

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7078555号
(P7078555)

(45)発行日 令和4年5月31日(2022.5.31)

(24)登録日 令和4年5月23日(2022.5.23)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 401/14 (2006.01)

C 0 7 D 401/14

C S P

C 0 7 D 403/04 (2006.01)

C 0 7 D 403/04

C 0 7 D 409/14 (2006.01)

C 0 7 D 409/14

A 6 1 K 31/501(2006.01)

A 6 1 K 31/501

A 6 1 K 31/497(2006.01)

A 6 1 K 31/497

請求項の数 23 (全280頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2018-566834(P2018-566834)

(86)(22)出願日 平成29年6月23日(2017.6.23)

(65)公表番号 特表2019-518764(P2019-518764
A)

(43)公表日 令和1年7月4日(2019.7.4)

(86)国際出願番号 PCT/US2017/039037

(87)国際公開番号 WO2017/223474

(87)国際公開日 平成29年12月28日(2017.12.28)

審査請求日 令和2年6月23日(2020.6.23)

(31)優先権主張番号 62/354,012

(32)優先日 平成28年6月23日(2016.6.23)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(73)特許権者 512264013

セント ジュード チルドレンズ リサーチ
ホスピタル, インコーポレイティド
アメリカ合衆国 テネシー州 3 8 1 0 5
- 2 7 9 4 メンフィス ダニー トーマス
プレイス 2 6 2

(74)代理人 100099759

弁理士 青木 篤

(74)代理人 100123582

弁理士 三橋 真二

(74)代理人 100117019

弁理士 渡辺 陽一

(74)代理人 100141977

弁理士 中島 勝

(74)代理人 100150810

最終頁に続く

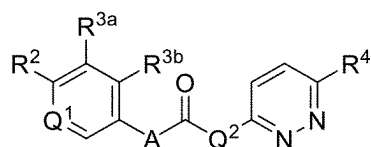
(54)【発明の名称】 パントテン酸キナーゼの小分子調節剤

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式：

【化1】



によって示される構造を有する化合物であって、

式中、Aが、CH₂であり；

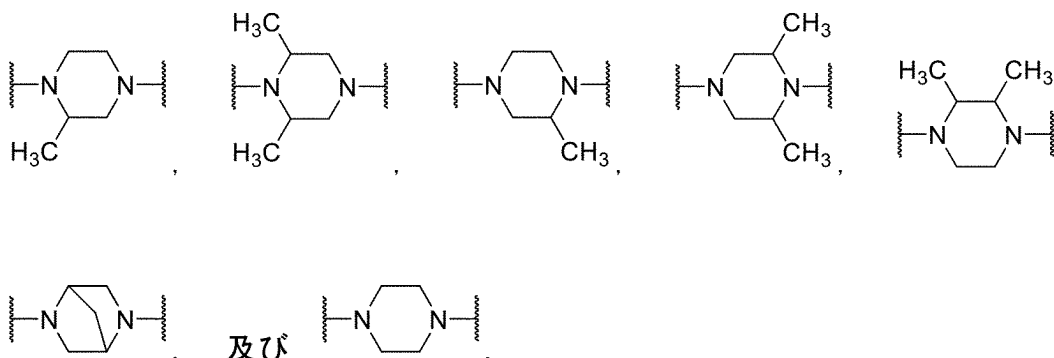
Q¹が、CHであり、R²が、-SCH₃、C₁-C₈非環式アルキル、C₂-C₈非環式アルケニル、C₁-C₈モノハロアルキル、C₁-C₈ポリハロアルキル、C₁-C₈アルコキシハロアルキル、シクロプロピル、シクロブチル、及びオキセタンから選択され、前記シクロプロピル、シクロブチル、及びオキセタンが、-OH、C₁-C₄アルキル、及びC₁-C₄アルコキシから独立して選択される1つ、2つ、もしくは3つの基で、任意選択で置換され；または

Q¹が、Nであり、R²が、ハロゲン、-SCH₃、C₁-C₈非環式アルキル、C₂-C

8 非環式アルケニル、C 1－C 8 モノハロアルキル、C 1－C 8 ポリハロアルキル、C 1－C 8 アルコキシハロアルキル、シクロプロピル、シクロブチル、及びオキセタンから選択され、前記シクロプロピル、シクロブチル、及びオキセタンが、－OH、C 1－C 4 アルキル、及びC 1－C 4 アルコキシから独立して選択される1つ、2つ、もしくは3つの基で、任意選択で置換され；

Q²が、

【化2】



10

から選択される構造であり；

R^{3a}及びR^{3b}がそれぞれ、水素、ハロゲン、－OH、C 1－C 4 アルコキシ、及びC 1－C 4 アルキルから独立して選択され；

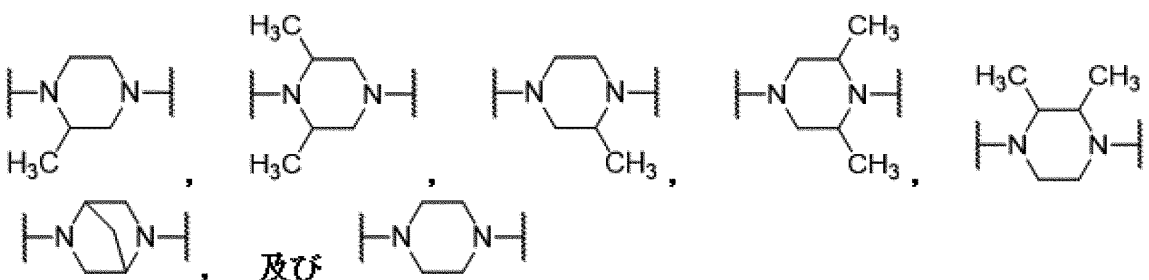
20

R⁴が、水素、ハロゲン、－CN、SO₂NH₂、SO₂CH₃、SO₂CF₃、及びNO₂から選択される、前記化合物、またはその医薬的に許容される塩。

【請求項2】

Q¹が、CHであり、R²が、C 1－C 8 非環式アルキル、C 2－C 8 非環式アルケニル、C 1－C 8 モノハロアルキル、C 1－C 8 ポリハロアルキル、及びシクロプロピルから選択され、またはQ¹が、Nであり、R²が、ハロゲン、C 1－C 8 非環式アルキル、C 2－C 8 非環式アルケニル、C 1－C 8 モノハロアルキル、C 1－C 8 ポリハロアルキル、及びシクロプロピルから選択され、Q²が、

【化3】



30

から選択される構造である、請求項1に記載の化合物。

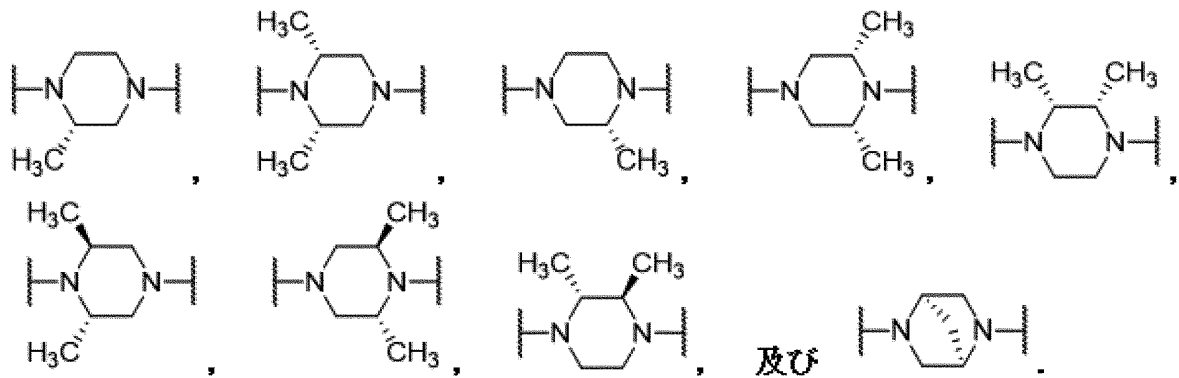
40

【請求項3】

Q²が、

50

【化 4】



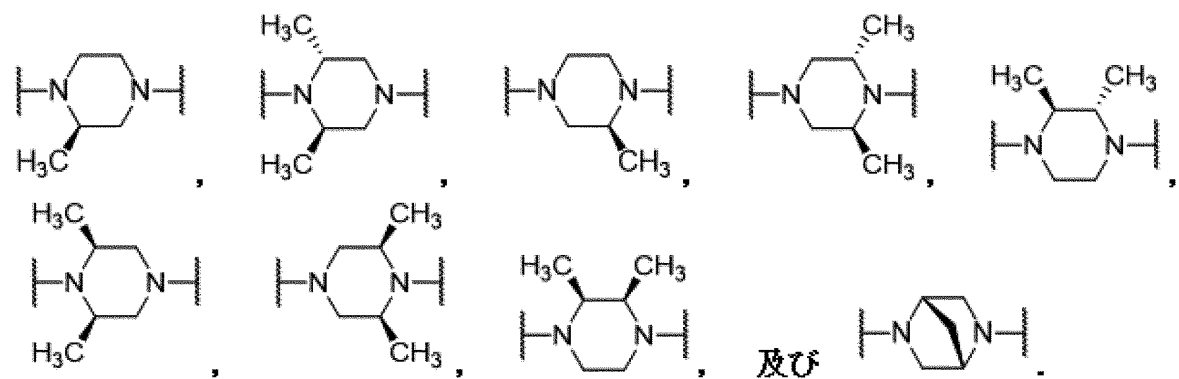
10

から選択される構造である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

Q²が、

【化 5】



20

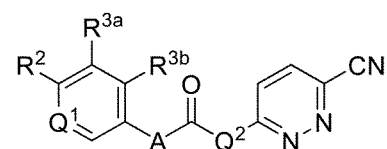
から選択される構造である、請求項 1 に記載の化合物。

30

【請求項 5】

前記化合物が、式：

【化 6】



40

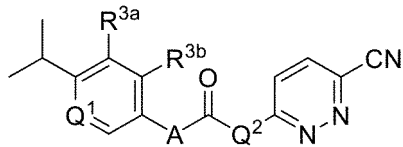
によって示される構造を有する、請求項 1 に記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 6】

前記化合物が、式：

50

【化 7】



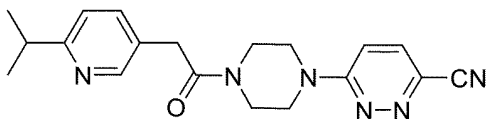
によって示される構造を有する、請求項 1 に記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 7】

10

前記化合物が、

【化 8】



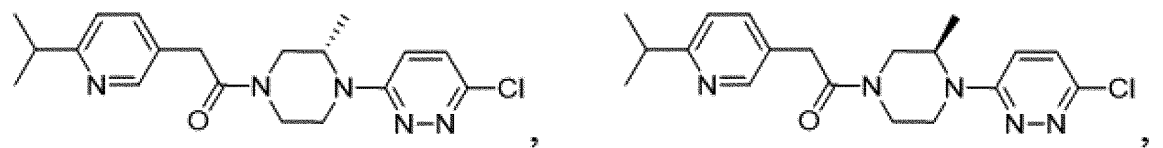
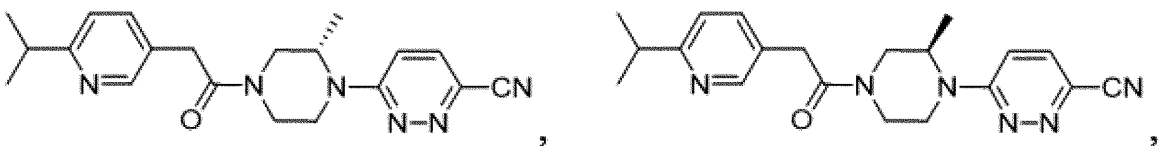
である、請求項 1 に記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩。

20

【請求項 8】

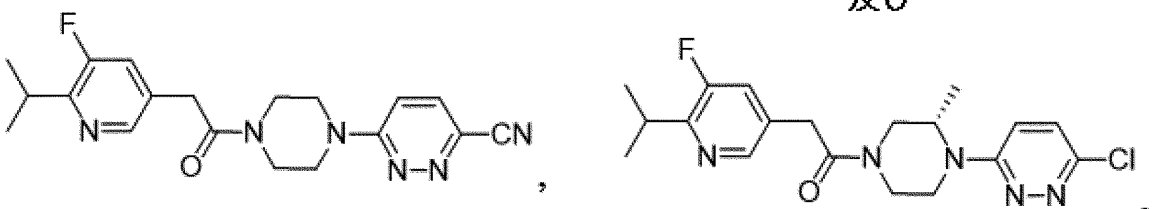
前記化合物が、

【化 9】



30

及び



40

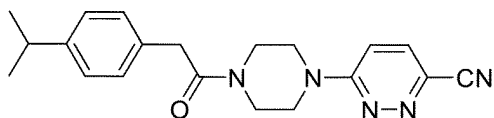
から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 9】

前記化合物が、

50

【化 10】

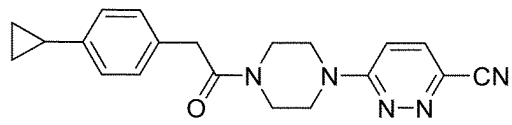


である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 10】

前記化合物が、

【化 11】

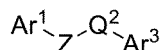


である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 11】

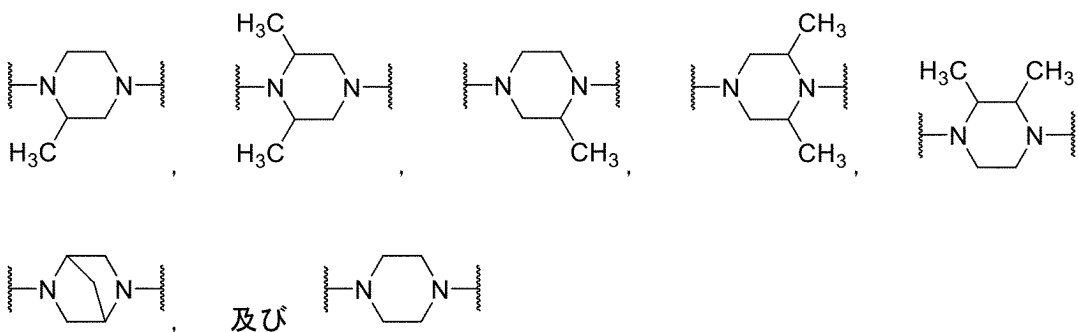
式：

【化 12】



によって示される構造を有する化合物であって、
式中、 Q^2 が、

【化 13】



から選択される構造であり；

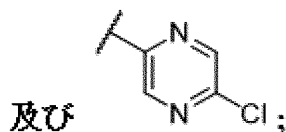
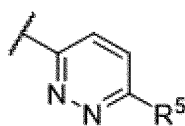
Z が、 CH_2CO であり、該化合物は式： $\text{Ar}^1 - \text{CH}_2\text{CO} - \text{Q}^2 - \text{Ar}^3$ によって示され；

Ar^1 が、フェニル及び 5 員～6 員のヘテロアリールから選択され、ハロゲン、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $\text{C}1 - \text{C}8$ 非環式アルキル、 $\text{C}2 - \text{C}8$ 非環式アルケニル、 $\text{C}1 - \text{C}8$ ヒドロキシアルキル、 $\text{C}1 - \text{C}8$ モノハロアルキル、 $\text{C}1 - \text{C}8$ ポリハロアルキル、 $\text{C}1 - \text{C}8$ アルコキシ、 $\text{C}1 - \text{C}8$ モノハロアルコキシ、 $\text{C}1 - \text{C}8$ ポリハロアルコキシ、 $\text{C}1 - \text{C}8$ 非環式アルキルアミノ、 $(\text{C}1 - \text{C}8)(\text{C}1 - \text{C}8)$ ジアルキルアミノ、 $-\text{CO}(\text{C}1 - \text{C}8$ 非環式アルキル)、及びシクロプロピル、シクロブチル、及びオキセタンから独立して選択される 1 つ、2 つ、または 3 つの基で置換され、前記シクロプロピル、シクロブチル、及びオキセタンが、 $-\text{OH}$ 、 $\text{C}1 - \text{C}4$ アルキル、及

び C 1 - C 4 アルコキシから独立して選択される 1 つ、2 つ、または 3 つの基で任意選択で置換され、

A r 3 が、

【化 1 4】



10

から選択される構造であり；

R 5 が、C N、ハロゲン、- N O 2、S O 2 N H 2、及び S O 2 C H 3 から選択される、前記化合物、またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 1 2】

A r 1 が、フェニル及び 5 員～6 員のヘテロアリールから選択され、ハロゲン、- N O 2、- C N、- O H、- S H、- N H 2、C 1 - C 8 非環式アルキル、C 2 - C 8 非環式アルケニル、C 1 - C 8 ヒドロキシアルキル、C 1 - C 8 モノハロアルキル、C 1 - C 8 ポリハロアルキル、C 1 - C 8 アルコキシ、C 1 - C 8 モノハロアルコキシ、C 1 - C 8 ポリハロアルコキシ、C 1 - C 8 非環式アルキルアミノ、(C 1 - C 8) (C 1 - C 8) ジアルキルアミノ、- C O (C 1 - C 8 非環式アルキル)、及びシクロプロピルから独立して

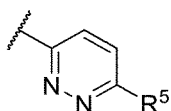
20

選択される 1 つ、2 つ、または 3 つの基で置換される、請求項 1 1 に記載の化合物。

【請求項 1 3】

A r 3 が、

【化 1 5】



30

である、請求項 1 1 に記載の化合物。

【請求項 1 4】

R 5 が、C N である、請求項 1 2 に記載の化合物。

【請求項 1 5】

R 5 が、- C l である、請求項 1 3 に記載の化合物。

【請求項 1 6】

R 5 が、ハロゲン、- N O 2、S O 2 N H 2、及び S O 2 C H 3 から選択される、請求項 1 4 に記載の化合物。

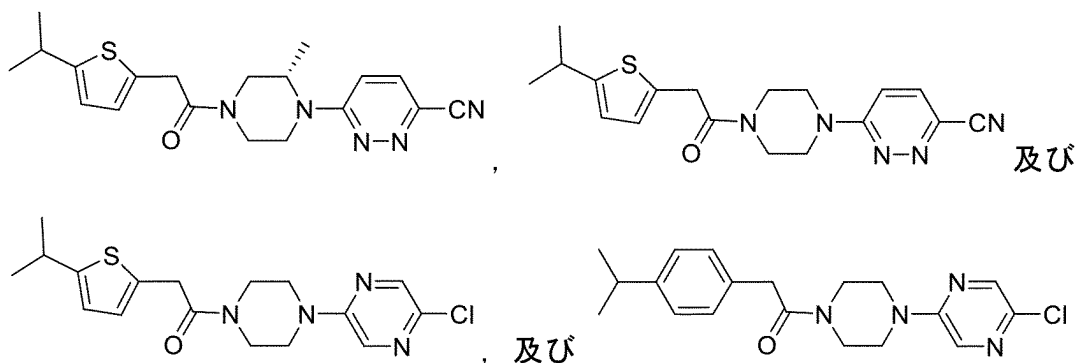
【請求項 1 7】

前記化合物が、

40

50

【化 1 6】



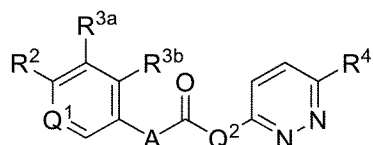
10

から選択される、請求項 1 5 に記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 1 8】

対象におけるパントテン酸キナーゼ活性と関連する障害の治療のための医薬組成物であって、前記医薬組成物が、式：

【化 1 7】



20

によって示される構造を有する少なくとも 1 つの化合物またはその医薬的に許容される塩を有効量で含み、前記組成物が対象に投与され、

式中、A が、CH₂であり；

Q¹が、CHであり；R²が、-SCH₃、C₁-C₈非環式アルキル、C₂-C₈非環式アルケニル、C₁-C₈モノハロアルキル、C₁-C₈ポリハロアルキル、C₁-C₈アルコキシハロアルキル、シクロプロピル、シクロブチル、及びオキセタンから選択され、前記シクロプロピル、シクロブチル、及びオキセタンが、-OH、C₁-C₄アルキル、及びC₁-C₄アルコキシから独立して選択される 1 つ、2 つ、もしくは 3 つの基で、任意選択で置換され、または

30

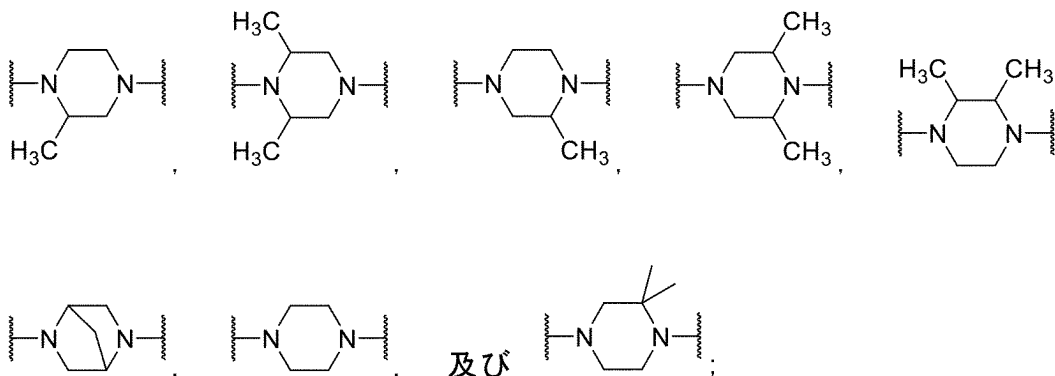
Q¹が、Nであり、R²が、ハロゲン、-SCH₃、C₁-C₈非環式アルキル、C₂-C₈非環式アルケニル、C₁-C₈モノハロアルキル、C₁-C₈ポリハロアルキル、C₁-C₈アルコキシハロアルキル、シクロプロピル、シクロブチル、及びオキセタンから選択され、前記シクロプロピル、シクロブチル、及びオキセタンが、-OH、C₁-C₄アルキル、及びC₁-C₄アルコキシから独立して選択される 1 つ、2 つ、もしくは 3 つの基で、任意選択で置換され；

Q²が、

40

50

【化 1 8】



10

から選択される構造であり；

R^{3a}及びR^{3b}がそれぞれ、水素、ハロゲン、－OH、C₁－C₄アルコキシ、及びC₁－C₄アルキルから独立して選択され；

R⁴が、水素、ハロゲン、－CN、SO₂NH₂、SO₂CH₃、SO₂CF₃、及びNO₂から選択される、前記医薬組成物。

【請求項 1 9】

パントテン酸キナーゼ活性と関連する前記障害が、補酵素Aの制御異常及び／または上昇と関連しており、結果として高血糖が生じるものである、請求項 1 8 に記載の医薬組成物。

20

【請求項 2 0】

パントテン酸キナーゼ活性と関連する前記障害が、パントテン酸キナーゼまたは補酵素Aの欠損と関連しており、結果として神経変性が生じるものである、請求項 1 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 1】

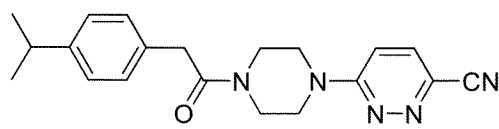
パントテン酸キナーゼ活性と関連する前記障害が、PKAN及び糖尿病から選択される、請求項 1 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 2】

前記化合物が、

30

【化 1 9】

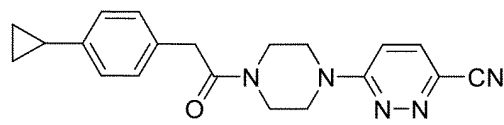


である、請求項 1 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 3】

前記化合物が、

【化 2 0】



40

である、請求項 1 8 に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

関連出願の相互参照

50

本出願は、2016年6月23日出願の米国仮出願第62/354,012号の利益を主張し、当該文献は、参照によってその全体が本明細書に組み込まれる。

【背景技術】

【0002】

パントテン酸キナーゼ (PanK、EC 2.7.1.33) は、パントテン酸 (ビタミン B5) からホスホパントテン酸への生化学的な変換を触媒し、それによって補酵素 A (CoA) の生合成が開始する。ほとんどの生物では、PanK 酵素の活性が CoA の細胞内濃度を制御している (Leonardi et al. (2005) Prog. Lipid Res. 44:125-153、Jackowski and Rock (1981) J. Bacteriol. 148:926-932、Zano et al. (2015) Mol. Genet. Metab. 116:281-288)。CoA は、トリカルボン酸回路、ステロール生合成、ヘム生合成、脂肪酸及び複合脂質の合成及び代謝、ならびにクロマチンのエピジェネティック修飾などの、さまざまな合成経路及び酸化的代謝経路においてカルボン酸基質の担体として機能する必要不可欠な補因子である。哺乳類では、PanK1 α 、PanK1 β 、PanK2、及び PanK3 という4つの密接に関連する活性な PanK アイソフォームが同定されており、これらのアイソフォームは、3つの遺伝子によってコードされる (Zhou et al. (2001) Nat. Genet. 28:345-349、Zhang et al. (2005) J. Biol. Chem. 280:32594-32601、Rock et al. (2002) Gene 291:35-43)。PanK は、CoA または CoA チオエステルによる酵素活性のフィードバック阻害を介して細胞の CoA を制御しており、それぞれのアイソフォームが、異なる感度で阻害に応答する (Leonardi et al. (2005) Prog. Lipid Res. 44:125-153)。PanK アイソフォームの発現プロファイルは、個々の細胞型、組織、及び臓器によって異なっており、1つまたは複数のアイソフォームの相対存在量によってそれぞれの CoA レベルが決定する (Dansie et al. (2014) Biochem. Soc. Trans. 42:1033-1036)。

【0003】

ヒトにおいて PANK2 遺伝子に変異すると、PanK 関連神経変性 (PKAN) として知られる希少かつ致命的な神経学的障害が生じる (Zhou et al. (2001) Nat. Genet. 28:345-349、Johnson et al. (2004) Ann. N. Y. Acad. Sci. 1012:282-298、Kotzbauer et al. (2005) J. Neurosci. 25:689-698)。PKAN は、進行性のジストニア、構音障害、パーキンソニズム、及び色素性網膜症を引き起こす遺伝性の常染色体劣性障害である。古典的な PKAN は、3歳頃をその開始年齢として生後10年のうちに発症するものであり、患者は、早期死亡のリスクにさらされる。PANK2 遺伝子は、ヒトの神経組織に高度に発現しており、PKAN と関連する変異の多くにおいて、切断型または不活性型の PanK2 タンパク質が発現するか、または活性が著しく低下するという結果をまねく (Zhang et al. (2006) J. Biol. Chem. 281:107-114)。PANK2 が変異すると、CoA のレベルが顕著に低下し、それによって PKAN 患者の神経細胞の代謝及び機能が低下すると予測される。CoA のレベルと神経変性との間の関連性 (複数可) を調べるためのツールが不足している。また同様に神経組織において発現する PanK1 タンパク質または PanK3 タンパク質 (Leonardi et al. (2007) FEBS Lett. 581:4639-4644) が活性化すれば、PanK2 活性の減少を補うことができると想定され、この理由は、アイソフォーム間に機能的な重複性が存在することが、PanK1-/-マウスモデル及び PanK2-/-マウスモデルにおいて実証されているからである (Leonardi et al. (2010))。

【0004】

マウスにおいて PanK1 を遺伝子的に欠失させることによって CoA の供給を制限すると、絶食に応じて生じる肝臓 CoA の増加が鈍くなる。このことによって、次に、肝臓に

10

20

30

40

50

よる脂肪酸酸化及びグルコース産生が減少し、その結果、空腹時低血糖が生じる (Leonardi et al. (2010) PLoS one 5:e11107)。低血糖、ならびに脂肪酸及びケトンの酸化の顕著な減少は、両方の遺伝子が欠失した Pank1-/-Pank2-/-マウスが早期に死亡することの主要原因である (Garcia et al. (2012) PLoS one 7:e40871)。ob/ob レプチン欠損マウスは、異常に高い肝臓 CoA を示す肥満関連 II 型糖尿病のモデルである (Leonardi et al. (2014) Diabetologia 57:1466-1475)。肝臓 CoA レベルとグルコース恒常性との間に関連性が存在することと一致して、ob/ob マウスにおいて Pank1 を欠失させると、肝臓 CoA が減少し、その結果、この系統に特徴的な糖尿病性高血糖及び関連する高インスリン血症が正常化する (Leonardi et al. (2014) Diabetologia 57:1466-1475)。ゲノム規模の関連試験 (Sabatti et al. (2009) Nature Genet. 41:35-46) では、ヒトにおいて PANK1 遺伝子の変異とインスリンレベルとの間に有意な関連性が存在することが示されており、このことは、Pank 阻害剤が糖尿病に対する有用な治療手段となり得るという概念を支持するものである。まとめると、こうしたデータは、CoA の細胞内レベルを改変すると、酸化的代謝及びグルコース恒常性に影響が及ぶことを実証している。

10

【0005】

PKAN 及び糖尿病のような疾患と Pank とが関連するということを起点として、我々は、CoA レベルを調節する能力を有する Pank の活性化剤及び阻害剤を同定及び開発し、こうした疾患における治療手段としてそのような化合物の実現可能性を評価することとなった。我々は、この目標に向けてハイスループットスクリーニングを最初に試み、この試みを最近開示した (Sharma et al. (2015) J. Med. Chem. 58:1563-1568)。その後、我々は、再検討を行い、ヒットしたものを注意深く選別すると共に、医薬品化学を駆使して労力を注ぐことで、Pank 活性を調節する能力を有する新たな化学種を同定するに至った。

20

【0006】

PKAN 及び糖尿病のような疾患と Pank とが関連することは実証されているものの、疾患の治療手段として CoA レベルを調節する能力を有する Pank アンタゴニストが実現可能であるかは不明である。したがって、疾患における CoA の役割を検討するための強力な Pank 調節剤が依然として必要とされている。下記の開示では、そのような化合物の一群、ならびにその調製方法及び使用方法について記載される。

30

【発明の概要】

【0007】

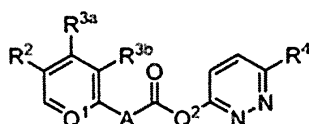
本発明の目的 (複数可) は、本明細書で具体化及び広く記載されており、こうした目的 (複数可) によれば、本発明は、1 つの態様では、パントテン酸キナーゼ活性と関連する障害 (例えば、PKAN 及び糖尿病など) の予防及び治療において使用するための組成物及び方法に関する。

【0008】

式：

40

【化 1】



によって示される構造を有する化合物であって、

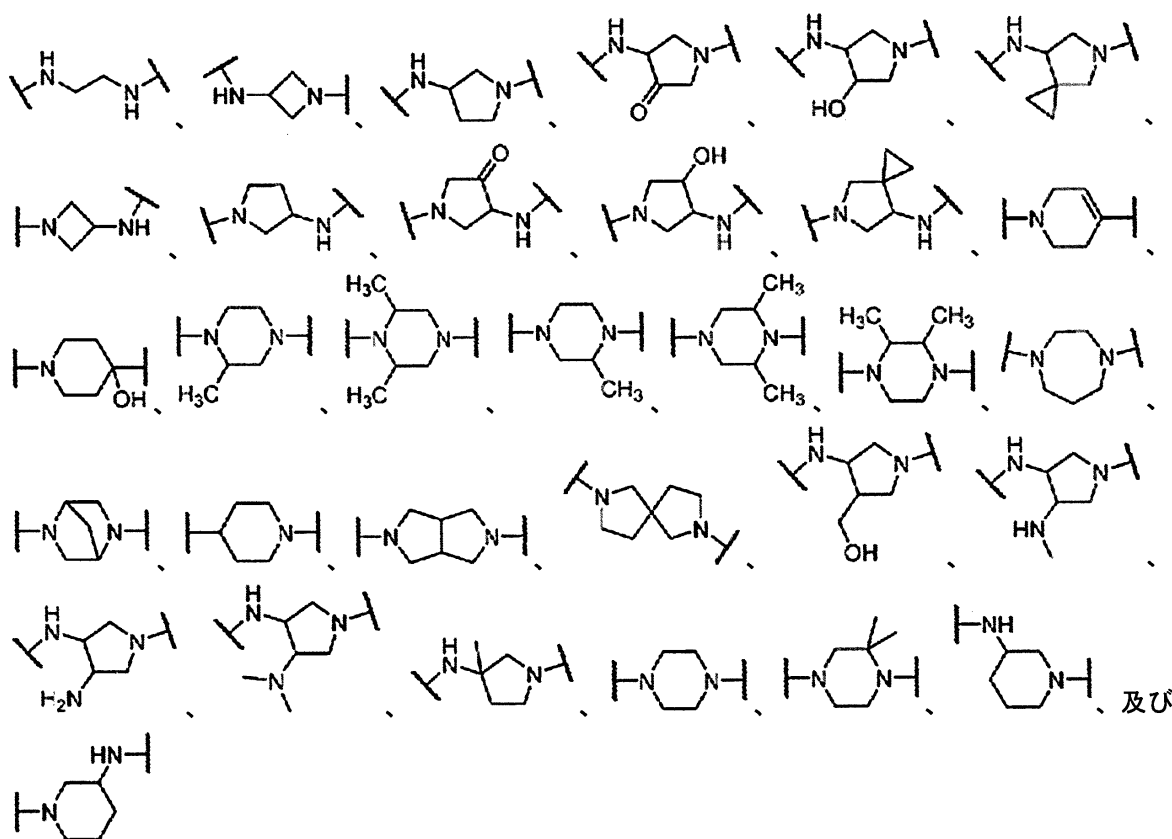
式中、A が、O、CO、CH₂、CF₂、NH、N(CH₃)、及び CH(OH) から選択され、Q¹ が、CH であり、R² が、-SCH₃、C₁-C₈ 非環式アルキル、C₁-

50

C 8 非環式アルケニル、C 1 - C 8 モノハロアルキル、C 1 - C 8 ポリハロアルキル、C 1 - C 8 アルコキシハロアルキル、シクロプロピル、シクロブチル、及びオキセテンから選択され、シクロプロピル、シクロブチル、及びオキセテンが、-OH、C 1 - C 4 アルキル、及びC 1 - C 4 アルコキシから独立して選択される1つ、2つ、もしくは3つの基で、任意選択で置換され、またはQ¹が、Nであり、R²が、ハロゲン、-SCH₃、C 1 - C 8 非環式アルキル、C 1 - C 8 非環式アルケニル、C 1 - C 8 モノハロアルキル、C 1 - C 8 ポリハロアルキル、C 1 - C 8 アルコキシハロアルキル、シクロプロピル、シクロブチル、及びオキセテンから選択され、シクロプロピル、シクロブチル、及びオキセテンが、-OH、C 1 - C 4 アルキル、及びC 1 - C 4 アルコキシから独立して選択される1つ、2つ、もしくは3つの基で、任意選択で置換され、Q²が、

【化2】

10



20

30

から選択される構造であり、R^{3a}及びR^{3b}がそれぞれ、水素、ハロゲン、-OH、C 1 - C 4 アルコキシ、及びC 1 - C 4 アルキルから独立して選択され、R⁴が、水素、ハロゲン、-CN、SO₂NH₂、SO₂CH₃、SO₂CF₃、及びNO₂から選択される、化合物、またはその医薬的に許容可能な塩が開示される。

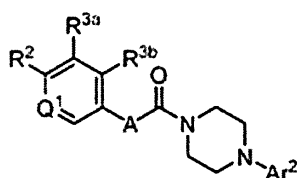
40

【0009】

式：

50

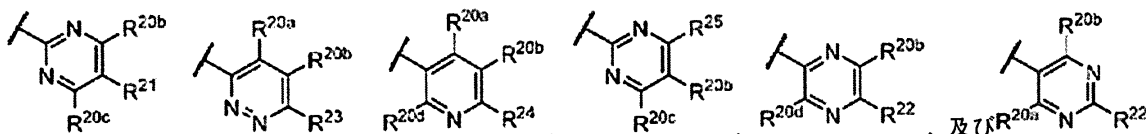
【化 3】



によって示される構造を有する化合物であって、

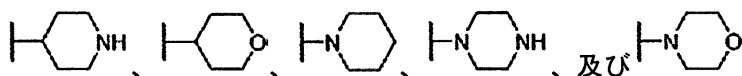
式中、 A が、 O 、 CO 、 CH_2 、 CF_2 、 NH 、 $N(CH_3)$ 、及び $CH(OH)$ から選択され、 Q^1 が、 N 及び CH から選択され、 R^2 が、 $C1-C8$ 非環式アルキル、 $C1-C8$ 非環式アルケニル、 $C1-C8$ モノハロアルキル、 $C1-C8$ ポリハロアルキル、($C1-C8$)($C1-C8$)ジアルキルアミノ、及びシクロプロピルから選択され、 R^{3a} 及び R^{3b} がそれぞれ、水素、ハロゲン、 $C1-C4$ アルキル、及び $C1-C4$ アルコキシから独立して選択され、 Ar^2 が、

【化 4】



から選択される式によって示される構造であり、 R^{20a} 、 R^{20b} 、 R^{20c} 、及び R^{20d} がそれぞれ、存在するとき、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $C1-C4$ アルキル、 $C1-C4$ モノハロアルキル、 $C1-C4$ ポリハロアルキル、 $C1-C4$ アルコキシ、 $C1-C4$ モノハロアルコキシ、 $C1-C4$ ポリハロアルコキシ、 $C1-C4$ アルキルアミノ、($C1-C4$)($C1-C4$)ジアルキルアミノ、及びシクロプロピルから独立して選択され、 R^{21} が、存在するとき、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 SO_2NH_2 、 SO_2CH_3 、 SO_2CF_3 、及び Cy^1 から選択され、 Cy^1 が、存在するとき、環、ヘテロ環、アリール、及びヘテロアリールから選択され、ハロゲン、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $C1-C4$ アルキル、 $C1-C4$ モノハロアルキル、 $C1-C4$ ポリハロアルキル、 $C1-C4$ アルコキシ、 $C1-C4$ アルキルアミノ、及び($C1-C4$)($C1-C4$)ジアルキルアミノから独立して選択される0、1つ、2つ、または3つの基で置換され、 R^{22} が、存在するとき、 $-CN$ 、ハロゲン、 $-NO_2$ 、 SO_2NH_2 、 SO_2CH_3 、及び SO_2CF_3 から選択され、 R^{23} が、存在するとき、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 SO_2NH_2 、 SO_2CH_3 、 SO_2CF_3 、シクロヘキシル、

【化 5】

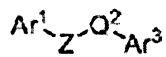


から選択され、 R^{24} が、存在するとき、 $-CN$ 、ハロゲン、 $-NO_2$ 、 SO_2NH_2 、 SO_2CH_3 、及び SO_2CF_3 から選択されるが、但し、 A が NH または $N(CH_3)$ であるならば、 R^{24} が $-NO_2$ ではないことが条件であり、 R^{25} が、存在するとき、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 SO_2NH_2 、 SO_2CH_3 、及び SO_2CF_3 から選択される、化合物、またはその医薬的に許容可能な塩も開示される。

【0010】

式：

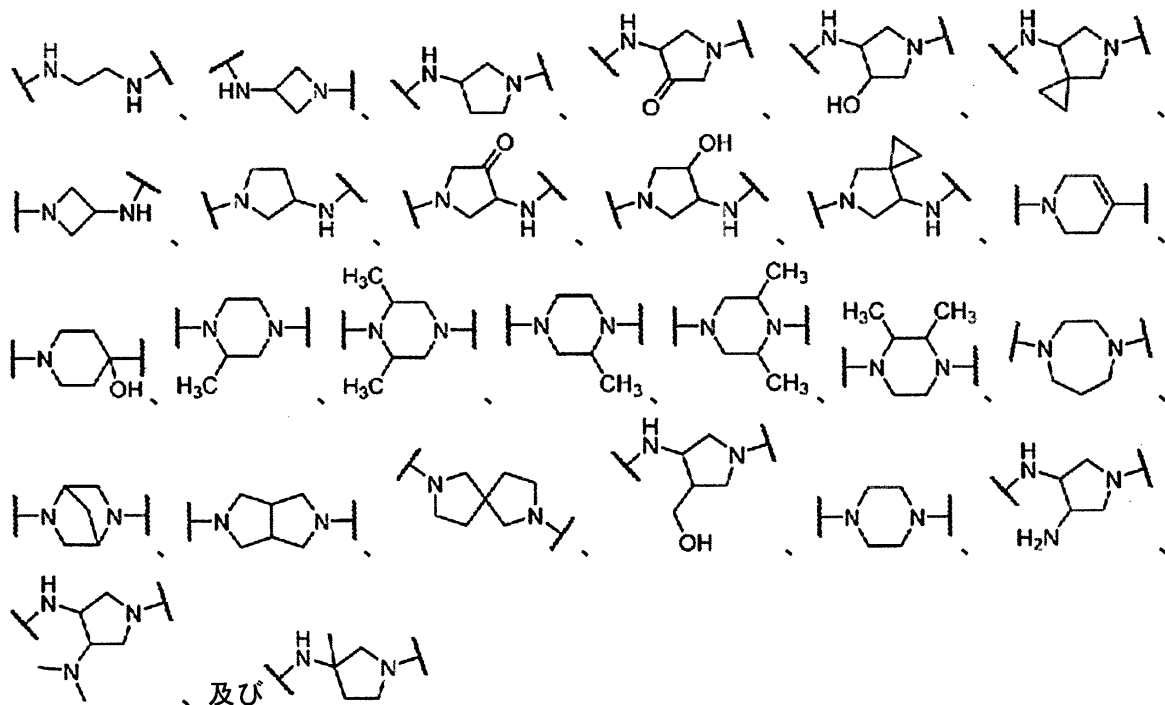
【化6】



によって示される構造を有する化合物であって、

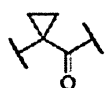
式中、Q²が、

【化7】



から選択される構造であり、Zが、O (C=O)、CF₂CO、COCH₂、CH₂CO、

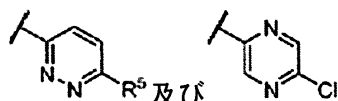
【化8】



、CO、CH₂SO₂、SO₂、NHCO、N(CH₃)CO、及びCH(OH)COから選択され、Ar¹が、アリール及びヘテロアリールから選択され、ハロゲン、-NO₂、-CN、-OH、-SH、-NH₂、C₁-C₈非環式アルキル、C₁-C₈非環式アルケニル、C₁-C₈ヒドロキシアルキル、C₁-C₈モノハロアルキル、C₁-C₈ポリハロアルキル、C₁-C₈アルコキシ、C₁-C₈モノハロアルコキシ、C₁-C₈ポリハロアルコキシ、C₁-C₈非環式アルキルアミノ、(C₁-C₈)(C₁-C₈)ジアルキルアミノ、-CO(C₁-C₈非環式アルキル)、シクロプロピル、シクロブチル、及びオキセテンから独立して選択される1つ、2つ、または3つの基で置換され、シクロプロピル、シクロブチル、及びオキセテンが、-OH、C₁-C₄アルキル、及びC₁

－C 4 アルコキシから独立して選択される 1 つ、2 つ、または 3 つの基で、任意選択で置換され、Ar³が、

【化 9】

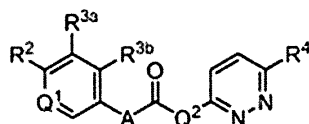


から選択される構造であり、R⁵が、存在するとき、CN、ハロゲン、－NO₂、SO₂NH₂、及びSO₂CH₃から選択されるが、但し、R⁵がCNであり、かつZがCOであるならば、Ar¹がC 1－C 8 モノハロアルキルまたはC 1－C 8 ポリハロアルキルでは置換されず、R⁵がハロゲンであるならば、Ar¹が5員ヘテロアリール及び6員ヘテロアリールから選択され、かつZがCOではあり得ないことが条件である、化合物、またはその医薬的に許容可能な塩も開示される。

【0011】

式：

【化 10】



によって示される構造を有する化合物であって、

式中、Aが、O、CO、CH₂、CF₂、NH、N(CH₃)、及びCH(OH)から選択され、Q¹が、CHであり、R²が、－SCH₃、C 1－C 8 非環式アルキル、C 1－C 8 非環式アルケニル、C 1－C 8 モノハロアルキル、C 1－C 8 ポリハロアルキル、C 1－C 8 アルコキシハロアルキル、シクロプロピル、シクロブチル、及びオキセテンから選択され、シクロプロピル、シクロブチル、及びオキセテンが、－OH、C 1－C 4 アルキル、及びC 1－C 4 アルコキシから独立して選択される 1 つ、2 つ、もしくは 3 つの基で、任意選択で置換され、またはQ¹が、Nであり、R²が、ハロゲン、－SCH₃、C 1－C 8 非環式アルキル、C 1－C 8 非環式アルケニル、C 1－C 8 モノハロアルキル、C 1－C 8 ポリハロアルキル、C 1－C 8 アルコキシハロアルキル、シクロプロピル、シクロブチル、及びオキセテンから選択され、シクロプロピル、シクロブチル、及びオキセテンが、－OH、C 1－C 4 アルキル、及びC 1－C 4 アルコキシから独立して選択される 1 つ、2 つ、もしくは 3 つの基で、任意選択で置換され、Q²が、

10

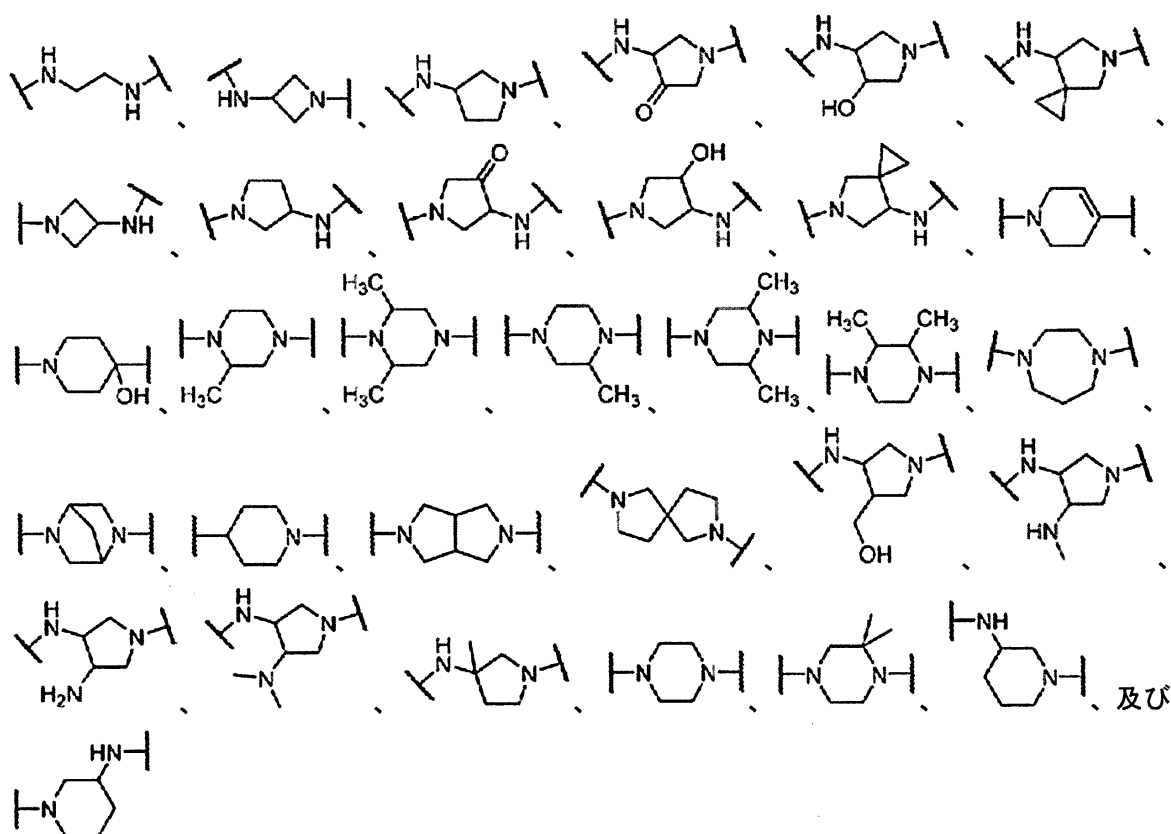
20

30

40

50

【化 1 1】



10

20

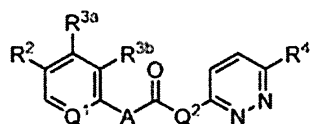
から選択される構造であり、 R^{3a} 及び R^{3b} がそれぞれ、水素、ハロゲン、 $-OH$ 、 $C1-C4$ アルコキシ、及び $C1-C4$ アルキルから独立して選択され、 R^4 が、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 SO_2NH_2 、 SO_2CH_3 、 SO_2CF_3 、及び NO_2 から選択される、化合物、またはその医薬的に許容可能な塩も開示される。

30

【0012】

式：

【化 1 2】



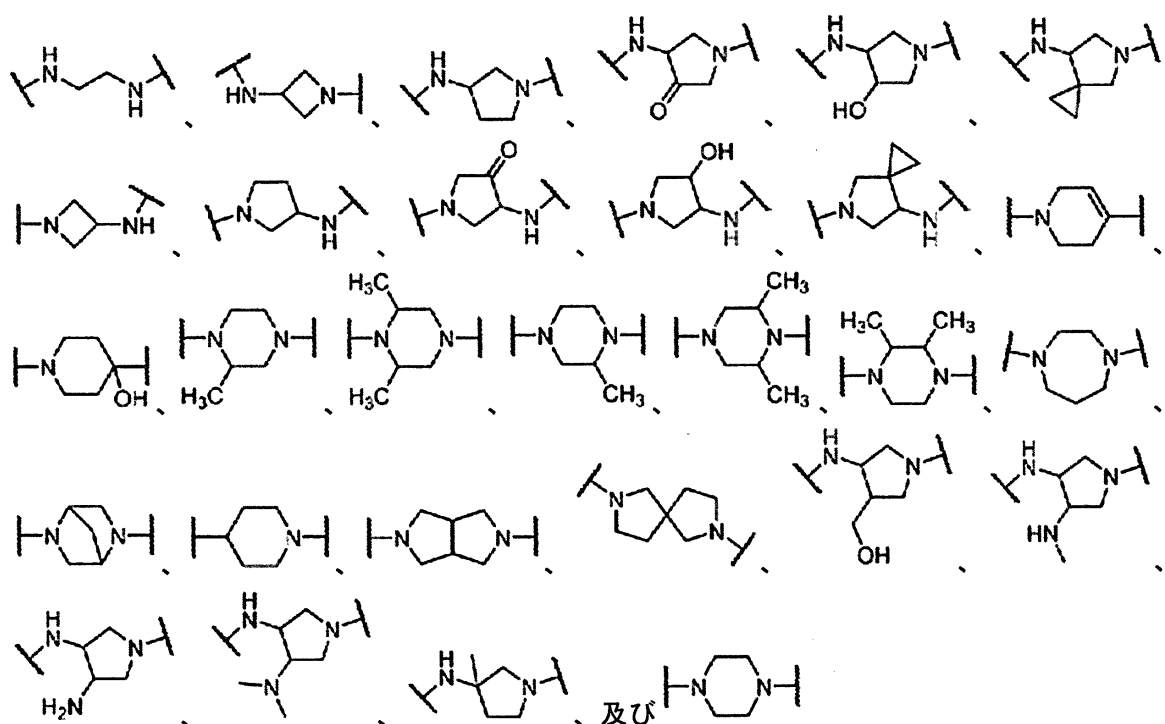
40

によって示される構造を有する化合物であって、

式中、 A が、 O 、 CO 、 CH_2 、 CF_2 、 NH 、 $N(CH_3)$ 、及び $CH(OH)$ から選択され、 Q^1 が、 CH であり、 R^2 が、 $C1-C8$ 非環式アルキル、 $C1-C8$ 非環式アルケニル、 $C1-C8$ モノハロアルキル、 $C1-C8$ ポリハロアルキル、及びシクロプロピルから選択され、または A が、 O 、 CO 、 CH_2 、 CF_2 、 NH 、 $N(CH_3)$ 、及び $CH(OH)$ から選択され、 Q^1 が、 N であり、 R^2 が、ハロゲン、 $C1-C8$ 非環式アルキル、 $C1-C8$ 非環式アルケニル、 $C1-C8$ モノハロアルキル、 $C1-C8$ ポリハロアルキル、及びシクロプロピルから選択され、 Q^2 が、

50

【化 1 3】



10

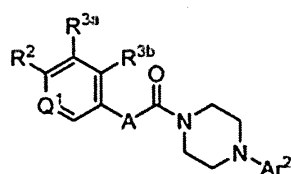
20

から選択される構造であり、R^{3a}及びR^{3b}がそれぞれ、水素、ハロゲン、C₁－C₄アルコキシ、及びC₁－C₄アルキルから独立して選択され、R⁴が、水素、ハロゲン、CN、SO₂NH₂、SO₂CH₃、SO₂CF₃、及びNO₂から選択される、化合物、またはその医薬的に許容可能な塩も開示される。

【0013】

式：

【化 1 4】



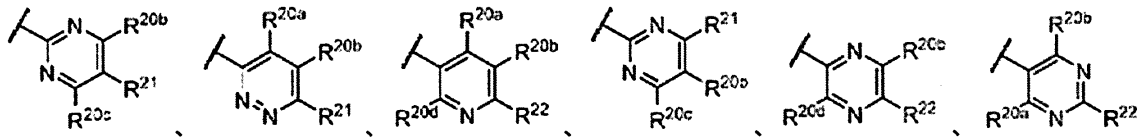
によって示される構造を有する化合物であって、

式中、Aが、O、CO、CH₂、CF₂、NH、N(CH₃)、及びCH(OH)から選択され、Q¹が、N及びCHから選択され、R²が、C₁－C₈非環式アルキル、C₁－C₈非環式アルケニル、C₁－C₈モノハロアルキル、C₁－C₈ポリハロアルキル、(C₁－C₈)(C₁－C₈)ジアルキルアミノ、及びシクロプロピルから選択され、R^{3a}及びR^{3b}がそれぞれ、水素、ハロゲン、C₁－C₄アルキル、及びC₁－C₄アルコキシから独立して選択され、Ar²が、

40

50

【化 1 5】



から選択される式によって示される構造であり、R^{20a}、R^{20b}、R^{20c}、及びR^{20d}がそれぞれ、存在するとき、水素、ハロゲン、CN、NO₂、C₁－C₄アルキル、C₁－C₄モノハロアルキル、C₁－C₄ポリハロアルキル、C₁－C₄アルコキシ、C₁－C₄モノハロアルコキシ、C₁－C₄ポリハロアルコキシ、C₁－C₄アルキルアミノ、(C₁－C₄)(C₁－C₄)ジアルキルアミノ、及びシクロプロピルから独立して選択され、R²¹が、存在するとき、－CN、NO₂、SO₂NH₂、SO₂CH₃、SO₂CF₃、及びCy₁から選択され、R²²が、存在するとき、CN、ハロゲン、NO₂、SO₂NH₂、SO₂CH₃、及びSO₂CF₃から選択される、化合物、またはその医薬的に許容可能な塩も開示される。

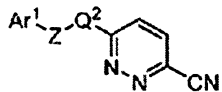
10

【0014】

式：

【化 1 6】

20



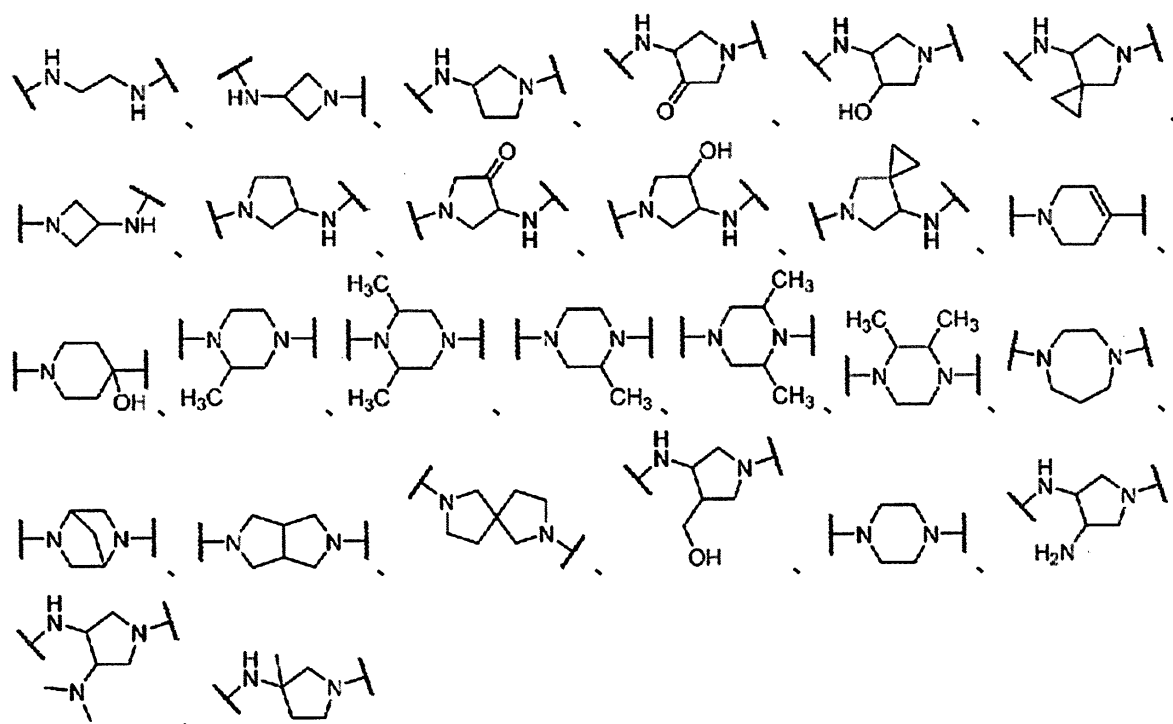
によって示される構造を有する化合物であって、
式中、Q²が、

30

40

50

【化 17】

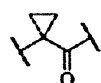


10

20

から選択される構造であり、Zが、O (C=O)、CF₂CO、COCH₂、CH₂CO、

【化 18】



30

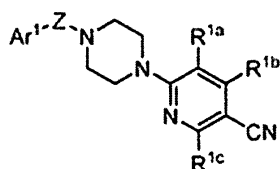
、CO、CH₂SO₂、SO₂、NHCO、及びCH(OH)COから選択され、Ar¹が、アリール及びヘテロアリールから選択され、ハロゲン、NO₂、CN、OH、SH、NH₂、C₁–C₈非環式アルキル、C₁–C₈非環式アルケニル、C₁–C₈ヒドロキシアルキル、C₁–C₈モノハロアルキル、C₁–C₈ポリハロアルキル、C₁–C₈アルコキシ、C₁–C₈モノハロアルコキシ、C₁–C₈ポリハロアルコキシ、C₁–C₈非環式アルキルアミノ、(C₁–C₈)(C₁–C₈)ジアルキルアミノ、–CO(C₁–C₈非環式アルキル)、及びシクロプロピルから独立して選択される1つ、2つ、または3つの基で置換される、化合物、またはその医薬的に許容可能な塩も開示される。

【0015】

40

式：

【化 19】

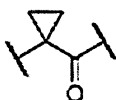


50

によって示される構造を有する化合物であって、

式中、 R^{1a} 、 R^{1b} 、及び R^{1c} がそれぞれ、水素、ハロゲン、 NO_2 、 CN 、 OH 、 SH 、 NH_2 、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 モノハロアルキル、 C_1-C_4 ポリハロアルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 アルキルアミノ、及び $(C_1-C_4)(C_1-C_4)$ ジアルキルアミノから独立して選択され、 Z が、 $COCH_2$ 、 $O(C=O)$ 、 CF_2CO 、及び $CH(OH)CO$ から選択され、 Ar^1 が、アリール及びヘテロアリールから選択され、ハロゲン、 NO_2 、 CN 、 OH 、 SH 、 NH_2 、 C_1-C_8 非環式アルキル、 C_1-C_8 非環式アルケニル、 C_1-C_8 ヒドロキシアルキル、 C_1-C_8 モノハロアルキル、 C_1-C_8 ポリハロアルキル、 C_1-C_8 アルコキシ、 C_1-C_8 モノハロアルコキシ、 C_1-C_8 ポリハロアルコキシ、 C_1-C_8 非環式アルキルアミノ、 $(C_1-C_8)(C_1-C_8)$ ジアルキルアミノ、 $-CO(C_1-C_8$ 非環式アルキル)、及びシクロプロピルから独立して選択される1つ、2つ、もしくは3つの基で置換され、または Z が、 CO 、

【化20】

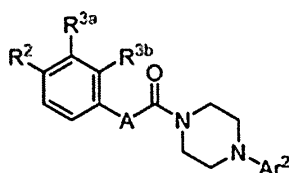


、 CH_2CO 、 $COCH_2$ 、 $NHCO$ 、及び $NHCS$ から選択され、 Ar^1 が、フラニル、3-イソプロピルイソオキサゾール、6-イソプロピルピリジン-3-イル、5-イソプロピルピリジン-2-イル、5-tertブチルピリジン-2-イル、5-プロモピリジン-2-イル、5-(プロパー-1-エン-2-イル)ピリジン-2-イル、3-ピリジニル、4-ピリジニル、及びピリミジニルから選択され、ハロゲン、 NO_2 、 CN 、 OH 、 SH 、 NH_2 、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 モノハロアルキル、 C_1-C_4 ポリハロアルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 アルキルアミノ、及び $(C_1-C_4)(C_1-C_4)$ ジアルキルアミノから独立して選択される0、1つ、2つ、または3つの基で置換される、化合物、またはその医薬的に許容可能な塩も開示される。

【0016】

式：

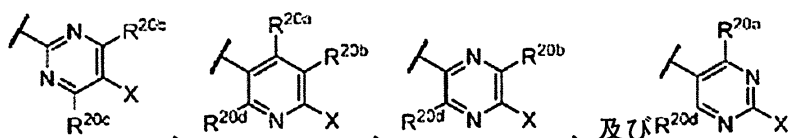
【化21】



によって示される構造を有する化合物であって、

式中、 A が、 O 、 CO 、 CH_2 、 CF_2 、 NH 、及び $CH(OH)$ から選択され、 R^2 が、イソプロピル及びシクロプロピルから選択され、 Ar^2 が、

【化22】



10

20

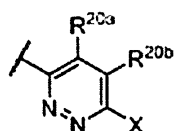
30

40

50

から選択される式によって示される構造であり、Xが、ハロゲンであり、R^{20a}、R^{20b}、R^{20c}、及びR^{20d}がそれぞれ、存在するとき、水素、ハロゲン、-CN、C₁-C₄アルキル、C₁-C₄モノハロアルキル、C₁-C₄ポリハロアルキル、C₁-C₄アルコキシ、C₁-C₄モノハロアルコキシ、C₁-C₄ポリハロアルコキシ、C₁-C₄アルキルアミノ、(C₁-C₄)(C₁-C₄)ジアルキルアミノ、及びシクロプロピルから独立して選択され、またはAが、O、CO、CH₂、CF₂、及びCH(OH)から選択され、Ar²が、式：

【化23】



10

によって示される構造である、化合物、またはその医薬的に許容可能な塩も開示される。

【0017】

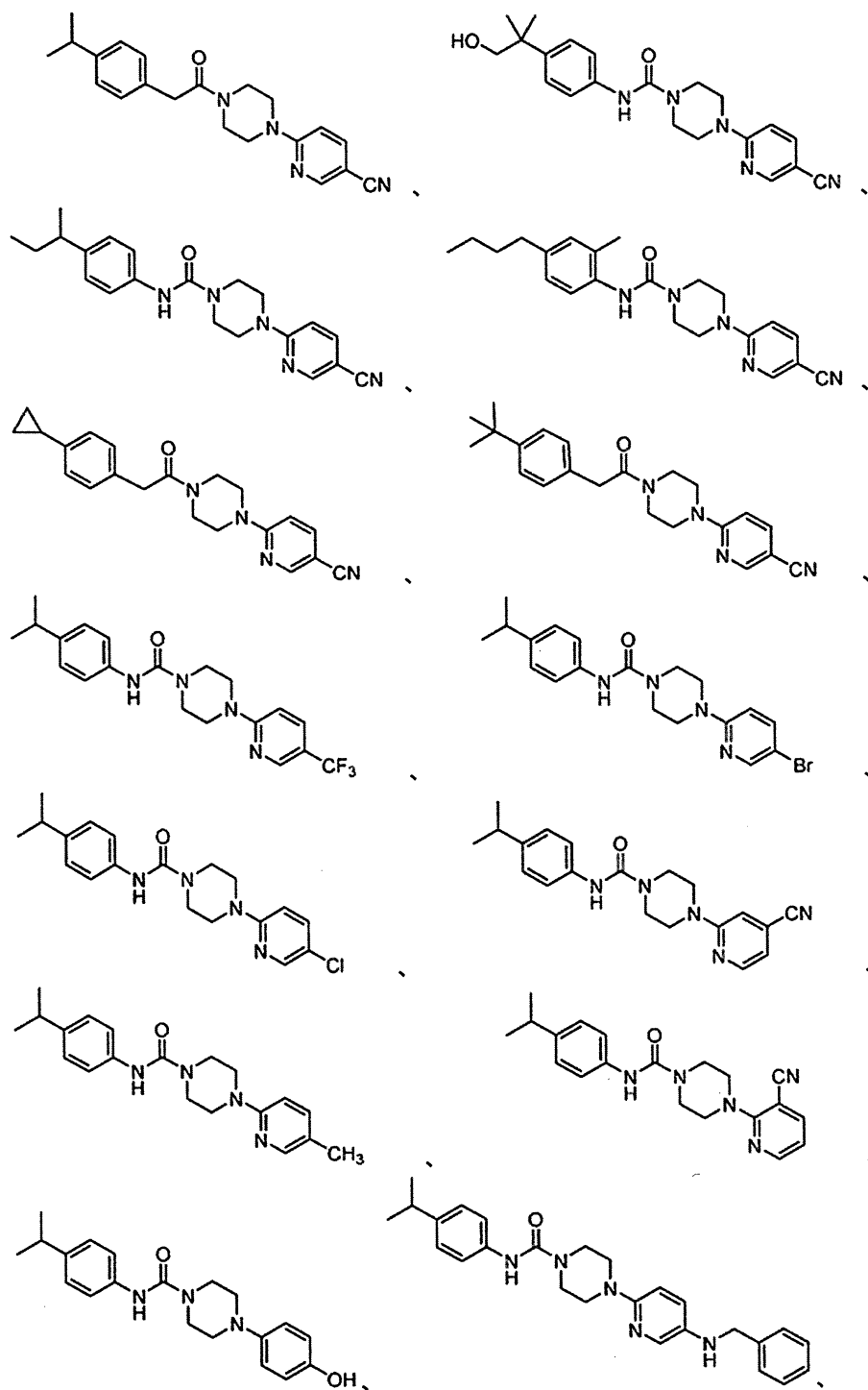
20

30

40

50

【化 2 4 - 1】



10

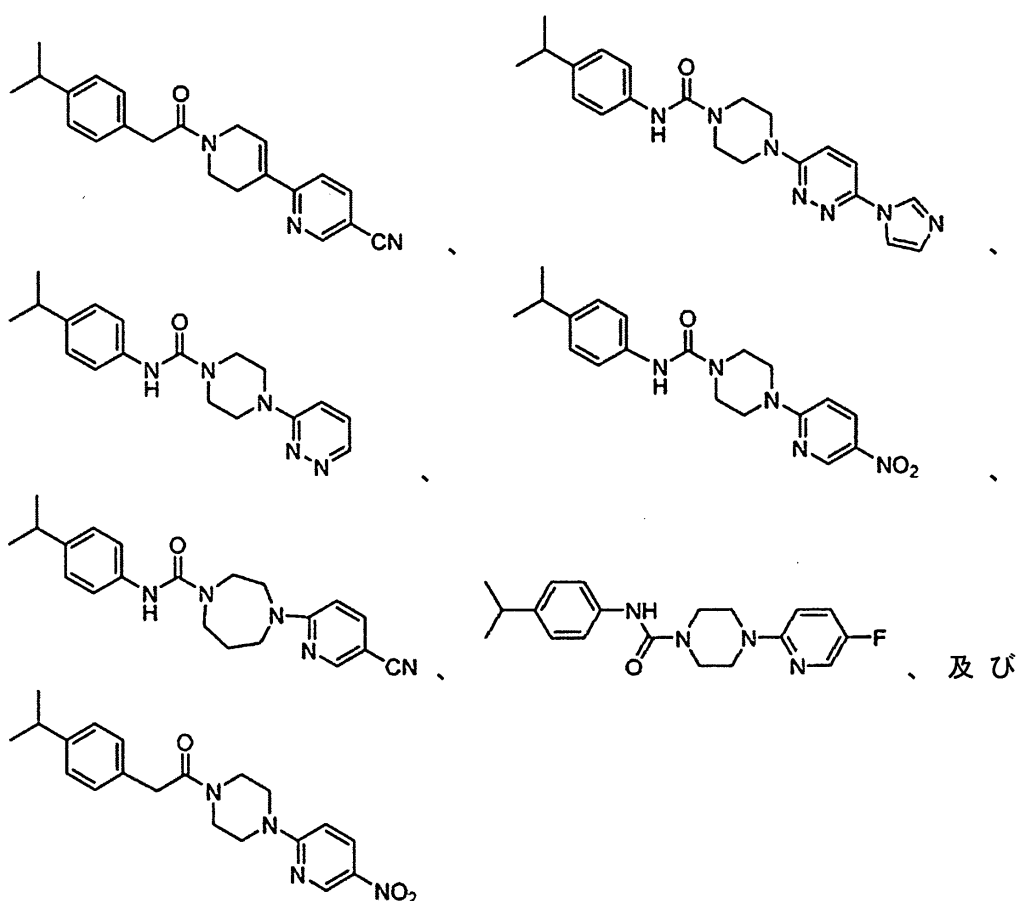
20

30

40

50

【化 2 4 - 2】



10

20

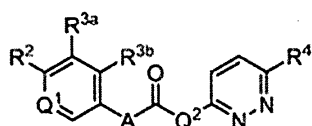
から選択される化合物、またはその医薬的に許容可能な塩も開示される。

【0018】

30

式：

【化 2 5】



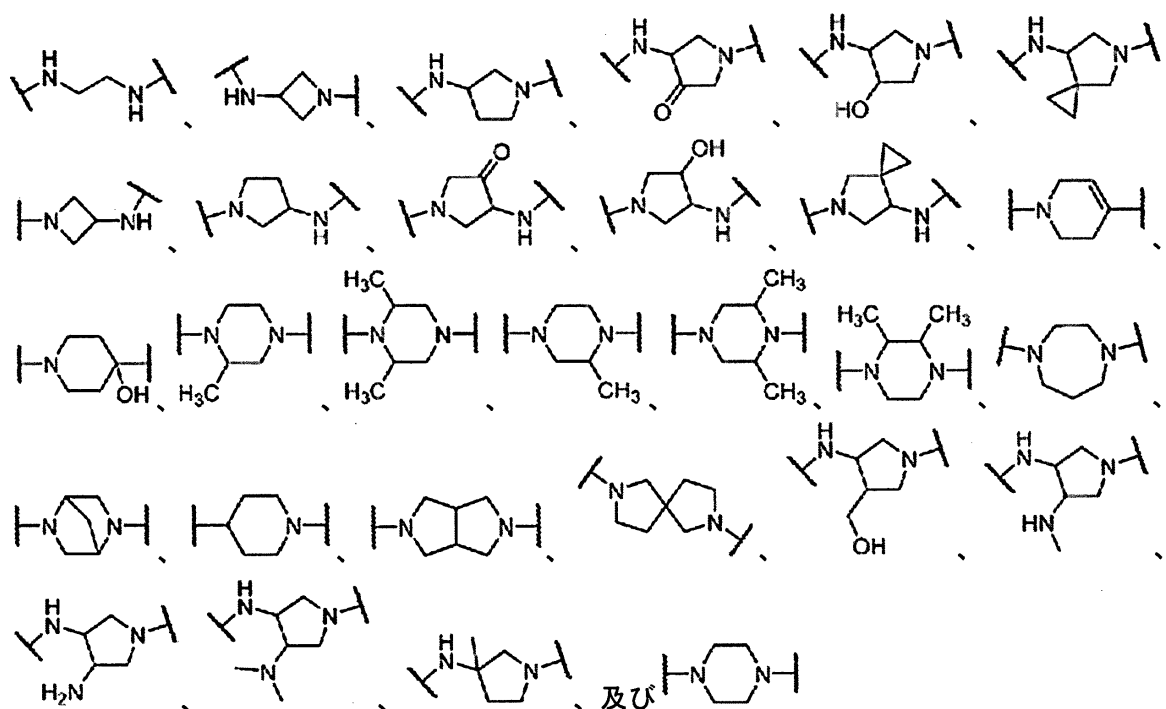
によって示される構造を有する化合物であって、

40

式中、Aが、O、CO、CH₂、CF₂、NH、N(CH₃)、及びCH(OH)から選択され、Q¹が、CHであり、R²が、C₁–C₈非環式アルキル、C₁–C₈非環式アルケニル、C₁–C₈モノハロアルキル、C₁–C₈ポリハロアルキル、及びシクロプロピルから選択され、またはAが、O、CO、CH₂、CF₂、NH、N(CH₃)、及びCH(OH)から選択され、Q¹が、Nであり、R²が、ハロゲン、C₁–C₈非環式アルキル、C₁–C₈非環式アルケニル、C₁–C₈モノハロアルキル、C₁–C₈ポリハロアルキル、及びシクロプロピルから選択され、Q²が、

50

【化 2 6】



10

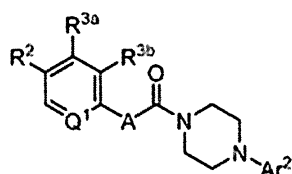
20

から選択される構造であり、 R^{3a} 及び R^{3b} がそれぞれ、水素、ハロゲン、 $C1-C4$ アルコキシ、及び $C1-C4$ アルキルから独立して選択され、 R^4 が、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 SO_2NH_2 、 SO_2CH_3 、 SO_2CF_3 、及び NO_2 から選択される、化合物、またはその医薬的に許容可能な塩も開示される。

【0019】

式：

【化 2 7】



30

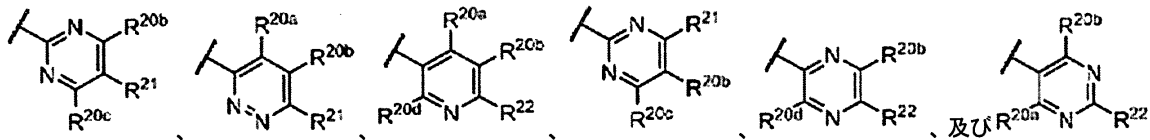
によって示される構造を有する化合物であって、

式中、 A が、 O 、 CO 、 CH_2 、 CF_2 、 NH 、 $N(CH_3)$ 、及び $CH(OH)$ から選択され、 Q^1 が、 N 及び CH から選択され、 R^2 が、 $C1-C8$ 非環式アルキル、 $C1-C8$ 非環式アルケニル、 $C1-C8$ モノハロアルキル、 $C1-C8$ ポリハロアルキル、($C1-C8$) ($C1-C8$) ジアルキルアミノ、及びシクロプロピルから選択され、 R^{3a} 及び R^{3b} がそれぞれ、水素、ハロゲン、 $C1-C4$ アルキル、及び $C1-C4$ アルコキシから独立して選択され、 Ar^2 が、

40

50

【化 28】



から選択される式によって示される構造であり、R^{20a}、R^{20b}、R^{20c}、及びR^{20d}がそれぞれ、存在するとき、水素、ハロゲン、-CN、-NO₂、C₁-C₄アルキル、C₁-C₄モノハロアルキル、C₁-C₄ポリハロアルキル、C₁-C₄アルコキシ、C₁-C₄モノハロアルコキシ、C₁-C₄ポリハロアルコキシ、C₁-C₄アルキルアミノ、(C₁-C₄)(C₁-C₄)ジアルキルアミノ、及びシクロプロピルから独立して選択され、R²¹が、存在するとき、-CN、-NO₂、SO₂NH₂、SO₂CH₃、SO₂CF₃、及びCy¹から選択され、Cy¹が、存在するとき、環、ヘテロ環、アリール、及びヘテロアリールから選択され、ハロゲン、-NO₂、-CN、-OH、-SH、-NH₂、C₁-C₄アルキル、C₁-C₄モノハロアルキル、C₁-C₄ポリハロアルキル、C₁-C₄アルコキシ、C₁-C₄アルキルアミノ、及び(C₁-C₄)(C₁-C₄)ジアルキルアミノから独立して選択される0、1つ、2つ、または3つの基で置換され、R²²が、存在するとき、-CN、ハロゲン、-NO₂、SO₂NH₂、SO₂CH₃、及びSO₂CF₃から選択される、化合物、またはその医薬的に許容可能な塩も開示される。

【0020】

開示の化合物の調製方法も開示される。

【0021】

開示の化合物を少なくとも1つ含む医薬組成物も開示される。

【0022】

少なくとも1つの細胞におけるパントテン酸キナーゼ活性の調節方法も開示され、方法は、少なくとも1つの細胞と、有効量の少なくとも1つの開示の化合物またはその医薬的に許容可能な塩と、の接触段階を含む。

【0023】

対象におけるパントテン酸キナーゼ活性と関連する障害の治療方法も開示され、方法は、少なくとも1つの開示の化合物またはその医薬的に許容可能な塩を有効量で対象に投与することを含む。

【0024】

有効量の少なくとも1つの開示の化合物もしくはその医薬的に許容可能な塩を用いるか、またはそれをパントテン酸及びその誘導体と組み合わせて用いる、細胞における補酵素Aのレベルの調節方法も開示される。

【0025】

本発明の態様は、制度法定区分などの特定の法定区分において説明及び請求できるが、これは便宜上のことにすぎず、本発明の態様はそれぞれ、任意の法定区分において説明及び請求できることを当業者であれば理解するであろう。別段の明示的な記載がない限り、本明細書に示される方法または態様はいずれも、その段階が特定の順序で実施される必要があるものと解釈されることは全く意図されない。したがって、特許請求の範囲または説明において段階が特定の順序に限定されることになることになると方法クレームに具体的に記載されない場合、いかなる点においても、順序が推定されることは全く意図されない。このことは、段階もしくは操作上の流れの配列に関する論理事項、文法的な構成もしくは句読点に由来する明白な意味、または本明細書に記載の態様の数もしくは型を含めて、解釈のための可能な非明示的基礎のいずれにも当てはまる。

【0026】

添付の図面は、本明細書に組み込まれ、本明細書の一部を構成するものであり、いくつかの態様を示すと共に、説明と併せて、本発明の原理説明に役立つものである。

【図面の簡単な説明】

【0027】

【図1】サーマルシフトアッセイを示し、2 mMのATP/Mg²⁺の存在下で化合物（6-（4-（2-（4-イソプロピルフェニル）アセチル）ピペラジン-1-イル）ピリダジン-3-カルボニトリル）によってhPanK3が安定化することが示される。このデータは、精製タンパク質と化合物との間の相互作用によって熱変性に対するこのタンパク質の抵抗性が向上することを実証している。

【図2】化合物（6-（4-（2-（4-イソプロピルフェニル）アセチル）ピペラジン-1-イル）ピリダジン-3-カルボニトリル）によってhPanK3キナーゼの活性が阻害されることを示すグラフを示す。このデータは、精製hPanK3タンパク質を使用して実施したアッセイにおいて、この化合物がパントテン酸のリン酸化を濃度依存的な様式で阻害することを示している。

【図3】細胞サーマルシフトアッセイ（CETSA）を示す：（A）細胞のhPanK3に対するウェスタンブロットを示し、化合物（6-（4-（2-（4-イソプロピルフェニル）アセチル）ピペラジン-1-イル）ピリダジン-3-カルボニトリル）での24時間の処理あり、または処理なしの場合で、可溶性hPanK3タンパク質の温度に応じた残存量が示される。（B）化合物（6-（4-（2-（4-イソプロピルフェニル）アセチル）ピペラジン-1-イル）ピリダジン-3-カルボニトリル）を共存させたときのPanK3のCETSA溶解曲線を示す。（C）化合物（6-（4-（2-（4-イソプロピルフェニル）アセチル）ピペラジン-1-イル）ピリダジン-3-カルボニトリル）の濃度を増やしながらい存在させたときの、62℃におけるhPanK3の等温用量応答フィンガープリント（Isothermal dose-response fingerprint）（ITDRFCETSA）を示す。まとめると、こうしたデータは、この化合物が培養哺乳類細胞内のhPanK3と相互作用して結合することでこのタンパク質を安定化し、それによってこのタンパク質が熱変性に対して抵抗性となることを示している。

【図4】細胞の補酵素A（CoA）の生合成を示すグラフを示す。培養哺乳類細胞におけるCoAを定量化した。このデータは、補充したパントテン酸の存在下で化合物（6-（4-（2-（4-イソプロピルフェニル）アセチル）ピペラジン-1-イル）ピリダジン-3-カルボニトリル）が濃度依存的な様式で細胞のPanK活性及びCoA生合成を調節することを示している。最低のパントテン酸濃度では、細胞におけるパントテン酸からのCoA形成が化合物によって阻害され、パントテン酸の濃度が高まると、CoAへのパントテン酸の組み込みが化合物によって刺激される。

【図5】肝臓のPanK活性の阻害についてのグラフを示す。パントテン酸欠乏（Pan非含有）食または標準固形飼料（Reg）食で維持したC57BL6マウスにおける肝臓のCoAレベルを決定した。このデータは、Pan非含有食で維持したマウスにおける肝臓のPanK活性及びCoA生合成を化合物（6-（4-（2-（4-イソプロピルフェニル）アセチル）ピペラジン-1-イル）ピリダジン-3-カルボニトリル）が阻害し、その結果、CoAレベルが低下することを示している。さらに、このデータは、Reg食で維持し、100 mg/kgでパントテン酸を同時投与して補充したマウスにおけるPanK活性及びCoA生合成をこの化合物が刺激し、その結果、肝臓CoAが上昇することを示している。

【図6】肝臓及び脳におけるPanK活性の刺激についての代表的なグラフを示す。標準固形飼料で維持したC57BL6マウスにおけるCoAレベルを決定した。理論によって拘束されることは望まないが、このデータは、100 mg/kgのパントテン酸と共に記載の投与量で化合物（6-（4-（2-（4-イソプロピルフェニル）アセチル）ピペラジン-1-イル）ピリダジン-3-カルボニトリル）を投与すると、雄性（A～C）マウス及び雌性（D～F）マウスの肝臓（A、D）、前脳（B、E）、及び後脳（C、F）においてPanK活性及びCoA生合成が刺激されることを示す。

【図 7】 パントテン酸欠乏固形飼料で維持した糖尿病性の成体雄性 o b / o b マウス (L e p - / - マウスとしても知られる) における血中グルコース測定の代表的なグラフを示す。理論によって拘束されることは望まないが、このデータは、10 m g / k g の投与量で化合物 (6 - (4 - (2 - (4 - イソプロピルフェニル) アセチル) ピペラジン - 1 - イル) ピリダジン - 3 - カルボニトリル) を投与すると、非糖尿病性マウスの範囲内 (120 ± 20 m g / d L) の値にまで血中グルコースレベルが低下することを示している。化合物は、12 時間間隔で経口投与し、この投与は、T = 0 時間に開始して合計 5 回の用量で実施した。血中グルコースは、それぞれの投与の直前に尾静脈から測定した。30 % の C a p t i s o l に化合物を製剤化したもの (○)、30 % の C a p t i s o l のみのもの (●)。

10

【0028】

本発明の追加の利点は、下記の説明において部分的に示されることになると共に、説明から部分的に明らかとなるか、または本発明を実施することによって理解することができる。本発明の利点は、添付の特許請求の範囲に具体的に示される要素及び組み合わせによって認識及び達成されることになる。前述の一般的な説明と、下記の詳細な説明との両方が例示的かつ説明的なものにすぎず、請求される本発明を制限するものではないと理解されることになる。

【発明を実施するための形態】

【0029】

本発明は、本発明の下記の詳細な説明及び本明細書に含まれる実施例を参照することによってより容易に理解することができる。

20

【0030】

本発明の化合物、組成物、物品、システム、機器、及び／または方法の開示及び説明の前に、別段の記載がない限り、それらは特定の合成方法に限定されるものではなく、または別段の記載がない限り、それらは特定の試薬に限定されるものではなく、したがって、それらは当然変わり得るものであると理解されることになる。本明細書で使用される専門用語は、特定の態様のみの説明を目的としており、限定は意図されないと理解されることになる。本発明を実施または試験する場合、本明細書に記載のものと類似または同等の任意の方法及び材料を使用することができるが、ここでは例としての方法及び材料が記載される。

30

【0031】

本発明の態様は、制度法定区分などの特定の法定区分において説明及び請求できるが、これは便宜上のことにすぎず、本発明の態様はそれぞれ、任意の法定区分において説明及び請求できることを当業者であれば理解するであろう。別段の明示的な記載がない限り、本明細書に示される方法または態様はいずれも、その段階が特定の順序で実施される必要があるものと解釈されることは全く意図されない。したがって、特許請求の範囲または説明において段階が特定の順序に限定されることになると方法クレームに具体的に記載されない場合、いかなる点においても、順序が推定されることは全く意図されない。このことは、段階もしくはは操作上の流れの配列に関する論理事項、文法的な構成もしくはは句読点に由来する明白な意味、または本明細書に記載の態様の数もしくはは型を含めて、解釈のための可能な非明示的基礎のいずれにも当てはまる。

40

【0032】

本出願を通じて、さまざまな刊行物が参照される。こうした刊行物の開示内容は、本出願が属する技術分野の状況をより完全に説明するために、本明細書での参照によってその全体が本出願に組み込まれる。開示の参考文献もまた、その参考文献が援用される文で議論されるそこに含まれる材料を対象として、参照によって個別かつ明確に本明細書に組み込まれる。先行発明であるという理由によって、そのような刊行物に先行する権利が本発明に付与されないことを本明細書の記載内容が認めると解釈されることには全くなならない。さらに、本明細書で提供される刊行物の日付は、刊行物の実際の日付とは異なり得るものであり、刊行物の実際の日付は、個別に確認する必要がある。

50

【0033】

A. 定義

本明細書及び添付の特許請求の範囲において使用される「a」、「an」、及び「the」という単数形は、別段の明白な記載がない限り、複数の参照対象を含む。したがって、「官能基」、「アルキル」、または「残基」に対する参照は、2つ以上のそのような官能基、アルキル、または残基が混ざったものを含むことなどが例として挙げられる。

【0034】

本明細書及び特許請求の範囲において使用される「含む」という用語は、「からなる」及び「から本質的になる」という態様を含み得る。

【0035】

範囲は、「約」1つの特定の値から、及び／または「約」別の特定の値までとして本明細書に示され得る。そのような範囲が示されるとき、別の態様は、その1つの特定の値から、及び／またはもう一方の特定の値までを含む。同様に、「約」を前に付けて使用することによって値が近似として示されるとき、特定の値が別の態様を形成すると理解されることになる。それぞれの範囲の終点は、もう一方の終点と関連して意味を有すると共に、もう一方の終点とは無関係に意味を有するとさらに理解されることになる。本明細書に開示される値は多く存在し、それぞれの値もまた、その値自体に加えて、「約」その特定の値として本明細書に開示されるとも理解される。例えば、「10」という値が開示されるのであれば、「約10」もまた開示される。2つの特定の単位の間のそれぞれの単位もまた開示されるとも理解される。例えば、10及び15が開示されるのであれば、11、12、13、及び14も開示される。

【0036】

本明細書で使用される「約 (about)」及び「その値または約 (at or about)」という用語は、問題の量または値が、何らかの他の値を近似で指定する値であるか、またはほぼ同一の値を指定する値であり得ることを意味する。本明細書に記載されるように、別段の記載または推測がない限り、これは、±10%の変動を示す名目値であると一般に理解される。この用語は、同様の値が特許請求の範囲に記載のものと同等の結果または作用を与えるということの告知が意図される。すなわち、量、サイズ、処方、パラメータ、ならびに他の量及び特徴が正確ではなく、正確である必要もないが、必要に応じて、許容差、変換係数、丸め、測定誤差、及び同様のもの、ならびに当業者に知られる他の因子を反映することで、近似となり得、及び／または増減し得ると理解される。一般に、量、サイズ、処方、パラメータ、または他の量もしくは特徴は、明示的にそのように記載されるか否かを問わず、「約 (about)」または「約 (approximate)」である。「約 (about)」が量的な値の前に付けて使用される場合、別段の具体的な記載がない限り、そのパラメータは、その特定の量的な値自体も含むと理解される。

【0037】

組成物における特定の要素または成分の重量部に対する本明細書及び結論的な特許請求の範囲における参照は、重量部が示される組成物または物品におけるその要素または成分と任意の他の要素または成分との間の重量関係を示す。したがって、成分Xを2重量部含み、成分Yを5重量部含む化合物では、XとYとが2:5の重量比で存在し、その化合物に追加の成分が含まれるかどうかとは無関係に、それらがそのような比で存在する。

【0038】

成分の重量パーセント(重量%)は、異なる具体的な記載がない限り、その成分が含まれる製剤または組成物の総重量に基づく。

【0039】

本明細書で使用される「任意選択の」または「任意選択で」という用語は、その後に記載される事象または状況が生じても生じなくてもよく、その記載が、当該事象または状況が生じる場合、及びそれが生じない場合を含むことを意味する。

【0040】

本明細書に記載される「対象」という用語は、哺乳類、魚類、鳥類、爬虫類、または両生

10

20

30

40

50

類などの脊椎動物であり得る。したがって、本明細書に開示される方法の対象は、ヒト、非ヒト霊長類、ウマ、ブタ、ウサギ、イヌ、ヒツジ、ヤギ、雌ウシ、ネコ、モルモット、またはげっ歯類であり得る。この用語は、特定の年齢または性別を意味しない。したがって、雄性または雌性を問わず、成体及び新生児の対象、ならびに胎児を包含することが意図される。1つの態様では、対象は、哺乳類である。患者は、疾患または障害に苦しむ対象を指す。「患者」という用語は、ヒト及び獣医学的な対象を含む。

【0041】

本明細書で使用される「治療」という用語は、疾患、病態、または障害の治癒、寛解、安定化、または予防が意図される患者の医学的管理を指す。この用語は、積極的治療（すなわち、疾患、病態、または障害が改善するように明確に誘導する治療）を含むと共に、原因治療（すなわち、関連する疾患、病態、または障害の原因が取り除かれるように誘導する治療）も含む。さらに、この用語は、対症的治療（すなわち、疾患、病態、または障害を治癒させるのではなく、症状を軽減するために設計される治療）、予防的治療（すなわち、関連する疾患、病態、または障害の発症が最小化または部分的もしくは完全に抑制されるように誘導する治療）、及び補助的治療（すなわち、関連する疾患、病態、または障害が改善するように誘導する別の特定の治療を補助するために用いられる治療）を含む。さまざまな態様において、この用語は、哺乳類（例えば、ヒト）を含めて、対象の任意の治療を包含すると共に、（i）疾患に罹りやすくあり得るが、まだそれを有するとは診断されていない対象における疾患の発症予防、（ii）疾患の抑制、すなわち、その発症抑止、または（iii）疾患の軽減、すなわち、疾患の退縮誘起を含む。1つの態様では、対象は、霊長類などの哺乳類であり、別の態様では、対象は、ヒトである。「対象」という用語は、飼育慣らされた動物（例えば、ネコ、イヌなど）、家畜（例えば、ウシ、ウマ、ブタ、ヒツジ、ヤギなど）、及び実験動物（例えば、マウス、ウサギ、ラット、モルモット、ショウジョウバエなど）も含む。

【0042】

本明細書で使用される「予防する」または「予防」という用語は、何かの発生の防止、回避、除去、未然防止、停止、または遅延を指し、特に事前行為によるものを指す。低減、抑制、または予防が本明細書で使用される場合、具体的な記載がない限り、残りの2つの言葉の使用も明示的に開示されると理解される。

【0043】

本明細書で使用される「診断された」という用語は、例えば医師などの当業者による理学的検査に供され、本明細書に開示の化合物、組成物、または方法によって診断または治療され得る病状を有すると判明したことを意味する。

【0044】

本明細書で使用される「投与（administering）」及び「投与（administration）」という用語は、医薬調製物を対象に与える任意の方法を指す。そのような方法は、当業者によく知られており、そのような方法には、限定はされないが、経口投与、経皮投与、吸入による投与、経鼻投与、局所投与、腔内投与、点眼、耳内投与、脳内投与、直腸内投与、舌下投与、頬側投与、及び非経口投与（静脈内投与、動脈内投与、筋肉内投与、及び皮下投与などの注射可能なものを含む）が含まれる。投与は、連続的または間欠的であり得る。さまざまな態様において、調製物は、治療的に投与され得、すなわち、現存する疾患または病状を治療するために投与され得る。別のさまざまな態様では、調製物は、予防的に投与され得、すなわち、疾患または病状を予防するために投与され得る。

【0045】

本明細書で使用される「有効量（effective amount）」及び「有効量（amount effective）」という用語は、所望の結果を達成するために十分な量、または望ましくない病状に対して作用を与えるために十分な量を指す。例えば、「治療的に有効な量」は、所望の治療結果を達成するために十分な量、または望ましくない症状に対して作用を与えるためには十分であるが、有害な副作用の誘発には一般に不十分

10

20

30

40

50

な量を指す。任意の特定の患者に対する治療的に有効な特定の用量レベルは、さまざまな因子に依存することになり、こうした因子には、治療中の障害及び障害の重症度、用いられる特定の組成物、患者の年齢、体重、総体的な健康、性別、及び食事、投与時期、投与経路、用いられる特定の化合物の排出率、治療期間、用いられる特定の化合物と併用または同時使用される薬物、ならびに医学分野においてよく知られる同様の因子が含まれる。例えば、所望の治療作用の達成に必要な用量より低いレベルで化合物の用量を開始し、所望の作用が達成されるまで投与量を徐々に増やしていくことは、十分に当該技術分野の技術範疇である。望まれるのであれば、投与を目的として、有効な1日用量を複数用量に分割することができる。結果的に、単一用量組成物がそのような量またはその約数量を含むことで1日用量を構成することができる。投与量は、いずれかの禁忌事象が生じた場合、個々の医師によって調整することができる。投与量は変わり得るものであり、1日または数日の間、1日当たり1回または複数回の用量投与で投与することができる。指針は、所与のクラスの医薬製造物に対する適切な投与量についての文献において見つけることができる。別のさまざまな態様では、調製物は、「予防的に有効な量」で投与することができ、これは、すなわち、疾患または病状の予防に有効な量である。

【0046】

本明細書で使用される「剤形」は、対象に対する投与に適した媒介物、担体、媒体、または機器において薬理学的に活性な材料を意味する。剤形は、保存剤、緩衝剤、生理食塩水、またはリン酸緩衝生理食塩水などの医薬的に許容可能な賦形剤と組み合わせて、開示の化合物、開示の調製方法の産物、またはその塩、溶媒和物、もしくは多形を含み得る。剤形は、通常の医薬的な製造技術及び配合技術を使用して調製することができる。剤形は、無機緩衝剤または有機緩衝剤（例えば、リン酸、炭酸、酢酸、またはクエン酸のナトリウム塩またはカリウム塩）及びpH調整剤（例えば、塩酸、水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウム、クエン酸または酢酸の塩、アミノ酸及びその塩）、抗酸化剤（例えば、アスコルビン酸、アルファートコフェロール）、界面活性剤（例えば、ポリソルベート20、ポリソルベート80、ポリオキシエチレン9-10ニルフェノール、デソキシコール酸ナトリウム）、溶液及び／または凍結／凍結乾燥安定剤（例えば、スクロース、ラクトース、マンニトール、トレハロース）、浸透圧調整剤（例えば、塩または糖）、抗菌剤（例えば、安息香酸、フェノール、ゲンタマイシン）、消泡剤（例えば、ポリジメチルポリシロゾン（polydimethylsiloxane））、保存剤（例えば、チメロサル、2-フェノキシエタノール、EDTA）、ポリマー安定剤及び粘性調整剤（例えば、ポリビニルピロリドン、ポロキサマー488、カルボキシメチルセルロース）、ならびに共溶媒（例えば、グリセロール、ポリエチレングリコール、エタノール）を含み得る。注射用途で製剤化される剤形は、保存剤と共に注射用無菌生理食塩水に懸濁された、開示の化合物、開示の調製方法の産物、またはその塩、溶媒和物、もしくは多形を含み得る。

【0047】

本明細書で使用される「キット」は、キットを構成する少なくとも2つ要素の集合を意味する。こうした要素は、一緒になることで、所与の目的のための機能単位を構成する。個々のメンバー要素は、物理的に一緒または別々にパッケージ化され得る。例えば、キットの使用説明を含むキットは、他の個々のメンバー要素と共に説明を物理的に含む場合も含まない場合もあり得る。代わりに、説明は、紙の形態、またはコンピュータ可読記憶機器で供給されるか、もしくはインターネットウェブサイトからダウンロードされ得る電子的形態、あるいは記録されたプレゼンテーションのいずれかとして、別のメンバー要素として供給され得る。

【0048】

本明細書で使用される「説明（複数可）」は、キットに関する関連材料または方法論を説明する文書を意味する。こうした材料には、下記のもの任意の組み合わせが含まれ得る：背景情報、成分リスト及びその入手情報（購入情報など）、キットを使用するための簡単または詳細なプロトコール、トラブルシューティング、参考文献、技術支援、ならびに任意の他の関連文書。説明は、紙の形態、またはコンピュータ可読記憶機器で供給される

10

20

30

40

50

か、もしくはインターネットウェブサイトからダウンロードされ得る電子的形態、あるいは記録されたプレゼンテーションのいずれかとして、キットと共に供給されるか、または別のメンバー要素として供給され得る。説明は、1つまたは複数の文書を含み得、将来の最新情報を含むことが意図される。

【0049】

本明細書で使用される「治療剤」という用語は、生物（ヒトまたは非ヒト動物）に投与されると、局所性及び／または全身性の作用によって、所望の薬理的、免疫原性、及び／または生理学的な作用を誘導する、合成または天然起源の生物学的に活性な任意の化合物または物質組成物を含む。したがって、この用語は、タンパク質、ペプチド、ホルモン、核酸、遺伝子コンストラクト、及び同様のものなどの分子を含めて、伝統的に薬物、ワクチン、及び生物製剤と見なされる化合物または化学物質を包含する。治療剤の例は、the Merck Index (14th edition), the Physicians' Desk Reference (64th edition)、及びThe Pharmacological Basis of Therapeutics (12th edition)などの、よく知られる参考文献に記載されており、治療剤には、限定はされないが、薬剤、ビタミン、ミネラルサプリメント、疾患もしくは疾病を治療、予防、診断、治療、もしくは緩和するために使用される物質、体の構造もしくは機能に影響する物質、またはプロドラッグ（生理学的環境下に置かれた後に生物学的に活性もしくはより活性となる）が含まれる。例えば、「治療剤」という用語は、主要な治療分野のすべてにおいて使用するための化合物または組成物を含み、こうした化合物または組成物には、限定はされないが、補助剤、抗感染症剤（抗生物質及び抗ウイルス剤など）、鎮痛剤及び鎮痛剤の合剤、食欲抑制剤、抗炎症剤、抗てんかん剤、局所麻酔剤及び全身麻酔剤、睡眠剤、鎮静剤、抗精神病剤、神経遮断剤、抗うつ剤、抗不安剤、アンタゴニスト、ニューロン遮断剤、抗コリン剤及びコリン様作用剤、抗ムスカリン剤及びムスカリン様作用剤、抗アドレナリン剤、抗不整脈剤、降圧剤、ホルモン、及び栄養剤、抗関節炎剤、抗喘息剤、抗痙攣剤、抗ヒスタミン剤、制嘔吐剤、抗悪性腫瘍剤、鎮痒剤、解熱剤、鎮痙剤、循環器用調製物（カルシウムチャネル遮断剤、ベーター遮断剤、ベーターアゴニスト、及び抗不整脈剤を含む）、降圧剤、利尿剤、血管拡張剤、中枢神経系刺激剤、咳及び感冒用の調製物、充血除去剤、診断剤、ホルモン、骨成長刺激剤及び骨吸収抑制剤、免疫抑制剤、筋弛緩剤、精神刺激剤、鎮静剤、精神安定剤、タンパク質、ペプチド、及びその断片（天然起源、化学合成、または組換え産生であるかは問わない）、ならびに核酸分子（二本鎖分子及び一本鎖分子を含めて、リボヌクレオチド（RNA）またはデオキシリボヌクレオチド（DNA）のいずれかである2つ以上のヌクレオチドのポリマー形態、遺伝子コンストラクト、発現ベクター、アンチセンス分子、及び同様のもの）、小分子（例えば、ドキソルビシン）、ならびに他の生物学的に活性な巨大分子（例えば、タンパク質及び酵素などの）が含まれる。こうした薬剤は、医学的（獣医学的なものを含む）用途、及び農業（植物に関するものなど）、ならびに他の分野において使用される生物学的に活性な薬剤であり得る。「治療剤」という用語は、限定はされないが、薬剤、ビタミン、ミネラルサプリメント、疾患もしくは疾病を治療、予防、診断、治療、もしくは緩和するために使用される物質、または体の構造もしくは機能に影響する物質、またはプロドラッグ（所定の生理学的環境下に置かれた後に生物学的に活性もしくはより活性となる）も含む。

【0050】

「医薬的に許容可能な」という用語は、生物学的または別の形で望ましくないということがなく、すなわち、有害な様式において望ましくない生物学的な作用または相互作用が許容不可能なレベルで生じることのない材料を説明するものである。

【0051】

本明細書で使用される「誘導體」という用語は、親化合物（例えば、本明細書に開示の化合物）の構造に由来する構造を有する化合物であって、その構造が本明細書に開示のものと十分類似しており、その類似性に基づくと、その請求化合物と同一もしくは同様の活性及び有用性を示すか、またはその請求化合物と同一もしくは同様の活性及び有用性を前駆

10

20

30

40

50

体として誘導すると当業者であれば予想するであろう化合物を指す。誘導体の例には、親化合物の塩、エステル、アミド、エステルまたはアミドの塩、及びN-オキシドが含まれる。

【0052】

本明細書で使用される「医薬的に許容可能な担体」という用語は、無菌の水性または非水性の溶液、分散液、懸濁液、またはエマルション、ならびに使用直前に注射用の無菌溶液または無菌分散液へと再構成するための無菌粉末を指す。適切な水性及び非水性の担体、希釈剤、溶媒、または媒体の例には、水、エタノール、ポリオール（グリセロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール及び同様のものなど）、カルボキシメチルセルロース及びその適切な混合物、植物油（オリーブ油など）、ならびにオレイン酸エチルなどの注射用の有機エステルが含まれる。適切な流動性は、例えば、レシチンなどのコーティング材料の使用、分散液の場合は必要な粒子サイズの維持、及び界面活性剤の使用によって維持することができる。こうした組成物は、保存剤、湿潤剤、乳化剤、及び分散剤などの補助剤も含み得る。微生物作用の予防は、パラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸、及び同様のものなどの、さまざまな抗菌剤及び抗真菌剤を含めることによって確保することができる。糖、塩化ナトリウム、及び同様のものなどの等張剤を含めることも望ましくあり得る。注射用の医薬形態の持続的な吸収は、モノステアリン酸アルミニウム及びゼラチンなどの、吸収を遅延させる薬剤を含めることによってもたすことができる。注射用のデポ形態は、ポリラクチド-ポリグリコリド、ポリ（オルトエステル）、及びポリ（無水物）などの生分解性ポリマーにおいて薬物のマイクロカプセル封入マトリックスを形成することによって調製される。ポリマーに対する薬物の比率、及び用いられる特定のポリマーの性質に応じて、薬物の放出率を制御することができる。注射用デポ製剤は、体組織に適合するリポソームまたはマイクロエマルションに薬物を封入することによっても調製される。注射用製剤は、例えば、細菌を保持するフィルターを介して過するか、または使用直前に無菌水もしくは他の無菌注射用媒体に溶解もしくは分散することができる無菌の固形組成物の形態の無菌化剤を含めることによって無菌化することができる。適切な不活性担体は、ラクトースなどの糖を含み得る。望ましくは、活性成分の粒子の重量で少なくとも95%が、0.01~10マイクロメートルの範囲の有効粒子サイズを有する。

【0053】

本明細書及び結論的な特許請求の範囲で使用される化学種の残基は、特定の反応スキームまたはその後の製剤もしくは化学的生成物における、その化学種の得られる生成物である部分を指し、その部分がその化学種から実際に得られるものであるかどうかは無関係である。したがって、ポリエステルにおけるエチレングリコール残基は、そのポリエステルにおける1つまたは複数の $-OCH_2CH_2O-$ 単位を指し、エチレングリコールがそのポリエステルの調製に使用されたかどうかは無関係である。同様に、ポリエステルにおけるセバシン酸残基は、そのポリエステルにおける1つまたは複数の $-CO(CH_2)_8CO-$ 部分を指し、そのポリエステルを得るためにセバシン酸またはそのエステルを反応させることによってその残基が得られるかどうかは無関係である。

【0054】

本明細書で使用される「置換された」という用語は、有機化合物の許容可能な置換基をすべて含むことが企図される。幅広い態様では、許容可能な置換基には、有機化合物の非環式及び環式、分岐及び非分岐、炭素環式及びヘテロ環式、ならびに芳香族及び非芳香族の置換基が含まれる。例示的な置換基には、例えば、以下に記載のものが含まれる。許容可能な置換基は、適切な有機化合物について1つまたは複数であり、同一または異なるものであり得る。本開示の目的では、窒素などのヘテロ原子は、水素置換基、及び／またはそのヘテロ原子の原子価を満たす、本明細書に記載の有機化合物の任意の許容可能な置換基を有し得る。本開示は、有機化合物の許容可能な置換基によっていずれかの様式に限定されることは意図されない。また、「置換」または「で置換された」という用語は、そのような置換が、置換される原子及びその置換基の許容原子価に従い、その置換の結果、安定

10

20

30

40

50

化合物（例えば、転位、環化、脱離などによる変換が自発的に生じない化合物）が生じるという暗黙の条件を含む。ある特定の態様では、異なる明示的な記載がない限り、個々の置換基は、任意選択でさらに置換され得る（すなわち、さらに置換されるか、または置換されない）ことも企図される。

【0055】

さまざまな用語の定義において、「A 1」、「A 2」、「A 3」、及び「A 4」は、さまざまな特定の置換基を示す一般的な記号として本明細書で使用される。こうした記号は、本明細書に開示のものに限定されない任意の置換基であり得、ある場合には、ある特定の置換基であると定義され、別の場合には、いくつかの他の置換基として定義され得る。

【0056】

本明細書で使用される「脂肪族」または「脂肪族基」という用語は、直鎖（すなわち、非分岐）、分岐、または環式（縮合、架橋、及びスピロ縮合した多環式を含む）であり得、完全飽和であり得るか、または1つもしくは複数の不飽和単位を含み得るが、芳香族ではない炭化水素部分を意味する。別段の記載がない限り、脂肪族基は、1～20の炭素原子を含む。脂肪族基には、限定はされないが、直鎖または分岐のアルキル基、アルケニル基、及びアルキニル基、ならびにその複合型（（シクロアルキル）アルキル、（シクロアルケニル）アルキル、または（シクロアルキル）アルケニルなど）が含まれる。

【0057】

本明細書で使用される「アルキル」という用語は、1～24の炭素原子を有する分岐または非分岐の飽和炭化水素基であり、こうした飽和炭化水素基は、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、s-ペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ドデシル、テトラデシル、ヘキサデシル、エイコシル、テトラコシル、及び同様のものなどである。アルキル基は、環式または非環式であり得る。アルキル基は、分岐または非分岐であり得る。アルキル基は、置換または非置換でもあり得る。例えば、アルキル基は、1つまたは複数の基で置換され得るものであり、こうした基には、限定はされないが、本明細書に記載のアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アミノ、エーテル、ハロゲン化物、ヒドロキシ、ニトロ、シリル、スルホ-オキソ、またはチオールが含まれる。「低級アルキル」基は、1～6つ（例えば、1～4つ）の炭素原子を含むアルキル基である。アルキル基という用語は、C1アルキル、C1-C2アルキル、C1-C3アルキル、C1-C4アルキル、C1-C5アルキル、C1-C6アルキル、C1-C7アルキル、C1-C8アルキル、C1-C9アルキル、C1-C10アルキル、及びC1-C24アルキルまでの同様のもの（C1-C24アルキルを含む）でもあり得る。

【0058】

本明細書を通じて、「アルキル」は、一般に、置換アルキル基と、非置換アルキル基との両方を指すために使用されるが、置換アルキル基は、そのアルキル基に存在する特定の置換基（複数可）を特定することによって本明細書で具体的に称されもする。例えば、「ハロゲン化アルキル」または「ハロアルキル」という用語は、1つまたは複数のハロゲン化物（例えば、フッ素、塩素、臭素、またはヨウ素）で置換されたアルキル基を具体的に指す。あるいは、「モノハロアルキル」という用語は、単一のハロゲン化物（例えば、フッ素、塩素、臭素、またはヨウ素）で置換されたアルキル基を具体的に指す。「ポリハロアルキル」という用語は、2つ以上のハロゲン化物で独立して置換されたアルキル基を具体的に指し、すなわち、それぞれのハロゲン化物置換基は、別のハロゲン化物置換基と同一のハロゲン化物である必要はなく、ハロゲン化物置換基の複数の実体が同一の炭素に存在する必要もない。「アルコキシアルキル」という用語は、以下に記載のアルコキシ基の1つまたは複数で置換されたアルキル基を具体的に指す。「アミノアルキル」という用語は、1つまたは複数のアミノ基で置換されたアルキル基を具体的に指す。「ヒドロキシアルキル」という用語は、1つまたは複数のヒドロキシ基で置換されたアルキル基を具体的に指す。ある場合に「アルキル」が使用され、別の場合に「ヒドロキシアルキル」などの特定の用語が使用されるとき、「アルキル」という用語が「ヒドロキシアルキル」及び同様

10

20

30

40

50

のものなどの特定の用語も指すことはないという暗示は意図されない。

【0059】

この決まりは、本明細書に記載の他の基にも使用される。すなわち、「シクロアルキル」などの用語は、非置換シクロアルキル部分と置換シクロアルキル部分との両方を指す一方で、置換部分は、さらに、本明細書で具体的に特定され得る。例えば、特定の置換シクロアルキルは、例えば、「アルキルシクロアルキル」と称され得る。同様に、置換アルコキシは、例えば、「ハロゲン化アルコキシ」と具体的に称され得、特定の置換アルケニルは、例えば、「アルケニルアルコール」及び同様のものであり得る。さらに、「シクロアルキル」などの一般用語、及び「アルキルシクロアルキル」などの特定の用語を使用する決まりは、一般用語が特定の用語も含むことはないという暗示は意図されない。

10

【0060】

本明細書で使用される「シクロアルキル」という用語は、少なくとも3つの炭素原子から構成される炭素ベースの非芳香族環である。シクロアルキル基の例には、限定はされないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ノルボルニル、及び同様のものが含まれる。「ヘテロシクロアルキル」という用語は、上に定義されるシクロアルキル基の1つの型であり、環の炭素原子の少なくとも1つがヘテロ原子（限定はされないが、窒素、酸素、硫黄、またはリンなど）で交換された「シクロアルキル」という用語の意味に含まれる。シクロアルキル基及びヘテロシクロアルキル基は、置換または非置換であり得る。シクロアルキル基及びヘテロシクロアルキル基は、1つまたは複数の基で置換され得るものであり、こうした基には、限定はされないが、本明細書に記載のアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アミノ、エーテル、ハロゲン化物、ヒドロキシ、ニトロ、シリル、スルホーオキシ、またはチオールが含まれる。

20

【0061】

本明細書で使用される「ポリアルキレン基」という用語は、互いに連結された2つ以上の CH_2 基を有する基である。ポリアルキレン基は、 $-(\text{CH}_2)_a-$ という式によって示され得、式中、「a」は、2～500の整数である。

【0062】

本明細書で使用される「アルコキシ」及び「アルコキシル」という用語は、エーテル結合を介して結合したアルキル基またはシクロアルキル基を指し、すなわち、「アルコキシ」基は、 $-\text{OA}^1$ として定義され得、式中、 A^1 は、上に定義されるアルキルまたはシクロアルキルである。「アルコキシ」は、直前に記載のアルコキシ基のポリマーも含み、すなわち、アルコキシは、 $-\text{OA}^1-\text{OA}^2$ または $-\text{OA}^1-(\text{OA}^2)_a-\text{OA}^3$ などのポリエーテルであり得、式中、「a」は、1～200の整数であり、 A^1 、 A^2 、及び A^3 は、アルキル基及び／またはシクロアルキル基である。

30

【0063】

本明細書で使用される「アルケニル」という用語は、少なくとも1つの炭素間二重結合を含む構造式を有し、2～24の炭素原子を有する炭化水素基である。 $(\text{A}^1\text{A}^2)\text{C}=\text{C}(\text{A}^3\text{A}^4)$ などの非対称構造は、E異性体とZ異性体との両方を含むことが意図される。このことは、本明細書の構造式に非対称アルケンが存在する場合に想定され得るか、または $\text{C}=\text{C}$ という結合記号によって明示的に示され得る。アルケニル基は、1つまたは複数の基で置換され得るものであり、こうした基には、限定はされないが、本明細書に記載のアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルデヒド、アミノ、カルボン酸、エステル、エーテル、ハロゲン化物、ヒドロキシ、ケトン、アジド、ニトロ、シリル、スルホーオキシ、またはチオールが含まれる。

40

【0064】

本明細書で使用される「シクロアルケニル」という用語は、少なくとも3つの炭素原子から構成され、少なくとも1つの炭素間二重結合（すなわち、 $\text{C}=\text{C}$ ）を含む炭素ベースの非芳香族環である。シクロアルケニル基の例には、限定はされないが、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロペンタジエニル、シクロヘキセニル、シク

50

ロヘキサジエニル、ノルボルネニル、及び同様のものが含まれる。「ヘテロシクロアルケニル」という用語は、上に定義されるシクロアルケニル基の1つの型であり、環の炭素原子の少なくとも1つがヘテロ原子（限定はされないが、窒素、酸素、硫黄、またはリンなど）で交換された「シクロアルケニル」という用語の意味に含まれる。シクロアルケニル基及びヘテロシクロアルケニル基は、置換または非置換であり得る。シクロアルケニル基及びヘテロシクロアルケニル基は、1つまたは複数の基で置換され得るものであり、こうした基には、限定はされないが、本明細書に記載のアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルデヒド、アミノ、カルボン酸、エステル、エーテル、ハロゲン化物、ヒドロキシ、ケトン、アジド、ニトロ、シリル、スルホーオキシ、またはチオールが含まれる。

10

【0065】

本明細書で使用される「アルキニル」という用語は、少なくとも1つの炭素間三重結合を含む構造式を有し、2～24の炭素原子を有する炭化水素基である。アルキニル基は、非置換であるか、または1つもしくは複数の基で置換され得るものであり、こうした基には、限定はされないが、本明細書に記載のアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルデヒド、アミノ、カルボン酸、エステル、エーテル、ハロゲン化物、ヒドロキシ、ケトン、アジド、ニトロ、シリル、スルホーオキシ、またはチオールが含まれる。

【0066】

本明細書で使用される「シクロアルキニル」という用語は、少なくとも7つの炭素原子から構成され、少なくとも1つの炭素間三重結合を含む炭素ベースの非芳香族環である。シクロアルキニル基の例には、限定はされないが、シクロヘプチニル、シクロオクチニル、シクロノニル、及び同様のものが含まれる。「ヘテロシクロアルキニル」という用語は、上に定義されるシクロアルケニル基の1つの型であり、環の炭素原子の少なくとも1つがヘテロ原子（限定はされないが、窒素、酸素、硫黄、またはリンなど）で交換された「シクロアルキニル」という用語の意味に含まれる。シクロアルキニル基及びヘテロシクロアルキニル基は、置換または非置換であり得る。シクロアルキニル基及びヘテロシクロアルキニル基は、1つまたは複数の基で置換され得るものであり、こうした基には、限定はされないが、本明細書に記載のアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルデヒド、アミノ、カルボン酸、エステル、エーテル、ハロゲン化物、ヒドロキシ、ケトン、アジド、ニトロ、シリル、スルホーオキシ、またはチオールが含まれる。

20

30

【0067】

本明細書で使用される「芳香族基」という用語は、その分子の平面上及び平面下に π 電子が非局在化した環式雲を有し、その π 雲が $(4n+2)$ 個の π 電子を含む環構造を指す。芳香族性のさらなる議論については、Morrison and Boyd, Organic Chemistry, (5th Ed., 1987)の477～497ページの「芳香族性」と題する13章に見られ、当該文献は、参照によって本明細書に組み込まれる。「芳香族基」という用語は、アリール基とヘテロアリール基との両方を含む。

【0068】

本明細書で使用される「アリール」という用語は、炭素ベースの任意の芳香族基を含む基であり、こうした芳香族基には、限定はされないが、ベンゼン、ナフタレン、フェニル、ビフェニル、アントラセン、及び同様のものが含まれる。アリール基は、置換または非置換であり得る。アリール基は、1つまたは複数の基で置換され得るものであり、こうした基には、限定はされないが、本明細書に記載のアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルデヒド、 $-NH_2$ 、カルボン酸、エステル、エーテル、ハロゲン化物、ヒドロキシ、ケトン、アジド、ニトロ、シリル、スルホーオキシ、またはチオールが含まれる。「ビアリール」という用語は、特定の型のアリール基であり、「アリール」の定義に含まれる。さらに、アリール基は、単一の環構造であるか、あるいは縮合環構造、または1つ

40

50

もしくは複数の架橋基（炭素間結合など）を介して結合したもののいずれかである複数の環構造を含み得る。例えば、ビアリールは、ナフタレンに見られるように縮合環構造を介して一緒に結合した2つのアリール基であるか、またはビフェニルに見られるように1つもしくは複数の炭素間結合を介して結合した2つのアリール基であり得る。

【0069】

本明細書で使用される「アルデヒド」という用語は、 $-C(O)H$ という式によって示される。本明細書を通じて、「 $C(O)$ 」または「 CO 」は、カルボニル基（すなわち、 $C=O$ ）の略式表記である。

【0070】

本明細書で使用される「アミン」または「アミノ」という用語は、 $-NA^1A^2$ という式によって示され、式中、 A^1 及び A^2 は、独立して、水素、または本明細書に記載のアルキル基、シクロアルキル基、アルケニル基、シクロアルケニル基、アルキニル基、シクロアルキニル基、アリール基、もしくはヘテロアリール基であり得る。アミノの特定の例は、 $-NH_2$ である。

10

【0071】

本明細書で使用される「アルキルアミノ」という用語は、 $-NH(アキル)$ という式によって示され、式中、アルキルは、本明細書に記載のものである。代表的な例には、限定はされないが、メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ブチルアミノ基、イソブチルアミノ基、(sec-ブチル)アミノ基、(tert-ブチル)アミノ基、ペンチルアミノ基、イソペンチルアミノ基、(tert-ペンチル)アミノ基、ヘキシルアミノ基、及び同様のものが含まれる。

20

【0072】

本明細書で使用される「ジアルキルアミノ」という用語は、 $-N(アキル)_2$ という式によって示され、式中、アルキルは、本明細書に記載のものである。代表的な例には、限定はされないが、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジプロピルアミノ基、ジイソプロピルアミノ基、ジブチルアミノ基、ジイソブチルアミノ基、ジ(sec-ブチル)アミノ基、ジ(tert-ブチル)アミノ基、ジペンチルアミノ基、ジイソペンチルアミノ基、ジ(tert-ペンチル)アミノ基、ジヘキシルアミノ基、N-エチル-N-メチルアミノ基、N-メチル-N-プロピルアミノ基、N-エチル-N-プロピルアミノ基、及び同様のものが含まれる。

30

【0073】

本明細書で使用される「カルボン酸」という用語は、 $-C(O)OH$ という式によって示される。

【0074】

本明細書で使用される「エステル」という用語は、 $-OC(O)A^1$ または $-C(O)OA^1$ という式によって示され、式中、 A^1 は、本明細書に記載のアルキル基、シクロアルキル基、アルケニル基、シクロアルケニル基、アルキニル基、シクロアルキニル基、アリール基、またはヘテロアリール基であり得る。本明細書で使用される「ポリエステル」という用語は、 $-(A^1O(O)C-A^2-C(O)O)_a-$ または $-(A^1O(O)C-A^2-OC(O))_a-$ という式によって示され、式中、 A^1 及び A^2 は、独立して、本明細書に記載のアルキル基、シクロアルキル基、アルケニル基、シクロアルケニル基、アルキニル基、シクロアルキニル基、アリール基、またはヘテロアリール基であり得、 a は、1~500の整数である。「ポリエステル」は、少なくとも2つのカルボン酸基を有する化合物と、少なくとも2つのヒドロキシル基を有する化合物と、の間の反応によって生成する基を説明するための用語として使用される。

40

【0075】

本明細書で使用される「エーテル」という用語は、 A^1OA^2 という式によって示され、式中、 A^1 及び A^2 は、独立して、本明細書に記載のアルキル基、シクロアルキル基、アルケニル基、シクロアルケニル基、アルキニル基、シクロアルキニル基、アリール基、またはヘテロアリール基であり得る。本明細書で使用される「ポリエーテル」という用語は

50

、 $-(A^1O-A^2O)_a-$ という式によって示され、式中、 A^1 及び A^2 は、独立して、本明細書に記載のアルキル基、シクロアルキル基、アルケニル基、シクロアルケニル基、アルキニル基、シクロアルキニル基、アリール基、またはヘテロアリール基であり得、「a」は、1～500の整数である。ポリエーテル基の例には、ポリエチレンオキシド、ポリプロピレンオキシド、及びポリブチレンオキシドが含まれる。

【0076】

本明細書で使用される「ハロ」、「ハロゲン」、または「ハロゲン化物」という用語は、互換的に使用され得、F、Cl、Br、またはIを指す。

【0077】

本明細書で使用される「擬ハロゲン化物」、「擬ハロゲン」、または「擬ハロ」という用語は、互換的に使用され得、ハロゲン化物と実質的に同様に挙動する官能基を指す。そのような官能基には、例として、シアノ基、チオシアネート(thiocyanato)基、アジド基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、パーフルオロアルキル基、及びパーフルオロアルコキシ基が含まれる。

【0078】

本明細書で使用される「ヘテロアルキル」という用語は、少なくとも1つのヘテロ原子を含むアルキル基を指す。適切なヘテロ原子には、限定はされないが、O、N、Si、P、及びSが含まれ、窒素原子、リン原子、及び硫黄原子は、任意選択で酸化され、窒素ヘテロ原子は、任意選択で四級化される。ヘテロアルキルは、アルキル基を対象に上に定義されるように置換され得る。

【0079】

本明細書で使用される「ヘテロアリール」という用語は、その芳香族基の環に組み込まれたヘテロ原子を少なくとも1つ有する芳香族基を指す。ヘテロ原子の例には、限定はされないが、窒素、酸素、硫黄、及びリンが含まれ、N-オキシド、硫黄酸化物、及びジオキシドがヘテロ原子置換物として許容される。ヘテロアリール基は、置換または非置換であり得る。ヘテロアリール基は、1つまたは複数の基で置換され得るものであり、こうした基には、限定はされないが、本明細書に記載のアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アミノ、エーテル、ハロゲン化物、ヒドロキシ、ニトロ、シリル、スルホ-オキシ、またはチオールが含まれる。ヘテロアリール基は、単環式であるか、あるいは縮合環系であり得る。ヘテロアリール基には、限定はされないが、フリル、イミダゾリル、ピリミジニル、テトラゾリル、チエニル、ピリジニル、ピロリル、N-メチルピロリル、キノリニル、イソキノリニル、ピラゾリル、トリアゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、イソチアゾリル、ピリダジニル、ピラジニル、ベンゾフラニル、ベンゾジオキサソリル、ベンゾチオフェニル、インドリル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、イミダゾピリジニル、ピラゾロピリジニル、及びピラゾロピリミジニルが含まれる。ヘテロアリール基の別の非限定例には、限定はされないが、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、チオフェニル、ピラゾリル、イミダゾリル、ベンゾ[d]オキサゾリル、ベンゾ[d]チアゾリル、キノリニル、キナゾリニル、インダゾリル、イミダゾ[1,2-b]ピリダジニル、イミダゾ[1,2-a]ピラジニル、ベンゾ[c][1,2,5]チアジアゾリル、ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾリル、及びピリド[2,3-b]ピラジニルが含まれる。

【0080】

本明細書で使用される「ヘテロ環」または「ヘテロシクリル」という用語は、互換的に使用され得、その環員の少なくとも1つが炭素以外のものである単環式及び多環式の芳香族環系または非芳香族環系を指す。したがって、この用語は、限定はされないが、「ヘテロシクロアルキル」、「ヘテロアリール」、「二環式ヘテロ環」、及び「多環式ヘテロ環」を含む。ヘテロ環には、ピリジン、ピリミジン、フラン、チオフェン、ピロール、イソオキサゾール、イソチアゾール、ピラゾール、オキサゾール、チアゾール、イミダゾール、オキサゾール(1,2,3-オキサジアゾール、1,2,5-オキサジアゾール、及び1,3,4-オキサジアゾールを含む)、チアジアゾール(1,2,3-チアジアゾール、

10

20

30

40

50

1, 2, 5-チアジアゾール、及び1, 3, 4-チアジアゾールを含む)、トリアゾール (1, 2, 3-トリアゾール、1, 3, 4-トリアゾールを含む)、テトラゾール (1, 2, 3, 4-テトラゾール及び1, 2, 4, 5-テトラゾールを含む)、ピリダジン、ピラジン、トリアジン (1, 2, 4-トリアジン及び1, 3, 5-トリアジンを含む)、テトラジン (1, 2, 4, 5-テトラジンを含む)、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、アゼチジン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ならびに同様のものが含まれる。ヘテロシクリル基という用語は、C2ヘテロシクリル、C2-C3ヘテロシクリル、C2-C4ヘテロシクリル、C2-C5ヘテロシクリル、C2-C6ヘテロシクリル、C2-C7ヘテロシクリル、C2-C8ヘテロシクリル、C2-C9ヘテロシクリル、C2-C10ヘテロシクリル、C2-C11ヘテロシクリル、及びC2-C18ヘテロシクリルまでの同様のもの (C2-C18ヘテロシクリルを含む) でもあり得る。例えば、C2ヘテロシクリルは、2つの炭素原子及び少なくとも1つのヘテロ原子を有する基を含み、こうした基には、限定はされないが、アジリジニル、ジアゼチジニル (diazetidiny l)、ジヒドロジアゼチル (dihydrodiazetyl)、オキシラニル、チイラニル (thiirany l)、及び同様のものが含まれる。あるいは、例えば、C5ヘテロシクリルは、5つの炭素原子及び少なくとも1つのヘテロ原子を有する基を含み、こうした基には、限定はされないが、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ジアゼパニル (diazepany l)、ピリジニル、及び同様のものが含まれる。ヘテロシクリル基は、化学的に可能な場合はその環のヘテロ原子、またはそのヘテロシクリル環を構成する炭素のうちの1つのいずれかを介して結合し得ると理解される。

【0081】

本明細書で使用される「二環式ヘテロ環」または「二環式ヘテロシクリル」という用語は、その環員の少なくとも1つが炭素以外のものである環系を指す。二環式ヘテロシクリルは、芳香族環が別の芳香族環と縮合した環系、または芳香族環が非芳香族環と縮合した環系を包含する。二環式ヘテロシクリルは、1つ、2つ、もしくは3つの環ヘテロ原子を含む5員環もしくは6員環にベンゼン環が縮合した環系、または1つ、2つ、もしくは3つの環ヘテロ原子を含む5員環もしくは6員環にピリジン環が縮合した環系を包含する。二環式ヘテロ環式基には、限定はされないが、インドリル、インダゾリル、ピラゾロ [1, 5-a] ピリジニル、ベンゾフラニル、キノリニル、キノキサリニル、1, 3-ベンゾジオキサリル、2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシニル、3, 4-ジヒドロ-2 H-クロメニル、1 H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-3-イル、1 H-ピロロ [3, 2-b] ピリジン-3-イル、及び1 H-ピラゾロ [3, 2-b] ピリジン-3-イルが含まれる。

【0082】

本明細書で使用される「ヘテロシクロアルキル」という用語は、部分不飽和または完全飽和の3~14員の脂肪族環系を指し、こうした環系には、3~8つの原子を有する単環、ならびに二環式及び三環式の環系が含まれる。ヘテロシクロアルキル環系は、酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される1~4つのヘテロ原子を含み、窒素ヘテロ原子及び硫黄ヘテロ原子は、任意選択で酸化され得、窒素ヘテロ原子は、任意選択で置換され得る。代表的なヘテロシクロアルキル基には、限定はされないが、ピロリジニル、ピラゾリニル (pyrazolinyl)、ピラゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリジニル、モルホリニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、及びテトラヒドロフリルが含まれる。

【0083】

本明細書で使用される「ヒドロキシル」または「ヒドロキシル」という用語は、-OHという式によって示される。

【0084】

本明細書で使用される「ケトン」という用語は、 $A^1C(O)A^2$ という式によって示され、式中、 A^1 及び A^2 は、独立して、本明細書に記載のアルキル基、シクロアルキル基

10

20

30

40

50

、アルケニル基、シクロアルケニル基、アルキニル基、シクロアルキニル基、アリール基、またはヘテロアリール基であり得る。

【0085】

本明細書で使用される「アジド (azide)」または「アジド (azido)」という用語は、 $-N_3$ という式によって示される。

【0086】

本明細書で使用される「ニトロ」という用語は、 $-NO_2$ という式によって示される。

【0087】

本明細書で使用される「ニトリル」または「シアノ」という用語は、 $-CN$ または $-C \equiv N$ という式によって示される。

【0088】

本明細書で使用される「シリル」という用語は、 $-SiA^1A^2A^3$ という式によって示され、式中、 A^1 、 A^2 、及び A^3 は、独立して、水素、または本明細書に記載のアルキル基、シクロアルキル基、アルコキシ基、アルケニル基、シクロアルケニル基、アルキニル基、シクロアルキニル基、アリール基、もしくはヘテロアリール基であり得る。

【0089】

本明細書で使用される「スルホーオキソ」という用語は、 $-S(O)A^1$ 、 $-S(O)_2A^1$ 、 $-OS(O)_2A^1$ 、または $-OS(O)_2OA^1$ という式によって示され、式中、 A^1 は、水素、または本明細書に記載のアルキル基、シクロアルキル基、アルケニル基、シクロアルケニル基、アルキニル基、シクロアルキニル基、アリール基、もしくはヘテロアリール基であり得る。本明細書を通じて、「 $S(O)$ 」は、 $S=O$ の略式表記である。「スルホニル」という用語は、 $-S(O)_2A^1$ という式によって示されるスルホーオキソ基を指すために本明細書で使用され、式中、 A^1 は、水素、または本明細書に記載のアルキル基、シクロアルキル基、アルケニル基、シクロアルケニル基、アルキニル基、シクロアルキニル基、アリール基、もしくはヘテロアリール基であり得る。本明細書で使用される「スルホン」という用語は、 $A^1S(O)_2A^2$ という式によって示され、式中、 A^1 及び A^2 は、独立して、本明細書に記載のアルキル基、シクロアルキル基、アルケニル基、シクロアルケニル基、アルキニル基、シクロアルキニル基、アリール基、またはヘテロアリール基であり得る。本明細書で使用される「スルホキシド」という用語は、 $A^1S(O)A^2$ という式によって示され、式中、 A^1 及び A^2 は、独立して、本明細書に記載のアルキル基、シクロアルキル基、アルケニル基、シクロアルケニル基、アルキニル基、シクロアルキニル基、アリール基、またはヘテロアリール基であり得る。

【0090】

本明細書で使用される「チオール」という用語は、 $-SH$ という式によって示される。

【0091】

本明細書で使用される「 R^1 」、「 R^2 」、「 R^3 」、「 R^n 」(n は、整数である)は、独立して、上記の基の1つまたは複数を保有し得る。例えば、 R^1 が直鎖のアルキル基であるならば、そのアルキル基の水素原子のうちの1つは、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アルキル基、ハロゲン化物、及び同様のもので、任意選択で置換され得る。選択される基に応じて、第1の基は、第2の基の内部に組み込まれ得るか、あるいは第1の基は、第2の基に対してペンダント(すなわち、付加される)となり得る。例えば、「アミノ基を含むアルキル基」という語句では、アミノ基は、アルキル基の骨格の内部に組み込まれ得る。あるいは、アミノ基は、アルキル基の骨格に付加され得る。第1の基が第2の基に埋め込まれるか、または付加されるかは、選択される基(複数可)の性質によって決定することになる。

【0092】

本明細書に記載されるように、本発明の化合物は、「任意選択で置換された」部分を含み得る。一般に、「置換された」という用語は、「任意選択で」という用語が前に付こうが付くまいが、指定の部分の1つまたは複数の水素が適切な置換基で交換されることを意味する。別段の記載がない限り、「任意選択で置換された」基は、その基のそれぞれの置換

10

20

30

40

50

可能位置に適切な置換基を有し得、任意の所与の構造の複数の位置が特定の群から選択される複数の置換基で置換され得るとき、こうした置換基は、位置ごとに同一であっても異なってもよい。本発明によって想定される置換基の組み合わせは、結果として安定または化学的に可能な化合物が形成されるものが好ましい。ある特定の態様では、異なる明示的な記載がない限り、個々の置換基は、任意選択でさらに置換され得る（すなわち、さらに置換されるか、または置換されない）ことも企図される。

【0093】

本明細書で使用される「安定な」という用語は、その生成、検出、ならびにある特定の態様では、その回収、精製、及び本明細書に開示の目的の1つまたは複数のための使用を可能にする条件に供されたとき、実質的に変化しない化合物を指す。

【0094】

「任意選択で置換された」基の置換可能な炭素原子に対する適切な一価の置換基は、独立して、ハロゲン、 $-(CH_2)_0-4R^\circ$ 、 $-(CH_2)_0-4OR^\circ$ 、 $-O(CH_2)_0-4R^\circ$ 、 $-O-(CH_2)_0-4C(O)OR^\circ$ 、 $-(CH_2)_0-4CH(OR^\circ)_2$ 、 $-(CH_2)_0-4SR^\circ$ 、 $-(CH_2)_0-4Ph(R^\circ \text{で置換され得る})$ 、 $-(CH_2)_0-4O(CH_2)_0-1Ph(R^\circ \text{で置換され得る})$ 、 $-CH=CHPh(R^\circ \text{で置換され得る})$ 、 $-(CH_2)_0-4O(CH_2)_0-1$ -ピリジル(R° で置換され得る)、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-(CH_2)_0-4N(R^\circ)_2$ 、 $-(CH_2)_0-4N(R^\circ)C(O)R^\circ$ 、 $-N(R^\circ)C(S)R^\circ$ 、 $-(CH_2)_0-4N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$ 、 $-N(R^\circ)C(S)NR^\circ_2$ 、 $-(CH_2)_0-4N(R^\circ)C(O)OR^\circ$ 、 $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)R^\circ$ 、 $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$ 、 $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)OR^\circ$ 、 $-(CH_2)_0-4C(O)R^\circ$ 、 $-C(S)R^\circ$ 、 $-(CH_2)_0-4C(O)OR^\circ$ 、 $-(CH_2)_0-4C(O)SR^\circ$ 、 $-(CH_2)_0-4C(O)OSiR^\circ_3$ 、 $-(CH_2)_0-4OC(O)R^\circ$ 、 $-OC(O)(CH_2)_0-4SR^\circ$ 、 $SC(S)SR^\circ$ 、 $-(CH_2)_0-4SC(O)R^\circ$ 、 $-(CH_2)_0-4C(O)NR^\circ_2$ 、 $-C(S)NR^\circ_2$ 、 $-C(S)SR^\circ$ 、 $-(CH_2)_0-4OC(O)NR^\circ_2$ 、 $-C(O)N(OR^\circ)R^\circ$ 、 $-C(O)C(O)R^\circ$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^\circ$ 、 $-C(NOR^\circ)R^\circ$ 、 $-(CH_2)_0-4SSR^\circ$ 、 $-(CH_2)_0-4S(O)_2R^\circ$ 、 $-(CH_2)_0-4S(O)_2OR^\circ$ 、 $-(CH_2)_0-4OS(O)_2R^\circ$ 、 $-S(O)_2NR^\circ_2$ 、 $-(CH_2)_0-4S(O)R^\circ$ 、 $-N(R^\circ)S(O)_2NR^\circ_2$ 、 $-N(R^\circ)S(O)_2R^\circ$ 、 $-N(OR^\circ)R^\circ$ 、 $-C(NH)NR^\circ_2$ 、 $-P(O)_2R^\circ$ 、 $-P(O)R^\circ_2$ 、 $-OP(O)R^\circ_2$ 、 $-OP(O)(OR^\circ)_2$ 、 SiR°_3 、 $-(C_1-4 \text{直鎖アルキレンもしくは} C_1-4 \text{分岐アルキレン})O-N(R^\circ)_2$ 、または $-(C_1-4 \text{直鎖アルキレンもしくは} C_1-4 \text{分岐アルキレン})C(O)O-N(R^\circ)_2$ であり、式中、 R° はそれぞれ、以下に定義されるように置換され得、独立して、水素、 C_1-6 脂肪族、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_0-1Ph$ 、 $-CH_2-(5\sim6 \text{員ヘテロアリール環})$ 、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される0~4つのヘテロ原子を有する飽和もしくは部分不飽和の5~6員アリール環であるか、あるいは上記の定義にかかわらず、独立して存在する2つの R° が、それらの介在原子（複数可）と一緒に、窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される0~4つのヘテロ原子を有する飽和または部分不飽和の3~12員のアリール単環式環またはアリール二環式環を形成し、こうした環は、以下に定義されるように置換され得る。

【0095】

R° （または独立して存在する2つの R° が、それらの介在原子と一緒に、環によって形成される環）に対する適切な一価の置換基は、独立して、ハロゲン、 $-(CH_2)_0-2R^\bullet$ 、 $-(\text{ハロ}R^\bullet)$ 、 $-(CH_2)_0-2OH$ 、 $-(CH_2)_0-2OR^\bullet$ 、 $-(CH_2)_0-2CH(OR^\bullet)_2$ 、 $-O(\text{ハロ}R^\bullet)$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-(CH_2)_0-2C(O)R^\bullet$ 、 $-(CH_2)_0-2C(O)OH$ 、 $-(CH_2)_0-2C(O)OR^\bullet$ 、 $-(CH_2)_0-2SR^\bullet$ 、 $-(CH_2)_0-2SH$ 、 $-(CH_2)_0-2NH_2$ 、

10

20

30

40

50

$-(CH_2)_0-2NHR^{\bullet}$ 、 $-(CH_2)_0-2NR^{\bullet}_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SiR^{\bullet}_3$ 、 $-OSiR^{\bullet}_3$ 、 $-C(O)SR^{\bullet}$ 、 $-(C_{1-4}\text{直鎖アルキレンもしくは}C_{1-4}\text{分岐アルキレン})C(O)OR^{\bullet}$ 、または $-SSR^{\bullet}$ であり、式中、 $R^{\bullet}$ はそれぞれ、非置換であるか、または「ハロ」が前に付く場合は1つもしくは複数のハロゲンのみで置換され、 C_{1-4} 脂肪族、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_0-1Ph$ 、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される0~4つのヘテロ原子を有する飽和もしくは部分不飽和の5~6員アリール環から独立して選択される。 R° の飽和炭素原子に対する適切な二価の置換基には、 $=O$ 及び $=S$ が含まれる。

【 0 0 9 6 】

「任意選択で置換された」基の飽和炭素原子に対する適切な二価の置換基には、下記のものが含まれる： $=O$ 、 $=S$ 、 $=NNR^*_2$ 、 $=NNHC(O)R^*$ 、 $=NNHC(O)OR^*$ 、 $=NNHS(O)_2R^*$ 、 $=NR^*$ 、 $=NOR^*$ 、 $-O(C(R^*_2))_2-3O-$ 、または $-S(C(R^*_2))_2-3S-$ （式中、それぞれ独立して存在する R^* は、水素、以下に定義されるように置換され得る C_{1-6} 脂肪族、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される0～4つのヘテロ原子を有する飽和もしくは部分不飽和の5～6員非置換アリール環から選択される）。「任意選択で置換された」基の置換可能な隣接炭素に結合する適切な二価の置換基には、 $-O(CR^*_2)_2-3O-$ が含まれ、式中、それぞれ独立して存在する R^* は、水素、以下に定義されるように置換され得る C_{1-6} 脂肪族、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される0～4つのヘテロ原子を有する飽和もしくは部分不飽和の5～6員非置換アリール環から選択される。

【 0 0 9 7 】

R*の脂肪族基に対する適切な置換基には、ハロゲン、 $-R^{\bullet}$ 、 $-(\text{ハロ}R^{\bullet})$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{\bullet}$ 、 $-O(\text{ハロ}R^{\bullet})$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^{\bullet}$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^{\bullet}$ 、 $-NR^{\bullet}_2$ 、または $-NO_2$ が含まれ、式中、 $R^{\bullet}$ はそれぞれ、非置換であるか、または「ハロ」が前に付く場合は1つもしくは複数のハロゲンのみで置換され、独立して、 C_{1-4} 脂肪族、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_0-1Ph$ 、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される0~4つのヘテロ原子を有する飽和もしくは部分不飽和の5~6員アリール環である。

【 0 0 9 8 】

「任意選択で置換された」基の置換可能窒素に対する適切な置換基には、 $-R^+$ 、 $-NR^+_2$ 、 $-C(O)R^+$ 、 $-C(O)OR^+$ 、 $-C(O)C(O)R^+$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^+$ 、 $-S(O)_2R^+$ 、 $-S(O)_2NR^+_2$ 、 $-C(S)NR^+_2$ 、 $-C(NH)NR^+_2$ 、または $-N(R^+)S(O)_2R^+$ が含まれ、式中、 R^+ はそれぞれ、水素、以下に定義されるように置換され得る C_{1-6} 脂肪族、非置換 $-OPh$ 、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される0～4つのヘテロ原子を有する飽和もしくは部分不飽和の5～6員非置換アリール環であるか、あるいは上記の定義にかかわらず、独立して存在する2つの R^+ が、それらの介在原子(複数可)と一緒にあって、窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される0～4つのヘテロ原子を有する飽和または部分不飽和の3～12員の非置換アリール単環式環または非置換アリール二環式環を形成する。

【 0 0 9 9 】

R[†]の脂肪族基に対する適切な置換基は、独立して、ハロゲン、 $-R^{\bullet}$ 、 $-(\text{ハロ}R^{\bullet})$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{\bullet}$ 、 $-O(\text{ハロ}R^{\bullet})$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^{\bullet}$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^{\bullet}$ 、 $-NR^{\bullet}_2$ 、または $-NO_2$ であり、式中、 $R^{\bullet}$ はそれぞれ、非置換であるか、または「ハロ」が前に付く場合は1つもしくは複数のハロゲンのみで置換され、独立して、 C_{1-4} 脂肪族、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_0-1Ph$ 、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される0～4つのヘテロ原子を有する飽和もしくは部分不飽和の5～6員アリール環である。

【 0 1 0 0 】

「脱離基」という用語は、それと共に結合電子を引き抜き、安定種として置換され得る、電子求引能力を有する原子（または原子団）を指す。適切な脱離基の例には、ハロゲン化

物及びスルホン酸エステル（限定はされないが、トリフレート、メシレート、トシレート、及びブロシレート（brosylate）を含む）が含まれる。

【0101】

「加水分解性基」及び「加水分解性部分」という用語は、例えば、塩基性条件下または酸性条件下で、加水分解を受ける能力を有する官能基を指す。加水分解性残基の例には、限定はされないが、酸ハロゲン化物、活性化カルボン酸、及び当該技術分野において知られるさまざまな保護基（例えば、“Protective Groups in Organic Synthesis,” T. W. Greene, P. G. M. Wuts, Wiley-Interscience, 1999を参照のこと）が含まれる。

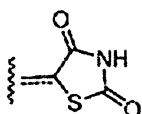
【0102】

「有機残基」という用語は、炭素含有残基、すなわち、少なくとも1つの炭素原子を含む残基を定義するものであり、限定はされないが、本明細書の前述部に定義される炭素含有基、炭素含有残基、または炭素含有ラジカルを含む。有機残基は、さまざまなヘテロ原子を含むか、またはヘテロ原子を介して別の分子に結合され得るものであり、こうしたヘテロ原子には、酸素、窒素、硫黄、リン、または同様のものが含まれる。有機残基の例には、限定はされないが、アルキル基または置換アルキル基、アルコキシ基または置換アルコキシ基、一置換または二置換のアミノ基、アミド基などが含まれる。有機残基は、好ましくは、1～18の炭素原子、1～15の炭素原子、1～12の炭素原子、1～8つの炭素原子、1～6つの炭素原子、または1～4つの炭素原子を含み得る。別の態様では、有機残基は、2～18の炭素原子、2～15の炭素原子、2～12の炭素原子、2～8つ炭素原子、2～4つ炭素原子、または2～4つの炭素原子を含み得る。

【0103】

「残基」という用語の非常に近い同義語は、「ラジカル」という用語であり、この用語は、本明細書及び結論的な特許請求の範囲で使用され、本明細書に記載の分子の断片、基、または構造を指し、こうした分子がどのように調製されるかは無関係である。例えば、特定の化合物に存在する2，4-チアゾリジンジオンラジカルは、構造：

【化29】



を有し、チアゾリジンジオンがその化合物の調製に使用されるかどうかは無関係である。いくつかの実施形態では、ラジカル（例えば、アルキル）は、1つまたは複数の「置換基ラジカル」がそこに結合することによってさらに修飾され得る（すなわち、置換アルキル）。所与のラジカルにおける原子の数は、本明細書の他の箇所で異なる記載がない限り、本発明を決定付けるものではない。

【0104】

用語としての「有機ラジカル」は、本明細書で定義及び使用され、1つまたは複数の炭素原子を含む。有機ラジカルは、例えば、1～26の炭素原子、1～18の炭素原子、1～12の炭素原子、1～8つの炭素原子、1～6つの炭素原子、または1～4つの炭素原子を有し得る。別の態様では、有機ラジカルは、2～26の炭素原子、2～18の炭素原子、2～12の炭素原子、2～8つの炭素原子、2～6つの炭素原子、または2～4つの炭素原子を有し得る。有機ラジカルは、その有機ラジカルの炭素原子の少なくともいくつかに結合した水素を有することが多い。無機原子を全く含まない有機ラジカルの例の1つは、5，6，7，8-テトラヒドロ-2-ナフチルラジカルである。いくつかの実施形態では、有機ラジカルは、そこに結合またはその内部に結合した1～10の無機ヘテロ原子を含み得、こうした無機ヘテロ原子には、ハロゲン、酸素、硫黄、窒素、リン、及び同様の

ものが含まれる。有機ラジカルの例には、限定はされないが、アルキルラジカル、置換アルキルラジカル、シクロアルキルラジカル、置換シクロアルキルラジカル、一置換アミノラジカル、二置換アミノラジカル、アシルオキシラジカル、シアノラジカル、カルボキシラジカル、カルボアルコキシラジカル、アルキルカルボキサミドラジカル、置換アルキルカルボキサミドラジカル、ジアルキルカルボキサミドラジカル、置換ジアルキルカルボキサミドラジカル、アルキルスルホニルラジカル、アルキルスルフィニルラジカル、チオアルキルラジカル、チオハロアルキルラジカル、アルコキシラジカル、置換アルコキシラジカル、ハロアルキルラジカル、ハロアルコキシラジカル、アリールラジカル、置換アリールラジカル、ヘテロアリールラジカル、ヘテロ環式ラジカル、または置換ヘテロ環式ラジカルが含まれ、こうした用語は、本明細書の他の箇所に定義される。ヘテロ原子を含む有機ラジカルの少数例には、限定はされないが、アルコキシラジカル、トリフルオロメトキシラジカル、アセトキシラジカル、ジメチルアミノラジカル、及び同様のものが含まれる。

【0105】

用語としての「無機ラジカル」は、本明細書で定義及び使用され、炭素原子を全く含まず、それ故に、炭素以外の原子のみを含む。無機ラジカルは、水素、窒素、酸素、ケイ素、リン、硫黄、セレン、及びハロゲン（フッ素、塩素、臭素、及びヨウ素など）から選択される原子が結合した結合体を含み、こうした原子は、その化学的に安定な結合体において、個別に存在するか、または一緒に結合して存在し得る。上記の無機原子と一緒に結合して無機ラジカルに存在する数は、10以下、または好ましくは、1～6もしくは1～4である。無機ラジカルの例には、限定はされないが、アミノ、ヒドロキシ、ハロゲン、ニトロ、チオール、サルフェート、ホスフェート、及び一般に知られる同様の無機ラジカルが含まれる。無機ラジカルは、周期表の金属元素（アルカリ金属、アルカリ土類金属、遷移金属、ランタニド金属、またはアクチニド金属など）がそこに結合していることはないが、そのような金属イオンは、陰イオン性無機ラジカル（サルフェート、ホスフェート、または同様の陰イオン性無機ラジカルなど）に対する医薬的に許容可能な陽イオンとして働き得ることがある。無機ラジカルは、本明細書の他の箇所に別段の具体的な記載がない限り、ホウ素、アルミニウム、ガリウム、ゲルマニウム、ヒ素、スズ、鉛、もしくはテルルなどの半金属元素、または希ガス元素を含まない。

【0106】

本明細書に記載の化合物は、1つまたは複数の二重結合を含み得、したがって、シス／トランス（E／Z）異性体、ならびに他の配座異性体が生じる可能性がある。異なる記載がない限り、本発明は、すべてのそのような可能な異性体、ならびにそのような異性体の混合物を含む。

【0107】

異なる記載がない限り、実線のみで示され、くさび線または破線で示されない化学結合を有する式は、それぞれの可能な異性体（例えば、それぞれのエナンチオマー及びジアステレオマー）、ならびに異性体の混合物（ラセミ混合物または非ラセミ混合物など）が企図される。本明細書に記載の化合物は、1つまたは複数の不斉中心を含み得、したがって、ジアステレオマー及び光学異性体が生じる可能性がある。異なる記載がない限り、本発明は、すべてのそのような可能なジアステレオマー、ならびにそのラセミ混合物、その実質的に純粋に分割されたエナンチオマー、すべての可能な幾何異性体、及びその医薬的に許容可能な塩を含む。立体異性体の混合物、ならびに単離された特定の立体異性体も含まれる。そのような化合物の調製に使用される合成手順の過程の間、または当業者に知られるラセミ化手順もしくはエピマー化手順を使用する場合、そのような手順の産物は、立体異性体の混合物であり得る。

【0108】

多くの有機化合物は、平面偏光面を回転させる能力を有する光学的に活性な形態で存在する。光学的に活性な化合物の記載では、分子の絶対配置をそのキラル中心（複数可）に関して示すためにD及びLまたはR及びSという接頭辞が使用される。化合物による平面偏光の回転符号を指定するためにd及びlまたは（+）及び（-）という接頭辞が用いられ

、（－）は、すなわち化合物が左旋性であることを意味する。（＋）またはdの接頭辞が付いた化合物は、右旋性である。所与の化学構造について、こうした化合物は、立体異性体と呼ばれ、それらが互いに重ね合わせることができない鏡像であるということ以外は同一のものである。特定の立体異性体は、エナンチオマーとも称され得、そのような異性体の混合物は、エナンチオマー混合物と呼ばれることが多い。エナンチオマーを50：50で含む混合物は、ラセミ混合物と称される。本明細書に記載の化合物の多くが、1つまたは複数のキラル中心を有し得、それ故に、異なるエナンチオマー形態で存在し得る。望まれるのであれば、キラル炭素は、アスタリスク（*）を付けて示すことができる。開示の式においてキラル炭素への結合が直線として示されるとき、そのキラル炭素の配置は（R）と（S）との両方であり、したがって、両方のエナンチオマー及びその混合物がその式に含まれると理解される。当該技術分野で使用されることであるが、キラル炭素に関して絶対配置を特定することが望まれるとき、そのキラル炭素への結合のうちの1つをくさび（平面より上の原子への結合）として示すことができ、反対の結合を一連の短い平行線または短い平行線のくさび（平面より下の原子への結合）として示すことができる。キラル炭素に対する（R）配置または（S）配置を指定するためにカーン・インゴルド・プレローグ系を使用することができる。

【0109】

本明細書に記載の化合物は、その天然の同位体存在比と非天然の存在比との両方で原子を含む。開示の化合物は、同位体的に標識された化合物であるか、または同位体的に置換された化合物であり得、こうした化合物は、天然において典型的に見られる原子質量または質量数とは異なる原子質量または質量数を有する原子によって1つまたは複数の原子が交換されているという事実以外は、開示のものと同一である。本発明の化合物に組み込むことができる同位体の例には、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素、及び塩素の同位体（それぞれ 2H 、 3H 、 13C 、 14C 、 15N 、 18O 、 17O 、 35S 、 18F 、及び 36Cl など）が含まれる。化合物は、そのプロドラッグをさらに含み、前述の同位体及び／または他の原子の他の同位体を含む当該化合物または当該プロドラッグの医薬的に許容可能な塩は、本発明の範囲に含まれる。本発明の同位体的に標識されたある特定の化合物（例えば、 3H 及び 14C などの放射性同位体が組み込まれたもの）は、薬物及び／または基質の組織分布アッセイにおいて有用である。トリチウム標識（すなわち 3H 同位体）及び炭素- 14 （すなわち 14C 同位体）は、それらが調製容易性及び検出性を有することから特に好ましい。さらに、重水素（すなわち 2H ）などの重同位体で置換することは、例えば、インビボの半減期が向上するか、または必要投与量が減少するなど、代謝安定性が向上する結果としてある特定の治療的利益を与え得るものであり、それ故に、状況によっては好ましくあり得る。本発明の同位体的に標識された化合物及びそのプロドラッグは、一般に、非同位体的に標識された試薬の代わりに、入手が容易な同位体的に標識された試薬を使用することによって、後述の手順を実施することによって調製できる。

【0110】

本発明において説明される化合物は、溶媒和物として存在し得る。場合によっては、溶媒和物の調製に使用される溶媒は水性溶液であり、その場合、溶媒和物は水和物と称されることが多い。化合物は、水和物として存在し得、水和物は、例えば、溶媒または水性溶液から結晶化することによって得ることができる。この関連では、1つ、2つ、3つ、または任意の数の溶媒分子または水分子が、本発明による化合物と結び付くことで溶媒和物及び水和物を形成し得る。異なる記載がない限り、本発明は、そのような可能な溶媒和物をすべて含む。

【0111】

「共結晶」という用語は、非共有結合性の相互作用を介してその安定性を得ている2つ以上の分子の物理的会合体を意味する。この分子複合体の1つまたは複数の構成成分からは、結晶格子における安定なフレームワークが生じる。ある特定の場合では、無水物または溶媒和物としての結晶格子にゲスト分子が組み込まれる。例えば、“Crystal Engineering of the Composition of Pharmaceu

10

20

30

40

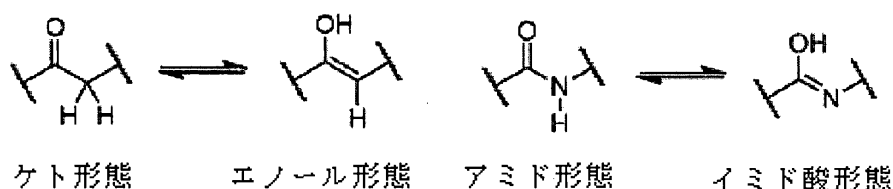
50

tical Phases. Do Pharmaceutical Co-crystals Represent a New Path to Improved Medicines?" Almarasson, O., et. al., The Royal Society of Chemistry, 1889-1896, 2004を参照のこと。共結晶の例には、p-トルエンスルホン酸及びベンゼンスルホン酸が含まれる。

【0112】

本明細書に記載のある特定の化合物は、互変異性体の平衡状態として存在し得るとも理解される。例えば、 α -水素を有するケトンは、ケト形態とエノール形態との平衡状態で存在し得る。

【化30】



同様に、N-水素を有するアミドは、アミド形態とイミド酸形態との平衡状態で存在し得る。別の例として、ピラゾールは、以下に示されるように、N1-非置換、3-A³とN1-非置換、5-A³という2つの互変異性形態で存在し得る。

【化31】



異なる記載がない限り、本発明は、そのような可能な互変異性体をすべて含む。

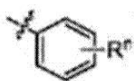
【0113】

化学物質は、多形相または同質異像と呼ばれる秩序が異なる状態で存在する固体を形成することが知られている。多形物質の異なる変態は、その物理的特性が大きく異なり得る。本発明による化合物は、異なる多形相で存在し得、特定の変態が準安定のものに移行することが可能である。異なる記載がない限り、本発明は、そのような可能な多形相をすべて含む。

【0114】

いくつかの態様では、化合物の構造は、式：

【化32】



によって示すことができ、
これは、式：

10

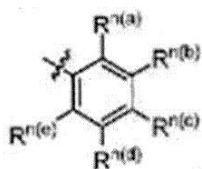
20

30

40

50

【化 3 3】



と等価であると理解され、

式中、 n は、典型的には、整数である。すなわち、 R^n は、 $R^n(a)$ 、 $R^n(b)$ 、 $R^n(c)$ 、 $R^n(d)$ 、 $R^n(e)$ という5つの独立した置換基を示すと理解される。「独立した置換基」は、それぞれの R 置換基が独立して定義され得るものであることが意図される。例えば、 $R^n(a)$ がハロゲンである場合、その場合の $R^n(b)$ は、必ずしもハロゲンではない。

【0115】

本明細書に開示のある特定の材料、化合物、組成物、及び成分は、商業的に入手するか、または当業者に一般に知られる技術を使用して容易に合成することができる。例えば、開示の化合物及び組成物の調製において使用される出発材料及び試薬は、Aldrich Chemical Co., (Milwaukee, Wis.), Acros Organics (Morris Plains, N. J.), Fisher Scientific (Pittsburgh, Pa.), もしくはSigma (St. Louis, Mo.) などの商業的なサプライヤーから入手可能であるか、または参考文献に示される手順に従い、当業者に知られる方法によって調製される。こうした参考文献は、Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1-17 (John Wiley and Sons, 1991)、Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volumes 1-5 and supplemental volumes (Elsevier Science Publishers, 1989)、Organic Reactions, Volumes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991)、March's Advanced Organic Chemistry, (John Wiley and Sons, 4th Edition)、及びLarock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989) などである。

【0116】

別段の明示的な記載がない限り、本明細書に示される方法はいずれも、その段階が特定の順序で実施される必要があるものと解釈されることは全く意図されない。したがって、方法クレームにおいてその段階が従う順序が実際に記載されない場合、または特許請求の範囲もしくは説明において段階が特定の順序に限定されることになると別の形で具体的に記載されない場合、いかなる点においても、順序が推定されることは全く意図されない。このことは、段階または操作上の流れの配列に関する論理事項、文法的な構成または句読点に由来する明白な意味、及び本明細書に記載の実施形態の数または型を含めて、解釈のための可能な非明示的基礎のいずれにも当てはまる。

【0117】

本発明の組成物の調製に使用されることになる成分、ならびに本明細書に開示の方法において使用されることになる組成物自体が開示される。こうしたもの及び他の材料が本明細書に開示され、こうした材料の組み合わせ、サブセット、相互関連、群などが開示される時、こうした化合物のさまざまな個々及び集合的な組み合わせ及び順列のそれぞれの特定の参照を明示的に開示することはできないが、それぞれが具体的に企図され、本明細書に記載されると理解される。例えば、特定の化合物が開示及び議論され、その化合物を含

めて多くの分子に対して実施することができる多くの改変が議論されるのであれば、異なる具体的な記載がない限り、その化合物及びその改変のそれぞれ及びあらゆる可能な組み合わせ及び順列が具体的に企図される。したがって、分子A、分子B、及び分子Cのクラス、ならびに分子D、分子E、及び分子Fのクラスが開示され、A-Dという結合分子の例が開示されるのであれば、それぞれが個別に記載されないとしても、それぞれが個別及び集合的に企図され、このことは、A-E、A-F、B-D、B-E、B-F、C-D、C-E、及びC-Fという組み合わせが考慮されて開示されることを意味する。同様に、こうしたものの任意のサブセットまたは組み合わせも開示される。したがって、例えば、A-E、B-F、及びC-Eという部分群が考慮されて開示されることになる。この概念は、限定はされないが、本発明の組成物の調製方法及び使用方法における段階を含めて、本出願のすべての態様に適用される。したがって、実施することができるさまざまな追加の段階が存在するのであれば、こうした追加の段階はそれぞれ、本発明の方法の任意の特定の実施形態または実施形態の組み合わせを用いて実施できると理解される。

【0118】

本明細書に開示の組成物は、ある特定の機能を有すると理解される。本明細書には、開示の機能を果たすためのある特定の構造要件が開示されており、開示の構造と関連し、かつ同一の機能を果たすことができる構造にはさまざまなものが存在し、こうした構造では、典型的には、同一の結果が達成されることになる」と理解される。

【0119】

B. 化合物

1つの態様では、PanK活性と関連する障害（例えば、PKAN及び糖尿病など）の治療または予防において有用な化合物が開示される。別の態様では、開示の化合物は、PanK活性の調節を示す。さらに別の態様では、開示の化合物は、PanK活性の阻害を示す。さらに別の態様では、開示の化合物は、PanK活性の活性化を示す。

【0120】

1つの態様では、本発明の化合物は、PanK機能障害と関連する障害、ならびにPanKが関与するか、またはCoA及びCoAエステルのレベル変化を伴う他の疾患の治療または予防において有用であり、このことは、本明細書にさらに記載される。

【0121】

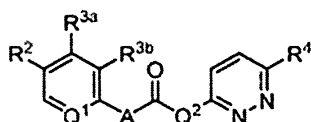
開示の誘導体はそれぞれ、任意選択でさらに置換され得ることが企図される。いずれか1つまたは複数の誘導体が本発明から任意選択で除外され得ることも企図される。開示の化合物は、開示の方法によって提供され得ると理解される。開示の化合物は、開示の使用方法において用いられ得るとも理解される。

【0122】

1. 構造

1つの態様では、式：

【化34】

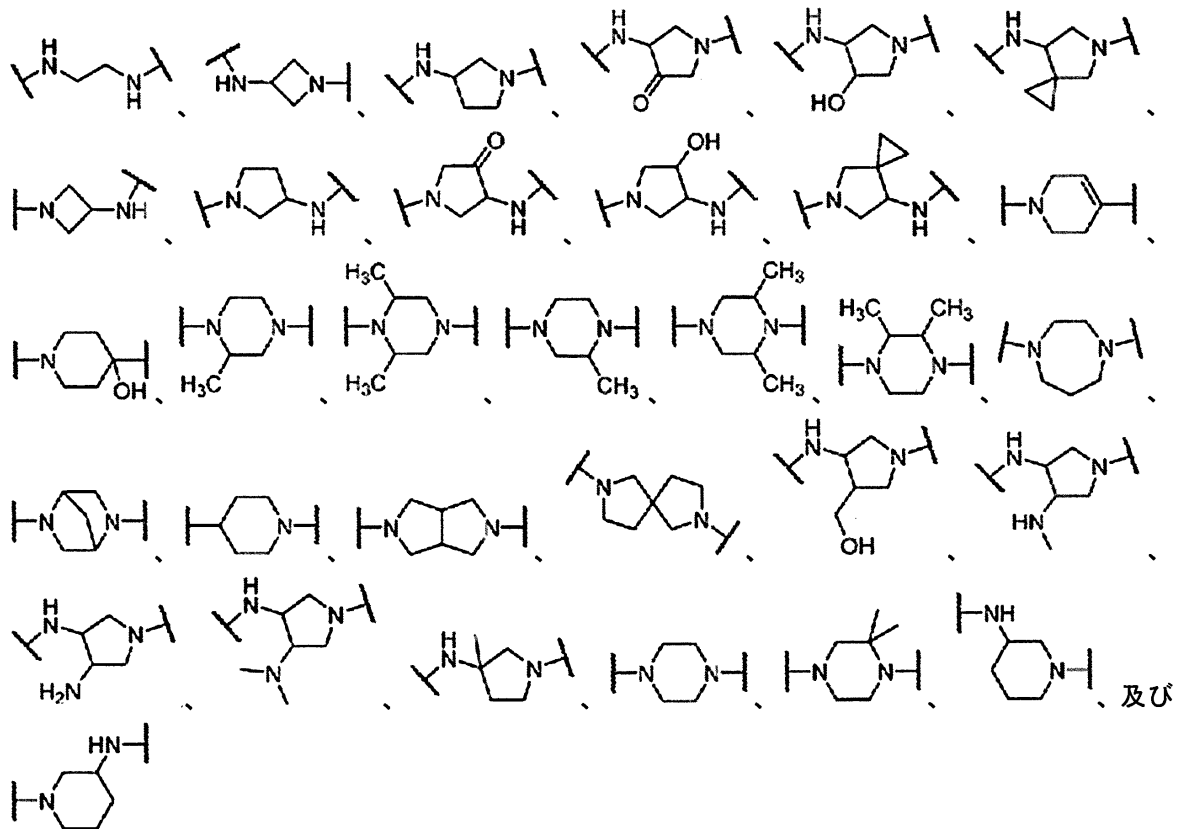


によって示される構造を有する化合物であって、

式中、Aが、O、CO、CH₂、CF₂、NH、N(CH₃)、及びCH(OH)から選択され、Q₁が、CHであり、R²が、-SCH₃、C₁-C₈非環式アルキル、C₁-C₈非環式アルケニル、C₁-C₈モノハロアルキル、C₁-C₈ポリハロアルキル、C₁-C₈アルコキシハロアルキル、シクロプロピル、シクロブチル、及びオキセテンから選択され、シクロプロピル、シクロブチル、及びオキセテンが、-OH、C₁-C₄アル

キル、及び C 1 - C 4 アルコキシから独立して選択される 1 つ、2 つ、もしくは 3 つの基で、任意選択で置換され、または Q¹ が、N であり、R² が、ハロゲン、-SCH₃、C 1 - C 8 非環式アルキル、C 1 - C 8 非環式アルケニル、C 1 - C 8 モノハロアルキル、C 1 - C 8 ポリハロアルキル、C 1 - C 8 アルコキシハロアルキル、シクロプロピル、シクロブチル、及びオキセテンから選択され、シクロプロピル、シクロブチル、及びオキセテンが、-OH、C 1 - C 4 アルキル、及び C 1 - C 4 アルコキシから独立して選択される 1 つ、2 つ、もしくは 3 つの基で、任意選択で置換され、Q² が、

【化 3 5】

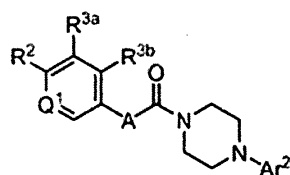


から選択される構造であり、R^{3a} 及び R^{3b} がそれぞれ、水素、ハロゲン、-OH、C 1 - C 4 アルコキシ、及び C 1 - C 4 アルキルから独立して選択され、R⁴ が、水素、ハロゲン、-CN、SO₂NH₂、SO₂CH₃、SO₂CF₃、及び NO₂ から選択される、化合物、またはその医薬的に許容可能な塩が開示される。

【0123】

1 つの態様では、式：

【化 3 6】

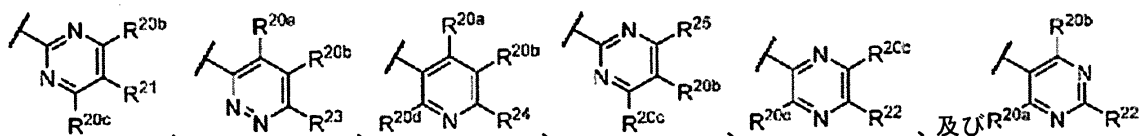


によって示される構造を有する化合物であって、

式中、A が、O、CO、CH₂、CF₂、NH、N(CH₃)、及び CH(OH) から選

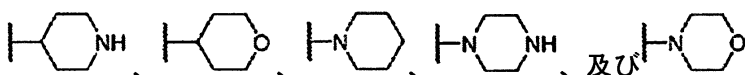
択され、 Q^1 が、N 及び CH から選択され、 R^2 が、C1-C8 非環式アルキル、C1-C8 非環式アルケニル、C1-C8 モノハロアルキル、C1-C8 ポリハロアルキル、(C1-C8) (C1-C8) ジアルキルアミノ、シクロプロピル、シクロブチル、及びオキセテンから選択され、シクロプロピル、シクロブチル、及びオキセテンが、-OH、C1-C4 アルキル、及び C1-C4 アルコキシから独立して選択される1つ、2つ、または3つの基で、任意選択で置換され、 R^{3a} 及び R^{3b} がそれぞれ、水素、ハロゲン、C1-C4 アルキル、及び C1-C4 アルコキシから独立して選択され、 Ar^2 が、

【化37】



から選択される式によって示される構造であり、 R^{20a} 、 R^{20b} 、 R^{20c} 、及び R^{20d} がそれぞれ、存在するとき、水素、ハロゲン、-CN、-NO₂、-NH₂、C1-C4 アルキル、C1-C4 モノハロアルキル、C1-C4 ポリハロアルキル、C1-C4 アルコキシ、C1-C4 モノハロアルコキシ、C1-C4 ポリハロアルコキシ、C1-C4 アルキルアミノ、(C1-C4) (C1-C4) ジアルキルアミノ、及びシクロプロピルから独立して選択され、 R^{21} が、存在するとき、-CN、-NO₂、SO₂NH₂、SO₂CH₃、SO₂CF₃、及び Cy¹ から選択され、Cy¹ が、存在するとき、環、ヘテロ環、アリール、及びヘテロアリールから選択され、ハロゲン、-NO₂、-CN、-OH、-SH、-NH₂、C1-C4 アルキル、C1-C4 モノハロアルキル、C1-C4 ポリハロアルキル、C1-C4 アルコキシ、C1-C4 アルキルアミノ、及び (C1-C4) (C1-C4) ジアルキルアミノから独立して選択される0、1つ、2つ、または3つの基で置換され、 R^{22} が、存在するとき、-CN、ハロゲン、-NO₂、SO₂NH₂、SO₂CH₃、及び SO₂CF₃ から選択され、 R^{23} が、存在するとき、-CN、-NO₂、SO₂NH₂、SO₂CH₃、SO₂CF₃、シクロヘキシル、

【化38】

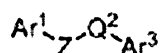


から選択され、 R^{24} が、存在するとき、-CN、ハロゲン、-NO₂、SO₂NH₂、SO₂CH₃、及び SO₂CF₃ から選択されるが、但し、A が NH または N(CH₃) であるならば、 R^{24} が -NO₂ ではないことが条件であり、 R^{25} が、存在するとき、-CN、-NO₂、SO₂NH₂、SO₂CH₃、及び SO₂CF₃ から選択される、化合物、またはその医薬的に許容可能な塩が開示される。

【0124】

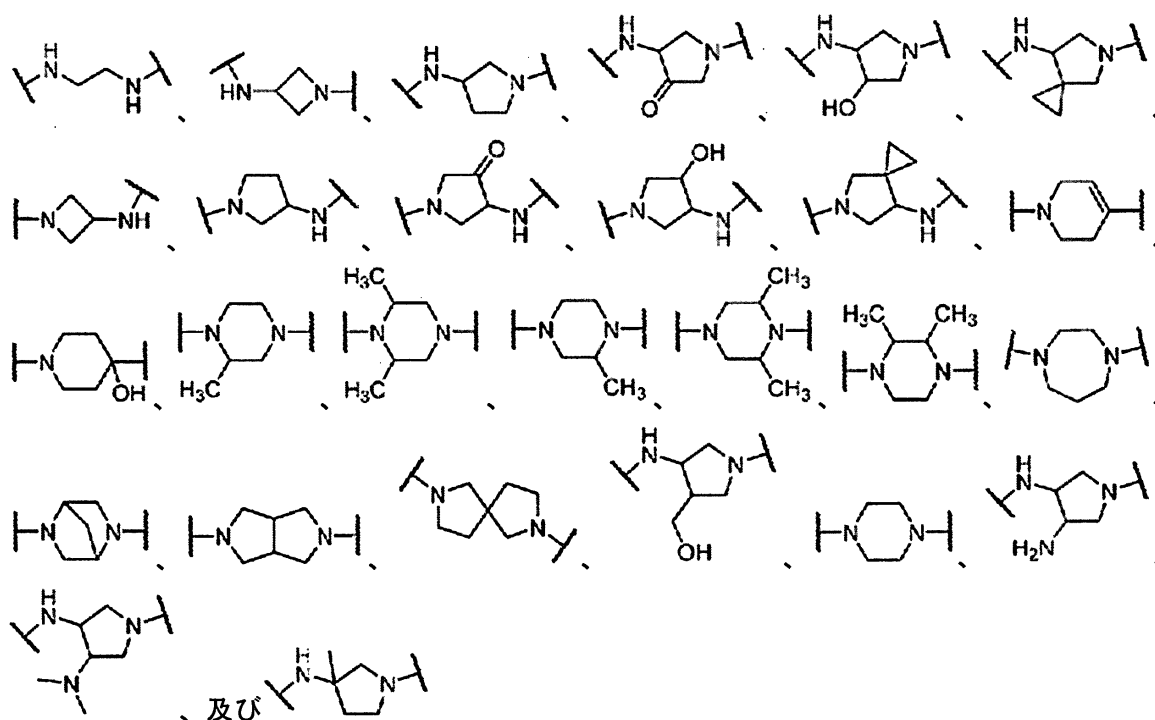
1つの態様では、式：

【化39】



によって示される構造を有する化合物であって、
式中、 Q^2 が、

【化 4 0】



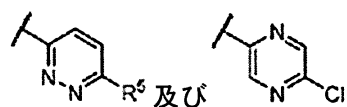
から選択される構造であり、Zが、 $O(C=O)$ 、 CF_2CO 、 $COCH_2$ 、 CH_2CO 、

【化 4 1】



、CO、CH₂SO₂、SO₂、NHCO、N(CH₃)CO、及びCH(OH)COから選択され、Ar¹が、アリール及びヘテロアリールから選択され、ハロゲン、-NO₂、-CN、-OH、-SH、-NH₂、C₁-C₈非環式アルキル、C₁-C₈非環式アルケニル、C₁-C₈ヒドロキシアルキル、C₁-C₈モノハロアルキル、C₁-C₈ポリハロアルキル、C₁-C₈アルコキシ、C₁-C₈モノハロアルコキシ、C₁-C₈ポリハロアルコキシ、C₁-C₈非環式アルキルアミノ、(C₁-C₈)(C₁-C₈)ジアルキルアミノ、-CO(C₁-C₈非環式アルキル)、シクロプロピル、シクロブチル、及びオキセテンから独立して選択される1つ、2つ、または3つの基で置換され、シクロプロピル、シクロブチル、及びオキセテンが、-OH、C₁-C₄アルキル、及びC₁-C₄アルコキシから独立して選択される1つ、2つ、または3つの基で、任意選択で置換され、Ar³が

【化 4 2】



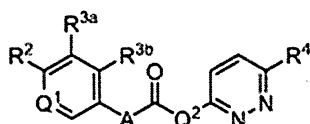
から選択される構造であり、 R^5 が、存在するとき、 CN 、ハロゲン、 $-NO_2$ 、 SO_2

NH₂、及びSO₂CH₃から選択されるが、但し、R⁵がCNであり、かつZがCOであるならば、Ar¹がC₁－C₈モノハロアルキルまたはC₁－C₈ポリハロアルキルでは置換されず、R⁵がハロゲンであるならば、Ar¹が5員ヘテロアリール及び6員ヘテロアリールから選択され、かつZがCOではあり得ないことが条件である、化合物、またはその医薬的に許容可能な塩が開示される。

【0125】

1つの態様では、式：

【化43】



によって示される構造を有する化合物であって、

式中、Aが、O、CO、CH₂、CF₂、NH、N(CH₃)、及びCH(OH)から選択され、Q¹が、CHであり、R²が、－SCH₃、C₁－C₈非環式アルキル、C₁－C₈非環式アルケニル、C₁－C₈モノハロアルキル、C₁－C₈ポリハロアルキル、C₁－C₈アルコキシハロアルキル、シクロプロピル、シクロブチル、及びオキセテンから選択され、シクロプロピル、シクロブチル、及びオキセテンが、－OH、C₁－C₄アルキル、及びC₁－C₄アルコキシから独立して選択される1つ、2つ、もしくは3つの基で、任意選択で置換され、またはQ¹が、Nであり、R²が、ハロゲン、－SCH₃、C₁－C₈非環式アルキル、C₁－C₈非環式アルケニル、C₁－C₈モノハロアルキル、C₁－C₈ポリハロアルキル、C₁－C₈アルコキシハロアルキル、シクロプロピル、シクロブチル、及びオキセタンから選択され、シクロプロピル、シクロブチル、及びオキセテンが、－OH、C₁－C₄アルキル、及びC₁－C₄アルコキシから独立して選択される1つ、2つ、もしくは3つの基で、任意選択で置換され、Q²が、

10

20

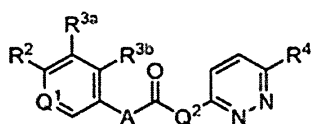
30

40

50

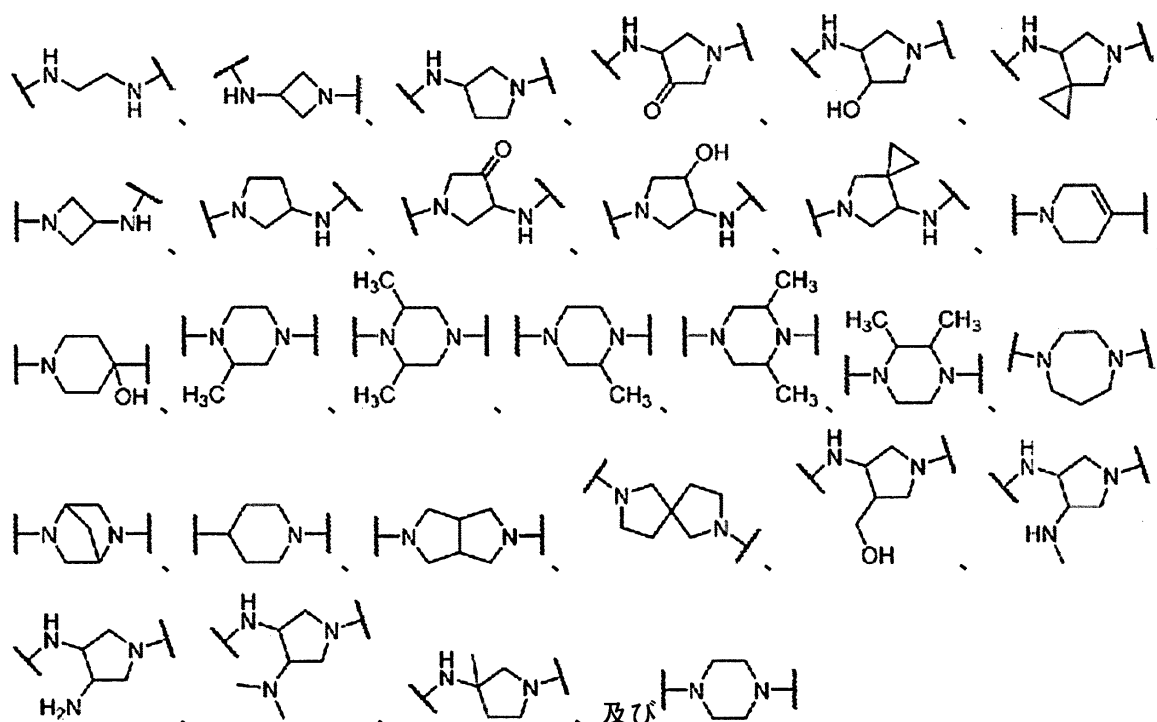
[illegible]

【化 4 7】



式中、Aが、O、CO、CH₂、CF₂、NH、N(CH₃)、及びCH(OH)から選択され、Q¹が、CHであり、R²が、C₁－C₈非環式アルキル、C₁－C₈非環式アルケニル、C₁－C₈モノハロアルキル、C₁－C₈ポリハロアルキル、及びシクロプロピルから選択され、またはAが、O、CO、CH₂、CF₂、N(CH₃)、及びCH(OH)から選択され、Q¹が、Nであり、R²が、ハロゲン、C₁－C₈非環式アルキル、C₁－C₈非環式アルケニル、C₁－C₈モノハロアルキル、C₁－C₈ポリハロアルキル、及びシクロプロピルから選択され、Q²が、

【化 4 8】



10

20

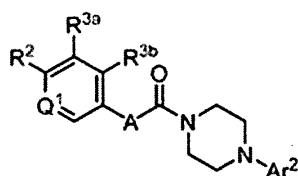
から選択される構造であり、 R^{3a} 及び R^{3b} がそれぞれ、水素、ハロゲン、 $C1-C4$ アルキル、及び $C1-C4$ アルコキシから独立して選択され、 R^4 が、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 SO_2NH_2 、 SO_2CH_3 、 SO_2CF_3 、及び NO_2 から選択される、化合物、またはその医薬的に許容可能な塩が開示される。

【0128】

1つの態様では、式：

【化 4 9】

30



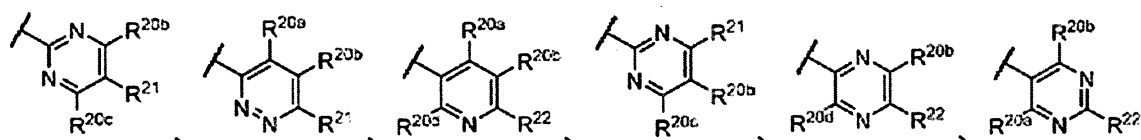
によって示される構造を有する化合物であって、

式中、 A が、 O 、 CO 、 CH_2 、 CF_2 、 NH 、 $N(CH_3)$ 、及び $CH(OH)$ から選択され、 Q^1 が、 N 及び CH から選択され、 R^2 が、 $C1-C8$ 非環式アルキル、 $C1-C8$ 非環式アルケニル、 $C1-C8$ モノハロアルキル、 $C1-C8$ ポリハロアルキル、($C1-C8$) ($C1-C8$) ジアルキルアミノ、及びシクロプロピルから選択され、 R^{3a} 及び R^{3b} がそれぞれ、水素、ハロゲン、 $C1-C4$ アルキル、及び $C1-C4$ アルコキシから独立して選択され、 Ar^2 が、

40

50

【化 5 0】

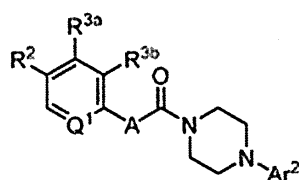


から選択される式によって示される構造であり、 R^{20a} 、 R^{20b} 、 R^{20c} 、及び R^{20d} がそれぞれ、存在するとき、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $C1-C4$ アルキル、 $C1-C4$ モノハロアルキル、 $C1-C4$ ポリハロアルキル、 $C1-C4$ アルコキシ、 $C1-C4$ モノハロアルコキシ、 $C1-C4$ ポリハロアルコキシ、 $C1-C4$ アルキルアミノ、 $(C1-C4)(C1-C4)$ ジアルキルアミノ、及びシクロプロピルから独立して選択され、 R^{21} が、存在するとき、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 SO_2NH_2 、 SO_2CH_3 、 SO_2CF_3 、及び Cy^1 から選択され、 R^{22} が、存在するとき、 $-CN$ 、ハロゲン、 $-NO_2$ 、 SO_2NH_2 、 SO_2CH_3 、及び SO_2CF_3 から選択される、化合物、またはその医薬的に許容可能な塩が開示される。

【0129】

1つの態様では、式：

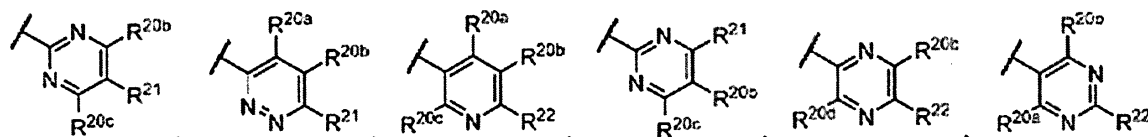
【化 5 1】



によって示される構造を有する化合物であって、

式中、 A が、 O 、 CO 、 CH_2 、 CF_2 、 NH 、 $N(CH_3)$ 、及び $CH(OH)$ から選択され、 Q^1 が、 N 及び CH から選択され、 R^2 が、 $C1-C8$ 非環式アルキル、 $C1-C8$ 非環式アルケニル、 $C1-C8$ モノハロアルキル、 $C1-C8$ ポリハロアルキル、 $(C1-C8)(C1-C8)$ ジアルキルアミノ、及びシクロプロピルから選択され、 R^{3a} 及び R^{3b} がそれぞれ、水素、ハロゲン、 $C1-C4$ アルキル、及び $C1-C4$ アルコキシから独立して選択され、 Ar^2 が、

【化 5 2】



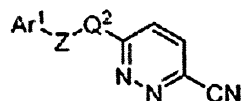
から選択される式によって示される構造であり、 R^{20a} 、 R^{20b} 、 R^{20c} 、及び R^{20d} がそれぞれ、存在するとき、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $C1-C4$ アルキル、 $C1-C4$ モノハロアルキル、 $C1-C4$ ポリハロアルキル、 $C1-C4$ アルコキシ、 $C1-C4$ モノハロアルコキシ、 $C1-C4$ ポリハロアルコキシ、 $C1-C4$ アルキルアミノ、 $(C1-C4)(C1-C4)$ ジアルキルアミノ、及びシクロプロピルから独立して選択され、 R^{21} が、存在するとき、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 SO_2NH_2 、 SO_2CH_3 、 SO_2CF_3 、及び Cy^1 から選択され、 R^{22} が、存在するとき、 $-CN$ 、ハロ

ゲン、 $-\text{NO}_2$ 、 SO_2NH_2 、 SO_2CH_3 、及び SO_2CF_3 から選択される、化合物、またはその医薬的に許容可能な塩が開示される。

【0130】

1つの態様では、式：

【化53】

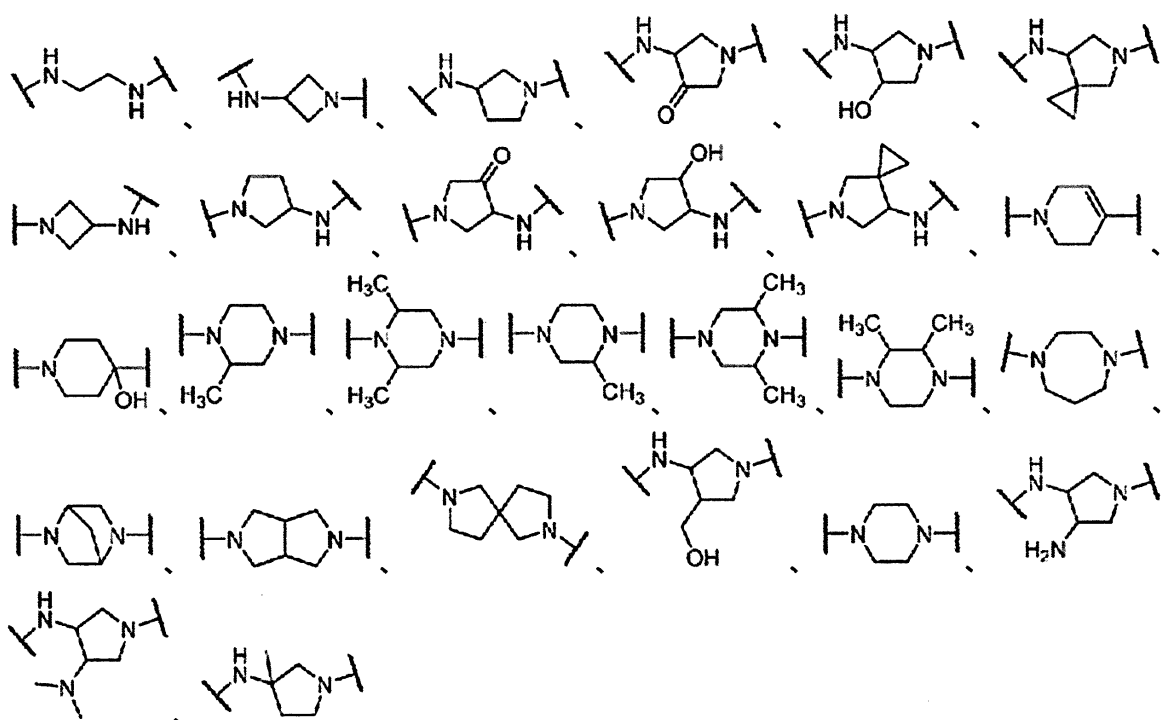


10

によって示される構造を有する化合物であって、

式中、 Q^2 が、

【化54】

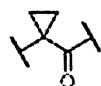


20

30

から選択される構造であり、 Z が、 $\text{O}(\text{C}=\text{O})$ 、 CF_2CO 、 COCH_2 、 CH_2CO 、

【化55】



40

、 CO 、 CH_2SO_2 、 SO_2 、 NHCO 、及び $\text{CH}(\text{OH})\text{CO}$ から選択され、 Ar^1 が、アリール及びヘテロアリールから選択され、ハロゲン、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 C_1-C_8 非環式アルキル、 C_1-C_8 非環式アルケニル、 C_1-C_8 ヒドロキシアルキル、 C_1-C_8 モノハロアルキル、 C_1-C_8 ポリハロアルキル、 C_1-C_8 アルコキシ、 C_1-C_8 モノハロアルコキシ、 C_1-C_8 ポリハロアルコキシ、 C_1-C_8 非環式アルキルアミノ、 $(\text{C}_1-\text{C}_8)(\text{C}_1-\text{C}_8)$ ジアルキルアミノ、 $-\text{$

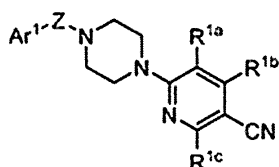
50

CO (C1-C8 非環式アルキル)、及びシクロプロピル、シクロブチル、及びオキセテンから独立して選択される1つ、2つ、または3つの基で置換され、シクロプロピル、シクロブチル、及びオキセテンが、-OH、C1-C4アルキル、及びC1-C4アルコキシから独立して選択される1つ、2つ、または3つの基で、任意選択で置換される、化合物、またはその医薬的に許容可能な塩が開示される。

【0131】

1つの態様では、式：

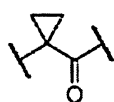
【化56】



によって示される構造を有する化合物であって、

式中、R1a、R1b、及びR1cがそれぞれ、水素、ハロゲン、-NO₂、-CN、-OH、-SH、-NH₂、C1-C4アルキル、C1-C4モノハロアルキル、C1-C4ポリハロアルキル、C1-C4アルコキシ、C1-C4アルキルアミノ、及び(C1-C4)(C1-C4)ジアルキルアミノから独立して選択され、Zが、COCH₂、O(C=O)、CF₂CO、及びCH(OH)COから選択され、Ar¹が、アリール及びヘテロアリールから選択され、ハロゲン、-NO₂、-CN、-OH、-SH、-NH₂、C1-C8非環式アルキル、C1-C8非環式アルケニル、C1-C8ヒドロキシアルキル、C1-C8モノハロアルキル、C1-C8ポリハロアルキル、C1-C8アルコキシ、C1-C8モノハロアルコキシ、C1-C8ポリハロアルコキシ、C1-C8非環式アルキルアミノ、(C1-C8)(C1-C8)ジアルキルアミノ、-CO(C1-C8非環式アルキル)、及びシクロプロピルから独立して選択される1つ、2つ、もしくは3つの基で置換され、またはZが、CO、

【化57】



、CH₂CO、COCH₂、NHCO、及びNHCSから選択され、Ar¹が、フラニル、3-イソプロピルイソオキサゾール、6-イソプロピルピリジン-2-イル、5-イソプロピルピリジン-2-イル、5-tertブチルピリジン-2-イル、5-プロモピリジン-2-イル、5-(プロパー-1-エン-2-イル)ピリジン-2-イル、3-ピリジニル、4-ピリジニル、及びピリミジニルから選択され、ハロゲン、-NO₂、-CN、-OH、-SH、-NH₂、C1-C4アルキル、C1-C4モノハロアルキル、C1-C4ポリハロアルキル、C1-C4アルコキシ、C1-C4アルキルアミノ、及び(C1-C4)(C1-C4)ジアルキルアミノから独立して選択される0、1つ、2つ、もしくは3つの基で置換される、化合物、またはその医薬的に許容可能な塩が開示される。

【0132】

1つの態様では、式：

10

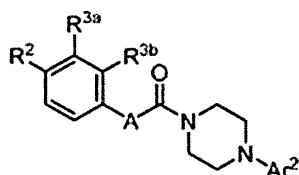
20

30

40

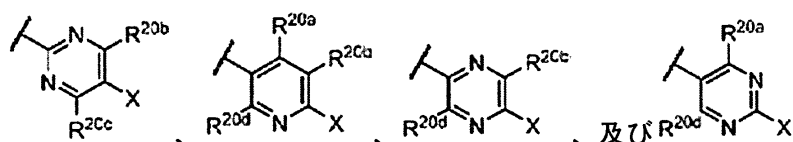
50

【化 5 8】



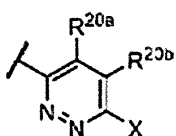
によって示される構造を有する化合物であって、
 式中、 A が、 O 、 CO 、 CH_2 、 CF_2 、 NH 、及び $CH(OH)$ から選択され、 R^2 が、
 イソプロピル及びシクロプロピルから選択され、 Ar^2 が、

【化 5 9】



から選択される式によって示される構造であり、 X が、ハロゲンであり、 R^{20a} 、 R^{20b} 、 R^{20c} 、及び R^{20d} がそれぞれ、存在するとき、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 モノハロアルキル、 C_1-C_4 ポリハロアルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 モノハロアルコキシ、 C_1-C_4 ポリハロアルコキシ、 C_1-C_4 アルキルアミノ、 $(C_1-C_4)(C_1-C_4)$ ジアルキルアミノ、及びシクロプロピルから独立して選択され、または A が、 O 、 CO 、 CH_2 、 CF_2 、及び $CH(OH)$ から選択され、 Ar^2 が、式：

【化 6 0】



によって示される構造である、化合物、またはその医薬的に許容可能な塩が開示される。

【0133】

10

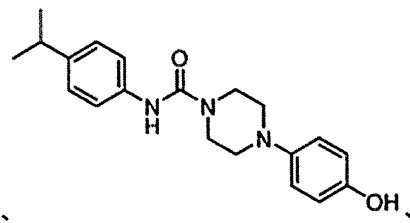
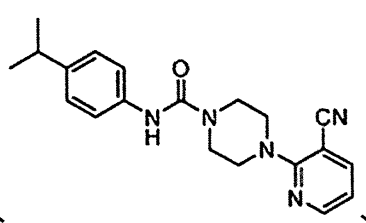
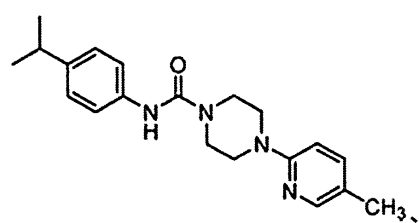
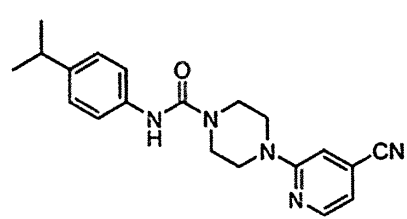
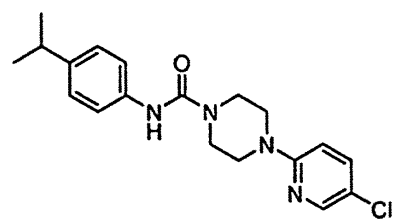
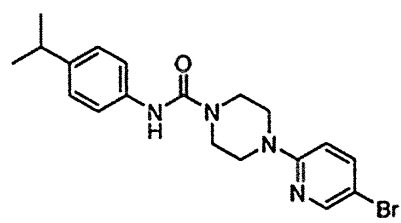
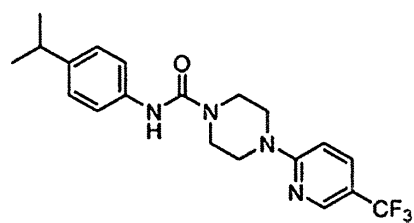
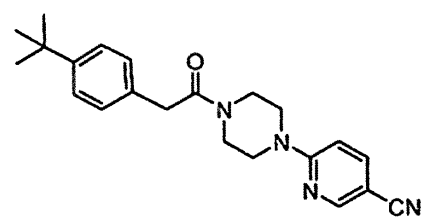
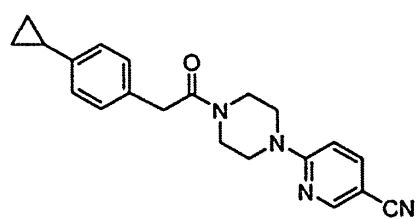
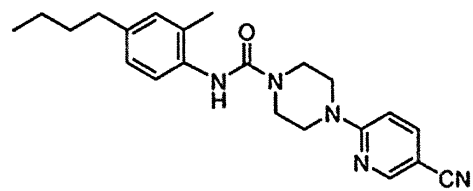
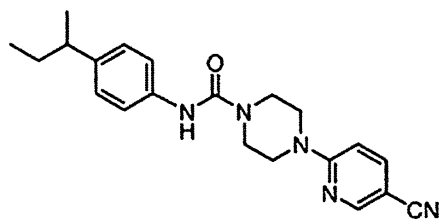
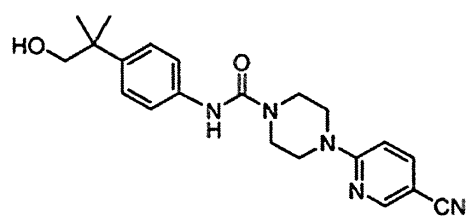
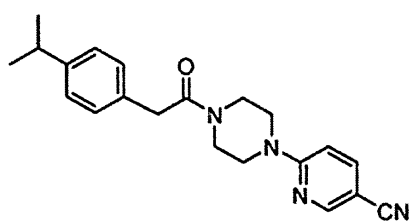
20

30

40

50

【化 6 1 - 1】



10

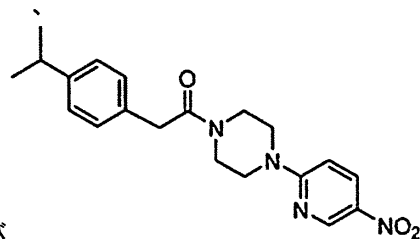
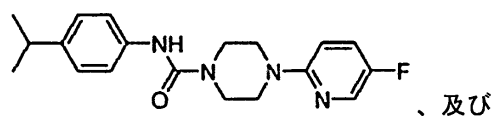
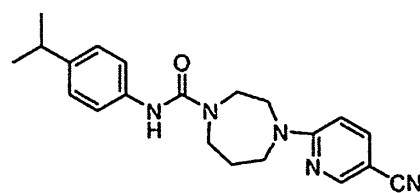
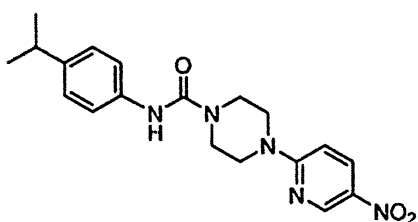
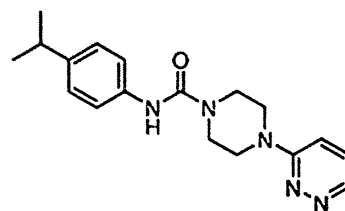
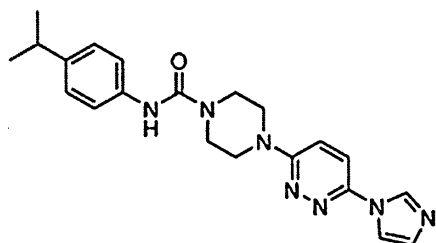
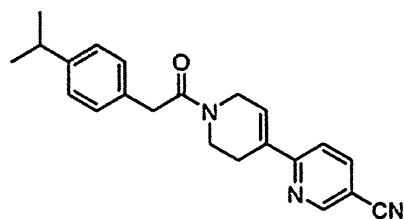
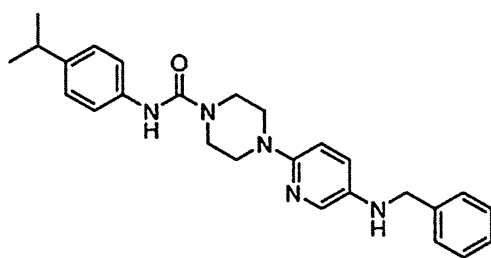
20

30

40

50

【化 6 1 - 2】

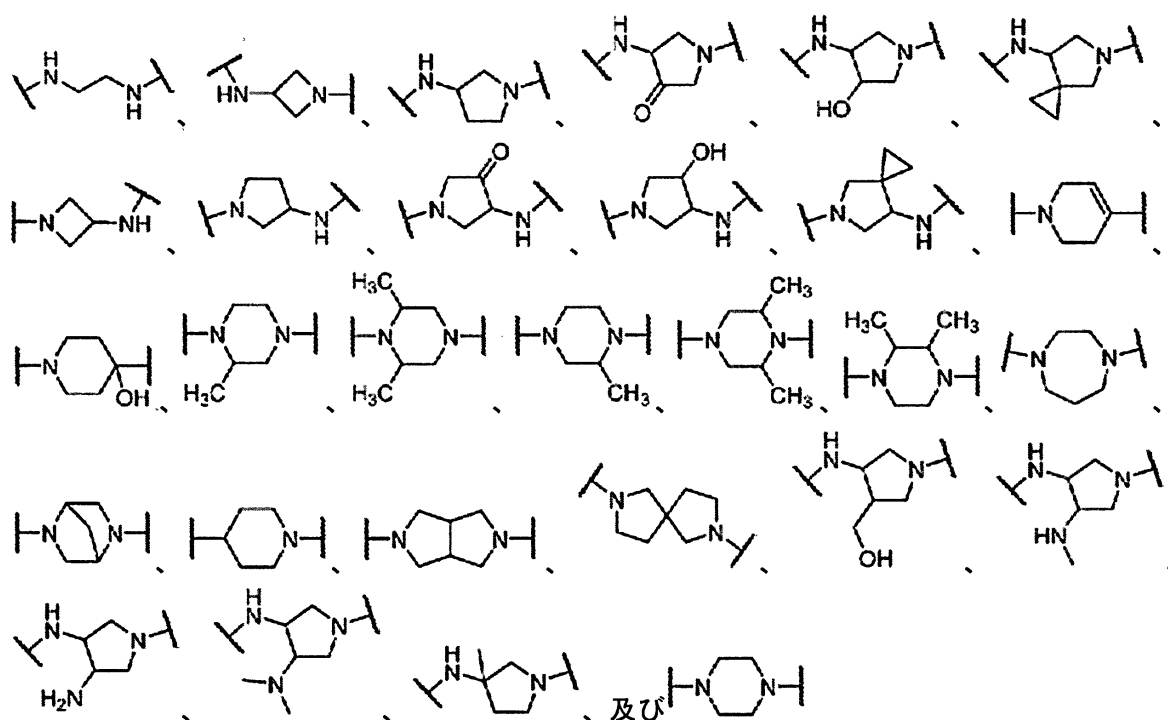


から選択される化合物、またはその医薬的に許容可能な塩も開示される。

【 0 1 3 4】

別の態様では、Q¹は、CHであり、R²は、C₁ - C₈非環式アルキル、C₁ - C₈非環式アルケニル、C₁ - C₈モノハロアルキル、C₁ - C₈ポリハロアルキル、及びシクロプロピルから選択され、またはQ¹は、Nであり、R²は、ハロゲン、C₁ - C₈非環式アルキル、C₁ - C₈非環式アルケニル、C₁ - C₈モノハロアルキル、C₁ - C₈ポリハロアルキル、及びシクロプロピルから選択され、Q²は、

【化 6 2】



10

20

から選択される構造である。

【0135】

別の態様では、 Q^1 は、CHであり、 R^2 は、C1-C8非環式アルキル、C1-C8非環式アルケニル、C1-C8モノハロアルキル、C1-C8ポリハロアルキル、及びシクロプロピルから選択され、または Q^1 は、Nであり、 R^2 は、ハロゲン、C1-C8非環式アルキル、C1-C8非環式アルケニル、C1-C8モノハロアルキル、C1-C8ポリハロアルキル、及びシクロプロピルから選択される。

30

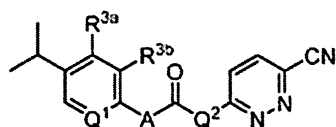
【0136】

別の態様では、 Q^1 は、CHまたはNであり、 R^2 は、 $-SCH_3$ 、C1-C8アルコキシハロアルキル、シクロブチル、及びオキセテンから選択され、シクロプロピル、シクロブチル、及びオキセテンは、 $-OH$ 、C1-C4アルキル、及びC1-C4アルコキシから独立して選択される1つ、2つ、または3つの基で、任意選択で置換される。

【0137】

別の態様では、化合物は、式：

【化 6 3】



40

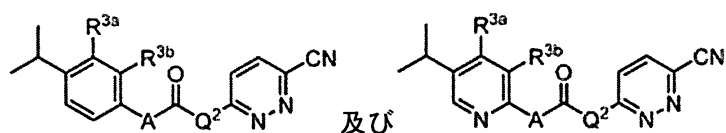
によって示される構造を有するものであるか、またはその医薬的に許容可能な塩である。

【0138】

さらに別の態様では、化合物は、

50

【化 6 4】

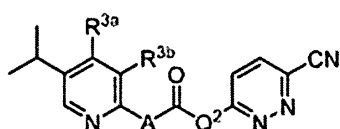


から選択される式によって示される構造を有するものであるか、またはその医薬的に許容可能な塩である。

【 0 1 3 9】

さらに別の態様では、化合物は、式：

【化 6 5】

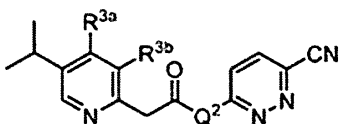


によって示される構造を有するものであるか、またはその医薬的に許容可能な塩である。

【 0 1 4 0】

さらに別の態様では、化合物は、式：

【化 6 6】

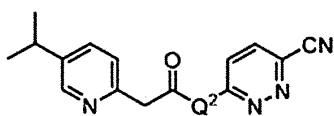


によって示される構造を有するものであるか、またはその医薬的に許容可能な塩である。

【 0 1 4 1】

さらに別の態様では、化合物は、式：

【化 6 7】



によって示される構造を有するものであるか、またはその医薬的に許容可能な塩である。

【 0 1 4 2】

さらに別の態様では、化合物は、

10

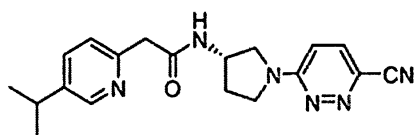
20

30

40

50

【化 6 8】

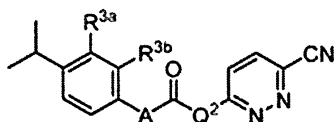


であるか、またはその医薬的に許容可能な塩である。

【0143】

別の態様では、化合物は、式：

【化 6 9】

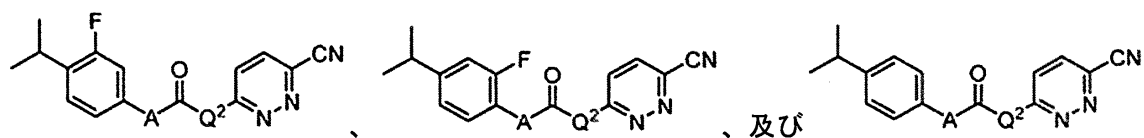


によって示される構造を有するものであるか、またはその医薬的に許容可能な塩である。

【0144】

さらに別の態様では、化合物は、

【化 7 0】

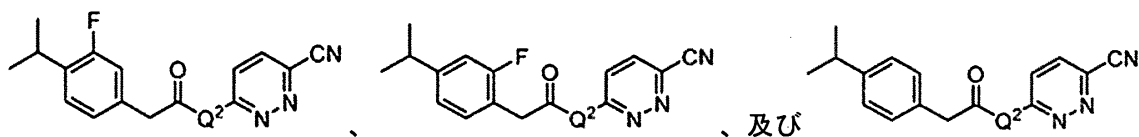


から選択される式によって示される構造を有するものであるか、またはその医薬的に許容可能な塩である。

【0145】

さらに別の態様では、化合物は、

【化 7 1】



から選択される式によって示される構造を有するものであるか、またはその医薬的に許容可能な塩である。

【0146】

さらに別の態様では、化合物は、

10

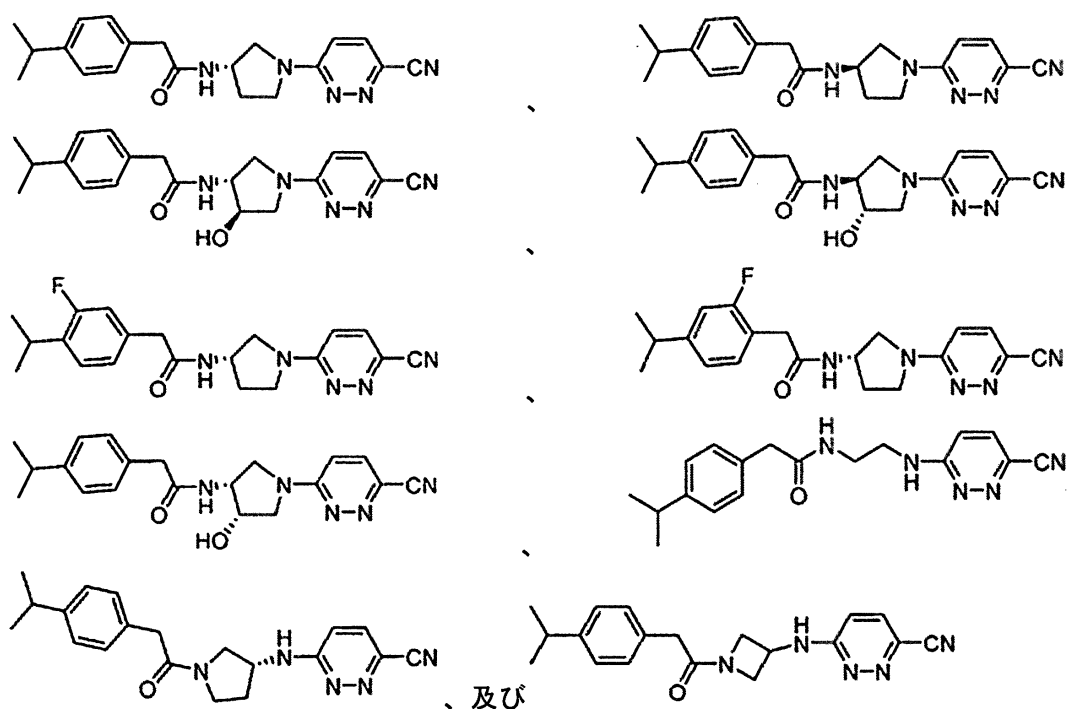
20

30

40

50

【化 7 2】

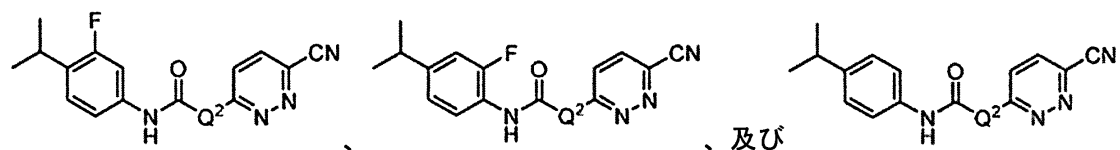


から選択されるものであるか、またはその医薬的に許容可能な塩である。

【 0 1 4 7 】

さらに別の態様では、化合物は、

【化 7 3】

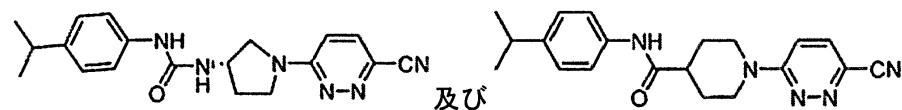


から選択される式によって示される構造を有するものであるか、またはその医薬的に許容可能な塩である。

【 0 1 4 8 】

さらに別の態様では、化合物は、

【化 7 4】

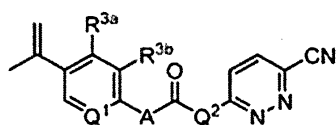


から選択されるものであるか、またはその医薬的に許容可能な塩である。

【 0 1 4 9 】

別の態様では、化合物は、式：

【化 7 5】



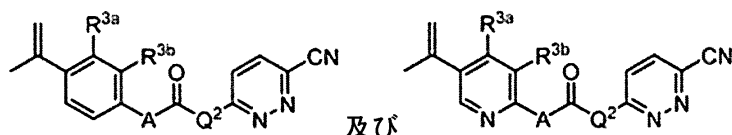
によって示される構造を有するものであるか、またはその医薬的に許容可能な塩である。

【0150】

10

さらに別の態様では、化合物は、

【化 7 6】



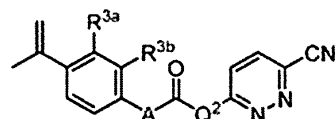
から選択される式によって示される構造を有するものであるか、またはその医薬的に許容可能な塩である。

20

【0151】

さらに別の態様では、化合物は、式：

【化 7 7】



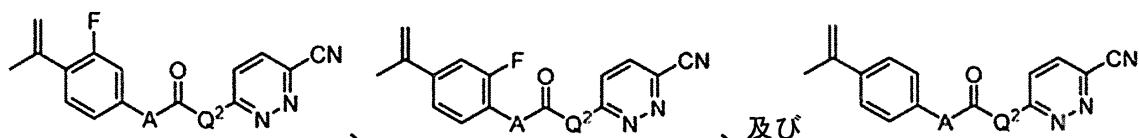
30

によって示される構造を有するものであるか、またはその医薬的に許容可能な塩である。

【0152】

さらに別の態様では、化合物は、

【化 7 8】



40

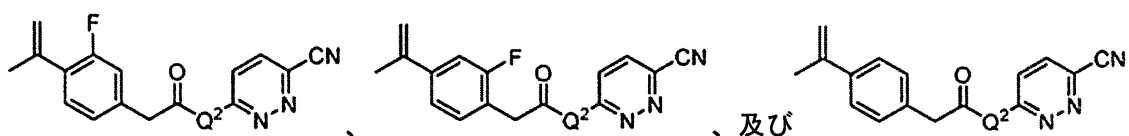
から選択される式によって示される構造を有するものであるか、またはその医薬的に許容可能な塩である。

【0153】

さらに別の態様では、化合物は、

50

【化 7 9】

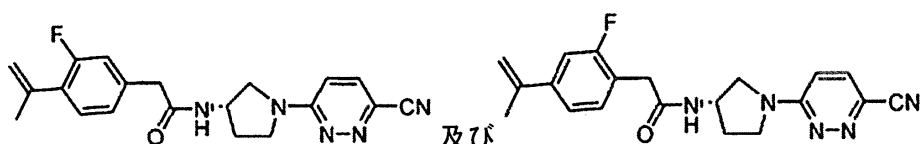


から選択される式によって示される構造を有するものであるか、またはその医薬的に許容可能な塩である。

【0154】

さらに別の態様では、化合物は、

【化 8 0】

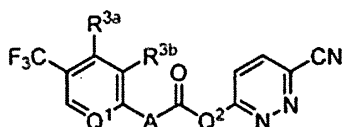


から選択されるものであるか、またはその医薬的に許容可能な塩である。

【0155】

別の態様では、化合物は、式：

【化 8 1】

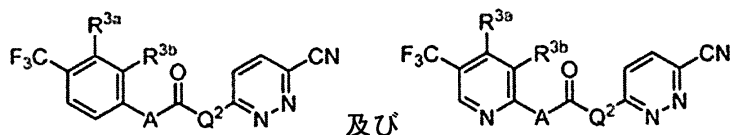


によって示される構造を有するものであるか、またはその医薬的に許容可能な塩である。

【0156】

さらに別の態様では、化合物は、

【化 8 2】



から選択される式によって示される構造を有するものであるか、またはその医薬的に許容可能な塩である。

【0157】

さらに別の態様では、化合物は、式：

10

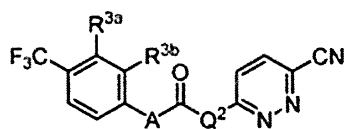
20

30

40

50

【化 8 3】



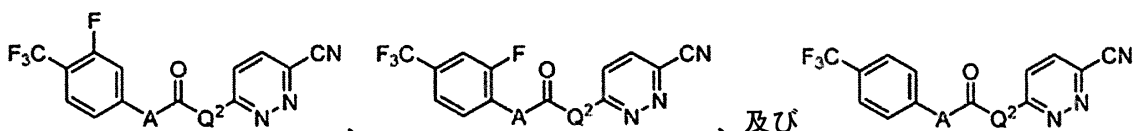
によって示される構造を有するものであるか、またはその医薬的に許容可能な塩である。

【0158】

10

さらに別の態様では、化合物は、

【化 8 4】



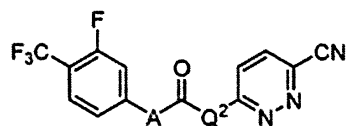
から選択される式によって示される構造を有するものであるか、またはその医薬的に許容可能な塩である。

20

【0159】

さらに別の態様では、化合物は、式：

【化 8 5】



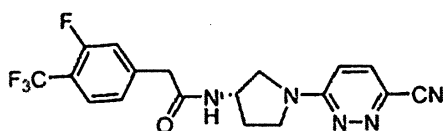
30

によって示される構造を有するものであるか、またはその医薬的に許容可能な塩である。

【0160】

さらに別の態様では、化合物は、

【化 8 6】



40

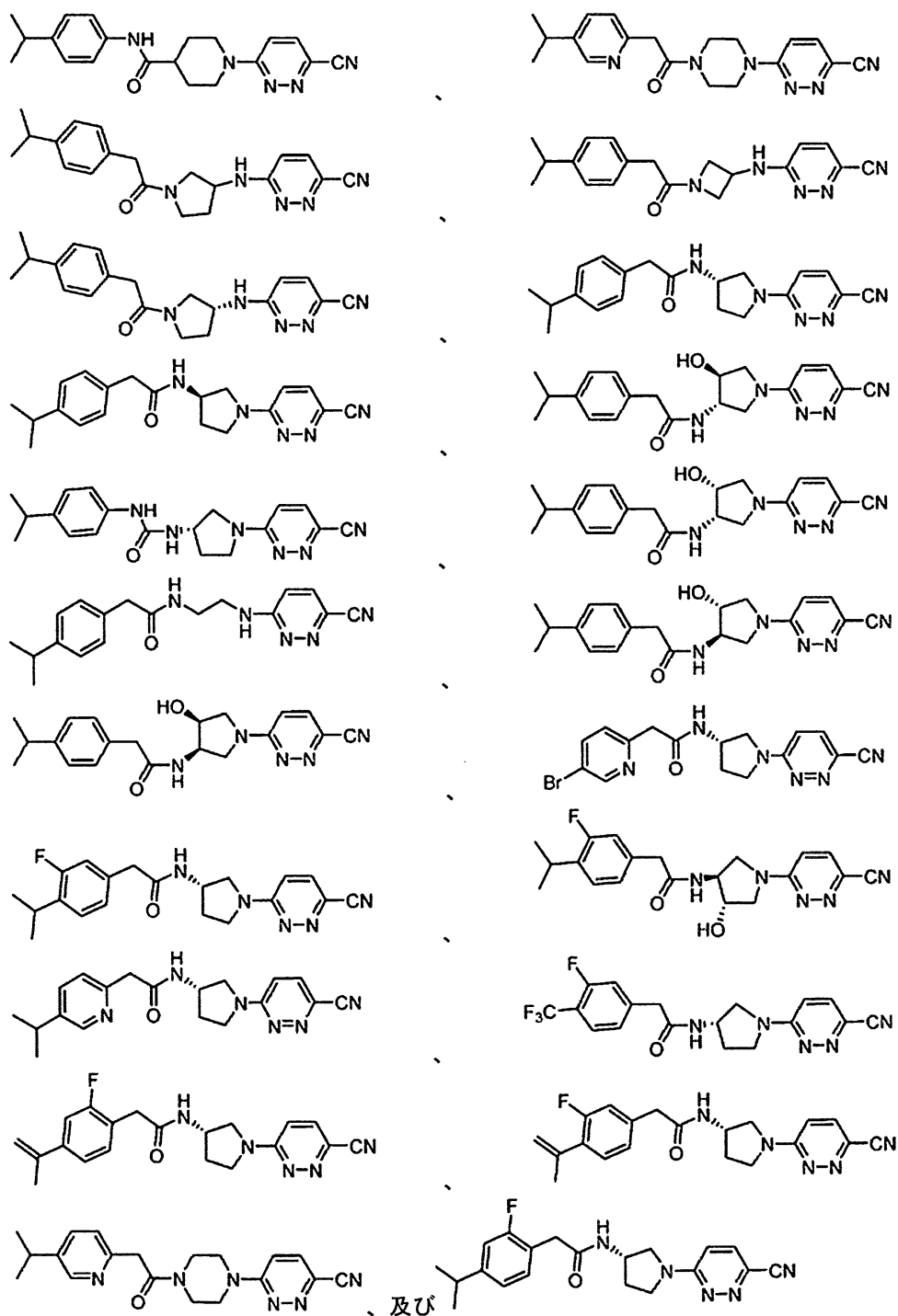
であるか、またはその医薬的に許容可能な塩である。

【0161】

別の態様では、化合物は、

50

【化 8 7】



10

20

30

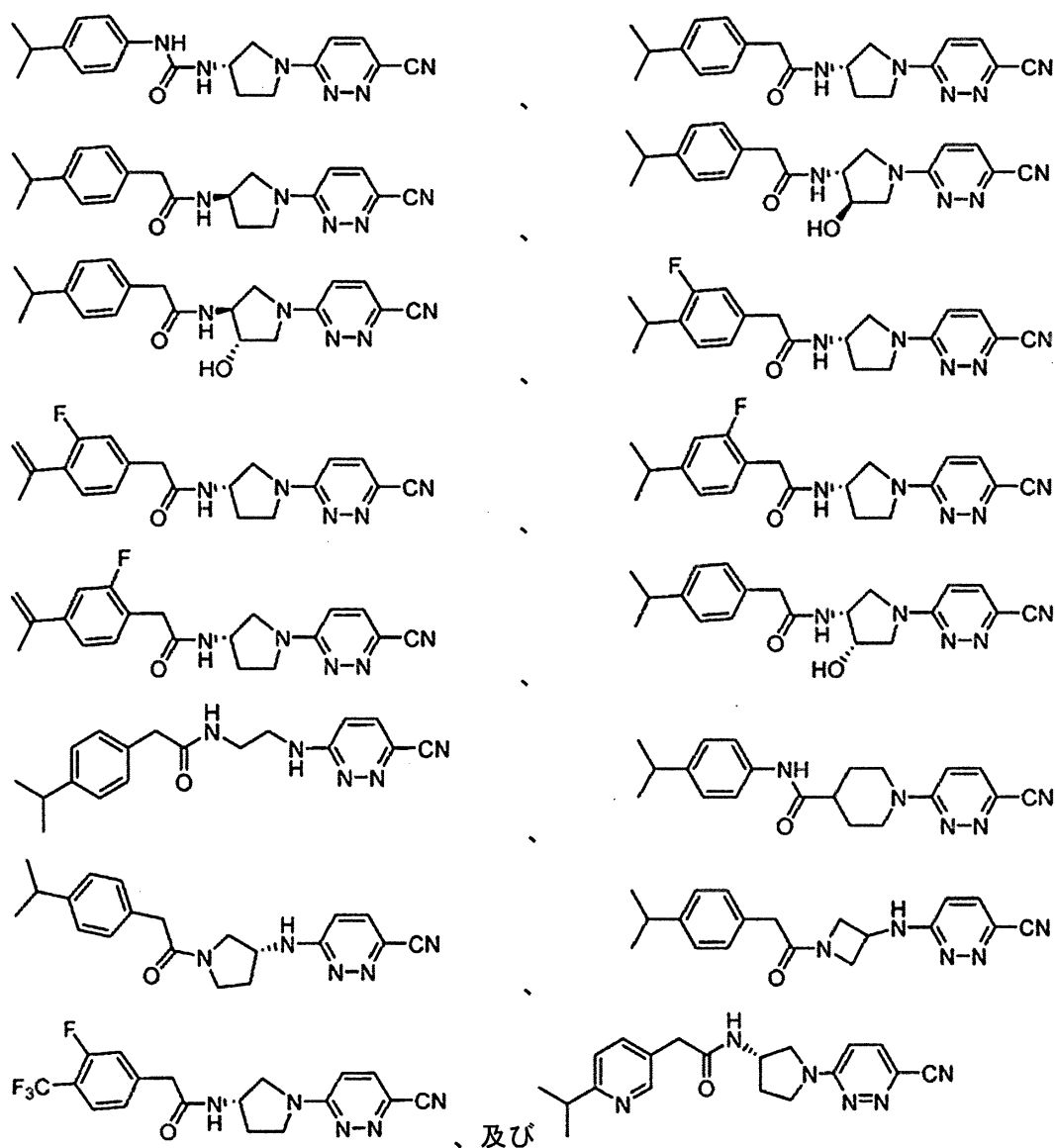
40

から選択されるものであるか、またはその医薬的に許容可能な塩である。

【0162】

別の態様では、化合物は、

【化 8 8】



10

20

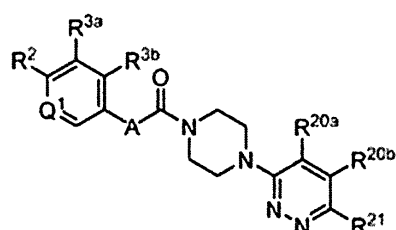
30

から選択されるものであるか、またはその医薬的に許容可能な塩である。

【0163】

別の態様では、化合物は、式：

【化 8 9】



40

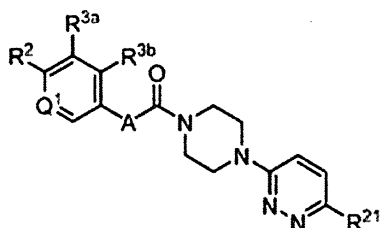
によって示される構造を有するものであるか、またはその医薬的に許容可能な塩である。

【0164】

50

さらに別の態様では、化合物は、式：

【化 9 0】



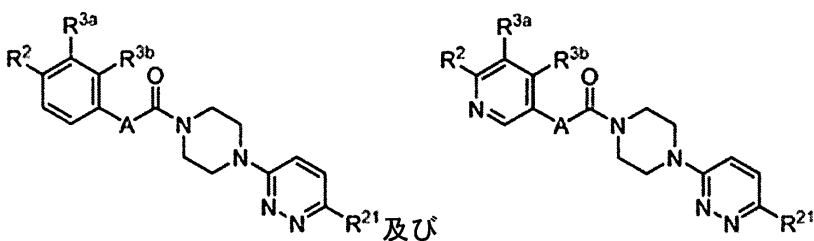
10

によって示される構造を有するものであるか、またはその医薬的に許容可能な塩である。

【0165】

さらに別の態様では、化合物は、

【化 9 1】



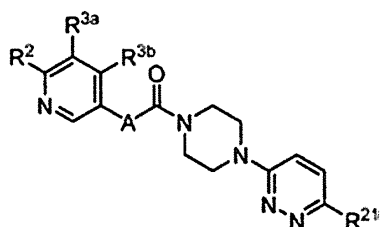
20

から選択される式によって示される構造を有するものであるか、またはその医薬的に許容可能な塩である。

【0166】

さらに別の態様では、化合物は、式：

【化 9 2】



40

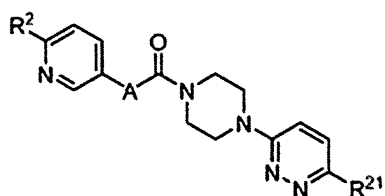
によって示される構造を有するものであるか、またはその医薬的に許容可能な塩である。

【0167】

さらに別の態様では、化合物は、式：

50

【化 9 3】



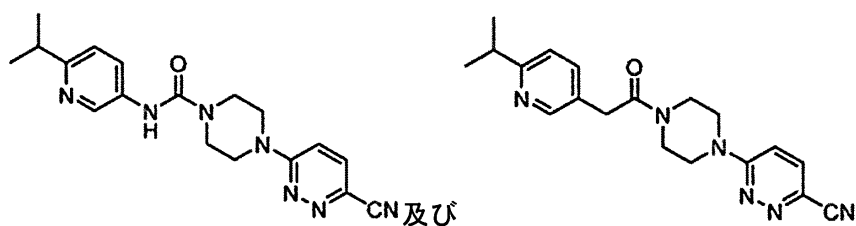
10

によって示される構造を有するものであるか、またはその医薬的に許容可能な塩である。

【0168】

さらに別の態様では、化合物は、

【化 9 4】



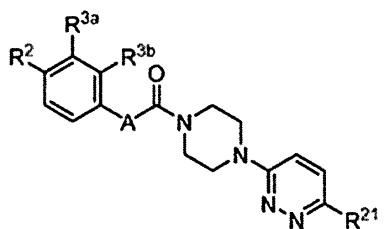
20

から選択されるものであるか、またはその医薬的に許容可能な塩である。

【0169】

別の態様では、化合物は、式：

【化 9 5】



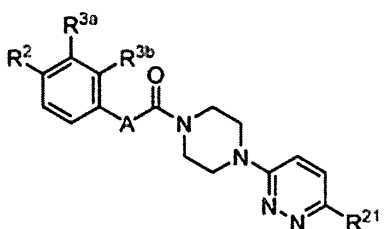
30

によって示される構造を有するものであるか、またはその医薬的に許容可能な塩である。

【0170】

さらに別の態様では、化合物は、式：

【化 9 6】



40

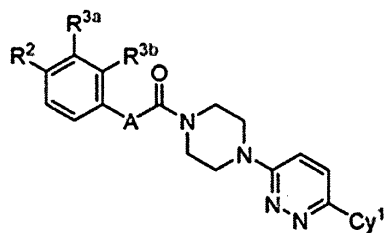
50

によって示される構造を有するものであるか、またはその医薬的に許容可能な塩である。

【0171】

さらに別の態様では、化合物は、式：

【化97】



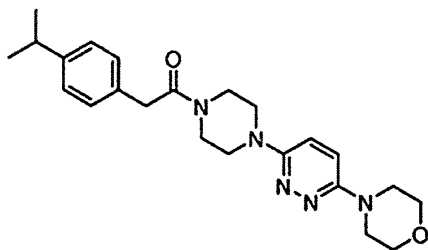
10

によって示される構造を有するものであるか、またはその医薬的に許容可能な塩である。

【0172】

さらに別の態様では、化合物は、

【化98】



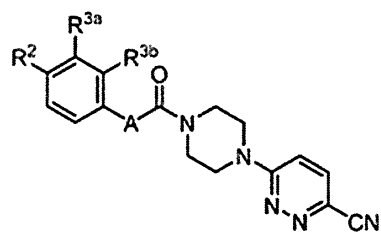
20

であるか、またはその医薬的に許容可能な塩である。

【0173】

別の態様では、化合物は、式：

【化99】



40

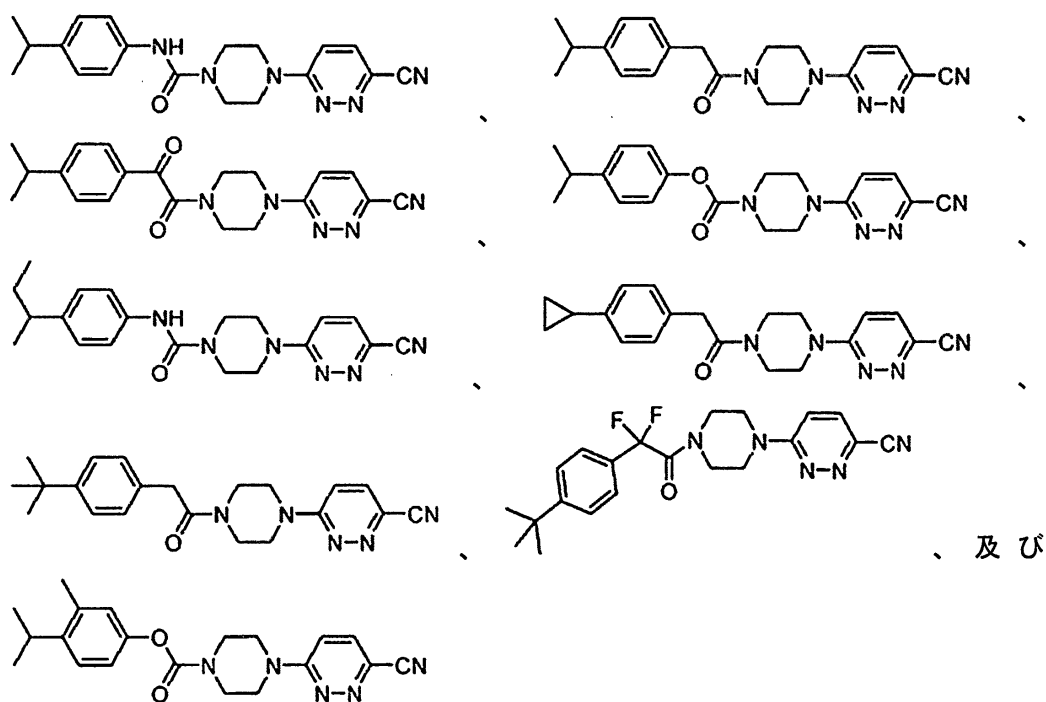
によって示される構造を有するものであるか、またはその医薬的に許容可能な塩である。

【0174】

さらに別の態様では、化合物は、式：

50

【化 1 0 0】

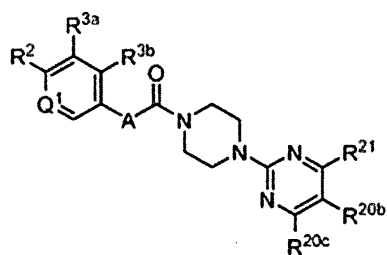


によって示される構造を有するものであるか、またはその医薬的に許容可能な塩である。

【 0 1 7 5 】

別の態様では、化合物は、式：

【化 1 0 1】

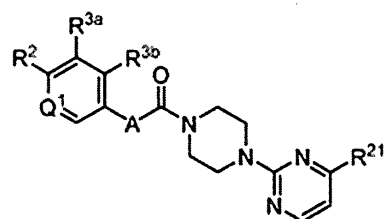


によって示される構造を有するものであるか、またはその医薬的に許容可能な塩である。

【 0 1 7 6 】

さらに別の態様では、化合物は、式：

【化 1 0 2】

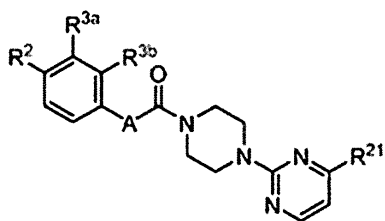


によって示される構造を有するものであるか、またはその医薬的に許容可能な塩である。

【0177】

さらに別の態様では、化合物は、式：

【化103】



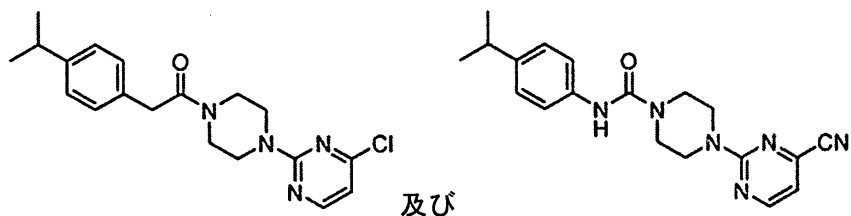
10

によって示される構造を有するものであるか、またはその医薬的に許容可能な塩である。

【0178】

さらに別の態様では、化合物は、

【化104】



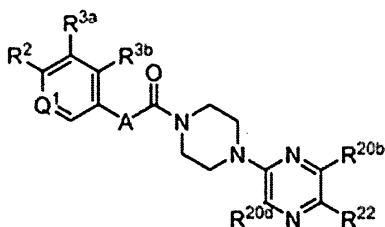
20

から選択されるものであるか、またはその医薬的に許容可能な塩である。

【0179】

別の態様では、化合物は、式：

【化105】



40

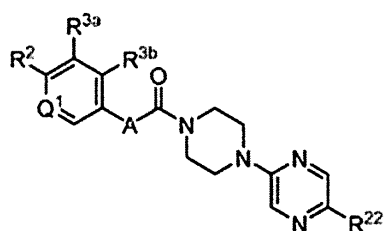
によって示される構造を有するものであるか、またはその医薬的に許容可能な塩である。

【0180】

さらに別の態様では、化合物は、式：

50

【化 1 0 6】



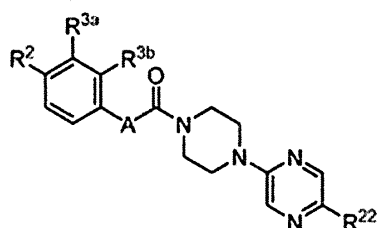
10

によって示される構造を有するものであるか、またはその医薬的に許容可能な塩である。

【 0 1 8 1】

さらに別の態様では、化合物は、式：

【化 1 0 7】



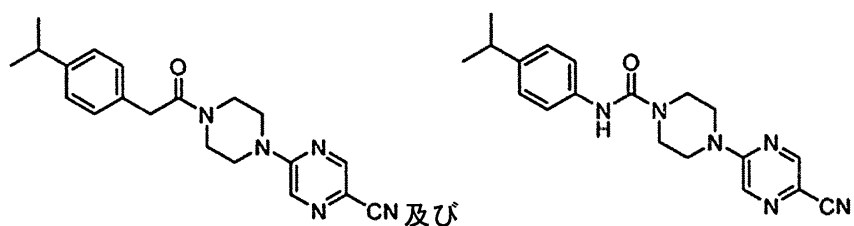
20

によって示される構造を有するものであるか、またはその医薬的に許容可能な塩である。

【 0 1 8 2】

さらに別の態様では、化合物は、

【化 1 0 8】



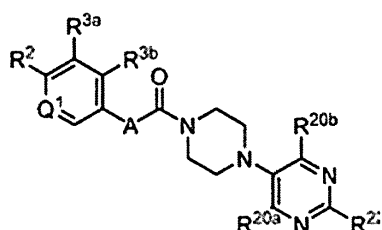
30

から選択されるものであるか、またはその医薬的に許容可能な塩である。

【 0 1 8 3】

別の態様では、化合物は、式：

【化 1 0 9】



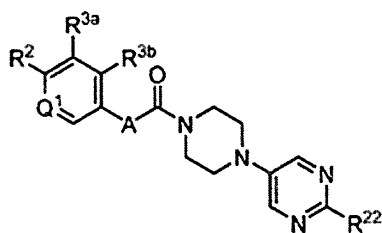
50

によって示される構造を有するものであるか、またはその医薬的に許容可能な塩である。

【0184】

さらに別の態様では、化合物は、式：

【化110】



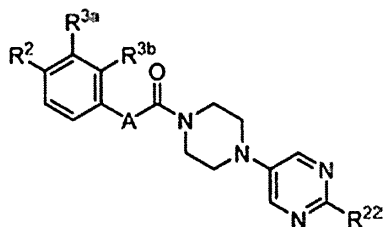
10

によって示される構造を有するものであるか、またはその医薬的に許容可能な塩である。

【0185】

さらに別の態様では、化合物は、式：

【化111】



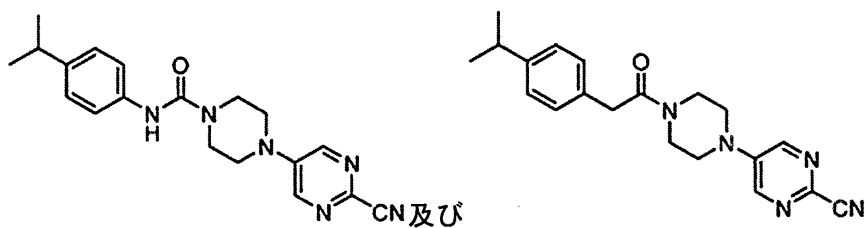
20

によって示される構造を有するものであるか、またはその医薬的に許容可能な塩である。

【0186】

さらに別の態様では、化合物は、式：

【化112】



40

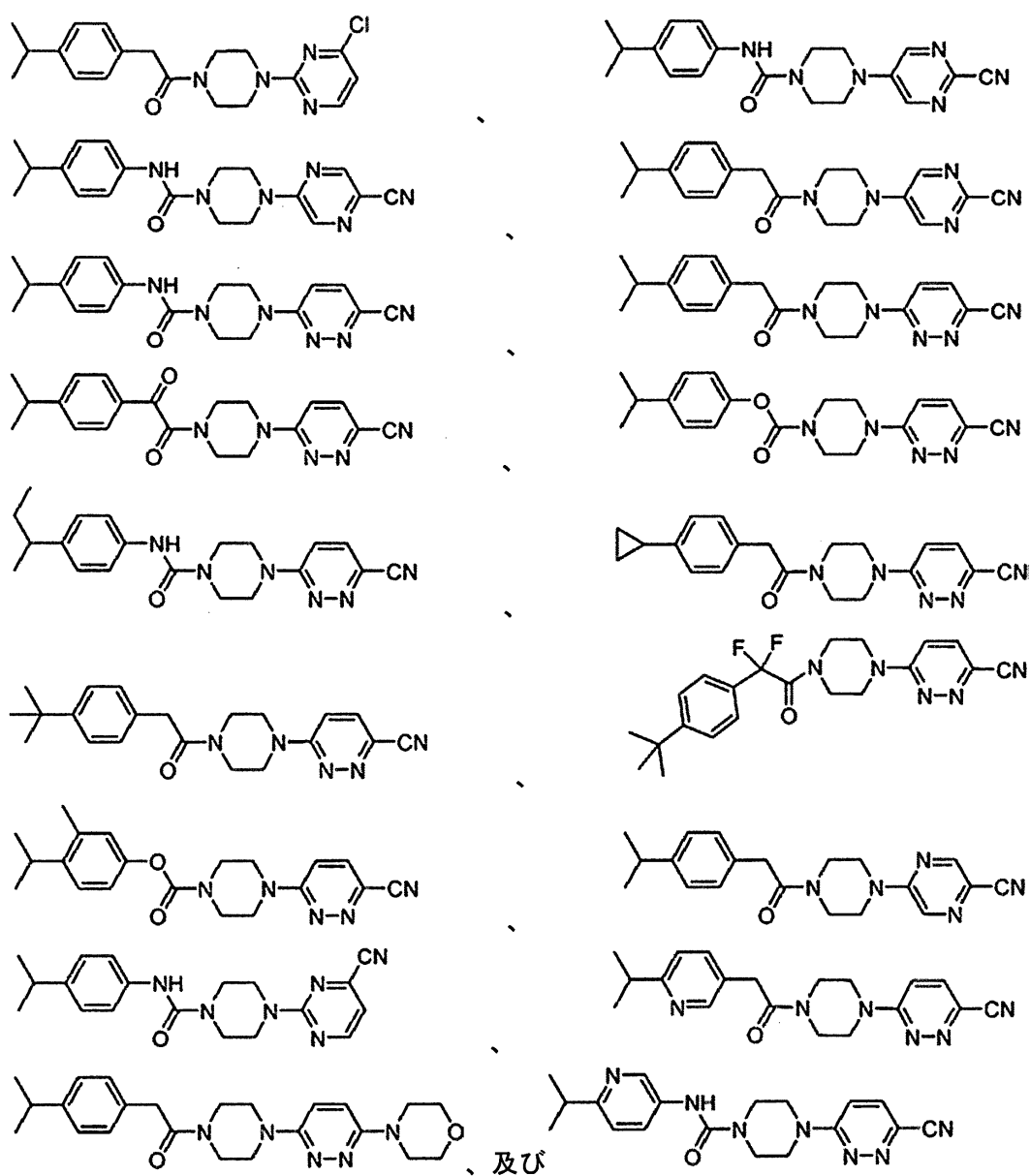
によって示される構造を有するものであるか、またはその医薬的に許容可能な塩である。

【0187】

別の態様では、化合物は、

50

【化 1 1 3】



から選択されるものであるか、またはその医薬的に許容可能な塩である。

【0 1 8 8】

別の態様では、化合物は、

10

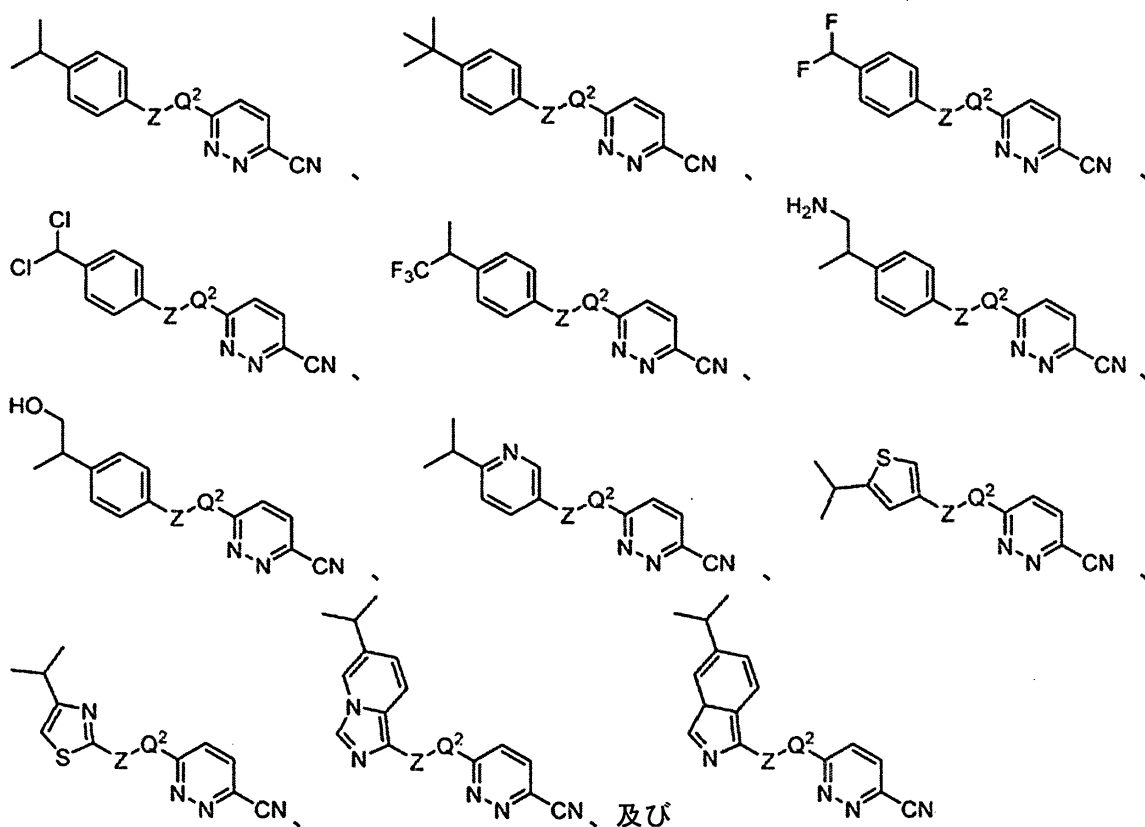
20

30

40

50

【化 1 1 4】

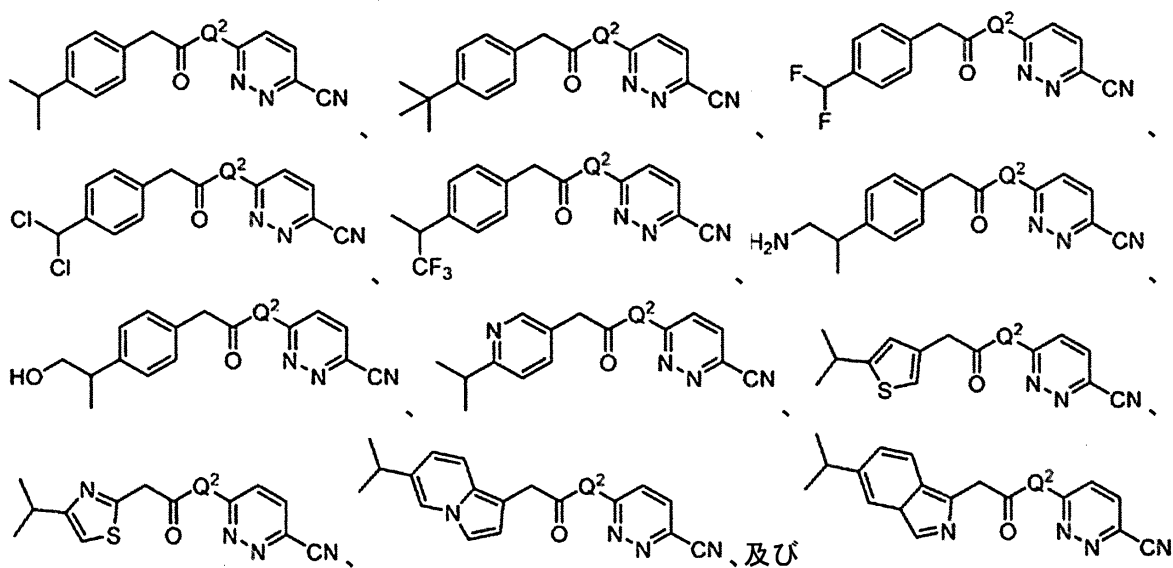


から選択される式によって示される構造を有するものであるか、またはその医薬的に許容可能な塩である。

【0 1 8 9】

さらに別の態様では、化合物は、

【化 1 1 5】



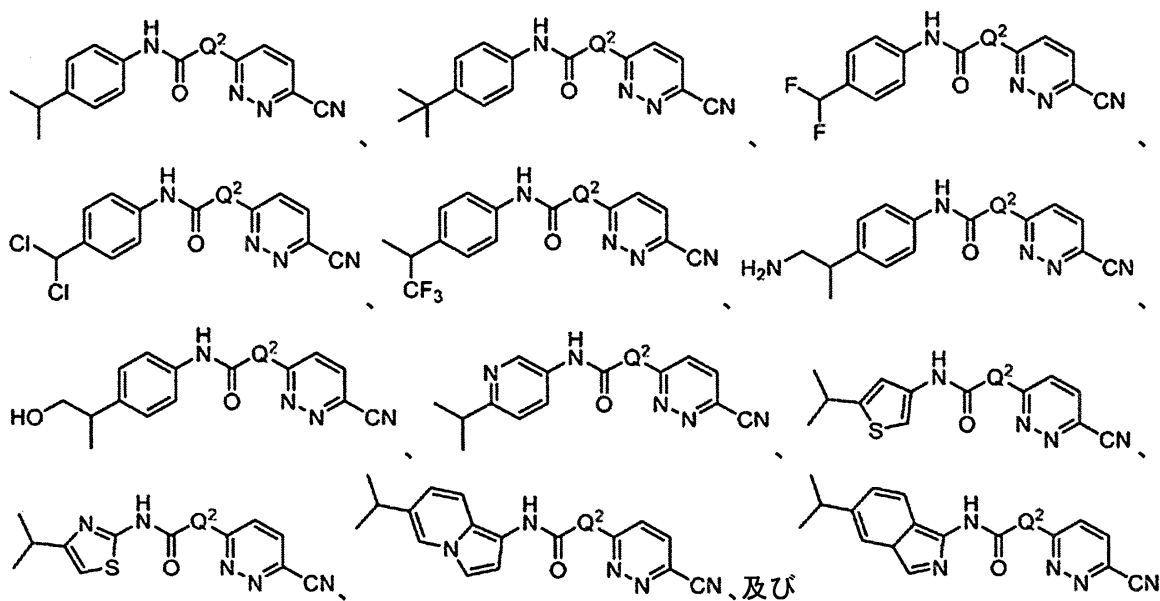
から選択される式によって示される構造を有するものであるか、またはその医薬的に許容

可能な塩である。

【0190】

さらに別の態様では、化合物は、

【化116】



10

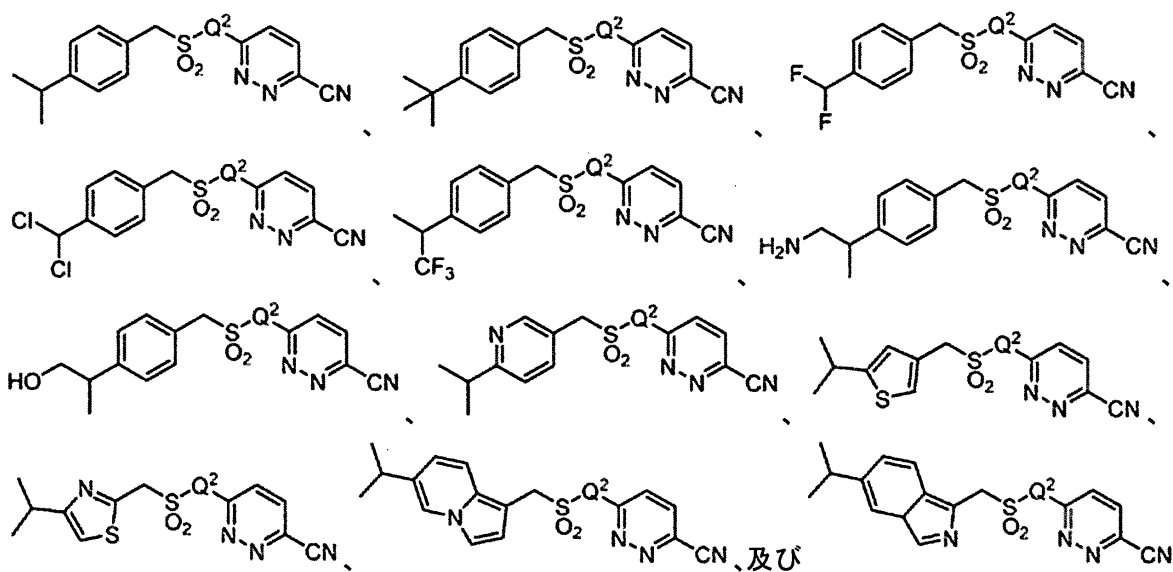
20

から選択される式によって示される構造を有するものであるか、またはその医薬的に許容可能な塩である。

【0191】

さらに別の態様では、化合物は、

【化117】



30

40

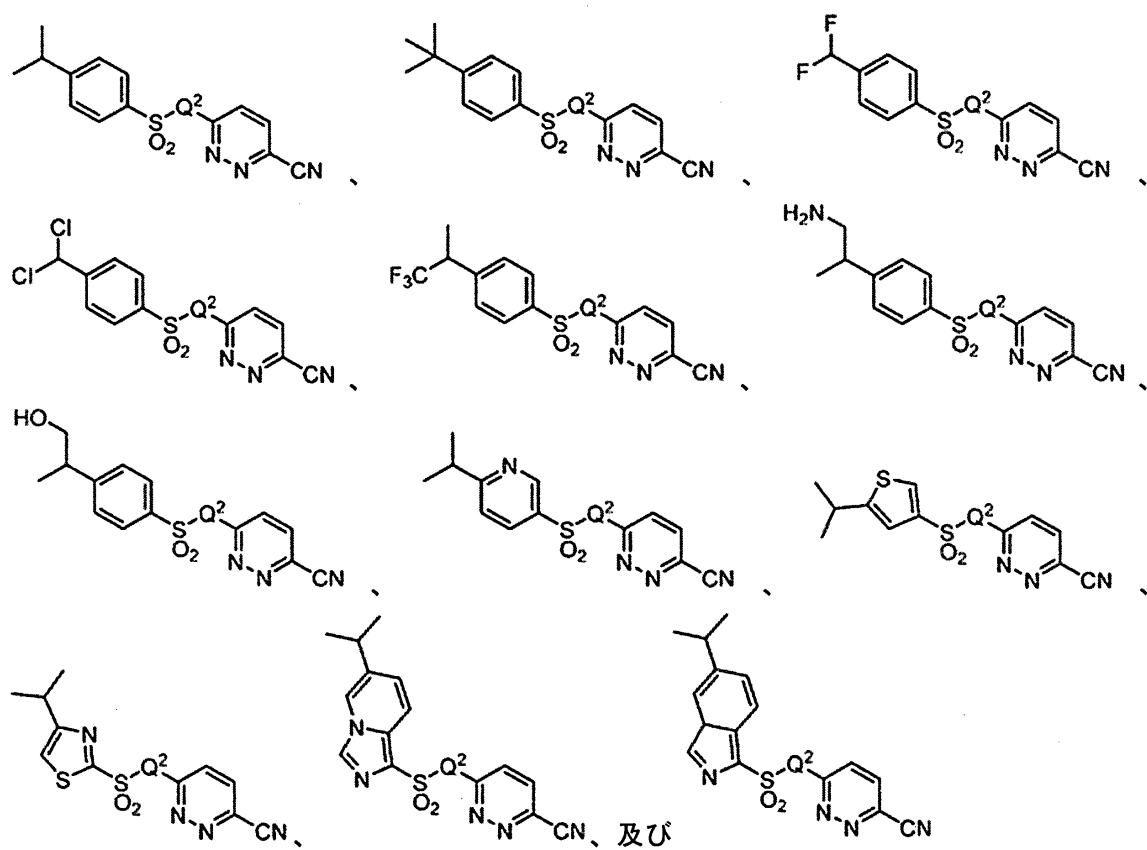
から選択される式によって示される構造を有するものであるか、またはその医薬的に許容可能な塩である。

【0192】

さらに別の態様では、化合物は、

50

【化 1 1 8】



10

20

から選択される式によって示される構造を有するものであるか、またはその医薬的に許容可能な塩である。

【0 1 9 3】

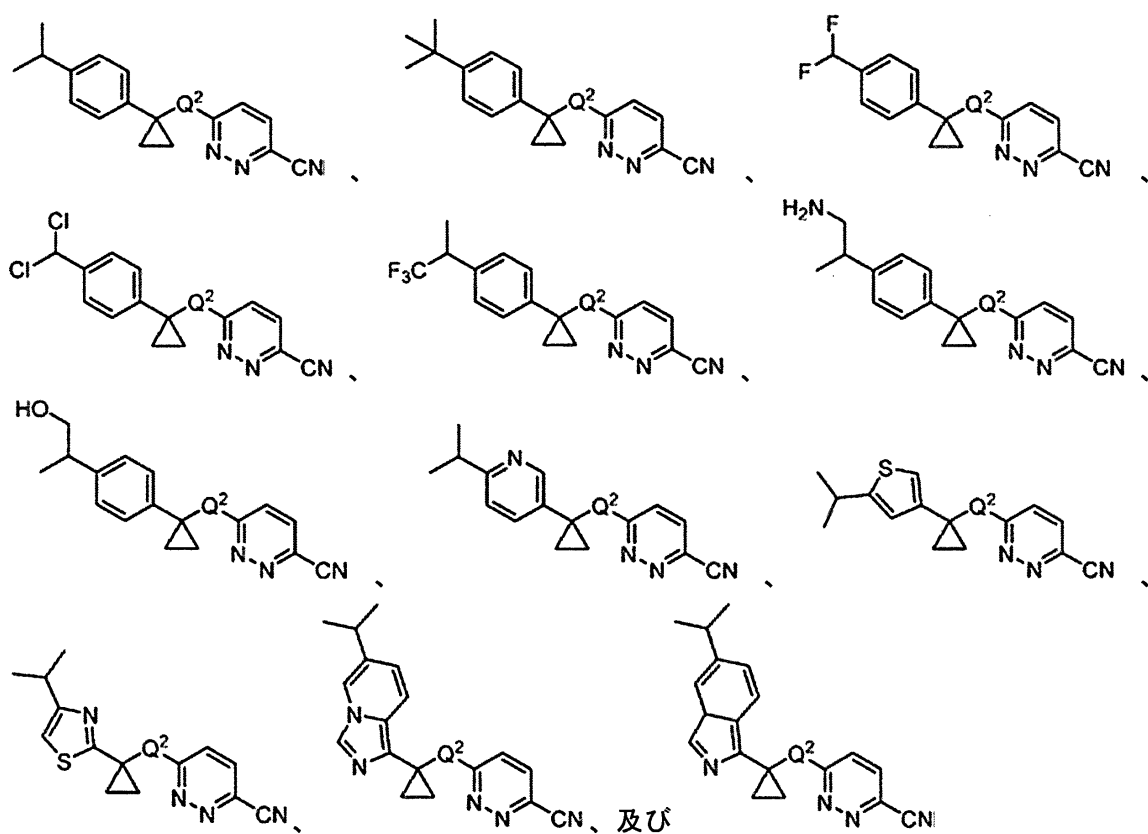
さらに別の態様では、化合物は、

30

40

50

【化 1 1 9】



10

20

から選択される式によって示される構造を有するものであるか、またはその医薬的に許容可能な塩である。

【 0 1 9 4】

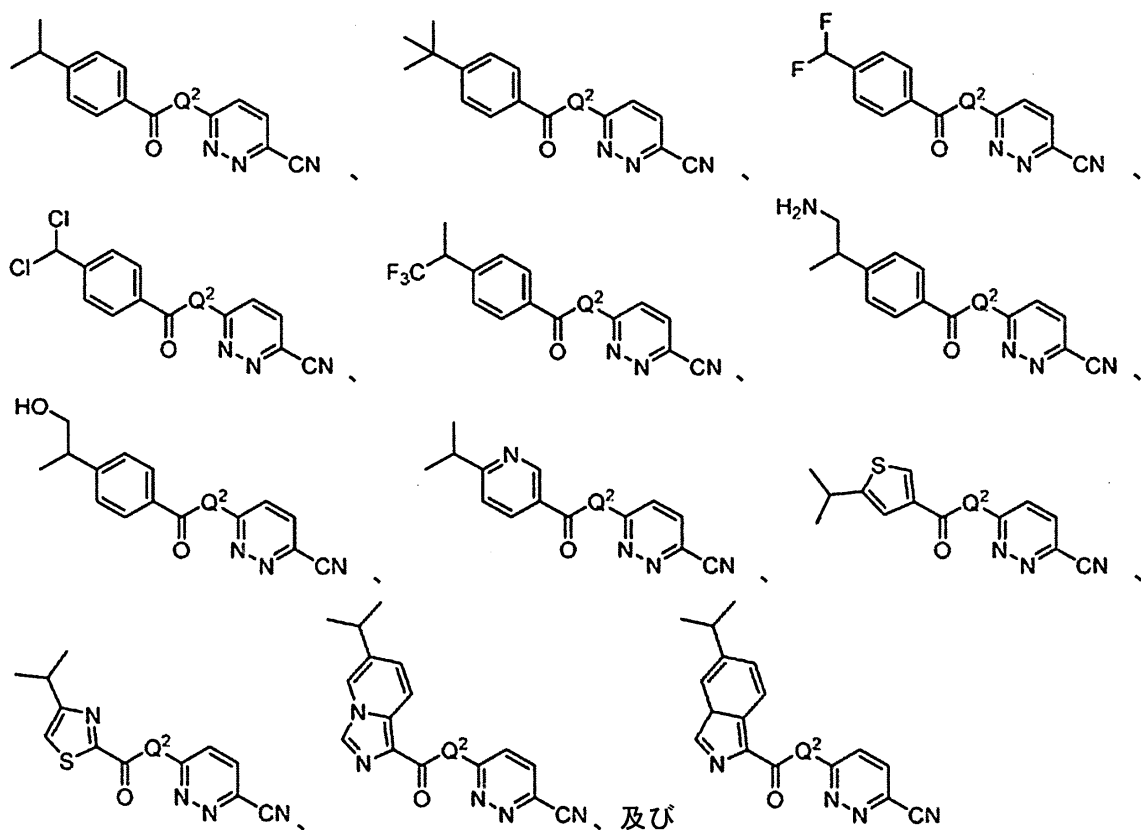
さらに別の態様では、化合物は、

30

40

50

【化 1 2 0】



10

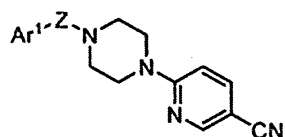
20

から選択される式によって示される構造を有するものであるか、またはその医薬的に許容可能な塩である。

【0 1 9 5】

別の態様では、化合物は、式：

【化 1 2 1】



によって示される構造を有するものであるか、またはその医薬的に許容可能な塩である。

【0 1 9 6】

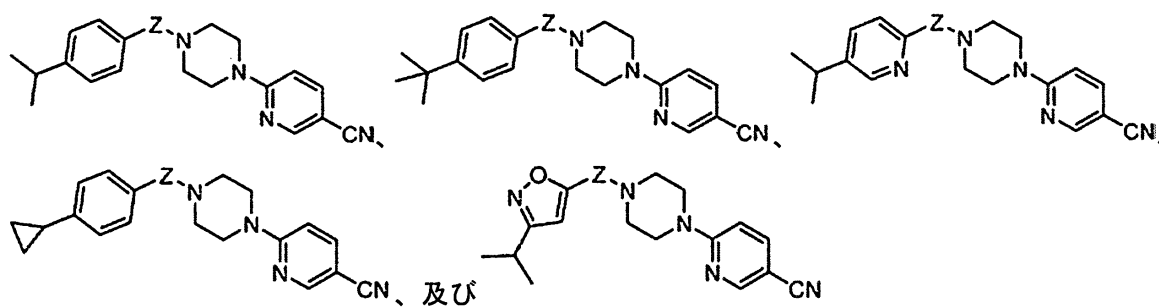
さらに別の態様では、化合物は、

30

40

50

【化 1 2 2】

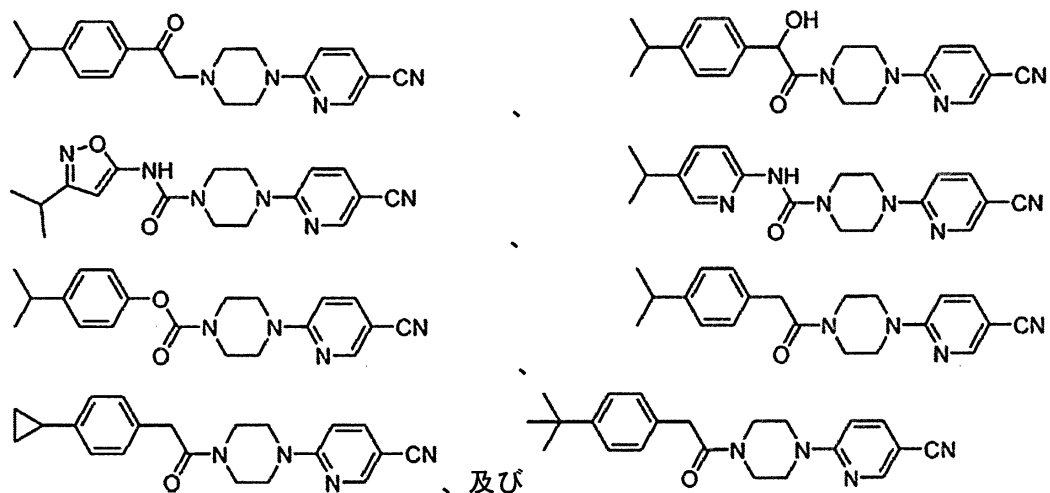


から選択される式によって示される構造を有するものであるか、またはその医薬的に許容可能な塩である。

【 0 1 9 7 】

さらに別の態様では、化合物は、

【化 1 2 3】

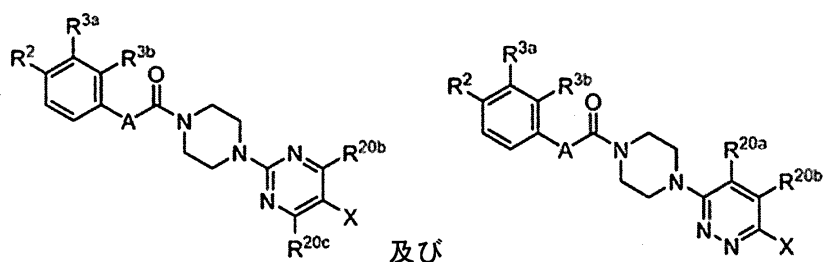


から選択されるものであるか、またはその医薬的に許容可能な塩である。

【 0 1 9 8 】

別の態様では、化合物は、

【化 1 2 4】

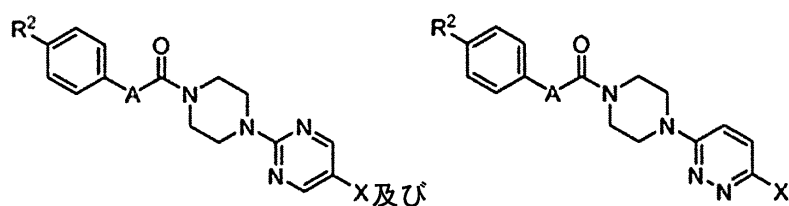


から選択される式によって示される構造を有するものであるか、またはその医薬的に許容可能な塩である。

【0199】

さらに別の態様では、化合物は、

【化125】



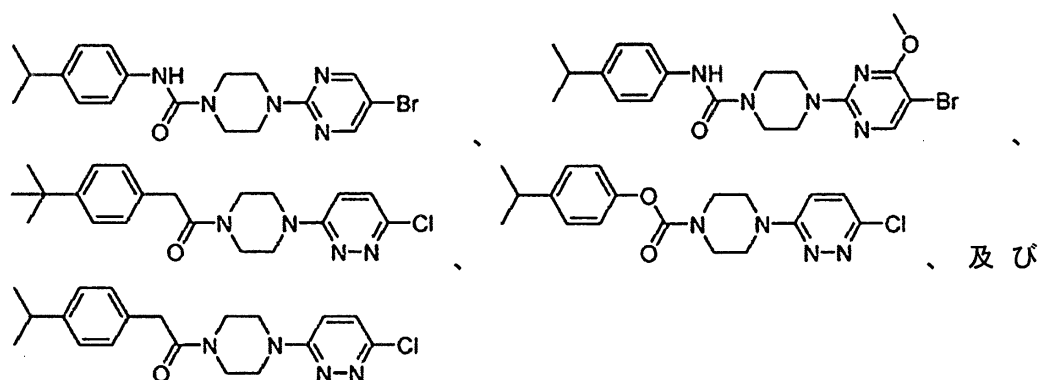
10

から選択される式によって示される構造を有するものであるか、またはその医薬的に許容可能な塩である。

【0200】

さらに別の態様では、化合物は、

【化126】



20

から選択されるものであるか、またはその医薬的に許容可能な塩である。

【0201】

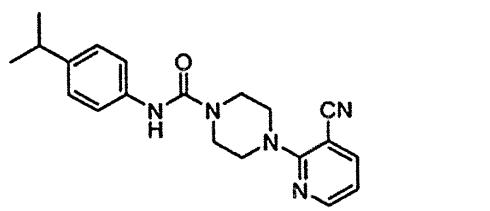
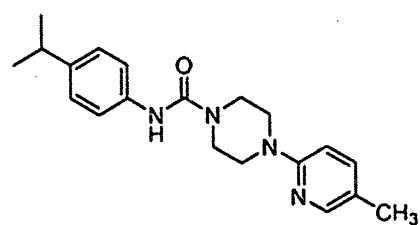
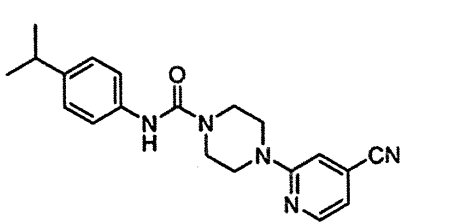
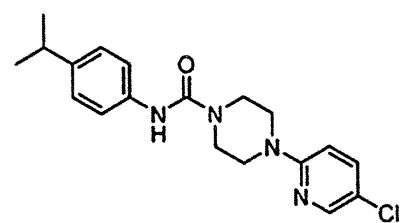
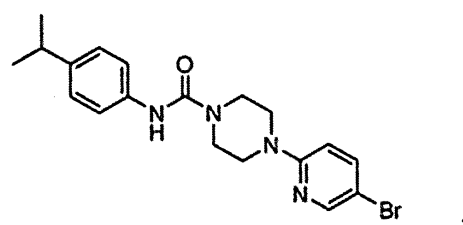
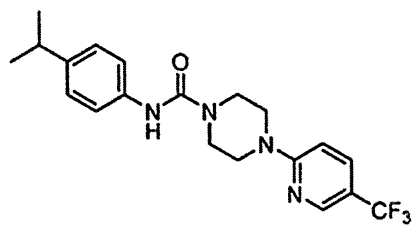
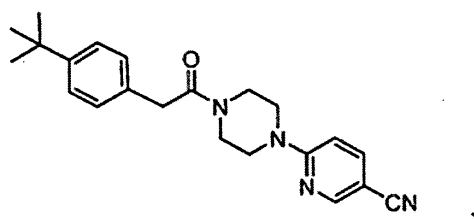
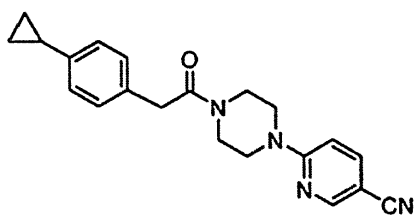
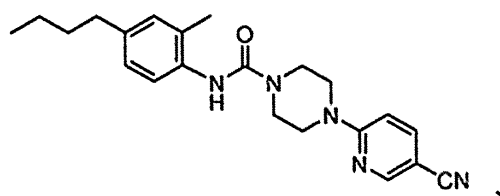
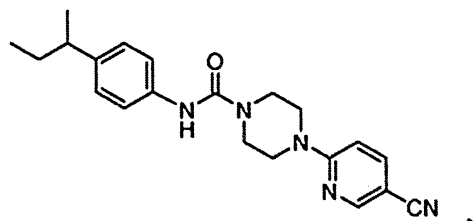
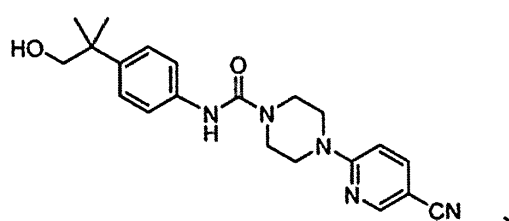
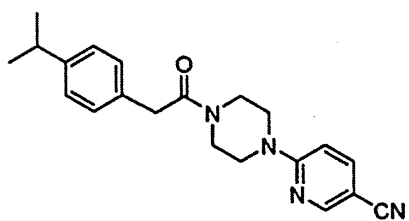
別の態様では、化合物は、

30

40

50

【化 1 2 7 - 1】



10

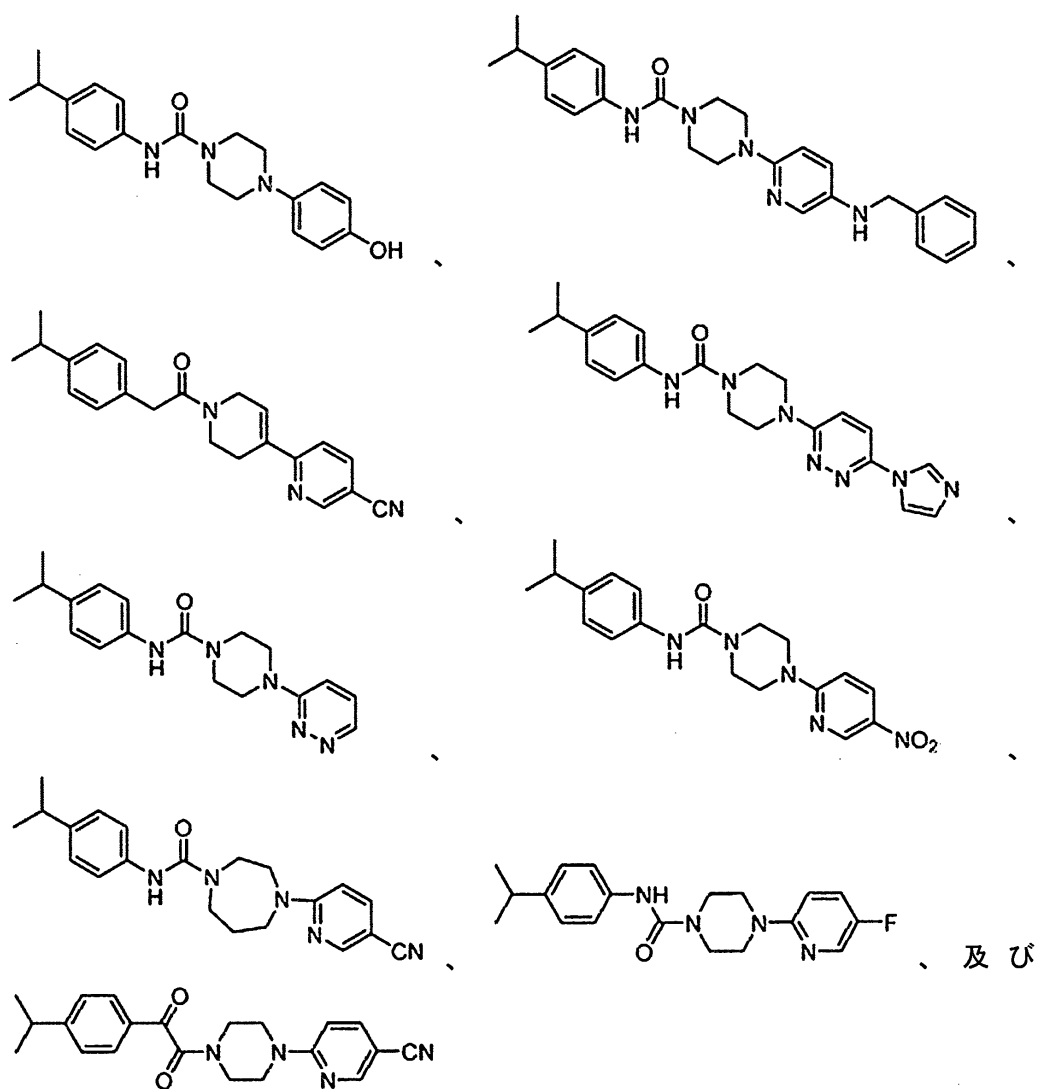
20

30

40

50

【化 1 2 7 - 2】



から選択されるものであるか、またはその医薬的に許容可能な塩である。

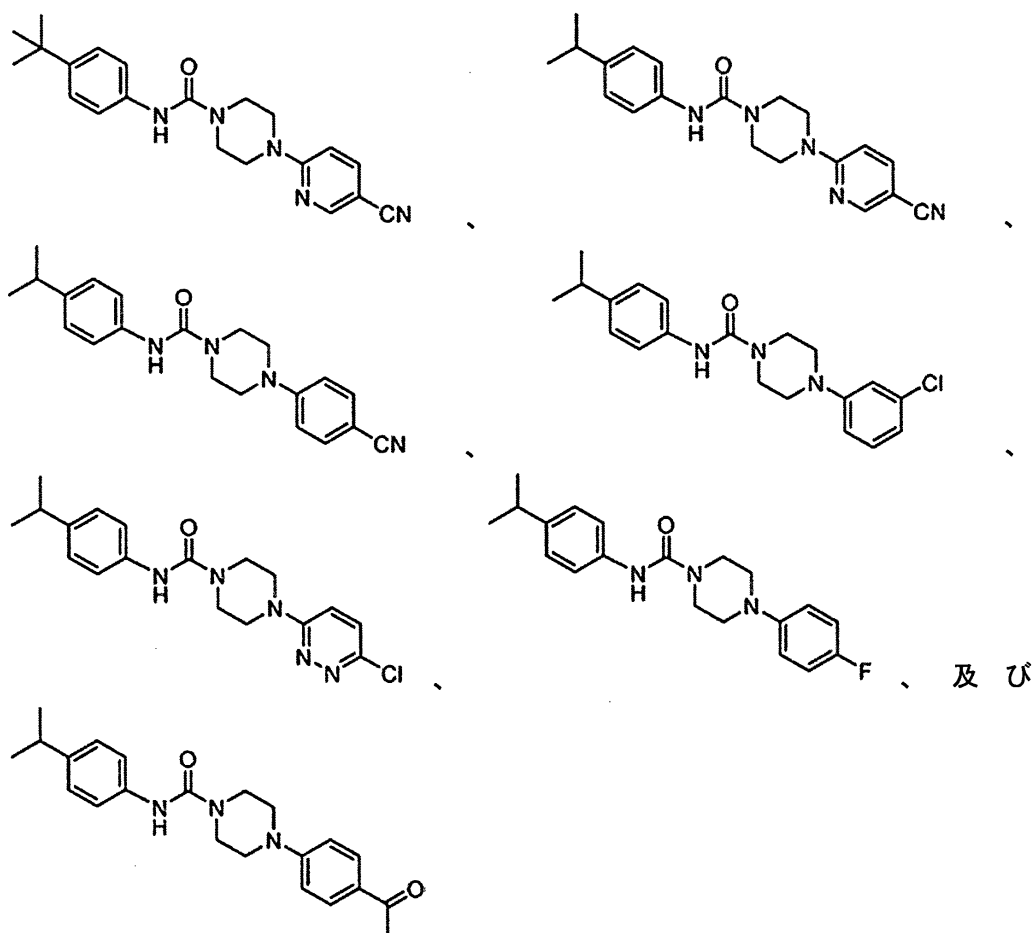
【 0 2 0 2】

別の態様では、化合物は、

40

50

【化 1 2 8】



10

20

から選択されるものであるか、またはその医薬的に許容可能な塩である。

30

【0203】

a. A基

1つの態様では、Aは、O、CO、CH₂、CF₂、NH、N(CH₃)、及びCH(OH)から選択される。1つの態様では、Aは、O、CO、CH₂、CF₂、NH、及びCH(OH)から選択される。1つの態様では、O、CO、CH₂、CF₂、N(CH₃)、及びCH(OH)である。1つの態様では、Aは、O、CO、CH₂、CF₂、及びCH(OH)から選択される。

【0204】

別の態様では、Aは、O、CO、CH₂、及びCF₂から選択される。さらに別の態様では、Aは、O、CO、及びCH₂から選択される。さらに別の態様では、Aは、O及びCOから選択される。さらに別の態様では、Aは、Oである。さらに別の態様では、Aは、COである。さらに別の態様では、Aは、CH₂である。さらに別の態様では、Aは、CF₂である。

40

【0205】

別の態様では、Aは、NH及びN(CH₃)から選択される。さらに別の態様では、Aは、NHである。さらに別の態様では、Aは、N(CH₃)である。

【0206】

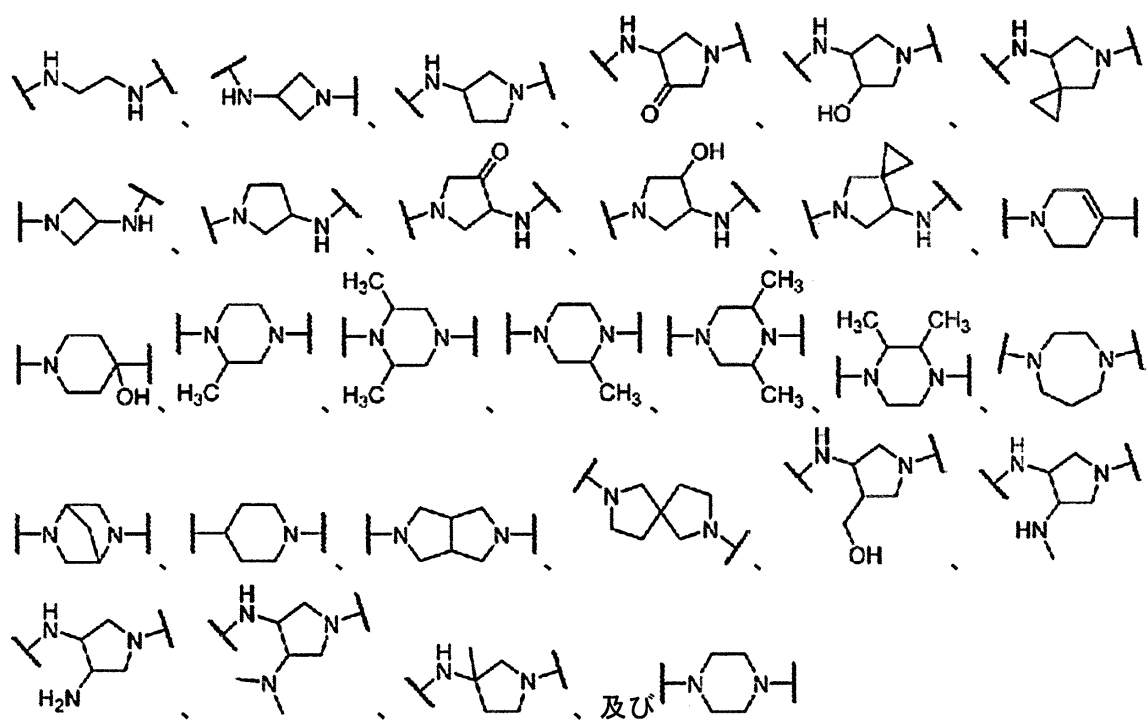
別の態様では、Aは、NH及びCH₂から選択される。

【0207】

別の態様では、Aは、CH(OH)である。

50

【化130】



10

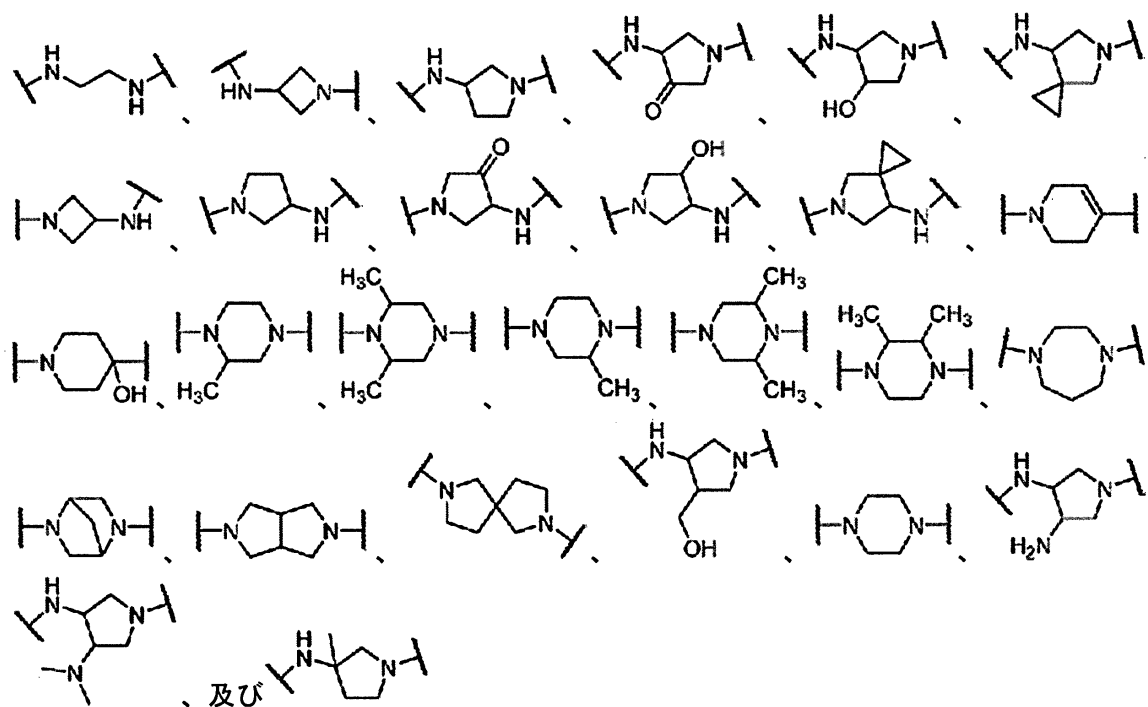
20

から選択される構造である。

【0211】

1つの態様では、Q²は、

【化131】



30

40

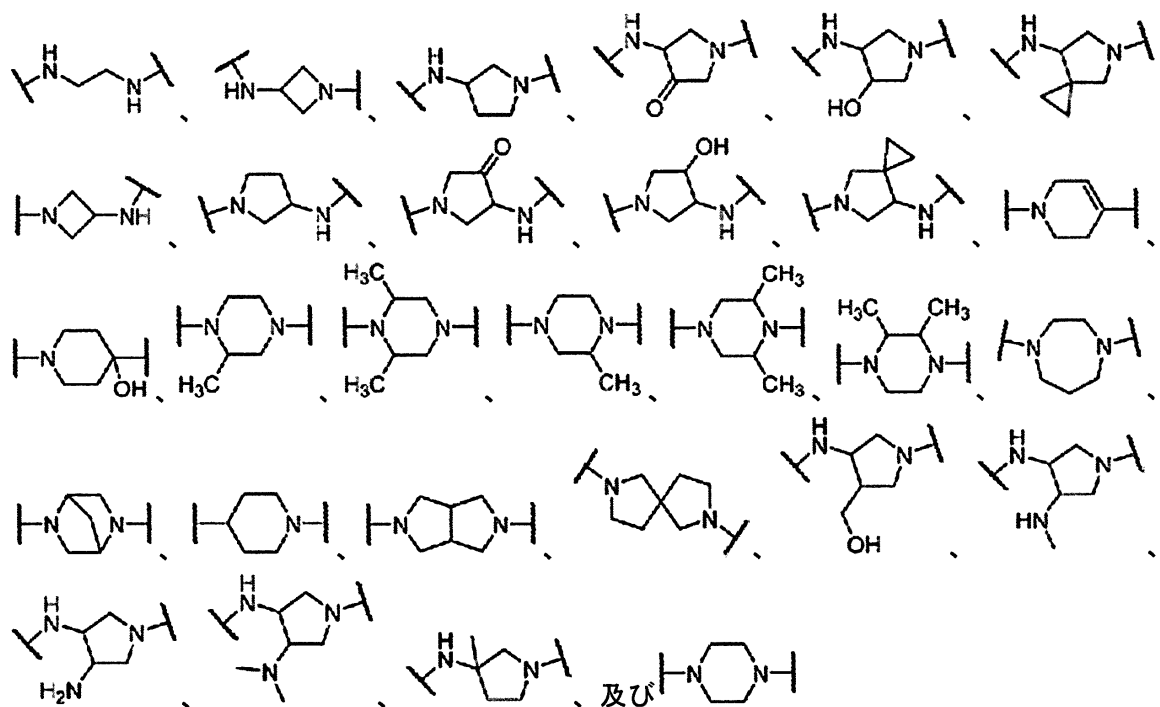
から選択される構造である。

50

【 0 2 1 2 】

別の態様では、Q 2 は、

【化 1 3 2】

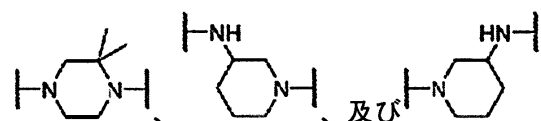


から選択される構造である。

【 0 2 1 3 】

別の態様では、Q 2 は、

【化 1 3 3】

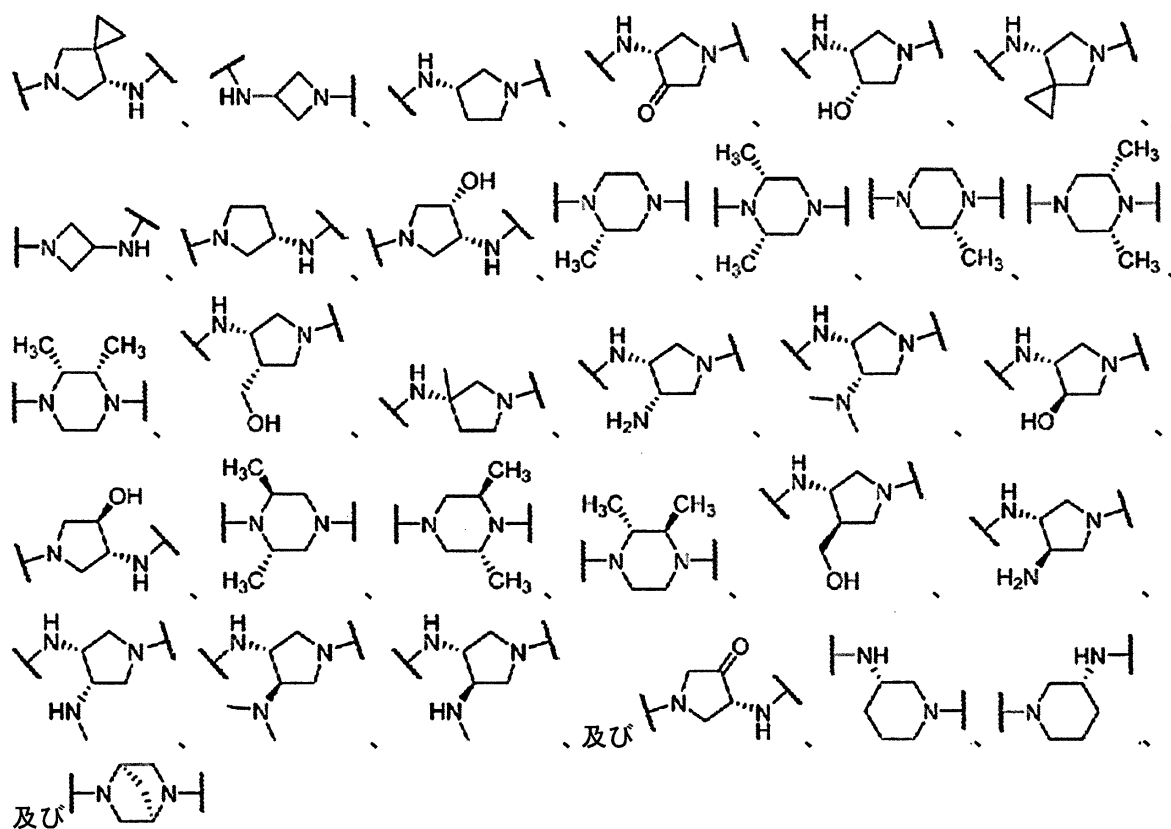


から選択される構造である。

【 0 2 1 4 】

別の態様では、Q2は、

【化 1 3 4】



10

20

から選択される構造である。

【 0 2 1 5 】

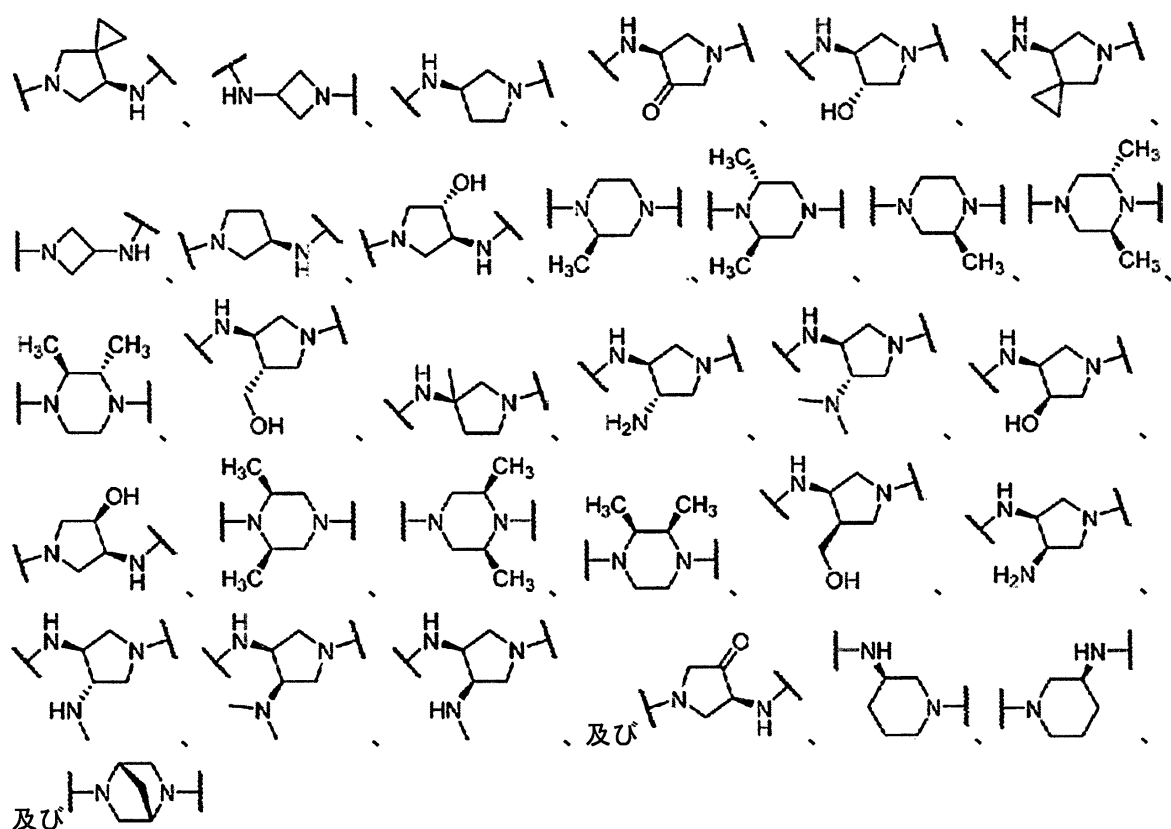
別の態様では、Q 2 は、

30

40

50

【化 1 3 5】



10

20

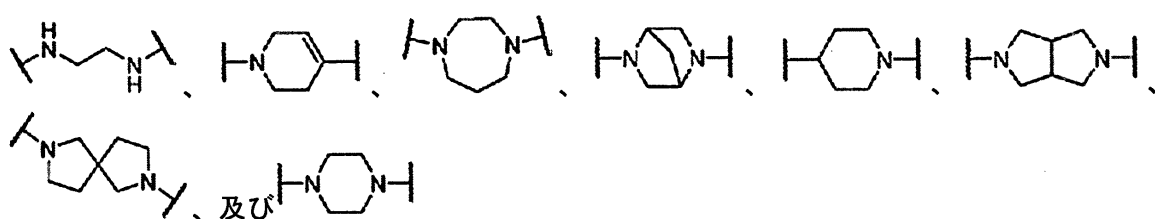
から選択される構造である。

【0 2 1 6】

別の態様では、Q 2 は、

【化 1 3 6】

30



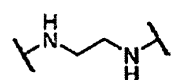
から選択される構造である。

【0 2 1 7】

さらに別の態様では、Q 2 は、

【化 1 3 7】

40



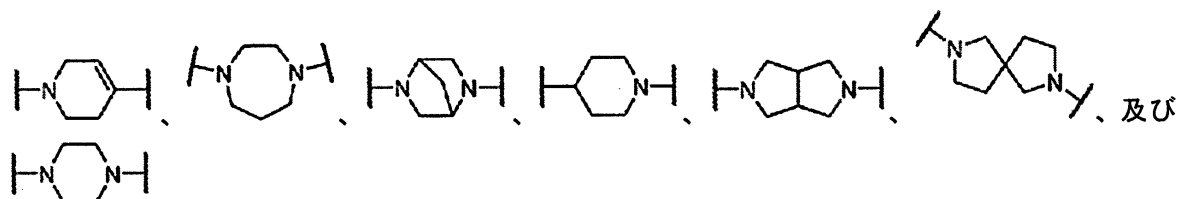
である。

50

【0218】

さらに別の態様では、Q²は、

【化138】



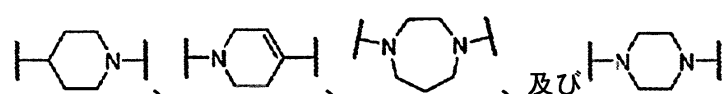
10

から選択される構造である。

【0219】

さらに別の態様では、Q²は、

【化139】



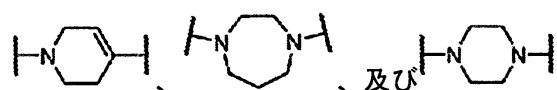
20

から選択される構造である。

【0220】

さらに別の態様では、Q²は、

【化140】



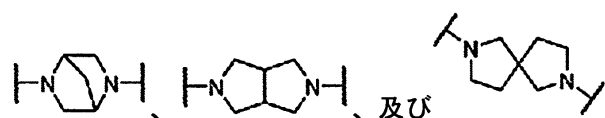
30

から選択される構造である。

【0221】

さらに別の態様では、Q²は、

【化141】



40

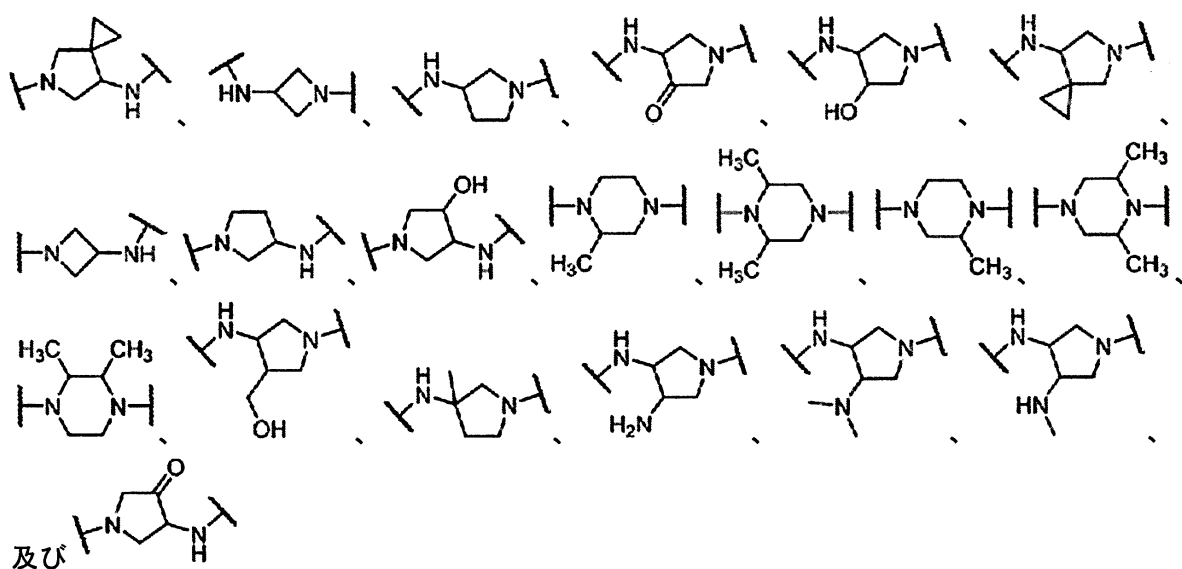
から選択される構造である。

【0222】

別の態様では、Q²は、

50

【化 1 4 2】



10

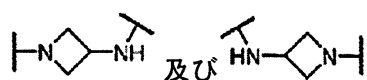
から選択される構造である。

20

【 0 2 2 3】

さらに別の態様では、Q 2 は、

【化 1 4 3】



から選択される構造である。

30

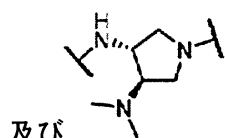
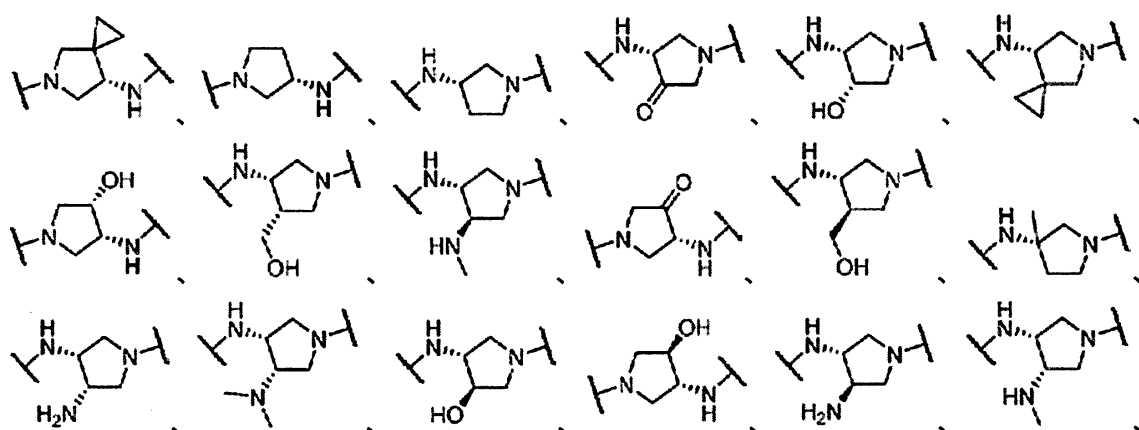
【 0 2 2 4】

さらに別の態様では、Q 2 は、

40

50

【化 1 4 4】



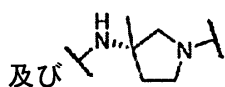
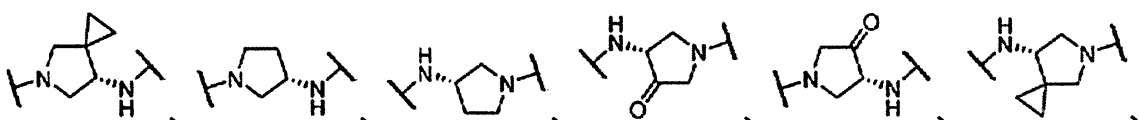
及び

から選択される構造である。

【 0 2 2 5】

さらに別の態様では、Q 2 は、

【化 1 4 5】



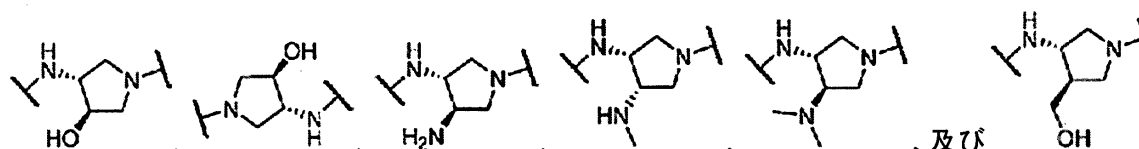
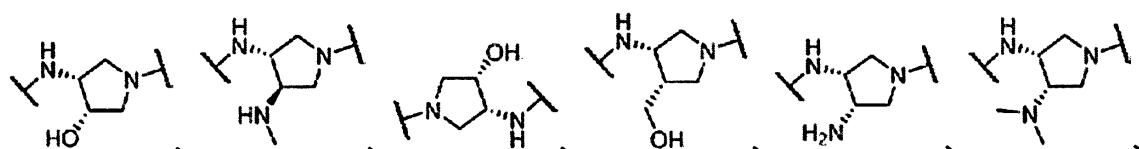
及び

から選択される構造である。

【 0 2 2 6】

さらに別の態様では、Q 2 は、

【化 1 4 6】

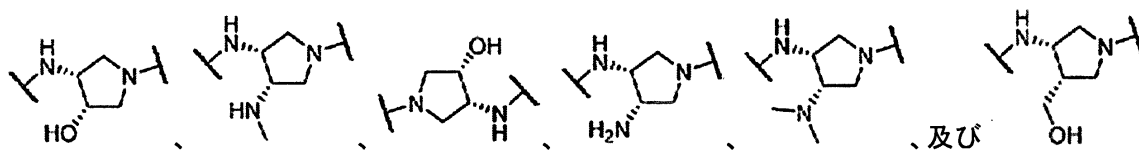


から選択される構造である。

【0227】

さらに別の態様では、Q²は、

【化147】



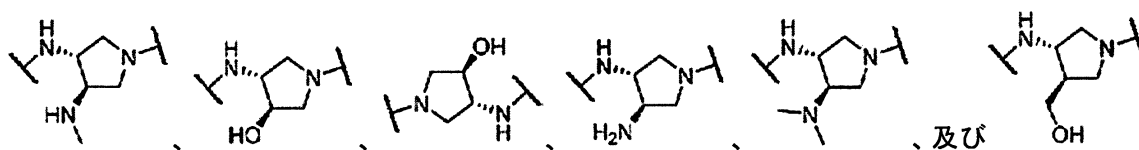
10

から選択される構造である。

【0228】

さらに別の態様では、Q²は、

【化148】



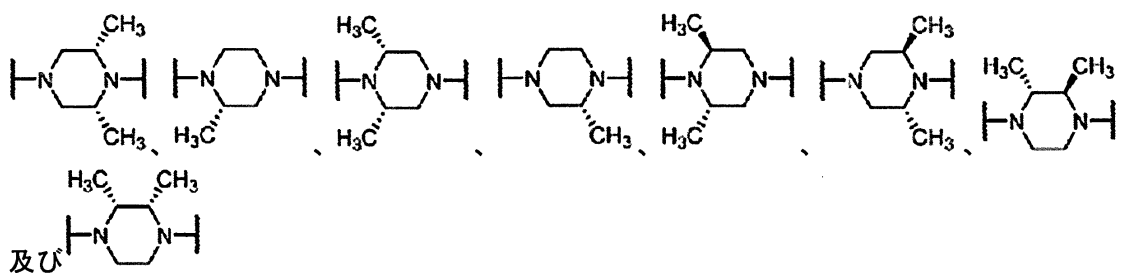
20

から選択される構造である。

【0229】

さらに別の態様では、Q²は、

【化149】



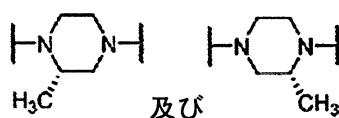
30

から選択される構造である。

【0230】

さらに別の態様では、Q²は、

【化150】



40

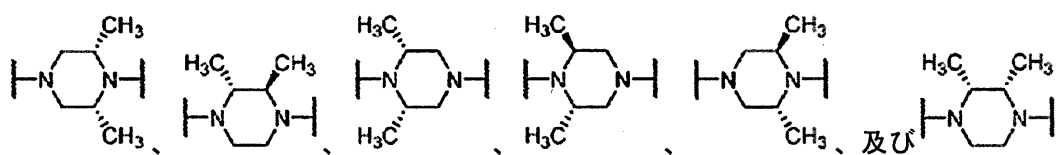
から選択される構造である。

【0231】

さらに別の態様では、Q²は、

50

【化 1 5 1】



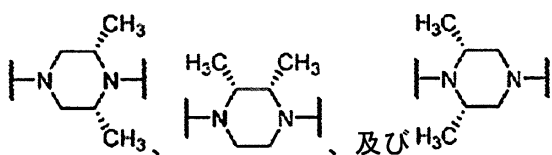
から選択される構造である。

【 0 2 3 2】

10

さらに別の態様では、Q²は、

【化 1 5 2】



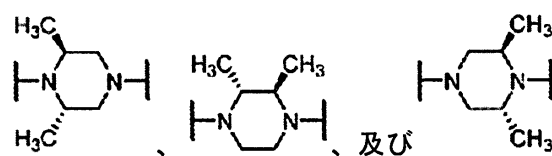
から選択される構造である。

20

【 0 2 3 3】

さらに別の態様では、Q²は、

【化 1 5 3】



30

から選択される構造である。

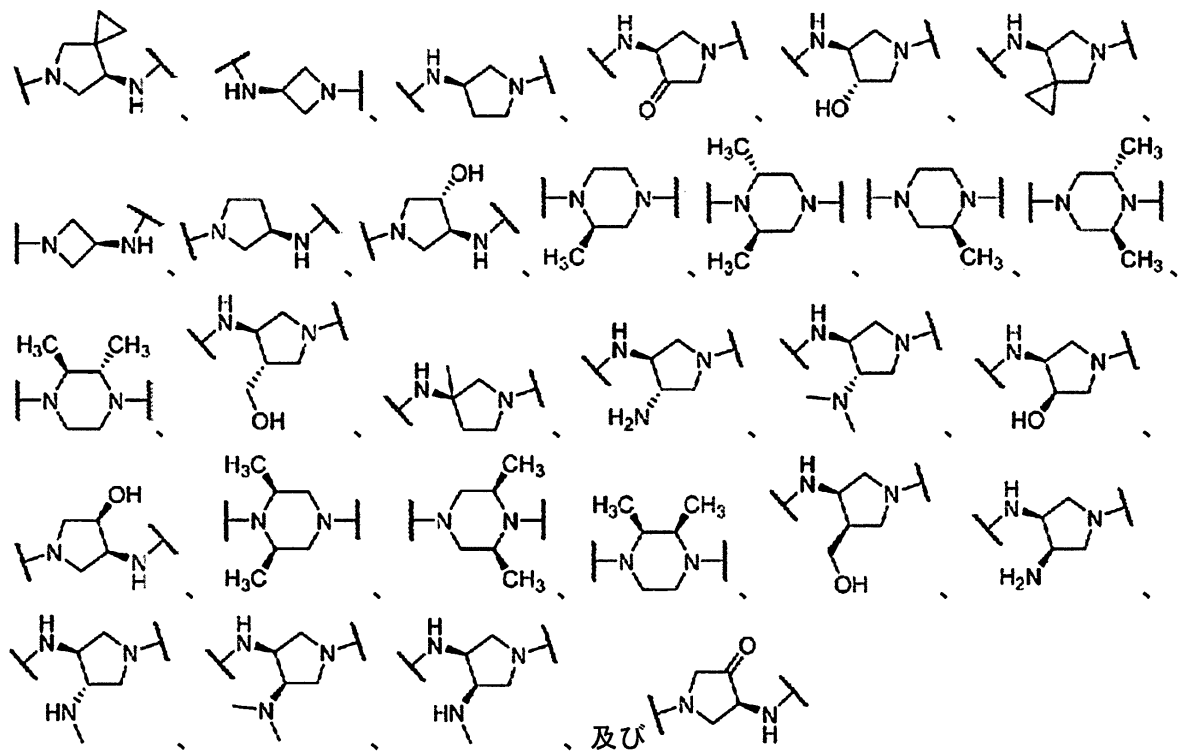
【 0 2 3 4】

別の態様では、Q²は、

40

50

【化 1 5 4】



10

20

から選択される構造である。

【 0 2 3 5】

さらに別の態様では、Q 2 は、

【化 1 5 5】



30

から選択される構造である。

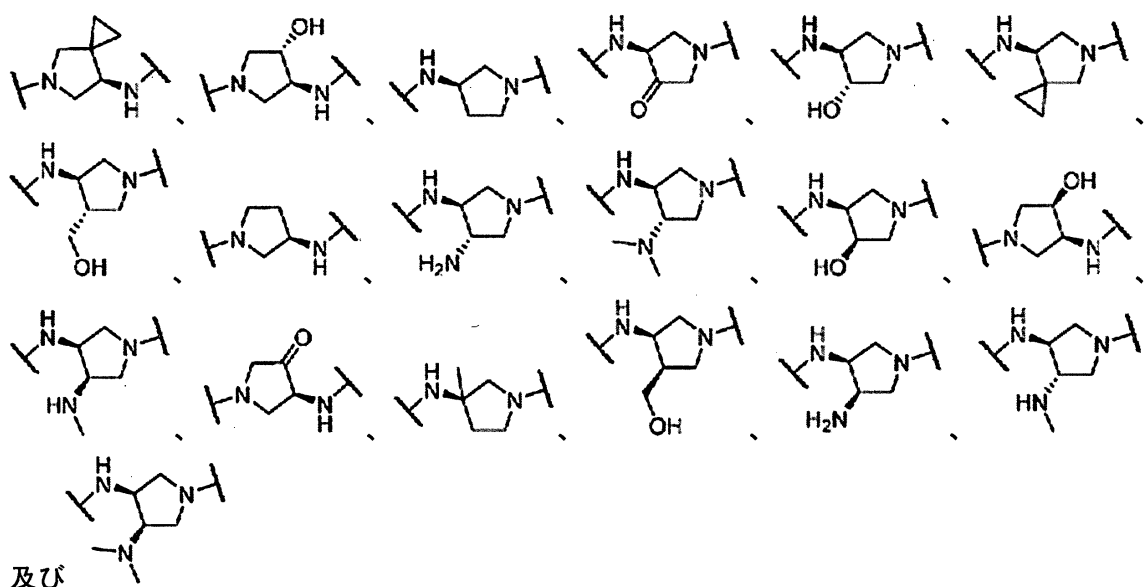
【 0 2 3 6】

さらに別の態様では、Q 2 は、

40

50

【化 1 5 6】

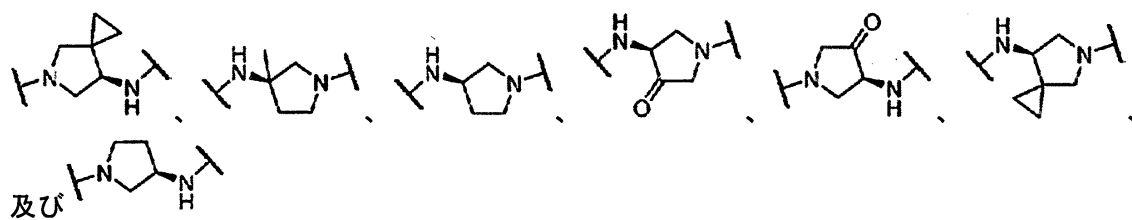


から選択される構造である。

【 0 2 3 7】

さらに別の態様では、Q 2 は、

【化 1 5 7】

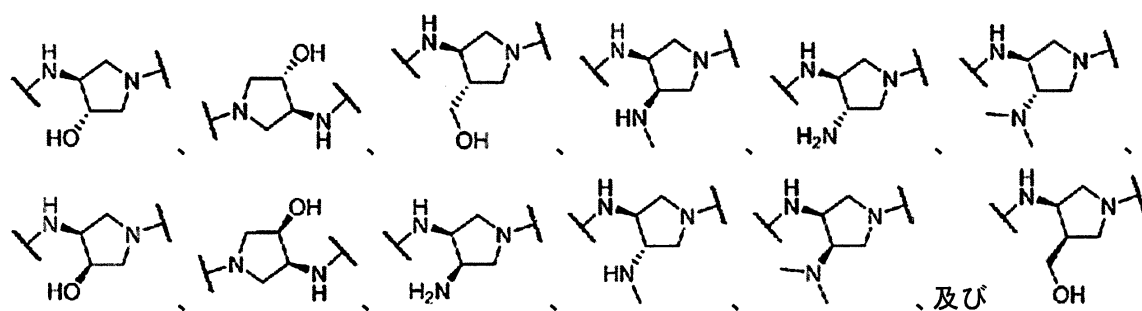


から選択される構造である。

【 0 2 3 8】

さらに別の態様では、Q 2 は、

【化 1 5 8】

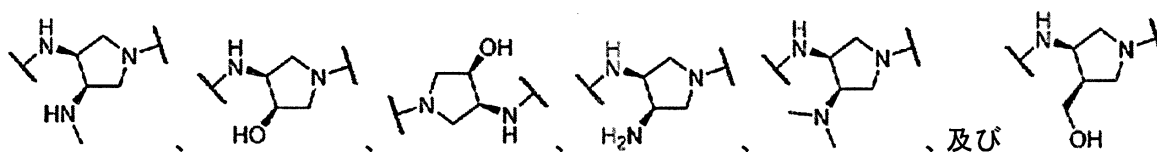


から選択される構造である。

【0239】

さらに別の態様では、Q2は、

【化159】



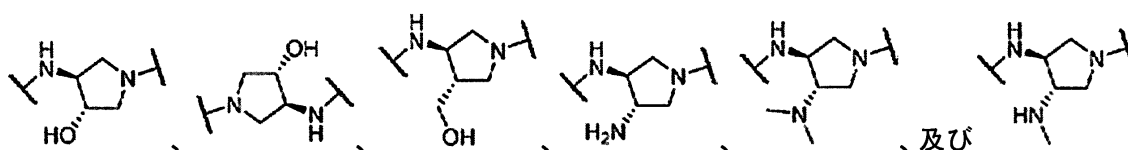
10

から選択される構造である。

【0240】

さらに別の態様では、Q2は、

【化160】



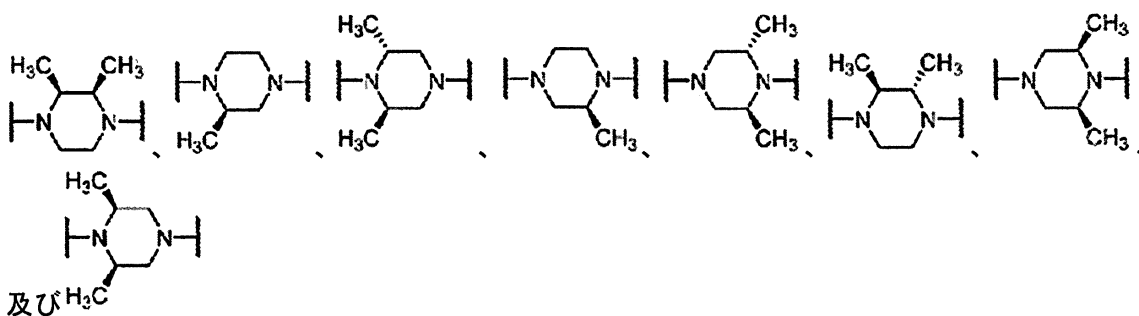
20

から選択される構造である。

【0241】

さらに別の態様では、Q2は、

【化161】



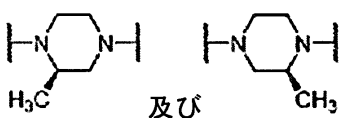
30

から選択される構造である。

【0242】

さらに別の態様では、Q2は、

【化162】



40

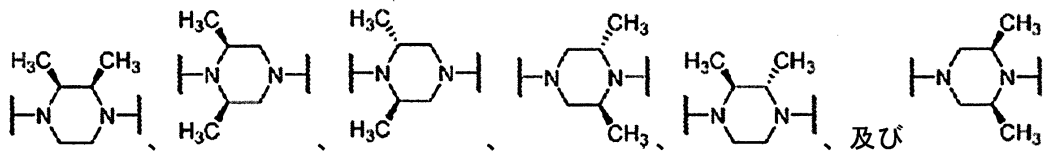
から選択される構造である。

【0243】

さらに別の態様では、Q2は、

50

【化 1 6 3】

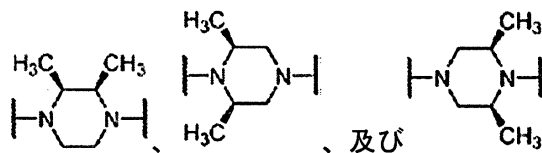


から選択される構造である。

【 0 2 4 4】

さらに別の態様では、Q 2 は、

【化 1 6 4】

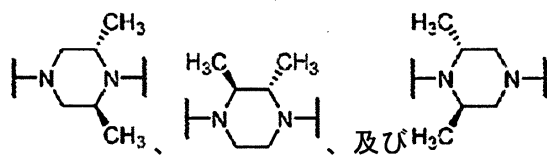


から選択される構造である。

【 0 2 4 5】

さらに別の態様では、Q 2 は、

【化 1 6 5】



から選択される構造である。

【 0 2 4 6】

d. X 基

1つの態様では、X は、ハロゲンである。別の態様では、X は、 $-F$ 、 $-Cl$ 、及び $-Br$ から選択される。さらに別の態様では、X は、 $-F$ 及び $-Br$ から選択される。さらに別の態様では、X は、 $-F$ 及び $-Cl$ から選択される。さらに別の態様では、X は、 $-I$ である。さらに別の態様では、X は、 $-Br$ である。さらに別の態様では、X は、 $-Cl$ である。さらに別の態様では、X は、 $-F$ である。

【 0 2 4 7】

e. Z 基

1つの態様では、Z は、 $O(C=O)$ 、 CF_2CO 、 $COCH_2$ 、 CH_2CO 、

【化 1 6 6】



、 CO 、 CH_2SO_2 、 SO_2 、 $NHCO$ 、及び $CH(OH)CO$ から選択される。別の態様では、Z は、 $O(C=O)$ 、 CF_2CO 、 $COCH_2$ 、 CH_2CO 、

【化 1 6 7】



、CO、CH₂SO₂、SO₂、及びNHCOから選択される。さらに別の態様では、Zは、O (C=O)、CF₂CO、COCH₂、CH₂CO、

【化 1 6 8】

10



、CO、CH₂SO₂、及びSO₂から選択される。さらに別の態様では、Zは、O (C=O)、CF₂CO、COCH₂、CH₂CO、

【化 1 6 9】

20



、CO、及びCH₂SO₂から選択される。さらに別の態様では、Zは、O (C=O)、CF₂CO、COCH₂、CH₂CO、

【化 1 7 0】

30



、及びCOから選択される。さらに別の態様では、Zは、O (C=O)、CF₂CO、COCH₂、及びCH₂COから選択される。さらに別の態様では、Zは、O (C=O)、CF₂CO、及びCOCH₂から選択される。さらに別の態様では、Zは、O (C=O) 及びCF₂COから選択される。さらに別の態様では、Zは、O (C=O) である。さらに別の態様では、Zは、CF₂COである。さらに別の態様では、Zは、COCH₂である。さらに別の態様では、Zは、CH₂COである。さらに別の態様では、Zは、COである。さらに別の態様では、Zは、

【化 1 7 1】

40



である。さらに別の態様では、Zは、CH₂SO₂である。さらに別の態様では、Zは、SO₂である。さらに別の態様では、Zは、NHCOである。さらに別の態様では、Zは

50

、 $\text{CH}(\text{OH})\text{CO}$ である。

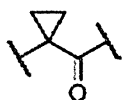
【0248】

1つの態様では、Zは、 COCH_2 、 $\text{O}(\text{C}=\text{O})$ 、 CF_2CO 、及び $\text{CH}(\text{OH})\text{CO}$ から選択される。別の態様では、Zは、 COCH_2 、 $\text{O}(\text{C}=\text{O})$ 、及び CF_2CO から選択される。さらに別の態様では、Zは、 COCH_2 及び $\text{O}(\text{C}=\text{O})$ から選択される。

【0249】

1つの態様では、Zは、 CO 、

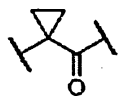
【化172】



10

、 CH_2CO 、 COCH_2 、 NHCO 、及び NHCS から選択される。別の態様では、Zは、 CO 、

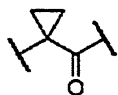
【化173】



20

、 CH_2CO 、 COCH_2 、及び NHCO から選択される。さらに別の態様では、Zは、 CO 、

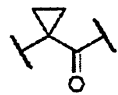
【化174】



30

、 CH_2CO 、及び COCH_2 から選択される。さらに別の態様では、Zは、 CO 、

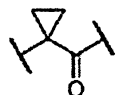
【化175】



40

、及び CH_2CO から選択される。さらに別の態様では、Zは、 CO 及び

【化176】



から選択される。さらに別の態様では、Zは、 NHCS である。

【0250】

50

f. R¹A基、R¹B基、及びR¹C基

1つの態様では、R¹a、R¹b、及びR¹cはそれぞれ、水素、ハロゲン、-NO₂、-CN、-OH、-SH、-NH₂、C₁-C₄アルキル、C₁-C₄モノハロアルキル、C₁-C₄ポリハロアルキル、C₁-C₄アルコキシ、C₁-C₄アルキルアミノ、及び(C₁-C₄)(C₁-C₄)ジアルキルアミノから独立して選択される。別の態様では、R¹a、R¹b、及びR¹cはそれぞれ、水素である。

【0251】

別の態様では、R¹a、R¹b、及びR¹cはそれぞれ、水素、-F、-Cl、-Br、-NO₂、-CN、-OH、-SH、-NH₂、C₁-C₄アルキル、C₁-C₄モノハロアルキル、C₁-C₄ポリハロアルキル、C₁-C₄アルキルアミノ、及び(C₁-C₄)(C₁-C₄)ジアルキルアミノから独立して選択される。さらに別の態様では、R¹a、R¹b、及びR¹cはそれぞれ、水素、-F、-Cl、-Br、-NO₂、-CN、-OH、-SH、-NH₂、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、-CH₂F、-CH₂Cl、-CH₂Br、-CH₂CH₂F、-CH₂CH₂Cl、-CH₂CH₂Br、-(CH₂)₂CH₂F、-(CH₂)₂CH₂Cl、-(CH₂)₂CH₂Br、-CHF₂、-CF₃、-CHCl₂、-CCl₃、-CHBr₂、-CBr₃、-CH₂CHF₂、-CH₂CF₃、-CH₂CHCl₂、-CH₂CCl₃、-CH₂CHBr₂、-CH₂CBr₃、-(CH₂)₂CHF₂、-(CH₂)₂CF₃、-(CH₂)₂CHCl₂、-(CH₂)₂CCl₃、-(CH₂)₂CHBr₂、-(CH₂)₂CBr₃、-NHCH₃、-NHCH₂CH₃、-NH(CH₂)₂CH₃、-NHCH(CH₃)₂、-N(CH₃)₂、-N(CH₂CH₃)₂、-N((CH₂)₂CH₃)₂、-N(CH(CH₃)₂)₂、-N(CH₃)CH₂CH₃、-N(CH₃)(CH₂)₂CH₃、及び-N(CH₃)CH(CH₃)₂から独立して選択される。さらに別の態様では、R¹a、R¹b、及びR¹cはそれぞれ、水素、-F、-Cl、-Br、-NO₂、-CN、-OH、-SH、-NH₂、メチル、エチル、-CH₂F、-CH₂Cl、-CH₂Br、-CH₂CH₂F、-CH₂CH₂Cl、-CH₂CH₂Br、-CHF₂、-CF₃、-CHCl₂、-CCl₃、-CHBr₂、-CBr₃、-CH₂CHF₂、-CH₂CF₃、-CH₂CHCl₂、-CH₂CCl₃、-CH₂CHBr₂、-CH₂CBr₃、-NHCH₃、-NHCH₂CH₃、-N(CH₃)₂、-N(CH₂CH₃)₂、及び-N(CH₃)CH₂CH₃から独立して選択される。さらに別の態様では、R¹a、R¹b、及びR¹cはそれぞれ、水素、-F、-Cl、-Br、-NO₂、-CN、-OH、-SH、-NH₂、メチル、-CH₂F、-CH₂Cl、-CH₂Br、-CHF₂、-CF₃、-CHCl₂、-CCl₃、-CHBr₂、-CBr₃、-NHCH₃、及び-N(CH₃)₂から独立して選択される。

【0252】

別の態様では、R¹a、R¹b、及びR¹cはそれぞれ、水素、-F、-Cl、-Br、-NO₂、-CN、-OH、-SH、-NH₂、C₁-C₄アルキル、C₁-C₄アルコキシ、C₁-C₄アルキルアミノ、及び(C₁-C₄)(C₁-C₄)ジアルキルアミノから独立して選択される。さらに別の態様では、R¹a、R¹b、及びR¹cはそれぞれ、水素、-F、-Cl、-Br、-NO₂、-CN、-OH、-SH、-NH₂、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-O(CH₂)₂CH₃、-OCH(CH₃)₂、-NHCH₃、-NHCH₂CH₃、-NH(CH₂)₂CH₃、-NHCH(CH₃)₂、-N(CH₃)₂、-N(CH₂CH₃)₂、-N((CH₂)₂CH₃)₂、-N(CH(CH₃)₂)₂、-N(CH₃)CH₂CH₃、-N(CH₃)(CH₂)₂CH₃、及び-N(CH₃)CH(CH₃)₂から独立して選択される。さらに別の態様では、R¹a、R¹b、及びR¹cはそれぞれ、水素、-F、-Cl、-Br、-NO₂、-CN、-OH、-SH、-NH₂、メチル、エチル、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-NHCH₃、-NHCH₂CH₃、-N(CH₃)₂、-N(CH₂CH₃)₂、及び-N(CH₃)CH₂CH₃から独立して選択される。さらに別の態様では、R¹a、R¹b、及びR¹cはそれぞれ、水素、-F、-Cl

10

20

30

40

50

、 $-Br$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、メチル、 $-OCH_3$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ から独立して選択される。

【0253】

別の態様では、 R^{1a} 、 R^{1b} 、及び R^{1c} はそれぞれ、水素及び $C1-C4$ アルキルから独立して選択される。さらに別の態様では、 R^{1a} 、 R^{1b} 、及び R^{1c} はそれぞれ、水素、メチル、エチル、 n -プロピル、及び i -プロピルから独立して選択される。さらに別の態様では、 R^{1a} 、 R^{1b} 、及び R^{1c} はそれぞれ、水素、メチル、及びエチルから独立して選択される。さらに別の態様では、 R^{1a} 、 R^{1b} 、及び R^{1c} はそれぞれ、水素及びエチルから独立して選択される。さらに別の態様では、 R^{1a} 、 R^{1b} 、及び R^{1c} はそれぞれ、水素及びメチルから独立して選択される。

10

【0254】

別の態様では、 R^{1a} 、 R^{1b} 、及び R^{1c} はそれぞれ、水素、 $C1-C4$ モノハロアルキル、及び $C1-C4$ ポリハロアルキルから独立して選択される。さらに別の態様では、 R^{1a} 、 R^{1b} 、及び R^{1c} はそれぞれ、水素、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CH_2Cl$ 、 $-CH_2CH_2Br$ 、 $-(CH_2)_2CH_2F$ 、 $-(CH_2)_2CH_2Cl$ 、 $-(CH_2)_2CH_2Br$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CHCl_2$ 、 $-CH_2CCl_3$ 、 $-CH_2CHBr_2$ 、 $-CH_2CBr_3$ 、 $-(CH_2)_2CHF_2$ 、 $-(CH_2)_2CF_3$ 、 $-(CH_2)_2CHCl_2$ 、 $-(CH_2)_2CCl_3$ 、 $-(CH_2)_2CHBr_2$ 、 $-(CH_2)_2CBr_3$ から独立して選択される。さらに別の態様では、 R^{1a} 、 R^{1b} 、及び R^{1c} はそれぞれ、水素、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CH_2Cl$ 、 $-CH_2CH_2Br$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CHCl_2$ 、 $-CH_2CCl_3$ 、 $-CH_2CHBr_2$ 、及び $-CH_2CBr_3$ から独立して選択される。さらに別の態様では、 R^{1a} 、 R^{1b} 、及び R^{1c} はそれぞれ、水素、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CHBr_2$ 、及び $-CBr_3$ から独立して選択される。

20

【0255】

別の態様では、 R^{1a} 、 R^{1b} 、及び R^{1c} はそれぞれ、水素及びハロゲンから独立して選択される。さらに別の態様では、 R^{1a} 、 R^{1b} 、及び R^{1c} はそれぞれ、水素、 $-F$ 、 $-Cl$ 、及び $-Br$ から独立して選択される。さらに別の態様では、 R^{1a} 、 R^{1b} 、及び R^{1c} はそれぞれ、水素、 $-F$ 、及び $-Cl$ から独立して選択される。さらに別の態様では、 R^{1a} 、 R^{1b} 、及び R^{1c} はそれぞれ、水素及び $-Br$ から独立して選択される。さらに別の態様では、 R^{1a} 、 R^{1b} 、及び R^{1c} はそれぞれ、水素及び $-Cl$ から独立して選択される。さらに別の態様では、 R^{1a} 、 R^{1b} 、及び R^{1c} はそれぞれ、水素及び $-F$ から独立して選択される。

30

【0256】

g. R^2 基

1つの態様では、 R^2 は、 $-SCH_3$ 、 $C1-C8$ 非環式アルキル、 $C1-C8$ 非環式アルケニル、 $C1-C8$ モノハロアルキル、 $C1-C8$ ポリハロアルキル、 $C1-C8$ アルコキシハロアルキル、シクロプロピル、ククロブチル (*cuclobutyl*)、及びオキセテンから選択され、シクロプロピル、シクロブチル、及びオキセテンは、 $-OH$ 、 $C1-C4$ アルキル、及び $C1-C4$ アルコキシから独立して選択される1つ、2つ、または3つの基で、任意選択で置換される。別の態様では、 R^2 は、 $-SCH_3$ 、 $C1-C4$ 非環式アルキル、 $C1-C4$ 非環式アルケニル、 $C1-C4$ モノハロアルキル、 $C1-C4$ ポリハロアルキル、 $C1-C4$ アルコキシハロアルキル、シクロプロピル、ククロブチル (*cuclobutyl*)、及びオキセテンから選択される。

40

【0257】

1つの態様では、 R^2 は、ハロゲン、 $-SCH_3$ 、 $C1-C8$ 非環式アルキル、 $C1-C$

50

8 非環式アルケニル、C 1 - C 8 モノハロアルキル、C 1 - C 8 ポリハロアルキル、C 1 - C 8 アルコキシハロアルキル、シクロプロピル、ククロブチル (c u c l o b u t y l)、及びオキセテンから選択され、シクロプロピル、シクロブチル、及びオキセテンは、- O H、C 1 - C 4 アルキル、及びC 1 - C 4 アルコキシから独立して選択される1つ、2つ、または3つの基で、任意選択で置換される。別の態様では、R²は、ハロゲン、- S C H₃、C 1 - C 4 非環式アルキル、C 1 - C 4 非環式アルケニル、C 1 - C 4 モノハロアルキル、C 1 - C 4 ポリハロアルキル、C 1 - C 4 アルコキシハロアルキル、シクロプロピル、ククロブチル (c u c l o b u t y l)、及びオキセテンから選択される。

【0258】

1つの態様では、R²は、C 1 - C 8 非環式アルキル、C 1 - C 8 非環式アルケニル、C 1 - C 8 モノハロアルキル、C 1 - C 8 ポリハロアルキル、及びシクロプロピルから選択される。別の態様では、R²は、C 1 - C 4 非環式アルキル、C 1 - C 4 非環式アルケニル、C 1 - C 4 モノハロアルキル、C 1 - C 4 ポリハロアルキル、及びシクロプロピルから選択される。

10

【0259】

1つの態様では、R²は、ハロゲン、C 1 - C 8 非環式アルキル、C 1 - C 8 非環式アルケニル、C 1 - C 8 モノハロアルキル、C 1 - C 8 ポリハロアルキル、及びシクロプロピルから選択される。別の態様では、R²は、ハロゲン、C 1 - C 4 非環式アルキル、C 1 - C 4 非環式アルケニル、C 1 - C 4 モノハロアルキル、C 1 - C 4 ポリハロアルキル、及びシクロプロピルから選択される。

20

【0260】

1つの態様では、R²は、C 1 - C 8 非環式アルキル、C 1 - C 8 非環式アルケニル、C 1 - C 8 モノハロアルキル、C 1 - C 8 ポリハロアルキル、(C 1 - C 8) (C 1 - C 8) ジアルキルアミノ、及びシクロプロピルから選択される。別の態様では、R²は、C 1 - C 4 非環式アルキル、C 1 - C 4 非環式アルケニル、C 1 - C 4 モノハロアルキル、C 1 - C 4 ポリハロアルキル、(C 1 - C 4) (C 1 - C 4) ジアルキルアミノ、及びシクロプロピルから選択される。

【0261】

1つの態様では、R²は、イソプロピル及びシクロプロピルから選択される。別の態様では、R²は、イソプロピルである。別の態様では、R²は、シクロプロピルである。

30

【0262】

別の態様では、R²は、C 1 - C 4 非環式アルキル、C 1 - C 4 非環式アルケニル、及びシクロプロピルから選択される。さらに別の態様では、R²は、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、エテニル、1-プロペニル、2-プロペニル、及びシクロプロピルから選択される。さらに別の態様では、R²は、エチル、n-プロピル、i-プロピル、エテニル、1-プロペニル、2-プロペニル、及びシクロプロピルから選択される。さらに別の態様では、R²は、n-プロピル、i-プロピル、1-プロペニル、2-プロペニル、及びシクロプロピルから選択される。

【0263】

別の態様では、R²は、シクロプロピル、シクロブチル、及びオキセタンから選択され、- O H、C 1 - C 4 アルキル、及びC 1 - C 4 アルコキシから独立して選択される1つ、2つ、または3つの基で置換される。さらに別の態様では、R²は、シクロプロピル、シクロブチル、及びオキセタンから選択され、- O H、C 1 - C 4 アルキル、及びC 1 - C 4 アルコキシから独立して選択される1つまたは2つの基で置換される。さらに別の態様では、R²は、シクロプロピル、シクロブチル、及びオキセタンから選択され、- O H、C 1 - C 4 アルキル、及びC 1 - C 4 アルコキシから選択される基で置換される。さらに別の態様では、R²は、シクロプロピル、シクロブチル、及びオキセタンから選択され、- O H基で置換される。さらに別の態様では、R²は、シクロプロピル、シクロブチル、及びオキセタンから選択され、C 1 - C 4 アルキル基で置換される。さらに別の態様では、R²は、シクロプロピル、シクロブチル、及びオキセタンから選択され、メチル基で置

40

50

換される。さらに別の態様では、 R^2 は、シクロプロピル、シクロブチル、及びオキセタンから選択され、非置換である。

【0264】

別の態様では、 R^2 は、 $C1-C4$ 非環式アルキル、 $C1-C4$ モノハロアルキル、 $C1-C4$ ポリハロアルキル、 $C1-C4$ アルコキシハロアルキル、シクロプロピル、シクロブチル、及びオキセテンから選択される。さらに別の態様では、 R^2 は、メチル、エチル、 n -プロピル、 i -プロピル、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CH_2Cl$ 、 $-CH_2CH_2Br$ 、 $-(CH_2)_2CH_2F$ 、 $-(CH_2)_2CH_2Cl$ 、 $-(CH_2)_2CH_2Br$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CHCl_2$ 、 $-CH_2CCl_3$ 、 $-CH_2CHBr_2$ 、 $-CH_2CBr_3$ 、 $-(CH_2)_2CHF_2$ 、 $-(CH_2)_2CF_3$ 、 $-(CH_2)_2CHCl_2$ 、 $-(CH_2)_2CCl_3$ 、 $-(CH_2)_2CHBr_2$ 、 $-(CH_2)_2CBr_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、シクロプロピル、シクロブチル、及びオキセテンから選択される。さらに別の態様では、 R^2 は、エチル、 n -プロピル、 i -プロピル、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CH_2Cl$ 、 $-CH_2CH_2Br$ 、 $-(CH_2)_2CH_2F$ 、 $-(CH_2)_2CH_2Cl$ 、 $-(CH_2)_2CH_2Br$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CHCl_2$ 、 $-CH_2CCl_3$ 、 $-CH_2CHBr_2$ 、 $-CH_2CBr_3$ 、 $-(CH_2)_2CHF_2$ 、 $-(CH_2)_2CF_3$ 、 $-(CH_2)_2CHCl_2$ 、 $-(CH_2)_2CCl_3$ 、 $-(CH_2)_2CHBr_2$ 、 $-(CH_2)_2CBr_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、シクロプロピル、シクロブチル、及びオキセテンから選択される。さらに別の態様では、 R^2 は、 n -プロピル、 i -プロピル、 $-(CH_2)_2CH_2F$ 、 $-(CH_2)_2CH_2Cl$ 、 $-(CH_2)_2CH_2Br$ 、 $-(CH_2)_2CHF_2$ 、 $-(CH_2)_2CF_3$ 、 $-(CH_2)_2CHCl_2$ 、 $-(CH_2)_2CCl_3$ 、 $-(CH_2)_2CHBr_2$ 、 $-(CH_2)_2CBr_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、シクロプロピル、シクロブチル、及びオキセテンから選択される。

【0265】

別の態様では、 R^2 は、 $-SCH_3$ 、ハロゲン、 $C1-C4$ 非環式アルキル、 $C1-C4$ 非環式アルケニル、シクロプロピル、シクロブチル、及びオキセテンから選択される。さらに別の態様では、 R^2 は、 $-SCH_3$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、メチル、エチル、 n -プロピル、 i -プロピル、エテニル、1-プロペニル、2-プロペニル、シクロプロピル、シクロブチル、及びオキセテンから選択される。さらに別の態様では、 R^2 は、 $-SCH_3$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、エチル、 n -プロピル、 i -プロピル、1-プロペニル、2-プロペニル、シクロプロピル、シクロブチル、及びオキセテンから選択される。さらに別の態様では、 R^2 は、 $-SCH_3$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 n -プロピル、 i -プロピル、1-プロペニル、2-プロペニル、シクロプロピル、シクロブチル、及びオキセテンから選択される。

【0266】

別の態様では、 R^2 は、 $C1-C4$ 非環式アルキル、 $C1-C4$ 非環式アルケニル、 $(C1-C4)(C1-C4)$ ジアルキルアミノ、シクロプロピル、シクロブチル、及びオキセテンから選択される。さらに別の態様では、 R^2 は、メチル、エチル、 n -プロピル、 i -プロピル、エテニル、1-プロペニル、2-プロペニル、 $-NHCH_3$ 、 $-NHCH_2CH_3$ 、 $-NH(CH_2)_2CH_3$ 、 $-NHCH(CH_3)_2$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-N(CH_2CH_3)_2$ 、 $-N((CH_2)_2CH_3)_2$ 、 $-N(CH(CH_3)_2)_2$ 、 $-N(CH_3)CH_2CH_3$ 、 $-N(CH_3)(CH_2)_2CH_3$ 、 $-N(CH_3)CH(CH_3)_2$ 、シクロプロピル、シクロブチル、及びオキセテンから選択される。さらに別の態様では、 R^2 は、エチル、 n -プロピル、 i -プロピル、エテニル、1-プロペニル、2-プロペニル、 $-NHCH_2CH_3$ 、 $-NH(CH_2)_2CH_3$ 、 $-NHCH(CH_3)_2$ 、 $-N(CH_2CH_3)_2$ 、 $-N((CH_2)_2CH_3)_2$ 、 $-N(CH(CH_3)_2)_2$ 、 $-N(CH_3)CH_2CH_3$ 、 $-N(CH_3)(CH_2)_2CH_3$ 、 $-N(CH_3)CH(CH_3)_2$ 、

CH₃)CH(CH₃)₂、シクロプロピル、シクロブチル、及びオキセテンから選択される。さらに別の態様では、R²は、n-プロピル、i-プロピル、1-プロペニル、2-プロペニル、-NH(CH₂)₂CH₃、-NHCH(CH₃)₂、-N((CH₂)₂CH₃)₂、-N(CH(CH₃)₂)₂、-N(CH₃)(CH₂)₂CH₃、-N(CH₃)CH(CH₃)₂、シクロプロピル、シクロブチル、及びオキセテンから選択される。

【0267】

h. R³A基及びR³B基

1つの態様では、R³a及びR³bはそれぞれ、水素、ハロゲン、-OH、C₁-C₄アルコキシ、及びC₁-C₄アルキルから独立して選択される。別の態様では、R³a及びR³bはそれぞれ、水素、ハロゲン、C₁-C₄アルコキシ、及びC₁-C₄アルキルから独立して選択される。さらに別の態様では、R³a及びR³bのうちの1つは、水素であり、R³a及びR³bのうちの1つは、-OHである。

【0268】

1つの態様では、R³a及びR³bはそれぞれ、水素、ハロゲン、及びC₁-C₄アルキルから独立して選択される。別の態様では、R³a及びR³bはそれぞれ、水素である。

【0269】

1つの態様では、R³a及びR³bはそれぞれ、水素、ハロゲン、C₁-C₄アルキル、及びC₁-C₄アルコキシから独立して選択される。

【0270】

別の態様では、R³a及びR³bはそれぞれ、水素、-F、-Cl、-Br、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、t-ブチル、及びs-ブチルから独立して選択される。さらに別の態様では、R³a及びR³bはそれぞれ、水素、-F、-Cl、-Br、メチル、エチル、n-プロピル、及びi-プロピルから独立して選択される。さらに別の態様では、R³a及びR³bはそれぞれ、水素、-F、-Cl、-Br、メチル、及びエチルから独立して選択される。さらに別の態様では、R³a及びR³bはそれぞれ、水素、-F、-Cl、-Br、及びメチルから独立して選択される。

【0271】

別の態様では、R³a及びR³bはそれぞれ、水素、-F、-Cl、-Br、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-O(CH₂)₂CH₃、及び-OCH(CH₃)₂から独立して選択される。さらに別の態様では、R³a及びR³bはそれぞれ、水素、-F、-Cl、-Br、メチル、エチル、-OCH₃、及び-OCH₂CH₃から独立して選択される。さらに別の態様では、R³a及びR³bはそれぞれ、水素、-F、-Cl、-Br、メチル、及び-OCH₃から独立して選択される。

【0272】

別の態様では、R³a及びR³bはそれぞれ、水素及びC₁-C₄アルキルから独立して選択される。さらに別の態様では、R³a及びR³bはそれぞれ、水素、メチル、エチル、n-プロピル、及びi-プロピルから独立して選択される。さらに別の態様では、R³a及びR³bはそれぞれ、水素、メチル、及びエチルから独立して選択される。さらに別の態様では、R³a及びR³bはそれぞれ、水素及びエチルから独立して選択される。さらに別の態様では、R³a及びR³bはそれぞれ、水素及びメチルから独立して選択される。

【0273】

別の態様では、R³a及びR³bはそれぞれ、水素、-F、-Cl、及び-Brから独立して選択される。さらに別の態様では、R³a及びR³bはそれぞれ、水素、-F、及び-Clから独立して選択される。さらに別の態様では、R³a及びR³bはそれぞれ、水素及び-Iから独立して選択される。さらに別の態様では、R³a及びR³bはそれぞれ、水素及び-Brから独立して選択される。さらに別の態様では、R³a及びR³bはそれぞれ、水素及び-Clから独立して選択される。さらに別の態様では、R³a及びR³b

bはそれぞれ、水素及び-Fから独立して選択される。

【0274】

i. R⁴基

1つの態様では、R⁴は、水素、ハロゲン、-CN、SO₂NH₂、SO₂CH₃、SO₂CF₃、及びNO₂から選択される。別の態様では、R⁴は、水素である。

【0275】

別の態様では、R⁴は、-CN、SO₂NH₂、SO₂CH₃、SO₂CF₃、及びNO₂から選択される。さらに別の態様では、R⁴は、-CN、SO₂NH₂、SO₂CH₃、及びSO₂CF₃から選択される。さらに別の態様では、R⁴は、-CN、SO₂NH₂、及びSO₂CH₃から選択される。さらに別の態様では、R⁴は、-CN及びSO₂NH₂から選択される。さらに別の態様では、R⁴は、NO₂である。さらに別の態様では、R⁴は、SO₂CF₃である。さらに別の態様では、R⁴は、SO₂CH₃である。さらに別の態様では、R⁴は、SO₂NH₂である。さらに別の態様では、R⁴は、-CNである。

【0276】

別の態様では、R⁴は、水素及びハロゲンから選択される。さらに別の態様では、R⁴は、水素、-F、-Cl、及び-Brから選択される。さらに別の態様では、R⁴は、水素、-F、及び-Clから選択される。さらに別の態様では、R⁴は、水素及び-Iから選択される。さらに別の態様では、R⁴は、水素及び-Brから選択される。さらに別の態様では、R⁴は、水素及び-Clから選択される。さらに別の態様では、R⁴は、水素及び-Fから選択される。

【0277】

j. R⁵基

1つの態様では、R⁵は、存在するとき、CN、ハロゲン、-NO₂、SO₂NH₂、及びSO₂CH₃から選択されるが、但し、R⁵がCNであり、かつZがCOであるならば、Ar¹がC₁-C₈モノハロアルキルまたはC₁-C₈ポリハロアルキルでは置換されず、R⁵がハロゲンであるならば、Ar¹が5員ヘテロアリール及び6員ヘテロアリールから選択され、かつZがCOではあり得ないことが条件である。別の態様では、R⁵は、存在するとき、CNである。

【0278】

別の態様では、R⁵は、存在するとき、-NO₂、SO₂NH₂、及びSO₂CH₃から選択される。さらに別の態様では、R⁵は、存在するとき、SO₂NH₂及びSO₂CH₃から選択される。さらに別の態様では、R⁵は、存在するとき、-NO₂である。さらに別の態様では、R⁵は、存在するとき、SO₂NH₂である。さらに別の態様では、R⁵は、存在するとき、SO₂CH₃である。

【0279】

別の態様では、R⁵は、ハロゲン、-NO₂、SO₂NH₂、及びSO₂CH₃から選択される。さらに別の態様では、R⁵は、-Cl、-F、-NO₂、SO₂NH₂、及びSO₂CH₃から選択される。

【0280】

別の態様では、R⁵は、存在するとき、CN及びハロゲンから選択される。さらに別の態様では、R⁵は、存在するとき、CN、-Cl、及び-Fから選択される。さらに別の態様では、R⁵は、存在するとき、CN及び-Fから選択される。さらに別の態様では、R⁵は、存在するとき、CN及び-Clから選択される。

【0281】

別の態様では、R⁵は、存在するとき、-I、-Br、-Cl、及び-Fから選択される。さらに別の態様では、R⁵は、存在するとき、-Iである。さらに別の態様では、R⁵は、存在するとき、-Brである。さらに別の態様では、R⁵は、存在するとき、-Clである。さらに別の態様では、R⁵は、存在するとき、-Fである。

【0282】

k. R20A基、R20B基、R20C基、及びR20D基

1つの態様では、R20a、R20b、R20c、及びR20dはそれぞれ、存在するとき、水素、ハロゲン、-CN、-NO₂、-NH₂、C1-C4アルキル、C1-C4モノハロアルキル、C1-C4ポリハロアルキル、C1-C4アルコキシ、C1-C4モノハロアルコキシ、C1-C4ポリハロアルコキシ、C1-C4アルキルアミノ、(C1-C4)(C1-C4)ジアルキルアミノ、及びシクロプロピルから独立して選択される。

【0283】

1つの態様では、R20a、R20b、R20c、及びR20dはそれぞれ、存在するとき、水素、ハロゲン、-CN、-NO₂、C1-C4アルキル、C1-C4モノハロアルキル、C1-C4ポリハロアルキル、C1-C4アルコキシ、C1-C4モノハロアルコキシ、C1-C4ポリハロアルコキシ、C1-C4アルキルアミノ、(C1-C4)(C1-C4)ジアルキルアミノ、及びシクロプロピルから独立して選択される。別の態様では、R20a、R20b、R20c、及びR20dはそれぞれ、存在するとき、水素である。

【0284】

1つの態様では、R20a、R20b、R20c、及びR20dはそれぞれ、存在するとき、水素、ハロゲン、-CN、C1-C4アルキル、C1-C4モノハロアルキル、C1-C4ポリハロアルキル、C1-C4アルコキシ、C1-C4モノハロアルコキシ、C1-C4ポリハロアルコキシ、C1-C4アルキルアミノ、(C1-C4)(C1-C4)ジアルキルアミノ、及びシクロプロピルから独立して選択される。

【0285】

別の態様では、R20a、R20b、R20c、及びR20dはそれぞれ、存在するとき、水素、-F、-Cl、-Br、-CN、-NO₂、-NH₂、C1-C4アルキル、C1-C4モノハロアルキル、C1-C4ポリハロアルキル、C1-C4アルコキシ、C1-C4モノハロアルコキシ、C1-C4ポリハロアルコキシ、C1-C4アルキルアミノ、(C1-C4)(C1-C4)ジアルキルアミノ、及びシクロプロピルから独立して選択される。さらに別の態様では、R20a、R20b、R20c、及びR20dはそれぞれ、存在するとき、水素、-F、-Cl、-Br、-CN、-NO₂、-NH₂、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-O(CH₂)₂CH₃、-OCH(CH₃)₂、-CH₂F、-CH₂Cl、-CH₂Br、-CH₂CH₂F、-CH₂CH₂Cl、-CH₂CH₂Br、-(CH₂)₂CH₂F、-(CH₂)₂CH₂Cl、-(CH₂)₂CH₂Br、-CHF₂、-CF₃、-CHCl₂、-CCl₃、-CHBr₂、-CBr₃、-CH₂CHF₂、-CH₂CF₃、-CH₂CHCl₂、-CH₂CCl₃、-CH₂CHBr₂、-CH₂CBr₃、-(CH₂)₂CHF₂、-(CH₂)₂CF₃、-(CH₂)₂CHCl₂、-(CH₂)₂CCl₃、-(CH₂)₂CHBr₂、-(CH₂)₂CBr₃、-NHCH₃、-NHCH₂CH₃、-NH(CH₂)₂CH₃、-NHCH(CH₃)₂、-N(CH₃)₂、-N(CH₂CH₃)₂、-N((CH₂)₂CH₃)₂、-N(CH(CH₃)₂)₂、-N(CH₃)CH₂CH₃、-N(CH₃)(CH₂)₂CH₃、-N(CH₃)CH(CH₃)₂及びシクロプロピルから独立して選択される。さらに別の態様では、R20a、R20b、R20c、及びR20dはそれぞれ、存在するとき、水素、-F、-Cl、-Br、-CN、-NO₂、-NH₂、メチル、エチル、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-CH₂F、-CH₂Cl、-CH₂Br、-CH₂CH₂F、-CH₂CH₂Cl、-CH₂CH₂Br、-CHF₂、-CF₃、-CHCl₂、-CCl₃、-CHBr₂、-CBr₃、-CH₂CHF₂、-CH₂CF₃、-CH₂CHCl₂、-CH₂CCl₃、-CH₂CHBr₂、-CH₂CBr₃、-NHCH₃、-NHCH₂CH₃、-N(CH₃)₂、-N(CH₂CH₃)₂、-N(CH₃)CH₂CH₃、及びシクロプロピルから独立して選択される。さらに別の態様では、R20a、R20b、R20c、及びR20dはそれぞれ、存在するとき、水素、-F、-Cl、-Br、-CN、-NO₂、-NH₂、メチル、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-CH₂F、-CH₂Cl

10

20

30

40

50

、 $-\text{CH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHCl}_2$ 、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CHBr}_2$ 、 $-\text{CBr}_3$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、及びシクロプロピルから独立して選択される。

【0286】

別の態様では、 $\text{R}20\text{a}$ 、 $\text{R}20\text{b}$ 、 $\text{R}20\text{c}$ 、及び $\text{R}20\text{d}$ はそれぞれ、存在するとき、水素、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $\text{C}1-\text{C}4$ アルキル、 $\text{C}1-\text{C}4$ モノハロアルキル、 $\text{C}1-\text{C}4$ ポリハロアルキル、 $\text{C}1-\text{C}4$ アルコキシ、 $\text{C}1-\text{C}4$ モノハロアルコキシ、 $\text{C}1-\text{C}4$ ポリハロアルコキシ、 $\text{C}1-\text{C}4$ アルキルアミノ、 $(\text{C}1-\text{C}4)(\text{C}1-\text{C}4)$ ジアルキルアミノ、及びシクロプロピルから独立して選択される。さらに別の態様では、 $\text{R}20\text{a}$ 、 $\text{R}20\text{b}$ 、 $\text{R}20\text{c}$ 、及び $\text{R}20\text{d}$ はそれぞれ、存在するとき、水素、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{CN}$ 、メチル、エチル、 n -プロピル、 i -プロピル、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHCl}_2$ 、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CHBr}_2$ 、 $-\text{CBr}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHCl}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHBr}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CBr}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CHF}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CF}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CHCl}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CCl}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CHBr}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CBr}_3$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{N}((\text{CH}_2)_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{N}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_2$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 及びシクロプロピルから独立して選択される。さらに別の態様では、 $\text{R}20\text{a}$ 、 $\text{R}20\text{b}$ 、 $\text{R}20\text{c}$ 、及び $\text{R}20\text{d}$ はそれぞれ、存在するとき、水素、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{CN}$ 、メチル、エチル、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHCl}_2$ 、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CHBr}_2$ 、 $-\text{CBr}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHCl}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHBr}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CBr}_3$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、及びシクロプロピルから独立して選択される。さらに別の態様では、 $\text{R}20\text{a}$ 、 $\text{R}20\text{b}$ 、 $\text{R}20\text{c}$ 、及び $\text{R}20\text{d}$ はそれぞれ、存在するとき、水素、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{CN}$ 、メチル、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHCl}_2$ 、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CHBr}_2$ 、 $-\text{CBr}_3$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、及びシクロプロピルから独立して選択される。

【0287】

別の態様では、 $\text{R}20\text{a}$ 、 $\text{R}20\text{b}$ 、 $\text{R}20\text{c}$ 、及び $\text{R}20\text{d}$ はそれぞれ、存在するとき、水素及び $\text{C}1-\text{C}4$ アルキルから独立して選択される。さらに別の態様では、 $\text{R}20\text{a}$ 、 $\text{R}20\text{b}$ 、 $\text{R}20\text{c}$ 、及び $\text{R}20\text{d}$ はそれぞれ、存在するとき、水素、メチル、エチル、 n -プロピル、及び i -プロピルから独立して選択される。さらに別の態様では、 $\text{R}20\text{a}$ 、 $\text{R}20\text{b}$ 、 $\text{R}20\text{c}$ 、及び $\text{R}20\text{d}$ はそれぞれ、存在するとき、水素、メチル、及びエチルから独立して選択される。さらに別の態様では、 $\text{R}20\text{a}$ 、 $\text{R}20\text{b}$ 、 $\text{R}20\text{c}$ 、及び $\text{R}20\text{d}$ はそれぞれ、存在するとき、水素及びエチルから独立して選択される。さらに別の態様では、 $\text{R}20\text{a}$ 、 $\text{R}20\text{b}$ 、 $\text{R}20\text{c}$ 、及び $\text{R}20\text{d}$ はそれぞれ、存在するとき、水素及びメチルから独立して選択される。

【0288】

別の態様では、 $\text{R}20\text{a}$ 、 $\text{R}20\text{b}$ 、 $\text{R}20\text{c}$ 、及び $\text{R}20\text{d}$ はそれぞれ、存在するとき、水素及びハロゲンから独立して選択される。さらに別の態様では、 $\text{R}20\text{a}$ 、 $\text{R}20\text{b}$ 、 $\text{R}20\text{c}$ 、及び $\text{R}20\text{d}$ はそれぞれ、存在するとき、水素、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、及び $-\text{Br}$ から独立して選択される。さらに別の態様では、 $\text{R}20\text{a}$ 、 $\text{R}20\text{b}$ 、 $\text{R}20\text{c}$ 、及び R

10

20

30

40

50

20 dはそれぞれ、存在するとき、水素、 $-F$ 、及び $-Cl$ から独立して選択される。さらに別の態様では、R 20 a、R 20 b、R 20 c、及びR 20 dはそれぞれ、存在するとき、水素及び $-I$ から独立して選択される。さらに別の態様では、R 20 a、R 20 b、R 20 c、及びR 20 dはそれぞれ、存在するとき、水素及び $-Br$ から独立して選択される。さらに別の態様では、R 20 a、R 20 b、R 20 c、及びR 20 dはそれぞれ、存在するとき、水素及び $-Cl$ から独立して選択される。さらに別の態様では、R 20 a、R 20 b、R 20 c、及びR 20 dはそれぞれ、存在するとき、水素及び $-F$ から独立して選択される。

【0289】

l. R 21 基

1つの態様では、R 21は、存在するとき、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 SO_2NH_2 、 SO_2CH_3 、 SO_2CF_3 、及び Cy^1 から選択される。別の態様では、R 21は、存在するとき、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 SO_2NH_2 、 SO_2CH_3 、及び SO_2CF_3 から選択される。さらに別の態様では、R 21は、存在するとき、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 SO_2NH_2 、及び SO_2CH_3 から選択される。さらに別の態様では、R 21は、存在するとき、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、及び SO_2NH_2 から選択される。さらに別の態様では、R 21は、存在するとき、 $-CN$ 及び $-NO_2$ から選択される。

【0290】

別の態様では、R 21は、存在するとき、 $-CN$ である。さらに別の態様では、R 21は、存在するとき、 $-NO_2$ である。さらに別の態様では、R 21は、存在するとき、 SO_2NH_2 である。さらに別の態様では、R 21は、存在するとき、 SO_2CH_3 である。さらに別の態様では、R 21は、存在するとき、 SO_2CF_3 である。さらに別の態様では、R 21は、存在するとき、 Cy^1 である。

【0291】

別の態様では、R 21は、存在するとき、 $-CN$ であり、R 22は、存在するとき、 $-CN$ 及びハロゲンから選択される。さらに別の態様では、R 21は、存在するとき、 $-CN$ であり、R 22は、存在するとき、 $-CN$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、及び $-Br$ から選択される。さらに別の態様では、R 21は、存在するとき、 $-CN$ であり、R 22は、存在するとき、 $-CN$ 、 $-F$ 、及び $-Cl$ から選択される。さらに別の態様では、R 21は、存在するとき、 $-CN$ であり、R 22は、存在するとき、 $-CN$ である。さらに別の態様では、R 21は、存在するとき、 $-CN$ であり、R 22は、存在するとき、 $-I$ である。さらに別の態様では、R 21は、存在するとき、 $-CN$ であり、R 22は、存在するとき、 $-Br$ である。さらに別の態様では、R 21は、存在するとき、 $-CN$ であり、R 22は、存在するとき、 $-Cl$ である。さらに別の態様では、R 21は、存在するとき、 $-CN$ であり、R 22は、存在するとき、 $-F$ である。

【0292】

m. R 22 基

1つの態様では、R 22は、存在するとき、 $-CN$ 、ハロゲン、 $-NO_2$ 、 SO_2NH_2 、 SO_2CH_3 、及び SO_2CF_3 から選択される。別の態様では、R 22は、存在するとき、 $-CN$ 、ハロゲン、 $-NO_2$ 、 SO_2NH_2 、及び SO_2CH_3 から選択される。さらに別の態様では、R 22は、存在するとき、 $-CN$ 、ハロゲン、 $-NO_2$ 、及び SO_2NH_2 から選択される。さらに別の態様では、R 22は、存在するとき、 $-CN$ 、ハロゲン、及び $-NO_2$ から選択される。さらに別の態様では、R 22は、存在するとき、 $-CN$ 及びハロゲンから選択される。

【0293】

別の態様では、R 22は、存在するとき、 $-CN$ である。さらに別の態様では、R 22は、存在するとき、 $-NO_2$ である。さらに別の態様では、R 22は、存在するとき、 SO_2NH_2 である。さらに別の態様では、R 22は、存在するとき、 SO_2CH_3 である。さらに別の態様では、R 22は、存在するとき、 SO_2CF_3 である。

【0294】

10

20

30

40

50

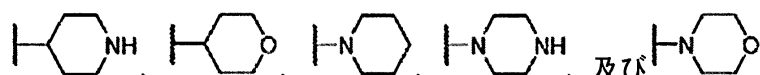
別の態様では、 R^{22} は、存在するとき、ハロゲンである。さらに別の態様では、 R^{22} は、存在するとき、 $-F$ 、 $-Cl$ 、及び $-Br$ から選択される。さらに別の態様では、 R^{22} は、存在するとき、 $-F$ 及び $-Br$ から選択される。さらに別の態様では、 R^{22} は、存在するとき、 $-F$ 及び $-Cl$ から選択される。さらに別の態様では、 R^{22} は、存在するとき、 $-I$ である。さらに別の態様では、 R^{22} は、存在するとき、 $-Br$ である。さらに別の態様では、 R^{22} は、存在するとき、 $-Cl$ である。さらに別の態様では、 R^{22} は、存在するとき、 $-F$ である。

【0295】

n. R^{23} 基

1つの態様では、 R^{23} は、存在するとき、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 SO_2NH_2 、 SO_2CH_3 、 SO_2CF_3 、シクロヘキシル、

【化177】



から選択される。別の態様では、 R^{23} は、存在するとき、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 SO_2NH_2 、及び SO_2CH_3 から選択される。さらに別の態様では、 R^{23} は、存在するとき、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、及び SO_2NH_2 から選択される。さらに別の態様では、 R^{23} は、存在するとき、 $-CN$ 及び $-NO_2$ から選択される。

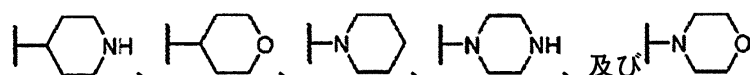
【0296】

別の態様では、 R^{23} は、存在するとき、 $-CN$ である。さらに別の態様では、 R^{23} は、存在するとき、 $-NO_2$ である。さらに別の態様では、 R^{23} は、存在するとき、 SO_2NH_2 である。さらに別の態様では、 R^{23} は、存在するとき、 SO_2CH_3 である。さらに別の態様では、 R^{23} は、存在するとき、 SO_2CF_3 である。

【0297】

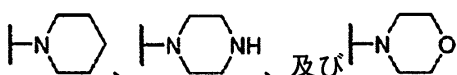
別の態様では、 R^{23} は、存在するとき、シクロヘキシル、

【化178】



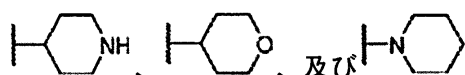
から選択される。さらに別の態様、 R^{23} は、存在するとき、

【化179】



から選択される。さらに別の態様では、 R^{23} は、存在するとき、シクロヘキシル、

【化180】



から選択される。さらに別の態様では、 R^{23} は、存在するとき、
【化181】



から選択される。さらに別の態様では、 R^{23} は、存在するとき、シクロヘキシルである。
【0298】

o. R^{24} 基

1つの態様では、 R^{24} は、存在するとき、 $-CN$ 、ハロゲン、 $-NO_2$ 、 SO_2NH_2 、 SO_2CH_3 、及び SO_2CF_3 から選択されるが、但し、 A が NH または $N(CH_3)$ であるならば、 R^{24} が $-NO_2$ ではないことが条件である。別の態様では、 R^{24} は、存在するとき、 $-CN$ 、ハロゲン、 $-NO_2$ 、 SO_2NH_2 、及び SO_2CH_3 から選択される。さらに別の態様では、 R^{24} は、存在するとき、 $-CN$ 、ハロゲン、 $-NO_2$ 、及び SO_2NH_2 から選択される。さらに別の態様では、 R^{24} は、存在するとき、 $-CN$ 、ハロゲン、及び $-NO_2$ から選択される。さらに別の態様では、 R^{24} は、存在するとき、 $-CN$ 及びハロゲンから選択される。

【0299】

別の態様では、 R^{24} は、存在するとき、 $-CN$ である。さらに別の態様では、 R^{24} は、存在するとき、 $-NO_2$ である。さらに別の態様では、 R^{24} は、存在するとき、 SO_2NH_2 である。さらに別の態様では、 R^{24} は、存在するとき、 SO_2CH_3 である。さらに別の態様では、 R^{24} は、存在するとき、 SO_2CF_3 である。

【0300】

別の態様では、 R^{24} は、存在するとき、ハロゲンである。さらに別の態様では、 R^{24} は、存在するとき、 $-F$ 、 $-Cl$ 、及び $-Br$ から選択される。さらに別の態様では、 R^{24} は、存在するとき、 $-F$ 及び $-Br$ から選択される。さらに別の態様では、 R^{24} は、存在するとき、 $-F$ 及び $-Cl$ から選択される。さらに別の態様では、 R^{24} は、存在するとき、 $-I$ である。さらに別の態様では、 R^{24} は、存在するとき、 $-Br$ である。さらに別の態様では、 R^{24} は、存在するとき、 $-Cl$ である。さらに別の態様では、 R^{24} は、存在するとき、 $-F$ である。

【0301】

p. R^{25} 基

1つの態様では、 R^{25} は、存在するとき、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 SO_2NH_2 、 SO_2CH_3 、及び SO_2CF_3 から選択される。別の態様では、 R^{25} は、存在するとき、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 SO_2NH_2 、及び SO_2CH_3 から選択される。さらに別の態様では、 R^{25} は、存在するとき、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、及び SO_2NH_2 から選択される。さらに別の態様では、 R^{25} は、存在するとき、 $-CN$ 及び $-NO_2$ から選択される。

【0302】

別の態様では、 R^{25} は、存在するとき、 $-CN$ である。さらに別の態様では、 R^{25} は、存在するとき、 $-NO_2$ である。さらに別の態様では、 R^{25} は、存在するとき、 SO_2NH_2 である。さらに別の態様では、 R^{25} は、存在するとき、 SO_2CH_3 である。さらに別の態様では、 R^{25} は、存在するとき、 SO_2CF_3 である。

【0303】

q. Ar^1 基

1つの態様では、 Ar^1 は、アリール及びヘテロアリールから選択され、ハロゲン、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $C1-C8$ 非環式アルキル、 $C1-C8$ 非環式アルケニル、 $C1-C8$ ヒドロキシアルキル、 $C1-C8$ モノハロアルキル、 $C1-C8$ ポリハロアルキル、 $C1-C8$ アルコキシ、 $C1-C8$ モノハロアルコキシ、 $C1-C$

8 ポリハロアルコキシ、C 1 - C 8 非環式アルキルアミノ、(C 1 - C 8) (C 1 - C 8) ジアルキルアミノ、-CO (C 1 - C 8 非環式アルキル)、シクロプロピル、シクロブチル、及びオキセテンから独立して選択される1つ、2つ、または3つの基で置換され、シクロプロピル、シクロブチル、及びオキセテンは、-OH、C 1 - C 4 アルキル、及びC 1 - C 4 アルコキシから独立して選択される1つ、2つ、または3つの基で、任意選択で置換される。

【0304】

1つの態様では、Ar¹は、アリール及びヘテロアリールから選択され、ハロゲン、-NO₂、-CN、-OH、-SH、-NH₂、C 1 - C 8 非環式アルキル、C 1 - C 8 非環式アルケニル、C 1 - C 8 ヒドロキシアルキル、C 1 - C 8 モノハロアルキル、C 1 - C 8 ポリハロアルキル、C 1 - C 8 アルコキシ、C 1 - C 8 モノハロアルコキシ、C 1 - C 8 ポリハロアルコキシ、C 1 - C 8 非環式アルキルアミノ、(C 1 - C 8) (C 1 - C 8) ジアルキルアミノ、-CO (C 1 - C 8 非環式アルキル)、及びシクロプロピルから独立して選択される1つ、2つ、または3つの基で置換される。

10

【0305】

1つの態様では、Ar¹は、フラニル、3-イソプロピルイソオキサゾール、6-イソプロピルピリジン-2-イル、5-イソプロピルピリジン-2-イル、5-tertブチルピリジン-2-イル、5-ブromopリジン-2-イル、5-(プロパー1-エン-2-イル)ピリジン-2-イル、3-ピリジニル、4-ピリジニル、及びピリミジニルから選択され、ハロゲン、-NO₂、-CN、-OH、-SH、-NH₂、C 1 - C 4 アルキル、C 1 - C 4 モノハロアルキル、C 1 - C 4 ポリハロアルキル、C 1 - C 4 アルコキシ、C 1 - C 4 アルキルアミノ、及び(C 1 - C 4) (C 1 - C 4) ジアルキルアミノから独立して選択される0、1つ、2つ、または3つの基で置換される。

20

【0306】

別の態様では、Ar¹は、アリール及びヘテロアリールから選択され、ハロゲン、-NO₂、-CN、-OH、-SH、-NH₂、C 1 - C 8 非環式アルキル、C 1 - C 8 非環式アルケニル、C 1 - C 8 ヒドロキシアルキル、C 1 - C 8 モノハロアルキル、C 1 - C 8 ポリハロアルキル、C 1 - C 8 アルコキシ、C 1 - C 8 モノハロアルコキシ、C 1 - C 8 ポリハロアルコキシ、C 1 - C 8 非環式アルキルアミノ、(C 1 - C 8) (C 1 - C 8) ジアルキルアミノ、-CO (C 1 - C 8 非環式アルキル)、及びシクロプロピルから選択される1つまたは2つの基で置換される。さらに別の態様では、Ar¹は、アリール及びヘテロアリールから選択され、ハロゲン、-NO₂、-CN、-OH、-SH、-NH₂、C 1 - C 8 非環式アルキル、C 1 - C 8 非環式アルケニル、C 1 - C 8 ヒドロキシアルキル、C 1 - C 8 モノハロアルキル、C 1 - C 8 ポリハロアルキル、C 1 - C 8 アルコキシ、C 1 - C 8 モノハロアルコキシ、C 1 - C 8 ポリハロアルコキシ、C 1 - C 8 非環式アルキルアミノ、(C 1 - C 8) (C 1 - C 8) ジアルキルアミノ、-CO (C 1 - C 8 非環式アルキル)、及びシクロプロピルから選択される基で一置換される。さらに別の態様では、Ar¹は、アリール及びヘテロアリールから選択され、非置換である。

30

【0307】

別の態様では、Ar¹は、ハロゲン、-NO₂、-CN、-OH、-SH、-NH₂、C 1 - C 8 非環式アルキル、C 1 - C 8 非環式アルケニル、C 1 - C 8 ヒドロキシアルキル、C 1 - C 8 モノハロアルキル、C 1 - C 8 ポリハロアルキル、C 1 - C 8 アルコキシ、C 1 - C 8 モノハロアルコキシ、C 1 - C 8 ポリハロアルコキシ、C 1 - C 8 非環式アルキルアミノ、(C 1 - C 8) (C 1 - C 8) ジアルキルアミノ、-CO (C 1 - C 8 非環式アルキル)、及びシクロプロピルから独立して選択される1つ、2つ、または3つの基で置換されたアリールである。さらに別の態様では、Ar¹は、ハロゲン、-NO₂、-CN、-OH、-SH、-NH₂、C 1 - C 8 非環式アルキル、C 1 - C 8 非環式アルケニル、C 1 - C 8 ヒドロキシアルキル、C 1 - C 8 モノハロアルキル、C 1 - C 8 ポリハロアルキル、C 1 - C 8 アルコキシ、C 1 - C 8 モノハロアルコキシ、C 1 - C 8 ポリハロアルコキシ、C 1 - C 8 非環式アルキルアミノ、(C 1 - C 8) (C 1 - C 8) ジアル

40

50

キルアミノ、 $-CO$ ($C1-C8$ 非環式アルキル)、及びシクロプロピルから独立して選択される1つまたは2つの基で置換されたアリールである。さらに別の態様では、 Ar^1 は、ハロゲン、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $C1-C8$ 非環式アルキル、 $C1-C8$ 非環式アルケニル、 $C1-C8$ ヒドロキシアルキル、 $C1-C8$ モノハロアルキル、 $C1-C8$ ポリハロアルキル、 $C1-C8$ アルコキシ、 $C1-C8$ モノハロアルコキシ、 $C1-C8$ ポリハロアルコキシ、 $C1-C8$ 非環式アルキルアミノ、($C1-C8$) ($C1-C8$) ジアルキルアミノ、 $-CO$ ($C1-C8$ 非環式アルキル)、及びシクロプロピルから選択される基で一置換されたアリールである。さらに別の態様では、 Ar^1 は、非置換アリールである。

【0308】

別の態様では、 Ar^1 は、ハロゲン、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $C1-C8$ 非環式アルキル、 $C1-C8$ 非環式アルケニル、 $C1-C8$ ヒドロキシアルキル、 $C1-C8$ モノハロアルキル、 $C1-C8$ ポリハロアルキル、 $C1-C8$ アルコキシ、 $C1-C8$ モノハロアルコキシ、 $C1-C8$ ポリハロアルコキシ、 $C1-C8$ 非環式アルキルアミノ、($C1-C8$) ($C1-C8$) ジアルキルアミノ、 $-CO$ ($C1-C8$ 非環式アルキル)、及びシクロプロピルから独立して選択される1つ、2つ、または3つの基で置換されたフェニルである。さらに別の態様では、 Ar^1 は、ハロゲン、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $C1-C8$ 非環式アルキル、 $C1-C8$ 非環式アルケニル、 $C1-C8$ ヒドロキシアルキル、 $C1-C8$ モノハロアルキル、 $C1-C8$ ポリハロアルキル、 $C1-C8$ アルコキシ、 $C1-C8$ モノハロアルコキシ、 $C1-C8$ ポリハロアルコキシ、 $C1-C8$ 非環式アルキルアミノ、($C1-C8$) ($C1-C8$) ジアルキルアミノ、 $-CO$ ($C1-C8$ 非環式アルキル)、及びシクロプロピルから独立して選択される1つまたは2つの基で置換されたフェニルである。さらに別の態様では、 Ar^1 は、非置換フェニルである。

【0309】

別の態様では、 Ar^1 は、ハロゲン、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $C1-C8$ 非環式アルキル、 $C1-C8$ 非環式アルケニル、 $C1-C8$ ヒドロキシアルキル、 $C1-C8$ モノハロアルキル、 $C1-C8$ ポリハロアルキル、 $C1-C8$ アルコキシ、 $C1-C8$ モノハロアルコキシ、 $C1-C8$ ポリハロアルコキシ、 $C1-C8$ 非環式アルキルアミノ、($C1-C8$) ($C1-C8$) ジアルキルアミノ、 $-CO$ ($C1-C8$ 非環式アルキル)、及びシクロプロピルから独立して選択される1つ、2つ、または3つの基で置換されたヘテロアリールである。さらに別の態様では、 Ar^1 は、ハロゲン、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $C1-C8$ 非環式アルキル、 $C1-C8$ 非環式アルケニル、 $C1-C8$ ヒドロキシアルキル、 $C1-C8$ モノハロアルキル、 $C1-C8$ ポリハロアルキル、 $C1-C8$ アルコキシ、 $C1-C8$ モノハロアルコキシ、 $C1-C8$ ポリハロアルコキシ、 $C1-C8$ 非環式アルキルアミノ、($C1-C8$) ($C1-C8$) ジアルキルアミノ、 $-CO$ ($C1-C8$ 非環式アルキル)、及びシクロプロピルから独立して選択される1つまたは2つの基で置換されたヘテロアリールである。さらに別の態様では、 Ar^1 は、ハロゲン、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $C1-C8$ 非環式アルキル、 $C1-C8$ 非環式アルケニル、 $C1-C8$ ヒドロキシアルキル、 $C1-C8$ モノハロアルキル、 $C1-C8$ ポリハロアルキル、 $C1-C8$ アルコキシ、 $C1-C8$ モノハロアルコキシ、 $C1-C8$ ポリハロアルコキシ、 $C1-C8$ 非環式アルキルアミノ、($C1-C8$) ($C1-C8$) ジアルキルアミノ、 $-CO$ ($C1-C8$ 非環式アルキル)、及びシクロプロピルから独立して選択される基で一置換されたヘテロアリールである。さら

10

20

30

40

50

に別の態様では、 Ar^1 は、非置換ヘテロアリールである。

【0310】

別の態様では、 Ar^1 は、フラニル、3-イソプロピルイソオキサゾール、6-イソプロピルピリジン-2-イル、5-イソプロピルピリジン-2-イル、5-tertブチルピリジン-2-イル、5-ブromopリジン-2-イル、5-(プロパー1-エン-2-イル)ピリジン-2-イル、3-ピリジニル、4-ピリジニル、及びピリミジニルから選択され、ハロゲン、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $C1-C4$ アルキル、 $C1-C4$ モノハロアルキル、 $C1-C4$ ポリハロアルキル、 $C1-C4$ アルコキシ、 $C1-C4$ アルキルアミノ、及び $(C1-C4)(C1-C4)$ ジアルキルアミノから独立して選択される0、1つ、または2つの基で置換される。さらに別の態様では、 Ar^1 は、フラニル、3-イソプロピルイソオキサゾール、6-イソプロピルピリジン-2-イル、5-イソプロピルピリジン-2-イル、5-tertブチルピリジン-2-イル、5-ブromopリジン-2-イル、5-(プロパー1-エン-2-イル)ピリジン-2-イル、3-ピリジニル、4-ピリジニル、及びピリミジニルから選択され、ハロゲン、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $C1-C4$ アルキル、 $C1-C4$ モノハロアルキル、 $C1-C4$ ポリハロアルキル、 $C1-C4$ アルコキシ、 $C1-C4$ アルキルアミノ、及び $(C1-C4)(C1-C4)$ ジアルキルアミノから選択される0または1つの基で置換される。さらに別の態様では、 Ar^1 は、フラニル、3-イソプロピルイソオキサゾール、6-イソプロピルピリジン-2-イル、5-イソプロピルピリジン-2-イル、5-tertブチルピリジン-2-イル、5-ブromopリジン-2-イル、5-(プロパー1-エン-2-イル)ピリジン-2-イル、3-ピリジニル、4-ピリジニル、及びピリミジニルから選択され、ハロゲン、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $C1-C4$ アルキル、 $C1-C4$ モノハロアルキル、 $C1-C4$ ポリハロアルキル、 $C1-C4$ アルコキシ、 $C1-C4$ アルキルアミノ、及び $(C1-C4)(C1-C4)$ ジアルキルアミノから選択される基で一置換される。さらに別の態様では、 Ar^1 は、フラニル、3-イソプロピルイソオキサゾール、6-イソプロピルピリジン-2-イル、5-イソプロピルピリジン-2-イル、5-tertブチルピリジン-2-イル、5-ブromopリジン-2-イル、5-(プロパー1-エン-2-イル)ピリジン-2-イル、3-ピリジニル、4-ピリジニル、及びピリミジニルから選択され、非置換である。

【0311】

別の態様では、 Ar^1 は、ハロゲン、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $C1-C4$ アルキル、 $C1-C4$ モノハロアルキル、 $C1-C4$ ポリハロアルキル、 $C1-C4$ アルコキシ、 $C1-C4$ アルキルアミノ、及び $(C1-C4)(C1-C4)$ ジアルキルアミノから独立して選択される0、1つ、または2つの基で置換されたフラニルである。さらに別の態様では、 Ar^1 は、ハロゲン、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $C1-C4$ アルキル、 $C1-C4$ モノハロアルキル、 $C1-C4$ ポリハロアルキル、 $C1-C4$ アルコキシ、 $C1-C4$ アルキルアミノ、及び $(C1-C4)(C1-C4)$ ジアルキルアミノから選択される0または1つの基で置換されたフラニルである。さらに別の態様では、 Ar^1 は、ハロゲン、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $C1-C4$ アルキル、 $C1-C4$ モノハロアルキル、 $C1-C4$ ポリハロアルキル、 $C1-C4$ アルコキシ、 $C1-C4$ アルキルアミノ、及び $(C1-C4)(C1-C4)$ ジアルキルアミノから選択される基で一置換されたフラニルである。さらに別の態様では、 Ar^1 は、非置換フラニルである。

【0312】

別の態様では、 Ar^1 は、ハロゲン、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $C1-C4$ アルキル、 $C1-C4$ モノハロアルキル、 $C1-C4$ ポリハロアルキル、 $C1-C4$ アルコキシ、 $C1-C4$ アルキルアミノ、及び $(C1-C4)(C1-C4)$ ジアルキルアミノから独立して選択される0、1つ、または2つの基で置換された3-イソプロピルイソオキサゾールである。さらに別の態様では、 Ar^1 は、ハロゲン、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $C1-C4$ アルキル、 $C1-C4$ モノハロアルキル、

C1-C4ポリハロアルキル、C1-C4アルコキシ、C1-C4アルキルアミノ、及び(C1-C4)(C1-C4)ジアルキルアミノから選択される0または1つの基で置換された3-イソプロピルイソオキサゾールである。さらに別の態様では、Ar¹は、ハロゲン、-NO₂、-CN、-OH、-SH、-NH₂、C1-C4アルキル、C1-C4モノハロアルキル、C1-C4ポリハロアルキル、C1-C4アルコキシ、C1-C4アルキルアミノ、及び(C1-C4)(C1-C4)ジアルキルアミノから選択される基で一置換された3-イソプロピルイソオキサゾールである。さらに別の態様では、Ar¹は、非置換3-イソプロピルイソオキサゾールである。

【0313】

別の態様では、Ar¹は、ハロゲン、-NO₂、-CN、-OH、-SH、-NH₂、C1-C4アルキル、C1-C4モノハロアルキル、C1-C4ポリハロアルキル、C1-C4アルコキシ、C1-C4アルキルアミノ、及び(C1-C4)(C1-C4)ジアルキルアミノから独立して選択される0、1つ、または2つの基で置換された6-イソプロピルピリジン-2-イルである。さらに別の態様では、Ar¹は、ハロゲン、-NO₂、-CN、-OH、-SH、-NH₂、C1-C4アルキル、C1-C4モノハロアルキル、C1-C4ポリハロアルキル、C1-C4アルコキシ、C1-C4アルキルアミノ、及び(C1-C4)(C1-C4)ジアルキルアミノから選択される0または1つの基で置換された6-イソプロピルピリジン-2-イルである。さらに別の態様では、Ar¹は、ハロゲン、-NO₂、-CN、-OH、-SH、-NH₂、C1-C4アルキル、C1-C4モノハロアルキル、C1-C4ポリハロアルキル、C1-C4アルコキシ、C1-C4アルキルアミノ、及び(C1-C4)(C1-C4)ジアルキルアミノから選択される基で一置換された6-イソプロピルピリジン-2-イルである。さらに別の態様では、Ar¹は、非置換6-イソプロピルピリジン-2-イルである。

【0314】

別の態様では、Ar¹は、ハロゲン、-NO₂、-CN、-OH、-SH、-NH₂、C1-C4アルキル、C1-C4モノハロアルキル、C1-C4ポリハロアルキル、C1-C4アルコキシ、C1-C4アルキルアミノ、及び(C1-C4)(C1-C4)ジアルキルアミノから独立して選択される0、1つ、または2つの基で置換された5-イソプロピルピリジン-2-イルである。さらに別の態様では、Ar¹は、ハロゲン、-NO₂、-CN、-OH、-SH、-NH₂、C1-C4アルキル、C1-C4モノハロアルキル、C1-C4ポリハロアルキル、C1-C4アルコキシ、C1-C4アルキルアミノ、及び(C1-C4)(C1-C4)ジアルキルアミノから選択される0または1つの基で置換された5-イソプロピルピリジン-2-イルである。さらに別の態様では、Ar¹は、ハロゲン、-NO₂、-CN、-OH、-SH、-NH₂、C1-C4アルキル、C1-C4モノハロアルキル、C1-C4ポリハロアルキル、C1-C4アルコキシ、C1-C4アルキルアミノ、及び(C1-C4)(C1-C4)ジアルキルアミノから選択される基で一置換された5-イソプロピルピリジン-2-イルである。さらに別の態様では、Ar¹は、非置換5-イソプロピルピリジン-2-イルである。

【0315】

別の態様では、Ar¹は、ハロゲン、-NO₂、-CN、-OH、-SH、-NH₂、C1-C4アルキル、C1-C4モノハロアルキル、C1-C4ポリハロアルキル、C1-C4アルコキシ、C1-C4アルキルアミノ、及び(C1-C4)(C1-C4)ジアルキルアミノから独立して選択される0、1つ、または2つの基で置換された5-tertブチルピリジン-2-イルである。さらに別の態様では、Ar¹は、ハロゲン、-NO₂、-CN、-OH、-SH、-NH₂、C1-C4アルキル、C1-C4モノハロアルキル、C1-C4ポリハロアルキル、C1-C4アルコキシ、C1-C4アルキルアミノ、及び(C1-C4)(C1-C4)ジアルキルアミノから選択される0または1つの基で置換された5-tertブチルピリジン-2-イルである。さらに別の態様では、Ar¹は、ハロゲン、-NO₂、-CN、-OH、-SH、-NH₂、C1-C4アルキル、C1-C4モノハロアルキル、C1-C4ポリハロアルキル、C1-C4アルコキシ、C1

10

20

30

40

50

－C 4アルキルアミノ、及び（C 1－C 4）（C 1－C 4）ジアルキルアミノから選択される基で一置換された5-tertブチルピリジン-2-イルである。さらに別の態様では、Ar¹は、非置換5-tertブチルピリジン-2-イルである。

【0316】

別の態様では、Ar¹は、ハロゲン、－NO₂、－CN、－OH、－SH、－NH₂、C 1－C 4アルキル、C 1－C 4モノハロアルキル、C 1－C 4ポリハロアルキル、C 1－C 4アルコキシ、C 1－C 4アルキルアミノ、及び（C 1－C 4）（C 1－C 4）ジアルキルアミノから独立して選択される0、1つ、または2つの基で置換された5-ブromピリジン-2-イルである。さらに別の態様では、Ar¹は、ハロゲン、－NO₂、－CN、－OH、－SH、－NH₂、C 1－C 4アルキル、C 1－C 4モノハロアルキル、C 1－C 4ポリハロアルキル、C 1－C 4アルコキシ、C 1－C 4アルキルアミノ、及び（C 1－C 4）（C 1－C 4）ジアルキルアミノから選択される0または1つの基で置換された5-ブromピリジン-2-イルである。さらに別の態様では、Ar¹は、ハロゲン、－NO₂、－CN、－OH、－SH、－NH₂、C 1－C 4アルキル、C 1－C 4モノハロアルキル、C 1－C 4ポリハロアルキル、C 1－C 4アルコキシ、C 1－C 4アルキルアミノ、及び（C 1－C 4）（C 1－C 4）ジアルキルアミノから選択される基で一置換された5-ブromピリジン-2-イルである。さらに別の態様では、Ar¹は、非置換5-ブromピリジン-2-イルである。

【0317】

別の態様では、Ar¹は、ハロゲン、－NO₂、－CN、－OH、－SH、－NH₂、C 1－C 4アルキル、C 1－C 4モノハロアルキル、C 1－C 4ポリハロアルキル、C 1－C 4アルコキシ、C 1－C 4アルキルアミノ、及び（C 1－C 4）（C 1－C 4）ジアルキルアミノから独立して選択される0、1つ、または2つの基で置換された5-（プロパ-1-エン-2-イル）ピリジン-2-イルである。さらに別の態様では、Ar¹は、ハロゲン、－NO₂、－CN、－OH、－SH、－NH₂、C 1－C 4アルキル、C 1－C 4モノハロアルキル、C 1－C 4ポリハロアルキル、C 1－C 4アルコキシ、C 1－C 4アルキルアミノ、及び（C 1－C 4）（C 1－C 4）ジアルキルアミノから選択される0または1つの基で置換された5-（プロパ-1-エン-2-イル）ピリジン-2-イルである。さらに別の態様では、Ar¹は、ハロゲン、－NO₂、－CN、－OH、－SH、－NH₂、C 1－C 4アルキル、C 1－C 4モノハロアルキル、C 1－C 4ポリハロアルキル、C 1－C 4アルコキシ、C 1－C 4アルキルアミノ、及び（C 1－C 4）（C 1－C 4）ジアルキルアミノから選択される基で一置換された5-（プロパ-1-エン-2-イル）ピリジン-2-イルである。さらに別の態様では、Ar¹は、非置換5-（プロパ-1-エン-2-イル）ピリジン-2-イルである。

【0318】

別の態様では、Ar¹は、ハロゲン、－NO₂、－CN、－OH、－SH、－NH₂、C 1－C 4アルキル、C 1－C 4モノハロアルキル、C 1－C 4ポリハロアルキル、C 1－C 4アルコキシ、C 1－C 4アルキルアミノ、及び（C 1－C 4）（C 1－C 4）ジアルキルアミノから独立して選択される0、1つ、または2つの基で置換された3-ピリジニルである。さらに別の態様では、Ar¹は、ハロゲン、－NO₂、－CN、－OH、－SH、－NH₂、C 1－C 4アルキル、C 1－C 4モノハロアルキル、C 1－C 4ポリハロアルキル、C 1－C 4アルコキシ、C 1－C 4アルキルアミノ、及び（C 1－C 4）（C 1－C 4）ジアルキルアミノから選択される0または1つの基で置換された3-ピリジニルである。さらに別の態様では、Ar¹は、ハロゲン、－NO₂、－CN、－OH、－SH、－NH₂、C 1－C 4アルキル、C 1－C 4モノハロアルキル、C 1－C 4ポリハロアルキル、C 1－C 4アルコキシ、C 1－C 4アルキルアミノ、及び（C 1－C 4）（C 1－C 4）ジアルキルアミノから選択される基で一置換された3-ピリジニルである。さらに別の態様では、Ar¹は、非置換3-ピリジニルである。

【0319】

別の態様では、Ar¹は、ハロゲン、－NO₂、－CN、－OH、－SH、－NH₂、C

1-C4アルキル、C1-C4モノハロアルキル、C1-C4ポリハロアルキル、C1-C4アルコキシ、C1-C4アルキルアミノ、及び(C1-C4)(C1-C4)ジアルキルアミノから独立して選択される0、1つ、または2つの基で置換されたピリジニルである。さらに別の態様では、Ar¹は、ハロゲン、-NO₂、-CN、-OH、-SH、-NH₂、C1-C4アルキル、C1-C4モノハロアルキル、C1-C4ポリハロアルキル、C1-C4アルコキシ、C1-C4アルキルアミノ、及び(C1-C4)(C1-C4)ジアルキルアミノから選択される0または1つの基で置換されたピリジニルである。さらに別の態様では、Ar¹は、ハロゲン、-NO₂、-CN、-OH、-SH、-NH₂、C1-C4アルキル、C1-C4モノハロアルキル、C1-C4ポリハロアルキル、C1-C4アルコキシ、C1-C4アルキルアミノ、及び(C1-C4)(C1-C4)ジアルキルアミノから選択される基で一置換されたピリジニルである。さらに別の態様では、Ar¹は、非置換ピリジニルである。

【0320】

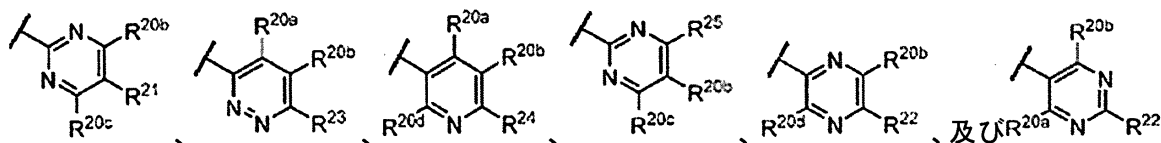
別の態様では、Ar¹は、ハロゲン、-NO₂、-CN、-OH、-SH、-NH₂、C1-C4アルキル、C1-C4モノハロアルキル、C1-C4ポリハロアルキル、C1-C4アルコキシ、C1-C4アルキルアミノ、及び(C1-C4)(C1-C4)ジアルキルアミノから独立して選択される0、1つ、または2つの基で置換されたピリミジニルである。さらに別の態様では、Ar¹は、ハロゲン、-NO₂、-CN、-OH、-SH、-NH₂、C1-C4アルキル、C1-C4モノハロアルキル、C1-C4ポリハロアルキル、C1-C4アルコキシ、C1-C4アルキルアミノ、及び(C1-C4)(C1-C4)ジアルキルアミノから選択される0または1つの基で置換されたピリミジニルである。さらに別の態様では、Ar¹は、ハロゲン、-NO₂、-CN、-OH、-SH、-NH₂、C1-C4アルキル、C1-C4モノハロアルキル、C1-C4ポリハロアルキル、C1-C4アルコキシ、C1-C4アルキルアミノ、及び(C1-C4)(C1-C4)ジアルキルアミノから選択される基で一置換されたピリミジニルである。さらに別の態様では、Ar¹は、非置換ピリミジニルである。

【0321】

r. Ar²基

1つの態様では、Ar²は、

【化182】

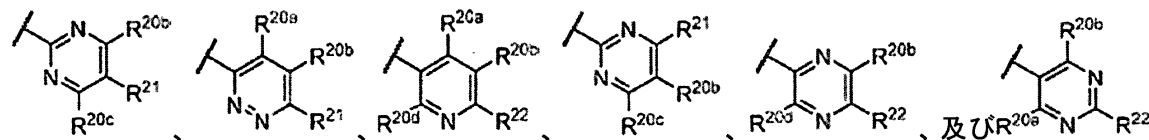


から選択される式によって示される構造である。

【0322】

1つの態様では、Ar²は、

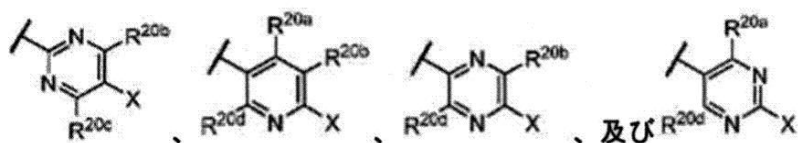
【化183】



から選択される式によって示される構造である。

【0323】

1つの態様では、Ar²は、
【化184】

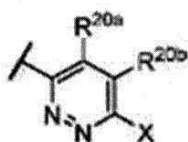


から選択される式によって示される構造である。

【0324】

1つの態様では、Ar²は、式：

【化185】

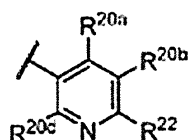


によって示される構造である。

【0325】

別の態様では、Ar²は、式：

【化186】

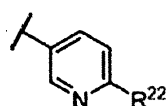


によって示される構造である。

【0326】

さらに別の態様では、Ar²は、式：

【化187】



によって示される構造である。

【0327】

さらに別の態様では、Ar²は、

10

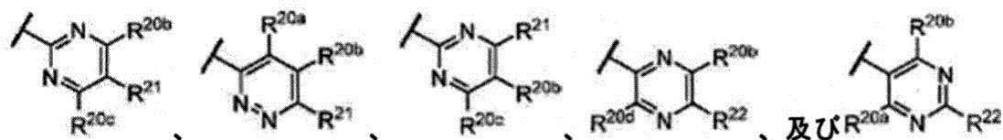
20

30

40

50

【化 1 8 8】

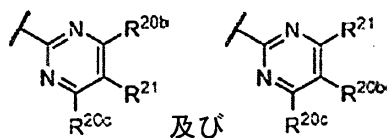


から選択される式によって示される構造である。

【 0 3 2 8】

さらに別の態様では、Ar²は、

【化 1 8 9】

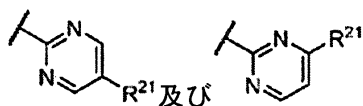


から選択される式によって示される構造である。

【 0 3 2 9】

さらに別の態様では、Ar²は、

【化 1 9 0】

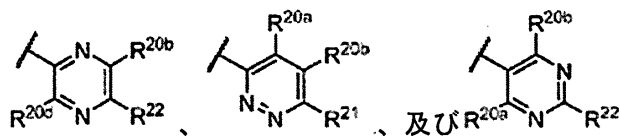


から選択される式によって示される構造である。

【 0 3 3 0】

さらに別の態様では、Ar²は、

【化 1 9 1】



から選択される式によって示される構造である。

【 0 3 3 1】

さらに別の態様では、Ar²は、

10

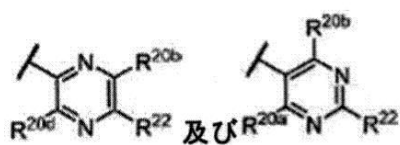
20

30

40

50

【化 1 9 2】

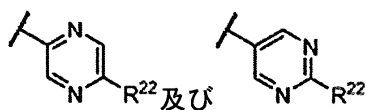


から選択される式によって示される構造である。

【 0 3 3 2】

さらに別の態様では、Ar²は、

【化 1 9 3】

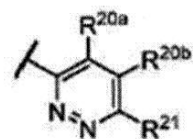


から選択される式によって示される構造である。

【 0 3 3 3】

さらに別の態様では、Ar²は、式：

【化 1 9 4】

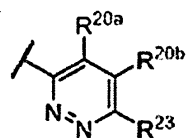


によって示される構造である。

【 0 3 3 4】

別の態様では、Ar²は、式：

【化 1 9 5】



によって示される構造である。

【 0 3 3 5】

さらに別の態様では、Ar²は、式：

10

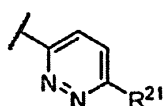
20

30

40

50

【化 1 9 6】

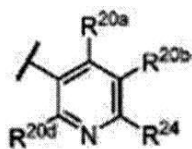


によって示される構造である。

【 0 3 3 6】

別の態様では、Ar²は、式：

【化 1 9 7】

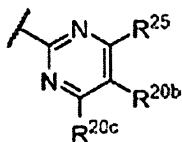


によって示される構造である。

【 0 3 3 7】

別の態様では、Ar²は、式：

【化 1 9 8】

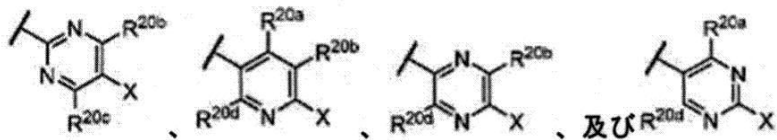


によって示される構造である。

【 0 3 3 8】

別の態様では、Ar²は、

【化 1 9 9】



から選択される式によって示される構造である。

【 0 3 3 9】

さらに別の態様では、Ar²は、式：

10

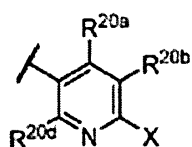
20

30

40

50

【化 2 0 0】

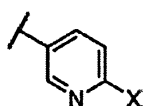


によって示される構造である。

【 0 3 4 0】

さらに別の態様では、Ar²は、式：

【化 2 0 1】

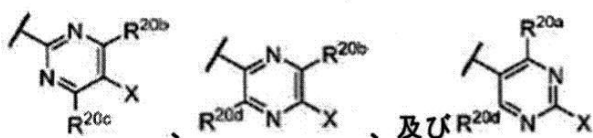


によって示される構造である。

【 0 3 4 1】

さらに別の態様では、Ar²は、

【化 2 0 2】

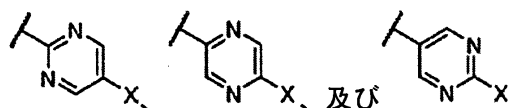


から選択される式によって示される構造である。

【 0 3 4 2】

さらに別の態様では、Ar²は、

【化 2 0 3】



から選択される式によって示される構造である。

【 0 3 4 3】

別の態様では、Ar²は、式：

10

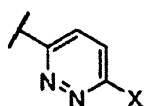
20

30

40

50

【化 2 0 4】

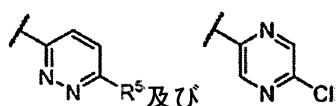


によって示される構造である。

【 0 3 4 4】

s. Ar³ 基1つの態様では、Ar³は、

【化 2 0 5】

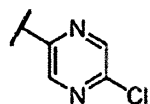


から選択される構造である。

【 0 3 4 5】

別の態様では、Ar³は、

【化 2 0 6】

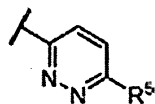


である。

【 0 3 4 6】

別の態様では、Ar³は、

【化 2 0 7】



である。

【 0 3 4 7】

別の態様では、Ar³は、

10

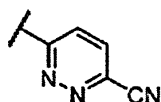
20

30

40

50

【化 2 0 8】

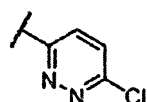


である。

【0 3 4 8】

別の態様では、Ar³は、

【化 2 0 9】



である。

【0 3 4 9】

t. Cy¹基

1つの態様では、Cy¹は、存在するとき、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールから選択され、ハロゲン、-NO₂、-CN、-OH、-SH、-NH₂、C₁-C₄アルキル、C₁-C₄モノハロアルキル、C₁-C₄ポリハロアルキル、C₁-C₄アルコキシ、C₁-C₄アルキルアミノ、及び(C₁-C₄)(C₁-C₄)ジアルキルアミノから独立して選択される0、1つ、2つ、または3つの基で置換される。

【0 3 5 0】

別の態様では、Cy¹は、存在するとき、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールから選択され、ハロゲン、-NO₂、-CN、-OH、-SH、-NH₂、C₁-C₄アルキル、C₁-C₄モノハロアルキル、C₁-C₄ポリハロアルキル、C₁-C₄アルコキシ、C₁-C₄アルキルアミノ、及び(C₁-C₄)(C₁-C₄)ジアルキルアミノから独立して選択される0、1つ、または2つの基で置換される。さらに別の態様では、Cy¹は、存在するとき、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールから選択され、ハロゲン、-NO₂、-CN、-OH、-SH、-NH₂、C₁-C₄アルキル、C₁-C₄モノハロアルキル、C₁-C₄ポリハロアルキル、C₁-C₄アルコキシ、C₁-C₄アルキルアミノ、及び(C₁-C₄)(C₁-C₄)ジアルキルアミノから選択される0または1つの基で置換される。さらに別の態様では、Cy¹は、存在するとき、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールから選択され、非置換である。

【0 3 5 1】

別の態様では、Cy¹は、存在するとき、シクロプロピル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピロリル、ペリジニル、モルホリニル、及びピペラジニルから選択され、ハロゲン、-NO₂、-CN、-OH、-SH、-NH₂、C₁-C₄アルキル、C₁-C₄モノハロ

10

20

30

40

50

C4アルキルアミノ、及び(C1-C4)(C1-C4)ジアルキルアミノから選択される基で一置換されたシクロアルキルである。さらに別の態様では、Cy¹は、存在するとき、非置換シクロアルキルである。

【0354】

別の態様では、Cy¹は、存在するとき、ハロゲン、-NO₂、-CN、-OH、-SH、-NH₂、C1-C4アルキル、C1-C4モノハロアルキル、C1-C4ポリハロアルキル、C1-C4アルコキシ、C1-C4アルキルアミノ、及び(C1-C4)(C1-C4)ジアルキルアミノから独立して選択される0、1つ、または2つの基で置換されたシクロプロピルである。さらに別の態様では、Cy¹は、存在するとき、ハロゲン、-NO₂、-CN、-OH、-SH、-NH₂、C1-C4アルキル、C1-C4モノハロアルキル、C1-C4ポリハロアルキル、C1-C4アルコキシ、C1-C4アルキルアミノ、及び(C1-C4)(C1-C4)ジアルキルアミノから選択される0または1つの基で置換されたシクロプロピルである。さらに別の態様では、Cy¹は、存在するとき、ハロゲン、-NO₂、-CN、-OH、-SH、-NH₂、C1-C4アルキル、C1-C4モノハロアルキル、C1-C4ポリハロアルキル、C1-C4アルコキシ、C1-C4アルキルアミノ、及び(C1-C4)(C1-C4)ジアルキルアミノから選択される基で一置換されたシクロプロピルである。さらに別の態様では、Cy¹は、存在するとき、非置換シクロプロピルである。

【0355】

別の態様では、Cy¹は、存在するとき、ハロゲン、-NO₂、-CN、-OH、-SH、-NH₂、C1-C4アルキル、C1-C4モノハロアルキル、C1-C4ポリハロアルキル、C1-C4アルコキシ、C1-C4アルキルアミノ、及び(C1-C4)(C1-C4)ジアルキルアミノから独立して選択される0、1つ、または2つの基で置換されたヘテロシクロアルキルである。さらに別の態様では、Cy¹は、存在するとき、ハロゲン、-NO₂、-CN、-OH、-SH、-NH₂、C1-C4アルキル、C1-C4モノハロアルキル、C1-C4ポリハロアルキル、C1-C4アルコキシ、C1-C4アルキルアミノ、及び(C1-C4)(C1-C4)ジアルキルアミノから選択される0または1つの基で置換されたヘテロシクロアルキルである。さらに別の態様では、Cy¹は、存在するとき、ハロゲン、-NO₂、-CN、-OH、-SH、-NH₂、C1-C4アルキル、C1-C4モノハロアルキル、C1-C4ポリハロアルキル、C1-C4アルコキシ、C1-C4アルキルアミノ、及び(C1-C4)(C1-C4)ジアルキルアミノから選択される基で一置換されたヘテロシクロアルキルである。さらに別の態様では、Cy¹は、存在するとき、非置換ヘテロシクロアルキルである。

【0356】

別の態様では、Cy¹は、存在するとき、ハロゲン、-NO₂、-CN、-OH、-SH、-NH₂、C1-C4アルキル、C1-C4モノハロアルキル、C1-C4ポリハロアルキル、C1-C4アルコキシ、C1-C4アルキルアミノ、及び(C1-C4)(C1-C4)ジアルキルアミノから独立して選択される0、1つ、または2つの基で置換されたモルホリニルである。さらに別の態様では、Cy¹は、存在するとき、ハロゲン、-NO₂、-CN、-OH、-SH、-NH₂、C1-C4アルキル、C1-C4モノハロアルキル、C1-C4ポリハロアルキル、C1-C4アルコキシ、C1-C4アルキルアミノ、及び(C1-C4)(C1-C4)ジアルキルアミノから選択される0または1つの基で置換されたモルホリニルである。さらに別の態様では、Cy¹は、存在するとき、ハロゲン、-NO₂、-CN、-OH、-SH、-NH₂、C1-C4アルキル、C1-C4モノハロアルキル、C1-C4ポリハロアルキル、C1-C4アルコキシ、C1-C4アルキルアミノ、及び(C1-C4)(C1-C4)ジアルキルアミノから選択される基で一置換されたモルホリニルである。さらに別の態様では、Cy¹は、存在するとき、非置換モルホリニルである。

【0357】

別の態様では、Cy¹は、存在するとき、ハロゲン、-NO₂、-CN、-OH、-SH

、 $-NH_2$ 、 $C1-C4$ アルキル、 $C1-C4$ モノハロアルキル、 $C1-C4$ ポリハロアルキル、 $C1-C4$ アルコキシ、 $C1-C4$ アルキルアミノ、及び $(C1-C4)(C1-C4)$ ジアルキルアミノから独立して選択される0、1つ、または2つの基で置換されたピペリジニルである。さらに別の態様では、 Cy^1 は、存在するとき、ハロゲン、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $C1-C4$ アルキル、 $C1-C4$ モノハロアルキル、 $C1-C4$ ポリハロアルキル、 $C1-C4$ アルコキシ、 $C1-C4$ アルキルアミノ、及び $(C1-C4)(C1-C4)$ ジアルキルアミノから選択される0または1つの基で置換されたピペリジニルである。さらに別の態様では、 Cy^1 は、存在するとき、ハロゲン、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $C1-C4$ アルキル、 $C1-C4$ モノハロアルキル、 $C1-C4$ ポリハロアルキル、 $C1-C4$ アルコキシ、 $C1-C4$ アルキルアミノ、及び $(C1-C4)(C1-C4)$ ジアルキルアミノから選択される基で一置換されたピペリジニルである。さらに別の態様では、 Cy^1 は、存在するとき、非置換ピペリジニルである。

10

【0358】

別の態様では、 Cy^1 は、存在するとき、ハロゲン、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $C1-C4$ アルキル、 $C1-C4$ モノハロアルキル、 $C1-C4$ ポリハロアルキル、 $C1-C4$ アルコキシ、 $C1-C4$ アルキルアミノ、及び $(C1-C4)(C1-C4)$ ジアルキルアミノから独立して選択される0、1つ、または2つの基で置換されたピペラジニルである。さらに別の態様では、 Cy^1 は、存在するとき、ハロゲン、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $C1-C4$ アルキル、 $C1-C4$ モノハロアルキル、 $C1-C4$ ポリハロアルキル、 $C1-C4$ アルコキシ、 $C1-C4$ アルキルアミノ、及び $(C1-C4)(C1-C4)$ ジアルキルアミノから選択される0または1つの基で置換されたピペラジニルである。さらに別の態様では、 Cy^1 は、存在するとき、ハロゲン、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $C1-C4$ アルキル、 $C1-C4$ モノハロアルキル、 $C1-C4$ ポリハロアルキル、 $C1-C4$ アルコキシ、 $C1-C4$ アルキルアミノ、及び $(C1-C4)(C1-C4)$ ジアルキルアミノから選択される基で一置換されたピペラジニルである。さらに別の態様では、 Cy^1 は、存在するとき、非置換ピペラジニルである。

20

【0359】

別の態様では、 Cy^1 は、存在するとき、アリール及びヘテロアリールから選択され、ハロゲン、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $C1-C4$ アルキル、 $C1-C4$ モノハロアルキル、 $C1-C4$ ポリハロアルキル、 $C1-C4$ アルコキシ、 $C1-C4$ アルキルアミノ、及び $(C1-C4)(C1-C4)$ ジアルキルアミノから独立して選択される0、1つ、または2つの基で置換される。さらに別の態様では、 Cy^1 は、存在するとき、アリール及びヘテロアリールから選択され、ハロゲン、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $C1-C4$ アルキル、 $C1-C4$ モノハロアルキル、 $C1-C4$ ポリハロアルキル、 $C1-C4$ アルコキシ、 $C1-C4$ アルキルアミノ、及び $(C1-C4)(C1-C4)$ ジアルキルアミノから選択される0または1つの基で置換される。さらに別の態様では、 Cy^1 は、存在するとき、アリール及びヘテロアリールから選択され、ハロゲン、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $C1-C4$ アルキル、 $C1-C4$ モノハロアルキル、 $C1-C4$ ポリハロアルキル、 $C1-C4$ アルコキシ、 $C1-C4$ アルキルアミノ、及び $(C1-C4)(C1-C4)$ ジアルキルアミノから選択される基で一置換される。さらに別の態様では、 Cy^1 は、存在するとき、アリール及びヘテロアリールから選択され、非置換である。

30

40

【0360】

別の態様では、 Cy^1 は、存在するとき、ハロゲン、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $C1-C4$ アルキル、 $C1-C4$ モノハロアルキル、 $C1-C4$ ポリハロアルキル、 $C1-C4$ アルコキシ、 $C1-C4$ アルキルアミノ、及び $(C1-C4)(C1-C4)$ ジアルキルアミノから独立して選択される0、1つ、または2つの基で置換されたアリールである。さらに別の態様では、 Cy^1 は、存在するとき、ハロゲン、 $-NO_2$

50

ノハロアルキル、C 1－C 4 ポリハロアルキル、C 1－C 4 アルコキシ、C 1－C 4 アルキルアミノ、及び (C 1－C 4) (C 1－C 4) ジアルキルアミノから選択される基で一置換されたピラゾリルである。さらに別の態様では、C y 1 は、存在するとき、非置換ピラゾリルである。

【0364】

別の態様では、C y 1 は、存在するとき、ハロゲン、－NO₂、－CN、－OH、－SH、－NH₂、C 1－C 4 アルキル、C 1－C 4 モノハロアルキル、C 1－C 4 ポリハロアルキル、C 1－C 4 アルコキシ、C 1－C 4 アルキルアミノ、及び (C 1－C 4) (C 1－C 4) ジアルキルアミノから独立して選択される0、1つ、または2つの基で置換されたピロリルである。さらに別の態様では、C y 1 は、存在するとき、ハロゲン、－NO₂、－CN、－OH、－SH、－NH₂、C 1－C 4 アルキル、C 1－C 4 モノハロアルキル、C 1－C 4 ポリハロアルキル、C 1－C 4 アルコキシ、C 1－C 4 アルキルアミノ、及び (C 1－C 4) (C 1－C 4) ジアルキルアミノから選択される0または1つの基で置換されたピロリルである。さらに別の態様では、C y 1 は、存在するとき、ハロゲン、－NO₂、－CN、－OH、－SH、－NH₂、C 1－C 4 アルキル、C 1－C 4 モノハロアルキル、C 1－C 4 ポリハロアルキル、C 1－C 4 アルコキシ、C 1－C 4 アルキルアミノ、及び (C 1－C 4) (C 1－C 4) ジアルキルアミノから選択される基で一置換されたピロリルである。さらに別の態様では、C y 1 は、存在するとき、非置換ピロリルである。

【0365】

2. 化合物の例

1つの態様では、化合物は、下記の構造のうちの1つもしくは複数、またはその医薬的に許容可能な塩として存在し得る：

10

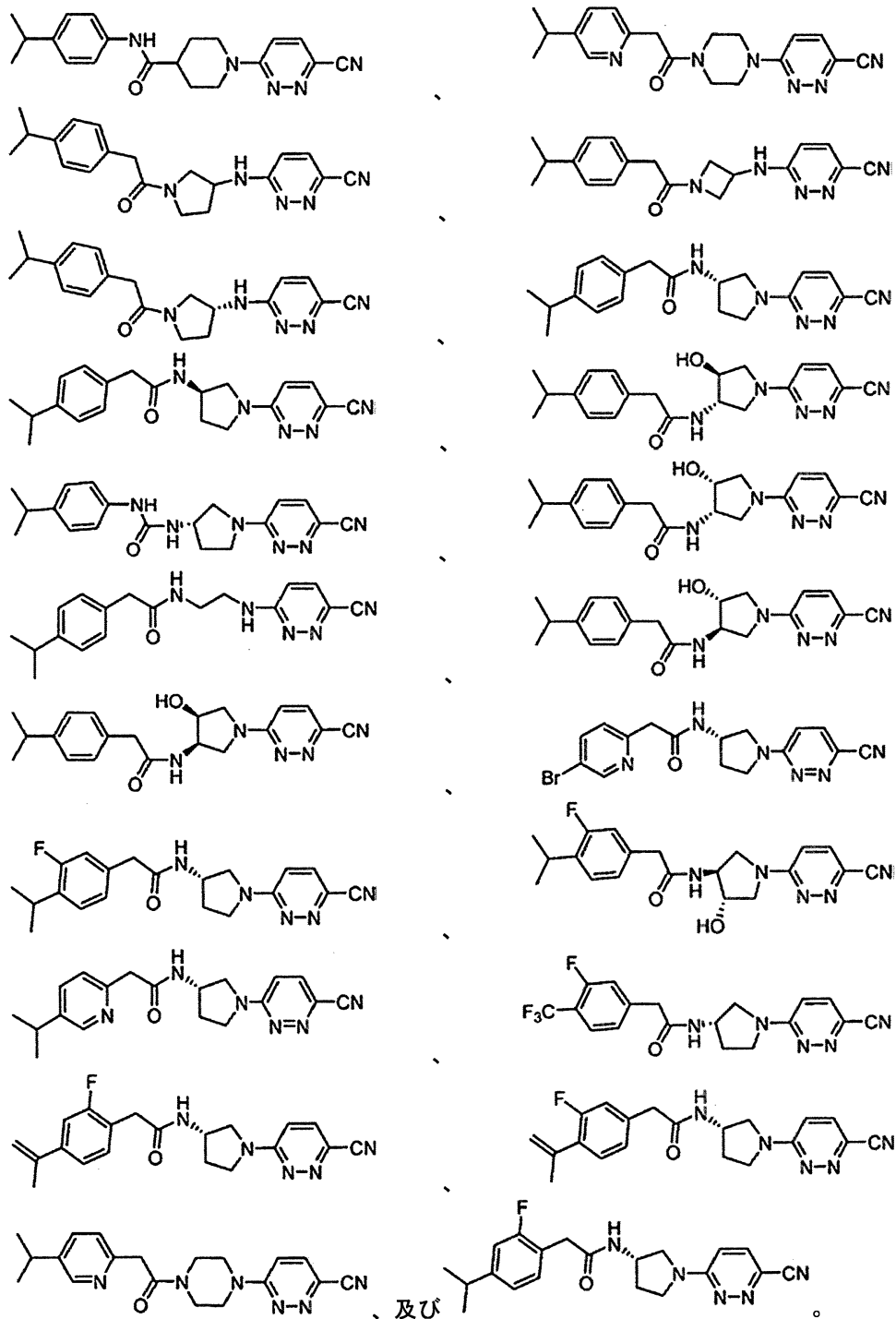
20

30

40

50

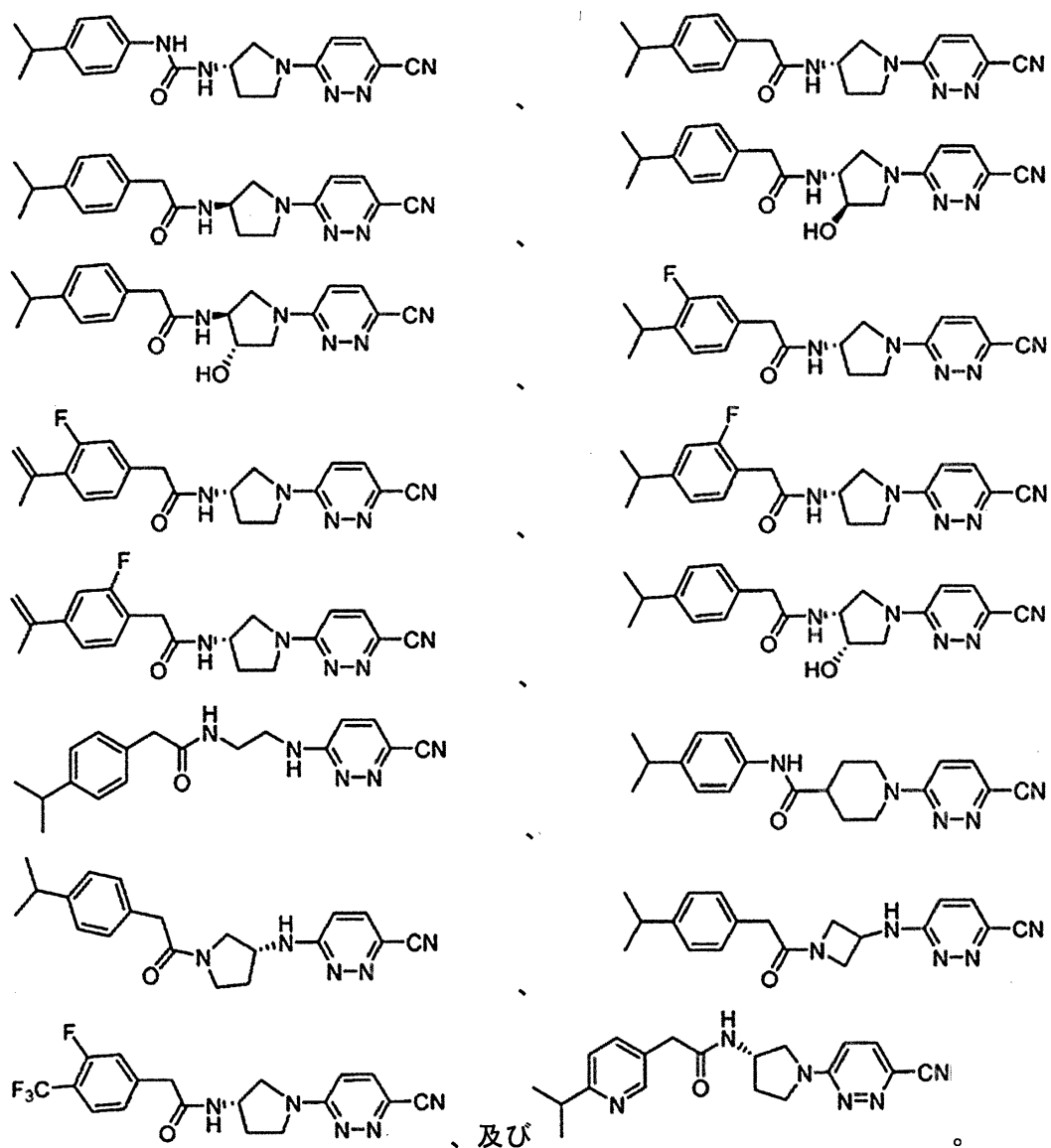
【化 2 1 0】



【0 3 6 6】

1つの態様では、化合物は、下記の構造のうちの1つもしくは複数、またはその医薬的に許容可能な塩として存在し得る：

【化 2 1 1】



10

20

30

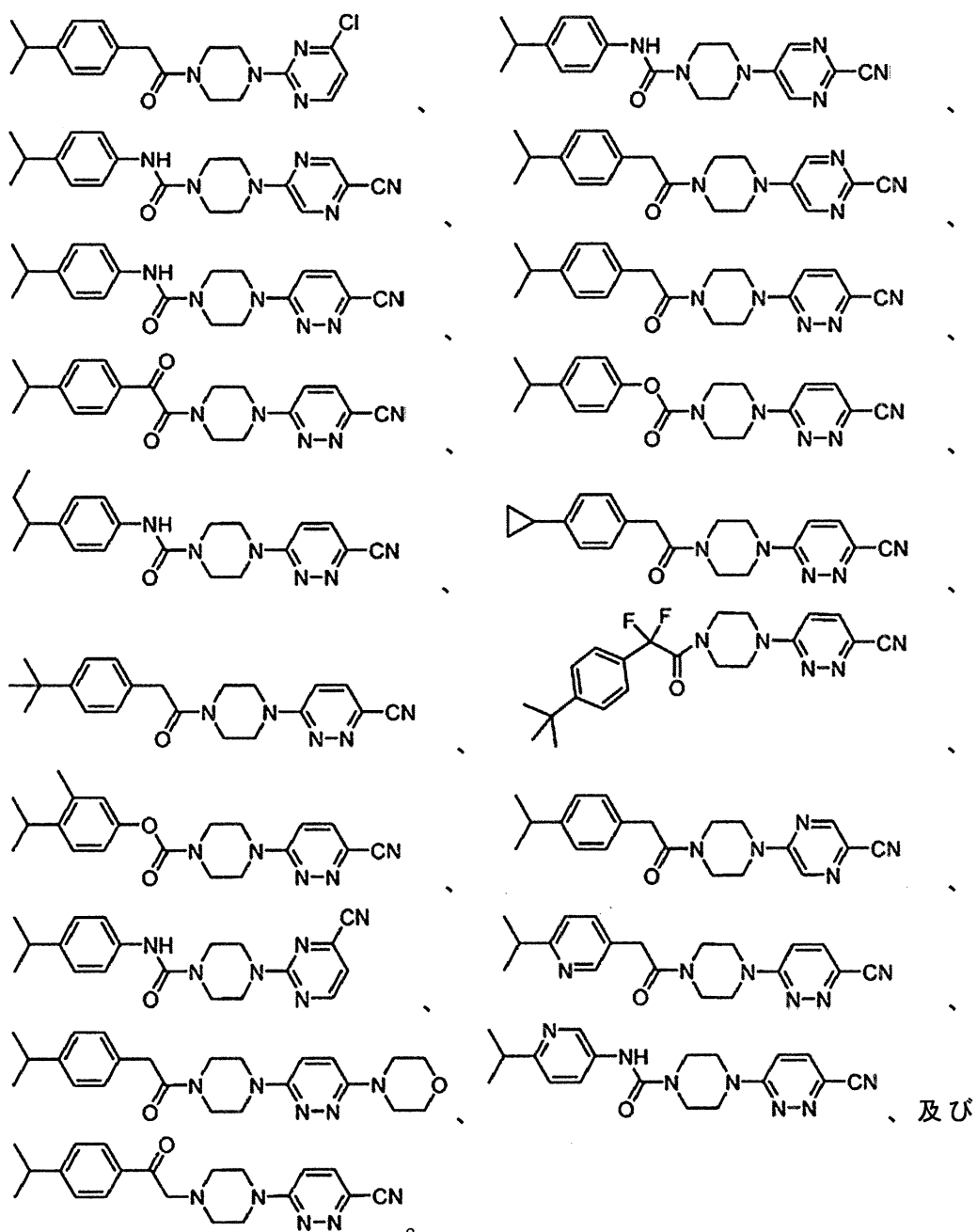
【0 3 6 7】

1つの態様では、化合物は、下記の構造のうちの1つもしくは複数、またはその医薬的に許容可能な誘導体として存在し得る：

40

50

【化 2 1 2】



10

20

30

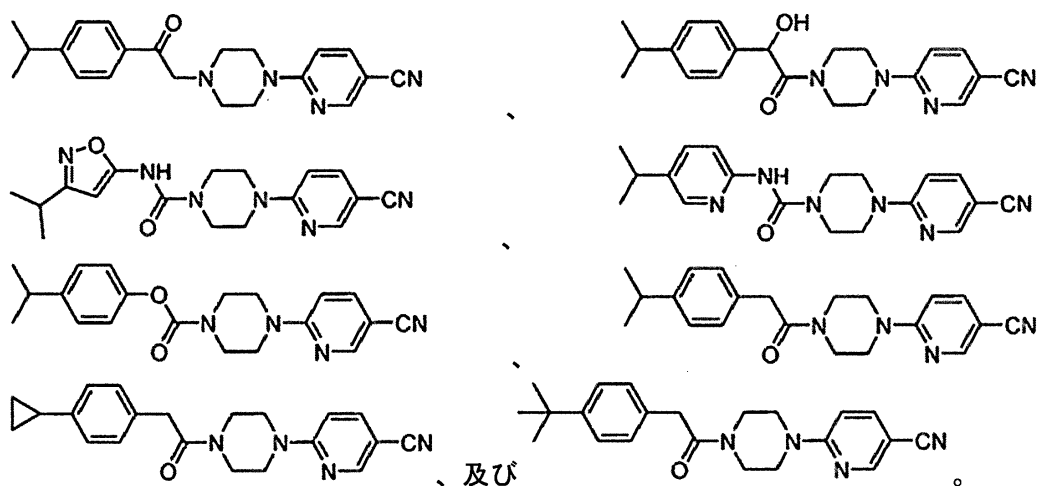
【0 3 6 8】

1つの態様では、化合物は、下記の構造のうちの1つもしくは複数、またはその医薬的に許容可能な誘導体として存在し得る：

40

50

【化 2 1 3】



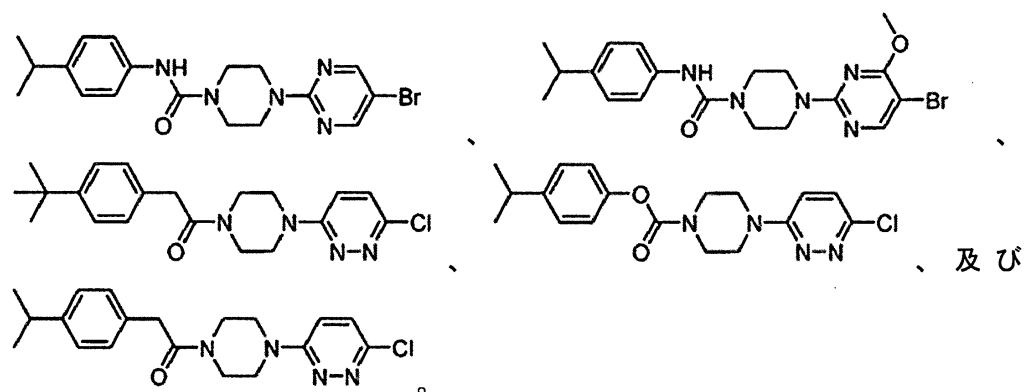
10

【0 3 6 9】

1つの態様では、化合物は、下記の構造のうちの1つもしくは複数、またはその医薬的に許容可能な塩として存在し得る：

20

【化 2 1 4】



30

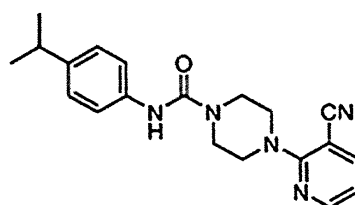
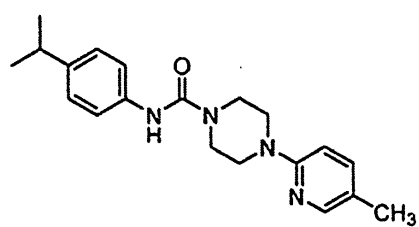
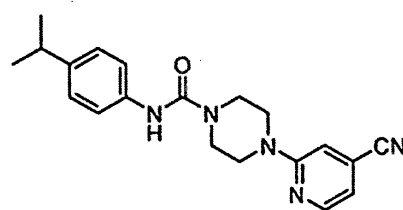
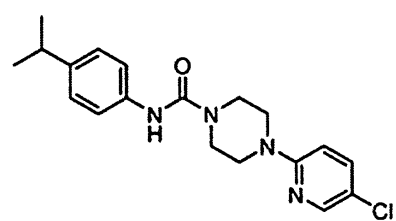
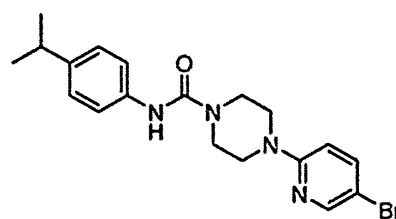
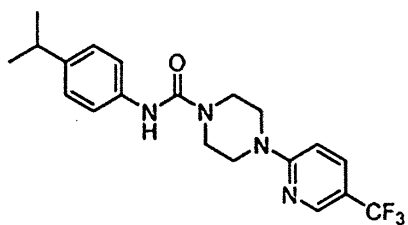
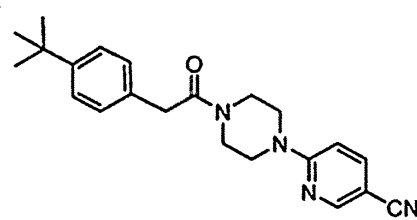
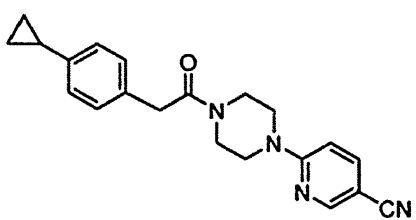
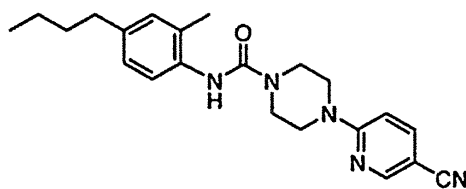
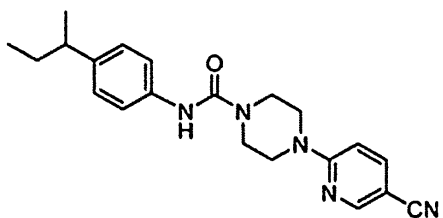
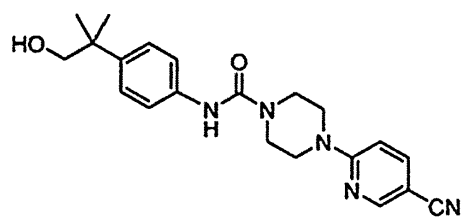
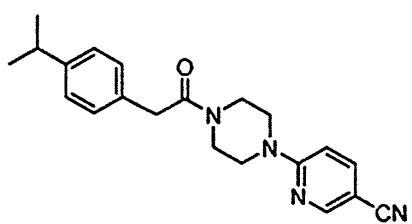
【0 3 7 0】

1つの態様では、化合物は、下記の構造のうちの1つもしくは複数、またはその医薬的に許容可能な塩として存在し得る：

40

50

【化 2 1 5 - 1】



10

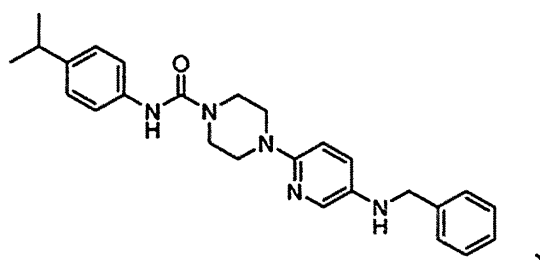
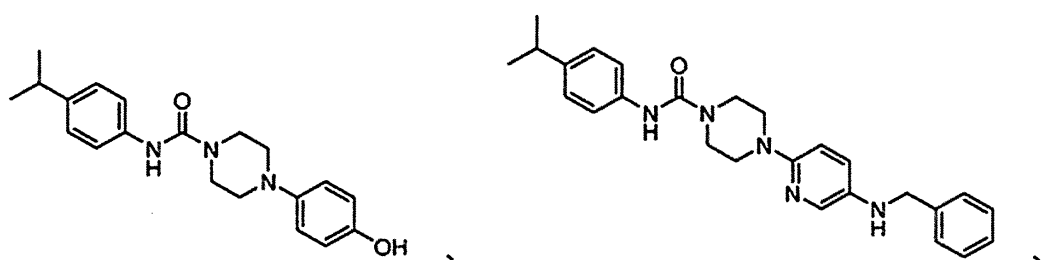
20

30

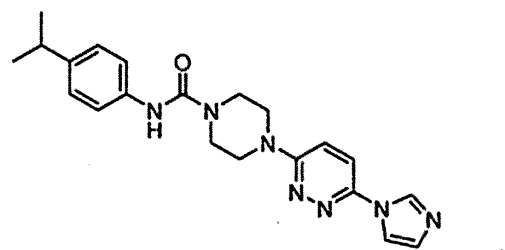
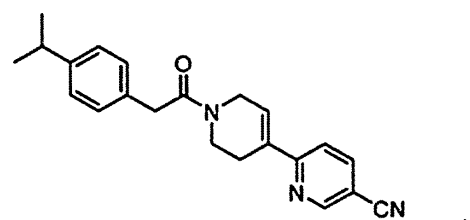
40

50

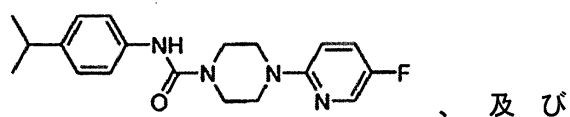
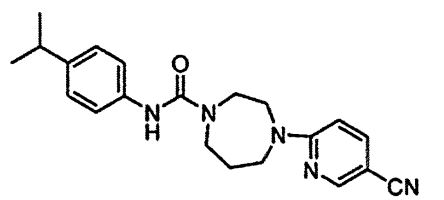
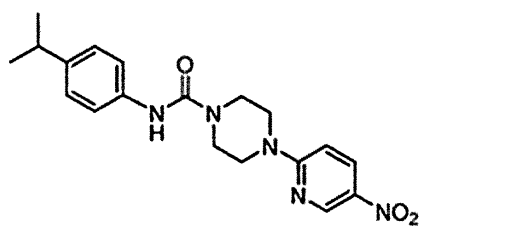
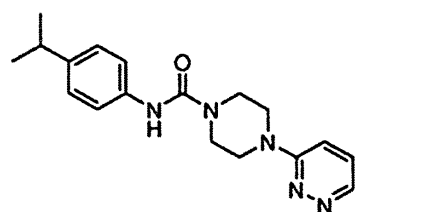
【化 2 1 5 - 2】



10

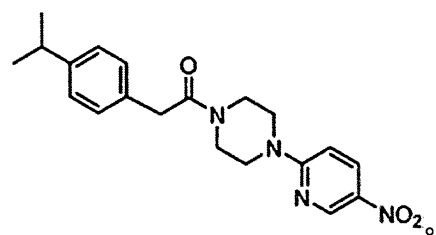


20



、 及 び

30



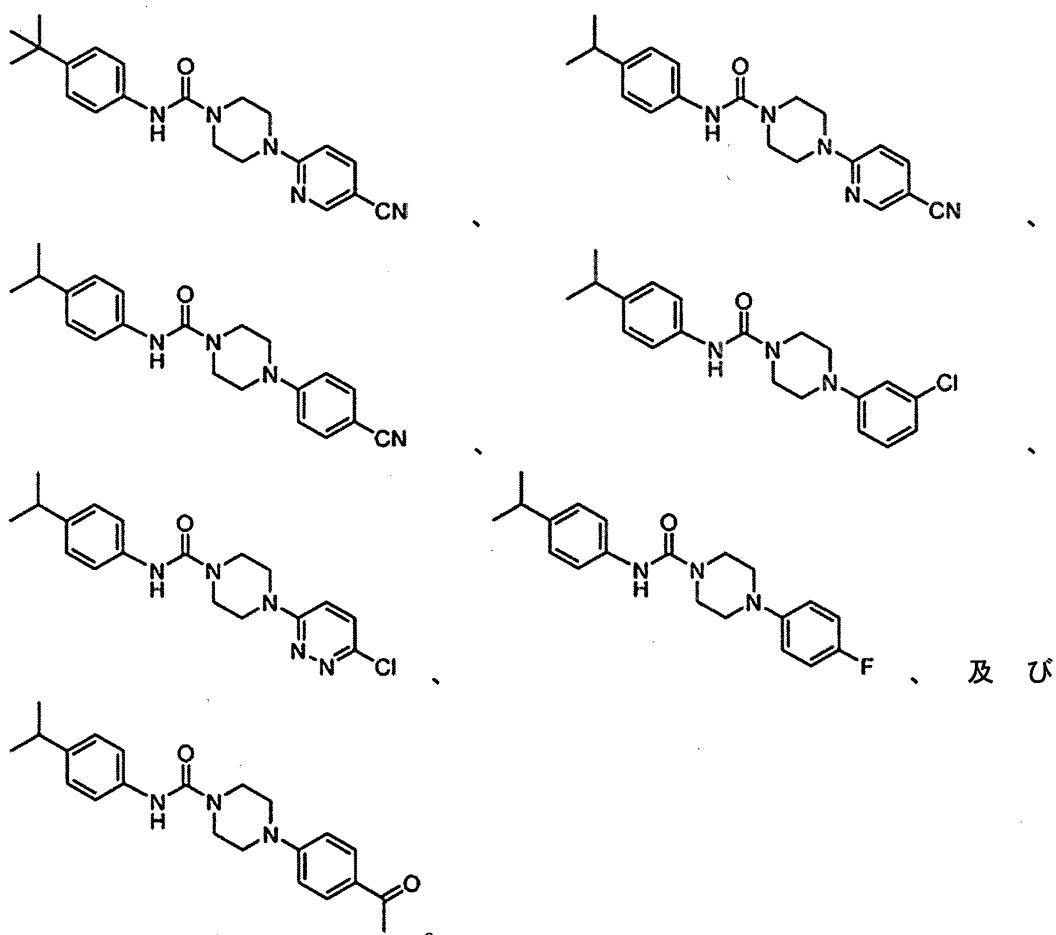
【 0 3 7 1】

1つの態様では、化合物は、下記の構造のうちの1つもしくは複数、またはその医薬的に許容可能な塩として存在し得る：

40

50

【化 2 1 6】



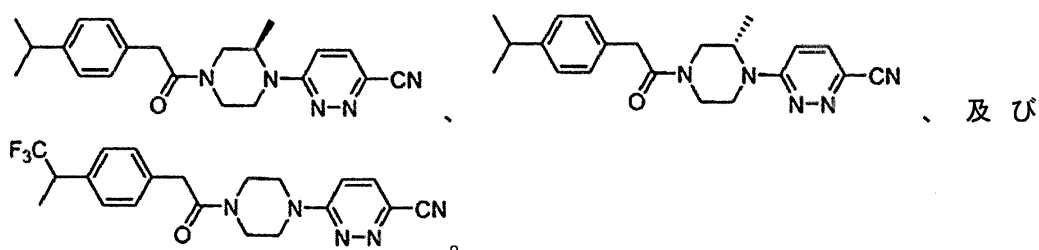
10

20

【0 3 7 2】

1つの態様では、化合物は、下記の構造のうちの1つもしくは複数、またはその医薬的に許容可能な塩として存在し得る：

【化 2 1 7】



30

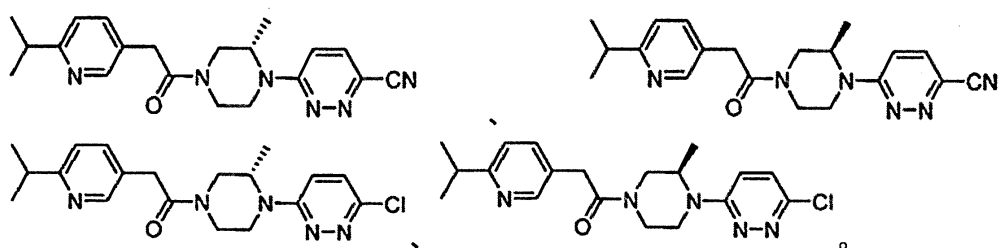
40

【0 3 7 3】

1つの態様では、化合物は、下記の構造のうちの1つもしくは複数、またはその医薬的に許容可能な塩として存在し得る：

50

【化 2 1 8】

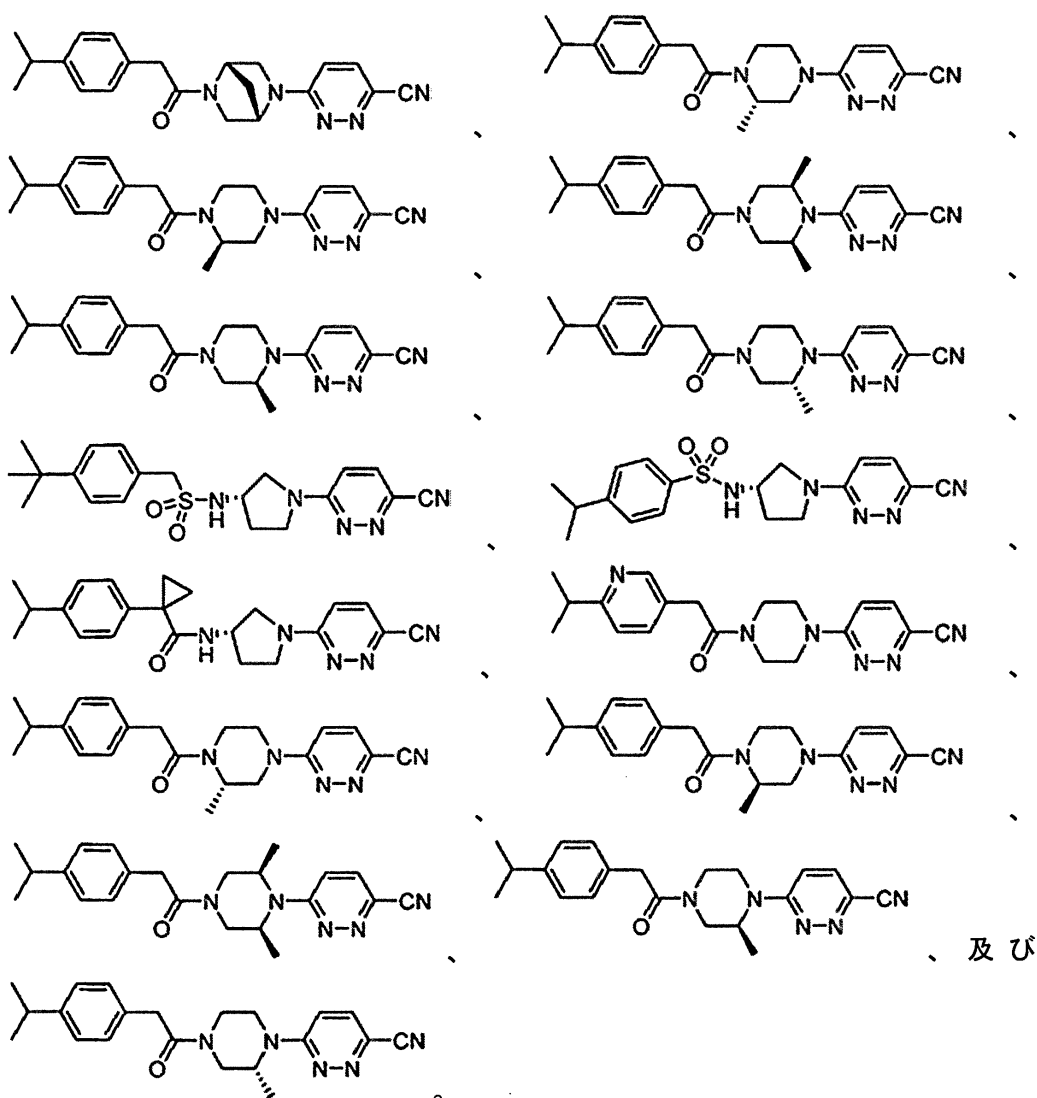


10

【0 3 7 4】

1つの態様では、化合物は、下記の構造のうちの1つもしくは複数、またはその医薬的に許容可能な塩として存在し得る：

【化 2 1 9】



20

30

40

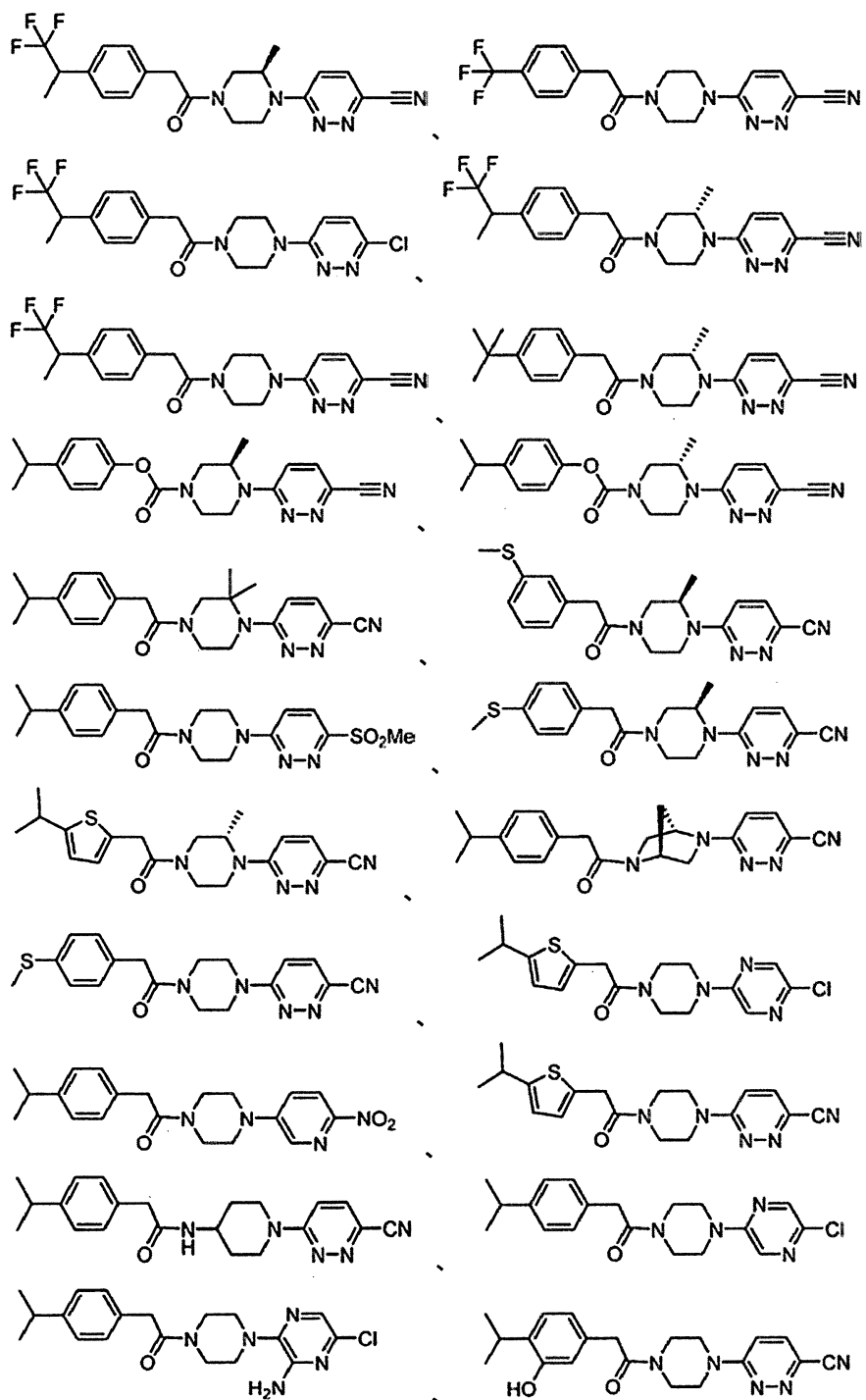
、 及 び

【0 3 7 5】

1つの態様では、化合物は、下記の構造のうちの1つもしくは複数、またはその医薬的に許容可能な塩として存在し得る：

50

【化 2 2 0 - 1】



10

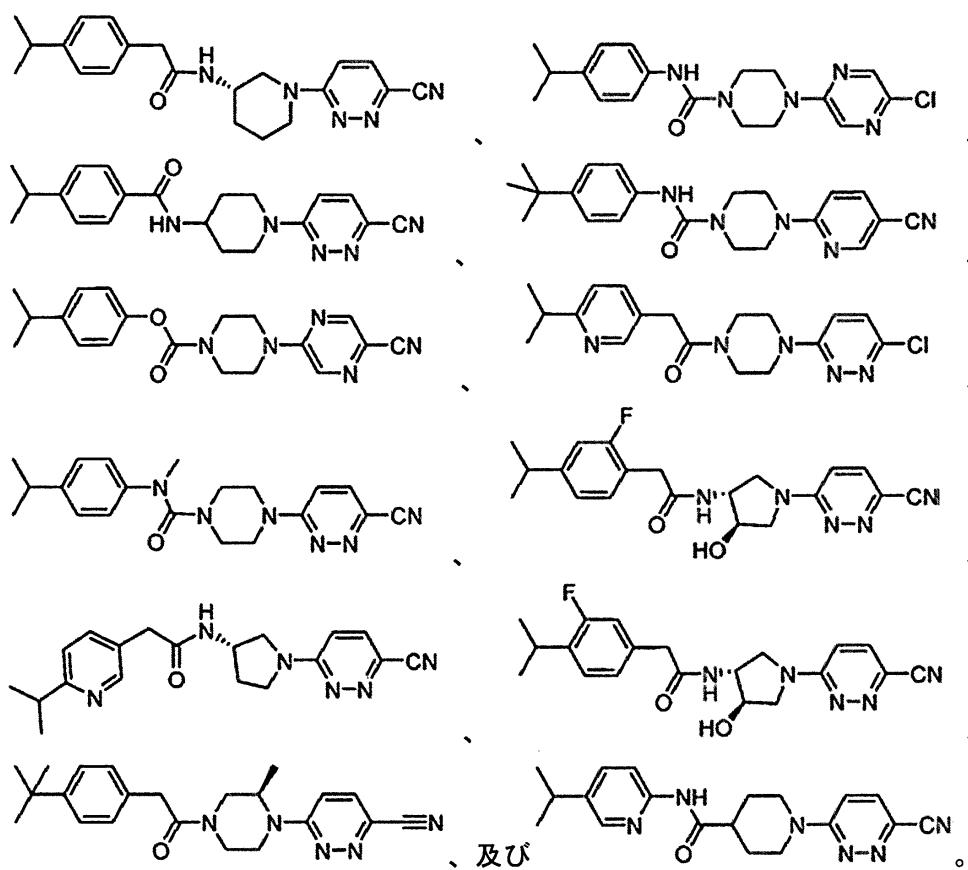
20

30

40

50

【化 2 2 0 - 2】



10

20

【 0 3 7 6】

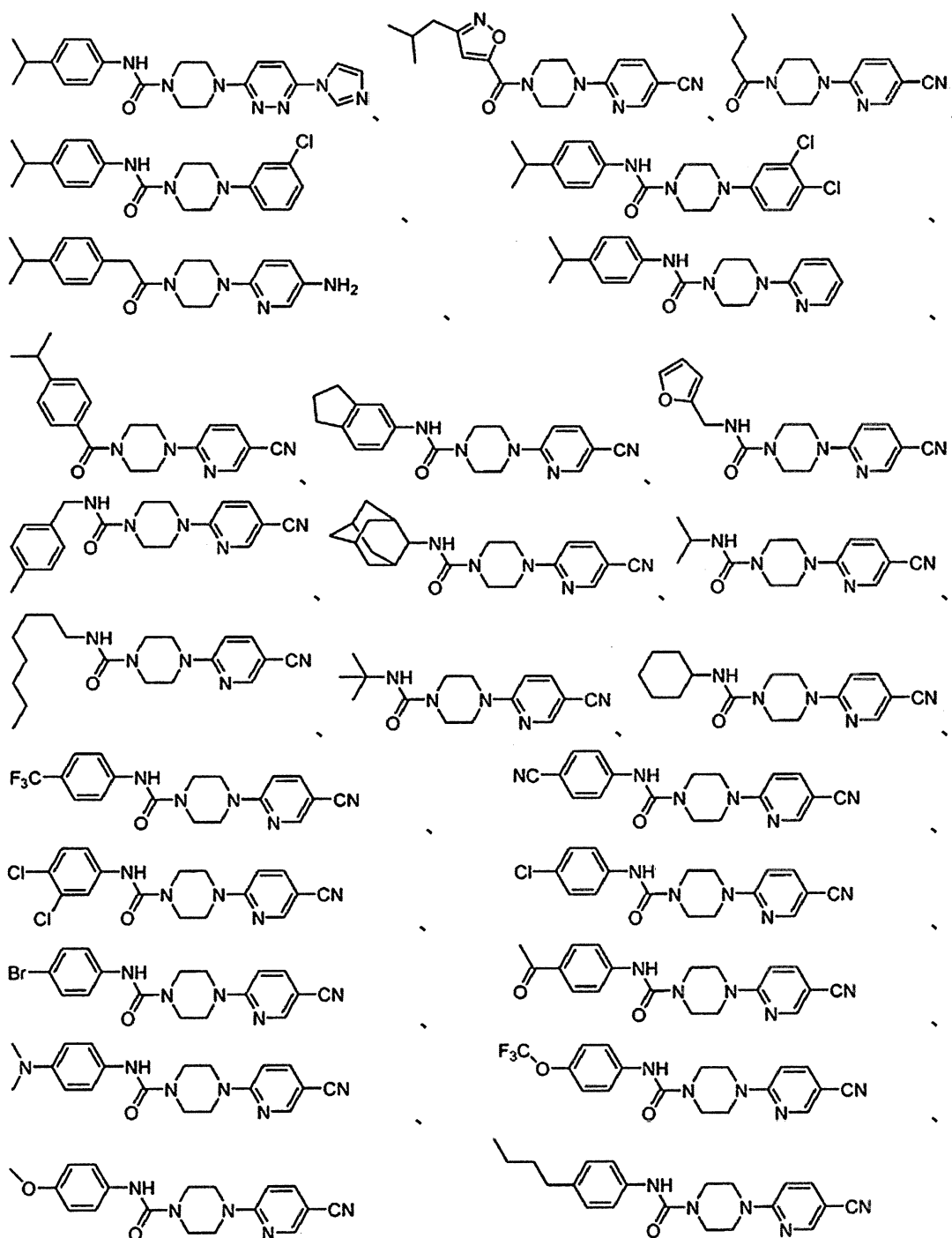
1つの態様では、化合物は、下記の構造のうちの1つもしくは複数、またはその医薬的に許容可能な塩として存在し得る：

30

40

50

【化 2 2 1 - 1】



10

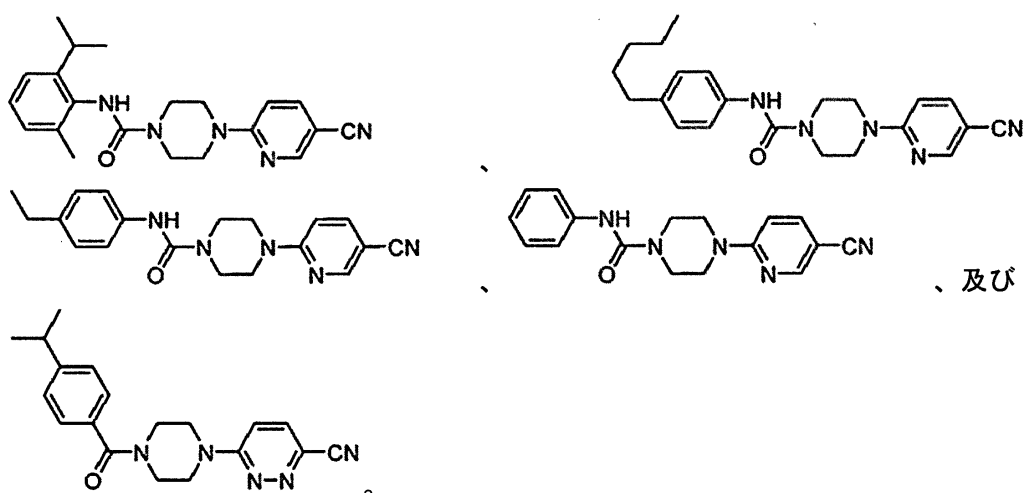
20

30

40

50

【化 2 2 1 - 2】



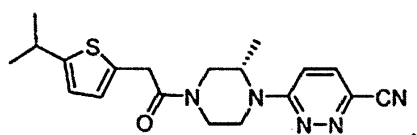
10

【 0 3 7 7】

1つの態様では、化合物は、

20

【化 2 2 2】



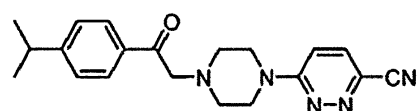
であるか、またはその医薬的に許容可能な塩であり得る。

【 0 3 7 8】

30

1つの態様では、化合物は、

【化 2 2 3】



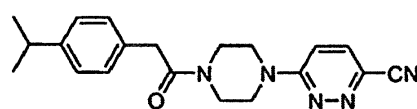
であるか、またはその医薬的に許容可能な塩であり得る。

【 0 3 7 9】

40

1つの態様では、化合物は、

【化 2 2 4】



であるか、またはその医薬的に許容可能な塩であり得る。

50

【0380】

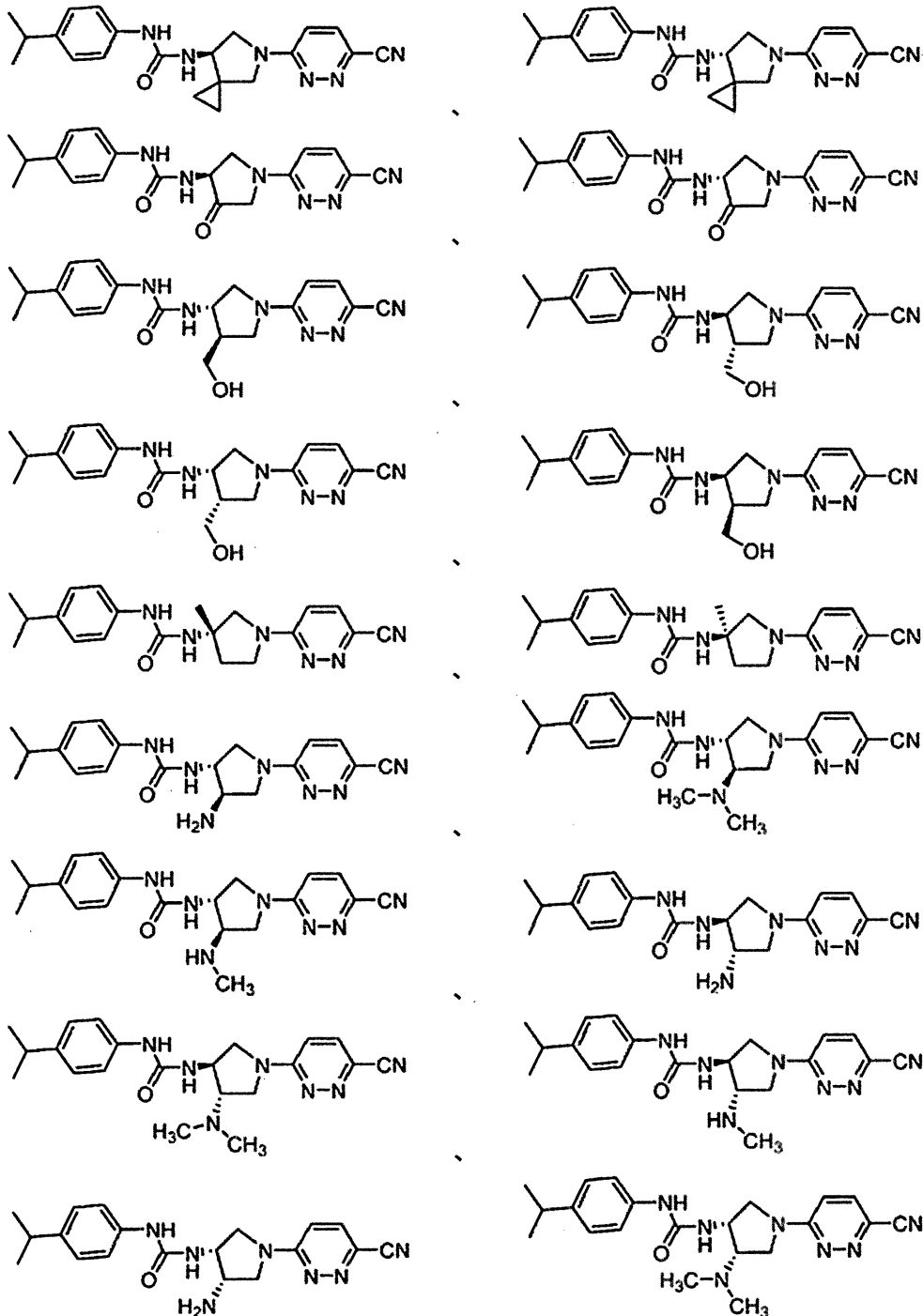
3. 予測的化合物例

下記の化合物例は、予測的なものであり、本明細書の前述の合成方法、及び必要に応じて、当業者に知られているであろう他の一般的な方法を使用して調製することができる。こうした予測的化合物は、PanKアンタゴニストとして活性を有するであろうと想定され、そのような活性は、本明細書に記載のアッセイ方法を使用して決定することができる。

【0381】

1つの態様では、化合物は、

【化225-1】



10

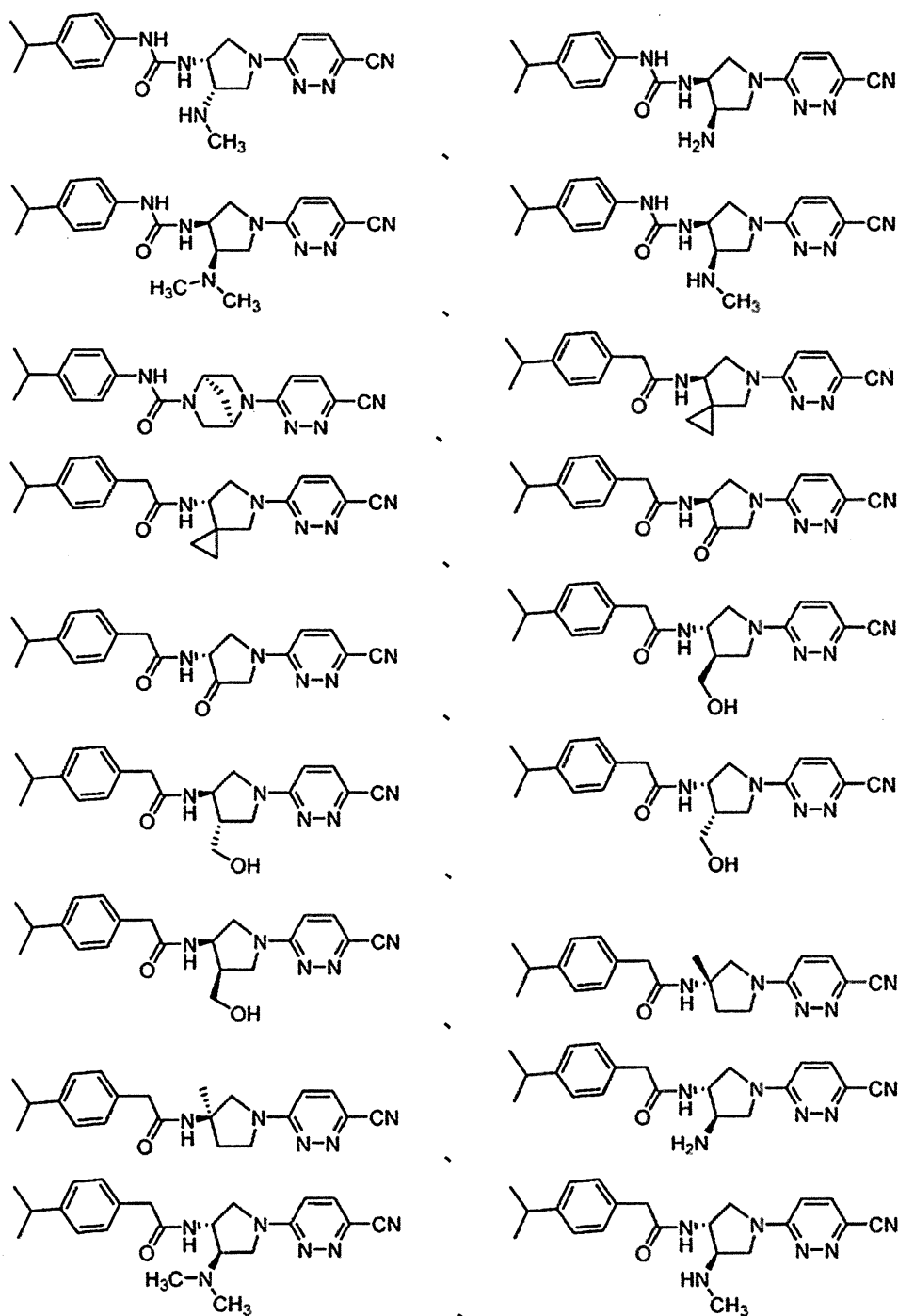
20

30

40

50

【化 2 2 5 - 2】



10

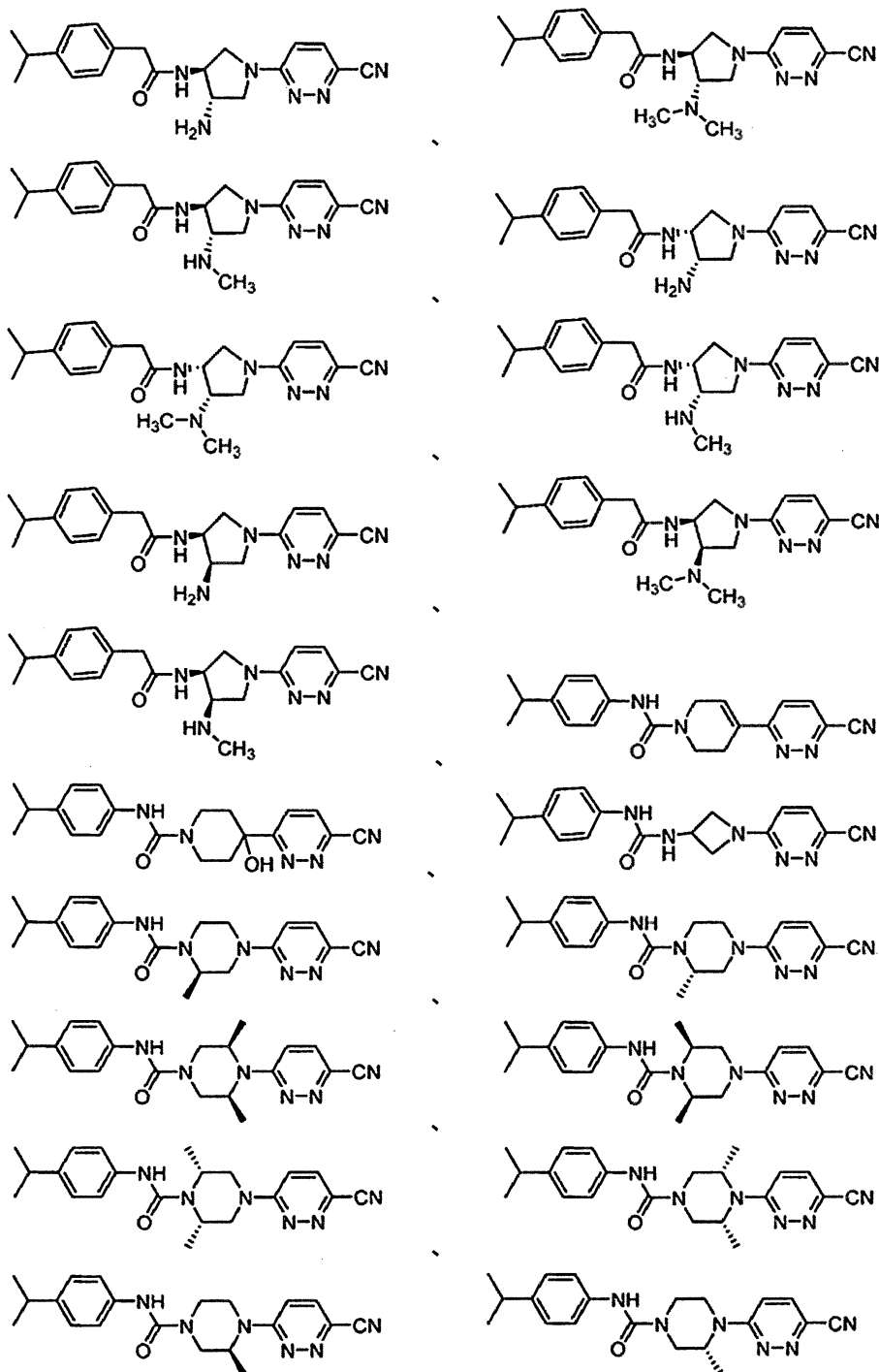
20

30

40

50

【化 2 2 5 - 3】



10

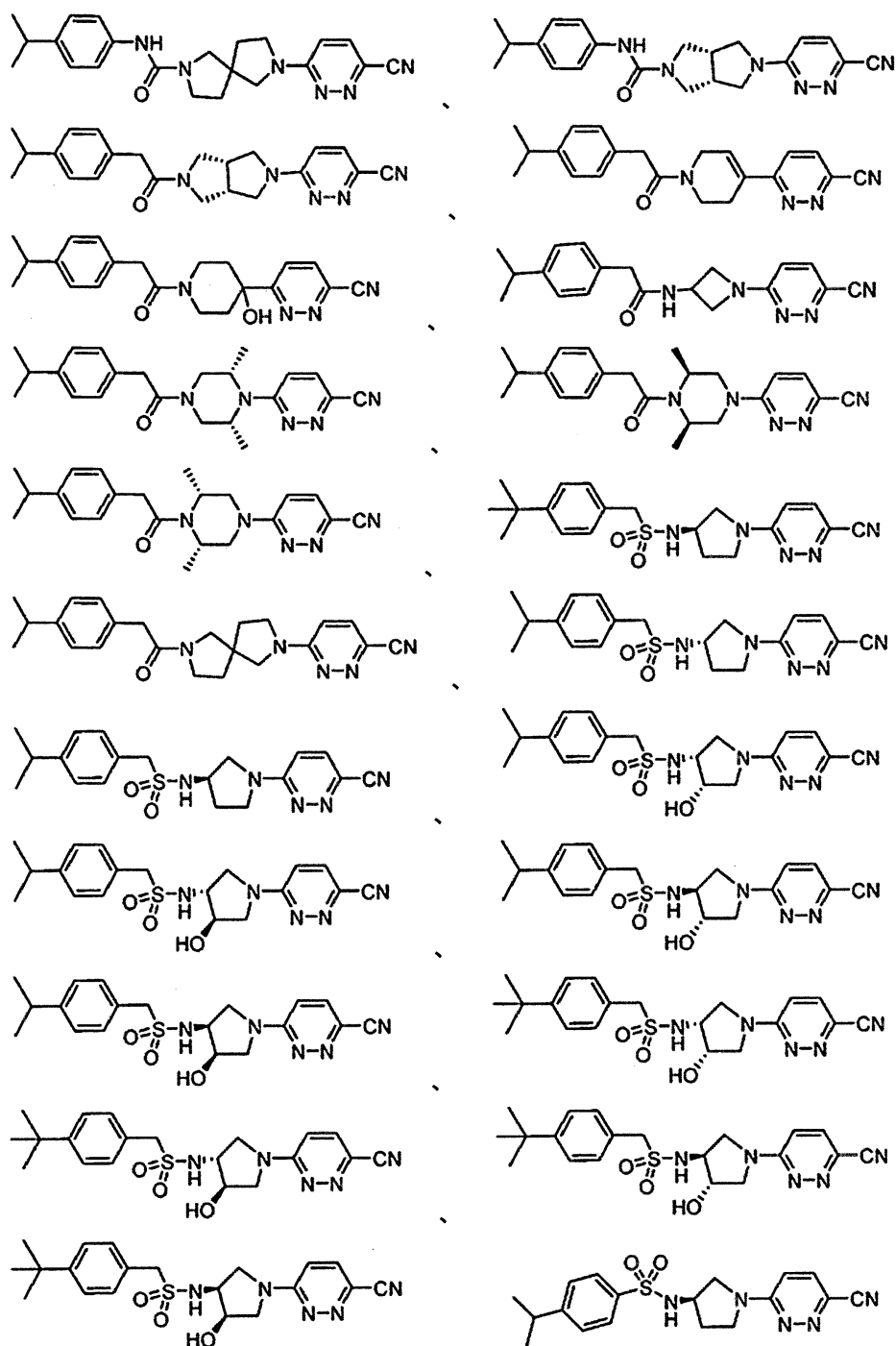
20

30

40

50

【化 2 2 5 - 4】



10

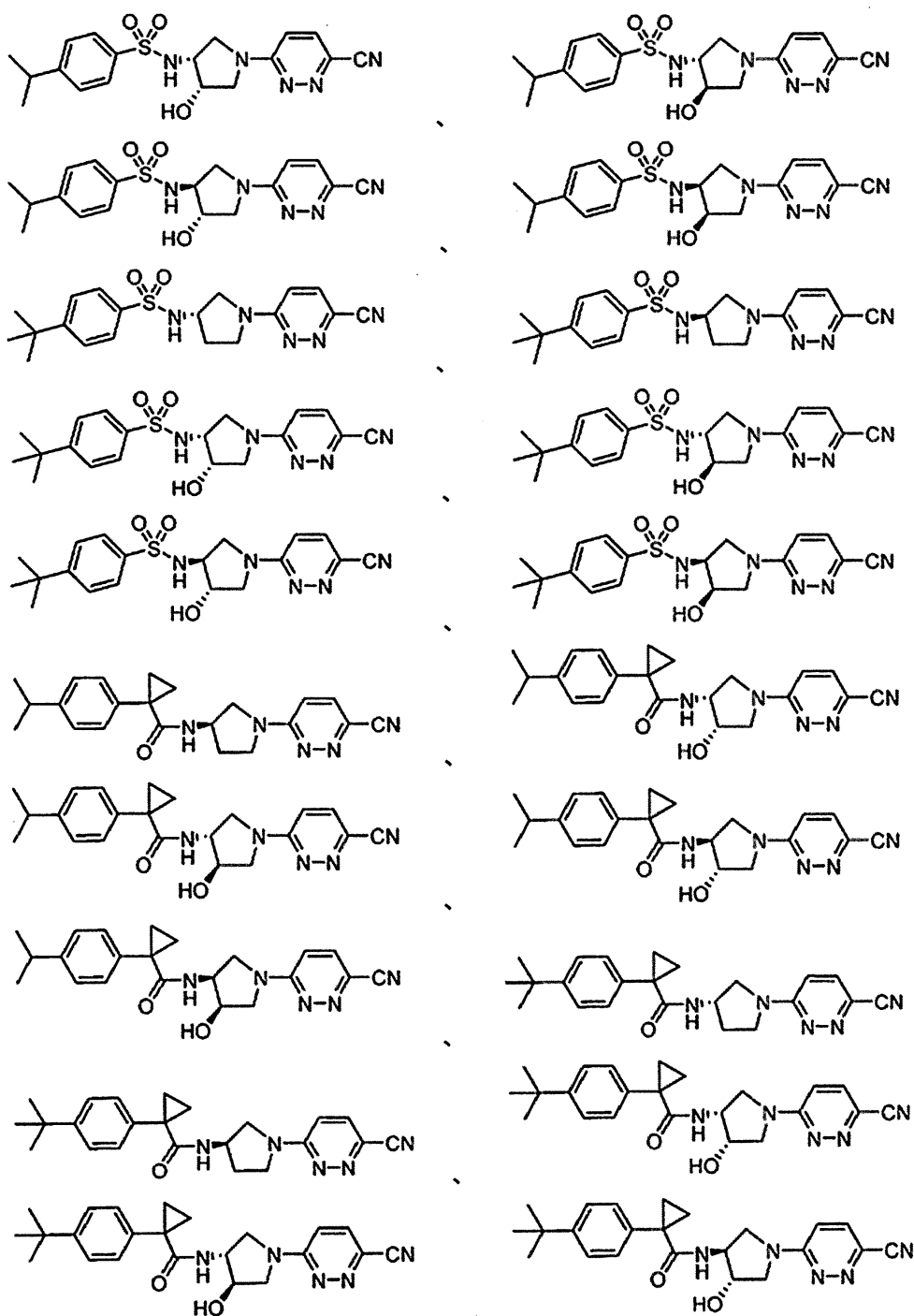
20

30

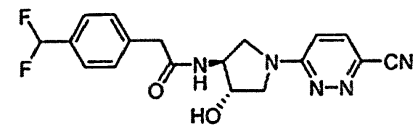
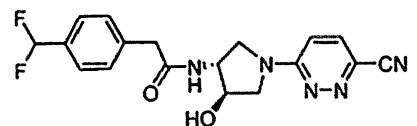
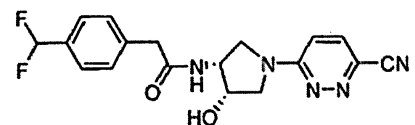
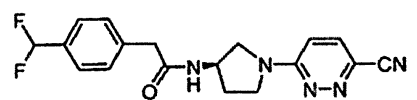
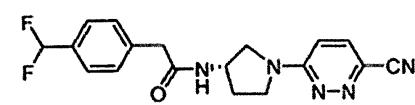
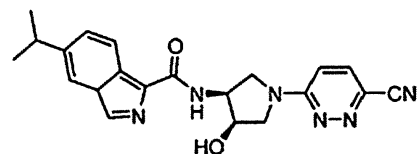
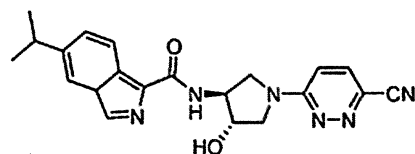
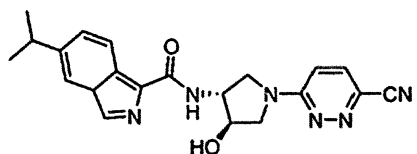
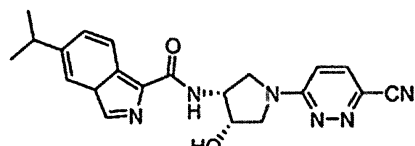
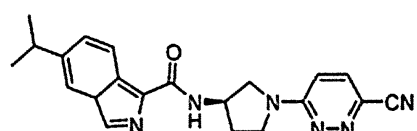
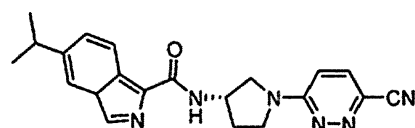
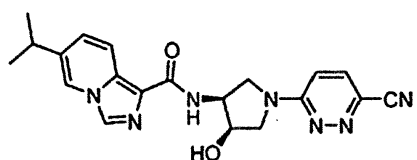
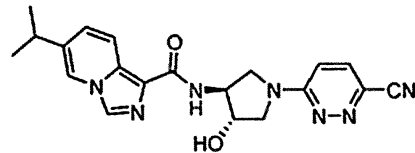
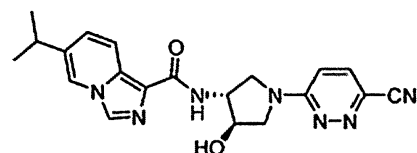
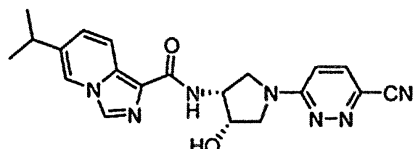
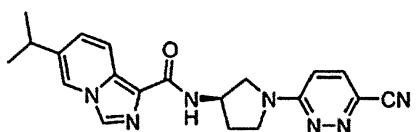
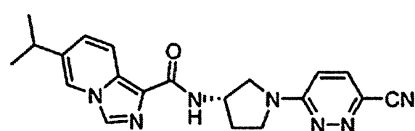
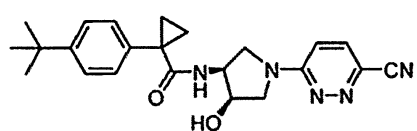
40

50

【化 2 2 5 - 5】



【化 2 2 5 - 6】



10

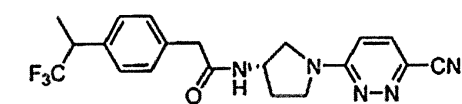
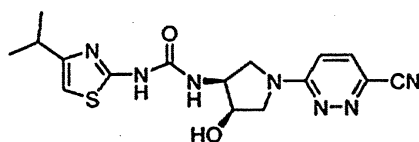
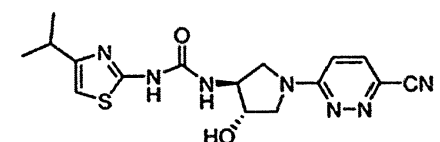
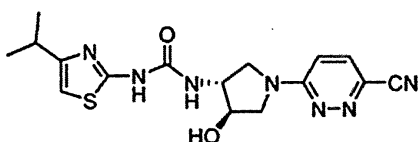
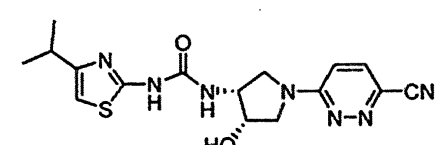
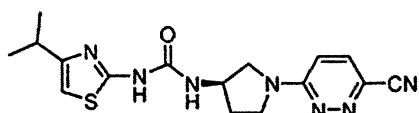
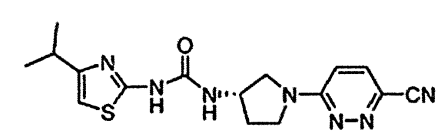
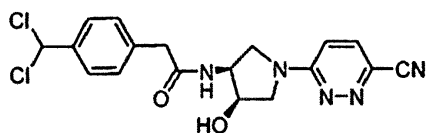
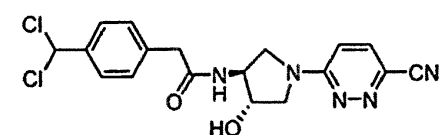
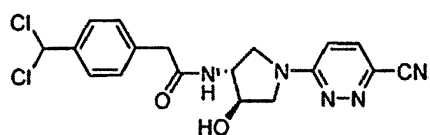
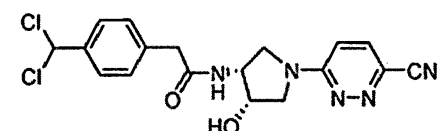
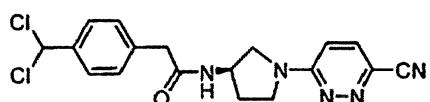
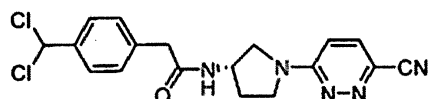
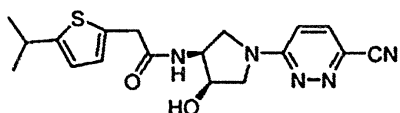
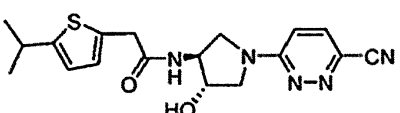
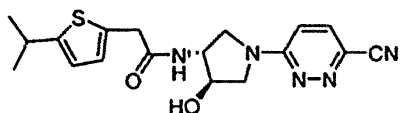
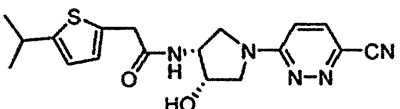
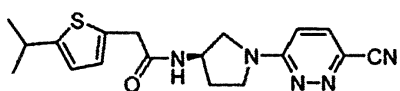
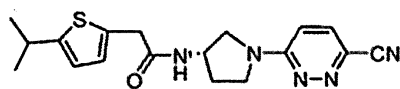
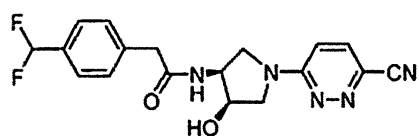
20

30

40

50

【化 2 2 5 - 7】



10

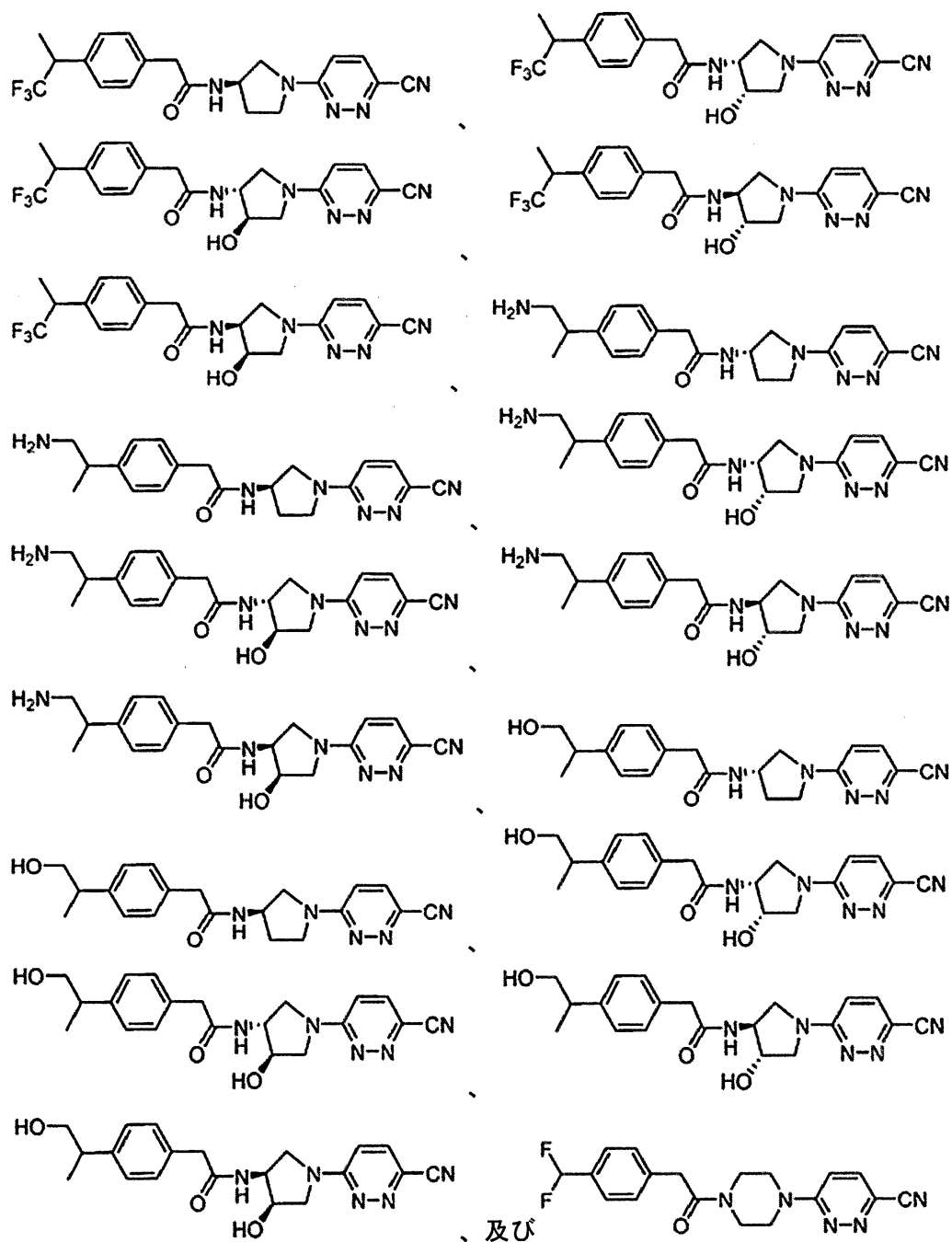
20

30

40

50

【化 2 2 5 - 8】



から選択されるものであるか、またはその医薬的に許容可能な誘導体であり得る。

【0382】

1つの態様では、化合物は、

10

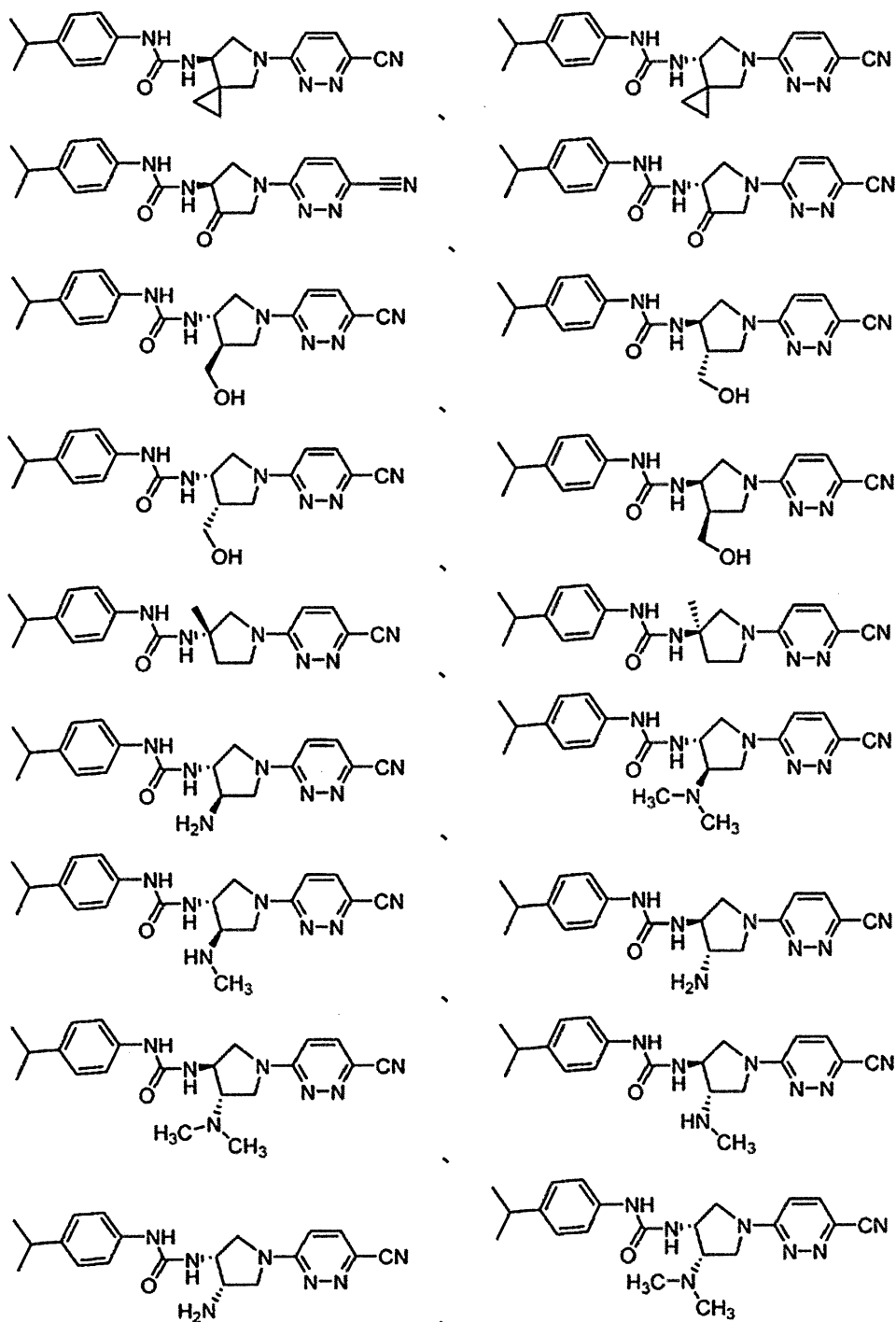
20

30

40

50

【化 2 2 6 - 1】



10

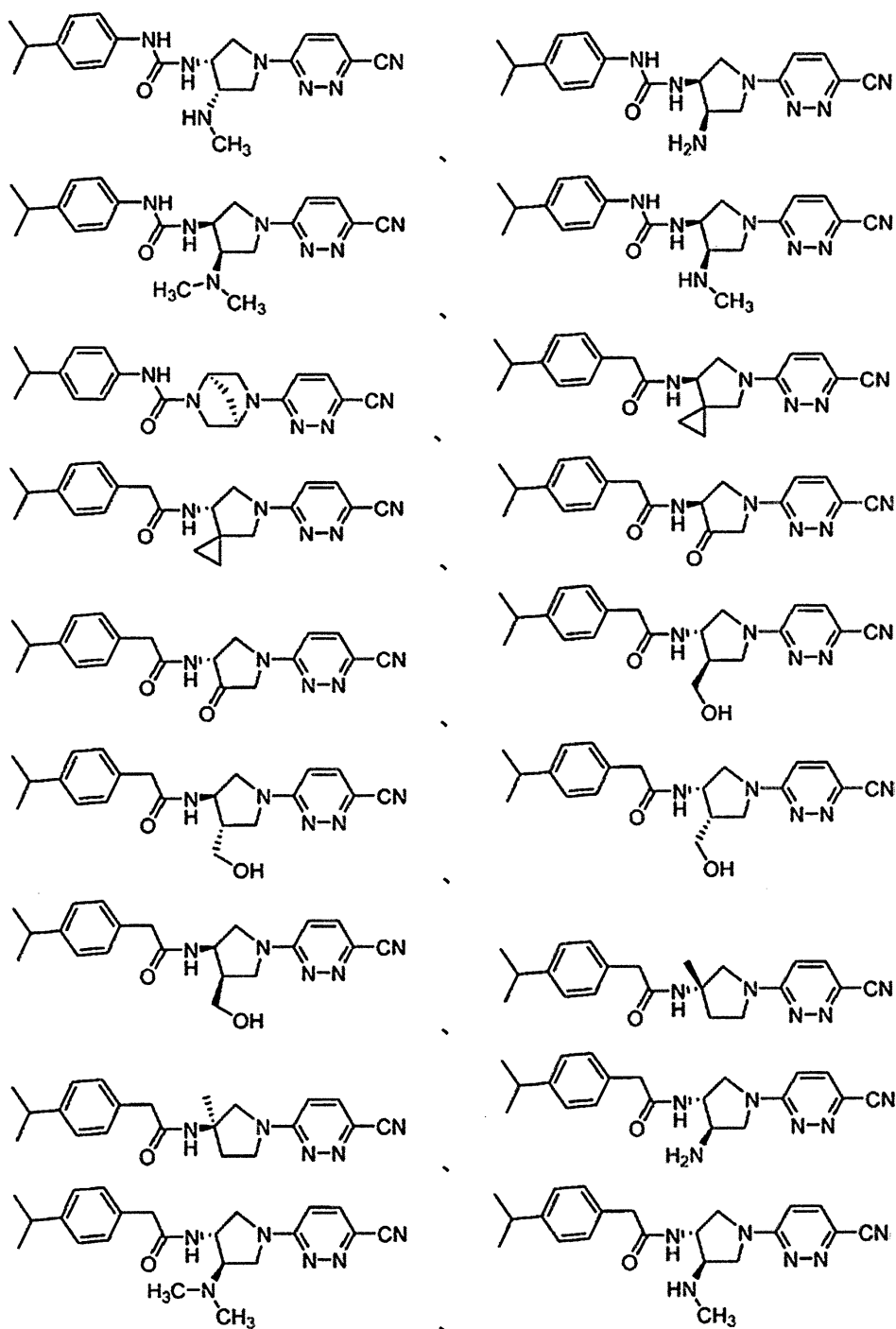
20

30

40

50

【化 2 2 6 - 2】



10

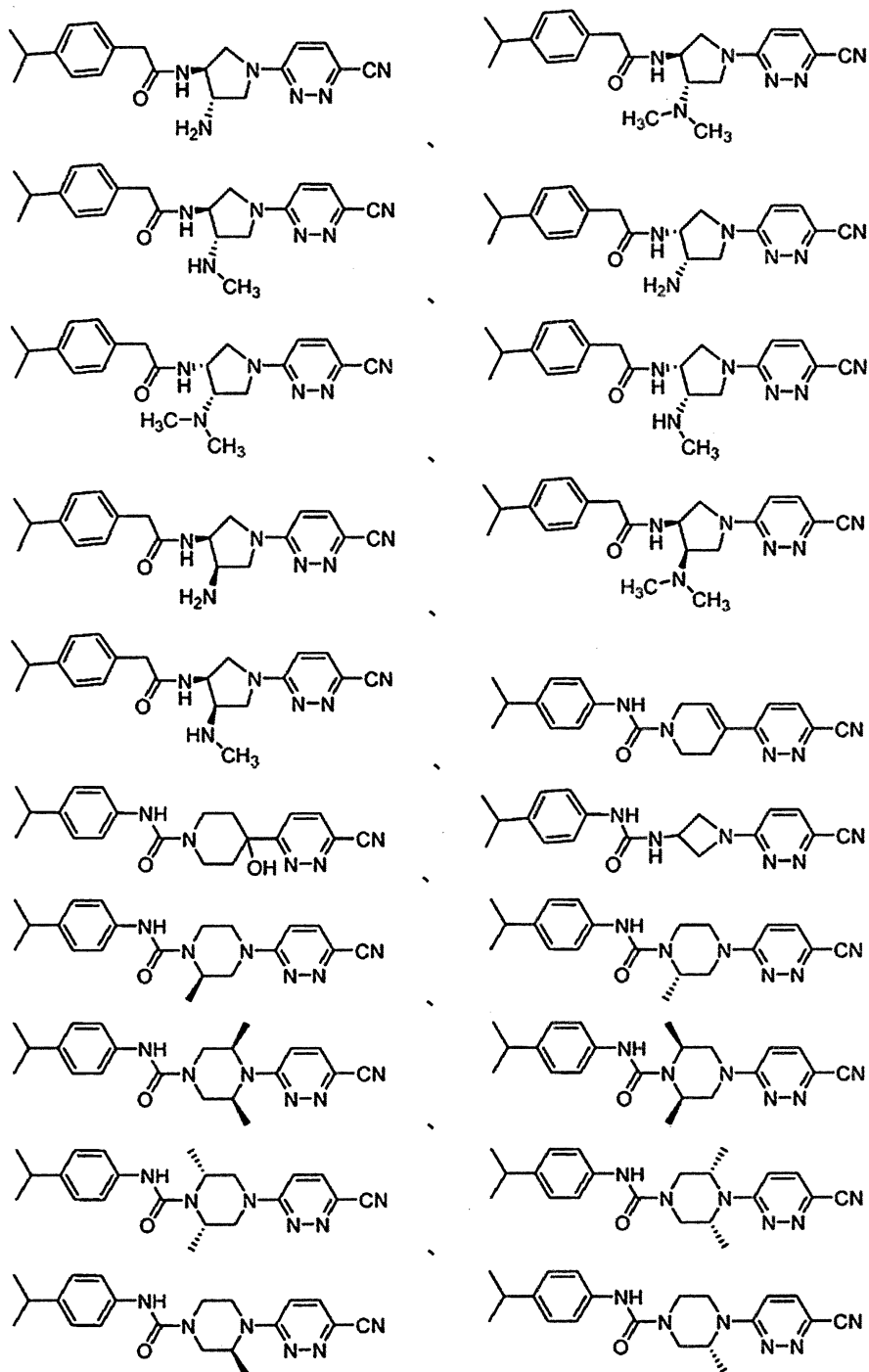
20

30

40

50

【化 2 2 6 - 3】



10

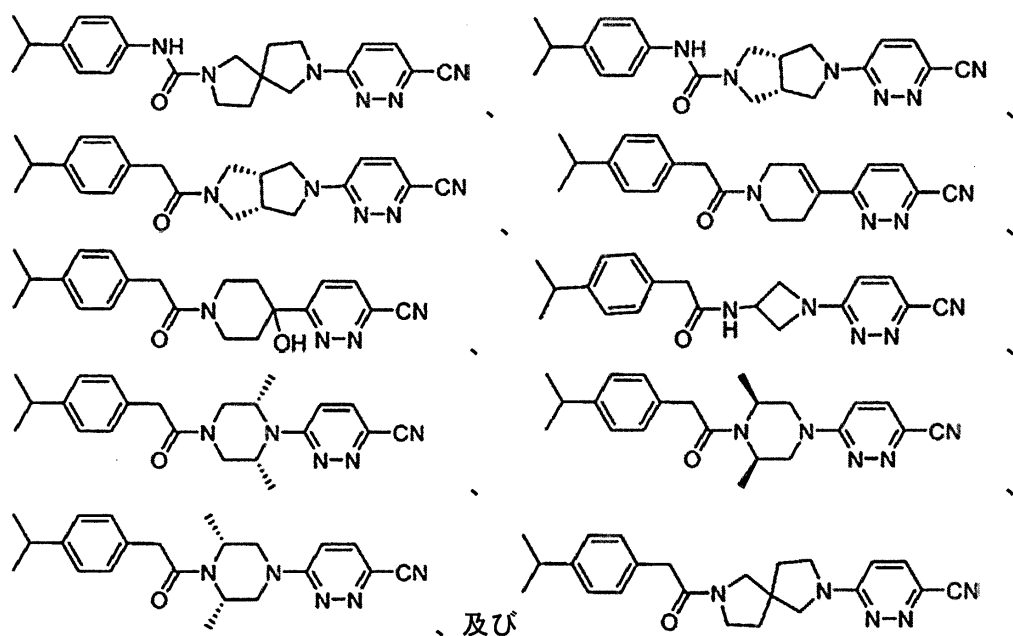
20

30

40

50

【化 2 2 6 - 4】



から選択されるものであるか、またはその医薬的に許容可能な塩であり得る。

【 0 3 8 3】

1つの態様では、化合物は、

10

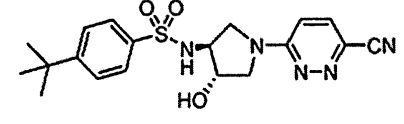
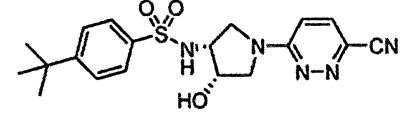
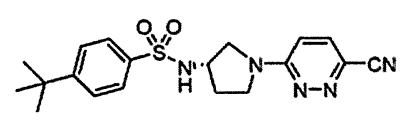
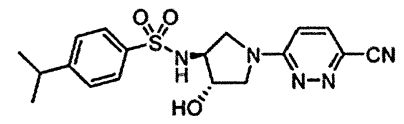
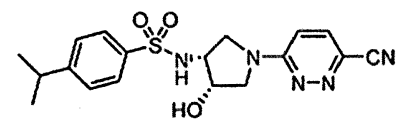
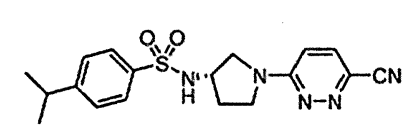
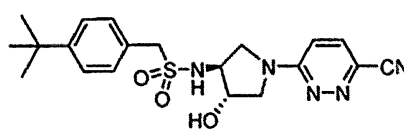
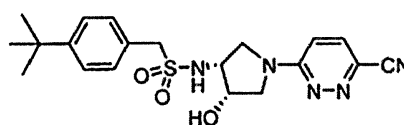
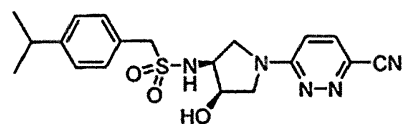
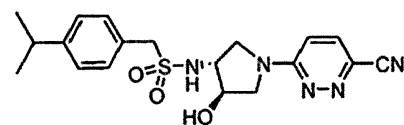
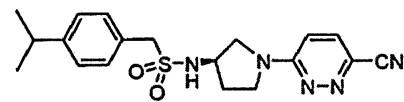
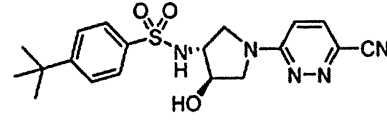
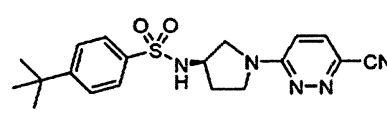
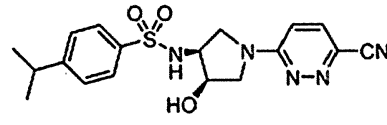
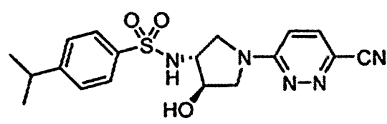
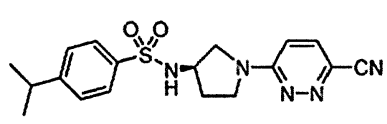
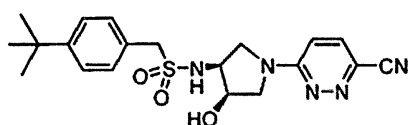
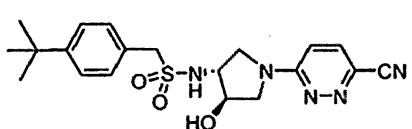
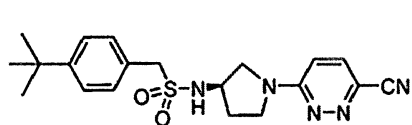
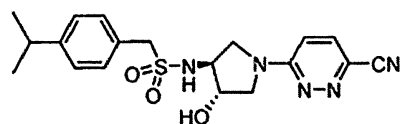
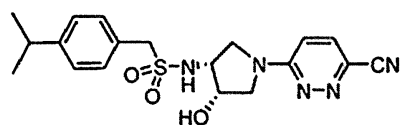
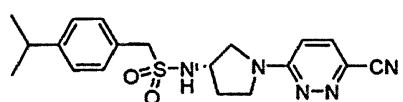
20

30

40

50

【化 2 2 7 - 1】



10

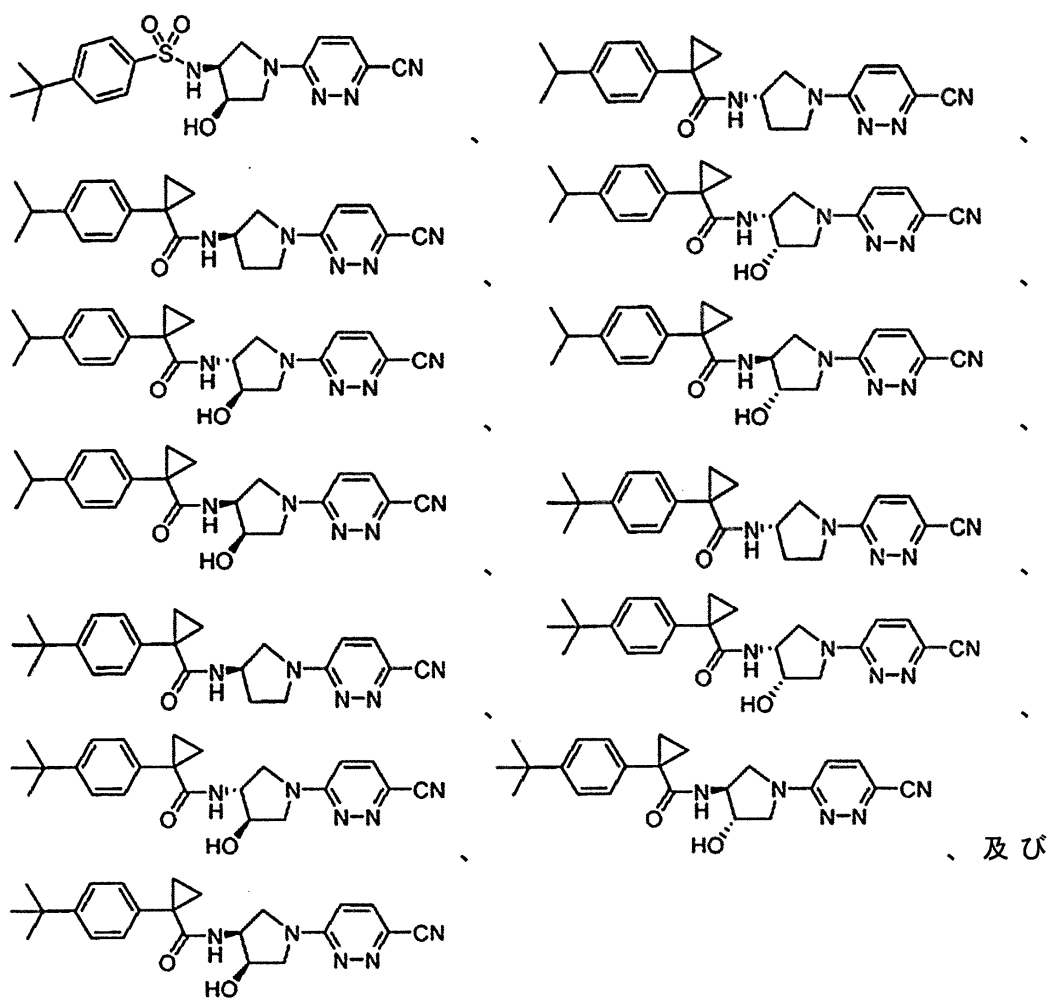
20

30

40

50

【化 2 2 7 - 2】



から選択されるものであるか、またはその医薬的に許容可能な塩であり得る。

【 0 3 8 4】

1つの態様では、化合物は、

10

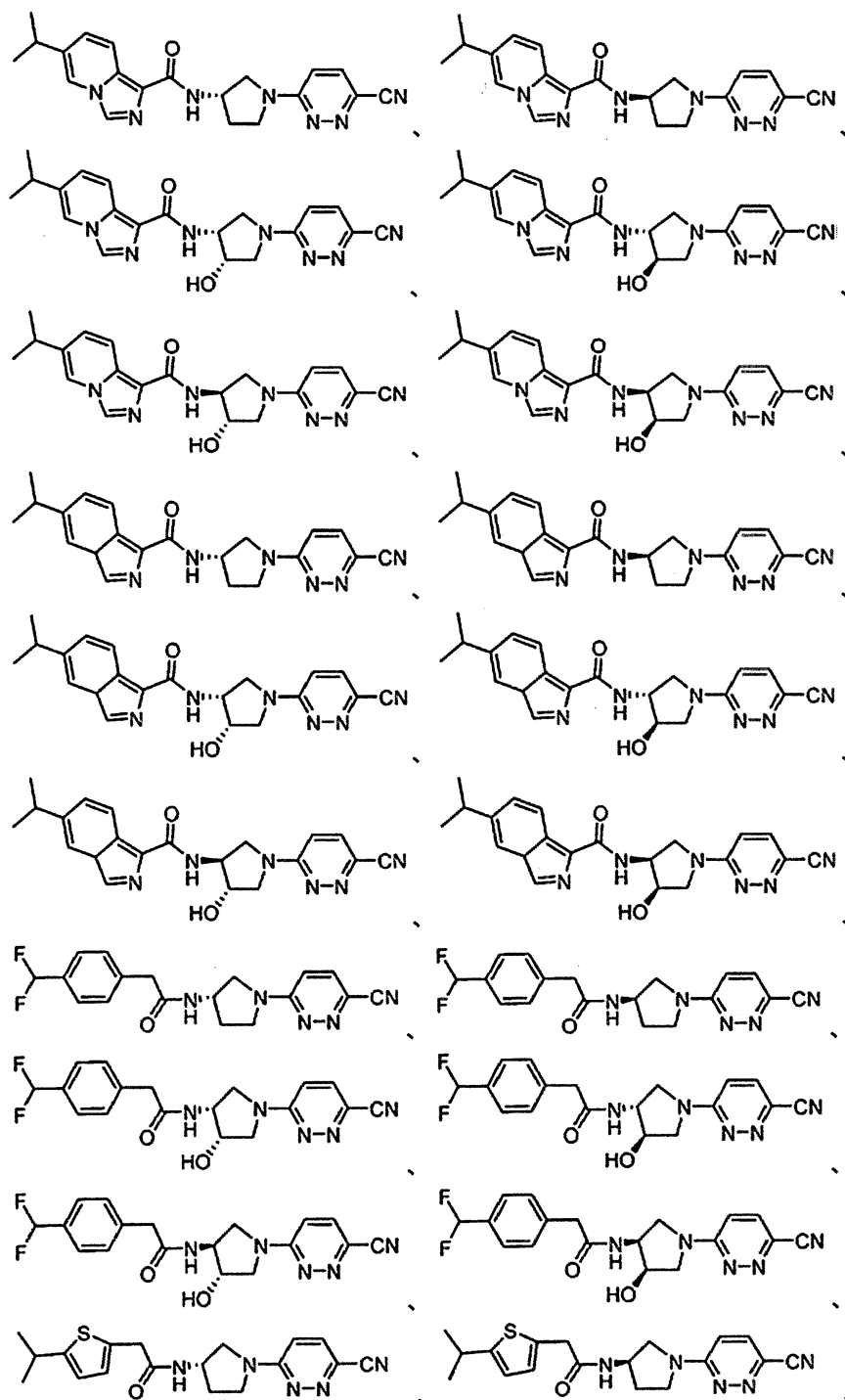
20

30

40

50

【化 2 2 8 - 1】



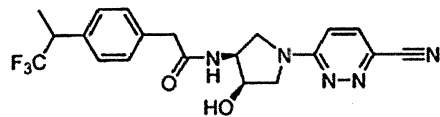
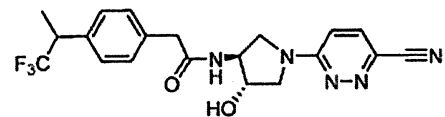
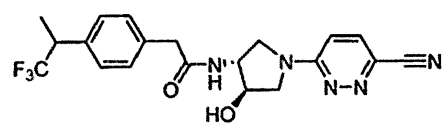
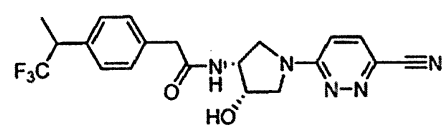
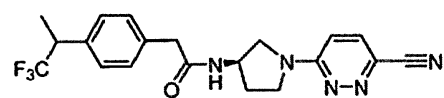
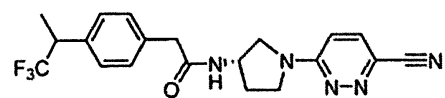
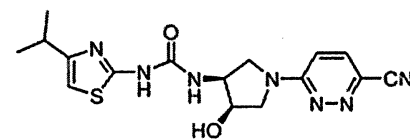
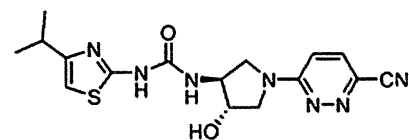
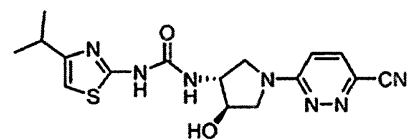
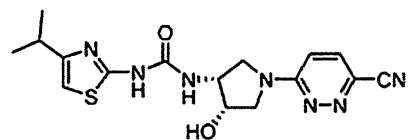
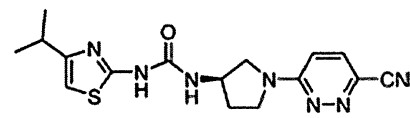
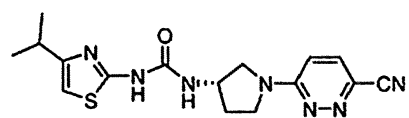
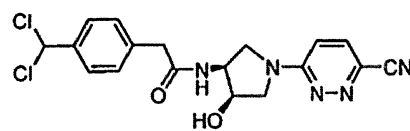
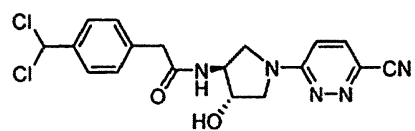
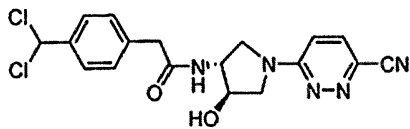
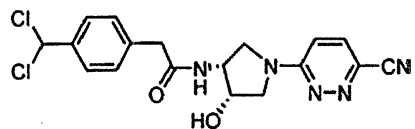
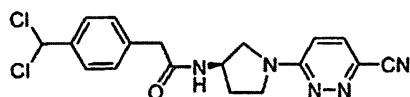
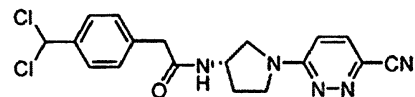
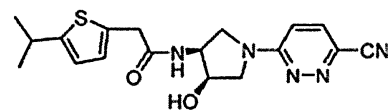
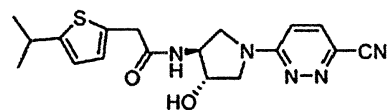
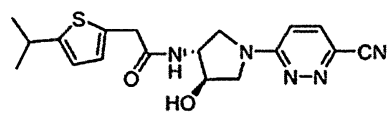
10

20

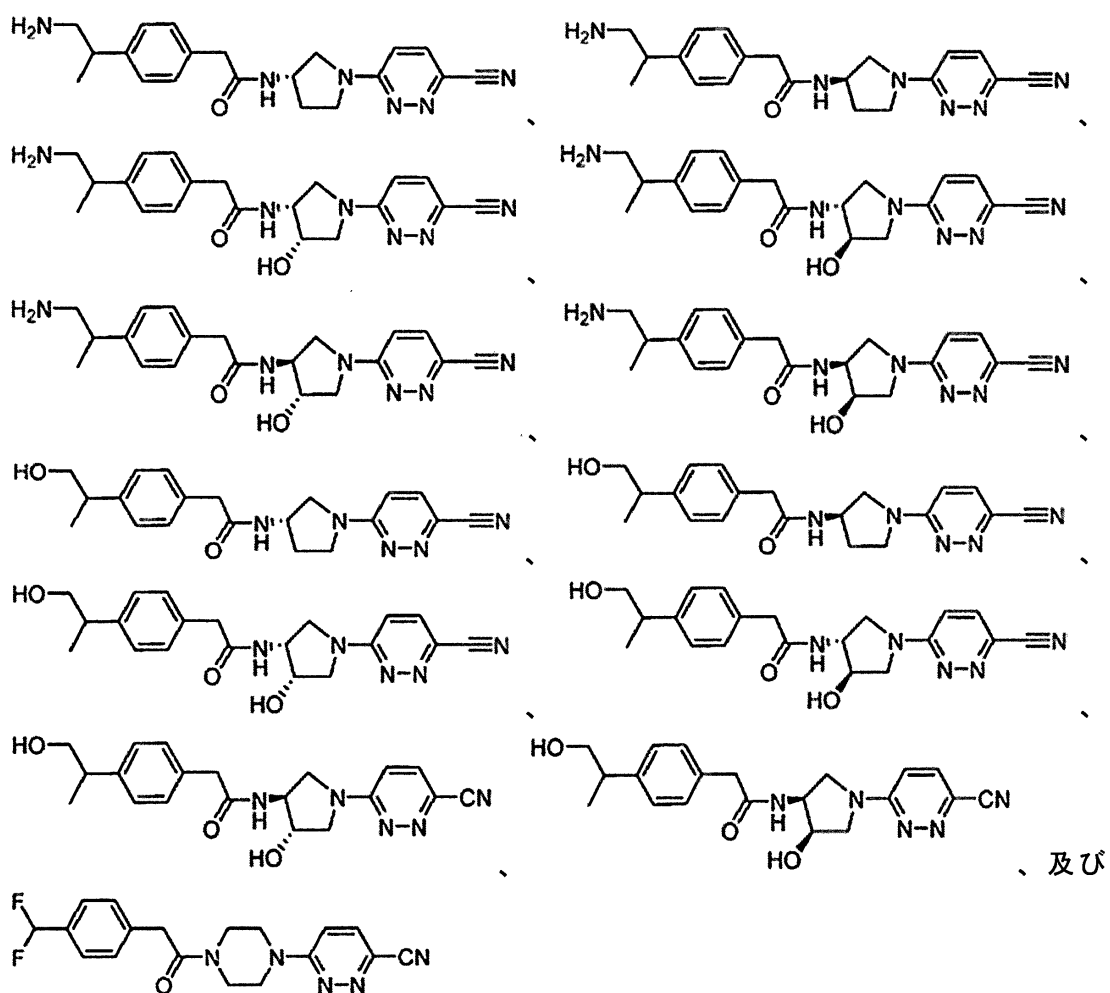
30

40

50

CC1=CC=C(S1)CC(=O)N[C@@H]2CCN(C2)c3cc(C#N)ncn3

【化 2 2 8 - 3】



10

20

30

から選択されるものであるか、またはその医薬的に許容可能な塩であり得る。

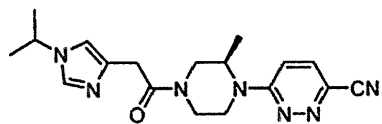
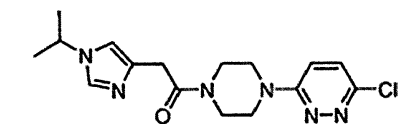
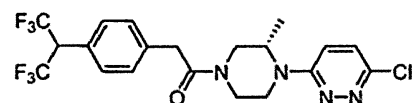
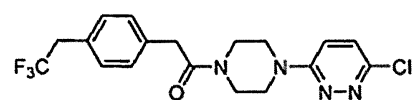
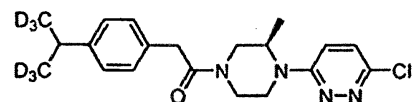
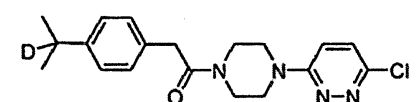
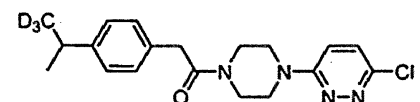
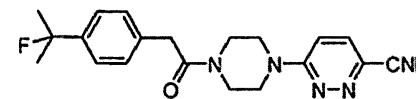
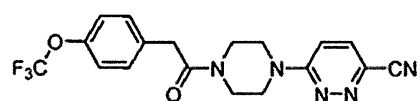
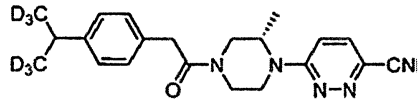
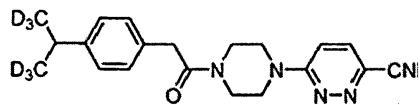
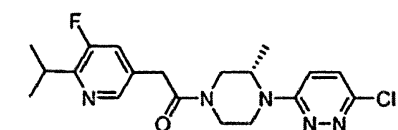
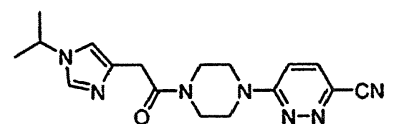
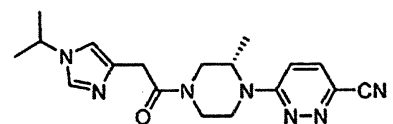
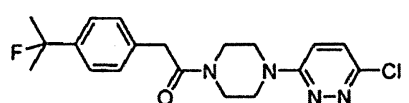
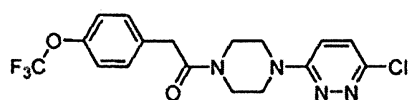
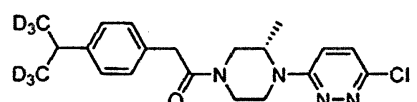
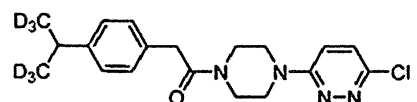
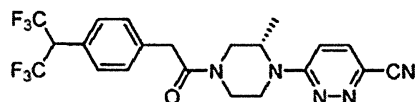
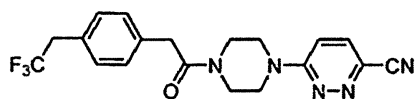
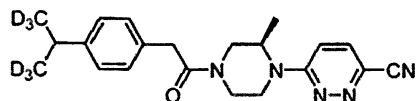
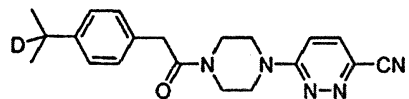
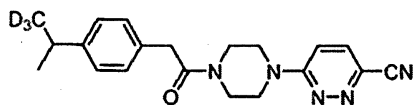
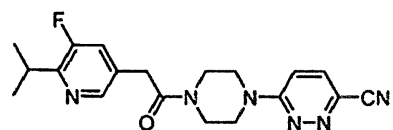
【 0 3 8 5】

1つの態様では、化合物は、

40

50

【化 2 2 9 - 1】



10

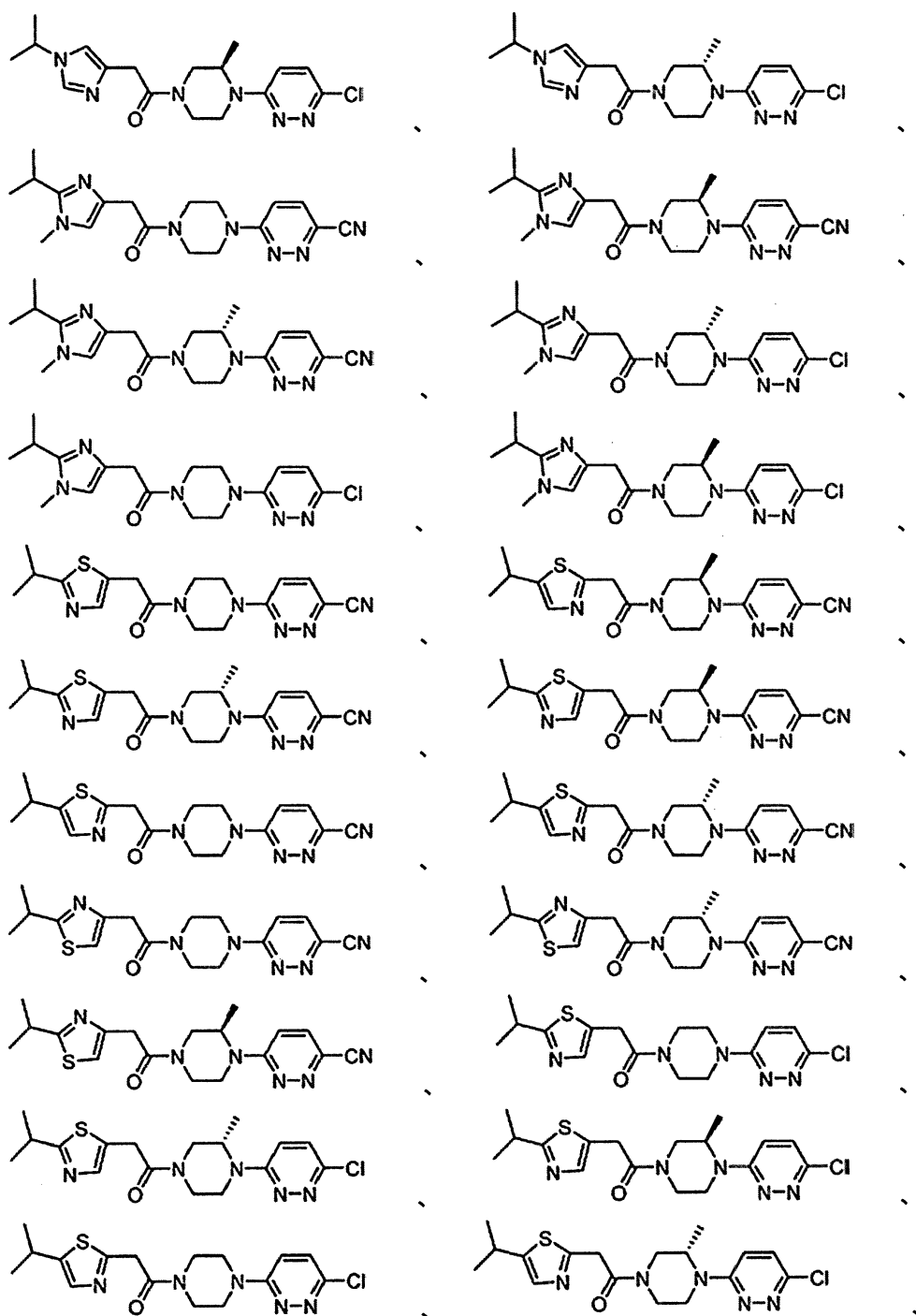
20

30

40

50

【化 2 2 9 - 2】



10

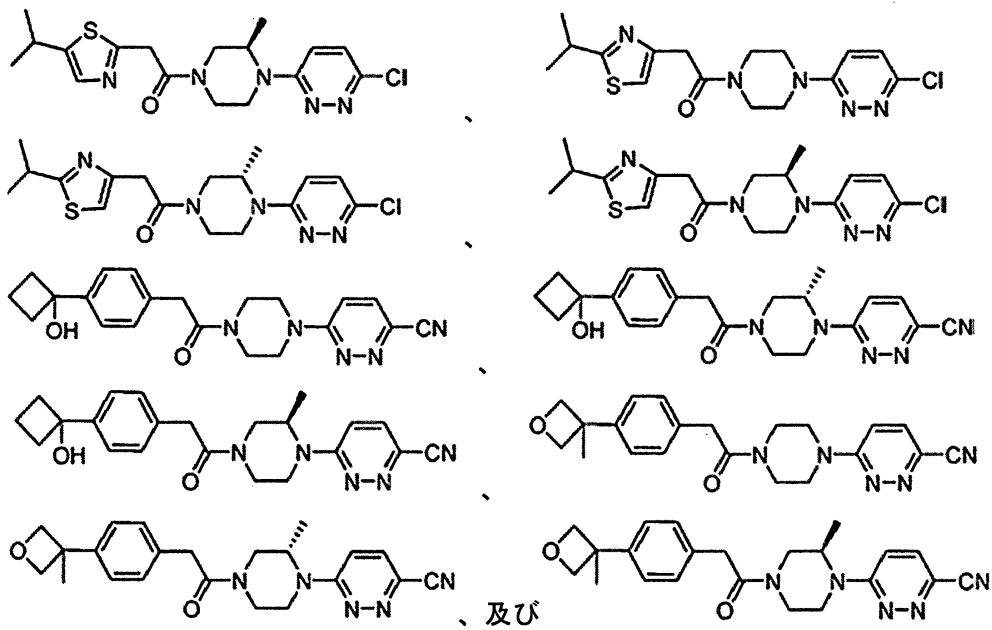
20

30

40

50

【化 2 2 9 - 3】



10

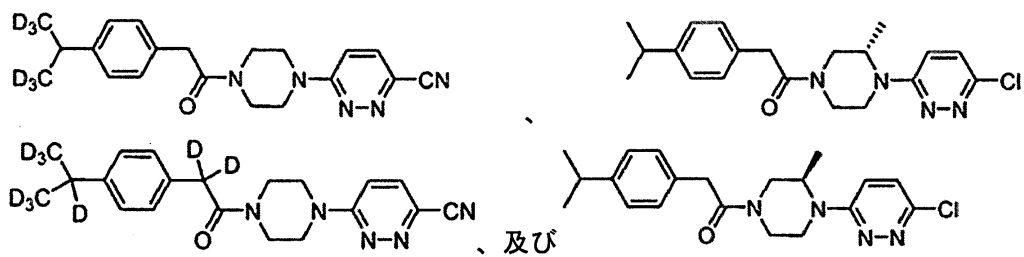
20

から選択されるものであるか、またはその医薬的に許容可能な塩であり得る。

【0386】

1つの態様では、化合物は、

【化 2 3 0】



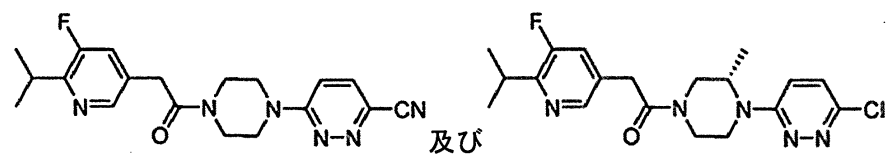
30

から選択されるものであるか、またはその医薬的に許容可能な塩であり得る。

【0387】

1つの態様では、化合物は、

【化 2 3 1】



40

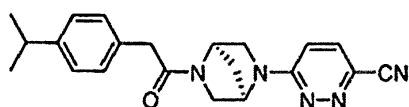
から選択されるものであるか、またはその医薬的に許容可能な塩であり得る。

【0388】

1つの態様では、化合物は、

50

【化 2 3 2】



であるか、またはその医薬的に許容可能な塩であり得る。

【0389】

C. 化合物の調製方法

本発明の化合物は、実験項に例示されるか、または当業者に明らかな、文献において知られる他の標準的な操作に加えて、下記のスキームに示される反応を用いることによって調製できる。本明細書に開示の定義の下で複数の置換基が許容される場合、明瞭化するために、単一の置換基を有する例が示される。

【0390】

本発明の化合物の生成に使用される反応は、以下に記載及び例示されるように、下記の反応スキームに示される反応を用いることによって組み立てられる。ある特定の例では、開示の化合物は、以下に記載及び例示されるように、経路Ⅰ及び経路Ⅱによって調製することができる。下記の例は、本発明がより完全に理解され得るように提供されており、こうした例は、例示にすぎず、限定として解釈されるべきではない。

【0391】

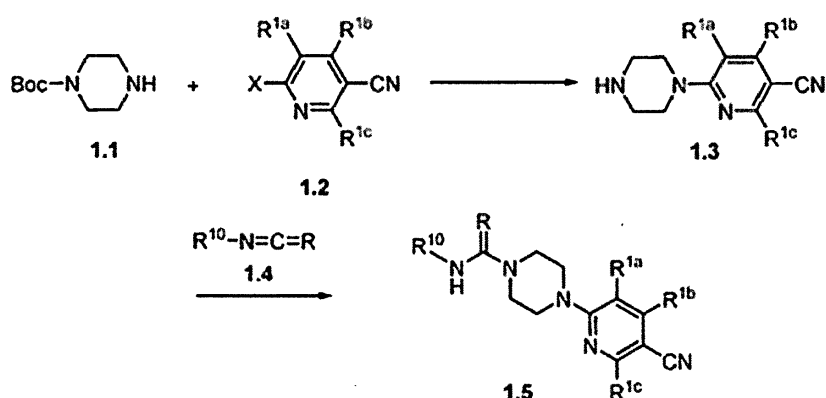
1. 経路Ⅰ

1つの態様では、置換された4-(5-シアノピリジン-2-イル)-N-アリアルピペラジン-1-カルボキサミド誘導体、及び置換された4-(5-シアノピリジン-2-イル)-N-アリアルピペラジン-1-カルボチオアミド誘導体は、以下に示されるように調製することができる。

【0392】

スキーム1A.

【化 2 3 3】



化合物は、本明細書の他の箇所に記載の化合物説明に示される置換基と共に、一般形態で示されており、式中、Xは、ハロゲンであり、R₁₀は、アキル (a k y l)、アリアル、またはヘテロアリアルであり、Rは、O及びSから選択される。以下に、より具体的な例が示される。

【0393】

スキーム1B.

10

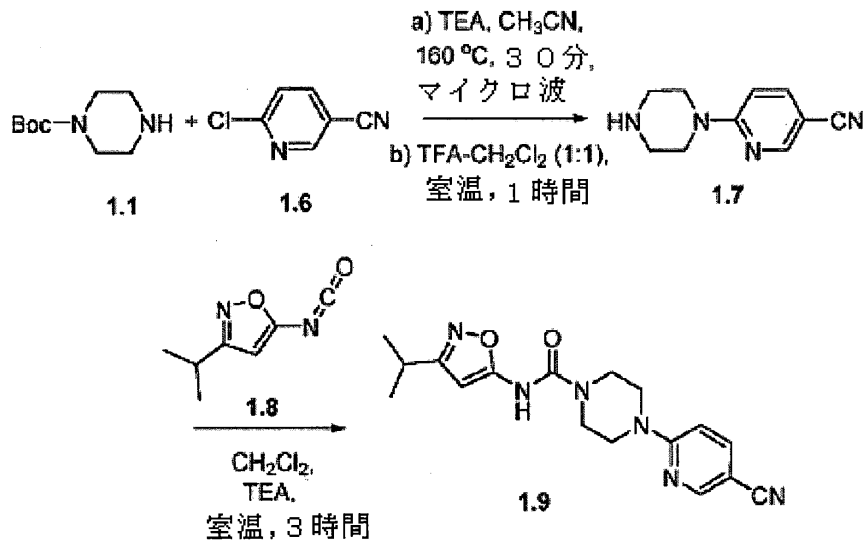
20

30

40

50

【化 2 3 4】



1つの態様では、1.9型の化合物及び類似化合物は、上記の反応スキーム1Bに従って調製することができる。したがって、1.7型の化合物は、商業的に利用可能であるか、または適切なアミン（例えば、上に示される1.1）と、適切なハロゲン化アリール（例えば、上に示される1.6）と、のアリール化反応によって調製することができる。適切なアミン及び適切なハロゲン化アリールは、商業的に利用可能であるか、または当業者に知られる方法によって調製される。アリール化反応は、マイクロ波照射を使用し、適切な時間（例えば、30分）、適切な温度（例えば、160℃）で適切な溶媒（例えば、アセトニトリル）において適切な塩基（例えば、トリエチルアミン（TEA））の存在下で実施される。アリール化反応の後に、脱保護が実施される。脱保護は、適切な時間（例えば、1時間）、適切な溶媒（例えば、ジクロロメタン）において適切な脱保護剤（例えば、トリフルオロ酢酸（TFA））の存在下で実施される。1.9型の化合物は、適切なピペラジン（例えば、上に示される1.7）と、適切なイソシアネートまたはイソチオシアネート（例えば、上に示される1.8）と、の間の反応によって調製することができる。適切なイソシアネート及びイソチオシアネートは、商業的に利用可能であるか、または当業者に知られる方法によって調製される。尿素結合またはチオ尿素結合の形成反応は、適切な時間（例えば、3時間）、適切な溶媒（例えば、ジクロロメタンまたはジエチルエーテル）において適切な塩基（例えば、トリエチルアミン）の存在下または非存在下で実施される。当業者であれば理解できることであるが、上記の反応は、一般化手法の例を示すものであり、上記の特定の反応物質と構造が類似した化合物（1.1型、1.2型、1.3型、及び1.4型の化合物と類似の化合物）を反応において代わりに使用することで、式1.5と類似の4-（5-シアノピリジン-2-イル）-N-アリールピペラジン-1-カルボキサミド誘導体及び4-（5-シアノピリジン-2-イル）-N-アリールピペラジン-1-カルボチオアミド誘導体を得ることができる。

【0394】

2. 経路II

1つの態様では、置換された4-（5-シアノピリジン-2-イル）-アリールピペラジン-1-カルボキサミド誘導体は、以下に示されるように調製することができる。

【0395】

スキーム2A.

10

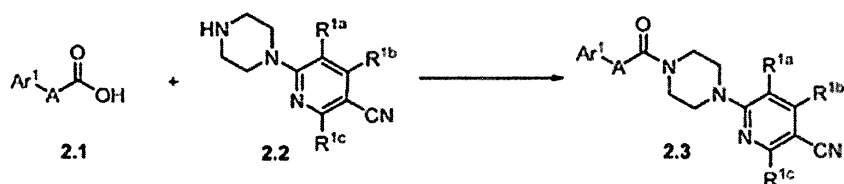
20

30

40

50

【化 2 3 5】

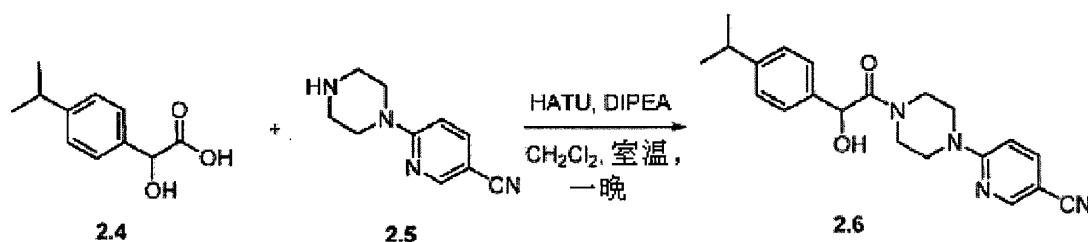


化合物は、本明細書の他の箇所に記載の化合物説明に示される置換基と共に、一般形態で示されており、式中、Aは、存在しないか、またはCH₂、CF₂、シクロプロピル、及びCH(OH)から選択される。以下に、より具体的な例が示される。

【0396】

スキーム 2 B.

【化 2 3 6】



1つの態様では、上記の反応スキーム 2 Bに従って 2. 6 型の化合物及び類似化合物を調製することができる。したがって、2. 6 型の化合物は、適切なカルボン酸（例えば、上に示される 2. 4）と、適切なアミン（例えば、上に示される 2. 5）と、のカップリング反応によって調製することができる。適切なカルボン酸及び適切なアミンは、商業的に利用可能であるか、または当業者に知られる方法によって調製される。カップリング反応は、適切な溶媒（例えば、ジクロロメタン）において、適切なカップリング剤（例えば、1-〔ビス（ジメチルアミノ）メチレン〕-1H-1, 2, 3-トリアゾロ〔4, 5-b〕ピリジニウム 3-オキシドヘキサフルオロホスフェート（HATU））、及び適切な塩基（例えば、ジイソプロピルエチルアミン（DIPEA））の存在下で実施される。当業者であれば理解できることであるが、上記の反応は、一般化手法の例を示すものであり、上記の特定の反応物質と構造が類似した化合物（2. 1 型及び 2. 2 型の化合物と類似の化合物）を反応において代わりに使用することで、式 2. 3 と類似の 4-（5-シアノピリジン-2-イル）-N-アリアルピペラジン-1-カルボキサミド誘導体を得ることができる。

【0397】

3. 経路 I I I

1つの態様では、置換されたフェニル 4-アリアルピペラジン-1-カルボキシレート誘導体は、以下に示されるように調製することができる。

【0398】

スキーム 3 A.

10

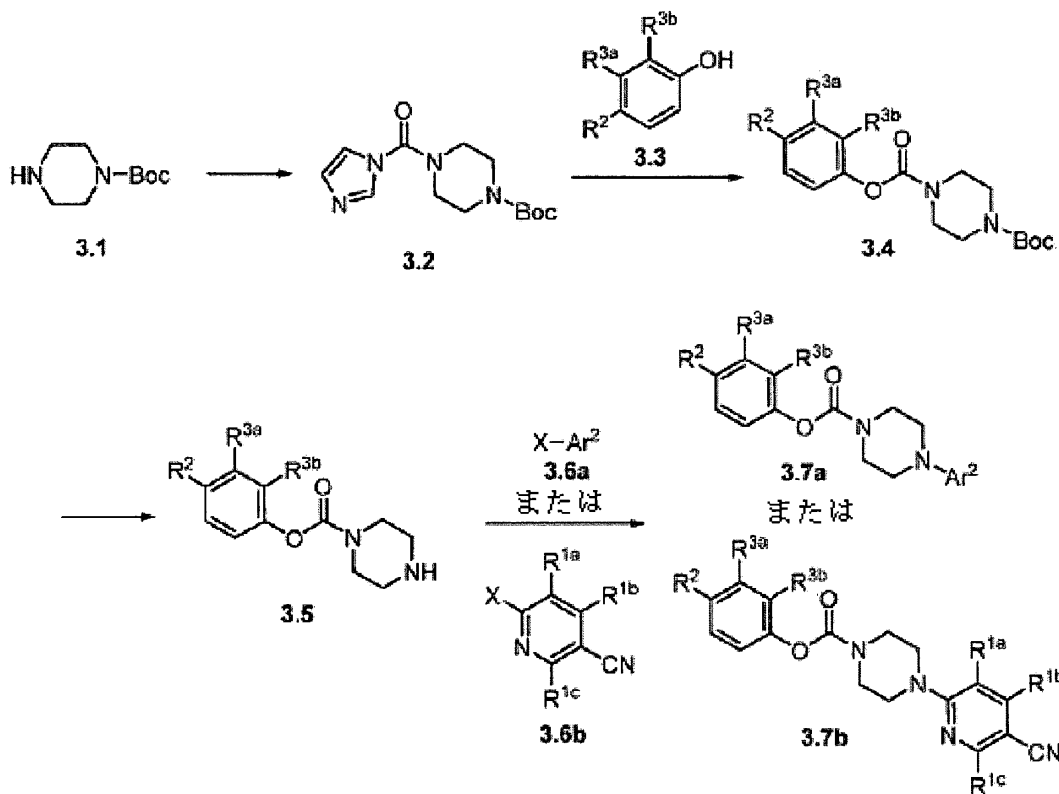
20

30

40

50

【化 2 3 7】



10

20

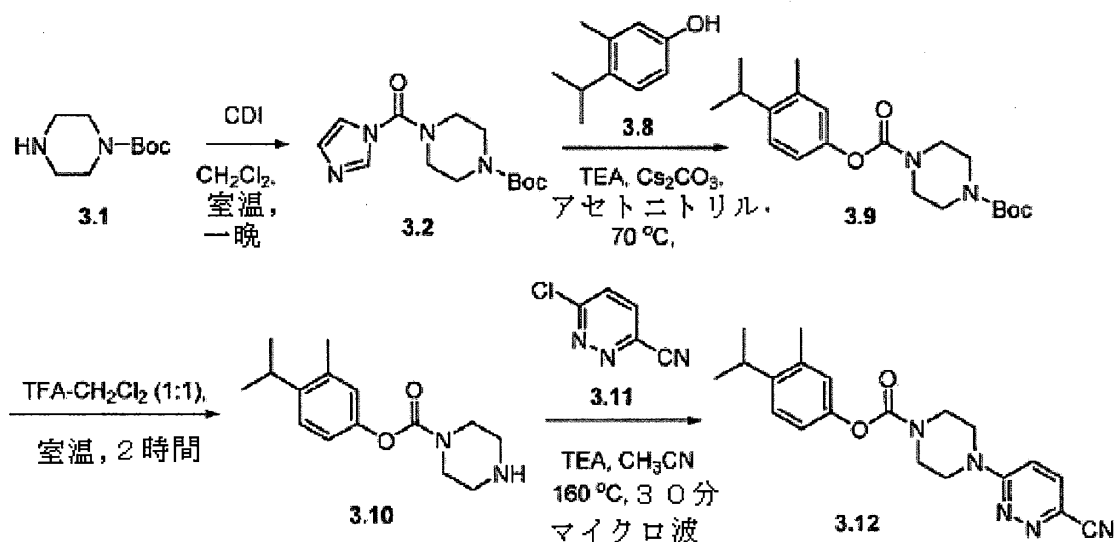
化合物は、本明細書の他の箇所に記載の化合物説明に示される置換基と共に、一般形態で示されており、式中、Xは、ハロゲンである。以下に、より具体的な例が示される。

【 0 3 9 9】

スキーム 3 B .

【化 2 3 8】

30



40

1つの態様では、上記の反応スキーム 3 Bに従って 3 . 1 2 型の化合物及び類似化合物を調製することができる。したがって、3 . 2 型の化合物は、適切なアミン（例えば、上に

50

示される 3. 1) のカップリング反応によって調製することができる。適切なアミンは、商業的に利用可能であるか、または当業者に知られる方法によって調製される。カップリング反応は、適切な溶媒（例えば、ジクロロメタン）において、適切なカップリング剤（例えば、N, N-カルボニルジイミダゾール (CDI)）の存在下で実施される。3. 9 型の化合物は、適切な活性化尿素（例えば、3. 2）と、適切なフェノール（例えば、上に示される 3. 8）と、の反応によって調製することができる。適切なフェノールは、商業的に利用可能であるか、または当業者に知られる方法によって調製される。反応は、適切な時間（例えば、3 ~ 4 時間または一晩）、適切な温度（例えば、70 °C）で適切な溶媒（例えば、アセトニトリル）において適切な塩基（例えば、トリエチルアミン及び炭酸セシウム）の存在下で実施される。3. 10 型の化合物は、適切なピペラジン（例えば、上に示される 3. 9）の脱保護反応によって調製することができる。脱保護反応は、適切な時間（例えば、2 時間）、適切な脱保護剤（例えば、トリフルオロ酢酸）及び適切な溶媒（例えば、ジクロロメタン）の存在下で実施される。3. 12 型の化合物は、適切なアミン（例えば、上に示される 3. 10）と、適切なハロゲン化アリール（例えば、上に示される 3. 11）と、のアリール化反応によって調製することができる。適切なハロゲン化アリールは、商業的に利用可能であるか、または当業者に知られる方法によって調製される。アリール化反応は、マイクロ波照射を使用し、適切な時間（例えば、30 分）、適切な温度（例えば、160 °C）で適切な塩基（例えば、トリエチルアミン）及び適切な溶媒（例えば、アセトニトリル）の存在下で実施される。当業者であれば理解できることであるが、上記の反応は、一般化手法の例を示すものであり、上記の特定の反応物質と構造が類似した化合物（3. 1 型、3. 2 型、3. 3 型、3. 4 型、3. 5 型、3. 6 a 型、及び 3. 6 b 型の化合物と類似の化合物）を反応において代わりに使用することで、式 3. 7 a 及び式 3. 7 b と類似のフェニル 4-アリールピペラジン-1-カルボキシレート誘導体を得ることができる。

【0400】

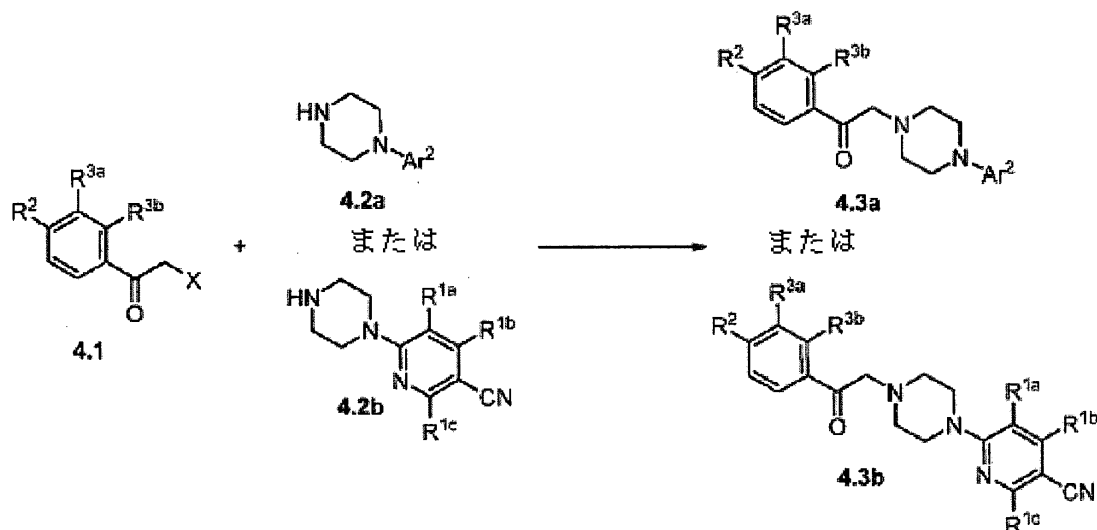
4. 経路 I V

1つの態様では、置換された 6-（4-（2-オキソ-2-フェニルエチル）ピペラジン-1-イル）ニコチノニトリル誘導体は、以下に示されるように調製することができる。

【0401】

スキーム 4 A.

【化 239】



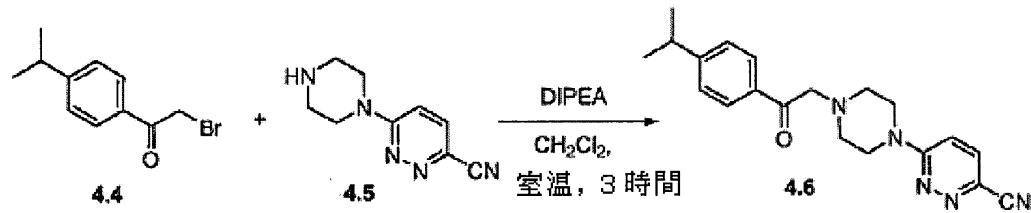
化合物は、本明細書の他の箇所に記載の化合物説明に示される置換基と共に、一般形態で

示されており、式中、Xは、ハロゲンである。以下に、より具体的な例が示される。

【0402】

スキーム4B.

【化240】



10

1つの態様では、上記の反応スキーム4Bに従って4.6型の化合物及び類似化合物を調製することができる。したがって、4.6型の化合物は、適切なアミン（例えば、上に示される4.5）を適切なハロゲン化アルキル（例えば、上に示される4.4）でアルキル化する反応によって調製することができる。適切なアミン及び適切なハロゲン化アルキルは、商業的に利用可能であるか、または当業者に知られる方法によって調製される。アルキル化反応は、適切な時間（例えば、3時間）、適切な溶媒（例えば、ジクロロメタン）において、適切な塩基（例えば、ジイソプロピルエチルアミン）の存在下で実施される。当業者であれば理解できることであるが、上記の反応は、一般化手法の例を示すものであり、上記の特定の反応物質と構造が類似した化合物（4.1型、4.2a型、及び4.2b型の化合物と類似の化合物）を反応において代わりに使用することで、式4.3a及び式4.3bと類似の6-（4-（2-オキソ-2-フェニルエチル）ピペラジン-1-イル）ニコチノニトリル誘導体を得ることができる。

20

【0403】

5. 経路V

1つの態様では、置換された4-アリール-N-フェニルピペラジン-1-カルボキサミド誘導体は、以下に示されるように調製することができる。

30

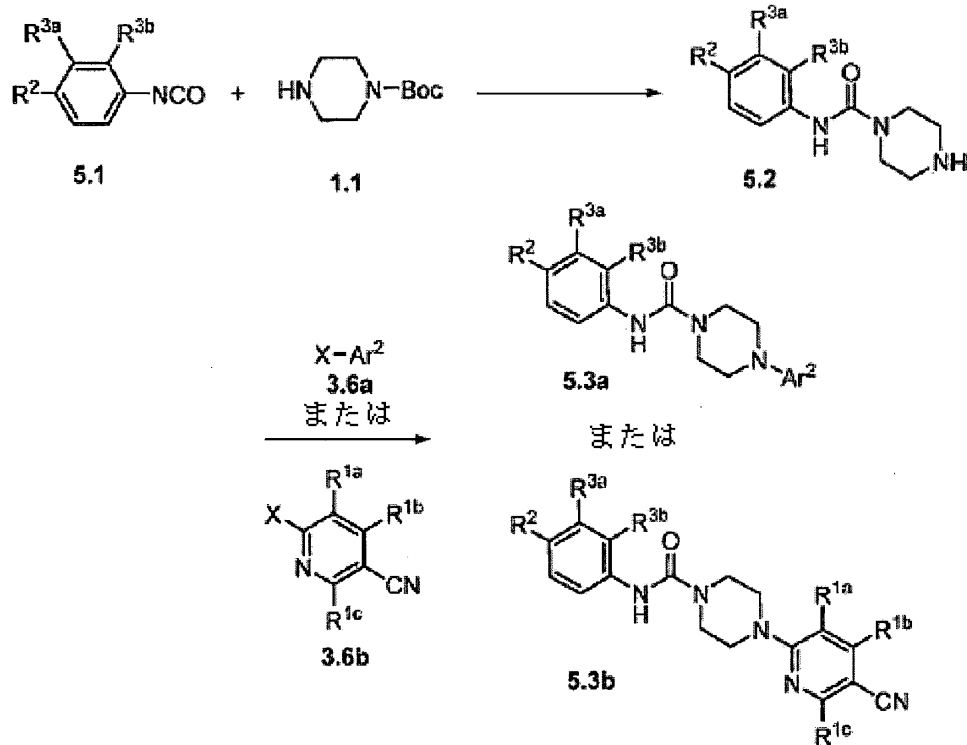
【0404】

スキーム5A.

40

50

【化 2 4 1】

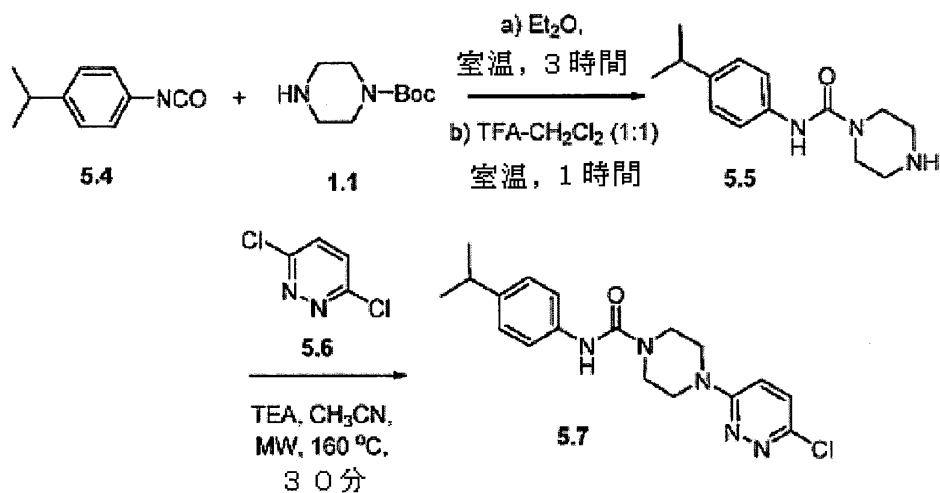


化合物は、本明細書の他の箇所に記載の化合物説明に示される置換基と共に、一般形態で示されており、式中、Xは、ハロゲンである。以下に、より具体的な例が示される。

【 0 4 0 5】

スキーム 5 B.

【化 2 4 2】



1つの態様では、上記の反応スキーム 5 Bに従って 5.5 型の化合物及び類似化合物を調製することができる。したがって、5.5 型の化合物は、適切なアミン（例えば、上に示される 1.1）と、適切なイソシアネート（例えば、上に示される 5.4）と、の間の尿素結合形成反応によって調製することができる。適切なアミン及び適切なイソシアネート

は、商業的に利用可能であるか、または当業者に知られる方法によって調製される。求核置換は、適切な時間（例えば、3時間）、適切な溶媒（例えば、ジエチルエーテル）の存在下で実施される。求核置換の後に、脱保護反応が実施される。脱保護反応は、適切な時間（例えば、1時間）、適切な溶媒（例えば、ジクロロメタン）において適切な脱保護剤（例えば、トリフルオロ酢酸）の存在下で実施される。5.7型の化合物は、適切なアミン（例えば、上に示される5.5）と、適切なハロゲン化アリール（例えば、上に示される5.6）と、のアリール化反応によって調製することができる。適切なハロゲン化アリールは、商業的に利用可能であるか、または当業者に知られる方法によって調製される。アリール化反応は、マイクロ波照射を使用し、適切な時間（例えば、30分）、適切な温度（例えば、160℃）で適切な溶媒（例えば、アセトニトリル）において適切な塩基（例えば、トリエチルアミン）の存在下で実施される。当業者であれば理解できることであるが、上記の反応は、一般化手法の例を示すものであり、上記の特定の反応物質と構造が類似した化合物（1.1型、3.6a型、3.6b型、5.1型、及び5.2型の化合物と類似の化合物）を反応において代わりに使用することで、式5.3a及び式5.3bと類似の4-アリール-N-フェニルピペラジーン-1-カルボキサミド誘導体を得ることができる。

10

【0406】

6. 経路VI

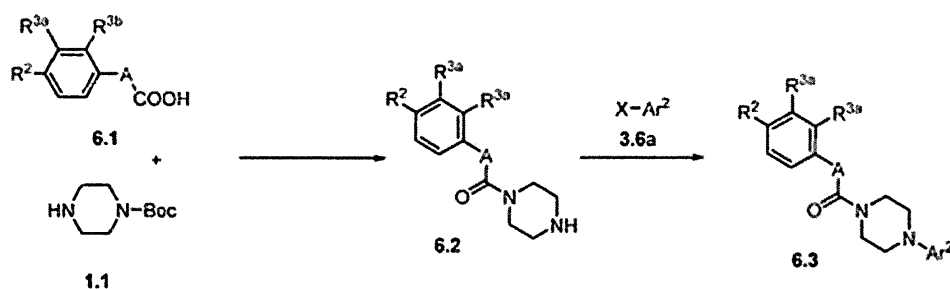
1つの態様では、4-置換-アリールピペラジーン-1-カルボキサミド誘導体は、以下に示されるように調製することができる。

20

【0407】

スキーム6A.

【化243】



30

化合物は、本明細書の他の箇所に記載の化合物説明に示される置換基と共に、一般形態で示されており、式中、Xは、ハロゲンである。以下に、より具体的な例が示される。

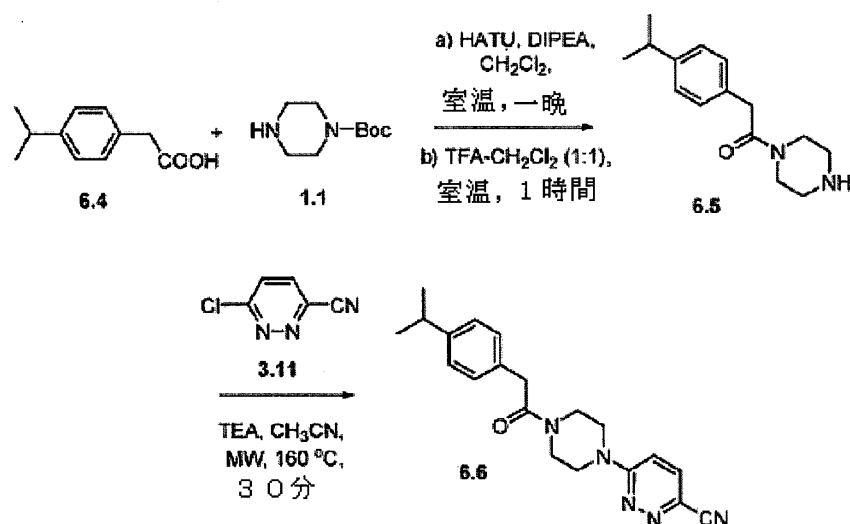
【0408】

スキーム6B.

40

50

【化 2 4 4】



1つの態様では、上記の反応スキーム6Bに従って6.6型の化合物及び類似化合物を調製することができる。したがって、6.5型の化合物は、適切なアミン（例えば、上に示される1.1）と、適切なカルボン酸（例えば、上に示される6.4）と、のカップリング反応によって調製することができる。適切なアミン及び適切なカルボン酸は、商業的に利用可能であるか、または当業者に知られる方法によって調製される。カップリング反応は、適切な溶媒（例えば、ジクロロメタン）において適切なカップリング剤（例えば、HATU）及び適切な塩基（例えば、DIPEA）の存在下で実施される。カップリング反応の後に、脱保護反応が実施される。脱保護反応は、適切な時間（例えば、1時間）、適切な溶媒（例えば、ジクロロメタン）において適切な脱保護剤（例えば、トリフルオロ酢酸）の存在下で実施される。6.6型の化合物は、適切なアミン（例えば、6.5）と、適切なハロゲン化アリール（例えば、上に示される3.11）と、のアリール化反応によって調製することができる。適切なハロゲン化アリールは、商業的に利用可能であるか、または当業者に知られる方法によって調製される。アリール化反応は、マイクロ波照射を使用し、適切な時間（例えば、30分）、適切な温度（例えば、160℃）で適切な溶媒（例えば、アセトニトリル）において適切な塩基（例えば、トリエチルアミン）の存在下で実施される。当業者であれば理解できることであるが、上記の反応は、一般化手法の例を示すものであり、上記の特定の反応物質と構造が類似した化合物（1.1型、3.6a型、6.1型、及び6.2型の化合物と類似の化合物）を反応において代わりに使用することで、式6.3と類似の4-置換-アリールピペラジーン-1-カルボキサミド誘導体を得ることができる。

【0409】

7. 経路VII

1つの態様では、N-置換-5-ピリダジニル-カルボキサミド誘導体は、以下に示されるように調製することができる。

【0410】

スキーム7A.

10

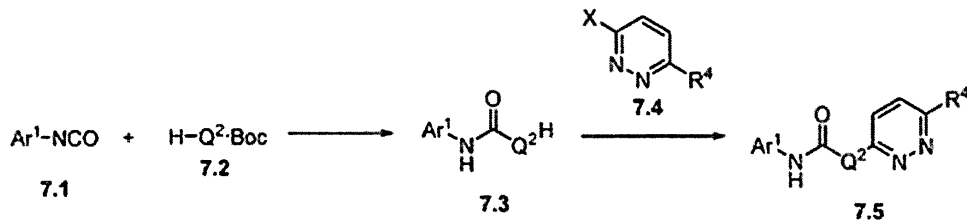
20

30

40

50

【化 2 4 5】



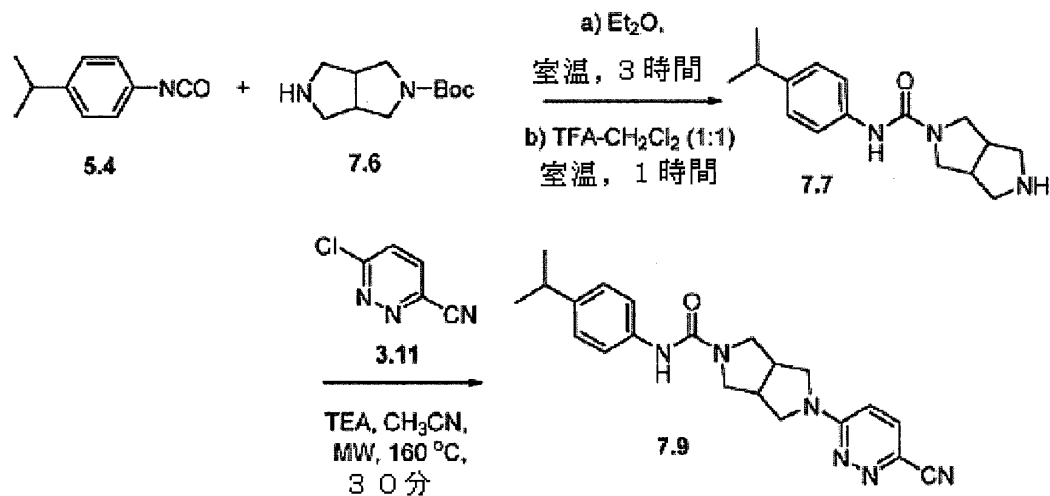
10

化合物は、本明細書の他の箇所に記載の化合物説明に示される置換基と共に、一般形態で示されており、式中、Xは、ハロゲンである。以下に、より具体的な例が示される。

【0 4 1 1】

スキーム 7 B.

【化 2 4 6】



20

30

1つの態様では、上記の反応スキーム 7 Bに従って 7.9 型の化合物及び類似化合物を調製することができる。したがって、7.7 型の尿素化合物は、適切なアミン（例えば、上に示される 7.6）を適切なイソシアネート（例えば、上に示される 5.4）と反応させることによって調製できる。適切なアミン及び適切なイソシアネートは、商業的に利用可能であるか、または当業者に知られる方法によって調製される。尿素結合形成反応は、適切な時間（例えば、3 時間）、適切な溶媒（例えば、ジエチルエーテル）の存在下で実施される。7.9 型の化合物は、適切なアミン（例えば、上に示される 7.7）と、ハロゲン化アリール（例えば、上に示される 3.11）と、のアリール化反応によって調製することができる。適切なハロゲン化アリールは、商業的に利用可能であるか、または当業者に知られる方法によって調製される。アリール化反応は、マイクロ波照射を使用し、適切な時間（例えば、30 分）、適切な温度（例えば、160 °C）で適切な塩基（例えば、トリエチルアミン）及び適切な溶媒（例えば、アセトニトリル）の存在下で実施される。当業者であれば理解できることであるが、上記の反応は、一般化手法の例を示すものであり、上記の特定の反応物質と構造が類似した化合物（7.1 型、7.2 型、7.3 型、及び 7.4 型の化合物と類似の化合物）を反応において代わりに使用することで、式 7.5 と類似の N-置換-5-ピリダジニル-カルボキサミド誘導体を得ることができる。

40

50

【0412】

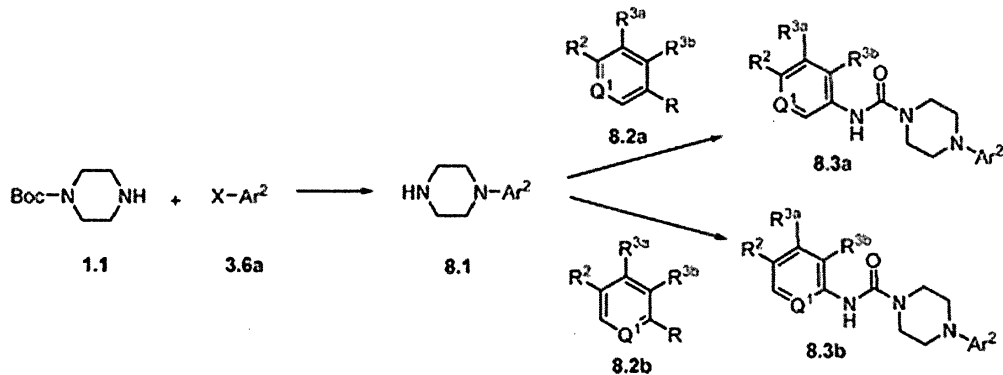
8. 経路VIIII

1つの態様では、4-置換-N-アリールピペラジシン-1-カルボキサミド誘導体は、以下に示されるように調製することができる。

【0413】

スキーム8A.

【化247】

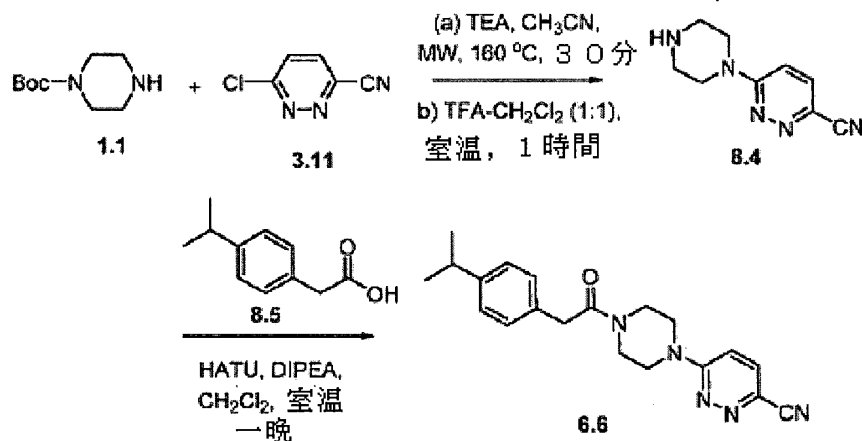


化合物は、本明細書の他の箇所に記載の化合物説明に示される置換基と共に、一般形態で示されており、式中、Xは、ハロゲンであり、Rは、-NH₂及び-COOHから選択される。以下に、より具体的な例が示される。

【0414】

スキーム8B.

【化248】



1つの態様では、上記の反応スキーム8Bに従って6.6型の化合物及び類似化合物を調製することができる。したがって、8.4型の化合物は、適切なアミン（例えば、上に示される1.1）を適切なハロゲン化アリール（例えば、上に示される3.11）でアリール化する反応によって調製することができる。適切なアミン及び適切なハロゲン化アリールは、商業的に利用可能であるか、または当業者に知られる方法によって調製される。アリール化反応は、マイクロ波照射を使用し、適切な時間（例えば、30分）、適切な温度（例えば、160 °C）で適切な塩基（例えば、トリエチルアミン）及び適切な溶媒（例え

ば、アセトニトリル)の存在下で実施される。アリール化反応の後に、脱保護反応が実施される。脱保護反応は、適切な時間(例えば、1時間)、適切な溶媒(ジクロロメタン)において適切な脱保護剤(例えば、トリフルオロ酢酸)の存在下で実施される。6.6型の化合物は、適切なアミン(例えば、上に示される8.4)の存在下で、適切なカルボン酸(例えば、8.5)のカップリング反応によって調製することができる。反応は、適切なカップリング剤(例えば、1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート(HATU))及び適切な塩基(例えば、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(DIPEA))、ならびに適切な溶媒(例えば、ジクロロメタン)の存在下で実施される。当業者であれば理解できることであるが、上記の反応は、一般化手法の例を示すものであり、上記の特定の反応物質と構造が類似した化合物(1.1型、3.6a型、8.1型、及び8.2型の化合物と類似の化合物)を反応において代わりに使用することで、式8.3と類似の4-置換-N-アリールピペラジン-1-カルボキサミド誘導体を得ることができる。

【0415】

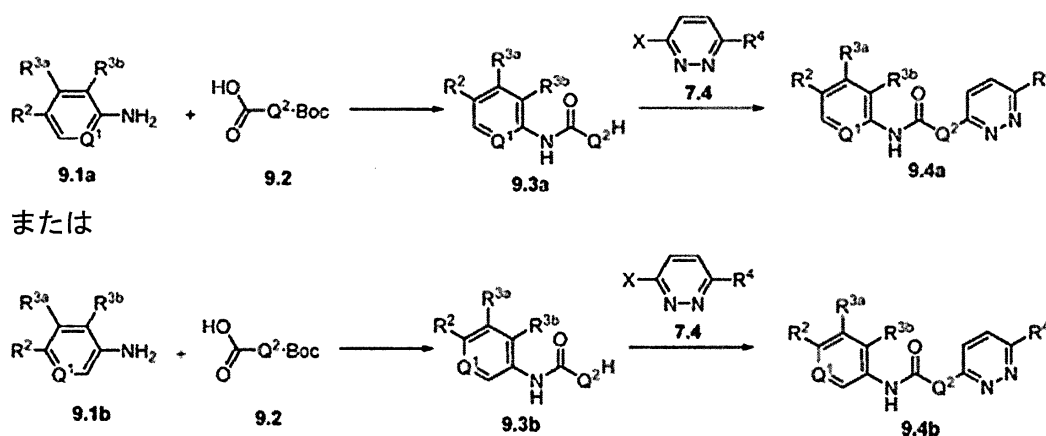
9. 経路IX

1つの態様では、置換されたピリダジニル-N-アリール-4-カルボキサミド誘導体は、以下に示されるように調製することができる。

【0416】

スキーム9A.

【化249】



化合物は、本明細書の他の箇所に記載の化合物説明に示される置換基と共に、一般形態で示されており、式中、Xは、ハロゲンである。以下に、より具体的な例が示される。

【0417】

スキーム9B.

10

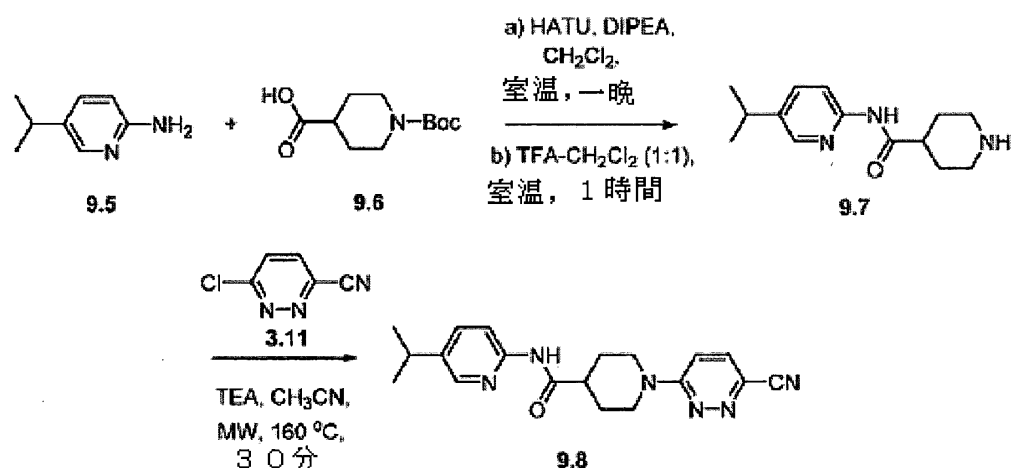
20

30

40

50

【化 2 5 0】



1つの態様では、上記の反応スキーム9Bに従って9.8型の化合物及び類似化合物を調製することができる。したがって、9.7型の化合物は、適切なアミン（例えば、上に示される9.5）と、適切なカルボン酸（例えば、上に示される9.6）と、のカップリング反応によって調製することができる。適切なアミン及び適切なカルボン酸は、商業的に利用可能であるか、または当業者に知られる方法によって調製される。カップリング反応は、適切な溶媒（例えば、ジクロロメタン）において適切なカップリング剤（例えば、HATU）及び適切な塩基（例えば、DIPEA）の存在下で実施される。9.8型の化合物は、適切なアミン（例えば、9.7）と、適切なハロゲン化アリール（例えば、上に示される3.11）と、のアリール化反応によって調製することができる。適切なハロゲン化アリールは、商業的に利用可能であるか、または当業者に知られる方法によって調製される。アリール化反応は、マイクロ波照射を使用し、適切な時間（例えば、30分）、適切な温度（例えば、160 °C）で適切な溶媒（例えば、アセトニトリル）において適切な塩基（例えば、トリエチルアミン）の存在下で実施される。当業者であれば理解できることであるが、上記の反応は、一般化手法の例を示すものであり、上記の特定の反応物質と構造が類似した化合物（7.4型、9.1型、9.2型、及び9.3型の化合物と類似の化合物）を反応において代わりに使用することで、式9.4と類似のピリダジニル-N-アリール-4-カルボキサミド誘導体を得ることができる。

【0418】

10. 経路X

1つの態様では、1-(6-置換-ピリダジン-3-イル)-アリール誘導体は、以下に示されるように調製することができる。

【0419】

スキーム10A.

10

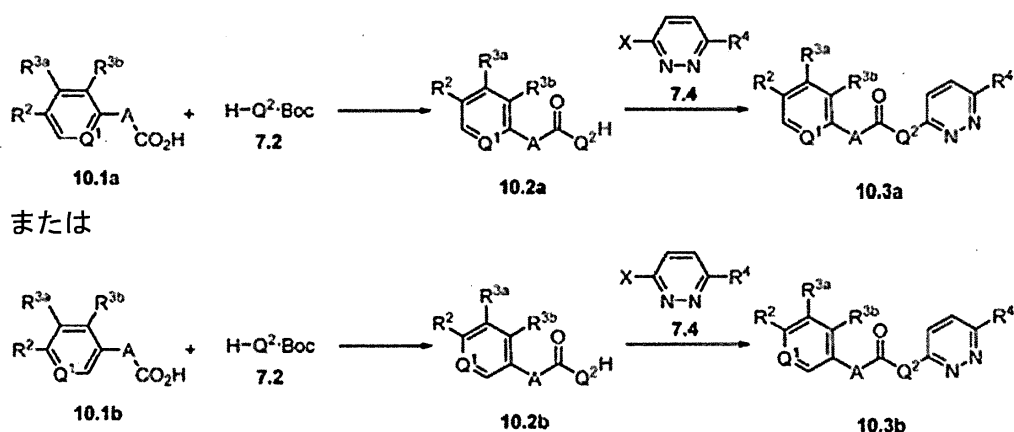
20

30

40

50

【化 2 5 1】

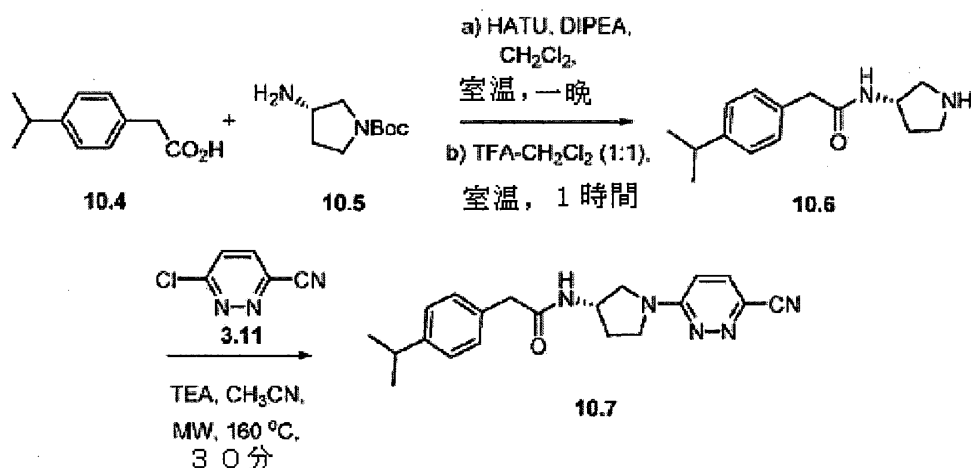


化合物は、本明細書の他の箇所に記載の化合物説明に示される置換基と共に、一般形態で示されており、式中、Xは、ハロゲンである。以下に、より具体的な例が示される。

【 0 4 2 0】

スキーム 1 0 B .

【化 2 5 2】



1つの態様では、上記の反応スキーム 1 0 B に従って 1 0 . 7 型の化合物及び類似化合物を調製することができる。したがって、1 0 . 6 型の化合物は、適切なカルボン酸（例えば、上に示される 1 0 . 4）と、適切なアミン（例えば、上に示される 1 0 . 5）と、のカップリング反応によって調製することができる。適切なカルボン酸及び適切なアミンは、商業的に利用可能であるか、または当業者に知られる方法によって調製される。カップリング反応は、適切な溶媒（例えば、ジクロロメタン）において適切なカップリング剤（例えば、H A T U）及び適切な塩基（例えば、D I P E A）の存在下で実施される。1 0 . 7 型の化合物は、適切なアミン（例えば、1 0 . 6）と、適切なハロゲン化アリール（例えば、上に示される 3 . 1 1）と、のアリール化反応によって調製することができる。適切なハロゲン化アリールは、商業的に利用可能であるか、または当業者に知られる方法によって調製される。アリール化反応は、適切な時間（例えば、3 0 分）、適切な温度（例えば、1 6 0 °C）で適切な溶媒（例えば、アセトニトリル）において適切な塩基（例えば、トリエチルアミン）の存在下で実施される。当業者であれば理解できることであるが

、上記の反応は、一般化手法の例を示すものであり、上記の特定の反応物質と構造が類似した化合物（7.2型、7.4型、10.1型、及び10.2型の化合物と類似の化合物）を反応において代わりに使用することで、式10.3と類似の1-（6-置換-ピリダジン-3-イル）-アリール誘導体を得ることができる。

【0421】

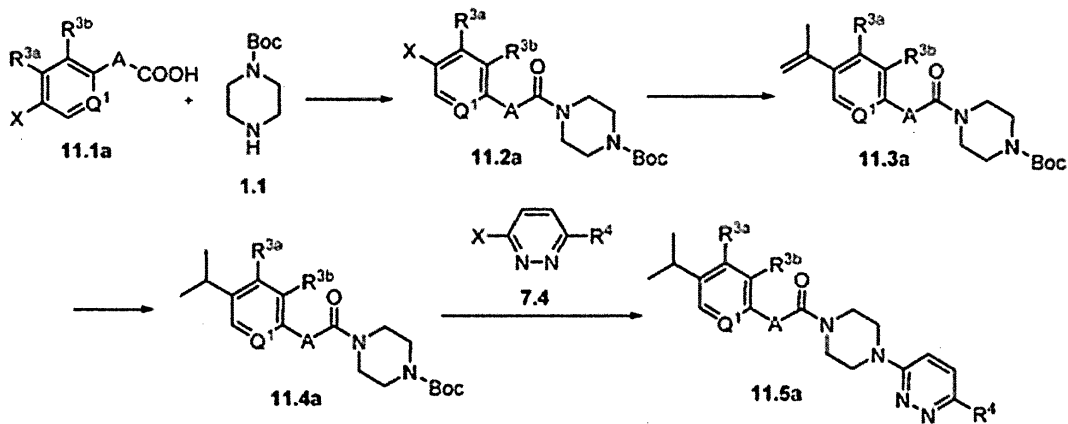
11. 経路XI

1つの態様では、置換された4-（ピリダジン-3-イル）ピペラジン誘導体は、以下に示されるように調製することができる。

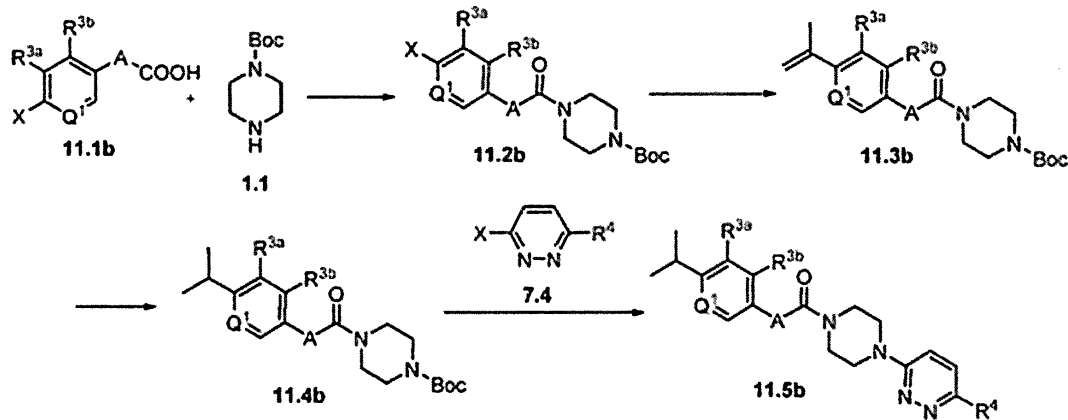
【0422】

スキーム11A.

【化253】



または



化合物は、本明細書の他の箇所に記載の化合物説明に示される置換基と共に、一般形態で示されており、式中、Xはそれぞれ、独立してハロゲンである。以下に、より具体的な例が示される。

【0423】

スキーム11B.

10

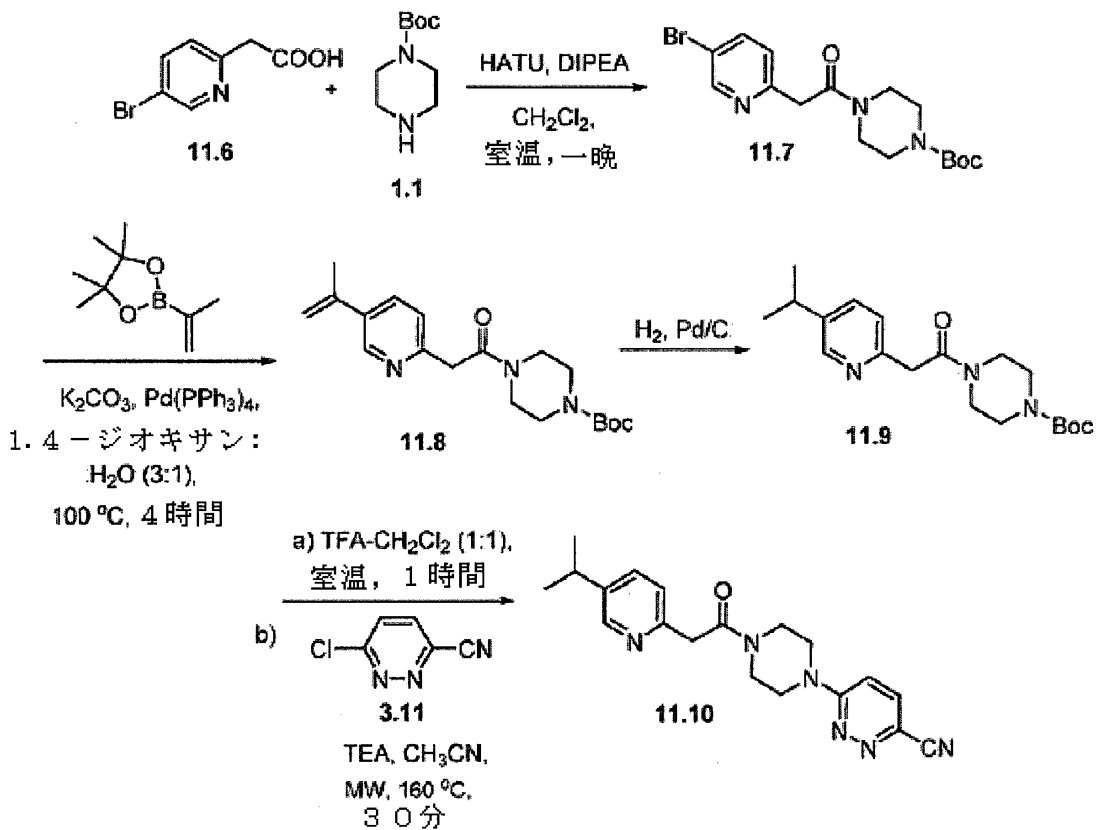
20

30

40

50

【化 2 5 4】



1つの態様では、上記の反応スキーム11Bに従って11.10型の化合物及び類似化合物を調製することができる。したがって、11.7型の化合物は、適切なアミン（例えば、上に示される1.1）と、適切なカルボン酸（例えば、上に示される11.6）と、のカップリング反応によって調製することができる。適切なアミン及び適切なカルボン酸は、商業的に利用可能であるか、または当業者に知られる方法によって調製される。カップリング反応は、適切な溶媒（例えば、ジクロロメタン）において適切なカップリング剤（例えば、HATU）及び適切な塩基（例えば、DIPEA）の存在下で実施される。11.8型の化合物は、適切なハロゲン化アリール（例えば、11.7）と、適切なアルケン（例えば、上に示される4,4,5,5-テトラメチル-2-(プロパー-1-エン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン）と、のカップリング反応によって調製することができる。適切なアルケンは、商業的に利用可能であるか、または当業者に知られる方法によって調製される。カップリング反応は、適切な溶媒系（例えば、ジオキサン-水（体積比3:1））において、適切な時間（例えば、4時間）、適切な温度（例えば、 100°C ）で適切な塩基（例えば、炭酸カリウム）及び適切な触媒（例えば、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0））の存在下で実施される。11.9型の化合物は、適切なアルケン（例えば、上に示される11.8）を還元することによって調製できる。還元は、適切な水素源（例えば、水素ガス）及び適切な触媒（例えば、パラジウム炭素）の存在下で実施される。11.10型の化合物は、脱保護を実施後、適切なアミン（例えば、上に示される11.9）と、適切なハロゲン化アリール（例えば、上に示される11.10）と、のアリール化反応によって調製することができる。適切なハロゲン化アリールは、商業的に利用可能であるか、または当業者に知られる方法によって調製される。脱保護は、適切な時間（例えば、1時間）、適切な溶媒（例えば、ジクロロメタン）において適切な脱保護剤（例えば、トリフルオロ酢酸）の存在下で実施される。アリール化反応は、適切な時間（例えば、30分）、適切な温度（例えば、 160°C ）で適切な溶媒（

例えば、アセトニトリル)において適切な塩基(例えば、トリエチルアミン)の存在下で実施される。当業者であれば理解できることであるが、上記の反応は、一般化手法の例を示すものであり、上記の特定の反応物質と構造が類似した化合物(1.1型、7.4型、11.1型、11.2型、11.3型、及び11.4型の化合物と類似の化合物)を反応において代わりに使用することで、式11.5と類似の置換された4-(ピリダジン-3-イル)ピペラジン誘導体を得ることができる。

【0424】

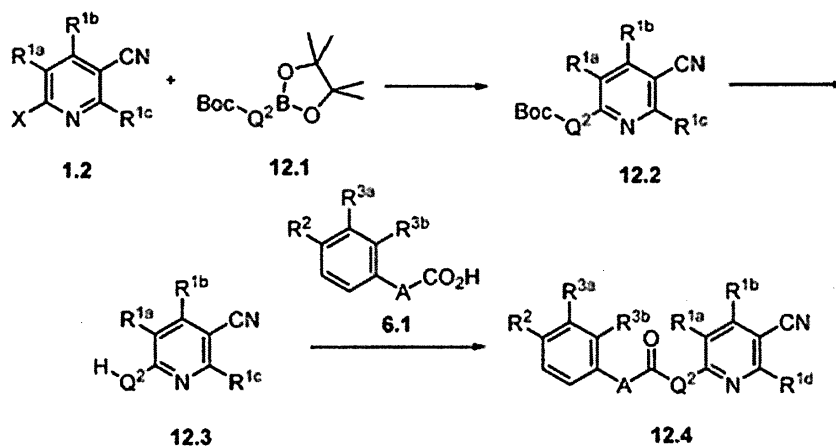
12. 経路XII

1つの態様では、フェニル6-置換-ニコチノニトリル誘導体は、以下に示されるように調製することができる。

【0425】

スキーム12A.

【化255】



化合物は、本明細書の他の箇所に記載の化合物説明に示される置換基と共に、一般形態で示される。以下に、より具体的な例が示される。

【0426】

スキーム12B.

10

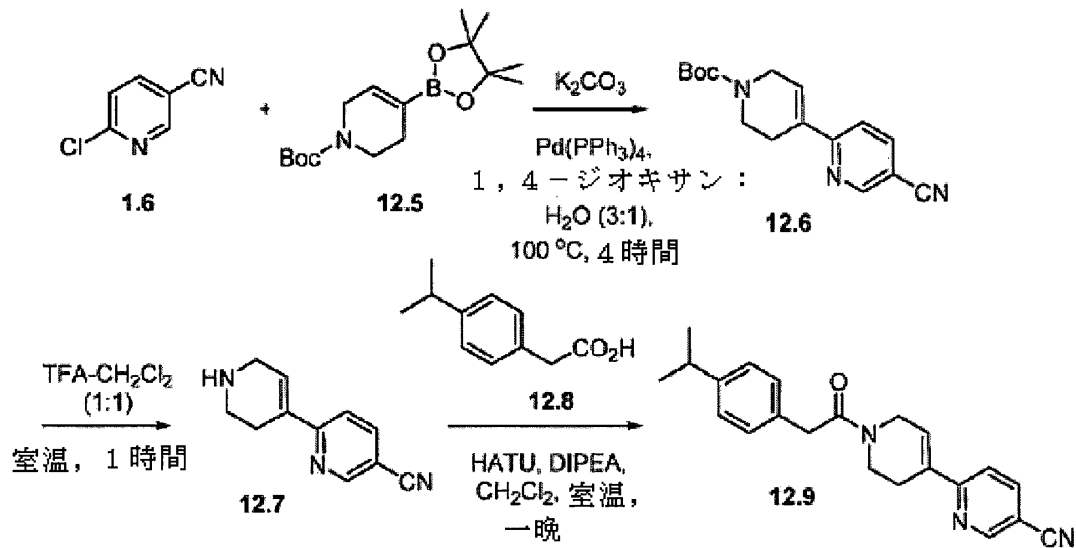
20

30

40

50

【化 2 5 6】



1つの態様では、上記の反応スキーム12Bに従って12.9型の化合物及び類似化合物を調製することができる。したがって、12.6型の化合物は、適切なハロゲン化アリール（例えば、上に示される1.6）と、適切なホウ素誘導体（例えば、上に示される12.5）と、のカップリング反応によって調製することができる。適切なハロゲン化アリール及び適切なホウ素誘導体は、商業的に利用可能であるか、または当業者に知られる方法によって調製される。カップリング反応は、適切な溶媒系（例えば、ジオキサン-水（体積比3:1））において、適切な時間（例えば、4時間）、適切な温度（例えば、100 °C）で適切な塩基（例えば、炭酸カリウム）及び適切な触媒（テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0））の存在下で実施される。12.7型の化合物は、適切なアミン（例えば、上に示される12.6）の脱保護反応によって調製することができる。脱保護反応は、適切な時間（例えば、1時間）、適切な溶媒（例えば、ジクロロメタン）において適切な脱保護剤（例えば、トリフルオロ酢酸）の存在下で実施される。12.9型の化合物は、適切なアミン（例えば、12.7）と適切なカルボン酸（例えば、12.8）とのカップリング反応によって調製することができる。適切なカルボン酸は、商業的に利用可能であるか、または当業者に知られる方法によって調製される。カップリング反応は、適切な溶媒（例えば、ジクロロメタン）において適切なカップリング剤（例えば、HATU）及び適切な塩基（例えば、DIPEA）の存在下で実施される。当業者であれば理解できることであるが、上記の反応は、一般化手法の例を示すものであり、上記の特定の反応物質と構造が類似した化合物（1.2型、6.1型、12.1型、12.2型、及び12.3型の化合物と類似の化合物）を反応において代わりに使用することで、式12.4と類似のフェニル6-置換-ニコチノニトリル誘導体を得ることができる。

【0427】

13. 経路XIII

1つの態様では、ハロアリール6-置換-ピリダジン誘導体は、以下に示されるように調製することができる。

【0428】

スキーム13A.

10

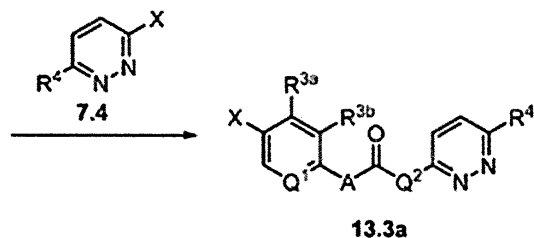
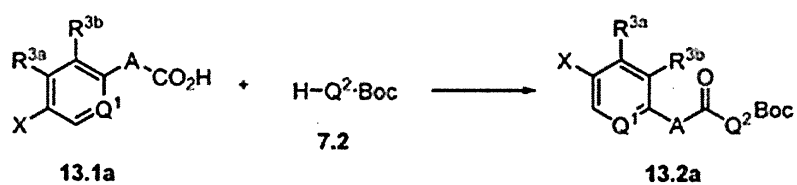
20

30

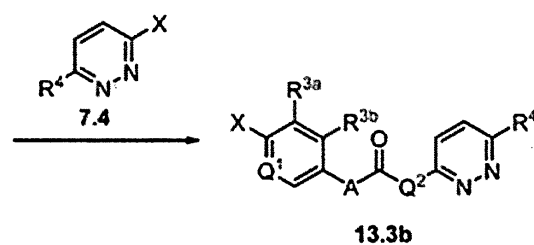
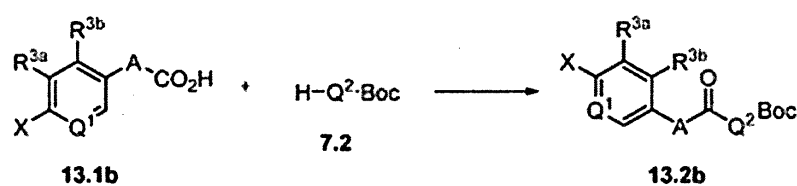
40

50

【化 2 5 7】



または

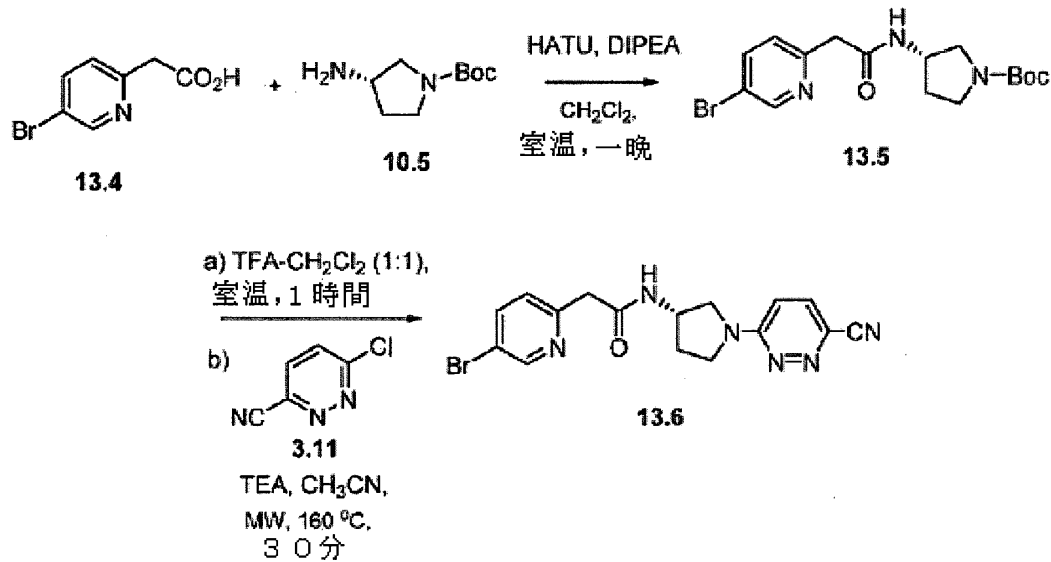


化合物は、本明細書の他の箇所に記載の化合物説明に示される置換基と共に、一般形態で示されており、式中、 X はそれぞれ、独立してハロゲンである。以下に、より具体的な例が示される。

【0 4 2 9】

スキーム 1 3 B.

【化 2 5 8】



1つの態様では、上記の反応スキーム13Bに従って13.6型の化合物及び類似化合物を調製することができる。したがって、13.5型の化合物は、適切なアミン（例えば、上に示される10.5）と、適切なカルボン酸（例えば、上に示される13.4）と、のカップリング反応によって調製することができる。適切なアミン及び適切なカルボン酸は、商業的に利用可能であるか、または当業者に知られる方法によって調製される。カップリング反応は、適切な溶媒（例えば、ジクロロメタン）において適切なカップリング剤（例えば、HATU）及び適切な塩基（例えば、DIPEA）の存在下で実施される。13.6型の化合物は、脱保護反応を実施後、適切なアミン（例えば、13.5）と、適切なハロゲン化アリール（例えば、3.11）と、のアリール化反応によって調製することができる。適切なハロゲン化アリールは、商業的に利用可能であるか、または当業者に知られる方法によって調製される。脱保護は、適切な時間（例えば、1時間）、適切な溶媒（例えば、ジクロロメタン）において適切な脱保護剤（例えば、トリフルオロ酢酸）の存在下で実施される。アリール化反応は、マイクロ波照射を使用し、適切な時間（例えば、30分）、適切な温度（例えば、 160°C ）で適切な溶媒（例えば、アセトニトリル）において適切な塩基（例えば、トリエチルアミン）の存在下で実施される。当業者であれば理解できることであるが、上記の反応は、一般化手法の例を示すものであり、上記の特定の反応物質と構造が類似した化合物（7.2型、7.4型、13.1型、及び13.2型の化合物と類似の化合物）を反応において代わりに使用することで、式13.3と類似のハロアリール6-置換-ピリダジン誘導体を得ることができる。

【0430】

14. 経路XIV

1つの態様では、アルケニルアリール6-置換-ピリダジン誘導体は、以下に示されるように調製することができる。

【0431】

スキーム14A.

10

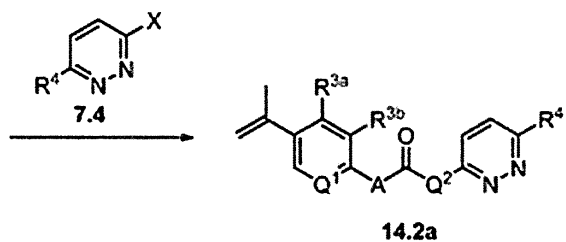
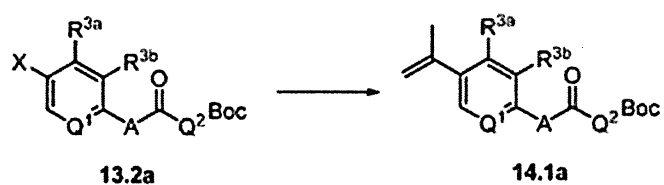
20

30

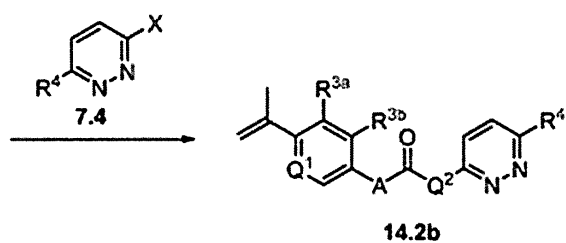
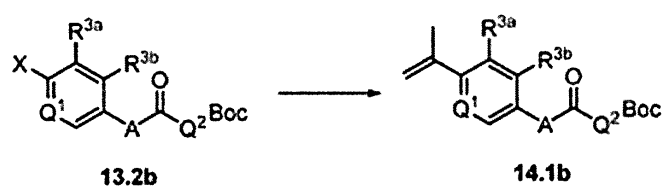
40

50

【化 2 5 9】



または

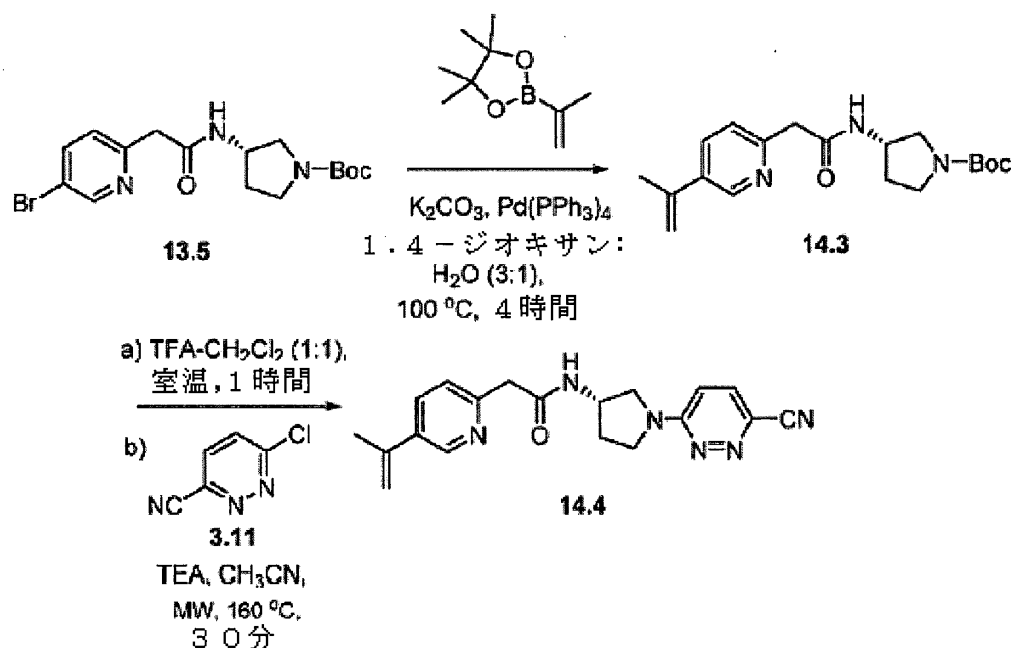


化合物は、本明細書の他の箇所に記載の化合物説明に示される置換基と共に、一般形態で示されており、式中、Xはそれぞれ、独立してハロゲンである。以下に、より具体的な例が示される。

【 0 4 3 2】

スキーム 1 4 B .

【化 2 6 0】



1つの態様では、上記の反応スキーム14Bに従って14.4型の化合物及び類似化合物を調製することができる。したがって、14.3型の化合物は、適切なハロゲン化アリール（例えば、上に示される13.5）と、適切なホウ素誘導体（例えば、上に示される4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-（プロパー-1-エン-2-イル）-1, 3, 2-ジオキサボロラン）と、のカップリング反応によって調製することができる。適切なハロゲン化アリール及び適切なホウ素誘導体は、商業的に利用可能であるか、または当業者に知られる方法によって調製される。カップリング反応は、適切な時間（例えば、4時間）、適切な温度（例えば、100 °C）で適切な塩基（例えば、炭酸カリウム）及び適切な触媒（例えば、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0））の存在下で実施される。14.4型の化合物は、脱保護反応を実施後、適切なアミン（例えば、14.3）と、適切なハロゲン化アリール（例えば、上に示される3.11）と、のアリール化反応によって調製することができる。脱保護反応は、適切な時間（例えば、1時間）、適切な溶媒（例えば、ジクロロメタン）において適切な脱保護剤（例えば、トリフルオロ酢酸）の存在下で実施される。アリール化反応は、マイクロ波照射を使用し、適切な時間（例えば、30分）、適切な温度（例えば、160 °C）で適切な溶媒（例えば、アセトニトリル）において適切な塩基（例えば、トリエチルアミン）の存在下で実施される。当業者であれば理解できることであるが、上記の反応は、一般化手法の例を示すものであり、上記の特定の反応物質と構造が類似した化合物（7.4型、13.2型、及び14.1型の化合物と類似の化合物）を反応において代わりに使用することで、式14.2と類似のアルケニルアリール6-置換-ピリダジン誘導体を得ることができる。

【0433】

15. 経路XV

1つの態様では、アルキルアリール6-置換-ピリダジン誘導体は、以下に示されるように調製することができる。

【0434】

スキーム15A.

10

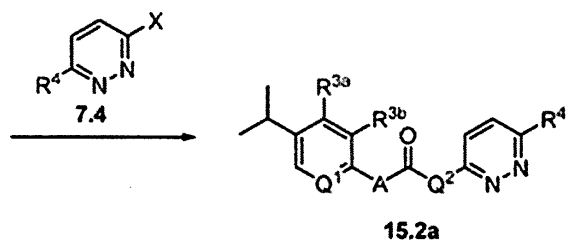
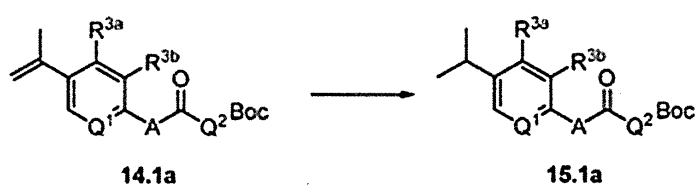
20

30

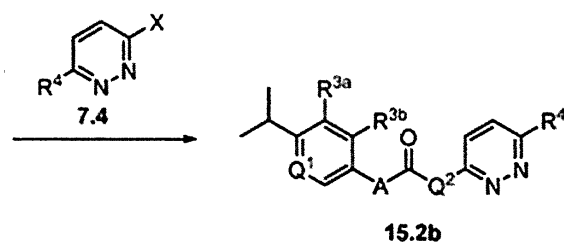
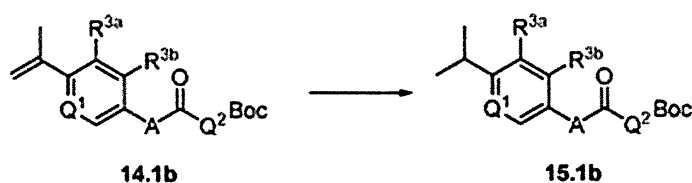
40

50

【化 2 6 1】



または

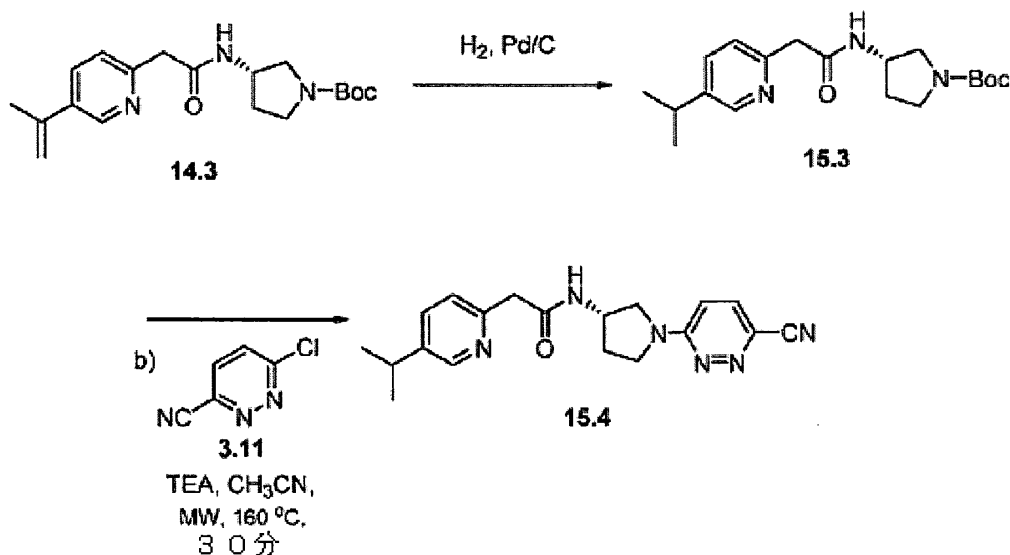


化合物は、本明細書の他の箇所に記載の化合物説明に示される置換基と共に、一般形態で示されており、式中、Xはそれぞれ、独立してハロゲンである。以下に、より具体的な例が示される。

【 0 4 3 5 】

スキーム 1 5 B .

【化 2 6 2】



1つの態様では、上記の反応スキーム15Bに従って15.4型の化合物及び類似化合物を調製することができる。したがって、15.3型の化合物は、適切なアルケン（例えば、上に示される14.3）を還元することによって調製できる。還元は、適切な水素源（例えば、水素ガス）及び適切な触媒（例えば、パラジウム炭素）の存在下で実施される。15.4型の化合物は、脱保護反応を実施後、適切なアミン（例えば、15.3）と、適切なハロゲン化アリール（例えば、3.11）と、のアリール化反応によって調製することができる。適切なハロゲン化アリールは、商業的に利用可能であるか、または当業者に知られる方法によって調製される。脱保護反応は、適切な時間（例えば、1時間）、適切な溶媒（例えば、ジクロロメタン）において適切な脱保護剤（例えば、トリフルオロ酢酸）の存在下で実施される。アリール化反応は、適切な時間（例えば、30分）、適切な温度（例えば、 $160^\circ C$ ）で適切な溶媒（例えば、アセトニトリル）において適切な塩基（例えば、トリエチルアミン）の存在下で実施される。当業者であれば理解できることであるが、上記の反応は、一般化手法の例を示すものであり、上記の特定の反応物質と構造が類似した化合物（7.4型、14.1型、及び15.1型の化合物と類似の化合物）を反応において代わりに使用することで、式15.2と類似のアルキルアリール6-置換-ピリダジン誘導体を得ることができる。

【0436】

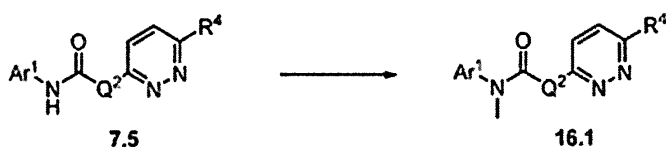
16. 経路XVI

1つの態様では、N-置換-5-ピリダジニル-N-メチルカルボキサミド誘導体は、以下に示されるように調製することができる：

【0437】

スキーム16A.

【化 2 6 3】



10

20

30

40

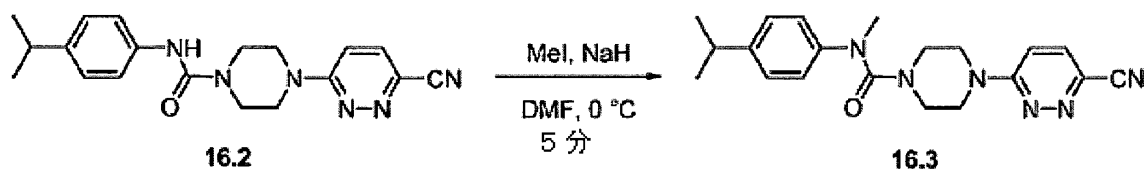
50

化合物は、本明細書の他の箇所に記載の化合物説明に示される置換基と共に、一般形態で示されており、式中、 R_4 は、ハロゲン、CN、または NO_2 である。以下に、より具体的な例が示される。

【0438】

スキーム16B.

【化264】



1つの態様では、上記の反応スキーム16Bに従って16.3型の化合物及び類似化合物を調製することができる。したがって、16.3型のN-メチル化化合物は、適切な尿素（例えば、上に示される16.2）をヨードメタンと反応させることによって調製できる。適切な尿素は、経路VIIに既に記載した方法によって調製することができ、ヨードメタンは、商業的に利用可能である。N-メチル化反応は、0 °Cで適切な時間（例えば、5分）、適切な溶媒（例えば、N,N-ジメチルホルムアミド（DMF））の存在下で実施される。当業者であれば理解できることであるが、上記の反応は、一般化手法の例を示すものであり、上記の特定の反応物質と構造が類似した化合物（7.5型の化合物と類似の化合物）を反応において代わりに使用することで、式16.1と類似のN-置換-5-ピリダジニル-N-メチルカルボキサミド誘導体を得ることができる。

【0439】

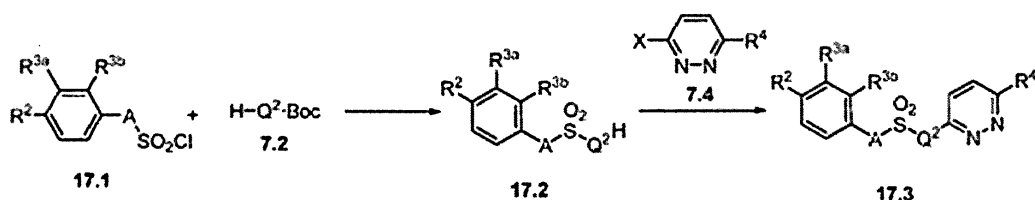
17. 経路XVII

1つの態様では、1-(6-置換-ピリダジン-3-イル)-アリールスルホンアミド誘導体は、以下に示されるように調製することができる。

【0440】

スキーム17A.

【化265】



化合物は、本明細書の他の箇所に記載の化合物説明に示される置換基と共に、一般形態で示されており、式中、Xは、ハロゲンである。以下に、より具体的な例が示される。

【0441】

スキーム17B.

10

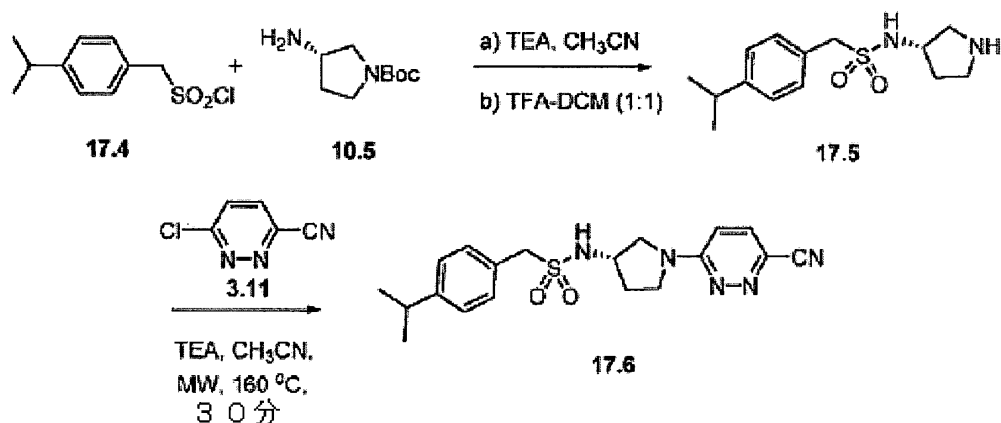
20

30

40

50

【化 2 6 6】



1つの態様では、上記の反応スキーム17Bに従って17.6型の化合物及び類似化合物を調製することができる。したがって、17.5型の化合物は、適切なスルホニルクロリド（例えば、上に示される17.4）と、適切なアミン（例えば、上に示される10.5）と、のカップリング反応によって調製することができる。適切なスルホニルクロリド及び適切なアミンは、商業的に利用可能であるか、または当業者に知られる方法によって調製される。カップリング反応は、適切な溶媒（例えば、アセトニトリル）において適切な塩基（例えば、トリエチルアミン）の存在下で実施される。カップリング反応の後に、脱保護が実施される。脱保護は、適切な時間（例えば、1時間）、適切な溶媒（例えば、ジクロロメタン）において適切な脱保護剤（例えば、トリフルオロ酢酸（TFA））の存在下で実施される。17.6型の化合物は、適切なアミン（例えば、17.5）と、適切なハロゲン化アリール（例えば、上に示される3.11）と、のアリール化反応によって調製することができる。適切なハロゲン化アリールは、商業的に利用可能であるか、または当業者に知られる方法によって調製される。アリール化反応は、適切な時間（例えば、30分）、適切な温度（例えば、160 °C）で適切な溶媒（例えば、アセトニトリル）において適切な塩基（例えば、トリエチルアミン）の存在下で実施される。当業者であれば理解できることであるが、上記の反応は、一般化手法の例を示すものであり、上記の特定の反応物質と構造が類似した化合物（17.2型、17.3型、17.5型、及び17.6型の化合物と類似の化合物）を反応において代わりに使用することで、式17.3と類似の1-（6-置換-ピリダジン-3-イル）-アリールスルホンアミド誘導体を得ることができる。

【0442】

18. 経路XVIIII

1つの態様では、置換されたアリールピペラジン-1-カルボキサミド誘導体は、以下に示されるように調製することができる。

【0443】

スキーム18A.

10

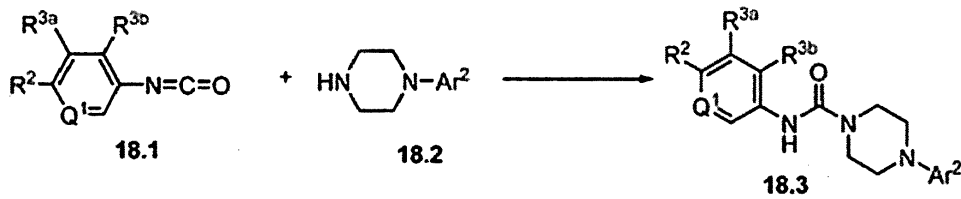
20

30

40

50

【化 2 6 7】



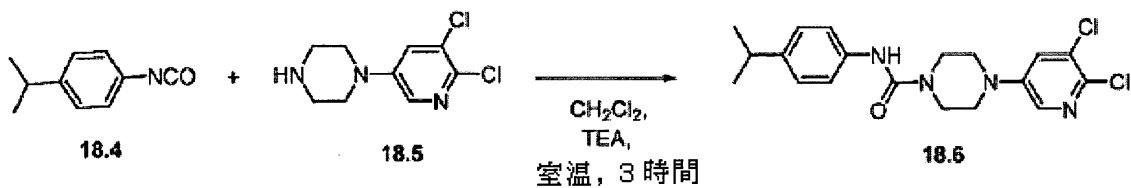
10

化合物は、本明細書の他の箇所に記載の化合物説明に示される置換基と共に、一般形態で示される。以下に、より具体的な例が示される。

【 0 4 4 4】

スキーム 1 8 B.

【化 2 6 8】



20

1つの態様では、上記の反応スキーム 1 8 Bに従って 1 8 . 6 型の化合物及び類似化合物を調製することができる。したがって、1 8 . 6 型の化合物は、適切なイソシアネート（例えば、上に示される 1 8 . 4）と、適切なアミン（例えば、上に示される 1 8 . 5）と、尿素結合形成反応によって調製することができる。適切なイソシアネート及び適切なアミンは、商業的に利用可能であるか、または当業者に知られる方法によって調製される。カップリング反応は、適切な溶媒（例えば、アセトニトリル）において適切な塩基（例えば、トリエチルアミン）の存在下で実施される。尿素結合形成反応は、適切な時間（例えば、3時間）、適切な溶媒（例えば、ジクロロメタン）において適切な塩基（例えば、トリエチルアミン）の存在下で実施される。当業者であれば理解できることであるが、上記の反応は、一般化手法の例を示すものであり、上記の特定の反応物質と構造が類似した化合物（1 8 . 1 型及び 1 8 . 2 型の化合物と類似の化合物）を反応において代わりに使用することで、式 1 8 . 3 と類似の置換されたアリアルピペラジン-1-カルボキサミド誘導体を得ることができる。

30

【 0 4 4 5】

1 9 . 経路 X I X

1つの態様では、4-置換-N-アリアルピペラジン-1-カルボキサミド誘導体は、以下に示されるように調製することができる。

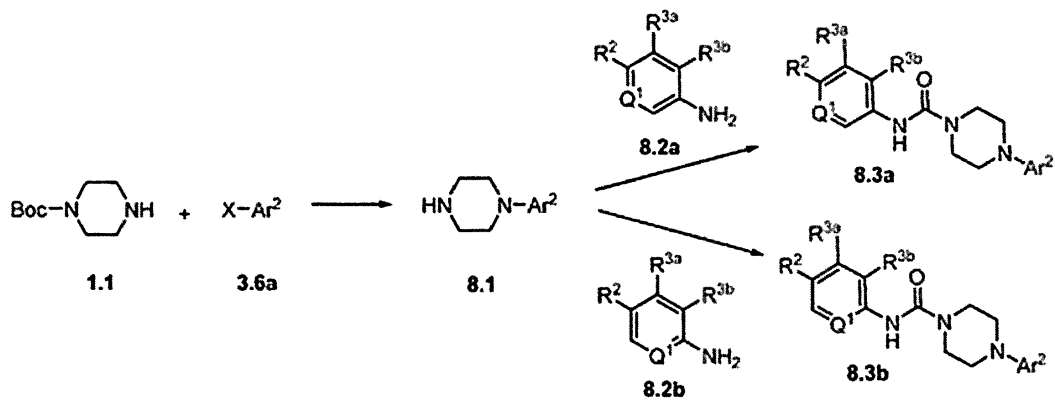
40

【 0 4 4 6】

スキーム 1 9 A.

50

【化 2 6 9】

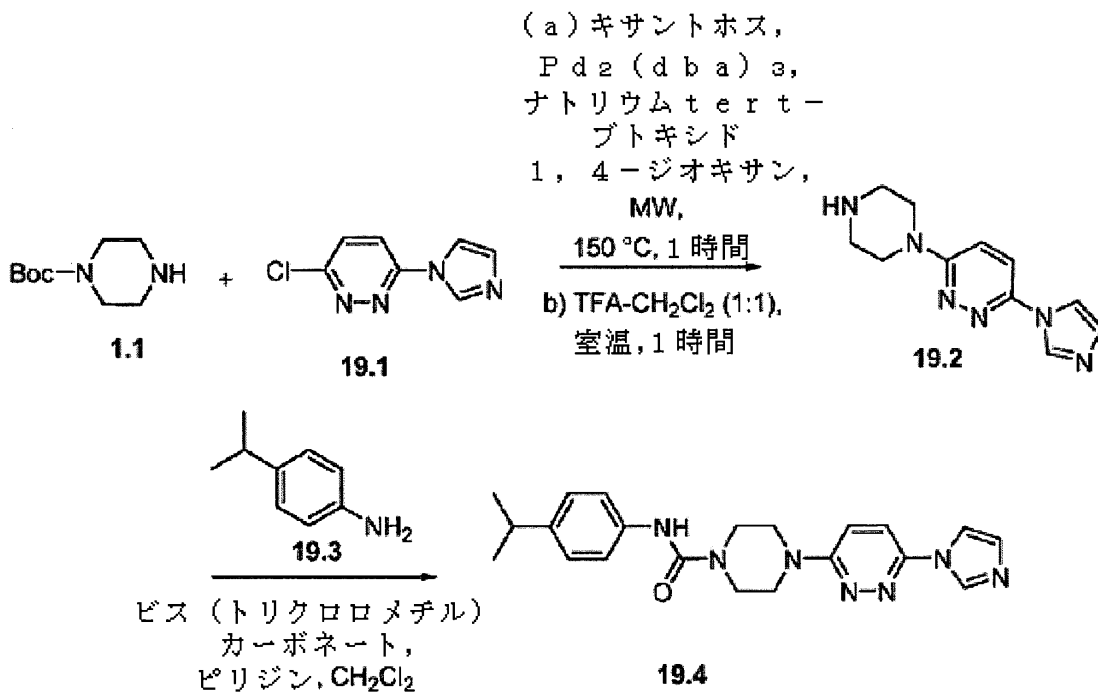


化合物は、本明細書の他の箇所に記載の化合物説明に示される置換基と共に、一般形態で示されており、式中、Xは、ハロゲンである。以下に、より具体的な例が示される。

【0 4 4 7】

スキーム 1 9 B .

【化 2 7 0】



1つの態様では、上記の反応スキーム 1 9 B に従って 1 9 . 4 型の化合物及び類似化合物を調製することができる。したがって、1 9 . 2 型の化合物は、適切なアミン（例えば、上に示される 1 . 1）を適切なハロゲン化アリール（例えば、上に示される 1 9 . 1）でアリール化する反応を実施した後、脱保護反応を実施することによって調製できる。適切なアミン及び適切なハロゲン化アリールは、商業的に利用可能であるか、または当業者に知られる方法によって調製される。アリール化反応は、マイクロ波照射を使用し、適切な時間（例えば、6 0 分）、適切な温度（例えば、1 5 0 °C）で適切な触媒（例えば、トリ

ス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）、適切な塩基（例えば、ナトリウム *tert*-ブトキシド）、適切な配位子（例えば、キサントホス）、及び適切な溶媒（例えば、1,4-ジオキサン）の存在下で実施される。アリール化反応の後に、脱保護反応が実施される。脱保護反応は、適切な時間（例えば、1時間）、適切な溶媒（ジクロロメタン）において適切な脱保護剤（例えば、トリフルオロ酢酸）の存在下で実施される。19.4型の化合物は、尿素結合形成反応によって調製することができる。尿素結合形成反応は、適切な塩基（例えば、ピリジン）及び適切な溶媒（例えば、ジクロロメタン）の存在下で、適切なアミン（例えば、19.2）と、イソシアネート誘導体（適切なアミン（例えば、19.3）及び適切なホスゲン誘導体（例えば、ビス（トリクロロメチル）カーボネート）からインサイチュで形成される）と、の間で実施される。当業者であれば理解

10

【0448】

20. 経路 X X

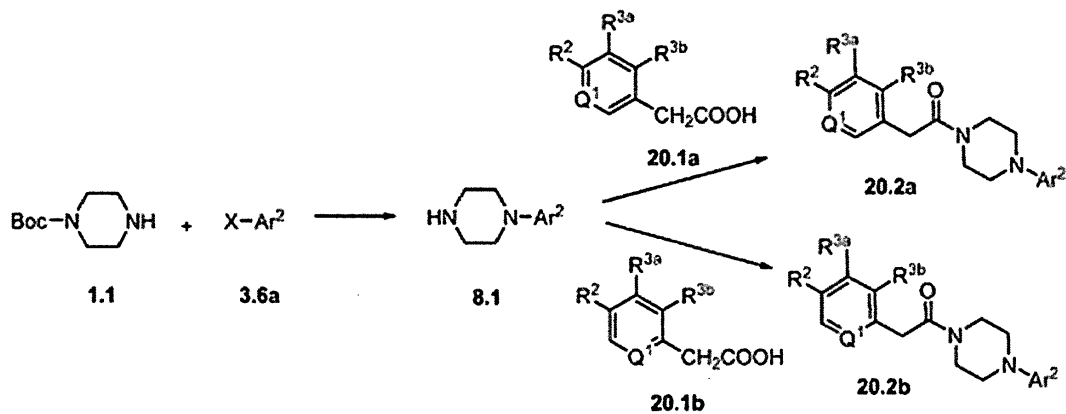
1つの態様では、4-置換-アリールピペラジン-1-カルボキサミド誘導体は、以下に示されるように調製することができる。

【0449】

スキーム 20 A.

20

【化271】



30

化合物は、本明細書の他の箇所に記載の化合物説明に示される置換基と共に、一般形態で示される。以下に、より具体的な例が示される。

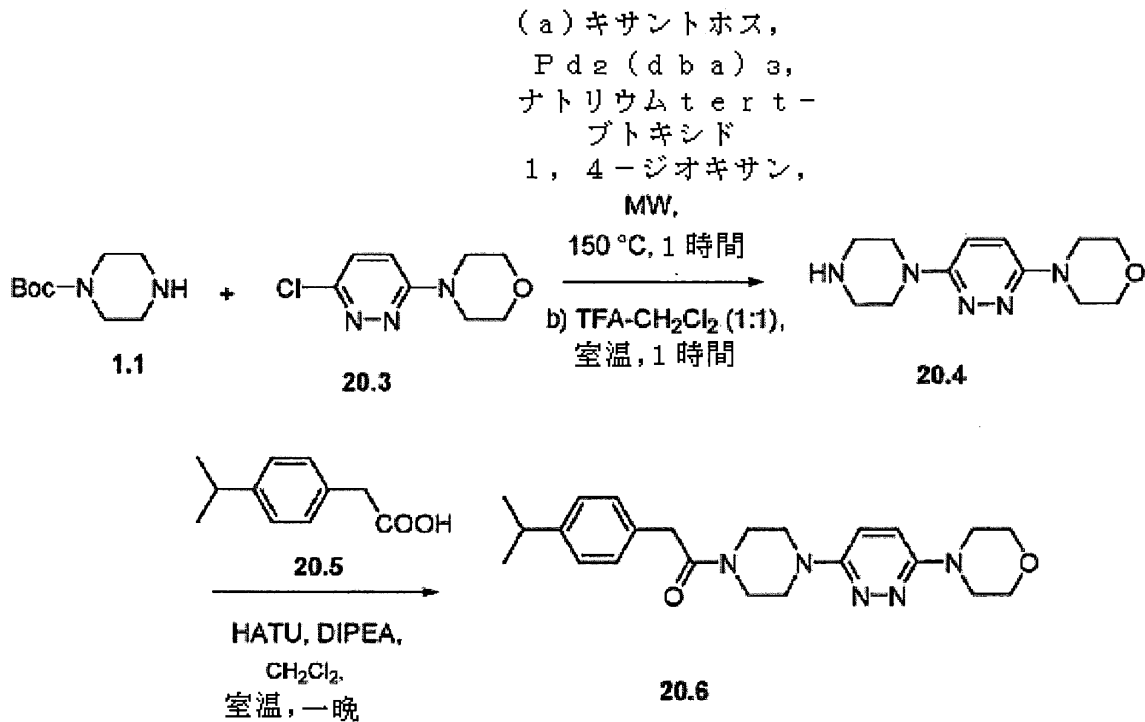
【0450】

スキーム 20 B.

40

50

【化 2 7 2】



1つの態様では、上記の反応スキーム20Bに従って20.6型の化合物及び類似化合物を調製することができる。したがって、20.4型の化合物は、適切なアミン（例えば、上に示される1.1）を適切なハロゲン化アリール（例えば、上に示される20.3）でアリール化する反応を実施した後、脱保護反応を実施することによって調製できる。適切なアミン及び適切なハロゲン化アリールは、商業的に利用可能であるか、または当業者に知られる方法によって調製される。アリール化反応は、マイクロ波照射を使用し、適切な時間（例えば、60分）、適切な温度（例えば、150℃）で適切な触媒（例えば、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0））、適切な塩基（例えば、ナトリウム *tert*-ブトキシド）、適切な配位子（例えば、キサントホス）、及び適切な溶媒（例えば、1, 4-ジオキサン）の存在下で実施される。脱保護反応は、適切な時間（例えば、1時間）、適切な溶媒（ジクロロメタン）において適切な脱保護剤（例えば、トリフルオロ酢酸）の存在下で実施される。20.6型の化合物は、アミン20.4と、適切なカルボン酸（例えば、上に示される20.5）と、のカップリング反応によって調製することができる。カップリング反応は、適切な溶媒（例えば、ジクロロメタン）において適切なカップリング剤（例えば、HATU）及び適切な塩基（例えば、DIPEA）の存在下で実施される。当業者であれば理解できることであるが、上記の反応は、一般化手法の例を示すものであり、上記の特定の反応物質と構造が類似した化合物（1.1型、3.6a型、8.1型、及び20.1型の化合物と類似の化合物）を反応において代わりに使用することで、式20.2a及び式20.2bと類似の4-置換-アリールピペラジン-1-カルボキサミド誘導体を得ることができる。

【0451】

21. 経路XXI

1つの態様では、置換されたアリールピリダジニル誘導体またはヘテロアリールピリダジニル誘導体は、以下に示されるように調製することができる。

【0452】

スキーム21A.

10

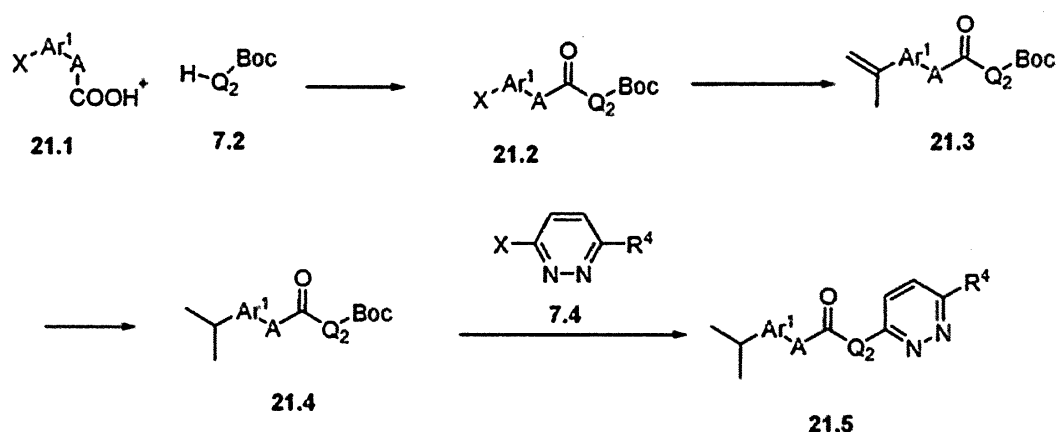
20

30

40

50

【化 2 7 3】

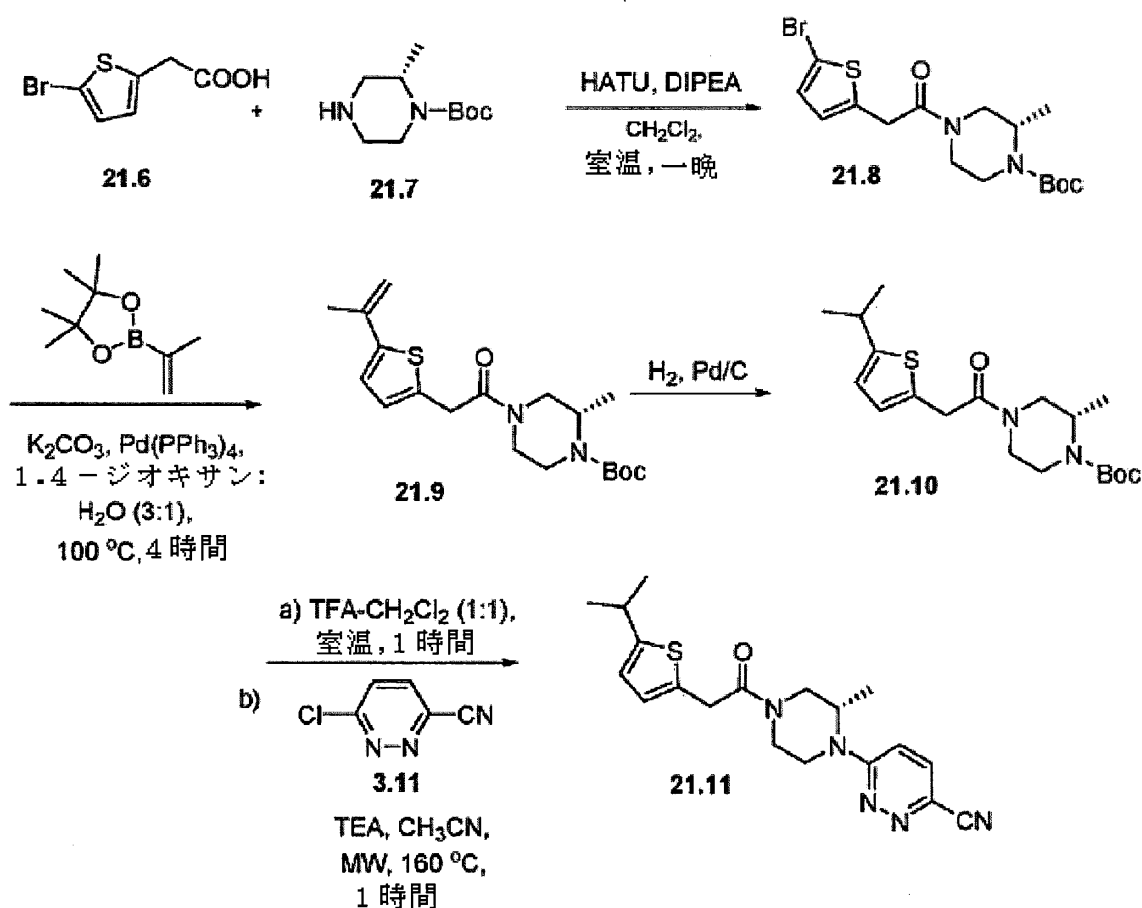


化合物は、本明細書の他の箇所に記載の化合物説明に示される置換基と共に、一般形態で示されており、式中、Xはそれぞれ、独立してハロゲンである。以下に、より具体的な例が示される。

【0 4 5 3】

スキーム 2 1 B.

【化 2 7 4】



1つの態様では、上記の反応スキーム21Bに従って21.11型の化合物及び類似化合物を調製することができる。したがって、21.8型の化合物は、適切なアミン（例えば、上に示される21.7）と、適切なカルボン酸（例えば、上に示される21.6）と、のカップリング反応によって調製することができる。適切なアミン及び適切なカルボン酸は、商業的に利用可能であるか、または当業者に知られる方法によって調製される。カップリング反応は、適切な溶媒（例えば、ジクロロメタン）において適切なカップリング剤（例えば、HATU）及び適切な塩基（例えば、DIEA）の存在下で実施される。21.9型の化合物は、適切なハロゲン化アリール（例えば、21.8）と、適切なアルケン（例えば、上に示される4,4,5,5-テトラメチル-2-（プロパー-1-エン-2-イル）-1,3,2-ジオキサボロラン）と、のカップリング反応によって調製することができる。適切なアルケンは、商業的に利用可能であるか、または当業者に知られる方法によって調製される。カップリング反応は、適切な溶媒系（例えば、ジオキサン-水（体積比3:1））において、適切な時間（例えば、4時間）、適切な温度（例えば、100℃）で適切な塩基（例えば、炭酸カリウム）及び適切な触媒（例えば、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0））の存在下で実施される。21.10型の化合物は、適切なアルケン（例えば、上に示される21.9）を還元することによって調製できる。還元は、適切な水素源（例えば、水素ガス）及び適切な触媒（例えば、パラジウム炭素）の存在下で実施される。21.11型の化合物は、脱保護を実施した後、適切なアミン（例えば、上に示される21.10）と、適切なハロゲン化アリール（例えば、上に示される3.11）と、のアリール化反応によって調製することができる。適切なハロゲン化アリールは、商業的に利用可能であるか、または当業者に知られる方法によって調製される。脱保護は、適切な時間（例えば、1時間）、適切な溶媒（例えば、ジクロロメタン）において適切な脱保護剤（例えば、トリフルオロ酢酸）の存在下で実施される。アリール化反応は、適切な時間（例えば、1時間）、適切な温度（例えば、160℃）で適切な溶媒（例えば、アセトニトリル）において適切な塩基（例えば、トリエチルアミン）の存在下で実施される。当業者であれば理解できることであるが、上記の反応は、一般化手法の例を示すものであり、上記の特定の反応物質と構造が類似した化合物（7.2型、7.4型、21.1型、21.2型、21.3型、及び21.4型の化合物と類似の化合物）を反応において代わりに使用することで、式21.5と類似の置換されたアリールピリダジニル誘導体またはヘテロアリールピリダジニル誘導体を得ることができる。

【0454】

22. 経路XXII

1つの態様では、置換された4-アリール-N-フェニルカルボキサミド誘導体は、以下に示されるように調製することができる。

【0455】

スキーム22A.

10

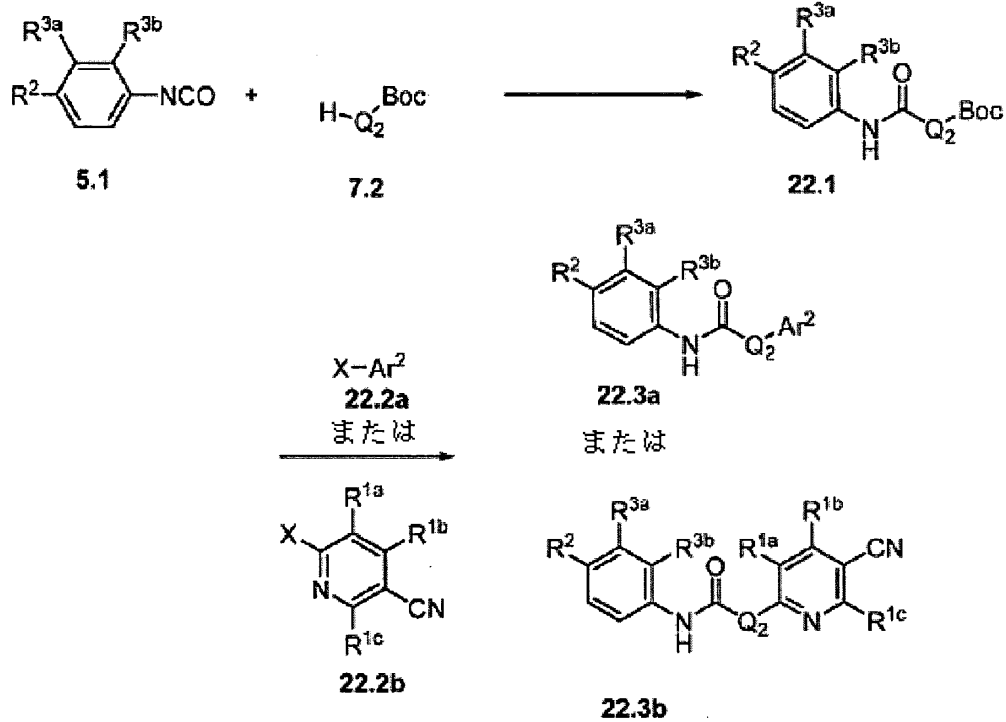
20

30

40

50

【化 2 7 5】



10

20

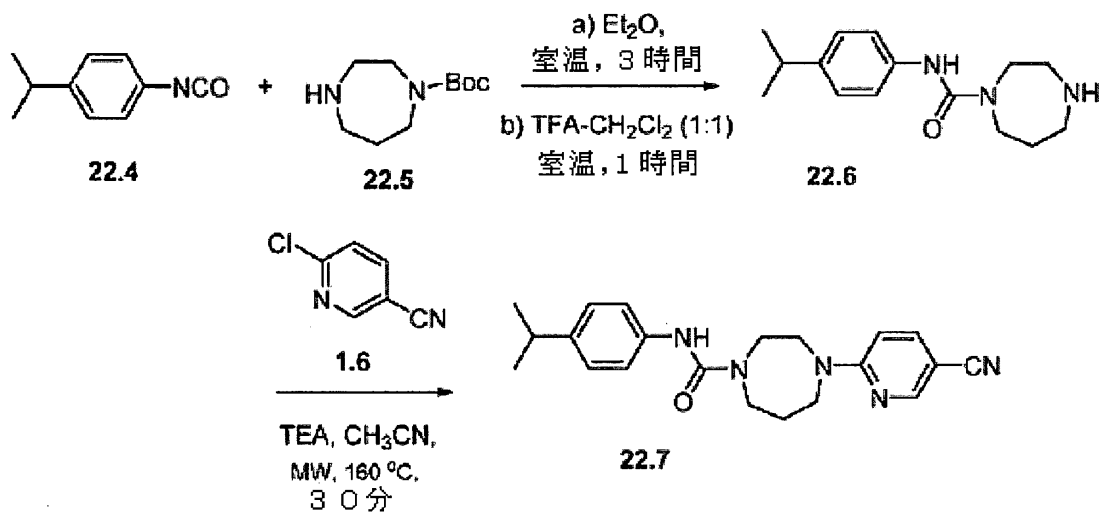
化合物は、本明細書の他の箇所に記載の化合物説明に示される置換基と共に、一般形態で示されており、式中、Xは、ハロゲンである。以下に、より具体的な例が示される。

【 0 4 5 6】

スキーム 2 2 B .

【化 2 7 6】

30



40

1つの態様では、上記の反応スキーム 2 2 B に従って 2 2 . 7 型の化合物及び類似化合物を調製することができる。したがって、2 2 . 6 型の化合物は、適切なアミン（例えば、上に示される 2 2 . 5）と、適切なイソシアネート（例えば、上に示される 2 2 . 4）と、の間の尿素結合形成反応によって調製することができる。適切なアミン及び適切なイソ

50

シアネートは、商業的に利用可能であるか、または当業者に知られる方法によって調製される。尿素結合形成反応は、適切な時間（例えば、3時間）、適切な溶媒（例えば、ジエチルエーテル）の存在下で実施される。求核置換の後に、脱保護反応が実施される。脱保護反応は、適切な時間（例えば、1時間）、適切な溶媒（例えば、ジクロロメタン）において適切な脱保護剤（例えば、トリフルオロ酢酸）の存在下で実施される。22.7型の化合物は、適切なアミン（例えば、上に示される22.6）と、適切なハロゲン化アリール（例えば、上に示される1.6）と、のアリール化反応によって調製することができる。適切なハロゲン化アリールは、商業的に利用可能であるか、または当業者に知られる方法によって調製される。アリール化反応は、マイクロ波照射を使用し、適切な時間（例えば、30分）、適切な温度（例えば、160℃）で適切な溶媒（例えば、アセトニトリル）において適切な塩基（例えば、トリエチルアミン）の存在下で実施される。当業者であれば理解できることであるが、上記の反応は、一般化手法の例を示すものであり、上記の特定の反応物質と構造が類似した化合物（5.1型、7.2型、22.1型、及び22.2型の化合物と類似の化合物）を反応において代わりに使用することで、式22.3a及び式22.3bと類似の4-アリール-N-フェニルカルボキサミド誘導体を得ることができる。

【0457】

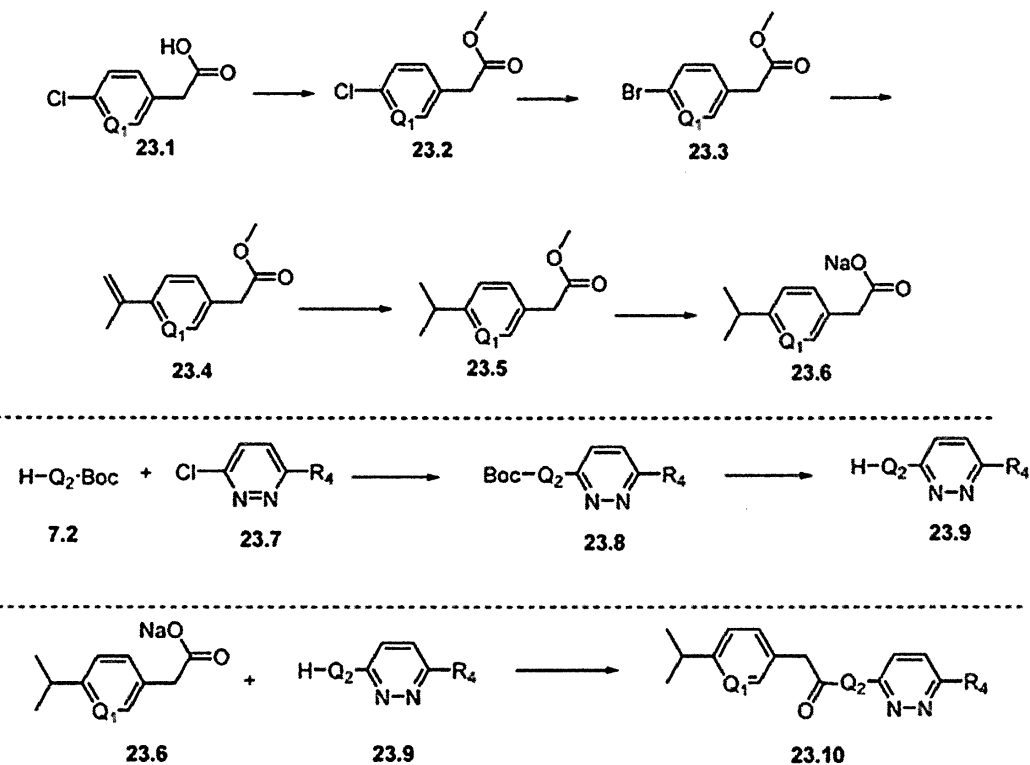
23. 経路XIIII

1つの態様では、アルキルアリール6-置換-ピリダジン誘導体は、以下に示されるように調製することができる。

【0458】

スキーム23A.

【化277】



化合物は、本明細書の他の箇所に記載の化合物説明に示される置換基と共に、一般形態で示される。以下に、より具体的な例が示される。

【0459】

スキーム23B.

10

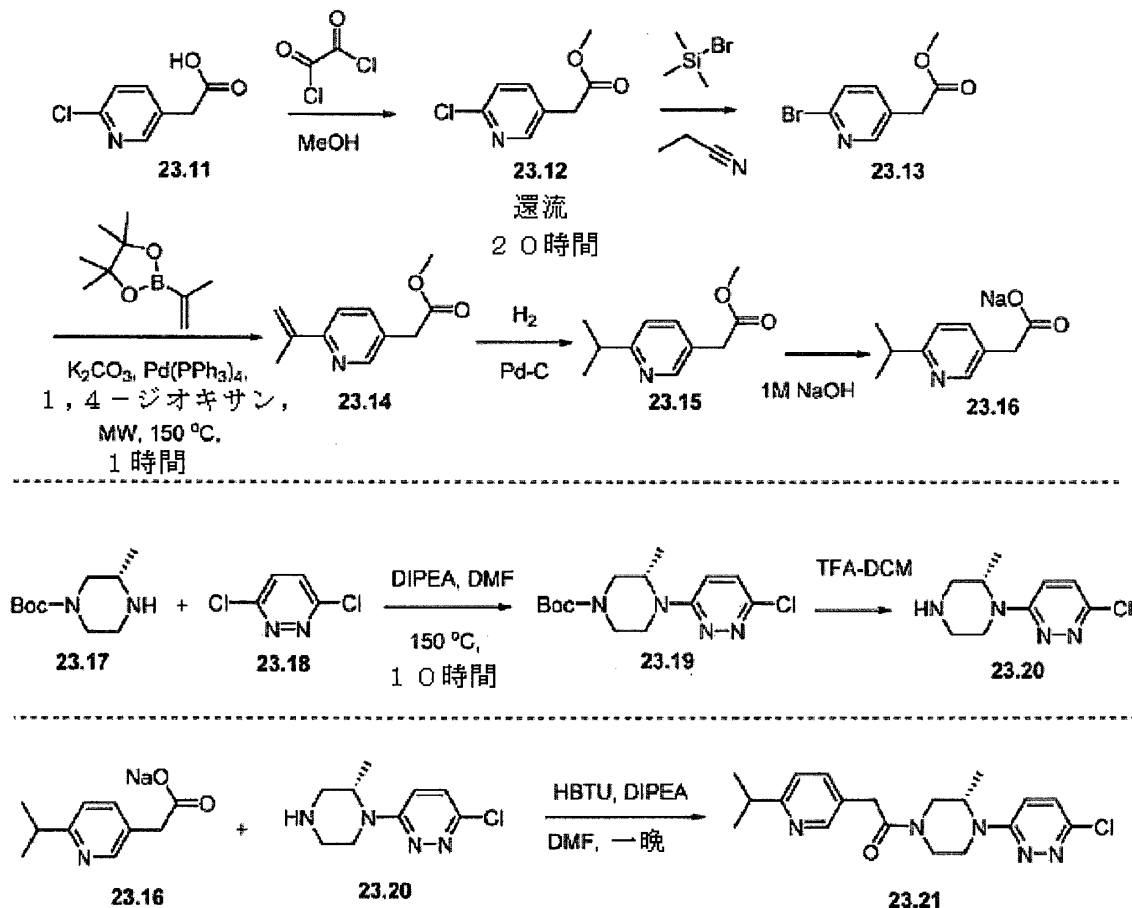
20

30

40

50

【化 2 7 8】



1つの態様では、上記の反応スキーム23Bに従って23.21型の化合物及び類似化合物を調製することができる。したがって、23.12型の化合物は、カルボン酸（例えば、上に示される23.11）とシュウ酸ジクロリドとの間のメチルエステル形成反応によって調製することができる。適切なカルボン酸は、商業的に利用可能であるか、または当業者に知られる方法によって調製される。メチルエステル形成反応は、適切な時間（例えば、1時間）、適切な溶媒（例えば、メタノール）の存在下で実施される。23.13型の化合物は、適切なヘテロアリアルクロリド（例えば、23.12）とブロモトリメチルシランとの間のクロリド置換反応によって調製することができる。クロリド置換反応は、適切な時間（例えば、20時間）、適切な温度（例えば、 110°C ）で適切な溶媒（例えば、プロピオニトリル）において実施される。23.14型の化合物は、適切なハロゲン化アリール（例えば、23.13）と、適切なアルケン（例えば、上に示される4,4,5,5-テトラメチル-2-(プロパー-1-エン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン）と、のカップリング反応によって調製することができる。適切なアルケンは、商業的に利用可能であるか、または当業者に知られる方法によって調製される。カップリング反応は、マイクロ波照射を使用し、適切な溶媒系（例えば、ジオキサン）において適切な時間（例えば、1時間）、適切な温度（例えば、 150°C ）で適切な塩基（例えば、炭酸カリウム）及び適切な触媒（例えば、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム(0)）の存在下で実施される。23.15型の化合物は、適切なアルケン（例えば、上に示される23.14）を還元することによって調製できる。還元は、適切な水素源（例えば、水素ガス）及び適切な触媒（例えば、パラジウム炭素）の存在下で実施される。23.16型の化合物は、適切なエステル（例えば、上に示される23.15）のエス

テル脱保護反応によって調製することができる。エステル脱保護反応は、適切な塩基（例えば、水酸化ナトリウム）を使用して実施される。

【0460】

23.19型の化合物は、適切なアミン（例えば、上に示される23.17）と、適切なハロゲン化アリール（例えば、上に示される23.18）と、のアリール化反応によって調製することができる。適切なハロゲン化アリールは、商業的に利用可能であるか、または当業者に知られる方法によって調製される。アリール化反応は、適切な時間（例えば、10時間）、適切な温度（例えば、150℃）で適切な溶媒（例えば、ジメチルホルムアミド）において適切な塩基（例えば、ジイソプロピルエチルアミン）の存在下で実施される。23.20型の化合物は、脱保護反応によって調製することができる。脱保護反応は、適切な時間（例えば、1時間）、適切な溶媒（例えば、ジクロロメタン）において適切な脱保護剤（例えば、トリフルオロ酢酸）の存在下で実施される。

10

【0461】

23.21型の化合物は、適切なアミン（例えば、上に示される23.20）と、適切なカルボン酸ナトリウム塩（例えば、上に示される23.16）と、のカップリング反応によって調製することができる。カップリング反応は、適切な溶媒（例えば、ジクロロメタン）において適切なカップリング剤（例えば、HATU）及び適切な塩基（例えば、DIEA）の存在下で実施される。

【0462】

当業者であれば理解できることであるが、上記の反応は、一般化手法の例を示すものであり、上記の特定の反応物質と構造が類似した化合物（7.2型、23.1型、23.2型、23.3型、23.4型、23.5型、23.6型、23.7型、23.8型、及び23.9型の化合物と類似の化合物）を反応において代わりに使用することで、式23.10と類似の4-アリール-N-フェニルカルボキサミド誘導体を得ることができる。

20

【0463】

24. 経路XXIV

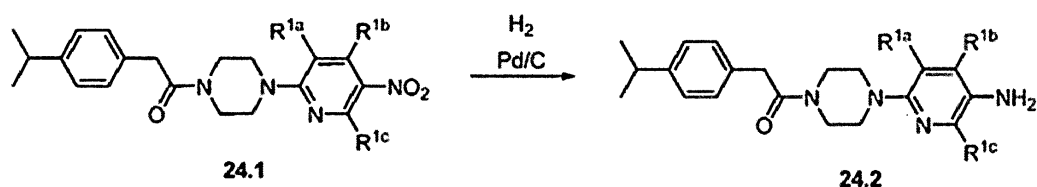
1つの態様では、4-置換-アリールピペラジン-1-カルボキサミド誘導体は、以下に示されるように調製することができる。

【0464】

スキーム24A.

30

【化279】



化合物は、本明細書の他の箇所に記載の化合物説明に示される置換基と共に、一般形態で示される。以下に、より具体的な例が示される。

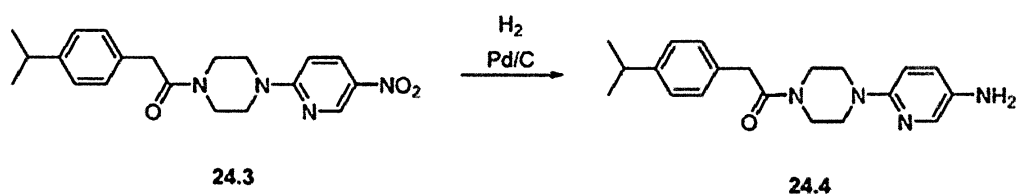
40

【0465】

スキーム24B.

50

【化 2 8 0】



1つの態様では、上記の反応スキーム24Bに従って24.4型の化合物及び類似化合物を調製することができる。したがって、24.4型の化合物は、適切なニト（nitro）化合物（例えば、上に示される24.3）の還元反応によって調製することができる。ニトロの還元は、適切な水素源（例えば、水素ガス）及び適切な触媒（例えば、パラジウム炭素）の存在下で実施される。当業者であれば理解できることであるが、上記の反応は、一般化手法の例を示すものであり、上記の特定の反応物質と構造が類似した化合物（24.3型の化合物と類似の化合物）を反応において代わりに使用することで、式24.4と類似の4-置換-アリールピペラジン-1-カルボキサミド誘導体を得ることができる。

【0466】

開示の方法はそれぞれ、追加の段階、操作、及び／または要素をさらに含み得ることが企図される。いずれか1つまたは複数の段階、操作、及び／または要素を任意選択で本発明から除外できることも企図される。開示の方法は、開示の化合物を得るために使用することができる」と理解される。開示の方法の産物は、開示の使用法において用いることができる」と理解される。

【0467】

D. 医薬組成物

1つの態様では、開示の化合物またはその医薬的に許容可能な塩、及び医薬的に許容可能な担体を含む医薬組成物が開示される。

【0468】

さまざまな態様において、本発明の化合物及び組成物は、医薬組成物において投与することができ、こうした医薬組成物は、意図される投与方法に従って製剤化される。本明細書に記載の化合物及び組成物は、1つまたは複数の生理学的に許容可能な担体または賦形剤を使用し、通常の様式で製剤化することができる。例えば、医薬組成物は、局所投与または全身投与のために製剤化することができ、こうした投与は、例えば、耳への滴下もしくは注射による投与、吹送（耳へのものなど）、静脈内投与、局所投与、または経口投与である。

【0469】

投与のための医薬組成物の性質は、投与様式に依存するものであり、当業者によって容易に決定され得る。さまざまな態様において、医薬組成物は、無菌または無菌化可能である。本発明において取り上げられる治療組成物は、担体または賦形剤を含み得、こうしたものの多くが当業者に知られている。使用することができる賦形剤には、緩衝剤（例えば、クエン酸緩衝剤、リン酸緩衝剤、酢酸緩衝剤、及び重炭酸緩衝剤）、アミノ酸、尿素、アルコール、アスコルビン酸、リン脂質、ポリペプチド（例えば、血清アルブミン）、EDTA、塩化ナトリウム、リポソーム、マンニトール、ソルビトール、水、ならびにグリセロールが含まれる。本発明において取り上げられる核酸、ポリペプチド、小分子、及び他の調節化合物は、任意の標準的な投与経路によって投与することができる。例えば、投与は、非経口投与、静脈内投与、皮下投与、または経口投与であり得る。調節化合物は、対応する投与経路に応じてさまざまな方法で製剤化することができる。例えば、耳への滴下による投与、注射、または経口摂取のためには、液体溶液を調製することができ、経口摂取または局所適用のためには、ゲルまたは粉末を調製することができる。そのような製剤の調製方法はよく知られており、例えば、Remington's Pharmaceut

ical Sciences, 18th Ed., Gennaro, ed., Mack Publishing Co., Easton, PA 1990において見つけることができる。

【0470】

さまざまな態様において、開示の医薬組成物は、活性成分としての開示の化合物（その医薬的に許容可能な塩（複数可）を含む）と、医薬的に許容可能な担体と、任意選択の他の治療成分または補助剤と、を含む。即時組成物には、経口投与、直腸内投与、局所投与、ならびに非経口（皮下、筋肉内、及び静脈内を含む）投与に適したものが含まれるが、いずれかの所与の症例における最も適切な経路は、特定の宿主、ならびに活性成分が投与されている病状の性質及び重症度に依存することになる。医薬組成物は、単位剤形に好都合に存在し得、薬学分野においてよく知られる方法のいずれによっても調製することができる。

10

【0471】

さまざまな態様において、本発明の医薬組成物は、医薬的に許容可能な担体と、本発明の化合物のうちの1つの化合物または医薬的に許容可能な塩と、を含み得る。本発明の化合物またはその医薬的に許容可能な塩は、1つまたは複数の他の治療的に活性な化合物と組み合わせて医薬組成物に含めることもできる。

【0472】

用いられる医薬担体は、例えば、固体、液体、または気体であり得る。固体担体の例には、ラクトース、白土、スクロース、タルク、ゼラチン、寒天、ペクチン、アカシア、ステアリン酸マグネシウム、及びステアリン酸が含まれる。液体担体の例は、液糖、ピーナッツ油、オリーブ油、及び水である。気体担体の例には、二酸化炭素及び窒素が含まれる。

20

【0473】

経口剤形のための組成物の調製においては、任意の好都合な医薬媒体を用いることができる。例えば、経口液体調製物（懸濁液、エリキシル剤、及び溶液など）を形成するためには、水、グリコール、油、アルコール、香味剤、保存剤、着色剤、及び同様のものを使用することができ、一方、経口固体調製物（粉末、カプセル、及び錠剤など）を形成するためには、デンプン、糖、結晶セルロース、希釈剤、造粒剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤、及び同様のものなどの担体を使用することができる。その投与が容易であるため、錠剤及びカプセルは、固体医薬担体として用いられる好ましい経口投与量単位である。任意選択で、錠剤は、標準的な水性または非水性の技術によってコートすることができる。

30

【0474】

本発明の組成物を含む錠剤は、任意選択で1つまたは複数の付属成分または補助剤と共に、圧縮または成形することによって調製できる。圧縮錠剤は、粉末または顆粒などの流動性形態の活性成分を、結合剤、滑沢剤、不活性希釈剤、界面活性剤、または分散剤と任意選択で混合し、適切な機械において圧縮することによって調製できる。成形錠剤は、不活性な液体希釈剤で湿らせた粉末化合物の混合物を適切な機械において成形することによって調製できる。

【0475】

本発明の医薬組成物は、活性成分としての本発明の化合物（またはその医薬的に許容可能な塩）と、医薬的に許容可能な担体と、任意選択の1つまたは複数の追加の治療剤または補助剤と、を含む。即時組成物には、経口投与、直腸内投与、局所投与、ならびに非経口（皮下、筋肉内、及び静脈内を含む）投与に適した組成物が含まれるが、いずれかの所与の症例における最も適切な経路は、特定の宿主、ならびに活性成分が投与されている病状の性質及び重症度に依存することになる。医薬組成物は、単位剤形に好都合に存在し得、薬学分野においてよく知られる方法のいずれによっても調製することができる。

40

【0476】

非経口投与に適した本発明の医薬組成物は、活性化合物を水に含めた溶液または懸濁液として調製することができる。例えば、ヒドロキシプロピルセルロースなどの、適切な界面活性剤を含めることができる。分散液は、グリセロール、液体ポリエチレングリコール、

50

及びその混合物を油に含めたものにおいても調製することができる。さらに、有害な微生物増殖を阻止するために保存剤を含めることができる。

【0477】

注射用途に適した本発明の医薬組成物には、無菌の水性の溶液または分散液が含まれる。さらに、組成物は、そのような無菌の注射用の溶液または分散液を即時調製するための無菌粉末の形態をとり得る。すべての場合において、最終的な注射用形態は、無菌でなくてはならず、注射針の通過が容易になるように効率的に流動性でなくてはならない。医薬組成物は、製造及び保管の条件下で安定でなくてはならず、したがって、好ましくは、細菌及び真菌などの微生物の汚染作用に備えて保存されるべきである。担体は、溶媒または分散媒体であり得、こうした溶媒または分散媒体は、例えば、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、及び液体ポリエチレングリコール）、植物油、ならびにそれらの適切な混合物を含む。

10

【0478】

本発明の医薬組成物は、局所的な用途に適した形態をとり得、こうした形態は、例えば、エアロゾル、クリーム、軟膏、ローション、散布粉末、マウスウォッシュ、含嗽剤、及び同様のものなどである。さらに、組成物は、経皮機器における用途に適した形態をとり得る。こうした製剤は、通常の加工方法を介して、本発明の化合物またはその医薬的に許容可能な塩を利用して調製することができる。例として、クリームまたは軟膏は、約5重量%～約10重量%の化合物と一緒に親水性材料及び水を混合することによって調製され、その結果、所望の一貫性を有するクリームまたは軟膏が得られる。

20

【0479】

本発明の医薬組成物は、直腸内投与に適した形態をとり得、この場合、担体は固体である。こうした混合物は、単位用量坐剤を形成することが好ましい。適切な担体には、ココアバター、及び当該技術分野において一般に使用される他の材料が含まれる。坐剤は、軟化または融解した担体（複数可）と共に組成物を最初に混合した後、鋳型において冷却及び成形することによって好都合に形成させることができる。

【0480】

前述の担体成分に加えて、上記の医薬製剤は、必要に応じて、希釈剤、緩衝剤、香味剤、結合剤、界面活性剤、増粘剤、滑沢剤、保存剤（抗酸化剤を含む）、及び同様のものなどの、1つまたは複数の追加の担体成分を含み得る。さらに、製剤の浸透圧を、意図されるレシipientの血液の浸透圧と等しくするために他の補助剤を含めることができる。本発明の化合物及び／またはその医薬的に許容可能な塩を含む組成物は、粉末または液体濃縮物の形態においても調製することができる。

30

【0481】

別の態様では、有効量は、治療的に有効な量である。さらに別の態様では、有効量は、予防的に有効な量である。

【0482】

別の態様では、医薬組成物は、哺乳類に投与される。さらに別の態様では、哺乳類は、ヒトである。さらに別の態様では、ヒトは、患者である。

【0483】

別の態様では、医薬組成物は、パントテン酸キナーゼ活性と関連する障害（例えば、P K A N及び糖尿病など）の治療に使用される。

40

【0484】

開示の組成物は、開示の化合物から調製できると理解される。開示の組成物は、開示の使用方法において用いることができるとも理解される。

【0485】

E . P a n K 活性と関連する障害の治療方法

さまざまな態様において、本明細書に開示の化合物及び組成物は、パントテン酸キナーゼ活性と関連するさまざまな障害（例えば、P K A N、老化、及び糖尿病を含む）の治療、予防、寛解、制御、またはリスク低減に有用である。したがって、1つの態様では、対象

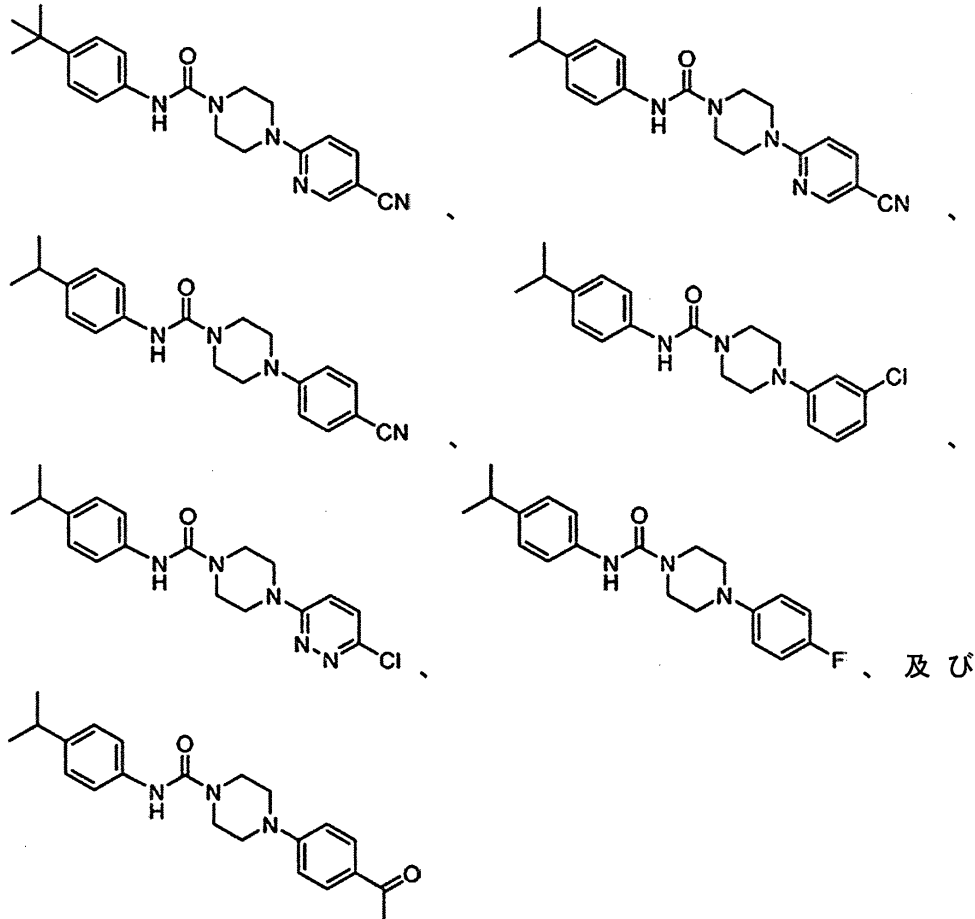
50

におけるパントテン酸キナーゼ活性と関連する障害の治療方法が開示され、方法は、少なくとも1つの開示の化合物またはその医薬的に許容可能な塩を有効量で対象に投与することを含む。

【0486】

1つの態様では、対象におけるパントテン酸キナーゼ活性と関連する障害の治療方法が開示され、方法は、式：

【化281】



によって示される構造を有する少なくとも1つの化合物またはその医薬的に許容可能な塩を有効量で対象に投与することを含む。

【0487】

さまざまな態様において、開示の化合物は、開示の化合物または他の薬物が有用性を有し得る Pan K 活性と関連する障害の治療、予防、制御、寛解、またはリスク低減において1つまたは複数の他の薬物と組み合わせて使用することができ、薬物を一緒に組み合わせることで、いずれかの単独の薬物と比較して安全性及び有効性が向上する。したがって、そのような他の薬物（複数可）を、一般に使用される経路及び量で本発明の化合物と共に同時または連続的に投与することができる。本発明の化合物が1つまたは複数の他の薬物と同時に使用されるとき、そのような他の薬物及び開示の化合物を含む単位剤形の医薬組成物が好ましい。しかしながら、併用療法には、開示の化合物及び1つまたは複数の他の薬物が異なる重複スケジュールで投与される治療も含まれ得る。1つまたは複数の他の活性成分と組み合わせて使用されるとき、開示の化合物及び他の活性成分が、それぞれが単独で使用されるときと比較して少ない用量で使用され得ることも企図される。したがって、医薬組成物には、本発明の化合物に加えて、1つまたは複数の他の活性成分を含むものが含まれる。

【0488】

別の態様では、化合物は、P a n K 活性の阻害を示す。さらに別の態様では、化合物は、化合物は、P a n K 活性の低減を示す。

【0489】

別の態様では、化合物は、P a n K 活性の阻害を示し、その I C 5 0 は、約 0 . 0 0 1 μ M ~ 約 2 5 μ M である。さらに別の態様では、化合物は、P a n K 活性の阻害を示し、その I C 5 0 は、約 0 . 0 0 1 μ M ~ 約 1 5 μ M である。さらに別の態様では、化合物は、P a n K 活性の阻害を示し、その I C 5 0 は、約 0 . 0 0 1 μ M ~ 約 1 0 μ M である。さらに別の態様では、化合物は、P a n K 活性の阻害を示し、その I C 5 0 は、約 0 . 0 0 1 μ M ~ 約 5 μ M である。さらに別の態様では、化合物は、P a n K 活性の阻害を示し、その I C 5 0 は、約 0 . 0 0 1 μ M ~ 約 1 μ M である。さらに別の態様では、化合物は、P a n K 活性の阻害を示し、その I C 5 0 は、約 0 . 0 0 1 μ M ~ 約 0 . 5 μ M である。さらに別の態様では、化合物は、P a n K 活性の阻害を示し、その I C 5 0 は、約 0 . 0 0 1 μ M ~ 約 0 . 1 μ M である。さらに別の態様では、化合物は、P a n K 活性の阻害を示し、その I C 5 0 は、約 0 . 0 0 1 μ M ~ 約 0 . 0 5 μ M である。さらに別の態様では、化合物は、P a n K 活性の阻害を示し、その I C 5 0 は、約 0 . 0 0 1 μ M ~ 約 0 . 0 1 μ M である。さらに別の態様では、化合物は、P a n K 活性の阻害を示し、その I C 5 0 は、約 0 . 0 0 1 μ M ~ 約 0 . 0 0 5 μ M である。さらに別の態様では、化合物は、P a n K 活性の阻害を示し、その I C 5 0 は、約 0 . 0 0 5 μ M ~ 約 2 5 μ M である。さらに別の態様では、化合物は、P a n K 活性の阻害を示し、その I C 5 0 は、約 0 . 0 1 μ M ~ 約 2 5 μ M である。さらに別の態様では、化合物は、P a n K 活性の阻害を示し、その I C 5 0 は、約 0 . 0 5 μ M ~ 約 2 5 μ M である。さらに別の態様では、化合物は、P a n K 活性の阻害を示し、その I C 5 0 は、約 0 . 1 μ M ~ 約 2 5 μ M である。さらに別の態様では、化合物は、P a n K 活性の阻害を示し、その I C 5 0 は、約 0 . 5 μ M ~ 約 2 5 μ M である。さらに別の態様では、化合物は、P a n K 活性の阻害を示し、その I C 5 0 は、約 1 μ M ~ 約 2 5 μ M である。さらに別の態様では、化合物は、P a n K 活性の阻害を示し、その I C 5 0 は、約 5 μ M ~ 約 2 5 μ M である。さらに別の態様では、化合物は、P a n K 活性の阻害を示し、その I C 5 0 は、約 1 0 μ M ~ 約 2 5 μ M である。さらに別の態様では、化合物は、P a n K 活性の阻害を示し、その I C 5 0 は、約 1 5 μ M ~ 約 2 5 μ M である。

【0490】

別の態様では、対象は、哺乳類である。さらに別の態様では、哺乳類は、ヒトである。

【0491】

別の態様では、対象は、障害を治療する必要があると投与段階の前に診断されている。さらに別の態様では、対象は、障害の発症リスクを投与段階の前に有している。

【0492】

別の態様では、方法は、障害の発症リスクを有している対象の投与段階前の同定をさらに含む。

【0493】

F . 少なくとも1つ細胞におけるP a n K 活性の調節方法

1つの態様では、少なくとも1つの細胞におけるパントテン酸キナーゼ活性の調節方法が開示され、方法は、少なくとも1つの細胞と、有効量の少なくとも1つの開示の化合物またはその医薬的に許容可能な塩と、の接触段階を含む。別の態様では、調節は、阻害である。

【0494】

1つの態様では、少なくとも1つの細胞におけるパントテン酸キナーゼ活性の調節方法が開示され、方法は、式：

10

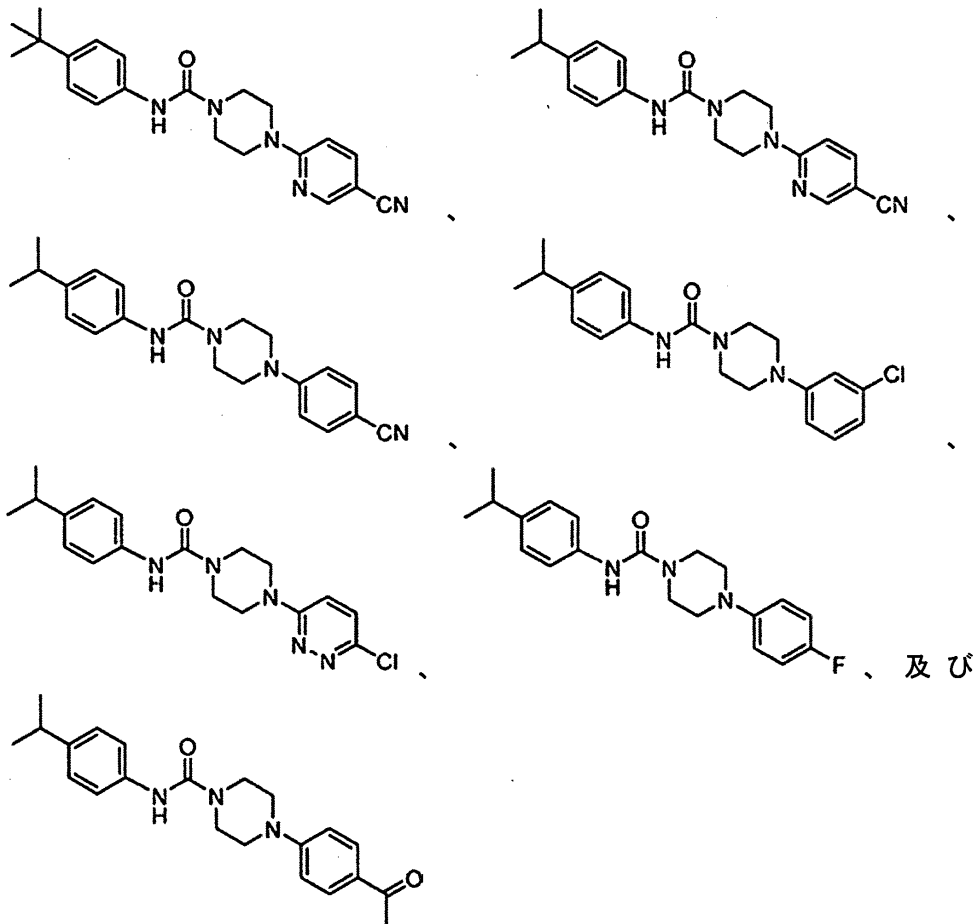
20

30

40

50

【化 2 8 2】



10

20

によって示される構造を有する有効量の少なくとも1つの化合物またはその医薬的に許容可能な塩と、少なくとも1つの細胞と、の接触段階を含む。

30

【0495】

別の態様では、細胞は、哺乳類のものである。さらに別の態様では、細胞は、ヒトのものである。さらに別の態様では、細胞は、接触段階の前に哺乳類から単離されている。

【0496】

別の態様では、接触は、哺乳類に対する投与を介するものである。

【0497】

G. 組成物の使用方法

開示の組成物または薬剤の使用方法が提供される。1つの態様では、使用方法は、障害の治療を対象とする。別の態様では、開示の化合物は、その化合物または他の薬物が有用性を有する前述の疾患、障害、及び病状の治療、予防、制御、寛解、またはリスク低減において、単一の薬剤として使用するか、または1つもしくは複数の他の薬物と組み合わせて使用することができ、薬物を一緒に組み合わせることで、いずれかの単独の薬物と比較して安全性及び有効性が向上する。したがって、他の薬物（複数可）を、一般に使用される経路及び量で開示の化合物と共に同時または連続的に投与することができる。開示の化合物が1つまたは複数の他の薬物と同時に使用されるとき、そのような薬物及び開示の化合物を含む単位剤形の医薬組成物が好ましい。しかしながら、併用療法は、重複スケジュールでも実施され得る。1つまたは複数の活性成分と開示の化合物とを組み合わせることで、単一の薬剤としてのいずれかと比較して効果が向上し得ることも想定される。

40

【0498】

本発明の医薬組成物及び方法は、上述の病態の治療に通常は適用される、本明細書に示さ

50

れる他の治療的に活性な化合物をさらに含み得る。

【0499】

1. 薬剤の製造

1つの態様では、本発明は、哺乳類におけるPanK機能障害と関連する障害を治療するための薬剤の製造方法に関し、方法は、治療的に有効な量の開示の化合物または開示の方法の産物と、医薬的に許容可能な担体または希釈剤と、の統合を含む。

【0500】

こうした用途に関しては、本方法は、動物、具体的には哺乳類、より具体的にはヒトに対してタンパク質、特にPanKの阻害に有効な化合物を治療的に有効な量で投与することを含む。本発明との関連では、動物、具体的にはヒトに投与される用量は、合理的な期間にわたってその動物に治療応答を与えるために十分であるべきである。投与量は、動物の病状、動物の体重、ならびに障害の重症度及び段階を含めて、さまざまな因子に依存することになることを当業者であれば認識するであろう。

【0501】

したがって、1つの態様では、本発明は、開示の化合物もしくは開示の調製方法の産物、またはその医薬的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは多形と、医薬的に許容可能な担体または希釈剤と、の統合を含む薬剤製造に関する。

【0502】

2. 化合物及び組成物の使用

開示の化合物及び組成物の使用も提供される。したがって、1つの態様では、本発明は、PanKの調節剤の使用に関する。

【0503】

別の態様では、本発明は、PanK活性及び関連する補酵素Aのレベルと関連する障害（例えば、PKAN及び糖尿病など）を治療するための薬剤の製造における、開示の化合物または開示の方法の産物の使用に関する。

【0504】

別の態様では、使用は、薬剤として使用するための、治療的に有効な量の開示の化合物または開示の方法の産物と、医薬的に許容可能な担体と、を含む医薬組成物の調製プロセスに関する。

【0505】

別の態様では、使用は、治療的に有効な量の開示の化合物または開示の方法の産物を含む医薬組成物の調製プロセスに関し、医薬的に許容可能な担体と、治療的に有効な量の開示の化合物または開示の方法の産物と、が、しっかりと混合される。

【0506】

さまざまな態様において、使用は、脊椎動物におけるPKANの治療に関する。別の態様では、使用は、ヒト対象におけるPKANの治療に関する。

【0507】

別の態様では、使用は、糖尿病の治療である。さらに別の態様では、糖尿病は、II型糖尿病である。

【0508】

開示の使用は、開示の化合物、方法、組成物、及びキットと関連して用いることができると理解される。別の態様では、本発明は、哺乳類におけるPanK活性と関連する障害を治療するための薬剤の開示の化合物または組成物の使用に関する。

【0509】

別の態様では、本発明は、PKAN及び糖尿病から選択される、PanK活性と関連する障害を治療するための薬剤の製造における開示の化合物または組成物の使用に関する。

【0510】

3. キット

1つの態様では、開示の化合物と、(a) PKANを治療することで知られる少なくとも1つの薬剤、(b) 糖尿病を治療することで知られる少なくとも1つの薬剤、(c) PK

10

20

30

40

50

A Nを治療するための説明、ならびに（d）糖尿病、メタボリックシンドローム、及び／または老化副作用を治療するための説明、のうちの1つまたは複数と、を含むキットが開示される。

【0511】

さまざまな態様において、本明細書に記載の薬剤及び医薬組成物は、キットにおいて提供され得る。キットは、本明細書に記載の薬剤及び医薬組成物の組み合わせも含み得る。

【0512】

さまざまな態様において、情報材料は、本明細書に記載の方法、及び／または本明細書に記載の方法のための薬剤の使用に関する記述的な材料、説明的な材料、販促的な材料、または他の材料であり得る。例えば、情報材料は、P a n K活性と関連する障害を有するか、またはその発症リスクを有する対象を治療するための、本明細書の薬剤の使用に関し得る。キットは、本発明の薬剤を細胞（培養もしくはインビボのもの）に投与するための道具、及び／または細胞を患者に投与するための道具も含み得る。

10

【0513】

さまざまな態様において、情報材料は、ヒトの治療に適した様式で医薬組成物及び／または細胞（複数可）を投与するための説明を含み得、こうした投与は、例えば、適切な用量、剤形、または投与様式（例えば、本明細書に記載の用量、剤形、または投与様式）で実施される。別の態様では、情報材料は、適切な対象に医薬組成物を投与するための説明を含み得、こうした対象は、例えば、P a n K活性と関連する障害を有するか、またはその発症リスクを有するヒトである。

20

【0514】

さまざまな態様において、キットの組成物は、溶媒もしくは緩衝剤、安定剤、保存剤、香料、または他の化粧品成分などの他の成分を含み得る。そのような態様では、キットは、薬剤と他の成分とを混合するための説明、または他の成分と一緒に1つもしくは複数の化合物を使用するための説明を含み得る。

【0515】

別の態様では、化合物と、P K A Nを治療することで知られる少なくとも1つの薬剤と、は合剤化される。さらに別の態様では、化合物と、P K A Nを治療することで知られる少なくとも1つの薬剤と、は一緒にパッケージ化される。

【0516】

別の態様では、化合物と、糖尿病を治療することで知られる少なくとも1つの薬剤と、は合剤化される。さらに別の態様では、化合物と、糖尿病を治療することで知られる少なくとも1つの薬剤と、は一緒にパッケージ化される。

30

【0517】

別の態様では、P K A Nを治療することで知られる少なくとも1つの薬剤は、バクロフェン、トリヘキシフェニジル、ボツリヌス毒素、及び鉄キレート剤から選択される。さらに別の態様では、鉄キレート剤は、デフェリプロンである。

【0518】

別の態様では、キットは、複数の剤形をさらに含み、複数の剤形は、1つまたは複数の用量を含み、それぞれの用量は、化合物、及びP K A Nを治療することで知られる少なくとも1つの薬剤を有効量で含む。さらに別の態様では、有効量は、治療的に有効な量である。さらに別の態様では、有効量は、予防的に有効な量である。さらに別の態様では、化合物、及びP K A Nを治療することで知られる少なくとも1つの薬剤の用量はそれぞれ、一緒にパッケージ化される。さらに別の態様では、化合物、及びP K A Nを治療することで知られる少なくとも1つの薬剤の用量はそれぞれ、合剤化される。

40

【0519】

別の態様では、糖尿病を治療することで知られる少なくとも1つの薬剤は、インスリン、アルビグルチド、エキセナチド、リラグルチド、プラムリンチド、デュラグルチド、アカルボース、アログリプチン、メシル酸プロモクリプチン、カナグリフロジン、クロルプロパミド、コレセベラム、ダパグリフロジン、エンパグリフロジン、グリメピリド、グリピ

50

ジド、グリブライド、リナグリプチン、メトホルミン、ミグリトール、ナテグリニド、ピオグリタゾン、レパグリニド、ロシグリタゾン、サキサグリプチン、及びシタグリプチンから選択される。

【0520】

別の態様では、キットは、複数の剤形をさらに含み、複数の剤形は、1つまたは複数の用量を含み、それぞれの用量は、化合物、及び糖尿病を治療することで知られる少なくとも1つの薬剤を有効量で含む。さらに別の態様では、有効量は、治療的に有効な量である。さらに別の態様では、有効量は、予防的に有効な量である。さらに別の態様では、化合物、及び糖尿病を治療することで知られる少なくとも1つの薬剤の用量はそれぞれ、一緒にパッケージ化される。さらに別の態様では、化合物、及び糖尿病を治療することで知られる少なくとも1つの薬剤の用量はそれぞれ、合剤化される。

10

【0521】

4. 対象

さまざまな態様において、本明細書に開示される方法の対象は、脊椎動物であり、例えば、哺乳類である。したがって、本明細書に開示される方法の対象は、ヒト、非ヒト霊長類、ウマ、ブタ、ウサギ、イヌ、ヒツジ、ヤギ、雌ウシ、ネコ、モルモット、またはげっ歯類であり得る。この用語は、特定の年齢または性別を意味しない。したがって、雄性または雌性を問わず、成体及び新生児の対象、ならびに胎児を包含することが意図される。患者は、疾患または障害を患う対象を指す。「患者」という用語は、ヒト及び獣医学的な対象を含む。

20

【0522】

開示の方法のいくつかの態様では、対象は、治療の必要があると投与段階の前に診断されている。開示の方法のいくつかの態様では、対象は、PanK活性と関連する障害を有すると投与段階の前に診断されている。開示の方法のいくつかの態様では、対象は、治療の必要があると投与段階の前に同定されている。1つの態様では、対象は、本明細書の他の箇所で議論されるように、本明細書に開示の化合物または組成物で予防的に治療され得る。

【0523】

a. 投与量

本明細書に記載の薬剤及び医薬組成物の毒性及び治療効力は、LD50（集団の50%が死に至る用量）及びED50（集団の50%に治療的に有効な用量）を決定するための培養細胞または実験動物のいずれかを使用し、標準的な医薬手順によって決定することができる。毒性と治療作用との用量比は、治療指数であり、LD50/ED50比として表現することができる。大きな治療指数を示すポリペプチドまたは他の化合物が好ましい。

30

【0524】

細胞培養アッセイ及びさらなる動物試験から得られるデータは、ヒトにおいて使用するための投与量範囲の設定において使用することができる。そのような化合物の投与量は、毒性をほとんど伴わないか、または全く伴わず、ヒトの聴覚能力に対して有害作用をほとんど与えないか、または全く与えることなく、ED50を含む循環濃度の範囲内に収まるのが好ましい。投与量は、用いられる剤形、及び利用される投与経路に応じて、この範囲内で変わり得る。本明細書に記載の方法において使用される任意の薬剤について、治療的に有効な用量は、細胞培養アッセイから最初に推定することができる。細胞培養において決定されたIC50（すなわち、症状の最大抑制の半分の抑制を達成する試験化合物濃度）を含む循環血漿中濃度範囲を達成するための動物モデルにおいて用量を設定することができる。そのような情報は、ヒトにおいて有用な用量をより正確に決定するために使用することができる。分化剤の投与量の例は、少なくとも約0.01~3000mg/日であり、例えば、少なくとも約0.00001mg/kg/日、少なくとも約0.0001mg/kg/日、少なくとも約0.001mg/kg/日、少なくとも約0.01mg/kg/日、少なくとも約0.1mg/kg/日、少なくとも約1mg/kg/日、少なくとも約2mg/kg/日、少なくとも約5mg/kg/日、少なくとも約10mg/kg/日、少なくとも約25mg/kg/日、少なくとも約50mg/kg/日、少なくとも約

40

50

100mg/kg/日、少なくとも約200mg/kg/日、少なくとも約500mg/kg/日、少なくとも約1000mg/kg/日、少なくとも約2000mg/kg/日、もしくは少なくとも約3000mg/kg/日、またはそれを超える量である。

【0525】

投与する製剤及び経路は、治療中の疾患または障害、及び治療中の特定のヒトに適合するように調整することができる。例えば、対象は、薬剤の用量を1日に1回または2回以上、1週間、1ヶ月、6ヶ月、1年、またはそれを超える期間、投与され得る。治療は、ヒトの生涯を通じて行うなど、無期限に継続することができる。治療は、規則的または不規則的な間隔（1日おきに1回または1週間に2回）で実施することができ、投与する用量及びタイミングは、治療の過程を通じて調整することができる。投与量は、治療レジメンの過程にわたって一定のままであり得るか、または治療の過程にわたって増減し得る。

10

【0526】

さまざまな態様において、投与量は、毒性、刺激、またはアレルギー応答などの、望ましくない副作用を伴うことなく、予防と治療との両方について意図される目的を推進するものである。個々の必要性は変わり得るものの、製剤の有効量の最適範囲の決定は、当該技術分野の技術範疇である。ヒトの用量は、動物試験から容易に推定することができる（Katocs et al., (1990) Chapter 27 in Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed., Gennaro, ed., Mack Publishing Co., Easton, PA）。一般に、製剤を有効量で与えるために必要な投与量は、当業者によって調節され得るものであり、いくつかの因子に依存して変化することになる。こうした因子には、レシピエントの年齢、健康、身体状態、体重、疾患または障害の型及び程度、治療頻度、併用される治療の性質、ならびに必要に応じて、所望の作用（複数可）の性質及び範囲が含まれる（Nies et al., (1996) Chapter 3, In: Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th Ed., Hardman et al., eds., McGraw-Hill, New York, NY）。

20

【0527】

b. 投与経路

開示の化合物及び組成物の投与経路も提供される。本発明の化合物及び組成物は、全身投与及び／または局所投与を使用し、直接治療によって投与することができる。さまざまな態様において、投与経路は、患者の医療提供者または臨床医によって決定することができ、例えば、患者の評価に従って決定される。さまざまな態様において、個々の患者の治療は、カスタマイズされ得るものであり、例えば、使用される薬剤の型、投与経路、及び投与頻度を個別化することができる。あるいは、治療は、標準的な治療過程を使用して実施され得るものであり、例えば、事前に選択された薬剤ならびに事前に選択された投与経路及び投与頻度を使用して実施される。

30

【0528】

全身性の投与経路には、限定はされないが、非経口の投与経路（例えば、静脈内注射、筋肉内注射、及び腹腔内注射）、経腸性の投与経路（例えば、経口経路、薬用キャンディー、圧縮錠剤、丸剤、錠剤、カプセル、滴下剤（例えば、点耳剤）、シロップ、懸濁液、及びエマルジョンによる投与）、直腸内投与（例えば、肛門坐剤またはかん腸）、膣坐剤、尿道坐剤、経皮性の投与経路、ならびに吸入（例えば、スプレー式点鼻剤）が含まれ得る。

40

【0529】

さまざまな態様において、上記の投与様式は、任意の順序で組み合わせられ得る。

【実施例】

【0530】

H. 実施例

下記の実施例は、本明細書で請求される化合物、組成物、物品、機器、及び／または方法がどのように調製及び評価されるかが当業者に完全に開示及び説明されるように示され、

50

本発明を純粹に例示することが意図されており、本発明者らが自身の発明と見なすものの範囲を限定することは意図されない。数（例えば、量、温度など）に関して正確性が確保されるように労力が払われているが、幾分かの誤差及び偏差は考慮されるべきである。別段の記載がない限り、部は、重量部であり、温度は、℃で示されるか、または環境温度であり、圧力は、大気圧または大気圧付近である。

【0531】

実施例は、本発明を例示するために本明細書で提供されており、いかなる様式においても本発明の限定として解釈されるべきではない。実施例は、本発明を例示するために本明細書で提供されており、いかなる様式においても本発明の限定として解釈されるべきではない。

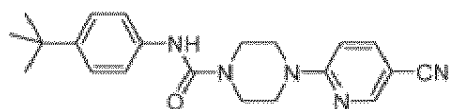
10

【0532】

1. 化学実験

a. N-(4-(tert-ブチル)フェニル)-4-(5-シアノピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

【化283】



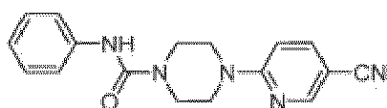
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.46 (dd, $J = 2.4, 0.8$ Hz, 1H), 7.69 (dd, $J = 9.0, 2.3$ Hz, 1H), 7.38 – 7.32 (m, 2H), 7.30 (d, $J = 2.1$ Hz, 2H), 6.63 (dd, $J = 9.0, 0.9$ Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 3.83 (m, 4H), 3.74 – 3.65 (m, 4H), 1.32 (s, 9H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 155.21, 152.77, 146.72, 140.23, 135.95, 125.99, 120.16, 105.84, 97.27, 43.93, 43.28, 34.45, 31.54. LC-MS (m/z): 364.01 (観測値)。

20

【0533】

b. 4-(5-シアノピリジン-2-イル)-N-フェニルピペラジン-1-カルボキサミド

【化284】



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.43 (dd, $J = 2.3, 0.7$ Hz, 1H), 7.67 (dd, $J = 9.0, 2.3$ Hz, 1H), 7.41 – 7.34 (m, 2H), 7.31 (dd, $J = 8.7, 7.1$ Hz, 2H), 7.11 – 7.03 (m, 1H), 6.61 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 3.82 (dd, $J = 6.7, 4.1$ Hz, 4H), 3.69 (dd, $J = 6.7, 4.1$ Hz, 4H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 159.04, 154.83, 152.62, 140.10, 138.52, 129.02, 123.55, 120.05, 118.37, 105.70, 43.77, 43.12. LC-MS (m/z): 308.1 (観測値)。

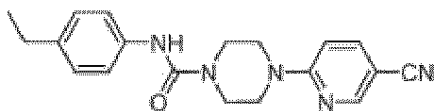
40

【0534】

c. 4-(5-シアノピリジン-2-イル)-N-(4-エチルフェニル)ピペラジン-1-カルボキサミド

50

【化 2 8 5】

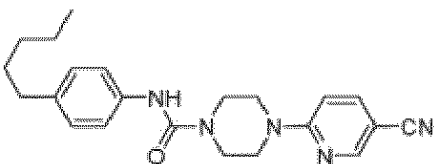


$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, クロロホルム- d) δ 8.43 (dd, $J = 2.4$, 0.9 Hz, 1H), 7.66 (dd, $J = 9.0$, 2.3 Hz, 1H), 7.27 (m, 2H), 7.14 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 6.60 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 3.81 (dd, $J = 6.6$, 4.1 Hz, 4H), 3.72 – 3.63 (m, 4H), 2.61 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.27 – 1.15 (m, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 159.30, 155.32, 152.87, 140.33, 139.94, 136.30, 128.59, 120.67, 118.64, 105.94, 97.37, 44.03, 43.37, 31.19, 28.47, 15.93. LC-MS (m/z): 336.0 (観測値)。

【0535】

d. 4-(5-シアノピリジン-2-イル)-N-(4-ペンチルフェニル)ピペラジン-1-カルボキサミド

【化 2 8 6】

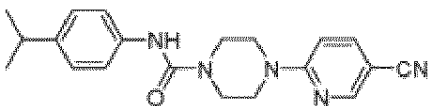


$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, クロロホルム- d) δ 8.43 (dd, $J = 2.4$, 0.8 Hz, 1H), 7.66 (dd, $J = 9.0$, 2.3 Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 12.6$ Hz, 2H), 7.12 (dd, $J = 8.1$, 6.1 Hz, 2H), 6.60 (dd, $J = 9.1$, 0.9 Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 3.80 (dd, $J = 6.5$, 4.2 Hz, 4H), 3.70 – 3.63 (m, 4H), 2.56 (m, 2H), 1.57 (m, 2H), 1.31 (m, 4H), 0.88 (m, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 159.19, 155.22, 152.77, 140.23, 138.52, 136.16, 129.39, 129.04, 121.87, 120.47, 118.54, 105.84, 97.27, 43.93, 43.27, 35.40, 31.58, 31.35, 22.69, 14.19. LC-MS (m/z): 378.1 (観測値)。

【0536】

e. 4-(5-シアノピリジン-2-イル)-N-(4-イソプロピルフェニル)ピペラジン-1-カルボキサミド

【化 2 8 7】



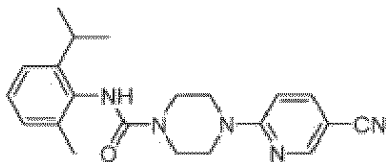
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, クロロホルム- d) δ 8.42 (dd, $J = 2.4$, 0.8 Hz, 1H), 7.64 (dd, $J = 9.0$, 2.3 Hz, 1H), 7.28 (m, 2H), 7.20 – 7.09 (m, 2H), 6.58 (dd, $J = 9.0$, 0.8 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 3.83 – 3.72 (m, 4H), 3.69 – 3.61 (m, 4H), 2.86 (七重線, $J = 7.0$ Hz

, 1H), 1.22 (d, J = 6.9 Hz, 6H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 159.17, 155.32, 152.73, 144.42, 140.16, 136.31, 126.99, 120.67, 118.57, 105.82, 97.12, 43.91, 43.25, 33.63, 24.18. LC-MS (m/z): 349.4 (観測値)。

【0537】

f. 4-(5-シアノピリジン-2-イル)-N-(2-イソプロピル-6-メチルフェニル)ピペラジン-1-カルボキサミド

【化288】

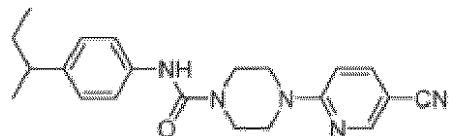


^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.48 – 8.40 (m, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.22 – 7.13 (m, 2H), 7.08 (m, 1H), 6.66 – 6.57 (m, 1H), 5.83 (s, 1H), 3.80 (dd, J = 6.7, 4.0 Hz, 4H), 3.68 (dd, J = 6.8, 3.9 Hz, 4H), 3.12 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.21 (d, J = 6.9, 0.9 Hz, 6H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 159.25, 156.14, 152.77, 145.95, 140.21, 136.24, 133.49, 128.28, 127.58, 123.70, 118.56, 105.88, 97.21, 44.09, 43.61, 28.69, 23.68, 18.83. LC-MS (m/z): 363.9 (観測値)。

【0538】

g. N-(4-(SECBチル)フェニル)-4-(5-シアノピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

【化289】



^1H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 8.43 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 1.9 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.60 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 3.86 – 3.74 (m, 4H), 3.71 – 3.60 (m, 4H), 2.56 (m, 1H), 1.57 (m, 3H), 1.21 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 0.81 (t, J = 7.3 Hz, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 159.19, 155.23, 152.77, 143.26, 140.23, 136.26, 127.69, 120.47, 118.54, 105.84, 97.26, 43.93, 43.27, 41.22, 31.33, 31.09, 22.05, 12.36. LC-MS (m/z): 364.1 (観測値)。

【0539】

h. N-(4-ブチルフェニル)-4-(5-シアノピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

10

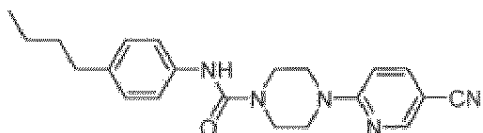
20

30

40

50

【化290】



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.43 (dd, $J = 2.4, 0.8$ Hz, 1H), 7.66 (dd, $J = 9.0, 2.3$ Hz, 1H), 7.24 (m, 2H), 7.11 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.60 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 3.81 (m, 4H), 3.75 – 3.62 (m, 4H), 2.56 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 1.59 (m, 2H), 1.34 (h, $J = 7.4$ Hz, 2H), 0.91 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 159.20, 155.21, 152.77, 140.23, 138.48, 136.17, 129.05, 120.46, 118.54, 105.84, 100.13, 97.27, 43.93, 43.27, 36.52, 35.12, 33.83, 31.09, 22.43, 14.10. LC-MS (m/z): 364.2 (観測値)。

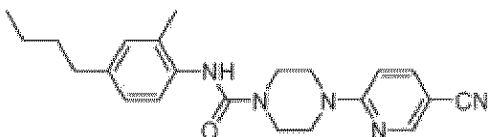
10

【0540】

i. N-(4-ブチル-2-メチルフェニル)-4-(5-シアノピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

20

【化291】



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.43 (dd, $J = 2.4, 0.8$ Hz, 1H), 7.66 (dd, $J = 9.0, 2.3$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.00 (m, 2H), 6.65 – 6.56 (m, 1H), 6.05 (s, 1H), 3.81 (dd, $J = 6.6, 4.2$ Hz, 4H), 3.72 – 3.61 (m, 4H), 2.60 – 2.49 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.58 (m, 2H), 1.43 – 1.27 (m, 2H), 0.91 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 159.21, 155.67, 152.77, 140.22, 139.63, 134.12, 130.69, 129.66, 126.90, 123.60, 118.54, 105.84, 97.24, 43.93, 43.37, 35.19, 33.83, 22.50, 18.03, 14.11. LC-MS (m/z): 378.1 (観測値)。

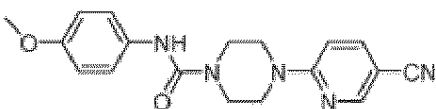
30

【0541】

j. 4-(5-シアノピリジン-2-イル)-N-(4-メトキシフェニル)ピペラジン-1-カルボキサミド

40

【化292】



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, クロロホルム-d) $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.43 (dd, $J = 2.3, 0.8$ Hz, 1H), 7.66 (dd, $J = 9.0, 2.3$ Hz, 1H), 7.27 (s, 4H), 7.25 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.91 – 6.80 (m, 2H), 6.60 (d

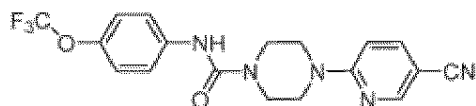
50

d, $J = 9.0, 0.9$ Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 3.80 (d, $J = 6.6$ Hz, 8H), 3.71 – 3.62 (m, 4H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 159.20, 156.37, 155.53, 152.76, 140.22, 131.57, 122.75, 118.54, 114.37, 105.84, 97.25, 55.66, 43.93, 43.24; LC-MS (m/z): 338.2 (観測値)。

【0542】

k. 4-(5-シアノピリジン-2-イル)-N-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピペラジン-1-カルボキサミド

【化293】

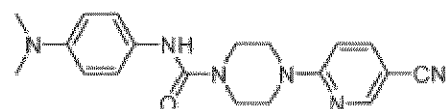


^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.44 (dd, $J = 2.4, 0.8$ Hz, 1H), 7.67 (dd, $J = 8.9, 2.3$ Hz, 1H), 7.43 – 7.35 (m, 2H), 7.22 – 7.12 (m, 2H), 6.61 (dd, $J = 9.0, 0.8$ Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 3.88 – 3.77 (m, 4H), 3.75 – 3.63 (m, 4H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 159.22, 154.80, 152.83, 140.36, 137.45, 122.01, 121.33, 118.54, 105.93, 97.51, 43.94, 43.31. LC-MS (m/z): 391.9 (観測値)。

【0543】

l. 4-(5-シアノピリジン-2-イル)-N-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)ピペラジン-1-カルボキサミド

【化294】

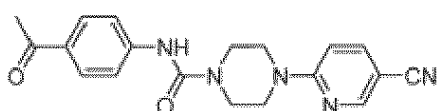


^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.43 (dd, $J = 2.3, 0.8$ Hz, 1H), 7.66 (dd, $J = 9.0, 2.3$ Hz, 1H), 7.23 – 7.14 (m, 2H), 6.76 – 6.63 (m, 2H), 6.59 (dd, $J = 9.1, 0.8$ Hz, 1H), 6.16 (s, 1H), 3.87 – 3.71 (m, 4H), 3.71 – 3.58 (m, 4H), 2.91 (s, 6H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 159.23, 155.89, 152.77, 148.10, 140.19, 128.23, 123.08, 118.58, 113.45, 105.84, 97.16, 43.96, 43.27, 41.18. LC-MS (m/z): 351.1 (観測値)。

【0544】

m. N-(4-アセチルフェニル)-4-(5-シアノピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

【化295】



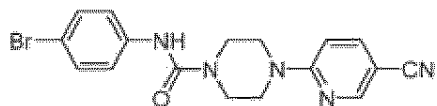
^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.44 (dd, $J = 2.3, 0.8$ Hz, 1H), 7.96 – 7.89 (m, 2H), 7.68 (dd, $J = 9.0, 2.3$ Hz, 1H), 7.54 – 7.44 (m, 2H), 6.61 (d

d, $J = 9.0, 0.8$ Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 3.84 (dd, $J = 6.7, 4.0$ Hz, 4H), 3.72 (dd, $J = 6.7, 4.0$ Hz, 4H), 2.57 (s, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 197.10, 159.12, 154.21, 152.76, 143.29, 140.32, 132.30, 130.08, 129.97, 118.80, 118.59, 105.87, 97.52, 43.86, 43.31, 26.57. LC-MS (m/z): 350.00 (観測値)。

【0545】

n. N-(4-ブロモフェニル)-4-(5-シアノピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

【化296】

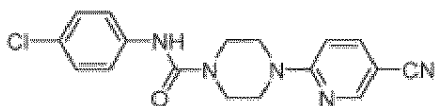


^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.43 (dd, $J = 2.4, 0.7$ Hz, 1H), 7.67 (dd, $J = 9.0, 2.3$ Hz, 1H), 7.45 - 7.37 (m, 2H), 7.31 - 7.26 (m, 2H), 6.60 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 3.85 - 3.77 (m, 4H), 3.74 - 3.64 (m, 4H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 159.15, 154.63, 152.76, 140.28, 137.82, 132.07, 121.71, 118.47, 116.20, 105.86, 97.42, 43.86, 43.23. LC-MS (m/z): 388.1 (観測値)。

【0546】

o. N-(4-クロロフェニル)-4-(5-シアノピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

【化297】

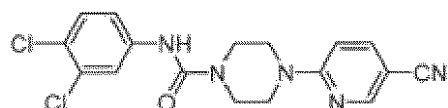


^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.43 (dd, $J = 2.3, 0.8$ Hz, 1H), 7.67 (dd, $J = 9.0, 2.4$ Hz, 1H), 7.36 - 7.30 (m, 2H), 7.27 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 6.60 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 3.82 (dd, $J = 6.7, 4.1$ Hz, 4H), 3.68 (dd, $J = 6.7, 4.0$ Hz, 4H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 159.15, 154.72, 152.76, 140.28, 137.30, 129.13, 128.70, 121.43, 118.49, 105.86, 97.41, 43.87, 43.23. LC-MS (m/z): 342.2 (観測値)。

【0547】

p. 4-(5-シアノピリジン-2-イル)-N-(3,4-ジクロロフェニル)ピペラジン-1-カルボキサミド

【化298】



^1H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 8.43 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.67 (dd, $J = 9.0, 2.4$ Hz, 1H), 7.61 (d

10

20

30

40

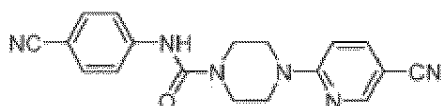
50

, $J = 2.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.35 (d, $J = 8.7 \text{ Hz}$, 1H), 7.21 (dd, $J = 8.7, 2.6 \text{ Hz}$, 1H), 6.61 (d, $J = 9.0 \text{ Hz}$, 1H), 6.39 (s, 1H), $3.88 - 3.78$ (m, 4H), $3.73 - 3.64$ (m, 4H). $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz , CDCl_3) δ 159.11 , 154.33 , 152.75 , 140.31 , 138.29 , 132.86 , 130.56 , 126.77 , 121.73 , 119.28 , 118.46 , 105.87 , 97.48 , 43.82 , 43.22 . LC-MS (m/z): 376.1 (観測値)。

【0548】

q. N-(4-シアノフェニル)-4-(5-シアノピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

【化299】

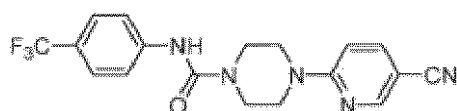


$^1\text{H NMR}$ (400 MHz , クロロホルム-d) δ 8.44 (d, $J = 2.3 \text{ Hz}$, 1H), 7.68 (dd, $J = 9.0, 2.3 \text{ Hz}$, 1H), $7.63 - 7.56$ (m, 2H), 7.51 (d, $J = 8.8 \text{ Hz}$, 2H), $6.69 - 6.51$ (m, 2H), 3.83 (dd, $J = 6.7, 4.0 \text{ Hz}$, 4H), 3.71 (dd, $J = 6.8, 4.1 \text{ Hz}$, 4H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz , CDCl_3) δ 159.10 , 153.90 , 152.75 , 143.02 , 140.35 , 133.41 , 119.43 , 119.12 , 118.41 , 106.28 , 105.88 , 97.60 , 43.82 , 43.30 . LC-MS (m/z): 333.0 (観測値)。

【0549】

r. 4-(5-シアノピリジン-2-イル)-N-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペラジン-1-カルボキサミド

【化300】

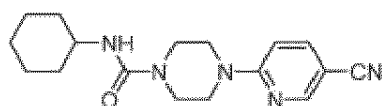


$^1\text{H NMR}$ (400 MHz , クロロホルム-d) δ 8.44 (dd, $J = 2.3, 0.8 \text{ Hz}$, 1H), 7.68 (dd, $J = 9.0, 2.3 \text{ Hz}$, 1H), 7.56 (d, $J = 8.6 \text{ Hz}$, 2H), 7.50 (d, $J = 8.6 \text{ Hz}$, 2H), 6.61 (dd, $J = 9.0, 0.9 \text{ Hz}$, 1H), 6.52 (s, 1H), 3.83 (dd, $J = 6.5, 4.2 \text{ Hz}$, 4H), $3.77 - 3.62$ (m, 4H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz , CDCl_3) δ 159.13 , 154.36 , 152.76 , 141.92 , 140.31 , 126.43 , 126.39 , 119.36 , 119.16 , 118.45 , 105.87 , 97.49 , 43.85 , 43.27 . LC-MS (m/z): 376.2 (観測値)。

【0550】

s. 4-(5-シアノピリジン-2-イル)-N-シクロヘキシルピペラジン-1-カルボキサミド

【化301】



10

20

30

40

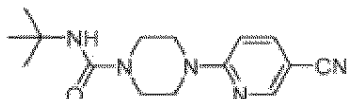
50

^1H NMR (500 MHz, クロロホルム- d) δ 8.41 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.64 (dd, $J = 9.0, 2.3$ Hz, 1H), 6.57 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 4.27 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 3.79 – 3.71 (m, 4H), 3.66 (m, 1H), 3.57 – 3.48 (m, 4H), 2.06 – 1.89 (m, 2H), 1.71 (m, 2H), 1.62 (m, 2H), 1.46 – 1.30 (m, 2H), 1.12 (m, 2H)。 ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 159.23, 156.91, 152.75, 140.13, 118.61, 105.80, 97.01, 49.71, 43.90, 42.89, 34.13, 25.77, 25.19。

【0551】

t. N-(TERT-ブチル)-4-(5-シアノピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

【化302】

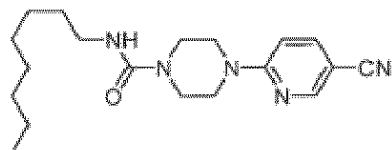


^1H NMR (500 MHz, クロロホルム- d) δ 8.41 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.64 (dd, $J = 9.0, 2.4$ Hz, 1H), 6.57 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 4.30 (s, 1H), 3.80 – 3.69 (m, 4H), 3.55 – 3.44 (m, 4H), 1.37 (s, 9H)。 ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 159.24, 156.82, 152.76, 140.13, 118.63, 105.80, 96.98, 51.19, 43.94, 42.92, 29.58。 LC-MS (m/z): 288.1 (観測値)。

【0552】

u. 4-(5-シアノピリジン-2-イル)-N-オクチルピペラジン-1-カルボキサミド

【化303】

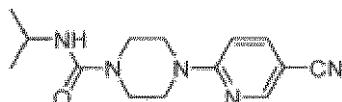


^1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d) δ 8.44 (m, 1H), 7.64 (dd, $J = 9.0, 2.3$ Hz, 1H), 6.58 (dd, $J = 9.0, 0.8$ Hz, 1H), 4.42 (s, 1H), 3.80 – 3.71 (m, 4H), 3.58 – 3.51 (m, 4H), 3.25 (m, 2H), 1.28 (m, 12H), 0.92 – 0.83 (m, 3H)。 ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 159.24, 157.65, 152.76, 140.15, 118.59, 105.81, 97.07, 43.94, 42.96, 41.22, 31.96, 31.09, 30.41, 29.47, 29.38, 27.11, 22.80, 14.25。 LC-MS (m/z): 344.2 (観測値)。

【0553】

v. 4-(5-シアノピリジン-2-イル)-N-イソプロピルピペラジン-1-カルボキサミド

【化304】



10

20

30

40

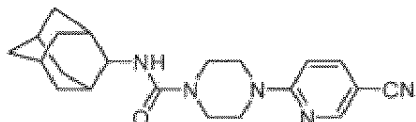
50

^1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d) δ 8.41 (m, 1H), 7.64 (m, 1H), 6.57 (dd, $J = 9.1, 1.8$ Hz, 1H), 4.21 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.09 – 3.92 (m, 1H), 3.74 (m, 4H), 3.52 (m, 4H), 1.18 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 159.24, 156.95, 152.76, 140.14, 118.60, 105.81, 97.05, 43.92, 42.89, 23.63. LC-MS (m/z): 274.1 (観測値)。

【0554】

w. N-((3s, 5s, 7s)-アダマンタン-1-イル)-4-(5-シアノピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

【化305】

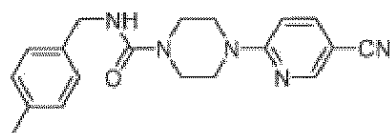


^1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d) δ 8.41 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.64 (dd, $J = 9.0, 2.3$ Hz, 1H), 6.57 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 4.18 (s, 1H), 3.74 (m, 4H), 3.57 – 3.45 (m, 4H), 2.09 (m, 3H), 1.99 (m, 6H), 1.68 (m, 6H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 159.24, 156.45, 152.76, 140.11, 118.63, 105.78, 96.96, 51.68, 43.93, 42.92, 42.53, 36.58, 29.74. LC-MS (m/z): 366.4 (観測値)。

【0555】

x. 4-(5-シアノピリジン-2-イル)-N-(4-メチルベンジル)ピペラジン-1-カルボキサミド

【化306】



^1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d) δ 8.41 (dd, $J = 2.4, 0.7$ Hz, 1H), 7.64 (dd, $J = 9.0, 2.4$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.15 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 6.58 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 4.66 (m, 1H), 4.41 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H), 3.79 – 3.70 (m, 4H), 3.60 – 3.51 (m, 4H), 2.34 (s, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 157.52, 152.85, 140.27, 137.51, 136.25, 129.63, 128.16, 118.67, 105.92, 45.14, 44.03, 43.12, 31.19, 21.36. LC-MS (m/z): 336.1 (観測値)。

【0556】

y. 4-(5-シアノピリジン-2-イル)-N-(フラン-2-イルメチル)ピペラジン-1-カルボキサミド

10

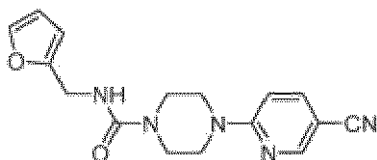
20

30

40

50

【化 3 0 7】



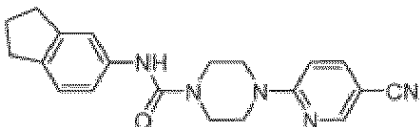
^1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d) δ 8.41 (dd, $J = 2.4, 0.8$ Hz, 1H), 7.64 (dd, $J = 9.0, 2.3$ Hz, 1H), 7.36 (dd, $J = 1.9, 0.9$ Hz, 1H), 6.58 (dd, $J = 9.1, 0.8$ Hz, 1H), 6.33 (dd, $J = 3.2, 1.9$ Hz, 1H), 6.27 – 6.21 (m, 1H), 4.77 (m, 1H), 4.45 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H), 3.79 – 3.71 (m, 4H), 3.60 – 3.53 (m, 4H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 159.30, 157.23, 152.85, 152.32, 142.40, 140.27, 118.66, 110.72, 107.63, 105.91, 97.24, 43.99, 43.07, 38.17, 31.19. LC-MS (m/z): 312.1 (観測値)。

10

【0557】

z. 4-(5-シアノピリジン-2-イル)-N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミドの調製

【化 3 0 8】



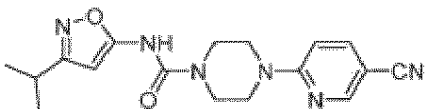
^1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d) δ 8.43 (dd, $J = 2.1, 1.2$ Hz, 1H), 7.66 (ddd, $J = 9.0, 2.3, 0.8$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.05 – 6.99 (m, 1H), 6.60 (dd, $J = 9.1, 0.9$ Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 3.80 (m, 4H), 3.72 – 3.63 (m, 4H), 2.87 (m, 4H), 2.06 (p, $J = 7.3$ Hz, 2H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 159.30, 155.48, 152.87, 145.50, 140.32, 139.94, 136.79, 124.70, 118.81, 118.65, 117.28, 105.94, 97.34, 44.04, 43.38, 33.26, 32.53, 25.90. LC-MS (m/z): 348.1 (観測値)。

30

【0558】

aa. 4-(5-シアノピリジン-2-イル)-N-(3-イソプロピルイソキサゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

【化 3 0 9】



^1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d) δ 8.44 (dd, $J = 2.3, 0.8$ Hz, 1H), 7.68 (dd, $J = 9.0, 2.3$ Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.61 (dd, $J = 8.9, 0.8$ Hz, 1H), 6.10 (s, 1H), 3.91 – 3.76 (m, 4H), 3.76 – 3.60 (m, 4H), 2.98 (h, $J = 6.9$ Hz, 1H), 1.27 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 171.32, 161.11, 159.06, 152.75, 151.31, 140.37, 118.3

40

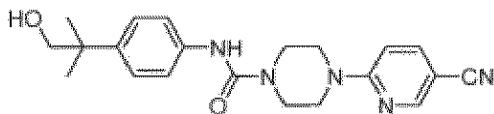
50

7, 105.88, 97.69, 85.55, 43.74, 43.30, 27.10, 21.68。

【0559】

bb. 4-(5-シアノピリジン-2-イル)-N-(4-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)フェニル)ピペラジン-1-カルボキサミド

【化310】

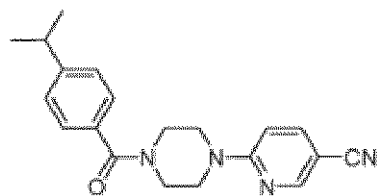


$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, クロロホルム-d) δ 8.41 (s, 1H), 7.63 (dd, $J = 8.9, 2.7$ Hz, 1H), 7.15 (dd, $J = 8.5, 1.9$ Hz, 2H), 6.65 (dd, $J = 8.6, 1.9$ Hz, 2H), 6.57 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 4.12 (d, $J = 1.8$ Hz, 2H), 3.58 (m, 8H), 1.32 (s, 6H)。 $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 159.25, 155.53, 152.76, 144.53, 140.08, 136.34, 126.91, 118.53, 115.01, 105.87, 97.05, 74.72, 44.13, 43.19, 37.95, 26.12。 LC-MS (m/z): 380.1 (観測値)。

【0560】

cc. 6-(4-(4-イソプロピルベンゾイル)ピペラジン-1-イル)ニコチノニトリル

【化311】

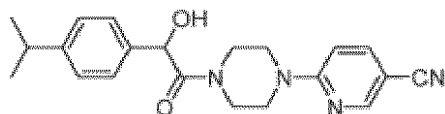


$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.42 (dd, $J = 2.3, 0.8$ Hz, 1H), 7.66 (dd, $J = 9.0, 2.3$ Hz, 1H), 7.45 - 7.32 (m, 2H), 7.31 - 7.27 (m, 2H), 6.62 (dd, $J = 9.0, 0.8$ Hz, 1H), 3.73 (m, 8H), 2.94 (h, $J = 6.9$ Hz, 1H), 1.27 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H)。 $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 171.03, 159.34, 152.78, 151.43, 140.25, 132.67, 127.48, 126.84, 118.46, 106.01, 97.42, 44.67, 34.24, 23.97。 LC-MS (m/z): 335.1 (観測値)。

【0561】

dd. 6-(4-(2-ヒドロキシ-2-(4-イソプロピルフェニル)アセチル)ピペラジン-1-イル)ニコチノニトリル

【化312】



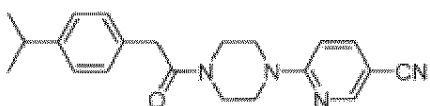
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.37 (dd, $J = 2.3, 0.8$ Hz, 1H), 7.62 (dd, $J = 9.0, 2.3$ Hz, 1H), 7.23 (m, 4H), 6.63 - 6.51 (m, 1H), 5.23 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 4.62 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 3.94 (m, 1H)

), 3.79 (m, 1H), 3.74 – 3.57 (m, 2H), 3.51 (m, 1H), 3.46 – 3.27 (m, 2H), 3.12 – 2.97 (m, 1H), 2.88 (h, $J = 6.9$ Hz, 1H), 1.22 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 171.61, 159.05, 152.70, 149.84, 140.27, 136.49, 127.51, 127.49, 118.32, 105.89, 97.59, 71.64, 44.19, 43.55, 42.38, 38.77, 34.01, 31.09, 24.02. LC-MS (m/z): 365.3 (観測値)。

【0562】

ee. 6-(4-(2-(4-イソプロピルフェニル)アセチル)ピペラジン-1-イル)ニコチノニトリル

【化313】

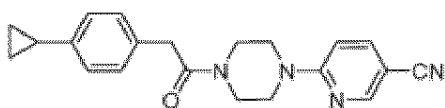


^1H NMR (500 MHz, クロロホルム- d) δ 8.42 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.65 (dd, $J = 9.0, 2.4$ Hz, 1H), 7.21 (s, 4H), 6.58 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 3.78 (m, 4H), 3.66 (m, 2H), 3.59 (m, 4H), 2.97 – 2.86 (m, 1H), 1.25 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 170.20, 159.19, 152.73, 147.81, 140.19, 131.95, 128.59, 127.09, 118.46, 105.89, 97.28, 45.58, 44.42, 44.05, 41.26, 40.85, 33.86, 24.11. LC-MS (m/z): 350.3 (観測値)。

【0563】

ff. 6-(4-(2-(4-シクロプロピルフェニル)アセチル)ピペラジン-1-イル)ニコチノニトリル

【化314】

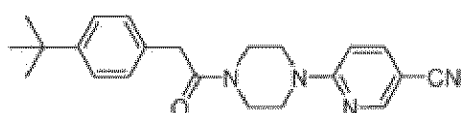


^1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d) δ 8.39 (dd, $J = 2.3, 0.8$ Hz, 1H), 7.62 (dd, $J = 9.0, 2.3$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.02 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 6.56 (dd, $J = 9.0, 0.9$ Hz, 1H), 3.75 (m, 4H), 3.62 (m, 2H), 3.55 (m, 4H), 1.86 (m, 1H), 1.02 – 0.87 (m, 2H), 0.72 – 0.58 (m, 2H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 170.15, 159.19, 152.74, 143.00, 140.19, 131.59, 128.52, 126.32, 118.46, 105.90, 97.31, 45.57, 44.42, 44.06, 41.26, 40.91, 15.20, 9.39. LC-MS (m/z): 347.2 (観測値)。

【0564】

gg. 6-(4-(2-(4-(tert-ブチル)フェニル)アセチル)ピペラジン-1-イル)ニコチノニトリル

【化315】

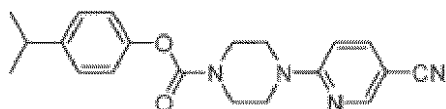


^1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d) δ 8.45 – 8.34 (m, 1H), 7.63 (dd, J = 9.0, 2.3 Hz, 1H), 7.38 – 7.31 (m, 2H), 7.18 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.56 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.76 (m, 4H), 3.63 (m, 2H), 3.57 (m, 4H), 1.30 (s, 9H)。 ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 170.17, 159.20, 152.75, 140.20, 131.62, 128.35, 125.95, 118.46, 105.89, 100.13, 97.31, 44.45, 44.07, 41.26, 40.72, 34.62, 31.48, 31.09。 LC-MS (m/z): 363.1 (観測値)。

【0565】

hh. 4-イソプロピルフェニル 4-(5-シアノピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート

【化316】

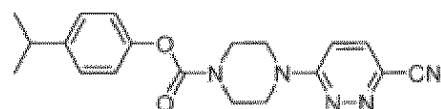


^1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d) δ 8.44 (dd, J = 2.3, 0.8 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 9.0, 2.3 Hz, 1H), 7.25 – 7.18 (m, 2H), 7.08 – 6.99 (m, 2H), 6.64 (dd, J = 9.0, 0.9 Hz, 1H), 3.75 (m, 8H), 2.91 (七重線, J = 7.0 Hz, 1H), 1.24 (d, J = 6.9 Hz, 6H)。 ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 159.31, 154.06, 152.79, 149.16, 146.25, 140.27, 127.44, 121.43, 118.48, 106.00, 97.38, 44.23, 33.76, 24.21。 LC-MS (m/z): 352.0 (観測値)。

【0566】

ii. 4-イソプロピルフェニル 4-(6-シアノピリダジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート

【化317】

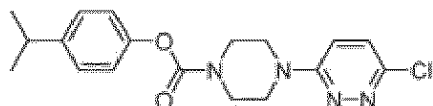


^1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d) δ 7.51 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.25 – 7.19 (m, 2H), 7.07 – 7.01 (m, 2H), 6.88 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.86 (m, 8H), 2.91 (m, 1H), 1.24 (d, J = 6.9 Hz, 6H)。 ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 158.65, 154.01, 149.09, 146.35, 130.96, 130.07, 127.47, 121.39, 116.72, 110.12, 44.01, 33.76, 24.20。 LC-MS (m/z): 351.8 (観測値)。

【0567】

jj. 4-イソプロピルフェニル 4-(6-クロロピリダジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート

【化318】



10

20

30

40

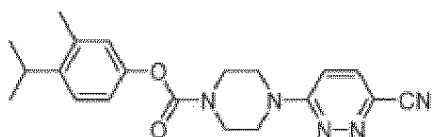
50

^1H NMR (500 MHz, クロロホルム- d) δ 7.28 (m, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.08 – 7.00 (m, 2H), 6.94 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 3.91 – 3.60 (m, 8H), 2.91 (七重線, J = 7.0 Hz, 1H), 1.24 (d, J = 6.9 Hz, 6H)。 ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 159.03, 154.07, 149.18, 147.67, 146.21, 129.16, 127.43, 121.44, 115.55, 45.27, 44.96, 44.03, 43.38, 33.76, 24.21。 LC-MS (m/z) : 362.9 (観測値)。

【0568】

kk. 4-イソプロピル-3-メチルフェニル 4-(6-シアノピリダジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート

【化319】

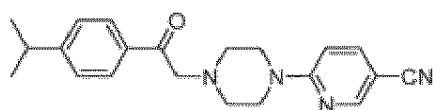


^1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d) δ 7.50 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.95 – 6.84 (m, 3H), 3.86 (m, 8H), 3.11 (七重線, J = 6.8 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.21 (d, J = 6.9 Hz, 6H)。 ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 158.65, 154.12, 148.63, 144.41, 136.64, 130.96, 130.05, 125.86, 123.05, 119.11, 116.73, 110.12, 44.23, 29.07, 23.41, 19.50。 LC-MS (m/z) : 365.8 (観測値)。

【0569】

ll. 6-(4-(2-(4-イソプロピルフェニル)-2-オキソエチル)ピペラジン-1-イル)ニコチノニトリル

【化320】

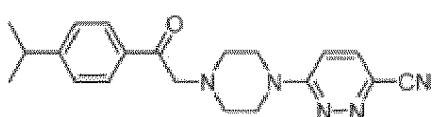


^1H NMR (500 MHz, クロロホルム- d) δ 8.40 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.98 – 7.89 (m, 2H), 7.61 (dt, J = 9.1, 1.8 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 6.60 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.77 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 2.97 (七重線, J = 7.0 Hz, 1H), 2.72 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 1.27 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。 ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 195.54, 159.43, 155.29, 152.83, 139.98, 133.82, 128.46, 126.91, 118.83, 105.85, 96.53, 63.98, 53.11, 44.46, 34.46, 23.79。 LC-MS (m/z) : 349.9 (観測値)。

【0570】

mm. 6-(4-(2-(4-イソプロピルフェニル)-2-オキソエチル)ピペラジン-1-イル)ピリダジン-3-カルボニトリル

【化321】

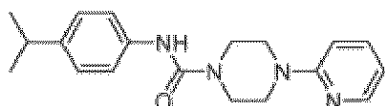


^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.93 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.44 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 6.83 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 3.89 (m, 6H), 2.98 (h, $J = 6.9$ Hz, 1H), 2.77 (m, 4H), 1.27 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H)。 ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 195.49, 158.63, 155.37, 133.78, 130.73, 129.42, 128.46, 126.95, 116.97, 109.83, 63.94, 52.94, 44.55, 34.47, 23.79。LC-MS (m/z): 349.7 (観測値)。

【0571】

nn. N-(4-イソプロピルフェニル)-4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

【化322】

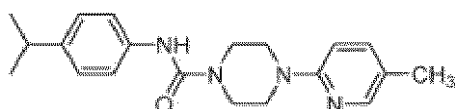


^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.21 (ddd, $J = 4.9, 2.0, 0.9$ Hz, 1H), 7.52 (ddd, $J = 8.5, 7.2, 2.0$ Hz, 1H), 7.31 - 7.27 (m, 2H), 7.19 - 7.13 (m, 2H), 6.71 - 6.62 (m, 2H), 6.30 (s, 1H), 3.65 (s, 8H), 2.87 (七重線, $J = 6.7$ Hz, 1H), 1.23 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H)。 ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 159.14, 155.37, 148.14, 144.19, 137.82, 136.51, 127.00, 120.45, 113.91, 107.25, 44.88, 43.75, 33.66, 24.22。LC-MS (m/z): 325.0 (観測値)。

【0572】

oo. N-(4-イソプロピルフェニル)-4-(5-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

【化323】



^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.03 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.30 - 7.26 (m, 2H), 7.21 - 7.13 (m, 2H), 6.61 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 3.64 (m, 4H), 3.59 (m, 4H), 2.87 (h, $J = 7.0$ Hz, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.27 - 1.18 (m, 6H)。 ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 155.38, 144.17, 136.52, 127.40, 126.99, 123.08, 120.45, 77.48, 77.36, 77.16, 76.84, 45.50, 43.80, 33.66, 24.22, 17.48。LC-MS (m/z): 339.1 (観測値)。

【0573】

pp. 4-(5-アミノピリジン-2-イル)-N-(4-イソプロピルフェニル)ピペラジン-1-カルボキサミド

10

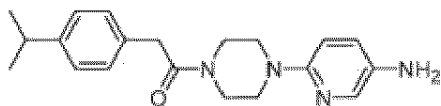
20

30

40

50

【化324】



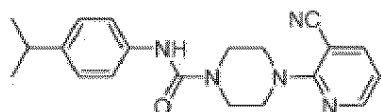
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.49 (s, 1H), 7.62 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.40 – 7.30 (m, 2H), 7.15 – 7.05 (m, 2H), 6.94 (dd, $J = 8.8, 2.9$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 3.58 – 3.47 (m, 4H), 3.31 – 3.19 (m, 4H), 2.80 (七重線, $J = 6.9$ Hz, 1H), 1.16 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H). $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, DMSO) δ 155.35, 152.18, 141.91, 138.18, 137.60, 133.41, 126.09, 124.63, 120.00, 108.90, 46.55, 43.62, 32.84, 24.13. LC-MS (m/z): 340.3 (観測値)。

10

【0574】

qq. 4-((3-シアノピリジン-2-イル)-N-(4-イソプロピルフェニル)ピペラジン-1-カルボキサミド

【化325】



20

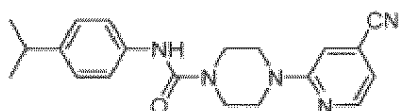
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, クロロホルム- d) δ 8.37 (dd, $J = 4.8, 2.0$ Hz, 1H), 7.81 (dd, $J = 7.6, 2.0$ Hz, 1H), 7.28 (m, 2H), 7.20 – 7.13 (m, 2H), 6.82 (dd, $J = 7.7, 4.8$ Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 3.85 – 3.75 (m, 4H), 3.72 – 3.62 (m, 4H), 2.88 (m, 1H), 1.23 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 160.70, 155.32, 152.03, 144.32, 143.98, 136.40, 127.03, 120.50, 114.83, 95.46, 47.83, 43.79, 33.67, 24.21. LC-MS (m/z): 350.1 (観測値)。

30

【0575】

rr. 4-((4-シアノピリジン-2-イル)-N-(4-イソプロピルフェニル)ピペラジン-1-カルボキサミド

【化326】



40

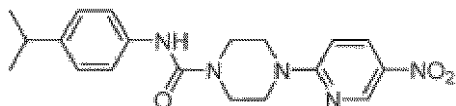
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, クロロホルム- d) δ 8.34 – 8.24 (m, 1H), 7.30 – 7.26 (m, 2H), 7.22 – 7.12 (m, 2H), 6.81 (m, 2H), 6.28 (s, 1H), 3.77 – 3.69 (m, 4H), 3.69 – 3.61 (m, 4H), 2.87 (m, 1H), 1.23 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 158.59, 155.26, 149.53, 144.41, 136.32, 127.05, 121.83, 120.52, 117.45, 114.00, 108.85, 44.31, 43.45, 33.67, 24.21. LC-MS (m/z): 350.1 (観測値)。

【0576】

50

s s. N-(4-イソプロピルフェニル)-4-(5-ニトロピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

【化327】



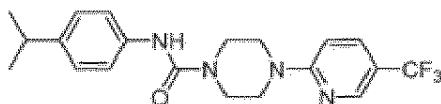
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, クロロホルム-d) δ 9.06 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 8.26 (dd, $J = 9.5, 2.7$ Hz, 1H), 7.31 – 7.26 (m, 2H), 7.21 – 7.12 (m, 2H), 6.57 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 3.90 (m, 4H), 3.75 – 3.66 (m, 4H), 2.86 (h, $J = 7.0$ Hz, 1H), 1.23 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 160.32, 155.19, 146.45, 144.55, 136.19, 135.71, 133.39, 127.08, 120.58, 104.71, 44.28, 43.23, 33.67, 24.20. LC-MS (m/z): 370.1 (観測値)。

10

【0577】

t t. N-(4-イソプロピルフェニル)-4-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

【化328】



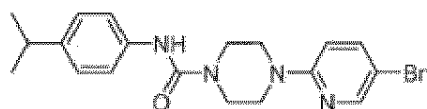
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, クロロホルム-d) δ 8.45 – 8.39 (m, 1H), 7.67 (dd, $J = 9.0, 2.5$ Hz, 1H), 7.31 – 7.26 (m, 2H), 7.21 – 7.13 (m, 2H), 6.64 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 3.82 – 3.73 (m, 4H), 3.71 – 3.60 (m, 4H), 2.87 (七重線, $J = 7.0$ Hz, 1H), 1.23 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H). $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 160.10, 155.29, 145.89, 144.38, 136.34, 134.89, 127.04, 120.53, 105.72, 44.23, 43.43, 33.66, 24.20. LC-MS (m/z): 394.2 (観測値)。

30

【0578】

u u. 4-(5-ブロモピリジン-2-イル)-N-(4-イソプロピルフェニル)ピペラジン-1-カルボキサミド

【化329】



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.21 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.57 (dd, $J = 9.0, 2.5$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 1.9$ Hz, 2H), 7.16 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.55 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 3.63 (m, 8H), 2.87 (m, 1H), 1.23 (d, $J = 6.9$, 6H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 157.60, 155.31, 148.70, 144.28, 140.08, 136.42, 127.02, 120.47, 108.51, 108.31, 44.82, 43.57, 33.66, 24.21. LC-MS (m/z): 405.1 (観測値)。

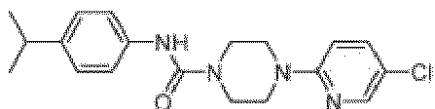
40

50

【0579】

vv. 4-(5-クロロピリジン-2-イル)-N-(4-イソプロピルフェニル)ピペラジン-1-カルボキサミド

【化330】



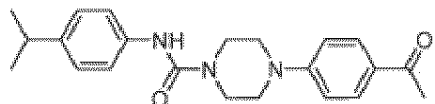
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, クロロホルム-d) δ 8.13 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.46 (dd, $J = 9.0, 2.7$ Hz, 1H), 7.28 (m, 2H), 7.21 - 7.12 (m, 2H), 6.59 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 3.63 (m, 8H), 2.87 (h, $J = 6.9$ Hz, 1H), 1.22 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H). $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 157.36, 155.33, 146.40, 144.28, 137.53, 136.42, 127.01, 120.84, 120.49, 107.93, 44.96, 43.59, 33.66, 24.21. LC-MS (m/z): 359.1 (観測値)。

10

【0580】

ww. 4-(4-アセチルフェニル)-N-(4-イソプロピルフェニル)ピペラジン-1-カルボキサミド

【化331】



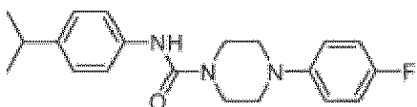
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.95 - 7.86 (m, 2H), 7.31 - 7.26 (m, 2H), 7.20 - 7.13 (m, 2H), 6.86 (m, 2H), 6.36 (s, 1H), 3.74 - 3.64 (m, 4H), 3.49 - 3.41 (m, 4H), 2.87 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 1.22 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 196.69, 155.29, 153.71, 144.40, 136.35, 130.60, 128.24, 127.31, 127.04, 120.56, 113.61, 47.12, 43.63, 33.66, 26.32, 24.20, 24.18. LC-MS (m/z): 366.3 (観測値)。

30

【0581】

xx. 4-(4-フルオロフェニル)-N-(4-イソプロピルフェニル)ピペラジン-1-カルボキサミド

【化332】



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.28 (m, 2H), 7.20 - 7.13 (m, 2H), 7.02 - 6.95 (m, 2H), 6.93 - 6.86 (m, 2H), 6.33 (s, 1H), 3.68 - 3.60 (m, 4H), 3.18 - 3.09 (m, 4H), 2.87 (七重線, $J = 6.8$ Hz, 1H), 1.22 (d, $J = 7.0$ Hz, 6H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 158.94, 156.56, 155.30, 147.80, 147.78, 144.23, 136.49, 127.01, 120.44, 118.70, 118.62, 115.97, 115.75, 50.46, 44.33, 33.66,

40

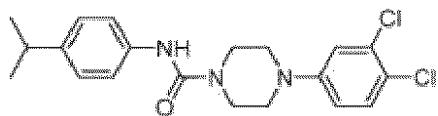
50

24.21. LC-MS (m/z): 342.3 (観測値)。

【0582】

yy. 4-(3,4-ジクロロフェニル)-N-(4-イソプロピルフェニル)ピペラジン-1-カルボキサミド

【化333】

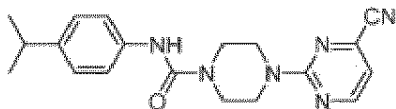


$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, クロロホルム- d) δ 7.37 – 7.26 (m, 2H), 7.17 (m, 2H), 7.08 (m, 1H), 6.85 (m, 1H), 6.70 (m, 2H), 3.58 (m, 4H), 3.18 – 3.03 (m, 4H), 2.86 (m, 1H), 1.26 – 1.17 (m, 6H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 155.58, 152.18, 144.28, 136.56, 135.55, 126.81, 126.78, 121.08, 119.27, 113.93, 47.94, 43.58, 33.53, 24.12. LC-MS (m/z): 392.2 (観測値)。

【0583】

zz. 4-(4-シアノピリミジン-2-イル)-N-(4-イソプロピルフェニル)ピペラジン-1-カルボキサミド (49B)

【化334】

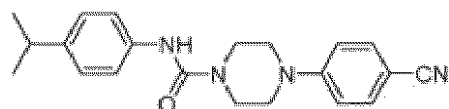


$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, クロロホルム- d) δ 8.48 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 7.17 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.81 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 3.98 – 3.90 (m, 4H), 3.67 – 3.56 (m, 4H), 2.87 (m, 1H), 1.23 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 161.28, 159.93, 155.31, 144.39, 141.87, 136.35, 127.05, 120.52, 116.15, 112.71, 43.79, 43.49, 33.67, 24.21. LC-MS (m/z): 351.1 (観測値)。

【0584】

aaa. 4-(4-シアノフェニル)-N-(4-イソプロピルフェニル)ピペラジン-1-カルボキサミド

【化335】



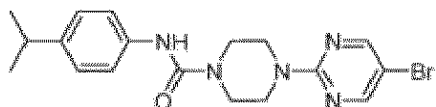
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, クロロホルム- d) δ 7.56 – 7.50 (m, 2H), 7.28 (s, 2H), 7.17 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.89 – 6.82 (m, 2H), 6.30 (s, 1H), 3.74 – 3.64 (m, 4H), 3.48 – 3.39 (m, 4H), 2.87 (七重線, $J = 7.0$ Hz, 1H), 1.23 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 155.20, 152.96, 144.46, 136.29, 133.77, 127.06, 120.53, 119.97, 114.34, 101.07, 46.90, 43.53, 33.67, 24.20; LC-MS (m/z)

: 348.2 (観測値)。

【0585】

b b b. 4-(5-ブロモピリミジン-2-イル)-N-(4-イソプロピルフェニル)ピペラジン-1-カルボキサミド

【化336】



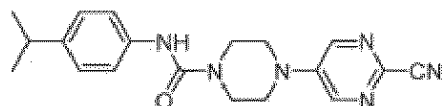
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.32 (d, $J = 0.7$ Hz, 2H), 7.28 (d, $J = 1.9$ Hz, 2H), 7.16 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.29 (s, 1H), 3.97 – 3.79 (m, 4H), 3.63 – 3.54 (m, 4H), 2.88 (m, 1H), 1.22 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H)。 $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 159.88, 158.14, 155.35, 144.29, 136.43, 127.02, 120.49, 106.57, 43.80, 43.71, 33.66, 24.21。 LC-MS (m/z): 404.3 (観測値)。

10

【0586】

c c c. 4-(2-シアノピリミジン-5-イル)-N-(4-イソプロピルフェニル)ピペラジン-1-カルボキサミド

【化337】



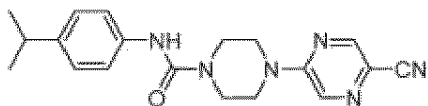
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.34 (s, 2H), 7.25 (m, 2H), 7.21 – 7.13 (m, 2H), 6.30 (s, 1H), 3.80 – 3.68 (m, 4H), 3.58 – 3.48 (m, 4H), 2.88 (m, 1H), 1.23 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H)。 $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 155.09, 144.77, 144.00, 142.06, 136.01, 133.95, 127.13, 120.66, 116.50, 111.36, 45.58, 43.17, 33.68, 24.19。 LC-MS (m/z): 351.2 (観測値)。

30

【0587】

d d d. 4-(5-シアノピラジン-2-イル)-N-(4-イソプロピルフェニル)ピペラジン-1-カルボキサミド

【化338】



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.37 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.27 (m, 2H), 7.17 (m, 2H), 6.28 (s, 1H), 3.87 (m, 4H), 3.70 (m, 4H), 2.88 (m, 1H), 1.23 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H)。 $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 155.25, 153.98, 147.35, 144.77, 136.21, 131.11, 127.21, 120.72, 117.37, 117.30, 43.76, 43.31, 33.78, 24.30。 LC-MS (m/z): 351.3 (観測値)。

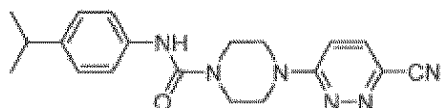
40

【0588】

50

eee. 4-(6-シアノピリダジン-3-イル)-N-(4-イソプロピルフェニル)ピペラジン-1-カルボキサミド

【化339】



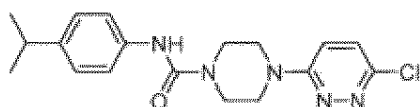
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.50 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.27 (m, 2H), 7.22 - 7.12 (m, 2H), 6.85 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 3.98 - 3.87 (m, 4H), 3.81 - 3.65 (m, 4H), 2.87 (七重線, $J = 6.9$ Hz, 1H), 1.23 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 158.56, 155.18, 144.63, 130.97, 127.09, 120.63, 109.99, 43.96, 43.13, 33.67, 29.01, 24.20. LC-MS (m/z): 351.1 (観測値)。

10

【0589】

fff. 4-(6-クロロピリダジン-3-イル)-N-(4-イソプロピルフェニル)ピペラジン-1-カルボキサミド

【化340】



20

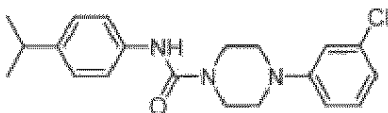
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, クロロホルム-d) δ 7.27 (m, 2H), 7.20 - 7.11 (m, 2H), 6.91 (m, 2H), 6.31 (s, 1H), 3.76 (dd, $J = 6.7, 3.8$ Hz, 4H), 3.68 (dd, $J = 6.7, 3.8$ Hz, 4H), 2.87 (m, 1H), 1.23 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H). $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 158.89, 155.26, 147.55, 144.42, 136.29, 129.18, 127.05, 120.53, 115.35, 44.73, 43.38, 33.67, 31.10, 24.21. LC-MS (m/z): 360.0 (観測値)。

30

【0590】

ggg. 4-(3-クロロフェニル)-N-(4-イソプロピルフェニル)ピペラジン-1-カルボキサミド

【化341】



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.27 (m, 2H), 7.23 - 7.12 (m, 3H), 6.92 - 6.83 (m, 2H), 6.79 (m, 1H), 6.35 (s, 1H), 3.73 - 3.56 (m, 4H), 3.31 - 3.16 (m, 4H), 2.87 (m, 1H), 1.22 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 155.31, 152.04, 144.30, 136.43, 135.21, 130.32, 127.28, 127.01, 120.52, 120.13, 116.32, 114.39, 48.78, 44.01, 33.65, 24.20. LC-MS (m/z): 358.2 (観測値)。

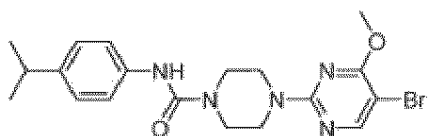
40

【0591】

hhh. 4-(5-ブromo-4-メトキシピリミジン-2-イル)-N-(4-イソプロ

50

ピルフェニル) ピペラジン-1-カルボキサミド
【化342】

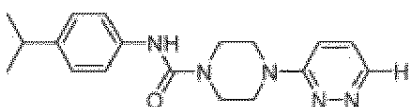


$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, クロロホルム- d) δ 8.14 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.28 (m, 2H), 7.21 – 7.10 (m, 2H), 6.29 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.86 (m, 4H), 3.70 – 3.48 (m, 4H), 2.87 (m, 1H), 1.22 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H)。 $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 165.35, 160.27, 158.81, 155.37, 144.31, 136.43, 127.02, 120.49, 92.63, 54.30, 43.83, 43.81, 33.66, 24.21。 LC-MS (m/z): 436.1 (観測値)。

【0592】

iii. N-(4-イソプロピルフェニル)-4-(ピリダジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

【化343】

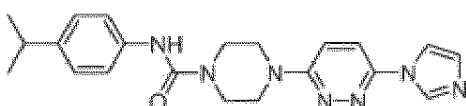


$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, クロロホルム- d) δ 8.63 (dd, $J = 4.5$, 1.2 Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.24 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.20 – 7.13 (m, 2H), 6.91 (dd, $J = 9.3$, 1.2 Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 3.84 – 3.74 (m, 4H), 3.74 – 3.62 (m, 4H), 2.88 (m, 1H), 1.23 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H)。 $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 159.86, 155.34, 144.31, 143.96, 136.42, 127.59, 127.02, 120.53, 112.49, 44.52, 43.50, 33.67, 24.21。 LC-MS (m/z): 327.0 (観測値)。

【0593】

jjj. 4-(6-(1H-イミダゾール-1-イル)ピリダジン-3-イル)-N-(4-イソプロピルフェニル)ピペラジン-1-カルボキサミド

【化344】

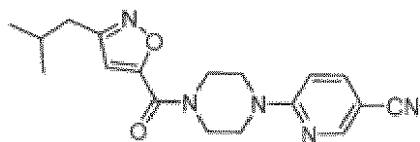


$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.51 (d, $J = 32.8$ Hz, 2H), 8.02 – 7.86 (m, 2H), 7.62 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 7.42 – 7.30 (m, 2H), 7.21 – 7.02 (m, 3H), 3.68 (m, 4H), 3.63 – 3.52 (m, 4H), 2.82 (七重線, $J = 6.9$ Hz, 1H), 1.17 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H)。 $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, DMSO) δ 159.34, 155.13, 145.84, 141.85, 138.07, 134.66, 129.92, 126.02, 120.13, 119.87, 116.75, 116.44, 44.67, 43.21, 32.76, 24.04。 LC-MS (m/z): 391.9 (観測値)。

【0594】

kkk. 6-(4-(3-イソブチルイソキサゾール-5-カルボニル)ピペラジン-1-イル)ニコチノニトリル

【化345】



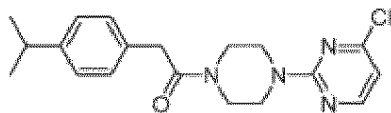
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.44 (dd, $J = 2.3, 0.8$ Hz, 1H), 7.68 (dd, $J = 9.0, 2.3$ Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.63 (dd, $J = 9.0, 0.8$ Hz, 1H), 3.94 (m, 2H), 3.88 (m, 2H), 3.81 (m, 4H), 2.60 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.00 (m, 1H), 0.98 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 163.70, 163.58, 159.18, 157.35, 152.78, 140.35, 118.38, 109.52, 105.97, 97.71, 45.98, 44.75, 44.13, 42.53, 34.88, 28.08, 22.47. LC-MS (m/z): 340.1 (観測値)。

10

【0595】

lll. 1-(4-(4-クロロピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)-2-(4-イソプロピルフェニル)エタン-1-オン

【化346】



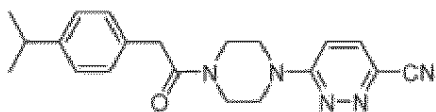
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, クロロホルム-d) δ 8.15 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.18 (s, 4H), 6.53 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 3.80 (dd, $J = 6.6, 4.1$ Hz, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.71 (dd, $J = 6.7, 4.0$ Hz, 2H), 3.63 (dd, $J = 6.5, 3.9$ Hz, 2H), 3.50 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 2.88 (m, 1H), 1.23 (d, $J = 7.0$ Hz, 6H). $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 170.11, 161.44, 161.41, 158.98, 147.70, 132.16, 128.58, 127.06, 109.86, 45.95, 43.82, 43.72, 41.67, 40.96, 33.86, 24.12. LC-MS (m/z): 361.2 (観測値)。

30

【0596】

mmm. 6-(4-(2-(4-イソプロピルフェニル)アセチル)ピペラジン-1-イル)ピリダジン-3-カルボニトリル

【化347】



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.45 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.19 (m, 4H), 6.81 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 3.82 (m, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.75-3.66 (m, 4H), 3.63 (m, 2H), 2.88 (m, 1H), 1.23 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H). $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 170.27, 158.54, 147.93, 131.79, 130.91, 130.02, 128.5

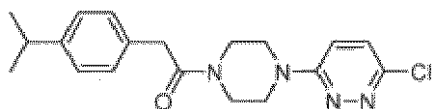
50

9, 127.16, 116.68, 110.05, 45.42, 44.54, 44.01, 41.12, 40.85, 33.87, 24.11。LC-MS (m/z): 350.2 (観測値)。

【0597】

nnn. 1-(4-(6-クロロピリダジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)-2-(4-イソプロピルフェニル)エタン-1-オン

【化348】



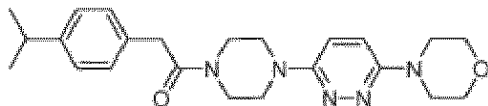
10

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.31 (m, 3H), 7.26 (m, 2H), 6.95 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 3.87 (m, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.68 (m, 2H), 3.63 (m, 4H), 2.96 (m, 1H), 1.31 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H)。 $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 170.17, 158.92, 147.79, 147.63, 132.00, 129.12, 128.60, 127.09, 115.48, 45.52, 45.39, 44.78, 41.26, 40.80, 33.86, 24.12。LC-MS (m/z): 359.1 (観測値)。

【0598】

ooo. 2-(4-イソプロピルフェニル)-1-(4-(6-モルホリノピリダジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)エタン-1-オン

【化349】



20

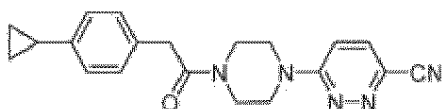
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.18 (s, 4H), 6.95 (s, 2H), 3.87 - 3.81 (m, 4H), 3.76 (m, 4H), 3.60 (m, 2H), 3.47 (m, 4H), 3.41 (m, 4H), 2.88 (m, 1H), 1.23 (d, $J = 7.0$ Hz, 6H)。 $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 170.04, 147.64, 132.19, 128.62, 127.02, 112.57, 106.96, 66.75, 46.89, 46.74, 41.42, 40.74, 33.86, 24.12。LC-MS (m/z): 410.0 (観測値)。

30

【0599】

ppp. 6-(4-(2-(4-シクロプロピルフェニル)アセチル)ピペラジン-1-イル)ピリダジン-3-カルボニトリル

【化350】



40

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.46 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.03 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 6.80 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 3.87 - 3.78 (m, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.69 (m, 4H), 3.61 (m, 2H), 1.86 (m, 1H), 1.00 - 0.89 (m, 2H), 0.72 - 0.61 (m, 2H)。 $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 170.20, 158.55, 143.12, 131.42, 130.90, 130.04, 12

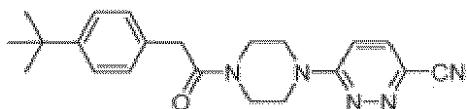
50

8.53, 126.37, 116.68, 110.05, 45.40, 44.53, 44.02, 41.12, 40.90, 15.21, 9.42. LC-MS (m/z): 347.9 (観測値)。

【0600】

qqq. 6-(4-(2-(4-シクロプロピルフェニル)アセチル)ピペラジーン-1-イル)ピリダジーン-3-カルボニトリル

【化351】



10

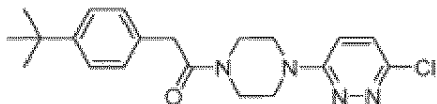
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, クロロホルム- d) δ 7.47 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 7.38 – 7.32 (m, 2H), 7.19 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.81 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 3.82 (t, $J = 5.3$ Hz, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.74 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H), 3.70 (t, $J = 5.3$ Hz, 2H), 3.63 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 1.30 (s, 9H). $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 170.22, 158.54, 150.19, 131.45, 130.90, 130.00, 128.34, 126.00, 116.69, 110.05, 45.41, 44.54, 44.02, 41.11, 40.70, 34.62, 31.47. LC-MS (m/z): 363.7 (観測値)。

20

【0601】

rrr. 2-(4-(tert-ブチル)フェニル)-1-(4-(6-クロロピリダジーン-3-イル)ピペラジーン-1-イル)エタン-1-オン

【化352】



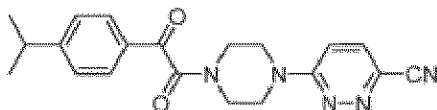
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, クロロホルム- d) δ 7.38 – 7.31 (m, 2H), 7.23 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 7.21 – 7.14 (m, 2H), 6.87 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 3.79 (m, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.65 – 3.49 (m, 6H), 1.30 (s, 9H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 170.14, 158.91, 150.06, 147.63, 131.66, 129.13, 128.36, 125.94, 115.49, 45.53, 45.41, 44.81, 41.25, 40.66, 34.62, 31.48. LC-MS (m/z): 375.0 (観測値)。

30

【0602】

sss. 6-(4-(2-(4-イソプロピルフェニル)-2-オキソアセチル)ピペラジーン-1-イル)ピリダジーン-3-カルボニトリル

【化353】



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, クロロホルム- d) δ 8.00 – 7.81 (m, 2H), 7.51 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.43 – 7.34 (m, 2H), 6.89 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 4.02 – 3.80 (m, 6H), 3.61 – 3.50 (m, 2H), 3.00 (七重線, $J = 7.0$ Hz, 1H), 1.28 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, C

40

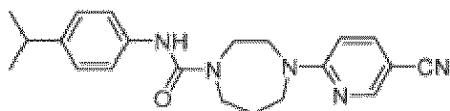
50

CDCl_3) δ 190.70, 165.97, 158.58, 157.39, 131.06, 130.93, 130.39, 130.23, 127.51, 116.56, 110.32, 45.33, 44.75, 44.46, 40.94, 34.68, 23.69。

【0603】

t t t. 4-(5-シアノピリジン-2-イル)-N-(4-イソプロピルフェニル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキサミド

【化354】



10

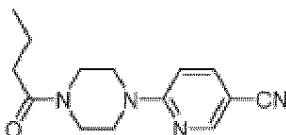
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.40 (dd, $J = 2.3, 0.8$ Hz, 1H), 7.61 (dd, $J = 9.1, 2.3$ Hz, 1H), 7.24 - 7.19 (m, 2H), 7.18 - 7.11 (m, 2H), 6.55 (dd, $J = 9.0, 0.9$ Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.76 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.70 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 3.48 (m, 2H), 2.86 (m, 1H), 2.05 (p, $J = 6.2$ Hz, 2H), 1.22 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H)。 $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 158.40, 154.96, 153.17, 144.30, 140.09, 136.37, 126.99, 120.41, 118.76, 105.36, 96.51, 49.18, 47.30, 46.22, 33.66, 25.37, 24.21。 LC-MS (m/z): 363.9 (観測値)。

20

【0604】

u u u. 6-(4-ブチリルピペラジン-1-イル)ニコチノニトリル

【化355】



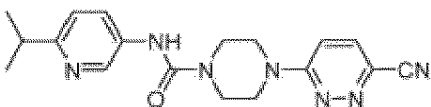
30

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, クロロホルム-d) δ 8.43 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.66 (dd, $J = 9.0, 2.3$ Hz, 1H), 6.61 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 3.78 (m, 4H), 3.62 (m, 4H), 2.45 - 2.29 (m, 2H), 1.70 (h, $J = 7.4$ Hz, 2H), 0.99 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H)。 $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 171.99, 159.28, 152.78, 140.23, 118.49, 105.94, 97.36, 45.09, 44.66, 44.21, 40.92, 35.38, 18.78, 14.15。 LC-MS (m/z): 258.9 (観測値)。

【0605】

v v v. 4-(6-シアノピリダジン-3-イル)-N-(6-イソプロピルピリジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

【化356】



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.49 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.84 (m, 1H), 7.72 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 7.28 (m, 2H), 3.92 (m, 4H), 3.83 - 3.67 (m, 4H)

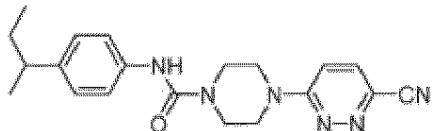
50

), 3.02 (m, 1H), 1.28 (d, J = 7.0 Hz, 6H). ¹³C NMR (126 MHz, MeOD) δ 162.65, 160.46, 157.54, 142.11, 136.03, 132.32, 131.02, 130.65, 121.78, 117.67, 112.80, 45.16, 44.37, 36.67, 22.97. LC-MS (m/z): 352.2 (観測値)。

【0606】

www. N-(4-(SECBチル)フェニル)-4-(6-シアノピリダジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

【化357】



10

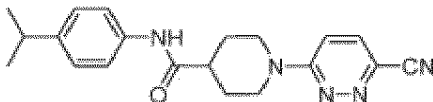
¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.51 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.28 (m, 2H), 7.17 - 7.06 (m, 2H), 6.85 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 3.99 - 3.88 (m, 4H), 3.74 (m, 4H), 2.55 (m, 1H), 1.64 - 1.45 (m, 2H), 1.21 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.81 (t, J = 7.4 Hz, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 158.56, 155.15, 143.39, 136.13, 130.97, 129.99, 127.72, 120.52, 116.75, 109.97, 43.97, 43.13, 41.23, 31.33, 22.05, 12.36. LC-MS (m/z): 365.0 (観測値)。

20

【0607】

xxx. 1-(6-シアノピリダジン-3-イル)-N-(4-イソプロピルフェニル)ピペリジン-4-カルボキサミド

【化358】



30

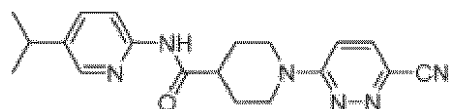
¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.43 (m, 3H), 7.19 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.13 (s, 1H), 6.87 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.58 (m, 2H), 3.24 (m, 2H), 2.88 (m, 1H), 2.68 - 2.52 (m, 1H), 2.15 - 2.03 (m, 2H), 1.97 (m, 2H), 1.23 (d, J = 6.9 Hz, 6H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 158.51, 145.61, 135.29, 130.77, 129.29, 127.14, 120.21, 116.99, 109.95, 44.28, 43.80, 33.76, 28.35, 24.16. LC-MS (m/z): 350.0 (観測値)。

40

【0608】

yyy. 1-(6-シアノピリダジン-3-イル)-N-(5-イソプロピルピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド

【化359】



¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.44 (s, 1H), 8.1

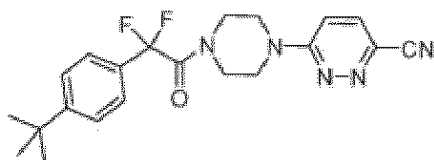
50

9 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 7.65 (dd, $J = 8.6, 2.5$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 4.56 (d, $J = 13.5$ Hz, 2H), 3.10 (m, 2H), 2.88 (m, 2H), 1.97 – 1.84 (m, 2H), 1.75 – 1.53 (m, 2H), 1.20 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H)。 ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 173.44, 158.55, 150.25, 145.86, 138.88, 135.75, 130.99, 128.23, 117.47, 113.27, 111.07, 43.75, 41.95, 30.49, 27.68, 23.61。LC-MS (m/z): 352.0 (観測値)。

【0609】

zzz. 6 – (4 – (2 – (4 – (TERT-ブチル) フェニル) – 2, 2-ジフルオロアセチル) ピペラジン-1-イル) ピリダジン-3-カルボニトリル

【化360】

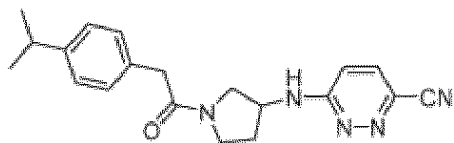


^1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d) δ 7.48 (m, 5H), 6.83 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 3.84 (m, 4H), 3.69 (m, 4H), 1.33 (s, 9H)。 ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 162.76, 158.53, 154.74, 130.98, 130.33, 126.06, 125.07, 118.35, 116.58, 110.12, 45.31, 44.26, 42.73, 35.09, 31.32, 31.09。LC-MS (m/z): 400.0 (観測値)。

【0610】

aaaa. 6 – ((1 – (2 – (4 – イソプロピルフェニル) アセチル) ピロリジン-3-イル) アミノ) ピリダジン-3-カルボニトリル

【化361】



^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.09 (s, 1H), 7.74 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 0.9$ Hz, 2H), 7.10 (d, $J = 0.9$ Hz, 2H), 6.91 (dd, $J = 9.4, 3.2$ Hz, 1H), 4.56 (d, $J = 37.3$ Hz, 1H), 3.83 (m, 1H), 3.72 – 3.57 (m, 2H), 3.56 – 3.39 (m, 2H), 3.17 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 2.92 – 2.76 (m, 1H), 2.17 (m, 1H), 2.06 – 1.80 (m, 1H), 1.18 (dd, $J = 7.7, 6.9$ Hz, 6H)。(両方の回転異性体)。 ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 170.79, 170.76, 158.09, 157.78, 147.97, 147.83, 131.65, 130.76, 130.52, 130.43, 130.27, 129.27, 129.09, 126.93, 126.87, 116.86, 116.76, 113.60, 54.91, 52.99, 51.85, 51.46, 50.56, 45.16, 44.27, 42.97, 41.83, 41.38, 33.84, 33.81, 32.08, 30.21, 28.99, 24.12, 24.11, 24.08, 18.74, 17.47, 12.25。(両方の回転異

10

20

30

40

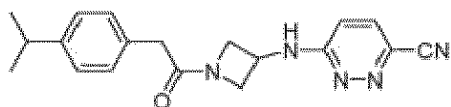
50

性体)。LC-MS (m/z): 349.8 (観測値)。

【0611】

b b b b. 6-((1-(2-(4-イソプロピルフェニル)アセチル)アゼチジン-3-イル)アミノ)ピリダジン-3-カルボニトリル

【化362】



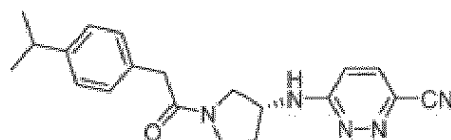
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, クロロホルム- d) δ 7.36 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.12 (m, 4H), 6.67 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 4.78 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 4.59 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.33 (t, $J = 9.3$ Hz, 1H), 3.93 (dt, $J = 10.9$, 5.1 Hz, 2H), 3.42 (s, 2H), 2.84 (七重線, $J = 6.7$ Hz, 1H), 1.18 (d, $J = 7.1$ Hz, 6H)。 $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 172.05, 157.59, 148.10, 131.31, 131.15, 130.53, 129.20, 126.97, 116.61, 113.81, 59.13, 54.41, 41.39, 38.80, 33.83, 24.09。LC-MS (m/z): 335.8 (観測値)。

10

【0612】

c c c c. (R)-6-((1-(2-(4-イソプロピルフェニル)アセチル)ピロリジン-3-イル)アミノ)ピリダジン-3-カルボニトリル

【化363】



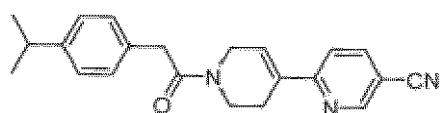
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, クロロホルム- d) δ 7.33 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.16 (m, 4H), 7.09 (m, 4H), 6.64 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 6.55 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 6.47 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 6.06 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.79 (m, 1H), 4.59 (m, 1H), 3.69 - 3.50 (m, 12H), 2.92 - 2.74 (m, 2H), 2.46 - 2.13 (m, 4H), 1.19 (m, 12H)。(両方の回転異性体)。 $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 170.83, 170.74, 158.08, 157.80, 148.01, 147.82, 131.66, 131.58, 130.68, 130.42, 130.37, 130.18, 129.35, 129.11, 126.94, 126.87, 116.89, 116.75, 113.78, 53.12, 51.78, 51.57, 50.53, 45.28, 44.48, 41.94, 41.46, 33.84, 33.77, 32.15, 30.24, 29.00, 24.13, 24.08。(両方の回転異性体)。LC-MS (m/z): 349.9 (観測値)。

30

【0613】

d d d d. 1'-(2-(4-イソプロピルフェニル)アセチル)-1',2',3',6'-テトラヒドロ[2,4'-ビピリジン]-5-カルボニトリルの合成

【化364】



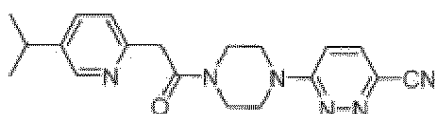
50

^1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d) δ 8.85 – 8.76 (m, 1H), 7.90 (m, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.23 – 7.13 (m, 4H), 6.79 (m, 1H), 4.37 (m, 1H), 4.23 (m, 1H), 3.92 – 3.77 (m, 2H), 3.77 – 3.62 (m, 2H), 2.97 – 2.79 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 1.23 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H)。 (両方の回転異性体)。 ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 170.28, 159.82, 152.01, 147.65, 139.87, 139.60, 135.48, 134.32, 132.22, 132.00, 128.76, 128.73, 128.67, 127.23, 127.01, 118.65, 117.06, 107.83, 45.89, 43.05, 42.82, 41.13, 40.96, 38.77, 33.87, 26.06, 25.47, 24.13。 (両方の回転異性体)。 LC-MS (m/z): 345.8 (観測値)。

【0614】

eeee. 6-(4-(2-(5-イソプロピルピリジン-2-イル)アセチル)ピペラジン-1-イル)ピリダジン-3-カルボニトリル

【化365】

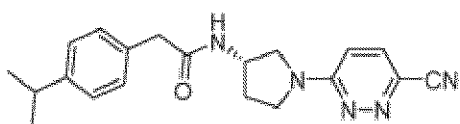


^1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d) δ 8.39 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J = 8.0, 2.4$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.91 – 3.76 (m, 6H), 3.72 (dd, $J = 6.9, 3.8$ Hz, 2H), 2.92 (七重線, $J = 6.8$ Hz, 1H), 1.26 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H)。 ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 169.33, 158.59, 152.74, 148.24, 142.37, 134.96, 130.88, 129.96, 123.45, 116.72, 110.05, 45.61, 44.43, 44.39, 43.46, 41.26, 31.59, 23.82。 LC-MS (m/z): 352.0 (観測値)。

【0615】

ffff. (S)-N-(1-(6-シアノピリダジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)-2-(4-イソプロピルフェニル)アセトアミド

【化366】

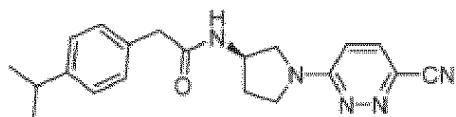


^1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d) δ 7.40 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.19 (m, 4H), 6.55 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 5.78 (s, 1H), 4.63 (q, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.86 (m, 1H), 3.75 – 3.59 (m, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.43 (m, 1H), 2.88 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 2.08 – 1.91 (m, 1H), 1.30 – 1.14 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H)。 ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 171.82, 148.39, 131.76, 130.52, 129.36, 129.01, 127.32, 126.88, 117.02, 110.20, 52.41, 49.46, 45.39, 43.36, 40.34, 33.89, 24.07。 LC-MS (m/z): 349.9 (観測値)。

【0616】

g g g g. (R) - N - (1 - (6 - シアノピリダジン - 3 - イル) ピロリジン - 3 - イル) - 2 - (4 - イソプロピルフェニル) アセトアミド

【化367】



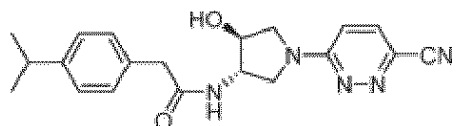
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.40 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 7.23 - 7.12 (m, 4H), 6.54 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 5.80 (s, 1H), 4.63 (h, $J = 5.9$ Hz, 1H), 3.86 (m, 1H), 3.65 (m, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.44 (m, 1H), 2.88 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.23 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 171.67, 156.70, 148.33, 131.85, 130.50, 129.35, 128.94, 127.28, 117.01, 110.22, 77.48, 77.16, 76.84, 52.44, 49.43, 45.41, 43.38, 38.77, 33.88, 31.26, 24.07. LC-MS (m/z): 349.8 (観測値)。

10

【0617】

h h h h. N - ((3S, 4S) - 1 - (6 - シアノピリダジン - 3 - イル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 3 - イル) - 2 - (4 - イソプロピルフェニル) - アセトアミド

【化368】



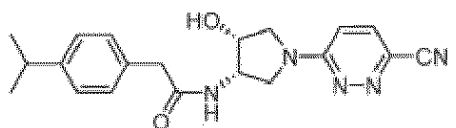
$^1\text{H NMR}$ $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.33 (s, 1H), 7.86 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 7.14 (s, 4H), 7.04 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.52 (s, 1H), 4.22 - 4.08 (m, 2H), 3.73 (m, 4H+, 水によって積分が不明瞭化した), 2.84 (七重線, $J = 6.9$ Hz, 1H), 1.17 (d, $J = 7.0$ Hz, 6H). $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, DMSO) δ 170.27, 157.09, 146.41, 133.57, 130.70, 128.79, 127.97, 126.12, 117.68, 111.29, 72.41, 54.92, 50.16, 41.75, 33.07, 23.95. LC-MS (m/z): 365.8 (観測値)。

30

【0618】

i i i i. N - ((3S, 4R) - 1 - (6 - シアノピリダジン - 3 - イル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 3 - イル) - 2 - (4 - イソプロピルフェニル) - アセトアミド

【化369】



LC-MS (m/z): 366.0 (観測値)。

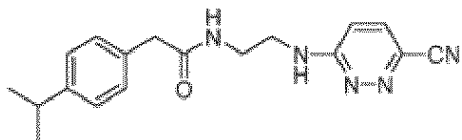
【0619】

j j j j. N - (2 - ((6 - シアノピリダジン - 3 - イル) アミノ) エチル) - 2 - (4 - イソプロピルフェニル) アセトアミド

40

50

【化370】

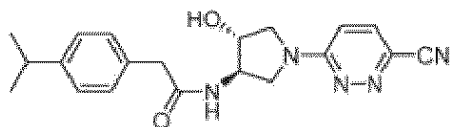


$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, クロロホルム- d) δ 7.36 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.11 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 6.72 (m, 2H), 6.13 (s, 1H), 3.64 (m, 2H), 3.52 (m, 4H), 2.89 (h, $J = 7.0$ Hz, 1H), 1.24 (d, $J = 7.0$ Hz, 6H)。 $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 173.74, 148.45, 131.55, 130.04, 129.48, 127.35, 116.74, 43.32, 43.12, 39.37, 33.89, 24.08。 LC-MS (m/z): 324.0 (観測値)。

【0620】

kkkk. N-((3R, 4R)-1-(6-シアノピリダジン-3-イル)-4-ヒドロキシピロリジン-3-イル)-2-(4-イソプロピルフェニル)-アセトアミド

【化371】

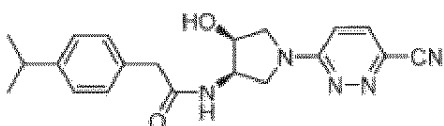


$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.33 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 7.14 (s, 4H), 7.03 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 5.63 – 5.47 (m, 1H), 4.15 (m, 2H), 3.73 (m, 3H), 3.34 (m, 2H+, 溶媒によって積分が不明瞭化した), 2.83 (七重線, $J = 6.9$ Hz, 1H), 1.17 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H)。 $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, DMSO) δ 170.35, 157.13, 146.46, 133.59, 130.74, 128.83, 128.01, 126.16, 117.71, 111.35, 54.97, 50.20, 41.79, 33.10, 23.98。 LC-MS (m/z): 366.3 (観測値)。

【0621】

llll. N-((3R, 4S)-1-(6-シアノピリダジン-3-イル)-4-ヒドロキシピロリジン-3-イル)-2-(4-イソプロピルフェニル)-アセトアミド

【化372】



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, クロロホルム- d) δ 7.42 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.21 (s, 4H), 6.57 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 4.60 (m, 1H), 4.51 (m, 1H), 3.95 (m, 2H), 3.78 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.29 (m, 1H), 2.90 (七重線, $J = 6.9$ Hz, 1H), 1.24 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H)。 $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 172.22, 148.36, 131.73, 130.65, 129.35, 129.07, 127.29, 116.87, 110.45, 69.92, 51.82, 48.92, 43.33, 33.91, 24.10。 LC-MS (m/z): 366.2 (観測値)。

【0622】

10

20

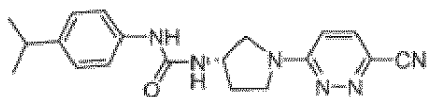
30

40

50

mmmm. (S)-1-(1-(6-シアノピリダジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)-3-(4-イソプロピルフェニル)尿素

【化373】

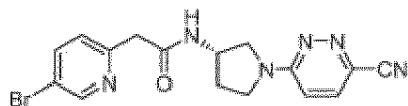


$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.41 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.17 (m, 4H), 6.81 (s, 1H), 6.59 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 5.38 (s, 1H), 4.59 (s, 1H), 3.87 (m, 4H), 2.85 (h, $J = 6.9$ Hz, 1H), 2.36 (m, 1H), 2.09 (m, 1H), 1.21 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H). $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 156.87, 156.00, 145.08, 135.86, 130.54, 128.77, 127.37, 121.43, 117.06, 110.65, 53.96, 50.06, 45.51, 42.24, 33.66, 24.16. LC-MS (m/z): 351.0 (観測値)。

【0623】

nnnn. (S)-2-(5-ブロモピリジン-2-イル)-N-(1-(6-シアノピリダジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)アセトアミド

【化374】

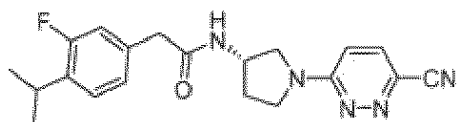


$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.55 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.43 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.58 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 4.62 (m, 1H), 3.84 (m, 1H), 3.69 (m, 3H), 3.49 (m, 1H), 3.22-3.08 (m, 1H), 2.37 (m, 1H), 2.10 (m, 1H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 168.82, 156.71, 153.58, 149.98, 140.13, 130.39, 128.98, 125.58, 119.45, 116.95, 110.07, 54.62, 52.45, 49.27, 45.33, 44.30. LC-MS (m/z): 387.3 (観測値)。

【0624】

oooo. (S)-N-(1-(6-シアノピリダジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)-2-(3-フルオロ-4-イソプロピルフェニル)アセトアミド

【化375】



$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.44 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 7.23 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.07-6.90 (m, 2H), 4.39 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 3.51 (m, 4H), 3.38 (s, 2H), 3.11 (七重線, $J = 6.9$ Hz, 1H), 1.96 (dq, $J = 11.9, 5.7$ Hz, 1H), 1.19 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H), (溶媒によって積分が不明瞭化した)。LC-MS (m/z): 368.16 (観測値)。

【0625】

10

20

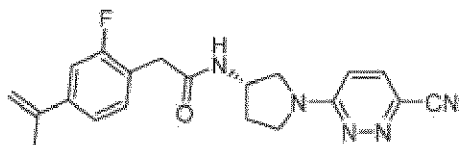
30

40

50

pppp. (S)-N-(1-(6-シアノピリダジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)-2-(2-フルオロ-4-(プロパ-1-エン-2-イル)フェニル)-アセトアミド

【化376】

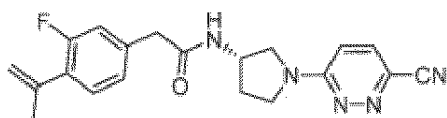


$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, メタノール- d_4) δ 7.74 – 7.61 (m, 3 H), 7.56 (m, 1 H), 7.33 – 7.22 (m, 2 H), 7.21 – 7.11 (m, 1 H), 6.96 (d, $J = 9.5$ Hz, 1 H), 5.40 (s, 1 H), 5.12 (m, 1 H), 4.56 (m, 1 H), 3.56 (m, 5 H), 2.42 – 2.27 (m, 1 H), 2.19 – 2.05 (s, 3 H)。LC-MS (m/z): 366.4 (観測値)。

【0626】

qqqq. (S)-N-(1-(6-シアノピリダジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)-2-(3-フルオロ-4-(プロパ-1-エン-2-イル)フェニル)-アセトアミド

【化377】

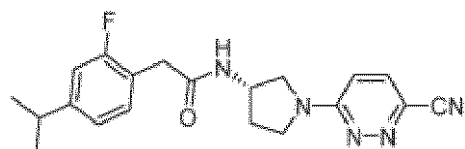


$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, クロロホルム- d) δ 7.71 – 7.62 (m, 1 H), 7.40 (m, 1 H), 7.02 – 6.90 (m, 2 H), 6.54 (m, 1 H), 5.96 (s, 1 H), 5.33 – 5.11 (s, 2 H), 4.66 (m, 1 H), 3.87 (m, 1 H), 3.67 (m, 2 H), 3.54 (m, 3 H), 2.37 (m, 2 H), 2.21 – 1.98 (s, 3 H)。LC-MS (m/z): 366.4 (観測値)。

【0627】

rrrr. (S)-N-(1-(6-シアノピリダジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)-2-(3-フルオロ-4-イソプロピルフェニル)アセトアミド

【化378】



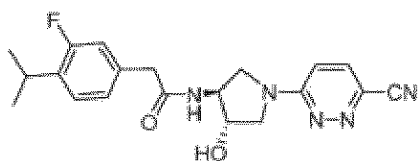
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, クロロホルム- d) δ 7.41 (d, $J = 9.4$ Hz, 1 H), 7.20 (t, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 6.97 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 6.94 – 6.86 (m, 1 H), 6.56 (d, $J = 9.5$ Hz, 1 H), 5.86 (s, 1 H), 4.65 (h, $J = 6.1$ Hz, 1 H), 3.88 (m, 1 H), 3.67 (m, 2 H), 3.52 (s, 2 H), 3.19 (七重線, $J = 7.0$ Hz, 1 H), 2.37 (dq, $J = 13.2, 6.8$ Hz, 1 H), 2.04 (m, 1 H), 1.23 (d, $J = 6.9$ Hz, 6 H)。LC-MS (m/z): 368.2 (観測値)。

【0628】

ssss. N-((3S, 4S)-1-(6-シアノピリダジン-3-イル)-4-ヒドロキシピロリジン-3-イル)-2-(3-フルオロ-4-イソプロピルフェニル)ア

セトアミド

【化379】

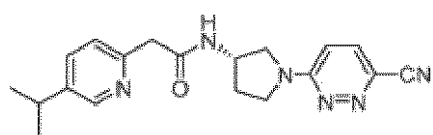


$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.34 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.00 – 6.88 (m, 2H), 6.52 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 4.54 – 4.36 (m, 2H), 4.09 (m, 1H), 3.80 (m, 2H), 3.53 (m, 3H), 3.16 (七重線, $J = 7.0$ Hz, 1H), 1.20 (d, $J = 7.0$ Hz, 6H)。LC-MS (m/z): 384.4 (観測値)。

【0629】

tttt. (S)-N-(1-(6-シアノピリダジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)-2-(5-イソプロピルピリジン-2-イル)アセトアミド

【化380】

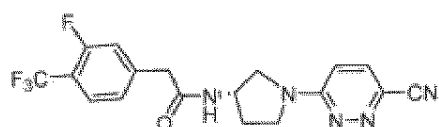


$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.35 (m, 1H), 7.73 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 4.56 (m, 1H), 3.96 – 3.60 (m, 5H), 2.98 (p, $J = 7.0$ Hz, 1H), 2.36 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 1.37 (m, 2H), 1.28 (d, $J = 7.0$ Hz, 6H)。 $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, MeOD) δ 158.54, 153.79, 147.88, 144.40, 137.17, 131.93, 129.73, 125.56, 117.89, 113.01, 55.86, 53.26, 32.68, 31.64, 23.94, 18.71, 17.27。LC-MS (m/z): 351.3 (観測値)。

【0630】

uuuu. (S)-N-(1-(6-シアノピリダジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)-2-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-アセトアミド

【化381】



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.53 (m, 1H), 7.31 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.21 – 7.09 (m, 2H), 6.48 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 4.71 (m, 1H), 3.92 – 3.73 (m, 2H), 3.60 (m, 4H), 2.42 – 2.27 (m, 1H), 2.20 (m, 1H)。 $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl₃) δ 169.55, 156.58, 130.38, 127.57, 126.54, 125.18, 125.14, 118.01, 117.81, 116.85, 110.13, 100.13, 52.50, 49.75, 49.65, 45.24, 43.01, 29.03。LC-MS (m/z): 394.4 (観測値)。

【0631】

10

20

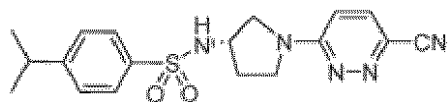
30

40

50

v v v v. (S) - N - (1 - (6 - シアノピリダジン - 3 - イル) ピロリジン - 3 - イル) - 4 - イソプロピルベンゼンスルホンアミド

【化 3 8 2】



$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, クロロホルム-d) δ 7.82 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.42 (m, 3H), 6.57 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 5.07 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.68 (m, 4H), 3.02 (h, $J = 7.0$ Hz, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.13 (m, 1H), 1.31 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 156.71, 154.97, 137.23, 130.56, 129.18, 127.65, 127.33, 116.99, 110.26, 52.85, 52.73, 45.08, 34.35, 31.97, 23.80; LC-MS (m/z): 372.3 (観測値)。

【0632】

www. (S) - N - (1 - (6 - シアノピリダジン - 3 - イル) ピロリジン - 3 - イル) - 2 - (3 - フルオロ - 4 - (プロパー - 1 - エン - 2 - イル) フェニル) - アセトアミド

【化 3 8 3】

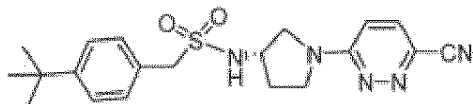


$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.71 - 7.62 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.02 - 6.90 (m, 2H), 6.54 (m, 1H), 5.96 (s, 1H), 5.33 - 5.11 (s, 2H), 4.66 (m, 1H), 3.87 (m, 1H), 3.67 (m, 2H), 3.54 (m, 3H), 2.37 (m, 2H), 2.21 - 1.98 (s, 3H)。LC-MS (m/z): 366.4 (観測値)。

【0633】

xxxx. (S) - 1 - (4 - (TERT - ブチル) フェニル) - N - (1 - (6 - シアノピリダジン - 3 - イル) ピロリジン - 3 - イル) メタンスルホンアミド

【化 3 8 4】



$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, クロロホルム-d) δ 7.43 (dd, $J = 8.7, 5.7$ Hz, 3H), 7.34 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.56 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 4.51 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.92 (h, $J = 6.2$ Hz, 1H), 3.64 (d, $J = 84.8$ Hz, 4H), 2.26 (dq, $J = 13.4, 6.8$ Hz, 1H), 2.02 (m, 1H), 1.31 (s, 9H); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 156.56, 152.42, 130.46, 130.39, 129.17, 125.97, 125.75, 116.85, 110.10, 59.47, 53.31, 53.00, 44.90, 34.73, 31.27; LC-MS (m/z): 400.4 (観測値)。

【0634】

10

20

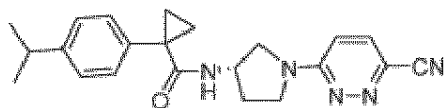
30

40

50

yyyy. (S)-N-(1-(6-シアノピリダジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)-1-(4-イソプロピルフェニル)シクロプロパンカルボキサミド

【化385】

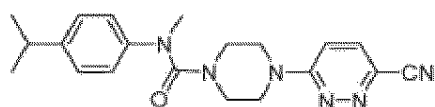


$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, クロロホルム-d) δ 7.44 (dd, $J = 9.5$, 1.7 Hz, 1H), 7.35 – 7.26 (m, 3H), 7.26 – 7.16 (m, 2H), 6.56 (dd, $J = 9.4$, 1.7 Hz, 1H), 5.47 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 4.59 (h, $J = 6.5$ Hz, 1H), 3.76 (m, 4H), 3.27 (m, 1H), 2.92 (七重線, $J = 7.0$ Hz, 1H), 2.33 (m, 1H), 1.94 – 1.80 (m, 1H), 1.26 (dd, $J = 6.7$, 1.7 Hz, 6H), 1.15 – 1.01 (m, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 174.78, 156.79, 149.19, 136.64, 130.97, 130.55, 129.17, 127.43, 117.17, 110.12, 52.42, 49.71, 45.50, 33.98, 30.18, 24.08, 16.17, 16.07. LC-MS (m/z): 376.4 (観測値)。

【0635】

zzzz. 4-(6-シアノピリダジン-3-イル)-N-(4-イソプロピルフェニル)-N-メチルピペラジン-1-カルボキサミド

【化386】

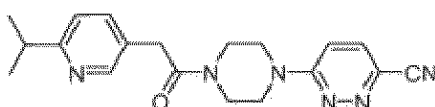


$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.42 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.14 – 6.96 (m, 2H), 6.74 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 3.62 (t, $J = 5.3$ Hz, 4H), 3.35 (dd, $J = 6.5$, 4.0 Hz, 4H), 3.24 (s, 3H), 2.89 (h, $J = 6.9$ Hz, 1H), 1.24 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 161.30, 158.62, 146.40, 144.06, 130.83, 129.71, 127.81, 127.59, 124.62, 124.16, 116.88, 109.92, 45.35, 45.20, 44.08, 40.16, 33.77, 24.18; LC-MS (m/z): 365.4 (観測値)。

【0636】

aaaaa. 6-(4-(2-(6-イソプロピルピリジン-3-イル)アセチル)ピペラジン-1-イル)ピリダジン-3-カルボニトリル

【化387】



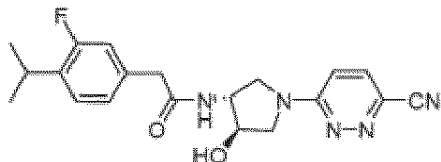
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, メタノール-d₄) δ 8.37 (s, 1H), 7.82 – 7.66 (m, 2H), 7.32 (m, 2H), 4.01 – 3.89 (m, 4H), 3.89 – 3.74 (m, 6H), 3.08 (h, $J = 6.9$ Hz, 1H), 1.32 (d, $J = 7.0$ Hz, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, MeOD) δ 171.68, 166.82, 160.40, 149.99, 139.

81, 132.33, 130.75, 130.39, 122.01, 117.64, 112.82, 46.14, 45.18, 45.11, 42.44, 37.44, 36.98, 22.89; LC-MS (m/z): 351.4 (観測値)。

【0637】

b b b b b. N-((3R, 4R)-1-(6-シアノピリダジン-3-イル)-4-ヒドロキシピロリジン-3-イル)-2-(3-フルオロ-4-イソプロピルフェニル)アセトアミド

【化388】

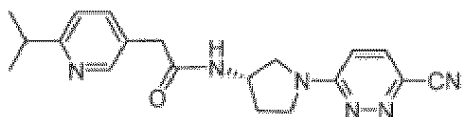


$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, クロロホルム- d) δ 7.38 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.20 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.00 (dd, $J = 7.8, 1.8$ Hz, 1H), 6.94 (dd, $J = 11.0, 1.8$ Hz, 2H), 6.55 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 4.59 – 4.37 (m, 2H), 4.13 (s, 1H), 3.83 (m, 1H), 3.56 (m, 3H), 3.19 (m, 1H), 1.24 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H); LC-MS (m/z): 384.4 (観測値)。

【0638】

c c c c c. (S)-N-(1-(6-シアノピリダジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)-2-(6-イソプロピルピリジン-3-イル)アセトアミド

【化389】



$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.50 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 8.33 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 7.57 (dd, $J = 8.0, 2.3$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 4.39 (m, 1H), 3.53 (s, 4H), 3.75 (m, 4H), 3.41 (s, 2H), 2.98 (七重線, $J = 6.9$ Hz, 1H), 2.21 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 1.27 – 1.16 (m, 6H); MS (m/z): 384.41 (観測値), 383.18 (計算値); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, DMSO) δ 169.48, 163.60, 156.84, 147.55, 139.04, 130.66, 127.91, 120.93, 117.68, 111.24, 52.09, 48.66, 45.05, 38.51, 34.58, 30.44, 22.32; LC-MS (m/z): 351.4 (観測値)。

【0639】

d d d d d. N-((3R, 4R)-1-(6-シアノピリダジン-3-イル)-4-ヒドロキシピロリジン-3-イル)-2-(2-フルオロ-4-イソプロピルフェニル)アセトアミド

10

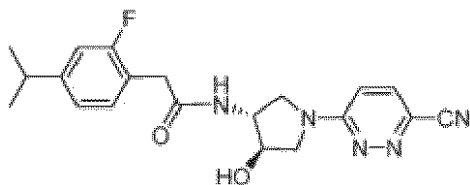
20

30

40

50

【化390】

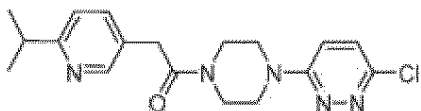


$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.37 (s, 1H), 7.87 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.69 – 7.52 (m, 1H), 7.20 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.08 – 6.98 (m, 2H), 5.53 (s, 1H), 4.22 – 4.13 (m, 2H), 3.75 (m, 4H), 3.42 (s, 2H), 2.88 (m, 1H), 1.19 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, DMSO) δ 169.26, 161.51, 159.57, 157.10, 149.63, 131.45, 130.70, 127.97, 122.04, 117.68, 112.67, 111.30, 54.98, 50.16, 45.75, 34.87, 32.98, 23.68; LC-MS (m/z): 384.4 (観測値)。

【0640】

eeee. 1-(4-(6-クロロピリダジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)-2-(6-イソプロピルピリジン-3-イル)エタン-1-オン

【化391】

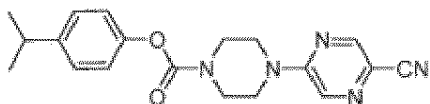


$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.44 – 8.24 (m, 1H), 7.63 – 7.48 (m, 2H), 7.41 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.27 – 7.14 (m, 1H), 3.74 – 3.52 (m, 8H), 2.98 (七重線, $J = 6.9$ Hz, 1H), 1.22 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H); LC-MS (m/z): 360.2 (M^++H , 観測値)。

【0641】

ffff. 4-イソプロピルフェニル 4-(5-シアノピラジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート

【化392】



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, クロロホルム- d) δ 8.38 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 8.17 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.25 – 7.19 (m, 2H), 7.08 – 6.96 (m, 2H), 3.79 (d, $J = 40.7$ Hz, 6H), 2.91 (七重線, $J = 7.0$ Hz, 1H), 1.24 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 153.98, 149.06, 147.24, 146.37, 131.12, 127.46, 121.38, 117.26, 117.16, 100.12, 43.95, 33.75, 24.19; LC-MS (m/z): 352.0 (M^++H , 観測値)。

【0642】

ggggg. 6-(4-(4-イソプロピルベンゾイル)ピペラジン-1-イル)ピリダジン-3-カルボニトリル

10

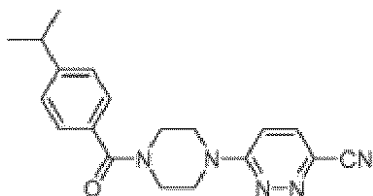
20

30

40

50

【化 3 9 3】



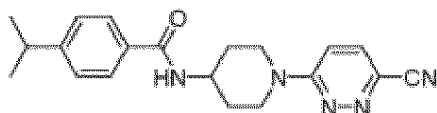
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.49 (dd, $J = 9.5$, 1.3 Hz, 1H), 7.41 – 7.34 (m, 2H), 7.33 – 7.27 (m, 2H), 6.87 (dd, $J = 9.6$, 1.3 Hz, 1H), 3.85 (q, $J = 3.0$ Hz, 8H), 2.95 (七重線, $J = 6.9$ Hz, 1H), 1.27 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 171.11, 158.66, 151.63, 132.39, 130.96, 130.09, 127.52, 126.91, 116.68, 110.18, 44.68, 34.25, 23.96. LC-MS (m/z): 336.5 ($M^+ + \text{H}$, 観測値)。

10

【0 6 4 3】

h h h h h. N-(1-(6-シアノピリダジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)-4-イソプロピルベンズアミド

【化 3 9 4】



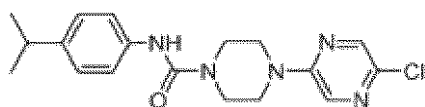
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.78 – 7.59 (m, 2H), 7.44 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 7.29 (dd, $J = 8.2$, 1.7 Hz, 2H), 6.88 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.99 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4.56 (d, $J = 13.8$ Hz, 2H), 4.44 – 4.25 (m, 1H), 3.27 (ddd, $J = 14.0$, 11.8, 2.7 Hz, 2H), 2.94 (h, $J = 7.0$ Hz, 1H), 2.23 (d, $J = 12.6$ Hz, 2H), 1.73 – 1.46 (m, 4H), 1.25 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 167.06, 158.45, 153.22, 131.89, 130.82, 129.28, 127.10, 126.88, 116.94, 110.01, 47.14, 44.10, 34.25, 31.90, 23.91; LC-MS (m/z): 350.5 ($M^+ + \text{H}$, 観測値)。

30

【0 6 4 4】

i i i i i. 4-(5-クロロピラジン-2-イル)-N-(4-イソプロピルフェニル)ピペラジン-1-カルボキサミド

【化 3 9 5】



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.09 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.30 – 7.27 (m, 1H), 7.20 – 7.11 (m, 2H), 6.33 (s, 1H), 3.85 – 3.51 (m, 6H), 3.04 – 2.53 (m, 1H), 1.36 – 1.18 (m, 6H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 155.32, 153.47, 144.55, 141.23, 137.05, 136.34, 129.

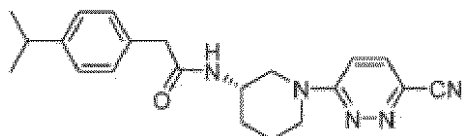
50

35, 127.13, 120.63, 44.48, 43.53, 33.74, 24.27. LC-MS (m/z): 360.4 (M^++H , 観測値)。

【0645】

j j j j j. (S)-N-(1-(6-シアノピリダジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-2-(4-イソプロピルフェニル)アセトアミド

【化396】



10

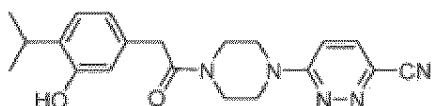
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, クロロホルム- d) δ 7.35 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 7.20 – 7.13 (m, 2H), 7.06 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.88 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.50 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 4.07 (dt, $J = 13.8, 4.7$ Hz, 1H), 3.98 – 3.82 (m, 2H), 3.67 (dt, $J = 12.8, 6.0$ Hz, 1H), 3.53 – 3.40 (m, 3H), 2.89 (七重線, $J = 6.9$ Hz, 1H), 2.02 – 1.87 (m, 1H), 1.64 (m, 3H), 1.23 (dd, $J = 6.9, 0.8$ Hz, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 171.57, 158.68, 148.42, 131.82, 130.88, 129.40, 129.26, 127.31, 116.90, 110.83, 49.55, 46.27, 45.32, 43.46, 33.91, 29.75, 24.15, 22.56; LC-MS (m/z): 364.5 (M^++H , 観測値)。

20

【0646】

k k k k k. 6-(4-(2-(3-ヒドロキシ-4-イソプロピルフェニル)アセチル)ピペラジン-1-イル)ピリダジン-3-カルボニトリル

【化397】



30

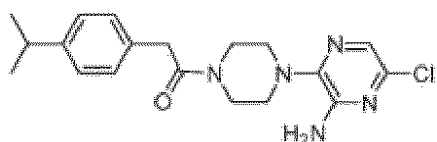
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, クロロホルム- d) δ 7.49 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 6.79 – 6.60 (m, 2H), 6.34 (s, 1H), 3.81 (m, 8H), 3.56 (m, 2H), 2.97 (七重線, $J = 7.1$ Hz, 1H), 1.20 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 171.21, 158.64, 154.48, 138.22, 132.48, 131.10, 130.24, 127.25, 116.76, 115.26, 115.10, 110.34, 45.39, 44.42, 44.10, 41.45, 37.97, 28.93, 24.02. LC-MS (m/z): 366.5 (M^++H , 観測値)。

40

【0647】

l l l l l. 1-(4-(3-アミノ-5-クロロピラジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)-2-(4-イソプロピルフェニル)エタン-1-オン

【化398】



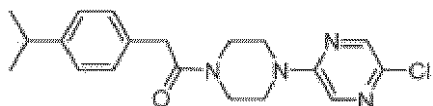
50

^1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d) δ 7.61 (s, 1H), 7.18 (d, J = 1.1 Hz, 4H), 4.72 (s, 2H), 3.76 (m, 4H), 3.64 – 3.53 (m, 2H), 3.08 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.98 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 2.88 (七重線, J = 6.9 Hz, 1H), 1.24 (d, J = 6.9 Hz, 6H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 170.15, 147.95, 147.74, 144.53, 140.77, 132.20, 129.82, 128.66, 127.11, 48.59, 48.42, 46.14, 41.79, 40.81, 33.94, 24.19; LC-MS (m/z): 374.3 ($M^+ + \text{H}$, 観測値)。

【0648】

mmmm. 1 – (4 – (5 – クロロピラジン – 2 – イル) ピペラジン – 1 – イル) – 2 – (4 – イソプロピルフェニル) エタン – 1 – オン

【化399】

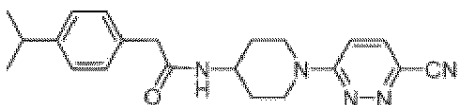


^1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d) δ 8.06 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.18 (s, 4H), 3.76 (m, 4H), 3.56 (m, 4H), 3.39 (m, 2H), 2.88 (七重線, J = 6.9 Hz, 1H), 1.23 (d, J = 6.9 Hz, 6H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 170.15, 153.56, 147.86, 141.28, 137.08, 132.09, 129.37, 128.65, 127.16, 45.60, 44.80, 44.66, 41.28, 40.92, 33.93, 24.19; LC-MS (m/z): 359.3 ($M^+ + \text{H}$, 観測値)。

【0649】

nnnnn. N – (1 – (6 – シアノピリダジン – 3 – イル) ピペリジン – 4 – イル) – 2 – (4 – イソプロピルフェニル) アセトアミド

【化400】



^1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d) δ 7.40 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.81 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.28 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 13.8 Hz, 2H), 4.11 (m, 1H), 3.54 (s, 2H), 3.17 (ddd, J = 14.0, 11.8, 2.7 Hz, 2H), 2.89 (七重線, J = 6.9 Hz, 1H), 2.12 – 1.96 (m, 2H), 1.34 (m, 2H), 1.23 (d, J = 6.9 Hz, 6H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 170.99, 158.43, 148.43, 132.00, 130.81, 129.49, 129.31, 127.42, 116.99, 109.92, 46.84, 43.97, 43.66, 33.96, 31.65, 24.15; LC-MS (m/z): 364.5 ($M^+ + \text{H}$, 観測値)。

【0650】

ooooo. 6 – (4 – (2 – (5 – イソプロピルチオフェン – 2 – イル) アセチル) ピペラジン – 1 – イル) ピリダジン – 3 – カルボニトリル

10

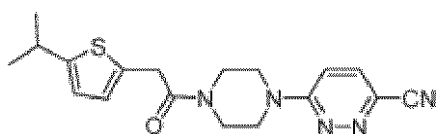
20

30

40

50

【化401】

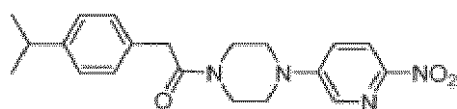


$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, クロロホルム- d) δ 7.48 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 6.71 (m, 1H), 6.63 (dd, $J = 3.5, 1.0$ Hz, 1H), 3.90 (d, $J = 1.0$ Hz, 2H), 3.83 (m, 4H), 3.71 m, 4H), 3.22 – 3.01 (m, 1H), 1.30 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H); LC-MS (m/z): 356.5 ($M^+ + H$, 観測値)。

【0651】

p p p p p. 2-(4-イソプロピルフェニル)-1-(4-(6-ニトロピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)エタン-1-オン

【化402】

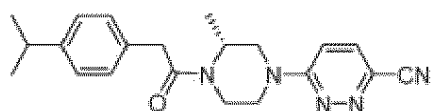


$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, クロロホルム- d) δ 8.16 (m, 1H), 8.07 (m, 1H), 7.22 – 7.03 (m, 4H), 3.85 (m, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.66 (m, 2H), 3.44 m, 2H), 3.27 (m, 2H), 2.97 – 2.77 (m, 1H), 1.36 – 1.14 (d, $J = 7.0$ Hz 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 170.15, 149.66, 148.46, 148.02, 134.10, 131.85, 128.63, 127.24, 121.20, 119.90, 46.71, 46.67, 45.25, 41.10, 40.92, 33.93, 24.19; LC-MS (m/z): 369.5 ($M^+ + H$, 観測値)。

【0652】

q q q q q. (R)-6-(4-(2-(4-イソプロピルフェニル)アセチル)-3-メチルピペラジン-1-イル)ピリダジン-3-カルボニトリル

【化403】



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, クロロホルム- d) δ 7.45 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 7.18 (s, 4H), 6.76 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 4.78 (m, 1H), 4.46 – 4.12 (m, 2H), 4.03 (m, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.56 – 2.93 (m, 3H), 2.87 (h, $J = 7.0$ Hz, 1H), 1.23 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H), 1.17 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H); LC-MS (m/z): 364.5 ($M^+ + H$, 観測値)。

【0653】

r r r r r. 1-(4-(5-クロロピラジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)-2-(5-イソプロピルチオフェン-2-イル)エタン-1-オン

10

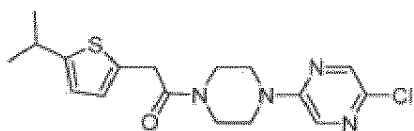
20

30

40

50

【化404】



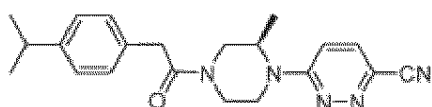
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.07 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 6.63 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.83 – 3.73 (m, 2H), 3.65 (m, 2H), 3.53 (m, 4H), 3.19 – 3.01 (m, 1H), 1.30 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 169.05, 153.56, 153.25, 141.31, 137.16, 133.08, 129.40, 125.75, 121.84, 45.77, 44.78, 44.71, 41.42, 35.72, 30.21, 24.88; LC-MS (m/z): 365.4 ($\text{M}^+ + \text{H}$, 観測値)。

10

【0654】

s s s s s. (R) – 6 – (4 – (2 – (4 – イソプロピルフェニル) アセチル) – 2 – メチルピペラジン – 1 – イル) ピリダジン – 3 – カルボニトリル

【化405】



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.43 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.16 (s, 4H), 6.74 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 4.82 – 4.50 (m, 1H), 4.45 – 4.30 (m, 2H), 3.97 (m, 1H), 3.83 – 3.61 (m, 3H), 3.37 – 3.25 (m, 1H), 3.22 – 3.09 (m, 1H), 3.00 (m, 1H), 2.85 (七重線, $J = 6.9$ Hz, 1H), 1.19 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H), 1.15 – 0.96 (m, 2H)。(両方の回転異性体が観測された); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 170.92, 170.82, 158.20, 148.02, 131.96, 130.94, 129.87, 128.85, 128.64, 127.17, 116.83, 109.99, 100.20, 49.58, 48.94, 47.85, 45.43, 45.33, 41.40, 41.02, 40.78, 39.43, 39.05, 33.96, 33.91, 24.19, 24.16, 14.80, 14.27。(両方の回転異性体が観測された); LC-MS (m/z): 364.2 ($\text{M}^+ + \text{H}$, 観測値)。

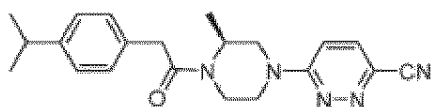
20

30

【0655】

t t t t t. (S) – 6 – (4 – (2 – (4 – イソプロピルフェニル) アセチル) – 3 – メチルピペラジン – 1 – イル) ピリダジン – 3 – カルボニトリル

【化406】



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.44 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 7.17 (s, 4H), 6.77 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 5.05 – 4.50 (m, 1H), 4.46 – 3.94 (m, 2H), 3.74 (m, 3H), 3.43 (m, 1H), 3.21 (m, 1H), 3.04 – 2.74 (m, 2H), 1.23 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H), 1.17 (d,

40

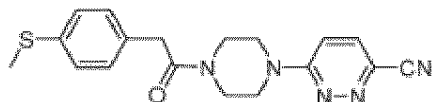
50

$J = 6.7 \text{ Hz}$, 3H) ; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz , CDCl_3) δ 170.20, 159.10, 147.92, 131.93, 130.95, 129.76, 128.53, 127.16, 116.81, 109.74, 49.68, 48.36, 45.58, 44.36, 41.33, 40.89, 36.07, 16.91, 15.98 ; LC-MS (m/z) : 364.2 ($M^+ + \text{H}$, 観測値)。

【0656】

uuuuu. 6-(4-(2-(4-(メチルチオ)フェニル)アセチル)ピペラジン-1-イル)ピリダジン-3-カルボニトリル

【化407】

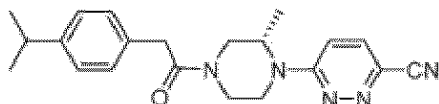


$^1\text{H NMR}$ (400 MHz , クロロホルム- d) δ 7.47 (d, $J = 9.6 \text{ Hz}$, 1H), 7.25 - 7.14 (m, 4H), 6.82 (d, $J = 9.6 \text{ Hz}$, 1H), 3.81 (dd, $J = 6.6$, 4.0 Hz , 2H), 3.78 - 3.66 (m, 6H), 3.62 (dd, $J = 6.6$, 3.8 Hz , 2H), 2.46 (s, 3H) ; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz , CDCl_3) δ 169.97, 158.61, 137.57, 131.35, 130.98, 130.12, 129.26, 127.27, 116.74, 110.17, 45.44, 44.58, 44.08, 41.19, 40.69, 16.05 ; LC-MS (m/z) : 354.1 ($M^+ + \text{H}$, 観測値)。

【0657】

vvvvv. (S)-6-(4-(2-(4-イソプロピルフェニル)アセチル)-2-メチルピペラジン-1-イル)ピリダジン-3-カルボニトリル

【化408】



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz , クロロホルム- d) δ 7.46 (d, $J = 9.6 \text{ Hz}$, 1H), 7.19 (s, 3H), 6.76 (d, $J = 9.7 \text{ Hz}$, 1H), 4.84 - 4.52 (m, 1H), 4.51 - 4.29 (m, 2H), 4.14 - 3.88 (m, 1H), 3.86 - 3.65 (m, 2H), 3.52 - 3.27 (m, 1H), 3.22 - 2.96 (m, 2H), 2.88 (七重線, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 1H), 1.23 (d, $J = 6.9 \text{ Hz}$, 6H), 1.18 - 0.99 (d, $J = 6.7 \text{ Hz}$, 3H) (両方の回転異性体が観測された) ; $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz , CDCl_3) δ 170.96, 170.85, 158.21, 158.17, 148.09, 148.04, 132.00, 131.96, 130.95, 129.89, 128.86, 128.65, 127.19, 116.82, 109.99, 49.59, 48.96, 47.84, 45.44, 45.34, 41.41, 41.04, 40.79, 39.44, 39.04, 33.97, 33.92, 29.92, 24.20, 24.17, 14.80, 14.27 (両方の回転異性体が観測された) ; LC-MS (m/z) : 364.3 ($M^+ + \text{H}$, 観測値)。

【0658】

wwwww. 6-((1S, 4S)-5-(2-(4-イソプロピルフェニル)アセチル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)ピリダジン-3-カルボニトリル

10

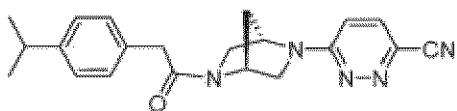
20

30

40

50

【化409】



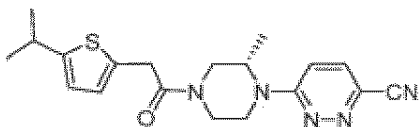
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.35 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.11 – 7.01 (m, 4H), 6.43 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 3.69 – 3.24 (m, 6H), 2.79 (m, 1H), 1.95 (m, 2H), 1.17 – 1.12 (m, 6H) (両方の回転異性体が観測された); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 170.14, 157.16, 148.18, 147.87, 131.37, 130.96, 129.73, 128.91, 128.88, 127.24, 126.98, 116.94, 110.44, 58.14, 57.59, 56.59, 55.72, 55.36, 53.71, 53.07, 42.24, 41.43, 36.69, 33.99, 33.91, 24.29, 24.23, 24.19 (両方の回転異性体が観測された); LC-MS (m/z): 362.4 (M^++H , 観測値)。

10

【0659】

xxxxx. (S)-6-(4-(2-(5-イソプロピルチオフェン-2-イル)アセチル)-2-メチルピペラジン-1-イル)ピリダジン-3-カルボニトリル

【化410】



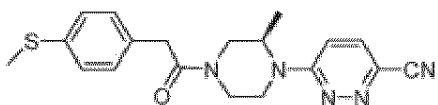
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.48 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 6.72 (t, $J = 3.4$ Hz, 1H), 6.63 (t, $J = 2.8$ Hz, 1H), 4.93 – 4.55 (m, 1H), 4.46 (m, 2H), 4.13 – 3.95 (m, 1H), 3.95 – 3.80 (m, 2H), 3.60 – 3.32 (m, 2H), 3.28 – 3.15 (m, 1H), 3.15 – 2.99 (m, 1H), 1.29 (m, 6H), 1.17 (m, 3H) (両方の回転異性体が観測された); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 169.77, 158.23, 153.37, 133.01, 132.86, 130.98, 129.95, 125.97, 125.85, 121.86, 116.81, 110.03, 49.85, 49.00, 47.87, 45.60, 45.45, 41.55, 39.45, 39.09, 35.84, 35.47, 30.23, 24.91, 24.85, 14.83, 14.35 (両方の回転異性体が観測された); LC-MS (m/z): 370.5 (M^++H , 観測値)。

30

【0660】

yyyyy. (R)-6-(2-メチル-4-(2-(4-(メチルチオ)フェニル)アセチル)ピペラジン-1-イル)ピリダジン-3-カルボニトリル

【化411】



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.46 (m, 1H), 7.21 (m, 4H), 6.77 (m, 1H), 4.90 – 4.49 (m, 1H), 4.49 – 4.31 (m, 2H), 3.99 (m, 1H), 3.84 – 3.64 (m, 2H), 3.48 (m, 1H), 3.36 (m, 1H), 3.20 (m, 1

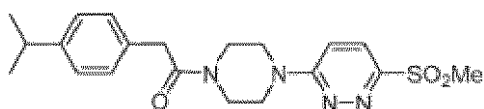
50

H), 3.05 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 1.13 (m, 3H) (両方の回転異性体が観測された); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 170.51, 158.19, 137.64, 137.57, 131.41, 130.97, 129.94, 129.44, 129.22, 127.34, 127.21, 116.81, 110.02, 49.69, 48.95, 47.83, 45.41, 45.35, 41.47, 40.83, 40.40, 39.43, 39.04, 16.17, 16.02, 14.82, 14.57 (両方の回転異性体が観測された); LC-MS (m/z): 368.4 (M^++H , 観測値)。

【0661】

zzzzzz. 2-(4-イソプロピルフェニル)-1-(4-(6-(メチルスルホニル)ピリダジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)エタン-1-オン

【化412】

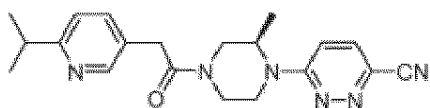


^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.85 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.19 (s, 4H), 6.94 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 3.89 – 3.56 (m, 10H), 3.32 (s, 3H), 2.88 (七重線, $J = 6.9$ Hz, 1H), 1.23 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 170.30, 160.03, 153.98, 147.97, 131.89, 128.65, 127.21, 125.33, 111.97, 45.48, 44.80, 44.38, 41.24, 40.95, 40.91, 33.93, 24.18; LC-MS (m/z): 403.4 (M^++H , 観測値)。

【0662】

aaaaaa. (R)-6-(4-(2-(6-イソプロピルピリジン-3-イル)アセチル)-2-メチルピペラジン-1-イル)ピリダジン-3-カルボニトリル

【化413】



^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.42 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.22 – 7.13 (m, 1H), 6.80 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 4.87 (m, 1H), 4.66 – 4.34 (m, 2H), 4.02 (m, 1H), 3.89 – 3.65 (m, 3H), 3.60 – 3.19 (m, 2H), 3.05 (m, 1H), 1.29 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H), 1.17 (m, 3H) (両方の回転異性体が観測された); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 169.87, 166.49, 158.19, 149.04, 137.55, 137.40, 131.03, 130.08, 120.92, 116.76, 110.07, 49.80, 48.94, 47.77, 45.41, 41.58, 39.46, 39.10, 37.54, 37.29, 36.12, 22.76, 14.93, 14.61 (両方の回転異性体が観測された); LC-MS (m/z): 365.5 (M^++H , 観測値)。

【0663】

bbbbbb. (S)-6-(4-(2-(6-イソプロピルピリジン-3-イル)アセチル)-2-メチルピペラジン-1-イル)ピリダジン-3-カルボニトリル

10

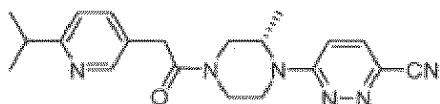
20

30

40

50

【化 4 1 4】



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, クロロホルム- d) δ 8.41 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.21 – 7.11 (m, 1H), 6.80 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 4.87 (m, 1H), 4.70 – 4.32 (m, 2H), 4.02 (m, 1H), 3.86 – 3.64 (m, 3H), 3.61 – 3.17 (m, 2H), 3.04 (m, 1H), 1.29 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H), 1.16 (m, 3H) (両方の回転異性体が観測された); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 169.91, 158.20, 149.28, 131.03, 120.89, 116.77, 110.06, 49.80, 48.95, 47.76, 45.38, 41.57, 39.10, 37.33, 36.21, 22.77, 14.92, 14.60。 (両方の回転異性体が観測された); LC-MS (m/z): 365.2 ($M^+ + H$, 観測値)。

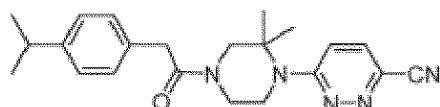
10

【0664】

c c c c c c. 6 – (4 – (2 – (4 – イソプロピルフェニル) アセチル) – 2, 2 – ジメチルピペラジン – 1 – イル) ピリダジン – 3 – カルボニトリル

20

【化 4 1 5】



$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, クロロホルム- d) δ 7.55 – 7.41 (m, 1H), 7.29 (d, $J = 3.0$ Hz, 2H), 7.26 – 7.18 (m, 2H), 6.90 (ddd, $J = 28.0, 9.7, 3.1$ Hz, 1H), 4.10 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 3.94 – 3.68 (m, 7H), 3.57 (dd, $J = 52.5, 3.2$ Hz, 1H), 2.99 – 2.84 (m, 1H), 1.52 (d, $J = 3.2$ Hz, 3H), 1.45 (d, $J = 3.2$ Hz, 3H), 1.25 (dd, $J = 6.8, 3.6$ Hz, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 171.30, 170.76, 159.08, 158.83, 147.88, 147.72, 131.64, 131.26, 130.08, 129.68, 129.62, 129.60, 128.69, 126.96, 126.90, 116.66, 112.90, 112.65, 58.71, 55.03, 50.74, 44.91, 42.76, 42.05, 41.21, 40.74, 40.48, 33.76, 33.72, 23.99, 23.96, 23.70; LC-MS (m/z): 378.5 ($M^+ + H$, 観測値)。

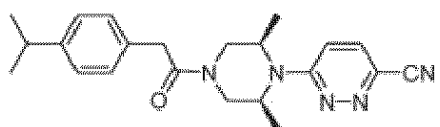
30

【0665】

d d d d d d. 6 – ((2S, 6R) – 4 – (2 – (4 – イソプロピルフェニル) アセチル) – 2, 6 – ジメチルピペラジン – 1 – イル) ピリダジン – 3 – カルボニトリル

40

【化 4 1 6】



$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, クロロホルム- d) δ 7.40 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.17 – 7.08 (m, 4H), 6.68 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.57 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H),

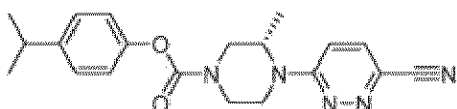
50

4.35 (s, 1H), 3.87 – 3.65 (m, 3H), 3.34 (dd, J = 13.5, 4.6 Hz, 1H), 2.90 (dd, J = 13.4, 4.6 Hz, 1H), 2.81 (dq, J = 13.6, 6.8 Hz, 1H), 1.17 (dd, J = 19.8, 7.0 Hz, 9H), 0.97 (d, J = 6.9 Hz, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 206.98, 171.02, 157.16, 147.90, 131.92, 131.29, 130.71, 129.44, 128.66, 126.99, 126.90, 126.83, 116.73, 109.63, 49.75, 47.48, 46.74, 45.60, 40.41, 33.77, 30.95, 23.99, 18.51, 17.97; LC-MS (m/z): 378.5 ($M^+ + H$, 観測値)。

【0666】

eeeeee. 4-イソプロピルフェニル (S) - 4- (6-シアノピリダジン-3-イル) - 3-メチルピペラジン-1-カルボキシレート

【化417】

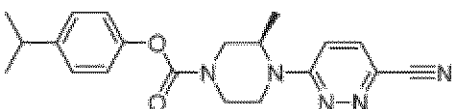


^1H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 7.53 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.07 (dd, J = 8.7, 4.9 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.99 – 4.57 (m, 1H), 4.57 – 4.09 (m, 3H), 3.62 – 3.15 (m, 3H), 2.94 (p, J = 6.9 Hz, 1H), 1.45 – 1.32 (m, 3H), 1.27 (d, J = 6.9 Hz, 6H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 158.18, 154.35, 148.95, 146.22, 130.81, 129.75, 127.33, 121.23, 116.65, 109.89, 48.47, 48.32, 47.67, 47.41, 43.85, 43.33, 39.10, 38.90, 33.62, 28.39, 24.07, 14.66, 14.37; LC-MS (m/z): 366.6 ($M^+ + H$, 観測値)。

【0667】

ffffff. 4-イソプロピルフェニル (R) - 4- (6-シアノピリダジン-3-イル) - 3-メチルピペラジン-1-カルボキシレート

【化418】



^1H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 7.53 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.28 – 7.22 (m, 2H), 7.07 (dd, J = 8.9, 4.8 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.75 (d, J = 123.6 Hz, 1H), 4.56 – 4.09 (m, 3H), 3.61 – 3.17 (m, 3H), 2.94 (p, J = 6.9 Hz, 1H), 1.45 – 1.33 (m, 3H), 1.27 (d, J = 6.9 Hz, 6H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 158.18, 154.35, 148.95, 146.22, 130.80, 129.75, 127.32, 121.27, 121.23, 116.65, 109.88, 48.48, 48.32, 47.67, 47.42, 43.84, 43.33, 39.10, 38.90, 33.62, 28.88, 24.06, 14.65, 14.37; LC-MS (m/z): 366.5 ($M^+ + H$, 観測値)。

【0668】

10

20

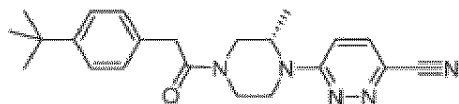
30

40

50

g g g g g g. (S) - 6 - (4 - (2 - (4 - (TERT-ブチル) フェニル) アセチル) - 2 - メチルピペラジン - 1 - イル) ピリダジン - 3 - カルボニトリル

【化 4 1 9】

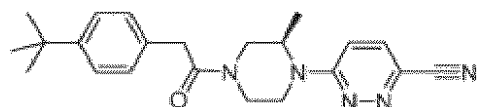


$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, クロロホルム-d) δ 7.39 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 7.32 - 7.25 (m, 2H), 7.14 (dd, $J = 8.3$, 3.8 Hz, 2H), 6.70 (dd, $J = 9.7$, 3.6 Hz, 1H), 4.77 - 4.46 (m, 1H), 4.43 - 4.29 (m, 1H), 4.07 - 3.81 (m, 1H), 3.79 - 3.60 (m, 3H), 3.43 - 3.08 (m, 2H), 3.05 - 2.90 (m, 1H), 1.23 (s, 9H), 0.92 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 170.71, 170.61, 158.00, 157.96, 150.13, 150.11, 131.46, 131.40, 130.74, 129.69, 128.40, 128.20, 125.83, 116.61, 109.76, 49.38, 48.74, 47.63, 45.23, 45.12, 41.19, 40.67, 40.47, 39.23, 38.84, 34.48, 31.32, 14.61, 14.02; LC-MS (m/z): 378.2 ($M^+ + H$, 計算値)。

【0669】

h h h h h h. (R) - 6 - (4 - (2 - (4 - (TERT-ブチル) フェニル) アセチル) - 2 - メチルピペラジン - 1 - イル) ピリダジン - 3 - カルボニトリル

【化 4 2 0】

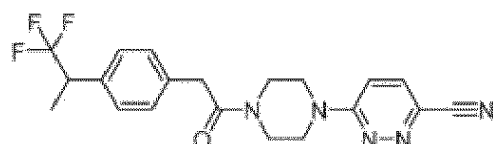


$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, クロロホルム-d) δ 7.39 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 7.32 - 7.25 (m, 2H), 7.14 (dd, $J = 8.5$, 3.9 Hz, 2H), 6.70 (dd, $J = 9.6$, 3.6 Hz, 1H), 4.75 - 4.46 (m, 1H), 4.44 - 4.30 (m, 1H), 3.94 (dd, $J = 66.7$, 13.5 Hz, 1H), 3.79 - 3.60 (m, 3H), 3.44 - 3.06 (m, 2H), 3.05 - 2.91 (m, 1H), 1.23 (s, 9H), 1.02 (dd, $J = 99.3$, 6.6 Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 170.71, 170.61, 162.26, 158.00, 157.97, 150.13, 150.11, 131.46, 131.40, 130.74, 129.68, 128.40, 128.20, 125.83, 125.78, 116.62, 109.77, 49.37, 48.74, 47.63, 45.23, 45.12, 41.20, 40.66, 40.47, 39.23, 38.84, 38.62, 34.48, 34.47, 31.32, 28.86, 14.61, 14.02; LC-MS (m/z): 378.2 ($M^+ + H$, 観測値)。

【0670】

i i i i i i. 6 - (4 - (2 - (4 - (1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル) フェニル) アセチル) ピペラジン - 1 - イル) ピリダジン - 3 - カルボニトリル

【化 4 2 1】

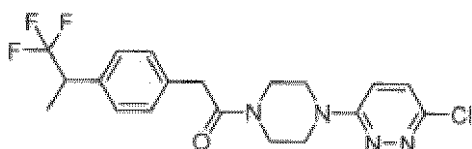


^1H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 7.41 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 7.26 – 7.15 (m, 4H), 6.75 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 3.76 (dd, $J = 6.6, 4.1$ Hz, 2H), 3.73 – 3.61 (m, 6H), 3.57 (dd, $J = 6.7, 4.0$ Hz, 2H), 3.43 – 3.24 (m, 1H), 1.43 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 169.64, 158.40, 135.33, 135.31, 134.33, 130.80, 129.96, 129.06, 128.89, 128.15, 125.93, 116.52, 109.94, 45.24, 44.37, 43.84, 41.00, 40.51, 14.54, 14.51; LC-MS (m/z): 404.5 ($M^+ + H$, 観測値)。

【0671】

j j j j j j. 1- (4- (6-クロロピリダジン-3-イル) ピペラジン-1-イル) -2- (4- (1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル) フェニル) エタン-1-オン

【化422】

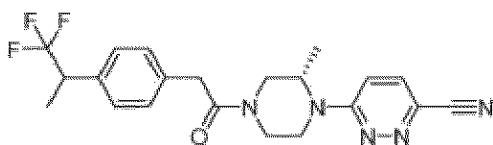


^1H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 7.24 – 7.14 (m, 8H), 6.81 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 3.72 (d, $J = 9.7$ Hz, 4H), 3.58 – 3.45 (m, 6H), 3.40 – 3.28 (m, 1H), 1.42 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 169.56, 158.76, 147.57, 135.19, 134.52, 129.02, 129.00, 128.90, 115.35, 45.36, 45.24, 44.63, 43.90, 43.68, 41.14, 40.47, 38.62, 14.54, 14.52, 14.50; LC-MS (m/z): 413.4 ($M^+ + H$, 観測値)。

【0672】

k k k k k k. 6- ((2S)-2-メチル-4- (2- (4- (1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル) フェニル) アセチル) ピペラジン-1-イル) ピリダジン-3-カルボニトリル

【化423】



^1H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 7.49 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 6.86 – 6.73 (m, 1H), 4.87 – 4.54 (m, 1H), 4.53 – 4.39 (m, 1H), 4.20 – 3.89 (m, 1H), 3.88 – 3.71 (m, 3H), 3.58 – 3.19 (m, 3H), 3.18 – 3.00 (m, 1H), 1.52 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.11 (dd, $J = 99.2, 6.6$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 170.25, 170.18, 157.98, 135.38, 134.49, 134.42, 130.77, 129.78, 129.75, 129.05, 128.88, 116.59, 109.79, 49.40, 48.74, 47.62, 45.21, 45.15, 43.90, 43.69, 41.27, 40.60, 40.49, 39.13, 38.79, 38.62, 14.62, 14.52, 14.49,

10

20

30

40

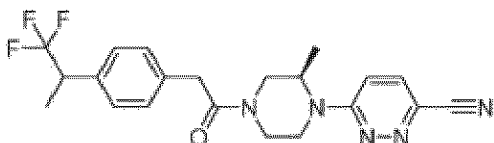
50

14.01; LC-MS (m/z): 418.5 (M^++H , 観測値)。

【0673】

lllllll. 6-((2R)-2-メチル-4-(2-(4-(1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)フェニル)アセチル)ピペラジン-1-イル)ピリダジン-3-カルボニトリル

【化424】



10

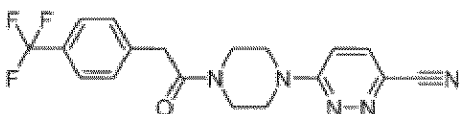
^1H NMR (500 MHz, クロロホルム- d) δ 7.40 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 11.9$ Hz, 5H), 6.74 – 6.64 (m, 1H), 4.75 – 4.47 (m, 1H), 4.36 (dd, $J = 11.7$, 4.0 Hz, 1H), 4.09 – 3.81 (m, 1H), 3.78 – 3.62 (m, 2H), 3.48 – 3.11 (m, 2H), 3.09 – 2.92 (m, 1H), 1.45 – 1.38 (m, 3H), 1.02 (dd, $J = 99.2$, 6.6 Hz, 2H); ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 170.24, 170.17, 158.00, 157.95, 135.38, 134.49, 134.42, 130.77, 129.78, 129.62, 129.20, 129.05, 129.03, 128.88, 116.58, 109.79, 51.16, 49.40, 48.74, 47.62, 45.21, 45.15, 43.91, 43.68, 41.27, 40.60, 40.49, 39.13, 38.79, 38.62, 28.86, 14.61, 14.52, 14.49, 14.01; LC-MS (m/z): 418.5 (M^++H , 観測値)。

20

【0674】

mmmmmm. 6-(4-(2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)ピペラジン-1-イル)ピリダジン-3-カルボニトリル

【化425】



30

^1H NMR (500 MHz, クロロホルム- d) δ 7.54 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.42 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.77 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 3.77 (d, $J = 4.0$ Hz, 6H), 3.69 – 3.52 (m, 4H); ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 169.01, 158.39, 138.45, 130.85, 130.09, 129.20, 125.85, 125.82, 125.79, 125.76, 116.46, 110.00, 45.23, 44.42, 43.81, 41.03, 40.47, 40.45; LC-MS (m/z): 376.4 (M^++H , 観測値)。

40

【0675】

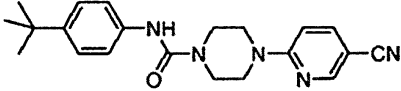
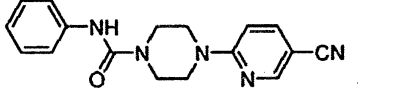
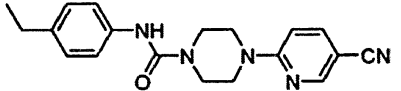
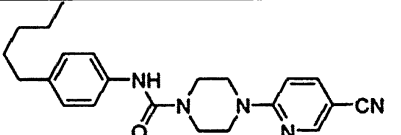
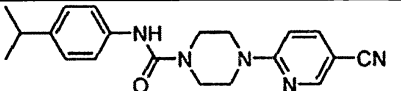
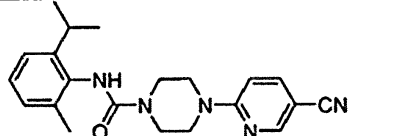
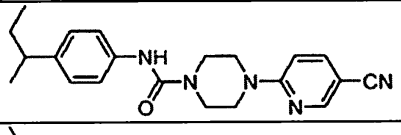
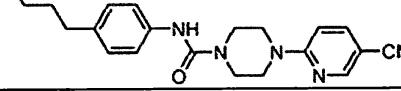
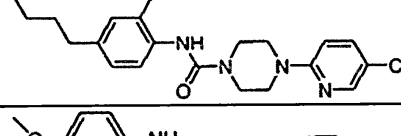
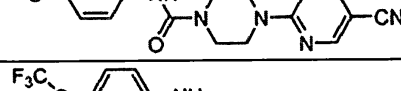
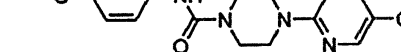
2. 例示化合物の特徴付け

表1の以下の化合物は、本明細書に記載のものと同一または類似の方法で合成した。必要な出発材料は、商業的に利用可能であるか、文献に記載されているか、または有機合成分野の当業者によって容易に合成されるものであった。

50

【表 1 - 1】

表 1.

番号	構造	IC ₅₀ ミカエリス μM^a	Ki モリソン (Morrison) nM ^b	ClogP ^c	合成 経路 番号
1		0.844	—	3.3	I
2		>10	—	1.5	I
3		>10	—	2.5	I
4		>10	—	4.1	I
5		0.994	—	2.9	I
6		>10	—	2.0	I
7		0.611	—	3.4	I
8		>10	—	3.6	I
9		1.376	—	3.5	I
10		>10	—	1.6	I
11		>10	—	2.7	I

10

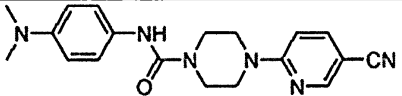
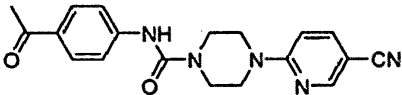
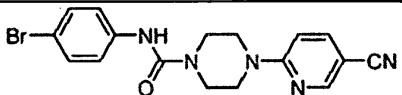
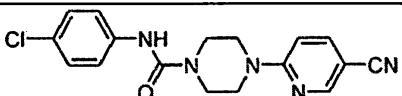
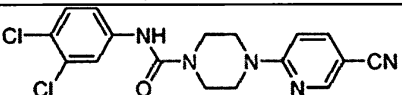
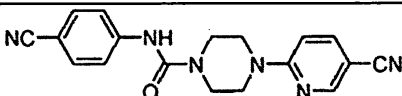
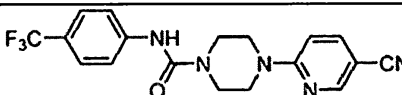
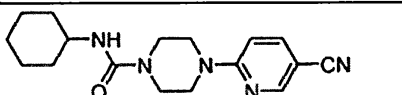
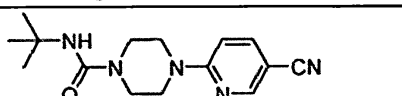
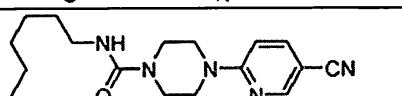
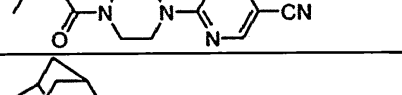
20

30

40

50

【表 1 - 2】

番号	構造	IC ₅₀ ミカエリス μM^a	Ki モリソン (Morrison) nM^b	ClogP ^c	合成 経路 番号
12		>10	—	1.6	I
13		>10	—	1.5	I
14		>10	—	2.6	I
15		>10	—	2.5	I
16		>10	—	3.2	I
17		>10	—	1.6	I
18		>10	—	2.9	I
19		>10	—	2.4	I
20		>10	—	1.4	I
21		>10	—	3.7	I
22		>10	—	1.1	I
23		>10	—	3.1	I

10

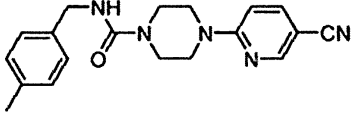
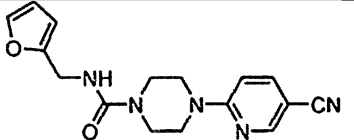
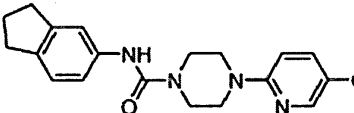
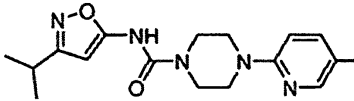
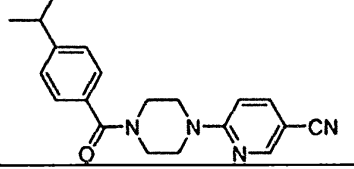
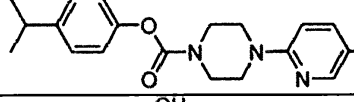
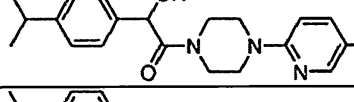
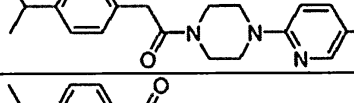
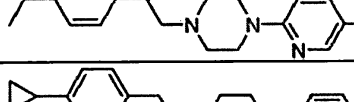
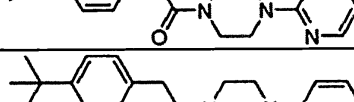
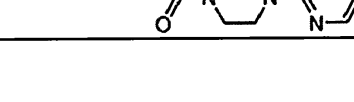
20

30

40

50

【表 1 - 3】

番号	構造	IC ₅₀ ミカエリス μM^a	Ki モリソン (Morrison) nM^b	ClogP ^c	合成 経路 番号
24		>10	-	2.5	I
25		>10	-	1.2	I
26		>10	-	2.5	I
27		>10	-	1.6	I
28		>10	-	2.9	II
29		0.773	-	3.4	III
30		1.540	-	3.2	II
31		0.122	3.6	3.3	II
32		>10	-	3.7	IV
33		0.370	-	2.9	II
34		0.08	43	3.7	II

10

20

30

40

50

【表 1 - 4】

番号	構造	IC ₅₀ ミカエリス μM^a	Ki モリソン (Morrison) nM^b	ClogP ^c	合成 経路 番号
35		6.89	—	3.3	XVIII
36		3.084	—	3.8	XVIII
37		>10	—	2.9	XXIV
38		1.64	—	2.9	XVIII
39		0.394	—	2.9	XVIII
40		0.027	15	3.2	XVIII
41		1.28	—	4.3	XVIII
42		0.196	—	4.2	XVIII
43		0.228	—	4.1	XVIII
44		7.35	—	4.0	XVIII
45		2.31	—	4.5	XVIII
46		3.52	—	5.8	XVIII

10

20

30

40

50

【表 1 - 5】

番号	構造	IC ₅₀ ミカエリス μM^a	Ki モリソン (Morrison) nM^b	ClogP ^c	合成 経路 番号
47		0.259	–	2.2	V
48		1.06	–	4.0	XVIII
49		0.308	–	3.4	V
50		0.342	–	3.7	VI
51		0.346	–	2.2	V
52		0.024	11	2.7	VI
53		0.14	74	2.2	V
54		0.008	4	1.9	V
55		0.004	1	2.3	VI
56		0.003	0.7	3.1	V
57		0.0018	0.22	3.5	VI
58		>10	–	1.7	VI

10

20

30

40

50

【表 1 - 6】

番号	構造	IC ₅₀ ミカエリス μM ^a	Ki モリソン (Morrison) nM ^b	ClogP ^c	合成 経路 番号
59		0.023	10.7	2.4	III
60		1.20	-	2.8	XXII
61		2.65	-	5.1	XVIII
62		0.157	-	4.1	V
63		>10	-	0.9	XVIII
64		>10	-	1.7	II
65		0.378	-	1.4	VIII
66		0.016	7.8	2.4	V
67		7.63	-	3.0	XX
68		0.007	2.8	1.9	VI
69		0.441	-	2.3	V
70		7.02	-	2.4	XIX

10

20

30

40

50

【表 1 - 7】

番号	構造	IC ₅₀ ミカエリス μM ^a	Ki モリソン (Morrison) nM ^b	ClogP ^c	合成 経路 番号
71		0.313	–	1.9	IX
72		>10	–	1.3	XV
73		0.0037	0.97	2.7	VI
74		0.0064	1.8	3.9	VI
75		>10	–	1.5	I
76		0.0056	1.8	3.6	III
77		0.043	20.8	3.6	VI
78		0.469	–	2.7	X
79		>100	–	2.7	IV
80		0.107	55.7	2.9	III
81		0.365	–	3.1	XII
82		0.114	62.5	0.85	XV

10

20

30

40

50

【表 1 - 8】

番号	構造	IC ₅₀ ミカエリス μM^a	Ki モリソン (Morrison) nM ^b	ClogP ^c	合成 経路 番号
83		3.04	—	3.0	X
84		0.017	9.1	2.7	X
85		0.012	7.1	1.8	X
86		0.052	26.6	1.8	X
87		0.023	12.3	1.6	X
88		0.069	36.3	2.0	VII
89		0.545	—	1.6	X
90		0.046	28.3	2.3	X
91		0.068	35	1.6	X
92		0.076	40.8	1.6	X
93		>10	—	-0.1	XIII

【表 1 - 9】

番号	構造	IC ₅₀ ミカエリス μM ^a	Ki モリソン (Morrison) nM ^b	ClogP ^c	合成 経路 番号
94		0.0038	1.1	2.0	X
95		0.116	51	1.7	X
96		1.41	-	0.4	X
97		>10	-	1.4	X
98		0.365	-	1.7	XIV
99		0.367	-	1.7	XIV
100		0.005	1.5	2.0	X
101		>10	-	1.9	XVII
102		0.643	-	2.3	XVII
103		>10	-	2.2	X
104		0.03	17	0.85	XV

10

20

30

40

50

【表 1 - 10】

番号	構造	IC ₅₀ ミカエリス μM^a	Ki モリソン (Morrison) nM ^b	ClogP ^c	合成 経路 番号
105		0.093	44.8	1.7	X
106		0.504	5.9	0.4	XV
107		0.045	21.1	1.7	X
108		0.029	14.1	3.0	XVI
109		0.0078	8.1	2.0	XI
110		0.06	33.7	2.8	III
111		>10	-	1.9	VI
112		>10	-	1.6	X
113		0.044	21	3.2	VIII
114		0.682	-	2.4	X
115		>10	-	1.5	XI

10

20

30

40

50

【表 1 - 1 1】

番号	構造	IC ₅₀ ミカエリス μM ^a	Ki モリソン (Morrison) nM ^b	ClogP ^c	合成 経路 番号
116		0.024	12.5	3.7	VI
117		0.006	1.8	3.7	VI
118		0.335	5.0	1.5	X
119		0.01	3.3	2.0	XXI
120		0.003	0.64	3.6	VI
121		0.0059	1.4	2.9	X
122		0.011	4.1	3.3	XXI
123		0.002	0.13	2.9	X
124		0.004	1.1	2.9	X
125		>10	—	1.5	VI
126		0.001	0.09	2.9	X
127		>10	—	2.1	X

10

20

30

40

50

【表 1 - 1 2】

番号	構造	IC ₅₀ ミカエリス μM ^a	Ki モリソン (Morrison) nM ^b	ClogP ^c	合成 経路 番号
128		0.006	1.3	2.5	XXI
129		0.04 (22.4)	22.4	2.0	X
130		>10	—	1.9	VI
131		0.022	9	1.4	XV
132		0.03	12.6	1.4	XV
133		0.017	9.7	2.6	XXIII
134		0.024	10.6	2.6	XXIII
135		0.06	38	2.0	X
136		0.008	2.4	3.4	X
137		0.002	0.27	3.4	X
138		0.012	7.6	3.0	III
139		0.011	4.7	3.0	III

10

20

30

40

50

【表 1 - 13】

番号	構造	IC ₅₀ ミカエリス μM ^a	Ki モリソン (Morrison) nM ^b	ClogP ^c	合成 経路 番号
140		0.004	1	3.3	X
141		0.006	1.7	3.3	X
142		-	1.5	1.9	X
143		-	1.6	3.2	X
144		-	2.5	2.5	X
145		-	1.5	2.5	X
146		>10	-	1.8	X

a ミカエリス・メンテン活性% = $100 / (1 + (X / IC_{50}))$

b モリソン (Morrison) Ki, 活性% = $Vo * (1 - (((Et + X + (Ki * (1 + (S / Km)))) - (((Et + X + (Ki * (1 + (S / Km))))^2) - 4 * Et * X)^{0.5})) / (2 * Et)))$

c ClogPは、ChemBioDraw Ultra14.0を使用して計算したものである。

【0676】

I. 参考文献

Leonardi, R.; Zhang, Y. M.; Rock, C. O.; Jackowski, S. Coenzyme A: back in action. Prog. Lipid Res. 2005, 44, 125-153.

【0677】

Jackowski, S.; Rock, C. O. Regulation of coenzyme A biosynthesis. J. Bacteriol. 1981, 148, 926-932.

【0678】

Zhou, B.; Westaway, S. K.; Levinson, B.; Johnson, M. A.; Gitschier, J.; Hayflick, S. J. A novel pantothenate kinase gene (PANK2) is defecti

ve in Hallervorden-Spatz syndrome. Nat. Genet. 2001, 28, 345-349.

[0679]

Zhang, Y. M. ; Rock, C. O. ; Jackowski, S. Feedback regulation of murine pantothenate kinase 3 by coenzyme A and coenzyme A thioesters. J. Bio. Chem. 2005, 280, 32594-32601.

[0680]

Rock, C. O. ; Karim, M. A. ; Zhang, Y. M. ; Jackowski, S. The murine pantothenate kinase (Pank1) gene encodes two differentially regulated pantothenate kinase isozymes. Gene 2002, 291, 35-43.

10

[0681]

Johnson, M. A. ; Kuo, Y. M. ; Westaway, S. K. ; Parker, S. M. ; Ching, K. H. ; Gitschier, J. ; Hayflick, S. J. Mitochondrial localization of human PANK2 and hypotheses of secondary iron accumulation in pantothenate kinase-associated neurodegeneration. Ann. N.Y. Acad. Sci. 2004, 1012, 282-298.

20

[0682]

Kotzbauer, P. T. ; Truax, A. C. ; Trojanowski, J. Q. ; Lee, V. M. Altered neuronal mitochondrial coenzyme A synthesis in neurodegeneration with brain iron accumulation caused by abnormal processing, stability, and catalytic activity of mutant pantothenate kinase 2. J. Neurosci. 2005, 25, 689-698.

[0683]

Kuo, Y. M. ; Duncan, J. L. ; Westaway, S. K. ; Yang, H. ; Nune, G. ; Xu, E. Y. ; Hayflick, S. J. ; Gitschier, J. Deficiency of pantothenate kinase 2 (Pank2) in mice leads to retinal degeneration and azoospermia. Hum. Mol. Genet. 2005, 14, 49-57.

30

[0684]

Garcia, M. ; Leonardi, R. ; Zhang, Y. M. ; Rehg, J. E. ; Jackowski, S. Germline deletion of pantothenate kinases 1 and 2 reveals the key roles for CoA in postnatal metabolism. PloS one 2012, 7, e40871.

40

[0685]

Leonardi, R. ; Rehg, J. E. ; Rock, C. O. ; Jackowski, S. Pantothenate Kinase 1 is required to support the metabolic transition from the fed to the fasted state. PloS one 2010, 5, e11107.

[0686]

Leonardi, R. ; Rock, C. O. ; Jackowski, S. Pank1

50

deletion in leptin-deficient mice reduces hyperglycaemia and hyperinsulinaemia and modifies global metabolism without affecting insulin resistance. *Diabetologia* 2014, 57, 1466–1475.

[0687]

Sabatti, C. ; Service, S. K. ; Hartikainen, A. L. ; Pouta, A. ; Ripatti, S. ; Brodsky, J. ; Jones, C. G. ; Zaitlen, N. A. ; Varilo, T. ; Kaakinen, M. ; Sovio, U. ; Ruokonen, A. ; Laitinen, J. ; Jakkula, E. ; Coin, L. ; Hoggart, C. ; Collins, A. ; Turunen, H. ; Gabriel, S. ; Elliot, P. ; McCarthy, M. I. ; Daly, M. J. ; Jarvelin, M. R. ; Freimer, N. B. ; Peltonen, L. Genome-wide association analysis of metabolic traits in a birth cohort from a founder population. *Nature Genet.* 2009, 41, 35–46.

[0688]

Sharma, L. K. ; Leonardi, R. ; Lin, W. ; Boyd, V. A. ; Goktug, A. ; Shelat, A. A. ; Chen, T. ; W. ; Jackowski, S. ; Rock, C. O. , A High-Throughput Screen Reveals New Small-Molecule Activators and Inhibitors of Pantothenate Kinases *J. Med. Chem.* 2015, 58, 1563–1568.

[0689]

Shultz, M. D. Setting expectations in molecular optimizations: Strengths and limitations of commonly used composite parameters. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2013, 23, 5980–5991.

[0690]

Leeson, P. D. ; Springthorpe, B. : The influence of drug-like concepts on decision-making in medicinal chemistry. *Nat. Rev. Drug. Discov.* 2007, 6, 881–890.

[0691]

本発明の範囲または趣旨を逸脱することなく、本発明においてさまざまな変更及び変形を実施できることが当業者には明らかであろう。本明細書を考慮し、本明細書に開示の本発明の実施することで、本発明の他の実施形態が当業者には明らかであろう。本明細書及び実施例は例示に過ぎず、本発明の真の範囲及び趣旨は、下記の特許請求の範囲によって示されると考えることが意図される。

10

20

30

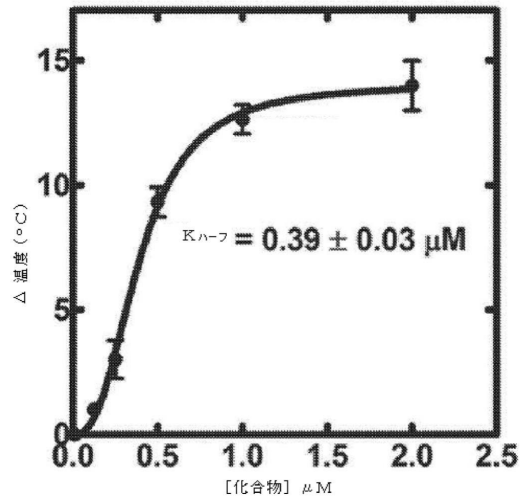
40

50

【図面】

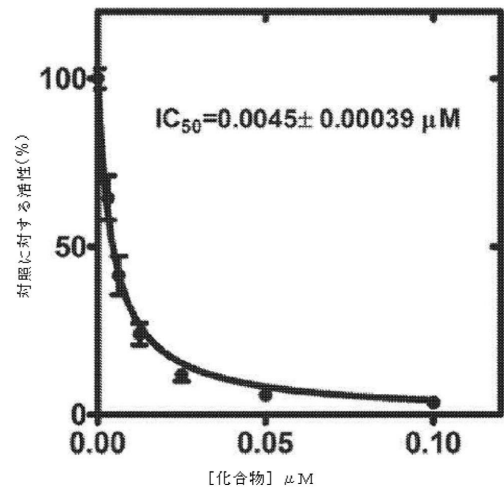
【図 1】

図 1



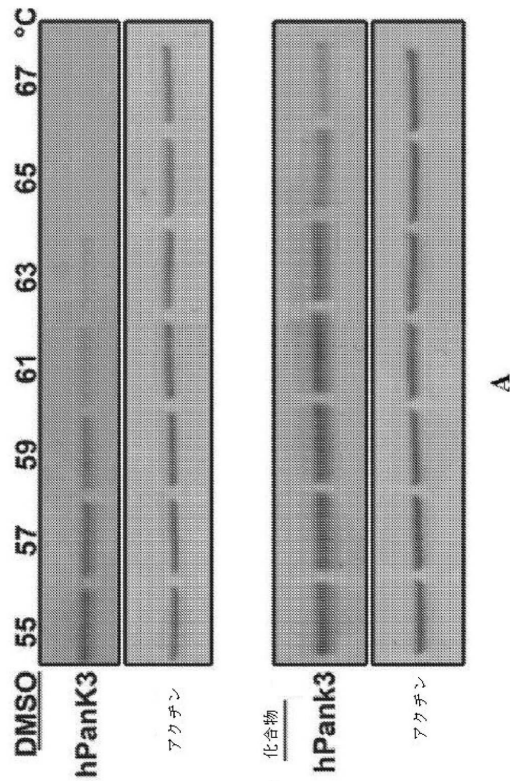
【図 2】

図 2



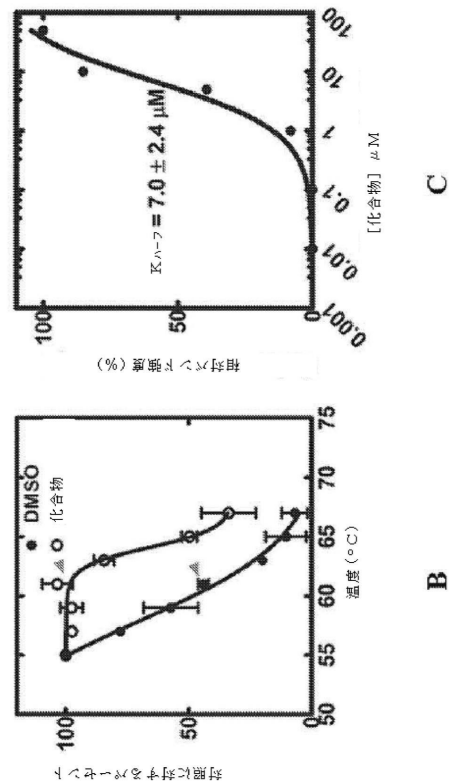
【図 3 - 1】

図 3 - 1



【図 3 - 2】

図 3 - 2



10

20

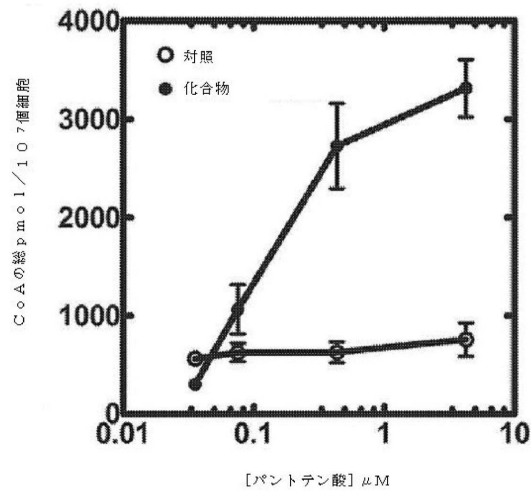
30

40

50

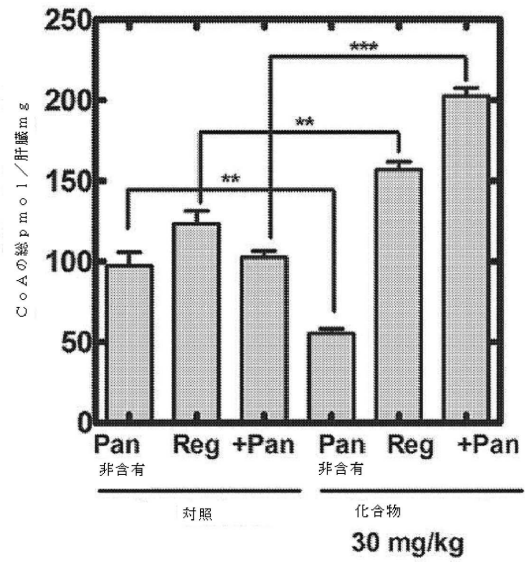
【図 4】

図 4



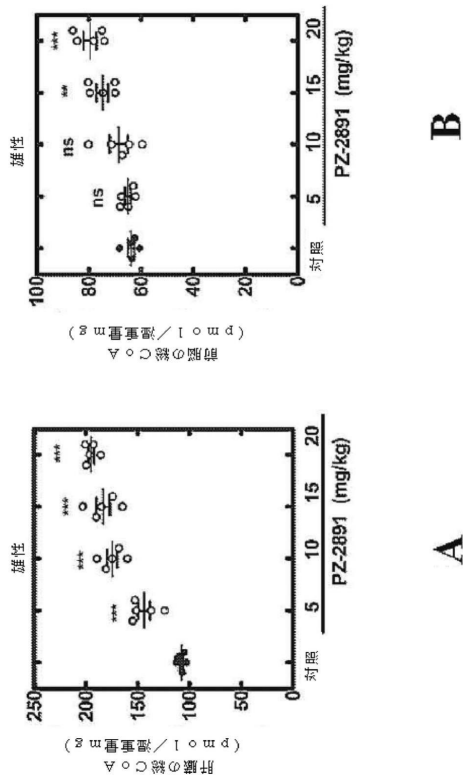
【図 5】

図 5



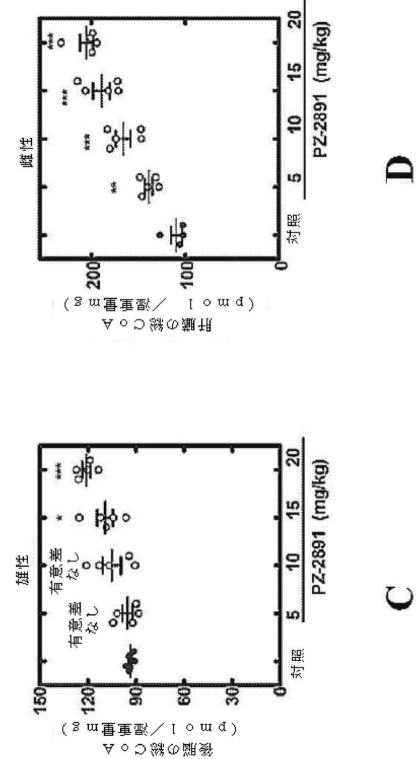
【図 6 - 1】

図 6 - 1



【図 6 - 2】

図 6 - 2



10

20

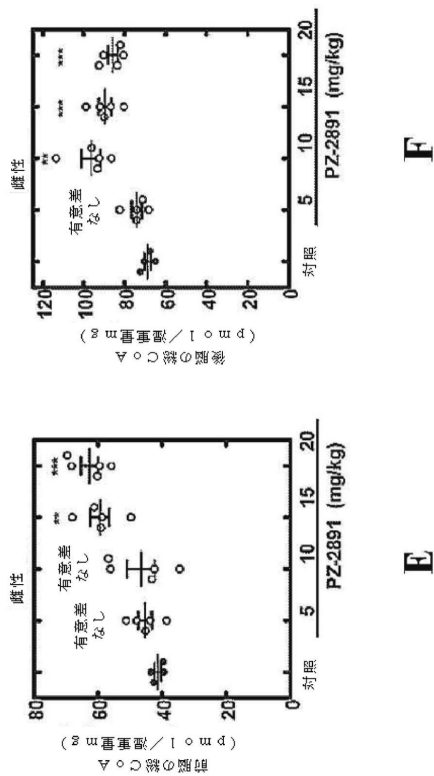
30

40

50

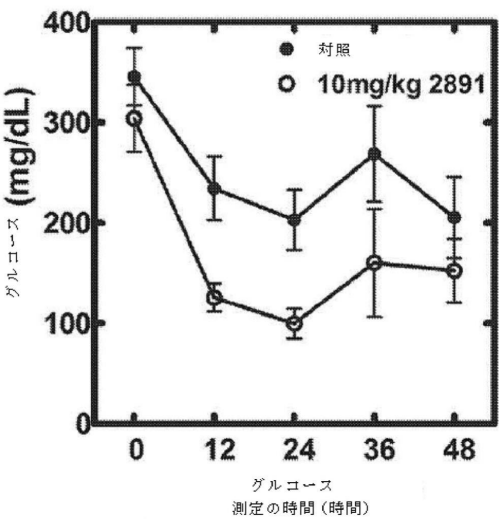
【図 6 - 3】

図 6 - 3



【図 7】

図 7



フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 P 3/10 (2006.01)

A 6 1 P 3/10

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/00

弁理士 武居 良太郎

(74)代理人 100192201

岡部 佐知子

(72)発明者 ラリット クマー シャーマ

アメリカ合衆国, カリフォルニア 9 4 0 8 0, サウス サンフランシスコ, マクレラン ドライブ
1 0 0, アパートメント 1 0 7 6

(72)発明者 リチャード イー. リー

アメリカ合衆国, テネシー 3 8 0 1 8, コルドバ, バイラー ホロー コーブ 8 2 3 3

(72)発明者 チャールズ オー. ロック

アメリカ合衆国, テネシー 3 8 1 3 5, バートレット, グラッシー ノール コーブ 6 4 1 2

(72)発明者 スザンヌ ジャックウスキ

アメリカ合衆国, テネシー 3 8 1 3 5, バートレット, グラッシー ノール コーブ 6 4 1 2

(72)発明者 ミー キョン ユン

アメリカ合衆国, テネシー 3 8 0 1 7, コリアービル, ミントミア ドライブ 1 2 3 0

(72)発明者 チトラ サブラマニアン

アメリカ合衆国, テネシー 3 8 0 1 8, コルドバ, ノース エリクソン ドライブ 3 4 5

(72)発明者 チウユイ リウ

アメリカ合衆国, テネシー 3 8 0 1 7, コリアービル, スタンホープ ロード 1 0 1 7

審査官 武貞 亜弓

(56)参考文献 特表 2 0 1 4 - 5 1 8 2 4 0 (J P, A)

特表 2 0 0 7 - 5 1 3 9 6 9 (J P, A)

特表 2 0 1 1 - 5 2 8 3 2 9 (J P, A)

DATABASE REGISTRY (STN) RN 1956298-43-3, [online], 2016年07月20日, [Retrieved on
2021.04.06]DATABASE REGISTRY (STN) RN 1954499-65-0, [online], 2016年07月18日, [Retrieved on
2021.04.06]Tafesse, Laykea et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2004年, Vol.14, No.22
, p.5513-5519Pubmed Compound Summary for CID 110727414, U.S. National Library of Medicine, 201
6年01月18日, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/110727414>

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B名)

C 0 7 D

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)