

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】令和 3 年 9 月 30 日 (2021.9.30)

【公表番号】特表 2020-531432 (P2020-531432A)

【公表日】令和 2 年 11 月 5 日 (2020.11.5)

【年通号数】公開・登録公報 2020-045

【出願番号】特願 2020-508455 (P2020-508455)

【国際特許分類】

C 07 D 513/14 (2006.01)

A 61 K 31/5025 (2006.01)

A 61 K 31/506 (2006.01)

A 61 P 43/00 (2006.01)

A 61 P 35/00 (2006.01)

A 61 P 3/04 (2006.01)

A 61 P 3/10 (2006.01)

A 61 P 13/12 (2006.01)

A 61 P 9/10 (2006.01)

A 61 P 13/08 (2006.01)

A 61 P 37/06 (2006.01)

【F I】

C 07 D 513/14 C S P

A 61 K 31/5025

A 61 K 31/506

A 61 P 43/00 1 1 1

A 61 P 35/00

A 61 P 3/04

A 61 P 3/10

A 61 P 13/12

A 61 P 9/10

A 61 P 13/08

A 61 P 37/06

【手続補正書】

【提出日】令和 3 年 8 月 13 日 (2021.8.13)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

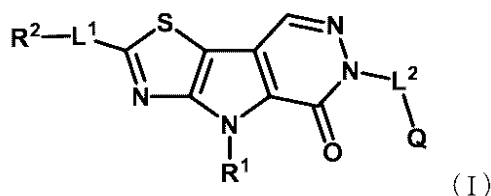
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ピルビン酸キナーゼ M2 (PKM2) 活性の調節を必要とする対象においてそれを調節する方法における使用のための組成物であって、式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩を含み、

【化 1 4 5】



式中、Qは、水素、任意で置換されたアルキル、任意で置換されたアルケニル、任意で置換されたアルキニル、任意で置換されたシクロアルキル、任意で置換されたヘテロシクリル、任意で置換されたアリール、または任意で置換されたヘテロアリールであり、

R¹は、水素、任意で置換されたアルキル、任意で置換されたハロアルキル、任意で置換されたアルケニル、任意で置換されたアルキニル、任意で置換されたシクロアルキル、任意で置換されたヘテロシクリル、任意で置換されたアリール、-OR^{o1}、-C(=O)R^{c1}、または窒素保護基であり、

L¹は、結合、任意で置換されたアルキレン、-O-、-S-、-S-CH₂-、-S(=O)CH₂-、-S(=O)₂CH₂-、-NR³-、-NR³C(=O)-、-C(=O)NR³-、-C(=O)-、-OC(=O)-、-C(=O)O-、-NR³C(=O)O-、-OC(=O)NR³-、-NR³C(=O)NR³-、-OC(R⁴)₂-、-C(R⁴)₂O-、-NR³C(R⁴)₂-、-C(R⁴)₂NR³-、-S(=O)₂-、-S(=O)-、-S(=O)₂O-、-OS(=O)₂-、-S(=O)O-、-OS(=O)-、-S(=O)₂NR³-、-NR³S(=O)₂-、-S(=O)NR³-、-NR³S(=O)-、-NR³S(=O)₂O-、-OS(=O)₂NR³-、-NR³S(=O)O-、-OS(=O)NR³-、または-S(=O)(=NR³)-であり、R²への結合点が左側にあり、

L²は、結合、任意で置換されたアルキレン、-C(=O)-、-S(=O)₂-、または-S(=O)-であり、Qへの結合点が右側にあり、

R²は、水素、ハロゲン、任意で置換されたアルキル、任意で置換されたアルコキシ、任意で置換されたアルケニル、任意で置換されたアルキニル、任意で置換されたシクロアルキル、任意で置換されたヘテロシクリル、任意で置換されたアリール、もしくは任意で置換されたヘテロアリールであるか、あるいは、L¹が-NR³-、-NR³C(=O)-、-NR³C(=O)O-、-NR³C(R⁴)₂-、-NR³S(=O)₂-、-NR³S(=O)-、-NR³C(=O)NR³-、-NR³S(=O)₂O-、もしくは-NR³S(=O)O-である場合、窒素保護基であるか、L¹が-O-、-OC(=O)-、-OC(=O)NR³-、-OC(R⁴)₂-、-OS(=O)₂-、-OS(=O)₂NR³-、-OS(=O)NR³-、もしくは-OS(=O)-である場合、酸素保護基であるか、またはL¹が-S-である場合、硫黄保護基であり、

R³の各例は独立して、水素、-OR^{o2}、任意で置換されたアルキル、任意で置換されたアルケニル、任意で置換されたアルキニル、任意で置換されたシクロアルキル、任意で置換されたヘテロシクリル、任意で置換されたアリール、任意で置換されたヘテロアリール、または窒素保護基であり、

R^{o1}およびR^{o2}の各例は独立して、水素、任意で置換されたアルキル、または酸素保護基であり、

R^{c1}の各例は独立して、任意で置換されたアルキル、または-N(R^{c n})₂であり、式中、R^{c n}の各例が独立して、水素、-C₁₋₆アルキル、または窒素保護基であり、

R⁴の各例は独立して、水素、任意で置換されたアルキル、任意で置換されたアルケニル、任意で置換されたアルキニル、任意で置換されたシクロアルキル、任意で置換されたヘテロシクリル、任意で置換されたアリール、または任意で置換されたヘテロアリールである、組成物。

【請求項 2】

血漿グルコースのレベルの調節を必要とする対象においてそれを調節する方法における使用のための組成物であって、式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩を含み、式 (I) が、請求項 1 に定義されるとおりである、組成物。

【請求項 3】

P K M 2 の機能に関連する疾患もしくは障害に罹患しているか、または罹患する可能性の高い対象において細胞増殖を阻害する方法における使用のための組成物であって、式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩を含み、式 (I) が、請求項 1 に定義されるとおりである、組成物。

【請求項 4】

P K M 2 の異常活性に関連する疾患の治療を必要とする対象においてそれを治療する方法における使用のための組成物であって、式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩を含み、式 (I) が、請求項 1 に定義されるとおりである、組成物。

【請求項 5】

前記疾患が、増殖性疾患である、請求項 4 に記載の組成物。

【請求項 6】

前記疾患が、癌、肥満、糖尿病性疾患（例えば、糖尿病性腎症 (D N)）、アテローム性動脈硬化症、再狭窄、冠動脈疾患 (C A D)、ブルーム症候群 (B S)、良性前立腺過形成 (B P H)、または自己免疫疾患である、請求項 4 に記載の組成物。

【請求項 7】

高血糖の治療を必要とする対象においてそれを治療する方法における使用のための組成物であって、式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩を含み、式 (I) が、請求項 1 に定義されるとおりである、組成物。

【請求項 8】

糖尿病性疾患の治療を必要とする対象においてそれを治療する方法における使用のための組成物であって、式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩を含み、式 (I) が、請求項 1 に定義されるとおりである、組成物。

【請求項 9】

前記糖尿病性疾患が、糖尿病性腎症である、請求項 8 に記載の組成物。

【請求項 10】

前記方法が、P K M 2 の調節から利益を得るであろう対象を特定することをさらに含む、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 11】

前記調節が、活性化である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 12】

Q は、水素、任意で置換された - C₁ - C₆ アルキル、任意で置換された C₃ - C₁₂ シクロアルキル、任意で置換された 3 ~ 14 員ヘテロシクリル、任意で置換された 6 ~ 14 員アリール、または任意で置換された 5 ~ 14 員ヘテロアリールであり、

R¹ は、水素、任意で置換された - C₁ - C₆ アルキル、任意で置換された - C₁ - C₆ ハロアルキル、任意で置換された - C₂ - C₆ アルケニル、任意で置換された - C₂ - C₆ アルキニル、任意で置換された C₃ - C₁₂ シクロアルキル、任意で置換された 3 ~ 14 員ヘテロシクリル、任意で置換された 6 ~ 12 員アリール、- O R^{0 1}、- C (= O) R^{c 1}、または窒素保護基であり、

L¹ は、結合、任意で置換された C₁ - 6 アルキレン、- O -、- S -、- S - C H₂ -、- S (= O) C H₂ -、- S (= O)₂ C H₂ -、- N R³ -、- N R³ C (= O) -、- C (= O) N R³ -、- C (= O) -、- O C (= O) -、- C (= O) O -、- N R³ C (= O) O -、- O C (= O) N R³ -、- N R³ C (= O) N R³ -、- O C (R⁴)₂ -、- C (R⁴)₂ O -、- N R³ C (R⁴)₂ -、- C (R⁴)₂ N R³ -、- S (= O)₂ -、- S (= O) -、- S (= O)₂ O -、- O S (= O)₂ -、- S (= O) O -、- O S (= O) -、- S (= O)₂ N R³ -、- N R³ S (= O)₂

-、- S(=O)NR³ -、- NR³S(=O) -、- NR³S(=O)₂O -、- OS(=O)₂NR³ -、- NR³S(=O)O -、- OS(=O)NR³ -、または - S(=O)(=NR³) - であり、R² への結合点が左側にあり、

L² は、結合、任意で置換された C₁ - C₆ アルキレン、- C(=O) -、- S(=O)₂ -、または - S(=O) - であり、Q への結合点が右側にあり、

R² は、水素、ハロゲン、任意で置換された - C₁ - C₆ アルキル、任意で置換された - C₁ - C₆ アルコキシ、任意で置換された - C₃ - C₁₂ シクロアルキル、任意で置換された 3 ~ 14 員ヘテロシクリル、任意で置換された - C₆ - C₁₂ アリール、もしくは任意で置換された 3 ~ 14 員ヘテロアリールであるか、あるいは、L¹ が - NR³ -、- NR³C(=O) -、- NR³C(=O)O -、- NR³C(R⁴)₂ -、- NR³S(=O)₂ -、- NR³S(=O) -、- NR³C(=O)NR³ -、- NR³S(=O)₂O -、もしくは - NR³S(=O)O - である場合、窒素保護基であるか、L¹ が - O -、- OC(=O) -、- OC(=O)NR³ -、- OC(R⁴)₂ -、- OS(=O) -、- OS(=O)₂ -、- OS(=O)₂NR³ -、- OS(=O)NR³ -、もしくは - OS(=O) - である場合、酸素保護基であるか、または L¹ が - S - である場合、硫黄保護基であり、

R³ の各例は独立して、水素、- OR⁰²、任意で置換された - C₁ - C₆ アルキル、任意で置換された - C₂ - C₆ アルケニル、任意で置換された - C₂ - C₆ アルキニル、任意で置換された C₃ - C₁₂ シクロアルキル、任意で置換された C₃ - C₁₂ ヘテロシクリル、任意で置換された C₆ - C₁₂ アリール、任意で置換された C₅ - C₁₂ ヘテロアリール、または窒素保護基であり、

R⁰¹ および R⁰² の各例は独立して、水素、任意で置換された - C₁ - C₆ アルキル、または酸素保護基であり、

R^{c1} の各例は独立して、任意で置換された - C₁ - C₆ アルキル、または - N(R^c)₂ であり、式中、R^c の各例が独立して、水素、- C₁ - C₆ アルキル、または窒素保護基であり、

R⁴ の各例は独立して、水素、任意で置換された - C₁ - C₆ アルキル、任意で置換された - C₂ - C₆ アルケニル、任意で置換された - C₂ - C₆ アルキニル、任意で置換された C₃ - C₁₂ シクロアルキル、任意で置換された 3 ~ 14 員ヘテロシクリル、任意で置換された C₆ - C₁₂ アリール、または任意で置換された 5 ~ 14 員ヘテロアリールである、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 13】

Q は、C₆ - C₁₂ アリール、5 ~ 6 員単環式ヘテロアリール、または 8 ~ 12 員二環式ヘテロアリールであり、それらの各々が、0 ~ 3 回出現する R^c で置換され、

R¹ は、水素、- C₁ - C₆ アルキル、- C₁ - C₆ ハロアルキル、C₃ - C₇ 単環式シクロアルキルおよび 3 ~ 14 員ヘテロシクリル、- OR⁰¹、- C(=O)R^{c1}、または窒素保護基から選択され、式中、アルキル、シクロアルキル、またはヘテロシクリルの各々が、0 ~ 3 回出現する R^d で置換され、

R² は、水素、ハロゲン、- C₁ - C₆ アルキル、- C₁ - C₆ アルコキシ、C₃ - C₇ 単環式シクロアルキル、C₆ - C₁₂ 二環式シクロアルキル、3 ~ 14 員ヘテロシクリル、C₆ - C₁₂ アリール、5 ~ 6 員単環式ヘテロアリール、8 ~ 12 員二環式ヘテロアリールから選択され、式中、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールの各々が、0 ~ 3 回出現する R^e で置換されるか、あるいは、L¹ が - NR³ -、- NR³C(=O) -、- NR³C(=O)O -、- NR³C(R⁴)₂ -、- NR³S(=O)₂ -、- NR³S(=O) -、- NR³C(=O)NR³ -、- NR³S(=O)₂O -、もしくは - NR³S(=O)O - である場合、窒素保護基であるか、L¹ が - O -、- OC(=O) -、- OC(=O)NR³ -、- OC(R⁴)₂ -、- OS(=O) -、- OS(=O)₂ -、- OS(=O)₂NR³ -、- OS(=O)NR³ -、もしくは - OS(=O) - である場合、酸素保護基であるか、または L¹ が - S - である場合、硫黄保護基であり、

R³ は、水素、-OR^{o2}、-C₁-C₆ アルキル、C₃-C₇ 単環式シクロアルキル、C₆-C₁₂ 二環式シクロアルキル、3～14 員ヘテロシクリル、C₆-C₁₂ アリール、5～6 員単環式ヘテロアリール、および 8～12 員二環式ヘテロアリールから選択され、式中、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールの各々が、0～3 回出現する R^f で置換され、

R⁴ は、水素、-C₁-C₆ アルキル、C₃-C₇ 単環式シクロアルキル、および 3～14 員ヘテロシクリルから選択され、式中、アルキル、シクロアルキル、またはヘテロシクリルの各々が、0～1 回出現する R^g で置換され、

L¹ は、結合、0～3 回出現する R^h で置換されるアルキレン、-O-、-S-、-S-CH₂-、-S(=O)CH₂-、-S(=O)₂CH₂-、-NR³-、-NR³C(=O)-、-C(=O)NR³-、-C(=O)-、-OC(=O)-、-C(=O)O-、-NR³C(=O)O-、-OC(=O)NR³-、-NR³C(=O)NR³-、-OC(R⁴)₂-、-C(R⁴)₂O-、-NR³C(R⁴)₂-、-C(R⁴)₂NR³-、-S(=O)₂-、-S(=O)-、-S(=O)₂O-、-OS(=O)₂-、-S(=O)O-、-OS(=O)-、-S(=O)₂NR³-、-NR³S(=O)₂-、-S(=O)NR³-、-NR³S(=O)-、-NR³S(=O)₂O-、-OS(=O)₂NR³-、-NR³S(=O)O-、-OS(=O)NR³-、または -S(=O)(=NR³)- であり、R² への結合点が左側にあり、

L² は、結合、0～3 回出現する R^h で置換されるアルキレン、-C(=O)-、-S(=O)₂-、または -S(=O)- であり、Q への結合点が右側にあり、

各 R^c は独立して、ハロ、-C₁-C₆ アルキル、-C₁-C₆ ハロアルキル、-C₁-C₆ ヒドロキシアルキル、-OH、-OC₁-C₆ アルキル、-C₁-C₆ アミノアルキル、-NH(C₁-C₆ アルキル)、-N(C₁-C₆ アルキル)₂、-C(=O)OC₁-C₆ アルキル、-C(=O)OH、-C(=O)C₁-C₆ アルキル、-C(=O)NH₂、-C(=O)NH(C₁-C₆ アルキル)、-C(=O)N(C₁-C₆ アルキル)₂、-NHC(=O)NH₂、-NHC(=O)NH(C₁-C₆ アルキル)、-NH(C=O)N(C₁-C₆ アルキル)₂、-NHC(=O)(C₁-C₆ アルキル)、-N(C₁-C₆ アルキル)C(=O)(C₁-C₆ アルキル)、-S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂NH(C₁-C₆ アルキル)、-S(=O)₂N(C₁-C₆ アルキル)₂、-NHS(=O)₂(C₁-C₆ アルキル)、-NH₂、-CN、および -NO₂ から選択されるか、または、同一もしくは隣接する炭素原子に結合した R^c の 2 つの例が、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、シクロアルキルもしくはヘテロシクリル C(=O)OH を形成し、

各 R^d は独立して、ハロ、-C₁-C₆ アルキル、-OH、-OC₁-C₆ アルキル、-NH₂、および -CN から選択され、

各 R^e は独立して、ハロ、-C₁-C₆ アルキル、-C₁-C₆ ハロアルキル、-C₁-C₆ ヒドロキシアルキル、-OH、-OC₁-C₆ アルキル、-C₁-C₆ アミノアルキル、-NH(C₁-C₆ アルキル)、-N(C₁-C₆ アルキル)₂、-C(=O)OC₁-C₆ アルキル、-C(=O)OH、-C(=O)C₁-C₆ アルキル、-C(=O)NH₂、-C(=O)NH(C₁-C₆ アルキル)、-C(=O)N(C₁-C₆ アルキル)₂、-NHC(=O)NH₂、-NHC(=O)NH(C₁-C₆ アルキル)、-NH(C=O)N(C₁-C₆ アルキル)₂、-NHC(=O)(C₁-C₆ アルキル)、-N(C₁-C₆ アルキル)C(=O)(C₁-C₆ アルキル)、-S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂NH(C₁-C₆ アルキル)、-S(=O)₂N(C₁-C₆ アルキル)₂、-NHS(=O)₂(C₁-C₆ アルキル)、-NH₂、-CN、および -NO₂ から選択されるか、または、同一もしくは隣接する炭素原子に結合した R^e の 2 つの例が、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、シクロアルキルもしくはヘテロシクリルを形成し、

各 R^f は独立して、ハロ、-C₁-C₆ アルキル、-C₁-C₆ ハロアルキル、-C₁-C₆ アルコキシ、-OH、-NH₂、-CN、および -NO₂ から選択され、

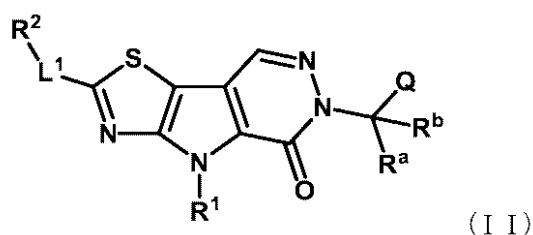
各 R^g は独立して、ハロ、 $-C_1-C_6$ アルキル、 $-C_1-C_6$ ハロアルキル、 $-C_1-C_6$ アルコキシ、 $-OH$ 、 NH_2 、 $-CN$ 、および NO_2 から選択され、

各 R_h は独立して、ハロ、 $-C_1-C_6$ アルキル、 $-C_1-C_6$ ハロアルキル、 $-C_1-C_6$ ヒドロキシアルキル、 $-OH$ 、 $-OC_1-C_6$ アルキル、 $-C_1-C_6$ アミノアルキル、 $-NH(C_1-C_6$ アルキル)、 $-N(C_1-C_6$ アルキル) $_2$ 、 $-C(=O)OC_1-C_6$ アルキル、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)C_1-C_6$ アルキル、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NH(C_1-C_6$ アルキル)、 $-C(=O)N(C_1-C_6$ アルキル) $_2$ 、 $-NHC(=O)NH_2$ 、 $-NHC(=O)NH(C_1-C_6$ アルキル)、 $-NH(C=O)N(C_1-C_6$ アルキル) $_2$ 、 $-NHC(=O)(C_1-C_6$ アルキル)、 $-N(C_1-C_6$ アルキル) $C(=O)(C_1-C_6$ アルキル)、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-S(=O)_2NH(C_1-C_6$ アルキル)、 $-S(=O)_2N(C_1-C_6$ アルキル) $_2$ 、 $-NHS(=O)_2(C_1-C_6$ アルキル)、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、および NO_2 、 $S(=O)_2$ アリール、 $S(=O)_2$ ヘテロアリールおよび $=NOH$ から選択されるか、または、同一もしくは隣接する炭素原子に結合した R_h の 2 つの例が、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、シクロアルキルもしくはヘテロシクリルを形成する、請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 14】

前記化合物が、式 (II) の化合物：

【化 146】



またはその薬学的に許容される塩であり、式中、

R^a および R^b はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、任意で置換されたアルキル、 $-OR^{o3}$ 、 $-N(R^{n1})_2$ 、 $-C(=O)N(R^{n1})_2$ 、もしくは $-C(=O)R^{c2}$ であるか、または R^a および R^b が、炭素原子と一緒にあって、任意で置換されたシクロアルキルもしくは任意で置換されたヘテロシクリルを形成することができ、

R^{n1} の各例は独立して、水素、任意で置換された $-C_1-C_6$ アルキル、または窒素保護基であり、

R^{o3} の各例は独立して、水素、任意で置換された $-C_1-C_6$ アルキル、または酸素保護基であり、

R^{c2} の各例が独立して、任意で置換された $-C_1-C_6$ アルキルである、請求項 1 ~ 13 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 15】

L^1 が、結合、任意で置換された $-C_1-C_6$ アルキレン、 $-C(=O)-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-NR^3C(=O)-$ 、または $-C(=O)NR^3-$ である、請求項 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 16】

L^1 が、 R^j および R^k で置換された C_1-C_6 アルキレンであり、

式中、 R^j および R^k の各例は独立して、 H 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR^{o7}$ 、 $-N(R^{n5})_2$ 、 $-N(R^{n5})C(=O)R^{c5}$ 、 $-C(=O)N(R^{n5})_2$ 、 $-C(=O)R^{c5}$ 、 $-C(=O)OR^{o7}$ 、 $-SR^{js}$ 、 $-S(=O)_2R^{js}$ 、もしくは $-S(=O)R^{js}$ 、任意で置換された $-C_1-C_6$ アルキルから選択されるか、または R^j および R^k が、炭素原子と一緒にあって、 $C=O$ 、 $C=NR^{jn}$ 、任意で置換された C_3

- C₆ 単環式シクロアルキル環、もしくは任意で置換された C₃ - C₆ 単環式ヘテロシクリル環を形成することができ、

Rⁿ⁵ および R^{jn} の各例は独立して、水素、任意で置換された - C₁ - C₆ アルキル、- O R^{o8}、または窒素保護基であり、

R^{o7} の各例は独立して、水素、任意で置換された - C₁ - C₆ アルキル、または酸素保護基であり、

R^{c5} の各例は独立して、任意で置換された - C₁ - C₆ アルキルであり、

R^{js} の各例が独立して、任意で置換された - C₁ - C₆ アルキル、任意で置換された C₆ - ₁₂ アリール、任意で置換されたヘテロアリール、または硫黄保護基である、請求項 1 ~ 15 のいずれか一項に記載の組成物。

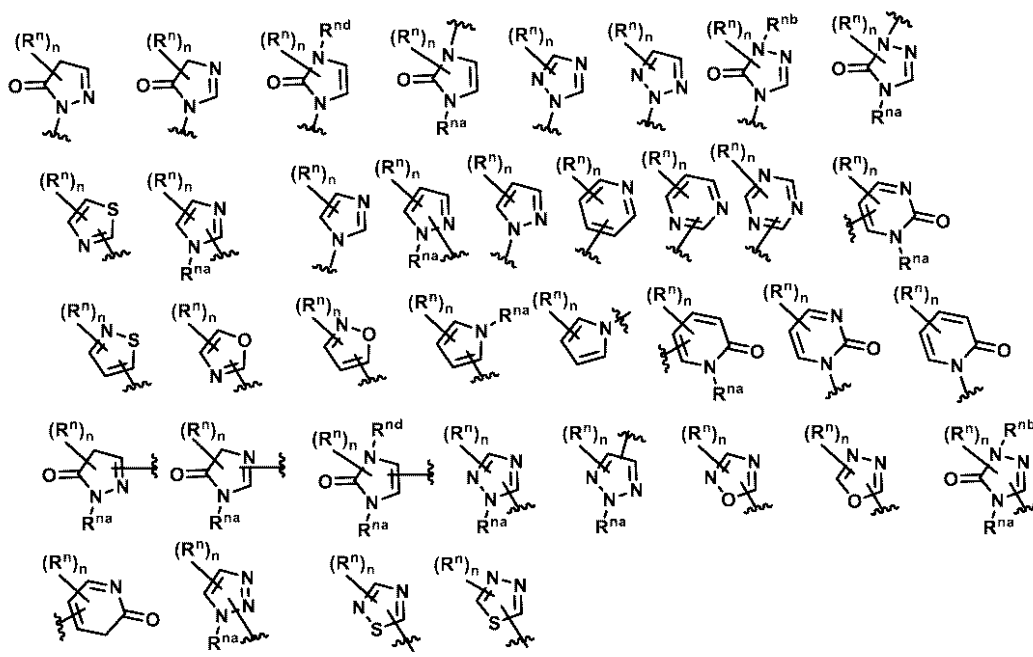
【請求項 17】

Q が、任意で置換された 5 ~ 6 員単環式ヘテロアリールである、請求項 1 ~ 16 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 18】

Q が、以下の式のうちの 1 つであり、

【化 147】



式中、

Rⁿ の各例は独立して、水素、ハロゲン、- C N、- N O₂、- N₃、任意で置換されたアルキル、任意で置換されたアルケニル、任意で置換されたアルキニル、任意で置換されたシクロアルキル、任意で置換されたアリール、任意で置換されたヘテロシクリル、任意で置換されたヘテロアリール、- O R^{o4}、- S R^{s1}、- N (Rⁿ²)₂、

- C (= O) N (Rⁿ²)₂、- N (Rⁿ²) C (= O) R^{c3}、- C (= O) R^{c3}、- C (= O) O R^{o4}、- O C (= O) R^{c3}、- S (= O) R^{s1}、- S (= O)₂ R^{s1}、- S (= O) O R^{o4}、- O S (= O) R^{c3}、- S (= O)₂ O R^{o4}、- O S (= O)₂ R^{c3}、- S (= O) N (Rⁿ²)₂、

- S (= O)₂ N (Rⁿ²)₂、- N (Rⁿ²) S (= O) R^{s1}、- N (Rⁿ²) S (= O)₂ R^{s1}、- N (Rⁿ²) C (= O) O R^{o4}、

- O C (= O) N (Rⁿ²)₂、- N (Rⁿ²) C (= O) N (Rⁿ²)₂、- N (Rⁿ²) S (= O) N (Rⁿ²)₂、- N (Rⁿ²) S (= O)₂ N (Rⁿ²)₂、- N (Rⁿ²) S (= O) O R^{o4}、- N (Rⁿ²) S (= O)₂ O R^{o4}、- O S (= O) N (Rⁿ²)₂、もしくは - O S (= O)₂ N (Rⁿ²)₂ であるか、または、同一もしくは

隣接する炭素原子に結合した R^n の 2 つの例が、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、任意で置換されたシクロアルキルもしくはヘテロシクロアルキルを形成し、

R^{n2} の各例は独立して、水素、任意で置換された $-C_1 - C_6$ アルキル、または窒素保護基であり、

R^{o4} の各例は独立して、水素、任意で置換された $-C_1 - C_6$ アルキル、または酸素保護基であり、

R^{c3} の各例は独立して、任意で置換された $-C_1 - C_6$ アルキルであり、

R^{s1} の各例は独立して、任意で置換された $-C_1 - C_6$ アルキルまたは硫黄保護基であり、

n は、結合価が許す限り、0、1、2、または 3 であり、

R^{na} 、 R^{nb} 、および R^{nd} の各々が独立して、水素、任意で置換された $-C_1 - C_6$ アルキル、または窒素保護基である、請求項 1 ~ 17 のいずれか一項に記載の組成物。

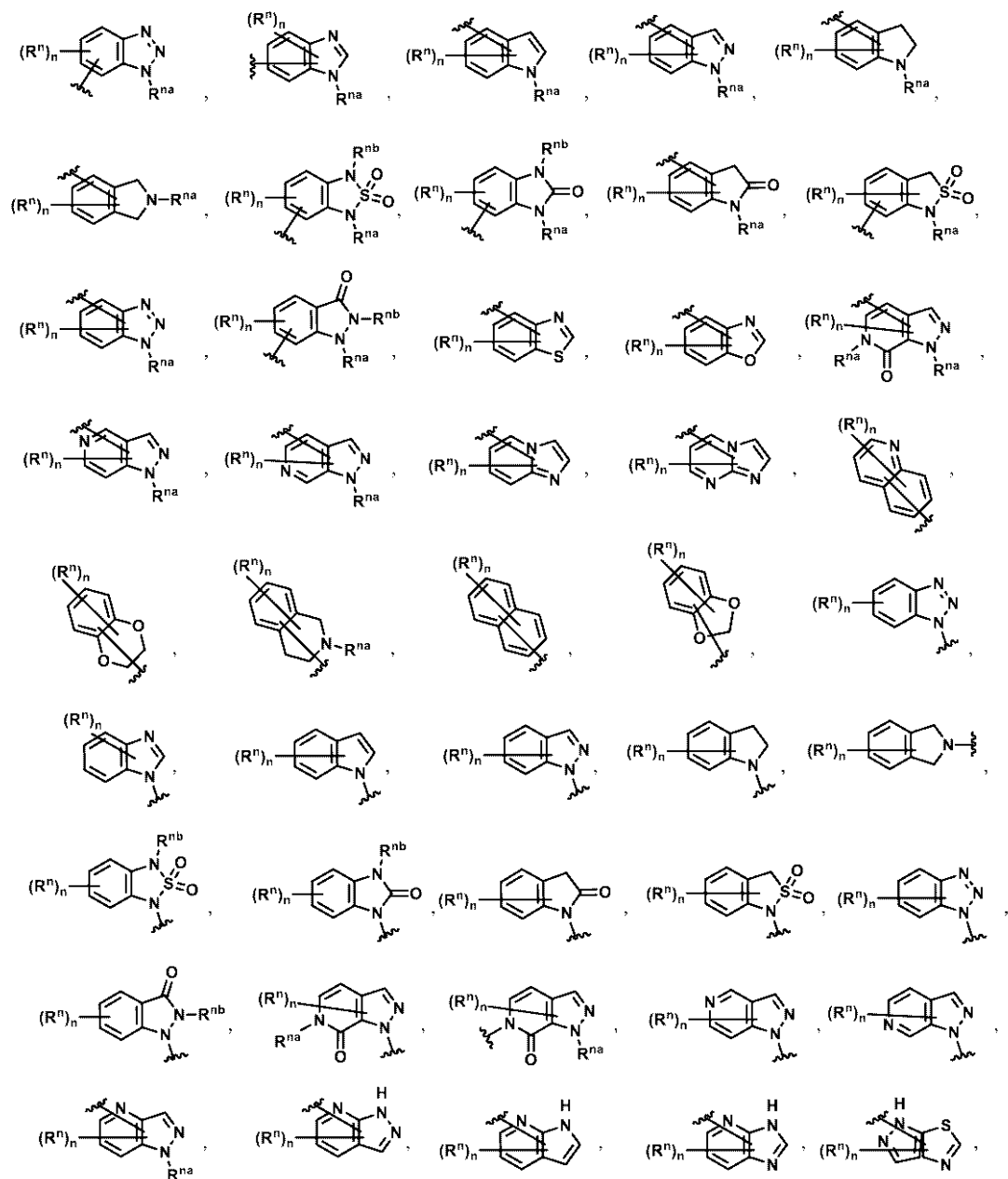
【請求項 19】

Q が、任意で置換された 8 ~ 12 員二環式ヘテロアリール、または任意で置換された 8 ~ 12 員二環式ヘテロシクリルである、請求項 1 ~ 16 のいずれか一項に記載の組成物。

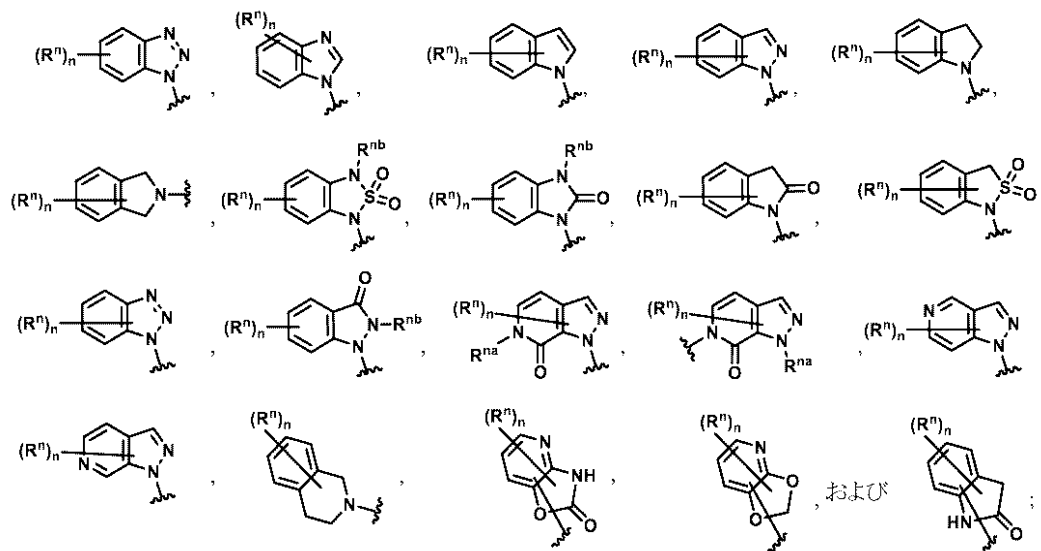
【請求項 20】

Q が、以下の式のうちの 1 つであり、

【化 1 4 8】



【化 1 4 9】



式中、 R^n の各例は独立して、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、任意で置換されたアルキル、任意で置換されたアルケニル、任意で置換されたアルキニル、任意で置換されたシクロアルキル、任意で置換されたアリール、任意で置換されたヘテロシクリル、任意で置換されたヘテロアリール、 $-OR^{o4}$ 、 $-SR^{s1}$ 、 $-N(R^{n2})_2$ 、 $-C(=O)N(R^{n2})_2$ 、 $-N(R^{n2})C(=O)R^{c3}$ 、 $-C(=O)R^{c3}$ 、 $-C(=O)OR^{o4}$ 、 $-OC(=O)R^{c3}$ 、 $-S(=O)R^{s1}$ 、 $-S(=O)_2R^{s1}$ 、 $-S(=O)OR^{o4}$ 、 $-OS(=O)R^{c3}$ 、 $-S(=O)_2OR^{o4}$ 、 $-OS(=O)_2R^{c3}$ 、 $-S(=O)N(R^{n2})_2$ 、 $-S(=O)_2N(R^{n2})_2$ 、 $-N(R^{n2})S(=O)R^{s1}$ 、 $-N(R^{n2})S(=O)_2R^{s1}$ 、 $-N(R^{n2})C(=O)OR^{o4}$ 、 $-OC(=O)N(R^{n2})_2$ 、 $-N(R^{n2})C(=O)N(R^{n2})_2$ 、 $-N(R^{n2})S(=O)N(R^{n2})_2$ 、 $-N(R^{n2})S(=O)_2N(R^{n2})_2$ 、 $-N(R^{n2})S(=O)OR^{o4}$ 、 $-N(R^{n2})S(=O)_2OR^{o4}$ 、 $-OS(=O)N(R^{n2})_2$ 、 $-OS(=O)_2N(R^{n2})_2$ から選択されるか、または、同一もしくは隣接する炭素原子に結合した R^n の2つの例が、それらが結合する原子と一緒にあって、任意で置換されたシクロアルキルもしくはヘテロシクロアルキルを形成し、

R^{na} および R^{nb} の各例は独立して、水素、任意で置換された $-C_1 - C_6$ アルキル、または窒素保護基であり、

R^{n2} の各例は独立して、水素、任意で置換された $-C_1 - C_6$ アルキル、または窒素保護基であり、

R^{o4} の各例は独立して、水素、任意で置換された $-C_1 - C_6$ アルキル、または酸素保護基であり、

R^{c3} の各例は独立して、任意で置換された $-C_1 - C_6$ アルキルであり、

R^{s1} の各例が独立して、任意で置換された $-C_1 - C_6$ アルキル、または硫黄保護基であり、

n が、結合価が許す限り、0、1、2、または3である、請求項1～16および19のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 21】

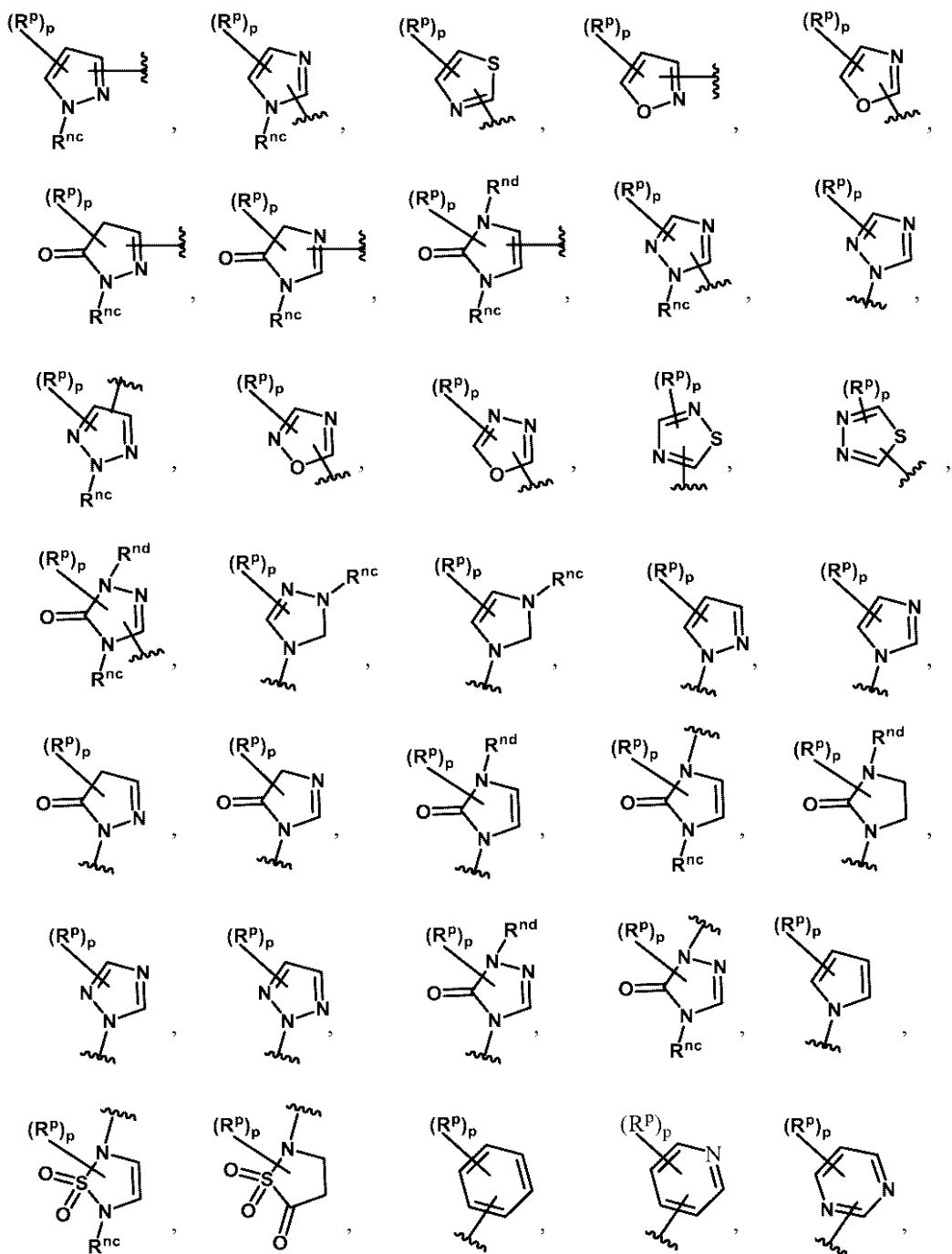
R^2 が、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、 $-C_1 - C_6$ アルキル、 $-C_2 - C_6$ アルケニル、 $-C_2 - C_6$ アルコキシル、フェニル、ナフタレニル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、5員ヘテロアリール、6員ヘテロアリール、8員二環式ヘテロアリール、9員二環式ヘテロアリールから選択され、式中、アルキル、アルケニル、フェニル、およびヘテロアリールの各々が、0～3回出現する R^e で置換される、請求項1～20のいずれか一項に記載

の組成物。

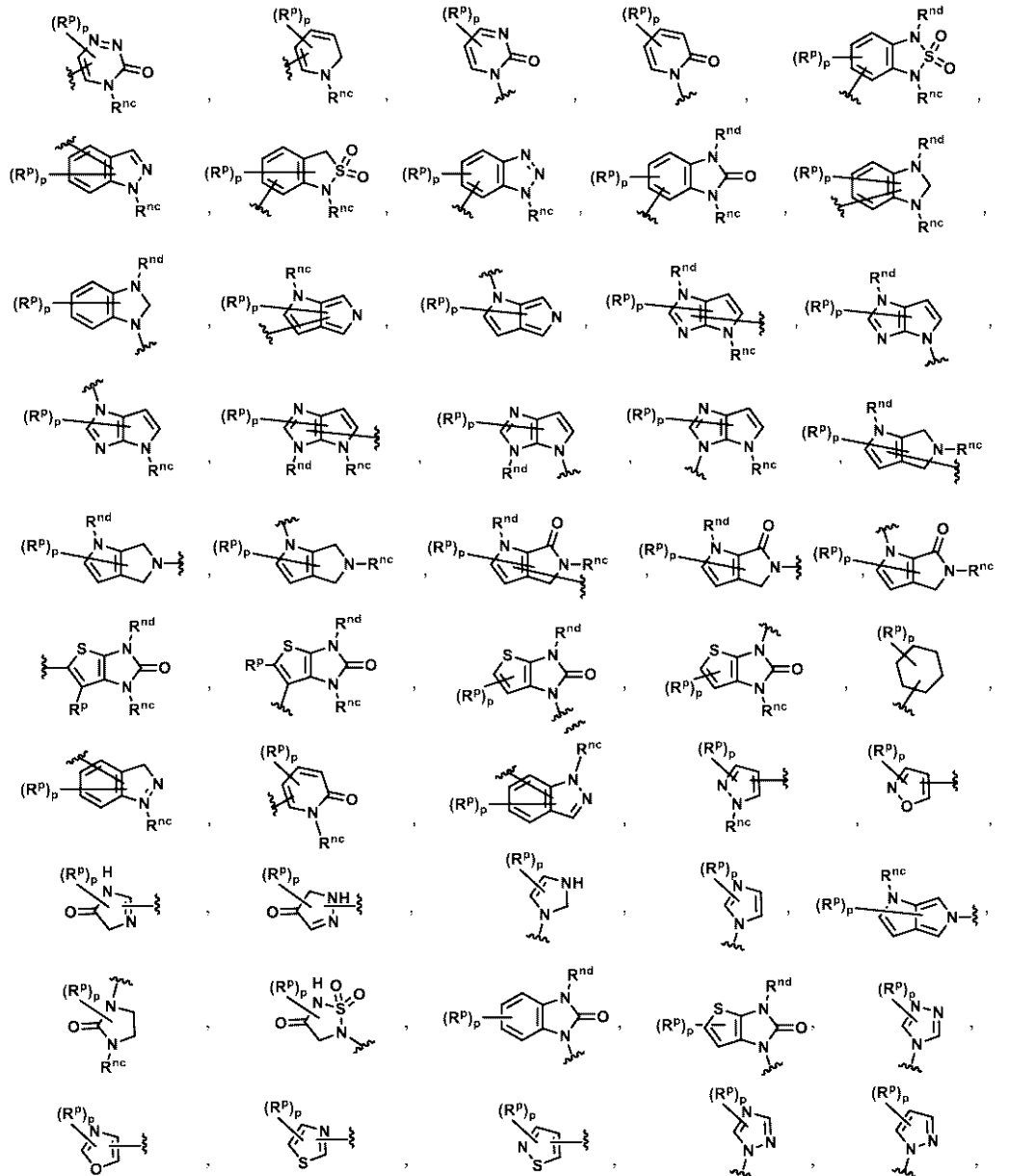
【請求項 2 2】

R^2 が、以下の式のうちの 1 つであり、

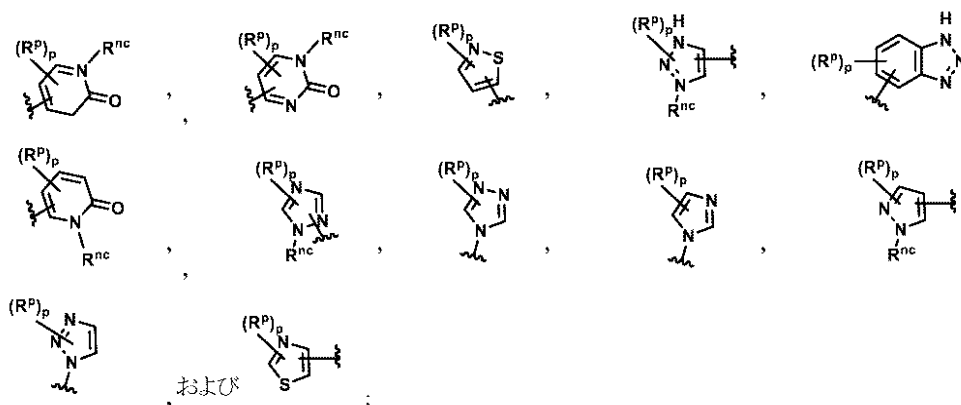
【化 1 5 0】



【化 1 5 1】



【化 1 5 2】



式中、 R^p の各例が独立して、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、任意で置

換されたアルキル、任意で置換されたアルケニル、任意で置換されたアルキニル、任意で置換されたシクロアルキル、任意で置換されたアリール、任意で置換されたヘテロシクリル、任意で置換されたヘテロアリール、 $-OR^{o6}$ 、 $-SR^{s2}$ 、 $-N(R^{n3})_2$ 、 $-C(=O)N(R^{n3})_2$ 、 $-N(R^{n3})C(=O)R^{c4}$ 、 $-C(=O)R^{c4}$ 、 $-C(=O)OR^{o6}$ 、 $-OC(=O)R^{c4}$ 、 $-S(=O)R^{s2}$ 、 $-S(=O)_2R^{s2}$ 、 $-S(=O)OR^{o6}$ 、 $-OS(=O)R^{c4}$ 、 $-S(=O)_2OR^{o6}$ 、 $-OS(=O)_2R^{c4}$ 、 $-S(=O)N(R^{n3})_2$ 、 $-S(=O)_2N(R^{n3})_2$ 、 $-N(R^{n3})S(=O)R^{s2}$ 、 $-N(R^{n3})S(=O)_2R^{s2}$ 、 $-N(R^{n3})C(=O)OR^{o6}$ 、 $-OC(=O)N(R^{n3})_2$ 、 $-N(R^{n3})C(=O)N(R^{n3})_2$ 、 $-N(R^{n3})S(=O)N(R^{n3})_2$ 、 $-N(R^{n3})S(=O)_2N(R^{n3})_2$ 、 $-N(R^{n3})S(=O)OR^{o6}$ 、 $-N(R^{n3})S(=O)_2OR^{o6}$ 、 $-OS(=O)N(R^{n3})_2$ 、 $-OS(=O)_2N(R^{n3})_2$ から選択されるか、または、同一もしくは隣接する炭素原子に結合した R^p の 2 つの例が、それらが結合する原子と一緒にあって、任意で置換されたシクロアルキルもしくはヘテロシクロアルキルを形成し、

R^{n3} 、 R^{nc} 、および R^{nd} の各例は独立して、水素、任意で置換された $-C_1 - C_6$ アルキル、または窒素保護基であり、

R^{o6} の各例は独立して、水素、任意で置換された $-C_1 - C_6$ アルキル、または酸素保護基であり、

R^{c4} の各例は独立して、任意で置換された $-C_1 - C_6$ アルキルであり、

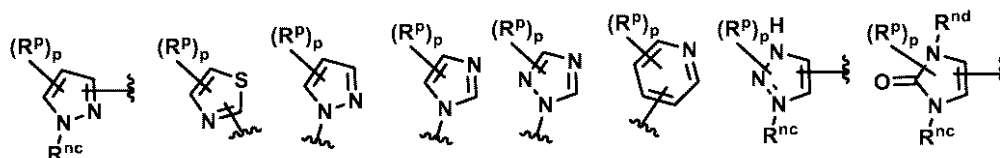
R^{s2} の各例が独立して、任意で置換された $-C_1 - C_6$ アルキル、または硫黄保護基であり、

p が、結合価が許す限り、0、1、2、または3である、請求項 1 ~ 21 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 23】

R^2 が、以下のうちの 1 つから選択される、請求項 1 ~ 22 のいずれか一項に記載の組成物

【化 153】



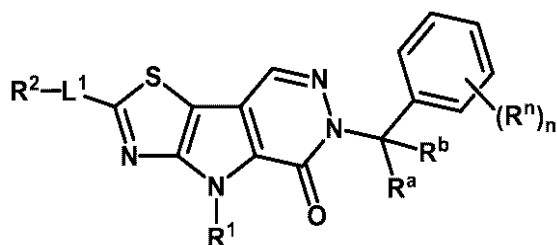
【請求項 24】

R^p の各例が独立して、水素、ハロゲン、任意で置換された $C_1 - C_4$ アルキル、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-OR^{o4}$ 、 $-N(R^{n2})_2$ 、 $-C(=O)N(R^{n2})_2$ 、 $-C(=O)R^{c3}$ 、または $-C(=O)OR^{o4}$ である、請求項 22 および 23 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 25】

前記化合物が、式 (III) の化合物：

【化 154】



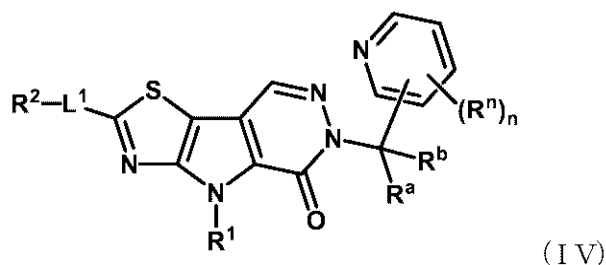
(III)、

またはその薬学的に許容される塩であり、式中、 R^a および R^b が請求項 14 に定義されるとおりであり、 R^n および n が請求項 18 または請求項 20 に定義されるとおりである、請求項 1 ~ 16 および 21 ~ 24 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 26】

前記化合物が、式 (IV) の化合物：

【化 155】

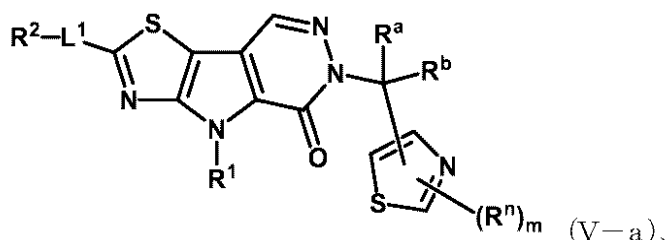


またはその薬学的に許容される塩であり、式中、 R^a および R^b が請求項 14 に定義されるとおりであり、 R^n および n が請求項 18 または請求項 20 に定義されるとおりである、請求項 1 ~ 18 および 21 ~ 24 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 27】

前記化合物が、式 (V-a) の化合物：

【化 156】

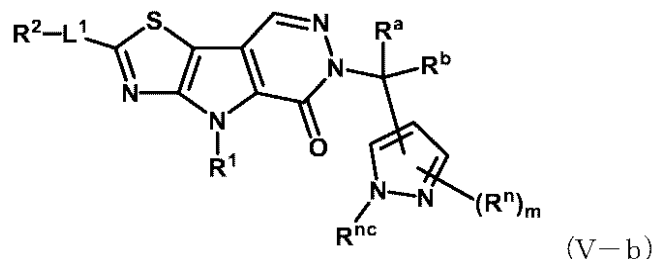


またはその薬学的に許容される塩であり、式中、 R^a および R^b が請求項 14 に定義されるとおりであり、 R^n が請求項 18 または請求項 20 に定義されるとおりであり、 m が 0、1、または 2 である、請求項 1 ~ 18 および 21 ~ 24 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 28】

前記化合物が、式 (V-b) の化合物：

【化 157】



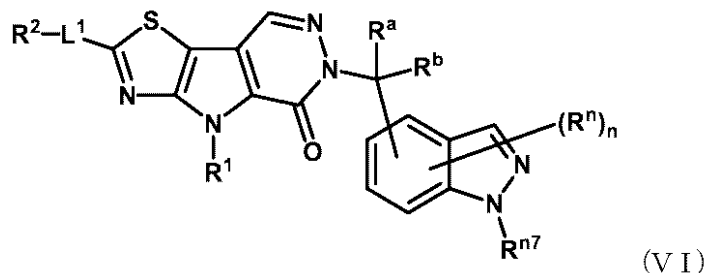
またはその薬学的に許容される塩であり、式中、 R^a および R^b が請求項 14 に定義されるとおりであり、 R^n が請求項 18 または請求項 20 に定義されるとおりであり、 m が 0、1、または 2 であり、 R^{nc} が独立して、水素、任意で置換された -C₁-C₆ アルキル、または窒素保護基である、請求項 1 ~ 18 および 21 ~ 24 のいずれか一項に記載

の組成物。

【請求項 29】

前記化合物が、式 (VI) の化合物：

【化 158】

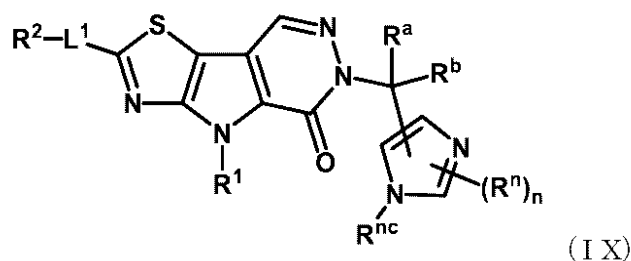


またはその薬学的に許容される塩であり、式中、R^aおよびR^bが請求項14に定義されたとおりであり、Rⁿおよびnが請求項18または請求項20に定義されたとおりであり、Rⁿ⁷が水素、任意で置換された-C₁-C₆アルキル、または窒素保護基である、請求項1～16および19～24のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 30】

前記化合物が、式 (IX) の化合物：

【化 159】

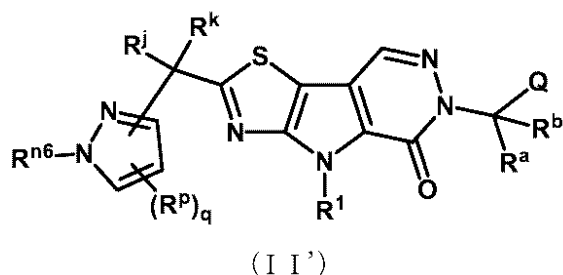


またはその薬学的に許容される塩であり、式中、R^aおよびR^bが請求項14に定義されたとおりであり、Rⁿおよびnが請求項18または請求項20に定義されたとおりであり、R^{nᶜ}が独立して、水素、任意で置換された-C₁-C₆アルキル、または窒素保護基である、請求項1～18および21～24のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 31】

前記化合物が、以下の構造式によって表されるか、

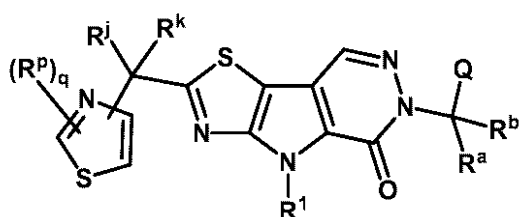
【化 160】



またはその薬学的に許容される塩であり、式中、R^aおよびR^bが請求項14に定義されたとおりであり、R^jおよびR^kが請求項16に定義されたとおりであり、R^pが請求項22に定義されたとおりであり、qが0、1、2、または3である、請求項1～30のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 32】

前記化合物が、以下の構造式によって表されるか、
【化 1 6 1】



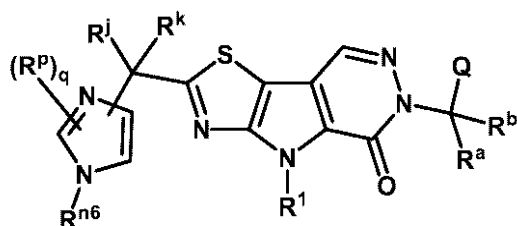
(III')

またはその薬学的に許容される塩であり、式中、 R^a および R^b が請求項 14 に定義されるとおりであり、 R^j および R^k が請求項 16 に定義されるとおりであり、 R^p が請求項 22 に定義されるとおりであり、 q が 0、1、2、または 3 である、請求項 1 ~ 30 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 33】

前記化合物が、以下の構造式によって表されるか、

【化 1 6 2】



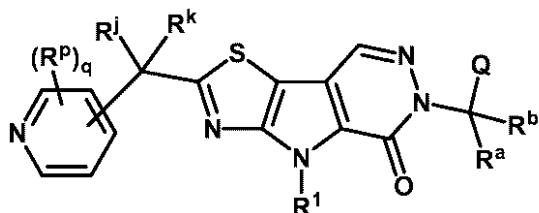
(IV')

またはその薬学的に許容される塩であり、式中、 R^a および R^b が請求項 14 に定義されるとおりであり、 R^j および R^k が請求項 16 に定義されるとおりであり、 R^p が請求項 22 に定義されるとおりであり、 q が 0、1、2、または 3 であり、 R^{n6} が水素、任意で置換された -C₁-C₆ アルキル、または窒素保護基である、請求項 1 ~ 30 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 34】

前記化合物が、以下の構造式によって表されるか、

【化 1 6 3】


$$(V')$$

またはその薬学的に許容される塩であり、式中、 R^a および R^b が請求項 14 に定義されるとおりであり、 R^j および R^k が請求項 16 に定義されるとおりであり、 R^p が請求項 22 に定義されるとおりであり、 q が 0、1、2、または 3 である、請求項 1 ~ 30 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 35】

R^{n a} が、水素または - C₁ - 4 アルキルである、請求項 20 ~ 34 のいずれか一項に

記載の組成物。

【請求項 36】

R^n の各例が独立して、水素、ハロゲン、任意で置換された C_{1-4} アルキル、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-OR^{o4}$ 、 $-N(R^{n2})_2$ 、 $-C(=O)N(R^{n2})_2$ 、 $-C(=O)R^{c3}$ 、または $-C(=O)OR^{o4}$ である、請求項 18 ~ 35 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 37】

R^1 が、水素または $-C_{1-4}$ アルキルである、請求項 1 ~ 36 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 38】

R^j および R^k がそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、 $-OR^{o7}$ 、または $-C_{1-4}$ アルキルである、請求項 16 ~ 37 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 39】

R^a および R^b が、それぞれ水素である、請求項 14 ~ 38 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 40】

q が、0 または 1 である、請求項 31 ~ 39 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 41】

n が、0 または 1 である、請求項 18 ~ 40 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 42】

前記化合物が、表 1 から選択される、請求項 1 ~ 41 のいずれか一項に記載の組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0297

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0297】

実施例 11. PKM2 アッセイ

手順：

PKM2 酵素ストック溶液を希釈して、1.11 倍濃縮反応ミックス (ADP なし) を調製した。最初に $1\mu L$ の試験化合物をウェルに添加し、続いて $40\mu L$ の 1.11 倍濃縮反応ミックス (ADP なし) を添加して、室温 (25) で 60 分間インキュベートした。反応を、 $10\mu L$ の ADP (最終濃度 0.4 mM) を用いて開始して、最終反応ミックスを 1 倍濃縮にし、反応の進行を、室温で波長 340 nm の吸光度の変化として測定した。

試験化合物の調製：試験化合物を、DMSO 中 50 倍の最終濃度で調製した。1 ~ 3 の希釈を 11 ポイントで行った (例えば、 $50\mu L$ の $5000\mu M$ の化合物を、 $100\mu L$ の 100% の DMSO に添加して $1667\mu M$ を得、 $50\mu L$ のこれを、 $100\mu L$ の DMSO に添加して $556\mu M$ 得た、等)。化合物を、1 ~ 50 の希釈 ($50\mu L$ 中 $1\mu L$) としてアッセイに添加し、11 ポイントで 3 倍減少する最高濃度 $100\mu M$ を得た。

反応ミックス：1 倍濃縮反応緩衝液中、PKM2 ($5ng$ / ウェル、 $0.1\mu g / ml$)、ADP ($0.4mM$)、PEP ($0.11mM$)、NADH ($180\mu M$)、LDH ($0.005U / \mu L$ 、Sigma # L3888)、1 mM の DTT、0.03% の BSA

反応緩衝液：100 mM の KCl、50 mM のトリス pH 7.5、5 mM の $MgCl_2$ 。
いくつかの実施形態のいくつかの態様について説明することにより、当業者には様々な変更、修正、および改善が容易に思い浮かぶであろうことが理解されるべきである。そのような変更、修正、および改善は、本開示の一部であることが意図され、本発明の趣旨およ

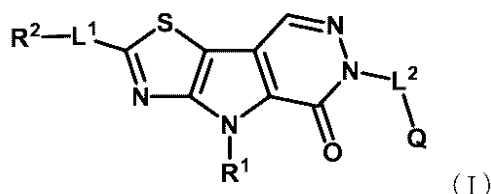
び範囲内であることが意図されている。したがって、前述の説明および図面は、例証としてのみである。

一実施形態において、例えば、以下の項目が提供される。

(項目1)

ピルビン酸キナーゼ M2 (PKM2) 活性の調節を必要とする対象においてそれを調節する方法であって、有効量の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩を投与することを含み、

【化145】



式中、Qは、水素、任意で置換されたアルキル、任意で置換されたアルケニル、任意で置換されたアルキニル、任意で置換されたシクロアルキル、任意で置換されたヘテロシクリル、任意で置換されたアリール、または任意で置換されたヘテロアリールであり、

R¹は、水素、任意で置換されたアルキル、任意で置換されたハロアルキル、任意で置換されたアルケニル、任意で置換されたアルキニル、任意で置換されたシクロアルキル、任意で置換されたヘテロシクリル、任意で置換されたアリール、-OR^{o1}、-C(=O)R^{c1}、または窒素保護基であり、

L¹は、結合、任意で置換されたアルキレン、-O-、-S-、-S-CH₂-、-S(=O)CH₂-、-S(=O)₂CH₂-、-NR³-、-NR³C(=O)-、-C(=O)NR³-、-C(=O)-、-OC(=O)-、-C(=O)O-、-NR³C(=O)O-、-OC(=O)NR³-、-NR³C(=O)NR³-、-OC(R⁴)₂-、-C(R⁴)₂O-、-NR³C(R⁴)₂-、-C(R⁴)₂NR³-、-S(=O)₂-、-S(=O)-、-S(=O)₂O-、-OS(=O)₂-、-S(=O)O-、-OS(=O)-、-S(=O)₂NR³-、-NR³S(=O)₂-、-S(=O)NR³-、-NR³S(=O)-、-NR³S(=O)₂O-、-OS(=O)₂NR³-、-NR³S(=O)O-、-OS(=O)NR³-、または-S(=O)(=NR³)-であり、R²への結合点が左側にあり、

L²は、結合、任意で置換されたアルキレン、-C(=O)-、-S(=O)₂-、または-S(=O)-であり、Qへの結合点が右側にあり、

R²は、水素、ハロゲン、任意で置換されたアルキル、任意で置換されたアルコキシ、任意で置換されたアルケニル、任意で置換されたアルキニル、任意で置換されたシクロアルキル、任意で置換されたヘテロシクリル、任意で置換されたアリール、もしくは任意で置換されたヘテロアリールであるか、あるいは、L¹が-NR³-、-NR³C(=O)-、-NR³C(=O)O-、-NR³C(R⁴)₂-、-NR³S(=O)₂-、-NR³S(=O)-、-NR³C(=O)NR³-、-NR³S(=O)₂O-、もしくは-NR³S(=O)O-である場合、窒素保護基であるか、L¹が-O-、-OC(=O)-、-OC(=O)NR³-、-OC(R⁴)₂-、-OS(=O)₂-、-OS(=O)₂NR³-、-OS(=O)NR³-、もしくは-OS(=O)-である場合、酸素保護基であるか、またはL¹が-S-である場合、硫黄保護基であり、

R³の各例は独立して、水素、-OR^{o2}、任意で置換されたアルキル、任意で置換されたアルケニル、任意で置換されたアルキニル、任意で置換されたシクロアルキル、任意で置換されたヘテロシクリル、任意で置換されたアリール、任意で置換されたヘテロアリール、または窒素保護基であり、

R^{o1}およびR^{o2}の各例は独立して、水素、任意で置換されたアルキル、または酸素保護基であり、

R^{c1} の各例は独立して、任意で置換されたアルキル、または $-N(R^{cn})_2$ であり、式中、 R^{cn} の各例が独立して、水素、 $-C_{1-6}$ アルキル、または窒素保護基であり、

R^4 の各例は独立して、水素、任意で置換されたアルキル、任意で置換されたアルケニル、任意で置換されたアルキニル、任意で置換されたシクロアルキル、任意で置換されたヘテロシクリル、任意で置換されたアリール、または任意で置換されたヘテロアリールである。

(項目2)

血漿グルコースのレベルの調節を必要とする対象においてそれを調節する方法であって、有効量の式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩を投与することを含み、式(I)が、項目1に定義されるとおりである、方法。

(項目3)

PKM2の機能に関連する疾患もしくは障害に罹患しているか、または罹患する可能性の高い対象において細胞増殖を阻害する方法であって、有効量の式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩を投与することを含み、式(I)が、項目1に定義されるとおりである、方法。

(項目4)

PKM2の異常活性に関連する疾患の治療を必要とする対象においてそれを治療する方法であって、有効量の式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩を投与することを含み、式(I)が、項目1に定義されるとおりである、方法。

(項目5)

前記疾患が、増殖性疾患である、項目4に記載の方法。

(項目6)

前記疾患が、癌、肥満、糖尿病性疾患(例えば、糖尿病性腎症(DN))、アテローム性動脈硬化症、再狭窄、冠動脈疾患(CAD)、ブルーム症候群(BS)、良性前立腺過形成(BPH)、または自己免疫疾患である、項目4に記載の方法。

(項目7)

高血糖の治療を必要とする対象においてそれを治療する方法であって、有効量の式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩を投与することを含み、式(I)が、項目1に定義されるとおりである、方法。

(項目8)

糖尿病性疾患の治療を必要とする対象においてそれを治療する方法であって、有効量の式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩を投与することを含み、式(I)が、項目1に定義されるとおりである、方法。

(項目9)

前記糖尿病性疾患が、糖尿病性腎症である、項目8に記載の方法。

(項目10)

PKM2の調節から利益を得るであろう対象を特定することをさらに含む、項目1~9のいずれか一項に記載の方法。

(項目11)

前記調節が、活性化である、項目1に記載の方法。

(項目12)

Qは、水素、任意で置換された $-C_{1-6}$ アルキル、任意で置換された C_{3-12} シクロアルキル、任意で置換された3~14員ヘテロシクリル、任意で置換された6~14員アリール、または任意で置換された5~14員ヘテロアリールであり、

R^1 は、水素、任意で置換された $-C_{1-6}$ アルキル、任意で置換された $-C_{1-6}$ ハロアルキル、任意で置換された $-C_{2-6}$ アルケニル、任意で置換された $-C_{2-6}$ アルキニル、任意で置換された C_{3-12} シクロアルキル、任意で置換された3~14員ヘテロシクリル、任意で置換された6~12員アリール、 $-OR^{o1}$ 、 $-C(=O)R^{c1}$ 、または窒素保護基であり、

L^1 は、結合、任意で置換された C_{1-6} アルキレン、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S-CH_2-$ 、 $-S(=O)CH_2-$ 、 $-S(=O)_2CH_2-$ 、 $-NR^3-$ 、 $-NR^3C(=O)-$ 、 $-C(=O)NR^3-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-NR^3C(=O)O-$ 、 $-OC(=O)NR^3-$ 、 $-NR^3C(=O)NR^3-$ 、 $-OC(R^4)_2-$ 、 $-C(R^4)_2O-$ 、 $-NR^3C(R^4)_2-$ 、 $-C(R^4)_2NR^3-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2O-$ 、 $-OS(=O)_2-$ 、 $-S(=O)O-$ 、 $-OS(=O)-$ 、 $-S(=O)_2NR^3-$ 、 $-NR^3S(=O)_2-$ 、 $-S(=O)NR^3-$ 、 $-NR^3S(=O)-$ 、 $-NR^3S(=O)_2O-$ 、 $-OS(=O)_2NR^3-$ 、 $-NR^3S(=O)O-$ 、 $-OS(=O)NR^3-$ 、または $-S(=O)(=NR^3)-$ であり、 R^2 への結合点が左側にあり、

L^2 は、結合、任意で置換された C_{1-6} アルキレン、 $-C(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、または $-S(=O)-$ であり、 Q への結合点が右側にあり、

R^2 は、水素、ハロゲン、任意で置換された $-C_{1-6}$ アルキル、任意で置換された $-C_{1-6}$ アルコキシ、任意で置換された $-C_3-C_{12}$ シクロアルキル、任意で置換された 3～14 員ヘテロシクリル、任意で置換された $-C_6-C_{12}$ アリール、もしくは任意で置換された 3～14 員ヘテロアリールであるか、あるいは、 L^1 が $-NR^3-$ 、 $-NR^3C(=O)-$ 、 $-NR^3C(=O)O-$ 、 $-NR^3C(R^4)_2-$ 、 $-NR^3S(=O)_2-$ 、 $-NR^3S(=O)-$ 、 $-NR^3C(=O)NR^3-$ 、 $-NR^3S(=O)_2O-$ 、もしくは $-NR^3S(=O)O-$ である場合、窒素保護基であるか、 L^1 が $-O-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-OC(=O)NR^3-$ 、 $-OC(R^4)_2-$ 、 $-OS(=O)-$ 、 $-OS(=O)_2-$ 、 $-OS(=O)_2NR^3-$ 、 $-OS(=O)NR^3-$ 、もしくは $-OS(=O)-$ である場合、酸素保護基であるか、または L^1 が $-S-$ である場合、硫黄保護基であり、

R^3 の各例は独立して、水素、 $-OR^0$ 、任意で置換された $-C_{1-6}$ アルキル、任意で置換された $-C_2-C_6$ アルケニル、任意で置換された $-C_2-C_6$ アルキニル、任意で置換された C_3-C_{12} シクロアルキル、任意で置換された C_3-C_{12} ヘテロシクリル、任意で置換された C_6-C_{12} アリール、任意で置換された C_5-C_{12} ヘテロアリール、または窒素保護基であり、

R^0 および R^0 の各例は独立して、水素、任意で置換された $-C_{1-6}$ アルキル、または酸素保護基であり、

R^c の各例は独立して、任意で置換された $-C_{1-6}$ アルキル、または $-N(R^c)_2$ であり、式中、 R^c の各例が独立して、水素、 $-C_{1-6}$ アルキル、または窒素保護基であり、

R^4 の各例は独立して、水素、任意で置換された $-C_{1-6}$ アルキル、任意で置換された $-C_2-C_6$ アルケニル、任意で置換された $-C_2-C_6$ アルキニル、任意で置換された C_3-C_{12} シクロアルキル、任意で置換された 3～14 員ヘテロシクリル、任意で置換された C_6-C_{12} アリール、または任意で置換された 5～14 員ヘテロアリールである、請求項 1～11 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 13)

Q は、 C_6-C_{12} アリール、5～6 員単環式ヘテロアリール、または 8～12 員二環式ヘテロアリールであり、それらの各々が、0～3 回出現する R^c で置換され、

R^1 は、水素、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ ハロアルキル、 C_3-C_7 単環式シクロアルキルおよび 3～14 員ヘテロシクリル、 $-OR^0$ 、 $-C(=O)R^c$ 、または窒素保護基から選択され、式中、アルキル、シクロアルキル、またはヘテロシクリルの各々が、0～3 回出現する R^d で置換され、

R^2 は、水素、ハロゲン、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルコキシ、 C_3-C_7 単環式シクロアルキル、 C_6-C_{12} 二環式シクロアルキル、3～14 員ヘテロシクリル、 C_6-C_{12} アリール、5～6 員単環式ヘテロアリール、8～12 員二環式ヘテロアリールから選択され、式中、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールの各々が、0～3 回出現する R^e で置換されるか、あるいは、 L^1 が

- NR³ -、- NR³ C (= O) -、- NR³ C (= O) O -、- NR³ C (R⁴)₂ -、
 - NR³ S (= O)₂ -、- NR³ S (= O) -、- NR³ C (= O) NR³ -、- N
 R³ S (= O)₂ O -、もしくは - NR³ S (= O) O - である場合、窒素保護基である
 か、L¹ が - O -、- O C (= O) -、- O C (= O) NR³ -、- O C (R⁴)₂ -、
 - O S (= O) -、- O S (= O)₂ -、- O S (= O)₂ NR³ -、- O S (= O) N
 R³ -、もしくは - O S (= O) - である場合、酸素保護基であるか、または L¹ が - S
 - である場合、硫黄保護基であり、

R³ は、水素、- O R^o 2、- C₁ - C₆ アルキル、C₃ - C₇ 単環式シクロアルキル
 、C₆ - C₁₂ 二環式シクロアルキル、3 ~ 14 員ヘテロシクリル、C₆ - C₁₂ アリー
 ル、5 ~ 6 員単環式ヘテロアリール、および 8 ~ 12 員二環式ヘテロアリールから選択さ
 れ、式中、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロ
 アリールの各々が、0 ~ 3 回出現する R^f で置換され、

R⁴ は、水素、- C₁ - C₆ アルキル、C₃ - C₇ 単環式シクロアルキル、および 3 ~
 14 員ヘテロシクリルから選択され、式中、アルキル、シクロアルキル、またはヘテロシ
 クリルの各々が、0 ~ 1 回出現する R^g で置換され、

L¹ は、結合、0 ~ 3 回出現する R^h で置換されるアルキレン、- O -、- S -、- S
 - CH₂ -、- S (= O) CH₂ -、- S (= O)₂ CH₂ -、- NR³ -、- NR³
 C (= O) -、- C (= O) NR³ -、- C (= O) -、- O C (= O) -、- C (=
 O) O -、- NR³ C (= O) O -、- O C (= O) NR³ -、- NR³ C (= O) NR³
 -、- O C (R⁴)₂ -、- C (R⁴)₂ O -、- NR³ C (R⁴)₂ -、- C (R⁴
)₂ NR³ -、- S (= O)₂ -、- S (= O) -、- S (= O)₂ O -、- O S (= O)
)₂ -、- S (= O) O -、- O S (= O) -、- S (= O)₂ NR³ -、- NR³ S (= O)
)₂ -、- S (= O) NR³ -、- NR³ S (= O) -、- NR³ S (= O)₂ O -
 、- O S (= O)₂ NR³ -、- NR³ S (= O) O -、- O S (= O) NR³ -、また
 は - S (= O) (= NR³) - であり、R² への結合点が左側にあり、

L² は、結合、0 ~ 3 回出現する R^h で置換されるアルキレン、- C (= O) -、- S
 (= O)₂ -、または - S (= O) - であり、Q への結合点が右側にあり、

各 R^c は独立して、ハロ、- C₁ - C₆ アルキル、- C₁ - C₆ ハロアルキル、- C₁
 - C₆ ヒドロキシアルキル、- OH、- O C₁ - C₆ アルキル、- C₁ - C₆ アミノアル
 キル、- NH (C₁ - C₆ アルキル)、- N (C₁ - C₆ アルキル)₂、- C (= O) O
 C₁ - C₆ アルキル、- C (= O) OH、- C (= O) C₁ - C₆ アルキル、- C (= O)
) NH₂、- C (= O) NH (C₁ - C₆ アルキル)、- C (= O) N (C)₁ - C₆ ア
 ルキル)₂、- NHC (= O) NH₂、- NHC (= O) NH (C₁ - C₆ アルキル)
 、- NH (C = O) N (C₁ - C₆ アルキル)₂、- NHC (= O) (C₁ - C₆ アルキ
 ル)、- N (C₁ - C₆ アルキル) C (= O) (C₁ - C₆ アルキル)、- S (= O)₂
 NH₂、- S (= O)₂ NH (C₁ - C₆ アルキル)、- S (= O)₂ N (C₁ - C₆ ア
 ルキル)₂、- NHS (= O)₂ (C₁ - C₆ アルキル)、- NH₂、- CN、および -
 NO₂ から選択されるか、または、同一もしくは隣接する炭素原子に結合した R^c の 2 つ
 の例が、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、シクロアルキルもしくはヘテロシク
 リル C (= O) OH を形成し、

各 R^d は独立して、ハロ、- C₁ - C₆ アルキル、- OH、- O C₁ - C₆ アルキル、
 - NH₂、および - CN から選択され、

各 R^e は独立して、ハロ、- C₁ - C₆ アルキル、- C₁ - C₆ ハロアルキル、- C₁
 - C₆ ヒドロキシアルキル、- OH、- O C₁ - C₆ アルキル、- C₁ - C₆ アミノアル
 キル、- NH (C₁ - C₆ アルキル)、- N (C₁ - C₆ アルキル)₂、- C (= O) O
 C₁ - C₆ アルキル、- C (= O) OH、- C (= O) C₁ - C₆ アルキル、- C (= O)
) NH₂、- C (= O) NH (C₁ - C₆ アルキル)、- C (= O) N (C)₁ - C₆ ア
 ルキル)₂、- NHC (= O) NH₂、- NHC (= O) NH (C₁ - C₆ アルキル)
 、- NH (C = O) N (C₁ - C₆ アルキル)₂、- NHC (= O) (C₁ - C₆ アルキ
 ル)、- N (C₁ - C₆ アルキル) C (= O) (C₁ - C₆ アルキル)、- S (= O)₂

NH_2 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})_2$ 、 $-\text{NHS}(=\text{O})_2(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、および $-\text{NO}_2$ から選択されるか、または、同一もしくは隣接する炭素原子に結合した R^e の2つの例が、それらが結合する炭素原子と一緒に、シクロアルキルもしくはヘテロシクリルを形成し、

各 R^f は独立して、ハロ、 $-\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル}$ 、 $-\text{C}_1-\text{C}_6\text{ハロアルキル}$ 、 $-\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルコキシ}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、および $-\text{NO}_2$ から選択され、

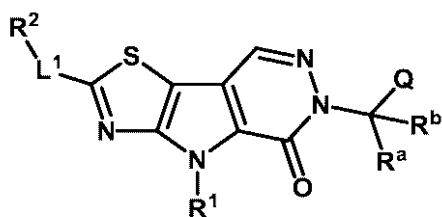
各 R^g は独立して、ハロ、 $-\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル}$ 、 $-\text{C}_1-\text{C}_6\text{ハロアルキル}$ 、 $-\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルコキシ}$ 、 $-\text{OH}$ 、 NH_2 、 $-\text{CN}$ 、および NO_2 から選択され、

各 R^h は独立して、ハロ、 $-\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル}$ 、 $-\text{C}_1-\text{C}_6\text{ハロアルキル}$ 、 $-\text{C}_1-\text{C}_6\text{ヒドロキシアルキル}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OC}_1-\text{C}_6\text{アルキル}$ 、 $-\text{C}_1-\text{C}_6\text{アミノアルキル}$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OC}_1-\text{C}_6\text{アルキル}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})_2$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})$ 、 $-\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})_2$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})\text{C}(=\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})_2$ 、 $-\text{NHS}(=\text{O})_2(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、および $-\text{NO}_2$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{アリール}$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{ヘテロアリール}$ および $=\text{NOH}$ から選択されるか、または、同一もしくは隣接する炭素原子に結合した R^h の2つの例が、それらが結合する炭素原子と一緒に、シクロアルキルもしくはヘテロシクリルを形成する、請求項1～12のいずれか一項に記載の方法。

(項目14)

前記化合物が、式(II)の化合物：

【化146】



(II)

またはその薬学的に許容される塩であり、式中、

R^a および R^b はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}_3$ 、任意で置換されたアルキル、 $-\text{OR}^o$ ³、 $-\text{N}(\text{R}^n$ ¹)₂、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R})$ ⁿ₁)₂、もしくは $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^c$ ²であるか、または R^a および R^b が、炭素原子と一緒に、任意で置換されたシクロアルキルもしくは任意で置換されたヘテロシクリルを形成することができ、

R^n ¹の各例は独立して、水素、任意で置換された $-\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル}$ 、または窒素保護基であり、

R^o ³の各例は独立して、水素、任意で置換された $-\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル}$ 、または酸素保護基であり、

R^c ²の各例が独立して、任意で置換された $-\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル}$ である、項目1～13のいずれか一項に記載の方法。

(項目15)

L^1 が、結合、任意で置換された $-\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキレン}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2-$ 、 $-\text{NR}^3\text{C}(=\text{O})-$ 、または $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^3-$ である、項目1～14のいずれか一項に記載の方法。

(項目 16)

L^1 が、 R^j および R^k で置換された $C_1 - C_6$ アルキレンであり、

式中、 R^j および R^k の各例は独立して、 H 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR^{o7}$ 、 $-N(R^{n5})_2$ 、 $-N(R^{n5})C(=O)R^{c5}$ 、 $-C(=O)N(R^{n5})_2$ 、 $-C(=O)R^{c5}$ 、 $-C(=O)OR^{o7}$ 、 $-SR^{js}$ 、 $-S(=O)_2R^{js}$ 、もしくは $-S(=O)R^{js}$ 、任意で置換された $-C_1 - C_6$ アルキルから選択されるか、または R^j および R^k が、炭素原子と一緒にあって、 $C=O$ 、 $C=NR^{jn}$ 、任意で置換された $C_3 - C_6$ 単環式シクロアルキル環、もしくは任意で置換された $C_3 - C_6$ 単環式ヘテロシクリル環を形成することができ、

R^{n5} および R^{jn} の各例は独立して、水素、任意で置換された $-C_1 - C_6$ アルキル、 $-OR^{o8}$ 、または窒素保護基であり、

R^{o7} の各例は独立して、水素、任意で置換された $-C_1 - C_6$ アルキル、または酸素保護基であり、

R^{c5} の各例は独立して、任意で置換された $-C_1 - C_6$ アルキルであり、

R^{js} の各例が独立して、任意で置換された $-C_1 - C_6$ アルキル、任意で置換された $C_6 - 12$ アリール、任意で置換されたヘテロアリール、または硫黄保護基である、項目 1 ~ 15 のいずれか一項に記載の方法。

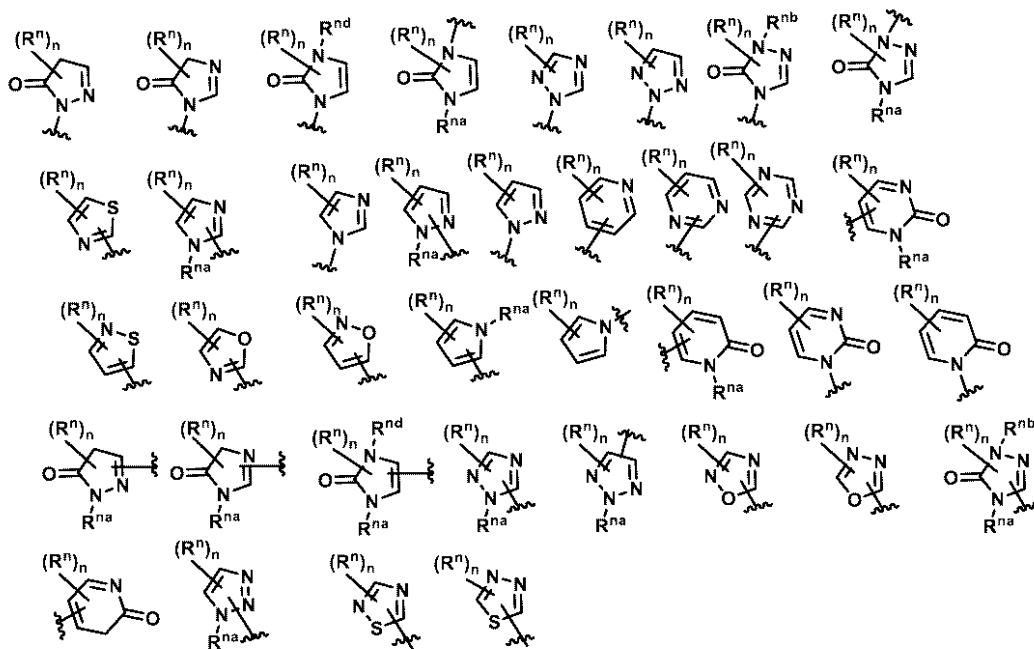
(項目 17)

Q が、任意で置換された 5 ~ 6 員単環式ヘテロアリールである、項目 1 ~ 16 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 18)

Q が、以下の式のうちの 1 つであり、

【化 147】



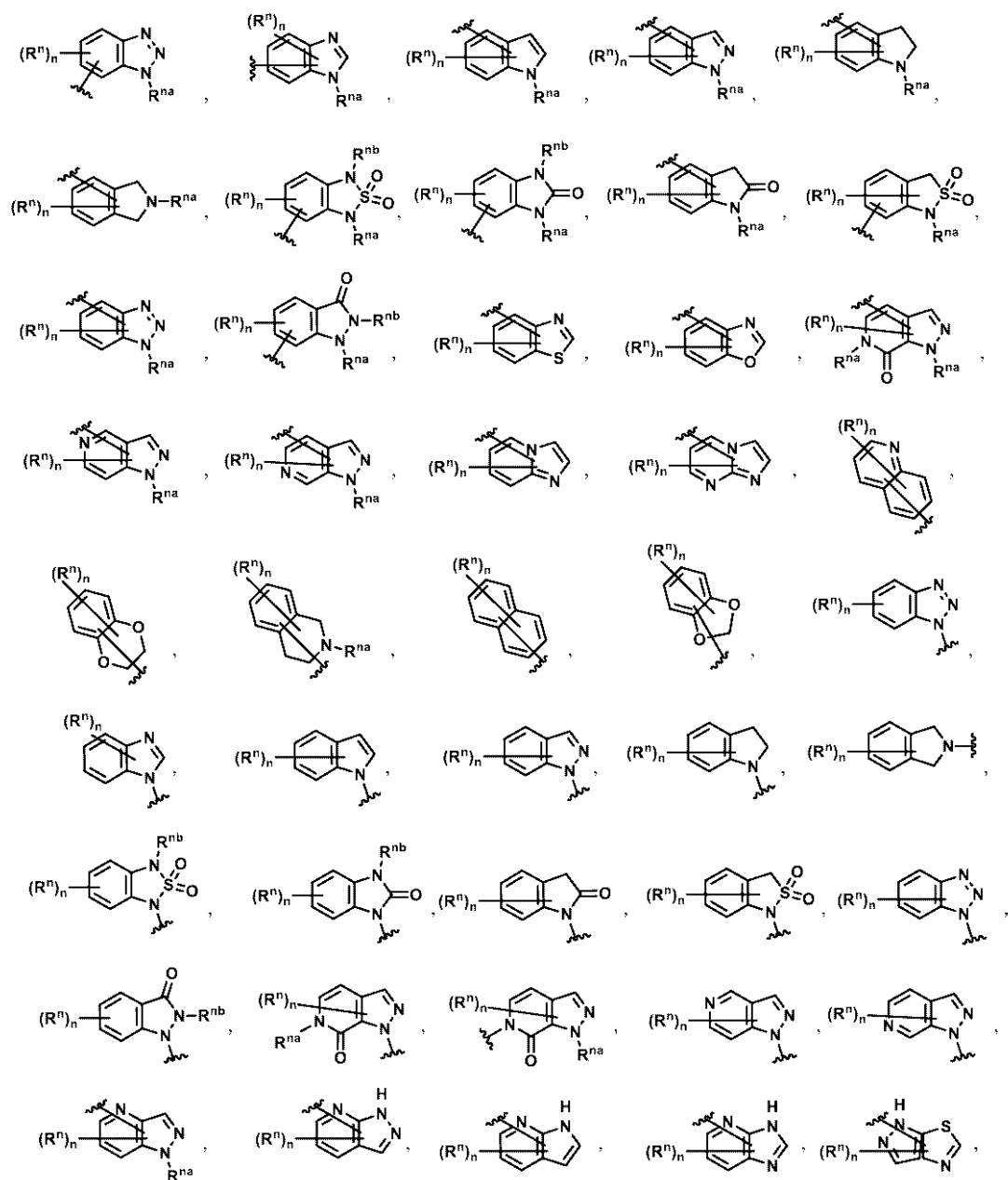
式中、

R^n の各例は独立して、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、任意で置換されたアルキル、任意で置換されたアルケニル、任意で置換されたアルキニル、任意で置換されたシクロアルキル、任意で置換されたアリール、任意で置換されたヘテロシクリル、任意で置換されたヘテロアリール、 $-OR^{o4}$ 、 $-SR^{s1}$ 、 $-N(R^{n2})_2$ 、

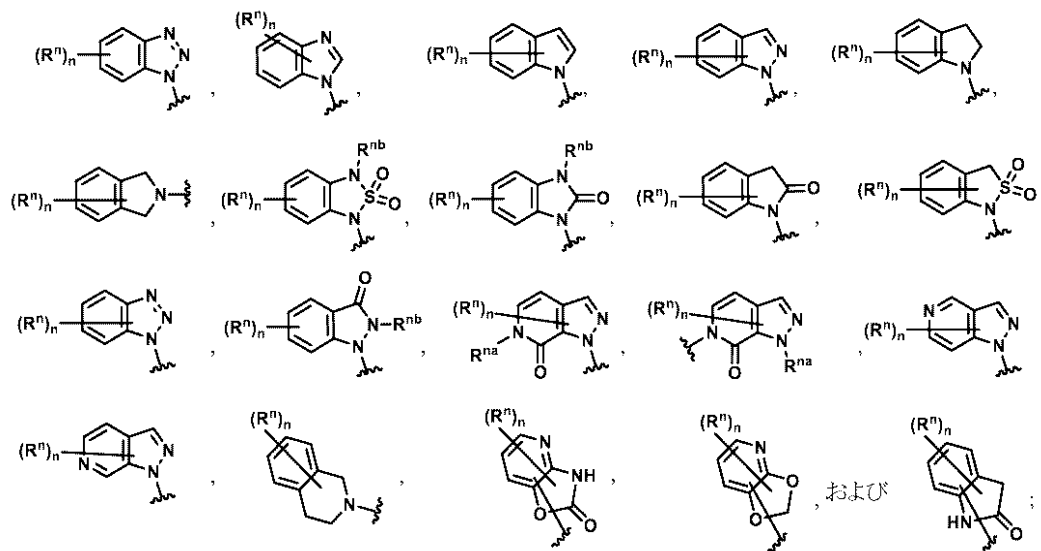
$-C(=O)N(R^{n2})_2$ 、 $-N(R^{n2})C(=O)R^{c3}$ 、 $-C(=O)R^{c3}$ 、 $-C(=O)OR^{o4}$ 、 $-OC(=O)R^{c3}$ 、 $-S(=O)R^{s1}$ 、 $-S(=O)_2R^{s1}$ 、 $-S(=O)OR^{o4}$ 、 $-OS(=O)R^{c3}$ 、 $-S(=O)_2OR^{o4}$ 、 $-O$

$S(=O)_2 R^{c3}$ 、 $-S(=O)N(R^{n2})_2$ 、
 $-S(=O)_2 N(R^{n2})_2$ 、 $-N(R^{n2})S(=O)R^{s1}$ 、 $-N(R^{n2})S(=O)_2 R^{s1}$ 、 $-N(R^{n2})C(=O)OR^{o4}$ 、
 $-OC(=O)N(R^{n2})_2$ 、 $-N(R^{n2})C(=O)N(R^{n2})_2$ 、 $-N(R^{n2})S(=O)N(R^{n2})_2$ 、 $-N(R^{n2})S(=O)_2 N(R^{n2})_2$ 、 $-N(R^{n2})S(=O)OR^{o4}$ 、
 $-N(R^{n2})S(=O)_2 OR^{o4}$ 、 $-OS(=O)N(R^{n2})_2$ 、もしくは $-OS(=O)_2 N(R^{n2})_2$ であるか、または、同一もしくは隣接する炭素原子に結合した R^n の2つの例が、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、任意で置換されたシクロアルキルもしくはヘテロシクロアルキルを形成し、
 R^{n2} の各例は独立して、水素、任意で置換された $-C_1 - C_6$ アルキル、または窒素保護基であり、
 R^{o4} の各例は独立して、水素、任意で置換された $-C_1 - C_6$ アルキル、または酸素保護基であり、
 R^{c3} の各例は独立して、任意で置換された $-C_1 - C_6$ アルキルであり、
 R^{s1} の各例は独立して、任意で置換された $-C_1 - C_6$ アルキルまたは硫黄保護基であり、
 n は、結合価が許す限り、0、1、2、または3であり、
 R^{na} 、 R^{nb} 、および R^{nd} の各々が独立して、水素、任意で置換された $-C_1 - C_6$ アルキル、または窒素保護基である、項目1～17のいずれか一項に記載の方法。
 (項目19)
 Q が、任意で置換された8～12員二環式ヘテロアリール、または任意で置換された8～12員二環式ヘテロシクリルである、項目1～16のいずれか一項に記載の方法。
 (項目20)
 Q が、以下の式のうちの1つであり、

【化 1 4 8】



【化 1 4 9】



式中、 R^n の各例は独立して、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、任意で置換されたアルキル、任意で置換されたアルケニル、任意で置換されたアルキニル、任意で置換されたシクロアルキル、任意で置換されたアリール、任意で置換されたヘテロシクリル、任意で置換されたヘテロアリール、 $-OR^{\circ 4}$ 、 $-SR^s 1$ 、 $-N(R^{n 2})_2$ 、 $-C(=O)N(R^{n 2})_2$ 、 $-N(R^{n 2})C(=O)R^{c 3}$ 、 $-C(=O)R^{c 3}$ 、 $-C(=O)OR^{\circ 4}$ 、 $-OC(=O)R^{c 3}$ 、 $-S(=O)R^s 1$ 、 $-S(=O)_2R^s 1$ 、 $-S(=O)OR^{\circ 4}$ 、 $-OS(=O)R^{c 3}$ 、 $-S(=O)_2OR^{\circ 4}$ 、 $-OS(=O)_2R^{c 3}$ 、 $-S(=O)N(R^{n 2})_2$ 、 $-S(=O)_2N(R^{n 2})_2$ 、 $-N(R^{n 2})S(=O)R^s 1$ 、 $-N(R^{n 2})S(=O)_2R^s 1$ 、 $-N(R^{n 2})C(=O)OR^{\circ 4}$ 、 $-OC(=O)N(R^{n 2})_2$ 、 $-N(R^{n 2})C(=O)N(R^{n 2})_2$ 、 $-N(R^{n 2})S(=O)N(R^{n 2})_2$ 、 $-N(R^{n 2})S(=O)_2N(R^{n 2})_2$ 、 $-N(R^{n 2})S(=O)OR^{\circ 4}$ 、 $-N(R^{n 2})S(=O)_2OR^{\circ 4}$ 、 $-OS(=O)N(R^{n 2})_2$ 、 $-OS(=O)_2N(R^{n 2})_2$ から選択されるか、または、同一もしくは隣接する炭素原子に結合した R^n の 2 つの例が、それらが結合する原子と一緒にあって、任意で置換されたシクロアルキルもしくはヘテロシクロアルキルを形成し、

$R^{n a}$ および $R^{n b}$ の各例は独立して、水素、任意で置換された $-C_1 - C_6$ アルキル、または窒素保護基であり、

$R^{n 2}$ の各例は独立して、水素、任意で置換された $-C_1 - C_6$ アルキル、または窒素保護基であり、

$R^{\circ 4}$ の各例は独立して、水素、任意で置換された $-C_1 - C_6$ アルキル、または酸素保護基であり、

$R^{c 3}$ の各例は独立して、任意で置換された $-C_1 - C_6$ アルキルであり、

$R^s 1$ の各例が独立して、任意で置換された $-C_1 - C_6$ アルキル、または硫黄保護基であり、

n が、結合価が許す限り、0、1、2、または 3 である、項目 1 ~ 16 および 19 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 21)

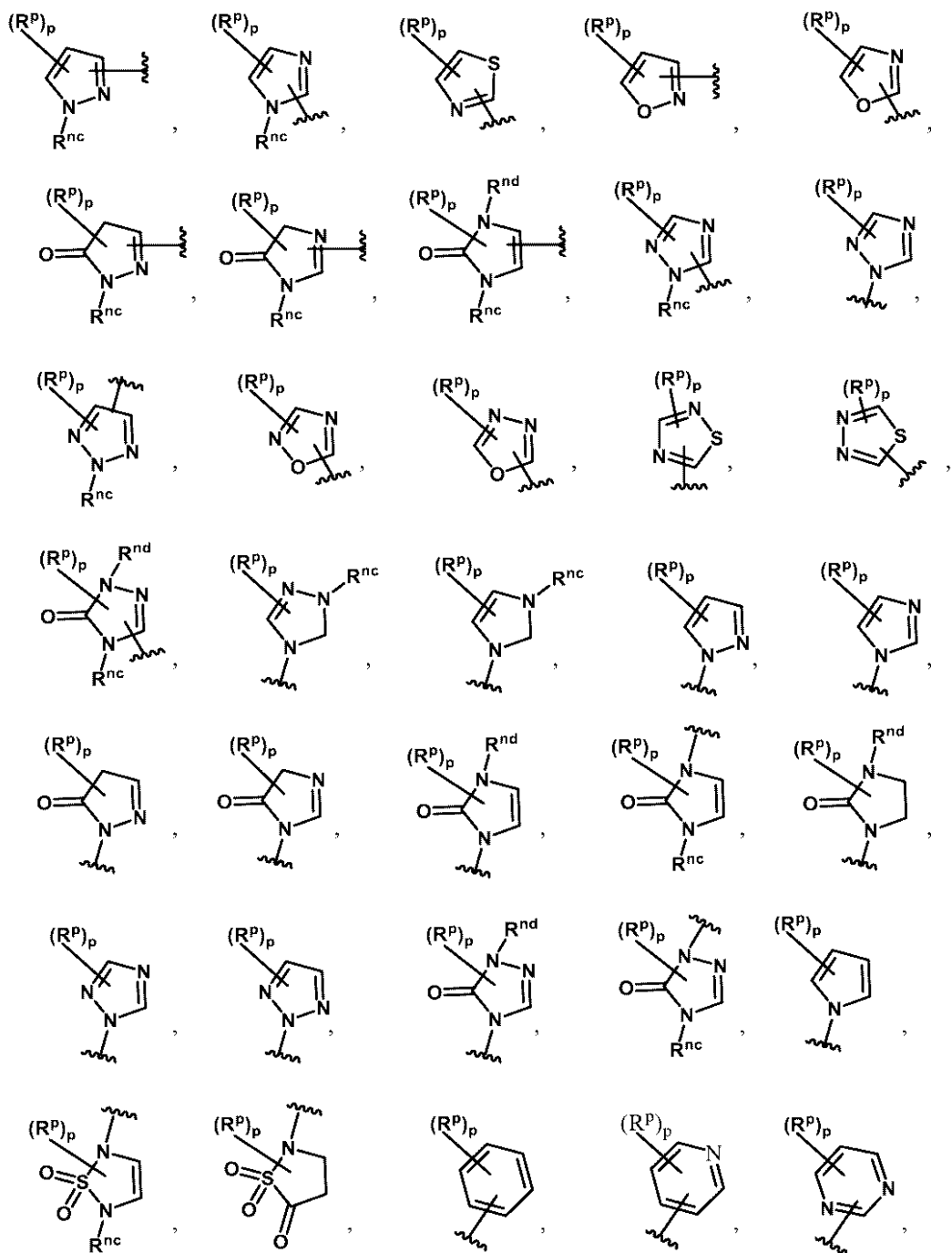
R^2 が、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、 $-C_1 - C_6$ アルキル、 $-C_2 - C_6$ アルケニル、 $-C_2 - C_6$ アルコキシル、フェニル、ナフタレニル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、5 員ヘテロアリール、6 員ヘテロアリール、8 員二環式ヘテロアリール、9 員二環式ヘテロアリールから選択され、式中、アルキル、アルケニル、フェニル、およびヘテロアリールの各々が、0 ~ 3 回出現する R^e で置換される、項目 1 ~ 20 のいずれか一項に記載の

方法。

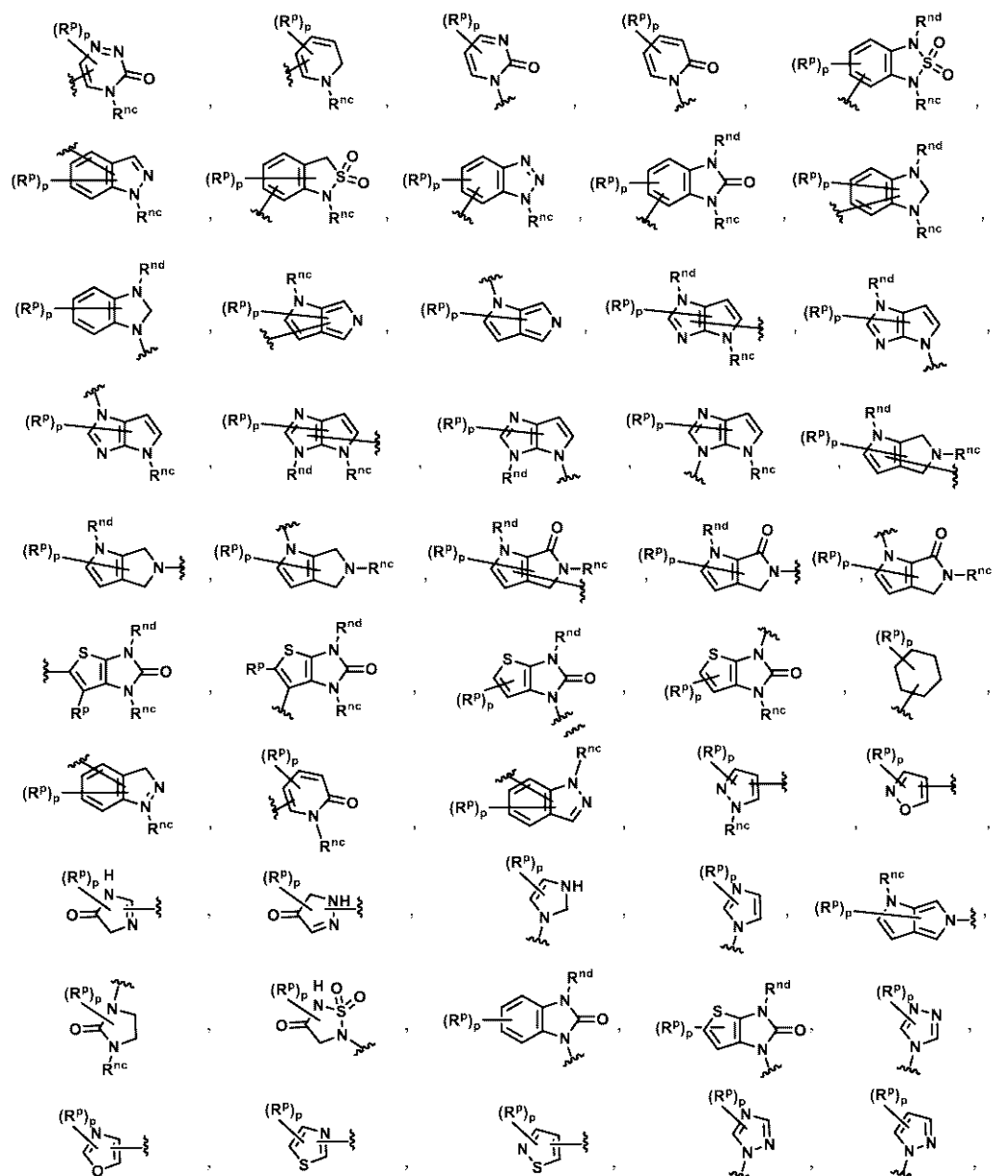
(項目 2 2)

 R^2 が、以下の式のうちの 1 つであり、

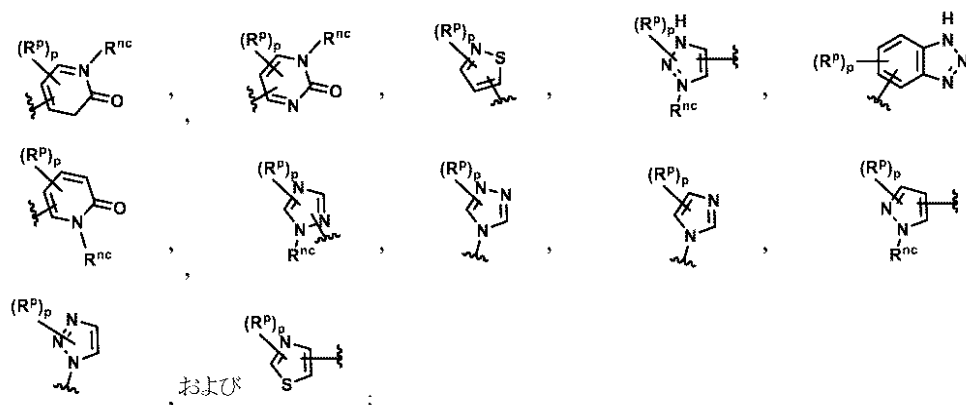
【化 1 5 0】



【化 1 5 1】



【化 1 5 2】



式中、 R^p の各例が独立して、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、任意で置

換されたアルキル、任意で置換されたアルケニル、任意で置換されたアルキニル、任意で置換されたシクロアルキル、任意で置換されたアリール、任意で置換されたヘテロシクリル、任意で置換されたヘテロアリール、 $-OR^{o6}$ 、 $-SR^{s2}$ 、 $-N(R^{n3})_2$ 、 $-C(=O)N(R^{n3})_2$ 、 $-N(R^{n3})C(=O)R^{c4}$ 、 $-C(=O)R^{c4}$ 、 $-C(=O)OR^{o6}$ 、 $-OC(=O)R^{c4}$ 、 $-S(=O)R^{s2}$ 、 $-S(=O)_2R^s$ 、 $-S(=O)OR^{o6}$ 、 $-OS(=O)R^{c4}$ 、 $-S(=O)_2OR^{o6}$ 、 $-OS(=O)_2R^{c4}$ 、 $-S(=O)N(R^{n3})_2$ 、 $-S(=O)_2N(R^{n3})_2$ 、 $-N(R^{n3})S(=O)R^{s2}$ 、 $-N(R^{n3})S(=O)_2R^{s2}$ 、 $-N(R^{n3})C(=O)OR^{o6}$ 、 $-OC(=O)N(R^{n3})_2$ 、 $-N(R^{n3})C(=O)N(R^{n3})_2$ 、 $-N(R^{n3})S(=O)N(R^{n3})_2$ 、 $-N(R^{n3})S(=O)_2N(R^{n3})_2$ 、 $-N(R^{n3})S(=O)OR^{o6}$ 、 $-N(R^{n3})S(=O)_2OR^{o6}$ 、 $-OS(=O)N(R^{n3})_2$ 、 $-OS(=O)_2N(R^{n3})_2$ から選択されるか、または、同一もしくは隣接する炭素原子に結合した R^p の 2 つの例が、それらが結合する原子と一緒にあって、任意で置換されたシクロアルキルもしくはヘテロシクロアルキルを形成し、

R^{n3} 、 R^{nc} 、および R^{nd} の各例は独立して、水素、任意で置換された $-C_1 - C_6$ アルキル、または窒素保護基であり、

R^{o6} の各例は独立して、水素、任意で置換された $-C_1 - C_6$ アルキル、または酸素保護基であり、

R^{c4} の各例は独立して、任意で置換された $-C_1 - C_6$ アルキルであり、

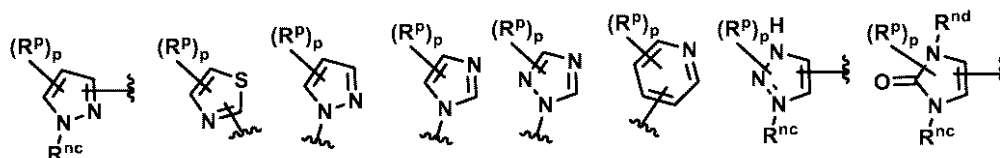
R^{s2} の各例が独立して、任意で置換された $-C_1 - C_6$ アルキル、または硫黄保護基であり、

p が、結合価が許す限り、0、1、2、または 3 である、項目 1 ~ 2 1 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 3)

R^2 が、以下のうちの 1 つから選択される、項目 1 ~ 2 2 のいずれか一項に記載の化合物。

【化 1 5 3】



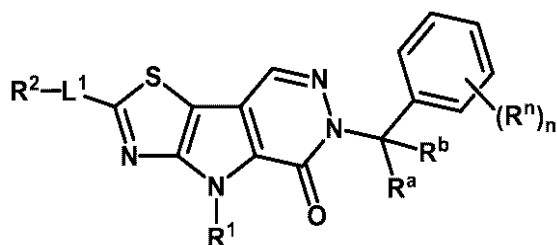
(項目 2 4)

R^p の各例が独立して、水素、ハロゲン、任意で置換された $C_1 - C_4$ アルキル、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-OR^{o4}$ 、 $-N(R^{n2})_2$ 、 $-C(=O)N(R^{n2})_2$ 、 $-C(=O)R^{c3}$ 、または $-C(=O)OR^{o4}$ である、項目 2 2 および 2 3 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 5)

前記化合物が、式 (I I I) の化合物：

【化 1 5 4】



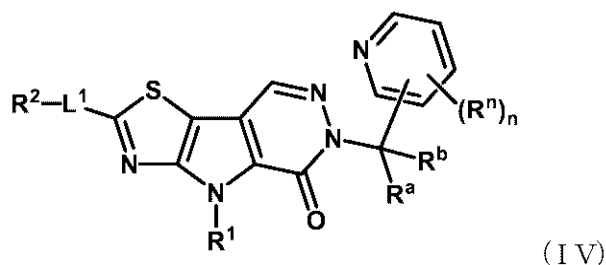
(I I I)、

またはその薬学的に許容される塩であり、式中、 R^a および R^b が項目 14 に定義され
るとおりであり、 R^n および n が項目 18 または項目 20 に定義されるとおりである、項
目 1 ~ 16 および 21 ~ 24 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 26)

前記化合物が、式 (IV) の化合物：

【化 155】

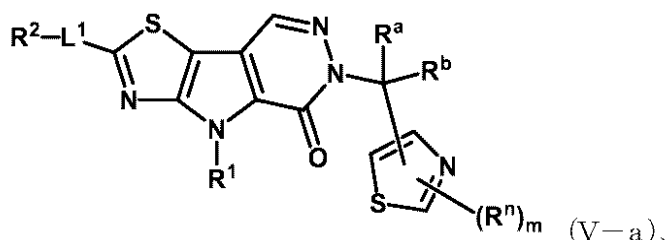


またはその薬学的に許容される塩であり、式中、 R^a および R^b が項目 14 に定義され
るとおりであり、 R^n および n が項目 18 または項目 20 に定義されるとおりである、項
目 1 ~ 18 および 21 ~ 24 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 27)

前記化合物が、式 (V-a) の化合物：

【化 156】

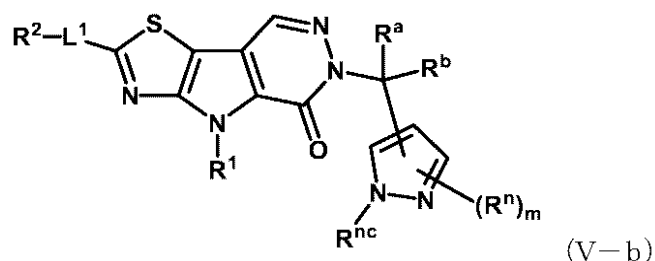


またはその薬学的に許容される塩であり、式中、 R^a および R^b が項目 14 に定義され
るとおりであり、 R^n が項目 18 または項目 20 に定義されるとおりであり、 m が 0、1
、または 2 である、項目 1 ~ 18 および 21 ~ 24 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 28)

前記化合物が、式 (V-b) の化合物：

【化 157】

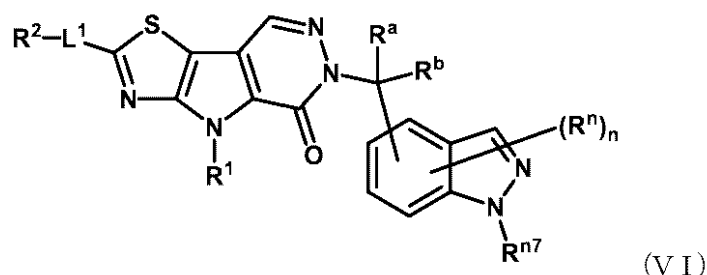


またはその薬学的に許容される塩であり、式中、 R^a および R^b が項目 14 に定義され
るとおりであり、 R^n が項目 18 または項目 20 に定義されるとおりであり、 m が 0、1
、または 2 であり、 R^{nc} が独立して、水素、任意で置換された -C₁-C₆ アルキル、
または窒素保護基である、項目 1 ~ 18 および 21 ~ 24 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 29)

前記化合物が、式 (V I) の化合物：

【化 1 5 8】

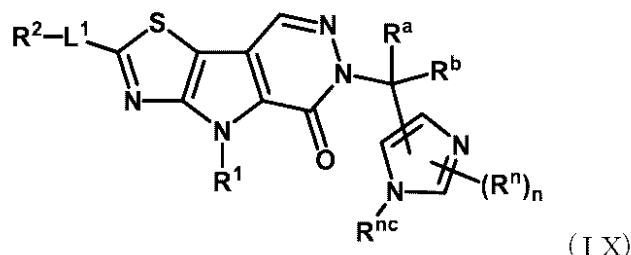


またはその薬学的に許容される塩であり、式中、R^aおよびR^bが項目 1 4 に定義され
るとおりであり、Rⁿおよびnが項目 1 8 または項目 2 0 に定義されるとおりであり、R^{n 7}
が水素、任意で置換された - C₁ - C₆ アルキル、または窒素保護基である、項目 1
~ 1 6 および 1 9 ~ 2 4 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 3 0)

前記化合物が、式 (I X) の化合物：

【化 1 5 9】

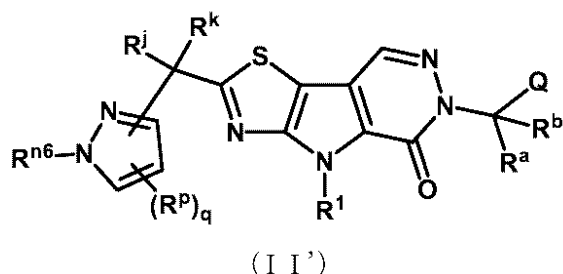


またはその薬学的に許容される塩であり、式中、R^aおよびR^bが項目 1 4 に定義され
るとおりであり、Rⁿおよびnが項目 1 8 または項目 2 0 に定義されるとおりであり、R^{n c}
が独立して、水素、任意で置換された - C₁ - C₆ アルキル、または窒素保護基であ
る、項目 1 ~ 1 8 および 2 1 ~ 2 4 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 3 1)

前記化合物が、以下の構造式によって表されるか、

【化 1 6 0】

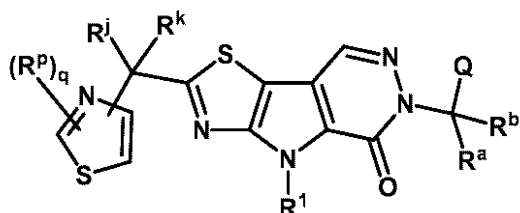


またはその薬学的に許容される塩であり、式中、R^aおよびR^bが項目 1 4 に定義され
るとおりであり、R^jおよびR^kが項目 1 6 に定義されるとおりであり、R^pが項目 2 2
に定義されるとおりであり、q が 0、1、2、または 3 である、項目 1 ~ 3 0 のいずれか
一項に記載の方法。

(項目 3 2)

前記化合物が、以下の構造式によって表されるか、

【化 1 6 1】



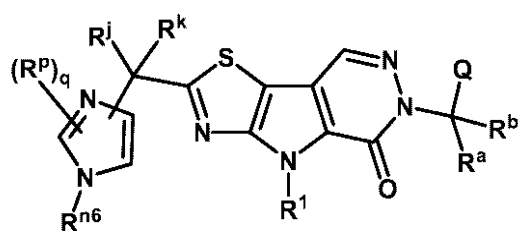
(III')

またはその薬学的に許容される塩であり、式中、 R^a および R^b が項目 1 4 に定義され
るとおりであり、 R^j および R^k が項目 1 6 に定義されるとおりであり、 R^p が項目 2 2
に定義されるとおりであり、 q が 0、1、2、または 3 である、項目 1 ~ 3 0 のいずれか
一項に記載の方法。

(項目 3 3)

前記化合物が、以下の構造式によって表されるか、

【化 1 6 2】



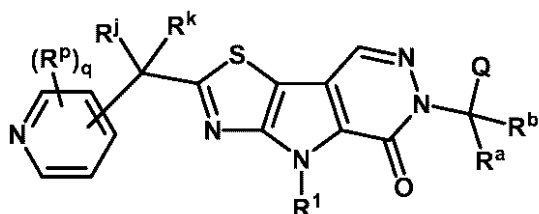
(IV')

またはその薬学的に許容される塩であり、式中、 R^a および R^b が項目 1 4 に定義され
るとおりであり、 R^j および R^k が項目 1 6 に定義されるとおりであり、 R^p が項目 2 2
に定義されるとおりであり、 q が 0、1、2、または 3 であり、 R^{n6} が水素、任意で置
換された - C_1 - C_6 アルキル、または窒素保護基である、項目 1 ~ 3 0 のいずれか一項
に記載の方法。

(項目 3 4)

前記化合物が、以下の構造式によって表されるか、

【化 1 6 3】



(V')

またはその薬学的に許容される塩であり、式中、 R^a および R^b が項目 1 4 に定義され
るとおりであり、 R^j および R^k が項目 1 6 に定義されるとおりであり、 R^p が項目 2 2
に定義されるとおりであり、 q が 0、1、2、または 3 である、項目 1 ~ 3 0 のいずれか
一項に記載の方法。

(項目 3 5)

R^{n6} が、水素または - C_1 - C_4 アルキルである、項目 2 0 ~ 3 4 のいずれか一項に記
載の方法。

(項目 3 6)

R^n の各例が独立して、水素、ハロゲン、任意で置換された C_{1-4} アルキル、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-OR^{o4}$ 、 $-N(R^{n2})_2$ 、 $-C(=O)N(R^{n2})_2$ 、 $-C(=O)R^{c3}$ 、または $-C(=O)OR^{o4}$ である、項目 18 ~ 35 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 3 7)

R^1 が、水素または $-C_{1-4}$ アルキルである、項目 1 ~ 36 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 3 8)

R^j および R^k がそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、 $-OR^{o7}$ 、または $-C_{1-4}$ アルキルである、項目 16 ~ 37 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 3 9)

R^a および R^b が、それぞれ水素である、項目 14 ~ 38 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 4 0)

q が、0 または 1 である、項目 31 ~ 39 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 4 1)

n が、0 または 1 である、項目 18 ~ 40 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 4 2)

前記化合物が、表 1 から選択される、項目 1 ~ 41 のいずれか一項に記載の方法。