンを備えたフラスコに入れ、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物をセライトで濾過し、濃縮し、0-50% の EtOAc を含むヘキサンによって溶離するシリカゲルカラムによって精製して 67B (850 mg) を得た。

40

¹H-NMR: 400 MHz, (CDCl₃) δ: 8.99 (s, 1H), 6

50

． 8 8 (s, 1H), 5.45 (t, J = 7 Hz, 4.26–4.22 (m, 1H), 4.14–4.09 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 1.13 (s, 18H)。

【0587】

工程 3

(S)－2－(7－ブロモ－3, 5－ジメチル－2－オキソ－2, 3－ジヒドロベンゾ [d] チアゾール－6－イル)－2－tert－ブトキシエチルピバレート (67C) の調製: (S)－2－(7－ブロモ－2－ヒドロキシ－5－メチルベンゾ [d] チアゾール－6－イル)－2－tert－ブトキシエチルピバレート (67B) (40mg、0.090mmol) の THF (1ml) 溶液に、KOtBu (0.14ml、0.135mmol、1M THF 溶液) を－78℃でゆっくり添加した。15分後、MeI (8.5μl、0.135mmol) を－78℃で添加し、－78℃で15分間攪拌した。次いで、反応物を室温で3時間反応させた。反応混合物を飽和 NaHCO₃ によって洗浄し、EtOAc によって抽出し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、0–40% の EtOAc を含むヘキサンによって溶離するシリカゲルカラムによって精製して67C (30mg、73%) を得た。

¹H-NMR: 400 MHz, (CDCl₃) δ: 6.79 (s, 1H), 5.49–5.45 (m, 1H), 4.27–4.23 (m, 1H), 4.14–4.10 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 1.46 (s, 18H)。

【0588】

工程 4

(S)－2－tert－ブトキシ－2－((S)－7－(2, 3－ジヒドロピラノ [4, 3, 2-de] キノリン－7－イル)－3, 5－ジメチル－2－オキソ－2, 3－ジヒドロベンゾ [d] チアゾール－6－イル) エチルピバレート (67D) の調製: DME (1ml) 中の (S)－2－(7－ブロモ－3, 5－ジメチル－2－オキソ－2, 3－ジヒドロベンゾ [d] チアゾール－6－イル)－2－tert－ブトキシエチルピバレート (67C) (20mg、0.044mmol)、2, 3－ジヒドロピラノ [4, 3, 2-de] キノリン－7－イルボロン酸塩酸塩 (16.5mg、0.066mmol)、2N K₂CO₃ (0.12ml、0.22mmol)、Pd(PPh₃)₄ (5.0mg、0.0044mmol) の反応混合物を、密封マイクロウェーブバイアル中、120℃で3時間加熱した。反応混合物を飽和 NaHCO₃ によって洗浄し、EtOAc によって抽出し、有機相を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、0–60% の EtOAc を含むヘキサンによって溶離するシリカゲルカラムによって精製して生成物 (15mg、62%) を得た。

LCMS－ESI⁺: C₃₁H₃₆N₂O₅S についての計算値: 549.2 (M+H⁺) ; 実測値: 549.0 (M+H⁺)。

【0589】

化合物 68 の合成の残りは、実施例 25 中の化合物 65 K から化合物 66 の調製に類似している。

【0590】

実施例 27. 化合物 (S)－2－tert－ブトキシ－2－((S)－7－(2, 3－ジヒドロピラノ [4, 3, 2-de] キノリン－7－イル)－2－イソプロポキシ－5－メチルベンゾ [d] チアゾール－6－イル) 酢酸 (70) の調製。

【0591】

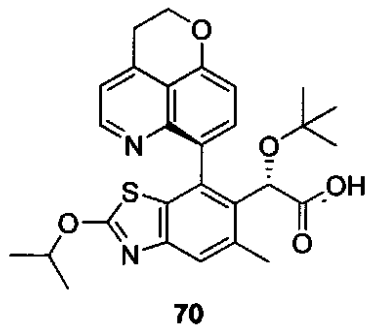
10

20

30

40

【化101】



10

【0592】

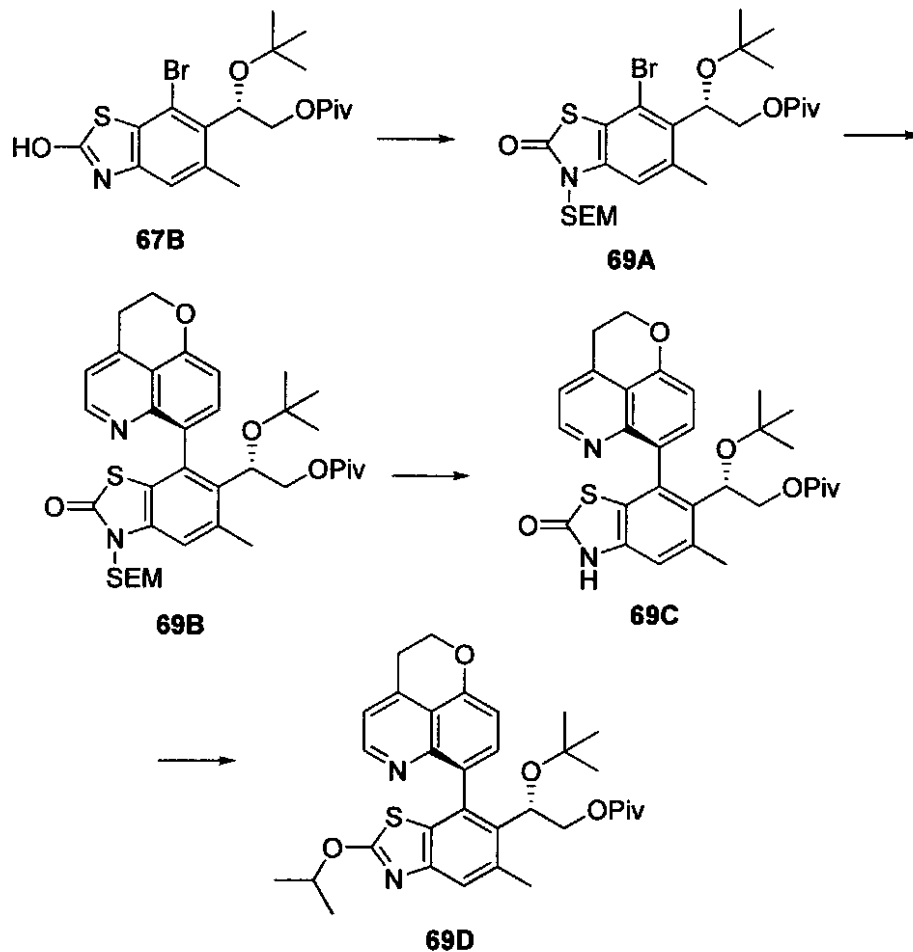
化合物70： $^1\text{H-NMR}$ ：400 MHz，(CDCl_3) δ ：8.60 (d, $J=4.8$ Hz, 1H)；7.76 (d, $J=7.6$ Hz, 1H)；7.57 (s, 1H)；7.28–7.26 (m, 1H)；7.15 (d, $J=8.0$ Hz, 1H)；5.37–5.30 (m, 1H)；4.97 (s, 1H)；4.61–4.57 (m, 2H)；3.39 (t, $J=6.2$ Hz, 2H)；2.64 (s, 3H)；1.39 (dd, $J_1=6.4$ Hz, $J_2=14$ Hz, 6H)；0.91 (s, 9H)。

LCMS-ESI $^+$ (m/z)： $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ についての計算値 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ：507.19 ($\text{M}+\text{H}^+$)；実測値：507.01, 508.07 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

20

【0593】

【化102】



30

40

【0594】

工程1

50

(S)-2-(7-bromo-5-methyl-2-oxo-3-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-2,3-dihydrobenzo[d]thiazol-6-yl)-2-tert-butylpyridate (69A) の調製：ヨウ化メチルの代わりに2-(trimethylsilyl)ethoxymethylクロリド (SEMC1) を使用して、実施例26中の(S)-2-(7-bromo-3,5-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]thiazol-6-yl)-2-tert-butylpyridate (67C) を作製するための方法と類似の方法によって67Bから調製した。

$^1\text{H-NMR}$: 400 MHz, (CDCl_3) δ : 7.05 (s, 1H); 5.53-5.49 (s, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.32-4.27 (m, 1H), 4.18-4.14 (m, 1H), 3.66 (t, J = 8 Hz, 2H), 2.68 (s, 3H), 1.19 (s, 18H), 0.97-0.89 (m, 2H), 0.00 (s, 9H)。

【0595】

工程2

(S)-2-tert-butyl-2-((S)-7-(2,3-dihydropyran[4,3,2-de]kinolin-7-yl)-5-methyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]thiazol-6-yl)ethylpyridate (69B) の調製：実施例26中の67Cから67Dを作製するための方法と類似の方法によって調製した。

LCMS-ESI⁺: $\text{C}_{36}\text{H}_{48}\text{N}_2\text{O}_6\text{SSi}$ についての計算値: 665.3 (M+H⁺); 実測値: 664.9 (M+H⁺)。

【0596】

工程3

(S)-2-tert-butyl-2-((S)-7-(2,3-dihydropyran[4,3,2-de]kinolin-7-yl)-5-methyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]thiazol-6-yl)ethylpyridate (69C) の調製：DME中の(S)-2-tert-butyl-2-((S)-7-(2,3-dihydropyran[4,3,2-de]kinolin-7-yl)-5-methyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]thiazol-6-yl)ethylpyridate (69B) (250mg、0.376mmol)、TBFA (1MのTHF溶液、1.1ml、1.1mmol) の反応混合物を、密封マイクロウェーブバイアル中、120℃で3時間加熱した。反応混合物を冷却し、飽和 NaHCO_3 によって洗浄し、EtOAcによって抽出し、有機相を MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮し、0-100%のEtOAcを含むヘキサンによって溶離するシリカゲルカラムによって精製して69C (30mg、15%)を得た。

LCMS-ESI⁺: $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ についての計算値: 535.2 (M+H⁺); 実測値: 535.0 (M+H⁺)。

【0597】

工程4

(S)-2-tert-butyl-2-((S)-7-(2,3-dihydropyran[4,3,2-de]kinolin-7-yl)-2-isopropoxy-5-methylbenzo[d]thiazol-6-yl)ethylpyridate (69D) の調製：ベンゼン/DME (1:1、2ml) 中の(S)-2-tert-butyl-2-((S)-7-(2,3-dihydropyran[4,3,2-de]kinolin-7-yl)-5-methyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]thiazol-6-yl)ethylpyridate (69C) (30mg、0.056mmol)、 Ag_2CO_3 (セライト上に50%wt、310mg、0.56mmol)、臭化イソプロピル (isopropyl bromide) (160μl、1.68mmol) の反応混合物を、70℃で一晩加熱した。反応混合物を水によって洗浄し、EtOAcによって抽出し、有機相を MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮し、0-60%のEtOAcを含むヘキサンによって溶離するシリカゲルカラムによって精製して生成物 (15mg、46%)を得た。

LCMS-ESI⁺: $\text{C}_{33}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ についての計算値: 577.3 (M+H⁺)

); 実測値: 577.0 ($M+H^+$).

【0598】

化合物70の合成の残りは、実施例25中の化合物65Kからの化合物66の調製に類似している。

【0599】

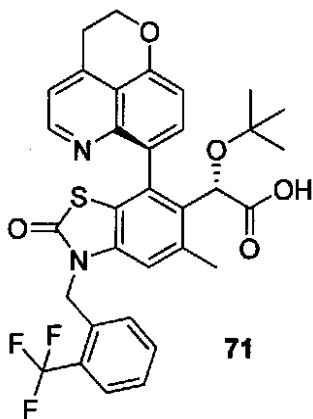
実施例28. (S)-2-tert-ブトキシ-2-((S)-7-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-5-メチル-2-オキソ-3-(2-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2,3-ジヒドロベンゾ[d]チアゾール-6-イル)酢酸(71)の調製。

【0600】

実施例26中の化合物67Cを調製するために使用した手順(1-(ブロモメチル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゼンをヨウ化メチルの代わりに使用したことを除く)に従って化合物71を化合物69Cから調製し、化合物71の合成の残りは実施例25中の化合物65Kから化合物66の調製に類似している。

【0601】

【化103】



【0602】

化合物71: ^1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.72 (s, 1H); 7.76-7.73 (m, 2H); 7.50 (t, $J=7.6$ Hz, 1H); 7.42 (t, $J=7.4$ Hz, 1H); 7.33 (t, $J=4.0$ Hz, 1H); 7.2 (d, $J=8.0$ Hz, 1H); 7.13 (d, $J=6.8$ Hz, 1H); 6.72 (s, 1H); 5.34 (s, 1H); 4.95 (s, 1H); 4.65-4.60 (m, 2H); 3.42 (t, $J=5.4$ Hz, 2H); 2.52 (2, 3H); 0.88 (s, 9H)。

^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ : -60.73. LCMS-ESI $^+$ (m/z): $C_{33}H_{30}F_3N_2O_4S$ についての計算値 $[M+H]^+$: 623.18 ($M+H^+$); 実測値: 623.09, 624.09 ($M+H^+$)。

【0603】

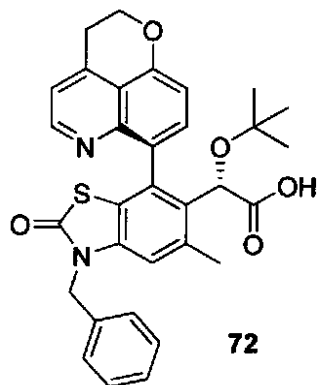
実施例29. (S)-2-((S)-3-ベンジル-7-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-5-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]チアゾール-6-イル)-2-tert-ブトキシ酢酸(72)の調製。

【0604】

実施例26中の化合物67Cを調製するために使用した手順(臭化ベンジルをヨウ化メチルの代わりに使用したことを除く)に従って化合物72を化合物69Cから調製し、化合物72の合成の残りは実施例25中の化合物65Kから化合物66の調製に類似している。

【0605】

【化 1 0 4】



10

【0 6 0 6】

化合物 7 2 : $^1\text{H-NMR}$: 4 0 0 MHz, (CDCl_3) δ : 8. 6 7 (d, $J=4.0$ Hz, 1H) ; 7. 7 0 (d, $J=8.4$ Hz, 1H) ; 7. 3 7–7. 3 6 (m, 4H) ; 7. 3 4–7. 2 9 (m, 2H) ; 7. 1 6 (d, $J=8.4$ Hz, 1H) ; 6. 9 2 (s, 1H) ; 5. 2 1–5. 0 1 (dd, $J_1=15.6$ Hz, $J_2=79.6$ Hz, 2H) ; 4. 9 2 (s, 1H) ; 4. 6 3–4 1. 5 6 (m, 2H) ; 3. 3 9 (t, $J=5.8$ Hz, 2H) ; 2. 5 5 (s, 3H) ; 0. 8 8 (s, 9H). LCMS-ESI $^+$ (m/z) : $\text{C}_{32}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ についての計算値 $[\text{M}+\text{H}]^+$: 5 5 5. 1 9 ($\text{M}+\text{H}^+$) ; 実測値 : 5 5 5. 0 8, 5 5 6. 1 2 ($\text{M}+\text{H}^+$)。 20

【0 6 0 7】

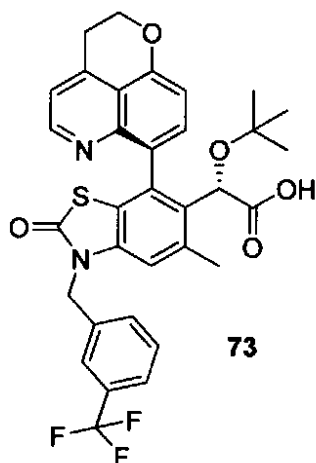
実施例 3 0. (S)-2-tert-ブトキシ-2-((S)-7-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-5-メチル-2-オキソ-3-(3-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2,3-ジヒドロベンゾ[d]チアゾール-6-イル)酢酸 (7 3) の調製。

【0 6 0 8】

実施例 2 6 中の化合物 6 7 C を調製するために使用した手順 (1-(ブロモメチル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゼンをヨウ化メチルの代わりに使用したことを除く) に従って化合物 7 3 を化合物 6 9 C から調製し、化合物 7 3 の合成の残りは実施例 2 5 中の化合物 6 5 K から化合物 6 6 の調製に類似している。 30

【0 6 0 9】

【化 1 0 5】



40

【0 6 1 0】

化合物 7 3 : $^1\text{H-NMR}$: 4 0 0 MHz, (CDCl_3) δ : 8. 6 8 (s, 1H) ; 7. 7 1 (d, $J=7.6$ Hz, 1H) ; 7. 6 4 (s, 1H) ; 7 50

. 59 (d, $J=6.4$ Hz, 1H); 7.51–7.48 (m, 2H); 7.32 (d, $J=3.2$ Hz, 1H); 7.18 (d, $J=7.6$ Hz, 1H); 6.87 (s, 1H); 5.25–5.06 (dd, $J_1=16$ Hz, $J_2=63.2$ Hz, 2H); 4.94 (s, 1H); 4.65–4.59 (m, 2H); 3.43 (t, $J=5.2$ Hz, 1H); 2.56 (s, 3H); 0.88 (s, 9H). LCMS-ESI⁺ (m/z): C₂₇H₂₉N₃O₄S についての計算値 [M+H]⁺: 623.18 (M+H⁺); 実測値: 623.04, 624.09 (M+H⁺)。

【0611】

実施例 31. (S)-2-tert-ブトキシ-2-((S)-7-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-5-メチル-2-オキソ-3-(4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2,3-ジヒドロベンゾ[d]チアゾール-6-イル)酢酸 (74) の調製。

10

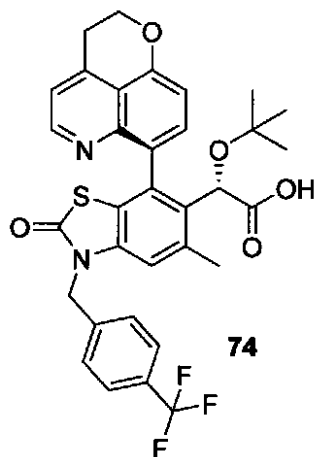
【0612】

実施例 26 中の化合物 67C を調製するために使用した手順 (1-(ブロモメチル)-4-(トリフルオロメチル)ベンゼンをヨウ化メチルの代わりに使用したことを除く) に従って化合物 74 を化合物 69C から調製し、化合物 74 の合成の残りは実施例 25 中の化合物 65K から化合物 66 の調製に類似している。

【0613】

【化106】

20



30

【0614】

化合物 74: ¹H-NMR: 400 MHz, (CDCl₃) δ: 8.67 (d, $J=4.4$ Hz, 1H); 7.70 (d, $J=8.0$ Hz, 1H); 7.63 (d, $J=8.0$ Hz, 1H); 7.46 (d, $J=7.6$ Hz, 1H); 7.31 (d, $J=4.0$ Hz, 1H); 6.86 (s, 1H); 5.25–5.07 (dd, $J_1=16$, $J_2=56.8$ Hz, 2H); 4.93 (s, 1H); 4.63–4.58 (m, 2H); 3.40 (t, $J=5.8$ Hz, 2H); 2.56 (s, 3H); 0.88 (s, 9H). LCMS-ESI⁺ (m/z): C₃₃H₃₀F₃N₂O₅S についての計算値 [M+H]⁺: 623.18 (M+H⁺); 実測値: 623.06, 624.14 (M+H⁺)。

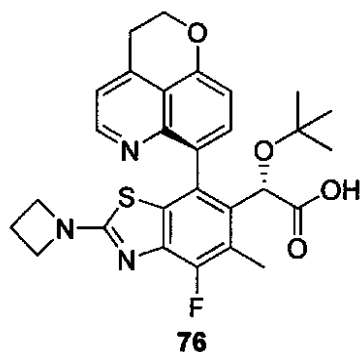
40

【0615】

実施例 32. (S)-2-((S)-2-(アゼチジン-1-イル)-7-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-4-フルオロ-5-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-イル)-2-tert-ブトキシ酢酸 (76) の調製。

【0616】

【化107】



10

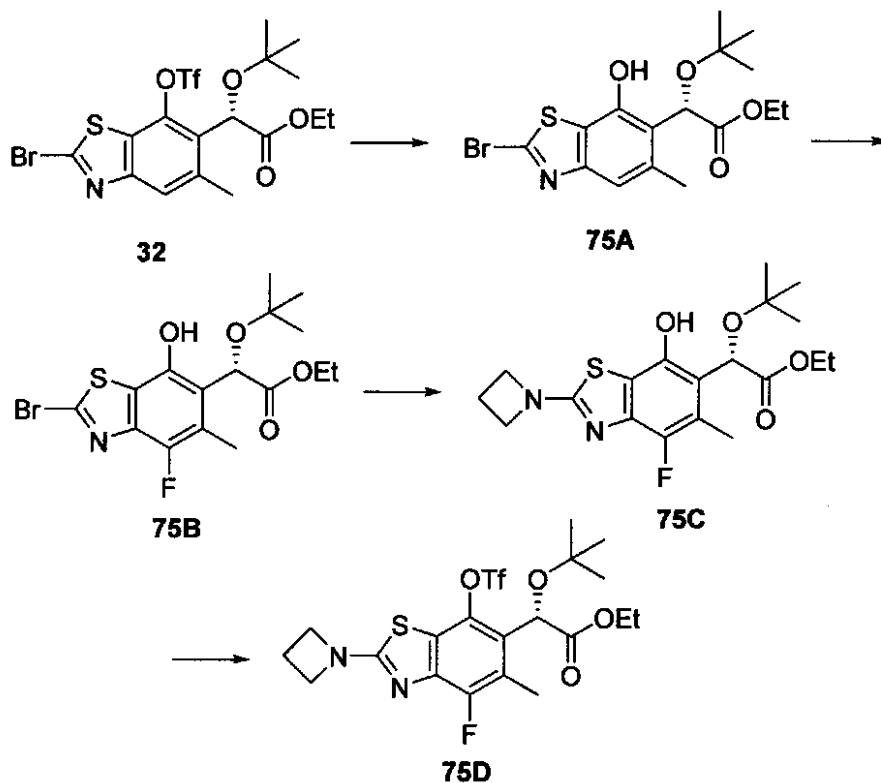
【0617】

化合物76： $^1\text{H-NMR}$ ：400 MHz，(CD_3OD) δ ：8.65 (d, $J=4.4$ Hz, 1H)；7.70 (d, $J=7.6$ Hz, 1H)；7.39 (d, $J=4.4$ Hz, 1H)；7.16 (d, $J=7.6$ Hz, 1H)；5.04 (s, 1H)；4.57 (t, $J=6.0$ Hz, 2H)；4.15–4.10 (m, 4H)；3.41 (t, $J=6.0$ Hz, 2H)；2.50–2.46 (m, 6H)；0.90 (s, 9H). LCMS-ESI $^+$ (m/z)： $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{FN}_3\text{O}_4\text{S}$ についての計算値 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ：522.19 ($\text{M}+\text{H}^+$)；実測値：521.99, 523.00 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

20

【0618】

【化108】



30

40

【0619】

工程1

(S)-エチル2-(2-ブromo-7-ヒドロキシ-5-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-イル)-2-tert-ブトキシアセタート(75A)の調製：(S)-エチル2-(2-ブromo-5-メチル-7-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)ベンゾ[d]チアゾール-6-イル)-2-tert-ブトキシアセタート(32)(500mg、0.938mmol)のTHF(5ml)溶液に、TBAF(THF中1.0M、4m

50

1) をゆっくり添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を、 H_2O (20 ml) および HOAc (200 μl) の混合物によって洗浄し、 EtOAc によって抽出し、有機相を飽和 NaHCO_3 によって洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮し、0-40% の EtOAc を含むヘキサンによって溶離するシリカゲルカラムによって精製して75A (380 mg) を得た。LCMS-ESI⁺: $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{BrNO}_4\text{S}$ についての計算値: 402.0 ($\text{M}+\text{H}^+$) ; 実測値: 401.9 ($\text{M}+\text{H}^+$) 。

【0620】

工程2

(S)-エチル2-(2-ブromo-4-フルオロ-7-ヒドロキシ-5-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-イル)-2-tert-ブトキシアセタート (75B) の調製: アセトニトリル (7 ml) 中の (S)-エチル2-(2-ブromo-7-ヒドロキシ-5-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-イル)-2-tert-ブトキシアセタート (75A) (380 mg、0.948 mmol)、セレクトフルオル (Selectfluor) (1.9 g、4.74 mmol) の反応混合物を、0℃で5日間反応させた。反応混合物を1.5M KH_2PO_4 によって洗浄し、 EtOAc によって抽出し、有機相を MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮し、0-40% 中 EtOAc を含むヘキサンによって溶離するシリカゲルカラムによって精製して75B (137 mg、35%) を得た。LCMS-ESI⁺: $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{FNO}_4\text{S}$ についての計算値: 420.0 ($\text{M}+\text{H}^+$) ; 実測値: 420.1 ($\text{M}+\text{H}^+$) 。

【0621】

工程3

(S)-エチル2-(2-(アゼチジン-1-イル)-4-フルオロ-7-ヒドロキシ-5-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-イル)-2-tert-ブトキシアセタート (75C) の調製: 実施例10中の (S)-エチル2-(2-(アゼチジン-1-イル)-5-メチル-7-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)ベンゾ[d]チアゾール-6-イル)-2-tert-ブトキシアセタート (33) を作製する方法に類似の方法によって調製した。LCMS-ESI⁺: $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{FN}_2\text{O}_4\text{S}$ についての計算値: 397.2 ($\text{M}+\text{H}^+$) ; 実測値: 397.0 ($\text{M}+\text{H}^+$) 。

【0622】

工程4

(S)-エチル2-(2-(アゼチジン-1-イル)-4-フルオロ-5-メチル-7-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)ベンゾ[d]チアゾール-6-イル)-2-tert-ブトキシアセタート (75D) の調製: THF (2 ml) 中の (S)-エチル2-(2-(アゼチジン-1-イル)-4-フルオロ-7-ヒドロキシ-5-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-イル)-2-tert-ブトキシアセタート (75C) (50 mg、0.126 mmol)、N-フェニルトリフルイミド (N-phenyl triflimide) (90 mg、0.252 mmol)、 Cs_2CO_3 (82 mg、0.126 mmol) の反応混合物を室温で攪拌した。反応終了後、反応物を飽和 NaHCO_3 によって洗浄し、 EtOAc によって抽出し、有機相を MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮し、0-40% の EtOAc を含むヘキサンによって溶離するシリカゲルカラムによって精製して75D (50 mg、75%) を得た。LCMS-ESI⁺: $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_2$ についての計算値: 529.1 ($\text{M}+\text{H}^+$) ; 実測値: 529.0 ($\text{M}+\text{H}^+$) 。

【0623】

化合物76の合成の残りは、実施例10中の化合物33から化合物35の調製に類似している。

【0624】

実施例33. (S)-2-tert-ブトキシ-2-((S)-2-シクロペンテニル-7-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-5-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-イル)酢酸 (78) および (S)-2-tert-ブ

10

20

30

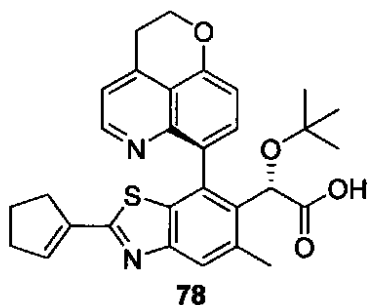
40

50

トキシ-2-((R)-2-シクロペンテニル-7-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-5-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-イル)酢酸(79)の調製。

【0625】

【化109】



10

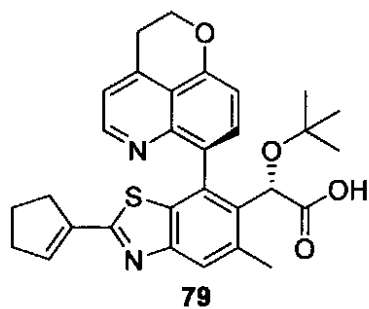
【0626】

化合物78： $^1\text{H-NMR}$ ：400 MHz，(CD_3OD) δ ：8.78 (d, $J=5.6$ Hz, 1H)；7.99 (s, 1H)；7.90 (d, $J=8.0$ Hz, 1H)；7.85 (d, $J=5.6$ Hz, 1H)；7.43 (d, $J=7.6$ Hz, 1H)；6.58 (s, 1H)；5.23 (s, 1H)；4.72–4.69 (m, 2H)；3.66 (t, $J=5.8$ Hz, 2H)；2.85–2.83 (m, 2H)；2.76 (s, 3H)；2.56 (m, 2H)，2.07–2.02 (m, 2H)；0.941 (s, 9H)。

20

【0627】

【化110】



30

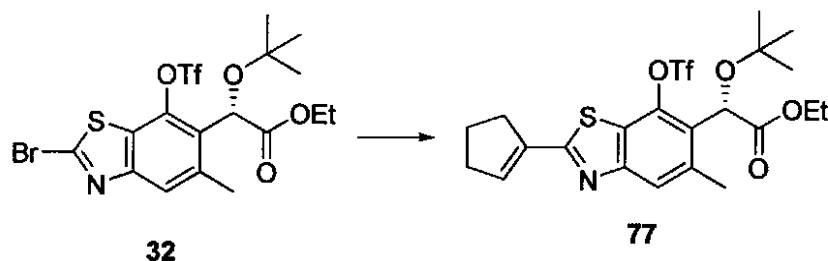
【0628】

化合物79： $^1\text{H-NMR}$ ：400 MHz，(CD_3OD) δ ：8.71 (d, $J=5.2$ Hz, 1H)；8.22 (d, $J=8.0$ Hz, 1H)；7.97 (s, 1H)；7.77 (d, $J=6.0$ Hz, 1H)；7.47 (d, $J=8.0$ Hz, 1H)；6.56 (s, 1H)；5.27 (s, 1H)；4.70 (t, $J=6.0$ Hz, 2H)；3.63 (t, $J=6.2$ Hz, 2H)；2.84–2.83 (m, 2H)；2.72 (s, 3H)；2.55–2.54 (m, 2H)；2.07–2.03 (m, 2H)；0.94 (s, 9H)。

40

【0629】

【化 1 1 1】



【0 6 3 0】

(S)－エチル 2－tert－ブトキシ－2－（2－シクロペンチル－5－メチル－7－（トリフルオロメチルスルホニルオキシ）ベンゾ[d]チアゾール－6－イル）アセタート（77）の調製。トルエン（1 mL）、エタノール（0.5 mL）、水（0.5 mL）中の 32（100 mg、0.19 mmol）の溶液に、炭酸カリウム（77 mg、0.56 mmol）、シクロペンチルボロン酸（25 mg、0.22 mmol）、および Pd（PPh₃）₄（11 mg、0.0094 mmol）を添加した。反応混合物を 90℃で 2 時間撹拌した。反応物を室温に冷却し、水および EtOAc で希釈した。層を分離し、乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。粗材料をカラムクロマトグラフィ（EtOAc／ヘキサン）によって精製して 96 mg の 77 を得た。¹H-NMR：400 MHz, (CDCl₃) δ： 7.82 (s, 1H), 6.72 (m, 1H), 5.60 (s, 1H), 4.17 (m, 1H), 4.11 (m, 1H), 2.92 (m, 2H), 2.63 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.10 (m, 2H), 1.17 (s, 9H), 1.13 (t, J = 7 Hz, 3H)。

【0 6 3 1】

78 および 79 の合成の残りは、化合物 33 から実施例 10 と同一の経路に従う。

【0 6 3 2】

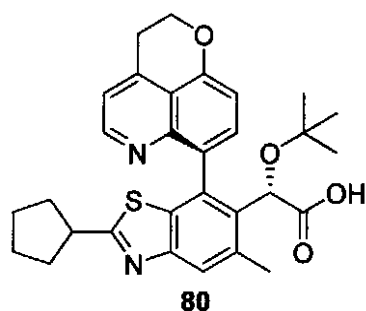
実施例 34. (S)－2－tert－ブトキシ－2－（(S)－2－シクロペンチル－7－（2,3－ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン－7－イル）－5－メチルベンゾ[d]チアゾール－6－イル）酢酸（80）および (S)－2－tert－ブトキシ－2－（(R)－2－シクロペンチル－7－（2,3－ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン－7－イル）－5－メチルベンゾ[d]チアゾール－6－イル）酢酸（81）の調製。

【0 6 3 3】

実施例 4 中の 8E から化合物 8F を調製するために使用した手順に従って、化合物 80 を化合物 78 から調製した。

【0 6 3 4】

【化 1 1 2】



【0 6 3 5】

化合物 80：¹H-NMR：400 MHz, (CD₃OD) δ：8.77 (d, J = 6.0 Hz, 1H); 7.96 (s, 1H); 7.88 (d, J = 8.0

10

20

30

40

50

H z, 1 H) ; 7. 8 3 (d, J = 6. 0 H z, 1 H) ; 7. 4 2 (d, J = 8. 0 H z, 1 H) ; 5. 2 3 (s, 1 H) ; 4. 7 3 – 4. 6 9 (m, 2 H) ; 3. 6 7 – 3. 6 4 (m, 2 H) ; 3. 5 3 – 3. 4 4 (m, 1 H) ; 2. 7 5 (s, 1 H) ; 2. 1 7 – 2. 1 4 (m, 2 H) ; 1. 8 1 – 1. 7 1 (m, 6 H) ; 0. 9 0 (s, 9 H)。

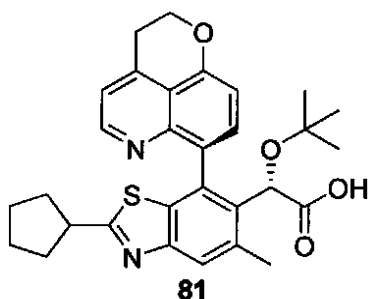
【0636】

実施例4中の8Eから化合物8Fを調製するために使用した手順に従って、化合物81を化合物79から調製した。

【0637】

【化113】

10



【0638】

化合物81：¹H-NMR：400 MHz, (CD₃OD) δ：8. 67 (d, J = 5. 2 H z, 1 H) ; 8. 15 (d, J = 8. 4 H z, 1 H) ; 7. 90 (s, 1 H) ; 7. 68 (d, J = 5. 6 H z, 1 H) ; 7. 41 (d, J = 8. 4 H z, 1 H) ; 5. 27 (s, 1 H) ; 4. 69 – 4. 65 (m, 2 H) ; 4. 67 (t, J = 6. 2 H z, 2 H) ; 3. 59 (t, J = 6. 0 H z, 2 H) ; 3. 50 – 3. 42 (m, 1 H) ; 2. 71 (s, 3 H) ; 2. 16 – 2. 13 (m, 2 H) ; 1. 78 – 1. 70 (m, 6 H) ; 0. 90 (s, 9 H)。

20

【0639】

実施例35. (S)-2-tert-ブトキシ-2-((S)-2-シクロブチル-7-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-5-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-イル)酢酸(82)の調製。

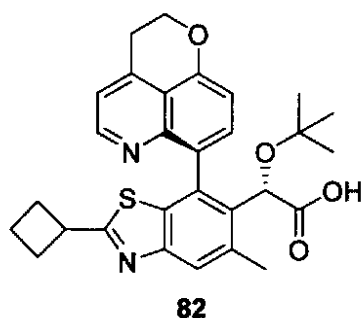
30

【0640】

シクロブチル亜鉛ブロミドをシクロペンテニルボロン酸の代わりに使用したことを除いて、実施例33中の化合物77を調製するために使用した手順に従って、化合物82を化合物32から調製した。

【0641】

【化114】



40

【0642】

化合物82：¹H-NMR：400 MHz, (CD₃OD) δ 8. 79 (d, J = 5. 6 H z, 1 H), 7. 98 (s, 1 H), 7. 87 (dd, J = 13. 1, 6. 9 H z, 2 H), 7. 44 (d, J = 8. 4 H z, 1 H), 5. 23 (s, 1 H), 4. 71 (dt, J = 11. 5, 5

50

. 8 Hz, 2H), 3.91 (p, $J = 8.3$ Hz, 1H), 3.67 (t, $J = 5.8$ Hz, 3H), 2.76 (s, 3H), 2.50 – 2.40 (m, 2H), 2.39 – 2.27 (m, 2H), 2.19 – 2.05 (m, 1H), 0.91 (s, 9H). LCMS-ESI⁺ (m/z): C₂₉H₃₁N₂O₄Sについての計算値 [M+H]⁺: 503.20 (M+H⁺) ; 実測値: 503.07, 504.10 (M+H⁺)。

【0643】

実施例36. (S)-2-tert-ブトキシ-2-((S)-7-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-2-イソブチル-5-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-イル)酢酸(83)および(S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-7-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-2-イソブチル-5-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-イル)酢酸(84)の調製。

10

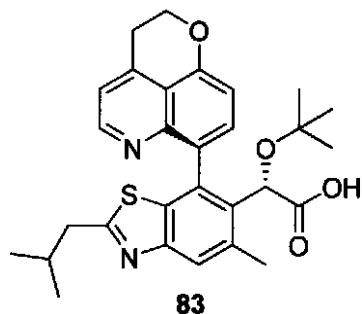
【0644】

トリブチル(2-メチルプロパー1-エニル)スタナンをシクロペンテニルボロン酸の代わりに使用したことを除いて実施例33中の化合物77を調製するために使用した手順に従って、化合物83および84を化合物32から調製した。また、実施例4中の8Eから8Fを調製するために使用した手順に従って、水素化を行った。

【0645】

【化115】

20



【0646】

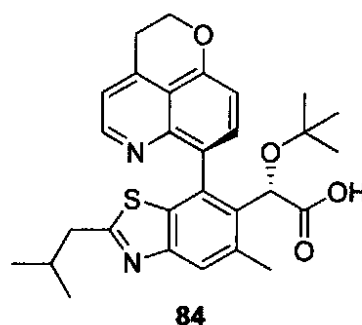
30

化合物83: ¹H-NMR: 400 MHz, (CD₃OD) δ: 8.74 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.85 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 5.22 (s, 1H), 4.69 (m, 2H), 3.61 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 2.90 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.75 (s, 3H), 0.97 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H), 0.91 (s, 9H). LCMS-ESI⁺ (m/z): C₂₉H₃₃N₂O₄Sについての計算値 [M+H]⁺: 505.22 (M+H⁺) ; 実測値: 505.06, 506.06 (M+H⁺)。

【0647】

40

【化116】



50

【0648】

化合物84： $^1\text{H-NMR}$ ：400 MHz， (CD_3OD) δ 8.65 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.61 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.28 (s, 1H), 4.65 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.55 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 2.89 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.70 (s, 4H), 0.97 (dd, $J = 6.6, 3.2$ Hz, 7H), 0.88 (s, 10H)。

LCMS-ESI $^+$ (m/z)： $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ についての計算値 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ：505.22 ($\text{M}+\text{H}^+$)；実測値：505.01, 506.07 ($\text{M}+\text{H}^+$)。 10

【0649】

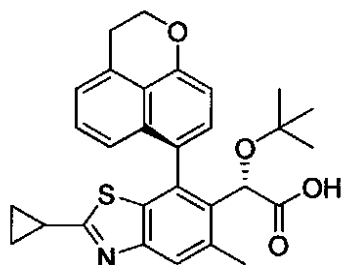
実施例37. (S)-2-tert-ブトキシ-2-((S)-2-シクロプロピル-7-(2,3-ジヒドロベンゾ[d,e]クロメン-7-イル)-5-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-イル)酢酸(85)の調製。

【0650】

実施例9中の化合物19および20を調製するために使用した手順(2,3-ジヒドロベンゾ[d,e]クロメン-7-イルボロン酸を2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イルボロン酸の代わりに使用したことを除く)に従って、化合物85 20

【0651】

【化117】



85

30

【0652】

化合物85： $^1\text{H-NMR}$ ：400 MHz， (CD_3OD) δ ：7.70 (s, 1H)；7.29-7.19 (m, 4H), 6.95 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 5.07 (s, 1H), 4.48-4.45 (m, 2H), 3.29-3.27 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.32-2.28 (m, 1H), 1.20-1.18 (m, 2H), 1.056-1.03 (m, 2H), 0.96 (s, 9H)。

LCMS-ESI $^+$ (m/z)： $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{NO}_4\text{S}$ についての計算値 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ：488.2 ($\text{M}+\text{H}^+$)；実測値：488.1 ($\text{M}+\text{H}^+$)。 40

【0653】

実施例38. (S)-2-tert-ブトキシ-2-((S)-7-(5-クロロ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-6-イル)-2-シクロプロピル-5-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-イル)酢酸(86)および(S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-7-(5-クロロ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-6-イル)-2-シクロプロピル-5-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-イル)酢酸(87)の調製。

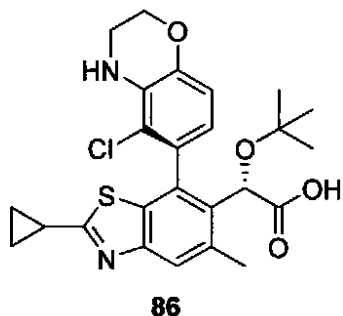
【0654】

実施例9中の化合物19および20を調製するために使用した手順(5-クロロ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-6-イルボロン酸を2,3- 50

ジヒドロピラノ [4, 3, 2-de] キノリン-7-イルボロン酸の代わりに使用したことを除く) に従って、化合物 86 および 87 を化合物 18 から調製した。

【0655】

【化118】



10

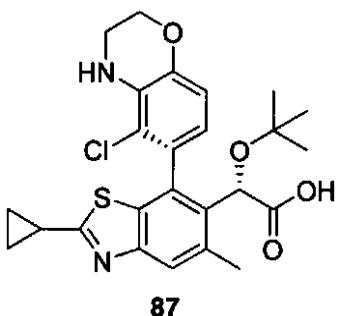
【0656】

化合物 86: $^1\text{H-NMR}$: 400 MHz, (CD_3OD) δ : 7.63 (d, $J = 0.4$ Hz, 1H); 6.74 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 6.44 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 5.21 (s, 1H), 4.26 (t, $J = 4.6$ Hz, 2H), 3.51–3.49 (m, 2H), 2.65 (d, $J = 0.4$ Hz, 3H), 2.40–2.36 (m, 1H), 1.26–1.23 (m, 2H), 1.13–1.11 (m, 2H), 1.09 (s, 9H). LCMS-ESI $^+$ (m/z): $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}$ についての計算値 $[\text{M}+\text{H}]^+$: 487.1 ($\text{M}+\text{H}^+$); 実測値: 487.1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

20

【0657】

【化119】



30

【0658】

化合物 87: $^1\text{H-NMR}$: 400 MHz, (CD_3OD) δ : 7.60 (s, 1H); 6.83–6.78 (m, 2H), 5.27 (s, 1H), 4.27–4.24 (m, 2H), 3.51–3.48 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.40–2.36 (m, 1H), 1.28–1.23 (m, 2H), 1.13–1.12 (m, 2H), 1.01 (s, 9H).

40

【0659】

LCMS-ESI $^+$ (m/z): $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}$ についての計算値 $[\text{M}+\text{H}]^+$: 487.1 ($\text{M}+\text{H}^+$); 実測値: 487.1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

【0660】

実施例 39. (S)-2-tert-ブトキシ-2-((S)-7-(2,3-ジヒドロピラノ [4, 3, 2-de] キノリン-7-イル)-2-イソプロピル-5-メチルベンゾ [d] チアゾール-6-イル) 酢酸 (88) の調製。

【0661】

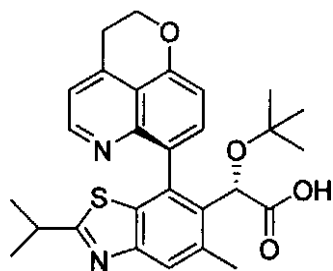
プロペン-2-イル-(トリ-n-ブチル) スズをシクロペンテニルボロン酸の代わりに使用したことを除き、実施例 33 中の化合物 77 を調製するために使用した手順に従

50

て、化合物 88 を化合物 32 から調製した。また、実施例 4 中の 8 E から 8 F を調製するために使用した手順に従って、水素化を行った。

【0662】

【化120】



88

10

【0663】

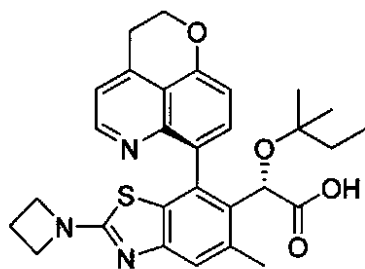
化合物 88 : ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.70 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.80 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.66–7.60 (m, 1H), 7.31 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.20 (s, 1H), 4.70–4.61 (m, 2H), 3.59–3.51 (m, 2H), 3.15–3.09 (m, 1H), 2.72 (s, 3H), 1.36 (m, 6H), 0.90 (s, 9H). LCMS-ESI $^+$: $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ についての計算値: 491.2 ($\text{M} + \text{H}^+$); 実測値: 491.4 ($\text{M} + \text{H}^+$)。 20

【0664】

実施例 40. (S)-2-((S)-2-(アゼチジン-1-イル)-7-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-5-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-イル)-2-(tert-ペンチルオキシ)酢酸(89)の調製。

【0665】

【化121】



89

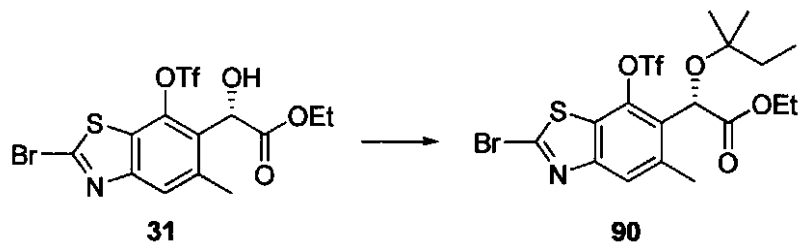
30

【0666】

化合物 89 : ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.75 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.35 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.09 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 4.69–4.62 (m, 2H), 4.17 (t, J = 7.7 Hz, 4H), 3.61–3.55 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.58–2.42 (m, 2H), 0.87 (d, J = 2.9 Hz, 6H), 0.59 (t, J = 7.0 Hz, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, CD_3OD) δ -77.77. LCMS: 計算値 = 518.64, 実測値: 518.08。 40

【0667】

【化 1 2 2】



【0668】

90の調製：酢酸tert-アミル（7.0 mL）中の31（740 mg、1.55 mmol）のスラリーに70% HClO₄水溶液（5 μL）を23℃で添加して、処理した。反応物は混濁したが、LCMS分析では最小の変換しか示さなかった。さらなる70% HClO₄水溶液（50 μL）を導入した。2時間後、反応物を、飽和NaHCO₃水溶液（20 mL）に5分間にわたって滴下した。H₂O（10 mL）を添加し、系をDCM（3×20 mL）で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ（Na₂SO₄）、濾過し、濃縮し、ヘキサン（10 mL）で処理した。系を再度濃縮して幾らかの残存するtert-アミルアルコールを除去した。残渣をPhHで処理し、12グラムの「ゴールド」ISCOシリカゲルカラムにロードした。クロマトグラフィ（溶離液：ヘキサン／酢酸エチル）によって90（134 mg、収率16%）が得られ、幾らかの31を回収した。

¹H-NMR：400 MHz, (CDCl₃) δ： 7.80 (s, 1H), 5.49 (s, 1H), 4.24–4.06 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 1.60–1.40 (m, 2H), 1.17 (s, 3H), 1.16 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.80 (t, J = 7.0 Hz, 3H). ¹⁹F-NMR：376 MHz, (CDCl₃) δ： -73.8

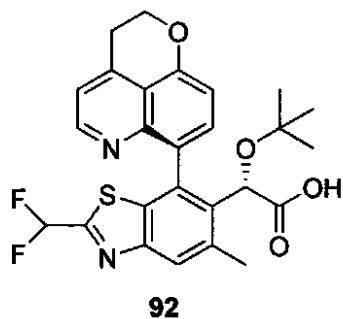
89の合成の残りは、化合物32からの実施例10と同一の経路に従う。

【0669】

実施例41. (S)-2-tert-ブトキシ-2-((S)-2-(ジフルオロメチル)-7-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-5-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-イル)酢酸(92)の調製。

【0670】

【化 1 2 3】



【0671】

化合物92：¹H NMR（400 MHz, CD₃OD）δ 8.67 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.78–7.75 (m, 1H), 7.29–7.22 (m, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 5.23 (s, 1H), 4.66–4.61 (m, 2H), 3.69 (s, 1H), 3.64 (s, 2H), 3.17–3.16 (m, 1H), 3.13 (dd, J = 4.1, 2.4 Hz, 2H), 2.75 (s, 3H), 0.90 (s, 9H)。

10

20

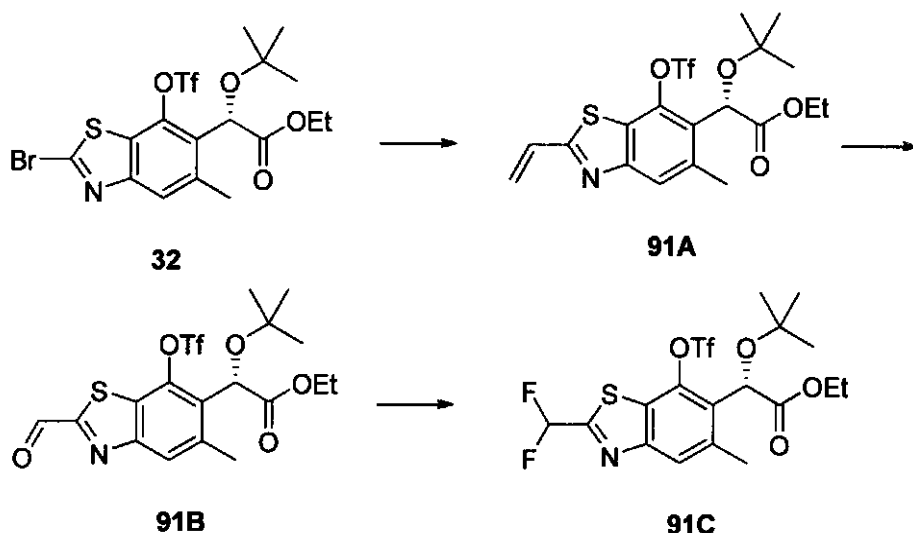
30

40

50

【0672】

【化124】



10

【0673】

工程 1

(S)-エチル 2-tert-ブトキシ-2-(5-メチル-7-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)-2-ビニルベンゾ[d]チアゾール-6-イル)アセタート (91A) の調製：マイクロウェーブバイアルに、CuI (9.4 mg、49 μmol)、Pd(PPh₃)₄ (29 mg、25 μmol)、および 32 (250 mg、0.494 mmol) を入れた。バイアルを密封し、真空下に置いた。容器にアルゴンを戻し入れ、DMF (1.0 mL) を入れ、その後にビニル-(トリ-n-ブチル)スズ (173 μL、0.593 mmol) を入れた。反応物を 65 °C で 1 時間攪拌し、次いで、23 °C に冷却した。飽和 NH₄Cl 水溶液 (40 mL) を添加し、反応物を EtOAc (2 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、濃縮した。ヘキサンを添加し、スラリーを再度濃縮した。残渣を PhH で処理し、シリカゲルカラムクロマトグラフィ (溶離液：ヘキサン/酢酸エチル) によって精製して 91A (173 mg、収率 77%) を得た。¹H-NMR: 400 MHz, (CDCl₃) δ: 7.80 (s, 1H), 7.00 (dd, J = 18.6, 10.9 Hz, 1H), 6.24 (d, J = 18.6 Hz, 1H), 5.82 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 5.60 (s, 1H), 4.24-4.06 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.22 (s, 9H), 1.19 (t, J = 6.8 Hz, 3H). ¹⁹F-NMR: 376 MHz, (CDCl₃) δ: -73.8。

20

30

【0674】

工程 2

(S)-エチル 2-tert-ブトキシ-2-(2-ホルミル-5-メチル-7-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)ベンゾ[d]チアゾール-6-イル)アセタート (91B) の調製：91A (170 mg、0.353 mmol)、DCM (5.0 mL)、および MeOH (5.0 mL) の溶液を -78 °C に冷却し、酸素ガスで 3 分間満たした。次いで、オゾン発生器を使用して、O₃ を含む酸素ガス流を溶液に 5 分間バブリングした。この後、反応物を 10 分間攪拌し、次いで、酸素ガスを反応物中に 2 分間分散させて溶液中の未反応オゾン を 排除した。反応物を -78 °C で静置しながら硫化ジメチル (200 μL) を添加し、反応物を 0 °C に加温した。30 分後、10% w/v の Na₂S₂O₃ 水溶液 (5 mL) を添加し、反応物を 23 °C に加温し、10 分間攪拌した。反応物を H₂O (20 mL) で希釈し、DCM (3 × 15 mL) で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、濃縮した。さらなる DCM を添加し、反応物を再度濃縮して

40

50

残存メタノールを除去して 91B (165 mg、収率 97%) を得た。 $^1\text{H-NMR}$: 400 MHz, (CDCl_3) δ : 10.04 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 5.60 (s, 1H), 4.22–4.00 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 1.16 (s, 9H), 1.14 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H). $^{19}\text{F-NMR}$: 376 MHz, (CDCl_3) δ : -73.6.

【0675】

工程 3

(S)-エチル 2-tert-ブトキシ-2-(2-(ジフルオロメチル)-5-メチル-7-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)ベンゾ[d]チアゾール-6-イル)アセタート (91C) の調製: Fluolead (登録商標) (318 mg、1.27 mmol) の DCM (1.0 mL) 溶液を 0℃ に冷却し、91B (123 mg、0.254 mmol) の DCM (1.5 mL) 溶液で処理した。反応物を 23℃ に加温した。無水 EtOH (5 μL) を添加して反応を開始させた。1 時間後、さらなる Fluolead (登録商標) (318 mg、1.27 mmol) を添加した。一旦 4 時間が経過すると、0.5 M の NaOH 水溶液 (5 mL) を添加し、反応物が pH 約 2 に到達した。DCM (10 mL) を導入した。pH 12 に到達するまで 1.0 M の NaOH 水溶液 (約 5 mL) を滴下した。系を DCM (3 $\times$ 10 mL) で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ (Na_2SO_4)、濾過し、約 3 mL まで慎重に濃縮した。系は懸濁液になり、これを濾過した。濾液を、12 グラムの「ゴールド」ISCO シリカゲルカラムに直接ロードした。クロマトグラフィ (溶離液: ヘキサン/酢酸エチル) による精製によって 91C (67 mg、収率 52%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$: 400 MHz, (CDCl_3) δ : 7.97 (s, 1H), 6.92 (t, $J_{\text{HF}} = 44.5$ Hz, 1H), 5.62 (s, 1H), 4.24–4.08 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 1.27 (s, 9H), 1.19 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H). $^{19}\text{F-NMR}$: 376 MHz, (CDCl_3) δ : -73.7 (3F), -110.6 (app. dd, $J_{\text{FF}} = 4.0$ Hz, $J_{\text{HF}} = 44.5$ Hz, 2F)。

【0676】

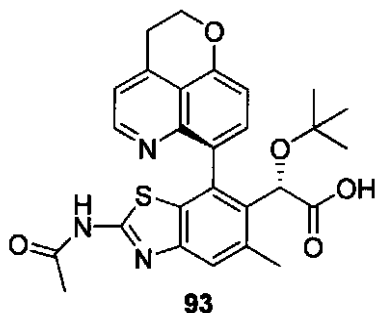
92 の合成の残りは、化合物 33 から実施例 10 と同一の経路に従う。

【0677】

実施例 42. (S)-2-((S)-2-アセトアミド-7-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-5-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-イル)-2-tert-ブトキシ酢酸 (93) の調製。

【0678】

【化125】



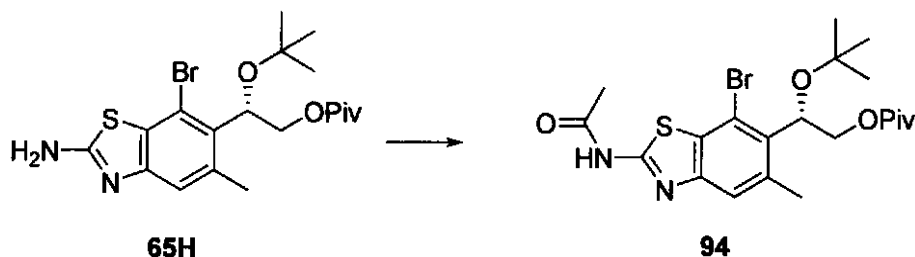
【0679】

化合物 93: $^1\text{H-NMR}$: 400 MHz, (CD_3OD) δ : $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, cd_3od) δ : 8.73 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.76–7.73 (m, 1H), 7.72 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.39 (t, $J = 10.0$ Hz, 1H), 5.20 (s, 1H), 4.68 (m, 4H

), 3.64 – 3.57 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 0.91 (s, 9H). LCMS-ESI⁺ (m/z): C₂₇H₂₈N₃O₅S についての計算値 [M+H]⁺: 506.17 (M+H⁺); 実測値: 506.02, 507.03 (M+H⁺).

【0680】

【化126】



10

【0681】

化合物(S)-2-(2-アセトアミド-7-ブromo-5-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-イル)-2-tert-ブトキシエチルピバレート(94)の調製。65HのCH₂Cl₂溶液に、ピリジン、無水酢酸、および微量のDMA Pを添加した。LCMSによる出発物質の消費のとき、混合物を真空下で濃縮し、カラムクロマトグラフィによって精製して94を得た。

20

LCMS-ESI⁺ (m/z): C₂₁H₂₉BrN₂O₄S についての計算値 [M+H]⁺: 487.1 (M+H⁺); 実測値: 486.9 (M+H⁺).

【0682】

化合物93の合成の残りは、実施例25中の化合物65Jからの化合物66の調製に類似している。

【0683】

実施例43. (S)-2-tert-ブトキシ-2-((S)-7-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-5-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-イル)酢酸(95)の調製。

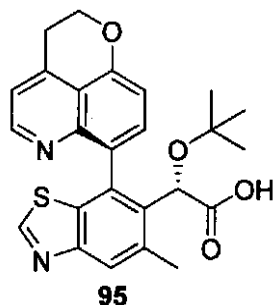
【0684】

30

化合物95は、40の調製における副生成物であった。

【0685】

【化127】



40

【0686】

化合物95: ¹H-NMR: 400 MHz, (CD₃OD) δ: 9.40 (s, 1H); 8.82 (d, J=6.0 Hz, 1H); 8.17 (s, 1H); 7.93 (d, J=8.0 Hz, 1H); 7.89 (d, J=6.0 Hz, 1H); 7.46 (d, J=8.0 Hz, 1H); 5.27 (s, 1H); 4.76 – 4.71 (m, 2H); 3.69 (t, J=6.0 Hz, 2H); 2.81 (s, 3H); 0.92 (s, 9H). LCMS-ESI⁺ (m/z): C₂₅H₂₄N₂O₄S についての計算値 [M+H]⁺: 449.2 (M+H⁺); 実測値: 449

50

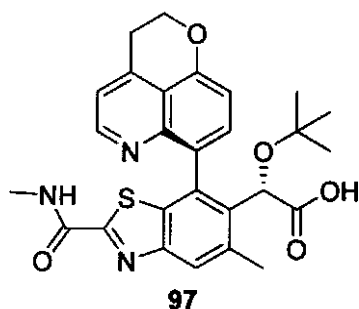
. 1 ($M+H^+$)。

【0687】

実施例 44. (S)-2-tert-ブトキシ-2-((S)-7-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-5-メチル-2-(メチルカルバモイル)ベンゾ[d]チアゾール-6-イル)酢酸(97)の調製。

【0688】

【化128】



10

【0689】

化合物 97: ^1H -NMR: 400 MHz, (CD_3OD) δ : 8.77 (d, $J=6.0$ Hz, 1H); 8.18–8.15 (m, 1H); 7.91 (m, 1H); 7.84 (d, $J=5.2$ Hz, 1H); 7.45 (d, $J=8.4$ Hz, 1H); 5.26 (s, 1H); 4.75–4.71 (m, 2H); 3.67 (t, $J=6.0$ Hz, 2H); 2.93 (s, 3H); 2.79 (s, 3H); 0.92 (s, 9H). LCMS-ESI $^+$ (m/z): $C_{27}H_{27}N_3O_5S$ についての計算値 $[M+H]^+$: 506.2 ($M+H^+$); 実測値: 506.0 ($M+H^+$)。 20

【0690】

工程 1

(S)-6-((S)-1-tert-ブトキシ-2-エトキシ-2-オキソエチル)-7-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-5-メチルベンゾ[d]チアゾール-2-カルボン酸(96A)の調製: 化合物 38 (40 mg) の THF/MeOH (1:1, 2 mL) 溶液に、NaOH 溶液 (2 M, 100 μ L) を添加した。反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。飽和 NH_4Cl 溶液を添加し、水層を EtOAc で抽出した。有機層を乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して 95A を得た。 ^1H -NMR: 400 MHz, (CD_3OD) δ : 8.63 (d, $J=6$ Hz, 1H), 8.05 (br s, 1H), 7.63 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J=6$ Hz), 7.21 (d, $J=8$ Hz, 1H), 5.20 (s, 1H), 4.58 (m, 2H), 4.04 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.46 (m, 2H), 2.76 (s, 3H), 1.03 (t, $J=7$ Hz, 3H), 0.89 (s, 9H)。 30

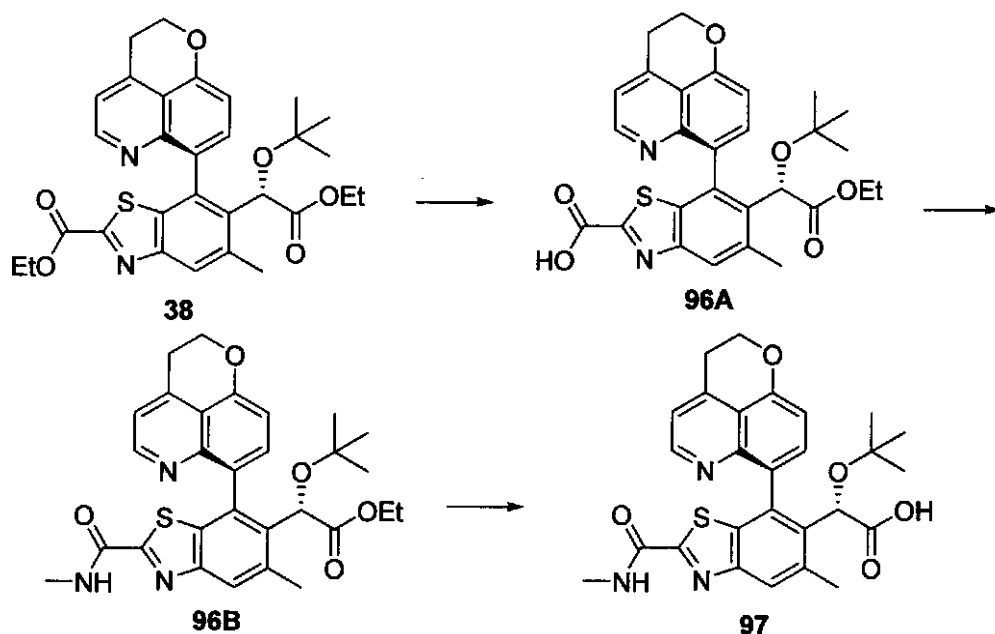
【0691】

工程 2

96A (15 mg) の CH_2Cl_2 (1 mL) 溶液にカルボニルジイミダゾール (10 mg) を添加し、次いで、メチルアミン (MeOH 溶液, 100 μ L) を添加した。LC-MS による変換完了のとき、溶液を濃縮し、粗製 96B を得た。次いで、THF/MeOH を添加し (1:1, 1 mL)、その後に NaOH 溶液 (2 M, 100 μ L) を添加した。反応混合物を 55~60 $^{\circ}C$ で 4 時間攪拌した。逆相 HPLC によって精製して 3.8 mg の 97 を得た。 40

【0692】

【化 1 2 9】



10

【0 6 9 3】

実施例 4 5. (S)-2-tert-ブトキシ-2-((S)-7-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-5-メチル-2-(フェネチルカルバモイル)ベンゾ[d]チアゾール-6-イル)酢酸(98)の調製。

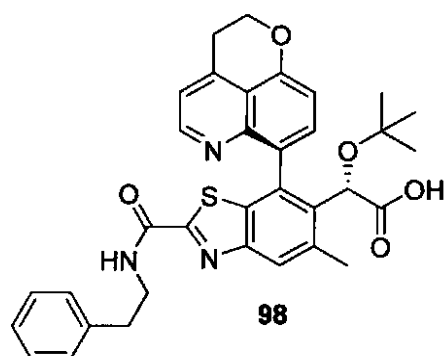
20

【0 6 9 4】

実施例 4 4 中の化合物 9 7 を調製するために使用した手順(2-フェニルエタンアミンをメチルアミンの代わりに使用したことを除く)に従って、化合物 9 8 を化合物 9 6 A から調製した。

【0 6 9 5】

【化 1 3 0】



30

【0 6 9 6】

化合物 9 8 : $^1\text{H-NMR}$: 400 MHz, (CD_3OD) δ : 8.76 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H) ; 8.17 (s, 1H) ; 7.90 (d, $J = 8$ Hz, 1H) ; 7.82 (d, $J = 6$ Hz, 1H) ; 7.43 (d, $J = 8$ Hz, 1H) ; 7.20 (m, 5H), 5.26 (s, 1H) ; 4.71 (m, 2H) ; 3.64 (t, $J = 6$ Hz, 2H) ; 2.91 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 2.77 (m, 2H), 2.72 (s, 3H), 0.92 (s, 9H). LCMS-ESI $^+$ (m/z) : $\text{C}_{34}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ についての計算値 $[\text{M}+\text{H}]^+$: 596.2 ($\text{M}+\text{H}^+$) ; 実測値 : 596.1 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

40

【0 6 9 7】

実施例 4 6. (S)-2-tert-ブトキシ-2-((S)-7-(2,3-ジヒ

50

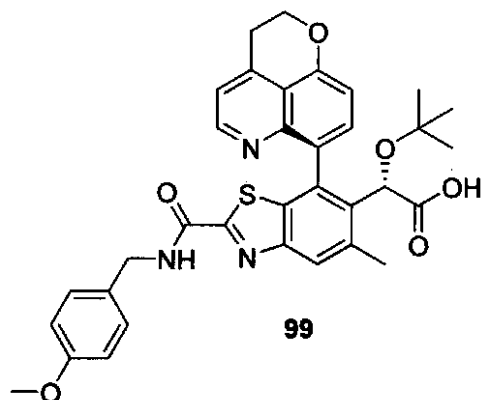
ドロピラノ〔4, 3, 2-de〕キノリン-7-イル)-2-(4-メトキシベンジルカルバモイル)-5-メチルベンゾ〔d〕チアゾール-6-イル)酢酸(99)の調製。

【0698】

実施例44中の化合物97を調製するために使用した手順(4-メトキシベンジルアミンをメチルアミンの代わりに使用したことを除く)に従って、化合物99を化合物96Aから調製した。

【0699】

【化131】



10

【0700】

化合物99: LCMS-ESI⁺ (m/z): C₃₄H₃₃N₃O₆Sについての計算値 [M+H]⁺: 612.2 (M+H⁺); 実測値: 612.1 (M+H⁺)。

20

【0701】

実施例47

以下は、ヒトにおいて治療的または予防的に使用するための式Iの化合物(「化合物X」)を含む代表的な薬学的投薬形態を示す。

【0702】

【表 2】

<u>(i) 錠剤 1</u>	<u>mg / 錠剤</u>
化合物 X =	100.0
ラクトース	77.5
ポビドン	15.0
クロスカルメロースナトリウム	12.0
微結晶性セルロース	92.5
ステアリン酸マグネシウム	3.0
	300.0

10

<u>(ii) 錠剤 2</u>	<u>mg / 錠剤</u>
化合物 X =	20.0
微結晶性セルロース	410.0
デンプン	50.0
グリコール酸デンプンナトリウム	15.0
ステアリン酸マグネシウム	5.0
	500.0

<u>(iii) カプセル</u>	<u>mg / カプセル</u>
化合物 X =	10.0
コロイド状二酸化ケイ素	1.5
ラクトース	465.5
アルファ化デンプン	120.0
ステアリン酸マグネシウム	3.0
	600.0

20

<u>(iv) 注射液 1 (1mg / ml)</u>	<u>mg / ml</u>
化合物 X = (遊離酸形態)	1.0
リン酸二ナトリウム	12.0
リン酸二水素ナトリウム	0.7
塩化ナトリウム	4.5
1.0N水酸化ナトリウム溶液 (pH 7.0 ~ 7.5に調整)	適量
注射用蒸留水	1mLまで適量を添加

30

<u>(v) 注射液 2 (10mg / ml)</u>	<u>mg / ml</u>
化合物 X = (遊離酸形態)	10.0
リン酸二水素ナトリウム	0.3
リン酸二ナトリウム	1.1
ポリエチレングリコール 400	200.0
1.0N水酸化ナトリウム溶液 (pH 7.0 ~ 7.5に調整)	適量
注射用蒸留水	1mLまで適量を添加

40

<u>(vi) エアロゾル</u>	<u>mg / 缶</u>
化合物 X =	20.0
オレイン酸	10.0
トリクロロモノフルオロメタン	5,000.0
ジクロロジフルオロメタン	10,000.0
ジクロロテトラフルオロエタン	5,000.0

上記処方物を、薬学分野で周知の従来の手順によって得ることができる。

【0704】

全ての刊行物、特許、および特許文献は、個別に参考として援用されるかのように本明細書中で参考として援用される。本発明は、種々の具体的実施形態、好ましい実施形態、具体的技術、および好ましい技術を参照して記載されている。しかし、本発明の精神および範囲内でありながら多数の変形形態および修正形態を得ることができると理解すべきである。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
C 0 7 D 417/04	(2006.01)	C 0 7 D 417/04	
A 6 1 K 31/428	(2006.01)	A 6 1 K 31/428	
A 6 1 K 31/4741	(2006.01)	A 6 1 K 31/4741	
A 6 1 K 31/538	(2006.01)	A 6 1 K 31/538	
A 6 1 P 31/18	(2006.01)	A 6 1 P 31/18	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 2 1
A 6 1 K 45/00	(2006.01)	A 6 1 K 45/00	

(72)発明者 ロエセル, ポール エー.
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 1 1 0, サンフランシスコ, ゲレロ ストリート 6
7 5

(72)発明者 シュー, リャンホン
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 3 0 3, パロ アルト, ブレア コート 9 7 0

(72)発明者 ヤン, ホン
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 5 5 5, フリーモント, キャンパスバック コモン
4 7 6 9

(72)発明者 マクファデン, ライアン
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 4 0 4, フォスター シティ, コンパス レーン
1 1 7 1, ナンバー 2 1 3

(72)発明者 ババオグル, ケリム
アメリカ合衆国 ペンシルベニア 1 9 4 4 6, ランズデール, ウェンツ チャーチ ロード
2 2 0 9

審査官 早川 裕之

(56)参考文献 特開昭55-133367 (JP, A)
特開昭49-094667 (JP, A)
特開昭60-184086 (JP, A)
特表2011-503117 (JP, A)
特表2009-537459 (JP, A)
国際公開第2005/120508 (WO, A1)
国際公開第2007/147884 (WO, A1)
国際公開第2004/014371 (WO, A1)
国際公開第2007/016392 (WO, A1)
米国特許第03895028 (US, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C 0 7 D 2 7 7 / 6 2 ~ 8 2
C 0 7 D 4 1 7 / 0 4
C 0 7 D 4 9 1 / 0 6
A 6 1 K 3 1 / 4 2 8 ~ 5 3 8
A 6 1 K 4 5 / 0 0
A 6 1 P 3 1 / 1 8
A 6 1 P 4 3 / 0 0
CAplus/REGISTRY (STN)