(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2024-542128
(P2024-542128A)
(43)公表日　令和6年11月13日(2024.11.13)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
C07D 417/12	*(2006.01)*	C07D	417/12		CSP　4C086
C07D 498/04	*(2006.01)*	C07D	498/04	101	
C07D 417/14	*(2006.01)*	C07D	417/14		
C07D 471/04	*(2006.01)*	C07D	471/04	101	
C07D 487/04	*(2006.01)*	C07D	487/04	145	

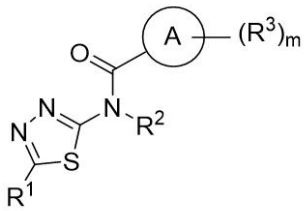
審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全220頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2024-526803(P2024-526803)
(86)(22)出願日　令和4年11月7日(2022.11.7)
(85)翻訳文提出日　令和6年7月4日(2024.7.4)
(86)国際出願番号　PCT/US2022/049091
(87)国際公開番号　WO2023/081441
(87)国際公開日　令和5年5月11日(2023.5.11)
(31)優先権主張番号　63/276,927
(32)優先日　令和3年11月8日(2021.11.8)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,
最終頁に続く

(71)出願人　523106687
ベンタス・セラピューティクス・ユー・エス・インコーポレイテッド
Ventus Therapeutics U.S., Inc.
アメリカ合衆国０２４５３マサチューセッツ州ウォルサム、ビーバー・ストリート１００、スウィート２０１
(74)代理人　100145403
弁理士　山尾 憲人
(74)代理人　100156144
弁理士　落合 康
(72)発明者　ビバリッジ，ラムジー
カナダ、エイチ９アール・２エル３、ケベック、ポイントークレア、アブニュ・
最終頁に続く

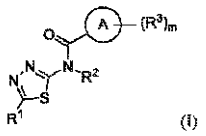
(54)【発明の名称】　ヘテロ環式化合物およびその使用

(57)【要約】
本発明は、式(Ｉ)：



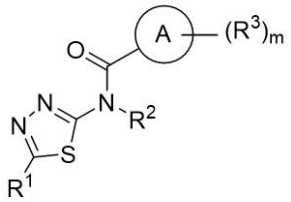
(Ｉ)

〔式中、環Ａ、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}およびｍはここに記載する。〕
の化合物に関する。本発明は、ｃＧＡＳ関連疾患および障害の処置における、式(Ｉ)の化合物およびその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、標識同位体もしくは互変異性体の使用に関する。



(I)

【特許請求の範囲】
【請求項１】
式(Ｉ)：
【化１】

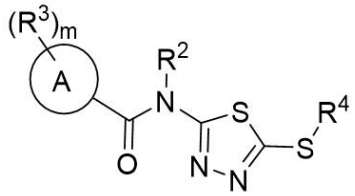


(Ｉ)

〔式中、
環Ａは５～１０員ヘテロアリールまたは３～１０員ヘテロシクリルであり；
Ｒ^{1}はＨ、－ＳＲ^{4}、－Ｓ(Ｏ)Ｒ^{4}、－Ｓ(Ｏ)$_{2}$Ｒ^{4}、－Ｎ(Ｒ^{4})$_{2}$、－ＣＮ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{6}$－Ｃ$_{10}$アリールまたは５～１０員ヘテロアリールであり、ここで、該アルキル、アリールまたはヘテロアリールは所望により１以上のＲ^{5}で置換されており、ただし、環Ａが１－イソキノリニルであるとき、Ｒ^{1}はピリジニルではなく；
Ｒ^{2}はＨまたはＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルであり；
各Ｒ^{3}は独立してハロゲン、－ＣＮ、－ＯＲ^{8}、－ＮＨ$_{2}$、－ＮＨ(Ｒ^{6})、－Ｎ(Ｒ^{6})(Ｒ^{7})、－ＮＨＣ(Ｏ)Ｒ^{8}、－ＣＯ(ＯＲ^{8})、－Ｃ(Ｏ)Ｒ^{8}、－Ｃ(Ｏ)Ｎ(Ｒ^{8})$_{2}$、－ＳＲ^{8}、－Ｓ(Ｏ)$_{2}$Ｒ^{8}、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{8}$シクロアルキル、Ｃ$_{6}$－Ｃ$_{10}$アリール、５～１０員ヘテロアリールまたは３～１０員ヘテロシクリルであり、ここで、該アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールは所望により１以上のＲ^{6}で置換されているかまたは
２個のＲ^{3}は、それらが結合している原子と一体となってＣ$_{3}$－Ｃ$_{8}$シクロアルキル、Ｃ$_{6}$－Ｃ$_{10}$アリール、５～１０員ヘテロアリールまたは３～１０員ヘテロシクリルを形成し、ここで、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールは所望により１以上のＲ^{7}で置換されているかまたは
２個のジェミナルＲ^{3}は、それらが結合している炭素原子と一体となってオキソを形成し；
Ｒ^{4}はＨ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルコキシ、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルケニル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルキニル、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{8}$シクロアルキル、Ｃ$_{6}$－Ｃ$_{10}$アリール、５～１０員ヘテロアリールまたは３～１０員ヘテロシクリルであり；
各Ｒ^{5}は独立して－ＯＨ、ハロゲン、－Ｃ(Ｏ)ＯＨ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルコキシ、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルケニルまたはＣ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルキニルであり、ここで、該アルキル、アルコキシ、アルケニルまたはアルキニルは所望によりハロゲン、ＯＨまたはＮＨ$_{2}$で置換されており；
各Ｒ^{6}は独立してハロゲン、－ＯＨ、－ＣＯ(ＯＲ^{8})、－(ＣＨ$_{2}$)$_{n}$－ＮＨＣ(Ｏ)－(ＣＨ$_{2}$)$_{p}$－ＯＲ^{8}、ＣＮ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルコキシ、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルケニル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルキニル、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{8}$シクロアルキル、Ｃ$_{6}$－Ｃ$_{10}$アリール、５～１０員ヘテロアリールまたは３～１０員ヘテロシクリルであり、ここで、該アルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールは所望によりハロゲン、－ＯＨ、－ＮＨ$_{2}$、－ＮＨＣ(Ｏ)ＯＲ^{8}、－(ＣＨ$_{2}$)$_{n}$－ＮＨＣ(Ｏ)Ｒ^{8}、－(ＣＨ$_{2}$)$_{n}$－ＮＨＣ(Ｏ)－(ＣＨ$_{2}$)$_{p}$－ＯＲ^{8}、－(ＣＨ$_{2}$)$_{n}$－ＮＨＲ^{8}、－(ＣＨ$_{2}$)$_{n}$－ＮＨＳ(Ｏ)Ｒ^{8}、－(ＣＨ$_{2}$)$_{n}$－ＮＨＳ(Ｏ)$_{2}$Ｒ^{8}、－(ＣＨ$_{2}$)$_{n}$－Ｃ(Ｏ)Ｒ^{8}、－(ＣＨ$_{2}$)$_{n}$－Ｃ(Ｏ)ＯＲ^{8}、－(ＣＨ$_{2}$)$_{n}$－ＯＲ^{8}、－(ＣＨ$_{2}$)$_{n}$Ｏ(ＣＨ$_{2}$)$_{n}$Ｃ(Ｏ)ＮＨＲ^{8}、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルコキシ、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{8}$シクロアルキル、Ｃ$_{6}$－Ｃ$_{10}$アリール、５～１０員ヘテロアリール、３～１０員ヘテロシクリルまたは－(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル)－(Ｃ$_{6}$－Ｃ$_{10}$アリール)で置換されているかまたは
２個のＲ^{6}はそれらが結合している原子と一体となって原子を形成するかまたは

２個のジェミナルR^6は、それらが結合している炭素原子と一体となってオキソを形成し；
各R^7は独立してハロゲン、－ＯＨ、－Ｃ(Ｏ)ＯR^8、C_1－C_6アルキル、C_1－C_6ヒドロキシアルキル、C_1－C_6アルコキシ、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_3－C_8シクロアルキル、C_6－C_{10}アリール、５～１０員ヘテロアリールまたは３～１０員ヘテロシクリルであるかまたは
２個のR^7はそれらが結合している原子と一体となってC_3－C_8シクロアルキル、C_6－C_{10}アリール、５～１０員ヘテロアリールまたは３～１０員ヘテロシクリルを形成するかまたは
２個のジェミナルR^7は、それらが結合している炭素原子と一体となってオキソを形成し；
R^8はＨ、－ＯＨ、C_1－C_6アルキル、C_1－C_6アルコキシ、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_3－C_8シクロアルキル、C_6－C_{10}アリール、５～１０員ヘテロアリールまたは３～１０員ヘテロシクリルであり、ここで、該アルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールは所望により１以上のR^9で置換されており；
R^9は－(ＣＨ$_2$)$_n$－ＮＨＣ(Ｏ)－(ＣＨ$_2$)$_p$－ＯR^{10}、－ＣＮ、C_1－C_6アルキル、C_1－C_6アルコキシ、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_3－C_8シクロアルキル、C_6－C_{10}アリール、５～１０員ヘテロアリールまたは３～１０員ヘテロシクリルであり、ここで、該アルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールが所望によりハロゲン、－ＯＨ、－ＮＨ$_2$、－ＮＨＣ(Ｏ)ＯR^{10}、－(ＣＨ$_2$)$_n$－ＮＨＣ(Ｏ)R^{10}、－(ＣＨ$_2$)$_n$－ＮＨＣ(Ｏ)－(ＣＨ$_2$)$_p$－ＯR^{10}、－(ＣＨ$_2$)$_n$－ＮＨR^{10}、－(ＣＨ$_2$)$_n$－ＮＨＳ(Ｏ)R^{10}、－(ＣＨ$_2$)$_n$－ＮＨＳ(Ｏ)$_2$$R^{10}$、－(ＣＨ$_2$)$_n$－Ｃ(Ｏ)$R^{10}$、－(ＣＨ$_2$)$_n$－Ｃ(Ｏ)Ｏ$R^{10}$、$C_1$－$C_6$アルキル、$C_3$－$C_8$シクロアルキル、$C_6$－$C_{10}$アリール、５～１０員ヘテロアリール、３～１０員ヘテロシクリルまたは－(C_1－C_6アルキル)－(C_6－C_{10}アリール)で置換されており；
R^{10}はC_1－C_6アルキル、C_1－C_6アルコキシ、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_3－C_8シクロアルキル、C_6－C_{10}アリール、５～１０員ヘテロアリールまたは３～１０員ヘテロシクリルであり、ここで、該アルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールまたはアリールが所望により１以上のハロゲン、－ＯＨ、－ＣＯ(ＯＨ)、－(ＣＨ$_2$)$_n$－ＮＨＣ(Ｏ)－(ＣＨ$_2$)$_p$－ＯR^8、－ＣＮ、C_1－C_6アルキル、C_1－C_6アルコキシ、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_3－C_8シクロアルキル、３～１０員ヘテロシクリル、５～１０員ヘテロアリールまたはC_6－C_{10}アリールで置換されており；
ｍは０～４の整数であり；
ｎは０～６の整数であり；そして
ｐは０～６の整数である。〕
の化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、標識同位体もしくは互変異性体。

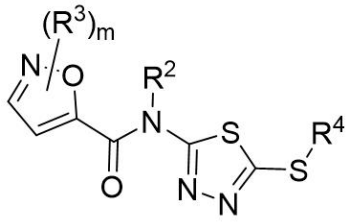
【請求項２】
化合物が式(Ｉ－ａ)：
【化２】



(Ｉ－ａ)

である、請求項１の化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロド

ラッグ、立体異性体、標識同位体もしくは互変異性体。
【請求項３】
式(Ｉ－ａ)が式(Ｉ－ａ－１)
【化３】



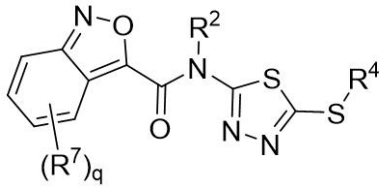
(Ｉ－ａ－１)

である、請求項１または請求項２の化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、標識同位体もしくは互変異性体。
【請求項４】
式(Ｉ－ａ)が式(Ｉ－ａ－１－ｉ)
【化４】



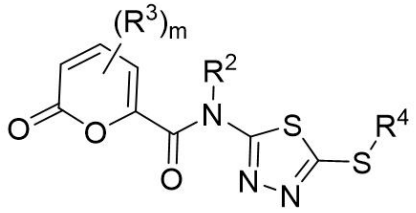
(Ｉ－ａ－１－ｉ)

である、請求項１～３の何れかの化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、標識同位体もしくは互変異性体。
【請求項５】
式(Ｉ－ａ)が式(Ｉ－ａ－１－ii)
【化５】



(Ｉ－ａ－１－ii)

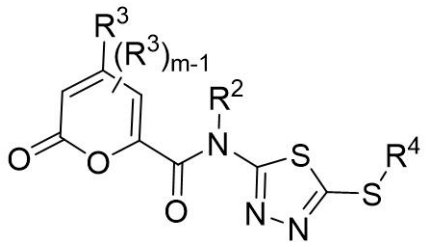
〔式中、ｑが０、１、２、３または４である。〕
である、請求項１～３の何れかの化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、標識同位体もしくは互変異性体。
【請求項６】
式(Ｉ－ａ)が式(Ｉ－ａ－２)：
【化６】



(Ｉ－ａ－２)

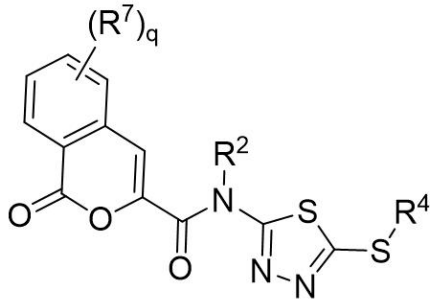
〔式中、ｍが０、１、２、３または４である。〕
である、請求項１または請求項２の化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、標識同位体もしくは互変異性体。

【請求項７】
式(Ｉ－ａ)が式(Ｉ－ａ－２－ｉ)：
【化７】



(Ｉ－ａ－２－ｉ)

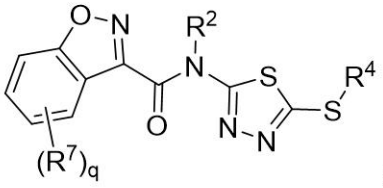
〔式中、ｍが１、２または３である。〕
である、請求項１～２および６の何れかの化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、標識同位体もしくは互変異性体。
【請求項８】
式(Ｉ－ａ)が式(Ｉ－ａ－２－ii)
【化８】



(Ｉ－ａ－２－ii)

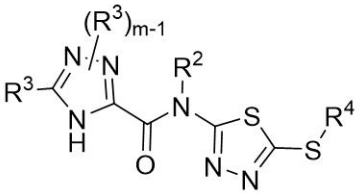
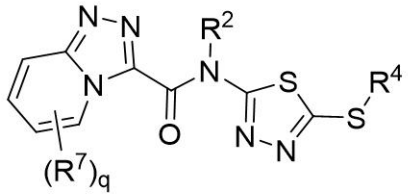
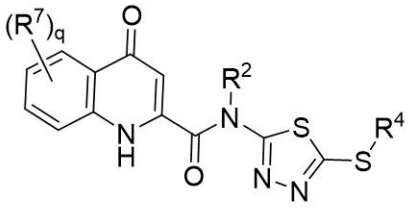
〔式中、ｑが０、１、２、３または４である。〕
である、請求項１～２および６～７の何れかの化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、標識同位体もしくは互変異性体。
【請求項９】
式(Ｉ－ａ)がａ式(Ｉ－ａ－５)～式(Ｉ－ａ－１３)：

【化９】


（Ｉ－ａ－５）、

（Ｉ－ａ－６），

（Ｉ－ａ－７）、

（Ｉ－ａ－８）、

（Ｉ－ａ－９）、

（Ｉ－ａ－１０）、

（Ｉ－ａ－１１）、

（Ｉ－ａ－１２）

または
（Ｉ－ａ－１３）

〔式中、ｑが０、１、２、３または４である。〕
の何れかである、請求項１または請求項２の化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、標識同位体もしくは互変異性体。

【請求項１０】

R^1が水素、－ＳＣＨ$_3$、－ＳＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_3$、－ＣＨＦ$_2$、－ＣＦ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－(ＣＨ$_2$)$_2$ＣＨ$_3$、－(ＣＨ$_2$)$_4$ＣＨ$_3$、－ＣＮ、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_3$、－ＮＨ$_2$、－ＮＨ(ＣＨ$_3$)、－Ｎ(ＣＨ$_3$)$_2$、－ＣＨ(ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$)、－ＣＨ(Ｃ$_6$Ｈ$_6$)(ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$)、３－クロロフェニル、３－フルオロフェニル、３－メトキシフェニル、２－フルオロピリジニルである、請求項１の化合物または薬学的に許容される塩、異性体、溶媒和物、プロドラッグまたはその互変異性体。

【請求項１１】

R^1が－ＳＣＨ$_3$である、請求項１０の化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、標識同位体もしくは互変異性体。

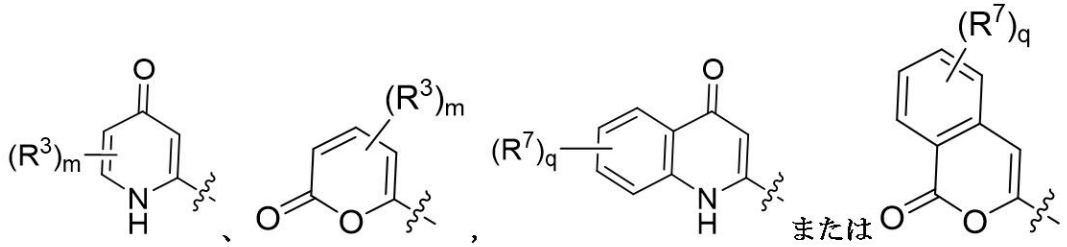
【請求項１２】

R^2がＨである、請求項１～１１の何れかの化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、標識同位体もしくは互変異性体。

【請求項１３】

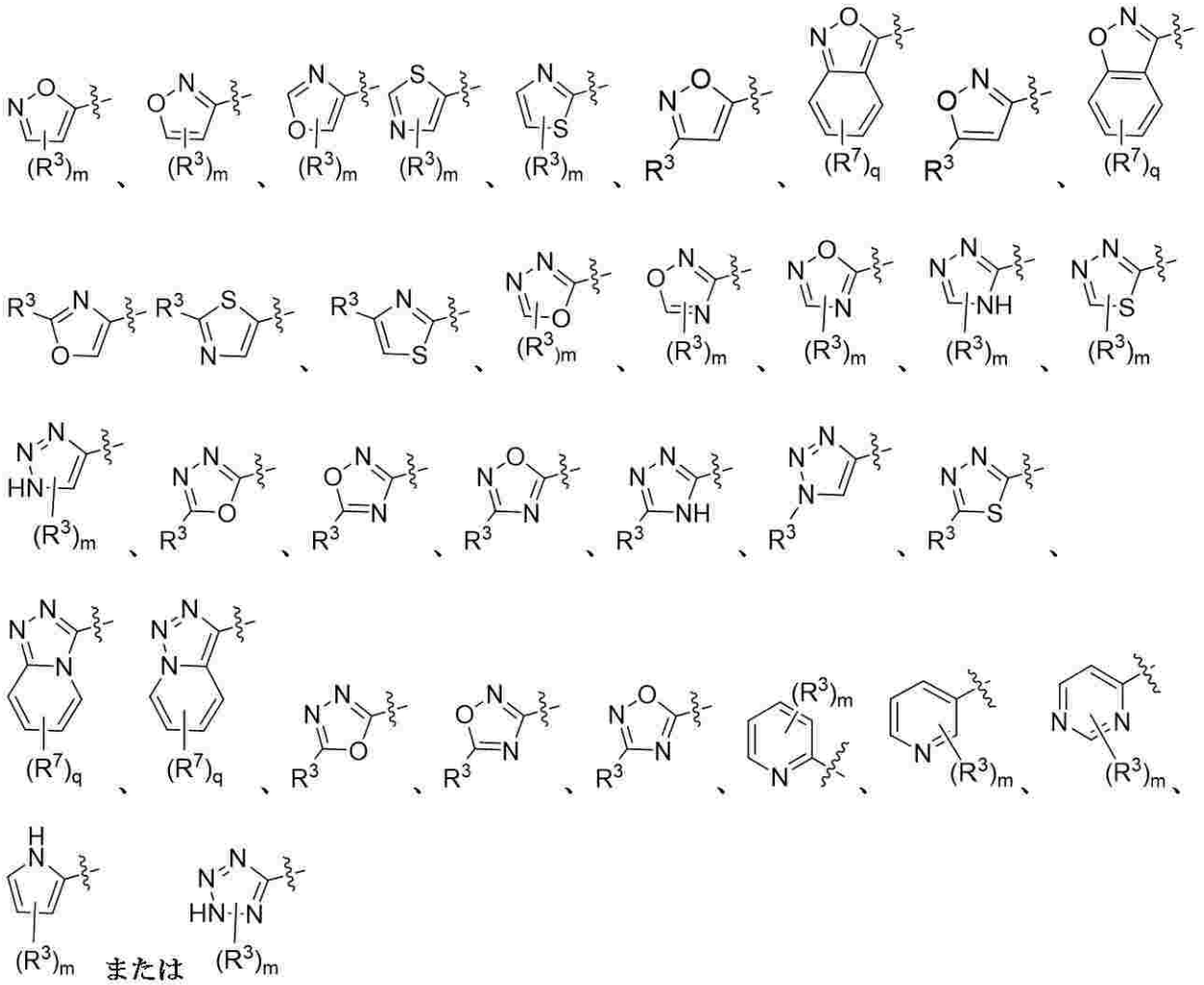
R^2がメチルであるである、請求項１～１２の何れかの化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、標識同位体もしくは互変異性

体。
【請求項１４】
環Ａが５員または６員ヘテロシクリルまたは５員または６員ヘテロアリールである、請求項１～１３の何れかの化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、標識同位体もしくは互変異性体。
【請求項１５】
環Ａが：
【化１０】



〔式中、ｑが０、１、２、３または４である。〕
である、請求項１～１４の何れかの化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、標識同位体もしくは互変異性体。
【請求項１６】
環Ａが５員または６員ヘテロアリールである、請求項１４の化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、標識同位体もしくは互変異性体。
【請求項１７】
環Ａが

【化１１】



〔式中、ｍが０、１、２、３または４であり、ｑが０、１、２、３または４である。〕である、請求項１６の化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、標識同位体もしくは互変異性体。

【請求項１８】

各Ｒ^{3}が独立してハロゲン、－ＣＮ、－ＯＲ^{8}、－ＮＨ$_{2}$、－ＮＨ(Ｒ^{6})、－Ｎ(Ｒ^{6})(Ｒ^{7})、－ＮＨＣ(Ｏ)Ｒ^{8}、－ＣＯ(ＯＲ^{8})、－Ｃ(Ｏ)Ｒ^{8}、－Ｃ(Ｏ)Ｎ(Ｒ^{8})$_{2}$、－ＳＲ^{8}、－Ｓ(Ｏ)$_{2}$Ｒ^{8}、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{8}$シクロアルキル、Ｃ$_{6}$－Ｃ$_{10}$アリール、５～１０員ヘテロアリールまたは３～１０員ヘテロシクリルであり、ここで、該アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールが所望により１以上のＲ^{6}で置換されている、請求項１～１７の何れかの化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、標識同位体もしくは互変異性体。

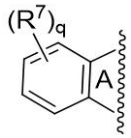
【請求項１９】

２個のＲ^{3}が、介在する原子と一体となって、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{8}$シクロアルキル、Ｃ$_{6}$－Ｃ$_{10}$アリール、５～１０員ヘテロアリールまたは３～１０員ヘテロシクリルを形成し、ここで、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールが所望により１以上のＲ^{7}で置換されている、請求項１～１７の何れかの化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、標識同位体もしくは互変異性体。

【請求項２０】

２個のジェミナルＲ^{3}が、それらが結合している炭素原子と一体となってオキソを形成

する、請求項１～１７の何れかの化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、標識同位体もしくは互変異性体。
【請求項２１】
２個のＲ^{3}が、それらが結合している原子と一体となって、
【化１２】



〔式中、ｑが０、１、２、３または４である。〕
を形成する、請求項３１の化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、標識同位体もしくは互変異性体。
【請求項２２】
Ｒ^{4}がＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルである、請求項１～２１の何れかの化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、標識同位体もしくは互変異性体。
【請求項２３】
Ｒ^{4}がメチルまたはエチルである、請求項２２の化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、標識同位体もしくは互変異性体。
【請求項２４】
表１から選択される化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、標識同位体もしくは互変異性体。
【請求項２５】
請求項１～２４の何れかの化合物および１以上の薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物。
【請求項２６】
ｃＧＡＳ関連疾患または障害を処置する方法であって、対象に請求項１～２５の何れかの化合物を投与することを含む、方法。
【請求項２７】
ｃＧＡＳを調節する方法であって、対象に請求項１～２６の何れかの化合物を投与することを含む、方法。
【請求項２８】
ｃＧＡＳ関連疾患または障害の処置に使用するための、請求項１～２７の何れかの化合物。
【請求項２９】
ｃＧＡＳ関連疾患または障害の処置のための医薬の製造における、請求項１～２８の何れかの化合物の使用。
【請求項３０】
対象がヒトである、請求項２６～２９の何れかの方法、化合物または使用。
【請求項３１】
ｃＧＡＳ関連疾患または障害が炎症、自己免疫疾患、癌、感染、中枢神経系の疾患または障害、代謝疾患、心血管疾患、呼吸器疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、眼疾患、皮膚疾患、リンパ性疾患、リウマチ性疾患、精神疾患、移植片対宿主病、異痛症またはｃＧＡＳにおける生殖細胞系列または体細胞非サイレント変異を有することが決定されている対象におけるｃＧＡＳ関連疾患である、請求項２６～３０の何れかの方法、化合物または使用。
【請求項３２】
中枢神経系の疾患または障害がパーキンソン病、アルツハイマー病、外傷性脳傷害、脊髄傷害、筋萎縮性側索硬化症または多発性硬化症である、請求項２６～３１の何れかの方法、化合物または使用。

【請求項３３】
腎臓疾患が急性腎臓疾患、慢性腎臓疾患または稀な腎臓疾患である、請求項２６～３１の何れかの方法、化合物または使用。
【請求項３４】
皮膚疾患が乾癬、化膿性汗腺炎(ＨＳ)またはアトピー性皮膚炎である、請求項２６～３１の何れかの方法、化合物または使用。
【請求項３５】
リウマチ性疾患が皮膚筋炎、スチル病または若年性特発性関節炎である、請求項２６～３１の何れかの方法、化合物または使用。
【請求項３６】
ｃＧＡＳにおける生殖細胞系列または体細胞非サイレント変異を有することが決定されている対象におけるｃＧＡＳ関連疾患がクリオピリン関連自己炎症性症候群である、請求項２６～３１の何れかの方法、化合物または使用。
【請求項３７】
クリオピリン関連自己炎症性症候群が家族性寒冷自己炎症性症候群、マックル・ウェルズ症候群または新生児期発症多臓器系炎症性疾患である、請求項２６～３１の何れかの方法、化合物または使用。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願
本出願は、２０２１年１１月８日出願の米国仮出願６３／２７６,９２７に基づく優先権および利益を主張し、その内容を引用により全体として本明細書に包含させる。
【０００２】
発明の分野
本発明は、環状ＧＭＰ－ＡＭＰシンターゼの阻害剤に関する。ここに記載する阻害剤は、環状ＧＭＰ－ＡＭＰシンターゼと関連する疾患または障害の処置に有用である。特に、本発明は、環状ＧＭＰ－ＡＭＰシンターゼを阻害する化合物および医薬組成物、環状ＧＭＰ－ＡＭＰシンターゼと関連する疾患または障害を処置する方法およびこれらの化合物を合成する方法に関する。
【背景技術】
【０００３】
背景
細胞質ＤＮＡの異常蓄積は、抗微生物防御に重要であるＩ型インターフェロン類および他のサイトカイン類を誘導するが、自己免疫も誘導し得る。このＤＮＡシグナル伝達経路は、インターフェロン遺伝子の刺激因子(ＳＴＩＮＧ)アダプタータンパク質および転写因子ＮＦ－κＢおよびＩＲＦ３を必要とするが、ＤＮＡ感知の機構は、最近まで明らかではなかった。哺乳動物細胞質抽出物が、インビトロでＲＮＡではなく、ＤＮＡ存在下で、ＡＴＰおよびＧＴＰから環状ＧＭＰ－ＡＭＰ(ｃＧＡＭＰ)を合成することが、現在理解されている(ＷＯ２０１４０９９８２４)。哺乳動物細胞のＤＮＡトランスフェクションまたはＤＮＡウイルス感染もｃＧＡＭＰの産生を誘導する。ｃＧＡＭＰはＳＴＩＮＧに結合し、ＩＲＦ３活性化およびインターフェロン－β(ＩＦＮβ)誘導に至る。故に、ｃＧＡＭＰは後生動物における最初の環状ジヌクレオチドであり、ｃＧＡＭＰは細胞質ＤＮＡに応答してインターフェロン産生を誘導する内因性二次メッセンジャーとして機能する。
【０００４】
ｃＧＡＭＰシンターゼ(ｃＧＡＳ)は、環状ＧＭＰ－ＡＭＰの合成に介在する酵素であり、ヌクレオチジルトランスフェラーゼファミリーに属する。ｃＧＡＳの過剰発現は転写因子ＩＲＦ３を活性化し、ＳＴＩＮＧ依存的様式でＩＦＮβを誘導する。ｃＧＡＳのノックダウンは、ＤＮＡトランスフェクションまたはＤＮＡウイルス感染によるＩＲＦ３活性化およびＩＦＮβ誘導を阻害する。ｃＧＡＳは、細胞質でＤＮＡに結合し、ｃＧＡＭＰ合成

を触媒する。これらの発見は、ｃＧＡＳが、二次メッセンジャーｃＧＡＭＰの産生によりインターフェロンを誘導する細胞質ＤＮＡセンサーであることを示す。

【０００５】

細胞質ＤＮＡ感知におけるｃＧＡＳの重要な役割が、種々の病原性細菌、ウイルスおよびレトロウイルスで確立されている(ＵＳ２０２１０１５５６２５)。さらに、ｃＧＡＳは、癌の可能性のある細胞の監視における細胞老化および破裂した小核の認識などの種々の他の生物学的過程に必須である。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【０００６】

ｃＧＡＳを標的とする治療剤に対する要望がある。ｃＧＡＳに特異的である小分子阻害剤は、不適切なｃＧＡＳ活性および結果的な望ましくないＩ型インターフェロン活性に起因する疾患の処置に極めて価値がある。本発明は、現在のｃＧＡＳ阻害治療に関連するこの満たされていない要請を満たすことを意図する。

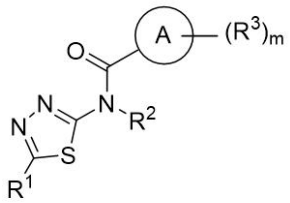
【課題を解決するための手段】

【０００７】

要約

ある態様において、本発明は、式(Ｉ)：

【化１】



(Ｉ)

〔式中、

環Ａは５～１０員ヘテロアリールまたは３～１０員ヘテロシクリルであり；

Ｒ^{1}はＨ、－ＳＲ^{4}、－Ｓ(Ｏ)Ｒ^{4}、－Ｓ(Ｏ)$_{2}$Ｒ^{4}、－Ｎ(Ｒ^{4})$_{2}$、－ＣＮ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{6}$－Ｃ$_{10}$アリールまたは５～１０員ヘテロアリールであり、ここで、該アルキル、アリールまたはヘテロアリールは所望により１以上のＲ^{5}で置換されており、ただし、環Ａが１－イソキノリニルであるとき、Ｒ^{1}はピリジニルではなく；

Ｒ^{2}はＨまたはＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルであり；

各Ｒ^{3}は独立してハロゲン、－ＣＮ、－ＯＲ^{8}、－ＮＨ$_{2}$、－ＮＨ(Ｒ^{6})、－Ｎ(Ｒ^{6})(Ｒ^{7})、－ＮＨＣ(Ｏ)Ｒ^{8}、－ＣＯ(ＯＲ^{8})、－Ｃ(Ｏ)Ｒ^{8}、－Ｃ(Ｏ)Ｎ(Ｒ^{8})$_{2}$、－ＳＲ^{8}、－Ｓ(Ｏ)$_{2}$Ｒ^{8}、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{8}$シクロアルキル、Ｃ$_{6}$－Ｃ$_{10}$アリール、５～１０員ヘテロアリールまたは３～１０員ヘテロシクリルであり、ここで、該アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールは所望により１以上のＲ^{6}で置換されているかまたは

２個のＲ^{3}は、それらが結合している原子と一体となってＣ$_{3}$－Ｃ$_{8}$シクロアルキル、Ｃ$_{6}$－Ｃ$_{10}$アリール、５～１０員ヘテロアリールまたは３～１０員ヘテロシクリルを形成し、ここで、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールは所望により１以上のＲ^{7}で置換されているかまたは

２個のジェミナルＲ^{3}は、それらが結合している炭素原子と一体となってオキソを形成し；

Ｒ^{4}はＨ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルコキシ、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルケニル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルキニル、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{8}$シクロアルキル、Ｃ$_{6}$－Ｃ$_{10}$アリール、５～１０員ヘテロアリールまたは３～１０員ヘテロシクリルであり；

各Ｒ^{5}は独立して－ＯＨ、ハロゲン、－Ｃ(Ｏ)ＯＨ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルコキシ、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルケニルまたはＣ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルキニルであり、ここで、該アルキ

ル、アルコキシ、アルケニルまたはアルキニルは所望によりハロゲン、ＯＨまたはＮＨ$_2$で置換されており；
各Ｒ^{6}は独立してハロゲン、－ＯＨ、－ＣＯ(ＯＲ^8)、－(ＣＨ$_2$)$_n$－ＮＨＣ(Ｏ)－(ＣＨ$_2$)$_p$－ＯＲ^8、ＣＮ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシ、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルキニル、Ｃ$_3$－Ｃ$_8$シクロアルキル、Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$アリール、５～１０員ヘテロアリールまたは３～１０員ヘテロシクリルであり、ここで、該アルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールは所望によりハロゲン、－ＯＨ、－ＮＨ$_2$、－ＮＨＣ(Ｏ)ＯＲ^8、－(ＣＨ$_2$)$_n$－ＮＨＣ(Ｏ)Ｒ^8、－(ＣＨ$_2$)$_n$－ＮＨＣ(Ｏ)－(ＣＨ$_2$)$_p$－ＯＲ^8、－(ＣＨ$_2$)$_n$－ＮＨＲ^8、－(ＣＨ$_2$)$_n$－ＮＨＳ(Ｏ)Ｒ^8、－(ＣＨ$_2$)$_n$－ＮＨＳ(Ｏ)$_2$Ｒ^8、－(ＣＨ$_2$)$_n$－Ｃ(Ｏ)Ｒ^8、－(ＣＨ$_2$)$_n$－Ｃ(Ｏ)ＯＲ^8、－(ＣＨ$_2$)$_n$－ＯＲ^8、－(ＣＨ$_2$)$_n$Ｏ(ＣＨ$_2$)$_n$Ｃ(Ｏ)ＮＨＲ^8、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシ、Ｃ$_3$－Ｃ$_8$シクロアルキル、Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$アリール、５～１０員ヘテロアリール、３～１０員ヘテロシクリルまたは－(Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル)－(Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$アリール)で置換されているかまたは
２個のＲ^{6}はそれらが結合している原子と一体となって原子を形成するかまたは
２個のジェミナルＲ^{6}は、それらが結合している炭素原子と一体となってオキソを形成し；
各Ｒ^{7}は独立してハロゲン、－ＯＨ、－Ｃ(Ｏ)ＯＲ^8、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシ、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルキニル、Ｃ$_3$－Ｃ$_8$シクロアルキル、Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$アリール、５～１０員ヘテロアリールまたは３～１０員ヘテロシクリルであるかまたは
２個のＲ^{7}はそれらが結合している原子と一体となってＣ$_3$－Ｃ$_8$シクロアルキル、Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$アリール、５～１０員ヘテロアリールまたは３～１０員ヘテロシクリルを形成するかまたは
２個のジェミナルＲ^{7}は、それらが結合している炭素原子と一体となってオキソを形成し；
Ｒ^{8}はＨ、－ＯＨ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシ、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルキニル、Ｃ$_3$－Ｃ$_8$シクロアルキル、Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$アリール、５～１０員ヘテロアリールまたは３～１０員ヘテロシクリルであり、ここで、該アルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールは所望により１以上のＲ^{9}で置換されており；
Ｒ^{9}は－(ＣＨ$_2$)$_n$－ＮＨＣ(Ｏ)－(ＣＨ$_2$)$_p$－ＯＲ^{10}、－ＣＮ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシ、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルキニル、Ｃ$_3$－Ｃ$_8$シクロアルキル、Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$アリール、５～１０員ヘテロアリールまたは３～１０員ヘテロシクリルであり、ここで、該アルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールは所望によりハロゲン、－ＯＨ、－ＮＨ$_2$、－ＮＨＣ(Ｏ)ＯＲ^{10}、－(ＣＨ$_2$)$_n$－ＮＨＣ(Ｏ)Ｒ^{10}、－(ＣＨ$_2$)$_n$－ＮＨＣ(Ｏ)－(ＣＨ$_2$)$_p$－ＯＲ^{10}、－(ＣＨ$_2$)$_n$－ＮＨＲ^{10}、－(ＣＨ$_2$)$_n$－ＮＨＳ(Ｏ)Ｒ^{10}、－(ＣＨ$_2$)$_n$－ＮＨＳ(Ｏ)$_2$Ｒ^{10}、－(ＣＨ$_2$)$_n$－Ｃ(Ｏ)Ｒ^{10}、－(ＣＨ$_2$)$_n$－Ｃ(Ｏ)ＯＲ^{10}、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_3$－Ｃ$_8$シクロアルキル、Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$アリール、５～１０員ヘテロアリール、３～１０員ヘテロシクリルまたは－(Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル)－(Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$アリール)で置換されており；
Ｒ^{10}はＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシ、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルキニル、Ｃ$_3$－Ｃ$_8$シクロアルキル、Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$アリール、５～１０員ヘテロアリールまたは３～１０員ヘテロシクリルであり、ここで、該アルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールまたはアリールは所望により１以上のハロゲン、－ＯＨ、－ＣＯ(ＯＨ)、－(ＣＨ$_2$)$_n$－ＮＨＣ(Ｏ)－(ＣＨ$_2$)$_p$－ＯＲ^8、－ＣＮ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシ、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルキニル、Ｃ$_3$－Ｃ$_8$シクロアルキル、３～１０員ヘテロシクリル、５～１０員ヘテロアリールまたはＣ$_6$－Ｃ$_{10}$アリールで置換されており；

ｍは０～４の整数であり；
ｎは０～６の整数であり；そして
ｐは０～６の整数である。〕
の化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、標識同位体もしくは互変異性体を提供する。

【０００８】

ある態様において、本発明は、式(Ｉ)の化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、標識同位体もしくは互変異性体および薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物を提供する。薬学的に許容される担体は、さらに添加物、希釈剤または界面活性剤を含み得る。

【０００９】

ある態様において、本発明は、ｃＧＡＳの調節と関連する疾患または障害を処置する方法であって、それを必要とする対象に式(Ｉ)の化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、標識同位体もしくは互変異性体または医薬組成物またはその医薬組成物を投与することを含む、方法を提供する。

【００１０】

ある態様において、本発明は、ｃＧＡＳを阻害する方法であって、それを必要とする対象に式(Ｉ)の化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、標識同位体もしくは互変異性体または医薬組成物またはその医薬組成物を投与することを含む、方法を提供する。

【００１１】

ある態様において、本発明は、ここに開示する疾患または障害を処置または予防する方法であって、それを必要とする対象に式(Ｉ)の化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、標識同位体もしくは互変異性体または医薬組成物またはその医薬組成物を投与することを含む、方法を提供する。

【００１２】

ある態様において、本発明は、処置を必要とする対象におけるここに開示する疾患または障害を処置する方法であって、該対象に治療有効量の本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、標識同位体もしくは互変異性体または本発明の医薬組成物を投与することを含む、方法を提供する。

【００１３】

ある態様において、本発明は、ｃＧＡＳ阻害のための医薬の製造に使用するための、式(Ｉ)の化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、標識同位体もしくは互変異性体またはその医薬組成物を提供する。

【００１４】

ある態様において、本発明は、ここに開示する疾患または障害の処置または予防のための医薬の製造に使用するための、式(Ｉ)の化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、標識同位体もしくは互変異性体またはその医薬組成物を提供する。

【００１５】

ある態様において、本発明は、ここに開示する疾患または障害の処置のための医薬の製造における本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、標識同位体もしくは互変異性体の使用を提供する。

【００１６】

ある態様において、本発明は、ここに開示する疾患または障害の処置または予防に使用するための、本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、標識同位体もしくは互変異性体を提供する。

【００１７】

ある態様において、本発明は、ここに開示する疾患または障害の処置に使用するための、本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、

立体異性体、標識同位体もしくは互変異性体を提供する。

【００１８】

ある態様において、本発明は、ここに記載する化合物の製造方法における使用に適する、ここに記載する中間体(例えば、実施例に記載する中間体から選択される中間体)を提供する。

【００１９】

他に定義されない限り、ここで使用する全ての技術的および科学的用語は、本発明が属する分野の当業者により一般に理解されるのと同じ意味を有する。本明細書において、文脈から明らかに異なるとの解釈がなされない限り、単数形は複数形を含む。ここに記載するものに類似するまたは等価な方法および材料を、本発明の実施または試験に際して使用できるが、適当な方法および材料を以下に記載する。ここに記載する全ての刊行物、特許出願、特許および他の参考文献は、引用により本明細書に包含させる。ここに記載する参考文献は、それらが本発明の先行技術であることを認めるものではない。矛盾があるとき、定義を含む本明細書が優先する。さらに、材料、方法および例は専ら説明を目的とするものであり、限定を意図しない。ここに開示する化合物の化学構造と名称が矛盾するときは、化学構造が優先する。

【００２０】

本発明の他の特性および利点は、次の詳細な記載および特許請求の範囲から明らかである。

【００２１】

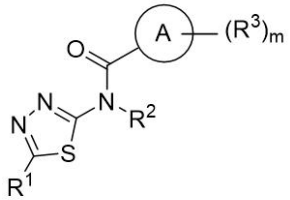
詳細な記載

本発明は、ｃＧＡＳを阻害できる化合物および組成物に関する。本発明は、ｃＧＡＳが役割を有する疾患または障害を処置、予防または軽減する方法であって、それを必要とする患者に治療有効量の式(Ｉ)の化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、標識同位体もしくは互変異性体を投与することを含む、方法に関する。本発明の方法は、ｃＧＡＳ活性の阻害により、多様なｃＧＡＳ介在疾患および障害の処置に使用できる。本発明はまた、これら化合物の製造方法、それらを含む医薬組成物および炎症、自己免疫疾患、癌、感染、中枢神経系の疾患または障害、代謝疾患、心血管疾患、呼吸器疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、眼疾患、皮膚疾患、リンパ性疾患、リウマチ性疾患、精神疾患、移植片対宿主病または異痛症を含むが、これらに限定されないｃＧＡＳが関与する障害の処置におけるそれらの使用にも関する。

【００２２】

ある態様において、本発明は、式(Ｉ)：

【化２】



(Ｉ)

〔式中、環Ａ、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}およびｍはここに記載する。〕

の化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、標識同位体もしくは互変異性体を提供する。

【００２３】

本発明の詳細を以下に記載する。ここに記載のものに類似するまたは等価な方法および材料を本発明の実施または試験に使用でき、その方法および材料についての説明を以下に記載する。本発明の特性、目的および利点は、本明細書の記載および特許請求の範囲から明らかである。本明細書および添付する特許請求の範囲において、単数形態はまた文脈から異なることが明示されない限り、複数も含む。異なった定義しない限り、ここで使用す

る全ての技術的および科学的用語は、本発明が属する当業者に一般に理解されるのと同じ意味を有する。本明細書で引用する全ての特許および刊行物は、引用によりその全体として本明細書に包含させる。

【００２４】

定義

本明細書で、単数表現は対象が１または１を超える(すなわち、少なくとも１)ことをいうために使用する。例えば、「要素」は、１個の要素または１を超える要素をいう。

【００２５】

用語「および／または」は、本明細書において、特に断らない限り、「および」または「または」を意味するために使用する。

【００２６】

用語「所望により置換されている」は、ある化学部分(例えば、アルキル基)が、他の置換基(例えば、ヘテロ原子)で置換できる(しかし必ずしもそれを必要としない)ことを意味する。例えば、所望により置換されているアルキル基は、完全飽和アルキル鎖(すなわち、純粋炭化水素)であり得る。あるいは、同じ所望により置換されているアルキル基は、水素ではない置換基を有し得る。例えば、鎖に沿った任意の点で、ハロゲン原子、ヒドロキシル基またはここに記載する任意の他の置換基に結合できる。故に、用語「所望により置換されている」は、ある化学部分が他の官能基を含む可能性を有するが、必ずしも任意のさらなる他の官能基を有しないことも意味する。記載する基の任意的置換に使用される適当な置換基は、ハロゲン、オキソ、－ＯＨ、－ＣＮ、－ＣＯＯＨ、－CH_2ＣＮ、－Ｏ－(C_1－C_6)アルキル、(C_1－C_6)アルキル、(C_1－C_6)アルコキシ、(C_1－C_6)ハロアルキル、(C_1－C_6)ハロアルコキシ、－Ｏ－(C_2－C_6)アルケニル、－Ｏ－(C_2－C_6)アルキニル、(C_2－C_6)アルケニル、(C_2－C_6)アルキニル、－ＯＨ、－ＯＰ(Ｏ)($OH)_2$、－ＯＣ(Ｏ)(C_1－C_6)アルキル、－Ｃ(Ｏ)(C_1－C_6)アルキル、－ＯＣ(Ｏ)Ｏ(C_1－C_6)アルキル、－NH_2、－ＮＨ((C_1－C_6)アルキル)、－Ｎ((C_1－C_6)アルキル)$_2$、－ＮＨＣ(Ｏ)(C_1－C_6)アルキル、－Ｃ(Ｏ)ＮＨ(C_1－C_6)アルキル、－Ｓ(Ｏ)$_2$(C_1－C_6)アルキル、－Ｓ(Ｏ)ＮＨ(C_1－C_6)アルキルおよびＳ(Ｏ)Ｎ((C_1－C_6)アルキル)$_2$を含むが、これらに限定されない。置換基はそれ自体所望により置換されていてよい。ここで使用する「所望により置換されている」はまた意味を下記の置換または非置換もいう。

【００２７】

ここで使用する用語「置換」は、特定する基または部分が１以上の適当な置換基を担持し、ここで、置換基は、特定する基または部分に１か所以上で接続し得ることを意味する。例えば、シクロアルキルで置換されたアリールは、シクロアルキルがアリールの１原子と結合により接続するかまたはアリールと融合し、２個以上の共通原子を共有することを示し得る。

【００２８】

ここで使用する用語「非置換」は、特定する基が置換基を担持しないことを意味する。

【００２９】

他に特に定義されない限り、用語「アリール」は、フェニル、ビフェニルまたはナフチルなどの単環式または二環式基を含む、１～３個の芳香環を有する環状、芳香族炭化水素基を意味する。２個の芳香環を含むとき(二環式など)、アリール基の芳香環は一点で接続(例えば、ビフェニル)または縮合(例えば、ナフチル)し得る。アリール基は、任意の結合点で、１以上の置換基、例えば、１～５個の置換基で所望により置換されている。置換基の例は、－Ｈ、－ハロゲン、－Ｏ－(C_1－C_6)アルキル、(C_1－C_6)アルキル、－Ｏ－(C_2－C_6)アルケニル、－Ｏ－(C_2－C_6)アルキニル、(C_2－C_6)アルケニル、(C_2－C_6)アルキニル、－ＯＨ、－ＯＰ(Ｏ)($OH)_2$、－ＯＣ(Ｏ)(C_1－C_6)アルキル、－Ｃ(Ｏ)(C_1－C_6)アルキル、－ＯＣ(Ｏ)Ｏ(C_1－C_6)アルキル、－NH_2、ＮＨ((C_1－C_6)アルキル)、Ｎ((C_1－C_6)アルキル)$_2$、－Ｓ(Ｏ)$_2$－(C_1－C_6)アルキル、－Ｓ(Ｏ)ＮＨ(C_1－C_6)アルキルおよび－Ｓ(Ｏ)Ｎ((C_1－C_6)アルキル)$_2$を含

むが、これらに限定されない。置換基はそれ自体所望により置換されていてよい。さらに、２個の縮合環を含むとき、ここに定義するアリール基は、完全不飽和芳香環に縮合する飽和または一部不飽和環を有し得る。これらアリール基の環系の例は、フェニル、ビフェニル、ナフチル、アントラセニル、フェナレニル、フェナントレニル、インダニル、インデニル、テトラヒドロナフタレニル、テトラヒドロベンゾアヌレニルなどを含むが、これらに限定されない。

【００３０】

他に特に定義されない限り、「ヘテロアリール」は、Ｎ、Ｏ、Ｓ、Ｐ、ＳｅまたはＢから選択される１以上の環ヘテロ原子を含み、環原子の残りはＣである、５～２４個の環原子の単価単環式または多環式芳香族ラジカルを意味する。ここに定義するヘテロアリールはまたヘテロ原子がＮ、Ｏ、Ｓ、Ｐ、ＳｅまたはＢから選択される、二環式ヘテロ芳香族基も意味する。ここに定義するヘテロアリールはまたＮ、Ｏ、Ｓ、Ｐ、ＳｅまたはＢから選択される１以上の環ヘテロ原子を含む、三環式ヘテロ芳香族基も意味する。芳香族ラジカルは、所望により独立してここに記載する１以上の置換基で置換されている。例は、フリル、チエニル、ピロリル、ピリジル、ピラゾリル、ピリミジニル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、ピラジニル、インドリル、チオフェン－２－イル、キノリニル、ベンゾピラニル、イソチアゾリル、チアゾリル、チアジアゾール、インダゾール、ベンゾイミダゾリル、チエノ[３,２－ｂ]チオフェン、トリアゾリル、トリアジニル、イミダゾ[１,２－ｂ]ピラゾリル、フロ[２,３－ｃ]ピリジニル、イミダゾ[１,２－ａ]ピリジニル、インダゾリル、ピロロ[２,３－ｃ]ピリジニル、ピロロ[３,２－ｃ]ピリジニル、ピラゾロ[３,４－ｃ]ピリジニル、チエノ[３,２－ｃ]ピリジニル、チエノ[２,３－ｃ]ピリジニル、チエノ[２,３－ｂ]ピリジニル、ベンゾチアゾリル、インドリル、インドリニル、インドリノニル、ジヒドロベンゾチオフェニル、ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾフラン、クロマニル、チオクロマニル、テトラヒドロキノリニル、ジヒドロベンゾチアジン、キノリニル、イソキノリニル、１,６－ナフチリジニル、ベンゾ[ｄｅ]イソキノリニル、ピリド[４,３－ｂ][１,６]ナフチリジニル、チエノ[２,３－ｂ]ピラジニル、キナゾリニル、テトラゾロ[１,５－ａ]ピリジニル、[１,２,４]トリアゾロ[４,３－ａ]ピリジニル、イソインドリル、ピロロ[２,３－ｂ]ピリジニル、ピロロ[３,４－ｂ]ピリジニル、ピロロ[３,２－ｂ]ピリジニル、イミダゾ[５,４－ｂ]ピリジニル、ピロロ[１,２－ａ]ピリミジニル、テトラヒドロピロロ[１,２－ａ]ピリミジニル、３,４－ジヒドロ－２Ｈ－１λ^{2}－ピロロ[２,１－ｂ]ピリミジン、ジベンゾ[ｂ,ｄ]チオフェン、ピリジン－２－オン、フロ[３,２－ｃ]ピリジニル、フロ[２,３－ｃ]ピリジニル、１Ｈ－ピリド[３,４－ｂ][１,４]チアジニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、フロ[２,３－ｂ]ピリジニル、ベンゾチオフェニル、１,５－ナフチリジニル、フロ[３,２－ｂ]ピリジン、[１,２,４]トリアゾロ[１,５－ａ]ピリジニル、ベンゾ[１,２,３]トリアゾリル、イミダゾ[１,２－ａ]ピリミジニル、[１,２,４]トリアゾロ[４,３－ｂ]ピリダジニル、ベンゾ[ｃ][１,２,５]チアジアゾリル、ベンゾ[ｃ][１,２,５]オキサジアゾール、１,３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－オン、３,４－ジヒドロ－２Ｈ－ピラゾロ[１,５－ｂ][１,２]オキサジニル、４,５,６,７－テトラヒドロピラゾロ[１,５－ａ]ピリジニル、チアゾロ[５,４－ｄ]チアゾリル、イミダゾ[２,１－ｂ][１,３,４]チアジアゾリル、チエノ[２,３－ｂ]ピロリル、３Ｈ－インドリルおよびそれらの誘導体を含むが、これらに限定されない。さらに、２以上の縮合環を含むとき、ここに定義するヘテロアリール基は、完全不飽和芳香環に縮合した１以上の飽和または一部不飽和環、例えば、Ｎ、Ｏ、Ｓ、Ｐ、ＳｅまたはＢから選択される１～３個のヘテロ原子を含む５員ヘテロ芳香環または１～３個の窒素を含む６員ヘテロ芳香環を有し得て、ここで、飽和または一部不飽和環はＮ、Ｏ、Ｓ、Ｐ、ＳｅまたはＢから選択される０～４個のヘテロ原子を含み、所望により１以上のオキソで置換されている。２を超える縮合環を含むヘテロアリール環系において、飽和または一部不飽和環はさらにここに記載する飽和または一部不飽和環と縮合してよい。これらヘテロアリール基の環系の例は、例えば、インドリニル、インドリノニル、ジヒドロベンゾチオフェニル、ジヒドロベンゾフラン、クロマニル、チオクロマニル、テ

トラヒドロキノリニル、ジヒドロベンゾチアジン、３,４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリニル、２,３－ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾフラノニル、インドリニル、オキシインドリル、インドリル、１,６－ジヒドロ－７Ｈ－ピラゾロ[３,４－ｃ]ピリジン－７－オニル、７,８－ジヒドロ－６Ｈ－ピリド[３,２－ｂ]ピロリジニル、８Ｈ－ピリド[３,２－ｂ]ピロリジニル、１,５,６,７－テトラヒドロシクロペンタ[ｂ]ピラゾロ[４,３－ｅ]ピリジニル、７,８－ジヒドロ－６Ｈ－ピリド[３,２－ｂ]ピロリジン、ピラゾロ[１,５－ａ]ピリミジン－７(４Ｈ)－オニル、３,４－ジヒドロピラジノ[１,２－ａ]インドール－１(２Ｈ)－オニルまたはベンゾ[ｃ][１,２]オキサボロル－１(３Ｈ)－オリルを含む。

【００３１】

「ハロゲン」または「ハロ」は、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素をいう。

【００３２】

「アルキル」は、１～１２個の炭素原子を含む、直鎖または分岐鎖飽和炭化水素をいう。(C_1－C_6)アルキル基の例は、メチル(－CH_3)、エチル(－CH_2CH_3)、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、イソプロピル、イソブチル、ｓｅｃ－ブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、イソペンチル、ネオペンチルおよびイソヘキシルを含むが、これらに限定されない。

【００３３】

「アルコキシ」は、鎖に末端「Ｏ」を含む１～１２個の炭素原子を含む直鎖または分岐鎖飽和炭化水素、すなわち、－Ｏ(アルキル)をいいう。アルコキシ基の例は、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ｔ－ブトキシまたはペントキシ基を含むが、これらに限定されない。

【００３４】

「アルケニル」は、２～１２個の炭素原子を含む直鎖または分岐鎖不飽和炭化水素をいう。「アルケニル」基は、少なくとも１個の二重結合を鎖内に含む。アルケニル基の二重結合は、他の不飽和基と非共役でも共役でもよい。アルケニル基の例は、エテニル、プロペニル、ｎ－ブテニル、イソ－ブテニル、ペンテニルまたはヘキセニルを含む。アルケニル基は非置換でも置換でもよい。ここに定義するアルケニルは直鎖でも分岐鎖でもよい。

【００３５】

「アルキニル」は、２～１２個の炭素原子を含む直鎖または分岐鎖不飽和炭化水素をいう。「アルキニル」基は、少なくとも１個の三重結合を鎖内に含む。アルケニル基の例は、エチニル、プロパルギル、ｎ－ブチニル、イソ－ブチニル、ペンチニルまたはヘキシニルを含む。アルキニル基は非置換でも置換でもよい。

【００３６】

用語「アルキレン」または「アルキレニル」は、二価アルキル基をいう。上記単価アルキル基のいずれも、アルキルから第二の水素原子を引き抜くことにより、アルキレンとなり得る。ここに定義するアルキレンはC_1－C_6アルキレンでもよい。アルキレンはさらにC_1－C_4アルキレンであり得る。典型的アルキレン基は、－CH_2－、－$CH(CH_3)$－、－$C(CH_3)_2$－、－CH_2CH_2－、－$CH_2CH(CH_3)$－、－$CH_2C(CH_3)_2$－、－$CH_2CH_2CH_2$－、－$CH_2CH_2CH_2CH_2$－などを含むが、これらに限定されない。

【００３７】

「シクロアルキル」は、３～１０個の炭素原子(例えば、C_3－C_{12}、C_3－C_{10}またはC_3－C_8)を有する、飽和または一部不飽和炭化水素単環式または多環式(例えば、縮合、架橋またはスピロ環)系を意味する。シクロアルキル基の例は、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、シクロヘプタニル、シクロオクタニル、ノルボラニル、ノルボレニル、ビシクロ[２.２.２]オクタニル、ビシクロ[２.２.２]オクテニル、デカヒドロナフタレニル、オクタヒドロ－１Ｈ－インデニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘキサ－１,４－ジエニル、シクロヘキサ－１,３－ジエニル、１,２,３,４－テトラヒドロナフタレニル、オクタヒドロペンタレニル、３ａ,４,５,６,７,７ａ－ヘキサヒドロ－１Ｈ－インデニル、１,２,３,３ａ－テトラヒドロペンタレニ

ル、ビシクロ[３．１．０]ヘキサニル、ビシクロ[２．１．０]ペンタニル、スピロ[３．３]ヘプタニル、ビシクロ[２．２．１]ヘプタニル、ビシクロ[２．２．１]ヘプト－２－エニル、ビシクロ[２．２．２]オクタニル、６－メチルビシクロ[３．１．１]ヘプタニル、２，６，６－トリメチルビシクロ[３．１．１]ヘプタニル、アダマンチルおよびそれらの誘導体を含むが、これらに限定されない。多環式シクロアルキルの場合、シクロアルキルにおける環の１個のみが非芳香族である必要がある。

【００３８】

「ヘテロシクリル」、「ヘテロ環」または「ヘテロシクロアルキル」は、１以上のヘテロ原子(例えばＯ、Ｎ、Ｓ、Ｐ、ＳｅまたはＢ)、例えば、１個または１～２個または１～３個または１～４個または１～５個または１～６個のヘテロ原子または、例えば、特に断らない限り、窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される、１個、２個、３個、４個、５個または６個のヘテロ原子を有する、飽和または一部不飽和３～１０員単環式、７～１２員二環式(縮合、架橋またはスピロ環)または１１～１４員三環式環系(縮合、架橋またはスピロ環)をいう。ヘテロシクロアルキル基の例は、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、ジオキサニル、テトラヒドロフラニル、イソインドリニル、インドリニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、オキサゾリジニル、イソキサゾリジニル、トリアゾリジニル、オキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、１，２，３，６－テトラヒドロピリジニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピラニル、ピラニル、モルホリニル、テトラヒドロチオピラニル、１，４－ジアゼパニル、１，４－オキサゼパニル、２－オキサ－５－アザビシクロ[２．２．１]ヘプタニル、２，５－ジアザビシクロ[２．２．１]ヘプタニル、２－オキサ－６－アザスピロ[３．３]ヘプタニル、２，６－ジアザスピロ[３．３]ヘプタニル、１，４－ジオキサ－８－アザスピロ[４．５]デカニル、１，４－ジオキサスピロ[４．５]デカニル、１－オキサスピロ[４．５]デカニル、１－アザスピロ[４．５]デカニル、３’Ｈ－スピロ[シクロヘキサン－１，１’－イソベンゾフラン]－イル、７’Ｈ－スピロ[シクロヘキサン－１，５’－フロ[３，４－ｂ]ピリジン]－イル、３’Ｈ－スピロ[シクロヘキサン－１，１’－フロ[３，４－ｃ]ピリジン]－イル、３－アザビシクロ[３．１．０]ヘキサニル、３－アザビシクロ[３．１．０]ヘキサン－３－イル、１，４，５，６－テトラヒドロピロロ[３，４－ｃ]ピラゾリル、３，４，５，６，７，８－ヘキサヒドロピリド[４，３－ｄ]ピリミジニル、４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ[３，４－ｃ]ピリジニル、５，６，７，８－テトラヒドロピリド[４，３－ｄ]ピリミジニル、２－アザスピロ[３．３]ヘプタニル、２－メチル－２－アザスピロ[３．３]ヘプタニル、２－アザスピロ[３．５]ノナニル、２－メチル－２－アザスピロ[３．５]ノナニル、２－アザスピロ[４．５]デカニル、２－メチル－２－アザスピロ[４．５]デカニル、２－オキサ－アザスピロ[３．４]オクタニル、２－オキサ－アザスピロ[３．４]オクタン－６－イルなどを含むが、これらに限定されない。

【００３９】

ここで使用する用語「ハロアルキル」は、１以上のハロゲンで置換されている、ここに定義するアルキル基をいう。ハロアルキル基の例は、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、ペンタフルオロエチル、トリクロロメチルなどを含むが、これらに限定されない。

【００４０】

ここで使用する用語「ハロアルコキシ」は、１以上のハロゲンで置換されている、ここに定義するアルコキシ基をいう。ハロアルコキシ基の例は、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、ペンタフルオロエトキシ、トリクロロメトキシなどを含むが、これらに限定されない。

【００４１】

ここで使用する用語「シアノ」は、三重結合により窒素原子に接続した炭素原子、すなわち、Ｃ≡Ｎを有する置換基を意味する。

【００４２】

ここで使用する用語「アミン」は、１級(Ｒ－ＮＨ$_2$、Ｒ≠Ｈ)、２級(Ｒ$_2$－ＮＨ、Ｒ≠Ｈ)および３級(Ｒ$_3$－Ｎ、Ｒ≠Ｈ)アミンをいう。置換アミンは、水素原子の少なくとも１個が置換基に置き換えられている、アミンを意味することを意図する。

【００４３】
ここで使用する用語「アミノ」は、少なくとも１個の窒素原子を含む置換基を意味する。具体的に、－ＮＨ$_2$、－ＮＨ(アルキル)またはアルキルアミノ、－Ｎ(アルキル)$_2$またはジアルキルアミノ、アミド、カルボアミド、尿素およびスルファミド置換基用語「アミノ」に含まれる。
【００４４】
用語「溶媒和物」は、溶質および溶媒から形成される、種々化学量論の複合体をいう。本発明の目的でのそのような溶媒は、溶質の生物学的活性を妨害し得ない。適当な溶媒の例は、水、ＭｅＯＨ、ＥｔＯＨおよびＡｃＯＨを含むが、これらに限定されない。水が溶媒分子である溶媒和物は、典型的に水和物と称する。水和物は、化学量論量の水を含む組成物および種々の量の水を含む組成物を含む。
【００４５】
用語「異性体」は、同じ組成および分子量を有するが、物理的および／または化学的性質が異なる化合物をいう。構造差異は、構成(幾何異性体)または偏光面を回転させる能力(立体異性体)であり得る。立体異性体に関して、式(Ｉ)の化合物は１以上の不斉炭素原子を有し得て、ラセミ体、ラセミ混合物および個々のエナンチオマーまたはジアステレオマーとして生じ得る。
【００４６】
本発明はまたここでは「標識同位体」とも称する同位体標識された式(Ｉ)の化合物、例えば、^{2}Ｈおよび^{14}Ｃで標識されたものも意図する。重水素化(すなわち、^{2}ＨまたはＤ)および炭素－１４(すなわち、^{14}Ｃ)同位体は、製造の容易さおよび検出能から特に好ましい。さらに、重水素などの重い同位体での置換は、大きな代謝安定性に起因するある治療利点(例えば、インビボ半減期延長または必要投与量減少)を提供し得て、故に、ある状況では好ましいことがある。同位体標識された式(Ｉ)の化合物は、一般に以下のスキームおよび／または実施例に開示するものに準ずる方法に従い、非同位体標識された試薬を適切な同位体標識された試薬に置き換えて、製造し得る。
【００４７】
本発明はまた有効量の開示する化合物および薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物も含む。代表的「薬学的に許容される塩」は、例えば、水可溶性および水不溶性塩、例えば酢酸塩、アムソナート(４,４－ジアミノスチルベン－２,２－ジスルホン酸塩)、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重炭酸塩、重硫酸塩、二酒石酸塩、ホウ酸塩、臭化物、酪酸塩、カルシウム、エデト酸カルシウム、カンシル酸塩、炭酸塩、塩化物、クエン酸塩、クラブラン酸塩、二塩酸塩、エデト酸塩、エジシル酸塩、エストレート、エシレート、フマル酸塩、フィウナレート、グルセプト酸塩、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリコリルラルサニレート、ヘキサフルオロリン酸塩、ヘキシルレゾルシン酸塩、ヒドラバミン、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヒドロキシナフトエ酸、ヨウ化物、イソチオン酸塩、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、ラウリン酸塩、マグネシウム、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、メシル酸塩、メチルブロマイド、メチル硝酸塩、メチル硫酸塩、ムチン酸塩、ナプシル酸塩、硝酸塩、Ｎ－メチルグルカミンアンモニウム塩、３－ヒドロキシ－２－ナフトエ酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩(１,１－メテン－ビス－２－ヒドロキシ－３－ナフトエ酸塩、エインボネート)、パントテン酸塩、リン酸塩／リン酸水素塩、ピクリン酸塩、ポリガラクツロン酸塩、プロピオン酸塩、ｐ－トルエンスルホン酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、塩基性酢酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、スルホサリチル酸塩、スラメート、タンニン酸塩、酒石酸塩、テオクル酸塩、トシル酸塩、トリエチオジドおよび吉草酸塩を含む。
【００４８】
「患者」または「対象」は、哺乳動物、例えば、ヒト、マウス、ラット、モルモット、イヌ、ネコ、ウマ、ウシ、ブタまたは非ヒト霊長類、例えばサル、チンパンジー、ヒヒまたはアカゲザルである。
【００４９】

化合物と共に使用する「有効量」は、ここに記載する対象における疾患または障害の処置または予防に有効な量である。

【００５０】

本開示において使用する用語「担体」は、担体、添加物および希釈剤を含み、薬剤の体のある臓器または部分から対象の体の他の臓器または部分への運搬または輸送に関与する、液体または固体増量剤、希釈剤、添加物、溶媒または封入材料などの物質、組成物または媒体を意味する。

【００５１】

対象に関連する用語「処置」は、対象の障害の少なくとも１個の症状の改善をいう。処置は、障害の治癒、改善または少なくとも一部軽減を含む。

【００５２】

用語「障害」は、本明細書では、特に断らない限り、疾患、状態または病態を意味し、それらと相互交換可能である。

【００５３】

本明細書で使用する用語「投与し」、「投与する」または「投与」は、開示する化合物または開示する化合物の薬学的に許容される塩または組成物の対象への直接の投与または対象の体内で等しい量の活性化合物を形成できる化合物または化合物の薬学的に許容される塩のプロドラッグ誘導体またはアナログまたは組成物の対象への投与をいう。

【００５４】

本明細書で使用する用語「プロドラッグ」は、インビボで代謝手段(例えば、加水分解)により開示する化合物に変換可能な化合物をいう。

【００５５】

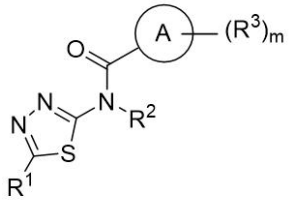
本発明の化合物

本発明は、ｃＧＡＳを阻害でき、ｃＧＡＳの調節と関連する疾患および障害の処置に有用な、化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、標識同位体もしくは互変異性体に関する。本発明は、さらにｃＧＡＳの阻害に有用であり得る化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、標識同位体もしくは互変異性体にも関する。

【００５６】

ある態様において、本発明は、式(Ｉ)：

【化３】



(Ｉ)

〔式中、

環Ａは５～１０員ヘテロアリールまたは３～１０員ヘテロシクリルであり；

R^1はＨ、－ＳＲ^4、－Ｓ(Ｏ)Ｒ^4、－Ｓ(Ｏ)$_2$Ｒ^4、－Ｎ(Ｒ^4)$_2$、－ＣＮ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$アリールまたは５～１０員ヘテロアリールであり、ここで、該アルキル、アリールまたはヘテロアリールは所望により１以上のＲ^{5}で置換されており、ただし、環Ａが１－イソキノリニルであるとき、R^1はピリジニルではなく；

R^2はＨまたはＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルであり；

各R^3は独立してハロゲン、－ＣＮ、－ＯＲ^8、－ＮＨ$_2$、－ＮＨ(Ｒ^6)、－Ｎ(Ｒ^6)(Ｒ^7)、－ＮＨＣ(Ｏ)Ｒ^8、－ＣＯ(ＯＲ^8)、－Ｃ(Ｏ)Ｒ^8、－Ｃ(Ｏ)Ｎ(Ｒ^8)$_2$、－ＳＲ^8、－Ｓ(Ｏ)$_2$Ｒ^8、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_3$－Ｃ$_8$シクロアルキル、Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$アリール、５～１０員ヘテロアリールまたは３～１０員ヘテロシクリルであり、ここで、該アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールは所望により１

以上のR^{6}で置換されているかまたは
２個のR^{3}は、それらが結合している原子と一体となってC$_{3}$－C$_{8}$シクロアルキル、C$_{6}$－C$_{10}$アリール、５～１０員ヘテロアリールまたは３～１０員ヘテロシクリルを形成し、ここで、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールは所望により１以上のR^{7}で置換されているかまたは
２個のジェミナルR^{3}は、それらが結合している炭素原子と一体となってオキソを形成し；
R^{4}はＨ、C$_{1}$－C$_{6}$アルキル、C$_{1}$－C$_{6}$アルコキシ、C$_{2}$－C$_{6}$アルケニル、C$_{2}$－C$_{6}$アルキニル、C$_{3}$－C$_{8}$シクロアルキル、C$_{6}$－C$_{10}$アリール、５～１０員ヘテロアリールまたは３～１０員ヘテロシクリルであり；
各R^{5}は独立して－ＯＨ、ハロゲン、－C(O)ＯＨ、C$_{1}$－C$_{6}$アルキル、C$_{1}$－C$_{6}$アルコキシ、C$_{2}$－C$_{6}$アルケニルまたはC$_{2}$－C$_{6}$アルキニルであり、ここで、該アルキル、アルコキシ、アルケニルまたはアルキニルは所望によりハロゲン、ＯＨまたはＮＨ$_{2}$で置換されており；
各R^{6}は独立してハロゲン、－ＯＨ、－CO(OR^{8})、－(CH$_{2}$)$_{n}$－NHC(O)－(CH$_{2}$)$_{p}$－OR^{8}、ＣＮ、C$_{1}$－C$_{6}$アルキル、C$_{1}$－C$_{6}$アルコキシ、C$_{2}$－C$_{6}$アルケニル、C$_{2}$－C$_{6}$アルキニル、C$_{3}$－C$_{8}$シクロアルキル、C$_{6}$－C$_{10}$アリール、５～１０員ヘテロアリールまたは３～１０員ヘテロシクリルであり、ここで、該アルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールは所望によりハロゲン、－ＯＨ、－ＮＨ$_{2}$、－NHC(O)OR^{8}、－(CH$_{2}$)$_{n}$－NHC(O)R^{8}、－(CH$_{2}$)$_{n}$－NHC(O)－(CH$_{2}$)$_{p}$－OR^{8}、－(CH$_{2}$)$_{n}$－NHR^{8}、－(CH$_{2}$)$_{n}$－NHS(O)R^{8}、－(CH$_{2}$)$_{n}$－NHS(O)$_{2}$R^{8}、－(CH$_{2}$)$_{n}$－C(O)R^{8}、－(CH$_{2}$)$_{n}$－C(O)OR^{8}、－(CH$_{2}$)$_{n}$－OR^{8}、－(CH$_{2}$)$_{n}$O(CH$_{2}$)$_{n}$C(O)NHR^{8}、C$_{1}$－C$_{6}$アルキル、C$_{1}$－C$_{6}$アルコキシ、C$_{3}$－C$_{8}$シクロアルキル、C$_{6}$－C$_{10}$アリール、５～１０員ヘテロアリール、３～１０員ヘテロシクリルまたは－(C$_{1}$－C$_{6}$アルキル)－(C$_{6}$－C$_{10}$アリール)で置換されているかまたは
２個のR^{6}はそれらが結合している原子と一体となって原子を形成するかまたは
２個のジェミナルR^{6}は、それらが結合している炭素原子と一体となってオキソを形成し；
各R^{7}は独立してハロゲン、－ＯＨ、－C(O)OR^{8}、C$_{1}$－C$_{6}$アルキル、C$_{1}$－C$_{6}$ヒドロキシアルキル、C$_{1}$－C$_{6}$アルコキシ、C$_{2}$－C$_{6}$アルケニル、C$_{2}$－C$_{6}$アルキニル、C$_{3}$－C$_{8}$シクロアルキル、C$_{6}$－C$_{10}$アリール、５～１０員ヘテロアリールまたは３～１０員ヘテロシクリルであるかまたは
２個のR^{7}はそれらが結合している原子と一体となってC$_{3}$－C$_{8}$シクロアルキル、C$_{6}$－C$_{10}$アリール、５～１０員ヘテロアリールまたは３～１０員ヘテロシクリルを形成するかまたは
２個のジェミナルR^{7}は、それらが結合している炭素原子と一体となってオキソを形成し；
R^{8}はＨ、－ＯＨ、C$_{1}$－C$_{6}$アルキル、C$_{1}$－C$_{6}$アルコキシ、C$_{2}$－C$_{6}$アルケニル、C$_{2}$－C$_{6}$アルキニル、C$_{3}$－C$_{8}$シクロアルキル、C$_{6}$－C$_{10}$アリール、５～１０員ヘテロアリールまたは３～１０員ヘテロシクリルであり、ここで、該アルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールは所望により１以上のR^{9}で置換されており；
R^{9}は－(CH$_{2}$)$_{n}$－NHC(O)－(CH$_{2}$)$_{p}$－OR^{10}、－ＣＮ、C$_{1}$－C$_{6}$アルキル、C$_{1}$－C$_{6}$アルコキシ、C$_{2}$－C$_{6}$アルケニル、C$_{2}$－C$_{6}$アルキニル、C$_{3}$－C$_{8}$シクロアルキル、C$_{6}$－C$_{10}$アリール、５～１０員ヘテロアリールまたは３～１０員ヘテロシクリルであり、ここで、該アルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールは所望によりハロゲン、－ＯＨ、－ＮＨ$_{2}$、－NHC(O)OR^{10}、－(CH$_{2}$)$_{n}$－NHC(O)R^{10}、－(CH$_{2}$)$_{n}$－NHC(O)－(CH$_{2}$)$_{p}$－OR^{10}、－(CH$_{2}$)$_{n}$－NHR^{10}、－(CH$_{2}$)$_{n}$－NHS(O)R

１０、－(ＣＨ２)ｎ－ＮＨＳ(Ｏ)２Ｒ１０、－(ＣＨ２)ｎ－Ｃ(Ｏ)Ｒ１０、－(ＣＨ２)ｎ－Ｃ(Ｏ)ＯＲ１０、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ３－Ｃ８シクロアルキル、Ｃ６－Ｃ１０アリール、５～１０員ヘテロアリール、３～１０員ヘテロシクリルまたは－(Ｃ１－Ｃ６アルキル)－(Ｃ６－Ｃ１０アリール)で置換されており；
Ｒ１０はＣ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、Ｃ３－Ｃ８シクロアルキル、Ｃ６－Ｃ１０アリール、５～１０員ヘテロアリールまたは３～１０員ヘテロシクリルであり、ここで、該アルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールまたはアリールは所望により１以上のハロゲン、－ＯＨ、－ＣＯ(ＯＨ)、－(ＣＨ２)ｎ－ＮＨＣ(Ｏ)－(ＣＨ２)ｐ－ＯＲ８、－ＣＮ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、Ｃ３－Ｃ８シクロアルキル、３～１０員ヘテロシクリル、５～１０員ヘテロアリールまたはＣ６－Ｃ１０アリールで置換されており；
ｍは０～４の整数であり；
ｎは０～６の整数であり；そして
ｐは０～６の整数である。〕
の化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、標識同位体もしくは互変異性体を提供する。

【００５７】

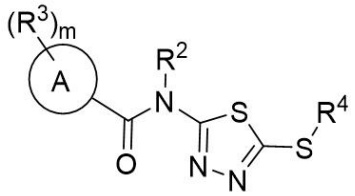
ある態様において、本発明は、式(Ｉ)の化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体もしくは互変異性体であって、
環Ａがヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり；
Ｒ１がＨ、－ＳＲ４、－Ｓ(Ｏ)Ｒ４、－Ｓ(Ｏ)２Ｒ４、－Ｎ(Ｒ４)２、－ＣＮ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、ここで、該アリールまたはヘテロアリールは所望により１以上のＲ５で置換されており、ただし、Ａが１－イソキノリニルであるとき、Ｒ１がピリジニルではなく；
Ｒ２はＨまたはＣ１－Ｃ６アルキルであり；
各Ｒ３が独立してハロゲン、－ＣＮ、－ＯＲ８、－ＮＨ２、－ＮＨ(Ｒ６)、－Ｎ(Ｒ６)(Ｒ７)、－ＮＨＣ(Ｏ)Ｒ８、－ＣＯ(ＯＲ８)、－Ｃ(Ｏ)Ｒ８、－Ｃ(Ｏ)Ｎ(Ｒ８)２、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ３－Ｃ８シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり、ここで、該アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールが所望により１以上のＲ６で置換されており、
または２個のＲ３が、介在する原子と一体となってＣ３－Ｃ８シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールを形成し、ここで、該シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールは所望により１以上のＲ７で置換されており；
または２個のＲ３は、それらが結合している炭素原子と一体となってオキソを形成し；
Ｒ４がＨ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、Ｃ３－Ｃ８シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールまたはアリールであり；
各Ｒ５は独立して－ＯＨ、ハロゲン、－Ｃ(Ｏ)ＯＨ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ２－Ｃ６アルケニルまたはＣ２－Ｃ６アルキニルであり、ここで、該アルキル、アルコキシ、アルケニルまたはアルキニルは所望によりハロゲン、ＯＨまたはＮＨ２で置換されており；
各Ｒ６が独立してハロゲン、－ＯＨ、オキソ、－ＣＯ(ＯＲ８)、－(ＣＨ２)ｎ－ＮＨＣ(Ｏ)－(ＣＨ２)ｐ－ＯＲ８、－ＣＮ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、Ｃ３－Ｃ８シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールまたはアリールであり、ここで、該アルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールが所望によりハロゲン、－ＯＨ、－ＮＨ２、－ＮＨＣ(Ｏ)ＯＲ８、－(ＣＨ２)ｎ－ＮＨＣ(Ｏ)Ｒ８、－(ＣＨ２)ｎ－ＮＨＣ(Ｏ)－(ＣＨ２)ｐ－ＯＲ８、－(ＣＨ２)ｎ－ＮＨＲ８、－(ＣＨ２)ｎ－ＮＨＳ(Ｏ)Ｒ８、－(ＣＨ２)ｎ－ＮＨＳ(Ｏ)２Ｒ８、－(ＣＨ２)ｎ－Ｃ(Ｏ)Ｒ８、－(ＣＨ

$_2)_n-C(O)OR^8$、$-(CH_2)_n-OR^8$、$-(CH_2)_nO(CH_2)_nC(O)NHR^8$、$C_1-C_6$アルキル、$C_1-C_6$アルコキシ、$C_3-C_8$シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリルまたはアルキルアリールで置換されており、
または２個のR^6が介在する原子と一体となってC_3-C_8シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールを形成し、
または２個のR^6は、それらが結合している炭素原子と一体となってオキソを形成し；
各R^7が独立してハロゲン、－ＯＨ、$-C(O)OR^8$、C_1-C_6アルキル、C_1-C_6ヒドロキシアルキル、C_1-C_6アルコキシ、C_2-C_6アルケニル、C_2-C_6アルキニル、C_3-C_8シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールまたはアリールであり、
または２個のR^7が介在する原子と一体となってC_3-C_8シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールを形成し、
または２個のR^7は、それらが結合している炭素原子と一体となってオキソを形成し；
各R^8が独立してＨ、－ＯＨ、C_1-C_6アルキル、C_1-C_6アルコキシ、C_2-C_6アルケニル、C_2-C_6アルキニル、C_3-C_8シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールまたはアリールであり、ここで、該アルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールは所望により１以上のR^9で置換されており；
各R^9が独立して$-(CH_2)_n-NHC(O)-(CH_2)_p-OR^{10}$、－ＣＮ、$C_1-C_6$アルキル、$C_1-C_6$アルコキシ、$C_2-C_6$アルケニル、$C_2-C_6$アルキニル、$C_3-C_3$シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールまたはアリールであり、ここで、該アルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールは所望によりハロゲン、－ＯＨ、$-NH_2$、$-NHC(O)OR^{10}$、$-(CH_2)_n-NHC(O)R^{10}$、$-(CH_2)_n-NHC(O)-(CH_2)_p-OR^{10}$、$-(CH_2)_n-NHR^{10}$、$-(CH_2)_n-NHS(O)R^{10}$、$-(CH_2)_n-NHS(O)_2R^{10}$、$-(CH_2)_n-C(O)R^{10}$、$-(CH_2)_n-C(O)OR^{10}$、$C_1-C_6$アルキル、$C_3-C_8$シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリルまたはアルキルアリールで置換されており；
各R^{10}が独立してC_1-C_6アルキル、C_1-C_6アルコキシ、C_2-C_6アルケニル、C_2-C_6アルキニル、C_3-C_8シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールまたはアリールであり、ここで、該アルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールまたはアリールは所望により１以上のハロゲン、－ＯＨ、$-CO(OH)$、$-(CH_2)_n-NHC(O)-(CH_2)_p-OR^8$、－ＣＮ、$C_1-C_6$アルキル、$C_1-C_6$アルコキシ、$C_2-C_6$アルケニル、$C_2-C_6$アルキニル、$C_3-C_8$シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールまたはアリールで置換されており；
ｍは０～４の整数であり；
ｎは０～６の整数であり；そして
ｐが０～６の整数である
ものを提供する。

【００５８】

ある実施態様において、式(Ｉ)の化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、標識同位体もしくは互変異性体は、式(Ｉ－ａ)：

【化４】



(Ｉ－ａ)

の化合物である。

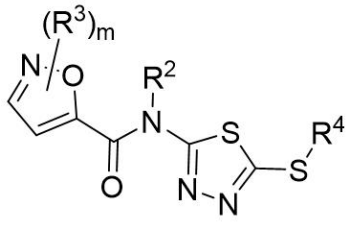
【００５９】

ある実施態様において、式(Ｉ)の化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、標識同位体もしくは互変異性体は、Ｒ^{4}がメチルである、式(Ｉ－ａ)の化合物である。

【００６０】

ある実施態様において、式(Ｉ)の化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、標識同位体もしくは互変異性体は、式(Ｉ－ａ－１)

【化５】



(Ｉ－ａ－１)

〔式中、ｍは０、１または２である。〕

の化合物である。

【００６１】

ある実施態様において、式(Ｉ)の化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、標識同位体もしくは互変異性体は、Ｒ^{4}がメチルである、式(Ｉ－ａ－１)の化合物である。

【００６２】

ある実施態様において、式(Ｉ)の化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、標識同位体もしくは互変異性体は、式(Ｉ－ａ－１－ｉ)

【化６】



(Ｉ－ａ－１－ｉ)

の化合物である。

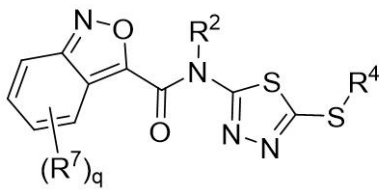
【００６３】

ある実施態様において、式(Ｉ)の化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、標識同位体もしくは互変異性体は、Ｒ^{4}がメチルである、式(Ｉ－ａ－１－ｉ)の化合物である。

【００６４】

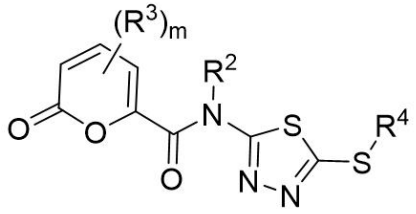
ある実施態様において、式(Ｉ)の化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、標識同位体もしくは互変異性体は、式(Ｉ－ａ－１－ii)

【化７】



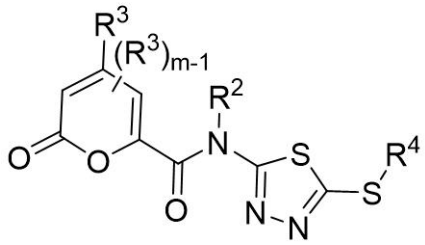
(Ｉ－ａ－１－ii)

〔式中、ｑは０、１、２、３または４である。〕
の化合物である。
【００６５】
ある実施態様において、式(Ｉ)の化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、標識同位体もしくは互変異性体は、Ｒ^{4}がメチルである、式(Ｉ－ａ－１－ii)の化合物である。
【００６６】
ある実施態様において、式(Ｉ)の化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、標識同位体もしくは互変異性体は、式(Ｉ－ａ－２)
【化８】



(Ｉ－ａ－２)

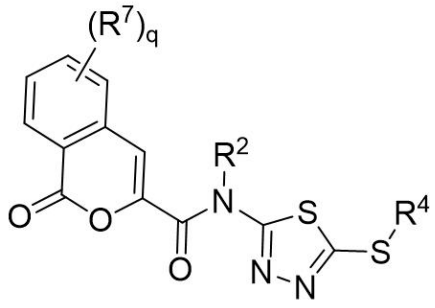
〔式中、ｍは０、１、２または３である。〕
の化合物である。
【００６７】
ある実施態様において、式(Ｉ)の化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、標識同位体もしくは互変異性体は、Ｒ^{4}がメチルである、式(Ｉ－ａ－２)の化合物である。
【００６８】
ある実施態様において、式(Ｉ)の化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、標識同位体もしくは互変異性体は、式(Ｉ－ａ－２－ｉ)：
【化９】



(Ｉ－ａ－２－ｉ)

〔式中、ｍは１、２または３である。〕
の化合物である。
【００６９】
ある実施態様において、式(Ｉ)の化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、標識同位体もしくは互変異性体は、Ｒ^{4}がメチルである、式(Ｉ－ａ－２－ｉ)の化合物である。
【００７０】
ある実施態様において、式(Ｉ)の化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、標識同位体もしくは互変異性体は、式(Ｉ－ａ－２－ii)

【化１０】



（Ｉ－ａ－２－ii）

〔式中、ｑは０、１、２、３または４である。〕
の化合物である。

【００７１】

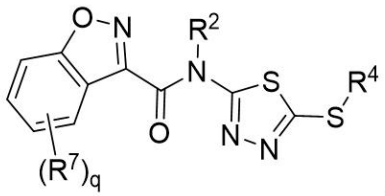
ある実施態様において、式(Ｉ)の化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、標識同位体もしくは互変異性体は、Ｒ^{4}がメチルである、式(Ｉ－ａ－２－ii)の化合物である。

【００７２】

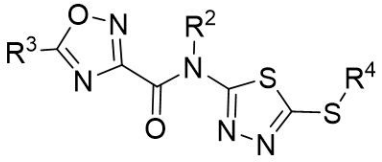
ある実施態様において、式(Ｉ)の化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、標識同位体もしくは互変異性体は、式(Ｉ－ａ－５)～式(Ｉ－ａ－１３)：

【化１１】


（Ｉ－ａ－５）、

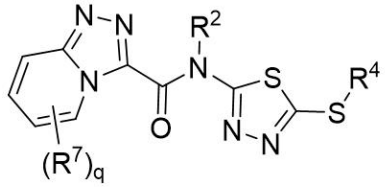

（Ｉ－ａ－６）

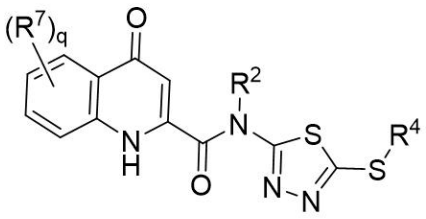

（Ｉ－ａ－７）、

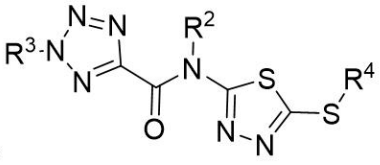

（Ｉ－ａ－８）、


（Ｉ－ａ－９）、


（Ｉ－ａ－１０）、


（Ｉ－ａ－１１）、


（Ｉ－ａ－１２）


または （Ｉ－ａ－１３）

〔式中、ｑは０、１、２、３または４であり、ｍは０、１、２または３である。〕の化合物である。

【００７３】

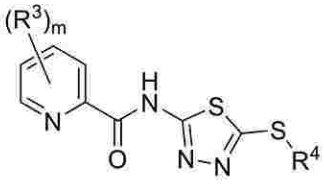
ある実施態様において、式(Ｉ)の化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、標識同位体もしくは互変異性体は、Ｒ^{4}がメチルである、式(Ｉ－ａ－５)～(Ｉ－ａ－１３)の化合物である。

【００７４】

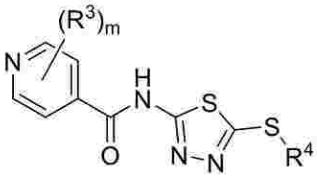
ある実施態様において、式(Ｉ)の化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、標識同位体もしくは互変異性体は、式(Ｉ－ａ－１４)～式(Ｉ－ａ－３３)：

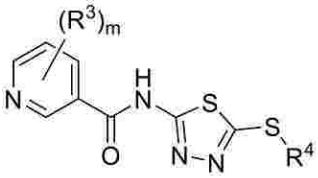
【化１２】


（Ｉ－ａ－１４）、

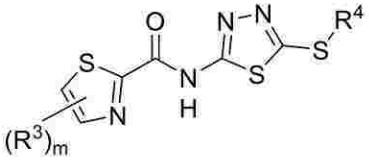

（Ｉ－ａ－１５）、

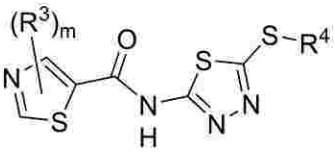

（Ｉ－ａ－１６）、

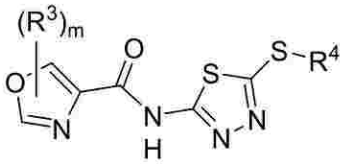

（Ｉ－ａ－１６）、

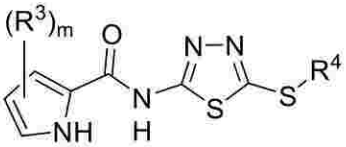

（Ｉ－ａ－１７）、


（Ｉ－ａ－１８）、

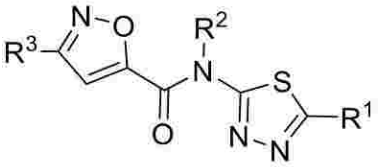

（Ｉ－ａ－１９）、

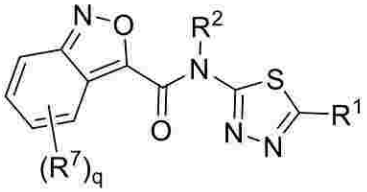

（Ｉ－ａ－２０）、


（Ｉ－ａ－２１）、


（Ｉ－ａ－２２）、


（Ｉ－ａ－２３）、

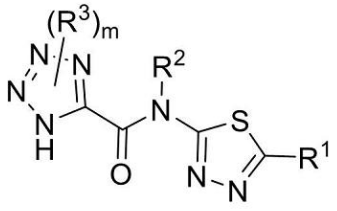
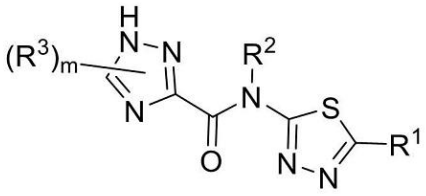
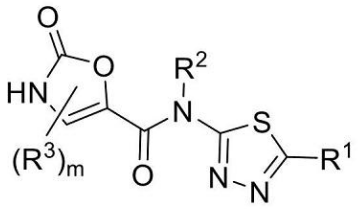
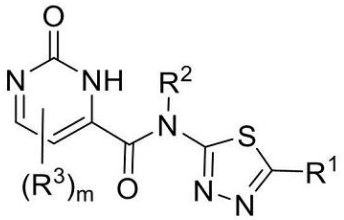
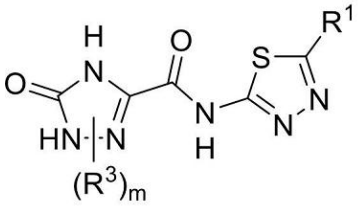

（Ｉ－ａ－２４）、


（Ｉ－ａ－２５）、


（Ｉ－ａ－２６）、

【化１３】


（Ｉ－ａ－２７）、

（Ｉ－ａ－２８）、

（Ｉ－ａ－２９）、

（Ｉ－ａ－３０）、

（Ｉ－ａ－３１）、

（Ｉ－ａ－３２）または

（Ｉ－ａ－３３）

〔式中、ｑは０、１、２、３または４であり、ｍは０、１、２または３である。〕の化合物である。ｍ＞０であるならば、Ｒ^{3}が環ＡのＮＨ基を置き換え得ることは理解される。

【００７５】

ある実施態様において、式(Ｉ)の化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、標識同位体もしくは互変異性体は、Ｒ^{4}がメチルである、式(Ｉ－ａ－１４)～(Ｉ－ａ－３３)の化合物である。

【００７６】

ある実施態様において、Ｒ^{4}はメチルである。

【００７７】

ある実施態様において、Ｒ^{1}はＨ、－ＳＲ^{4}、－Ｓ(Ｏ)Ｒ^{4}、－Ｓ(Ｏ)$_{2}$Ｒ^{4}、－Ｎ(Ｒ^{4})$_{2}$、－ＣＮ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{6}$－Ｃ$_{10}$アリールまたは５～１０員ヘテロアリールであり、ここで、該アルキル、アリールまたはヘテロアリールは所望により１以上のＲ^{5}で置換されており、ただし、環Ａが１－イソキノリニルであるとき、Ｒ^{1}はピリジニルではない。

【００７８】

ある実施態様において、Ｒ^{1}はＨ、－ＳＲ^{4}、－Ｓ(Ｏ)Ｒ^{4}、－Ｓ(Ｏ)$_{2}$Ｒ^{4}、－Ｎ(Ｒ^{4})$_{2}$、－ＣＮ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{6}$－Ｃ$_{10}$アリールまたは５～１０員ヘテロアリールであり、ここで、該アルキル、アリールまたはヘテロアリールは所望により１以上のＲ^{5}で置換されている。

【００７９】

ある実施態様において、Ｒ^{1}はＨ、－ＳＲ^{4}、－Ｓ(Ｏ)Ｒ^{4}、－Ｓ(Ｏ)$_{2}$Ｒ^{4}、－Ｎ(Ｒ^{4})$_{2}$、－ＣＮ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{6}$－Ｃ$_{10}$アリールまたは５～１０員ヘテロアリールである。

【００８０】
ある実施態様において、R^1はＨ、－ＳＲ^4、－Ｓ(Ｏ)Ｒ^4、－Ｓ(Ｏ)$_2$Ｒ^4、－Ｎ(Ｒ^4)$_2$、－ＣＮ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$アリールまたは５～１０員ヘテロアリールであり、ここで、該アルキル、アリールまたはヘテロアリールは１以上のR^5で置換されている。
【００８１】
ある実施態様において、R^1は所望により１以上のR^5で置換されているＣ$_6$－Ｃ$_{10}$アリールである。
【００８２】
ある実施態様において、R^1はＣ$_6$－Ｃ$_{10}$アリールである。
【００８３】
ある実施態様において、R^1は１以上のR^5で置換されているＣ$_6$－Ｃ$_{10}$アリールである。
【００８４】
ある実施態様において、R^1は所望により１以上のR^5で置換されている５～１０員ヘテロアリールである。
【００８５】
ある実施態様において、R^1は５～１０員ヘテロアリールである。
【００８６】
ある実施態様において、R^1は１以上のR^5で置換されている５～１０員ヘテロアリールである。
【００８７】
ある実施態様において、R^1はＨ、－ＳＲ^4、－Ｓ(Ｏ)Ｒ^4、－Ｓ(Ｏ)$_2$Ｒ^4、－Ｎ(Ｒ^4)$_2$、－ＣＮ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、アリールまたはヘテロアリールである。ある実施態様において、R^1はＨ、－ＳＲ^4、－Ｓ(Ｏ)Ｒ^4、－Ｓ(Ｏ)$_2$Ｒ^4、－Ｎ(Ｒ^4)$_2$、－ＣＮ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキルまたはアリールである。ある実施態様において、R^1はＨ、－ＳＲ^4、－Ｓ(Ｏ)Ｒ^4、－Ｓ(Ｏ)$_2$Ｒ^4、－Ｎ(Ｒ^4)$_2$、－ＣＮまたはＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルである。ある実施態様において、R^1はＨ、－ＳＲ^4、－Ｓ(Ｏ)Ｒ^4、－Ｓ(Ｏ)$_2$Ｒ^4、－Ｎ(Ｒ^4)$_2$または－ＣＮである。ある実施態様において、R^1はＨ、－ＳＲ^4、－Ｓ(Ｏ)Ｒ^4、－Ｓ(Ｏ)$_2$Ｒ^{4}または－Ｎ(Ｒ^4)$_2$である。ある実施態様において、R^1はＨ、－ＳＲ^4、－Ｓ(Ｏ)Ｒ^{4}または－Ｓ(Ｏ)$_2$Ｒ^{4}である。ある実施態様において、R^1はＨ、－ＳＲ^{4}または－Ｓ(Ｏ)Ｒ^{4}である。ある実施態様において、R^1はＨまたは－ＳＲ^{4}である。ある実施態様において、R^1はＨである。ある実施態様において、R^1は－ＳＲ^{4}である。ある実施態様において、R^1は－Ｓ(Ｏ)Ｒ^{4}である。ある実施態様において、R^1は－Ｎ(Ｒ^4)$_2$である。他の実施態様において、R^1は－ＣＮである。ある実施態様において、R^1は－Ｓ(Ｏ)$_2$Ｒ^{4}である。ある実施態様において、R^1はＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルである。ある実施態様において、R^1はアリールである。ある実施態様において、R^1はヘテロアリールである。
【００８８】
ある実施態様において、R^1は所望により１以上のR^5で置換されているアリールである。ある実施態様において、R^1は所望により１以上のR^5で置換されているヘテロアリールである。
【００８９】
ある実施態様において、R^1は水素、－ＳＣＨ$_3$、－ＳＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_3$、－ＣＨＦ$_2$、－ＣＦ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－(ＣＨ$_2$)$_2$ＣＨ$_3$、－(ＣＨ$_2$)$_4$ＣＨ$_3$、－ＣＮ、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_3$、－ＮＨ$_2$、－ＮＨ(ＣＨ$_3$)、－Ｎ(ＣＨ$_3$)$_2$、－ＣＨ(ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$)、－ＣＨ(Ｃ$_6$Ｈ$_6$)(ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$)、３－クロロフェニル、３－フルオロフェニル、３－メトキシフェニル、２－フルオロピリジニルである。ある好ましい実施態様において、R^1は－ＳＣＨ$_3$である。
【００９０】

ある実施態様において、Ａが１－イソキノリニルであるならば、R^1はピリジニルではない。

【００９１】

ある実施態様において、R^2はC_1－C_6アルキルである。ある実施態様において、R^2はメチル(C_1)である。ある実施態様において、R^2はエチル(C_2)である。ある実施態様において、R^2はｎ－プロピル(C_3)である。ある実施態様において、R^2はイソプロピル(C_3)である。ある実施態様において、R^2はｎ－ブチル(C_4)である。ある実施態様において、R^2はｔｅｒｔ－ブチル(C_4)である。ある実施態様において、R^2はｓｅｃ－ブチル(C_4)である。ある実施態様において、R^2はイソブチル(C_4)である。ある実施態様において、R^2はｎ－ペンチル(C_5)である。ある実施態様において、R^2は３－ペンタニル(C_5)である。ある実施態様において、R^2はアミル(C_5)である。ある実施態様において、R^2はネオペンチル(C_5)である。ある実施態様において、R^2は３－メチル－２－ブタニル(C_5)である。ある実施態様において、R^2は３級アミル(C_5)である。ある実施態様において、R^2はｎ－ヘキシル(C_6)である。

【００９２】

ある実施態様において、R_2はＨである。

【００９３】

ある実施態様において、R_2はメチルではない。

【００９４】

ある実施態様において、R^2はC_2－C_6アルキルである。

【００９５】

ある実施態様において、R^2はＨまたはC_2－C_6アルキルである。

【００９６】

ある実施態様において、環Ａは５～１０員ヘテロアリールまたは３～１０員ヘテロシクリルである。

【００９７】

ある実施態様において、環Ａは５～１０員ヘテロアリールである。

【００９８】

ある実施態様において、環Ａは３～１０員ヘテロシクリルである。

【００９９】

ある実施態様において、環Ａはヘテロアリールである。ある実施態様において、環Ａはヘテロシクリルである。ある実施態様において、環Ａは５員または６員ヘテロシクリルである。ある実施態様において、環Ａは５員または６員ヘテロアリールである。

【０１００】

ある実施態様において、環Ａは５員ヘテロシクリルである。

【０１０１】

ある実施態様において、環Ａはテトラヒドロフラニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロチオフェニル、ジヒドロチオフェニル、ピロリジニル、ジヒドロピロリルおよびピロリル－２,５－ジオンを含むが、これらに限定されない、１個のヘテロ原子を含む５員ヘテロシクリルである。

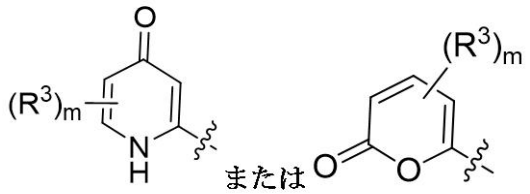
【０１０２】

ある実施態様において、環Ａはテトラヒドロフラニルである。ある実施態様において、環Ａはジヒドロフラニルである。ある実施態様において、環Ａはテトラヒドロチオフェニルである。ある実施態様において、環Ａはジヒドロチオフェニルである。ある実施態様において、環Ａはピロリジニルである。ある実施態様において、環Ａはジヒドロピロリルである。ある実施態様において、環Ａはピロリル－２,５－ジオンである。

【０１０３】

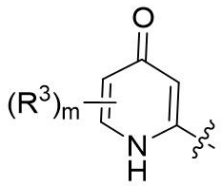
ある実施態様において、環Ａはジオキソラニル、オキサスルフラニル、ジスルフラニルおよびオキサゾリジン－２－オンを含むが、これらに限定されない、２個のヘテロ原子を含む５員ヘテロシクリルである。

【０１０４】
ある実施態様において、環Ａはジオキソラニルである。ある実施態様において、環Ａはオキサスルフラニルである。ある実施態様において、環Ａはジスルフラニルである。ある実施態様において、環Ａはオキサゾリジン－２－オンである。
【０１０５】
ある実施態様において、環Ａはトリアゾリニル、オキサジアゾリニルおよびチアジアゾリニルを含むが、これらに限定されない３個のヘテロ原子を含む５員ヘテロシクリルである。
【０１０６】
ある実施態様において、環Ａはトリアゾリニルである。ある実施態様において、環Ａはオキサジアゾリニルである。ある実施態様において、環Ａはチアジアゾリニルである。
【０１０７】
ある実施態様において、環Ａは６員ヘテロシクリルである。
【０１０８】
ある実施態様において、環Ａは、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピリジニルおよびチアニルを含むが、これらに限定されない、１個のヘテロ原子を含む６員ヘテロシクリルである。
【０１０９】
ある実施態様において、環Ａはピペリジニルである。ある実施態様において、環Ａはテトラヒドロピラニルである。ある実施態様において、環Ａはジヒドロピリジニルである。ある実施態様において、環Ａはチアニルである。
【０１１０】
ある実施態様において、環Ａは、ピペラジニル、モルホリニル、ジチアニル、ジオキサニルを含むが、これらに限定されない２個のヘテロ原子を含む６員ヘテロシクリルである。
【０１１１】
ある実施態様において、環Ａはピペラジニルである。ある実施態様において、環Ａはモルホリニルである。ある実施態様において、環Ａはジチアニルである。ある実施態様において、環Ａはジオキサニルである。
【０１１２】
ある実施態様において、環Ａはトリアジナニルを含むが、これに限定されない３個のヘテロ原子を含む６員ヘテロシクリルである。
【０１１３】
ある実施態様において、環Ａはトリアジナニルである。
【０１１４】
ある実施態様において、環Ａは
【化１４】



〔式中、ｍは０、１、２または３である。〕
である。
【０１１５】
ある実施態様において、環Ａは

【化１５】

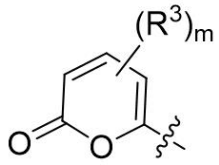


〔式中、ｍは０、１、２または３である。〕
である。

【０１１６】

ある実施態様において、環Ａは

【化１６】

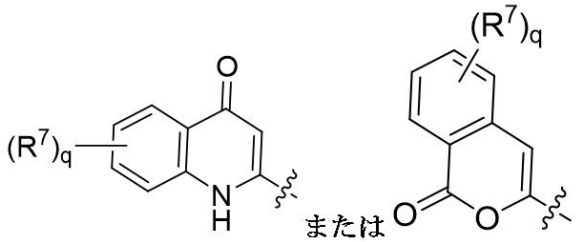


〔式中、ｍは０、１、２または３である。〕
である。

【０１１７】

ある実施態様において、環Ａは

【化１７】

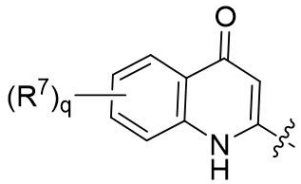


〔式中、ｑは０、１、２、３または４である。〕
である。

【０１１８】

ある実施態様において、環Ａは

【化１８】

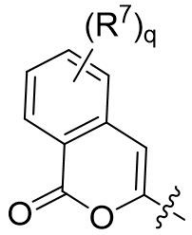


〔式中、ｑは０、１、２、３または４である。〕
である。

【０１１９】

ある実施態様において、環Ａは

【化１９】



〔式中、ｑは０、１、２、３または４である。〕
である。

【０１２０】

ある実施態様において、ｑは０～３から選択される整数である。ある実施態様において、ｑは０～２から選択される整数である。ある実施態様において、ｑは０および１から選択される整数である。ある実施態様において、ｑは１～４から選択される整数である。ある実施態様において、ｑは１～３から選択される整数である。ある実施態様において、ｑは１および２から選択される整数である。ある実施態様において、ｑは２～４から選択される整数である。ある実施態様において、ｑは２および３から選択される整数である。

【０１２１】

ある実施態様において、ｑは０である。ある実施態様において、ｑは１である。ある実施態様において、ｑは２である。ある実施態様において、ｑは３である。ある実施態様において、ｑは４である。

【０１２２】

ある実施態様において、環Ａは５員ヘテロアリールである。

【０１２３】

ある実施態様において、環Ａはピロリル、フラニルおよびチオフェニルを含むが、これらに限定されない１個のヘテロ原子を含む５員ヘテロアリールである。

【０１２４】

ある実施態様において、環Ａはピロリルである。ある実施態様において、環Ａはフラニルである。ある実施態様において、環Ａはチオフェニルである。

【０１２５】

ある実施態様において、環Ａはイミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリルおよびイソチアゾリルを含むが、これらに限定されない２個のヘテロ原子を含む５員ヘテロアリールである。

【０１２６】

ある実施態様において、環Ａはイミダゾリルである。ある実施態様において、環Ａはピラゾリルである。ある実施態様において、環Ａはオキサゾリルである。ある実施態様において、環Ａはイソオキサゾリルである。ある実施態様において、環Ａはチアゾリルである。ある実施態様において、環Ａはイソチアゾリルである。

【０１２７】

ある実施態様において、環Ａはトリアゾリル、オキサジアゾリルおよびチアジアゾリルを含むが、これらに限定されない３個のヘテロ原子を含む５員ヘテロアリールである。

【０１２８】

ある実施態様において、環Ａはトリアゾリルである。ある実施態様において、環Ａはオキサジアゾリルである。ある実施態様において、環Ａはチアジアゾリルである。

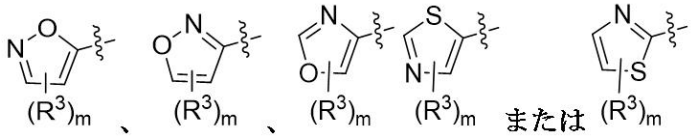
【０１２９】

ある実施態様において、環Ａはテトラゾリルを含むが、これに限定されない４個のヘテロ原子を含む５員ヘテロアリールである。

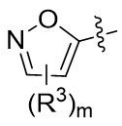
【０１３０】

ある実施態様において、環Ａはテトラゾリルである。

【０１３１】
ある実施態様において、環Ａは６員ヘテロアリールである。
【０１３２】
ある実施態様において、環Ａはピリジニルを含むが、これに限定されない１個のヘテロ原子を含む６員ヘテロアリールである。
【０１３３】
ある実施態様において、環Ａはピリジニルである。
【０１３４】
ある実施態様において、環Ａはピリダジニル、ピリミジニルおよびピラジニルを含むが、これらに限定されない２個のヘテロ原子を含む６員ヘテロアリールである。
【０１３５】
ある実施態様において、環Ａはピリダジニルである。ある実施態様において、環Ａはピリミジニルである。
【０１３６】
ある実施態様において、環Ａはピリダジニル、ピリミジニルおよびピラジニルである。
【０１３７】
ある実施態様において、環Ａはそれぞれトリアジニルおよびテトラジニルを含むが、これらに限定されない３個または４個のヘテロ原子を含む６員ヘテロアリールである。
【０１３８】
ある実施態様において、環Ａはトリアジニルである。ある実施態様において、環Ａはテトラジニルである。
【０１３９】
ある実施態様において、環Ａは独立してＮ、ＯおよびＳから選択される少なくとも２個のヘテロ原子を含む５員ヘテロアリールである。
【０１４０】
ある実施態様において、環Ａは独立してＮ、ＯおよびＳから選択される２個のヘテロ原子を含む５員ヘテロアリールである。
【０１４１】
ある実施態様において、環Ａは
【化２０】

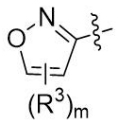


〔式中、ｍは０、１または２である。〕
である。
【０１４２】
ある実施態様において、環Ａは
【化２１】



である。
【０１４３】
ある実施態様において、環Ａは

【化２２】

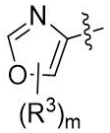


である。

【０１４４】

ある実施態様において、環Ａは

【化２３】

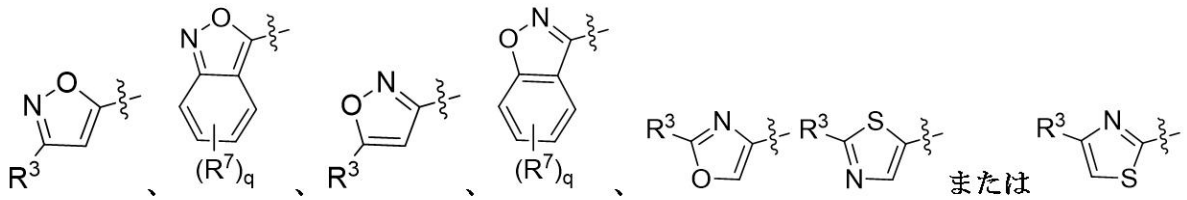


である。

【０１４５】

ある実施態様において、環Ａは

【化２４】



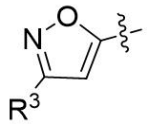
〔式中、ｑは０、１、２、３または４である。〕

である。

【０１４６】

ある実施態様において、環Ａは

【化２５】

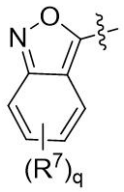


である。

【０１４７】

ある実施態様において、環Ａは

【化２６】

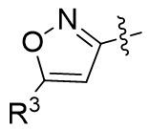


である。

【０１４８】

ある実施態様において、環Ａは

【化２７】

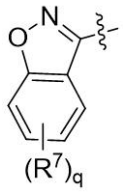


である。

【０１４９】

ある実施態様において、環Ａは

【化２８】

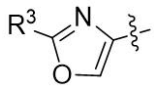


である。

【０１５０】

ある実施態様において、環Ａは

【化２９】



である。

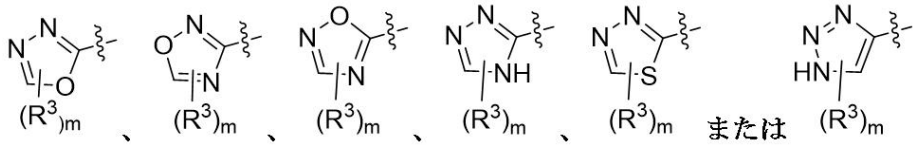
【０１５１】

ある実施態様において、環Ａは独立してＮ、ＯおよびＳから選択される３個のヘテロ原子を含む５員ヘテロアリールである。

【０１５２】

ある実施態様において、環Ａは

【化３０】



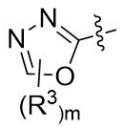
〔式中、ｍは０または１である。〕

である。

【０１５３】

ある実施態様において、環Ａは

【化３１】

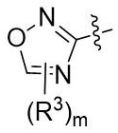


である。

【０１５４】

ある実施態様において、環Ａは

【化３２】

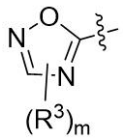


である。

【０１５５】

ある実施態様において、環Ａは

【化３３】

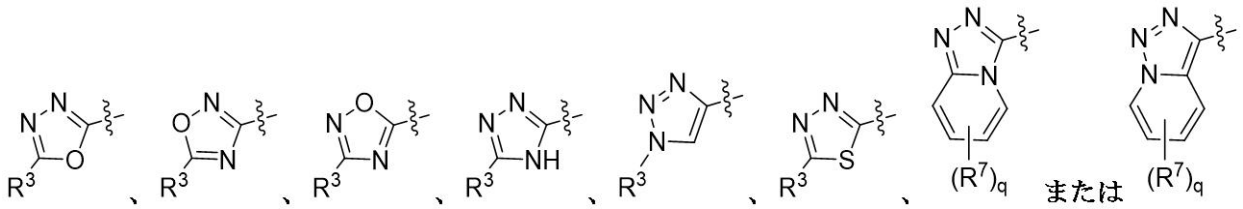


である。

【０１５６】

ある実施態様において、環Ａは

【化３４】



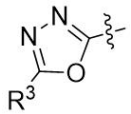
〔式中、ｑは０、１、２、３または４である。〕

である。

【０１５７】

ある実施態様において、環Ａは

【化３５】

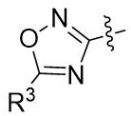


である。

【０１５８】

ある実施態様において、環Ａは

【化３６】

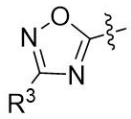


である。

【０１５９】

ある実施態様において、環Ａは

【化３７】



である。

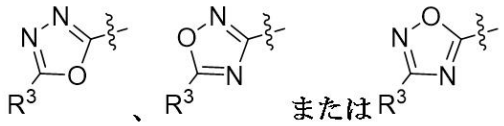
【０１６０】

ある実施態様において、環Ａは独立してＮおよびＯから選択される３個のヘテロ原子を含む５員ヘテロアリールである。

【０１６１】

ある実施態様において、環Ａは

【化３８】



である。

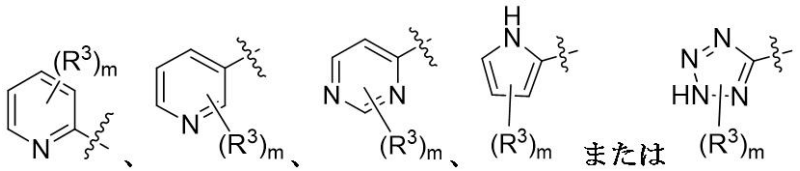
【０１６２】

ある実施態様において、環Ａは独立してＮ、ＯおよびＳから選択される１個または４個のヘテロ原子を含む５～６員ヘテロアリールである。

【０１６３】

ある実施態様において、環Ａは

【化３９】



〔式中、ｍは０、１、２、３または４である。〕

である。ｍ＞０であるならば、Ｒ^{3}が環ＡのＮＨ基を置き換え得ることは理解される。

【０１６４】

ある実施態様において、各Ｒ^{3}は独立してハロゲン、－ＣＮ、－ＯＲ^{8}、－ＮＨ$_{2}$、－ＮＨ(Ｒ^{6})、－Ｎ(Ｒ^{6})(Ｒ^{7})、－ＮＨＣ(Ｏ)Ｒ^{8}、－ＣＯ(ＯＲ^{8})、－Ｃ(Ｏ)Ｒ^{8}、－Ｃ(Ｏ)Ｎ(Ｒ^{8})$_{2}$、－ＳＲ^{8}、－Ｓ(Ｏ)$_{2}$Ｒ^{8}、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{8}$シクロアルキル、Ｃ$_{6}$－Ｃ$_{10}$アリール、５～１０員ヘテロアリールまたは３～１０員ヘテロシクリルであり、ここで、該アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールは所望により１以上のＲ^{6}で置換されている。

【０１６５】

ある実施態様において、各Ｒ^{3}は独立してハロゲン、－ＣＮ、－ＯＲ^{8}、－ＮＨ$_{2}$、－ＮＨ(Ｒ^{6})、－Ｎ(Ｒ^{6})(Ｒ^{7})、－ＮＨＣ(Ｏ)Ｒ^{8}、－ＣＯ(ＯＲ^{8})、－Ｃ(Ｏ)Ｒ^{8}、－Ｃ(Ｏ)Ｎ(Ｒ^{8})$_{2}$、－ＳＲ^{8}、－Ｓ(Ｏ)$_{2}$Ｒ^{8}、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{8}$シクロアルキル、Ｃ$_{6}$－Ｃ$_{10}$アリール、５～１０員ヘテロアリールまたは３～１０員ヘテロシクリルである。

【０１６６】

ある実施態様において、各Ｒ^{3}は独立してハロゲン、－ＣＮ、－ＯＲ^{8}、－ＮＨ$_{2}$、－ＮＨ(Ｒ^{6})、－Ｎ(Ｒ^{6})(Ｒ^{7})、－ＮＨＣ(Ｏ)Ｒ^{8}、－ＣＯ(ＯＲ^{8})、－Ｃ(Ｏ)Ｒ^{8}、－Ｃ(Ｏ)Ｎ(Ｒ^{8})$_{2}$、－ＳＲ^{8}、－Ｓ(Ｏ)$_{2}$Ｒ^{8}、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{8}$シクロアルキル、Ｃ$_{6}$－Ｃ$_{10}$アリール、５～１０員ヘテロアリールまたは３～１０員ヘテロシクリ

ルであり、ここで、該アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールは１以上のＲ^{6}で置換されている。

【０１６７】

ある実施態様において、各Ｒ^{3}は独立してハロゲン、－ＣＮ、ＯＲ^{8}、－ＮＨ$_{2}$、ＮＨ(Ｒ^{6})、－Ｎ(Ｒ^{6})(Ｒ^{7})、－ＮＨＣ(Ｏ)Ｒ^{8}、－ＣＯ(ＯＲ^{8})、－Ｃ(Ｏ)Ｒ^{8}、－Ｃ(Ｏ)Ｎ(Ｒ^{8})$_{2}$、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{8}$シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり、ここで、該アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールは所望により１以上のＲ^{6}で置換されている。ある実施態様において、各Ｒ^{3}は独立してハロゲン、－ＣＮ、ＯＲ^{8}、－ＮＨ$_{2}$、ＮＨ(Ｒ^{6})、－Ｎ(Ｒ^{6})(Ｒ^{7})、－ＮＨＣ(Ｏ)Ｒ^{8}、－ＣＯ(ＯＲ^{8})、－Ｃ(Ｏ)Ｒ^{8}、－Ｃ(Ｏ)Ｎ(Ｒ^{8})$_{2}$、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{8}$シクロアルキルまたはヘテロアリールである。ある実施態様において、各Ｒ^{3}は独立してハロゲン、－ＣＮ、ＯＲ^{8}、－ＮＨ$_{2}$、ＮＨ(Ｒ^{6})、－Ｎ(Ｒ^{6})(Ｒ^{7})、－ＮＨＣ(Ｏ)Ｒ^{8}、－ＣＯ(ＯＲ^{8})、－Ｃ(Ｏ)Ｒ^{8}、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルまたはＣ$_{3}$－Ｃ$_{8}$シクロアルキルである。ある実施態様において、各Ｒ^{3}は独立してハロゲン、－ＣＮ、ＯＲ^{8}、－ＮＨ$_{2}$、ＮＨ(Ｒ^{6})、－Ｎ(Ｒ^{6})(Ｒ^{7})、－ＮＨＣ(Ｏ)Ｒ^{8}、－ＣＯ(ＯＲ^{8})、－Ｃ(Ｏ)Ｒ^{8}、－Ｃ(Ｏ)Ｎ(Ｒ^{8})$_{2}$またはＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルである。ある実施態様において、各Ｒ^{3}は独立してハロゲン、－ＣＮ、ＯＲ^{8}、－ＮＨ$_{2}$、ＮＨ(Ｒ^{6})、－Ｎ(Ｒ^{6})(Ｒ^{7})、－ＮＨＣ(Ｏ)Ｒ^{8}、－ＣＯ(ＯＲ^{8})または－Ｃ(Ｏ)Ｒ^{8}、－Ｃ(Ｏ)Ｎ(Ｒ^{8})$_{2}$である。ある実施態様において、各Ｒ^{3}は独立してハロゲン、－ＣＮ、ＯＲ^{8}、－ＮＨ$_{2}$、ＮＨ(Ｒ^{6})、－Ｎ(Ｒ^{6})(Ｒ^{7})、－ＮＨＣ(Ｏ)Ｒ^{8}または－Ｃ(Ｏ)ＯＲ^{8}である。ある実施態様において、各Ｒ^{3}は独立してハロゲン、－ＣＮ、ＯＲ^{8}、－ＮＨ$_{2}$、ＮＨ(Ｒ^{6})、－Ｎ(Ｒ^{6})(Ｒ^{7})または－ＮＨＣ(Ｏ)Ｒ^{8}である。ある実施態様において、各Ｒ^{3}は独立してハロゲン、－ＣＮ、ＯＲ^{8}、－ＮＨ$_{2}$またはＮ(Ｈ)Ｒ^{6}である。ある実施態様において、各Ｒ^{3}は独立してハロゲン、－ＣＮ、ＯＲ^{8}または－ＮＨ$_{2}$である。ある実施態様において、各Ｒ^{3}は独立してハロゲン、－ＣＮまたはＯＲ^{8}である。ある実施態様において、各Ｒ^{3}は独立してハロゲンまたは－ＣＮである。ある実施態様において、各Ｒ^{3}はハロゲンである。ある実施態様において、各Ｒ^{3}は－ＣＮである。ある実施態様において、各Ｒ^{3}はＯＲ^{8}である。ある実施態様において、各Ｒ^{3}は－ＮＨ$_{2}$である。ある実施態様において、各Ｒ^{3}はＮ(Ｈ)Ｒ^{6}である。ある実施態様において、各Ｒ^{3}は－Ｎ(Ｒ^{6})(Ｒ^{7})。ある実施態様において、各Ｒ^{3}は独立して－ＮＨＣ(Ｏ)Ｒ^{8}である。ある実施態様において、各Ｒ^{3}は－Ｃ(Ｏ)ＯＲ^{8}である。ある実施態様において、各Ｒ^{3}は－Ｃ(Ｏ)Ｒ^{8}である。ある実施態様において、各Ｒ^{3}は独立して－Ｃ(Ｏ)Ｎ(Ｒ^{8})$_{2}$である。ある実施態様において、各Ｒ^{3}はＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルである。ある実施態様において、各Ｒ^{3}はＣ$_{3}$－Ｃ$_{8}$シクロアルキルである。ある実施態様において、各Ｒ^{3}はヘテロアリールである。ある実施態様において、各Ｒ^{3}は所望により１以上のＲ^{6}で置換されているＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルである。ある実施態様において、各Ｒ^{3}は所望により１以上のＲ^{6}で置換されているＣ$_{3}$－Ｃ$_{8}$シクロアルキルである。ある実施態様において、各Ｒ^{3}は所望により１以上のＲ^{6}で置換されているヘテロアリールである。

【０１６８】

ある実施態様において、Ｒ^{3}はハロゲンではないまたは２個のジェミナルＲ^{3}は、それらが結合している炭素原子と一体となって、オキソを形成しない。

【０１６９】

ある実施態様において、Ｒ^{3}はハロゲンではない。

【０１７０】

ある実施態様において、２個のジェミナルＲ^{3}は、それらが結合している炭素原子と一体となって、オキソを形成しない。

【０１７１】

ある実施態様において、各Ｒ^{3}は独立して－ＣＮ、－ＯＲ^{8}、－ＮＨ$_{2}$、－ＮＨ(Ｒ^{6})、－Ｎ(Ｒ^{6})(Ｒ^{7})、－ＮＨＣ(Ｏ)Ｒ^{8}、－ＣＯ(ＯＲ^{8})、－Ｃ(Ｏ)Ｒ^{8}、－Ｃ(Ｏ)Ｎ(Ｒ^{8})$_{2}$、－ＳＲ^{8}、－Ｓ(Ｏ)$_{2}$Ｒ^{8}、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{8}$シクロアルキル、Ｃ$_{6}$

－Ｃ$_{10}$アリール、５～１０員ヘテロアリールまたは３～１０員ヘテロシクリルであり、ここで、該アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールが所望により１以上のＲ^{6}で置換されておりまたは２個のＲ^{3}は、それらが結合している原子と一体となってＣ$_{3}$－Ｃ$_{8}$シクロアルキル、Ｃ$_{6}$－Ｃ$_{10}$アリール、５～１０員ヘテロアリールまたは３～１０員ヘテロシクリルを形成し、ここで、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールは所望により１以上のＲ^{7}で置換されている。

【０１７２】

ある実施態様において、Ｒ^{3}は－ＳＲ^{8}または－Ｓ(Ｏ)$_{2}$Ｒ^{8}ではない。

【０１７３】

ある実施態様において、各Ｒ^{3}は独立してハロゲン、－ＣＮ、－ＯＲ^{8}、－ＮＨ$_{2}$、－ＮＨ(Ｒ^{6})、－Ｎ(Ｒ^{6})(Ｒ^{7})、－ＮＨＣ(Ｏ)Ｒ^{8}、－ＣＯ(ＯＲ^{8})、－Ｃ(Ｏ)Ｒ^{8}、－Ｃ(Ｏ)Ｎ(Ｒ^{8})$_{2}$、－ＳＲ^{8}、－Ｓ(Ｏ)$_{2}$Ｒ^{8}、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{8}$シクロアルキル、Ｃ$_{6}$－Ｃ$_{10}$アリール、５～１０員ヘテロアリールまたは３～１０員ヘテロシクリルであり、ここで、該アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールは所望により１以上のＲ^{6}で置換されているかまたは
２個のＲ^{3}は、それらが結合している原子と一体となってＣ$_{3}$－Ｃ$_{8}$シクロアルキル、Ｃ$_{6}$－Ｃ$_{10}$アリール、５～１０員ヘテロアリールまたは３～１０員ヘテロシクリルを形成し、ここで、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールは所望により１以上のＲ^{7}で置換されているかまたは
２個のジェミナルＲ^{3}は、それらが結合している炭素原子と一体となってオキソを形成する。

【０１７４】

ある実施態様において、２個のＲ^{3}は、それらが結合している原子と一体となってＣ$_{3}$－Ｃ$_{8}$シクロアルキル、Ｃ$_{6}$－Ｃ$_{10}$アリール、５～１０員ヘテロアリールまたは３～１０員ヘテロシクリルを形成し、ここで、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールは所望により１以上のＲ^{7}で置換されている。

【０１７５】

ある実施態様において、２個のＲ^{3}は、それらが結合している原子と一体となって、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{8}$シクロアルキル、Ｃ$_{6}$－Ｃ$_{10}$アリール、５～１０員ヘテロアリールまたは３～１０員ヘテロシクリルを形成する。

【０１７６】

ある実施態様において、２個のＲ^{3}は、それらが結合している原子と一体となってＣ$_{3}$－Ｃ$_{8}$シクロアルキル、Ｃ$_{6}$－Ｃ$_{10}$アリール、５～１０員ヘテロアリールまたは３～１０員ヘテロシクリルを形成し、ここで、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールは１以上のＲ^{7}で置換されている。

【０１７７】

ある実施態様において、２個のＲ^{3}は、それらが結合している原子と一体となって、所望により１以上のＲ^{7}で置換されているＣ$_{3}$－Ｃ$_{8}$シクロアルキルを形成する。

【０１７８】

ある実施態様において、２個のＲ^{3}は、それらが結合している原子と一体となって、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{8}$シクロアルキルを形成する。

【０１７９】

ある実施態様において、２個のＲ^{3}は、それらが結合している原子と一体となって、１以上のＲ^{7}で置換されているＣ$_{3}$－Ｃ$_{8}$シクロアルキルを形成する。

【０１８０】

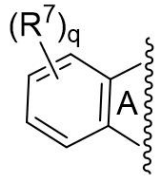
ある実施態様において、２個のＲ^{3}は、それらが結合している原子と一体となって、所望により１以上のＲ^{7}で置換されているＣ$_{6}$－Ｃ$_{10}$アリールを形成する。

【０１８１】

ある実施態様において、２個のＲ^{3}は、それらが結合している原子と一体となって、Ｃ$_{6}$－Ｃ$_{10}$アリールを形成する。

【０１８２】
ある実施態様において、２個のＲ^{3}は、それらが結合している原子と一体となって、１以上のＲ^{7}で置換されているＣ$_{6}$－Ｃ$_{10}$アリールを形成する。
【０１８３】
ある実施態様において、２個のＲ^{3}は、それらが結合している原子と一体となって、所望により１以上のＲ^{7}で置換されている５～１０員ヘテロアリールを形成する。
【０１８４】
ある実施態様において、２個のＲ^{3}は、それらが結合している原子と一体となって、５～１０員ヘテロアリールを形成する。
【０１８５】
ある実施態様において、２個のＲ^{3}は、それらが結合している原子と一体となって、１以上のＲ^{7}で置換されている５～１０員ヘテロアリールを形成する。
【０１８６】
ある実施態様において、２個のＲ^{3}は、それらが結合している原子と一体となって、所望により１以上のＲ^{7}で置換されている３～１０員ヘテロシクリルを形成する。
【０１８７】
ある実施態様において、２個のＲ^{3}は、それらが結合している原子と一体となって、３～１０員ヘテロシクリルを形成する。
【０１８８】
ある実施態様において、２個のＲ^{3}は、それらが結合している原子と一体となって、１以上のＲ^{7}で置換されている３～１０員ヘテロシクリルを形成する。
【０１８９】
ある実施態様において、２個のＲ^{3}が、介在する原子と一体となってＣ$_{3}$－Ｃ$_{8}$シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールを形成し、ここで、該シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールは所望により１以上のＲ^{7}で置換されている。ある実施態様において、２個のＲ^{3}は、介在する原子と一体となって、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{8}$シクロアルキル、アリールまたはヘテロシクリルを形成する。ある実施態様において、２個のＲ^{3}は、介在する原子と一体となって、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{8}$シクロアルキルまたはアリールを形成する。ある実施態様において、２個のＲ^{3}は、介在する原子と一体となって、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{8}$シクロアルキルを形成する。ある実施態様において、２個のＲ^{3}は、介在する原子と一体となって、アリールを形成する。ある実施態様において、２個のＲ^{3}は、介在する原子と一体となって、ヘテロシクリルを形成する。ある実施態様において、２個のＲ^{3}は、介在する原子と一体となって、ヘテロアリールを形成する。ある実施態様において、２個のＲ^{3}は、介在する原子と一体となって、所望により１以上のＲ^{7}で置換されているＣ$_{3}$－Ｃ$_{8}$シクロアルキルを形成する。ある実施態様において、２個のＲ^{3}は、介在する原子と一体となって、所望により１以上のＲ^{7}で置換されているアリールを形成する。ある実施態様において、２個のＲ^{3}は、介在する原子と一体となって、所望により１以上のＲ^{7}で置換されているヘテロシクリルを形成する。ある実施態様において、２個のＲ^{3}は、介在する原子と一体となって、所望により１以上のＲ^{7}で置換されているヘテロアリールを形成する。
【０１９０】
ある実施態様において、２個のジェミナルＲ^{3}は、それらが結合している炭素原子と一体となってオキソを形成する。
【０１９１】
ある実施態様において、２個のＲ^{3}は、介在する原子と一体となって、

【化４０】



〔式中、ｑは０、１、２、３または４である。〕
を形成する。

【０１９２】

ある実施態様において、Ｒ^{4}はＨ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルコキシ、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルケニル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルキニル、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{8}$シクロアルキル、Ｃ$_{6}$－Ｃ$_{10}$アリール、５～１０員ヘテロアリールまたは３～１０員ヘテロシクリルである。

【０１９３】

ある実施態様において、Ｒ^{4}はＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルコキシ、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルケニル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルキニル、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{8}$シクロアルキル、Ｃ$_{6}$－Ｃ$_{10}$アリール、５～１０員ヘテロアリールまたは３～１０員ヘテロシクリルである。

【０１９４】

ある実施態様において、Ｒ^{4}はＨである。

【０１９５】

ある実施態様において、Ｒ^{4}はＣ$_{6}$－Ｃ$_{10}$アリールである。

【０１９６】

ある実施態様において、Ｒ^{4}は５～１０員ヘテロアリールである。

【０１９７】

ある実施態様において、Ｒ^{4}は３～１０員ヘテロシクリルである。

【０１９８】

ある実施態様において、Ｒ^{4}はＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルである。ある実施態様において、Ｒ^{4}はメチル(Ｃ$_{1}$)である。ある実施態様において、Ｒ^{4}はエチル(Ｃ$_{2}$)である。ある実施態様において、Ｒ^{4}はｎ－プロピル(Ｃ$_{3}$)である。ある実施態様において、Ｒ^{4}はイソプロピル(Ｃ$_{3}$)である。ある実施態様において、Ｒ^{4}はｎ－ブチル(Ｃ$_{4}$)である。ある実施態様において、Ｒ^{4}はｔｅｒｔ－ブチル(Ｃ$_{4}$)である。ある実施態様において、Ｒ^{4}はｓｅｃ－ブチル(Ｃ$_{4}$)である。ある実施態様において、Ｒ^{4}はイソブチル(Ｃ$_{4}$)である。ある実施態様において、Ｒ^{4}はｎ－ペンチル(Ｃ$_{5}$)である。ある実施態様において、Ｒ^{4}は３－ペンタニル(Ｃ$_{5}$)である。ある実施態様において、Ｒ^{4}はアミル(Ｃ$_{5}$)である。ある実施態様において、Ｒ^{4}はネオペンチル(Ｃ$_{5}$)である。ある実施態様において、Ｒ^{4}は３－メチル－２－ブタニル(Ｃ$_{5}$)である。ある実施態様において、Ｒ^{4}は３級アミル(Ｃ$_{5}$)である。ある実施態様において、Ｒ^{4}はｎ－ヘキシル(Ｃ$_{6}$)である。

【０１９９】

ある実施態様において、Ｒ^{4}はＨ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルコキシ、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルケニル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルキニル、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{3}$シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールまたはアリールである。ある実施態様において、Ｒ^{4}はＨ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルコキシ、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルケニル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルキニル、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{3}$シクロアルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールである。ある実施態様において、Ｒ^{4}はＨ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルコキシ、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルケニル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルキニル、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{3}$シクロアルキルまたはヘテロシクリルである。ある実施態様においてＲ^{4}はＨ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルコキシ、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルケニル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルキニルまたはＣ$_{3}$－Ｃ$_{3}$シクロアルキルである。ある実施態様において、Ｒ^{4}はＨ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルコキシ、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルケニルまたはＣ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルキニルである。ある実施態様において、Ｒ^{4}はＨ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルコキシまたはＣ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルケニルである。ある実施態様において、

R^4はH、C_1-C_6アルキルまたはC_1-C_6アルコキシである。ある実施態様において、R^4はHまたはC_1-C_6アルキルである。ある実施態様において、R^4はHである。ある実施態様において、R^4はC_1-C_6アルコキシである。ある実施態様において、R^4はC_2-C_6アルケニルである。ある実施態様において、R^4はC_2-C_6アルキニルである。ある実施態様において、R^4はC_3-C_8シクロアルキルである。ある実施態様において、R^4はヘテロシクリルである。ある実施態様において、R^4はヘテロアリールである。ある実施態様において、R^4はアリールである。

【０２００】

ある実施態様において、各R^5は独立して－ＯＨ、ハロゲン、－Ｃ(Ｏ)ＯＨ、C_1-C_6アルキル、C_1-C_6アルコキシ、C_2-C_6アルケニル、C_2-C_6アルキニルであり、ここで、該アルキル、アルコキシ、アルケニルまたはアルキニルは所望によりハロゲン、－ＯＨまたは－NH_2で置換されている。ある実施態様において、各R^5はハロゲン、－Ｃ(Ｏ)ＯＨ、C_1-C_6アルキル、C_1-C_6アルコキシ、C_2-C_6アルケニル、C_2-C_6アルキニルであり、ここで、該アルキル、アルコキシ、アルケニルまたはアルキニルは所望によりハロゲン、ＯＨまたはNH_2で置換されている。

【０２０１】

ある実施態様において、各R^5は独立して－ＯＨ、ハロゲン、－Ｃ(Ｏ)ＯＨ、C_1-C_6アルキル、C_1-C_6アルコキシ、C_2-C_6アルケニルまたはC_2-C_6アルキニルである。ある実施態様において、各R^5は独立してハロゲン、－Ｃ(Ｏ)ＯＨ、C_1-C_6アルキル、C_1-C_6アルコキシ、C_2-C_6アルケニルまたはC_2-C_6アルキニルである。

【０２０２】

ある実施態様において、各R^5は独立して－ＯＨである。

【０２０３】

ある実施態様において、各R^5は独立してハロゲン、－Ｃ(Ｏ)ＯＨ、C_1-C_6アルキル、C_1-C_6アルコキシまたはC_2-C_6アルケニルである。ある実施態様において、各R^5は独立してハロゲン、－Ｃ(Ｏ)ＯＨ、C_1-C_6アルキルまたはC_1-C_6アルコキシである。ある実施態様において、各R^5は独立してハロゲン、－Ｃ(Ｏ)ＯＨまたはC_1-C_6アルキルである。ある実施態様において、各R^5は独立してハロゲンまたは－Ｃ(Ｏ)ＯＨである。ある実施態様において、各R^5はハロゲンである。ある実施態様において、各R^5はC_1-C_6アルキルである。ある実施態様において、各R^5はC_1-C_6アルコキシである。ある実施態様において、各R^5はC_2-C_6アルケニルである。ある実施態様において、各R^5は所望によりハロゲン、－ＯＨまたは－NH_2で置換されているC_2-C_6アルキニルである。ある実施態様において、各R^5はC_1-C_6アルキルである。ある実施態様において、各R^5は所望によりハロゲン、－ＯＨまたは－NH_2で置換されているC_1-C_6アルコキシである。ある実施態様において、各R^5は所望によりハロゲン、－ＯＨまたは－NH_2で置換されているC_2-C_6アルケニルである。ある実施態様において、各R^5は所望によりハロゲン、－ＯＨまたは－NH_2で置換されているC_2-C_6アルキニルである。

【０２０４】

ある実施態様において、R^5はC_1-C_6アルキルまたはC_1-C_6アルコキシではない。

【０２０５】

ある実施態様において、各R^5は独立して－ＯＨ、ハロゲン、－Ｃ(Ｏ)ＯＨ、C_2-C_6アルケニルまたはC_2-C_6アルキニルであり、ここで、該アルケニルまたはアルキニルは所望によりハロゲン、ＯＨまたはNH_2で置換されている。

【０２０６】

ある実施態様において、各R^6は独立してハロゲン、ＯＨ、オキソ、－ＣＯ(OR^8)、－(CH_2)$_n$－ＮＨＣ(Ｏ)－(CH_2)$_p$－OR^8、－ＣＮ、C_1-C_6アルキル、C_1-C_6アルコキシ、C_2-C_6アルケニル、C_2-C_6アルキニル、C_3-C_8シクロアルキ

ル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールまたはアリールであり、ここで、該アルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールは所望によりハロゲン、－ＯＨ、－ＮＨ$_2$、－ＮＨＣ(Ｏ)ＯＲ^8、－(ＣＨ$_2$)$_n$－ＮＨＣ(Ｏ)Ｒ^8、－(ＣＨ$_2$)$_n$－ＮＨＣ(Ｏ)－(ＣＨ$_2$)$_p$－ＯＲ^8、－(ＣＨ$_2$)$_n$－ＮＨＲ^8、－(ＣＨ$_2$)$_n$－ＮＨＳ(Ｏ)Ｒ^8、－(ＣＨ$_2$)$_n$－ＮＨＳ(Ｏ)$_2$Ｒ^8、－(ＣＨ$_2$)$_n$－Ｃ(Ｏ)Ｒ^8、－(ＣＨ$_2$)$_n$－Ｃ(Ｏ)ＯＲ^8、－(ＣＨ$_2$)$_n$－ＯＲ^8、－(ＣＨ$_2$)$_n$Ｏ(ＣＨ$_2$)$_n$Ｃ(Ｏ)ＮＨＲ^8、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシ、Ｃ$_3$－Ｃ$_8$シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリルまたはアルキルアリールで置換されている。

【０２０７】

ある実施態様において、各Ｒ^{6}は独立してハロゲン、－ＯＨ、－ＣＯ(ＯＲ^8)、－(ＣＨ$_2$)$_n$－ＮＨＣ(Ｏ)－(ＣＨ$_2$)$_p$－ＯＲ^8、ＣＮ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシ、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルキニル、Ｃ$_3$－Ｃ$_8$シクロアルキル、Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$アリール、５～１０員ヘテロアリールまたは３～１０員ヘテロシクリルであり、ここで、該アルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールは所望によりハロゲン、－ＯＨ、－ＮＨ$_2$、－ＮＨＣ(Ｏ)ＯＲ^8、－(ＣＨ$_2$)$_n$－ＮＨＣ(Ｏ)Ｒ^8、－(ＣＨ$_2$)$_n$－ＮＨＣ(Ｏ)－(ＣＨ$_2$)$_p$－ＯＲ^8、－(ＣＨ$_2$)$_n$－ＮＨＲ^8、－(ＣＨ$_2$)$_n$－ＮＨＳ(Ｏ)Ｒ^8、－(ＣＨ$_2$)$_n$－ＮＨＳ(Ｏ)$_2$Ｒ^8、－(ＣＨ$_2$)$_n$－Ｃ(Ｏ)Ｒ^8、－(ＣＨ$_2$)$_n$－Ｃ(Ｏ)ＯＲ^8、－(ＣＨ$_2$)$_n$－ＯＲ^8、－(ＣＨ$_2$)$_n$Ｏ(ＣＨ$_2$)$_n$Ｃ(Ｏ)ＮＨＲ^8、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシ、Ｃ$_3$－Ｃ$_8$シクロアルキル、Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$アリール、５～１０員ヘテロアリール、３～１０員ヘテロシクリルまたは－(Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル)－(Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$アリール)で置換されている。

【０２０８】

ある実施態様において、各Ｒ^{6}は独立してハロゲン、－ＯＨ、－ＣＯ(ＯＲ^8)、－(ＣＨ$_2$)$_n$－ＮＨＣ(Ｏ)－(ＣＨ$_2$)$_p$－ＯＲ^8、ＣＮ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシ、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルキニル、Ｃ$_3$－Ｃ$_8$シクロアルキル、Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$アリール、５～１０員ヘテロアリールまたは３～１０員ヘテロシクリルである。

【０２０９】

ある実施態様において、各Ｒ^{6}は独立してハロゲン、－ＯＨ、－ＣＯ(ＯＲ^8)、－(ＣＨ$_2$)$_n$－ＮＨＣ(Ｏ)－(ＣＨ$_2$)$_p$－ＯＲ^8、ＣＮ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシ、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルキニル、Ｃ$_3$－Ｃ$_8$シクロアルキル、Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$アリール、５～１０員ヘテロアリールまたは３～１０員ヘテロシクリルであり、ここで、該アルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールはハロゲン、－ＯＨ、－ＮＨ$_2$、－ＮＨＣ(Ｏ)ＯＲ^8、－(ＣＨ$_2$)$_n$－ＮＨＣ(Ｏ)Ｒ^8、－(ＣＨ$_2$)$_n$－ＮＨＣ(Ｏ)－(ＣＨ$_2$)$_p$－ＯＲ^8、－(ＣＨ$_2$)$_n$－ＮＨＲ^8、－(ＣＨ$_2$)$_n$－ＮＨＳ(Ｏ)Ｒ^8、－(ＣＨ$_2$)$_n$－ＮＨＳ(Ｏ)$_2$Ｒ^8、－(ＣＨ$_2$)$_n$－Ｃ(Ｏ)Ｒ^8、－(ＣＨ$_2$)$_n$－Ｃ(Ｏ)ＯＲ^8、－(ＣＨ$_2$)$_n$－ＯＲ^8、－(ＣＨ$_2$)$_n$Ｏ(ＣＨ$_2$)$_n$Ｃ(Ｏ)ＮＨＲ^8、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシ、Ｃ$_3$－Ｃ$_8$シクロアルキル、Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$アリール、５～１０員ヘテロアリール、３～１０員ヘテロシクリルまたは－(Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル)－(Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$アリール)で置換されている。

【０２１０】

ある実施態様において、各Ｒ^{6}は独立して所望によりハロゲン、－ＯＨ、－ＮＨ$_2$、－ＮＨＣ(Ｏ)ＯＲ^8、－(ＣＨ$_2$)$_n$－ＮＨＣ(Ｏ)Ｒ^8、－(ＣＨ$_2$)$_n$－ＮＨＣ(Ｏ)－(ＣＨ$_2$)$_p$－ＯＲ^8、－(ＣＨ$_2$)$_n$－ＮＨＲ^8、－(ＣＨ$_2$)$_n$－ＮＨＳ(Ｏ)Ｒ^8、－(ＣＨ$_2$)$_n$－ＮＨＳ(Ｏ)$_2$Ｒ^8、－(ＣＨ$_2$)$_n$－Ｃ(Ｏ)Ｒ^8、－(ＣＨ$_2$)$_n$－Ｃ(Ｏ)ＯＲ^8、－(ＣＨ$_2$)$_n$－ＯＲ^8、－(ＣＨ$_2$)$_n$Ｏ(ＣＨ$_2$)$_n$Ｃ(Ｏ)ＮＨＲ^8、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシ、Ｃ$_3$－Ｃ$_8$シクロアルキル、Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$アリール、５～１０員ヘテロアリール、３～１０員ヘテロシクリルまたは－(Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル)－(Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$アリール)で置換されているＣ$_6$－Ｃ$_{10}$アリールである。

【０２１１】
ある実施態様において、各R^6は独立してC_6-C_{10}アリールである。
【０２１２】
ある実施態様において、各R^6は独立してハロゲン、－ＯＨ、$-NH_2$、$-NHC(O)OR^8$、$-(CH_2)_n-NHC(O)R^8$、$-(CH_2)_n-NHC(O)-(CH_2)_p-OR^8$、$-(CH_2)_n-NHR^8$、$-(CH_2)_n-NHS(O)R^8$、$-(CH_2)_n-NHS(O)_2R^8$、$-(CH_2)_n-C(O)R^8$、$-(CH_2)_n-C(O)OR^8$、$-(CH_2)_n-OR^8$、$-(CH_2)_nO(CH_2)_nC(O)NHR^8$、$C_1-C_6$アルキル、$C_1-C_6$アルコキシ、$C_3-C_8$シクロアルキル、$C_6-C_{10}$アリール、５～１０員ヘテロアリール、３～１０員ヘテロシクリルまたは－(C_1-C_6アルキル)－(C_6-C_{10}アリール)で置換されているC_6-C_{10}アリールである。
【０２１３】
ある実施態様において、各R^6は独立してハロゲン、－ＯＨ、$-NH_2$、$-NHC(O)OR^8$、$-(CH_2)_n-NHC(O)R^8$、$-(CH_2)_n-NHC(O)-(CH_2)_p-OR^8$、$-(CH_2)_n-NHR^8$、$-(CH_2)_n-NHS(O)R^8$、$-(CH_2)_n-NHS(O)_2R^8$、$-(CH_2)_n-C(O)R^8$、$-(CH_2)_n-C(O)OR^8$、$-(CH_2)_n-OR^8$、$-(CH_2)_nO(CH_2)_nC(O)NHR^8$、$C_1-C_6$アルキル、$C_1-C_6$アルコキシ、$C_3-C_8$シクロアルキル、$C_6-C_{10}$アリール、５～１０員ヘテロアリール、３～１０員ヘテロシクリルまたは－(C_1-C_6アルキル)－(C_6-C_{10}アリール)で所望により置換されている５～１０員ヘテロアリールである。
【０２１４】
ある実施態様において、各R^6は独立して５～１０員ヘテロアリールである。
【０２１５】
ある実施態様において、各R^6は独立してハロゲン、－ＯＨ、$-NH_2$、$-NHC(O)OR^8$、$-(CH_2)_n-NHC(O)R^8$、$-(CH_2)_n-NHC(O)-(CH_2)_p-OR^8$、$-(CH_2)_n-NHR^8$、$-(CH_2)_n-NHS(O)R^8$、$-(CH_2)_n-NHS(O)_2R^8$、$-(CH_2)_n-C(O)R^8$、$-(CH_2)_n-C(O)OR^8$、$-(CH_2)_n-OR^8$、$-(CH_2)_nO(CH_2)_nC(O)NHR^8$、$C_1-C_6$アルキル、$C_1-C_6$アルコキシ、$C_3-C_8$シクロアルキル、$C_6-C_{10}$アリール、５～１０員ヘテロアリール、３～１０員ヘテロシクリルまたは－(C_1-C_6アルキル)－(C_6-C_{10}アリール)で置換されている５～１０員ヘテロアリールである。
【０２１６】
ある実施態様において、各R^6は独立してハロゲン、－ＯＨ、$-NH_2$、$-NHC(O)OR^8$、$-(CH_2)_n-NHC(O)R^8$、$-(CH_2)_n-NHC(O)-(CH_2)_p-OR^8$、$-(CH_2)_n-NHR^8$、$-(CH_2)_n-NHS(O)R^8$、$-(CH_2)_n-NHS(O)_2R^8$、$-(CH_2)_n-C(O)R^8$、$-(CH_2)_n-C(O)OR^8$、$-(CH_2)_n-OR^8$、$-(CH_2)_nO(CH_2)_nC(O)NHR^8$、$C_1-C_6$アルキル、$C_1-C_6$アルコキシ、$C_3-C_8$シクロアルキル、$C_6-C_{10}$アリール、５～１０員ヘテロアリール、３～１０員ヘテロシクリルまたは－(C_1-C_6アルキル)－(C_6-C_{10}アリール)で所望により置換されている３～１０員ヘテロシクリルである。
【０２１７】
ある実施態様において、各R^6は独立して３～１０員ヘテロシクリルである。
【０２１８】
ある実施態様において、各R^6は独立してハロゲン、－ＯＨ、$-NH_2$、$-NHC(O)OR^8$、$-(CH_2)_n-NHC(O)R^8$、$-(CH_2)_n-NHC(O)-(CH_2)_p-OR^8$、$-(CH_2)_n-NHR^8$、$-(CH_2)_n-NHS(O)R^8$、$-(CH_2)_n-NHS(O)_2R^8$、$-(CH_2)_n-C(O)R^8$、$-(CH_2)_n-C(O)OR^8$、$-(CH_2)_n-OR^8$、$-(CH_2)_nO(CH_2)_nC(O)NHR^8$、$C_1-C_6$アルキル、$C_1-C_6$アルコキシ、$C_3-C_8$シクロアルキル、$C_6-C_{10}$アリール、５～１０員ヘテロアリール、３～１０員ヘテロシクリルまたは－(C_1-C_6アルキル)－(C_6-C_{10}アリール)で置換され

ているＣ３～１０員ヘテロシクリルである。

【０２１９】

ある実施態様において、各Ｒ^{6}は独立してハロゲン、－ＯＨ、オキソ、－ＣＯ(ＯＲ^{8})、－(ＣＨ$_{2}$)$_{n}$－ＮＨＣ(Ｏ)－(ＣＨ$_{2}$)$_{p}$－ＯＲ^{8}、－ＣＮ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルコキシ、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルケニル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルキニル、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{8}$シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールまたはアリールである。ある実施態様において、各Ｒ^{6}は独立してハロゲン、－ＯＨ、オキソ、－ＣＯ(ＯＲ^{8})、－(ＣＨ$_{2}$)$_{n}$－ＮＨＣ(Ｏ)－(ＣＨ$_{2}$)$_{p}$－ＯＲ^{8}、－ＣＮ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルコキシ、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルケニル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルキニル、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{8}$シクロアルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールである。ある実施態様において、各Ｒ^{6}は独立してハロゲン、－ＯＨ、オキソ、－ＣＯ(ＯＲ^{8})、－(ＣＨ$_{2}$)$_{n}$－ＮＨＣ(Ｏ)－(ＣＨ$_{2}$)$_{p}$－ＯＲ^{8}、－ＣＮ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルコキシ、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルケニル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルキニル、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{8}$シクロアルキルまたはヘテロシクリルである。ある実施態様において、各Ｒ^{6}は独立してハロゲン、－ＯＨ、オキソ、－ＣＯ(ＯＲ^{8})、－(ＣＨ$_{2}$)$_{n}$－ＮＨＣ(Ｏ)－(ＣＨ$_{2}$)$_{p}$－ＯＲ^{8}、－ＣＮ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルコキシ、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルケニル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルキニルまたはＣ$_{3}$－Ｃ$_{8}$シクロアルキルである。ある実施態様において、各Ｒ^{6}は独立してハロゲン、－ＯＨ、オキソ、－ＣＯ(ＯＲ^{8})、－(ＣＨ$_{2}$)$_{n}$－ＮＨＣ(Ｏ)－(ＣＨ$_{2}$)$_{p}$－ＯＲ^{8}、－ＣＮ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルコキシ、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルケニルまたはＣ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルキニルである。ある実施態様において、各Ｒ^{6}は独立してハロゲン、－ＯＨ、オキソ、－ＣＯ(ＯＲ^{8})、－(ＣＨ$_{2}$)$_{n}$－ＮＨＣ(Ｏ)－(ＣＨ$_{2}$)$_{p}$－ＯＲ^{8}、－ＣＮ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルコキシまたはＣ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルケニルである。ある実施態様において、各Ｒ^{6}は独立してハロゲン、－ＯＨ、オキソ、－ＣＯ(ＯＲ^{8})、－(ＣＨ$_{2}$)$_{n}$－ＮＨＣ(Ｏ)－(ＣＨ$_{2}$)$_{p}$－ＯＲ^{8}、－ＣＮまたはＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルである。ある実施態様において、各Ｒ^{6}は独立してハロゲン、－ＯＨ、オキソ、－ＣＯ(ＯＲ^{8})、－(ＣＨ$_{2}$)$_{n}$－ＮＨＣ(Ｏ)－(ＣＨ$_{2}$)$_{p}$－ＯＲ^{8}または－ＣＮである。ある実施態様において、各Ｒ^{6}は独立してハロゲン、－ＯＨ、オキソ、－ＣＯ(ＯＲ^{8})または－(ＣＨ$_{2}$)$_{n}$－ＮＨＣ(Ｏ)－(ＣＨ$_{2}$)$_{p}$－ＯＲ^{8}である。ある実施態様において、各Ｒ^{6}は独立してハロゲン、－ＯＨ、オキソまたは－ＣＯ(ＯＲ^{8})である。ある実施態様において、各Ｒ^{6}は独立してハロゲン、－ＯＨまたはオキソである。ある実施態様において、各Ｒ^{6}は独立してハロゲンまたは－ＯＨである。ある実施態様において、各Ｒ^{6}はハロゲンである。

【０２２０】

ある実施態様において、各Ｒ^{6}はＯＨである。ある実施態様において、各Ｒ^{6}はオキソである。ある実施態様において、各Ｒ^{6}は－ＣＯ(ＯＲ^{8})である。ある実施態様において、各Ｒ^{6}は－(ＣＨ$_{2}$)$_{n}$－ＮＨＣ(Ｏ)－(ＣＨ$_{2}$)$_{p}$－ＯＲ^{8}である。ある実施態様において、各Ｒ^{6}はＣＮ。ある実施態様において、各Ｒ^{6}はＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルである。ある実施態様において、各Ｒ^{6}はＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルコキシである。ある実施態様において、各Ｒ^{6}はＣ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルケニルである。ある実施態様において、各Ｒ^{6}はＣ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルキニルである。ある実施態様において、各Ｒ^{6}はＣ$_{3}$－Ｃ$_{8}$シクロアルキルである。ある実施態様において、各Ｒ^{6}はヘテロシクリルである。ある実施態様において、各Ｒ^{6}はヘテロアリールである。ある実施態様において、各Ｒ^{6}はアリールである。

【０２２１】

ある実施態様において、各Ｒ^{6}は所望によりハロゲン、ＯＨ、ＮＨ$_{2}$、－ＮＨＣ(Ｏ)ＯＲ^{8}、－(ＣＨ$_{2}$)$_{n}$－ＮＨＣ(Ｏ)Ｒ^{8}、－(ＣＨ$_{2}$)$_{n}$－ＮＨＣ(Ｏ)－(ＣＨ$_{2}$)$_{p}$－ＯＲ^{8}、－(ＣＨ$_{2}$)$_{n}$－ＮＨＲ^{8}、－(ＣＨ$_{2}$)$_{n}$－ＮＨＳ(Ｏ)Ｒ^{8}、－(ＣＨ$_{2}$)$_{n}$－ＮＨＳ(Ｏ)$_{2}$Ｒ^{8}、－(ＣＨ$_{2}$)$_{n}$－Ｃ(Ｏ)Ｒ^{8}、－(ＣＨ$_{2}$)$_{n}$－Ｃ(Ｏ)ＯＲ^{8}、－(ＣＨ$_{2}$)$_{n}$－ＯＲ^{8}、－(ＣＨ$_{2}$)$_{n}$Ｏ(ＣＨ$_{2}$)$_{n}$Ｃ(Ｏ)ＮＨＲ^{8}、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルコキシ、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{8}$シクロアルキル、Ｃ$_{6}$－Ｃ$_{10}$アリール、５～１０員ヘテロアリール、３～１０員

ヘテロシクリルまたは－(Ｃ１－Ｃ６アルキル)－(Ｃ６－Ｃ１０アリール)で置換されているＣ１－Ｃ６アルキルである。

【０２２２】

ある実施態様において、各Ｒ６は所望によりハロゲン、ＯＨ、ＮＨ２、－ＮＨＣ(Ｏ)ＯＲ８、－(ＣＨ２)ｎ－ＮＨＣ(Ｏ)Ｒ８、－(ＣＨ２)ｎ－ＮＨＣ(Ｏ)－(ＣＨ２)ｐ－ＯＲ８、－(ＣＨ２)ｎ－ＮＨＲ８、－(ＣＨ２)ｎ－ＮＨＳ(Ｏ)Ｒ８、－(ＣＨ２)ｎ－ＮＨＳ(Ｏ)２Ｒ８、－(ＣＨ２)ｎ－Ｃ(Ｏ)Ｒ８、－(ＣＨ２)ｎ－Ｃ(Ｏ)ＯＲ８、－(ＣＨ２)ｎ－ＯＲ８、－(ＣＨ２)ｎＯ(ＣＨ２)ｎＣ(Ｏ)ＮＨＲ８、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ３－Ｃ８シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリルまたはアルキルアリールで置換されているＣ１－Ｃ６アルキルである。ある実施態様において、各Ｒ６は所望によりハロゲン、－ＯＨ、－ＮＨ２、－ＮＨＣ(Ｏ)ＯＲ８、－(ＣＨ２)ｎ－ＮＨＣ(Ｏ)Ｒ８、－(ＣＨ２)ｎ－ＮＨＣ(Ｏ)－(ＣＨ２)ｐ－ＯＲ８、－(ＣＨ２)ｎ－ＮＨＲ８、－(ＣＨ２)ｎ－ＮＨＳ(Ｏ)Ｒ８、－(ＣＨ２)ｎ－ＮＨＳ(Ｏ)２Ｒ８、－(ＣＨ２)ｎ－Ｃ(Ｏ)Ｒ８、－(ＣＨ２)ｎ－Ｃ(Ｏ)ＯＲ８、－(ＣＨ２)ｎ－ＯＲ８、－(ＣＨ２)ｎＯ(ＣＨ２)ｎＣ(Ｏ)ＮＨＲ８、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ３－Ｃ８シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリルまたはアルキルアリールで置換されているＣ１－Ｃ６アルコキシである。ある実施態様において、各Ｒ６は所望によりハロゲン、－ＯＨ、－ＮＨ２、－ＮＨＣ(Ｏ)ＯＲ８、－(ＣＨ２)ｎ－ＮＨＣ(Ｏ)Ｒ８、－(ＣＨ２)ｎ－ＮＨＣ(Ｏ)－(ＣＨ２)ｐ－ＯＲ８、－(ＣＨ２)ｎ－ＮＨＲ８、－(ＣＨ２)ｎ－ＮＨＳ(Ｏ)Ｒ８、－(ＣＨ２)ｎ－ＮＨＳ(Ｏ)２Ｒ８、－(ＣＨ２)ｎ－Ｃ(Ｏ)Ｒ８、－(ＣＨ２)ｎ－Ｃ(Ｏ)ＯＲ８、－(ＣＨ２)ｎ－ＯＲ８、－(ＣＨ２)ｎＯ(ＣＨ２)ｎＣ(Ｏ)ＮＨＲ８、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ３－Ｃ８シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリルまたはアルキルアリールで置換されているＣ２－Ｃ６アルケニルである。ある実施態様において、各Ｒ６は所望によりハロゲン、－ＯＨ、－ＮＨ２、－ＮＨＣ(Ｏ)ＯＲ８、－(ＣＨ２)ｎ－ＮＨＣ(Ｏ)Ｒ８、－(ＣＨ２)ｎ－ＮＨＣ(Ｏ)－(ＣＨ２)ｐ－ＯＲ８、－(ＣＨ２)ｎ－ＮＨＲ８、－(ＣＨ２)ｎ－ＮＨＳ(Ｏ)Ｒ８、－(ＣＨ２)ｎ－ＮＨＳ(Ｏ)２Ｒ８、－(ＣＨ２)ｎ－Ｃ(Ｏ)Ｒ８、－(ＣＨ２)ｎ－Ｃ(Ｏ)ＯＲ８、－(ＣＨ２)ｎ－ＯＲ８、－(ＣＨ２)ｎＯ(ＣＨ２)ｎＣ(Ｏ)ＮＨＲ８、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ３－Ｃ８シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリルまたはアルキルアリールで置換されているＣ２－Ｃ６アルキニルである。ある実施態様において、各Ｒ６は所望によりハロゲン、－ＯＨ、－ＮＨ２、－ＮＨＣ(Ｏ)ＯＲ８、－(ＣＨ２)ｎ－ＮＨＣ(Ｏ)Ｒ８、－(ＣＨ２)ｎ－ＮＨＣ(Ｏ)－(ＣＨ２)ｐ－ＯＲ８、－(ＣＨ２)ｎ－ＮＨＲ８、－(ＣＨ２)ｎ－ＮＨＳ(Ｏ)Ｒ８、－(ＣＨ２)ｎ－ＮＨＳ(Ｏ)２Ｒ８、－(ＣＨ２)ｎ－Ｃ(Ｏ)Ｒ８、－(ＣＨ２)ｎ－Ｃ(Ｏ)ＯＲ８、－(ＣＨ２)ｎ－ＯＲ８、－(ＣＨ２)ｎＯ(ＣＨ２)ｎＣ(Ｏ)ＮＨＲ８、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ３－Ｃ８シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリルまたはアルキルアリールで置換されているＣ３－Ｃ８シクロアルキルである。ある実施態様において、各Ｒ６は所望によりハロゲン、－ＯＨ、－ＮＨ２、－ＮＨＣ(Ｏ)ＯＲ８、－(ＣＨ２)ｎ－ＮＨＣ(Ｏ)Ｒ８、－(ＣＨ２)ｎ－ＮＨＣ(Ｏ)－(ＣＨ２)ｐ－ＯＲ８、－(ＣＨ２)ｎ－ＮＨＲ８、－(ＣＨ２)ｎ－ＮＨＳ(Ｏ)Ｒ８、－(ＣＨ２)ｎ－ＮＨＳ(Ｏ)２Ｒ８、－(ＣＨ２)ｎ－Ｃ(Ｏ)Ｒ８、－(ＣＨ２)ｎ－Ｃ(Ｏ)ＯＲ８、－(ＣＨ２)ｎ－ＯＲ８、－(ＣＨ２)ｎＯ(ＣＨ２)ｎＣ(Ｏ)ＮＨＲ８、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ３－Ｃ８シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリルまたはアルキルアリールで置換されているヘテロシクリルである。ある実施態様において、各Ｒ６は所望によりハロゲン、－ＯＨ、－ＮＨ２、－ＮＨＣ(Ｏ)ＯＲ８、－(ＣＨ２)ｎ－ＮＨＣ(Ｏ)Ｒ８、－(ＣＨ２)ｎ－ＮＨＣ(Ｏ)－(ＣＨ２)ｐ－ＯＲ８、－(ＣＨ２)ｎ－ＮＨＲ８、－(ＣＨ２)ｎ－ＮＨＳ(Ｏ)Ｒ８、－(ＣＨ２)ｎ－ＮＨＳ(Ｏ)２Ｒ８、－(ＣＨ２)ｎ－Ｃ(Ｏ)Ｒ８、－(ＣＨ２)ｎ－Ｃ(Ｏ)ＯＲ８、－(ＣＨ２)ｎ－ＯＲ８、－(ＣＨ２)ｎＯ(ＣＨ２)ｎＣ(Ｏ)ＮＨＲ８、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ３－Ｃ８シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリルまたはアルキルアリールで置換されているヘテロアリールである。ある実施態様において、各Ｒ６は所望によりハロゲン、－ＯＨ、－ＮＨ２、－ＮＨＣ(Ｏ)ＯＲ８、－(ＣＨ２)ｎ－ＮＨＣ(Ｏ)Ｒ８、－(ＣＨ

$_2)_n-NHC(O)-(CH_2)_p-OR^8$、$-(CH_2)_n-NHR^8$、$-(CH_2)_n-NHS(O)R^8$、$-(CH_2)_n-NHS(O)_2R^8$、$-(CH_2)_n-C(O)R^8$、$-(CH_2)_n-C(O)OR^8$、$-(CH_2)_n-OR^8$、$-(CH_2)_nO(CH_2)_nC(O)NHR^8$、$C_1-C_6$アルキル、$C_1-C_6$アルコキシ、$C_3-C_8$シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリルまたはアルキルアリールで置換されているアリールである。

【０２２３】

ある実施態様において、２個のR^6は、それらが結合している原子と一体となって、C_3-C_8シクロアルキル、C_6-C_{10}アリール、５～１０員ヘテロアリールまたは３～１０員ヘテロシクリルを形成する。

【０２２４】

ある実施態様において、２個のR^6は、それらが結合している原子と一体となって、C_6-C_{10}アリールを形成する。

【０２２５】

ある実施態様において、２個のR^6は、それらが結合している原子と一体となって、５～１０員ヘテロアリールを形成する。

【０２２６】

ある実施態様において、２個のR^6は、それらが結合している原子と一体となって、３～１０員ヘテロシクリルを形成する。

【０２２７】

ある実施態様において、２個のR^6が介在する原子と一体となってC_3-C_8シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールを形成する。ある実施態様において、２個のR^6は、介在する原子と一体となって、C_3-C_8シクロアルキルを形成する。ある実施態様において、２個のR^6は、介在する原子と一体となって、アリールを形成する。ある実施態様において、２個のR^6は、介在する原子と一体となって、ヘテロシクリルを形成する。ある実施態様において、２個のR^6は、介在する原子と一体となって、ヘテロアリールを形成する。

【０２２８】

ある実施態様において、２個のジェミナルR^6は、それらが結合している炭素原子と一体となってオキソを形成する。

【０２２９】

ある実施態様において、各R^7は独立してハロゲン、－ＯＨ、$-C(O)OR^8$、C_1-C_6アルキル、C_1-C_6ヒドロキシアルキル、C_1-C_6アルコキシ、C_2-C_6アルケニル、C_2-C_6アルキニル、C_3-C_8シクロアルキル、C_6-C_{10}アリール、５～１０員ヘテロアリールまたは３～１０員ヘテロシクリルである。

【０２３０】

ある実施態様において、各R^7は独立してC_6-C_{10}アリールである。

【０２３１】

ある実施態様において、各R^7は独立して５～１０員ヘテロアリールである。

【０２３２】

ある実施態様において、各R^7は独立して３～１０員ヘテロシクリルである。

【０２３３】

ある実施態様において、各R^7は独立してハロゲン、－ＯＨ、$-C(O)OR^8$、C_1-C_6アルキル、C_1-C_6アルコキシ、C_2-C_6アルケニル、C_2-C_6アルキニル、C_3-C_8シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールまたはアリールである。ある実施態様において、各R^7はハロゲンである。ある実施態様において、各R^7は－ＯＨである。ある実施態様において、各R^7は$-C(O)OR^8$である。ある実施態様において、各R^7はC_1-C_6アルキルである。ある実施態様において、各R^7はC_1-C_6アルコキシである。ある実施態様において、各R^7はC_2-C_6アルケニルである。ある実施態様において、各R^7はC_2-C_6アルキニルである。ある実施態様において、各R^7はC_3-C_8シクロアルキルである。ある実施態様において、各R^7はヘテロシクリルである

。ある実施態様において、各R^7はヘテロアリールである。ある実施態様において、各R^7はアリールである。

【０２３４】

ある実施態様において、２個のR^7は、それらが結合している原子と一体となって、C_3－C_8シクロアルキル、C_6－C_{10}アリール、５～１０員ヘテロアリールまたは３～１０員ヘテロシクリルを形成する。

【０２３５】

ある実施態様において、２個のR^7は、それらが結合している原子と一体となって、C_6－C_{10}アリールを形成する。

【０２３６】

ある実施態様において、２個のR^7は、それらが結合している原子と一体となって、５～１０員ヘテロアリールを形成する。

【０２３７】

ある実施態様において、２個のR^7は、それらが結合している原子と一体となって、３～１０員ヘテロシクリルを形成する。

【０２３８】

ある実施態様において、２個のR^7が介在する原子と一体となってC_3－C_8シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールを形成する。ある実施態様において、２個のR^7は、介在する原子と一体となって、C_3－C_8シクロアルキルを形成する。ある実施態様において、２個のR^7は、介在する原子と一体となって、アリールを形成する。ある実施態様において、２個のR^7は、介在する原子と一体となって、ヘテロシクリルを形成する。ある実施態様において、２個のR^7は、介在する原子と一体となって、ヘテロアリールを形成する。

【０２３９】

ある実施態様において、２個のジェミナルR^7は、それらが結合している炭素原子と一体となってオキソを形成する。

【０２４０】

ある実施態様において、R^8はＨ、－ＯＨ、C_1－C_6アルキル、C_1－C_6アルコキシ、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_3－C_8シクロアルキル、C_6－C_{10}アリール、５～１０員ヘテロアリールまたは３～１０員ヘテロシクリルであり、ここで、該アルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールは所望により１以上のR^9で置換されている。

【０２４１】

ある実施態様において、R^8はＨ、－ＯＨ、C_1－C_6アルキル、C_1－C_6アルコキシ、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_3－C_8シクロアルキル、C_6－C_{10}アリール、５～１０員ヘテロアリールまたは３～１０員ヘテロシクリルである。

【０２４２】

ある実施態様において、R^8はＨ、－ＯＨ、C_1－C_6アルキル、C_1－C_6アルコキシ、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_3－C_8シクロアルキル、C_6－C_{10}アリール、５～１０員ヘテロアリールまたは３～１０員ヘテロシクリルであり、ここで、該アルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールは１以上のR^9で置換されている。

【０２４３】

ある実施態様において、R^8は所望により１以上のR^9で置換されているC_6－C_{10}アリールである。

【０２４４】

ある実施態様において、R^8はC_6－C_{10}アリールである。

【０２４５】

ある実施態様において、R^8は１以上のR^9で置換されているC_6－C_{10}アリールである。

【０２４６】
ある実施態様において、R^8は所望により１以上のR^9で置換されている５～１０員ヘテロアリールである。
【０２４７】
ある実施態様において、R^8は５～１０員ヘテロアリールである。
【０２４８】
ある実施態様において、R^8は１以上のR^9で置換されている５～１０員ヘテロアリールである。
【０２４９】
ある実施態様において、R^8は所望により１以上のR^9で置換されている３～１０員ヘテロシクリルである。
【０２５０】
ある実施態様において、R^8は３～１０員ヘテロシクリルである。
【０２５１】
ある実施態様において、R^8は１以上のR^9で置換されている３～１０員ヘテロシクリルである。
【０２５２】
ある実施態様において、R^8はＨ、－ＯＨ、C_1－C_6アルキル、C_1－C_6アルコキシ、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_3－C_8シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールまたはアリールであり、ここで、該アルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールは所望により１以上のR^9で置換されている。
【０２５３】
ある実施態様において、R^8はＨである。ある実施態様において、R^8は－ＯＨである。ある実施態様において、R^8はC_1－C_6アルキルである。ある実施態様において、R^8はC_1－C_6アルコキシである。ある実施態様において、R^8はC_2－C_6アルケニルである。ある実施態様において、R^8はC_2－C_6アルキニルである。ある実施態様において、R^8はC_3－C_8シクロアルキルである。ある実施態様において、R^8は、ヘテロアリールである。ある実施態様において、R^8はアリールである。ある実施態様において、R^8は所望により１以上のR^9で置換されているC_1－C_6アルキルである。ある実施態様において、R^8はC_1－C_6アルコキシである。ある実施態様において、R^8は所望により１以上のR^9で置換されているC_2－C_6アルケニルである。ある実施態様において、R^8は所望により１以上のR^9で置換されているC_2－C_6アルキニルである。ある実施態様において、R^8は所望により１以上のR^9で置換されているC_3－C_8シクロアルキルである。ある実施態様において、R^8は所望により１以上のR^9で置換されているヘテロアリールである。ある実施態様において、R^8は所望により１以上のR^9で置換されているアリールである。
【０２５４】
ある実施態様において、R^9は－$(CH_2)_n$－ＮＨＣ(Ｏ)－$(CH_2)_p$－OR^{10}、－ＣＮ、C_1－C_6アルキル、C_1－C_6アルコキシ、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_3－C_8シクロアルキル、C_6－C_{10}アリール、５～１０員ヘテロアリールまたは３～１０員ヘテロシクリルであり、ここで、該アルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールは所望によりハロゲン、－ＯＨ、$-NH_2$、－ＮＨＣ(Ｏ)OR^{10}、－$(CH_2)_n$－ＮＨＣ(Ｏ)R^{10}、－$(CH_2)_n$－ＮＨＣ(Ｏ)－$(CH_2)_p$－OR^{10}、－$(CH_2)_n$－NHR^{10}、－$(CH_2)_n$－ＮＨＳ(Ｏ)R^{10}、－$(CH_2)_n$－ＮＨＳ(Ｏ)$_2R^{10}$、－$(CH_2)_n$－Ｃ(Ｏ)R^{10}、－$(CH_2)_n$－Ｃ(Ｏ)OR^{10}、C_1－C_6アルキル、C_3－C_8シクロアルキル、C_6－C_{10}アリール、５～１０員ヘテロアリール、３～１０員ヘテロシクリルまたは－(C_1－C_6アルキル)－(C_6－C_{10}アリール)で置換されている。
【０２５５】

ある実施態様において、R^9は－$(CH_2)_n$－NHC(O)－$(CH_2)_p$－OR^{10}、－CN、C_1－C_6アルキル、C_1－C_6アルコキシ、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_3－C_8シクロアルキル、C_6－C_{10}アリール、５～１０員ヘテロアリールまたは３～１０員ヘテロシクリルである。

【０２５６】

ある実施態様において、R^9は－$(CH_2)_n$－NHC(O)－$(CH_2)_p$－OR^{10}、－CN、C_1－C_6アルキル、C_1－C_6アルコキシ、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_3－C_8シクロアルキル、C_6－C_{10}アリール、５～１０員ヘテロアリールまたは３～１０員ヘテロシクリルであり、ここで、該アルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールはハロゲン、－OH、－NH_2、－NHC(O)OR^{10}、－$(CH_2)_n$－NHC(O)R^{10}、－$(CH_2)_n$－NHC(O)－$(CH_2)_p$－OR^{10}、－$(CH_2)_n$－NHR^{10}、－$(CH_2)_n$－NHS(O)R^{10}、－$(CH_2)_n$－$NHS(O)_2R^{10}$、－$(CH_2)_n$－C(O)R^{10}、－$(CH_2)_n$－C(O)OR^{10}、C_1－C_6アルキル、C_3－C_8シクロアルキル、C_6－C_{10}アリール、５～１０員ヘテロアリール、３～１０員ヘテロシクリルまたは－(C_1－C_6アルキル)－(C_6－C_{10}アリール)で置換されている。

【０２５７】

ある実施態様において、R^9は所望によりハロゲン、－OH、－NH_2、－NHC(O)OR^{10}、－$(CH_2)_n$－NHC(O)R^{10}、－$(CH_2)_n$－NHC(O)－$(CH_2)_p$－OR^{10}、－$(CH_2)_n$－NHR^{10}、－$(CH_2)_n$－NHS(O)R^{10}、－$(CH_2)_n$－$NHS(O)_2R^{10}$、－$(CH_2)_n$－C(O)R^{10}、－$(CH_2)_n$－C(O)OR^{10}、C_1－C_6アルキル、C_3－C_8シクロアルキル、C_6－C_{10}アリール、５～１０員ヘテロアリール、３～１０員ヘテロシクリルまたは－(C_1－C_6アルキル)－(C_6－C_{10}アリール)で置換されているC_6－C_{10}アリールである。

【０２５８】

ある実施態様において、R^9はC_6－C_{10}アリールである。

【０２５９】

ある実施態様において、R^9はハロゲン、－OH、－NH_2、－NHC(O)OR^{10}、－$(CH_2)_n$－NHC(O)R^{10}、－$(CH_2)_n$－NHC(O)－$(CH_2)_p$－OR^{10}、－$(CH_2)_n$－NHR^{10}、－$(CH_2)_n$－NHS(O)R^{10}、－$(CH_2)_n$－$NHS(O)_2R^{10}$、－$(CH_2)_n$－C(O)R^{10}、－$(CH_2)_n$－C(O)OR^{10}、C_1－C_6アルキル、C_3－C_8シクロアルキル、C_6－C_{10}アリール、５～１０員ヘテロアリール、３～１０員ヘテロシクリルまたは－(C_1－C_6アルキル)－(C_6－C_{10}アリール)で置換されているC_6－C_{10}アリールである。

【０２６０】

ある実施態様において、R^9は所望によりハロゲン、－OH、－NH_2、－NHC(O)OR^{10}、－$(CH_2)_n$－NHC(O)R^{10}、－$(CH_2)_n$－NHC(O)－$(CH_2)_p$－OR^{10}、－$(CH_2)_n$－NHR^{10}、－$(CH_2)_n$－NHS(O)R^{10}、－$(CH_2)_n$－$NHS(O)_2R^{10}$、－$(CH_2)_n$－C(O)R^{10}、－$(CH_2)_n$－C(O)OR^{10}、C_1－C_6アルキル、C_3－C_8シクロアルキル、C_6－C_{10}アリール、５～１０員ヘテロアリール、３～１０員ヘテロシクリルまたは－(C_1－C_6アルキル)－(C_6－C_{10}アリール)で置換されている５～１０員ヘテロアリールである。

【０２６１】

ある実施態様において、R^9は５～１０員ヘテロアリールである。

【０２６２】

ある実施態様において、R^9はハロゲン、－OH、－NH_2、－NHC(O)OR^{10}、－$(CH_2)_n$－NHC(O)R^{10}、－$(CH_2)_n$－NHC(O)－$(CH_2)_p$－OR^{10}、－$(CH_2)_n$－NHR^{10}、－$(CH_2)_n$－NHS(O)R^{10}、－$(CH_2)_n$－$NHS(O)_2R^{10}$、－$(CH_2)_n$－C(O)R^{10}、－$(CH_2)_n$－C(O)OR^{10}、C_1－C_6アルキル、C_3－C_8シクロアルキル、C_6－C_{10}アリール、５～１０員ヘテロアリール、３～

１０員ヘテロシクリルまたは－(Ｃ１－Ｃ６アルキル)－(Ｃ６－Ｃ１０アリール)で置換されている５～１０員ヘテロアリールである。

【０２６３】

ある実施態様において、Ｒ９は所望によりハロゲン、－ＯＨ、－ＮＨ２、－ＮＨＣ(Ｏ)ＯＲ１０、－(ＣＨ２)ｎ－ＮＨＣ(Ｏ)Ｒ１０、－(ＣＨ２)ｎ－ＮＨＣ(Ｏ)－(ＣＨ２)ｐ－ＯＲ１０、－(ＣＨ２)ｎ－ＮＨＲ１０、－(ＣＨ２)ｎ－ＮＨＳ(Ｏ)Ｒ１０、－(ＣＨ２)ｎ－ＮＨＳ(Ｏ)２Ｒ１０、－(ＣＨ２)ｎ－Ｃ(Ｏ)Ｒ１０、－(ＣＨ２)ｎ－Ｃ(Ｏ)ＯＲ１０、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ３－Ｃ８シクロアルキル、Ｃ６－Ｃ１０アリール、５～１０員ヘテロアリール、３～１０員ヘテロシクリルまたは－(Ｃ１－Ｃ６アルキル)－(Ｃ６－Ｃ１０アリール)で置換されている３～１０員ヘテロシクリルである。

【０２６４】

ある実施態様において、Ｒ９は３～１０員ヘテロシクリルである。

【０２６５】

ある実施態様において、Ｒ９はハロゲン、－ＯＨ、－ＮＨ２、－ＮＨＣ(Ｏ)ＯＲ１０、－(ＣＨ２)ｎ－ＮＨＣ(Ｏ)Ｒ１０、－(ＣＨ２)ｎ－ＮＨＣ(Ｏ)－(ＣＨ２)ｐ－ＯＲ１０、－(ＣＨ２)ｎ－ＮＨＲ１０、－(ＣＨ２)ｎ－ＮＨＳ(Ｏ)Ｒ１０、－(ＣＨ２)ｎ－ＮＨＳ(Ｏ)２Ｒ１０、－(ＣＨ２)ｎ－Ｃ(Ｏ)Ｒ１０、－(ＣＨ２)ｎ－Ｃ(Ｏ)ＯＲ１０、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ３－Ｃ８シクロアルキル、Ｃ６－Ｃ１０アリール、５～１０員ヘテロアリール、３～１０員ヘテロシクリルまたは－(Ｃ１－Ｃ６アルキル)－(Ｃ６－Ｃ１０アリール)で置換されている３～１０員ヘテロシクリルである。

【０２６６】

ある実施態様において、Ｒ９は－(ＣＨ２)ｎ－ＮＨＣ(Ｏ)－(ＣＨ２)ｐ－ＯＲ１０、－ＣＮ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、Ｃ３－Ｃ３シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールまたはアリールであり、ここで、該アルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールは所望によりハロゲン、－ＯＨ、－ＮＨ２、－ＮＨＣ(Ｏ)ＯＲ１０、－(ＣＨ２)ｎ－ＮＨＣ(Ｏ)Ｒ１０、－(ＣＨ２)ｎ－ＮＨＣ(Ｏ)－(ＣＨ２)ｐ－ＯＲ１０、－(ＣＨ２)ｎ－ＮＨＲ１０、－(ＣＨ２)ｎ－ＮＨＳ(Ｏ)Ｒ１０、－(ＣＨ２)ｎ－ＮＨＳ(Ｏ)２Ｒ１０、－(ＣＨ２)ｎ－Ｃ(Ｏ)Ｒ１０、－(ＣＨ２)ｎ－Ｃ(Ｏ)ＯＲ１０、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ３－Ｃ８シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリルまたはアルキルアリールで置換されている。

【０２６７】

ある実施態様において、Ｒ９は－(ＣＨ２)ｎ－ＮＨＣ(Ｏ)－(ＣＨ２)ｐ－ＯＲ１０である。ある実施態様において、Ｒ９はＣＮ。ある実施態様において、Ｒ９はＣ１－Ｃ６アルキルである。ある実施態様において、Ｒ９はＣ１－Ｃ６アルコキシである。ある実施態様において、Ｒ９はＣ２－Ｃ６アルケニルである。ある実施態様において、Ｒ９はＣ２－Ｃ６アルキニルである。ある実施態様において、Ｒ９はＣ３－Ｃ８シクロアルキルである。ある実施態様において、Ｒ９はヘテロシクリルである。ある実施態様において、Ｒ９はヘテロアリールである。ある実施態様において、Ｒ９はアリールである。

【０２６８】

ある実施態様において、Ｒ９は所望によりハロゲン、－ＯＨ、－ＮＨ２、－ＮＨＣ(Ｏ)ＯＲ１０、－(ＣＨ２)ｎ－ＮＨＣ(Ｏ)Ｒ１０、－(ＣＨ２)ｎ－ＮＨＣ(Ｏ)－(ＣＨ２)ｐ－ＯＲ１０、－(ＣＨ２)ｎ－ＮＨＲ１０、－(ＣＨ２)ｎ－ＮＨＳ(Ｏ)Ｒ１０、－(ＣＨ２)ｎ－ＮＨＳ(Ｏ)２Ｒ１０、－(ＣＨ２)ｎ－Ｃ(Ｏ)Ｒ１０、－(ＣＨ２)ｎ－Ｃ(Ｏ)ＯＲ１０、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ３－Ｃ８シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリルまたはアルキルアリールで置換されているＣ１－Ｃ６アルキルである。ある実施態様において、Ｒ９は所望によりハロゲン、－ＯＨ、－ＮＨ２、－ＮＨＣ(Ｏ)ＯＲ１０、－(ＣＨ２)ｎ－ＮＨＣ(Ｏ)Ｒ１０、－(ＣＨ２)ｎ－ＮＨＣ(Ｏ)－(ＣＨ２)ｐ－ＯＲ１０、－(ＣＨ２)ｎ－ＮＨＲ１０、－(ＣＨ２)ｎ－ＮＨＳ(Ｏ)Ｒ１０、－(ＣＨ２)ｎ－ＮＨＳ(Ｏ)２Ｒ１０、－(ＣＨ２)ｎ－Ｃ(Ｏ)Ｒ１０、－(ＣＨ２)ｎ－Ｃ(Ｏ)ＯＲ１０、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ３－Ｃ８シクロア

ルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリルまたはアルキルアリールで置換されているC_1－C_6アルコキシである。ある実施態様において、R^9は所望によりハロゲン、－OH、－NH_2、－NHC(O)OR^{10}、－$(CH_2)_n$－NHC(O)R^{10}、－$(CH_2)_n$－NHC(O)－$(CH_2)_p$－OR^{10}、－$(CH_2)_n$－NHR^{10}、－$(CH_2)_n$－NHS(O)R^{10}、－$(CH_2)_n$－$NHS(O)_2R^{10}$、－$(CH_2)_n$－C(O)R^{10}、－$(CH_2)_n$－C(O)OR^{10}、C_1－C_6アルキル、C_3－C_8シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリルまたはアルキルアリールで置換されているC_2－C_6アルケニルである。ある実施態様において、R^9は所望によりハロゲン、－OH、－NH_2、－NHC(O)OR^{10}、－$(CH_2)_n$－NHC(O)R^{10}、－$(CH_2)_n$－NHC(O)－$(CH_2)_p$－OR^{10}、－$(CH_2)_n$－NHR^{10}、－$(CH_2)_n$－NHS(O)R^{10}、－$(CH_2)_n$－$NHS(O)_2R^{10}$、－$(CH_2)_n$－C(O)R^{10}、－$(CH_2)_n$－C(O)OR^{10}、C_1－C_6アルキル、C_3－C_8シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリルまたはアルキルアリールで置換されているC_2－C_6アルキニルである。ある実施態様において、R^9は所望によりハロゲン、－OH、－NH_2、－NHC(O)OR^{10}、－$(CH_2)_n$－NHC(O)R^{10}、－$(CH_2)_n$－NHC(O)－$(CH_2)_p$－OR^{10}、－$(CH_2)_n$－NHR^{10}、－$(CH_2)_n$－NHS(O)R^{10}、－$(CH_2)_n$－$NHS(O)_2R^{10}$、－$(CH_2)_n$－C(O)R^{10}、－$(CH_2)_n$－C(O)OR^{10}、C_1－C_6アルキル、C_3－C_8シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリルまたはアルキルアリールで置換されているC_3－C_8シクロアルキルである。ある実施態様において、R^9は所望によりハロゲン、－OH、－NH_2、－NHC(O)OR^{10}、－$(CH_2)_n$－NHC(O)R^{10}、－$(CH_2)_n$－NHC(O)－$(CH_2)_p$－OR^{10}、－$(CH_2)_n$－NHR^{10}、－$(CH_2)_n$－NHS(O)R^{10}、－$(CH_2)_n$－$NHS(O)_2R^{10}$、－$(CH_2)_n$－C(O)R^{10}、－$(CH_2)_n$－C(O)OR^{10}、C_1－C_6アルキル、C_3－C_8シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリルまたはアルキルアリールで置換されているヘテロシクリルである。ある実施態様において、R^9は所望によりハロゲン、－OH、－NH_2、－NHC(O)OR^{10}、－$(CH_2)_n$－NHC(O)R^{10}、－$(CH_2)_n$－NHC(O)－$(CH_2)_p$－OR^{10}、－$(CH_2)_n$－NHR^{10}、－$(CH_2)_n$－NHS(O)R^{10}、－$(CH_2)_n$－$NHS(O)_2R^{10}$、－$(CH_2)_n$－C(O)R^{10}、－$(CH_2)_n$－C(O)OR^{10}、C_1－C_6アルキル、C_3－C_8シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリルまたはアルキルアリールで置換されているヘテロアリールである。ある実施態様において、R^9は所望によりハロゲン、－OH、－NH_2、－NHC(O)OR^{10}、－$(CH_2)_n$－NHC(O)R^{10}、－$(CH_2)_n$－NHC(O)－$(CH_2)_p$－OR^{10}、－$(CH_2)_n$－NHR^{10}、－$(CH_2)_n$－NHS(O)R^{10}、－$(CH_2)_n$－$NHS(O)_2R^{10}$、－$(CH_2)_n$－C(O)R^{10}、－$(CH_2)_n$－C(O)OR^{10}、C_1－C_6アルキル、C_3－C_8シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリルまたはアルキルアリールで置換されているアリールである。

【０２６９】

ある実施態様において、R^{10}はC_1－C_6アルキル、C_1－C_6アルコキシ、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_3－C_8シクロアルキル、C_6－C_{10}アリール、５～１０員ヘテロアリールまたは３～１０員ヘテロシクリルであり、ここで、該アルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールまたはアリールは所望により１以上のハロゲン、－OH、－CO(OH)、－$(CH_2)_n$－NHC(O)－$(CH_2)_p$－OR^8、－CN、C_1－C_6アルキル、C_1－C_6アルコキシ、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_3－C_8シクロアルキル、C_6－C_{10}アリール、５～１０員ヘテロアリールまたは３～１０員ヘテロシクリルで置換されている。

【０２７０】

ある実施態様において、R^{10}はC_1－C_6アルキル、C_1－C_6アルコキシ、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_3－C_8シクロアルキル、C_6－C_{10}アリール、５～１０員ヘテロアリールまたは３～１０員ヘテロシクリルである。

【０２７１】

ある実施態様において、R^{10}はC_1-C_6アルキル、C_1-C_6アルコキシ、C_2-C_6アルケニル、C_2-C_6アルキニル、C_3-C_8シクロアルキル、C_6-C_{10}アリール、５～１０員ヘテロアリールまたは３～１０員ヘテロシクリルであり、ここで、該アルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールまたはアリールは１以上のハロゲン、－ＯＨ、－ＣＯ(ＯＨ)、－$(CH_2)_n-NHC(O)-(CH_2)_p-OR^8$、－ＣＮ、$C_1-C_6$アルキル、$C_1-C_6$アルコキシ、$C_2-C_6$アルケニル、$C_2-C_6$アルキニル、$C_3-C_8$シクロアルキル、$C_6-C_{10}$アリール、５～１０員ヘテロアリールまたは３～１０員ヘテロシクリルで置換されている。

【０２７２】

ある実施態様において、R^{10}は所望により１以上のハロゲン、－ＯＨ、－ＣＯ(ＯＨ)、－$(CH_2)_n-NHC(O)-(CH_2)_p-OR^8$、－ＣＮ、$C_1-C_6$アルキル、$C_1-C_6$アルコキシ、$C_2-C_6$アルケニル、$C_2-C_6$アルキニル、$C_3-C_8$シクロアルキル、$C_6-C_{10}$アリール、５～１０員ヘテロアリールまたは３～１０員ヘテロシクリルで置換されているC_6-C_{10}アリールである。

【０２７３】

ある実施態様において、R^{10}はC_6-C_{10}アリールである。

【０２７４】

ある実施態様において、R^{10}は１以上のハロゲン、－ＯＨ、－ＣＯ(ＯＨ)、－$(CH_2)_n-NHC(O)-(CH_2)_p-OR^8$、－ＣＮ、$C_1-C_6$アルキル、$C_1-C_6$アルコキシ、$C_2-C_6$アルケニル、$C_2-C_6$アルキニル、$C_3-C_8$シクロアルキル、$C_6-C_{10}$アリール、５～１０員ヘテロアリールまたは３～１０員ヘテロシクリルで置換されているC_6-C_{10}アリールである。

【０２７５】

ある実施態様において、R^{10}は所望により１以上のハロゲン、－ＯＨ、－ＣＯ(ＯＨ)、－$(CH_2)_n-NHC(O)-(CH_2)_p-OR^8$、－ＣＮ、$C_1-C_6$アルキル、$C_1-C_6$アルコキシ、$C_2-C_6$アルケニル、$C_2-C_6$アルキニル、$C_3-C_8$シクロアルキル、$C_6-C_{10}$アリール、５～１０員ヘテロアリールまたは３～１０員ヘテロシクリルで置換されている５～１０員ヘテロアリールである。

【０２７６】

ある実施態様において、R^{10}は５～１０員ヘテロアリールである。

【０２７７】

ある実施態様において、R^{10}は１以上のハロゲン、－ＯＨ、－ＣＯ(ＯＨ)、－$(CH_2)_n-NHC(O)-(CH_2)_p-OR^8$、－ＣＮ、$C_1-C_6$アルキル、$C_1-C_6$アルコキシ、$C_2-C_6$アルケニル、$C_2-C_6$アルキニル、$C_3-C_8$シクロアルキル、$C_6-C_{10}$アリール、５～１０員ヘテロアリールまたは３～１０員ヘテロシクリルで置換されている５～１０員ヘテロアリールである。

【０２７８】

ある実施態様において、R^{10}は所望により１以上のハロゲン、－ＯＨ、－ＣＯ(ＯＨ)、－$(CH_2)_n-NHC(O)-(CH_2)_p-OR^8$、－ＣＮ、$C_1-C_6$アルキル、$C_1-C_6$アルコキシ、$C_2-C_6$アルケニル、$C_2-C_6$アルキニル、$C_3-C_8$シクロアルキル、$C_6-C_{10}$アリール、５～１０員ヘテロアリールまたは３～１０員ヘテロシクリルで置換されている３～１０員ヘテロシクリルである。

【０２７９】

ある実施態様において、R^{10}は３～１０員ヘテロシクリルである。

【０２８０】

ある実施態様において、R^{10}は１以上のハロゲン、－ＯＨ、－ＣＯ(ＯＨ)、－$(CH_2)_n-NHC(O)-(CH_2)_p-OR^8$、－ＣＮ、$C_1-C_6$アルキル、$C_1-C_6$アルコキシ、$C_2-C_6$アルケニル、$C_2-C_6$アルキニル、$C_3-C_8$シクロアルキル、$C_6-C_{10}$アリール、５～１０員ヘテロアリールまたは３～１０員ヘテロシクリルで置換されている３～１０員ヘテロシクリルである。

【０２８１】
ある実施態様において、R^{10}はC_1-C_6アルキル、C_1-C_6アルコキシ、C_2-C_6アルケニル、C_2-C_6アルキニル、C_3-C_8シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールまたはアリールであり、ここで、該アルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールまたはアリールは所望により１以上のハロゲン、－ＯＨ、－ＣＯ(ＯＨ)、$-(CH_2)_n-NHC(O)-(CH_2)_p-OR^8$、－ＣＮ、$C_1-C_6$アルキル、$C_1-C_6$アルコキシ、$C_2-C_6$アルケニル、$C_2-C_6$アルキニル、$C_3-C_8$シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールまたはアリールで置換されている。

【０２８２】
ある実施態様において、R^{10}はC_1-C_6アルキルである。ある実施態様において、R^{10}はC_1-C_6アルコキシである。ある実施態様において、R^{10}はC_2-C_6アルケニルである。ある実施態様において、R^{10}はC_2-C_6アルキニルである。ある実施態様において、R^{10}はC_3-C_8シクロアルキルである。ある実施態様において、R^{10}はヘテロシクリルである。ある実施態様において、R^{10}はヘテロアリールである。ある実施態様において、R^{10}はアリールである。

【０２８３】
ある実施態様において、R^{10}は所望により１以上のハロゲン、－ＯＨ、－ＣＯ(ＯＨ)、$-(CH_2)_n-NHC(O)-(CH_2)_p-OR^8$、－ＣＮ、$C_1-C_6$アルキル、$C_1-C_6$アルコキシ、$C_2-C_6$アルケニル、$C_2-C_6$アルキニル、$C_3-C_8$シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールまたはアリールで置換されているC_1-C_6アルキルである。ある実施態様において、R^{10}は所望により１以上のハロゲン、－ＯＨ、－ＣＯ(ＯＨ)、$-(CH_2)_n-NHC(O)-(CH_2)_p-OR^8$、－ＣＮ、$C_1-C_6$アルキル、$C_1-C_6$アルコキシ、$C_2-C_6$アルケニル、$C_2-C_6$アルキニル、$C_3-C_8$シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールまたはアリールで置換されているC_1-C_6アルコキシである。ある実施態様において、R^{10}は所望により１以上のハロゲン、－ＯＨ、－ＣＯ(ＯＨ)、$-(CH_2)_n-NHC(O)-(CH_2)_p-OR^8$、ＣＮ、$C_1-C_6$アルキル、$C_1-C_6$アルコキシ、$C_2-C_6$アルケニル、$C_2-C_6$アルキニル、$C_3-C_8$シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールまたはアリールで置換されているC_2-C_6アルケニルである。ある実施態様において、R^{10}は所望により１以上のハロゲン、－ＯＨ、－ＣＯ(ＯＨ)、$-(CH_2)_n-NHC(O)-(CH_2)_p-OR^8$、－ＣＮ、$C_1-C_6$アルキル、$C_1-C_6$アルコキシ、$C_2-C_6$アルケニル、$C_2-C_6$アルキニル、$C_3-C_8$シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールまたはアリールで置換されているC_2-C_6アルキニルである。ある実施態様において、R^{10}は所望により１以上のハロゲン、－ＯＨ、－ＣＯ(ＯＨ)、$-(CH_2)_n-NHC(O)-(CH_2)_p-OR^8$、－ＣＮ、$C_1-C_6$アルキル、$C_1-C_6$アルコキシ、$C_2-C_6$アルケニル、$C_2-C_6$アルキニル、$C_3-C_8$シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールまたはアリールで置換されているC_3-C_8シクロアルキルである。ある実施態様において、R^{10}は所望により１以上のハロゲン、－ＯＨ、－ＣＯ(ＯＨ)、$-(CH_2)_n-NHC(O)-(CH_2)_p-OR^8$、－ＣＮ、$C_1-C_6$アルキル、$C_1-C_6$アルコキシ、$C_2-C_6$アルケニル、$C_2-C_6$アルキニル、$C_3-C_8$シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールまたはアリールで置換されているヘテロシクリルである。ある実施態様において、R^{10}は所望により１以上のハロゲン、－ＯＨ、－ＣＯ(ＯＨ)、$-(CH_2)_n-NHC(O)-(CH_2)_p-OR^8$、－ＣＮ、$C_1-C_6$アルキル、$C_1-C_6$アルコキシ、$C_2-C_6$アルケニル、$C_2-C_6$アルキニル、$C_3-C_8$シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールまたはアリールで置換されているヘテロアリールである。ある実施態様において、R^{10}は所望により１以上のハロゲン、－ＯＨ、－ＣＯ(ＯＨ)、$-(CH_2)_n-NHC(O)-(CH_2)_p-OR^8$、－ＣＮ、$C_1-C_6$アルキル、$C_1-C_6$アルコキシ、$C_2-C_6$アルケニル、$C_2-C_6$アルキニル、$C_3-C_8$シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールまたはアリールで置換されているアリールである。

【０２８４】
ある実施態様において、ｑは０～４から選択される整数である。ある実施態様において、ｑは０～３から選択される整数である。ある実施態様において、ｑは０～２から選択される整数である。ある実施態様において、ｑは０および１から選択される整数である。ある実施態様において、ｑは１～４から選択される整数である。ある実施態様において、ｑは１～３から選択される整数である。ある実施態様において、ｑは１および２から選択される整数である。ある実施態様において、ｑは２～４から選択される整数である。ある実施態様において、ｑは２および３から選択される整数である。
【０２８５】
ある実施態様において、ｑは０である。ある実施態様において、ｑは１である。ある実施態様において、ｑは２である。ある実施態様において、ｑは３である。ある実施態様において、ｑは４である。
【０２８６】
ある実施態様において、ｍは０～４から選択される整数である。ある実施態様において、ｍは０～３から選択される整数である。ある実施態様において、ｍは０～２から選択される整数である。ある実施態様において、ｍは０および１から選択される整数である。ある実施態様において、ｍは１～４から選択される整数である。ある実施態様において、ｍは１～３から選択される整数である。ある実施態様において、ｍは１および２から選択される整数である。ある実施態様において、ｍは２～４から選択される整数である。ある実施態様において、ｍは２および３から選択される整数である。
【０２８７】
ある実施態様において、ｍは０である。ある実施態様において、ｍは１である。ある実施態様において、ｍは２である。ある実施態様において、ｍは３である。ある実施態様において、ｍは４である。
【０２８８】
ある実施態様において、ｎは０～６から選択される整数である。ある実施態様において、ｎは０～５から選択される整数である。ある実施態様において、ｎは０～４から選択される整数である。ある実施態様において、ｎは０～３から選択される整数である。ある実施態様において、ｎは０～２から選択される整数である。ある実施態様において、ｎは０および１から選択される整数である。ある実施態様において、ｎは１～６から選択される整数である。ある実施態様において、ｎは１～５から選択される整数である。ある実施態様において、ｎは１～４から選択される整数である。ある実施態様において、ｎは１～３から選択される整数である。ある実施態様において、ｎは１および２から選択される整数である。ある実施態様において、ｎは２～６から選択される整数である。ある実施態様において、ｎは２～５から選択される整数である。ある実施態様において、ｎは２～４から選択される整数である。ある実施態様において、ｎは２および３から選択される整数である。ある実施態様において、ｎは３～６から選択される整数である。ある実施態様において、ｎは３～５から選択される整数である。ある実施態様において、ｎは３および４から選択される整数である。ある実施態様において、ｎは４～６から選択される整数である。ある実施態様において、ｎは４および５から選択される整数である。
【０２８９】
ある実施態様において、ｎは０である。ある実施態様において、ｎは１である。ある実施態様において、ｎは２である。ある実施態様において、ｎは３である。ある実施態様において、ｎは４である。ある実施態様において、ｎは５である。ある実施態様において、ｎは６である。
【０２９０】
ある実施態様において、ｐは０～６から選択される整数である。ある実施態様において、ｐは０～５から選択される整数である。ある実施態様において、ｎは０～４から選択される整数である。ある実施態様において、ｐは０～３から選択される整数である。ある実施態様において、ｐは０～２から選択される整数である。ある実施態様において、ｐは０

および１から選択される整数である。ある実施態様において、ｐは１～６から選択される整数である。ある実施態様において、ｐは１～５から選択される整数である。ある実施態様において、ｐは１～４から選択される整数である。ある実施態様において、ｐは１～３から選択される整数である。ある実施態様において、ｐは１および２から選択される整数である。ある実施態様において、ｐは２～６から選択される整数である。ある実施態様において、ｐは２～５から選択される整数である。ある実施態様において、ｐは２～４から選択される整数である。ある実施態様において、ｐは２および３から選択される整数である。ある実施態様において、ｐは３～６から選択される整数である。ある実施態様において、ｐは３～５から選択される整数である。ある実施態様において、ｐは３および４から選択される整数である。ある実施態様において、ｐは４～６から選択される整数である。ある実施態様において、ｐは４および５から選択される整数である。

【０２９１】

ある実施態様において、ｐは０である。ある実施態様において、ｐは１である。ある実施態様において、ｐは２である。ある実施態様において、ｐは３である。ある実施態様において、ｐは４である。ある実施態様において、ｐは５である。ある実施態様において、ｐは６である。

【０２９２】

ある実施態様において、環Ａがテロアリールであり、R^1が－ＳＲ^{4}であるならば、R^4は－ＣＨ$_3$である。

【０２９３】

ある実施態様において、環Ａが６員ヘテロアリールであり、R^1が－ＳＲ^{4}であるならば、R^4は－ＣＨ$_3$である。

【０２９４】

ある実施態様において、環Ａがピリジニルであるならば、ピリジニルは少なくとも１個のR^3で置換されており、R^3はハロゲンではないまたは２個のジェミナルR^3は、それらが結合している炭素原子と一体となって、オキソを形成しない。

【０２９５】

ある実施態様において、環Ａがピリジニルであるならば、ピリジニルは少なくとも１個のR^3で置換されており、各R^3は独立して－ＣＮ、－ＯＲ^8、－ＮＨ$_2$、－ＮＨ(Ｒ^6)、－Ｎ(Ｒ^6)(Ｒ^7)、－ＮＨＣ(Ｏ)Ｒ^8、－ＣＯ(ＯＲ^8)、－Ｃ(Ｏ)Ｒ^8、－Ｃ(Ｏ)Ｎ(Ｒ^8)$_2$、－ＳＲ^8、－Ｓ(Ｏ)$_2$Ｒ^8、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_3$－Ｃ$_8$シクロアルキル、Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$アリール、５～１０員ヘテロアリールまたは３～１０員ヘテロシクリルであり、ここで、該アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールが所望により１以上のR^6で置換されておりまたは２個のR^3は、それらが結合している原子と一体となってＣ$_3$－Ｃ$_8$シクロアルキル、Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$アリール、５～１０員ヘテロアリールまたは３～１０員ヘテロシクリルを形成し、ここで、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールは所望により１以上のR^7で置換されている。

【０２９６】

ある実施態様において、環Ａが少なくとも１個のR^3で置換されたピリミジニルであるならば、R^3は－ＳＲ^{8}または－Ｓ(Ｏ)$_2$Ｒ^{8}ではない。

【０２９７】

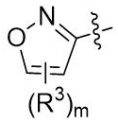
ある実施態様において、環Ａが少なくとも１個のR^3で置換されたピリミジニルであるならば、各R^3は独立してハロゲン、－ＣＮ、－ＯＲ^8、－ＮＨ$_2$、－ＮＨ(Ｒ^6)、－Ｎ(Ｒ^6)(Ｒ^7)、－ＮＨＣ(Ｏ)Ｒ^8、－ＣＯ(ＯＲ^8)、－Ｃ(Ｏ)Ｒ^8、－Ｃ(Ｏ)Ｎ(Ｒ^8)$_2$、－ＳＲ^8、－Ｓ(Ｏ)$_2$Ｒ^8、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_3$－Ｃ$_8$シクロアルキル、Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$アリール、５～１０員ヘテロアリールまたは３～１０員ヘテロシクリルであり、ここで、該アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールは所望により１以上のR^6で置換されているかまたは
２個のR^3は、それらが結合している原子と一体となってＣ$_3$－Ｃ$_8$シクロアルキル、Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$アリール、５～１０員ヘテロアリールまたは３～１０員ヘテロシクリルを形成

し、ここで、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールは所望により１以上のＲ^{7}で置換されているかまたは
２個のジェミナルＲ^{3}は、それらが結合している炭素原子と一体となってオキソを形成する。

【０２９８】

ある実施態様において、環Ａが

【化４１】

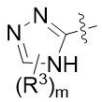


であるならば、Ｒ^{3}は少なくとも１個のＲ^{6}で置換されている５員ヘテロアリールである。

【０２９９】

ある実施態様において、環Ａが

【化４２】

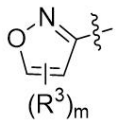


であり、Ｒ^{1}はフェニルであるならば、フェニルは少なくとも１個のＲ^{5}で置換されている。

【０３００】

ある実施態様において、環Ａが

【化４３】

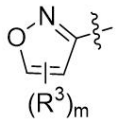


であり、ｍが１または２であるならば、Ｒ^{1}は少なくとも１個のＲ^{5}で置換されているフェニルであり、Ｒ^{5}はＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルまたはＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルコキシではない。

【０３０１】

ある実施態様において、環Ａが

【化４４】

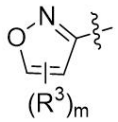


であり、ｍが１または２であるならば、Ｒ^{1}は少なくとも１個のＲ^{5}で置換されているフェニルであり、各Ｒ^{5}は独立して－ＯＨ、ハロゲン、－Ｃ(Ｏ)ＯＨ、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルケニルまたはＣ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルキニルであり、ここで、該アルケニルまたはアルキニルは所望によりハロゲン、ＯＨまたはＮＨ$_{2}$で置換されている。

【０３０２】

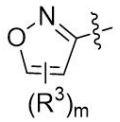
ある実施態様において、環Ａが

【化４５】



であり、Ｒ^{1}が６員ヘテロアリールであるならば、Ｒ^{2}はメチルではない。

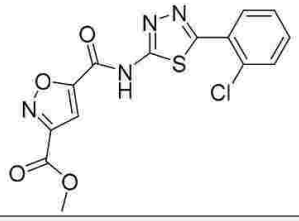
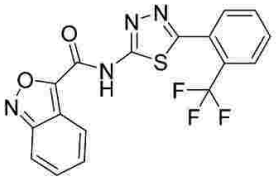
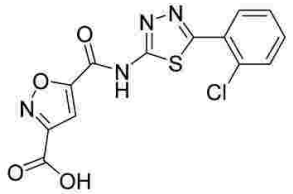
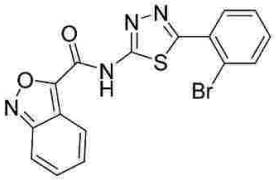
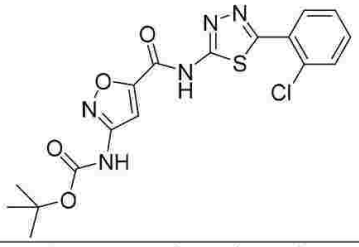
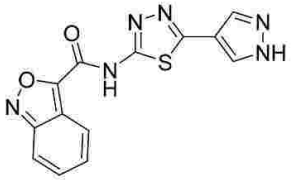
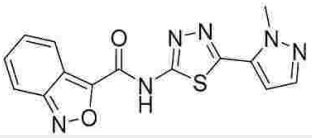
【０３０３】
ある実施態様において、環Ａが
【化４６】



であり、Ｒ^{1}が６員ヘテロアリールであるならば、Ｒ^{2}はＨまたはＣ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルキルである。
【０３０４】
ある実施態様において、化合物はＮ－(５－(３－クロロフェニル)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－３－メチルイソキサゾール－５－カルボキサミドではない。
【０３０５】
ある実施態様において、化合物はＮ－(５－(４－クロロフェニル)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－３－メトキシイソキサゾール－５－カルボキサミドではない。
【０３０６】
ある実施態様において、式(Ｉ)の化合物は表１に提供される化合物から選択される化合物である。
【０３０７】
ある実施態様において、式(Ｉ)の化合物は表１に提供される化合物から選択される化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、標識同位体もしくは互変異性体である。
【０３０８】
ある実施態様において、式(Ｉ)の化合物は表１に提供される化合物から選択される化合物またはその薬学的に許容される塩である。
【０３０９】
ある実施態様において、式(Ｉ)の化合物は表１に提供される化合物から選択される化合物またはその水和物である。
【０３１０】
ある実施態様において、式(Ｉ)の化合物は表１に提供される化合物から選択される化合物またはその溶媒和物である。
【０３１１】
ある実施態様において、式(Ｉ)の化合物は表１に提供される化合物から選択される化合物またはそのプロドラッグである。
【０３１２】
ある実施態様において、式(Ｉ)の化合物は表１に提供される化合物から選択される化合物またはその立体異性体である。
【０３１３】
ある実施態様において、式(Ｉ)の化合物は表１に提供される化合物から選択される化合物またはその標識同位体である。
【０３１４】
ある実施態様において、式(Ｉ)の化合物は表１に提供される化合物から選択される化合物またはその互変異性体である。
【０３１５】
任意に割り当てた立体化学は、アスタリスク(＊)を付して指定する。

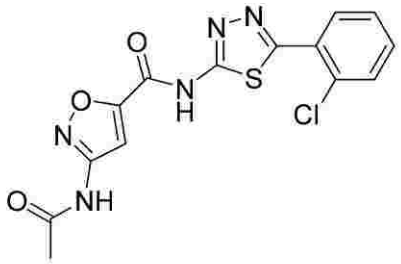
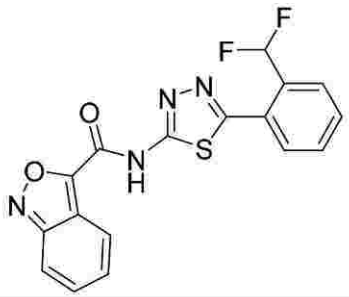
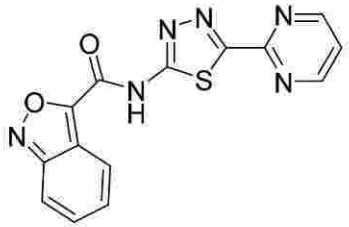
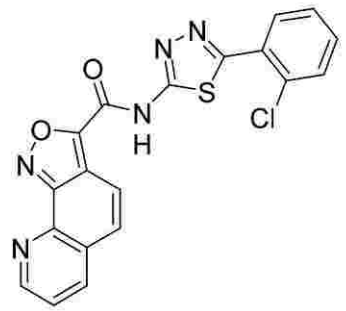
【表１】

表１．

#	化合物名／構造	#	化合物名／構造
1	メチル ５－((５－(２－クロロフェニル)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)カルバモイル)イソキサゾール－３－カルボキシラート 	143	Ｎ－(５－(２－(トリフルオロメチル)フェニル)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)ベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボキサミド 
2	５－((５－(２－クロロフェニル)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)カルバモイル)イソキサゾール－３－カルボン酸 	144	Ｎ－[５－(２－ブロモフェニル)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル]－２，１－ベンゾオキサゾール－３－カルボキサミド 
3	ｔｅｒｔ－ブチル (５－((５－(２－クロロフェニル)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)カルバモイル)イソキサゾール－３－イル)カルバメート 	145	Ｎ－(５－(１Ｈ－ピラゾール－４－イル)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)ベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボキサミド 
4	３－アミノ－Ｎ－(５－(２－クロロフェニル)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)イソキサゾール－５－カルボキサミド 	146	Ｎ－(５－(１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)ベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボキサミド 

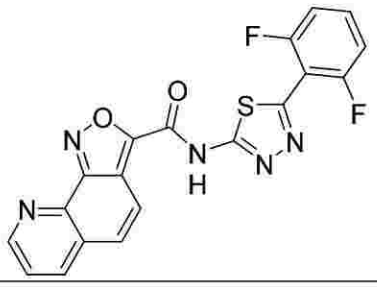
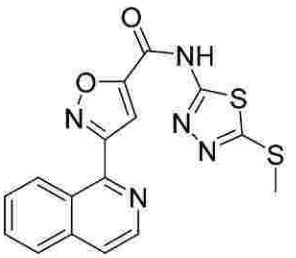
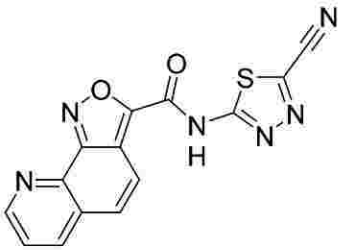
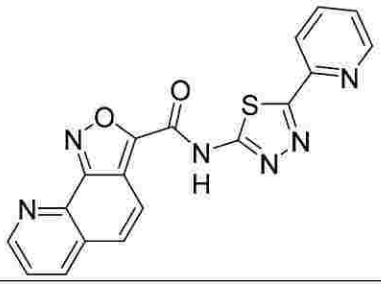
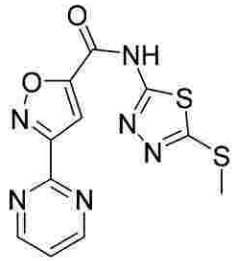
【表２】

表１．

#	化合物名／構造	#	化合物名／構造
5	３－アセトアミド－Ｎ－(５－(２－クロロフェニル)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)イソキサゾール－５－カルボキサミド 	147	Ｎ－(５－(２－(ジフルオロメチル)フェニル)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)ベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボキサミド 
6	Ｎ－(５－(２－クロロフェニル)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)イソキサゾール－５－カルボキサミド 	148	Ｎ－(５－(ピリミジン－２－イル)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)ベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボキサミド 
7	Ｎ－(５－(２－クロロフェニル)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)イソキサゾロ[４，３－ｈ]キノリン－３－カルボキサミド 	149	Ｎ－(５－(メチルチオ)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)－５－(２－フェニルピペリジン－１－イル)－１，３，４－オキサジアゾール－２－カルボキサミド 

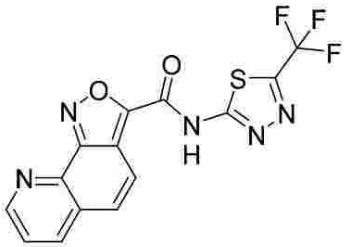
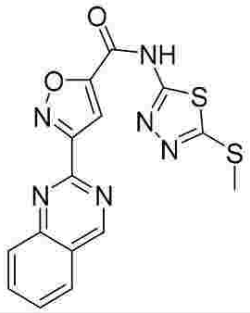
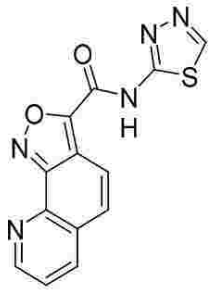
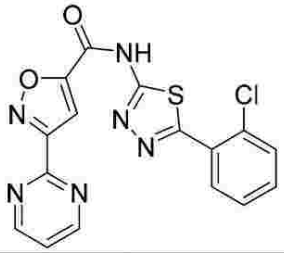
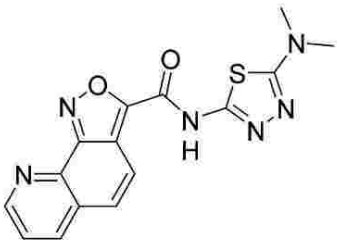
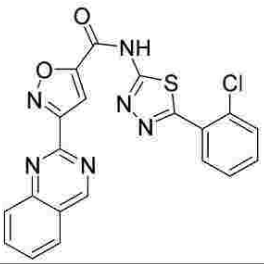
【表３】

表１．

#	化合物名／構造	#	化合物名／構造
8	Ｎ－(５－(２，６－ジフルオロフェニル)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)イソキサゾロ[４，３－ｈ]キノリン－３－カルボキサミド 	150	３－(イソキノリン－１－イル)－Ｎ－(５－(メチルチオ)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)イソキサゾール－５－カルボキサミド 
9	Ｎ－(５－シアノ－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)イソキサゾロ[４，３－ｈ]キノリン－３－カルボキサミド 	151	３－(２，３－ジフルオロフェニル)－Ｎ－(５－(メチルチオ)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)イソキサゾール－５－カルボキサミド 
10	Ｎ－(５－(ピリジン－２－イル)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)イソキサゾロ[４，３－ｈ]キノリン－３－カルボキサミド 	152	Ｎ－(５－(メチルチオ)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)－３－(ピリミジン－２－イル)イソキサゾール－５－カルボキサミド 

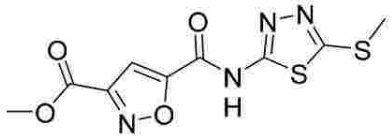
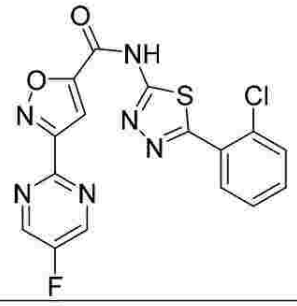
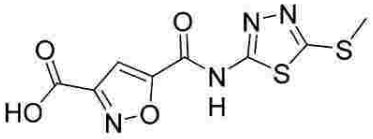
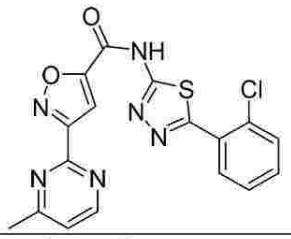
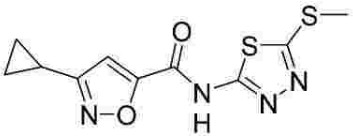
【表４】

表１．

#	化合物名／構造	#	化合物名／構造
12	Ｎ－(５－(トリフルオロメチル)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)イソキサゾロ[４，３－ｈ]キノリン－３－カルボキサミド 	153	Ｎ－(５－(メチルチオ)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)－３－(キナゾリン－２－イル)イソキサゾール－５－カルボキサミド 
13	Ｎ－(１，３，４－チアジアゾール－２－イル)イソキサゾロ[４，３－ｈ]キノリン－３－カルボキサミド 	154	Ｎ－(５－(２－クロロフェニル)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)－３－(ピリミジン－２－イル)イソキサゾール－５－カルボキサミド 
14	Ｎ－(５－(ジメチルアミノ)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)イソキサゾロ[４，３－ｈ]キノリン－３－カルボキサミド 	155	Ｎ－(５－(２－クロロフェニル)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)－３－(キナゾリン－２－イル)イソキサゾール－５－カルボキサミド 

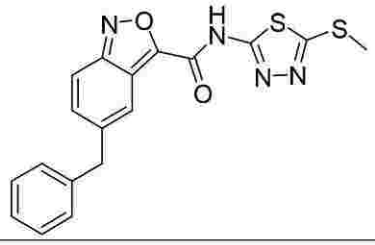
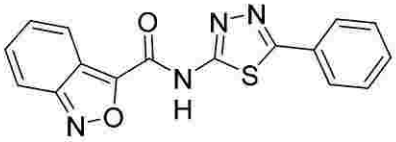
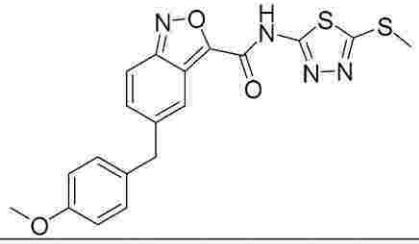
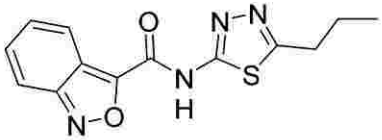
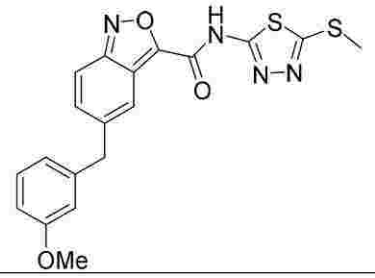
【表５】

表１．

#	化合物名／構造	#	化合物名／構造
15	メチル　５－((５－(メチルチオ)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)カルバモイル)イソキサゾール－３－カルボキシラート 	156	Ｎ－(５－(２－クロロフェニル)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)－３－(５－フルオロピリミジン－２－イル)イソキサゾール－５－カルボキシサミド 
16	５－((５－(メチルチオ)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)カルバモイル)イソキサゾール－３－カルボン酸 	157	Ｎ－(５－(２－クロロフェニル)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)－３－(４－メチルピリミジン－２－イル)イソキサゾール－５－カルボキシサミド 
17	３－シクロプロピル－Ｎ－(５－(メチルチオ)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)イソキサゾール－５－カルボキシサミド 	158	Ｎ－(５－(２－クロロフェニル)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)－３－(５－メチルピリミジン－２－イル)イソキサゾール－５－カルボキシサミド 

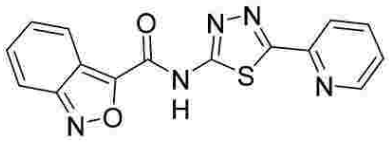
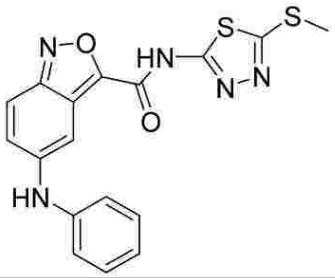
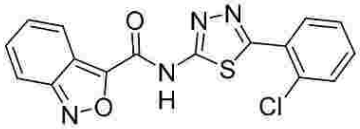
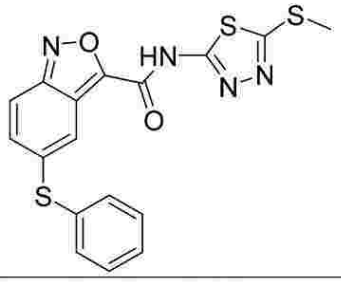
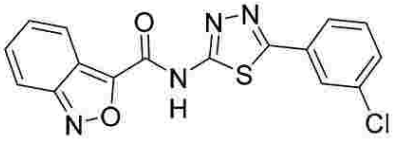
【表６】

表１．

#	化合物名／構造	#	化合物名／構造
18	Ｎ－(５－(ジフルオロメチル)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)ベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボキサミド 	159	５－ベンジル－Ｎ－(５－(メチルチオ)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)ベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボキサミド 
19	Ｎ－(５－フェニル－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)ベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボキサミド 	160	５－(４－メトキシベンジル)－Ｎ－(５－(メチルチオ)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)ベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボキサミド 
20	Ｎ－(５－プロピル－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)ベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボキサミド 	161	５－(３－メトキシベンジル)－Ｎ－(５－(メチルチオ)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)ベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボキサミド 

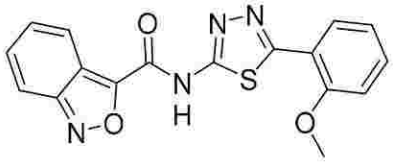
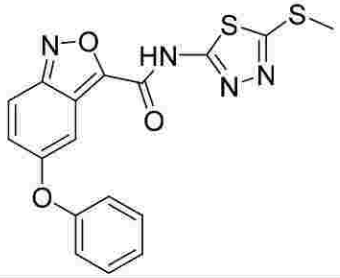
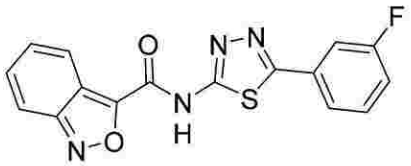
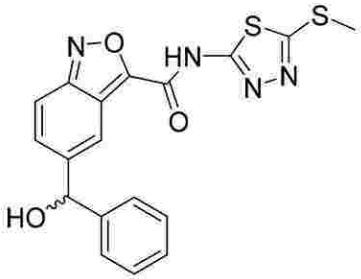
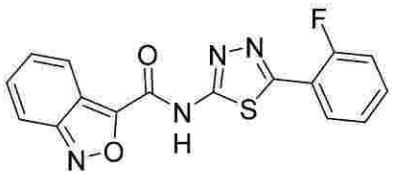
【表７】

表１．

#	化合物名／構造	#	化合物名／構造
21	Ｎ－(５－(ピリジン－２－イル)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)ベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボキサミド 	162	Ｎ－(５－(メチルチオ)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)－５－(フェニルアミノ)ベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボキサミド 
22	Ｎ－(５－(２－クロロフェニル)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)ベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボキサミド 	163	Ｎ－(５－(メチルチオ)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)－５－(フェニルチオ)ベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボキサミド 
23	Ｎ－(５－(３－クロロフェニル)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)ベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボキサミド 	164	Ｎ－(５－(メチルチオ)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)－５－(フェニルスルホニル)ベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボキサミド 

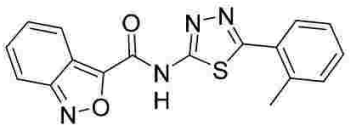
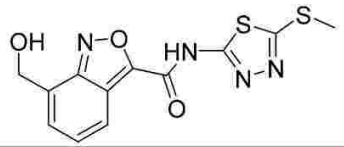
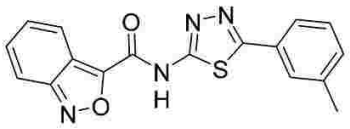
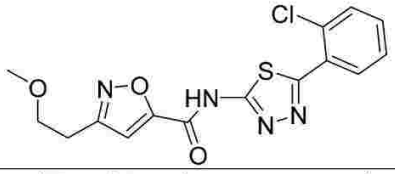
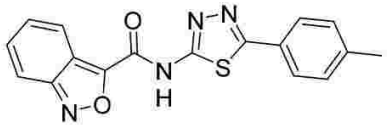
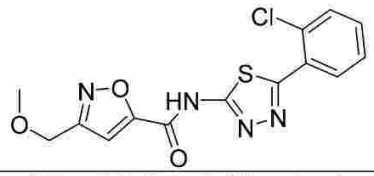
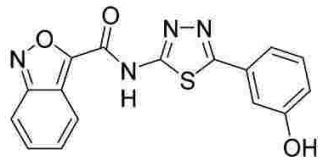
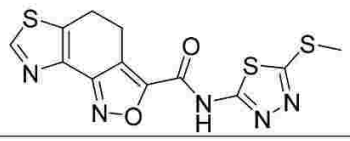
【表８】

表１．

#	化合物名／構造	#	化合物名／構造
24	Ｎ－（５－（２－メトキシフェニル）－１，３，４－チアジアゾール－２－イル）ベンゾ［ｃ］イソキサゾール－３－カルボキサミド 	165	Ｎ－（５－（メチルチオ）－１，３，４－チアジアゾール－２－イル）－５－フェノキシベンゾ［ｃ］イソキサゾール－３－カルボキサミド 
25	Ｎ－（５－（３－フルオロフェニル）－１，３，４－チアジアゾール－２－イル）ベンゾ［ｃ］イソキサゾール－３－カルボキサミド 	166	５－（ヒドロキシ（フェニル）メチル）－Ｎ－（５－（メチルチオ）－１，３，４－チアジアゾール－２－イル）ベンゾ［ｃ］イソキサゾール－３－カルボキサミド 
26	Ｎ－（５－（２－フルオロフェニル）－１，３，４－チアジアゾール－２－イル）ベンゾ［ｃ］イソキサゾール－３－カルボキサミド 	167	５－ベンゾイル－Ｎ－（５－（メチルチオ）－１，３，４－チアジアゾール－２－イル）ベンゾ［ｃ］イソキサゾール－３－カルボキサミド 

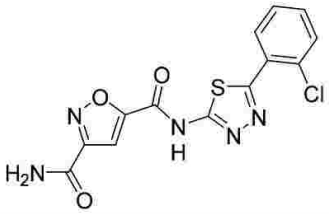
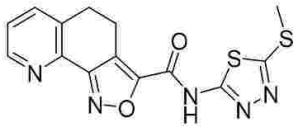
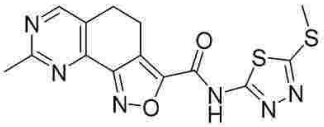
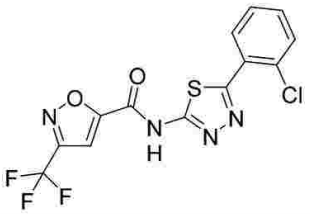
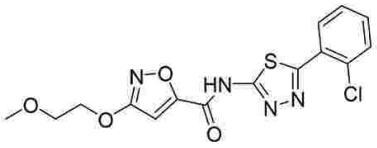
【表９】

表１．

#	化合物名／構造	#	化合物名／構造
27	Ｎ－(５－(ｏ－トリル)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)ベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボキサミド 	168	７－(ヒドロキシメチル)－Ｎ－(５－(メチルチオ)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)ベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボキサミド 
28	Ｎ－(５－(ｍ－トリル)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)ベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボキサミド 	169	Ｎ－(５－(２－クロロフェニル)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)－３－(２－メトキシエチル)イソキサゾール－５－カルボキサミド 
29	Ｎ－(５－(ｐ－トリル)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)ベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボキサミド 	170	Ｎ－(５－(２－クロロフェニル)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)－３－(メトキシメチル)イソキサゾール－５－カルボキサミド 
30	Ｎ－(５－(３－ヒドロキシフェニル)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)ベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボキサミド 	171	Ｎ－(５－(メチルチオ)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)－４，５－ジヒドロチアゾロ[５’，４’：５，６]ベンゾ[１，２－ｃ]イソキサゾール－３－カルボキサミド 

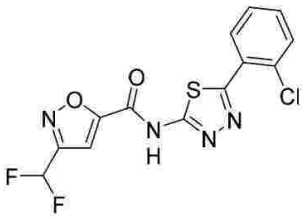
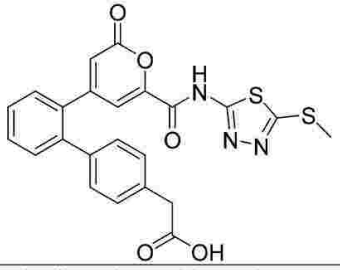
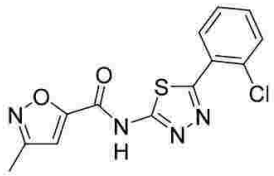
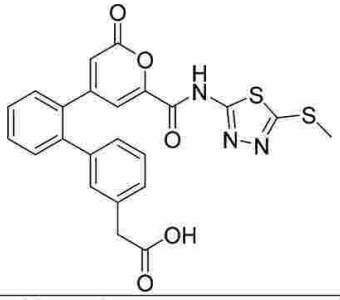
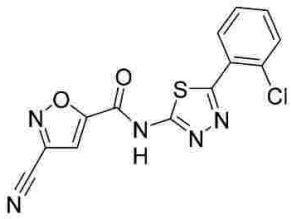
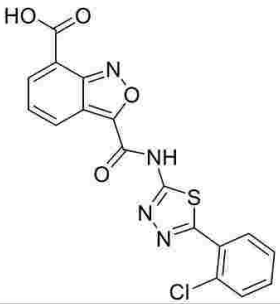
【表１０】

表１．

#	化合物名／構造	#	化合物名／構造
31	Ｎ－(５－(２－クロロフェニル)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)－３－メトキシイソキサゾール－５－カルボキサミド 	172	６－メトキシ－Ｎ－(５－(メチルチオ)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)－４，５－ジヒドロナフト[１，２－ｃ]イソキサゾール－３－カルボキサミド 
32	Ｎ^{5}－(５－(２－クロロフェニル)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)イソキサゾール－３，５－ジカルボキサミド 	173	Ｎ－(５－(メチルチオ)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)－４，５－ジヒドロイソキサゾロ[４，３－ｈ]キノリン－３－カルボキサミド 
33	Ｎ－(５－(２－クロロフェニル)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)－３－エチルイソキサゾール－５－カルボキサミド 	174	８－メチル－Ｎ－(５－(メチルチオ)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)－４，５－ジヒドロイソキサゾロ[４，３－ｈ]キナゾリン－３－カルボキサミド 
34	Ｎ－(５－(２－クロロフェニル)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)－３－(トリフルオロメチル)イソキサゾール－５－カルボキサミド 	175	Ｎ－(５－(２－クロロフェニル)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)－３－(２－メトキシエトキシ)イソキサゾール－５－カルボキサミド 

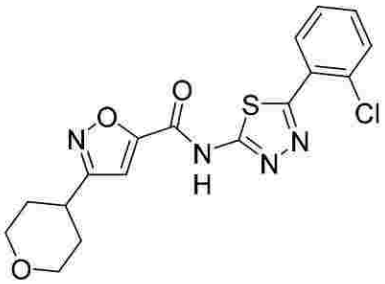
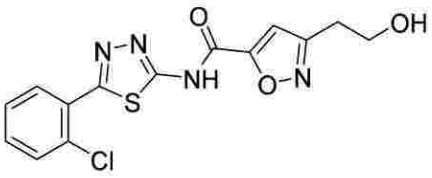
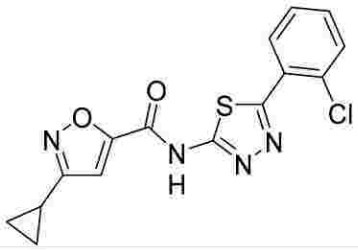
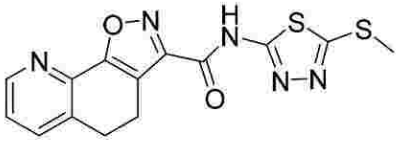
【表１１】

表１．

#	化合物名／構造	#	化合物名／構造
35	Ｎ－(５－(２－クロロフェニル)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)－３－(ジフルオロメチル)イソキサゾール－５－カルボキサミド 	176	２－(２’－(６－((５－(メチルチオ)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)カルバモイル)－２－オキソ－２Ｈ－ピラン－４－イル)－[１，１’－ビフェニル]－４－イル)酢酸 
36	Ｎ－(５－(２－クロロフェニル)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)－３－メチルイソキサゾール－５－カルボキサミド 	177	２－(２’－(６－((５－(メチルチオ)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)カルバモイル)－２－オキソ－２Ｈ－ピラン－４－イル)－[１，１’－ビフェニル]－３－イル)酢酸 
37	Ｎ－(５－(２－クロロフェニル)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)－３－シアノイソキサゾール－５－カルボキサミド 	178	３－((５－(２－クロロフェニル)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)カルバモイル)ベンゾ[ｃ]イソキサゾール－７－カルボン酸 

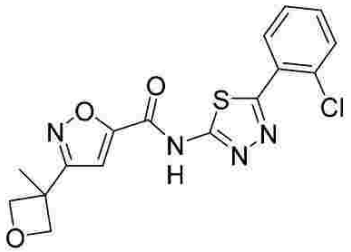
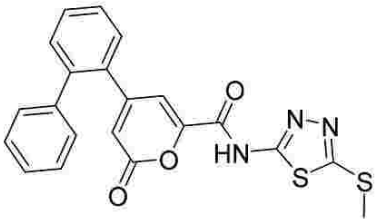
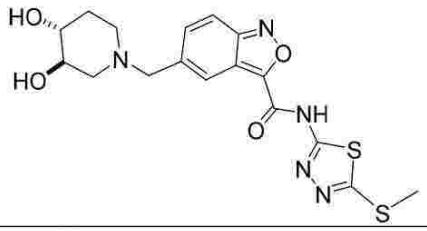
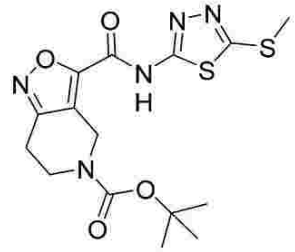
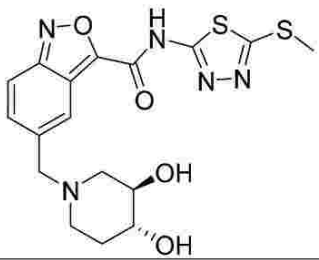
【表１２】

表１．

#	化合物名／構造	#	化合物名／構造
38	Ｎ－(５－(２－クロロフェニル)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)－３－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)イソキサゾール－５－カルボキサミド 	179	Ｎ－(５－(２－クロロフェニル)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)－３－(２－ヒドロキシエチル)イソキサゾール－５－カルボキサミド 
39	Ｎ－(５－(２－クロロフェニル)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)－３－シクロプロピルイソキサゾール－５－カルボキサミド 	180	Ｎ－(５－(メチルチオ)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)－４，５－ジヒドロイソキサゾロ[４，５－ｈ]キノリン－３－カルボキサミド 
40	Ｎ－(５－(２－クロロフェニル)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)－３－イソプロピルイソキサゾール－５－カルボキサミド 	181	７－メチル－Ｎ－(５－(メチルチオ)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)－４，５－ジヒドロチアゾロ[５’，４’：５，６]ベンゾ[１，２－ｃ]イソキサゾール－３－カルボキサミド 

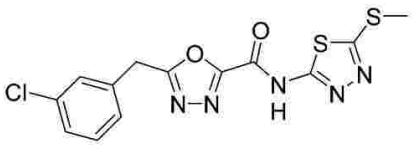
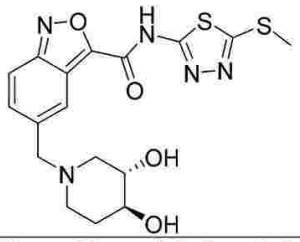
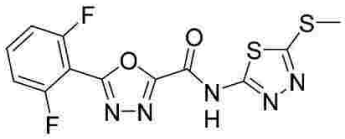
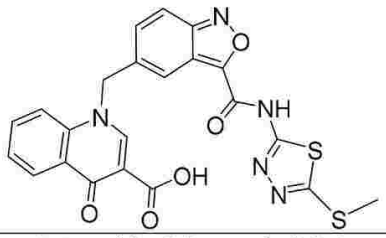
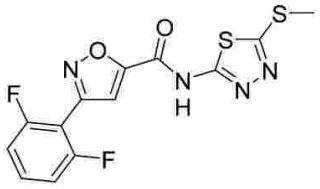
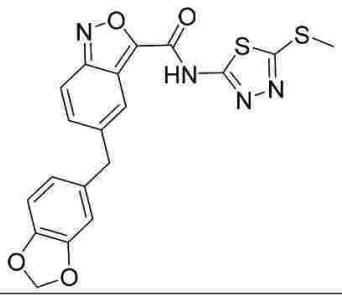
【表１３】

表１．

#	化合物名／構造	#	化合物名／構造
41	Ｎ－(５－(２－クロロフェニル)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)－３－(３－メチルオキセタン－３－イル)イソキサゾール－５－カルボキサミド 	182	４－([１，１’－ビフェニル]－２－イル)－Ｎ－(５－(メチルチオ)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)－２－オキソ－２Ｈ－ピラン－６－カルボキサミド 
42	１－ベンジル－Ｎ－(５－(メチルチオ)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボキサミド 	Rac-183	５－((３，４－ｒａｃ－ｔｒａｎｓ－ジヒドロキシピペリジン－１－イル)メチル)－Ｎ－(５－(メチルチオ)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)ベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボキサミド 
43	ｔｅｒｔ－ブチル ３－((５－(メチルチオ)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)カルバモイル)－６，７－ジヒドロイソキサゾロ[４，３－ｃ]ピリジン－５(４Ｈ)－カルボキシラート 	183A	５－(((３Ｒ，４Ｒ)－３，４－ジヒドロキシピペリジン－１－イル)メチル)－Ｎ－(５－(メチルチオ)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)ベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボキサミド 

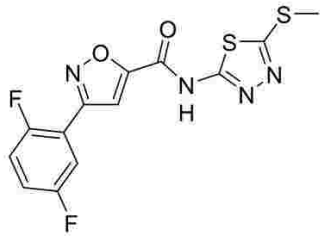
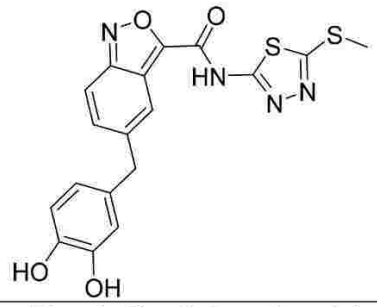
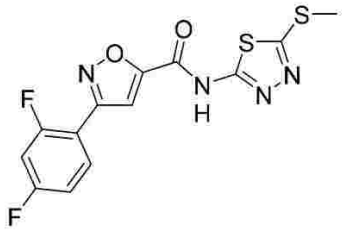
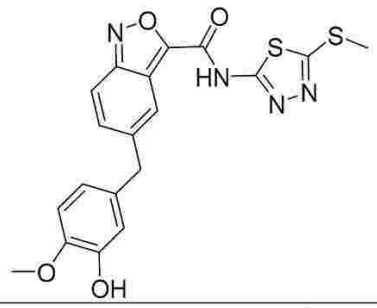
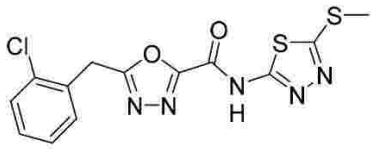
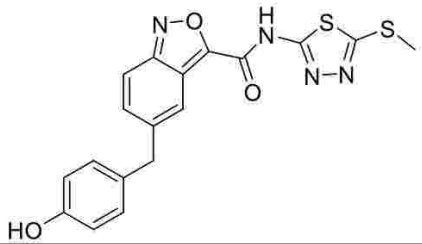
【表１４】

表１．

#	化合物名／構造	#	化合物名／構造
44	５－(３－クロロベンジル)－Ｎ－(５－(メチルチオ)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)－１，３，４－オキサジアゾール－２－カルボキサミド 	183 B	５－(((３Ｓ，４Ｓ)－３，４－ジヒドロキシピペリジン－１－イル)メチル)－Ｎ－(５－(メチルチオ)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)ベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボキサミド 
45	５－(２，６－ジフルオロフェニル)－Ｎ－(５－(メチルチオ)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)－１，３，４－オキサジアゾール－２－カルボキサミド 	184	１－((３－((５－(メチルチオ)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)カルバモイル)ベンゾ[ｃ]イソキサゾール－５－イル)メチル)－４－オキソ－１，４－ジヒドロキノリン－３－カルボン酸 
46	３－(２，６－ジフルオロフェニル)－Ｎ－(５－(メチルチオ)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)イソキサゾール－５－カルボキサミド 	185	５－(ベンゾ[ｄ][１，３]ジオキソール－５－イルメチル)－Ｎ－(５－(メチルチオ)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)ベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボキサミド 

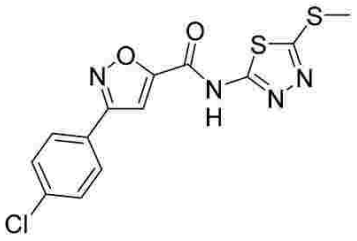
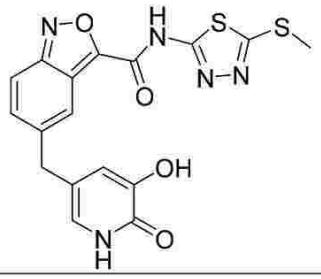
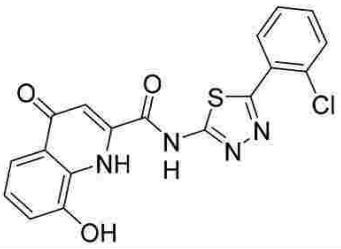
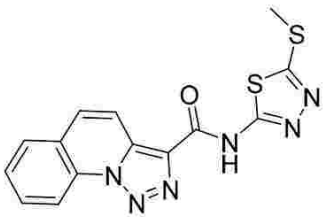
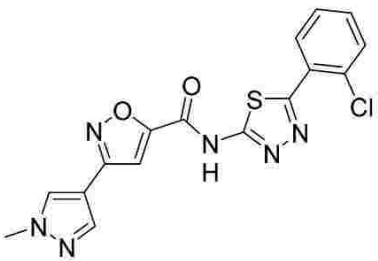
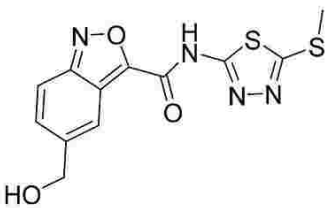
【表１５】

表１．

#	化合物名／構造	#	化合物名／構造
47	３－(２，５－ジフルオロフェニル)－Ｎ－(５－(メチルチオ)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)イソキサゾール－５－カルボキサミド 	186	５－(３，４－ジヒドロキシベンジル)－Ｎ－(５－(メチルチオ)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)ベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボキサミド 
48	３－(２，４－ジフルオロフェニル)－Ｎ－(５－(メチルチオ)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)イソキサゾール－５－カルボキサミド 	187	５－(３－ヒドロキシ－４－メトキシベンジル)－Ｎ－(５－(メチルチオ)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)ベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボキサミド 
49	５－(２－クロロベンジル)－Ｎ－(５－(メチルチオ)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)－１，３，４－オキサジアゾール－２－カルボキサミド 	188	５－(４－ヒドロキシベンジル)－Ｎ－(５－(メチルチオ)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)ベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボキサミド 

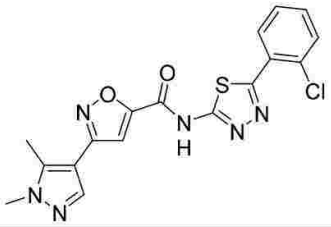
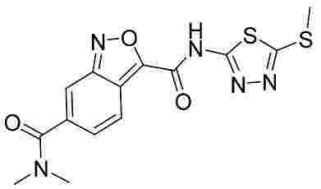
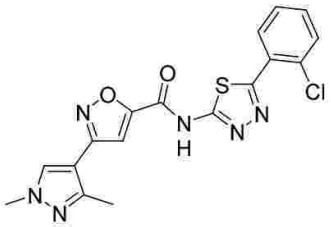
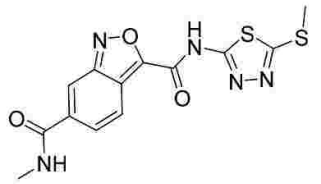
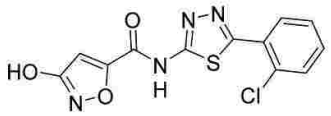
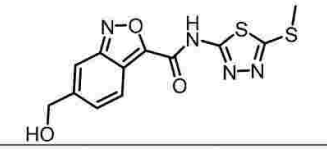
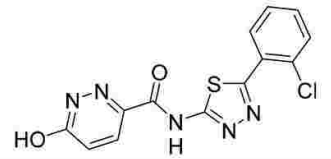
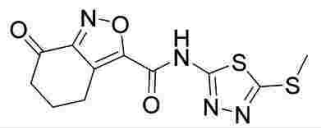
【表１６】

表１．

#	化合物名／構造	#	化合物名／構造
50	３－(４－クロロフェニル)－Ｎ－(５－(メチルチオ)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)イソキサゾール－５－カルボキサミド 	189	５－((５－ヒドロキシ－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－イル)メチル)－Ｎ－(５－(メチルチオ)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)ベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボキサミド 
51	Ｎ－(５－(２－クロロフェニル)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)－８－ヒドロキシ－４－オキソ－１，４－ジヒドロキノリン－２－カルボキサミド 	190	Ｎ－(５－(メチルチオ)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)－[１，２，３]トリアゾロ[１，５－ａ]キノリン－３－カルボキサミド 
52	Ｎ－(５－(２－クロロフェニル)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)－３－(１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル)イソキサゾール－５－カルボキサミド 	191	５－(ヒドロキシメチル)－Ｎ－(５－(メチルチオ)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)ベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボキサミド 

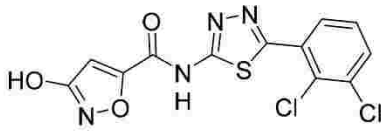
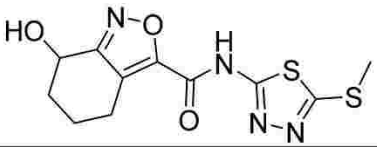
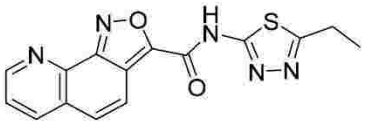
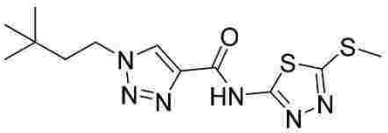
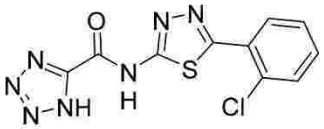
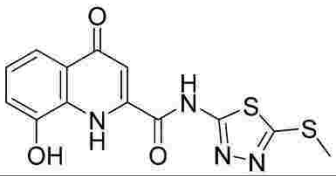
【表１７】

表１．

#	化合物名／構造	#	化合物名／構造
53	Ｎ－(５－(２－クロロフェニル)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)－３－(１，５－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル)イソキサゾール－５－カルボキサミド 	192	Ｎ^{6}，Ｎ^{6}－ジメチル－Ｎ^{3}－(５－(メチルチオ)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)ベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３，６－ジカルボキサミド 
54	Ｎ－(５－(２－クロロフェニル)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)－３－(１，３－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル)イソキサゾール－５－カルボキサミド 	193	Ｎ^{6}－メチル－Ｎ^{3}－(５－(メチルチオ)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)ベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３，６－ジカルボキサミド 
55	Ｎ－(５－(２－クロロフェニル)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)－３－ヒドロキシイソキサゾール－５－カルボキサミド 	194	６－(ヒドロキシメチル)－Ｎ－(５－(メチルチオ)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)ベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボキサミド 
56	Ｎ－(５－(２－クロロフェニル)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)－６－ヒドロキシピリダジン－３－カルボキサミド 	195	Ｎ－(５－(メチルチオ)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)－７－オキソ－４，５，６，７－テトラヒドロベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボキサミド 

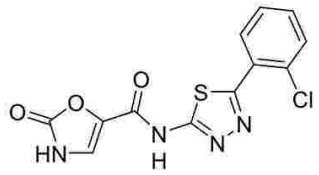
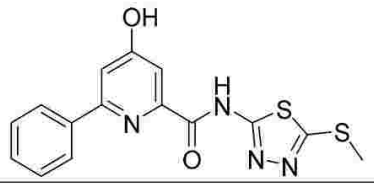
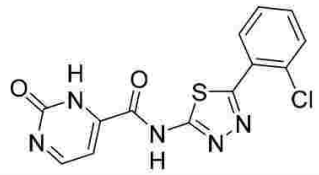
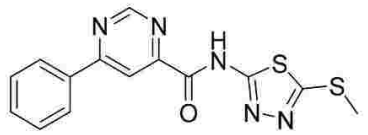
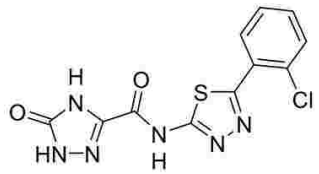
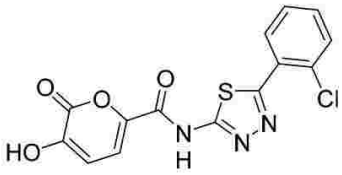
【表１８】

表１．

#	化合物名／構造	#	化合物名／構造
57	Ｎ－（５－（２，３－ジクロロフェニル）－１，３，４－チアジアゾール－２－イル）－３－ヒドロキシイソキサゾール－５－カルボキサミド 	196	７－ヒドロキシ－Ｎ－（５－（メチルチオ）－１，３，４－チアジアゾール－２－イル）－４，５，６，７－テトラヒドロベンゾ［ｃ］イソキサゾール－３－カルボキサミド 
58	Ｎ－（５－（２－クロロフェニル）－１，３，４－チアジアゾール－２－イル）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－カルボキサミド 	197	Ｎ－（５－エチル－１，３，４－チアジアゾール－２－イル）イソキサゾロ［４，３－ｈ］キノリン－３－カルボキサミド 
59	Ｎ－（５－（２－クロロフェニル）－１，３，４－チアジアゾール－２－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボキサミド 	198	１－（３，３－ジメチルブチル）－Ｎ－（５－（メチルチオ）－１，３，４－チアジアゾール－２－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボキサミド 
60	Ｎ－（５－（２－クロロフェニル）－１，３，４－チアジアゾール－２－イル）－１Ｈ－テトラゾール－５－カルボキサミド 	199	８－ヒドロキシ－Ｎ－（５－（メチルチオ）－１，３，４－チアジアゾール－２－イル）－４－オキソ－１，４－ジヒドロキノリン－２－カルボキサミド 

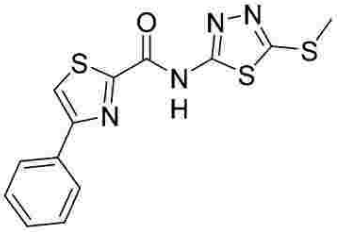
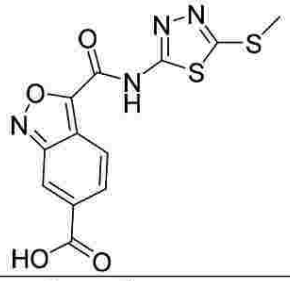
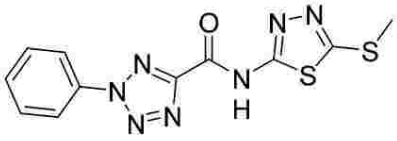
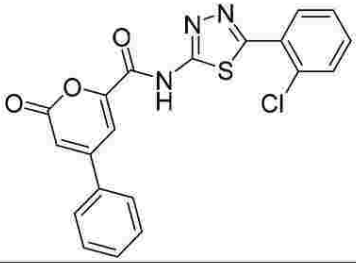
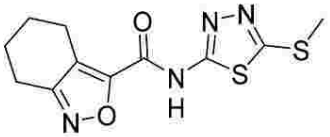
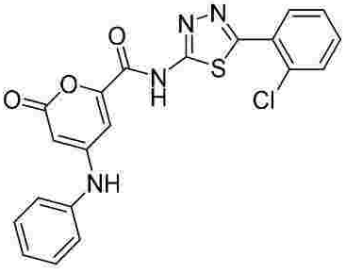
【表１９】

表１．

#	化合物名／構造	#	化合物名／構造
61	Ｎ－（５－（２－クロロフェニル）－１，３，４－チアジアゾール－２－イル）－２－オキソ－２，３－ジヒドロオキサゾール－５－カルボキサミド 	200	４－ヒドロキシ－Ｎ－（５－（メチルチオ）－１，３，４－チアジアゾール－２－イル）－６－フェニルピコリンアミド 
62	Ｎ－（５－（２－クロロフェニル）－１，３，４－チアジアゾール－２－イル）－２－オキソ－２，３－ジヒドロピリミジン－４－カルボキサミド 	201	Ｎ－（５－（メチルチオ）－１，３，４－チアジアゾール－２－イル）－６－フェニルピリミジン－４－カルボキサミド 
63	Ｎ－（５－（２－クロロフェニル）－１，３，４－チアジアゾール－２－イル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－カルボキサミド 	202	Ｎ－（５－（メチルチオ）－１，３，４－チアジアゾール－２－イル）－２－オキソ－４－フェノキシ－２Ｈ－ピラン－６－カルボキサミド 
64	Ｎ－（５－（２－クロロフェニル）－１，３，４－チアジアゾール－２－イル）－３－ヒドロキシ－２－オキソ－２Ｈ－ピラン－６－カルボキサミド 	203	３－メチル－Ｎ－（５－（メチルチオ）－１，３，４－チアジアゾール－２－イル）－２－オキソ－４－フェニル－２Ｈ－ピラン－６－カルボキサミド 

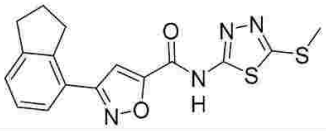
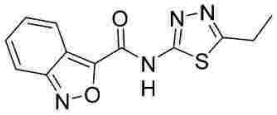
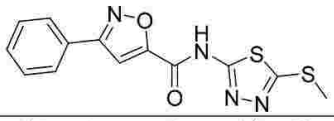
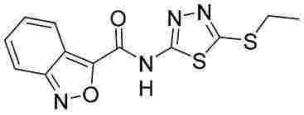
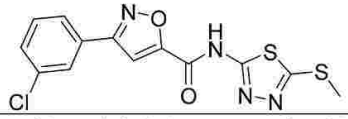
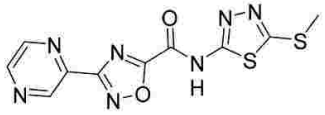
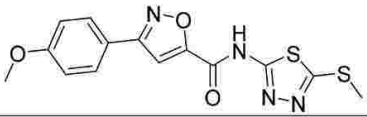
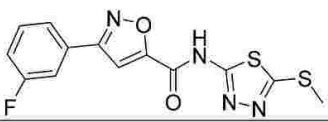
【表２０】

表１．

#	化合物名／構造	#	化合物名／構造
65	Ｎ－(５－(メチルチオ)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)－４－フェニルチアゾール－２－カルボキサミド 	204	３－((５－(メチルチオ)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)カルバモイル)ベンゾ[ｃ]イソキサゾール－６－カルボン酸 
66	Ｎ－(５－(メチルチオ)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)－２－フェニル－２Ｈ－テトラゾール－５－カルボキサミド 	205	Ｎ－(５－(２－クロロフェニル)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)－２－オキソ－４－フェニル－２Ｈ－ピラン－６－カルボキサミド 
67	Ｎ－(５－(メチルチオ)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)－４，５，６，７－テトラヒドロベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボキサミド 	206	Ｎ－(５－(２－クロロフェニル)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)－２－オキソ－４－(フェニルアミノ)－２Ｈ－ピラン－６－カルボキサミド 

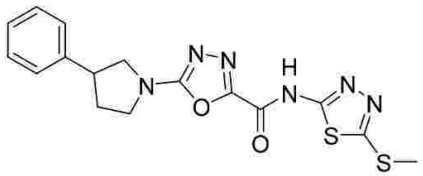
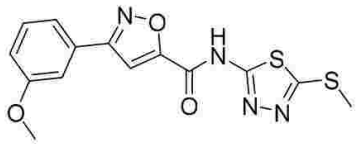
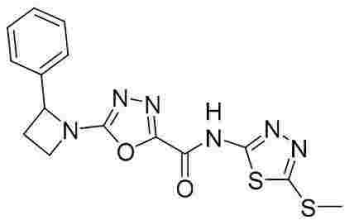
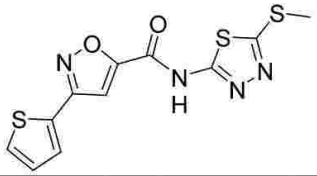
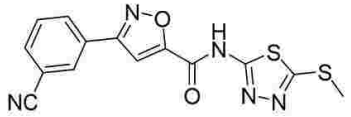
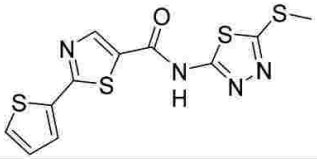
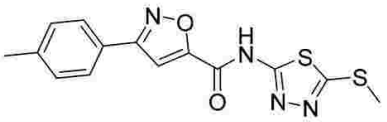
【表２１】

表１．

#	化合物名／構造	#	化合物名／構造
68	３－(２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－４－イル)－Ｎ－(５－(メチルチオ)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)イソキサゾール－５－カルボキサミド 	207	Ｎ－(５－(メチルチオ)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)－１－オキソ－１Ｈ－イソクロメン－３－カルボキサミド 
69	Ｎ－(５－エチル－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)ベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボキサミド 	208	Ｎ－[５－(メチルスルファニル)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル]－３－フェニル－１，２－オキサゾール－５－カルボキサミド 
70	Ｎ－(５－(エチルチオ)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)ベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボキサミド 	209	３－(３－クロロフェニル)－Ｎ－[５－(メチルスルファニル)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル]－１，２－オキサゾール－５－カルボキサミド 
71	Ｎ－(５－(メチルチオ)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)－３－(ピラジン－２－イル)－１，２，４－オキサジアゾール－５－カルボキサミド 	210	３－(４－メトキシフェニル)－Ｎ－[５－(メチルスルファニル)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル]－１，２－オキサゾール－５－カルボキサミド 
72	Ｎ－(５－(メチルチオ)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)－[２，３’－ビピリジン]－５’－カルボキサミド 	211	３－(３－フルオロフェニル)－Ｎ－[５－(メチルスルファニル)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル]－１，２－オキサゾール－５－カルボキサミド 

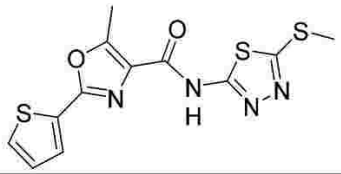
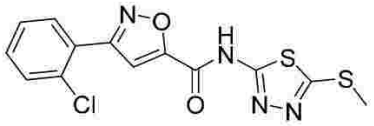
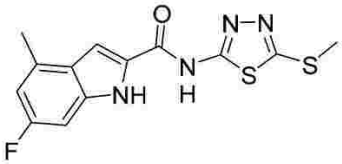
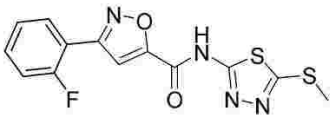
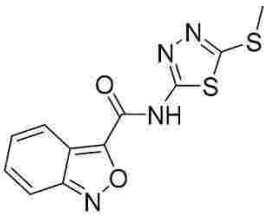
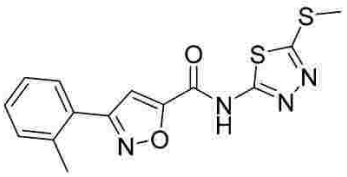
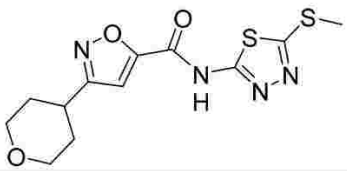
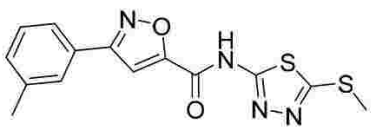
【表２２】

表１．

#	化合物名／構造	#	化合物名／構造
73	Ｎ－(５－(メチルチオ)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)－５－(３－フェニルピロリジン－１－イル)－１，３，４－オキサジアゾール－２－カルボキサミド 	212	３－(３－メトキシフェニル)－Ｎ－[５－(メチルスルファニル)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル]－１，２－オキサゾール－５－カルボキサミド 
74	Ｎ－(５－(メチルチオ)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)－５－(２－フェニルアゼチジン－１－イル)－１，３，４－オキサジアゾール－２－カルボキサミド 	213	Ｎ－[５－(メチルスルファニル)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル]－６－オキソ－４－フェニルピラン－２－カルボキサミド 
75	Ｎ－(５－(メチルチオ)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)－３－(チオフェン－２－イル)イソキサゾール－５－カルボキサミド 	214	３－(３－シアノフェニル)－Ｎ－[５－(メチルスルファニル)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル]－１，２－オキサゾール－５－カルボキサミド 
76	Ｎ－(５－(メチルチオ)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)－２－(チオフェン－２－イル)チアゾール－５－カルボキサミド 	215	３－(４－メチルフェニル)－Ｎ－[５－(メチルスルファニル)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル]－１，２－オキサゾール－５－カルボキサミド 

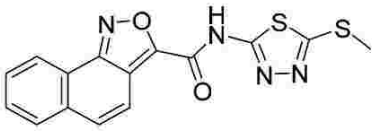
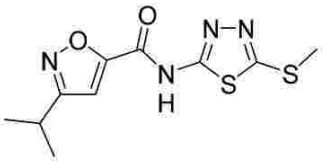
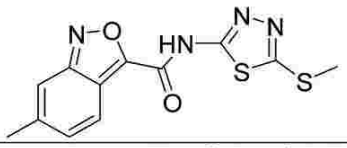
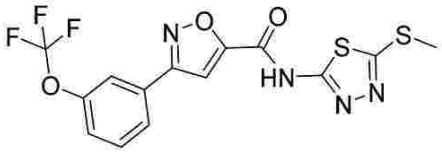
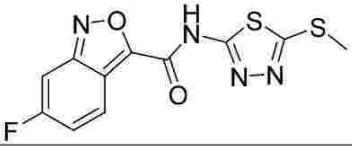
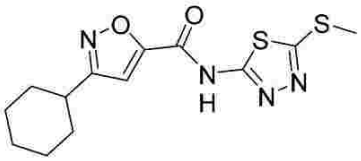
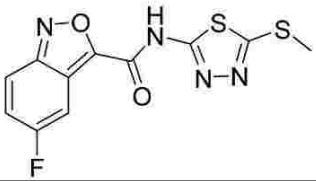
【表２３】

表１．

#	化合物名／構造	#	化合物名／構造
77	５－メチル－Ｎ－(５－(メチルチオ)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)－２－(チオフェン－２－イル)オキサゾール－４－カルボキサミド 	216	３－(２－クロロフェニル)－Ｎ－[５－(メチルスルファニル)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル]－１，２－オキサゾール－５－カルボキサミド 
78	６－フルオロ－４－メチル－Ｎ－(５－(メチルチオ)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)－１Ｈ－インドール－２－カルボキサミド 	217	３－(２－フルオロフェニル)－Ｎ－(５－(メチルチオ)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)イソキサゾール－５－カルボキサミド 
79	Ｎ－(５－(メチルチオ)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)ベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボキサミド 	218	３－(２－メチルフェニル)－Ｎ－[５－(メチルスルファニル)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル]－１，２－オキサゾール－５－カルボキサミド 
80	Ｎ－(５－(メチルチオ)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)－３－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)イソキサゾール－５－カルボキサミド 	219	３－(３－メチルフェニル)－Ｎ－[５－(メチルスルファニル)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル]－１，２－オキサゾール－５－カルボキサミド 

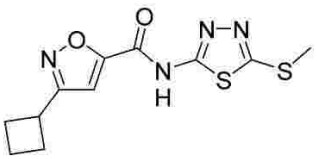
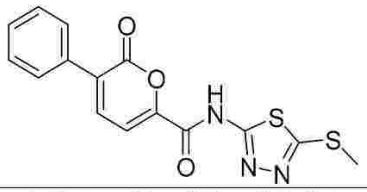
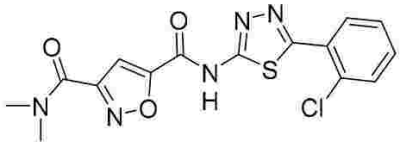
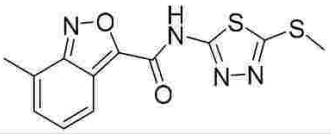
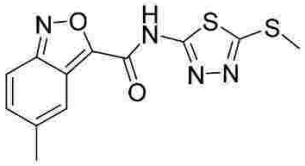
【表２４】

表１．

#	化合物名／構造	#	化合物名／構造
81	Ｎ－(５－メチル－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)ベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボキサミド 	220	Ｎ－[５－(メチルスルファニル)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル]ナフト[１，２－ｃ][１，２]オキサゾール－３－カルボキサミド 
82	３－イソプロピル－Ｎ－(５－(メチルチオ)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)イソキサゾール－５－カルボキサミド 	221	６－メチル－Ｎ－[５－(メチルスルファニル)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル]－２，１－ベンゾオキサゾール－３－カルボキサミド 
83	Ｎ－(５－(メチルチオ)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)－３－(３－(トリフルオロメトキシ)フェニル)イソキサゾール－５－カルボキサミド 	222	６－フルオロ－Ｎ－[５－(メチルスルファニル)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル]－２，１－ベンゾオキサゾール－３－カルボキサミド 
84	３－シクロヘキシル－Ｎ－(５－(メチルチオ)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)イソキサゾール－５－カルボキサミド 	223	５－フルオロ－Ｎ－[５－(メチルスルファニル)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル]－２，１－ベンゾオキサゾール－３－カルボキサミド 

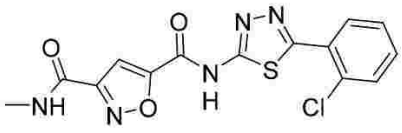
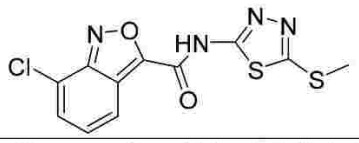
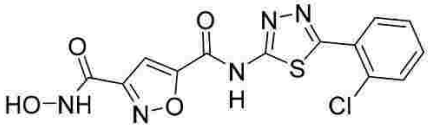
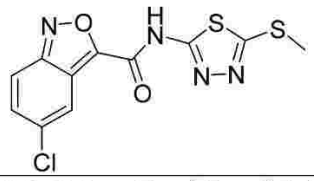
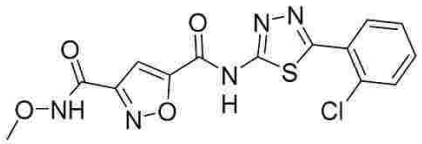
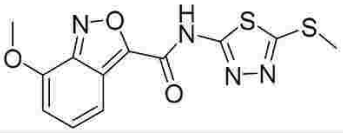
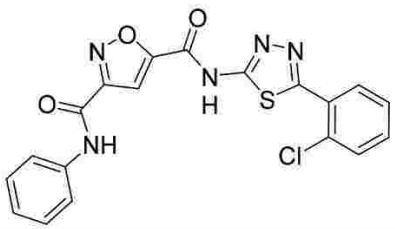
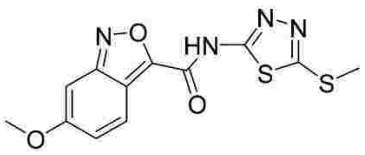
【表２５】

表１．

#	化合物名／構造	#	化合物名／構造
85	３－シクロペンチル－Ｎ－(５－(メチルチオ)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)イソキサゾール－５－カルボキサミド 	224	５－メトキシ－Ｎ－[５－(メチルスルファニル)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル]－２，１－ベンゾオキサゾール－３－カルボキサミド 
86	３－シクロブチル－Ｎ－(５－(メチルチオ)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)イソキサゾール－５－カルボキサミド 	225	Ｎ－[５－(メチルスルファニル)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル]－６－オキソ－５－フェニルピラン－２－カルボキサミド 
87	Ｎ^{5}－(５－(２－クロロフェニル)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)－Ｎ^{3}，Ｎ^{3}－ジメチルイソキサゾール－３，５－ジカルボキサミド 	226	７－メチル－Ｎ－[５－(メチルスルファニル)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル]－２，１－ベンゾオキサゾール－３－カルボキサミド 
88	Ｎ^{5}－(５－(２－クロロフェニル)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)－Ｎ^{3}－(２－メトキシエチル)イソキサゾール－３，５－ジカルボキサミド 	227	５－メチル－Ｎ－[５－(メチルスルファニル)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル]－２，１－ベンゾオキサゾール－３－カルボキサミド 

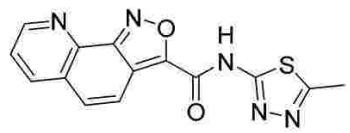
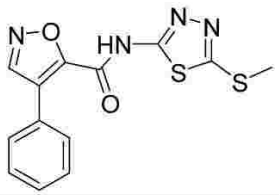
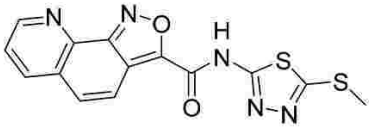
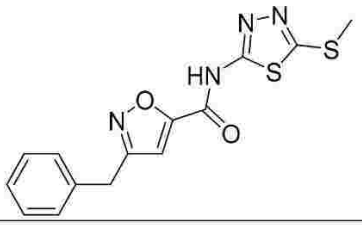
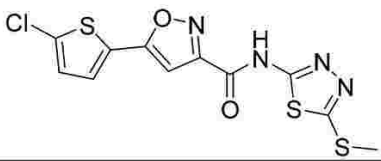
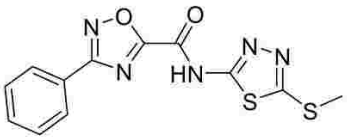
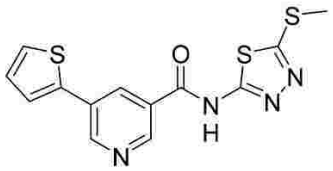
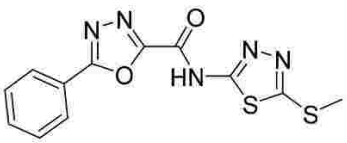
【表２６】

表１．

#	化合物名／構造	#	化合物名／構造
89	Ｎ^{5}－（５－（２－クロロフェニル）－１，３，４－チアジアゾール－２－イル）－Ｎ^{3}－メチルイソキサゾール－３，５－ジカルボキサミド 	228	７－クロロ－Ｎ－［５－（メチルスルファニル）－１，３，４－チアジアゾール－２－イル］－２，１－ベンゾオキサゾール－３－カルボキサミド 
90	Ｎ^{5}－（５－（２－クロロフェニル）－１，３，４－チアジアゾール－２－イル）－Ｎ^{3}－ヒドロキシイソキサゾール－３，５－ジカルボキサミド 	229	５－クロロ－Ｎ－［５－（メチルスルファニル）－１，３，４－チアジアゾール－２－イル］－２，１－ベンゾオキサゾール－３－カルボキサミド 
91	Ｎ^{5}－（５－（２－クロロフェニル）－１，３，４－チアジアゾール－２－イル）－Ｎ^{3}－メトキシイソキサゾール－３，５－ジカルボキサミド 	230	７－メトキシ－Ｎ－［５－（メチルスルファニル）－１，３，４－チアジアゾール－２－イル］－２，１－ベンゾオキサゾール－３－カルボキサミド 
92	Ｎ^{5}－（５－（２－クロロフェニル）－１，３，４－チアジアゾール－２－イル）－Ｎ^{3}－フェニルイソキサゾール－３，５－ジカルボキサミド 	231	６－メトキシ－Ｎ－［５－（メチルスルファニル）－１，３，４－チアジアゾール－２－イル］－２，１－ベンゾオキサゾール－３－カルボキサミド 

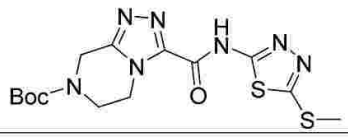
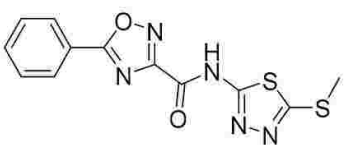
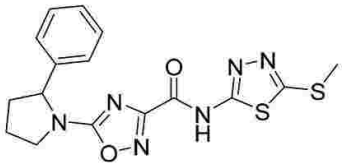
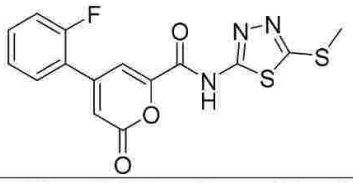
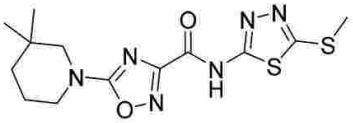
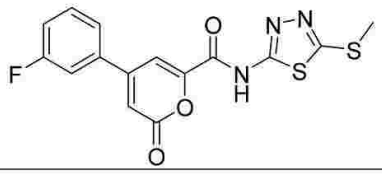
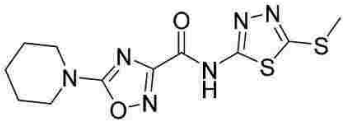
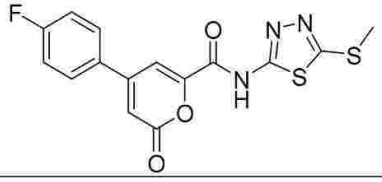
【表２７】

表１．

#	化合物名／構造	#	化合物名／構造
93	Ｎ－(５－メチル－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)イソキサゾロ[４，３－ｈ]キノリン－３－カルボキサミド 	232	Ｎ－[５－(メチルスルファニル)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル]－４－フェニル－１，２－オキサゾール－５－カルボキサミド 
94	Ｎ－(５－(メチルチオ)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)イソキサゾロ[４，３－ｈ]キノリン－３－カルボキサミド 	233	３－ベンジル－Ｎ－[５－(メチルスルファニル)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル]－１，２－オキサゾール－５－カルボキサミド 
95	５－(５－クロロチオフェン－２－イル)－Ｎ－[５－(メチルスルファニル)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル]－１，２－オキサゾール－３－カルボキサミド 	234	Ｎ－[５－(メチルスルファニル)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル]－３－フェニル－１，２，４－オキサジアゾール－５－カルボキサミド 
96	Ｎ－(５－(メチルチオ)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)－５－(チオフェン－２－イル)－ニコチンアミド 	235	Ｎ－[５－(メチルスルファニル)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル]－５－フェニル－１，３，４－オキサジアゾール－２－カルボキサミド 

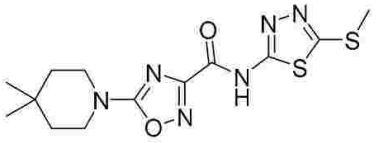
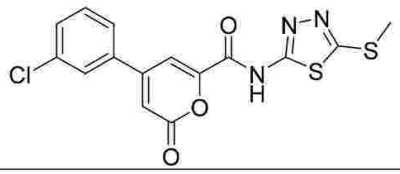
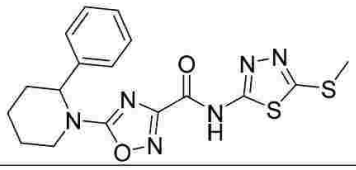
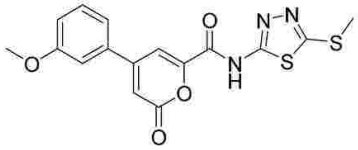
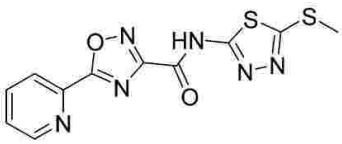
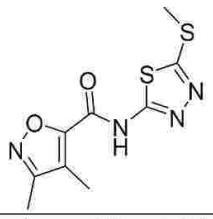
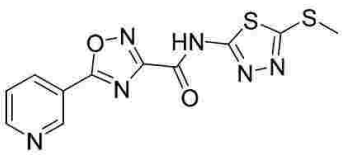
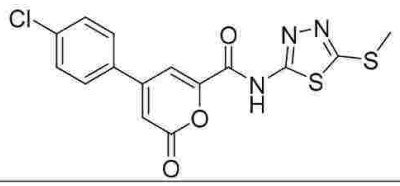
【表２８】

表１．

#	化合物名／構造	#	化合物名／構造
98	ｔｅｒｔ－ブチル　３－{[５－(メチルスルファニル)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル]カルバモイル}－５Ｈ，６Ｈ，８Ｈ－[１，２，４]トリアゾロ[４，３－ａ]ピラジン－７－カルボキシラート 	236	Ｎ－(５－メチルスルファニル－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)－５－フェニル－１，２，４－オキサジアゾール－３－カルボキサミド 
99	Ｎ－(５－(メチルチオ)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)－５－(２－フェニルピロリジン－１－イル)－１，２，４－オキサジアゾール－３－カルボキサミド 	237	４－(２－フルオロフェニル)－Ｎ－(５－メチルスルファニル－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)－６－オキソ－ピラン－２－カルボキサミド 
100	５－(３，３－ジメチルピペリジン－１－イル)－Ｎ－(５－(メチルチオ)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)－１，２，４－オキサジアゾール－３－カルボキサミド 	238	４－(３－フルオロフェニル)－Ｎ－(５－メチルスルファニル－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)－６－オキソ－ピラン－２－カルボキサミド 
101	Ｎ－[５－(メチルチオ)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル]－５－(ピペリジン－１－イル)－１，２，４－オキサジアゾール－３－カルボキサミド 	239	４－(４－フルオロフェニル)－Ｎ－(５－メチルスルファニル－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)－６－オキソ－ピラン－２－カルボキサミド 

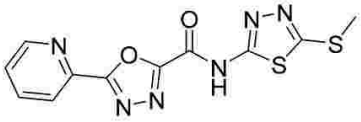
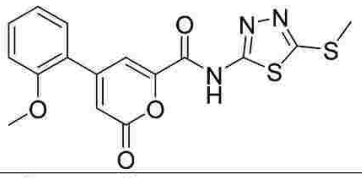
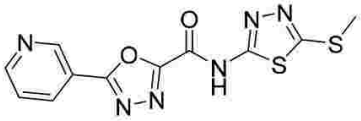
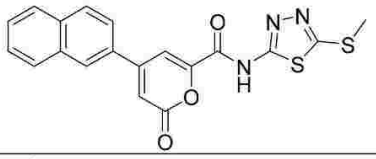
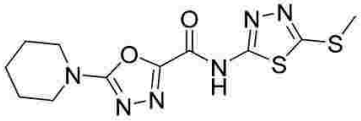
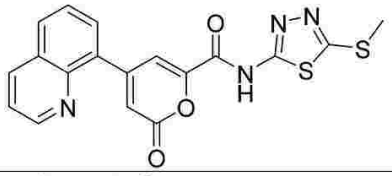
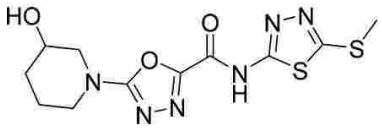
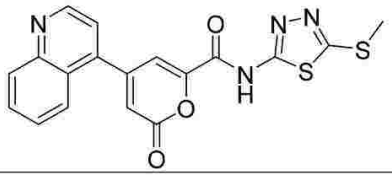
【表２９】

表１．

#	化合物名／構造	#	化合物名／構造
102	５－(４，４－ジメチルピペリジン－１－イル)－Ｎ－(５－(メチルチオ)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)－１，２，４－オキサジアゾール－３－カルボキサミド 	240	４－(３－クロロフェニル)－Ｎ－(５－メチルスルファニル－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)－６－オキソ－ピラン－２－カルボキサミド 
103	Ｎ－(５－(メチルチオ)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)－５－(２－フェニルピペリジン－１－イル)－１，２，４－オキサジアゾール－３－カルボキサミド 	241	４－(３－メトキシフェニル)－Ｎ－(５－メチルスルファニル－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)－６－オキソ－ピラン－２－カルボキサミド 
104	Ｎ－[５－(メチルスルファニル)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル]－５－(ピリジン－２－イル)－１，２，４－オキサジアゾール－３－カルボキサミド 	242	３，４－ジメチル－Ｎ－(５－メチルスルファニル－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)イソキサゾール－５－カルボキサミド 
105	Ｎ－[５－(メチルスルファニル)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル]－５－(ピリジン－３－イル)－１，２，４－オキサジアゾール－３－カルボキサミド 	243	４－(４－クロロフェニル)－Ｎ－(５－メチルスルファニル－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)－６－オキソ－ピラン－２－カルボキサミド 

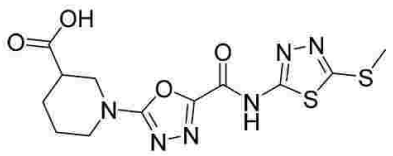
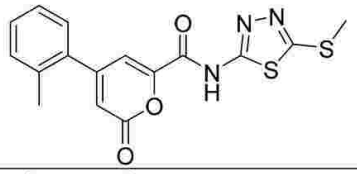
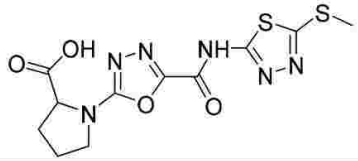
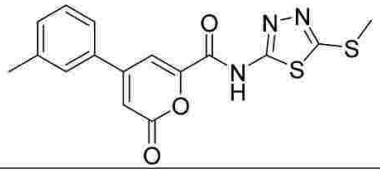
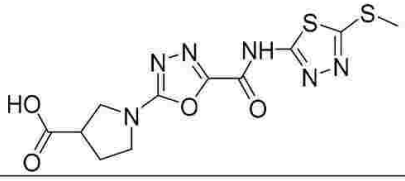
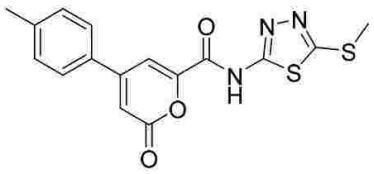
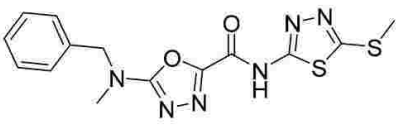
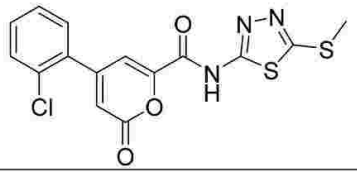
【表３０】

表１．

#	化合物名／構造	#	化合物名／構造
106	Ｎ－(５－(メチルチオ)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)－５－(ピリジン－２－イル)－１，３，４－オキサジアゾール－２－カルボキサミド 	244	４－(２－メトキシフェニル)－Ｎ－(５－メチルスルファニル－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)－６－オキソ－ピラン－２－カルボキサミド 
107	Ｎ－[５－(メチルスルファニル)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル]－５－(ピリジン－３－イル)－１，３，４－オキサジアゾール－２－カルボキサミド 	245	Ｎ－(５－メチルスルファニル－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)－４－(２－ナフチル)－６－オキソ－ピラン－２－カルボキサミド 
108	Ｎ－(５－(メチルチオ)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)－５－(ピペリジン－１－イル)－１，３，４－オキサジアゾール－２－カルボキサミド 	246	Ｎ－(５－メチルスルファニル－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)－６－オキソ－４－(８－キノリル)ピラン－２－カルボキサミド 
109	５－(３－ヒドロキシピペリジン－１－イル)－Ｎ－(５－(メチルチオ)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)－１，３，４－オキサジアゾール－２－カルボキサミド 	247	Ｎ－(５－メチルスルファニル－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)－６－オキソ－４－(４－キノリル)ピラン－２－カルボキサミド 

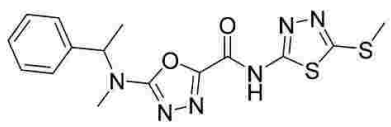
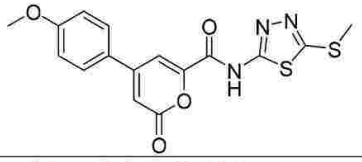
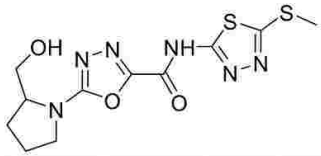
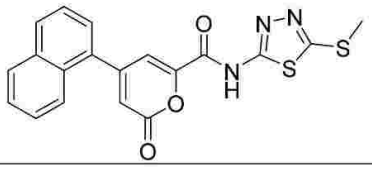
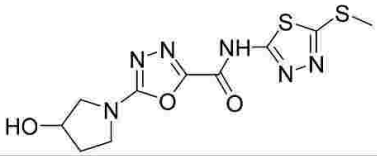
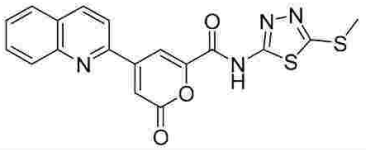
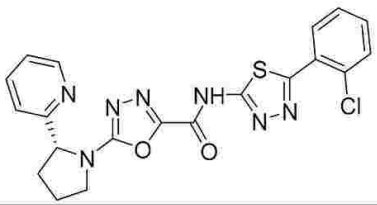
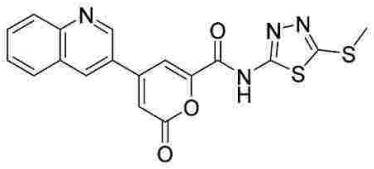
【表３１】

表１．

#	化合物名／構造	#	化合物名／構造
110	１－(５－{[５－(メチルスルファニル)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル]カルバモイル}－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル)ピペリジン－３－カルボン酸 	248	Ｎ－(５－メチルスルファニル－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)－４－(ｏ－トリル)－６－オキソ－ピラン－２－カルボキサミド 
111	１－(５－{[５－(メチルスルファニル)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル]カルバモイル}－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル)ピロリジン－２－カルボン酸 	249	Ｎ－(５－メチルスルファニル－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)－４－(ｍ－トリル)－６－オキソ－ピラン－２－カルボキサミド 
112	１－(５－{[５－(メチルスルファニル)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル]カルバモイル}－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル)ピロリジン－３－カルボン酸 	250	Ｎ－(５－メチルスルファニル－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)－６－オキソ－４－(ｐ－トリル)ピラン－２－カルボキサミド 
113	５－[ベンジル(メチル)アミノ]－Ｎ－[５－(メチルスルファニル)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル]－１，３，４－オキサジアゾール－２－カルボキサミド 	251	４－(２－クロロフェニル)－Ｎ－(５－メチルスルファニル－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)－６－オキソ－ピラン－２－カルボキサミド 

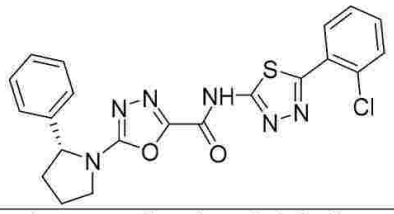
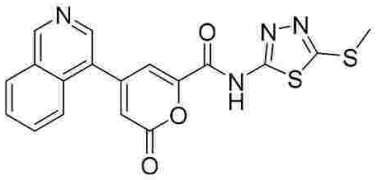
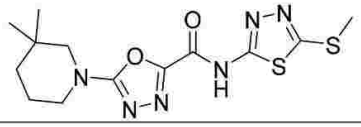
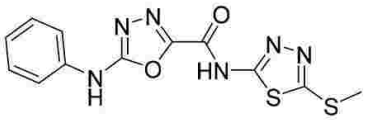
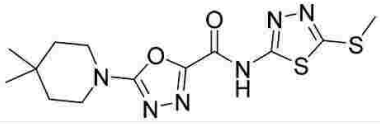
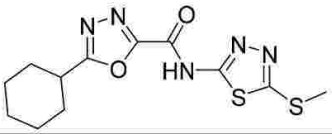
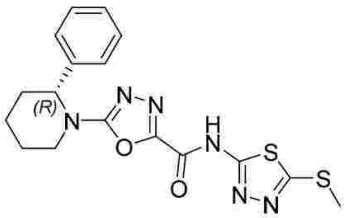
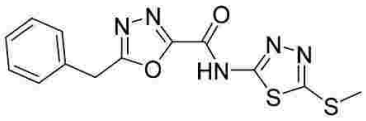
【表３２】

表１．

#	化合物名／構造	#	化合物名／構造
114	５－[メチル(１－フェニルエチル)アミノ]－Ｎ－[５－(メチルスルファニル)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル]－１，３，４－オキサジアゾール－２－カルボキサミド 	252	４－(４－メトキシフェニル)－Ｎ－(５－メチルスルファニル－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)－６－オキソ－ピラン－２－カルボキサミド 
115	５－[２－(ヒドロキシメチル)ピロリジン－１－イル]－Ｎ－[５－(メチルスルファニル)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル]－１，３，４－オキサジアゾール－２－カルボキサミド 	253	Ｎ－(５－メチルスルファニル－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)－４－(１－ナフチル)－６－オキソ－ピラン－２－カルボキサミド 
116	５－(３－ヒドロキシピロリジン－１－イル)－Ｎ－[５－(メチルスルファニル)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル]－１，３，４－オキサジアゾール－２－カルボキサミド 	254	Ｎ－(５－メチルスルファニル－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)－６－オキソ－４－(２－キノリル)ピラン－２－カルボキサミド 
117	(Ｒ)－Ｎ－(５－(２－クロロフェニル)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)－５－(２－(ピリジン－２－イル)ピロリジン－１－イル)－１，３，４－オキサジアゾール－２－カルボキサミド 	255	Ｎ－(５－メチルスルファニル－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)－６－オキソ－４－(３－キノリル)ピラン－２－カルボキサミド 

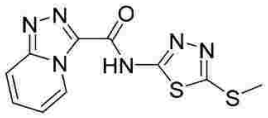
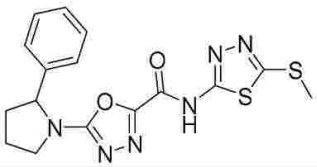
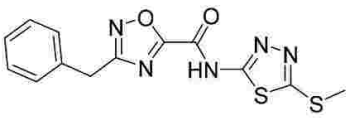
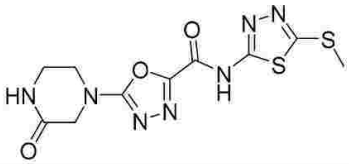
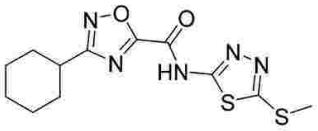
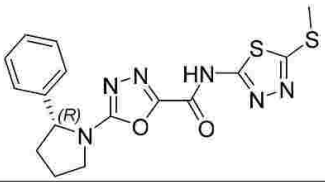
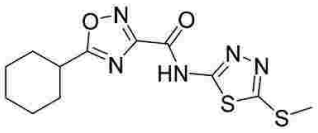
【表３３】

表１．

#	化合物名／構造	#	化合物名／構造
118	（Ｒ）－Ｎ－（５－（２－クロロフェニル）－１，３，４－チアジアゾール－２－イル）－５－（２－フェニルピロリジン－１－イル）－１，３，４－オキサジアゾール－２－カルボキサミド 	256	４－（４－イソキノリル）－Ｎ－（５－メチルスルファニル－１，３，４－チアジアゾール－２－イル）－６－オキソ－ピラン－２－カルボキサミド 
119	５－（３，３－ジメチルピペリジン－１－イル）－Ｎ－（５－（メチルチオ）－１，３，４－チアジアゾール－２－イル）－１，３，４－オキサジアゾール－２－カルボキサミド 	257	５－アニリノ－Ｎ－（５－メチルスルファニル－１，３，４－チアジアゾール－２－イル）－１，３，４－オキサジアゾール－２－カルボキサミド 
120	５－（４，４－ジメチルピペリジン－１－イル）－Ｎ－（５－（メチルチオ）－１，３，４－チアジアゾール－２－イル）－１，３，４－オキサジアゾール－２－カルボキサミド 	258	５－シクロヘキシル－Ｎ－（５－メチルスルファニル－１，３，４－チアジアゾール－２－イル）－１，３，４－オキサジアゾール－２－カルボキサミド 
121 *	（Ｒ）－Ｎ－（５－（メチルチオ）－１，３，４－チアジアゾール－２－イル）－５－（２－フェニルピペリジン－１－イル）－１，３，４－オキサジアゾール－２－カルボキサミド 	259	５－ベンジル－Ｎ－（５－メチルスルファニル－１，３，４－チアジアゾール－２－イル）－１，３，４－オキサジアゾール－２－カルボキサミド 

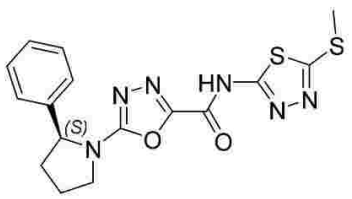
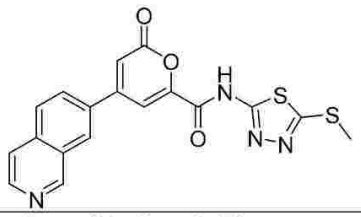
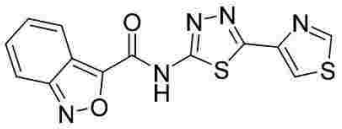
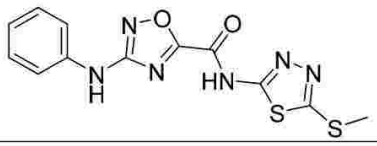
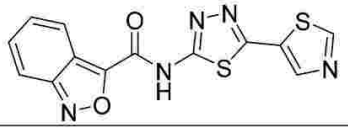
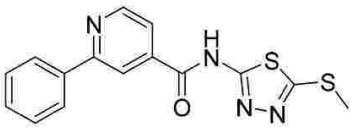
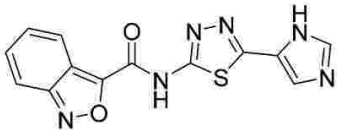
【表３４】

表１．

#	化合物名／構造	#	化合物名／構造
122 *	（Ｓ）－Ｎ－（５－（メチルチオ）－１，３，４－チアジアゾール－２－イル）－５－（２－フェニルピペリジン－１－イル）－１，３，４－オキサジアゾール－２－カルボキサミド 	260	Ｎ－（５－メチルスルファニル－１，３，４－チアジアゾール－２－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピリジン－３－カルボキサミド 
123	Ｎ－（５－（メチルチオ）－１，３，４－チアジアゾール－２－イル）－５－（２－フェニルピロリジン－１－イル）－１，３，４－オキサジアゾール－２－カルボキサミド 	261	３－ベンジル－Ｎ－（５－メチルスルファニル－１，３，４－チアジアゾール－２－イル）－１，２，４－オキサジアゾール－５－カルボキサミド 
124	Ｎ－（５－（メチルチオ）－１，３，４－チアジアゾール－２－イル）－５－（３－オキソピペラジン－１－イル）－１，３，４－オキサジアゾール－２－カルボキサミド 	262	３－シクロヘキシル－Ｎ－（５－（メチルチオ）－１，３，４－チアジアゾール－２－イル）－１，２，４－オキサジアゾール－５－カルボキサミド 
125	（Ｒ）－Ｎ－（５－（メチルチオ）－１，３，４－チアジアゾール－２－イル）－５－（２－フェニルピロリジン－１－イル）－１，３，４－オキサジアゾール－２－カルボキサミド 	263	５－シクロヘキシル－Ｎ－（５－（メチルチオ）－１，３，４－チアジアゾール－２－イル）－１，２，４－オキサジアゾール－３－カルボキサミド 

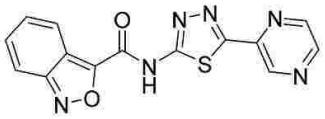
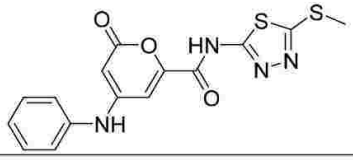
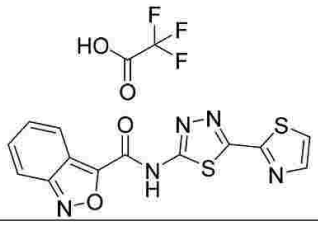
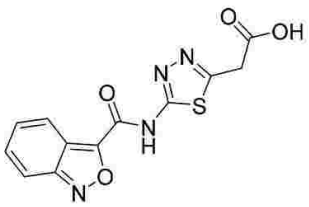
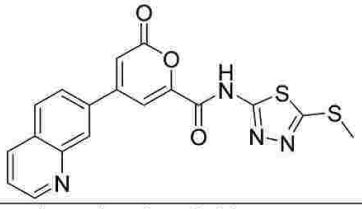
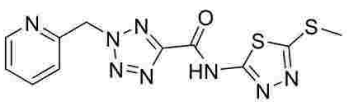
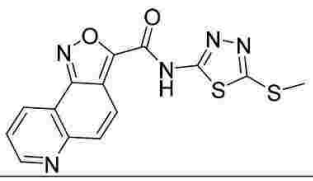
【表３５】

表１．

#	化合物名／構造	#	化合物名／構造
126	（Ｓ）－Ｎ－（５－（メチルチオ）－１，３，４－チアジアゾール－２－イル）－５－（２－フェニルピロリジン－１－イル）－１，３，４－オキサジアゾール－２－カルボキサミド 	264	４－（イソキノリン－７－イル）－Ｎ－（５－（メチルチオ）－１，３，４－チアジアゾール－２－イル）－２－オキソ－２Ｈ－ピラン－６－カルボキサミド 
127	Ｎ－（５－（チアゾール－４－イル）－１，３，４－チアジアゾール－２－イル）ベンゾ［ｃ］イソキサゾール－３－カルボキサミド 	265	Ｎ－（５－（メチルチオ）－１，３，４－チアジアゾール－２－イル）－３－（フェニルアミノ）－１，２，４－オキサジアゾール－５－カルボキサミド 
128	Ｎ－（５－（チアゾール－５－イル）－１，３，４－チアジアゾール－２－イル）ベンゾ［ｃ］イソキサゾール－３－カルボキサミド 	266	Ｎ－（５－（メチルチオ）－１，３，４－チアジアゾール－２－イル）－２－フェニルイソニコチンアミド 
129	Ｎ－［５－（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１，３，４－チアジアゾール－２－イル］－２，１－ベンゾオキサゾール－３－カルボキサミド 	267	４－（４－メチルキノリン－８－イル）－Ｎ－（５－（メチルチオ）－１，３，４－チアジアゾール－２－イル）－２－オキソ－２Ｈ－ピラン－６－カルボキサミド 

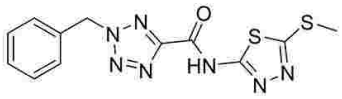
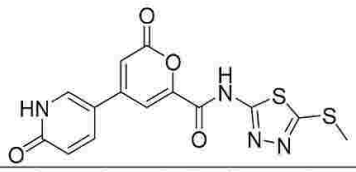
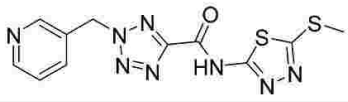
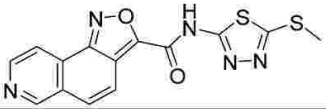
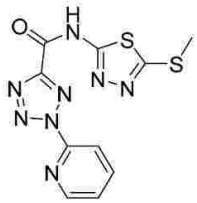
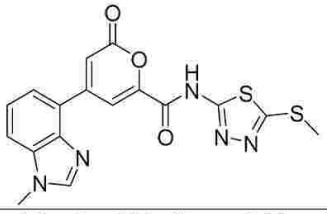
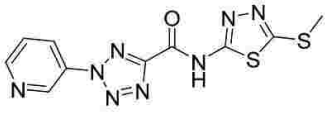
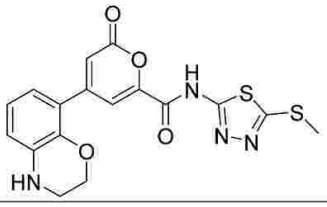
【表３６】

表１．

#	化合物名／構造	#	化合物名／構造
130	Ｎ－［５－（ピラジン－２－イル）－１，３，４－チアジアゾール－２－イル］－２，１－ベンゾオキサゾール－３－カルボキサミド 	268	Ｎ－（５－（メチルチオ）－１，３，４－チアジアゾール－２－イル）－２－オキソ－４－（フェニルアミノ）－２Ｈ－ピラン－６－カルボキサミド 
131	Ｎ－（５－（チアゾール－２－イル）－１，３，４－チアジアゾール－２－イル）ベンゾ［ｃ］イソキサゾール－３－カルボキサミド２，２，２－トリフルオロアセテート 	269	４－（１－メチル－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－Ｎ－（５－（メチルチオ）－１，３，４－チアジアゾール－２－イル）－２－オキソ－２Ｈ－ピラン－６－カルボキサミド 
132	［５－（２，１－ベンゾオキサゾール－３－アミド）－１，３，４－チアジアゾール－２－イル］酢酸 	270	Ｎ－（５－（メチルチオ）－１，３，４－チアジアゾール－２－イル）－２－オキソ－４－（キノリン－７－イル）－２Ｈ－ピラン－６－カルボキサミド 
133	Ｎ－［５－（メチルチオ）－１，３，４－チアジアゾール－２－イル］－２－（ピリジン－２－イルメチル）－１，２，３，４－テトラゾール－５－カルボキサミド 	271	Ｎ－（５－（メチルチオ）－１，３，４－チアジアゾール－２－イル）イソキサゾロ［３，４－ｆ］キノリン－３－カルボキサミド 

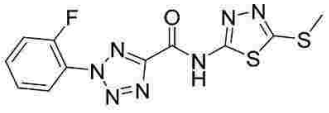
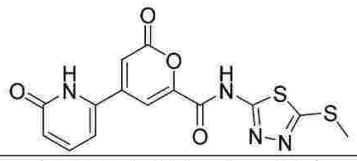
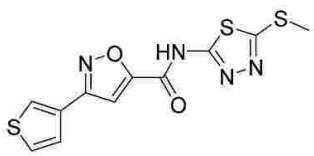
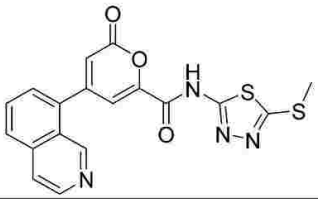
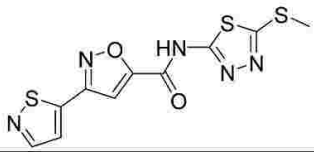
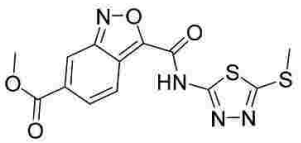
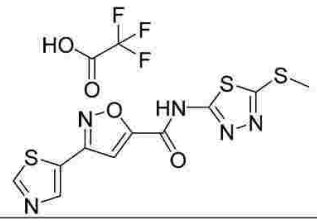
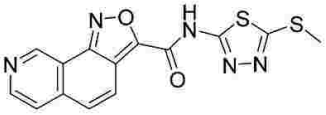
【表３７】

表１．

#	化合物名／構造	#	化合物名／構造
134	２－ベンジル－Ｎ－（５－（メチルチオ）－１，３，４－チアジアゾール－２－イル）－２Ｈ－テトラゾール－５－カルボキサミド 	272	Ｎ－（５－（メチルチオ）－１，３，４－チアジアゾール－２－イル）－２－オキソ－４－（６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－イル）－２Ｈ－ピラン－６－カルボキサミド 
135	Ｎ－（５－（メチルチオ）－１，３，４－チアジアゾール－２－イル）－２－（ピリジン－３－イルメチル）－２Ｈ－テトラゾール－５－カルボキサミド 	273	Ｎ－（５－（メチルチオ）－１，３，４－チアジアゾール－２－イル）イソキサゾロ［３，４－ｆ］イソキノリン－３－カルボキサミド 
136	Ｎ－（５－（メチルチオ）－１，３，４－チアジアゾール－２－イル）－２－（ピリジン－２－イル）－２Ｈ－テトラゾール－５－カルボキサミド 	274	４－（１－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（５－（メチルチオ）－１，３，４－チアジアゾール－２－イル）－２－オキソ－２Ｈ－ピラン－６－カルボキサミド 
137	Ｎ－（５－（メチルチオ）－１，３，４－チアジアゾール－２－イル）－２－（ピリジン－３－イル）－２Ｈ－テトラゾール－５－カルボキサミド 	275	４－（３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－８－イル）－Ｎ－（５－（メチルチオ）－１，３，４－チアジアゾール－２－イル）－２－オキソ－２Ｈ－ピラン－６－カルボキサミド 

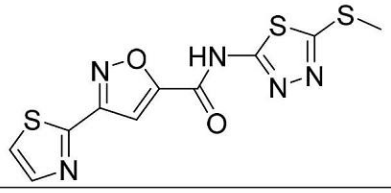
【表３８】

表１．

#	化合物名／構造	#	化合物名／構造
138	２－(２－フルオロフェニル)－Ｎ－[５－(メチルスルファニル)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル]－１，２，３，４－テトラゾール－５－カルボキサミド 	276	Ｎ－(５－(メチルチオ)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)－２－オキソ－４－(６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－２－イル)－２Ｈ－ピラン－６－カルボキサミド 
139	Ｎ－[５－(メチルスルファニル)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル]－３－(チオフェン－３－イル)－１，２－オキサゾール－５－カルボキサミド 	277	４－(イソキノリン－８－イル)－Ｎ－(５－(メチルチオ)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)－２－オキソ－２Ｈ－ピラン－６－カルボキサミド 
140	Ｎ－[５－(メチルスルファニル)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル]－３－(１，２－チアゾール－５－イル)－１，２－オキサゾール－５－カルボキサミド 	278	メチル ３－((５－(メチルチオ)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)カルバモイル)ベンゾ[ｃ]イソキサゾール－６－カルボキシラート 
141	Ｎ－(５－(メチルチオ)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)－３－(チアゾール－５－イル)イソキサゾール－５－カルボキサミド２，２，２－トリフルオロアセテート 	279	Ｎ－(５－(メチルチオ)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)イソキサゾロ[４，３－ｈ]イソキノリン－３－カルボキサミド 

【表３９】

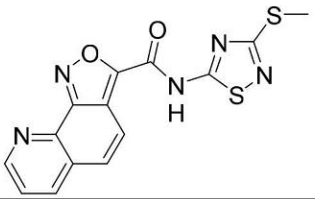
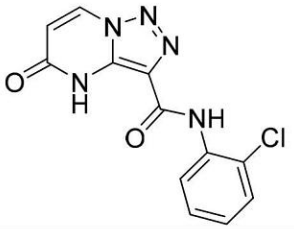
表１．

#	化合物名／構造	#	化合物名／構造
142	Ｎ－(５－(メチルチオ)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)－３－(チアゾール－２－イル)イソキサゾール－５－カルボキサミド 	280	Ｎ－(５－(メチルアミノ)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)イソキサゾロ[４，３－ｈ]キノリン－３－カルボキサミド 

【０３１６】
ある実施態様において、式(Ｉ)の化合物は表２から選択される化合物である。
【０３１７】
ある実施態様において、式(Ｉ)の化合物は表２から選択される化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、標識同位体もしくは互変異性体である。
【０３１８】
ある実施態様において、式(Ｉ)の化合物は表２から選択される化合物またはその薬学的に許容される塩である。
【０３１９】
ある実施態様において、式(Ｉ)の化合物は表２から選択される化合物またはその水和物である。
【０３２０】
ある実施態様において、式(Ｉ)の化合物は表２から選択される化合物またはその溶媒和物である。
【０３２１】
ある実施態様において、式(Ｉ)の化合物は表２から選択される化合物またはそのプロドラッグである。
【０３２２】
ある実施態様において、式(Ｉ)の化合物は表２から選択される化合物またはその立体異性体である。
【０３２３】
ある実施態様において、式(Ｉ)の化合物は表２から選択される化合物またはその標識同位体である。
【０３２４】
ある実施態様において、式(Ｉ)の化合物は表２から選択される化合物またはその互変異性体である。

【表４０】

表２．

#	化合物名／構造
１１	Ｎ－(３－(メチルチオ)－１，２，４－チアジアゾール－５－イル)イソキサゾロ[４，３－ｈ]キノリン－３－カルボキサミド 
９７	Ｎ－(２－クロロフェニル)－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－[１，２，３]トリアゾロ[１，５－ａ]ピリミジン－３－カルボキサミド 

【０３２５】

ある実施態様において、式(Ｉ)の化合物は化合物７、２２、５５、６４、９０、９３、９４、１６９、２０５または２０６またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、標識同位体もしくは互変異性体である。

【０３２６】

ある実施態様において、化合物は薬学的に許容される塩である。ある実施態様において、化合物は塩酸塩である。

【０３２７】

全異性形態が、それらの混合物を含み、本発明の範囲内に含まれることは理解されるべきである。化合物が二重結合を含むならば、置換基はＥまたはＺ配置であり得る。化合物が二置換シクロアルキルを含むならば、シクロアルキル置換基はｃｉｓまたはｔｒａｎｓ配置を有し得る。全互変異性形態も含まれることが意図される。

【０３２８】

本発明の化合物ならびにその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、立体異性体およびプロドラッグは、互変異性形態で存在し得る(例えば、アミドまたはイミノエーテルとして)。全てのこのような互変異性形態は、ここでは本発明の一部として考慮される。

【０３２９】

本発明の化合物は不斉またはキラル中心を含み、故に、種々立体異性形態で存在し得る。本発明の化合物の全立体異性形態およびラセミ混合物を含むそれらの混合物は、本発明の一部を形成することが意図される。さらに、本発明は、全幾何および位置異性体を包含する。例えば、本発明の化合物が二重結合または縮合環を含むならば、ｃｉｓ－およびｔｒａｎｓ形態の両方ならびに混合物が本発明の範囲内に包含される。ここに開示する各化合物は、化合物の一般的構造に合う全エナンチオマーを含む。化合物はラセミまたはエナンチオマー的に純粋な形態または立体化学の観点で任意の他の形態であり得る。アッセイ結果は、ラセミ体、エナンチオマー的に純粋な形態または立体化学の観点で任意の他の形態について補正したデータを反映し得る。

【０３３０】

ジアステレオマー混合物を、例えば、クロマトグラフィーおよび／または分別結晶などの、当業者に周知の方法により、物理化学的差異に基づき個々のジアステレオマーに分割し得る。エナンチオマーを、エナンチオマー混合物をジアステレオマー混合物に、適切な光学活性化合物(例えば、キラルアルコールまたはモッシャー酸クロライドなどのキラル助剤)との反応により変換し、ジアステレオマーを分割し、個々のジアステレオマーを対応する純粋エナンチオマーに変換(例えば、加水分解)することにより、分割できる。また、本発明の化合物の一部はアトロプ異性体(例えば、置換ビアリール)であり得て、本発明の一部であると考えられる。エナンチオマーはまたキラルＨＰＬＣカラムの使用により、分割可能である。

【０３３１】

本発明の化合物が種々の互変異性形態で存在することが可能であり、全てのこのような形態は本発明の範囲内に包含される。また、例えば、化合物の全ケト－エノールおよびイミン－エナミン形態は本発明に含まれる。

【０３３２】

本化合物(化合物の塩、溶媒和物、エステルおよびプロドラッグならびにプロドラッグの塩、溶媒和物およびエステルを含む)の全立体異性体(例えば、幾何異性体、光学異性体など、例えば、エナンチオマー形態を含む種々の置換基の不斉炭素により存在し得るもの(不斉炭素がなくても存在し得る)、ロータマー形態、アトロプ異性体およびジアステレオマー形態は、位置異性体(例えば、例えば、４－ピリジルおよび３－ピリジル)と同様本発明の範囲内で考慮される。(例えば、式(Ｉ)の化合物が二重結合または縮合環を含むならば、ｃｉｓ－およびｔｒａｎｓ形態ならびに混合物は本発明の範囲内に包含される。また、例えば、化合物の全ケト－エノールおよびイミン－エナミン形態は本発明に包含される。)本発明の化合物の個々の立体異性体は、例えば、他の異性体が実質的にないかまたは例えば、ラセミ体としてまたは全てのその他としてまたは他の選択された立体異性体として存在できである。本発明のキラル中心は、IUPAC 1974 Recommendationsにより定義されるＳまたはＲ配置を有する。用語「塩」、「溶媒和物」、「エステル」、「プロドラッグ」などの使用は、本発明化合物のエナンチオマー、立体異性体、回転異性体、互変異性体、位置異性体、ラセミ体またはプロドラッグの塩、溶媒和物、エステルおよびプロドラッグにも等しく適用される。

【０３３３】

式(Ｉ)の化合物は塩を形成し得て、それもまた本発明の範囲内である。ここでの式の化合物についての言及は、特に断らない限り、その塩についての言及を含むと理解される。

【０３３４】

本発明は、ｃＧＡＳモジュレーターである化合物に関する。ある実施態様において、本発明の化合物はｃＧＡＳ阻害剤である。他の実施態様において、ｃＧＡＳはアイソフォーム１である。他の実施態様において、ｃＧＡＳはアイソフォーム２である。

【０３３５】

ある実施態様において、式(Ｉ)の化合物は選択的ｃＧＡＳ阻害剤である。

【０３３６】

本発明はここに記載する化合物およびその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体または互変異性体および１以上のここに記載する化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、標識同位体もしくは互変異性体を含む医薬組成物に関する。

【０３３７】

合成法

ある態様において、本発明は、本発明の化合物を製造する方法を提供する。

【０３３８】

ある態様において、本発明は、ここに記載する１以上の工程を含む、化合物の方法を提供する。

【０３３９】

ある態様において、本発明は、ここに記載する化合物を製造する方法により得ることができるまたは得たもしくは直接得た化合物を提供する。

【０３４０】

ある態様において、本発明は、ここに記載する化合物を製造する方法における使用に適する、ここに記載する中間体を提供する。

【０３４１】

本発明の化合物は、標準化学を含む多様な方法により製造できる。適当な合成経路は、下に示すスキームに記載する。

【０３４２】

式(Ｉ)の化合物を、次の合成スキームに一部示す、有機合成の分野で知られる方法により製造し得る。下記スキームにおいて、感受性または反応性基のための保護基が、一般的原則または化学に従い必要であるとき用いられることは理解される。保護基は、有機合成の標準法により操作される(T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Third edition, Wiley, New York 1999)。これらの基は、当業者には容易に明らかとなる方法を使用して、化合物合成の便利な段階で除去される。当業者の選択手順ならびに反応条件および順番は、式(Ｉ)の化合物に立体中心が存在するならば、認識される。従って、本発明は、可能性のある立体異性体両方(合成で特定しない限り)を含み、ラセミ化合物だけでなく、個々のエナンチオマーおよび／またはジアステレオマーも同様に含む。化合物が単一エナンチオマーまたはジアステレオマーとして記載されるとき、立体特異的合成または最終生成物または任意の便利な中間体の分割により得ることができる。最終生成物、中間体または出発物質の分割は、当業者に知られる任意の適当な方法により実施され得る。例えば、"Stereochemistry of Organic Compounds" by E. L. Eliel, S. H. Wilen, and L. N. Mander (Wiley-Interscience, 1994)参照。

【０３４３】

ここに記載する化合物は、市販出発物質からまたは既知有機、無機および／または酵素法を使用して合成して、製造し得る。

【０３４４】

化合物の製造

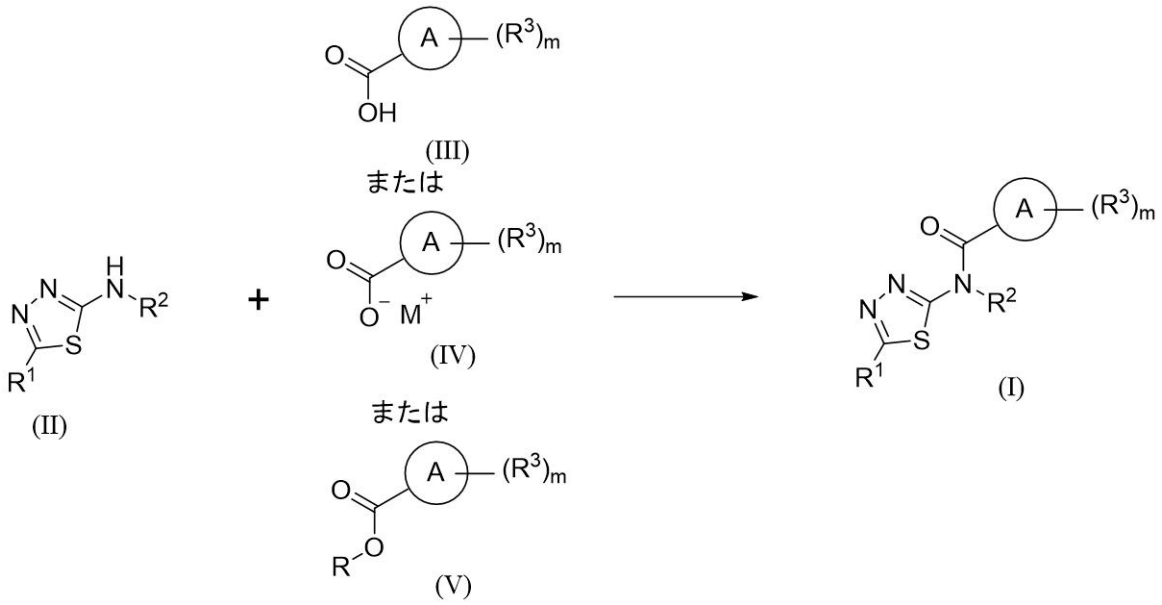
本発明の化合物は、有機合成の分野の当業者に周知のいくつかの方法で製造できる。例として、本発明の化合物を、合成有機化学の分野で知られる合成方法と共に、下記方法を使用してまたは当業者に認識されるその変法を使用して合成できる。好ましい方法は、下記方法を含むが、これらに限定されない。本発明の化合物は、中間体または化合物をアセンブルする異なる順番を含む、一般法Ａ～Ｇに概説する工程に従い、合成できる。出発物質は市販品であるかまたは報告する文献から既知の方法または下記のとおり製造される。

【０３４５】

一般法Ａ

この方法に従い、式(Ｉ)の化合物を、式(II)のアミンとアニリンおよび式(III)のカルボン酸、式(IV)のカルボン酸金属塩または式(Ｖ)のエステルの間のアミドカップリングを介する１工程法で製造しており、ここで、式(II)のアミンまたはアニリン、式(III)のカルボン酸、式(IV)のカルボン酸金属塩または式(Ｖ)のエステルは、特に断らない限り、市販品であるかまたは化学文献により知られている。

【化４７】

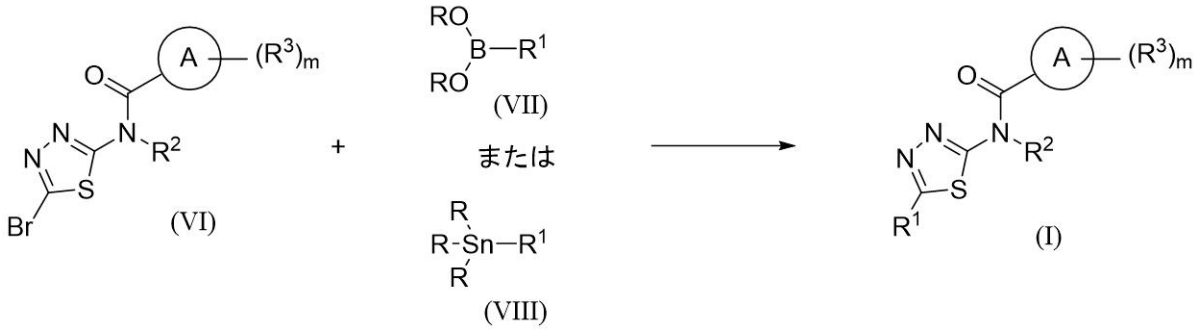


【０３４６】

一般法Ｂ

この方法に従い、式(Ｉ)の化合物を、式(VI)のＡｒ－Ｂｒ含有化合物と式(VII)のボロン酸またはボロン酸エステル化合物または式(VIII)の有機スタンナン化合物の間の遷移金属触媒クロスカップリングを介する１工程法で製造しており、ここで、式(VI)のＡｒ－Ｂｒ含有化合物は一般法Ａを使用して製造しており、式(VII)のボロン酸またはボロン酸エステル化合物または式(VIII)の有機スタンナン化合物は市販品であるかまたは化学文献により知られている。

【化４８】

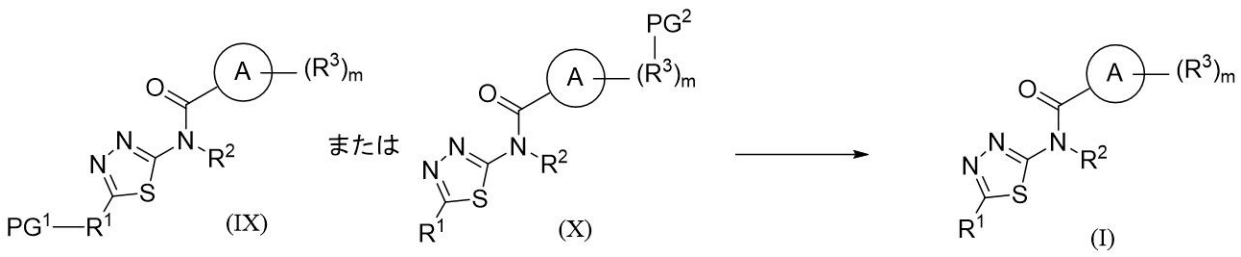


【０３４７】

一般法Ｃ

この方法に従い、式(Ｉ)の化合物を、式(IX)または式(Ｘ)の保護基(ＰＧ)を含む化合物の脱保護を介する１工程法で製造しており、ここで、式(IX)または式(Ｘ)のＰＧを含む化合物を一般法ＡまたはＢを使用して製造した。

【化４９】



【０３４８】
生物学的アッセイ
上記方法により設計、選択および／または最適化された化合物は、製造されると、該化合物が生物学的活性を有するか否かを決定する当業者に既知の多様なアッセイを使用して、特徴づけされ得る。例えば、分子を下記アッセイを含むが、これに限定されない慣用のアッセイで特徴づけし、予測された活性、結合活性および／または結合特異性を有するか否かを決定し得る。
【０３４９】
さらに、ハイスループットスクリーニングを、このようなアッセイを使用する分析のスピードアップのために使用できる。結果として、当分野で知られる技術を使用して、ここに記載する分子の活性について迅速にスクリーニングすることが可能である。ハイスループットスクリーニングを実施するための一般的方法は、例えば、Devlin (1998) High Throughput Screening, Marcel Dekker；および米国特許５,７６３,２６３に記載されている。ハイスループットアッセイは、下記のものを含むが、これらに限定されない１以上の異なるアッセイ技術を使用し得る。
【０３５０】
種々のインビトロまたはインビボ生物学的アッセイが、本発明の化合物の効果の検出に適し得る。これらのインビトロまたはインビボ生物学的アッセイは、酵素活性アッセイ、電気泳動移動度シフトアッセイ、レポーター遺伝子アッセイ、インビトロ細胞生存能アッセイおよびここに記載するアッセイを含み得るが、これらに限定されない。
【０３５１】
ある実施態様において、本発明の化合物を、引用により本明細書に包含させるLama et al., “Development of human cGAS-specific small molecule inhibitors for repression of double stranded DNA (dsDNA)-triggered interferon expression”, Nature Communications 10, Article number: 2261 (2019)に記載の方法を使用して、ヒト－ｃＧＡＳ(ｈ－ｃＧＡＳ)阻害活性について試験し得る。
【０３５２】
使用法
ある態様において、本発明は、ｃＧＡＳ活性を調節する方法(例えば、インビトロまたはインビボ)であって、細胞と有効量の本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、標識同位体もしくは互変異性体を接触させることを含む、方法を提供する。
【０３５３】
ある態様において、本発明は、ｃＧＡＳ活性を調節する方法(例えば、インビトロまたはインビボ)であって、細胞と本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、標識同位体もしくは互変異性体を接触させることを含む、方法を提供する。
【０３５４】
ある態様において、本発明は、処置を必要とする対象におけるここに開示する疾患または障害を処置または予防する方法であって、対象に治療有効量の本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、標識同位体もしくは互変異性体を投与することを含む、方法を提供する。
【０３５５】
ある態様において、本発明は、処置を必要とする対象におけるここに開示する疾患または障害を処置する方法であって、該対象に治療有効量の本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、標識同位体もしくは互変異性体または本発明の医薬組成物を投与することを含む、方法を提供する。
【０３５６】
ある態様において、本発明は、処置を必要とする対象におけるここに開示する疾患または障害を処置または予防する方法であって、対象に本発明の化合物またはその薬学的に許

容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、標識同位体もしくは互変異性体を投与することを含む、方法を提供する。

【０３５７】

ある態様において、本発明は、処置を必要とする対象におけるここに開示する疾患または障害を処置する方法であって、対象に本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、標識同位体もしくは互変異性体を投与することを含む、方法または本発明の医薬組成物を提供する。

【０３５８】

ある実施態様において、疾患または障害は関連するｃＧＡＳ活性と関連する。ある実施態様において、疾患または障害は、ｃＧＡＳ活性が関与する疾患または障害である。

【０３５９】

ある態様において、本発明は、ｃＧＡＳ活性の調節(例えば、インビトロまたはインビボ)に使用するための、本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、標識同位体もしくは互変異性体を提供する。

【０３６０】

ある態様において、本発明は、ここに開示する疾患または障害の処置または予防に使用するための、本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、標識同位体もしくは互変異性体を提供する。

【０３６１】

ある態様において、本発明は、ここに開示する疾患または障害の処置に使用するための、本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、標識同位体もしくは互変異性体を提供する。

【０３６２】

ある態様において、本発明は、ｃＧＡＳ活性調節(例えば、インビトロまたはインビボ)のための医薬の製造における、本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、標識同位体もしくは互変異性体の使用を提供する。

【０３６３】

ある態様において、本発明は、ここに開示する疾患または障害の処置または予防のための医薬の製造における、発明の化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、標識同位体もしくは互変異性体の使用を提供する。

【０３６４】

ある態様において、本発明は、ここに開示する疾患または障害の処置のための医薬の製造における、本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、標識同位体もしくは互変異性体の使用を提供する。

【０３６５】

本発明は、ｃＧＡＳ活性のモジュレーターとして機能する化合物を提供する。

【０３６６】

本発明は、ｃＧＡＳ活性のモジュレーターとして機能する化合物を提供する。

【０３６７】

ある実施態様において、調節は阻害である。

【０３６８】

ある態様において、本発明は、ｃＧＡＳの調節と関連する疾患または障害を処置する方法を提供する。方法は、ｃＧＡＳの調節と関連する疾患または障害の処置を必要とする患者に、有効量の式(Ｉ)の化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、標識同位体もしくは互変異性体を投与することを含む。

【０３６９】

ある態様において、本発明は、ｃＧＡＳを阻害する方法を提供する。方法は、処置を必要とする患者に有効量の式(Ｉ)の化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、標識同位体もしくは互変異性体を投与することに関す

る。

【０３７０】

ある態様において、本発明は、ｃＧＡＳ阻害と関連する患者における疾患または障害の処置、予防、阻止または排除の方法であってそれを必要とする患者に有効量の式(Ｉ)の化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、標識同位体もしくは互変異性体を投与することを含む、方法を提供する。ある実施態様において、疾患は、癌または転移であり得るが、これらに限定されない。

【０３７１】

ある態様において、本発明は、ｃＧＡＳにより介在される疾患または状態の処置、予防、阻止または排除に使用する医薬の製造のためのｃＧＡＳ阻害剤の使用であって、ここで、医薬が式(Ｉ)の化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、標識同位体もしくは互変異性体を含むものである、使用を提供する。

【０３７２】

ある態様において、本発明は、ｃＧＡＳにより介在される疾患または状態の処置、予防、阻止または排除のための医薬を製造する方法であって、ここで、医薬が式(Ｉ)の化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、標識同位体もしくは互変異性体を含むものである、方法を提供する。

【０３７３】

ある態様において、本発明は、ｃＧＡＳ阻害と関連する疾患の処置のための医薬の製造に使用するための、式(Ｉ)の化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、標識同位体もしくは互変異性体を提供する。

【０３７４】

ある態様において、本発明は、ｃＧＡＳ阻害と関連する疾患の処置における、式(Ｉ)の化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、標識同位体もしくは互変異性体の使用を提供する。

【０３７５】

ある態様において、本発明は、癌を処置する方法を提供する。方法は、処置を必要とする患者に、有効量の式(Ｉ)の化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、標識同位体もしくは互変異性体を投与することを含む。

【０３７６】

ある態様において、本発明は、癌を処置または予防する方法を提供する。方法は、処置を必要とする患者に、有効量の式(Ｉ)の化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、標識同位体もしくは互変異性体を投与することを含む。

【０３７７】

ある態様において、本発明は、癌と関連する疾患または障害の処置、予防、阻止または排除に使用するための医薬の製造のためのｃＧＡＳ阻害剤の使用を提供する。

【０３７８】

ある実施態様において、疾患または障害は癌である。

【０３７９】

ある態様において、本発明は、全身性エリテマトーデス(ＳＬＥ)、皮膚エリテマトーデス(ＣＬＥ)、強皮症、乾癬、エカルディ・グティエール症候群、シェーグレン症候群、関節リウマチ、炎症性腸疾患、多発性硬化症、糖尿病、心血管および神経変性疾患を含むが、これらに限定されない疾患または障害の処置に使用する、式(Ｉ)の化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、標識同位体もしくは互変異性体または本発明の化合物および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物を提供する。

【０３８０】

ある実施態様において、本発明の化合物は、膀胱癌、骨癌、脳癌、乳癌、心臓癌、頸部癌、結腸癌、結腸直腸癌、食道癌、線維肉腫、胃癌、消化器癌、頭、脊椎および頸部癌、

カポジ肉腫、腎臓癌、膵臓癌、陰茎癌、精巣胚細胞癌、胸腺腫癌腫、胸腺癌腫、肺癌、卵巣癌または前立腺癌を含むが、これらに限定されない癌の処置に私用される。

【０３８１】

ある実施態様において、疾患または状態は、全身性エリテマトーデス(ＳＬＥ)、皮膚エリテマトーデス(ＣＬＥ)、乾癬、インスリン依存性糖尿病(ＩＤＤＭ)、強皮症、エカルディ・グティエール症候群、皮膚筋炎、炎症性腸疾患、多発性硬化症、関節リウマチおよびシェーグレン症候群(ＳＳ)などの炎症性、アレルギー性または自己免疫性疾患である。

【０３８２】

ある実施態様において、本発明の化合物を、下に例示する、筋骨格炎症、血管炎症、神経炎症、消化器系炎症、眼炎症、生殖器系炎症および他の炎症を含む、あらゆる組織および臓器の炎症の処置に使用し得る。

【０３８３】

ある実施態様において、筋骨格炎症は、筋骨格系の何らかの炎症状態、特に手、手首、肘、肩、顎、脊柱、首、尻、膝、足首および足の関節を含む骨格関節に影響するものおよび腱などの筋肉と骨を繋ぐ組織に影響する状態をいう。本発明の化合物で処置し得る筋骨格炎症の例は、関節炎(例えば、骨関節症、関節リウマチ、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、急性および慢性感染性関節炎、痛風および偽痛風と関連する関節炎ならびに若年性特発性関節炎を含む)、腱炎、滑膜炎、腱滑膜炎、滑液包炎、結合織炎(線維筋痛症)、上顆炎、筋炎および骨炎(例えば、パジェット病、恥骨骨炎および嚢胞性線維性骨炎を含む)を含む。眼炎症は、まぶたを含む眼の何れかの構造の炎症をいう。本発明の化合物で処置し得る眼炎症の例は、眼瞼炎、眼瞼皮膚弛緩症、結膜炎、涙腺炎、角膜炎、乾性角結膜炎(ドライアイ)、強膜炎、さかまつげおよびブドウ膜炎を含む。本発明の化合物で処置し得る神経系の炎症の例は、脳炎、ギランバレー症候群、髄膜炎、ニューロミオトニア、ナルコレプシー、多発性硬化症、脊髄炎および統合失調症を含む。

【０３８４】

本発明の化合物で処置し得る脈管構造またはリンパ系の炎症の例は、アテローム性動脈硬化症、関節炎、静脈炎、脈管炎およびリンパ管炎を含む。

【０３８５】

本発明の化合物で処置し得る消化器系の炎症状態の例は、胆管炎、胆嚢炎、腸炎、小腸結腸炎、胃炎、胃腸炎、炎症性腸疾患(例えばクローン病および潰瘍性大腸炎)、回腸炎および直腸炎を含む。

【０３８６】

本発明の化合物で処置し得る生殖器系の炎症状態の例は、子宮頸炎、絨毛膜羊膜炎、子宮内膜炎、精巣上体炎、臍炎、卵巣炎、精巣炎、卵管炎、卵管卵巣膿瘍、尿道炎、膣炎、外陰炎および外陰部痛を含む。

【０３８７】

ある実施態様において、本発明の化合物を、炎症要素を有する自己免疫状態の処置に使用し得る。そのような状態は、全身性エリテマトーデス、皮膚エリテマトーデス、急性播種性全身性脱毛症、ベーチェット病、シャーガス病、慢性疲労症候群、自律神経失調症、脳脊髄炎、強直性脊椎炎、再生不良性貧血、化膿性汗腺炎、自己免疫性肝炎、自己免疫性卵巣炎、セリアック病、クローン病、１型糖尿病、巨細胞性動脈炎、グッドパスチャー症候群、グレーブス病、ギランバレー症候群、橋本病、ヘノッホ・シェーライン紫斑病、川崎病、顕微鏡的大腸炎、顕微鏡的多発動脈炎、混合型結合組織疾患、多発性硬化症、重症筋無力症、オプソクローヌス・ミオクローヌス症候群、視神経炎、オード甲状腺炎、天疱瘡、結節性多発性動脈炎、多発筋痛症、関節リウマチ、ライター症候群、シェーグレン症候群、エカルディ・グティエール症候群、側頭動脈炎、ウェゲナー肉芽腫症、温式自己免疫性溶血性貧血、間質性膀胱炎、ライム病、モルフェア、乾癬、サルコイドーシス、強皮症、潰瘍性大腸炎および白斑症を含む。

【０３８８】

ある実施態様において、本発明の化合物を、炎症要素を有するＴ細胞介在過敏症疾患の

処置に使用し得る。そのような状態は、接触過敏症、接触性皮膚炎(ツタウルシによるものを含む)、蕁麻疹、皮膚アレルギー、呼吸器アレルギー(枯草熱、アレルギー性鼻炎)およびグルテン感受性腸疾患(セリアック病)を含む。

【０３８９】

ある実施態様において、本発明の化合物で処置し得る他の炎症状態は、例えば、虫垂炎、皮膚炎、皮膚筋炎、心内膜炎、結合織炎、歯肉炎、舌炎、肝炎、化膿性汗腺炎、虹彩炎、喉頭炎、乳腺炎、心筋炎、腎炎、耳炎、膵炎、耳下腺炎、心膜炎、腹膜炎、咽頭炎、胸膜炎、肺炎、前立腺炎、腎盂腎炎および口内炎、移植片拒絶(臓器、例えば腎臓、肝臓、心臓、肺、膵臓(例えば、島細胞)、骨髄、角膜、小腸、皮膚同種移植、皮膚同種移植片が関与ならびに心臓弁異種移植片、血清病および移植片対宿主病)、急性膵炎、慢性膵炎、急性呼吸器窮迫症候群、セザリー症候群、先天性副腎過形成、非化膿性甲状腺炎、癌と関連する高カルシウム血症、天疱瘡、水疱性疱疹状皮膚炎、重度多形性紅斑、剥離性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、季節性または通年性アレルギー性鼻炎、気管支喘息、接触性皮膚炎、アトピー性皮膚炎、薬物過敏性反応、アレルギー性結膜炎、角膜炎、眼部帯状疱疹、虹彩炎および虹彩毛様体炎、脈絡網膜炎、視神経炎、症候性サルコイドーシス、劇症または播種性肺結核化学療法、成人特発性血小板減少性紫斑病、成人二次性血小板減少症、獲得型(自己免疫性)溶血性貧血、成人白血病およびリンパ腫、小児急性白血病、局所腸炎、自己免疫性脈管炎、多発性硬化症、慢性閉塞性肺疾患、固形臓器移植片拒絶、敗血症を含む。好ましい処置は、移植片拒絶、関節リウマチ、乾癬性関節炎、多発性硬化症、１型糖尿病、喘息、炎症性腸疾患、全身性エリテマトーデス、乾癬、慢性肺疾患および感染状態に付随する炎症(例えば、敗血症)を含む。

【０３９０】

ある実施態様において、本発明の化合物およびその薬学的に許容される塩を、アレルギー性炎症性自己免疫性疾患の予防または処置において１以上の他の薬剤と組み合わせても使用でき、ここで、このような他の薬剤は、抗原免疫療法剤；抗ヒスタミン；ステロイド；ＮＳＡＩＤｓ；気管支拡張剤(例えばベータ２アゴニスト、アドレナリンアゴニスト、抗コリン作動剤、テオフィリン)；メトトレキサート；ロイコトリエンモジュレーター；抗ｌｇＥ、抗ＴＮＦ、抗ＩＬ－５、抗ＩＬ－６、抗ＩＬ－１２、抗ＩＬ－１および類似の薬剤などのモノクローナル抗体剤；エタネルセプトなどの受容体治療剤；およびインターフェロンまたは他のサイトカイン／ケモカイン、サイトカイン／ケモカイン受容体モジュレーター、サイトカインアゴニストまたはアンタゴニストおよびＴＬＲアンタゴニストなどの抗原非特異的免疫療法剤を含み得る。

【０３９１】

ある態様において、本発明は、式(Ｉ)の化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、標識同位体もしくは互変異性体および薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物を提供する。薬学的に許容される担体はさらに添加物、希釈剤または界面活性剤を含み得る。

【０３９２】

ある態様において、本発明は、癌または細胞増殖性障害を含むｃＧＡＳの調節と関連する疾患または障害を処置する方法であって、該疾患または障害の少なくとも一つを有する患者に、式(Ｉ)の化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、標識同位体もしくは互変異性体を投与することを含む、方法を提供する。

【０３９３】

ある実施態様において、ｃＧＡＳを阻害する本発明の化合物または組成物の治療使用は、癌または細胞増殖性障害を有する患者または対象の処置を提供する。

【０３９４】

開示される本発明の化合物を、対象における障害の処置または予防および／またはその進展の予防の有効量で投与し得る。

【０３９５】

開示する化合物の投与は、治療剤の任意の投与方法を介して達成できる。これらの方法は、全身または局所投与、例えば経口、経鼻、非経腸、経皮、皮下、膣、頬側、直腸または局所投与方法を含む。

【０３９６】

意図する投与方法に応じて、開示する組成物は、例えば、注射剤、錠剤、坐薬、丸剤、徐放カプセル、エリキシル、チンキ、エマルジョン、シロップ、粉末、液体、懸濁液などなどの、固体、半固体または液体剤形であり得て、単位投与量であることがあり、慣用の薬務に一致する。同様に、静脈内(ボーラスおよび点滴両方)、腹腔内、皮下または筋肉内形態でも投与でき、全て医薬分野の当業者に周知の形態を使用する。

【０３９７】

説明的医薬組成物は、本発明の化合物およびａ)希釈剤、例えば、精製水、水素化または一部水素化植物油またはそれらの混合物などのトリグリセリド油、トウモロコシ油、オリーブ油、ヒマワリ油、サフラワー油、ＥＰＡまたはＤＨＡまたはそれらのエステルもしくはトリグリセリドまたはそれらの混合物などの魚油、オメガ－３脂肪酸またはそれらの誘導体、ラクトース、デキストロース、スクロース、マンニトール、ソルビトール、セルロース、ナトリウム、サッカリン、グルコースおよび／またはグリシン；ｂ)滑沢剤、例えば、シリカ、タルク、ステアリン酸、そのマグネシウムまたはカルシウム塩、オレイン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウムおよび／またはポリエチレングリコール；錠剤についてはまた；ｃ)結合剤、例えば、ケイ酸アルミニウム・マグネシウム、デンプンペースト、ゼラチン、トラガカント、メチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、炭酸マグネシウム、グルコースまたはベータ－ラクトースなどの天然糖、トウモロコシ甘味剤、アカシア、トラガカントまたはアルギン酸ナトリウムなどの天然および合成ガム、蝋および／またはポリビニルピロリドン、所望により；ｄ)崩壊剤、例えば、デンプン、寒天、メチルセルロース、ベントナイト、キサンタンガム、アルギン酸またはそのナトリウム塩または起沸性混合物；ｅ)吸収剤、色素、風味剤および甘味剤；ｆ)Ｔｗｅｅｎ８０、Ｌａｂｒａｓｏｌ、ＨＰＭＣ、ＤＯＳＳ、カプロイル９０９、ラブラファック、ラブラフィル、ｐｅｃｅｏｌ、ｔｒａｎｓｃｕｔｏｌ、ｃａｐｍｕｌ　ＭＣＭ、ｃａｐｍｕｌ　ＰＧ－１２、ｃａｐｔｅｘ　３５５、ｇｅｌｕｃｉｒｅ、ビタミンＥ　ＴＧＰＳまたは他の許容される乳化剤などの乳化剤または分散剤；および／またはｇ)シクロデキストリン、ヒドロキシプロピル－シクロデキストリン、ＰＥＧ４００またはＰＥＧ２００などの化合物の吸収を増強する薬剤などの薬学的に許容される担体を含む、錠剤およびゼラチンカプセルである。

【０３９８】

液体、特に注射用組成物は、例えば、溶解、分散などにより、製造できる。例えば、開示する化合物を、例えば、水、食塩水、水性デキストロース、グリセロール、エタノールなどなどの、薬学的に許容される溶媒に溶解または混合して、それにより注射用等張溶液または懸濁液を形成する。アルブミン、カイロミクロン粒子または血清タンパク質などのタンパク質を、開示する化合物の可溶化に使用できる。

【０３９９】

開示する化合物を、担体としてプロピレングリコールなどのポリアルキレングリコールを使用して、脂肪エマルジョンまたは懸濁液から製造できる、坐薬としても製剤化し得る。

【０４００】

開示する化合物を、小単層小胞、大単層小胞および多層状小胞などのリポソーム送達系の形態でも投与できる。リポソームは、コレステロール、ステアリルアミンまたはホスファチジルコリンを含む多様なリン脂質から形成できる。ある実施態様において、引用により全体として本明細書に包含させる米国特許５,２６２,５６４に記載のとおり、脂質成分の薄層を薬物水溶液で水和して、薬物に封入された脂質層を形成させる。

【０４０１】

開示する化合物はまた開示する化合物が結合する個々の担体としてモノクローナル抗体を使用することによっても送達できる。開示する化合物はまた標的化可能な薬物担体などの可溶性ポリマーとも結合され得る。そのようなポリマーは、ポリビニルピロリドン、ピランコポリマー、ポリヒドロキシプロピルメタクリルアミド－フェノール、ポリヒドロキシエチルアスパミドフェノールまたはパルミトイル残基で置換されたポリエチレンオキシドポリリシンを含み得る。さらに、開示する化合物を、薬物の制御放出の達成に有用なクラスの生分解性ポリマー、例えば、ポリ乳酸、ポリイプシロンカプロラクトン、ポリヒドロキシ酪酸、ポリオルトエステル、ポリアセタール、ポリジヒドロピラン、ポリシアノアクリレートおよびヒドロゲルの架橋または両親媒性ブロックコポリマーとも結合させ得る。ある実施態様において、開示する化合物は、ポリマー、例えば、ポリカルボン酸ポリマーまたはポリアクリレートに共有結合で結合していない。

【０４０２】

非経腸注射用投与は、一般に皮下、筋肉内または静脈内注射および点滴に使用される。注射剤は、液体溶液または懸濁液または注射前に溶液に溶解するのに適する固体形態として、慣用の形態で製造できる。

【０４０３】

ある態様において、本発明は、式(Ｉ)の化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、標識同位体もしくは互変異性体および薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物を提供する。薬学的に許容される担体は、さらに添加物、希釈剤または界面活性剤を含み得る。ある実施態様において、医薬組成物は、さらに付加的薬学的活性剤を含み得る。

【０４０４】

組成物は、それぞれ慣用の混合、造粒またはコーティング方法により製造でき、本医薬組成物は、重量または体積で約０.１％～約９９％、約５％～約９０％または約１％～約２０％の開示する化合物を含むことができる。

【０４０５】

開示する化合物を用いる投与レジメンは、患者のタイプ、種、年齢、体重、性別および医学的状態；処置する状態の重症度；投与経路；患者の腎臓または肝臓の機能；および用いる特定の開示する化合物を含む、多様な因子により選択される。当分野の通常の技術を有する医師または獣医師は、状態の予防、対抗または進行停止に必要な薬物の有効量を容易に決定し、処方できる。

【０４０６】

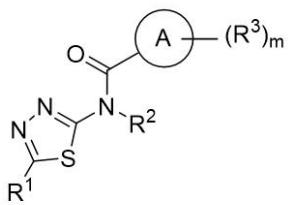
開示する化合物の有効投与量は、示す効果のために使用するとき、状態の処置のための必要に応じて、開示する化合物が約０.５mg～約５０００mgの範囲である。インビボまたはインビトロ使用のための組成物は、約０.５mg、５mg、２０mg、５０mg、７５mg、１００mg、１５０mg、２５０mg、５００mg、７５０mg、１０００mg、１２５０mg、２５００mg、３５００mgまたは５０００mgの開示する化合物または用量の一覧におけるある量から別の量までの範囲を含み得る。ある実施態様において、組成物は、割線があってよい状態の形態である。

【０４０７】

例示的実施態様

実施態様１．ある態様において、本発明は、式(Ｉ)：

【化５０】



(Ｉ)

〔式中、
環Ａはヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり；
R^1はＨ、－SR^4、－$S(O)R^4$、－$S(O)_2R^4$、－$N(R^4)_2$、－ＣＮ、C_1－C_6アルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、ここで、該アルキル、アリールまたはヘテロアリールは所望により１以上のR^5で置換されており、ただし、Ａが１－イソキノリニルであるとき、R^1がピリジニルではなく；
R^2はＨまたはC_1－C_6アルキルであり；
各R^3は独立してハロゲン、－ＣＮ、OR^8、－NH_2、$NH(R^6)$、－$N(R^6)(R^7)$、－$NHC(O)R^8$、－$CO(OR^8)$、－$C(O)R^8$、－$C(O)N(R^8)_2$、C_1－C_6アルキル、C_3－C_8シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり、ここで、該アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールが所望により１以上のR^6で置換されており；または
２個のR^3が、介在する原子と一体となってC_3－C_8シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールを形成し、ここで、該シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールが所望により１以上のR^7で置換されており；または
２個のジェミナルR^3は、それらが結合している炭素原子と一体となってオキソを形成し；
R^4はＨ、C_1－C_6アルキル、C_1－C_6アルコキシ、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_3－C_3シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールまたはアリールであり；
各R^5はハロゲン、－$C(O)OH$、C_1－C_6アルキル、C_1－C_6アルコキシ、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニルであり、ここで、該アルキル、アルコキシ、アルケニルまたはアルキニルが所望によりハロゲン、ＯＨ、NH_2で置換されており、
各R^6は独立してハロゲン、ＯＨ、オキソ、－$CO(OR^8)$、－$(CH_2)_n$－$NHC(O)$－$(CH_2)_p$－OR^8、ＣＮ、C_1－C_6アルキル、C_1－C_6アルコキシ、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_3－C_8シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールまたはアリールであり、ここで、該アルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールが所望によりハロゲン、ＯＨ、NH_2、－$NHC(O)OR^8$、－$(CH_2)_n$－$NHC(O)R^8$、－$(CH_2)_n$－$NHC(O)$－$(CH_2)_p$－OR^8、－$(CH_2)_n$－NHR^8、－$(CH_2)_n$－$NHS(O)R^8$、－$(CH_2)_n$－$NHS(O)_2R^8$、－$(CH_2)_n$－$C(O)R^8$、－$(CH_2)_n$－$C(O)OR^8$、－$(CH_2)_n$－OR^8、－$(CH_2)_nO(CH_2)_nC(O)NHR^8$、$C_1$－$C_6$アルキル、$C_1$－$C_6$アルコキシ、$C_3$－$C_8$シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリルまたはアルキルアリールで置換されており；または
２個のR^6が介在する原子と一体となってC_3－C_8シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールを形成し；または
２個のR^6は、それらが結合している炭素原子と一体となってオキソを形成し；
各R^7は独立してハロゲン、－ＯＨ、－$C(O)OR^8$、C_1－C_6アルキル、C_1－C_6ヒドロキシアルキル、C_1－C_6アルコキシ、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_3－C_8シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールまたはアリールまたは
２個のR^7が介在する原子と一体となってC_3－C_8シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールを形成し；または
２個のR^7は、それらが結合している炭素原子と一体となってオキソを形成し；
R^8はＨ、－ＯＨ、C_1－C_6アルキル、C_1－C_6アルコキシ、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_3－C_8シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールまたはアリールであり、ここで、該アルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールは所望により１以上のR^9で置換されており；
R^9は－$(CH_2)_n$－$NHC(O)$－$(CH_2)_p$－OR^{10}、ＣＮ、C_1－C_6アルキル、Ｃ

１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、Ｃ３－Ｃ３シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールまたはアリールであり、ここで、該アルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールが所望によりハロゲン、ＯＨ、ＮＨ２、－ＮＨＣ(Ｏ)ＯＲ１０、－(ＣＨ２)ｎ－ＮＨＣ(Ｏ)Ｒ１０、－(ＣＨ２)ｎ－ＮＨＣ(Ｏ)－(ＣＨ２)ｐ－ＯＲ１０、－(ＣＨ２)ｎ－ＮＨＲ１０、－(ＣＨ２)ｎ－ＮＨＳ(Ｏ)Ｒ１０、－(ＣＨ２)ｎ－ＮＨＳ(Ｏ)２Ｒ１０、－(ＣＨ２)ｎ－Ｃ(Ｏ)Ｒ１０、－(ＣＨ２)ｎ－Ｃ(Ｏ)ＯＲ１０、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ３－Ｃ８シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリルまたはアルキルアリールでありで置換されており；

Ｒ１０はＣ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、Ｃ３－Ｃ８シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールまたはアリールであり、ここで、該アルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、アルキルアリールまたはアルキルヘテロアリールが所望により１以上のハロゲン、ＯＨ、－ＣＯ(ＯＨ)、－(ＣＨ２)ｎ－ＮＨＣ(Ｏ)－(ＣＨ２)ｐ－ＯＲ８、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、Ｃ３－Ｃ８シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールまたはアリールで置換されており；

ｍは０～４の整数であり；

ｎは０～６の整数であり；そして

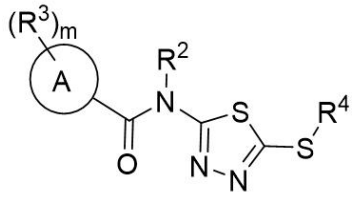
ｐは０～６の整数である。〕

の化合物または薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体およびその互変異性体を提供する。

【０４０８】

実施態様２．ある態様において、本発明は、化合物が式(Ｉ－ａ)：

【化５１】



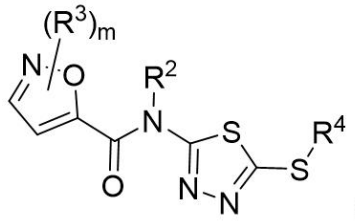
(Ｉ－ａ)

またはその薬学的に許容される塩、異性体、溶媒和物、プロドラッグもしくは互変異性体である、実施態様１の化合物を提供する。

【０４０９】

実施態様３．ある態様において、本発明は、式(Ｉ－ａ)が式(Ｉ－ａ－１)

【化５２】



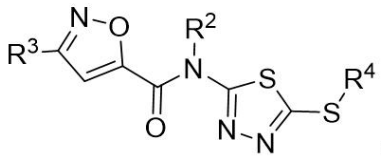
(Ｉ－ａ－１)

またはその薬学的に許容される塩、異性体、溶媒和物、プロドラッグもしくは互変異性体である、実施態様１の化合物を提供する。

【０４１０】

実施態様４．ある態様において、本発明は、式(Ｉ－ａ)が式(Ｉ－ａ－１－ｉ)

【化５３】



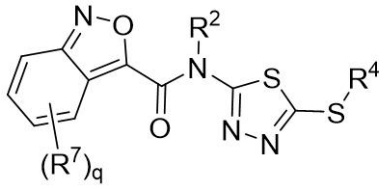
（Ｉ－ａ－１－ｉ）

またはその薬学的に許容される塩、異性体、溶媒和物、プロドラッグもしくは互変異性体である、実施態様１の化合物を提供する。

【０４１１】

実施態様５．ある態様において、本発明は、式(Ｉ－ａ)が式(Ｉ－ａ－１－ii)

【化５４】



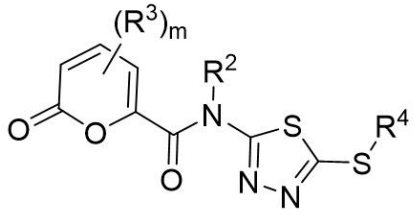
（Ｉ－ａ－１－ii）

またはその薬学的に許容される塩、異性体、溶媒和物、プロドラッグもしくは互変異性体である、実施態様１の化合物を提供する。

【０４１２】

実施態様６．ある態様において、本発明は、式(Ｉ－ａ)が式(Ｉ－ａ－２)

【化５５】



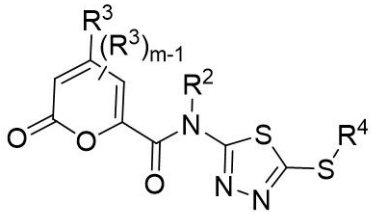
（Ｉ－ａ－２）

またはその薬学的に許容される塩、異性体、溶媒和物、プロドラッグもしくは互変異性体である、実施態様１の化合物を提供する。

【０４１３】

実施態様７．ある態様において、本発明は、式(Ｉ－ａ)が式(Ｉ－ａ－２－ｉ)：

【化５６】



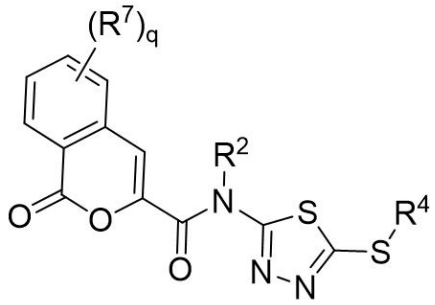
（Ｉ－ａ－２－ｉ）

またはその薬学的に許容される塩、異性体、溶媒和物、プロドラッグもしくは互変異性体である、実施態様１の化合物を提供する。

【０４１４】

実施態様８．ある態様において、本発明は、式(Ｉ－ａ)が式(Ｉ－ａ－２－ii)

【化５７】



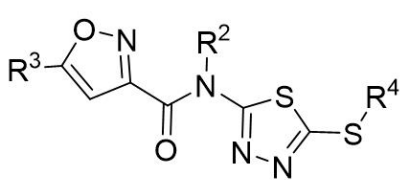
（Ｉ－ａ－２－ｉｉ）

またはその薬学的に許容される塩、異性体、溶媒和物、プロドラッグもしくは互変異性体である、実施態様１の化合物を提供する。

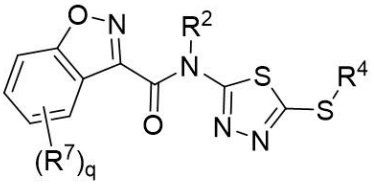
【０４１５】

実施態様９．ある態様において、本発明は、式(Ｉ－ａ)が式(Ｉ－ａ－５)～式(Ｉ－ａ－１３)：

【化５８】



（Ｉ－ａ－５）、



（Ｉ－ａ－６）、



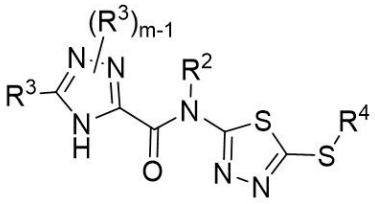
（Ｉ－ａ－７）、



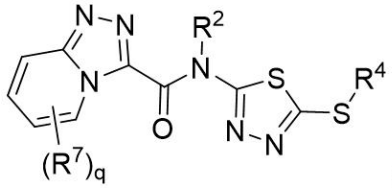
（Ｉ－ａ－８）、



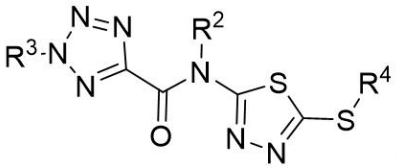
（Ｉ－ａ－９）、



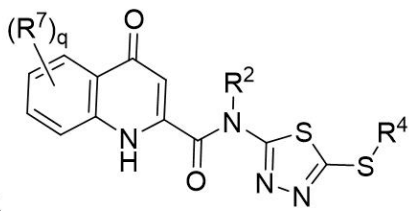
（Ｉ－ａ－１０）、



（Ｉ－ａ－１１）、



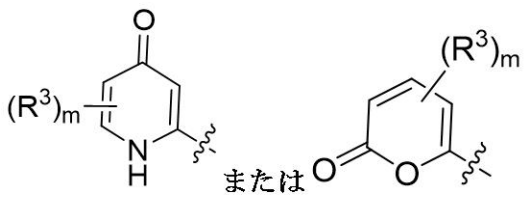
（Ｉ－ａ－１３）



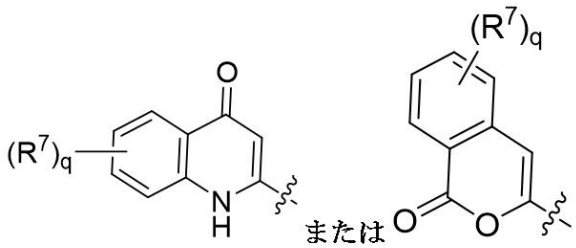
または （Ｉ－ａ－１２）

またはその薬学的に許容される塩、異性体、溶媒和物、プロドラッグもしくは互変異性体である、実施態様１の化合物を提供する。

【０４１６】
実施態様１０．ある態様において、本発明は、R^1が水素、－ＳＣＨ$_3$、－ＳＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_3$、－ＣＨＦ$_2$、－ＣＦ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－(ＣＨ$_2$)$_2$ＣＨ$_3$、－(ＣＨ$_2$)$_4$ＣＨ$_3$、－ＣＮ、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_3$、－ＮＨ$_2$、－ＮＨ(ＣＨ$_3$)、－Ｎ(ＣＨ$_3$)$_2$、－ＣＨ(ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$)、－ＣＨ(Ｃ$_6$Ｈ$_6$)(ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$)、３－クロロフェニル、３－フルオロフェニル、３－メトキシフェニル、２－フルオロピリジニルである、実施態様１の化合物を提供する。
【０４１７】
実施態様１１．ある態様において、本発明は、R^1が－ＳＣＨ$_3$である、実施態様１１の化合物を提供する。
【０４１８】
実施態様１２．ある態様において、本発明は、R_2がＨである、先の実施態様の何れかの化合物を提供する。
【０４１９】
実施態様１３．ある態様において、本発明は、R_2がメチルである、先の実施態様の何れかの化合物を提供する。
【０４２０】
実施態様１４．ある態様において、本発明は、Ａが５員または６員ヘテロシクリルまたはヘテロアリールである、先の実施態様の何れかの化合物を提供する。
【０４２１】
実施態様１５．ある態様において、本発明は、Ａが６員ヘテロシクリルである、先の実施態様の何れかの化合物を提供する。
【０４２２】
実施態様１６．ある態様において、本発明は、Ａが
【化５９】

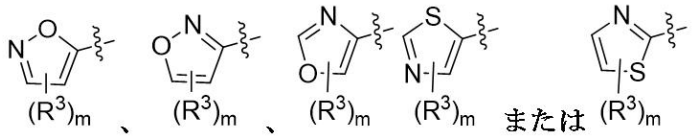


である、先の実施態様の何れかの化合物を提供する。
【０４２３】
実施態様１７．ある態様において、本発明は、Ａが
【化６０】

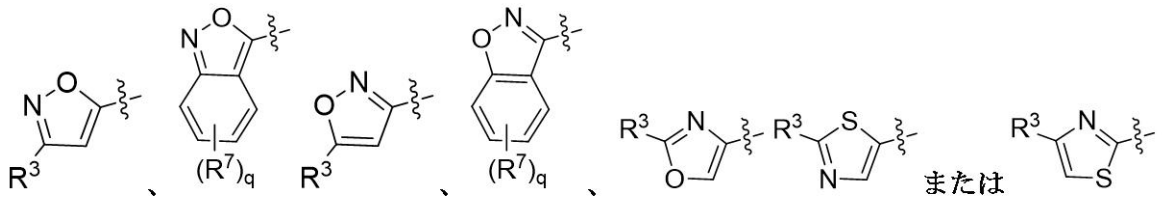


〔式中、ｑが０～４である。〕
である、先の実施態様の何れかの化合物を提供するから選択される整数である。
【０４２４】
実施態様１８．ある態様において、本発明は、Ａが５員ヘテロアリールである、先の実施態様の何れかの化合物を提供する。

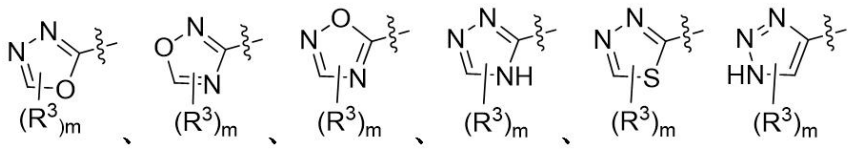
【０４２５】
実施態様１９．ある態様において、本発明は、Ａが独立してＮ、ＯおよびＳから選択される少なくとも２個のヘテロ原子を含む５員ヘテロアリールである、先の実施態様の何れかの化合物を提供する。
【０４２６】
実施態様２０．ある態様において、本発明は、Ａが独立してＮ、ＯおよびＳから選択される２個のヘテロ原子を含む５員ヘテロアリールである、実施態様１９の化合物を提供する。
【０４２７】
実施態様２１．ある態様において、本発明は、Ａが
【化６１】



である、実施態様２０の化合物を提供する。
【０４２８】
実施態様２２．ある態様において、本発明は、Ａが
【化６２】

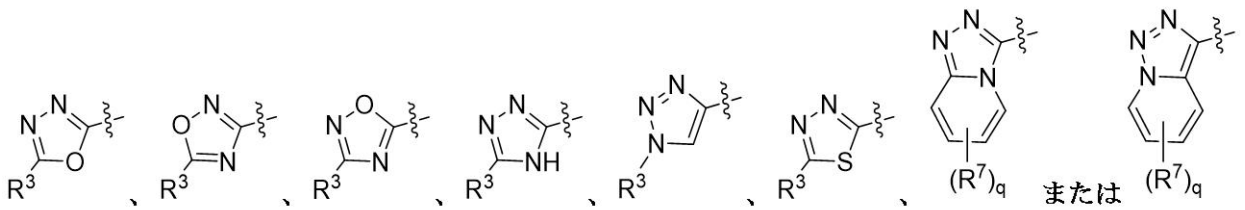


〔式中、ｑが０～４から選択される整数である。〕
である、実施態様２０の化合物を提供する。
【０４２９】
実施態様２３．ある態様において、本発明は、Ａが独立してＮ、ＯおよびＳから選択される３個のヘテロ原子を含む５員ヘテロアリールである、実施態様１９の化合物を提供する。
【０４３０】
実施態様２４．ある態様において、本発明は、Ａが
【化６３】

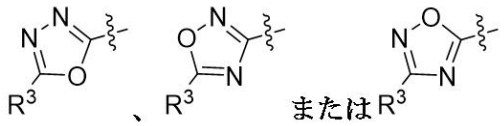


である、実施態様２３の化合物を提供する。
【０４３１】
実施態様２５．ある態様において、本発明は、Ａが

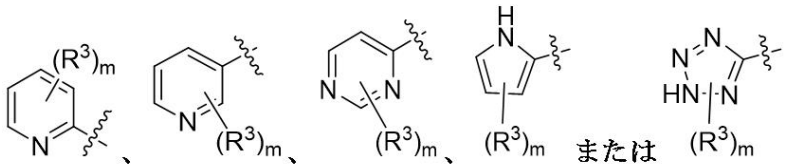
【化６４】



〔式中、ｑが０～４から選択される整数である。〕
である、実施態様２４の化合物を提供する。
【０４３２】
実施態様２６．ある態様において、本発明は、Ａが独立してＮおよびＯから選択される３個のヘテロ原子を含む５員ヘテロアリールである、実施態様１９の化合物を提供する。
【０４３３】
実施態様２７．ある態様において、本発明は、Ａが
【化６５】

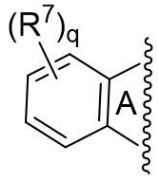


である、実施態様２６の化合物を提供する。
【０４３４】
実施態様２８．ある態様において、本発明は、Ａが独立してＮ、ＯおよびＳから選択される１個または４個のヘテロ原子を含む５～６員ヘテロアリールである、実施態様１８の化合物を提供する。
【０４３５】
実施態様２９．ある態様において、本発明は、Ａが
【化６６】



である、実施態様２８の化合物を提供する。
【０４３６】
実施態様３０．ある態様において、本発明は、各R^3が独立してハロゲン、－ＣＮ、OR^8、$-NH_2$、$-NH(R^6)$、$-N(R^6)(R^7)$、$-NHC(O)R^8$、$-CO(OR^8)$、$-C(O)R^8$、$-C(O)N(R^8)_2$、C_1-C_6アルキル、C_3-C_8シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり、ここで、該アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールが所望により１以上のR^6で置換されている、先の実施態様の何れかの化合物を提供する。
【０４３７】
実施態様３１．ある態様において、本発明は、２個のR^3が、介在する原子と一体となってC_3-C_8シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールを形成し、ここで、該シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールが所望により１以上のR^7で置換されている、実施態様３０の化合物を提供する。
【０４３８】
実施態様３２．ある態様において、本発明は、２個のジェミナルR^3が、それらが結合し

ている炭素原子と一体となってオキソを形成する、実施態様３０の化合物を提供する。
【０４３９】
実施態様３３．ある態様において、本発明は、２個のＲ^{3}が、介在する原子と一体となって、
【化６７】



〔式中、ここで、ｑが０～４から選択される整数である。〕
を形成する、実施態様３１の化合物を提供する。
【０４４０】
実施態様３４．ある態様において、本発明は、Ｒ^{4}がＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルである、先の実施態様の何れかの化合物を提供する。
【０４４１】
実施態様３５．ある態様において、本発明は、Ｒ^{4}がメチルまたはエチルである、先の実施態様の何れかの化合物を提供する。
【０４４２】
実施態様３６．ある態様において、本発明は、表１から選択される化合物またはその薬学的に許容される塩を提供する。
【０４４３】
実施態様３７．ある態様において、本発明は、先の実施態様の何れかの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体を提供する。
【０４４４】
実施態様３８．ある態様において、本発明は、先の実施態様の何れかの化合物またはその薬学的に許容される塩を提供する。
【０４４５】
実施態様３９．ある態様において、本発明は、先の実施態様の何れかの化合物の同位体誘導体を提供する。
【０４４６】
実施態様４０．ある態様において、本発明は、先の実施態様の何れかの化合物および１以上の薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物を提供する。
【０４４７】
実施態様４１．ある態様において、本発明は、ｃＧＡＳ関連疾患または障害を処置または予防する方法であって、対象に少なくとも１個の治療有効量の先の実施態様の何れかの化合物を投与することを含む、方法を提供する。
【０４４８】
実施態様４２．ある態様において、本発明は、ｃＧＡＳを阻害する方法であって、対象に少なくとも１個の治療有効量の先の実施態様の何れかの化合物を投与することを含む、方法を提供する。
【０４４９】
実施態様４３．ある態様において、本発明は、ｃＧＡＳ関連疾患または障害の処置または予防に使用するための先の実施態様の何れかの化合物を提供する。
【０４５０】
実施態様４４．ある態様において、本発明は、ｃＧＡＳ関連疾患または障害の処置または予防のための医薬の製造における、先の実施態様の何れかの化合物の使用を提供する。
【０４５１】
実施態様４５．ある態様において、本発明は、対象がヒトである、先の実施態様の何れか

の方法、化合物または使用を提供する。
【０４５２】
実施態様４６．ある態様において、本発明は、ｃＧＡＳ関連疾患または障害が炎症、自己免疫疾患、癌、感染、中枢神経系の疾患または障害、代謝疾患、心血管疾患、呼吸器疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、眼疾患、皮膚疾患、リンパ性疾患、リウマチ性疾患、精神疾患、移植片対宿主病、異痛症またはｃＧＡＳにおける生殖細胞系列または体細胞非サイレント変異を有することが決定されている対象におけるｃＧＡＳ関連疾患である、先の実施態様の何れかの方法、化合物または使用を提供する。
【０４５３】
実施態様４７．ある態様において、本発明は、中枢神経系の疾患または障害がパーキンソン病、アルツハイマー病、外傷性脳傷害、脊髄傷害、筋萎縮性側索硬化症または多発性硬化症である、先の実施態様の何れかの方法、化合物または使用を提供する。
【０４５４】
実施態様４８．ある態様において、本発明は、腎臓疾患が急性腎臓疾患、慢性腎臓疾患または稀な腎臓疾患である、先の実施態様の何れかの方法、化合物または使用を提供する。
【０４５５】
実施態様４９．ある態様において、本発明は、皮膚疾患が乾癬、化膿性汗腺炎(ＨＳ)またはアトピー性皮膚炎である、先の実施態様の何れかの方法、化合物または使用を提供する。
【０４５６】
実施態様５０．ある態様において、本発明は、リウマチ性疾患が皮膚筋炎、スチル病または若年性特発性関節炎である、先の実施態様の何れかの方法、化合物または使用を提供する。
【０４５７】
実施態様５１．ある態様において、本発明は、ｃＧＡＳにおける生殖細胞系列または体細胞非サイレント変異を有することが決定されている対象におけるｃＧＡＳ関連疾患がクリオピリン関連自己炎症性症候群である、先の実施態様の何れかの方法、化合物または使用を提供する。
【０４５８】
実施態様５２．ある態様において、本発明は、クリオピリン関連自己炎症性症候群が家族性寒冷自己炎症性症候群、マックル・ウェルズ症候群または新生児期発症多臓器系炎症性疾患である、先の実施態様の何れかの方法、化合物または使用を提供する。
【実施例】
【０４５９】
本発明を、さらに次の実施例および合成スキームにより説明し、これらはここに記載する特定の方法に、本発明の範囲または精神を限定するとして解釈してはならない。実施例はある実施態様の説明のために提供するのであって、それによる本発明の範囲の限定は意図されないことは理解される。さらに本発明の精神および/または添付の特許請求の範囲の範囲から逸脱することなく、それ自体が当業者に示唆され得る種々の他の実施態様、変形例、およびその等価物に依拠し得ることは理解される。
【０４６０】
核磁気共鳴(ＮＭＲ)スペクトルを、特に断らない限り記載する４００ＭＨｚおよび３００．３Ｋで記録した；化学シフト(δ)を百万分率(ppm)で報告する。スペクトルを、Bruker Avance 400装置を使用して、８、１６または３２走査で記録した。ＤＭＳＯ－d_6＝重水素化ジメチルスルホキシド。メタノール－d_4＝重水素化メタノール。$CHCl_3$－ｄ＝重水素化クロロホルム。
【０４６１】
ＬＣ－ＭＳクロマトグラムおよびスペクトルを、Shimadzu LCMS-2020を使用して、記録した。注入体積は０．７～８．０μlおよび流速は典型的に０．８または１．２ml／分であった。検出方法はダイオードアレイ(ＤＡＤ)または蒸発型光散乱法(ＥＬＳＤ)および

陽イオンエレクトロスプレーイオン化であった。ＭＳ範囲は１００～１０００Daであった。溶媒は、水およびアセトニトリルの勾配であり、いずれもトリフルオロ酢酸(ＴＦＡ)または炭酸アンモニウムなどのモディファイヤー(典型的に０.０１～０.０４％)を含んだ。

【０４６２】

下記実施例は、ある例示化合物の合成および得られた実験結果を示す。特に断らない限り、本明細書および特許請求の範囲で使用する成分、反応条件、濃度、性質、安定性などの数値を表す全ての数字は、全例で用語「約」により修飾されているとして理解される。最低でも、各数値パラメータは、少なくとも記載する有効数字の数字に照らし、通常の四捨五入技術を適用して、解釈されなければならない。従って、異なる指示がない限り、本明細書および添付する特許請求の範囲に示す数値パラメータは、取得しようとする特性に応じて変化し得る近似値である。実施態様の広い範囲を示す数値範囲およびパラメータは近似値であるにも関わらず、具体的実施例に示す数値はできるだけ正確に記載する。しかしながら、全ての数値は、実験、試験測定、統計解析などに起因する一定の誤差を本来含む。以下の記載は、単なる説明であり、先の開示を、あらゆる点で限定しないと解釈されるべきである。当業者は、反応材ならびに反応および精製条件および技術の両方に関して、本方法からの適当な変法を容易に認識する。特に断らない限り、出発物質または中間体は市販品であるかまたは化学文献から知られる。

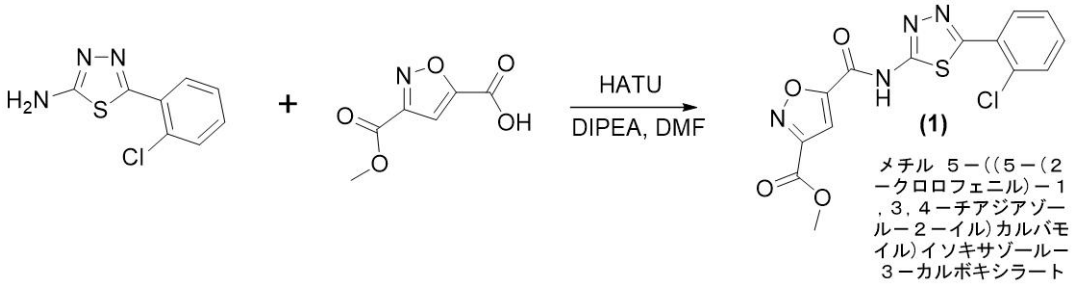
【０４６３】

精製／分離方は分取高速液体クロマトグラフィー(Ｐｒｅｐ　ＨＰＬＣ)を含む。

【０４６４】

実施例１：メチル ５－((５－(２－クロロフェニル)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)カルバモイル)イソキサゾール－３－カルボキシラート(化合物１)

【化６８】

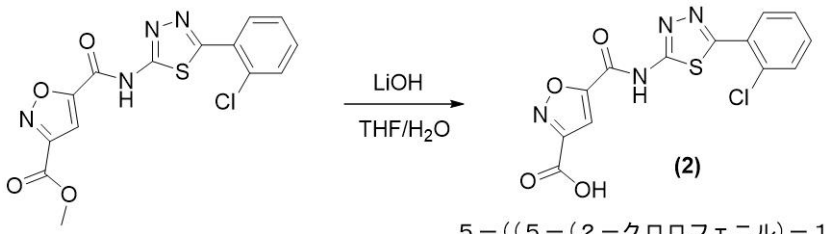


３－メトキシカルボニルイソキサゾール－５－カルボン酸(１.００当量、１００mg、０.５８４mmol)および１－[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]－１Ｈ－１,２,３－トリアゾロ[４,５－ｂ]ピリジニウム３－オキシドヘキサフルオロホスフェート(ＨＡＴＵ)(１.２０当量、２６７mg、０.７０１mmol)のN,N－ジメチルホルムアミド(ＤＭＦ)(１mL)溶液に、ジイソプロピルエチルアミン(ＤＩＰＥＡ)(１.５０当量、０.１５mL、０.８７７mmol)を添加し、混合物をｒｔで、５分間撹拌し、その後５－(２－クロロフェニル)－１,３,４－チアジアゾール－２－アミン(１.２０当量、１４８mg、０.７０１mmol)を添加し、混合物を室温(ｒｔ)で撹拌した。１６時間後、水(５mL)を添加し、固体を集め、水(３×３mL)、次いでジエチルエーテル(Et_2O)(３×３mL)、次いでエタノール(ＥｔＯＨ)(３×３mL)で洗浄し、乾燥させて、メチル ５－((５－(２－クロロフェニル)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)カルバモイル)イソキサゾール－３－カルボキシラート(９８mg、４３％収率)をクリーム色固体として得た。LCMS (ES, m/z) = 365.28 [M+1]+. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.09 (s, 1H), 8.15 (dd, J = 7.6, 2.0Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.71 (d, J = 7.8Hz, 1H), 7.65 - 7.41 (m, 2H)

【０４６５】

実施例２：５－((５－(２－クロロフェニル)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)カルバモイル)イソキサゾール－３－カルボン酸(化合物２)

【化６９】



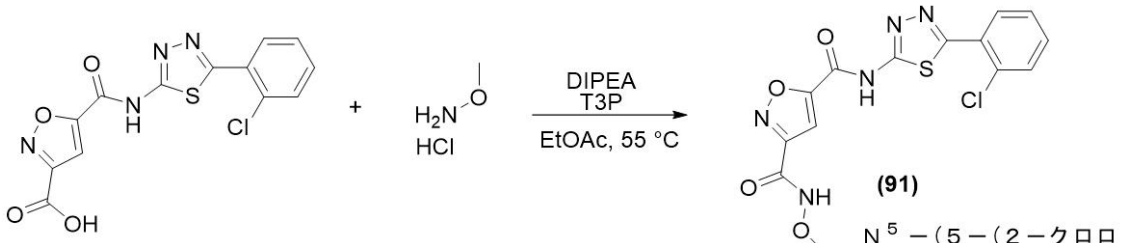
５－((５－(２－クロロフェニル)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)カルバモイル)イソキサゾール－３－カルボン酸

メチル ５－[[５－(２－クロロフェニル)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル]カルバモイル]イソキサゾール－３－カルボキシラート(１.００当量、９０mg、０.２４７mmol)を、テトラヒドロフラン(ＴＨＦ)(４mL)およびＨ$_2$Ｏ(２mL)の混液に懸濁した。ＬｉＯＨ一水和物(２.５０当量、２６mg、０.６１７mmol)を添加し、ｒｔで撹拌した。３時間後、ＬＣＭＳは完全な加水分解を示した。６Ｎ ＨＣｌをｐＨ約１まで添加し、得られた固体を濾過により集め、Ｈ$_2$Ｏ(３×３mL)で洗浄し、乾燥させて、５－[[５－(２－クロロフェニル)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル]カルバモイル]イソキサゾール－３－カルボン酸(６２mg、７１％収率)を明黄色固体として得た。LCMS (ES, m/z) = 351.14 [M+1]+. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ 14.76 - 13.58 (m, 2H), 8.16 (dd, J = 7.6, 2.0Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.72 (dd, J = 7.9, 1.5Hz, 1H), 7.58 (dtd, J = 17.9, 7.4, 1.7Hz, 2H)

【０４６６】

実施例３：Ｎ^5－(５－(２－クロロフェニル)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－Ｎ^3－メトキシイソキサゾール－３,５－ジカルボキサミド(化合物９１)

【化７１】



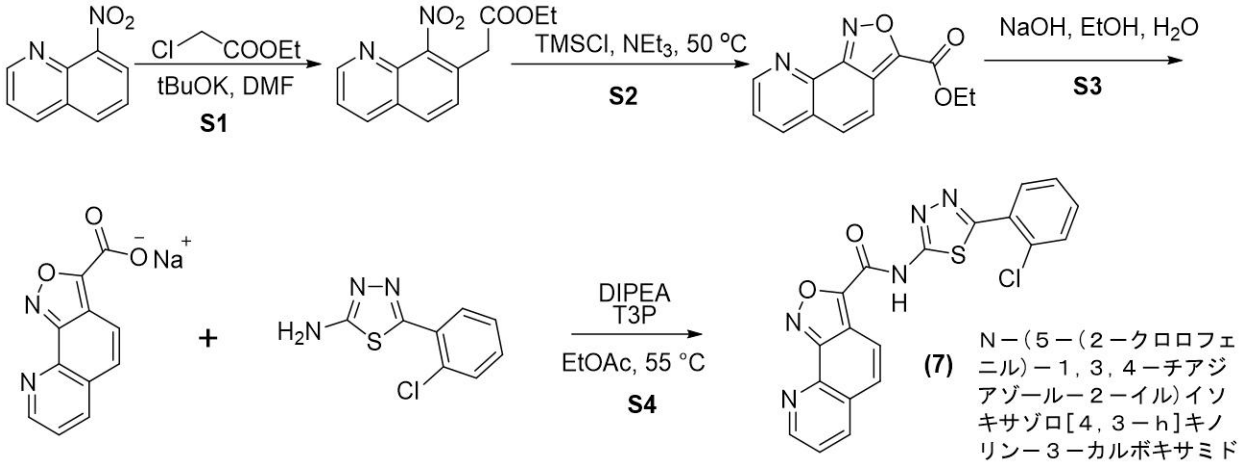
Ｎ^5－(５－(２－クロロフェニル)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－Ｎ^3－メトキシイソキサゾール－３,５－ジカルボキサミド

５－[[５－(２－クロロフェニル)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル]カルバモイル]イソキサゾール－３－カルボン酸(１.０当量、３０mg、０.０８６mmol)およびＯ－メチルヒドロキシルアミン塩酸塩(１.２当量、８.８mg、０.１０mmol)を、酢酸エチル(ＥｔＯＡｃ)(０.５mL)中で合わせた。プロピルホスホン酸(Ｔ３Ｐ)(ＥｔＯＡｃ中５０％)(２.００当量、０.１０mL、０.１７１mmol)、続いてジイソプロピルエチルアミン(ＤＩＰＥＡ)(３.００当量、０.０４５mL、０.２５７mmol)を添加し、混合物を５５℃ヒーティングブロックに入れた。９０分後、ＬＣＭＳは高い変換を示す。水(５mL)を添加し、固体を集め、水(２×３mL)、次いでジエチルエーテル(Ｅｔ$_2$Ｏ)(３×２mL)、次いでエタノール(ＥｔＯＨ)(３×２mL)で洗浄し、乾燥させて、Ｎ^5－[５－(２－クロロフェニル)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル]－Ｎ^3－メトキシ－イソキサゾール－３,５－ジカルボキサミド(１１mg、３２％収率)を黄褐色固体として得た。LCMS (ES, m/z) = 380.22 [M+1]+. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ 14.01 (s, 1H), 12.42 (s, 1H), 8.15 (dd, J = 7.6, 2.0Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.72 (dd, J = 7.8, 1.5Hz, 1H), 7.63 - 7.50 (m, 2H), 3.74 (s, 3H)

【０４６７】

実施例４：(化合物７)

【化７２】



Ｎ－(５－(２－クロロフェニル)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)イソキサゾロ[４，３－ｈ]キノリン－３－カルボキサミド

工程１：カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド(ＫＯｔＢｕ)のテトラヒドロフラン(ＴＨＦ)(１Ｍ)(４．６Ｌ、４６mol、３当量)およびＮ,Ｎ－ジメチルホルムアミド(ＤＭＦ)(５Ｌ)溶液に、８－ニトロキノリン(２５０．００ｇ、１．４３５mol、１．００当量)を添加した。クロロ酢酸エチル(２１１．１０ｇ、１．７２２mol、１．２０当量)のＤＭＦ(５Ｌ)溶液を、上記溶液に０℃で滴下した。混合物を０℃で１時間撹拌した。飽和塩化アンモニウム(２Ｌ)を用いて０℃で反応をクエンチし、酢酸エチル(ＥｔＯＡｃ)(１Ｌ)で希釈した。得られた溶液を酢酸エチル(５×５００mL)で抽出し、有機層を合わせた。溶液を飽和塩化ナトリウム(３×５００mL)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下濃縮した。固体を１５００ml(酢酸エチルおよび石油エーテル１：９)に混ぜ入れた。溶液を濾過し、フィルターケーキを酢酸エチル／石油エーテル／ジクロロメタン(４：４：１)から２回再結晶して、エチル ２－(８－ニトロキノリン－７－イル)アセテート(１３０ｇ、３４％収率)を灰白色固体として得た。ＬＣＭＳ (ＥＳ, m/z) = 261 [M+1]+

【０４６８】

工程２：撹拌中のエチル ２－(８－ニトロキノリン－７－イル)アセテート(１００ｇ、３８４．２４７mmol、１．００当量)のトリエチルアミン(１０００mL)溶液に、クロロトリメチルシラン(１０００mL)を、０℃で窒素下、滴下添加した。次いで、混合物を５０℃で３日間、窒素下に撹拌した。得られた混合物を減圧下濃縮して、粗製生成物エチル[１，２]オキサゾロ[４，３－ｈ]キノリン－３－カルボキシラート(３６９ｇ)を灰白色固体として得た。ＬＣＭＳ (ＥＳ, m/z) = 243 [M+1]+

【０４６９】

工程３：撹拌中のエチル[１，２]オキサゾロ[４，３－ｈ]キノリン－３－カルボキシラート(２４０ｇ、９９１mmol、１．００当量、NEt_3－ＨＣｌ塩含有粗製生成物)のエタノール(２．４Ｌ)および水(１．２Ｌ)溶液に、水酸化ナトリウム(６０ｇ、１５００mmol、１．５１当量)を室温で添加した。混合物をｒｔで、３０分間撹拌した。得られた混合物を濾過し、フィルターケーキをエタノール(３×２００mL)で洗浄して、生成物をナトリウム塩、[１，２]オキサゾロ[４，３－ｈ]キノリン－３－カルボキシラート(１０５．８ｇ、４４．７６％、４バッチから)として、灰白色固体として得た。ＬＣＭＳ (ＥＳ, m/z) = 215 [M+1]+. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.90 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.76-7.73 (m, 1H), 7.43 (d, J = 9.2 Hz, 1H)

【０４７０】

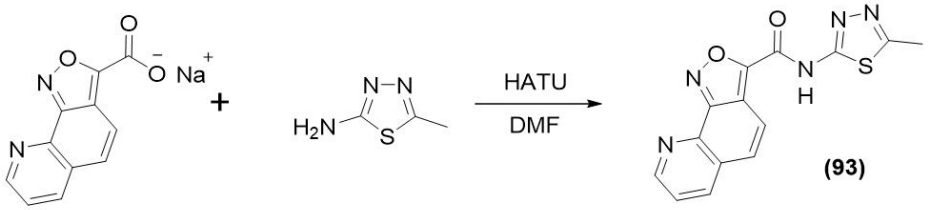
工程４：ナトリウムイソキサゾロ[４，３－ｈ]キノリン－３－カルボキシラート(１．００当量、８０mg、０．３３９mmol)および５－(２－クロロフェニル)－１，３，４－チアジアゾール－２－アミン(１．２１当量、８７mg、０．４１０mmol)を、酢酸エチル(ＥｔＯＡｃ)(０．５mL)中で混和した。プロピルホスホン酸(Ｔ３Ｐ)(ＥｔＯＡｃ中５０％溶液)(２

.００当量、０.４０mL、０.６７８mmol)、続いてジイソプロピルエチルアミン(３.００当量、０.１８mL、１.０２mmol)を添加し、混合物を５５℃ヒーティングブロックに入れた。５時間後、ＬＣＭＳは高い変換を示す。水(５mL)を添加し、固体を集め、水(２×３mL)、次いでジエチルエーテル(Et_2O)(３×２mL)、次いでエタノール(ＥｔＯＨ)(３×２mL)で洗浄し、乾燥させて、Ｎ－[５－(２－クロロフェニル)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル]イソキサゾロ[４,３－ｈ]キノリン－３－カルボキサミド(８８mg、６２％収率)を黄色固体として得た。LCMS (ES, m/z) = 408.24 [M+1]+. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.55 (s, 1H), 8.98 (d, J = 4.5Hz, 1H), 8.44 (dd, J = 8.2, 1.7Hz, 1H), 8.20 - 7.99 (m, 2H), 7.83 (dd, J = 8.1, 4.5Hz, 1H), 7.76 - 7.67 (m, 2H), 7.65 - 7.51 (m, 2H)

【０４７１】

実施例５：Ｎ－(５－メチル－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)イソキサゾロ[４,３－ｈ]キノリン－３－カルボキサミド(化合物９３)

【化７３】



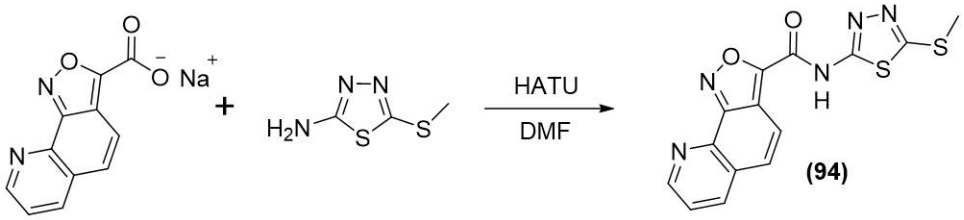
Ｎ－(５－メチル－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)イソキサゾロ[４,３－ｈ]キノリン－３－カルボキサミド

ナトリウムイソキサゾロ[４,３－ｈ]キノリン－３－カルボキシラート(１.００当量、１１.００ｇ、４６.６mmol)を、Ｎ,Ｎ－ジメチルホルムアミド(ＤＭＦ)(２００mL)に懸濁した。５－メチル－１,３,４－チアジアゾール－２－アミン(１.２０当量、６.４２ｇ、５５.８mmol)を添加し、続いて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)(１.２０当量、２１.２７ｇ、５５.９mmol)を添加し、反応混合物をｒｔで、５日間撹拌した。混合物は均一にはならなかった。ＬＣＭＳはほぼ完全な変換を示した。水(約２００mL)を添加し、１時間、ｒｔで撹拌し、固体を濾過により集め、水(３×１００mL)で洗浄した。固体をｒｔで一夜空気乾燥させ、次いで一夜真空ライン乾燥させた。固体を乳鉢と乳棒を使用して微粉末とし、再び２４時間乾燥させて、Ｎ－(５－メチル－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)イソキサゾロ[４,３－ｈ]キノリン－３－カルボキサミド(１１.００ｇ、７４％収率)を黄褐色粉末として得た。LCMS (ES, m/z) = 312.09 [M+1]+. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.51 (s, 1H), 8.96 (dd, J = 4.5, 1.7Hz, 1H), 8.40 (dd, J = 8.2, 1.7 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 9.2Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 8.1, 4.5Hz, 1H), 7.67 (d, J = 9.2Hz, 1H), 2.63 (s, 3H)

【０４７２】

実施例６：Ｎ－(５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)イソキサゾロ[４,３－ｈ]キノリン－３－カルボキサミド(化合物９４)

【化７４】



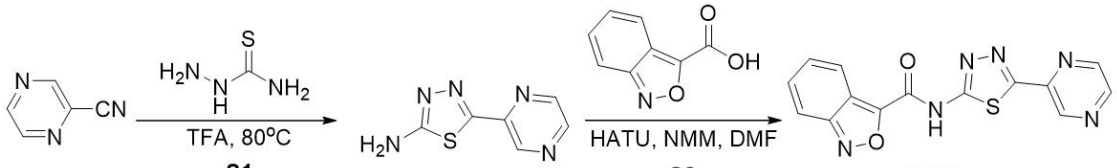
Ｎ－(５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)イソキサゾロ[４,３－ｈ]キノリン－３－カルボキサミド

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)(１.２０当量、１７１mg、０.４５０mmol)をN,N－ジメチルホルムアミド(ＤＭＦ)(１mL)およびナトリウムイソキサゾロ[４,３－ｈ]キノリン－３－カルボキシラート(１.００当量、９０mg、０.３７４mmol)に溶解し、続いてジイソプロピルエチルアミン(ＤＩＰＥＡ)(４.０２当量、０.２６mL、１.５０mmol)を連続的に添加した。２分間撹拌後５－(メチルスルファニル)－１,３,４－チアジアゾール－２－アミン(１.２１当量、７０mg、０.４５２mmol)を添加し、反応物を９０分間、ｒｔで撹拌した。水をゆっくり添加し、固体が析出した。それをそのまま３０分間撹拌した。次いで、溶液を濾過し、固体を水で洗浄し、保存した。濾液に、酢酸エチル(ＥｔＯＡｃ)を添加し、相を分離した。両方の相が最終生成物を含んだ。ギ酸(ＦＡ)を、水相に酸性ｐＨとなるまで添加し、水相をＥｔＯＡｃ(２×)で抽出した。ＥｔＯＡｃ抽出物を全て合わせ、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下蒸発させた。粗製生成物をＣ１８逆相クロマトグラフィー(０～１００％ＭｅＣＮ／０.１％水性ギ酸)で精製して、Ｎ－(５－メチルスルファニル－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)イソキサゾロ[４,３－ｈ]キノリン－３－カルボキサミド(４５mg、３５％収率)をベージュ色固体として得た。LCMS (ES, m/z) = 344.10 [M+1]+. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.98 (dd, J = 4.5, 1.7 Hz, 1H), 8.44 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 8.1, 4.5 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 2.76 (s, 3H) [NHアミドシグナル観察されず]

【０４７３】

実施例７：Ｎ－[５－(ピラジン－２－イル)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル]－２,１－ベンゾオキサゾール－３－カルボキサミド(化合物１３０)

【化７５】



Ｎ－(５－(ピラジン－２－イル)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)ベンゾ[c]イソキサゾール－３－カルボキサミド

工程１：５－(ピラジン－２－イル)－１,３,４－チアジアゾール－２－アミンを、実施例３６　工程１の方法に従い、チアゾール－４－カルボニトリルの代わりにピラジン－２－カルボニトリルから製造した。LCMS (ES, m/z): 180.0 $[M+H]^+$

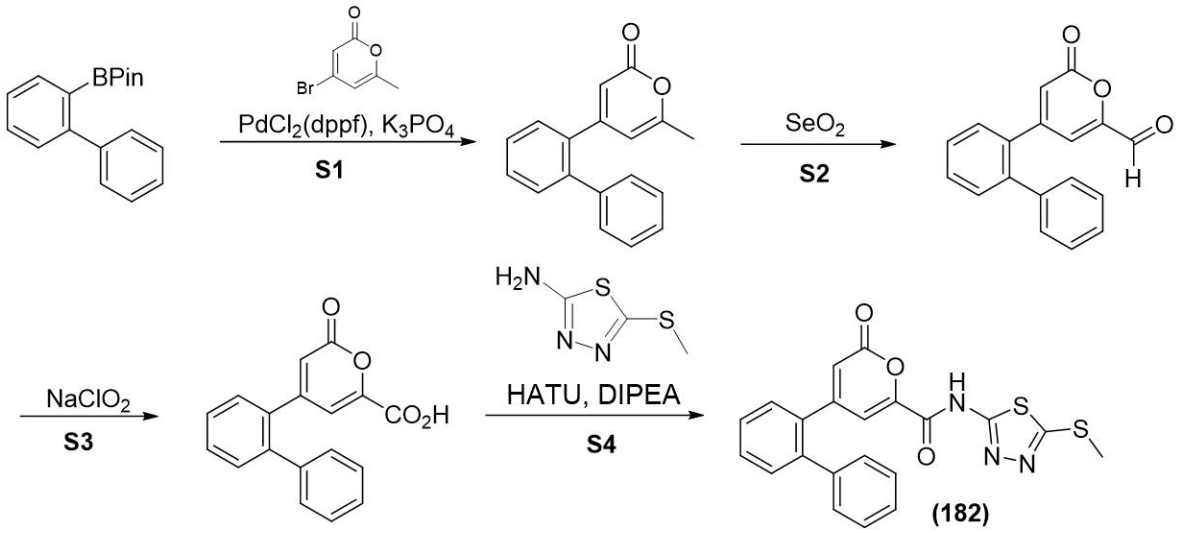
【０４７４】

工程２：ベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボン酸(５０１mg、３.０７１mmol、１.００当量)のジメチルホルムアミド(８mL)溶液に、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)(１５２２mg、４.００３mmol、１.３０当量)およびＮ－メチルモルホリン(ＮＭＭ)(１０８０mg、１０.６７８mmol、３.４８当量)を室温で添加した。得られた混合物を３０分間、室温で撹拌した。上記混合物に、５－(ピラジン－２－イル)－１,３,４－チアジアゾール－２－アミン(５５０mg、３.０６９mmol、１当量)を、室温で添加した。得られた混合物をさらに２時間、室温で撹拌した。沈殿した固体を濾過により集め、アセトニトリル(５×２mL)で洗浄した。これにより、Ｎ－[５－(ピラジン－２－イル)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル]－２,１－ベンゾオキサゾール－３－カルボキサミド(２７mg、２.６５％)を白色固体として得た。LCMS (ES, m/z): 325.1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.44 (s, 1H), 8.83 (s, 2H), 8.12 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.67 - 7.48 (m, 1H), 7.40 (dd, J = 8.8, 6.4 Hz, 1H)

【０４７５】

実施例８：４－([１,１’－ビフェニル]－２－イル)－Ｎ－(５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－２－オキソ－２Ｈ－ピラン－６－カルボキサミド(化合物１８２)

【化７６】



４－([１，１’－ビフェニル]－２－イル)－Ｎ－(５－(メチルチオ)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)－２－オキソ－２Ｈ－ピラン－６－カルボキサミド

工程１：アルゴン雰囲気下、フラスコに２－ビフェニルボロン酸(１.１当量、１１５mg、５８２μmol)、４－ブロモ－６－メチル－２Ｈ－ピラン－２－オン(１.００当量、１００mg、５２９μmol)、１,１’－ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンジクロロパラジウム(II)(５mol%、１９.４mg、２６.５μmol)、リン酸三カリウム(３.００当量、３３７mg、１.５９mmol)、脱気１,４－ジオキサン(５.０mL)および脱気水(１.０mL)を充填した。反応混合物を８０℃で５時間撹拌した。粗製の反応混合物をシリカゲルに載せ、溶媒を回転蒸発により除去した。次いでフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(０→３０%酢酸エチル(ＥｔＯＡｃ)のヘキサン溶液)で精製して、４－([１,１’－ビフェニル]－２－イル)－６－メチル－２Ｈ－ピラン－２－オン(１３１mg、９４%収率)を灰白色固体として得た。LCMS (ES, m/z) = 263.1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR ($CHCl_3$-d, 300 MHz): δ_H 7.51-7.40 (4H, m), 7.38-7.32 (3H, m), 7.26-7.24 (1H, m), 6.14 (1H, s), 5.57 (1H, s), 2.06 (3H, s)

【０４７６】

工程２：アルゴン雰囲気下、４－([１,１’－ビフェニル]－２－イル)－６－メチル－２Ｈ－ピラン－２－オン(１.００当量、１３１mg、４９９μmol)および二酸化セレン(１０.００当量、５５４mg、４.９９mmol)の無水１,４－ジオキサン(５.０mL)懸濁液を１００℃で２２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、フィルターケーキをジクロロメタン(ＤＣＭ)で濯いだ。濾液を回転蒸発により濃縮して、４－([１,１’－ビフェニル]－２－イル)－２－オキソ－２Ｈ－ピラン－６－カルボアルデヒド(１３１mg、９５%収率)および４－([１,１’－ビフェニル]－２－イル)－６－(ヒドロキシメチル)－２Ｈ－ピラン－２－オンの混合物を明黄色固体として得て、それをさらに精製することなく使用した。LCMS (ES, m/z) = 277.0 $[M+H]^+$

【０４７７】

工程３：４－([１,１’－ビフェニル]－２－イル)－２－オキソ－２Ｈ－ピラン－６－カルボアルデヒド(１.００当量、１３１mg、４７４μmol)の溶媒混合物ｔ－ブタノール(３.３５mL)、水(１.６７mL)、テトラヒドロフラン(ＴＨＦ)(３.３５mL)および２－メチル－２－ブテン(１.１２mL)溶液に、０℃で、リン酸一ナトリウム(６.００当量、３４１mg、２.８４mmol)、続いて亜塩素酸ナトリウム(３.００当量、１２９mg、１.４２mmol)を一度に添加した。反応混合物をｒｔで、２.５時間撹拌した。反応混合物を水(２５mL

)で希釈し、２Ｍ　ＨＣｌ(水性)でｐＨ１に酸性化した。水相を酢酸エチル(ＥｔＯＡｃ)(３×１５mL)で抽出し、合わせた有機抽出物をＭｇＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮して、粗製４－([１,１’－ビフェニル]－２－イル)－２－オキソ－２Ｈ－ピラン－６－カルボン酸(１５２mg、１００％収率)を黄色固体として得て、それをさらに精製することなく使用した。LCMS (ES, m/z) = 291.0 [M-H]$^-$

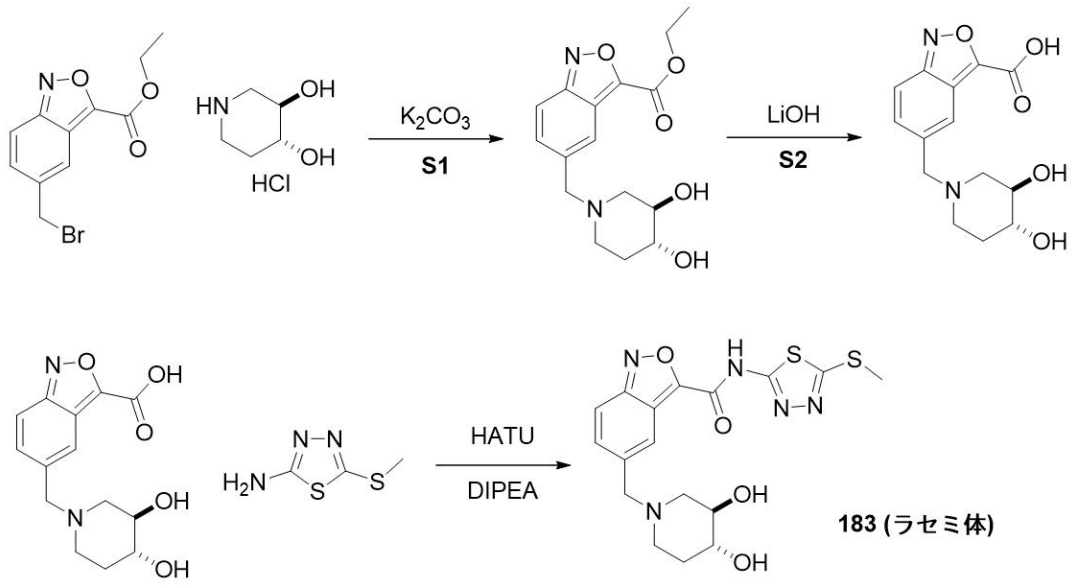
【０４７８】

工程４：４－([１,１’－ビフェニル]－２－イル)－２－オキソ－２Ｈ－ピラン－６－カルボン酸(１.００当量、５０.０mg、１６４μmol)、２－アミノ－５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール(１.２０当量、２９.６mg、１９７μmol)およびＮ,Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン(３.００当量、８６.７μL、４９３μmol)の無水Ｎ,Ｎ－ジメチルホルムアミド(ＤＭＦ)(１.６mL)溶液に、アルゴン雰囲気下、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)(１.２０当量、７４.９mg、１９７μmol)を一度に添加した。反応混合物をｒ.ｔ.で１５分間撹拌した。粗製物を逆相クロマトグラフィー(３０～７０％ＭｅＣＮの０.１％ギ酸水溶液)で精製して、所望の生成物を得た。物質をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(０～５０％のＭｅＣＮ中０.１％ギ酸のヘキサン溶液)で再精製して、４－([１,１’－ビフェニル]－２－イル)－Ｎ－(５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－２－オキソ－２Ｈ－ピラン－６－カルボキサミド(１２.６mg、１８％収率)を黄色固体として得た。LCMS (ES, m/z) = 422.0 [M+H]$^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ_H 2.72 (3H, s), 6.48 (1H, d, J = 1.5 Hz), 6.93 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.42-7.30 (5H, m), 7.66-7.51 (4H, m)

【０４７９】

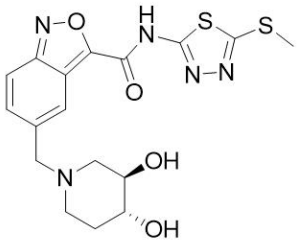
実施例９：５－((３,４－ｒａｃ－ｔｒａｎｓ－ジヒドロキシピペリジン－１－イル)メチル)－Ｎ－(５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)ベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボキサミド(化合物１８３)

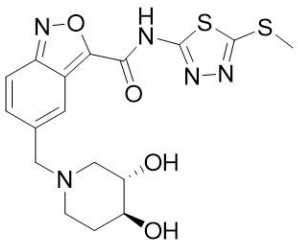
【化７７】



183A

５－(((３Ｒ，４Ｒ)－３，４－ジヒドロキシピペリジン－１－イル)メチル)－Ｎ－(５－(メチルチオ)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)ベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボキサミド





183B

５－(((３Ｓ，４Ｓ)－３，４－ジヒドロキシピペリジン－１－イル)メチル)－Ｎ－(５－(メチルチオ)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)ベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボキサミド

工程１：エチル ５－(ブロモメチル)ベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボキシラート(１．０当量、７５．０ｍｇ、２６４μｍｏｌ)、ｔｒａｎｓ－３，４－ジヒドロキシピペリジン塩酸塩(１．１当量、４６．０ｍｇ、２９０μｍｏｌ)および炭酸カリウム(１．１当量、４０．５ｍｇ、２９０μｍｏｌ)の無水Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド(ＤＭＦ)(２ｍＬ)懸濁液をｒｔで、１６時間撹拌した。粗製物を逆相クロマトグラフィー(２～３０％ＭｅＣＮの０．１％ギ酸水溶液)で精製して、エチル ５－((ｔｒａｎｓ－３，４－ジヒドロキシピペリジン－１－イル)メチル)ベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボキシラート(７３．４ｍｇ、８７％収率)を黄色油状物として得た。ＬＣＭＳ (ＥＳ，ｍ/ｚ) = 321.2 [Ｍ+Ｈ]$^{+}$．^{1}Ｈ ＮＭＲ (CHCl$_3$-d, 300 MHz): δ_H 7.92 (1H, s), 7.73 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.50 (1H, d, J = 9.2 Hz), 6.75 (2H, br. s), 4.55 (1H, q, J = 7.1 Hz), 3.99-3.88 (2H, m), 3.76 (1H, s), 3.63 (1H, s), 3.21 (1H, d, J = 11.7 Hz), 3.12-3.04 (1H, m), 2.68-2.56 (2H, m), 2.17-2.10 (1H, m), 1.79-1.72 (1H, m), 1.49 (3H, t, J = 7.1 Hz)

【０４８０】

工程２：エチル ５－((ｔｒａｎｓ－３，４－ジヒドロキシピペリジン－１－イル)メチル)ベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボキシラート(１．０当量、７３．４ｍｇ、２２９μｍｏｌ)および水酸化リチウム一水和物(１．２当量、１１．８ｍｇ、２７５μｍｏｌ)の水(２ｍＬ)およびテトラヒドロフラン(ＴＨＦ)(２ｍＬ)溶液を、ｒｔで、６時間撹拌した。揮発性溶媒を回転蒸発により除去し、水相を２Ｍ ＨＣｌにｐＨ６で酸性化した。水相を凍結乾燥して、５－((ｔｒａｎｓ－３，４－ジヒドロキシピペリジン－１－イル)メチル)ベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボン酸(６７．０ｍｇ、１００％収率)を灰白色固体として得た。塩化リチウムを含む粗製物を、さらに精製することなく使用した。ＬＣＭＳ (ＥＳ，ｍ/ｚ) = 293.1 [Ｍ+Ｈ]$^{+}$

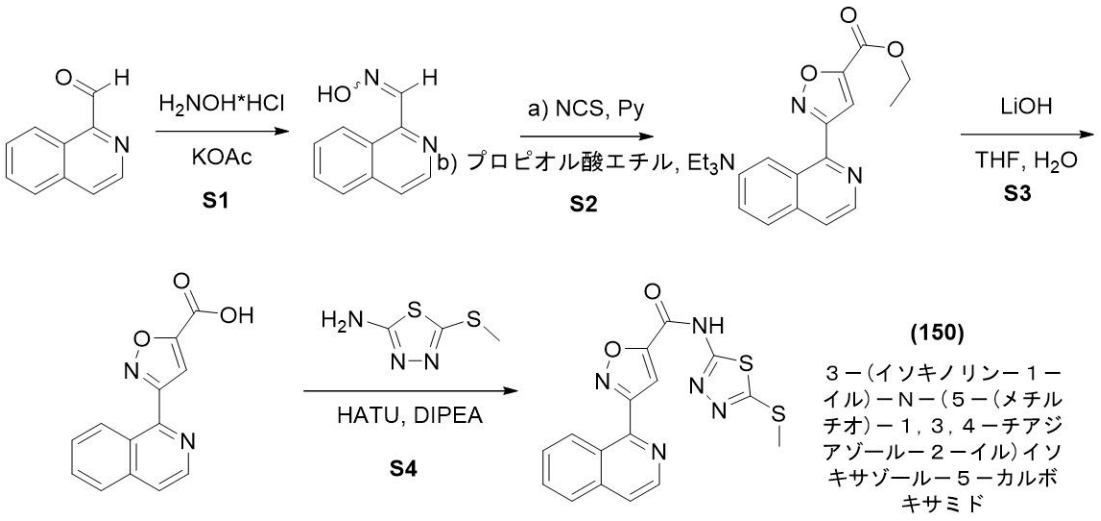
【０４８１】

工程３：５－((ｔｒａｎｓ－３,４－ジヒドロキシピペリジン－１－イル)メチル)ベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボン酸(１.０当量、６７.０mg、２２９μmol)、２－アミノ－５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール(１.２当量、４１.３mg、２７５μmol)およびN,N－ジイソプロピルエチルアミン(３.０当量、１２１μL、６８８μmol)の無水N,N－ジメチルホルムアミド(ＤＭＦ)(２mL)溶液を、Ａｒ雰囲気下、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)(１.５当量、１３１mg、３４４μmol)で処理した。反応混合物をｒｔで、３０分間撹拌した。反応混合物を直接逆相クロマトグラフィー(５～４０％ＭｅＣＮの０.１％ギ酸水溶液)で精製し、続いてさらにＰＲＥＰ　ＨＰＬＣ精製(ｐＨ１０緩衝液／ＭｅＯＨ)して、５－((ｔｒａｎｓ－３,４－ジヒドロキシピペリジン－１－イル)メチル)－Ｎ－(５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)ベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボキサミド(４.６０mg、４.８％収率)を明黄色固体として得た。LCMS (ES, m/z) = 422.1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ_H 8.86 (1H, br. s), 8.34 (1H, s), 7.68 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.45 (1H, d, J = 8.9 Hz), 4.83 (1H, br. s), 3.69 (1H, br. s), 3.31-3.29 (4H, m), 2.96 (2H, br. s), 2.65 (3H, s), 1.89 (1H, br. s), 1.49 (1H, br. s)

【０４８２】

実施例１０：３－(イソキノリン－１－イル)－Ｎ－(５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)イソキサゾール－５－カルボキサミド(化合物１５０)

【化７８】



工程１：ヒドロキシルアミン塩酸塩(３.２０当量、３５４mg、５.０９mmol)およびカリウムアセテート(ＫＯＡｃ)(４.００当量、６３１mg、６.３６mmol)の８０％エタノール水溶液(６.４mL)懸濁液をｒｔで、３０分間撹拌した。イソキノリン－１－カルボアルデヒド(１.００当量、２５０mg、１.５９mmol)を添加し、反応混合物を１時間還流した。反応混合物をｒｔに冷却し、溶媒を減圧下蒸発させ、残渣を水(２５mL)に溶解し、ジクロロメタン(ＤＣＭ)(３×１５mL)、次いで酢酸エチル(ＥｔＯＡｃ)(３×１５mL)で抽出した。合わせた有機抽出物をNa_2SO_4で乾燥させ、溶媒を回転蒸発により除去して、イソキノリン－１－カルボアルデヒドオキシム(２７４mg、１００％収率)をピンク色固体として得て、それをさらに精製することなく使用した。LCMS (ES, m/z) = 173.1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR ($CHCl_3$-d, 300 MHz): δ_H 11.05 (1H, br s), 8.98 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.58 (1H, s), 8.47 (1H, d, J = 5.6 Hz), 7.76 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.62 (1H, td, J = 7.6, 1.3 Hz), 7.50-7.55 (2H, m)

【０４８３】

工程２：イソキノリン－１－カルボアルデヒドオキシム(１.００当量、１００mg、５８

１μmol)の無水テトラヒドロフラン(ＴＨＦ)(１１.６mL)溶液をＮ－クロロスクシンイミド(ＮＣＳ)(１.１１当量、８６.１mg、６４５μmol)およびピリジン(Ｐｙ)(０.５０当量、２３.５μL、２９０μmol)で処理した。反応混合物を３０分間、５５℃で加熱した。反応混合物を０℃に冷却し、温度を５℃に維持しながらプロピオル酸エチル(３.００当量、１７７μL、１.７４mmol)(滴下)およびトリエチルアミン(ＮＥｔ$_3$)(１.００当量、８１.４μL、５８１μmol)(滴下)で処理し、反応混合物を１５分間撹拌した。反応混合物を濾過し、固体をテトラヒドロフラン(１０mL)で洗浄した。濾液を減圧下濃縮し、残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(０～３０％酢酸エチル(ＥｔＯＡｃ)／ヘキサン)で精製して、エチル ３－(イソキノリン－１－イル)イソキサゾール－５－カルボキシラート(１０９mg、７０％収率)を黄色固体として得た。LCMS (ES, m/z) = 269.1 [M+H]$^+$. ^{1}H NMR ($CHCl_3$-d, 400 MHz): δ_H 9.13 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.65 (1H, d, J = 5.6 Hz), 7.92 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.74-7.80 (3H, m), 7.71 (1H, s), 4.50 (2H, q, J = 7.1 Hz), 1.49 (3H, t, J = 7.1 Hz)

【０４８４】

工程３：エチル ３－(イソキノリン－１－イル)イソキサゾール－５－カルボキシラート(１.００当量、１００mg、３７３μmol)および水酸化リチウム一水和物(１.１０当量、１７.６mg、４１０μmol)の水(３.７mL)およびテトラヒドロフラン(ＴＨＦ)(３.７mL)溶液をｒｔで、２時間撹拌した。反応混合物を０℃に冷却し、２Ｍ ＨＣｌでｐＨ４に酸性化し、水(２５mL)で希釈した。水相を凍結乾燥して、３－(イソキノリン－１－イル)イソキサゾール－５－カルボン酸(９０.０mg、１００％収率)を灰白色固体として得て、それをさらに精製することなく使用した。LCMS (ES, m/z) = 241.1 [M+H]$^+$

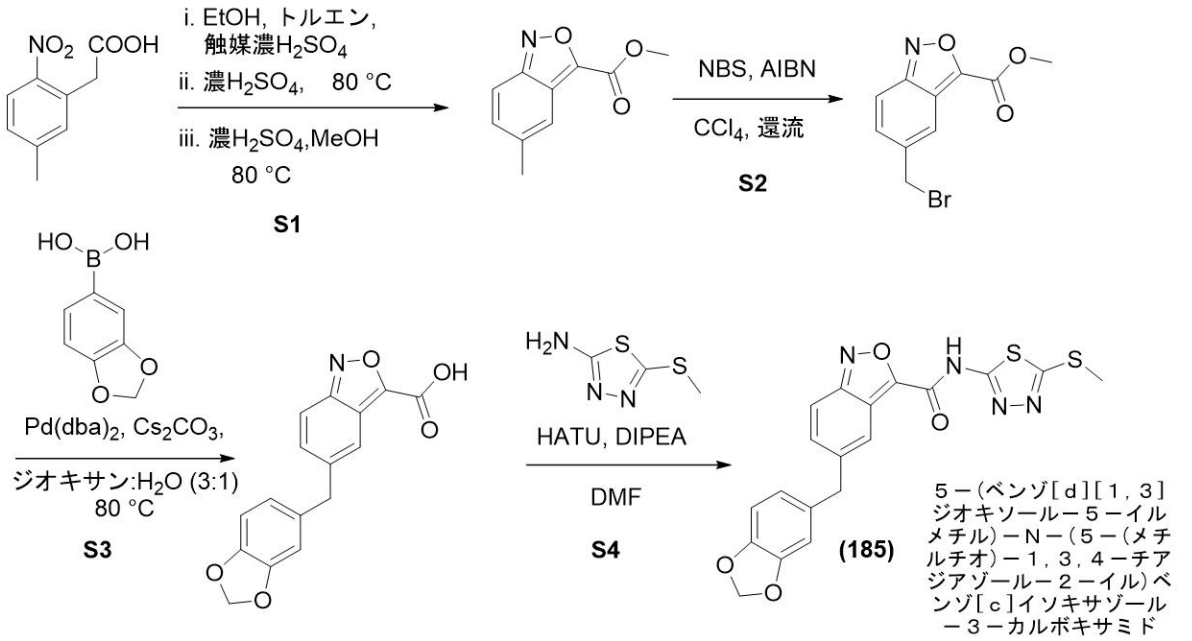
【０４８５】

工程４：３－(イソキノリン－１－イル)イソキサゾール－５－カルボン酸(１.００当量、８７.３mg、３６３μmol)、２－アミノ－５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール(１.２０当量、６５.５mg、４３６μmol)、Ｎ,Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン(３.００当量、１９１μL、１.０９mmol)および無水Ｎ,Ｎ－ジメチルホルムアミド(ＤＭＦ)(３.６mL)の溶液に、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)(１.５０当量、２０７mg、５４５μmol)を一度に添加し、反応混合物をｒｔで、３０分間撹拌した。反応混合物を水(２５mL)で処理した；コロイドが観察された。水相をジクロロメタン(ＤＣＭ)(３×１５mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を回転蒸発により濃縮し、得られた黄色固体を次いでＤＣＭで一夜摩砕して、３－(イソキノリン－１－イル)－Ｎ－(５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)イソキサゾール－５－カルボキサミド(９５.０mg、６８％収率)を灰白色固体として得た。LCMS (ES, m/z) = 370.0 [M+H]$^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ_H 8.95 (1H, dd, J = 8.4, 1.3 Hz), 8.73 (1H, d, J = 5.6 Hz), 8.13-8.16 (2H, m), 8.07 (1H, d, J = 5.6 Hz), 7.81-7.93 (2H, m), 2.76 (3H, s)

【０４８６】

実施例１１：５－(ベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－５－イルメチル)－Ｎ－(５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)ベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボキサミド(化合物１８５)

【化７９】



工程１：火力乾燥したフラスコに、２－(５－メチル－２－ニトロフェニル)酢酸(３．００ｇ、１５．４ｍｍｏｌ)、エタノール(ＥｔＯＨ)(２５．０ｍＬ)、硫酸(８２μＬ、１．５４ｍｍｏｌ)およびトルエン(８５．０ｍＬ)を入れた。フラスコにコンデンサーを設置し、溶液を１４時間還流した。溶媒を減圧下除去し、硫酸(２５．０ｍＬ)を添加した。添加後、反応物を９０℃に加熱し、９０分間撹拌した。次いで、溶液を氷(３００ｇ)に注加し、混合物をエーテル(２×１００ｍＬ)および酢酸エチル(１００ｍｌ)で抽出した。合わせた有機層を$MgSO_4$で乾燥させ、減圧下濃縮した。粗製生成物をＭｅＯＨ(３０ｍＬ)に溶解し、硫酸(８００μＬ、１２．３ｍｍｏｌ)を添加した。反応混合物を、還流下、１４時間撹拌した。反応混合物を蒸発乾固し、Ｓｉゲルを通すフラッシュクロマトグラフィー(０～４０％酢酸エチル／ヘキサン)で精製して、メチル ５－メチルベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボキシラート(６０６ｍｇ、２１％)を灰白色固体として得た。LCMS (ES, m/z) = 192.1 [M+1]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ_H 7.75-7.73 (m, 1H), 7.60-7.58 (m, 1H), 7.38-7.36 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.39 (m, 3H)

【０４８７】

工程２：メチル ５－メチルベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボキシラート(９８９ｍｇ、４．６６ｍｍｏｌ)の四塩化炭素(CCl_4)(１６．２ｍＬ)溶液に、Ｎ－ブロモスクシンイミド(ＮＢＳ)(８２９ｍｇ、４．６６ｍｍｏｌ)および２，２’－アゾビス(２－メチルプロピオニトリル)(ＡＩＢＮ)(７６．５ｍｇ、４６６μｍｏｌ)を、室温で添加した。得られた混合物を１６時間、８０℃で撹拌した。濾過後、濾液を減圧下濃縮した。残渣をヘキサン／酢酸エチル(ＥｔＯＡｃ)(４：１)で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、メチル ５－(ブロモメチル)ベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボキシラート(７６０ｍｇ、６０％)を明黄色固体として得た。LCMS (ES, m/z) = 271.9 [M+1]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 7.98-7.96 (m, 1H), 7.76 (d, J = 8.4, 1H), 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.10 (s, 3H)

【０４８８】

工程３：メチル ５－(ブロモメチル)ベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボキシラート(２００ｍｇ、７４１μｍｏｌ)および３，４－メチレンジオキシフェニルボロン酸、ピナコールエステル(１８４ｍｇ、７４１μｍｏｌ)をジオキサン(６．００ｍＬ)－H_2O(２．００ｍＬ)に溶解し、炭酸セシウム(７２４ｍｇ、２．２２ｍｍｏｌ)を添加した。懸濁液を脱気し、窒素をパージした(３×)。１，１’－ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンジクロロパラジウム(II)(１０．８ｍｇ、１４．８μｍｏｌ)を添加し、懸濁液を窒素で脱気した(３×)。反応混合物

を８０℃に加熱し、ＬＣ－ＭＳでモニターした。一夜後、黒色反応混合物をセライトで濾過し、酢酸エチル／メタノールで洗浄した。濾液を樹脂(Amberlist IR-120)で酸性化し、濾過し、濾液を濃縮した。粗製生成物を２５分かけて１００％ジクロロメタン(ＤＣＭ)～１０％ＭｅＯＨで溶出する順相クロマトグラフィーで精製して、５－(ベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－５－イルメチル)ベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボン酸(１１５mg、５２％)を得た。LCMS (ES, m/z) = 298.0 $[M+1]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4): δ_H 7.68 (1H, s), 7.59 (1H, d, J = 9.3 Hz), 7.28 (1H, d, J = 9.3 Hz), 6.69-6.74 (3H, m), 5.88 (2H, s), 3.93 (2H, s)

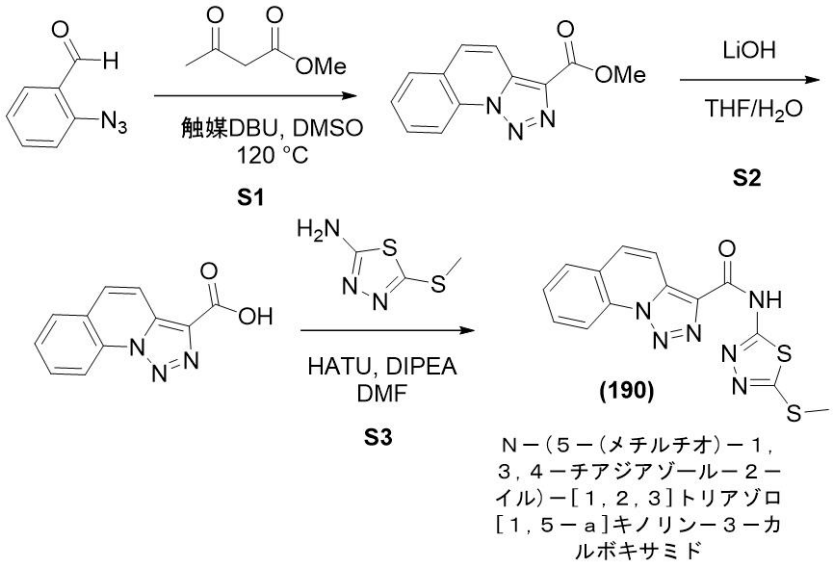
【０４８９】

工程４：Ｎ,Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン(１６０μL、９２０μmol)および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)(１６０mg、４２２μmol)を５－(ベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－５－イルメチル)ベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボン酸(１１４mg、３８３μmol)のＮ,Ｎ－ジメチルホルムアミド(ＤＭＦ)(４mL)溶液に、０℃で連続的に添加し、１０分間撹拌した。得られた溶液に、２－アミノ－５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール(５６.５mg、３８３μmol)を添加し、０℃で１時間、次いでｒｔで、１５時間撹拌した。完了後、反応物を水で希釈し、酢酸エチル(３×)で抽出し、合わせた有機層を塩水で洗浄し、濃縮した。粗製生成物をシリカゲルを通し、０～１０％ＭｅＯＨのジクロロメタン／メタノール(ＤＣＭ／ＭｅＯＨ)で溶出するカラムクロマトグラフィーに付して、所望の生成物、５－(ベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－５－イルメチル)－Ｎ－(５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)ベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボキサミドを黄色固体(６７mg、４１％収率)として得た。LCMS (ES, m/z) = 427.0 $[M+1]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ_H 7.83 (1H, s), 7.74 (1H, d, J = 9.3 Hz), 7.38 (1H, d, J = 9.3 Hz), 6.83-6.86 (2H, m), 6.76 (1H, d, J = 8.0 Hz), 5.96 (2H, s), 3.95 (2H, s), 2.74 (3H, s)

【０４９０】

実施例１２：Ｎ－(５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－[１,２,３]トリアゾロ[１,５－ａ]キノリン－３－カルボキサミド(化合物１９０)

【化８０】



工程１：２－アジドベンズアルデヒド(２００mg、１.３６mmol)をジメチルスルホキシド(ＤＭＳＯ)(２.０mL)に溶解し、アセト酢酸メチル、９９％(１４７μL、１.３６mmol)、続いて１,８－ジアザビシクロ[５.４.０]ウンデク－７－エン(ＤＢＵ)(４１μL、２７２μmol)を添加した。得られた反応混合物を２４時間、１２０℃で撹拌した。反応混合物をｒｔに冷却し、水を添加し、混合物を酢酸エチル(ＥｔＯＡｃ)で抽出した。有機物を

塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。粗製生成物をカラムシリカゲルクロマトグラフィー(０～３０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン)に付して、メチル[１,２,３]トリアゾロ[１,５－ａ]キノリン－３－カルボキシラート(１６０mg、２６％)を灰白色固体として得た。LCMS (ES, m/z) = 228.1 [M+1]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CHCl_3$-d): δ_H 8.87 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.12 (1H, d, J = 9.3 Hz), 7.94 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.80-7.87 (2H, m), 7.69 (1H, t, J = 7.6 Hz), 4.08 (3H, s)

【０４９１】

工程２：メチル[１,２,３]トリアゾロ[１,５－ａ]キノリン－３－カルボキシラート(１１０mg、４８３μmol)をテトラヒドロフラン(ＴＨＦ)(６.６mL)およびH_2O(３.３mL)の混液に溶解した。反応混合物を０℃に冷却し、続いて水酸化リチウム一水和物(６１mg、１.４５mmol)を添加した。反応物を０℃－１０℃で９０分間撹拌した。反応物を酸性樹脂(Amberlist IR-120)を使用して中和し、濾過して、樹脂を除去した。濾液を濃縮し、得られた固体をさらに精製することなく次工程で使用した。LCMS (ES, m/z) = 214.1 [M+1]$^+$

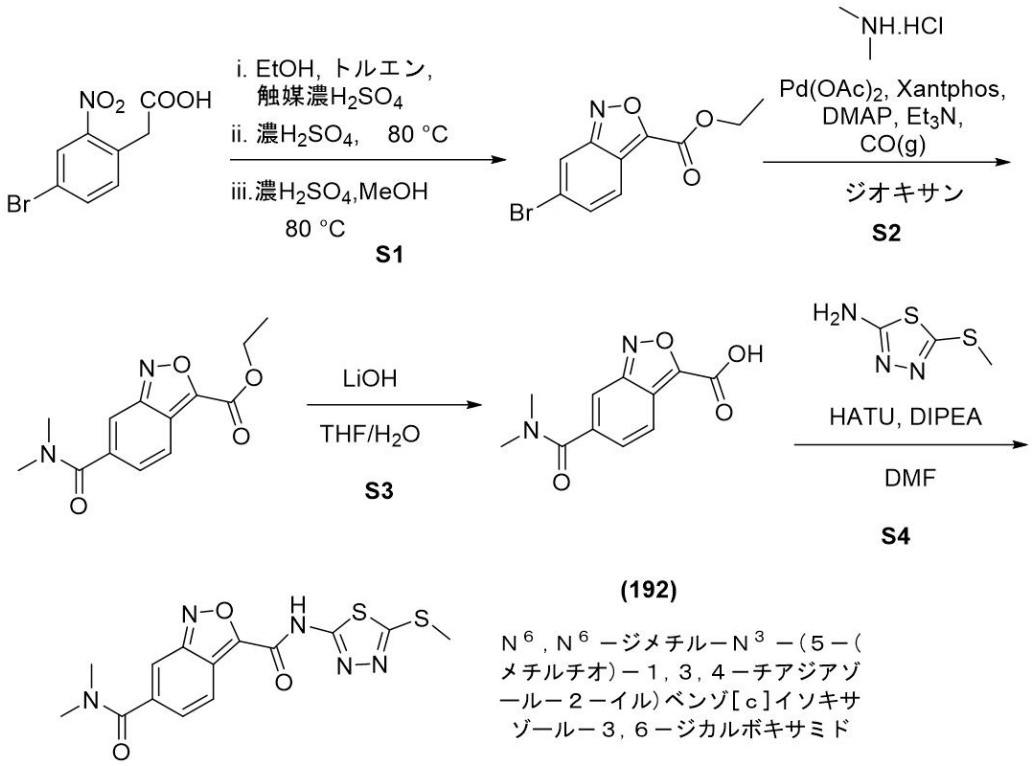
【０４９２】

工程３：Ｎ,Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン(ＤＩＰＥＡ)(１９６μL、１.１３mmol)および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)(１９６mg、５１６μmol)を[１,２,３]トリアゾロ[１,５－ａ]キノリン－３－カルボン酸(１００mg、４６９μmol)のＮ,Ｎ－ジメチルホルムアミド(ＤＭＦ)(４.１mL)溶液に、０℃で連続的に添加し、１５分間撹拌した。得られた溶液に、２－アミノ－５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール(６９mg、４６９μmol)を添加し、撹拌を、０℃で１時間、次いでｒｔで、１５時間続けた。１５時間後酸の変換が不完全であり、さらにＮ,Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン(ＤＩＰＥＡ)(９８μL、５６３μmol)、ＨＡＴＵ(９８mg、２５８μmol)および２－アミノ－５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール(３４.５mg、２３４μmol)を添加し、３時間撹拌した。完了後、反応物を水で希釈した。形成した沈殿を濾過により集め、沈殿酢酸エチル(ＥｔＯＡｃ)、ＭｅＯＨおよびアセトニトリル(ＭｅＣＮ)で濯いで、３５mgの生成物(９９％純度、ＬＣ－ＭＳ　２５４nm)を得た。一方で、濾液を酢酸エチルで抽出した(３×)。合わせた有機層を塩水で洗浄し、濃縮して、粗製固体を得て、それをＥｔＯＡｃ、ＭｅＯＨおよびＭｅＣＮで濯いで、さらに２４mgの生成物を得た。併せてＮ－(５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－[１,２,３]トリアゾロ[１,５－ａ]キノリン－３－カルボキサミド(５９.０mg、３７％)を灰白色固体として得た。LCMS (ES, m/z) = 343.0 [M+1]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ_H 13.35 (1H, s), 8.78 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.17-8.23 (3H, m), 7.98 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.82 (1H, t, J = 7.6 Hz), 2.75 (3H, s)

【０４９３】

実施例１３：N^6,N^6－ジメチル－N^3－(５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)ベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３,６－ジカルボキサミド(化合物１９２)

【化８１】



工程１：実施例１１の工程１の方法に従い、エチル ６－ブロモベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボキシラート(５.２０ｇ、５１％)を白色固体として得た。LCMS (ES, m/z) = 272.0 [M+1]+. 1H NMR (400 MHz, CHCl3-d): δH 7.94 (1H, s), 7.82 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.29 (1H, d, J = 9.2 Hz), 4.55 (2H, q, J = 7.1 Hz), 1.49 (3H, t, J = 7.1 Hz)

【０４９４】

工程２：乾燥バイアルにエチル ６－ブロモベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボキシラート(１００mg、３７０μmol)、酢酸パラジウム(II)(Ｐｄ(ＯＡｃ)2)(６.６５mg、２９.６μmol)、xantphos(１７.１mg、２９.６μmol)、４－ジメチルアミノピリジン(ＤＭＡＰ)(１３.８mg、１１１μmol)およびジオキサン(３.２mL)を入れた。フラスコを３回排気し、窒素を戻し充填した(３回)。トリエチルアミン(５１６μL、３.７０mmol)およびジメチルアミン塩酸塩(４５.３mg、５５５μmol)を添加し、次いで、フラスコをさらに１回排気し、ＣＯバルーンを設置し、１分間ガスでバブリングした。バイアルを密閉し、ＣＯ雰囲気下、８０℃で１７時間加熱した。一夜後、反応混合物をセライトで濾過し、酢酸エチル(ＥｔＯＡｃ)およびメタノール(ＭｅＯＨ)で洗浄し、濾液を濃縮した。粗製生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(０～１００％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン)で精製して、エチル ６－(ジメチルカルバモイル)ベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボキシラート(４７.０mg、４８％)を灰白色固体として得た。LCMS (ES, m/z) = 263.1 [M+1]+. 1H NMR (400 MHz, CHCl3-d): δH 7.99 (1H, dd, J = 8.9, 1.1 Hz), 7.73 (1H, s), 7.28 (1H, d, J = 1.3 Hz), 4.56 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.16 (3H, s), 3.04 (3H, s), 1.50 (3H, t, J = 7.1 Hz)

【０４９５】

工程３：エチル ６－(ジメチルカルバモイル)ベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボキシラート(４７.０mg、１７９μmol)のテトラヒドロフラン(ＴＨＦ)(２.４mL)－Ｈ2Ｏ(１.２mL)溶液に、０℃で、水酸化リチウム(ＬｉＯＨ)一水和物(２２.６mg、５３８μmol)を添加し、得られた混合物を１時間、０－１０℃で撹拌した。反応混合物を樹脂(Amberlist IR-120、強酸性)の添加により酸性化し、続いて濾過して、樹脂を除去した。樹脂をさらに酢酸エチル／メタノール(ＥｔＯＡｃ／ＭｅＯＨ)で濯ぎ、濾液を濃縮して、

６－(ジメチルカルバモイル)ベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボン酸(４２ｍｇ、１００％収率)を黄色固体として得て、それをさらに精製することなく直接次工程で使用した。ＬＣＭＳ (ＥＳ, ｍ/ｚ) = 235.1 [Ｍ+1]$^{+}$

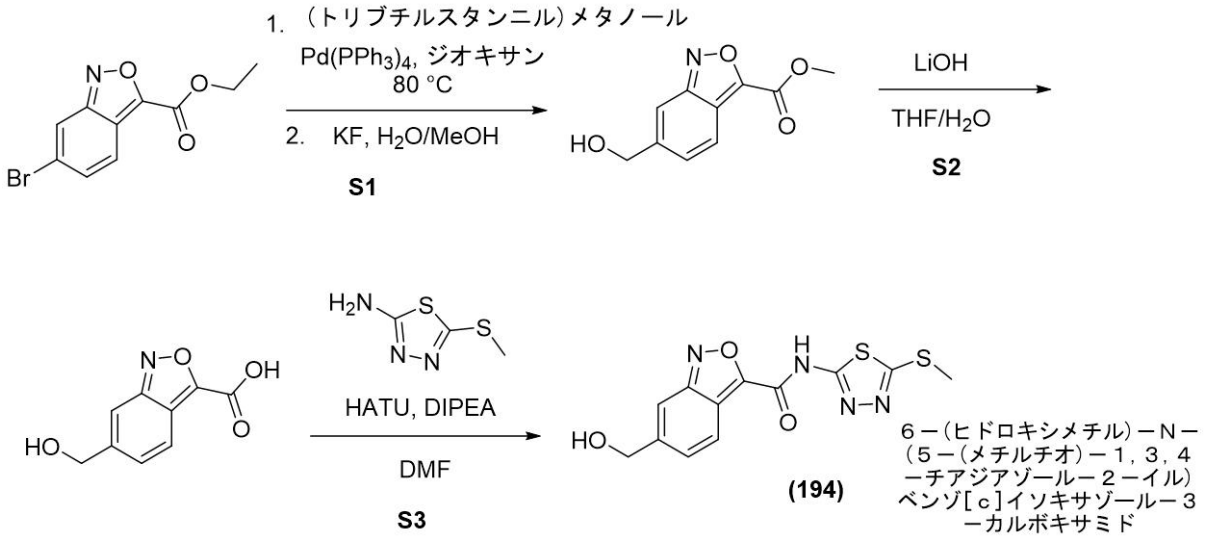
【０４９６】

工程４：Ｎ,Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン(７８.１μＬ、４４８μｍｏｌ)および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)(８１.８ｍｇ、２１５μｍｏｌ)を６－(ジメチルカルバモイル)ベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボン酸(４２.０ｍｇ、１７９μｍｏｌ)のＮ,Ｎ－ジメチルホルムアミド(ＤＭＦ)(１.５５ｍＬ)溶液に、０℃で連続的に添加し、１０分間撹拌した。得られた溶液に、２－アミノ－５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール(２６.４ｍｇ、１７９μｍｏｌ)を添加し、０℃で１０分間、次いでｒｔで、３時間撹拌した。完了後、反応物を水で希釈し、凍結乾燥した。こうして得た固体をＥｔＯＨ／水で処理して、沈殿させ、それを濾過により集めた。ＥｔＯＨ／水濾液は一部生成物を含み、Ｃ１８逆相クロマトグラフィー(１０～１００％ＭｅＣＮ／水)により回収した。沈殿および逆相からの生成物を合わせ、凍結乾燥した。この生成物をさらにエーテルで洗浄して、Ｎ^{6},Ｎ^{6}－ジメチル－Ｎ^{3}－(５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)ベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３,６－ジカルボキサミド(１７.０ｍｇ、２６％収率)を明黄色固体として得た。ＬＣＭＳ (ＥＳ, ｍ/ｚ) = 364.0 [Ｍ+1]$^{+}$. ^{1}Ｈ ＮＭＲ (400 ＭＨｚ, ＤＭＳＯ-d_6): δ_H 8.13 (1Ｈ, ｄ, Ｊ = 8.9 Ｈｚ), 7.86 (1Ｈ, ｓ), 7.30 (1Ｈ, ｄ, Ｊ = 9.0 Ｈｚ), 3.01 (3Ｈ, ｓ), 2.94 (3Ｈ, ｓ), 2.73 (3Ｈ, ｓ)

【０４９７】

実施例１４：６－(ヒドロキシメチル)－Ｎ－(５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)ベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボキサミド(化合物１９４)

【化８２】



工程１：無水ジオキサン(１０.０ｍＬ)およびエチル ６－ブロモベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボキシラート(４００ｍｇ、１.４８ｍｍｏｌ)を、窒素下、室温で(トリブチルスタンニル)メタノール(７４０ｍｇ、２.０７ｍｍｏｌ)およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(Ｐｄ(ＰＰｈ$_3$)$_4$)(３４２ｍｇ、２９６μｍｏｌ)に添加した。混合物を８０℃で２４時間撹拌した。室温に冷却後、フッ化カリウム(ＫＦ)(２５８ｍｇ、４.４４ｍｍｏｌ)および水／メタノール(ＭｅＯＨ)(１：１、１０ｍＬ)を添加し、一夜撹拌した。反応混合物をセライトで濾過し、濾液を濃縮し、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(０～１０％ＭｅＯＨ／ジクロロメタン(ＤＣＭ))で精製して、メチル ６－(ヒドロキシメチル)ベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボキシラート(１５０ｍｇ、２４％)を得た。ＬＣＭＳ (ＥＳ, ｍ/ｚ) = 208.1 [Ｍ+1]$^{+}$

【０４９８】

工程２：メチル ６－(ヒドロキシメチル)ベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボキシラート(１５０mg、３３９μmol)のテトラヒドロフラン(ＴＨＦ)(４.６mL)－H_2O(２.３mL)溶液に、０℃で、水酸化リチウム(ＬｉＯＨ)一水和物(４３mg、１.０２mmol)を添加し、得られた混合物を１時間、０℃で撹拌した。樹脂(Amberlist IR-120、強酸性)を添加し、続いて濾過して、樹脂を除去した。樹脂をさらに酢酸エチル(ＥｔＯＡｃ)／ＭｅＯＨで濯ぎ、濾液を濃縮して、６－(ヒドロキシメチル)ベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボン酸(６５mgを得て、１００％収率)、それをさらに精製することなく直接次工程で使用した。LCMS (ES, m/z) = 194.0 $[M+1]^+$

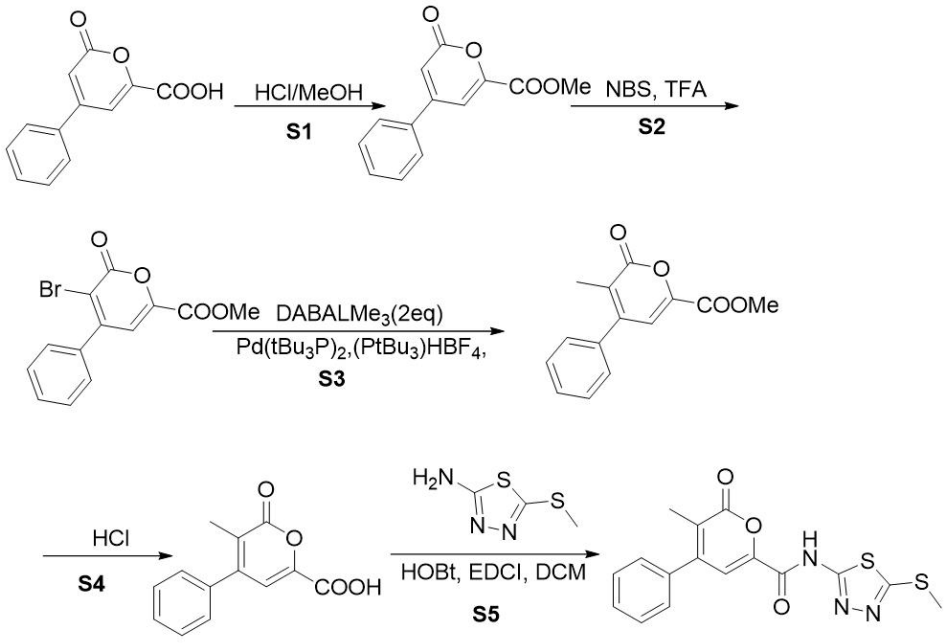
【０４９９】

工程３：Ｎ,Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン(１４７μL、８４１μmol)および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)(１５４mg、４０４μmol)を６－(ヒドロキシメチル)ベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボン酸(６５.０mg、３３７μmol)のＮ,Ｎ－ジメチルホルムアミド(ＤＭＦ)(２.９１mL)溶液に、０℃で連続的に添加し、１０分間撹拌した。得られた溶液に、２－アミノ－５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール(４９.５mg、３３７μmol)を添加し、０℃で１０分間、次いでｒｔで、９０分間撹拌した。完了後、反応混合物を水で希釈し、酢酸エチル(３×)で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、濃縮した。粗製生成物シリカゲルを通すフラッシュクロマトグラフィー(０～１０％ＭｅＯＨ／ジクロロメタン(ＤＣＭ))で精製して、６－(ヒドロキシメチル)－Ｎ－(５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)ベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボキサミド(２８.０mg、２６％収率)を明黄色固体として得た。LCMS (ES, m/z) = 323.0 $[M+1]^+$.^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ_H 8.01 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.62 (1H, s), 7.23 (1H, d, J = 9.0 Hz), 5.53 (1H, s), 4.58 (2H, s), 2.72 (3H, s)

【０５００】

実施例１５：３－メチル－Ｎ－(５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－２－オキソ－４－フェニル－２Ｈ－ピラン－６－カルボキサミド(化合物２０３)

【化８３】



(203)

３－メチル－Ｎ－(５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－２－オキソ－４－フェニル－２Ｈ－ピラン－６－カルボキサミド

工程１：２－オキソ－４－フェニル－２Ｈ－ピラン－６－カルボン酸(３５０.００mg、１.６１９mmol、１.００当量)のメタノール(ＭｅＯＨ)(４.００mL)溶液に、ＨＣｌ(４Ｍ)の１,４－ジオキサン溶液(１.５０mL)を添加した。得られた混合物を３時間、室温で撹拌し、得られた溶液を減圧下濃縮した。残渣を水(３０mL)で希釈した。混合物を飽和重炭酸ナトリウム(水性)でｐＨ９に塩基性化した。得られた混合物を酢酸エチル(３×３０mL)で抽出した。合わせた有機層を塩水(２×１０mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下濃縮して、メチル ２－オキソ－４－フェニル－２Ｈ－ピラン－６－カルボキシラート(２８０mg、７５％収率)を褐色固体として得た。LCMS (ES, m/z) = 231 [M+H]$^+$

【０５０１】

工程２：メチル ２－オキソ－４－フェニル－２Ｈ－ピラン－６－カルボキシラート(４００.００mg、１.７３７mmol、１.００当量)のトリフルオロ酢酸(ＴＦＡ)(６.００mL)溶液に、Ｎ－ブロモスクシンイミド(ＮＢＳ)(３７１.０９mg、２.０８４mmol、１.２０当量)を室温で添加した。得られた溶液を３時間、７０℃で撹拌した。得られた混合物を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(５：４　石油エーテル／酢酸エチル(ＥｔＯＡｃ))で精製して、メチル ３－ブロモ－２－オキソ－４－フェニル－２Ｈ－ピラン－６－カルボキシラート(５００mg、９３％収率)を黄色油状物として得た。LCMS (ES, m/z) = 309 [M+H]+

【０５０２】

工程３：窒素下、メチル ３－ブロモ－２－オキソ－４－フェニル－２Ｈ－ピラン－６－カルボキシラート(３００mg、０.９７１mmol、１.００当量)、ビス(トリ－ｔ－ブチルホスフィン)パラジウム(Ｐｄ(ｔ－Ｂｕ$_3$Ｐ)$_2$)(４９.６０mg、０.０９７mmol、０.１０当量)およびトリ－ｔｅｒｔ－ブチルホスホニウムテトラフルオロボレート(ｔ－Ｂｕ$_3$Ｐ)ＨＢＦ$_4$)(２８.１４mg、０.０９７mmol、０.１０当量)のテトラヒドロフラン(ＴＨＦ)(５.００mL)中の混液に、(μ－１,４－ジアザビシクロ[２.２.２]オクタン－κＮ^1：κＮ^4)(ヘキサメチル)ジアルミニウム(ＤＡＢＡＬ－Ｍｅ$_3$)(４９７.５７mg、１.９４２mmol、２.００当量)を室温で滴下した。得られた溶液を２時間、７０℃で撹拌した。得られた混合物を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(５：４　石油エーテル／酢酸エチル(ＥｔＯＡｃ))で精製して、メチル ３－メチル－２－オキソ－４－フェニル－２Ｈ－ピラン－６－カルボキシラート(１００mg、４２％収率)を黄色油状物として得た。LCMS (ES, m/z) = 245 [M+H]+

【０５０３】

工程４：メチル ３－メチル－２－オキソ－４－フェニル－２Ｈ－ピラン－６－カルボキシラート(１００mg、０.４０９mmol、１.００当量)のＨＣｌ(６Ｍ)(１.００mL)溶液を４時間、１００℃で撹拌した。得られた混合物を減圧下濃縮し、次いで残渣を水(１０mL)で希釈した。混合物を飽和重炭酸ナトリウム(水性)でｐＨ８に塩基性化した。水層を酢酸エチル(２×１０mL)で抽出した。水層をＨＣｌ(水性、１Ｍ)にｐＨ３で酸性化した。得られた混合物を酢酸エチル(２×５０mL)で抽出した。合わせた有機層を塩水(２×５mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下濃縮して、３－メチル－２－オキソ－４－フェニル－２Ｈ－ピラン－６－カルボン酸(５０mg、５３％収率)を黄色油状物として得た。LCMS (ES, m/z) = 231 [M+H]+

【０５０４】

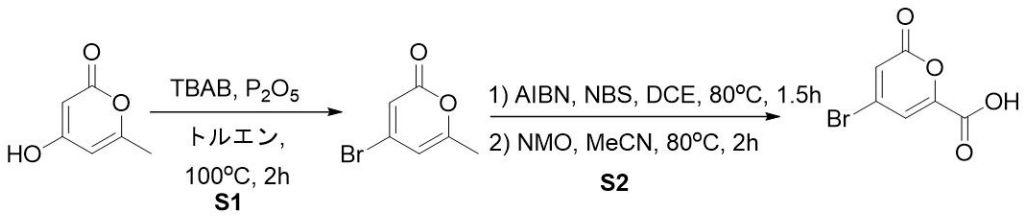
工程５：３－メチル－２－オキソ－４－フェニル－２Ｈ－ピラン－６－カルボン酸(５０.０mg、０.２１７mmol、１.００当量)のジクロロメタン(０.５０mL)溶液に、５－(メチルｔｈｉｏ)－１,３,４－チアジアゾール－２－アミン(３８.４mg、０.２６０mmol、１.２０当量)およびヒドロキシベンゾトリアゾール(ＨＯＢｔ)(４４.０２mg、０.３２６mmol、１.５０当量)および１－エチル－３－(３－ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(ＥＤＣＩ)(１２４.９０mg、０.６５１mmol、３.００当量)を、室温で添加した。得られた溶液を１時間、室温で撹拌した。得られた混合物を水(１０mL)で希釈した。得られた混合物をジクロロメタン(３×５０mL)で抽出した。合わせた有機層を塩水(２×５m

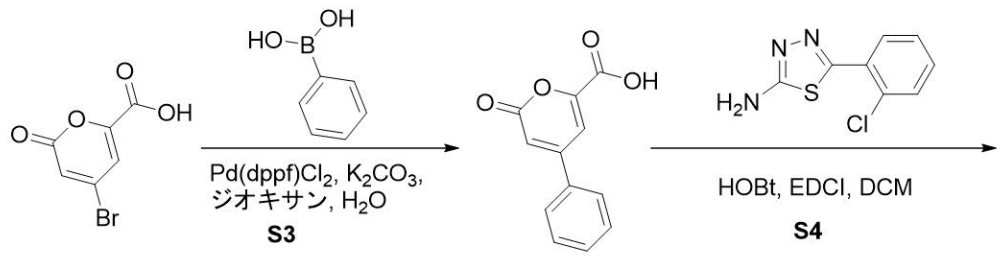
L)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下濃縮し、次いで残渣をＰｒｅｐ－ＨＰＬＣ(条件：カラム、XBridge Prep OBD C18カラム、３０×１５０mm　５μｍ；移動相：水(相Ａ：１０mmol／Ｌ　NH_4HCO_3)およびアセトニトリル(ＭｅＣＮ)(相Ｂ)、勾配：２０％相Ｂから最大３５％相Ｂを７分間；ディテクター、ＵＶ　２５４)で精製して、３－メチル－Ｎ－(５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－２－オキソ－４－フェニル－２Ｈ－ピラン－６－カルボキサミド(８.１mg、１０％収率)を黄色固体として得た。LCMS (ES, m/z) = 360.15 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.61-7.49 (m, 5H), 7.30 (s, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.07 (s, 3H)

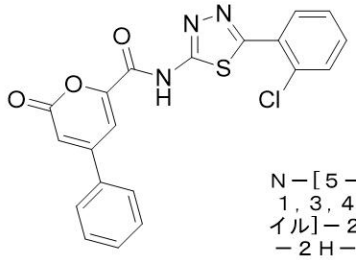
【０５０５】

実施例１６：Ｎ－[５－(２－クロロフェニル)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル]－６－オキソ－４－フェニルピラン－２－カルボキサミド(化合物２０５)

【化８４】







(205)

Ｎ－[５－(２－クロロフェニル)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル]－２－オキソ－４－フェニル－２Ｈ－ピラン－６－カルボキサミド

工程１：撹拌中の４－ヒドロキシ－６－メチル－２Ｈ－ピラン－２－オン(３００.０ｇ、２.３７mol)およびテトラ－ｎ－ブチルアンモニウムブロマイド(ＴＢＡＢ)(１１５０.３ｇ、３.５６mol)のトルエン(１０００mL)中の混合物に、五酸化リン(P_2O_5)(８４７.５４ｇ、５.９７mmol)を、室温でゆっくり添加した。混合物を２時間、１００℃、次いで室温に冷却し、１.５Ｌの水の添加によりクエンチした。層を分離し、水相を３×５００mLの酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を２×２００mLの塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、次いで減圧下濃縮して、４１３ｇの粗製生成物を得て、それを、２ＬのＮ,Ｎ－ジメチルホルムアミド(ＤＭＦ)／水(９：１)に懸濁し、室温で１時間撹拌した。固体を濾過により集めて、４－ブロモ－６－メチル－２Ｈ－ピラン－２－オン(３１０ｇ、６８％収率)を帯赤色褐色固体として得た。LCMS (ES, m/z) = 189/191 [M+H]+

【０５０６】

工程２：撹拌中の４－ブロモ－６－メチル－２Ｈ－ピラン－２－オン(５０.０ｇ、２６４.５４mmol)およびＮ－ブロモスクシンイミド(ＮＢＳ)(５６.５０ｇ、３１７.４４mmol)のジクロロエタン(ＤＣＥ)(５００mL)中の混合物に、アゾビスイソブチロニトリル(A

ＩＢＮ)(４.３４ｇ、２６.４５４mmol)を、室温でゆっくり添加した。混合物を２時間、８０℃で撹拌し、次いで減圧下濃縮した。残渣をアセトニトリル(ＭｅＣＮ)(５００mL)に溶解した。Ｎ－メチルモルホリン－Ｎ－オキシド(ＮＭＯ)(６１.９８ｇ、５２９.０７mmol)をゆっくり室温で添加した。得られた混合物を１.５時間、８０℃で撹拌し、次いで１Ｌの水の室温での添加によりクエンチした。固体を濾別し、濾液を３×５００mLの酢酸エチルで抽出した。水層を濃塩酸(１２Ｎ)でｐＨ約３に酸性化し、３×５００mLの酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、次いで減圧下濃縮して、４－ブロモ－２－オキソ－２Ｈ－ピラン－６－カルボン酸(４.５ｇ、７.９％収率)を、黄色固体として、Ｎ－ブロモスクシンイミド(ＮＢＳ)からの４－ブロモ－２－オキソ－２Ｈ－ピラン－６－カルボン酸：ピロリジン－２,５－ジオンの約３：１混合物として得た。さらに精製することなく直接次工程で使用した。LCMS (ES, m/z) = 217/219 [M - 1]$^-$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.26 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 1.8 Hz, 1H)

【０５０７】

工程３：４－ブロモ－６－オキソピラン－２－カルボン酸(２００mg、０.９１３mmol、１当量)のジオキサン／H_2O(２mL)溶液に、フェニルボロン酸(１６７mg、１.３７０mmol、１.５０当量)、[１,１’－ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(Ｐｄ(ｄｐｐｆ)Cl_2)(１３４mg、０.１８３mmol、０.２０当量)およびK_2CO_3(２５２mg、１.８２３mmol、２.００当量)を室温で添加した。得られた混合物を２時間、８０℃で、窒素雰囲気下、撹拌した。得られた混合物を水(２０mL)で希釈した。得られた混合物を酢酸エチル(ＥｔＯＡｃ)(３×５０mL)で抽出した。合わせた有機層を塩水(２×５mL)で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(１：１　石油エーテル／ＥｔＯＡｃ)で精製して、６－オキソ－４－フェニルピラン－２－カルボン酸(８０mg、３８％収率)を灰白色固体として得た。LCMS (ES, m/z): 217[M+H]$^+$

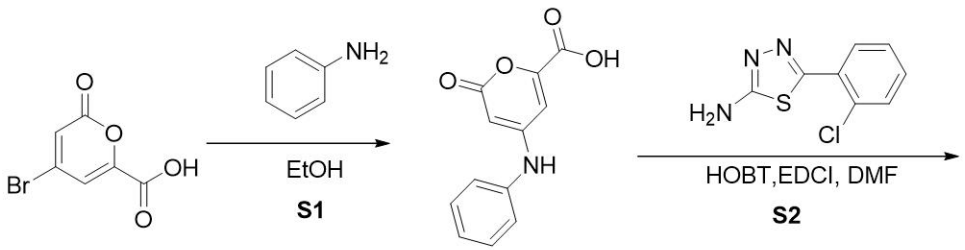
【０５０８】

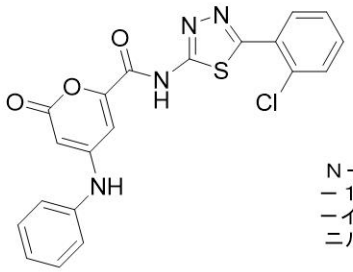
工程４：６－オキソ－４－フェニルピラン－２－カルボン酸(５０mg、０.２３１mmol、１当量)のジクロロメタン(ＤＣＭ)(１mL)溶液に、ヒドロキシベンゾトリアゾール(ＨＯＢｔ)(４７mg、０.３４８mmol、１.５０当量)および１－エチル－３－(３－ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(ＥＤＣＩ)(１３３mg、０.６９４mmol、３.００当量)を室温で添加した。得られた混合物を０.５時間、室温で撹拌した。上記撹拌中の混合物に、５－(２－クロロフェニル)－１,３,４－チアジアゾール－２－アミン(５４mg、０.２５５mmol、１.１０当量)を室温で添加した。得られた混合物を１時間、室温で撹拌した。沈殿した固体を濾過により集め、アセトニトリル(３×１０mL)で洗浄した。粗製生成物を次の条件のＰｒｅｐ－ＨＰＬＣ(カラム：XBridge Shield RP18 OBDカラム、３０×１５０mm、５μm；移動相Ａ：水(１０mmol／Ｌ　NH_4HCO_3)、移動相Ｂ：ＭｅＣＮ；流速：６０mL／分；勾配：２８％Ｂ～４３％Ｂを８分間、４３％Ｂ；波長：２５４nm；)で精製して、Ｎ－[５－(２－クロロフェニル)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル]－６－オキソ－４－フェニルピラン－２－カルボキサミド(６mg、６％収率)を緑色固体として得た。LCMS (ES, m/z) = 410.05 [M+H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.07 (dd, J = 6.0, 3.6 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 6.8, 3.2 Hz, 2H), 7.69-7.60 (m, 2H), 7.59-56 (m, 3H), 7.51-7.78 (m, 2H), 6.83 (s, 1H)

【０５０９】

実施例１７Ａ：Ｎ－[５－(２－クロロフェニル)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル]－６－オキソ－４－(フェニルアミノ)ピラン－２－カルボキサミド(化合物２０６)

【化８５】





(206)

Ｎ－[５－(２－クロロフェニル)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル]－２－オキソ－４－(フェニルアミノ)－２Ｈ－ピラン－６－カルボキサミド

工程１：４－ブロモ－６－オキソピラン－２－カルボン酸(３ｇ、１３.７mmol、１当量)のエタノール(ＥｔＯＨ)(４０mL)溶液に、アニリン(１２７５mg、１３.６９mmol、１.００当量)を添加し、１２時間、室温で撹拌した。得られた混合物を水(２００mL)で希釈した。得られた混合物を酢酸エチル(ＥｔＯＡｃ)(３×２００mL)で抽出し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下濃縮した。粗製生成物を次の条件のＰｒｅｐ－ＨＰＬＣ(カラム：Xselect CSH C18 OBDカラム３０×１５０mm ５μm；移動相Ａ：ＭｅＣＮ、移動相Ｂ：水(０.０５％トリフルオロ酢酸(ＴＦＡ))；流速：６０mL／分；勾配：２０％Ｂ～３５％Ｂを８分間、３５％Ｂ；波長：２５４／２２０nm；ＲＴ１(分)：７.７２；ランの数：０)で精製して、６－オキソ－４－(フェニルアミノ)ピラン－２－カルボン酸(８００mg、２５％収率)を褐色固体として得た。LCMS (ES, m/z) = 232.05$[M+H]^+$

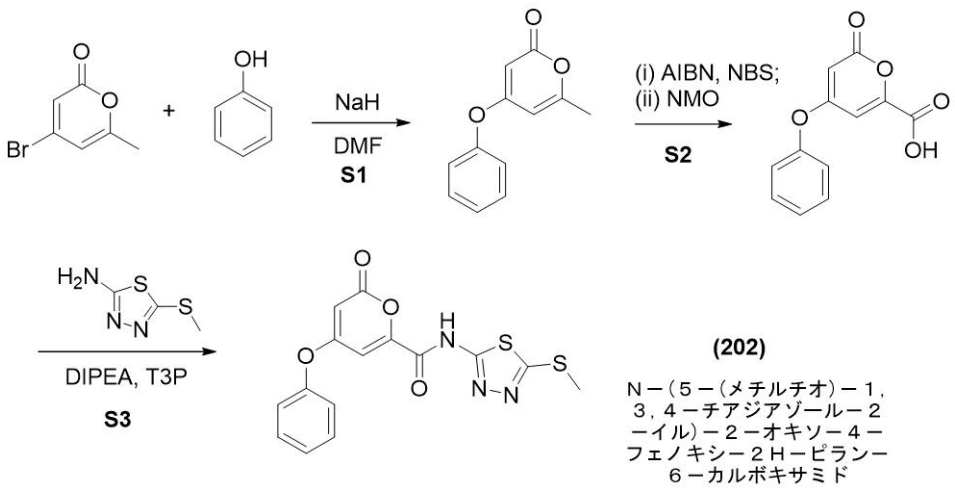
【０５１０】

工程２：６－オキソ－４－(フェニルアミノ)ピラン－２－カルボン酸(１３０mg、０.５６２mmol、１当量)のＮ,Ｎ－ジメチルホルムアミド(ＤＭＦ)(２mL)溶液に、１－エチル－３－(３－ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(ＥＤＣＩ)(３２３mg、１.６８５mmol、３.００当量)、ヒドロキシベンゾトリアゾール(ＨＯＢｔ)(１１４mg、０.８４４mmol、１.５０当量)および５－(２－クロロフェニル)－１,３,４－チアジアゾール－２－アミン(１３０mg、０.６１４mmol、１.０９当量)を添加し、混合物を１時間、室温で撹拌した。反応物を水(２mL)を室温で添加してクエンチした。沈殿した固体を濾過により集め、水(１０mL)で洗浄した。残渣をジメチルスルホキシド：アセトニトリル(ＤＭＳＯ：ＭｅＣＮ)(３：１)(３×４mL)で洗浄した。これにより、Ｎ－[５－(２－クロロフェニル)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル]－６－オキソ－４－(フェニルアミノ)ピラン－２－カルボキサミド(３９.６mg、１７％収率)を黄色固体として得た。LCMS (ES, m/z) = 424.9$[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.57 (br, 1H), 9.68 (s, 1H), 8.14 (dd, J = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.60-7.56 (m, 2H), 7.50-7.43 (m, 2H), 7.34 - 7.28 (m, 2H), 7.25 (dd, J = 7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.52 (d, J = 2.0 Hz, 1H)

【０５１１】

実施例１７Ｂ：Ｎ－(５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－２－オキソ－４－フェノキシ－２Ｈ－ピラン－６－カルボキサミド(化合物２０２)

【化８６】



(202)

Ｎ－（５－（メチルチオ）－１，３，４－チアジアゾール－２－イル）－２－オキソ－４－フェノキシ－２Ｈ－ピラン－６－カルボキサミド

工程１：フェノール(１.６１当量、４０mg、０.４２５mmol)をN,N－ジメチルホルムアミド(ＤＭＦ)(１mL)に溶解し、次いで４－ブロモ－６－メチル－ピラン－２－オン(１.００当量、５０mg、０.２６５mmol)を添加した。溶液を３０分間撹拌し、その後ＮａＨ(１.６０当量、１７mg、０.４２３mmol)を添加した。次いで、ｒｔで、１５時間撹拌した。ジメチルスルホキシド(ＤＭＳＯ)(０.５mL)を添加し、反応混合物を直接Ｃ１８逆相クロマトグラフィー(０～１００％ＭｅＣＮ／水)で精製して、６－メチル－４－フェノキシ－ピラン－２－オン(３１mg、５８％収率)を黄色固体として得た。LCMS (ES, m/z) = 202.93 [M+H]+. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 7.48 - 7.38 (m, 2H), 7.34 - 7.27 (m, 1H), 7.11 - 7.04 (m, 2H), 6.01 - 5.93 (m, 1H), 5.20 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 2.30 - 2.22 (m, 3H)

【０５１２】

工程２：６－メチル－４－フェノキシ－ピラン－２－オン(１.００当量、３１mg、０.１５mmol)のCCl_4(０.２mL)懸濁液に、アゾビスイソブチロニトリル(ＡＩＢＮ)(０.１当量、２.５mg、０.０１５mmol)、続いてＮ－ブロモスクシンイミド(ＮＢＳ)(１.２当量、３３mg、０.１８mmol)を添加し、混合物を８０℃で撹拌した。２時間後、揮発物を減圧下除去し、粗製物質をＭｅＣＮ(０.７５mL)に再懸濁した。Ｎ－メチルモルホリンＮ－オキシド(ＮＭＯ)(４.０当量、７２mg、０.６１mmol)を、次いで添加し、さらに９０分間、８０℃で撹拌した。次いで、混合物を水および酢酸エチルで希釈し、相を分離し、酢酸エチル抽出物を取っておいた。水相を、次いで１Ｎ　ＨＣｌにｐＨ＝１で酸性化し、酢酸エチル(×２)で抽出した。これらの酢酸エチル抽出物を合わせ、乾燥させ($MgSO_4$)、濾過し、減圧下濃縮して、粗製２－オキソ－４－フェノキシ－２Ｈ－ピラン－６－カルボン酸(３１mg、８７％収率)を得て、それを直接次工程で使用した。LCMS (ES, m/z) = 232.94 [M+H]+

【０５１３】

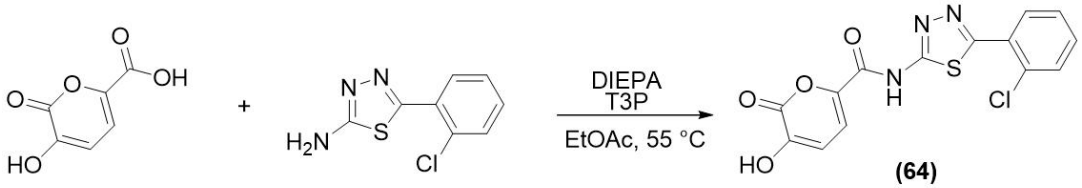
工程３：５－(メチルスルファニル)－１,３,４－チアジアゾール－２－アミン(１.０１当量、２１mg、０.１３６mmol)をテトラヒドロフラン(ＴＨＦ)(０.５mL)に溶解し、ジイソプロピルエチルアミン(ＤＩＰＥＡ)(３.０１当量、０.０７０mL、０.４０２mmol)、続いて６－オキソ－４－フェノキシ－ピラン－２－カルボン酸(１.００当量、３１mg、０.１３４mmol)を添加した。プロピルホスホン酸(Ｔ３Ｐ)(２.３２当量、０.１８mL、０.３０９mmol)を、次いで添加し、反応混合物をｒｔで、３０分間撹拌した。揮発物を減圧下除去し、粗製物質を小量のジメチルスルホキシド(ＤＭＳＯ)に溶解し、直接Ｃ１８逆相クロマトグラフィー(０～１００％ＭｅＣＮ／水)で精製して、Ｎ－(５－メチルスルファニル－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－６－オキソ－４－フェノキシ－ピラン－２－カルボキサミド(５.７mg、１２％収率)を褐色固体として得た。LCMS (ES, m/z) = 362.22 [M+1]+. ^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.52 - 7.45 (m, 2H),

7.40 - 7.32 (m, 1H), 7.23 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.14 - 7.06 (m, 2H), 5.57 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 2.78 (s, 3H)

【０５１４】

実施例１８：Ｎ－(５－(２－クロロフェニル)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－３－ヒドロキシ－２－オキソ－２Ｈ－ピラン－６－カルボキサミド(化合物６４)

【化８７】



(64)

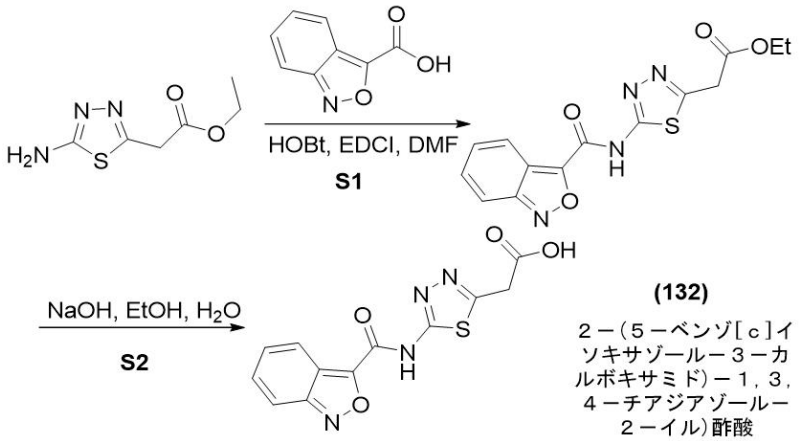
Ｎ－(５－(２－クロロフェニル)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－３－ヒドロキシ－２－オキソ－２Ｈ－ピラン－６－カルボキサミド

５－ヒドロキシ－６－オキソ－ピラン－２－カルボン酸(１.００当量、４４mg、０.２８３mmol)および５－(２－クロロフェニル)－１,３,４－チアジアゾール－２－アミン(１.２１当量、７３mg、０.３４３mmol)を、酢酸エチル(ＥｔＯＡｃ)(０.５mL)中で合わせた。ジイソプロピルエチルアミン(ＤＩＰＥＡ)(３.００当量、０.１５mL、０.８５０mmol)、続いてプロピルホスホン酸(Ｔ３Ｐ)(ＥｔＯＡｃ中５０％)(２.００当量、０.３４mL、０.５６７mmol)を添加し、混合物を５５℃ヒーティングブロックに入れた。１６時間後水(５mL)を添加し、固体を集め、水(２×３mL)、次いでジエチルエーテル(Et_2O)(３×３mL)、次いでエタノール(ＥｔＯＨ)(３×３mL)で洗浄し、乾燥させて、Ｎ－[５－(２－クロロフェニル)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル]－５－ヒドロキシ－６－オキソ－ピラン－２－カルボキサミド(８.０mg、８％収率)を褐色固体として得た。LCMS (ES, m/z) = 350.21 [M+1]+. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.13 (dd, J = 7.7, 2.2Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 7.7, 1.6Hz, 1H), 7.64 - 7.50 (m, 3H), 7.41 (d, J = 7.5Hz, 1H), 6.80 (d, J = 7.5Hz, 1H). (NHシグナル観察されず)

【０５１５】

実施例１９：[５－(２,１－ベンゾオキサゾール－３－アミド)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル]酢酸(化合物１３２)

【化８８】



(132)

２－(５－ベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボキサミド)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)酢酸

工程１：撹拌中の２,１－ベンゾオキサゾール－３－カルボン酸(２００mg、１.２３mmol、１当量)およびエチル ２－(５－アミノ－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)アセテート(３０１mg、１.６１mmol、１.３１当量)のＮ,Ｎ－ジメチルホルムアミド(ＤＭＦ)(２mL)溶液に、ヒドロキシベンゾトリアゾール(ＨＯＢｔ)(２００mg、１.４８mmol

、１.２１当量)および１－エチル－３－(３－ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(ＥＤＣＩ)(９４０mg、４.９０mmol、４.００当量)を添加した。得られた混合物を１時間、室温で撹拌した。得られた混合物を水(１０mL)で希釈した。得られた混合物を酢酸エチル(ＥｔＯＡｃ)(３×２０mL)で抽出した。合わせた有機層を水(２×５mL)で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(３：１　石油エーテル／ＥｔＯＡｃ)で精製して、エチル ２－[５－(２,１－ベンゾオキサゾール－３－アミド)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル]アセテート(６７mg、１６％収率)を明黄色固体として得た。LCMS (ES, m/z) = 333.0 $[M+H]^+$

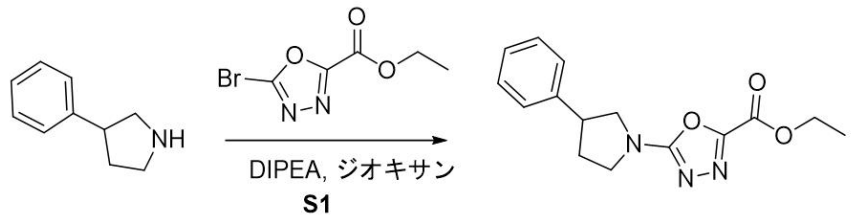
【０５１６】

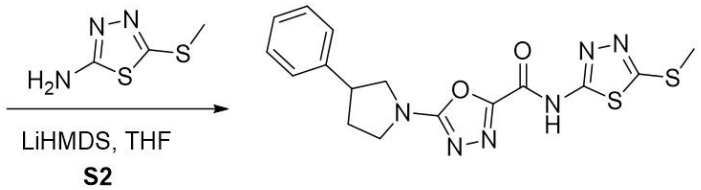
工程２：撹拌中のエチル ２－[５－(２,１－ベンゾオキサゾール－３－アミド)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル]アセテート(６０mg、０.１８１mmol、１当量)のエタノール(ＥｔＯＨ)(０.６mL)およびH_2O(０.２mL)溶液に、ＮａＯＨ(８mg、０.２００mmol、１.１１当量)を添加した。得られた混合物を１時間、室温で撹拌した。混合物をＨＣｌ(６Ｍ)にｐＨ＝４で酸性化した。得られた混合物を酢酸エチル(ＥｔＯＡｃ)(３×５mL)で抽出した。合わせた有機層を水(２×５mL)で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下濃縮した。粗製生成物(３０mg)をＰｒｅｐ－ＨＰＬＣ(条件：カラム：Xselect CSH C18 OBDカラム３０×１５０mm　５μm、ｎ；移動相Ａ：アセトニトリル(ＭｅＣＮ)、移動相Ｂ：水(０.０５％トリフルオロ酢酸(ＴＦＡ))；流速：６０mL／分；勾配：１５％Ｂ～４０％Ｂを８分間、４０％Ｂ～４０％Ｂを１０分間、４０％Ｂ；波長：２５４／２２０nm；ＲＴ１(分)：９.１２)で精製して、[５－(２,１－ベンゾオキサゾール－３－アミド)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル]酢酸(２.６mg、５％収率)を明黄色固体として得た。LCMS (ES, m/z) = 305.0 $[M+1]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.13 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.55-7.48(m, 1H), 7.36-7.26 (m, 1H), 4.13 (s, 2H)

【０５１７】

実施例２０：Ｎ－(５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－５－(３－フェニルピロリジン－１－イル)－１,３,４－オキサジアゾール－２－カルボキサミド(化合物７３)

【化８９】





(73)

Ｎ－(５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－５－(３－フェニルピロリジン－１－イル)－１,３,４－オキサジアゾール－２－カルボキサミド

工程１：エチル ５－ブロモ－１,３,４－オキサジアゾール－２－カルボキシラート(１.００当量、１００mg、０.４５２mmol)をジオキサン(２.５mL)に溶解した。３－フェニルピロリジン(１.５０当量、０.１０mL、０.６７９mmol)、続いてジイソプロピルエチルアミン(ＤＩＰＥＡ)(２.００当量、０.１６mL、０.９０５mmol)を添加し、混合物をｒｔで一夜撹拌した。１６時間後、ＬＣＭＳは高い変換を示す。混合物を酢酸エチル(ＥｔＯＡｃ)(４０mL)で希釈し、飽和$NaHCO_3$(１０mL)で洗浄し、乾燥させ(Na_2

SO_4)、濾過し、濃縮乾固した。粗製物質をＳｉゲルを通すフラッシュクロマトグラフィー(２５ｇ　Ｓｉ、０～１００％酢酸エチル／ヘキサン)で精製して、エチル ５－(３－フェニルピロリジン－１－イル)－１,３,４－オキサジアゾール－２－カルボキシラート(６６mg、４９％収率)を透明油状物として得た。LCMS (ES, m/z) = 288.06 [M+1]+

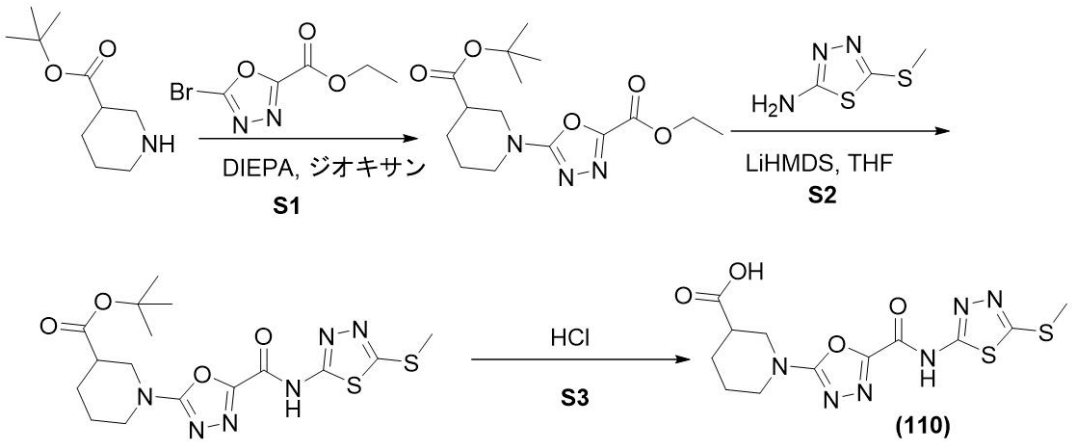
【０５１８】

工程２：５－(メチルスルファニル)－１,３,４－チアジアゾール－２－アミン(１.４０当量、２３mg、０.１４６mmol)をテトラヒドロフラン(ＴＨＦ)(０.５mL)に、フラスコ中、窒素下で溶解した。リチウムビス(トリメチルシリル)アミド(ＬｉＨＭＤＳ)(ＴＨＦ中１M)(１.５０当量、０.１６mL、０.１５７mmol)を、次いで添加し、５分間、ｒｔで撹拌し、次いでエチル ５－(３－フェニルピロリジン－１－イル)－１,３,４－オキサジアゾール－２－カルボキシラート(１.００当量、３０mg、０.１０４mmol)のＴＨＦ(１mL)溶液を添加し、混合物をｒｔで撹拌した。３時間後、ＬＣＭＳは完全な変換を示した。水(５mL)を添加し、得られた固体を集め、水(３×３mL)、次いでジエチルエーテル(Et_2O)(３×３mL)で洗浄して、Ｎ－(５－メチルスルファニル－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－５－(３－フェニルピロリジン－１－イル)－１,３,４－オキサジアゾール－２－カルボキサミド(６.０mg、１５％収率)をクリーム色固体として得た。LCMS (ES, m/z) = 389.25 [M+1]+. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.40 - 7.31 (m, 4H), 7.25 (tt, J = 5.5, 2.7Hz, 1H), 3.99 - 3.89 (m, 1H), 3.71 (t, J = 7.9Hz, 1H), 3.63 - 3.51 (m, 2H), 3.45 (t, J = 9.2Hz, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.47 - 2.29 (m, 1H), 2.10 (p, J = 9.4Hz, 1H). [アミドNHシグナル観察されず]

【０５１９】

実施例２１：１－(５－{[５－(メチルスルファニル)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル]カルバモイル}－１,３,４－オキサジアゾール－２－イル)ピペリジン－３－カルボン酸(化合物１１０)

【化９０】



１－(５－((５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)カルバモイル)－１,３,４－オキサジアゾール－２－イル)ピペリジン－３－カルボン酸

工程１および２：ｔｅｒｔ－ブチル １－(５－((５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)カルバモイル)－１,３,４－オキサジアゾール－２－イル)ピペリジン－３－カルボキシラートを、実施例２３　工程１～２に従い、ピペリジンの代わりにｔｅｒｔ－ブチルピペリジン－３－カルボキシラートから製造した。LCMS (ES, m/z) = 427.0 $[M+H]^+$

【０５２０】

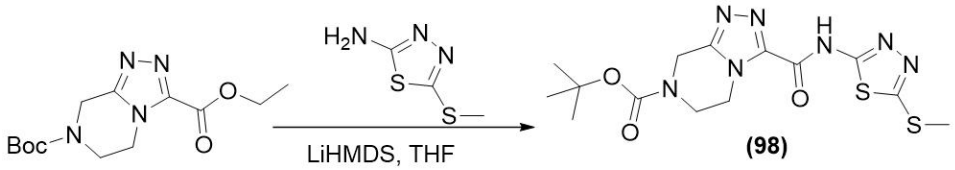
工程３：ｔｅｒｔ－ブチル １－(５－{[５－(メチルスルファニル)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル]カルバモイル}－１,３,４－オキサジアゾール－２－イル)ピペリジン

－３－カルボキシラート(２５ｍｇ、０．０５９ｍｍｏｌ、１当量)の１，４－ジオキサン中ＨＣｌ(４Ｍ)(３ｍＬ)溶液を５時間、室温で撹拌した。得られた混合物をさらに２時間、室温で撹拌し、減圧下濃縮した。粗製生成物をＰｒｅｐ－ＨＰＬＣ(条件：カラム、Ｘｓｅｌｅｃｔ ＣＳＨ Ｃ１８ ＯＢＤカラム３０×１５０ｍｍ　５μｍ、ｎ；移動相：アセトニトリル(ＭｅＣＮ)および水(０．０５％ＴＦＡ)、勾配：１５％水(０．０５％ＴＦＡ)および最大４５％水(０．０５％ＴＦＡ)を８分間)で精製して、１－(５－{[５－(メチルスルファニル)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル]カルバモイル}－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル)ピペリジン－３－カルボン酸(３．５ｍｇ、１５．９４％)を白色固体として得た。ＬＣＭＳ (ＥＳ, ｍ/ｚ) = 371.1 [M+H]$^+$. ^{1}H ＮＭＲ (400 ＭＨｚ, ＤＭＳＯ-d_6) δ 4.05-4.01 (m, 1H), 3.85-3.66 (m, 1H), 3.51 - 3.24 (m, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.64-2.50 (m, 1H), 2.02 - 2.00 (m, 1H), 1.99-1.98 (m, 3H)

【０５２１】

実施例２２：ｔｅｒｔ－ブチル ３－{[５－(メチルスルファニル)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル]カルバモイル}－５Ｈ，６Ｈ，８Ｈ－[１，２，４]トリアゾロ[４，３－ａ]ピラジン－７－カルボキシラート(化合物９８)

【化９１】



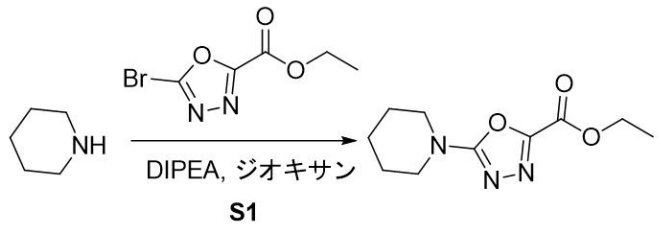
ｔｅｒｔ－ブチル ３－((５－(メチルチオ)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)カルバモイル)－５，６－ジヒドロ－[１，２，４]トリアゾロ[４，３－ａ]ピラジン－７(８Ｈ)－カルボキシラート

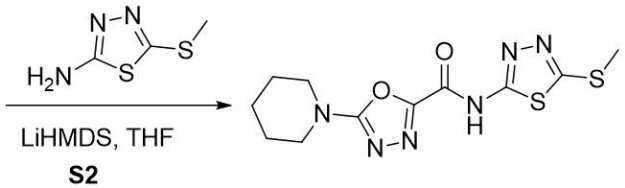
７－ｔｅｒｔ－ブチル ３－エチル ５Ｈ，６Ｈ，８Ｈ－[１，２，４]トリアゾロ[４，３－ａ]ピラジン－３，７－ジカルボキシラート(２００ｍｇ、０．６７５ｍｍｏｌ、１．００当量)および５－(メチルスルファニル)－１，３，４－チアジアゾール－２－アミン(１３０ｍｇ、０．８８３ｍｍｏｌ、１．３１当量)のテトラヒドロフラン(ＴＨＦ)(２ｍＬ)中の混合物を、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド(ＬｉＨＭＤＳ)(１．５ｍＬ、１．５ｍｍｏｌ、２当量、ＴＨＦ中１Ｍ)に、０℃で滴下した。得られた混合物を１時間、室温で、窒素雰囲気下に撹拌した。水を用いて０℃で反応をクエンチした。得られた混合物を減圧下濃縮した。粗製生成物をＰｒｅｐ－ＨＰＬＣ(条件：カラム、Ｘｓｅｌｅｃｔ ＣＳＨ Ｃ１８ ＯＢＤカラム３０×１５０ｍｍ　５μｍ、ｎ；移動相：アセトニトリル(ＭｅＣＮ)および水(０．０５％トリフルオロ酢酸(ＴＦＡ))、勾配：３０％水(０．０５％ＴＦＡ)から最大５０％水(０．０５％ＴＦＡ)を１０分間；ディテクター、ＵＶ　２５４)で精製して、ｔｅｒｔ－ブチル ３－{[５－(メチルスルファニル)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル]カルバモイル}－５Ｈ，６Ｈ，８Ｈ－[１，２，４]トリアゾロ[４，３－ａ]ピラジン－７－カルボキシラート(２９．６ｍｇ、１１％収率)を白色固体として得た。ＬＣＭＳ (ＥＳ, ｍ/ｚ) = 398.0 [M+H]$^+$. ^{1}H ＮＭＲ (400 ＭＨｚ, ＤＭＳＯ-d_6) δ 13.60 (br, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.35 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.79 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.75 (s, 3H), 1.45 (s, 9H)

【０５２２】

実施例２３：Ｎ－(５－(メチルチオ)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)－５－(ピペリジン－１－イル)－１，３，４－オキサジアゾール－２－カルボキサミド(化合物１０８)

【化９２】





(108)

Ｎ－（５－（メチルチオ）－１，３，４－チアジアゾール－２－イル）－５－（ピペリジン－１－イル）－１，３，４－オキサジアゾール－２－カルボキサミド

工程１：ピペリジン(１２８ｍｇ、１．５０３ｍｍｏｌ、１．００当量)のジオキサン(３ｍＬ)溶液に、エチル ５－ブロモ－１，３，４－オキサジアゾール－２－カルボキシレート(２４０ｍｇ、１．１６０ｍｍｏｌ、０．７７当量)およびジイソプロピルエチルアミン(ＤＩＰＥＡ)(３４０ｍｇ、２．３６５ｍｍｏｌ、１．５７当量)を添加した。得られた混合物を２時間、室温で、窒素雰囲気下に撹拌した。得られた混合物を水(５０ｍＬ)で希釈した。得られた混合物を酢酸エチル(ＥｔＯＡｃ)(３×５０ｍＬ)で抽出した。合わせた有機層を水(１×２０ｍＬ)で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(１２：１　石油エーテル／酢酸エチル)で精製して、エチル ５－(ピペリジン－１－イル)－１，３，４－オキサジアゾール－２－カルボキシラート(５０ｍｇ、１４％収率)を白色固体として得た。ＬＣＭＳ (ＥＳ, ｍ/ｚ) = ２２６.０ $[M+H]^+$

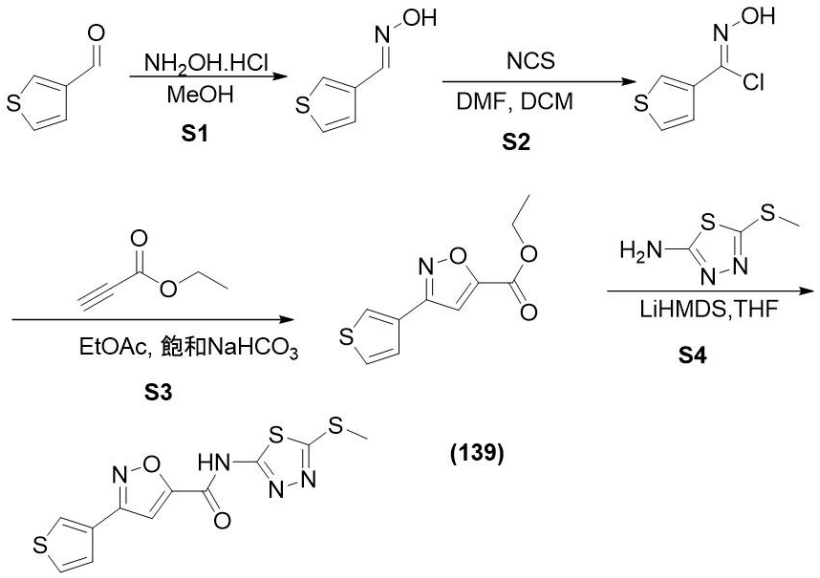
【０５２３】

工程２：Ｎ－(５－(メチルチオ)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)－５－(ピペリジン－１－イル)－１，３，４－オキサジアゾール－２－カルボキサミドのトリフルオロ酢酸(ＴＦＡ)塩を、エチル ５－(ピペリジン－１－イル)－１，３，４－オキサジアゾール－２－カルボキシラート(１当量)および５－(メチルスルファニル)－１，３，４－チアジアゾール－２－アミン２，２，２－トリフルオロアセテート(１．２当量)から実施例２２に従い製造した。ＬＣＭＳ (ＥＳ, ｍ/ｚ) = ３２７.０ $[M+H]^+$. ^{1}Ｈ ＮＭＲ (４００ ＭＨｚ, ＤＭＳＯ-d_6) δ １３.５７ (ｂｒ, １Ｈ), ３.６１-３.５３ (ｍ, ４Ｈ), ２.７４ (ｓ, ３Ｈ), １.６５-１.６１ (ｍ, ６Ｈ)

【０５２４】

実施例２４：Ｎ－[５－(メチルスルファニル)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル]－３－(チオフェン－３－イル)－１，２－オキサゾール－５－カルボキサミド(化合物１３９)

【化９３】



(139)

Ｎ－（５－（メチルチオ）－１，３，４－チアジアゾール－２－イル－３－（チオフェン－３－イル）イソキサゾール－カルボキサミド

工程１：３－チオフェンカルボキサルデヒド(５００ｍｇ、４．４５８ｍｍｏｌ、１当量)のメタノール(１４ｍＬ)溶液に、ヒドロキシルアミン塩酸塩(９２９ｍｇ、１３．３６９ｍｍｏｌ、３．００当量)を添加した。得られた混合物を一夜、室温で撹拌した。次いで、混合物を水(３０ｍＬ)で希釈し、酢酸エチル(ＥｔＯＡｃ)(３×５０ｍＬ)で抽出した。合わせた有機層を塩水(５０ｍＬ)で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下濃縮して、(Ｅ)－Ｎ－(チオフェン－３－イルメチリデン)ヒドロキシルアミン)(４８５ｍｇ、８６％収率)を褐色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ，ｍ/ｚ）＝１２８．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０５２５】

工程２：(Ｅ)－Ｎ－(チオフェン－３－イルメチリデン)ヒドロキシルアミン(８０４ｍｇ、６．３２３ｍｍｏｌ、１当量)のジメチルホルムアミド(ＤＭＦ)(１２ｍＬ)およびジクロロメタン(ＤＣＭ)(４ｍＬ)溶液に、Ｎ－クロロスクシンイミド(ＮＣＳ)(１．０１ｇ、７．５６４ｍｍｏｌ、１．２０当量)を、室温で添加した。得られた混合物を３０分間、室温で撹拌した。次いで、混合物を水(２００ｍＬ)で希釈し、酢酸エチル(ＥｔＯＡｃ)(３×２００ｍＬ)で抽出した。合わせた有機層を水(３×２０ｍＬ)で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下濃縮した。粗製生成物をさらに精製することなく直接次工程で使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳ，ｍ/ｚ）＝１６２．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０５２６】

工程３：工程２で製造した上記粗製生成物に、酢酸エチル(ＥｔＯＡｃ)(１８ｍＬ)、プロピオル酸エチル(１８６１ｍｇ、１８．９７０ｍｍｏｌ、３．００当量)および飽和重炭酸ナトリウム(水性、９ｍｌ)を、室温で添加した。得られた混合物を一夜、室温で撹拌した。次いで、混合物を水(２０ｍＬ)で希釈し、ＥｔＯＡｃ(３×５０ｍＬ)で抽出した。合わせた有機層を塩水(１０ｍＬ)で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(１：１　石油エーテル／酢酸エチル)で精製して、エチル ３－(チオフェン－３－イル)－１，２－オキサゾール－５－カルボキシラート(４９０ｍｇ、２５％収率)を褐色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ，ｍ/ｚ）＝２２４．００［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０５２７】

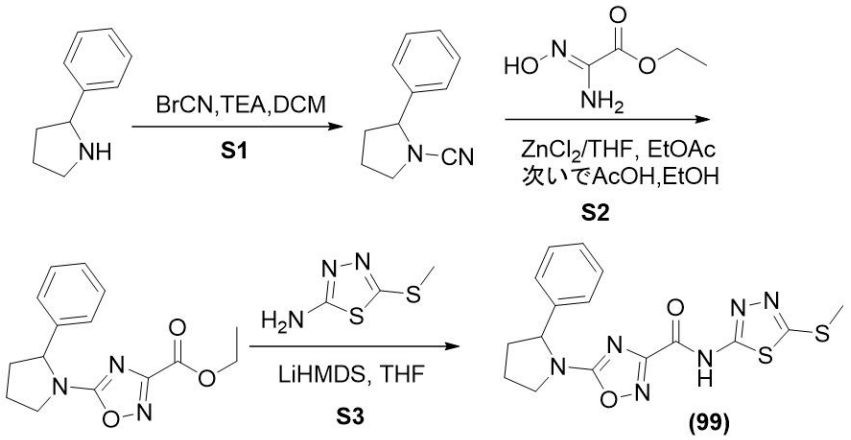
工程４：エチル ３－(チオフェン－３－イル)－１，２－オキサゾール－５－カルボキシラート(４４４ｍｇ、１．９９ｍｍｏｌ、１当量)および５－(メチルスルファニル)－１，３，４－チアジアゾール－２－アミン(３５２ｍｇ、２．３９ｍｍｏｌ、１．２０当量)のテトラヒドロ

フラン(４mL)中の混合物に、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド(ＬｉＨＭＤＳ)(４mL、４.０mmol、２.００当量、テトラヒドロフラン(ＴＨＦ)中１Ｍ)を、０℃で、窒素雰囲気下に滴下した。得られた混合物を４時間、室温で撹拌した。得られた混合物を水(２０mL)で希釈し、酢酸エチル(ＥｔＯＡｃ)(３×３０mL)で抽出した。合わせた有機層を塩水(３０mL)で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下濃縮した。粗製生成物(２００mg)をＰｒｅｐ－ＨＰＬＣ(条件：XBridge Prep OBD C18カラム、３０×１５０mm、５μm；移動相Ａ：水(１０mmol／Ｌ　NH_4HCO_3)、移動相Ｂ：アセトニトリル(ＭｅＣＮ)；流速：６０mL／分；勾配：１５％Ｂ～２５％Ｂを８分間、２５％Ｂ；波長：２５４nm；ＲＴ１(分)：７.５)で精製して、Ｎ－[５－(メチルスルファニル)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル]－３－(チオフェン－３－イル)－１,２－オキサゾール－５－カルボキサミド(１６.３mg、２.５％収率)を白色固体として得た。LCMS (ES, m/z) = 325. 0 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.24 (s, 1H), 7.75 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.61(s, 1H), 7.59 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 2.69 (s, 3H)

【０５２８】

実施例２５：Ｎ－(５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－５－(２－フェニルピロリジン－１－イル)－１,２,４－オキサジアゾール－３－カルボキサミド(化合物９９)

【化９４】



Ｎ－(５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－５－(２－フェニルピロリジン－１－イル)－１,２,４－オキサジアゾール－３－カルボキサミド

工程１：撹拌中の２－フェニルピロリジン(５００mg、３.３９６mmol、１当量)のジクロロメタン(ＤＣＭ)(８mL)溶液に、トリエチルアミン(ＴＥＡ)(１.０３g、１０.１８９mmol、３.００当量)およびＢｒＣＮ(４３１mg、４.０６９mmol、１.２０当量)を、室温で添加した。得られた混合物を１時間、室温で撹拌した。得られた混合物を水に注加し、酢酸エチル(３×５０mL)で抽出した。合わせた有機層を水(２０mL)で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(１：１　石油エーテル／酢酸エチル)で精製して、２－フェニルピロリジン－１－カルボニトリル(４５０mg、７７％収率)を赤色油状物として得た。LCMS (ES, m/z) = 173 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.48 - 7.25 (m, 5H), 4.68 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.72 - 3.64 (m, 1H), 3.56 - 3.49 (m, 1H), 2.33 - 2.24 (m, 1H), 2.01 - 1.87 (m, 2H), 1.79 - 1.68 (m, 1H)

【０５２９】

工程２：撹拌中の２－フェニルピロリジン－１－カルボニトリル(１００mg、０.５８１mmol、１当量)およびエチル (Ｚ)－２－アミノ－２－(ヒドロキシイミノ)アセテート(

９２ｍｇ、０．６９６ｍｍｏｌ、１．２０当量)の酢酸エチル(２ｍＬ)溶液に、ＺｎＣｌ$_2$(０．５Ｍ)のテトラヒドロフラン(ＴＨＦ)(１．５ｍＬ、０．７５ｍｍｏｌ、１．２８当量)溶液を、室温で窒素雰囲気下添加した。得られた混合物を１時間、５０℃で、窒素雰囲気下、撹拌した。上記撹拌中の混合物に、エタノール(ＥｔＯＨ)(１ｍＬ)および酢酸(ＡｃＯＨ)(０．５ｍＬ)を室温で、窒素雰囲気下に添加した。得られた混合物を１時間、１００℃で、窒素雰囲気下、撹拌した。得られた混合物を水に注加し、ＥＡ(３×５０ｍＬ)で抽出した。合わせた有機層を水(１０ｍＬ)で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(１：１　石油エーテル／酢酸エチル)で精製して、エチル ５－(２－フェニルピロリジン－１－イル)－１,２,４－オキサジアゾール－３－カルボキシラート(１２０ｍｇ、７２％収率)を無色油状物として得た。LCMS (ES, m/z) = 288 [M+H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.38 - 7.32 (m, 2H), 7.30 - 7.23 (m, 3H), 5.11 (dd, J = 8.0, 3.6 Hz, 1H), 4.97 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.97 - 3.88 (m, 1H), 3.78 - 3.68 (m, 1H), 2.05 - 1.81 (m, 4H), 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3H)

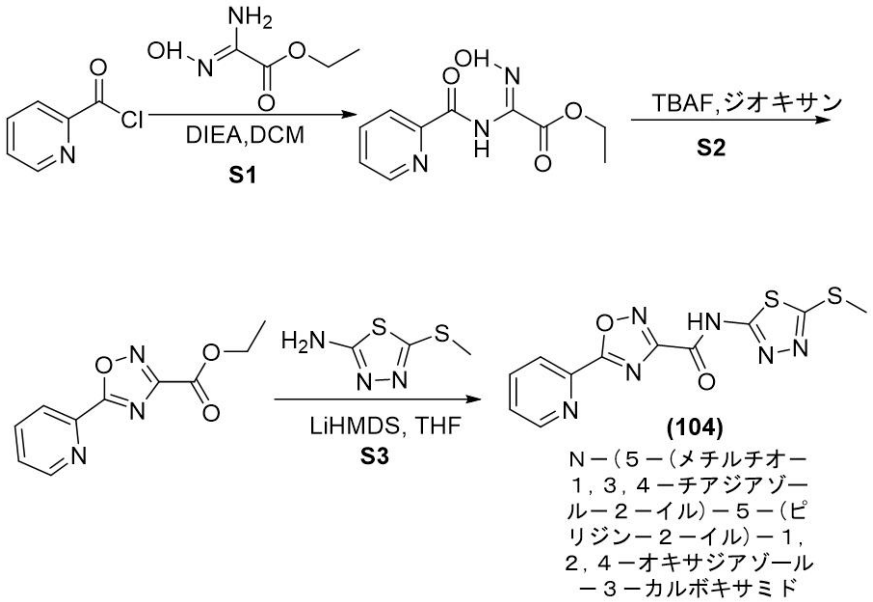
【０５３０】

工程３：Ｎ－(５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－５－(２－フェニルピロリジン－１－イル)－１,２,４－オキサジアゾール－３－カルボキサミドを、エチル ５－(２－フェニルピロリジン－１－イル)－１,２,４－オキサジアゾール－３－カルボキシラート(１当量)および５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－アミン(１.２当量)から、実施例２２に従い製造した。LCMS (ES, m/z) = 389.10 [M+H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.40 (br, 1H), 7.39 - 7.32 (m, 2H), 7.31 - 7.25 (m, 3H), 5.16 - 5.11 (m, 1H), 3.99 - 3.92 (m, 1H), 3.83 - 3.74 (m, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.08 - 1.96 (m, 2H), 1.92 - 1.84 (m, 2H)

【０５３１】

実施例２６：Ｎ－[５－(メチルスルファニル)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル]－５－(オキシリジン－２－イル)－１,２,４－オキサジアゾール－３－カルボキサミド(化合物１０４)

【化９５】



(104)
Ｎ－(５－(メチルチオ－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－５－(ピリジン－２－イル)－１,２,４－オキサジアゾール－３－カルボキサミド

工程１：撹拌中のエチル (Ｚ)－２－アミノ－２－(ヒドロキシイミノ)アセテート(３００ｍｇ、２.２７ｍｍｏｌ、１.００当量)のジクロロメタン(ＤＣＭ)(３ｍＬ)およびジイソプロピルエチルアミン(ＤＩＰＥＡ)(４７０ｍｇ、３.６４ｍｍｏｌ、１.６０当量)中の混合物に、ピリジン－２－カルボニルクロライド(６４０ｍｇ、４.５２ｍｍｏｌ、１.９９当量)を－１５℃で添加した。得られた混合物をさらに１時間、室温で撹拌した。次いで、混合物を減圧

下濃縮して、粗製エチル（Ｚ）－２－(ヒドロキシイミノ)－２－(ピコリンアミド)アセテート(１．４ｇ)を褐色固体として得て、それをさらに精製することなく直接次工程で使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ/ｚ）＝２３８．０[Ｍ+Ｈ]$^+$

【０５３２】

工程２：撹拌中のエチル（Ｚ）－２－(ヒドロキシイミノ)－２－(ピコリンアミド)アセテート(８００ｍｇ、３．３７ｍｍｏｌ、１．００当量)のジオキサン(８ｍＬ)中の混合物に、テトラ－ｎ－ブチルアンモニウムフルオライド(ＴＢＡＦ)(６．７ｍＬ、２５．６ｍｍｏｌ、７．６０当量)を添加した。得られた混合物を２時間、８０℃で撹拌した。得られた混合物を水(２０ｍｌ)で希釈し、酢酸エチル(ＥｔＯＡｃ)(３×２０ｍＬ)で抽出した。合わせた有機層を水(２×３ｍＬ)で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(１：１　石油エーテル／酢酸エチル)で精製して、エチル ５－(ピリジン－２－イル)－１，２，４－オキサジアゾール－３－カルボキシラート(２７０ｍｇ、３６％収率)を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ，ｍ/ｚ）＝２２０．０［Ｍ+Ｈ］$^+$

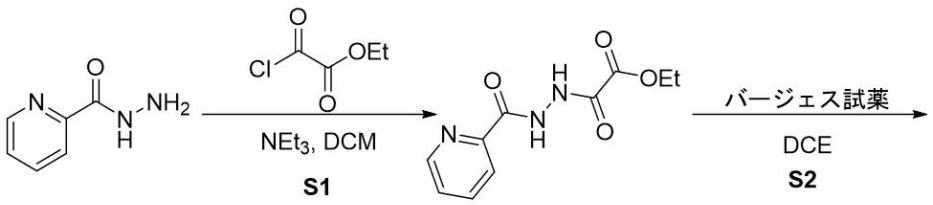
【０５３３】

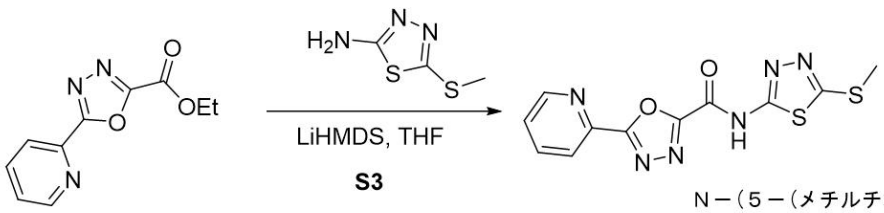
工程３：Ｎ－[５－(メチルスルファニル)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル]－５－(ピリジン－２－イル)－１，２，４－オキサジアゾール－３－カルボキサミドを、エチル５－(ピリジン－２－イル)－１，２，４－オキサジアゾール－３－カルボキシラート(１当量)および５－(メチルチオ)－１，３，４－チアジアゾール－２－アミン(１．２当量)から、実施例２２に従い製造した。ＬＣＭＳ（ＥＳ，ｍ/ｚ）＝３２０．９［Ｍ+Ｈ］$^+$．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ-d_6）δ ８．８８（ｄ，Ｊ＝４．０ Ｈｚ，１Ｈ），８．３５（ｄ，Ｊ＝８．０ Ｈｚ，１Ｈ），８．１９-８．１５（ｍ，１Ｈ），７．８０-７．７６（ｍ，１Ｈ），２．７７（ｓ，３Ｈ）

【０５３４】

実施例２７：Ｎ－(５－(メチルチオ)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)－５－(ピリジン－２－イル)－１，３，４－オキサジアゾール－２－カルボキサミド(化合物１０６)

【化９６】





(106) Ｎ－(５－(メチルチオ)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)－５－(ピリジン－２－イル)－１，３，４－オキサジアゾール－２－カルボキサミド

工程１：ピリジン－２－カルボヒドラジド(６００ｍｇ、４．３８ｍｍｏｌ、１．００当量)のジクロロメタン(ＤＣＭ)(６ｍＬ)溶液に、クロログリオキシル酸エチル(６５７ｍｇ、４．８１ｍｍｏｌ、１．１０当量)およびNEt_3(８８５ｍｇ、８．７５ｍｍｏｌ、２．００当量)を、室温で添加した。得られた混合物を１時間、室温で撹拌した。得られた混合物を減圧下濃縮した。残渣をアセトニトリル(ＭｅＣＮ)(５ｍｌ)で希釈し、３０分間、室温で撹拌した。固体を濾過により集め、ＭｅＣＮ(３ｍＬ)で洗浄し、減圧下乾燥させて、エチル ２－オキソ－２－(ピリジン－２－イルホルモヒドラジド)アセテート(１．５ｇ、９４％収率)を褐色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ，ｍ/ｚ）＝２３８［Ｍ+Ｈ］$^+$

【０５３５】

工程２：エチル ２－オキソ－２－(ピリジン－２－イルホルモヒドラジド)アセテート(１.２ｇ、５.０６ｍｍｏｌ、１当量)のジクロロエタン(ＤＣＥ)(１２ｍＬ)溶液に、メチル Ｎ－(トリエチルアンモニウムスルホニル)カルバメート(バージェス試薬)(５.０６ｇ、２１.２ｍｍｏｌ、４.２当量)を、室温で添加した。得られた混合物を３時間、５０℃で撹拌した。得られた溶液を水(１０ｍｌ)で希釈し、ジクロロメタン(ＤＣＭ)(３×３０ｍＬ)で抽出した。合わせた有機層を水(１０ｍＬ)で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(１：１　石油エーテル／酢酸エチル)で精製して、エチル ５－(ピリジン－２－イル)－１,３,４－オキサジアゾール－２－カルボキシラート(３８０ｍｇ、３４％収率)を白色固体として得た。ＬＣＭＳ (ＥＳ, ｍ/ｚ) = ２２０ $[M+H]^+$

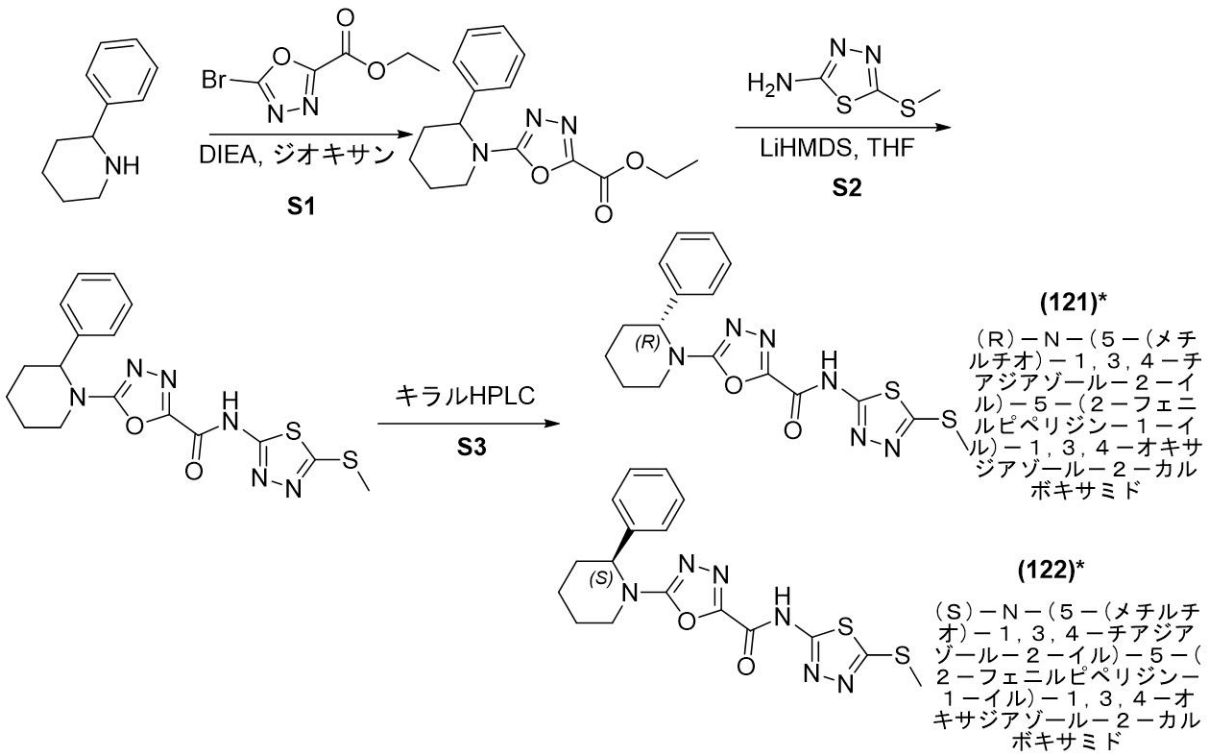
【０５３６】

工程３：Ｎ－(５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－５－(ピリジン－２－イル)－１,３,４－オキサジアゾール－２－カルボキシサミドを、エチル ５－(ピリジン－２－イル)－１,３,４－オキサジアゾール－２－カルボキシラート(１当量)および５－(メチルスルファニル)－１,３,４－チアジアゾール－２－アミン(１.２当量)から、実施例２２に従い製造した。ＬＣＭＳ (ＥＳ, ｍ/ｚ) = ３２１.０ $[M+H]^+$. ^1H ＮＭＲ (４００ ＭＨｚ, ＤＭＳＯ-d_6) δ ８.８４ (ｄ, Ｊ = ８.８ Ｈｚ, １Ｈ), ８.３２ (ｄ, Ｊ = ８.８ Ｈｚ, １Ｈ), ８.１２ - ８.１１ (ｍ, １Ｈ), ７.７３ - ７.７０ (ｍ, １Ｈ), ２.７６ (ｓ, ３Ｈ)

【０５３７】

実施例２８：(Ｒ)－Ｎ－(５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－５－(２－フェニルピペリジン－１－イル)－１,３,４－オキサジアゾール－２－カルボキシサミド(化合物１２１＊)および(Ｓ)－Ｎ－(５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－５－(２－フェニルピペリジン－１－イル)－１,３,４－オキサジアゾール－２－カルボキシサミド(化合物１２２＊)

【化９７】



工程１～２：Ｎ－(５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－５－(２－フェニルピペリジン－１－イル)－１,３,４－オキサジアゾール－２－カルボキシサミドを、実施例２３　工程１～２に従い、ピペリジンの代わりに２－フェニルピペリジンから

製造した。

【０５３８】

工程３：Ｎ－(５－(メチルチオ)－ｖ１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－５－(２－フェニルピペリジン－１－イル)－１,３,４－オキサジアゾール－２－カルボキサミドのＲおよびＳ異性体を、次の条件のキラルＨＰＬＣにより分離した：カラム：CHIRAL ART Amylose-SA、２＊２５cm、５μm；移動相Ａ：Ｈｅｘ(０.２％ＦＡ)－－ＨＰＬＣ、移動相Ｂ：ＥｔＯＨ：ジクロロメタン(ＤＣＭ)＝１：１－－ＨＰＬＣ；流速：２０mL／分；勾配：３０％Ｂ～３０％Ｂを１５分間；波長：２２０／２５４nm；ＲＴ１(分)：１１.５５；ＲＴ２(分)：１３.９３；サンプル溶媒：ＭｅＯＨ：ＤＣＭ＝１：１；注入体積：０.５mL；ランの数：６。

【０５３９】

(Ｒ)－Ｎ－(５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－５－(２－フェニルピペリジン－１－イル)－１,３,４－オキサジアゾール－２－カルボキサミド(化合物１２１＊)、ＲＴ２(分)：１３.９３、LCMS (ES, m/z) = 403.1[M+H]$^+$, ^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.75 (br, 1H), 7.43-7.41 (m, 2H), 7.34-7.28 (m, 3H), 5.52-5.39 (m, 1H), 4.10-4.07 (m, 1H), 3.27-3.23 (m, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.41-2.33 (m, 1H), 2.07-2.01 (m, 1H), 1.68-1.63 (m, 3H), 1.42-1.33 (m, 1H)

【０５４０】

(Ｓ)－Ｎ－(５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－５－(２－フェニルピペリジン－１－イル)－１,３,４－オキサジアゾール－２－カルボキサミド(化合物１２２＊)、ＲＴ１(分)：１１.５５、LCMS (ES, m/z) = 403.1 [M+H]$^+$, ^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.75 (br, 1H), 7.43-7.41 (m, 2H), 7.34-7.28 (m, 3H), 5.52-5.39 (m, 1H), 4.10-4.07 (m, 1H), 3.27-3.23 (m, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.41-2.33 (m, 1H), 2.07-2.01 (m, 1H), 1.68-1.63 (m, 3H), 1.42-1.33 (m, 1H)

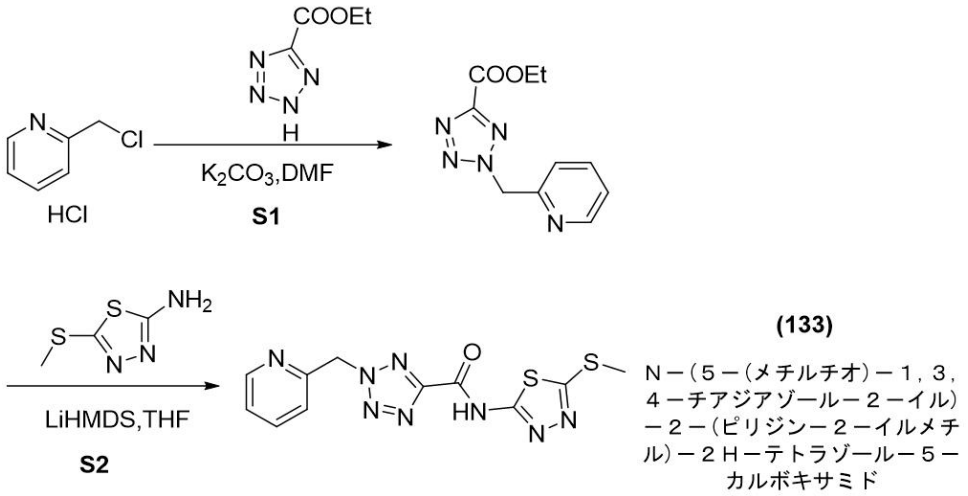
【０５４１】

化合物１２１＊および１２２＊の立体化学を、任意に割り当てた。

【０５４２】

実施例２９：Ｎ－[５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル]－２－(ピリジン－２－イルメチル)－１,２,３,４－テトラゾール－５－カルボキサミド(化合物１３３)

【化９８】



(133)

Ｎ－(５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－２－(ピリジン－２－イルメチル)－２Ｈ－テトラゾール－５－カルボキサミド

工程１：エチル ２Ｈ－１,２,３,４－テトラゾール－５－カルボキシラート(５００mg、３.５２mmol、１.００当量)のＮ,Ｎ－ジメチルホルムアミド(ＤＭＦ)(５mL)溶液に、２－(クロロメチル)ピリジン塩酸塩(１.１０ｇ、６.７９mmol、１.９３当量)およびK_2C

O_3(１４５９ｍｇ、１０．５ｍｍｏｌ、３．００当量)を、室温で添加した。得られた混合物を５時間、５０℃で撹拌した。得られた混合物を水(３０ｍＬ)で希釈し、酢酸エチル(ＥｔＯＡｃ)(３×５０ｍＬ)で抽出した。合わせた有機層を水(２×１０ｍＬ)で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(１：１　石油エーテル／酢酸エチル)で精製して、エチル ２－(ピリジン－２－イルメチル)－１,２,３,４－テトラゾール－５－カルボキシラート(３４０ｍｇ、４０％収率)を灰白色油状物として得た。ＬＣＭＳ (ＥＳ, ｍ/ｚ) = ２３４ [M+H]$^+$

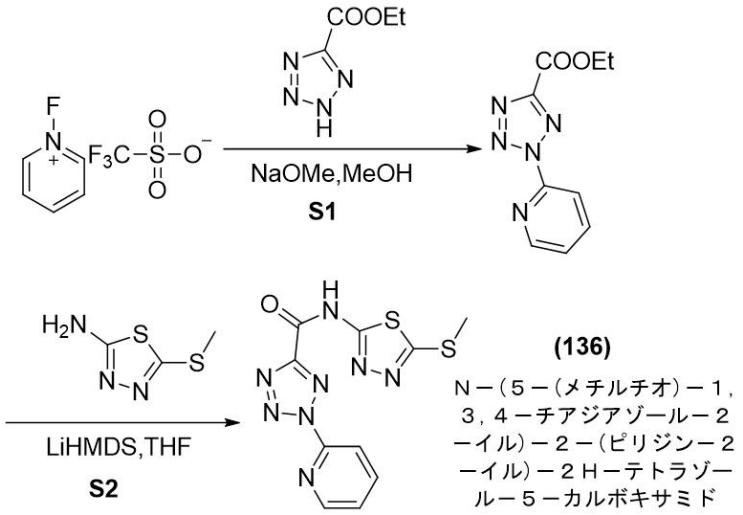
【０５４３】

工程２：Ｎ－[５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル]－２－(ピリジン－２－イルメチル)－１,２,３,４－テトラゾール－５－カルボキサミドを、エチル ２－(ピリジン－２－イルメチル)－１,２,３,４－テトラゾール－５－カルボキシラート(１当量)および５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－アミン(１．２当量)から、実施例２３　工程２に従い製造した。ＬＣＭＳ (ＥＳ, ｍ/ｚ) = ３３５.０ [M+H]$^+$. ^{1}Ｈ ＮＭＲ (４００ ＭＨｚ, ＤＭＳＯ-d_6) δ ８.７０ (ｄ, Ｊ = ２.４ Ｈｚ, １Ｈ), ８.６１ - ８.５７ (ｍ, １Ｈ), ７.８２ (ｄｄ, Ｊ = ８.０, ２.０ Ｈｚ, １Ｈ), ７.４３-７.４０ (ｍ, １Ｈ), ６.０３ (ｓ, ２Ｈ), ２.６３ (ｓ, ３Ｈ)

【０５４４】

実施例３０：Ｎ－(５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－２－(ピリジン－２－イル)－２Ｈ－テトラゾール－５－カルボキサミド(化合物１３６)

【化９９】



工程１：エチル ２Ｈ－１,２,３,４－テトラゾール－５－カルボキシラート(３００ｍｇ、２．１１ｍｍｏｌ、１．００当量)のメタノール(ＭｅＯＨ)(１５ｍＬ)およびナトリウムメトキシド(ＮａＯＭｅ)(１２５ｍｇ、２．３１ｍｍｏｌ、１．１０当量)溶液に、室温で、メタノール(ＭｅＯＨ)(１５ｍＬ)およびナトリウムメトキシド(ＮａＯＭｅ)(１２５ｍｇ、２．３１ｍｍｏｌ、１．１０当量)を室温で添加した。得られた混合物を一夜、室温で、窒素下に撹拌した。飽和NH_4Cl(水性)を用いて０℃で反応をクエンチした。得られた混合物を酢酸エチル(ＥｔＯＡｃ)(３×１００ｍＬ)で抽出した。合わせた有機層を水(２０ｍＬ)で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(１：１　石油エーテル／ＥｔＯＡｃ)で精製して、エチル ２－(ピリジン－２－イル)－１,２,３,４－テトラゾール－５－カルボキシラート(７０ｍｇ、１５％収率)を白色固体として得た。ＬＣＭＳ (ＥＳ, ｍ/ｚ) = ２２０.０ [M+H]$^+$

【０５４５】

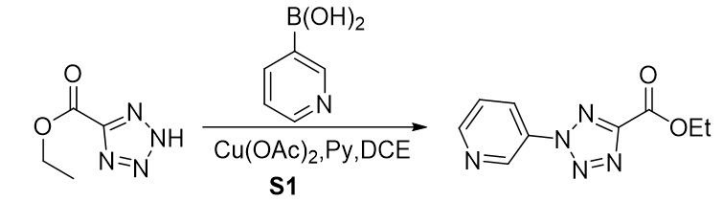
工程２：Ｎ－(５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－２－(ピリジン－２－イル)－２Ｈ－テトラゾール－５－カルボキサミドを、エチル ２－(ピリジン－２－イル)－１,２,３,４－テトラゾール－５－カルボキシラート(１当量)および５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－アミン(１．２当量)から、実施例２３　工程２に従い製造した。ＬＣＭＳ (ＥＳ, ｍ/ｚ) = ３２１.０ [M+H]$^+$. ^{1}Ｈ ＮＭＲ (４００ ＭＨｚ, ＤＭＳＯ

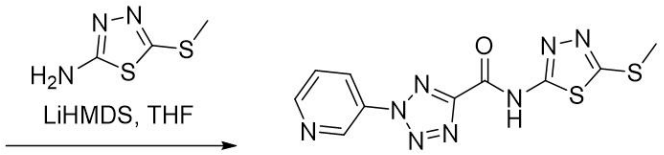
-d_6) δ 8.76 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.28 - 8.22 (m, 2H), 7.78 - 7.76 (m, 1H), 2.77 (s, 3H)

【０５４６】

実施例３１：Ｎ－(５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－２－(ピリジン－３－イル)－２Ｈ－テトラゾール－５－カルボキサミド(化合物１３７)

【化１００】





(137)

Ｎ－(５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－２－(ピリジン－３－イル)－２Ｈ－テトラゾール－５－カルボキサミド

工程１：撹拌中のエチル ２Ｈ－テトラゾール－５－カルボキシラート(３００mg、２.１１mmol、１.００当量)およびピリジン－３－イルボロン酸(３９０mg、３.１７mmol、１.５０当量)のジクロロエタン(ＤＣＥ)(３mL)溶液に、ピリジン(Ｐｙ)(３３４mg、４.２２mmol、２.００当量)および$Cu(OAc)_2$(７６５mg、４.２１mmol、２.００当量)を、室温で添加した。得られた混合物を２日間、５０℃で、空気雰囲気下に撹拌した。水(２０mL)を用いて室温で反応をクエンチし、酢酸エチル(ＥｔＯＡｃ)(３×５０mL)で抽出した。合わせた有機層を塩水(３×１０mL)で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下濃縮し、次いで残渣をＣ１８逆フラッシュクロマトグラフィーで精製して、エチル ２－(ピリジン－３－イル)－２Ｈ－テトラゾール－５－カルボキシラート(４５mg、９％収率)を無色油状物として得た。LCMS (ES, m/z) = 220.1 $[M+H]^+$

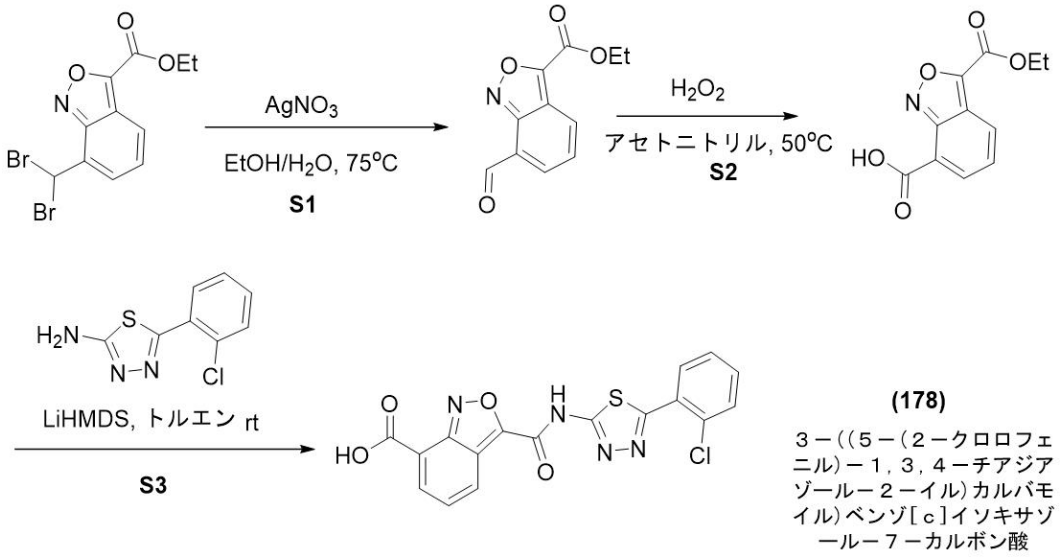
【０５４７】

工程２：Ｎ－(５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－２－(ピリジン－３－イル)－２Ｈ－テトラゾール－５－カルボキサミドを、エチル ２－(ピリジン－３－イル)－１,２,３,４－テトラゾール－５－カルボキシラート(１当量)および５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－アミン(１.２当量)から、実施例２２に従い製造した。LCMS (ES, m/z) = 321.1$[M+H]^+$. ^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.38 (s, 1H), 8.86 (d, J= 4.8 Hz, 1H), 8.57 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 8.4, 4.8 Hz, 1H), 2.63 (s, 3H)

【０５４８】

実施例３３：３－((５－(２－クロロフェニル)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)カルバモイル)ベンゾ[ｃ]イソキサゾール－７－カルボン酸(化合物１７８)

【化１０１】



(178)
３－((５－(２－クロロフェニル)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)カルバモイル)ベンゾ[ｃ]イソキサゾール－７－カルボン酸

工程１：エチル ７－(ジブロモメチル)ベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボキシラート(４００mg、１.１０mmol)をエタノール(ＥｔＯＨ)(８.３mL)／水(２.７５mL)に溶解し、それに硝酸銀(４１６mg、２.４２mmol)を添加した。得られた溶液を７５℃で２時間撹拌した。次いで、溶液を濾過し、濾液を濃縮して、エチル ７－ホルミルベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボキシラート(２５０mg、１００％収率)を得て、それをさらに精製することなく直接次工程で使用した。LCMS (ES, m/z) = 220.1 $[M+1]^+$

【０５４９】

工程２：撹拌中のエチル ７－ホルミルベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボキシラート(１３０mg、０.５９１mmol)のアセトニトリル(５.９mL)溶液に、過酸化水素(２.７４mmol)を添加した。反応混合物を全アルデヒドが消費されるまで、５０℃で３日間、ゆっくり加熱した。次いで、溶媒を減圧下除去し、残渣をＣ１８逆相クロマトグラフィーで精製して、３－(エトキシカルボニル)ベンゾ[ｃ]イソキサゾール－７－カルボン酸(７０.０mg、５０％収率)を黄色固体として得た。LCMS (ES, m/z) = 236.1 $[M+1]^+$

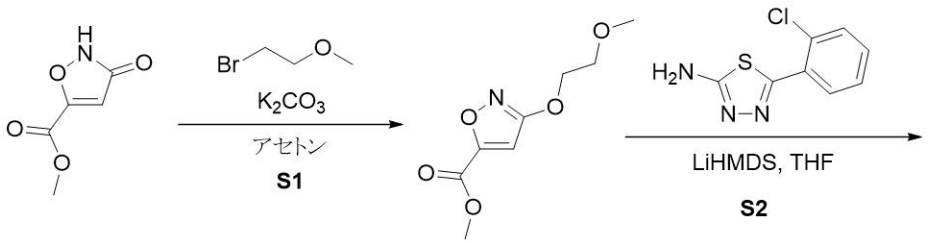
【０５５０】

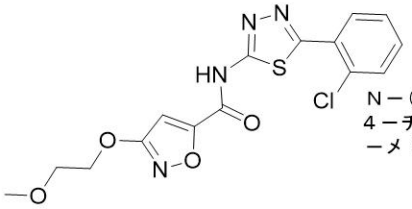
工程３：撹拌子を備えたオーブン乾燥したバイアルに３－(エトキシカルボニル)ベンゾ[ｃ]イソキサゾール－７－カルボン酸(２０.０mg、０.０８５mmol)、５－(２－クロロフェニル)－１,３,４－チアジアゾール－２－アミン(３６.０mg、０.１７mmol)の乾燥トルエン(８５０μL)溶液を、アルゴン下に入れた。リチウムビス(トリメチルシリル)アミド(ＬｉＨＭＤＳ)(３４０μL、０.３４mmol)を室温で激しく撹拌しながらゆっくり添加し、反応混合物を完全に変換するまで室温で撹拌した。反応混合物をNH_4Clでクエンチし、２－メチルテトラヒドロフラン(２－Ｍｅ ＴＨＦ)で抽出した。有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルを通すフラッシュクロマトグラフィー、続いてＣ１８逆相クロマトグラフィーで精製して、３－((５－(２－クロロフェニル)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)カルバモイル)ベンゾ[ｃ]イソキサゾール－７－カルボン酸(２.００mg、５.９％収率)を得た。LCMS (ES, m/z) = 401.1 $[M+1]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ_H 8.56 (1H, s), 8.04 (2H, s), 7.59 (1H, s), 7.44-7.46 (2H, m), 7.27 (1H, s). [COOHおよびNHシグナル観察されず]

【０５５１】

実施例３４：Ｎ－(５－(２－クロロフェニル)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－３－(２－メトキシエトキシ)イソキサゾール－５－カルボキサミド(化合物１７５)

【化１０２】





(175)

Ｎ－(５－(２－クロロフェニル)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－３－(２－メトキシエトキシ)イソキサゾール－５－カルボキサミド

工程１：炭酸カリウム(１.２０当量、４５０mg、３.２５mmol)をメチル ３－ヒドロキシイソキサゾール－５－カルボキシラート(１.００当量、４００mg、２.７１mmol)のアセトン(６mL)溶液に添加し、続いて２－ブロモエチルメチルエーテル(１.００当量、２５５μL、２.７１mmol)を添加した。反応混合物を２２時間還流した。次いで、アセトンを減圧下除去し、残渣を水に溶解し、酢酸エチル(２０×２mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥させ、濃縮乾固した。残渣をシリカゲルを通すフラッシュクロマトグラフィー(０～１０％酢酸エチル(ＥｔＯＡｃ)／ヘキサン)で精製して、メチル ３－(２－メトキシエトキシ)イソキサゾール－５－カルボキシラート(３４０mg、６２％収率)を白色固体として得た。LCMS (ESI, m/z) = 202.1 [M+1]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.58 (s, 1H), 4.45 (t, J = 4.3Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.75 (t, J = 4.3Hz, 2H), 3.44 (s, 3H)

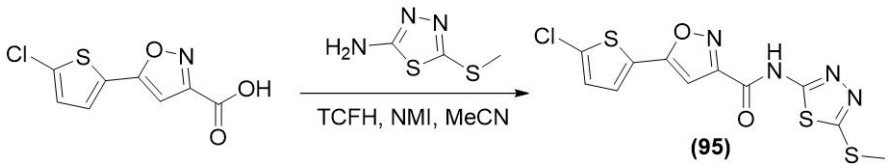
【０５５２】

工程２：リチウムビス(トリメチルシリル)アミド(ＬｉＨＭＤＳ)をメチル ３－(２－メトキシエトキシ)イソキサゾール－５－カルボキシラート(１.００当量、５０mg、０.２４９mmol)および５－(２－クロロフェニル)－１,３,４－チアジアゾール－２－アミン(１.００当量、５５mg、０.２４９mmol)のテトラヒドロフラン(ＴＨＦ)(２mL)懸濁液に添加した。反応混合物を５時間還流した。次いで、反応混合物を濃縮乾固し、残渣をシリカゲルを通すフラッシュクロマトグラフィー(０～１０％ＭｅＯＨ／ジクロロメタン(ＤＣＭ))で精製した。適切なフラクションを合併し、濃縮乾固し、次いで残渣をCH_3CN／H_2Oに溶解し、凍結乾燥して、Ｎ－(５－(２－クロロフェニル)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－３－(２－メトキシエトキシ)イソキサゾール－５－カルボキサミド(２０mg、２１％収率)を白色固体として得た。LCMS (ESI, m/z) = 381.1 [M+1]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.15 (d, J = 7.5Hz, 1H), 7.71 (d, J = 7.8Hz, 1H), 7.61 - 7.53 (m, 2H), 7.2 (s, 1H), 4.38 (t, J=4.1Hz, 2H), 3.69 (t, J=4.1Hz, 2H), 3.31 (s, 3H)

【０５５３】

実施例３５：５－(５－クロロチオフェン－２－イル)－Ｎ－(５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)イソキサゾール－３－カルボキサミド(化合物９５)

【化１０３】



(95)

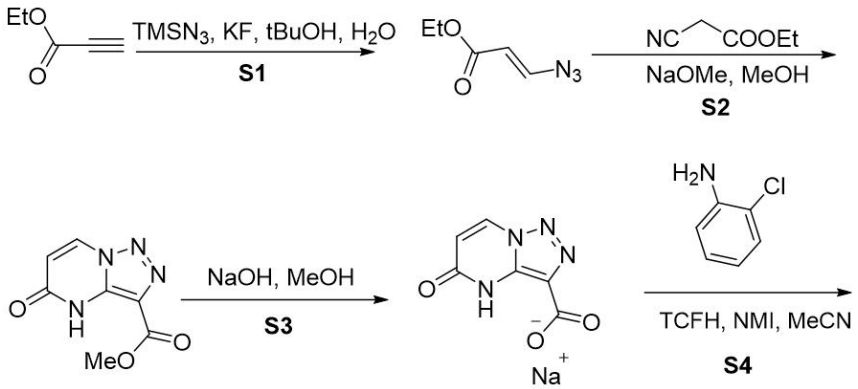
５－(５－クロロチオフェン－２－イル)－Ｎ－(５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)イソキサゾール－３－カルボキサミド

５－(５－クロロチオフェン－２－イル)－１,２－オキサゾール－３－カルボン酸(２００ｍｇ、０.８７１ｍｍｏｌ、１.００当量)のアセトニトリル(ＭｅＣＮ)(２ｍｌ)溶液に、Ｎ－メチルイミダゾール(ＮＭＩ)(１４３ｍｇ、１.７４２ｍｍｏｌ、２.００当量)およびクロロ－Ｎ,Ｎ,Ｎ’,Ｎ’－テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート(ＴＣＦＨ)(２９３ｍｇ、１.０４５ｍｍｏｌ、１.２０当量)を、室温で添加した。得られた混合物を１０分間、室温で撹拌した。上記混合物に、５－(メチルスルファニル)－１,３,４－チアジアゾール－２－アミン(１４１ｍｇ、０.９５８ｍｍｏｌ、１.１０当量)を添加した。得られた混合物を２時間、室温で撹拌した。沈殿した固体を濾過により集め、アセトニトリル(３×２ｍＬ)で洗浄した。粗製生成物(２６０ｍｇ)をＰｒｅｐ－ＨＰＬＣ(条件：XBridge Prep OBD C18カラム、３０×１５０ｍｍ、５μｍ；移動相Ａ：水(１０ｍｍｏｌ／Ｌ NH_4HCO_3)、移動相Ｂ：アセトニトリル(ＭｅＣＮ)；流速：６０ｍＬ／分；勾配：１５％Ｂ～２５％Ｂを８分間、２５％Ｂ；波長：２５４ｎｍ)で精製して、５－(５－クロロチオフェン－２－イル)－Ｎ－[５－(メチルスルファニル)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル]－１,２－オキサゾール－３－カルボキサミド(１５４ｍｇ、４９％収率)を灰白色固体として得た。LCMS (ES, m/z) = 359.0 [M+H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.67 (br, 1H), 7.74 (d, J = 4.0Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.37 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 2.76 (s, 3H)

【０５５４】

実施例３６：Ｎ－(２－クロロフェニル)－５－オキソ－４Ｈ－[１,２,３]トリアゾロ[１,５－ａ]ピリミジン－３－カルボキサミド(化合物９７)

【化１０４】



(97)

Ｎ－(２－クロロフェニル)－５－オキソ－４,５－ジヒドロ－[１,２,３]トリアゾロ[１,５－ａ]ピリミジン－３－カルボキサミド

工程１：プロピオル酸エチル(１０ｇ、１０２ｍｍｏｌ、１.００当量)のｔｅｒｔ－ブタノール(ｔＢｕＯＨ)(２００ｍＬ)および水(２０ｍＬ)の溶液に、フッ化カリウム(ＫＦ)(１１.

８４ｇ、２０３.８mmol、２.００当量)およびアジドトリメチルシラン(ＴＭＳＮ３)(２３.４７ｇ、２０３.７mmol、２.００当量)を添加した。混合物を室温で３時間撹拌した。反応混合物を水(３００mL)で希釈した。得られた溶液を酢酸エチル(５×３００mL)で抽出し、有機層を合わせた。有機抽出物を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下濃縮して、エチル(２Ｅ)－３－アジドプロプ－２－エノエート(１１.１ｇ、７７％収率)を黄色油状物として得た。LCMS (ES, m/z) = 142 $[M+H]^+$

【０５５５】

工程２：撹拌中のナトリウムメトキシド(ＮａＯＭｅ)(３０％)のメタノール(ＭｅＯＨ)(１６５mL)溶液に、エチル(２Ｅ)－３－アジドプロプ－２－エノエート(１１.１ｇ、７８.６mmol、１.００当量)およびエチルシアノアセテート(９.７９ｇ、８６.５mmol、１.１０当量)のメタノール(１１０mL)溶液を室温で滴下した。反応混合物を室温で０.５時間撹拌した。次いで、沈殿した固体を濾過により集め、メタノール(１０×５０mL)で洗浄し、減圧下乾燥させて、メチル ５－オキソ－４Ｈ－[１,２,３]トリアゾロ[１,５－ａ]ピリミジン－３－カルボキシラート(２.０ｇ、６.５％収率)を明黄色固体として得た。LCMS (ES, m/z) = 195 $[M+H]^+$

【０５５６】

工程３：メチル ５－オキソ－４Ｈ－[１,２,３]トリアゾロ[１,５－ａ]ピリミジン－３－カルボキシラート(３０ｇ、１５４mmol、１.００当量)のメタノール(ＭｅＯＨ)(５００mL)溶液に、水酸化ナトリウム(ＮａＯＨ)(水性、１５０mL、１０Ｍ)を添加した。混合物を室温で０.５時間撹拌した。次いで、沈殿した固体を濾過により集め、メタノール(５×５０mL)で洗浄して、粗製生成物を得た。粗製生成物をメタノールおよび水(２０／１)(６００mL)一夜で希釈した。次いで、固体を濾過により集め、メタノール(１０×２０mL)で洗浄し、減圧下乾燥させて、ナトリウム５－オキソ－４,５－ジヒドロ－[１,２,３]トリアゾロ[１,５－ａ]ピリミジン－３－カルボキシラート(２０.８ｇ、７５％収率)を明黄色固体として得た。LCMS (ES, m/z) = 181.0 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.90 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.55 (d, J = 5.6 Hz, 1H)

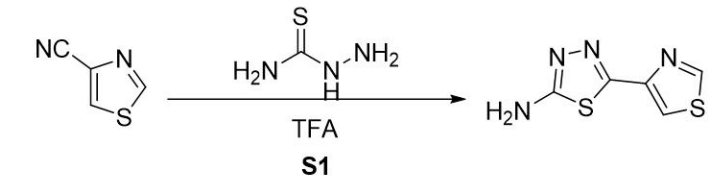
【０５５７】

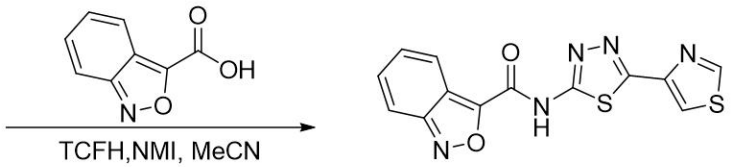
工程４：Ｎ－(２－クロロフェニル)－５－オキソ－４Ｈ－[１,２,３]トリアゾロ[１,５－ａ]ピリミジン－３－カルボキサミドを、ナトリウム５－オキソ－４,５－ジヒドロ－[１,２,３]トリアゾロ[１,５－ａ]ピリミジン－３－カルボキシラート(１.５当量)および２－クロロアニリン(１当量)から、実施例３５に従い製造した。LCMS (ES, m/z) = 290.0 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.80 (s, 1H), 8.56 (d, J = 8.4, 1H), 7.99 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.0, 1H), 7.40 - 7.31 (m, 1H), 7.13-7.09 (m, 1H), 5.63 (d, J = 6.0 Hz, 1H)

【０５５８】

実施例３７：Ｎ－(５－(チアゾール－４－イル)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)ベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボキサミド(化合物１２７)

【化１０５】





(127)
Ｎ－(５－(チアゾール－４－イル)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)ベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボキサミド

工程１：撹拌中のチアゾール－４－カルボニトリル(４００ｍｇ、３．６３２ｍｍｏｌ、１当量)のトリフルオロ酢酸(ＴＦＡ)(４ｍＬ)溶液に、ヒドラジンカルボチオアミド(３６４ｍｇ、３．９９ｍｍｏｌ、１．１０当量)を室温で添加した。得られた混合物を２時間、８０℃で撹拌した。得られた溶液を減圧下濃縮し、次いで残渣を水(１５ｍＬ)で希釈し、次いで混合物のｐＨをＮａＯＨ(２Ｍ)で１０に調節した。沈殿した固体を濾過により集めて、５－(チアゾール－４－イル)－１，３，４－チアジアゾール－２－アミン(５００ｍｇ)を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）＝１８５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

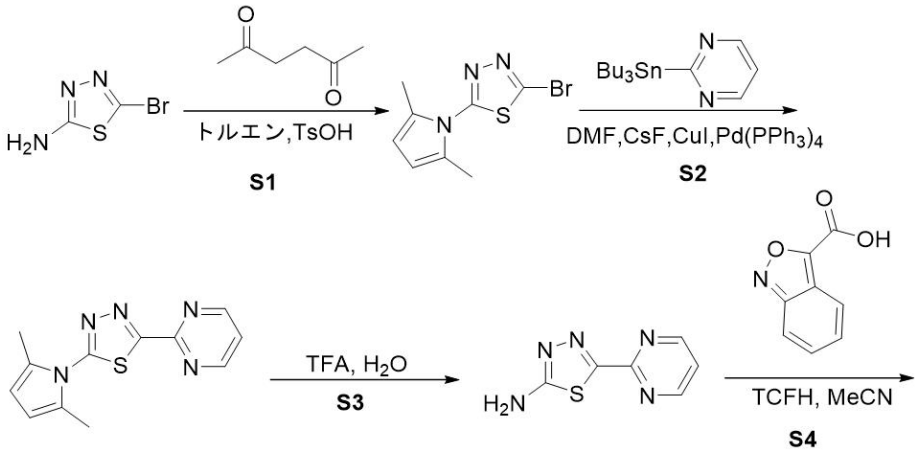
【０５５９】

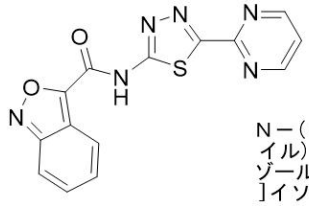
工程２：Ｎ－(５－(チアゾール－４－イル)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)ベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボキサミドを、ベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボン酸(１．０当量)および５－(チアゾール－４－イル)－１，３，４－チアジアゾール－２－アミン(１．０当量)から、実施例３５に従い製造した。ＬＣＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）＝３３０．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．^{1}ＨＮＭＲ(４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ-d_6) δ １４．７１ (ｂｒ，１Ｈ)，９．３５ (ｓ，１Ｈ)，８．５５ (ｓ，１Ｈ)，８．１４ (ｄ，Ｊ＝８．０ Ｈｚ，１Ｈ)，７．８５ (ｄ，Ｊ＝９．２ Ｈｚ，１Ｈ)，７．５８-７．５４ (ｍ，１Ｈ)，７．４１-７．３７ (ｍ，１Ｈ)

【０５６０】

実施例３８：Ｎ－(５－(ピリミジン－２－イル)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)ベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボキサミド(化合物１４８)

【化１０６】





(148)
Ｎ－(５－(ピリミジン－２－イル)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)ベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボキサミド

工程１：５－ブロモ－１,３,４－チアジアゾール－２－アミン(２.００ｇ、１１.１ｍｍｏｌ、１.０当量)および２,５－ヘキサンジオン(１.２７ｇ、１１.１ｍｍｏｌ、１当量)のトルエン(１０ｍＬ)溶液に、ｐ－トルエンスルホン酸一水和物(ＴｓＯＨ)(０.５７ｇ、３.３３ｍｍｏｌ、０.３当量)を添加した。混合物を１１０℃で２時間撹拌した。得られた混合物を減圧下濃縮し、粗製残渣をシリカゲルを通すフラッシュクロマトグラフィー(５：１　石油エーテル／酢酸エチル)で精製して、２－ブロモ－５－(２,５－ジメチルピロール－１－イル)－１,３,４－チアジアゾール(１.５ｇ、３７％収率)を褐色固体として得た。ＬＣＭＳ(ＥＳ，ｍ/ｚ) = ２５８.０ [Ｍ+１]$^{+}$

【０５６１】

工程２：２－ブロモ－５－(２,５－ジメチルピロール－１－イル)－１,３,４－チアジアゾール(２００ｍｇ、０.７７５ｍｍｏｌ、１当量)のＮ,Ｎ－ジメチルホルムアミド(ＤＭＦ)(１ｍＬ)溶液に、ＣｓＦ(３５３ｍｇ、２.３２ｍｍｏｌ、３当量)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(Ｐｄ(ＰＰｈ$_{3}$)$_{4}$)(８９.５ｍｇ、０.０７８ｍｍｏｌ、０.１当量)、ＣｕＩ(１４.８ｍｇ、０.０７８ｍｍｏｌ、０.１当量)および２－(トリブチルスタンニル)ピリミジン(２８６ｍｇ、０.７７５ｍｍｏｌ、１当量)を添加した。混合物を８０℃で、窒素雰囲気下、撹拌した。２時間後、反応物を水(１０ｍＬ)を室温での添加によりクエンチした。水層を酢酸エチル(ＥｔＯＡｃ)(３×１０ｍＬ)で抽出し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルを通すフラッシュクロマトグラフィー(５：１　石油エーテル／酢酸エチル)で精製して、２－[５－(２,５－ジメチルピロール－１－イル)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル]ピリミジン(１６０ｍｇ、５６％収率)を褐色液体として得た。ＬＣＭＳ (ＥＳ，ｍ/ｚ) = ２５８.１ [Ｍ+１]$^{+}$

【０５６２】

工程３：トリフルオロ酢酸(ＴＦＡ)(１.００ｍＬ)およびＨ$_{2}$Ｏ(１.００ｍＬ)の溶液に、２－[５－(２,５－ジメチルピロール－１－イル)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル]ピリミジン(１６０ｍｇ、０.６２２ｍｍｏｌ、１当量)を添加した。混合物をｒｔで、２時間撹拌した。次いで、得られた混合物を減圧下濃縮した。混合物を飽和ＮａＨＣＯ$_{3}$(水性)でｐＨ１０に塩基性化した。得られた混合物を酢酸エチル(ＥｔＯＡｃ)(３×１０ｍＬ)で抽出し、無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下濃縮した。粗製生成物をＰｒｅｐ－ＨＰＬＣ(条件：Ｘｓｅｌｅｃｔ ＣＳＨ Ｃ１８ ＯＢＤカラム３０×１５０ｍｍ　５μｍ、ｎ

；移動相、アセトニトリル(ＭｅＣＮ)および水(０.０５％トリフルオロ酢酸(ＴＦＡ))、勾配：３％水(０.０５％ＴＦＡ)から最大１０％水(０.０５％ＴＦＡ)を８分間；ディテクター、ＵＶ　２５４nm)で精製して、５－(ピリミジン－２－イル)－１,３,４－チアジアゾール－２－アミン(６０mg、８６％収率)を灰白色固体として得た。LCMS (ES, m/z) = １８０.１ [M+1]$^+$

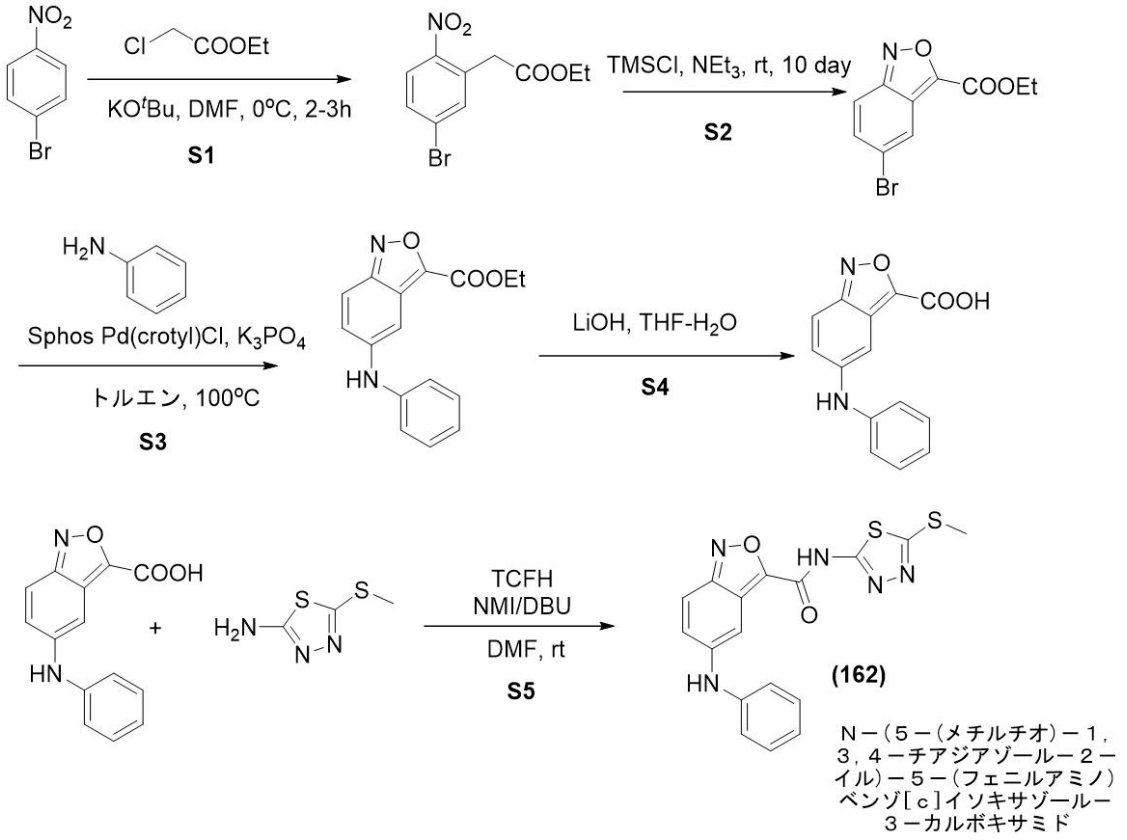
【０５６３】

工程４：Ｎ－(５－(ピリミジン－２－イル)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)ベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボキサミドのトリフルオロ酢酸(ＴＦＡ)塩を、５－(ピリミジン－２－イル)－１,３,４－チアジアゾール－２－アミン(１当量)およびベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボン酸(１.２当量)から実施例３５に従い製造した。LCMS (ES, m/z) = 325.0[M+1]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.02 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 8.15 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.67-7.62 (m, 1H), 7.57-7.55 (m, 1H), 7.40-7.38 (m, 1H)

【０５６４】

実施例３９Ａ：Ｎ－(５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－５－(フェニルアミノ)ベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボキサミド(化合物１６２)

【化１０７】



工程１：カリウムｔ－ブトキシド(２.７８ｇ、２４.８mmol)を、Ｎ,Ｎ－ジメチルホルムアミド(ＤＭＦ)(２０mL)に懸濁し、氷浴で冷却した。１－ブロモ－４－ニトロベンゼン(２.００ｇ、９.９０mmol)およびクロロ酢酸エチル(１.０６mL、９.９０mmol)のＤＭＦ(９.９mL)溶液を、次いでアルゴン下滴下した。得られた紫色溶液を０℃で２.５時間撹拌した。完了したら、３Ｎ　ＨＣｌ(９.６mL、２８.７mmol)を滴滴下した。得られた溶液を水で希釈し、酢酸エチル(ＥｔＯＡｃ)で抽出した。有機抽出物を合わせ、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、エチル ２－(５－ブロモ－２－ニトロフェニル)アセテート(１.９０ｇ、６７％収率)を油状物として得た。LCMS (ES, m/z) = 288.0/ 290.0[M+1]$^+$

【０５６５】

工程２：２－(５－メチル－２－ニトロフェニル)酢酸(１.５０ｇ、５.２１ｍｍｏｌ)をＮ,Ｎ－ジメチルホルムアミド(ＤＭＦ)(２６ｍＬ)に溶解し、トリエチルアミン(３.６３ｍＬ、２６.０ｍｍｏｌ)およびクロロトリメチルシラン(ＴＭＳＣｌ)(３.３０ｍＬ、２６.０ｍｍｏｌ)で連続的に処理した。得られた混合物をｒｔで、５日間撹拌した。次いで、反応混合物を氷冷希ＨＣｌに注加し、酢酸エチル(ＥｔＯＡｃ)で抽出した。有機相を集め、濃縮し、シリカゲルを通すフラッシュクロマトグラフィーで精製して、エチル ５－ブロモベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボキシラート(０.８０ｇ、５７％収率)を得た。ＬＣＭＳ (ＥＳ, ｍ/ｚ) = ２６９.９/２７１.９ [Ｍ+１]$^{+}$

【０５６６】

工程３：エチル ５－ブロモベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボキシラート(６０.０ｍｇ、０.２２２ｍｍｏｌ)、アニリン(２４.８ｍｇ、０.２６７ｍｍｏｌ)、リン酸三カリウム(９４.３ｍｇ、０.４４４ｍｍｏｌ)をトルエン(２.２ｍＬ)中で混合した。混合物をアルゴンで脱気し、その後クロロ(クロチル)(２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’,６’－ジメトキシビフェニル)パラジウム(II)(１３.５ｍｇ、０.０２２ｍｍｏｌ)を添加し、出発物質が完全に消費されるまで、１１０℃で加熱した。完了したら、反応混合物を冷却し、酢酸エチル(ＥｔＯＡｃ)で希釈し、水、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルを通すフラッシュクロマトグラフィー(０～４０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン)で精製して、エチル ５－(フェニルアミノ)ベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボキシラート(３０.０ｍｇ、４８％収率)を得た。ＬＣＭＳ (ＥＳ, ｍ/ｚ) = ２８３.１ [Ｍ+１]$^{+}$

【０５６７】

工程４：エチル ５－(フェニルアミノ)ベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボキシラート(５０.０ｍｇ、０.１７７ｍｍｏｌ)をテトラヒドロフラン(ＴＨＦ)(８８６μＬ)／H_2O(８８６μＬ)に溶解し、１Ｎ水酸化リチウム(ＬｉＯＨ／ＴＨＦ)溶液(２１３μＬ、０.２１３ｍｍｏｌ)を添加した。溶液を出発物質が完全に変換されるまで、ｒｔで撹拌した。Amberlite-120[H]を、次いで添加して、反応混合物を酸性化し、次いで濾過により除去した。濾液を濃縮して、５－(フェニルアミノ)ベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボン酸(４８.０ｍｇ、１００％収率)を得て、それをさらに精製することなく直接次工程で使用した。ＬＣＭＳ (ＥＳ, ｍ/ｚ) = ２５５.０ [Ｍ+１]$^{+}$

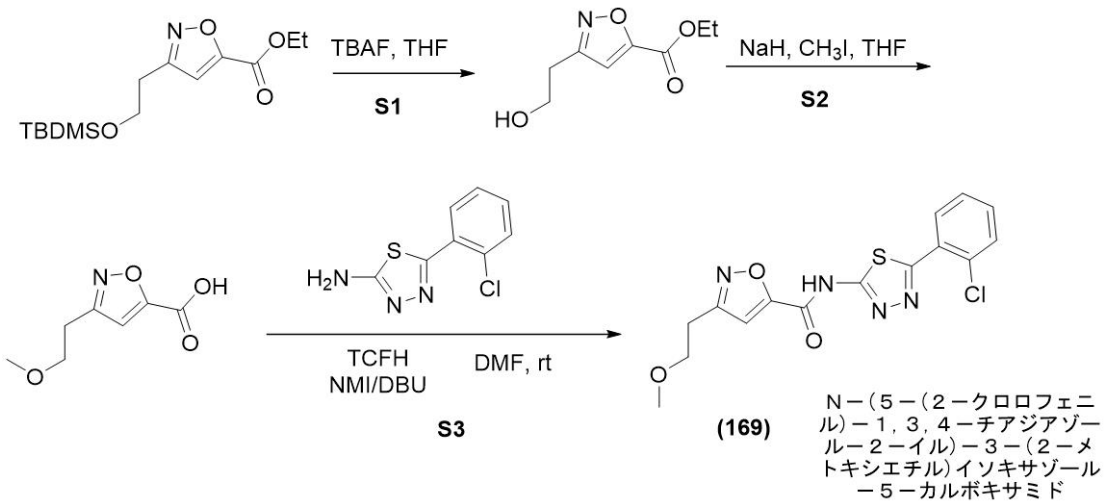
【０５６８】

工程５：５－(フェニルアミノ)ベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボン酸(５０.０ｍｇ、０.１９７ｍｍｏｌ)、１－メチルイミダゾール(５４.９μＬ、０.６８８ｍｍｏｌ)、２－アミノ－５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール(４３.４ｍｇ、０.２９５ｍｍｏｌ)および１,８－ジアザビシクロ[５.４.０]ウンデク－７－エン(２９.９ｍｇ、０.１９７ｍｍｏｌ)を無水Ｎ,Ｎ－ジメチルホルムアミド(ＤＭＦ)(１.９７ｍＬ)に溶解した。クロロ－Ｎ,Ｎ,Ｎ’,Ｎ’－テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート(ＴＣＦＨ)(５４８ｍｇ、０.２１６ｍｍｏｌ)を添加した。反応混合物を完全に変換されるまでｒｔで撹拌した。反応混合物を酢酸エチル(ＥｔＯＡｃ)で希釈し、水、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルを通すフラッシュクロマトグラフィーで精製して、Ｎ－(５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－５－(フェニルアミノ)ベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボキサミド(６０.０ｍｇ、８０％収率)を橙色粉末として得た。ＬＣＭＳ (ＥＳ, ｍ/ｚ) = ３８４.１ [Ｍ+１]$^{+}$. ^{1}H ＮＭＲ (４００ ＭＨｚ, $CHCl_3$-d): δ_H １０.１１ (１Ｈ, ｓ), ７.６７ (１Ｈ, ｄ, Ｊ = ９.５ Ｈｚ), ７.４０ (２Ｈ, ｔ, Ｊ = ７.７ Ｈｚ), ７.３５ (１Ｈ, ｓ), ７.２３ (２Ｈ, ｄ, Ｊ = ７.９ Ｈｚ), ７.１４ (２Ｈ, ｔ, Ｊ = ８.２ Ｈｚ), ６.０８ (１Ｈ, ｓ), ２.７９ (３Ｈ, ｓ)

【０５６９】

実施例３９Ｂ：Ｎ－(５－(２－クロロフェニル)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－３－(２－メトキシエチル)イソキサゾール－５－カルボキサミド(化合物１６９)

【化１０８】



工程１：エチル ３－(２－((ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)イソキサゾール－５－カルボキシラート(１．１１ｇ、３．６７ｍｍｏｌ)のテトラヒドロフラン(ＴＨＦ)(１２ｍＬ)溶液に、１０℃で、テトラ－ｎ－ブチルアンモニウムフルオライド(ＴＢＡＦ)(５．５１ｍＬ、５．５１ｍｍｏｌ)を添加し、混合物を室温で１時間撹拌した。混合物を水でクエンチし、続いて酢酸エチル(ＥｔＯＡｃ)で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルを通すフラッシュクロマトグラフィー(０～４０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン)で精製して、エチル ３－(２－ヒドロキシエチル)イソキサゾール－５－カルボキシラート(４１０ｍｇ、６０％収率)を無色油状物として得た。ＬＣＭＳ (ＥＳ, ｍ/ｚ) = １８６.１ [Ｍ+１]$^{+}$

【０５７０】

工程２：エチル ３－(２－ヒドロキシエチル)イソキサゾール－５－カルボキシラート(１００ｍｇ、０．５４０ｍｍｏｌ)をテトラヒドロフラン(ＴＨＦ)(５．４ｍＬ)に溶解した。溶液を氷水浴で冷却し、水素化ナトリウム(２５．９ｍｇの６０％油中分散、０．６４８ｍｍｏｌ)を添加した。１０分間撹拌後メチルアイオダイド(５０．４μＬ、０．８１０ｍｍｏｌ)を添加した。得られた混合物をｒｔに温め、ｒｔで一夜撹拌し続けた。ＮａＨ(２当量)およびCH_3I(４当量)を補い、ｒｔでの撹拌をさらに１時間続けた。Ａｍｂｅｒｌｉｔｅ ＩＲ-１２０[Ｈ]を、次いで添加して、反応混合物を酸性化した。樹脂を濾過により除去し、濾液を濃縮して、３－(２－メトキシエチル)イソキサゾール－５－カルボン酸(９０ｍｇ、７８％収率)の粗製生成物を得て、それをさらに精製することなく次工程で使用した。ＬＣＭＳ (ＥＳ, ｍ/ｚ) = １７２.１ [Ｍ+１]$^{+}$

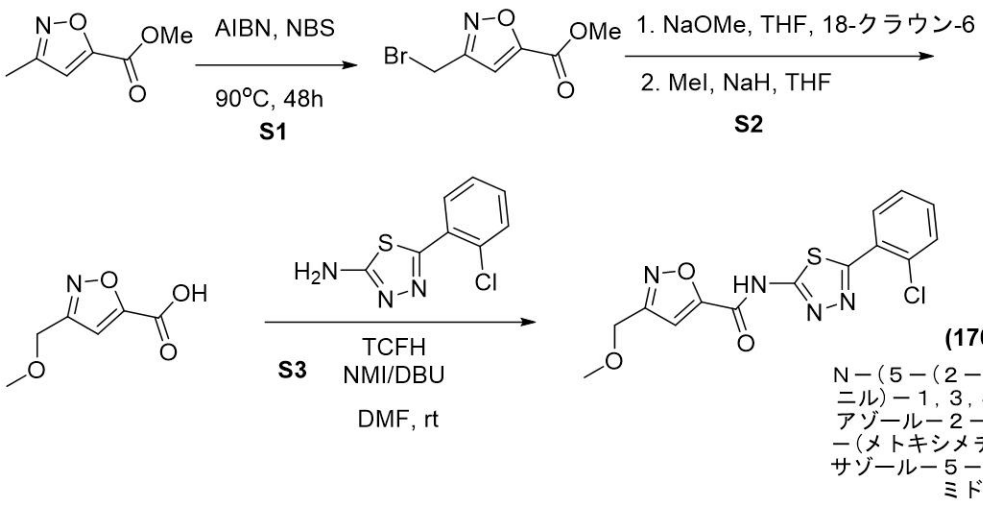
【０５７１】

工程３：Ｎ－(５－(２－クロロフェニル)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－３－(２－メトキシエチル)イソキサゾール－５－カルボキサミドを、３－(２－メトキシエチル)イソキサゾール－５－カルボン酸を使用して、実施例３９Ａの工程５に従い製造した。ＬＣＭＳ (ＥＳ, ｍ/ｚ) = ３６５.１[Ｍ+１]$^{+}$. ^{1}Ｈ ＮＭＲ (４００ ＭＨｚ, ＤＭＳＯ-d_6) δ ８.１２ (１Ｈ, ｄ, Ｊ = ７.４ Ｈｚ), ７.６９ (１Ｈ, ｄ, Ｊ = ７.８ Ｈｚ), ７.５１-７.５９ (２Ｈ, ｍ), ７.４３ (１Ｈ, ｓ), ３.６４ (２Ｈ, ｔ, Ｊ = ６.１ Ｈｚ), ３.２７ (３Ｈ, ｓ), ２.９６ (２Ｈ, ｔ, Ｊ = ６.１ Ｈｚ). [ＮＨシグナル観察されず]

【０５７２】

実施例４０：Ｎ－(５－(２－クロロフェニル)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－３－(メトキシメチル)イソキサゾール－５－カルボキサミド(化合物１７０)

【化１０９】



工程１：メチル ３－メチルイソキサゾール－５－カルボキシラート(１．００ｇ、７．０９ｍｍｏｌ)の四塩化炭素(３５ｍＬ)溶液に、Ｎ－ブロモスクシンイミド(ＮＢＳ)(１．５１ｇ、８．５０ｍｍｏｌ)および２，２’－アゾビス(２－メチルプロピオニトリル)(ＡＩＢＮ)(１７５ｍｇ、１．０６ｍｍｏｌ)を室温で添加した。得られた混合物を９０℃で撹拌した。２日後、反応混合物をｒｔに冷却し、セライトで濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルを通すフラッシュクロマトグラフィー(０～１０％酢酸エチル(ＥｔＯＡｃ)／ヘキサン)で精製して、メチル ３－(ブロモメチル)イソキサゾール－５－カルボキシラート(０．５１ｇ、３３％収率)を白色固体として得た。ＬＣＭＳ (ＥＳ, ｍ/ｚ) = ２１９．９/２２１．９[Ｍ+１]$^{+}$

【０５７３】

工程２：メチル ３－(ブロモメチル)イソキサゾール－５－カルボキシラート(１００ｍｇ、０．４５５ｍｍｏｌ)および１８－Ｃｒｏｗｎ－６(３６．０ｍｇ、０．１３６ｍｍｏｌ)をテトラヒドロフラン(ＴＨＦ)(１．５ｍＬ)に溶解した。ナトリウムメトキシド(ＮａＯＭｅ)(３１．２μＬ、０．５４５ｍｍｏｌ)を、次いで添加し、反応混合物をｒｔに温め、一夜撹拌し続けた。ＮａＯＭｅ(１当量)および１８－クラウン－６(１当量)を補い、反応物を６５℃で１時間加熱した。次いで、反応混合物をｒｔに冷却し、Ａｍｂｅｒｌｉｔｅ ＩＲ-１２０[Ｈ]で酸性化した。樹脂を濾別し、濾液を濃縮した。残渣を無水ＴＨＦに溶解し、氷水浴で冷却した。水素化ナトリウム(ＮａＨ)(３６．４ｍｇ、０．９０９ｍｍｏｌ)を添加した。０℃で５分間撹拌後、ＣＨ３Ｉ(１４１μＬ、２．２７ｍｍｏｌ)を添加し、混合物をｒｔで一夜撹拌し、その後Ａｍｂｅｒｌｉｔｅ ＩＲ-１２０[Ｈ]で酸性化した。樹脂を濾別し、濾液を濃縮し、残渣をＣ１８逆相クロマトグラフィーで精製して、３－(メトキシメチル)イソキサゾール－５－カルボン酸(３５ｍｇ、４９％収率)を得た。ＬＣＭＳ (ＥＳ, ｍ/ｚ) = １５８．１ [Ｍ+１]$^{+}$

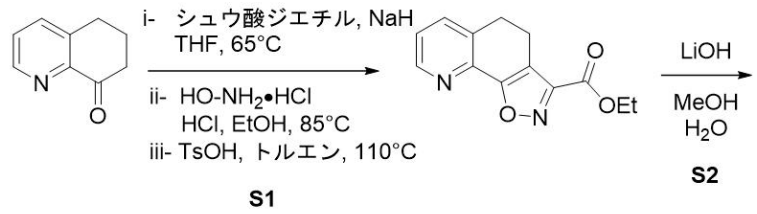
【０５７４】

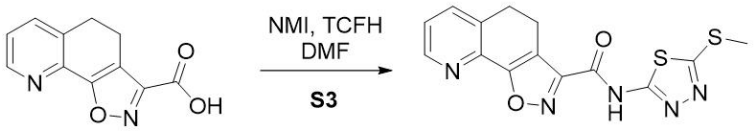
工程３：Ｎ－(５－(２－クロロフェニル)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)－３－(メトキシメチル)イソキサゾール－５－カルボキサミドを、３－(メトキシメチル)イソキサゾール－５－カルボン酸を使用して、実施例３９Ａの工程５に従い製造した。ＬＣＭＳ (ＥＳ, ｍ/ｚ) = ３５１．０ [Ｍ+１]$^{+}$. ^{1}Ｈ ＮＭＲ (４００ ＭＨｚ, ＤＭＳＯ-d_6) δ ８．１３ (１Ｈ, ｄ, Ｊ = ７．４ Ｈｚ), ７．６９ (１Ｈ, ｄ, Ｊ = ７．７ Ｈｚ), ７．４９-７．５８ (３Ｈ, ｍ), ４．５８ (２Ｈ, ｓ), ３．３３ (３Ｈ, ｓ). [ＮＨシグナル観察されず]

【０５７５】

実施例４１：Ｎ－(５－(メチルチオ)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)－４，５－ジヒドロイソキサゾロ[４，５－ｈ]キノリン－３－カルボキサミド(化合物１８０)

【化１１０】





(180)

Ｎ－（５－（メチルチオ）－１，３，４－チアジアゾール－２－イル）－４，５－ジヒドロイソキサゾロ［４，５－ｈ］キノリン－３－カルボキサミド

工程１：水素化ナトリウム(５４４ｍｇ、１３．６ｍｍｏｌ)を７，８－ジヒドロキノリン－５(６Ｈ)－オン(１．００ｇ、６．７９ｍｍｏｌ)のテトラヒドロフラン(ＴＨＦ)(５０ｍＬ)溶液に少しずつ添加し、得られた混合物を１５分還流した。シュウ酸ジエチル(９６９μＬ、７．１３ｍｍｏｌ)を添加し、反応物を１時間還流した。アルキル化が完了したら、３０ｍＬの濃ＨＣｌのエタノール(ＥｔＯＨ)溶液(１：９)、続いてヒドロキシルアミン塩酸塩(４９６ｍｇ、７．１３ｍｍｏｌ)を添加した。混合物をオキシムの完全な形成まで、１時間還流した。溶媒を減圧下除去し、得られた残渣を、１００ｍＬトルエンに懸濁した。ｐ－トルエンスルホン酸一水和物(ＴｓＯＨ)(１．２９ｇ、６．７９ｍｍｏｌ)を添加し、混合物を４０時間還流した。トルエンを減圧下除去し、粗製混合物を１００ｍＬ　ＭｅＯＨに溶解し、１時間撹拌した。残存固体を濾過により除去し、濾液を濃縮した。粗製物質をＣ１８逆相クロマトグラフィー(５～５５％ＭｅＯＨ／水＋０．１％ＨＣｌ)で精製して、エチル ４，５－ジヒドロイソキサゾロ［４，５－ｈ］キノリン－３－カルボキシラート(１０２ｍｇ、６．１％収率)を得た。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 8.50 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.81 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.40 (1H, dd, J = 7.7, 4.8 Hz), 4.38 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.12 (2H, t, J = 7.9 Hz), 2.97 (2H, t, J = 7.9 Hz), 1.33 (3H, t, J = 7.1 Hz)

【０５７６】

工程２：エチル ４，５－ジヒドロイソキサゾロ［４，５－ｈ］キノリン－３－カルボキシラートをＭｅＯＨ(４ｍＬ)および水(１ｍＬ)に可溶化した。ＬｉＯＨ(１００μＬ、３Ｎ水溶液)を添加し、反応混合物を１時間撹拌した。完了したら、混合物を飽和水性NH_4Clでクエンチし、DOWEX-120樹脂で酸性になるまで処理し、濾過し、凍結乾燥した。得られた化合物をＣ１８逆相クロマトグラフィー(１０～５５％ＭｅＣＮ／水＋０．１％ＨＣｌ)で精製して、４，５－ジヒドロイソキサゾロ［４，５－ｈ］キノリン－３－カルボン酸(８．０ｍｇ、１８％収率)を得た。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 8.49 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.80 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.39 (1H, dd, J = 7.7, 4.9 Hz), 3.10 (2H, t, J = 8.0 Hz), 2.96 (2H, t, J = 7.9 Hz)

【０５７７】

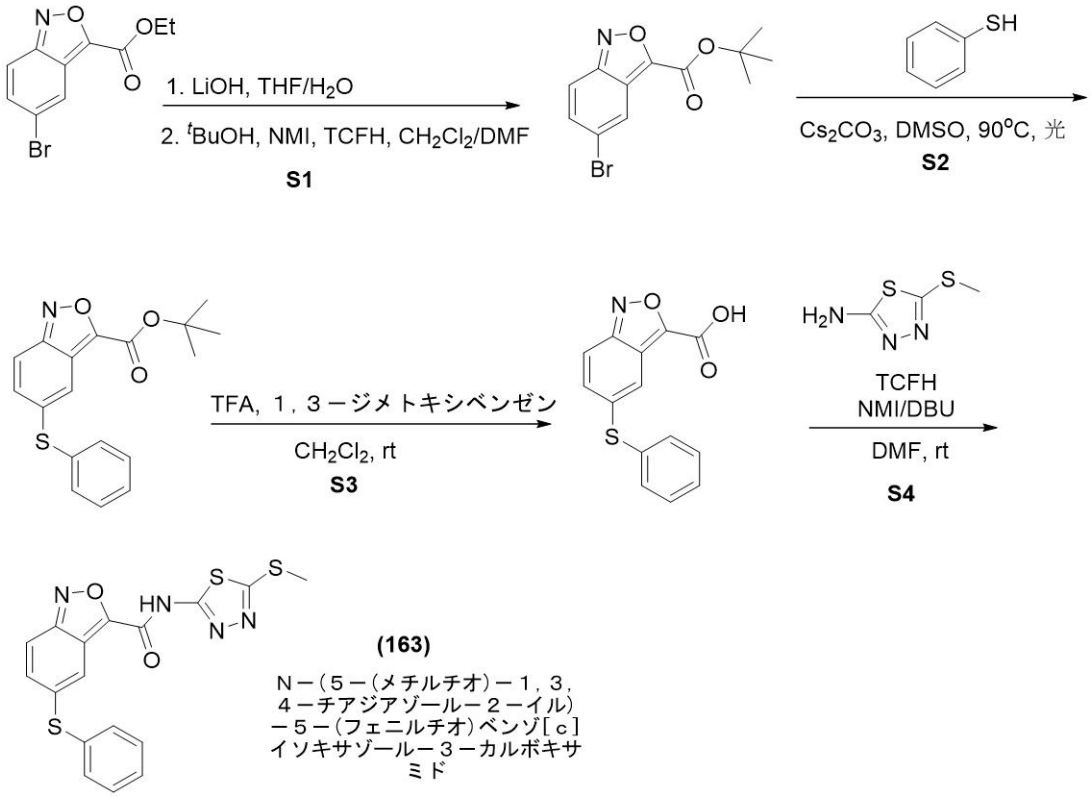
工程３：４，５－ジヒドロイソキサゾロ［４，５－ｈ］キノリン－３－カルボン酸(８．００ｍｇ、３７μｍｏｌ)、２－アミノ－５－(メチルチオ)－１，３，４－チアジアゾール(８．３４ｍｇ、５６μｍｏｌ)、クロロ－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート(ＴＣＦＨ)(１１．４ｍｇ、４１μｍｏｌ)およびＮ－メチルイミダゾール(ＮＭＩ)(１０μＬ、１３０μｍｏｌ)をＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド(ＤＭＦ)(５００μＬ)中、室温で撹拌した。２時間後、ＮａＯＨ(２Ｎ水溶液、０．２５ｍＬ、０．５ｍｍｏｌ)を添加し

、混合物を室温で撹拌した。１時間後、反応混合物を直接Ｃ１８逆相クロマトグラフィー(１０～５５％ＭｅＣＮ／水＋０.１％ギ酸)で精製して、Ｎ－(５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－４,５－ジヒドロイソキサゾロ[４,５－ｈ]キノリン－３－カルボキサミド(２.５mg、２０％収率)を得た。LCMS (ES, m/z) = 346.1 [M+1]+. 1H NMR (DMSO-d6, 400 MHz): δ 8.50 (1H, d, J = 4.9 Hz), 7.81 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.40 (1H, dd, J = 7.7, 4.8 Hz), 3.12 (2H, t, J = 7.7 Hz), 3.02 (2H, t, J = 7.8 Hz), 2.71 (3H, s)

【０５７８】

実施例４２：Ｎ－(５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－５－(フェニルチオ)ベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボキサミド(化合物１６３)

【化１１１】



工程１：実施例３９Ａで製造したエチル ５－ブロモベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボキシラート(５５０mg、２.０４mmol)をテトラヒドロフラン(ＴＨＦ)(１０mL)／H_2O(１０mL)に溶解し、１Ｎ水酸化リチウム(２.４４mL、２.４４mmol)を添加した。溶液を出発物質が完全に変換するまで、ｒｔで撹拌し続けた。Amberlite-120[H]を、次いで添加して、反応混合物を酸性化し、次いで濾過により除去した。濾液を濃縮した。残渣を無水CH_2Cl_2(１７mL)に溶解し、ｔ－ブタノール(２９６μL、３.１０mmol)およびトリエチルアミン(２８８μL、２.０７mmol)を添加した。溶液を氷水浴で冷却した。１－メチルイミダゾール(５７６μL、７.２３mmol)およびクロロ－Ｎ,Ｎ,Ｎ’,Ｎ’－テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート(ＴＣＦＨ)(６０３mg、２.２７mmol)を連続的に添加した。反応混合物を室温に温めた。Ｎ,Ｎ－ジメチルホルムアミド(ＤＭＦ)(３.４mL)を添加して、均質混合物とした。得られた溶液を一夜撹拌し続けた。次いで、反応混合物を酢酸エチル(ＥｔＯＡｃ)で希釈し、水、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルを通すフラッシュクロマトグラフィーで精製して、ｔｅｒｔ－ブチル ５－ブロモベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボキシラート(４４０mg、７１％収率)を明黄色固体として得た。LCMS (ES, m/z) = 298.0/300.0 [M+1]+

【０５７９】

工程２：ｔｅｒｔ－ブチル ５－ブロモベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボキシラート(２００ｍｇ、０.６７１ｍｍｏｌ)、チオフェノール(８２.７μＬ、０.８０５ｍｍｏｌ)および炭酸セシウム(２６２ｍｇ、０.８０５ｍｍｏｌ)をジメチルスルホキシド(ＤＭＳＯ)(６.７ｍＬ)中で混合した。混合物をｒｔで、１０分間撹拌し、次いで９０℃で、光の下１時間加熱した。完了したら、反応混合物を冷却し、その後酢酸エチル(ＥｔＯＡｃ)で希釈した。有機相を水、次いで塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。次いで、溶媒を除去し、残渣をシリカゲルを通すフラッシュクロマトグラフィーで精製して、ｔｅｒｔ－ブチル ５－(フェニルチオ)ベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボキシラート(１９０ｍｇ、８７％収率)を得た。LCMS (ES, m/z) = 328.1 $[M+1]^+$

【０５８０】

工程３：ｔｅｒｔ－ブチル ５－(フェニルチオ)ベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボキシラート(６０.０ｍｇ、０.１８３ｍｍｏｌ)および１,３－ジメトキシベンゼン(４８.０μＬ、０.３６６ｍｍｏｌ)をCH_2Cl_2(１.７ｍＬ)に溶解し、トリフルオロ酢酸(ＴＦＡ)(１６７μＬ)を滴下した。溶液を完了するまでｒｔで撹拌し続けた。次いで、溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルを通すフラッシュクロマトグラフィーで精製して、５－(フェニルチオ)ベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボン酸を得た。(５０.０ｍｇ、１００％収率)。LCMS (ES, m/z) = 272.0 $[M+1]^+$

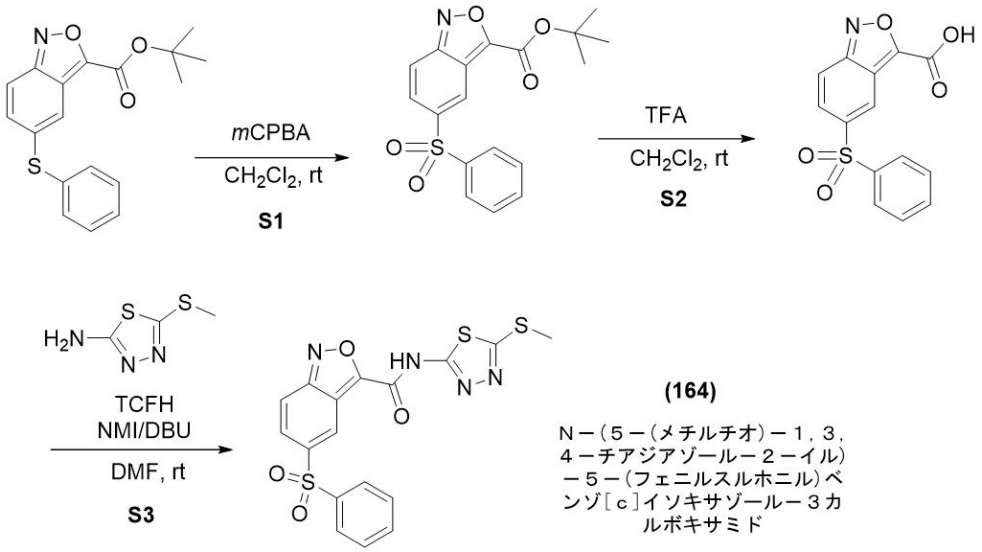
【０５８１】

工程４：Ｎ－(５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－５－(フェニルチオ)ベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボキサミドを、５－(フェニルチオ)ベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボン酸を使用して、実施例３９Ａの工程５に従い製造した。LCMS (ES, m/z) = 401.1 $[M+1]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.81 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.44-7.49 (4H, m), 7.32 (1H, d, J = 9.4 Hz), 2.72 (3H, s). [NHシグナル観察されず]

【０５８２】

実施例４３：Ｎ－(５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－５－(フェニルスルホニル)ベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３カルボキサミド(化合物１６４)

【化１１２】



工程１：実施例４２で製造したｔｅｒｔ－ブチル ５－(フェニルチオ)ベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボキシラート(１３０ｍｇ、０.３９７ｍｍｏｌ)をCH_2Cl_2(４ｍＬ)に溶解し、３－クロロペルオキシ安息香酸(ｍＣＰＢＡ)(１５１ｍｇ、０.８７４ｍｍｏｌ)をゆっくり添加した。得られた溶液をｒｔで撹拌した。完了したら、反応混合物を酢酸エチル(ＥｔＯＡｃ)で希釈し、１０％$Na_2S_2O_3$、水、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルを通すフラッシュクロマトグラフィー(０～３０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン)で精製して、ｔｅｒｔ－ブチル ５－(フェニルスルホニル)ベンゾ

[ｃ]イソキサゾール－３－カルボキシラート(１４０mg、９８％収率)を得た。LCMS (ES, m/z) = 360.1 $[M+1]^+$

【０５８３】

工程２：ｔｅｒｔ－ブチル ５－(フェニルスルホニル)ベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボキシラート(６０.０mg、０.１６７mmol)をCH_2Cl_2(１.５mL)に溶解し、トリフルオロ酢酸(ＴＦＡ)(１５２μL)を滴滴下した。溶液を完了までｒｔで撹拌した。次いで、溶媒を除去して、５－(フェニルスルホニル)ベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボン酸を白色固体(定量的収率)として得て、それをさらに精製することなく直接次工程で使用した。LCMS (ES, m/z) = 304.0 $[M+1]^+$

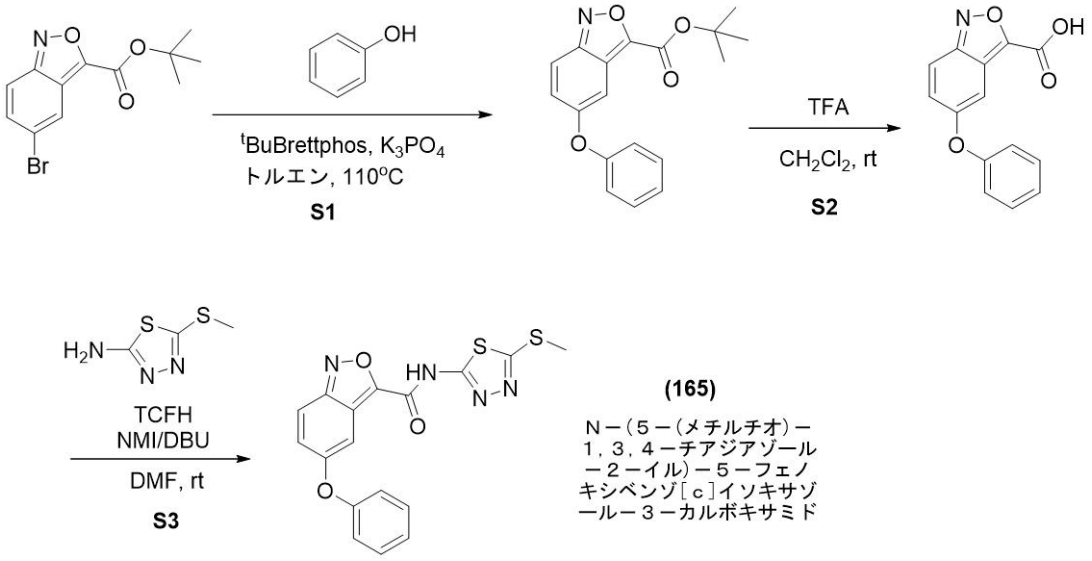
【０５８４】

工程３：Ｎ－(５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－５－(フェニルスルホニル)ベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３カルボキサミドを、５－(フェニルスルホニル)ベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボン酸を使用して、実施例３９Ａの工程５に従い製造した。LCMS (ES, m/z) = 433.1 $[M+1]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.87 (1H, s), 8.03 (2H, d, J = 7.7 Hz), 7.94 (1H, d, J = 9.4 Hz), 7.70-7.77 (2H, m), 7.65 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.72(3H, s). [NHシグナル観察されず]

【０５８５】

実施例４４：Ｎ－(５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－５－フェノキシベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボキサミド(化合物１６５)

【化１１３】



工程１：実施例３９Ａで製造したｔｅｒｔ－ブチル ５－ブロモベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボキシラート(２００mg、０.６７１mmol)、フェノール(９４.７mg、１.０１mmol)およびリン酸三カリウム(２８５mg、１.３４mmol)をトルエン(３.３５mL)中で混合した。混合物をアルゴンで脱気し、その後[^{t}ＢｕＢｒｅｔｔＰｈｏｓ Ｐｄ(アリル)]ＯＴｆ(１０７mg、０.１３４mmol)を添加し、１１０℃で３時間加熱した。反応混合物を冷却し酢酸エチル(ＥｔＯＡｃ)で希釈した。有機相を水、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。次いで、溶媒を除去し、残渣をシリカゲルを通すフラッシュクロマトグラフィーで精製して、ｔｅｒｔ－ブチル ５－フェノキシベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボキシラート(５０.０mg、２４％収率)を得た。LCMS (ES, m/z) = 312.1 $[M+1]^+$

【０５８６】

工程２：ｔｅｒｔ－ブチル ５－フェノキシベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボキシラート(５０.０mg、０.１６１mmol)をCH_2Cl_2(１.５mL)に溶解し、トリフルオロ酢酸(ＴＦＡ)(１４６μL)を滴下した。溶液を完了までｒｔで一夜撹拌し続けた。次いで

、溶媒を除去して、５－フェノキシベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボン酸(４０ｍｇ、９８％収率)を得て、それをさらに精製することなく使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳ，ｍ/ｚ）＝２５６.０［Ｍ+１］+

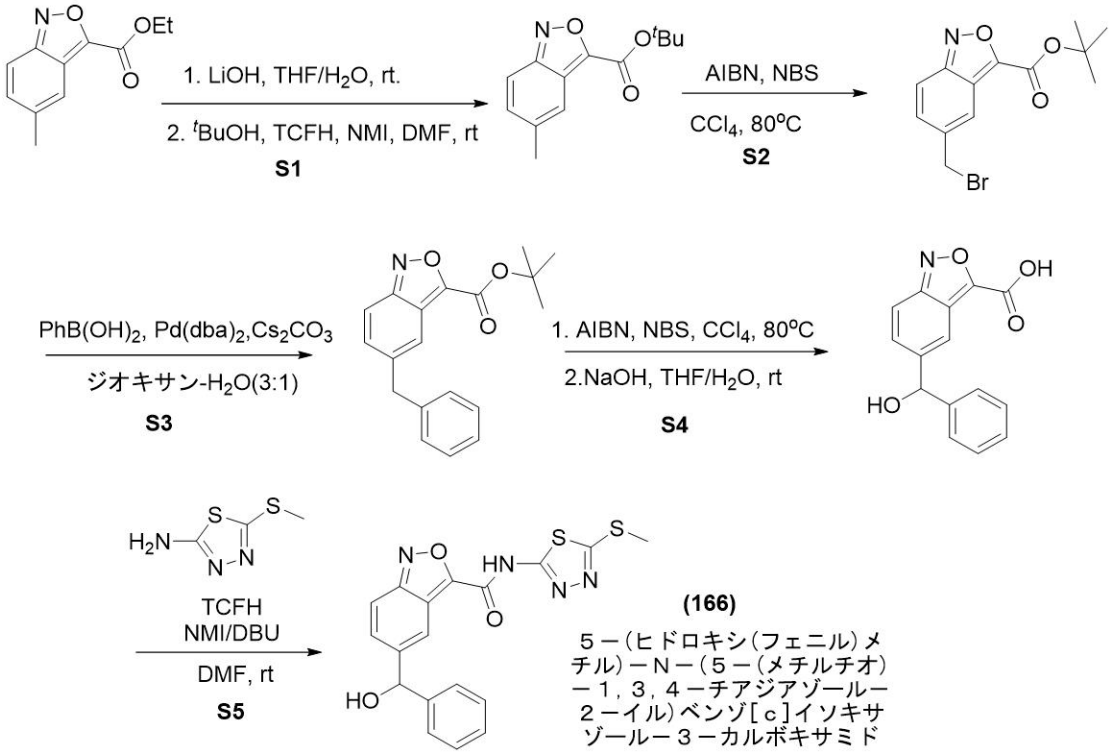
【０５８７】

工程３：Ｎ－(５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－５－フェノキシベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボキサミドを、５－フェノキシベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボン酸を使用して、実施例３９Ａの工程５に従い製造した。ＬＣＭＳ（ＥＳ，ｍ/ｚ）＝３８５.１［Ｍ+１］+．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ-d_6）δ ７.９２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９.５ Ｈｚ），７.５０（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝７.７ Ｈｚ），７.４３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９.７ Ｈｚ），７.３０（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝７.４ Ｈｚ），７.２１（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝７.９ Ｈｚ），７.０５（１Ｈ，ｓ），２.７１（３Ｈ，ｓ）．［ＮＨシグナル観察されず］

【０５８８】

実施例４５：５－(ヒドロキシ(フェニル)メチル)－Ｎ－(５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)ベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボキサミド(化合物１６６)

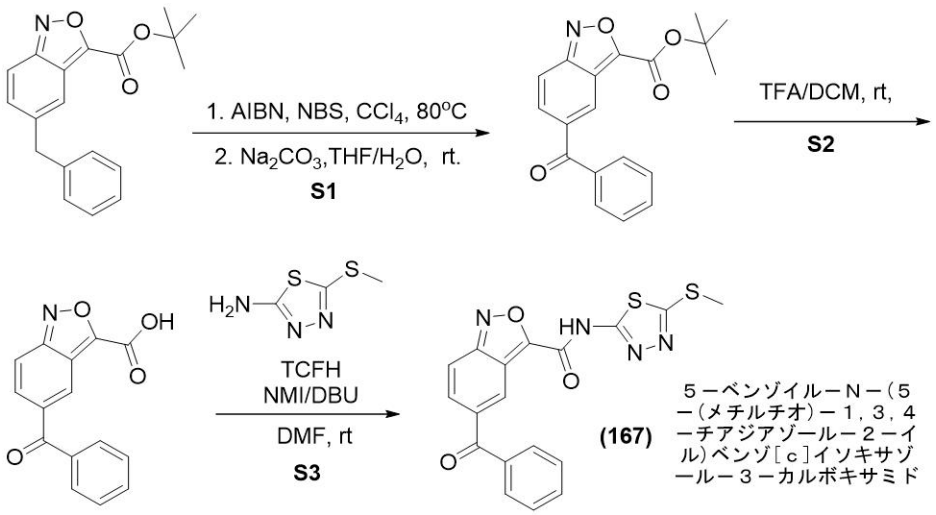
【化１１４】



工程１：エチル ５－メチルベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボキシラート(２.７０ｇ、１３.２ｍｍｏｌ)をテトラヒドロフラン(ＴＨＦ)(２２ｍＬ)／H_2O(２２ｍＬ)に溶解し、１Ｎ水酸化リチウム(１５.８ｍＬ、１５.８ｍｍｏｌ)を添加した。溶液を出発物質が完全に変換されるまで、撹拌し続けた。Ａｍｂｅｒｌｉｔｅ-１２０[Ｈ]を、次いで添加して、反応混合物を酸性化し、次いで濾過により除去した。濾液を濃縮し、残渣を無水Ｎ,Ｎ－ジメチルホルムアミド(ＤＭＦ)(４５ｍＬ)、ｔＢｕＯＨ(１.９４ｍＬ、２０.３ｍｍｏｌ)およびトリエチルアミン(１.８９ｍＬ、１３.５ｍｍｏｌ)に溶解した。この溶液を氷浴で冷却した。１－メチルイミダゾール(３.７８ｍＬ、４７.４ｍｍｏｌ)およびクロロ－Ｎ,Ｎ,Ｎ’,Ｎ’－テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート(ＴＣＦＨ)(４.１８ｇ、１４.９ｍｍｏｌ)を連続的に添加した。反応混合物を室温まで温め、一夜撹拌した。完了したら、反応混合物を酢酸エチル(ＥｔＯＡｃ)で希釈し、水、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルを通すフラッシュクロマトグラフィーで精製して、ｔｅｒｔ－ブチル ５－メチルベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボキシラート(２.７０ｇ

、８５％収率)を得た。LCMS (ES, m/z) = 234.1 [M+1]+
【０５８９】
工程２：ｔｅｒｔ－ブチル ５－メチルベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボキシラート(２.００ｇ、８.５７mmol)の四塩化炭素(４２mL)溶液に、Ｎ－ブロモスクシンイミド(ＮＢＳ)(１.８３ｇ、１０.３mmol)および２,２’－アゾビス(２－メチルプロピオニトリル)(ＡＩＢＮ)(１４１mg、０.８５７mmol)を室温で添加した。得られた混合物を１６時間、８０℃で撹拌した。反応混合物をｒｔに冷却し、をセライトで濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルを通すフラッシュクロマトグラフィー(０～１０％酢酸エチル(ＥｔＯＡｃ)／ヘキサン)で精製して、ｔｅｒｔ－ブチル ５－(ブロモメチル)ベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボキシラート(１.８０ｇ、６７％収率)を白色固体として得た。LCMS (ES, m/z) = 312.0/314.0 $[M+1]^+$
【０５９０】
工程３：ｔｅｒｔ－ブチル ５－(ブロモメチル)ベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボキシラート(１.００ｇ、３.２０mmol)およびフェニルボロン酸(３９１mg、３.２０mmol)をジオキサン(２６mL)およびH_2O(８.７mL)に溶解し、炭酸セシウム(３.１３ｇ、９.６１mmol)を添加した。懸濁液を脱気し、窒素をパージした(３×)。ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム(０)(５５.３mg、０.０９６１mmol)を添加し、懸濁液を窒素で脱気した(３×)。反応混合物を８０℃に加熱し、ＬＣＭＳでモニターした。一夜後、反応混合物をｒｔに冷却し、セライトで濾過した。濾液を酢酸エチル(ＥｔＯＡｃ)で希釈し、水、塩水で洗浄し、濃縮した。残渣をシリカゲルを通すフラッシュクロマトグラフィーで精製して、ｔｅｒｔ－ブチル ５－ベンジルベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボキシラート(７６０mg、７７％収率)を得た。LCMS (ES, m/z) = 310.1[M+1]$^+$
【０５９１】
工程４：ｔｅｒｔ－ブチル ５－ベンジルベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボキシラート(３３０mg、１.０７mmol)の四塩化炭素(１０mL)溶液に、Ｎ－ブロモスクシンイミド(２４７mg、１.３９mmol)および２,２’－アゾビス(２－メチルプロピオニトリル)(１７.５mg、０.１０７mmol)を、室温で添加した。得られた混合物を１６時間、８０℃で撹拌した。次いで、反応混合物を冷却し、酢酸エチル(ＥｔＯＡｃ)で希釈し、水、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、４５０mgの粗製ブロモ－中間体を得た。２５０mgの残渣をテトラヒドロフラン(ＴＨＦ)(５.３mL)および水(５.３mL)に溶解し、２Ｎ水酸化ナトリウム(５２３μL、１.０５mmol)を添加した。得られた混合物をｒｔで、２時間撹拌した。完了後、反応混合物をAmberlite IR-120[H]で酸性化し、濾過し、濃縮した。残渣をＣ１８逆相クロマトグラフィーで精製して、５－(ヒドロキシ(フェニル)メチル)ベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボン酸(６０.０mg、３５％収率)を得た。LCMS (ES, m/z) = 270.1 $[M+1]^+$
【０５９２】
工程５：５－(ヒドロキシ(フェニル)メチル)－Ｎ－(５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)ベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボキサミドを、５－(ヒドロキシ(フェニル)メチル)ベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボン酸を使用して、実施例３９Ａの工程５に従い製造した。LCMS (ES, m/z) = 399.1 $[M+1]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.11 (1H, s), 7.71 (1H, d, J = 9.3 Hz), 7.41 (3H, d, J = 6.5 Hz), 7.32 (2H, t, J = 7.4 Hz), 7.22 (1H, t, J = 7.3 Hz), 6.19 (1H, s), 5.79 (1H, s), 2.74 (3H, s). [NHシグナル観察されず]
【０５９３】
実施例４６：５－ベンゾイル－Ｎ－(５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)ベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボキサミド(化合物１６７)

【化１１５】



工程１：ｔｅｒｔ－ブチル ５－ベンジルベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボキシラート(５８０ｍｇ、１．８７ｍｍｏｌ)の四塩化炭素(１９ｍＬ)溶液に、Ｎ－ブロモスクシンイミド(７３４ｍｇ、４．１２ｍｍｏｌ)および２，２’－アゾビス(２－メチルプロピオニトリル)(３０．８ｍｇ、０．１８７ｍｍｏｌ)を、室温で添加した。得られた混合物を１６時間、８０℃で撹拌した。反応混合物をｒｔに冷却し、酢酸エチル(ＥｔＯＡｃ)で希釈し、水、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣をテトラヒドロフラン(ＴＨＦ)(１５．０ｍＬ)およびH_2O(３．７５ｍＬ)に溶解し、炭酸ナトリウム(７９６ｍｇ、７．５０ｍｍｏｌ)を添加した。得られた混合物をｒｔで一夜撹拌した。完了後、反応混合物をAmberlite IR-120[H]で酸性化し、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルを通すフラッシュクロマトグラフィーで精製して、ｔｅｒｔ－ブチル ５－ベンゾイルベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボキシラート(１７０ｍｇ、２８％収率)を得た。ＬＣＭＳ (ＥＳ, ｍ/ｚ) = 324.1[M+1]$^+$

【０５９４】

工程２：ｔｅｒｔ－ブチル ５－ベンゾイルベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボキシラート(６０．０ｍｇ、０．１８６ｍｍｏｌ)をCH_2Cl_2(１．７ｍＬ)に溶解し、トリフルオロ酢酸(ＴＦＡ)(１６９μＬ)を滴滴下した。溶液をｒｔで、２日間撹拌した。次いで、溶媒を除去して、粗製５－ベンゾイルベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボン酸(定量的収率)を得て、得られた残渣をさらに精製することなく使用した。ＬＣＭＳ (ＥＳ, ｍ/ｚ) = 268.1 [M+1]$^+$

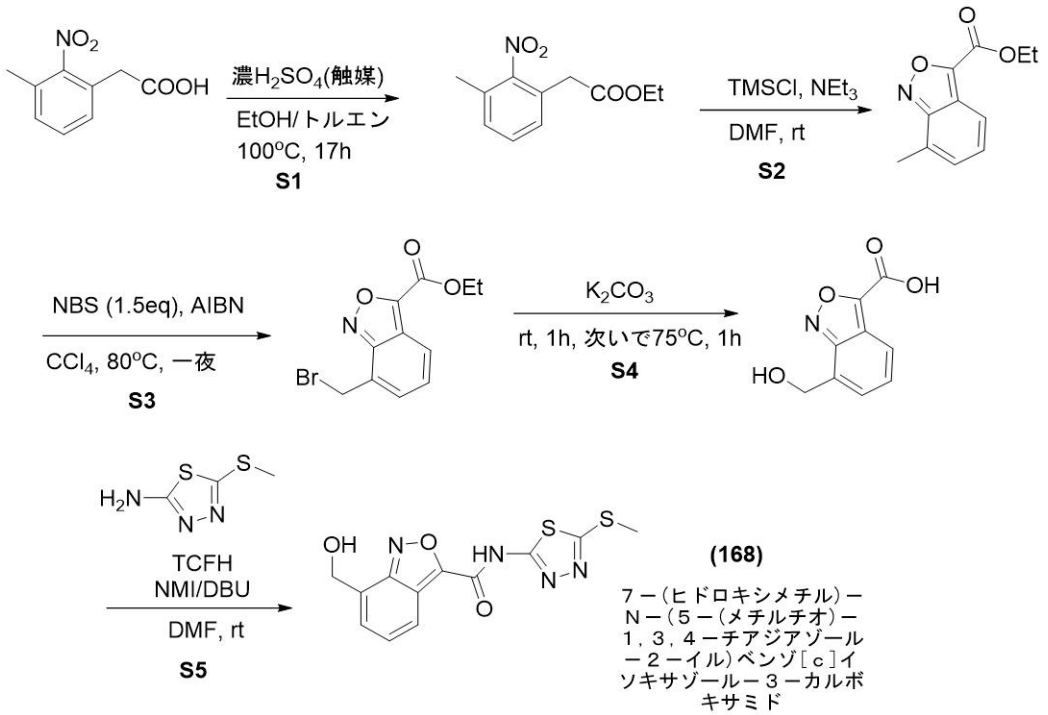
【０５９５】

工程３：５－ベンゾイル－Ｎ－(５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)ベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボキサミドを、粗製５－ベンゾイルベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボン酸を使用して、実施例３９Ａの工程５に従い製造した。ＬＣＭＳ (ＥＳ, ｍ/ｚ) = 397.1 [M+1]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.36 (1H, s), 7.96 (1H, d, J = 9.3 Hz), 7.80-7.85 (3H, m), 7.73 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.61 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.71 (3H, s). [NHシグナル観察されず]

【０５９６】

実施例４７：７－(ヒドロキシメチル)－Ｎ－(５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)ベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボキサミド(化合物１６８)

【化１１６】



工程１：火力乾燥したフラスコに、２－(３－メチル－２－ニトロフェニル)酢酸(３.００ｇ、１５.４ｍｍｏｌ)、トルエン(１１５ｍＬ)、硫酸(８１.９μＬ、１.５４ｍｍｏｌ)およびエタノール(ＥｔＯＨ)(３８ｍＬ)を入れた。フラスコにコンデンサーを設置し、溶液を１４時間還流した。溶媒を減圧下除去して、粗製エチル ２－(３－メチル－２－ニトロフェニル)アセテート(定量的収率)を得て、それをさらに精製することなく直接次工程で使用した。ＬＣＭＳ (ＥＳ, ｍ/ｚ) = ２２４.１[Ｍ+１]$^+$

【０５９７】

工程２：エチル ２－(３－メチル－２－ニトロフェニル)アセテート(３.４０ｇ、１５.２ｍｍｏｌ)をＮ,Ｎ－ジメチルホルムアミド(ＤＭＦ)(７６ｍＬ)に溶解し、トリエチルアミン(ＮＥｔ$_3$)(１０.６ｍＬ、７６.２ｍｍｏｌ)およびクロロトリメチルシラン(ＴＭＳＣｌ)(９.６７ｍＬ、７６.２ｍｍｏｌ)で連続的に処理した。得られた混合物を室温で２７日間撹拌した。完了したら、反応混合物を氷冷希ＨＣｌに注加し、酢酸エチル(ＥｔＯＡｃ)で抽出し、有機相を濃縮し、シリカゲルを通すフラッシュクロマトグラフィーで精製して、エチル ７－メチルベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボキシラート(２.９０ｇ、９３％収率)を得た。ＬＣＭＳ (ＥＳ, ｍ/ｚ) = ２０６.１ [Ｍ+１]$^+$

【０５９８】

工程３：エチル ７－メチルベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボキシラートの四塩化炭素(２４ｍＬ)溶液に、Ｎ－ブロモスクシンイミド(１.３０ｇ、７.３１ｍｍｏｌ)および２,２’－アゾビス(２－メチルプロピオニトリル)(１６０ｍｇ、０.９７５ｍｍｏｌ)を室温で添加した。得られた混合物を１６時間、８０℃で撹拌した。次いで、反応混合物をｒｔに冷却し、をセライトで濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルを通すフラッシュクロマトグラフィー(０～１０％酢酸エチル(ＥｔＯＡｃ)／ヘキサン)で精製して、エチル ７－(ブロモメチル)ベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボキシラート(６６０ｍｇ、４８％収率)(ＬＣＭＳ (ＥＳ, ｍ/ｚ) = ２８４.０/２８６.０ [Ｍ+１]+)およびエチル ７－(ジブロモメチル)ベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボキシラート(６４０ｍｇ、３６％収率)(ＬＣＭＳ (ＥＳ, ｍ/ｚ) =３６１.９/３６３.９ [Ｍ+１]$^+$)を得た

【０５９９】

工程４：エチル ７－(ブロモメチル)ベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボキシラート(５０.０ｍｇ、０.１７６ｍｍｏｌ)をテトラヒドロフラン(ＴＨＦ)(８.８ｍＬ)に溶解し、Ｈ$_2$

Ｏ(８．８ｍＬ)および炭酸カリウム(５３．５ｍｇ、０．３８７ｍｍｏｌ)を添加した。得られた溶液を７５℃で１時間撹拌した。反応混合物をｒｔに冷却し、Ａｍｂｅｒｌｉｔｅ ＩＲ-１２０[Ｈ]で酸性化した。樹脂を濾別し、濾液を濃縮して、粗製７－(ヒドロキシメチル)ベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボン酸(３５．０ｍｇ、定量的収率)を得て、それをさらに精製することなく使用した。ＬＣＭＳ (ＥＳ, ｍ/ｚ) = １９４．０ [Ｍ+１]$^{+}$

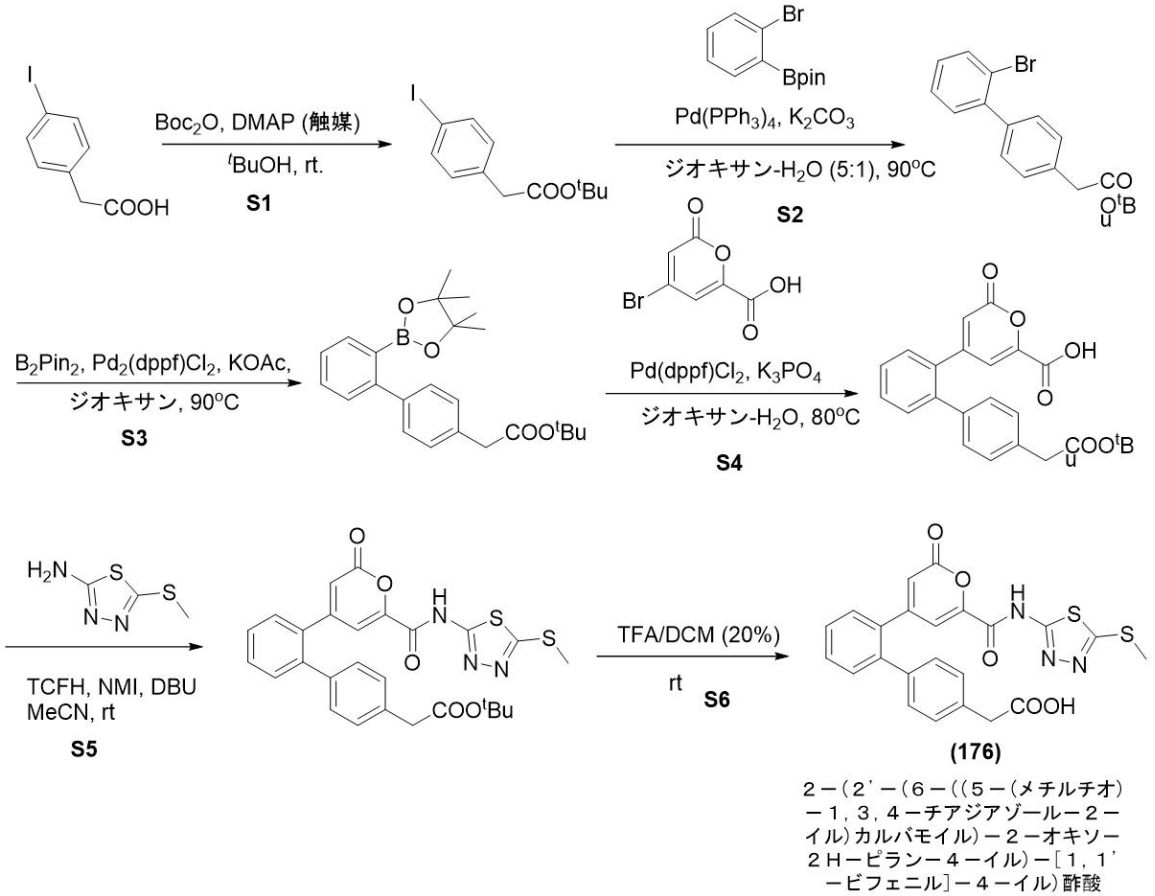
【０６００】

工程５：７－(ヒドロキシメチル)－Ｎ－(５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)ベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボキサミドを、７－(ヒドロキシメチル)ベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボン酸を使用して、実施例３９Ａの工程５に従い製造した。ＬＣＭＳ (ＥＳ, ｍ/ｚ) = ３２３．０ [Ｍ+１]$^{+}$. ^{1}Ｈ ＮＭＲ (４００ ＭＨｚ, ＤＭＳＯ-d_6) δ ７．９７ (１Ｈ, ｓ), ７．４３ (１Ｈ, ｄ, Ｊ = ６．３ Ｈｚ), ７．２８ (１Ｈ, ｓ), ５．４８ (１Ｈ, ｓ), ４．８３ (２Ｈ, ｓ), ２．７１ (３Ｈ, ｓ). [ＮＨシグナル観察されず]

【０６０１】

実施例４８：２－(２’－(６－((５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)カルバモイル)－２－オキソ－２Ｈ－ピラン－４－イル)－[１,１’－ビフェニル]－４－イル)酢酸(化合物１７６)

【化１１７】



工程１：ジ－ｔｅｒｔ－ブチル ジカーボネート(３．３３ｇ、１５．３ｍｍｏｌ)および４－ジメチルアミノピリジン(１８６ｍｇ、１．５３ｍｍｏｌ)を４－ヨードフェニル酢酸(２．００ｇ、７．６３ｍｍｏｌ)のｔＢｕＯＨ(１５．３ｍＬ)溶液に、窒素下添加した。混合物を室温で２４時間撹拌した。次いで、反応混合物を濃縮乾固し、粗製物質をシリカゲルを通すフラッシュクロマトグラフィー(０～１０％酢酸エチル(ＥｔＯＡｃ)／ヘキサン)で精製して、ｔｅｒｔ－ブチル ２－(４－ヨードフェニル)アセテートを無色油状物として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ (４００ ＭＨｚ, $CHCl_3$-d): δ ７．６４ (２Ｈ, ｄ, Ｊ = ８．１ Ｈｚ), ７．０２ (２Ｈ, ｄ, Ｊ = ７．９ Ｈｚ), ３．４６ (２Ｈ, ｓ), １．４３ (９Ｈ, ｓ)

【０６０２】

工程２：ｔｅｒｔ－ブチル ２－(４－ヨードフェニル)アセテート(４００mg、１.２６ｍmol)、２－ブロモフェニルボロン酸(１７７μL、１.５１mmol)および炭酸カリウム(３４８mg、２.５１mmol)をジオキサン(５.２４mL)およびH_2O(１.０５mL)に溶解した。溶液をアルゴンで脱気し、その後テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(７２.６mg、０.０６２９mmol)を添加した。反応混合物を再びアルゴンで脱気し、その後９０℃で一夜加熱した。反応混合物をｒｔに冷却し、酢酸エチル(ＥｔＯＡｃ)で希釈し、水、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルを通すフラッシュクロマトグラフィー(０～２５％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン)で精製して、ｔｅｒｔ－ブチル ２－(２’－ブロモ－[１,１’－ビフェニル]－４－イル)アセテート(０.１５０ｇ、３４％収率)を無色油状物として得た。^{1}H NMR (400 MHz, $CHCl_3$-d): δ_H 7.66 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.30-7.37 (6H, m), 7.17-7.21 (1H, m), 3.59 (2H, s), 1.47 (9H, s)

【０６０３】

工程３：ｔｅｒｔ－ブチル ２－(２’－ブロモ－[１,１’－ビフェニル]－４－イル)アセテート(５５０mg、１.５８mmol)をジオキサン(７.９２mL)に溶解し、溶液をアルゴンで脱気した。カリウムアセテート(４６６mg、４.７５mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン(５２３mg、２.０６mmol)および１,１’－ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンジクロロパラジウム(II)(１１６mg、０.１５８mmol)を連続的に添加した。溶液を再びアルゴンで脱気し、９０℃で一夜加熱した。次いで、溶媒を除去し、残渣をヘキサン／酢酸エチル(ＥｔＯＡｃ)(５：１)に溶解した。黒色固体をセライトパットで濾過し、濾液を濃縮して、褐色油状物を得て、それをシリカゲルを通すフラッシュクロマトグラフィー(０～２０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン)で精製して、ｔｅｒｔ－ブチル ２－(２’－(４,４,５,５－テトラメチル－１,３,２－ジオキサボロラン－２－イル)－[１,１’－ビフェニル]－４－イル)アセテート(０.５８ｇ、６５％収率)を得た。LCMS (ES, m/z) = 417.2 $[M+23]^+$

【０６０４】

工程４：ｔｅｒｔ－ブチル ２－(２’－(４,４,５,５－テトラメチル－１,３,２－ジオキサボロラン－２－イル)－[１,１’－ビフェニル]－４－イル)アセテート(２００mg、０.５０７mmol)、４－ブロモ－２－オキソ－２Ｈ－ピラン－６－カルボン酸(１３３mg、０.６０９mmol)およびリン酸三カリウム(３２３mg、１.５２mmol)をジオキサン(２.１１mL)およびH_2O(４２３μL)中で混合した。混合物をアルゴンで脱気し、その後１,１’－ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンジクロロパラジウム(II)(３７.１mg、０.０５０７mmol)を添加し、再びアルゴンで脱気した。得られた混合物を８５℃で、アルゴン下、５時間加熱した。完了したら、得られた混合物をセライトパッドで濾過した。溶媒を減圧下除去し、粗製物質をＣ１８逆フラッシュクロマトグラフィー(０～５０％ＭｅＣＮ／H_2O)で精製して、４－(４’－(２－(ｔｅｒｔ－ブトキシ)－２－オキソエチル)－[１,１’－ビフェニル]－２－イル)－２－オキソ－２Ｈ－ピラン－６－カルボン酸(０.０３０ｇ、１５％収率)を得た。LCMS (ES, m/z) = 429.1 $[M+23]^+$

【０６０５】

工程５：ｔｅｒｔ－ブチル ２－(２’－(６－((５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)カルバモイル)－２－オキソ－２Ｈ－ピラン－４－イル)－[１,１’－ビフェニル]－４－イル)アセテートを、４－(４’－(２－(ｔｅｒｔ－ブトキシ)－２－オキソエチル)－[１,１’－ビフェニル]－２－イル)－２－オキソ－２Ｈ－ピラン－６－カルボン酸を使用して、実施例３９Ａの工程５に従い製造した。LCMS (ES, m/z) = 536.1 $[M+1]^+$

【０６０６】

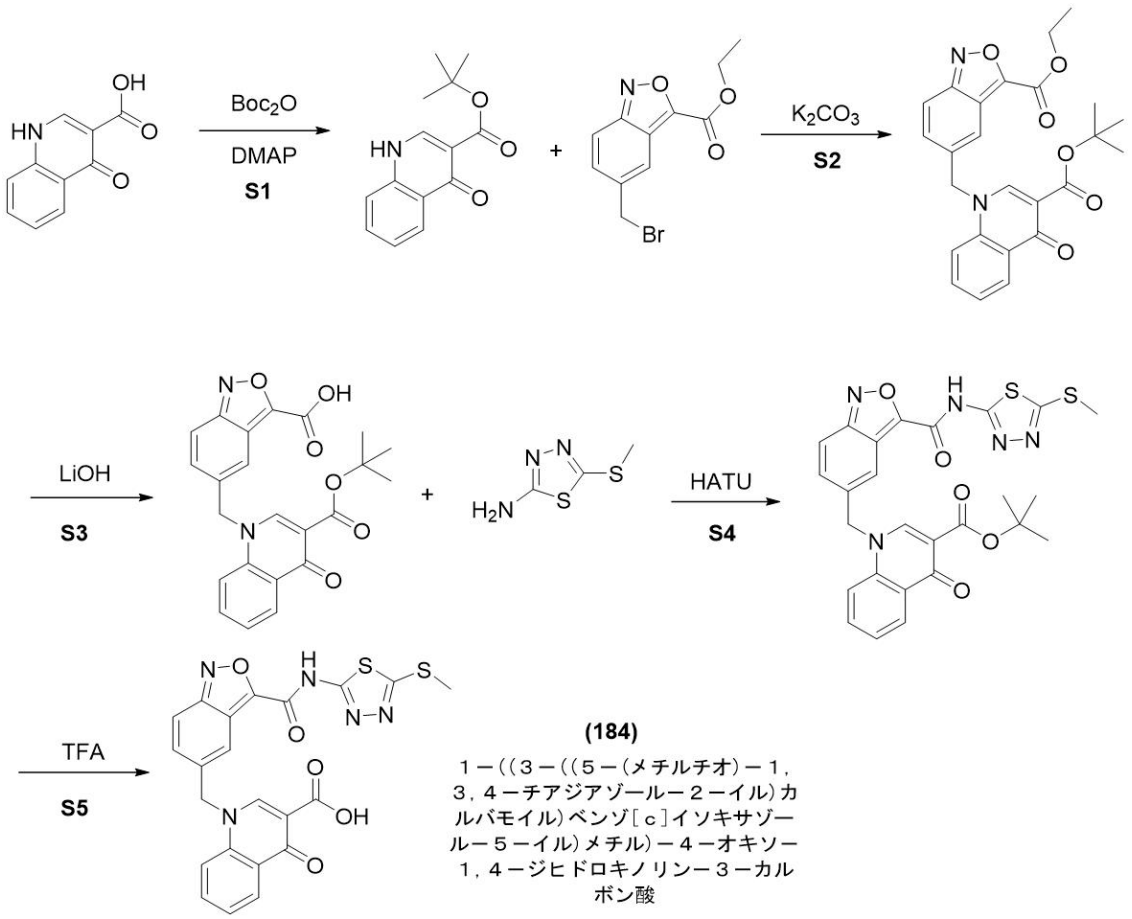
工程６：ｔｅｒｔ－ブチル ２－(２’－(６－((５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)カルバモイル)－２－オキソ－２Ｈ－ピラン－４－イル)－[１,１’－ビフェニル]－４－イル)アセテート(１８.５mg、０.０３４４mmol)および１,３－ジメトキシベンゼン(９.０２μL、０.０６８９mmol)をCH_2Cl_2(６２６μL)に溶解し、トリフルオロ酢酸(ＴＦＡ)(６２.６μL)を添加した。得られた溶液を出発物質が完全に消費さ

れるまで、ｒｔで撹拌した。次いで、溶媒を除去し、残渣をＣ１８逆相クロマトグラフィーで精製して、１０mgの褐色固体を得て、それをＭｅＯＨで洗浄して、２－(２’－(６－((５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)カルバモイル)－２－オキソ－２Ｈ－ピラン－４－イル)－[１,１’－ビフェニル]－４－イル)酢酸(６.５mg、３９％収率)を灰白色粉末として得た。LCMS (ES, m/z) = 480.1 [M+1]+. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ_H 7.48-7.60 (4H, m), 7.26 (4H, s), 7.00 (1H, s), 6.42 (1H, s), 3.56 (2H, s), 2.70 (3H, s). [COOHおよびNHシグナル観察されず]

【０６０７】

実施例４９：１－((３－((５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)カルバモイル)ベンゾ[ｃ]イソキサゾール－５－イル)メチル)－４－オキソ－１,４－ジヒドロキノリン－３－カルボン酸(化合物１８４)

【化１１８】



(184)
１－((３－((５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)カルバモイル)ベンゾ[ｃ]イソキサゾール－５－イル)メチル)－４－オキソ－１,４－ジヒドロキノリン－３－カルボン酸

工程１：４－オキソ－１,４－ジヒドロキノリン－３－カルボン酸(１.０当量、５００mg、２.５９mmol)、ジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカーボネート(Boc_2O)(１.５当量、８６５mg、３.８９mmol)および４－ジメチルアミノピリジン(ＤＭＡＰ)(０.５当量、１５８mg、１.３０mmol)の無水テトラヒドロフラン(ＴＨＦ)(１０mL)溶液を、Ａｒ雰囲気下、ｒｔで一夜撹拌した。反応混合物を１Ｍ　ＨＣｌ(２８mL)で処理し、ｒｔで、１０分間撹拌した。反応混合物を２Ｍ　ＮａＯＨ(水性)溶液でｐＨ８とし、酢酸エチル(ＥｔＯＡｃ)(３×２０mL)で抽出した。合わせた有機抽出物の懸濁液を濾過して、粗製ｔｅｒｔ－ブチル ４－ヒドロキシキノリン－３－カルボキシラート(１６０mg、２５％収率)を灰白色固体として得て、それをさらに精製することなく使用した。LCMS (ES, m/z) = 244.1 $[M+H]^+$

【０６０８】

工程２：ｔｅｒｔ－ブチル １－((３－((５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)カルバモイル)ベンゾ[ｃ]イソキサゾール－５－イル)メチル)－４－オキソ－１

,４－ジヒドロキノリン－３－カルボキシラートを、ｔｅｒｔ－ブチル ４－ヒドロキシキノリン－３－カルボキシラートから、実施例９の工程１～３に従い、製造した。LCMS (ES, m/z) = 550.1 [M+H]+

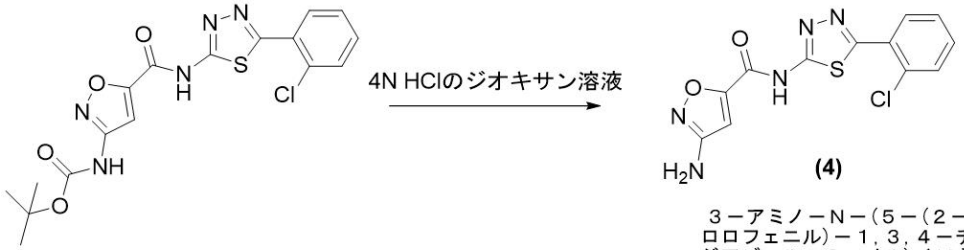
【０６０９】

工程３：ｔｅｒｔ－ブチル １－((３－((５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)カルバモイル)ベンゾ[ｃ]イソキサゾール－５－イル)メチル)－４－オキソ－１,４－ジヒドロキノリン－３－カルボキシラート(１.０当量、３４.６mg、６３.０μmol)およびトリフルオロ酢酸(２０７当量、９９８μL、１３.０mmol)の無水ジクロロメタン(ＤＣＭ)(５.００mL)溶液を、激しくｒｔで、３２時間撹拌した。溶媒を回転蒸発により除去し、粗製物をＭｅＣＮおよび水で摩砕した。固体を濾過し、乾燥させて、１－((３－((５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)カルバモイル)ベンゾ[ｃ]イソキサゾール－５－イル)メチル)－４－オキソ－１,４－ジヒドロキノリン－３－カルボン酸(２３.７mg、７６％収率)を明黄色固体として得た。LCMS (ES, m/z) = 494.1 [M+H]+. 1H NMR (DMSO-d6, 400 MHz): δ 9.37 (1H, s), 8.42 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.84-7.95 (4H, m), 7.64 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.43 (1H, d, J = 9.4 Hz), 6.00 (2H, s), 2.74 (3H, s)

【０６１０】

実施例５０：３－アミノ－Ｎ－(５－(２－クロロフェニル)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)イソキサゾール－５－カルボキサミド(化合物４)

【化１１９】



３－アミノ－Ｎ－(５－(２－クロロフェニル)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)イソキサゾール－５－カルボキサミド

工程１：ｔｅｒｔ－ブチルＮ－[５－[[５－(２－クロロフェニル)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル]カルバモイル]イソキサゾール－３－イル]カルバメートを、３－(ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ)イソキサゾール－５－カルボン酸を使用して、実施例１に従って製造した。LCMS (ES, m/z) = 422.44 [M+H]+. 1H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 13.80 (s, 1H), 10.69 (s, 1H), 8.15 (d, J = 7.5Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.71 (dd, J = 7.8, 1.5Hz, 1H), 7.65 - 7.51 (m, 2H), 1.50 (s, 9H)

【０６１１】

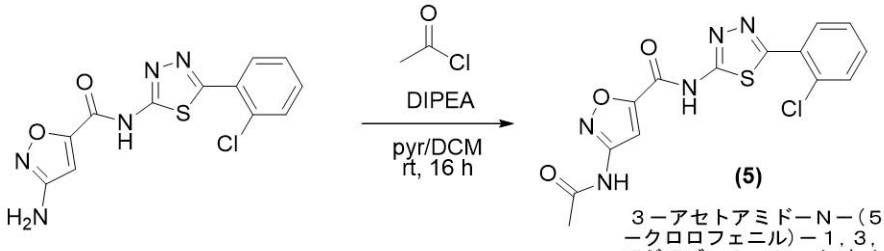
工程２：酢酸エチル(ＥｔＯＡｃ)(７mL)にｔｅｒｔ－ブチルＮ－[５－[[５－(２－クロロフェニル)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル]カルバモイル]イソキサゾール－３－イル]カルバメート(１.００当量、３００mg、０.７１１mmol)を懸濁し、４Ｎ ＨＣｌのジオキサン溶液(２mL)を添加し、ｒｔで撹拌した。混合物は均一にならなかった。２時間後、さらに４Ｎ ＨＣｌのジオキサン溶液(２mL)を添加し、一夜撹拌した。ｒｔで１６時間後、反応は未だ不完全であった。混合物を濃縮乾固した。粗製残渣を酢酸エチル(ＥｔＯＡｃ)(２０mL)およびＮ,Ｎ－ジメチルホルムアミド(ＤＭＦ)(１mL)に再懸濁し、４Ｎ ＨＣｌのジオキサン溶液(２mL)を添加し、撹拌し続けた。１６時間後、反応は不完全であった。さらに４Ｎ ＨＣｌのジオキサン溶液(４mL)を添加し、５５℃油浴に入れて、混合物を均質とした。２時間後、ＬＣＭＳは完全な脱保護を示した。減圧下濃縮し、粗製物質を直接Ｃ１８逆相クロマトグラフィー(４０ｇ Ｃ１８、０～１００％ＭｅＣＮ／H_2O)で精製した。生成物は約５０～６０％アセトニトリル(ＭｅＣＮ)で溶出した。適切なフラクションを合併し、濃縮して、３－アミノ－Ｎ－[５－(２－クロロフェニル)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル]イソキサゾール－５－カルボキサミド(６

８ｍｇ、３０％収率)を白色固体として得た。ＬＣＭＳ(ＥＳ，ｍ/ｚ) = 322.25 [M+1]+. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.58 (s, 1H), 8.28 - 8.04 (m, 1H), 7.71 (dd, J = 7.8, 1.5Hz, 1H), 7.63 - 7.52 (m, 2H), 6.94 (s, 1H), 6.02 (s, 2H)

【０６１２】

実施例５１：３－アセトアミド－Ｎ－(５－(２－クロロフェニル)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)イソキサゾール－５－カルボキサミド(化合物５)

【化１２０】



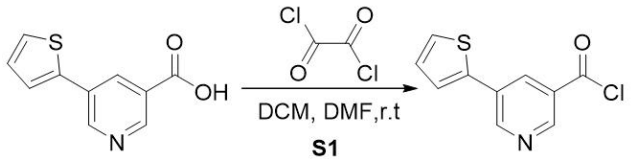
３－アセトアミド－Ｎ－(５－(２－クロロフェニル)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)イソキサゾール－５－カルボキサミド

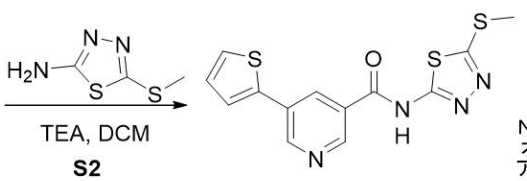
アセチルクロライド(１．１０当量、０．００７１ｍＬ、０．０９９１ｍｍｏｌ)を３－アミノ－Ｎ－[５－(２－クロロフェニル)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル]イソキサゾール－５－カルボキサミド(１．００当量、２９ｍｇ、０．０９０１ｍｍｏｌ)のジクロロメタン(ＤＣＭ)(２ｍＬ)およびピリジン(Ｐｙ)(１ｍＬ)混液に添加した。ジイソプロピルエチルアミン(ＤＩＰＥＡ)(３．００当量、０．０４７ｍＬ、０．２７０ｍｍｏｌ)を添加し、混合物をｒｔで一夜撹拌した。１６時間後、ＬＣＭＳにより、反応は完了したと認められた。揮発物を減圧下除去し、粗製物質をＣ１８逆相クロマトグラフィー(２０ｇ　Ｃ１８、０～１００％ＭｅＣＮ／０．１％水性ギ酸)で精製した。生成物は約５０％アセトニトリル(ＭｅＣＮ)で溶出する。適切なフラクションを合わせ、濃縮して、３－アセトアミド－Ｎ－[５－(２－クロロフェニル)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル]イソキサゾール－５－カルボキサミド(５．０ｍｇ、１３％収率)を白色固体として得た。LCMS (ES, m/z) = 364.15 [M+1]+. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.05 (d, J = 12.4Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.61 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.51 - 7.41 (m, 2H), 7.40 - 7.15 (m, 1H), 2.09 (s, 3H)

【０６１３】

実施例５２：Ｎ－(５－(メチルチオ)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)－５－(チオフェン－２－イル)－ニコチンアミド(化合物９６)

【化１２１】





Ｎ－(５－(メチルチオ)－１，３，４－チアジアゾール－２－イル)－５－(チオフェン－２－イル)－ニコチンアミド

工程１：撹拌中の５－(チオフェン－２－イル)ニコチン酸(２００ｍｇ、０．９７５ｍｍｏｌ、１．００当量)のジクロロメタン(ＤＣＭ)(５ｍＬ)溶液に、塩化オキサリル(７４２ｍｇ、５．８５０ｍｍｏｌ、６当量)を０℃で、次いでＮ,Ｎ－ジメチルホルムアミド(ＤＭＦ)(０．０

１ｍｌ)を添加した。得られた混合物を２時間、室温で撹拌した。得られた混合物を減圧下濃縮して、５－(チオフェン－２－イル)ニコチノイルクロライド(２００ｍｇ)を粗製生成物として得て、それをさらに精製することなく直接次工程で使用した。

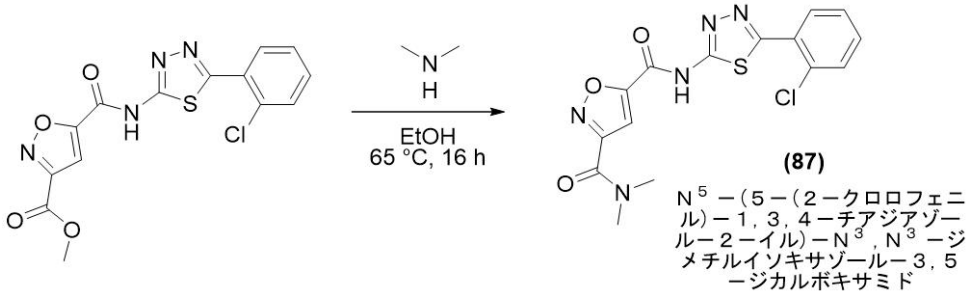
【０６１４】

工程２：粗製５－(チオフェン－２－イル)ニコチノイルクロライドを、ＤＣＭ(１ｍｌ)で希釈した。トリエチルアミン(ＴＥＡ)(６０ｍｇ、０.５８５ｍｍｏｌ、３当量)および５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－アミン(５７ｍｇ、０.３９０ｍｍｏｌ、２当量)を室温で添加した。得られた溶液を１２時間、０℃で撹拌した。得られた混合物を濾過し、フィルターケーキをアセトニトリル(ＭｅＣＮ)(３×１０ｍＬ)で洗浄した。これにより、Ｎ－[５－(メチルスルファニル)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル]－５－(チオフェン－２－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(７.２ｍｇ、１１％収率)を白色固体として得た。LCMS (ES, m/z) = 335.1 $[M+H]^+$. ^{1}HNMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.40 (br, 1H), 9.15 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.80 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 4.8, 3.6 Hz, 1H), 2.77 (s, 3H)

【０６１５】

実施例５３：N^5－(５－(２－クロロフェニル)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－N^3,N^3－ジメチルイソキサゾール－３,５－ジカルボキサミド(化合物８７)

【化１２２】



(87)

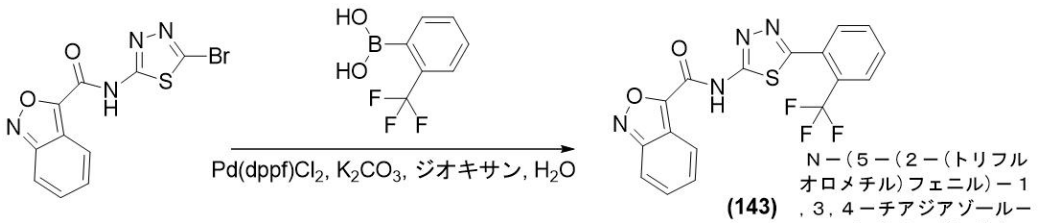
N^5－(５－(２－クロロフェニル)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－N^3,N^3－ジメチルイソキサゾール－３,５－ジカルボキサミド

大きな密封ＭＷバイアル中のメチル ５－[[５－(２－クロロフェニル)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル]カルバモイル]イソキサゾール－３－カルボキシラート(１.００当量、４０ｍｇ、０.１１０ｍｍｏｌ)のエタノール(ＥｔＯＨ)(１ｍＬ)懸濁液に、ジメチルアミン(３３％ＥｔＯＨ溶液)(２０.０当量、１.０ｍＬ、２.１９ｍｍｏｌ)を添加し、混合物を７０℃油浴一夜加熱した。１６時間後、揮発物を減圧下除去し、粗製Ｃ１８逆相クロマトグラフィー(３０ｇ Ｃ１８、０～１００％ＭｅＣＮ／H_2O)で精製した。適切なフラクションを合併し、濃縮して、N^5－(５－(２－クロロフェニル)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－N^3,N^3－ジメチルイソキサゾール－３,５－ジカルボキサミド(３ｍｇ、７％収率)を白色固体として得た。LCMS (ES, m/z) = 378.23 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.08 (br.s, 1H), 8.14 (d, J = 7.4Hz, 1H), 7.81 - 7.42 (m, 4H), 3.12 (s, 3H), 3.03 (s, 3H)

【０６１６】

実施例５４：Ｎ－(５－(２－(トリフルオロメチル)フェニル)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)ベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボキサミド(化合物１４３)

【化１２３】



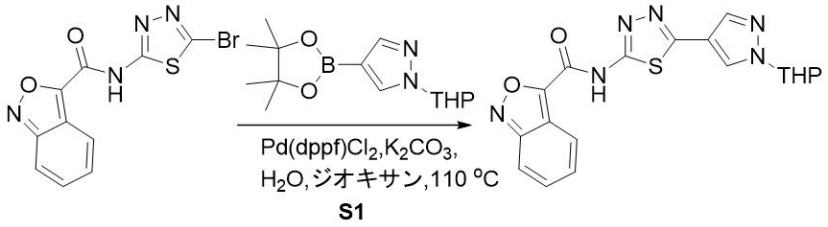
(143) Ｎ－(５－(２－(トリフルオロメチル)フェニル)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)ベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボキサミド

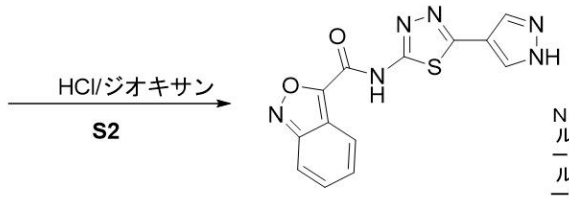
ジオキサン(１mL)およびＨ２Ｏ(０.２mL)中のＮ－(５－ブロモ－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－２,１－ベンゾオキサゾール－３－カルボキサミド(８０mg、０.２４６mmol、１当量)および２－(トリフルオロメチル)フェニルボロン酸(９４mg、０.４９５mmol、２.０１当量)の混合物に、Ｋ２ＣＯ３(１０２mg、０.７３８mmol、３.００当量)および[１,１’－ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(Ｐｄ(ｄｐｐｆ)Ｃｌ２)(３６mg、０.０４９mmol、０.２０当量)を室温で添加した。反応混合物をマイクロ波照射で、３０分間、１３０℃で照射した。得られた溶液を減圧下濃縮し、残渣をＰｒｅｐ－ＨＰＬＣ(条件：Xselect CSH C18 OBDカラム３０×１５０mm ５μm、ｎ；移動相、アセトニトリル(ＭｅＣＮ)および水(０.０５％ＴＦＡ)、勾配：５０％水(０.０５％ＴＦＡ)から最大５８％水(０.０５％ＴＦＡ)を８分間、５８％に２分間保持)で精製して、Ｎ－(５－(２－(トリフルオロメチル)フェニル)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)ベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボキサミド(５.８mg、６％収率)を白色固体として得た。LCMS (ES, m/z) = 391.1[M+1]+. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.12 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.89 - 7.85 (m, 4H), 7.59-7.55 (m, 1H), 7.41-7.37 (m, 1H)

【０６１７】

実施例５５：Ｎ－(５－(１Ｈ－ピラゾール－４－イル)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)ベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボキサミド(化合物１４５)

【化１２４】





(145) Ｎ－(５－(１Ｈ－ピラゾール－４－イル)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)ベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボキサミド

工程１：窒素下、Ｎ－[５－(１Ｈ－ピラゾール－４－イル)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル]－２,１－ベンゾオキサゾール－３－カルボキサミド(２００mg、０.６４０mmol、１当量)、１－(ｏｘａｎ－２－イル)－４－(４,４,５,５－テトラメチル－１,３,２－ジオキサボロラン－２－イル)ピラゾール(１９９mg、０.７１５mmol、１.１２当量)、[１,１’－ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(Ｐｄ(ｄｐｐｆ)Ｃｌ２)(５１mg、０.０７０mmol、０.１１当量)およびＫ２ＣＯ３(１６０mg、１.１６mmol、１.８１当量)のジオキサン(９mL)およびＨ２Ｏ(１.５mL)溶液をマイクロ波照射で、４５分間、１１０℃で照射した。次いで、混合物を減圧下濃縮し、残渣を石

油エーテル：酢酸エチル(１：１)で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、Ｎ－(５－(１－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル)－１Ｈ－ピラゾール－４－イル)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)ベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボキサミド(１８０mg、７０.９０％)を褐色固体として得た。LCMS (ES, m/z) = 397.1 $[M+H]^+$

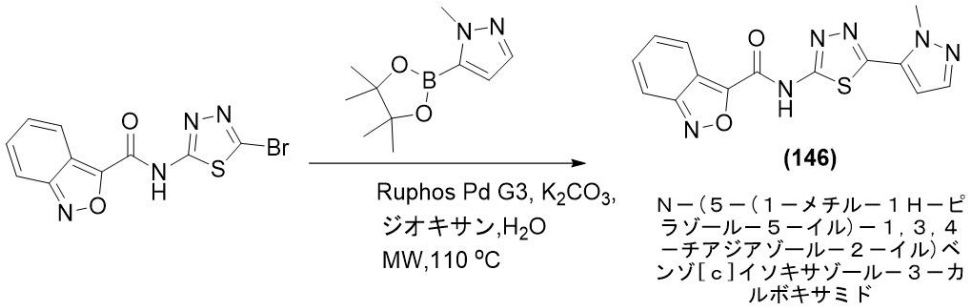
【０６１８】

工程２：Ｎ－(５－(１－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル)－１Ｈ－ピラゾール－４－イル)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)ベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボキサミド(１５０mg、０.３７８mmol、１当量)のＨＣｌ(４Ｍ)の１,４－ジオキサン溶液(１.５mL)中の溶液を、１時間、室温で撹拌し、次いで得られた溶液を減圧下濃縮した。粗製生成物をＰｒｅｐ－ＨＰＬＣ(条件：Xselect CSH C18 OBDカラム３０×１５０mm　５μm、ｎ；移動相Ａ：アセトニトリル(ＭｅＣＮ)、移動相Ｂ：水(０.０５％ＴＦＡ)；流速：６０mL／分；勾配：１５％Ｂ～４０％Ｂを８分間、４０％Ｂ～４０％Ｂを１０分間、４０％Ｂ；波長：２５４／２２０nm)で精製して、Ｎ－(５－(１Ｈ－ピラゾール－４－イル)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)ベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボキサミド(１０.５mg、８.９％収率)を黄色固体として得た。LCMS (ES, m/z) = 313.1 $[M+H]^+$. ^{1}HNMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.36-8.20 (br, 2H), 8.12 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 8.8, 6.4 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 8.8, 6.4 Hz, 1H)

【０６１９】

実施例５６：Ｎ－(５－(１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)ベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボキサミド(化合物１４６)

【化１２５】



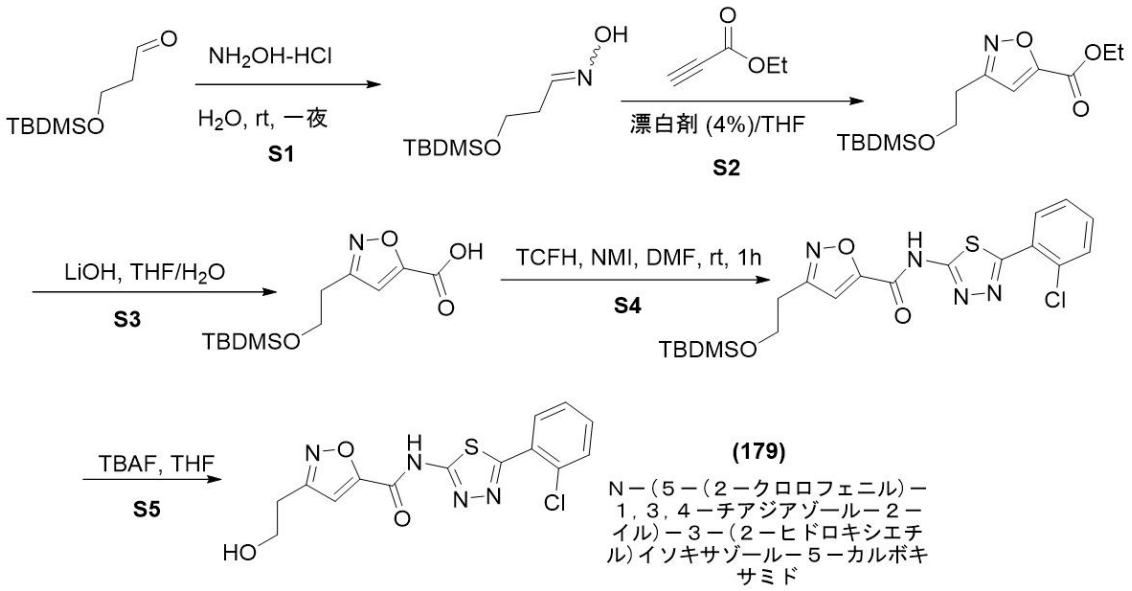
窒素下、Ｎ－(５－ブロモ－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)ベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボキサミド(２００mg、０.６１５mmol、１当量)および１－メチル－５－(４,４,５,５－テトラメチル－１,３,２－ジオキサボロラン－２－イル)－１Ｈ－ピラゾール(１５３mg、０.７３５mmol、１.２０当量)のジオキサン(９mL)およびH_2O(１.５mL)の混液に、(２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２',６'－ジイソプロポキシ－１,１'－ビフェニル)[２－(２'－アミノ－１,１'－ビフェニル)]パラジウム(II)メタンスルホン酸塩(RuPhos Palladacycle Gen.3)(５７mg、０.０６８mmol、０.１１当量)およびK_2CO_3(１７０mg、１.２３mmol、２.００当量)を添加した。混合物をマイクロ波照射で、４５分間、１１０℃で照射し、次いで反応物を水(１５mL)で、室温で希釈し、酢酸エチル(ＥｔＯＡｃ)(３×２０mL)で抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下濃縮した。粗製生成物をＰｒｅｐ－ＨＰＬＣ(条件：X select CSH C18 OBDカラム３０×１５０mm　５μm、ｎ；移動相Ａ：アセトニトリル(ＭｅＣＮ)、移動相Ｂ：水(０.０５％ＴＦＡ)；流速：６０mL／分；勾配：２５％Ｂ～５５％Ｂを８分間、５５％Ｂ；波長：２５４／２２０nm)で精製して、Ｎ－(５－(１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)ベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボキサミド(５.７mg、２.８％収率)を白色固体として得た。LCMS (ES, m/z) = 327.1 $[M+H]^+$. ^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.08 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7

.55 (dd, J =9.2, 6.4 Hz, 1H), 7.38 (dd, J =8.8, 6.4 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.17 (s, 3H)

【０６２０】

実施例５７：Ｎ－(５－(２－クロロフェニル)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－３－(２－ヒドロキシエチル)イソキサゾール－５－カルボキサミド(化合物１７９)

【化１２６】



(179)

Ｎ－(５－(２－クロロフェニル)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－３－(２－ヒドロキシエチル)イソキサゾール－５－カルボキサミド

工程１：ヒドロキシルアミン塩酸塩(２.７７ｇ、３９.８ｍｍｏｌ)のＨ$_2$Ｏ(６６ｍＬ)溶液に、ｒｔで、水酸化ナトリウム(３９.８ｍＬ、３９.８ｍｍｏｌ)を添加した。混合物を１０分間撹拌し、その後３－[(ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル)オキシ]－１－プロパンａｌ(５.００ｇ、２６.５ｍｍｏｌ)を添加した。混合物を１６時間、室温で撹拌し、次いで酢酸エチル(ＥｔＯＡｃ)で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発乾固して、３－((ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル)オキシ)プロパナールオキシムのｃｉｓおよびｔｒａｎｓ異性体混合物(５.２０ｇ、９６％収率)を得た。生成物をさらに精製することなく使用した。ＬＣＭＳ (ＥＳ, m/z) = ２０４.２[Ｍ+１]$^+$

【０６２１】

工程２：３－((ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル)オキシ)プロパナールオキシムのテトラヒドロフラン(ＴＨＦ)(８５ｍＬ)溶液に、ｒｔで、プロピオル酸エチル(５.１８ｍＬ、５１.１ｍｍｏｌ)および４％次亜塩素酸ナトリウム溶液(４２.６ｍＬ)を添加した。混合物を４時間、ｒｔで撹拌し、次いで酢酸エチル(ＥｔＯＡｃ)で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、乾燥させた。残渣をシリカゲルを通すフラッシュクロマトグラフィー(０～１０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン)で精製して、粗製エチル ３－(２－((ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)イソキサゾール－５－カルボキシラートを薄黄色液体として得た。粗製エチル ３－(２－((ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)イソキサゾール－５－カルボキシラート(６００ｍｇ、２.００ｍｍｏｌ)をＴＨＦ(１５.０ｍＬ)に溶解し、水(５.０ｍＬ)および水酸化リチウム(４８.０ｍｇ、２.００ｍｍｏｌ)を添加した。混合物をｒｔで、２時間撹拌した。Ａｍｂｅｒｌｉｔｅ ＩＲ-１２０[Ｈ]を、次いで添加して、ｐＨ約５に調節した。樹脂を濾過により除去した。濾液を濃縮して、３－(２－((ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)イソキサゾール－５－カルボン酸(５１０ｍｇ、９４％収率)を白色固体として得て、それをさらに精製することなく使用した。ＬＣＭＳ (ＥＳ, m/z) = ２７２.２ [Ｍ+１]$^+$

【０６２２】

工程３：３－(２－((ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)－Ｎ－(５－(２－クロロフェニル)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)イソキサゾール－５－カルボキ

サミドを、３－(２－((ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)イソキサゾール－５－カルボン酸を使用して、実施例３５に従い製造した。LCMS (ES, m/z) = 465.1 $[M+1]^+$

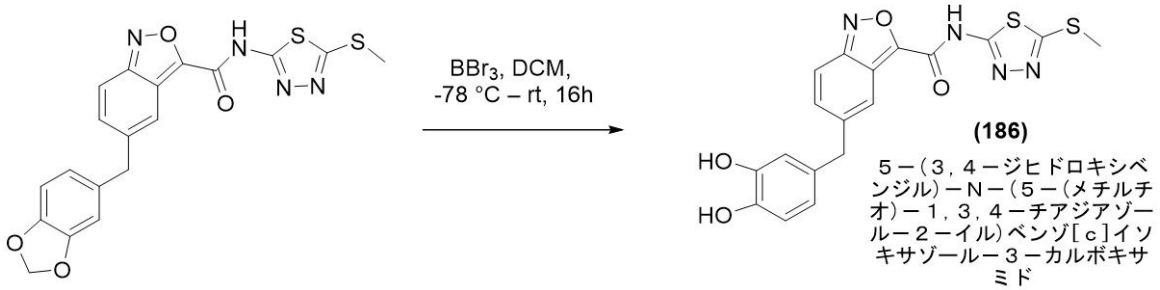
【０６２３】

工程４：３－(２－((ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)－Ｎ－(５－(２－クロロフェニル)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)イソキサゾール－５－カルボキサミド(１２０mg、０.２５８mmol)のテトラヒドロフラン(ＴＨＦ)(２.６mL)溶液に、１０℃で、テトラ－ｎ－ブチルアンモニウムフルオライド(ＴＢＡＦ)(２８４μL、０.２８４mmol)を添加し、混合物を室温で１時間撹拌した。混合物を水でクエンチし、続いて２－メチルテトラヒドロフラン(２－ＭｅＴＨＦ)で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルを通すフラッシュクロマトグラフィー(０～２％ＭｅＯＨ／CH_2Cl_2)で精製して、Ｎ－(５－(２－クロロフェニル)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－３－(２－ヒドロキシエチル)イソキサゾール－５－カルボキサミド(８０mg、８８％収率)を白色粉末として得た。LCMS (ES, m/z) = 351.1 $[M+1]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 13.88 (1H, br s), 8.13 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.69 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.49-7.59 (3H, m), 4.89 (1H, s), 3.71 (2H, t, J = 6.2 Hz), 2.86 (2H, t, J = 6.3 Hz)

【０６２４】

実施例５８：５－(３,４－ジヒドロキシベンジル)－Ｎ－(５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)ベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボキサミド(化合物１８６)

【化１２７】



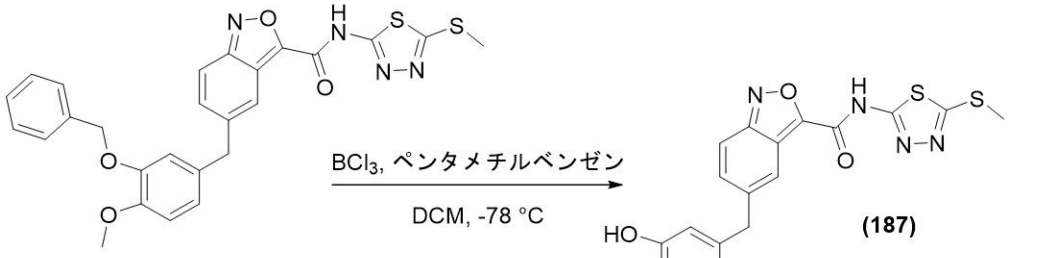
５－(ベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－５－イルメチル)－Ｎ－(５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)ベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボキサミド(４５.０mg、１０６μmol)のジクロロメタン(ＤＣＭ)(２mL)溶液に、三臭化ホウ素(BBr_3)(１４８μL、１４８μmol)を、－７８℃でN_2下撹拌しながら滴下した。混合物を０.５時間かけて、ゆっくり室温に温め、１６時間、ｒｔで、N_2下、撹拌した。ＬＣＭＳは、２５％の出発物質の存在を示した。さらに１当量のBBr_3を－７８℃で添加し、ゆっくり室温にし、さらに３時間撹拌した。水(１０mL)を添加して、反応をクエンチし、ＤＣＭ層を分離した。水相をさらにＤＣＭ(２×１０mL)で抽出し、合わせた有機物を塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させた。粗製生成物をシリカゲルを通すフラッシュクロマトグラフィー(０～１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ)に付して、５－(３,４－ジヒドロキシベンジル)－Ｎ－(５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)ベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボキサミド(１８.０mg、４１％収率)を黄色固体として得た。LCMS (ES, m/z) = 415.0 $[M+1]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.79 (1H, s), 8.71 (1H, s), 7.72 (1H, d, J = 9.4 Hz), 7.34 (1H, d, J = 9.3 Hz), 6.65 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.59 (1H, s), 6.52 (1H, d, J = 8.1 Hz), 3.85 (2H, s), 2.74 (3H, s)

【０６２５】

実施例５９：５－(３－ヒドロキシ－４－メトキシベンジル)－Ｎ－(５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)ベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボキサミド(

化合物１８７）

【化１２８】



(187)

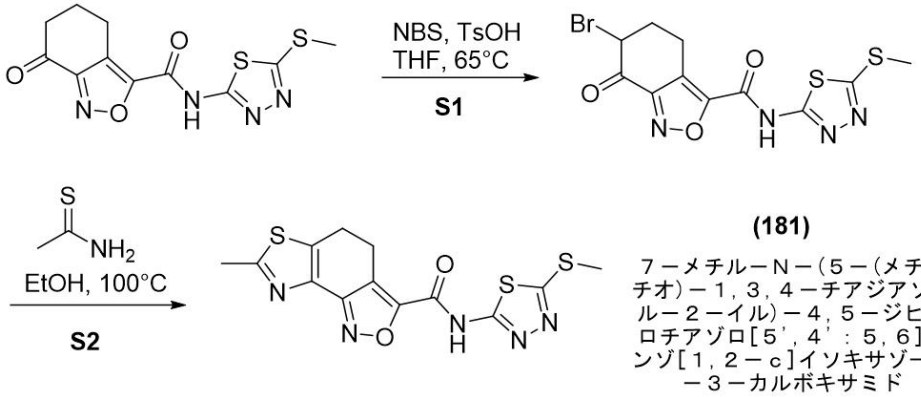
５－（３－ヒドロキシ－４－メトキシベンジル）－Ｎ－（５－（メチルチオ）－１，３，４－チアジアゾール－２－イル）ベンゾ［ｃ］イソキサゾール－３－カルボキサミド

窒素ガス下のフラスコに５－(３－(ベンジルオキシ)－４－メトキシベンジル)－Ｎ－(５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)ベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボキサミド(４０.０mg、７７.１μmol)、ペンタメチルベンゼン(３９.４μL、２３１μmol)およびジクロロメタン(ＤＣＭ)(８.００mL)を入れた。反応混合物を－７８℃(浴温度)に冷却後、１Ｍ　三塩化ホウ素溶液(１５４μL、１５４μmol)を、５分間にわたり、－７８℃で滴下した。２.５時間、－７８℃で撹拌後、混合物をクロロホルム／メタノール(１０／１、２.０mL)を－７８℃でゆっくり添加してクエンチし、環境温度に温めた(所望の生成物に５０％変換)。溶液をロータリーエバポレーターで濃縮して、粗製生成物を得て、それを２０分間にわたり１００％ＤＣＭ～５％メタノール(ＭｅＯＨ)のＤＣＭ溶液で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。生成物含有フラクションを集め、減圧下濃縮して、５－(３－ヒドロキシ－４－メトキシベンジル)－Ｎ－(５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)ベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボキサミド(１１.１mg、３４％収率)を黄色固体として得た。LCMS (ES, m/z) = 429.0 [M+1]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.87 (1H, s), 7.81 (1H, s), 7.73 (1H, d, J = 9.3 Hz), 7.34 (1H, d, J = 9.3 Hz), 6.84 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.65-6.67 (2H, m), 3.89 (2H, s), 3.71 (3H, s), 2.74 (3H, s)

【０６２６】

実施例６０：７－メチル－Ｎ－(５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－４,５－ジヒドロチアゾロ[５’,４’：５,６]ベンゾ[１,２－ｃ]イソキサゾール－３－カルボキサミド(化合物１８１)

【化１２９】



(181)

７－メチル－Ｎ－(５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－４,５－ジヒドロチアゾロ[５’,４’：５,６]ベンゾ[１,２－ｃ]イソキサゾール－３－カルボキサミド

工程１：Ｎ－(５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－７－オキソ－４,５,６,７－テトラヒドロベンゾ[ｃ]－イソキサゾール－３－カルボキサミド(９５０mg、３.０６mmol)、Ｎ－ブロモスクシンイミド(ＮＢＳ)(５９９mg、３.３７mmol)およびｐ－トルエンスルホン酸一水和物(ＴｓＯＨ)(５８.２mg、３０６μmol)のテトラヒドロフラン(ＴＨＦ)(４７mL)溶液を、１時間還流した。完了したら、混合物を濃縮乾固し

た。粗製混合物を５mL　ＤＭＳＯに可溶化し、次いで１００mL　水に滴下し、一夜撹拌した。得られた沈殿を濾過により集めて、６－ブロモ－Ｎ－(５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－７－オキソ－４,５,６,７－テトラヒドロベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボキサミド(１.１２ｇ、９４％収率)を得た。^{1}H NMR ($CHCl_3$-d, 400 MHz): δ 10.14 (1H, s), 4.74-4.76 (1H, m), 3.22-3.33 (2H, m), 2.80 (3H, s), 2.52-2.55 (2H, m)

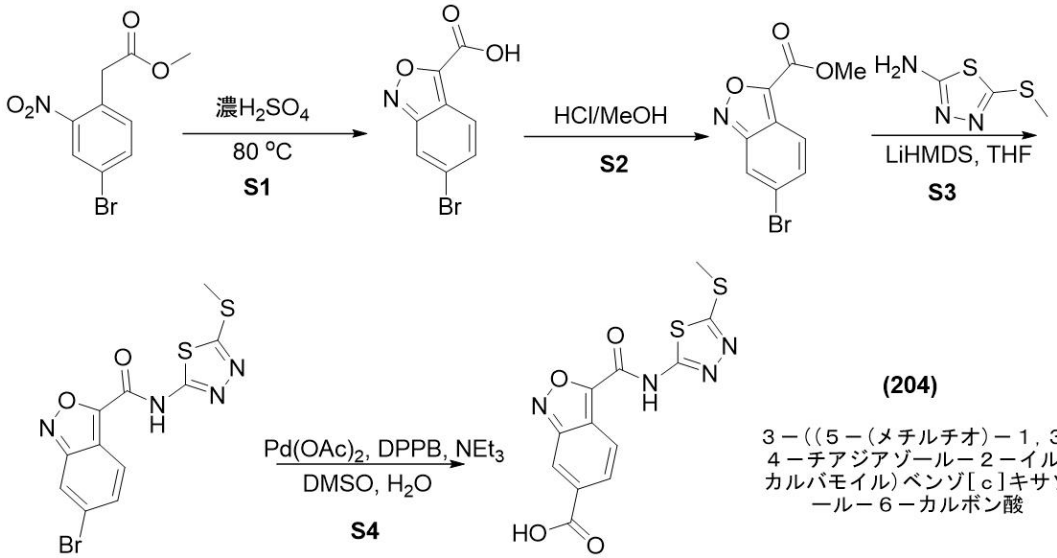
【０６２７】

工程２：６－ブロモ－Ｎ－(５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－７－オキソ－４,５,６,７－テトラヒドロベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボキサミド(５０.０mg、１２８μmol)のエタノール(ＥｔＯＨ)(２mL)溶液に、チオアセトアミド(１０.６mg、１４１μmol)を添加した。混合物をマイクロ波で１００℃で１５分間加熱した。完了したら、水を添加して、沈殿させ、それを濾過により集め、水で濯ぎ、減圧下乾燥させて、７－メチル－Ｎ－(５－(メチルチオ)－,３,４－チアジアゾール－２－イル)－４,５－ジヒドロチアゾロ[５’,４’：５,６]ベンゾ[,２－ｃ]イソキサゾール－３－カルボキサミド－２(３５.０mg、７５％収率)を得た。LCMS (ES, m/z) = 366.0 [M+1]$^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 3.18-3.19 (2H, m), 3.14-3.16 (2H, m), 2.71 (3H, s), 2.70 (3H, s)

【０６２８】

実施例６１：３－[[５－(メチルスルファニル)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル]カルバモイル]－２,１－ベンゾオキサゾール－６－カルボン酸(化合物２０４)

【化１３０】



工程１：メチル ２－(４－ブロモ－２－ニトロフェニル)アセテート(１.００ｇ、３.６４９mmol、１.００当量)のH_2SO_4(８.００mL)溶液を、３時間、８０℃で撹拌した。次いで、反応物を１００mLの水／氷の添加によりクエンチした。得られた溶液を酢酸エチル(ＥｔＯＡｃ)(３×１００mL)で抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下濃縮して、６－ブロモ－２,１－ベンゾオキサゾール－３－カルボン酸(８００mg、９０％収率)を褐色固体として得た。LCMS (ES, m/z) = 242[M+1]$^+$

【０６２９】

工程２：６－ブロモ－２,１－ベンゾオキサゾール－３－カルボン酸(８００.００mg、３.３０５mmol、１.００当量)のメタノール(５.００mL)およびＨＣｌ(４M)の１,４－ジオキサン溶液(５.００mL)中の溶液を、一夜、２５℃で撹拌した。得られた混合物を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルを通すフラッシュクロマトグラフィー(７：１３酢酸エチル／石油エーテル)で精製して、メチル ６－ブロモ－２,１－ベンゾオキサゾール－３－

カルボキシラート(６５０mg、７７％収率)を橙色固体として得た。LCMS (ES, m/z) = 256[M+1]$^+$

【０６３０】

工程３：メチル ６－ブロモ－２,１－ベンゾオキサゾール－３－カルボキシラート(６００.００mg、２.３４３mmol、１.００当量)のテトラヒドロフラン(ＴＨＦ)(１０.００mL)溶液に、５－(メチルスルファニル)－１,３,４－チアジアゾール－２－アミン(４１４mg、２.８１mmol、１.２０当量)を窒素雰囲気下添加し、続いてリチウムビス(トリメチルシリル)アミド(ＬｉＨＭＤＳ)(４.７０mL、２.００当量)を０℃で滴下した。得られた混合物をさらに１時間、室温で撹拌した。水を用いて室温で反応をクエンチした。得られた混合物を酢酸エチル(３×６０mL)で抽出した。合わせた有機層を塩水(２×１０mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下濃縮した。沈殿した固体をアセトニトリルで希釈し、ｒｔで、３時間撹拌した。固体を濾過により集め、アセトニトリル(ＭｅＣＮ)(５×５mL)で洗浄して、６－ブロモ－Ｎ－[５－(メチルスルファニル)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル]－２,１－ベンゾオキサゾール－３－カルボキサミド(５７０mg、６５％収率)を黄色固体として得た。LCMS (ES, m/z) = 371[M+1]$^+$

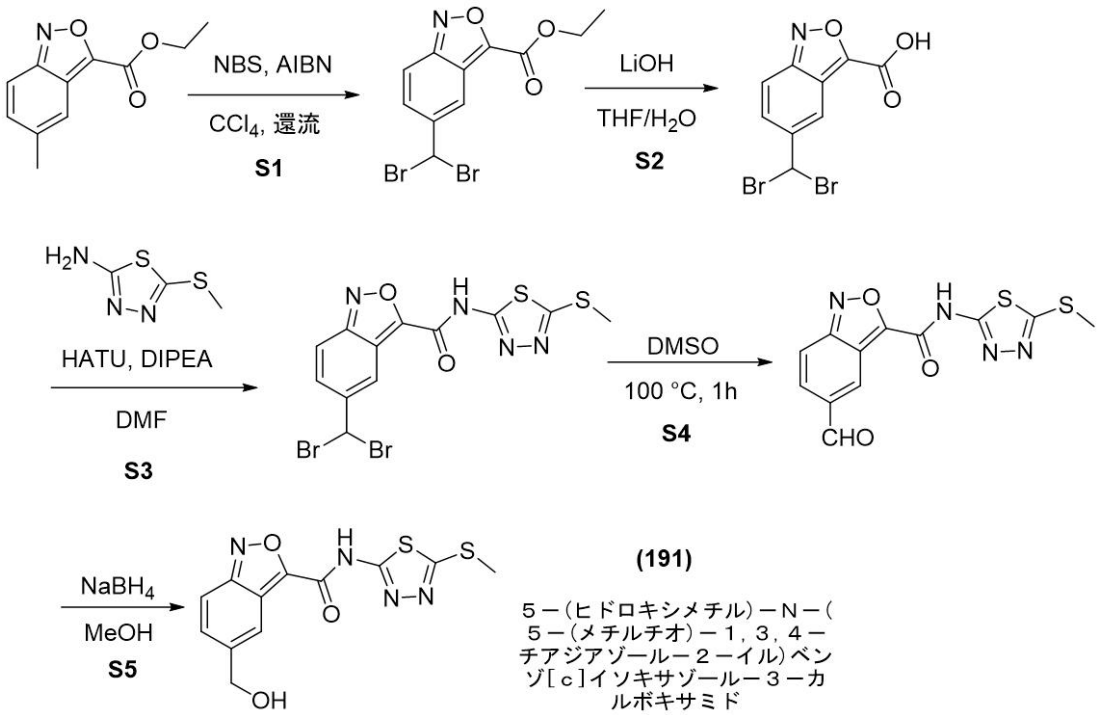
【０６３１】

工程４：６－ブロモ－Ｎ－[５－(メチルスルファニル)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル]－２,１－ベンゾオキサゾール－３－カルボキサミド(１００mg、０.２６９mmol、１.００当量)のジメチルスルホキシド(ＤＭＳＯ)(３.００mL)およびH_2O(１.００mL)溶液に、Ｐｄ(ＯＡｃ)$_2$(１２.１０mg、０.０５４mmol、０.２０当量)、１,４－ビス(ジフェニルホスフィノ)ブタン(ＤＰＰＢ)(２２.９８mg、０.０５４mmol、０.２０当量)およびトリエチルアミン(NEt_3)(１０９.０３mg、１.０７６mmol、４.００当量)を、室温で添加した。得られた溶液を一夜、６０℃で、一酸化炭素(ＣＯ)雰囲気下、撹拌した。得られた混合物を水(２０mL)で希釈した。得られた混合物をＥＡ(３×５０mL)で抽出した。合わせた有機層を塩水(４mL)で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下濃縮した。粗製生成物を次の条件のＰｒｅｐ－ＨＰＬＣ(2#SHIMADZU(HPLC-01))：カラム、Sunfire prep C18カラム、３０＊１５０、５μｍ；移動相、水(相Ａ、０.０５％トリフルオロ酢酸(ＴＦＡ))およびアセトニトリル(ＭｅＣＮ)(相Ｂ)、勾配：２５％相Ｂから最大４５％相Ｂを７分間；ディテクター、ＵＶ ２５４)で精製して、３－[[５－(メチルスルファニル)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル]カルバモイル]－２,１－ベンゾオキサゾール－６－カルボン酸；トリフルオロ酢酸(１.１mg、０.９１％収率)を明黄色固体として得た。LCMS (ES, m/z) = 337.0 [M+1]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.41 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.76 (d, J = 5.6Hz, 1H), 2.75 (s, 3H)

【０６３２】

実施例６２：５－(ヒドロキシメチル)－Ｎ－(５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)ベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボキサミド(化合物１９１)

【化１３１】



工程１：メチル ５－メチルベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボキシラート(１．９６ｇ、９．５５ｍｍｏｌ)の四塩化炭素(ＣＣｌ４)(４７ｍＬ)溶液に、Ｎ－ブロモスクシンイミド(ＮＢＳ)(２．０４ｇ、１１．５ｍｍｏｌ)および２，２’－アゾビス(２－メチルプロピオニトリル)(ＡＩＢＮ)(１５７ｍｇ、９５５μｍｏｌ)を、室温で添加した。得られた混合物を１６時間、８０℃で撹拌した。さらにＮＢＳ(１．６ｇ、８．９９ｍｍｏｌ)およびＡＩＢＮ(１５０ｍｇ、９１３μｍｏｌ)を添加し、８０℃で撹拌を続けた。３５時間後、反応混合物をセライトで濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルを通すフラッシュクロマトグラフィー(４：１　ヘキサン／酢酸エチル(ＥｔＯＡｃ))で精製して、エチル ５－(ジブロモメチル)ベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボキシラート(１．０４ｇ、３０％収率)を灰白色固体として得た。LCMS (ES, m/z) = 363.9 [M+1]+. 1H NMR (400 MHz, CHCl3-d): δ 7.88 (1H, s), 7.81 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.74 (1H, d, J = 9.5 Hz), 6.69 (1H, s), 4.51-4.58 (2H, m)

【０６３３】

工程２：５－(ジブロモメチル)ベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボキシラート(３００ｍｇ、８２６μｍｏｌ)のテトラヒドロフラン(ＴＨＦ)(１１ｍＬ)およびＨ２Ｏ(５．６ｍＬ)溶液に、０℃で、水酸化リチウム(ＬｉＯＨ)一水和物(１０４ｍｇ、２．４８ｍｍｏｌ)を添加し、得られた混合物を１時間、０－１０℃で撹拌した。反応混合物を酸性樹脂(Amberlist IR-120)で酸性化し、続いて濾過して、樹脂を除去した。樹脂をさらに酢酸エチル(ＥｔＯＡｃ)／ＭｅＯＨで濯ぎ、濾液を濃縮して、５－(ジブロモメチル)ベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボン酸(２７７ｍｇ、１００％収率)を黄色固体として得て、それをさらに精製することなく次工程で使用した。LCMS (ES, m/z) = 355.9 [M+1]+

【０６３４】

工程３：Ｎ,Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン(３６０μＬ、２．０７ｍｍｏｌ)および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)(３７７ｍｇ、９９２μｍｏｌ)を５－(ジブロモメチル)ベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボン酸(２７７ｍｇ、８２７μｍｏｌ)のＮ,Ｎ－ジメチルホルムアミド(ＤＭＦ)(７．２ｍＬ)溶液に０℃で連続的に添加した。得られた混合物を１０分間撹拌した。得られた溶液に、２－アミノ－５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール(１２２ｍｇ、８２７μｍｏｌ)を添加し、混合物を０℃で１０分間、

次いでｒｔで、９０分間撹拌した。反応物を水で希釈し、酢酸エチル(３×)で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、濃縮した。粗製生成物をシリカゲルを通すフラッシュクロマトグラフィー(０～１０％ＭｅＯＨ／ジクロロメタン(ＤＣＭ))に付して、５－(ジブロモメチル)－Ｎ－(５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)ベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボキサミド(１８０mg、４３％収率)を黄色固体として得た。LCMS (ES, m/z) = 464.9 [M+1]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.22 (1H, s), 7.96 (1H, d, J = 9.4 Hz), 7.76 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.58 (1H, s), 2.74 (3H, s)

【０６３５】

工程４：５－(ジブロモメチル)－Ｎ－(５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)ベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボキサミドのＤＭＳＯ(９mL)溶液を１００℃で５時間加熱した。反応混合物を水(３０mL)に注加し、得られた混合物を酢酸エチル(６０mL×２)で抽出した。合わせた有機層を水、塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下濃縮した。粗製生成物をシリカゲルを通すフラッシュクロマトグラフィー(０～１０％ＭｅＯＨ／ジクロロメタン(ＤＣＭ))で精製して、５－ホルミル－Ｎ－(５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)ベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボキサミド(８０.０mg、５８％収率)を明黄色固体として得た。LCMS (ES, m/z) = 321.0 [M+1]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.08 (1H, s), 8.81 (1H, s), 7.93 (1H, d, J = 9.4 Hz), 7.83 (1H, d, J = 9.4 Hz), 2.74 (3H, s)

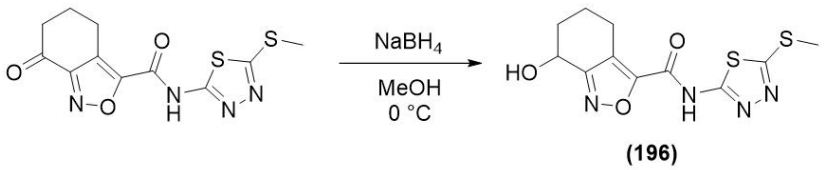
【０６３６】

工程５：５－ホルミル－Ｎ－(５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)ベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボキサミド(２０.０mg、６２.４μmol)をメタノール(ＭｅＯＨ)(５.０mL)に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム($NaBH_4$)(７.１mg、１８７μmol)をこの溶液に、３回に分けて、０℃で１時間間隔で添加した。混合物を０～１０℃で、反応の間撹拌した。３.５時間後、飽和NH_4Cl溶液を添加し、混合物を酢酸エチル(ＥｔＯＡｃ)(３×２０mL)で抽出し、合わせた有機相を塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させた。溶媒を蒸発させ、得られた残渣をシリカゲルを通すフラッシュクロマトグラフィー(０～１０％ＭｅＯＨ／ジクロロメタン(ＤＣＭ))で精製して、５－(ヒドロキシメチル)－Ｎ－(５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)ベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボキサミド(１４.０mg、７０％収率)を明黄色固体として得た。LCMS (ES, m/z) = 323.0 [M+1]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.96 (1H, s), 7.77 (1H, d, J = 9.3 Hz), 7.44 (1H, d, J = 9.3 Hz), 4.57 (2H, s), 2.74 (3H, s)

【０６３７】

実施例６３：７－ヒドロキシ－Ｎ－(５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－４,５,６,７－テトラヒドロベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボキサミド(化合物１９６)

【化１３２】



(196)

７－ヒドロキシ－Ｎ－(５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－４,５,６,７－テトラヒドロベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボキサミド

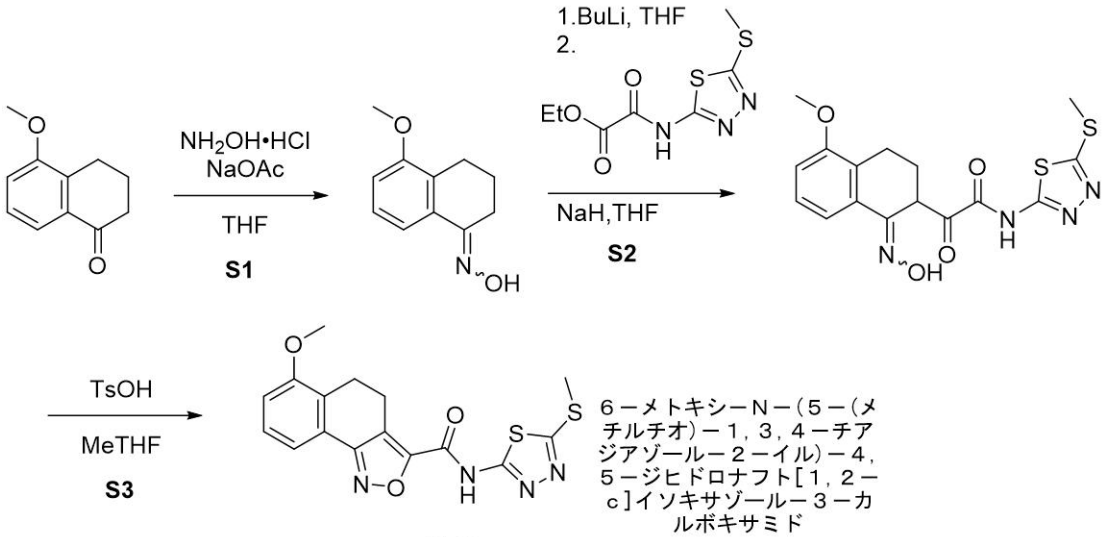
Ｎ－(５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－７－オキソ－４,５,６,７－テトラヒドロベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボキサミド(２５.０mg、８０.６μmol)のＭｅＯＨ(１mL)溶液に、０℃で、水素化ホウ素ナトリウム(４.０mg、１０６μmol)を添加した。反応物を０℃で２０分間撹拌した。反応物を水(５mL)に注加し、ジクロロメタン(ＤＣＭ)(３×５mL)で抽出した。有機層を合わせ、塩水で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濃縮した。化合物をＣ１８逆相クロマトグラフィー(１０～５５％Ｍ

ｅＣＮ／水＋０.１％ＨＣｌ)で精製して、７－ヒドロキシ－Ｎ－(５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－４,５,６,７－テトラヒドロベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボキサミド(１２.０mg、４８％収率)を得た。LCMS (ES, m/z) = 313.0 [M+1]+. ^{1}H NMR ($CHCl_3$-d, 400 MHz): δ 5.11 (1H, dd, J = 8.6, 5.6 Hz), 2.98-3.04 (1H, m), 2.82-2.87 (1H, m), 2.79 (3H, s), 2.25-2.30 (1H, m), 2.06-2.12 (1H, m), 1.88 (1H, q, J = 11.0 Hz), 1.69-1.78 (1H, m)

【０６３８】

実施例６４：６－メトキシ－Ｎ－(５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－４,５－ジヒドロナフト[１,２－ｃ]イソキサゾール－３－カルボキサミド(化合物１７２)

【化１３３】



工程１：２５mLフラスコに、５－メトキシ－１－テトラロン(２.００ｇ、１１.３mmol)、ヒドロキシルアミン塩酸塩(１.０３ｇ、１４.８mmol)およびメタノール(ＭｅＯＨ)(８.４mL)に溶解した酢酸ナトリウム(１.１２ｇ、１３.６mmol)を入れた。反応物を１時間還流した。反応物を水(２５mL)を室温で添加することにより、クエンチした。次いで、反応物を酢酸エチル(ＥｔＯＡｃ)(２５mL)で抽出した。有機相を塩化アンモニウム(飽和溶液)で洗浄し、合わせた水相を、次いで酢酸エチル(ＥｔＯＡｃ)で逆抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、溶媒を減圧下除去して、５－メトキシ－３,４－ジヒドロナフタレン－１(２Ｈ)－オンオキシム(１.５５ｇ、７１％収率)を灰色固体として得た。LCMS (ES, m/z) = 192.1 [M+H]$^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 11.04 (s; 1H); 7.45 (d; J = 7.97 Hz; 1H); 7.13 (t; J = 8.04 Hz; 1H); 6.89 (d; J = 8.09 Hz; 1H); 3.76 (s; 3H); 2.58-2.62 (m; 4H); 1.70 (t; J = 6.46 Hz; 2H)

【０６３９】

工程２：５０mL丸底フラスコに、５－メトキシ－３,４－ジヒドロナフタレン－１(２Ｈ)－オンオキシム(１００mg、５２３μmol)を入れ、それをテトラヒドロフラン(ＴＨＦ)(３mL)に溶解した。溶液を－７８℃に冷却し、ブチルリチウム(８８９μLのヘキサン中１.４７Ｍ溶液、１.３１mmol)を、内部温度を－６５℃以下に維持しながら１５分かけて滴下した。第一当量添加後、溶液は明橙色に変わる。溶液を４５分間、－７８℃および１５分間、室温で撹拌した。マグネティックスターラーを備えた第二の２５mLフラスコに、水素化ナトリウム(５８.６mgの６０％油中分散、１.４６mmol)を添加し、それを、次いでＴＨＦ(３mL)に溶解した。エチル ２－((５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)アミノ)－２－オキソアセテート(１４２mg、５７５μmol)を０℃で少しずつ明黄色透明溶液に添加し、混合物を３０分間、室温で撹拌し、濁った灰白色懸濁液を得た。次いで、第一溶液を－７８℃に冷却し、第二の濁ったオキサレート混合物の

白色懸濁液をカニューレで滴下した。撹拌を、－７８℃で１０分間、次いで室温で３０分間続けた。反応混合物を－５０℃に冷却し、酢酸(１.５０mL、２６.１mmol)のＴＨＦ(５mL)溶液を滴下した(ガス発生)。反応混合物を室温に温め、酢酸アンモニウム溶液(２M、１０mL)および２－メチルテトラヒドロフラン(２－ＭｅＴＨＦ)(１０mL)で希釈した。有機相を塩水で洗浄し、合わせた水相を、次いで２－ＭｅＴＨＦで逆抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、溶媒を減圧下除去した。粗製生成物をシリカゲルを通すフラッシュクロマトグラフィー(２：８～１００％酢酸エチル(ＥｔＯＡｃ)／ヘキサン)で精製して、２－(１－(ヒドロキシイミノ)－５－メトキシ－１,２,３,４－テトラヒドロナフタレン－２－イル)－Ｎ－(５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－２－オキソアセトアミド(９７.０mg、４７％収率)を灰白色固体として得た。LCMS (ES, m/z) = 393.1 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6,): δ 12.78 (bs; 1H); 7.98 (bs; 1H);7.30-7.31 (m; 1H); 7.24 (m; 1H); 7.01 (m, 1H); 3.84 (dd; J = 13.45; 4.95 Hz; 1H); 3.76 (s; 3H); 2.88 (m; 2H) 2.71 (s; 3H); 2.23 (m; 2H)

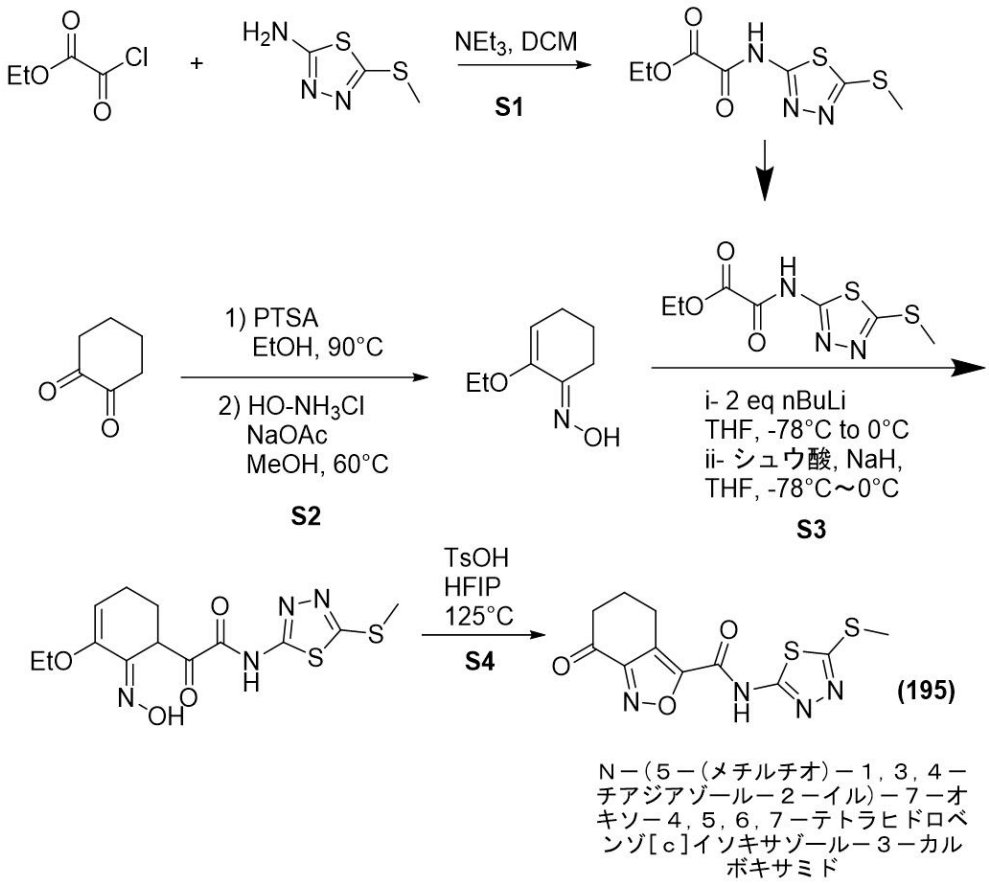
【０６４０】

工程３：マイクロ波バイアルにモレキュラー・シーブ(４Å)および２－(１－(ヒドロキシイミノ)－５－メトキシ－１,２,３,４－テトラヒドロナフタレン－２－イル)－Ｎ－(５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－２－オキソアセトアミド(４０.０mg、１０２μmol)の２－メチルテトラヒドロフラン(２－ＭｅＴＨＦ)(２.５mL)溶液を入れた。ｐ－トルエンスルホン酸一水和物(ＴｓＯＨ)(９６.９mg、５１０μmol)を、次いで添加し、反応物を７５分間、１２５℃で、マイクロ波照射により加熱した。次いで、反応物を飽和ＮａＨＣＯ３溶液(３mL)でクエンチした。有機相を飽和ＮａＨＣＯ３溶液で洗浄し、合わせた水相を、次いで２－ＭｅＴＨＦで逆抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、溶媒を減圧下除去した。粗製褐色固体を０.７mLのＤＭＳＯに再溶解し、０.１％ギ酸／ＭｅＣＮ(９：１～２：８)を使用する半分取ＨＰＬＣのＣ１８逆相クロマトグラフィーで精製して、６－メトキシ－Ｎ－(５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－４,５－ジヒドロナフト[１,２－ｃ]イソキサゾール－３－カルボキサミド(８.０mg、２１％収率)を白色綿毛状固体として得た。LCMS (ES, m/z) = 375.1. [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.48 (d; J = 7.69 Hz; 1H); 7.36 (t; J = 8.06 Hz; 1H); 7.14 (d; J = 8.24 Hz; 1H); 3.84 (s; 3H); 3.05 (t; J = 7.16 Hz; 2H); 2.92 (t; J = 7.16 Hz; 2H); 2.71 (s ; 3H)

【０６４１】

実施例６５：Ｎ－(５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－７－オキソ－４,５,６,７－テトラヒドロベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボキサミド(化合物１９５)

【化１３４】



Ｎ－（５－（メチルチオ）－１，３，４－チアジアゾール－２－イル）－７－オキソ－４，５，６，７－テトラヒドロベンゾ［ｃ］イソキサゾール－３－カルボキサミド

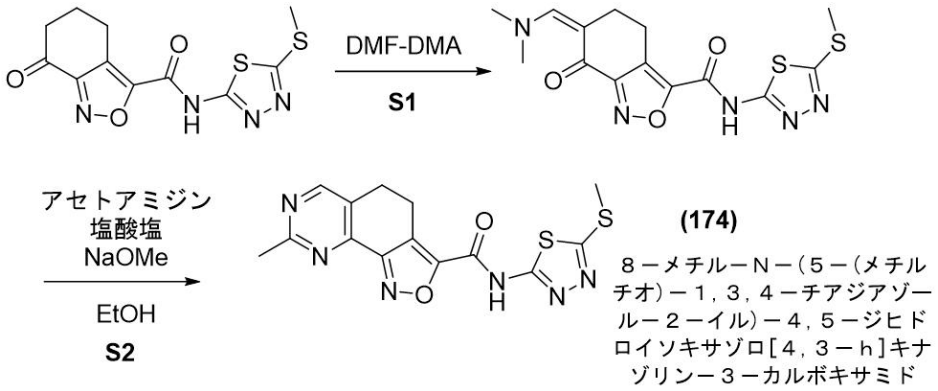
工程１：２－アミノ－５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール(１０.０ｇ、６７.９mmol)およびトリエチルアミン(１４.２mL、１０２mmol)のジクロロメタン(ＤＣＭ)(１６０mL)溶液に、０℃で、塩化エチルオキサリル(７.９７mL、７１.３mmol)を滴下した。溶液を１時間、ｒｔで撹拌した。有機層を１Ｎ　ＨＣｌ(１００mL)で洗浄し、ＭｇＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮して、エチル ２－((５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)アミノ)－２－オキソアセテート(１６.４ｇ、９８％収率)を得た。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 4.30 (2H, q, J = 7.1 Hz), 2.72 (3H, s), 1.29 (3H, t, J = 7.1 Hz)

【０６４２】

工程２：１,２－シクロヘキサンジオン(２５.０ｇ、２１２mmol)およびｐ－トルエンスルホン酸一水和物(４.０３ｇ、２１.２mmol)のエタノール(ＥｔＯＨ)(５００mL)溶液を、１６時間還流した。反応物をｒｔに冷却し、溶媒を減圧下除去して、粗製２－エトキシシクロヘキシ－２－エン－１－オン(３４.５ｇ、１１６％、残存ＥｔＯＨ含有)を得た。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ_H 5.97 (1H, t, J = 4.6 Hz), 3.66 (2H, q, J = 7.0 Hz), 2.31-2.38 (4H, m), 1.81-1.87 (2H, m), 1.21 (3H, t, J = 7.0 Hz)。次いで、粗製２－エトキシシクロヘキシ－２－エン－１－オンをＭｅＯＨ(５００mL)で希釈した。ヒドロキシルアミン塩酸塩(１７.７ｇ、２５４mmol)および酢酸ナトリウム(１７.２ｇ、２１０mmol)を添加し、混合物を６５℃に加熱した。３０分後、混合物を約１５０mLまで濃縮して減量し、次いで飽和ＮａＨＣＯ$_3$をｐＨ８まで添加した。この混合物をジクロロメタン(ＤＣＭ)で６回抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、ＭｇＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮して、２－エトキシシクロヘキシ－２－エン－１－オンオキシム－１(２７.６ｇ、８４％収率)を得た。粗製物質をさらに精製することなく、そのまま使用した。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 10.87 (1H, s), 5.23 (1H, t, J = 4.6 Hz), 3.68 (2H, q, J = 7.0 Hz), 2.45 (2H, d, J = 6.7 Hz), 2.12 (2H, q, J = 5.5 Hz), 1.53-1.59 (2H, m), 1.19 (3H, t, J = 7.0 Hz)

【０６４３】
工程３：２－エトキシシクロヘキシ－２－エン－１－オンオキシム(５.００ｇ、３２.２ｍｍｏｌ)のテトラヒドロフラン(ＴＨＦ)(１４０ｍＬ)溶液に、－７８℃で、ｎ－ブチルリチウム(２７.１ｍＬ、６７.７ｍｍｏｌ)を、内部温度を－４０℃以下に維持しながら、１５分かけて滴下した。撹拌を－７８℃で１０分続け、次いで反応混合物を１５分かけて０℃に温めた。別のフラスコで、エチル ２－((５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)アミノ)－２－オキソアセテート(８.７６ｇ、３５.４ｍｍｏｌ)をＴＨＦ(５５ｍＬ)に可溶化し、次いで０℃に冷却し、１５分間、水素化ナトリウム(１.９３ｇ、４８.３ｍｍｏｌ)で少しずつ処理した。次いで、オキシム反応混合物を－７８℃に冷却し、オキサレート混合物を、内部温度を－４０℃以下に維持しながらオキシム混合物をカニューレで添加した。次いで、混合物を－７８℃で１０分間撹拌し、次いで０℃に温め、１.５時間撹拌した。混合物をｐＨ＜１０において激しく攪拌しながら２５％NH_4OAc水溶液でクエンチした。ＴＨＦを蒸発により除去し、３００ｍＬの２－メチルテトラヒドロフラン(２－ＭｅＴＨＦ)を添加した。混合物を激しく１０分間撹拌し、次いでブフナー漏斗で濾過した。濾液を２層に分離し、水層をさらに４×７５ｍＬ ２－ＭｅＴＨＦで抽出した。有機層を合わせ、塩水で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、減圧下濃縮して、橙色泡状物を得た。この粗製物質をシリカゲルを通すフラッシュクロマトグラフィー(０～１０％ＭｅＯＨ／ジクロロメタン(ＤＣＭ))で精製して、２－(３－エトキシ－２－(ヒドロキシイミノ)シクロヘキシ－３－エン－１－イル)－Ｎ－(５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－２－オキソアセトアミド(２８０ｍｇ、２.４％収率)を得た。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 5.41-5.43 (1H, m), 3.77-3.87 (2H, m), 3.73 (1H, dd, J = 13.9, 5.1 Hz), 2.68 (3H, s), 2.28-2.35 (2H, m), 1.60-1.72 (2H, m), 1.25 (3H, t, J = 7.0 Hz)
【０６４４】
工程４：マイクロ波に、モレキュラー・シーブ、２－(３－エトキシ－２－(ヒドロキシイミノ)シクロヘキシ－３－エン－１－イル)－Ｎ－(５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－２－オキソアセトアミド(２８０ｍｇ、７８６μｍｏｌ)およびｐ－トルエンスルホン酸一水和物(７４７ｍｇ、３.９３ｍｍｏｌ)、ＨＦＩＰ(８.６ｍＬ)を入れ、得られた混合物を１０分間、１２５℃で、マイクロ波照射下、撹拌した。溶媒を減圧下除去し、粗製生成物をＣ１８逆相クロマトグラフィー(０～１００％ＭｅＣＮ／１％水性ギ酸)で精製して、Ｎ－(５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－７－オキソ－４,５,６,７－テトラヒドロベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボキサミド(１４９ｍｇ、６１％収率)をベージュ色固体として得た。LCMS (ES, m/z) = 311.0 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CHCl_3$-d): δ 3.14 (2H, t, J = 6.21 Hz;); 2.80 (3H, s); 2.77 (2H, t, J = 6.57 Hz); 2.23 (2H, t, J = 6.40 Hz)
【０６４５】
実施例６６：８－メチル－Ｎ－(５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－４,５－ジヒドロイソキサゾロ[４,３－ｈ]キナゾリン－３－カルボキサミド(化合物１７４)

【化１３５】



(174)

８－メチル－Ｎ－(５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－４,５－ジヒドロイソキサゾロ[４,３－ｈ]キナゾリン－３－カルボキサミド

工程１：２０ｍＬ　バイアルに、Ｎ－(５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－７－オキソ－４,５,６,７－テトラヒドロベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボキサミド(１８５ｍｇ、５９６μｍｏｌ)を入れ、それをＤＭＳＯ(１.５ｍＬ)に溶解した。Ｎ,Ｎ－ジメチルホルムアミドジメチルアセタール(１.５ｍＬ、１１.２ｍｍｏｌ)を、次いで添加し、反応物をｒｔで撹拌し続けた。６時間後、反応物を水でクエンチし、続いてｎＢｕＯＨを添加した。有機相を水で洗浄し、合わせた水相を、次いでｎＢｕＯＨで逆抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、溶媒を減圧下除去して、６－((ジメチルアミノ)メチレン)－Ｎ－(５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－７－オキソ－４,５,６,７－テトラヒドロベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボキサミド(１５０ｍｇ、６９％収率)を得て、それを続く工程でさらに精製することなく使用した。LCMS (ES, m/z) = 366.0 [M+H]$^{+}$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.67 (s; 1H); 3.17 (s; 6 H); 3.00 (d; J = 6.70 Hz; 2H); 2.92 (d; J = 6.70 Hz; 2H); 2.71 (s; 3H)

【０６４６】

工程２：１０ｍＬ　マイクロ波フラスコに、６－((ジメチルアミノ)メチレン)－Ｎ－(５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－７－オキソ－４,５,６,７－テトラヒドロベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボキサミド(５０.０ｍｇ、１３７μｍｏｌ)を入れ、それをエタノール(ＥｔＯＨ)(２ｍＬ)に溶解した。ナトリウムメトキシド(２９.６ｍｇ、５４７μｍｏｌ)を、次いで添加し、続いてアセトアミジン塩酸塩(２５.９ｍｇ、２７４μｍｏｌ)。バイアルの蓋をし、溶液を８０℃で一夜加熱した。褐色の濁った混合物を水の添加によりクエンチし、ｎＢｕＯＨ(２ｍＬ)で希釈し、別の漏斗に移した。有機相をNH_4OAc飽和溶液で洗浄し、合わせた水相を、次いでｎＢｕＯＨで逆抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、溶媒を減圧下除去した。粗製帯赤色固体をＣ１８逆相クロマトグラフィー(ＭｅＣＮ／１％水性ギ酸；１：９～６：４)で精製した。選択フラクションを濃縮し、得られた残渣を、エタノール(ＥｔＯＨ)(１ｍＬ)に懸濁した。懸濁液を２時間摩砕し、ブフナー漏斗で濾過により集め、高真空下、一夜乾燥して、８－メチル－Ｎ－(５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－４,５－ジヒドロイソキサゾロ[４,３－ｈ]キナゾリン－３－カルボキサミド(３.９０ｍｇ、６.９％収率)を白色固体として得た。LCMS (ES, m/z) = 361.0 [M+H]$^{+}$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.80 (s; 1H); 3.13 (t; J = 6.2Hz; 2H); 3.00 (t; J = 6.2Hz; 2H); 2.66 (s; 3H); 2.52 (s; 3H)

【０６４７】

上記実施例に従い製造したさらなる化合物を表Ａに示す。

【表４１】

表A．製造したさらなる化合物			
#	構造および名称	m/z [M+H]$^+$	製造
3	ｔｅｒｔ－ブチル(５－((５－(２－クロロフェニル)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)カルバモイル)イソキサゾール－３－イル)カルバメート	422.44	実施例１
6	Ｎ－(５－(２－クロロフェニル)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)イソキサゾール－５－カルボキサミド	307.18	実施例１
8	Ｎ－(５－(２,６－ジフルオロフェニル)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)イソキサゾロ[４,３－ｈ]キノリン－３－カルボキサミド	410.23	実施例５
9	Ｎ－(５－シアノ－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)イソキサゾロ[４,３－ｈ]キノリン－３－カルボキサミド	323.25	実施例５
10	Ｎ－(５－(ピリジン－２－イル)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)イソキサゾロ[４,３－ｈ]キノリン－３－カルボキサミド	375.15	実施例５
11	Ｎ－(３－(メチルチオ)－１,２,４－チアジアゾール－５－イル)イソキサゾロ[４,３－ｈ]キノリン－３－カルボキサミド	344.23	実施例５
12	Ｎ－(５－(トリフルオロメチル)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)イソキサゾロ[４,３－ｈ]キノリン－３－カルボキサミド	366.27	実施例５
13	Ｎ－(１,３,４－チアジアゾール－２－イル)イソキサゾロ[４,３－ｈ]キノリン－３－カルボキサミド	298.22	実施例５
14	Ｎ－(５－(ジメチルアミノ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)イソキサゾロ[４,３－ｈ]キノリン－３－カルボキサミド	341.31	実施例４
15	メチル ５－((５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)カルバモイル)イソキサゾール－３－カルボキシラート	301.20	実施例１
16	５－((５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)カルバモイル)イソキサゾール－３－カルボン酸	287.19	実施例２
17	３－シクロプロピル－Ｎ－(５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)イソキサゾール－５－カルボキサミド	283.14	実施例１８
18	Ｎ－(５－(ジフルオロメチル)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)ベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボキサミド	297.09	実施例１８
19	Ｎ－(５－フェニル－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)ベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボキサミド	368.27	実施例１

【表４２】

表A．製造したさらなる化合物			
#	構造および名称	m/z [M+H]$^+$	製造
20	Ｎ－(５－プロピル－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)ベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボキサミド	289.25	実施例１
21	Ｎ－(５－(ピリジン－２－イル)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)ベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボキサミド	324.18	実施例１
22	Ｎ－(５－(２－クロロフェニル)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)ベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボキサミド	357.18	実施例１
23	Ｎ－(５－(３－クロロフェニル)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)ベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボキサミド	357.18	実施例１
24	Ｎ－(５－(２－メトキシフェニル)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)ベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボキサミド	353.19	実施例１
25	Ｎ－(５－(３－フルオロフェニル)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)ベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボキサミド	341.31	実施例１
26	Ｎ－(５－(２－フルオロフェニル)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)ベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボキサミド	341.31	実施例１
27	Ｎ－(５－(ｏ－トリル)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)ベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボキサミド	337.32	実施例１
28	Ｎ－(５－(ｍ－トリル)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)ベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボキサミド	337.26	実施例１
29	Ｎ－(５－(ｐ－トリル)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)ベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボキサミド	337.32	実施例１
30	Ｎ－(５－(３－ヒドロキシフェニル)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)ベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボキサミド	339.38	実施例１８
31	Ｎ－(５－(２－クロロフェニル)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－３－メトキシイソキサゾール－５－カルボキサミド	337.32	実施例１８
32	Ｎ^5－(５－(２－クロロフェニル)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)イソキサゾール－３,５－ジカルボキサミド	350.27	実施例１８
33	Ｎ－(５－(２－クロロフェニル)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－３－エチルイソキサゾール－５－カルボキサミド	335.27	実施例１８

【表４３】

表A．製造したさらなる化合物

#	構造および名称	m/z [M+H]$^+$	製造
34	Ｎ－(５－(２－クロロフェニル)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－３－(トリフルオロメチル)イソキサゾール－５－カルボキサミド	375.17	実施例１８
35	Ｎ－(５－(２－クロロフェニル)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－３－(ジフルオロメチル)イソキサゾール－５－カルボキサミド	357.24	実施例１８
36	Ｎ－(５－(２－クロロフェニル)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－３－メチルイソキサゾール－５－カルボキサミド	321.26	実施例１８
37	Ｎ－(５－(２－クロロフェニル)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－３－シアノイソキサゾール－５－カルボキサミド	332.28	実施例１８
38	Ｎ－(５－(２－クロロフェニル)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－３－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)イソキサゾール－５－カルボキサミド	391.24	実施例１８
39	Ｎ－(５－(２－クロロフェニル)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－３－シクロプロピルイソキサゾール－５－カルボキサミド	347.28	実施例１８
40	Ｎ－(５－(２－クロロフェニル)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－３－イソプロピルイソキサゾール－５－カルボキサミド	349.28	実施例１８
41	Ｎ－(５－(２－クロロフェニル)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－３－(３－メチルオキセタン－３－イル)イソキサゾール－５－カルボキサミド	377.16	実施例１８
42	１－ベンジル－Ｎ－(５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－１Ｈ－１,２,３－トリアゾール－４－カルボキサミド	333.21	実施例１
43	ｔｅｒｔ－ブチル ３－((５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)カルバモイル)－６,７－ジヒドロイソキサゾロ[４,３－ｃ]ピリジン－５(４Ｈ)－カルボキシラート	398.14	実施例１
44	５－(３－クロロベンジル)－Ｎ－(５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－１,３,４－オキサジアゾール－２－カルボキサミド	368.27	実施例１８
45	５－(２,６－ジフルオロフェニル)－Ｎ－(５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－１,３,４－オキサジアゾール－２－カルボキサミド	356.18	実施例１８
46	３－(２,６－ジフルオロフェニル)－Ｎ－(５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)イソキサゾール－５－カルボキサミド	355.19	実施例１８
47	３－(２,５－ジフルオロフェニル)－Ｎ－(５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)イソキサゾール－５－カルボキサミド	355.12	実施例１８

【表４４】

表A．製造したさらなる化合物

#	構造および名称	m/z［M+H]+	製造
48	３－(２,４－ジフルオロフェニル)－Ｎ－(５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)イソキサゾール－５－カルボキサミド	355.19	実施例１８
49	５－(２－クロロベンジル)－Ｎ－(５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－１,３,４－オキソジアゾール－２－カルボキサミド	368.20	実施例１８
50	３－(４－クロロフェニル)－Ｎ－(５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)イソキサゾール－５－カルボキサミド	353.19	実施例１８
51	Ｎ－(５－(２－クロロフェニル)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－８－ヒドロキシ－４－オキソ－１,４－ジヒドロキノリン－２－カルボキサミド	399.27	実施例１８
52	Ｎ－(５－(２－クロロフェニル)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－３－(１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル)イソキサゾール－５－カルボキサミド	387.32	実施例１８
53	Ｎ－(５－(２－クロロフェニル)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－３－(１,５－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル)イソキサゾール－５－カルボキサミド	401.33	実施例１８
54	Ｎ－(５－(２－クロロフェニル)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－３－(１,３－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル)イソキサゾール－５－カルボキサミド	401.40	実施例１８
55	Ｎ－(５－(２－クロロフェニル)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－３－ヒドロキシイソキサゾール－５－カルボキサミド	323.18	実施例１
56	Ｎ－(５－(２－クロロフェニル)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－６－ヒドロキシピリダジン－３－カルボキサミド	334.20	実施例１８
57	Ｎ－(５－(２,３－ジクロロフェニル)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－３－ヒドロキシイソキサゾール－５－カルボキサミド	357.18	実施例１
58	Ｎ－(５－(２－クロロフェニル)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－１Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－カルボキサミド	307.25	実施例１８
59	Ｎ－(５－(２－クロロフェニル)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－１Ｈ－１,２,３－トリアゾール－４－カルボキサミド	307.25	実施例１８
60	Ｎ－(５－(２－クロロフェニル)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－１Ｈ－テトラゾール－５－カルボキサミド	306.30	実施例１
61	Ｎ－(５－(２－クロロフェニル)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－２－オキソ－２,３－ジヒドロオキサゾール－５－カルボキサミド	323.18	実施例１８
62	Ｎ－(５－(２－クロロフェニル)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－２－オキソ－２,３－ジヒドロピリミジン－４－カルボキサミド	334.20	実施例１８

【表４５】

表A．製造したさらなる化合物

#	構造および名称	m/z［M+H]+	製造
63	Ｎ－(５－(２－クロロフェニル)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－５－オキソ－４,５－ジヒドロ－１Ｈ－１,２,４－トリアゾール－３－カルボキサミド	323.12	実施例１８
65	Ｎ－(５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－４－フェニルチアゾール－２－カルボキサミド	335.20	実施例１
66	Ｎ－(５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－２－フェニル－２Ｈ－テトラゾール－５－カルボキサミド	320.13	実施例１
67	Ｎ－(５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－４,５,６,７－テトラヒドロベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボキサミド	296.95	実施例１
68	３－(２,３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－４－イル)－Ｎ－(５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)イソキサゾール－５－カルボキサミド	359.24	実施例１
69	Ｎ－(５－エチル－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)ベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボキサミド	274.84	実施例１
70	Ｎ－(５－(エチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)ベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボキサミド	307.05	実施例１
71	Ｎ－(５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－３－(ピラジン－２－イル)－１,２,４－オキサジアゾール－５－カルボキサミド	322.19	実施例２６
72	Ｎ－(５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－[２,３’－ビピリジン]－５’－カルボキサミド	329.95	実施例１
74	Ｎ－(５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－５－(２－フェニルアゼチジン－１－イル)－１,３,４－オキサジアゾール－２－カルボキサミド	375.24	実施例２０
75	Ｎ－(５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－３－(チオフェン－２－イル)イソキサゾール－５－カルボキサミド	324.95	実施例１
76	Ｎ－(５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－２－(チオフェン－２－イル)チアゾール－５－カルボキサミド	341.15	実施例１
77	５－メチル－Ｎ－(５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－２－(チオフェン－２－イル)オキサゾール－４－カルボキサミド	339.03	実施例１
78	６－フルオロ－４－メチル－Ｎ－(５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－１Ｈ－インドール－２－カルボキサミド	323.25	実施例１
79	Ｎ－(５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)ベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボキサミド	293.17	実施例１

【表４６】

表A．製造したさらなる化合物			
#	構造および名称	m/z [M+H]$^+$	製造
80	Ｎ－(５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－３－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)イソキサゾール－５－カルボキサミド	327.23	実施例１
81	Ｎ－(５－メチル－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)ベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボキサミド	261.16	実施例１
82	３－イソプロピル－Ｎ－(５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)イソキサゾール－５－カルボキサミド	285.20	実施例１
83	Ｎ－(５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－３－(３－(トリフルオロメトキシ)フェニル)イソキサゾール－５－カルボキサミド	402.99	実施例２４
84	３－シクロヘキシル－Ｎ－(５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)イソキサゾール－５－カルボキサミド	324.97	実施例２４
85	３－シクロペンチル－Ｎ－(５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)イソキサゾール－５－カルボキサミド	311.03	実施例２４
86	３－シクロブチル－Ｎ－(５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)イソキサゾール－５－カルボキサミド	297.09	実施例２４
88	Ｎ^5－(５－(２－クロロフェニル)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－Ｎ^3－(２－メトキシエチル)イソキサゾール－３,５－ジカルボキサミド	408.30	実施例５３
89	Ｎ^5－(５－(２－クロロフェニル)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－Ｎ^3－メチルイソキサゾール－３,５－ジカルボキサミド	364.28	実施例５３
90	Ｎ^5－(５－(２－クロロフェニル)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－Ｎ^3－ヒドロキシイソキサゾール－３,５－ジカルボキサミド	366.27	実施例５３
92	Ｎ^5－(５－(２－クロロフェニル)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－Ｎ^3－フェニルイソキサゾール－３,５－ジカルボキサミド	426.23	実施例３
100	５－(３,３－ジメチルピペリジン－１－イル)－Ｎ－(５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－１,２,４－オキサジアゾール－３－カルボキサミド	355.2	実施例２５
101	Ｎ－[５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル]－５－(ピペリジン－１－イル)－１,２,４－オキサジアゾール－３－カルボキサミド	327.1	実施例２５
102	５－(４,４－ジメチルピペリジン－１－イル)－Ｎ－(５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－１,２,４－オキサジアゾール－３－カルボキサミド	355.2	実施例２５

【表４７】

表A．製造したさらなる化合物			
#	構造および名称	m/z [M+H]$^+$	製造
103	Ｎ－(５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－５－(２－フェニルピペリジン－１－イル)－１,２,４－オキサジアゾール－３－カルボキサミド	403.2	実施例２５
105	Ｎ－[５－(メチルスルファニル)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル]－５－(ピリジン－３－イル)－１,２,４－オキサジアゾール－３－カルボキサミド	321.0	実施例２６
107	Ｎ－[５－(メチルスルファニル)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル]－５－(ピリジン－３－イル)－１,３,４－オキサジアゾール－２－カルボキサミド	321.0	実施例２６
109	５－(３－ヒドロキシピペリジン－１－イル)－Ｎ－(５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－１,３,４－オキサジアゾール－２－カルボキサミド	343.1	実施例２３
111	１－(５－{[５－(メチルスルファニル)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル]カルバモイル}－１,３,４－オキサジアゾール－２－イル)ピロリジン－２－カルボン酸	357.0	実施例２１
112	１－(５－{[５－(メチルスルファニル)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル]カルバモイル}－１,３,４－オキサジアゾール－２－イル)ピロリジン－３－カルボン酸	357.0	実施例２１
113	５－[ベンジル(メチル)アミノ]－Ｎ－[５－(メチルスルファニル)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル]－１,３,４－オキサジアゾール－２－カルボキサミド	363.1	実施例２３
114	５－[メチル(１－フェニルエチル)アミノ]－Ｎ－[５－(メチルスルファニル)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル]－１,３,４－オキサジアゾール－２－カルボキサミド	377.0	実施例２３
115	５－[２－(ヒドロキシメチル)ピロリジン－１－イル]－Ｎ－[５－(メチルスルファニル)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル]－１,３,４－オキサジアゾール－２－カルボキサミド	343.0	実施例２３
116	５－(３－ヒドロキシピロリジン－１－イル)－Ｎ－[５－(メチルスルファニル)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル]－１,３,４－オキサジアゾール－２－カルボキサミド	329.0	実施例２３
117	(R)－Ｎ－(５－(２－クロロフェニル)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－５－(２－(ピリジン－２－イル)ピロリジン－１－イル)－１,３,４－オキサジアゾール－２－カルボキサミド	454.2	実施例２３

【表４８】

表Ａ．製造したさらなる化合物

#	構造および名称	m/z [M+H]$^+$	製造
118	(R)－Ｎ－(５－(２－クロロフェニル)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－５－(２－フェニルピロリジン－１－イル)－１,３,４－オキサジアゾール－２－カルボキサミド	453.1	実施例２３
119	５－(３,３－ジメチルピペリジン－１－イル)－Ｎ－(５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－１,３,４－オキサジアゾール－２－カルボキサミド	355.1	実施例２３
120	５－(４,４－ジメチルピペリジン－１－イル)－Ｎ－(５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－１,３,４－オキサジアゾール－２－カルボキサミド	355.1	実施例２３
123	Ｎ－(５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－５－(２－フェニルピロリジン－１－イル)－１,３,４－オキサジアゾール－２－カルボキサミド	389.1	実施例２３
124	Ｎ－(５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－５－(３－オキソピペラジン－１－イル)－１,３,４－オキサジアゾール－２－カルボキサミド	342.0	実施例２３
125	(R)－Ｎ－(５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－５－(２－フェニルピロリジン－１－イル)－１,３,４－オキサジアゾール－２－カルボキサミド	389.2	実施例２３
126	(S)－Ｎ－(５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－５－(２－フェニルピロリジン－１－イル)－１,３,４－オキサジアゾール－２－カルボキサミド	389.1	実施例２３
128	Ｎ－(５－(チアゾール－５－イル)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)ベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボキサミド	330.1	実施例３７
129	Ｎ－[５－(１Ｈ－イミダゾール－４－イル)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル]－２,１－ベンゾオキサゾール－３－カルボキサミド	313.1	実施例３７
131	Ｎ－(５－(チアゾール－２－イル)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)ベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボキサミド	330.0	実施例３７ＴＦＡ塩単離
134	２－ベンジル－Ｎ－(５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－２Ｈ－テトラゾール－５－カルボキサミド	334.1	実施例２９
135	Ｎ－(５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－２－(ピリジン－３－イルメチル)－２Ｈ－テトラゾール－５－カルボキサミド	335.0	実施例２９
138	２－(２－フルオロフェニル)－Ｎ－[５－(メチルスルファニル)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル]－１,２,３,４－テトラゾール－５－カルボキサミド	338.0	実施例３１
140	Ｎ－[５－(メチルスルファニル)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル]－３－(１,２－チアゾール－５－イル)－１,２－オキサゾール－５－カルボキサミド	326.0	実施例２４

【表４９】

表Ａ．製造したさらなる化合物

#	構造および名称	m/z [M+H]$^+$	製造
141	Ｎ－(５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－３－(チアゾール－５－イル)イソキサゾール－５－カルボキサミド	325.9	実施例２４ＴＦＡ塩単離
142	Ｎ－(５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－３－(チアゾール－２－イル)イソキサゾール－５－カルボキサミド	326.0	実施例２４
144	Ｎ－[５－(２－ブロモフェニル)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル]－２,１－ベンゾオキサゾール－３－カルボキサミド	401.0	実施例５４
147	Ｎ－(５－(２－(ジフルオロメチル)フェニル)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)ベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボキサミド	373.1	実施例５４
149	Ｎ－(５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－５－(２－フェニルピペリジン－１－イル)－１,３,４－オキサジアゾール－２－カルボキサミド	403.1	実施例２３
151	３－(２,３－ジフルオロフェニル)－Ｎ－(５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)イソキサゾール－５－カルボキサミド	355.0	実施例１０
152	Ｎ－(５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－３－(ピリミジン－２－イル)イソキサゾール－５－カルボキサミド	321.0	実施例１０
153	Ｎ－(５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－３－(キナゾリン－２－イル)イソキサゾール－５－カルボキサミド	371.0	実施例１０
154	Ｎ－(５－(２－クロロフェニル)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－３－(ピリミジン－２－イル)イソキサゾール－５－カルボキサミド	385.0	実施例１０
155	Ｎ－(５－(２－クロロフェニル)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－３－(キナゾリン－２－イル)イソキサゾール－５－カルボキサミド	435.0	実施例１０
156	Ｎ－(５－(２－クロロフェニル)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－３－(５－フルオロピリミジン－２－イル)イソキサゾール－５－カルボキサミド	403.0	実施例１０
157	Ｎ－(５－(２－クロロフェニル)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－３－(４－メチルピリミジン－２－イル)イソキサゾール－５－カルボキサミド	399.0	実施例１０
158	Ｎ－(５－(２－クロロフェニル)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－３－(５－メチルピリミジン－２－イル)イソキサゾール－５－カルボキサミド	399.0	実施例１０
159	５－ベンジル－Ｎ－(５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)ベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボキサミド	383.0	実施例１１

【表５０】

表Ａ．製造したさらなる化合物

#	構造および名称	m/z［M+H]$^+$	製造
160	５－(４－メトキシベンジル)－Ｎ－(５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)ベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボキサミド	413.0	実施例１１
161	５－(３－メトキシベンジル)－Ｎ－(５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)ベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボキサミド	413.1	実施例１１
171	Ｎ－(５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－４,５－ジヒドロチアゾロ[５’,４’:５,６]ベンゾ[１,２－ｃ]イソキサゾール－３－カルボキサミド	352.0	実施例６０
173	Ｎ－(５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－４,５－ジヒドロイソキサゾロ[４,３－ｈ]キノリン－３－カルボキサミド	346.0	実施例６４
177	２－(２’－(６－((５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)カルバモイル)－２－オキソ－２Ｈ－ピラン－４－イル)－[１,１’－ビフェニル]－３－イル)酢酸	480.0	実施例４８
188	５－(４－ヒドロキシベンジル)－Ｎ－(５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)ベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボキサミド	399.0	実施例５９
189	５－((５－ヒドロキシ－６－オキソ－１,６－ジヒドロピリジン－３－イル)メチル)－Ｎ－(５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)ベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３－カルボキサミド	416.1	実施例５９
193	N^6－メチル－N^3－(５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)ベンゾ[ｃ]イソキサゾール－３,６－ジカルボキサミド	350.1	実施例１３
197	Ｎ－(５－エチル－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)イソキサゾロ[４,３－ｈ]キノリン－３－カルボキサミド	326.24	実施例５
198	１－(３,３－ジメチルブチル)－Ｎ－(５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－１Ｈ－１,２,３－トリアゾール－４－カルボキサミド	326.97	実施例１
199	８－ヒドロキシ－Ｎ－(５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－４－オキソ－１,４－ジヒドロキノリン－２－カルボキサミド	333.21 [M−1]−	実施例１
200	４－ヒドロキシ－Ｎ－(５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－６－フェニルピコリンアミド	345.23	実施例１
201	Ｎ－(５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－６－フェニルピリミジン－４－カルボキサミド	330.22	実施例１
207	Ｎ－(５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－１－オキソ－１Ｈ－イソクロメン－３－カルボキサミド	320.05	実施例１６
208	Ｎ－[５－(メチルスルファニル)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル]－３－フェニル－１,２－オキサゾール－５－カルボキサミド	319.02	実施例１

【表５１】

表Ａ．製造したさらなる化合物

#	構造および名称	m/z［M+H]+	製造
209	３－(３－クロロフェニル)－Ｎ－[５－(メチルスルファニル)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル]－１,２－オキサゾール－５－カルボキサミド	352.95	実施例１
210	３－(４－メトキシフェニル)－Ｎ－[５－(メチルスルファニル)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル]－１,２－オキサゾール－５－カルボキサミド	349.05	実施例１
211	３－(３－フルオロフェニル)－Ｎ－[５－(メチルスルファニル)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル]－１,２－オキサゾール－５－カルボキサミド	337.01	実施例１
212	３－(３－メトキシフェニル)－Ｎ－[５－(メチルスルファニル)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル]－１,２－オキサゾール－５－カルボキサミド	349.10	実施例１
213	Ｎ－[５－(メチルスルファニル)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル]－６－オキソ－４－フェニルピラン－２－カルボキサミド	346.0	実施例１６
214	３－(３－シアノフェニル)－Ｎ－[５－(メチルスルファニル)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル]－１,２－オキサゾール－５－カルボキサミド	344.0	実施例１
215	３－(４－メチルフェニル)－Ｎ－[５－(メチルスルファニル)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル]－１,２－オキサゾール－５－カルボキサミド	333.40	実施例１
216	３－(２－クロロフェニル)－Ｎ－[５－(メチルスルファニル)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル]－１,２－オキサゾール－５－カルボキサミド	353.0	実施例１
217	３－(２－フルオロフェニル)－Ｎ－(５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)イソキサゾール－５－カルボキサミド	337.10	実施例１
218	３－(２－メチルフェニル)－Ｎ－[５－(メチルスルファニル)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル]－１,２－オキサゾール－５－カルボキサミド	333.0	実施例１
219	３－(３－メチルフェニル)－Ｎ－[５－(メチルスルファニル)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル]－１,２－オキサゾール－５－カルボキサミド	333.0	実施例１
220	Ｎ－[５－(メチルスルファニル)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル]ナフト[１,２－ｃ][１,２]オキサゾール－３－カルボキサミド	343.0	実施例５
221	６－メチル－Ｎ－[５－(メチルスルファニル)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル]－２,１－ベンゾオキサゾール－３－カルボキサミド	307.0	実施例１
222	６－フルオロ－Ｎ－[５－(メチルスルファニル)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル]－２,１－ベンゾオキサゾール－３－カルボキサミド	311.32	実施例１
223	５－フルオロ－Ｎ－[５－(メチルスルファニル)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル]－２,１－ベンゾオキサゾール－３－カルボキサミド	310.9	実施例１

【表５２】

表Ａ．製造したさらなる化合物

#	構造および名称	m/z［M+H]$^+$	製造
224	５－メトキシ－Ｎ－[５－(メチルスルファニル)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル]－２,１－ベンゾオキサゾール－３－カルボキサミド	323.1	実施例１
225	Ｎ－[５－(メチルスルファニル)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル]－６－オキソ－５－フェニルピラン－２－カルボキサミド	346.0	実施例１６
226	７－メチル－Ｎ－[５－(メチルスルファニル)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル]－２,１－ベンゾオキサゾール－３－カルボキサミド	307.0	実施例１
227	５－メチル－Ｎ－[５－(メチルスルファニル)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル]－２,１－ベンゾオキサゾール－３－カルボキサミド	307.0	実施例１
228	７－クロロ－Ｎ－[５－(メチルスルファニル)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル]－２,１－ベンゾオキサゾール－３－カルボキサミド	327.0	実施例１
229	５－クロロ－Ｎ－[５－(メチルスルファニル)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル]－２,１－ベンゾオキサゾール－３－カルボキサミド	327.0	実施例１
230	７－メトキシ－Ｎ－[５－(メチルスルファニル)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル]－２,１－ベンゾオキサゾール－３－カルボキサミド	323.0	実施例１
231	６－メトキシ－Ｎ－[５－(メチルスルファニル)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル]－２,１－ベンゾオキサゾール－３－カルボキサミド	323.05	実施例１
232	Ｎ－[５－(メチルスルファニル)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル]－４－フェニル－１,２－オキサゾール－５－カルボキサミド	319.05	実施例１
233	３－ベンジル－Ｎ－[５－(メチルスルファニル)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル]－１,２－オキサゾール－５－カルボキサミド	333.0	実施例１
234	Ｎ－[５－(メチルスルファニル)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル]－３－フェニル－１,２,４－オキサジアゾール－５－カルボキサミド	320.05	実施例１
235	Ｎ－[５－(メチルスルファニル)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル]－５－フェニル－１,３,４－オキサジアゾール－２－カルボキサミド	320.05	実施例１
236	Ｎ－(５－メチルスルファニル－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－５－フェニル－１,２,４－オキサジアゾール－３－カルボキサミド	320.05	実施例１
237	４－(２－フルオロフェニル)－Ｎ－(５－メチルスルファニル－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－６－オキソ－ピラン－２－カルボキサミド	364.00	実施例１６
238	４－(３－フルオロフェニル)－Ｎ－(５－メチルスルファニル－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－６－オキソ－ピラン－２－カルボキサミド	364.00	実施例１６

【表５３】

表Ａ．製造したさらなる化合物

#	構造および名称	m/z［M+H]$^+$	製造
239	４－(４－フルオロフェニル)－Ｎ－(５－メチルスルファニル－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－６－オキソ－ピラン－２－カルボキサミド	363.90	実施例１６
240	４－(３－クロロフェニル)－Ｎ－(５－メチルスルファニル－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－６－オキソ－ピラン－２－カルボキサミド	379.95	実施例１６
241	４－(３－メトキシフェニル)－Ｎ－(５－メチルスルファニル－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－６－オキソ－ピラン－２－カルボキサミド	375.95	実施例１６
242	３,４－ジメチル－Ｎ－(５－メチルスルファニル－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)イソキサゾール－５－カルボキサミド	270.90	実施例１
243	４－(４－クロロフェニル)－Ｎ－(５－メチルスルファニル－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－６－オキソ－ピラン－２－カルボキサミド	380.1	実施例１６
244	４－(２－メトキシフェニル)－Ｎ－(５－メチルスルファニル－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－６－オキソ－ピラン－２－カルボキサミド	376.15	実施例１６
245	Ｎ－(５－メチルスルファニル－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－４－(２－ナフチル)－６－オキソ－ピラン－２－カルボキサミド	396.00	実施例１６
246	Ｎ－(５－メチルスルファニル－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－６－オキソ－４－(８－キノリル)ピラン－２－カルボキサミド	397.05	実施例１６
247	Ｎ－(５－メチルスルファニル－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－６－オキソ－４－(４－キノリル)ピラン－２－カルボキサミド	397.15	実施例１６
248	Ｎ－(５－メチルスルファニル－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－４－(ｏ－トリル)－６－オキソ－ピラン－２－カルボキサミド	360.05	実施例１６
249	Ｎ－(５－メチルスルファニル－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－４－(ｍ－トリル)－６－オキソ－ピラン－２－カルボキサミド	359.95	実施例１６
250	Ｎ－(５－メチルスルファニル－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－６－オキソ－４－(ｐ－トリル)ピラン－２－カルボキサミド	360.05	実施例１６
251	４－(２－クロロフェニル)－Ｎ－(５－メチルスルファニル－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－６－オキソ－ピラン－２－カルボキサミド	380.0	実施例１６
252	４－(４－メトキシフェニル)－Ｎ－(５－メチルスルファニル－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－６－オキソ－ピラン－２－カルボキサミド	376.00	実施例１６
253	Ｎ－(５－メチルスルファニル－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－４－(１－ナフチル)－６－オキソ－ピラン－２－カルボキサミド	396.05	実施例１６

【表５４】

表A．製造したさらなる化合物

#	構造および名称	m/z［M+H]+	製造
254	Ｎ－(５－メチルスルファニル－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－６－オキソ－４－(２－キノリル)ピラン－２－カルボキサミド	397.05	実施例１６
255	Ｎ－(５－メチルスルファニル－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－６－オキソ－４－(３－キノリル)ピラン－２－カルボキサミド	397.00	実施例１６
256	４－(４－イソキノリル)－Ｎ－(５－メチルスルファニル－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－６－オキソ－ピラン－２－カルボキサミド	397.00	実施例１６
257	５－アニリノ－Ｎ－(５－メチルスルファニル－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－１,３,４－オキサジアゾール－２－カルボキサミド	335.00	実施例１
258	５－シクロヘキシル－Ｎ－(５－メチルスルファニル－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－１,３,４－オキサジアゾール－２－カルボキサミド	326.00	実施例１
259	５－ベンジル－Ｎ－(５－メチルスルファニル－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－１,３,４－オキサジアゾール－２－カルボキサミド	334.00	実施例１
260	Ｎ－(５－メチルスルファニル－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－[１,２,４]トリアゾロ[４,３－ａ]ピリジン－３－カルボキサミド	292.95	実施例１
261	３－ベンジル－Ｎ－(５－メチルスルファニル－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－１,２,４－オキサジアゾール－５－カルボキサミド	334.00	実施例１
262	３－シクロヘキシル－Ｎ－(５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－１,２,４－オキサジアゾール－５－カルボキサミド	326.15	実施例１
263	５－シクロヘキシル－Ｎ－(５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－１,２,４－オキサジアゾール－３－カルボキサミド	326.05	実施例１
264	４－(イソキノリン－７－イル)－Ｎ－(５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－２－オキソ－２Ｈ－ピラン－６－カルボキサミド	397.00	実施例１６
265	Ｎ－(５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－３－(フェニルアミノ)－１,２,４－オキサジアゾール－５－カルボキサミド	335.00	実施例１
266	Ｎ－(５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－２－フェニルイソニコチンアミド	329.10	実施例１
267	４－(４－メチルキノリン－８－イル)－Ｎ－(５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－２－オキソ－２Ｈ－ピラン－６－カルボキサミド	411.05	実施例１６
268	Ｎ－(５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－２－オキソ－４－(フェニルアミノ)－２Ｈ－ピラン－６－カルボキサミド	360.95	実施例１７Ａ

【表５５】

表A. 製造したさらなる化合物

#	構造および名称	m/z [M+H]+	製造
269	４－(１－メチル－１Ｈ－インダゾール－４－イル)－Ｎ－(５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－２－オキソ－２Ｈ－ピラン－６－カルボキサミド	400.00	実施例１６
270	Ｎ－(５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－２－オキソ－４－(キノリン－７－イル)－２Ｈ－ピラン－６－カルボキサミド	397.15	実施例１６
271	Ｎ－(５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)イソキサゾロ[３,４－ｆ]キノリン－３－カルボキサミド	341.85 [M-1]-	実施例５
272	Ｎ－(５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－２－オキソ－４－(６－オキソ－１,６－ジヒドロピリジン－３－イル)－２Ｈ－ピラン－６－カルボキサミド	360.85 [M-1]-	実施例１６
273	Ｎ－(５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)イソキサゾロ[３,４－ｆ]イソキノリン－３－カルボキサミド	344.00	実施例５
274	４－(１－メチル－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－４－イル)－Ｎ－(５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－２－オキソ－２Ｈ－ピラン－６－カルボキサミド	400.00	実施例１６
275	４－(３,４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ[ｂ][１,４]オキサジン－８－イル)－Ｎ－(５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－２－オキソ－２Ｈ－ピラン－６－カルボキサミド	403.20	実施例１６
276	Ｎ－(５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－２－オキソ－４－(６－オキソ－１,６－ジヒドロピリジン－２－イル)－２Ｈ－ピラン－６－カルボキサミド	362.90	実施例１６
277	４－(イソキノリン－８－イル)－Ｎ－(５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)－２－オキソ－２Ｈ－ピラン－６－カルボキサミド	397.15	実施例１６
278	メチル ３－((５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)カルバモイル)ベンゾ[ｃ]イソキサゾール－６－カルボキシラート	351.10	実施例６１
279	Ｎ－(５－(メチルチオ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)イソキサゾロ[４,３－ｈ]イソキノリン－３－カルボキサミド	343.95	実施例５
280	Ｎ－(５－(メチルアミノ)－１,３,４－チアジアゾール－２－イル)イソキサゾロ[４,３－ｈ]キノリン－３－カルボキサミド	327.05	実施例５

【０６４８】

実施例６７：生物学的活性

ｈｃＧＡＳキナーゼ－Ｇｌｏアッセイ

化合物を、引用により全体として本明細書に包含させるLama et al., “Development of human cGAS-specific small molecule inhibitors for repression of double stranded DNA (dsDNA)-triggered interferon expression”, Nature Communications 10, Article number: 2261 (2019)に報告される方法を使用して、表Ｂに示すとおり、いくつかの条件をわずかに変更して、ヒト－ｃＧＡＳ(ｈ－ｃＧＡＳ)阻害活性を試験した。ＩＣ５０範囲で表すアッセイ結果を、表Ｃに次の指定を用いて

報告する：Ａは、ＩＣ$_{50}$値＜０．１μＭを表し；ＢはＩＣ$_{50}$値≧０．１μＭおよび＜０．５μＭを表し；ＣはＩＣ$_{50}$値≧０．５μＭおよび＜１．０μＭを表し；ＤはＩＣ$_{50}$値≧１．０μＭを表す。

【表５６】

表Ｂ．アッセイ条件概要		Lama et al. 2019	本発明
酵素	ヒト－ｃＧＡＳ ｈ－ｃＧＡＳ(ｎＭ)	１００	４０
緩衝液	トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン塩酸塩 (トリス－ＨＣｌ)　ｐＨ７．４(mM)	２０	２０
	ＭｇＣｌ$_2$(mM)	５	１０
	ＮａＣｌ(mM)	１５０	２５
	Tween™－２０(%)	０．０１	０．０１
	ＺｎＣｌ$_2$(μＭ)	１	１
	ジチオトレイトール (ＤＴＴ)(mM)	１	１
	ジメチルスルホキシド (ＤＭＳＯ)(%)	０．５	５
基質	アデノシン三リン酸(ＡＴＰ)(μＭ)	１００	１００
	グアノシン三リン酸 (ＧＴＰ)(μＭ)	１００	１００
	二本鎖ＤＮＡ (ｄｓＤＮＡ)(nM)	２５	２５
アッセイ	プレート(ウェル)	３８４	３８４
	インキュベーション長(時間)	７	３
	総体積(μＬ)	２０	２０
	キナーゼ－Glo Max(μＬ)	２０	２０

【０６４９】

【表５７】

表Ｃ．活性データ			
化合物番号	ｈｃＧＡＳ効力ＩＣ$_{50}$	化合物番号	ｈｃＧＡＳ効力ＩＣ$_{50}$
１	Ｂ	１４２	Ｃ
２	Ａ	１４３	Ｂ
３	Ｂ	１４４	Ｂ
４	Ａ	１４５	Ｄ
５	Ｂ	１４６	Ｄ
６	Ｂ	１４７	Ｃ
７	Ａ	１４８	Ｄ
８	Ｂ	１４９	Ｃ
９	Ｂ	１５０	Ｃ
１０	Ｂ	１５１	Ｃ
１１	Ｂ	１５２	Ｂ
１２	Ｂ	１５３	Ｂ
１３	Ｃ	１５４	Ｂ
１４	Ｄ	１５５	Ｂ
１５	Ｃ	１５６	Ｂ
１６	Ｂ	１５７	Ｂ
１７	Ｃ	１５８	Ｂ
１８	Ｄ	１５９	Ｃ
１９	Ｄ	１６０	Ｃ
２０	Ｄ	１６１	Ｃ
２１	Ｃ	１６２	Ｃ
２２	Ｂ	１６３	Ｄ
２３	Ｄ	１６４	Ｃ
２４	Ｃ	１６５	Ｃ
２５	Ｄ	１６６	Ｄ
２６	Ｂ	１６７	Ｄ
２７	Ｃ	１６８	Ｃ
２８	Ｄ	１６９	Ａ
２９	Ｄ	１７０	Ｂ
３０	Ｄ	１７１	Ｄ
３１	Ｂ	１７２	Ｄ
３２	Ｂ	１７３	Ｃ
３３	Ｂ	１７４	Ｄ
３４	Ｃ	１７５	Ｂ
３５	Ｃ	１７６	Ｃ
３６	Ｂ	１７７	Ｃ
３７	Ａ	１７８	Ａ
３８	Ｂ	１７９	Ｂ
３９	Ｂ	１８０	Ｃ
４０	Ｂ	１８１	Ｃ

【表５８】

表Ｃ．活性データ			
化合物番号	ｈｃＧＡＳ効力ＩＣ$_{50}$	化合物番号	ｈｃＧＡＳ効力ＩＣ$_{50}$
４１	Ｂ	１８２	Ｃ
４２	Ｄ	ｒａｃ－１８３	Ｄ
４３	Ｄ	１８４	Ｄ
４４	Ｄ	１８５	Ｄ
４５	Ｃ	１８６	Ｃ
４６	Ｂ	１８７	Ｄ
４７	Ｃ	１８８	Ｃ
４８	Ｃ	１８９	Ｄ
４９	Ｃ	１９０	Ｄ
５０	Ｃ	１９１	Ｄ
５１	Ｃ	１９２	Ｄ
５２	Ｂ	１９３	Ｄ
５３	Ｂ	１９４	Ｃ
５４	Ｂ	１９５	Ｄ
５５	Ａ	１９６	Ｄ
５６	Ｂ	１９７	Ｂ
５７	Ａ	１９８	Ｄ
５８	Ｃ	１９９	Ｄ
５９	Ｃ	２００	Ｄ
６０	Ｄ	２０１	Ｄ
６１	Ｂ	２０２	Ｃ
６２	Ｄ	２０３	Ｂ
６３	Ｃ	２０４	Ｂ
６４	Ａ	２０５	Ｂ
６５	Ｄ	２０６	Ａ
６６	Ｃ	２０７	Ｄ
６７	Ｃ	２０８	Ｃ
６８	Ｃ	２０９	Ｃ
６９	Ｃ	２１０	Ｄ
７０	Ｄ	２１１	Ｃ
７１	Ｃ	２１２	Ｄ
７２	Ｄ	２１３	Ｂ
７３	Ｃ	２１４	Ｄ
７４	Ｄ	２１５	Ｃ
７５	Ｃ	２１６	Ｃ
７６	Ｄ	２１７	Ｂ
７７	Ｄ	２１８	Ｃ
７８	Ｃ	２１９	Ｃ
７９	Ｃ	２２０	Ｂ
８０	Ｃ	２２１	Ｂ
８１	Ｄ	２２２	Ｃ
８２	Ｃ	２２３	Ｃ
８３	Ｄ	２２４	Ｄ
８４	Ｂ	２２５	Ｄ
８５	Ｃ	２２６	Ｄ
８６	Ｃ	２２７	Ｃ

【表５９】

表Ｃ．活性データ			
化合物番号	ｈｃＧＡＳ効力ＩＣ$_{50}$	化合物番号	ｈｃＧＡＳ効力ＩＣ$_{50}$
８７	Ｃ	２２８	Ｃ
８８	Ｃ	２２９	Ｃ
８９	Ｃ	２３０	Ｂ
９０	Ｂ	２３１	Ｂ
９１	Ａ	２３２	Ｃ
９２	Ｂ	２３３	Ｃ
９３	Ｃ	２３４	Ｃ
９４	Ｂ	２３５	Ｃ
９５	Ｃ	２３６	Ｃ
９６	Ｃ	２３７	Ｂ
９７	Ｄ	２３８	Ｂ
９８	Ｄ	２３９	Ｂ
９９	Ｄ	２４０	Ｂ
１００	Ｄ	２４１	Ｂ
１０１	Ｄ	２４２	Ｃ
１０２	Ｄ	２４３	Ｃ
１０３	Ｃ	２４４	Ｂ
１０４	Ｃ	２４５	Ｂ
１０５	Ｄ	２４６	Ｂ
１０６	Ｃ	２４７	Ｃ
１０７	Ｃ	２４８	Ｂ
１０８	Ｃ	２４９	Ｂ
１０９	Ｄ	２５０	Ｂ
１１０	Ｃ	２５１	Ｂ
１１１	Ｂ	２５２	Ｂ
１１２	Ｂ	２５３	Ｂ
１１３	Ｃ	２５４	Ｂ
１１４	Ｃ	２５５	Ｃ
１１５	Ｃ	２５６	Ｃ
１１６	Ｃ	２５７	Ｃ
１１７	Ｂ	２５８	Ｃ
１１８	Ｂ	２５９	Ｃ
１１９	Ｃ	２６０	Ｄ
１２０	Ｃ	２６１	Ｃ
１２１＊	Ｃ	２６２	Ｃ
１２２＊	Ｂ	２６３	Ｄ
１２３	Ｂ	２６４	Ｂ
１２４	Ｄ	２６５	Ｃ
１２５	Ｂ	２６６	Ｄ
１２６	Ｃ	２６７	Ｂ
１２７	Ｃ	２６８	Ｂ

【表６０】

表Ｃ．活性データ			
化合物番号	ｈｃＧＡＳ効力ＩＣ$_{50}$	化合物番号	ｈｃＧＡＳ効力ＩＣ$_{50}$
１２８	Ｄ	２６９	Ｂ
１２９	Ｄ	２７０	Ｂ
１３０	Ｃ	２７１	Ｃ
１３１	Ｂ	２７２	Ｃ
１３２	Ｄ	２７３	Ｄ
１３３	Ｄ	２７４	Ｂ
１３４	Ｄ	２７５	Ｂ
１３５	Ｄ	２７６	Ｂ
１３６	Ｃ	２７７	Ｃ
１３７	Ｄ	２７８	Ｃ
１３８	Ｃ	２７９	Ｃ
１３９	Ｃ	２８０	Ｄ
１４０	Ｄ		
１４１	Ｄ		

【０６５０】

均等物

本発明の１以上の実施態様の詳細を、上記のとおり記載する。ここに記載するものに類似するまたは等価のすべての方法および物質を本発明の実施または試験に使用できるが、好ましい方法および物質をここに記載する。本発明の他の特性、目的および利点は、本記載および特許請求の範囲から明らかである。本明細書および添付する特許請求の範囲において、単数形態は、文脈から明らかに示されない限り、複数態様を含む。異なる定義をしていない限り、ここで使用する全技術的および科学的用語は、本発明が属する当業者に一般に理解されるのと同じ意味を有する。本明細書に記載するすべての特許および刊行文献を、引用により本明細書に包含させる。

【０６５１】

本明細書の記載は説明の目的のみで示しており、厳密な形態に本発明を限定する意図はなく、本発明の範囲はここに添付する特許請求の範囲の記載により規定される。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/049091

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D417/12 C07D417/14 C07D471/04 C07D487/04 C07D498/04
C07D513/04 A61P3/00 A61P9/00 A61P11/00 A61P13/12
A61P17/00 A61P25/00 A61P25/16 A61P25/28 A61P27/02
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D A61P A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DING CHUNYONG ET AL: "Small molecules targeting the innate immune cGAS-STING-TBK1 signaling pathway", ACTA PHARMACEUTICA SINICA B, [Online] vol. 10, no. 12, 1 December 2020 (2020-12-01), pages 2272-2298, XP055944009, ISSN: 2211-3835, DOI: 10.1016/j.apsb.2020.03.001 Retrieved from the Internet: URL:https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7745059/pdf/main.pdf> the whole document in particular Figures 14-19 ----- -/--	1-3,5, 9-13, 17-37

[x] Further documents are listed in the continuation of Box C.
[x] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
23 March 2023	31/03/2023
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Papathoma, Sofia

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/049091

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DECOUT ALEXIANE ET AL: "The cGAS-STING pathway as a therapeutic target in inflammatory diseases", NATURE REVIEWS IMMUNOLOGY, NATURE PUBLISHING GROUP UK, LONDON, vol. 21, no. 9, 8 April 2021 (2021-04-08), pages 548-569, XP037548251, ISSN: 1474-1733, DOI: 10.1038/S41577-021-00524-Z [retrieved on 2021-04-08] the whole document in particular Table 2	1-3,5, 9-13, 17-37
A	WO 2020/072492 A1 (BARUCH S BLUMBERG INST [US]) 9 April 2020 (2020-04-09) the whole document in particular the examples	1-3,5, 9-13, 17-37
A,P	WO 2021/233854 A1 (HOFFMANN LA ROCHE [CH]; HOFFMANN LA ROCHE [US]) 25 November 2021 (2021-11-25) the whole document in particular the examples	1-3,5, 9-13, 17-37
X	US 2019/060282 A1 (BAN HITOSHI [JP] ET AL) 28 February 2019 (2019-02-28)	1,2, 9-13,17, 18,22, 23,25-31
A	the whole document in particular compound 348 on page 80 and compound 357 on page 82	3,5, 19-21, 24,32-37
X	WO 2019/084271 A1 (CHILDRENS MEDICAL CENTER [US]; THE BRIGHAM & WOMENS HOSPITAL INC [US]) 2 May 2019 (2019-05-02)	1,2, 9-13, 18-23, 25,26,31
A	the whole document in particular compounds 120-127 and Figures 28, 30, 49, 61 and 62	3,5,17, 24,32-37
X	WO 2020/077361 A1 (MASSACHUSETTS GEN HOSPITAL [US]; HARVARD COLLEGE [US] ET AL.) 16 April 2020 (2020-04-16)	1,2, 10-13, 17,18, 22,23, 25-31
A	the whole document in particular claim 25	3,5,9, 19-21, 24,32-37

-/--

2

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/049091

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	OLA H RIZK ET AL: "Synthesis, antibacterial evaluation, and DNA gyrase inhibition profile of some new quinoline hybrids", ARCHIV DER PHARMAZIE, WILEY VERLAG, WEINHEIM, vol. 352, no. 10, 7 August 2019 (2019-08-07), page n/a, XP071648722, ISSN: 0365-6233, DOI: 10.1002/ARDP.201900086	1,2, 10-12, 18,22, 23,31, 36,37
A	the whole document in particular compounds 3a and 3b	3,5,9, 13,17, 19-21, 24-30, 32-35
X	EP 2 316 834 A1 (VERTEX PHARMA [US]) 4 May 2011 (2011-05-04)	1-3,5,9, 10,12, 13, 17-21, 25-37
A	the whole document see compounds I-2, I-3, I-6, I-7,I-8, I-9, I-11, I-18, I-26, I-31, I-40 to I-48, I-52, I-56 to I-63, I-75 to I-77, I-81, I-82, I-97, I-105, I-106, Table 2, clause 11 and claim 8	11,22-24
A	DATABASE PubChem [Online] 29 March 2011 (2011-03-29), .: "N-[5-[(2-methylphenyl)methyl]-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2,1-benzoxazole- 3-carboxamide PubChem CID 50953783 Structure Find Similar Structures Molecular Formula C H N O S", XP093032972, Database accession no. 50953783 abstract	1-3,5, 9-13, 17-37

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2022/049091

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

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

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

2. ☒ Claims Nos.: 4, 6-8, 14-16(completely); 1-3, 9-13, 17-37(partially)
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims;; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (2)) (April 2005)

International Application No. PCT/US2022/049091

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box II.2

Claims Nos.: 4, 6-8, 14-16(completely); 1-3, 9-13, 17-37(partially)

Present claims 1 and 2 relate to an extremely large number of possible compounds. Support and disclosure in the sense of Articles 6 and 5 PCT is to be found, however, for only a very small proportion of the compounds. In addition, the initial phase of the search revealed a very large number of documents relevant to the issue of novelty. So many documents were retrieved that it is impossible to determine which parts of claims 1 and 2 may be said to define subject-matter for which protection might legitimately be sought (Article 6 PCT).

For example:

Document D5 discloses compound 348 on page 80 and compound 357 on page 82 that are prejudicial to the novelty of claims 1, 2, 10, 12, 14, 16, 18, 22, 23 and 25.

Document D6 discloses compounds 120-127 and certain compounds in Figures 28, 30, 49, 61 and 62 that are prejudicial to the novelty of claims 1, 2, 10-12, 18-23 and 25.

Document D7 discloses in claim 25 compounds that are prejudicial to the novelty of claims 1, 2, 10-12, 14, 16-18, 22, 23 and 25.

Document D8 discloses compounds 3a and 3b that are prejudicial to the novelty of claims 1, 2, 10-12, 18, 22 and 23.

Document D9 discloses compounds I-2, I-3, I-6, I-7,I-8, I-9, I-11, I-18, I-26, I-31, I-40 to I-48, I-52, I-56 to I-63, I-75 to I-77, I-81, I-82, I-97, I-105 and I-106 that are prejudicial to the novelty of claims 1-3, 9, 10, 12, 14, 16-21 and 25.

The above documents are only an example of documents that are relevant for the issue of novelty of the claimed subject-matter. Said list of documents is not to be regarded as limiting.

Thus the non-compliance of the claimed subject-matter with the substantive provisions is such that a meaningful search over the whole scope of the claims could not be carried out (Article 17(2) PCT and PCT Guidelines 9.30).

The applicant was therefore invited to file a statement indicating the subject-matter to be searched.

With his letter of 15.03.2023 the applicant stated that the subject-matter to be searched should be limited to compounds of formula (I-a-25), for which ring A is a benzo[c]isoxazolyl ring.

The search has been therefore limited to compounds of formula (I-a-25), for which ring A is a benzo[c]isoxazolyl ring, to pharmaceutical compositions and to medical uses thereof.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has

International Application No. PCT/US2022/049091

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure. If the application proceeds into the regional phase before the EPO, the applicant is reminded that a search may be carried out during examination before the EPO (see EPO Guidelines C-IV, 7.2), should the problems which led to the Article 17(2) PCT declaration be overcome.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2022/049091

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2020072492 A1	09-04-2020	CN 112888688 A	01-06-2021
		US 2021347752 A1	11-11-2021
		WO 2020072492 A1	09-04-2020
WO 2021233854 A1	25-11-2021	CN 115551837 A	30-12-2022
		EP 4153577 A1	29-03-2023
		WO 2021233854 A1	25-11-2021
US 2019060282 A1	28-02-2019	JP 6896701 B2	30-06-2021
		JP WO2017146128 A1	20-12-2018
		US 2019060282 A1	28-02-2019
		WO 2017146128 A1	31-08-2017
WO 2019084271 A1	02-05-2019	EP 3700527 A1	02-09-2020
		US 2021177827 A1	17-06-2021
		WO 2019084271 A1	02-05-2019
WO 2020077361 A1	16-04-2020	NONE	
EP 2316834 A1	04-05-2011	AT 489384 T	15-12-2010
		AU 2003299472 A1	22-07-2004
		CA 2485429 A1	15-07-2004
		CN 1665808 A	07-09-2005
		EP 1501829 A1	02-02-2005
		EP 2316834 A1	04-05-2011
		JP 4681302 B2	11-05-2011
		JP 2006513192 A	20-04-2006
		JP 2010159306 A	22-07-2010
		KR 20050006237 A	15-01-2005
		MX PA04011048 A	17-02-2005
		US 2004038992 A1	26-02-2004
		WO 2004058753 A1	15-07-2004

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

(51)国際特許分類	FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ　31/433(2006.01)	Ａ６１Ｋ	31/433	
Ｃ０７Ｄ 513/04 (2006.01)	Ｃ０７Ｄ	513/04	３０１
Ａ６１Ｋ　31/4745(2006.01)	Ａ６１Ｋ	31/4745	
Ａ６１Ｋ　31/519(2006.01)	Ａ６１Ｋ	31/519	
Ａ６１Ｋ　31/4402(2006.01)	Ａ６１Ｋ	31/4402	
Ａ６１Ｋ　31/445(2006.01)	Ａ６１Ｋ	31/445	
Ａ６１Ｋ　31/4985(2006.01)	Ａ６１Ｋ	31/4985	
Ａ６１Ｋ　31/437(2006.01)	Ａ６１Ｋ	31/437	
Ａ６１Ｋ　31/4725(2006.01)	Ａ６１Ｋ	31/4725	
Ａ６１Ｋ　31/44 (2006.01)	Ａ６１Ｋ	31/44	
Ａ６１Ｐ　29/00 (2006.01)	Ａ６１Ｐ	29/00	
Ａ６１Ｐ　37/02 (2006.01)	Ａ６１Ｐ	37/02	
Ａ６１Ｐ　37/06 (2006.01)	Ａ６１Ｐ	37/06	
Ａ６１Ｐ　35/00 (2006.01)	Ａ６１Ｐ	35/00	
Ａ６１Ｐ　31/00 (2006.01)	Ａ６１Ｐ	31/00	
Ａ６１Ｐ　25/00 (2006.01)	Ａ６１Ｐ	25/00	
Ａ６１Ｐ　 3/00 (2006.01)	Ａ６１Ｐ	3/00	
Ａ６１Ｐ　 9/00 (2006.01)	Ａ６１Ｐ	9/00	
Ａ６１Ｐ　11/00 (2006.01)	Ａ６１Ｐ	11/00	
Ａ６１Ｐ　13/12 (2006.01)	Ａ６１Ｐ	13/12	
Ａ６１Ｐ　 1/16 (2006.01)	Ａ６１Ｐ	1/16	
Ａ６１Ｐ　27/02 (2006.01)	Ａ６１Ｐ	27/02	
Ａ６１Ｐ　17/00 (2006.01)	Ａ６１Ｐ	17/00	
Ａ６１Ｐ　25/18 (2006.01)	Ａ６１Ｐ	29/00	１０１
Ａ６１Ｐ　25/04 (2006.01)	Ａ６１Ｐ	25/18	
Ａ６１Ｐ　25/16 (2006.01)	Ａ６１Ｐ	25/04	
Ａ６１Ｐ　25/28 (2006.01)	Ａ６１Ｐ	25/16	
Ａ６１Ｐ　17/06 (2006.01)	Ａ６１Ｐ	25/28	
Ａ６１Ｐ　17/02 (2006.01)	Ａ６１Ｐ	17/06	
Ａ６１Ｐ　19/02 (2006.01)	Ａ６１Ｐ	17/02	
Ａ６１Ｐ　43/00 (2006.01)	Ａ６１Ｐ	19/02	
	Ａ６１Ｐ	43/00	１１１

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

（特許庁注：以下のものは登録商標）

１．ＴＷＥＥＮ

２．ＬＡＢＲＡＳＯＬ

サマーヒル７３

(72)発明者　バーチ，ジェイソン

カナダ、エイチ９エス・４ゼット１、ケベック、ポイント－クレア、ブルヴァール・サン－ジャン１１０

(72)発明者　フェーダー，リー

カナダ、ケイ０ビー・１ケイ０、オンタリオ、ロリニャナル、フロント・ストリート・ウエスト１２９

(72)発明者　ボワリー，マルク－オリヴィエ

カナダ、エイチ７ケイ・１ピー４、ケベック、ラヴァル、リュ・ドゥ・ペルス２２２９

(72)発明者　サン－オンジュ，ミゲル

カナダ、ジェイ７ティー・２エル５、ケベック、サン－ラザール、リュ・デ・メザンジュ１１７３
(72)発明者　ドリッチ，ステファン
カナダ、エイチ９アール・１エイチ６、ケベック、ポイント－クレア、アブニュ・パンドゥニ１２４
(72)発明者　シャニョン，フェリックス
カナダ、エイチ８アール・３ケイ６、ケベック、ラサル、アブニュ・ベランジェ３４
(72)発明者　デュレ，ギヨーム
カナダ、エイチ３ティー・１ジー１、ケベック、ウトルモン、ウィロウデイル・アベニュー５０－１０９

Ｆターム（参考）　4C086　AA01 AA02 AA03 BC85 CB05 CB08 CB22 CB31 GA02 GA04
GA07 GA08 GA09 GA10 GA16 MA01 MA04 NA14 ZA01 ZA02 ZA08
ZA16 ZA18 ZA33 ZA36 ZA59 ZA75 ZA81 ZA89 ZA94 ZA96 ZB07
ZB08 ZB11 ZB13 ZB15 ZB26 ZB32 ZC21 ZC41