

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2019-518071

(P2019-518071A)

(43) 公表日 令和1年6月27日(2019.6.27)

(51) Int.Cl.	F 1	C O 7 D	263/46	C S P	テーマコード (参考)
C07D 263/46	(2006.01)	C O 7 D	263/46		4 C O 3 3
C07D 307/64	(2006.01)	C O 7 D	307/64		4 C O 5 6
C07D 405/12	(2006.01)	C O 7 D	405/12		4 C O 6 3
C07D 333/34	(2006.01)	C O 7 D	333/34		4 C O 8 6
C07D 417/12	(2006.01)	C O 7 D	417/12		

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 277 頁) 最終頁に続く

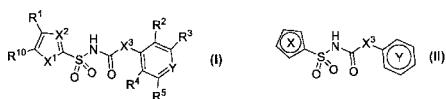
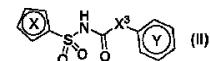
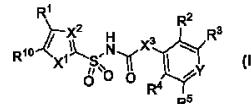
(21) 出願番号	特願2019-505347 (P2019-505347)	(71) 出願人	518367998 アイエフエム トレ インコーポレイテッド
(86) (22) 出願日	平成29年4月18日 (2017. 4. 18)		アメリカ合衆国 02116 マサチューセッツ州 ボストン ポイルストン ストリート 855 スイート 1103
(85) 翻訳文提出日	平成30年12月13日 (2018.12.13)	(74) 代理人	100102978 弁理士 清水 初志
(86) 國際出願番号	PCT/US2017/028167	(74) 代理人	100102118 弁理士 春名 雅夫
(87) 國際公開番号	W02017/184624	(74) 代理人	100160923 弁理士 山口 裕孝
(87) 國際公開日	平成29年10月26日 (2017.10.26)	(74) 代理人	100119507 弁理士 刑部 俊
(31) 優先権主張番号	62/324, 081		
(32) 優先日	平成28年4月18日 (2016. 4. 18)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
(31) 優先権主張番号	62/324, 071		
(32) 優先日	平成28年4月18日 (2016. 4. 18)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 N L R P 活性に関連する状態を処置するための化合物および組成物

(57) 【要約】

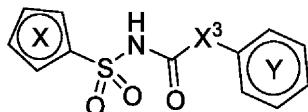
一局面では、式(I)および(II)の化合物またはその薬学的に許容される塩を特徴とし、式(I)、式(II)、またはその薬学的に許容される塩において、式(I)および(II)に示される変動要素は本明細書中の任意の箇所に定義の通りでありうる。



【特許請求の範囲】

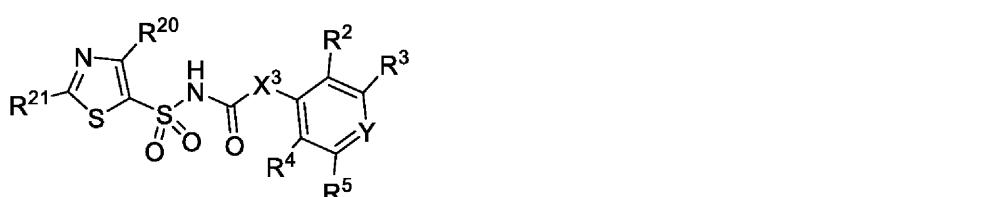
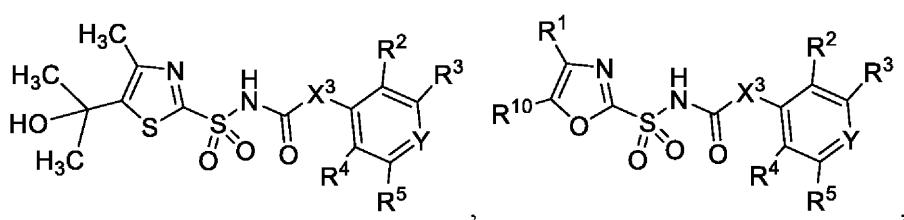
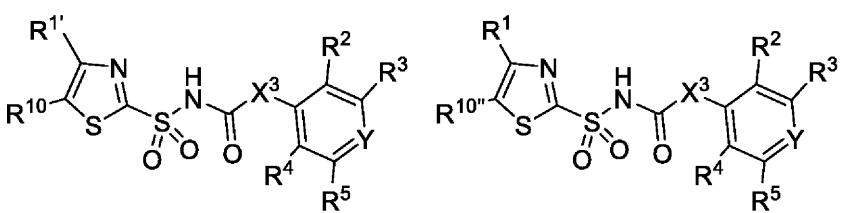
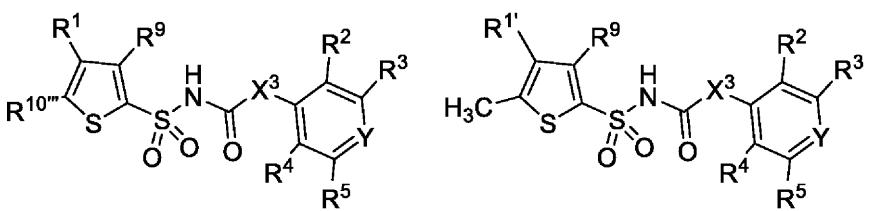
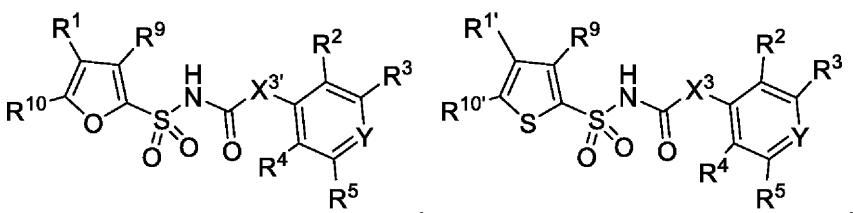
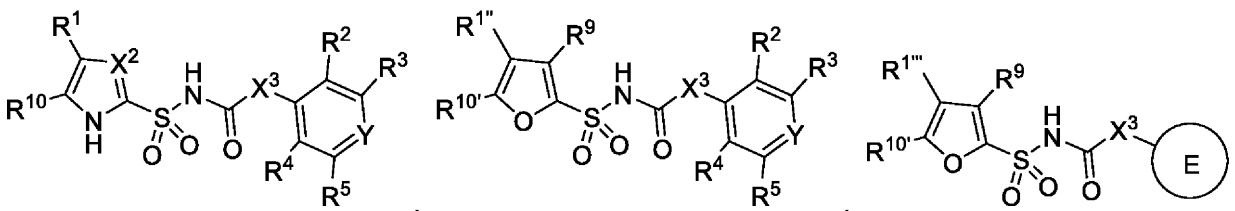
【請求項 1】

式IIの化合物またはその薬学的に許容される塩：



式II

ここで、式IIは



より選択され；



10

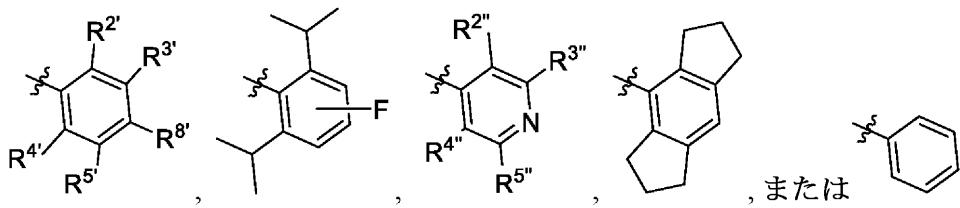
20

30

40

50

は



より選択され；

X^2 はNまたは CR^9 であり；

X^3 はNHまたはOであり；

$X^{3'}$ はOであり；

あるいは、 X^3 がNHである場合、 X^3 および R^2 は、それらを接続する原子と一緒にになって、1個または複数の R^{16} で置換されていてもよい4～7員複素環を形成し；

あるいは、 X^3 がNHである場合、 X^3 および R^4 は、それらを接続する原子と一緒にになって、1個または複数の R^{16} で置換されていてもよい4～7員複素環を形成し；

YはNまたは CR^8 であり；

R^8 はH、CN、Cl、F、 $CO_2C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $CONR^{11}R^{12}$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、および $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルより選択され；

$R^{8'}$ はCN、 $CO_2C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $CONR^{11}R^{12}$ 、および $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルより選択され；

R^9 はH、CN、Cl、F、 $CO_2C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $CONR^{11}R^{12}$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、および $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルより選択され；

R^2 は水素、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、または、ヒドロキシで置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

$R^{2'}$ は水素、ハロ、または、ヒドロキシで置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

$R^{2''}$ は水素または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^3 は水素、CN、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、または、ヒドロキシで置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

$R^{3'}$ は水素、ハロ、または、ヒドロキシで置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

$R^{3''}$ は水素、CN、または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^4 は水素、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、または、ヒドロキシで置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

$R^{4'}$ は水素、ハロ、または、ヒドロキシで置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

$R^{4''}$ は水素または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^5 は水素、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、または、ヒドロキシで置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

$R^{5'}$ は水素、ハロ、または、ヒドロキシで置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

$R^{5''}$ は水素、CN、または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

あるいは、 R^2 および R^3 は、それらを接続する炭素と一緒にになって4員～7員の環Aを形成し、

あるいは、 $R^{2'}$ および $R^{3'}$ は、それらを接続する炭素と一緒にになって4員～7員の環Aを形成し、

あるいは、 R^4 および R^5 は、それらを接続する炭素と一緒にになって4員～7員の環Bを形成し、

あるいは、 $R^{4'}$ および $R^{5'}$ は、それらを接続する炭素と一緒にになって4員～7員の環Bを形成し、

あるいは、 R^2 および R^3 は、それらを接続する炭素と一緒にになって4員～7員の環Aを形成し、かつ、 R^4 および R^5 は、それらを接続する炭素と一緒にになって4員～7員の環Bを形成し、

あるいは、 $R^{2'}$ および $R^{3'}$ は、それらを接続する炭素と一緒にになって4員～7員の環Aを形

10

20

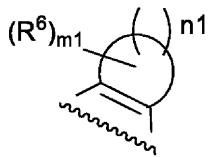
30

40

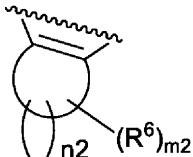
50

成し、かつ、 R^4' および R^5' は、それらを接続する炭素と一緒にになって4員～7員の環Bを形成し、

ここで環Aは



環A
であり、環Bは



環B

であり、

式中、環Aは飽和炭素環であり；

n_1 は2～5であり；

m_1 は1～10であり；

式中、環Bは飽和炭素環であり；

n_2 は2～5であり；

m_2 は1～10であり；

式中、各環中の各 R^6 は、同じであるかまたは異なっており、H、 C_1 ～ C_6 アルキル、 C_1 ～ C_6 アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、オキソ、および $=NR^{13}$ より選択され；

あるいは、2個の R^6 は、それらを接続する1個または複数の原子と一緒にになって、O、N、およびSより独立して選択される1個または2個のヘテロ原子を含む3～8員炭素環または飽和複素環を形成し；

R^1 はH、非置換 C_1 ～ C_6 アルキル、 $C(R^{19})_2OH$ 、 $C(O)C_2$ ～ C_6 アルキル、および C_3 ～ C_6 シクロアルキルより選択され；

ここで上記 $C(O)C_2$ ～ C_6 アルキルおよび C_3 ～ C_6 シクロアルキルはそれぞれ、ヒドロキシ、 C_1 ～ C_6 アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $=NR^{13}$ 、 $COOC_1$ ～ C_6 アルキル、および $CONR^{11}R^{12}$ よりそれぞれ独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

$R^{1'}$ は非置換 C_1 ～ C_6 アルキル、 $C(R^{19})_2OH$ 、 $C(O)C_2$ ～ C_6 アルキル、および C_3 ～ C_6 シクロアルキルより選択され；

ここで上記 $C(O)C_2$ ～ C_6 アルキルおよび C_3 ～ C_6 シクロアルキルはそれぞれ、ヒドロキシ、 C_1 ～ C_6 アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $=NR^{13}$ 、 $COOC_1$ ～ C_6 アルキル、および $CONR^{11}R^{12}$ よりそれぞれ独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

$R^{1''}$ は非置換 C_1 ～ C_6 アルキル、 $C(O)C_2$ ～ C_6 アルキル、および C_3 ～ C_6 シクロアルキルより選択され；

ここで上記 $C(O)C_2$ ～ C_6 アルキルおよび C_3 ～ C_6 シクロアルキルはそれぞれ、ヒドロキシ、オキソ、 C_1 ～ C_6 アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $=NR^{13}$ 、 $COOC_1$ ～ C_6 アルキル、および $CONR^{11}R^{12}$ よりそれぞれ独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

$R^{1'''}$ は $C(R^{19})_2OH$ より選択され；

R^{10} はH、Cl、 C_1 ～ C_6 アルキル、 C_3 ～ C_6 シクロアルキル、および C_3 ～ C_6 ヘテロシクロアルキルより選択され；

ここで R^{10} は、ヒドロキシ、 C_1 ～ C_6 アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $=NR^{13}$ 、 $COOC_1$ ～ C_6 アルキル、および $CONR^{11}R^{12}$ よりそれぞれ独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

$R^{10'}$ はH、Cl、 C_3 ～ C_6 シクロアルキル、および C_3 ～ C_6 ヘテロシクロアルキルより選択され；

10

20

30

40

50

ここで R^{10}' は、ヒドロキシ、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $=NR^{13}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、および $CONR^{11}R^{12}$ よりそれぞれ独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

R^{10}''' は Cl 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、および $C_3 \sim C_6$ ヘテロシクロアルキルより選択され；

ここで R^{10}'' は、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $=NR^{13}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、および $CONR^{11}R^{12}$ よりそれぞれ独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

R^{10}'''' は Cl 、ヒドロキシで置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、および $C_3 \sim C_6$ ヘテロシクロアルキルより選択され；

ここで上記 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルおよび $C_3 \sim C_6$ ヘテロシクロアルキルはそれぞれ、ヒドロキシ、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $=NR^{13}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、および $CONR^1R^{12}$ よりそれぞれ独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

あるいは、 R^1 および R^{10} は、それらを接続する原子と一緒にになって、O、N、およびSより独立して選択される1個または2個のヘテロ原子を含む3~8員炭素環または複素環を形成し、ヒドロキシ、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $=NR^{13}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、および $CONR^{11}R^{12}$ よりそれぞれ独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

R^{13} は $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^{11} および R^{12} のそれぞれは各出現時に水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 CO_2R^{15} 、および $CONR^{17}R^1$ より独立して選択され；

R^{15} は $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^{17} および R^{18} のそれぞれは各出現時に水素および $C_1 \sim C_6$ アルキルより独立して選択され；

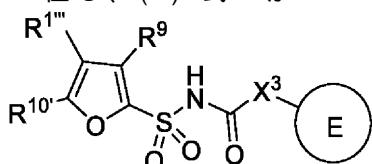
各 R^{16} は、同じであるかまたは異なっており、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、オキソ、および $=NR^{13}$ より選択され；

各 R^{19} は同じであり、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^{20} はH、ハロ、または、ヒドロキシで置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルより選択され；

R^{21} はH、ハロ、または、ヒドロキシで置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルより選択され；

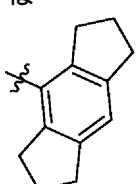
但し、(1)式IIが



であり；かつ(2) R^{10}' がHまたは $C_3 \sim C_6$ ヘテロシクロアルキルである場合、



は



ではなく；

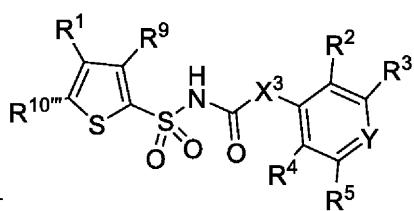
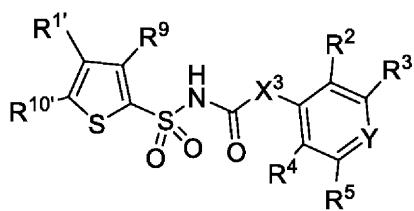
但し、(1)式IIが

10

20

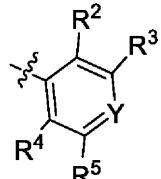
30

40

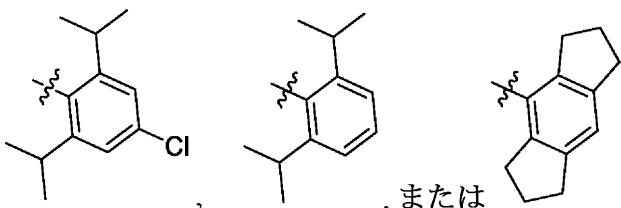


または

であり；かつ(2) 存在するならば R^1 または $R^{1'}$ のいずれかが $C(R^{19})_2OH$ であり；かつ(3) 存在するならば $R^{10'}$ または $R^{10''''}$ のいずれかがClではない場合、

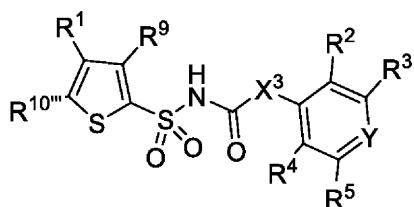


は

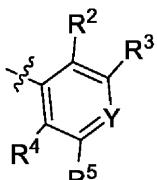


ではなく；

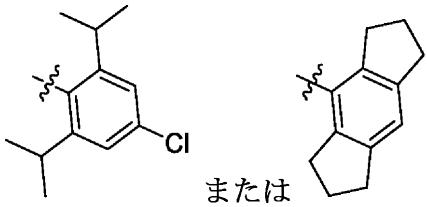
但し、(1) 式IIが



であり；かつ(2) $R^{10''''}$ がヒドロキシで置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである場合、



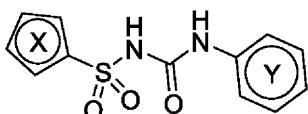
は



ではない。

【請求項2】

式IIの化合物またはその薬学的に許容される塩：



式II

10

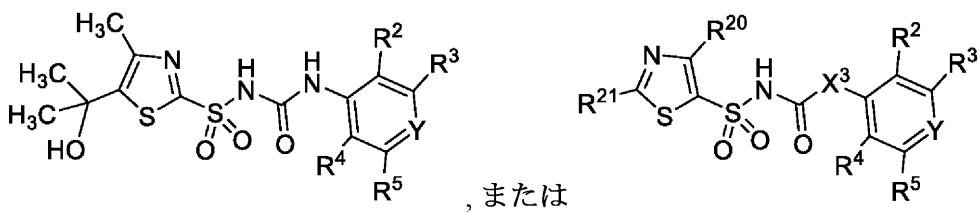
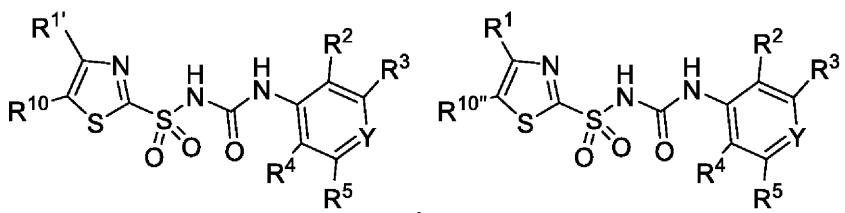
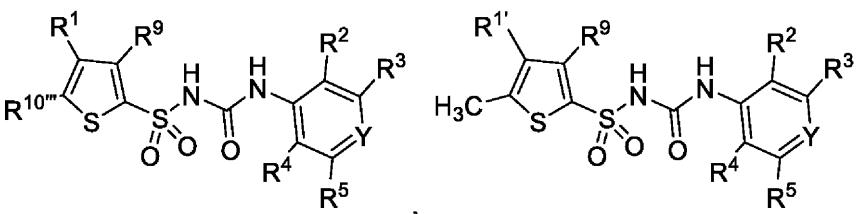
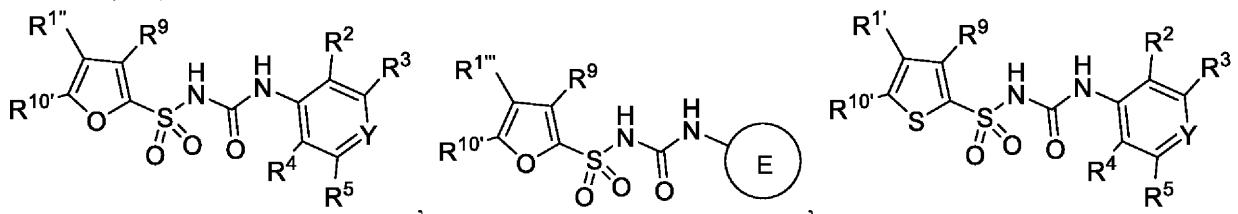
20

30

40

50

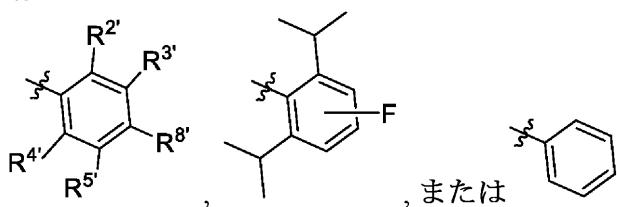
ここで、式IIは



より選択され；



は



より選択され；

YはNまたはCR⁸であり；

R⁸はH、CN、Cl、およびFより選択され；

R^{8'}はCNおよびCONR¹¹R¹²より選択され；

R⁹はHより選択され；

R²は水素またはC₁～C₆アルキルであり；

R^{2'}はC₁～C₆アルキルであり；

R³は水素、CN、C₁～C₆アルコキシ、またはハロであり；

R^{3'}は水素またはハロであり；

R⁴は水素またはC₁～C₆アルキルであり；

R^{4'}はC₁～C₆アルキルであり；

R⁵は水素であり；

R^{5'}は水素であり；

あるいは、R²およびR³は、それらを接続する炭素と一緒にになって4員～7員の環Aを形成

10

20

30

40

50

し、

あるいは、 R^2' および R^3' は、それらを接続する炭素と一緒にになって4員～7員の環Aを形成し、

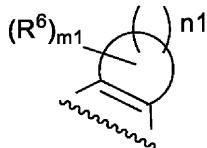
あるいは、 R^4' および R^5' は、それらを接続する炭素と一緒にになって4員～7員の環Bを形成し、

あるいは、 R^4' および R^5' は、それらを接続する炭素と一緒にになって4員～7員の環Bを形成し、

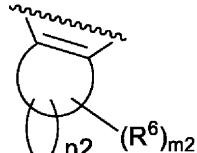
あるいは、 R^2 および R^3 は、それらを接続する炭素と一緒にになって4員～7員の環Aを形成し、かつ、 R^4 および R^5 は、それらを接続する炭素と一緒にになって4員～7員の環Bを形成し、

あるいは、 R^2' および R^3' は、それらを接続する炭素と一緒にになって4員～7員の環Aを形成し、かつ、 R^4' および R^5' は、それらを接続する炭素と一緒にになって4員～7員の環Bを形成し、

ここで環Aは



環 A
であり、環Bは



環 B

であり、

式中、環Aは飽和炭素環であり；

n_1 は3であり；

m_1 は0であり；

式中、環Bは飽和炭素環であり；

n_2 は3であり；

m_2 は0であり；

R^1 はHより選択され；

R^1' は $C(R^{19})_2OH$ および $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルより選択され；

ここで上記 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルは1個または複数のヒドロキシで置換されていてもよく；

$R^{1''}$ は $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルより選択され；

ここで上記 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルは1個または複数のヒドロキシで置換されていてもよく；

$R^{1'''}$ は $C(R^{19})_2OH$ より選択され；

R^{10} はH、Cl、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、および $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルより選択され；

ここで R^{10} は、ヒドロキシよりそれぞれ独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

R^{10}' はHまたはClより選択され；

R^{10}'' は $C_1 \sim C_6$ アルキルおよび $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルより選択され；

ここで R^{10}'' は1個または複数のヒドロキシで置換されていてもよく；

R^{10}''' は $C_1 \sim C_6$ アルキルおよび $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルより選択され；

ここで R^{10}''' は1個または複数のヒドロキシで置換されていてもよく；

R^{11} および R^{12} のそれぞれは各出現時に水素より独立して選択され；

10

20

30

40

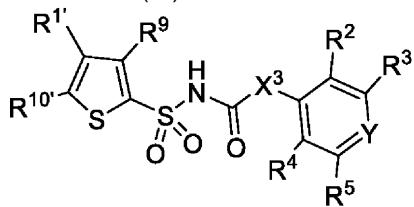
50

各R^{1~9}は同じであり、C₁～C₆アルキルより選択され；

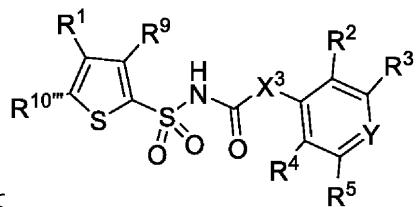
R²⁰はH、またはヒドロキシで置換されていてもよいC₁～C₆アルキルより選択され；

R²¹はH、またはヒドロキシで置換されたC₁～C₆アルキルより選択され；

但し、(1)式IIが

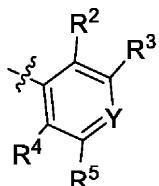


または

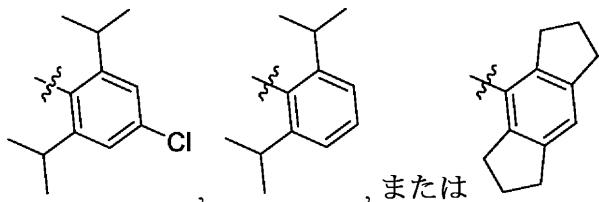


10

であり；かつ(2)存在するならばR¹またはR^{1'}のいずれかがC(R^{1~9})₂OHであり；かつ(3)存在するならばR¹⁰またはR^{10''}のいずれかがClではない場合、



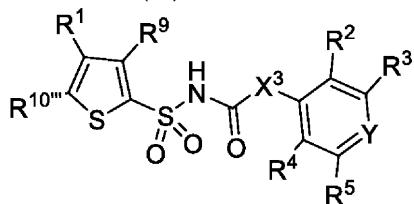
は



20

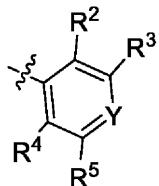
ではなく；

但し、(1)式IIが

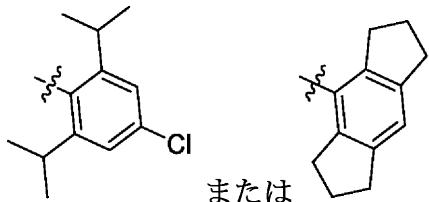


30

であり；かつ(2)R^{10''}がヒドロキシで置換されたC₁～C₆アルキルである場合、



は

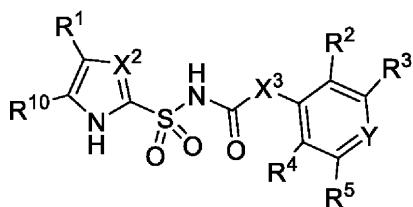


40

ではない。

【請求項 3】

式IIの化合物が



またはその薬学的に許容される塩であり、
式中、

X²はNまたはCR⁹であり；

X³はNHまたはOであり；

あるいは、X³がNHである場合、X³およびR²は、それらを接続する原子と一緒にになって、1個または複数のR¹⁶で置換されていてもよい4～7員複素環を形成し；

あるいは、X³がNHである場合、X³およびR⁴は、それらを接続する原子と一緒にになって、1個または複数のR¹⁶で置換されていてもよい4～7員複素環を形成し；

YはNまたはCR⁸であり；

R⁸はH、CN、Cl、F、CO₂C₁～C₆アルキル、CO₂C₃～C₈シクロアルキル、CONR¹¹R¹²、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルコキシ、およびC₁～C₆ハロアルキルより選択され；

R⁹はH、CN、Cl、F、CO₂C₁～C₆アルキル、CO₂C₃～C₈シクロアルキル、CONR¹¹R¹²、C₁～C₆アルキル、およびC₁～C₆ハロアルキルより選択され；

R²は水素、C₁～C₆アルコキシ、ハロ、C₁～C₆ハロアルキル、または、ヒドロキシで置換されていてもよいC₁～C₆アルキルであり；

R³は水素、CN、C₁～C₆アルコキシ、ハロ、C₁～C₆ハロアルキル、または、ヒドロキシで置換されていてもよいC₁～C₆アルキルであり；

R⁴は水素、C₁～C₆アルコキシ、ハロ、C₁～C₆ハロアルキル、または、ヒドロキシで置換されていてもよいC₁～C₆アルキルであり；

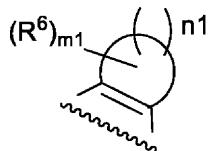
R⁵は水素、C₁～C₆アルコキシ、ハロ、C₁～C₆ハロアルキル、または、ヒドロキシで置換されていてもよいC₁～C₆アルキルであり；

あるいは、R²およびR³は、それらを接続する炭素と一緒にになって4員～7員の環Aを形成し、

あるいは、R⁴およびR⁵は、それらを接続する炭素と一緒にになって4員～7員の環Bを形成し、

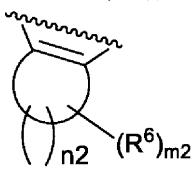
あるいは、R²およびR³は、それらを接続する炭素と一緒にになって4員～7員の環Aを形成し、かつ、R⁴およびR⁵は、それらを接続する炭素と一緒にになって4員～7員の環Bを形成し、

ここで環Aは



環A

であり、環Bは



環B

であり、

式中、環Aは飽和炭素環であり；

n1は2～5であり；

10

20

30

40

50

m1は1～10であり；

式中、環Bは飽和炭素環であり；

n2は2～5であり；

m2は1～10であり；

式中、各環中の各R⁶は、同じであるかまたは異なっており、H、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシ、NR¹¹R¹²、オキソ、および=NR¹³より選択され；

あるいは、2個のR⁶は、それらを接続する1個または複数の原子と一緒にになって、O、N、およびSより独立して選択される1個または2個のヘテロ原子を含む3～8員炭素環または飽和複素環を形成し；

R¹はH、非置換C₁～C₆アルキル、C(R¹⁹)₂OH、C(O)C₂～C₆アルキル、およびC₃～C₆シクロアルキルより選択され； 10

ここで上記C(O)C₂～C₆アルキルおよびC₃～C₆シクロアルキルはそれぞれ、ヒドロキシ、C₁～C₆アルコキシ、NR¹¹R¹²、=NR¹³、COOC₁～C₆アルキル、およびCONR¹¹R¹²よりそれぞれ独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

R¹⁰はH、Cl、C₁～C₆アルキル、C₃～C₆シクロアルキル、およびC₃～C₆ヘテロシクロアルキルより選択され；

ここでR¹⁰は、ヒドロキシ、C₁～C₆アルコキシ、NR¹¹R¹²、=NR¹³、COOC₁～C₆アルキル、およびCONR¹¹R¹²よりそれぞれ独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

あるいは、R¹およびR¹⁰は、それらを接続する原子と一緒にになって、O、N、およびSより独立して選択される1個または2個のヘテロ原子を含む3～8員炭素環または複素環を形成し、ここで該炭素環または複素環は、ヒドロキシ、オキソ、C₁～C₆アルコキシ、NR¹¹R¹²、=NR¹³、COOC₁～C₆アルキル、およびCONR¹¹R¹²よりそれぞれ独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく； 20

R¹³はC₁～C₆アルキルであり；

R¹¹およびR¹²のそれぞれは各出現時に水素、C₁～C₆アルキル、CO₂R¹⁵、およびCONR¹⁷R¹⁸より独立して選択され；

R¹⁵はC₁～C₆アルキルであり；

R¹⁷およびR¹⁸のそれぞれは各出現時に水素およびC₁～C₆アルキルより独立して選択され； 30

各R¹⁶は、同じであるかまたは異なっており、H、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシ、NR¹¹R¹²、オキソ、および=NR¹³より選択され；

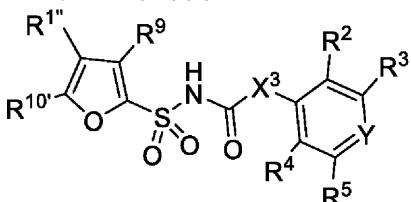
各R¹⁹は同じであり、C₁～C₆アルキルより選択される、
請求項1記載の化合物。

【請求項4】

X²がCR⁹である、請求項3記載の化合物。

【請求項5】

式IIの化合物が



またはその薬学的に許容される塩であり、
式中、

X³はNHまたはOであり；

あるいは、X³がNHである場合、X³およびR²は、それらを接続する原子と一緒にになって、1個または複数のR¹⁶で置換されていてもよい4～7員複素環を形成し；

あるいは、X³がNHである場合、X³およびR⁴は、それらを接続する原子と一緒にになって、 50

1個または複数のR^{1~6}で置換されてもよい4~7員複素環を形成し；

YはNまたはCR⁸であり；

R⁸はH、CN、Cl、F、CO₂C₁~C₆アルキル、CO₂C₃~C₈シクロアルキル、CONR¹¹R¹²、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆ハロアルコキシ、およびC₁~C₆ハロアルキルより選択され；

R⁹はH、CN、Cl、F、CO₂C₁~C₆アルキル、CO₂C₃~C₈シクロアルキル、CONR¹¹R¹²、C₁~C₆アルキル、およびC₁~C₆ハロアルキルより選択され；

R²は水素、C₁~C₆アルコキシ、ハロ、C₁~C₆ハロアルキル、または、ヒドロキシで置換されてもよいC₁~C₆アルキルであり；

R³は水素、CN、C₁~C₆アルコキシ、ハロ、C₁~C₆ハロアルキル、または、ヒドロキシで置換されてもよいC₁~C₆アルキルであり；

R⁴は水素、C₁~C₆アルコキシ、ハロ、C₁~C₆ハロアルキル、または、ヒドロキシで置換されてもよいC₁~C₆アルキルであり；

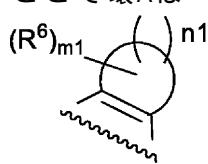
R⁵は水素、C₁~C₆アルコキシ、ハロ、C₁~C₆ハロアルキル、または、ヒドロキシで置換されてもよいC₁~C₆アルキルであり；

あるいは、R²およびR³は、それらを接続する炭素と一緒にになって4員~7員の環Aを形成し、

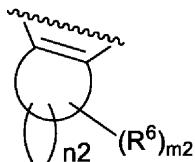
あるいは、R⁴およびR⁵は、それらを接続する炭素と一緒にになって4員~7員の環Bを形成し、

あるいは、R²およびR³は、それらを接続する炭素と一緒にになって4員~7員の環Aを形成し、かつ、R⁴およびR⁵は、それらを接続する炭素と一緒にになって4員~7員の環Bを形成し

、
ここで環Aは



環A
であり、環Bは



環B
であり、

式中、環Aは飽和炭素環であり；

n1は2~5であり；

m1は1~10であり；

式中、環Bは飽和炭素環であり；

n2は2~5であり；

m2は1~10であり；

式中、各環中の各R⁶は、同じであるかまたは異なっており、H、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆アルコキシ、NR¹¹R¹²、オキソ、および=NR¹³より選択され；

あるいは、2個のR⁶は、それらを接続する1個または複数の原子と一緒にになって、O、N、およびSより独立して選択される1個または2個のヘテロ原子を含む3~8員炭素環または飽和複素環を形成し；

R^{1~6}は非置換C₁~C₆アルキル、C(O)C₂~C₆アルキル、およびC₃~C₆シクロアルキルより選択され；

ここで上記C(O)C₂~C₆アルキルおよびC₃~C₆シクロアルキルはそれぞれ、ヒドロキシ、オキソ、C₁~C₆アルコキシ、NR¹¹R¹²、=NR¹³、COOC₁~C₆アルキル、およびCONR¹¹R¹²より

10

20

30

40

50

それぞれ独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

R^{10}' はH、Cl、C₃～C₆シクロアルキル、およびC₃～C₆ヘテロシクロアルキルより選択され；

ここで R^{10}' は、ヒドロキシ、オキソ、C₁～C₆アルコキシ、NR¹¹R¹²、=NR¹³、COOC₁～C₆アルキル、およびCONR¹¹R¹²よりそれぞれ独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

R^{13} はC₁～C₆アルキルであり；

R^{11} および R^{12} のそれぞれは各出現時に水素、C₁～C₆アルキル、CO₂R¹⁵、およびCONR¹⁷R¹⁸より独立して選択され；

R^{15} はC₁～C₆アルキルであり；

R^{17} および R^{18} のそれぞれは各出現時に水素およびC₁～C₆アルキルより独立して選択され；

各 R^{16} は、同じであるかまたは異なっており、H、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシ、NR¹¹R¹²、オキソ、および=NR¹³より選択される、

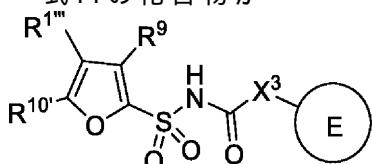
請求項1記載の化合物。

【請求項6】

$R^{1''}$ が1-ヒドロキシシクロプロピルであり、 R^{10}' がHである、請求項5記載の化合物。

【請求項7】

式IIの化合物が

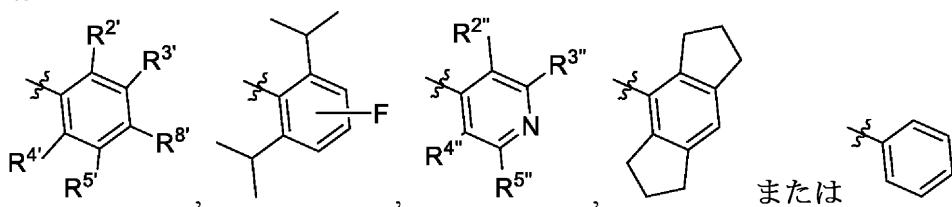


またはその薬学的に許容される塩であり、

式中、



は



より選択され；

X^3 はNHまたはOであり；

R^8 はCN、CO₂C₁～C₆アルキル、CO₂C₃～C₈シクロアルキル、CONR¹¹R¹²、C₁～C₆ハロアルコキシ、およびC₁～C₆ハロアルキルより選択され；

R^9 はH、CN、Cl、F、CO₂C₁～C₆アルキル、CO₂C₃～C₈シクロアルキル、CONR¹¹R¹²、C₁～C₆アルキル、およびC₁～C₆ハロアルキルより選択され；

R^2 は水素、ハロ、または、ヒドロキシで置換されていてもよいC₁～C₆アルキルであり；

R^2' は水素またはC₁～C₆アルキルであり；

R^3 は水素、ハロ、または、ヒドロキシで置換されていてもよいC₁～C₆アルキルであり；

R^3' は水素、CN、またはC₁～C₆アルキルであり；

R^4 は水素、ハロ、または、ヒドロキシで置換されていてもよいC₁～C₆アルキルであり；

R^4' は水素またはC₁～C₆アルキルであり；

R^5 は水素、ハロ、または、ヒドロキシで置換されていてもよいC₁～C₆アルキルであり；

R^5' は水素、CN、またはC₁～C₆アルキルであり；

10

20

30

40

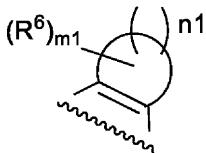
50

あるいは、 R^2' および R^3' は、それらを接続する炭素と一緒にになって4員～7員の環Aを形成し、

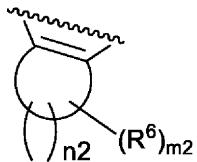
あるいは、 R^4' および R^5' は、それらを接続する炭素と一緒にになって4員～7員の環Bを形成し、

あるいは、 R^2' および R^3' は、それらを接続する炭素と一緒にになって4員～7員の環Aを形成し、かつ、 R^4' および R^5' は、それらを接続する炭素と一緒にになって4員～7員の環Bを形成し、

ここで環Aは



環A
であり、環Bは



環B
であり、

式中、環Aは飽和炭素環であり；

n_1 は2～5であり；

m_1 は1～10であり；

式中、環Bは飽和炭素環であり；

n_2 は2～5であり；

m_2 は1～10であり；

式中、各環中の各 R^6 は、同じであるかまたは異なっており、H、 C_1 ～ C_6 アルキル、 C_1 ～ C_6 アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、オキソ、および $=NR^{13}$ より選択され；

あるいは、2個の R^6 は、それらを接続する1個または複数の原子と一緒にになって、O、N、およびSより独立して選択される1個または2個のヘテロ原子を含む3～8員炭素環または飽和複素環を形成し；

R^{10}' は $C(R^{19})_2OH$ より選択され；

R^{10}' はH、Cl、 C_3 ～ C_6 シクロアルキル、および C_3 ～ C_6 ヘテロシクロアルキルより選択され；

ここで R^{10}' は、ヒドロキシ、オキソ、 C_1 ～ C_6 アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $=NR^{13}$ 、 $COOC_1$ ～ C_6 アルキル、および $CONR^{11}R^{12}$ よりそれぞれ独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

R^{13} は C_1 ～ C_6 アルキルであり；

R^{11} および R^{12} のそれぞれは各出現時に水素、 C_1 ～ C_6 アルキル、 CO_2R^{15} 、および $CONR^{17}R^1$ より独立して選択され；

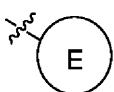
R^{15} は C_1 ～ C_6 アルキルであり；

R^{17} および R^{18} のそれぞれは各出現時に水素および C_1 ～ C_6 アルキルより独立して選択され；

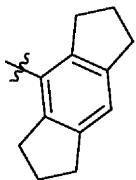
各 R^{16} は、同じであるかまたは異なっており、H、 C_1 ～ C_6 アルキル、 C_1 ～ C_6 アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、オキソ、および $=NR^{13}$ より選択され；

各 R^{19} は同じであり、 C_1 ～ C_6 アルキルより選択され；

但し、 R^{10}' がHまたは C_3 ～ C_6 ヘテロシクロアルキルである場合、



は



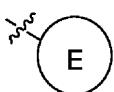
ではない、

請求項1記載の化合物。

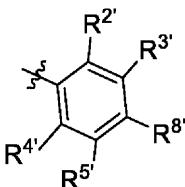
【請求項 8】

R^{10}' がHである、請求項1または7のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 9】



が



である、請求項1、7、または8のいずれか一項記載の化合物。

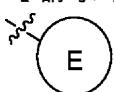
【請求項 10】

R^2' および R^3' が、それらを接続する炭素と一緒にになって4員～7員の環Aを形成し、 R^4' および R^5' が、それらを接続する炭素と一緒にになって4員～7員の環Bを形成する、請求項1または7～9のいずれか一項記載の化合物。

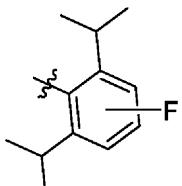
【請求項 11】

R^8' がCNである、請求項1または7～10のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 12】

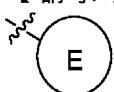


が



である、請求項1、7、または8のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 13】



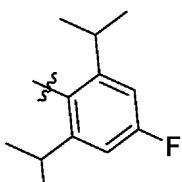
が

10

20

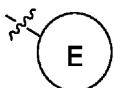
30

40

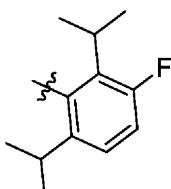


である、請求項1、7、または8のいずれか一項記載の化合物。

【請求項14】



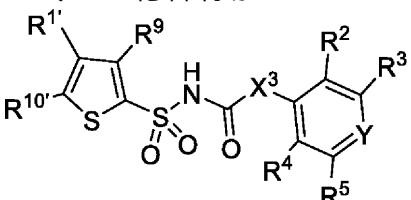
が



である、請求項1、7、または8のいずれか一項記載の化合物。

【請求項15】

式IIの化合物が



またはその薬学的に許容される塩であり、

式中、

X³はNHまたはOであり；

あるいは、X³がNHである場合、X³およびR²は、それらを接続する原子と一緒にになって、1個または複数のR¹⁶で置換されていてもよい4～7員複素環を形成し；

あるいは、X³がNHである場合、X³およびR⁴は、それらを接続する原子と一緒にになって、1個または複数のR¹⁶で置換されていてもよい4～7員複素環を形成し；

YはNまたはCR⁸であり；

R⁸はH、CN、Cl、F、CO₂C₁～C₆アルキル、CO₂C₃～C₈シクロアルキル、CONR¹¹R¹²、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルコキシ、およびC₁～C₆ハロアルキルより選択され；

R⁹はH、CN、Cl、F、CO₂C₁～C₆アルキル、CO₂C₃～C₈シクロアルキル、CONR¹¹R¹²、C₁～C₆アルキル、およびC₁～C₆ハロアルキルより選択され；

R²は水素、C₁～C₆アルコキシ、ハロ、C₁～C₆ハロアルキル、または、ヒドロキシで置換されていてもよいC₁～C₆アルキルであり；

R³は水素、CN、C₁～C₆アルコキシ、ハロ、C₁～C₆ハロアルキル、または、ヒドロキシで置換されていてもよいC₁～C₆アルキルであり；

R⁴は水素、C₁～C₆アルコキシ、ハロ、C₁～C₆ハロアルキル、または、ヒドロキシで置換されていてもよいC₁～C₆アルキルであり；

R⁵は水素、C₁～C₆アルコキシ、ハロ、C₁～C₆ハロアルキル、または、ヒドロキシで置換されていてもよいC₁～C₆アルキルであり；

あるいは、R²およびR³は、それらを接続する炭素と一緒にになって4員～7員の環Aを形成し、

あるいは、R⁴およびR⁵は、それらを接続する炭素と一緒にになって4員～7員の環Bを形成し、

あるいは、R²およびR³は、それらを接続する炭素と一緒にになって4員～7員の環Aを形成

10

20

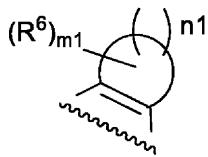
30

40

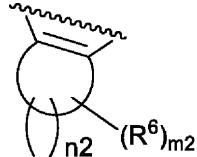
50

し、かつ、R⁴およびR⁵は、それらを接続する炭素と一緒にになって4員～7員の環Bを形成し、

ここで環Aは



環A
であり、環Bは



10

環B

であり、

式中、環Aは飽和炭素環であり；

n1は2～5であり；

m1は1～10であり；

式中、環Bは飽和炭素環であり；

20

n2は2～5であり；

m2は1～10であり；

式中、各環中の各R⁶は、同じであるかまたは異なっており、H、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシ、NR¹¹R¹²、オキソ、および=NR¹³より選択され；

あるいは、2個のR⁶は、それらを接続する1個または複数の原子と一緒にになって、O、N、およびSより独立して選択される1個または2個のヘテロ原子を含む3～8員炭素環または飽和複素環を形成し；

R¹'は非置換C₁～C₆アルキル、C(R¹⁹)₂OH、C(O)C₂～C₆アルキル、およびC₃～C₆シクロアルキルより選択され；

ここで上記C(O)C₂～C₆アルキルおよびC₃～C₆シクロアルキルはそれぞれ、ヒドロキシ、C₁～C₆アルコキシ、NR¹¹R¹²、=NR¹³、COOC₁～C₆アルキル、およびCONR¹¹R¹²よりそれぞれ独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

R¹⁰'はH、Cl、C₃～C₆シクロアルキル、およびC₃～C₆ヘテロシクロアルキルより選択され；

ここでR¹⁰'は、ヒドロキシ、オキソ、C₁～C₆アルコキシ、NR¹¹R¹²、=NR¹³、COOC₁～C₆アルキル、およびCONR¹¹R¹²よりそれぞれ独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

R¹³はC₁～C₆アルキルであり；

R¹¹およびR¹²のそれぞれは各出現時に水素、C₁～C₆アルキル、CO₂R¹⁵、およびCONR¹⁷R¹⁸より独立して選択され；

30

R¹⁵はC₁～C₆アルキルであり；

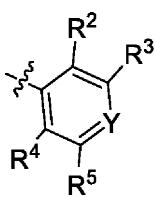
R¹⁷およびR¹⁸のそれぞれは各出現時に水素およびC₁～C₆アルキルより独立して選択され；

40

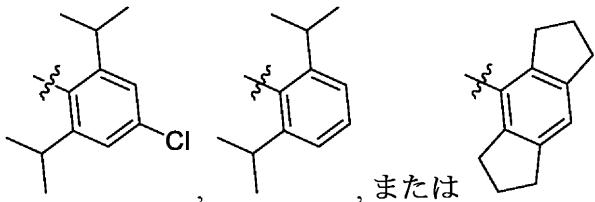
各R¹⁶は、同じであるかまたは異なっており、H、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシ、NR¹¹R¹²、オキソ、および=NR¹³より選択され；

各R¹⁹は同じであり、C₁～C₆アルキルより選択され；

但し、(1) R¹'がC(R¹⁹)₂OHであり；かつ(2) R¹⁰'がClではない場合、



は



10

ではない、

請求項1記載の化合物。

【請求項 1 6】

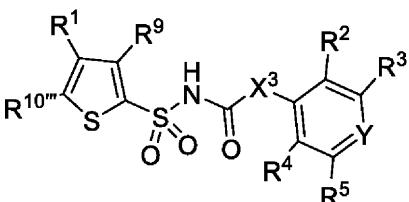
 $R^{1'}$ が $C(R^{19})_2OH$ である、請求項1または15のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 1 7】

 $R^{10'}$ がHである、請求項1、15、または16のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 1 8】

式IIの化合物が



20

またはその薬学的に許容される塩であり、

式中、

 X^3 はNHまたはOであり；あるいは、 X^3 がNHである場合、 X^3 および R^2 は、それらを接続する原子と一緒にになって、1個または複数の R^{16} で置換されていてもよい4～7員複素環を形成し；あるいは、 X^3 がNHである場合、 X^3 および R^4 は、それらを接続する原子と一緒にになって、1個または複数の R^{16} で置換されていてもよい4～7員複素環を形成し；YはNまたは CR^8 であり； R^8 はH、CN、Cl、F、 $CO_2C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $CONR^{11}R^{12}$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、および $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルより選択され； R^9 はH、CN、Cl、F、 $CO_2C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $CONR^{11}R^{12}$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、および $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルより選択され； R^2 は水素、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、または、ヒドロキシで置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルであり； R^3 は水素、CN、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、または、ヒドロキシで置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルであり； R^4 は水素、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、または、ヒドロキシで置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルであり； R^5 は水素、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、または、ヒドロキシで置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；あるいは、 R^2 および R^3 は、それらを接続する炭素と一緒にになって4員～7員の環Aを形成し、あるいは、 R^4 および R^5 は、それらを接続する炭素と一緒にになって4員～7員の環Bを形成し、

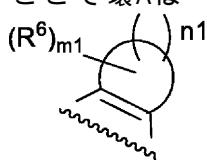
30

40

50

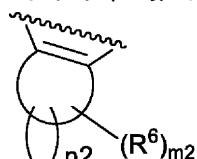
あるいは、 R^2 および R^3 は、それらを接続する炭素と一緒にになって4員～7員の環Aを形成し、かつ、 R^4 および R^5 は、それらを接続する炭素と一緒にになって4員～7員の環Bを形成し、

ここで環Aは



環A

であり、環Bは



環B

であり、

式中、環Aは飽和炭素環であり；

n_1 は2～5であり；

m_1 は1～10であり；

式中、環Bは飽和炭素環であり；

n_2 は2～5であり；

m_2 は1～10であり；

式中、各環中の各 R^6 は、同じであるかまたは異なっており、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、オキソ、および $=NR^{13}$ より選択され；

あるいは、2個の R^6 は、それらを接続する1個または複数の原子と一緒にになって、O、N、およびSより独立して選択される1個または2個のヘテロ原子を含む3～8員炭素環または飽和複素環を形成し；

R^1 はH、非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C(R^{19})_2OH$ 、 $C(O)C_2 \sim C_6$ アルキル、および $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルより選択され；

ここで上記 $C(O)C_2 \sim C_6$ アルキルおよび $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルはそれぞれ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $=NR^{13}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、および $CONR^{11}R^{12}$ よりそれぞれ独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

$R^{10} \cdots$ はCI、ヒドロキシで置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、および $C_3 \sim C_6$ ヘテロシクロアルキルより選択され；

ここで上記 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルおよび $C_3 \sim C_6$ ヘテロシクロアルキルはそれぞれ、ヒドロキシ、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $=NR^{13}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、および $CONR^1R^{12}$ よりそれぞれ独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

R^{13} は $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^{11} および R^{12} のそれぞれは各出現時に水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 CO_2R^{15} 、および $CONR^{17}R^1$ より独立して選択され；

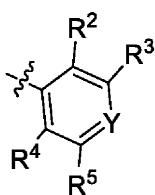
R^{15} は $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^{17} および R^{18} のそれぞれは各出現時に水素および $C_1 \sim C_6$ アルキルより独立して選択され；

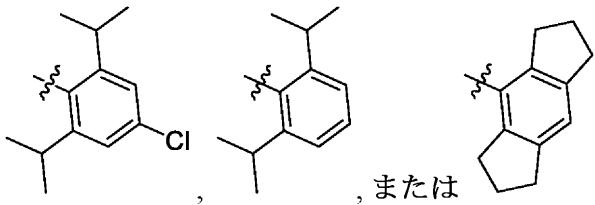
各 R^{16} は、同じであるかまたは異なっており、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、オキソ、および $=NR^{13}$ より選択され；

各 R^{19} は同じであり、 $C_1 \sim C_6$ アルキルより選択され；

但し、(1) R^1 が $C(R^{19})_2OH$ であり；かつ(2) $R^{10} \cdots$ がCIではない場合、

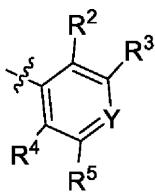


は

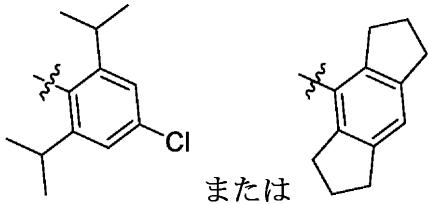


10

ではなく；

但し、 $\text{R}^{10} \cdots$ がヒドロキシで置換された $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルである場合、

は



20

ではない、

請求項1記載の化合物。

【請求項 19】

 R^1 が $\text{C}(\text{R}^{19})_2\text{OH}$ である、請求項1または18のいずれか一項記載の化合物。

30

【請求項 20】

 R^1 が H である、請求項1または18のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 21】

 $\text{R}^{10} \cdots$ がヒドロキシで置換された $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルである、請求項1または18～20のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 22】

 $\text{R}^{10} \cdots$ が 1-ヒドロキシ-1-シクロプロピルである、請求項1または18～20のいずれか一項記載の化合物。

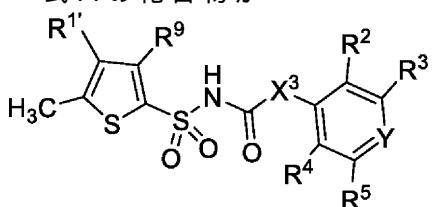
【請求項 23】

 $\text{R}^{10} \cdots$ が Cl である、請求項1または18～20のいずれか一項記載の化合物。

40

【請求項 24】

式IIの化合物が



またはその薬学的に許容される塩であり、

式中、

50

X^3 はNHまたはOであり；

あるいは、 X^3 がNHである場合、 X^3 および R^2 は、それらを接続する原子と一緒にになって、1個または複数の R^{16} で置換されていてもよい4～7員複素環を形成し；

あるいは、 X^3 がNHである場合、 X^3 および R^4 は、それらを接続する原子と一緒にになって、1個または複数の R^{16} で置換されていてもよい4～7員複素環を形成し；

YはNまたはCR⁸であり；

R^8 はH、CN、Cl、F、CO₂C₁～C₆アルキル、CO₂C₃～C₈シクロアルキル、CONR¹¹R¹²、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルコキシ、およびC₁～C₆ハロアルキルより選択され；

R^9 はH、CN、Cl、F、CO₂C₁～C₆アルキル、CO₂C₃～C₈シクロアルキル、CONR¹¹R¹²、C₁～C₆アルキル、およびC₁～C₆ハロアルキルより選択され；

R^2 は水素、C₁～C₆アルコキシ、ハロ、C₁～C₆ハロアルキル、または、ヒドロキシで置換されていてもよいC₁～C₆アルキルであり；

R^3 は水素、CN、C₁～C₆アルコキシ、ハロ、C₁～C₆ハロアルキル、または、ヒドロキシで置換されていてもよいC₁～C₆アルキルであり；

R^4 は水素、C₁～C₆アルコキシ、ハロ、C₁～C₆ハロアルキル、または、ヒドロキシで置換されていてもよいC₁～C₆アルキルであり；

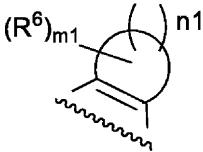
R^5 は水素、C₁～C₆アルコキシ、ハロ、C₁～C₆ハロアルキル、または、ヒドロキシで置換されていてもよいC₁～C₆アルキルであり；

あるいは、 R^2 および R^3 は、それらを接続する炭素と一緒にになって4員～7員の環Aを形成し；

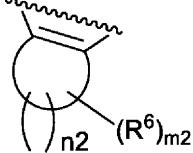
あるいは、 R^4 および R^5 は、それらを接続する炭素と一緒にになって4員～7員の環Bを形成し；

あるいは、 R^2 および R^3 は、それらを接続する炭素と一緒にになって4員～7員の環Aを形成し、かつ、 R^4 および R^5 は、それらを接続する炭素と一緒にになって4員～7員の環Bを形成し、

ここで環Aは



環A
であり、環Bは



環B

であり、

式中、環Aは飽和炭素環であり；

n₁は2～5であり；

m₁は1～10であり；

式中、環Bは飽和炭素環であり；

n₂は2～5であり；

m₂は1～10であり；

式中、各環中の各R⁶は、同じであるかまたは異なっており、H、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシ、NR¹¹R¹²、オキソ、および=NR¹³より選択され；

あるいは、2個のR⁶は、それらを接続する1個または複数の原子と一緒にになって、O、N、およびSより独立して選択される1個または2個のヘテロ原子を含む3～8員炭素環または飽和複素環を形成し；

10

20

30

40

50

R^1 は非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C(R^{19})_2OH$ 、 $C(O)C_2 \sim C_6$ アルキル、および $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルより選択され；

ここで上記 $C(O)C_2 \sim C_6$ アルキルおよび $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルはそれぞれ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $=NR^{13}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、および $CONR^{11}R^{12}$ よりそれぞれ独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

R^{13} は $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^{11} および R^{12} のそれぞれは各出現時に水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 CO_2R^{15} 、および $CONR^{17}R^8$ より独立して選択され；

R^{15} は $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^{17} および R^{18} のそれぞれは各出現時に水素および $C_1 \sim C_6$ アルキルより独立して選択され；

各 R^{16} は、同じであるかまたは異なっており、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、オキソ、および $=NR^{13}$ より選択され；

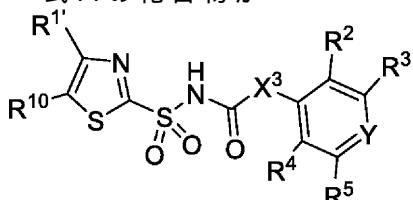
各 R^{19} は同じであり、 $C_1 \sim C_6$ アルキルより選択される、
請求項3記載の化合物。

【請求項 25】

R^1 が $C(R^{19})_2OH$ である、請求項1または24のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 26】

式IIの化合物が



またはその薬学的に許容される塩であり、

式中、

X^3 は NH または O であり；

あるいは、 X^3 が NH である場合、 X^3 および R^2 は、それらを接続する原子と一緒にになって、1個または複数の R^{16} で置換されていてもよい4～7員複素環を形成し；

あるいは、 X^3 が NH である場合、 X^3 および R^4 は、それらを接続する原子と一緒にになって、1個または複数の R^{16} で置換されていてもよい4～7員複素環を形成し；

Y は N または CR⁸ であり；

R^8 は H、CN、Cl、F、 $CO_2C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $CONR^{11}R^{12}$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、および $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルより選択され；

R^9 は H、CN、Cl、F、 $CO_2C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $CONR^{11}R^{12}$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、および $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルより選択され；

R^2 は水素、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、または、ヒドロキシで置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^3 は水素、CN、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、または、ヒドロキシで置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^4 は水素、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、または、ヒドロキシで置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^5 は水素、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、または、ヒドロキシで置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

あるいは、 R^2 および R^3 は、それらを接続する炭素と一緒にになって4員～7員の環Aを形成し、

あるいは、 R^4 および R^5 は、それらを接続する炭素と一緒にになって4員～7員の環Bを形成し、

あるいは、 R^2 および R^3 は、それらを接続する炭素と一緒にになって4員～7員の環Aを形成

10

20

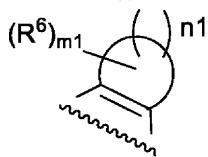
30

40

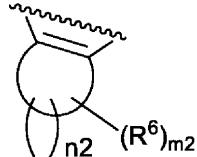
50

し、かつ、R⁴およびR⁵は、それらを接続する炭素と一緒にになって4員～7員の環Bを形成し、

ここで環Aは



環Aであり、環Bは



環B

であり、

式中、環Aは飽和炭素環であり；

n1は2～5であり；

m1は1～10であり；

式中、環Bは飽和炭素環であり；

n2は2～5であり；

m2は1～10であり；

式中、各環中の各R⁶は、同じであるかまたは異なっており、H、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシ、NR¹¹R¹²、オキソ、および=NR¹³より選択され；

あるいは、2個のR⁶は、それらを接続する1個または複数の原子と一緒にになって、O、N、およびSより独立して選択される1個または2個のヘテロ原子を含む3～8員炭素環または飽和複素環を形成し；

R^{1'}は非置換C₁～C₆アルキル、C(R¹⁹)₂OH、C(O)C₂～C₆アルキル、およびC₃～C₆シクロアルキルより選択され；

ここで上記C(O)C₂～C₆アルキルおよびC₃～C₆シクロアルキルはそれぞれ、ヒドロキシ、C₁～C₆アルコキシ、NR¹¹R¹²、=NR¹³、COOC₁～C₆アルキル、およびCONR¹¹R¹²よりそれぞれ独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

R¹⁰はH、Cl、C₁～C₆アルキル、C₃～C₆シクロアルキル、およびC₃～C₆ヘテロシクロアルキルより選択され；

ここでR¹⁰は、ヒドロキシ、C₁～C₆アルコキシ、NR¹¹R¹²、=NR¹³、COOC₁～C₆アルキル、およびCONR¹¹R¹²よりそれぞれ独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

R¹³はC₁～C₆アルキルであり；

R¹¹およびR¹²のそれぞれは各出現時に水素、C₁～C₆アルキル、CO₂R¹⁵、およびCONR¹⁷R¹⁸より独立して選択され；

R¹⁵はC₁～C₆アルキルであり；

R¹⁷およびR¹⁸のそれぞれは各出現時に水素およびC₁～C₆アルキルより独立して選択され；

各R¹⁶は、同じであるかまたは異なっており、H、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシ、NR¹¹R¹²、オキソ、および=NR¹³より選択され；

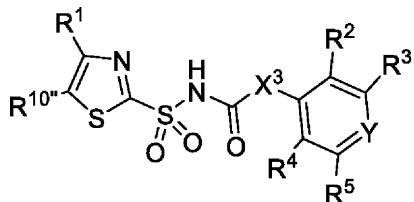
各R¹⁹は同じであり、C₁～C₆アルキルより選択される、請求項1記載の化合物。

【請求項27】

R^{1'}がC(R¹⁹)₂OHであり、R¹⁰がHである、請求項1または26のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 2 8】

式IIの化合物が



またはその薬学的に許容される塩であり、

式中、

10

X³はNHまたはOであり；

あるいは、X³がNHである場合、X³およびR²は、それらを接続する原子と一緒にになって、1個または複数のR¹⁶で置換されていてもよい4～7員複素環を形成し；

あるいは、X³がNHである場合、X³およびR⁴は、それらを接続する原子と一緒にになって、1個または複数のR¹⁶で置換されていてもよい4～7員複素環を形成し；

YはNまたはCR⁸であり；

R⁸はH、CN、Cl、F、CO₂C₁～C₆アルキル、CO₂C₃～C₈シクロアルキル、CONR¹¹R¹²、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルコキシ、およびC₁～C₆ハロアルキルより選択され；

R⁹はH、CN、Cl、F、CO₂C₁～C₆アルキル、CO₂C₃～C₈シクロアルキル、CONR¹¹R¹²、C₁～C₆アルキル、およびC₁～C₆ハロアルキルより選択され；

R²は水素、C₁～C₆アルコキシ、ハロ、C₁～C₆ハロアルキル、または、ヒドロキシで置換されていてもよいC₁～C₆アルキルであり；

R³は水素、CN、C₁～C₆アルコキシ、ハロ、C₁～C₆ハロアルキル、または、ヒドロキシで置換されていてもよいC₁～C₆アルキルであり；

R⁴は水素、C₁～C₆アルコキシ、ハロ、C₁～C₆ハロアルキル、または、ヒドロキシで置換されていてもよいC₁～C₆アルキルであり；

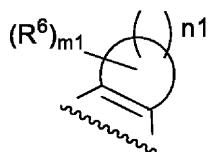
R⁵は水素、C₁～C₆アルコキシ、ハロ、C₁～C₆ハロアルキル、または、ヒドロキシで置換されていてもよいC₁～C₆アルキルであり；

あるいは、R²およびR³は、それらを接続する炭素と一緒にになって4員～7員の環Aを形成し、

あるいは、R⁴およびR⁵は、それらを接続する炭素と一緒にになって4員～7員の環Bを形成し、

あるいは、R²およびR³は、それらを接続する炭素と一緒にになって4員～7員の環Aを形成し、かつ、R⁴およびR⁵は、それらを接続する炭素と一緒にになって4員～7員の環Bを形成し、

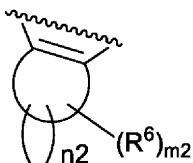
ここで環Aは



30

環A

であり、環Bは



40

環B

であり、

式中、環Aは飽和炭素環であり；

50

n1は2~5であり；

m1は1~10であり；

式中、環Bは飽和炭素環であり；

n2は2~5であり；

m2は1~10であり；

式中、各環中の各R⁶は、同じであるかまたは異なっており、H、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆アルコキシ、NR¹¹R¹²、オキソ、および=NR¹³より選択され；

あるいは、2個のR⁶は、それらを接続する1個または複数の原子と一緒にになって、O、N、およびSより独立して選択される1個または2個のヘテロ原子を含む3~8員炭素環または飽和複素環を形成し；

R¹はH、非置換C₁~C₆アルキル、C(R¹⁹)₂OH、C(O)C₂~C₆アルキル、およびC₃~C₆シクロアルキルより選択され；

ここで上記C(O)C₂~C₆アルキルおよびC₃~C₆シクロアルキルはそれぞれ、ヒドロキシ、C₁~C₆アルコキシ、NR¹¹R¹²、=NR¹³、COOC₁~C₆アルキル、およびCONR¹¹R¹²よりそれぞれ独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

R¹⁰はCl、C₁~C₆アルキル、C₃~C₆シクロアルキル、およびC₃~C₆ヘテロシクロアルキルより選択され；

ここでR¹⁰は、ヒドロキシ、C₁~C₆アルコキシ、NR¹¹R¹²、=NR¹³、COOC₁~C₆アルキル、およびCONR¹¹R¹²よりそれぞれ独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

R¹³はC₁~C₆アルキルであり；

R¹¹およびR¹²のそれぞれは各出現時に水素、C₁~C₆アルキル、CO₂R¹⁵、およびCONR¹⁷R¹⁸より独立して選択され；

R¹⁵はC₁~C₆アルキルであり；

R¹⁷およびR¹⁸のそれぞれは各出現時に水素およびC₁~C₆アルキルより独立して選択され；

各R¹⁶は、同じであるかまたは異なっており、H、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆アルコキシ、NR¹¹R¹²、オキソ、および=NR¹³より選択され；

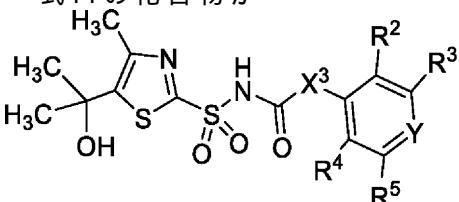
各R¹⁹は同じであり、C₁~C₆アルキルより選択される、
請求項1記載の化合物。

【請求項 2 9】

R¹がHであり、R¹⁰がヒドロキシで置換されたC₃~C₆シクロアルキルである、請求項1または28のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 3 0】

式IIの化合物が



またはその薬学的に許容される塩であり、
式中、

X³はNHまたはOであり；

あるいは、X³がNHである場合、X³およびR²は、それらを接続する原子と一緒にになって、1個または複数のR¹⁶で置換されていてもよい4~7員複素環を形成し；

あるいは、X³がNHである場合、X³およびR⁴は、それらを接続する原子と一緒にになって、1個または複数のR¹⁶で置換されていてもよい4~7員複素環を形成し；

YはNまたはCR⁸であり；

R⁸はH、CN、Cl、F、CO₂C₁~C₆アルキル、CO₂C₃~C₈シクロアルキル、CONR¹¹R¹²、C₁~C₆

10

20

30

40

50

R^6 アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、および $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルより選択され；

R^9 はH、CN、Cl、F、 $CO_2C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $CONR^{11}R^{12}$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、および $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルより選択され；

R^2 は水素、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、または、ヒドロキシで置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^3 は水素、CN、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、または、ヒドロキシで置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^4 は水素、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、または、ヒドロキシで置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

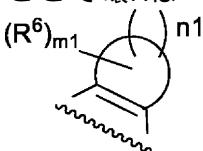
R^5 は水素、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、または、ヒドロキシで置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

あるいは、 R^2 および R^3 は、それらを接続する炭素と一緒にになって4員～7員の環Aを形成し、

あるいは、 R^4 および R^5 は、それらを接続する炭素と一緒にになって4員～7員の環Bを形成し、

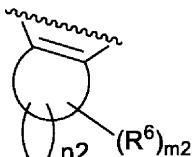
あるいは、 R^2 および R^3 は、それらを接続する炭素と一緒にになって4員～7員の環Aを形成し、かつ、 R^4 および R^5 は、それらを接続する炭素と一緒にになって4員～7員の環Bを形成し、

ここで環Aは



環A

であり、環Bは



環B

であり、

式中、環Aは飽和炭素環であり；

n_1 は2～5であり；

m_1 は1～10であり；

式中、環Bは飽和炭素環であり；

n_2 は2～5であり；

m_2 は1～10であり；

式中、各環中の各 R^6 は、同じであるかまたは異なっており、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、オキソ、および $=NR^{13}$ より選択され；

あるいは、2個の R^6 は、それらを接続する1個または複数の原子と一緒にになって、O、N、およびSより独立して選択される1個または2個のヘテロ原子を含む3～8員炭素環または飽和複素環を形成し；

R^{13} は $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^{11} および R^{12} のそれぞれは各出現時に水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 CO_2R^{15} 、および $CONR^{17}R^{18}$ より独立して選択され；

R^{15} は $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^{17} および R^{18} のそれぞれは各出現時に水素および $C_1 \sim C_6$ アルキルより独立して選択され；

各 R^{16} は、同じであるかまたは異なっており、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、

10

20

30

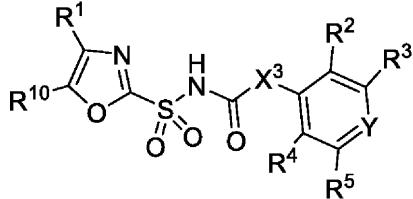
40

50

$\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、オキソ、および $=\text{NR}^{13}$ より選択される、
請求項1記載の化合物。

【請求項 3 1】

式IIの化合物が



10

またはその薬学的に許容される塩であり、
式中、

X^3 はNHまたはOであり；

あるいは、 X^3 がNHである場合、 X^3 および R^2 は、それらを接続する原子と一緒にになって、
1個または複数の R^{16} で置換されていてもよい4～7員複素環を形成し；

あるいは、 X^3 がNHである場合、 X^3 および R^4 は、それらを接続する原子と一緒にになって、
1個または複数の R^{16} で置換されていてもよい4～7員複素環を形成し；

Y はNまたは CR^8 であり；

R^8 はH、CN、Cl、F、 $\text{CO}_2\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{CO}_2\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ シクロアルキル、 $\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ ハロアルコキシ、および $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ ハロアルキルより選択され；

20

R^9 はH、CN、Cl、F、 $\text{CO}_2\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{CO}_2\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ シクロアルキル、 $\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、および $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ ハロアルキルより選択され；

R^2 は水素、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシ、ハロ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ ハロアルキル、または、ヒドロキシで置換
されていてもよい $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルであり；

R^3 は水素、CN、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシ、ハロ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ ハロアルキル、または、ヒドロキシで置換
されていてもよい $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルであり；

R^4 は水素、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシ、ハロ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ ハロアルキル、または、ヒドロキシで置換
されていてもよい $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルであり；

R^5 は水素、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシ、ハロ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ ハロアルキル、または、ヒドロキシで置換
されていてもよい $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルであり；

30

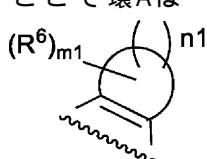
あるいは、 R^2 および R^3 は、それらを接続する炭素と一緒にになって4員～7員の環Aを形成
し、

あるいは、 R^4 および R^5 は、それらを接続する炭素と一緒にになって4員～7員の環Bを形成
し、

あるいは、 R^2 および R^3 は、それらを接続する炭素と一緒にになって4員～7員の環Aを形成
し、かつ、 R^4 および R^5 は、それらを接続する炭素と一緒にになって4員～7員の環Bを形成し

、

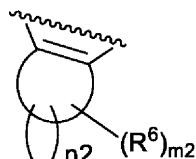
ここで環Aは



40

環A

であり、環Bは



環B

50

であり、

式中、環Aは飽和炭素環であり；

n1は2～5であり；

m1は1～10であり；

式中、環Bは飽和炭素環であり；

n2は2～5であり；

m2は1～10であり；

式中、各環中の各R⁶は、同じであるかまたは異なっており、H、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシ、NR¹¹R¹²、オキソ、および=NR¹³より選択され；

あるいは、2個のR⁶は、それらを接続する1個または複数の原子と一緒にになって、O、N、およびSより独立して選択される1個または2個のヘテロ原子を含む3～8員炭素環または飽和複素環を形成し；

R¹はH、非置換C₁～C₆アルキル、C(R¹⁹)₂OH、C(O)C₂～C₆アルキル、およびC₃～C₆シクロアルキルより選択され；

ここで上記C(O)C₂～C₆アルキルおよびC₃～C₆シクロアルキルはそれぞれ、ヒドロキシ、C₁～C₆アルコキシ、NR¹¹R¹²、=NR¹³、COOC₁～C₆アルキル、およびCONR¹¹R¹²よりそれぞれ独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

R¹⁰はH、Cl、C₁～C₆アルキル、C₃～C₆シクロアルキル、およびC₃～C₆ヘテロシクロアルキルより選択され；

ここでR¹⁰は、ヒドロキシ、C₁～C₆アルコキシ、NR¹¹R¹²、=NR¹³、COOC₁～C₆アルキル、およびCONR¹¹R¹²よりそれぞれ独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

あるいは、R¹およびR¹⁰は、それらを接続する原子と一緒にになって、O、N、およびSより独立して選択される1個または2個のヘテロ原子を含む3～8員炭素環または複素環を形成し、ここで該炭素環または複素環はヒドロキシ、オキソ、C₁～C₆アルコキシ、NR¹¹R¹²、=NR¹³、COOC₁～C₆アルキル、およびCONR¹¹R¹²よりそれぞれ独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

R¹³はC₁～C₆アルキルであり；

R¹¹およびR¹²のそれぞれは各出現時に水素、C₁～C₆アルキル、CO₂R¹⁵、およびCONR¹⁷R¹⁸より独立して選択され；

R¹⁵はC₁～C₆アルキルであり；

R¹⁷およびR¹⁸のそれぞれは各出現時に水素およびC₁～C₆アルキルより独立して選択され；

各R¹⁶は、同じであるかまたは異なっており、H、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシ、NR¹¹R¹²、オキソ、および=NR¹³より選択され；

各R¹⁹は同じであり、C₁～C₆アルキルより選択される、

請求項1記載の化合物。

【請求項32】

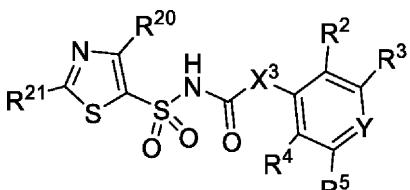
R¹がHであり、R¹⁰がヒドロキシで置換されたC₁～C₆アルキルである、請求項1または31のいずれか一項記載の化合物。

【請求項33】

R¹がC(R¹⁹)₂OHであり、R¹⁰がHである、請求項1または31のいずれか一項記載の化合物。

【請求項34】

式IIの化合物が



である、請求項1または2のいずれか一項記載の化合物。

10

20

30

40

50

【請求項 3 5】

R^{20} がHであり、 R^{21} がヒドロキシルで置換されたC₁～C₆アルキルである、請求項1、2、または34のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 3 6】

R^{21} がHであり、 R^{20} がヒドロキシルで置換されたC₁～C₆アルキルである、請求項1、2、または34のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 3 7】

R^9 がHである、請求項1～33のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 3 8】

X^3 がNHである、請求項1～37のいずれか一項記載の化合物。 10

【請求項 3 9】

各 R^{19} がメチルである、請求項1～4、7～29、37、または38のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 4 0】

R^2 および R^3 が、それらを接続する炭素と一緒にになって5員炭素環を形成し、 R^4 および R^5 が、それらを接続する炭素と一緒にになって5員炭素環を形成する、請求項1～6または15～39のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 4 1】

R^2 および R^4 がそれぞれイソプロピルである、請求項1～6または15～39のいずれか一項記載の化合物。 20

【請求項 4 2】

R^3 および R^5 がそれぞれHである、請求項1～6、15～39、または41のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 4 3】

R^3 がハロであり、 R^5 がHである、請求項1～6、15～39、または41のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 4 4】

R^3 がCNであり、 R^5 がHである、請求項1～6、15～39、または41のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 4 5】

R^8 がHである、請求項1～6および15～44のいずれか一項記載の化合物。 30

【請求項 4 6】

R^8 がFである、請求項1～6および15～44のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 4 7】

R^8 がCIである、請求項1～6および15～44のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 4 8】

R^8 がCNである、請求項1～6および15～44のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 4 9】

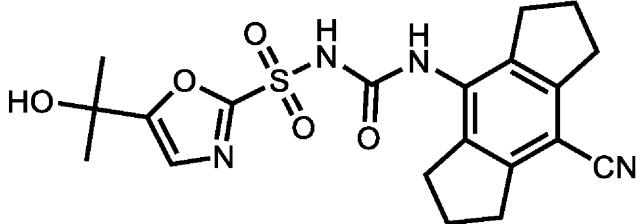
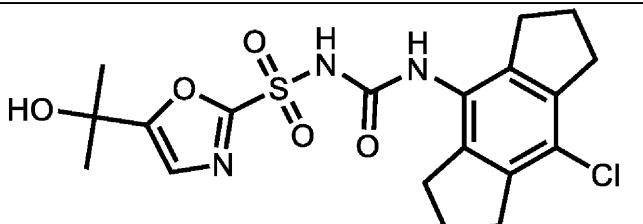
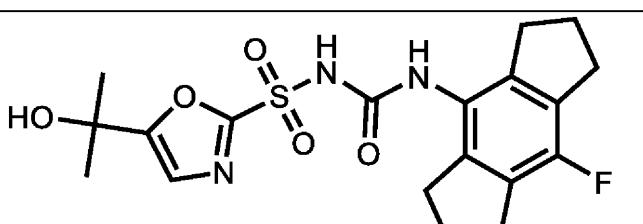
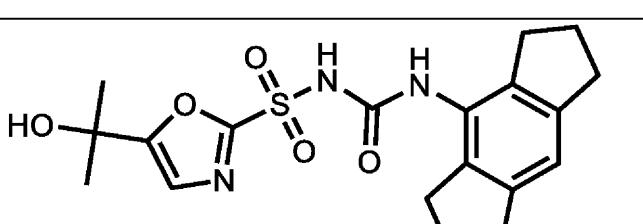
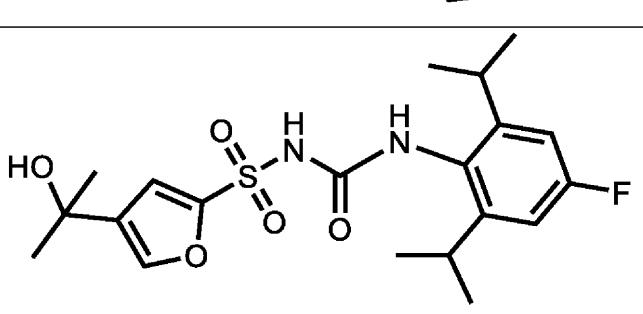
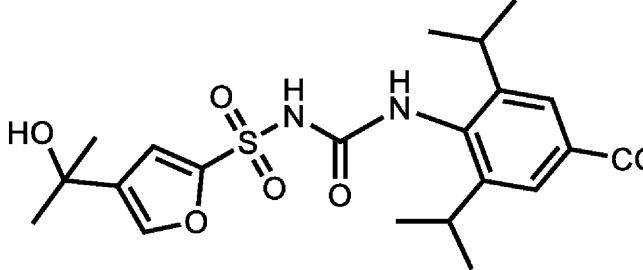
下記表の化合物

化合物	構造
101	
102	
103	

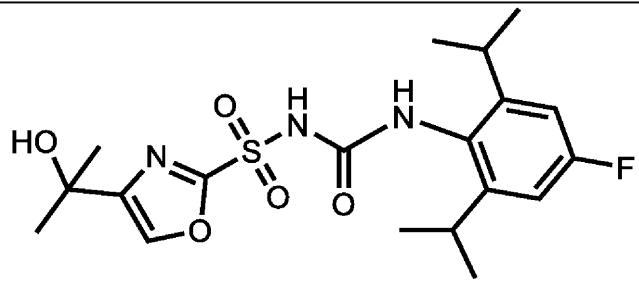
10

20

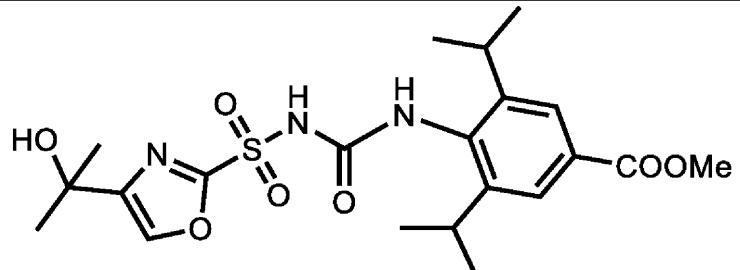
104		
105		10
106		20
108		
109		30
110		40

111		
112		10
113		
114		20
115		30
116		40

117

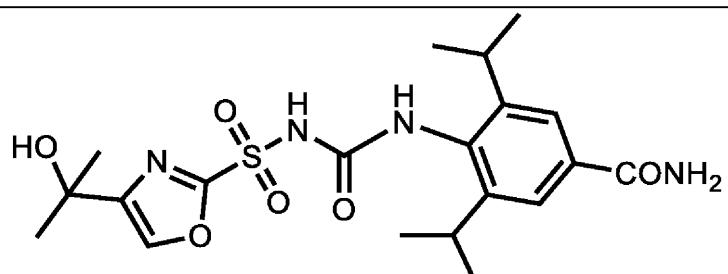


118



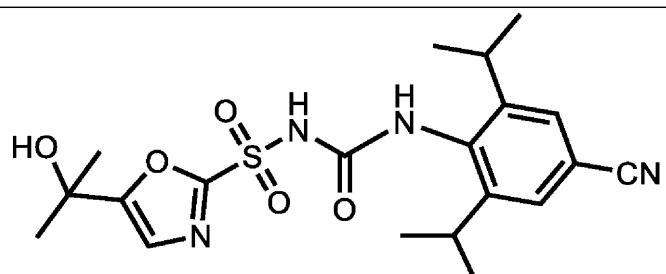
10

119



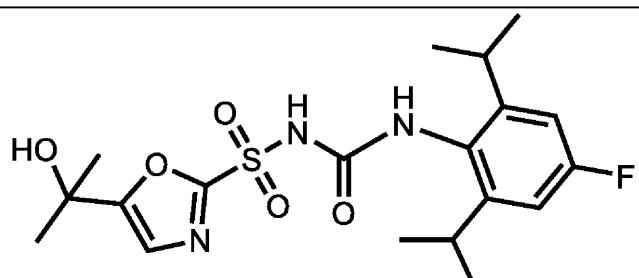
20

120

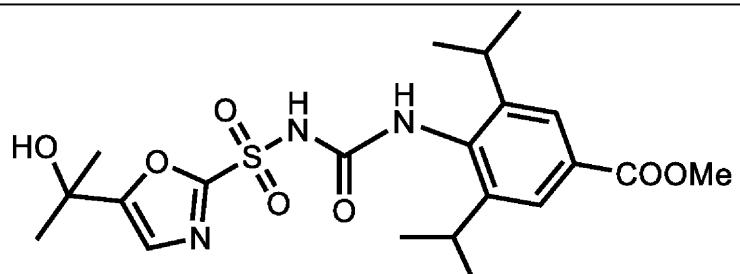


30

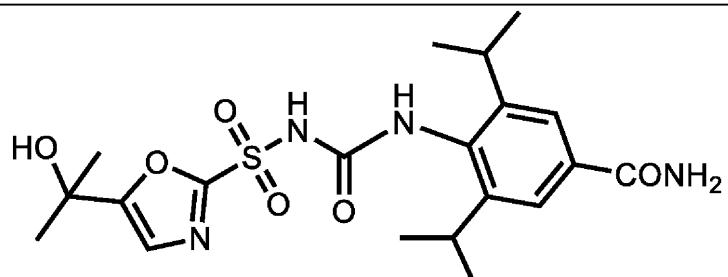
121



122

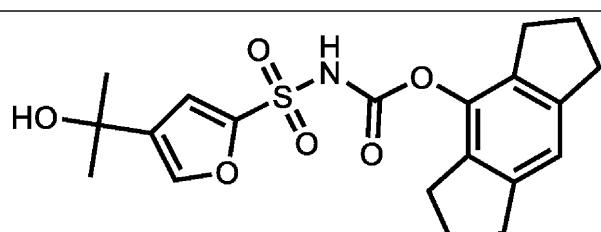


123



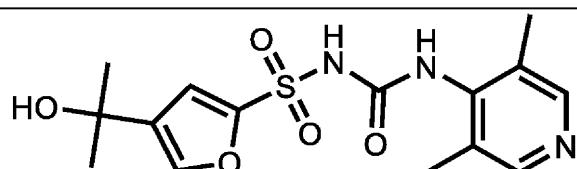
10

124



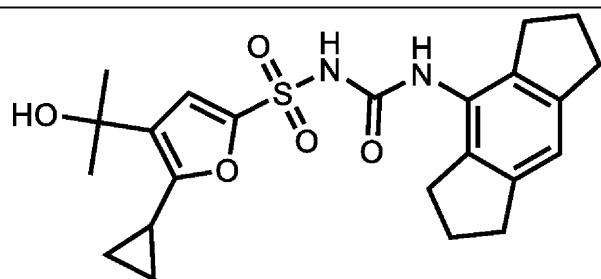
20

126



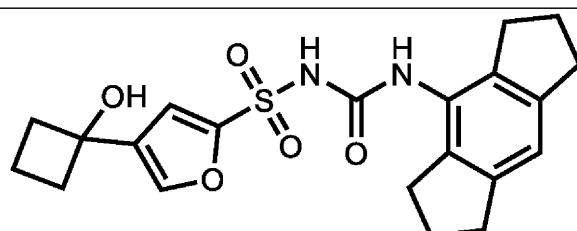
30

127



40

128

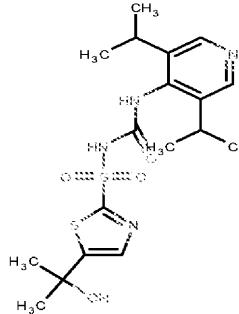
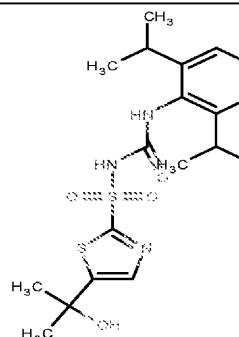
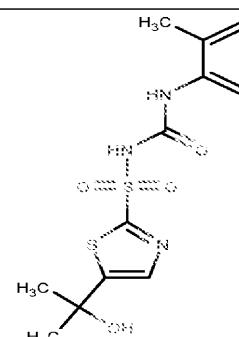
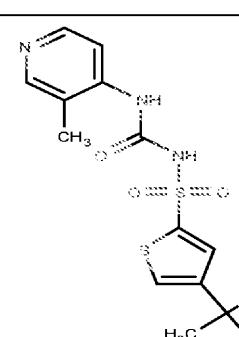


129		
130		10
132		
135		20
137		30
138a		40

およびその薬学的に許容される塩からなる群より選択される、化合物。

【請求項 50】

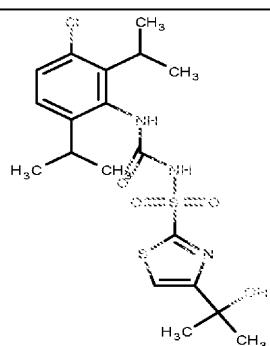
下記表の化合物

化合物	構造
138	
139	
142	
143	

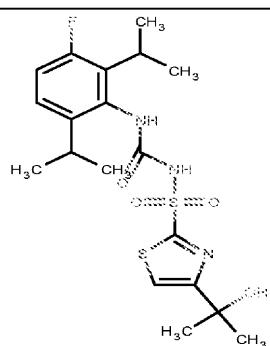
10

20

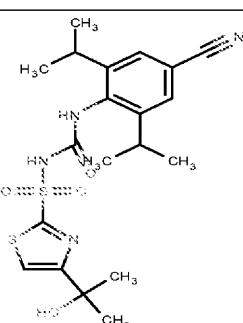
30

144

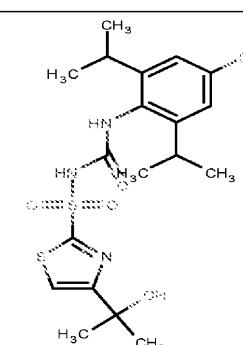
10

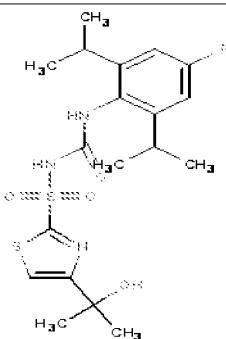
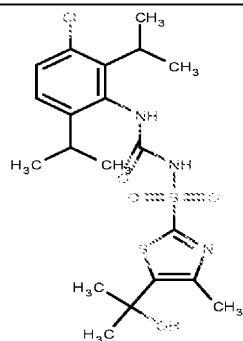
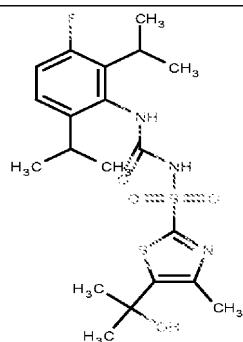
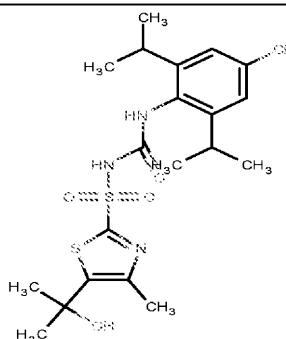
145

20

146

30

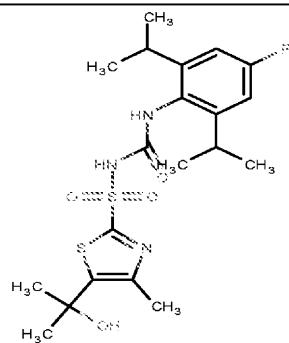
147

148**149****150****151**

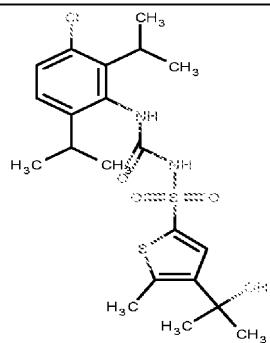
10

20

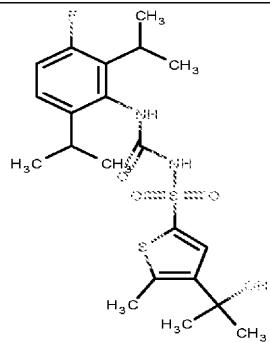
30

152

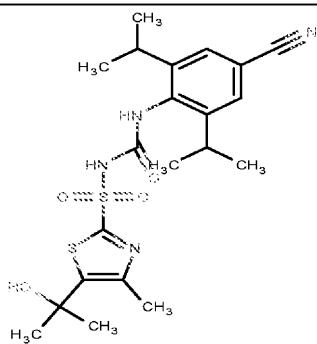
10

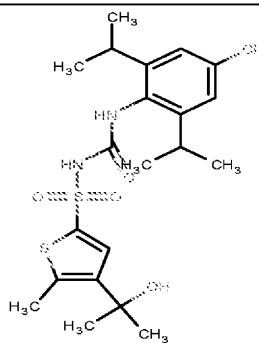
153

20

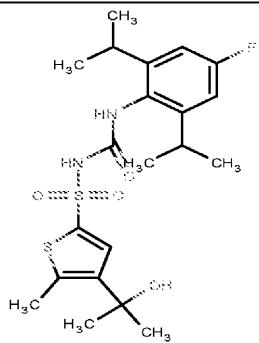
154

30

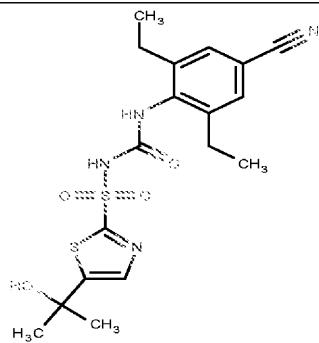
155

156

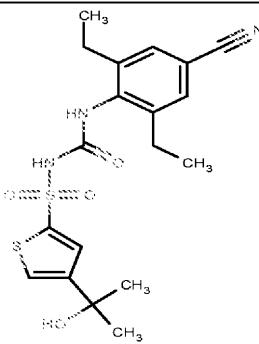
10

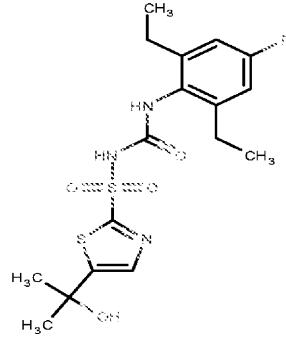
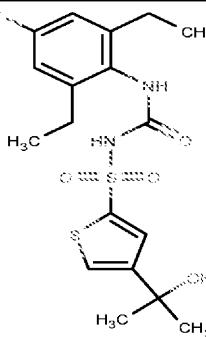
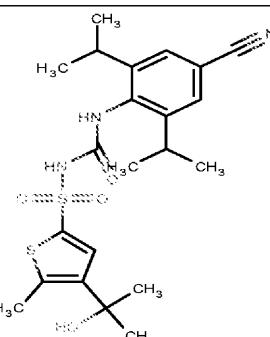
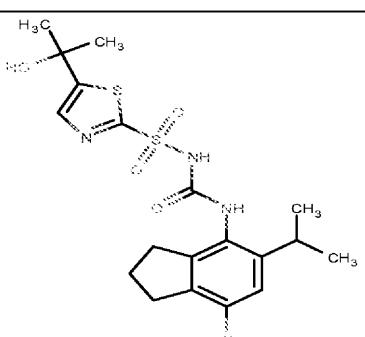
157

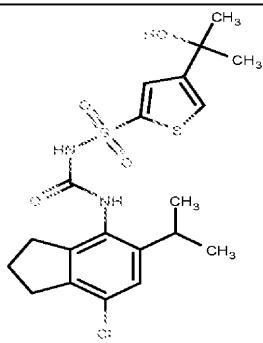
20

158

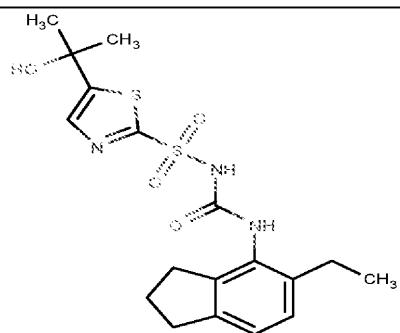
30

159

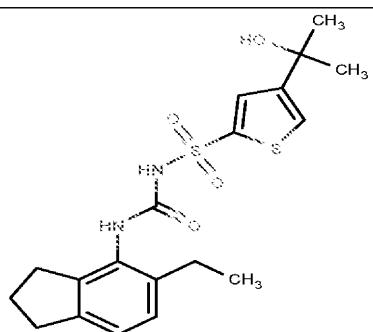
160		
161		10
162		20
163		30

164

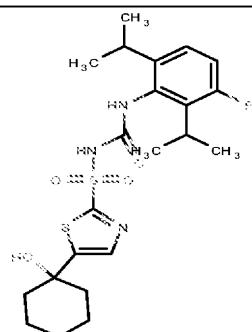
10

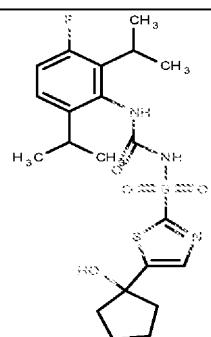
165

20

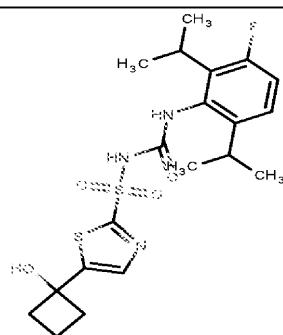
166

30

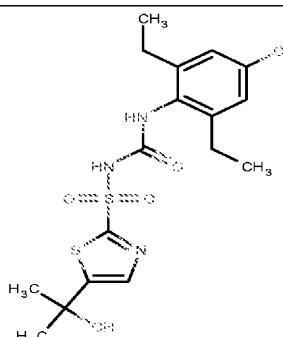
167

168

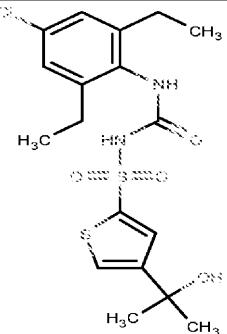
10

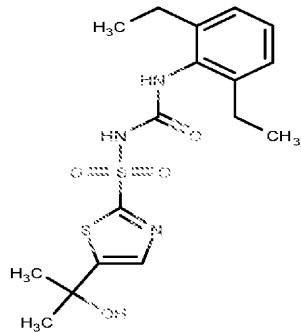
169

20

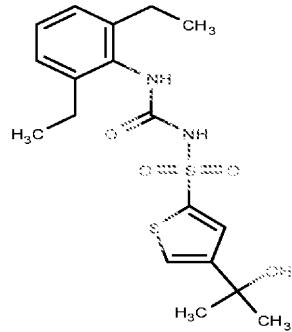
170

30

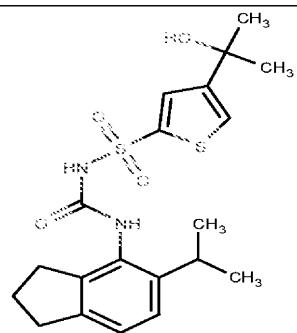
171

172

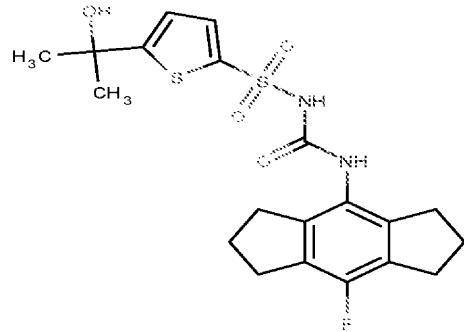
10

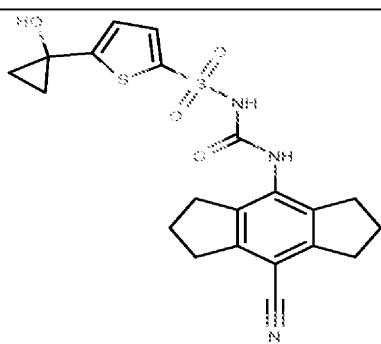
173

20

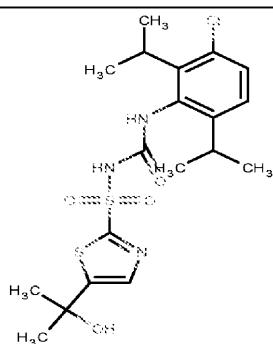
175

30

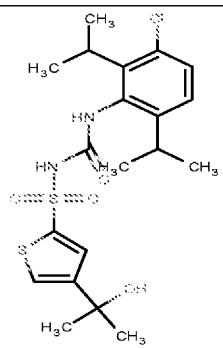
176

178

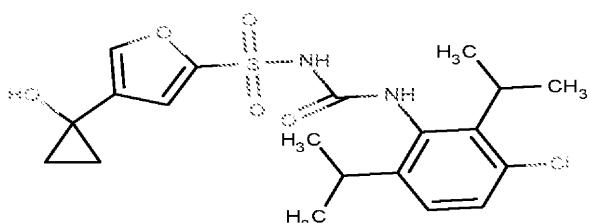
10

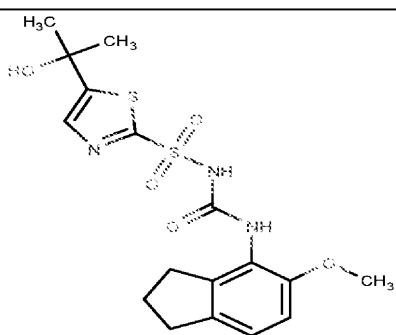
179

20

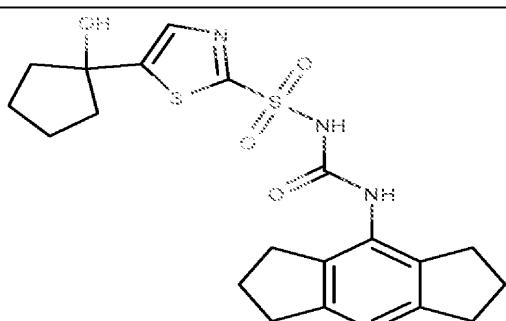
180

30

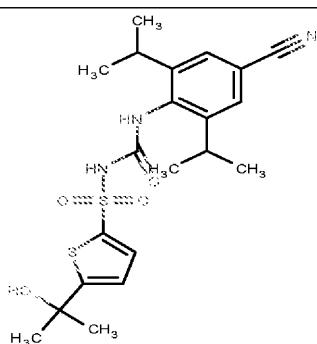
181

182

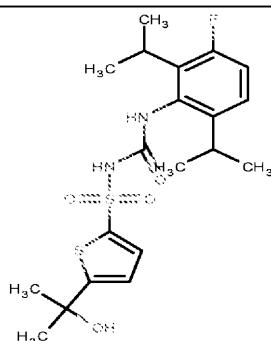
10

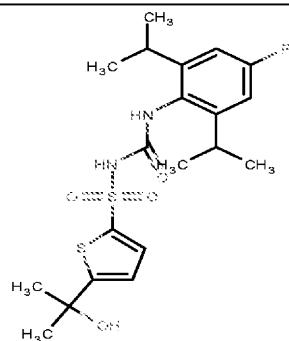
183

20

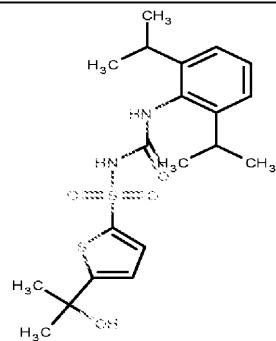
184

30

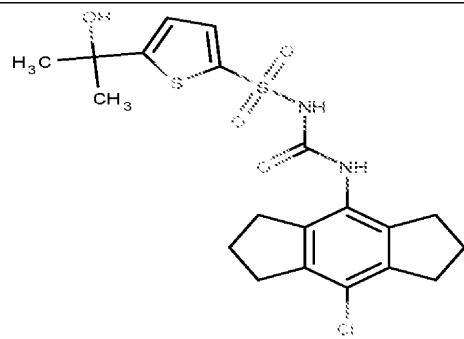
185

187

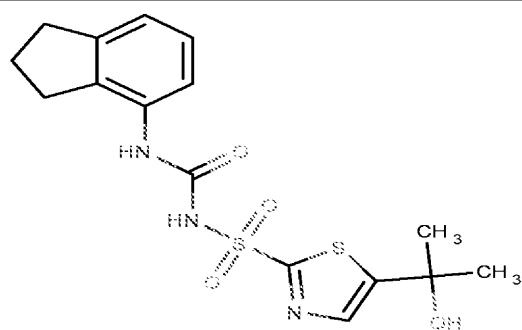
10

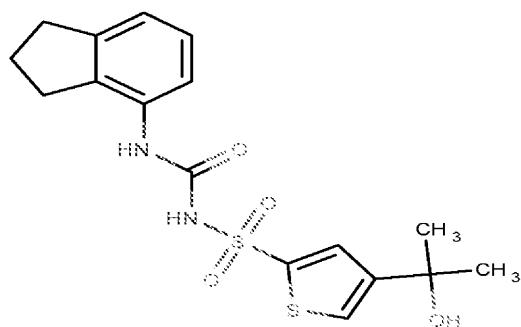
188

20

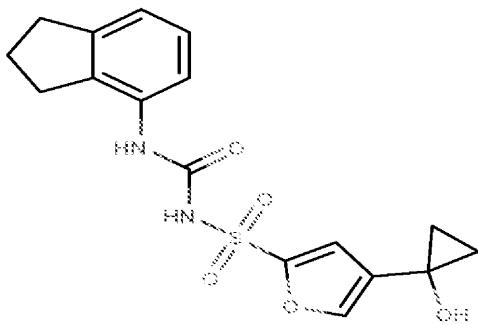
189

30

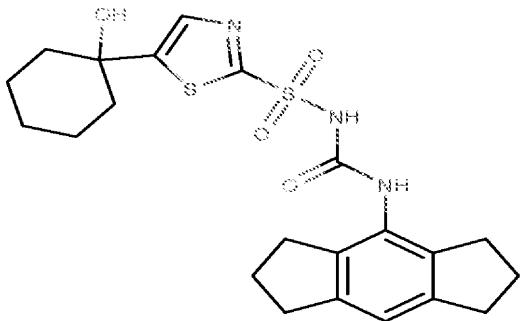
190

191

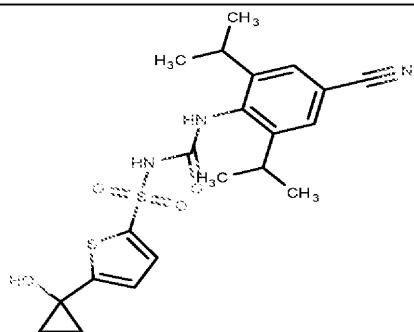
10

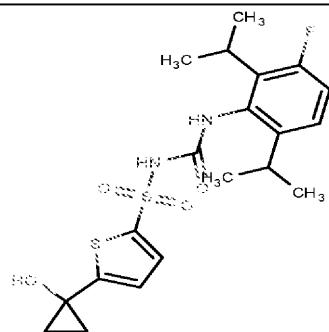
192

20

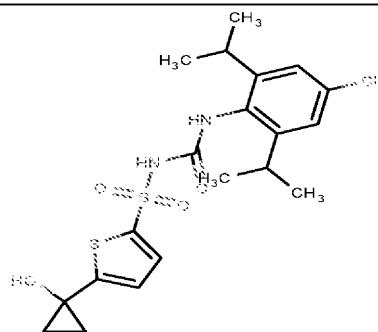
193

30

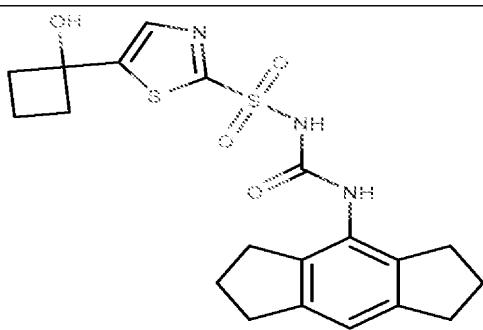
194

195

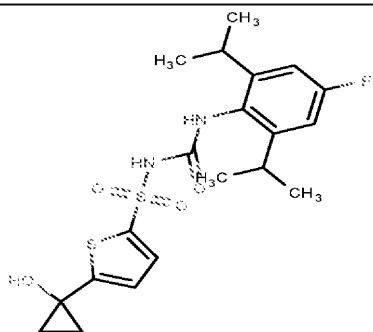
10

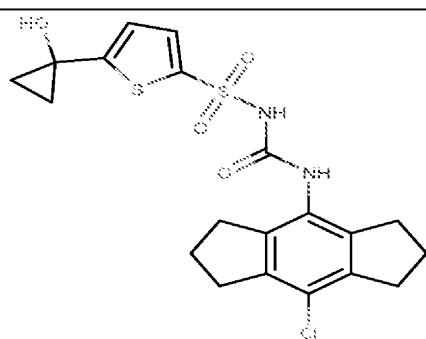
196

20

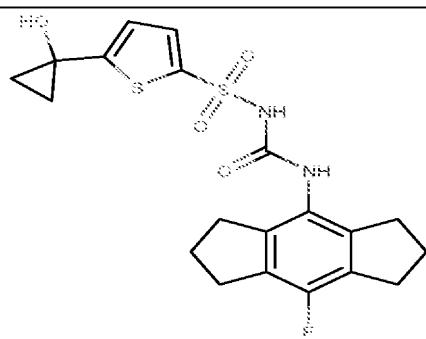
197

30

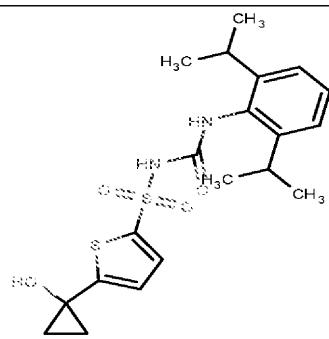
198

199

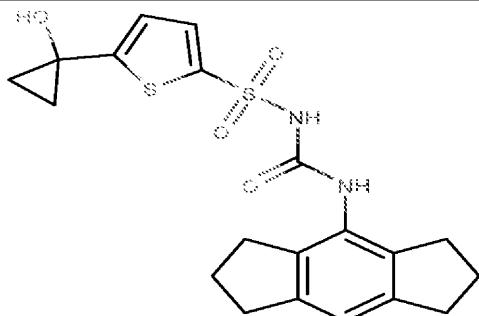
10

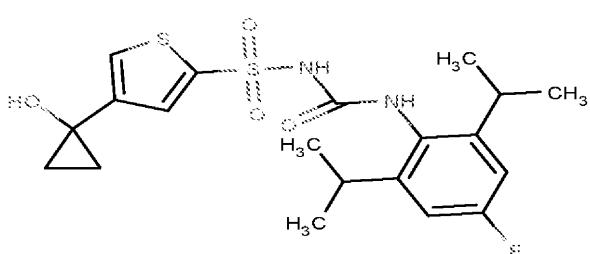
200

20

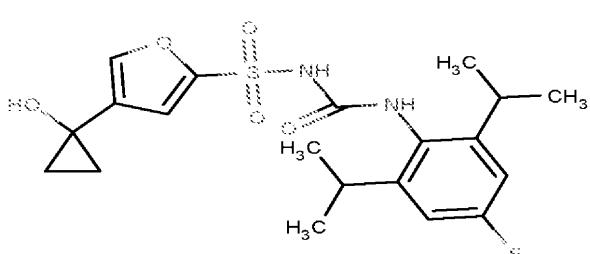
201

30

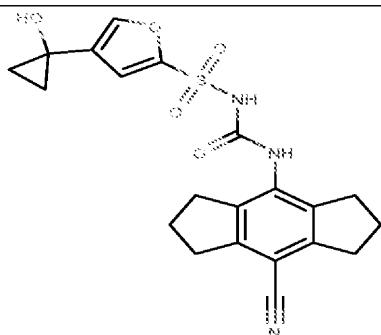
202

204

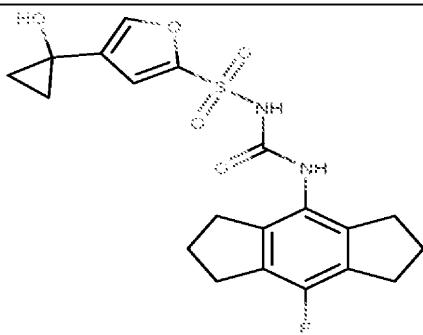
10

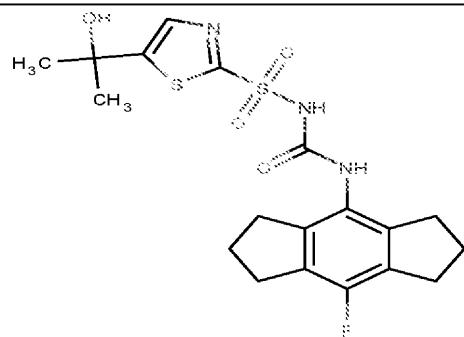
205

20

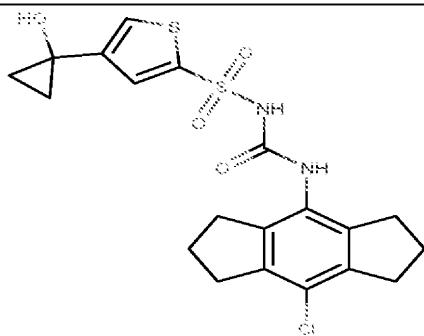
206

30

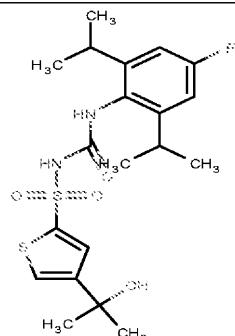
207

209

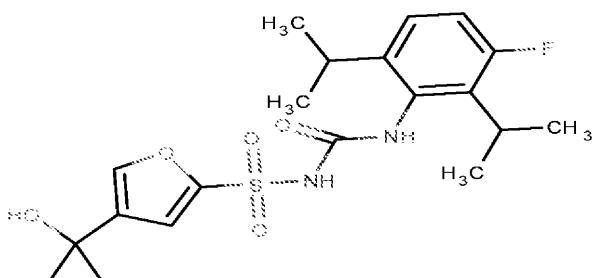
10

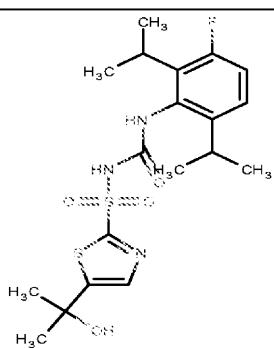
210

20

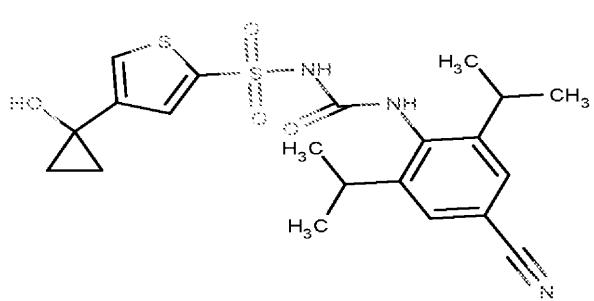
211

30

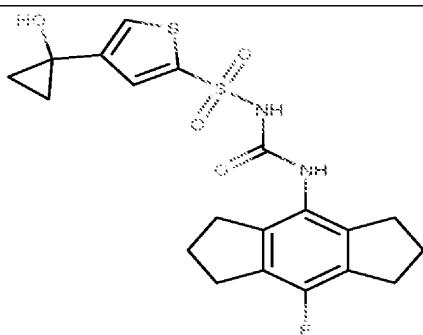
212

213

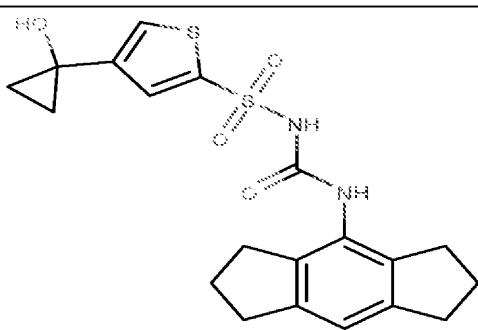
10

214

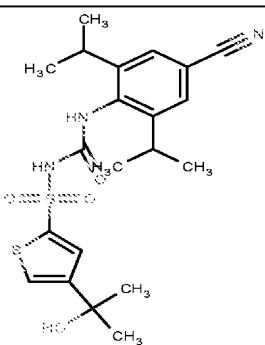
20

215

30

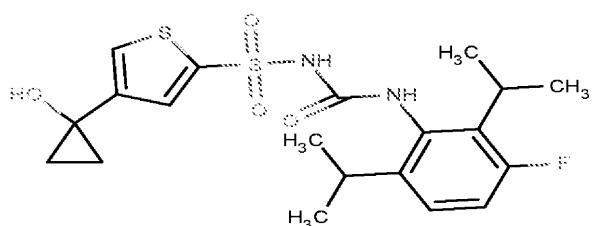
216

217



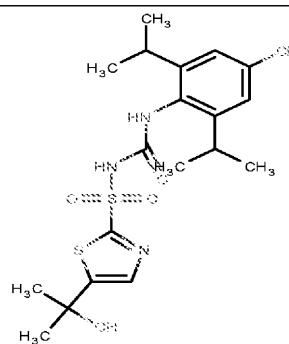
10

218



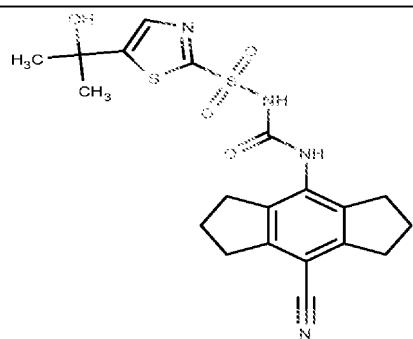
20

219

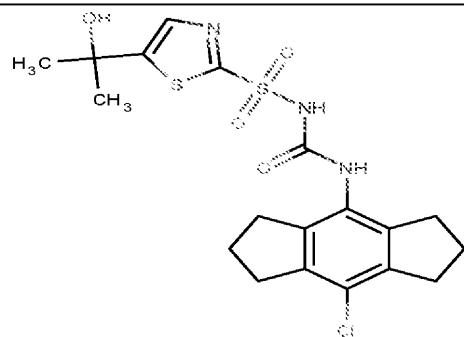


30

220

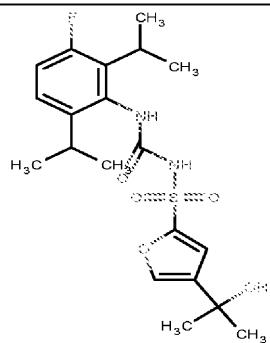


221



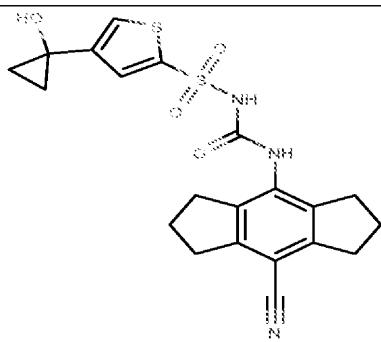
10

222



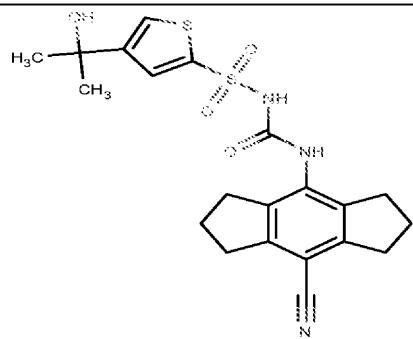
20

223

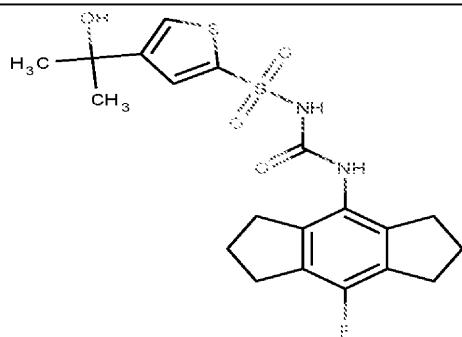


30

224

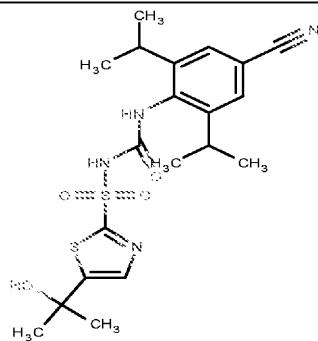


225



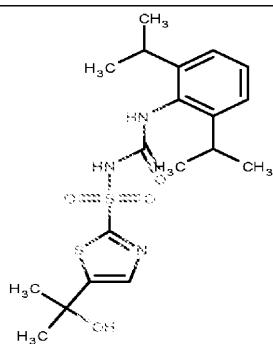
10

226



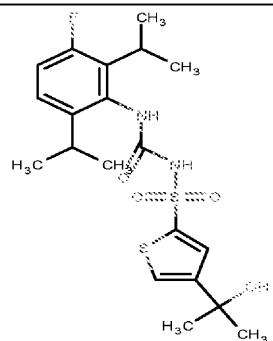
20

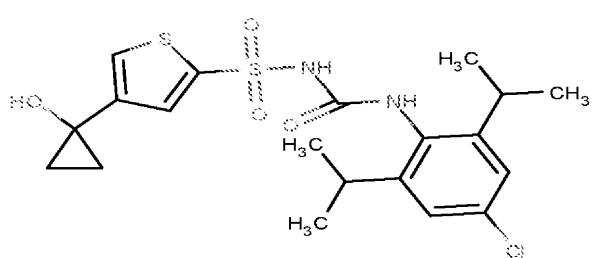
227



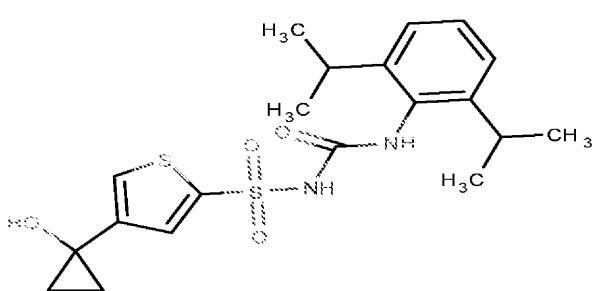
30

228

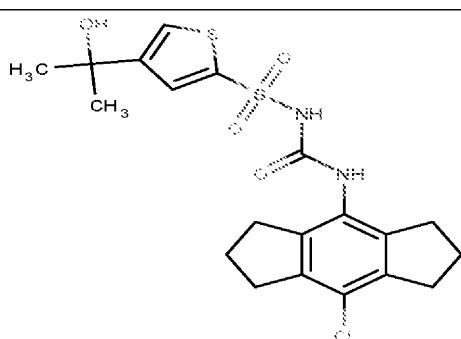


229

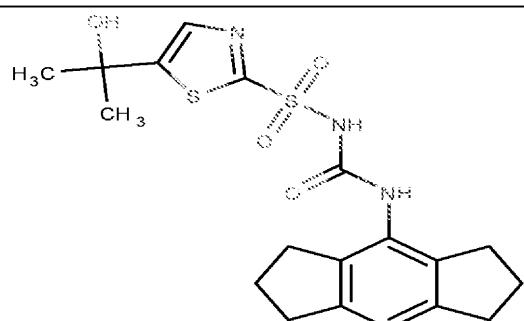
10

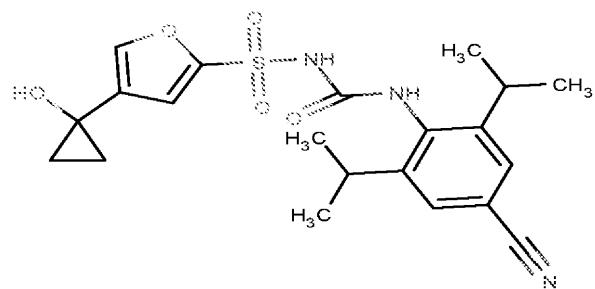
230

20

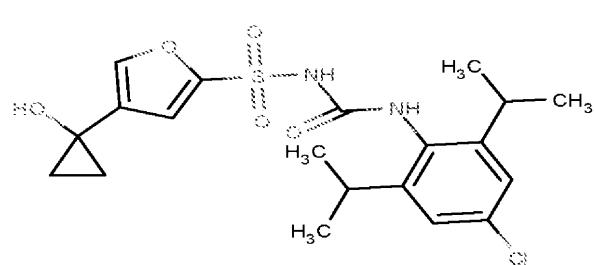
232

30

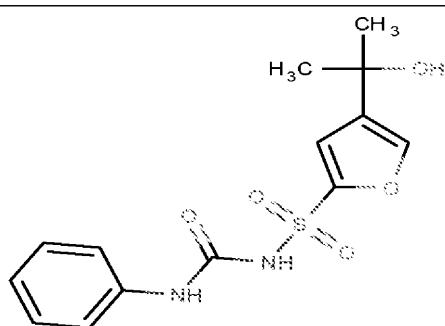
233

235

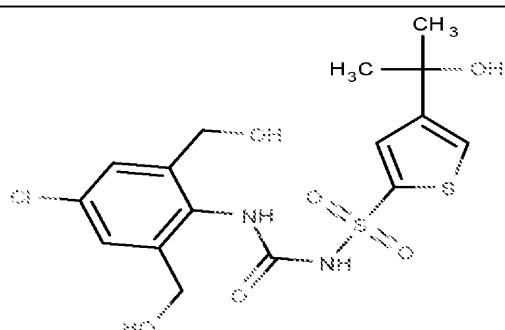
10

236

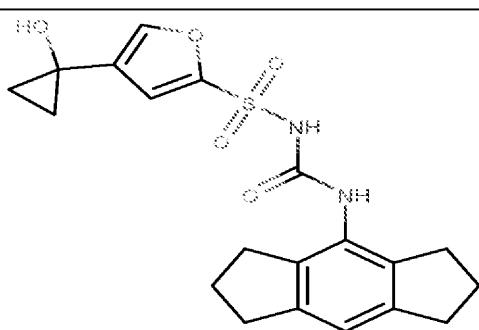
20

239

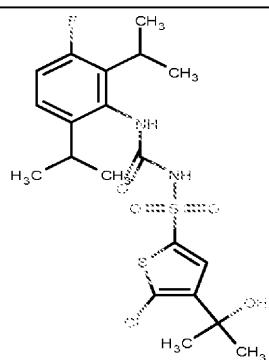
30

240

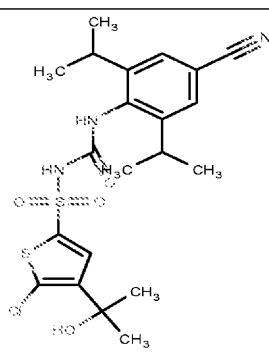
241	
242	
243	
244	

247

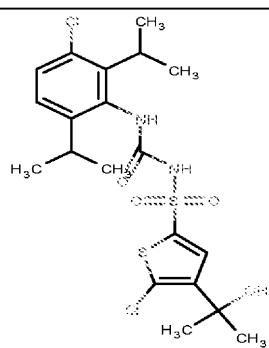
10

250

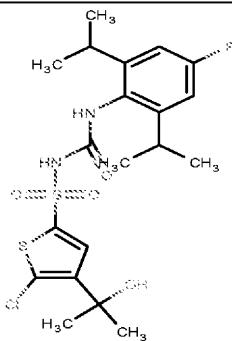
20

251

30

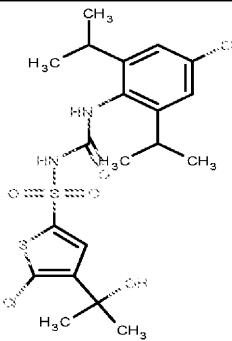
252

253



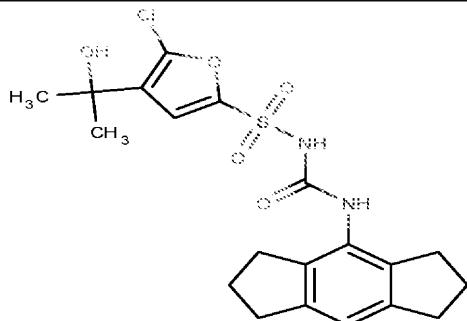
10

254



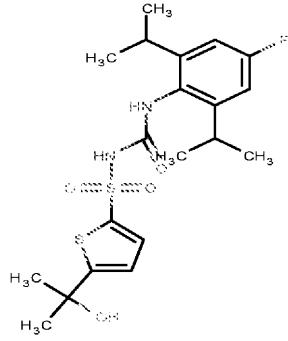
20

255

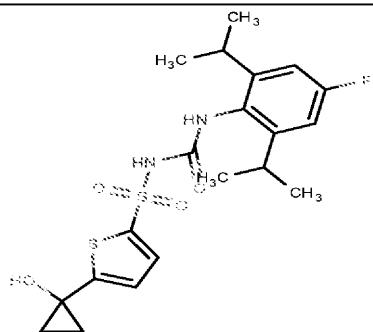


30

257

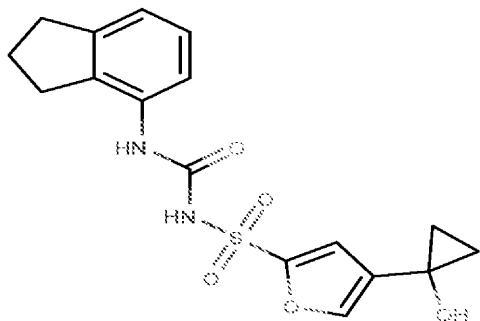


258



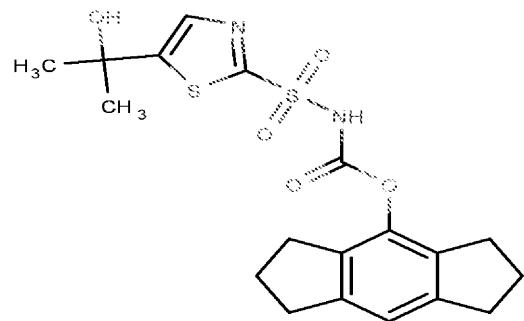
10

259



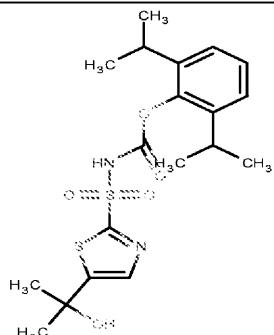
20

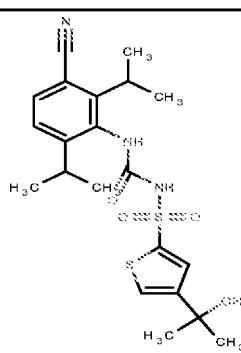
260



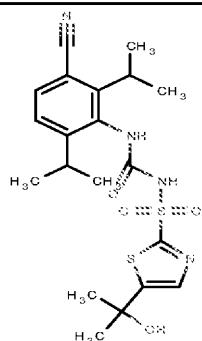
30

261

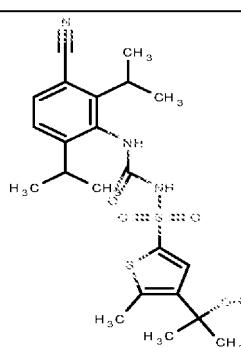


262

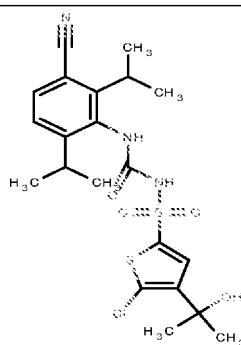
10

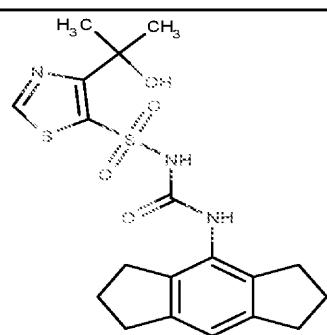
263

20

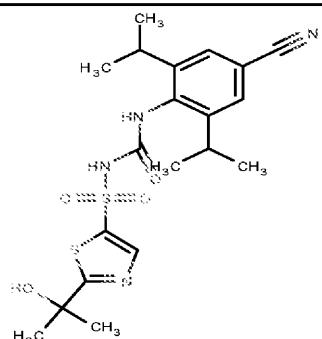
264

30

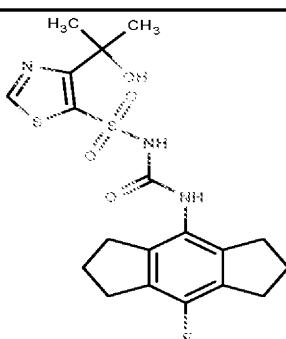
265

266

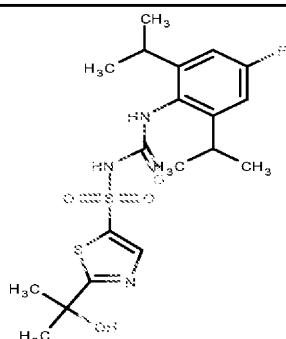
10

267

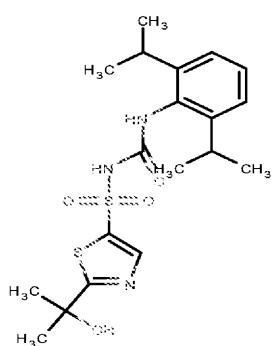
20

268

30

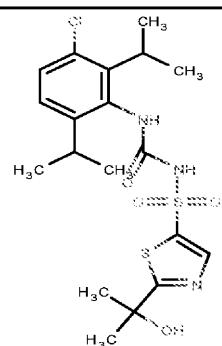
269

270



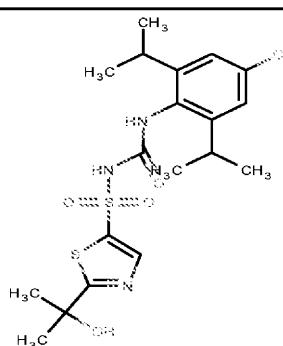
10

271



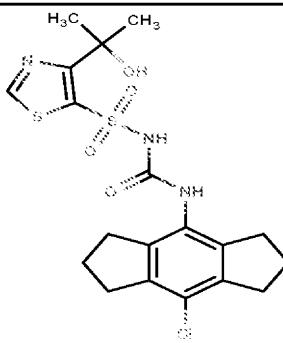
20

272



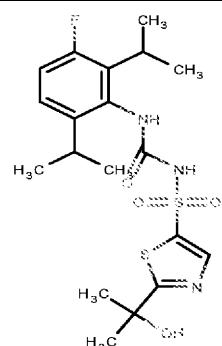
30

273



40

274



およびその薬学的に許容される塩からなる群より選択される、化合物。

【請求項 5 1】

50

請求項1～50のいずれか一項記載の化合物または塩と1つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤とを含む、薬学的組成物。

【請求項52】

NRLP3活性を調節するための方法であって、NRLP3と請求項1～50のいずれか一項記載の化合物または請求項51記載の薬学的組成物とを接触させる段階を含む、方法。

【請求項53】

調節することが、NRLP3に拮抗することを含む、請求項52記載の方法。

【請求項54】

インピトロで行われる、請求項52～53のいずれか一項記載の方法。

【請求項55】

NRLP3を含む1つまたは複数の細胞を含む試料と前記化合物とを接触させる段階を含む、請求項52～54のいずれか一項記載の方法。

10

【請求項56】

インピボで行われる、請求項52、53、または55のいずれか一項記載の方法。

【請求項57】

疾患を有する対象に前記化合物を投与する段階を含み、NRLP3シグナル伝達が該疾患の病態および/または症状および/または進行の一因となる、請求項56記載の方法。

【請求項58】

対象がヒトである、請求項57記載の方法。

【請求項59】

代謝障害である疾患、障害、または状態を処置する方法であって、該処置を必要とする対象に有効量の請求項1～50のいずれか一項記載の化合物または請求項51記載の薬学的組成物を投与する段階を含む、方法。

20

【請求項60】

代謝障害が2型糖尿病、アテローム性動脈硬化症、肥満、または痛風である、請求項59記載の方法。

【請求項61】

中枢神経系疾患である疾患、障害、または状態を処置する方法であって、該処置を必要とする対象に有効量の請求項1～50のいずれか一項記載の化合物または請求項51記載の薬学的組成物を投与する段階を含む、方法。

30

【請求項62】

中枢神経系疾患がアルツハイマー病、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症、またはパーキンソン病である、請求項61記載の方法。

【請求項63】

肺疾患である疾患、障害、または状態を処置する方法であって、該処置を必要とする対象に有効量の請求項1～50のいずれか一項記載の化合物または請求項48記載の薬学的組成物を投与する段階を含む、方法。

【請求項64】

肺疾患が喘息、COPD、または特発性肺線維症である、請求項63記載の方法。

【請求項65】

肝疾患である疾患、障害、または状態を処置する方法であって、該処置を必要とする対象に有効量の請求項1～50のいずれか一項記載の化合物または請求項51記載の薬学的組成物を投与する段階を含む、方法。

40

【請求項66】

肝疾患がNASH症候群、ウイルス性肝炎、または肝硬変である、請求項65記載の方法。

【請求項67】

膵疾患である疾患、障害、または状態を処置する方法であって、該処置を必要とする対象に有効量の請求項1～50のいずれか一項記載の化合物または請求項51記載の薬学的組成物を投与する段階を含む、方法。

【請求項68】

50

腎疾患が急性腎炎または慢性腎炎である、請求項67記載の方法。

【請求項 6 9】

腎疾患である疾患、障害、または状態を処置する方法であって、該処置を必要とする対象に有効量の請求項1～50のいずれか一項記載の化合物または請求項51記載の薬学的組成物を投与する段階を含む、方法。

【請求項 7 0】

腎疾患が急性腎損傷または慢性腎損傷である、請求項69記載の方法。

【請求項 7 1】

腸疾患である疾患、障害、または状態を処置する方法であって、該処置を必要とする対象に有効量の請求項1～50のいずれか一項記載の化合物または請求項51記載の薬学的組成物を投与する段階を含む、方法。10

【請求項 7 2】

腸疾患がクローン病または潰瘍性大腸炎である、請求項71記載の方法。

【請求項 7 3】

皮膚疾患である疾患、障害、または状態を処置する方法であって、該処置を必要とする対象に有効量の請求項1～50のいずれか一項記載の化合物または請求項51記載の薬学的組成物を投与する段階を含む、方法。

【請求項 7 4】

皮膚疾患が乾癬である、請求項73記載の方法。

【請求項 7 5】

筋骨格系疾患である疾患、障害、または状態を処置する方法であって、該処置を必要とする対象に有効量の請求項1～50のいずれか一項記載の化合物または請求項51記載の薬学的組成物を投与する段階を含む、方法。20

【請求項 7 6】

筋骨格系疾患が強皮症である、請求項75記載の方法。

【請求項 7 7】

血管障害である疾患、障害、または状態を処置する方法であって、該処置を必要とする対象に有効量の請求項1～50のいずれか一項記載の化合物または請求項51記載の薬学的組成物を投与する段階を含む、方法。

【請求項 7 8】

血管障害が巨細胞性動脈炎である、請求項77記載の方法。

【請求項 7 9】

骨の障害である疾患、障害、または状態を処置する方法であって、該処置を必要とする対象に有効量の請求項1～50のいずれか一項記載の化合物または請求項51記載の薬学的組成物を投与する段階を含む、方法。30

【請求項 8 0】

骨の障害が変形性関節症、骨粗鬆症、または大理石骨病の障害である、請求項79記載の方法。

【請求項 8 1】

眼疾患である疾患、障害、または状態を処置する方法であって、該処置を必要とする対象に有効量の請求項1～50のいずれか一項記載の化合物または請求項51記載の薬学的組成物を投与する段階を含む、方法。40

【請求項 8 2】

眼疾患が緑内障または黄斑変性である、請求項81記載の方法。

【請求項 8 3】

ウイルス感染により引き起こされる疾患である疾患、障害、または状態を処置する方法であって、該処置を必要とする対象に有効量の請求項1～50のいずれか一項記載の化合物または請求項51記載の薬学的組成物を投与する段階を含む、方法。

【請求項 8 4】

ウイルス感染により引き起こされる疾患がHIVまたはAIDSである、請求項83記載の方法

10

20

30

40

50

。

【請求項 8 5】

自己免疫疾患である疾患、障害、または状態を処置する方法であって、該処置を必要とする対象に有効量の請求項1～50のいずれか一項記載の化合物または請求項51記載の薬学的組成物を投与する段階を含む、方法。

【請求項 8 6】

自己免疫疾患が関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、自己免疫性甲状腺炎、アジソン病、または悪性貧血である、請求項85記載の方法。

【請求項 8 7】

自己免疫疾患ががんまたは加齢である、請求項86記載の方法。

10

【請求項 8 8】

急性骨髓性白血病(AML)または慢性骨髓性白血病(CML)、骨髓異形成症候群(MDS)；非小細胞肺がん、例えばNLRP3の変異または過剰発現を有する患者における非小細胞肺がん；急性リンパ芽球性白血病(ALL)、例えばグルココルチコイド処置に抵抗性の患者におけるALL；ランゲルハンス細胞組織球症(LCH)；多発性骨髓腫；前骨髓球性白血病；胃がん；および肺がん転移より選択されるがんである疾患、障害、または状態を処置する方法であって、該処置を必要とする対象に有効量の請求項1～50のいずれか一項記載の化合物または請求項51記載の薬学的組成物を投与する段階を含む、方法。

【請求項 8 9】

がんがMDSである、請求項88記載の方法。

20

【請求項 9 0】

がんが非小細胞肺がんである、請求項88記載の方法。

【請求項 9 1】

がんが急性リンパ芽球性白血病である、請求項88記載の方法。

【請求項 9 2】

がんがLCHである、請求項88記載の方法。

【請求項 9 3】

がんが多発性骨髓腫である、請求項88記載の方法。

【請求項 9 4】

がんが前骨髓球性白血病である、請求項88記載の方法。

30

【請求項 9 5】

がんが胃がんである、請求項88記載の方法。

【請求項 9 6】

がんが肺がん転移である、請求項88記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

技術分野

本開示は、NLRP1/3活性の減少または増加(例えば増加)が対象(例えばヒト)における状態、疾患、または障害の病態および/または症状および/または進行の一因である状態、疾患、または障害(例えばNLRP1/3シグナル伝達に関連する状態、疾患、または障害)を例えば処置するために有用である、化学的実体(例えば、NLRP1もしくはNLRP3またはNLRP1とNLRP3両方を調節する(例えばそれに拮抗する)化合物、あるいは該化合物の薬学的に許容される塩および/または水和物および/または共結晶および/または薬物組み合わせ)を特徴とする。本開示はまた、組成物、ならびにそれを使用および作製する他の方法を特徴とする。

40

【背景技術】

【0 0 0 2】

背景

NLRP3インフラマソームは炎症過程の構成要素であり、その異常活性化はクリオピリン

50

関連周期性症候群(CAPS)などの遺伝性障害を発病させる。遺伝性のCAPS、マックル・ウェルズ症候群(MWS)、家族性感冒自己炎症性症候群(FCAS)、および新生児期発症多臓器系炎症性疾患(NOMID)は、NLRP3の機能獲得型変異に関連すると報告された適応症の例である。

【0003】

NLRP1インフラマソームは炎症過程の構成要素であり、その異常活性化は、自己免疫疾患(自己免疫性甲状腺疾患、成人潜在性自己免疫性糖尿病、関節リウマチ、乾癬、悪性貧血、全身性エリテマトーデス、およびアジソン病)に関連する全身性白斑などの遺伝性障害を発病させる。

【0004】

NLRP1およびNLRP3は、複合体を形成しうるものであり、2型糖尿病、アテローム性動脈硬化症、肥満、および痛風などの代謝障害、ならびに、アルツハイマー病および多発性硬化症および筋萎縮性側索硬化症およびパーキンソン病などの中枢神経系疾患、喘息およびCOPDおよび特発性肺線維症などの肺疾患、NASH症候群、ウイルス性肝炎、および肝硬変などの肝疾患、急性および慢性膵炎などの膵疾患、急性および慢性腎損傷などの腎疾患、クローン病および潰瘍性大腸炎などの腸疾患、乾癬などの皮膚疾患、強皮症などの筋骨格系疾患、巨細胞性動脈炎などの血管障害、変形性関節症、骨粗鬆症、および大理石骨病の障害などの骨の障害、緑内障および黄斑変性などの眼疾患、HIVおよびAIDSなどのウイルス感染により引き起こされる疾患、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、自己免疫性甲状腺炎、アジソン病、および悪性貧血、がん、ならびに加齢などの自己免疫疾患を含むがそれに限定されないいくつかの複合疾患の発病に関与している。

10

20

【0005】

上記に照らせば、NLRP1/3を調節する(例えばそれに拮抗する)化合物であって、NLRP3もしくはNLRP1、またはNLRP3およびNLRP1の両方を阻害する化合物を提供することが望ましいであろう。

【発明の概要】

【0006】

概要

本開示は、本明細書において「NLRP1/3」活性とも呼ばれるNLRP1もしくはNLRP3またはNLRP1とNLRP3両方の活性の減少または増加(例えば増加)が対象(例えばヒト)における状態、疾患、または障害の病態および/または症状および/または進行の一因である状態、疾患、または障害(例えばNLRP1/3シグナル伝達に関連する状態、疾患、または障害)を例えば処置するために有用である、化学的実体(例えば、NLRP1もしくはNLRP3またはNLRP1とNLRP3両方を調節する(例えばそれに拮抗する)化合物、あるいは該化合物の薬学的に許容される塩および/または水和物および/または共結晶および/または薬物組み合わせ)を特徴とする。

30

【0007】

本開示はまた、組成物、ならびにそれを使用および作製する他の方法を特徴とする。

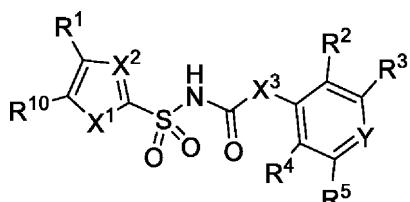
【0008】

NLRP1/3の「アンタゴニスト」は、NLRP1/3に直接結合することで、またはNLRP1/3を不活性化し、不安定化し、その分布を改変することで、または他のやり方で、IL-1 および/またはIL-18の産生を誘導するNLRP1/3の能力を阻害する、化合物を含む。

40

【0009】

一局面では、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩を特徴とする:



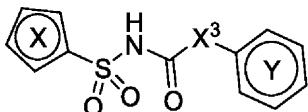
式I

50

ここで、式Iに示される変動要素は本明細書中の任意の箇所に定義の通りでありうる。

【0010】

一局面では、式IIの化合物またはその薬学的に許容される塩を特徴とする：



式II

ここで、式Iに示される変動要素は本明細書中の任意の箇所に定義の通りでありうる。

10

【0011】

一局面では、本明細書に記載の化学的実体(例えば、本明細書に一般的もしくは具体的に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、あるいはそれを含む組成物)と、1つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤とを含む、薬学的組成物を特徴とする。

【0012】

一局面では、NLRP1もしくはNLRP3またはNLRP1とNLRP3両方の活性を調節する(例えばそれを刺激する、それを部分的に刺激する、それに拮抗する)ための方法であって、NLRP1もしくはNLRP3またはNLRP1とNLRP3両方と本明細書に記載の化学的実体(例えば、本明細書に一般的もしくは具体的に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、あるいはそれを含む組成物)とを接触させる段階を含む方法を特徴とする。方法としては、インビトロ法、例えば、NLRP1もしくはNLRP3またはNLRP1とNLRP3両方(本明細書においては「NLRP1/3」とも呼ばれる)を含む1つまたは複数の細胞を含む試料を接触させる方法、ならびにインビトロ法が挙げられる。

20

【0013】

さらなる局面では、NLRP1/3シグナル伝達が疾患の病態および/または症状および/または進行の一因である疾患の処置方法であって、該処置を必要とする対象に有効量の本明細書に記載の化学的実体(例えば、本明細書に一般的もしくは具体的に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、あるいはそれを含む組成物)を投与する段階を含む方法を特徴とする。

30

【0014】

さらなる局面では、対象に本明細書に記載の化学的実体(例えば、本明細書に一般的もしくは具体的に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、あるいはそれを含む組成物)を、NLRP1/3シグナル伝達が疾患の病態および/または症状および/または進行の一因である疾患を処置するために有効な量で投与することで、該疾患を処置する段階を含む、処置方法を特徴とする。

【0015】

態様は以下の1つまたは複数の特徴を含みうる。

【0016】

化学的実体は、状態、疾患、または障害の処置に好適な1つまたは複数の剤による1つまたは複数のさらなる治療との組み合わせで投与されうる。

40

【0017】

本明細書に開示される化合物により処置可能な適応症の例としては、2型糖尿病、アテローム性動脈硬化症、肥満、および痛風などの代謝障害、ならびに、アルツハイマー病および多発性硬化症および筋萎縮性側索硬化症およびパーキンソン病などの中枢神経系疾患、喘息およびCOPDおよび特発性肺線維症などの肺疾患、NASH症候群、ウイルス性肝炎、および肝硬変などの肝疾患、急性および慢性膵炎などの膵疾患、急性および慢性腎損傷などの腎疾患、クローン病および潰瘍性大腸炎などの腸疾患、乾癬などの皮膚疾患、強皮症などの筋骨格系疾患、巨細胞性動脈炎などの血管障害、変形性関節症、骨粗鬆症、および大理石骨病の障害などの骨の障害、緑内障および黄斑変性などの眼疾患、HIVおよびAIDSなどのウイルス感染により引き起こされる疾患、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、

50

自己免疫性甲状腺炎、アジソン病、および悪性貧血、がん、ならびに加齢などの自己免疫疾患が挙げられるがそれに限定されない。

【0018】

本方法は、対象を同定する段階をさらに含みうる。

【0019】

他の態様としては、詳細な説明および/または特許請求の範囲に記載の態様が挙げられる。

【0020】

さらなる定義

本明細書に記載の開示の理解を促進するために、いくつかのさらなる用語を以下で定義する。一般に、本明細書において使用される命名法、ならびに本明細書に記載の有機化学、薬化学、および薬理学における実験法は、当技術分野において周知でありかつ一般的に使用されているものである。別途定義がない限り、本明細書において使用されるすべての技術用語および科学用語は、本開示が属する技術分野の当業者が通常理解するものと同じ意味を一般に有する。本明細書を通じて言及されるそれぞれの特許、出願、出願公開、および他の刊行物、本出願がその優先権を主張する各出願、ならびに任意の付録は、参照によりその全体が本明細書に組み入れられる。本明細書と参照により本明細書に組み入れられる任意の対象事項との間に矛盾がある場合は、定義を含む本明細書が優先する。

【0021】

本明細書において使用される「NLRP1/3」という用語は、その核酸、ポリヌクレオチド、オリゴヌクレオチド、センスおよびアンチセンスポリヌクレオチド鎖、相補配列、ペプチド、ポリペプチド、タンパク質、相同および/またはオルソログNLRP分子、アイソフォーム、前駆体、変異体、バリアント、誘導体、スプライスバリアント、対立遺伝子、異なる種、ならびに活性断片を非限定的に含むように意図されている。

【0022】

本明細書において使用される、製剤、組成物、または成分に関する「許容される」という用語は、処置される対象の全身的健康に対する持続的な有害作用がないことを意味する。

【0023】

「API」とは薬学的有効成分を意味する。

【0024】

本明細書において使用される「有効量」または「治療有効量」という用語は、処置される疾患または状態の1つまたは複数の症状をある程度軽減する上で十分な、投与される化学的実体(例えば、NLRP1/3調節剤としての活性を示す化合物、またはその薬学的に許容される塩および/もしくは水和物および/もしくは共結晶)の量を意味する。結果は、疾患の徴候、症状、もしくは原因の減少および/もしくは軽減、または生体系の任意の他の所望の改変を含む。例えば、治療用途での「有効量」とは、疾患症状の臨床的に有意な減少を実現するために必要な、本明細書に開示される化合物を含む組成物の量のことである。任意の個々の症例での適切な「有効」量は、用量漸増試験などの任意の好適な技術を使用して確定される。

【0025】

「賦形剤」または「薬学的に許容される賦形剤」という用語は、液体もしくは固体充填剤、希釈剤、担体、溶媒、または封入材料などの、薬学的に許容される材料、組成物、または媒体を意味する。一態様では、各成分は、薬学的製剤の他の成分と適合しているという意味で、かつ、ヒトおよび動物の組織または臓器と接触させての使用に好適であり、過剰な毒性、刺激、アレルギー応答、免疫原性、または他の問題もしくは合併症がなく、妥当なベネフィット/リスク比に相応しているという意味で、「薬学的に許容される」。例えばRemington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st ed.; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, 2005; Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th ed.; Rowe et al., Eds.; The Pharmaceutical Press and the American Pharmacaceutica

10

20

30

40

50

I Association: 2009; Handbook of Pharmaceutical Additives, 3rd ed.; Ash and Ash Eds.; Gower Publishing Company: 2007; Pharmaceutical Preformulation and Formulation, 2nd ed.; Gibson Ed.; CRC Press LLC: Boca Raton, FL, 2009を参照。

【0026】

「薬学的に許容される塩」という用語は、無機酸および有機酸を含む薬学的に許容される無毒の酸から調製される薬学的に許容される付加塩を意味しうる。特定の場合では、薬学的に許容される塩は、本明細書に記載の化合物と塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸などの酸とを反応させることで得られる。「薬学的に許容される塩」という用語は、酸性基を有する化合物と、アンモニウム塩、ナトリウム塩もしくはカリウム塩などのアルカリ金属塩、カルシウム塩もしくはマグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩、ジシクロヘキシリアルミン、N-メチル-D-グルカミン、トリス(ヒドロキシメチル)メチルアミンなどの有機塩基の塩、およびアルギニン、リジンなどのアミノ酸との塩などの塩を形成するための塩基とを反応させることで、または、既に確定された他の方法によって調製される、薬学的に許容される付加塩も意味しうる。薬理学的に許容される塩は、医薬中で使用可能である限り特に限定されない。本明細書に記載の化合物が塩基と形成する塩の例としては以下が挙げられる：ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、およびアルミニウムなどの無機塩基とのその塩；メチルアミン、エチルアミン、およびエタノールアミンなどの有機塩基とのその塩；リジンおよびオルニチンなどの塩基性アミノ酸とのその塩；ならびにアンモニウム塩。塩は、以下の酸付加塩を具体例とする酸付加塩でありうる：塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、およびリン酸などの鉱酸；ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、およびエタンスルホン酸などの有機酸；アスパラギン酸およびグルタミン酸などの酸性アミノ酸。

10

20

30

40

【0027】

「薬学的組成物」という用語は、本明細書に記載の化合物と担体、安定剤、希釈剤、分散剤、懸濁化剤、および/または増粘剤などの他の化学成分(本明細書ではまとめて「賦形剤」と呼ぶ)との混合物を意味する。薬学的組成物は、生物への本化合物の投与を促進する。直腸投与、経口投与、静脈内投与、エアロゾル投与、非経口投与、眼内投与、肺内投与、および局所投与を含むがそれに限定されない、化合物を投与する複数の技術が当技術分野に存在する。

【0028】

「対象」という用語は、靈長類(例えばヒト)、サル、雌ウシ、ブタ、ヒツジ、ヤギ、ウマ、イヌ、ネコ、ウサギ、ラット、またはマウスを含むがそれに限定されない動物を意味する。本明細書において、「対象」および「患者」という用語は、例えばヒトなどの哺乳動物対象に関して互換的に使用される。

【0029】

疾患または障害を処置するという文脈での「処置する」、「処置すること」、および「処置」という用語は、障害、疾患、もしくは状態、または該障害、疾患、もしくは状態に関連する1つもしくは複数の症状を軽減または抑止すること；あるいは、疾患、障害もしくは状態、またはその1つもしくは複数の症状の進行、転移、または悪化を遅延させることを含むように意図されている。

【0030】

「水素」および「H」という用語は本明細書において互換的に使用される。

【0031】

「ハロ」という用語はフルオロ(F)、クロロ(Cl)、ブロモ(Br)、またはヨード(I)を意味する。

【0032】

「アルキル」という用語は、指示された数の炭素原子を含む、直鎖または分岐鎖である炭化水素鎖を意味する。例えば、C₁ ~ C₁₀は、基が1個以上10個以下の炭素原子をその

50

中に有しうることを示す。非限定的な例としてはメチル、エチル、イソプロピル、tert-ブチル、n-ヘキシリが挙げられる。

【0033】

「ハロアルキル」という用語は、1個または複数の水素原子が独立して選択されるハロで置き換えられたアルキルを意味する。

【0034】

「アルコキシ」という用語は-O-アルキル基(例えば-OCH₃)を意味する。

【0035】

本明細書において使用される「炭素環」という用語は、3~10個の炭素、例えば3~8個の炭素、例えば3~7個の炭素を有する、置換されていてもよい芳香族または非芳香族環状炭化水素基を含む。炭素環の例としては5員、6員、および7員炭素環が挙げられる。10

【0036】

「複素環」という用語は、単環式の場合は1~3個のヘテロ原子、二環式の場合は1~6個のヘテロ原子、または三環式の場合は1~9個のヘテロ原子を有する、芳香族または非芳香族の5~8員单環式、8~12員二環式、または11~14員三環式環系を意味し、該ヘテロ原子はO、N、またはSより選択され(例えば炭素原子、および、単環式、二環式、または三環系の場合、それぞれ1~3個、1~6個、または1~9個のN、O、またはSヘテロ原子)、各環の0個、1個、2個、または3個の原子は置換基で置換されていてもよい。複素環の例としては5員、6員、および7員複素環が挙げられる。

【0037】

本明細書において使用される「シクロアルキル」という用語は、3~10個の炭素、例えば3~8個の炭素、例えば3~7個の炭素を有する、置換されていてもよい芳香族または非芳香族環状炭化水素基を含む。シクロアルキルの例としては5員環、6員環、および7員環が挙げられる。例としてはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシリ、シクロヘキセニル、シクロヘプチル、およびシクロオクチルが挙げられる。20

【0038】

「ヘテロシクロアルキル」という用語は、単環式の場合は1~3個のヘテロ原子、二環式の場合は1~6個のヘテロ原子、または三環式の場合は1~9個のヘテロ原子を有する、芳香族または非芳香族の5~8員单環式、8~12員二環式、または11~14員三環式環系基を意味し、該ヘテロ原子はO、N、またはSより選択され(例えば炭素原子、および、単環式、二環式、または三環系の場合、それぞれ1~3個、1~6個、または1~9個のN、O、またはSヘテロ原子)、各環の0個、1個、2個、または3個の原子は置換基で置換されていてもよい。ヘテロシクロアルキルの例としては5員、6員、および7員複素環が挙げられる。例としてはピペラジニル、ピロリジニル、ジオキサンニル、モルホリニル、テトラヒドロフラニルなどが挙げられる。30

【0039】

「ヒドロキシ」という用語はOH基を意味する。

【0040】

「アミノ」という用語はNH₂基を意味する。40

【0041】

「オキソ」という用語はOを意味する。例えば、オキソによるCH₂基の置換によりC=O基が得られる。

【0042】

本明細書において使用される、2個の原子を接続する曲線は、記載される数または数の範囲により規定される長さの鎖を示す。例えば、原子「原子1」を原子「原子2」に接続する鎖は以下のように示されうる：

原子1  数

原子2

10

20

30

40

50

式中、括弧外の数は鎖中の数または数の範囲を示す。

【0043】

さらに、本態様の化合物を構成する原子は、該原子のすべての同位体形態を含むように意図されている。本明細書において使用される同位体は、同一の原子番号を有するが異なる質量数を有する原子を含む。一般例としてかつ非限定的に、水素の同位体としてはトリチウムおよび重水素が挙げられ、炭素の同位体としては¹³Cおよび¹⁴Cが挙げられる。

【0044】

本発明の1つまたは複数の態様の詳細を、添付の図面および以下の説明に記載する。本発明の他の特徴および利点は、説明および図面、ならびに特許請求の範囲から明らかであろう。

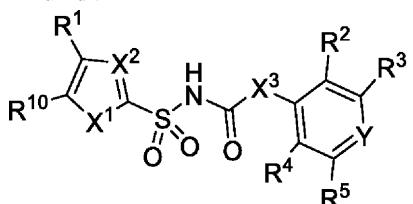
10

【発明を実施するための形態】

【0045】

詳細な説明

いくつかの態様では、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩が本明細書において提供される：



20

式I

式中、

X¹はO、S、またはNHであり；

X²はNまたはCR⁹であり；

X³はNHまたはOであり；

あるいは、X³がNHである場合、X³およびR²は、それらを接続する原子と一緒にになって、1個または複数のR¹⁶で置換されていてもよい4～7員複素環を形成し；

あるいは、X³がNHである場合、X³およびR⁴は、それらを接続する原子と一緒にになって、1個または複数のR¹⁶で置換されていてもよい4～7員複素環を形成し；

30

YはNまたはCR⁸であり；

R⁸はH、CN、Cl、F、CO₂C₁～C₆アルキル、CO₂C₃～C₈シクロアルキル、CONR¹¹R¹²、C₁～C₆アルキル、およびC₁～C₆ハロアルキルより選択され；

R⁹はH、CN、Cl、F、CO₂C₁～C₆アルキル、CO₂C₃～C₈シクロアルキル、CONR¹¹R¹²、C₁～C₆アルキル、およびC₁～C₆ハロアルキルより選択され；

R²は水素、C₁～C₆アルコキシ、ハロ、C₁～C₆ハロアルキル、または、ヒドロキシで置換されていてもよいC₁～C₆アルキルであり；

R³は水素、C₁～C₆アルコキシ、ハロ、C₁～C₆ハロアルキル、または、ヒドロキシで置換されていてもよいC₁～C₆アルキルであり；

R⁴は水素、C₁～C₆アルコキシ、ハロ、C₁～C₆ハロアルキル、または、ヒドロキシで置換されていてもよいC₁～C₆アルキルであり；

R⁵は水素、C₁～C₆アルコキシ、ハロ、C₁～C₆ハロアルキル、または、ヒドロキシで置換されていてもよいC₁～C₆アルキルであり；

40

但し、R²、R³、R⁴、およびR⁵のうち少なくとも1つは水素ではなく、かつ、R²およびR⁴が両方ともヒドロキシメチルであることはなく；

あるいは、R²およびR³は、それらを接続する炭素と一緒にになって4員～7員のA環を形成し、

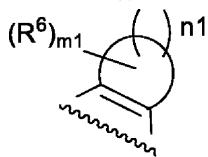
あるいは、R⁴およびR⁵は、それらを接続する炭素と一緒にになって4員～7員の環Bを形成し、

あるいは、R²およびR³は、それらを接続する炭素と一緒にになって4員～7員の環Aを形成

50

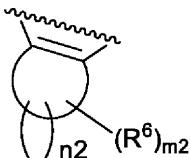
し、かつ、 R^4 および R^5 は、それらを接続する炭素と一緒にになって4員～7員の環Bを形成し、

ここで環Aは



環A

であり、環Bは



環B

であり、

式中、環Aは炭素環、またはO、N、およびSより独立して選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を含む複素環であり；

n_1 は2～5であり；

m_1 は1～10であり；

式中、環Bは炭素環、またはO、N、およびSより独立して選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を含む複素環であり；

n_2 は2～5であり；

m_2 は1～10であり；

式中、各環中の各 R^6 は、同じであるかまたは異なっており、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、オキソ、および $=NR^{13}$ より選択され；

あるいは、2個の R^6 は、それらを接続する1個または複数の原子と一緒にになって、O、N、およびSより独立して選択される1個または2個のヘテロ原子を含む3～8員炭素環または飽和複素環を形成し；

R^1 はH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、および $C_3 \sim C_6$ ヘテロシクロアルキルより選択され；

ここで R^1 は、ヒドロキシ、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $=NR^{13}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、および $CONR^{11}R^{12}$ よりそれぞれ独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

R^{10} はH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、および $C_3 \sim C_6$ ヘテロシクロアルキルより選択され；

ここで R^{10} は、ヒドロキシ、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $=NR^{13}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、および $CONR^{11}R^{12}$ よりそれぞれ独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

あるいは、 R^1 および R^{10} は、それらを接続する原子と一緒にになって、O、N、およびSより独立して選択される1個または2個のヘテロ原子を含む3～8員炭素環または複素環を形成し、ここで該炭素環または複素環はヒドロキシ、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $=NR^{13}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、および $CONR^{11}R^{12}$ よりそれぞれ独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

R^{13} は $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^{11} および R^{12} のそれぞれは各出現時に水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 CO_2R^{15} 、および $CONR^{17}R^{18}$ より独立して選択され；

R^{15} は $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^{17} および R^{18} のそれぞれは各出現時に水素および $C_1 \sim C_6$ アルキルより独立して選択され

10

20

30

40

50

;

各R¹⁶は、同じであるかまたは異なっており、H、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシ、NR¹¹R¹²、オキソ、および=NR¹³より選択され；

但し、式Iの化合物が環Aおよび環Bを含み；X³がNHであり；X²がCHであり；R¹⁰がHである場合、

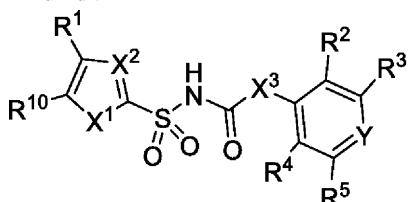
さらに、(i) X¹がOであり、R¹が、ヒドロキシ、C₁～C₆アルコキシ、NR¹¹R¹²、=NR¹³、COOC₁～C₆アルキル、またはCONR¹¹R¹²で置換されていてもよいC₁～C₆アルキルである場合、YはN、CF、CCl、またはCHではなく、(ii) X¹がOであり、R¹がオキソで置換されたC₁～C₆アルキルである場合、YはCHではなく、(iii) X¹がSである場合、YはCHではなく；

但し、R²およびR⁴がそれぞれイソプロピルであり；X³がNHであり；X²がCHであり；R¹⁰がHであり；R¹が、ヒドロキシ、C₁～C₆アルコキシ、NR¹¹R¹²、=NR¹³、COOC₁～C₆アルキル、またはCONR¹¹R¹²で置換されていてもよいC₁～C₆アルキルである場合、

YはCHまたはCClではない。

【0046】

いくつかの態様では、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩が本明細書において提供される：



式I

式中、

X¹はO、S、またはNHであり；

X²はNまたはCR⁹であり；

X³はNHまたはOであり；

あるいは、X³がNHである場合、X³およびR²は、それらを接続する原子と一緒にになって、1個または複数のR¹⁶で置換されていてもよい4～7員複素環を形成し；

あるいは、X³がNHである場合、X³およびR⁴は、それらを接続する原子と一緒にになって、1個または複数のR¹⁶で置換されていてもよい4～7員複素環を形成し；

YはNまたはCR⁸であり；

R⁸はH、CN、Cl、F、CO₂C₁～C₆アルキル、CO₂C₃～C₈シクロアルキル、CONR¹¹R¹²、C₁～C₆アルキル、およびC₁～C₆ハロアルキルより選択され；

R⁹はH、CN、Cl、F、CO₂C₁～C₆アルキル、CO₂C₃～C₈シクロアルキル、CONR¹¹R¹²、C₁～C₆アルキル、およびC₁～C₆ハロアルキルより選択され；

R²は水素、C₁～C₆アルコキシ、ハロ、C₁～C₆ハロアルキル、または、ヒドロキシで置換されていてもよいC₁～C₆アルキルであり；

R³は水素、C₁～C₆アルコキシ、ハロ、C₁～C₆ハロアルキル、または、ヒドロキシで置換されていてもよいC₁～C₆アルキルであり；

R⁴は水素、C₁～C₆アルコキシ、ハロ、C₁～C₆ハロアルキル、または、ヒドロキシで置換されていてもよいC₁～C₆アルキルであり；

R⁵は水素、C₁～C₆アルコキシ、ハロ、C₁～C₆ハロアルキル、または、ヒドロキシで置換されていてもよいC₁～C₆アルキルであり；

但し、R²、R³、R⁴、およびR⁵のうち少なくとも1つは水素ではなく、かつ、R²およびR⁴が両方ともヒドロキシメチルであることはなく；

あるいは、R²およびR³は、それらを接続する炭素と一緒にになって4員～7員の環Aを形成し、

あるいは、R⁴およびR⁵は、それらを接続する炭素と一緒にになって4員～7員の環Bを形成し、

10

20

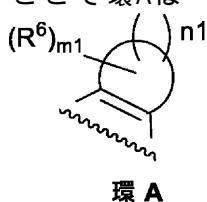
30

40

50

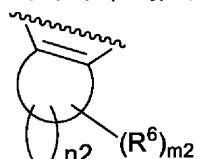
あるいは、 R^2 および R^3 は、それらを接続する炭素と一緒にになって4員～7員の環Aを形成し、かつ、 R^4 および R^5 は、それらを接続する炭素と一緒にになって4員～7員の環Bを形成し、

ここで環Aは



環 A

であり、環Bは



環 B

であり、

式中、環Aは炭素環、またはO、N、およびSより独立して選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を含む複素環であり；

n_1 は2～5であり；

m_1 は1～10であり；

式中、環Bは炭素環、またはO、N、およびSより独立して選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を含む複素環であり；

n_2 は2～5であり；

m_2 は1～10であり；

式中、各環中の各 R^6 は、同じであるかまたは異なっており、H、 C_1 ～ C_6 アルキル、 C_1 ～ C_6 アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、オキソ、および $=NR^{13}$ より選択され；

あるいは、2個の R^6 は、それらを接続する1個または複数の原子と一緒にになって、O、N、およびSより独立して選択される1個または2個のヘテロ原子を含む3～8員炭素環または飽和複素環を形成し；

R^1 はH、 C_1 ～ C_6 アルキル、 C_3 ～ C_6 シクロアルキル、および C_3 ～ C_6 ヘテロシクロアルキルより選択され；

ここで R^1 は、ヒドロキシ、オキソ、 C_1 ～ C_6 アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $=NR^{13}$ 、 $COOC_1$ ～ C_6 アルキル、および $CONR^{11}R^{12}$ よりそれぞれ独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

R^{10} はH、 C_1 ～ C_6 アルキル、 C_3 ～ C_6 シクロアルキル、および C_3 ～ C_6 ヘテロシクロアルキルより選択され；

ここで R^{10} は、ヒドロキシ、オキソ、 C_1 ～ C_6 アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $=NR^{13}$ 、 $COOC_1$ ～ C_6 アルキル、および $CONR^{11}R^{12}$ よりそれぞれ独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

あるいは、 R^1 および R^{10} は、それらを接続する原子と一緒にになって、O、N、およびSより独立して選択される1個または2個のヘテロ原子を含む3～8員炭素環または複素環を形成し、ここで該炭素環または複素環はヒドロキシ、オキソ、 C_1 ～ C_6 アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $=NR^{13}$ 、 $COOC_1$ ～ C_6 アルキル、および $CONR^{11}R^{12}$ よりそれぞれ独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

R^{13} は C_1 ～ C_6 アルキルであり；

R^{11} および R^{12} のそれぞれは各出現時に水素、 C_1 ～ C_6 アルキル、 CO_2R^{15} 、および $CONR^{17}R^1$ ⁸より独立して選択され；

R^{15} は C_1 ～ C_6 アルキルであり；

R^{17} および R^{18} のそれぞれは各出現時に水素および $C_1 \sim C_6$ アルキルより独立して選択され；

各 R^{16} は、同じであるかまたは異なっており、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $=NR^{11}R^{12}$ 、オキソ、および $=NR^{13}$ より選択され；

但し、式Iの化合物が環Aおよび環Bを含み； X^3 がNHであり； X^2 がCHであり； R^{10} がHである場合、

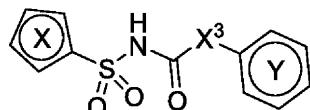
さらに、(i) X^1 がOであり、 R^1 が、ヒドロキシ、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $=NR^{11}R^{12}$ 、 $=NR^{13}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、および $CONR^{11}R^{12}$ で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである場合、YはN、CF、CCl、またはCHではなく、(ii) X^1 がSである場合、YはCHではなく；

但し、 R^2 および R^4 がそれぞれイソプロピルであり； X^3 がNHであり； X^2 がCHであり； R^{10} がHであり； R^1 が、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $=NR^{11}R^{12}$ 、 $=NR^{13}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、または $CONR^{11}R^{12}$ で置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルである場合、

YはCHまたはCClではない。

【0047】

いくつかの態様では、式IIの化合物またはその薬学的に許容される塩が本明細書において提供される：

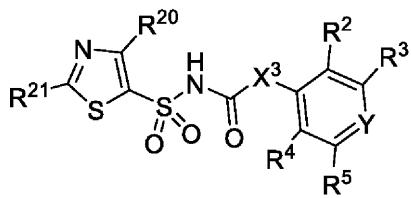
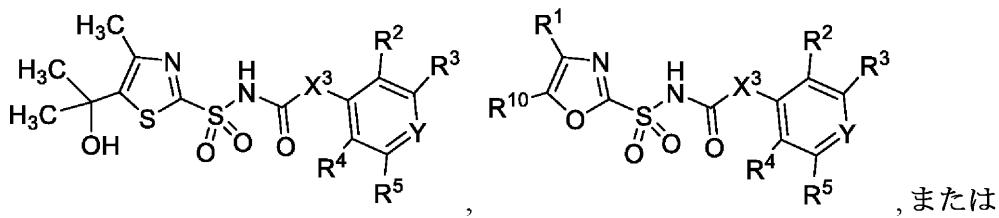
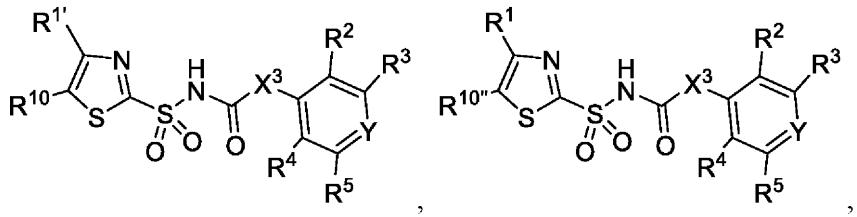
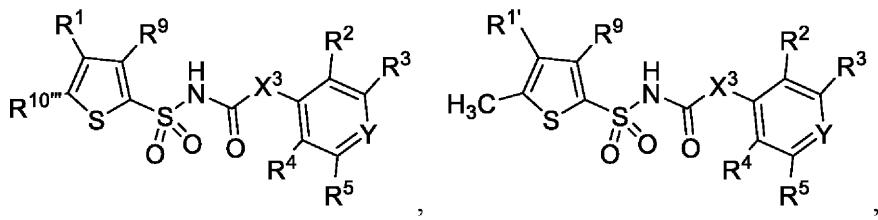
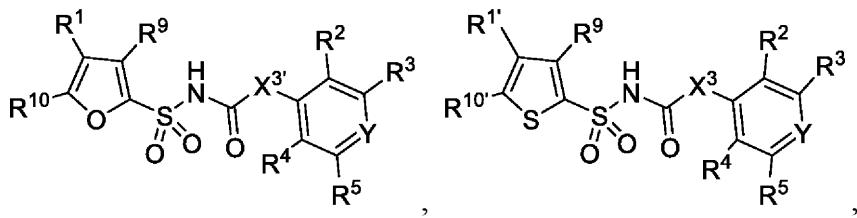
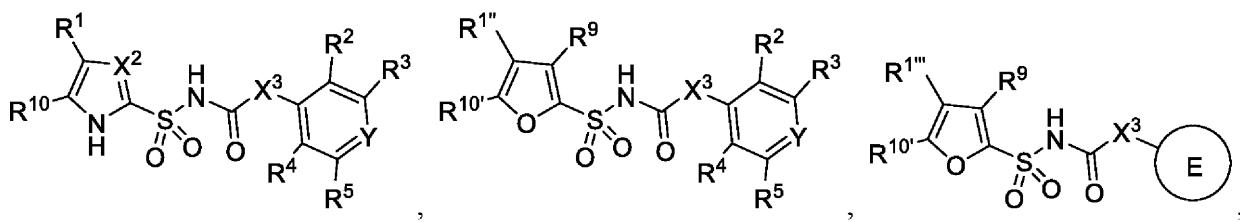


10

20

式II

ここで、式IIは

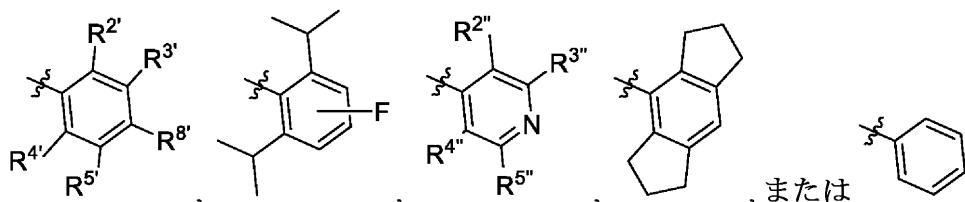


より選択され；



40

は



より選択され；

X^2 は N または CR^9 であり；

50

X^3 はNHまたはOであり；

X^3' はOであり；

あるいは、 X^3 がNHである場合、 X^3 および R^2 は、それらを接続する原子と一緒にになって、1個または複数の R^{16} で置換されていてもよい4～7員複素環を形成し；

あるいは、 X^3 がNHである場合、 X^3 および R^4 は、それらを接続する原子と一緒にになって、1個または複数の R^{16} で置換されていてもよい4～7員複素環を形成し；

YはNまたはCR⁸であり；

R^8 はH、CN、Cl、F、CO₂C₁～C₆アルキル、CO₂C₃～C₈シクロアルキル、CONR¹¹R¹²、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルコキシ、およびC₁～C₆ハロアルキルより選択され；

R^8' はCN、CO₂C₁～C₆アルキル、CO₂C₃～C₈シクロアルキル、CONR¹¹R¹²、およびC₁～C₆ハロアルキルより選択され；

R^9 はH、CN、Cl、F、CO₂C₁～C₆アルキル、CO₂C₃～C₈シクロアルキル、CONR¹¹R¹²、C₁～C₆アルキル、およびC₁～C₆ハロアルキルより選択され；

R^2 は水素、C₁～C₆アルコキシ、ハロ、C₁～C₆ハロアルキル、または、ヒドロキシで置換されていてもよいC₁～C₆アルキルであり；

R^2' は水素、ハロ、または、ヒドロキシで置換されていてもよいC₁～C₆アルキルであり；

R^2'' は水素またはC₁～C₆アルキルであり；

R^3 は水素、CN、C₁～C₆アルコキシ、ハロ、C₁～C₆ハロアルキル、または、ヒドロキシで置換されていてもよいC₁～C₆アルキルであり；

R^3' は水素、ハロ、または、ヒドロキシで置換されていてもよいC₁～C₆アルキルであり；

R^3'' は水素、CN、またはC₁～C₆アルキルであり；

R^4 は水素、C₁～C₆アルコキシ、ハロ、C₁～C₆ハロアルキル、または、ヒドロキシで置換されていてもよいC₁～C₆アルキルであり；

R^4' は水素、ハロ、または、ヒドロキシで置換されていてもよいC₁～C₆アルキルであり；

R^4'' は水素またはC₁～C₆アルキルであり；

R^5 は水素、C₁～C₆アルコキシ、ハロ、C₁～C₆ハロアルキル、または、ヒドロキシで置換されていてもよいC₁～C₆アルキルであり；

R^5' は水素、ハロ、または、ヒドロキシで置換されていてもよいC₁～C₆アルキルであり；

R^5'' は水素、CN、またはC₁～C₆アルキルであり；

あるいは、 R^2 および R^3 は、それらを接続する炭素と一緒にになって4員～7員の環Aを形成し、

あるいは、 R^2' および R^3' は、それらを接続する炭素と一緒にになって4員～7員の環Aを形成し、

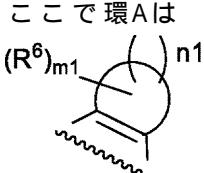
あるいは、 R^4 および R^5 は、それらを接続する炭素と一緒にになって4員～7員の環Bを形成し、

あるいは、 R^4' および R^5' は、それらを接続する炭素と一緒にになって4員～7員の環Bを形成し、

あるいは、 R^2 および R^3 は、それらを接続する炭素と一緒にになって4員～7員の環Aを形成し、かつ、 R^4 および R^5 は、それらを接続する炭素と一緒にになって4員～7員の環Bを形成し、

あるいは、 R^2' および R^3' は、それらを接続する炭素と一緒にになって4員～7員の環Aを形成し、かつ、 R^4' および R^5' は、それらを接続する炭素と一緒にになって4員～7員の環Bを形成し、

ここで環Aは



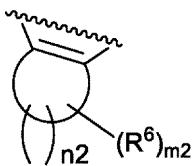
環A
であり、環Bは

20

30

40

50

**環 B**

であり、

式中、環Aは飽和炭素環であり；

n_1 は2～5であり；

m_1 は1～10であり；

10

式中、環Bは飽和炭素環であり；

n_2 は2～5であり；

m_2 は1～10であり；

式中、各環中の各 R^6 は、同じであるかまたは異なっており、H、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシ、NR¹¹R¹²、オキソ、および=NR¹³より選択され；

あるいは、2個の R^6 は、それらを接続する1個または複数の原子と一緒にになって、O、N、およびSより独立して選択される1個または2個のヘテロ原子を含む3～8員炭素環または飽和複素環を形成し；

R^1 はH、非置換C₁～C₆アルキル、C(R¹⁹)₂OH、C(O)C₂～C₆アルキル、およびC₃～C₆シクロアルキルより選択され；

20

ここで上記C(O)C₂～C₆アルキルおよびC₃～C₆シクロアルキルはそれぞれ、ヒドロキシ、C₁～C₆アルコキシ、NR¹¹R¹²、=NR¹³、COOC₁～C₆アルキル、およびCONR¹¹R¹²よりそれぞれ独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

$R^{1'}$ は非置換C₁～C₆アルキル、C(R¹⁹)₂OH、C(O)C₂～C₆アルキル、およびC₃～C₆シクロアルキルより選択され；

20

ここで上記C(O)C₂～C₆アルキルおよびC₃～C₆シクロアルキルはそれぞれ、ヒドロキシ、C₁～C₆アルコキシ、NR¹¹R¹²、=NR¹³、COOC₁～C₆アルキル、およびCONR¹¹R¹²よりそれぞれ独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

$R^{1''}$ は非置換C₁～C₆アルキル、C(O)C₂～C₆アルキル、およびC₃～C₆シクロアルキルより選択され；

30

ここで上記C(O)C₂～C₆アルキルおよびC₃～C₆シクロアルキルはそれぞれ、ヒドロキシ、オキソ、C₁～C₆アルコキシ、NR¹¹R¹²、=NR¹³、COOC₁～C₆アルキル、およびCONR¹¹R¹²よりそれぞれ独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

$R^{1'''}$ はC(R¹⁹)₂OHより選択され；

R^{10} はH、CI、C₁～C₆アルキル、C₃～C₆シクロアルキル、およびC₃～C₆ヘテロシクロアルキルより選択され；

ここで R^{10} は、ヒドロキシ、C₁～C₆アルコキシ、NR¹¹R¹²、=NR¹³、COOC₁～C₆アルキル、およびCONR¹¹R¹²よりそれぞれ独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

$R^{10'}$ はH、CI、C₃～C₆シクロアルキル、およびC₃～C₆ヘテロシクロアルキルより選択され；

40

ここで $R^{10'}$ は、ヒドロキシ、オキソ、C₁～C₆アルコキシ、NR¹¹R¹²、=NR¹³、COOC₁～C₆アルキル、およびCONR¹¹R¹²よりそれぞれ独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

$R^{10''}$ はCI、C₁～C₆アルキル、C₃～C₆シクロアルキル、およびC₃～C₆ヘテロシクロアルキルより選択され；

ここで $R^{10''}$ は、ヒドロキシ、C₁～C₆アルコキシ、NR¹¹R¹²、=NR¹³、COOC₁～C₆アルキル、およびCONR¹¹R¹²よりそれぞれ独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

$R^{10'''}$ はCI、ヒドロキシで置換されたC₁～C₆アルキル、C₃～C₆シクロアルキル、および

50

$C_3 \sim C_6$ へテロシクロアルキルより選択され；

ここで上記 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルおよび $C_3 \sim C_6$ へテロシクロアルキルはそれぞれ、ヒドロキシ、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $=NR^{13}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、および $CONR^1R^{12}$ よりそれぞれ独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

あるいは、 R^1 および R^{10} は、それらを接続する原子と一緒にになって、O、N、およびSより独立して選択される1個または2個のヘテロ原子を含む3～8員炭素環または複素環を形成し、ここで該炭素環または複素環はヒドロキシ、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $=NR^{13}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、および $CONR^1R^{12}$ よりそれぞれ独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

R^{13} は $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^{11} および R^{12} のそれぞれは各出現時に水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 CO_2R^{15} 、および $CONR^{17}R^{18}$ より独立して選択され；

R^{15} は $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^{17} および R^{18} のそれぞれは各出現時に水素および $C_1 \sim C_6$ アルキルより独立して選択され；

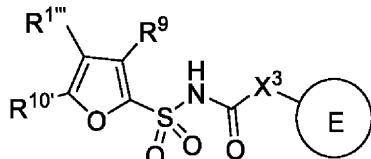
各 R^{16} は、同じであるかまたは異なっており、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、オキソ、および $=NR^{13}$ より選択され；

各 R^{19} は同じであり、 $C_1 \sim C_6$ アルキルより選択され；

R^{20} はH、ハロ、または、ヒドロキシで置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルより選択され；

R^{21} はH、ハロ、または、ヒドロキシで置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルより選択され；

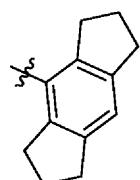
但し、(1)式IIが



であり；かつ(2) R^{10}' がHまたは $C_3 \sim C_6$ へテロシクロアルキルである場合、

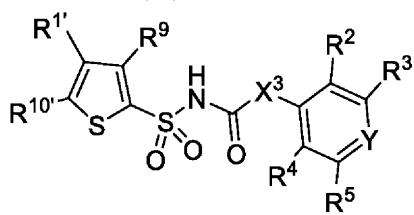


は

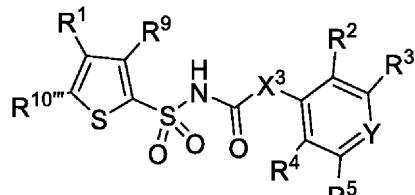


ではなく；

但し、(1)式IIが



または



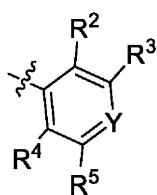
であり；かつ(2) 存在するならば R^1 または R^{11} のいずれかが $C(R^{19})_2OH$ であり；かつ(3) 存在するならば R^{10}' または $R^{10'''}$ のいずれかがClではない場合、

10

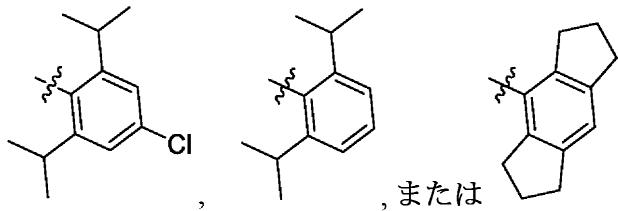
20

30

40



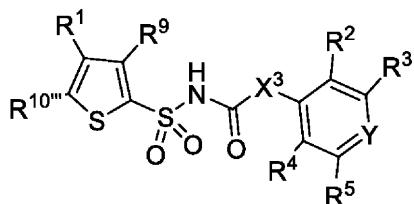
は



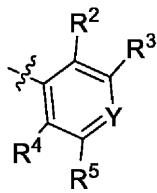
10

ではなく；

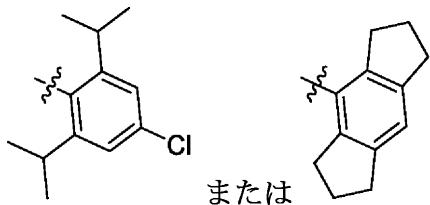
但し、(1) 式IIが



20

であり；かつ(2) R^{10} がヒドロキシで置換されたC₁～C₆アルキルである場合、

は

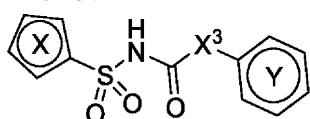


30

ではない。

【 0 0 4 8 】

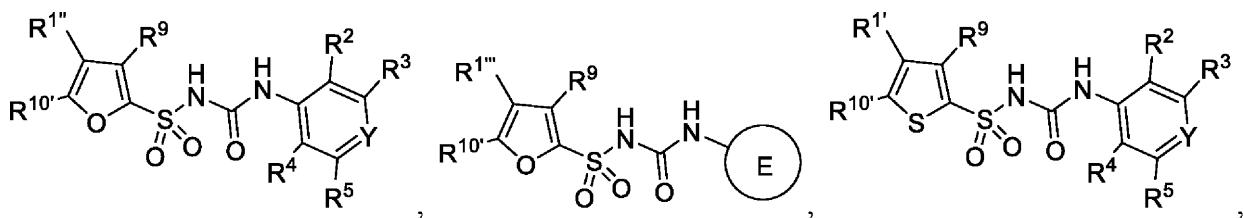
いくつかの態様では、式IIの化合物またはその薬学的に許容される塩が本明細書において提供される：



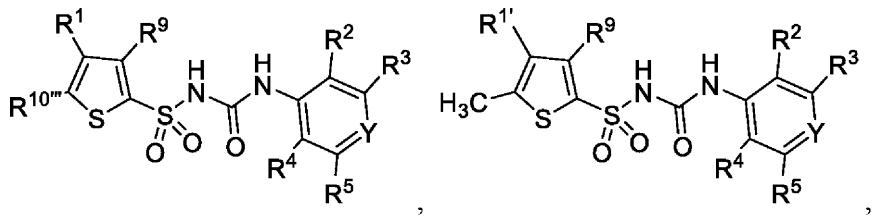
40

式 II

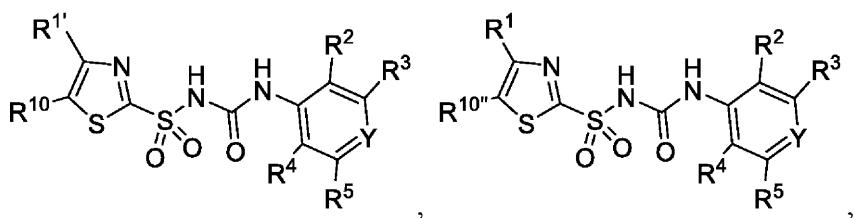
ここで、式IIは



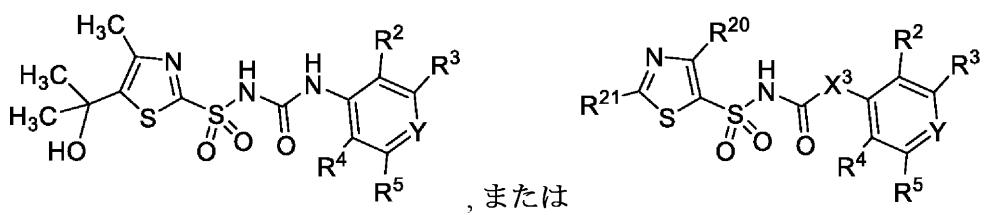
10



10



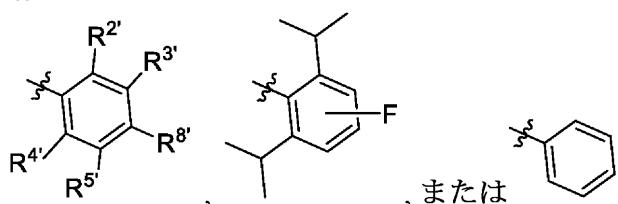
20



より選択され；



は



30

より選択され；

YはNまたはCR⁸であり；R⁸はH、CN、Cl、およびFより選択され；R^{8'}はCNおよびCONR¹¹R¹²より選択され；R⁹はHより選択され；

40

R²は水素またはC₁～C₆アルキルであり；R^{2'}はC₁～C₆アルキルであり；R³は水素、CN、C₁～C₆アルコキシ、またはハロであり；R^{3'}は水素またはハロであり；R⁴は水素またはC₁～C₆アルキルであり；R^{4'}はC₁～C₆アルキルであり；R⁵は水素であり；R^{5'}は水素であり；あるいは、R²およびR³は、それらを接続する炭素と一緒にになって4員～7員の環Aを形成し、

50

あるいは、 R^2' および R^3' は、それらを接続する炭素と一緒にになって4員～7員の環Aを形成し、

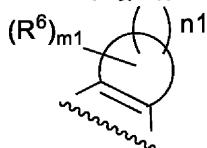
あるいは、 R^4 および R^5 は、それらを接続する炭素と一緒にになって4員～7員の環Bを形成し、

あるいは、 R^4' および R^5' は、それらを接続する炭素と一緒にになって4員～7員の環Bを形成し、

あるいは、 R^2 および R^3 は、それらを接続する炭素と一緒にになって4員～7員の環Aを形成し、かつ、 R^4 および R^5 は、それらを接続する炭素と一緒にになって4員～7員の環Bを形成し、

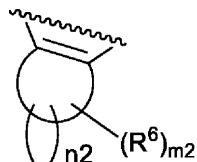
あるいは、 R^2' および R^3' は、それらを接続する炭素と一緒にになって4員～7員の環Aを形成し、かつ、 R^4' および R^5' は、それらを接続する炭素と一緒にになって4員～7員の環Bを形成し、

ここで環Aは



環 A

であり、環Bは



環 B

であり、

式中、環Aは飽和炭素環であり；

n_1 は3であり；

m_1 は0であり；

式中、環Bは飽和炭素環であり；

n_2 は3であり；

m_2 は0であり；

R^1 はHより選択され；

R^1' は $C(R^{19})_2OH$ および $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルより選択され；

ここで上記 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルは1個または複数のヒドロキシで置換されていてもよく；

$R^{1''}$ は $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルより選択され；

ここで上記 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルは1個または複数のヒドロキシで置換されていてもよく；

$R^{1'''}$ は $C(R^{19})_2OH$ より選択され；

R^{10} はH、Cl、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、および $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルより選択され；

ここで R^{10} は、ヒドロキシよりそれぞれ独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

R^{10}' はHまたはClより選択され；

R^{10}'' は $C_1 \sim C_6$ アルキルおよび $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルより選択され；

ここで R^{10}'' は1個または複数のヒドロキシで置換されていてもよく；

R^{10}''' は $C_1 \sim C_6$ アルキルおよび $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルより選択され；

ここで R^{10}''' は1個または複数のヒドロキシで置換されていてもよく；

R^{11} および R^{12} のそれぞれは各出現時に水素より独立して選択され；

各 R^{19} は同じであり、 $C_1 \sim C_6$ アルキルより選択され；

10

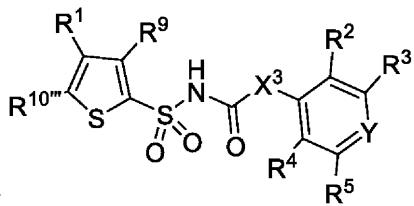
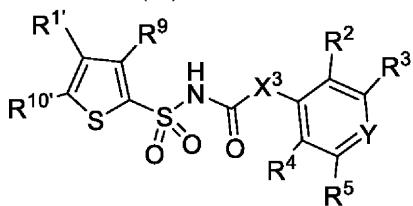
20

30

40

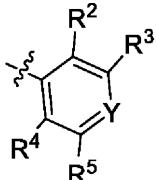
50

R^{20} はH、またはヒドロキシで置換されてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルより選択され；
 R^{21} はH、またはヒドロキシで置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルより選択され；
 但し、(1)式IIが

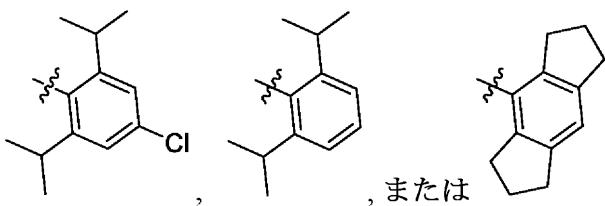


または

であり；かつ(2)存在するならば R^1 または R^{10} のいずれかが $C(R^{19})_2OH$ であり；かつ(3)存在するならば R^{10} または $R^{10''}$ のいずれかがClではない場合、 10



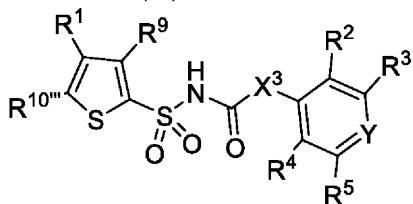
は



20

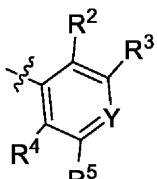
ではなく；

但し、(1)式IIが

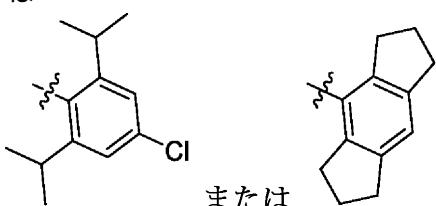


30

であり；かつ(2) $R^{10''}$ がヒドロキシで置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである場合、



は



40

ではない。

【0049】

いくつかの態様では、本明細書中の式に示される変動要素は以下の通りである。

【0050】

X^1 および X^2 基

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 X^1 は0である。

50

【0051】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 X^1 はSである。

【0052】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 X^1 はNHである。

【0053】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 X^2 はCR⁹である。

【0054】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 X^2 はCHである。

【0055】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 X^2 はNである。

10

【0056】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 X^1 はOであり、 X^2 はCR⁹である

。

【0057】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 X^1 はSであり、 X^2 はCR⁹である

。

【0058】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 X^1 はOであり、 X^2 はCHである。

【0059】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 X^1 はSであり、 X^2 はCHである。

20

【0060】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 X^1 はOであり、 X^2 はNである。

【0061】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 X^1 はSであり、 X^2 はNである。

【0062】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 X^1 はNHであり、 X^2 はNである。

【0063】

 X^3 および X^3' 基

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 X^3 はNHである。

【0064】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 X^3 はOである。

30

【0065】

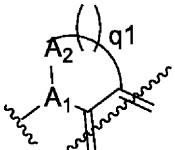
いくつかの態様では、 X^3 およびR²は、それらを接続する原子と一緒にになって、1個または複数のR^{1~6}で置換されていてもよい4~7員複素環を形成する。

【0066】

いくつかの態様では、 X^3 およびR⁴は、それらを接続する原子と一緒にになって、1個または複数のR^{1~6}で置換されていてもよい4~7員複素環を形成する。

【0067】

いくつかの態様では、 X^3 およびR²は、それらを接続する原子と一緒にになって、下記式の4~7員の環Cを形成する：



環C

式中、q1は0、1、2、または3であり；A1はNであり；A2はO、NH、またはCH₂であり、但し、A1およびA2が両方ともヘテロ原子であることはなく；環Cは1~8個のR^{1~6}で置換されていてもよい。

【0068】

40

50

環Cのいくつかの態様では、A1はNであり、A2はCH₂である。

【0069】

環Cのいくつかの態様では、R¹⁶はHである。

【0070】

いくつかの態様では、環Cは、O、N、およびSより選択される1個のヘテロ原子を含む複素環である。

【0071】

いくつかの態様では、環Cは、O、N、およびSよりそれぞれ独立して選択される2個のヘテロ原子を含む複素環である。

【0072】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、X^{3'}は0である。

【0073】

Y基

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、YはCR⁸である。

【0074】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、YはNである。

【0075】

R²、R⁴、R³、およびR⁵基

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R²は水素である。

【0076】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R²はC₁～C₆アルコキシである

。

【0077】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R²はメトキシである。

【0078】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R²はハロである。

【0079】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R²はC₁～C₆ハロアルキルである。

【0080】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R²はCF₃である。

【0081】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R²はヒドロキシで置換されていてもよいC₁～C₆アルキルである。

【0082】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R²はイソプロピルである。

【0083】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R²はメチルである。

【0084】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R³は水素である。

【0085】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R³はC₁～C₆アルコキシである

。

【0086】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R³はメトキシである。

【0087】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R³はハロである。

【0088】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R³はC₁～C₆ハロアルキルである。

10

20

30

40

50

【0089】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^3 は CF_3 である。

【0090】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^3 はヒドロキシで置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【0091】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^3 はイソプロピルである。

【0092】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^3 はメチルである。

【0093】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^3 はCNである。

10

【0094】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^4 は水素である。

【0095】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^4 は $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。

【0096】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^4 はメトキシである。

【0097】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^4 はハロである。

20

【0098】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^4 は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルである。

【0099】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^4 は CF_3 である。

【0100】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^4 はヒドロキシで置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【0101】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^4 はイソプロピルである。

30

【0102】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^4 はメチルである。

【0103】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^5 は水素である。

【0104】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^5 は $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。

【0105】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^5 はメトキシである。

40

【0106】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^5 はハロである。

【0107】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^5 は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルである。

【0108】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^5 は CF_3 である。

【0109】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^5 はヒドロキシで置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【0110】

50

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R²およびR⁴はそれぞれ水素である。

【0111】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R²およびR⁴はそれぞれ、ヒドロキシで置換されてもよいC₁～C₆アルキルである。

【0112】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R⁵はイソプロピルである。

【0113】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R⁵はメチルである。

【0114】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R²およびR⁴はそれぞれイソプロピルである。

【0115】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R²およびR⁴はそれぞれt-ブチルである。

【0116】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R²およびR⁴はそれぞれメチルである。

【0117】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R²およびR⁴はそれぞれヒドロキシメチルである。

【0118】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R³およびR⁵はそれぞれ水素である。

【0119】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R³およびR⁵はそれぞれ、ヒドロキシで置換されてもよいC₁～C₆アルキルである。

【0120】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R³およびR⁵はそれぞれイソプロピルである。

【0121】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R³およびR⁵はそれぞれt-ブチルである。

【0122】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R³およびR⁵はそれぞれメチルである。

【0123】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R³およびR⁵はそれぞれヒドロキシメチルである。

【0124】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R³およびR⁵はそれぞれ水素であり、R²およびR⁴はそれぞれ、ヒドロキシで置換されてもよいC₁～C₆アルキルである。

【0125】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R³およびR⁵はそれぞれ水素であり、R²およびR⁴はそれぞれイソプロピルである。

【0126】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R³およびR⁵はそれぞれ水素であり、R²およびR⁴はそれぞれt-ブチルである。

【0127】

10

20

30

40

50

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R³およびR⁵はそれぞれ水素であり、R²およびR⁴はそれぞれメチルである。

【0128】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R³およびR⁵はそれぞれ水素であり、R²およびR⁴はそれぞれヒドロキシメチルである。

【0129】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R³はハロであり、R⁵はHである。

【0130】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R³はCNであり、R⁵はHである。

【0131】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R²およびR⁴はそれぞれ水素であり、R³およびR⁵はそれぞれ、ヒドロキシで置換されてもよいC₁～C₆アルキルである。

【0132】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R²およびR⁴はそれぞれ水素であり、R³およびR⁵はそれぞれイソプロピルである。

【0133】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R²およびR⁴はそれぞれ水素であり、R³およびR⁵はそれぞれt-ブチルである。

【0134】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R²およびR⁴はそれぞれ水素であり、R³およびR⁵はそれぞれメチルである。

【0135】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R²およびR⁴はそれぞれ水素であり、R³およびR⁵はそれぞれヒドロキシメチルである。

【0136】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R²およびR³は、それらを接続する炭素と一緒にになって環Aを形成する。

【0137】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R⁴およびR⁵は、それらを接続する炭素と一緒にになって環Bを形成する。

【0138】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R²およびR³は、それらを接続する炭素と一緒にになって環Aを形成し、R⁴およびR⁵は、それらを接続する炭素と一緒にになって環Bを形成する。

【0139】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R²およびR³は、それらを接続する炭素と一緒にになって5員炭素環を形成し、R⁴およびR⁵は、それらを接続する炭素と一緒にになって5員炭素環を形成する。

【0140】

R²'、R⁴'、R³'、およびR⁵'基

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R²'は水素である。

【0141】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R²'はハロである。

【0142】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R²'はヒドロキシで置換されてもよいC₁～C₆アルキルである。

【0143】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R²'はイソプロピルである。

10

20

30

40

50

【0144】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R^{2'}はメチルである。

【0145】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R^{3'}は水素である。

【0146】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R^{3'}はハロである。

【0147】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R^{3'}はヒドロキシで置換されてもよいC₁～C₆アルキルである。

【0148】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R^{3'}はイソプロピルである。

10

【0149】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R^{3'}はメチルである。

【0150】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R^{4'}は水素である。

【0151】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R^{4'}はハロである。

【0152】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R^{4'}はヒドロキシで置換されてもよいC₁～C₆アルキルである。

20

【0153】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R^{4'}はイソプロピルである。

【0154】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R^{4'}はメチルである。

【0155】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R^{5'}は水素である。

【0156】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R^{5'}はハロである。

【0157】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R^{5'}はヒドロキシで置換されてもよいC₁～C₆アルキルである。

30

【0158】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R^{2'}およびR^{4'}はそれぞれ水素である。

【0159】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R^{2'}およびR^{4'}はそれぞれ、ヒドロキシで置換されてもよいC₁～C₆アルキルである。

【0160】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R^{5'}はイソプロピルである。

【0161】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R^{5'}はメチルである。

40

【0162】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R^{2'}およびR^{4'}はそれぞれイソプロピルである。

【0163】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R^{2'}およびR^{4'}はそれぞれt-ブチルである。

【0164】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R^{2'}およびR^{4'}はそれぞれメチルである。

50

【 0 1 6 5 】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R²' およびR⁴' はそれぞれヒドロキシメチルである。

【 0 1 6 6 】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R³' およびR⁵' はそれぞれ水素である。

【 0 1 6 7 】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R³' およびR⁵' はそれぞれ、ヒドロキシで置換されていてもよいC₁ ~ C₆アルキルである。

【 0 1 6 8 】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R³' およびR⁵' はそれぞれイソプロピルである。

【 0 1 6 9 】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R³' およびR⁵' はそれぞれt-ブチルである。

【 0 1 7 0 】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R³' およびR⁵' はそれぞれメチルである。

【 0 1 7 1 】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R³' およびR⁵' はそれぞれヒドロキシメチルである。

【 0 1 7 2 】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R³' およびR⁵' はそれぞれ水素であり、R²' およびR⁴' はそれぞれ、ヒドロキシで置換されていてもよいC₁ ~ C₆アルキルである。

【 0 1 7 3 】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R³' およびR⁵' はそれぞれ水素であり、R²' およびR⁴' はそれぞれイソプロピルである。

【 0 1 7 4 】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R³' およびR⁵' はそれぞれ水素であり、R²' およびR⁴' はそれぞれt-ブチルである。

【 0 1 7 5 】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R³' およびR⁵' はそれぞれ水素であり、R²' およびR⁴' はそれぞれメチルである。

【 0 1 7 6 】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R³' およびR⁵' はそれぞれ水素であり、R²' およびR⁴' はそれぞれヒドロキシメチルである。

【 0 1 7 7 】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R²' およびR⁴' はそれぞれ水素であり、R³' およびR⁵' はそれぞれ、ヒドロキシで置換されていてもよいC₁ ~ C₆アルキルである。

【 0 1 7 8 】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R²' およびR⁴' はそれぞれ水素であり、R³' およびR⁵' はそれぞれイソプロピルである。

【 0 1 7 9 】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R²' およびR⁴' はそれぞれ水素であり、R³' およびR⁵' はそれぞれt-ブチルである。

【 0 1 8 0 】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R²' およびR⁴' はそれぞれ水素であり、R³' およびR⁵' はそれぞれメチルである。

10

20

30

40

50

【0181】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R^{2'}およびR^{4'}はそれぞれ水素であり、R^{3'}およびR^{5'}はそれぞれヒドロキシメチルである。

【0182】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R^{2'}およびR^{3'}は、それらを接続する炭素と一緒にになって環Aを形成する。

【0183】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R^{4'}およびR^{5'}は、それらを接続する炭素と一緒にになって環Bを形成する。

【0184】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R^{2'}およびR^{3'}は、それらを接続する炭素と一緒にになって環Aを形成し、R^{4'}およびR^{5'}は、それらを接続する炭素と一緒にになって環Bを形成する。

10

【0185】

R^{2''}、R^{4''}、R^{3''}、およびR^{5''}基

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R^{2''}は水素である。

【0186】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R^{2''}はC₁～C₆アルキルである。

20

【0187】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R^{2''}はイソプロピルである。

【0188】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R^{2''}はメチルである。

【0189】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R^{3''}は水素である。

【0190】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R^{3''}はCNである。

30

【0191】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R^{3''}はC₁～C₆アルキルである。

【0192】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R^{3''}はイソプロピルである。

【0193】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R^{3''}はメチルである。

【0194】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R^{4''}は水素である。

【0195】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R^{4''}はC₁～C₆アルキルである。

40

【0196】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R^{4''}はイソプロピルである。

【0197】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R^{4''}はメチルである。

【0198】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R^{5''}は水素である。

【0199】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R^{5''}はCNである。

【0200】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R^{5''}はC₁～C₆アルキルである。

50

【0201】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^2 および R^4 はそれぞれ水素である。

【0202】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^2 および R^4 はそれぞれC₁～C₆アルキルである。

【0203】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^5 はイソプロピルである。

【0204】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^5 はメチルである。

10

【0205】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^2 および R^4 はそれぞれイソブロピルである。

【0206】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^2 および R^4 はそれぞれt-ブチルである。

【0207】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^2 および R^4 はそれぞれメチルである。

【0208】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^3 および R^5 はそれぞれ水素である。

20

【0209】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^3 および R^5 はそれぞれC₁～C₆アルキルである。

【0210】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^3 および R^5 はそれぞれイソブロピルである。

【0211】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^3 および R^5 はそれぞれt-ブチルである。

30

【0212】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^3 および R^5 はそれぞれメチルである。

【0213】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^3 および R^5 はそれぞれ水素であり、 R^2 および R^4 はそれぞれC₁～C₆アルキルである。

【0214】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^3 および R^5 はそれぞれ水素であり、 R^2 および R^4 はそれぞれイソブロピルである。

40

【0215】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^3 および R^5 はそれぞれ水素であり、 R^2 および R^4 はそれぞれt-ブチルである。

【0216】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^3 および R^5 はそれぞれ水素であり、 R^2 および R^4 はそれぞれメチルである。

【0217】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^2 および R^4 はそれぞれ水素であり、 R^3 および R^5 はそれぞれC₁～C₆アルキルである。

【0218】

50

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^2 および R^4 はそれぞれ水素であり、 R^3 および R^5 はそれぞれイソプロピルである。

【0219】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^2 および R^4 はそれぞれ水素であり、 R^3 および R^5 はそれぞれt-ブチルである。

【0220】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^2 および R^4 はそれぞれ水素であり、 R^3 および R^5 はそれぞれメチルである。

【0221】

環Aおよび環B

10

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、環Aは炭素環である。

【0222】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、環Aは、O、N、およびSより独立して選択される1個または2個のヘテロ原子を含む複素環である。

【0223】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、環Bは炭素環である。

【0224】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、環Bは、O、N、およびSより独立して選択される1個または2個のヘテロ原子を含む複素環である。

【0225】

20

いくつかの態様では、環Aは炭素環であり、n1は3である。

【0226】

いくつかの態様では、環Aは炭素環であり、n1は4である。

【0227】

いくつかの態様では、環Aは飽和炭素環である。

【0228】

いくつかの態様では、環Bは飽和炭素環である。

【0229】

いくつかの態様では、環Aは、O、N、およびSより独立して選択される1個または2個のヘテロ原子を含む複素環であり、n1は3である。

30

【0230】

いくつかの態様では、環Aは、O、N、およびSより独立して選択される1個または2個のヘテロ原子を含む複素環であり、n1は4である。

【0231】

いくつかの態様では、環Bは炭素環であり、n2は3である。

【0232】

いくつかの態様では、環Bは炭素環であり、n2は4である。

【0233】

いくつかの態様では、環Bは、O、N、およびSより独立して選択される1個または2個のヘテロ原子を含む複素環であり、n2は3である。

40

【0234】

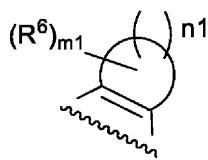
いくつかの態様では、環Bは、O、N、およびSより独立して選択される1個または2個のヘテロ原子を含む複素環であり、n2は4である。

【0235】

いくつかの態様では、環Aは環Bと同じである。

【0236】

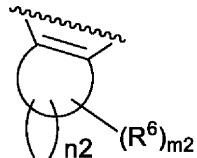
いくつかの態様では、環Aは



環 A
である。

【 0 2 3 7 】

いくつかの態様では、環Bは



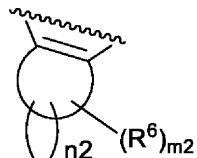
10

環 B

である。

【 0 2 3 8 】

いくつかの態様では、環Bは



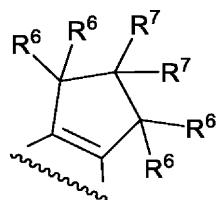
20

環 B

であり、環Aと同じである。

【 0 2 3 9 】

いくつかの態様では、環Aは



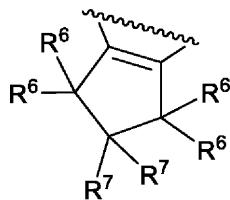
30

環 A

である。

【 0 2 4 0 】

いくつかの態様では、環Bは



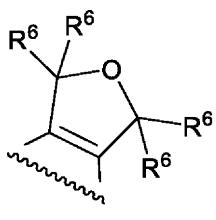
40

環 B

であり、環Aと同じである。

【 0 2 4 1 】

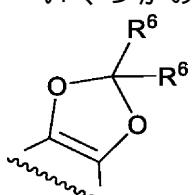
いくつかの態様では、環Aは式



の複素環である。

【0 2 4 2】

いくつかの態様では、環Aは式



環 A

の複素環である。

【0 2 4 3】

環Aおよび環B中のR⁶およびR⁷基ならびに変動要素n1、n2、m1、およびm2

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R⁶はHである。

【0 2 4 4】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R⁶はC₁～C₆アルキルである。

【0 2 4 5】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R⁶はC₁～C₆アルコキシである

。

【0 2 4 6】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R⁶はメトキシである。

【0 2 4 7】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R⁶はNR¹¹R¹²である。

【0 2 4 8】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R⁶はオキソである。

【0 2 4 9】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R⁶は=NR¹³である。

【0 2 5 0】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、n1は2である。

【0 2 5 1】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、n1は3である。

【0 2 5 2】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、n1は4である。

【0 2 5 3】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、n1は5である。

【0 2 5 4】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、n2は2である。

【0 2 5 5】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、n2は3である。

【0 2 5 6】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、n2は4である。

【0 2 5 7】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、n2は5である。

10

20

30

40

50

【0258】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、m1は1である。

【0259】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、m1は2である。

【0260】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、m1は3である。

【0261】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、m1は4である。

【0262】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、m2は1である。 10

【0263】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、m2は2である。

【0264】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、m2は3である。

【0265】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、m2は4である。

【0266】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、2個のR⁶は、それらを接続する1個または複数の原子と一緒にになって、O、N、およびSより独立して選択される1個または2個のヘテロ原子を含む3~8員炭素環または飽和複素環を形成する。 20

【0267】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、各環中の各R⁶はHである。

【0268】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、各環中の各R⁶はC₁~C₆アルキルである。

【0269】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、各環中の各R⁷はHである。

【0270】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、各環中の各R⁷はC₁~C₆アルキルである。 30

【0271】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、各環中の各R⁶はHであり、各環中の各R⁷はHである。

【0272】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、各環中の各R⁶はHであり、各環中の各R⁷はC₁~C₆アルキルである。

【0273】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、各環中の各R⁶はC₁~C₆アルキルであり、各環中の各R⁷はHである。

【0274】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、各環中の各R⁶はC₁~C₆アルキルであり、各環中の各R⁷はC₁~C₆アルキルである。 40

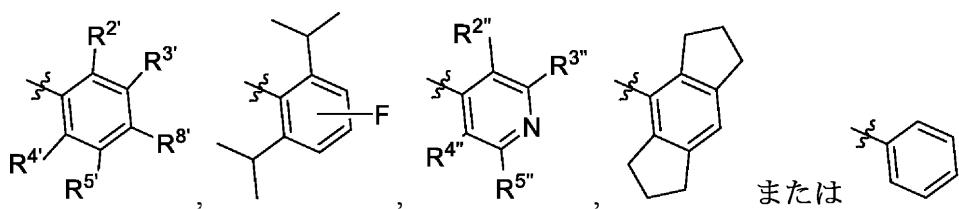
【0275】

E環

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、



は



または

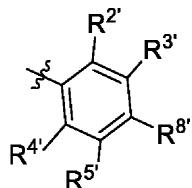
より選択される。

【0276】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、



は



である。

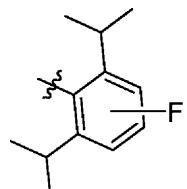
【0277】

10

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、



は



である。

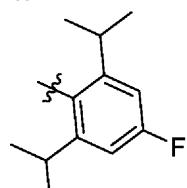
【0278】

20

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、



は



である。

【0279】

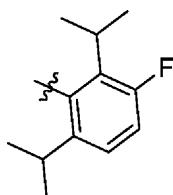
30

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、



は

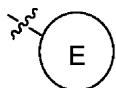
40



である。

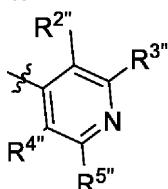
【0280】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、



10

は



である。

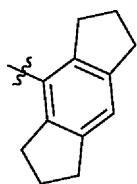
【0281】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、



20

は

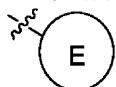


である。

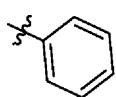
30

【0282】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、



は



である。

40

【0283】

R^8 および $R^{8'}$ 基

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^8 は H、CN、Cl、F、 $CO_2C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $CONR^{11}R^{12}$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、および $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルより選択される。

【0284】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^8 は H、CN、Cl、F、 $CO_2C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $CONR^{11}R^{12}$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、および $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルより選択される。

【0285】

50

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R⁸はH、CN、Cl、F、CO₂C₁～C₆アルキル、およびCONH₂より選択される。

【0286】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R⁸はHである。

【0287】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R⁸はCNである。

【0288】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R⁸はClである。

【0289】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R⁸はFである。

【0290】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R⁸はCO₂C₁～C₆アルキルである。

【0291】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R⁸はCO₂C₃～C₈シクロアルキルである。

【0292】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R⁸はCONH₂である。

【0293】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R⁸はCONR¹¹R¹²である。

【0294】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R⁸はC₁～C₆アルキルである。

【0295】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R⁸はC₁～C₆ハロアルコキシである。

【0296】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R⁸はC₁～C₆ハロアルキルである。

【0297】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R⁸はCF₃である。

【0298】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R^{8'}はCN、CO₂C₁～C₆アルキル、CO₂C₃～C₈シクロアルキル、CONR¹¹R¹²、C₁～C₆アルキル、およびC₁～C₆ハロアルキルより選択される。

【0299】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R^{8'}はCN、CO₂C₁～C₆アルキル、およびCONH₂より選択される。

【0300】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R^{8'}はCNである。

【0301】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R^{8'}はCO₂C₁～C₆アルキルである。

【0302】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R^{8'}はCO₂C₃～C₈シクロアルキルである。

【0303】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R^{8'}はCONH₂である。

【0304】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R^{8'}はCONR¹¹R¹²である。

【0305】

10

20

30

40

50

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^8' は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【0306】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^8' は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルである。

【0307】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^8' は CF_3 である。

【0308】

R^9 基

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^9 はH、CN、Cl、F、 $CO_2C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $CONR^{11}R^{12}$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、および $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルより選択される。

10

【0309】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^9 はHである。

【0310】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^9 はCNである。

【0311】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^9 はClである。

【0312】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^9 はFである。

20

【0313】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^9 は $CO_2C_1 \sim C_6$ アルキルである。

。

【0314】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^9 は $CO_2C_3 \sim C_8$ シクロアルキルである。

【0315】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^9 は $CONH_2$ である。

【0316】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^9 は $CONR^{11}R^{12}$ である。

30

【0317】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^9 は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【0318】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^9 は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルである。

【0319】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^9 は CF_3 である。

【0320】

R^1 、 $R^{1'}$ 、 $R^{1''}$ 、および $R^{1'''}$ 基

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^1 はH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、および $C_3 \sim C_6$ ヘテロシクロアルキルより選択され、ここで R^1 は、ヒドロキシ、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $=NR^{13}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、および $CONR^{11}R^{12}$ よりそれぞれ独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよい。

40

【0321】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^1 はHである。

【0322】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^1 は、ヒドロキシ、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $=NR^{13}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、および $CONR^{11}R^{12}$ よりそれぞれ独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【0323】

50

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R¹は、ヒドロキシ、オキソ、C₁～C₆アルコキシ、NR¹¹R¹²、=NR¹³、COOC₁～C₆アルキル、およびCONR¹¹R¹²よりそれぞれ独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよいC₃～C₆シクロアルキルである。

【0324】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R¹は、ヒドロキシ、アミノ、およびオキソよりそれぞれ独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよいC₁～C₆アルキルである。

【0325】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R¹はヒドロキシで置換されたC₁～C₆アルキルである。 10

【0326】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R¹は2-ヒドロキシ-2-プロピルである。

【0327】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R¹は、ヒドロキシ、アミノ、およびオキソよりそれぞれ独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよいC₃～C₆シクロアルキルである。

【0328】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R¹はC₃～C₆シクロアルキルである。 20

【0329】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R¹はヒドロキシで置換されたC₃～C₆シクロアルキルである。

【0330】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R¹は1-ヒドロキシ-1-シクロプロピルである。

【0331】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R¹は1-ヒドロキシ-1-シクロプロチルである。 30

【0332】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R¹は1-ヒドロキシ-1-シクロベンチルである。

【0333】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R¹は、ヒドロキシ、アミノ、およびオキソよりそれぞれ独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよいC₃～C₆ヘテロシクロアルキルである。

【0334】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R¹はC₃～C₆ヘテロシクロアルキルである。 40

【0335】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R¹はヒドロキシで置換されたC₃～C₆ヘテロシクロアルキルである。

【0336】

R¹はH、非置換C₁～C₆アルキル、C(R¹⁹)₂OH、C(O)C₂～C₆アルキル、およびC₃～C₆シクロアルキルより選択され；ここで上記C(O)C₂～C₆アルキルおよびC₃～C₆シクロアルキルはそれぞれ、ヒドロキシ、C₁～C₆アルコキシ、NR¹¹R¹²、=NR¹³、COOC₁～C₆アルキル、およびCONR¹¹R¹²よりそれぞれ独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよい。

【0337】

50

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^1 は $C(R^{19})_2OH$ または $C(O)C_2 \sim C_6$ アルキルである。

【0338】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^1 は $C(R^{19})_2OH$ である。

【0339】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^1 は $C(O)C_2 \sim C_6$ アルキルである。

【0340】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^1 はプロパノイルである。

【0341】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^1 はブタノイルである。

【0342】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^1' は非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C(R^{19})_2OH$ 、 $C(O)C_2 \sim C_6$ アルキル、および $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルより選択され、ここで上記 $C(O)C_2 \sim C_6$ アルキルおよび $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルはそれぞれ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $=NR^{13}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、および $CONR^{11}R^{12}$ よりそれぞれ独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよい。

【0343】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^1' は非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【0344】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^1' は $C(R^{19})_2OH$ である。

【0345】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^1' は、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $=NR^{13}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、および $CONR^{11}R^{12}$ よりそれぞれ独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよい $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルである。

【0346】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^1' は2-ヒドロキシ-2-プロピルである。

【0347】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^1' は、ヒドロキシまたはアミノよりそれぞれ独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよい $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルである。

【0348】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^1' は $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルである。

【0349】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^1' はヒドロキシで置換された $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルである。

【0350】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^1' は1-ヒドロキシ-1-シクロプロピルである。

【0351】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^1' は1-ヒドロキシ-1-シクロブチルである。

【0352】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^1' は1-ヒドロキシ-1-シクロペンチルである。

【0353】

10

20

30

40

50

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 $R^{1'}$ は $C(R^{19})_2OH$ または $C(O)C_2 \sim C_6$ アルキルである。

【0354】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 $R^{1'}$ は $C(R^{19})_2OH$ である。

【0355】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 $R^{1'}$ は $C(O)C_2 \sim C_6$ アルキルである。

【0356】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 $R^{1'}$ はプロパノイルである。

【0357】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 $R^{1'}$ は2-ヒドロキシプロパノイルである。

【0358】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 $R^{1'}$ はブタノイルである。

【0359】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 $R^{1''}$ は非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C(O)C_2 \sim C_6$ アルキル、および $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルより選択され、ここで上記 $C(O)C_2 \sim C_6$ アルキルおよび $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルはそれぞれ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $=NR^{13}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、および $CONR^{11}R^{12}$ よりそれぞれ独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよい。

【0360】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 $R^{1''}$ は非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【0361】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 $R^{1''}$ は、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $=NR^{13}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、および $CONR^{11}R^{12}$ よりそれぞれ独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよい $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルである。

【0362】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 $R^{1''}$ は、ヒドロキシまたはアミノよりそれぞれ独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよい $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルである。

【0363】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 $R^{1''}$ は $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルである。

【0364】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 $R^{1''}$ はヒドロキシで置換された $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルである。

【0365】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 $R^{1''}$ は1-ヒドロキシ-1-シクロプロピルである。

【0366】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 $R^{1''}$ は1-ヒドロキシ-1-シクロブチルである。

【0367】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 $R^{1''}$ は1-ヒドロキシ-1-シクロペンチルである。

【0368】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 $R^{1''}$ は $C(O)C_2 \sim C_6$ アルキルである。

10

20

30

40

50

【0369】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 $R^{1\dots}$ はプロパノイルである。

【0370】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 $R^{1\dots}$ は2-ヒドロキシプロパノイルである。

【0371】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 $R^{1\dots}$ はブタノイルである。

【0372】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 $R^{1\dots\dots}$ は $C(R^{19})_2OH$ である。

【0373】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 $R^{1\dots\dots}$ は2-ヒドロキシ-2-プロピルである。

【0374】

R^{10} 、 $R^{10\dots}$ 、 $R^{10\dots\dots}$ 、および $R^{10\dots\dots\dots}$ 基

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{10} はH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、および $C_3 \sim C_6$ ヘテロシクロアルキルより選択され、ここで R^{10} は、ヒドロキシ、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $=NR^{13}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、および $CONR^{11}R^{12}$ よりそれぞれ独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてよい。

【0375】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{10} はH、Cl、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、および $C_3 \sim C_6$ ヘテロシクロアルキルより選択され、ここで R^{10} は、ヒドロキシ、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $=NR^{13}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、および $CONR^{11}R^{12}$ よりそれぞれ独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてよい。

【0376】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{10} はH、Cl、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、および $C_3 \sim C_6$ ヘテロシクロアルキルより選択され、ここで R^{10} は、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $=NR^{13}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、および $CONR^{11}R^{12}$ よりそれぞれ独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてよい。

【0377】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{10} はHである。

【0378】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{10} はClである。

【0379】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{10} は、ヒドロキシ、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $=NR^{13}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、および $CONR^{11}R^{12}$ よりそれぞれ独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてよい $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【0380】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{10} は、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $=NR^{13}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、および $CONR^{11}R^{12}$ よりそれぞれ独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてよい $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【0381】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{10} は、ヒドロキシ、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $=NR^{13}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、および $CONR^{11}R^{12}$ よりそれぞれ独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてよい $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルである。

【0382】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{10} は、ヒドロキシ、アミノ、

10

20

30

40

50

およびオキソよりそれぞれ独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよいC₁～C₆アルキルである。

【0383】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R¹⁰はヒドロキシで置換されたC₁～C₆アルキルである。

【0384】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R¹⁰は2-ヒドロキシ-2-プロピルである。

【0385】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R¹⁰は、ヒドロキシ、アミノ、およびオキソよりそれぞれ独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよいC₃～C₆シクロアルキルである。 10

【0386】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R¹⁰はC₃～C₆シクロアルキルである。

【0387】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R¹⁰はヒドロキシで置換されたC₃～C₆シクロアルキルである。

【0388】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R¹⁰は1-ヒドロキシ-1-シクロプロピルである。 20

【0389】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R¹⁰は1-ヒドロキシ-1-シクロブチルである。

【0390】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R¹⁰は1-ヒドロキシ-1-シクロペンチルである。

【0391】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R¹⁰は、ヒドロキシ、アミノ、およびオキソよりそれぞれ独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよいC₃～C₆ヘテロシクロアルキルである。 30

【0392】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R¹⁰はC₃～C₆ヘテロシクロアルキルである。

【0393】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R¹⁰はヒドロキシで置換されたC₃～C₆ヘテロシクロアルキルである。

【0394】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R^{10'}はH、Cl、C₃～C₆シクロアルキル、およびC₃～C₆ヘテロシクロアルキルより選択され、ここでR^{10'}は、ヒドロキシ、オキソ、C₁～C₆アルコキシ、NR¹¹R¹²、=NR¹³、COOC₁～C₆アルキル、およびCONR¹¹R¹²よりそれぞれ独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよい。 40

【0395】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R^{10'}はHである。

【0396】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R^{10'}は、ヒドロキシ、オキソ、C₁～C₆アルコキシ、NR¹¹R¹²、=NR¹³、COOC₁～C₆アルキル、およびCONR¹¹R¹²よりそれぞれ独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよいC₃～C₆シクロアルキルである。

【0397】

10

20

30

40

50

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 $R^{10'}$ は、ヒドロキシ、アミノ、およびオキソよりそれぞれ独立して選択される1個または複数の置換基で置換されてもよい $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルである。

【0398】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 $R^{10'}$ は $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルである。

【0399】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 $R^{10'}$ はヒドロキシで置換された $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルである。

【0400】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 $R^{10'}$ は1-ヒドロキシ-1-シクロプロピルである。

【0401】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 $R^{10'}$ は1-ヒドロキシ-1-シクロブチルである。

【0402】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 $R^{10'}$ は1-ヒドロキシ-1-シクロペンチルである。

【0403】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 $R^{10'}$ は、ヒドロキシ、アミノ、およびオキソよりそれぞれ独立して選択される1個または複数の置換基で置換されてもよい $C_3 \sim C_6$ ヘテロシクロアルキルである。

【0404】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 $R^{10'}$ は $C_3 \sim C_6$ ヘテロシクロアルキルである。

【0405】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 $R^{10'}$ はヒドロキシで置換された $C_3 \sim C_6$ ヘテロシクロアルキルである。

【0406】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 $R^{10''}$ はCI、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、および $C_3 \sim C_6$ ヘテロシクロアルキルより選択され、ここで $R^{10''}$ は、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $=NR^{13}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、および $CONR^1R^{12}$ よりそれぞれ独立して選択される1個または複数の置換基で置換されてもよい。

【0407】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 $R^{10''}$ はCIである。

【0408】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 $R^{10''}$ は、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $=NR^{13}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、および $CONR^{11}R^{12}$ よりそれぞれ独立して選択される1個または複数の置換基で置換されてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【0409】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 $R^{10''}$ は、ヒドロキシ、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $=NR^{13}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、および $CONR^{11}R^{12}$ よりそれぞれ独立して選択される1個または複数の置換基で置換されてもよい $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルである。

【0410】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 $R^{10''}$ は、ヒドロキシリおよびアミノよりそれぞれ独立して選択される1個または複数の置換基で置換されてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【0411】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 $R^{10''}$ はヒドロキシで置換され

10

20

30

40

50

たC₁～C₆アルキルである。

【0412】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R¹⁰は2-ヒドロキシ-2-プロピルである。

【0413】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R¹⁰は、ヒドロキシおよびアミノよりそれぞれ独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよいC₃～C₆シクロアルキルである。

【0414】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R¹⁰はC₃～C₆シクロアルキル 10である。

【0415】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R¹⁰はヒドロキシで置換されたC₃～C₆シクロアルキルである。

【0416】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R¹⁰は1-ヒドロキシ-1-シクロプロピルである。

【0417】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R¹⁰は1-ヒドロキシ-1-シクロブチルである。 20

【0418】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R¹⁰は1-ヒドロキシ-1-シクロペンチルである。

【0419】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R¹⁰は、ヒドロキシ、アミノ、およびオキソよりそれぞれ独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよいC₃～C₆ヘテロシクロアルキルである。

【0420】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R¹⁰はC₃～C₆ヘテロシクロアルキルである。 30

【0421】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R¹⁰はヒドロキシで置換されたC₃～C₆ヘテロシクロアルキルである。

【0422】

R¹⁰はCI、ヒドロキシで置換されたC₁～C₆アルキル、C₃～C₆シクロアルキル、およびC₃～C₆ヘテロシクロアルキルより選択され；ここで上記C₃～C₆シクロアルキルおよびC₃～C₆ヘテロシクロアルキルはそれぞれ、ヒドロキシ、オキソ、C₁～C₆アルコキシ、NR¹¹R¹²、=NR¹³、COOC₁～C₆アルキル、およびCONR¹¹R¹²よりそれぞれ独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよい。

【0423】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R¹⁰はCIである。 40

【0424】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R¹⁰はヒドロキシで置換されていてもよいC₁～C₆アルキルである。

【0425】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R¹⁰は、ヒドロキシ、オキソ、C₁～C₆アルコキシ、NR¹¹R¹²、=NR¹³、COOC₁～C₆アルキル、およびCONR¹¹R¹²よりそれぞれ独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよいC₃～C₆シクロアルキルである。

【0426】

50

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 $R^{10\dots\dots}$ はヒドロキシで置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【0427】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 $R^{10\dots\dots}$ は2-ヒドロキシ-2-プロピルである。

【0428】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 $R^{10\dots\dots}$ は、ヒドロキシ、アミノ、およびオキソよりそれぞれ独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよい $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルである。

【0429】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 $R^{10\dots\dots}$ は $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルである。

【0430】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 $R^{10\dots\dots}$ はヒドロキシで置換された $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルである。

【0431】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 $R^{10\dots\dots}$ は1-ヒドロキシ-1-シクロプロピルである。

【0432】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 $R^{10\dots\dots}$ は1-ヒドロキシ-1-シクロブチルである。

【0433】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 $R^{10\dots\dots}$ は1-ヒドロキシ-1-シクロペンチルである。

【0434】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 $R^{10\dots\dots}$ は、ヒドロキシ、アミノ、およびオキソよりそれぞれ独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよい $C_3 \sim C_6$ ヘテロシクロアルキルである。

【0435】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 $R^{10\dots\dots}$ は $C_3 \sim C_6$ ヘテロシクロアルキルである。

【0436】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 $R^{10\dots\dots}$ はヒドロキシで置換された $C_3 \sim C_6$ ヘテロシクロアルキルである。

【0437】

R^1 および R^{10} 基

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^1 および R^{10} の一方は、ヒドロキシ、アミノ、およびオキソよりそれぞれ独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、 R^1 および R^{10} の他方は、ヒドロキシ、アミノ、およびオキソよりそれぞれ独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよい $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルである。

【0438】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^1 および R^{10} の一方は2-ヒドロキシ-2-プロピルであり、 R^1 および R^{10} の他方は1-ヒドロキシ-1-シクロブチルである。

【0439】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^1 および R^{10} の一方は2-ヒドロキシ-2-プロピルであり、 R^1 および R^{10} の他方は1-ヒドロキシ-1-シクロペンチルである。

【0440】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^1 はHであり、 R^{10} はヒドロキシで置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

10

20

30

40

50

【0441】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R¹はC(R¹⁹)₂OHであり、R¹⁰はHである。

【0442】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R¹は2-ヒドロキシ-2-プロピルであり、R¹⁰はClである。

【0443】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R¹は、ヒドロキシ、アミノ、およびオキソよりそれぞれ独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく、該ヒドロキシ、アミノ、またはオキソ置換基は、本明細書中の式の5員ヘテロアリール環に直接結合したR¹の炭素に位置する。

10

【0444】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R¹⁰は、ヒドロキシ、アミノ、およびオキソよりそれぞれ独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく、該ヒドロキシ、アミノ、またはオキソ置換基は、本明細書中の式の5員ヘテロアリール環に直接結合したR¹⁰の炭素に位置する。

【0445】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R¹およびR¹⁰は、それらを接続する原子と一緒にになって3員炭素環を形成する。

20

【0446】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R¹およびR¹⁰は、それらを接続する原子と一緒にになって4員炭素環を形成する。

【0447】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R¹およびR¹⁰は、それらを接続する原子と一緒にになって5員炭素環を形成する。

【0448】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R¹およびR¹⁰は、それらを接続する原子と一緒にになって6員炭素環を形成する。

30

【0449】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R¹およびR¹⁰は、それらを接続する原子と一緒にになって7員炭素環を形成する。

【0450】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R¹およびR¹⁰は、それらを接続する原子と一緒にになって8員炭素環を形成する。

【0451】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R¹およびR¹⁰は、それらを接続する原子と一緒にになって、O、N、およびSより独立して選択される1個または2個のヘテロ原子を含む3員複素環を形成する。

【0452】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R¹およびR¹⁰は、それらを接続する原子と一緒にになって、O、N、およびSより独立して選択される1個または2個のヘテロ原子を含む4員複素環を形成する。

40

【0453】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R¹およびR¹⁰は、それらを接続する原子と一緒にになって、O、N、およびSより独立して選択される1個または2個のヘテロ原子を含む5員複素環を形成する。

【0454】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R¹およびR¹⁰は、それらを接続する原子と一緒にになって、O、N、およびSより独立して選択される1個または2個のヘテロ原子を含む6員複素環を形成する。

50

【0455】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R¹およびR¹⁰は、それらを接続する原子と一緒にになって、O、N、およびSより独立して選択される1個または2個のヘテロ原子を含む7員複素環を形成する。

【0456】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R¹およびR¹⁰は、それらを接続する原子と一緒にになって、O、N、およびSより独立して選択される1個または2個のヘテロ原子を含む8員複素環を形成する。

【0457】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R¹およびR¹⁰は、それらを接続する原子と一緒にになって、ヒドロキシで置換された炭素環を形成する。 10

【0458】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R¹およびR¹⁰は、それらを接続する原子と一緒にになって、オキソで置換された炭素環を形成する。

【0459】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R¹およびR¹⁰は、それらを接続する原子と一緒にになって、C₁～C₆アルコキシで置換された炭素環を形成する。

【0460】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R¹およびR¹⁰は、それらを接続する原子と一緒にになって、NR¹¹R¹²で置換された炭素環を形成する。 20

【0461】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R¹およびR¹⁰は、それらを接続する原子と一緒にになって、=NR¹³で置換された炭素環を形成する。

【0462】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R¹およびR¹⁰は、それらを接続する原子と一緒にになって、COOC₁～C₆アルキルで置換された炭素環を形成する。

【0463】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R¹およびR¹⁰は、それらを接続する原子と一緒にになって、CONR¹¹R¹²で置換された炭素環を形成する。

【0464】

R¹およびR¹⁰基

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R¹⁰はH、Cl、C₃～C₆シクロアルキル、およびC₃～C₆ヘテロシクロアルキルより選択され；ここでR¹⁰は、ヒドロキシ、オキソ、C₁～C₆アルコキシ、NR¹¹R¹²、=NR¹³、COOC₁～C₆アルキル、およびCONR¹¹R¹²よりそれぞれ独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく、R¹は非置換C₁～C₆アルキル、C(O)C₂～C₆アルキル、およびC₃～C₆シクロアルキルより選択され；ここで上記C(O)C₂～C₆アルキルおよびC₃～C₆シクロアルキルはそれぞれ、ヒドロキシ、オキソ、C₁～C₆アルコキシ、NR¹¹R¹²、=NR¹³、COOC₁～C₆アルキル、およびCONR¹¹R¹²よりそれぞれ独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよい。

【0465】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R¹⁰はHより選択され、R¹は非置換C₁～C₆アルキル、C(O)C₂～C₆アルキル、およびC₃～C₆シクロアルキルより選択され；ここで上記C(O)C₂～C₆アルキルおよびC₃～C₆シクロアルキルはそれぞれ、ヒドロキシ、オキソ、C₁～C₆アルコキシ、NR¹¹R¹²、=NR¹³、COOC₁～C₆アルキル、およびCONR¹¹R¹²よりそれぞれ独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよい。 40

【0466】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R¹⁰はH、Cl、C₃～C₆シクロアルキル、およびC₃～C₆ヘテロシクロアルキルより選択され；ここでR¹⁰は、ヒドロキシ、オキソ、C₁～C₆アルコキシ、NR¹¹R¹²、=NR¹³、COOC₁～C₆アルキル、およびCONR¹¹R¹²よりそれぞれ独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく、R¹はC₃

$\sim C_6$ シクロアルキルより選択され；ここで上記 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルはそれぞれ、ヒドロキシ、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $=NR^{13}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、および $CONR^{11}R^{12}$ よりそれぞれ独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよい。

【0467】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 $R^{10'}$ は非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、 $R^{1''}$ は、ヒドロキシ、アミノ、およびオキソよりそれぞれ独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよい $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルである。

【0468】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 $R^{1''}$ は、本明細書中の式の5員ヘテロアリール環に直接結合した、ヒドロキシで置換された $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルであり、 $R^{10'}$ はHである。

10

【0469】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 $R^{1''}$ は1-ヒドロキシシクロベンチルであり、 $R^{10'}$ はHである。

【0470】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 $R^{1''}$ は1-ヒドロキシシクロプロチルであり、 $R^{10'}$ はHである。

20

【0471】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 $R^{1''}$ は1-ヒドロキシシクロプロピルであり、 $R^{10'}$ はHである。

【0472】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 $R^{1''}$ は $C(O)C_2 \sim C_6$ アルキルであり、 $R^{10'}$ はHである。

【0473】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 $R^{1''}$ はプロパノイルであり、 $R^{10'}$ はHである。

【0474】

$R^{1'''}$ および $R^{10'}$ 基

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 $R^{1'''}$ は $C(R^{19})_2OH$ であり、 $R^{10'}$ はH、 $C_1 \sim C_6$ シクロアルキル、および $C_3 \sim C_6$ ヘテロシクロアルキルより選択され；ここで $R^{10'}$ は、ヒドロキシ、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $=NR^{13}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、および $CONR^{11}R^{12}$ よりそれぞれ独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよい。

30

【0475】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 $R^{1''''}$ は $C(R^{19})_2OH$ であり、 $R^{10'}$ はHである。

【0476】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 $R^{1''''}$ は $C(R^{19})_2OH$ であり、 $R^{10'}$ はCIである。

40

【0477】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 $R^{1''''}$ は2-ヒドロキシ-2-プロピルであり、 $R^{10'}$ はHである。

【0478】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 $R^{1''''}$ は2-ヒドロキシ-2-プロピルであり、 $R^{10'}$ はCIである。

【0479】

R^1 および $R^{10'}$ 基

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^1 は非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C(R^{19})_2OH$ 、 $C(O)C_2 \sim C_6$ アルキル、および $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルより選択され；ここで上記 $C(O)C_2 \sim C_6$ アルキルおよび $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルはそれぞれ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルコ

50

キシ、 $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $=\text{NR}^{13}$ 、 $\text{COOC}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、および $\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$ よりそれぞれ独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく、 $\text{R}^{10'}$ はH、 Cl 、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_6$ シクロアルキル、および $\text{C}_3 \sim \text{C}_6$ ヘテロシクロアルキルより選択され；ここで $\text{R}^{10'}$ は、ヒドロキシ、オキソ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシ、 $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $=\text{NR}^{13}$ 、 $\text{COOC}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、および $\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$ よりそれぞれ独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよい。

【0480】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^1' は $\text{C}(\text{R}^{19})_2\text{OH}$ であり、 $\text{R}^{10'}$ はH、 Cl 、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_6$ シクロアルキル、および $\text{C}_3 \sim \text{C}_6$ ヘテロシクロアルキルより選択され；ここで $\text{R}^{10'}$ は、ヒドロキシ、オキソ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシ、 $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $=\text{NR}^{13}$ 、 $\text{COOC}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、および $\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$ よりそれぞれ独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよい。10

【0481】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^1' は非置換 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}(\text{R}^{19})_2\text{OH}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルキル、および $\text{C}_3 \sim \text{C}_6$ シクロアルキルより選択され；ここで上記 $\text{C}(\text{O})\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルキルおよび $\text{C}_3 \sim \text{C}_6$ シクロアルキルはそれぞれ、ヒドロキシ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシ、 $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $=\text{NR}^{13}$ 、 $\text{COOC}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、および $\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$ よりそれぞれ独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく、 $\text{R}^{10'}$ はHである。

【0482】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^1' は $\text{C}(\text{R}^{19})_2\text{OH}$ であり、 $\text{R}^{10'}$ はHである。20

【0483】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^1' は2-ヒドロキシ-2-プロピルであり、 $\text{R}^{10'}$ はHである。

【0484】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^1' はヒドロキシリルで置換されていてもよい $\text{C}_3 \sim \text{C}_6$ シクロアルキルであり、 $\text{R}^{10'}$ はHである。

【0485】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^1' は、本明細書中の式の5員ヘテロアリール環に直接結合した、ヒドロキシで置換された $\text{C}_3 \sim \text{C}_6$ シクロアルキルであり、 $\text{R}^{10'}$ はHである。30

【0486】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^1' は1-ヒドロキシクロペンチルであり、 $\text{R}^{10'}$ はHである。

【0487】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^1' は1-ヒドロキシクロブチルであり、 $\text{R}^{10'}$ はHである。

【0488】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^1' は1-ヒドロキシシクロプロピルであり、 $\text{R}^{10'}$ はHである。

【0489】

 R^1 および $\text{R}^{10'}$ 基

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^1 はH、非置換 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}(\text{R}^{19})_2\text{OH}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルキル、および $\text{C}_3 \sim \text{C}_6$ シクロアルキルより選択され；ここで上記 $\text{C}(\text{O})\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルキルおよび $\text{C}_3 \sim \text{C}_6$ シクロアルキルはそれぞれ、ヒドロキシ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシ、 $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $=\text{NR}^{13}$ 、 $\text{COOC}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、および $\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$ よりそれぞれ独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく、 $\text{R}^{10'}$ は Cl 、ヒドロキシで置換された $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_6$ シクロアルキル、および $\text{C}_3 \sim \text{C}_6$ ヘテロシクロアルキルより選択され；ここで上記 $\text{C}_3 \sim \text{C}_6$ シクロアルキルおよび $\text{C}_3 \sim \text{C}_6$ ヘテロシクロアルキルはそれぞれ、ヒドロキシ、オキソ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシ、 $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $=\text{NR}^{13}$ 、 $\text{COOC}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、および $\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$ よりそれぞれ独立して選択される1個または複数の置換基で置換されてい50

てもよい。

【0490】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R¹はH、非置換C₁～C₆アルキル、C(R¹⁹)₂OH、C(O)C₂～C₆アルキル、およびC₃～C₆シクロアルキルより選択され；ここで上記C(O)C₂～C₆アルキルおよびC₃～C₆シクロアルキルはそれぞれ、ヒドロキシ、C₁～C₆アルコキシ、NR¹¹R¹²、=NR¹³、COOC₁～C₆アルキル、およびCONR¹¹R¹²よりそれぞれ独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく、R¹⁰はCI、ヒドロキシで置換されたC₁～C₆アルキル、C₃～C₆シクロアルキル、およびC₃～C₆ヘテロシクロアルキルより選択され；ここで上記C₃～C₆シクロアルキルおよびC₃～C₆ヘテロシクロアルキルはそれぞれ、ヒドロキシ、オキソ、C₁～C₆アルコキシ、NR¹¹R¹²、=NR¹³、COOC₁～C₆アルキル、およびCONR¹¹R¹²よりそれぞれ独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよい。
10

【0491】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R¹はH、非置換C₁～C₆アルキル、C(R¹⁹)₂OH、C(O)C₂～C₆アルキル、およびC₃～C₆シクロアルキルより選択され；ここで上記C(O)C₂～C₆アルキルおよびC₃～C₆シクロアルキルはそれぞれ、ヒドロキシ、C₁～C₆アルコキシ、NR¹¹R¹²、=NR¹³、COOC₁～C₆アルキル、およびCONR¹¹R¹²よりそれぞれ独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく、R¹⁰はCI、ヒドロキシで置換されたC₁～C₆アルキル、C₃～C₆シクロアルキル、およびC₃～C₆ヘテロシクロアルキルより選択され；ここで上記C₃～C₆シクロアルキルおよびC₃～C₆ヘテロシクロアルキルはそれぞれ、ヒドロキシ、オキソ、C₁～C₆アルコキシ、NR¹¹R¹²、=NR¹³、COOC₁～C₆アルキル、およびCONR¹¹R¹²よりそれぞれ独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよい。
20

【0492】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R¹はHであり、R¹⁰は、本明細書中の式の5員ヘテロアリール環に直接結合した、ヒドロキシで置換されたC₃～C₆シクロアルキルである。

【0493】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R¹はHであり、R¹⁰は1-ヒドロキシシクロペンチルである。
30

【0494】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R¹はHであり、R¹⁰は1-ヒドロキシシクロブチルである。

【0495】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R¹はHであり、R¹⁰は1-ヒドロキシシクロプロピルである。

【0496】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R¹はC(R¹⁹)₂OHであり、R¹⁰はCIである。

【0497】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R¹は2-ヒドロキシ-2-プロピルであり、R¹⁰はCIである。
40

【0498】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R¹は2-ヒドロキシ-2-プロピルであり、R¹⁰はCIである。

【0499】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R¹はHであり、R¹⁰はヒドロキシで置換されたC₁～C₆アルキルである。

【0500】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R¹はHであり、R¹⁰は2-ヒドロキシ-2-プロピルである。
50

R¹およびR¹⁰基

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R¹は非置換C₁～C₆アルキル、C(R¹⁹)₂OH、C(O)C₂～C₆アルキル、およびC₃～C₆シクロアルキルより選択され；ここで上記C(O)C₂～C₆アルキルおよびC₃～C₆シクロアルキルはそれぞれ、ヒドロキシ、C₁～C₆アルコキシ、NR¹¹R¹²、=NR¹³、COOC₁～C₆アルキル、およびCONR¹¹R¹²よりそれぞれ独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；R¹⁰はH、Cl、C₁～C₆アルキル、C₃～C₆シクロアルキル、およびC₃～C₆ヘテロシクロアルキルより選択され；ここでR¹⁰は、ヒドロキシ、C₁～C₆アルコキシ、NR¹¹R¹²、=NR¹³、COOC₁～C₆アルキル、およびCONR¹¹R¹²よりそれぞれ独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよい。

【0501】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R¹は非置換C₁～C₆アルキルであり、R¹⁰はヒドロキシで置換されていてもよいC₁～C₆アルキルである。 10

【0502】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R¹はメチルであり、R¹⁰は2-ヒドロキシ-2-プロピルである。

【0503】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R¹はC(R¹⁹)₂OHであり、R¹⁰はHである。

【0504】

R¹およびR¹⁰基

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R¹はH、非置換C₁～C₆アルキル、C(R¹⁹)₂OH、C(O)C₂～C₆アルキル、およびC₃～C₆シクロアルキルより選択され；ここで上記C(O)C₂～C₆アルキルおよびC₃～C₆シクロアルキルはそれぞれ、ヒドロキシ、C₁～C₆アルコキシ、NR¹¹R¹²、=NR¹³、COOC₁～C₆アルキル、およびCONR¹¹R¹²よりそれぞれ独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；R¹⁰はCl、C₁～C₆アルキル、C₃～C₆シクロアルキル、およびC₃～C₆ヘテロシクロアルキルより選択され；ここでR¹⁰は、ヒドロキシ、C₁～C₆アルコキシ、NR¹¹R¹²、=NR¹³、COOC₁～C₆アルキル、およびCONR¹¹R¹²よりそれぞれ独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよい。 20

【0505】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R¹はC(R¹⁹)₂OHであり、R¹⁰はヒドロキシで置換されていてもよいC₁～C₆アルキルである。

【0506】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R¹はHであり、R¹⁰はヒドロキシで置換されたC₃～C₆シクロアルキルである。

【0507】

R¹¹およびR¹²基

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R¹¹は水素である。

【0508】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R¹¹はC₁～C₆アルキルである。

【0509】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R¹¹はCO₂R¹⁵である。

【0510】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R¹¹はCONR¹⁷NR¹⁸である。 40

【0511】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R¹²は水素である。

【0512】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R¹²はC₁～C₆アルキルである。

【0513】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R¹²はCO₂R¹⁵である。

【0514】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、R¹²はCONR¹⁷NR¹⁸である。

10

20

30

40

50

【0515】

R^{13} 、 R^{15} 、 R^{17} 、および R^{18} 基

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{13} は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【0516】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{15} は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【0517】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{17} は水素である。

【0518】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{17} は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【0519】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{18} は水素である。

10

【0520】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{18} は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【0521】

R^{16} 基

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{16} は水素である。

【0522】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{16} は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【0523】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{16} は $C_1 \sim C_6$ アルコキシである

20

。

【0524】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{16} は $NR^{11}R^{12}$ である。

【0525】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{16} はオキソである。

【0526】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、 R^{16} は $C_1=NR^{13}$ である。

【0527】

R^{19} 基

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、各 R^{19} は同じであり、 $C_1 \sim C_6$ アルキルより選択される。

30

【0528】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、各 R^{19} はメチルである。

【0529】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、各 R^{19} はエチルである。

【0530】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、各 R^{19} は1-プロピルである。

【0531】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、各 R^{19} は2-プロピルである。

【0532】

R^{20} および R^{21} 基

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、各 R^{20} はH、ハロ、または、ヒドロキシルで置換されてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルより選択される。

40

【0533】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、各 R^{20} はHである。

【0534】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、各 R^{20} はハロである。

【0535】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、各 R^{20} はヒドロキシルで置換されてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

50

【0536】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、各R²⁰は2-ヒドロキシ-2-プロピルである。

【0537】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、各R²¹はH、ハロ、または、ヒドロキシリで置換されたC₁～C₆アルキルより選択される。

【0538】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、各R²¹はHである。

【0539】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、各R²¹はハロである。

10

【0540】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、各R²¹はヒドロキシリで置換されたC₁～C₆アルキルである。

【0541】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、各R²¹は2-ヒドロキシ-2-プロピルである。

【0542】

さらなる態様

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、

式Iの化合物が環Aおよび環Bを含み；X³がNHであり；X²がCHであり；R¹⁰がHである場合

20

さらに、(i) X¹がOであり、R¹が、ヒドロキシ、C₁～C₆アルコキシ、NR¹¹R¹²、=NR¹³、COOC₁～C₆アルキル、およびCONR¹¹R¹²で置換されたC₁～C₆アルキルである場合、YはN、CF、CCl、またはCHではなく、(ii) X¹がOであり、R¹がオキソで置換されたC₁～C₆アルキルである場合、YはCHではなく、(iii) X¹がSである場合、YはCHではなく；

かつ、R²およびR⁴がそれぞれイソプロピルであり；X³がNHであり；X²がCHであり；R¹⁰がHであり；R¹が置換されていてもよいC₁～C₆アルキルである場合、

YはCHまたはCClではない。

【0543】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、

30

式Iの化合物が環Aおよび環Bを含み；X³がNHであり；X²がCHであり；R¹⁰がHである場合

さらに、(i) X¹がOであり、R¹が、ヒドロキシ、オキソ、C₁～C₆アルコキシ、NR¹¹R¹²、=N R¹³、COOC₁～C₆アルキル、およびCONR¹¹R¹²で置換されたC₁～C₆アルキルである場合、YはN、CF、CCl、またはCHではなく、(ii) X¹がSである場合、YはCHではなく；

かつ、R²およびR⁴がそれぞれイソプロピルであり；X³がNHであり；X²がCHであり；R¹⁰がHであり；R¹が置換されていてもよいC₁～C₆アルキルである場合、

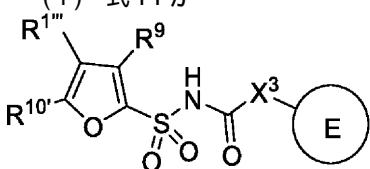
YはCHまたはCClではない。

【0544】

本明細書中の1つまたは複数の式のいくつかの態様では、

40

(1) 式IIが

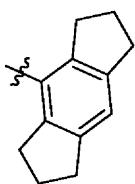


であり；かつ(2) R¹⁰がHまたはC₃～C₆ヘテロシクロアルキルである場合、



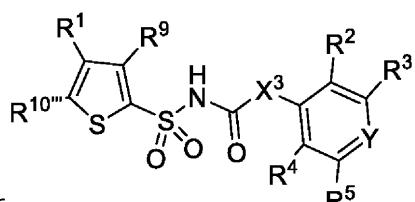
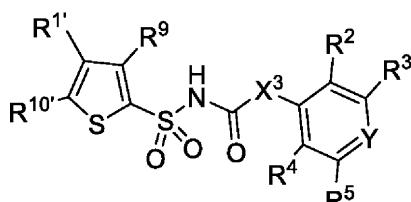
50

は



ではなく；

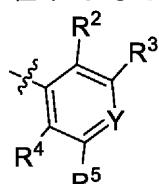
かつ、(1) 式IIが



または

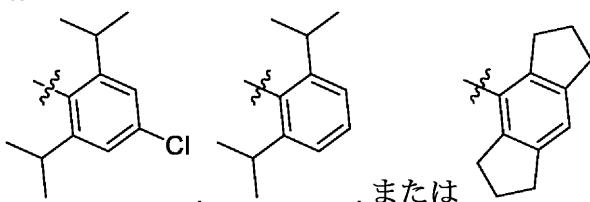
10

であり； かつ(2) 存在するならば R^1 または R^{10} のいずれかが $\text{C}(\text{R}^{19})_2\text{OH}$ であり； かつ(3) 存在するならば R^{10} または $\text{R}^{10''}$ のいずれかが Cl ではない場合、



20

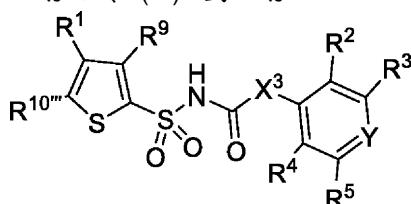
は



30

ではなく；

かつ、(1) 式IIが

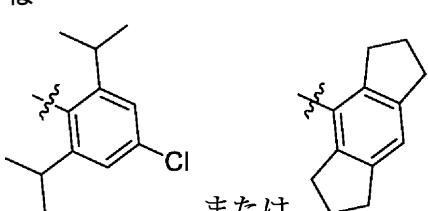


であり； かつ(2) $\text{R}^{10''}$ がヒドロキシで置換された $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルである場合、



40

は



50

ではない。

【0545】

いくつかの態様では、本明細書中のいずれかの式の化合物は、参照により本明細書に組み入れられる特許公報WO2001/019390の実施例1～150のいずれかに開示される化合物ではない。

【0546】

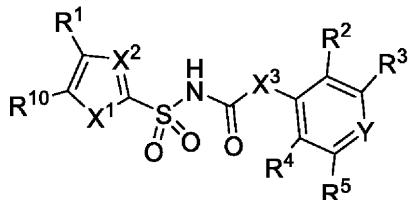
いくつかの態様では、本明細書中のいずれかの式の化合物は、参照により本明細書に組み入れられる特許公報WO 98/32733の実施例1～130のいずれかに開示される化合物ではない。

【0547】

いくつかの態様では、本明細書中のいずれかの式の化合物は、参照により本明細書に組み入れられる特許公報WO2016/131098の[00123]における実施例のいずれかに開示される化合物ではない。 10

【0548】

いくつかの態様では、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩が本明細書において提供される：



20

式I

式中、

X¹はO、S、またはNHであり；

X²はNまたはCR⁹であり；

X³はNHまたはOであり；

YはNまたはCR⁸であり；

R⁸はH、CN、Cl、F、CO₂C₁～C₆アルキル、およびCONH₂より選択され；

R⁹はHおよびC₁～C₆アルキルより選択され；

R²は水素、またはヒドロキシで置換されていてもよいC₁～C₆アルキルであり； 30

R³は水素、またはヒドロキシで置換されていてもよいC₁～C₆アルキルであり；

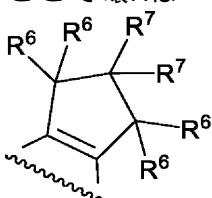
R⁴は水素、またはヒドロキシで置換されていてもよいC₁～C₆アルキルであり、R²と同じであり；

R⁵は水素、またはヒドロキシで置換されていてもよいC₁～C₆アルキルであり、R³と同じであり；

但し、R²、R³、R⁴、およびR⁵のうち少なくとも1つは水素ではなく、かつ、R²およびR⁴が両方ともヒドロキシメチルであることはなく；

あるいは、R²およびR³は、それらを接続する炭素と一緒にになって5員の環Aを形成し、R⁴およびR⁵は、それらを接続する炭素と一緒にになって5員の環Bを形成し、

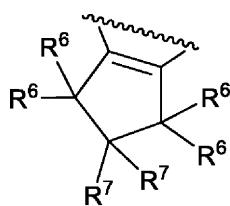
ここで環Aは



40

環A

であり、環Bは

**環 B**

であり、

ここで、

各環中の各R⁶は同じであり、HまたはC₁～C₆アルキルであり、各環中の各R⁷は同じであり、HまたはC₁～C₆アルキルであり；

R¹はH、C₁～C₆アルキル、およびC₃～C₆シクロアルキルより選択され、ここでR¹は、ヒドロキシ、アミノ、およびオキソよりそれぞれ独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

R¹⁰はH、C₁～C₆アルキル、およびC₃～C₆シクロアルキルより選択され、ここでR¹⁰は、ヒドロキシ、アミノ、およびオキソよりそれぞれ独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

あるいは、R¹およびR¹⁰は、それらを接続する原子と一緒にになって5員、6員、または7員の炭素環または複素環を形成し；

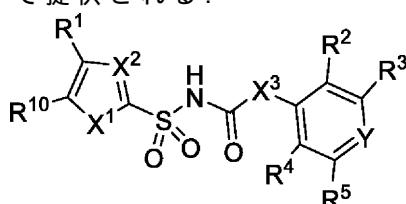
但し、式Iの化合物が環Aおよび環Bを含み；X³がNHであり；X²がCHであり；R¹⁰がHである場合、

さらに、(i) X¹がOであり、R¹が、ヒドロキシ、C₁～C₆アルコキシ、NR¹¹R¹²、=NR¹³、COOC₁～C₆アルキル、またはCONR¹¹R¹²で置換されていてもよいC₁～C₆アルキルである場合、YはN、CF、CCl、またはCHではなく、(ii) X¹がOであり、R¹がオキソで置換されたC₁～C₆アルキルである場合、YはCHではなく、(iii) X¹がSである場合、YはCHではなく；

かつ、R²およびR⁴がそれぞれイソプロピルであり；X³がNHであり；X²がCHであり；R¹⁰がHであり；R¹が、ヒドロキシ、C₁～C₆アルコキシ、NR¹¹R¹²、=NR¹³、COOC₁～C₆アルキル、またはCONR¹¹R¹²で置換されていてもよいC₁～C₆アルキルである場合、YはCHまたはCClではない。

【0549】

いくつかの態様では、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩が本明細書において提供される：

**式I**

式中、

X¹はO、S、またはNHであり；

X²はNまたはCR⁹であり；

X³はNHまたはOであり；

YはNまたはCR⁸であり；

R⁸はH、CN、Cl、F、CO₂C₁～C₆アルキル、およびCONH₂より選択され；

R⁹はHおよびC₁～C₆アルキルより選択され；

R²は水素、またはヒドロキシで置換されていてもよいC₁～C₆アルキルであり；

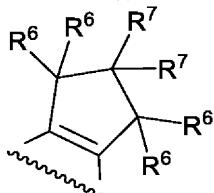
R³は水素、またはヒドロキシで置換されていてもよいC₁～C₆アルキルであり；

R⁴は水素、またはヒドロキシで置換されていてもよいC₁～C₆アルキルであり、R²と同じであり；

R^5 は水素、またはヒドロキシで置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、 R^3 と同じであり；

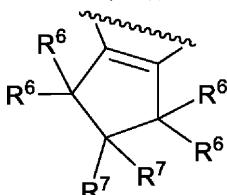
あるいは、 R^2 および R^3 は、それらを接続する炭素と一緒にになって5員の環Aを形成し、 R^4 および R^5 は、それらを接続する炭素と一緒にになって5員の環Bを形成し、

ここで環Aは



環 A

であり、環Bは



環 B

であり、

ここで、

各環中の各 R^6 は同じであり、Hまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、各環中の各 R^7 は同じであり、Hまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^1 はH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、および $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルより選択され、ここで R^1 は、ヒドロキシ、アミノ、およびオキソよりそれぞれ独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

R^{10} はH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、および $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルより選択され、ここで R^{10} は、ヒドロキシ、アミノ、およびオキソよりそれぞれ独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

あるいは、 R^1 および R^{10} は、それらを接続する原子と一緒にになって5員、6員、または7員の炭素環または複素環を形成し；

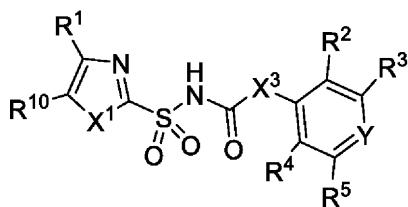
但し、式Iの化合物が環Aおよび環Bを含み； X^3 がNHであり； X^2 がCHであり； R^{10} がHである場合、

さらに、(i) X^1 がOであり、 R^1 が、ヒドロキシ、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $=NR^{13}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、または $CONR^{11}R^{12}$ で置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルである場合、YはN、CF、CCl、またはCHではなく、(ii) X^1 がSである場合、YはCHではなく；

かつ、 R^2 および R^4 がそれぞれイソプロピルであり； X^3 がNHであり； X^2 がCHであり； R^{10} がHであり； R^1 が、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $=NR^{13}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、または $CONR^{11}R^{12}$ で置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルである場合、YはCHまたはCClではない。

【0550】

いくつかの態様では、式Iの化合物は、式Iaの化合物またはその薬学的に許容される塩である：

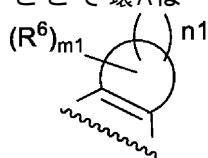


式 Ia

式中、

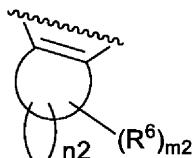
X¹はO、S、またはNHであり；X³はNHまたはOであり；あるいは、X³がNHである場合、X³およびR²は、それらを接続する原子と一緒にになって、1個または複数のR^{1~6}で置換されていてもよい4~7員複素環を形成し；あるいは、X³がNHである場合、X³およびR⁴は、それらを接続する原子と一緒にになって、1個または複数のR^{1~6}で置換されていてもよい4~7員複素環を形成し；YはNまたはCR⁸であり；R⁸はH、CN、Cl、F、CO₂C₁~C₆アルキル、およびCONH₂より選択され；R²は水素、C₁~C₆アルコキシ、ハロ、C₁~C₆ハロアルキル、または、ヒドロキシで置換されていてもよいC₁~C₆アルキルであり；R³は水素、C₁~C₆アルコキシ、ハロ、C₁~C₆ハロアルキル、または、ヒドロキシで置換されていてもよいC₁~C₆アルキルであり；R⁴は水素、C₁~C₆アルコキシ、ハロ、C₁~C₆ハロアルキル、または、ヒドロキシで置換されていてもよいC₁~C₆アルキルであり；R⁵は水素、C₁~C₆アルコキシ、ハロ、C₁~C₆ハロアルキル、または、ヒドロキシで置換されていてもよいC₁~C₆アルキルであり；但し、R²、R³、R⁴、およびR⁵のうち少なくとも1つは水素ではなく、かつ、R²およびR⁴が両方ともヒドロキシメチルであることはなく；あるいは、R²およびR³は、それらを接続する炭素と一緒にになって4員~7員の環Aを形成し、あるいは、R⁴およびR⁵は、それらを接続する炭素と一緒にになって4員~7員の環Bを形成し、あるいは、R²およびR³は、それらを接続する炭素と一緒にになって4員~7員の環Aを形成し、かつ、R⁴およびR⁵は、それらを接続する炭素と一緒にになって4員~7員の環Bを形成し、

ここで環Aは



環 A

であり、環Bは



環 B

であり、

式中、環Aは炭素環、またはO、N、およびSより独立して選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を含む複素環であり；

10

20

30

40

50

n1は2～5であり；

m1は1～10であり；

式中、環Bは炭素環、またはO、N、およびSより独立して選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を含む複素環であり；

n2は2～5であり；

m2は1～10であり；

式中、各環中の各R⁶は、同じであるかまたは異なっており、H、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシ、NR¹¹R¹²、オキソ、および=NR¹³より選択され；

あるいは、2個のR⁶は、それらを接続する1個または複数の原子と一緒にになって、O、N、およびSより独立して選択される1個または2個のヘテロ原子を含む3～8員炭素環または飽和複素環を形成し；

R¹はH、C₁～C₆アルキル、およびC₃～C₆シクロアルキルより選択され、ここでR¹はヒドロキシ、アミノ、またはオキソで置換されていてもよく；

R¹⁰はH、C₁～C₆アルキル、およびC₃～C₆シクロアルキルより選択され、ここでR¹⁰はヒドロキシ、アミノ、またはオキソで置換されていてもよく；

ここでR¹⁰は、ヒドロキシ、オキソ、C₁～C₆アルコキシ、NR¹¹R¹²、=NR¹³、COOC₁～C₆アルキル、およびCONR¹¹R¹²よりそれぞれ独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

あるいは、R¹およびR¹⁰は、それらを接続する原子と一緒にになって、O、N、およびSより独立して選択される1個または2個のヘテロ原子を含む3～8員炭素環または複素環を形成し、ここで該炭素環または複素環はヒドロキシ、オキソ、C₁～C₆アルコキシ、NR¹¹R¹²、=NR¹³、COOC₁～C₆アルキル、およびCONR¹¹R¹²よりそれぞれ独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

R¹³はC₁～C₆アルキルであり；

R¹¹およびR¹²のそれぞれは各出現時に水素、C₁～C₆アルキル、CO₂R¹⁵、およびCONR¹⁷R¹⁸より独立して選択され；

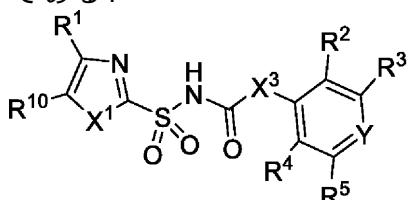
R¹⁵はC₁～C₆アルキルであり；

R¹⁷およびR¹⁸のそれぞれは各出現時に水素およびC₁～C₆アルキルより独立して選択され；

各R¹⁶は、同じであるかまたは異なっており、H、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシ、NR¹¹R¹²、オキソ、および=NR¹³より選択される。

【0551】

いくつかの態様では、式Iの化合物は、式Iaの化合物またはその薬学的に許容される塩である：



式 Ia

式中、

X¹はO、S、またはNHであり；

X³はNHまたはOであり；

あるいは、X³がNHである場合、X³およびR²は、それらを接続する原子と一緒にになって、1個または複数のR¹⁶で置換されていてもよい4～7員複素環を形成し；

あるいは、X³がNHである場合、X³およびR⁴は、それらを接続する原子と一緒にになって、1個または複数のR¹⁶で置換されていてもよい4～7員複素環を形成し；

YはNまたはCR⁸であり；

R⁸はH、CN、Cl、F、CO₂C₁～C₆アルキル、およびCONH₂より選択され；

10

20

30

40

50

R^2 は水素、またはヒドロキシで置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^3 は水素、またはヒドロキシで置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^4 は水素、またはヒドロキシで置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、 R^2 と同じであり；

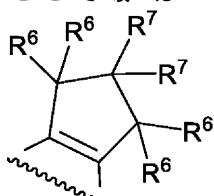
R^5 は水素、またはヒドロキシで置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、 R^3 と同じであり；

但し、 R^2 、 R^3 、 R^4 、および R^5 のうち少なくとも1つは水素ではなく、かつ、 R^2 および R^4 が両方ともヒドロキシメチルであることはなく；

あるいは、 R^2 および R^3 は、それらを接続する炭素と一緒にになって5員の環Aを形成し、 R^4 および R^5 は、それらを接続する炭素と一緒にになって5員の環Bを形成し、

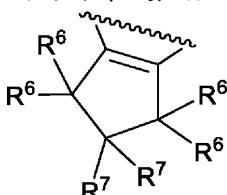
10

ここで環Aは



環 A

であり、環Bは



環 B

20

であり、

ここで、

各環中の各 R^6 は同じであり、Hまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、各環中の各 R^7 は同じであり、Hまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

30

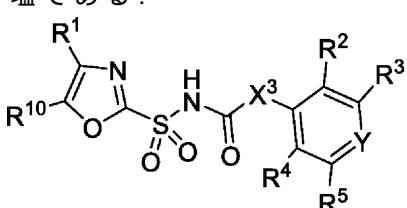
R^1 はH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、および $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルより選択され、ここで R^1 は、ヒドロキシ、アミノ、およびオキソよりそれぞれ独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

R^{10} はH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、および $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルより選択され、ここで R^{10} は、ヒドロキシ、アミノ、およびオキソよりそれぞれ独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

あるいは、 R^1 および R^{10} は、それらを接続する原子と一緒にになって5員、6員、または7員の炭素環または複素環を形成する。

【0552】

いくつかの態様では、式Iaの化合物は、式Ia-iの化合物またはその薬学的に許容される塩である：



式 Ia-i

式中、

X^3 はNHまたはOであり；

40

50

YはNまたはCR⁸であり；

R⁸はH、CN、Cl、F、CO₂C₁～C₆アルキル、およびCONH₂より選択され；

R²はC₁～C₆アルコキシ、ハロ、C₁～C₆ハロアルキル、または、ヒドロキシで置換されていてもよいC₁～C₆アルキルであり；

R³は水素であり；

R⁴はC₁～C₆アルコキシ、ハロ、C₁～C₆ハロアルキル、または、ヒドロキシで置換されていてもよいC₁～C₆アルキルであり；

R⁵は水素であり；

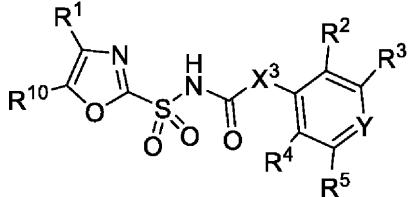
R¹はH、C₁～C₆アルキル、およびC₃～C₆シクロアルキルより選択され、ここでR¹はヒドロキシ、アミノ、またはオキソで置換されていてもよく；

R¹⁰はH、C₁～C₆アルキル、およびC₃～C₆シクロアルキルより選択され、ここでR¹⁰はヒドロキシ、アミノ、またはオキソで置換されていてもよく；

あるいは、R¹およびR¹⁰は、それらを接続する原子と一緒にになって5員、6員、または7員の炭素環または複素環を形成する。

【0553】

いくつかの態様では、式Iaの化合物は、式Ia-iの化合物またはその薬学的に許容される塩である：



式Ia-i

式中、

X³はNHまたはOであり；

YはNまたはCR⁸であり；

R⁸はH、CN、Cl、F、CO₂C₁～C₆アルキル、およびCONH₂より選択され；

R³はC₁～C₆アルコキシ、ハロ、C₁～C₆ハロアルキル、または、ヒドロキシで置換されていてもよいC₁～C₆アルキルであり；

R²は水素であり；

R⁵はC₁～C₆アルコキシ、ハロ、C₁～C₆ハロアルキル、または、ヒドロキシで置換されていてもよいC₁～C₆アルキルであり；

R⁴は水素であり；

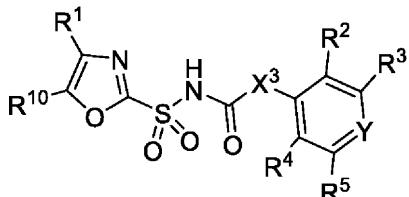
R¹はH、C₁～C₆アルキル、およびC₃～C₆シクロアルキルより選択され、ここでR¹はヒドロキシ、アミノ、またはオキソで置換されていてもよく；

R¹⁰はH、C₁～C₆アルキル、およびC₃～C₆シクロアルキルより選択され、ここでR¹⁰はヒドロキシ、アミノ、またはオキソで置換されていてもよく；

あるいは、R¹およびR¹⁰は、それらを接続する原子と一緒にになって5員、6員、または7員の炭素環または複素環を形成する。

【0554】

いくつかの態様では、式Iaの化合物は、式Ia-iの化合物またはその薬学的に許容される塩である：



式Ia-i

10

20

30

40

50

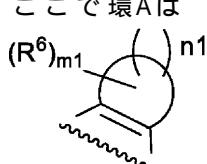
式中、

X^3 はNHまたはOであり；

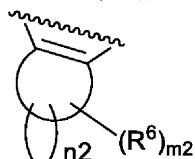
YはNまたはCR⁸であり；

R⁸はH、CN、Cl、F、CO₂C₁～C₆アルキル、およびCONH₂より選択され；R²およびR³は、それらを接続する炭素と一緒にになって4員～7員の環Aを形成し、R⁴およびR⁵は、それらを接続する炭素と一緒にになって4員～7員の環Bを形成し、

ここで環Aは



環A
であり、環Bは



環B

10

20

であり、

式中、環Aは炭素環、またはO、N、およびSより独立して選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を含む複素環であり；

n1は2～5であり；

m1は1～10であり；

式中、環Bは炭素環、またはO、N、およびSより独立して選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を含む複素環であり；

n2は2～5であり；

m2は1～10であり；

式中、各環中の各R⁶は、同じであるかまたは異なっており、H、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシ、NR¹¹R¹²、オキソ、および=NR¹³より選択され；

あるいは、2個のR⁶は、それらを接続する1個または複数の原子と一緒にになって、O、N、およびSより独立して選択される1個または2個のヘテロ原子を含む3～8員炭素環または飽和複素環を形成し；

R¹はH、C₁～C₆アルキル、およびC₃～C₆シクロアルキルより選択され、ここでR¹はヒドロキシ、アミノ、またはオキソで置換されていてもよく；

R¹⁰はH、C₁～C₆アルキル、およびC₃～C₆シクロアルキルより選択され、ここでR¹⁰はヒドロキシ、アミノ、またはオキソで置換されていてもよく；

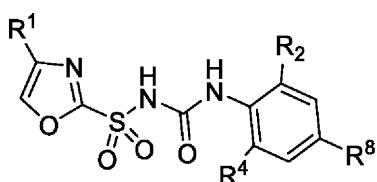
あるいは、R¹およびR¹⁰は、それらを接続する原子と一緒にになって5員、6員、または7員の炭素環または複素環を形成する。

30

40

【0555】

いくつかの態様では、式Ia-iの化合物は、式Ia-i(A)の化合物またはその薬学的に許容される塩である：



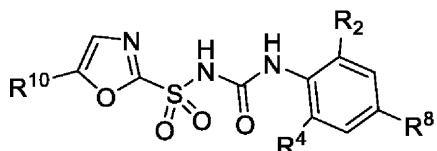
式Ia-i(A)

50

式中、R⁸はH、CN、F、CO₂C₁～C₆アルキル、またはCONH₂である。式Ia-i(A)の化合物のいくつかの態様では、R⁸はHである。式Ia-i(A)の化合物のいくつかの態様では、R⁸はCNである。式Ia-i(A)の化合物のいくつかの態様では、R⁸はFである。式Ia-i(A)の化合物のいくつかの態様では、R⁸はCO₂C₁～C₆アルキルである。式Ia-i(A)の化合物のいくつかの態様では、R⁸はCONH₂である。式Ia-i(A)の化合物のいくつかの態様では、R²およびR⁴はそれぞれイソプロピルである。

【0556】

いくつかの態様では、式Ia-iの化合物は、式Ia-i(B)の化合物またはその薬学的に許容される塩である：



10

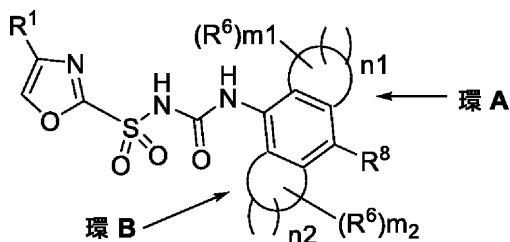
式Ia-i(B)

式中、R⁸はH、CN、F、CO₂C₁～C₆アルキル、またはCONH₂である。式Ia-i(B)の化合物のいくつかの態様では、R⁸はHである。式Ia-i(B)の化合物のいくつかの態様では、R⁸はCNである。式Ia-i(B)の化合物のいくつかの態様では、R⁸はFである。式Ia-i(B)の化合物のいくつかの態様では、R⁸はCO₂C₁～C₆アルキルである。式Ia-i(B)の化合物のいくつかの態様では、R⁸はCONH₂である。式Ia-i(B)の化合物のいくつかの態様では、R²およびR⁴はそれぞれイソプロピルである。

20

【0557】

いくつかの態様では、式Ia-iの化合物は、式Ia-i(C)の化合物またはその薬学的に許容される塩である：



30

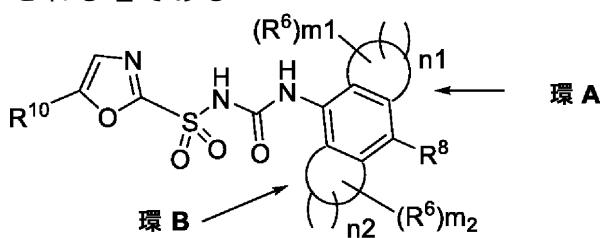
式Ia-i(C)

式中、R⁸はH、CN、Cl、またはFである。式Ia-i(C)の化合物のいくつかの態様では、R⁸はHである。式Ia-i(C)の化合物のいくつかの態様では、R⁸はCNである。式Ia-i(C)の化合物のいくつかの態様では、R⁸はClである。式Ia-i(C)の化合物のいくつかの態様では、R⁸はFである。式Ia-i(C)の化合物のいくつかの態様では、R²およびR⁴はそれぞれイソプロピルである。

40

【0558】

いくつかの態様では、式Ia-iの化合物は、式Ia-i(D)の化合物またはその薬学的に許容される塩である：



式Ia-i(D)

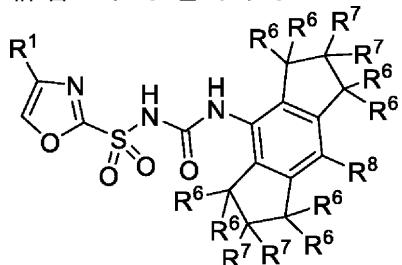
式中、R⁸はH、CN、Cl、またはFである。式Ia-i(D)の化合物のいくつかの態様では、R⁸はHである。式Ia-i(D)の化合物のいくつかの態様では、R⁸はCNである。式Ia-i(D)の化合物の

50

いくつかの態様では、R⁸はClである。式Ia-i(D)の化合物のいくつかの態様では、R⁸はFである。式Ia-i(D)の化合物のいくつかの態様では、R²およびR⁴はそれぞれイソプロピルである。

【0559】

いくつかの態様では、式Ia-i(C)の化合物は、式Ia-i(C1)の化合物またはその薬学的に許容される塩である：

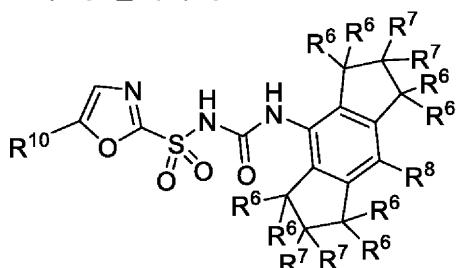


式Ia-i(C1)

式中、R⁸はH、CN、Cl、またはFである。式Ia-i(C1)の化合物のいくつかの態様では、R⁸はHである。式Ia-i(C1)の化合物のいくつかの態様では、R⁸はCNである。式Ia-i(C1)の化合物のいくつかの態様では、R⁸はClである。式Ia-i(C1)の化合物のいくつかの態様では、R⁸はFである。式Ia-i(C1)の化合物のいくつかの態様では、R²およびR⁴はそれぞれイソプロピルである。

【0560】

いくつかの態様では、式Ia-iの化合物は、式Ia-i(D1)の化合物またはその薬学的に許容される塩である：

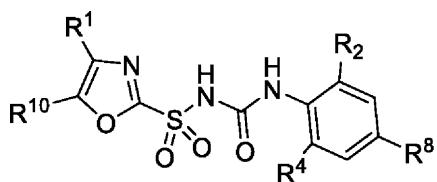


式Ia-i(D1)

式中、R⁸はH、CN、Cl、またはFである。式Ia-i(D1)の化合物のいくつかの態様では、R⁸はHである。式Ia-i(D1)の化合物のいくつかの態様では、R⁸はCNである。式Ia-i(D1)の化合物のいくつかの態様では、R⁸はClである。式Ia-i(D1)の化合物のいくつかの態様では、R⁸はFである。式Ia-i(D1)の化合物のいくつかの態様では、R²およびR⁴はそれぞれイソプロピルである。

【0561】

いくつかの態様では、式Ia-iの化合物は、式Ia-i(E)の化合物またはその薬学的に許容される塩である：



式Ia-i(E)

式中、R⁸はH、CN、F、CO₂C₁～C₆アルキル、またはCONH₂である。式Ia-i(E)の化合物のいくつかの態様では、R⁸はHである。式Ia-i(E)の化合物のいくつかの態様では、R⁸はCNである。式Ia-i(E)の化合物のいくつかの態様では、R⁸はFである。式Ia-i(E)の化合物のいく

10

20

30

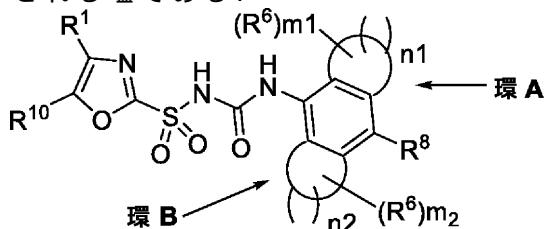
40

50

つかの態様では、R⁸はCO₂C₁～C₆アルキルである。式Ia-i(E)の化合物のいくつかの態様では、R⁸はCONH₂である。式Ia-i(B)の化合物のいくつかの態様では、R²およびR⁴はそれぞれイソプロピルである。

【0562】

いくつかの態様では、式Ia-iの化合物は、式Ia-i(F)の化合物またはその薬学的に許容される塩である：



10

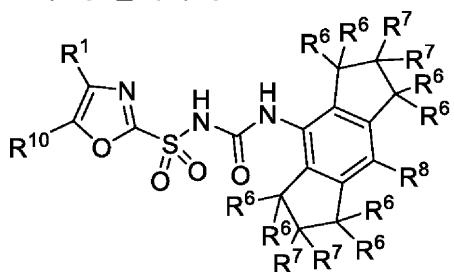
式Ia-i(F)

式中、R⁸はH、CN、Cl、またはFである。式Ia-i(F)の化合物のいくつかの態様では、R⁸はHである。式Ia-i(F)の化合物のいくつかの態様では、R⁸はCNである。式Ia-i(F)の化合物のいくつかの態様では、R⁸はClである。式Ia-i(F)の化合物のいくつかの態様では、R⁸はFである。式Ia-i(F)の化合物のいくつかの態様では、R²およびR⁴はそれぞれイソプロピルである。

【0563】

20

いくつかの態様では、式Ia-iの化合物は、式Ia-i(G)の化合物またはその薬学的に許容される塩である：



30

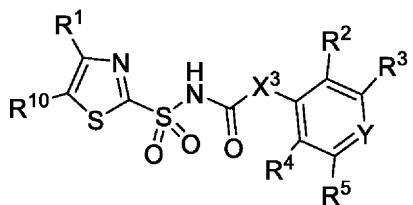
式Ia-i(G)

式中、R⁸はH、CN、Cl、またはFである。式Ia-i(G)の化合物のいくつかの態様では、R⁸はHである。式Ia-i(G)の化合物のいくつかの態様では、R⁸はCNである。式Ia-i(G)の化合物のいくつかの態様では、R⁸はClである。式Ia-i(G)の化合物のいくつかの態様では、R⁸はFである。式Ia-i(G)の化合物のいくつかの態様では、R²およびR⁴はそれぞれイソプロピルである。

【0564】

40

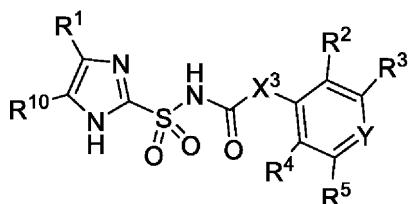
いくつかの態様では、式Iの化合物は、式Ia-iiの化合物またはその薬学的に許容される塩である。



式Ia-ii

【0565】

いくつかの態様では、式Iの化合物は、式Ia-iiiの化合物またはその薬学的に許容される塩である。



式 Ia-iii

【 0 5 6 6 】

式 Ia、Ia-i、Ia-i(A)、Ia-i(C)、Ia-i(C1)、Ia-i(E)、Ia-i(F)、Ia-i(G)、Ia-ii、Ia-iii、およびIbの化合物のいくつかの態様では、R¹はC₁～C₆アルキルまたはC₃～C₆シクロアルキルであり、ここでR¹は、ヒドロキシ、アミノ、およびオキソよりそれぞれ独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよい。式 Ia、Ia-i、Ia-i(A)、Ia-i(C)、Ia-i(C1)、Ia-i(E)、Ia-i(F)、Ia-i(G)、Ia-ii、Ia-iii、およびIbの化合物のいくつかの態様では、R¹は1個または複数のヒドロキシで置換されていてもよいC₁～C₆アルキルである。式 Ia、Ia-i、Ia-i(A)、Ia-i(C)、Ia-i(C1)、Ia-i(E)、Ia-i(F)、Ia-i(G)、Ia-ii、Ia-iii、およびIbの化合物のいくつかの態様では、R¹はヒドロキシで置換されたC₁～C₆アルキルである。いくつかの態様では、ヒドロキシは、式 Ia、Ia-i、Ia-i(A)、Ia-i(C)、Ia-i(C1)、Ia-i(E)、Ia-i(F)、Ia-i(G)、Ia-ii、Ia-iii、およびIb中の5員ヘテロアリール環に直接結合したR¹の炭素に位置する。式 Ia、Ia-i、Ia-i(A)、Ia-i(C)、Ia-i(C1)、Ia-i(E)、Ia-i(F)、Ia-i(G)、Ia-ii、Ia-iii、およびIbの化合物のいくつかの態様では、R¹は2-ヒドロキシ-2-プロピルである。

【 0 5 6 7 】

式 Ia、Ia-i、Ia-i(B)、Ia-i(D)、Ia-i(D1)、Ia-i(E)、Ia-i(F)、Ia-i(G)、Ia-ii、Ia-iii、およびIcの化合物のいくつかの態様では、R¹⁰はC₁～C₆アルキルまたはC₃～C₆シクロアルキルであり、ここでR¹⁰は、ヒドロキシ、アミノ、およびオキソよりそれぞれ独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよい。式 Ia、Ia-i、Ia-i(B)、Ia-i(D)、Ia-i(D1)、Ia-i(E)、Ia-i(F)、Ia-i(G)、Ia-ii、Ia-iii、およびIcの化合物のいくつかの態様では、R¹⁰は1個または複数のヒドロキシで置換されていてもよいC₁～C₆アルキルである。式 Ia、Ia-i、Ia-i(B)、Ia-i(D)、Ia-i(D1)、Ia-i(E)、Ia-i(F)、Ia-i(G)、Ia-ii、Ia-iii、およびIcの化合物のいくつかの態様では、R¹⁰はヒドロキシで置換されたC₁～C₆アルキルである。いくつかの態様では、ヒドロキシは、式 Ia、Ia-i、Ia-i(B)、Ia-i(D)、Ia-i(D1)、Ia-i(E)、Ia-i(F)、Ia-i(G)、Ia-ii、Ia-iii、およびIc中の5員ヘテロアリール環に直接結合したR¹⁰の炭素に位置する。式 Ia、Ia-i、Ia-i(B)、Ia-i(D)、Ia-i(D1)、Ia-i(E)、Ia-i(F)、Ia-i(G)、Ia-ii、Ia-iii、およびIcの化合物のいくつかの態様では、R¹⁰は2-ヒドロキシ-2-プロピルである。

【 0 5 6 8 】

式 Ia、Ia-i、Ia-i(E)、Ia-i(F)、Ia-i(G)、Ia-ii、およびIa-iiiの化合物のいくつかの態様では、R¹およびR¹⁰は、それらを接続する原子と一緒にになって、O、N、およびSより独立して選択される1個または2個のヘテロ原子を含む3～8員炭素環または複素環を形成し、ここで環は、ヒドロキシ、オキソ、C₁～C₆アルコキシ、NR¹¹R¹²、=NR¹³、COOC₁～C₆アルキル、およびCONR¹¹R¹²よりそれぞれ独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよい。

【 0 5 6 9 】

式 Ia、Ia-i、Ia-i(E)、Ia-i(F)、Ia-i(G)、Ia-ii、およびIa-iiiの化合物のいくつかの態様では、R¹およびR¹⁰は、それらを接続する原子と一緒にになって5員炭素環を形成する。式 Ia、Ia-i、Ia-i(E)、Ia-i(F)、Ia-i(G)、Ia-ii、およびIa-iiiの化合物のいくつかの態様では、R¹およびR¹⁰は、それらを接続する原子と一緒にになって6員炭素環を形成する。式 Ia、Ia-i、Ia-i(E)、Ia-i(F)、Ia-i(G)、Ia-ii、およびIa-iiiの化合物のいくつかの態様では、R¹およびR¹⁰は、それらを接続する原子と一緒にになって、O、N、およびSより独立して選択される1個または2個のヘテロ原子を含む5員複素環を形成する。式 Ia、Ia-i、Ia-i(

E)、Ia-i(F)、Ia-i(G)、Ia-ii、およびIa-iiiの化合物のいくつかの態様では、R¹およびR¹⁰は、それらを接続する原子と一緒にになって、O、N、およびSより独立して選択される1個または2個のヘテロ原子を含む5員複素環を形成する。

【0570】

式Ia(Ia-i、Ia-i(F)、Ia-ii、およびIa-iiiを含む)の化合物のいくつかの態様では、環Aは炭素環であり、n1は3である。

【0571】

式Ia(Ia-i、Ia-i(F)、Ia-ii、およびIa-iiiを含む)の化合物のいくつかの態様では、環Aは炭素環であり、n1は4である。

【0572】

式Ia(Ia-i、Ia-i(F)、Ia-ii、およびIa-iiiを含む)の化合物のいくつかの態様では、環Aは、O、N、およびSより独立して選択される1個または2個のヘテロ原子を含む複素環であり、n1は3である。

【0573】

式Ia(Ia-i、Ia-i(F)、Ia-ii、およびIa-iiiを含む)の化合物のいくつかの態様では、環Aは、O、N、およびSより独立して選択される1個または2個のヘテロ原子を含む複素環であり、n1は4である。

【0574】

式Ia(Ia-i、Ia-i(F)、Ia-ii、およびIa-iiiを含む)の化合物のいくつかの態様では、環Bは炭素環であり、n2は3である。

【0575】

式Ia(Ia-i、Ia-i(F)、Ia-ii、およびIa-iiiを含む)の化合物のいくつかの態様では、環Bは炭素環であり、n2は4である。

【0576】

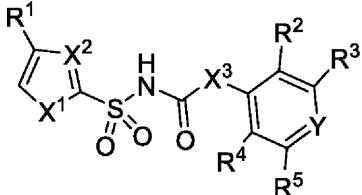
式Ia(Ia-i、Ia-i(F)、Ia-ii、およびIa-iiiを含む)の化合物のいくつかの態様では、環Bは、O、N、およびSより独立して選択される1個または2個のヘテロ原子を含む複素環であり、n2は3である。

【0577】

式Ia(Ia-i、Ia-i(F)、Ia-ii、およびIa-iiiを含む)の化合物のいくつかの態様では、環Bは、O、N、およびSより独立して選択される1個または2個のヘテロ原子を含む複素環であり、n2は4である。

【0578】

いくつかの態様では、式Iの化合物は、式Ibの化合物またはその薬学的に許容される塩である。



式 Ib

【0579】

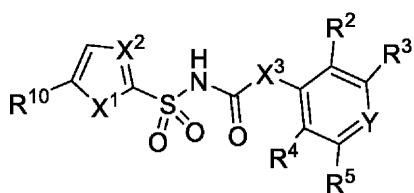
いくつかの態様では、式Iの化合物は、式Icの化合物またはその薬学的に許容される塩である。

10

20

30

40

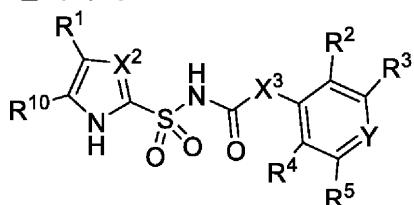


式 Ic

【 0 5 8 0 】

いくつかの態様では、式IIの化合物は、式IIaの化合物またはその薬学的に許容される塩である：

10



式 IIa

式中、

X²はNまたはCR⁹であり；

20

X³はNHまたはOであり；

あるいは、X³がNHである場合、X³およびR²は、それらを接続する原子と一緒にになって、1個または複数のR¹⁶で置換されていてもよい4～7員複素環を形成し；

あるいは、X³がNHである場合、X³およびR⁴は、それらを接続する原子と一緒にになって、1個または複数のR¹⁶で置換されていてもよい4～7員複素環を形成し；

YはNまたはCR⁸であり；

30

R⁸はH、CN、Cl、F、CO₂C₁～C₆アルキル、CO₂C₃～C₈シクロアルキル、CONR¹¹R¹²、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルコキシ、およびC₁～C₆ハロアルキルより選択され；

R⁹はH、CN、Cl、F、CO₂C₁～C₆アルキル、CO₂C₃～C₈シクロアルキル、CONR¹¹R¹²、C₁～C₆アルキル、およびC₁～C₆ハロアルキルより選択され；

R²は水素、C₁～C₆アルコキシ、ハロ、C₁～C₆ハロアルキル、または、ヒドロキシで置換されていてもよいC₁～C₆アルキルであり；

R³は水素、CN、C₁～C₆アルコキシ、ハロ、C₁～C₆ハロアルキル、または、ヒドロキシで置換されていてもよいC₁～C₆アルキルであり；

R⁴は水素、C₁～C₆アルコキシ、ハロ、C₁～C₆ハロアルキル、または、ヒドロキシで置換されていてもよいC₁～C₆アルキルであり；

R⁵は水素、C₁～C₆アルコキシ、ハロ、C₁～C₆ハロアルキル、または、ヒドロキシで置換されていてもよいC₁～C₆アルキルであり；

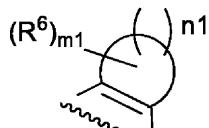
あるいは、R²およびR³は、それらを接続する炭素と一緒にになって4員～7員の環Aを形成し、

あるいは、R⁴およびR⁵は、それらを接続する炭素と一緒にになって4員～7員の環Bを形成し、

40

あるいは、R²およびR³は、それらを接続する炭素と一緒にになって4員～7員の環Aを形成し、かつ、R⁴およびR⁵は、それらを接続する炭素と一緒にになって4員～7員の環Bを形成し

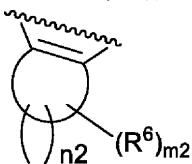
、ここで環Aは



環 A

50

であり、環Bは



環 B

であり、

式中、環Aは飽和炭素環であり；

n1は2～5であり；

m1は1～10であり；

式中、環Bは飽和炭素環であり；

n2は2～5であり；

m2は1～10であり；

式中、各環中の各R⁶は、同じであるかまたは異なっており、H、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシ、NR¹¹R¹²、オキソ、および=NR¹³より選択され；

あるいは、2個のR⁶は、それらを接続する1個または複数の原子と一緒にになって、O、N、およびSより独立して選択される1個または2個のヘテロ原子を含む3～8員炭素環または飽和複素環を形成し；

R¹はH、非置換C₁～C₆アルキル、C(R¹⁹)₂OH、C(O)C₂～C₆アルキル、およびC₃～C₆シクロアルキルより選択され；

ここで上記C(O)C₂～C₆アルキルおよびC₃～C₆シクロアルキルはそれぞれ、ヒドロキシ、C₁～C₆アルコキシ、NR¹¹R¹²、=NR¹³、COOC₁～C₆アルキル、およびCONR¹¹R¹²よりそれぞれ独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

R¹⁰はH、Cl、C₁～C₆アルキル、C₃～C₆シクロアルキル、およびC₃～C₆ヘテロシクロアルキルより選択され；

ここでR¹⁰は、ヒドロキシ、C₁～C₆アルコキシ、NR¹¹R¹²、=NR¹³、COOC₁～C₆アルキル、およびCONR¹¹R¹²よりそれぞれ独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

あるいは、R¹およびR¹⁰は、それらを接続する原子と一緒にになって、O、N、およびSより独立して選択される1個または2個のヘテロ原子を含む3～8員炭素環または複素環を形成し、ここで該炭素環または複素環はヒドロキシ、オキソ、C₁～C₆アルコキシ、NR¹¹R¹²、=NR¹³、COOC₁～C₆アルキル、およびCONR¹¹R¹²よりそれぞれ独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

R¹³はC₁～C₆アルキルであり；

R¹¹およびR¹²のそれぞれは各出現時に水素、C₁～C₆アルキル、CO₂R¹⁵、およびCONR¹⁷R¹⁸より独立して選択され；

R¹⁵はC₁～C₆アルキルであり；

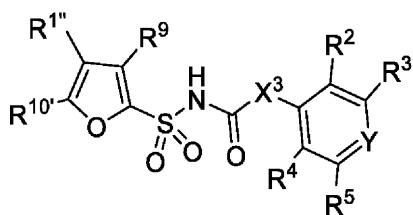
R¹⁷およびR¹⁸のそれぞれは各出現時に水素およびC₁～C₆アルキルより独立して選択され；

各R¹⁶は、同じであるかまたは異なっており、H、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシ、NR¹¹R¹²、オキソ、および=NR¹³より選択され；

各R¹⁹は同じであり、C₁～C₆アルキルより選択される。

【0 5 8 1】

いくつかの態様では、式IIの化合物は、式IIbの化合物またはその薬学的に許容される塩である：

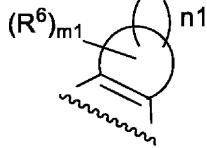


式 IIb

式中、

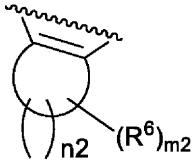
 X^3 はNHまたはOであり；あるいは、 X^3 がNHである場合、 X^3 および R^2 は、それらを接続する原子と一緒にになって、1個または複数の R^{16} で置換されていてもよい4~7員複素環を形成し；あるいは、 X^3 がNHである場合、 X^3 および R^4 は、それらを接続する原子と一緒にになって、1個または複数の R^{16} で置換されていてもよい4~7員複素環を形成し； Y はNまたは CR^8 であり； R^8 はH、CN、Cl、F、 $CO_2C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $CONR^{11}R^{12}$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、および $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルより選択され； R^9 はH、CN、Cl、F、 $CO_2C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $CONR^{11}R^{12}$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、および $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルより選択され； R^2 は水素、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、または、ヒドロキシで置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルであり； R^3 は水素、CN、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、または、ヒドロキシで置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルであり； R^4 は水素、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、または、ヒドロキシで置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルであり； R^5 は水素、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、または、ヒドロキシで置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；あるいは、 R^2 および R^3 は、それらを接続する炭素と一緒にになって4員~7員の環Aを形成し、あるいは、 R^4 および R^5 は、それらを接続する炭素と一緒にになって4員~7員の環Bを形成し、あるいは、 R^2 および R^3 は、それらを接続する炭素と一緒にになって4員~7員の環Aを形成し、かつ、 R^4 および R^5 は、それらを接続する炭素と一緒にになって4員~7員の環Bを形成し、

ここで環Aは



環 A

であり、環Bは



環 B

であり、

式中、環Aは飽和炭素環であり；

 $n1$ は2~5であり； $m1$ は1~10であり；

10

20

30

40

50

式中、環Bは飽和炭素環であり；

n_2 は2~5であり；

m_2 は1~10であり；

式中、各環中の各 R^6 は、同じであるかまたは異なっており、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、オキソ、および $=NR^{13}$ より選択され；

あるいは、2個の R^6 は、それらを接続する1個または複数の原子と一緒にになって、O、N、およびSより独立して選択される1個または2個のヘテロ原子を含む3~8員炭素環または飽和複素環を形成し；

R^{11} は非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C(O)C_2 \sim C_6$ アルキル、および $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルより選択され；

ここで上記 $C(O)C_2 \sim C_6$ アルキルおよび $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルはそれぞれ、ヒドロキシ、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $=NR^{13}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、および $CONR^{11}R^{12}$ よりそれぞれ独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

R^{10} はH、Cl、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、および $C_3 \sim C_6$ ヘテロシクロアルキルより選択され；

ここで R^{10} は、ヒドロキシ、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $=NR^{13}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、および $CONR^{11}R^{12}$ よりそれぞれ独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

R^{13} は $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^{11} および R^{12} のそれぞれは各出現時に水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 CO_2R^{15} 、および $CONR^{17}R^{18}$ より独立して選択され；

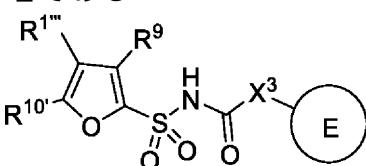
R^{15} は $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^{17} および R^{18} のそれぞれは各出現時に水素および $C_1 \sim C_6$ アルキルより独立して選択され；

各 R^{16} は、同じであるかまたは異なっており、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、オキソ、および $=NR^{13}$ より選択される。

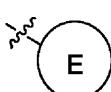
【0582】

いくつかの態様では、式IIの化合物は、式IIcの化合物またはその薬学的に許容される塩である：

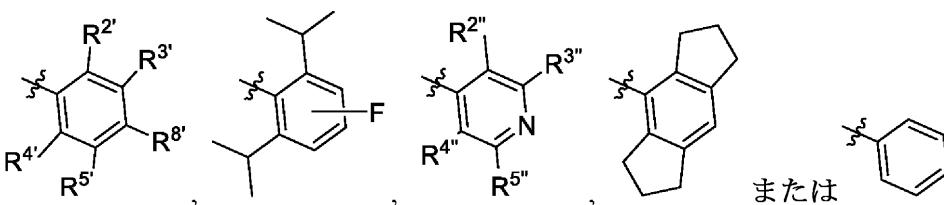


式 IIc

式中、



は



より選択され；

X^3 はNHまたはOであり；

R^8 はCN、 $CO_2C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $CONR^{11}R^{12}$ 、および $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルより選択され；

10

20

30

40

50

R^9 はH、CN、Cl、F、 $CO_2C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $CONR^{11}R^{12}$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、および $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルより選択され；

$R^{2'}$ は水素、ハロ、または、ヒドロキシで置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

$R^{2''}$ は水素または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

$R^{3'}$ は水素、ハロ、または、ヒドロキシで置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

$R^{3''}$ は水素、CN、または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

$R^{4'}$ は水素、ハロ、または、ヒドロキシで置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

$R^{4''}$ は水素または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

$R^{5'}$ は水素、ハロ、または、ヒドロキシで置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

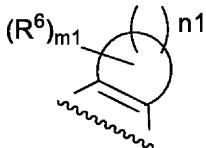
$R^{5''}$ は水素、CN、または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

あるいは、 $R^{2'}$ および $R^{3'}$ は、それらを接続する炭素と一緒にになって4員～7員の環Aを形成し、

あるいは、 $R^{4'}$ および $R^{5'}$ は、それらを接続する炭素と一緒にになって4員～7員の環Bを形成し、

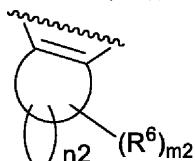
あるいは、 $R^{2'}$ および $R^{3'}$ は、それらを接続する炭素と一緒にになって4員～7員の環Aを形成し、かつ、 $R^{4'}$ および $R^{5'}$ は、それらを接続する炭素と一緒にになって4員～7員の環Bを形成し、

ここで環Aは



環 A

であり、環Bは



環 B

であり、

式中、環Aは飽和炭素環であり；

n_1 は2～5であり；

m_1 は1～10であり；

式中、環Bは飽和炭素環であり；

n_2 は2～5であり；

m_2 は1～10であり；

式中、各環中の各 R^6 は、同じであるかまたは異なっており、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、オキソ、および $=NR^{13}$ より選択され；

あるいは、2個の R^6 は、それらを接続する1個または複数の原子と一緒にになって、O、N、およびSより独立して選択される1個または2個のヘテロ原子を含む3～8員炭素環または飽和複素環を形成し；

$R^{1'''}$ は $C(R^{19})_2OH$ より選択され；

$R^{10'}$ はH、Cl、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、および $C_3 \sim C_6$ ヘテロシクロアルキルより選択され；

ここで $R^{10'}$ は、ヒドロキシ、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $=NR^{13}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、および $CONR^{11}R^{12}$ よりそれぞれ独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

R^{13} は $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^{11} および R^{12} のそれぞれは各出現時に水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 CO_2R^{15} 、および $CONR^{17}R^{18}$

10

20

30

40

50

⁸より独立して選択され；

R¹⁵はC₁～C₆アルキルであり；

R¹⁷およびR¹⁸のそれぞれは各出現時に水素およびC₁～C₆アルキルより独立して選択され；

各R¹⁶は、同じであるかまたは異なっており、H、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシ、NR¹¹R¹²、オキソ、および=NR¹³より選択され；

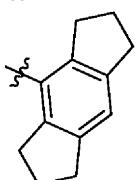
各R¹⁹は同じであり、C₁～C₆アルキルより選択され；

但し、R¹⁰がHまたはC₃～C₆ヘテロシクロアルキルである場合、



10

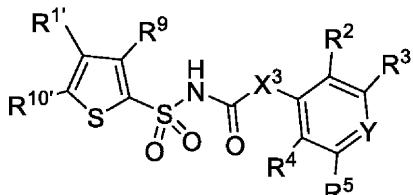
は



ではない。

【 0 5 8 3 】

いくつかの態様では、式IIの化合物は、式IIdの化合物またはその薬学的に許容される塩である：



式 IId

式中、

X³はNHまたはOであり；

あるいは、X³がNHである場合、X³およびR²は、それらを接続する原子と一緒にになって、1個または複数のR¹⁶で置換されていてもよい4～7員複素環を形成し；

あるいは、X³がNHである場合、X³およびR⁴は、それらを接続する原子と一緒にになって、1個または複数のR¹⁶で置換されていてもよい4～7員複素環を形成し；

YはNまたはCR⁸であり；

R⁸はH、CN、Cl、F、CO₂C₁～C₆アルキル、CO₂C₃～C₈シクロアルキル、CONR¹¹R¹²、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルコキシ、およびC₁～C₆ハロアルキルより選択され；

R⁹はH、CN、Cl、F、CO₂C₁～C₆アルキル、CO₂C₃～C₈シクロアルキル、CONR¹¹R¹²、C₁～C₆アルキル、およびC₁～C₆ハロアルキルより選択され；

R²は水素、C₁～C₆アルコキシ、ハロ、C₁～C₆ハロアルキル、または、ヒドロキシで置換されていてもよいC₁～C₆アルキルであり；

R³は水素、CN、C₁～C₆アルコキシ、ハロ、C₁～C₆ハロアルキル、または、ヒドロキシで置換されていてもよいC₁～C₆アルキルであり；

R⁴は水素、C₁～C₆アルコキシ、ハロ、C₁～C₆ハロアルキル、または、ヒドロキシで置換されていてもよいC₁～C₆アルキルであり；

R⁵は水素、C₁～C₆アルコキシ、ハロ、C₁～C₆ハロアルキル、または、ヒドロキシで置換されていてもよいC₁～C₆アルキルであり；

あるいは、R²およびR³は、それらを接続する炭素と一緒にになって4員～7員の環Aを形成し；

あるいは、R⁴およびR⁵は、それらを接続する炭素と一緒にになって4員～7員の環Bを形成

30

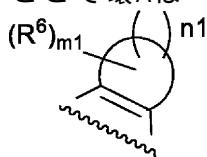
40

50

し、

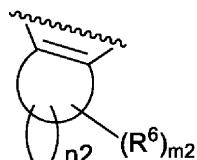
あるいは、 R^2 および R^3 は、それらを接続する炭素と一緒にになって4員～7員の環Aを形成し、かつ、 R^4 および R^5 は、それらを接続する炭素と一緒にになって4員～7員の環Bを形成し、

ここで環Aは



環 A

であり、環Bは



環 B

であり、

式中、環Aは飽和炭素環であり；

n_1 は2～5であり；

m_1 は1～10であり；

式中、環Bは飽和炭素環であり；

n_2 は2～5であり；

m_2 は1～10であり；

式中、各環中の各 R^6 は、同じであるかまたは異なっており、H、 C_1 ～ C_6 アルキル、 C_1 ～ C_6 アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、オキソ、および $=NR^{13}$ より選択され；

あるいは、2個の R^6 は、それらを接続する1個または複数の原子と一緒にになって、O、N、およびSより独立して選択される1個または2個のヘテロ原子を含む3～8員炭素環または飽和複素環を形成し；

R^{11} は非置換 C_1 ～ C_6 アルキル、 $C(R^{19})_2OH$ 、 $C(O)C_2$ ～ C_6 アルキル、および C_3 ～ C_6 シクロアルキルより選択され；

ここで上記 $C(O)C_2$ ～ C_6 アルキルおよび C_3 ～ C_6 シクロアルキルはそれぞれ、ヒドロキシ、 C_1 ～ C_6 アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $=NR^{13}$ 、 $COOC_1$ ～ C_6 アルキル、および $CONR^{11}R^{12}$ よりそれぞれ独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

R^{10} はH、Cl、 C_3 ～ C_6 シクロアルキル、および C_3 ～ C_6 ヘテロシクロアルキルより選択され；

ここで R^{10} は、ヒドロキシ、オキソ、 C_1 ～ C_6 アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $=NR^{13}$ 、 $COOC_1$ ～ C_6 アルキル、および $CONR^{11}R^{12}$ よりそれぞれ独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

R^{13} は C_1 ～ C_6 アルキルであり；

R^{11} および R^{12} のそれぞれは各出現時に水素、 C_1 ～ C_6 アルキル、 CO_2R^{15} 、および $CONR^{17}R^1$ より独立して選択され；

R^{15} は C_1 ～ C_6 アルキルであり；

R^{17} および R^{18} のそれぞれは各出現時に水素および C_1 ～ C_6 アルキルより独立して選択され；

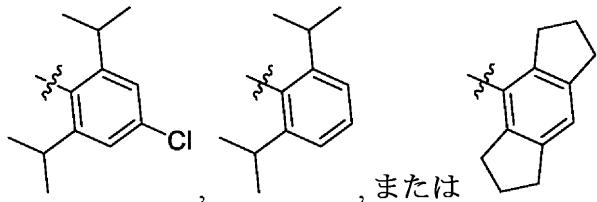
各 R^{16} は、同じであるかまたは異なっており、H、 C_1 ～ C_6 アルキル、 C_1 ～ C_6 アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、オキソ、および $=NR^{13}$ より選択され；

各 R^{19} は同じであり、 C_1 ～ C_6 アルキルより選択され；

但し、(1) R^{11} が $C(R^{19})_2OH$ であり；かつ(2) R^{10} がClではない場合、



は

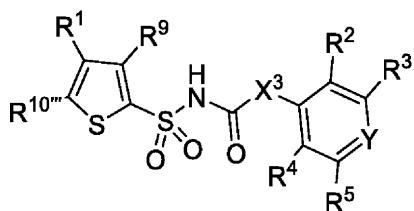


10

ではない。

【 0 5 8 4 】

いくつかの態様では、式IIの化合物は、式IIIeの化合物またはその薬学的に許容される塩である：



20

式 IIIe

式中、

 X^3 は NH または O であり；

あるいは、 X^3 が NH である場合、 X^3 および R^2 は、それらを接続する原子と一緒にになって、1個または複数の R^{16} で置換されていてもよい 4 ~ 7 員複素環を形成し；

あるいは、 X^3 が NH である場合、 X^3 および R^4 は、それらを接続する原子と一緒にになって、1個または複数の R^{16} で置換されていてもよい 4 ~ 7 員複素環を形成し；

 Y は N または CR^8 であり；

R^8 は H、CN、Cl、F、 $CO_2C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $CONR^{11}R^{12}$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、および $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルより選択され；

R^9 は H、CN、Cl、F、 $CO_2C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $CONR^{11}R^{12}$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、および $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルより選択され；

R^2 は水素、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、または、ヒドロキシで置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^3 は水素、CN、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、または、ヒドロキシで置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^4 は水素、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、または、ヒドロキシで置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^5 は水素、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、または、ヒドロキシで置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

あるいは、 R^2 および R^3 は、それらを接続する炭素と一緒にになって 4 員 ~ 7 員の環 A を形成し、

あるいは、 R^4 および R^5 は、それらを接続する炭素と一緒にになって 4 員 ~ 7 員の環 B を形成し、

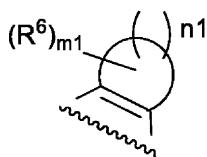
あるいは、 R^2 および R^3 は、それらを接続する炭素と一緒にになって 4 員 ~ 7 員の環 A を形成し、かつ、 R^4 および R^5 は、それらを接続する炭素と一緒にになって 4 員 ~ 7 員の環 B を形成し、

ここで環 A は

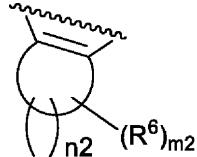
30

40

50



環A
であり、環Bは



10

環B

であり、

式中、環Aは飽和炭素環であり；

n1は2~5であり；

m1は1~10であり；

式中、環Bは飽和炭素環であり；

n2は2~5であり；

m2は1~10であり；

式中、各環中の各R⁶は、同じであるかまたは異なっており、H、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆アルコキシ、NR¹¹R¹²、オキソ、および=NR¹³より選択され；

あるいは、2個のR⁶は、それらを接続する1個または複数の原子と一緒にになって、O、N、およびSより独立して選択される1個または2個のヘテロ原子を含む3~8員炭素環または飽和複素環を形成し；

R¹はH、非置換C₁~C₆アルキル、C(R¹⁹)₂OH、C(O)C₂~C₆アルキル、およびC₃~C₆シクロアルキルより選択され；

ここで上記C(O)C₂~C₆アルキルおよびC₃~C₆シクロアルキルはそれぞれ、ヒドロキシ、C₁~C₆アルコキシ、NR¹¹R¹²、=NR¹³、COOC₁~C₆アルキル、およびCONR¹¹R¹²よりそれぞれ独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

R¹⁰はCI、ヒドロキシで置換されたC₁~C₆アルキル、C₃~C₆シクロアルキル、およびC₃~C₆ヘテロシクロアルキルより選択され；

ここで上記C₃~C₆シクロアルキルおよびC₃~C₆ヘテロシクロアルキルはそれぞれ、ヒドロキシ、オキソ、C₁~C₆アルコキシ、NR¹¹R¹²、=NR¹³、COOC₁~C₆アルキル、およびCONR¹¹R¹²よりそれぞれ独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

R¹³はC₁~C₆アルキルであり；

R¹¹およびR¹²のそれぞれは各出現時に水素、C₁~C₆アルキル、CO₂R¹⁵、およびCONR¹⁷R¹⁸より独立して選択され；

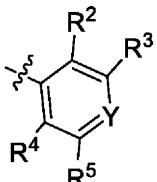
R¹⁵はC₁~C₆アルキルであり；

R¹⁷およびR¹⁸のそれぞれは各出現時に水素およびC₁~C₆アルキルより独立して選択され；

各R¹⁶は、同じであるかまたは異なっており、H、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆アルコキシ、NR¹¹R¹²、オキソ、および=NR¹³より選択され；

各R¹⁹は同じであり、C₁~C₆アルキルより選択され；

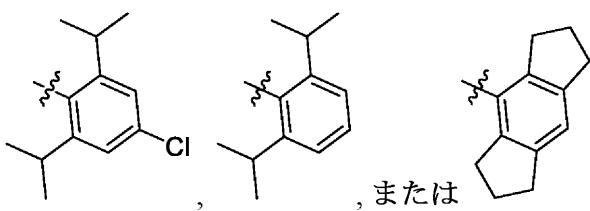
但し、(1) R¹がC(R¹⁹)₂OHであり；かつ(2) R¹⁰がCIではない場合、



は

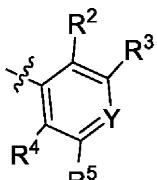
40

50

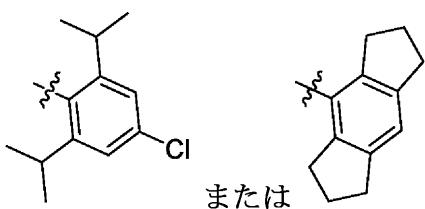


ではなく；

但し、 R^{10} がヒドロキシで置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである場合、



は



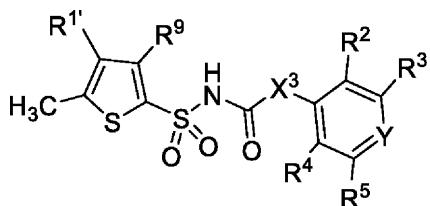
10

20

ではない。

【 0 5 8 5 】

いくつかの態様では、式IIの化合物は、式IIIfの化合物またはその薬学的に許容される塩である：



式 IIIf

30

式中、

X^3 は NH または O であり；

あるいは、 X^3 が NH である場合、 X^3 および R^2 は、それらを接続する原子と一緒にになって、1個または複数の R^{16} で置換されていてもよい 4 ~ 7 員複素環を形成し；

あるいは、 X^3 が NH である場合、 X^3 および R^4 は、それらを接続する原子と一緒にになって、1個または複数の R^{16} で置換されていてもよい 4 ~ 7 員複素環を形成し；

Y は N または CR^8 であり；

R^8 は H、CN、Cl、F、 $CO_2C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $CONR^{11}R^{12}$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、および $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルより選択され；

R^9 は H、CN、Cl、F、 $CO_2C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $CONR^{11}R^{12}$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、および $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルより選択され；

R^2 は水素、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、または、ヒドロキシで置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^3 は水素、CN、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、または、ヒドロキシで置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^4 は水素、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、または、ヒドロキシで置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^5 は水素、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、または、ヒドロキシで置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

40

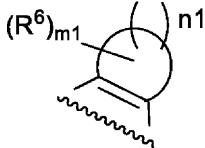
50

あるいは、 R^2 および R^3 は、それらを接続する炭素と一緒にになって4員～7員の環Aを形成し、

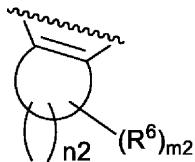
あるいは、 R^4 および R^5 は、それらを接続する炭素と一緒にになって4員～7員の環Bを形成し、

あるいは、 R^2 および R^3 は、それらを接続する炭素と一緒にになって4員～7員の環Aを形成し、かつ、 R^4 および R^5 は、それらを接続する炭素と一緒にになって4員～7員の環Bを形成し、

ここで環Aは



環A
であり、環Bは



10

20

環B

であり、

式中、環Aは飽和炭素環であり；

n_1 は2～5であり；

m_1 は1～10であり；

式中、環Bは飽和炭素環であり；

n_2 は2～5であり；

m_2 は1～10であり；

式中、各環中の各 R^6 は、同じであるかまたは異なっており、H、 C_1 ～ C_6 アルキル、 C_1 ～ C_6 アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、オキソ、および $=NR^{13}$ より選択され；

あるいは、2個の R^6 は、それらを接続する1個または複数の原子と一緒にになって、O、N、およびSより独立して選択される1個または2個のヘテロ原子を含む3～8員炭素環または飽和複素環を形成し；

R^{11} は非置換 C_1 ～ C_6 アルキル、 $C(R^{19})_2OH$ 、 $C(O)C_2$ ～ C_6 アルキル、および C_3 ～ C_6 シクロアルキルより選択され；

ここで上記 $C(O)C_2$ ～ C_6 アルキルおよび C_3 ～ C_6 シクロアルキルはそれぞれ、ヒドロキシ、 C_1 ～ C_6 アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $=NR^{13}$ 、 $COOC_1$ ～ C_6 アルキル、および $CONR^{11}R^{12}$ よりそれぞれ独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

R^{13} は C_1 ～ C_6 アルキルであり；

R^{11} および R^{12} のそれぞれは各出現時に水素、 C_1 ～ C_6 アルキル、 CO_2R^{15} 、および $CONR^{17}R^{18}$ より独立して選択され；

R^{15} は C_1 ～ C_6 アルキルであり；

R^{17} および R^{18} のそれぞれは各出現時に水素および C_1 ～ C_6 アルキルより独立して選択され；

各 R^{16} は、同じであるかまたは異なっており、H、 C_1 ～ C_6 アルキル、 C_1 ～ C_6 アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、オキソ、および $=NR^{13}$ より選択され；

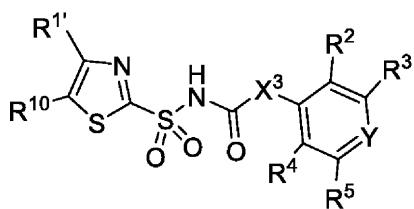
各 R^{19} は同じであり、 C_1 ～ C_6 アルキルより選択される。

30

40

【0586】

いくつかの態様では、式IIの化合物は、式I Igの化合物またはその薬学的に許容される塩である：

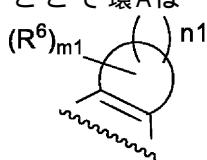


式 IIg

式中、

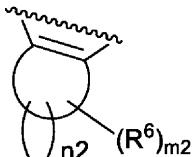
 X^3 はNHまたはOであり；あるいは、 X^3 がNHである場合、 X^3 および R^2 は、それらを接続する原子と一緒にになって、1個または複数の R^{16} で置換されていてもよい4~7員複素環を形成し；あるいは、 X^3 がNHである場合、 X^3 および R^4 は、それらを接続する原子と一緒にになって、1個または複数の R^{16} で置換されていてもよい4~7員複素環を形成し； Y はNまたはCR⁸であり； R^8 はH、CN、Cl、F、CO₂C₁~C₆アルキル、CO₂C₃~C₈シクロアルキル、CONR¹¹R¹²、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆ハロアルコキシ、およびC₁~C₆ハロアルキルより選択され； R^9 はH、CN、Cl、F、CO₂C₁~C₆アルキル、CO₂C₃~C₈シクロアルキル、CONR¹¹R¹²、C₁~C₆アルキル、およびC₁~C₆ハロアルキルより選択され； R^2 は水素、C₁~C₆アルコキシ、ハロ、C₁~C₆ハロアルキル、または、ヒドロキシで置換されていてもよいC₁~C₆アルキルであり； R^3 は水素、CN、C₁~C₆アルコキシ、ハロ、C₁~C₆ハロアルキル、または、ヒドロキシで置換されていてもよいC₁~C₆アルキルであり； R^4 は水素、C₁~C₆アルコキシ、ハロ、C₁~C₆ハロアルキル、または、ヒドロキシで置換されていてもよいC₁~C₆アルキルであり； R^5 は水素、C₁~C₆アルコキシ、ハロ、C₁~C₆ハロアルキル、または、ヒドロキシで置換されていてもよいC₁~C₆アルキルであり；あるいは、 R^2 および R^3 は、それらを接続する炭素と一緒にになって4員~7員の環Aを形成し、あるいは、 R^4 および R^5 は、それらを接続する炭素と一緒にになって4員~7員の環Bを形成し、あるいは、 R^2 および R^3 は、それらを接続する炭素と一緒にになって4員~7員の環Aを形成し、かつ、 R^4 および R^5 は、それらを接続する炭素と一緒にになって4員~7員の環Bを形成し、

ここで環Aは



環A

であり、環Bは



環B

であり、

式中、環Aは飽和炭素環であり；

 n_1 は2~5であり； m_1 は1~10であり；

10

20

30

40

50

式中、環Bは飽和炭素環であり；

n₂は2～5であり；

m₂は1～10であり；

式中、各環中の各R⁶は、同じであるかまたは異なっており、H、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシ、NR¹¹R¹²、オキソ、および=NR¹³より選択され；

あるいは、2個のR⁶は、それらを接続する1個または複数の原子と一緒にになって、O、N、およびSより独立して選択される1個または2個のヘテロ原子を含む3～8員炭素環または飽和複素環を形成し；

R¹は非置換C₁～C₆アルキル、C(R¹⁹)₂OH、C(O)C₂～C₆アルキル、およびC₃～C₆シクロアルキルより選択され；

ここで上記C(O)C₂～C₆アルキルおよびC₃～C₆シクロアルキルはそれぞれ、ヒドロキシ、C₁～C₆アルコキシ、NR¹¹R¹²、=NR¹³、COOC₁～C₆アルキル、およびCONR¹¹R¹²よりそれぞれ独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

R¹⁰はH、Cl、C₁～C₆アルキル、C₃～C₆シクロアルキル、およびC₃～C₆ヘテロシクロアルキルより選択され；

ここでR¹⁰は、ヒドロキシ、C₁～C₆アルコキシ、NR¹¹R¹²、=NR¹³、COOC₁～C₆アルキル、およびCONR¹¹R¹²よりそれぞれ独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

R¹³はC₁～C₆アルキルであり；

R¹¹およびR¹²のそれぞれは各出現時に水素、C₁～C₆アルキル、CO₂R¹⁵、およびCONR¹⁷R¹⁸より独立して選択され；

R¹⁵はC₁～C₆アルキルであり；

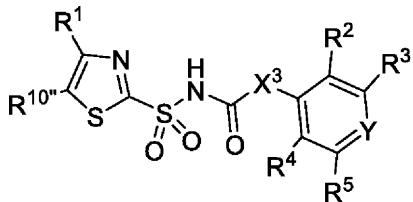
R¹⁷およびR¹⁸のそれぞれは各出現時に水素およびC₁～C₆アルキルより独立して選択され；

各R¹⁶は、同じであるかまたは異なっており、H、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシ、NR¹¹R¹²、オキソ、および=NR¹³より選択され；

各R¹⁹は同じであり、C₁～C₆アルキルより選択される。

【0 5 8 7】

いくつかの態様では、式IIの化合物は、式IIhの化合物またはその薬学的に許容される塩である：



式 IIh

式中、

X³はNHまたはOであり；

あるいは、X³がNHである場合、X³およびR²は、それらを接続する原子と一緒にになって、1個または複数のR¹⁶で置換されていてもよい4～7員複素環を形成し；

あるいは、X³がNHである場合、X³およびR⁴は、それらを接続する原子と一緒にになって、1個または複数のR¹⁶で置換されていてもよい4～7員複素環を形成し；

YはNまたはCR⁸であり；

R⁸はH、CN、Cl、F、CO₂C₁～C₆アルキル、CO₂C₃～C₈シクロアルキル、CONR¹¹R¹²、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルコキシ、およびC₁～C₆ハロアルキルより選択され；

R⁹はH、CN、Cl、F、CO₂C₁～C₆アルキル、CO₂C₃～C₈シクロアルキル、CONR¹¹R¹²、C₁～C₆アルキル、およびC₁～C₆ハロアルキルより選択され；

R²は水素、C₁～C₆アルコキシ、ハロ、C₁～C₆ハロアルキル、または、ヒドロキシで置換されていてもよいC₁～C₆アルキルであり；

10

20

30

40

50

R^3 は水素、CN、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、または、ヒドロキシで置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^4 は水素、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、または、ヒドロキシで置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

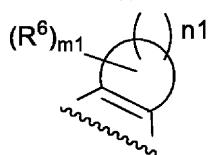
R^5 は水素、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、または、ヒドロキシで置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

あるいは、 R^2 および R^3 は、それらを接続する炭素と一緒にになって4員～7員の環Aを形成し、

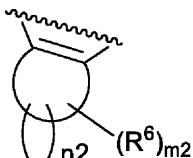
あるいは、 R^4 および R^5 は、それらを接続する炭素と一緒にになって4員～7員の環Bを形成し、

あるいは、 R^2 および R^3 は、それらを接続する炭素と一緒にになって4員～7員の環Aを形成し、かつ、 R^4 および R^5 は、それらを接続する炭素と一緒にになって4員～7員の環Bを形成し、

ここで環Aは



環A
であり、環Bは



環B

であり、

式中、環Aは飽和炭素環であり；

n_1 は2～5であり；

m_1 は1～10であり；

式中、環Bは飽和炭素環であり；

n_2 は2～5であり；

m_2 は1～10であり；

式中、各環中の各 R^6 は、同じであるかまたは異なっており、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、オキソ、および $=NR^{13}$ より選択され；

あるいは、2個の R^6 は、それらを接続する1個または複数の原子と一緒にになって、O、N、およびSより独立して選択される1個または2個のヘテロ原子を含む3～8員炭素環または飽和複素環を形成し；

R^1 はH、非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C(R^{19})_2OH$ 、 $C(O)C_2 \sim C_6$ アルキル、および $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルより選択され；

ここで上記 $C(O)C_2 \sim C_6$ アルキルおよび $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルはそれぞれ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $=NR^{13}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、および $CONR^{11}R^{12}$ よりそれぞれ独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

R^{10}'' は Cl 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、および $C_3 \sim C_6$ ヘテロシクロアルキルより選択され；

ここで R^{10}'' は、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $=NR^{13}$ 、 $COOC_1 \sim C_6$ アルキル、および $CONR^{11}R^{12}$ よりそれぞれ独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

R^{13} は $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^{11} および R^{12} のそれぞれは各出現時に水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 CO_2R^{15} 、および $CONR^{17}R^{11}$

10

20

30

40

50

⁸より独立して選択され；

R¹⁵はC₁～C₆アルキルであり；

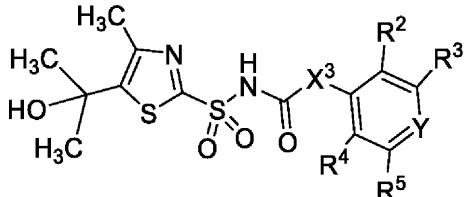
R¹⁷およびR¹⁸のそれぞれは各出現時に水素およびC₁～C₆アルキルより独立して選択され；

各R¹⁶は、同じであるかまたは異なっており、H、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシ、NR¹¹R¹²、オキソ、および=NR¹³より選択され；

各R¹⁹は同じであり、C₁～C₆アルキルより選択される。

【0588】

いくつかの態様では、式IIの化合物は、式IIIの化合物またはその薬学的に許容される塩である：



式 III

式中、

X³はNHまたはOであり；

あるいは、X³がNHである場合、X³およびR²は、それらを接続する原子と一緒にになって、1個または複数のR¹⁶で置換されていてもよい4～7員複素環を形成し；

あるいは、X³がNHである場合、X³およびR⁴は、それらを接続する原子と一緒にになって、1個または複数のR¹⁶で置換されていてもよい4～7員複素環を形成し；

YはNまたはCR⁸であり；

R⁸はH、CN、Cl、F、CO₂C₁～C₆アルキル、CO₂C₃～C₈シクロアルキル、CONR¹¹R¹²、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルコキシ、およびC₁～C₆ハロアルキルより選択され；

R⁹はH、CN、Cl、F、CO₂C₁～C₆アルキル、CO₂C₃～C₈シクロアルキル、CONR¹¹R¹²、C₁～C₆アルキル、およびC₁～C₆ハロアルキルより選択され；

R²は水素、C₁～C₆アルコキシ、ハロ、C₁～C₆ハロアルキル、または、ヒドロキシで置換されていてもよいC₁～C₆アルキルであり；

R³は水素、CN、C₁～C₆アルコキシ、ハロ、C₁～C₆ハロアルキル、または、ヒドロキシで置換されていてもよいC₁～C₆アルキルであり；

R⁴は水素、C₁～C₆アルコキシ、ハロ、C₁～C₆ハロアルキル、または、ヒドロキシで置換されていてもよいC₁～C₆アルキルであり；

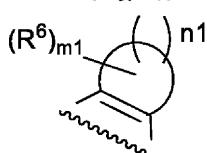
R⁵は水素、C₁～C₆アルコキシ、ハロ、C₁～C₆ハロアルキル、または、ヒドロキシで置換されていてもよいC₁～C₆アルキルであり；

あるいは、R²およびR³は、それらを接続する炭素と一緒にになって4員～7員の環Aを形成し、

あるいは、R⁴およびR⁵は、それらを接続する炭素と一緒にになって4員～7員の環Bを形成し、

あるいは、R²およびR³は、それらを接続する炭素と一緒にになって4員～7員の環Aを形成し、かつ、R⁴およびR⁵は、それらを接続する炭素と一緒にになって4員～7員の環Bを形成し、

ここで環Aは



環A

であり、環Bは

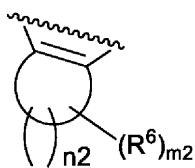
10

20

30

40

50

**環 B**

であり、

式中、環Aは飽和炭素環であり；

n1は2～5であり；

m1は1～10であり；

式中、環Bは飽和炭素環であり；

n2は2～5であり；

m2は1～10であり；

式中、各環中の各R⁶は、同じであるかまたは異なっており、H、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシ、NR¹¹R¹²、オキソ、および=NR¹³より選択され；

あるいは、2個のR⁶は、それらを接続する1個または複数の原子と一緒にになって、O、N、およびSより独立して選択される1個または2個のヘテロ原子を含む3～8員炭素環または飽和複素環を形成し；

R¹³はC₁～C₆アルキルであり；

R¹¹およびR¹²のそれぞれは各出現時に水素、C₁～C₆アルキル、CO₂R¹⁵、およびCONR¹⁷R¹⁸より独立して選択され；

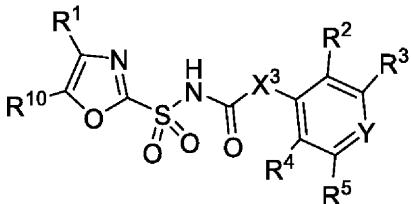
R¹⁵はC₁～C₆アルキルであり；

R¹⁷およびR¹⁸のそれぞれは各出現時に水素およびC₁～C₆アルキルより独立して選択され；

各R¹⁶は、同じであるかまたは異なっており、H、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシ、NR¹¹R¹²、オキソ、および=NR¹³より選択される。

【0589】

いくつかの態様では、式IIの化合物は、式IIjの化合物またはその薬学的に許容される塩である：

**式 IIj**

式中、

X³はNHまたはOであり；

あるいは、X³がNHである場合、X³およびR²は、それらを接続する原子と一緒にになって、1個または複数のR¹⁶で置換されていてもよい4～7員複素環を形成し；

あるいは、X³がNHである場合、X³およびR⁴は、それらを接続する原子と一緒にになって、1個または複数のR¹⁶で置換されていてもよい4～7員複素環を形成し；

YはNまたはCR⁸であり；

R⁸はH、CN、Cl、F、CO₂C₁～C₆アルキル、CO₂C₃～C₈シクロアルキル、CONR¹¹R¹²、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルコキシ、およびC₁～C₆ハロアルキルより選択され；

R⁹はH、CN、Cl、F、CO₂C₁～C₆アルキル、CO₂C₃～C₈シクロアルキル、CONR¹¹R¹²、C₁～C₆アルキル、およびC₁～C₆ハロアルキルより選択され；

R²は水素、C₁～C₆アルコキシ、ハロ、C₁～C₆ハロアルキル、または、ヒドロキシで置換されていてもよいC₁～C₆アルキルであり；

R³は水素、CN、C₁～C₆アルコキシ、ハロ、C₁～C₆ハロアルキル、または、ヒドロキシで

10

20

30

40

50

置換されていてもよいC₁～C₆アルキルであり；

R⁴は水素、C₁～C₆アルコキシ、ハロ、C₁～C₆ハロアルキル、または、ヒドロキシで置換されていてもよいC₁～C₆アルキルであり；

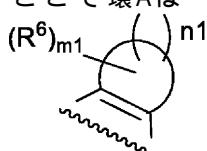
R⁵は水素、C₁～C₆アルコキシ、ハロ、C₁～C₆ハロアルキル、または、ヒドロキシで置換されていてもよいC₁～C₆アルキルであり；

あるいは、R²およびR³は、それらを接続する炭素と一緒にになって4員～7員の環Aを形成し、

あるいは、R⁴およびR⁵は、それらを接続する炭素と一緒にになって4員～7員の環Bを形成し、

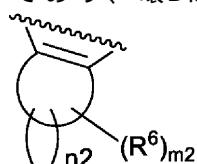
あるいは、R²およびR³は、それらを接続する炭素と一緒にになって4員～7員の環Aを形成し、かつ、R⁴およびR⁵は、それらを接続する炭素と一緒にになって4員～7員の環Bを形成し、

ここで環Aは



環 A

であり、環Bは



環 B

であり、

式中、環Aは飽和炭素環であり；

n1は2～5であり；

m1は1～10であり；

式中、環Bは飽和炭素環であり；

n2は2～5であり；

m2は1～10であり；

式中、各環中の各R⁶は、同じであるかまたは異なっており、H、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシ、NR¹¹R¹²、オキソ、および=NR¹³より選択され；

あるいは、2個のR⁶は、それらを接続する1個または複数の原子と一緒にになって、O、N、およびSより独立して選択される1個または2個のヘテロ原子を含む3～8員炭素環または飽和複素環を形成し；

R¹はH、非置換C₁～C₆アルキル、C(R¹⁹)₂OH、C(O)C₂～C₆アルキル、およびC₃～C₆シクロアルキルより選択され；

ここで上記C(O)C₂～C₆アルキルおよびC₃～C₆シクロアルキルはそれぞれ、ヒドロキシ、C₁～C₆アルコキシ、NR¹¹R¹²、=NR¹³、COOC₁～C₆アルキル、およびCONR¹¹R¹²よりそれぞれ独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

R¹⁰はH、Cl、C₁～C₆アルキル、C₃～C₆シクロアルキル、およびC₃～C₆ヘテロシクロアルキルより選択され；

ここでR¹⁰は、ヒドロキシ、C₁～C₆アルコキシ、NR¹¹R¹²、=NR¹³、COOC₁～C₆アルキル、およびCONR¹¹R¹²よりそれぞれ独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

あるいは、R¹およびR¹⁰は、それらを接続する原子と一緒にになって、O、N、およびSより独立して選択される1個または2個のヘテロ原子を含む3～8員炭素環または複素環を形成し、ここで該炭素環または複素環はヒドロキシ、オキソ、C₁～C₆アルコキシ、NR¹¹R¹²、=NR¹³より選択され；

10

20

30

40

50

¹³、COOC₁～C₆アルキル、およびCONR¹¹R¹²よりそれぞれ独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

R¹³はC₁～C₆アルキルであり；

R¹¹およびR¹²のそれぞれは各出現時に水素、C₁～C₆アルキル、CO₂R¹⁵、およびCONR¹⁷R¹⁸より独立して選択され；

R¹⁵はC₁～C₆アルキルであり；

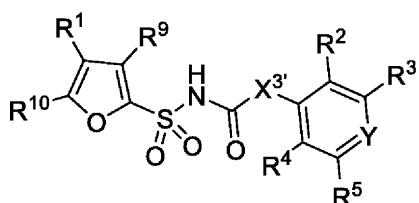
R¹⁷およびR¹⁸のそれぞれは各出現時に水素およびC₁～C₆アルキルより独立して選択され；

各R¹⁶は、同じであるかまたは異なっており、H、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシ、NR¹¹R¹²、オキソ、および=NR¹³より選択され；

各R¹⁹は同じであり、C₁～C₆アルキルより選択される。

【0590】

いくつかの態様では、式IIの化合物は、式IIkの化合物またはその薬学的に許容される塩である：

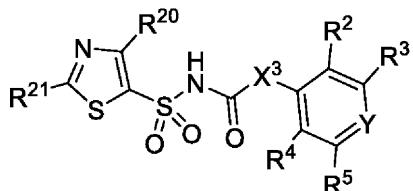


式 IIk

式中、X^{3'}はOであり、すべての他の変動要素は本明細書に定義の通りである。

【0591】

いくつかの態様では、式IIの化合物は、式II-Iの化合物またはその薬学的に許容される塩である：



式 II-I

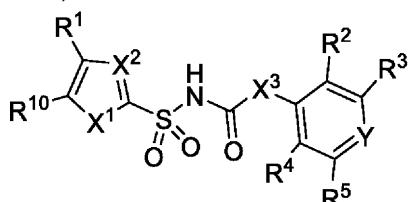
式中、すべての他の変動要素は本明細書に定義の通りである。

【0592】

本明細書において提供される例示的態様としては、以下の態様1)～98)が挙げられる。

【0593】

1) 式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩：



式 I

式中、

X¹はO、S、またはNHであり；

X²はNまたはCR⁹であり；

X³はNHまたはOであり；

あるいは、X³がNHである場合、X³およびR²は、それらを接続する原子と一緒にになって、1個または複数のR¹⁶で置換されていてもよい4～7員複素環を形成し；

10

20

30

40

50

あるいは、 X^3 がNHである場合、 X^3 および R^4 は、それらを接続する原子と一緒にになって、1個または複数の R^{16} で置換されていてもよい4~7員複素環を形成し；

Y はNまたは CR^8 であり；

R^8 はH、CN、Cl、F、 $CO_2C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $CONR^{11}R^{12}$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、および $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルより選択され；

R^9 はH、CN、Cl、F、 $CO_2C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $CONR^{11}R^{12}$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、および $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルより選択され；

R^2 は水素、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、または、ヒドロキシで置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^3 は水素、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、または、ヒドロキシで置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^4 は水素、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、または、ヒドロキシで置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^5 は水素、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、または、ヒドロキシで置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

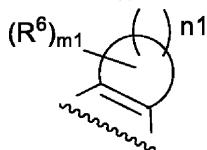
但し、 R^2 、 R^3 、 R^4 、および R^5 のうち少なくとも1つは水素ではなく、かつ、 R^2 および R^4 が両方ともヒドロキシメチルであることはなく；

あるいは、 R^2 および R^3 は、それらを接続する炭素と一緒にになって4員~7員の環Aを形成し、

あるいは、 R^4 および R^5 は、それらを接続する炭素と一緒にになって4員~7員の環Bを形成し、

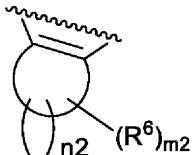
あるいは、 R^2 および R^3 は、それらを接続する炭素と一緒にになって4員~7員の環Aを形成し、かつ、 R^4 および R^5 は、それらを接続する炭素と一緒にになって4員~7員の環Bを形成し、

ここで環Aは



環A

であり、環Bは



環B

であり、

式中、環Aは炭素環、またはO、N、およびSより独立して選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を含む複素環であり；

$n1$ は2~5であり；

$m1$ は1~10であり；

式中、環Bは炭素環、またはO、N、およびSより独立して選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を含む複素環であり；

$n2$ は2~5であり；

$m2$ は1~10であり；

式中、各環中の各 R^6 は、同じであるかまたは異なっており、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、オキソ、および $=NR^{13}$ より選択され；

あるいは、2個の R^6 は、それらを接続する1個または複数の原子と一緒にになって、O、N、

10

20

30

40

50

およびSより独立して選択される1個または2個のヘテロ原子を含む3~8員炭素環または飽和複素環を形成し；

R¹はH、C₁~C₆アルキル、C₃~C₆シクロアルキル、およびC₃~C₆ヘテロシクロアルキルより選択され；

ここでR¹は、ヒドロキシ、オキソ、C₁~C₆アルコキシ、NR¹¹R¹²、=NR¹³、COOC₁~C₆アルキル、およびCONR¹¹R¹²よりそれぞれ独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

R¹⁰はH、C₁~C₆アルキル、C₃~C₆シクロアルキル、およびC₃~C₆ヘテロシクロアルキルより選択され；

ここでR¹⁰は、ヒドロキシ、オキソ、C₁~C₆アルコキシ、NR¹¹R¹²、=NR¹³、COOC₁~C₆アルキル、およびCONR¹¹R¹²よりそれぞれ独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

あるいは、R¹およびR¹⁰は、それらを接続する原子と一緒にになって、O、N、およびSより独立して選択される1個または2個のヘテロ原子を含む3~8員炭素環または複素環を形成し、ここで該炭素環または複素環はヒドロキシ、オキソ、C₁~C₆アルコキシ、NR¹¹R¹²、=NR¹³、COOC₁~C₆アルキル、およびCONR¹¹R¹²よりそれぞれ独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

R¹³はC₁~C₆アルキルであり；

R¹¹およびR¹²のそれぞれは各出現時に水素、C₁~C₆アルキル、CO₂R¹⁵、およびCONR¹⁷R¹⁸より独立して選択され；

R¹⁵はC₁~C₆アルキルであり；

R¹⁷およびR¹⁸のそれぞれは各出現時に水素およびC₁~C₆アルキルより独立して選択され；

各R¹⁶は、同じであるかまたは異なっており、H、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆アルコキシ、NR¹¹R¹²、オキソ、および=NR¹³より選択され；

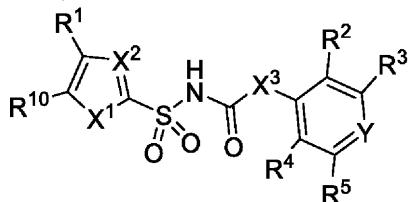
但し、式Iの化合物が環Aおよび環Bを含み；X³がNHであり；X²がCHであり；R¹⁰がHである場合、

さらに、(i) X¹がOであり、R¹が、ヒドロキシ、C₁~C₆アルコキシ、NR¹¹R¹²、=NR¹³、COOC₁~C₆アルキル、またはCONR¹¹R¹²で置換されていてもよいC₁~C₆アルキルである場合、YはN、CF、CCl、またはCHではなく、(ii) X¹がOであり、R¹がオキソで置換されたC₁~C₆アルキルである場合、YはCHではなく、(iii) X¹がSである場合、YはCHではなく；

但し、R²およびR⁴がそれぞれイソプロピルであり；X³がNHであり；X²がCHであり；R¹⁰がHであり；R¹が、ヒドロキシ、C₁~C₆アルコキシ、NR¹¹R¹²、=NR¹³、COOC₁~C₆アルキル、またはCONR¹¹R¹²で置換されていてもよいC₁~C₆アルキルである場合、YはCHまたはCClではない。

【0594】

2) 式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩：



式I

式中、

X¹はO、S、またはNHであり；

X²はNまたはCR⁹であり；

X³はNHまたはOであり；

あるいは、X³がNHである場合、X³およびR²は、それらを接続する原子と一緒にになって、1個または複数のR¹⁶で置換されていてもよい4~7員複素環を形成し；

10

20

30

40

50

あるいは、 X^3 がNHである場合、 X^3 および R^4 は、それらを接続する原子と一緒にになって、1個または複数の R^{16} で置換されていてもよい4~7員複素環を形成し；

Y はNまたは CR^8 であり；

R^8 はH、CN、Cl、F、 $CO_2C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $CONR^{11}R^{12}$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、および $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルより選択され；

R^9 はH、CN、Cl、F、 $CO_2C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO_2C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $CONR^{11}R^{12}$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、および $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルより選択され；

R^2 は水素、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、または、ヒドロキシで置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^3 は水素、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、または、ヒドロキシで置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^4 は水素、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、または、ヒドロキシで置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^5 は水素、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、または、ヒドロキシで置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

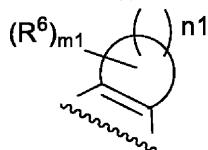
但し、 R^2 、 R^3 、 R^4 、および R^5 のうち少なくとも1つは水素ではなく、かつ、 R^2 および R^4 が両方ともヒドロキシメチルであることはなく；

あるいは、 R^2 および R^3 は、それらを接続する炭素と一緒にになって4員~7員の環Aを形成し、

あるいは、 R^4 および R^5 は、それらを接続する炭素と一緒にになって4員~7員の環Bを形成し、

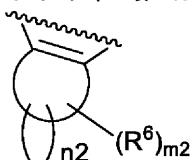
あるいは、 R^2 および R^3 は、それらを接続する炭素と一緒にになって4員~7員の環Aを形成し、かつ、 R^4 および R^5 は、それらを接続する炭素と一緒にになって4員~7員の環Bを形成し、

ここで環Aは



環 A

であり、環Bは



環 B

であり、

式中、環Aは炭素環、またはO、N、およびSより独立して選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を含む複素環であり；

$n1$ は2~5であり；

$m1$ は1~10であり；

式中、環Bは炭素環、またはO、N、およびSより独立して選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を含む複素環であり；

$n2$ は2~5であり；

$m2$ は1~10であり；

式中、各環中の各 R^6 は、同じであるかまたは異なっており、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、オキソ、および $=NR^{13}$ より選択され；

あるいは、2個の R^6 は、それらを接続する1個または複数の原子と一緒にになって、O、N、

10

20

30

40

50

およびSより独立して選択される1個または2個のヘテロ原子を含む3~8員炭素環または飽和複素環を形成し；

R¹はH、C₁~C₆アルキル、C₃~C₆シクロアルキル、およびC₃~C₆ヘテロシクロアルキルより選択され；

ここでR¹は、ヒドロキシ、オキソ、C₁~C₆アルコキシ、NR¹¹R¹²、=NR¹³、COOC₁~C₆アルキル、およびCONR¹¹R¹²よりそれぞれ独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

R¹⁰はH、C₁~C₆アルキル、C₃~C₆シクロアルキル、およびC₃~C₆ヘテロシクロアルキルより選択され；

ここでR¹⁰は、ヒドロキシ、オキソ、C₁~C₆アルコキシ、NR¹¹R¹²、=NR¹³、COOC₁~C₆アルキル、およびCONR¹¹R¹²よりそれぞれ独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

あるいは、R¹およびR¹⁰は、それらを接続する原子と一緒にになって、O、N、およびSより独立して選択される1個または2個のヘテロ原子を含む3~8員炭素環または複素環を形成し、ここで該炭素環または複素環はヒドロキシ、オキソ、C₁~C₆アルコキシ、NR¹¹R¹²、=NR¹³、COOC₁~C₆アルキル、およびCONR¹¹R¹²よりそれぞれ独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

R¹³はC₁~C₆アルキルであり；

R¹¹およびR¹²のそれぞれは各出現時に水素、C₁~C₆アルキル、CO₂R¹⁵、およびCONR¹⁷R¹⁸より独立して選択され；

R¹⁵はC₁~C₆アルキルであり；

R¹⁷およびR¹⁸のそれぞれは各出現時に水素およびC₁~C₆アルキルより独立して選択され；

各R¹⁶は、同じであるかまたは異なっており、H、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆アルコキシ、NR¹¹R¹²、オキソ、および=NR¹³より選択され；

但し、式Iの化合物が環Aおよび環Bを含み；X³がNHであり；X²がCHであり；R¹⁰がHである場合、

さらに、(i) X¹がOであり、R¹が、ヒドロキシ、オキソ、C₁~C₆アルコキシ、NR¹¹R¹²、=NR¹³、COOC₁~C₆アルキル、およびCONR¹¹R¹²で置換されたC₁~C₆アルキルである場合、YはN、CF、CCl、またはCHではなく、(ii) X¹がSである場合、YはCHではなく；

但し、R²およびR⁴がそれぞれイソプロピルであり；X³がNHであり；X²がCHであり；R¹⁰がHであり；R¹が、ヒドロキシ、C₁~C₆アルコキシ、NR¹¹R¹²、=NR¹³、COOC₁~C₆アルキル、またはCONR¹¹R¹²で置換されていてもよいC₁~C₆アルキルである場合、YはCHまたはCClではない。

【0595】

3) X¹がOである、例示的態様1または2記載の化合物。

【0596】

4) X¹がSである、例示的態様1または2記載の化合物。

【0597】

5) X¹がNHである、例示的態様1または2記載の化合物。

【0598】

6) X²がCR⁹である、例示的態様1~5のいずれか一項記載の化合物。

【0599】

7) X²がCHである、例示的態様1~5のいずれか一項記載の化合物。

【0600】

8) X²がNである、例示的態様1~5のいずれか一項記載の化合物。

【0601】

9) X³がNHである、例示的態様1~8のいずれか一項記載の化合物。

【0602】

10) X³がOである、例示的態様1~8のいずれか一項記載の化合物。

10

20

30

40

50

【0603】

11) X^2 が $C(C_1 \sim C_6$ アルキル)である、例示的態様1~8のいずれか一項記載の化合物。

【0604】

12) X^3 および R^2 が、それらを接続する原子と一緒にになって、1個または複数の R^{16} で置換されていてもよい4~7員複素環を形成する、例示的態様1記載の化合物。

【0605】

13) X^3 および R^4 が、それらを接続する原子と一緒にになって、1個または複数の R^{16} で置換されていてもよい4~7員複素環を形成する、例示的態様1記載の化合物。

【0606】

14) X^3 および R^2 が、それらを接続する原子と一緒にになって、1個または複数のHで置換されていてもよい4~7員複素環を形成する、例示的態様1記載の化合物。 10

【0607】

15) X^3 および R^4 が、それらを接続する原子と一緒にになって、1個または複数の $C_1 \sim C_6$ アルキルで置換されていてもよい4~7員複素環を形成する、例示的態様1記載の化合物。

【0608】

16) Yが CR^8 である、例示的態様1~15のいずれか一項記載の化合物。

【0609】

17) YがNである、例示的態様1~15のいずれか一項記載の化合物。

【0610】

18) R^2 が水素である、例示的態様16または17記載の化合物。 20

【0611】

19) R^2 がヒドロキシで置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルである、例示的態様16または17記載の化合物。

【0612】

20) R^2 がイソプロピルである、例示的態様16または17記載の化合物。

【0613】

21) R^2 がメチルである、例示的態様16または17記載の化合物。

【0614】

22) R^3 が水素である、例示的態様16~21のいずれか一項記載の化合物。

【0615】

23) R^3 がヒドロキシで置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルである、例示的態様16~21のいずれか一項記載の化合物。 30

【0616】

24) R^3 がイソプロピルである、例示的態様16~21のいずれか一項記載の化合物。

【0617】

25) R^3 がメチルである、例示的態様16~21のいずれか一項記載の化合物。

【0618】

26) R^4 が水素である、例示的態様16~25のいずれか一項記載の化合物。

【0619】

27) R^4 がヒドロキシで置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルである、例示的態様16~25のいずれか一項記載の化合物。 40

【0620】

28) R^4 がイソプロピルである、例示的態様16~25のいずれか一項記載の化合物。

【0621】

29) R^4 がメチルである、例示的態様16~25のいずれか一項記載の化合物。

【0622】

30) R^5 が水素である、例示的態様16~29のいずれか一項記載の化合物。

【0623】

31) R^5 がヒドロキシで置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルである、例示的態様16~29のいずれか一項記載の化合物。 50

【0624】

32) R⁵がイソプロピルである、例示的態様16～29のいずれか一項記載の化合物。

【0625】

33) R⁵がメチルである、例示的態様16～29のいずれか一項記載の化合物。

【0626】

34) R²およびR³が、それらを接続する炭素と一緒にになって環Aを形成する、例示的態様14～17または26～33のいずれか一項記載の化合物。

【0627】

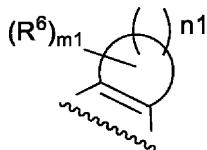
35) R²およびR³が、それらを接続する炭素と一緒にになって環Bを形成する、例示的態様14～17または26～34のいずれか一項記載の化合物。 10

【0628】

36) 環Aが環Bと同じである、例示的態様34または35記載の化合物。

【0629】

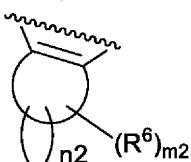
37) 環Aが

**環A**

である、例示的態様34、35、または36記載の化合物。 20

【0630】

38) 環Bが

**環B**

である、例示的態様34～37のいずれか一項記載の化合物。 30

【0631】

39) n1が3である、例示的態様37または38記載の化合物。

【0632】

40) n1が4である、例示的態様37または38記載の化合物。

【0633】

41) n2が3である、例示的態様37～40のいずれか一項記載の化合物。

【0634】

42) n2が4である、例示的態様37～40のいずれか一項記載の化合物。

【0635】

43) R⁶がHである、例示的態様37～42のいずれか一項記載の化合物。 40

【0636】

44) R⁸がHである、例示的態様1～16または17～41のいずれか一項記載の化合物。

【0637】

45) R⁸がCNである、例示的態様1～16または17～41のいずれか一項記載の化合物。

【0638】

46) R⁸がCIである、例示的態様1～16または17～41のいずれか一項記載の化合物。

【0639】

47) R⁸がFである、例示的態様1～16または17～41のいずれか一項記載の化合物。

【0640】

48) R⁸がC₁～C₆アルキルである、例示的態様1～16または17～41のいずれか一項記載の 50

化合物。

【0 6 4 1】

49) R^8 が $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルである、例示的態様1～16または17～41のいずれか一項記載の化合物。

【0 6 4 2】

50) R^8 が CF_3 である、例示的態様1～16または17～41のいずれか一項記載の化合物。

【0 6 4 3】

51) R^9 が H である、例示的態様1～50のいずれか一項記載の化合物。

【0 6 4 4】

52) R^9 が CN である、例示的態様1～50のいずれか一項記載の化合物。 10

【0 6 4 5】

53) R^9 が Cl である、例示的態様1～50のいずれか一項記載の化合物。

【0 6 4 6】

54) R^9 が F である、例示的態様1～50のいずれか一項記載の化合物。

【0 6 4 7】

55) R^1 が H である、例示的態様1～54のいずれか一項記載の化合物。

【0 6 4 8】

56) R^1 が、ヒドロキシ、アミノ、およびオキソよりそれぞれ独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルである、例示的態様1～54のいずれか一項記載の化合物。 20

【0 6 4 9】

57) R^1 がヒドロキシで置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである、例示的態様1～54のいずれか一項記載の化合物。

【0 6 5 0】

58) R^1 が 2-ヒドロキシ-2-プロピルである、例示的態様1～54のいずれか一項記載の化合物。

【0 6 5 1】

59) R^1 が、ヒドロキシ、アミノ、およびオキソよりそれぞれ独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよい $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルである、例示的態様1～54のいずれか一項記載の化合物。 30

【0 6 5 2】

60) R^1 がヒドロキシで置換された $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルである、例示的態様1～54のいずれか一項記載の化合物。

【0 6 5 3】

61) R^1 が 1-ヒドロキシ-1-シクロプロピルである、例示的態様1～54のいずれか一項記載の化合物。

【0 6 5 4】

62) R^1 が 1-ヒドロキシ-1-シクロブチルである、例示的態様1～54のいずれか一項記載の化合物。 40

【0 6 5 5】

63) R^1 が 1-ヒドロキシ-1-シクロペンチルである、例示的態様1～54のいずれか一項記載の化合物。

【0 6 5 6】

64) R^{10} が H である、例示的態様1～63のいずれか一項記載の化合物。

【0 6 5 7】

65) R^{10} が、ヒドロキシ、アミノ、およびオキソよりそれぞれ独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルである、例示的態様1～63のいずれか一項記載の化合物。

【0 6 5 8】

66) R^{10} がヒドロキシで置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである、例示的態様1～63のいずれか 50

一項記載の化合物。

【0659】

67) R^{10} が2-ヒドロキシ-2-プロピルである、例示的態様1~63のいずれか一項記載の化合物。

【0660】

68) R^{10} が、ヒドロキシ、アミノ、およびオキソよりそれぞれ独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよい C_3 ~ C_6 シクロアルキルである、例示的態様1~63のいずれか一項記載の化合物。

【0661】

69) R^{10} がヒドロキシで置換された C_3 ~ C_6 シクロアルキルである、例示的態様1~63のいずれか一項記載の化合物。 10

【0662】

70) R^{10} が1-ヒドロキシ-1-シクロプロピルである、例示的態様1~63のいずれか一項記載の化合物。

【0663】

71) R^{10} が1-ヒドロキシ-1-シクロブチルである、例示的態様1~63のいずれか一項記載の化合物。

【0664】

72) R^{10} が1-ヒドロキシ-1-シクロペンチルである、例示的態様1~63のいずれか一項記載の化合物。 20

【0665】

73) R^1 および R^{10} が、それらを接続する原子と一緒にになって5員炭素環を形成する、例示的態様1~63のいずれか一項記載の化合物。

【0666】

74) R^1 および R^{10} が、それらを接続する原子と一緒にになって6員炭素環を形成する、例示的態様1~63のいずれか一項記載の化合物。

【0667】

75) R^1 および R^{10} が、それらを接続する原子と一緒にになって、O、N、およびSより独立して選択される1個または2個のヘテロ原子を含む5員複素環を形成する、例示的態様1~63のいずれか一項記載の化合物。 30

【0668】

76) R^1 および R^{10} が、それらを接続する原子と一緒にになって、O、N、およびSより独立して選択される1個または2個のヘテロ原子を含む6員複素環を形成する、例示的態様1~63のいずれか一項記載の化合物。

【0669】

77) R^1 および R^{10} により形成される環がヒドロキシで置換されている、例示的態様82~85のいずれか一項記載の化合物。

【0670】

78) R^1 および R^{10} により形成される環がオキソで置換されている、例示的態様82~85のいずれか一項記載の化合物。 40

【0671】

79) R^1 および R^{10} により形成される環が C_1 ~ C_6 アルコキシで置換されている、例示的態様82~85のいずれか一項記載の化合物。

【0672】

80) 各 R^{11} が水素である、例示的態様1記載の化合物。

【0673】

81) 各 R^{11} が C_1 ~ C_6 アルキルである、例示的態様1記載の化合物。

【0674】

82) 各 R^{12} が水素である、例示的態様1または81~82記載の化合物。

【0675】

83) 各R¹²がC₁～C₆アルキルである、例示的態様1または81～82記載の化合物。

【0676】

84) 各R¹⁶が水素である、例示的態様1～2または12～15のいずれか一項記載の化合物。

【0677】

85) 式Iの化合物が環Aおよび環Bを含み；X³がNHであり；X²がCHであり；R¹⁰がHである場合、

さらに、(i) X¹がOであり、R¹が、ヒドロキシ、C₁～C₆アルコキシ、NR¹¹R¹²、=NR¹³、COOC₁～C₆アルキル、およびCONR¹¹R¹²で置換されたC₁～C₆アルキルである場合、YがN、CF、CCl、またはCHではなく、(ii) X¹がOであり、R¹がオキソで置換されたC₁～C₆アルキルである場合、YがCHではなく、(iii) X¹がSである場合、YがCHではなく；

10

かつ、R²およびR⁴がそれぞれイソプロピルであり；X³がNHであり；X²がCHであり；R¹⁰がHであり；R¹が置換されていてもよいC₁～C₆アルキルである場合、

YがCHまたはCClではない、

例示的態様1～84のいずれか一項記載の化合物。

【0678】

86) 式Iの化合物が環Aおよび環Bを含み；X³がNHであり；X²がCHであり；R¹⁰がHである場合、

さらに、(i) X¹がOであり、R¹が、ヒドロキシ、オキソ、C₁～C₆アルコキシ、NR¹¹R¹²、=NR¹³、COOC₁～C₆アルキル、およびCONR¹¹R¹²で置換されたC₁～C₆アルキルである場合、YがN、CF、CCl、またはCHではなく、(ii) X¹がSである場合、YがCHではなく；

20

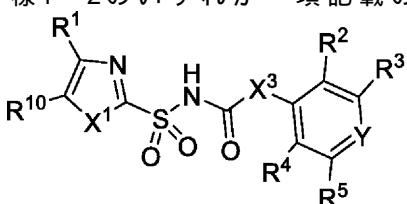
かつ、R²およびR⁴がそれぞれイソプロピルであり；X³がNHであり；X²がCHであり；R¹⁰がHであり；R¹が置換されていてもよいC₁～C₆アルキルである場合、

YがCHまたはCClではない、

例示的態様1～84のいずれか一項記載の化合物。

【0679】

87) 式Iの化合物が、式Iaの化合物またはその薬学的に許容される塩である、例示的態様1～2のいずれか一項記載の化合物：



30

式Ia

式中、

X¹はO、S、またはNHであり；

X³はNHまたはOであり；

あるいは、X³がNHである場合、X³およびR²は、それらを接続する原子と一緒にになって、1個または複数のR¹⁶で置換されていてもよい4～7員複素環を形成し；

あるいは、X³がNHである場合、X³およびR⁴は、それらを接続する原子と一緒にになって、1個または複数のR¹⁶で置換されていてもよい4～7員複素環を形成し；

40

YはNまたはCR⁸であり；

R⁸はH、CN、Cl、F、CO₂C₁～C₆アルキル、およびCONH₂より選択され；

R²は水素、C₁～C₆アルコキシ、ハロ、C₁～C₆ハロアルキル、または、ヒドロキシで置換されていてもよいC₁～C₆アルキルであり；

R³は水素、C₁～C₆アルコキシ、ハロ、C₁～C₆ハロアルキル、または、ヒドロキシで置換されていてもよいC₁～C₆アルキルであり；

R⁴は水素、C₁～C₆アルコキシ、ハロ、C₁～C₆ハロアルキル、または、ヒドロキシで置換されていてもよいC₁～C₆アルキルであり；

R⁵は水素、C₁～C₆アルコキシ、ハロ、C₁～C₆ハロアルキル、または、ヒドロキシで置換

50

されていてもよいC₁～C₆アルキルであり；

但し、R²、R³、R⁴、およびR⁵のうち少なくとも1つは水素ではなく、かつR²およびR⁴が両方ともヒドロキシメチルであることはなく；

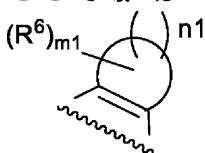
あるいは、R²およびR³は、それらを接続する炭素と一緒にになって4員～7員の環Aを形成し、

あるいは、R⁴およびR⁵は、それらを接続する炭素と一緒にになって4員～7員の環Bを形成し、

あるいは、R²およびR³は、それらを接続する炭素と一緒にになって4員～7員の環Aを形成し、かつ、R⁴およびR⁵は、それらを接続する炭素と一緒にになって4員～7員の環Bを形成し、

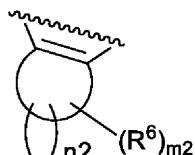
10

ここで環Aは



環 A

であり、環Bは



20

環 B

であり、

式中、環Aは炭素環、またはO、N、およびSより独立して選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を含む複素環であり；

n1は2～5であり；

m1は1～10であり；

式中、環Bは炭素環、またはO、N、およびSより独立して選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を含む複素環であり；

30

n2は2～5であり；

m2は1～10であり；

式中、各環中の各R⁶は、同じであるかまたは異なっており、H、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシ、NR¹¹R¹²、オキソ、および=NR¹³より選択され；

あるいは、2個のR⁶は、それらを接続する1個または複数の原子と一緒にになって、O、N、およびSより独立して選択される1個または2個のヘテロ原子を含む3～8員炭素環または飽和複素環を形成し；

R¹はH、C₁～C₆アルキル、およびC₃～C₆シクロアルキルより選択され、ここでR¹はヒドロキシ、アミノ、またはオキソで置換されていてもよく；

R¹⁰はH、C₁～C₆アルキル、およびC₃～C₆シクロアルキルより選択され、ここでR¹⁰はヒドロキシ、アミノ、またはオキソで置換されていてもよく；

ここでR¹⁰は、ヒドロキシ、オキソ、C₁～C₆アルコキシ、NR¹¹R¹²、=NR¹³、COOC₁～C₆アルキル、およびCONR¹¹R¹²よりそれぞれ独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

あるいは、R¹およびR¹⁰は、それらを接続する原子と一緒にになって、O、N、およびSより独立して選択される1個または2個のヘテロ原子を含む3～8員炭素環または複素環を形成し、ここで該炭素環または複素環はヒドロキシ、オキソ、C₁～C₆アルコキシ、NR¹¹R¹²、=NR¹³、COOC₁～C₆アルキル、およびCONR¹¹R¹²よりそれぞれ独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

40

50

R^{13} は $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^{11} および R^{12} のそれぞれは各出現時に水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 CO_2R^{15} 、および $CONR^{17}R^1$ より独立して選択され；

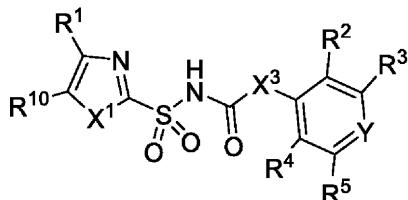
R^{15} は $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^{17} および R^{18} のそれぞれは各出現時に水素および $C_1 \sim C_6$ アルキルより独立して選択され；

各 R^{16} は、同じであるかまたは異なっており、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^{11}R^{12}$ 、オキソ、および $=NR^{13}$ より選択される。

【0680】

88) 式Iの化合物が、式Iaの化合物またはその薬学的に許容される塩である、例示的態様1～2のいずれか一項記載の化合物：



式 Ia

式中、

X^1 はO、S、またはNHであり；

X^3 はNHまたはOであり；

あるいは、 X^3 がNHである場合、 X^3 および R^2 は、それらを接続する原子と一緒にになって、1個または複数の R^{16} で置換されていてもよい4～7員複素環を形成し；

あるいは、 X^3 がNHである場合、 X^3 および R^4 は、それらを接続する原子と一緒にになって、1個または複数の R^{16} で置換されていてもよい4～7員複素環を形成し；

Y はNまたは CR^8 であり；

R^8 はH、CN、Cl、F、 $CO_2C_1 \sim C_6$ アルキル、および $CONH_2$ より選択され；

R^2 は水素、またはヒドロキシで置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^3 は水素、またはヒドロキシで置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

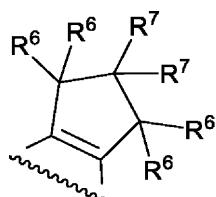
R^4 は水素、またはヒドロキシで置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、 R^2 と同じであり；

R^5 は水素、またはヒドロキシで置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、 R^3 と同じであり；

但し、 R^2 、 R^3 、 R^4 、および R^5 のうち少なくとも1つは水素ではなく、かつ、 R^2 および R^4 が両方ともヒドロキシメチルであることはなく；

あるいは、 R^2 および R^3 は、それらを接続する炭素と一緒にになって5員の環Aを形成し、 R^4 および R^5 は、それらを接続する炭素と一緒にになって5員の環Bを形成し、

ここで環Aは



環 A

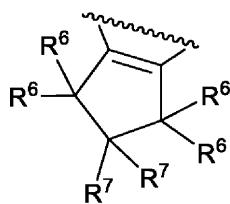
であり、環Bは

10

20

30

40



環 B

であり、

ここで、

各環中の各R⁶は同じであり、HまたはC₁～C₆アルキルであり、各環中の各R⁷は同じであり、HまたはC₁～C₆アルキルであり；

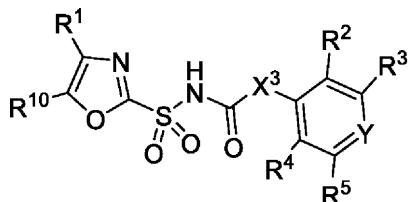
R¹はH、C₁～C₆アルキル、およびC₃～C₆シクロアルキルより選択され、ここでR¹は、ヒドロキシ、アミノ、およびオキソよりそれぞれ独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

R¹⁰はH、C₁～C₆アルキル、およびC₃～C₆シクロアルキルより選択され、ここでR¹⁰は、ヒドロキシ、アミノ、およびオキソよりそれぞれ独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

あるいは、R¹およびR¹⁰は、それらを接続する原子と一緒にになって5員、6員、または7員の炭素環または複素環を形成する。

【0681】

89) 式Ia-iの化合物またはその薬学的に許容される塩である、例示的態様1または87記載の化合物：



式 Ia-i

式中、

X³はNHまたはOであり；

YはNまたはCR⁸であり；

R⁸はH、CN、Cl、F、CO₂C₁～C₆アルキル、およびCONH₂より選択され；

R²はC₁～C₆アルコキシ、ハロ、C₁～C₆ハロアルキル、または、ヒドロキシで置換されていてもよいC₁～C₆アルキルであり；

R³は水素であり；

R⁴はC₁～C₆アルコキシ、ハロ、C₁～C₆ハロアルキル、または、ヒドロキシで置換されていてもよいC₁～C₆アルキルであり；

R⁵は水素であり；

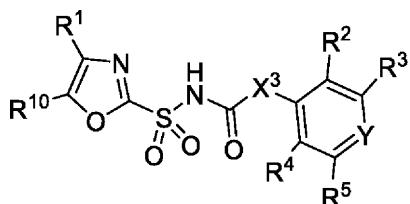
R¹はH、C₁～C₆アルキル、およびC₃～C₆シクロアルキルより選択され、ここでR¹はヒドロキシ、アミノ、またはオキソで置換されていてもよく；

R¹⁰はH、C₁～C₆アルキル、およびC₃～C₆シクロアルキルより選択され、ここでR¹⁰はヒドロキシ、アミノ、またはオキソで置換されていてもよく；

あるいは、R¹およびR¹⁰は、それらを接続する原子と一緒にになって5員、6員、または7員の炭素環または複素環を形成する。

【0682】

90) 式Ia-iの化合物またはその薬学的に許容される塩である、例示的態様1または87記載の化合物：



式 Ia-i

式中、

X³はNHまたはOであり；YはNまたはCR⁸であり；

10

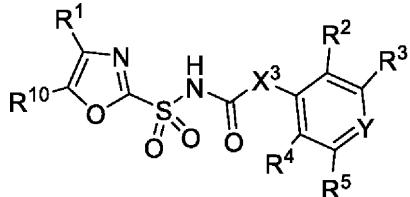
R⁸はH、CN、Cl、F、CO₂C₁～C₆アルキル、およびCONH₂より選択され；R³はC₁～C₆アルコキシ、ハロ、C₁～C₆ハロアルキル、または、ヒドロキシで置換されていてもよいC₁～C₆アルキルであり；R²は水素であり；R⁵はC₁～C₆アルコキシ、ハロ、C₁～C₆ハロアルキル、または、ヒドロキシで置換されていてもよいC₁～C₆アルキルであり；R⁴は水素であり；R¹はH、C₁～C₆アルキル、およびC₃～C₆シクロアルキルより選択され、ここでR¹はヒドロキシ、アミノ、またはオキソで置換されていてもよく；R¹⁰はH、C₁～C₆アルキル、およびC₃～C₆シクロアルキルより選択され、ここでR¹⁰はヒドロキシ、アミノ、またはオキソで置換されていてもよく；

20

あるいは、R¹およびR¹⁰は、それらを接続する原子と一緒にになって5員、6員、または7員の炭素環または複素環を形成する。

【0683】

91) 式Ia-iの化合物またはその薬学的に許容される塩である、例示的態様1または87記載の化合物：



30

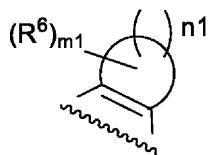
式 Ia-i

式中、

X³はNHまたはOであり；YはNまたはCR⁸であり；R⁸はH、CN、Cl、F、CO₂C₁～C₆アルキル、およびCONH₂より選択され；R²およびR³は、それらを接続する炭素と一緒にになって4員～7員の環Aを形成し、R⁴およびR⁵は、それらを接続する炭素と一緒にになって4員～7員の環Bを形成し、

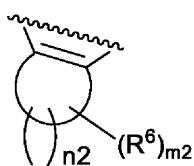
40

ここで環Aは



環A

であり、環Bは

**環 B**

であり、

式中、環Aは炭素環、またはO、N、およびSより独立して選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を含む複素環であり；

10

n_1 は2~5であり；

m_1 は1~10であり；

式中、環Bは炭素環、またはO、N、およびSより独立して選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を含む複素環であり；

20

n_2 は2~5であり；

m_2 は1~10であり；

式中、各環中の各 R^6 は、同じであるかまたは異なっており、H、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆アルコキシ、NR¹¹R¹²、オキソ、および=NR¹³より選択され；

20

あるいは、2個の R^6 は、それらを接続する1個または複数の原子と一緒にになって、O、N、およびSより独立して選択される1個または2個のヘテロ原子を含む3~8員炭素環または飽和複素環を形成し；

R^1 はH、C₁~C₆アルキル、およびC₃~C₆シクロアルキルより選択され、ここで R^1 はヒドロキシ、アミノ、またはオキソで置換されていてもよく；

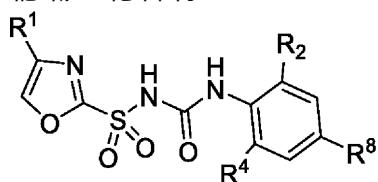
R^{10} はH、C₁~C₆アルキル、およびC₃~C₆シクロアルキルより選択され、ここで R^{10} はヒドロキシ、アミノ、またはオキソで置換されていてもよく；

あるいは、 R^1 および R^{10} は、それらを接続する原子と一緒にになって5員、6員、または7員の炭素環または複素環を形成する。

30

【0684】

92) 式Ia-i(A)の化合物またはその薬学的に許容される塩である、例示的態様1または87記載の化合物：

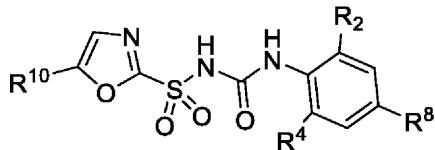
**式Ia-i(A)**

式中、 R^8 はH、CN、F、CO₂C₁~C₆アルキル、またはCONH₂である。

30

【0685】

93) 式Ia-i(B)の化合物またはその薬学的に許容される塩である、例示的態様1または87記載の化合物：

**式Ia-i(B)**

式中、 R^8 はH、CN、F、CO₂C₁~C₆アルキル、またはCONH₂である。

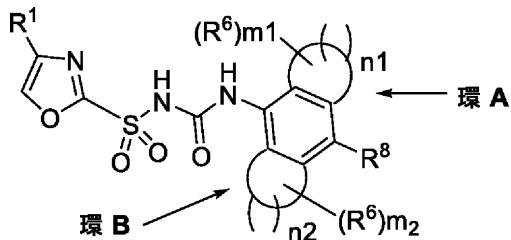
40

【0686】

94) 式Iaの化合物が、式Ia-i(C)の化合物またはその薬学的に許容される塩である、例

50

示的態様1または87記載の化合物：



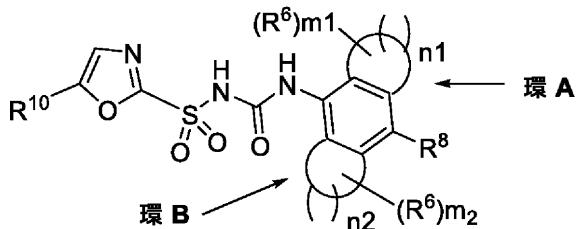
式 Ia-i(C)

式中、 R^8 はH、CN、Cl、またはFである。

10

【0 6 8 7】

95) 式 Ia の化合物が、式 Ia-i(D) の化合物またはその薬学的に許容される塩である、例示的態様1または87記載の化合物：



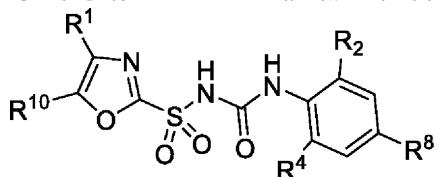
式 Ia-i(D)

20

式中、 R^8 はH、CN、Cl、またはFである。

【0 6 8 8】

96) 式 Ia の化合物が、式 Ia-i(E) の化合物またはその薬学的に許容される塩である、例示的態様1または87記載の化合物：



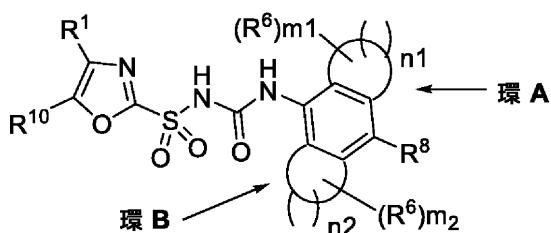
30

式 Ia-i(E)

式中、 R^8 はH、CN、F、 $CO_2C_1 \sim C_6$ アルキル、または $CONH_2$ である。

【0 6 8 9】

97) 式 Ia の化合物が、式 Ia-i(F) の化合物またはその薬学的に許容される塩である、例示的態様1または87記載の化合物：



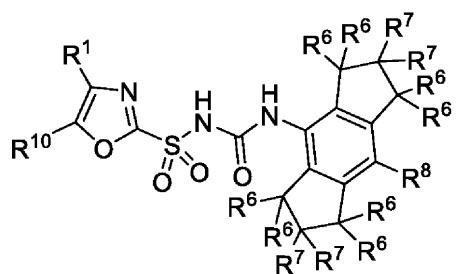
40

式 Ia-i(F)

式中、 R^8 はH、CN、Cl、またはFである。

【0 6 9 0】

98) 式 Ia の化合物が、式 Ia-i(G) の化合物またはその薬学的に許容される塩である、例示的態様1または87記載の化合物：

**式 Ia-i(G)**

式中、R⁸はH、CN、Cl、またはFである。

10

【 0 6 9 1 】

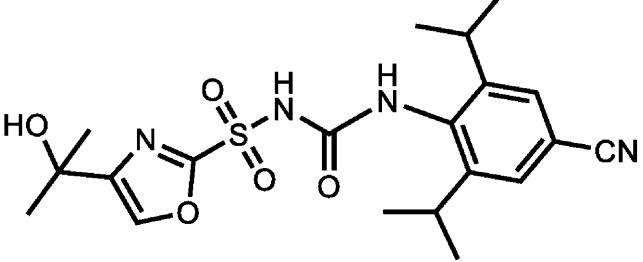
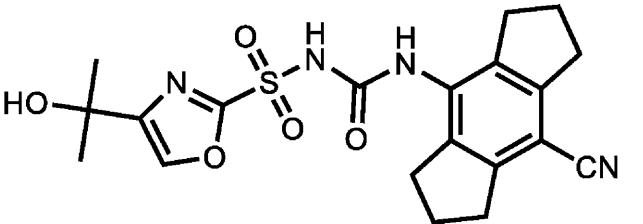
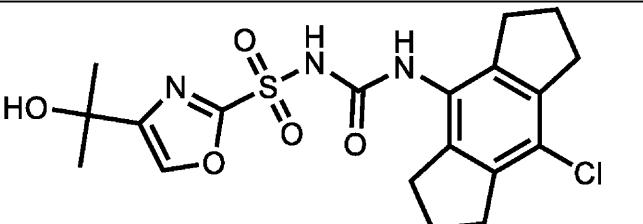
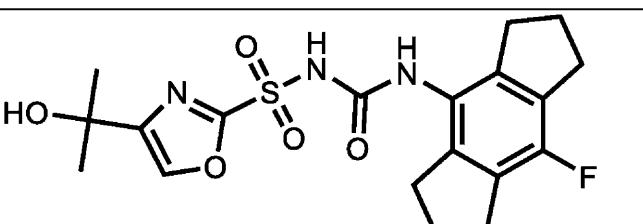
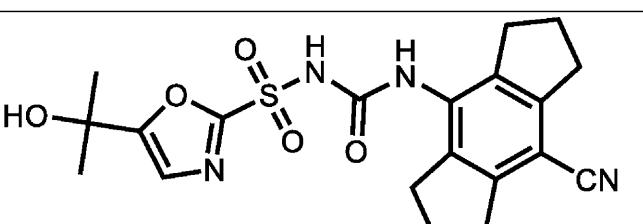
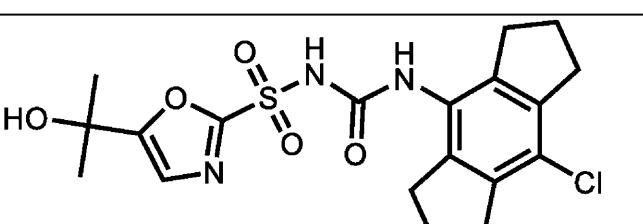
いくつかの態様では、式Iの化合物は、下記表1中の化合物からなる群より選択される化合物であり、判明している場合はNLRP1アンタゴニスト活性を示す。<1 μM = 「++++」；1および<5 μM = 「+++」；5および<15 μM = 「++」；15および<35 μM = 「+」。

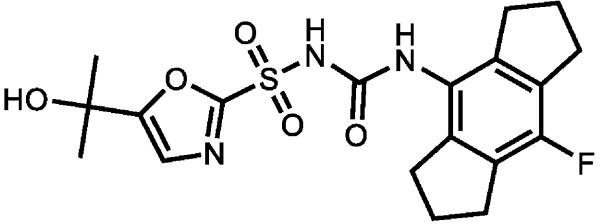
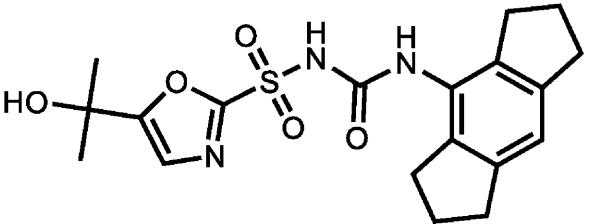
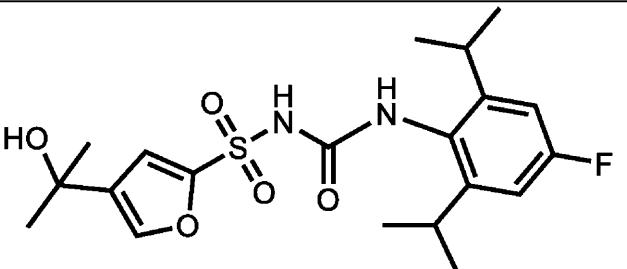
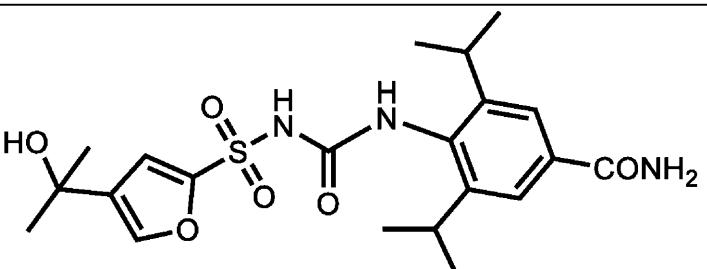
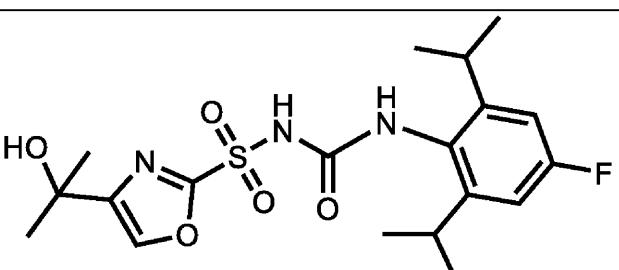
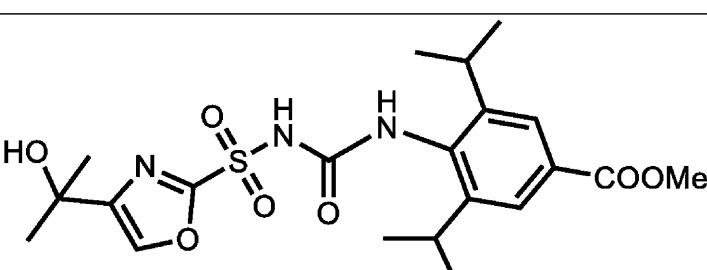
。

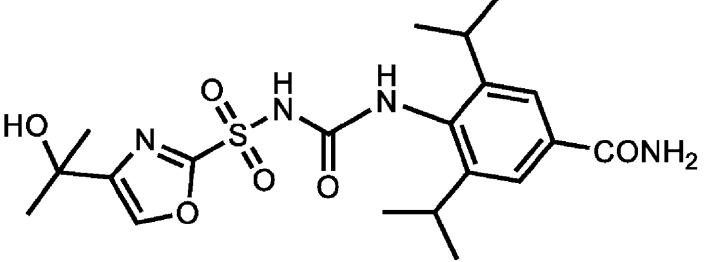
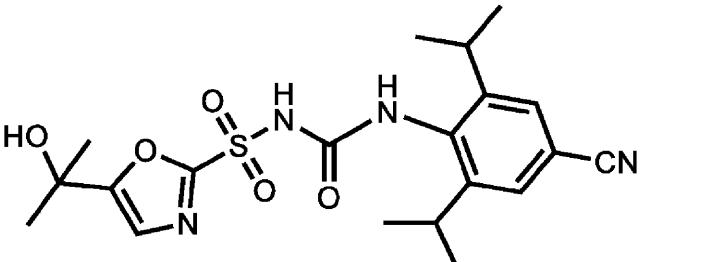
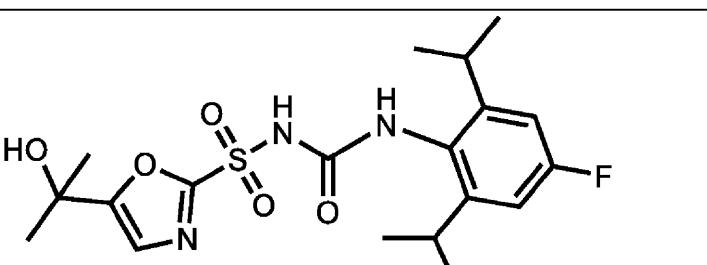
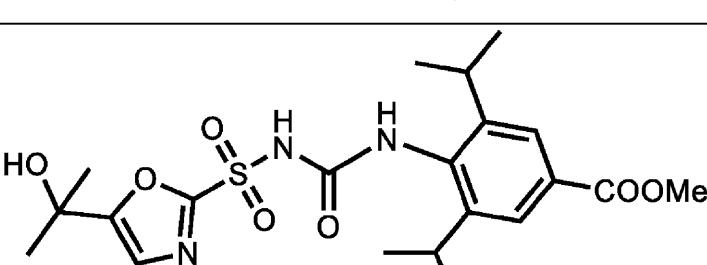
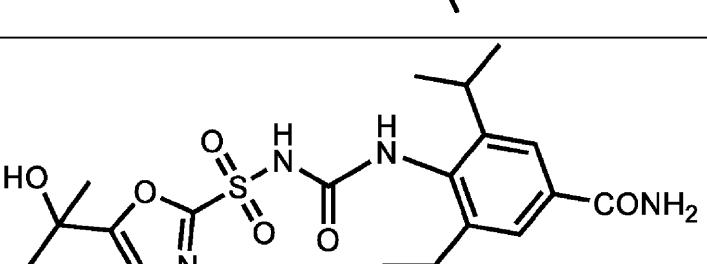
【 0 6 9 2 】

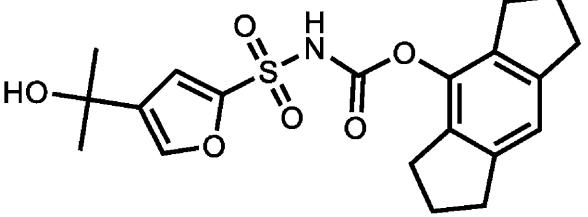
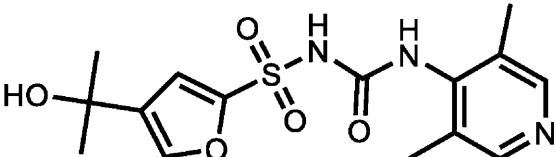
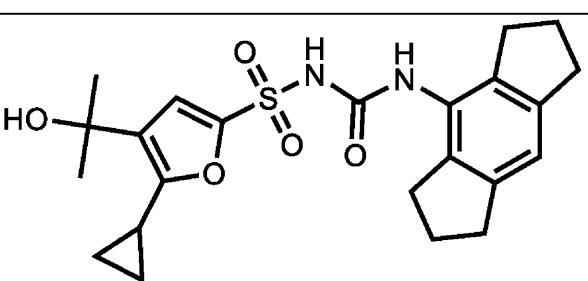
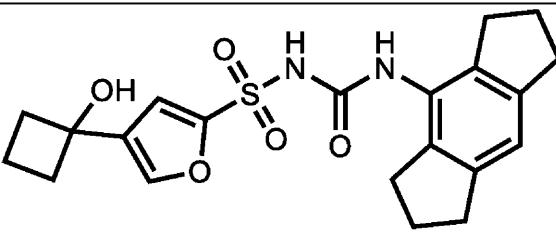
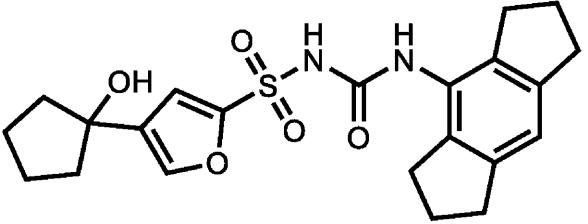
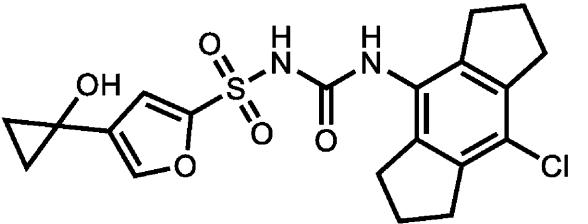
(表1)

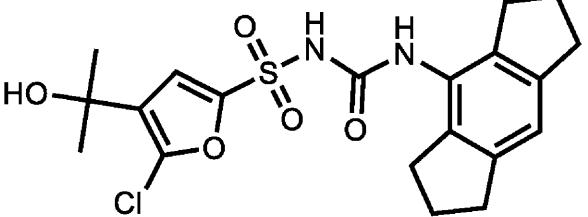
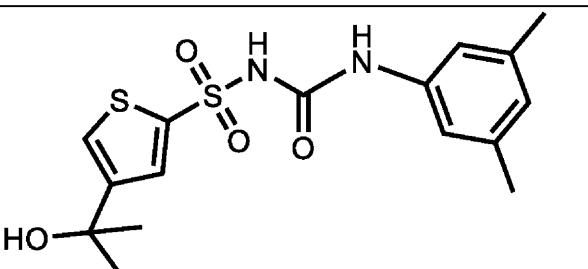
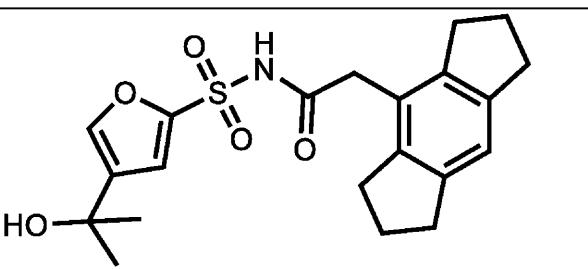
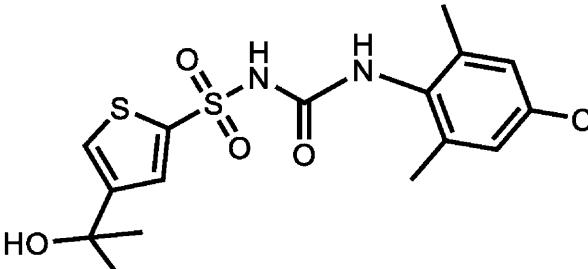
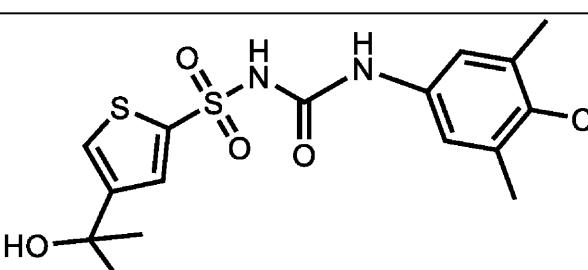
化合物	構造	hNLRP3 (THP-1, IL-1 β) 平均 IC ₅₀ (μ M)
101		10
102		20
103		
104		+++
105		+++

106		
108		10
109		20
110		
111		30
112		40

113		
114		10
115		++++
116		+
117		30
118		40

119		
120		10
121		20
122		30
123		

124		
126		10
127		
128		20
129		30
130		++++

132		
135		10
136		20
137		
138a		30

およびその薬学的に許容される塩。

【0693】

いくつかの態様では、式Iの化合物は、下記表2中の化合物からなる群より選択される化合物であり、判明している場合はNLRP1アンタゴニスト活性を示す。 <1 μM = 「++++」；

1および<5 μM = 「+++」； 5および<15 μM = 「++」； 15および<35 μM = 「+」

。

【0694】

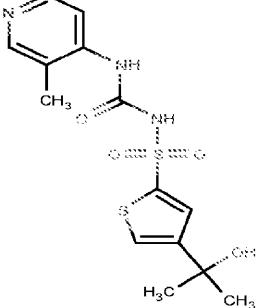
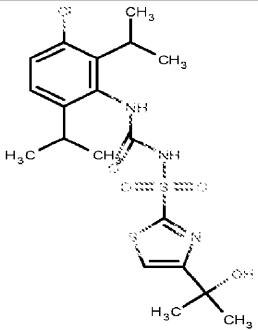
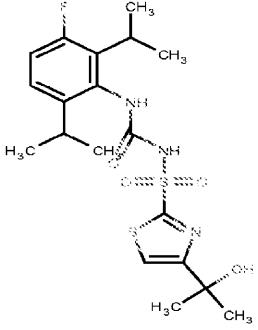
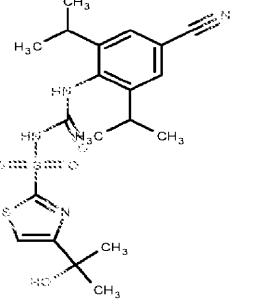
(表2)

化合物	構造	hNLRP3 (THP-1, IL-1 β) 平均 IC ₅₀ (μ M)
138		+++
139		++++
142		

10

20

30

143		
144		+++ 10
145		+++ 20
146		+++ 30

147		+++
148		+++
149		+
150		++++

10

20

30

151		+++
152		++
153		++
154		+++

10

20

30

155		++	
156		+++	10
157		+++	20
158		+++	30

159		+++
160		10
161		20
162		30

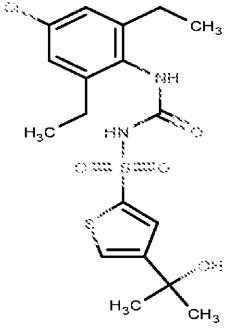
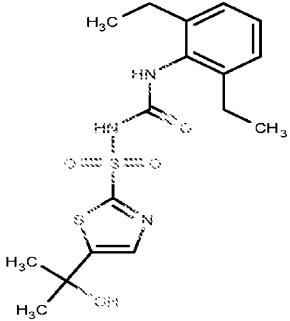
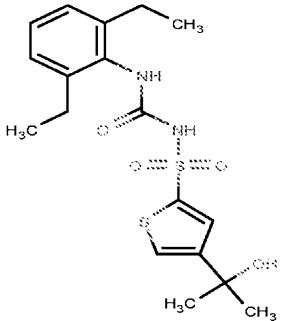
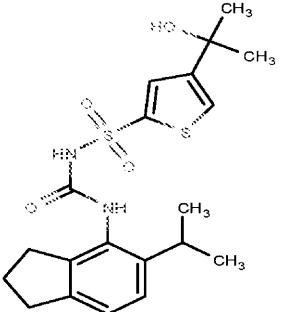
163		
164		10
165		+++
166		+++

167		++
168		++
169		++
170		++

10

20

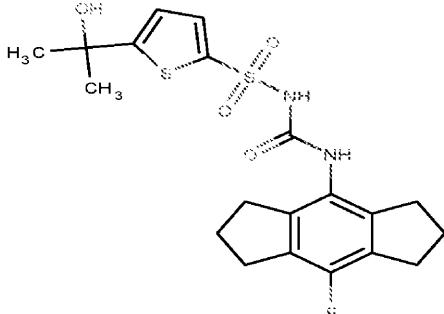
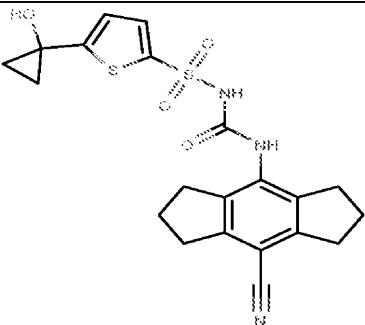
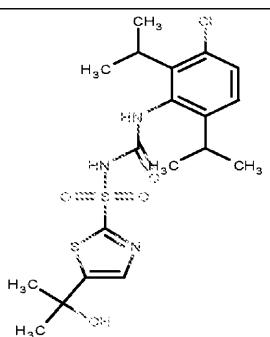
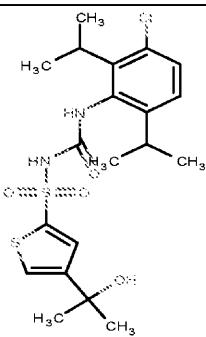
30

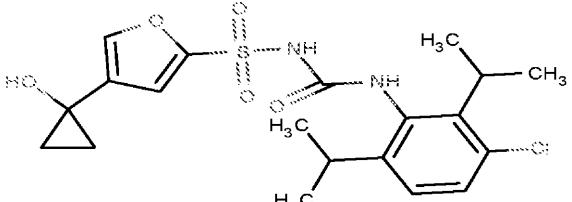
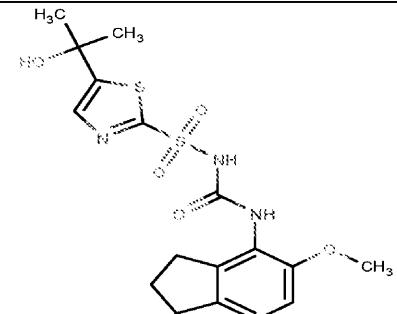
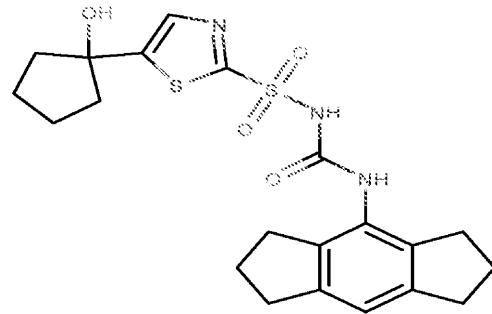
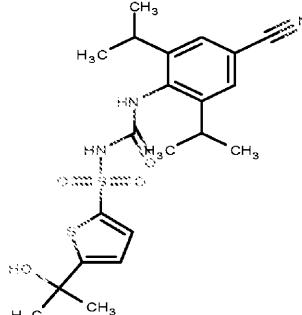
171		+++
172		+++
173		+
175		+

10

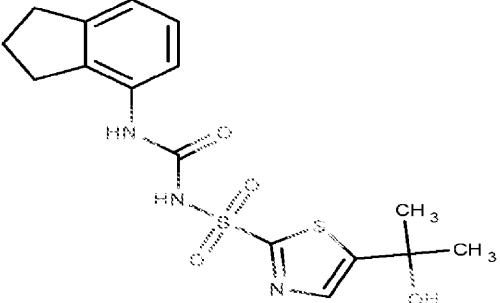
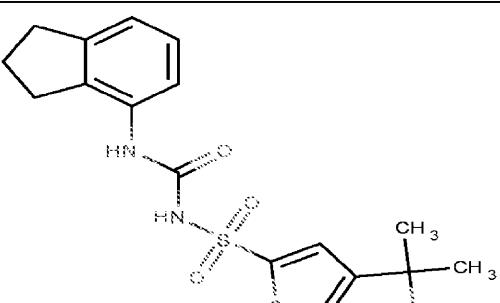
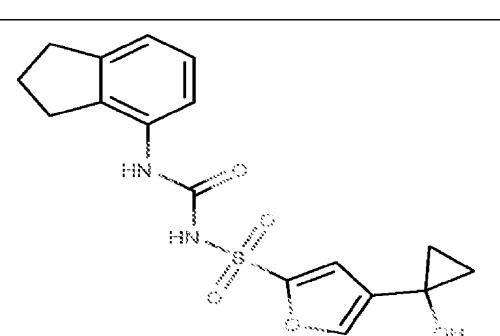
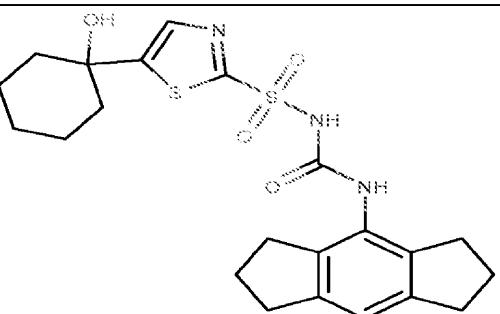
20

30

176		++++
178		+++
179		+++
180		++++

181		++++
182		+++
183		++++
184		++++

185		+++	
187		++++	10
188		+++	20
189		++++	30

190		+++
191		+++
192		+++
193		+++

10

20

30

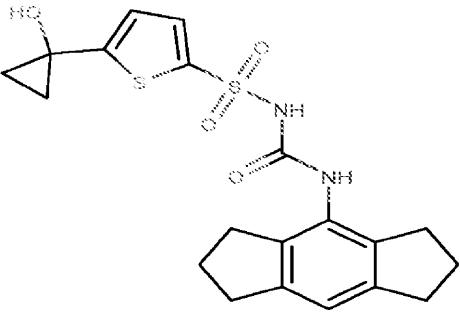
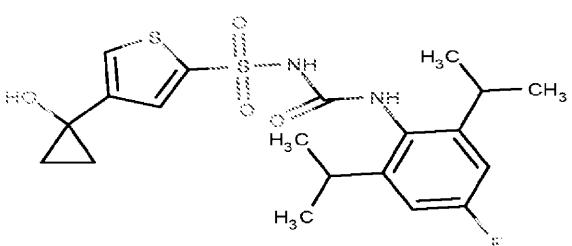
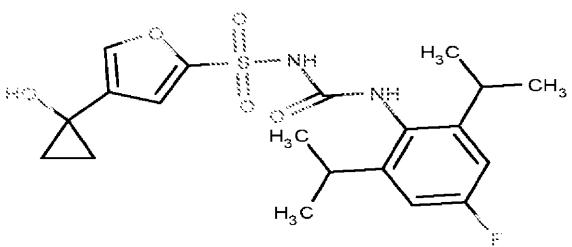
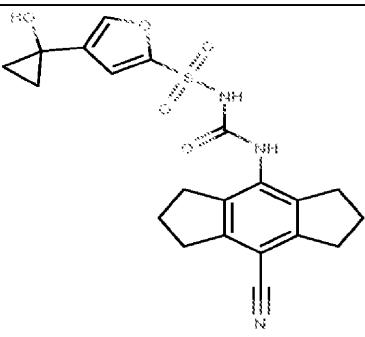
194		+++	
195		+++	10
196		++++	20
197		++++	30

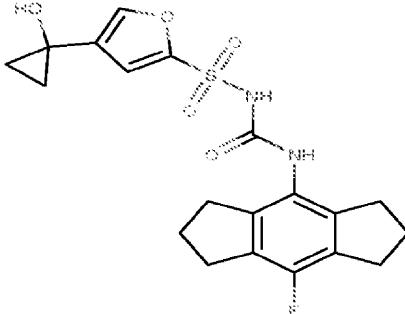
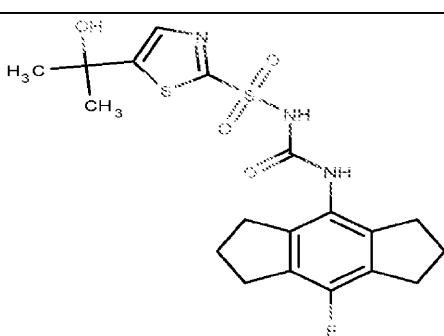
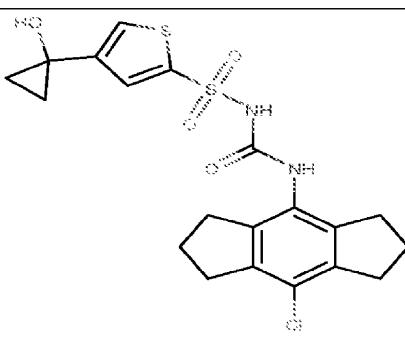
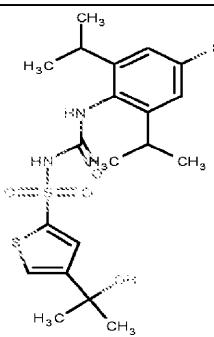
198		++++
199		+++
200		++++
201		+++

10

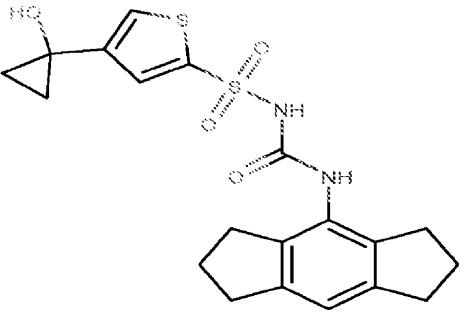
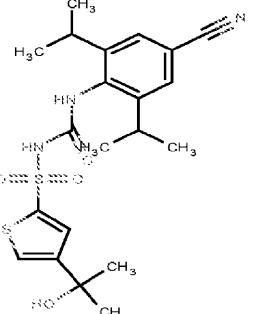
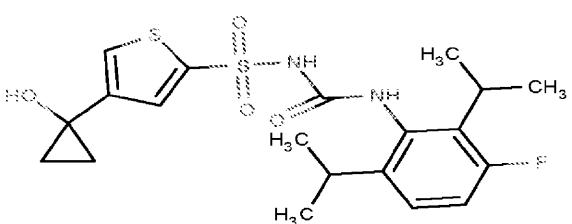
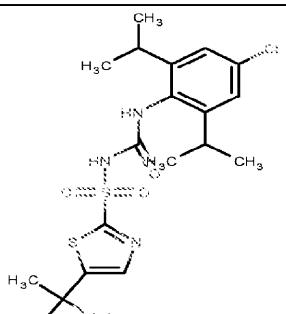
20

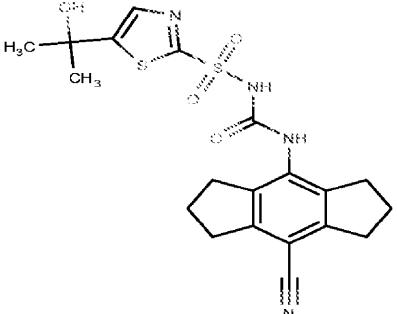
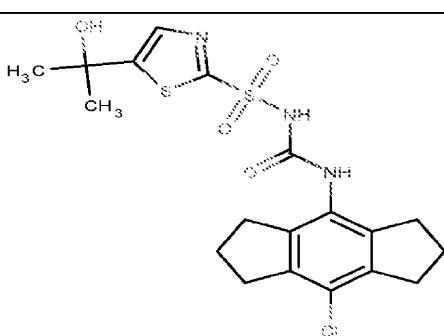
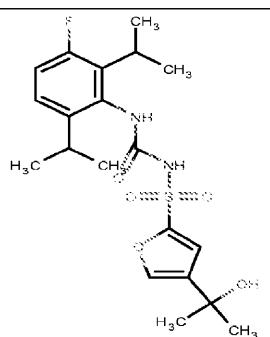
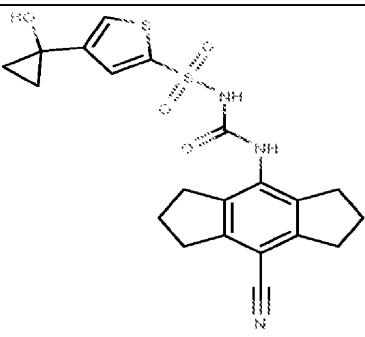
30

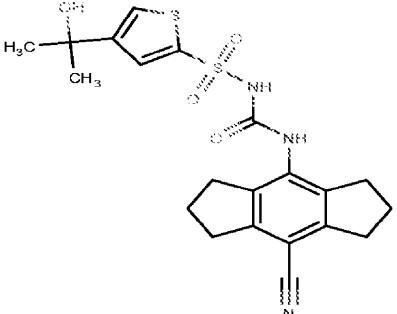
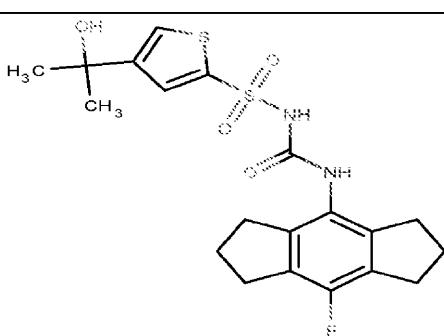
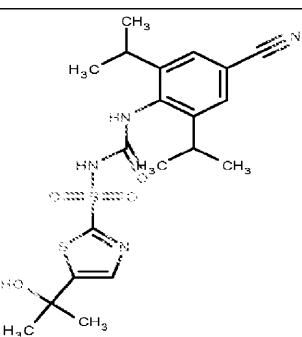
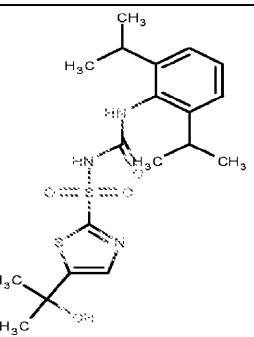
202		++++
204		+++
205		+++
206		+++

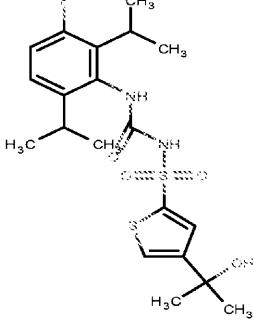
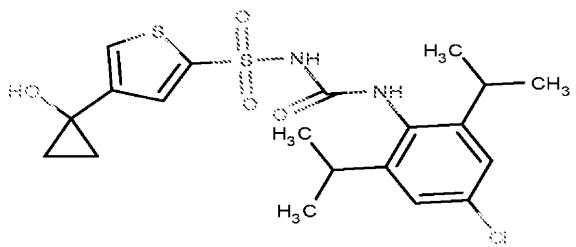
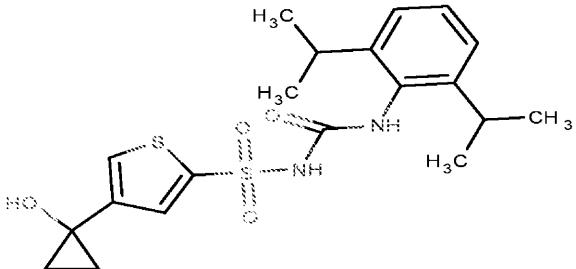
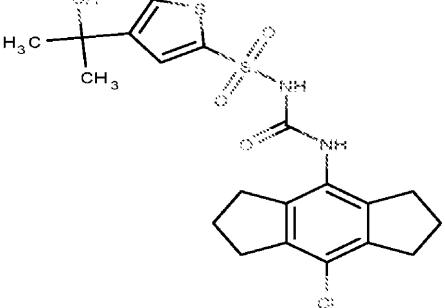
207		++++
209		+++
210		++++
211		++++

212		+++
213		+++
214		20
215		30

216		++++
217		10 ++++
218		20 ++++
219		30 ++++

220		+++	
221		++++	10
222			20
223		++++	30

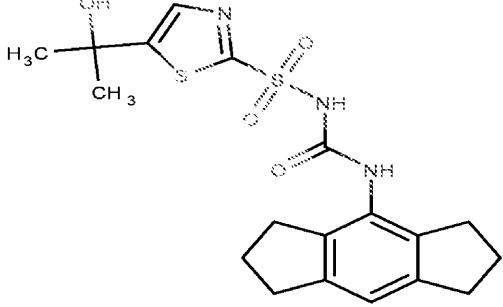
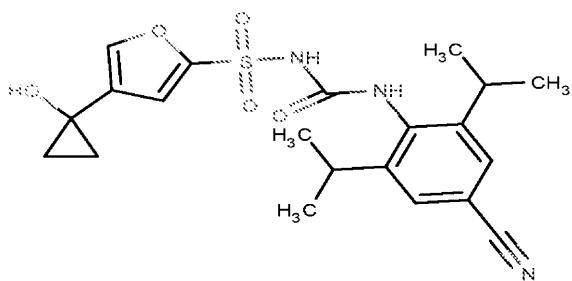
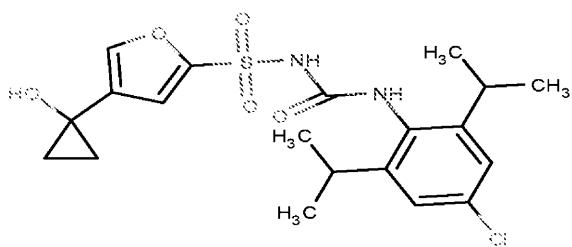
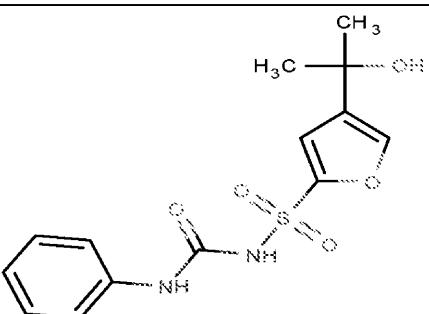
224		++++
225		10
226		++++
227		30

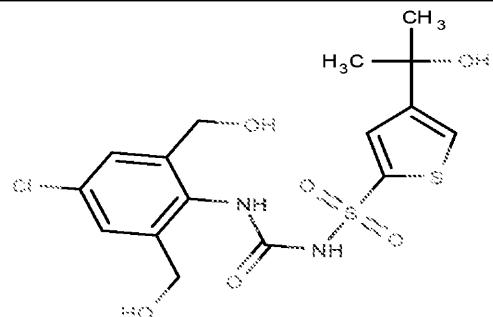
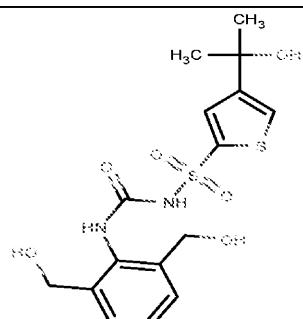
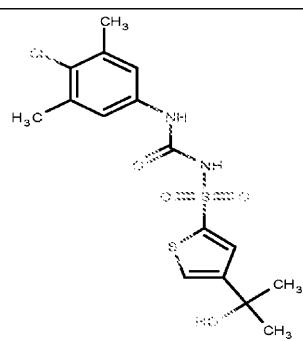
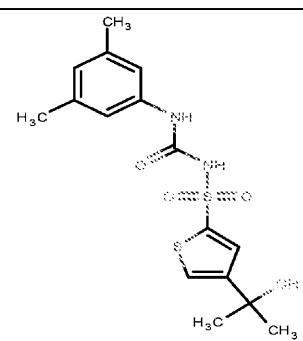
228		++++
229		++++
230		++++
232		++++

10

20

30

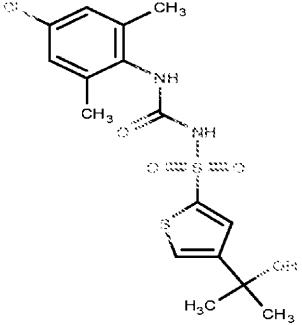
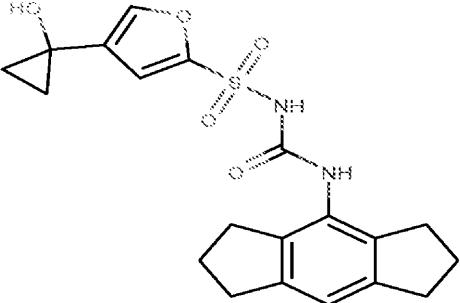
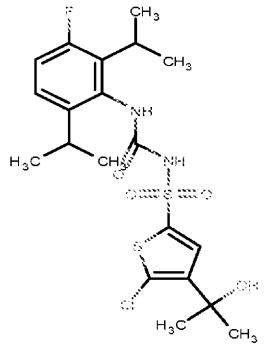
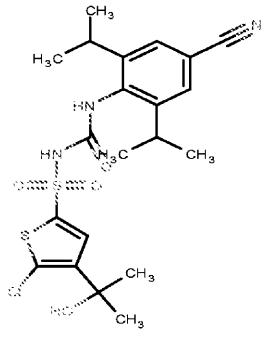
233		++++
235		10 ++++
236		20 ++++
239		30

240**241****242****243**

10

20

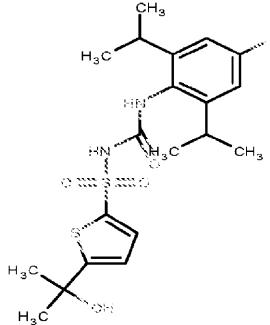
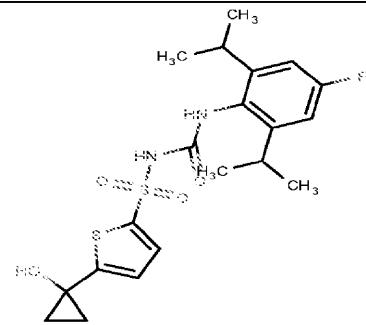
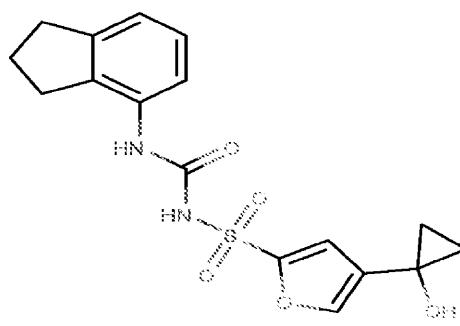
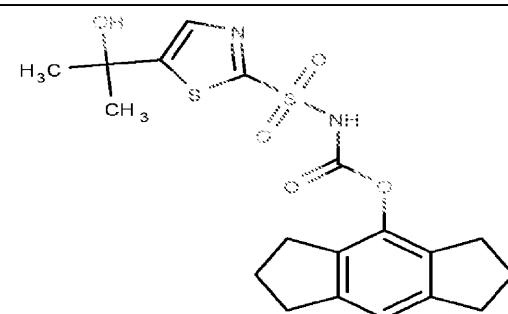
30

244		
247		+++
250		+++
251		+++

10

20

30

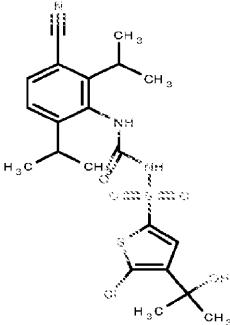
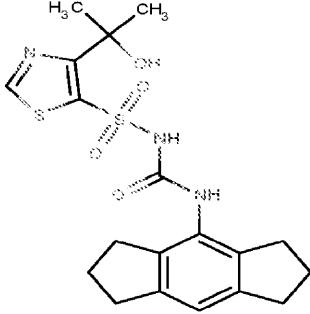
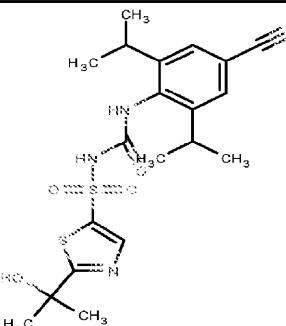
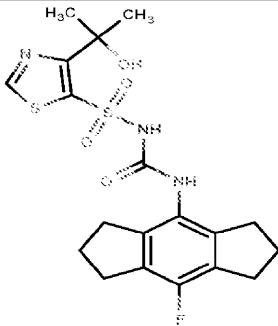
257		++++
258		++++
259		+++
260		

10

20

30

261		+++
262		+++
263		+++
264		++

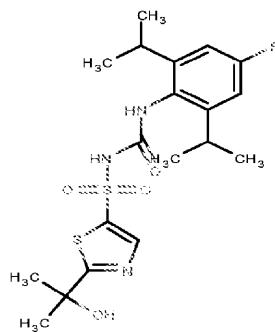
265		++
266		+++
267		+++
268		+++

10

20

30

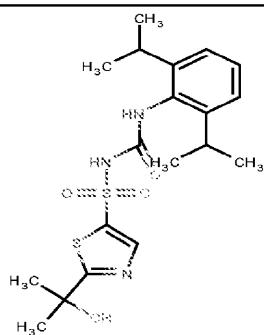
269



+++

10

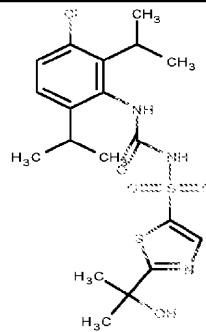
270



+++

20

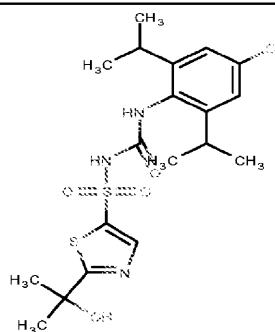
271



+++

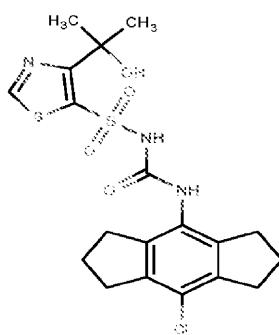
30

272



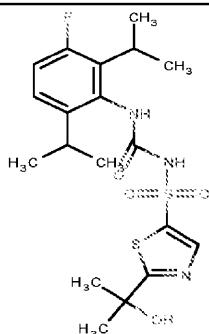
+++

273



++

274



++

10

およびその薬学的に許容される塩。

20

【0695】

薬学的組成物および投与

一般

いくつかの態様では、化学的実体(例えば、NLRP1もしくはNLRP3またはNLRP1とNLRP3両方を調節する(例えばそれに拮抗する)化合物、あるいはその薬学的に許容される塩および/または水和物および/または共結晶および/または薬物組み合わせ)は、該化学的実体と、1つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤と、場合によっては本明細書に記載の1つまたは複数のさらなる治療剤とを含む、薬学的組成物として投与される。

【0696】

いくつかの態様では、化学的実体は、1つまたは複数の従来の薬学的賦形剤との組み合いで投与可能である。薬学的に許容される賦形剤としては、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、d- -トコフェロールポリエチレングリコール1000スクシネートなどの自己乳化薬物送達系(SEDDS)、Tween、ポロキサマー、または他の同様のポリマー送達マトリックスなどの薬学的剤形中で使用される界面活性剤、ヒト血清アルブミンなどの血清タンパク質、リン酸塩、トリスなどの緩衝物質、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、飽和植物性脂肪酸の部分グリセリド混合物、水、硫酸プロタミン、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩などの塩または電解質、コロイダルシリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、セルロース系物質、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリアクリレート、ワックス、ポリエチレン-ポリオキシプロピレンブロック共重合体、および羊毛脂が挙げられるがそれに限定されない。また、-、-、および-シクロデキストリンなどのシクロデキストリン、または2-および3-ヒドロキシプロピル-シクロデキストリンを含むヒドロキシアルキルシクロデキストリン、または他の可溶化誘導体などの化学修飾誘導体を、本明細書に記載の化合物の送達を向上させるために使用することができる。本明細書に記載の化学的実体を0.005%~100%の範囲で含み、残りが無毒の賦形剤から構成される、剤形または組成物を調製することができる。想定される組成物は0.001%~100%、一態様では0.1~95%、別の態様では75~85%、さらなる態様では20~80%の本明細書において提供される化学的実体を含みうる。そのような剤形を調製する実際の方法は、当業者に公知であり、または当業者に明らかであろう。例えばRemington: The Science and Practice of Pharmacy, 22nd Edition (Pharmaceutical Press, London, UK. 2012)を参照。

30

40

50

【0697】

投与経路および組成物成分

いくつかの態様では、本明細書に記載の化学的実体、またはその薬学的組成物は、それを必要とする対象に、任意の許容される投与経路で投与可能である。許容される投与経路としては頸側、皮膚、子宮頸管内、洞内(endosinusial)、気管内、腸内、硬膜外(epidural)、間質内、腹腔内、動脈内、気管支内、囊内、脳内、大槽内、冠内、皮内、管内、十二指腸内、硬膜内、表皮内、食道内、胃内、歯肉内、回腸内、リンパ内、髓内、髓膜内、筋肉内、卵巣内、腹腔内、前立腺内、肺内、洞内(intrasinal)、脊髄内、滑液包内、精巣内、くも膜下腔内、管内、腫瘍内、子宮内、血管内、静脈内、鼻内、経鼻胃、経口、非経口、経皮(percutaneous)、硬膜外(peridural)、直腸、呼吸(吸入)、皮下、舌下、粘膜下、局所、経皮(transdermal)、経粘膜、経気管、尿管、尿道、および腔内が挙げられるがそれに限定されない。特定の態様では、好みの投与経路は非経口(例えば腫瘍内)である。

【0698】

組成物を非経口投与用に製剤化することができ、例えば静脈内、筋肉内、皮下、さらには腹腔内経路による注射用に製剤化することができる。通常、そのような組成物を溶液剤または懸濁液剤としての注射剤として調製することができ、注射前に液体の添加により溶液剤または懸濁液剤を調製するための使用に好適な固体形態を調製することもでき、製剤を乳化することもできる。本開示に照らせば、そのような製剤の調製法は当業者に明らかであろう。

【0699】

注射用に好適な薬学的形態としては、滅菌水溶液剤または水性分散液剤；ゴマ油、ピーナッツ油、または水性プロピレングリコールを含む製剤；および滅菌注射用溶液剤または分散液剤の即時調製用の滅菌散剤が挙げられる。いずれの場合でも、形態は滅菌されなければならない、容易に注射可能な程度に流動的でなければならない。また、形態は製造条件および貯蔵条件下で安定であるべきであり、細菌および真菌などの微生物の汚染作用に対して保存されなければならない。

【0700】

また、担体は、水、エタノール、ポリオール(例えばグリセリン、プロピレングリコール、および液体ポリエチレングリコールなど)、その好適な混合物、ならびに植物油を例えば含む、溶媒または分散媒でありうる。適当な流動性を、例えばレシチンなどのコーティングの使用、分散液剤の場合における必要な粒径の維持、および界面活性剤の使用により維持することができる。微生物の作用の阻止を様々な抗菌剤および抗真菌剤、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸、チメロサールなどによってもたらすことができる。多くの場合、等張剤、例えば糖または塩化ナトリウムを含むことが好みの。注射用組成物の長期吸収を組成物中での吸収遅延剤、例えばモノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチンの使用によってもたらすことができる。

【0701】

滅菌注射用溶液剤は、所要量の有効化合物を適切な溶媒中に必要に応じて上記で列挙した様々な他の成分と共に組み込んだ後、濾過滅菌を行うことで調製される。一般に、分散液剤は、塩基性分散媒および上記で列挙した成分のうち必要な他の成分を含む滅菌媒体に様々な滅菌有効成分を組み入れることで調製される。滅菌注射用溶液剤の調製用の滅菌散剤の場合、好みの調製方法は、有効成分と任意のさらなる所望の成分との粉末を、既に滅菌濾過されたその溶液から生じさせる、真空乾燥および凍結乾燥技術である。

【0702】

腫瘍内注射剤は、例えばLammers, et al., "Effect of Intratumoral Injection on the Biodistribution and the Therapeutic Potential of HPMA Copolymer-Based Drug Delivery Systems" Neoplasia. 2006, 10, 788-795において説明されている。

【0703】

ゲル剤、クリーム剤、浣腸剤、または直腸坐薬としての直腸用組成物中で使用可能である薬理学的に許容される賦形剤としては、カカオバターグリセリド、ポリビニルピロリド

10

20

30

40

50

ン、PEG(PEG軟膏のような)などの合成ポリマー、グリセリン、グリセリン化ゼラチン、硬化植物油、ポロキサマー、様々な分子量のポリエチレングリコールの混合物およびポリエチレングリコール脂肪酸エステル、ワセリン、無水ラノリン、サメ肝油、サッカリン酸ナトリウム、メントール、スイートアーモンドオイル、ソルビトール、安息香酸ナトリウム、Anoxid SBN、バニラ精油、エアロゾル、フェノキシエタノール中パラベン、p-オキシ安息香酸メチルナトリウム、p-オキシ安息香酸プロピルナトリウム、ジエチルアミン、カルボマー、Carbopol、オキシ安息香酸メチル、マクロゴールセトステアリルエーテル、ココイルカプリロカブラーート、イソプロピルアルコール、プロピレンジコール、流動パラフィン、キサンタンガム、カルボキシ-メタ重亜硫酸塩、エデト酸ナトリウム、安息香酸ナトリウム、メタ重亜硫酸カリウム、グレープフルーツ種子エキス、メチルスルホニルメタン(MSM)、乳酸、グリシン、ビタミンAおよびEなどのビタミン、ならびに酢酸カリウムのうち1つまたは複数が挙げられるがそれに限定されない。

10

【0704】

特定の態様では、坐薬を、本明細書に記載の化学的実体と、周囲温度では固体であるが体温では液体であり、したがって直腸内で融解して有効化合物を放出する、カカオバター、ポリエチレングリコール、または坐薬ワックスなどの好適な非刺激性の賦形剤または担体とを混合することで調製することができる。他の態様では、直腸投与用組成物は浣腸剤の形態である。

20

【0705】

他の態様では、本明細書に記載の化合物、またはその薬学的組成物は、経口投与(例えば固体または液体剤形)による消化管への局部送達に好適である。

20

【0706】

経口投与用の固体剤形としてはカプセル剤、錠剤、丸剤、散剤、および顆粒剤が挙げられる。そのような固体剤形において、化学的実体は、クエン酸ナトリウムもしくはリン酸二カルシウムなどの1つもしくは複数の薬学的に許容される賦形剤、ならびに/またはa)デンプン、ラクトース、ショ糖、グルコース、マンニトール、およびケイ酸などの充填剤もしくは增量剤、b) 例えはカルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリジノン、ショ糖、およびアラビアゴムなどの結合剤、c) グリセリンなどの保水剤、d) 寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモデンプンもしくはタピオカデンプン、アルギン酸、特定のケイ酸塩、および炭酸ナトリウムなどの崩壊剤、e) パラフィンなどの溶解遅延剤、f) 第四級アンモニウム化合物などの吸収促進剤、g) 例えはセチルアルコールおよびグリセロールモノステアレートなどの湿潤剤、h) カオリン粘土およびベントナイト粘土などの吸収剤、ならびにi) タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、およびそれらの組み合わせなどの潤滑剤と混合される。カプセル、錠剤、および丸剤の場合、剤形は緩衝剤を含んでいてもよい。同様の種類の固体組成物を、ラクトースまたは乳糖および高分子量ポリエチレングリコールなどの賦形剤を使用する軟充填および硬充填ゼラチンカプセル中の充填剤として使用してもよい。

30

【0707】

一態様では、組成物は丸剤または錠剤などの単位剤形の形態を取り、したがって組成物は、本明細書において提供される化学的実体と共に、ラクトース、ショ糖、リン酸二カルシウムなどの希釈剤；ステアリン酸マグネシウムなどの潤滑剤；およびデンプン、アラビアゴム、ポリビニルピロリジン、ゼラチン、セルロース、セルロース誘導体などの結合剤を含みうる。別の固体剤形では、散剤、marume、溶液剤または懸濁液剤(例えは炭酸プロピレン、植物油、PEG、ポロキサマー-124、またはトリグリセリド中の)がカプセル(ゼラチンまたはセルロース系カプセル)中に封入される。1つまたは複数の本明細書において提供される化学的実体またはさらなる有効剤が物理的に分離された単位剤形、例えは各薬物の顆粒(またはカプセル中錠剤)を有するカプセル剤；2層錠剤；2区画ゲルカプセル剤なども想定される。腸溶コーティング経口剤形または遅延放出経口剤形も想定される。

40

【0708】

50

他の生理学的に許容される化合物としては、湿潤剤、乳化剤、分散剤、または微生物の増殖または作用を防止するために特に有用な保存料が挙げられる。様々な保存料が周知であり、例えばフェノールおよびアスコルビン酸が挙げられる。

【0709】

特定の態様では、賦形剤は滅菌であり、望ましくない物質を一般に含まない。これらの組成物は従来の周知の滅菌技術により滅菌可能である。錠剤およびカプセルなどの様々な経口剤形の賦形剤には、無菌性は必要ではない。USP/NF基準で通常は十分である。

【0710】

特定の態様では、固体経口剤形は、胃あるいは下部消化管；例えば上行結腸および/または横行結腸および/または遠位結腸および/または小腸への化学的実体の送達に組成物を化学的および/または構造的に適応させる1つまたは複数の成分をさらに含みうる。例示的な製剤化技術は、例えば参照によりその全体が本明細書に組み入れられるFilipski, K.J., et al., Current Topics in Medicinal Chemistry, 2013, 13, 776-802に記載されている。

10

【0711】

例としては、上部消化管を標的とする技術、例えばAccordion Pill(Intec Pharma)、浮遊カプセル、および粘膜壁に付着可能な材料が挙げられる。

【0712】

他の例としては下部消化管を標的とする技術が挙げられる。腸管内の様々な領域を標的とするために、いくつかの腸溶/pH応答性コーティングおよび賦形剤が利用可能である。通常、これらの材料は、薬物放出が望まれる消化管領域に基づいて選択される特定のpH範囲で溶解するかまたは侵食されるように設計されたポリマーである。これらの材料は、酸不安定性薬物を胃液から保護するためにも、または、有効成分が上部消化管に対して刺激性でありうる場合に曝露を制限するためにも機能する(例えばヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートシリーズ、Coateric(ポリビニルアセテートフタレート)、セルロースアセートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセートサクシネット、Eudragitシリーズ(メタクリル酸-メタクリル酸メチル共重合体)、およびMarcoat)。他の技術としては、消化管内の局部細菌叢に応答する剤形、圧力制御型結腸送達カプセル、およびPulsincapが挙げられる。

20

【0713】

点眼用組成物は、以下のうちいずれか1つまたは複数を非限定的に含みうる：ビスコゲン(viscogens)(例えばカルボキシメチルセルロース、グリセリン、ポリビニルピロイドン、ポリエチレングリコール)；安定剤(例えば、Pluronic(三元ブロック共重合体)、シクロデキストリン)；保存料(例えば塩化ベンザルコニウム、ETDA、SofZia(ホウ酸、プロピレングリコール、ソルビトール、および塩化亜鉛；Alcon Laboratories, Inc.)、Purite(安定化オキシクロロ複合体；Allergan, Inc.))。

30

【0714】

局所用組成物としては軟膏剤およびクリーム剤を挙げることができる。軟膏剤は、ワセリンまたは他の石油誘導体を通常はベースとする半固体製剤である。通常、選択される有効剤を含むクリーム剤は、多くの場合は水中油型または油中水型の液体または半固体乳剤である。クリーム基剤は、通常は水で洗浄可能であり、油相、乳化剤、および水相を含む。油相は、「内」相とも時々呼ばれ、一般にワセリン、およびセチルまたはステアリアルコールなどの脂肪アルコールで構成され、水相は、必ずしもそうではないが通常は、量に関して油相を上回り、一般に保水剤を含む。一般に、クリーム製剤中の乳化剤は非イオン性、アニオン性、カチオン性、または両性界面活性剤である。他の担体または媒体と同様に、軟膏基剤は不活性、安定、非刺激性、および非感作性であるべきである。

40

【0715】

上記のいずれかの態様では、本明細書に記載の薬学的組成物は以下のうち1つまたは複数を含みうる：脂質、二分子膜間架橋多重膜ベシクル、生分解性ポリ(D,L-乳酸-co-グリコール酸)[PLGA]系またはポリ無水物系ナノ粒子または微粒子、およびナノポーラス粒子

50

担持脂質二分子膜。

【0716】

投与量

投与量は、患者の所要量、処置される状態の重症度、および使用される特定の化合物に応じて変動しうる。特定の状況における適切な投与量は、医療分野における当業者が確定することができる。総一日量を分割して、1日を通じて数回に分けて、または連続送達を実行する手段によって投与することができる。

【0717】

いくつかの態様では、本明細書に記載の化合物は約0.001 mg/Kg ~ 約500mg/Kg(例えば約0.001mg/Kg ~ 約200mg/Kg; 約0.01mg/Kg ~ 約200mg/Kg; 約0.01mg/Kg ~ 約150mg/Kg; 約0.01mg/Kg ~ 約100mg/Kg; 約0.01mg/Kg ~ 約50mg/Kg; 約0.01mg/Kg ~ 約10mg/Kg; 約0.01mg/Kg ~ 約5mg/Kg; 約0.01mg/Kg ~ 約1mg/Kg; 約0.01mg/Kg ~ 約0.5mg/Kg; 約0.01mg/Kg ~ 約0.1mg/Kg; 約0.1mg/Kg ~ 約200mg/Kg; 約0.1mg/Kg ~ 約150mg/Kg; 約0.1mg/Kg ~ 約100mg/Kg; 約0.1mg/Kg ~ 約50mg/Kg; 約0.1mg/Kg ~ 約10mg/Kg; 約0.1mg/Kg ~ 約5mg/Kg; 約0.1mg/Kg ~ 約1mg/Kg; 約0.1mg/Kg ~ 約0.5mg/Kg)の投与量で投与される。

10

【0718】

レジメン

上記の投与量を毎日(例えば1用量もしくは2分割用量以上として)、または毎日ではなく(例えば隔日、2日毎、3日毎、週1回、数週間に2回、2週間に1回、月1回)投与することができる。

20

【0719】

いくつかの態様では、本明細書に記載の化合物の投与期間は1日間、2日間、3日間、4日間、5日間、6日間、7日間、8日間、9日間、10日間、11日間、12日間、13日間、14日間、3週間、4週間、5週間、6週間、7週間、8週間、9週間、10週間、11週間、12週間、4ヶ月間、5ヶ月間、6ヶ月間、7ヶ月間、8ヶ月間、9ヶ月間、10ヶ月間、11ヶ月間、12ヶ月間、またはそれ以上である。さらなる態様では、投与が中止される期間は1日間、2日間、3日間、4日間、5日間、6日間、7日間、8日間、9日間、10日間、11日間、12日間、13日間、14日間、3週間、4週間、5週間、6週間、7週間、8週間、9週間、10週間、11週間、12週間、4ヶ月間、5ヶ月間、6ヶ月間、7ヶ月間、8ヶ月間、9ヶ月間、10ヶ月間、11ヶ月間、12ヶ月間、またはそれ以上である。一態様では、治療用化合物が個人に1つの期間、続いて別の期間投与される。別の態様では、治療用化合物が第1の期間、および第1の期間に続く第2の期間投与され、第2の期間中に投与が中止され、続いて第3の期間に治療用化合物の投与が開始された後、第3の期間に続く第4の期間に投与が中止される。本態様の一局面では、治療用化合物の投与期間と、それに続く投与が中止される期間とが、所定期間または不定期間繰り返される。さらなる態様では、投与期間は1日間、2日間、3日間、4日間、5日間、6日間、7日間、8日間、9日間、10日間、11日間、12日間、13日間、14日間、3週間、4週間、5週間、6週間、7週間、8週間、9週間、10週間、11週間、12週間、4ヶ月間、5ヶ月間、6ヶ月間、7ヶ月間、8ヶ月間、9ヶ月間、10ヶ月間、11ヶ月間、12ヶ月間、またはそれ以上である。さらなる態様では、投与が中止される期間は1日間、2日間、3日間、4日間、5日間、6日間、7日間、8日間、9日間、10日間、11日間、12日間、13日間、14日間、3週間、4週間、5週間、6週間、7週間、8週間、9週間、10週間、11週間、12週間、4ヶ月間、5ヶ月間、6ヶ月間、7ヶ月間、8ヶ月間、9ヶ月間、10ヶ月間、11ヶ月間、12ヶ月間、またはそれ以上である。

30

【0720】

処置方法

いくつかの態様では、NLRP1もしくはNLRP3またはNLRP1とNLRP3両方の活性(例えばNLRP1/3シグナル伝達)の減少または増加(例えば増加)が状態、疾患、または障害の病態および/または症状および/または進行の一因である状態、疾患、または障害を有する対象を処置するための方法であって、対象に有效量の本明細書に記載の化学的実体(例えば、本明細書に一般的もしくは具体的に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、あるいはそ

40

50

れを含む組成物)を投与する段階を含む方法が提供される。

【0721】

適応症

いくつかの態様では、状態、疾患または障害は以下より選択される：活動性感染が任意の身体部位に存在する感染性疾患に対する不適切な宿主応答、例えば敗血症性ショック、播種性血管内凝固、および/または成人呼吸促迫症候群；抗原、抗体、および/または補体の沈着による急性または慢性炎症；関節炎、胆管炎、大腸炎、脳炎、心内膜炎、糸球体腎炎、肝炎、心筋炎、肺炎、心膜炎、再灌流傷害、および血管炎を含む炎症性状態；急性および遅延型過敏症、移植片拒絶反応、ならびに移植片対宿主病などの免疫系疾患；1型糖尿病および多発性硬化症を含む自己免疫疾患。例えば、状態、疾患、または障害は、関節リウマチ、変形性関節症、敗血症性ショック、COPD、および歯周病などの炎症性障害でありうる。

【0722】

いくつかの態様では、状態、疾患、または障害は自己免疫疾患である。非限定的な例としては関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、多発性硬化症、多遺伝子感受性を伴う慢性炎症性状態である、クローン病(CD)および潰瘍性大腸炎(UC)を含む炎症性腸疾患(IBD)が挙げられる。特定の態様では、状態は炎症性腸疾患である。特定の態様では、状態はクローン病、自己免疫性大腸炎、医原性自己免疫性大腸炎、潰瘍性大腸炎、1つまたは複数の化学療法剤により誘導される大腸炎、養子細胞療法での処置により誘導される大腸炎、1つまたは複数の同種免疫疾患(移植片対宿主病、例えば急性移植片対宿主病および慢性移植片対宿主病などの)に関連する大腸炎、放射線腸炎、コラーゲン性大腸炎、リンパ球性大腸炎、顕微鏡的大腸炎、ならびに放射線腸炎である。これらの態様のうちいくつかにおいて、状態は同種免疫疾患(移植片対宿主病、例えば急性移植片対宿主病および慢性移植片対宿主病などの)、セリアック病、過敏性腸症候群、関節リウマチ、ループス、強皮症、乾癬、皮膚T細胞リンパ腫、ぶどう膜炎、ならびに粘膜炎(例えば口腔粘膜炎、食道粘膜炎、または腸粘膜炎)である。

【0723】

いくつかの態様では、状態、疾患、または障害は2型糖尿病、アテローム性動脈硬化症、肥満、および痛風などの代謝障害、ならびに、アルツハイマー病および多発性硬化症および筋萎縮性側索硬化症およびパークリンソン病などの中枢神経系疾患、喘息およびCOPDおよび特発性肺線維症などの肺疾患、NASH症候群、ウイルス性肝炎、および肝硬変などの肝疾患、急性および慢性膵炎などの膵疾患、急性および慢性腎損傷などの腎疾患、クローン病および潰瘍性大腸炎などの腸疾患、乾癬などの皮膚疾患、強皮症などの筋骨格系疾患、巨細胞性動脈炎などの血管障害、変形性関節症、骨粗鬆症、および大理石骨病の障害などの骨の障害、緑内障および黄斑変性などの眼疾患、HIVおよびAIDSなどのウイルス感染により引き起こされる疾患、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、自己免疫性甲状腺炎、アジソン病、および悪性貧血、がん、ならびに加齢などの自己免疫疾患より選択される。

【0724】

いくつかの態様では、状態、疾患、または障害は心血管徵候である。いくつかの態様では、状態、疾患または障害は心筋梗塞である。いくつかの態様では、状態、疾患または障害は脳卒中である。

【0725】

いくつかの態様では、状態、疾患または障害は肥満である。

【0726】

いくつかの態様では、状態、疾患、または障害は2型糖尿病である。

【0727】

いくつかの態様では、状態、疾患または障害はNASHである。

【0728】

いくつかの態様では、状態、疾患または障害はアルツハイマー病である。

10

20

30

40

50

【0729】

いくつかの態様では、状態、疾患または障害は痛風である。

【0730】

いくつかの態様では、状態、疾患または障害はSLEである。

【0731】

いくつかの態様では、状態、疾患または障害は関節リウマチである。

【0732】

いくつかの態様では、状態、疾患または障害はIBDである。

【0733】

いくつかの態様では、状態、疾患または障害は多発性硬化症である。

10

【0734】

いくつかの態様では、状態、疾患または障害はCOPDである。

【0735】

いくつかの態様では、状態、疾患または障害は喘息である。

【0736】

いくつかの態様では、状態、疾患または障害は強皮症である。

【0737】

いくつかの態様では、状態、疾患または障害は肺線維症である。

【0738】

いくつかの態様では、状態、疾患、または障害は加齢黄斑変性(AMD)である。

20

【0739】

いくつかの態様では、状態、疾患または障害は囊胞性線維症である。

【0740】

いくつかの態様では、状態、疾患または障害はマックル・ウェルズ症候群である。

【0741】

いくつかの態様では、状態、疾患または障害は家族性感冒自己炎症性症候群(FCAS)である。

【0742】

いくつかの態様では、状態、疾患または障害は慢性神経皮膚関節症候群である。

【0743】

30

併用療法

本開示は、単剤療法レジメンおよび併用療法レジメンの両方を想定する。

【0744】

いくつかの態様では、本明細書に記載の方法は、本明細書に記載の化合物の投与との組み合わせで1つもしくは複数のさらなる治療(例えば1つもしくは複数のさらなる治療剤および/または1つもしくは複数の治療レジメン)を投与する段階をさらに含みうる。

【0745】

特定の態様では、化学的実体と接触させるかまたはそれを投与する前(例えば約1時間前、または約6時間前、または約12時間前、または約24時間前、または約48時間前、または約1週間前、または約1ヶ月前)に、第2の治療剤または治療レジメンが対象に投与される。

40

【0746】

他の態様では、化学的実体と接触させるかまたはそれを投与するのとほぼ同時に、第2の治療剤または治療レジメンが対象に投与される。例えば、第2の治療剤または治療レジメンおよび化学的実体は同じ剤形中で同時に対象に与えられる。別の例として、第2の治療剤または治療レジメンおよび化学的実体は別々の剤形中で同時的に対象に与えられる。

【0747】

さらに他の態様では、化学的実体と接触させたかまたはそれを投与した後(例えば約1時間後、または約6時間後、または約12時間後、または約24時間後、または約48時間後、または約1週間後、または約1ヶ月後)に、第2の治療剤または治療レジメンが対象に投与される。

50

【0748】**患者の選択**

いくつかの態様では、本明細書に記載の方法は、NLRP3活性に関連する適応症、例えばNLRP3遺伝子多型に関連する適応症の処置を必要とする対象(例えば患者)を同定する段階をさらに含む。

【0749】

いくつかの態様では、本明細書に記載の方法は、NLRP3活性に関連する適応症、例えば遺伝子多型が機能獲得であるNLRP3に関連する適応症の処置を必要とする対象(例えば患者)を同定する段階をさらに含む。

【0750】

いくつかの態様では、本明細書に記載の方法は、NLRP3活性に関連する適応症、例えばC-APS症候群に見られるNLRP3遺伝子多型に関連する適応症の処置を必要とする対象(例えば患者)を同定する段階をさらに含む。

【0751】

いくつかの態様では、本明細書に記載の方法は、NLRP3活性に関連する適応症、例えばVAR_014104 (R262W) であるNLRP3遺伝子多型に関連する適応症の処置を必要とする対象(例えば患者)を同定する段階をさらに含む。

【0752】

いくつかの態様では、本明細書に記載の方法は、NLRP3活性に関連する適応症、例えばhttp://www.uniprot.org/uniprot/Q96P20において報告された天然バリアントであるNLRP3遺伝子多型に関連する適応症の処置を必要とする対象(例えば患者)を同定する段階をさらに含む。

【0753】

いくつかの態様では、本明細書に記載の方法は、NLRP1活性に関連する適応症、例えばNLRP1遺伝子多型に関連する適応症の処置を必要とする対象(例えば患者)を同定する段階をさらに含む。

【0754】

いくつかの態様では、本明細書に記載の方法は、NLRP1活性に関連する適応症、例えば遺伝子多型が機能獲得であるNLRP1に関連する適応症の処置を必要とする対象(例えば患者)を同定する段階をさらに含む。

【0755】

いくつかの態様では、本明細書に記載の方法は、NLRP1活性に関連する適応症、例えば白斑、白斑関連自己免疫疾患に見られるNLRP1遺伝子多型に関連する適応症の処置を必要とする対象(例えば患者)を同定する段階をさらに含む。

【0756】

いくつかの態様では、本明細書に記載の方法は、NLRP1活性に関連する適応症、例えばVAR_033239 (L155H) であるNLRP1遺伝子多型に関連する適応症の処置を必要とする対象(例えば患者)を同定する段階をさらに含む。

【0757】

いくつかの態様では、本明細書に記載の方法は、NLRP1活性に関連する適応症、例えばhttp://www.uniprot.org/uniprot/Q9C000において報告された天然バリアントであるNLRP1遺伝子多型に関連する適応症の処置を必要とする対象(例えば患者)を同定する段階をさらに含む。

【0758】

いくつかの態様では、本明細書に記載の方法は、NLRP1/3活性に関連する適応症、例えばNLRP1/3シグナル伝達の点変異に関連する適応症の処置を必要とする対象(例えば患者)を同定する段階をさらに含む。

【0759】**化合物調製および生物学的アッセイ**

当業者が認識しうるよう、本明細書中の式の化合物を合成する方法は、当業者には自

10

20

30

40

50

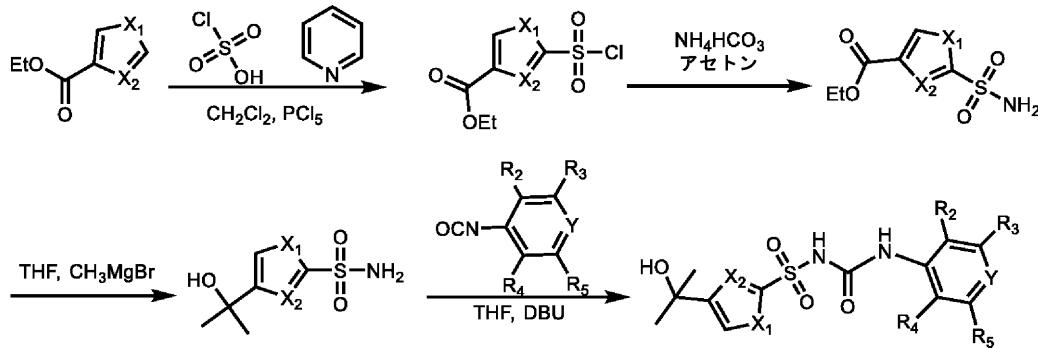
明であろう。本明細書に記載の化合物を合成する上で有用な合成化学変換ならびに保護基の方法論(保護および脱保護)は当技術分野において公知であり、R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers (1989); T. W. Greene and RGM. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 2d. Ed., John Wiley and Sons (1991); L. Fieser and M. Fieser, Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1994); およびL. Paquette, ed., Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1995)、ならびにそれらの後続の版に記載のものが例えれば挙げられる。

【0760】

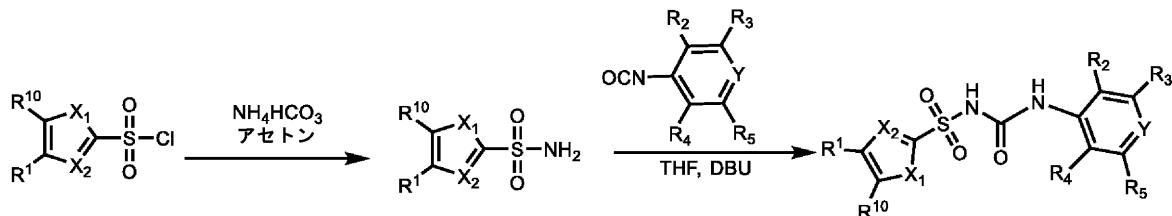
スキーム1は、本明細書に開示される化合物の調製方法の一例を示す。

10

【0761】



20



スキーム1

30

【0762】

ACN = アセトニトリル

AcOH = 酢酸

BTC = クロロギ酸トリクロロメチル

DBU = 1,8-ジアザビシクロウンデカ-7-エン

DCM = ジクロロメタン

デス・マーチン = (1,1,1-トリアセトキシ)-1,1-ジヒドロ-1,2-ベンゾヨードキソール-3(1H)-オン

DMEDA = N,N'-ジメチルエチレンジアミン

DMF = N,N-ジメチルホルムアミド

DMSO = ジメチルスルホキシド

40

Et = エチル

EtOH = エタノール

LC-MS = 液体クロマトグラフィー質量分析

LDA = リチウムジイソプロピルアミド

Me = メチル

MeOH = メタノール

n-Bu = n-ブチル

NBS = N-ブロモスクシンイミド

NCS = N-クロロスクシンイミド

NIS = N-ヨードスクシンイミド

50

NMR = 核磁気共鳴

Pd(dppf)Cl₂ = ジクロロ[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム

Pd(PPh₃)₄ = テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)

Ph = フェニル

HPLC = 高速液体クロマトグラフィー

PTSA = p-トルエンスルホン酸

Py = ピリジン

RT = 室温

TBAF = フッ化テトラブチルアンモニウム

TBDPSCl = tert-ブチルジフェニルシリルクロリド

t-Bu = tert-ブチル

TEA = トリエチルアミン

TFA = トリフルオロ酢酸

THF = テトラヒドロフラン

Ti(i-PrO)₄ = チタン酸テトライソプロピル

TLC = 薄層クロマトグラフィー

【0763】

材料および方法

反応の進行を、多くの場合TLCまたはLC-MSでモニタリングした。生成物の独自性を、多くの場合LC-MSで確認した。LC-MSは以下の方法のうち1つを使用して記録した。

方法A: Shim-pack XR-ODS、C18、3x50mm、2.5μmカラム、注入量1.0uL、流量1.5mL/分、走査範囲90 ~ 900amu、UV範囲190 ~ 400nm、ACN(0.05% TFA)および水(0.05% TFA)の5 ~ 100%(1.1分)、100%(0.6分)勾配、総運転時間2分。

方法B: Kinetex EVO、C18、3x50mm、2.2μmカラム、注入量1.0uL、流量1.5mL/分、走査範囲90 ~ 900amu、UV範囲190 ~ 400nm、ACNおよび水(0.5% NH₄HCO₃)の10 ~ 95%(1.1分)、95%(0.6分)勾配、総運転時間2分。

方法C: Shim-pack XR-ODS、C18、3x50mm、2.5μmカラム、注入量1.0uL、流量1.5mL/分、走査範囲90 ~ 900amu、UV範囲190 ~ 400nm、ACN(0.05% TFA)および水(0.05% TFA)の5 ~ 100%(2.1分)、100%(0.6分)勾配、総運転時間3分。

方法D: Kinetex EVO、C18、3x50mm、2.2μmカラム、注入量1.0uL、流量1.5mL/分、走査範囲90 ~ 900amu、UV範囲190 ~ 400nm、ACNおよび水(0.5% NH₄HCO₃)の10 ~ 95%(2.1分)、95%(0.6分)勾配、総運転時間3分。

【0764】

最終目標物を分取HPLCで精製した。分取HPLCは以下の方法を使用して行った。

方法E: 分取HPLC: カラムはXBridge Shield RP18 OBD(19x250mm、10μm); 移動相は水(10mol/L NH₄HCO₃)およびACN、UV検出254/210nm。

【0765】

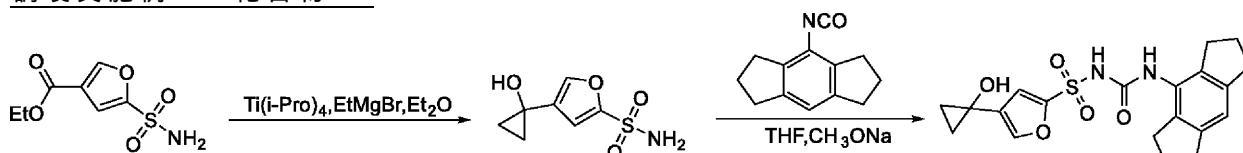
NMRをBRUKER NMR 300.03Mz、DUL-C-H、ULTRASHIELD(商標)300、AVANCE II 300、B-ACS(商標)120またはBRUKER NMR 400.13Mz、BBFO、ULTRASHIELD(商標)400、AVANCE III 400、B-ACS(商標)120上で記録した。

【実施例】

【0766】

調製実施例

調製実施例1 - 化合物247



【0767】

1. 4-(1-ヒドロキシクロプロピル)フラン-2-スルホンアミドの合成

10

20

30

40

50

100mL三つ口丸底フラスコにエチル 5-スルファモイルフラン-3-カルボキシレート(1.314g、5.99mmol、1.00当量)および $Ti(i\text{-}Pro)_4$ (0.18mL、0.10当量)のエーテル(30mL)溶液を入れた。この溶液に $EtMgBr$ (THF中3M、4.26mL)を氷水浴中、0°で滴下した。得られた溶液を室温で終夜攪拌した。次に反応液を H_2SO_4 水溶液(2M、10mL)の添加により反応停止させた。得られた溶液を酢酸エチル(3x20mL)で抽出し、一緒にした有機層を減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル/石油エーテル(1:1)を用いるシリカゲルカラムに投入した。これにより4-(1-ヒドロキシシクロプロピル)フラン-2-スルホンアミド70mg(6%)を明黄色固体として得た。

LC-MS: (ES, m/z): [M-H]⁺ = 204.0

【0768】

10

2. 1-(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)-3-[4-(1-ヒドロキシシクロプロピル)フラン-2-スルホニル]尿素(化合物130)の合成

50mL丸底フラスコに4-(1-ヒドロキシシクロプロピル)フラン-2-スルホンアミド(70mg、0.34mmol、1.00当量)のテトラヒドロフラン(20mL)溶液を入れた。この溶液にDBU(79mg、0.52mmol、1.51当量)および4-イソシアナト-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン(76mg、0.38mmol、1.11当量)を加えた。得られた溶液を室温で終夜攪拌した。得られた混合物を減圧濃縮した。粗生成物を以下の条件(HPLC-10)で分取HPLCにより精製した: カラムはX Bridge Prep C18 OBDカラム、30*100mm、5μm; 移動相は水(10mmol/L NH_4HCO_3)およびACN(10分で30.0% ACN 40.0%); 検出器はUV 254/210nm。これにより1-(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル)-3-[4-(1-ヒドロキシシクロプロピル)フラン-2-スルホニル]尿素21.3mg(15%)を白色固体として得た。

20

LC-MS: (ES, m/z): [M-H]⁺ = 401.1

H-NMR: (CD_3OD , 400 MHz, ppm): δ 7.55 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 2.91-2.83 (m, 4H), 2.75 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 2.10-1.96 (m, 4H), 1.11-1.08 (m, 2H), 0.92-0.85 (m, 2H)

【0769】

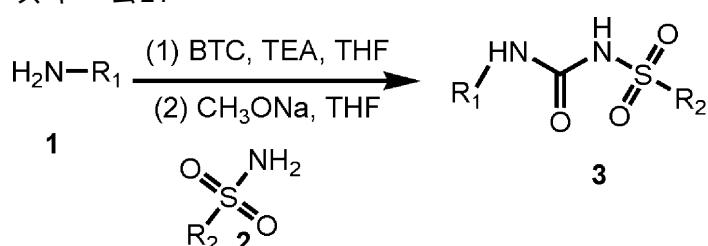
最終目標物のスキーム

スキーム2~5は、スルホニル尿素3を得るためのアミン1とスルホンアミド2とのカップリングに使用されるいくつかの条件を示す。

30

【0770】

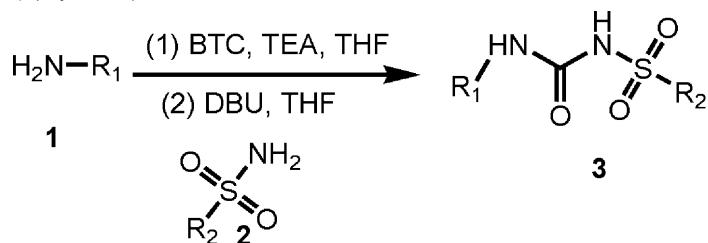
スキーム2:



【0771】

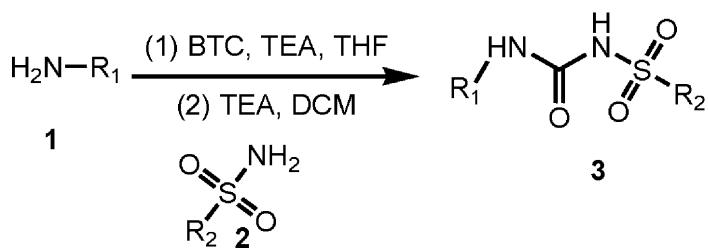
スキーム3:

40



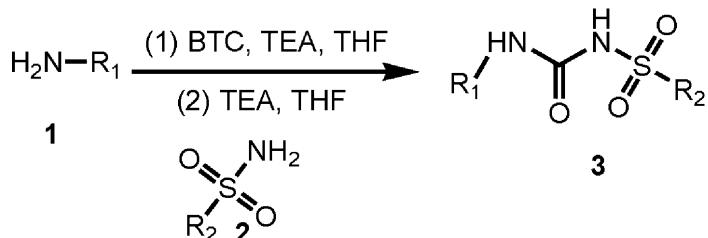
【0772】

スキーム4:



【 0 7 7 3 】

スキーム5:



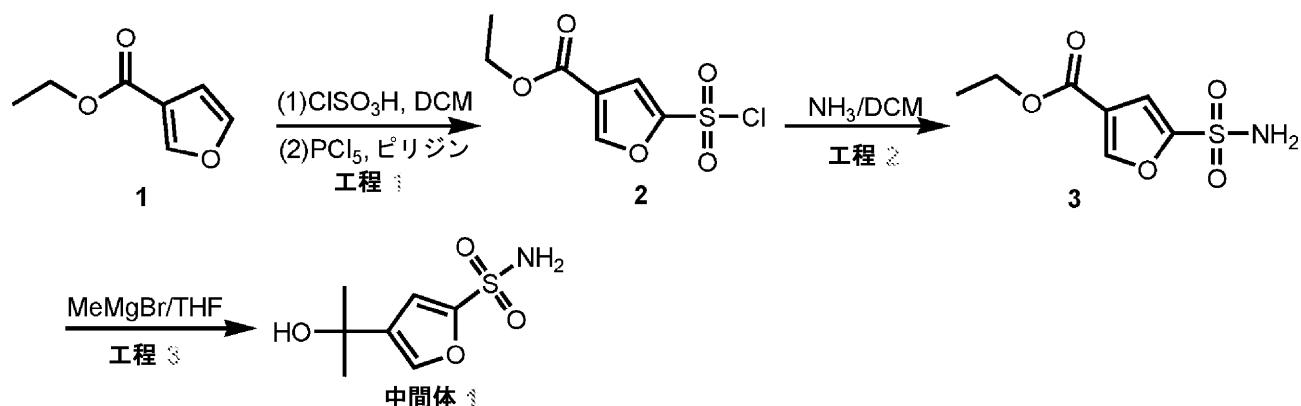
〔 0 7 7 4 〕

スルホンアミド中間体のスキーム

スキーム6~13は、スルホンアミド中間体の調製法を示す。

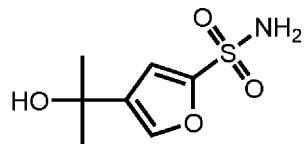
(0 7 7 5)

スキ-ム6



【 0 7 7 6 】

中間体1



4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フラン-2-スルホンアミド

【 0 7 7 7 】

工程1: エチル 5-(クロロスルホニル)フラン-3-カルボキシレート

500mL三つ口丸底フラスコにエチル フラン-3-カルボキシレート(7g、50mmol)およびDCM(200mL)を入れた。この後、クロラントスルホン酸(5.8g、49.8mmol)を-10℃で攪拌しながら滴下した。次に反応液を室温で48時間攪拌し、系を-10℃に冷却した。次に、上記にピリジン(3.96g、50.1mmol)および五塩化リン(11.46g、55.0mmol)を加えた。得られた溶液を室温で12時間攪拌した後、水200mLの添加により反応停止させた。得られた溶液をDCM 3x200mLで抽出し、有機層を一緒にし、無水 Na_2SO_4 で乾燥させた後、減圧濃縮した。これにより標記化合物7.13g(60%)を明褐色油状物として得た。粗生成物を次の工程に使用した。

【 0 7 7 8 】

工程2: エチル 5-スルファモイルフラン-3-カルボキシレート

250mL丸底フラスコにエチル 5-(クロロスルホニル)フラン-3-カルボキシレート(6.111g、25.61mmol)のDCM(60mL)溶液を入れた。上記に飽和アンモニアDCM溶液(40mL)を加えた。得られた溶液を室温で3時間攪拌した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムに投入し、酢酸エチル/石油エーテル(1:4 1:2)で溶離した。これにより標記化合物3.698g(66%)を明黄色固体として得た。MS-ESI: 218.0 (M-1)。

【0779】

工程3: 4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フラン-2-スルホンアミド

窒素で掃流されかつ窒素下に維持された250mL三つ口丸底フラスコにエチル 5-スルファモイルフラン-3-カルボキシレート(3.698g、16.87mmol)のTHF(100mL)溶液を入れた。この後、MeMgBr/THF(3M、25mL)を-10°で攪拌しながら滴下した。得られた溶液を室温で10時間攪拌した後、NH₄Cl(飽和)50mLの添加により反応停止させた。得られた溶液を酢酸エチル3x50mLで抽出し、有機層を一緒にし、無水Na₂SO₄で乾燥させた後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムに投入し、酢酸エチル/石油エーテル(1:3 1:1)で溶離した。これにより標記化合物2.6g(75%)を明黄色固体として得た。MS-ESI: 204.0 (M-1)。

【0780】

(表3)下記表中の中間体を、スキーム6に示される化合物1を中間体1に変換するための同様の手順を使用して調製した。

中間体番号	構造	IUPAC名	質量スペクトル [M-H] ⁻
中間体2		4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル) チオフェン-2-スルホンアミド	220.0
中間体3		4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5-メチルチオフェン-2-スルホンアミド	234.0

【0781】

(表4)下記表中の中間体を、スキーム6に示される化合物2を中間体1に変換するための同様の手順を使用して調製した。

中間体番号	構造	IUPAC名	質量スペクトル [M-H] ⁻
中間体4		5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル) チオフェン-2-スルホンアミド	220.0

【0782】

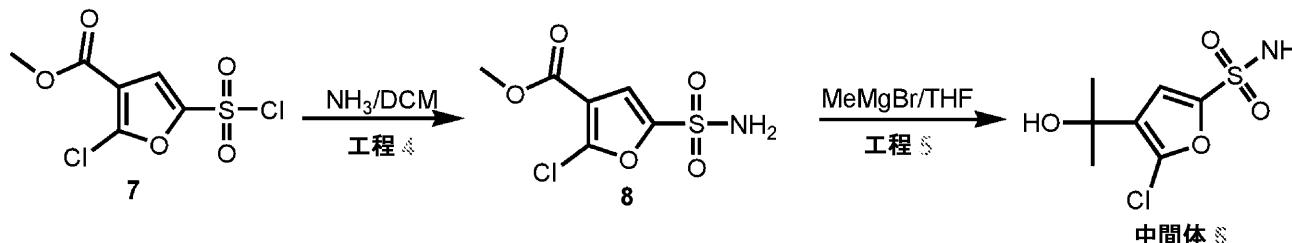
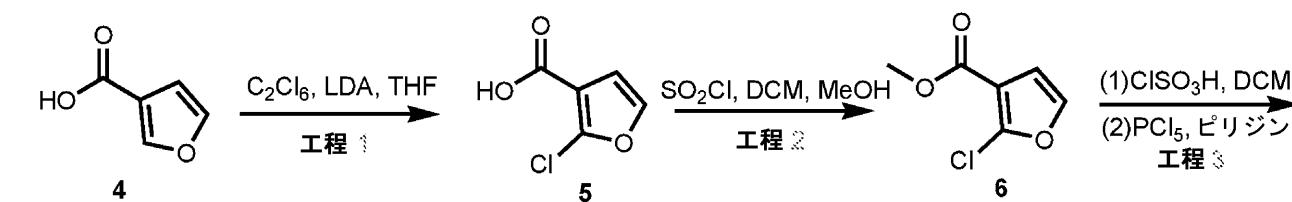
スキーム7:

10

20

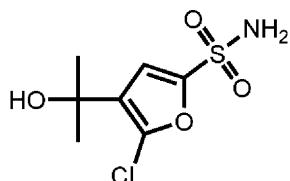
30

40



【0 7 8 3】

中間体5



20

5-クロロ-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フラン-2-スルホンアミド

【0 7 8 4】

工程1: 2-クロロフラン-3-カルボン酸

窒素で掃流されかつ窒素下に維持された250mL三つ口丸底フラスコにフラン-3-カルボン酸(2.24g、19.99mmol)およびTHF(100mL)を入れた。この後、LDA/THF(2M、20mL)を-78℃で攪拌しながら滴下し、得られた溶液を-78℃で4時間攪拌した。次に、得られた混合物にヘキサクロロエタン(5.208g、22.00mmol)を-78℃で攪拌しながら滴下した。得られた溶液を室温で終夜攪拌した後、溶液のpH値をHCl(2N)で2に調整した。得られた溶液を酢酸エチル3x100mLで抽出し、有機層を一緒にし、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムに投入し、酢酸エチル/石油エーテル(1:3 1:1)で溶離した。これにより標記化合物2.099g(72%)を明黄色固体として得た。MS-ESI: 145.0, 147.0 (M-1)。

30

【0 7 8 5】

工程2: メチル 2-クロロフラン-3-カルボキシレート

100mL丸底フラスコに2-クロロフラン-3-カルボン酸(1.052g、7.18mmol)およびDCM(20mL)を入れた。この後、SOCl₂(5mL)を0℃で攪拌しながら滴下した。得られた溶液を42℃で2時間攪拌した。系を室温に冷却し、MeOH(20mL)を加え、得られた溶液を室温で2時間攪拌した。生成物は不安定であり、MeOH溶液中で保管された。

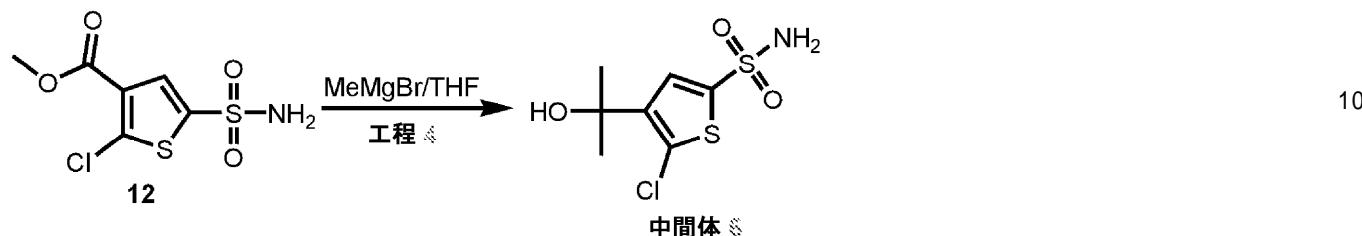
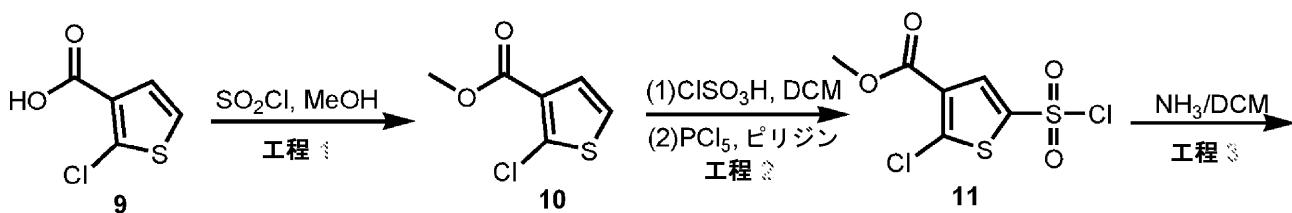
40

【0 7 8 6】

工程3~5でスキーム6に示される化合物1を中間体1に変換するための同様の手順を使用して、中間体5を得た。MS-ESI: 238.0, 240.0 (M-1)。

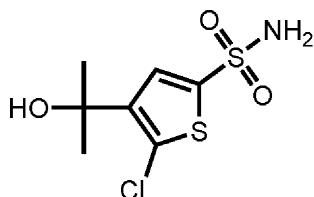
【0 7 8 7】

スキーム8:



【 0 7 8 8 】

中間体6



20

5-クロロ-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)チオフェン-2-スルホンアミド

【 0 7 8 9 】

工程1: メチル 2-クロロチオフェン-3-カルボキシレート

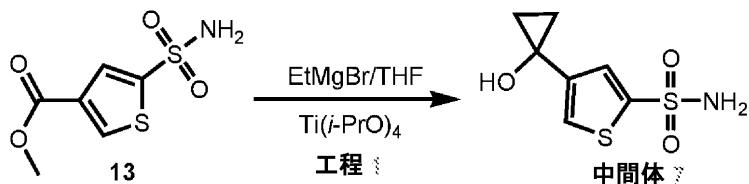
100mL丸底フラスコに2-クロロチオフェン-3-カルボン酸(3g、18.45mmol)およびMeOH(50mL)を入れた。この後、SO₂Cl(4.4g、37.29mmol)を0°で攪拌しながら滴下した。得られた溶液を室温で3時間攪拌した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムに投入し、酢酸エチル/石油エーテル(1:10 1:8)で溶離した。これにより標記化合物3.2g(98%)を黄色油状物として得た。

【 0 7 9 0 】

工程2~4でスキーム6に示される化合物1を中間体1に変換するための同様の手順を使用して、中間体6を得た。MS-ESI: 254.0, 256.0 (M-1)。

【 0 7 9 1 】

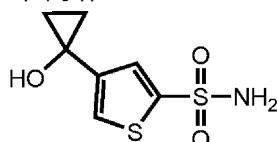
スキーム9:



30

【 0 7 9 2 】

中間体7



40

4-(1-ヒドロキシクロプロピル)チオフェン-2-スルホンアミド

【 0 7 9 3 】

工程1: 4-(1-ヒドロキシクロプロピル)チオフェン-2-スルホンアミド

窒素で掃流されかつ窒素下に維持された500mL三つ口丸底フラスコにメチル 5-スルファンイルチオフェン-3-カルボキシレート(5.525g、24.97mmol)、THF(80mL)、およびTi(i-PrO)₄(1.5mL)を入れた。この後、EtMgBr/THF(3M、21mL)を0°で攪拌しながら滴下した。得

50

られた溶液を室温で2時間攪拌した後、NH₄Cl(飽和)30mLの添加により反応停止させた。得られた溶液を酢酸エチル3x40mLで抽出し、有機層を一緒にし、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムに投入し、酢酸エチル/石油エーテル(1:3 1:1)で溶離した。これにより標記化合物662mg(12%)を明黄色固体として得た。MS-ESI: 218.0 (M-1)。

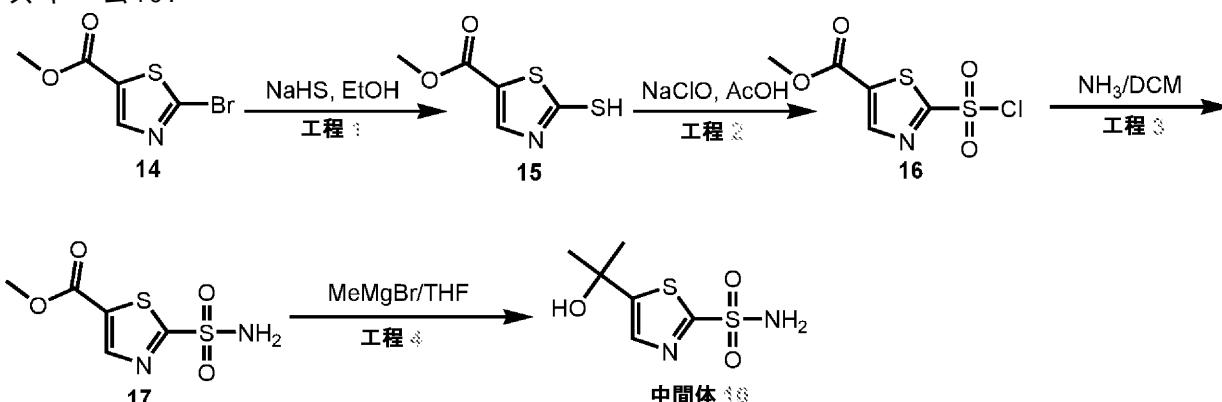
【0794】

(表5)下記表中の中間体を、スキーム9に示される化合物13を中間体7に変換するための同様の手順を使用して調製した。

中間体番号	構造	IUPAC名	質量スペクトル [M-H] ⁻
中間体 8		4-(1-ヒドロキシシクロプロピル) フラン-2-スルホンアミド	202.0
中間体 9		5-(1-ヒドロキシシクロプロピル) チオフェン-2-スルホンアミド	218.0

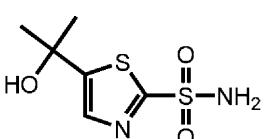
【0795】

スキーム10:



【0796】

中間体10

5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)チアゾール-2-スルホンアミド

【0797】

工程1: メチル 2-メルカプトチアゾール-5-カルボキシレート

250mL丸底フラスコにメチル 2-ブロモチアゾール-5-カルボキシレート(10g、45mmol)、EtOH(100mL)、および硫化水素ナトリウム(5g、89mmol)を入れた。得られた溶液を80℃で2時間攪拌した後、氷水浴で0℃に冷却した。溶液のpH値を塩化水素水溶液(1N)で3に調整した。固体を濾取した。これにより標記化合物6g(76%)を明黄色固体として得た。MS-ESI: 176.0 (M+1)。

【0798】

10

20

30

40

50

工程2：メチル 2-(クロロスルホニル)チアゾール-5-カルボキシレート

250mL丸底フラスコにメチル 2-メルカプトチアゾール-5-カルボキシレート(6g、34mmol)および酢酸(60mL)を入れた。この後、次亜塩素酸ナトリウム(60mL、8重量%~10重量%)を0で数回に分けて加えた。得られた溶液を室温で1時間攪拌した後、水100mLで希釈した。溶液をDCM 3x50mLで抽出し、有機層を一緒にし、無水Na₂SO₄で乾燥させた後、減圧濃縮した。これにより標記化合物5g(粗生成物、60%)を黄色油状物として得た。粗生成物を次の工程に使用した。

【0799】

工程3：メチル 2-スルファモイルチアゾール-5-カルボキシレート

250mL丸底フラスコにメチル 2-(クロロスルホニル)チアゾール-5-カルボキシレート(5g、21mmol)およびDCM(50mL)を入れた。この後、飽和アンモニアDCM溶液(10mL)を室温で数回に分けて加えた。得られた溶液を室温で2時間攪拌した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムに投入し、酢酸エチル/石油エーテル(1:5 1:3)で溶離した。これにより標記化合物3g(65%)を白色固体として得た。MS-ESI: 223.0 (M+1)。

【0800】

工程4：5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)チアゾール-2-スルホンアミド

窒素で掃流されかつ窒素下に維持された250mL丸底フラスコにメチル 2-スルファモイルチアゾール-5-カルボキシレート(3g、13.5mmol)のTHF(25mL)溶液を入れた。この後、MeMg Br/THF(3M、18mL)を0で攪拌しながら滴下した。得られた溶液を室温で14時間攪拌した後、NH₄Cl(飽和)20mLの添加により反応停止させた。得られた溶液をDCM 3x30mLで抽出し、有機層を一緒にし、無水Na₂SO₄で乾燥させた後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムに投入し、酢酸エチル/石油エーテル(1:5 1:3)で溶離した。これにより標記化合物2.3g(78%)を白色固体として得た。MS-ESI: 223.0 (M+1), 221.0 (M-1)。

【0801】

(表6) 下記表中の中間体を、スキーム10に示される化合物14を中間体10に変換するための同様の手順を使用して調製した。

中間体番号	構造	IUPAC名	質量スペクトル [M-H] ⁻
中間体 11		5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル) -4-メチルチアゾール-2- スルホンアミド	235.0

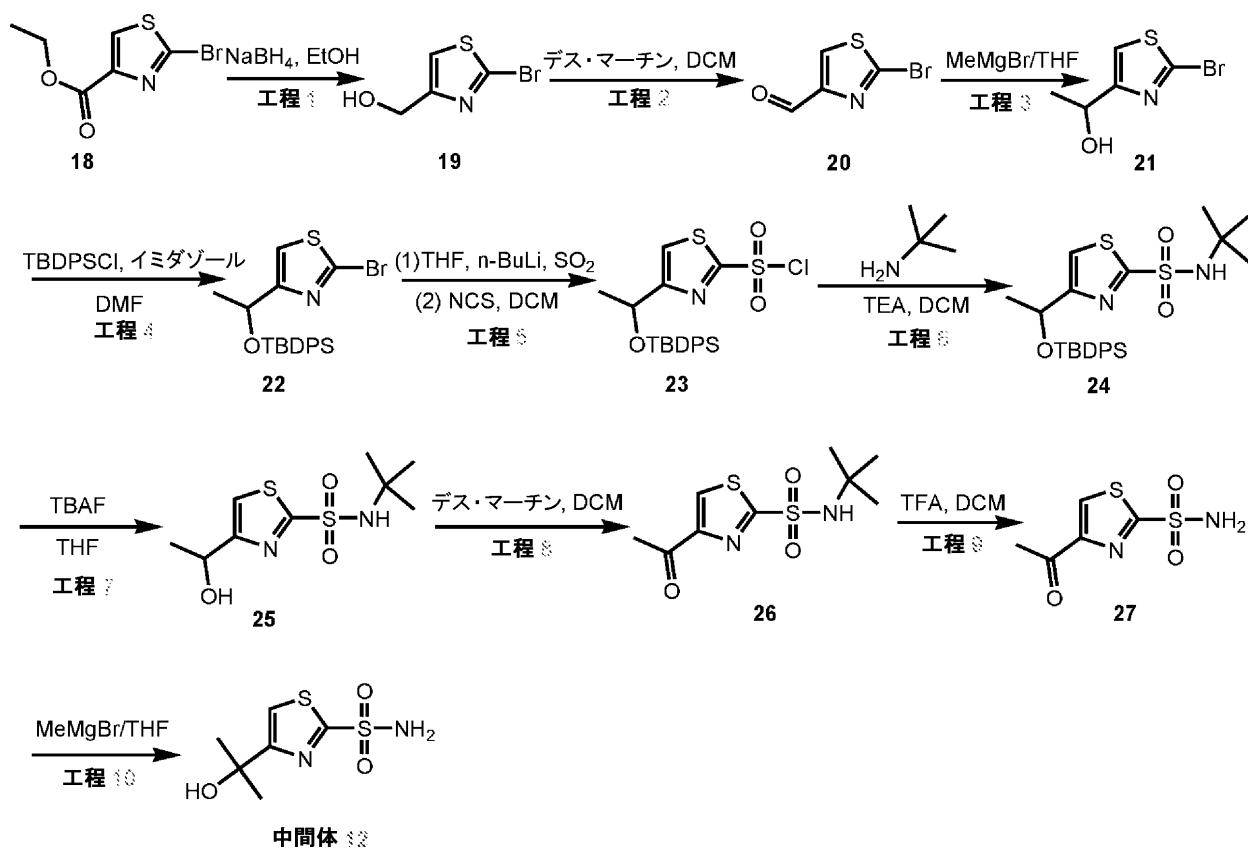
【0802】

スキーム11:

10

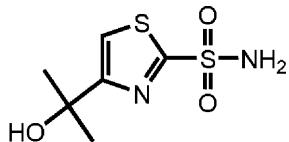
20

30



【0803】

中間体12

4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)チアゾール-2-スルホンアミド

【0804】

工程1: (2-ブロモチアゾール-4-イル)メタノール

500mL丸底フラスコにエチル 2-ブロモチアゾール-4-カルボキシレート(14g、59.30mmol)およびEtOH(200mL)を入れた。この後、NaBH₄(2.3g、60.53mmol)を0℃で数回に分けて加えた。得られた溶液を室温で3時間攪拌した後、水100mLの添加により反応停止させた。得られた溶液をDCM 2x200mLで抽出し、有機層を一緒にし、無水Na₂SO₄で乾燥させた後、減圧濃縮した。これにより標記化合物10g(87%)を無色油状物として得た。MS-ESI: 195.9, 193.9 (M+1)。

【0805】

工程2: 2-ブロモチアゾール-4-カルボアルデヒド

250mL丸底フラスコに(2-ブロモチアゾール-4-イル)メタノール(10g、51.53mmol)、DCM(100mL)、およびデス・マーチン試薬(24g、56.60mmol)を入れた。得られた溶液を室温で2時間攪拌した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムに投入し、酢酸エチル/石油エーテル(1:50 1:20)で溶離した。これにより標記化合物8g(81%)を黄色油状物として得た。MS-ESI: 193.9, 191.9 (M+1)。

【0806】

工程3: 1-(2-ブロモチアゾール-4-イル)エタノール

窒素で掃流されかつ窒素下に維持された250mL三つ口丸底フラスコに2-ブロモチアゾール-4-カルボアルデヒド(8g、41.66mmol)およびTHF(100mL)を入れた。この後、MeMgBr/THF(3M、15mL)を0℃で攪拌しながら滴下した。得られた溶液を室温で2時間攪拌した後、NH₄Cl(飽和)100mLの添加により反応停止させた。得られた溶液をDCM 3x100mLで抽出し、有機

層を一緒にし、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムに投入し、酢酸エチル/石油エーテル(1:10 1:5)で溶離した。これにより標記化合物6g(69%)を褐色油状物として得た。MS-ESI: 209.9, 207.9 (M+1)。

【0807】

工程4: 2-ブロモ-4-(1-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)エチル)チアゾール

250mL丸底フラスコに1-(2-ブロモチアゾール-4-イル)エタノール(6g、28.84mmol)、DMF(50mL)、イミダゾール(4g、58.82mmol)、およびTBDPSCl(8.7g、31.64mmol)を入れた。得られた溶液を室温で12時間攪拌した後、水100mLで希釈した。得られた溶液をDCM 3x100mLで抽出し、有機層を一緒にし、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムに投入し、酢酸エチル/石油エーテル(1:100 1:50)で溶離した。これにより標記化合物10g(78%)を明黄色油状物として得た。MS-ESI: 448.1, 446.1 (M+1)。

10

【0808】

工程5: 4-(1-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)エチル)チアゾール-2-スルホニルクロリド

窒素で掃流されかつ窒素下に維持された250mL三つ口丸底フラスコに2-ブロモ-4-(1-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)エチル)チアゾール(10g、22.40mmol)およびTHF(100mL)を入れた。この後、n-BuLi(2.5M、11mL)を-78°で攪拌しながら滴下した。得られた溶液を-78°で30分間攪拌した後、SO₂を導入した。反応液を室温に昇温させ、30分間攪拌した後、減圧濃縮した。残渣をDCM(100mL)で希釈した後、NCS(3.6g、26.96mmol)を加えた。得られた溶液を室温で30分間攪拌した後、減圧濃縮した。これにより標記化合物8g(粗生成物、77%)を白色固体として得た。粗生成物を次の工程に使用した。

20

【0809】

工程6: N-tert-ブチル-4-(1-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)エチル)チアゾール-2-スルホンアミド

窒素で掃流されかつ窒素下に維持された100mL丸底フラスコに4-(1-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)エチル)チアゾール-2-スルホニルクロリド(8g、17.16mmol)、DCM(50mL)、TEA(3.5g、34.59mmol)、および2-メチルプロパン-2-アミン(1.9g、25.98mmol)を入れた。得られた溶液を室温で2時間攪拌した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムに投入し、酢酸エチル/石油エーテル(1:15 1:5)で溶離した。これにより標記化合物8g(93%)を褐色油状物として得た。MS-ESI: 503.2 (M+1)。

30

【0810】

工程7: N-tert-ブチル-4-(1-ヒドロキシエチル)チアゾール-2-スルホンアミド

250mL丸底フラスコにN-tert-ブチル-4-(1-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)エチル)チアゾール-2-スルホンアミド(8g、15.91mmol)、THF(100mL)、およびTBAF(9.6g、292.46mmol)を入れた。得られた溶液を室温で2時間攪拌した後、水100mLで希釈した。得られた溶液をDCM 3x100mLで抽出し、有機層を一緒にし、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムに投入し、酢酸エチル/石油エーテル(1:10 1:3)で溶離した。これにより標記化合物4g(95%)を明黄色油状物として得た。MS-ESI: 265.1 (M+1)。

【0811】

工程8: 4-アセチル-N-tert-ブチルチアゾール-2-スルホンアミド

100mL丸底フラスコにN-tert-ブチル-4-(1-ヒドロキシエチル)チアゾール-2-スルホンアミド(4g、15.13mmol)、DCM(50mL)、およびデス・マーチン試薬(7.1g、16.64mmol)を入れた。得られた溶液を室温で2時間攪拌した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムに投入し、酢酸エチル/石油エーテル(1:10 1:3)で溶離した。これにより標記化合物3.5g(88%)を明黄色油状物として得た。MS-ESI: 263.0 (M+1)。

40

【0812】

工程9: 4-アセチルチアゾール-2-スルホンアミド

100mL丸底フラスコに4-アセチル-N-tert-ブチルチアゾール-2-スルホンアミド(3.5g、13.34mmol)、DCM(5mL)、およびTFA(20mL)を入れた。得られた溶液を40°で14時間攪拌した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムに投入し、酢酸エチル/石油エーテル(1:10

50

1:3)で溶離した。これにより標記化合物2.5g(91%)を灰色固体として得た。MS-ESI: 207.0 (M+1)。

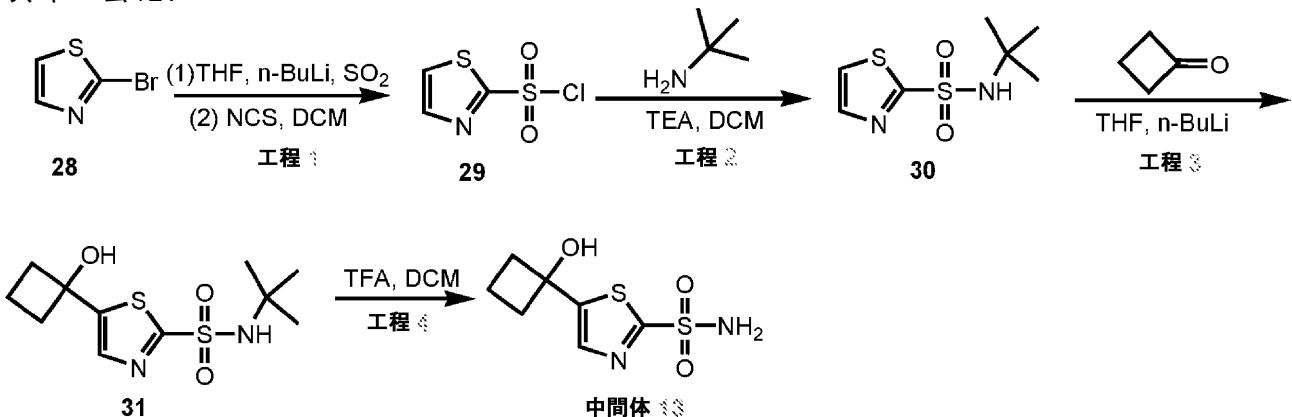
〔 0 8 1 3 〕

工程10: 4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)チアゾール-2-スルホンアミド

窒素で掃流されかつ窒素下に維持された100mL三つ口丸底フラスコに4-アセチルチアゾール-2-スルホンアミド(412mg、2.00mmol)およびTHF(10mL)を入れた。この後、MeMgBr/THF(3M、2.67mL)を0℃で攪拌しながら滴下した。得られた溶液を室温で3時間攪拌した後、NH₄Cl(飽和)10mLの添加により反応停止させた。得られた溶液を酢酸エチル4x10mLで抽出し、有機層を一緒にし、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムに投入し、酢酸エチル/石油エーテル(1:1 2:3)で溶離した。これにより標記化合物200mg(45%)を明黄色固体として得た。MS-ESI: 223.0 (M+1)。

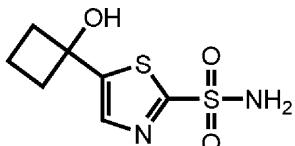
〔 0 8 1 4 〕

スキ - ム 12:



【 0 8 1 5 】

中間体13



5-(1-ヒドロキシシクロブチル)チアゾール-2-スルホンアミド

工程1~2でスキーム12に示される化合物22を化合物24に変換するための同様の手順を使用して、化合物30を得た。MS-ESI: 219.0 ($M - 1$)。

【 0 8 1 6 】

工程3: N-tert-ブチル-5-(1-ヒドロキシシクロブチル)チアゾール-2-スルホニアミド

窒素で掃流されかつ窒素下に維持された100mL三つ口丸底フラスコにN-tert-ブチルチアゾール-2-スルホンアミド(500mg、2.27mmol)、THF(20mL)を入れた。この後、n-BuLi(2.5M、2mL)を-78°Cで攪拌しながら滴下した。得られた溶液を-78°Cで20分間攪拌した後、上記にシクロブタノン(317mg、4.52mmol)を-78°Cで攪拌しながら滴下した。得られた溶液を-78°Cで20分間攪拌した後、NH₄Cl(飽和)20mLの添加により反応停止させた。得られた溶液をDCM 3x20mLで抽出し、有機層を一緒にし、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムに投入し、酢酸エチル/石油エーテル(1:5 1:3)で溶離した。これにより標記化合物300mg(46%)を明黄色固体として得た。MS-ESI: 289.1 (M-1)。

〔 0 8 1 7 〕

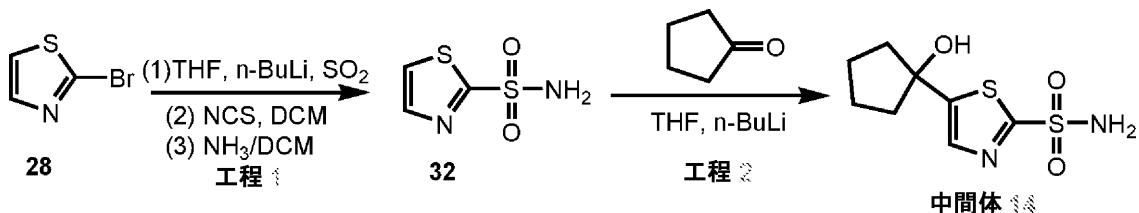
工程4: 5-(1-ヒドロキシクロブチル)チアゾール-2-スルホンアミド

50mL丸底フラスコにN-tert-ブチル-5-(1-ヒドロキシクロブチル)チアゾール-2-スルホンアミド(300mg、1.03mmol)、DCM(10mL)、およびTFA(10mL)を入れた。得られた溶液を40℃で12時間攪拌した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムに投入し、酢酸エチル/石油エーテル(1:3 1:1)で溶離した。これにより標記化合物100mg(41%)を黄色固体として得た。

MS-ESI: 233.0 (M-1)。

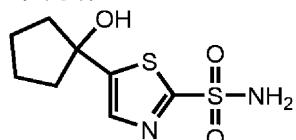
【 0 8 1 8 】

スキーム13:



【 0 8 1 9 】

中間体14



5-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)チアゾール-2-スルホンアミド

【 0 8 2 0 】

工程1: チアゾール-2-スルホンアミド

窒素で掃流されかつ窒素下に維持された100mL三つ口丸底フラスコに2-プロモチアゾール(2g、12.19mmol)およびTHF(20mL)を入れた。この後、n-BuLi(2.5M、5.4mL)を-78℃で攪拌しながら滴下した。得られた溶液を-78℃で30分間攪拌した。上記溶液に SO_2 を導入した。反応液を室温に昇温させ、30分間攪拌した後、減圧濃縮した。残渣をDCM(20mL)で希釈した後、NCS(1.95g、14.60mmol)を加えた。得られた溶液を室温で30分間攪拌した。上記に飽和アンモニアDCM溶液(30mL)を加えた。得られた溶液を室温で2時間攪拌した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムに投入し、酢酸エチル/石油エーテル(1:5 1:3)で溶離した。これにより標記化合物1.3g(65%)を明黄色固体として得た。MS-ESI: 163.0 (M-1)。

。

【 0 8 2 1 】

工程2でスキーム12に示される化合物30を化合物31に変換するための同様の手順を使用して、中間体14を得た。MS-ESI: 247.0 (M-1)。

【 0 8 2 2 】

(表7)下記表中の中間体を、スキーム13に示される化合物28を中間体14に変換するための同様の手順を使用して調製した。

中間体番号	構造	IUPAC名	質量スペクトル [M-H] ⁻
中間体 15		5-(1-ヒドロキシシクロヘキシル) チアゾール-2-スルホンアミド	261.0

【 0 8 2 3 】

アミン中間体のためのスキーム:

スキーム14~23は、アミン中間体の調製法を示す。

【 0 8 2 4 】

10

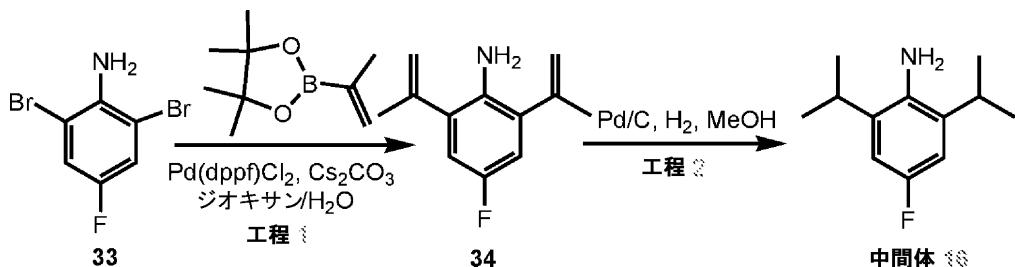
20

30

40

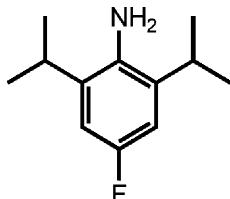
50

スキーム14:



【0825】

中間体16



10

4-フルオロ-2,6-ジイソプロピルベンゼンアミン

【0826】

工程1: 4-フルオロ-2,6-ジ(プロパ-1-エン-2-イル)ベンゼンアミン

窒素で掃流されかつ窒素下に維持された500mL三つ口丸底フラスコに2,6-ジブロモ-4-フルオロベンゼンアミン(15g、55.8mmol)、ジオキサン(150mL)、水(15mL)、Cs₂CO₃(55g、16.9mmol)、4,4,5,5-テトラメチル-2-(プロパ-1-エン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン(25g、149mmol)、およびPd(dppf)Cl₂(4g、5.47mmol)を入れた。得られた溶液を100℃で15時間攪拌した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムに投入し、酢酸エチル/石油エーテル(1:10 1:8)で溶離した。これにより標記化合物9.2g(86%)を褐色油状物として得た。MS-ESI: 192.1 (M+1)。

【0827】

工程2: 4-フルオロ-2,6-ジイソプロピルベンゼンアミン

500mL丸底フラスコに4-フルオロ-2,6-ジ(プロパ-1-エン-2-イル)ベンゼンアミン(9.2g、48.1mmol)およびMeOH(200mL)を入れた。次にPd/C(10重量%、900mg)を加えた。フラスコを排気し、水素で3回洗い流した。得られた溶液を水素雰囲気下、室温で12時間攪拌した。固体を濾去した。得られた混合物を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムに投入し、酢酸エチル/石油エーテル(1:10 1:8)で溶離した。これにより標記化合物7.2g(77%)を褐色油状物として得た。MS-ESI: 196.1 (M+1)。

【0828】

(表8)下記表中の中間体を、スキーム14に示される化合物33を中間体16に変換するための同様の手順を使用して調製した。

中間体番号	構造	IUPAC名	質量スペクトル [M+H] ⁺
中間体 17		2,6-ジエチル-4-フルオロベンゼンアミン	168.1

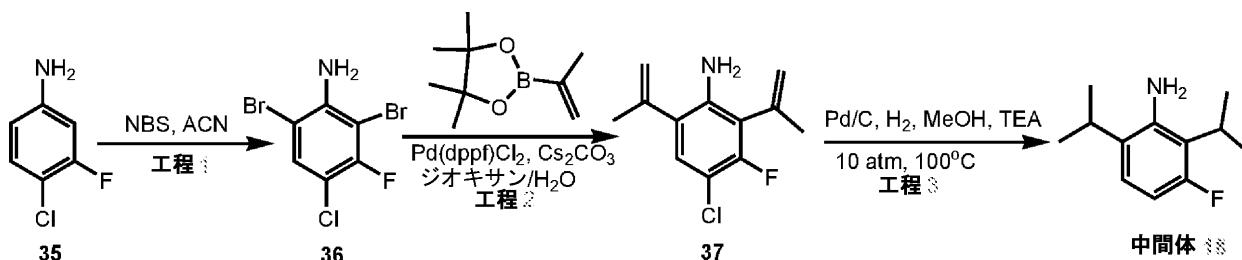
20

30

40

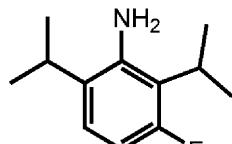
【0829】

スキーム15:



【 0 8 3 0 】

中間体18

3-フルオロ-2,6-ジイソプロピルベンゼンアミン

【 0 8 3 1 】

工程1: 2,6-ジブロモ-4-クロロ-3-フルオロベンゼンアミン

500mL丸底フラスコに4-クロロ-3-フルオロベンゼンアミン(5.08g、34.9mmol)、ACN(200mL)、およびNBS(18.69g、105.0mmol)を入れた。得られた溶液を室温で12時間攪拌した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムに投入し、酢酸エチル/石油エーテル(1:200 1:100)で溶離した。これにより標記化合物9.7g(92%)を明黄色固体として得た。MS-ESI: 303.8, 305.8, 301.8 ($M+1$)。

【 0 8 3 2 】

工程2: 4-クロロ-3-フルオロ-2,6-ジ(プロパ-1-エン-2-イル)ベンゼンアミン

窒素で掃流されかつ窒素下に維持された500mL三つ口丸底フラスコに2,6-ジブロモ-4-クロロ-3-フルオロベンゼンアミン(9.03g、29.8mmol)、ジオキサン(200mL)、水(20mL)、4,4',5,5'-テトラメチル-2-(プロパ-1-エン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン(15.12g、89.98mmol)、 Cs_2CO_3 (29.34g、90.05mmol)、およびPd(dppf) Cl_2 (2.20g、3.01mmol)を入れた。得られた溶液を100°Cで12時間攪拌した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムに投入し、酢酸エチル/石油エーテル(1:30 1:20)で溶離した。これにより標記化合物4.3g(64%)を黄色油状物として得た。MS-ESI: 226.1, 228.1 ($M+1$)。

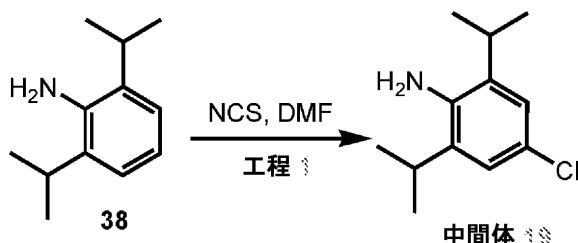
【 0 8 3 3 】

工程3: 3-フルオロ-2,6-ジイソプロピルベンゼンアミン

窒素で掃流されかつ窒素下に維持された250mL圧力タンク反応器(10atm)に4-クロロ-3-フルオロ-2,6-ジ(プロパ-1-エン-2-イル)ベンゼンアミン(4.3g、19.1mmol)、MeOH(100mL)、およびTEA(2.0g、19.8mmol)を入れた。次にPd/C(10重量%、0.5g)を加えた。フラスコを排気し、水素で3回洗い流した。得られた溶液を水素雰囲気下、100°Cで7日間攪拌した。固体を濾去した。得られた混合物を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムに投入し、酢酸エチル/石油エーテル(1:5 1:3)で溶離した。これにより標記化合物3.6g(97%)を明黄色油状物として得た。MS-ESI: 196.1 ($M+1$)。

【 0 8 3 4 】

スキーム16:



【 0 8 3 5 】

中間体19

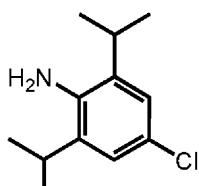
10

20

30

40

50

4-クロロ-2,6-ジイソプロピルベンゼンアミン

【0836】

工程1: 4-クロロ-2,6-ジイソプロピルベンゼンアミン

100mL丸底フラスコに2,6-ジイソプロピルベンゼンアミン(5g、28.2mmol)、DMF(20mL)、およびNCS(4.9g、36.7mmol)を入れた。得られた溶液を室温で15時間攪拌した後、水20mLで希釈した。得られた溶液をDCM 3x20mLで抽出し、有機層を一緒にし、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムに投入し、酢酸エチル/石油エーテル(1:10 1:5)で溶離した。これにより標記化合物3.7g(62%)を褐色油状物として得た。MS-ESI: 212.1, 214.1 (M+1)。

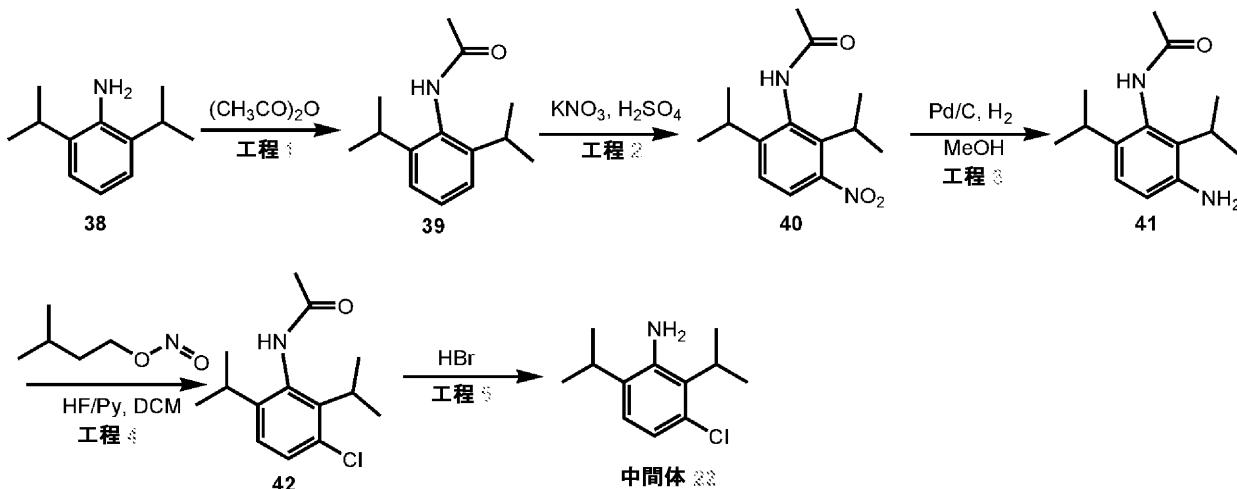
【0837】

(表9)下記表中の中間体を、スキーム16に示される化合物38を中間体19に変換するための同様の手順を使用して調製した。

中間体番号	構造	IUPAC名	質量スペクトル [M+H] ⁺
中間体 20		4-クロロ-2,6-ジエチルベンゼンアミン	184.1
中間体 21		8-クロロ-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ -s-インダセン-4-アミン	208.1

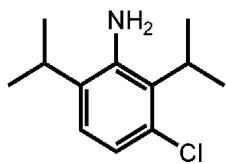
【0838】

スキーム17:



【0839】

中間体22

3-クロロ-2,6-ジイソプロピルベンゼンアミン

【0840】

工程1: N-(2,6-ジイソプロピルフェニル)アセトアミド

250mL丸底フラスコに2,6-ジイソプロピルベンゼンアミン(12.4g、69.94mmol)および酢酸アセチル(50mL)を入れた。得られた溶液を60℃で1時間攪拌した後、減圧濃縮した。これにより標記化合物14g(91%)を帯黄白色固体として得た。MS-ESI: 220.2 (M+1)。

10

【0841】

工程2: N-(2,6-ジイソプロピル-3-ニトロフェニル)アセトアミド

250mL丸底フラスコにN-(2,6-ジイソプロピルフェニル)アセトアミド(10.7g、48.79mmol)およびH₂SO₄(98重量%、50mL)を入れた。この後、KNO₃(4.7g、46.49mmol)を0℃で数回に分けて加えた。得られた溶液を室温で2時間攪拌した後、氷水200mLの添加により反応停止させた。得られた溶液をDCM 3x200mLで抽出し、有機層と一緒にし、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムに投入し、酢酸エチル/石油エーテル(1:50 1:30)で溶離した。これにより標記化合物12g(93%)を明黄色固体として得た。MS-ESI: 265.1 (M+1)。

20

【0842】

工程3: N-(3-アミノ-2,6-ジイソプロピルフェニル)アセトアミド

250mL丸底フラスコにN-(2,6-ジイソプロピル-3-ニトロフェニル)アセトアミド(12g、45.40mmol)およびMeOH(120mL)を入れた。次にPd/C(10重量%、500mg)を加えた。フラスコを排気し、水素で3回洗い流した。得られた溶液を水素雰囲気下、室温で12時間攪拌した。固体を濾去した。混合物を減圧濃縮した。これにより標記化合物9.7g(91%)を帯黄白色固体として得た。MS-ESI: 235.2 (M+1)。

20

【0843】

工程4: N-(3-クロロ-2,6-ジイソプロピルフェニル)アセトアミド

250mL丸底フラスコにN-(3-アミノ-2,6-ジイソプロピルフェニル)アセトアミド(6.2g、26.46mmol)、DCM(30mL)、亜硝酸イソペンチル(4.1g、35.00mmol)、およびHF/Py(70重量%、10g)を入れた。得られた溶液を室温で2時間攪拌した後、水50mLで希釈した。得られた溶液をDCM 3x50mLで抽出し、有機層と一緒にし、無水Na₂SO₄で乾燥させた後、減圧濃縮した。これにより標記化合物2g(粗生成物)を帯黄白色固体として得た。MS-ESI: 254.2, 256.2 (M+1)。

30

【0844】

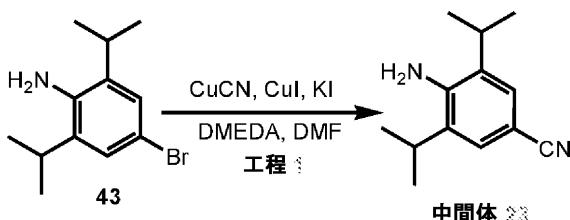
工程5: 3-クロロ-2,6-ジイソプロピルベンゼンアミン

100mL丸底フラスコにN-(3-クロロ-2,6-ジイソプロピルフェニル)アセトアミド(2g、7.8mmol)およびHBr(40重量%、30mL)を入れた。得られた溶液を油浴中、130℃で72時間攪拌した。溶液のpH値をNaOH(1M)で8に調整した。得られた溶液をDCM 3x30mLで抽出し、有機層と一緒にし、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムに投入し、酢酸エチル/石油エーテル(1:10)で溶離した。これにより標記化合物550mg(33%)を白色固体として得た。MS-ESI: 212.1, 214.1 (M+1)。

40

【0845】

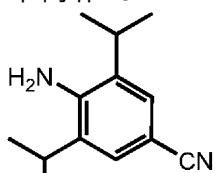
スキーム18:



【0846】

50

中間体23

4-アミノ-3,5-ジイソプロピルベンゾニトリル

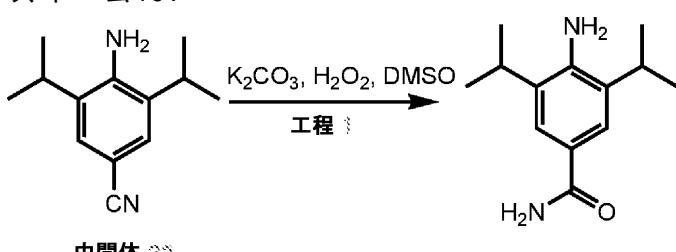
【0847】

工程1: 4-アミノ-3,5-ジイソプロピルベンゾニトリル

窒素で掃流されかつ窒素下に維持された100mL丸底フラスコに4-プロモ-2,6-ジイソプロピルベンゼンアミン(市販、5.1g、19.9mmol)、DMF(30mL)、CuCN(2.16g、23.9mmol)、CuI(380mg、2.00mmol)、KI(664mg、3.98mmol)、およびDMEDA(2.0mL)を入れた。得られた溶液を100℃で24時間攪拌した後、水30mLで希釈した。溶液を酢酸エチル3x30mLで抽出し、有機層を一緒にし、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムに投入し、酢酸エチル/石油エーテル(1:30 1:20)で溶離した。これにより標記化合物1.2g(30%)を黄色固体として得た。MS-ESI: 203.1 (M+1)。

【0848】

スキーム19:

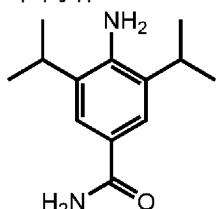


中間体 23

中間体 24

【0849】

中間体24

4-アミノ-3,5-ジイソプロピルベンズアミド

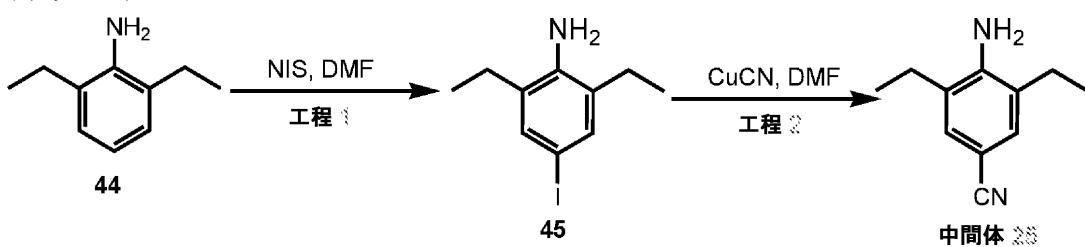
【0850】

工程1: 4-アミノ-3,5-ジイソプロピルベンズアミド

250mL丸底フラスコに4-アミノ-3,5-ジイソプロピルベンゾニトリル(141mg、0.70mmol)、DMSO(3mL)、K₂CO₃(70mg、0.51mmol)、およびH₂O₂(0.2mL)を入れた。得られた溶液を室温で3時間攪拌した後、水5mLで希釈した。得られた溶液を酢酸エチル3x5mLで抽出し、有機層を一緒にし、無水Na₂SO₄で乾燥させた後、減圧濃縮した。これにより標記化合物145mg(94%)を黄色固体として得た。MS-ESI: 221.2 (M+1)。

【0851】

スキーム20:



【0852】

10

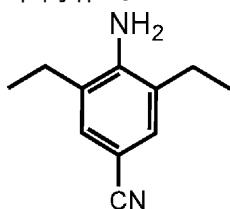
20

30

40

50

中間体25

4-アミノ-3,5-ジエチルベンゾニトリル

【0853】

工程1: 2,6-ジエチル-4-ヨードベンゼンアミン

50mL丸底フラスコに2,6-ジエチルベンゼンアミン(1.341g、8.99mmol)、DMF(10mL)、およびNIS(2.229g、9.91mmol)を入れた。得られた溶液を室温で終夜攪拌した後、酢酸エチル50mLで希釈した。得られた混合物を水3x5mLで洗浄した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムに投入し、酢酸エチル/石油エーテル(1:40 1:20)で溶離した。これにより標記化合物1.433g(58%)を紫色油状物として得た。MS-ESI: 276.0 (M+1)。

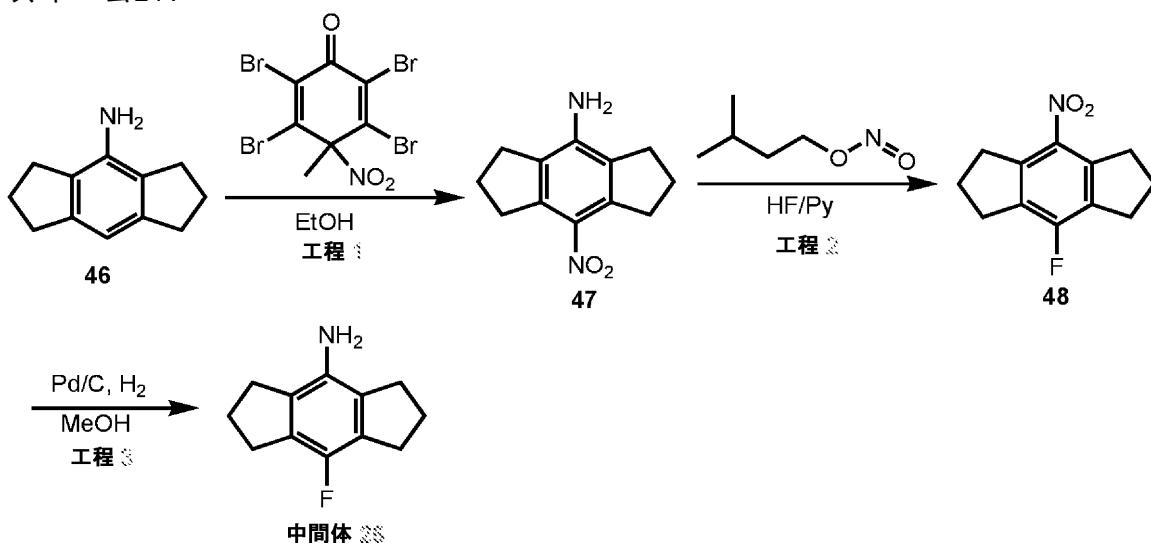
【0854】

工程2: 4-アミノ-3,5-ジエチルベンゾニトリル

40mL封管に2,6-ジエチル-4-ヨードベンゼンアミン(825mg、3.00mmol)、DMF(5mL)、CuCN(540mg、6.03mmol)を入れた。得られた溶液を130°Cで終夜攪拌した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムに投入し、酢酸エチル/石油エーテル(1:30 1:10)で溶離した。これにより標記化合物231mg(44%)を褐色固体として得た。MS-ESI: 175.1 (M+1)。

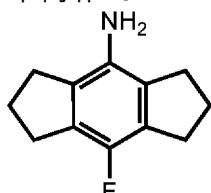
【0855】

スキーム21:



【0856】

中間体26

8-フルオロ-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-アミン

【0857】

工程1: 8-ニトロ-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-アミン

500mL丸底フラスコに1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-アミン(8g、46.17mmol)、EtOH(200mL)、および2,3,5,6-テトラブロモ-4-メチル-4-ニトロシクロヘキサ-2,5-ジエノン(21.6g、46.08mmol)を入れた。得られた溶液を室温で12時間攪拌した後、減圧濃縮

10

20

30

30

40

50

した。残渣をシリカゲルカラムに投入し、酢酸エチル/石油エーテル(1:50 1:30)で溶離した。これにより標記化合物5g(50%)を黄色固体として得た。MS-ESI: 219.1 (M+1)。

【0858】

工程2: 4-フルオロ-8-ニトロ-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン

100mL丸底フラスコに8-ニトロ-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-アミン(5g、22.91mmol)およびHF/Py(70重量%、20mL)を入れた。この後、亜硝酸3-メチルブチル(3g、25.61mmol)を0℃で攪拌しながら滴下した。得られた溶液を室温で2時間攪拌した後、水50mLで希釈した。得られた溶液をDCM 3x50mLで抽出し、有機層を一緒にし、無水Na₂SO₄で乾燥させた後、減圧濃縮した。これにより標記化合物4g(粗生成物、79%)を褐色油状物として得た。

10

【0859】

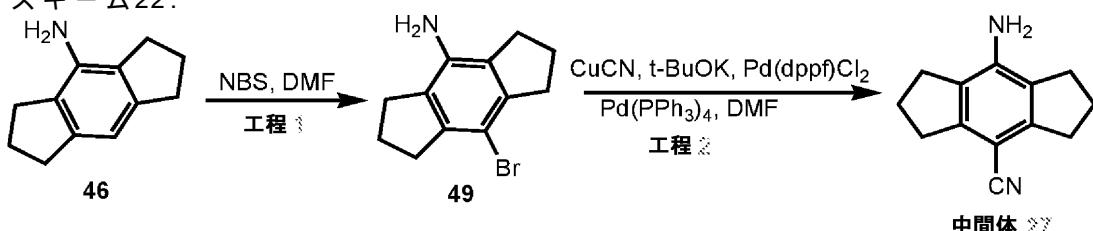
工程3: 8-フルオロ-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-アミン

100mL丸底フラスコに4-フルオロ-8-ニトロ-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン(4g、18.08mmol)およびMeOH(50mL)を入れた。次にPd/C(10重量%、0.5g)を加えた。フラスコを排気し、水素で3回洗い流した。得られた溶液を水素雰囲気下、室温で12時間攪拌した。固体を濾去し、混合物を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムに投入し、酢酸エチル/石油エーテル(1:10 1:5)で溶離した。これにより標記化合物2g(58%)を白色固体として得た。MS-ESI: 192.1 (M+1)。

20

【0860】

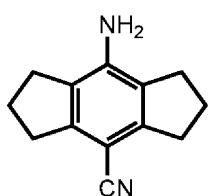
スキーム22:



中間体 27

【0861】

中間体27



30

8-アミノ-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-カルボニトリル

【0862】

工程1: 8-プロモ-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-アミン

100mL丸底フラスコに1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-アミン(2.6g、15.0mmol)、DMF(30mL)、およびNBS(2.9g、16.3mmol)を入れた。得られた溶液を室温で12時間攪拌した後、酢酸エチル80mLで希釈した。得られた混合物を水3x20mLで洗浄した。得られた混合物を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムに投入し、酢酸エチル/石油エーテル(1:30 1:20)で溶離した。これにより標記化合物3.0g(79%)を褐色固体として得た。MS-ESI: 252.0, 254.0 (M+1)。

40

【0863】

工程2: 8-アミノ-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-カルボニトリル

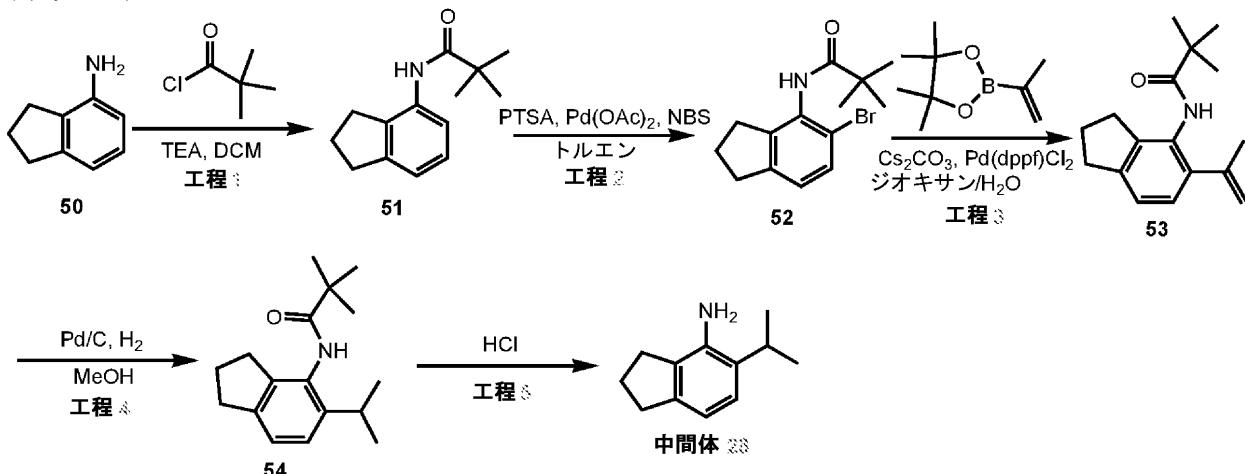
窒素で掃流されかつ窒素下に維持された50mL丸底フラスコに8-プロモ-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-アミン(725mg、2.88mmol)、DMF(10mL)、t-BuOK(330mg、2.90mmol)、CuCN(386mg、4.32mmol)、Pd(dppf)Cl₂(424mg、0.58mmol)、およびPd(PPh₃)₄(334mg、0.29mmol)を入れた。得られた溶液を120℃で12時間攪拌し、水20mLで希釈した。得られた溶液を酢酸エチル3x20mLで抽出し、有機層を一緒にし、無水Na₂SO₄で乾燥させた後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムに投入し、酢酸エチル/石油エーテル(1:60 1:40)で溶離した。これにより標記化合物2.5g(79%)を褐色固体として得た。MS-ESI: 252.0, 254.0 (M+1)。

50

)で溶離した。これにより標記化合物192mg(34%)を黄色固体として得た。MS-ESI: 199.1 (M+1)。

【0864】

スキーム23:



10

20

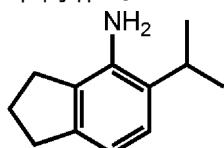
30

40

50

【0865】

中間体28



5-イソプロピル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-アミン

【0866】

工程1: N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)ピバルアミド

250mL丸底フラスコに2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-アミン(10g、75.08mmol)、DCM(100mL)、およびTEA(11.4g、112.66mmol)を入れた。この後、塩化ピバロイル(9.1g、75.47mmol)を0°で攪拌しながら滴下した。得られた溶液を室温で1時間攪拌した後、水100mLの添加により反応停止させた。得られた溶液をDCM 3x100mLで抽出し、有機層を一緒にし、無水Na2SO4で乾燥させた後、減圧濃縮した。これにより標記化合物16g(粗生成物、98%)を帯黄白色固体として得た。MS-ESI: 218.1 (M+1)。

【0867】

工程2: N-(5-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)ピバルアミド

250mL丸底フラスコにN-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)ピバルアミド(16g、73.63mmol)、トルエン(100mL)、Pd(OAc)2(845mg、3.76mmol)、NBS(16g、89.90mmol)、およびPTSA(6.34g、36.82mmol)を入れた。得られた溶液を室温で終夜攪拌した後、減圧濃縮した。得られた溶液をNaHCO3(飽和)50mLで反応停止させた。得られた溶液をDCM 3x50mLで抽出し、有機層を一緒にし、無水Na2SO4で乾燥させた後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムに投入し、酢酸エチル/石油エーテル(1:40 1:20)で溶離した。これにより標記化合物18g(83%)を帯黄白色固体として得た。MS-ESI: 296.1, 298.1 (M+1)。

【0868】

工程3: N-(5-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)ピバルアミド

窒素で掃流されかつ窒素下に維持された250mL三つ口丸底フラスコにN-(5-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)ピバルアミド(8g、27.01mmol)、ジオキサン(100mL)、水(20mL)、4,4,5,5-テトラメチル-2-(プロパ-1-エン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン(5.45g、32.43mmol)、Cs2CO3(26.44g、81.15mmol)、およびPd(dppf)Cl2(1.98g、2.71mmol)を入れた。得られた溶液を100°で終夜攪拌した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムに投入し、酢酸エチル/石油エーテル(1:40 1:20)で溶離した。これにより標記化合物5.3g(76%)を白色固体として得た。MS-ESI: 258.2 (M+1)。

【0869】

工程4: N-(5-イソプロピル-2,3-ジヒドロ-1H-インден-4-イル)ピバルアミド

250mL丸底フラスコにN-(5-(プロパ-1-エン-2-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)ピバルアミド(5.3g、20.59mmol)およびMeOH(70mL)を入れた。次にPd/C(10重量%、500mg)を加えた。フラスコを排気し、水素で3回洗い流した。得られた溶液を水素雰囲気下、室温で12時間攪拌した。固体を濾去した。得られた混合物を減圧濃縮した。これにより標記化合物5.2g(粗生成物)を白色固体として得た。MS-ESI: 260.2 (M+1)。

【0870】

工程5: 5-イソプロピル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-アミン

40mL封管にN-(5-イソプロピル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)ピバルアミド(1g、3.86mmol)およびHCl(12mol/L、25mL)を入れた。得られた溶液を100℃で2日間攪拌した後、水30mLで希釈した。溶液のpH値をNa₂CO₃で9に調整した。得られた溶液をDCM 3x20mLで抽出し、有機層を一緒にし、無水Na₂SO₄で乾燥させた後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムに投入し、酢酸エチル/石油エーテル(1:20~1:10)で溶離した。これにより標記化合物370mg(55%)を明褐色油状物として得た。MS-ESI: 176.1 (M+1)。

【0871】

(表10)下記表中の中間体を、スキーム23に示される化合物50を中間体28に変換するための同様の手順を使用して調製した。

中間体番号	構造	IUPAC名	質量スペクトル [M+H] ⁺
中間体 29		5-エチル-2,3-ジヒドロ-1H-インден-4-アミン	162.1

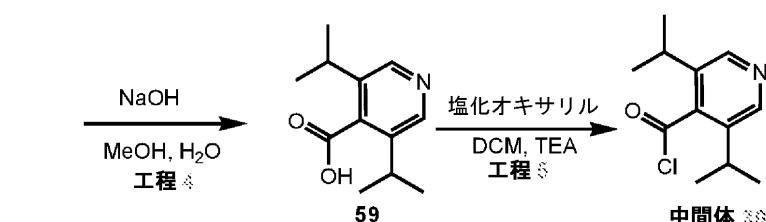
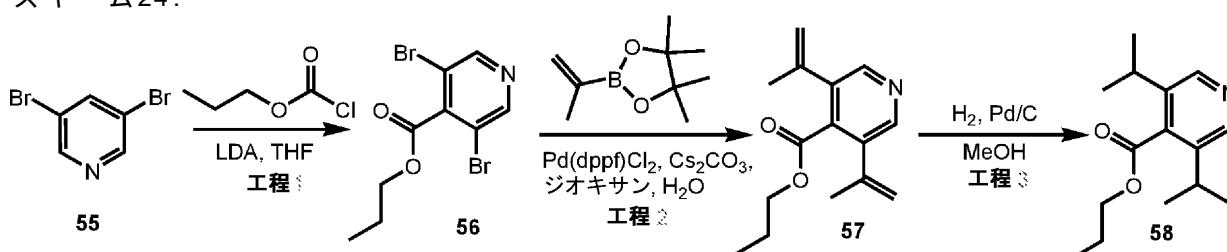
【0872】

他の中間体のためのスキーム

スキーム24~26は、他の中間体の調製法を示す。

【0873】

スキーム24:



【0874】

中間体30

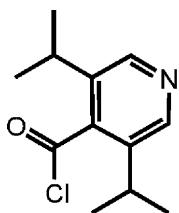
10

20

30

40

50

3,5-ジイソプロピルイソニコチノイルクロリド

【0875】

工程1：プロピル 3,5-ジプロモイソニコチネート

窒素で掃流されかつ窒素下に維持された500mL三つ口丸底フラスコに3,5-ジプロモピリジン(10g、42.21mmol)およびTHF(200mL)を入れた。この後、LDA(1M、42.63mL)を-78°で攪拌しながら滴下した。得られた溶液を-78°で30分間攪拌した後、カルボノクロリジン酸プロピル(26g、212.16mmol)を-78°で攪拌しながら滴下した。得られた溶液を-78°で5時間攪拌した後、NH₄Cl(飽和)100mLの添加により反応停止させた。得られた溶液を酢酸エチル3x100mLで抽出し、有機層を一緒にし、無水Na₂SO₄で乾燥させた後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムに投入し、酢酸エチル/石油エーテル(1:20 1:10)で溶離した。これにより標記化合物11.6g(85%)を褐色油状物として得た。MS-ESI: 323.9, 321.9, 325.9 (M+1)。

【0876】

工程2：プロピル 3,5-ジ(プロパ-1-エン-2-イル)イソニコチネート

250mL丸底フラスコにプロピル 3,5-ジプロモイソニコチネート(5g、15.48mmol)、ジオキサン(50mL)、水(5mL)、4,4,5,5-テトラメチル-2-(プロパ-1-エン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン(7.53g、44.81mmol)、Cs₂CO₃(9.7g、29.77mmol)、およびPd(dppf)Cl₂(2.18g、2.98mmol)を入れた。得られた溶液を110°で16時間攪拌した後、水100mLの添加により反応停止させた。得られた溶液をDCM 3x100mLで抽出し、有機層を一緒にし、無水Na₂SO₄で乾燥させた後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムに投入し、酢酸エチル/石油エーテル(1:6 1:4)で溶離した。これにより標記化合物2.11g(56%)を黄色粗油状物として得た。MS-ESI: 246.1 (M+1)。

【0877】

工程3：プロピル 3,5-ジイソプロピルイソニコチネート

100mL丸底フラスコにプロピル 3,5-ジ(プロパ-1-エン-2-イル)イソニコチネート(2.11g、8.60mmol)およびMeOH(30mL)を入れた。次にPd/C(10重量%、300mg)を加えた。フラスコを排気し、水素で3回洗い流した。得られた溶液を水素雰囲気下、室温で12時間攪拌した。固体を濾去した。得られた混合物を減圧濃縮した。これにより標記化合物1.88g(88%)を明黄色油状物として得た。MS-ESI: 250.2 (M+1)。

【0878】

工程4：3,5-ジイソプロピルイソニコチニ酸

40mL封管に3,5-ジイソプロピルイソニコチネート(800mg、3.21mmol)、NaOH(6M、8mL)、およびMeOH(5mL)を入れた。得られた溶液を100°で24時間攪拌した後、溶液のpH値をHCl(1 N)で2に調整した。得られた混合物を減圧濃縮した。粗生成物を以下の条件で分取HPLCにより精製した：カラムはXBridge C18 OBD Prepカラム、100×10μm、19mm×250mm；移動相は水(0.05% TFA)およびACN(10分で20.0% ACN 40.0%)；検出器はUV 254/220nm。これにより標記化合物350mg(53%)を明黄色油状物として得た。MS-ESI: 208.1 (M+1)。

【0879】

工程5：3,5-ジイソプロピルイソニコチノイルクロリド

50mL丸底フラスコに3,5-ジイソプロピルイソニコチニ酸(110mg、0.53mmol)、DCM(5mL)、TEA(170mg、1.68mmol)、および塩化オキサリル(100mg、0.79mmol)を入れた。得られた溶液を室温で1.5時間攪拌し、氷水5mLの添加により反応停止させた。得られた溶液をDCM 3x5mLで抽出し、有機層を一緒にし、無水Na₂SO₄で乾燥させた後、減圧濃縮した。粗生成物をさらに精製せずに直接使用した。

10

20

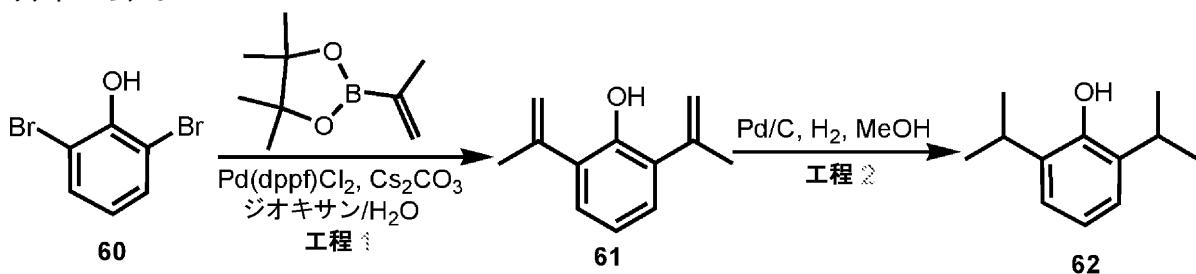
30

40

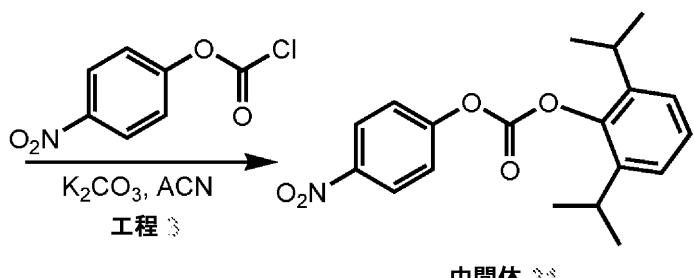
50

〔 0 8 8 0 〕

スキ - △25:



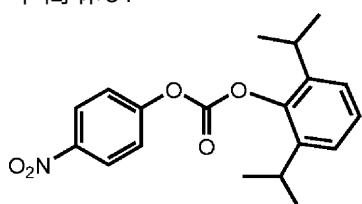
10



[0 8 8 1]

中間体31

20



2,6-ジイソプロピルフェニル 4-ニトロフェニル カーボネート

〔 0 8 8 2 〕

工程1: 2,6-ジ(プロパ-1-エン-2-イル)フェノール

窒素で掃流されかつ窒素下に維持された250mL三つ口丸底フラスコに2,6-ジプロモフェノール(2g、7.94mmol)、ジオキサン(100mL)、水(5mL)、 Cs_2CO_3 (7.78g、23.88mmol)、4,4',5,5'-テトラメチル-2-(プロパ-1-エン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン(3.34g、19.88mmol)、およびPd(dppf) Cl_2 (580mg、0.79mmol)を入れた。得られた溶液を90℃で終夜攪拌した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムに投入し、酢酸エチル/石油エーテル(1:10:1:5)で溶離した。これにより標記化合物280mg(20%)を無色油状物として得た。

[0 8 8 3]

工程2: 2,6-ジイソプロピルフェノール

250mL丸底フラスコに2,6-ジ(プロパ-1-エン-2-イル)フェノール(280mg、1.61mmol)およびMeOH(10mL)を入れた。次にPd/C(10重量%、50mg)を加えた。フラスコを排気し、水素で3回洗い流した。得られた溶液を水素雰囲気下、室温で2時間攪拌した。固体を濾去した。得られた混合物を減圧濃縮した。これにより標記化合物160mg(56%)を黄色油状物として得た。

[0 8 8 4]

工程3: 2,6-ジイソプロピルフェニル 4-ニトロフェニル カーボネート

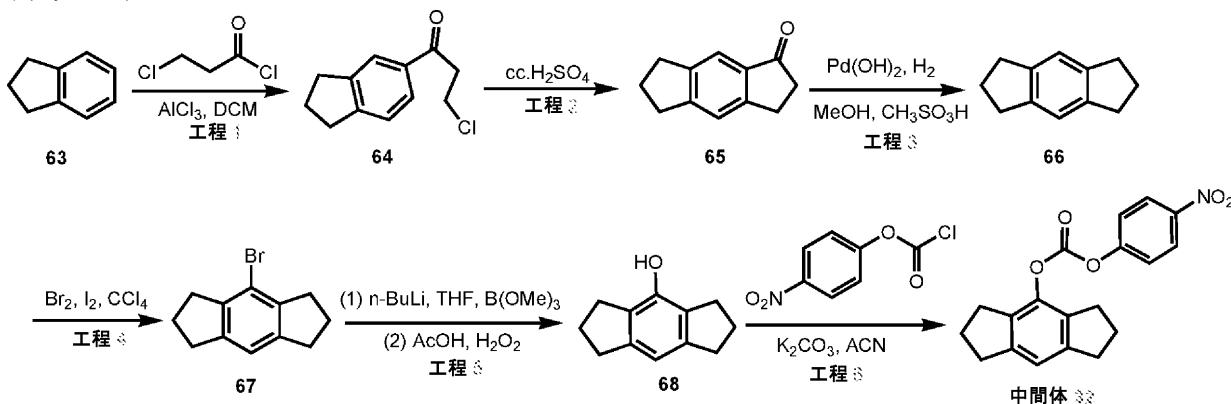
50mL丸底フラスコに2,6-ジイソプロピルフェノール(160mg、0.90mmol)、ACN(10mL)、K₂CO₃(372mg、2.69mmol)、およびカルボノクロリジン酸4-ニトロフェニル(361mg、1.79mmol)を入れた。得られた溶液を室温で終夜攪拌した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムに投入し、酢酸エチル/石油エーテル(1:20 1:10)で溶離した。これにより標記化合物200mg(65%)を黄色油状物として得た。

¹H NMR (300 MHz,

DMSO-*d*₆) δ 8.40 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.64 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.35 – 7.15 (m, 3H), 3.08 (hept, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.18 (d, *J* = 6.9 Hz, 12H)

【 0 8 8 5 】

スキーム26:



10

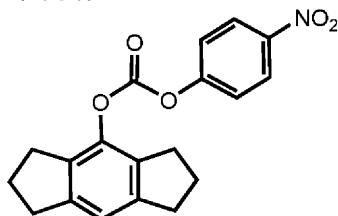
20

30

40

【 0 8 8 6 】

中間体32



1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イル 4-ニトロフェニル カーボネート

【 0 8 8 7 】

工程1: 3-クロロ-1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)プロパン-1-オン

1000mL丸底フラスコにAlCl₃(37g、278mmol)のDCM(400mL)溶液を入れた。この後、2,3-ジヒドロ-1H-インデン(30g、254mmol)および3-クロロプロパノイルクロリド(32.1g、253mmol)のDCM(100mL)溶液を-10℃で攪拌しながら30分かけて滴下した。得られた溶液を室温で16時間攪拌した。次に反応混合物を冷HCl水溶液(3N、400mL)に-10℃で45分かけて滴下した。得られた溶液をDCM 3x200mLで抽出し、有機層を一緒にし、無水Na₂SO₄で乾燥させた後、減圧濃縮した。これにより標記化合物53.5g(粗生成物)を黄色固体として得た。

【 0 8 8 8 】

工程2: 1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-1-オン

1000mL丸底フラスコに3-クロロ-1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)プロパン-1-オン(53.5g、253mmol)の濃H₂SO₄(300mL)溶液を入れた。得られた溶液を55℃で16時間攪拌した後、氷水1500mLの添加により反応停止させた。固体を濾取した後、赤外線ランプで24時間乾燥させた。これにより標記化合物37.4g(85%)を黄色固体として得た。

【 0 8 8 9 】

工程3: 1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン

1000mL丸底フラスコに1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-1-オン(37.2g、216.00mmol)、MeOH(300mL)、およびCH₃SO₃H(42g)の溶液を入れた。次にPd(OH)₂/C(20重量%、8g)を加えた。フラスコを排気し、水素で3回洗い流した。得られた溶液を水素雰囲気下、室温で16時間攪拌した。固体を濾去した。得られた混合物を減圧濃縮した。残渣をシリカガルカラムに投入し、酢酸エチル/石油エーテル(1:150 1:100)で溶離した。これにより標記化合物27.1g(79%)を白色固体として得た。

【 0 8 9 0 】

工程4: 4-ブロモ-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン

50

窒素で掃流されかつ窒素下に維持された500mL三つ口丸底フラスコに1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン(15g、94.8mmol)の CCl_4 (200mL)溶液を入れた。次に I_2 (1.2g、4.72mmol)を加えた。この後、 Br_2 (16g、100mmol)の CCl_4 (50mL)溶液を0℃で10分かけて攪拌しながら滴下した。得られた溶液を0℃で2時間攪拌した。次に反応液を NH_4Cl (飽和)150mLの添加により反応停止させた。得られた溶液をDCM 3x150mLで抽出し、有機層を一緒にし、無水 Na_2SO_4 で乾燥させた後、減圧濃縮した。これにより標記化合物23.3g(粗生成物)を黄色油状物として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.02 (s, 1H), 2.95 – 2.75 (m, 8H), 2.03 – 2.01 (m, 4H)

【 0 8 9 1 】

工程5: 1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-オール

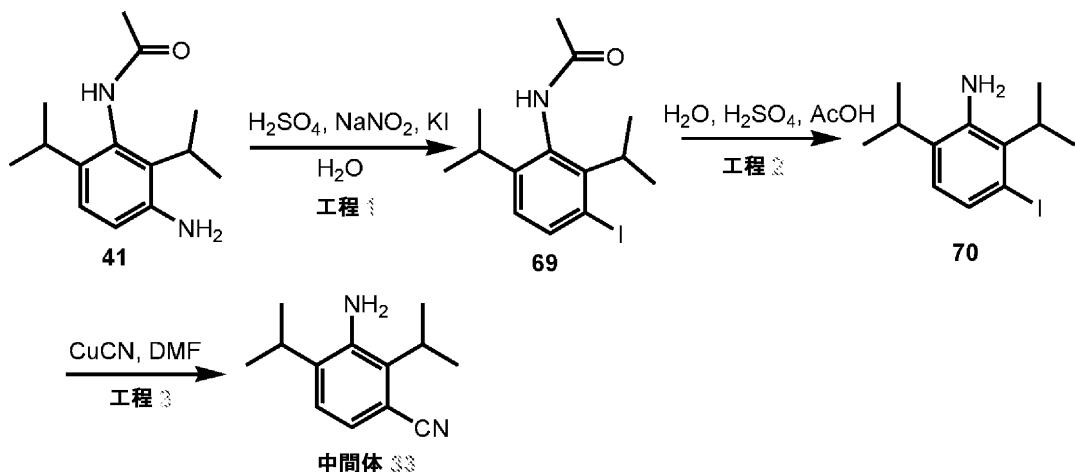
窒素で掃流されかつ窒素下に維持された100mL三つ口丸底フラスコに4-プロモ-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン(500mg、2.11mmol)およびTHF(5mL)を入れた。この後、n-BuLi(2.5M、1.2mL)を-78°Cで攪拌しながら滴下した。得られた溶液を-78°Cで30分間攪拌した後、上記にB(OMe)₃(264mg、2.54mmol)を-78°Cで加えた。溶液を室温で30分間攪拌した。次にAcOH(208mg、3.46mmol)およびH₂O₂(30重量%、0.13mL)を加えた。得られた溶液を室温で30分間攪拌した後、NH₄Cl(飽和)5mLの添加により反応停止させた。得られた溶液をDCM 3x5mLで抽出し、有機層を一緒にし、無水Na₂SO₄で乾燥させた後、減圧濃縮した。これにより標記化合物300mg(粗生成物、82%)を白色固体として得た。

[0 8 9 2]

工程6でスキーム26に示される化合物62を中間体31に変換するための同様の手順を使用して、中間体32を得た。

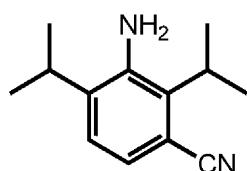
[0 8 9 3]

スキ - △27:



[0 8 9 4]

中間体33



3-アミノ-2,4-ジイソプロピルベンゾニトリル

【 0 8 9 5 】

工程1: N-(3-ヨード-2,6-ジイソプロピルフェニル)アセトアミド

窒素で掃流されかつ窒素下に維持された250mL丸底フラスコにN-(3-アミノ-2,6-ジイソプロピルフェニル)アセトアミド(6g、25.60mmol)のH₂SO₄(4M、30mL)溶液を入れた。次に系を-10℃に冷却した。この後、NaNO₂(1.8g、26.09mmol)の水(5mL)溶液を攪拌しながら5分かけて滴下した。得られた溶液を-10℃で1時間攪拌した。このジアゾニウム塩をKI(30g、180.72mmol)の水(20mL)中冷却溶液に攪拌しながら滴下した。得られた溶液を0℃で2時

間攪拌した。固体を濾取した。これにより標記化合物3.3g(37%)を褐色固体として得た。MS-ESI: 346.1 (M+1)。

【0896】

工程2: 3-ヨード-2,6-ジイソプロピルベンゼンアミン

窒素で掃流されかつ窒素下に維持された250mL丸底フラスコにN-(3-ヨード-2,6-ジイソプロピルフェニル)アセトアミド(3g、8.69mmol)、水(10mL)、H₂SO₄(98重量%、10mL)、酢酸(20mL)を入れた。得られた溶液を130℃で48時間攪拌した。溶液のpH値をNH₄OH(5M)で10に調整した。得られた溶液を酢酸エチル2x100mLで抽出し、有機層を一緒にし、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムに投入し、酢酸エチル/石油エーテル(1:20 1:10)で溶離した。これにより標記化合物600mg(23%)を褐色油状物として得た。MS-ESI: 304.0 (M+1)。

10

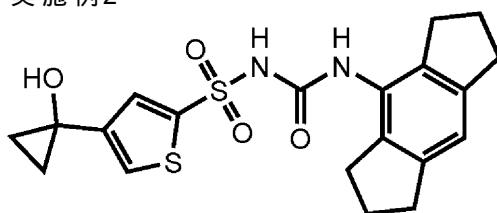
【0897】

工程3: 3-アミノ-2,4-ジイソプロピルベンゾニトリル

100mL丸底フラスコに3-ヨード-2,6-ジイソプロピルベンゼンアミン(100mg、0.33mmol)、DMF(3mL)、CuCN(50mg、0.56mmol)を入れた。得られた溶液を125℃で3時間攪拌した後、水10mLで希釈した。得られた溶液を酢酸エチル2x10mLで抽出し、有機層を一緒にし、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムに投入し、酢酸エチル/石油エーテル(1:10 1:6)で溶離した。これにより標記化合物50mg(75%)を褐色固体として得た。MS-ESI: 203.1 (M+1)。

【0898】

実施例2



216

N-(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イルカルバモイル)-4-(1-ヒドロキシシクロプロピル)チオフェン-2-スルホニアミド(スキーム2)

窒素で掃流されかつ窒素下に維持された50mL丸底フラスコに1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-アミン(52mg、0.30mmol)、THF(5mL)、TEA(31mg、0.31mmol)、およびBTC(30mg、0.10mmol)を入れた。得られた溶液を65℃で2時間攪拌した後、減圧濃縮した。THF(1mL)中に希釈された上記混合物を4-(1-ヒドロキシシクロプロピル)チオフェン-2-スルホニアミド(66mg、0.30mmol)およびCH₃ONa(25mg、0.46mmol)のTHF(3mL)溶液に加えた。得られた溶液を室温で終夜攪拌した後、減圧濃縮した。粗生成物を、20~50% ACNの勾配で溶離する方法Eを使用して分取HPLCで精製した。これにより標記化合物36.6mg(29%)を白色固体として得た。MS-ESI: 417.1 (M-1)。

30

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD-*d*₄) δ 7.49 (s, 2H), 6.93 (s, 1H), 2.83 (t,

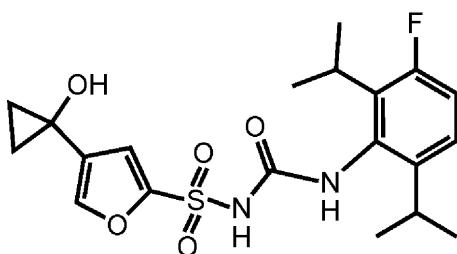
J = 7.2 Hz, 4H), 2.67 (t, *J* = 7.2 Hz, 4H), 2.09 ~ 1.93 (m, 4H), 1.16 ~ 1.13 (m, 2H), 0.98 ~ 0.91 (m,

40

2H)

【0899】

実施例3

**212**

N-(3-フルオロ-2,6-ジイソプロピルフェニルカルバモイル)-4-(1-ヒドロキシシクロプロピル)フラン-2-スルホンアミド(スキーム3)

10

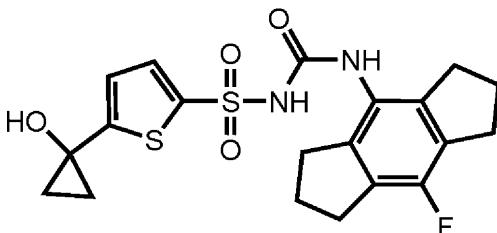
窒素で掃流されかつ窒素下に維持された50mL丸底フラスコに3-フルオロ-2,6-ジイソプロピルベンゼンアミン(29mg、0.15mmol)、THF(3mL)、TEA(15mg、0.15mmol)、およびBTC(15mg、0.05mmol)を入れた。得られた溶液を65℃で2時間攪拌した後、減圧濃縮した。THF(1mL)中に希釈された上記混合物を4-(1-ヒドロキシシクロプロピル)フラン-2-スルホンアミド(30mg、0.15mmol)およびDBU(27mg、0.18mmol)のTHF(3mL)溶液に加えた。得られた溶液を室温で2時間攪拌した後、減圧濃縮した。粗生成物を、20~50% ACNの勾配で溶離する方法Eを使用して分取HPLCで精製した。これにより標記化合物18.1mg(29%)を白色固体として得た。MS-ESI: 425.1 (M+1)。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD-*d*₄) δ 7.64 (s, 1H), 7.17 ~ 7.13 (m, 1H), 6.99 ~ 6.92 (m, 2H), 3.19 ~ 3.11 (m, 1H), 3.05 ~ 3.01 (m, 1H), 1.27 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 1.16 ~ 1.10 (m, 8H), 0.91 ~ 0.90 (m, 2H)

20

【0900】

実施例4



30

200

N-(8-フルオロ-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イルカルバモイル)-5-(1-ヒドロキシシクロプロピル)チオフェン-2-スルホンアミド(スキーム4)

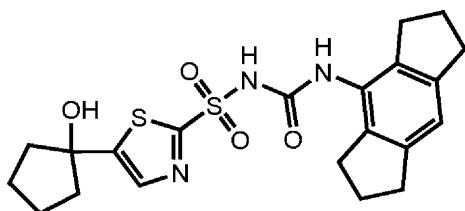
窒素で掃流されかつ窒素下に維持された50mL丸底フラスコに8-フルオロ-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-アミン(48mg、0.25mmol)、THF(3mL)、TEA(25mg、0.25mmol)、およびBTC(25mg、0.08mmol)を入れた。得られた溶液を65℃で2時間攪拌した後、減圧濃縮した。DCM(1mL)中に希釈された上記混合物を5-(1-ヒドロキシシクロプロピル)チオフェン-2-スルホンアミド(55mg、0.25mmol)およびTEA(25mg、0.25mmol)のDCM(3mL)溶液に加えた。得られた溶液を室温で3時間攪拌した後、減圧濃縮した。粗生成物を、25~60% ACNの勾配で溶離する方法Eを使用して分取HPLCで精製した。これにより標記化合物22.7mg(21%)を白色固体として得た。MS-ESI: 435.1 (M-1)。

40

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD-*d*₄) δ 7.41 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.69 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 2.86 (t, *J* = 7.2 Hz, 4H), 2.78 (t, *J* = 7.2 Hz, 4H), 2.11 ~ 2.03 (m, 4H), 1.27 ~ 1.20 (m, 2H), 1.08 ~ 1.04 (m, 2H)

【0901】

実施例5

**183**

N-(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イルカルバモイル)-5-(1-ヒドロキシシクロペンチル)チアゾール-2-スルホンアミド(スキーム5)

窒素で掃流されかつ窒素下に維持された50mL丸底フラスコに1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-アミン(42mg、0.24mmol)、THF(3mL)、TEA(25mg、0.25mmol)、およびBTC(24mg、0.08mmol)を入れた。得られた溶液を65℃で2時間攪拌した後、減圧濃縮した。THF(1mL)中に希釈された上記混合物を5-(1-ヒドロキシシクロペンチル)チアゾール-2-スルホンアミド(60mg、0.24mmol)およびTEA(25mg、0.25mmol)のTHF(3mL)溶液に加えた。得られた溶液を室温で終夜攪拌した後、減圧濃縮した。粗生成物を、30%~60% ACNの勾配で溶離する方法Eを使用して分取HPLCで精製した。これにより標記化合物57.3mg(53%)を白色固体として得た。MS-ESI: 446.1 (M-1)。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD-*d*₄) δ 7.68 (br s, 1H), 6.90 (s, 1H), 2.82

(t, *J* = 7.2 Hz, 4H), 2.80 (t, *J* = 7.2 Hz, 4H), 2.07 ~ 1.73 (m, 12H)

10

20

【0902】

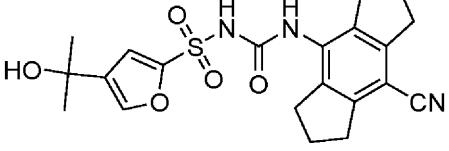
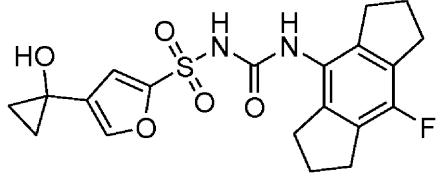
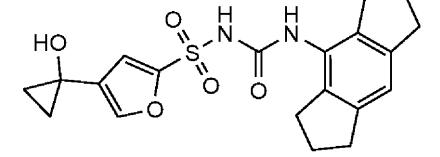
(表11)下記表中の実施例を、適切な出発原料から実施例1およびスキーム2に記載のものと同様の条件を使用して調製した。

実施例番号	化合物	構造	IUPAC名	質量スペクトル [M-H] ⁻
6	104		N-(4-シアノ-2, 6-ジイソプロピルフェニルカルバモイル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フラン-2-スルホンアミド	432.2
7	116		4-(3-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フラン-2-イルスルホニル)ウレイド)-3, 5-ジイソプロピルベンズアミド	434.2 (M-OH) ⁺
8	255		5-クロロ-N-(1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イルカルバモイル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フラン-2-スルホンアミド	437.1

【 0 9 0 3 】

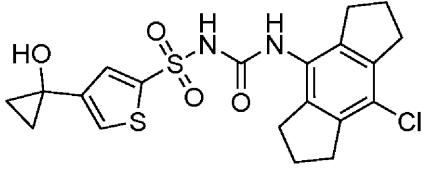
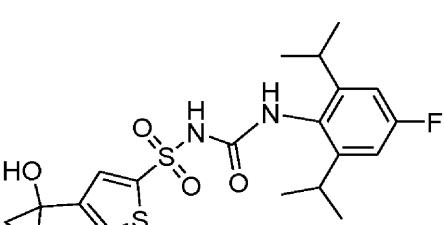
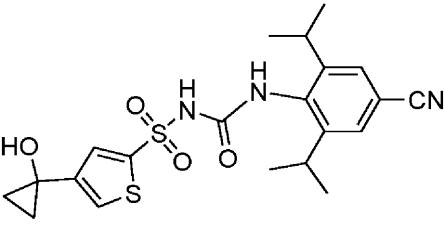
(表12)下記表中の実施例を、適切な出発原料から実施例2およびスキーム3に記載のものと同様の条件を使用して調製した。

実施例 番号	化合物	構造	IUPAC 名	質量スペクトル [M-H] ⁻
9	115		N-(4-フルオロ-2,6-ジイソプロピルフェニルカルバモイル)-4-(2-ヒドロ-2-ヒドロキシ-2-メチルエチル)キシプロパン-2-イル)フラン-2-スルホニアミド	425.1

10	105		N-(8-シアノ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒ ドロ-s-インダセン -4-イルカルバモ イル)-4-(2-ヒドロ キシプロパン-2- イル) フラン-2- スルホンアミド	412.2 (M-OH) ⁺	10
11	207		N-(8-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサ ヒドロ-s-インダ セン-4-イルカル バモイル)-4-(1- ヒドロキシシクロ プロピル) フラン -2-スルホンアミド	419.1	20
12	247		N-(1, 2, 3, 5, 6, 7- ヘキサヒドロ-s- インダセン-4-イル カルバモイル)-4- (1-ヒドロキシシク ロプロピル) フラン -2-スルホンアミド	401.1	30

40

13	235		N-(4-シアノ-2, 6-ジイソプロピルフェニルカルバモイル)-4-(1-ヒドロキシクロプロピル)フラン-2-スルホンアミド	430.1	10
14	205		N-(4-フルオロ-2, 6-ジイソプロピルフェニルカルバモイル)-4-(1-ヒドロキシクロプロピル)フラン-2-スルホンアミド	423.1	20
15	236		N-(4-クロロ-2, 6-ジイソプロピルフェニルカルバモイル)-4-(1-ヒドロキシクロプロピル)フラン-2-スルホンアミド	439.1	30
16	130		N-(8-クロロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イルカルバモイル)-4-(1-ヒドロキシクロプロピル)フラン-2-スルホンアミド	435.1	40

17	210	 <p>N-(8-クロロ-1,2, 3,5,6,7-ヘキサ ヒドロ-s-インダ セン-4-イルカル バモイル)-4-(1- ヒドロキシシクロ プロピル)チオフェ ン-2-スルホン アミド</p>	451.0	10
18	204	 <p>N-(4-フルオロ-2, 6-ジイソプロピル フェニルカルバモ イル)-4-(1-ヒドロ キシシクロプロ ピル)チオフェン -2-スルホンアミド</p>	439.1	20
19	214	 <p>N-(4-シアノ-2, 6-ジイソプロピル フェニルカルバモ イル)-4-(1-ヒドロ キシシクロプロ ピル)チオフェン -2-スルホンアミド</p>	446.1	30

20	218		N-(3-フルオロ-2, 6-ジイソプロピル フェニルカルバモ イル)-4-(1-ヒドロ キシクロプロ ピル)チオフェン -2-スルホンアミド	439.1	10
21	223		N-(8-シアノ-1,2, 3,5,6,7-ヘキサ ヒドロ-s-インダ セン-4-イルカル バモイル)-4-(1- ヒドロキシクロ プロピル)チオ フェン-2- スルホンアミド	442.1	20
22	230		N-(2,6-ジイソプロ ピルフェニルカ ルバモイル)-4- (1-ヒドロキシ シクロプロピル) チオフェン-2- スルホンアミド	421.1	30
23	229		N-(4-クロロ-2, 6-ジイソプロピル フェニルカルバモ イル)-4-(1-ヒド ロキシクロプロ ピル)チオフェン -2-スルホン アミド	455.1	40

24	217		N-(4-シアノ-2, 6- ジイソプロピル フェニルカルバモ イル)-4-(2-ヒドロ キシプロパン-2- イル)チオフェン -2-スルホン アミド	448.2	10
25	211		N-(4-フルオロ-2, 6-ジイソプロピル フェニルカルバモ イル)-4-(2-ヒドロ キシプロパン-2- イル)チオフェン -2-スルホン アミド	441.1	20
26	232		N-(8-クロロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサ ヒドロ-s-インダ セン-4-イルカル バモイル)-4-(2- ヒドロキシプロ パン-2-イル)チオ フェン-2- スルホンアミド	453.1	30 40

27	224		N-(8-シアノ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサ ヒドロ-s-インダ セン-4-イルカル バモイル)-4-(2- ヒドロキシプロ パン-2-イル)チオ フェン-2- スルホンアミド	444.1	10
28	228		N-(3-フルオロ-2, 6-ジイソプロピル フェニルカルバモ イル)-4-(2-ヒドロ キシプロパン-2- イル)チオフェン -2-スルホン アミド	441.1	20
29	157		N-(4-フルオロ-2, 6-ジイソプロピル フェニルカルバモ イル)-4-(2-ヒドロ キシプロパン-2- イル)-5-メチル チオフェン-2- スルホンアミド	455.1	30

40

30	156	<p>N-(4-クロロ-2, 6-ジイソプロピルフェニルカルバモイル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5-メチルチオフェン-2-スルホンアミド</p>	471.1	10
31	162	<p>N-(4-シアノ-2, 6-ジイソプロピルフェニルカルバモイル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5-メチルチオフェン-2-スルホンアミド</p>	462.1	20
32	153	<p>N-(3-クロロ-2, 6-ジイソプロピルフェニルカルバモイル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5-メチルチオフェン-2-スルホンアミド</p>	475.2 (M+1)	30

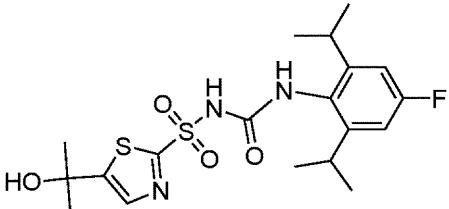
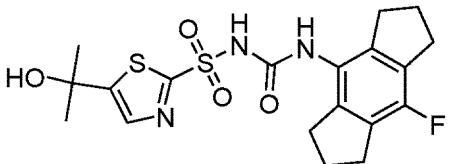
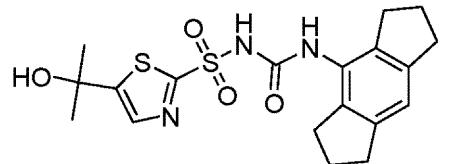
33	254		5-クロロ-N-(4- クロロ-2, 6-ジイソ プロピルフェニル カルバモイル)-4- (2-ヒドロキシ プロパン-2-イル) チオフェン-2- スルホンアミド	491.1
34	253		5-クロロ-N-(4- フルオロ-2, 6- ジイソプロピル フェニルカルバモ イル)-4-(2-ヒドロ キシプロパン-2- イル)チオフェン -2-スルホン アミド	475.2
35	251		5-クロロ-N-(4- シアノ-2, 6-ジイソ プロピルフェニル カルバモイル)-4- (2-ヒドロキシ プロパン-2-イル) チオフェン-2- スルホンアミド	482.1

10

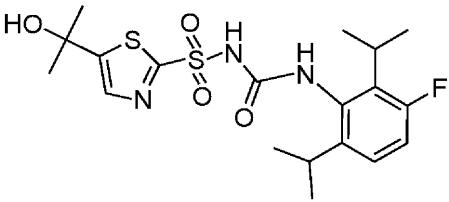
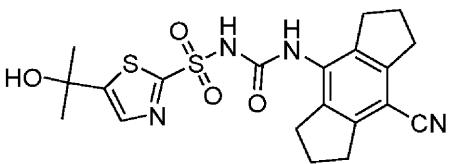
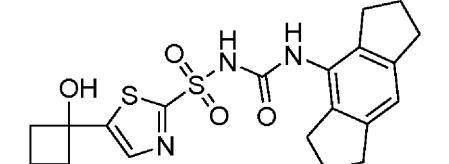
20

30

40

36	139		N-(4-フルオロ-2,6-ジイソプロピルフェニルカルバモイル)-5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)チアゾール-2-スルホンアミド 442.1	10
37	209		N-(8-フルオロ-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イルカルバモイル)-5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)チアゾール-2-スルホンアミド 438.1	20
38	233		N-(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イルカルバモイル)-5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)チアゾール-2-スルホンアミド 420.0	30

39	219	<p>Chemical structure of compound 219: N-(4-((2-hydroxy-2-methylpropyl)amino)-2,6-dimethylphenyl)-N-(4-(2-hydroxy-2-methylpropyl)phenyl)sulfamoylacetamide.</p>	N-(4-クロロ-2, 6-ジイソプロピルフェニルカルバモイル)-5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)チアゾール-2-スルホンアミド 460.2 (M+1)	10
40	221	<p>Chemical structure of compound 221: N-(4-((2-hydroxy-2-methylpropyl)amino)-2,6-dimethylphenyl)-N-(4-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl)sulfamoylacetamide.</p>	N-(8-クロロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イルカルバモイル)-5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)チアゾール-2-スルホンアミド 454.1	20
41	226	<p>Chemical structure of compound 226: N-(4-((2-hydroxy-2-methylpropyl)amino)-2,6-dimethylphenyl)-N-(4-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-2-methylphenyl)sulfamoylacetamide.</p>	N-(4-シアノ-2, 6-ジイソプロピルフェニルカルバモイル)-5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)チアゾール-2-スルホンアミド 449.1	30
42	227	<p>Chemical structure of compound 227: N-(4-((2-hydroxy-2-methylpropyl)amino)-2,6-dimethylphenyl)-N-(4-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-2-methylphenyl)sulfamoylacetamide.</p>	N-(2, 6-ジイソプロピルフェニルカルバモイル)-5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)チアゾール-2-スルホンアミド 424.2	40

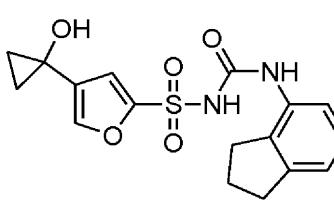
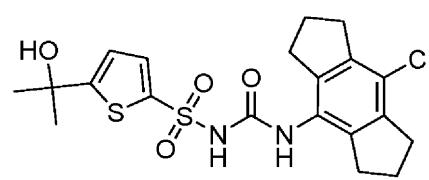
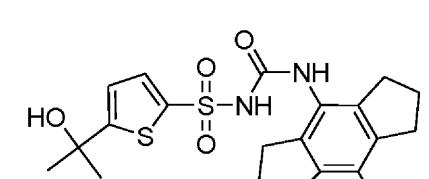
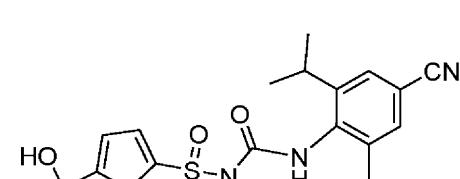
43	213		N-(3-フルオロ-2,6-ジイソプロピルフェニルカルバモイル)-5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)チアゾール-2-スルホンアミド	444.1 (M+1)	10
44	220		N-(8-シアノ-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イルカルバモイル)-5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)チアゾール-2-スルホンアミド	445.1	20
45	197		N-(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イルカルバモイル)-5-(1-ヒドロキシシクロブチル)チアゾール-2-スルホンアミド	434.1 (M+1)	30

【0904】

(表13)下記表中の実施例を、適切な出発原料から実施例4およびスキーム4に記載のものと同様の条件を使用して調製した。

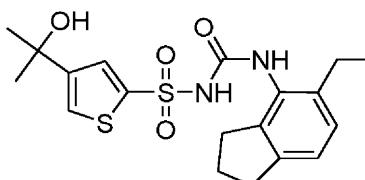
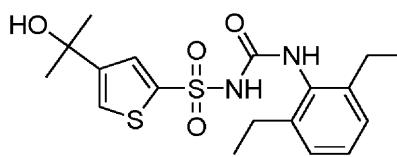
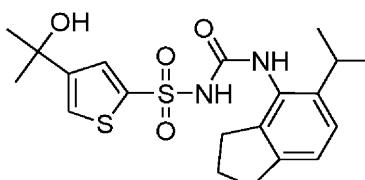
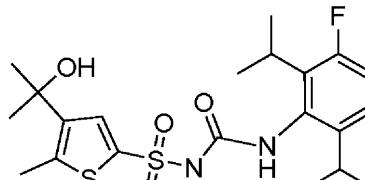
40

実施例 番号	化合物	構造	IUPAC名	質量スペクトル [M-H] ⁻
46	222		N-(3-フルオロ-2,6-ジイソプロピルフェニルカルバモイル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フラン-2-スルホンアミド	425.2
47	206		N-(8-シアノ-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イルカルバモイル)-4-(1-ヒドロキシシクロプロピル)フラン-2-スルホンアミド	426.1
48	181		N-(3-クロロ-2,6-ジイソプロピルフェニルカルバモイル)-4-(1-ヒドロキシシクロプロピル)フラン-2-スルホンアミド	439.1

49	192		N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イルカルバモイル)-4-(1-ヒドロキシシクロプロピル)フラン-2-スルホンアミド	363.1 (M+1)	10
50	189		N-(8-クロロ-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イルカルバモイル)-5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)チオフェン-2-スルホンアミド	455.1 (M+1)	20
51	176		N-(8-フルオロ-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イルカルバモイル)-5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)チオフェン-2-スルホンアミド	439.2 (M+1)	30
52	184		N-(4-シアノ-2,6-ジイソプロピルフェニルカルバモイル)-5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)チオフェン-2-スルホンアミド	450.2 (M+1)	40

53	187		N-(4-フルオロ-2,6-ジイソプロピルフェニルカルバモイル)-5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)チオフェン-2-スルホンアミド	443.1 (M+1) 10
54	185		N-(3-フルオロ-2,6-ジイソプロピルフェニルカルバモイル)-5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)チオフェン-2-スルホンアミド	443.1 (M+1) 20
55	188		N-(2,6-ジイソプロピルフェニルカルバモイル)-5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)チオフェン-2-スルホンアミド	425.1 (M+1) 30
56	180		N-(3-クロロ-2,6-ジイソプロピルフェニルカルバモイル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)チオフェン-2-スルホンアミド	457.1 40

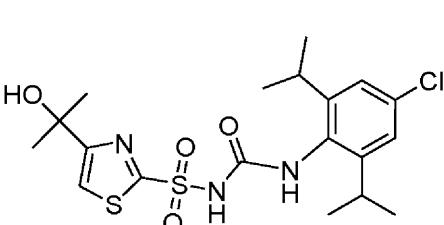
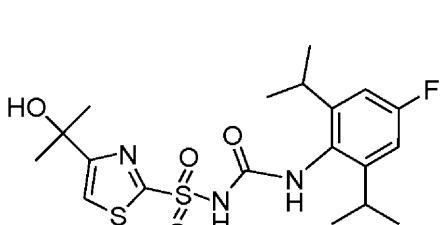
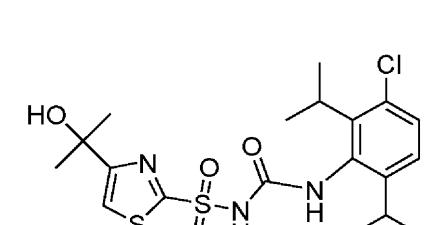
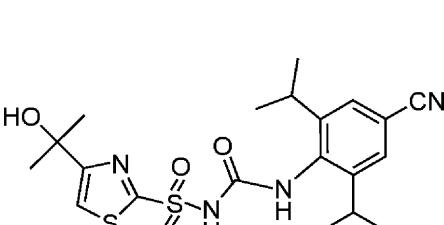
57	161		N-(2,6-ジエチル -4-フルオロフェニ ルカルバモイル) -4-(2-ヒドロキシ プロパン-2-イル) チオフェン-2- スルホンアミド	397.1 (M-OH) ⁺	10
58	171		N-(4-クロロ-2,6- ジエチルフェニル カルバモイル)-4- (2-ヒドロキシ プロパン-2-イル) チオフェン-2- スルホンアミド	431.2 (M+1)	20
59	159		N-(4-シアノ-2,6- ジエチルフェニ ルカルバモイル) -4-(2-ヒドロキシ プロパン-2-イル) チオフェン-2- スルホンアミド	420.2	30
60	191		N-(2,3-ジヒドロ -1H-インデン-4- イルカルバモイル) -4-(2-ヒドロキシ プロパン-2-イル) チオフェン-2- スルホンアミド	381.0 (M+1)	40

61	166		N-(5-エチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イルカルバモイル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)チオフェン-2-スルホンアミド	409.2 (M+1)	10
62	173		N-(2,6-ジエチルフェニルカルバモイル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)チオフェン-2-スルホンアミド	379.2 (M-OH) ⁺	20
63	175		4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(5-イソプロピル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イルカルバモイル)チオフェン-2-スルホンアミド	423.1 (M+1)	30
64	154		N-(3-フルオロ-2,6-ジイソプロピルフェニルカルバモイル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5-メチルチオフェン-2-スルホンアミド	455.1	40

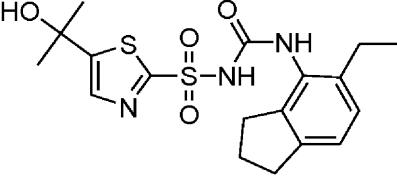
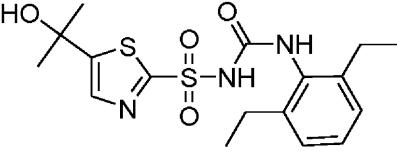
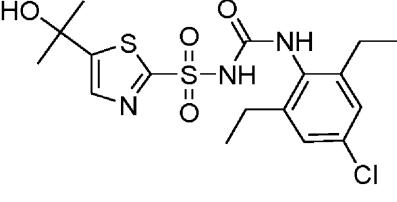
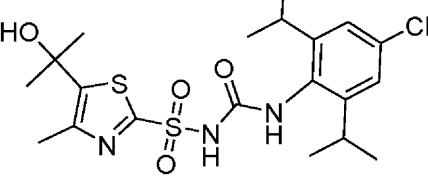
65	250		5-クロロ-N-(3-フルオロ-2,6-ジイソプロピルフェニルカルバモイル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)チオフェン-2-スルホンアミド	459.0 (M-OH) ⁺	10
66	252		5-クロロ-N-(3-クロロ-2,6-ジイソプロピルフェニルカルバモイル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)チオフェン-2-スルホンアミド	491.0	20
67	196		N-(4-クロロ-2,6-ジイソプロピルフェニルカルバモイル)-5-(1-ヒドロキシシクロプロピルチオフェン-2-スルホンアミド	455.1	30
68	202		N-(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イルカルバモイル)-5-(1-ヒドロキシシクロプロピルチオフェン-2-スルホンアミド	417.1	40

69	198		N-(4-フルオロ-2,6-ジイソプロピルフェニルカルバモイル)-5-(1-ヒドロキシクロプロピル)チオフェン-2-スルホンアミド 441.1 (M+1)	10
70	195		N-(3-フルオロ-2,6-ジイソプロピルフェニルカルバモイル)-5-(1-ヒドロキシクロプロピル)チオフェン-2-スルホンアミド 439.1	20
71	199		N-(8-クロロ-2,6-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イルカルバモイル)-5-(1-ヒドロキシクロプロピル)チオフェン-2-スルホンアミド 451.1	30

72	201		N-(2,6-ジイソプロピルフェニルカルバモイル)-5-(1-ヒドロキシシクロプロピル)チオフェン-2-スルホンアミド	421.1	10
73	194		N-(4-シアノ-2,6-ジイソプロピルフェニルカルバモイル)-5-(1-ヒドロキシシクロプロピル)チオフェン-2-スルホンアミド	446.3	20
74	178		N-(8-シアノ-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イルカルバモイル)-5-(1-ヒドロキシシクロプロピル)チオフェン-2-スルホンアミド	444.1 (M+1)	30
75	145		N-(3-フルオロ-2,6-ジイソプロピルフェニルカルバモイル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)チアゾール-2-スルホンアミド	442.1	40

76	147		N-(4-クロロ-2,6-ジイソプロピルフェニルカルバモイル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)チアゾール-2-スルホンアミド	442.2 (M-OH) ⁺	10
77	148		N-(4-フルオロ-2,6-ジイソプロピルフェニルカルバモイル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)チアゾール-2-スルホンアミド	444.2 (M+1)	20
78	144		N-(3-クロロ-2,6-ジイソプロピルフェニルカルバモイル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)チアゾール-2-スルホンアミド	458.0	30
79	146		N-(4-シアノ-2,6-ジイソプロピルフェニルカルバモイル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)チアゾール-2-スルホンアミド	449.1	40

80	190		N-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イルカルバモイル)-5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)チアゾール-2-スルホンアミド	382.1 (M+1)	10
81	158		N-(4-シアノ-2, 6-ジエチルフェニルカルバモイル)-5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)チアゾール-2-スルホンアミド	421.1	20
82	182		5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(5-メトキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イルカルバモイル)チアゾール-2-スルホンアミド	412.1 (M+1)	30
83	179		N-(3-クロロ-2, 6-ジイソプロピルフェニルカルバモイル)-5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)チアゾール-2-スルホンアミド	458.1	40

84	165		N-(5-エチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イルカルバモイル)-5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)チアゾール-2-スルホンアミド	410.1 (M+1)	10
85	172		N-(2,6-ジエチルフェニルカルバモイル)-5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)チアゾール-2-スルホンアミド	398.2 (M+1)	20
86	170		N-(4-クロロ-2,6-ジエチルフェニルカルバモイル)-5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)チアゾール-2-スルホンアミド	432.2 (M+1)	30
87	151		N-(4-クロロ-2,6-ジイソプロピルフェニルカルバモイル)-5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-4-メチルチアゾール-2-スルホンアミド	472.1	40

88	152		N-(4-フルオロ-2, 6-ジイソプロピル フェニルカルバモ イル)-5-(2-ヒドロ キシプロパン-2- イル)-4-メチル チアゾール-2- スルホンアミド	458.6 (M+1)	10
90	150		N-(3-フルオロ-2, 6-ジイソプロピル フェニルカルバモ イル)-5-(2-ヒドロ キシプロパン-2- イル)-4-メチル チアゾール-2- スルホンアミド	458.3 (M+1)	20
91	149		N-(3-クロロ-2,6- ジイソプロピル フェニルカルバモ イル)-5-(2-ヒドロ キシプロパン-2- イル)-4-メチル チアゾール-2- スルホンアミド	474.2 (M+1)	30

92	169		N-(3-フルオロ-2,6-ジイソプロピルフェニルカルバモイル)-5-(1-ヒドロキシシクロプロチル)チアゾール-2-スルホンアミド	454.1	10
93	167		N-(3-フルオロ-2,6-ジイソプロピルフェニルカルバモイル)-5-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)チアゾール-2-スルホンアミド	482.0	20
94	262		N-(3-シアノ-2,6-ジイソプロピルフェニルカルバモイル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)チオフェン-2-スルホンアミド	448.2	30
95	263		N-(3-シアノ-2,6-ジイソプロピルフェニルカルバモイル)-5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)チアゾール-2-スルホンアミド	449.2	40

96	264		N-(3-シアノ-2,6-ジイソプロピルフェニルカルバモイル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5-メチルチオフェン-2-スルホンアミド	462.1	10
97	265		5-クロロ-N-(3-シアノ-2,6-ジイソプロピルフェニルカルバモイル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5-メチルチオフェン-2-スルホンアミド	482.2	20

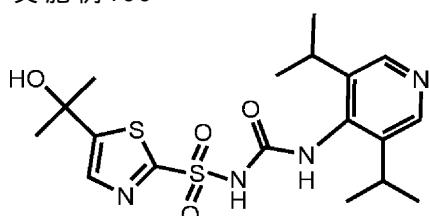
【0905】

(表14)下記表中の実施例を、適切な出発原料から実施例5およびスキーム5に記載のものと同様の条件を使用して調製した。

実施例番号	化合物	構造	IUPAC名	質量スペクトル [M-H] ⁻
98	193		N-(1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-s-インダセン-4-イルカルバモイル)-5-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)チアゾール-2-スルホンアミド	462.1 (M+1)
99	168		N-(3-フルオロ-2,6-ジイソプロピルフェニルカルバモイル)-5-(1-ヒドロキシシクロヘキソニル)チアゾール-2-スルホンアミド	468.1

【0906】

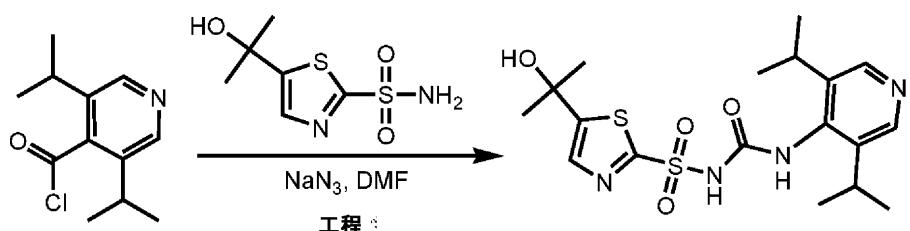
実施例100



138

N-(3,5-ジイソプロピルピリジン-4-イルカルバモイル)-5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)チアゾール-2-スルホンアミド

【0907】



50mL丸底フラスコに5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)チアゾール-2-スルホンアミド(9

40

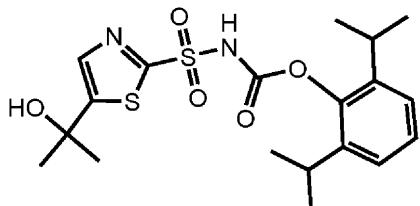
50

8mg、0.44mmol)、DMF(5mL)、NaN₃(70mg、1.08mmol)、3,5-ジイソプロピルイソニコチノイルクロリド(100mg、0.44mmol)を入れた。得られた溶液を室温で終夜攪拌した後、水5mLで希釈した。得られた溶液をDCM 5mLで洗浄し、水層を、8~30% ACNの勾配で溶離する方法Eを使用して分取HPLCで精製した。これにより標記化合物41.4mg(22%)を白色固体として得た。MS-ESI: 427.0 (M+1)。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, 353 K) δ 7.89 (s, 2H), 7.74 (s, 1H), 3.00~2.95 (m, 2H), 1.56 (s, 6H), 1.19 (d, J=6.6 Hz, 12H)

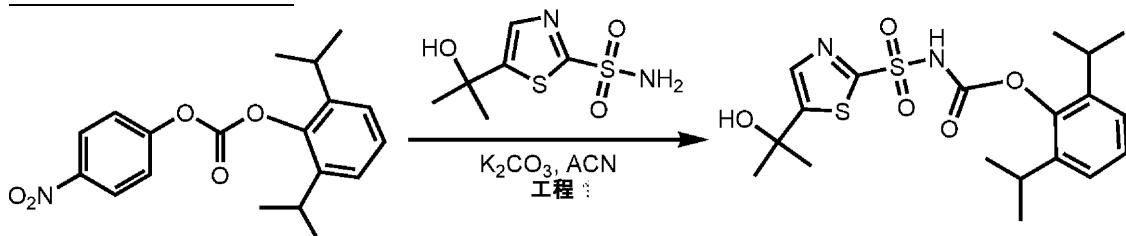
【0908】

実施例101



261

2,6-ジイソプロピルフェニル 5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)チアゾール-2-イルスルホニルカルバメート



50mL丸底フラスコに2,6-ジイソプロピルフェニル 4-ニトロフェニル カーボネート(120mg、0.35mmol)、ACN(10mL)、K₂CO₃(150mg、1.09mmol)、5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)チアゾール-2-スルホンアミド(116mg、0.52mmol)を入れた。得られた溶液を80℃で終夜攪拌した後、減圧濃縮した。粗生成物を、14~50% ACNの勾配で溶離する方法Eを使用して分取HPLCで精製した。これにより標記化合物94mg(63%)を黄色固体として得た。MS-ESI: 427.1 (M+1)。

¹H NMR (300 MHz, MeOD-d₄) δ 7.68 (s, 1H), 7.11~7.04

(m, 3H), 3.08~2.98 (m, 2H), 1.61 (s, 6H), 1.12 (d, J=6.9 Hz, 12H)

【0909】

(表15)下記表中の実施例を、適切な出発原料から実施例101に記載のものと同様の条件を使用して調製した。

10

20

30

実施例 番号	化合物	構造	IUPAC 名	質量スペクトル [M-H] ⁻
102	260		1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサ ヒドロ-s-インダ セン-4-イル 5-(2- ヒドロキシプロ パン-2-イル)チア ゾール-2-イル スルホニル カルバメート	421.1

【0910】

バイオアッセイ:

グラミシジンで刺激されたPMA分化THP-1細胞中でのIL-1 産生

20

手順1:

細胞培養

THP-1細胞をAmerican Type Culture Collectionから購入し、供給者からの説明書に従って継代培養した。実験前に、細胞を、10%熱失活FBS、ペニシリン(100単位/ml)、およびストレプトマイシン(100 μg/ml)を含むRPMI 1640中で培養し、実験準備前に対数期に維持した。実験前に、THP-1をPMA(ホルボール 12-ミリストート 13-アセテート)(10 μg/ml)で24時間処理した。実験日に、培地を取り除き、付着細胞をトリプシンで2分間処理した後、細胞を収集し、PBS(リン酸緩衝食塩水)で洗浄し、遠心沈殿し、2%熱失活FBSおよびRPMIに細胞 1×10^6 個/mlの濃度で再懸濁させ、100ulを96ウェルプレートにプレーティングした。細胞を化合物と共に1時間インキュベートした後、グラミシジン(5 μM)(Enzo)で2時間刺激した。無細胞上清を収集し、IL-1 の産生をELISAにより評価した。化合物をジメチルスルホキシド(DMSO)に溶解させ、培地に加えることで所望の濃度(例えば100、30、10、3、1、0.3、または0.1 μM)を実現した。媒体のみの対照を各実験と同時的に実行した。最終DMSO濃度を1%とした。化合物は、PMA分化THP-1細胞中でのIL-1 産生の用量関連阻害を示す。

30

【0911】

手順2:

THP-1細胞をAmerican Type Culture Collectionから購入し、供給者からの説明書に従って継代培養した。実験前に、細胞を完全RPMI 1640(10%熱失活FBS、ペニシリン(100単位/ml)、およびストレプトマイシン(100 μg/ml)を含む)中で培養し、実験準備前に対数期に維持した。実験前に、THP-1をPMA(ホルボール 12-ミリストート 13-アセテート)(20ng/ml)で16~18時間処理した。実験日に、培地を取り除き、付着細胞をトリプシンで5分間剥離した。次に細胞を収集し、完全RPMI 1640で洗浄し、遠心沈殿し、RPMI 1640(2%熱失活FBS、ペニシリン(100単位/ml)、およびストレプトマイシン(100 μg/ml)を含む)に再懸濁させた。細胞を384ウェルプレートに細胞50,000個/ウェルの密度でプレーティングした(最終アッセイ量50 μl)。化合物をジメチルスルホキシド(DMSO)に溶解させ、培地に加えることで所望の濃度(例えば100、33、11、3.7、1.2、0.41、0.14、0.046、0.015、0.0051、0.0017 μM)を実現した。細胞を化合物と共に1時間インキュベートした後、グラミシジン(5 μM)(Enzo)で2時間刺激した。無細胞上清を収集し、IL-1 の産生をHTRF(cisbio)により評価した。媒体のみの対照を各実験と同時的に実行した。最終DMSO濃度を0.38%とした。化 合

40

50

物は、PMA分化THP-1細胞中でのIL-1 産生の濃度依存的阻害を示した。

【 0 9 1 2 】

上記プロトコルに従って試験された本明細書中の表1および表2の化合物のIC₅₀ 値(μM) は約30 μM未満のIC₅₀ 値を示す。

【 0 9 1 3 】

本発明のいくつかの態様を説明してきた。にもかかわらず、本発明の真意および範囲を逸脱することなく様々な修正を行うことができると理解されよう。したがって、他の態様は添付の特許請求の範囲内である。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2017/028167

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D333/34 C07D405/12 C07D417/12 C07D263/46 C07D277/36
C07D307/64 A61K31/341 A61P35/00

ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D A61K A61P

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

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

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X, P	<p>WO 2016/131098 A1 (THE UNIV OF QUEENSLAND [AU]; THE PROVOST FELLOWS FOUND SCHOLARS AND TH) 25 August 2016 (2016-08-25) cited in the application</p> <p>page 183, middle-compound; page 184, all three compounds; page 185, reaction product; page 186, reaction product; page 187, middle-compound; page 188, reaction product; page 189, reaction product; page 190, reaction product; compounds on pages 203-204</p> <p>-----</p> <p>-/-</p>	<p>1-3,5, 7-10,15, 17,18, 24,34, 51-96</p>

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the international search report

2 June 2017

14/06/2017

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Schmid, Arnold

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2017/028167

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A, P	MANOHAR SALLA ET AL: "Identification, Synthesis, and Biological Evaluation of the Major Human Metabolite of NLRP3 Inflammasome Inhibitor MCC950", ACS MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 7, no. 12, 8 December 2016 (2016-12-08), pages 1034-1038, XP055377003, United States ISSN: 1948-5875, DOI: 10.1021/acsmmedchemlett.6b00198 the whole document -----	1-96
X	ABOU OUF A A ET AL: "THIOPHENE SULPHONYLUREAS STRUCTURALLY RELATED TO ANTIDIABETIC DRUGS", JOURNAL OF DRUG RESE, DRUG RESEARCH AND CONTROL CENTER, GIZA, EG, vol. 6, no. 2, 1 January 1974 (1974-01-01) , pages 123-129, XP009011580, ISSN: 0368-1866 table 1, compounds 1-7, 13-15, 17 -----	1,2,15, 17,18, 20,37
X	WO 01/19390 A1 (PFIZER PROD INC [US]; LITTMAN BRUCE HENRY [US]; WOODWORTH THASIA LOUIS) 22 March 2001 (2001-03-22) cited in the application page 6, line 10 - page 6, line 20; claims; examples -----	1-96
X	WO 98/32733 A1 (PFIZER [US]; DOMBROSKI MARK ANTHONY [US]; EGGLER JAMES FREDERICK [US]) 30 July 1998 (1998-07-30) cited in the application page 1, line 7 - page 1, line 11; claims; examples -----	1-96
1		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2017/028167

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2016131098	A1	25-08-2016	NONE	

WO 0119390	A1	22-03-2001	AR 033650 A1 AU 6464400 A BR 0014003 A CA 2383026 A1 CO 5190701 A1 EC SP003652 A EP 1214087 A1 GT 200000155 A JP 2003509378 A PA 8502901 A1 PE 06852001 A1 TN SN00183 A1 WO 0119390 A1	07-01-2004 17-04-2001 21-05-2002 22-03-2001 29-08-2002 23-04-2002 19-06-2002 08-03-2002 11-03-2003 21-02-2002 03-07-2001 03-04-2003 22-03-2001

WO 9832733	A1	30-07-1998	AP 929 A AR 011093 A1 AT 242208 T AT 270285 T AU 723895 B2 BG 103597 A BR 9714328 A CA 2279186 A1 CN 1245490 A CO 4920230 A1 CZ 9902575 A3 DE 69722663 D1 DE 69722663 T2 DE 69729762 D1 DE 69729762 T2 DK 0964849 T3 DK 1270565 T3 DZ 2407 A1 EA 199900603 A1 EP 0964849 A1 ES 2198598 T3 ES 2222426 T3 HR P980045 A2 HU 0000567 A2 ID 22223 A IS 5099 A JP 3573757 B2 JP 2000511200 A KR 20000070541 A MA 26468 A1 NO 993658 A NZ 336248 A OA 11079 A PA 8444701 A1 PE 57898 A1 PL 335052 A1 PT 964849 E PT 1270565 E SK 98299 A3 TN SN98017 A1 TR 9901816 T2 TW 515788 B	18-01-2001 02-08-2000 15-06-2003 15-07-2004 07-09-2000 29-02-2000 21-03-2000 30-07-1998 23-02-2000 29-05-2000 13-09-2000 10-07-2003 29-04-2004 05-08-2004 14-07-2005 25-08-2003 04-10-2004 04-01-2003 28-02-2000 22-12-1999 01-02-2004 01-02-2005 30-06-1999 28-10-2000 16-09-1999 29-06-1999 06-10-2004 29-08-2000 25-11-2000 20-12-2004 28-09-1999 27-10-2000 14-03-2002 24-05-2000 11-06-1999 27-03-2000 29-08-2003 30-09-2004 08-10-2001 13-06-2000 22-11-1999 01-01-2003

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2017/028167

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
	US	6166064 A	26-12-2000
	US	6433009 B1	13-08-2002
	UY	24861 A1	29-09-2000
	WO	9832733 A1	30-07-1998
	YU	33799 A	18-03-2002
	ZA	9800685 B	29-07-1999

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
C 0 7 D 277/36 (2006.01)	C 0 7 D 277/36	
A 6 1 K 31/341 (2006.01)	A 6 1 K 31/341	
A 6 1 K 31/421 (2006.01)	A 6 1 K 31/421	
A 6 1 K 31/443 (2006.01)	A 6 1 K 31/443	
A 6 1 K 31/381 (2006.01)	A 6 1 K 31/381	
A 6 1 K 31/426 (2006.01)	A 6 1 K 31/426	
A 6 1 K 31/4436 (2006.01)	A 6 1 K 31/4436	
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 3/00 (2006.01)	A 6 1 P 3/00	
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 3/04 (2006.01)	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 P 19/06 (2006.01)	A 6 1 P 19/06	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 21/02 (2006.01)	A 6 1 P 21/02	
A 6 1 P 25/16 (2006.01)	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 1/16 (2006.01)	A 6 1 P 1/16	
A 6 1 P 31/12 (2006.01)	A 6 1 P 31/12	
A 6 1 P 1/18 (2006.01)	A 6 1 P 1/18	
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 1/00 (2006.01)	A 6 1 P 1/00	
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 17/06 (2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 21/00 (2006.01)	A 6 1 P 21/00	
A 6 1 P 9/14 (2006.01)	A 6 1 P 9/14	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 19/00 (2006.01)	A 6 1 P 19/00	
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 19/10 (2006.01)	A 6 1 P 19/10	
A 6 1 P 19/08 (2006.01)	A 6 1 P 19/08	
A 6 1 P 27/06 (2006.01)	A 6 1 P 27/06	
A 6 1 P 31/18 (2006.01)	A 6 1 P 31/18	
A 6 1 P 37/02 (2006.01)	A 6 1 P 37/02	
A 6 1 P 5/14 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 7/06 (2006.01)	A 6 1 P 5/14	
A 6 1 P 5/40 (2006.01)	A 6 1 P 7/06	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 5/40	
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 35/04 (2006.01)	A 6 1 P 35/02	
C 0 7 D 409/12 (2006.01)	A 6 1 P 35/04	
	C 0 7 D 409/12	

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,R0,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,G,T,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ

(特許序注：以下のものは登録商標)

- 1 . T W E E N
- 2 . P L U R O N I C

(74)代理人 100142929

弁理士 井上 隆一

(74)代理人 100148699

弁理士 佐藤 利光

(74)代理人 100128048

弁理士 新見 浩一

(74)代理人 100129506

弁理士 小林 智彦

(74)代理人 100205707

弁理士 小寺 秀紀

(74)代理人 100114340

弁理士 大関 雅人

(74)代理人 100114889

弁理士 五十嵐 義弘

(74)代理人 100121072

弁理士 川本 和弥

(72)発明者 グリック ゲイリー

アメリカ合衆国 4 8 1 0 3 ミシガン州 アナーバー スノーベリー リッジ ロード 1 6 6
3

(72)発明者 ゴーシュ ショミール

アメリカ合衆国 0 2 4 4 6 マサチューセッツ州 ブルックライン シューワル アベニュー
1 3 4 ユニット シー

(72)発明者 ロウシュ ウィリアム アール.

アメリカ合衆国 3 3 4 5 8 フロリダ州 ジュピター タウン ホール アベニュー 1 0 1 3

F ターム(参考) 4C033 AD12 AD17 AD20

4C056 AA01 AB01 AC02 AD01 AE03 BA08 BB09 BC01

4C063 AA01 BB07 CC62 CC73 CC92 DD12 EE01

4C086 AA01 AA02 AA03 BA03 BB02 BC17 BC69 BC82 GA02 GA04

GA08 GA10 MA01 MA04 NA14 ZA02 ZA16 ZA33 ZA36 ZA45

ZA55 ZA59 ZA66 ZA68 ZA70 ZA75 ZA81 ZA89 ZA94 ZA96

ZA97 ZB05 ZB07 ZB11 ZB15 ZB26 ZB27 ZB33 ZC06 ZC08

ZC21 ZC31 ZC35 ZC41 ZC52 ZC55