

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2013-542941

(P2013-542941A)

(43) 公表日 平成25年11月28日 (2013. 11. 28)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 277/60 (2006.01)	C O 7 D 277/60 C S P	4 C O 5 O
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	4 C O 6 3
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	4 C O 7 1
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	4 C O 7 2
A 6 1 P 37/08 (2006.01)	A 6 1 P 37/08	4 C O 8 6
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 253 頁) 最終頁に続く		

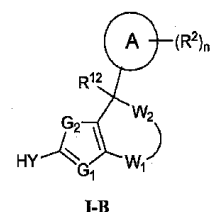
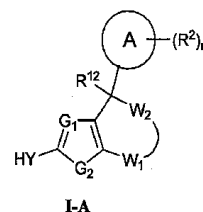
(21) 出願番号	特願2013-534002 (P2013-534002)	(71) 出願人	500287639
(86) (22) 出願日	平成23年10月13日 (2011. 10. 13)		ミレニアム ファーマシューティカルズ、 インコーポレイテッド
(85) 翻訳文提出日	平成25年6月12日 (2013. 6. 12)		MILLENNIUM PHARMACE UTICALS, INC.
(86) 国際出願番号	PCT/US2011/056135		アメリカ合衆国 マサチューセッツ O 2 1 3 9, ケンブリッジ, ランズタウン ストリート 4 O
(87) 国際公開番号	W02012/051410	(74) 代理人	100078282
(87) 国際公開日	平成24年4月19日 (2012. 4. 19)		弁理士 山本 秀策
(31) 優先権主張番号	61/392, 515	(74) 代理人	100113413
(32) 優先日	平成22年10月13日 (2010. 10. 13)		弁理士 森下 夏樹
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ヘテロアリアルおよびその使用

(57) 【要約】

本発明は、式 I-A または I-B で表される化合物を提供し、式中、HY、G₁、G₂、R²、R^{1 2}、W₁、W₂、n、および環 A は、本明細書において記載される通りである。該化合物は、P I 3 K および／または m T o r の阻害剤であり、従って、増殖性、炎症性、または心血管の障害の治療において有用である。より詳細には、該化合物は、対象における、限定されないが以下を含む、癌の治療において有用である：肺癌および気管支癌、前立腺癌、乳癌、膀胱癌、結腸癌および直腸癌、甲状腺癌、肝臓癌および肝内胆管癌、肝細胞癌、胃癌、神経膠腫／神経膠芽腫、子宮内膜癌、黒色腫、腎臓癌および腎盂癌、膀胱癌、子宮体癌、子宮頸癌、卵巣癌、多発性骨髄腫、食道癌、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、リンパ性白血病、骨髄性白血病、脳癌、口腔癌および咽頭癌、小腸癌、非ホジキンリンパ腫、および絨毛状結腸腺腫。



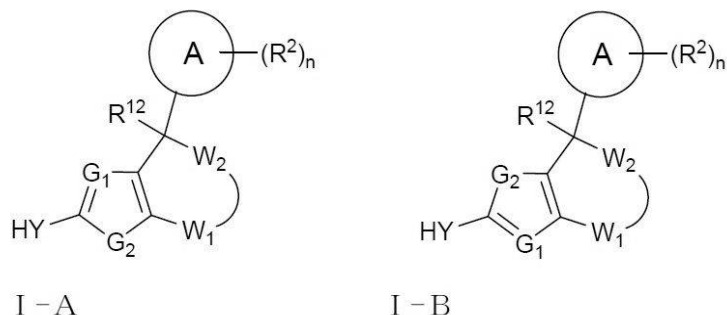
【特許請求の範囲】

【請求項 1】

構造式 I-A または I-B に示す化合物

【化 1-3】

【化 1】



10

または薬剂的に許容される塩であり、式中

G_1 は N または CR^1 であり、 R^1 は H、 $-CN$ 、ハロゲン、または C_{1-6} 脂肪族、3～10 員の脂環式、または $-Z-R^{11}$ から選択される任意に置換される基であり、ここで

Z は任意に置換される C_{1-3} アルキレン鎖、 $-O-$ 、 $-N(R^{1a})-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-C(O)NR^{1a}-$ 、 $-N(R^{1a})C(O)-$ 、 $-N(R^{1a})CO_2-$ 、 $-S(O)_2NR^{1a}-$ 、 $-N(R^{1a})S(O)_2-$ 、 $-OC(O)N(R^{1a})-$ 、 $-N(R^{1a})C(O)NR^{1a}-$ 、 $-N(R^{1a})S(O)_2N(R^{1a})-$ 、または $-OC(O)-$ から選択され、

20

R^{1a} は水素または任意に置換される C_{1-4} 脂肪族であり、および

R^{11} は水素または C_{1-6} 脂肪族、3～10 員の脂環式、窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される 1～5 のヘテロ原子を有する 4～10 員のヘテロシクリル、または 6～10 員のアリール、または窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される 1～5 のヘテロ原子を有する 5～10 員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であり、および

30

G_2 は S、O、または NR^3 であり、ここで R^3 は水素または任意に置換される C_{1-6} 脂肪族であり、

環 A は 6～10 員のアリール、または窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される 1～5 のヘテロ原子を有する 5～10 員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であり、

R^2 の各出現は独立して $-R^{12a}$ 、 $-T_2-R^{12d}$ 、または $-V_2-T_2-R^{12d}$ であり、および

R^{12a} の各出現は独立してハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-R^{12c}$ 、 $-N(R^{12b})_2$ 、 $-OR^{12b}$ 、 $-SR^{12c}$ 、 $-S(O)_2R^{12c}$ 、 $-C(O)R^{12b}$ 、 $-C(O)OR^{12b}$ 、 $-C(O)N(R^{12b})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{12b})_2$ 、 $-OC(O)N(R^{12b})_2$ 、 $-N(R^{12e})C(O)R^{12b}$ 、 $-N(R^{12e})SO_2R^{12c}$ 、 $-N(R^{12e})C(O)OR^{12b}$ 、 $-N(R^{12e})C(O)N(R^{12b})_2$ 、または $-N(R^{12e})SO_2N(R^{12b})_2$ であり、または R^{12b} の 2 つの出現は、それらが結合される窒素原子と一緒に、窒素、酸素若しくは硫黄から選択される 0～1 の追加のヘテロ原子を有する任意に置換される 4～7 員のヘテロシクリル環を形成し、

40

R^{12b} の各出現は独立して水素、または C_{1-6} 脂肪族、3～10 員の脂環式、窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される 1～5 のヘテロ原子を有する 4～10 員のヘテロシクリル、6～10 員のアリール、または窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される 1～5 のヘテロ原子を有する 5～10 員のヘテロアリールから選択される任意

50

に置換される基であり、

$R^{1\ 2\ c}$ の各出現は独立して、 C_{1-6} 脂肪族、3～10員の脂環式、窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する4～10員のヘテロシクリル、6～10員のアリール、または窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であり、

$R^{1\ 2\ d}$ の各出現は独立して水素、または3～10員の脂環式、窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する4～10員のヘテロシクリル、6～10員のアリール、または窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であり、

10

$R^{1\ 2\ e}$ の各出現は独立して水素または任意に置換される C_{1-6} 脂肪族基であり、

V_2 の各出現は独立して $-N(R^{1\ 2\ e})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^{1\ 2\ e})-$ 、 $-S(O)_2N(R^{1\ 2\ e})-$ 、 $-OC(O)N(R^{1\ 2\ e})-$ 、 $-N(R^{1\ 2\ e})C(O)-$ 、 $-N(R^{1\ 2\ e})SO_2-$ 、 $-N(R^{1\ 2\ e})C(O)O-$ 、 $-N(R^{1\ 2\ e})C(O)N(R^{1\ 2\ e})-$ 、 $-N(R^{1\ 2\ e})SO_2N(R^{1\ 2\ e})-$ 、 $-OC(O)-$ 、または $-C(O)N(R^{1\ 2\ e})-O-$ であり、および

T_2 は任意に置換される C_{1-6} アルキレン鎖であり、ここでアルキレン鎖は、 $-N(R^{1\ 3})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^{1\ 3})-$ 、 $-S(O)_2N(R^{1\ 3})-$ 、 $-OC(O)N(R^{1\ 3})-$ 、 $-N(R^{1\ 3})C(O)-$ 、 $-N(R^{1\ 3})SO_2-$ 、 $-N(R^{1\ 3})C(O)O-$ 、 $-N(R^{1\ 3})C(O)N(R^{1\ 3})-$ 、 $-N(R^{1\ 3})S(O)_2N(R^{1\ 3})-$ 、 $-OC(O)-$ 、または $-C(O)N(R^{1\ 3})-O-$ によって任意に割り込まれ、または T_2 若しくはその部分は任意に置換される3～7員の脂環式またはヘテロシクリル環の部分の部分を任意に形成し、ここで $R^{1\ 3}$ は水素または任意に置換される C_{1-4} 脂肪族基であり、

20

n は0～4であり、

$R^{1\ 2}$ は水素、ハロ、または C_{1-6} 脂肪族、 $-C(O)N(R^{5\ a})_2$ 、3～10員の脂環式、 $-N(R^{4\ b})_2$ 、 $-OR^{4\ a}$ 、または $-SR^{4\ a}$ から選択される任意に置換される基であり、

30

または R^2 および $R^{1\ 2}$ は任意に置換される3～10員の脂環式を形成し、

W_1 は、 $-C(O)C(R^4)_2-$ 、 $-C(R^4)_2C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)NR^{4\ a}-$ 、 $-NR^{4\ a}C(O)-$ 、 $-C(=NR^{4\ b})C(R^4)_2-$ 、 $-C(R^4)_2C(=NR^{4\ b})-$ 、 $-C(=NR^{4\ b})O-$ 、 $-OC(=NR^{4\ b})-$ 、 $-C(=NR^{4\ b})NR^{4\ a}-$ 、 $-NR^{4\ a}C(=NR^{4\ b})-$ 、 $-S(O)C(R^4)_2-$ 、 $-C(R^4)_2S(O)-$ 、 $-S(O)O-$ 、 $-OS(O)-$ 、 $-S(O)NR^{4\ a}-$ 、 $-NR^{4\ a}S(O)-$ 、 $-S(O)_2C(R^4)_2-$ 、 $-C(R^4)_2S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2O-$ 、 $-OS(O)_2-$ 、 $-S(O)_2NR^{4\ a}-$ 、 $-NR^{4\ a}S(O)_2-$ 、 $-C(S)C(R^4)_2-$ 、 $-C(R^4)_2C(S)-$ 、 $-C(S)O-$ 、 $-OC(S)-$ 、 $-C(S)NR^{4\ a}-$ 、または $-NR^{4\ a}C(S)-$ から選択され、

40

W_2 は $-(C-W_3)_r$ であるか、または W_2 の任意の2つの出現は独立して $-C(R^5)=C(R^5)-$ であり、

ここで W_3 の各出現は独立して $-(R^5)_2$ または $=O$ であり、

r は0～3であり、

R^4 の各出現は独立して水素、ハロ、または任意に置換される C_{1-6} 脂肪族または $-C(O)OR^{4\ c}$ であり、

$R^{4\ a}$ の各出現は独立して水素または任意に置換される C_{1-6} 脂肪族であり、

$R^{4\ b}$ の各出現は独立して水素、または任意に置換される C_{1-6} 脂肪族、 $-OR$

50

^{4c}、または $-N(R^{4a})_2$ から選択される基であり、

R^{4c} の各出現は独立して水素または任意に置換される C_{1-6} 脂肪族であり、

R^5 の各出現は独立して水素、ハロ、または C_{1-6} 脂肪族、 $-C(O)N(R^{5a})_2$ 、3～10員の脂環式、6～10員のアリール、窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリール、 $-N(R^{4b})_2$ 、 $-OR^{4a}$ 、または $-SR^{4a}$ から選択される任意に置換される基であり、

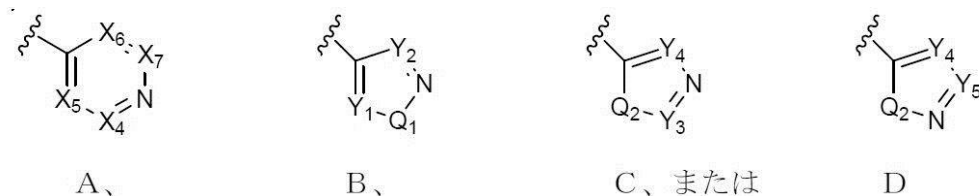
R^{5a} の各出現は独立して水素または任意に置換される C_{1-6} 脂肪族であり、

HYは以下の構造式から選択される任意に置換される基であり、

【化2-3】

【化2】

10



ここで X_4 、 X_5 、 X_6 、および X_7 の各出現は独立して $-CR^{10}$ またはNであり、ただし X_4 、 X_5 、 X_6 、および X_7 のうちの2つより多い出現がNであることはなく、

20

Q_1 および Q_2 の各出現は独立してS、Oまたは $-NR^6$ であり、

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 、および Y_5 の各出現は独立して $-CR^{10}$ またはNであり、

または、 X_4 および X_5 、 X_6 および X_7 、 Y_1 および Q_1 、 Y_3 および Q_2 、または Y_4 および Y_5 の2つの隣接する出現は、それらが結合される原子と一緒に、5～6員のアリール、または窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～6員のヘテロアリールから選択される任意に置換される縮合基を形成し、

ここで R^{10} は $-R^{10b}$ 、 $-V_1-R^{10c}$ 、 $-T_1-R^{10b}$ 、または $-V_1-T_1-R^{10b}$ であり、ここで

V_1 は $-NR^7-$ 、 $-NR^7-C(O)-$ 、 $-NR^7-C(S)-$ 、 $-NR^7-C(NR^7)-$ 、 $-NR^7-C(O)OR^{10a}-$ 、 $-NR^7-C(O)NR^7-$ 、 $-NR^7-C(O)SR^{10a}-$ 、 $-NR^7-C(S)OR^{10a}-$ 、 $-NR^7-C(S)NR^7-$ 、 $-NR^7-C(S)SR^{10a}-$ 、 $-NR^7-C(NR^7)OR^{10a}-$ 、 $-NR^7-C(NR^7)NR^7-$ 、 $-NR^7-S(O)_2-$ 、 $-NR^7-S(O)_2NR^7-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-C(O)NR^7-$ 、 $-C(O)NR^7O-$ 、 $-SO_2-$ 、または $-SO_2NR^7-$ であり、

30

R^{10a} の各出現は独立して水素、または C_{1-6} 脂肪族、3～10員の脂環式、窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する4～10員のヘテロシクリル、6～10員のアリール、または窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であり、

40

T_1 は任意に置換される C_1-C_6 アルキレン鎖であり、ここでアルキレン鎖は、 $-N(R^7)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^7)-$ 、 $-S(O)_2N(R^7)-$ 、 $-OC(O)N(R^7)-$ 、 $-N(R^7)C(O)-$ 、 $-N(R^7)SO_2-$ 、 $-N(R^{10a})C(O)O-$ 、 $-NR^{10a}C(O)N(R^{10a})-$ 、 $-N(R^{10a})S(O)_2N(R^{10a})-$ 、 $-OC(O)-$ 、または $-C(O)N(R^7)-O-$ によって任意に割り込まれ、または T_1 は任意に置換される3～7員の脂環式またはヘテロシクリル環の部分形成し、

R^{10b} の各出現は独立して水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^7)_2$ 、 $-OR^{10a}$ 、 $-SR^{10a}$ 、 $-S(O)_2R^{10a}$ 、 $-C(O)R^{10a}$ 、 $-C(O)$

50

OR^{10a}、 $-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-S(O)_2N(R^7)_2$ 、 $-OC(O)N(R^7)_2$ 、 $-N(R^7)C(O)R^{10a}$ 、 $-N(R^7)SO_2R^{10a}$ 、 $-N(R^7)C(O)OR^{10a}$ 、 $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$ 、または $-N(R^7)SO_2N(R^7)_2$ 、またはC₁₋₆脂肪族、3～10員の脂環式、窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する4～10員のヘテロシクリル、6～10員のアリール、または窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であり、

R^{10c}の各出現は独立して水素、またはC₁₋₆脂肪族、3～10員の脂環式、窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する4～10員のヘテロシクリル、6～10員のアリール、または窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であり、または

R⁷およびR^{10c}は、それらが結合される窒素原子と一緒にあって、窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される0～1の追加のヘテロ原子を有する任意に置換される4～7員のヘテロシクリル環を形成し、

R⁷の各出現は独立して水素、 $-C(O)R^{7a}$ 、 $-CO_2R^{7a}$ 、 $-C(O)N(R^{7a})_2$ 、 $-C(O)N(R^{7a})-OR^{7a}$ 、 $-SO_2R^{7a}$ 、 $-SO_2N(R^{7a})_2$ 、またはC₁₋₆脂肪族、3～10員の脂環式、窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する4～10員のヘテロシクリル、6～10員のアリール、または窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であり、

ここでR^{7a}の各出現は独立して水素またはC₁₋₆脂肪族、3～10員の脂環式、窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する4～10員のヘテロシクリル、6～10員のアリール、または窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であり、

R⁶の各出現は独立して水素、 $-C(O)R^{6a}$ 、 $-CO_2R^{6a}$ 、 $-C(O)N(R^{6b})_2$ 、 $-SO_2R^{6a}$ 、 $-SO_2N(R^{6b})_2$ 、またはC₁₋₆脂肪族、3～10員の脂環式、窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する4～10員のヘテロシクリル、6～10員のアリール、または窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であり、

ここでR^{6a}の各出現は独立して水素、またはC₁₋₆脂肪族、3～10員の脂環式、窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する4～10員のヘテロシクリル、6～10員のアリール、または窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であり、

R^{6b}の各出現は独立して水素、またはC₁₋₆脂肪族、3～10員の脂環式、窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する4～10員のヘテロシクリル、6～10員のアリール、または窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であり、またはR^{6b}の2つの出現はそれらが結合される窒素原子と一緒にあって、窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する3～6員のヘテロシクリル、または窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基を形成し、

またはHYは

10

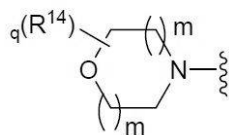
20

30

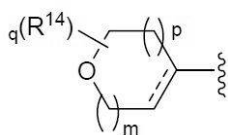
40

【化 3 - 3】

【化 3】



E



F

または

であり、

10

ここで R^{14} の各出現は独立して $-R^{14a}$ または $-T_1-R^{14d}$ であり、ここで

R^{14a} の各出現は、原子価および安定性が許容できる範囲で独立してフッ素、 $=O$ 、 $=S$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-R^{14c}$ 、 $-N(R^{14b})_2$ 、 $-OR^{14b}$ 、 $-SR^{14c}$ 、 $-S(O)_2R^{14c}$ 、 $-C(O)R^{14b}$ 、 $-C(O)OR^{14b}$ 、 $-C(O)N(R^{14b})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{14b})_2$ 、 $-OC(O)N(R^{14b})_2$ 、 $-N(R^{14e})C(O)R^{14b}$ 、 $-N(R^{14e})SO_2R^{14c}$ 、 $-N(R^{14e})C(O)OR^{14b}$ 、 $-N(R^{14e})C(O)N(R^{14b})_2$ 、または $-N(R^{14e})SO_2N(R^{14b})_2$ であるか、 R^{14b} の 2 つの出現は、それらが結合される窒素原子と一緒に、窒素、酸素、または硫黄から選択される 0～1 の追加のヘテロ原子を有する任意に置換される 4～7 員のヘテロシクリル環を形成し、

20

R^{14b} の各出現は独立して水素、または C_1-C_6 脂肪族、3～10 員の脂環式、窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される 1～5 のヘテロ原子を有する 4～10 員のヘテロシクリル、6～10 員のアリール、または窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される 1～5 のヘテロ原子を有する 5～10 員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であり、

R^{14c} の各出現は独立して C_1-C_6 脂肪族、3～10 員の脂環式、窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される 1～5 のヘテロ原子を有する 4～10 員のヘテロシクリル、6～10 員のアリール、または窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される 1～5 のヘテロ原子を有する 5～10 員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であり、

30

R^{14d} の各出現は独立して水素、または 3～10 員の脂環式、窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される 1～5 のヘテロ原子を有する 4～10 員のヘテロシクリル、6～10 員のアリール、または窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される 1～5 のヘテロ原子を有する 5～10 員のヘテロアリールから任意に置換され、

R^{14e} の各出現は独立して水素または任意に置換される C_1-C_6 脂肪族基であり、および

T_1 は任意に置換される C_1-C_6 アルキレン鎖であり、ここでアルキレン鎖は、 $-N(R^{14b})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^{14b})-$ 、 $-S(O)_2N(R^{14b})-$ 、 $-OC(O)N(R^{14b})-$ 、 $-N(R^{14b})C(O)-$ 、 $-N(R^{14b})SO_2-$ 、 $-N(R^{14b})C(O)O-$ 、 $-NR^{14b}C(O)N(R^{14b})-$ 、 $-N(R^{14b})S(O)_2N(R^{14b})-$ 、 $-OC(O)-$ 、または $-C(O)N(R^{14b})-O-$ によって任意に割り込まれ、または T_1 若しくはその部分は、任意に置換される 3～7 員の脂環式またはヘテロシクリル環の部分を任意に形成し、

40

q は 0～6 であり、

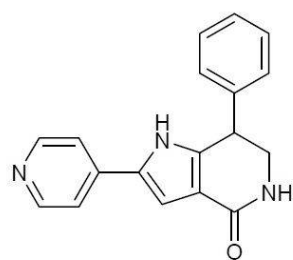
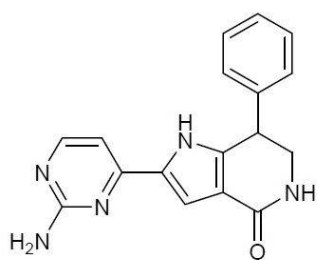
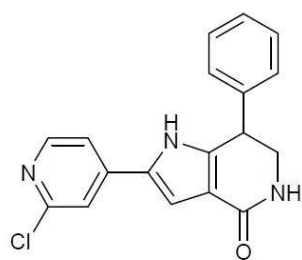
m は 1 または 2 であり、および

p は 0、1、または 2 であり、

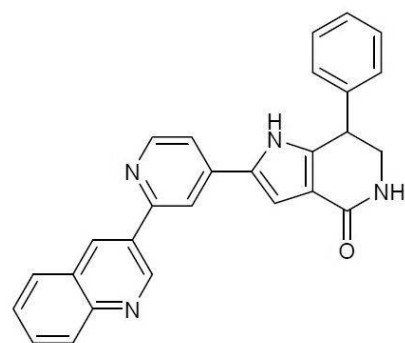
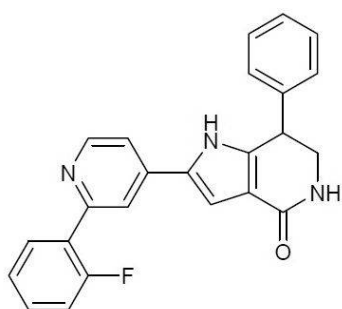
ただし構造式 I-B の化合物については、以下に示す構造式以外である、化合物または薬剤的に許容される塩：

【化 4 - 3】

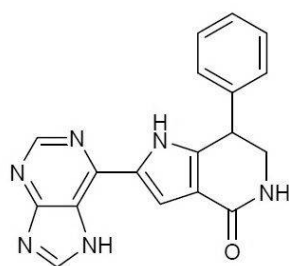
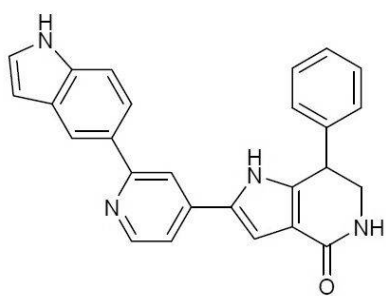
【化 4】



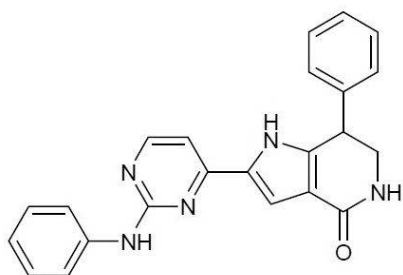
10



20



30



40

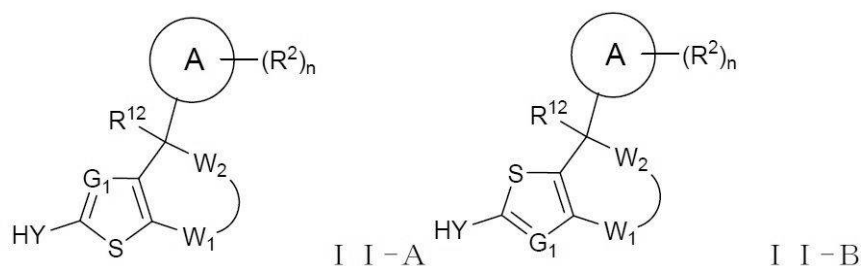
、または

【請求項 2】

50

構造式 I I - A または I I - B に示す化合物
【化 5 - 3】

【化 5】



10

または薬剂的に許容される塩であり、式中

G_1 は N または CR^1 であり、 R^1 は H、 $-CN$ 、ハロゲン、または C_{1-6} 脂肪族、3～10 員の脂環式、または $-Z-R^{11}$ から選択される任意に置換される基であり、こ

こで
 Z は任意に置換される C_{1-3} アルキレン鎖、 $-O-$ 、 $-N(R^{1a})-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-C(O)NR^{1a}-$ 、 $-N(R^{1a})C(O)-$ 、 $-N(R^{1a})CO_2-$ 、 $-S(O)_2NR^{1a}-$ 、 $-N(R^{1a})S(O)_2-$ 、 $-OC(O)N(R^{1a})-$ 、 $-N(R^{1a})C(O)NR^{1a}-$ 、 $-N(R^{1a})S(O)_2N(R^{1a})-$ 、または $-OC(O)-$ から選択され、

20

R^{1a} は水素または任意に置換される C_{1-4} 脂肪族であり、および

R^{11} は水素、または C_{1-6} 脂肪族、3～10 員の脂環式、窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される 1～5 のヘテロ原子を有する 4～10 員のヘテロシクリル、または 6～10 員のアリール、または窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される 1～5 のヘテロ原子を有する 5～10 員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であり、および

環 A は 6～10 員のアリール、または窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される 1～5 のヘテロ原子を有する 5～10 員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であり、

30

R^2 の各出現は独立して $-R^{12a}$ 、 $-T_2-R^{12d}$ 、または $-V_2-T_2-R^{12d}$ であり、および

R^{12a} の各出現は独立してハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-R^{12c}$ 、 $-N(R^{12b})_2$ 、 $-OR^{12b}$ 、 $-SR^{12c}$ 、 $-S(O)_2R^{12c}$ 、 $-C(O)R^{12b}$ 、 $-C(O)OR^{12b}$ 、 $-C(O)N(R^{12b})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{12b})_2$ 、 $-OC(O)N(R^{12b})_2$ 、 $-N(R^{12e})C(O)R^{12b}$ 、 $-N(R^{12e})SO_2R^{12c}$ 、 $-N(R^{12e})C(O)OR^{12b}$ 、 $-N(R^{12e})C(O)N(R^{12b})_2$ 、または $-N(R^{12e})SO_2N(R^{12b})_2$ であり、または R^{12b} の 2 つの出現は、それらが結合される窒素原子と一緒に、窒素、酸素、若しくは硫黄から選択される 0～1 の追加のヘテロ原子を有する 4～7 員のヘテロシクリル環を形成し、

40

R^{12b} の各出現は独立して水素または C_{1-6} 脂肪族、3～10 員の脂環式、窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される 1～5 のヘテロ原子を有する 4～10 員のヘテロシクリル、6～10 員のアリール、または窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される 1～5 のヘテロ原子を有する 5～10 員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であり、

R^{12c} の各出現は独立して C_{1-6} 脂肪族、3～10 員の脂環式、窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される 1～5 のヘテロ原子を有する 4～10 員のヘテロシクリ

50

ル、6～10員のアリール、または窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であり、

R^{12d} の各出現は独立して水素、または3～10員の脂環式、窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する4～10員のヘテロシクリル、6～10員のアリール、または窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールから選択される任意に置換され、

R^{12e} の各出現は独立して水素または任意に置換される C_{1-6} 脂肪族基であり、

V_2 の各出現は独立して $-N(R^{12e})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^{12e})-$ 、 $-S(O)_2N(R^{12e})-$ 、 $-OC(O)N(R^{12e})-$ 、 $-N(R^{12e})C(O)-$ 、 $-N(R^{12e})SO_2-$ 、 $-N(R^{12e})C(O)O-$ 、 $-N(R^{12e})C(O)N(R^{12e})-$ 、 $-N(R^{12e})SO_2N(R^{12e})-$ 、 $-OC(O)-$ 、または $-C(O)N(R^{12e})-O-$ であり、および

T_2 は任意に置換される C_1-C_6 アルキレン鎖であり、ここでアルキレン鎖は $-N(R^{13})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^{13})-$ 、 $-S(O)_2N(R^{13})-$ 、 $-OC(O)N(R^{13})-$ 、 $-N(R^{13})C(O)-$ 、 $-N(R^{13})SO_2-$ 、 $-N(R^{13})C(O)O-$ 、 $-N(R^{13})C(O)N(R^{13})-$ 、 $-N(R^{13})S(O)_2N(R^{13})-$ 、 $-OC(O)-$ 、または $-C(O)N(R^{13})-O-$ によって任意に割り込まれ、または T_2 若しくはその部分は任意に置換される3～7員の脂環式またはヘテロシクリル環の部分を任意に形成し、 R^{13} は水素または任意に置換される C_{1-4} 脂肪族基であり、

n は0～4であり、

R^{12} は水素、ハロ、または C_{1-6} 脂肪族、 $-C(O)N(R^{5a})_2$ 、3～10員の脂環式、 $-N(R^{4b})_2$ 、 $-OR^{4a}$ 、または $-SR^{4a}$ から選択される任意に置換される基であり、

または R^2 および R^{12} は任意に置換される3～10員の脂環式を形成し、

W_1 は $-C(O)C(R^4)_2-$ 、 $-C(R^4)_2C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)NR^{4a}-$ 、 $-NR^{4a}C(O)-$ 、 $-C(=NR^{4b})C(R^4)_2-$ 、 $-C(R^4)_2C(=NR^{4b})-$ 、 $-C(=NR^{4b})O-$ 、 $-OC(=NR^{4b})-$ 、 $-C(=NR^{4b})NR^{4a}-$ 、 $-NR^{4a}C(=NR^{4b})-$ 、 $-S(O)C(R^4)_2-$ 、 $-C(R^4)_2S(O)-$ 、 $-S(O)O-$ 、 $-OS(O)-$ 、 $-S(O)NR^{4a}-$ 、 $-NR^{4a}S(O)-$ 、 $-S(O)_2C(R^4)_2-$ 、 $-C(R^4)_2S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2O-$ 、 $-OS(O)_2-$ 、 $-S(O)_2NR^{4a}-$ 、 $-NR^{4a}S(O)_2-$ 、 $-C(S)C(R^4)_2-$ 、 $-C(R^4)_2C(S)-$ 、 $-C(S)O-$ 、 $-OC(S)-$ 、 $-C(S)NR^{4a}-$ 、または $-NR^{4a}C(S)-$ から選択され、

W_2 は $-(C-W_3)_r$ であり、または W_2 の任意の2つの出現は独立して $-C(R^5)=C(R^5)-$ であり、

ここで W_3 の各出現は独立して $-(R^5)_2$ または $=O$ であり、

r は0～3であり、

R^4 の各出現は独立して水素、ハロ、または任意に置換される C_{1-6} 脂肪族または $-C(O)OR^{4c}$ であり、

R^{4a} の各出現は独立して水素または任意に置換される C_{1-6} 脂肪族であり、

R^{4b} の各出現は独立して水素、または任意に置換される C_{1-6} 脂肪族、 $-OR^{4c}$ 、または $-N(R^{4a})_2$ から選択される基であり、

R^{4c} の各出現は独立して水素または任意に置換される C_{1-6} 脂肪族であり、

R^5 の各出現は独立して水素、ハロ、または C_{1-6} 脂肪族、 $-C(O)N(R^{5a})_2$ 、3～10員の脂環式、6～10員のアリール、窒素、酸素、若しくは硫黄から独立

10

20

30

40

50

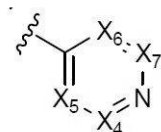
して選択される 1～5 のヘテロ原子を有する 5～10 員のヘテロアリール、 $-N(R^{4b})_2$ 、 $-OR^{4a}$ 、または $-SR^{4a}$ であり、

R^{5a} の各出現は独立して水素または任意に置換される C_{1-6} 脂肪族であり、

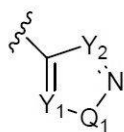
HY は以下に示す構造式から選択される任意に置換される基であり、

【化 6-3】

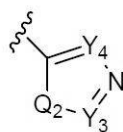
【化 6】



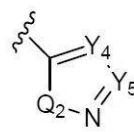
A、



B、



C、または



D

10

ここで X_4 、 X_5 、 X_6 、および X_7 の各出現は独立して $-CR^{10}$ または N であり、ただし X_4 、 X_5 、 X_6 、および X_7 のうちの 2 つより多い出現が N であることはなく、 Q_1 および Q_2 の各出現は独立して S 、 O または $-NR^6$ であり、

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 、および Y_5 の各出現は独立して $-CR^{10}$ または N であり、

または、 X_4 および X_5 、 X_6 および X_7 、 Y_1 および Q_1 、 Y_3 および Q_2 、または Y_4 および Y_5 の 2 つの隣接する出現は、それらが結合される原子と一緒にあって、5～6 員のアリール、または窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される 1～5 のヘテロ原子を有する 5～6 員のヘテロアリールから選択される任意に置換される縮合基を形成し、

20

ここで R^{10} は $-R^{10b}$ 、 $-V_1-R^{10c}$ 、 $-T_1-R^{10b}$ 、または $-V_1-T_1-R^{10b}$ であり、ここで

V_1 は $-NR^7-$ 、 $-NR^7-C(O)-$ 、 $-NR^7-C(S)-$ 、 $-NR^7-C(NR^7)-$ 、 $-NR^7C(O)OR^{10a}-$ 、 $-NR^7C(O)NR^7-$ 、 $-NR^7C(O)SR^{10a}-$ 、 $-NR^7C(S)OR^{10a}-$ 、 $-NR^7C(S)NR^7-$ 、 $-NR^7C(S)SR^{10a}-$ 、 $-NR^7C(NR^7)OR^{10a}-$ 、 $-NR^7C(NR^7)NR^7-$ 、 $-NR^7S(O)_2-$ 、 $-NR^7S(O)_2NR^7-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-C(O)NR^7-$ 、 $-C(O)NR^7O-$ 、 $-SO_2-$ 、または $-SO_2NR^7-$ であり、

30

R^{10a} の各出現は独立して水素または C_{1-6} 脂肪族、3～10 員の脂環式、窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される 1～5 のヘテロ原子を有する 4～10 員のヘテロシクリル、6～10 員のアリール、または窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される 1～5 のヘテロ原子を有する 5～10 員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であり、

T_1 は任意に置換される C_1-C_6 アルキレン鎖であり、ここでアルキレン鎖は $-N(R^7)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^7)-$ 、 $-S(O)_2N(R^7)-$ 、 $-OC(O)N(R^7)-$ 、 $-N(R^7)C(O)-$ 、 $-N(R^7)SO_2-$ 、 $-N(R^{10a})C(O)O-$ 、 $-NR^{10a}C(O)N(R^{10a})-$ 、 $-N(R^{10a})S(O)_2N(R^{10a})-$ 、 $-OC(O)-$ 、または $-C(O)N(R^7)O-$ によって任意に割り込まれ、または T_1 は任意に置換される 3～7 員の脂環式またはヘテロシクリル環の部分形成し、

40

R^{10b} の各出現は独立して水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^7)_2$ 、 $-OR^{10a}$ 、 $-SR^{10a}$ 、 $-S(O)_2R^{10a}$ 、 $-C(O)R^{10a}$ 、 $-C(O)OR^{10a}$ 、 $-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-S(O)_2N(R^7)_2$ 、 $-OC(O)N(R^7)_2$ 、 $-N(R^7)C(O)R^{10a}$ 、 $-N(R^7)SO_2R^{10a}$ 、 $-N(R^7)C(O)OR^{10a}$ 、 $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$ 、または $-N(R^7)SO_2N(R^7)_2$ 、または C_{1-6} 脂肪族、3～10 員の脂環式、窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される 1～5 のヘテロ原子を有する 4～10 員のヘテロシクリル、6～10

50

員のアリール、または窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であり、

R^{10c} の各出現は独立して水素、または C_{1-6} 脂肪族、3～10員の脂環式、窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する4～10員のヘテロシクリル、6～10員のアリール、または窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であり、または

R^7 および R^{10c} は、それらが結合される窒素原子と一緒にあって、窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される0～1の追加のヘテロ原子を有する任意に置換される4～7員のヘテロシクリル環を形成し、

R^7 の各出現は独立して水素、 $-C(O)R^{7a}$ 、 $-CO_2R^{7a}$ 、 $-C(O)N(R^{7a})_2$ 、 $-C(O)N(R^{7a})-OR^{7a}$ 、 $-SO_2R^{7a}$ 、 $-SO_2N(R^{7a})_2$ 、または C_{1-6} 脂肪族、3～10員の脂環式、窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する4～10員のヘテロシクリル、6～10員のアリール、または窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であり、

ここで R^{7a} の各出現は独立して水素、または C_{1-6} 脂肪族、3～10員の脂環式、窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する4～10員のヘテロシクリル、6～10員のアリール、または窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であり、

R^6 の各出現は独立して水素、 $-C(O)R^{6a}$ 、 $-CO_2R^{6a}$ 、 $-C(O)N(R^{6b})_2$ 、 $-SO_2R^{6a}$ 、 $-SO_2N(R^{6b})_2$ 、または C_{1-6} 脂肪族、3～10員の脂環式、窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する4～10員のヘテロシクリル、6～10員のアリール、または窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であり、

ここで R^{6a} の各出現は独立して水素、または C_{1-6} 脂肪族、3～10員の脂環式、窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する4～10員のヘテロシクリル、6～10員のアリール、または窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であり、

R^{6b} の各出現は独立して水素、または C_{1-6} 脂肪族、3～10員の脂環式、窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する4～10員のヘテロシクリル、6～10員のアリール、または窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であるか、または R^{6b} の2つの出現はそれらが結合される窒素原子と一緒にあって、窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する3～6員のヘテロシクリル、または窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基を形成し、

またはHYは

10

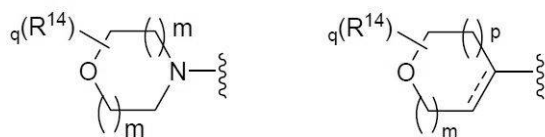
20

30

40

【化 7 - 3】

【化 7】



E または F

であり、

ここで R^{14} の各出現は独立して $-R^{14a}$ または $-T_1-R^{14d}$ であり、

R^{14a} の各出現は、原子価および安定性が許容できる範囲で独立してフッ素、 $=O$ 、 $=S$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-R^{14c}$ 、 $-N(R^{14b})_2$ 、 $-OR^{14b}$ 、 $-SR^{14c}$ 、 $-S(O)_2R^{14c}$ 、 $-C(O)R^{14b}$ 、 $-C(O)OR^{14b}$ 、 $-C(O)N(R^{14b})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{14b})_2$ 、 $-OC(O)N(R^{14b})_2$ 、 $-N(R^{14e})C(O)R^{14b}$ 、 $-N(R^{14e})SO_2R^{14c}$ 、 $-N(R^{14e})C(O)OR^{14b}$ 、 $-N(R^{14e})C(O)N(R^{14b})_2$ 、または $-N(R^{14e})SO_2N(R^{14b})_2$ であり、 R^{14b} の 2 つの出現はそれらが結合される窒素原子と一緒に、窒素、酸素、若しくは硫黄から選択される 0～1 の追加のヘテロ原子を有する任意に置換される 4～7 員のヘテロシクリル環を形成し、

R^{14b} の各出現は独立して水素、または C_1-C_6 脂肪族、3～10 員の脂環式、窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される 1～5 のヘテロ原子を有する 4～10 員のヘテロシクリル、6～10 員のアリール、または窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される 1～5 のヘテロ原子を有する 5～10 員のヘテロアリールから任意に置換される基であり、

R^{14c} の各出現は独立して C_1-C_6 脂肪族、3～10 員の脂環式、窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される 1～5 のヘテロ原子を有する 4～10 員のヘテロシクリル、6～10 員のアリール、または窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される 1～5 のヘテロ原子を有する 5～10 員のヘテロアリールから任意に置換される基であり、

R^{14d} の各出現は独立して水素、または 3～10 員の脂環式、窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される 1～5 のヘテロ原子を有する 4～10 員のヘテロシクリル、6～10 員のアリール、または窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される 1～5 のヘテロ原子を有する 5～10 員のヘテロアリールから任意に置換され、

R^{14e} の各出現は独立して水素または任意に置換される C_1-C_6 脂肪族基であり、および

T_1 は任意に置換される C_1-C_6 アルキレン鎖であり、ここでアルキレン鎖は、 $-N(R^{14b})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^{14b})-$ 、 $-S(O)_2N(R^{14b})-$ 、 $-OC(O)N(R^{14b})-$ 、 $-N(R^{14b})C(O)-$ 、 $-N(R^{14b})SO_2-$ 、 $-N(R^{14b})C(O)O-$ 、 $-NR^{14b}C(O)N(R^{14b})-$ 、 $-N(R^{14b})S(O)_2N(R^{14b})-$ 、 $-OC(O)-$ 、または $-C(O)N(R^{14b})-O-$ によって任意に割り込まれ、または T_1 若しくはその部分は任意に置換される 3～7 員の脂環式またはヘテロシクリル環の部分を任意に形成し、

q は 0～6 であり、

m は 1 または 2 であり、および

p は 0、1、または 2 である、

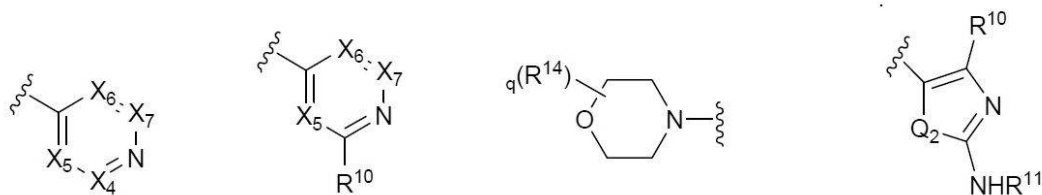
化合物または薬剤的に許容される塩。

【請求項 3】

請求項 1 または 2 に記載の化合物であって、 HY は以下に示す構造式から選択され、

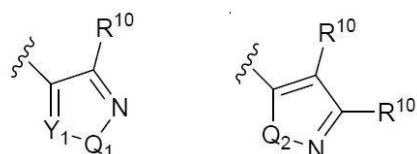
【化 8 - 3】

【化 8】



A、 H、 J、 K、

10



L、 または M

式中 X_4 、 X_5 、 X_6 、および X_7 の各出現は独立して $-CR^{10}$ または N であり、ただし X_4 、 X_5 、 X_6 、および X_7 のうちの 2 つより多い出現が N であることはなく、

Q_1 および Q_2 の各出現は独立して S、O または $-NR^6$ であり、

Y_1 の各出現は独立して $-CR^{10}$ または N であり、

20

または X_6 および X_7 、または Y_1 および Q_1 の 2 つの隣接する出現は、それらが結合される原子と一緒に、5～6 員のアリール、または窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される 1～5 のヘテロ原子を有する 5～6 員のヘテロアリールから選択される任意に置換される縮合基を形成し、

R^{14} の各出現は独立して任意に置換される C_{1-6} 脂肪族基である、化合物。

【請求項 4】

請求項 1 または 2 に記載の化合物であって、HY は以下に示す構造式から選択され、

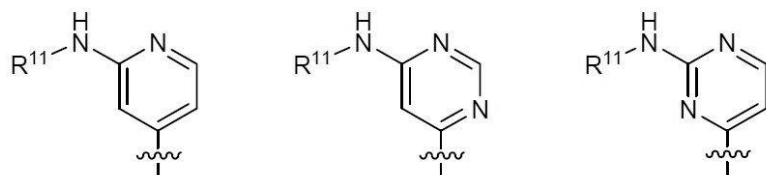
【化 9 - 3】

30

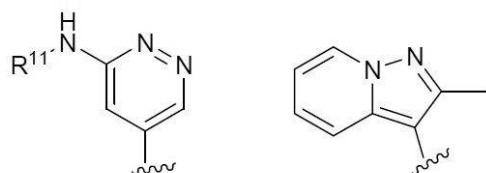
【化 9】



i、 ii、 iii、 iv、



v、 vi、 vii、



viii または ix

40

50

各HY基は、 R^{10} または R^{14} の1つまたは複数の出現で、任意に、さらに置換される、化合物。

【請求項5】

G_1 はNである請求項1または2に記載の化合物。

【請求項6】

G_1 はCR¹である請求項1または2に記載の化合物。

【請求項7】

請求項1または2に記載の化合物であって、環Aはフェニル基であり、 R^2 の各出現は独立してハロゲン、 C_{1-3} アルキル、 $-CN$ 、 C_{1-3} ハロアルキル、 $-OC_{1-3}$ アルキル、 $-OC_{1-3}$ ハロアルキル、 $-NHC(O)C_{1-3}$ アルキル、 $-NHC(O)NH C_{1-3}$ アルキル、 $-NHS(O)_2 C_{1-3}$ アルキル、または $-C(O)H$ であり、およびnは0～3である、化合物。

10

【請求項8】

環Aはフェニル基であり、 R^2 はハロゲンであり、およびnは1または2である、請求項7に記載の化合物。

【請求項9】

R^{12} はOHである、請求項1または2に記載の化合物。

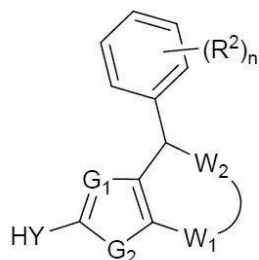
【請求項10】

以下に示す構造式IVを有する、請求項1に記載の化合物：

【化10-3】

20

【化10】



IV。

30

【請求項11】

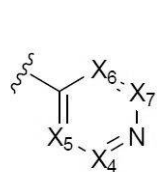
G_2 はSである、請求項10に記載の化合物。

【請求項12】

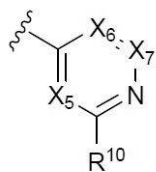
請求項10に記載の化合物であって、HYは以下に示す構造式から選択され、

【化 1 1 - 3】

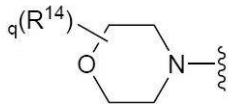
【化 1 1】



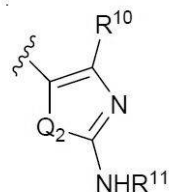
A、



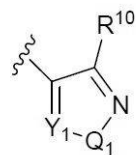
H、



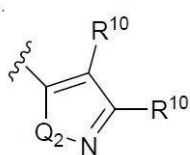
J、



K、



L、 または M



10

式中 X_4 、 X_5 、 X_6 、および X_7 の各出現は独立して $-CR^{10}$ または N であり、ただし X_4 、 X_5 、 X_6 、および X_7 のうちの 2 つより多い出現が N であることはなく、

Q_1 および Q_2 の各出現は独立して S 、 O または $-NR^6$ であり、

Y_1 の各出現は独立して $-CR^{10}$ または N であり、

20

または X_6 および X_7 、または Y_1 および Q_1 の 2 つの隣接する出現は、それらが結合される原子と一緒にあって、5～6 員のアリール、または窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される 1～5 のヘテロ原子を有する 5～6 員のヘテロアリールから選択される任意に置換される縮合基を形成し、

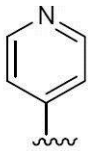
R^{14} の各出現は独立して任意に置換される C_{1-6} 脂肪族基である、化合物。

【請求項 1 3】

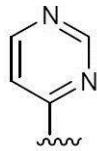
請求項 10 に記載の化合物であって、 HY は以下に示す構造式から選択され、

【化 1 2 - 3】

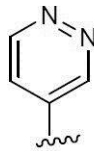
【化 1 2】



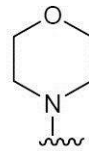
i、



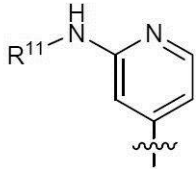
ii、



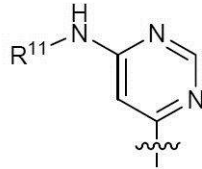
iii、



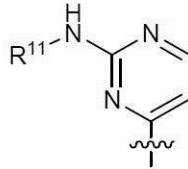
iv、



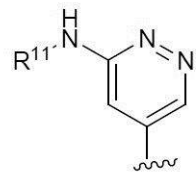
v、



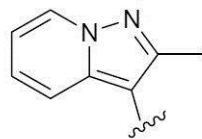
vi、



vii、



viii または ix



10

20

各HY基は R^{10} または R^{14} の1つまたは複数の出現で、任意に、さらに置換される、化合物。

【請求項 1 4】

G_1 はNである、請求項 1 0 に記載の化合物。

【請求項 1 5】

G_1 は CR^1 である、請求項 1 0 に記載の化合物。

【請求項 1 6】

請求項 1 0 に記載の化合物であって、 R^2 の各出現は独立してハロゲン、 C_{1-3} アルキル、 $-CN$ 、 C_{1-3} ハロアルキル、 $-OC_{1-3}$ アルキル、 $-OC_{1-3}$ ハロアルキル、 $-NHC(O)C_{1-3}$ アルキル、 $-NHC(O)NHC_{1-3}$ アルキル、 $-NHS(O)_2C_{1-3}$ アルキル、または $-C(O)H$ であり、 n は0～3である、化合物。

【請求項 1 7】

R^2 はハロゲンであり、および n は1または2である、請求項 1 6 に記載の化合物。

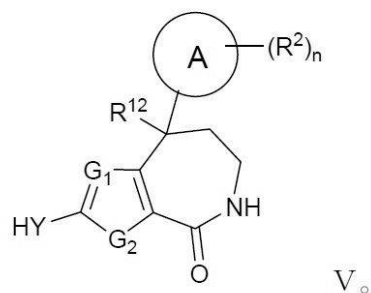
【請求項 1 8】

以下の構造式 V を有する、請求項 1 に記載の化合物：

30

【化 1 3 - 3】

【化 1 3】



10

【請求項 1 9】

G₂ は S である、請求項 1 8 に記載の化合物。

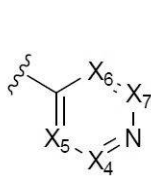
【請求項 2 0】

請求項 1 8 に記載の化合物であって、H Y は以下に示す構造式から選択され、

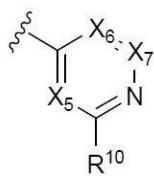
【化 1 4 - 3】

【化 1 4】

20



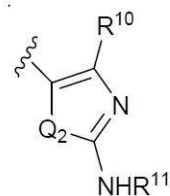
A、



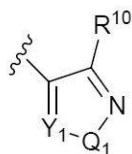
H、



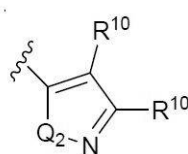
J、



K、



L、 または M



30

式中 X₄、X₅、X₆、および X₇ の各出現は独立して -C R¹⁰ または N であり、ただし X₄、X₅、X₆、および X₇ のうちの 2 つより多い出現が N であることはなく、

Q₁ および Q₂ の各出現は独立して S、O または -N R⁶ であり、

Y₁ の各出現は独立して -C R¹⁰ または N であり、

または X₆ および X₇、または Y₁ および Q₁ の 2 つの隣接する出現は、それらが結合される原子と一緒に、5～6 員のアリール、または窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される 1～5 のヘテロ原子を有する 5～6 員のヘテロアリールから選択される任意に置換される縮合基を形成し、

R¹⁴ の各出現は独立して任意に置換される C₁₋₆ 脂肪族基である、化合物。

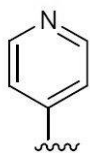
40

【請求項 2 1】

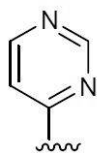
請求項 1 8 に記載の化合物であって、H Y は以下に示す構造式から選択され、

【化 15-3】

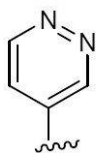
【化 15】



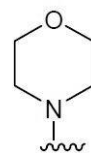
i、



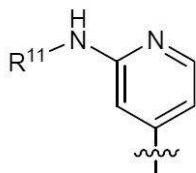
ii、



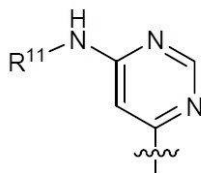
iii、



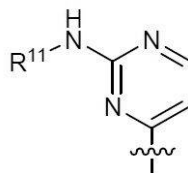
iv、



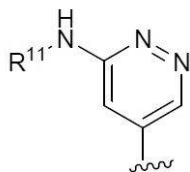
v、



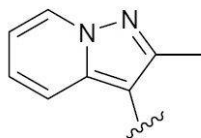
vi、



vii、



viii または ix



10

20

各HY基は R^{10} または R^{14} の1つまたは複数の出現で、任意に、さらに置換される、化合物。

【請求項 22】

G_1 はNである、請求項 18 に記載の化合物。

【請求項 23】

G_1 は CR^1 である、請求項 18 に記載の化合物。

30

【請求項 24】

請求項 18 に記載の化合物であって、環Aはフェニル基であり、 R^2 の各出現は独立してハロゲン、 C_{1-3} アルキル、 $-CN$ 、 C_{1-3} ハロアルキル、 $-OC_{1-3}$ アルキル、 $-OC_{1-3}$ ハロアルキル、 $-NHC(O)C_{1-3}$ アルキル、 $-NHC(O)NHC_{1-3}$ アルキル、 $-NHS(O)_2C_{1-3}$ アルキル、または $-C(O)H$ であり、nは0～3である、化合物。

【請求項 25】

環Aはフェニル基であり、 R^2 はハロゲンであり、およびnは1または2である、請求項 24 に記載の化合物。

【請求項 26】

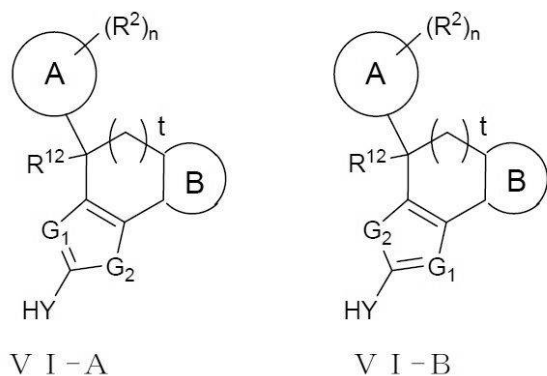
R^{12} はOHである、請求項 18 に記載の化合物。

40

【請求項 27】

構造式VI-AまたはVI-Bに示す化合物

【化 1 6】



10

20

20

20

20

30

30

30

40

40

40

50

2つの出現は、それらが結合される窒素原子と一緒にあって、窒素、酸素、若しくは硫黄から選択される0～1の追加のヘテロ原子を有する任意に置換される4～7員のヘテロシクリル環を形成し、

R^{12b} の各出現は独立して水素、または C_{1-6} 脂肪族、3～10員の脂環式、窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する4～10員のヘテロシクリル、6～10員のアリール、または窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であり、

R^{12c} の各出現は独立して C_{1-6} 脂肪族、3～10員の脂環式、窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する4～10員のヘテロシクリル、6～10員のアリール、または窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であり、

10

R^{12d} の各出現は独立して水素、または3～10員の脂環式、窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する4～10員のヘテロシクリル、6～10員のアリール、窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールから任意に置換され、

R^{12e} の各出現は独立して水素または任意に置換される C_{1-6} 脂肪族基であり、
 V_2 の各出現は独立して $-N(R^{12e})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^{12e})-$ 、 $-S(O)_2N(R^{12e})-$ 、 $-OC(O)N(R^{12e})-$ 、 $-N(R^{12e})C(O)-$ 、 $-N(R^{12e})SO_2-$ 、 $-N(R^{12e})C(O)O-$ 、 $-N(R^{12e})C(O)N(R^{12e})-$ 、 $-N(R^{12e})SO_2N(R^{12e})-$ 、 $-OC(O)-$ 、または $-C(O)N(R^{12e})-O-$ であり、および

20

T_2 は任意に置換される C_{1-6} アルキレン鎖であり、ここでアルキレン鎖は、 $-N(R^{13})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^{13})-$ 、 $-S(O)_2N(R^{13})-$ 、 $-OC(O)N(R^{13})-$ 、 $-N(R^{13})C(O)-$ 、 $-N(R^{13})SO_2-$ 、 $-N(R^{13})C(O)O-$ 、 $-N(R^{13})C(O)N(R^{13})-$ 、 $-N(R^{13})S(O)_2N(R^{13})-$ 、 $-OC(O)-$ 、または $-C(O)N(R^{13})-O-$ によって任意に割り込まれ、または T_2 若しくはその部分は、任意に置換される3～7員の脂環式またはヘテロシクリル環の部分を任意に形成し、ここで R^{13} は水素または任意に置換される C_{1-4} 脂肪族基であり、

30

n は0～4であり、

R^{12} は水素、ハロ、または C_{1-6} 脂肪族、 $-C(O)N(R^{5a})_2$ 、3～10員の脂環式、 $-N(R^{4b})_2$ 、 $-OR^{4a}$ 、または $-SR^{4a}$ から選択される任意に置換される基であり、

または R^2 および R^{12} は任意に置換される3～10員の脂環式を形成し、

R^{4a} の各出現は独立して水素または任意に置換される C_{1-6} 脂肪族であり、

R^{4b} の各出現は独立して水素、または任意に置換される C_{1-6} 脂肪族、 $-OR^{4c}$ 、または $-N(R^{4a})_2$ から選択される基であり、

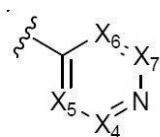
40

R^{4c} の各出現は独立して水素または任意に置換される C_{1-6} 脂肪族であり、

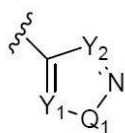
HY は以下に示す構造式から選択される任意に置換される基であり、

【化 17-3】

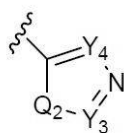
【化 17】



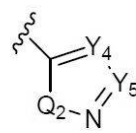
A、



B、



C、または



D

10

ここで X_4 、 X_5 、 X_6 、および X_7 の各出現は独立して $-CR^{10}$ または N であり、ただし X_4 、 X_5 、 X_6 、および X_7 のうちの 2 つより多い出現が N であることはなく、 Q_1 および Q_2 の各出現は独立して S、O または $-NR^6$ であり、

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 、および Y_5 の各出現は独立して $-CR^{10}$ または N であり、または X_4 および X_5 、 X_6 および X_7 、 Y_1 および Q_1 、 Y_3 および Q_2 、または Y_4 および Y_5 の 2 つの隣接する出現は、それらが結合する原子と一緒にあって、5～6 員のアリール、または窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される 1～5 のヘテロ原子を有する 5～6 員のヘテロアリールから選択される任意に置換される縮合基を形成し、

ここで R^{10} は $-R^{10b}$ 、 $-V_1-R^{10c}$ 、 $-T_1-R^{10b}$ 、または $-V_1-T_1-R^{10b}$ であり、ここで 20

V_1 は $-NR^7-$ 、 $-NR^7-C(O)-$ 、 $-NR^7-C(S)-$ 、 $-NR^7-C(NR^7)-$ 、 $-NR^7-C(O)OR^{10a}-$ 、 $-NR^7-C(O)NR^7-$ 、 $-NR^7-C(O)SR^{10a}-$ 、 $-NR^7-C(S)OR^{10a}-$ 、 $-NR^7-C(S)NR^7-$ 、 $-NR^7-C(S)SR^{10a}-$ 、 $-NR^7-C(NR^7)OR^{10a}-$ 、 $-NR^7-C(NR^7)NR^7-$ 、 $-NR^7-S(O)_2-$ 、 $-NR^7-S(O)_2NR^7-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-C(O)NR^7-$ 、 $-C(O)NR^7O-$ 、 $-SO_2-$ 、または $-SO_2NR^7-$ であり、

R^{10a} の各出現は独立して水素、または C_{1-6} 脂肪族、3～10 員の脂環式、窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される 1～5 のヘテロ原子を有する 4～10 員のヘテロシクリル、6～10 員のアリール、または窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される 1～5 のヘテロ原子を有する 5～10 員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であり、 30

T_1 は任意に置換される C_{1-6} アルキレン鎖であり、ここでアルキレン鎖は、 $-N(R^7)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^7)-$ 、 $-S(O)_2N(R^7)-$ 、 $-OC(O)N(R^7)-$ 、 $-N(R^7)C(O)-$ 、 $-N(R^7)SO_2-$ 、 $-N(R^{10a})C(O)O-$ 、 $-NR^{10a}C(O)N(R^{10a})-$ 、 $-N(R^{10a})S(O)_2N(R^{10a})-$ 、 $-OC(O)-$ 、または $-C(O)N(R^7)-O-$ によって任意に割り込まれ、または T_1 は任意に置換される 3～7 員の脂環式またはヘテロシクリル環の部分形成し 40

R^{10b} の各出現は独立して水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^7)_2$ 、 $-OR^{10a}$ 、 $-SR^{10a}$ 、 $-S(O)_2R^{10a}$ 、 $-C(O)R^{10a}$ 、 $-C(O)OR^{10a}$ 、 $-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-S(O)_2N(R^7)_2$ 、 $-OC(O)N(R^7)_2$ 、 $-N(R^7)C(O)R^{10a}$ 、 $-N(R^7)SO_2R^{10a}$ 、 $-N(R^7)C(O)OR^{10a}$ 、 $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$ 、または $-N(R^7)SO_2N(R^7)_2$ 、または C_{1-6} 脂肪族、3～10 員の脂環式、窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される 1～5 のヘテロ原子を有する 4～10 員のヘテロシクリル、6～10 員のアリール、または窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される 1～5 のヘテロ原子を有する 5～10 員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であり、 50

R^{10c} の各出現は独立して水素、または C_{1-6} 脂肪族、3～10員の脂環式、窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する4～10員のヘテロシクリル、6～10員のアリール、または窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であり、または

R^7 および R^{10c} はそれらが結合される窒素原子と一緒にあって、窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される0～1の追加のヘテロ原子を有する任意に置換される4～7員のヘテロシクリル環を形成し、

R^7 の各出現は独立して水素、 $-C(O)R^{7a}$ 、 $-CO_2R^{7a}$ 、 $-C(O)N(R^{7a})_2$ 、 $-C(O)N(R^{7a})-OR^{7a}$ 、 $-SO_2R^{7a}$ 、 $-SO_2N(R^{7a})_2$ 、または C_{1-6} 脂肪族、3～10員の脂環式、窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する4～10員のヘテロシクリル、6～10員のアリール、または窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であり、

ここで R^{7a} の各出現は独立して水素または C_{1-6} 脂肪族、3～10員の脂環式、窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する4～10員のヘテロシクリル、6～10員のアリール、または窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であり、

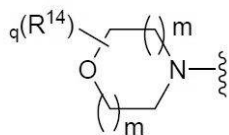
R^6 の各出現は独立して水素、 $-C(O)R^{6a}$ 、 $-CO_2R^{6a}$ 、 $-C(O)N(R^{6b})_2$ 、 $-SO_2R^{6a}$ 、 $-SO_2N(R^{6b})_2$ 、または C_{1-6} 脂肪族、3～10員の脂環式、窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する4～10員のヘテロシクリル、6～10員のアリール、または窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であり、

ここで R^{6a} の各出現は独立して水素、または C_{1-6} 脂肪族、3～10員の脂環式、窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する4～10員のヘテロシクリル、6～10員のアリール、または窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であり、

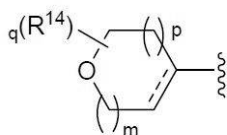
R^{6b} の各出現は水素または C_{1-6} 脂肪族、3～10員の脂環式、窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する4～10員のヘテロシクリル、6～10員のアリール、または窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であるか、または R^{6b} の2つの出現は、それらが結合される窒素原子と一緒にあって、窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する3～6員のヘテロシクリル、または窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基を形成し、

または HY は
【化18-3】

【化18】



E



F

または

10

20

30

40

50

であり、

ここで R^{14} の各出現は独立して $-R^{14a}$ または $-T_1 - R^{14d}$ であり、ここで R^{14a} の各出現は、原子価および安定性が許容できる範囲で独立してフッ素、 $=O$ 、 $=S$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-R^{14c}$ 、 $-N(R^{14b})_2$ 、 $-OR^{14b}$ 、 $-SR^{14c}$ 、 $-S(O)_2 R^{14c}$ 、 $-C(O)R^{14b}$ 、 $-C(O)OR^{14b}$ 、 $-C(O)N(R^{14b})_2$ 、 $-S(O)_2 N(R^{14b})_2$ 、 $-OC(O)N(R^{14b})_2$ 、 $-N(R^{14e})C(O)R^{14b}$ 、 $-N(R^{14e})SO_2 R^{14c}$ 、 $-N(R^{14e})C(O)OR^{14b}$ 、 $-N(R^{14e})C(O)N(R^{14b})_2$ 、または $-N(R^{14e})SO_2 N(R^{14b})_2$ であるか、または R^{14b} の2つの出現は、それらが結合される窒素原子と一緒にあって、窒素、酸素、若しくは硫黄から選択される0～1の追加のヘテロ原子を有する任意に置換される4～7員のヘテロシクリル環を形成し、

R^{14b} の各出現は独立して水素、または $C_1 - C_6$ 脂肪族、3～10員の脂環式、窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する4～10員のヘテロシクリル、6～10員のアリール、または窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であり、

R^{14c} の各出現は独立して $C_1 - C_6$ 脂肪族、3～10員の脂環式、窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する4～10員のヘテロシクリル、6～10員のアリール、または窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であり、

R^{14d} の各出現は独立して水素、または3～10員の脂環式、窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する4～10員のヘテロシクリル、6～10員のアリール、または窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールから任意に置換され、

R^{14e} の各出現は独立して水素または任意に置換される $C_1 - C_6$ 脂肪族基であり、および

T_1 は任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキレン鎖であり、ここでアルキレン鎖は、 $-N(R^{14b})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^{14b})-$ 、 $-S(O)_2 N(R^{14b})-$ 、 $-OC(O)N(R^{14b})-$ 、 $-N(R^{14b})C(O)-$ 、 $-N(R^{14b})SO_2-$ 、 $-N(R^{14b})C(O)O-$ 、 $-NR^{14b}C(O)N(R^{14b})-$ 、 $-N(R^{14b})S(O)_2 N(R^{14b})-$ 、 $-OC(O)-$ 、または $-C(O)N(R^{14b})-O-$ によって任意に割り込まれ、または T_1 若しくはその部分は、任意に置換される3～7員の脂環式またはヘテロシクリル環の部分を任意に形成し、

q は0～6であり、

m は1または2であり、および

p は0、1、または2である、

化合物または薬剂的に許容される塩。

【請求項28】

構造式 $VII-A$ または $VII-B$ に示す化合物

10

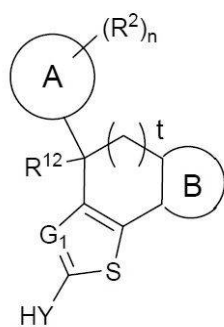
20

30

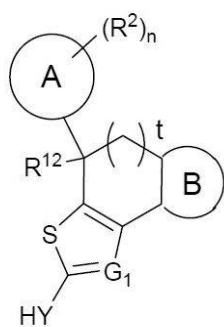
40

【化 19-3】

【化 19】



VII-A



VII-B

10

または薬剂的に許容される塩であって、式中

G_1 は N または CR^1 であり、ここで R^1 は H、 $-CN$ 、ハロゲン、または C_{1-6} 脂肪族、3～10員の脂環式、または $-Z-R^{11}$ であり、ここで

Z は任意に置換される C_{1-3} アルキレン鎖、 $-O-$ 、 $-N(R^{1a})-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-C(O)NR^{1a}-$ 、 $-N(R^{1a})C(O)-$ 、 $-N(R^{1a})CO_2-$ 、 $-S(O)_2NR^{1a}-$ 、 $-N(R^{1a})S(O)_2-$ 、 $-OC(O)N(R^{1a})-$ 、 $-N(R^{1a})C(O)NR^{1a}-$ 、 $-N(R^{1a})S(O)_2N(R^{1a})-$ 、または $-OC(O)-$ から選択され、

20

R^{1a} は水素または任意に置換される C_{1-4} 脂肪族であり、および

R^{11} は水素、または C_{1-6} 脂肪族、3～10員の脂環式、窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される 1～5 のヘテロ原子を有する 4～10員のヘテロシクリル、6～10員のアリール、または窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される 1～5 のヘテロ原子を有する 5～10員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であり、および

環 A は 6～10員のアリール、または窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される 1～5 のヘテロ原子を有する 5～10員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であり、

30

環 B は窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される 1～3 のヘテロ原子を有する 5 または 6 員のヘテロシクリルまたは窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される 1～3 のヘテロ原子を有する 5 または 6 員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であり、ただし環 B には酸素または硫黄の出現が 1 つより多くなることはなく、

t は 1～3 であり、

R^2 の各出現は独立して $-R^{12}$ 、 $-T_2-R^{12d}$ 、または $-V_2-T_2-R^{12d}$ であり、および

R^{12a} の各出現は独立してハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-R^{12c}$ 、 $-N(R^{12b})_2$ 、 $-OR^{12b}$ 、 $-SR^{12c}$ 、 $-S(O)_2R^{12c}$ 、 $-C(O)R^{12b}$ 、 $-C(O)OR^{12b}$ 、 $-C(O)N(R^{12b})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{12b})_2$ 、 $-OC(O)N(R^{12b})_2$ 、 $-N(R^{12e})C(O)R^{12b}$ 、 $-N(R^{12e})SO_2R^{12c}$ 、 $-N(R^{12e})C(O)OR^{12b}$ 、 $-N(R^{12e})C(O)N(R^{12b})_2$ 、または $-N(R^{12e})SO_2N(R^{12b})_2$ であり、または R^{12b} の 2 つの出現は、それらが結合される窒素原子と一緒に、窒素、酸素、若しくは硫黄から選択される 0～1 の追加のヘテロ原子を有する任意に置換される 4～7 員のヘテロシクリル環を形成し、

40

R^{12b} の各出現は独立して水素、または C_{1-6} 脂肪族、3～10員の脂環式、窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される 1～5 のヘテロ原子を有する 4～10員のヘテロシクリル、6～10員のアリール、または窒素、酸素、若しくは硫黄から独立

50

して選択される 1～5 のヘテロ原子を有する 5～10 員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であり、

R^{12c} の各出現は独立して C_{1-6} 脂肪族、3～10 員の脂環式、窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される 1～5 のヘテロ原子を有する 4～10 員のヘテロシクリル、6～10 員のアリール、または窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される 1～5 のヘテロ原子を有する 5～10 員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であり、

R^{12d} の各出現は独立して水素、または 3～10 員の脂環式、窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される 1～5 のヘテロ原子を有する 4～10 員のヘテロシクリル、6～10 員のアリール、または窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される 1～5 のヘテロ原子を有する 5～10 員のヘテロアリールから任意に置換され、

R^{12e} の各出現は独立して水素または任意に置換される C_{1-6} 脂肪族基であり、
 V_2 の各出現は独立して $-N(R^{12e})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^{12e})-$ 、 $-S(O)_2N(R^{12e})-$ 、 $-OC(O)N(R^{12e})-$ 、 $-N(R^{12e})C(O)-$ 、 $-N(R^{12e})SO_2-$ 、 $-N(R^{12e})C(O)O-$ 、 $-N(R^{12e})C(O)N(R^{12e})-$ 、 $-N(R^{12e})SO_2N(R^{12e})-$ 、 $-OC(O)-$ 、または $-C(O)N(R^{12e})-O-$ であり、および

T_2 は任意に置換される C_{1-6} アルキレン鎖であり、ここでアルキレン鎖は、 $-N(R^{13})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^{13})-$ 、 $-S(O)_2N(R^{13})-$ 、 $-OC(O)N(R^{13})-$ 、 $-N(R^{13})C(O)-$ 、 $-N(R^{13})SO_2-$ 、 $-N(R^{13})C(O)O-$ 、 $-N(R^{13})C(O)N(R^{13})-$ 、 $-N(R^{13})S(O)_2N(R^{13})-$ 、 $-OC(O)-$ 、または $-C(O)N(R^{13})-O-$ によって任意に割り込まれ、または T_2 若しくはその部分は任意に置換される 3～7 員の脂環式またはヘテロシクリル環の部分の部分を任意に形成し、ここで R^{13} は水素または任意に置換される C_{1-4} 脂肪族基であり、

n は 0～4 であり、

R^{12} は水素、ハロまたは C_{1-6} 脂肪族、 $-C(O)N(R^{5a})_2$ 、3～10 員の脂環式、 $-N(R^{4b})_2$ 、 $-OR^{4a}$ 、または $-SR^{4a}$ であり、

または R^2 および R^{12} は任意に置換される 3～10 員の脂環式を形成し、

R^{4a} の各出現は独立して水素または任意に置換される C_{1-6} 脂肪族であり、

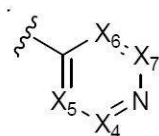
R^{4b} の各出現は独立して水素、または任意に置換される $-OR^{4c}$ 、または $-N(R^{4a})_2$ から選択される基であり、

R^{4c} の各出現は独立して水素または任意に置換される C_{1-6} 脂肪族であり、

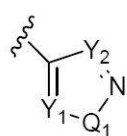
HY は以下に示す構造式から選択される任意に置換される基であり、

【化 20-3】

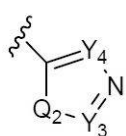
【化 20】



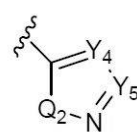
A、



B、



C、



D

ここで X_4 、 X_5 、 X_6 、および X_7 の各出現は独立して $-CR^{10}$ または N であり、ただし、 X_4 、 X_5 、 X_6 、および X_7 のうちの 2 つより多い出現が N であることはなく、

Q_1 および Q_2 の各出現は独立して S 、 O または $-NR^6$ であり、

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 、および Y_5 の各出現は独立して $-CR^{10}$ またはNであり、
 または X_4 および X_5 、 X_6 および X_7 、 Y_1 および Q_1 、 Y_3 および Q_2 、または
 Y_4 および Y_5 の2つの隣接する出現は、それらが結合する原子と一緒にあって、5～6
 員のアリール、または窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ
 原子を有する5～6員のヘテロアリールから選択される任意に置換される縮合基を形成し
 、

ここで R^{10} は $-R^{10b}$ 、 $-V_1-R^{10c}$ 、 $-T_1-R^{10b}$ 、または $-V_1-T_1-R^{10b}$ であり、ここで

V_1 は $-NR^7-$ 、 $-NR^7-C(O)-$ 、 $-NR^7-C(S)-$ 、 $-NR^7-C(NR^7)-$ 、 $-NR^7C(O)OR^{10a}-$ 、 $-NR^7C(O)NR^7-$ 、 $-NR^7C(O)SR^{10a}-$ 、 $-NR^7C(S)OR^{10a}-$ 、 $-NR^7C(S)NR^7-$ 、 $-NR^7C(S)SR^{10a}-$ 、 $-NR^7C(NR^7)OR^{10a}-$ 、 $-NR^7C(NR^7)NR^7-$ 、 $-NR^7S(O)_2-$ 、 $-NR^7S(O)_2NR^7-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-C(O)NR^7-$ 、 $-C(O)NR^7O-$ 、 $-SO_2-$ 、または $-SO_2NR^7-$ であり、

R^{10a} の各出現は独立して水素、または C_{1-6} 脂肪族、3～10員の脂環式、窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する4～10員のヘテロシクリル、6～10員のアリール、または窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であり、

T_1 は任意に置換される C_{1-6} アルキレン鎖であり、ここでアルキレン鎖は、 $-N(R^7)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^7)-$ 、 $-S(O)_2N(R^7)-$ 、 $-OC(O)N(R^7)-$ 、 $-N(R^7)C(O)-$ 、 $-N(R^7)SO_2-$ 、 $-N(R^{10a})C(O)O-$ 、 $-NR^{10a}C(O)N(R^{10a})-$ 、 $-N(R^{10a})S(O)_2N(R^{10a})-$ 、 $-OC(O)-$ 、または $-C(O)N(R^7)-O-$ によって任意に割り込まれ、または T_1 は任意に置換される3～7員の脂環式またはヘテロシクリル環を形成し、

R^{10b} の各出現は独立して水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^7)_2$ 、 $-OR^{10a}$ 、 $-SR^{10a}$ 、 $-S(O)_2R^{10a}$ 、 $-C(O)R^{10a}$ 、 $-C(O)OR^{10a}$ 、 $-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-S(O)_2N(R^7)_2$ 、 $-OC(O)N(R^7)_2$ 、 $-N(R^7)C(O)R^{10a}$ 、 $-N(R^7)SO_2R^{10a}$ 、 $-N(R^7)C(O)OR^{10a}$ 、 $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$ 、または $-N(R^7)SO_2N(R^7)_2$ 、または C_{1-6} 脂肪族、3～10員の脂環式、窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する4～10員のヘテロシクリル、6～10員のアリール、または窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であり、

R^{10c} の各出現は独立して水素、または C_{1-6} 脂肪族、3～10員の脂環式、窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する4～10員のヘテロシクリル、6～10員のアリール、または窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であり、または

R^7 および R^{10c} は、それらが結合される窒素原子と一緒にあって、窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される0～1のヘテロ原子を有する任意に置換される4～7員のヘテロシクリル環を形成し、

R^7 の各出現は独立して水素、 $-C(O)R^{7a}$ 、 $-CO_2R^{7a}$ 、 $-C(O)N(R^{7a})_2$ 、 $-C(O)N(R^{7a})-OR^{7a}$ 、 $-SO_2R^{7a}$ 、 $-SO_2N(R^{7a})_2$ 、または C_{1-6} 脂肪族、3～10員の脂環式、窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する4～10員のヘテロシクリル、6～10員のアリール、または窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であり、

ここで R^{7a} の各出現は独立して水素、または C_{1-6} 脂肪族、3～10員の脂環式、窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する4～10員のヘテロシクリル、6～10員のアリール、または窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であり、

R^6 の各出現は独立して水素、 $-C(O)R^{6a}$ 、 $-CO_2R^{6a}$ 、 $-C(O)N(R^{6b})_2$ 、 $-SO_2R^{6a}$ 、 $-SO_2N(R^{6b})_2$ 、または C_{1-6} 脂肪族、3～10員の脂環式、窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する4～10員のヘテロシクリル、6～10員のアリール、または窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であり、

10

ここで R^{6a} の各出現は独立して水素、または C_{1-6} 脂肪族、3～10員の脂環式、窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する4～10員のヘテロシクリル、6～10員のアリール、または窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であり、

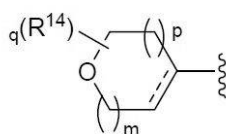
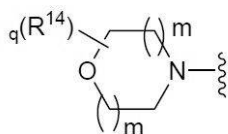
R^{6b} の各出現は独立して水素、または C_{1-6} 脂肪族、3～10員の脂環式、窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する4～10員のヘテロシクリル、6～10員のアリール、または窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であるか、または R^{6b} の2つの出現は、それらが結合される窒素原子と一緒にあって、窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する3～6員のヘテロシクリル、または窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される5～10員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基を形成し、

20

または HY は

【化21-3】

【化21】



E または F

30

であり、

R^{14} の各出現は独立して $-R^{14a}$ または $-T_1-R^{14d}$ であり、ここで

R^{14a} の各出現は、原子価および安定性が許容できる範囲で独立してフッ素、 $=O$ 、 $=S$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-R^{14c}$ 、 $-N(R^{14b})_2$ 、 $-OR^{14b}$ 、 $-SR^{14c}$ 、 $-S(O)_2R^{14c}$ 、 $-C(O)R^{14b}$ 、 $-C(O)OR^{14b}$ 、 $-C(O)N(R^{14b})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{14b})_2$ 、 $-OC(O)N(R^{14b})_2$ 、 $-N(R^{14e})C(O)R^{14b}$ 、 $-N(R^{14e})SO_2R^{14c}$ 、 $-N(R^{14e})C(O)OR^{14b}$ 、 $-N(R^{14e})C(O)N(R^{14b})_2$ 、または $-N(R^{14e})SO_2N(R^{14b})_2$ であるか、または R^{14a} の2つの出現は、それらが結合される窒素原子と一緒にあって、窒素、酸素、若しくは硫黄から選択される0～1の追加のヘテロ原子を有する任意に置換される4～7員のヘテロシクリル環を形成し、

40

R^{14b} の各出現は、独立して水素、または C_{1-6} 脂肪族、3～10員の脂環式、窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する4～10員のヘテロシクリル、6～10員のアリール、または窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールから選択され

50

る任意に置換される基であり、

R^{14c} の各出現は、独立して $C_1 - C_6$ 脂肪族、3～10員の脂環式、窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する4～10員のヘテロシクリル、6～10員のアリール、または窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールから任意に置換される基であり、

R^{14d} の各出現は、独立して水素、または3～10員の脂環式、窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する4～10員のヘテロシクリル、6～10員のアリール、または窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールから任意に置換され、

10

R^{14e} の各出現は、独立して水素または任意に置換される $C_1 - C_6$ 脂肪族基であり、および

T_1 は任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキレン鎖であり、ここでアルキレン鎖は、 $-N(R^{14b})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^{14b})-$ 、 $-S(O)_2N(R^{14b})-$ 、 $-OC(O)N(R^{14b})-$ 、 $-N(R^{14b})C(O)-$ 、 $-N(R^{14b})SO_2-$ 、 $-N(R^{14b})C(O)O-$ 、 $-NR^{14b}C(O)N(R^{14b})-$ 、 $-N(R^{14b})S(O)_2N(R^{14b})-$ 、 $-OC(O)-$ 、または $-C(O)N(R^{14b})-O-$ によって任意に割り込まれ、または T_1 若しくはその部分は、任意に置換される3～7員の脂環式またはヘテロシクリル環の部分を任意に形成し、

20

q は0～6であり、

m は1または2であり、および

p は0、1、または2である、

化合物または薬剂的に許容される塩。

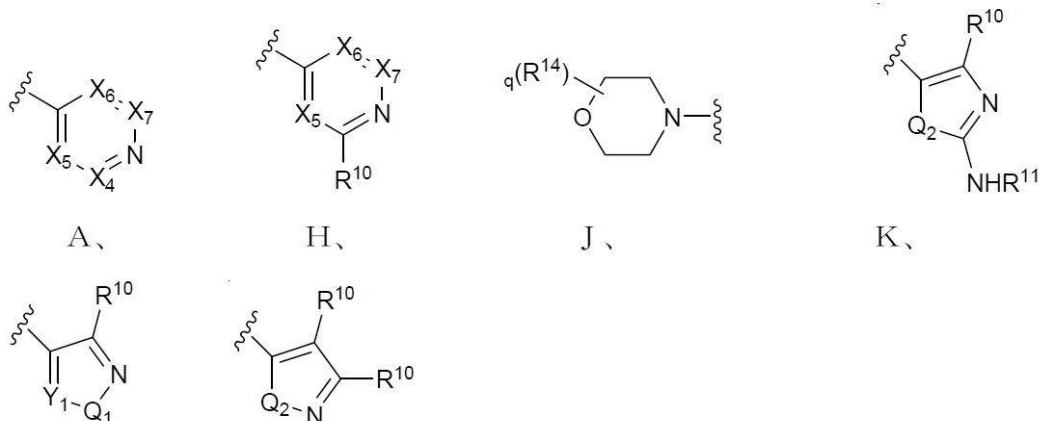
【請求項29】

請求項27または28に記載の化合物であって、 HY は以下に示す構造式から選択され、

【化22-3】

【化22】

30



L、または M

40

式中 X_4 、 X_5 、 X_6 、および X_7 の各出現は独立して $-CR^{10}$ または N であり、ただし X_4 、 X_5 、 X_6 、および X_7 のうちの2つより多い出現が N であることはなく、

Q_1 および Q_2 の各出現は独立して S 、 O または $-NR^6$ であり、

Y_1 の各出現は独立して $-CR^{10}$ または N であり、

または X_6 および X_7 、または Y_1 および Q_1 の2つの隣接する出現は、それらが結合される原子と一緒にあって、5～6員のアリール、または窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～6員のヘテロアリールから選択さ

50

れる任意に置換される縮合基を形成し、

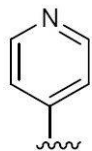
R^{1-4} の各出現は独立して任意に置換される C_{1-6} 脂肪族基である、化合物。

【請求項 30】

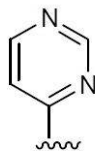
請求項 27 または 28 に記載の化合物であって、HY は以下に示す構造式から選択され、

【化 23-3】

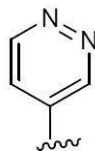
【化 23】



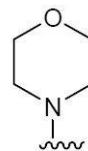
i、



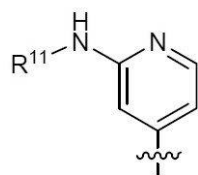
ii、



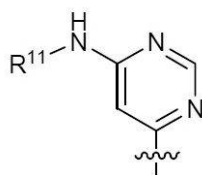
iii、



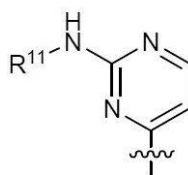
iv、



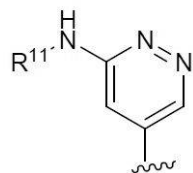
v、



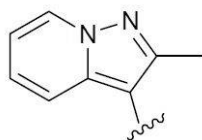
vi、



vii、



viii または ix



10

20

30

40

各HY基は、 R^{10} または R^{1-4} の1つまたは複数の出現で、任意に、さらに置換される、化合物。

【請求項 31】

G_1 はNである、請求項 27 または 28 に記載の化合物。

【請求項 32】

G_1 は CR^1 である、請求項 27 または 28 に記載の化合物。

【請求項 33】

請求項 27 または 28 に記載の化合物であって、環Aはフェニル基であり、 R^2 の各出現は独立してハロゲン、 C_{1-3} アルキル、 $-CN$ 、 C_{1-3} ハロアルキル、 $-OC_{1-3}$ アルキル、 $-OC_{1-3}$ ハロアルキル、 $-NHC(O)C_{1-3}$ アルキル、 $-NHC(O)NHC_{1-3}$ アルキル、 $-NHS(O)_2C_{1-3}$ アルキル、または $-C(O)H$ であり、およびnは0~3である、化合物。

【請求項 34】

環Aはフェニル基であり、 R^2 はハロゲンであり、nは1または2である、請求項 33 に記載の化合物。

【請求項 35】

R^{1-2} はOHである、請求項 27 または 28 に記載の化合物。

【請求項 36】

化合物は表1に挙げる化合物から選択される、請求項 1 または 27 に記載の化合物。

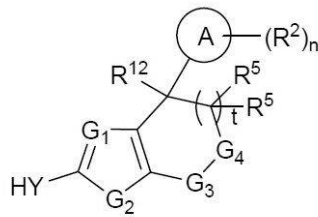
【請求項 37】

構造式VIII-AまたはVIII-Bを有する化合物

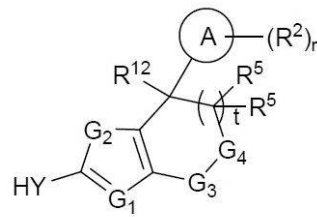
50

【化 2 4 - 3】

【化 2 4】



または



VIII-A

VIII-B

10

または薬剂的に許容される塩であり、式中

G_1 は N または CR^1 であり、ここで R^1 は H、 $-CN$ 、ハロゲン、または C_{1-6} 脂肪族、3～10員の脂環式、または $-Z-R^{11}$ であり、ここで

Z は任意に置換される C_{1-3} アルキレン鎖、 $-O-$ 、 $-N(R^{1a})-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-C(O)NR^{1a}-$ 、 $-N(R^{1a})C(O)-$ 、 $-N(R^{1a})CO_2-$ 、 $-S(O)_2NR^{1a}-$ 、 $-N(R^{1a})S(O)_2-$ 、 $-OC(O)N(R^{1a})-$ 、 $-N(R^{1a})C(O)NR^{1a}-$ 、 $-N(R^{1a})S(O)_2N(R^{1a})-$ 、または $-OC(O)-$ から選択され、

R^{1a} は水素または任意に置換される C_{1-4} 脂肪族であり、および

20

R^{11} は水素、または C_{1-6} 脂肪族、3～10員の脂環式、窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される 1～5 のヘテロ原子を有する 4～10員のヘテロシクリル、6～10員のアリール、または窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される 1～5 のヘテロ原子を有する 5～10員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であり、および

G_2 は S、Se、O、または NR^3 であり、ここで R^3 は水素または任意に置換される C_{1-6} 脂肪族であり、

G_3 は $C=O$ または SO_2 であり、

G_4 は O または NR^{4a} であり、ここで R^{4a} は水素または任意に置換される C_{1-6} 脂肪族であり、

30

環 A は 6～10員のアリール、または窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される 1～5 のヘテロ原子を有する 5～10員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であり、

R^2 の各出現は独立して $-R^{12a}$ 、 $-T_2-R^{12d}$ 、または $-V_2-T_2-R^{12d}$ であり、および

R^{12a} の各出現は独立してハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-R^{12c}$ 、 $-N(R^{12b})_2$ 、 $-OR^{12b}$ 、 $-SR^{12c}$ 、 $-S(O)_2R^{12c}$ 、 $-C(O)R^{12b}$ 、 $-C(O)OR^{12b}$ 、 $-C(O)N(R^{12b})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{12b})_2$ 、 $-OC(O)N(R^{12b})_2$ 、 $-N(R^{12e})C(O)R^{12b}$ 、 $-N(R^{12e})SO_2R^{12c}$ 、 $-N(R^{12e})C(O)OR^{12b}$ 、 $-N(R^{12e})C(O)N(R^{12b})_2$ 、または $-N(R^{12e})SO_2N(R^{12b})_2$ であるか、または R^{12b} の 2 つの出現は、それらが結合される窒素原子と一緒に、窒素、酸素、若しくは硫黄から選択される 0～1 の追加のヘテロ原子を有する任意に置換される 4～7員のヘテロシクリル環を形成し、

40

R^{12b} の各出現は独立して水素、または C_{1-6} 脂肪族、3～10員の脂環式、窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される 1～5 のヘテロ原子を有する 4～10員のヘテロシクリル、6～10員のアリール、または窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される 1～5 のヘテロ原子を有する 5～10員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であり、

R^{12c} の各出現は独立して C_{1-6} 脂肪族、3～10員の脂環式、窒素、酸素、若

50

しくは硫黄から独立して選択される 1～5 のヘテロ原子を有する 4～10 員のヘテロシクリル、6～10 員のアリール、または窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される 1～5 のヘテロ原子を有する 5～10 員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であり、

R^{12d} の各出現は独立して水素、または 3～10 員の脂環式、窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される 1～5 のヘテロ原子を有する 4～10 員のヘテロシクリル、6～10 員のアリール、または窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される 1～5 のヘテロ原子を有する 5～10 員のヘテロアリールから任意に置換され、

R^{12e} の各出現は独立して水素または任意に置換される C_{1-6} 脂肪族基であり、

V_2 の各出現は独立して $-N(R^{12e})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^{12e})-$ 、 $-S(O)_2N(R^{12e})-$ 、 $-OC(O)N(R^{12e})-$ 、 $-N(R^{12e})C(O)-$ 、 $-N(R^{12e})SO_2-$ 、 $-N(R^{12e})C(O)O-$ 、 $-N(R^{12e})C(O)N(R^{12e})-$ 、 $-N(R^{12e})SO_2N(R^{12e})-$ 、 $-OC(O)-$ 、または $-C(O)N(R^{12e})-O-$ であり、および

10

T_2 は任意に置換される C_{1-6} アルキレン鎖であり、ここでアルキレン鎖は、 $-N(R^{13})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^{13})-$ 、 $-S(O)_2N(R^{13})-$ 、 $-OC(O)N(R^{13})-$ 、 $-N(R^{13})C(O)-$ 、 $-N(R^{13})SO_2-$ 、 $-N(R^{13})C(O)O-$ 、 $-N(R^{13})C(O)N(R^{13})-$ 、 $-N(R^{13})S(O)_2N(R^{13})-$ 、 $-OC(O)-$ 、または $-C(O)N(R^{13})-O-$ によって任意に割り込まれ、または T_2 若しくはその部分は任意に置換される 3～7 員の脂環式またはヘテロシクリル環の部分形成し、ここで R^{13} は水素または任意に置換される C_{1-4} 脂肪族基であり、

20

n は 0～4 であり、

R^{12} は水素、ハロ、または C_{1-6} 脂肪族、 $-C(O)N(R^{5a})_2$ 、3～10 員の脂環式、 $-N(R^{4b})_2$ 、 $-OR^{4a}$ 、または $-SR^{4a}$ から選択される任意に置換される基であり、

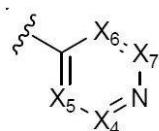
または R^2 および R^{12} は任意に置換される 3～10 員の脂環式を形成し、

HY は以下に示す構造式から選択される任意に置換される基であり、

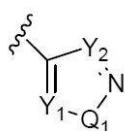
30

【化 25-3】

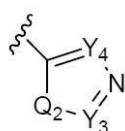
【化 25】



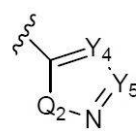
A、



B、



C、または D



40

ここで X_4 、 X_5 、 X_6 、および X_7 の各出現は独立して $-CR^{10}$ または N であり、ただし X_4 、 X_5 、 X_6 、および X_7 のうちの 2 つより多い出現が N であることはなく、 Q_1 および Q_2 の各出現は独立して S 、 O または $-NR^6$ であり、

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 、および Y_5 の各出現は独立して $-CR^{10}$ または N であり、

または X_4 および X_5 、 X_6 および X_7 、 Y_1 および Q_1 、 Y_3 および Q_2 、または Y_4 および Y_5 の 2 つの隣接する出現は、それらが結合する原子と一緒にあって、5～6 員のアリール、または窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される 1～5 のヘテロ原子を有する 5～6 員のヘテロアリールから選択される任意に置換される縮合基を形成し、

R^{10} は $-R^{10b}$ 、 $-V_1-R^{10c}$ 、 $-T_1-R^{10b}$ 、または $-V_1-T_1-R$

50

1^{0b} であり、ここで

V_1 は $-NR^7-$ 、 $-NR^7-C(O)-$ 、 $-NR^7-C(S)-$ 、 $-NR^7-C(NR^7)-$ 、 $-NR^7-C(O)OR^{10a}-$ 、 $-NR^7-C(O)NR^7-$ 、 $-NR^7-C(O)SR^{10a}-$ 、 $-NR^7-C(S)OR^{10a}-$ 、 $-NR^7-C(S)NR^7-$ 、 $-NR^7-C(S)SR^{10a}-$ 、 $-NR^7-C(NR^7)OR^{10a}-$ 、 $-NR^7-C(NR^7)NR^7-$ 、 $-NR^7-S(O)_2-$ 、 $-NR^7-S(O)_2NR^7-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-C(O)NR^7-$ 、 $-C(O)NR^7O-$ 、 $-SO_2-$ 、または $-SO_2NR^7-$ であり、

R^{10a} の各出現は独立して水素、または C_{1-6} 脂肪族、3～10員の脂環式、窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する4～10員のヘテロシクリル、6～10員のアリール、または窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であり、

T_1 は任意に置換される C_{1-6} アルキレン鎖であり、ここでアルキレン鎖は、 $-N(R^7)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^7)-$ 、 $-S(O)_2N(R^7)-$ 、 $-OC(O)N(R^7)-$ 、 $-N(R^7)C(O)-$ 、 $-N(R^7)SO_2-$ 、 $-N(R^{10a})C(O)O-$ 、 $-NR^{10a}C(O)N(R^{10a})-$ 、 $-N(R^{10a})S(O)_2N(R^{10a})-$ 、 $-OC(O)-$ 、または $-C(O)N(R^7)O-$ によって任意に割り込まれ、または T_1 は任意に置換される3～7員の脂環式またはヘテロシクリル環の部分形成し、

R^{10b} の各出現は独立して水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^7)_2$ 、 $-OR^{10a}$ 、 $-SR^{10a}$ 、 $-S(O)_2R^{10a}$ 、 $-C(O)R^{10a}$ 、 $-C(O)OR^{10a}$ 、 $-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-S(O)_2N(R^7)_2$ 、 $-OC(O)N(R^7)_2$ 、 $-N(R^7)C(O)R^{10a}$ 、 $-N(R^7)SO_2R^{10a}$ 、 $-N(R^7)C(O)OR^{10a}$ 、 $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$ 、または $-N(R^7)SO_2N(R^7)_2$ 、または C_{1-6} 脂肪族、3～10員の脂環式、窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する4～10員のヘテロシクリル、6～10員のアリール、または窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であり、

R^{10c} の各出現は独立して水素、または C_{1-6} 脂肪族、3～10員の脂環式、窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する4～10員のヘテロシクリル、6～10員のアリール、または窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であり、または

R^7 および R^{10c} は、それらが結合される窒素原子と一緒に、窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される0～1の追加のヘテロ原子を有する任意に置換される4～7員のヘテロシクリル環を形成し、

R^7 の各出現は独立して水素、 $-C(O)R^{7a}$ 、 $-CO_2R^{7a}$ 、 $-C(O)N(R^{7a})_2$ 、 $-C(O)N(R^{7a})OR^{7a}$ 、 $-SO_2R^{7a}$ 、 $-SO_2N(R^{7a})_2$ 、または C_{1-6} 脂肪族、3～10員の脂環式、窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する4～10員のヘテロシクリル、6～10員のアリール、または窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であり、

ここで R^{7a} の各出現は独立して水素、または C_{1-6} 脂肪族、3～10員の脂環式、窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する4～10員のヘテロシクリル、6～10員のアリール、または窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であり、

R^6 の各出現は独立して水素、 $-C(O)R^{6a}$ 、 $-CO_2R^{6a}$ 、 $-C(O)N(R^{6b})_2$ 、 $-SO_2R^{6a}$ 、 $-SO_2N(R^{6b})_2$ 、または C_{1-6} 脂肪族、3～10

10

20

30

40

50

員の脂環式、窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する4～10員のヘテロシクリル、6～10員のアリール、または窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であり、

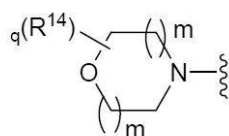
ここで R^{6a} の各出現は独立して水素、または $C_1 - C_6$ 脂肪族、3～10員の脂環式、窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する4～10員のヘテロシクリル、6～10員のアリール、または窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であり、および

R^{6b} の各出現は独立して水素、または $C_1 - C_6$ 脂肪族、3～10員の脂環式、窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する4～10員のヘテロシクリル、6～10員のアリール、または窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であるか、または R^{6b} の2つの出現は、それらが結合される窒素原子と一緒にあって、窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する3～6員のヘテロシクリル、または窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基を形成し、

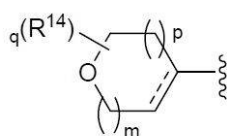
またはHYは

【化26-3】

【化26】



E または



F

であり、

R^{14} の各出現は独立して $-R^{14a}$ または $-T_1 - R^{14d}$ であり、ここで

R^{14a} の各出現は、原子価および安定性が許容できる範囲で独立してフッ素、 $=O$ 、 $=S$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-R^{14c}$ 、 $-N(R^{14b})_2$ 、 $-OR^{14b}$ 、 $-SR^{14c}$ 、 $-S(O)_2R^{14c}$ 、 $-C(O)R^{14b}$ 、 $-C(O)OR^{14b}$ 、 $-C(O)N(R^{14b})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{14b})_2$ 、 $-OC(O)N(R^{14b})_2$ 、 $-N(R^{14e})C(O)R^{14b}$ 、 $-N(R^{14e})SO_2R^{14c}$ 、 $-N(R^{14e})C(O)OR^{14b}$ 、 $-N(R^{14e})C(O)N(R^{14b})_2$ 、または $-N(R^{14e})SO_2N(R^{14b})_2$ であるか、または R^{14b} の2つの出現は、それらが結合される窒素原子と一緒にあって、窒素、酸素、若しくは硫黄から選択される0～1の追加のヘテロ原子を有する任意に置換される4～7員のヘテロシクリル環を形成し、

R^{14b} の各出現は、独立して水素、または $C_1 - C_6$ 脂肪族、3～10員の脂環式、窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する4～10員のヘテロシクリル、6～10員のアリール、または窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であり、

R^{14c} の各出現は、独立して $C_1 - C_6$ 脂肪族、3～10員の脂環式、窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する4～10員のヘテロシクリル、6～10員のアリール、または窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であり、

R^{14d} の各出現は、独立して水素、または 3～10 員の脂環式、窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される 1～5 のヘテロ原子を有する 4～10 員のヘテロシクリル、6～10 員のアリール、または窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される 1～5 のヘテロ原子を有する 5～10 員のヘテロアリールから任意に置換され、

R^{14e} の各出現は、独立して水素または任意に置換される $C_1 - C_6$ 脂肪族基であり、および

T_1 は、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキレン鎖であり、ここでアルキレン鎖は、
 $-N(R^{14b})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、
 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^{14b})-$ 、 $-S(O)_2N(R^{14b})-$ 、 $-OC(O)N(R^{14b})-$ 、
 $-N(R^{14b})C(O)-$ 、 $-N(R^{14b})SO_2-$ 、
 $-N(R^{14b})C(O)O-$ 、 $-NR^{14b}C(O)N(R^{14b})-$ 、 $-N(R^{14b})S(O)_2N(R^{14b})-$ 、
 $-OC(O)-$ 、または $-C(O)N(R^{14b})-O-$ によって任意に割り込まれ、または T_1 若しくはその部分は任意に置換される 3～7 員の脂環式またはヘテロシクリル環の部分の任意に形成し、

q は 0～6 であり、

m は 1 または 2 であり、

p は 0、1、または 2 であり、

t は 1 または 2 であり、

R^5 の各出現は、独立して $-R^{15a}$ または $-T_5 - R^{15d}$ であり、ここで

R^{15a} の各出現は、原子価および安定性が許容できる範囲で独立して水素、フッ素、
 $=O$ 、 $=S$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-R^{15c}$ 、 $-N(R^{15b})_2$ 、 $-OR^{15b}$ 、 $-SR^{15c}$ 、
 $-S(O)_2R^{15c}$ 、 $-C(O)R^{15b}$ 、 $-C(O)OR^{15b}$ 、 $-C(O)N(R^{15b})_2$ 、
 $-S(O)_2N(R^{15b})_2$ 、 $-OC(O)N(R^{15b})_2$ 、 $-N(R^{15e})C(O)R^{15b}$ 、
 $-N(R^{15e})SO_2R^{15c}$ 、 $-N(R^{15e})C(O)OR^{15b}$ 、
 $-N(R^{15e})C(O)N(R^{15b})_2$ 、または $-N(R^{15e})SO_2N(R^{15b})_2$ であるか、 R^{15b} の 2 つの出現は、それらが結合される窒素原子と一緒にあって、窒素、酸素、若しくは硫黄から選択される 0～1 の追加のヘテロ原子を有する任意に置換される 4～7 員のヘテロシクリル環を形成し、

R^{15b} の各出現は、独立して水素、または $C_1 - C_6$ 脂肪族、3～10 員の脂環式、窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される 1～5 のヘテロ原子を有する 4～10 員のヘテロシクリル、6～10 員のアリール、または窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される 1～5 のヘテロ原子を有する 5～10 員のヘテロアリールから任意に置換される基であり、

R^{15c} の各出現は、独立して $C_1 - C_6$ 脂肪族、3～10 員の脂環式、窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される 1～5 のヘテロ原子を有する 4～10 員のヘテロシクリル、6～10 員のアリール、または窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される 1～5 のヘテロ原子を有する 5～10 員のヘテロアリールから任意に置換される基であり、

R^{15d} の各出現は、独立して水素、 $-N(R^{15b})_2$ 、 $-OR^{15b}$ 、 $-SR^{15c}$ 、
 $-S(O)_2R^{15c}$ 、 $-C(O)R^{15b}$ 、 $-C(O)OR^{15b}$ 、 $-C(O)N(R^{15b})_2$ 、
 $-S(O)_2N(R^{15b})_2$ 、 $-OC(O)N(R^{15b})_2$ 、 $-N(R^{15e})C(O)R^{15b}$ 、
 $-N(R^{15e})SO_2R^{15c}$ 、 $-N(R^{15e})C(O)OR^{15b}$ 、
 $-N(R^{15e})C(O)N(R^{15b})_2$ 、 $-N(R^{15e})SO_2N(R^{15b})_2$ 、または 3～10 員の脂環式、窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される 1～5 のヘテロ原子を有する 4～10 員のヘテロシクリル、6～10 員のアリール、または窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される 1～5 のヘテロ原子を有する 5～10 員のヘテロアリールから任意に置換される基であり、

R^{15e} の各出現は、独立して水素または任意に置換される $C_1 - C_6$ 脂肪族基であり、および

T_5 は、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキレン鎖であり、ここでアルキレン鎖は、

10

20

30

40

50

—N(R^{1 5 b})—、—O—、—S—、—S(O)—、—S(O)₂—、—C(O)—、
—C(O)O—、—C(O)N(R^{1 5 b})—、—S(O)₂N(R^{1 5 b})—、—OC
(O)N(R^{1 5 b})—、—N(R^{1 5 b})C(O)—、—N(R^{1 5 b})SO₂—、—
N(R^{1 5 b})C(O)O—、—NR^{1 5 b}C(O)N(R^{1 5 b})—、—N(R^{1 5 b})
(S(O)₂N(R^{1 5 b}))—、—OC(O)—、または—C(O)N(R^{1 5 b})—O—
—により任意に割り込まれ、またはT₅若しくはその部分は任意に置換される3～7員の
脂環式またはヘテロシクリル環の部分を任意に形成する、
化合物または薬剂的に許容される塩。

【請求項38】

G₁はCR¹またはNであり、およびG₂はSである、請求項37に記載の化合物。

10

【請求項39】

G₁はCR¹またはNであり、およびG₂はSeである、請求項37に記載の化合物。

【請求項40】

G₁はCR¹またはNであり、およびG₂はOである、請求項37に記載の化合物。

【請求項41】

G₁はCR¹またはNであり、およびG₂はNR³である、請求項37に記載の化合物

。

【請求項42】

G₁はCR¹であり、およびG₂はSである、請求項37に記載の化合物。

【請求項43】

20

G₁はNであり、およびG₂はSである、請求項37に記載の化合物。

【請求項44】

請求項37～43のいずれか1項の化合物であって、G₁がCR₁であるとき、R¹は
水素、CN、任意に置換されるC₁～₆脂肪族またはC₃～₆脂環式、または任意に置換
されるアルキンである、化合物。

【請求項45】

構造式VII I-Aを有する、請求項37～43のいずれか1項に記載の化合物。

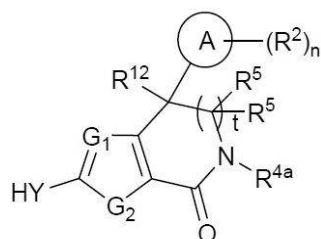
【請求項46】

構造式VII I-A-iまたはVII I-B-iを有する、請求項37～43のいづれ
か1項に記載の化合物：

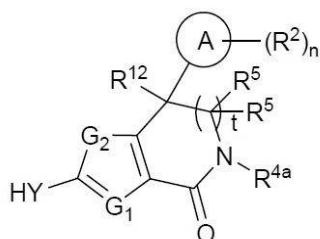
30

【化27-3】

【化27】



VII I-A-i



VII I-B-i。

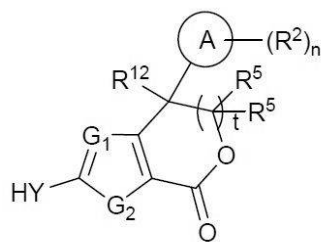
40

【請求項47】

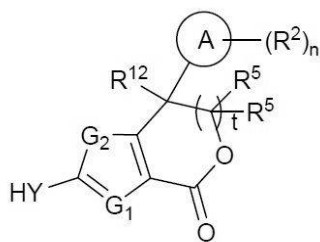
構造式VII I-A-iiまたはVII I-B-iiを有する、請求項37～43のい
ずれか1項に記載の化合物：

【化 28-3】

【化 28】



VIII-A-iii



VIII-B-iii。

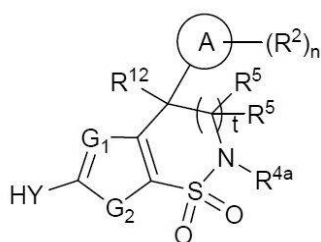
10

【請求項 48】

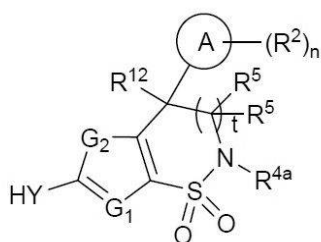
構造式 VIII-A-iii または VIII-B-iii を有する、請求項 37～43 のいずれか 1 項に記載の化合物：

【化 29-3】

【化 29】



VIII-A-iii



VIII-B-iii。

20

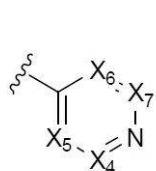
【請求項 49】

請求項 37～48 のいずれか 1 項に記載の化合物であって、HY は以下に示す構造式から選択され、

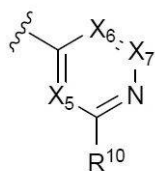
【化 30-3】

【化 30】

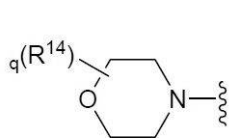
30



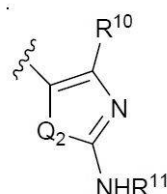
A、



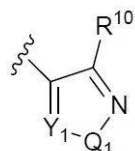
H、



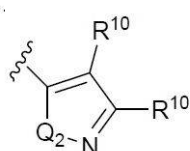
J、



K、

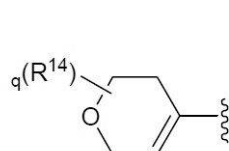


L、



M、

または



F-i

40

式中 X_4 、 X_5 、 X_6 、および X_7 の各出現は独立して $-CR^{10}$ または N であり、ただし X_4 、 X_5 、 X_6 、および X_7 のうちの 2 つより多い出現が N であることはなく、

Q_1 および Q_2 の各出現は独立して S、O または $-NR^6$ であり、

Y_1 の各出現は独立して $-CR^{10}$ または N であり、

または X_6 および X_7 、または Y_1 および Q_1 の 2 つの隣接する出現は、それらが結合される原子と一緒にあって、5～6 員のアリール、または窒素、酸素、若しくは硫黄か

50

ら独立して選択される 1～5 のヘテロ原子を有する 5～6 員のヘテロアリアルから選択される任意に置換される縮合基を形成し、

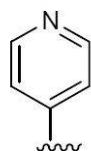
R^{1-4} の各出現は独立して任意に置換される C_{1-6} 脂肪族基である、化合物。

【請求項 50】

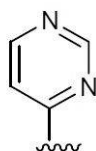
請求項 37～48 のいずれか 1 項に記載の化合物であって、HY は以下に示す構造式から選択され、

【化 31-3】

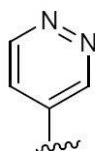
【化 31】



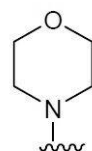
i、



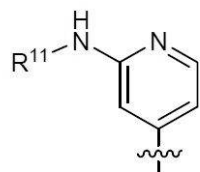
ii、



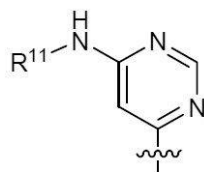
iii、



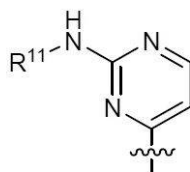
iv、



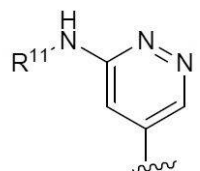
v、



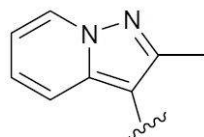
vi、



vii、

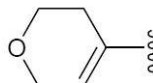


viii、



ix、

または



x

10

20

30

各HY基は R^{10} または R^{1-4} の 1 つまたは複数の出現で、任意に、さらに置換される化合物。

【請求項 51】

HY は任意に置換されるモルホリノ (iv) またはジヒドロピラン (x) から選択される、請求項 50 に記載の化合物。

【請求項 52】

HY は任意に置換されるモルホリノ (iv) から選択される、請求項 51 に記載の化合物。

【請求項 53】

請求項 37～48 のいずれか 1 項に記載の化合物であって、環 A は任意に置換されるフェニル、ナフチル、キノリン、イソキノリン、またはベンズイミダゾール環である、化合物。

40

【請求項 54】

請求項 53 に記載の化合物であって、環 A は R^2 によって任意に置換され、および R^2 の各出現は独立してハロゲン、 C_{1-3} アルキル、 $-CN$ 、 C_{1-3} ハロアルキル、 $-OC_{1-3}$ アルキル、 $-OC_{1-3}$ ハロアルキル、 $-NHC(O)C_{1-3}$ アルキル、 $-NHC(O)NHC_{1-3}$ アルキル、 $-NHSC(O)_2C_{1-3}$ アルキル、または $-C(O)H$ であり、n は 0～3 である、化合物。

【請求項 55】

請求項 54 に記載の化合物であって、環 A はフェニル基であり、 R^2 の各出現は独立し

50

てハロゲン、 C_{1-3} アルキル、 $-CN$ 、 C_{1-3} ハロアルキル、 $-OC_{1-3}$ アルキル、 $-OC_{1-3}$ ハロアルキル、 $-NHC(O)C_{1-3}$ アルキル、 $-NHC(O)NHC_{1-3}$ アルキル、 $-NHS(O)_2C_{1-3}$ アルキル、または $-C(O)H$ であり、 n は0～3である、化合物。

【請求項56】

請求項55に記載の化合物であって、環Aはフェニル基であり、 R^2 はハロゲンであり、 n は1または2である、化合物。

【請求項57】

R^{4a} は任意に置換される脂肪族である、請求項37に記載の化合物。

【請求項58】

請求項57に記載の化合物であって、任意に置換される脂肪族は $-(C(R^{4d})_2)_{1-4}R^{4e}$ であり、 R^{4d} は水素または任意に置換される C_{1-6} 脂肪族であり、 R^{4e} は水素、任意に置換される5員のヘテロアリール、 $COOR^{4f}$ または $CONR^{4f}$ であり、 R^{4f} は水素または任意に置換される C_{1-6} 脂肪族である、化合物。

【請求項59】

請求項37に記載の化合物であって、 R^5 の各出現は独立して水素、ハロ、または C_{1-6} 脂肪族、 $-C(O)N(R^{15b})_2$ 、 $-C(O)OR^{15b}$ 、 $-CH_2N(R^{15b})_2$ 、 $-CH_2OR^{15b}$ 、 $-CH_2SR^{15c}$ 、3～10員の脂環式、6～10員のアリール、または窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基である、化合物。

【請求項60】

請求項59に記載の化合物であって、 R^{15b} は任意に置換される脂肪族基であり、および任意に置換される脂肪族基はヒドロキシル、 C_{1-6} アルコキシル、アミノ、または C_{1-6} ジアルキルアミノで、任意に、さらに置換される、化合物。

【請求項61】

請求項1、2、10、18、27、28、29、または37のいずれか1項に記載の化合物および薬剤的に許容される担体を含む組成物。

【請求項62】

患者における増殖性障害を治療する方法であって、治療有効量の請求項1、2、10、18、27、28、29、または37に記載の化合物を当該患者に投与することを含む、方法。

【請求項63】

前記増殖性障害は乳癌、膀胱癌、結腸癌、神経膠腫、膠芽腫、肺癌、肝細胞癌、胃癌、黒色腫、甲状腺癌、子宮内膜癌、腎癌、子宮頸癌、膵臓癌、食道癌、前立腺癌、脳癌、または卵巣癌である、請求項64に記載の方法。

【請求項64】

患者における炎症性または心血管障害を治療する方法であって、治療有効量の請求項1、2、10、18、27、28、29または37のいずれか1項に記載の化合物を当該患者に投与することを含む、方法。

【請求項65】

前記炎症性または心血管障害はアレルギー／アナフィラキシー、急性慢性炎症、関節リウマチ、自己免疫障害、血栓症、高血圧、心臓肥大、および心不全から選択される、請求項64に記載の方法。

【請求項66】

患者におけるPI3KまたはmTOR活性を阻害する方法であって、治療有効量の請求項1、2、10、18、27、28、29、または37のいずれか1項に記載の化合物を含む組成物を投与することを含む、方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

10

20

30

40

50

【0001】

背景技術

ホスファチジルイノシトール3-キナーゼ (PI3K) は、イノシトール環の3位のホスファチジルイノシトールをリン酸化する、脂質キナーゼのファミリーである。PI3Kは、クラスIA、IB、IIおよびIIIを含む、いくつかのクラスの遺伝子から成り、これらのクラスのうちのいくつかは、数種類のイソ型を含む (非特許文献1で概説)。このファミリーの複雑さを増しているのは、PI3Kが、触媒ドメインおよび制御ドメインを含むヘテロダイマーとして機能するという事実である。PI3Kファミリーは、ホスファチジルイノシトール3-キナーゼ様キナーゼ (PIKK) として知られる、脂質およびセリン/スレオニンタンパク質キナーゼのより大きな群と構造的に関連しており、この群には、DNA-PK、ATM、ATR、mTOR、TRRAPおよびSMG1も含まれる。

10

【0002】

PI3Kは、受容体チロシンキナーゼを介する種々の細胞増殖シグナルの下流で活性化され、その後、細胞生存率の増加、細胞周期の進行、細胞成長、細胞代謝、細胞遊走および血管新生を含む、種々の生物学的結果を促進する (非特許文献2；非特許文献3；非特許文献1で概説)。したがって、PI3Kの過剰活性化は、癌、炎症、および心血管疾患を含む、多くの過剰増殖性、炎症性、または心血管性障害に関連している。

【0003】

恒常的なPI3Kシグナル伝達をもたらす多くの遺伝子異常が存在し、それらには、PI3K自体を活性化する変異 (非特許文献3；非特許文献4で概説)；RASを活性化する変異 (非特許文献5で概説) および上流の受容体チロシンキナーゼを活性化する変異 (非特許文献6で概説)、ならびに腫瘍抑制因子PTENを不活性化する変異 (非特許文献7で概説) が含まれる。これらの遺伝子クラスそれぞれにおける変異は、発癌性であることがわかっており、種々の癌において一般的に見られるものである。

20

【0004】

本発明で定義される分子は、PI3Kの活性を阻害し、従って増殖性、炎症性、または心血管性障害の治療において有用であり得る。PI3K経路の変異が増殖性障害に関連しており、本発明で定義される分子が治療的利益を有し得る症例としては、限定されないが、以下に由来するものを含む多様な系統由来の、良性および悪性腫瘍ならびに癌が挙げられる：結腸 (非特許文献8；非特許文献9で概説)；肝臓 (非特許文献9で概説)；腸 (非特許文献3で概説)；胃 (非特許文献8；非特許文献9で概説)；食道 (非特許文献10)；膵臓 (Downward Nature Reviews Cancer 3:11-22 (2003)で概説)；皮膚 (Hennessey et al., Nature Reviews Drug Discovery 4:988-1004 (2005)で概説)；前立腺 (Hennessey et al., Nature Reviews Drug Discovery 4:988-1004 (2005)で概説)；肺 (Samuels et al., Science 304:554 (2004))；Karakas et al., British Journal of Cancer 94:455-59 (2006)で概説)；乳房 (Samuels et al., Science 304:554 (2004)；Isakoff et al., Can Res 65:10992-1000 (2005)；Karakas et al., British Journal of Cancer 94:455-59 (2006)で概説)；子宮内膜 (Oda et al., Can Res 65:10669-73 (2005)；Hennessey et al., Nature Reviews Drug Discovery 4:988-1004 (2005)で概説)；子宮頸部 (Hennessey et al., Nature Reviews Drug Discovery 4:988-1004 (2005)で概説)；卵巣 (Shayesteh et al., Nature Genetics 21:99-102 (1999)；Karakas et al., Briti

30

40

50

sh Journal of Cancer 94: 455-59 (2006)で概説)；精巢(Moul et al., Genes Chromosomes Cancer 5:109-18 (1992)；Di Vizio et al., Oncogene 24:1882-94 (2005))；血液学的細胞(Karakas et al., British Journal of Cancer 94: 455-59 (2006)；Hennessy et al., Nature Reviews Drug Discovery 4:988-1004 (2005)で概説)；脾臓(Downward Nature Reviews Cancer 3:11-22 (2003)で概説)；甲状腺(Downward Nature Reviews Cancer 3:11-22 (2003)で概説；Hennessy et al., Nature Reviews Drug Discovery 4:988-1004 (2005)で概説)；脳(Samuels et al., Science 304:554 (2004)；Karakas et al., British Journal of Cancer 94: 455-59 (2006)で概説)；膀胱(Lopez-Knowles et al., Cancer Research 66:7401-7404 (2006)；Hennessy et al., Nature Reviews Drug Discovery 4:988-1004 (2005))；腎臓(Downward Nature Reviews Cancer 3:11-22 (2003)で概説)；および頭頸部(Engelman et al., Nature Reviews Genetics 7:606-619 (2006)で概説)。

【0005】

異常なPI3K経路のシグナル伝達を伴い、本発明で定義される分子が治療的利益を有し得る他のクラスの障害としては、限定されないが、以下を含む、炎症性および心血管性疾患が挙げられる：アレルギー／アナフィラキシー(Rommel et al., Nature Reviews Immunology 7:191-201 (2007)で概説)；急性および慢性炎症(Ruckle et al., Nature Reviews Drug Discovery 5:903-12 (2006)で概説；Rommel et al., Nature Reviews Immunology 7:191-201 (2007)で概説)；関節リウマチ(Rommel et al., Nature Reviews Immunology 7:191-201 (2007))で概説)；自己免疫障害(Ruckle et al., Nature Reviews Drug Discovery 5:903-12 (2006)で概説)；血栓症(Jackson et al., Nature Medicine 11:507-14 (2005)；Ruckle et al., Nature Reviews Drug Discovery 5:903-12 (2006)で概説)；高血圧(Ruckle et al., Nature Reviews Drug Discovery 5:903-12 (2006)で概説)；心肥大(Proud et al., Cardiovascular Research 63:403-13 (2004)で概説)；ならびに心不全(Mocanu et al., British Journal of Pharmacology 150:833-8 (2007)で概説)。

【0006】

液胞タンパク質選別34(VPS34)は、唯一のクラスIII PI3Kファミリーのメンバーである。VPS34は、液胞、エンドソーム、多胞体、リソソームおよびオートファゴソームを含む、多様な細胞間小胞の形成および輸送において機能する(Backer Biochem J 2008；Yan and Backer Biochem J 2007で概説)。VPS34は、PtdInsをリン酸化してPtdIns3Pを形成することによりこれらの活動を実行し、結果として、小胞の形成、伸長および移動を促進する、種々のFYVEおよびPXドメインを含有するエフェクタータンパク質の

動因および局在化をもたらす。細胞レベルでは、VPS34の阻害は、タンパク質選別および自食作用の欠陥をもたらす。広義において、自食作用とは、分解の標的とする細胞成分を二重膜の小胞中に囲い込み、次いでリソソームと融合させることにより、細胞がそれらを異化する制御されたプロセスである。自食作用は、栄養枯渇時に発生することが最も特徴的であるが、多様な組織型の発達、免疫応答、神経凝集体の排除、および腫瘍抑制を含む、通常の細胞および組織の恒常性および機能における役割をも果たす。小胞の形成および移動における機能に加え、VPS34は、いくつかのシグナル伝達経路にも関与し得る（Backer Biochem J 2008で概説）。VPS34が、自食作用を含む多数の決定的な細胞プロセスにおいて重要な役割を果たすことを考慮すると、VPS34阻害剤は、限定されないが、癌、筋疾患、神経変性、炎症性疾患、感染症および他の加齢性疾患を含む、多くの疾患において、治療用途を有し得る（Shintani and Klionsky Science 2004; Kondo et al Nat Rev Cancer 2005; Delgado et al Immunol Rev 2009で概説）。

10

【0007】

特に増殖性、炎症性、または心血管性障害の治療において、良好な治療的特性を有する、新規なPI3K阻害剤を提供することは、明らかに有益であろう。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0008】

20

【非特許文献1】Engelman et al., Nature Review Genetics (2006) 7:606-619

【非特許文献2】Cantley, Science (2002) 296:1655-57

【非特許文献3】Hennessey et al., Nature Reviews Drug Discovery (2005) 4:988-1004

【非特許文献4】Bader et al., Nature Reviews Cancer (2005) 5:921-9

【非特許文献5】Downward Nature Reviews Cancer (2003) 3:11-22

30

【非特許文献6】Zwick et al., Trends in Molecular Medicine (2002) 8:17-23

【非特許文献7】Cully et al., Nature Reviews Cancer (2006) 6:184-92

【非特許文献8】Samuels et al., Science (2004) 304:554

【非特許文献9】Karakas et al., British Journal of Cancer (2006) 94:455-59

【非特許文献10】Phillips et al., International Journal of Cancer (2006) 118:2644-6

40

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0009】

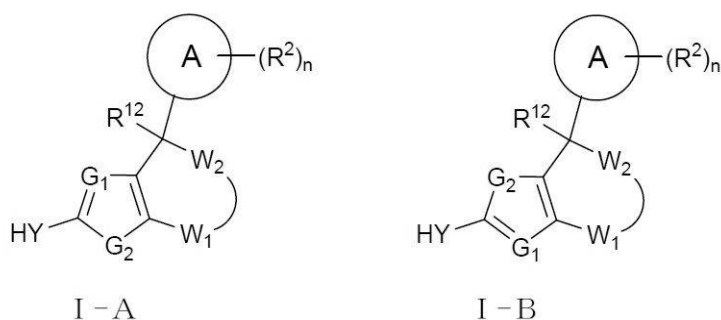
1. 本発明の化合物の概要

本発明はPI3Kの阻害剤であり、したがって増殖性、炎症性または心血管障害の治療に役立つ化合物を提供する。本発明の化合物は構造式I-AまたはI-Bに示され、

【0010】

【化 1 - 1】

【化 1】



10

または薬剂的に許容される塩であり、式中

G_1 は N または CR^1 であり、ここで R^1 は H 、 $-CN$ 、ハロゲン、または C_{1-6} 脂肪族、3～10員の脂環式、または $-Z-R^{11}$ から選択される任意に置換される基であり、

Z は任意に置換される C_{1-3} アルキレン鎖、 $-O-$ 、 $-N(R^{1a})-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-C(O)NR^{1a}-$ 、 $-N(R^{1a})C(O)-$ 、 $-N(R^{1a})CO_2-$ 、 $-S(O)_2NR^{1a}-$ 、 $-N(R^{1a})S(O)_2-$ 、 $-OC(O)N(R^{1a})-$ 、 $-N(R^{1a})C(O)NR^{1a}-$ 、 $-N(R^{1a})S(O)_2N(R^{1a})-$ 、または $-OC(O)-$ であり、

20

R^{1a} は水素または任意に置換される C_{1-4} 脂肪族であり、および

R^{11} は水素、または C_{1-6} 脂肪族、3～10員の脂環式、窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する4～10員のヘテロシクリル、または6～10員のアリール、または窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールであり、および

G_2 は S 、 O 、または NR^3 であり、ここで R^3 は水素または任意に置換される C_{1-6} 脂肪族であり、

環 A は6～10員のアリール、または窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であり、

30

R^2 の各出現は独立して $-R^{12a}$ 、 $-T_2-R^{12d}$ 、または $-V_2-T_2-R^{12d}$ であり、および

R^{12a} の各出現は独立してハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-R^{12c}$ 、 $-N(R^{12b})_2$ 、 $-OR^{12b}$ 、 $-SR^{12c}$ 、 $-S(O)_2R^{12c}$ 、 $-C(O)R^{12b}$ 、 $-C(O)OR^{12b}$ 、 $-C(O)N(R^{12b})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{12b})_2$ 、 $-OC(O)N(R^{12b})_2$ 、 $-N(R^{12e})C(O)R^{12b}$ 、 $-N(R^{12e})SO_2R^{12c}$ 、 $-N(R^{12e})C(O)OR^{12b}$ 、 $-N(R^{12e})C(O)N(R^{12b})_2$ 、または $-N(R^{12e})SO_2N(R^{12b})_2$ であり、または R^{12b} の2つの出現は、それらが結合される窒素原子と一緒に、窒素、酸素若しくは硫黄から選択される0～1の追加のヘテロ原子を有する任意に置換される4～7員のヘテロシクリル環を形成し、

40

R^{12b} の各出現は独立して水素、または C_{1-6} 脂肪族、3～10員の脂環式、窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する4～10員のヘテロシクリル、6～10員のアリール、または窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であり、

R^{12c} の各出現は独立して、 C_{1-6} 脂肪族、3～10員の脂環式、窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する4～10員のヘテロシクリル、6～10員のアリール、または窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1

50

～5のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であり、

$R^{1\ 2\ d}$ の各出現は独立して水素、または3～10員の脂環式、窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する4～10員のヘテロシクリル、6～10員のアリール、または窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であり、

$R^{1\ 2\ e}$ の各出現は独立して水素または任意に置換される C_{1-6} 脂肪族基であり、

V_2 の各出現は独立して $-N(R^{1\ 2\ e})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^{1\ 2\ e})-$ 、 $-S(O)_2N(R^{1\ 2\ e})-$ 、 $-OC(O)N(R^{1\ 2\ e})-$ 、 $-N(R^{1\ 2\ e})C(O)-$ 、 $-N(R^{1\ 2\ e})SO_2-$ 、 $-N(R^{1\ 2\ e})C(O)O-$ 、 $-N(R^{1\ 2\ e})C(O)N(R^{1\ 2\ e})-$ 、 $-N(R^{1\ 2\ e})SO_2N(R^{1\ 2\ e})-$ 、 $-OC(O)-$ 、または $-C(O)N(R^{1\ 2\ e})-O-$ であり、および

T_2 は任意に置換される C_1-C_6 アルキレン鎖であり、ここでアルキレン鎖は、 $-N(R^{1\ 3})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^{1\ 3})-$ 、 $-S(O)_2N(R^{1\ 3})-$ 、 $-OC(O)N(R^{1\ 3})-$ 、 $-N(R^{1\ 3})C(O)-$ 、 $-N(R^{1\ 3})SO_2-$ 、 $-N(R^{1\ 3})C(O)O-$ 、 $-N(R^{1\ 3})C(O)N(R^{1\ 3})-$ 、 $-N(R^{1\ 3})S(O)_2N(R^{1\ 3})-$ 、 $-OC(O)-$ 、または $-C(O)N(R^{1\ 3})-O-$ によって任意に割り込まれ、または T_2 若しくはその部分は任意に置換される3～7員の脂環式またはヘテロシクリル環を任意に形成し、ここで $R^{1\ 3}$ は水素または任意に置換される C_{1-4} 脂肪族基であり、

n は0～4であり、

$R^{1\ 2}$ は水素、ハロ、または C_{1-6} 脂肪族、 $-C(O)N(R^{5\ a})_2$ 、3～10員の脂環式、 $-N(R^{4\ b})_2$ 、 $-OR^{4\ a}$ 、または $-SR^{4\ a}$ から選択される任意に置換される基であり、

または R^2 および $R^{1\ 2}$ は任意に置換される3～10員の脂環式を形成し、

W_1 は、 $-C(O)C(R^4)_2-$ 、 $-C(R^4)_2C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)NR^{4\ a}-$ 、 $-NR^{4\ a}C(O)-$ 、 $-C(=NR^{4\ b})C(R^4)_2-$ 、 $-C(R^4)_2C(=NR^{4\ b})-$ 、 $-C(=NR^{4\ b})O-$ 、 $-OC(=NR^{4\ b})-$ 、 $-C(=NR^{4\ b})NR^{4\ a}-$ 、 $-NR^{4\ a}C(=NR^{4\ b})-$ 、 $-S(O)C(R^4)_2-$ 、 $-C(R^4)_2S(O)-$ 、 $-S(O)O-$ 、 $-OS(O)-$ 、 $-S(O)NR^{4\ a}-$ 、 $-NR^{4\ a}S(O)-$ 、 $-S(O)_2C(R^4)_2-$ 、 $-C(R^4)_2S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2O-$ 、 $-OS(O)_2-$ 、 $-S(O)_2NR^{4\ a}-$ 、 $-NR^{4\ a}S(O)_2-$ 、 $-C(S)C(R^4)_2-$ 、 $-C(R^4)_2C(S)-$ 、 $-C(S)O-$ 、 $-OC(S)-$ 、 $-C(S)NR^{4\ a}-$ 、または $-NR^{4\ a}C(S)-$ から選択され、

W_2 は $-(C-W_3)_r$ であるか、または W_2 の任意の2つの出現は独立して $-C(R^5)=C(R^5)-$ であり、

ここで W_3 の各出現は独立して $-(R^5)_2$ または $=O$ であり、

r は0～3であり、

R^4 の各出現は独立して水素、ハロ、または任意に置換される C_{1-6} 脂肪族または $-C(O)OR^{4\ c}$ であり、

$R^{4\ a}$ の各出現は独立して水素または任意に置換される C_{1-6} 脂肪族であり、

$R^{4\ b}$ の各出現は独立して水素、または任意に置換される C_{1-6} 脂肪族、 $-OR^{4\ c}$ 、または $-N(R^{4\ a})_2$ から選択される基であり、

$R^{4\ c}$ の各出現は独立して水素または任意に置換される C_{1-6} 脂肪族であり、

R^5 の各出現は独立して水素、ハロ、または C_{1-6} 脂肪族、 $-C(O)N(R^{5\ a})_2$ 、3～10員の脂環式、6～10員のアリール、窒素、酸素若しくは硫黄から独立し

て選択される 1～5 のヘテロ原子を有する 5～10 員のヘテロアリール、 $-N(R^{4b})_2$ 、 $-OR^{4a}$ 、または $-SR^{4a}$ から選択される任意に置換される基であり、

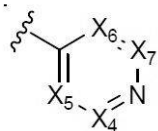
R^{5a} の各出現は独立して水素または任意に置換される C_{1-6} 脂肪族であり、

HY は以下に示す構造式から選択される任意に置換される基であり、

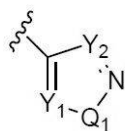
【0011】

【化2-1】

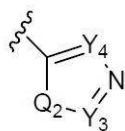
【化2】



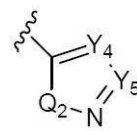
A、



B、



C、または



D

10

ここで X_4 、 X_5 、 X_6 、および X_7 の各出現は独立して $-CR^{10}$ または N であり、ただし X_4 、 X_5 、 X_6 、および X_7 のうちの 2 つより多くの出現が N であることはなく、

Q_1 および Q_2 の各出現は独立して S、O または $-NR^6$ であり、

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 、および Y_5 の各出現は独立して $-CR^{10}$ または N であり、

20

または、 X_4 および X_5 、 X_6 および X_7 、 Y_1 および Q_1 、 Y_3 および Q_2 、または Y_4 および Y_5 の 2 つの隣接する出現は、それらが結合される原子と一緒にあって、5～6 員のアリール、または窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される 1～5 のヘテロ原子を有する 5～6 員のヘテロアリールから選択される任意に置換される縮合基を形成し、

ここで R^{10} は $-R^{10b}$ 、 $-V_1-R^{10c}$ 、 $-T_1-R^{10b}$ 、または $-V_1-T_1-R^{10b}$ であり、ここで、

V_1 は $-NR^7$ 、 $-NR^7-C(O)-$ 、 $-NR^7-C(S)-$ 、 $-NR^7-C(NR^7)-$ 、 $-NR^7-C(O)OR^{10a}$ 、 $-NR^7-C(O)NR^7$ 、 $-NR^7-C(O)SR^{10a}$ 、 $-NR^7-C(S)OR^{10a}$ 、 $-NR^7-C(S)NR^7$ 、 $-NR^7-C(S)SR^{10a}$ 、 $-NR^7-C(NR^7)OR^{10a}$ 、 $-NR^7-C(NR^7)NR^7$ 、 $-NR^7-S(O)_2$ 、 $-NR^7-S(O)_2NR^7$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CO_2$ 、 $-C(O)NR^7$ 、 $-C(O)NR^7O$ 、 $-SO_2$ 、または $-SO_2NR^7$ であり、

30

R^{10a} の各出現は独立して水素、または C_{1-6} 脂肪族、3～10 員の脂環式、窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される 1～5 のヘテロ原子を有する 4～10 員のヘテロシクリル、6～10 員のアリール、または窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される 1～5 のヘテロ原子を有する 5～10 員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であり、

T_1 は任意に置換される C_{1-6} アルキレン鎖であり、ここでアルキレン鎖は、 $-N(R^7)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^7)-$ 、 $-S(O)_2N(R^7)-$ 、 $-OC(O)N(R^7)-$ 、 $-N(R^7)C(O)-$ 、 $-N(R^7)SO_2-$ 、 $-N(R^{10a})C(O)O-$ 、 $-NR^{10a}C(O)N(R^{10a})-$ 、 $-N(R^{10a})S(O)_2N(R^{10a})-$ 、 $-OC(O)-$ 、または $-C(O)N(R^7)-O-$ によって任意に割り込まれ、または T_1 は任意に置換される 3～7 員の脂環式またはヘテロシクリル環の部分形成し、

40

R^{10b} の各出現は独立して水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^7)_2$ 、 $-OR^{10a}$ 、 $-SR^{10a}$ 、 $-S(O)_2R^{10a}$ 、 $-C(O)R^{10a}$ 、 $-C(O)OR^{10a}$ 、 $-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-S(O)_2N(R^7)_2$ 、 $-OC(O)N(R^7)_2$ 、 $-N(R^7)C(O)R^{10a}$ 、 $-N(R^7)SO_2R^{10a}$ 、 $-N(R^7)C$

50

(O)OR^{10a}、 $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$ 、または $-N(R^7)SO_2N(R^7)_2$ 、またはC₁₋₆脂肪族、3～10員の脂環式、窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する4～10員のヘテロシクリル、6～10員のアリール、または窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であり、

R^{10c}の各出現は独立して水素、またはC₁₋₆脂肪族、3～10員の脂環式、窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する4～10員のヘテロシクリル、6～10員のアリール、または窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であり、または

R⁷およびR^{10c}は、それらが結合される窒素原子と一緒に、窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される0～1の追加のヘテロ原子を有する任意に置換される4～7員のヘテロシクリル環を形成し、

R⁷の各出現は独立して水素、 $-C(O)R^{7a}$ 、 $-CO_2R^{7a}$ 、 $-C(O)N(R^{7a})_2$ 、 $-C(O)N(R^{7a})-OR^{7a}$ 、 $-SO_2R^{7a}$ 、 $-SO_2N(R^{7a})_2$ 、またはC₁₋₆脂肪族、3～10員の脂環式、窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する4～10員のヘテロシクリル、6～10員のアリール、または窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であり、

ここでR^{7a}の各出現は独立して水素、またはC₁₋₆脂肪族、3～10員の脂環式、窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する4～10員のヘテロシクリル、6～10員のアリール、または窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であり、

R⁶の各出現は独立して水素、 $-C(O)R^{6a}$ 、 $-CO_2R^{6a}$ 、 $-C(O)N(R^{6b})_2$ 、 $-SO_2R^{6a}$ 、 $-SO_2N(R^{6b})_2$ 、またはC₁₋₆脂肪族、3～10員の脂環式、窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する4～10員のヘテロシクリル、6～10員のアリール、または窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であり、

ここでR^{6a}の各出現は独立して水素、またはC₁₋₆脂肪族、3～10員の脂環式、窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する4～10員のヘテロシクリル、6～10員のアリール、または窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であり、

R^{6b}の各出現は独立して水素、またはC₁₋₆脂肪族、3～10員の脂環式、窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する4～10員のヘテロシクリル、6～10員のアリール、または窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であるか、またはR^{6b}の2つの出現はそれらが結合される窒素原子と一緒に、窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する3～6員のヘテロシクリル、または窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基を形成し、

またはHYは

【0012】

10

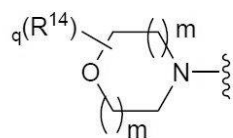
20

30

40

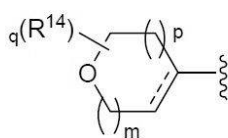
【化 3 - 1】

【化 3】



E

または



F

10

であり、

ここで R^{14} の各出現は独立して $-R^{14a}$ または $-T_1-R^{14d}$ であり、ここで R^{14a} の各出現は、原子価および安定性が許容できる範囲で独立してフッ素、 $=O$ 、 $=S$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-R^{14c}$ 、 $-N(R^{14b})_2$ 、 $-OR^{14b}$ 、 $-SR^{14c}$ 、 $-S(O)_2R^{14c}$ 、 $-C(O)R^{14b}$ 、 $-C(O)OR^{14b}$ 、 $-C(O)N(R^{14b})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{14b})_2$ 、 $-OC(O)N(R^{14b})_2$ 、 $-N(R^{14e})C(O)R^{14b}$ 、 $-N(R^{14e})SO_2R^{14c}$ 、 $-N(R^{14e})C(O)OR^{14b}$ 、 $-N(R^{14e})C(O)N(R^{14b})_2$ 、または $-N(R^{14e})SO_2N(R^{14b})_2$ であるか、または R^{14b} の 2 つの出現は、それらが結合される窒素原子と一緒にあって、窒素、酸素、または硫黄から選択される 0～1 の追加のヘテロ原子を有する任意に置換される 4～7 員のヘテロシクリル環を形成し、

20

R^{14b} の各出現は独立して水素、または C_1-C_6 脂肪族、3～10 員の脂環式、窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される 1～5 のヘテロ原子を有する 4～10 員のヘテロシクリル、6～10 員のアリール、または窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される 1～5 のヘテロ原子を有する 5～10 員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であり、

R^{14c} の各出現は独立して C_1-C_6 脂肪族、3～10 員の脂環式、窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される 1～5 のヘテロ原子を有する 4～10 員のヘテロシクリル、6～10 員のアリール、または窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される 1～5 のヘテロ原子を有する 5～10 員のヘテロアリールから選択される任意に置換される

30

基であり、
 R^{14d} の各出現は独立して水素、または 3～10 員の脂環式、窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される 1～5 のヘテロ原子を有する 4～10 員のヘテロシクリル、6～10 員のアリール、または窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される 1～5 のヘテロ原子を有する 5～10 員のヘテロアリールから任意に置換され、

R^{14e} の各出現は独立して水素または任意に置換される C_1-C_6 脂肪族基であり、および

T_1 は任意に置換される C_1-C_6 アルキレン鎖であり、ここでアルキレン鎖は、 $-N(R^{14b})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^{14b})-$ 、 $-S(O)_2N(R^{14b})-$ 、 $-OC(O)N(R^{14b})-$ 、 $-N(R^{14b})C(O)-$ 、 $-N(R^{14b})SO_2-$ 、 $-N(R^{14b})C(O)O-$ 、 $-NR^{14b}C(O)N(R^{14b})-$ 、 $-N(R^{14b})S(O)_2N(R^{14b})-$ 、 $-OC(O)-$ 、または $-C(O)N(R^{14b})-O-$ によって任意に割り込まれ、または T_1 若しくはその部分は、任意に置換される 3～7 員の脂環式またはヘテロシクリル環の部分を任意に形成し、

40

q は 0～6 であり、

m は 1 または 2 であり、および

p は 0、1、または 2 であり、

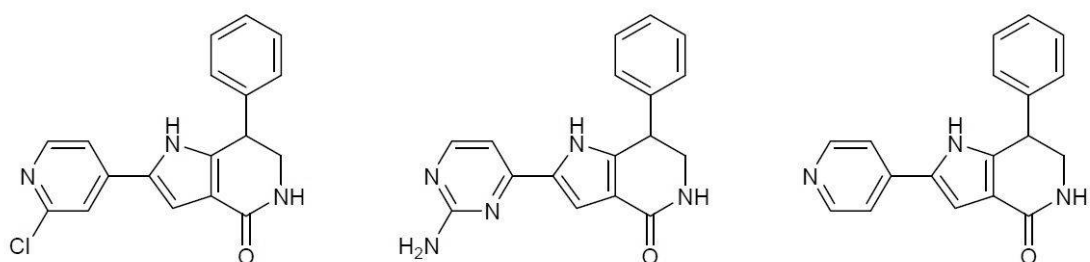
ただし構造式 I-B の化合物については、以下に示す構造式以外の化合物である。

【0013】

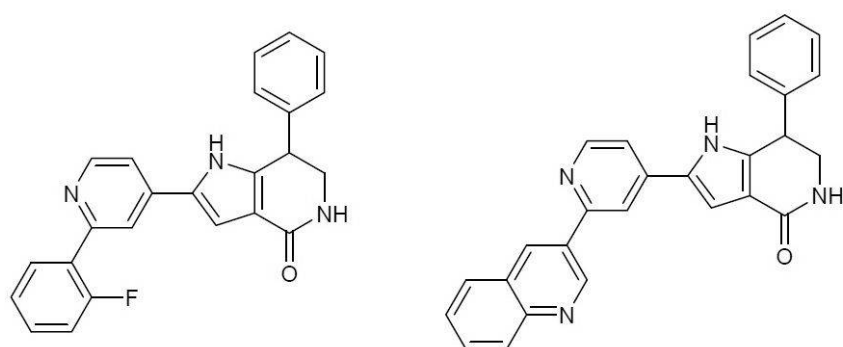
50

【化 4 - 1】

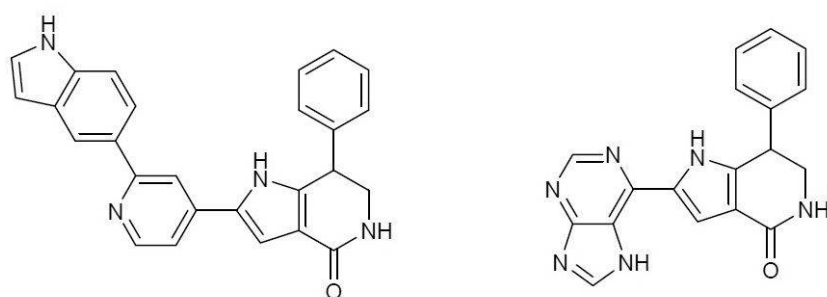
【化 4】



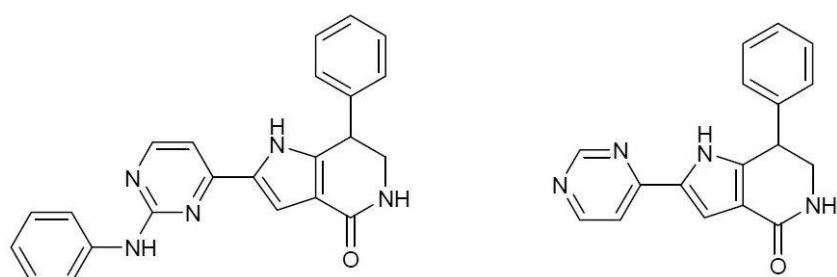
10



20



30



40

、または

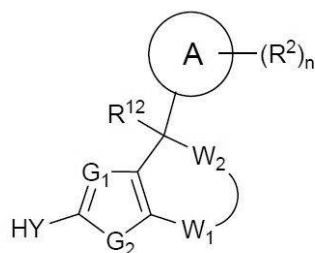
もう 1 つ別の態様では、本発明の化合物は構造式 I - A または I - B によって示され、

50

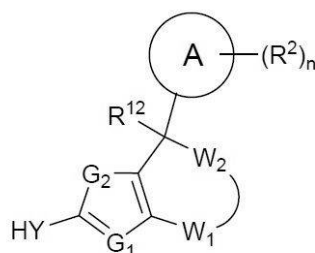
【 0 0 1 4 】

【 化 5 - 1 】

【 化 5 】



I-A



I-B

10

または薬剤的に許容される塩であり、式中

G_1 はNまたは CR^1 であり、 R^1 はH、 $-CN$ 、ハロゲン、または C_{1-6} 脂肪族、3～10員の脂環式、または $-Z-R^{11}$ から選択される任意に置換される基であり、こ

20

ここで
 Z は任意に置換される C_{1-3} アルキレン鎖、 $-O-$ 、 $-N(R^{1a})-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-C(O)NR^{1a}-$ 、 $-N(R^{1a})C(O)-$ 、 $-N(R^{1a})CO_2-$ 、 $-S(O)_2NR^{1a}-$ 、 $-N(R^{1a})S(O)_2-$ 、 $-OC(O)N(R^{1a})-$ 、 $-N(R^{1a})C(O)NR^{1a}-$ 、 $-N(R^{1a})S(O)_2N(R^{1a})-$ 、または $-OC(O)-$ から選択され、

R^{1a} は水素または任意に置換される C_{1-4} 脂肪族であり、および

R^{11} は水素または C_{1-6} 脂肪族、3～10員の脂環式、窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する4～10員のヘテロシクリル、または6～10員のアリール、または窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であり、および

30

G_2 はS、O、または NR^3 であり、ここで R^3 は水素または任意に置換される C_{1-6} 脂肪族であり、

環Aは6～10員のアリール、または窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であり、

R^2 の各出現は独立して $-R^{12a}$ 、 $-T_2-R^{12d}$ 、または $-V_2-T_2-R^{12d}$ であり、および

R^{12a} の各出現は独立してハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-R^{12c}$ 、 $-N(R^{12b})_2$ 、 $-OR^{12b}$ 、 $-SR^{12c}$ 、 $-S(O)_2R^{12c}$ 、 $-C(O)R^{12b}$ 、 $-C(O)OR^{12b}$ 、 $-C(O)N(R^{12b})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{12b})_2$ 、 $-OC(O)N(R^{12b})_2$ 、 $-N(R^{12e})C(O)R^{12b}$ 、 $-N(R^{12e})SO_2R^{12c}$ 、 $-N(R^{12e})C(O)OR^{12b}$ 、 $-N(R^{12e})C(O)N(R^{12b})_2$ 、または $-N(R^{12e})SO_2N(R^{12b})_2$ であり、または R^{12b} の2つの出現は、それらが結合される窒素原子と一緒に、窒素、酸素、若しくは硫黄から選択される0～1の追加のヘテロ原子を有する4～7員のヘテロシクリル環を形成し、

40

R^{12b} の各出現は独立して水素、または C_{1-6} 脂肪族、3～10員の脂環式、窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する4～10員のヘテロシクリル、6～10員のアリール、または窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールから選択される任

50

意に置換される基であり、

$R^{1\ 2\ c}$ の各出現は独立して C_{1-6} 脂肪族、3～10員の脂環式、窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する4～10員のヘテロシクリル、6～10員のアリール、または窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であり、

$R^{1\ 2\ d}$ の各出現は独立して水素、または3～10員の脂環式、窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する4～10員のヘテロシクリル、6～10員のアリール、または窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であり、

$R^{1\ 2\ e}$ の各出現は独立して水素または任意に置換される C_{1-6} 脂肪族基であり、

V_2 の各出現は独立して $-N(R^{1\ 2\ e})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^{1\ 2\ e})-$ 、 $-S(O)_2N(R^{1\ 2\ e})-$ 、 $-OC(O)N(R^{1\ 2\ e})-$ 、 $-N(R^{1\ 2\ e})C(O)-$ 、 $-N(R^{1\ 2\ e})SO_2-$ 、 $-N(R^{1\ 2\ e})C(O)O-$ 、 $-N(R^{1\ 2\ e})C(O)N(R^{1\ 2\ e})-$ 、 $-N(R^{1\ 2\ e})SO_2N(R^{1\ 2\ e})-$ 、 $-OC(O)-$ 、または $-C(O)N(R^{1\ 2\ e})-O-$ であり、および

T_2 は任意に置換される C_{1-6} アルキレン鎖であり、ここでアルキレン鎖は $-N(R^{1\ 3})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^{1\ 3})-$ 、 $-S(O)_2N(R^{1\ 3})-$ 、 $-OC(O)N(R^{1\ 3})-$ 、 $-N(R^{1\ 3})C(O)-$ 、 $-N(R^{1\ 3})SO_2-$ 、 $-N(R^{1\ 3})C(O)O-$ 、 $-N(R^{1\ 3})C(O)N(R^{1\ 3})-$ 、 $-N(R^{1\ 3})S(O)_2N(R^{1\ 3})-$ 、 $-OC(O)-$ 、または $-C(O)N(R^{1\ 3})-O-$ によって任意に割り込まれ、または T_2 およびその部分は任意に置換される3～7員の脂環式またはヘテロシクリル環の部分を任意に形成し、 $R^{1\ 3}$ は水素または任意に置換される C_{1-4} 脂肪族基であり、

n は0～4であり、

$R^{1\ 2}$ は水素、ハロ、または C_{1-6} 脂肪族、 $-C(O)N(R^{5\ a})_2$ 、3～10員の脂環式、 $-N(R^{4\ b})_2$ 、 $-OR^{4\ a}$ 、または $-SR^{4\ a}$ から選択される任意に置換される基であり、

または R^2 および $R^{1\ 2}$ は任意に置換される3～10員の脂環式を形成し、

W_1 は $-C(O)C(R^4)_2-$ 、 $-C(R^4)_2C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)NR^{4\ a}-$ 、 $-NR^{4\ a}C(O)-$ 、 $-C(=NR^{4\ b})C(R^4)_2-$ 、 $-C(R^4)_2C(=NR^{4\ b})-$ 、 $-C(=NR^{4\ b})O-$ 、 $-OC(=NR^{4\ b})-$ 、 $-C(=NR^{4\ b})NR^{4\ a}-$ 、 $-NR^{4\ a}C(=NR^{4\ b})-$ 、 $-S(O)C(R^4)_2-$ 、 $-C(R^4)_2S(O)-$ 、 $-S(O)O-$ 、 $-OS(O)-$ 、 $-S(O)NR^{4\ a}-$ 、 $-NR^{4\ a}S(O)-$ 、 $-S(O)_2C(R^4)_2-$ 、 $-C(R^4)_2S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2O-$ 、 $-OS(O)_2-$ 、 $-S(O)_2NR^{4\ a}-$ 、 $-NR^{4\ a}S(O)_2-$ 、 $-C(S)C(R^4)_2-$ 、 $-C(R^4)_2C(S)-$ 、 $-C(S)O-$ 、 $-OC(S)-$ 、 $-C(S)NR^{4\ a}-$ 、または $-NR^{4\ a}C(S)-$ から選択され、ここで

W_2 は $-(C-W_3)_r$ であるか、または W_2 の任意の2つの出現は独立して $-C(R^5)=C(R^5)-$ であり、

ここで W_3 の各出現は独立して $-(R^5)_2$ または $=O$ であり、

r は0～3であり、

R^4 の各出現は独立して水素、ハロ、または任意に置換される C_{1-6} 脂肪族または $-C(O)OR^{4\ c}$ であり、

$R^{4\ a}$ の各出現は独立して水素または任意に置換される C_{1-6} 脂肪族であり、

$R^{4\ b}$ の各出現は独立して水素、または任意に置換される C_{1-6} 脂肪族、 $-OR$

10

20

30

40

50

^{4c}、または $-N(R^{4a})_2$ から選択される基であり、

R^{4c} の各出現は独立して水素または任意に置換される C_{1-6} 脂肪族であり、

R^5 の各出現は独立して水素、ハロ、または C_{1-6} 脂肪族、 $-C(O)N(R^{5a})_2$ 、3～10員の脂環式、6～10員のアリール、窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリール、 $-N(R^{4b})_2$ 、 $-OR^{4a}$ 、または $-SR^{4a}$ から選択される任意に置換される基であり、

R^{5a} の各出現は独立して水素または任意に置換される C_{1-6} 脂肪族であり、

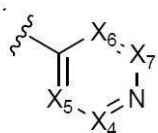
HYは以下に示す構造式から選択される任意に置換される基であり、

【0015】

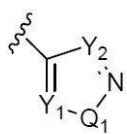
【化6-1】

10

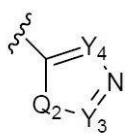
【化6】



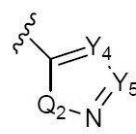
A、



B、



C、または



D

ここで X_4 、 X_5 、 X_6 、および X_7 の各出現は独立して $-CR^{10}$ またはNであり、ただし X_4 、 X_5 、 X_6 、および X_7 のうちの2つより多い出現がNであることはなく、 Q_1 および Q_2 の各出現は独立してS、Oまたは $-NR^6$ であり、

20

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 、および Y_5 の各出現は独立して $-CR^{10}$ またはNであり、

または、 X_4 および X_5 、 X_6 および X_7 、 Y_1 および Q_1 、 Y_3 および Q_2 、または Y_4 および Y_5 の2つの隣接する出現は、それらが結合される原子と一緒に、5～6員のアリール、または窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～6員のヘテロアリールから選択される任意に置換される縮合基を形成し、

ここで R^{10} は $-R^{10b}$ 、 $-V_1-R^{10c}$ 、 $-T_1-R^{10b}$ 、または $-V_1-T_1-R^{10b}$ であり、

30

ここで V_1 は $-NR^7-$ 、 $-NR^7-C(O)-$ 、 $-NR^7-C(S)-$ 、 $-NR^7-C(NR^7)-$ 、 $-NR^7-C(O)OR^{10a}-$ 、 $-NR^7-C(O)NR^7-$ 、 $-NR^7-C(O)SR^{10a}-$ 、 $-NR^7-C(S)OR^{10a}-$ 、 $-NR^7-C(S)NR^7-$ 、 $-NR^7-C(S)SR^{10a}-$ 、 $-NR^7-C(NR^7)OR^{10a}-$ 、 $-NR^7-C(NR^7)NR^7-$ 、 $-NR^7-S(O)_2-$ 、 $-NR^7-S(O)_2NR^7-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-C(O)NR^7-$ 、 $-C(O)NR^7O-$ 、 $-SO_2-$ 、または $-SO_2NR^7-$ であり、

R^{10a} の各出現は独立して水素、または C_{1-6} 脂肪族、3～10員の脂環式、窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する4～10員のヘテロシクリル、6～10員のアリール、または窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であり、

40

T_1 は任意に置換される C_1-C_6 アルキレン鎖であり、ここでアルキレン鎖は $-N(R^7)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^7)-$ 、 $-S(O)_2N(R^7)-$ 、 $-OC(O)N(R^7)-$ 、 $-N(R^7)C(O)-$ 、 $-N(R^7)SO_2-$ 、 $-N(R^{10a})C(O)O-$ 、 $-NR^{10a}C(O)N(R^{10a})-$ 、 $-N(R^{10a})S(O)_2N(R^{10a})-$ 、 $-OC(O)-$ 、または $-C(O)N(R^7)-O-$ によって任意に割り込まれ、または T_1 は任意に置換される3～7員の脂環式またはヘテロシクリル環の部分形成し、

R^{10b} の各出現は独立して水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^7)_2$ 、

50

$-\text{OR}^{10a}$ 、 $-\text{SR}^{10a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{10a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^7)_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^7)_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^7)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{O})\text{R}^{10a}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7)\text{SO}_2\text{R}^{10a}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10a}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^7)_2$ 、または $-\text{N}(\text{R}^7)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^7)_2$ 、または C_{1-6} 脂肪族、3～10員の脂環式、窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する4～10員のヘテロシクリル、6～10員のアリール、または窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であり、

R^{10c} の各出現は独立して水素、または C_{1-6} 脂肪族、3～10員の脂環式、窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する4～10員のヘテロシクリル、6～10員のアリール、または窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であり、または

R^7 および R^{10c} は、それらが結合される窒素原子と一緒に、窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される0～1の追加のヘテロ原子を有する任意に置換される4～7員のヘテロシクリル環を形成し、

R^7 の各出現は独立して水素、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{7a}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{7a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{7a})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{7a})-\text{OR}^{7a}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{7a}$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{7a})_2$ 、または C_{1-6} 脂肪族、3～10員の脂環式、窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する4～10員のヘテロシクリル、6～10員のアリール、または窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であり、

ここで R^{7a} の各出現は独立して水素、または C_{1-6} 脂肪族、3～10員の脂環式、窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する4～10員のヘテロシクリル、6～10員のアリール、または窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であり、

R^6 の各出現は独立して水素、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{6a}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{6a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{6b})_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{6a}$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{6b})_2$ 、または C_{1-6} 脂肪族、3～10員の脂環式、窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する4～10員のヘテロシクリル、6～10員のアリール、または窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であり、

ここで R^{6a} の各出現は独立して水素、または C_{1-6} 脂肪族、3～10員の脂環式、窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する4～10員のヘテロシクリル、6～10員のアリール、または窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であり、

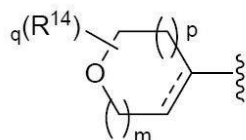
R^{6b} の各出現は独立して水素、または C_{1-6} 脂肪族、3～10員の脂環式、窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する4～10員のヘテロシクリル、6～10員のアリール、または窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であるか、または R^{6b} の2つの出現はそれらが結合される窒素原子と一緒に、窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する3～6員のヘテロシクリル、または窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基を形成し、

またはHYは

【0016】

【化 7 - 1】

【化 7】



F

であり、

R^{14} の各出現は独立して $-R^{14a}$ または $-T_1-R^{14d}$ であり、

ここで R^{14a} の各出現は、原子価および安定性が許容できる範囲で独立してフッ素、 $=O$ 、 $=S$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-R^{14c}$ 、 $-N(R^{14b})_2$ 、 $-OR^{14b}$ 、 $-SR^{14c}$ 、 $-S(O)_2R^{14c}$ 、 $-C(O)R^{14b}$ 、 $-C(O)OR^{14b}$ 、 $-C(O)N(R^{14b})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{14b})_2$ 、 $-OC(O)N(R^{14b})_2$ 、 $-N(R^{14e})C(O)R^{14b}$ 、 $-N(R^{14e})SO_2R^{14c}$ 、 $-N(R^{14e})C(O)OR^{14b}$ 、 $-N(R^{14e})C(O)N(R^{14b})_2$ 、または $-N(R^{14e})SO_2N(R^{14b})_2$ であるか、または R^{14b} の 2 つの出現はそれらが結合される窒素原子と一緒にあって、窒素、酸素、若しくは硫黄から選択される 0～1 の追加のヘテロ原子を有する任意に置換される 4～7 員のヘテロシクリル環を形成し、

R^{14b} の各出現は独立して水素、または C_1-C_6 脂肪族、3～10 員の脂環式、窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される 1～5 のヘテロ原子を有する 4～10 員のヘテロシクリル、6～10 員のアリール、または窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される 1～5 のヘテロ原子を有する 5～10 員のヘテロアリールから任意に置換される基であり、

R^{14c} の各出現は独立して C_1-C_6 脂肪族、3～10 員の脂環式、窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される 1～5 のヘテロ原子を有する 4～10 員のヘテロシクリル、6～10 員のアリール、または窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される 1～5 のヘテロ原子を有する 5～10 員のヘテロアリールから任意に置換される基であり、

R^{14d} の各出現は独立して水素、または 3～10 員の脂環式、窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される 1～5 のヘテロ原子を有する 4～10 員のヘテロシクリル、6～10 員のアリール、または窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される 1～5 のヘテロ原子を有する 5～10 員のヘテロアリールから任意に置換され、

R^{14e} の各出現は独立して水素または任意に置換される C_1-C_6 脂肪族基であり、および

T_1 は任意に置換される C_1-C_6 アルキレン鎖であり、ここでアルキレン鎖は、 $-N(R^{14b})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^{14b})-$ 、 $-S(O)_2N(R^{14b})-$ 、 $-OC(O)N(R^{14b})-$ 、 $-N(R^{14b})C(O)-$ 、 $-N(R^{14b})SO_2-$ 、 $-N(R^{14b})C(O)O-$ 、 $-NR^{14b}C(O)N(R^{14b})-$ 、 $-N(R^{14b})S(O)_2N(R^{14b})-$ 、 $-OC(O)-$ 、または $-C(O)N(R^{14b})-O-$ によって任意に割り込まれ、または T_1 若しくはその部分は任意に置換される 3～7 員の脂環式またはヘテロシクリル環の部分任意に形成し、

q は 0～6 であり、

m は 1 または 2 であり、および

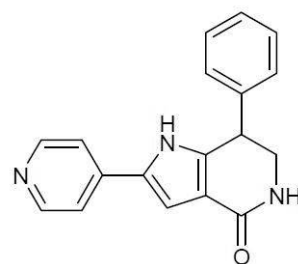
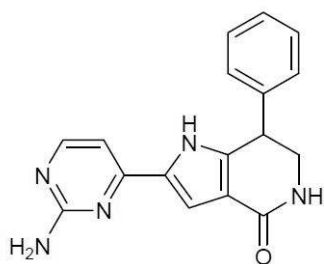
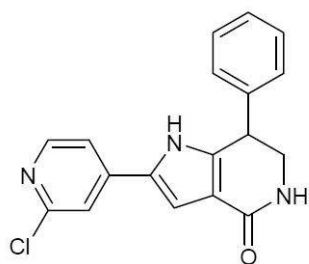
p は 0、1、または 2 であり、

ただし I-B の化合物については、以下に示す構造式以外の化合物である。

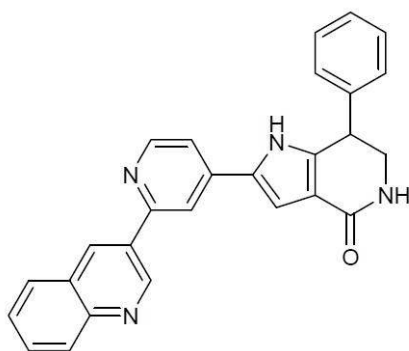
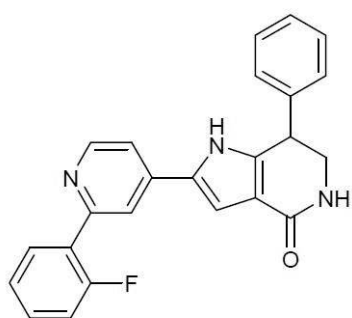
【0017】

【化 8 - 1】

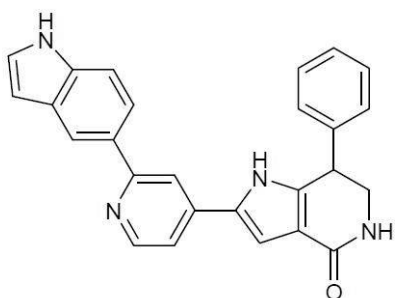
【化 8】



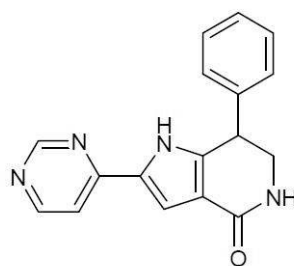
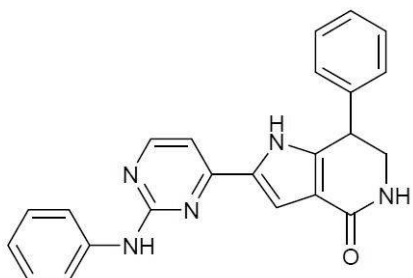
10



20



30



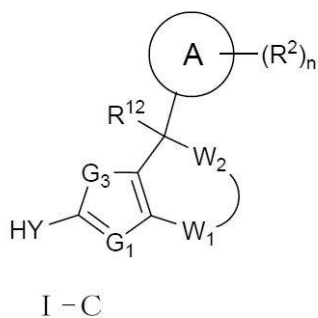
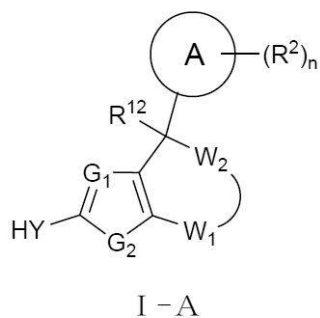
40

、または

もう 1 つ別の態様では、本発明の化合物は構造式 I - A または I - C によって示され、
【 0 0 1 8 】

【化 9 - 1】

【化 9】



10

または薬剂的に許容される塩であり、式中

G_1 は N または CR^1 であり、 R^1 は H、 $-CN$ 、ハロゲン、または C_{1-6} 脂肪族、3～10 員の脂環式、または $-Z-R^{11}$ から選択される任意に置換される基であり、ここで

Z は任意に置換される C_{1-3} アルキレン鎖、 $-O-$ 、 $-N(R^{1a})-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-C(O)NR^{1a}-$ 、 $-N(R^{1a})C(O)-$ 、 $-N(R^{1a})CO_2-$ 、 $-S(O)_2NR^{1a}-$ 、 $-N(R^{1a})S(O)_2-$ 、 $-OC(O)N(R^{1a})-$ 、 $-N(R^{1a})C(O)NR^{1a}-$ 、 $-N(R^{1a})S(O)_2N(R^{1a})-$ 、または $-OC(O)-$ であり、

20

R^{1a} は水素または任意に置換される C_{1-4} 脂肪族であり、および

R^{11} は水素、または C_{1-6} 脂肪族、3～10 員の脂環式、窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される 1～5 のヘテロ原子を有する 4～10 員のヘテロシクリル、または 6～10 員のアリール、または窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される 1～5 のヘテロ原子を有する 5～10 員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であり、および

G_2 は S、O、または NR^3 であり、ここで R^3 は水素または任意に置換される C_{1-6} 脂肪族であり、

G_3 は S または O である。

30

【0019】

環 A は 6～10 員のアリール、または窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される 1～5 のヘテロ原子を有する 5～10 員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であり、

R^2 の各出現は独立して $-R^{12a}$ 、 $-T_2-R^{12d}$ 、または $-V_2-T_2-R^{12d}$ であり、および

R^{12a} の各出現は独立してハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-R^{12c}$ 、 $-N(R^{12b})_2$ 、 $-OR^{12b}$ 、 $-SR^{12c}$ 、 $-S(O)_2R^{12c}$ 、 $-C(O)R^{12b}$ 、 $-C(O)OR^{12b}$ 、 $-C(O)N(R^{12b})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{12b})_2$ 、 $-OC(O)N(R^{12b})_2$ 、 $-N(R^{12e})C(O)R^{12b}$ 、 $-N(R^{12e})SO_2R^{12c}$ 、 $-N(R^{12e})C(O)OR^{12b}$ 、 $-N(R^{12e})C(O)N(R^{12b})_2$ 、または $-N(R^{12e})SO_2N(R^{12b})_2$ であり、または R^{12b} の 2 つの出現は、それらが結合される窒素原子と一緒に、窒素、酸素若しくは硫黄から選択される 0～1 の追加のヘテロ原子を有する任意に置換される 4～7 員のヘテロシクリル環を形成し、

40

R^{12b} の各出現は独立して水素、または C_{1-6} 脂肪族、3～10 員の脂環式、窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される 1～5 のヘテロ原子を有する 4～10 員のヘテロシクリル、6～10 員のアリール、または窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される 1～5 のヘテロ原子を有する 5～10 員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であり、

50

R^{12c} の各出現は独立して、 C_{1-6} 脂肪族、3～10員の脂環式、窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する4～10員のヘテロシクリル、6～10員のアリール、または窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であり、

R^{12d} の各出現は独立して水素、または3～10員の脂環式、窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する4～10員のヘテロシクリル、6～10員のアリール、または窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であり、

R^{12e} の各出現は独立して水素または任意に置換される C_{1-6} 脂肪族基であり、
 V_2 の各出現は独立して $-N(R^{12e})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^{12e})-$ 、 $-S(O)_2N(R^{12e})-$ 、 $-OC(O)N(R^{12e})-$ 、 $-N(R^{12e})C(O)-$ 、 $-N(R^{12e})SO_2-$ 、 $-N(R^{12e})C(O)O-$ 、 $-N(R^{12e})C(O)N(R^{12e})-$ 、 $-N(R^{12e})SO_2N(R^{12e})-$ 、 $-OC(O)-$ 、または $-C(O)N(R^{12e})-O-$ であり、および

T_2 は任意に置換される C_{1-6} アルキレン鎖であり、ここでアルキレン鎖は、 $-N(R^{13})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^{13})-$ 、 $-S(O)_2N(R^{13})-$ 、 $-OC(O)N(R^{13})-$ 、 $-N(R^{13})C(O)-$ 、 $-N(R^{13})SO_2-$ 、 $-N(R^{13})C(O)O-$ 、 $-N(R^{13})C(O)N(R^{13})-$ 、 $-N(R^{13})S(O)_2N(R^{13})-$ 、 $-OC(O)-$ 、または $-C(O)N(R^{13})-O-$ によって任意に割り込まれ、または T_2 若しくはその部分は任意に置換される3～7員の脂環式またはヘテロシクリル環の部分を任意に形成し、ここで R^{13} は水素または任意に置換される C_{1-4} 脂肪族基であり、

n は0～4であり、

R^{12} は水素、ハロ、または C_{1-6} 脂肪族、 $-C(O)N(R^{5a})_2$ 、3～10員の脂環式、 $-N(R^{4b})_2$ 、 $-OR^{4a}$ 、または $-SR^{4a}$ から選択される任意に置換される基であり、

または R^2 および R^{12} は任意に置換される3～10員の脂環式を形成し、

W_1 は、 $-C(O)C(R^4)_2-$ 、 $-C(R^4)_2C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)NR^{4a}-$ 、 $-NR^{4a}C(O)-$ 、 $-C(=NR^{4b})C(R^4)_2-$ 、 $-C(R^4)_2C(=NR^{4b})-$ 、 $-C(=NR^{4b})O-$ 、 $-OC(=NR^{4b})-$ 、 $-C(=NR^{4b})NR^{4a}-$ 、 $-NR^{4a}C(=NR^{4b})-$ 、 $-S(O)C(R^4)_2-$ 、 $-C(R^4)_2S(O)-$ 、 $-S(O)O-$ 、 $-OS(O)-$ 、 $-S(O)NR^{4a}-$ 、 $-NR^{4a}S(O)-$ 、 $-S(O)_2C(R^4)_2-$ 、 $-C(R^4)_2S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2O-$ 、 $-OS(O)_2-$ 、 $-S(O)_2NR^{4a}-$ 、 $-NR^{4a}S(O)_2-$ 、 $-C(S)C(R^4)_2-$ 、 $-C(R^4)_2C(S)-$ 、 $-C(S)O-$ 、 $-OC(S)-$ 、 $-C(S)NR^{4a}-$ 、または $-NR^{4a}C(S)-$ から選択され、ここで

W_2 は $-(C-W_3)_r$ であるか、または W_2 の任意の2つの出現は独立して $-C(R^5)=C(R^5)-$ であり、

ここで W_3 の各出現は独立して $-(R^5)_2$ または $=O$ であり、

r は0～3であり、

R^4 の各出現は独立して水素、ハロ、または任意に置換される C_{1-6} 脂肪族または $-C(O)OR^{4c}$ であり、

R^{4a} の各出現は独立して水素または任意に置換される C_{1-6} 脂肪族であり、

R^{4b} の各出現は独立して水素、または任意に置換される C_{1-6} 脂肪族、 $-OR^{4c}$ 、または $-N(R^{4a})_2$ から選択される基であり、

10

20

30

40

50

R^{4c} の各出現は独立して水素または任意に置換される C_{1-6} 脂肪族であり、

R^{5a} の各出現は独立して水素、ハロ、または C_{1-6} 脂肪族、 $-C(O)N(R^{5a})_2$ 、3～10員の脂環式、6～10員のアリール、窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリール、 $-N(R^{4b})_2$ 、 $-OR^{4a}$ 、または $-SR^{4a}$ から選択される任意に置換される基であり、

R^{5a} の各出現は独立して水素または任意に置換される C_{1-6} 脂肪族であり、

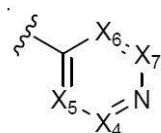
HYは以下の構造式から選択される任意に置換される基であり、

【0020】

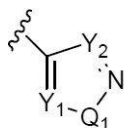
【化10-1】

【化10】

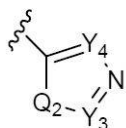
10



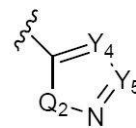
A、



B、



C、または



D

ここで X_4 、 X_5 、 X_6 、および X_7 の各出現は独立して $-CR^{10}$ または N であり、ただし X_4 、 X_5 、 X_6 、および X_7 のうちの2つより多い出現が N であることはなく、 Q_1 および Q_2 の各出現は独立して S、O または $-NR^6$ であり、

20

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 、および Y_5 の各出現は独立して $-CR^{10}$ または N であり、

または、 X_4 および X_5 、 X_6 および X_7 、 Y_1 および Q_1 、 Y_3 および Q_2 、または Y_4 および Y_5 の2つの隣接する出現は、それらが結合される原子と一緒にあって、5～6員のアリール、または窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～6員のヘテロアリールから選択される任意に置換される縮合基を形成し、

R^{10} は $-R^{10b}$ 、 $-V_1-R^{10c}$ 、 $-T_1-R^{10b}$ 、または $-V_1-T_1-R^{10b}$ であり、

V_1 は $-NR^7-$ 、 $-NR^7-C(O)-$ 、 $-NR^7-C(S)-$ 、 $-NR^7-C(NR^7)-$ 、 $-NR^7C(O)OR^{10a}-$ 、 $-NR^7C(O)NR^7-$ 、 $-NR^7C(O)SR^{10a}-$ 、 $-NR^7C(S)OR^{10a}-$ 、 $-NR^7C(S)NR^7-$ 、 $-NR^7C(S)SR^{10a}-$ 、 $-NR^7C(NR^7)OR^{10a}-$ 、 $-NR^7C(NR^7)NR^7-$ 、 $-NR^7S(O)_2-$ 、 $-NR^7S(O)_2NR^7-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-C(O)NR^7-$ 、 $-C(O)NR^7O-$ 、 $-SO_2-$ 、または $-SO_2NR^7-$ であり、

30

R^{10a} の各出現は独立して水素、または C_{1-6} 脂肪族、3～10員の脂環式、窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する4～10員のヘテロシクリル、6～10員のアリール、または窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であり、

40

T_1 は任意に置換される C_1-C_6 アルキレン鎖であり、ここでアルキレン鎖は、 $-N(R^7)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^7)-$ 、 $-S(O)_2N(R^7)-$ 、 $-OC(O)N(R^7)-$ 、 $-N(R^7)C(O)-$ 、 $-N(R^7)SO_2-$ 、 $-N(R^{10a})C(O)O-$ 、 $-NR^{10a}C(O)N(R^{10a})-$ 、 $-N(R^{10a})S(O)_2N(R^{10a})-$ 、 $-OC(O)-$ 、または $-C(O)N(R^7)-O-$ によって任意に割り込まれ、または T_1 は任意に置換される3～7員の脂環式またはヘテロシクリル環の部分形成し、

R^{10b} の各出現は独立して水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^7)_2$ 、 $-OR^{10a}$ 、 $-SR^{10a}$ 、 $-S(O)_2R^{10a}$ 、 $-C(O)R^{10a}$ 、 $-C(O)OR^{10a}$ 、 $-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-S(O)_2N(R^7)_2$ 、 $-OC(O)N(R$

50

^{7})₂、 $-N(R^7)C(O)R^{10a}$ 、 $-N(R^7)SO_2R^{10a}$ 、 $-N(R^7)C(O)OR^{10a}$ 、 $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$ 、または $-N(R^7)SO_2N(R^7)_2$ 、または C_{1-6} 脂肪族、3～10員の脂環式、窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する4～10員のヘテロシクリル、6～10員のアリール、または窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であり、

R^{10c} の各出現は独立して水素、または C_{1-6} 脂肪族、3～10員の脂環式、窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する4～10員のヘテロシクリル、6～10員のアリール、または窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であり、または

R^7 および R^{10c} は、それらが結合される窒素原子と一緒にあって、窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される0～1の追加のヘテロ原子を有する任意に置換される4～7員のヘテロシクリル環を形成し、

R^7 の各出現は独立して水素、 $-C(O)R^{7a}$ 、 $-CO_2R^{7a}$ 、 $-C(O)N(R^{7a})_2$ 、 $-C(O)N(R^{7a})-OR^{7a}$ 、 $-SO_2R^{7a}$ 、 $-SO_2N(R^{7a})_2$ 、または C_{1-6} 脂肪族、3～10員の脂環式、窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する4～10員のヘテロシクリル、6～10員のアリール、または窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であり、

ここで R^{7a} の各出現は独立して水素、または C_{1-6} 脂肪族、3～10員の脂環式、窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する4～10員のヘテロシクリル、6～10員のアリール、または窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であり、

R^6 の各出現は独立して水素、 $-C(O)R^{6a}$ 、 $-CO_2R^{6a}$ 、 $-C(O)N(R^{6b})_2$ 、 $-SO_2R^{6a}$ 、 $-SO_2N(R^{6b})_2$ 、または C_{1-6} 脂肪族、3～10員の脂環式、窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する4～10員のヘテロシクリル、6～10員のアリール、または窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であり、

R^{6a} の各出現は独立して水素、または C_{1-6} 脂肪族、3～10員の脂環式、窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する4～10員のヘテロシクリル、6～10員のアリール、または窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であり、

R^{6b} の各出現は独立して水素、または C_{1-6} 脂肪族、3～10員の脂環式、窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する4～10員のヘテロシクリル、6～10員のアリール、または窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であるか、または R^{6b} の2つの出現はそれらが結合される窒素原子と一緒にあって、窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する3～6員のヘテロシクリル、または窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基を形成し、

またはHYは

【0021】

10

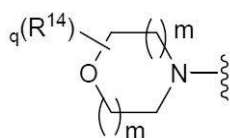
20

30

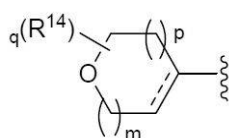
40

【化 1 1 - 1】

【化 1 1】



E



F

または

であり、

10

ここで R^{14} の各出現は独立して $-R^{14a}$ または $-T_1-R^{14d}$ であり、ここで R^{14a} の各出現は、原子価および安定性が許容できる範囲で独立してフッ素、 $=O$ 、 $=S$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-R^{14c}$ 、 $-N(R^{14b})_2$ 、 $-OR^{14b}$ 、 $-SR^{14c}$ 、 $-S(O)_2R^{14c}$ 、 $-C(O)R^{14b}$ 、 $-C(O)OR^{14b}$ 、 $-C(O)N(R^{14b})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{14b})_2$ 、 $-OC(O)N(R^{14b})_2$ 、 $-N(R^{14e})C(O)R^{14b}$ 、 $-N(R^{14e})SO_2R^{14c}$ 、 $-N(R^{14e})C(O)OR^{14b}$ 、 $-N(R^{14e})C(O)N(R^{14b})_2$ 、または $-N(R^{14e})SO_2N(R^{14b})_2$ であるか、 R^{14b} の 2 つの出現は、それらが結合される窒素原子と一緒に、窒素、酸素、または硫黄から選択される 0～1 の追加のヘテロ原子を有する任意に置換される 4～7 員のヘテロシクリル環を形成し、

20

R^{14b} の各出現は独立して水素、または C_1-C_6 脂肪族、3～10 員の脂環式、窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される 1～5 のヘテロ原子を有する 4～10 員のヘテロシクリル、6～10 員のアリール、または窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される 1～5 のヘテロ原子を有する 5～10 員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であり、

R^{14c} の各出現は独立して C_1-C_6 脂肪族、3～10 員の脂環式、窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される 1～5 のヘテロ原子を有する 4～10 員のヘテロシクリル、6～10 員のアリール、または窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される 1～5 のヘテロ原子を有する 5～10 員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であり、

30

R^{14d} の各出現は独立して水素、または 3～10 員の脂環式、窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される 1～5 のヘテロ原子を有する 4～10 員のヘテロシクリル、6～10 員のアリール、または窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される 1～5 のヘテロ原子を有する 5～10 員のヘテロアリールから任意に置換され、

R^{14e} の各出現は独立して水素または任意に置換される C_1-C_6 脂肪族基であり、および

T_1 は任意に置換される C_1-C_6 アルキレン鎖であり、ここでアルキレン鎖は、 $-N(R^{14b})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^{14b})-$ 、 $-S(O)_2N(R^{14b})-$ 、 $-OC(O)N(R^{14b})-$ 、 $-N(R^{14b})C(O)-$ 、 $-N(R^{14b})SO_2-$ 、 $-N(R^{14b})C(O)O-$ 、 $-NR^{14b}C(O)N(R^{14b})-$ 、 $-N(R^{14b})S(O)_2N(R^{14b})-$ 、 $-OC(O)-$ 、または $-C(O)N(R^{14b})-O-$ によって任意に割り込まれ、または T_1 若しくはその部分は、任意に置換される 3～7 員の脂環式またはヘテロシクリル環の部分を任意に形成し、

40

q は 0～6 であり、

m は 1 または 2 であり、および

p は 0、1、または 2 である。

【0022】

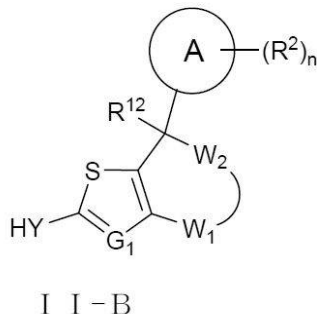
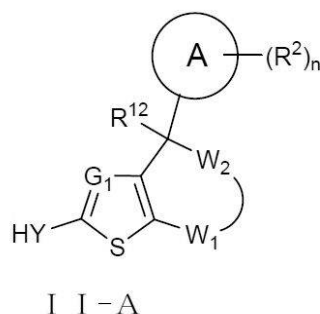
もう 1 つ別の態様では、本発明の化合物は構造式 $II-A$ または $II-B$ によって示され、

50

【0023】

【化12-1】

【化12】



10

または薬剂的に許容される塩であり、式中

G_1 はNまたは CR^1 であり、 R^1 はH、 $-CN$ 、ハロゲン、または C_{1-6} 脂肪族、3～10員の脂環式、または $-Z-R^{11}$ から選択される任意に置換される基であり、ここで

Zは任意に置換される C_{1-3} アルキレン鎖、 $-O-$ 、 $-N(R^{1a})-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-C(O)NR^{1a}-$ 、 $-N(R^{1a})C(O)-$ 、 $-N(R^{1a})CO_2-$ 、 $-S(O)_2NR^{1a}-$ 、 $-N(R^{1a})S(O)_2-$ 、 $-OC(O)N(R^{1a})-$ 、 $-N(R^{1a})C(O)NR^{1a}-$ 、 $-N(R^{1a})S(O)_2N(R^{1a})-$ 、または $-OC(O)-$ であり、

20

R^{1a} は水素または任意に置換される C_{1-4} 脂肪族であり、および

R^{11} は水素、または C_{1-6} 脂肪族、3～10員の脂環式、窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する4～10員のヘテロシクリル、または6～10員のアリール、または窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であり、および

環Aは6～10員のアリール、または窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であり、

30

R^2 の各出現は独立して $-R^{12a}$ 、 $-T_2-R^{12d}$ 、または $-V_2-T_2-R^{12d}$ であり、および

R^{12a} の各出現は独立してハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-R^{12c}$ 、 $-N(R^{12b})_2$ 、 $-OR^{12b}$ 、 $-SR^{12c}$ 、 $-S(O)_2R^{12c}$ 、 $-C(O)R^{12b}$ 、 $-C(O)OR^{12b}$ 、 $-C(O)N(R^{12b})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{12b})_2$ 、 $-OC(O)N(R^{12b})_2$ 、 $-N(R^{12e})C(O)R^{12b}$ 、 $-N(R^{12e})S(O)_2R^{12c}$ 、 $-N(R^{12e})C(O)OR^{12b}$ 、 $-N(R^{12e})C(O)N(R^{12b})_2$ 、または $-N(R^{12e})SO_2N(R^{12b})_2$ であり、または R^{12b} の2つの出現は、それらが結合される窒素原子と一緒に、窒素、酸素、若しくは硫黄から選択される0～1の追加のヘテロ原子を有する4～7員のヘテロシクリル環を形成し、

40

R^{12b} の各出現は独立して水素または C_{1-6} 脂肪族、3～10員の脂環式、窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する4～10員のヘテロシクリル、6～10員のアリール、または窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であり、

R^{12c} の各出現は独立して、 C_{1-6} 脂肪族、3～10員の脂環式、窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する4～10員のヘテロシクリル、6～10員のアリール、または窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1

50

～5のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であり、

R^{12d} の各出現は独立して水素、または3～10員の脂環式、窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する4～10員のヘテロシクリル、6～10員のアリール、または窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であり、

R^{12e} の各出現は独立して水素または任意に置換される C_{1-6} 脂肪族基であり、

V_2 の各出現は独立して $-N(R^{12e})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^{12e})-$ 、 $-S(O)_2N(R^{12e})-$ 、 $-OC(O)N(R^{12e})-$ 、 $-N(R^{12e})C(O)-$ 、 $-N(R^{12e})SO_2-$ 、 $-N(R^{12e})C(O)O-$ 、 $-N(R^{12e})C(O)N(R^{12e})-$ 、 $-N(R^{12e})SO_2N(R^{12e})-$ 、 $-OC(O)-$ 、または $-C(O)N(R^{12e})-O-$ であり、および

T_2 は任意に置換される C_1-C_6 アルキレン鎖であり、ここでアルキレン鎖は、 $-N(R^{13})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^{13})-$ 、 $-S(O)_2N(R^{13})-$ 、 $-OC(O)N(R^{13})-$ 、 $-N(R^{13})C(O)-$ 、 $-N(R^{13})SO_2-$ 、 $-N(R^{13})C(O)O-$ 、 $-N(R^{13})C(O)N(R^{13})-$ 、 $-N(R^{13})S(O)_2N(R^{13})-$ 、 $-OC(O)-$ 、または $-C(O)N(R^{13})-O-$ によって任意に割り込まれ、または T_2 若しくはその部分は任意に置換される3～7員の脂環式またはヘテロシクリル環を任意に形成し、 R^{13} は水素または任意に置換される C_{1-4} 脂肪族基であり、

n は0～4であり、

R^{12} は水素、ハロ、または C_{1-6} 脂肪族、 $-C(O)N(R^{5a})_2$ 、3～10員の脂環式、 $-N(R^{4b})_2$ 、 $-OR^{4a}$ 、または $-SR^{4a}$ から選択される任意に置換される基であり、

または R^2 および R^{12} は任意に置換される3～10員の脂環式を形成し、

W_1 は、 $-C(O)C(R^4)_2-$ 、 $-C(R^4)_2C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)NR^{4a}-$ 、 $-NR^{4a}C(O)-$ 、 $-C(=NR^{4b})C(R^4)_2-$ 、 $-C(R^4)_2C(=NR^{4b})-$ 、 $-C(=NR^{4b})O-$ 、 $-OC(=NR^{4b})-$ 、 $-C(=NR^{4b})NR^{4a}-$ 、 $-NR^{4a}C(=NR^{4b})-$ 、 $-S(O)C(R^4)_2-$ 、 $-C(R^4)_2S(O)-$ 、 $-S(O)O-$ 、 $-OS(O)-$ 、 $-S(O)NR^{4a}-$ 、 $-NR^{4a}S(O)-$ 、 $-S(O)_2C(R^4)_2-$ 、 $-C(R^4)_2S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2O-$ 、 $-OS(O)_2-$ 、 $-S(O)_2NR^{4a}-$ 、 $-NR^{4a}S(O)_2-$ 、 $-C(S)C(R^4)_2-$ 、 $-C(R^4)_2C(S)-$ 、 $-C(S)O-$ 、 $-OC(S)-$ 、 $-C(S)NR^{4a}-$ 、または $-NR^{4a}C(S)-$ から選択され、

W_2 は $-(C-W_3)_r$ であり、または W_2 の任意の2つの出現は独立して $-C(R^5)=C(R^5)-$ であり、

ここで W_3 の各出現は独立して $-(R^5)_2$ または $=O$ であり、

r は0～3であり、

R^4 の各出現は独立して水素、ハロ、または任意に置換される C_{1-6} 脂肪族または $-C(O)OR^{4c}$ であり、

R^{4a} の各出現は独立して水素または任意に置換される C_{1-6} 脂肪族であり、

R^{4b} の各出現は独立して水素、または任意に置換される C_{1-6} 脂肪族、 $-OR^{4c}$ 、または $-N(R^{4a})_2$ から選択される基であり、

R^{4c} の各出現は独立して水素または任意に置換される C_{1-6} 脂肪族であり、

R^5 の各出現は独立して水素、ハロ、または C_{1-6} 脂肪族、 $-C(O)N(R^{5a})_2$ 、3～10員の脂環式、6～10員のアリール、窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリール、 $-N(R^{4b})$

2、 $-\text{OR}^{4a}$ 、または $-\text{SR}^{4a}$ から選択される任意に置換される基であり、

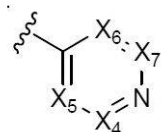
R^{5a} の各出現は独立して水素または任意に置換される C_{1-6} 脂肪族であり、

HY は以下の構造式から選択される任意に置換される基であり、

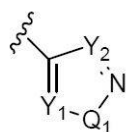
【0024】

【化13-1】

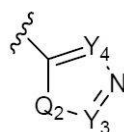
【化13】



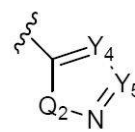
A、



B、



C、または



D

10

ここで X_4 、 X_5 、 X_6 、および X_7 の各出現は独立して $-\text{CR}^{10}$ または N であり、ただし X_4 、 X_5 、 X_6 、および X_7 のうちの2つより多い出現が N であることはなく、 Q_1 および Q_2 の各出現は独立して S 、 O または $-\text{NR}^6$ であり、

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 、および Y_5 の各出現は独立して $-\text{CR}^{10}$ または N であり、

または、 X_4 および X_5 、 X_6 および X_7 、 Y_1 および Q_1 、 Y_3 および Q_2 、または Y_4 および Y_5 の2つの隣接する出現は、それらが結合される原子と一緒にあって、5～6員のアリール、または窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～6員のヘテロアリールから選択される任意に置換される縮合基を形成し、

20

ここで R^{10} は $-\text{R}^{10b}$ 、 $-\text{V}_1-\text{R}^{10c}$ 、 $-\text{T}_1-\text{R}^{10b}$ 、または $-\text{V}_1-\text{T}_1-\text{R}^{10b}$ であり、ここで

V_1 は $-\text{NR}^7-$ 、 $-\text{NR}^7-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{NR}^7-\text{C}(\text{S})-$ 、 $-\text{NR}^7-\text{C}(\text{NR}^7)-$ 、 $-\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10a}-$ 、 $-\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{NR}^7-$ 、 $-\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{SR}^{10a}-$ 、 $-\text{NR}^7\text{C}(\text{S})\text{OR}^{10a}-$ 、 $-\text{NR}^7\text{C}(\text{S})\text{NR}^7-$ 、 $-\text{NR}^7\text{C}(\text{S})\text{SR}^{10a}-$ 、 $-\text{NR}^7\text{C}(\text{NR}^7)\text{OR}^{10a}-$ 、 $-\text{NR}^7\text{C}(\text{NR}^7)\text{NR}^7-$ 、 $-\text{NR}^7\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{NR}^7\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^7-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{CO}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^7-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{O}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、または $-\text{SO}_2\text{NR}^7-$ であり、

30

R^{10a} の各出現は独立して水素、または C_{1-6} 脂肪族、3～10員の脂環式、窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する4～10員のヘテロシクリル、6～10員のアリール、または窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であり、

T_1 は任意に置換される C_1-C_6 アルキレン鎖であり、ここでアルキレン鎖は、 $-\text{N}(\text{R}^7)-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^7)-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^7)-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^7)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7)\text{SO}_2-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{10a})\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^{10a}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{10a})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{10a})\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{10a})-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-$ 、または $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^7)-\text{O}-$ によって任意に割り込まれ、または T_1 は任意に置換される3～7員の脂環式またはヘテロシクリル環の部分形成し、

40

R^{10b} の各出現は独立して水素、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7)_2$ 、 $-\text{OR}^{10a}$ 、 $-\text{SR}^{10a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{10a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^7)_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^7)_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^7)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{O})\text{R}^{10a}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7)\text{SO}_2\text{R}^{10a}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10a}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^7)_2$ 、または $-\text{N}(\text{R}^7)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^7)_2$ 、または C_{1-6} 脂肪族、3～10員の脂環式、窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する4～10員のヘテロシクリル、6～10員

50

のアリール、または窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であり、

R^{10c} の各出現は独立して水素、または C_{1-6} 脂肪族、3～10員の脂環式、窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する4～10員のヘテロシクリル、6～10員のアリール、または窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であり、または

R^7 および R^{10c} は、それらが結合される窒素原子と一緒にあって、窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される0～1の追加のヘテロ原子を有する任意に置換される4～7員のヘテロシクリル環を形成し、

R^7 の各出現は独立して水素、 $-C(O)R^{7a}$ 、 $-CO_2R^{7a}$ 、 $-C(O)N(R^{7a})_2$ 、 $-C(O)N(R^{7a})-OR^{7a}$ 、 $-SO_2R^{7a}$ 、 $-SO_2N(R^{7a})_2$ 、または C_{1-6} 脂肪族、3～10員の脂環式、窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する4～10員のヘテロシクリル、6～10員のアリール、または窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であり、

ここで R^{7a} の各出現は独立して水素、または C_{1-6} 脂肪族、3～10員の脂環式、窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する4～10員のヘテロシクリル、6～10員のアリール、または窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であり、

R^6 の各出現は独立して水素、 $-C(O)R^{6a}$ 、 $-CO_2R^{6a}$ 、 $-C(O)N(R^{6b})_2$ 、 $-SO_2R^{6a}$ 、 $-SO_2N(R^{6b})_2$ 、または C_{1-6} 脂肪族、3～10員の脂環式、窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する4～10員のヘテロシクリル、6～10員のアリール、または窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であり、

ここで R^{6a} の各出現は独立して水素、または C_{1-6} 脂肪族、3～10員の脂環式、窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する4～10員のヘテロシクリル、6～10員のアリール、または窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であり、

R^{6b} の各出現は独立して水素、または C_{1-6} 脂肪族、3～10員の脂環式、窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する4～10員のヘテロシクリル、6～10員のアリール、または窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であるか、または R^{6b} の2つの出現はそれらが結合される窒素原子と一緒にあって、窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する3～6員のヘテロシクリル、または窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基を形成し、

またはHYは

【0025】

10

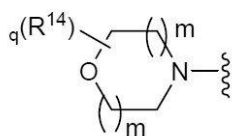
20

30

40

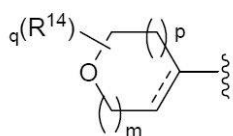
【化 1 4 - 1】

【化 1 4】



E

または



F

であり、

10

ここで R^{14} の各出現は独立して $-R^{14a}$ または $-T_1-R^{14d}$ であり、

R^{14a} の各出現は、原子価および安定性が許容できる範囲で独立してフッ素、 $=O$ 、 $=S$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-R^{14c}$ 、 $-N(R^{14b})_2$ 、 $-OR^{14b}$ 、 $-SR^{14c}$ 、 $-S(O)_2R^{14c}$ 、 $-C(O)R^{14b}$ 、 $-C(O)OR^{14b}$ 、 $-C(O)N(R^{14b})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{14b})_2$ 、 $-OC(O)N(R^{14b})_2$ 、 $-N(R^{14e})C(O)R^{14b}$ 、 $-N(R^{14e})SO_2R^{14c}$ 、 $-N(R^{14e})C(O)OR^{14b}$ 、 $-N(R^{14e})C(O)N(R^{14b})_2$ 、または $-N(R^{14e})SO_2N(R^{14b})_2$ であり、 R^{14b} の 2 つの出現は、それらが結合される窒素原子と一緒に、窒素、酸素、または硫黄から選択される 0～1 の追加のヘテロ原子を有する任意に置換される 4～7 員のヘテロシクリル環を形成し、

20

R^{14b} の各出現は独立して水素、または C_1-C_6 脂肪族、3～10 員の脂環式、窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される 1～5 のヘテロ原子を有する 4～10 員のヘテロシクリル、6～10 員のアリール、または窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される 1～5 のヘテロ原子を有する 5～10 員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であり、

R^{14c} の各出現は独立して C_1-C_6 脂肪族、3～10 員の脂環式、窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される 1～5 のヘテロ原子を有する 4～10 員のヘテロシクリル、6～10 員のアリール、または窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される 1～5 のヘテロ原子を有する 5～10 員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であり、

30

R^{14d} の各出現は独立して水素、または 3～10 員の脂環式、窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される 1～5 のヘテロ原子を有する 4～10 員のヘテロシクリル、6～10 員のアリール、または窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される 1～5 のヘテロ原子を有する 5～10 員のヘテロアリールから任意に置換され、

R^{14e} の各出現は独立して水素または任意に置換される C_1-C_6 脂肪族基であり、および

T_1 は任意に置換される C_1-C_6 アルキレン鎖であり、ここでアルキレン鎖は、 $-N(R^{14b})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^{14b})-$ 、 $-S(O)_2N(R^{14b})-$ 、 $-OC(O)N(R^{14b})-$ 、 $-N(R^{14b})C(O)-$ 、 $-N(R^{14b})SO_2-$ 、 $-N(R^{14b})C(O)O-$ 、 $-NR^{14b}C(O)N(R^{14b})-$ 、 $-N(R^{14b})S(O)_2N(R^{14b})-$ 、 $-OC(O)-$ 、または $-C(O)N(R^{14b})-O-$ によって任意に割り込まれ、または T_1 若しくはその部分は、任意に置換される 3～7 員の脂環式またはヘテロシクリル環の部分を任意に形成し、

40

q は 0～6 であり、

m は 1 または 2 であり、および

p は 0、1、または 2 である。

【0026】

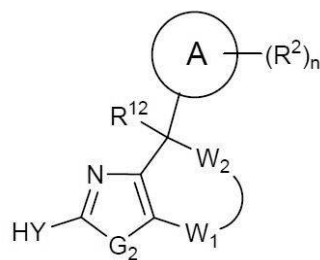
もう 1 つ別の態様では、本発明の化合物は構造式 $III-A$ または $III-B$ によって示され、

50

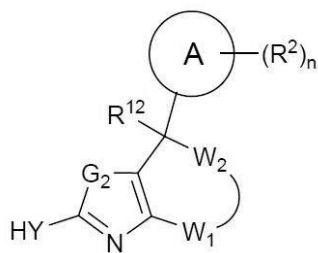
【 0 0 2 7 】

【 化 1 5 - 1 】

【 化 1 5 】



I I I - A



I I I - B

10

または薬剂的に許容される塩であり、式中

G_2 は S、O、または NR^3 であり、 R^3 は水素または任意に置換される C_{1-6} 脂肪族であり、

環 A は 6 ~ 10 員のアリール、または窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される 1 ~ 5 のヘテロ原子を有する 5 ~ 10 員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であり、

R^2 の各出現は独立して $-R^{12a}$ 、 $-T_2-R^{12d}$ 、または $-V_2-T_2-R^{12d}$ であり、および 20

R^{12a} の各出現は独立してハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-R^{12c}$ 、 $-N(R^{12b})_2$ 、 $-OR^{12b}$ 、 $-SR^{12c}$ 、 $-S(O)_2R^{12c}$ 、 $-C(O)R^{12b}$ 、 $-C(O)OR^{12b}$ 、 $-C(O)N(R^{12b})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{12b})_2$ 、 $-OC(O)N(R^{12b})_2$ 、 $-N(R^{12e})C(O)R^{12b}$ 、 $-N(R^{12e})SO_2R^{12c}$ 、 $-N(R^{12e})C(O)OR^{12b}$ 、 $-N(R^{12e})C(O)N(R^{12b})_2$ 、または $-N(R^{12e})SO_2N(R^{12b})_2$ であり、または R^{12b} の 2 つの出現は、それらが結合される窒素原子と一緒に、窒素、酸素若しくは硫黄から選択される 0 ~ 1 の追加のヘテロ原子を有する任意に置換される 4 ~ 7 員のヘテロシクリル環を形成し、 30

R^{12b} の各出現は独立して水素、または C_{1-6} 脂肪族、3 ~ 10 員の脂環式、窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される 1 ~ 5 のヘテロ原子を有する 4 ~ 10 員のヘテロシクリル、6 ~ 10 員のアリール、または窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される 1 ~ 5 のヘテロ原子を有する 5 ~ 10 員のヘテロアリールであり、

R^{12c} の各出現は独立して、 C_{1-6} 脂肪族、3 ~ 10 員の脂環式、窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される 1 ~ 5 のヘテロ原子を有する 4 ~ 10 員のヘテロシクリル、6 ~ 10 員のアリール、または窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される 1 ~ 5 のヘテロ原子を有する 5 ~ 10 員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であり、

R^{12d} の各出現は独立して水素、または 3 ~ 10 員の脂環式、窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される 1 ~ 5 のヘテロ原子を有する 4 ~ 10 員のヘテロシクリル、6 ~ 10 員のアリール、または窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される 1 ~ 5 のヘテロ原子を有する 5 ~ 10 員のヘテロアリールから任意に置換され、 40

R^{12e} の各出現は独立して水素または任意に置換される C_{1-6} 脂肪族基であり、

V_2 の各出現は独立して $-N(R^{12e})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^{12e})-$ 、 $-S(O)_2N(R^{12e})-$ 、 $-OC(O)N(R^{12e})-$ 、 $-N(R^{12e})C(O)-$ 、 $-N(R^{12e})SO_2-$ 、 $-N(R^{12e})C(O)O-$ 、 $-N(R^{12e})C(O)N(R^{12e})-$ 、 $-N(R^{12e})SO_2N(R^{12e})-$ 、 $-OC(O)-$ 、または $-C(O)N(R^{12e})-O-$ であり、および 50

T_2 は任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキレン鎖であり、ここでアルキレン鎖は、 $-N(R^{13})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^{13})-$ 、 $-S(O)_2N(R^{13})-$ 、 $-OC(O)N(R^{13})-$ 、 $-N(R^{13})C(O)-$ 、 $-N(R^{13})SO_2-$ 、 $-N(R^{13})C(O)O-$ 、 $-N(R^{13})C(O)N(R^{13})-$ 、 $-N(R^{13})S(O)_2N(R^{13})-$ 、 $-OC(O)-$ 、または $-C(O)N(R^{13})-O-$ によって任意に割り込まれ、または T_2 若しくはその部分は任意に置換される 3～7 員の脂環式またはヘテロシクリル環の部分を任意に形成し、ここで R^{13} は水素または任意に置換される $C_1 - 4$ 脂肪族基であり、

n は 0～4 であり、

10

R^{12} は水素、ハロ、または $C_1 - 6$ 脂肪族、 $-C(O)N(R^{5a})_2$ 、3～10 員の脂環式、 $-N(R^{4b})_2$ 、 $-OR^{4a}$ 、または $-SR^{4a}$ から選択される任意に置換される基であり、

または R^2 および R^{12} は任意に置換される 3～10 員の脂環式を形成し、

W_1 は、 $-C(O)C(R^4)_2-$ 、 $-C(R^4)_2C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)NR^{4a}-$ 、 $-NR^{4a}C(O)-$ 、 $-C(=NR^{4b})C(R^4)_2-$ 、 $-C(R^4)_2C(=NR^{4b})-$ 、 $-C(=NR^{4b})O-$ 、 $-OC(=NR^{4b})-$ 、 $-C(=NR^{4b})NR^{4a}-$ 、 $-NR^{4a}C(=NR^{4b})-$ 、 $-S(O)C(R^4)_2-$ 、 $-C(R^4)_2S(O)-$ 、 $-S(O)O-$ 、 $-OS(O)-$ 、 $-S(O)NR^{4a}-$ 、 $-NR^{4a}S(O)-$ 、 $-S(O)_2C(R^4)_2-$ 、 $-C(R^4)_2S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2O-$ 、 $-OS(O)_2-$ 、 $-S(O)_2NR^{4a}-$ 、 $-NR^{4a}S(O)_2-$ 、 $-C(S)C(R^4)_2-$ 、 $-C(R^4)_2C(S)-$ 、 $-C(S)O-$ 、 $-OC(S)-$ 、 $-C(S)NR^{4a}-$ 、または $-NR^{4a}C(S)-$ から選択され、

20

W_2 は $-(C-W_3)_r$ であるか、または W_2 の任意の 2 つの出現は独立して $-C(R^5)=C(R^5)-$ であり、

ここで W_3 の各出現は独立して $-(R^5)_2$ または $=O$ であり、

r は 0～3 であり、

R^4 の各出現は独立して水素、ハロ、または任意に置換される $C_1 - 6$ 脂肪族または $-C(O)OR^{4c}$ であり、

30

R^{4a} の各出現は独立して水素または任意に置換される $C_1 - 6$ 脂肪族であり、

R^{4b} の各出現は独立して水素、または任意に置換される $C_1 - 6$ 脂肪族、 $-OR^{4c}$ 、または $-N(R^{4a})_2$ から選択される基であり、

R^{4c} の各出現は独立して水素または任意に置換される $C_1 - 6$ 脂肪族であり、

R^5 の各出現は独立して水素、ハロ、または $C_1 - 6$ 脂肪族、 $-C(O)N(R^{5a})_2$ 、3～10 員の脂環式、6～10 員のアリール、窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される 1～5 のヘテロ原子を有する 5～10 員のヘテロアリール、 $-N(R^{4b})_2$ 、 $-OR^{4a}$ 、または $-SR^{4a}$ から選択される任意に置換される基であり、

R^{5a} の各出現は独立して水素または任意に置換される $C_1 - 6$ 脂肪族であり、

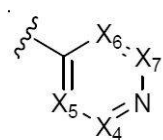
HY は以下の構造式から選択される任意に置換される基であり、

40

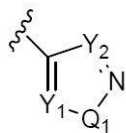
【0028】

【化16-1】

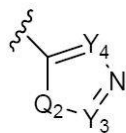
【化16】



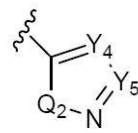
A、



B、



C、または



D

ここで X_4 、 X_5 、 X_6 、および X_7 の各出現は独立して $-CR^{10}$ または N であり、ただし X_4 、 X_5 、 X_6 、および X_7 のうちの 2 つより多い出現が N であることはなく、 Q_1 および Q_2 の各出現は独立して S 、 O または $-NR^6$ であり、

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 、および Y_5 の各出現は独立して $-CR^{10}$ または N であり、または、 X_4 および X_5 、 X_6 および X_7 、 Y_1 および Q_1 、 Y_3 および Q_2 、または Y_4 および Y_5 の 2 つの隣接する出現は、それらが結合される原子と一緒にあって、5～6 員のアリール、または窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される 1～5 のヘテロ原子を有する 5～6 員のヘテロアリールから選択される任意に置換される縮合基を形成し、

ここで R^{10} は $-R^{10b}$ 、 $-V_1-R^{10c}$ 、 $-T_1-R^{10b}$ 、または $-V_1-T_1-R^{10b}$ であり、

V_1 は $-NR^7-$ 、 $-NR^7-C(O)-$ 、 $-NR^7-C(S)-$ 、 $-NR^7-C(NR^7)-$ 、 $-NR^7C(O)OR^{10a}-$ 、 $-NR^7C(O)NR^7-$ 、 $-NR^7C(O)SR^{10a}-$ 、 $-NR^7C(S)OR^{10a}-$ 、 $-NR^7C(S)NR^7-$ 、 $-NR^7C(S)SR^{10a}-$ 、 $-NR^7C(NR^7)OR^{10a}-$ 、 $-NR^7C(NR^7)NR^7-$ 、 $-NR^7S(O)_2-$ 、 $-NR^7S(O)_2NR^7-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-C(O)NR^7-$ 、 $-C(O)NR^7O-$ 、 $-SO_2-$ 、または $-SO_2NR^7-$ であり、

R^{10a} の各出現は独立して水素、または C_{1-6} 脂肪族、3～10 員の脂環式、窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される 1～5 のヘテロ原子を有する 4～10 員のヘテロシクリル、6～10 員のアリール、または窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される 1～5 のヘテロ原子を有する 5～10 員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であり、

T_1 は任意に置換される C_1-C_6 アルキレン鎖であり、ここでアルキレン鎖は、 $-N(R^7)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^7)-$ 、 $-S(O)_2N(R^7)-$ 、 $-OC(O)N(R^7)-$ 、 $-N(R^7)C(O)-$ 、 $-N(R^7)SO_2-$ 、 $-N(R^{10a})C(O)O-$ 、 $-NR^{10a}C(O)N(R^{10a})-$ 、 $-N(R^{10a})S(O)_2N(R^{10a})-$ 、 $-OC(O)-$ 、または $-C(O)N(R^7)-O-$ によって任意に割り込まれ、または T_1 は任意に置換される 3～7 員の脂環式またはヘテロシクリル環の部分形成し、

R^{10b} の各出現は独立して水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^7)_2$ 、 $-OR^{10a}$ 、 $-SR^{10a}$ 、 $-S(O)_2R^{10a}$ 、 $-C(O)R^{10a}$ 、 $-C(O)OR^{10a}$ 、 $-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-S(O)_2N(R^7)_2$ 、 $-OC(O)N(R^7)_2$ 、 $-N(R^7)C(O)R^{10a}$ 、 $-N(R^7)SO_2R^{10a}$ 、 $-N(R^7)C(O)OR^{10a}$ 、 $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$ 、または $-N(R^7)SO_2N(R^7)_2$ 、または C_{1-6} 脂肪族、3～10 員の脂環式、窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される 1～5 のヘテロ原子を有する 4～10 員のヘテロシクリル、6～10 員のアリール、または窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される 1～5 のヘテロ原子を有する 5～10 員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であり、

R^{10c} の各出現は独立して水素、または C_{1-6} 脂肪族、3～10 員の脂環式、窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される 1～5 のヘテロ原子を有する 4～10 員のヘテロシクリル、6～10 員のアリール、または窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される 1～5 のヘテロ原子を有する 5～10 員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であり、または

R^7 および R^{10c} は、それらが結合される窒素原子と一緒にあって、窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される 0～1 の追加のヘテロ原子を有する任意に置換される 4～7 員のヘテロシクリル環を形成し、

R^7 の各出現は独立して水素、 $-C(O)R^{7a}$ 、 $-CO_2R^{7a}$ 、 $-C(O)N(R^{7a})_2$ 、 $-C(O)N(R^{7a})-OR^{7a}$ 、 $-SO_2R^{7a}$ 、 $-SO_2N(R^{7a})_2$ 、または C_{1-6} 脂肪族、3～10 員の脂環式、窒素、酸素若しくは硫黄から独立して

10

20

30

40

50

選択される 1～5 のヘテロ原子を有する 4～10 員のヘテロシクリル、6～10 員のアリール、または窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される 1～5 のヘテロ原子を有する 5～10 員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であり、

ここで R^{7a} の各出現は独立して水素、または C_{1-6} 脂肪族、3～10 員の脂環式、窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される 1～5 のヘテロ原子を有する 4～10 員のヘテロシクリル、6～10 員のアリール、または窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される 1～5 のヘテロ原子を有する 5～10 員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であり、

R^6 の各出現は独立して水素、 $-C(O)R^{6a}$ 、 $-CO_2R^{6a}$ 、 $-C(O)N(R^{6b})_2$ 、 $-SO_2R^{6a}$ 、 $-SO_2N(R^{6b})_2$ 、または C_{1-6} 脂肪族、3～10 員の脂環式、窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される 1～5 のヘテロ原子を有する 4～10 員のヘテロシクリル、6～10 員のアリール、または窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される 1～5 のヘテロ原子を有する 5～10 員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であり、

ここで R^{6a} の各出現は独立して水素、または C_{1-6} 脂肪族、3～10 員の脂環式、窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される 1～5 のヘテロ原子を有する 4～10 員のヘテロシクリル、6～10 員のアリール、または窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される 1～5 のヘテロ原子を有する 5～10 員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であり、

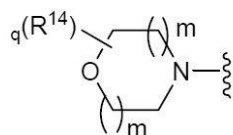
ここで R^{6b} の各出現は独立して水素、または C_{1-6} 脂肪族、3～10 員の脂環式、窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される 1～5 のヘテロ原子を有する 4～10 員のヘテロシクリル、6～10 員のアリール、または窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される 1～5 のヘテロ原子を有する 5～10 員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であるか、または R^{6b} の 2 つの出現はそれらが結合される窒素原子と一緒にあって、窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される 1～5 のヘテロ原子を有する 3～6 員のヘテロシクリル、または窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される 1～5 のヘテロ原子を有する 5～10 員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基を形成し、

または H Y は

【0029】

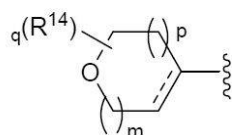
【化17-1】

【化17】



E

または



F

であり、

ここで R^{14} の各出現は独立して $-R^{14a}$ または $-T_1-R^{14d}$ であり、

R^{14a} の各出現は、原子価および安定性が許容できる範囲で独立してフッ素、 $=O$ 、 $=S$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-R^{14c}$ 、 $-N(R^{14b})_2$ 、 $-OR^{14b}$ 、 $-SR^{14c}$ 、 $-S(O)_2R^{14c}$ 、 $-C(O)R^{14b}$ 、 $-C(O)OR^{14b}$ 、 $-C(O)N(R^{14b})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{14b})_2$ 、 $-OC(O)N(R^{14b})_2$ 、 $-N(R^{14e})C(O)R^{14b}$ 、 $-N(R^{14e})SO_2R^{14c}$ 、 $-N(R^{14e})C(O)OR^{14b}$ 、 $-N(R^{14e})C(O)N(R^{14b})_2$ 、または $-N(R^{14e})SO_2N(R^{14b})_2$ であり、または R^{14b} の 2 つの出現は、それらが結合される窒素原子と一緒にあって、窒素、酸素、または硫黄から選択される 0～1 の追加のヘテロ原子を有する任意に置換される 4～7 員のヘテロシクリル環を形成し、

R^{14b} の各出現は独立して水素または $C_1 - C_6$ 脂肪族、3～10員の脂環式、窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する4～10員のヘテロシクリル、6～10員のアリール、または窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であり、

R^{14c} の各出現は独立して $C_1 - C_6$ 脂肪族、3～10員の脂環式、窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する4～10員のヘテロシクリル、6～10員のアリール、または窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であり、

R^{14d} の各出現は独立して水素、または3～10員の脂環式、窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する4～10員のヘテロシクリル、6～10員のアリール、または窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールからの任意に置換された基であり、

R^{14e} の各出現は独立して水素または任意に置換される $C_1 - 6$ 脂肪族基であり、および

T_1 は任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキレン鎖であり、ここでアルキレン鎖は、
 $-N(R^{14b})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^{14b})-$ 、 $-S(O)_2N(R^{14b})-$ 、 $-OC(O)N(R^{14b})-$ 、 $-N(R^{14b})C(O)-$ 、 $-N(R^{14b})SO_2-$ 、 $-N(R^{14b})C(O)O-$ 、 $-NR^{14b}C(O)N(R^{14b})-$ 、 $-N(R^{14b})S(O)_2N(R^{14b})-$ 、 $-OC(O)-$ 、または $-C(O)N(R^{14b})-O-$ によって任意に割り込まれ、または T_1 若しくはその部分は、任意に置換される3～7員の脂環式またはヘテロシクリル環の部分の任意に形成し、

q は0～6であり、

m は1または2であり、および

p は0、1、または2である。

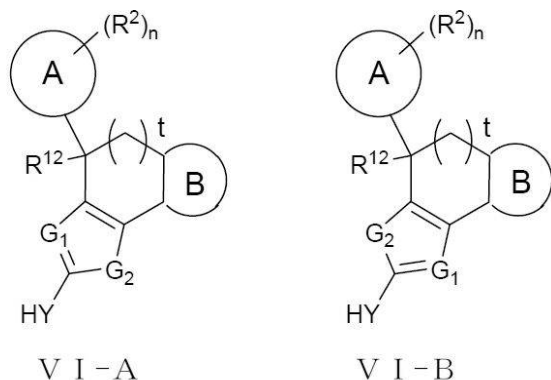
【0030】

もう1つ別の態様では、本発明の化合物は構造式VI-AまたはVI-Bによって示され、

【0031】

【化18-1】

【化18】



または薬剂的に許容される塩であり、式中

G_1 はNまたは CR^1 であり、ここで R^1 はH、 $-CN$ 、ハロゲン、または $C_1 - 6$ 脂肪族、3～10員の脂環式、または $-Z-R^{11}$ から選択される任意に置換される基であり、ここで

Z は任意に置換される $C_1 - 3$ アルキレン鎖、 $-O-$ 、 $-N(R^{1a})-$ 、 $-S-$ 、

—S(O)—、S(O)₂—、—C(O)—、—CO₂—、—C(O)NR^{1a}—、—N(R^{1a})C(O)—、—N(R^{1a})CO₂—、—S(O)₂NR^{1a}—、—N(R^{1a})S(O)₂—、—OC(O)N(R^{1a})—、—N(R^{1a})C(O)NR^{1a}—、—N(R^{1a})S(O)₂N(R^{1a})—、または—OC(O)—であり、

R^{1a}は水素または任意に置換されるC₁₋₄脂肪族であり、および

R¹¹は水素、またはC₁₋₆脂肪族、3～10員の脂環式、窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する4～10員のヘテロシクリル、または6～10員のアリール、または窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールであり、および

G₂はS、O、またはNR³であり、ここでR³は水素または任意に置換されるC₁₋₆脂肪族であり、

環Aは6～10員のアリール、または窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であり、

環Bは窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～3のヘテロ原子を有する5または6員のヘテロシクリル、または窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～3のヘテロ原子を有する5または6員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であり、ただし環Bには酸素または硫黄の出現が1つより多くなることはなく、

tは1～3であり、

R²の各出現は独立して—R^{12a}、—T₂—R^{12d}、または—V₂—T₂—R^{12d}であり、および

R^{12a}の各出現は独立してハロゲン、—CN、—NO₂、—R^{12c}、—N(R^{12b})₂、—OR^{12b}、—SR^{12c}、—S(O)₂R^{12c}、—C(O)R^{12b}、—C(O)OR^{12b}、—C(O)N(R^{12b})₂、—S(O)₂N(R^{12b})₂、—OC(O)N(R^{12b})₂、—N(R^{12e})C(O)R^{12b}、—N(R^{12e})SO₂R^{12c}、—N(R^{12e})C(O)OR^{12b}、—N(R^{12e})C(O)N(R^{12b})₂、または—N(R^{12e})SO₂N(R^{12b})₂であり、またはR^{12b}の2つの出現は、それらが結合される窒素原子と一緒に、窒素、酸素、若しくは硫黄から選択される0～1の追加のヘテロ原子を有する任意に置換される4～7員のヘテロシクリル環を形成し、

R^{12b}の各出現は独立して水素、またはC₁₋₆脂肪族、3～10員の脂環式、窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する4～10員のヘテロシクリル、6～10員のアリール、または窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であり、

R^{12c}の各出現は独立してC₁₋₆脂肪族、3～10員の脂環式、窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する4～10員のヘテロシクリル、6～10員のアリール、または窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であり、

R^{12d}の各出現は独立して水素、または3～10員の脂環式、窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する4～10員のヘテロシクリル、6～10員のアリール、または窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールから任意に置換され、

R^{12e}の各出現は独立して水素または任意に置換されるC₁₋₆脂肪族基であり、

V₂の各出現は独立して—N(R^{12e})—、—O—、—S—、—S(O)—、—S(O)₂—、—C(O)—、—C(O)O—、—C(O)N(R^{12e})—、—S(O)₂N(R^{12e})—、—OC(O)N(R^{12e})—、—N(R^{12e})C(O)—、—N(R^{12e})SO₂—、—N(R^{12e})C(O)O—、—N(R^{12e})C(O)N(R^{12e})—、—N(R^{12e})SO₂N(R^{12e})—、—OC(O)—、または—

10

20

30

40

50

C(O)N(R^{1 2 e})—O—であり、および

T₂は任意に置換されるC₁—C₆アルキレン鎖であり、ここでアルキレン鎖は、—N(R^{1 3})—、—O—、—S—、—S(O)—、—S(O)₂—、—C(O)—、—C(O)O—、—C(O)N(R^{1 3})—、—S(O)₂N(R^{1 3})—、—OC(O)N(R^{1 3})—、—N(R^{1 3})C(O)—、—N(R^{1 3})SO₂—、—N(R^{1 3})C(O)O—、—N(R^{1 3})C(O)N(R^{1 3})—、—N(R^{1 3})S(O)₂N(R^{1 3})—、—OC(O)—、または—C(O)N(R^{1 3})—O—によって任意に割り込まれ、またはT₂若しくはその部分は、任意に置換される3～7員の脂環式またはヘテロシクリル環を任意に形成し、ここでR^{1 3}は水素または任意に置換されるC₁—₄脂肪族基であり、

10

nは0～4であり、

R^{1 2}は水素、ハロ、またはC₁—₆脂肪族、—C(O)N(R^{5 a})₂、3～10員の脂環式、—N(R^{4 b})₂、—OR^{4 a}、または—SR^{4 a}から選択される任意に置換される基であり、

またはR²およびR^{1 2}は任意に置換される3～10員の脂環式を形成し、

R^{4 a}の各出現は独立して水素または任意に置換されるC₁—₆脂肪族であり、

R^{4 b}の各出現は独立して水素、または任意に置換されるC₁—₆脂肪族、—OR^{4 c}、または—N(R^{4 a})₂から選択される基であり、

R^{4 c}の各出現は独立して水素または任意に置換されるC₁—₆脂肪族であり、

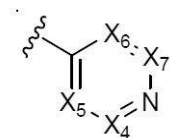
HYは以下に示す構造式から選択される任意に置換される基であり、

20

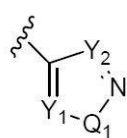
【0032】

【化19-1】

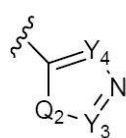
【化19】



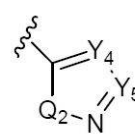
A、



B、



C、または



D

30

ここでX₄、X₅、X₆、およびX₇の各出現は独立して—CR^{1 0}またはNであり、ただしX₄、X₅、X₆、およびX₇のうちの2つより多い出現がNであることはなく、

Q₁およびQ₂の各出現は独立してS、Oまたは—NR⁶であり、

Y₁、Y₂、Y₃、Y₄、およびY₅の各出現は独立して—CR^{1 0}またはNであり、

またはX₄およびX₅、X₆およびX₇、Y₁およびQ₁、Y₃およびQ₂、またはY₄およびY₅の2つの隣接する出現は、それらが結合する原子と一緒にあって、5～6員のアリール、または窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～6員のヘテロアリールから選択される任意に置換される縮合基を形成し、

ここでR^{1 0}は—R^{1 0 b}、—V₁—R^{1 0 c}、—T₁—R^{1 0 b}、または—V₁—T₁—R^{1 0 b}であり、ここで

40

V₁は—NR⁷—、—NR⁷—C(O)—、—NR⁷—C(S)—、—NR⁷—C(NR⁷)—、—NR⁷—C(O)OR^{1 0 a}—、—NR⁷—C(O)NR⁷—、—NR⁷—C(O)SR^{1 0 a}—、—NR⁷—C(S)OR^{1 0 a}—、—NR⁷—C(S)NR⁷—、—NR⁷—C(S)SR^{1 0 a}—、—NR⁷—C(NR⁷)OR^{1 0 a}—、—NR⁷—C(NR⁷)NR⁷—、—NR⁷—S(O)₂—、—NR⁷—S(O)₂NR⁷—、—C(O)—、—CO₂—、—C(O)NR⁷—、—C(O)NR⁷O—、—SO₂—、または—SO₂NR⁷—であり、

R^{1 0 a}の各出現は独立して水素、またはC₁—₆脂肪族、3～10員の脂環式、窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する4～10員

50

のヘテロシクリル、6～10員のアリール、または窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であり、

T_1 は任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキレン鎖であり、ここでアルキレン鎖は、 $-N(R^7)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^7)-$ 、 $-S(O)_2N(R^7)-$ 、 $-OC(O)N(R^7)-$ 、 $-N(R^7)C(O)-$ 、 $-N(R^7)SO_2-$ 、 $-N(R^{10a})C(O)O-$ 、 $-NR^{10a}C(O)N(R^{10a})-$ 、 $-N(R^{10a})S(O)_2N(R^{10a})-$ 、 $-OC(O)-$ 、または $-C(O)N(R^7)-O-$ によって任意に割り込まれ、または T_1 は任意に置換される3～7員の脂環式またはヘテロシクリル環の部分形成し、

R^{10b} の各出現は独立して水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^7)_2$ 、 $-OR^{10a}$ 、 $-SR^{10a}$ 、 $-S(O)_2R^{10a}$ 、 $-C(O)R^{10a}$ 、 $-C(O)OR^{10a}$ 、 $-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-S(O)_2N(R^7)_2$ 、 $-OC(O)N(R^7)_2$ 、 $-N(R^7)C(O)R^{10a}$ 、 $-N(R^7)SO_2R^{10a}$ 、 $-N(R^7)C(O)OR^{10a}$ 、 $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$ 、または $-N(R^7)SO_2N(R^7)_2$ 、または $C_1 - 6$ 脂肪族、3～10員の脂環式、窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する4～10員のヘテロシクリル、6～10員のアリール、または窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であり、

R^{10c} の各出現は独立して水素、または $C_1 - 6$ 脂肪族、3～10員の脂環式、窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する4～10員のヘテロシクリル、6～10員のアリール、または窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であり、または

R^7 および R^{10c} は、それらが結合される窒素原子と一緒にあって、窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される0～1の追加のヘテロ原子を有する任意に置換される4～7員のヘテロシクリル環を形成し、

R^7 の各出現は独立して水素、 $-C(O)R^{7a}$ 、 $-CO_2R^{7a}$ 、 $-C(O)N(R^{7a})_2$ 、 $-C(O)N(R^{7a})-OR^{7a}$ 、 $-SO_2R^{7a}$ 、 $-SO_2N(R^{7a})_2$ 、または $C_1 - 6$ 脂肪族、3～10員の脂環式、窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する4～10員のヘテロシクリル、6～10員のアリール、または窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であり、

ここで R^{7a} の各出現は独立して水素、または $C_1 - 6$ 脂肪族、3～10員の脂環式、窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する4～10員のヘテロシクリル、6～10員のアリール、または窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であり、

R^6 の各出現は独立して水素、 $-C(O)R^{6a}$ 、 $-CO_2R^{6a}$ 、 $-C(O)N(R^{6b})_2$ 、 $-SO_2R^{6a}$ 、 $-SO_2N(R^{6b})_2$ 、または $C_1 - 6$ 脂肪族、3～10員の脂環式、窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する4～10員のヘテロシクリル、6～10員のアリール、または窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であり、

ここで R^{6a} の各出現は独立して水素、または $C_1 - 6$ 脂肪族、3～10員の脂環式、窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する4～10員のヘテロシクリル、6～10員のアリール、または窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であり、

R^{6b} の各出現は独立して水素、または $C_1 - 6$ 脂肪族、3～10員の脂環式、窒素

10

20

30

40

50

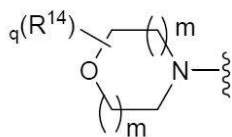
、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する4～10員のヘテロシクリル、6～10員のアリール、または窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であるか、または R^{6b} の2つの出現はそれらが結合される窒素原子と一緒にあって、窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する3～6員のヘテロシクリル、または窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基を形成し、

またはHYは

【0033】

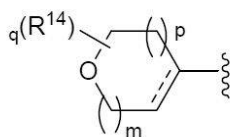
【化20-1】

【化20】



E

または



F

であり、

ここで R^{14} の各出現は独立して $-R^{14a}$ または $-T_1-R^{14d}$ であり、ここで

R^{14a} の各出現は、原子価および安定性が許容できる範囲で独立してフッ素、 $=O$ 、 $=S$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-R^{14c}$ 、 $-N(R^{14b})_2$ 、 $-OR^{14b}$ 、 $-SR^{14c}$ 、 $-S(O)_2R^{14c}$ 、 $-C(O)R^{14b}$ 、 $-C(O)OR^{14b}$ 、 $-C(O)N(R^{14b})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{14b})_2$ 、 $-OC(O)N(R^{14b})_2$ 、 $-N(R^{14e})C(O)R^{14b}$ 、 $-N(R^{14e})SO_2R^{14c}$ 、 $-N(R^{14e})C(O)OR^{14b}$ 、 $-N(R^{14e})C(O)N(R^{14b})_2$ 、または $-N(R^{14e})SO_2N(R^{14b})_2$ であるか、または R^{14b} の2つの出現は、それらが結合される窒素原子と一緒にあって、窒素、酸素、または硫黄から選択される0～1の追加のヘテロ原子を有する任意に置換される4～7員のヘテロシクリル環を形成し、

R^{14b} の各出現は独立して水素、または C_1-C_6 脂肪族、3～10員の脂環式、窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する4～10員のヘテロシクリル、6～10員のアリール、または窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であり、

R^{14c} の各出現は独立して C_1-C_6 脂肪族、3～10員の脂環式、窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する4～10員のヘテロシクリル、6～10員のアリール、または窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であり、

R^{14d} の各出現は独立して水素、または3～10員の脂環式、窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する4～10員のヘテロシクリル、6～10員のアリール、または窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールから任意に置換され、

R^{14e} の各出現は独立して水素または任意に置換される C_1-C_6 脂肪族基であり、および

T_1 は任意に置換される C_1-C_6 アルキレン鎖であり、ここでアルキレン鎖は、 $-N(R^{14b})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^{14b})-$ 、 $-S(O)_2N(R^{14b})-$ 、 $-OC-$

10

20

30

40

50

O) N (R^{1 4 b}) —、—N (R^{1 4 b}) C (O) —、—N (R^{1 4 b}) S O₂ —、—N (R^{1 4 b}) C (O) O —、—N R^{1 4 b} C (O) N (R^{1 4 b}) —、—N (R^{1 4 b}) S (O)₂ N (R^{1 4 b}) —、—O C (O) —、または—C (O) N (R^{1 4 b}) —O—
 によって任意に割り込まれ、または T₁ 若しくはその部分は、任意に置換される 3～7 員の脂環式またはヘテロシクリル環の部分任意に形成し、

q は 0～6 であり、

m は 1 または 2 であり、および

p は 0、1、または 2 である。

【0034】

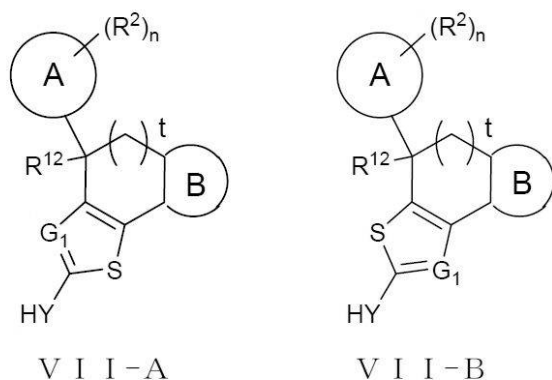
もう 1 つ別の態様では、本発明の化合物は構造式 V I I — A または V I I — B によって示され、

10

【0035】

【化 2 1 — 1】

【化 2 1】



20

または薬剤的に許容される塩であり、式中

G₁ は N または C R¹ であり、ここで R¹ は H、—C N、ハロゲン、または C₁ — 6 脂肪族、3～10 員の脂環式、または —Z—R^{1 1} から選択される任意に置換される基であり、ここで

30

Z は任意に置換される C₁ — 3 アルキレン鎖、—O—、—N (R^{1 a}) —、—S—、—S (O) —、S (O)₂ —、—C (O) —、—C O₂ —、—C (O) N R^{1 a} —、—N (R^{1 a}) C (O) —、—N (R^{1 a}) C O₂ —、—S (O)₂ N R^{1 a} —、—N (R^{1 a}) S (O)₂ —、—O C (O) N (R^{1 a}) —、—N (R^{1 a}) C (O) N R^{1 a} —、—N (R^{1 a}) S (O)₂ N (R^{1 a}) —、または—O C (O) —から選択され、

R^{1 a} は水素または任意に置換される C₁ — 4 脂肪族であり、および

R^{1 1} は水素、または C₁ — 6 脂肪族、3～10 員の脂環式、窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される 1～5 のヘテロ原子を有する 4～10 員のヘテロシクリル、または 6～10 員のアリール、または窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される 1～5 のヘテロ原子を有する 5～10 員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であり、および

40

環 A は 6～10 員のアリール、または窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される 1～5 のヘテロ原子を有する 5～10 員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であり、

環 B は窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される 1～3 のヘテロ原子を有する 5 または 6 員のヘテロシクリル、または窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される 1～3 のヘテロ原子を有する 5 または 6 員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であり、ただし環 B には酸素または硫黄の出現が 1 つより多くなることはなく、

t は 1～3 であり、

R² の各出現は独立して—R^{1 2 a}、—T₂—R^{1 2 d}、または—V₂—T₂—R^{1 2}

50

^dであり、および

$R^{1\ 2\ a}$ の各出現は独立してハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-R^{1\ 2\ c}$ 、 $-N(R^{1\ 2\ b})_2$ 、 $-OR^{1\ 2\ b}$ 、 $-SR^{1\ 2\ c}$ 、 $-S(O)_2R^{1\ 2\ c}$ 、 $-C(O)R^{1\ 2\ b}$ 、 $-C(O)OR^{1\ 2\ b}$ 、 $-C(O)N(R^{1\ 2\ b})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{1\ 2\ b})_2$ 、 $-OC(O)N(R^{1\ 2\ b})_2$ 、 $-N(R^{1\ 2\ e})C(O)R^{1\ 2\ b}$ 、 $-N(R^{1\ 2\ e})SO_2R^{1\ 2\ c}$ 、 $-N(R^{1\ 2\ e})C(O)OR^{1\ 2\ b}$ 、 $-N(R^{1\ 2\ e})C(O)N(R^{1\ 2\ b})_2$ 、または $-N(R^{1\ 2\ e})SO_2N(R^{1\ 2\ b})_2$ であり、または $R^{1\ 2\ b}$ の2つの出現は、それらが結合される窒素原子と一緒に、窒素、酸素、若しくは硫黄から選択される0～1の追加のヘテロ原子を有する任意に置換される4～7員のヘテロシクリル環を形成し、

$R^{1\ 2\ b}$ の各出現は独立して水素、または $C_1 - C_6$ 脂肪族、3～10員の脂環式、窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する4～10員のヘテロシクリル、6～10員のアリール、または窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であり、

$R^{1\ 2\ c}$ の各出現は独立して $C_1 - C_6$ 脂肪族、3～10員の脂環式、窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する4～10員のヘテロシクリル、6～10員のアリール、または窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であり、

$R^{1\ 2\ d}$ の各出現は独立して水素、または3～10員の脂環式、窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する4～10員のヘテロシクリル、6～10員のアリール、窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールから任意に置換され、

$R^{1\ 2\ e}$ の各出現は独立して水素または任意に置換される $C_1 - C_6$ 脂肪族基であり、
 V_2 の各出現は独立して $-N(R^{1\ 2\ e})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^{1\ 2\ e})-$ 、 $-S(O)_2N(R^{1\ 2\ e})-$ 、 $-OC(O)N(R^{1\ 2\ e})-$ 、 $-N(R^{1\ 2\ e})C(O)-$ 、 $-N(R^{1\ 2\ e})SO_2-$ 、 $-N(R^{1\ 2\ e})C(O)O-$ 、 $-N(R^{1\ 2\ e})C(O)N(R^{1\ 2\ e})-$ 、 $-N(R^{1\ 2\ e})SO_2N(R^{1\ 2\ e})-$ 、 $-OC(O)-$ 、または $-C(O)N(R^{1\ 2\ e})-O-$ であり、および

T_2 は任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキレン鎖であり、ここでアルキレン鎖は、 $-N(R^{1\ 3})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^{1\ 3})-$ 、 $-S(O)_2N(R^{1\ 3})-$ 、 $-OC(O)N(R^{1\ 3})-$ 、 $-N(R^{1\ 3})C(O)-$ 、 $-N(R^{1\ 3})SO_2-$ 、 $-N(R^{1\ 3})C(O)O-$ 、 $-N(R^{1\ 3})C(O)N(R^{1\ 3})-$ 、 $-N(R^{1\ 3})S(O)_2N(R^{1\ 3})-$ 、 $-OC(O)-$ 、または $-C(O)N(R^{1\ 3})-O-$ によって任意に割り込まれ、または T_2 若しくはその部分は、任意に置換される3～7員の脂環式またはヘテロシクリル環の部分を任意に形成し、ここで $R^{1\ 3}$ は水素または任意に置換される $C_1 - C_4$ 脂肪族基であり、

n は0～4であり、

$R^{1\ 2}$ は水素、ハロ、または $C_1 - C_6$ 脂肪族、 $-C(O)N(R^{5\ a})_2$ 、3～10員の脂環式、 $-N(R^{4\ b})_2$ 、 $-OR^{4\ a}$ 、または $-SR^{4\ a}$ から選択される任意に置換される基であり、

または R^2 および $R^{1\ 2}$ は任意に置換される3～10員の脂環式であり、

$R^{4\ a}$ の各出現は独立して水素または任意に置換される $C_1 - C_6$ 脂肪族であり、

$R^{4\ b}$ の各出現は独立して水素、または任意に置換される $C_1 - C_6$ 脂肪族、 $-OR^{4\ c}$ 、または $-N(R^{4\ a})_2$ から選択される基であり、

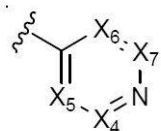
$R^{4\ c}$ の各出現は独立して水素または任意に置換される $C_1 - C_6$ 脂肪族であり、

HY は以下の構造式から選択される任意に置換される基であり、

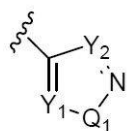
【0036】

【化22-1】

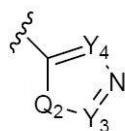
【化22】



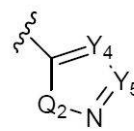
A、



B、



C、または



D

10

ここで X_4 、 X_5 、 X_6 、および X_7 の各出現は独立して $-CR^{10}$ または N であり、ただし X_4 、 X_5 、 X_6 、および X_7 のうちの2つより多い出現が N であることはなく、 Q_1 および Q_2 の各出現は独立して S 、 O または $-NR^6$ であり、

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 、および Y_5 の各出現は独立して $-CR^{10}$ または N であり、または X_4 および X_5 、 X_6 および X_7 、 Y_1 および Q_1 、 Y_3 および Q_2 、または Y_4 および Y_5 の2つの隣接する出現は、それらが結合する原子と一緒に、5～6員のアリール、または窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～6員のヘテロアリールから選択される任意に置換される縮合基を形成し、

ここで R^{10} は $-R^{10b}$ 、 $-V_1-R^{10c}$ 、 $-T_1-R^{10b}$ 、または $-V_1-T_1-R^{10b}$ であり、ここで 20

V_1 は $-NR^7-$ 、 $-NR^7-C(O)-$ 、 $-NR^7-C(S)-$ 、 $-NR^7-C(NR^7)-$ 、 $-NR^7C(O)OR^{10a}-$ 、 $-NR^7C(O)NR^7-$ 、 $-NR^7C(O)SR^{10a}-$ 、 $-NR^7C(S)OR^{10a}-$ 、 $-NR^7C(S)NR^7-$ 、 $-NR^7C(S)SR^{10a}-$ 、 $-NR^7C(NR^7)OR^{10a}-$ 、 $-NR^7C(NR^7)NR^7-$ 、 $-NR^7S(O)_2-$ 、 $-NR^7S(O)_2NR^7-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-C(O)NR^7-$ 、 $-C(O)NR^7O-$ 、 $-SO_2-$ 、または $-SO_2NR^7-$ であり、

R^{10a} の各出現は独立して水素、または C_{1-6} 脂肪族、3～10員の脂環式、窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する4～10員のヘテロシクリル、6～10員のアリール、または窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であり、 30

T_1 は任意に置換される C_{1-6} アルキレン鎖であり、ここでアルキレン鎖は、 $-N(R^7)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^7)-$ 、 $-S(O)_2N(R^7)-$ 、 $-OC(O)N(R^7)-$ 、 $-N(R^7)C(O)-$ 、 $-N(R^7)SO_2-$ 、 $-N(R^{10a})C(O)O-$ 、 $-NR^{10a}C(O)N(R^{10a})-$ 、 $-N(R^{10a})S(O)_2N(R^{10a})-$ 、 $-OC(O)-$ 、または $-C(O)N(R^7)-O-$ によって任意に割り込まれ、または T_1 は任意に置換される3～7員の脂環式またはヘテロシクリル環の部分形成し、 40

R^{10b} の各出現は独立して水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^7)_2$ 、 $-OR^{10a}$ 、 $-SR^{10a}$ 、 $-S(O)_2R^{10a}$ 、 $-C(O)R^{10a}$ 、 $-C(O)OR^{10a}$ 、 $-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-S(O)_2N(R^7)_2$ 、 $-OC(O)N(R^7)_2$ 、 $-N(R^7)C(O)R^{10a}$ 、 $-N(R^7)SO_2R^{10a}$ 、 $-N(R^7)C(O)OR^{10a}$ 、 $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$ 、または $-N(R^7)SO_2N(R^7)_2$ 、または C_{1-6} 脂肪族、3～10員の脂環式、窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する4～10員のヘテロシクリル、6～10員のアリール、または窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であり、

R^{10c} の各出現は独立して水素、または C_{1-6} 脂肪族、3～10員の脂環式、窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であり、 50

素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する4～10員のヘテロシクリル、6～10員のアリール、または窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であり、または

R^7 および R^{10c} は、それらが結合される窒素原子と一緒に、窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される0～1の追加のヘテロ原子を有する任意に置換される4～7員のヘテロシクリル環を形成し、

R^7 の各出現は独立して水素、 $-C(O)R^{7a}$ 、 $-CO_2R^{7a}$ 、 $-C(O)N(R^{7a})_2$ 、 $-C(O)N(R^{7a})-OR^{7a}$ 、 $-SO_2R^{7a}$ 、 $-SO_2N(R^{7a})_2$ 、または C_{1-6} 脂肪族、3～10員の脂環式、窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する4～10員のヘテロシクリル、6～10員のアリール、または窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であり、

ここで R^{7a} の各出現は独立して水素、または C_{1-6} 脂肪族、3～10員の脂環式、窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する4～10員のヘテロシクリル、6～10員のアリール、または窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であり、

R^6 の各出現は独立して水素、 $-C(O)R^{6a}$ 、 $-CO_2R^{6a}$ 、 $-C(O)N(R^{6b})_2$ 、 $-SO_2R^{6a}$ 、 $-SO_2N(R^{6b})_2$ 、または C_{1-6} 脂肪族、3～10員の脂環式、窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する4～10員のヘテロシクリル、6～10員のアリール、または窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であり、

ここで R^{6a} の各出現は独立して水素、または C_{1-6} 脂肪族、3～10員の脂環式、窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する4～10員のヘテロシクリル、6～10員のアリール、または窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であり、および

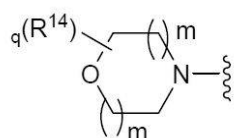
R^{6b} の各出現は独立して水素、または C_{1-6} 脂肪族、3～10員の脂環式、窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する4～10員のヘテロシクリル、6～10員のアリール、または窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であるか、または R^{6b} の2つの出現はそれらが結合される窒素原子と一緒に、窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する3～6員のヘテロシクリル、または窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基を形成し、

または HY は

【0037】

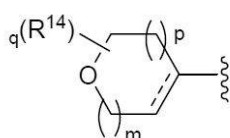
【化23-1】

【化23】



E

または



F

であり、

ここで R^{14} の各出現は独立して $-R^{14a}$ または $-T_1 - R^{14d}$ であり、ここで

R^{14a} の各出現は、原子価および安定性が許容できる範囲で独立してフッ素、 $=O$ 、 $=S$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-R^{14c}$ 、 $-N(R^{14b})_2$ 、 $-OR^{14b}$ 、 $-SR^{14c}$ 、 $-S(O)_2 R^{14c}$ 、 $-C(O)R^{14b}$ 、 $-C(O)OR^{14b}$ 、 $-C(O)N(R^{14b})_2$ 、 $-S(O)_2 N(R^{14b})_2$ 、 $-OC(O)N(R^{14b})_2$ 、 $-N(R^{14e})C(O)R^{14b}$ 、 $-N(R^{14e})SO_2 R^{14c}$ 、 $-N(R^{14e})C(O)OR^{14b}$ 、 $-N(R^{14e})C(O)N(R^{14b})_2$ 、または $-N(R^{14e})SO_2 N(R^{14b})_2$ であるか、 R^{14b} の2つの出現は、それらが結合される窒素原子と一緒にあって、窒素、酸素、または硫黄から選択される0～1の追加のヘテロ原子を有する任意に置換される4～7員のヘテロシクリル環を形成し、

10

R^{14b} の各出現は独立して水素、または $C_1 - C_6$ 脂肪族、3～10員の脂環式、窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する4～10員のヘテロシクリル、6～10員のアリール、または窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であり、

R^{14c} の各出現は独立して $C_1 - C_6$ 脂肪族、3～10員の脂環式、窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する4～10員のヘテロシクリル、6～10員のアリール、または窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であり、

20

R^{14d} の各出現は独立して水素、または3～10員の脂環式、窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する4～10員のヘテロシクリル、6～10員のアリール、または窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールから任意に置換され、

R^{14e} の各出現は独立して水素または任意に置換される $C_1 - C_6$ 脂肪族基であり、および

T_1 は任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキレン鎖であり、ここでアルキレン鎖は、 $-N(R^{14b})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^{14b})-$ 、 $-S(O)_2 N(R^{14b})-$ 、 $-OC(O)N(R^{14b})-$ 、 $-N(R^{14b})C(O)-$ 、 $-N(R^{14b})SO_2-$ 、 $-N(R^{14b})C(O)O-$ 、 $-NR^{14b}C(O)N(R^{14b})-$ 、 $-N(R^{14b})S(O)_2 N(R^{14b})-$ 、 $-OC(O)-$ 、または $-C(O)N(R^{14b})-O-$ によって任意に割り込まれ、または T_1 若しくはその部分は、任意に置換される3～7員の脂環式またはヘテロシクリル環の部分を任意に形成し、

30

q は0～6であり、

p は0、1、または2である。

【0038】

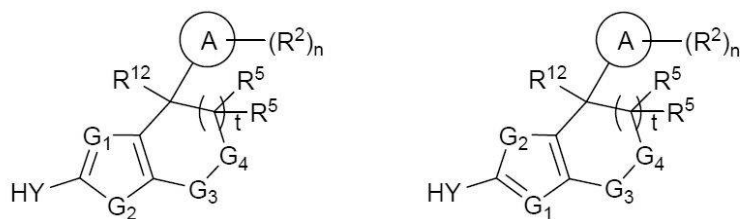
もう1つ別の態様では、本発明の化合物は構造式VII-AまたはVII-Bによって示され、

【0039】

40

【化 2 4 - 1】

【化 2 4】



VIII-A または VIII-B

10

または薬剤的に許容される塩であって、式中

G_1 は N または CR^1 であり、ここで R^1 は H、 $-CN$ 、ハロゲン、または C_{1-6} 脂肪族、3～10員の脂環式、または $-Z-R^{11}$ から選択される任意に置換される基であり、

Z は任意に置換される C_{1-3} アルキレン鎖、 $-O-$ 、 $-N(R^{1a})-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-C(O)NR^{1a}-$ 、 $-N(R^{1a})C(O)-$ 、 $-N(R^{1a})CO_2-$ 、 $-S(O)_2NR^{1a}-$ 、 $-N(R^{1a})S(O)_2-$ 、 $-OC(O)N(R^{1a})-$ 、 $-N(R^{1a})C(O)NR^{1a}-$ 、 $-N(R^{1a})S(O)_2N(R^{1a})-$ 、または $-OC(O)-$ であり、

20

R^{1a} は水素または任意に置換される C_{1-4} 脂肪族であり、および

R^{11} は水素、または C_{1-6} 脂肪族、3～10員の脂環式、窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する4～10員のヘテロシクリル、または6～10員のアリール、または窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であり、および

G_2 は S、Se、O、または NR^3 であり、ここで R^3 は水素または任意に置換される C_{1-6} 脂肪族であり、

G_3 は $C=O$ または SO_2 であり、

G_4 は O または NR^{4a} であり、ここで R^{4a} は水素または任意に置換される C_{1-6} 脂肪族であり、

30

環 A は 6～10員のアリール、または窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であり、

R^2 の各出現は独立して $-R^{12a}$ 、 $-T_2-R^{12d}$ 、または $-V_2-T_2-R^{12d}$ であり、および

R^{12a} の各出現は独立してハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-R^{12c}$ 、 $-N(R^{12b})_2$ 、 $-OR^{12b}$ 、 $-SR^{12c}$ 、 $-S(O)_2R^{12c}$ 、 $-C(O)R^{12b}$ 、 $-C(O)OR^{12b}$ 、 $-C(O)N(R^{12b})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{12b})_2$ 、 $-OC(O)N(R^{12b})_2$ 、 $-N(R^{12e})C(O)R^{12b}$ 、 $-N(R^{12e})SO_2R^{12c}$ 、 $-N(R^{12e})C(O)OR^{12b}$ 、 $-N(R^{12e})C(O)N(R^{12b})_2$ 、または $-N(R^{12e})SO_2N(R^{12b})_2$ であり、または R^{12b} の2つの出現は、それらが結合される窒素原子と一緒に、窒素、酸素、若しくは硫黄から選択される0～1の追加のヘテロ原子を有する任意に置換される4～7員のヘテロシクリル環を形成し、

40

R^{12b} の各出現は独立して水素、または C_{1-6} 脂肪族、3～10員の脂環式、窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する4～10員のヘテロシクリル、6～10員のアリール、または窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であり、

50

R^{12c} の各出現は独立して $C_1 - 6$ 脂肪族、3～10員の脂環式、窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する4～10員のヘテロシクリル、6～10員のアリール、または窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であり、

R^{12d} の各出現は独立して水素、または3～10員の脂環式、窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する4～10員のヘテロシクリル、6～10員のアリール、または窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールから任意に置換され、

R^{12e} の各出現は独立して水素または任意に置換される $C_1 - 6$ 脂肪族基であり、

10

V_2 の各出現は独立して $-N(R^{12e})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^{12e})-$ 、 $-S(O)_2N(R^{12e})-$ 、 $-OC(O)N(R^{12e})-$ 、 $-N(R^{12e})C(O)-$ 、 $-N(R^{12e})SO_2-$ 、 $-N(R^{12e})C(O)O-$ 、 $-N(R^{12e})C(O)N(R^{12e})-$ 、 $-N(R^{12e})SO_2N(R^{12e})-$ 、 $-OC(O)-$ 、または $-C(O)N(R^{12e})-O-$ であり、および

T_2 は任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキレン鎖であり、アルキレン鎖は、 $-N(R^{13})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^{13})-$ 、 $-S(O)_2N(R^{13})-$ 、 $-OC(O)N(R^{13})-$ 、 $-N(R^{13})C(O)-$ 、 $-N(R^{13})SO_2-$ 、 $-N(R^{13})C(O)O-$ 、 $-N(R^{13})C(O)N(R^{13})-$ 、 $-N(R^{13})S(O)_2N(R^{13})-$ 、 $-OC(O)-$ 、または $-C(O)N(R^{13})-O-$ によって任意に割り込まれ、または T_2 若しくはその部分は任意に置換される3～7員の脂環式またはヘテロシクリル環の部分を任意に形成し、ここで R^{13} は水素または任意に置換される $C_1 - 4$ 脂肪族基であり、

20

n は0～4であり、

R^{12} は水素、ハロ、または $C_1 - 6$ 脂肪族、 $-C(O)N(R^{5a})_2$ 、3～10員の脂環式、 $-N(R^{4b})_2$ 、 $-OR^{4a}$ 、または $-SR^{4a}$ から選択される任意に置換される基であり、

または R^2 および R^{12} は任意に置換される3～10員の脂環式を形成し、

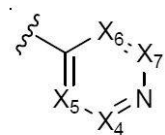
30

HY は以下に示す構造式から選択される任意に置換される基であり、

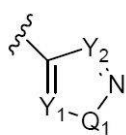
【0040】

【化25-1】

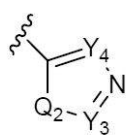
【化25】



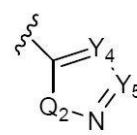
A、



B、



C、



D

40

ここで X_4 、 X_5 、 X_6 、および X_7 の各出現は独立して $-CR^{10}$ または N であり、ただし X_4 、 X_5 、 X_6 、および X_7 のうちの2つより多い出現が N であることはなく、

Q_1 および Q_2 の各出現は独立して S 、 O または $-NR^6$ であり、

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 、および Y_5 の各出現は独立して $-CR^{10}$ または N であり、

または、 X_4 および X_5 、 X_6 および X_7 、 Y_1 および Q_1 、 Y_3 および Q_2 、または Y_4 および Y_5 の2つの隣接する出現は、それらが結合する原子と一緒にあって、5～6員のアリール、または窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～6員のヘテロアリールから選択される任意に置換される縮合基を形成し、

50

R^{10} は $-R^{10b}$ 、 $-V_1-R^{10c}$ 、 $-T_1-R^{10b}$ 、または $-V_1-T_1-R^{10b}$ であり、ここで

V_1 は $-NR^7-$ 、 $-NR^7-C(O)-$ 、 $-NR^7-C(S)-$ 、 $-NR^7-C(NR^7)-$ 、 $-NR^7C(O)OR^{10a}-$ 、 $-NR^7C(O)NR^7-$ 、 $-NR^7C(O)SR^{10a}-$ 、 $-NR^7C(S)OR^{10a}-$ 、 $-NR^7C(S)NR^7-$ 、 $-NR^7C(S)SR^{10a}-$ 、 $-NR^7C(NR^7)OR^{10a}-$ 、 $-NR^7C(NR^7)NR^7-$ 、 $-NR^7S(O)_2-$ 、 $-NR^7S(O)_2NR^7-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-C(O)NR^7-$ 、 $-C(O)NR^7O-$ 、 $-SO_2-$ 、または $-SO_2NR^7-$ であり、

R^{10a} の各出現は独立して水素、または C_1-6 脂肪族、3～10員の脂環式、窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する4～10員のヘテロシクリル、6～10員のアリール、または窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であり、

T_1 は任意に置換される C_1-C_6 アルキレン鎖であり、ここでアルキレン鎖は、 $-N(R^7)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^7)-$ 、 $-S(O)_2N(R^7)-$ 、 $-OC(O)N(R^7)-$ 、 $-N(R^7)C(O)-$ 、 $-N(R^7)SO_2-$ 、 $-N(R^{10a})C(O)O-$ 、 $-NR^{10a}C(O)N(R^{10a})-$ 、 $-N(R^{10a})S(O)_2N(R^{10a})-$ 、 $-OC(O)-$ 、または $-C(O)N(R^7)-O-$ によって任意に割り込まれ、または T_1 は任意に置換される3～7員の脂環式またはヘテロシクリル環の部分形成し、

R^{10b} の各出現は独立して水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^7)_2$ 、 $-OR^{10a}$ 、 $-SR^{10a}$ 、 $-S(O)_2R^{10a}$ 、 $-C(O)R^{10a}$ 、 $-C(O)OR^{10a}$ 、 $-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-S(O)_2N(R^7)_2$ 、 $-OC(O)N(R^7)_2$ 、 $-N(R^7)C(O)R^{10a}$ 、 $-N(R^7)SO_2R^{10a}$ 、 $-N(R^7)C(O)OR^{10a}$ 、 $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$ 、または $-N(R^7)SO_2N(R^7)_2$ 、または C_1-6 脂肪族、3～10員の脂環式、窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する4～10員のヘテロシクリル、6～10員のアリール、または窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であり、

R^{10c} の各出現は独立して水素、または C_1-6 脂肪族、3～10員の脂環式、窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する4～10員のヘテロシクリル、6～10員のアリール、または窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であり、または

R^7 および R^{10c} は、それらが結合される窒素原子と一緒にあって、窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される0～1の追加のヘテロ原子を有する任意に置換される4～7員のヘテロシクリル環を形成し、

R^7 の各出現は独立して水素、 $-C(O)R^{7a}$ 、 $-CO_2R^{7a}$ 、 $-C(O)N(R^{7a})_2$ 、 $-C(O)N(R^{7a})-OR^{7a}$ 、 $-SO_2R^{7a}$ 、 $-SO_2N(R^{7a})_2$ 、または C_1-6 脂肪族、3～10員の脂環式、窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する4～10員のヘテロシクリル、6～10員のアリール、または窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であり、

ここで R^{7a} の各出現は独立して水素、または C_1-6 脂肪族、3～10員の脂環式、窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する4～10員のヘテロシクリル、6～10員のアリール、または窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であり、

R^6 の各出現は独立して水素、 $-C(O)R^{6a}$ 、 $-CO_2R^{6a}$ 、 $-C(O)N(R$

10

20

30

40

50

${}^6b)_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{6a}$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{6b})_2$ 、または C_{1-6} 脂肪族、3～10員の脂環式、窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する4～10員のヘテロシクリル、6～10員のアリール、または窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であり、

ここで R^{6a} の各出現は独立して水素、 C_{1-6} 脂肪族、3～10員の脂環式、窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する4～10員のヘテロシクリル、6～10員のアリール、または窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であり、

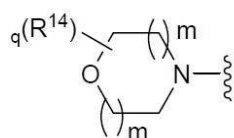
R^{6b} の各出現は独立して水素、または C_{1-6} 脂肪族、3～10員の脂環式、窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する4～10員のヘテロシクリル、6～10員のアリール、または窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であるか、または R^{6b} の2つの出現はそれらが結合される窒素原子と一緒にあって、窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する3～6員のヘテロシクリル、または窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基を形成し、

またはHYは

【0041】

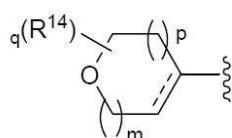
【化26-1】

【化26】



E

または



F

であり、

ここで R^{14} の各出現は独立して $-\text{R}^{14a}$ または $-\text{T}_1-\text{R}^{14d}$ であり、

R^{14a} の各出現は、原子価および安定性が許容できる範囲で独立してフッ素、 $=\text{O}$ 、 $=\text{S}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{R}^{14c}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{14b})_2$ 、 $-\text{OR}^{14b}$ 、 $-\text{SR}^{14c}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{14c}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{14b}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{14b}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{14b})_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{14b})_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{14b})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{14e})\text{C}(\text{O})\text{R}^{14b}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{14e})\text{SO}_2\text{R}^{14c}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{14e})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{14b}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{14e})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{14b})_2$ 、または $-\text{N}(\text{R}^{14e})\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{14b})_2$ であり、または R^{14b} の2つの出現は、それらが結合される窒素原子と一緒にあって、窒素、酸素、または硫黄から選択される0～1の追加のヘテロ原子を有する任意に置換される4～7員のヘテロシクリル環を形成し、

R^{14b} の各出現は独立して水素、または C_{1-6} 脂肪族、3～10員の脂環式、窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する4～10員のヘテロシクリル、6～10員のアリール、または窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であり、

R^{14c} の各出現は独立して C_{1-6} 脂肪族、3～10員の脂環式、窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する4～10員のヘテロシクリル、6～10員のアリール、または窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1

10

20

30

40

50

～5のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であり、

R^{14d} の各出現は独立して水素、または3～10員の脂環式、窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する4～10員のヘテロシクリル、6～10員のアリール、または窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールから任意に置換され、

R^{14e} の各出現は独立して水素または任意に置換される $C_1 - C_6$ 脂肪族基であり、および

T_1 は任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキレン鎖であり、ここでアルキレン鎖は、
 $-N(R^{14b})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^{14b})-$ 、 $-S(O)_2N(R^{14b})-$ 、 $-OC(O)N(R^{14b})-$ 、 $-N(R^{14b})C(O)-$ 、 $-N(R^{14b})SO_2-$ 、 $-N(R^{14b})C(O)O-$ 、 $-NR^{14b}C(O)N(R^{14b})-$ 、 $-N(R^{14b})S(O)_2N(R^{14b})-$ 、 $-OC(O)-$ 、または $-C(O)N(R^{14b})O-$ によって任意に割り込まれ、または T_1 若しくはその部分は、任意に置換される3～7員の脂環式またはヘテロシクリル環の部分を任意に形成し、

q は0～6であり、

m は1または2であり、および

p は0、1、または2であり、

t は1または2であり、

R^5 の各出現は、独立して $-R^{15a}$ または $-T_5 - R^{15d}$ であり、ここで

R^{15a} の各出現は、原子価および安定性が許容できる範囲で独立して水素、フッ素、 $=O$ 、 $=S$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-R^{15c}$ 、 $-N(R^{15b})_2$ 、 $-OR^{15b}$ 、 $-SR^{15c}$ 、 $-S(O)_2R^{15c}$ 、 $-C(O)R^{15b}$ 、 $-C(O)OR^{15b}$ 、 $-C(O)N(R^{15b})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{15b})_2$ 、 $-OC(O)N(R^{15b})_2$ 、 $-N(R^{15e})C(O)R^{15b}$ 、 $-N(R^{15e})SO_2R^{15c}$ 、 $-N(R^{15e})C(O)OR^{15b}$ 、 $-N(R^{15e})C(O)N(R^{15b})_2$ 、または $-N(R^{15e})SO_2N(R^{15b})_2$ であり、または R^{15b} の2つの出現は、それらが結合される窒素原子と一緒にあって、窒素、酸素、若しくは硫黄から選択される0～1の追加のヘテロ原子を有する任意に置換される4～7員のヘテロシクリル環を形成し、

R^{15b} の各出現は、独立して水素、または $C_1 - C_6$ 脂肪族、3～10員の脂環式、窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する4～10員のヘテロシクリル、6～10員のアリール、または窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であり、

R^{15c} の各出現は、独立して $C_1 - C_6$ 脂肪族、3～10員の脂環式、窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する4～10員のヘテロシクリル、6～10員のアリール、または窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であり、

R^{15d} の各出現は、独立して水素、 $-N(R^{15b})_2$ 、 $-OR^{15b}$ 、 $-SR^{15c}$ 、 $-S(O)_2R^{15c}$ 、 $-C(O)R^{15b}$ 、 $-C(O)OR^{15b}$ 、 $-C(O)N(R^{15b})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{15b})_2$ 、 $-OC(O)N(R^{15b})_2$ 、 $-N(R^{15e})C(O)R^{15b}$ 、 $-N(R^{15e})SO_2R^{15c}$ 、 $-N(R^{15e})C(O)OR^{15b}$ 、 $-N(R^{15e})C(O)N(R^{15b})_2$ 、 $-N(R^{15e})SO_2N(R^{15b})_2$ 、または3～10員の脂環式、窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する4～10員のヘテロシクリル、6～10員のアリール、または窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールから選択される任意に置換される基であり、

R^{15e} の各出現は、独立して水素または任意に置換される $C_1 - C_6$ 脂肪族基であり

、および

T_5 は、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキレン鎖であり、ここでアルキレン鎖は、 $-N(R^{15b})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^{15b})-$ 、 $-S(O)_2N(R^{15b})-$ 、 $-OC(O)N(R^{15b})-$ 、 $-N(R^{15b})C(O)-$ 、 $-N(R^{15b})SO_2-$ 、 $-N(R^{15b})C(O)O-$ 、 $-NR^{15b}C(O)N(R^{15b})-$ 、 $-N(R^{15b})S(O)_2N(R^{15b})-$ 、 $-OC(O)-$ 、または $-C(O)N(R^{15b})O-$ によって任意に割り込まれ、または T_5 若しくはその部分は任意に置換される 3～7 員の脂環式またはヘテロシクリル環の部分を任意に形成する。

【発明を実施するための形態】

10

【0042】

2. 化合物および定義

本発明の化合物は、上述の式 $I-A$ 、 $I-B$ 、 $I-C$ 、 $II-A$ 、 $II-B$ 、 $III-A$ 、 $III-B$ 、 $VI-A$ 、 $VI-B$ 、 $VII-A$ 、 $VII-B$ 、 $VIII-A$ 、および $VIII-B$ で一般的に表されるものを含み、本明細書に開示されるクラス、サブクラス、および種により、さらに例示説明される。本明細書に記載される、各変数に対する好ましいサブセットは、構造的サブセットのいずれにおいても同様に使用することが出来るということが理解される。本明細書において使用される場合、特に明記しない限り、以下の定義が適用されるものとする。

【0043】

20

本明細書に記載される場合、本発明の化合物は、例えば一般的に上で示されるか、または本発明の特定のクラス、サブクラス、および種により例示される、1つまたは複数の置換基で、任意に置換されていてもよい。「任意に置換された」という表現は、「置換または非置換の」という表現と、互換可能に使用されるということが理解される。一般的に「置換された」という用語は、その前に「任意に」という用語がある場合もそうでない場合も、指定される部分の水素ラジカルが、置換により安定なまたは化学的に実現可能な化合物が得られる場合に限り、特定の置換基のラジカルで置換されることを意味する。「置換可能な」という用語は、指定の原子に関して使用される場合、原子に結合しているのが水素ラジカルであり、その水素原子が好適な置換基のラジカルで置換され得ることを意味する。特に指示がない限り、「任意に置換された」基は、該基のそれぞれの置換可能な位置に置換基を有していてもよく、および、いずれかの所与の構造における2つ以上の位置が、特定の基から選択される2つ以上の置換基で置換されていてもよい場合、置換基は全ての位置において同じであっても違っていてもよい。本発明により想定される置換基の組み合わせは、結果として、安定なまたは化学的に実現可能な化合物の形成をもたらすものが好ましい。

30

【0044】

安定な化合物または化学的に実現可能な化合物とは、少なくとも1週間、湿気若しくは他の化学的反応条件のない状態で、約 $-80^{\circ}C$ ～約 $+40^{\circ}C$ の温度に保たれた場合、化学構造が実質的に変化しないものであるか、または患者への治療的若しくは予防的投与において有用であるために十分長い間、その完全性を維持する化合物である。

40

【0045】

本明細書において使用される場合、「1つまたは複数の置換基」という表現は、安定性および化学的実現性に関する上述の条件が満たされることを条件として、1つから、利用可能な結合部位数に基づく可能な最大数までの置換基である数の置換基を指す。

【0046】

本明細書において使用される場合、「独立して選択される」という用語は、単一の化合物の所与の変数の複数の出現例において、同一または異なる値が選択され得るということを意味する。

【0047】

本明細書において使用される場合、「窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択され

50

る 0～3 個のヘテロ原子を有する 3～7 員の飽和、部分的に不飽和、若しくは芳香族の単環、または窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される 0～5 個のヘテロ原子を有する、8～10 員の部分的に不飽和、若しくは芳香族の二環系」には、脂環式環、複素環、アリール環、およびヘテロアリール環が含まれる。

【0048】

本明細書において使用される場合、「芳香族」という用語は、一般的に以下および本明細書において記載される、アリールおよびヘテロアリール基を含む。

【0049】

「脂肪族」または「脂肪族基」という用語は、本明細書において使用される場合、完全に飽和であるかまたは 1 つ若しくは複数の不飽和単位を含むが芳香族ではない（本明細書において「炭素環式」、「脂環式」、「シクロアルキル」、または「シクロアルケニル」とも呼ばれる）、任意に置換された直鎖若しくは分岐の C_{1-12} 炭化水素、または環状の C_{1-12} 炭化水素を意味する。例えば、好適な脂肪族基としては、任意に置換された直鎖、分岐または環状のアルキル、アルケニル、アルキニル基およびそれらの複合型、例えば（シクロアルキル）アルキル、（シクロアルケニル）アルキル、または（シクロアルキル）アルケニルが挙げられる。特に指示がない限り、種々の実施形態において、脂肪族基は、1～12 個、1～10 個、1～8 個、1～6 個、1～4 個、1～3 個、または 1～2 個の炭素原子を有する。

10

【0050】

単独で、またはより大きな部分の一部として使用される、「アルキル」という用語は、1～12 個、1～10 個、1～8 個、1～6 個、1～4 個、1～3 個、または 1～2 個の炭素原子を有する、任意に置換された直鎖または分岐鎖の炭化水素基を指す。

20

【0051】

単独で、またはより大きな部分の一部として使用される、「アルケニル」という用語は、少なくとも 1 つの二重結合を有し、および 2～12 個、2～10 個、2～8 個、2～6 個、2～4 個、または 2～3 個の炭素原子を有する、任意に置換された直鎖または分岐鎖の炭化水素基を指す。

【0052】

単独で、またはより大きな部分の一部として使用される、「アルキニル」という用語は、少なくとも 1 つの三重結合を有し、および 2～12 個、2～10 個、2～8 個、2～6 個、2～4 個、または 2～3 個の炭素原子を有する、任意に置換された直鎖または分岐鎖の炭化水素基を指す。

30

【0053】

単独で、またはより大きな部分の一部として使用される、「脂環式」、「炭素環」、「カルボシクリル」、「カルボシクロ」、または「炭素環式」という用語は、3 個～約 14 個の環炭素原子を有する、任意に置換された飽和または部分的に不飽和の環状脂肪族環系を指す。いくつかの実施形態において、脂環式基は、3～8 個または 3～6 個の環炭素原子を有する、任意に置換された単環式炭化水素である。脂環式基としては、限定されないが、任意に置換されたシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘプチル、シクロヘプテニル、シクロオクチル、シクロオクテニル、またはシクロオクタジエニルが挙げられる。「脂環式」、「炭素環」、「カルボシクリル」、「カルボシクロ」、または「炭素環式」という用語には、6～12 個、6～10 個、または 6～8 個の環炭素原子を有する、任意に置換された、架橋または縮合した二環式環も含まれ、ここで二環系中のいずれの個々の環も、3～8 個の環炭素原子を有する。

40

【0054】

「シクロアルキル」という用語は、約 3 個～約 10 個の環炭素原子を有する、任意に置換された飽和環系を指す。例示的な単環式シクロアルキル環としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、およびシクロヘプチルが挙げられる。

【0055】

50

「シクロアルケニル」という用語は、少なくとも1つの炭素－炭素二重結合を含み、および約3～約10個の炭素原子を有する、任意に置換された非芳香族の単環または多環系を指す。例示的な単環式シクロアルケニル環としては、シクロペンチル、シクロヘキセニル、およびシクロヘプテニルが挙げられる。

【0056】

「ハロ脂肪族」、「ハロアルキル」、「ハロアルケニル」および「ハロアルコキシ」という用語は、それぞれの場合、1つまたは複数のハロゲン原子で置換される、脂肪族、アルキル、アルケニルまたはアルコキシ基を指す。本明細書において使用される場合、「ハロゲン」または「ハロ」という用語は、F、Cl、Br、またはIを意味する。「フルオロ脂肪族」という用語は、ハロゲンがフルオロである、ハロ脂肪族を指し、全フッ素置換された脂肪族基も含まれる。フルオロ脂肪族基の例としては、限定されないが、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2-フルオロエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、1,1,2-トリフルオロエチル、1,2,2-トリフルオロエチル、およびペンタフルオロエチルが挙げられる。

【0057】

「ヘテロ原子」という用語は、酸素、硫黄、窒素、リン、またはケイ素（窒素、硫黄、リン、またはケイ素のいずれの酸化型；いずれの塩基性窒素の四級化型；複素環の置換可能な窒素、例えばN(3,4-ジヒドロ-2H-ピロリルにおけるものなど)、NH(ピロリジニルにおけるものなど)またはNR⁺(N-置換ピロリジニルにおけるものなど)；をも含む)のうちの1つまたは複数に指す。

【0058】

単独で、または例えば、「アラルキル」、「アラルコキシ」、または「アリールオキシアルキル」など、より大きな部分の一部として使用される、「アリール」および「アラール(a r)」という用語は、1～3個の芳香環を含む、任意に置換されたC₆₋₁₄芳香族炭化水素部分を指す。アリール基は、C₆₋₁₀アリール基であることが好ましい。アリール基としては、限定されないが、任意に置換されたフェニル、ナフチル、またはアントラセニルが挙げられる。本明細書において使用される場合、「アリール」および「アラール(a r)」という用語には、アリール環が1つまたは複数の脂環式の環に縮合して、任意に置換された環状構造、たとえばテトラヒドロナフチル、インデニル、またはインダニル環を形成する基も含まれる。「アリール」という用語は、「アリール基」、「アリール環」、および「芳香環」という用語と、互換可能に使用され得る。

【0059】

「アラルキル」または「アリールアルキル」基は、アルキル基と共有結合したアリール基を含み、そのどちらも、独立して、任意に置換される。アラルキル基は、限定されないが、ベンジル、フェネチル、およびナフチルメチルを含む、C₆₋₁₀アリールC₁₋₆アルキルであることが好ましい。

【0060】

単独で、または例えば、「ヘテロアラルキル」、若しくは「ヘテロアラルコキシ」のように、より大きな部分の一部として使用される、「ヘテロアリール」および「ヘテロアラール(h e t e r o a r)」という用語は、5～14個の環原子、好ましくは5、6、9、または10個の環原子を有し；環状配列中で6、10、または14πの電子を共有し；および炭素原子に加えて1～5個のヘテロ原子を有する基を指す。ヘテロアリール基は、単環式、二環式、三環式、または多環式であってもよく、好ましくは単環式、二環式、または三環式、より好ましくは単環式または二環式であり得る。「ヘテロ原子」という用語は、窒素、酸素、または硫黄を指し、窒素または硫黄のいずれの酸化型、および塩基性窒素のいずれの四級化型をも含む。例えば、ヘテロアリールの窒素原子は、塩基性窒素原子であってもよく、および任意に対応するN-オキシドに酸化されていてもよい。ヘテロアリールがヒドロキシ基により置換されている場合は、対応するその互変異性体もまた含まれる。本明細書において使用される場合、「ヘテロアリール」および「ヘテロアラール(h e t e r o a r)」という用語には、ヘテロ芳香環が1つまたは複数のアリール環、脂

環式環、またはヘテロ脂環式環に縮合している基もまた含まれる。ヘテロアリール基の非限定的な例としては、チエニル、フラニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、インドリジニル、プリニル、ナフチリジニル、プテリジニル、インドリル、イソインドリル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、ジベンゾフラニル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンズチアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、4H-キノリジニル、カルバゾリル、アクリジニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、およびピリド[2, 3-b]-1, 4-オキサジン-3(4H)-オンが挙げられる。「ヘテロアリール」という用語は、「ヘテロアリール環」、「ヘテロアリール基」、または「ヘテロ芳香族」という用語と、互換可能に使用され得、これらの用語のいずれにも、任意に置換された環が含まれる。「ヘテロアルキル」という用語は、ヘテロアリールで、置換されたアルキル基を指し、ここでアルキルおよびヘテロアリール部分は、独立して、任意に置換される。

10

【0061】

本明細書において使用される場合、「複素環(heterocycle)」、「ヘテロシクリル」、「複素環ラジカル」、および「複素環(heterocyclic ring)」という用語は、互換可能に使用され、飽和または部分的に不飽和のどちらかであり、炭素原子に加えて、上で定義される通りの、1つまたは複数の、好ましくは1~4個のヘテロ原子を有する、安定な3~8員の単環式または7~10員の二環式複素環部分を指す。複素環の環原子に関して使用される場合、「窒素」という用語には、置換された窒素が含まれる。一例として、酸素、硫黄若しくは窒素から選択される0~3個のヘテロ原子を有する飽和または部分的に不飽和の環において、窒素は、N(3, 4-ジヒドロ-2H-ピロリルにおけるものなど)、NH(ピロリジニルにおけるものなど)、またはNR⁺(N-置換ピロリジニルにおけるものなど)であり得る。

20

【0062】

複素環は、そのペンダント基に、結果として安定な構造をもたらすいずれのヘテロ原子または炭素原子において結合していてもよく、環原子のうちのいずれも、任意に置換されていてもよい。そのような飽和または部分的に不飽和の複素環ラジカルの例としては、限定されないが、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、ピペリジニル、デカヒドロキノリニル、オキサゾリジニル、ピペラジニル、ジオキサニル、ジオキサラニル、ジアゼピニル、オキサゼピニル、チアゼピニル、モルホリニル、およびチアモルホリニルが挙げられる。ヘテロシクリル基は、単環式、二環式、三環式、または多環式であってもよく、好ましくは単環式、二環式、または三環式、より好ましくは単環式または二環式であり得る。「ヘテロシクリルアルキル」という用語は、ヘテロシクリルで置換されたアルキル基を指し、ここでアルキルおよびヘテロシクリル部分は独立して、任意に置換される。さらに、複素環には、複素環が1つまたは複数のアリール環に縮合している基も含まれる。

30

【0063】

本明細書において使用される場合、「部分的に不飽和の」という用語は、環原子間に少なくとも1つの二重結合または三重結合を含む環部分を指す。「部分的に不飽和の」という用語は、複数の不飽和部位を有する環を包含することを意図するが、本明細書に定義される、芳香族(例えば、アリールまたはヘテロアリール)部分を含むことは意図していない。

40

【0064】

「アルキレン」という用語は、二価のアルキル基を指す。「アルキレン鎖」は、ポリメチレン基、すなわち-(CH₂)_n-であり、ここでnは正の整数、好ましくは1~6、1~4、1~3、1~2、または2~3である。任意に置換されたアルキレン鎖は、1つまたは複数のメチレン水素原子が、置換基で任意に置換される、ポリメチレン基である。好適な置換基には、置換された脂肪族基として以下に記載されるものが含まれ、および本

50

明細書に記載されるものもまた含まれる。アルキレン基の2つの置換基が一緒になって、1つの環系を形成し得るということが理解される。ある実施形態においては、2つの置換基が一緒になって、3～7員の環を形成し得る。置換基は、同一または異なる原子上にあってもよい。

【0065】

アルキレン鎖はまた、任意に官能基で割り込まれていてもよい。内部のメチレン単位が官能基で割り込まれている場合、アルキレン鎖は、官能基で「割り込まれている」。好適な「割り込み官能基」の例は、本明細書および特許請求の範囲に記載されている。

【0066】

明確にするために、例えば、上述のアルキレン鎖リンカーを含む、本明細書に記載されるすべての二価の基は、左から右へと読むことを意図しており、変数が使用される式または構造式も、対応して左から右へと読まれる。

【0067】

アリール（アラルキル、アラルコキシ、アリールオキシアルキル等を含む）またはヘテロアリール（ヘテロアラルキルおよびヘテロアリールアルコキシ等を含む）基は、1つまたは複数の置換基を含んでもよく、従って「任意に置換され」ていてもよい。上述および本明細書に定義される置換基に加え、アリールまたはヘテロアリール基の不飽和炭素原子上の好適な置換基には、以下も含まれ、また一般的に以下から選択される：－ハロ、－NO₂、－CN、－R⁺、－C(R⁺)=C(R⁺)₂、－C≡C－R⁺、－OR⁺、－SRO、－S(O)RO、－SO₂RO、－SO₃R⁺、－SO₂N(R⁺)₂、－N(R⁺)₂、－NR⁺C(O)R⁺、－NR⁺C(S)R⁺、－NR⁺C(O)N(R⁺)₂、－NR⁺C(S)N(R⁺)₂、－N(R⁺)C(=NR⁺)－N(R⁺)₂、－N(R⁺)C(=NR⁺)－RO、－NR⁺CO₂R⁺、－NR⁺SO₂RO、－NR⁺SO₂N(R⁺)₂、－O－C(O)R⁺、－O－CO₂R⁺、－OC(O)N(R⁺)₂、－C(O)R⁺、－C(S)RO、－CO₂R⁺、－C(O)－C(O)R⁺、－C(O)N(R⁺)₂、－C(S)N(R⁺)₂、－C(O)N(R⁺)－OR⁺、－C(O)N(R⁺)C(=NR⁺)－N(R⁺)₂、－N(R⁺)C(=NR⁺)－N(R⁺)－C(O)R⁺、－C(=NR⁺)－N(R⁺)₂、－C(=NR⁺)－OR⁺、－N(R⁺)－N(R⁺)₂、－C(=NR⁺)－N(R⁺)－OR⁺、－C(RO)=N－OR⁺、－P(O)(R⁺)₂、－P(O)(OR⁺)₂、－O－P(O)－OR⁺、および－P(O)(NR⁺)－N(R⁺)₂；ここでR⁺は独立して、水素または任意に置換された脂肪族、アリール、ヘテロアリール、脂環式、若しくはヘテロシクリル基であるか、または2つの独立して出現するR⁺が、それらに介在する原子と一緒に、任意に置換された5～7員のアリール環、ヘテロアリール環、脂環式環、若しくはヘテロシクリル環を形成する。各ROは、任意に置換された脂肪族、アリール、ヘテロアリール、脂環式、またはヘテロシクリル基である。

【0068】

脂肪族若しくはヘテロ脂肪族基、または非芳香族炭素環若しくは複素環は、1つまたは複数の置換基を含んでもよく、従って「任意に置換され」ていてもよい。上述および本明細書において特に定義されない限り、脂肪族若しくはヘテロ脂肪族基、または非芳香族炭素環若しくは複素環の飽和炭素上の好適な置換基は、アリール若しくはヘテロアリール基の不飽和炭素として上述で列挙されたものから選択され、さらに以下を含む：＝O、＝S、＝C(R^{*})₂、＝N－N(R^{*})₂、＝N－OR^{*}、＝N－NHC(O)R^{*}、＝N－NHCO₂RO＝N－NHCO₂ROまたは＝N－R^{*}、ここでROは上で定義され、および各R^{*}は独立して、水素または任意に置換されたC₁₋₆脂肪族基から選択される。

【0069】

上述および本明細書において定義された置換基に加え、非芳香族複素環の窒素上の所望による置換基には以下も含まれ、および一般的に以下から選択される：－R⁺、－N(R⁺)₂、－C(O)R⁺、－C(O)OR⁺、－C(O)C(O)R⁺、－C(O)CH₂C(O)R⁺、－S(O)₂R⁺、－S(O)₂N(R⁺)₂、－C(S)N(R⁺)

$_2$ 、 $-C(=NH)-N(R^+)_2$ 、または $N(R^+)S(O)_2R^+$ ；ここで各 R^+ は上で定義される。ヘテロアリールまたは非芳香族複素環の環窒素原子はまた、酸化されて、対応するN-ヒドロキシまたはN-オキシド化合物を形成し得る。酸化型の環窒素原子を有するようなヘテロアリールの非限定的な例は、N-オキシドピリジルである。

【0070】

上で詳述した通り、いくつかの実施形態において、2つの独立して出現する R^+ （または、本明細書および特許明細の範囲において同様に定義されるいずれかの他の変数）が、それらに介在する原子と一緒にあって、以下から選択される、単環式または二環式の環を形成する：3～13員の脂環式、窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する3～12員のヘテロシクリル、6～10員のアリール、または窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリール。

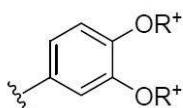
【0071】

2つの独立して出現する R^+ （または、本明細書および特許明細の範囲において同様に定義された、いずれかの他の変数）が、それらに介在する原子と一緒にあって形成される例示的な環としては、限定されないが、以下が挙げられる：a) 同一の原子に結合した、2つの独立して出現する R^+ （または、本明細書および特許明細の範囲において同様に定義された、いずれかの他の変数）が、その原子と一緒にあって、環、例えば、 $N(R^+)_2$ を形成し、ここで R^+ の両方の出現は、窒素原子と一緒にあって、ピペリジン-1-イル、ピペラジン-1-イル、またはモルホリン-4-イル基を形成する；およびb) 異なる原子に結合した、2つの独立して出現する R^+ （または、本明細書および特許明細の範囲において同様に定義されるいずれかの他の変数）が、それら原子の両方と一緒にあって、環を形成する。例えば、フェニル基が2つの OR^+ の出現で置換される場合：

【0072】

【化27-1】

【化27】

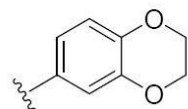


、これらの2つの出現する R^+ は、それらが結合している酸素原子と一緒にあって、縮合した6員の酸素含有環：

【0073】

【化28-1】

【化28】



を形成する。2つの独立して出現する R^+ （または、本明細書および特許明細の範囲において同様に定義されるいずれかの他の変数）が、それらに介在する原子と一緒にある際、種々の他の環（例えば、スピロ環および架橋環）を形成され得ること、および上で詳述される例は、限定を意図するものでないということが理解される。

【0074】

特に明記しない限り、本明細書に示される構造はまた、その構造のすべての異性体の形態（例えば、エナンチオマー、ジアステレオマー、および幾何異性体（または構造異性体））；例えば、各不斉中心のRおよびS配置、(Z)および(E)二重結合異性体、ならびに(Z)および(E)構造異性体を含むことも意味する。従って、本発明の化合物の、単一の立体化学的異性体、ならびにエナンチオマー、ジアステレオマー、および幾何異性体（または構造異性体）の混合物は、本発明の範囲内である。特に明記しない限り、本発

明の化合物のすべての互変異性型は、本発明の範囲内である。さらに、特に明記しない限り、本明細書に示される構造は、1つまたは複数の同位元素を多く含む原子の存在においてのみ異なる化合物を含むことも意味する。例えば、本発明の構造を有するが、水素が重水素若しくは三重水素で置換されているか、または炭素が ^{13}C 若しくは ^{14}C 濃縮炭素で置換されている化合物は、本発明の範囲内である。このような化合物は、非限定的な例として、生物学的アッセイにおける分析ツールまたはプローブとして有用である。

【0075】

開示される化合物が少なくとも1つのキラル中心を有する場合、本発明が、対応する光学異性体を含まない阻害剤の1種類のエナンチオマー、阻害剤のラセミ混合物、およびその対応する光学異性体と比較して1種類のエナンチオマーを多く含む混合物を包含するとい

10

【0076】

本発明のエナンチオマーを、以下の当業者に公知の方法により分離することができる：例えば、ジアステレオ異性体塩を生成し、それをたとえば結晶化により分離する；ジアステレオ異性体誘導または錯体を生成し、それをたとえば結晶化、ガスー液体若しくは液体クロマトグラフィーにより分離する；1種類のエナンチオマーとエナンチオマー特異的試薬の選択的反応、例えば酵素的エステル化；またはキラル環境、例えばキラル支持体（例えばキラルリチドが結合したシリカ）上、若しくはキラル溶媒の存在下での、ガスー液体若しくは液体クロマトグラフィー。所望のエナンチオマーが、上述される分離手順のうちの1つにより、別の化学物質に変換されたら、所望のエナンチオマー形態を遊離させるために、さらなるステップが必要となる。あるいは、光学活性試薬、基質、触媒、若しくは溶媒を使用した不斉合成により、または不斉変換によって1種類のエナンチオマーを他のものに変換することにより、特定のエナンチオマーを合成してもよい。

20

【0077】

開示される化合物が少なくとも2つのキラル中心を有する場合、本発明は、他のジアステレオマーを含まないジアステレオマー、他のジアステレオマー対を含まないジアステレオマー対、ジアステレオマーの混合物、ジアステレオマー対の混合物、1種類のジアステレオマーを他のジアステレオマーと比較して多く含むジアステレオマーの混合物、および1種類のジアステレオマー対を他のジアステレオマー対と比較して多く含むジアステレオマー対の混合物を包含する。混合物が、1種類のジアステレオマーまたはジアステレオマー対を、他のジアステレオマーまたはジアステレオマー対と比較して多く含む場合、該混合物は、化合物の示されるまたは参照されるジアステレオマーまたはジアステレオマー対を、他のジアステレオマーまたはジアステレオマー対と比較して、例えば少なくとも50%、75%、90%、95%、99%または99.5%のモル過剰率で、多く含む。

30

【0078】

ジアステレオ異性体の対は、当業者に公知の方法、例えば、クロマトグラフィーまたは結晶化により分離することができ、各対の個々のエナンチオマーを、上述の通り分離してもよい。本明細書に開示される化合物の調製に使用される、前駆体のジアステレオマー対を、クロマトグラフィーにより分離する特定の手順は、本明細書の実施例において提供される。

40

【0079】

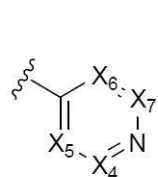
3. 例示的化合物の説明：

ある実施形態において、一般式 I-A、I-B、I-C、II-A、II-B、III-A、III-B、VI-A、VI-B、VII-A、およびVII-Bで表される化合物において、HYは：

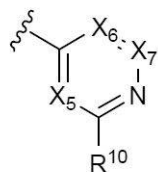
【0080】

【化 2 9 - 1】

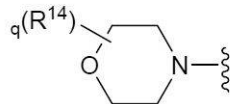
【化 2 9】



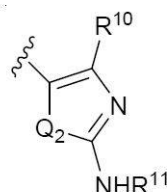
A、



H、

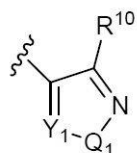


J、

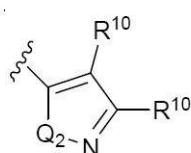


K、

10



L、または



M

であり、

式中、 X_4 、 X_5 、 X_6 、および X_7 の各出現は、独立して、 $-CR^{10}$ またはNであり、 X_4 、 X_5 、 X_6 、および X_7 のうちの2つより多くの出現がNであることはないことを条件とし；

20

Q_1 および Q_2 の各出現は、独立して、S、Oまたは NR^6 であり；

Y_1 の各出現は、独立して、 $-CR^{10}$ またはNであるか；

またはここで、 X_6 および X_7 または Y_1 および Q_1 の2つの隣接する出現は、それらが結合している原子と一緒に、5～6員のアリール、または窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～6員のヘテロアリールから選択される、任意に置換された縮合基を形成し；

ここで R^{14} の各出現は、独立して、任意に置換された C_{1-6} 脂肪族基であり；ならびに

ここで R^{10} および R^{11} は上で定義される通りである。

【0081】

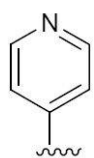
30

ある実施形態において、一般式I-A、I-B、I-C、II-A、II-B、III-A、III-B、VI-A、VI-B、VII-AおよびVII-Bで表される化合物において、HYは：

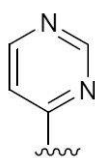
【0082】

【化 3 0 - 1】

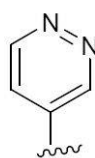
【化 3 0】



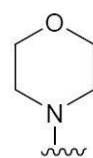
i、



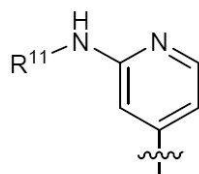
ii、



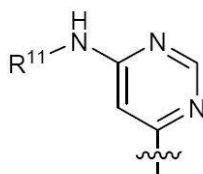
iii、



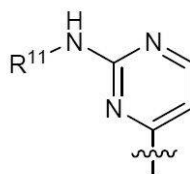
iv、



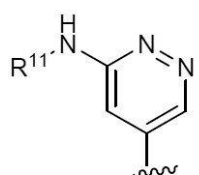
v、



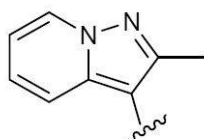
vi



vii、



viii または ix



10

20

であり、

式中、各HY基は、1つまたは複数の R^{10} または R^{14} の出現でさらに任意に置換されており、ここで R^{10} 、 R^{14} 、および R^{11} は上で定義される通りである。

【0083】

ある実施形態において、一般式I-A、I-B、I-C、II-A、II-B、VI-A、VI-B、VII-AおよびVII-Bで表される化合物において、 G_1 はNである。

30

【0084】

ある実施形態において、一般式I-A、I-B、I-C、II-A、II-B、VI-A、VI-B、VII-AおよびVII-Bで表される化合物において、 G_1 は、 CR^1 である。

【0085】

ある実施形態において、一般式I-A、I-B、I-C、II-A、II-B、III-A、III-B、VI-A、VI-B、VII-AおよびVII-Bで表される化合物において、環Aはフェニル基であり； R^2 の各出現は、独立してハロゲン、 C_{1-3} アルキル、 $-CN$ 、 C_{1-3} ハロアルキル、 $-OC_{1-3}$ アルキル、 $-OC_{1-3}$ ハロアルキル、 $-NHC(O)C_{1-3}$ アルキル、 $-NHC(O)NHC_{1-3}$ アルキル、 $-NHS(O)_2C_{1-3}$ アルキル、または $C(O)H$ であり；およびnは0～3である。

40

【0086】

ある実施形態において、一般式I-A、I-B、I-C、II-A、II-B、III-A、III-B、VI-A、VI-B、VII-AおよびVII-Bで表される化合物において、環Aはフェニル基であり、 R^2 はハロゲンであり、およびnは1または2である。

【0087】

ある実施形態において、一般式I-A、I-B、I-C、II-A、II-B、III-A、III-B、VI-A、VI-B、VII-AおよびVII-Bで表される化合物において、 R^{12} はOHである。

50

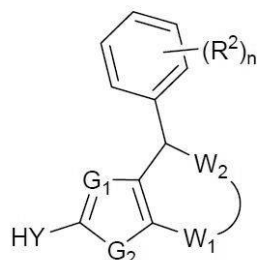
【0088】

さらなる他の実施形態において、以下の式 I V :

【0089】

【化31-1】

【化31】



I V

10

で表される構造を有する化合物が提供され、

式中、HY、G₁、G₂、R²、R^{1 2}、W₁、W₂、およびnは、上で定義される通りである。

【0090】

いくつかの実施形態において、式 I V で表される化合物において、G₂ は S である。

20

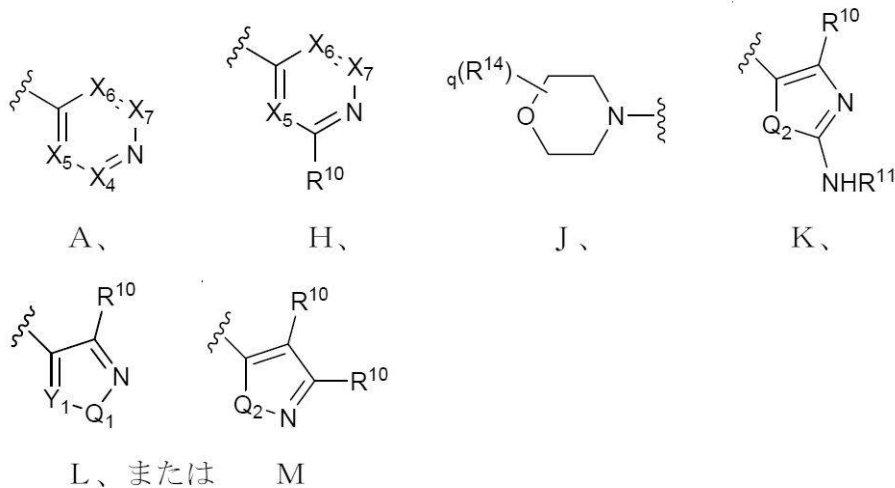
【0091】

さらなる他の実施形態において、式 I V で表される化合物において、HY は：

【0092】

【化32-1】

【化32】



30

であり、

式中、X₄、X₅、X₆、およびX₇の各出現は、独立して、-CR^{1 0}またはNであり、X₄、X₅、X₆、およびX₇のうちの2つより多くの出現がNであることはないことを条件とし；

Q₁およびQ₂の各出現は、独立して、S、OまたはNR⁶であり；

Y₁の各出現は、独立して、-CR^{1 0}またはNであるか；

またはここで、X₆およびX₇またはY₁およびQ₁の2つの隣接する出現は、それらが結合している原子と一緒に、5～6員のアリール、または窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～6員のヘテロアリールから選択される、任意に置換された縮合基を形成し；

ここでR^{1 4}の各出現は、独立して、任意に置換されたC₁₋₆脂肪族基であり；なら

40

50

びに

ここで R^{10} および R^{11} は上で定義される通りである。

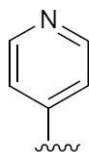
【0093】

いくつかの実施形態において、式 I V で表される化合物において、HY は：

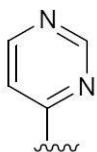
【0094】

【化 33-1】

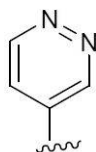
【化 33】



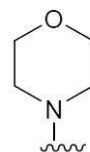
i、



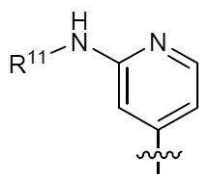
ii、



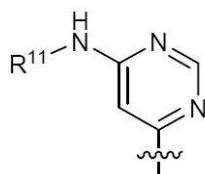
iii、



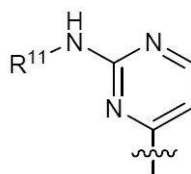
iv、



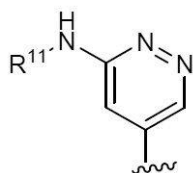
v、



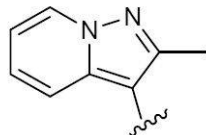
vi、



vii、



viii または ix



10

20

であり、

式中、各HY基は、任意に1つまたは複数の R^{10} または R^{14} の出現でさらに置換されており、ここで R^{10} 、 R^{14} 、および R^{11} は上で定義される通りである。

30

【0095】

いくつかの実施形態において、式 I V であらわされる化合物において、 G_1 はNである。

【0096】

いくつかの実施形態において、式 I V であらわされる化合物において、 G_1 は CR^1 である。

【0097】

いくつかの実施形態において、式 I V であらわされる化合物において、 R^2 の各出現は、独立して、ハロゲン、 C_{1-3} アルキル、 $-CN$ 、 C_{1-3} ハロアルキル、 $-OC_{1-3}$ アルキル、 $-OC_{1-3}$ ハロアルキル、 $-NHC(O)C_{1-3}$ アルキル、 $-NHC(O)NHC_{1-3}$ アルキル、 $-NHS(O)_2C_{1-3}$ アルキル、または $C(O)H$ であり；および n は0～3である。

40

【0098】

いくつかの実施形態において、式 I V であらわされる化合物において、 R^2 はハロゲンであり、および n は1または2である。

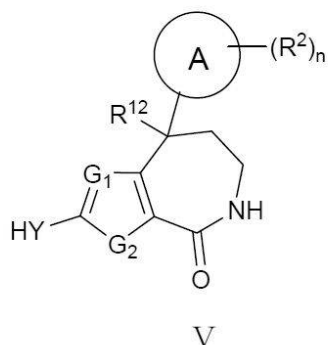
【0099】

さらなる他の実施形態において、式 V：

【0100】

【化 3 4 - 1】

【化 3 4】



10

で表される構造を有する化合物が提供され、

式中、HY、 G_1 、 G_2 、 R^2 、 R^{12} 、環A、およびnは上で定義される通りである。

【0101】

いくつかの実施形態において、式Vで表される化合物において、 G_2 はSである。

【0102】

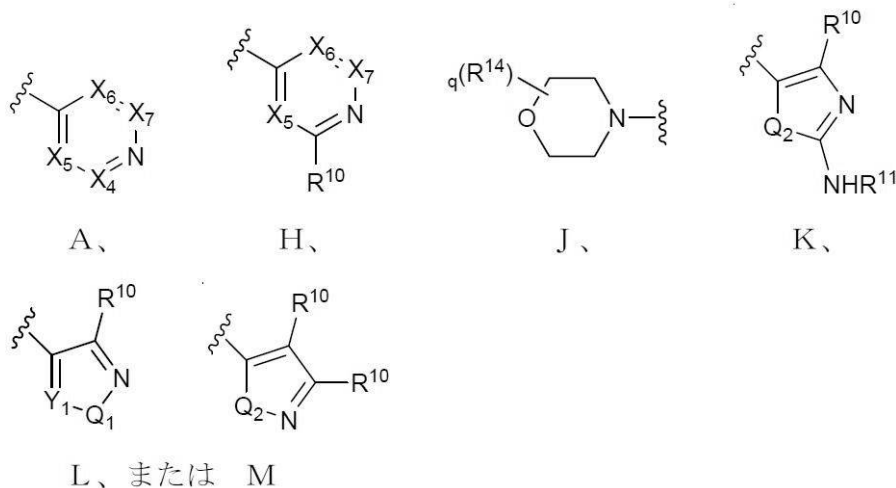
さらなる他の実施形態において、式Vで表される化合物において、HYは：

【0103】

20

【化 3 5 - 1】

【化 3 5】



30

であり、

式中、 X_4 、 X_5 、 X_6 、および X_7 の各出現は、独立して、 $-CR^{10}$ またはNであり、 X_4 、 X_5 、 X_6 、および X_7 のうちの2つより多い出現がNであることはないことを条件とし；

40

Q_1 および Q_2 の各出現は、独立して、S、Oまたは NR^6 であり；

Y_1 の各出現は、独立して、 $-CR^{10}$ またはNであるか；

またはここで、 X_6 および X_7 または Y_1 および Q_1 の2つの隣接する出現は、それらが結合している原子と一緒にあって、5～6員のアリール、または窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～6員のヘテロアリールから選択される、任意に置換された縮合基を形成し；

ここで R^{14} の各出現は、独立して、任意に置換された C_{1-6} 脂肪族基であり；ならびに

ここで R^{10} および R^{11} は上で定義される通りである。

50

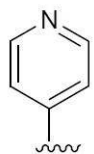
【0104】

いくつかの実施形態において、式Vで表される化合物において、HYは：

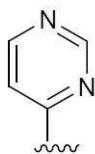
【0105】

【化36-1】

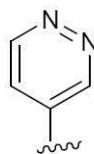
【化36】



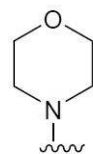
i、



ii、

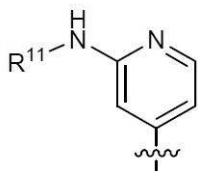


iii、

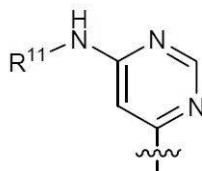


iv、

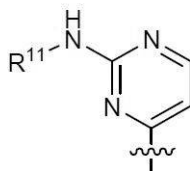
10



v、

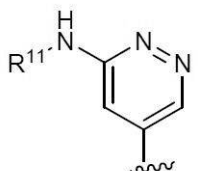


vi、

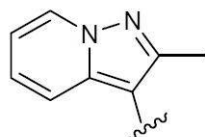


vii、

20



viii または ix



であり、

式中、各HY基は、任意に1つまたは複数の R^{10} または R^{14} の出現でさらに置換されており、ここで R^{10} 、 R^{14} 、および R^{11} は上で定義される通りである。

30

【0106】

いくつかの実施形態において、式Vで表される化合物において、 G_1 はNである。

【0107】

いくつかの実施形態において、式Vで表される化合物において、 G_1 は CR^1 である。

【0108】

いくつかの実施形態において、式Vで表される化合物において、環Aはフェニル基であり； R^2 の各出現は、独立して、ハロゲン、 C_{1-3} アルキル、 $-CN$ 、 C_{1-3} ハロアルキル、 $-OC_{1-3}$ アルキル、 $-OC_{1-3}$ ハロアルキル、 $-NHC(O)C_{1-3}$ アルキル、 $-NHC(O)NHC_{1-3}$ アルキル、 $-NHS(O)_2C_{1-3}$ アルキル、または $C(O)H$ であり；およびnは0～3である。

40

【0109】

いくつかの実施形態において、式Vで表される化合物において、環Aはフェニル基であり、 R^2 はハロゲンであり、およびnは1または2である。

【0110】

いくつかの実施形態において、Vで表される化合物において、 R^{12} はOHである。

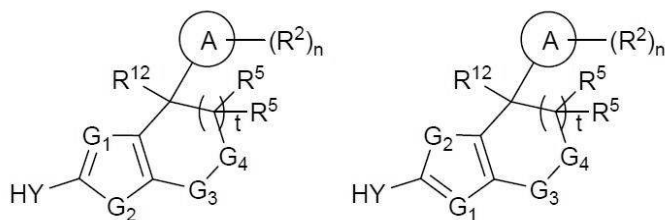
【0111】

さらなる他の実施形態において、式VII-AまたはVII-B：

【0112】

【化 37-1】

【化 37】



VIII-A または VIII-B

10

で表される構造を有するA化合物の化合物、またはそれらの薬剂的に許容される塩、式中：

G_1 はNまたは CR^1 であり、ここで R^1 はH、 $-CN$ 、ハロゲン、または C_{1-6} 脂肪族、3～10員脂環式、または $Z-R^1$ から選択される任意に置換された基、 ^{1} であり、ここで：

Z は、任意に置換された C_{1-3} アルキレン鎖、 $-O-$ 、 $-N(R^{1a})-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-C(O)NR^{1a}-$ 、 $-N(R^{1a})C(O)-$ 、 $-N(R^{1a})CO_2-$ 、 $-S(O)_2NR^{1a}-$ 、 $-N(R^{1a})S(O)_2-$ 、 $-OC(O)N(R^{1a})-$ 、 $-N(R^{1a})C(O)NR^{1a}-$ 、 $-N(R^{1a})S(O)_2N(R^{1a})-$ 、または $OC(O)-$ から選択され；

20

R^{1a} は水素または任意に置換された C_{1-4} 脂肪族であり；ならびに

R^{11} は、水素、または C_{1-6} 脂肪族、3～10員の脂環式、窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する4～10員のヘテロシクリル、6～10員のアリール、または窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールから選択される任意に置換された基であり；ならびに

G_2 はS、Se、O、または NR^3 であり、ここで R^3 は水素または任意に置換された C_{1-6} 脂肪族であり；

G_3 は $C=O$ または SO_2 であり；

30

G_4 はOまたは NR^{4a} であり、ここで R^{4a} は水素または任意に置換された C_{1-6} 脂肪族であり；

環Aは、6～10員のアリール、または窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールから選択される、任意に置換された基であり；

R^2 の各出現は、独立して、 $-R^{12a}$ 、 $-T_2-R^{12d}$ 、または $V_2-T_2-R^{12d}$ であり、ならびに

R^{12a} の各出現は、独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-R^{12c}$ 、 $-N(R^{12b})_2$ 、 $-OR^{12b}$ 、 $-SR^{12c}$ 、 $-S(O)_2R^{12c}$ 、 $-C(O)R^{12b}$ 、 $-C(O)OR^{12b}$ 、 $-C(O)N(R^{12b})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{12b})_2$ 、 $-OC(O)N(R^{12b})_2$ 、 $-N(R^{12e})C(O)R^{12b}$ 、 $-N(R^{12e})SO_2R^{12c}$ 、 $-N(R^{12e})C(O)OR^{12b}$ 、 $-N(R^{12e})C(O)N(R^{12b})_2$ 、若しくは $-N(R^{12e})SO_2N(R^{12b})_2$ であるか、または R^{12b} の2つの出現は、それらが結合している窒素原子と一緒に、窒素、酸素、若しくは硫黄から選択される0～1個の追加のヘテロ原子を有する、任意に置換された4～7員のヘテロシクリル環を形成し；

40

R^{12b} の各出現は、独立して、水素、または C_{1-6} 脂肪族、3～10員の脂環式、窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する4～10員のヘテロシクリル、6～10員のアリール、または窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールから選

50

択される、任意に置換された基であり；

R^{12c} の各出現は、独立して、 C_{1-6} 脂肪族、3～10員の脂環式、窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する4～10員のヘテロシクリル、6～10員のアリール、または窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールから選択される、任意に置換された基であり；

R^{12d} の各出現は、独立して、水素、または3～10員の脂環式、窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する4～10員のヘテロシクリル、6～10員のアリール、または窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールから選択される、任意に置換された基であり；

10

R^{12e} の各出現は、独立して、水素または任意に置換された C_{1-6} 脂肪族基であり；

V_2 の各出現は、独立して、 $-N(R^{12e})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^{12e})-$ 、 $-S(O)_2N(R^{12e})-$ 、 $-OC(O)N(R^{12e})-$ 、 $-N(R^{12e})C(O)-$ 、 $-N(R^{12e})SO_2-$ 、 $-N(R^{12e})C(O)O-$ 、 $-N(R^{12e})C(O)N(R^{12e})-$ 、 $-N(R^{12e})SO_2N(R^{12e})-$ 、 $-OC(O)-$ 、または $C(O)N(R^{12e})-O-$ であり；ならびに

T_2 は、任意に置換された C_1-C_6 アルキレン鎖であり、ここでアルキレン鎖は、 $-N(R^{13})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^{13})-$ 、 $-S(O)_2N(R^{13})-$ 、 $-OC(O)N(R^{13})-$ 、 $-N(R^{13})C(O)-$ 、 $-N(R^{13})SO_2-$ 、 $-N(R^{13})C(O)O-$ 、 $-N(R^{13})C(O)N(R^{13})-$ 、 $-N(R^{13})S(O)_2N(R^{13})-$ 、 $-OC(O)-$ 、若しくは $C(O)N(R^{13})-O-$ で任意に割り込まれ、またはここで T_2 若しくはその一部分は、任意に置換された3～7員の脂環式若しくはヘテロシクリル環の部分を任意に形成し、ここで R^{13} は水素若しくは任意に置換された C_{1-4} 脂肪族の基であり；

20

n は0～4であり；

R^{12} は水素、ハロ、または C_{1-6} 脂肪族、 $-C(O)N(R^{5a})_2$ 、3～10員の脂環式、 $-N(R^{4b})_2$ 、 $-OR^{4a}$ 、若しくは SR^{4a} から選択される任意に置換された基であるか；

30

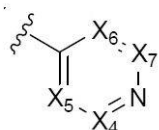
または R^2 および R^{12} は、任意に置換された3～10員の脂環式を形成し；

HYは；

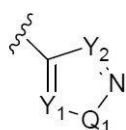
【0113】

【化38-1】

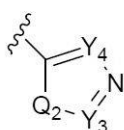
【化38】



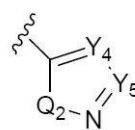
A



B、



C、または



D

40

から選択される、任意に置換された基であり、

式中、 X_4 、 X_5 、 X_6 、および X_7 の各出現は、独立して、 $-CR^{10}$ または N であり、 X_4 、 X_5 、 X_6 、および X_7 のうちの2つより多い出現が N であることはないことを条件とし；

Q_1 および Q_2 の各出現は、独立して、 S 、 O または NR^6 であり；

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 、および Y_5 の各出現は、独立して、 $-CR^{10}$ 若しくは N で

50

あり；

または、ここで X_4 および X_5 、 X_6 および X_7 、 Y_1 および Q_1 、 Y_3 および Q_2 、または Y_4 および Y_5 の 2 つ隣接する出現は、それらが結合している原子と一緒にあって、5～6 員のアリール、または窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 5～6 員のヘテロアリールから選択される任意に置換された縮合基を形成し；ここで R^{10} は、 $-R^{10b}$ 、 $-V_1-R^{10c}$ 、 $-T_1-R^{10b}$ 、または $V_1-T_1-R^{10b}$ であり、ここで：

V_1 は、 $-NR^7-$ 、 $-NR^7-C(O)-$ 、 $-NR^7-C(S)-$ 、 $-NR^7-C(NR^7)-$ 、 $-NR^7-C(O)OR^{10a}-$ 、 $-NR^7-C(O)NR^7-$ 、 $-NR^7-C(O)SR^{10a}-$ 、 $-NR^7-C(S)OR^{10a}-$ 、 $-NR^7-C(S)NR^7-$ 、 $-NR^7-C(S)SR^{10a}-$ 、 $-NR^7-C(NR^7)OR^{10a}-$ 、 $-NR^7-C(NR^7)NR^7-$ 、 $-NR^7-S(O)_2-$ 、 $-NR^7-S(O)_2NR^7-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-C(O)NR^7-$ 、 $-C(O)NR^7O-$ 、 $-SO_2-$ 、または SO_2NR^7- であり；

R^{10a} の各出現は、独立して、水素、または C_1-6 脂肪族、3～10 員の脂環式、窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 4～10 員のヘテロシクリル、6～10 員のアリール、または窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 5～10 員のヘテロアリールから選択される任意に置換された基であり；

T_1 は、任意に置換された C_1-C_6 アルキレン鎖であり、ここでアルキレン鎖は、 $-N(R^7)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^7)-$ 、 $-S(O)_2N(R^7)-$ 、 $-OC(O)N(R^7)-$ 、 $-N(R^7)C(O)-$ 、 $-N(R^7)SO_2-$ 、 $-N(R^{10a})C(O)O-$ 、 $-NR^{10a}C(O)N(R^{10a})-$ 、 $-N(R^{10a})S(O)_2N(R^{10a})-$ 、 $-OC(O)-$ 、若しくは $C(O)N(R^7)-O-$ で任意に割り込まれ、またはここで、 T_1 は、任意に置換された 3～7 員の脂環式若しくはヘテロシクリル環の部分形成し；

R^{10b} の各出現は、独立して、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^7)_2$ 、 $-OR^{10a}$ 、 $-SR^{10a}$ 、 $-S(O)_2R^{10a}$ 、 $-C(O)R^{10a}$ 、 $-C(O)OR^{10a}$ 、 $-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-S(O)_2N(R^7)_2$ 、 $-OC(O)N(R^7)_2$ 、 $-N(R^7)C(O)R^{10a}$ 、 $-N(R^7)SO_2R^{10a}$ 、 $-N(R^7)C(O)OR^{10a}$ 、 $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$ 、または $N(R^7)SO_2N(R^7)_2$ 、または C_1-6 脂肪族、3～10 員の脂環式、窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 4～10 員のヘテロシクリル、6～10 員のアリール、または窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 5～10 員のヘテロアリールから選択される任意に置換された基であり；

R^{10c} の各出現は、独立して、水素、または C_1-6 脂肪族、3～10 員の脂環式、窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 4～10 員のヘテロシクリル、6～10 員のアリール、または窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 5～10 員のヘテロアリールから選択される任意に置換された基であり；または

R^7 および R^{10c} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される 0～1 個の追加のヘテロ原子を有する、任意に置換された 4～7 員のヘテロシクリル環を形成し；

R^7 の各出現は、独立して、水素、 $-C(O)R^7a$ 、 $-CO_2R^7a$ 、 $-C(O)N(R^7a)_2$ 、 $-C(O)N(R^7a)-OR^7a$ 、 $-SO_2R^7a$ 、 $-SO_2N(R^7a)_2$ 、または C_1-6 脂肪族、3～10 員の脂環式、窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 4～10 員のヘテロシクリル、6～10 員のアリール、または窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテ

ロ原子を有する 5～10 員のヘテロアリールから選択される、任意に置換された基であり；

ここで R^{7a} の各出現は、独立して、水素、または C_{1-6} 脂肪族、3～10 員の脂環式、窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 4～10 員のヘテロシクリル、6～10 員のアリール、または窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 5～10 員のヘテロアリールから選択される、任意に置換された基であり；

R^6 の各出現は、独立して、水素、 $-C(O)R^{6a}$ 、 $-CO_2R^{6a}$ 、 $-C(O)N(R^{6b})_2$ 、 $-SO_2R^{6a}$ 、 $-SO_2N(R^{6b})_2$ 、または C_{1-6} 脂肪族、3～10 員の脂環式、窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 4～10 員のヘテロシクリル、6～10 員のアリール、または窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 5～10 員のヘテロアリールから選択される、任意に置換された基であり；

10

ここで R^{6a} の各出現は、独立して、水素または C_{1-6} 脂肪族、3～10 員の脂環式、窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 4～10 員のヘテロシクリル、6～10 員のアリール、または窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 5～10 員のヘテロアリールから選択される任意に置換された基であり；ならびに

ここで R^{6b} の各出現は、独立して、水素、または C_{1-6} 脂肪族、3～10 員の脂環式、窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 4～10 員のヘテロシクリル、6～10 員のアリール、または窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 5～10 員のヘテロアリールから選択される任意に置換された基であるか；または R^{6b} の 2 つの出現は、それらが結合している窒素原子と一緒に、窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 3～6 員のヘテロシクリル、または窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 5～10 員のヘテロアリールから選択される、任意に置換された基を形成し；

20

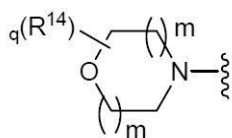
または HY は：

【0114】

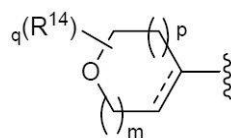
【化 39-1】

30

【化 39】



E



F

であり；

式中、 R^{14} の各出現は、独立して $-R^{14a}$ または T_1-R^{14d} であり、ここで：

40

R^{14a} の各出現は、原子価および安定性が許容できる範囲で、独立して、フッ素、 $=O$ 、 $=S$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-R^{14c}$ 、 $-N(R^{14b})_2$ 、 $-OR^{14b}$ 、 $-SR^{14c}$ 、 $-S(O)_2R^{14c}$ 、 $-C(O)R^{14b}$ 、 $-C(O)OR^{14b}$ 、 $-C(O)N(R^{14b})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{14b})_2$ 、 $-OC(O)N(R^{14b})_2$ 、 $-N(R^{14e})C(O)R^{14b}$ 、 $-N(R^{14e})SO_2R^{14c}$ 、 $-N(R^{14e})C(O)OR^{14b}$ 、 $-N(R^{14e})C(O)N(R^{14b})_2$ 、若しくは $N(R^{14e})SO_2N(R^{14b})_2$ であるか、または R^{14b} の 2 つの出現は、それらが結合している窒素原子と一緒に、窒素、酸素、若しくは硫黄から選択される 0～1 個の追加のヘテロ原子を有する、任意に置換された 4～7 員のヘテロシクリル環を形成し；

50

R^{14b} の各出現は、独立して、水素、または $C_1 - C_6$ 脂肪族、3～10員の脂環式、窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する4～10員のヘテロシクリル、6～10員のアリール、または窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールから選択される、任意に置換された基であり；

R^{14c} の各出現は、独立して、 $C_1 - C_6$ 脂肪族、3～10員の脂環式、窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する4～10員のヘテロシクリル、6～10員のアリール、または窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールから選択される任意に置換された基であり；

R^{14d} の各出現は、独立して、水素、または3～10員の脂環式、窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する4～10員のヘテロシクリル、6～10員のアリール、または窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールから選択される任意に置換された基であり；

R^{14e} の各出現は、独立して、水素または任意に置換された $C_1 - C_6$ 脂肪族基であり；ならびに

T_1 は、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキレン鎖であり、ここでアルキレン鎖は、 $-N(R^{14b})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^{14b})-$ 、 $-S(O)_2N(R^{14b})-$ 、 $-OC(O)N(R^{14b})-$ 、 $-N(R^{14b})C(O)-$ 、 $-N(R^{14b})SO_2-$ 、 $-N(R^{14b})C(O)O-$ 、 $-NR^{14b}C(O)N(R^{14b})-$ 、 $-N(R^{14b})S(O)_2N(R^{14b})-$ 、 $-OC(O)-$ 、若しくは $C(O)N(R^{14b})O-$ で任意に割り込まれ、

またはここで、 T_1 若しくはその一部が、任意に置換された3～7員の脂環式若しくはヘテロシクリル環を任意に形成し；

Q は0～6であり；

m は1または2であり；

p は0、1、または2であり；

t は1または2であり；

R^5 の各出現は、独立して $-R^{15a}$ または $T_5 - R^{15d}$ であり、ここで：

R^{15a} の各出現は、原子価および安定性が許容できる範囲で、独立して、水素、フッ素、 $=O$ 、 $=S$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-R^{15c}$ 、 $-N(R^{15b})_2$ 、 $-OR^{15b}$ 、 $-SR^{15c}$ 、 $-S(O)_2R^{15c}$ 、 $-C(O)R^{15b}$ 、 $-C(O)OR^{15b}$ 、 $-C(O)N(R^{15b})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{15b})_2$ 、 $-OC(O)N(R^{15b})_2$ 、 $-N(R^{15e})C(O)R^{15b}$ 、 $-N(R^{15e})SO_2R^{15c}$ 、 $-N(R^{15e})C(O)OR^{15b}$ 、 $-N(R^{15e})C(O)N(R^{15b})_2$ 、若しくは $N(R^{15e})SO_2N(R^{15b})_2$ であるか、または R^{15b} 2つの出現が、それらが結合している窒素原子と一緒に、窒素、酸素、若しくは硫黄から選択される0～1個の追加のヘテロ原子を有する、任意に置換された4～7員のヘテロシクリル環を形成し；

R^{15b} の各出現は、独立して、水素、または $C_1 - C_6$ 脂肪族、3～10員の脂環式、窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する4～10員のヘテロシクリル、6～10員のアリール、または窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールから選択される、任意に置換された基であり；

R^{15c} の各出現は独立して、 $C_1 - C_6$ 脂肪族、3～10員の脂環式、窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する4～10員のヘテロシクリル、6～10員のアリール、または窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールから選択される、任

10

20

30

40

50

意に置換された基であり；

R^{15d} の各出現は、独立して、水素、 $-N(R^{15b})_2$ 、 $-OR^{15b}$ 、 $-SR^{15c}$ 、 $-S(O)_2R^{15c}$ 、 $-C(O)R^{15b}$ 、 $-C(O)OR^{15b}$ 、 $-C(O)N(R^{15b})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{15b})_2$ 、 $-OC(O)N(R^{15b})_2$ 、 $-N(R^{15e})C(O)R^{15b}$ 、 $-N(R^{15e})SO_2R^{15c}$ 、 $-N(R^{15e})C(O)OR^{15b}$ 、 $-N(R^{15e})C(O)N(R^{15b})_2$ 、 $-N(R^{15e})SO_2N(R^{15b})_2$ 、または 3～10 員の脂環式、窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 4～10 員のヘテロシクリル、6～10 員のアリール、または窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 5～10 員のヘテロアリールから選択される任意に置換された基であり；

R^{15e} の各出現は、独立して、水素または任意に置換された C_{1-6} 脂肪族基であり；ならびに

T_5 は、任意に置換された C_{1-6} アルキレン鎖であり、ここで、アルキレン鎖は、 $-N(R^{15b})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^{15b})-$ 、 $-S(O)_2N(R^{15b})-$ 、 $-OC(O)N(R^{15b})-$ 、 $-N(R^{15b})C(O)-$ 、 $-N(R^{15b})SO_2-$ 、 $-N(R^{15b})C(O)O-$ 、 $-NR^{15b}C(O)N(R^{15b})-$ 、 $-N(R^{15b})S(O)_2N(R^{15b})-$ 、 $-OC(O)-$ 、若しくは $C(O)N(R^{15b})O-$ により、任意に割り込まれ、またはここで、 T_5 若しくはその一部は、任意に置換された 3～7 員の脂環式若しくはヘテロシクリル環の部分、任意に形成する。

【0115】

さらなる他の実施形態において、 $VIII-A$ または $VIII-B$ で表される構造を有する化合物において、 G_1 は CR^1 または N であり、および G_2 は S である。さらなる他の実施形態において、 G_1 は CR^1 または N であり、および G_2 は S である。さらなる他の実施形態において、 G_1 は CR^1 または N であり、および G_2 は Se である。さらなる他の実施形態において、 G_1 は CR^1 または N であり、および G_2 は O である。さらなる他の実施形態において、 G_1 は CR^1 または N であり、および G_2 は NR^3 である。さらなる他の実施形態において、 G_1 は N であり、および G_2 は S である。

【0116】

さらなる実施形態において、 $VIII-A$ または $VIII-B$ で表される構造を有する化合物において、 G_1 が CR_1 である場合、 R^1 は水素、 CN 、任意に置換された C_{1-6} 脂肪族若しくは C_{3-6} 脂環式、または任意に置換されたアルキンである。

【0117】

さらなる他の実施形態において、化合物は、 $VIII-A$ で表される構造を有する。

【0118】

さらなる他の実施形態において、化合物は、以下の式 $VIII-A-i$ または $VIII-B-i$ ：

【0119】

10

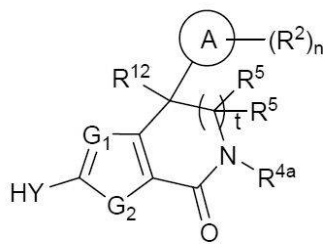
20

30

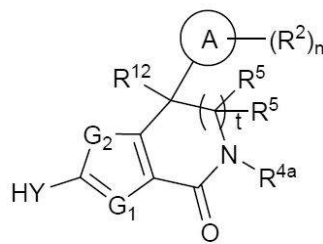
40

【化 4 0 - 1】

【化 4 0】



V I I I - A - i



V I I I - B - i

10

で表される構造を有する。

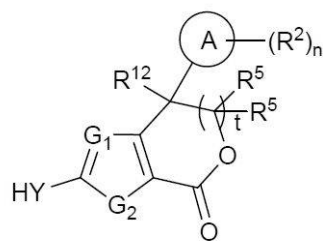
【0 1 2 0】

さらなる他の実施形態において、化合物は、以下の式 V I I I - A - i i または V I I I - B - i i :

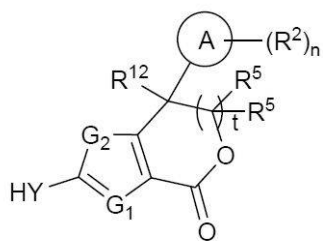
【0 1 2 1】

【化 4 1 - 1】

【化 4 1】



V I I I - A - i i



V I I I - B - i i

20

で表される構造を有する。

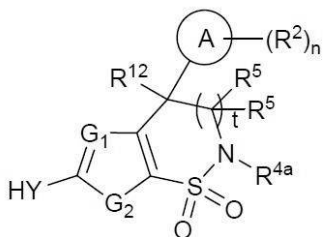
【0 1 2 2】

さらなる他の実施形態において、化合物は、以下の式 V I I I - A - i i i または V I I I - B - i i i :

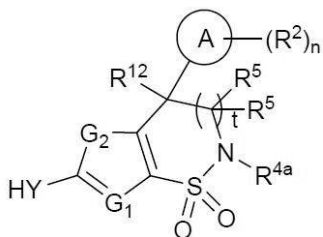
【0 1 2 3】

【化 4 2 - 1】

【化 4 2】



V I I I - A - i i i



V I I I - B - i i i

40

で表される構造を有する。

【0 1 2 4】

さらなる他の実施形態において、式 V I I I - A、V I I I - B、V I I I - A - i、V I I I - B - i、V I I I - A - i i、V I I I - B - i i、V I I I - A - i i i、

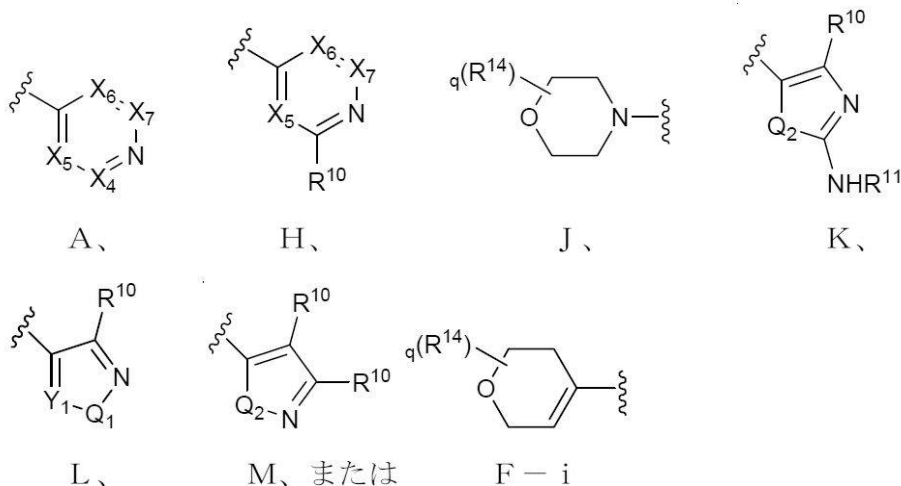
50

またはVIII-B-iiiで表される構造を有する化合物において、HYは：

【0125】

【化43-1】

【化43】



10

から選択され、

式中、 X_4 、 X_5 、 X_6 、および X_7 の各出現は、独立して、 $-CR^{10}$ またはNであり、 X_4 、 X_5 、 X_6 、および X_7 のうちの2つより多い出現がNであることはないという条件とし；

20

Q_1 および Q_2 の各出現は、独立して、S、Oまたは NR^6 であり；

Y_1 の各出現は、独立して、 $-CR^{10}$ またはNであり；

またはここで、 X_6 および X_7 または Y_1 および Q_1 の2つの隣接する出現は、それらが結合している原子と一緒に、5～6員のアリール、または窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～6員のヘテロアリールから選択される、任意に置換された縮合基を形成し；

ここで R^{14} の各出現は、独立して、任意に置換された C_{1-6} 脂肪族の基である。

【0126】

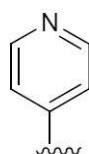
30

さらなる他の実施形態において、式VIII-A、VIII-B、VIII-A-i、VIII-B-i、VIII-A-ii、VIII-B-ii、VIII-A-iii、またはVIII-B-iiiで表される構造を有する化合物において、HYは：

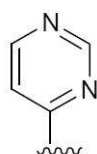
【0127】

【化 4 4 - 1】

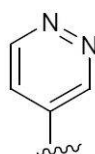
【化 4 4】



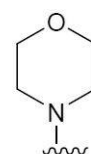
i、



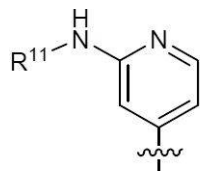
ii、



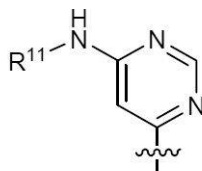
iii、



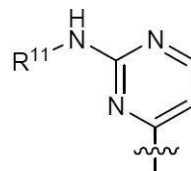
iv、



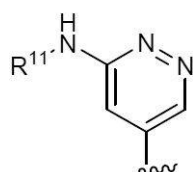
v、



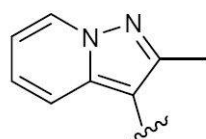
vi、



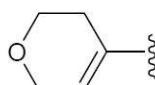
vii、



viii



ix、または



x

10

20

から選択され、

式中、各HY基は、任意に、1つまたは複数の R^{10} または R^{14} の出現でさらに置換される。

【0128】

さらなる他の実施形態において、HYは、任意に置換されたモルホリノ（iv）またはジヒドロピラン（x）から選択される。

【0129】

さらなる他の実施形態において、HYは、任意に置換されたモルホリノ（iv）から選択される。

30

【0130】

さらなる他の実施形態において、環Aは、任意に置換されたフェニル、ナフチル、キノリン、イソキノリン、またはベンゾイミダゾール環である。

【0131】

さらなる他の実施形態において、環Aは、任意に R^2 で置換されており、 R^2 の各出現は、独立してハロゲン、 C_{1-3} アルキル、 $-CN$ 、 C_{1-3} ハロアルキル、 $-OC_{1-3}$ アルキル、 $-OC_{1-3}$ ハロアルキル、 $-NHC(O)C_{1-3}$ アルキル、 $-NHC(O)NHC_{1-3}$ アルキル、 $-NHS(O)_2C_{1-3}$ アルキル、または $C(O)H$ であり；およびnは0～3である。

40

【0132】

さらなる実施形態において、環Aはフェニル基であり； R^2 の各出現は、独立してハロゲン、 C_{1-3} アルキル、 $-CN$ 、 C_{1-3} ハロアルキル、 $-OC_{1-3}$ アルキル、 $-OC_{1-3}$ ハロアルキル、 $-NHC(O)C_{1-3}$ アルキル、 $-NHC(O)NHC_{1-3}$ アルキル、 $-NHS(O)_2C_{1-3}$ アルキル、または $-C(O)H$ であり；およびnは0～3である。

【0133】

さらなる他の実施形態において、環Aはフェニル基であり、 R^2 はハロゲンであり、およびnは1または2である。

50

【0134】

他の実施形態において、 R^{4a} は任意に置換された脂肪族である。

【0135】

さらなる他の実施形態において、任意に置換された脂肪族は、 $-(C(R^{4d})_2)_{1-4}R^{4e}$ であり、ここで R^{4d} は水素または任意に置換された C_{1-6} 脂肪族であり、 R^{4e} は水素、任意に置換された5員のヘテロアリール、 $COOR^{4f}$ または $CONR^{4f}$ であり、ここで R^{4f} は水素または任意に置換された C_{1-6} 脂肪族である。

【0136】

さらなる他の実施形態において、 R^5 の各出現は、独立して、水素、ハロ、または C_{1-6} 脂肪族、 $-C(O)N(R^{15b})_2$ 、 $-C(O)OR^{15b}$ 、 $-CH_2N(R^{15b})_2$ 、 $-CH_2OR^{15b}$ 、 $-CH_2SR^{15c}$ 、3～10員の脂環式、6～10員のアリール、または窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールから選択される、任意に置換された基である。ある実施形態において、 R^{15b} は任意に置換された脂肪族基であり、および任意に置換された脂肪族基は、ヒドロキシル、 C_{1-6} アルコキシル、アミノ、または C_{1-6} ジアルキルアミノで、任意にさらに置換される。

10

【0137】

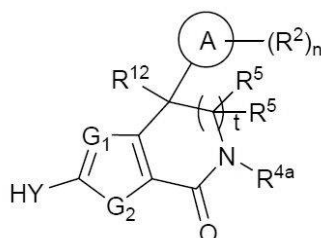
さらなる他の実施形態において、化合物は、以下の式VIII-A-iまたはVIII-B-i：

【0138】

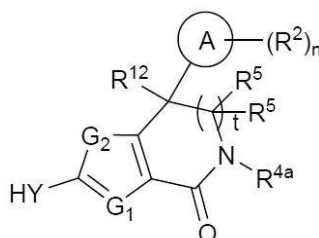
20

【化45-1】

【化45】



VII I I I - A - i



VII I I I - B - i

30

で表される構造を有し、

式中、 G_1 はNまたは CR^1 であり、および G_2 はSまたはSeである。ある実施形態において、 G_1 はNまたは CR^1 であり、および G_2 はSである。さらなる他の実施形態において、 G_1 は CR^1 であり、ここで R^1 は水素、CN、任意に置換された C_{1-6} 脂肪族若しくは C_{3-6} 脂環式、または任意に置換されたアルキンであり、および G_2 はSである。さらなる他の実施形態において、 G_1 はNであり、および G_2 はSである。HY、 R^{12} 、環A、 R^2 、n、 R^5 、t、および R^{4a} が上述および本明細書に記載される通りである、他の実施形態およびサブセットもまた、式VII I I I - A - iおよびVII I I I - B - iで表される化合物に関する、本発明の範囲に包含される。

40

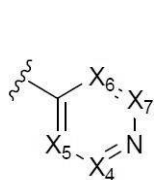
【0139】

例えば、さらなる他の実施形態において、式VII I I I - A - iおよびVII I I I - B - iで表される構造を有する化合物において、HYは：

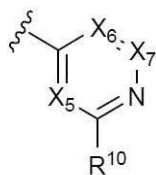
【0140】

【化 4 6 - 1】

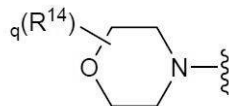
【化 4 6】



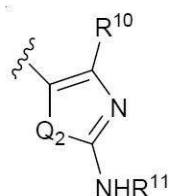
A、



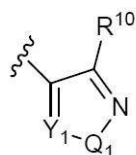
H、



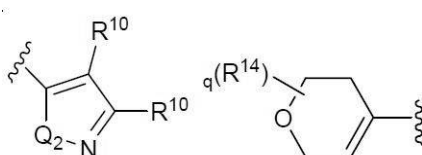
J、



K、



L、



M、または F-i

10

から選択され、

式中、 X_4 、 X_5 、 X_6 、および X_7 の各出現は、独立して、 $-CR^{10}$ またはNであり、 X_4 、 X_5 、 X_6 、および X_7 のうちの2つより多くの出現がNであることはないことを条件とし；

20

Q_1 および Q_2 の各出現は、独立して、S、Oまたは NR^6 であり；

Y_1 の各出現は、独立して、 $-CR^{10}$ またはNであり；

またはここで、 X_6 および X_7 または Y_1 および Q_1 の2つの隣接する出現は、それらが結合している原子と一緒に、5～6員のアリール、または窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～6員のヘテロアリールから選択される、任意に置換された縮合基を形成し；

ここで R^{14} の各出現は、独立して、任意に置換された C_{1-6} 脂肪族基である。

【0141】

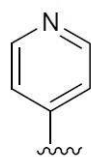
さらなる他の実施形態において、式VIII-A-iおよびVIII-B-iで表される構造を有する化合物において、HYは：

30

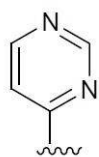
【0142】

【化 4 7 - 1】

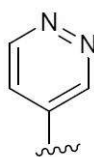
【化 4 7】



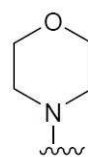
i、



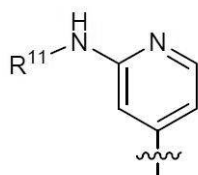
ii



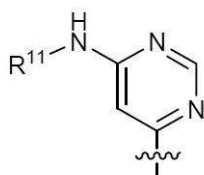
iii、



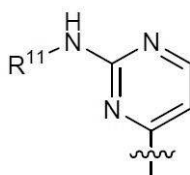
iv、



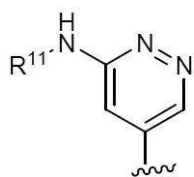
v、



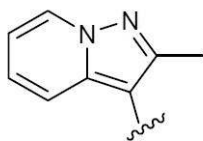
vi、



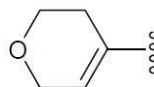
vii、



viii



ix、 または



x

10

20

から選択され、

ここで各HY基は、任意に、1つまたは複数の R^{10} または R^{14} の出現でさらに置換される。

【0143】

さらなる他の実施形態において、HYは、任意に置換されたモルホリノ（iv）またはジヒドロピラン（x）から選択される。

【0144】

さらなる他の実施形態において、HYは、任意に置換されたモルホリノ（iv）から選択される。

30

【0145】

さらなる他の実施形態において、環Aは、任意に置換されたフェニル、ナフチル、キノリン、イソキノリン、またはベンゾイミダゾール環である。

【0146】

さらなる他の実施形態において、環Aは、任意に R^2 で置換されており、 R^2 の各出現は、独立してハロゲン、 C_{1-3} アルキル、 $-CN$ 、 C_{1-3} ハロアルキル、 $-OC_{1-3}$ アルキル、 $-OC_{1-3}$ ハロアルキル、 $-NHC(O)C_{1-3}$ アルキル、 $-NHC(O)NHC_{1-3}$ アルキル、 $-NHS(O)_2C_{1-3}$ アルキル、または $C(O)H$ であり；およびnは0～3である。

40

【0147】

さらなる実施形態において、環Aはフェニル基であり； R^2 の各出現は、独立してハロゲン、 C_{1-3} アルキル、 $-CN$ 、 C_{1-3} ハロアルキル、 $-OC_{1-3}$ アルキル、 $-OC_{1-3}$ ハロアルキル、 $-NHC(O)C_{1-3}$ アルキル、 $-NHC(O)NHC_{1-3}$ アルキル、 $-NHS(O)_2C_{1-3}$ アルキル、または $-C(O)H$ であり；およびnは0～3である。

【0148】

さらなる他の実施形態において、環Aはフェニル基であり、 R^2 はハロゲンであり、およびnは1または2である。

50

【0149】

他の実施形態において、 R^{4a} は任意に置換された脂肪族である。

【0150】

さらなる他の実施形態において、任意に置換された脂肪族は、 $-(C(R^{4d})_2)_1 -_4 R^{4e}$ であり、ここで R^{4d} は水素または任意に置換された C_{1-6} 脂肪族であり、 R^{4e} は水素、任意に置換された5員のヘテロアリール、 $COOR^{4f}$ または $CONR^{4f}$ であり、ここで R^{4f} は水素または任意に置換された C_{1-6} 脂肪族である。

【0151】

さらなる他の実施形態において、 R^5 の各出現は、独立して、水素、ハロ、または C_{1-6} 脂肪族、 $-C(O)N(R^{15b})_2$ 、 $-C(O)OR^{15b}$ 、 $-CH_2N(R^{15b})_2$ 、 $-CH_2OR^{15b}$ 、 $-CH_2SR^{15c}$ 、3～10員の脂環式、6～10員のアリール、または窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールから選択される、任意に置換された基である。ある実施形態において、 R^{15b} は、任意に置換された脂肪族基であり、任意に置換された脂肪族基は、ヒドロキシル、 C_{1-6} アルコキシル、アミノ、または C_{1-6} ジアルキルアミノで、任意にさらに置換される。

【0152】

4. 使用、製剤、および投与

上述のとおり、本発明は、PI3K酵素の阻害剤として有用な化合物を提供し、従って本発明の化合物は、増殖性、炎症性、または心血管性障害、例えばPI3Kが媒介する腫瘍および／または癌性細胞の成長などの治療において有用である。より詳細には、該化合物は、対象における、限定されないが以下を含む、癌の治療において有用である：肺癌および気管支癌、前立腺癌、乳癌、膵癌、結腸癌および直腸癌、甲状腺癌、肝臓癌および肝内胆管癌、肝細胞癌、胃癌、神経膠腫／神経膠芽腫、子宮内膜癌、黒色腫、腎臓癌および腎盂癌、膀胱癌、子宮体癌、子宮頸癌、卵巣癌、多発性骨髄腫、食道癌、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、リンパ性白血病、骨髄性白血病、脳癌、口腔癌および咽頭癌、小腸癌、非ホジキンリンパ腫、および絨毛状結腸腺腫。

【0153】

いくつかの実施形態において、本発明の化合物は、乳癌、膀胱癌、結腸癌、神経膠腫、神経膠芽腫、肺癌、肝細胞癌、胃癌、黒色腫、甲状腺癌、子宮内膜癌、腎癌、子宮頸癌、膵癌、食道癌、前立腺癌、脳癌、または卵巣癌の治療に好適である。

【0154】

他の実施形態において、本発明の化合物は、限定されないが、アレルギー／アナフィラキシー、急性および慢性炎症、関節リウマチ；自己免疫障害、血栓症、高血圧、心肥大、ならびに心不全を含む、炎症性および心血管性障害の治療に好適である。

【0155】

従って、本発明の別の態様において、本明細書に記載される化合物のいずれかを含み、および任意に、薬剂的に許容される担体、アジュバントまたはビヒクルを含む、医薬組成物が提供される。ある実施形態において、これらの組成物は、任意に、1つまたは複数の追加の治療薬をさらに含む。

【0156】

本発明の化合物のうちのあるものは、治療のために、遊離型として、または適切な場合、その薬剂的に許容される誘導体として存在し得るということもまた理解される。本発明によれば、薬剂的に許容される誘導体には、限定されないが、それを必要とする患者に投与した際、直接的または間接的に、本明細書で別途記載される化合物またはその代謝産物若しくは残基を提供することが出来る、薬剂的に許容されるプロドラッグ、塩、エステル、そのようなエステルの塩、またはいずれかの他の付加物若しくは誘導体が含まれる。

【0157】

本明細書において使用される場合、「薬剂的に許容される塩」という用語は、堅実な医学的判断の範囲内であり、過度の毒性、刺激作用、アレルギー応答等を引き起こさずにヒ

10

20

30

40

50

トおよび下等動物の組織と接触して好適に使用でき、ならびに合理的な利益／リスクの比率に見合う塩を指す。「薬剤的に許容される塩」とは、受容者に投与した際、直接的または間接的のどちらかで、本発明の化合物またはその阻害的に活性な代謝産物若しくは残基を提供することが出来る、本発明の化合物のいかなる非毒性の塩またはエステルの塩をも意味する。本明細書において使用される場合、「その阻害的に活性な代謝産物または残基」という用語は、その代謝産物または残基もまた、P I 3 Kの阻害剤であることを意味する。

【0158】

薬剤的に許容される塩は、当技術分野において公知である。例えば、S. M. Bergeらは、参照により本明細書に組み込まれている、J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19において、薬剤的に許容される塩について詳述している。本発明の化合物の薬剤的に許容される塩には、好適な無機酸および有機酸ならびに塩基から誘導されたものが含まれる。薬剤的に許容される、非毒性の酸付加塩の例としては：塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸および過塩素酸等の無機酸と形成されたアミノ基の塩；酢酸、シュウ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸、若しくはマロン酸等の有機酸と形成されたアミノ基の塩；または、イオン交換などの、当技術分野で使用される他の方法を使用して形成されたアミノ基の塩が挙げられる。他の薬剤的に許容される塩としては、以下が挙げられる：アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、樟脳酸塩、ショウノウスルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、蟻酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトン酸、グリセロリン酸塩、グルコン酸塩、半硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、ラクトビオン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸エステル、マロン酸塩、メタンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、吉草酸塩等。適切な塩基から誘導される塩としては、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アンモニウム塩および $N^+(C_{1-4} \text{アルキル})_4$ 塩が挙げられる。本発明はまた、本明細書に開示される化合物の、いかなる塩基性窒素含有基の四級化も想定している。そのような四級化により、水または油に可溶性または分散性である生成物を得ることができる。代表的なアルカリ金属塩またはアルカリ土類金属塩としては、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム等が挙げられる。さらに薬剤的に許容される塩としては、適切な場合、非毒性アンモニウム、第四級アンモニウム、ならびに、例えばハロゲン化物、水酸化物、カルボキシル酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩、低級アルキルスルホン酸塩、およびアリールスルホン酸塩などの対イオンを使用して形成されるアミンカチオンが挙げられる。

【0159】

上述の通り、本発明の薬剤的に許容される組成物は、薬剤的に許容される担体、アジュバント、またはビヒクルをさらに含み、それらは本明細書において使用される場合、所望の特定の剤形に好適な、いずれかのおよびすべての溶媒、希釈剤、または他の液体ビヒクル、分散若しくは懸濁補助剤、界面活性剤、等張剤、増粘剤若しくは乳化剤、保存剤、固体結合剤、滑沢剤等を含む。Remington's Pharmaceutical Sciences, Sixteenth Edition, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980)は、薬剤的に許容される組成物の製剤において使用される種々の担体およびそれらの調製のための公知の技術を開示している。例えば、いずれかの望ましくない生物学的効果を生じるか、または薬剤的に許容される組成物のいずれかの他の成分と有害な方法で何らかの相互座用を生じることなどにより、いずれかの従来分散媒が本発明の化合物と不適

合である程度または範囲を除いて、その使用は、本発明の範囲内である企図される。薬剤的に許容される担体として機能し得る材料のいくつかの例としては、限定されないが：イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、血清タンパク質、たとえばヒト血清アルブミン、緩衝剤基質、例えばホスフェート、グリシン、ソルビン酸、またはソルビン酸カリウム、飽和植物性脂肪酸の部分的グリセリド混合物、水、塩または電解質、たとえば硫酸プロタミン、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩、コロイド状シリカ、マグネシウムトリケイ酸塩、ポリビニルピロリドン、ポリアクリレート、ワックス、ポリエチレンーポリオキシプロピレンーブロックポリマー、羊毛脂、糖類、例えばラクトース、グルコースおよびショ糖；澱粉類、例えばコーンスターチおよびジャガイモ澱粉；セルロース及びその誘導体、例えばナトリウムカルボキシメチルセルロース、エチルセルロースおよび酢酸セルロース；粉末トラガント；モルト；ゼラチン；タルク；賦形剤、例えばココアバターおよび座薬ワックス；油脂類、例えばビーナッツ油、綿実油、サフラワー油、ごま油；オリーブ油、トウモロコシ油および大豆油；グリコール類、例えばプロピレングリコールまたはポリエチレングリコール；エステル類、例えばエチルオレエートおよびエチルラウレート；寒天；緩衝剤、例えば水酸化マグネシウムおよび水酸化アルミニウム；アルギン酸；発熱性物質除去水；等張生理食塩水；リンゲル液；エチルアルコール、およびホスフェート緩衝剤溶液、および他の非毒性の適合する滑沢剤、例えばラウリル硫酸ナトリウムおよびステアリン酸マグネシウムが挙げられ、ならびに着色剤、放出剤、コーティング剤、甘味剤、香味剤および芳香剤、保存剤および抗酸化剤もまた、調剤者の判断に基づいて、組成物中に存在してもよい。

10

20

【0160】

さらなる別の態様において、増殖性、炎症性、または心血管性障害の治療方法が提供され、該方法は、それを必要とする対象に、有効量の化合物または医薬組成物を投与することを含む。本発明のある実施形態において、化合物または医薬組成物の「有効量」は、増殖性、炎症性、若しくは心血管性障害を治療するために有効な量、または癌を治療するために有効な量である。他の実施形態において、化合物の「有効量」は、PI3Kの結合を阻害し、それにより、成長因子、受容体チロシンキナーゼ、タンパク質セリン／スレオニンキナーゼ、Gタンパク質と結合した受容体、ならびにリン脂質キナーゼおよびホスファターゼの異常な活性を招く、結果的なシグナル伝達カスケードを遮断する量である。

【0161】

本発明の方法によれば、疾患を治療するために有効な量およびいかなる投与経路を使用して、化合物および組成物を投与してもよい。必要とされる正確な量は、対象の種、年齢、および一般的な状態、感染の重症度、特定の薬剤、その投与方法等に応じて、個々の対象において異なる。本発明の化合物は、投与の簡便さおよび用量の均一性のために、用量単位剤形で製剤されることが好ましい。本明細書で使用される「用量単位剤形」という表現は、治療される患者に適切な、薬剤の物理的に個別の単位を指す。しかしながら、本発明の化合物および組成物の1日の使用量の合計は、堅実な医学的判断の範囲において、主治医により決定されることが理解される。任意の特定の患者または生物における、特定の有効な用量レベルは、治療される疾患および疾患の重症度；使用される特定の化合物の活性；使用される特定の組成物；患者の年齢、体重、総体的な健康、性別、および食事；投与の時間、投与経路、および使用される特定の化合物の排出率；治療の持続時間；使用される特定の化合物と組み合わせてまたは同時に使用される薬剤、ならびに医学分野において公知の同様な要因を含む、種々の要因に依存する。「患者」という用語は、本明細書において使用される場合、動物、好ましくは哺乳動物、および最も好ましくはヒトを意味する。

30

40

【0162】

本発明の薬剤的に許容される組成物は、治療される感染の重症度に応じて、ヒトおよび他の動物に、経口、経直腸、非経口、大槽内、腔内、腹腔内、局所的に（散剤、軟膏、または滴剤により）、頬側に、経口または鼻噴霧等により、投与することが出来る。ある実施形態において、所望の治療効果を得るために、本発明の化合物を、経口または非経口的

50

に、約 0.01 mg/kg ~ 約 50 mg/kg および好ましくは約 1 mg/kg ~ 約 25 mg/kg の、対象の体重/日の用量レベルで、1日に1回または複数回投与してもよい。

【0163】

経口投与のための液体剤形としては、限定されないが、薬剂的に許容される乳剤、マイクロエマルジョン、液剤、懸濁剤、シロップ剤およびエリキシル剤が挙げられる。活性な化合物に加え、液体剤形は、当技術分野で一般に使用される不活性希釈剤、例えば水または他の溶媒、可溶化剤および乳化剤、例えばエチルアルコール、イソプロピルアルコール、エチルカルボネート、酢酸エチル、ベンジルアルコール、ベンジル ベンゾエート、プロピレングリコール、1, 3-ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、油類（より詳細には、綿実油、落花生油、トウモロコシ油、胚芽油、オリーブ油、ひまし油、およびごま油）、グリセリン、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコール、およびソルビタンの脂肪酸エステル、ならびにそれらの混合物を含んでもよい。不活性希釈剤に加えて、経口組成物にはアジュバント、例えば湿潤剤、乳化剤および懸濁化剤、甘味剤、香味剤、および芳香剤も含まれ得る。

10

【0164】

注射用製剤、例えば、無菌の注射用の水性または油性懸濁液を、好適な分散剤または湿潤剤および懸濁化剤を使用して、公知の技術に従って製剤してもよい。無菌の注射用製剤はまた、非毒性の非経口的に許容される希釈剤または溶媒中の無菌の注射剤、懸濁剤または乳剤、例えば、1, 3-ブタンジオール中の溶液であってもよい。使用することができる、許容されるビヒクルおよび溶媒としては、水、リンゲル液、U. S. P. および等張塩化ナトリウム溶液が挙げられる。さらに、無菌の不揮発性油が、溶媒または懸濁媒として、慣習的に使用されている。この目的のために、合成モノグリセリドまたはジグリセリドを含む、いずれの無刺激性不揮発性油を用いてもよい。さらに、例えばオレイン酸などの脂肪酸が、注射剤の調製に使用される。

20

【0165】

例えば、細菌保持フィルタによる濾過により、または使用前に、滅菌水若しくは他の無菌の注射用媒体中に溶解若しくは分散することが出来る、無菌固体組成物の形態に、滅菌剤を組み入れることにより、注射用製剤を滅菌することもできる。

【0166】

本発明の化合物の効果を長期化させるために、皮下または筋肉内注射からの化合物の吸収を遅くすることが、多くの場合望ましい。これは、水溶性の低い結晶性または非晶性材料の液体懸濁液を使用することにより、達成し得る。化合物の吸収率はその際、その溶解率に依存し、溶解率は次いで、結晶サイズおよび結晶形態に依存し得る。あるいは、非経口的に投与される化合物剤形の吸収の遅延は、化合物を油性ビヒクル中に溶解または懸濁することによって達成される。注射用デポー剤形は、化合物のマイクロカプセルマトリックスを、例えばポリラクチド-ポリグリコリドなどの生分解性ポリマー中に形成することにより、調製される。化合物のポリマーに対する比率、および使用される特定のポリマーの性質に応じて、化合物の放出率を制御することが出来る。他の生分解性ポリマーの例としては、ポリ（オルトエステル）およびポリ（無水物）が挙げられる。デポー注射用製剤はまた、体組織と適合するリポソームまたはマイクロエマルジョン中に化合物を封入することによっても、調製される。

30

40

【0167】

直腸または膣投与用組成物は、周囲温度では個体であるが体温では液体であり、そのため直腸または膣の空洞中で融解して活性化合物を放出する、好適な非刺激性賦形剤または担体、例えばココアバター、ポリエチレングリコール、または座薬用ワックスと、本発明の化合物を混合することにより調製することが出来る、座薬であることが好ましい。

【0168】

経口投与のための固体剤形としては、カプセル剤、錠剤、丸剤、散剤、および粒剤が挙げられる。そのような固体剤形において、活性化合物は、少なくとも1つの不活性な、薬

50

剂的に許容される賦形剤または担体、例えばクエン酸ナトリウムまたはリン酸二カルシウムおよび／または以下と混合される：a) 充填剤または増量剤、例えば澱粉、ラクトース、ショ糖、グルコース、マンニトール、およびケイ酸、b) 結合剤、例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギネート、ゼラチン、ポリビニルピロリジノン、ショ糖、およびアカシア、c) 湿潤剤、例えばグリセリン、d) 崩壊剤、たとえば寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモまたはタピオカ澱粉、アルギン酸、ある特定のケイ酸塩、および炭酸ナトリウム、e) 溶解遅延剤 (solution retarding agent)、例えばパラフィン、f) 吸収促進剤、例えば第四級アンモニウム化合物、g) 湿潤剤、例えば、セチルアルコールおよびモノステアリン酸グリセリン、h) 吸収剤、例えばカオリンおよびベントナイト粘土、ならびに

i) 滑沢剤、例えばタルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、およびそれらの混合物。カプセル剤、錠剤および丸剤の場合、剤形は緩衝剤を含んでもよい。

【0169】

ラクトースまたは乳糖および高分子量ポリエチレングリコール等の賦形剤を使用して、ソフトおよびハードゼラチンカプセル中の充填剤として、同様の種類の固体組成物を使用してもよい。錠剤、糖衣錠、カプセル剤、丸剤、および粒剤のような固体剤形は、コーティング剤およびシェル、例えば腸溶コーティング剤および医薬品製剤技術において公知の他のコーティング剤を用いて調製することが出来る。それらは任意に乳白剤を含んでもよく、および有効成分のみを、または有効成分を優先的に、腸管のある部分において、任意に遅延様式で放出する組成物であってもよい。使用し得る包埋組成物の例としては、ポリマー物質およびワックスが挙げられる。ラクトースまたは乳糖および高分子量ポリエチレングリコール等の賦形剤を使用したソフトおよびハードゼラチンカプセル中の充填剤として、同様の種類の固体組成物を使用してもよい。

【0170】

活性化合物はまた、上述の1つまたは複数の賦形剤とともに、マイクロカプセル化形態にすることもできる。錠剤、糖衣錠、カプセル剤、丸剤、および粒剤の固体剤形は、コーティング剤およびシェル、例えば腸溶コーティング剤、放出制御コーティング剤、および医薬品製剤技術において公知の他のコーティング剤を使用して調製することが出来る。そのような固体剤形において、少なくとも1つの不活性希釈剤、例えばショ糖、ラクトースまたは澱粉と、活性化合物を混和してもよい。そのような剤形はまた、通常の慣行どおり、不活性希釈剤以外の追加の物質、例えば、錠剤化滑沢剤および他の錠剤化補助剤、例えばステアリン酸マグネシウムおよび微結晶セルロースを含んでもよい。カプセル剤、錠剤および丸剤の場合、剤形はまた、緩衝剤を含んでもよい。それらは任意に乳白剤を含んでもよく、および有効成分のみを、または有効成分を優先的に、腸管のある部分において、任意に遅延様式で放出する組成物であってもよい。使用し得る包埋組成物の例としては、ポリマー物質およびワックスが挙げられる。

【0171】

本発明の化合物の、局所または経皮投与のための剤形としては、軟膏、ペースト、クリーム、ローション、ゲル、散剤、液剤、噴霧剤、吸入剤またはパッチ剤が挙げられる。必要に応じて、活性化合物を、薬剂的に許容される担体およびいずれかの必要な保存剤または緩衝剤と、無菌状態で混和する。眼の製剤、点耳薬、および点眼薬もまた、本発明の範囲内であるものが企図される。さらに、本発明は、身体への化合物の制御された送達を提供するという追加の優位性を有する、経皮パッチの使用を企図している。このような剤形は、適切な媒体中に、化合物を溶解または分散させることにより調製することが出来る。吸収促進剤を使用して、化合物の皮膚を介した透過流束を増加させることもできる。比率制御膜を提供すること、またはポリマーマトリックスまたはゲル中に化合物を分散させることのどちらかにより、比率を制御することが出来る。

【0172】

1つまたは複数の本発明の化合物を、障害、疾患または症状を治療するための単剤療法

用途において使用してもよいが、一方それらを、同一のおよび／または他の種類の障害、症状および疾患を治療するために、本発明の化合物または組成物（治療薬）の使用と1つまたは複数の他の治療薬の使用を組み合わせる併用療法において使用してもよい。併用療法は、治療薬の同時または順次投与を含む。あるいは、患者に投与する1つの組成物中に、治療薬をまとめてもよい。

【0173】

一実施形態においては、本発明の化合物を、他の治療薬、例えば他のP I 3 K阻害剤と組み合わせて使用する。いくつかの実施形態においては、本発明の化合物を、細胞傷害性薬剤、放射線療法、および免疫療法から成る群から選択される治療薬と併せて与する。本発明の範囲を逸脱することなく、他の組み合わせも実施可能であることが、理解される。

10

【0174】

本発明の別の態様は、生物学的試料または患者におけるP I 3 K活性の障害に関し、その方法は、式Iで表される化合物または前記化合物を含む組成物を、患者に投与すること、または前記生物学的試料と接触させることが含まれる。本明細書において使用される場合、「生物学的試料」という用語は、一般的に、*in vivo*、*in vitro*、および*ex vivo*材料を含み、および限定されないが、細胞培養物またはそれらの抽出物；哺乳動物由来の生検材料またはそれらの抽出物；および血液、唾液、尿、排泄物、精液、涙液、または他の体液若しくはそれらの抽出物をも含む。

【0175】

本発明の更なる別の態様は、単一のパッケージに別々の容器を含むキットを提供することであり、ここで本発明の医薬品化合物、組成物および／またはその塩は、P I 3 Kキナーゼが関与する障害、症状および疾患を治療するために、薬剤的に許容される担体と組み合わせて使用される。

20

実施例の手順

I-A. ある例示的化合物の調製：化合物1～214（以下の表1に示す）を、以下に記載する、一般的な方法および特定の実施例を使用して調製した。

【0176】

5. 一般的合成方法および中間体：

当業者に公知の方法により、ならびに／または以下に示すスキームおよびそれに続く合成実施例を参照することにより、本発明の化合物を調製することが出来る。以下のスキーム1～29、および実施例において、例示的合成経路を説明する。

30

【0177】

以下に定義される方法において、Xはハロゲン（Br、IまたはCl）を表し、PはHy自体または一般に知られる方法を適用することによりHyに変換可能な置換基であり、 W^R は、 W_1 、 W_2 、若しくは $-C(R^{1,2})(A)-$ 、または一般に知られる方法を適用することにより W_1 、 W_2 、若しくは $-C(R^{1,2})(A)-$ に変換可能な基のどちらかである、環の一部であり、 W^A は、 W_1 、 W_2 、若しくは $-C(R^{1,2})(A)-$ 、または一般に知られる方法を適用することにより W_1 、 W_2 、若しくは $-C(R^{1,2})(A)-$ に変換可能な基のどちらかである、環化して環系の一部となり得る基であり、 A^R は環A自体か、または一般に知られる方法を適用することにより、環Aに変換可能な置換基のどちらかであり、 R^A は $R^{1,2}$ 自体か、または一般に知られる方法を適用することにより $R^{1,2}$ に変換可能な置換基のどちらかである。 R' および R'' は、実施される反応に適合する、請求の範囲で定義されるいずれかの置換基を指す。例えば、いくつかの実施形態において、 R'' は、請求の範囲および本明細書に記載される R^5 と同等である。PGは一般に知られる方法を使用して、組み込むかまたは除去することが出来る保護基であり、EWGは電子求引基を表す。

40

【0178】

以下に記載する反応のための溶媒の例としては、限定されないが、ハロゲン化炭化水素、例えばジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン等；芳香族炭化水素、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等；アルコール類、例えばメタノール

50

、エタノール、イソプロパノール、tert-ブタノール、フェノール等；エーテル類、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、DME等；アセトン、アセトニトリル、酢酸エチル、N，N-ジメチルホルムアミド、N，N-ジメチルアセトアミド、1-メチル-2-ピロリドン、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルリン酸アミド、水、またはそれらの混合溶媒等が挙げられる。

【0179】

当業者は、記載される反応の各々において、溶媒、試薬、触媒、反応温度、および時間の変更を含む、反応条件における多くの変更が可能であることを理解するであろう。合成ステップの順序の変更および、代替の合成経路もまた可能である。

【0180】

多くの場合においては、市販の類似体から合成を開始して、標的化合物を調製することが出来る。いくつかの場合においては、特定の方法を使用して、スキーム1～29に記載されるような二環式の骨格を構築することが出来る。

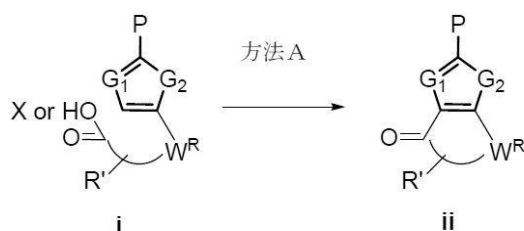
【0181】

スキーム1：フリーデルクラフツ環化による、二環式類似体合成のための一般的方法

【0182】

【化48-1】

【化48】



二環式ケトン **ii** は、市販の供給源から購入することができ、または、例えば硫酸、ポリリン酸 (PPA)、 $AlCl_3$ 、他のルイス酸などの酸の存在下、昇温状態での、カルボン酸またはカルボン酸ハロゲン化物 **i** の周知のフリーデルクラフト型の環化 (方法A) により得ることもできる。

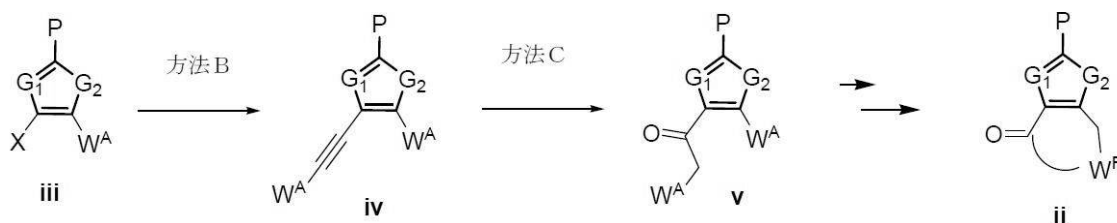
【0183】

スキーム2：菌頭カップリング反応による二環式類似体合成のための代替方法

【0184】

【化49-1】

【化49】



スキーム2は、二環式ケトン **ii** を構築するための代替方法を示す。一般に知られる菌頭条件、例えば、DMFなどの好適な溶媒中、触媒として $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ 、CuI を触媒、塩基としてトリエチルアミンを使用して、ハロゲン化物 **iii** をアルキンで処理して (方法B) アルキン **iv** を得、それを通じて、DCMなどの好適な溶媒中、水、酸 (例えばTFA) を使用して水和させ (方法C)、ケトン **v** を得ることが出来る。必要な場合、水銀塩、例えば $HgSO_4$ を添加して、プロセスを促進することもできる。次いで、例えば1つの W^A がカルボン酸を含み、もう一つの W^A がアミンを含む場合における

アミドカップリングなど、一般に知られる方法を使用して官能基 W^A を連結させ、ケトン $i i$ を得ることが出来る。

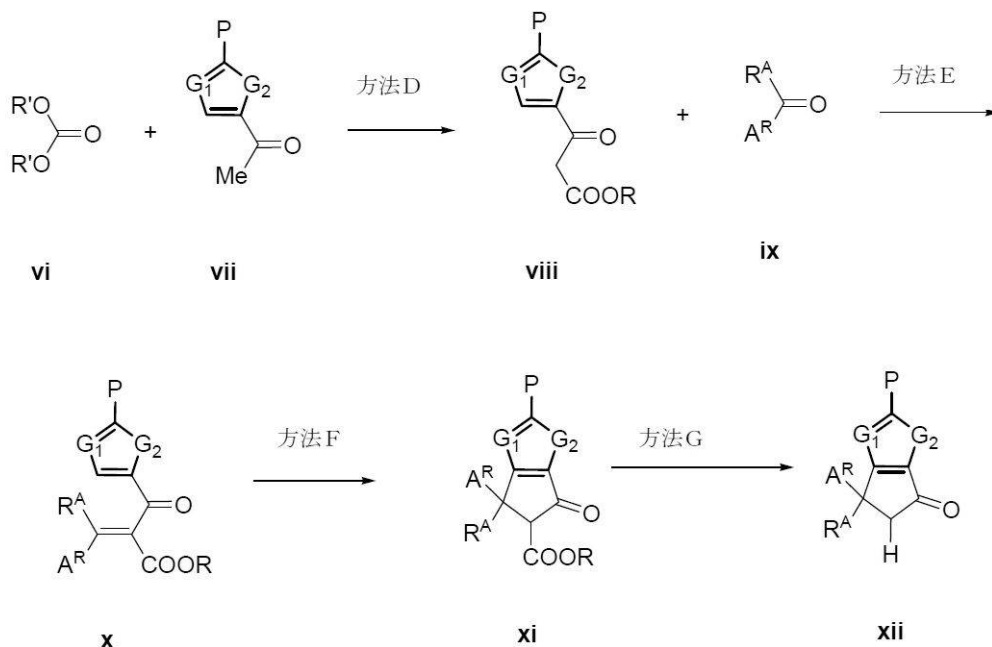
【0185】

スキーム 3：二環式類似体合成のための代替経路

【0186】

【化50-1】

【化50】



10

20

30

40

スキーム 3 は、5 員の二環式類似体 $x i i$ 合成のための代替方法を示す。スキーム 3 に示す通り、例えば THF などの適切な溶媒中、水素化ナトリウムなどの好適な塩基の存在下、昇温状態で、ケトン $vi i$ をジアルキルカルボネート vi で処理することが出来る（方法 D）。次いで、形成されたケトエステル $vi i i$ を、適切な塩基、例えばピペリジン、および適切な酸、例えば酢酸を使用して、アルデヒドまたはケトンとのクネーフェナーゲル縮合に付することが出来る（方法 E）。ベンゼンまたは他の適切な溶媒を使用してもよく、ディーン・スターク・トラップ（Dean-Stark trap）などの、水の共沸除去のための好適な方法を使用して、昇温状態で反応を実施してもよい。次いで、形成された α 、 β 不飽和ケトエステル x を、ジクロロエタン等の好適な溶媒中、昇温状態で、 $AlCl_3$ などのルイス酸を用いて、ナザロフ反応を使用して環化することにより（方法 F）、環状 β -ケトエステル xi を得ることが出来る。次いで、例えば DMSO および水などの好適な溶媒中、昇温状態で、熱的に脱炭酸を実施することにより（方法 G）、ケトン $x i i$ を得ることが出来る。

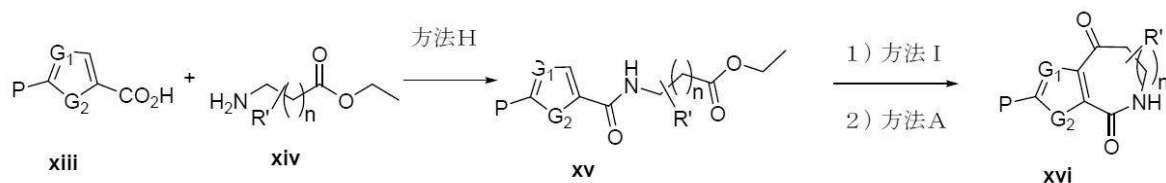
【0187】

スキーム 4：二環式ラクタム合成のための一般的方法

【0188】

【化 5 1 - 1】

【化 5 1】



スキーム 4 は、二環式ラクタム合成のための一般経路を示す。カルボン酸 x i i i を、標準条件下（例えば、DCMなどの適切な溶媒中、EDCI、HOBT）で、アミノエステル x i v とカップリングすることにより（方法 H）、アミド x v を得ることが出来る。次いで、カルボン酸エステル基を、標準条件、例えば THF-水混合物中、NaOH を使用して加水分解し（方法 I）、および、スキーム 1 に記載する通りに、酸 x v を分子内フリーデルクラフツ環化に付すことにより（方法 A）、式 x v i の化合物を得ることが出来る。

10

【0189】

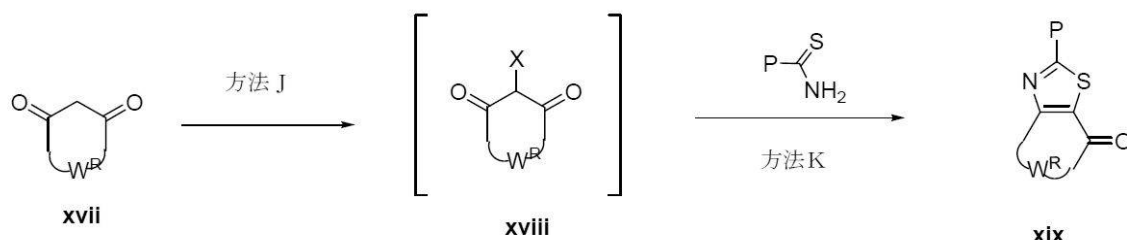
スキーム 5：二環式チアゾール合成のための一般的方法

【0190】

【化 5 2 - 1】

20

【化 5 2】



スキーム 5 は、二環式チアゾール合成のための一般経路を示す。1, 3-ジケトン x v i i を、酢酸などの好適な溶媒中、ハロゲン、例えば臭素で処理することが出来る（方法 J）。次いで、形成されたハロゲン化物 x v i i i を、酢酸などの好適な溶媒中、昇温状態で、チオアミドまたはチオ尿素（ $\text{P}=\text{NH}_2$ ）で処理して（方法 K）、二環式チアゾール x i x を得る。

30

【0191】

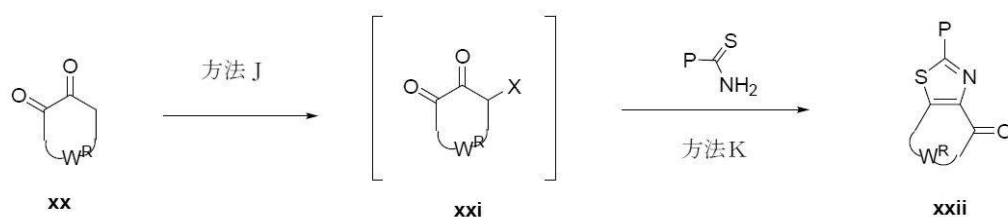
スキーム 6：二環式チアゾール合成のための代替方法

【0192】

【化 5 3 - 1】

【化 5 3】

40



スキーム 6 は、二環式チアゾール x x i i 合成のための一般経路を示す。1, 2-ジケトン x x を、酢酸などの好適な溶媒中、ハロゲン、例えば臭素で処理することが出来る（方法 J）。次いで、形成されたハロゲン化物 x x i を、酢酸などの好適な溶媒中、昇温状態で、チオアミドまたはチオ尿素（ $\text{P}=\text{NH}_2$ ）で処理して（方法 K）、二環式チアゾー

50

ル x x i i を得る。

【0193】

スキーム 7～13 は、市販の供給源から得た骨格、文献例に基づいてまたはスキーム 1～6 に記載される方法により調製された骨格の、更なる変換のための特定の方法を記載する。

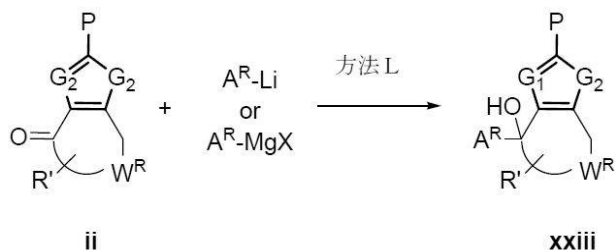
【0194】

スキーム 7：二環式ケトンへのアリール基付加のための一般的な方法

【0195】

【化54-1】

【化54】



スキーム 7 は、環状ケトン ii への有機金属剤付加のための一般経路を示す。ケトン ii を、室温で、または冷却しながら、THF などの好適な溶媒中、アリールリチウムまたはアリールグリニャール試薬、例えば 4-クロロフェニルマグネシウム臭化物で処理することにより（方法 L）、第 3 級アルコール xxiii を得ることが出来る。

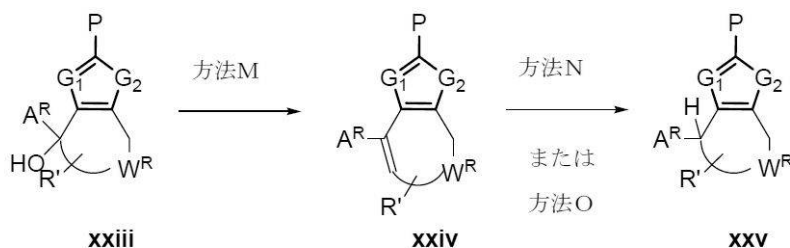
【0196】

スキーム 8：ベンジルカルビノールの除去／脱酸素のための一般的な方法

【0197】

【化55-1】

【化55】



スキーム 8 は、ヒドロキシル官能基の還元除去により、ヒドロキシル化合物 xxiii から、飽和類似体を得るための一般的な方法を示す。この場合、必要な際には、オレフィン中間体 xxiv を単離してもよい。例えば、ヒドロキシル化合物 xxiii を、TFA、硫酸、TfOH 等の酸で処理することにより（方法 M）、オレフィン化合物 xxiv を得る。この反応は、一般に、通常の有機溶媒、例えばジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、トルエン等中で実施されるが、有機溶媒を使用しなくても実施することができる。反応は一般に、室温～還流温度にて実施される。次いで、公知の水素化反応（例えば、加圧水素、触媒としての Pd/C、およびエタノールなどの好適な溶媒）により（方法 N）、オレフィン中間体 xxiv を、化合物 xxv に変換することが出来る。また、好適な溶媒、例えばジクロロメタン、ジクロロエタンまたはトルエン中、室温または昇温状態で、好適な酸、例えば硫酸、TFA、TfOH、BF₃-エーテル錯体、または他のルイス酸および水素化剤、例えば Et₃SiH、NaBH₄、Red-Al 等を使用する酸媒介ヒドリド還元により、オレフィン中間体 xxiv を、化合物 xxv に変換することが出来る（方法 O）。

オレフィン中間体 xxiv を単離することなく、化合物 xxv を直接調製することもでき

る。この場合、公知の水素化条件、例えば H_2-Pd/C システムおよび好適な溶媒、例えば酢酸エチル、エタノール等（方法N）を適用することが出来る。必要な場合は、酢酸、塩酸などの酸を添加してもよい。例えば、ジクロロエタン等の好適な溶媒中、昇温状態で、 $TfOH$ を酸、および Et_3SiH を水素化剤とする好ましい条件を使用して、オレフィン中間体xxivの単離を伴わない直接的な酸媒介ヒドリド還元反応（方法O）を適用することにより、式xxvの化合物を得ることも出来る。

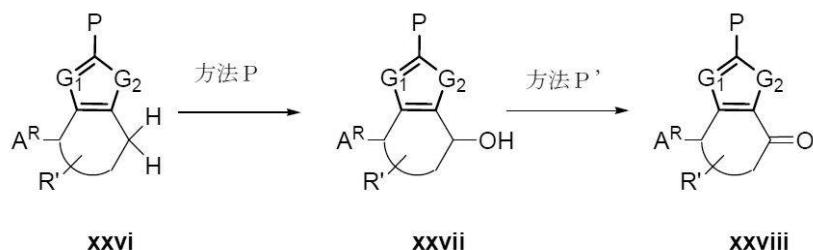
【0198】

スキーム9：アルコールおよびケトンへのアルキレン酸化の一般的方法

【0199】

【化56-1】

【化56】



スキーム9は、xxvi中のメチレン基をケトンxxviiiに酸化するための一般的方法を示す。酸化剤として、 $K_2Cr_2O_7$ 、 $KMnO_4$ 、 SeO_2 、 $TBHP$ および $NaClO_3$ の組み合わせ、硫酸銅および過硫酸カリウムの組み合わせ等を使用することが出来る（方法P）。その中でも、硫酸銅-過硫酸カリウム系が好ましい。この反応において、必要な場合、有機塩基、例えば2, 4, 6-トリメチルピリジン塩基として付加してもよい。反応は一般に、ジオキサン、アセトニトリル、および水、またはそれらの混合物などの溶媒中で実施される。反応は一般に、室温～還流温度にて実施される。いくつかの場合において、反応によりヒドロキシル化合物のみを得ることもあり、ケトンxxviiiに加えてヒドロキシル化合物xxviiを得ることもある。この場合、デスーマーチン試薬、 MnO_2 、スワーン酸化系等を使用したさらなる酸化により、ヒドロキシル化合物xxviiを、標的ケト化合物xxviiiに変換することが出来る（方法P'）。ヒドロキシル化合物xxviiおよびケト化合物xxviiiの混合物を使用して、2回目の酸化を実施することもできる。

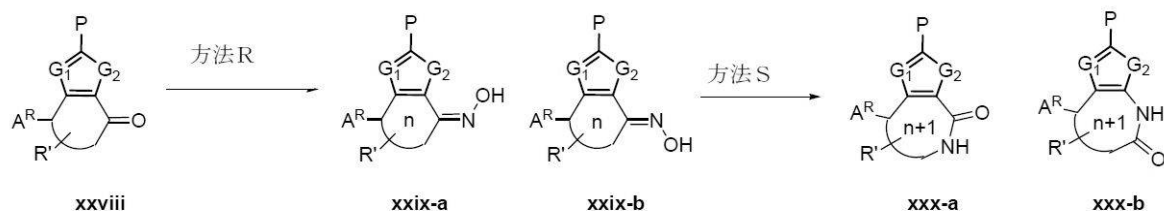
【0200】

スキーム10：ケトンからラクタムを調製するための一般的方法

【0201】

【化57-1】

【化57】



スキーム10は、環拡大を伴う公知のベックマン転位により、ケトンxxviiiから、対応するオキシムxxix-aおよびxxix-bを介して、ラクタムxxx-aおよびxxx-bを形成するための一般的方法を示す。標準条件を使用することにより、例えば、 THF 、アセトニトリル、エタノール、 DMF 、ジオキサン等の適切な溶媒中、塩酸ヒドロキシルアミンおよび酢酸ナトリウムでの処理により、オキシムxxix-aおよびxxix-bを、対応するケトンiiから調製することが出来る（方法R）。一般的に、反応によりオキシムxxix-aおよびxxix-b

x-bの立体異性体混合物が得られるが、いくつかの場合においては、xxix-aまたはxxix-bは、立体選択的に生成される。オキシムxxix-aおよびxxix-bの立体異性体混合物を使用して、ベックマン転位反応を実施することにより、ラクタムxxx-aおよびxxx-bの位置異性体混合物を得ることが出来る。一般的に、クロマトグラフィー的な精製方法により、ラクタムxxx-aおよびxxx-bの混合物を分離することが出来る。この反応のために、強ブレンステッド酸、例えば硫酸、ポリリン酸（PPA）、メタンスルホン酸等を使用することが出来る。反応は、室温～200℃にて、実施することが出来る（方法S）。あるいは、 $AlCl_3$ 等のルイス酸の存在下、適切な溶媒中、室温～200℃にて、ベックマン反応を実施することもできる。オキシムの単一の異性体を使用する場合、出発物質の立体化学に応じて、ラクタムの単一の異性体を形成することもできる。

10

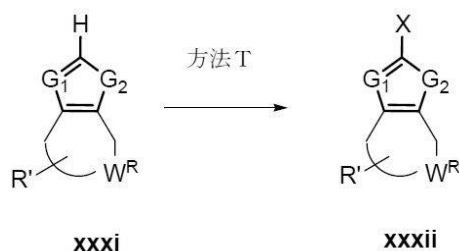
【0202】

スキーム11：5員のヘテロアロメート（heteroaromate）ハロゲン化のための一般的方法

【0203】

【化58-1】

【化58】



20

スキーム11は、非置換の5員ヘテロアロメート（heteroaromate）xxxixのハロゲン化のための一般的方法を示す。非置換のヘテロアロメート（heteroaromate）xxxixを、例えば酢酸、DCMまたはその他の好適な溶媒中、ハロゲン化剤、例えば Br_2 、NBSで処理することにより（方法T）、式xxxiiの化合物を得ることが出来る。ハロゲンとしては、Brが最も好ましいが、いくつかの場合においては、ClまたはIを選択することもできる。

30

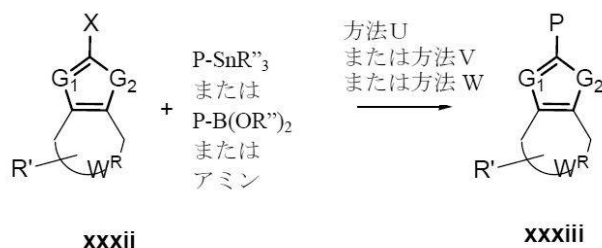
【0204】

スキーム12：5員のヘテロアロメート（heteroaromate）上でのC-CまたはC-N結合形成のための一般的な方法

【0205】

【化59-1】

【化59】



40

スキーム12は、5員のヘテロ芳香族xxxii上のC-CまたはC-N結合形成のための一般的な方法を示す。標準的なスティル条件、例えば、ジオキサン等の好適な溶媒中、 $Pd(PPh_3)_4$ 、 CuI 、 $LiCl$ を、昇温状態で使用して、ハロゲン化物xxxiiをスタンナンで処理することにより（方法U）、化合物xxxiiiを得ることが出来る。あるいは、例えば $Pd(dppf)_2Cl_2$ 等のPd触媒、 Cs_2CO_3 等の塩基

50

、およびジオキサンー水等の好適な溶媒を使用する鈴木反応において、昇温状態で、ボロン酸またはエステルを使用してもよい（方法V）。モルホリンなどのアミンとの、C-N結合形成反応においては、ブッフバルドーハートウィッグ条件を使用してもよい。そのような場合には、Pd(dba)₂等のPd触媒と、キシントホスなどの好適なリガンド、および例えばCs₂CO₃等の塩基を、ジオキサン等の好適な溶媒中、昇温状態で使用してもよい（方法W）。

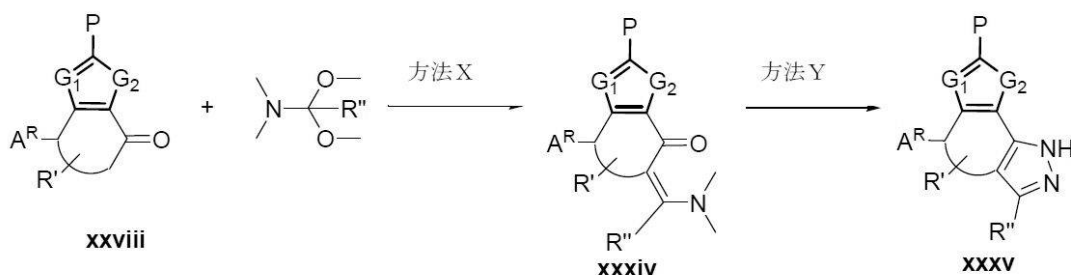
【0206】

スキーム13：環状ピラゾール形成のための一般的方法

【0207】

【化60-1】

【化60】



スキーム13は、対応するケトンxxviiiから、環状アゾールxxxvを形成するための一般的方法を示す。好適な条件、例えば、ジメチルホルムアミド-ジメチルアセタールを純粋溶媒として、またはトルエンなどの共溶媒とともに昇温状態で使用することにより（方法X）、ケトンxxviiiを、適切なケトエナミンxxxivに変換することが出来る。次いでケトエナミンxxxivを、昇温状態で、AcOH等の好適な溶媒中、ヒドラジンで処理することにより（方法Y）、環状ピロールxxxvを得ることが出来る。

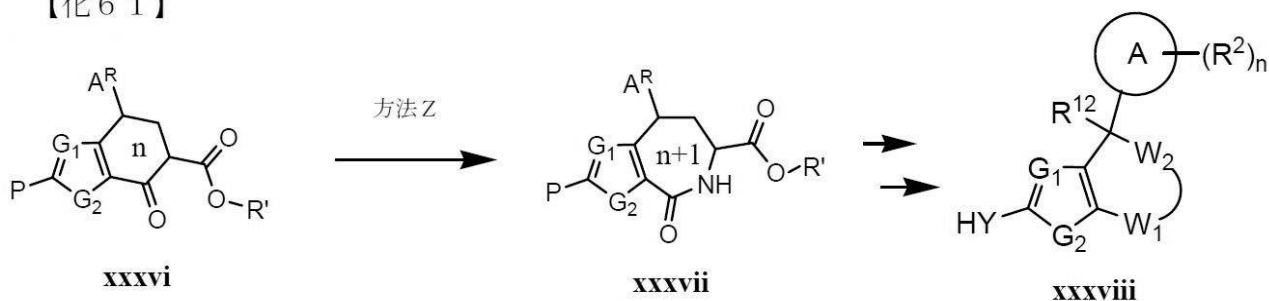
【0208】

スキーム14：ラクタムへの環拡大のための一般的方法

【0209】

【化61-1】

【化61】



スキーム14は、ケトエステルxxxviを、ラクタムxxxviiに環拡大するための一般的な方法を示す。ケトエステルxxxviを、酸性条件、例えば、ベンゼン、トルエンまたはクロロホルムなどの適切な溶媒中の硫酸中の、好適なアジ化物源、例えばNaN₃で処理して、ラクタムxxxviiを得ることが出来る（方法Z）。続いて、式xxxviiの化合物を、本明細書に記載されるものを含む、公知の合成方法を使用して、xxxviiiに変換することが出来る。

【0210】

スキーム15：ベンジルのアルキル化およびその後の環化のための一般的方法

【0211】

10

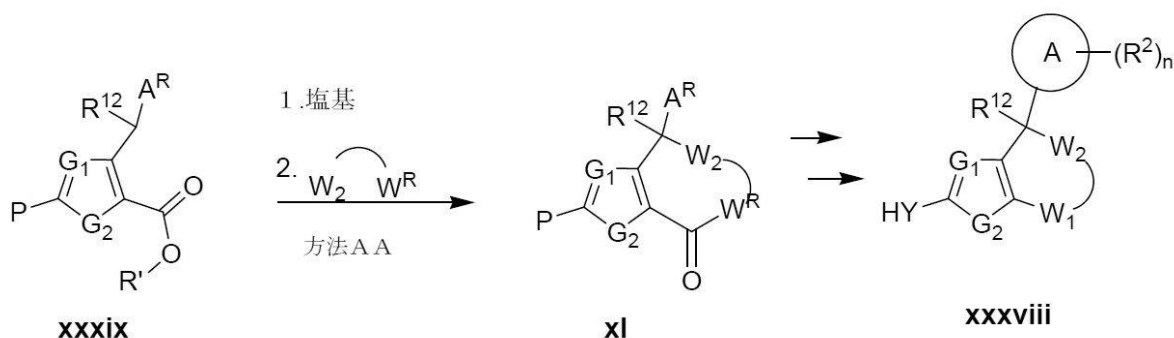
20

30

40

【化 6 2 - 1】

【化 6 2】



10

スキーム 15 は、ベンジルのアルキル化およびその後の二環系への環化のための、一般的方法を示す。A^R がアリール基である基質 xxxix を、好適な溶媒、例えば THF、DMF、または溶媒の組み合わせ中、好適な塩基、例えば KOtBu、KHMDs、LiHMDs、および NaHMDs で、脱プロトン化することが出来る。脱プロトン化は、温度、好ましくは -78℃～室温の間の温度範囲で、実行することが出来る。次いで、形成されたベンジリイオンを、xxxix 中のエステル基とのその後の環化のために好適な基をもつ求電子試薬で処理することが出来る（方法 AA）。この順序はワンポット工程であってもよく、別々のステップにおいて実施してもよい。求電子試薬の例としては限定されないが、保護ハロゲン化アミノアルキレン、保護ハロゲン化ヒドロキシアルキレン、置換 1, 2, 3-オキサチアゾリジン 2, 2-ジオキシドなどが挙げられる。全体的な反応条件は、温度、溶媒、試薬の化学量論および基質濃度を含む、基質および求電子試薬の選択に基づいて、異なり得る。二環式環 (xl) を閉環する環化は、一般的に、保護基の除去後に達成される。このプロセスは、反応機能性の性質に基づき、昇温状態および添加物を必要とすることもある。続いて、本明細書に記載されるものを含む、公知の合成方法を使用して、式 xl の化合物を、xxxviii に変換することが出来る。

20

【0 2 1 2】

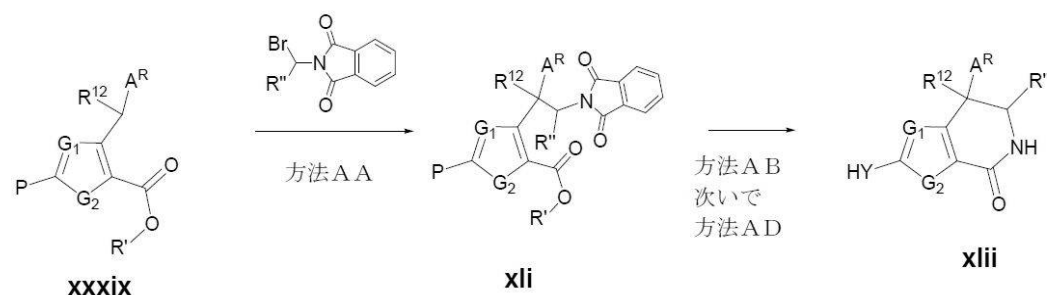
スキーム 16：ベンジルのアルキル化およびその後の 6 員ラクタムへの環化のための特定の

30

【0 2 1 3】

【化 6 3 - 1】

【化 6 3】



40

スキーム 16 は、ベンジルのアルキル化およびその後の 6 員の二環式ラクタム環への環化のための特定の

方法を示す。A^R がアリール基である基質 xxxix を、好適な溶媒、例えば THF、DMF、または溶媒の組み合わせ中、好適な塩基、例えば KOtBu、KHMDs、LiHMDs、LDA、NaH で脱プロトン化することが出来る。カリウム t-ブトキシドを塩基として使用し、反応を、対応する塩、例えば塩化リチウムまたはヨウ化テトラブチルアンモニウムの添加有りまたは無しで、THF および DMF の混合物中、-20℃にて実施することが好ましい。次いで、形成されたベンジリイオンを、保護され

50

、任意に置換されたハロゲン化アミノメチレン、例えばフタルイミドで保護された 1-ブ
ロモメチルアミンで処理することにより、式 x l i の化合物を得ることが出来る（方法 A
A）。反応温度、試薬の化学量論および基質濃度は、反応パートナーの組み合わせに基づ
いて、変化し得る。比率 2 : 3 の T H F : D M F 中、3 当量のカリウム t-ブトキシドを
、 -20°C 、および 0.03 M の濃度で用いて、陰イオンを形成することが好ましい。T
H F 中の求電子試薬の溶液を 0°C で添加し、後処理の前に、反応物を室温まで昇温させる
。続いて、一般に知られる方法を使用して、保護基を脱保護することが出来る。例えば、
エタノールなどの好適な溶媒中、室温または昇温状態で、ヒドラジンを使用して、フタル
イミドを除去することが出来る（方法 A B）。その後の環化を自発的に、または昇温状態
で進行させ（方法 A D）、式 x l i i の化合物を形成してもよい。

10

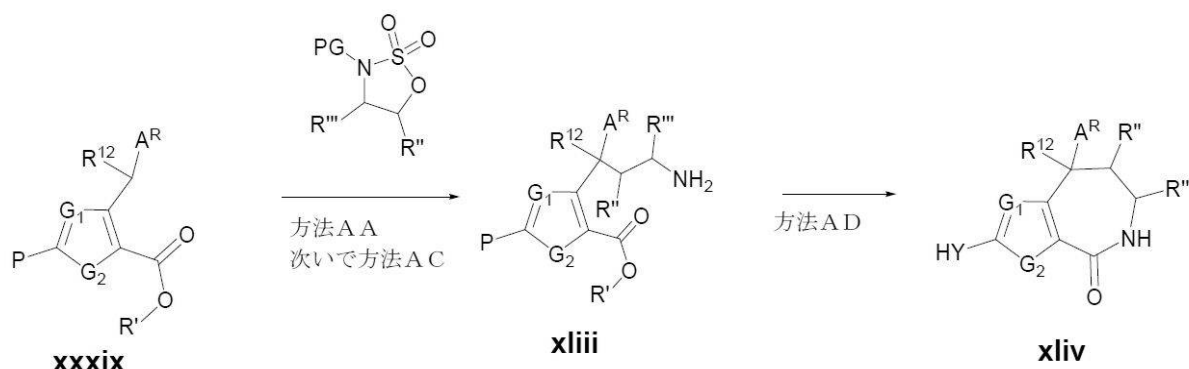
【0214】

スキーム 17：ベンジルのアルキル化およびその後の 7 員ラクタムへの環化のための特
定の方法

【0215】

【化 64-1】

【化 64】



20

スキーム 17 は、ベンジルのアルキル化およびその後の 7 員の二環式ラクタム環への環
化のための特定の方法を示す。A^R がアリール基である基質 x x x i x を、好適な溶媒、
例えば T H F、D M F、または溶媒の組み合わせ中、好適な塩基、例えば K O t B u、K
H M D S、L i H M D S、L D A、N a H、（その他）で、脱プロトン化することが出来る
。次いで、形成されたベンジルイオンを、好適な脱離基を 2 位に有する、保護され、任
意に置換されたエチルアミン、例えば置換 N-B o c-1, 2, 3-オキサチアゾリジン
2, 2-ジオキシドで処理することにより、式 x l i i i の化合物を得ることが出来る（
方法 A A）。反応温度、試薬の化学量論および基質濃度は、反応パートナーの組み合わ
せに基づいて、変化し得る。好ましい条件の例としては、D M F 中、K O t B u（1.2 当
量）、3.5 当量の求電子試薬、 0°C ～室温；または D M F / T H F（4 : 1）中、N a
H M D S（1.2 当量）、2.0 当量の求電子試薬、 -78°C ～ 0°C ；が挙げられる。そ
の後、一般に知られる方法を使用して、保護基を脱保護することが出来る。例えば、室温
または昇温状態で、D C M などの好適な溶媒中、T F A などの酸を使用して B o c を除去
することにより、式 x l i i i の化合物を得ることが出来る（方法 A C）。M e O H などの
適切な溶媒中、K O M e などの好適な塩基を、好ましくは昇温状態で使用して、その後
の環化を達成することにより、式 x l i v の化合物を得る（方法 A D）。

30

40

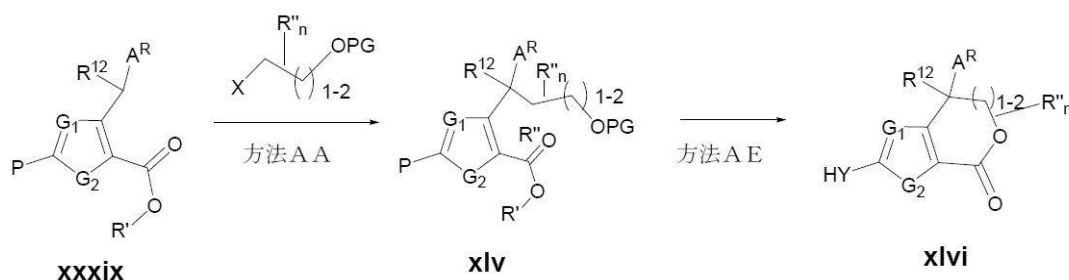
【0216】

スキーム 18：ベンジルのアルキル化およびその後の 6 員および 7 員ラクトンへの環化
のための一般的方法

【0217】

【化 6 5 - 1】

【化 6 5】



10

スキーム 18 は、ベンジルのアルキル化およびその後の 6 員または 7 員の二環式ラクトン環への環化のための一般的方法を示す。A^R がアリール基である基質 xxxix を、好適な溶媒、例えば THF、DMF、または溶媒の組み合わせ中、好適な塩基、例えば KOtBu、KHMDs、LiHMDs、NaHMDs で、脱プロトン化することが出来る。塩基として KOtBu を使用し、THF および DMF 中、-20℃～0℃にて、反応を実施することが好ましい。次いで、形成されたベンジリオンを、保護され、任意に置換されたハロメタノール、例えば SEMCl、2-ハローエタノール、または 3-ハロープロパノール、例えば TBS で保護された 2-プロモエタノールで処理することにより、式 xlv の化合物を得ることが出来る（方法 AA）。反応温度、試薬の化学量論および基質濃度は、反応パートナーの組み合わせに基づいて、変化し得る。4 当量の求電子試薬および 1.1 当量の KOtBu を、基質濃度 0.1 M で使用することが好ましい。続いて、一般に知られる方法を使用して、保護基を脱保護することが出来る。例えば、室温または昇温状態で、ジオキサンなどの好適な溶媒中、HCl などの酸を使用して、TBS を除去することにより、その後の式 xlvii の化合物への環化をもたらすことが出来る（方法 AE）。

20

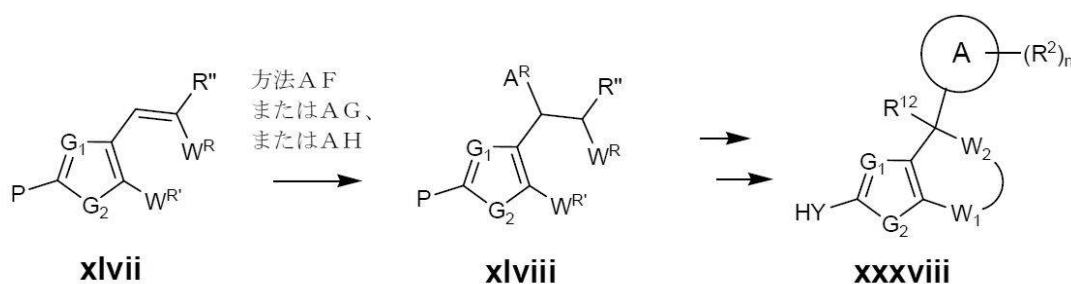
【0218】

スキーム 19：アルケンへの金属触媒付加およびその後の環化のための一般的方法

【0219】

【化 6 6 - 1】

【化 6 6】



40

スキーム 19 は、二環系 xxxviii の調製のための一般的方法を示す。一般に知られる変換、例えばアルケンとハロゲン化アリールのヘックカップリング、またはアリールカルバルデヒドのクネーフェナーゲル縮合により調製することが出来るアルケン xlvii を、付加反応に付すことにより、化合物 xlviii を形成することが出来る。付加反応としては、限定されないが、アルケン xlvii への求核試薬のマイケル付加（Huy, P. Org. Lett. 2011, 13, 216-219）（方法 AF）（R'', W^R、または両方が電子求引基である）；アルケンへの金属触媒付加、例えばアリールボロン酸またはエステル等の有機金属種の Rh(I) 触媒付加（方法 AG）（Hayashi, T. et al, Org. Lett. 2008, 10, 589）；ラジカル付加、例えば Rh 触媒によるもの（方法 AH）（Padwa, A. a

50

nd Wang, Q. J. Org. Chem. 2006, 71, 7391-7402) が挙げられる。続いて、一般に知られる方法を使用して、 W^R と W^R ' を連結することにより、化合物 x l v i i i を環化して、式 x x x v i i i の化合物を得る。

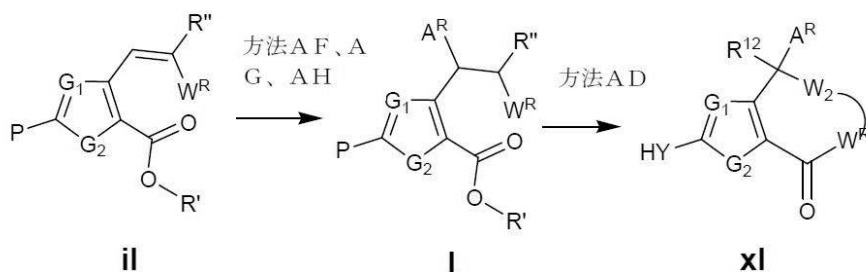
【0220】

スキーム 20：アルケンへの金属触媒付加およびその後の環化のための一般的方法

【0221】

【化67-1】

【化67】



10

スキーム 20 は、二環系 x l の調製のための一般的方法を示す。一般に知られる変換、例えばアルケンとハロゲン化アリのヘックカップリング、またはアリールカルバルデヒドのクネーフェナーゲル縮合により調製することが出来るアルケン i l を、付加反応に付することにより、化合物 I を形成することが出来る。付加反応としては、限定されないが、アルケン i l への求核試薬のマイケル付加（方法 A F）（H u y, P. Org. Lett. 2011, 13, 216-219）（ R'' 、 W^R 、または両方が電子求引基である）；アルケンへの金属触媒付加、例えばアリールボロン酸またはエステル等の有機金属種の R h (I) 触媒付加（方法 A G）（H a y a s h i, T. et al, Org. Lett. 2008, 10, 589）；ラジカル付加、例えば R h 触媒によるもの（方法 A H）（P a d w a, A. and W a n g, Q. J. Org. Chem. 2006, 71, 7391-7402）が挙げられる。続いて、一般的に知られる方法（そのうちのいくつかは本明細書に記載される）を使用して、 W^R をエステルまたはカルボン酸基と連結することにより、化合物 I を、x l の化合物へ環化する。

20

30

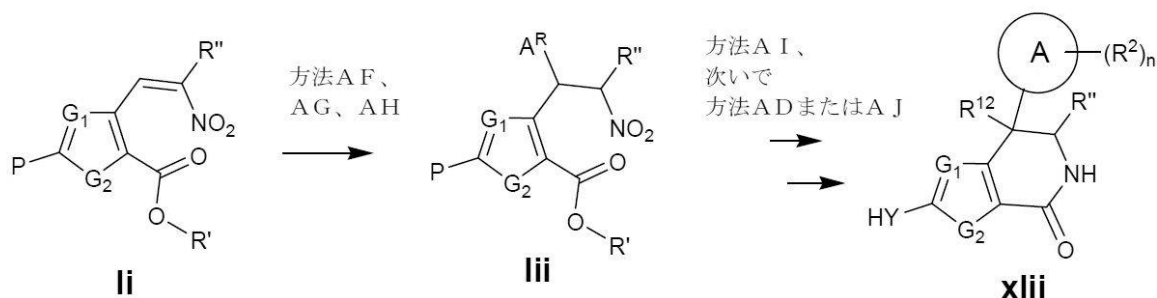
【0222】

スキーム 21：アルケンへの金属触媒付加およびその後の 6 員ラクタムへの環化のための特定の方法

【0223】

【化68-1】

【化68】



40

スキーム 21 は、6 員の二環式ラクタム x l i i の調製のための一般的方法を示す。一般に知られる変換、例えばアリールカルバルデヒド (a r y l c a r b a x a l d e h

50

y d e) およびニトロアルカンのヘンリー反応ならびにその後の脱水により調製することが出来るアルケン l i i を、二環式ラクタム x l i i への出発物質として使用することが出来る。求核試薬の付加、例えば、標準のマイケル付加条件下での、アルケン l i i へのハロゲン化アリールマグネシウムの付加（方法 A F）により、化合物 l i i を得ることが出来る。反応は、H u y, P. O r g. L e t t. 2011, 13, 216-219 に記載される通りに実施することができる。あるいは、金属触媒付加、例えばボロン酸またはエステルなどの有機金属系試薬の R h (I) 触媒付加を使用することもできる（方法 A G）。好適な溶媒、例えばジオキサン中、昇温状態で、好適な R h (I) 触媒、例えば $[R h C l (C H_2 C H_2)_2]_2$ および (3, 5-ジオキサ-4-ホスファシクロヘプタ [2, 1-a : 3, 4-a'] ジナフタレン-4-イル) ジメチルアミンを使用して反応を実施することにより、式 l i i の化合物を形成することが出来る。ラジカル条件下（例えば、P a d w a, A. a n d W a n g, Q. J. O r g. C h e m. 2006, 71, 7391-7402）（方法 A H）で、反応を行ってもよい。続いて、化合物 l i i 中のニトロ基を、標準条件（例えば、Z n / A c O H、接触水素化など）を使用して、アミノ基に還元することができる（方法 A I）。形成されたアミンを、自発的に、または昇温状態で、エステル基と反応させ、式 x l i i のラクタムを形成することができる（方法 A D）。アミノ酸が形成される際、それらの環化は、標準のカップリング条件（例えば、D C M などの好適な溶媒中、E D C I / H O B t）を使用して達成することが出来る（方法 A J）。

10

【0224】

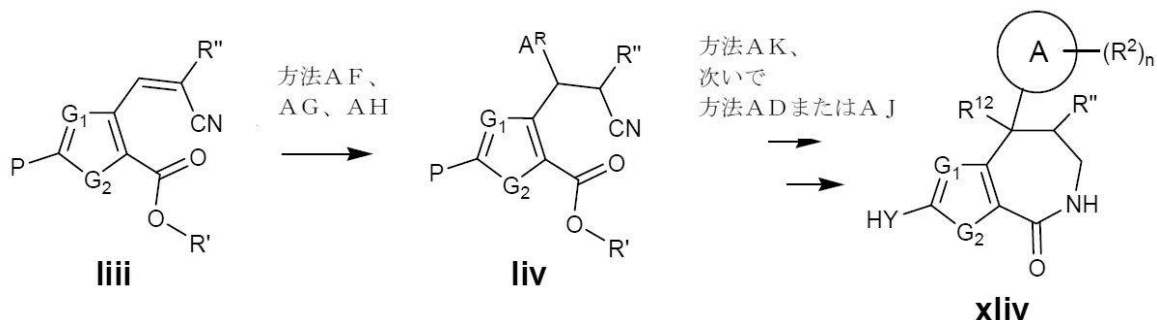
20

スキーム 22：アルケンへの金属触媒付加およびその後の 7 員ラクタムへの環化のための特定の方法

【0225】

【化69-1】

【化69】



30

スキーム 22 は、6 員の二環式ラクタム x x の調製のための一般的な方法をしめす。一般に知られる変換、例えばニトロアルケンとハロゲン化アリールのヘックカップリング、またはアリールカルバルデヒドのクネーフェナーゲル縮合により調製することが出来るアルケン l i i i を、二環式ラクタム x l i v への出発物質として使用することが出来る。求核試薬の付加、例えば、標準のマイケル付加条件下、アルケン l i i i へのハロゲン化アリールマグネシウムの付加（方法 A F）により、化合物 l i v を得ることが出来る。あるいは、金属触媒付加、例えば例えばボロン酸またはエステルなどの有機金属系試薬の R h (I) 触媒付加を使用することもできる（方法 A G）。好適な溶媒、例えばジオキサン／水中、昇温状態で、好適な R h (I) 触媒、例えば $[R h C l (C H_2 C H_2)_2]_2$ および (1 R, 4 R) - 2, 5-ジフェニルビシクロ [2. 2. 2] オクター-2, 5-ジエンを使用して反応を実施することにより、式 l i v の化合物を形成することが出来る。ラジカル条件（方法 A H）下で、反応を行ってもよい。続いて、化合物 l i v 中のシアノ基を、標準条件（例えば、N a B H₄、接触水素化など）を使用して、アミノ基に還元することができる（方法 A K）。形成されたアミンを、自発的に、または昇温状態で、エス

40

50

テル基と反応させ、式 x l i v のラクタムを形成することができる（方法 A D）。アミノ酸が形成される際、それらの環化は、標準のカップリング条件（例えば、DCMなどの好適な溶媒中、EDCI/HOBt）を使用して達成することが出来る（方法 A J）。

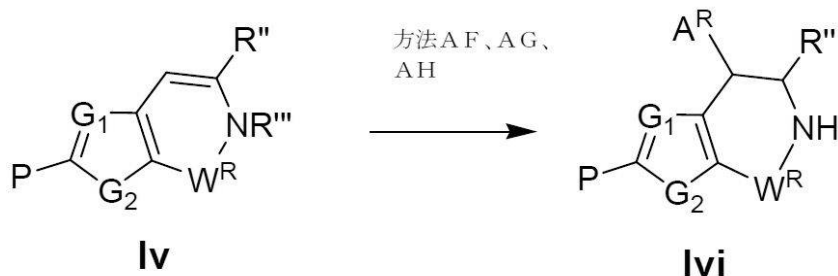
【0226】

スキーム 23：環状アルケンへの金属触媒付加のための一般的方法

【0227】

【化70-1】

【化70】



10

スキーム 23 は、二環式類似体 1 v i の調製のための代替方法を示す。スキーム 19～22 に記載されるものと同様の方法で、対応する非環式化合物から調製することが出来る環状エナミン 1 v を、その後、スキーム 19～22 に記載されるものと類似する方法を使用して、化合物 1 v i に変換することが出来る。

20

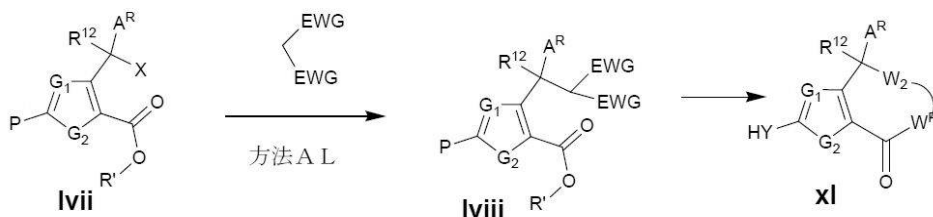
【0228】

スキーム 24：ベンジルのアルキル化およびその後の環化のための一般的な方法

【0229】

【化71-1】

【化71】



30

スキーム 24 は、二環式類似体 x l の調製のための一般的方法を示す。一般に知られる方法、例えば DCM 中、PBr₃ を使用して、対応するアルコールのハロゲン化により調製することが出来るハロゲン化物 1 v i i を、求核試薬で処理することにより、式 1 v i i i の化合物を形成することが出来る。条件には、Kogan, N. A. Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinenii, 1980, 1, 59-62 に記載される通り、DMSO などの好適な溶媒中、NaH などの塩基で処理することが含まれ得る（方法 A L）。その後、一般に知られる条件を使用して、EWG をエステルまたはカルボン酸基と連結することにより、形成された非環式化合物 1 v i i i を環化することが出来る。

40

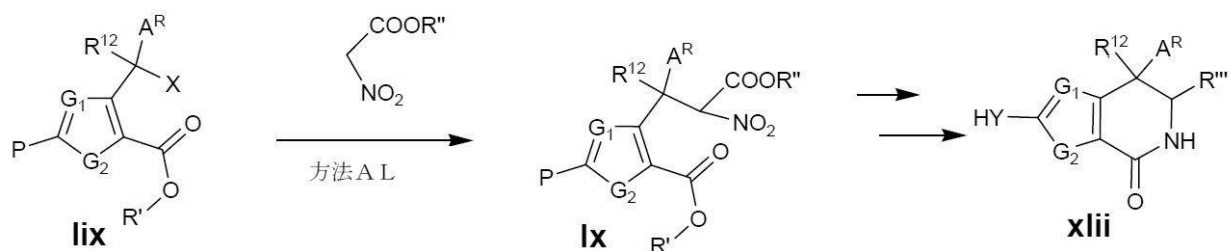
【0230】

スキーム 25：ベンジルのアルキル化およびその後の 6 員ラクタムへの環化のための特定の方法

【0231】

【化 7 2 - 1】

【化 7 2】



10

スキーム 25 は、二環式 6 員ラクタム x l i i の調製のための一般的方法を示す。一般に知られる方法、例えば D C M 中、P B r₃ を使用して、対応するアルコールのハロゲン化により調製することが出来るハロゲン化物 l i x を、任意に置換されたニトロ酢酸エステルで置換することにより、式 l x の化合物を形成することが出来る。条件には、K o g a n, N. A. K h i m i y a G e t e r o t s i k l i c h e s k i k h S o e d i n e n i i, 1980, 1, 59-62 に記載される通り、DMSO などの好適な溶媒中、NaH などの塩基で処理することが含まれ得る（方法 A L）。形成されたニトロエステルを、一般に知られる方法、例えば Z n / A c O H または接触水素化を使用して、アミノエステルに還元し（方法 A I）、その後環化させることにより、式 x l i i のラクタムを得ることが出来る（方法 A D）。

20

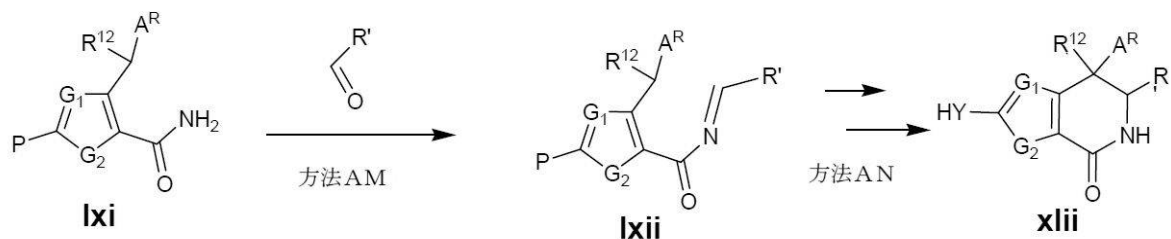
【0 2 3 2】

スキーム 26：6 員ラクタムへの環化のための一般的な方法

【0 2 3 3】

【化 7 3 - 1】

【化 7 3】



30

スキーム 26 は、N-アルキリデンカルボキサミドのラクタムへの環化のための一般的な方法を示す。アミド l x i を、好適な条件下（例えば、分子ふるいの存在下、トルエン中での加熱）、アルデヒドで処理することにより（方法 A M）、または参考文献：P r a s h a n t S i n g h e t a l, E-J o u r n a l o f C h e m i s t r y, 2009, 6 (1), 99-105 に記載される条件を、段階的に使用することにより、N-アルキリデンカルボキサミド l x i i を得る。その後、化合物 l x i i を、好適な塩基処理、例えば T H F 中、K o t B u を使用することにより、ラクタム x l i i に変換することが出来る（方法 A N）（アシル・シッフ塩基の分子間付加に関する参考文献：D z i e d z i c, P a w e l e t a l, C h e m i s t r y - A E u r o p e a n J o u r n a l (2009), 15, (16), 4044-4048; D o b r e v, A. e t a l, L i e b i g s A n n a l e n d e r C h e m i e, (8), 863-5, 1992; K a i s e r, A. a n d W i e g r e b e, W., M o n a t s h e f t e f u e r C h e m i e, 127 (4), 397-415; 1996)。

40

【0 2 3 4】

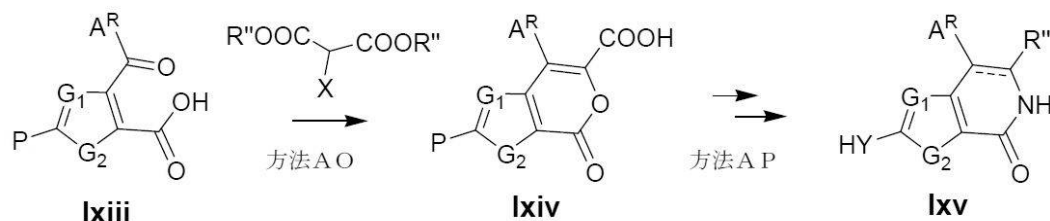
スキーム 27：ケトンとハロマロネートエステルの縮合による 6 員のラクトン合成およびその後の 6 員ラクタムへの変換のための一般的な方法

50

【0235】

【化74-1】

【化74】



10

スキーム27は、ラクトンおよびラクタム合成のための一般的な方法を記載する。ケト酸 **lxiii** を、塩基性条件下（例えば、DMFなどの好適な溶媒中、 K_2CO_3 の使用）、およびその後酸性の後処理（例えばAcOH中、HCl）にて、ハロマロネートエステルで処理することにより、ラクトン **lxiv** を得ることが出来る（方法AO、Tetrahedron Lett. 2009, 50, 2057に記載されるものと類似する手順）。その後、昇温状態で、好適なアミン源、例えばアミンまたはアンモニアで処理することにより（方法AP）、ラクタム **lxv** を得ることが出来る。

【0236】

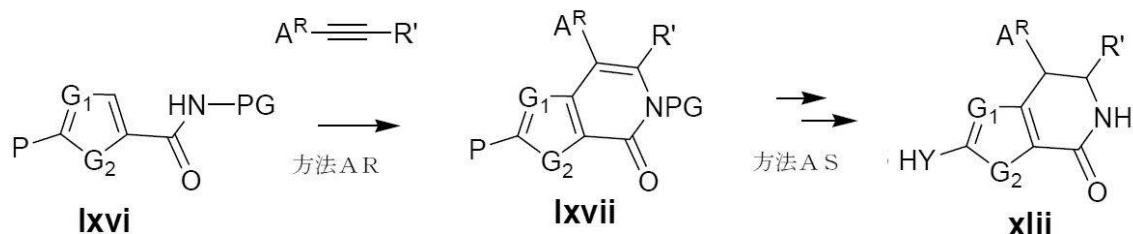
スキーム28：金属触媒による酸化的環化付加のための一般的な方法

【0237】

20

【化75-1】

【化75】



30

スキーム28は、6員ラクタム **xlii** の調製のための一般的な方法を記載する。N-置換アミド **lxvi** を、好適な溶媒、例えばアミルアルコール中、好適な金属触媒、例えば $Rh(CpCl_2)$ 、酸化剤、例えば $Cu(OAc)_2$ を使用してアルキンと反応させる（方法AR、J. Am. Chem. Soc. 2010, 132, 10565に記載されるものと類似する手順）。N-置換基が保護基、例えばN-ベンジルである場合、その後それを、標準条件、例えば、Pd/Cをを使用する接触水素化を、ラクタム環の同時飽和とともに使用して脱保護することにより（方法AS）、式 **xlii** の化合物を得ることが出来る。

【0238】

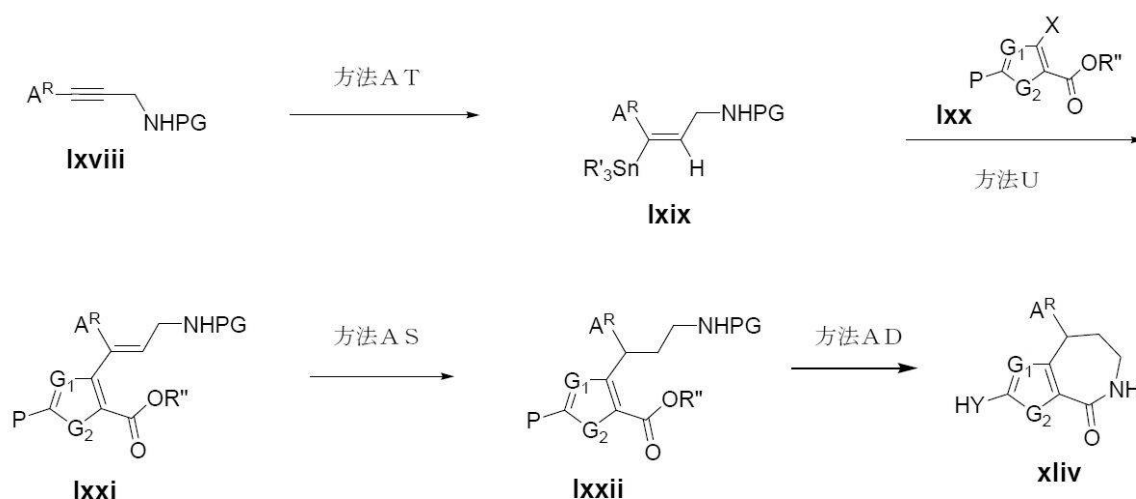
スキーム29：ビニルスタンナンの金属触媒カップリングにより7員ラクタムを合成するための一般的な方法

40

【0239】

【化 7 6 - 1】

【化 7 6】



10

20

30

スキーム 29 は、7 員ラクタム x l i v の調製のための一般的な方法を記載する。アルキン l x v i i i を、適切な触媒、例えば $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ の存在下、好適なスタンニル化試薬、例えば Bu_3SnH で処理する。DMF、ジオキサン、THF、または他の好適な溶媒中、室温または昇温状態で、反応を実施することにより、ビニルスタナン l x i x を得てもよい（方法 A T）。例えば、ジオキサンなどの好適な溶媒中、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、 CuI 、 LiCl などの標準のスティル条件下、昇温状態で、ビニルスタナン l x i x をハロゲン化物 l x x とカップリングすることにより（方法 U）、化合物 l x x i を得ることが出来る。水素ガスの常圧または高圧下で、水素化、例えば、エタノールなどの好適な溶媒中、 H_2 、 Pd/C を使用することにより、アルケン l x x i を、式 l x x i i の飽和化合物に変換することが出来る（方法 A S）。任意に、反応を促進するために、酸性添加物、例えば酢酸を添加してもよい。その後、標準の方法（例えば、Boc 基のための TFA/DCM）を使用して、化合物 l x x i i を脱保護し（方法 A C）、続いて環化させて、式 x l i v のアミドを形成する（方法 A D）。

【実施例】

【0240】

以下の表 1 は、一般式 I - A、I - B、I - C、I I - A、I I - B、I I I - A、I I I - B、V I - A、V I - B、V I I - A、V I I - B、V I I I - A および V I I I - B ならびにそのサブセットの化合物により表される特定の化合物を表している。

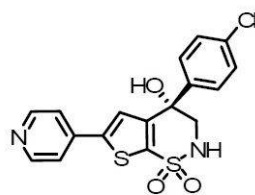
【0241】

【表 1 - 1】

【表 1】

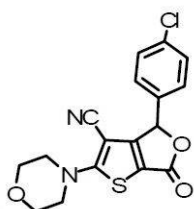


1

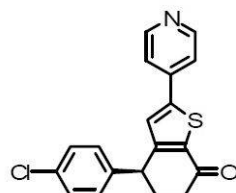


2

10

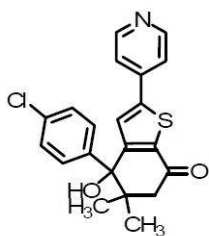


3

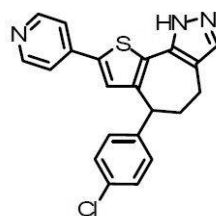


4

20



5



6

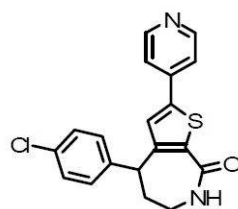
30

【 0 2 4 2 】

【表 1 - 2】

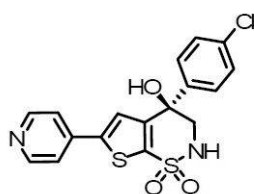


7

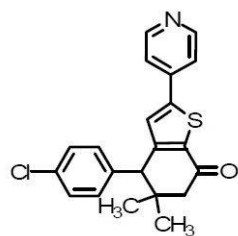


8

10

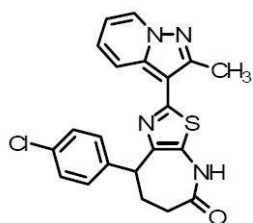


9

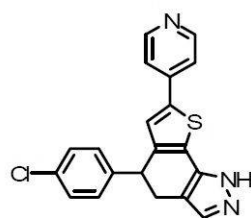


10

20

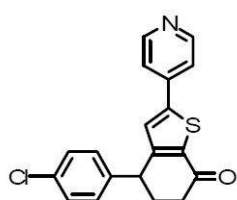


11

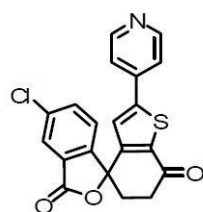


12

30



13

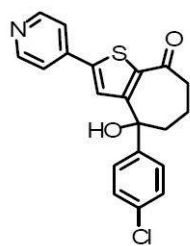


14

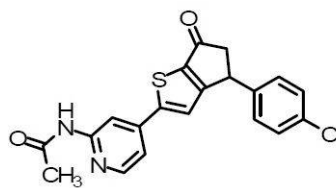
40

【 0 2 4 3】

【表 1 - 3】

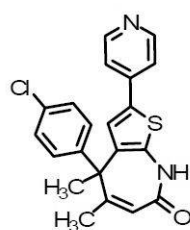


15

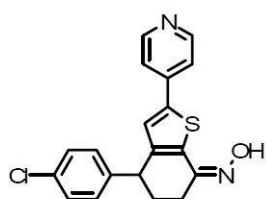


16

10

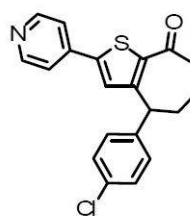


17

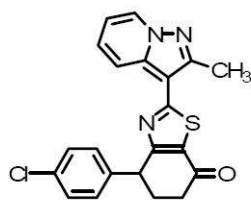


18

20

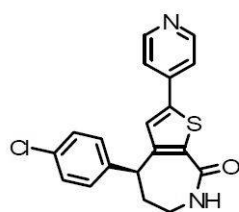


19

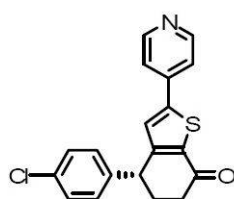


20

30



21

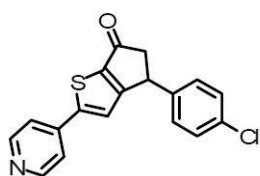


22

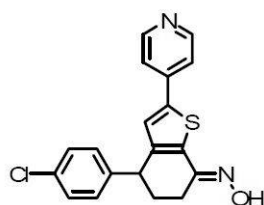
40

【 0 2 4 4 】

【表 1 - 4】

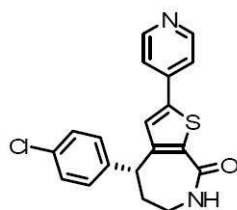


23

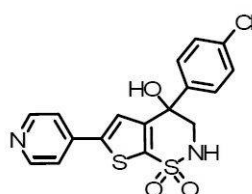


24

10

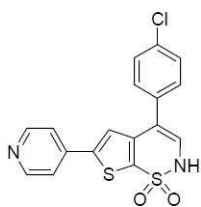


25

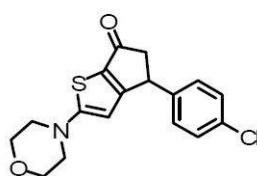


26

20

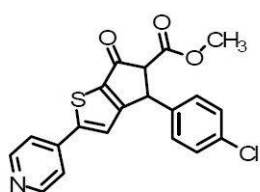


27

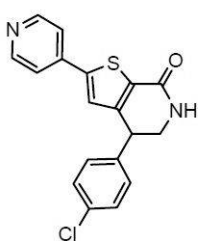


28

30



29



30

40

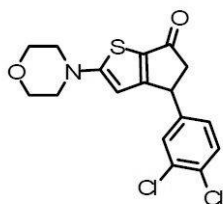
【 0 2 4 5】

【表 1 - 5】

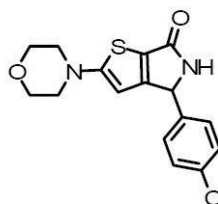


31

10

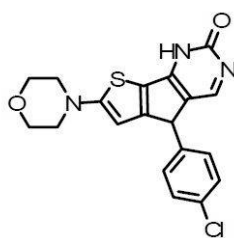


32

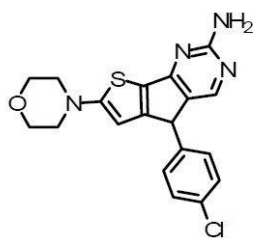


33

20

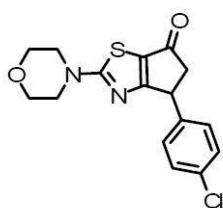


34

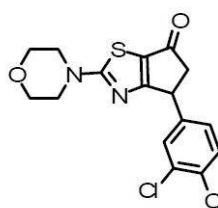


35

30



36

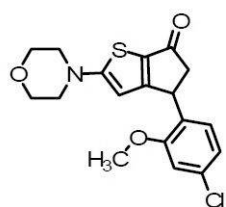


37

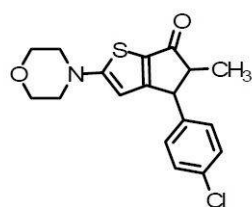
40

【 0 2 4 6 】

【表 1 - 6】

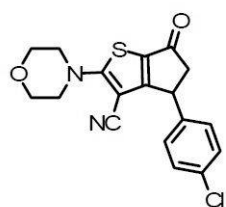


38

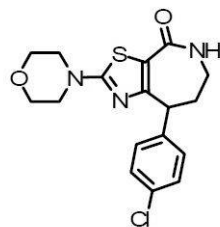


39

10

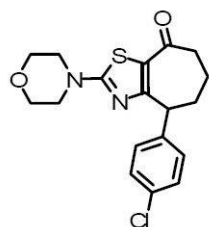


40

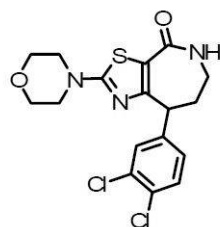


41

20

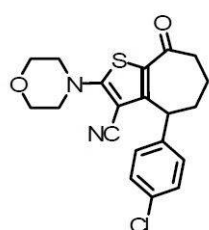


42

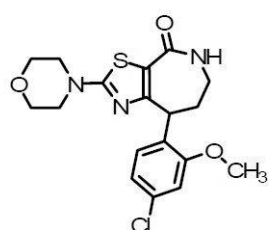


43

30



44

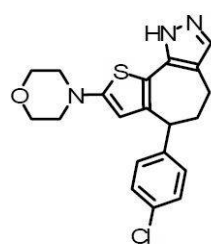


45

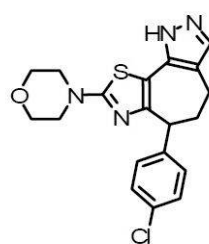
40

【 0 2 4 7 】

【表 1 - 7】

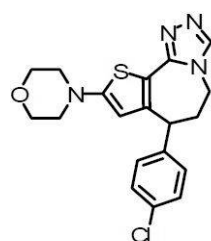


46

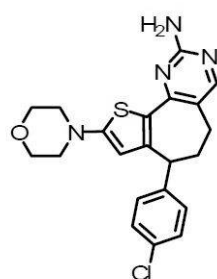


47

10



48

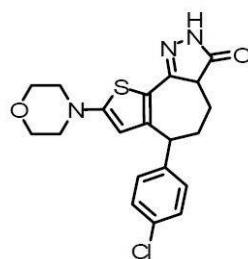


49

20

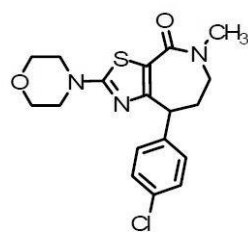


50

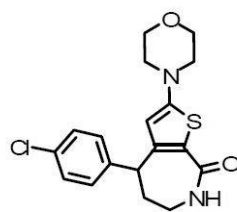


51

30



52

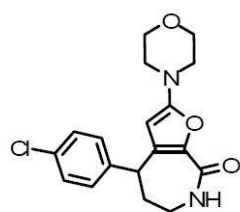


53

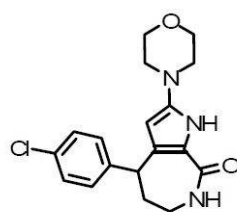
40

【 0 2 4 8 】

【表 1 - 8】

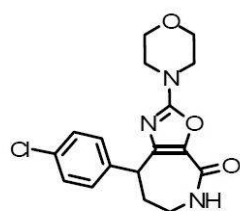


54

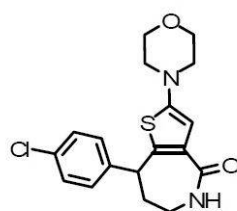


55

10

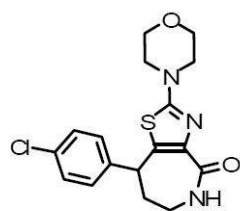


56

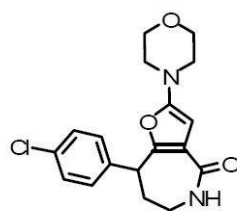


57

20

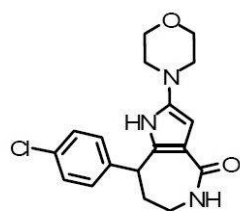


58

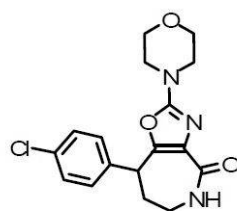


59

30



60

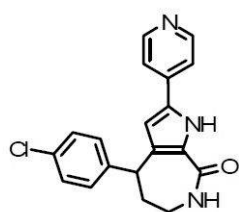


61

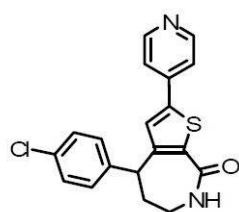
40

【 0 2 4 9】

【表 1 - 9】

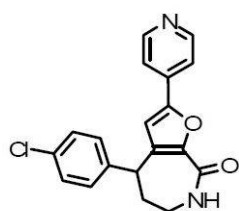


62

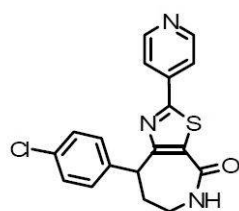


63

10

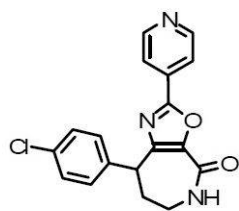


64

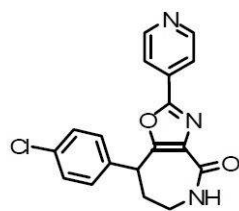


65

20

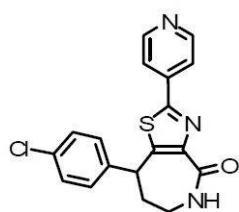


66



67

30



68

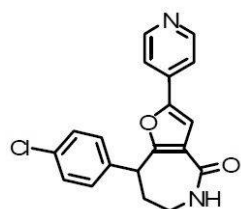


69

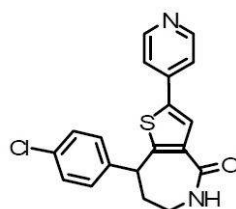
40

【 0 2 5 0 】

【表 1 - 1 0】

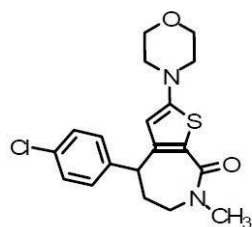


70

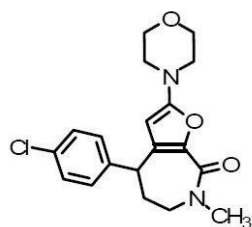


71

10

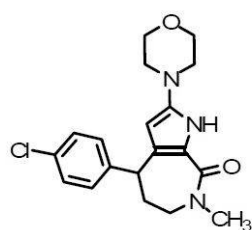


72

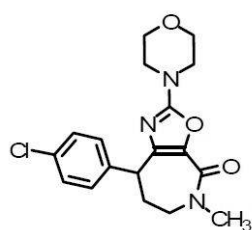


73

20

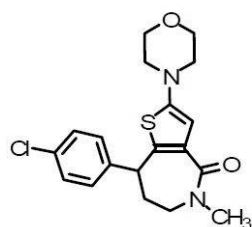


74

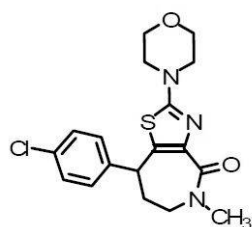


75

30



76

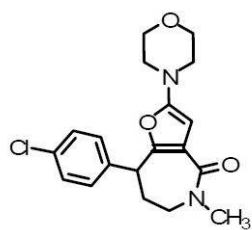


77

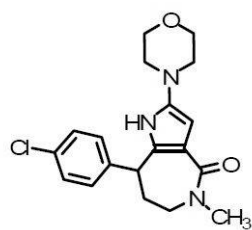
40

【 0 2 5 1】

【表 1 - 1 1】

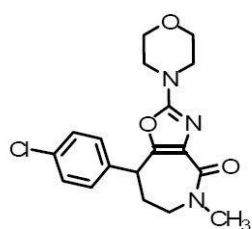


78

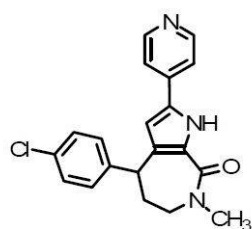


79

10

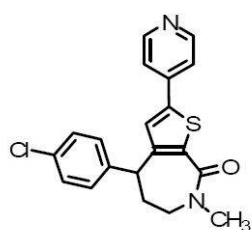


80

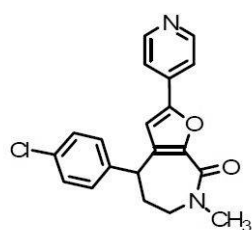


81

20

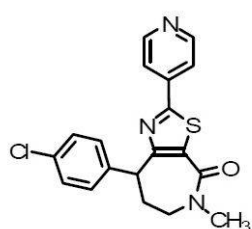


82

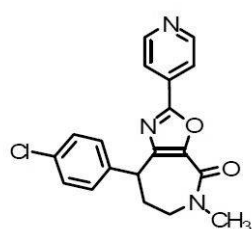


83

30



84

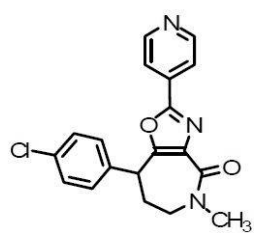


85

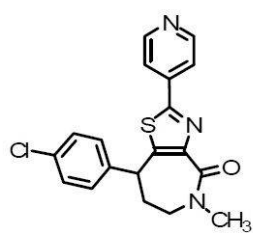
40

【 0 2 5 2 】

【表 1 - 1 2】

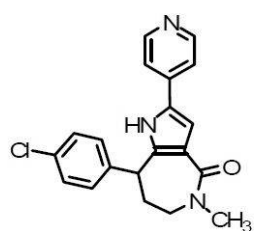


86

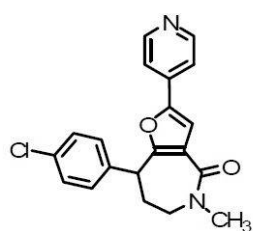


87

10

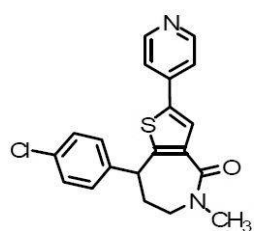


88

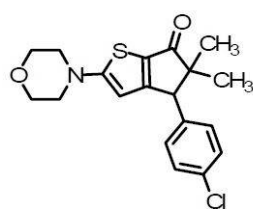


89

20

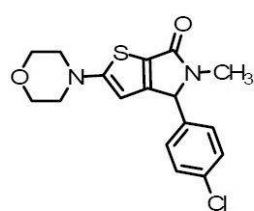


90

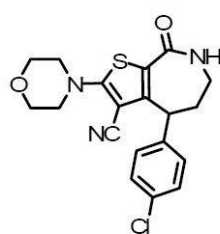


91

30



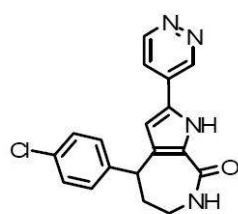
92



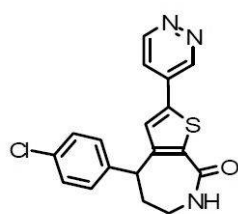
93

40

【表 1 - 1 3】

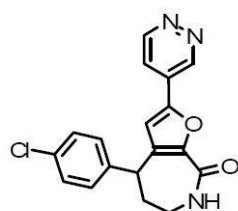


94

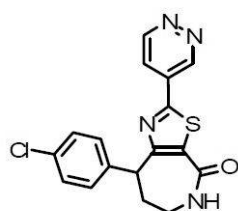


95

10

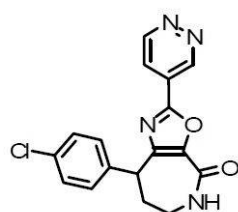


96

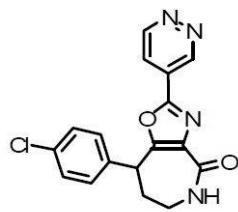


97

20

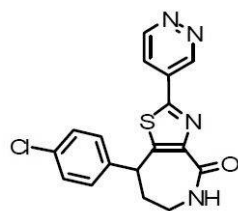


98



99

30



100

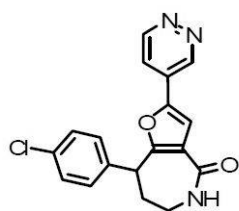


101

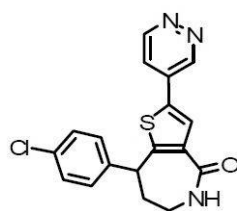
40

【 0 2 5 4】

【表 1 - 1 4】

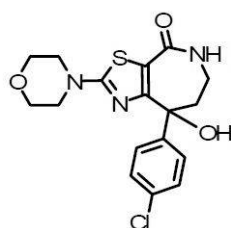


102

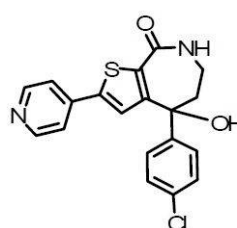


103

10

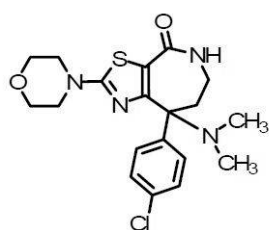


104

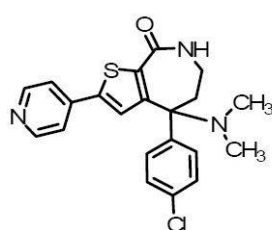


105

20

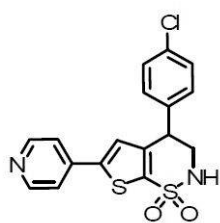


106

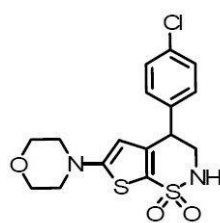


107

30



108

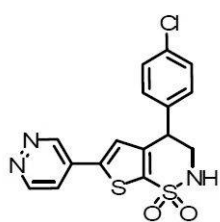


109

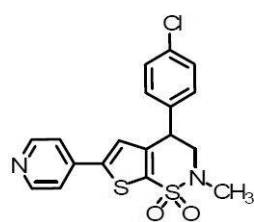
40

【 0 2 5 5】

【表 1 - 1 5】

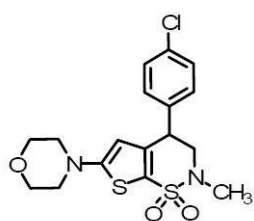


110

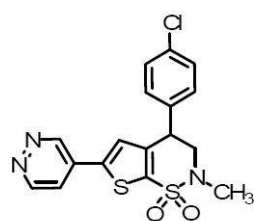


111

10



112

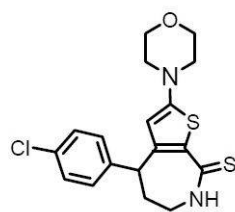


113

20



114

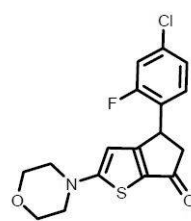


115

30



116



117

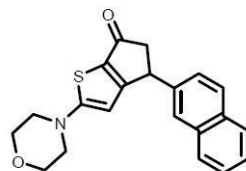
40

【 0 2 5 6 】

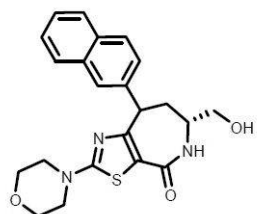
【表 1 - 1 6】



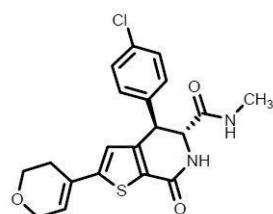
118



119



120

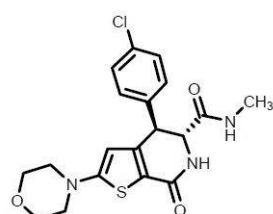


121

10

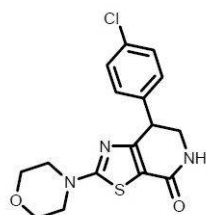


122

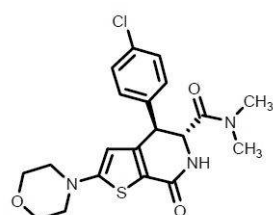


123

20

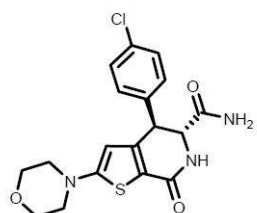


124

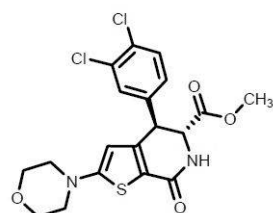


125

30



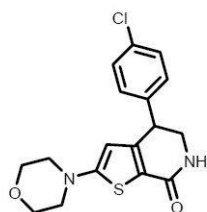
126



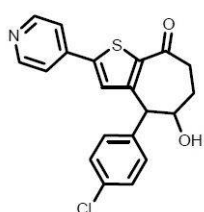
127

40

【表 1 - 1 7】



128

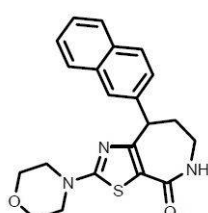


129

10

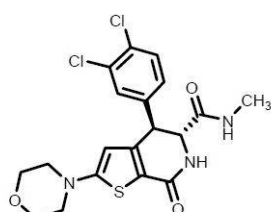


130

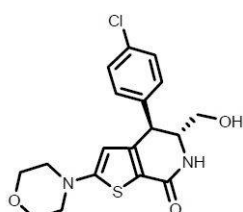


131

20

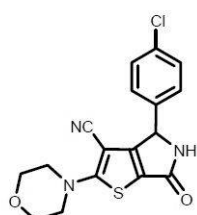


132

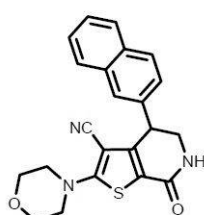


133

30

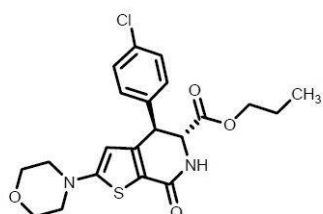


134

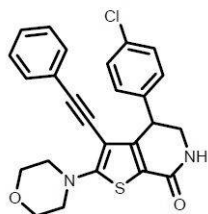


135

40



136

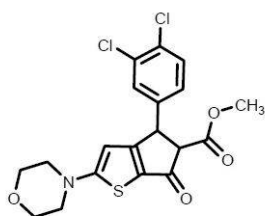


137

【表 1 - 1 8】



138

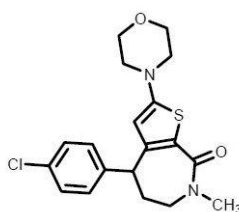


139

10

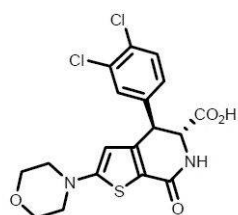


140



141

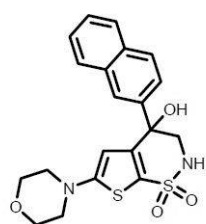
20



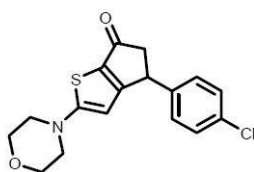
142



143

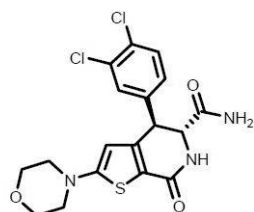


144

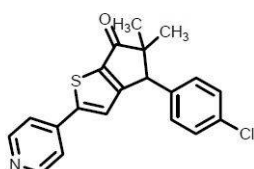


145

30



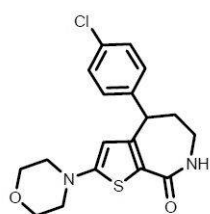
146



147

40

【表 1 - 1 9】



148

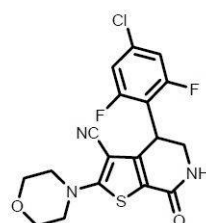


149

10

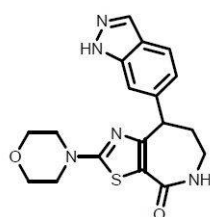


150

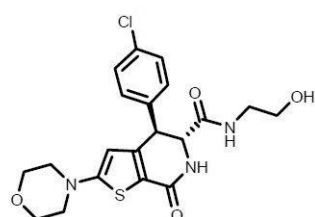


151

20

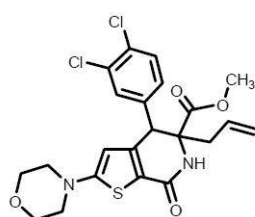


152



153

30

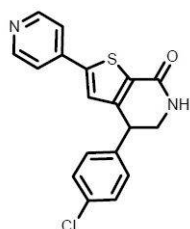


154

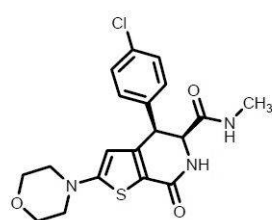


155

40

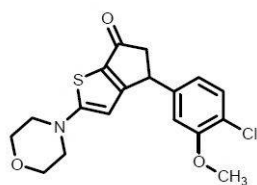


156



157

【表 1 - 2 0】



158



159

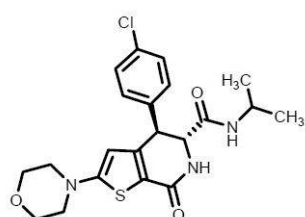
10



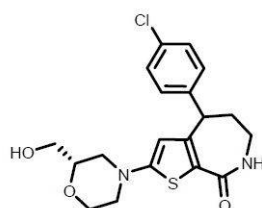
160



161

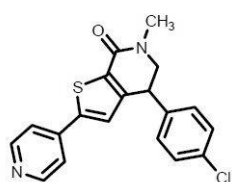


162

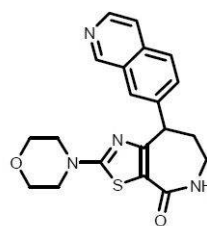


163

20

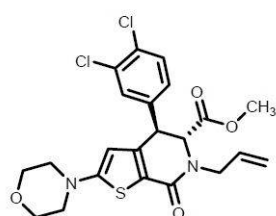


164

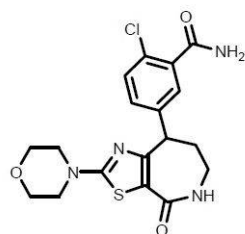


165

30



166

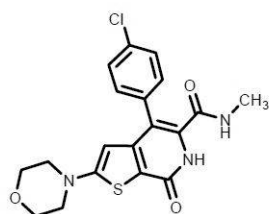


167

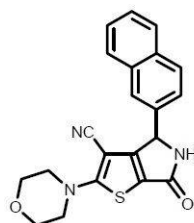
40

【 0 2 6 1 】

【表 1 - 2 1】



168

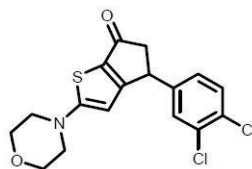


169

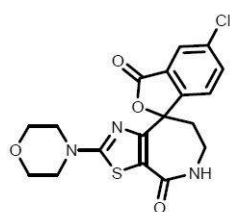
10



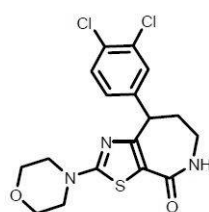
170



171

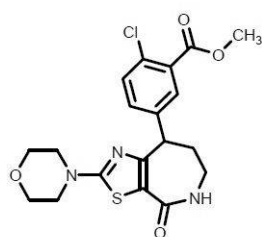


172

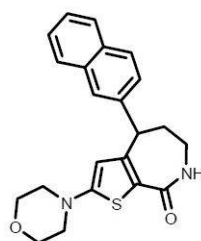


173

20

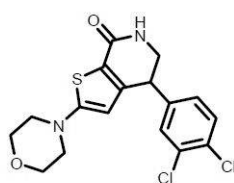


174

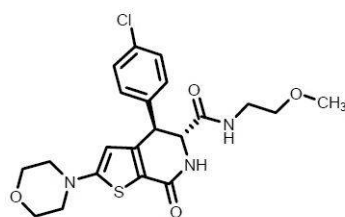


175

30



176

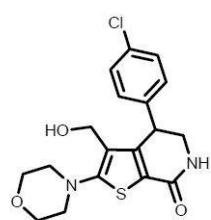


177

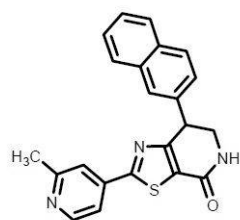
40

【 0 2 6 2 】

【表 1 - 2 2】



178



179

10

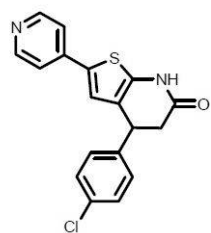


180

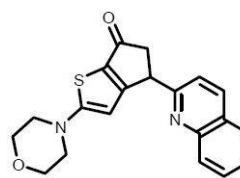


181

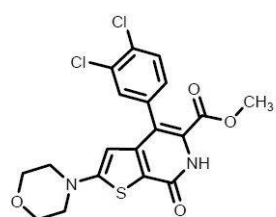
20



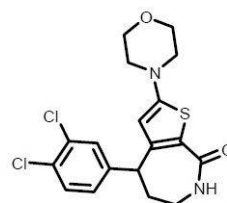
182



183

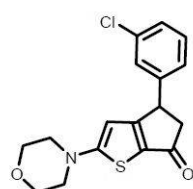


184

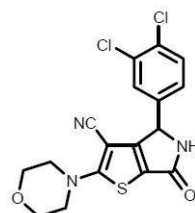


185

30



186



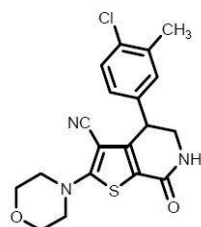
187

40

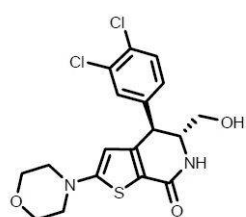
【 0 2 6 3】

O=C1NC(=C2C(=N1)SC(=N2)N3CCOCC3)c4ccc5ncnc45

10

CN1C(=O)c2cc(C3=CC=CC=C3)cc2S1c4cccnc4

20

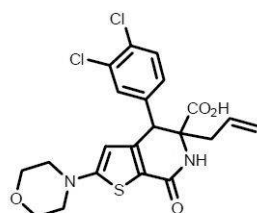


Chemical structure of compound 10: A thienothiopyran derivative. It features a central thiophene ring fused to a thiopyran ring. The thiopyran ring has a morpholine substituent at position 2, a carbonyl group at position 3, and a 4-chlorophenyl group at position 4.

30



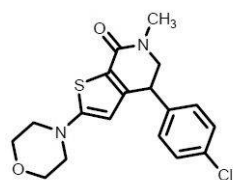
40

CCNC(=O)[C@H](c1ccc(Cl)cc1)[C@@H](C2=CC=C3C(=C2)S[C@H](N3C4CCOCC4)c5ccccc5)c6ccccc6

197

【 0 2 6 4 】

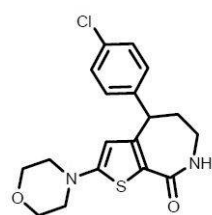
【表 1 - 2 4】



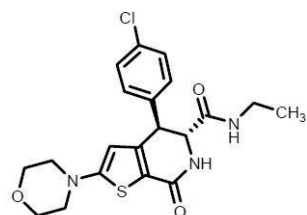
198



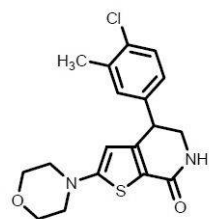
199



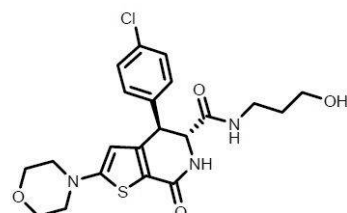
201



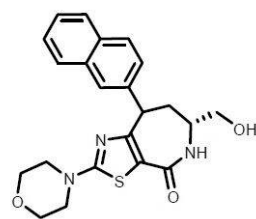
203



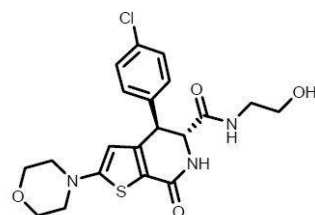
205



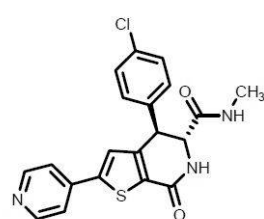
200



202



204



206

10

20

30

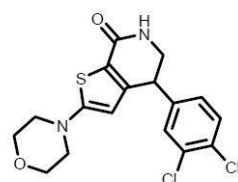
40

【 0 2 6 5 】

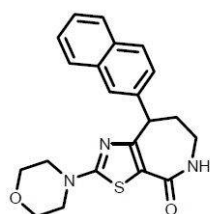
【表 1 - 2 5】



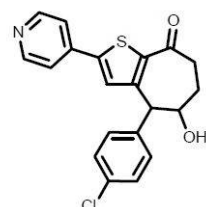
207



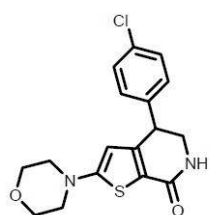
208



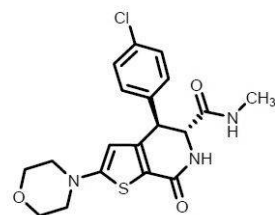
209



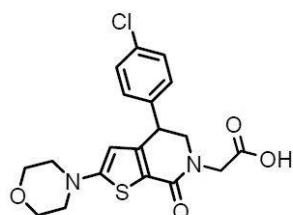
210



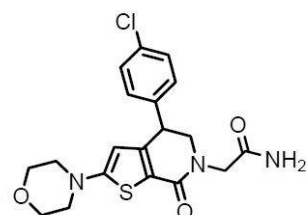
211



212



213



214

定義：

A c O H 酢酸

A C N アセトニトリル

A T P アデノシン三リン酸

b r ブロード

B C A ビシンコニン酸

B S A ウシ血清アルブミン

B O C t e r t -ブトキシカルボニル

B u L i ブチルリチウム

m - C P B A m -クロロ過安息香酸

d ダブレット

d d ダブレットのダブレット

D C E ジクロロエタン

D C M ジクロロメタン

D D Q 2, 3 -ジクロロ - 5, 6 -ジシアノ - 1, 4 -ベンゾキノン

D I P E A ジイソプロピルエチルアミン

10

20

30

40

50

DMA P	N, N-ジメチルアミノピリジン	
DME	1, 2-ジメトキシエタン	
DMEM	ダルベッコ変法イーグル培地	
DMF	N, N-ジメチルホルムアミド	
DMF DMA	N, N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール	
DMSO	ジメチルスルホキシド	
DPPA	ジフェニルリン酸アジド	
DTT	ジチオトレイトール	
dppf	ジフェニルホスフィノフェロセン	
EDCI	N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩	10
EDTA	エチレンジアミン四酢酸	
EtOAc	酢酸エチル	
EtOH	エタノール	
FA	ギ酸	
FBS	ウシ胎児血清	
J	結合定数	
h	時間	
Hz	ヘルツ	
HATU	N, N, N', N'-テトラメチル- <i>o</i> -(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)ウロニウムヘキサフルオロホスフェイト	20
HBTU	<i>o</i> -ベンゾトリアゾール-1-イル-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェイト	
HEPES	N-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-N'-(2-エタンスルホン酸)	
HOBT	1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物	
HRMS	高分解能マススペクトル	
LAH	水素化アルミニウムリチウム	
LCMS	液体クロマトグラフィーマススペクトル	
LDA	リチウムジイソプロピルアミド	
LiHMDS	リチウムビス(トリメチルシリル)アミド	30
m	多重線	
m/z	質量電荷比	
Me	メチル	
MeOH	メタノール	
min	分	
MS	マススペクトル	
MTT	メチルチアゾールテトラゾリウム	
MWI	マイクロ波照射	
NBS	N-ブロモスクシンイミド	
PBS	リン酸緩衝食塩水	40
PKA	cAMP-依存性プロテインキナーゼ	
PPA	ポリリン酸	
rt	室温	
s	シングレット	
t	トリプレット	
TEA	トリエチルアミン	
TFA	トリフルオロ酢酸	
TFFA	無水トリフルオロ酢酸	
THF	テトラヒドロフラン	
TMB	3, 3', 5, 5'-テトラメチルベンジジン	50

T M E D A テトラメチルエチレンジアミン

q カルテット

W S T (4-[3-(4-ヨードフェニル)-2-(4-ニトロフェニル)-2H-5-テトラゾリオ(tetrazolio)]-1,3-ベンゼンジスルホン酸塩ナトリウム塩)

以下の分析法を使用した。

【0266】

L C M S スペクトル(spectra)を、以下の勾配を用いて、ヒューレット・パッカード社H P 1 1 0 0 0で、Phenomenex社のLuna 5 μm、C18 (50×4.6 mm) カラムで行った。

10

【0267】

ーギ酸(F A)法：水に0.1%ギ酸を0~100パーセント含有するアセトニトリル(2.5 ml/分、3分間)

ー酢酸アンモニウム法(A A)：水に10 mMの酢酸アンモニウムを0~100%含有するアセトニトリル(2.5 ml/分、3分間)

キラル異性体を、Chiralpak IC (250×25 mm、5ミクロン) カラムで、ヘキサン/エタノール/ジエチルアミンまたはヘキサン/イソプロピルアルコール/エタノール/ジエチルアミンを移動相として使用したキラルH P L Cを用いて分離した。分離した異性体の絶対配置は未知であり、構造は任意に割り当てられた。

20

【0268】

N M R スペクトルを、テトラメチルシランを内部標準とし、5 mm Q N P プローブを備えたB r u k e r 社製300 MHz A v a n c e 分光計および5 mm Q N P プローブを備えたB r u k e r 社製400 MHz A v a n c e I I 分光計を測定用とし、プロトンN M R で示す。δ値はp p m で示す。

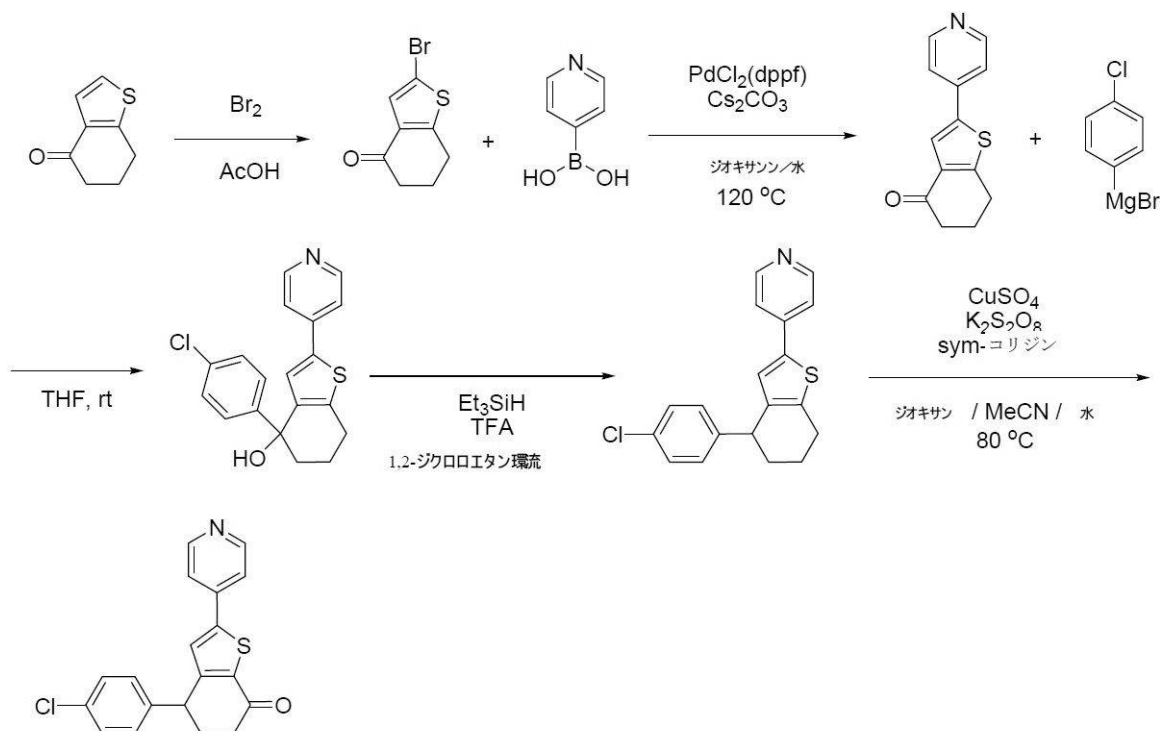
【0269】

実施例1：4-(4-クロロフェニル)-2-ピリジン-4-イル-5,6-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-7(4H)-オン(化合物13)の合成

【0270】

【化 1 - 2】

【化1】



10

20

ステップ 1：2-ブロモ-6,7-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-4(5H)-オン

500 mL の丸底フラスコに、6,7-ジヒドロ-4-ベンゾ [b] チオフェノン (8.3 g、54 mmol) を入れ、酢酸 (30 mL) に溶かした。この混合物に水 (30 mL) を加え、溶液を室温で 30 分間攪拌した。この混合物に、新たに調製した酢酸 (50 mL) 中の臭素 (9.4 g、59 mmol) 溶液を 10 分間かけて滴下して加えた。Br₂ を加えた後、この混合物を同温で 1.5 時間攪拌した。この混合物を減圧下で濃縮し、残渣をエーテル (150 mL) で希釈し、1 N の NaOH 水溶液 (100 mL) で洗浄した。水相をエーテル (100 mL) で抽出し、一つにまとめた有機相をブライン (100 mL) で洗浄し、無水 MgSO₄ で乾燥し、次に、活性炭で脱色した。不溶性物質をセライトパッドによる濾過で除去し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を 50 mL の MeOH に懸濁し、次に、洗浄のため 15 分間攪拌した。沈殿物を濾過により回収し、表題化合物 (5.65 g; 45%) を黄色がかった結晶固体として得た。母液からは、表題化合物の第 2 の収穫物 (6.66 g; 53%) が得られた。LCMS: (FA) ES+ 231、233。¹H NMR (300 MHz、d₁-クロロホルム) δ 7.35 (s、1H)、2.95 (t、2H)、2.52~2.56 (m、2H)、2.17~2.25 (m、2H)。

30

40

【0271】

ステップ 2：2-ピリジン-4-イル-6,7-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-4(5H)-オン

250 mL の丸底フラスコに、2-ブロモ-6,7-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-4(5H)-オン (3.69 g、16.0 mmol) およびピリジン-4-ボロン酸 (3.0 g、24.5 mmol) を入れ、その後、1,4-ジオキサン (50 mL) に懸濁した。この混合物に、炭酸セシウム (18.7 g、57.3 mmol)、[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)、ジクロロメタンとの複合体 (1:1) (910 mg、1.1 mmol) および水 (50 mL) を加えた。この混合物を 16 時間、激しく攪拌して還流した。混合物を室温まで冷まし、その後、

50

EtOAc (100 mL) で希釈し、水 (50 mL) およびブライン (50 mL) で洗浄した。不溶性物質をセライトパッドによる濾過で除去した。一つにまとめた水相を EtOAc (50 mL) で抽出した。一つにまとめた有機相を無水 MgSO_4 で乾燥し、不溶性物質を濾過により除去した。濾液を減圧下で濃縮し、残渣をプレパックされたシリカゲル (120 g) カラムクロマトグラフィーにより、50%~100% EtOAc/ヘキサンで溶出して精製した。適切な分画を濃縮し、無色結晶固体を生成させ、エーテル (50 mL) に懸濁し、次に15分間攪拌し、それから超音波処理した。残りの結晶物質を濾過により回収し、表題化合物 (2.6 g; 71%) を得た。母液からは、表題化合物の第2の収穫物 (760 mg; 21%) が得られた。LCMS: (FA) ES+ 230. ^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 8.57 (dd, 2H)、7.95 (s, 1H)、7.67 (dd, 2H)、3.08 (2H, t)、2.50-2.54 (m, 2H)、2.10~2.19 (m, 2H)。

10

【0272】

ステップ3: 4-[4-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1-ベンゾチエン-2-イル]ピリジン

250 mL の丸底フラスコに、2-ピリジン-4-イル-6,7-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-4 (5H)-オン (1400 mg, 6.1 mmol) を入れ、次に、テトラヒドロフラン (50 mL) に溶かした。この混合物に、エーテル (10 mL, 10 mmol) 中の 1 M の 4-クロロフェニルマグネシウム臭化物を加え、混合物を室温で1.5時間攪拌した。この混合物に、 NH_4Cl の5%水溶液 (100 mL) および EtOAc (100 mL) を加えた。得られた二相混合物を15分間激しく攪拌し、その後水相を廃棄した。有機相をブライン (50 mL) で洗浄し、次に、無水 MgSO_4 で乾燥させた。不溶性物質を濾過により除去し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をプレパックされたシリカゲル (40 g) カラムクロマトグラフィーにより、20~80% EtOAc/ヘキサンで溶出して精製し、4-(4-クロロフェニル)-2-ピリジン-4-イル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1-ベンゾチオフェン-4-オール (2.9 g) を無色泡として得た。

20

【0273】

250 mL の丸底フラスコに、上で調製された 4-(4-クロロフェニル)-2-ピリジン-4-イル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1-ベンゾチオフェン-4-オールを入れ、次に、1,2-ジクロロエタン (30 mL, 400 mmol) に溶かした。攪拌したこの混合物に、トリエチルシラン (3.5 mL, 22 mmol) を加え、混合物を室温で15分間攪拌した。この混合物に、トリフルオロ酢酸 (10 mL, 100 mmol) を加え、混合物を室温で16時間攪拌した。この混合物を減圧下で濃縮し、次に、残渣を CH_2Cl_2 (100 mL) で希釈し、 NaHCO_3 の飽和水溶液 (150 mL) で洗浄した。水相を CH_2Cl_2 (50 mL) で抽出した。一つにまとめた有機相を無水 MgSO_4 で乾燥させた。不溶性物質を濾過により除去し、濾液を減圧下で濃縮した。

30

【0274】

得られた褐色シロップを10 mL の MeOH に溶かし、次にエーテル (100 mL) で希釈した。エーテル中の 2 N の HCl (5 mL) を、激しく攪拌しながらゆっくりと加えた。黄色がかった沈殿物が現れた。この混合物を室温で15分間室温で攪拌し、次に、エーテル (200 mL) を加えた。得られた懸濁液をさらに30分間攪拌した。得られた沈殿物を濾過により回収し、次にエーテルでよく洗浄して、4-[4-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1-ベンゾチエン-2-イル]ピリジン塩酸塩 (2.1 g, 95%) を黄色がかったオフホワイトの結晶固体として得た。

40

【0275】

250 mL の丸底フラスコに、4-[4-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1-ベンゾチエン-2-イル]ピリジン塩酸塩 (2.1 g, 5.8 mmol) を入れ、次に、水に 1 M の水酸化ナトリウムを溶かした水溶液 (50 mL, 50 mmol) に懸濁した。この混合物に酢酸エチル (50 mL) を加え、混合物を30分間室温

50

で激しく攪拌した。水相を E t O A c (5 0 m L × 2) で抽出し、一つにまとめた有機相を無水 M g S O ₄ で乾燥させた。不溶性物質を濾過により除去し、濾液を減圧下で濃縮して、表題化合物 (1 . 8 5 g ; 9 8 %) を褐色シロップとして得たが、3 時間室温に放置すると自然に固化した。¹ H N M R (3 0 0 M H z 、 d ₁ - クロロホルム) δ 8 . 5 1 (d 、 2 H) 、 7 . 2 6 - 7 . 3 5 (m 、 4 H) 、 7 . 0 9 (d 、 2 H) 、 6 . 9 1 (s 、 1 H) 、 3 . 9 8 (t 、 1 H) 、 2 . 9 0 (t 、 2 H) 、 1 . 7 1 ~ 2 . 2 1 (m 、 6 H) 。

【 0 2 7 6 】

ステップ 4 : 4 - (4 - クロロフェニル) - 2 - ピリジン - 4 - イル - 5 , 6 - ジヒドロ - 1 - ベンゾチオフェン - 7 (4 H) - オン (化合物 1 3)

1 0 0 m L の丸底フラスコに、4 - [4 - (4 - クロロフェニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 - ベンゾチエン - 2 - イル] ピリジン (8 2 1 m g 、 2 . 5 2 m m o l) を入れ、次に、アセトニトリル (1 0 m L) および 1 , 4 - ジオキサン (1 0 m L) に溶かした。次に、γ - コリジン (1 . 5 m L 、 1 1 m m o l) を加えた。この混合物に、水 (2 0 m L) に過硫酸カリウム (2 . 9 6 g 、 1 0 . 9 m m o l) および硫酸銅 (I I) 五水和物 (2 7 8 m g 、 1 . 1 1 m m o l) を懸濁して新たに調製した懸濁液を加えた。得られた混合物を 8 0 ° C で 6 時間攪拌した。攪拌後、同じ温度でさらに 1 . 5 時間攪拌を継続したが、産物生成の増加は認められなかった。この混合物を室温まで冷まし、水 (5 0 m L) で希釈し、次に E t O A c (5 0 m L × 2) で抽出した。一つにまとめた有機相を、新たに調製した 1 0 % N a H S O ₃ 水溶液 (5 0 m L) 、 N a H C O ₃ 飽和水溶液 (5 0 m L) 、ブライン (5 0 m L) で洗浄し、無水 M g S O ₄ で乾燥させた。不溶性物質を濾過により除去し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、プレパックされたシリカゲル (2 4 g) カラムクロマトグラフィーにより、3 0 % ~ 1 0 0 % E t O A c / ヘキサンで溶出して、表題化合物 (5 6 8 m g ; 6 6 . 3 %) を無色結晶固体として生じた。

【 0 2 7 7 】

ステップ 5 : 化合物 4 および 2 2 のエナンチオマー分離

ラセミ型 4 - (4 - クロロフェニル) - 2 - ピリジン - 4 - イル - 5 , 6 - ジヒドロ - 1 - ベンゾチオフェン - 7 (4 H) - オン (化合物 1 3) を、8 5 / 1 5 / 0 . 1 のヘキサン - E t O H - T E A 混合物 (流量 : 2 0 m L / 分) を用いて、C h i r a l p a k I C 2 0 × 2 5 0 カラムで、各エナチオマーに分離した。より速く動くエナンチオマー (2 7 . 9 分) を任意に (S) と割り当て、一方、よりゆっくり動くエナンチオマー (3 1 . 0 分) を (R) と割り当てた。

【 0 2 7 8 】

分離した異性体の絶対配置は未知であり、構造は任意に割り当てられた。

【 0 2 7 9 】

L C M S : (F A) E S ⁺ 、 3 4 0 、 3 4 2 。 ¹ H N M R (4 0 0 M H z 、 d ₁ - クロロホルム) δ : 8 . 6 3 (d d 、 2 H) 、 7 . 4 3 (d d 、 2 H) 、 7 . 3 5 (d 、 2 H) 、 7 . 1 5 (d 、 2 H) 、 6 . 9 9 (s 、 1 H) 、 4 . 2 0 (d d 、 1 H) 、 2 . 6 4 - 2 . 8 0 (m 、 2 H) 、 2 . 4 5 ~ 2 . 5 2 (m 、 1 H) 、 2 . 2 4 ~ 2 . 3 4 (m 、 1 H) 。

【 0 2 8 0 】

実施例 2 : 4 - (4 - クロロフェニル) - 2 - ピリジン - 4 - イル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 8 H - チエノ [2 , 3 - c] アゼピン - 8 - オン (化合物 8) の合成

【 0 2 8 1 】

10

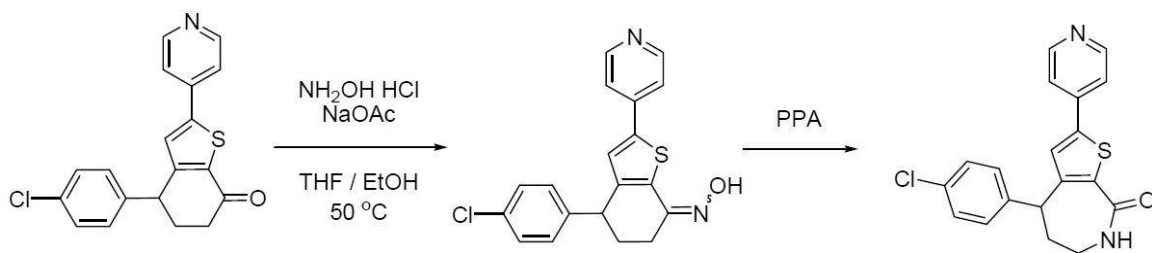
20

30

40

【化 2 - 2】

【化2】



10

100 mL の丸底フラスコに 4 - (4 - クロロフェニル) - 2 - ピリジン - 4 - イル - 5, 6 - ジヒドロ - 1 - ベンゾチオフェン - 7 (4 H) - オン (325 mg, 0.956 mmol) を入れ、次に、テトラヒドロフラン (3 mL) およびエタノール (3 mL) に溶かした。この溶液に、酢酸ナトリウム (402 mg, 4.90 mmol) およびヒドロキシルアミン塩酸塩 (333.6 mg, 4.801 mmol) を加えた。得られた懸濁液を 16 時間 50 °C で攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残渣を水 (50 mL) に懸濁し、CH₂Cl₂ - THF (1 : 1 ; 50 mL × 2) で抽出した。一つにまとめた有機相を無水 MgSO₄ で乾燥させた。不溶性物質を濾過により除去し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣は、4 - (4 - クロロフェニル) - 2 - ピリジン - 4 - イル - 5, 6 - ジヒドロ - 1 - ベンゾチオフェン - 7 (4 H) - オンオキシム (260 mg ; 77 %) の立体異性体混合物 (E / Z) であり、さらに精製することなく次のステップで使用された。LCMS : (FA) ES + 355, 357。

20

【0282】

100 mL の丸底フラスコに、上で調製された 4 - (4 - クロロフェニル) - 2 - ピリジン - 4 - イル - 5, 6 - ジヒドロ - 1 - ベンゾチオフェン - 7 (4 H) - オンオキシムの立体異性体混合物を入れ、次に、ポリリン酸 (11 g, 46 mmol) を加え、混合物を 6 時間 130 °C で攪拌した。この間、混合物を時折、手で混ぜた。混合物を周囲温度まで冷まし、次に、反応混合物が熱いうちに碎水 (約 20 mL) を加えた。混合物を室温で 30 分間攪拌した。茶褐色懸濁液が得られ、それを 5 N の NaOH (30 mL, pH 約 12) を加えてアルカリ性化した。混合物を CH₂Cl₂ と THF の 1 : 1 混合物 (30 mL × 3) で抽出した。一つにまとめた有機相を無水 MgSO₄ で乾燥させた。不溶性物質を濾過により除去し、次に、濾液を減圧下で濃縮して、表題化合物 (230 mg ; 68 %) を黄色がかったオフホワイト粉末として得たが、それは唯一の異性体であった。

30

【0283】

化合物 21 および 25 のエナンチオマー分離

ラセミ型 4 - (4 - クロロフェニル) - 2 - ピリジン - 4 - イル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 8 H - チエノ [2, 3 - c] アゼピン - 8 - オン (化合物 8) を、Chiralpak AS20 × 250 カラム (10 ミクロン) で、80 / 20 / 0.1 のヘキサン - EtOH - DEA 混合物 (流量 : 20 mL / 分) を用いて、各エナンチオマーに分離した。

40

【0284】

より速く動くエナンチオマーを、Chiralpak AS20 × 250 カラム (10 ミクロン) で、85 / 15 / 0.1 のヘキサン - EtOH - DEA 混合物 (流量 : 20 mL / 分) を用いて、再精製した。

【0285】

より速く動くエナンチオマー (16.1 分) を任意に (S) と割り当て、よりゆっくり動くエナンチオマー (29.6 分) を任意に (R) と割り当てた。

【0286】

分離された異性体の絶対配置は未知であり、構造は任意に割り当てられた。

LCMS : (FA) ES + 355, 357, ¹H NMR (400 MHz, d₆ - DMS

50

O) δ ppm 8.54 (dd, 2H)、8.34 (br t, 1H)、7.58 (dd, 2H)、7.37 (d, 2H)、7.25 (s, 1H)、7.17 (d, 2H)、4.53 (dd, 1H)、3.15~3.22 (m, 2H)、2.25~2.35 (m, 1H)、2.02~2.07 (m, 1H)。

【0287】

以下の表の化合物は、実施例2と類似の方法で、適切な開始材料から調製された。

【0288】

【表2-1】

【表2】

30	LCMS: (AA) ES+ 341, 343
31	LCMS: (AA) ES+ 369, 371

10

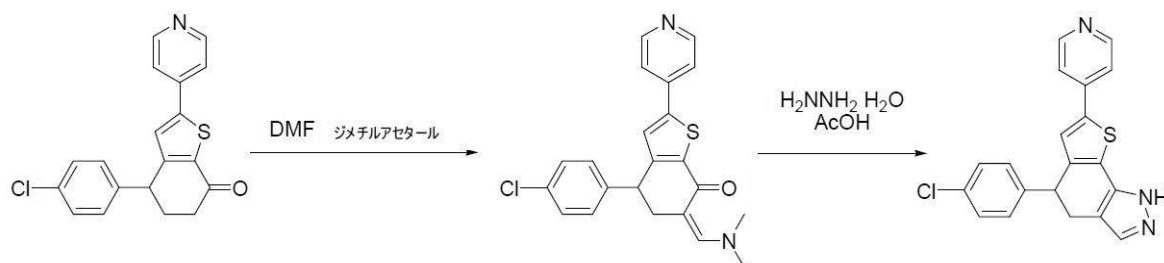
実施例3：5-(4-クロロフェニル)-7-ピリジン-4-イル-4,5-ジヒドロ-1H-チエノ[3,2-g]インダゾール(化合物12)の合成

【0289】

【化3-2】

【化3】

20



100 mLの丸底フラスコに、4-(4-クロロフェニル)-2-ピリジン-4-イル-5,6-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-7(4H)-オン(60 mg、0.2 mmol)を入れ、次に、1,1-ジメトキシ-N,N-ジメチルメタンアミン(3 mL、20 mmol)に懸濁した。この混合物を120℃で6時間攪拌した。この混合物を室温まで冷まし、減圧下で濃縮した。残渣を酢酸(5 mL、90 mmol)に溶かし、次に、ヒドラジン水和物(100 μ L、2 mmol)を加え、この混合物50℃で16時間攪拌した。この混合物を室温まで冷まし、その後、減圧下で濃縮した。残渣をEtOAc(50 mL)で希釈し、NaHCO₃飽和水溶液(50 mL)、ブライン(50 mL)で洗浄し、無水MgSO₄で乾燥させた。不溶性物質を濾過により除去し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をプレパックされたシリカゲル(24 g)カラムクロマトグラフィーにより、50%~100% EtOAc/ヘキサンで溶出して精製し、目標化合物を黄色固体として(72 mg)生じた。この化合物には一部不純物が含まれていたため、さらに分取HPLCにより精製し、表題化合物(30 mg、50%)を黄色固体として生じた。LCMS: (FA) ES+ 364, 366; ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ ppm 12.74 (br s, 1H)、8.50~8.52 (m, 2H)、7.58~7.59 (m, 2H)、7.55 (s, 1H)、7.40 (d, 2H)、7.25 (d, 2H)、7.18 (s, 1H)、4.40 (t, 1H)、3.13~3.19 (m, 1H)、2.93 (dd, 1H)。

30

40

【0290】

実施例4：(7Z)-4-(4-クロロフェニル)-2-ピリジン-4-イル-5,6-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-7(4H)-オンオキシム(化合物18)(主異性体)および(7E)-4-(4-クロロフェニル)-2-ピリジン-4-イル-5,6-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-7(4H)-オンオキシム(化合物30)(副異性体

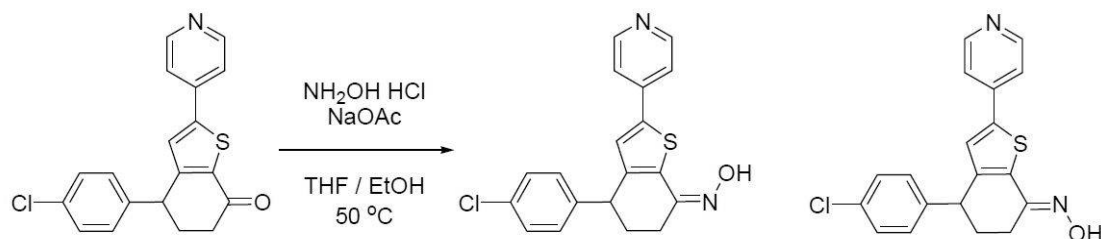
50

) の合成

【0291】

【化4-2】

【化4】



10

20 mL のバイアルに、4-(4-クロロフェニル)-2-ピリジン-4-イル-5, 6-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-7(4H)-オン(82 mg、0.24 mmol)を入れ、次に、エタノール(2 mL)およびTHF(1 mL)に溶かした。この混合物に、ヒドロキシルアミン塩酸塩(51.5 mg、0.741 mmol)および酢酸ナトリウム(66 mg、0.80 mmol)を加えた。この混合物を50 °Cで16時間攪拌した。この混合物を室温まで冷まし、その後、EtOAc(50 mL)で希釈し、NaHCO₃の飽和水溶液(50 mL)で洗浄した。水相をEtOAc(50 mL)で抽出した。一つにまとめた有機相を無水MgSO₄で乾燥させた。不溶性物質を濾過により除去し、濾液を減圧下で濃縮した。オフホワイト結晶固体の残渣は、約8:1のE/Zステレオ異性体混合物であった。これらの混合物を、分取HPLC(FA)により精製した。分離されたこれら異性体の立体化学は、決定されなかった。

20

【0292】

より速く溶出する主異性体を一時的に7Z(18)と割り当てた:(24 mg; 28%)、黄色がかったオフホワイト結晶材料。LCMS:(FA)ES+355、357; 1H NMR(400 MHz、d₆-DMSO)δ ppm 11.82(br s、1H)、8.51(dd、2H)、7.61(dd、2H)、7.37~7.40(m、2H)、7.26(s、1H)、7.17~7.20(m、2H)、7.30(dd、1H)、2.53~2.65(m、2H)、2.19~2.26(m、1H)、1.92~2.00(m、1H)。

30

【0293】

よりゆっくり溶出する副異性体を一時的に7E(30)と割り当てた:(2.4 mg; 2.8%)、無色結晶材料。

【0294】

LCMS:(FA)ES+355、357; 1H NMR(400 MHz、d₆-DMSO)δ ppm 11.31(br s、1H)、8.50~8.55(m、2H)、7.56~7.61(m、2H)、7.38~7.44(m、2H)、7.18~7.30(m、3H)、4.20~4.24(m、1H)、2.62~2.70(m、1H)、2.11~2.21(m、2H)、1.84~2.00(m、1H)。

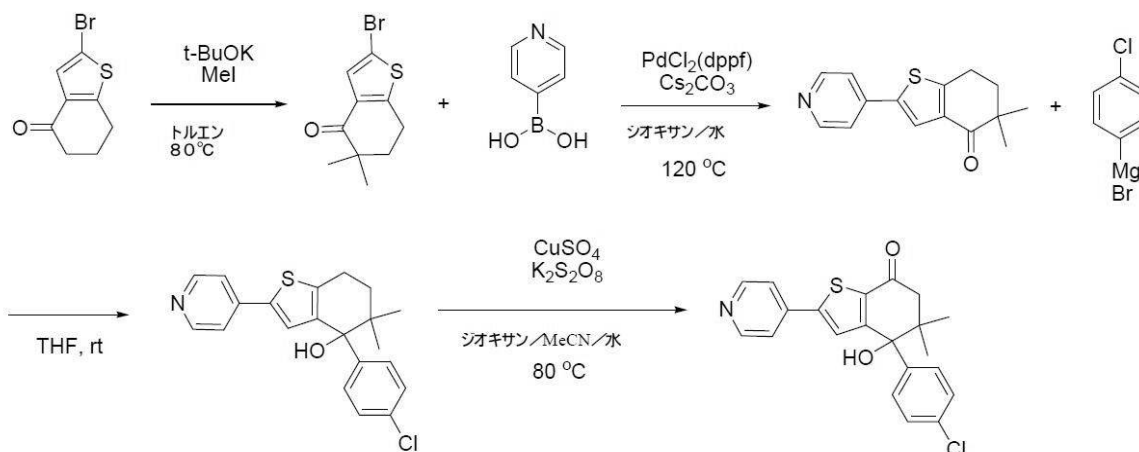
40

【0295】

実施例5: 4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシ-5, 5-ジメチル-2-ピリジン-4-イル-5, 6-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-7(4H)-オン(化合物5)の合成

【化 5 - 2】

【化5】



10

ステップ 1：2-ブロモ-5,5-ジメチル-6,7-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-4(5H)-オン

100 mL の丸底フラスコに 2-ブロモ-6,7-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-4(5H)-オン (1.21 g、5.24 mmol) を入れ、次に、トルエン (30 mL) に溶かした。この混合物にカリウム *tert*-ブトキシド (1.29 g、11.5 mmol) を加え、この混合物を 80 °C で 30 分間攪拌した。この混合物に、ヨウ化メチル (3 mL、50 mmol) を熱いまま加え、この混合物を 16 時間室温で攪拌した。NH₄Cl 飽和水溶液 (30 mL) を加えて反応をクエンチし、次に、EtOAc (50 mL × 2) で抽出した。一つにまとめた有機相を無水 MgSO₄ で乾燥させ、次に、不溶性物質を濾過により除去した。濾液を濃縮し、残渣を、プレバックされたシリカゲル (40 g) カラムクロマトグラフィーにより、0% ~ 30% EtOAc / ヘキサンで溶出して精製し、表題化合物 (550 mg; 40%) を黄色油として得た。LCMS: (FA) ES+ 259、261; ¹H NMR (400 MHz、*d*-クロロホルム) δ ppm 7.32 (s、1H)、2.95 (t、2H)、2.04 (t、2H)、1.19 (s、6H)。

20

30

【0296】

ステップ 2：5,5-ジメチル-2-ピリジン-4-イル-6,7-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-4(5H)-オン

100 mL の丸底フラスコに、2-ブロモ-5,5-ジメチル-6,7-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-4(5H)-オン (550 mg、2.1 mmol)、ピリジン-4-ボロン酸 (326 mg、2.65 mmol) および 1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンパラジウム(II)ジクロライド、ジクロロメタン (96 mg、0.12 mmol) を入れ、次に、1,4-ジオキサン (30 mL、400 mmol) に懸濁した。この混合物に、炭酸セシウム (3.08 g、9.45 mmol) および水 (20 mL) を加えた。この混合物を 120 °C で 16 時間攪拌した。この混合物を室温まで冷まし、次に、EtOAc (100 mL) で希釈し、水 (50 mL × 2) で洗浄した。一つにまとめた水相を EtOAc (50 mL × 2) で抽出した。一つにまとめた有機相を無水 MgSO₄ で乾燥させた。不溶性物質を濾過により除去し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をプレバックされたシリカゲル (40 g) カラムクロマトグラフィーにより、30% ~ 100% EtOAc / ヘキサンで溶出して精製し、表題化合物 (420 mg、77%) を無色結晶固体として得た。LCMS: (FA) ES+ 258; ¹H NMR (400 MHz、*d*-クロロホルム) δ ppm 8.60 (dd、2H)、7.77 (s、1H)、7.43 (dd、2H)、3.09 (t、2H)、2.10 (t、2H)、1.24 (s、6H)。

40

【0297】

ステップ 3：4-(4-クロロフェニル)-5,5-ジメチル-2-ピリジン-4-イル

50

ル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1-ベンゾチオフェン-4-オール

100 mLの丸底フラスコに5, 5-ジメチル-2-ピリジン-4-イル-6, 7-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-4 (5H)-オン (380 mg, 1.5 mmol)を入れ、次に、テトラヒドロフラン (30 mL)に溶かした。この混合物に、エーテル中の1 Mの4-クロロフェニルマグネシウムブロミド (3.5 mL, 3.5 mmol)を加え、次に、室温で3時間攪拌した。この混合物にエーテル中の1 Mの4-クロロフェニルマグネシウムブロミド (2.5 mL, 2.5 mmol)を加え、次に、室温で16時間攪拌した。この混合物を70℃で10時間攪拌した。この混合物を室温になるまで冷まし、次に、エーテル中の1 Mの4-クロロフェニルマグネシウムブロミド (5 mL, 5 mmol)を加え、この混合物を室温で16時間攪拌した。この混合物をNH₄Cl飽和水溶液 (50 mL)で希釈し、EtOAc (50 mL×2)で抽出した。一つにまとめた有機相を無水MgSO₄で乾燥させた。不溶性物質を濾過により除去し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をプレバックされたシリカゲル (24 g) カラムクロマトグラフィーで、30%~100% EtOAc/ヘキサンで溶出して精製し、表題化合物 (530 mg; 97%)を無色泡として得た。LCMS: (FA) ES+ 370, 372; ¹H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ ppm 8.48 (dd, 2H), 7.45 (dd, 2H), 7.33 (d, 2H), 7.23~7.25 (m, 2H), 5.55 (s, 1H), 2.87~2.91 (m, 2H), 1.84~1.90 (m, 1H), 1.57~1.63 (m, 1H), 0.95 (s, 3H), 0.62 (s, 3H).

ステップ4: 4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシ-5, 5-ジメチル-2-ピリジン-4-イル-5, 6-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-7 (4H)-オン (化合物5)

100 mLの丸底フラスコに4-(4-クロロフェニル)-5, 5-ジメチル-2-ピリジン-4-イル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1-ベンゾチオフェン-4-オール (238 mg, 0.643 mmol)を入れ、次に、1, 4-ジオキサン (7 mL)およびアセトニトリル (7 mL)に溶かした。この混合物に、水 (7 mL)に過硫酸カリウム (715 mg, 2.64 mmol)を懸濁して新たに調製した懸濁液、および水 (5 mL)に銅 (II) 硫酸5水和物 (675 mg, 2.70 mmol)を溶かして新たに調製した溶液を加えた。この混合物を90℃で2日間攪拌した。反応混合物を室温まで冷まし、次に、水 (50 mL)で希釈し、EtOAc (50 mL)で抽出した。水相を、NaHCO₃飽和水溶液 (約20 mL)を加えることでアルカリ化してpH約10に調整し、次に、得られた青みがかった白色懸濁液に、NH₄Cl飽和水溶液 (約10 mL)を加えた。得られた透明な紺青の水溶液をEtOAc (50 mL)で抽出した。一つにまとめた有機相をNH₄Cl飽和水溶液 (50 mL)、ブライン (50 mL)で洗浄し、無水MgSO₄で乾燥させた。不溶性物質を濾過により除去し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣の黄色結晶固体を、さらに精製することなく、次のステップで使用した。

【0298】

100 mLの丸底フラスコに、上で調製された固体を入れ、次に、塩化メチレン (15 mL, 230 mmol)に溶かした。この混合物に、デスマーチン・ペルヨージナン (Desmarchin periodinane) (294.4 mg, 0.6941 mmol)を加え、混合物を室温で16時間攪拌した。反応混合物を懸濁した。この混合物をCH₂Cl₂ (50 mL)で希釈し、NaHCO₃飽和水溶液 (50 mL)で洗浄し、次に、新たに調製した10% NaHSO₃水溶液 (50 mL)で洗浄した。各水相をCH₂Cl₂ (50 mL)で抽出し、一つにまとめた有機相を無水MgSO₄で乾燥させた。不溶性物質を濾過により除去し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をCH₂Cl₂で処理して結晶固体を生じさせ、濾過により回収して、表題化合物 (110 mg; 44%)を黄色がかったオフホワイト結晶固体として得た。濾液をプレバックされたシリカゲル (24 g) カラムクロマトグラフィーにより、30%~100% EtOAc/ヘキサンで溶出して精製した。適切な分画を濃縮し、次に、残渣をCH₂Cl₂から再結晶して、表題化合物の第2の収穫物 (35 mg; 14%)を無色結晶固体として生じた。LCMS: (FA)

ES+384、386；¹H NMR（400MHz、d6-DMSO）δppm8.61（dd、2H）、7.69（dd、2H）、7.56（s、1H）、7.33～7.42（m、4H）、6.24（s、1H）、2.43（br s、1H）、2.39（br s、1H）、1.02（s、3H）、0.77（s、3H）。

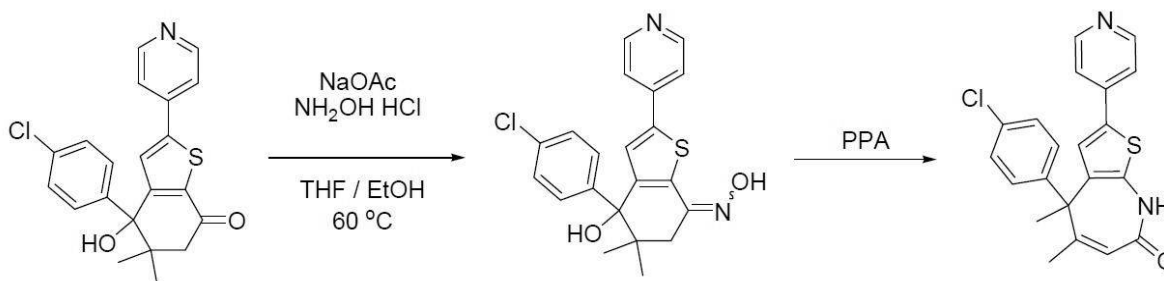
【0299】

実施例6：4-（4-クロロフェニル）-4，5-ジメチル-2-ピリジン-4-イル-4，8-ジヒドロ-7H-チエノ[2，3-b]アゼピン-7-オン（化合物17）の合成

【0300】

【化6-2】

【化6】



100 mLの丸底フラスコに、4-（4-クロロフェニル）-4-ヒドロキシ-5，5-ジメチル-2-ピリジン-4-イル-5，6-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-7（4H）-オン（170 mg、0.44 mmol）を入れ、次に、テトラヒドロフラン（5 mL）およびエタノール（5 mL）に懸濁した。この懸濁液を60℃で30分間攪拌した。得られた溶液に、酢酸ナトリウム（188 mg、2.29 mmol）およびヒドロキシルアミン塩酸塩（157 mg、2.26 mmol）を加えた。この混合物を室温で20時間攪拌した。この混合物を、NaHCO₃飽和水溶液（50 mL）で希釈し、CH₂Cl₂（50 mL×2）で抽出した。一つにまとめた有機相を無水MgSO₄で乾燥させた。不溶性物質を濾過により除去し、濾液を減圧下で濃縮し、4-（4-クロロフェニル）-4-ヒドロキシ-5，5-ジメチル-2-ピリジン-4-イル-5，6-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-7（4H）-オンオキシムの立体異性体混合物（175 mg；99%）を無色泡として得た。粗物質を、さらに精製することなく、次のステップで使用した。

【0301】

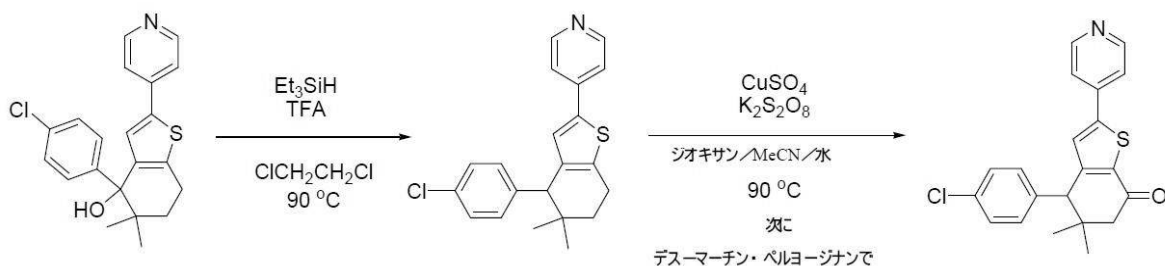
100 mLの丸底フラスコに、上で調製された4-（4-クロロフェニル）-4-ヒドロキシ-5，5-ジメチル-2-ピリジン-4-イル-5，6-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-7（4H）-オンオキシムの立体異性体混合物を入れ、次に、PPA（10.5 g、43.8 mmol）を加えた。この混合物を130℃で4時間攪拌した。この間、この混合物を時折手で振った。この混合物に、熱いまま砕氷（約30 g）を加え、その後、この混合物を冷たい5NのNaOH（約20 mL）で中性化してpH約7.0に調整した。この混合物を水（50 mL）で希釈し、その後、CH₂Cl₂（50 mL×3）で抽出した。一つにまとめた有機相を無水MgSO₄で乾燥させた。不溶性物質を濾過により除去し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、プレパックされたシリカゲル（24 g）カラムクロマトグラフィーにより10%～80% EtOAc／ヘキサンで溶出して精製し、表題化合物（117 mg；69%）を黄色がかった非晶体として生じた。LCMS：（FA）ES+381、383；¹H NMR（400MHz、d-クロロホルム）δppm8.58（dd、2H）、7.45（dd、2H）、7.28（d、2H）、7.19（d、2H）、6.99（s、1H）、6.37（s、1H）、1.82（s、3H）、1.69（s、3H）。

【0302】

実施例7：4-（4-クロロフェニル）-5，5-ジメチル-2-ピリジン-4-イル

－5, 6－ジヒドロ－1－ベンゾチオフェン－7（4H）－オン（化合物10）の合成
 【0303】
 【化7－2】

【化7】



10

ステップ1：4－[4－（4－クロロフェニル）－5, 5－ジメチル－4, 5, 6, 7－テトラヒドロ－1－ベンゾチエン－2－イル] ピリジン

4－（4－クロロフェニル）－5, 5－ジメチル－2－ピリジン－4－イル－4, 5, 6, 7－テトラヒドロ－1－ベンゾチオフェン－4－オール（240mg、0.65mmol）を100mLの丸底フラスコに入れて、1, 2－ジクロロエタン（10mL）に溶かした。この溶液に、トリフルオロ酢酸（1mL、10mmol）およびトリエチルシラン（1mL、6mmol）を加えた。得られた黄色溶液を90℃で16時間攪拌した。この混合物を室温まで冷まし、次に、減圧下で濃縮した。残渣をEtOAc（50mL）で希釈し、得られた溶液をNaHCO₃飽和水溶液（50mL）で洗浄した。水相を分離し、EtOAc（50mL）で抽出した。一つにまとめた有機相を無水MgSO₄で乾燥させた。不溶性物質を濾過により除去し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、プレパックされたシリカゲル（24g）カラムクロマトグラフィーにより、ヘキサン中30%～100% EtOAcで溶出して精製し、無色のシロップとして産物を得た。LCMS：（FA）ES+354、356；¹H NMR（400MHz、d-クロロホルム）δppm 8.49（dd、2H）、7.31（dd、2H）、7.20（d、2H）、7.03（d、2H）、6.84（s、1H）、3.67（s、1H）、2.83～3.00（m、2H）、1.77～1.82（m、1H）、1.63～1.70（m、1H）、1.04（s、3H）、0.74（s、3H）。

20

30

【0304】

ステップ2：4－（4－クロロフェニル）－5, 5－ジメチル－2－ピリジン－4－イル－5, 6－ジヒドロ－1－ベンゾチオフェン－7（4H）－オン（化合物10）

上で調製された4－[4－（4－クロロフェニル）－5, 5－ジメチル－4, 5, 6, 7－テトラヒドロ－1－ベンゾチエン－2－イル] ピリジン（215mg、0.608mmol）を100mLの丸底フラスコに入れ、1, 4－ジオキサン（5mL）およびアセトニトリル（5mL）に溶かした。この混合物に、水（10mL）に銅（II）硫酸5水和物（672mg、2.69mmol）および過硫酸カリウム（669mg、2.47mmol）を溶かして新たに調製した溶液を加えた。得られた青みがかった灰色の懸濁液を90℃で16時間攪拌した。この混合物を室温まで冷まし、EtOAc（50mL）で希釈した。得られた溶液を水（50mL）で洗浄した。水相を分離し、NaHCO₃飽和水溶液（約50mL）を加えてアルカリ化し、pHを約12に調整し、その後、NH₄Cl飽和水溶液（約50mL、銅塩を溶かすため）で処理した。得られた紺青の水溶液をEtOAc（50mL×2）で抽出した。一つにまとめた有機相を、新たに調製した10% NaHSO₃水溶液（100mL）で洗浄し、次に、NaHCO₃飽和水溶液（50mL）で洗浄し、その後、無水MgSO₄で乾燥させた。不溶性物質を濾過により除去し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣である、4－（4－クロロフェニル）－5, 5－ジメチル－2－ピリジン－4－イル－4, 5, 6, 7－テトラヒドロ－1－ベンゾチオフェン－7－オール（240mg）および表題化合物（340mg）の混合物を、さらに精製することなく、次のステップで使用した。

40

50

【0305】

4-(4-クロロフェニル)-5, 5-ジメチル-2-ピリジン-4-イル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1-ベンゾチオフェン-7-オールおよび表題化合物の混合物を、ジクロロメタン(50 mL、800 mmol)に溶かし、次に、デスマーチン・ペルヨージナン(Dess-Martin periodinane)(515 mg、1.22 mmol)を加えた。この混合物を室温で3時間攪拌した。この混合物をDCM(50 mL)で希釈し、その後、10% NaHSO₃水溶液(50 mL)で洗浄した。水相を分離して、NaHCO₃飽和水溶液(約100 mL)を加えてアルカリ化し、次に、DCM(50 mL×2)で抽出した。一つにまとめた有機相をNaHCO₃飽和水溶液(50 mL)で洗浄し、次に、無水MgSO₄で乾燥させた。不溶性物質を濾過により除去し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、プレパックされたシリカゲル(24 g)カラムクロマトグラフィーにより、ヘキサン中の30%~100% EtOAcで溶出して精製し、表題化合物を無色泡として生じた(170 mg; 76%)。LCMS: (FA) ES+ 368、370; ¹H NMR(400 MHz、d-クロロホルム) δ ppm 8.62(dd、2H)、7.42(dd、2H)、7.33(d、2H)、7.10(d、2H)、7.05(s、1H)、4.01(s、1H)、2.63(d、1H)、2.53(d、1H)、1.14(s、3H)、0.90(s、3H)。

10

【0306】

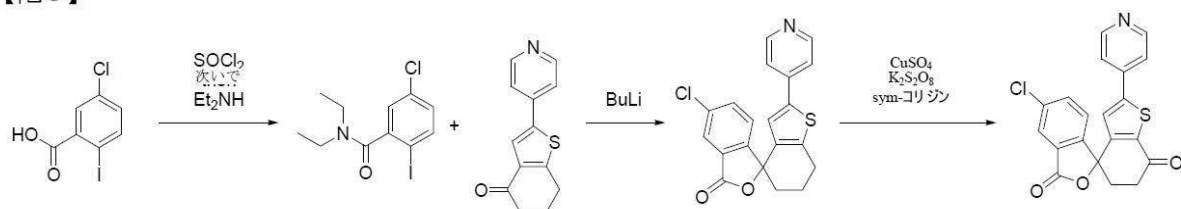
実施例8: 5-クロロ-2'-ピリジン-4-イル-5', 6'-ジヒドロ-3H, 7'-H-スピロ[2-ベンゾフラン-1, 4'-[1]ベンゾチオフェン]-3, 7'-ジオン(化合物14)の合成

20

【0307】

【化8-2】

【化8】



30

ステップ1: 4-[5-クロロ-N, N-ジエチル-2-ヨードベンズアミド

50 mLの丸底フラスコに、5-クロロ-2-ヨード安息香酸(2.69 g、9.52 mmol)を入れた。トルエン(30 mL)を加えて懸濁液とした。この混合物に塩化チオニル(5 mL、70 mmol)を加え、16時間激しく攪拌しながら反応物を還流させた。この混合物を室温まで冷まし、次に、減圧下で濃縮した。残渣の黄色油を、さらに精製することなく次のステップで使用した。

【0308】

100 mLの丸底フラスコに、上で調製された5-クロロ-2-ヨードベンゾイルクロリドを入れた。次に、ピリジン(50 mL、600 mmol)およびテトラヒドロフラン(10 mL、100 mmol)を加えた。この反応混合物に、ジエチルアミン(3 mL、30 mmol)を加え、この混合物を室温で3時間攪拌した。この混合物を、50℃でさらに3時間攪拌した。この混合物を室温まで冷まし、その後、減圧下で濃縮した。残渣をEtOAc(100 mL)に溶かし、次に、1NのHCl(50 mL×2)、1NのNaOH(50 mL)、ブライン(50 mL)で洗浄し、無水MgSO₄で乾燥させた。不溶性物質を濾過により除去し、濾液を減圧下で濃縮して、表題化合物(1.96 g、61%)を淡黄色のシロップとして得た。LCMS: (FA) ES+ 338、340; ¹H NMR(300 MHz、d₆-DMSO) δ ppm 7.86(d、1H)、7.38(d、1H)、7.21(dd、1H)、3.61~3.68(m、1H)、2.91~3.29(m、3H)、1.17(t、3H)、1.01(t、3H)。

40

50

【0309】

ステップ2：5-クロロ-2'-ピリジン-4-イル-6', 7'-ジヒドロ-3H, 5'-H-スピロ[2-ベンゾフラン-1, 4'-[1]ベンゾチオフェン]-3-オン 100 mLの丸底フラスコに、5-クロロ-N, N-ジエチル-2-ヨードベンズアミド (840 mg、2.5 mmol) およびテトラヒドロフラン (10 mL) を入れた。この混合物を-78℃で5分間攪拌し、次に、ヘキサン中のn-ブチルリチウム (1.6 M、1.8 mL、2.9 mmol) を加え、この混合物を同温でさらに30分間攪拌した。この混合物に、テトラヒドロフラン (15 mL) 中の2-ピリジン-4-イル-6', 7'-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-4 (5H)-オン (445 mg、1.94 mmol) 溶液を加えた。この混合物をさらに16時間攪拌し、その間、反応温度が徐々に-78℃から室温まで上昇するようにさせた。次に、反応混合物を4時間還流し、室温まで冷まし、その後、EtOAc (50 mL) で希釈した。得られた溶液を水 (50 mL) で洗浄した。水相を分離し、1NのHCl (約1.21 mL、pH約7.0) を加えて中性化し、その後、EtOAc (50 mL) で抽出した。最後に、一つにまとめた有機相をブライン (30 mL) で洗浄し、その後、無水MgSO₄で乾燥させた。不溶性物質を濾過により除去し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、プレパックされたシリカゲル (40 g) カラムクロマトグラフィーにより、30%~100% EtOAc/ヘキサンで溶出して精製し、表題化合物 (550 mg; 77%) をオフホワイト泡として生じた。それには、不純物として、少量の2-ピリジン-4-イル-1-ベンゾチオフェン-4-オールが含まれていた。粗物質を、さらに精製することなく、次のステップで使用した。LCMS: (FA) ES+ 368, 370; ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ ppm 8.46 (dd, 2H)、7.98 (dd, 1H)、7.82 (dd, 1H)、7.57 (d, 1H)、7.49 (dd, 2H)、7.11 (s, 1H)、3.03~3.09 (m, 1H)、2.89~2.97 (m, 1H)、2.29~2.37 (m, 1H)、2.00~2.16 (m, 3H)。

【0310】

ステップ3：45-クロロ-2'-ピリジン-4-イル-5', 6'-ジヒドロ-3H, 7'-H-スピロ[2-ベンゾフラン-1, 4'-[1]ベンゾチオフェン]-3, 7'-ジオン (化合物14)

100 mLの丸底フラスコに、5-クロロ-2'-ピリジン-4-イル-6', 7'-ジヒドロ-3H, 5'-H-スピロ[2-ベンゾフラン-1, 4'-[1]ベンゾチオフェン]-3-オン (0.714 g、1.94 mmol) (副産物を含む) を、1, 4-ジオキサン (20 mL) およびアセトニトリル (10 mL) と共に入れた。この混合物に、水 (20 mL) に過硫酸カリウム (1.85 g、6.84 mmol) および銅 (II) 硫酸5水和物 (180 mg、0.72 mmol) を懸濁した懸濁液を加え、続いて、γ-コリジン (0.897 mL、6.79 mmol) を加えた。この混合物を80℃で3.5時間攪拌した。再度、この混合物に、水 (20 mL、1000 mmol) に過硫酸カリウム (1.96 g、7.25 mmol) および銅 (II) 硫酸5水和物 (20 mg、0.08 mmol) を懸濁した懸濁液を加え、続いて、γ-コリジン (0.9 mL、7 mmol) および1, 4-ジオキサン (10 mL、100 mmol) を加えた。この混合物を80℃でさらに16時間攪拌した。この混合物を室温まで冷まし、その後、EtOAc (50 mL) で希釈した。不溶性物質を、セライトパッドに通して濾過することにより除去し、水相を濾液から分離した。水相をEtOAc (50 mL) で抽出した。一つにまとめた有機相を無水MgSO₄で乾燥させた。不溶性物質を濾過により除去し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をHPLC (FA) により精製し、表題化合物 (22.5 mg; 3%) をオフホワイト結晶固体として得た。LCMS: (FA) ES+ 382, 384; ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ ppm 8.59 (dd, 2H)、8.07 (d, 1H)、7.89 (dd, 1H)、7.77 (d, 1H)、7.71 (dd, 2H)、7.46 (s, 1H)、2.47~3.05 (m, 4H)。

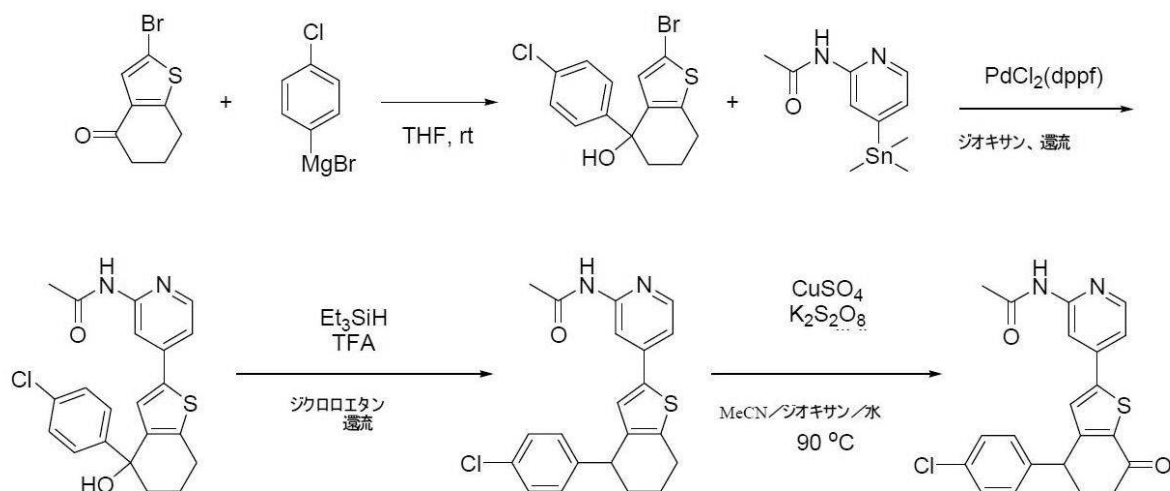
【0311】

実施例 9：N-〔4-〔4-（4-クロロフェニル）-7-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1-ベンゾチエン-2-イル〕ピリジン-2-イル〕アセトアミド（化合物 7）の合成

【0312】

【化9-2】

【化9】



10

20

ステップ 1：2-ブromo-4-（4-クロロフェニル）-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1-ベンゾチオフェン-4-オール

250 mL の丸底フラスコに、2-ブromo-6, 7-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-4（5H）-オン（1.9 g、8.2 mmol）およびテトラヒドロフラン（30 mL）を入れた。この溶液に、エーテル中の 4-クロロフェニルマグネシウムブロミド（1 M、8.2 mL、8.2 mmol）を加え、この混合物を室温で 30 分間攪拌した。この混合物に、10% NH₄Cl 水溶液（50 mL）および EtOAc（50 mL）を加えた。この混合物を 10 分間激しく攪拌し、その後、水相を廃棄した。有機相を無水 MgSO₄ で乾燥させ、不溶性物質を濾過により除去した。濾液を減圧下で濃縮し、残渣を、プレパックされたシリカゲル（40 g）カラムクロマトグラフィーにより、0%～50% EtOAc/ヘキサンで溶出して精製し、表題化合物（2.4 g；85%）を無色のシロップとして生じた。¹H NMR（300 MHz、d-クロロホルム）δ ppm 7.26～7.29（m、4H）、6.56（s、1H）、2.68～2.86（m、2H）、1.81～2.17（m、5H）。

30

【0313】

ステップ 2：2N-〔4-〔4-（4-クロロフェニル）-4-ヒドロキシ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1-ベンゾチエン-2-イル〕ピリジン-2-イル〕アセトアミド

40

100 mL の丸底フラスコに、2-ブromo-4-（4-クロロフェニル）-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1-ベンゾチオフェン-4-オール（640 mg、1.9 mmol）および 1, 4-ジオキサン（10 mL）を入れた。この混合物に、N-〔4-（トリメチルスタニル）ピリジン-2-イル〕アセトアミド（925 mg、3.09 mmol）およびジクロロメタンとの複合体である〔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）（1:1）（198 mg、0.242 mmol）を加えた。この混合物を激しく攪拌しながら 16 時間還流させた。この混合物を室温まで冷まし、次に、EtOAc（100 mL）で希釈した。得られた溶液を H₂O（50 mL×2）で洗浄した。一つにまとめた水相を EtOAc（50 mL×2）で抽出した。一つにまとめた有機相をブライン（50 mL）で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させた。不溶性物質を濾

50

過により除去し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をプレパックされたシリカゲル（40 g）カラムクロマトグラフィーにより、30%～100% EtOAc／ヘキサンで溶出して精製し、粗表題化合物（約500 mg）を得た。この材料を約100 mg ほどHPLC（AA）により生成し、純粋な表題化合物（74 mg；10%）を得た。LCMS：（AA）ES+399, 401；¹H NMR（400 MHz、d₆-DMSO）δ ppm 10.51（br s、1H）、8.23（s、1H）、8.20（d、1H）、7.36（d、2H）、7.30（d、2H）、7.19（dd、1H）、7.14（s、1H）、5.85（s、1H）、2.83～2.90（m、2H）、2.07（s、3H）、1.85～2.01（m、3H）、1.65～1.70（m、1H）。

【0314】

10

ステップ3：N-〔4-〔4-（4-クロロフェニル）-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1-ベンゾチエン-2-イル〕ピリジン-2-イル〕アセトアミド

100 mLの丸底フラスコに、上で調製された粗N-〔4-〔4-（4-クロロフェニル）-4-ヒドロキシ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1-ベンゾチエン-2-イル〕ピリジン-2-イル〕アセトアミド（410 mg、1.0 mmol）および1, 2-ジクロロエタン（10 mL）を入れた。この混合物を30分間還流させ、黄色溶液を得た。還流中の混合物に、トリエチルシラン（1 mL、6 mmol）およびトリフルオロ酢酸（2 mL、20 mmol）を加え、さらに3時間還流を継続した。この混合物を室温まで冷まし、次に、減圧下で濃縮した。残渣をEtOAc（50 mL）で希釈し、次に、NaHCO₃飽和水溶液（50 mL）で洗浄した。水相をEtOAc（50 mL）で抽出した。一つにまとめた有機相を無水MgSO₄で乾燥させた。

20

【0315】

不溶性物質を濾過により除去し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をプレパックされたシリカゲル（24 g）カラムクロマトグラフィーにより、20%～100% EtOAc／ヘキサンで溶出して精製し、表題化合物（230 mg、58%）を無色泡として生じた。LCMS：（FA）ES+383、385；¹H NMR（400 MHz、d₆-DMSO）δ ppm 10.49（br s、1H）、8.18～8.20（m、2H）、7.36（d、2H）、7.22（dd、1H）、7.15～7.19（m、2H）、7.00（s、1H）、4.08（t、1H）、2.81～2.91（m、2H）、2.07（s、3H）、1.67～1.88（m、4H）。

30

【0316】

ステップ4：N-〔4-〔4-（4-クロロフェニル）-7-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1-ベンゾチエン-2-イル〕ピリジン-2-イル〕アセトアミド（化合物7）

100 mLの丸底フラスコに、N-〔4-〔4-（4-クロロフェニル）-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1-ベンゾチエン-2-イル〕ピリジン-2-イル〕アセトアミド（229.6 mg、0.5996 mmol）、1, 4-ジオキサン（15 mL）およびアセトニトリル（15 mL）を入れた。この混合物に、水（30 mL）に過硫酸カリウム（665.0 mg、2.460 mmol）および銅（II）硫酸5水和物（68.9 mg、0.276 mmol）を溶かした溶液ならびにγ-コリジン（320 μL、2.4 mmol）を加えた。その結果得られた青みを帯びた白色の懸濁液を90℃で16時間攪拌した。この混合物を室温まで冷まし、次に、減圧下で濃縮して1, 4-ジオキサンおよびアセトニトリルを除去した。水性残渣をEtOAc（50 mL×2）で抽出した。一つにまとめた有機相を10% NaHSO₃水溶液（30 mL）、NaHCO₃飽和水溶液（30 mL）、塩化アンモニウム飽和水溶液（30 mL）で洗浄し、無水MgSO₄で乾燥させた。不溶性物質を濾過により除去し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をプレパックされたシリカゲル（24 g）カラムクロマトグラフィーにより、20%～100% EtOAc／ヘキサンで溶出して精製し、表題化合物（95 mg；40%）を無色泡として生じさせ、EtOAcおよびエーテルから再結晶させて、無色結晶固体を得た。LCMS：（FA）ES+397、399；¹H NMR（400 MHz、d₆-DMSO）δ ppm 10.64（

40

50

b r s、1 H)、8.30~8.34 (m、2 H)、7.40~7.45 (m、3 H)、7.29 (d、2 H)、7.21 (s、1 H)、4.39 (dd、1 H)、2.59~2.75 (m、1 H)、2.20~2.52 (m、3 H)、2.09 (s、3 H)。

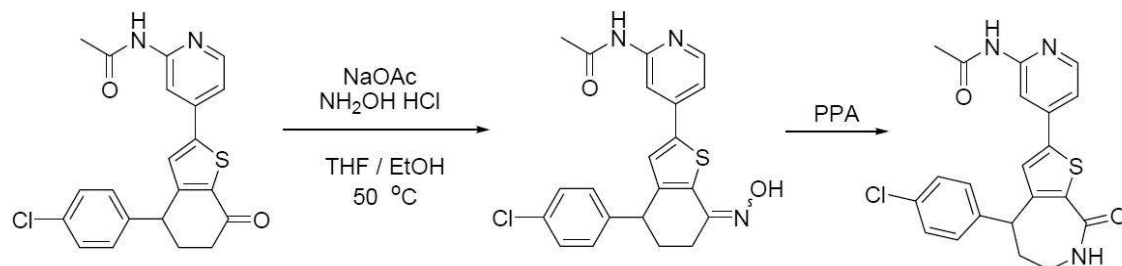
【0317】

実施例10：N- {4- [4- (4-クロロフェニル) -8-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4H-チエノ [2, 3-c] アゼピン-2-イル] ピリジン-2-イル} アセトアミド (化合物1) の合成

【0318】

【化10-2】

【化10】



100 mL の丸底フラスコに、エタノール (5 mL) およびテトラヒドロフラン (3 mL) と共に、N- {4- [4- (4-クロロフェニル) -7-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1-ベンゾチエン-2-イル] ピリジン-2-イル} アセトアミド (42 mg、0.10 mmol) を入れた。この溶液に、酢酸ナトリウム (143.1 mg、1.744 mmol) およびヒドロキシルアミン塩酸塩 (111.8 mg、1.609 mmol) を加え、この混合物を 50 °C で 16 時間攪拌した。この混合物を室温まで冷まし、次に、減圧下で濃縮した。残渣を DCM (50 mL) で希釈し、次に、NaHCO₃ 飽和水溶液 (50 mL) で洗浄した。水相を分離し、DCM (50 mL) で抽出した。

【0319】

一つにまとめた有機相を無水 MgSO₄ で乾燥させた。不溶性物質を濾過により除去し、濾液を減圧下で濃縮して、N- {4- [4- (4-クロロフェニル) -7- (ヒドロキシイミノ) -4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1-ベンゾチエン-2-イル] ピリジン-2-イル} アセトアミド (48 mg; 110%) の異性体混合物をオフホワイト結晶固体として生じた。粗産物を、さらに精製することなく、次のステップで使用した。

【0320】

100 mL の丸底フラスコに、上で調製された N- {4- [(4- (4-クロロフェニル) -7- (ヒドロキシイミノ) -4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1-ベンゾチエン-2-イル] ピリジン-2-イル} アセトアミドを入れた。これに、PPA (8.5 g、35 mmol) を加えた。この混合物を 130 °C で 16 時間攪拌した。この混合物を約 50 °C まで冷まし、次に、1 N の NaOH 水溶液 (120 mL) を加えた (pH は約 10)。この混合物を室温で 2 時間攪拌し、次に、水性混合物を DCM (50 mL × 3) で抽出した。一つにまとめた有機相を無水 MgSO₄ で乾燥させ、次に、不溶性物質を濾過により除去した。濾液を減圧下で濃縮した。

【0321】

得られた固体を 100 mL の丸底フラスコに入れ、次に、無水酢酸 (5 mL、50 mmol) および硫酸 (100 μL、2 mmol) を加えた。この混合物を 100 °C で 2 時間攪拌し、室温まで冷まし、次に、減圧下で濃縮した。

【0322】

残渣を THF (10 mL) に溶かし、次に、NaHCO₃ 飽和水溶液 (10 mL) で処理した。この混合物を室温で 16 時間攪拌した。この混合物に水 (30 mL) を加え、混合物を DCM (30 mL × 3) で抽出した。一つにまとめた有機相を無水 MgSO₄ で乾

10

20

30

40

50

燥させた。不溶性物質を濾過により除去し、濾液を減圧下で濃縮した。粗物質（20 mg）をHPLC（AA）により精製し、表題化合物（4.7 mg、11%）をオフホワイト固体して得た。LCMS：（FA）ES+412, 414；¹H NMR（400 MHz、d₆-DMSO）δ ppm 10.59（br s、1H）、8.34（t、1H）、8.26～8.27（m、2H）、7.38（d、2H）、7.16～7.31（m、3H）、7.12（s、1H）、4.54（dd、1H）、3.15～3.22（m、2H）、2.24～2.33（m、1H）、2.01～2.09（m、4H）。

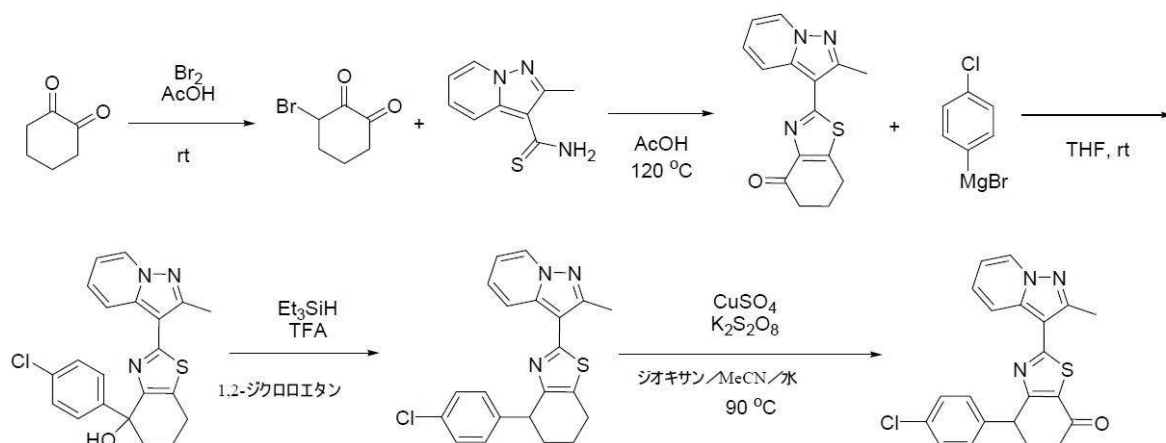
【0323】

実施例11：4-（4-クロロフェニル）-2-（2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル）-5,6-ジヒドロ-1,3-ベンゾチアゾール-7（4H）-オン（化合物20）の合成

【0324】

【化11-2】

【化11】



ステップ1：2-（2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル）-6,7-ジヒドロ-1,3-ベンゾチアゾール-4（5H）-オン

250 mLの丸底フラスコに、1,2-シクロヘキサジオン（1.32 g、11.8 mmol）および酢酸（30 mL）を入れた。この溶液に、酢酸（20 mL）に臭素（1.67 g、10.4 mmol）を溶かした溶液を滴下して加えた。この混合物を室温で30分間攪拌した。この混合物に、2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボチオアミド（1.92 g、10.0 mmol）を加え、得られた懸濁液を120 °Cで1時間攪拌した。30分後、この懸濁液は透明な茶色の溶液になった。1時間後、この混合物を室温まで冷まし、その間、オフホワイトの固体が沈殿した。この混合物を減圧下で濃縮し、残渣をEtOAc（100 mL）およびNaHCO₃飽和水溶液（100 mL）で希釈した。得られた二相性混合物を室温で30分間激しく攪拌した。水相を分離し、有機相を10% NaHSO₃水溶液（50 mL）で洗浄し、次に、NaHCO₃飽和水溶液（50 mL）で洗浄した。有機相を無水MgSO₄で乾燥させた。不溶性物質を濾過により除去し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をEtOAcおよびエーテルから再結晶させ、表題化合物（1.0 g；35%）を黄色がかったオフホワイト結晶固体として生じた。母液から、表題化合物の第2収穫物（1.5 g；53%）を得た。LCMS：（FA）ES+284；¹H NMR（400 MHz、d₆-DMSO）δ ppm 8.75（dt、1H）、8.29（dt、1H）、7.54（dd、1H）、7.07（td、1H）、3.16（t、2H）、2.65（s、3H）、2.60（dd、2H）、2.14～2.21（m、2H）。

【0325】

ステップ2：4-（4-クロロフェニル）-2-（2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル）-4,5,6,7-テトラヒドロ-1,3-ベンゾチアゾール

250 mLの丸底フラスコに、2-(2-メチルピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-イル)-6, 7-ジヒドロ-1, 3-ベンゾチアゾール-4(5H)-オン(505.1 mg、1.783 mmol)およびテトラヒドロフラン(50 mL)を入れた。この混合物に、エーテル中の4-クロロフェニルマグネシウムブロミド溶液(1 M、3.0 mL、3.0 mmol)を加え、混合物を室温で4時間攪拌した。この混合物に、NH₄Cl飽和水溶液(50 mL)および水(50 mL)を加え、得られた混合物をEtOAc(50 mL×2)で抽出した。一つにまとめた有機相を無水MgSO₄で乾燥させた。不溶性物質を濾過により除去し、濾液を減圧下で濃縮し、粗4-(4-クロロフェニル)-2-(2-メチルピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1, 3-ベンゾチアゾール-4-オールを黄色がかったオフホワイト結晶固体として得、それをさらに精製することなく次のステップで使用した。

10

【0326】

500 mLの丸底フラスコに、上で調製された4-(4-クロロフェニル)-2-(2-メチルピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1, 3-ベンゾチアゾール-4-オールを入れた。この材料を1, 2-ジクロロエタン(50 mL)に懸濁し、この懸濁液を90℃で60分間攪拌した。この熱い溶液に、トリエチルシラン(2 mL、10 mmol)およびトリフルオロ酢酸(3 mL、40 mmol)を加えた。この混合物を同温で2日間攪拌した。この混合物を室温まで冷まし、次に、減圧下で濃縮した。残渣をEtOAc(100 mL)で希釈し、次に、NaHCO₃飽和水溶液(50 mL)で洗浄した。水相をEtOAc(50 mL)で抽出した。一つにまとめた有機相を無水MgSO₄で乾燥させた。不溶性物質を濾過により除去し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、プレパックされたシリカゲル(40 g)カラムクロマトグラフィーにより、30%~100% EtOAc/ヘキサンで溶出して精製し、表題化合物(622 mg; 91.8%)を黄色結晶固体として生じた。¹H NMR(400 MHz、d₆-DMSO) δ ppm 8.66 (dt、1H)、7.95 (dt、1H)、7.33~7.37 (m、3H)、7.16 (d、2H)、6.96 (td、1H)、4.27 (t、1H)、2.84~2.93 (m、2H)、2.56 (s、3H)、2.15~2.21 (m、1H)、1.77~1.88 (m、3H)。

20

【0327】

ステップ3: 4-(4-クロロフェニル)-2-(2-メチルピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-イル)-5, 6-ジヒドロ-1, 3-ベンゾチアゾール-7(4H)-オン(化合物20)

30

100 mLの丸底フラスコに、1, 4-ジオキサン(15 mL)およびアセトニトリル(15 mL)と共に、4-(4-クロロフェニル)-2-(2-メチルピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1, 3-ベンゾチアゾール(250 mg、0.66 mmol)を入れた。この混合物に、水(10 mL)に溶かした銅(II)硫酸5水和物(670 mg、2.7 mmol)の溶液および水(10 mL)に溶かした過硫酸カリウム(770 mg、2.8 mmol)の溶液を加えた。この混合物を90℃で6時間攪拌した。この混合物を室温まで冷まし、次に、不溶性物質を、セライトパッドに通して濾過することにより除去した。セライトパッドを水およびEtOAcで洗浄した。水相を濾液から分離し、次に、EtOAc(50 mL×2)で抽出した。一つにまとめた有機相を、10% NaHSO₃水溶液(50 mL)、次に、NaHCO₃飽和水溶液(50 mL)、次に、NH₄Cl飽和水溶液(50 mL)で洗浄し、その後、無水MgSO₄で乾燥させた。不溶性物質を濾過により除去し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、プレパックされたシリカゲル(12 g)カラムクロマトグラフィーにより、0%~50% EtOAc/ヘキサンで溶出して精製し、表題化合物(100 mg; 40%)を黄色結晶固体として生じた。LCMS: (FA) ES+ 394、396; ¹H NMR(400 MHz、d₆-DMSO) δ ppm 8.42 (dt、1H)、8.15 (dt、1H)、7.32~7.35 (m、3H)、7.17 (d、2H)、6.90 (td、1H)、4.45 (dd、1H)、2.57~2.75 (m、5H)、2.29~2.37 (m

40

50

、1 H)、2. 00~2. 15 (m、1 H)。

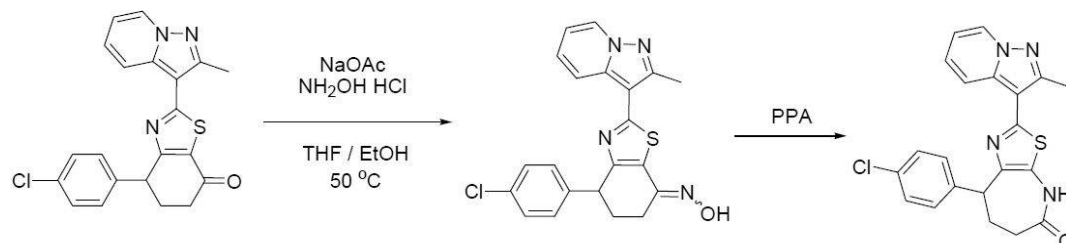
【0328】

実施例12：8-(4-クロロフェニル)-2-(2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-4,6,7,8-テトラヒドロ-5H-[1,3]チアゾロ[5,4-b]アゼピン-5-オン(化合物11)の合成

【0329】

【化12-2】

【化12】



10

100 mLの丸底フラスコに、4-(4-クロロフェニル)-2-(2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-5,6-ジヒドロ-1,3-ベンゾチアゾール-7(4H)-オン(150 mg、0.38 mmol)を入れ、続いて、テトラヒドロフラン(5 mL)およびエタノール(5 mL)を入れた。この混合物に酢酸ナトリウム(132.7 mg、1.618 mmol)およびヒドロキシルアミン塩酸塩(120.1 mg、1.728 mmol)を加え、この混合物を50℃で16時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷まし、次に、減圧下で濃縮した。残渣をDCM(50 mL)で希釈し、次に、NaHCO₃飽和水溶液(50 mL)で洗浄した。水相をDCM(50 mL)で抽出した。一つにまとめた有機相を無水MgSO₄で乾燥させた。不溶性物質を濾過により除去し、濾液を減圧下で濃縮して、4-(4-クロロフェニル)-2-(2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-5,6-ジヒドロ-1,3-ベンゾチアゾール-7(4H)-オンオキシム(150 mg; 96%)の異性体混合物を黄色固体として得た。粗産物は本質的に純粋であり、さらに精製することなく次のステップで使用した。

20

【0330】

100 mLの丸底フラスコに、上で調製された粗4-(4-クロロフェニル)-2-(2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-5,6-ジヒドロ-1,3-ベンゾチアゾール-7(4H)-オンオキシムを入れ、次に、PPA(10 g、40 mmol)を加えた。この混合物を130℃で2時間攪拌した。この間、混合物を時折手で混ぜた。2時間後、この熱い混合物に碎氷(約30 mL)を加え、10分間攪拌した。この混合物の色が茶色から黄色に変化した。この混合物に、1NのNaOH水溶液(約200 mL)および碎氷(約50 mL)を加え、混合物を室温で10分間攪拌した。水溶性混合物をDCM(50 mL×3)で抽出した。一つにまとめた有機相を無水MgSO₄で乾燥させた。不溶性物質を濾過により除去し、濾液を濃縮し、黄色泡を得たが、これをHPLCにより精製し、表題化合物(123 mg; 79%)を黄色がかったオフホワイト固体として得た。LCMS: (FA) ES+ 409, 411; ¹H NMR(400 MHz、d₆-DMSO) δ ppm 11.60(s、1H)、8.71(d、1H)、8.02(d、1H)、7.37~7.43(m、3H)、7.19(d、2H)、7.00(td、1H)、4.50(t、1H)、2.53~2.66(m、5H)、2.30~2.37(m、1H)、2.03~2.11(m、1H)。

30

40

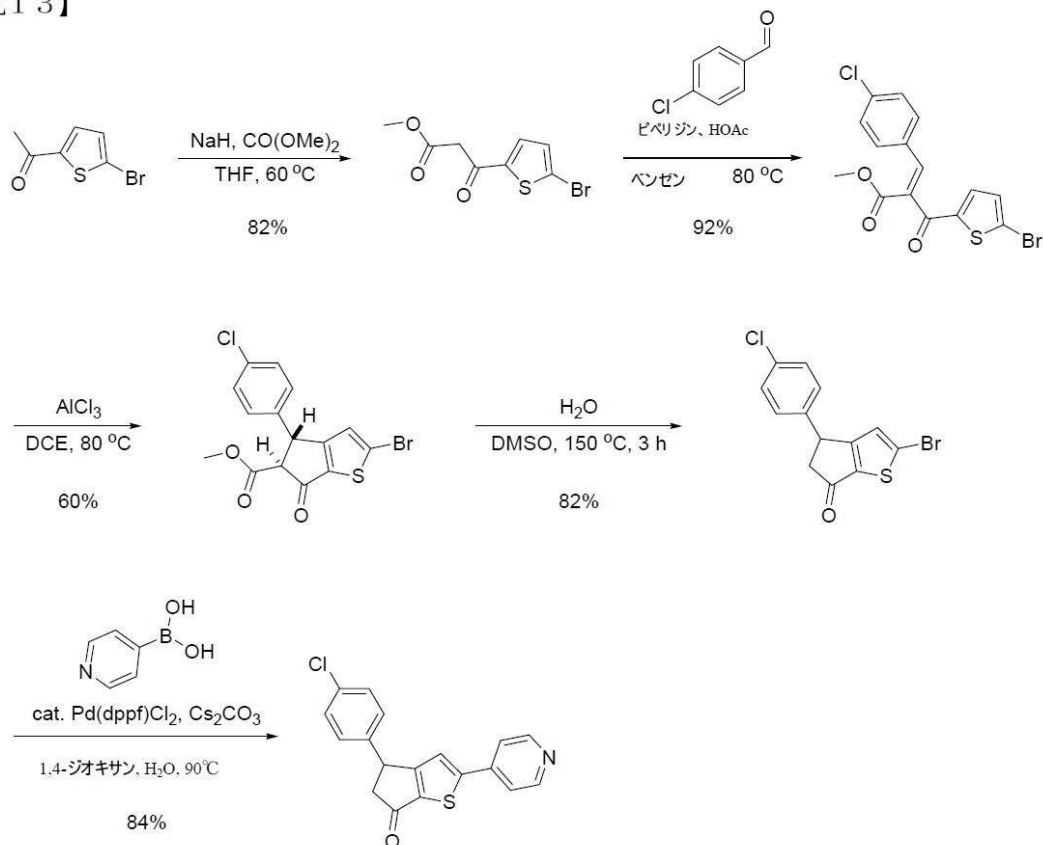
【0331】

実施例13：4-(4-クロロフェニル)-2-(ピリジン-4-イル)-4H-シクロペンタ[b]チオフェン-6(5H)-オン(化合物23)の合成

【0332】

【化 1 3 - 2】

【化13】



10

20

ステップ 1：メチル 3-（5-ブロモチオフェン-2-イル）-3-オキソプロパノエイトの調製

500 mL の丸底フラスコに、テトラヒドロフラン（250.00 mL、3082.3 mmol）中の水素化ナトリウム（1.950 g、48.76 mmol）懸濁液を加えた。炭酸ジメチル（8.218 mL、97.53 mmol）を加え、続いて、2-ブロモ-5-アセチルチオフェン（5.000 g、24.382 mmol）を少量ずつ加えた。反応混合物を 60 °C まで熱し、18 時間攪拌させた。反応を周囲温度まで冷まし、水（100.0 mL）を滴下することによりクエンチした。この混合物を 6 N の HCl（8.00 mL）で酸性化して pH 2 とし、ジエチルエーテル（150.00 mL × 3）で抽出した。一つにまとめた有機相を無水 MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗物質を二つに分けて、シリカゲル上に乾燥負荷し、次に、ISCO（40 g カートリッジ、ヘキサン：25% EtOAc 勾配、30 分かけて）を用いて精製し、表題化合物（5.547 g、82%）を茶色の油として生じた。LC/MS（AA）ES⁺ 263, 265. 1H NMR（dmsd-*d*₆、400 MHz）：δ 7.87（d、1H）、7.45（d、1H）、4.13（s、2H）、3.65（s、3H）。

30

【0333】

40

ステップ 2：（Z）-メチル 2-（5-ブロモチオフェン-2-カルボニル）-3-（4-クロロフェニル）アクリレートの調製

500 mL の丸底フラスコに、無水ベンゼン（200.0 mL、2238 mmol）中にメチル 3-（5-ブロモ-2-チエニル）-3-オキソプロパノエイト（4.402 g、16.73 mmol）、4-クロロベンズアルデヒド（2.822 g、20.08 mmol）およびピペリジン（0.165 mL、1.673 mmol）を溶かした溶液を加えた。酢酸（0.665 mL、11.712 mmol）を加え、反応混合物をディーン・スターク・トラップ（Dean-Stark trap）に入れ、浴槽を 92 °C まで熱して、18 時間還流させた。反応を周囲温度まで冷まし、減圧下で濃縮した。粗物質を半分に分け、シリカゲル上に乾燥負荷し、次に、ISCO（40 g カートリッジ、ヘキサン：4

50

0% EtOAc 勾配、30 分かけて) を用いて精製し、表題化合物 (6.26 g、92%) を黄色固体として生じた。LC/MS (AA) ES⁻ 385、387、389 (dmso-d₆、400 MHz) : δ 7.89 (s、1H)、7.34~7.24 (m、5H)、7.00 (d、1H)、3.71 (s、3H)。

【0334】

ステップ3: trans-メチル2-ブロモ-4-(4-クロロフェニル)-6-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-シクロペンタ[b]チオフェン-5-カルボキシレートの調製

500 mL の丸底フラスコに、1,2-ジクロロエタン (210.0 mL、2665.4 mmol) 中のメチル(2Z)-2-[(5-ブロモ-2-チエニル)カルボニル]-3-(4-クロロフェニル)アクリレート (6.26 g、16.2 mmol) 溶液を加えた。アルミニウムトリクロリド (2.164 g、16.23 mmol) を加え、反応混合物を 80 °C まで加熱し、18 時間攪拌させた。反応を周囲温度まで冷まし、減圧下で濃縮した。粗物質をシリカゲル上に乾燥負荷し、次に、ISCO (40 g カートリッジ、ヘキサン: 30% EtOAc 勾配、30 分かけて) を用いて精製し、表題化合物 (3.96 g、60%) を茶色の油として生じた。LC/MS (AA) ES⁻ 385、387、389.1H NMR (dmso-d₆、400 MHz) : δ 7.43~7.29 (m、5H)、4.91 (d、1H)、4.04 (d、1H)、3.71 (s、3H)。

【0335】

ステップ4: 2-ブロモ-4-(4-クロロフェニル)-4H-シクロペンタ[b]チオフェン-6(5H)-オンの調製

500 mL の丸底フラスコに、ジメチルスルホキシド (88.393 mL、1245.6 mmol) 中のメチル2-ブロモ-4-(4-クロロフェニル)-6-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-シクロペンタ[b]チオフェン-5-カルボキシレート (3.96 g、10.3 mmol) 溶液を加えた。水 (4.420 mL、245.3 mmol) を加え、反応混合物を 150 °C まで加熱し、3 時間攪拌させた。反応を周囲温度まで冷まし、炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液 (500 mL) を加えることでクエンチし、EtOAc (300 mL × 3) で抽出した。一つにまとめた有機相を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗物質をシリカゲル上に乾燥負荷し、次に、ISCO (40 g カートリッジ、ヘキサン: 100% EtOAc 勾配、30 分かけて) を用いて精製し、表題化合物 (2.91 g、82%) を茶色の油として生じた。LC/MS (AA) ES⁻ 327、329、331.1H NMR (dmso-d₆、400 MHz) : δ 7.40~7.38 (m、2H)、7.31 (s、1H)、7.24~7.22 (m、2H)、4.67 (dd、1H)、3.40 (dd、1H)、2.72 (dd、1H)。

【0336】

ステップ5: 4-(4-クロロフェニル)-2-(ピリジン-4-イル)-4H-シクロペンタ[b]チオフェン-6(5H)-オン (化合物23) の調製

40 mL のバイアルに、1,4-ジオキサン (8.000 mL、102.5 mmol) および水 (0.800 mL、44.4 mmol) の溶液に 2-ブロモ-4-(4-クロロフェニル)-4,5-ジヒドロ-6H-シクロペンタ[b]チオフェン-6-オン (0.150 g、0.458 mmol) およびピリジン-4-ボロン酸 (0.105 g、0.855 mmol) を溶かした溶液を加えた。炭酸セシウム (0.448 g、1.374 mmol) を加え、続いて、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロライド (0.045 g、0.055 mmol) を加えた。反応混合物を 90 °C まで加熱して、18 時間攪拌させた。反応を周囲温度まで冷まし、炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液 (10.0 mL) を加えてクエンチし、EtOAc (10.0 mL × 3) で抽出した。一つにまとめた有機相を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗物質をシリカゲル上に乾燥負荷し、次に、ISCO (12 g カートリッジ、ヘキサン: 100% EtOAc 勾配、30 分かけて) を用いて精製し、表題化合物 (0.132 g、84%) を白色固体として生じた。LC/MS (AA) ES⁺ 326、32

8. ^1H NMR (dms $\text{o}-d_6$, 400 MHz) : δ 8.65~8.63 (m, 2H)、7.79 (s, 1H)、7.77~7.76 (m, 2H)、7.42~7.40 (m, 2H)、7.30~7.28 (m, 2H)、4.72 (dd, 1H)、3.49 (dd, 1H)、2.81 (dd, 1H)。

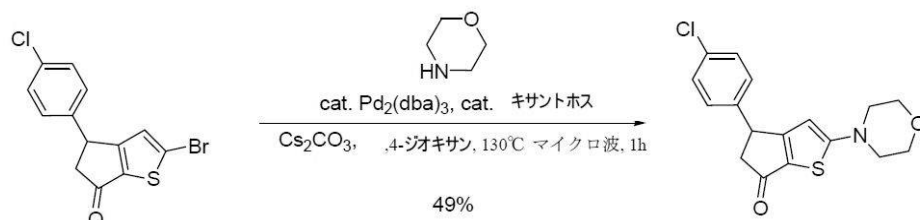
【0337】

実施例14：4-(4-クロロフェニル)-2-モルホリノ-4H-シクロペンタ[b]チオフェン-6(5H)-オン(化合物28)の合成

【0338】

【化14-2】

【化14】



10~20 mLのマイクロ波バイアルに、無水1,4ジオキサン(8.00 mL、102.5 mmol)に2-ブロモ-4-(4-クロロフェニル)-4,5-ジヒドロ-6H-シクロペンタ[b]チオフェン-6-オン(0.150 g、0.458 mmol)およびモルホリン(0.120 mL、1.374 mmol)を溶かした溶液を加え、10分間、窒素下で脱気した。炭酸セシウム(0.694 g、2.130 mmol)および4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン(0.080 g、0.137 mmol)を加え、続いて、トリス(ジベンジルイデネアセトン)ジパラジウム(0)(0.042 g、0.046 mmol)を加えた。反応混合物を密封し、マイクロ波で140℃まで加熱し、1時間攪拌させた。反応を周囲温度まで冷まし、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液(10.0 mL)を加えてクエンチし、EtOAc(10.0 mL×3)で抽出した。一つにまとめた有機相を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗物質をシリカゲル上に乾燥負荷し、次に、ISCO(12 gカートリッジ、ヘキサ

【0339】

以下の表の化合物は、実施例13および14に類似の方法で、適切な開始材料から調製された。

【0340】

【表 3 - 1】

【表3】

117	LC/MS: (AA) ES+ 352, 354
119	LC/MS: (AA) ES+ 350
145	LC/MS: (AA) ES+ 334, 336
158	LC/MS: (AA) ES+ 364, 366
171	LC/MS: (AA) ES+ 368, 370, 372
183	LC/MS: (AA) ES+ 351
186	LC/MS: (FA) ES+ 334, 336

10

実施例 15：N-（4-（4-（4-クロロフェニル）-6-オキソ-5, 6-ジヒドロ-4H-シクロペンタ [b] チオフェン-2-イル）ピリジン-2-イル）アセトアミド（化合物 16）の合成

【0341】

【化15-2】

【化15】

20



20 mL のバイアルに、無水 1, 4-ジオキサン（2.00 mL、25.63 mmol）に 2-ブロモ-4-（4-クロロフェニル）-4, 5-ジヒドロ-6H-シクロペンタ [b] チオフェン-6-オン（0.046 g、0.141 mmol）および N-〔4-（トリメチルスタニル）ピリジン-2-イル〕アセトアミド（0.063 g、0.211 mmol）を溶かした溶液を加え、10 分間脱気した。塩化リチウム（0.018 g、0.42 mmol）およびヨウ化銅（I）（0.008 g、0.043 mmol）を加え、続いて、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）（0.008 g、0.007 mmol）を加えた。反応混合物を 90 °C まで加熱し、18 時間攪拌させた。反応を周囲温度まで冷まし、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液（2.00 mL）を加えてクエンチし、EtOAc（2.00 mL × 3）で抽出した。一つにまとめた有機相を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗物質をシリカゲル上に乾燥負荷し、次に、ISCO（12 g カートリッジ、ヘキサン：100% EtOAc 勾配、30 分かけて）を用いて精製し、表題化合物（0.044 g、78%）を黄色の油として生じた。LC/MS (AA) ES⁺ 383、385. 1H NMR (dms^o-d₆, 400 MHz) : δ 10.68 (s, 1H)、8.40 (s, 1H)、8.36 (d, 1H)、7.66 (s, 1H)、7.50 (dd, 1H)、7.42~7.40 (m, 2H)、7.30~7.28 (m, 2H)、4.72 (dd, 1H)、3.48 (dd, 1H)、2.82 (dd, 1H)、2.11 (s, 3H)。

30

40

【0342】

実施例 16：trans-メチル 4-（4-クロロフェニル）-6-オキソ-2-（ピリジン-4-イル）-5, 6-ジヒドロ-4H-シクロペンタ [b] チオフェン-5-カ

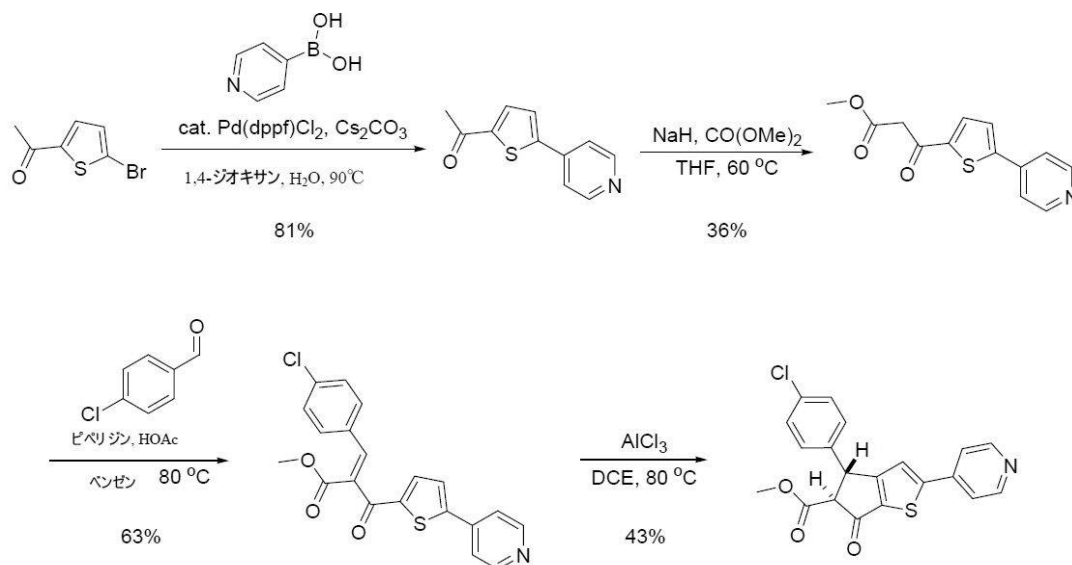
50

ルボキシレート（化合物 29）の合成

【0343】

【化16-2】

【化16】



10

20

ステップ 1：1-（5-（ピリジン-4-イル）チオフェン-2-イル）エタノンの調製

100 mL の丸底フラスコに、1,4-ジオキサン（20.00 mL、256.3 mmol）および水（4.00 mL、222 mmol）の溶液に 2-ブロモ-5-アセチルチオフェン（0.500 g、2.438 mmol）およびピリジン-4-ボロン酸（0.560 g、4.555 mmol）を溶かした溶液を加えた。炭酸セシウム（2.383 g、7.314 mmol）を加え、続いて、[1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]パラジウム（II）ジクロライド（0.2407 g、0.293 mmol）を加えた。反応混合物を空気コンデンサーに入れ、90℃まで加熱し、18時間攪拌させた。反応を周囲温度まで冷まし、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液（10.00 mL）を加えてクエンチし、EtOAc（10.00 mL×3）で抽出した。一つにまとめた有機相を無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗物質をシリカゲル上に乾燥負荷し、次に、ISCO（24 g カートリッジ、ヘキサン：100% EtOAc 勾配、30分かけて）を用いて精製し、表題化合物（0.423 g、81%）を黄色固体として生じた。LC/MS（AA）ES⁺ 204. 1H NMR（dms^o-d₆、400 MHz）：δ 8.65～8.64（m、2H）、8.02（d、1H）、7.92（d、1H）、7.76～7.75（m、2H）、2.58（s、3H）。

30

【0344】

ステップ 2：メチル 3-オキソ-3-（5-（ピリジン-4-イル）チオフェン-2-イル）プロパノエイトの調製

100 mL の丸底フラスコに、テトラヒドロフラン（16.000 mL、197.26 mmol）中の水素化ナトリウム（0.1574 g、3.936 mmol）懸濁液を加えた。炭酸ジメチル（0.663 mL、7.872 mmol）を加え、続いて、1-（5-ピリジン-4-イル-2-チエニル）エタノン（0.400 g、1.968 mmol）を少量ずつ加えた。赤い反応混合物を 60℃まで加熱し、18時間攪拌させた。反応を周囲温度まで冷まし、水（5.00 mL）を滴下してクエンチした。塩化アンモニウム飽和水溶液（10.00 mL）を加えて、この混合物を中性化して pH 7 とし、EtOAc（70.00 mL×3）で抽出した。一つにまとめた有機相を無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗物質をシリカゲル上に乾燥負荷し、次に、ISCO（12 g カートリッジ、ヘキサン：100% EtOH 勾配、30分かけて）を用いて精製し、表題

40

50

化合物 (0.197 g、36%) を黄色の油として生じた。LC/MS (AA) ES⁺ 262。1H NMR (dms o-d₆、400 MHz) : δ 8.67~8.65 (m、2H)、8.08 (d、1H)、7.94 (d、1H)、7.78~7.77 (m、2H)、4.20 (s、2H)、3.67 (s、3H)。

【0345】

ステップ3 : (Z)-メチル3-(4-クロロフェニル)-2-(5-(ピリジン-4-イル)チオフェン-2-カルボニル)アクリレートの調製

100 mLの丸底フラスコに、無水ベンゼン (10.00 mL、111.9 mmol) にメチル3-オキソ-3-(5-ピリジン-4-イル-2-チエニル)プロパノエイト (0.150 g、0.574 mmol)、4-クロロベンズアルデヒド (0.097 g、0.689 mmol) およびピペリジン (0.006 mL、0.057 mmol) を溶かした溶液を加えた。酢酸 (0.023 mL、0.401 mmol) を加え、この反応混合物をディーン・スタークトラップ (Dean-Stark trap) に入れ、浴槽を92℃まで加熱し、18時間還流させた。反応を周囲温度まで冷まし、減圧下で濃縮した。粗物質をシリカゲル上に乾燥負荷し、次に、ISCO (12 gカートリッジ、ヘキサン: 100% EtOAc 勾配、30分かけて) を用いて精製し、表題化合物 (0.145 g、63%) を白色固体として生じた。LC/MS (AA) ES⁺ 384、386。1H NMR (dms o-d₆、400 MHz) : δ 8.66~8.65 (m、2H)、8.00 (d、1H)、7.84~7.75 (m、4H)、7.47~7.46 (m、4H)、3.76 (s、3H)。

【0346】

ステップ4 : trans-メチル4-(4-クロロフェニル)-6-オキソ-2-(ピリジン-4-イル)-5,6-ジヒドロ-4H-シクロペンタ [b] チオフェン-5-カルボキシレート (化合物29) の調製

20 mLのバイアルに、1,2-ジクロロエタン (4.000 mL、50.77 mmol) 中のメチル(2Z)-3-(4-クロロフェニル)-2-[(5-ピリジン-4-イル-2-チエニル)カルボニル]アクリレート (0.049 g、0.128 mmol) 溶液を加えた。アルミニウムトリクロリド (0.0340 g、0.255 mmol) を加え、反応混合物を80℃まで加熱し、2日間攪拌させた。反応を周囲温度まで冷まし、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液 (5.00 mL) を加えてクエンチし、EtOAc (10.0 mL×3) で抽出した。一つにまとめた有機相を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗物質をシリカゲル上に乾燥負荷し、次に、ISCO (12 gカートリッジ、ヘキサン: 100% EtOAc 勾配、30分かけて) を用いて精製し、表題化合物 (0.022 g、43%) を黄色の油として生じた。LC/MS (AA) ES⁺ 384、386。1H NMR (dms o-d₆、400 MHz) : δ 8.66~8.65 (m、2H)、7.81~7.78 (m、3H)、7.45~7.34 (m、4H)、4.96 (d、1H)、4.13 (d、1H)、3.72 (s、3H)。

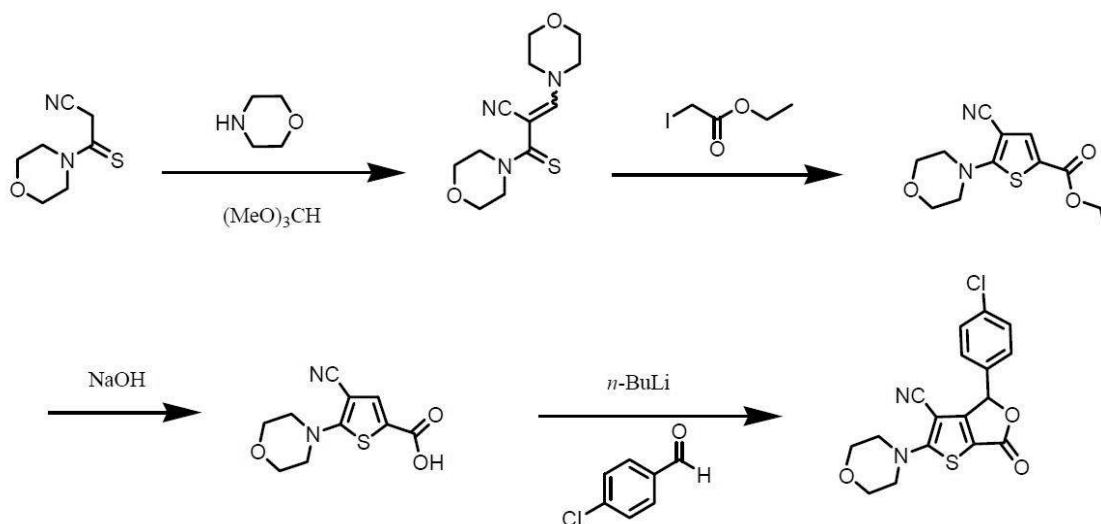
【0347】

実施例17 : 4-(4-クロロフェニル)-2-モルホリン-4-イル-6-オキソ-4,6-ジヒドロチエノ [2,3-c] フラン-3-カルボニトリル (化合物3) の合成

【0348】

【化 17-2】

【化17】



10

ステップ 1：3-モルホリン-4-イル-2-(モルホリン-4-イルカルボノチオイル) アクリロニトリル

20

オルトギ酸トリエチル (0.245 mL、1.48 mmol) 中の 3-モルホリン-4-イル-3-チオキソプロパンニトリル (0.1 g、0.59 mmol) 溶液に、モルホリン (0.064 mL、0.73 mmol) を加えた。反応混合物に 150℃ で 10 分間マイクロ波を照射した。この反応混合物を、産物が沈殿して小量になるまで濃縮した。沈殿物を濾過し、MeOH およびヘキサンで洗浄し、表題化合物 (0.13 g、83%) を生じた。LCMS: (AA) ES⁺ 268.2。 ¹H NMR (400 MHz、d₆-DMSO) δ: 3.96 (m、4H) および 3.67~3.78 (m、12H)。

【0349】

ステップ 2：エチル 4-シアノ-5-モルホリン-4-イルチオフエン-2-カルボキシレート

30

ACN (0.55 mL) の中で 3-モルホリン-4-イル-2-(モルホリン-4-イルカルボノチオイル) アクリロニトリル (0.07 g、0.26 mmol)、ヨード酢酸エチル (0.034 mL、0.29 mmol) および DIPEA (0.091 mL、0.52 mmol) を混ぜ合わせた混合物に、120℃ で 10 分間マイクロ波を照射した。冷却時に形成された結晶を濾過し、冷たい MeOH およびジエチルエーテルで洗浄して、表題化合物 (0.06 g、87%) を生じた。LCMS: (AA) ES⁺ 267.1。 ¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) δ: 7.62 (s、1H)、4.30 (q、2H)、3.85~3.87 (m、4H)、3.58~3.60 (m、4H) および 1.34 (t、3H)。

40

【0350】

ステップ 3：4-シアノ-5-モルホリン-4-イルチオフエン-2-カルボン酸

THF/MeOH/水 (3:1:1) (5 mL) 中のエチル 4-シアノ-5-モルホリン-4-イルチオフエン-2-カルボキシレート (0.06 g、0.23 mmol) 溶液に、水酸化ナトリウム (0.095 g、2.3 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 20 時間攪拌させ、濃縮した。残渣を 1N の HCl で pH 1~2 まで酸性化し、EtOAc で抽出した。有機溶液を一つにまとめ、ブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して表題化合物 (0.048 g、88%) を生じた。LCMS: (FA) ES⁺ 239.1。 ¹H NMR (400 MHz、d₆-DMSO) δ: 7.67 (s、1H)、3.72~3.75 (m、4H) および 3.52~3.55 (m、4H)。

50

【0351】

ステップ4：4-(4-クロロフェニル)-2-モルホリン-4-イル-6-オキソ-4,6-ジヒドロチエノ[2,3-c]フラン-3-カルボニトリル(化合物3)

無水THF(1.5mL)中の4-シアノ-5-モルホリン-4-イルチオフェン-2-カルボン酸(0.1g、0.42mmol)溶液を-70°Cまで冷却した。この冷却した溶液に、ヘキサン(0.672mL、1.68mmol)中の2.5Mのn-ブチリチウム溶液を窒素下で滴下して加えた。得られた溶液を-70°Cで2時間攪拌し、4-クロロベンズアルデヒド(0.142mL、1.26mmol)を加えた。この反応混合物を-70°Cでさらに2時間攪拌し、水でクエンチした。この混合物を濃縮して少量にし、水性残渣をEtOAcで洗浄した。水溶液を分離し、1NのHClで酸性化し、EtOAcで抽出した。有機溶液を一つにまとめ、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗物質をカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物(0.020g、13%)を生じた。LCMS:(FA)ES+361、363。¹H NMR(400MHz、d₆-DMSO)δ:7.54(d、J=8.48Hz、2H)、7.38(d、J=8.48Hz、2H)、6.72(s、1H)、3.77~3.73(m、4H)、3.65~3.60(m、4H)。

10

【0352】

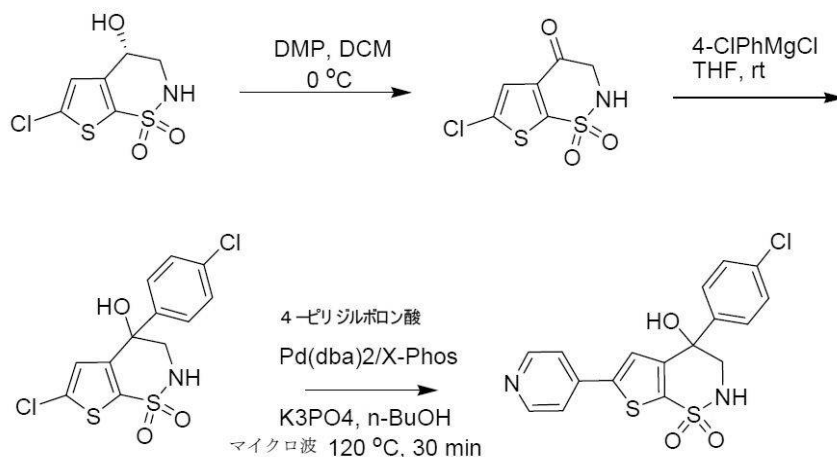
実施例18：4-(4-クロロフェニル)-6-ピリジン-4-イル-3,4-ジヒドロ-2H-チエノ[3,2-e][1,2]チアジン-4-オール1,1-ジオキシド(化合物26)の合成

20

【0353】

【化18-2】

【化18】



30

ステップ1：6-クロロ-2,3-ジヒドロ-4H-チエノ[3,2-e][1,2]チアジン-4-オール1,1-ジオキシド

(4-S)-6-クロロ-3,4-ジヒドロ-2H-チエノ[3,2-e][1,2]チアジン-4-オール1,1-ジオキシド(1.50g、6.26mmol; Waterstone Technology社より購入)をDCM(100mL)に懸濁し、この懸濁液を0°Cまで冷却した。デス・マーチン・ペルヨージナン(Dess-Martin periodinane)(3.54g、8.34mmol)を加え、この混合物を0°Cで1時間攪拌した。その時、TLCは、ほぼ完全に変換したことを示していた。混合物をNaHCO₃飽和溶液(50mL)でクエンチし、DCM(3×50mL)で抽出した。DCM相をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。残渣を、シリカゲル上のカラムクロマトグラフィー(80gのAnalogixカラム、ヘキサン中5%EA:ヘキサン中50%EA勾配、20分かけて)を用いて精製し、表題化合物(0.82g、53%)を生じた。LCMS:(FA)ES-236、238。¹H NMR(400MHz、

40

50

d_6 -DMSO) δ : 9.06 (t, $J=7.05$, 1H), 7.57 (s, 1H), 4.27 (d, $J=7.05$ Hz, 2H)。

【0354】

ステップ2: 6-クロロ-4-(4-クロロフェニル)-3,4-ジヒドロ-2H-チエノ[3,2-e][1,2]チアジン-4-オール1,1-ジオキシド

6-クロロ-2,3-ジヒドロ-4H-チエノ[3,2-e][1,2]チアジン-4-オン1,1-ジオキシド (0.820 g, 3.45 mmol) を THF (31 mL) に溶かし、エーテル中の 1M の 4-クロロフェニルマグネシウムブロミド (8.2 mL, 8.2 mmol) を加えた。この溶液を室温で一晩中攪拌した。その時、TLC は、変換が良好であることを示していた。NaHCO₃ 飽和溶液 (20 mL) を加えて反応をクエンチし、EA (3×50 mL) で抽出した。一つにまとめた有機抽出物をブライン (20 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。残渣を、シリカゲル上のカラムクロマトグラフィー (80 g の Analogix カラム、ヘキサン中 10% EA:ヘキサン中 40% EA 勾配、20 分かけて) で精製し、産物を生じた (0.34 g, 26%)。LCMS: (FA) ES-348, 350, 352。¹H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ : 8.41 (dd, $J=8.75$, 5.76 Hz, 1H), 7.49~7.42 (m, 2H), 7.33~7.25 (m, 2H), 6.74 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 3.70~3.60 (m, 2H)。

【0355】

ステップ3: 4-(4-クロロフェニル)-6-ピリジン-4-イル-3,4-ジヒドロ-2H-チエノ[3,2-e][1,2]チアジン-4-オール1,1-ジオキシド (化合物 26)

6-クロロ-4-(4-クロロフェニル)-3,4-ジヒドロ-2H-チエノ[3,2-e][1,2]チアジン-4-オール1,1-ジオキシド (0.180 g, 0.514 mmol)、ピリジン-4-ボロン酸 (0.126 g, 1.03 mmol)、ビス(ジベンジルイデネアセトン)パラジウム(0) (0.0296 g, 0.0514 mmol)、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリ-*i*-プロピル-1,1'-ビフェニル (0.0980 g, 0.206 mmol) およびリン酸カリウム (0.327 g, 1.54 mmol) をマイクロ波バイアルの一つにまとめ、アルゴンを流した。1-ブタノール (10 mL) を加え、反応物を 120 °C で 30 分間、150 ワットのマイクロ波を照射した。LCMS は、カップリング産物を示していた。溶媒を蒸発させ、残渣をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー (40 g の Analogix カラム、ヘキサン中 10% EA:ヘキサン中 100% EA 勾配、25 分かけて) を用いて精製し、表題化合物 (110 mg, 52%) を生じた。LCMS: (FA) ES+393, 395。¹H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ : 8.59 (dd, $J=4.54$, 1.64 Hz, 2H), 8.36 (d, $J=0.94$ Hz, 1H), 7.68 (dd, $J=4.52$, 1.68 Hz, 2H), 7.50~7.41 (m, 3H), 6.57 (s, 1H), 7.39~7.27 (m, 2H), 3.75~3.59 (m, 2H)。

【0356】

ステップ4: 化合物 2 および 9 へのエナンチオマー分離

ラセミ型 4-(4-クロロフェニル)-6-ピリジン-4-イル-3,4-ジヒドロ-2H-チエノ[3,2-e][1,2]チアジン-4-オール1,1-ジオキシドを、Chiralpak OJ 4.6×250 カラムで、75/25/0.1 ヘキサン-EtOH-DEA 混合物を用いて、エナンチオマーに分離した。より速く動くエナンチオマー (21.8 分) を任意に (R) と割り当て、よりゆっくり動くエナンチオマー (30.2 分) を任意に (S) と割り当てた。

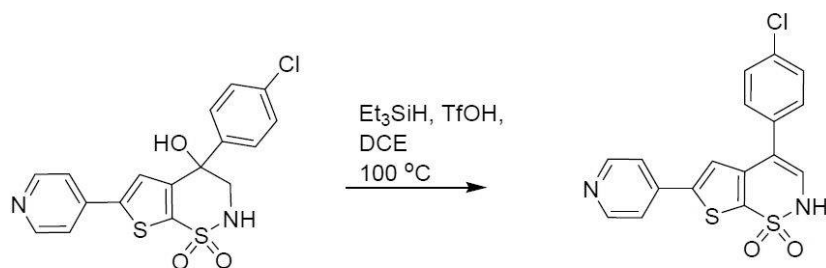
【0357】

実施例 19: 4-(4-クロロフェニル)-6-ピリジン-4-イル-2H-チエノ[3,2-e][1,2]チアジン1,1-ジオキシド (化合物 27) の合成

【0358】

【化 19-2】

【化19】



10

4-(4-クロロフェニル)-6-ピリジン-4-イル-3,4-ジヒドロ-2H-チエノ[3,2-e][1,2]チアジン-4-オール1,1-ジオキシド(25mg、0.064mmol)を1,2-ジクロロエタン(1.0mL)およびトリエチルシラン(0.1016mL、0.6363mmol)に懸濁し、トリフルオロメタンスルホン酸(0.02815mL、0.3182mmol)を圧力管に加え、得られた黄色がかった液体を一晩中 90°C で加熱した。その時、LCMSは主に、除去産物を示していた。混合物を室温まで冷まし、固体の NaHCO_3 (20mg)を加え、混合物を濾過し、濾液をシリカゲル(1g)に吸収させた。この物質を、ISCOにより、DCM:DCM中10% MeOHを用いて、10分かけて精製し、表題化合物(10mg、42%)を生じた。LCMS:(FA)ES+375、377. ^1H NMR(400MHz、 d_6 -DMSO) δ : 8.63(dd、 $J=4.60$ 、 1.62Hz 、2H)、7.79(dd、 $J=4.58$ 、 1.63Hz 、2H)、7.64(s、1H)、7.51(s、4H)、7.06(s、1H)。

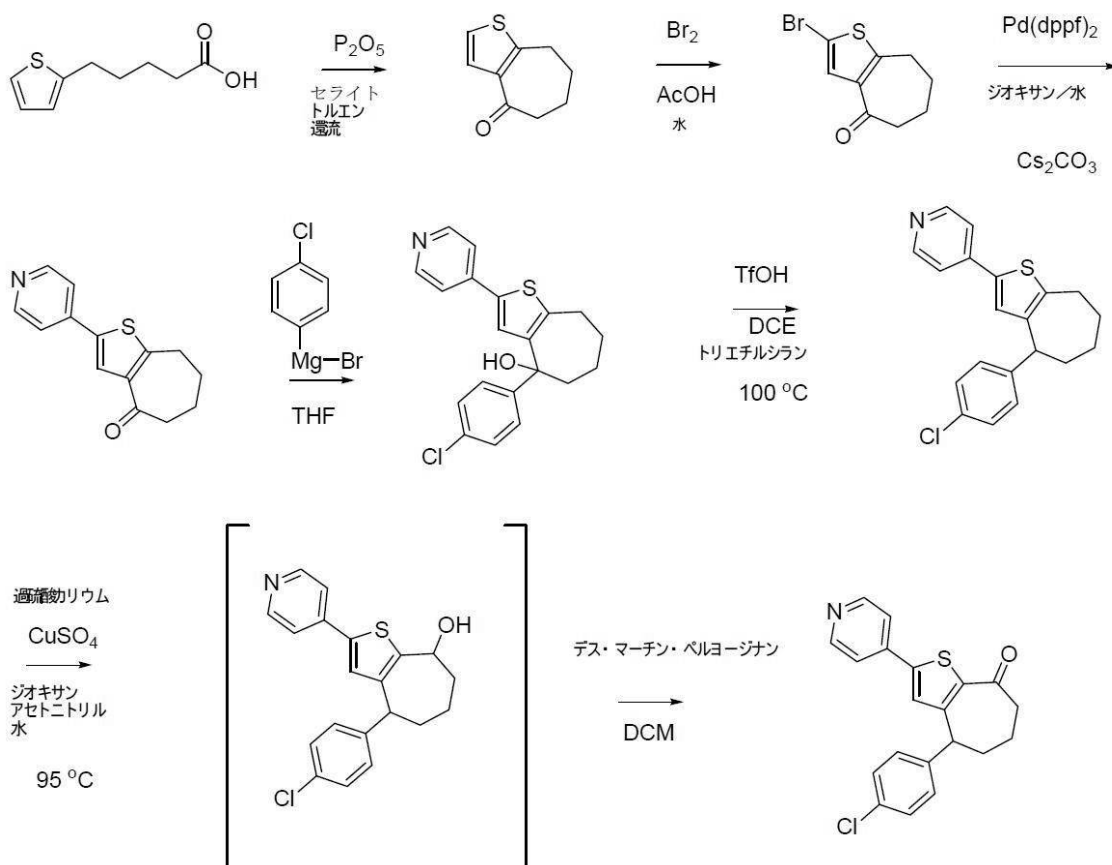
20

【0359】

実施例20: 4-(4-クロロフェニル)-2-ピリジン-4-イル-4,5,6,7-テトラヒドロ-8H-シクロヘプタ[b]チオフェン-8-オン(化合物19)の合成【0360】

【化 20-2】

【化20】



10

20

30

40

50

ステップ1：5，6，7，8-テトラヒドロ-4H-シクロヘプタ[b]チオフェン-4-オンの調製

トルエン（338 mL、3170 mmol）に5-（2-チエニル）ペンタン酸（8.9 g、48.0 mmol）、五酸化りん（24.7 g、86.9 mmol）およびセライト（16.0 g）を混ぜ合わせた混合物を、2時間加熱還流させた。得られた黒色の混合物を室温まで冷まし、濾過した。固体ケーキを酢酸エチルで完全に洗浄し、次に、濾液をNaHCO₃飽和溶液で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濃縮し、高真空の下で乾燥させ、6.0 gの産物を茶色の油として生じた（収率74.0%）。LCMS：(FA) ES⁺、167。¹H NMR（400 MHz、CDCl₃）δ：7.40～7.42（d、J=5.3、2H）、6.98～7.00（d、J=5.3、2H）、3.0～3.12（m、2H）、2.72～2.76（m、2H）、1.85～2.0（m、4H）。

【0361】

ステップ2：2-ブロモ-5，6，7，8-テトラヒドロ-4H-シクロヘプタ[b]チオフェン-4-オンの調製

水（23.0 mL、1200 mmol）および酢酸（23.0 mL、4000 mmol）に、5，6，7，8-テトラヒドロ-4H-シクロヘプタ[b]チオフェン-4-オン（4.96 g、29.8 mmol）を溶かした溶液に、-5 °Cで、酢酸中の臭素溶液（3.2 mL、56 mmol）を滴下して加え、反応混合物を-5 °Cで1時間攪拌した。反応混合物を水性酢酸ナトリウムに入れてクエンチし、酢酸エチル（30 mL）を加えて、有機相を分離し、水相を酢酸エチル（3×10 mL）で抽出した。一つにまとめた有機相をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、高真空の下で乾燥させ、7.3 gの産物を茶色がかった固体として生じた（収率99.0%）。LCMS：(FA) ES⁺、246。¹H NMR（300 MHz、CDCl₃）δ：7.35～7.36（br s、1H）、2.98～3.0（m、2H）、2.68～2.73（m、2H）、

1. 85~2. 0 (m、4 H)。

【0362】

ステップ3：[2-ピリジン-4-イル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4H-シクロヘプタ [b] チオフェン-4-オンの調製

圧力管に、2-ブロモ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4H-シクロヘプタ [b] チオフェン-4-オン (2. 15 g、8. 77 mmol)、1, 4-ジオキサン (54. 8 mL、702 mmol)、ピリジン-4-ボロン酸 (1. 40 g、11. 4 mmol)、炭酸セシウム (8. 50 g、26. 0 mmol)、ジクロロメタンとの複合体である [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) (1: 1) (380 mg、0. 460 mmol) および水 (7. 90 mL、439 mmol) を入れた。この管を密封し、混合物を110℃で16時間加熱した。反応混合物を室温まで冷まし、次に、酢酸エチル (15 mL) および水 (10 mL) で希釈し、分液漏斗に移した。有機相を分離して、水相を酢酸エチル (3×10 mL) で抽出した。一つにまとめた有機相をブライン (10 mL) で洗浄し、次に、無水MgSO₄で乾燥させた。不溶性物質を濾過により除去し、濾液を濃縮して、得られた残渣を、カラムクロマトグラフィーにより精製し (SiO₂、0~100% EA/DCMで溶出)、表題化合物を黄色泡として生じた (1. 44 g、収率68%)。LCMS: (FA) ES⁺、244。¹H NMR (300 MHz、DMSO-d₆) δ: 8. 55~8. 57 (dd、J=1. 7 Hz、J=4. 9 Hz、2H)、7. 91~7. 92 (br s、1H)、7. 62~7. 64 (dd、J=1. 5 Hz、J=4. 9 Hz、2H)、3. 15~3. 20 (m、2H)、2. 69~2. 73 (m、2H)、1. 80~1. 90 (m、4H)。

10

20

【0363】

ステップ4：4-(4-クロロフェニル)-2-ピリジン-4-イル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4H-シクロヘプタ [b] チオフェン-4-オールの調製

テトラヒドロフラン (30. 0 mL、400 mmol) 中の [2-ピリジン-4-イル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4H-シクロヘプタ [b] チオフェン-4-オン (1. 44 g、5. 92 mmol) 溶液に、エーテル中の4-クロロフェニルマグネシウムブロミド (1M、8. 00 mL、8. 00 mmol) を加え、この混合物を室温で40分間攪拌した。この混合物に、NH₄Cl飽和水溶液 (10 mL) および酢酸エチル (10 mL) を加えた。得られた二相混合物を15分間激しく攪拌し、次に、有機相を分離した。この有機相をブライン (10 mL) で洗浄し、次に、無水MgSO₄で乾燥させた。不溶性物質を濾過により除去し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣を、カラムクロマトグラフィーにより精製し (SiO₂、0~100% 酢酸エチル/ジクロロメタンで溶出)、表題化合物を黄色泡 (1. 76 g、収率83. 6%) として生じた。LCMS: (FA) ES⁺、356。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ: 8. 47~8. 57 (dd、J=1. 7 Hz、J=4. 5 Hz、2H)、7. 43~7. 46 (m、3H)、7. 34~7. 40 (m、2H)、7. 21~7. 28 (m、2H)、5. 88~5. 90 (br s、1H)、2. 86~3. 0 (m、1H)、2. 65~2. 80 (m、1H)、2. 20~2. 35 (m、1H)、1. 95~2. 10 (m、1H)、1. 55~1. 80 (m、3H)、1. 20~1. 40 (m、1H)。

30

40

【0364】

ステップ5：4-[4-(4-クロロフェニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4H-シクロヘプタ [b] チエン-2-イル] ピリジンの調製

1, 2-ジクロロエタン (11. 0 mL、140 mmol) 中の4-(4-クロロフェニル)-2-ピリジン-4-イル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4H-シクロヘプタ [b] チオフェン-4-オール (745. 8 mg、2. 10 mmol) 溶液に、トリエチルシラン (3. 35 mL、20. 9 mmol) およびトリフルオロメタンスルホン酸 (0. 927 mL、10. 5 mmol) を加え、得られた赤みがかった溶液を100℃で16時間加熱した。反応混合物を室温まで冷まし、NaHCO₃飽和溶液を加えて中性化してpH7とした。有機相を分離し、水相を酢酸エチル (3×10 mL) で抽出した。これら

50

の有機相を一つにまとめ、ブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して、得られた残渣を、カラムクロマトグラフィーにより精製し(SiO_2 、0～100% EA/DCMで溶出)、表題化合物を白色泡として生じた(587.4mg、収率95%)。LCMS: (FA) ES^+ 、354。 ^1H NMR (400MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.45～8.49 (dd、 $J=1.5\text{Hz}$ 、 $J=4.7\text{Hz}$ 、2H)、7.36～7.44 (m、4H)、7.16～7.20 (dd、 $J=8.2\text{Hz}$ 、2H)、7.10～7.12 (br s、1H)、4.28～4.33 (m、1H)、2.75～3.0 (m、2H)、2.10～2.20 (m、1H)、1.88～1.95 (m、1H)、1.60～1.80 (m、4H)。

【0365】

ステップ6: 4-(4-クロロフェニル)-2-ピリジン-4-イル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-8H-シクロヘプタ[b]チオフェン-8-オン(化合物19)の調製
1, 4-ジオキサン(52.0mL、670mmol)中の4-[4-(4-クロロフェニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4H-シクロヘプタ[b]チエン-2-イル]ピリジン(2.20g、6.50mmol)、アセトニトリル(52.0mL、1000.0mmol)および水(56.0mL、3120mmol)の溶液に、銅(II)硫酸5水和物(6.46g、25.9mmol)および過硫酸カリウム(6.99g、25.9mmol)を加えた。反応混合物を95℃で16時間攪拌した。その間、黄緑がかった懸濁液が得られ、反応物の青色が消えた。

【0366】

反応混合物を飽和亜硫酸水素ナトリウムでクエンチし、次に、室温まで冷まし、不溶性物質を濾過により除去した。 NaHCO_3 飽和溶液を加えて濾液のpHを9に調整し、有機相を分離した。水相に NH_4Cl 飽和溶液(5mL)を加え、次に、DCM(3×20mL)で抽出した。一つにまとめた有機相を無水 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた残渣である、4-(4-クロロフェニル)-2-ピリジン-4-イル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4H-シクロヘプタ[b]チオフェン-8-オール(3.17g、8.30mmol)を、塩化メチレン(1217mL、580mmol)に溶かし、デス・マーチン・ペルヨージナン(Desse-Martin periodinane)(3.9g、9.20mmol)を加えた。反応混合物を室温で16時間攪拌した。反応混合物に NaHCO_3 を加えて中性化し、pHを約7とし、有機相を分離し、水相をDCM(3×20mL)で抽出した。一つにまとめた有機相を無水 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。得られた残渣を、カラムクロマトグラフィーにより精製し(SiO_2 、0～100% EA/ヘキサンで溶出)、表題化合物を白色固体として生じた(1.34g、収率50%)。LCMS: (AA) ES^+ 、354。 ^1H NMR (400MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.51～8.54 (dd、 $J=1.5\text{Hz}$ 、 $J=4.5\text{Hz}$ 、2H)、8.12～8.18 (m、1H)、7.51～7.54 (dd、 $J=1.5\text{Hz}$ 、 $J=4.5\text{Hz}$ 、2H)、7.34～7.38 (m、2H)、7.15～7.17 (br s、2H)、7.13～7.14 (br s、1H)、4.26～4.31 (m、1H)、3.10～3.28 (m、1H)、2.05～2.15 (m、1H)、1.80～1.90 (m、2H)、1.50～1.72 (m、2H)。

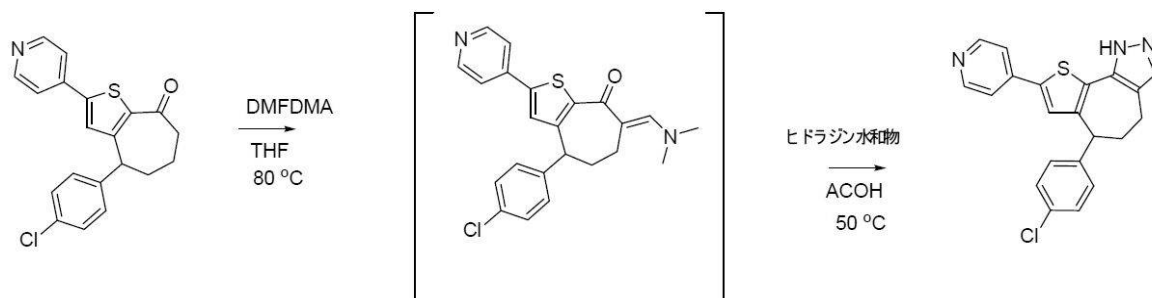
【0367】

実施例21: 6-(4-クロロフェニル)-8-ピリジン-4-イル-1, 4, 5, 6-テトラヒドロチエノ[3', 2': 6, 7]シクロヘプタ[1, 2-c]ピラゾール(化合物6)の合成

【0368】

【化 2 1 - 2】

【化21】



10

テトラヒドロフラン（9.27 mL、114 mmol）に4-（4-クロロフェニル）-2-ピリジン-4-イル-4,5,6,7-テトラヒドロ-8H-シクロヘプタ[b]チオフェン-8-オン（81.5 mg、0.230 mmol）および1,1-ジメトキシ-N,N-ジメチルメタンアミン（0.514 mL、3.87 mmol）を溶かした溶液をアルゴン下で6時間還流させた。反応を室温まで冷まし、減圧下で濃縮した。得られた残渣（81.0 mg、0.212 mmol）である、（7E）-4-（4-クロロフェニル）-7-〔（ジメチルアミノ）メチレン〕-2-ピリジン-4-イル-4,5,6,7-テトラヒドロ-8H-シクロヘプタチオフェン-8-オン、を酢酸（6.55 mL、115 mmol）に溶かし、次に、ヒドラジン水和物（0.112 mL、2.30 mmol）を加え、反応混合物を50 °Cで16時間加熱した。この混合物を室温まで冷まし、減圧下で濃縮した。残渣を酢酸エチル（5 mL）で希釈し、次に、NaHCO₃ 飽和水溶液（5 mL）で洗浄し、次にブライン（5 mL）で洗浄し、次に無水MgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。得られた残渣を分取HPLCにより精製し、7.4 mgの産物を白色固体として得た（収率9.0%）。LCMS：（AA）ES⁺、378。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆）δ：12.8（br s、1H）、8.49～8.52（dd、J=1.7 Hz、J=4.7 Hz、2H）、7.53～7.55（dd、J=1.7 Hz、J=4.7 Hz、2H）、7.34～7.39（m、3H）、7.04～7.08（m、2H）、4.65～4.70（m、1H）、2.63～2.75（m、1H）、2.20～2.32（m、2H）、2.0～2.10（m、1H）。

20

30

【0369】

実施例22：4-（4-クロロフェニル）-4-ヒドロキシ-2-ピリジン-4-イル-4,5,6,7-テトラヒドロ-8H-シクロヘプタ[b]チオフェン-8-オン（化合物15）の合成

【0370】

【化22-2】

【化22】



40

1,4-ジオキサン（3.0 mL、38.0 mmol）、アセトニトリル（3.0 mL、57 mmol）および水（2 mL、100 mmol）に4-（4-クロロフェニル）-

50

2-ピリジン-4-イル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4H-シクロヘプタ[b]チオフェン-4-オール (46.3 mg、0.130 mmol) を溶かした溶液に、銅(I) 硫酸5水和物 (145.0 mg、0.580 mmol) および過硫酸カリウム (180.0 mg、0.666 mmol) を加えた。反応混合物を90℃で16時間攪拌し、その間、黄緑がかった懸濁液が得られ、反応の青色が消えた。

【0371】

反応を飽和亜硫酸水素ナトリウムでクエンチし、室温まで冷まし、不溶性物質を濾過により除去した。飽和NaHCO₃を加えて、濾液のpHを9に調整した。有機相を分離した。水相に飽和NH₄Clを加え、次に、DCM (10 mL) で抽出した。一つにまとめた有機相を無水MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた残渣を分取HPLCにより精製し、4.5 mgの産物を白色固体として生じた (収率8.0%)。LCMS: (AA) ES⁺, 370. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.55~8.65 (m, 2H)、7.59~7.62 (m, 2H)、7.40~7.44 (br s, 1H)、7.30~7.40 (m, 4H)、6.36~6.38 (br s, 1H)、2.75~2.85 (m, 2H)、2.19~2.30 (m, 2H)、1.90~2.0 (m, 1H)、1.50~1.62 (m, 1H)。

10

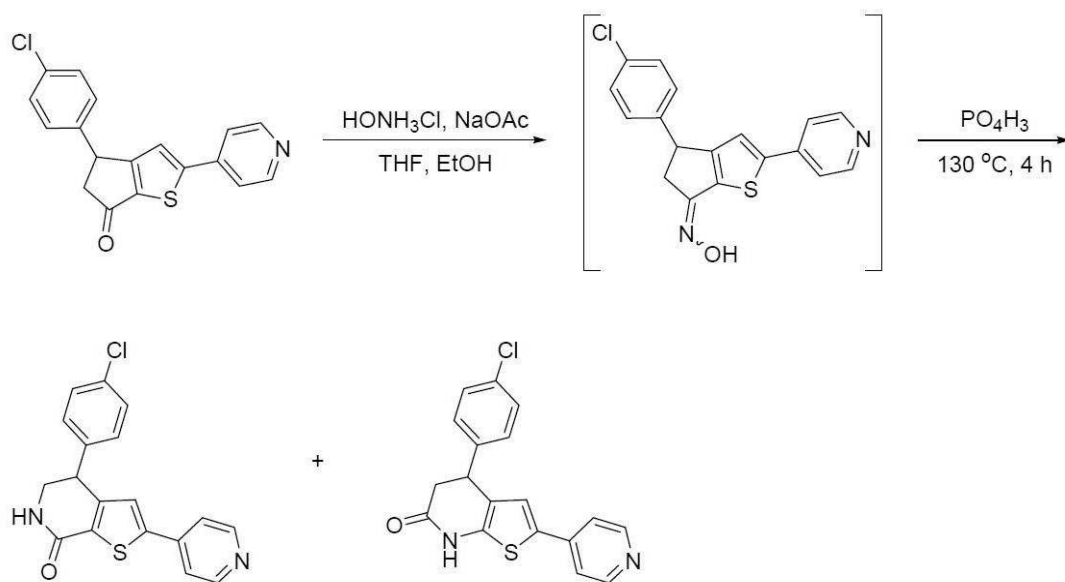
実施例23: 4-(4-クロロフェニル)-2-(ピリジン-4-イル)-5, 6-ジヒドロチエノ[2, 3-c]ピリジン-7(4H)-オン (化合物156) および4-(4-クロロフェニル)-2-(ピリジン-4-イル)-4, 5-ジヒドロチエノ[2, 3-b]ピリジン-6(7H)-オン (化合物182) の合成

20

【0372】

【化23-2】

【化23】



30

40

ステップ1: 4-(4-クロロフェニル)-2-(ピリジン-4-イル)-5, 6-ジヒドロチエノ[2, 3-c]ピリジン-7(4H)-オンおよび4-(4-クロロフェニル)-2-(ピリジン-4-イル)-4, 5-ジヒドロチエノ[2, 3-b]ピリジン-6(7H)-オンの調製

20 mLのバイアルに、テトラヒドロフラン (1.00 mL、12.3 mmol) およびエタノール (1.00 mL、17.1 mmol) に4-(4-クロロフェニル)-2-ピリジン-4-イル-4, 5-ジヒドロ-6H-シクロペンタ[b]チオフェン-6-オン (0.0200 g、0.0614 mmol) を溶かした溶液を入れた。ヒドロキシルアミン塩酸塩 (0.0214 g、0.308 mmol) および酢酸ナトリウム (0.0246 g、0.300 mmol) を加え、得られた黄色懸濁液を18時間攪拌させた。炭酸水

50

素ナトリウム飽和水溶液 (1.00 mL) を加えて反応をクエンチした。EtOAc (1.00 mL) を加え、この混合物を30分間激しく攪拌した。有機相を分離し、水相を EtOAc (10.00 mL × 3) で抽出した。一つにまとめた有機相を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗物質をさらに精製することなく使用した。20 mL のバイアルに、粗 (6Z)-4-(4-クロロフェニル)-2-ピリジン-4-イル-4,5-ジヒドロ-6H-シクロペンタ [b] チオフェン-6-オンオキシムを入れた。ポリリン酸 (0.8600 g、3.584 mmol) を加え、この混合物を130℃まで加熱し、4時間攪拌させた。黒い反応物を周囲温度まで冷まし、水 (20.0 mL) で希釈した。K₂CO₃ (8.0 g) を少量ずつ加えて、この混合物をアルカリ性化し pH 9 とした。この混合物を EtOAc (10.00 mL × 3) で抽出し、一つにまとめた有機相を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗物質を分取 HPLC を用いて精製し、産物を生じた。ピーク 1、RT 7.73 分 = 4-(4-クロロフェニル)-2-(ピリジン-4-イル)-5,6-ジヒドロチエノ [2,3-c] ピリジン-7(4H)-オン (0.0040 g、18.0%)、白色固体として。LC/MS (AA) ES+ 341, 343。1H NMR (DMSO, 400 MHz): δ 8.60~8.58 (2H, m)、7.94 (1H, br s)、7.69~7.68 (2H, m)、7.55 (1H, s)、7.43~7.41 (2H, m)、7.28~7.26 (2H, m)、4.42 (1H, J = 4.00 Hz, t)、3.80~3.75 (1H, m)、3.53~3.48 (1H, m)。ピーク 2、RT 7.90 分 = 4-(4-クロロフェニル)-2-(ピリジン-4-イル)-4,5-ジヒドロチエノ [2,3-b] ピリジン-6(7H)-オン (0.0030 g、14.0%)、白色固体として。LC/MS (AA) ES+ 341, 343, 344。1H NMR (DMSO, 400 MHz): δ 8.62~8.61 (2H, m)、8.31 (1H, br s)、7.71 (1H, s)、7.68~7.67 (2H, m)、7.42~7.41 (4H, m)、4.95 (1H, J = 6.40, 2.40 Hz, dt)、3.30~3.27 (1H, m)、3.06~3.00 (1H, m)。

10

20

【0373】

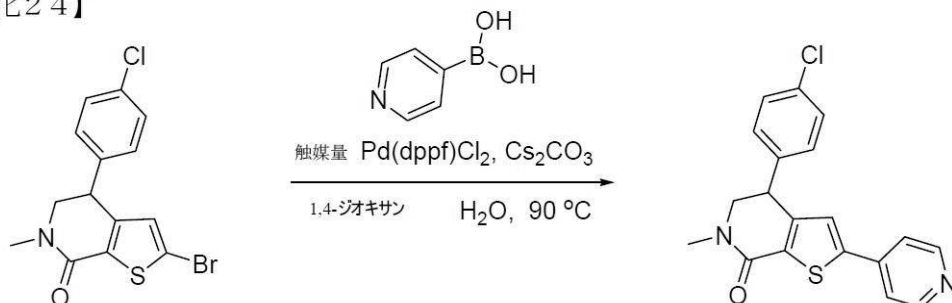
実施例 24: 4-(4-クロロフェニル)-6-メチル 2-(ピリジン-4-イル)-5,6-ジヒドロチエノ [2,3-c] ピリジン-7(4H)-オン (化合物 163) の合成

30

【0374】

【化24-2】

【化24】



40

ステップ 1: 4-(4-クロロフェニル)-6-メチル 2-(ピリジン-4-イル)-5,6-ジヒドロチエノ [2,3-c] ピリジン-7(4H)-オン

2-ブロモ-4-(4-クロロフェニル)-6-メチル 5,6-ジヒドロチエノ [2,3-c] ピリジン-7(4H)-オン (0.0400 g、0.112 mmol) およびピリジン-4-ボロン酸 (0.02575 g、0.2095 mmol) を、1,4-ジオキサン (2 mL) および水 (0.2 mL) の混合物に溶かした。炭酸セシウム (0.1096 g、0.3364 mmol) を加え、続いて、[1,1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (II) ジクロライド (0.0111 g、0.0134 mmol)

50

o 1) を加えた。反応混合物を 90 °C まで加熱し、18 時間攪拌させた。反応を周囲温度まで冷まし、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液 (10.00 mL) を加えてクエンチし、EtOAc (10.00 mL × 3) で抽出した。一つにまとめた有機相を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗物質を、分取 HPLC を用いて精製し、産物を白色固体として生じた (0.0080 g、19.0%)。LC/MS (AA) ES + 355、357、358、359。¹H NMR (DMSO、400 MHz) : δ 8.59 ~ 8.58 (2H、m)、7.69 ~ 7.67 (2H、m)、7.51 (1H、s)、7.44 ~ 7.42 (2H、m)、7.31 ~ 7.29 (2H、m)、5.00 (1H、J = 6.40、Hz、t)、3.95 ~ 3.91 (1H、m)、3.71 ~ 3.66 (1H、m)、2.50 (3H、s)。

10

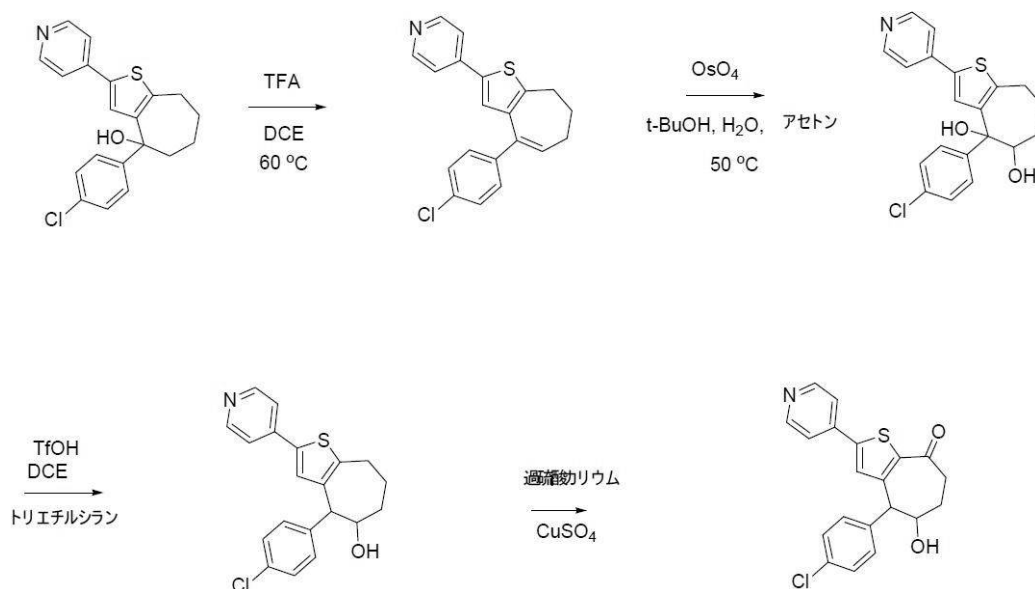
【0375】

実施例 25 : 4-(4-クロロフェニル)-5-ヒドロキシ-2-ピリジン-4-イル-4,5,6,7-テトラヒドロ-8H-シクロヘプタ [b] チオフェン-8-オン (化合物 210) の合成

【0376】

【化 25-2】

【化 25】



20

30

ステップ 1 : 4-[4-(4-クロロフェニル)-7,8-ジヒドロ-6H-シクロヘプタ [b] チエン-2-イル] ピリジンの調製

1,2-ジクロロエタン (6.0 mL、76 mmol) 中の 4-(4-クロロフェニル)-2-ピリジン-4-イル-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-シクロヘプタチオフェン-4-オール (500.0 mg、1.405 mmol) 溶液に、トリフルオロ酢酸 (1.082 mL、14.05 mmol) を 0 °C で加え、得られた茶色がかった溶液を 60 °C で 16 時間加熱した。反応混合物を室温まで冷まし、溶媒を蒸発させ、飽和 NaHCO₃ (5 mL) および酢酸エチル (5 mL) を加え、混合物を 30 分間攪拌し、有機相を分離して、水相を酢酸エチル (3 × 5 mL) で抽出し、一つにまとめた有機相を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、得られた残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製し (SiO₂、0 ~ 100% EA/DCM で溶出)、表題化合物を黄色固体として得た (428.7 mg、収率 91.2%)。LCMS : (FA) ES⁺、338/340。¹H NMR (300 MHz、DMSO) δ 8.64 (d、J = 6.7 Hz、2H)、7.92 (d、J = 6.6 Hz、2H)、7.63 (s、1H)、7.47 ~ 7.37 (m、2H)、7.37 ~ 7.21 (m、2H)、6.49 (t、J = 6.5 Hz、1H)、2.

40

50

9 1 (t、J = 6. 4 Hz、2 H)、2. 3 1 ~ 2. 0 7 (m、4 H)。

【0 3 7 7】

ステップ 2 : 4 - (4 - クロロフェニル) - 2 - ピリジン - 4 - イル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 4 H - シクロヘプタチオフエン - 4, 5 - ジオールの調製

t e r t - ブチルアルコール (2. 0 6 mL、2 1. 5 mmol) 中の 4 - [4 - (4 - クロロフェニル) - 7, 8 - ジヒドロ - 6 H - シクロヘプタ [b] チエン - 2 - イル] ピリジン (3 0 4. 0 mg、0. 8 9 9 mmol) 溶液に、水 (3. 4 3 mL) およびアセトン (2 0. 5 6 mL) を加えた。N - メチルモルホリン N - オキシド (2 1 0. 8 mg、1. 7 9 mmol) および 4 % 四酸化オスミウム水溶液 (0. 1 6 4 mL、0. 0 2 6 9 mmol) を加え、得られたピンクがかった懸濁液を 5 0 °C で 3 時間加熱した。反応混合物を室温まで冷まし、次に、酢酸エチル (1 5 mL) および水 (1 0 mL) で希釈し、有機相を分離して、水相を酢酸エチルで抽出した (3 × 1 0 mL)。一つにまとめた有機相をブライン (1 0 mL) で洗浄し、次に、無水 Mg SO₄ で乾燥させた。不溶性物質を濾過により除去し、次に、濾液を濃縮して、得られた残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製し (SiO₂、0 ~ 2 0 % MeOH / DCM で溶出)、表題化合物を黄色泡として生じた (2 4 1. 8 mg、収率 7 2 %)。LCMS : (FA) ES⁺、3 7 2 / 3 7 4。¹H NMR (4 0 0 MHz、DMSO) δ 8. 5 0 (dd、J = 4. 6、1. 6 Hz、2 H)、7. 4 9 (d、J = 1 3. 4 Hz、1 H)、7. 4 4 (dd、J = 4. 6、1. 6 Hz、2 H)、7. 3 8 (d、J = 8. 6 Hz、2 H)、7. 2 5 (d、J = 8. 6 Hz、2 H)、5. 7 5 (s、1 H)、5. 7 1 (s、1 H)、4. 8 3 (d、J = 4. 8 Hz、1 H)、4. 1 4 (t、J = 5. 1 Hz、1 H)、2. 9 3 (dd、J = 1 5. 7、3. 9 Hz、1 H)、2. 7 5 - 2. 5 5 (m、1 H)、2. 0 5 - 1. 7 3 (m、2 H)、1. 5 2 (d、J = 3. 7 Hz、1 H)、1. 3 8 (t、J = 1 2. 9 Hz、1 H)。

【0 3 7 8】

ステップ 3 : 4 - (4 - クロロフェニル) - 2 - ピリジン - 4 - イル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 4 H - シクロヘプタ [b] チオフエン - 5 - オールの調製

1, 2 - ジクロロエタン (2. 9 mL、3 7 mmol) 中の 4 - (4 - クロロフェニル) - 2 - ピリジン - 4 - イル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 4 H - シクロヘプタチオフエン - 4, 5 - ジオール (1 9 7. 5 mg、0. 5 3 1 mmol) 溶液に、トリエチルシラン (0. 8 4 8 mL、5. 3 1 mmol) およびトリフルオロメタンスルホン酸 (4 7. 0 0 μL、0. 5 3 1 mmol) を加えた。得られた赤みがかった溶液を 5 0 °C で 1 6 時間加熱した。次に、反応混合物を室温まで冷まし、飽和 NaHCO₃ を加えて中性化し pH 7 とした。有機相を分離し、水相を酢酸エチル (3 × 1 0 mL) で抽出した。一つにまとめた有機相をブライン (1 0 mL) で洗浄し、次に、無水 Mg SO₄ で乾燥させた。不溶性物質を濾過により除去し、次に、濾液を濃縮して、得られた残渣を、カラムクロマトグラフィーにより精製し (SiO₂、0 ~ 1 0 0 % EA / ヘキサンで溶出)、表題化合物を黄色固体として生じた (1 4 5. 6 mg、収率 7 7 %)。LCMS : (AA) ES⁺、3 5 6 / 3 5 8。¹H NMR (3 0 0 MHz、DMSO) δ、8. 4 8 (dd、J = 4. 5、1. 6 Hz、2 H)、7. 4 5 (td、J = 4. 4、1. 7 Hz、2 H)、7. 4 2 ~ 7. 2 0 (m、4 H)、5. 7 5 (d、J = 1. 8 Hz、1 H)、5. 0 3 (d、J = 3. 6 Hz、1 H)、4. 4 5 (d、J = 2. 5 Hz、1 H)、4. 0 1 (s、1 H)、3. 0 5 ~ 2. 6 1 (m、2 H)、2. 0 2 ~ 1. 4 3 (m、4 H)。

【0 3 7 9】

ステップ 4 : 4 - (4 - クロロフェニル) - 5 - ヒドロキシ - 2 - ピリジン - 4 - イル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 8 H - シクロヘプタ [b] チオフエン - 8 - オンの調製

1, 4 - ジオキササン (7. 7 mL、9 8 mmol) およびアセトニトリル (7. 7 mL、1 5 0 mmol) 中の 4 - (4 - クロロフェニル) - 2 - ピリジン - 4 - イル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 4 H - シクロヘプタチオフエン - 5 - オール (1 2 0. 0 mg

、0.337 mmol) 溶液に、水 (5 mL、300 mmol) に溶かした銅 (I I) 硫酸 5 水和物 (375.8 mg、1.505 mmol) の溶液および水 (5 mL、300 mmol) に溶かした過硫酸カリウム (466.5 mg、1.73 mmol) の溶液を加えた。反応混合物を 95 °C で 16 時間攪拌し、その間、黄緑色がかった懸濁液が得られ、反応物の青色が消えた。反応を飽和亜硫酸水素ナトリウムでクエンチし、室温まで冷まし、不溶性物質を濾過により除去した。飽和 NaHCO₃ を加えて濾液の pH を調整して 9 とした。有機相を分離した。水相に、飽和 NH₄Cl を加え、次に、DCM (10 mL) で抽出した。一つにまとめた有機相を無水 MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。得られた残渣を分取 HPLC により精製し、2 セットの異性体である化合物 A を白色固体として生じた (2.3 mg、収率 1.8%)。LCMS: (AA) ES⁺、369.9 / 371.9、Rt 7.7 分。¹H NMR (300 MHz、DMSO) δ 8.57 (d、J = 6.1 Hz、2 H)、7.59 (d、J = 6.1 Hz、2 H)、7.48 ~ 7.33 (m、2 H)、7.32 ~ 7.14 (m、2 H)、5.27 (d、J = 4.1 Hz、1 H)、4.56 (d、J = 5.9 Hz、1 H)、4.24 (s、1 H)、2.99 (m、2 H)、1.91 (m、2 H)、および白色固体の化合物 B (2.3 mg、収率 1.8%)。LCMS: (AA) ES⁺、369.9 / 371.9、Rt、8.1 分、¹H NMR (300 MHz、DMSO) δ 8.58 (d、J = 4.6 Hz、2 H)、7.72 ~ 7.56 (m、2 H)、7.32 (dd、J = 36.3、7.6 Hz、4 H)、5.24 (s、1 H)、4.64 (s、1 H)、4.26 (s、1 H)、2.76 (dt、J = 44.4、18.5 Hz、2 H)、2.08 ~ 1.65 (m、2 H)。

10

20

【0380】

以下の表の化合物は、実施例 25 に類似した方法により、適切な開始材料から調製された。

【0381】

【表 4-1】

【表 4】

129	LC/MS: (FA) ES ⁺ 370, 372
-----	--------------------------------------

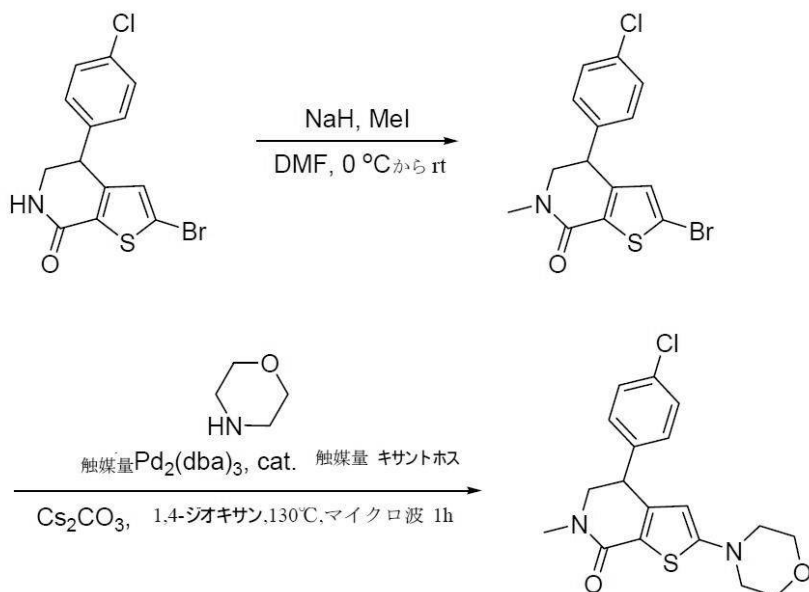
30

実施例 26: 4-(4-クロロフェニル)-6-メチル 2-モルホリノ-5, 6-ジヒドロチエノ [2, 3-c] ピリジン-7 (4H)-オン (化合物 198) の合成

【0382】

【化 2 6 - 2】

【化26】



10

20

ステップ 1：2-ブromo-4-(4-クロロフェニル)-6-メチル5, 6-ジヒドロチエノ [2, 3-c] ピリジン-7 (4H) -オンの調製

20 mL のバイアルに、無水 N, N-ジメチルホルムアミド (3.00 mL、38.7 mmol) 中の 2-ブromo-4-(4-クロロフェニル)-5, 6-ジヒドロチエノ [2, 3-c] ピリジン-7 (4H) -オン (0.0800 g、0.233 mmol) 溶液を入れ、0 °C まで冷却した。鉱油中の 60% NaH (60:40、水素化ナトリウム：鉱油、0.0500 g、1.25 mmol) を少しずつ加え、10 分間攪拌した。ヨウ化メチル (0.0876 mL、1.41 mmol) を加え、反応混合物をゆっくりと室温まで温め、1 時間攪拌させた。塩化アンモニウム飽和水溶液 (5.00 mL) を加えて反応をクエンチし、EtOAc (10.00 mL) で希釈した。この混合物を、水 (10.0 mL × 2) で、続いてブライン (10.0 mL) で洗浄した。有機相を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗物質をシリカゲル上で加湿負荷し、次に、ISCO を用いて精製し (4 g カートリッジ、ヘキサン：75% EtOAc 勾配、30 分かけて)、産物 (0.0812 g、78%) を黄色の油として生じた。LC/MS (AA) ES + 356、358、360。1H NMR (dmsd-⁶, 400 MHz) : δ 7.43~7.37 (2H、m)、7.25~7.19 (2H、m)、6.98 (1H、s)、3.81~3.73 (1H、m)、3.66~3.58 (1H、m)、2.85 (3H、s)。

30

【0383】

ステップ 2：4-(4-クロロフェニル)-6-メチル-2-モルホリノ-5, 6-ジヒドロチエノ [2, 3-c] ピリジン-7 (4H) -オンの調製

2.0~5.0 mL のマイクロ波バイアルに、無水 1, 4-ジオキサン (1.500 mL、19.22 mmol) 中に 2-ブromo-4-(4-クロロフェニル)-6-メチル5, 6-ジヒドロチエノ [2, 3-c] ピリジン-7 (4H) -オン (0.0400 g、0.112 mmol) およびモルホリン (0.02934 mL、0.3364 mmol) を溶かした溶液を入れ、窒素下で 10 分間脱気した。炭酸セシウム (0.1700 g、0.5216 mmol) および 4, 5-ビス (ジフェニルホスフィノ) -9, 9-ジメチルキサンテン (0.0195 g、0.0336 mmol) を加え、続いて、トリス (ジベンジリデネアセトン) ジパラジウム (0) (0.0103 g、0.0112 mmol) を加えた。反応混合物を密封し、マイクロ波で 140 °C まで加熱し、40 分間攪拌させた。反

40

50

応を周囲温度まで冷まし、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液の溶液（10.0 mL）を加えてクエンチし、EtOAc（10.0 mL×3）で抽出した。一つにまとめた有機相を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗物質をHPLC精製にかけ、産物（0.0080 g、19.0%）を白色固体として生じた。LC/MS（AA）ES+361、363、365。¹H NMR（dms o-d₆、400 MHz）：δ 7.51（1H、s）、7.41～7.39（2H、m）、7.25～7.23（2H、m）、5.03（1H、J=4.80、Hz、t）、3.80～3.66（5H、m）、3.46～3.40（1H、m）、3.11～3.09（4H、m）、2.84（3H、s）。

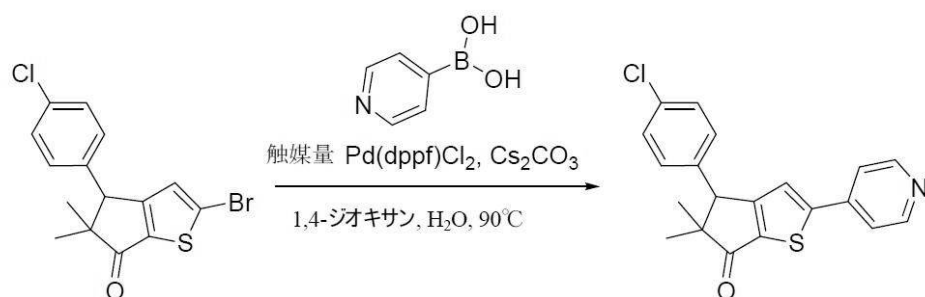
【0384】

実施例27：4-（4-クロロフェニル）-5,5-ジメチル-2-（ピリジン-4-イル）-4H-シクロペンタ[b]チオフェン-6（5H）-オン（化合物147）の合成

【0385】

【化27-2】

【化27】



ステップ1：4-（4-クロロフェニル）-5,5-ジメチル-2-（ピリジン-4-イル）-4H-シクロペンタ[b]チオフェン-6（5H）-オンの調製

20 mLのバイアルに、1,4-ジオキサン（2 mL）および水（0.200 mL）の中に2-ブロモ-4-（4-クロロフェニル）-5,5-ジメチル-4,5-ジヒドロ-6H-シクロペンタ[b]チオフェン-6-オン（0.0434 g、0.122 mmol）およびピリジン-4-ボロン酸（0.02802 g、0.2280 mmol）を溶かした溶液を入れた。炭酸セシウム（0.1193 g、0.3661 mmol）を加え、続いて、[1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]パラジウム（II）ジクロライド（0.0120 g、0.0146 mmol）を加えた。反応混合物を90℃まで加熱し、18時間攪拌させた。反応を周囲温度まで冷まし、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液（10 mL）を加えてクエンチし、EtOAc（10 mL×3）で抽出した。一つにまとめた有機相を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。Chiralpak IC20×250カラムで、90/10/01%ヘキサン/EtOH/DEAを用いて、1.0 mL/分で40分間とし、粗物質を精製し、エナンチオマーを分離した。ピーク1 RT=23.9分（0.0050 g、11%）およびピーク2 RT=39.4分（0.0048 g、11%）は共に、白色固体として分離された。得られたエナンチオマーの絶対配置は未知である。LC/MS（AA）ES+354、356、357、358。¹H NMR（DMSO-d₆、400 MHz）：δ 8.67～8.65（2H、m）、7.88（1H、s）、7.80～7.79（2H、m）、7.43～7.42（2H、m）、7.16～7.14（2H、m）、4.48（1H、s）、1.34（3H、s）、0.63（3H、s）。

【0386】

実施例28：4-（4-クロロフェニル）-5,5-ジメチル-2-ピリジン-4-イル-4,5,6,7-テトラヒドロ-8H-チエノ[2,3-c]アゼピン-8-オン（化合物140）の合成

10

20

30

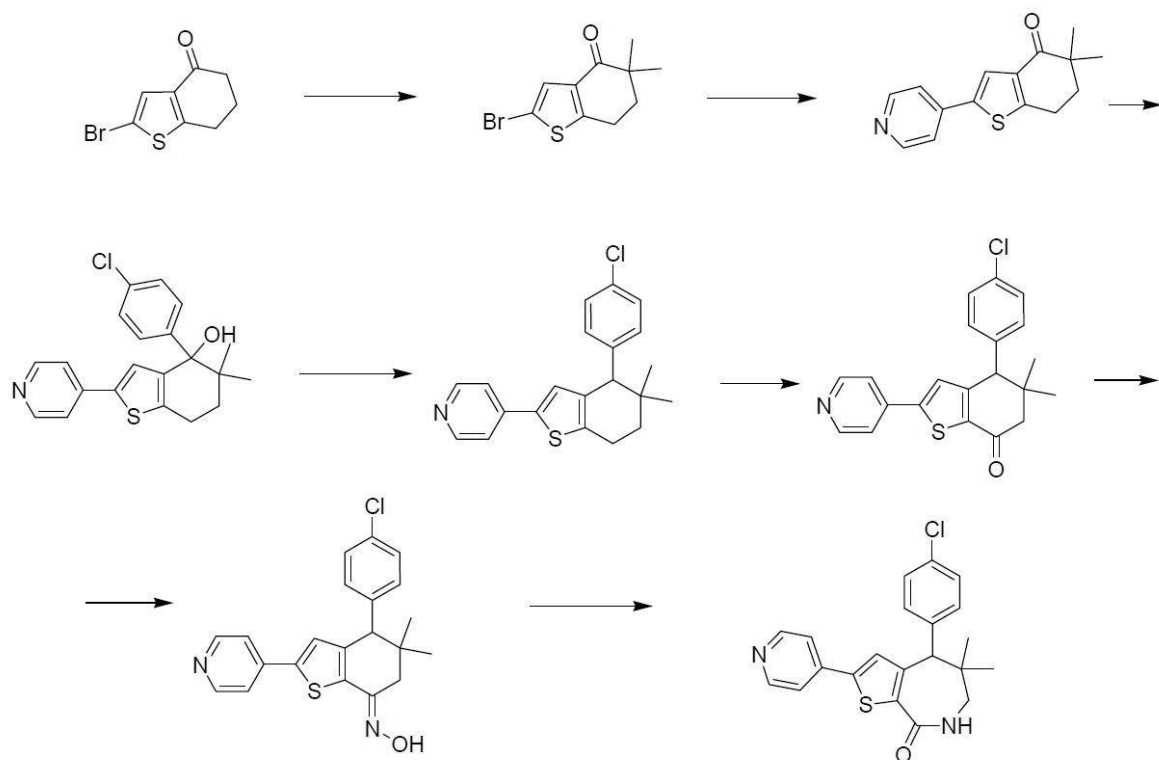
40

50

【 0 3 8 7 】

【 化 2 8 - 2 】

【 化 2 8 】



10

20

ステップ 1：2-ブロモ-5, 5-ジメチル-6, 7-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-4 (5H) -オン

100 mL の丸底フラスコに、2-ブロモ-6, 7-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-4 (5H) -オン (1.21 g、5.24 mmol) およびトルエン (30 mL) を入れた。この混合物に、カリウム *tert*-ブトキシド (1.29 g、11.5 mmol) を入れ、混合物を 80 °C で 30 分間攪拌した。ヨウ化メチル (3 mL、50 mmol) を混合物に加え、次に、この混合物を室温で 16 時間攪拌した。 NH_4Cl 飽和水溶液 (30 mL) を加えて反応をクエンチし、次に、 EtOAc (50 mL $\times$ 2) で抽出した。一つにまとめた有機相を無水 MgSO_4 で乾燥させ、次に、不溶性物質を濾過により除去した。濾液を濃縮し、残渣を、シリカゲル上のカラムクロマトグラフィーを用いて精製し (40 g の *Redi Sep* カラム、ヘキサン中 0% EA : ヘキサン中 30% EA 勾配)、産物 (550 mg ; 40%) を黄色の油として生じた。 ^1H NMR (400 MHz、 CDCl_3) δ 7.32 (s、1H)、2.95 (t、2H)、2.04 (t、2H)、1.19 (s、6H)。

30

【 0 3 8 8 】

ステップ 2：5, 5-ジメチル-2-ピリジン-4-イル-6, 7-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-4 (5H) -オン

100 mL の丸底フラスコに、2-ブロモ-5, 5-ジメチル-6, 7-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-4 (5H) -オン (550 mg、2.1 mmol)、ピリジン-4-ボロン酸 (326 mg、2.65 mmol)、1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセンパラジウム (II) ジクロライド、ジクロロメタン (96 mg、0.12 mmol) および 1, 4-ジオキサン (30 mL) を入れた。この混合物に炭酸セシウム (3.08 g、9.45 mmol) および水 (20 mL) を加えた。この混合物を 120 °C で 16 時間攪拌した。この混合物を室温まで冷まし、次に、 EtOAc (100 mL) で希釈した。この混合物を分液漏斗に移し、水 (50 mL $\times$ 2) で洗浄した。一つにまとめた水相を、 EtOAc (50 mL $\times$ 2) で抽出した。一つにまとめた有機相を無水 MgS

40

50

O₄で乾燥させた。不溶性物質を濾過により除去し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲル上のカラムクロマトグラフィーを用いて精製し（40 gのRed i Sepカラム、ヘキサン中30%EA：ヘキサン中100%EA勾配）、産物（420 mg；77%）を無色結晶固体として生じた。¹H NMR（400 MHz、CDCl₃）δ 8.60（dd、2H）、7.77（s、1H）、7.43（dd、2H）、3.09（t、2H）、2.10（t、2H）、1.24（s、6H）。

【0389】

ステップ3：4-（4-クロロフェニル）-5，5-ジメチル-2-ピリジン-4-イル-4，5，6，7-テトラヒドロ-1-ベンゾチオフェン-4-オール

100 mLの丸底フラスコに、5，5-ジメチル-2-ピリジン-4-イル-6，7-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-4（5H）-オン（380 mg、1.5 mmol）およびTHF（30 mL）を入れた。この混合物に、エーテル中の4-クロロフェニルマグネシウムブロミド溶液（1.0 M、3.5 mL、3.5 mmol）を加え、次に、反応を室温で3時間攪拌した。LCMSは、開始材料がまだ残っていることを示していたので、エーテル中の4-クロロフェニルマグネシウムブロミド（1.0 M、2.5 mL、2.5 mmol）をさらに加え、反応を室温で16時間攪拌し、次に、70℃で10時間攪拌した。この混合物を室温まで冷まし、次に、エーテル中の4-クロロフェニルマグネシウムブロミド（1.0 M、5 mL、5 mmol）をさらに加え、この混合物を室温で16時間攪拌した。次に、この混合物をNH₄Cl飽和水溶液（50 mL）で希釈し、EtOAc（50 mL×2）で抽出した。一つにまとめた有機相を無水MgSO₄で乾燥させた。不溶性物質を濾過により除去し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲル上のカラムクロマトグラフィーを用いて精製し（24 gのRed i Sepカラム、ヘキサン中30%EA：ヘキサン中100%EA勾配）、産物（530 mg；97%）を無色泡として生じた。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆）δ：8.48（dd、2H）、7.45（dd、2H）、7.32～7.35（m、2H）、7.23～7.25（m、3H）、5.55（s、1H）、2.87～2.91（m、2H）、1.84～1.90（m、1H）、1.57～1.63（m、1H）、0.91（s、3H）、0.63（s、3H）。

【0390】

ステップ4：4-[4-（4-クロロフェニル）-5，5-ジメチル-4，5，6，7-テトラヒドロ-1-ベンゾチエン-2-イル]ピリジン

100 mLの丸底フラスコに、4-（4-クロロフェニル）-5，5-ジメチル-2-ピリジン-4-イル-4，5，6，7-テトラヒドロ-1-ベンゾチオフェン-4-オール（240 mg、0.65 mmol）および1，2-ジクロロエタン（10 mL）を入れた。この溶液に、トリフルオロ酢酸（1 mL、10 mmol）およびトリエチルシラン（1 mL、6 mmol）を加えた。得られた黄色の溶液を90℃で16時間攪拌した。この混合物を室温まで冷まし、次に、減圧下で濃縮した。残渣をEtOAcで希釈し、次に、NaHCO₃飽和水溶液（50 mL）で洗浄した。水相をEtOAc（50 mL）で抽出した。一つにまとめた有機相を無水MgSO₄で乾燥させた。不溶性物質を濾過により除去し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲル上のカラムクロマトグラフィーを用いて精製し（24 gのRed i Sepカラム、ヘキサン中30%EA：ヘキサン中100%EA勾配）、産物（215 mg、94%）を無色のシロップとして生じた。¹H NMR（400 MHz、CDCl₃）δ：8.49（dd、2H）、7.31（dd、2H）、7.25～7.27（m、2H）、7.03（br d、2H）、6.84（s、1H）、3.67（s、1H）、1.77～1.83（m、1H）、1.63～1.70（m、1H）、1.03（s、3H）、0.74（s、3H）。

【0391】

ステップ5：4-（4-クロロフェニル）-5，5-ジメチル-2-ピリジン-4-イル-5，6-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-7（4H）-オン

100 mLの丸底フラスコに、4-[4-（4-クロロフェニル）-5，5-ジメチル

ー4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1-ベンゾチエン-2-イル]ピリジン(215 mg、0.608 mmol)、1,4-ジオキサン(5 mL)およびアセトニトリル(5 mL)を入れた。この混合物に、水(10 mL)に銅(II)硫酸5水和物(672 mg、2.69 mmol)および過硫酸カリウム(669 mg、2.47 mmol)を溶かして新たに調製した溶液を加えた。得られた青みがかった灰色の懸濁液を90℃で16時間攪拌した。この混合物を室温まで冷まし、EtOAc(50 mL)で希釈し、次に、水(50 mL)で洗浄した。NaHCO₃飽和水溶液(約50 mL、pHを約12にするよう調整するため)を加えて、水相をアルカリ性化し、次に、NH₄Cl飽和水溶液(約50 mL、銅塩を溶解するため)を加えた。得られた紺青の水溶液をEtOAc(50 mL×2)で抽出した。一つにまとめた有機相を新たに調製した10%NaHSO₃水溶液(100 mL)で洗浄し、次に、NaHCO₃飽和水溶液(50 mL)で洗浄し、次に、無水MgSO₄で乾燥させた。不溶性物質を濾過により除去し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、さらに精製することなく、次のステップで使用した。

10

【0392】

上で調製された残渣を塩化メチレン(50 mL)に溶解し、次に、デスーマーチン・ペルヨージナン(Dess-Martin periodinane)(515 mg、1.22 mmol)を加えた。この混合物を室温で3時間攪拌し、次に、CH₂Cl₂(50 mL)で希釈し、次に、10%NaHSO₃水溶液(50 mL)で洗浄した。NaHCO₃飽和水溶液(約100 mL)を加えて水相をアルカリ性化し、次に、CH₂Cl₂(50 mL×2)で抽出した。一つにまとめた有機相をNaHCO₃飽和水溶液(50 mL)で洗浄し、次に、無水MgSO₄で乾燥させた。不溶性物質を濾過により除去し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲル上のカラムクロマトグラフィーを用いて精製し(24 gのRediSepカラム、ヘキサン中30%EA:ヘキサン中100%EA勾配)、産物(170 mg; 76%)を無色泡として生じた。¹H NMR(300 MHz、DMSO-d₆) δ: 8.62(dd、2H)、7.42(dd、2H)、7.32~7.35(m、2H)、7.08~7.10(m、2H)、7.05(s、1H)、4.01(s、1H)、2.63(d、1H)、2.53(d、1H)、1.14(s、3H)、0.90(d、3H)。

20

【0393】

ステップ6: 4-(4-クロロフェニル)-5,5-ジメチル-2-ピリジン-4-イル-4,5,6,7-テトラヒドロ-8H-チエノ[2,3-c]アゼピン-8-オン 100 mLの丸底フラスコに、4-(4-クロロフェニル)-5,5-ジメチル-2-ピリジン-4-イル-5,6-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-7(4H)-オン(160 mg、0.43 mmol)、THF(5 mL)およびエタノール(5 mL)を入れた。この混合物に、酢酸ナトリウム(183.4 mg、2.236 mmol)およびヒドロキシリルアミン塩酸塩(160.3 mg、2.307 mmol)を加えた。この混合物を50℃で16時間攪拌した。この混合物を室温まで冷まし、次に、減圧下で濃縮した。残渣をNaHCO₃飽和水溶液(50 mL)に懸濁し、次に、CH₂Cl₂(50 mL×2)で抽出した。この抽出物の一つにまとめ、無水MgSO₄で乾燥させた。不溶性物質を濾過により除去し、濾液を減圧下で濃縮した。オキシム中間体を、さらに精製することなく、次のステップ(150 mg; 90%)で使用した。

30

40

【0394】

100 mLの丸底フラスコに、上で調製されたオキシム中間体およびポリリン酸(7.60 g、31.7 mmol)を入れた。この混合物を130℃で4時間攪拌し、その間、この混合物を時折手で混ぜ合わせた。次に、反応物が熱いまま砕氷(約30 g)を加えた。氷が溶けた後、5NのNaOH水溶液を加えてこの混合物を中性化し、次に、CH₂Cl₂(50 mL×2)で抽出した。一つにまとめた有機相を無水MgSO₄で乾燥させた。不溶性物質を濾過により除去し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣(144 mg)をHPLCにより精製し、表題化合物(70 mg; 40%)を黄色がかったオフホワイト固体として生じた。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) δ 8.54(dd、2H)

50

、8.24 (t、1H)、7.55 (dd、2H)、7.37 (d、2H)、7.20 (s、1H)、7.14 (d、2H)、4.23 (s、1H)、3.12 (dd、1H)、2.85 (dd、1H)、1.05 (s、3H)、0.75 (s、3H)。

【0395】

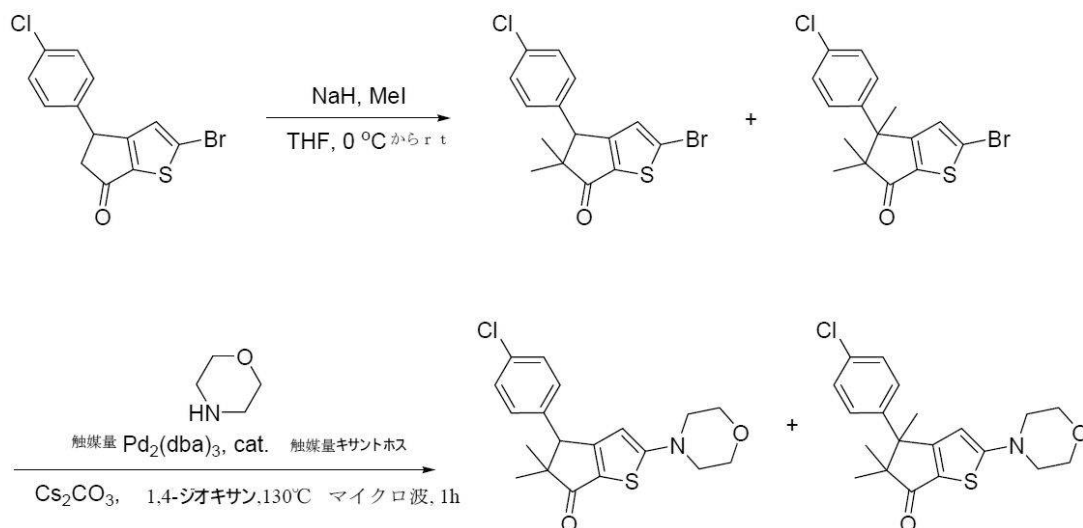
実施例29：4-(4-クロロフェニル)-5,5-ジメチル-2-モルホリノ-4H-シクロペンタ[b]チオフェン-6(5H)-オン(化合物161)および4-(4-クロロフェニル)-4,5,5-トリメチル-2-モルホリノ-4H-シクロペンタ[b]チオフェン-6(5H)-オン(化合物118)の合成

【0396】

【化29-2】

10

【化29】



20

ステップ1：2-ブロモ-4-(4-クロロフェニル)-5,5-ジメチル-4H-シクロペンタ[b]チオフェン-6(5H)-オンおよび2-ブロモ-4-(4-クロロフェニル)-4,5,5-トリメチル-4H-シクロペンタ[b]チオフェン-6(5H)-オンの調製

30

20 mLのバイアルに、テトラヒドロフラン(4.00 mL、49.3 mmol)中の2-ブロモ-4-(4-クロロフェニル)-4,5-ジヒドロ-6H-シクロペンタ[b]チオフェン-6-オン(0.1350 g、0.4120 mmol)溶液を入れ、0°Cまで冷却した。鉱油中の60% NaH(60:40、水素化ナトリウム：鉱油、0.09888 g、2.472 mmol)を加え、このオレンジ色の懸濁液をゆっくりと、30分かけて、周囲温度まで温めた。ヨウ化メチル(0.2565 mL、4.120 mmol)を加え、反応混合物を引き続き4時間攪拌した。塩化アンモニウム飽和水溶液(5.0 mL)を滴下して加えて反応をクエンチし、EtOAc(10.00 mL)で希釈した。有機相をブライン(10.0 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗物質をシリカゲル上に乾燥負荷し、次に、ISCOを用いて精製し(12 gカートリッジ、ヘキサン：30% EtOAc 勾配、30分かけて)、黄色油の産物を分離不可能な混合物として(1：2産物：副産物)(0.0780 g、53%)生じ、さらに分離することなく使用した。LC/MS(AA)ES+355, 357, 359および369, 371, 373。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆)δ：d 7.55(1H、s)、7.42~7.38(2H、m)、7.15~7.07(2H、m)、4.42(0.5H、s)、1.61(2H、s)、1.30(1H、s)、0.52(1H、s)。

40

【0397】

ステップ2：4-(4-クロロフェニル)-5,5-ジメチル-2-モルホリノ-4H

50

ーシクロペンタ [b] チオフェン-6 (5H) -オンおよび4-(4-クロロフェニル)-4, 5, 5-トリメチル-2-モルホリノ-4H-シクロペンタ [b] チオフェン-6 (5H) -オンの調製

10~20 mLのマイクロ波バイアルに、無水1, 4-ジオキサン (20.00 mL、256.3 mmol) に2-ブロモ-4-(4-クロロフェニル)-5, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-6H-シクロペンタ [b] チオフェン-6-オン (1.2610 g、3.5453 mmol) およびモルホリン (1.546 mL、17.73 mmol) を溶かした溶液を入れ、得られた溶液を10分間窒素下で脱気した。炭酸セシウム (4.100 g、12.58 mmol) および4, 5-ビス (ジフェニルホスフィノ) -9, 9-ジメチルキサンテン (0.615 g、1.06 mmol) を加え、続いて、トリス (ジベン

10

ジルイデネアセトン) ジパラジウム (0) (0.325 g、0.354 mmol) を加えた。反応混合物を密封し、マイクロ波で140℃まで加熱し、45分間攪拌させた。反応を周囲温度まで冷まし、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液 (50.00 mL) を加えてクエンチし、EtOAc (50.00 mL×3) で抽出した。一つにまとめた有機相を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗物質を精製にかけ、ラセミ型トリメチル産物 (0.0300 g、6%) を白色粉末として生じ、Chiralpak IC 20×250 カラムで、90/10/01% ヘキサン/EtOH/DEAを用いて、1.0 mL/分で60分間とし、ジメチル産物を分離してエナンチオマーを生じた。ピーク1 RT=13.84分 (0.0600 g、4%) およびピーク2 RT=14.28分 (0.0300 g、2%) は共に白色固体として。得られたエナンチオマーの絶対配置は不明。

20

ジメチル産物：LC/MS (AA) ES+362、364、365、366。¹H NMR (dmsO-d₆, 400 MHz) : d 7.40~7.38 (2H、m)、7.09~7.07 (2H、m)、6.11 (1H、s)、4.22 (1H、s)、3.72~3.70 (4H、m)、3.33~3.29 (4H、m)、1.24 (3H、s)、0.53 (3H、s)。トリメチル産物：LC/MS (AA) ES+376、378、379。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ : d 7.38~7.36 (2H、m)、7.17~7.15 (2H、m)、6.25 (1H、s)、3.74~3.72 (4H、m)、3.33~3.30 (4H、m)、1.58 (3H、s)、1.14 (3H、s)、0.47 (3H、s)。

【0398】

実施例30：メチル2-クロロ-5-[2-(モルホリン-4-イル)-4-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4H-[1, 3]チアゾロ[5, 4-c]アゼピン-8-イル]ベンゾエート (化合物174) の合成

【0399】

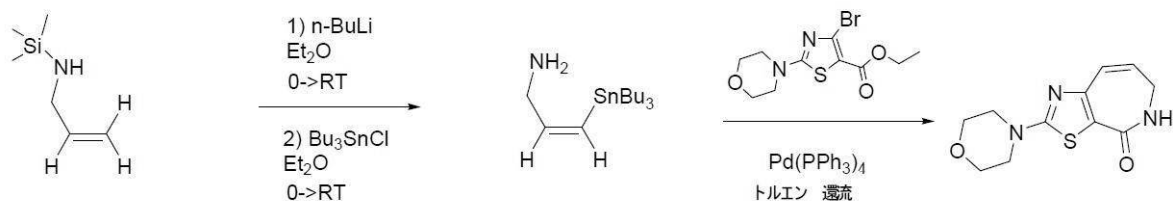
10

20

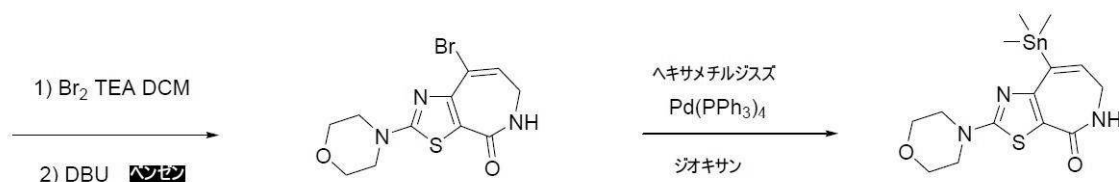
30

【化 3 0 - 2】

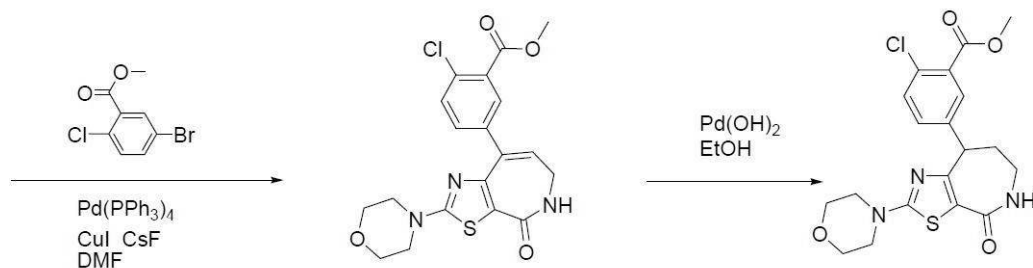
【化 3 0】



10



20



ステップ 1：Z-3-(トリブチルスタンニル)-2-プロペン-1-アミン

ジエチルエーテル (323 mL) 中の N-トリメチルシリルアリルアミン (21.0 mL、125. mmol) 溶液に、0℃で、窒素雰囲気下で、ヘキサン中の 2.5 M の n-ブチルリチウム (100. mL、250. mmol) を加えた。この溶液を 0℃で 15 分間攪拌し、次に、反応を室温まで温め、16 時間攪拌した。反応混合物に、ジエチルエーテル (158 mL) 中の塩化トリブチルスズ (33.6 mL、124. mmol) 溶液を、0℃でゆっくりと加え、次に、反応を室温まで温めさせ、16 時間攪拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム溶液でクエンチし、次に、ジエチルエーテルで 2 回抽出した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、次に濃縮した。残渣を、シリカゲル上のカラムクロマトグラフィーを用いて精製し (400 g の Analogix カラム、DCM : DCM 中の 10% MeOH 勾配、30 分かけて)、産物を生じた (30.6 g、71%)。¹H NMR (400 MHz、 CDCl_3) δ : 6.81~6.37 (m、1H)、6.03~5.76 (m、1H)、3.31~3.17 (m、2H)、1.60~1.22 (m、12H)、1.00~0.79 (m、15H)。

30

40

【0400】

ステップ 2：2-(モルホリン-4-イル)-5,6-ジヒドロ-4H-[1,3]チアゾロ[5,4-c]アゼピン-4-オン

トルエン (136 mL) に Z-3-(トリブチルスタンニル)-2-プロペン-1-アミン (30.0 g、86.7 mmol) および 4-プロモ-2-モルホリン-4-イル-1,3-チアゾール-5-カルボキシレート (27.8 g、86.7 mmol) を溶かした溶液をアルゴンでパージし、次に、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0) (5.01 g、4.33 mmol) を加えた。反応混合物を 120℃で、アルゴン雰

50

雰囲気下で5日間攪拌した。溶媒を蒸発させ、次に、残渣をシリカゲル上に吸収させ、次に、シリカゲル上のカラムクロマトグラフィーを用いて精製し（600 gのAnalogixカラム、DCM：DCM中の5% MeOH 勾配、40分かけて）、産物を生じた（3.44 g、16%）。LCMS：(AA) ES+252。¹H NMR（400 MHz、d₆-DMSO）δ：7.73（s、1H）、6.63（d、J=10.3 Hz、1H）、6.24（dt、J=10.3、6.6 Hz、1H）、3.74～3.63（m、4H）、3.54～3.47（m、2H）、3.47～3.40（m、4H）。

【0401】

ステップ3：8-ブロモ-2-（モルホリン-4-イル）-5，6-ジヒドロ-4H-[1，3]チアゾロ[5，4-c]アゼピン-4-オン

DCM（42.0 mL）中の2-（モルホリン-4-イル）-5，6-ジヒドロ-4H-[1，3]チアゾロ[5，4-c]アゼピン-4-オン（3.41 g、13.6 mmol）溶液に、0℃で、トリエチルアミン（1.02 mL、7.33 mmol）を加え、次に、DCM（21.0 mL）に臭素（1.15 mL、22.4 mmol）を溶かした溶液を滴下して加え、反応混合物を0℃で3時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣をベンゼン（80.0 mL）に溶かし、次に、1，8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデス-7-エン（6.09 mL、40.7 mmol）を加え、この溶液を室温で16時間攪拌した。反応混合物をEAおよび水で希釈し、形成された沈殿物を濾過し、乾燥させて産物を（2.90 g）生じた。追加の産物を得るために、相を分離し、水相をさらに2回EAで抽出した。次に、一つにまとめた有機相をブラインで洗浄し、次に、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルに吸収させ、次に、シリカゲル上のカラムクロマトグラフィーを用いて精製し（40 gのAnalogixカラム、DCM：DCM中の5% MeOH 勾配、15分かけて）、0.223 gの産物を追加で生じた（産物の合計：3.02 g、67%）。LCMS：(AA) ES+331、333。¹H NMR（300 MHz、d₆-DMSO）δ：8.14～7.89（m、1H）、6.69（t、J=7.3 Hz、1H）、3.81～3.62（m、4H）、3.55～3.38（m、6H）。

【0402】

ステップ4：2-（モルホリン-4-イル）-8-（トリメチルスタニル）-5，6-ジヒドロ-4H-[1，3]チアゾロ[5，4-c]アゼピン-4-オン

1，4-ジオキササン（46 mL）中の8-ブロモ-2-（モルホリン-4-イル）-5，6-ジヒドロ-4H-[1，3]チアゾロ[5，4-c]アゼピン-4-オン（2.02 g、6.12 mmol）溶液に、アルゴン雰囲気下で、ヘキサメチルジスズ（1.52 mL、7.34 mmol）およびテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）（0.353 g、0.306 mmol）を加え、95℃で3時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷まし、溶媒を蒸発させた。残渣をシリカゲルに吸収させ、次に、シリカゲル上のカラムクロマトグラフィーを用いて精製し（120 gのAnalogixカラム、DCM：DCM中5% MeOH 勾配、25分かけて）、産物を生じた（1.90 g、75%）。LCMS：(AA) ES+415。¹H NMR（400 MHz、d₆-DMSO）δ：7.79～7.64（m、1H）、6.43～6.17（m、1H）、3.79～3.62（m、4H）、3.56～3.36（m、6H）、0.31～0.01（m、9H）。

【0403】

ステップ5：メチル2-クロロ-5-[2-（モルホリン-4-イル）-4-オキソ-5，6-ジヒドロ-4H-[1，3]チアゾロ[5，4-c]アゼピン-8-イル]ベンゾエート

DMF（3.74 mL）に2-（モルホリン-4-イル）-8-（トリメチルスタニル）-5，6-ジヒドロ-4H-[1，3]チアゾロ[5，4-c]アゼピン-4-オン（0.160 g、0.386 mmol）およびメチル5-ブロモ-2-クロロベンゾエート（0.116 g、0.464 mmol）を溶かした溶液をアルゴンでパージし、次に、フ

ッ化セシウム (0.205 g、1.35 mmol)、ヨウ化銅 (I) (0.0184 g、0.0966 mmol) およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0.0446 g、0.0386 mmol) を加えた。この混合物を 80 °C で 2 時間攪拌した。この溶液を室温まで冷まし、溶媒の一部を真空で除去した。残渣を EA および水で希釈した。相を分離し、水相を EA でさらに 2 回抽出した。次に、一つにまとめた有機相を水およびブラインで洗浄し、次に、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濃縮した。残渣を、シリカゲル上のカラムクロマトグラフィーを用いて精製し (12 g の Analogix カラム、DCM : DCM 中 60 % EA 勾配、15 分かけて)、産物を生じた (0.129 g、80 %)。LCMS : (AA) ES + 420、422。¹H NMR (400 MHz、d₆-DMSO) δ : 8.05 (t、J = 5.0 Hz、1H)、7.80 (d、J = 2.1 Hz、1H)、7.61 ~ 7.44 (m、2H)、6.48 (t、J = 7.1 Hz、1H)、3.84 (s、3H)、3.70 ~ 3.62 (m、4H)、3.61 ~ 3.53 (m、2H)、3.42 ~ 3.34 (m、4H)。

10

【0404】

ステップ 6 : メチル 2-クロロ-5-[2-(モルホリン-4-イル)-4-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4H-[1, 3]チアゾロ[5, 4-c]アゼピン-8-イル]ベンゾエート

パーボトル (Parr bottle) に入れたエタノール (8 mL) 中のメチル 2-クロロ-5-[2-(モルホリン-4-イル)-4-オキソ-5, 6-ジヒドロ-4H-[1, 3]チアゾロ[5, 4-c]アゼピン-8-イル]ベンゾエート (0.130 g、0.310 mmol) 溶液に、アルゴン雰囲気下で、水酸化パラジウム (0.073 g、0.52 mmol) を加えた。フラスコをパー装置 (Parr apparatus) に置き、次に、フラスコをアルゴンで数回パージし、60 psi 水素で満たした。室温で 16 時間攪拌したが、反応は LC/MS によると不完全であった。水酸化パラジウム (0.025 g、0.18 mmol) をさらに加え、パー装置 (Parr apparatus) 上で室温で、60 psi 水素下で 16 時間攪拌した。LC/MS によると、反応はさらに進行したが、依然として不完全であったので、水酸化パラジウム (0.025 g、0.18 mmol) をさらに加え、パー装置 (Parr apparatus) により室温で、60 psi 水素下で 2 時間、引き続き攪拌した。この混合物をセライト (メタノールで洗浄したセライト) に通過させて濾過し、次に濃縮した。残渣を分取 HPLC により精製し、産物を生じた (0.070 g、54 %)。LCMS : (AA) ES + 422、424。¹H NMR (300 MHz、d₆-DMSO) δ : 7.97 (t、J = 4.3 Hz、1H)、7.54 (d、J = 2.1 Hz、1H)、7.49 (d、J = 8.3 Hz、1H)、7.28 ~ 7.19 (m、1H)、4.51 ~ 4.28 (m、1H)、3.83 (s、3H)、3.71 ~ 3.51 (m、4H)、3.40 ~ 3.20 (m、4H)、3.18 ~ 3.02 (m、2H)、2.27 ~ 2.13 (m、1H)、2.00 ~ 1.84 (m、1H)。

20

30

【0405】

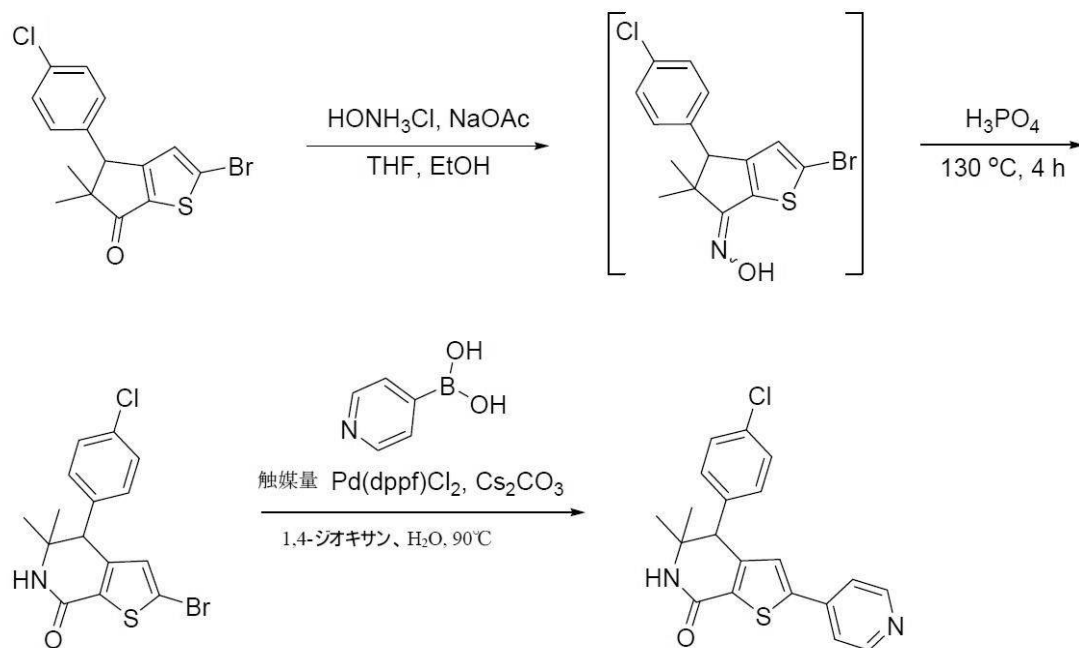
実施例 31 : 4-(4-クロロフェニル)-5, 5-ジメチル-2-(ピリジン-4-イル)-5, 6-ジヒドロチエノ[2, 3-c]ピリジン-7(4H)-オン (化合物 191) の合成

40

【0406】

【化 3 1 - 2】

【化3 1】



10

20

30

40

ステップ 1：2-ブロモ-4-(4-クロロフェニル)-5,5-ジメチル-5,6-ジヒドロチエノ[2,3-c]ピリジン-7(4H)-オンの調製

50 mL の丸底フラスコに、テトラヒドロフラン (4.00 mL、49.3 mmol) およびエタノール (4.00 mL、68.5 mmol) に 2-ブロモ-4-(4-クロロフェニル)-5,5-ジメチル-4,5-ジヒドロ-6H-シクロペンタ[b]チオフェン-6-オン (0.277 g、0.779 mmol) を溶かした溶液を入れた。ヒドロキシルアミン塩酸塩 (0.274 g、3.94 mmol) および酢酸ナトリウム (0.314 g、3.83 mmol) を加え、得られた黄色がかった懸濁液を室温で 18 時間攪拌した。反応混合物を 50 °C まで加熱し、18 時間攪拌させた。炭酸水素ナトリウム飽和水溶液 (5.00 mL) を加えて反応をクエンチした。EtOAc (5.00 mL) を加えて、この混合物を 30 分間激しく攪拌した。有機相を分離し、水相を EtOAc (10 mL × 3) で抽出した。一つにまとめた有機相を、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗物質を、さらに精製することなく使用した。20 mL のバイアルに、粗 (6Z)-2-ブロモ-4-(4-クロロフェニル)-N-ヒドロキシ-5,5-ジメチル-4,5-ジヒドロ-6H-シクロペンタ[b]チオフェン-6-イミンを入れた。ポリリン酸 (4.0 g、16.67 mmol) を加え、この混合物を 130 °C まで加熱し、4 時間攪拌させた。黒い反応物を周囲温度まで冷まし、水 (20 mL) で希釈した。K₂CO₃ (20.0 g) を少しずつ加えて、この混合物をアルカリ性化して pH 9 とした。この混合物を EtOAc (10 mL × 3) で抽出し、一つにまとめた有機相を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗物質をシリカゲル上に乾燥負荷し、次に、シリカゲル上のカラムクロマトグラフィーを用いて精製し (12 g の Isco カラム、ヘキサン中 0% ~ 75% EtOAc 勾配、30 分かけて)、産物を (0.0440 g、14.4%) 茶色の油として生じた。LC/MS (AA) ES+ 370、372、374、375。¹H NMR (dms_o-d₆, 400 MHz) : δ 9.59 (1H, s)、7.40 ~ 7.38 (2H, m)、7.21 ~ 7.18 (2H, m)、6.29 (1H, s)、1.74 (3H, s)、1.62 (3H, s)。

【0407】

ステップ 2：4-(4-クロロフェニル)-5,5-ジメチル-2-(ピリジン-4-イル)-5,6-ジヒドロチエノ[2,3-c]ピリジン-7(4H)-オンの調製

50

20 mL のバイアルに、1, 4-ジオキサン (3.0 mL) および水 (0.300 mL) に 2-ブロモ-4-(4-クロロフェニル)-5, 5-ジメチル-5, 6-ジヒドロチエノ[2, 3-c]ピリジン-7(4H)-オン (0.0440 g、0.119 mmol) およびピリジン-4-ボロン酸 (0.02726 g、0.2218 mmol) を溶かした溶液を入れた。炭酸セシウム (0.1160 g、0.3561 mmol) を加え、続いて、[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロライド (0.0117 g、0.0142 mmol) を加えた。反応混合物を 90 °C まで加熱し、18 時間攪拌させた。反応を周囲温度まで冷まし、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液 (10 mL) を加えてクエンチし、EtOAc (10 mL × 3) で抽出した。一つにまとめた有機相を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗物質を分取 HPLC で精製し、産物 (0.0060 g、13%) を黄色固体として生じた。LC/MS (AA) ES+ 369、371、373。¹H NMR (dms-o-d₆, 400 MHz): δ 8.59~8.57 (2H, m)、7.91 (1H, s)、7.68~7.66 (2H, m)、7.60 (1H, s)、7.40~7.38 (2H, m)、7.19~7.17 (2H, m)、4.21 (1H, s)、1.36 (3H, s)、0.94 (3H, s)。

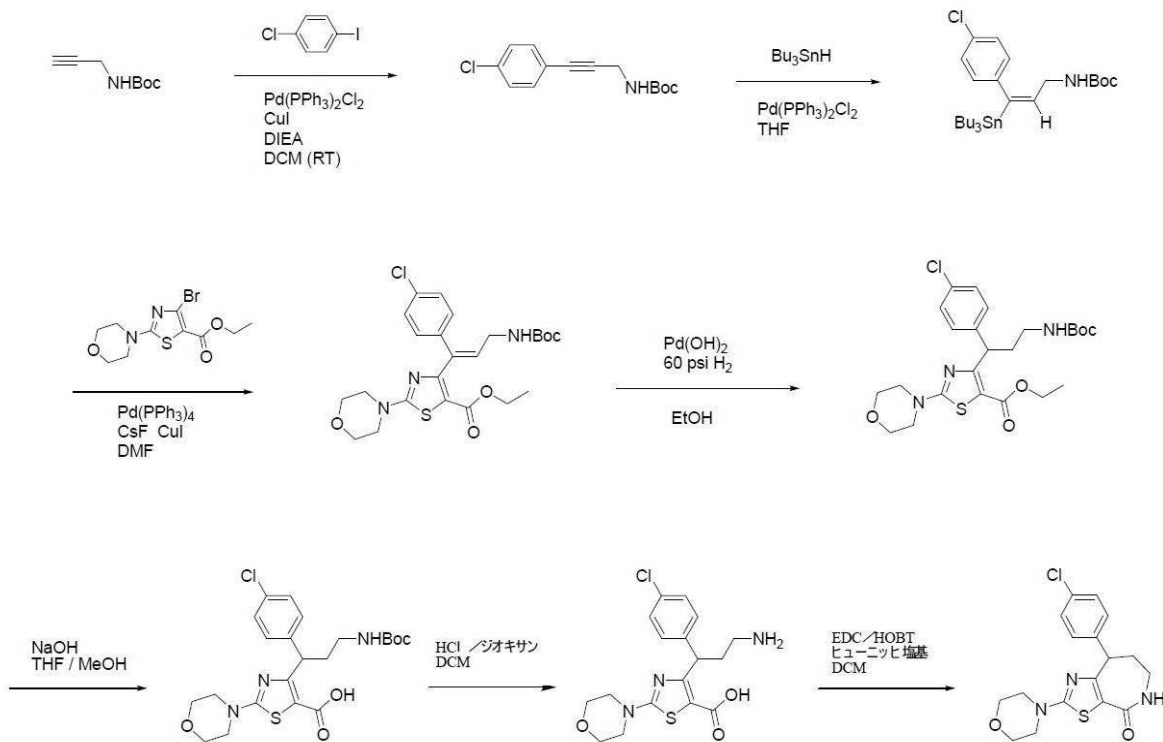
【0408】

実施例 32: 8-(4-クロロフェニル)-2-(モルホリン-4-イル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4H-[1, 3]チアゾロ[5, 4-c]アゼピン-4-オン (化合物 180) の合成

【0409】

【化32-2】

【化32】



ステップ1: tert-ブチル[3-(4-クロロフェニル)プロパー-2-イン-1-イル]カルバメート

ジクロロメタン (117 mL) に 1-クロロ-4-ヨードベンゼン (6.40 g、26.8 mmol) および N-boc プロパルギルアミン (5.00 g、32.2 mmol)

を溶かした溶液に、ヨウ化銅（I）（0.204 g、1.07 mmol）およびビス（トリフェニルホスフィン）塩化パラジウム（II）（0.754 g、1.07 mmol）を加えた。この溶液を10分間アルゴンで脱気し、次に、N，N-ジイソプロピルエチルアミン（14.3 mL、81.9 mmol）を加え、この混合物を室温で16時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、次に、残渣をEAおよび水で希釈した。相を分離し、水相をEAでさらに2回抽出した。一つにまとめた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、次に、濃縮した。残渣を、シリカゲル上のカラムクロマトグラフィーを用いて精製し（80 gのAnalogixカラム、ヘキサン：ヘキサン中20% EA 勾配、20分かけて）、産物（5.97 g、84%）を生じた。LCMS：（AA）ES+ 210、212（Boc基切断）。¹H NMR（400 MHz、d₆-DMSO）δ：7.47～7.39（m、4H）、7.35（s、1H）、3.97（d、J=5.6 Hz、2H）、1.39（s、9H）。

10

【0410】

ステップ2：tert-ブチル〔（2E）-3-（4-クロロフェニル）-3-（トリブチルスタンニル）プロパー2-エン-1-イル〕カルバメート

THF（240 mL）中のtert-ブチル〔3-（4-クロロフェニル）プロパー2-イン-1-イル〕カルバメート（5.97 g、22.5 mmol）溶液に、アルゴン雰囲気下で、ビス（トリフェニルホスフィン）塩化パラジウム（II）（0.788 g、1.12 mmol）および水素化トリブチルスズ（9.55 mL、35.5 mmol）を加えた。この溶液を室温で90分間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーを用いて精製し（220 gのAnalogixカラム、ヘキサン：ヘキサン中20% EA 勾配、30分かけて）、産物（11.2 g、90%）を生じた。LCMS：（AA）ES+ 556、558。¹H NMR（400 MHz、d₆-DMSO）δ：7.37～7.31（m、2H）、6.96（m、2H）、5.83～5.60（m、1H）、3.60～3.37（m、2H）、1.44～1.36（m、6H）、1.34（m、9H）、1.26～1.15（m、6H）、0.89～0.77（m、15H）。

20

【0411】

ステップ3：エチル4-〔（1E）-3-〔（tert-ブトキシカルボニル）アミノ〕-1-（4-クロロフェニル）プロパー1-エン-1-イル〕-2-（モルホリン-4-イル）-1，3-チアゾール-5-カルボキシレート

30

DMF（38 mL）にtert-ブチル〔（2E）-3-（4-クロロフェニル）-3-（トリブチルスタンニル）プロパー2-エン-1-イル〕カルバメート（2.17 g、3.89 mmol）および4-ブromo-2-モルホリン-4-イル-1，3-チアゾール-5-カルボキシレート（1.50 g、4.67 mmol）を溶かした溶液をアルゴンでパージし、次に、フッ化セシウム（2.07 g、13.6 mmol）、ヨウ化銅（I）（0.185 g、0.973 mmol）およびテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）（0.450 g、0.389 mmol）を加えた。この混合物を80℃で4時間攪拌した。この溶液を室温まで冷まし、次に、溶媒の一部を蒸発させた。残渣をEAおよび水で希釈した。相を分離し、水相をEAでさらに2回抽出した。一つにまとめた有機相を水およびブラインで洗浄し、次に、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーを用いて精製し（80 gのAnalogixカラム、ヘキサン：ヘキサン中40% EA 勾配、20分かけて）、産物（0.743 g、38%）を生じた。LCMS：（AA）ES+ 508、510。¹H NMR（400 MHz、d₆-DMSO）δ：7.45～7.31（m、2H）、7.30～7.17（m、2H）、7.12（t、J=5.6 Hz、1H）、5.84（m、1H）、4.12～3.92（m、2H）、3.81～3.60（m、6H）、3.57～3.39（m、4H）、1.36（s、9H）、1.14～1.03（m、3H）。

40

【0412】

ステップ4：エチル4-〔3-〔（tert-ブトキシカルボニル）アミノ〕-1-（

50

4-クロロフェニル)プロピル}-2-(モルホリン-4-イル)-1, 3-チアゾール-5-カルボキシレート

パーボトル (Parrr bottle) に入れたエタノール (8 mL) 中のエチル 4-[(1E)-3-[(tert-ブトキシカルボニル) アミノ]-1-(4-クロロフェニル)プロパ-1-エン-1-イル]-2-(モルホリン-4-イル)-1, 3-チアゾール-5-カルボキシレート (0.328 g、0.646 mmol) 溶液に、アルゴン雰囲気下で、水酸化パラジウム (0.0323 g、0.230 mmol) を加えた。フラスコをアルゴンで数回パージし、水素が 60 psi となるまで満たし、室温で 3 時間迅速に攪拌した。LCMS によると反応は不完全であった。水酸化パラジウム (0.0300 g、0.214 mmol) を追加で加え、反応を室温で 16 時間、水素 60 psi 下で攪拌した。LCMS によると反応はさらに進行したが、依然として不完全であったため、水酸化パラジウム (0.0300 g、0.214 mmol) をさらに加え、反応を室温で 3 日間、水素 60 psi 下で攪拌した。混合物をセライトを通過させて濾過し、セライトをメタノールで洗浄し、全ての産物を抽出して、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーを用いて精製し (24 g の Analogix カラム、ヘキサン:ヘキサン中 40% EA 勾配、15 分かけて)、産物 (0.286 g、87%) を生じた。LCMS: (AA) ES+ 510、512。¹H NMR (300 MHz、d₄-MeOH) δ: 7.40 (d、J=8.5 Hz、2H)、7.23 (d、J=8.5 Hz、2H)、5.02 (dd、J=8.9、6.6 Hz、1H)、4.24 (q、J=6.8 Hz、2H)、3.86~3.70 (m、4H)、3.61~3.45 (m、4H)、3.02~2.85 (m、2H)、2.42~2.21 (m、1H)、2.18~2.01 (m、1H)、1.40 (s、9H)、1.30 (t、J=7.1 Hz、3H)。

10

20

【0413】

ステップ 5: 4-{3-[(tert-ブトキシカルボニル) アミノ]-1-(4-クロロフェニル)プロピル}-2-(モルホリン-4-イル)-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸

THF (7.8 mL) および MeOH (2.6 mL) にエチル 4-{3-[(tert-ブトキシカルボニル) アミノ]-1-(4-クロロフェニル)プロピル}-2-(モルホリン-4-イル)-1, 3-チアゾール-5-カルボキシレート (0.322 g、0.631 mmol) を溶かした溶液に、水酸化ナトリウム水溶液 (1M、7.76 mL、7.76 mmol) を加えた。この溶液を室温で 3 日間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣を水で希釈し、次に、1N 塩化水素水溶液を pH 7 となるまで加えた。この混合物を EA で 2 回抽出し、一つにまとめた有機相をブラインで洗浄し、次に、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、産物 (0.321 g、105%) を生じ、これを直接次のステップで使用了。LCMS: (AA) ES+ 482、484。

30

【0414】

ステップ 6: 4-[3-アミノ-1-(4-クロロフェニル)プロピル]-2-(モルホリン-4-イル)-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸塩酸塩

DCM (5.9 mL) 中の 4-{3-[(tert-ブトキシカルボニル) アミノ]-1-(4-クロロフェニル)プロピル}-2-(モルホリン-4-イル)-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸 (0.304 g、0.631 mmol) 溶液に、ジオキサン中の塩化水素溶液 (4M、3.1 mL、12 mmol) を加え、この混合物を室温で 1 時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、次に、残渣をトルエンと共沸させ、真空下で乾燥させ、産物 (0.284 g、108%) を生じ、これを次のステップで直接使用した。LCMS: (AA) ES+ 382、384。

40

【0415】

ステップ 7: 8-(4-クロロフェニル)-2-(モルホリン-4-イル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4H-[1, 3]チアゾロ[5, 4-c]アゼピン-4-オン

DCM (12.7 mL) 中の 4-[3-アミノ-1-(4-クロロフェニル)プロピル]-2-(モルホリン-4-イル)-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸塩酸塩 (0.

50

264 g、0.631 mmol) 溶液に、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (0.103 g、0.763 mmol)、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩 (0.239 g、1.24 mmol) および N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.320 mL、1.84 mmol) を加え、この混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応混合物を DCM で希釈し、次に、相を分離し、有機相を水で洗浄し、次にブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、次に、濃縮した。残渣を、シリカゲル上のカラムクロマトグラフィーを用いて精製し (12 g の Analogix カラム、DCM:DCM 中 10% MeOH 勾配、15 分かけて)、産物を生じた。次に、ラセミ型産物を、Chiralpak IA20×250 mm カラムで、70/10/20 ヘキサン/IPA/EtOH 混合物を用いて、ピーク 1 の保持時間 10.4 分 (53 mg、23%)、ピーク 2 の保持時間 14.5 分 (53 mg、23%) として、エナンチオマーに分離した。エナンチオマーの絶対配置は未知である。LCMS: (AA) ES+ 364、366。¹H NMR (400 MHz、d₆-DMSO) δ: 7.95 (t、J=4.4 Hz、1H)、7.34 (d、J=8.4 Hz、2H)、7.08 (d、J=8.4 Hz、2H)、4.34 (dd、J=7.1、5.3 Hz、1H)、3.64~3.57 (m、4H)、3.31~3.24 (m、4H)、3.14~3.01 (m、2H)、2.28~2.13 (m、1H)、2.04~1.84 (m、1H)。

10

【0416】

以下の表の化合物は、実施例 32 に類似の方法で、適切な開始材料から調製された。

20

【0417】

【表 5-1】

【表 5】

152	LC/MS: (AA) ES+ 371, 373
165	LC/MS: (FA) ES+ 381
167	LC/MS: (AA) ES+ 407, 409
173	LC/MS: (AA) ES+ 398, 400
195	LC/MS: (AA) ES+ 379, 381

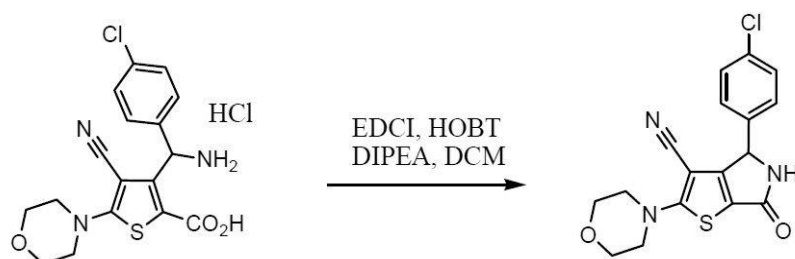
30

実施例 33: 4-(4-クロロフェニル)-2-(モルホリン-4-イル)-6-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[2,3-c]ピロール-3-カルボニトリル (化合物 134) の合成

【0418】

【化 33-2】

【化 33】



40

ステップ 1: 4-(4-クロロフェニル)-2-(モルホリン-4-イル)-6-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[2,3-c]ピロール-3-カルボニトリル

無水塩化メチレン (10.0 mL、156 mmol) に 3-[アミノ(4-クロロフェニル)メチル]-4-シアノ-5-(モルホリン-4-イル)チオフェン-2-カルボン

50

酸・HCl (0.206 g、0.497 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (92.1 mg、0.601 mmol) および N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩 (188 mg、0.981 mmol) を混ぜ合わせた混合物に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.252 mL、1.45 mmol) を加えた。得られた透明な溶液を室温で 21 時間攪拌した。反応溶液を DCM (約 30 mL) で希釈し、水 (3×) 洗浄し、ブラインでも洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、回転蒸発させて (rotavaped)、粗産物を生じた。MeOH/DCM (0/100~3/97) を用いたシリカゲルのクロマトグラフィーにより、ラセミ型産物 (0.138 g、収率 74.8%) を生じた。

【0419】

10

ステップ 2: 4-(4-クロロフェニル)-2-(モルホリン-4-イル)-6-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[2,3-c]ピロール-3-カルボニトリルへのエナンチオマー分離

ラセミ型 4-(4-クロロフェニル)-2-(モルホリン-4-イル)-6-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[2,3-c]ピロール-3-カルボニトリルを、Chiralpak IA5μ20×250 カラムで、70/10/20 ヘキサン-iPrOH-EtOH 混合物を用いて、室温で、エナンチオマーに分離した。4.6×250 mm カラムで、同じ条件による保持時間は、21.1 分 (45.1 mg、32.7%) および 27.1 分 (53.6 mg、38.4%) であった。得られたエナンチオマーの絶対配置は、未知であった。LCMS: (FA) ES⁺ 360, 362. ¹H NMR (400 MHz, d-クロロホルム) δ: 7.36 (m, 2H)、7.26 (m, 2H)、6.14 (s, 1H)、5.53 (s, 1H)、3.85~3.82 (m, 4H)、3.57~3.54 (m, 4H)。

20

【0420】

以下の表の化合物は、実施例 33 に類似の方法で、適切な開始材料から調製された。

【0421】

【表 6-1】

【表6】

134	LC/MS: (FA) ES ⁺ 360, 362
169	LC/MS: (FA) ES ⁺ 376
187	LC/MS: (FA) ES ⁺ 392, 394

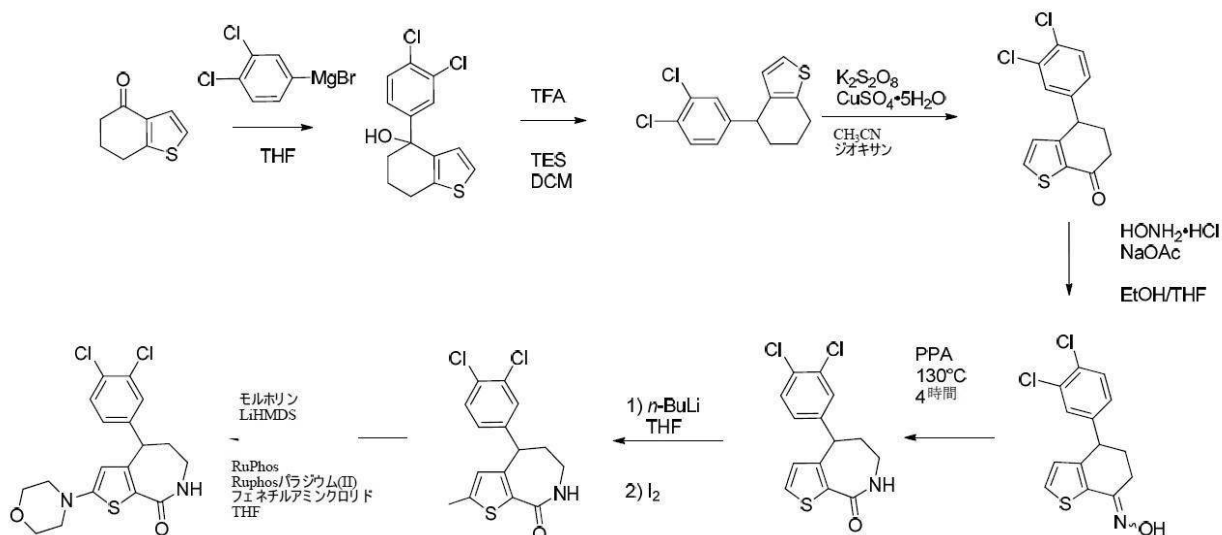
30

実施例 34: 4-(3,4-ジクロロフェニル)-2-(モルホリン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-8H-チエノ[2,3-c]アゼピン-8-オン (化合物 185) の合成

【0422】

【化 3 4 - 2】

【化 3 4】



10

20

30

40

50

ステップ 1：4-(3,4-ジクロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1-ベンゾチオフェン-4-オール

攪拌棒を備えた 500 mL の丸底フラスコに、6,7-ジヒドロ-4-ベンゾ [b] チオフェノン (3.17 g、20.8 mmol) および無水テトラヒドロフラン (100 mL、2000 mmol) を入れた。テトラヒドロフラン中の 3,4-ジクロロフェニルマグネシウムブロミド溶液 (0.50 M、0.0 mL、25.0 mmol) を、約 10 分の間ゆっくりと流しながら加えつつ (ごくわずかに発熱線が観察された)、得られた溶液を窒素雰囲気下で攪拌した。反応を室温で 2.5 時間攪拌し、次に、NH₄Cl 飽和溶液をゆっくりと加えてクエンチした。得られた混合物を短時間攪拌し、次に、酢酸エチルを加え、混合物を分液漏斗に移した。相を分離して、水相を追加の酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を一つにまとめ、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させると、粗産物が紫がかった油として残った。残渣を、シリカゲル上のカラムクロマトグラフィーを用いて精製し (120 g の Redi Sep カラム、ヘキサン中 0% EA : ヘキサン中 20% EA 勾配、30 分かけて)、産物 (4.53 g、収率 73%) を透明な油として得た。LCMS : (FA) ES⁺ 281、283 (産物-H₂O)。¹H NMR (400 MHz、DMSO) δ 7.56~7.50 (d、J=8.4 Hz、1H)、7.50~7.45 (d、J=1.8 Hz、1H)、7.24~7.18 (d、J=5.2 Hz、1H)、7.16~7.08 (dd、J=8.4、1.8 Hz、1H)、6.59~6.51 (d、J=5.2 Hz、1H)、5.86~5.74 (s、1H)、2.88~2.74 (t、J=5.9 Hz、2H)、1.97~1.81 (m、3H)、1.74~1.59 (m、1H)。

【0423】

ステップ 2：4-(3,4-ジクロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1-ベンゾチオフェン

塩化メチレン (75 mL) 中の 4-(3,4-ジクロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1-ベンゾチオフェン-4-オール (4.50 g、15.0 mmol) 溶液を攪拌しながら、これにトリエチルシラン (11 mL、69 mmol) およびトリフルオロ酢酸 (12.0 mL、156 mmol) を加えた。この溶液は赤みがかったオレンジ色となったが、発熱は観察されなかった。反応物を、窒素雰囲気下で、2.5 時間室温で攪拌した。かすかに蛍光性のある赤みがかったオレンジ色の溶液が得られたが、この溶液を回転蒸発で濃縮した。酢酸エチルおよび水を加え (それぞれ約 100 mL)、混合物を攪拌し、混合物がアルカリ性になるまで NaHCO₃ 飽和溶液をゆっくりと加えた。この

混合物を分液漏斗に移し、有機相を分離して、水相を再び酢酸エチルで抽出した。一つにまとめた有機相をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮すると、粗産物が明るい茶色の油として残った。残渣を、シリカゲル上のカラムクロマトグラフィーを用いて精製し（80 gのRedi Sepカラム、溶出剤100%ヘキサン）、産物（3.25 g、収率76%）を透明な油として生じた。LCMS: (FA) 産物は、イオン化ピークを生じなかった。¹H NMR (400 MHz、DMSO) δ 7.59~7.50 (d、J = 8.3 Hz、1 H)、7.37~7.31 (d、J = 2.1 Hz、1 H)、7.26~7.19 (d、J = 5.2 Hz、1 H)、7.12~7.01 (dd、J = 8.3、2.1 Hz、1 H)、6.48~6.40 (d、J = 5.2 Hz、1 H)、4.11~4.00 (t、J = 6.2 Hz、1 H)、2.91~2.71 (m、2 H)、2.14~2.00 (m、1 H)、1.91~1.62 (m、3 H)。

【0424】

ステップ3: 4-(3,4-ジクロロフェニル)-5,6-ジヒドロ-1-ベンゾチオフエン-7(4H)-オン

4-(3,4-ジクロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1-ベンゾチオフエン(3.25 g、11.5 mmol)、1,4-ジオキサン(93 mL)、アセトニトリル(93 mL)、水(100 mL)、銅(II)硫酸5水和物(11.46 g、45.90 mmol)、および過硫酸カリウム(12.41 g、45.90 mmol)を、攪拌棒を備えた丸底フラスコに入れて混ぜ合わせた。この混合物を、90℃で一晩中、窒素雰囲気下で攪拌し、その間、反応の青色が消えて、薄緑がかった固体を一部有する薄茶色の溶液が残った。反応を室温まで冷まし、次に、さらに銅(II)硫酸5水和物(11.46 g、45.90 mmol)を加え、また過硫酸カリウム(12.41 g、45.91 mmol)を加えて、反応を90℃でさらに5時間、窒素雰囲気下で攪拌した。反応を室温まで冷まし、飽和亜硫酸水素ナトリウム溶液でクエンチした。混合物がアルカリ性になるまでNaHCO₃飽和溶液を加え、次に、酢酸エチルを加え、二相混合物を分液漏斗に移し、有機相を分離した。水相を追加の酢酸エチルで抽出した。有機相を一つにまとめ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮すると、黒みがかったオレンジ色の油として粗産物が残った。残渣を、シリカゲル上のカラムクロマトグラフィーを用いて精製し（330 gのRedi Sepカラム、ヘキサン中0%EA:ヘキサン中25%EA勾配、30分かけて）、1.29 gの産物（収率38%）を薄茶褐色の固体として生じた。LCMS: (FA) ES⁺ 297、299。¹H NMR (400 MHz、DMSO) δ 8.00~7.93 (d、J = 5.0 Hz、1 H)、7.64~7.57 (d、J = 8.3 Hz、1 H)、7.55~7.49 (d、J = 2.1 Hz、1 H)、7.22~7.14 (dd、J = 8.3、2.1 Hz、1 H)、6.72~6.65 (d、J = 5.0 Hz、1 H)、4.41~4.32 (dd、J = 9.2、4.8 Hz、1 H)、2.72~2.59 (m、1 H)、2.57~2.51 (m、1 H)、2.39~2.19 (m、2 H)。

【0425】

ステップ4: 4-(3,4-ジクロロフェニル)-N-ヒドロキシ-5,6-ジヒドロ-1-ベンゾチオフエン-7(4H)-イミン

100 mLの丸底フラスコに、4-(3,4-ジクロロフェニル)-5,6-ジヒドロ-1-ベンゾチオフエン-7(4H)-オン(1.29 g、4.34 mmol)、テトラヒドロフラン(11.0 mL)およびエタノール(12.5 mL)を入れた。この混合物を攪拌し、酢酸ナトリウム(1.117 g、13.62 mmol)およびヒドロキシルアミン塩酸塩(0.9242 g、13.30 mmol)を加えた。この混合物を50℃で16時間、窒素雰囲気下で攪拌した。反応を室温まで冷ますと、白色沈殿物を多く含む淡黄色の溶液が得られた。反応を攪拌しながら約75 mLの食塩溶液に入れてクエンチし、得られた混合物を分液漏斗に移して、酢酸エチル(2×)で抽出した。抽出物を一つにまとめ、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させると、1.27 g（収率94%）の産物が淡黄色粉末として残った。LCMS: (FA) ES⁺ 312、314。¹H NMRは、産物が、約3:1のオキシム幾何異性体の混合物であることを示し

10

20

30

40

50

ていた。

【0426】

ステップ5：4-(3,4-ジクロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-8H-チエノ[2,3-c]アゼピン-8-オン

攪拌棒を備えた250mlの丸底フラスコに、4-(3,4-ジクロロフェニル)-N-ヒドロキシ-5,6-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェン-7(4H)-イミン(1.25g、4.00mmol)およびポリリン酸(40g、200mmol)を入れた。得られた混合物を窒素雰囲気下で、約4時間攪拌しながら130℃で加熱して、濃い茶色の混合物が残った。この混合物を室温まで冷まし、次に、水および酢酸エチルを加えた。この混合物を短く攪拌し、次に、分液漏斗に移した。有機相を分離し、次に、水相を追加の酢酸エチルで抽出した。有機相を一つにまとめ、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させると、粗産物が茶色油として残った。残渣を、シリカゲル上のカラムクロマトグラフィーを用いて精製し(120gのRediSepカラム、ジクロロメタン中の0%酢酸エチル：ジクロロメタン中の90%酢酸エチル勾配、20分かけて)、1.08g(収率86%)の産物が薄褐色の固体として得られた。LCMS：(FA)ES⁺312、314。1H NMR(400MHz、DMSO)δ8.24-8.12(s、1H)、7.65-7.59(d、J=5.2Hz、1H)、7.60-7.51(d、J=8.3Hz、1H)、7.45-7.36(d、J=2.1Hz、1H)、7.11-7.01(dd、J=8.3、2.1Hz、1H)、6.64-6.51(d、J=5.2Hz、1H)、4.56-4.42(dd、J=8.8、5.5Hz、1H)、3.25-3.03(m、2H)、2.34-2.18(m、1H)、2.10-1.95(m、1H)。

【0427】

ステップ6：4-(3,4-ジクロロフェニル)-2-ヨード-4,5,6,7-テトラヒドロ-8H-チエノ[2,3-c]アゼピン-8-オン

テトラヒドロフラン(30mL)中の4-(3,4-ジクロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-8H-チエノ[2,3-c]アゼピン-8-オン(1.05g、3.36mmol)溶液を攪拌しながら、この溶液に-78℃で、ヘキサン中のn-ブチルリチウム溶液(2.5M、6.73mL、16.82mmol)を、アルゴン雰囲気下で、急速に滴下して加えた。約2mlを添加した後には反応溶液は紫がかった色になり、添加が終了するまでには強い紫色となった。反応溶液を-78℃で30分間攪拌し、次に、ヨウ素(7.95g、31.3mmol)を固体として1回に加え、良く掻き混ぜた。紫色はすぐに消え、赤みがかった茶色の混合物が生じた。得られた混合物を、-78℃で5分間攪拌し、次に、ドライアイス/アセトン浴槽を取り除き、1時間攪拌しながら、反応が室温まで温まるようにした。硫酸水素ナトリウム飽和溶液(150mL)を、よく掻き混ぜながら反応混合物に加えると、ほとんど色は消え、レモン色の混合物を生じた。酢酸エチルを加え、この混合物を分液漏斗に移した。有機相を分離し、水相を酢酸エチルで抽出し、一つにまとめた有機相を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮すると、粗産物が薄オレンジ色の固体として残った。粗産物をDCMで攪拌したが、ほとんどの固体は溶解しなかった。この混合物を十分に超音波処理し、t-ブチルメチルエーテルで希釈し、白色沈殿物をフリット漏斗(fritted funnel)で単離した。追加のTBMEで洗浄し、空気乾燥すると、白色粉末として787mgの産物が残った。濾液を蒸発させるとオレンジ色の残渣が残り、これをシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーで精製すると(80gのRediSepカラム、ヘキサン中0%酢酸エチル：ヘキサン中100%酢酸エチル勾配、30分かけて)、さらに440mgの産物を白色固体として生じた。総収量1.227g(収率83%)。LCMS：(FA)ES⁺438、440。1H NMR(400MHz、DMSO)δ8.27-8.20(d、J=4.5Hz、1H)、7.61-7.53(d、J=8.3Hz、1H)、7.47-7.42(d、J=2.0Hz、1H)、7.09-7.02(dd、J=8.3、2.1Hz、1H)、6.81-6.75(s、1H)、4.51-4.41(dd、J=8.6、

10

20

30

40

50

5. 3 Hz、1 H)、3. 22~3. 05 (d、J=5. 5 Hz、2 H)、2. 27~2. 14 (m、1 H)、2. 09~1. 99 (m、J=7. 9 Hz、1 H)。

【0428】

ステップ7：4-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-(モルホリン-4-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-8H-チエノ[2, 3-c]アゼピン-8-オン

RuPhosパラジウム(II)フェネチルアミンクロリド(RuPhospalladium(II)phenethylaminechloride)(37. 01 mg、0. 05079 mmol)、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジ-*i*-プロポキシ-1, 1'-ビフェニル(23. 70 mg、0. 05079 mmol)、4-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-ヨード-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-8H-チエノ[2, 3-c]アゼピン-8-オン(445. 0 mg、1. 016 mmol)およびテトラヒドロフランを、攪拌棒を備えた丸底フラスコに入れて混ぜ合わせた。このフラスコをセプタムで密封し、次に、脱気およびアルゴン補充を3回行った。モルホリン(155 μ L、1. 78 mmol)を、シリンジを通じて加え(すべての固体が溶解し、透明な淡黄色溶液となった)、続いて、テトラヒドロフラン中のリチウムビス(トリメチルシリル)アミド溶液(1. 0 M、2. 23 mL、2. 23 mmol)を加えた。密封された反応物を、40℃で激しく攪拌した。2時間加熱した後、反応は透明な赤みがかったオレンジ色となった。反応を50℃でさらに1時間加熱し、次に室温まで冷まし、食塩水に入れてクエンチした。この混合物を酢酸エチル(2 $\times$)で抽出し、この抽出物を一つにまとめ、食塩水で洗浄し、乾燥させ、濾過すると、粗産物が淡いオレンジ色の半固体として残り、これをシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーを用いて精製し(80 gのRediSepカラム、ジクロロメタン中0%酢酸エチル：ジクロロメタン中100%酢酸エチル勾配、12. 5分かけて)、89 mg(収率22%)の産物を淡黄色粉末として生じた。LCMS：(FA)ES+397、399。¹H NMR(400 MHz、DMSO) δ 7. 86~7. 73 (t、J=4. 5 Hz、1 H)、7. 60~7. 52 (d、J=8. 3 Hz、1 H)、7. 43~7. 36 (d、J=2. 0 Hz、1 H)、7. 10~7. 01 (dd、J=8. 3、2. 1 Hz、1 H)、5. 66~5. 56 (s、1 H)、4. 40~4. 28 (dd、J=8. 1、5. 1 Hz、1 H)、3. 73~3. 58 (t、J=4. 8 Hz、4 H)、3. 16~3. 04 (m、2 H)、3. 05~2. 95 (t、J=4. 9 Hz、4 H)、2. 26~2. 10 (m、1 H)、2. 06~1. 87 (m、1 H)。

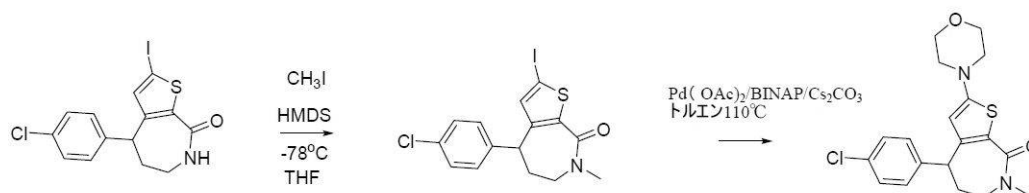
【0429】

実施例35：4-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-(モルホリン-4-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-8H-チエノ[2, 3-c]アゼピン-8-オン(化合物141)の合成

【0430】

【化35-2】

【化35】



ステップ1：4-(4-クロロフェニル)-2-ヨード-7-メチル4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-8H-チエノ[2, 3-c]アゼピン-8-オンの調製

テトラヒドロフラン(8. 6 mL)中の4-(4-クロロフェニル)-2-ヨード-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-8H-チエノ[2, 3-c]アゼピン-8-オン(95. 0 mg、0. 235 mmol、実施例33に記載の方法と類似の方法で調製)溶液に、-78℃で、アルゴン雰囲気下で、ヘキサン中のLiHMDS(1 M、0. 259 mL、0

10

20

30

40

50

． 259 mmol) を加えた。−78℃で5分間攪拌後、ヨウ化メチル (0.293 mL、4.70 mmol) を加え、得られた黄色溶液を室温で16時間攪拌した。この混合物をNH₄Cl飽和水溶液でクエンチし、揮発物を取り除き、得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し (0~50% EA/ヘキサンで溶出)、表題化合物を白色固体として生じた (52.8 mg、収率53%)。LCMS: (FA) ES⁺、417/419。¹H NMR (300 MHz、DMSO) δ 7.37 (d、J=8.4 Hz、2H)、7.13 (d、J=8.4 Hz、2H)、6.75 (d、J=11.3 Hz、1H)、4.36 (dt、J=30.3、15.3 Hz、1H)、3.59~3.34 (m、2H)、3.03 (d、J=8.8 Hz、3H)、2.38~2.15 (m、1H)、2.12~1.92 (m、1H)。

10

【0431】

ステップ2: 4-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-(モルホリン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-8H-チエノ[2,3-c]アゼピン-8-オンの調製

トルエン (0.4 mL) の中で、4-(4-クロロフェニル)-2-ヨード-7-メチル4,5,6,7-テトラヒドロ-8H-チエノ[2,3-c]アゼピン-8-オン (45.6 mg、0.109 mmol)、1,1'-ビナフタレン-2,2'-ジイルビス (ジフェニルホスフィン) (2.080 mg、0.0033 mmol)、炭酸ジセシウム (51.4 mg、0.158 mmol) を混ぜ合わせた混合物にモルホリン (0.01 mL、0.1 mmol) を加え、N₂で3回パージした。この混合物にビス (ジベンジルイデネアセトン) パラジウム (0) (0.96 mg、0.0017 mmol) を加え、この雰囲気 を再びN₂でパージし、次に、この混合物を100℃で16時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷まし、次に、酢酸エチル (2 mL) および水 (2 mL) で希釈した。得られた二相混合物を30分間激しく攪拌した。有機相を分離し、水相を酢酸エチル (3×5 mL) で抽出した。一つにまとめた有機相を無水MgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。粗混合物を分取HPLCにより精製し、表題化合物を白色固体として生じた (7.4 mg、収率17.9%)。LCMS: (FA) ES⁺、376.9/378.8。¹H NMR (300 MHz、DMSO) δ 7.35 (d、J=8.4 Hz、2H)、7.12 (d、J=8.4 Hz、2H)、5.57 (s、1H)、4.38~4.16 (m、1H)、3.76~3.53 (m、4H)、3.38 (dd、J=16.9、11.5 Hz、2H)、3.31 (s、3H)、3.06-2.98 (m、4H)、2.26 (dd、J=13.8、7.0 Hz、1H)、2.10~1.77 (m、1H)。

20

30

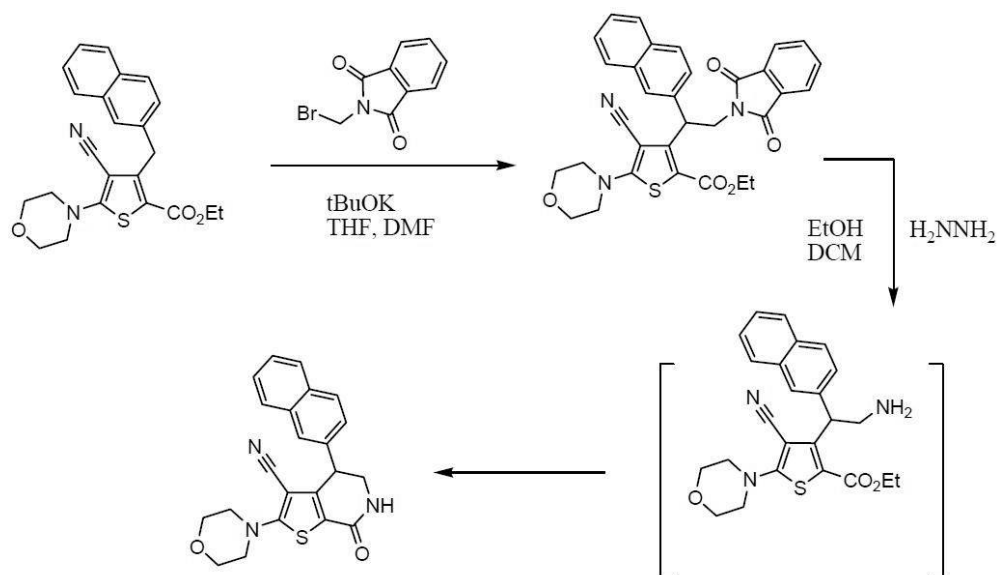
【0432】

実施例36: 2-(モルホリン-4-イル)-4-(2-ナフチル)-7-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[2,3-c]ピリジン-3-カルボニトリル (化合物135)

【0433】

【化 77-2】

【化 77】



10

20

30

40

50

ステップ1：エチル4-シアノ-3-[2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-1-(2-ナフチル)エチル]-5-(モルホリン-4-イル)チオフェン-2-カルボキシレート

無水N,N-ジメチルホルムアミド(2.0mL)中のカリウムtert-ブトキシド(0.110g、0.984mmol)混合物を充填した、乾いた40mLバイアルを、窒素下、アセトニトリル-乾燥氷浴で-50℃まで冷却した。バイアルに、無水N,N-ジメチルホルムアミド(2.0mL)中のエチル4-シアノ-5-モルホリン-4-イル-3-(2-ナフチルメチル)チオフェン-2-カルボキシレート(0.200g、0.492mmol)懸濁液を滴加した。得られた黒色の溶液を10分間攪拌した後、無水N,N-ジメチルホルムアミド(1.0mL)中の、N-ブロモメチルフタルイミド(0.142g、0.590mmol)溶液を滴加し、混合物を-52℃~-45℃で90分間攪拌した。反応物を酢酸(0.084mL、1.5mmol)でクエンチし、室温まで温めた。溶液を水(~30mL)で希釈し、得られた淡黄色の固体を濾過により収集した。未精製の固体をDCM(30mL)中に溶解し、ブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮した。シリカゲルカラム上での精製(EtOAc/ヘキサン0~50%の連続勾配)により、表題化合物(0.126g、収率：45.3%)を得た。LCMS：(FA)ES⁺566。¹H NMR(400MHz、d-クロロホルム)δ：7.95(s、1H)、7.90-7.75(m、5H)、7.73-7.63(m、2H)、7.50-7.40(m、3H)、6.03(m、1H)、4.87-4.73(m、2H)、4.20-4.10(m、2H)、3.82-3.75(m、4H)、3.51-3.42(m、4H)、1.20-1.13(m、3H)。

【0434】

ステップ2：2-(モルホリン-4-イル)-4-(2-ナフチル)-7-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[2,3-c]ピリジン-3-カルボニトリル

エタノール(4.0mL)および塩化メチレン(1.0mL)中の、エチル4-シアノ-3-[2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-1-(2-ナフチル)エチル]-5-(モルホリン-4-イル)チオフェン-2-カルボキシレート(0.126g、0.223mmol)溶液に、ヒドラジン(23.3mg、0.727mmol)を添加した。室温で40時間攪拌した後、ヒドラジン(25mg、0.78mmol)を添加し、混合物を室温でさらに22時間攪拌した。混合物を濾

過し、濃縮した。シリカゲルカラム上で精製し（MeOH／DCM 0～20％の連続勾配）、白色の固体生成物（0.0672 g、収率77.1％）を得た。LCMS：（FA）ES⁺390。¹H NMR（400 MHz、d-クロロホルム） δ ：7.86–7.71（m、3H）、7.59（s、1H）、7.50–7.42（m、2H）、7.37（dd、J=8.5、1.8 Hz、1H）、5.79（d、J=4.0 Hz、1H）、4.32（d、J=3.5 Hz、1H）、4.19–4.07（m、1H）、3.85–3.74（m、4H）、3.62（ddd、J=12.5、4.5、2.3 Hz、1H）、3.59–3.51（m、4H）。

【0435】

以下の表の化合物を、適切な出発物質から、実施例36に類似した方法で調製した。

10

【0436】

【表1–26】

【表1】

124	LC/MS：（FA）ES+350、352
135	LC/MS：（FA）ES+390
149	LC/MS：（FA）ES+374、376
159	LC/MS：（FA）ES+408、410
179	LC/MS：（FA）ES+372
189	LC/MS：（FA）ES+367
190	LC/MS：（FA）ES+388、390
194	LC/MS：（FA）ES+363、365
205	LC/MS：（FA）ES+363、365

20

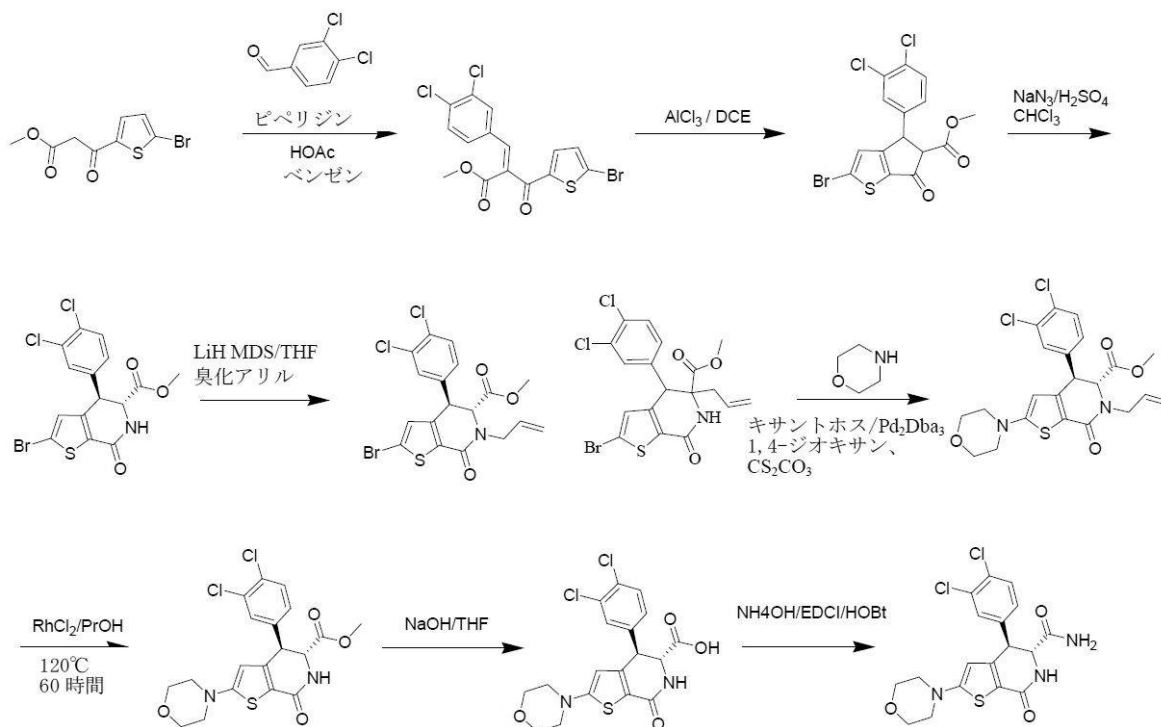
実施例37：rel-（4R，5R）-4-（3，4-ジクロロフェニル）-2-（モルホリン-4-イル）-7-オキソ-4，5，6，7-テトラヒドロチエノ〔2，3-c〕ピリジン-5-カルボキサミド（化合物146）の合成

30

【0437】

【化 7 8 - 2】

【化 7 8】



10

20

ステップ 1：メチル (2Z) - 2 - [(5 - ブロモ - 2 - チエニル) カルボニル] - 3 - (3, 4 - ジクロロフェニル) アクリレート

250 mL の丸底フラスコに、無水ベンゼン (682 mL) 中の、メチル 3 - (5 - ブロモ - 2 - チエニル) - 3 - オキソプロパノエート (25.11 g、95.44 mmol)、3, 4 - ジクロロベンズアルデヒド (21.71 g、124.1 mmol) およびピペリジン (0.944 mL、9.54 mmol) 溶液を添加した。酢酸 (3.80 mL、66.8 mmol) を添加し、反応混合物をディーン・スターク・トラップ (Dean - Stark trap) に入れた。油浴を 110 °C まで加熱し、反応物を還流にて 18 時間攪拌した。反応物を周囲温度まで冷却し、減圧下で濃縮した。未精製の材料をシリカゲル上に乾燥充填し、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、黄色油状の生成物 (36.7 g、91.6 %) を得た。LCMS : (AA) ES+ : 421. ¹H NMR (400 MHz、d₆-DMSO) δ 7.83 (s、1H)、7.53 - 7.45 (m、1H)、7.34 (t、J = 10.0 Hz、1H)、7.24 (dd、J = 8.4、2.7 Hz、2H)、7.03 (d、J = 4.1 Hz、1H)、3.81 (s、3H)。

30

【0438】

ステップ 2：メチル 2 - ブロモ - 4 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 6 - オキソ - 5, 6 - ジヒドロ - 4H - シクロペンタ [b] チオフェン - 5 - カルボキシレート

1, 2 - ジクロロエタン (687.2 mL) 中のメチル (2Z) - 2 - [(5 - ブロモ - 2 - チエニル) カルボニル] - 3 - (3, 4 - ジクロロフェニル) アクリレート (36.64 g、87.22 mmol) および三塩化アルミニウム (14.0 g、105 mmol) 混合物を、アルゴン下、80 °C で一晩加熱した。次いで混合物を室温まで冷却し、水 (20.4 mL) を添加した。混合物を 30 分攪拌し、次いでシリカゲル上に乾燥充填した。2つの 400 g の ISCO カラム上、ヘキサン中 EtOAc、0 ~ 80 % で精製し、黄色固体の生成物 (31.6 g、81.3 %) を得た。LCMS : (AA) ES- : 417、419. ¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) δ 7.42 (d、J = 8.3 Hz、1H)、7.24 (d、J = 2.1 Hz、1H)、7.02 - 6.94 (m、2H)、4.88 (d、J = 3.5 Hz、1H)、3.83 (s、3H)、3.76 (d、J =

40

50

3. 5 Hz、1 H)。

【0439】

ステップ3：メチル2-ブロモ-4-(3, 4-ジクロロフェニル)-7-オキソ

硫酸 (5. 01 mL、94. 0 mmol) およびクロホルム (49. 6 mL、6. 20 E2 mmol) の混合物に、メチル2-ブロモ-4-(3, 4-ジクロロフェニル)-6-オキソ-5, 6-ジヒドロ-4H-シクロペンタ [b] チオフェン-5-カルボキシレート (5. 01 g、11. 9 mmol)、その後アジ化ナトリウム (3. 72 g、57. 2 mmol) を、15℃で激しく攪拌しながら、少量ずつ3時間に渡り添加した。添加後、混合物を室温で一晩攪拌した。反応物を水でクエンチし、重炭酸ナトリウムで塩基性化し、DCMで抽出した。DCM層をブラインで洗浄し、続いて重炭酸ナトリウム溶液およびブラインで洗浄し、乾燥し、蒸発させて、粗成生物を得、それをシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、オフホワイト固体の生成物 (2. 50 g、48. 2%) を得た。LCMS: (AA) ES+: 435、437、1H NMR (400 MHz、CDCl₃) δ 7. 43-7. 38 (m、1H)、7. 28 (d、J=2. 2 Hz、1H)、7. 00 (dd、J=8. 3、2. 2 Hz、1H)、6. 77 (s、1H)、5. 92 (t、J=9. 3 Hz、1H)、4. 67 (d、J=3. 3 Hz、1H)、4. 28 (t、J=3. 6 Hz、1H)、3. 76 (s、3H)。

10

【0440】

ステップ4：メチル6-アリル-2-ブロモ-4-(3, 4-ジクロロフェニル)-7-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボキシレートおよびメチル5-アリル-2-ブロモ-4-(3, 4-ジクロロフェニル)-7-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボキシレート

20

テトラヒドロフラン (19 mL、230 mmol) 中のメチル2-ブロモ-4-(3, 4-ジクロロフェニル)-7-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボキシレート (0. 320 g、0. 735 mmol) 溶液に、テトラヒドロフラン (0. 956 mL、11. 8 mmol) 中リチウムビス (トリメチルシリル) アミド (1. 103 mmol、1. 103 mmol) を、アルゴン下、-78℃で添加した。混合物を30分攪拌した後、臭化アリル (1. 27 mL、14. 7 mmol) を添加した。反応混合物を室温まで温め、3時間攪拌した。混合物を、飽和NH₄Clの添加によりクエンチし、次いでEtOAcで抽出した。有機層を分離し、乾燥し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、第1分画、メチル6-アリル-2-ブロモ-4-(3, 4-ジクロロフェニル)-7-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボキシレート (58 mg、16%) を白色固体として得た。LCMS: (AA) ES-: 474、476、1H NMR (400 MHz、CDCl₃) δ 7. 36 (dd、J=8. 3、4. 1 Hz、1H)、7. 17 (d、J=2. 1 Hz、1H)、6. 87 (dt、J=9. 8、4. 9 Hz、1H)、6. 79 (s、1H)、5. 36-5. 23 (m、1H)、5. 03-4. 93 (m、2H)、4. 71 (ddt、J=15. 2、5. 2、1. 4 Hz、1H)、4. 63 (s、1H)、4. 18 (d、J=1. 5 Hz、1H)、3. 74 (s、3H)、3. 46-3. 35 (m、1H)。

30

40

【0441】

第2分画、メチル5-アリル-2-ブロモ-4-(3, 4-ジクロロフェニル)-7-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボキシレート (119 mg、34%) を白色固体として得た。LCMS: (AA) ES+: 476、478、1H NMR (400 MHz、CDCl₃) δ 7. 35-7. 27 (m、1H)、7. 24 (d、J=2. 1 Hz、1H)、6. 96 (dd、J=8. 4、2. 2 Hz、1H)、6. 82 (s、1H)、6. 29 (s、1H)、5. 65 (ddt、J=17. 3、10. 1、7. 4 Hz、1H)、5. 14 (ddd、J=18. 2、13. 5、1. 2 Hz、2H)、4. 24 (d、J=14. 5 Hz、1H)、3. 58 (s、3H)

50

、2.75 (ddd、J = 61.1、13.6、7.4 Hz、2H)。

【0442】

ステップ5：メチル6-アリル-4-(3,4-ジクロロフェニル)-2-(モルホリン-4-イル)-7-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[2,3-c]ピリジン-5-カルボキシレート(化合物166)

メチル6-アリル-2-ブロモ-4-(3,4-ジクロロフェニル)-7-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[2,3-c]ピリジン-5-カルボキシレート(0.63g、1.3mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ニパラジウム(0)(64.7mg、0.0706mmol)、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン(80.7mg、0.139mmol)および炭酸セシウム(1.30g、3.98mmol)の混合物を、真空排気してアルゴンで満たし、その後1,4-ジオキサン(37mL)およびモルホリン(0.347mL、3.98mmol)を添加した。混合物を、密封したマイクロ波管中、100℃で10時間加熱した。混合物をシリカゲル上に乾燥充填し、クロマトグラフィーで精製して、白色固体の生成物(0.398g、62%)を得た。LCMS:(AA)ES+:481、483、1H NMR(400MHz、CDCl₃)δ7.35(d、J=8.3Hz、1H)、7.20(d、J=2.1Hz、1H)、6.92(ddd、J=8.3、2.1Hz、1H)、5.71(s、1H)、5.36-5.22(m、1H)、5.00-4.90(m、2H)、4.78(ddd、J=15.2、4.9Hz、1H)、4.55(s、1H)、4.12(t、J=3.0Hz、1H)、3.85-3.77(m、4H)、3.73(d、J=8.0Hz、3H)、3.42-3.31(m、1H)、3.18(ddd、J=12.0、7.1Hz、4H)。

【0443】

ステップ6：メチルrel-(4R,5R)-4-(3,4-ジクロロフェニル)-2-(モルホリン-4-イル)-7-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[2,3-c]ピリジン-5-カルボキシレート(化合物127)

1-プロパノール(9.0mL)中の、メチルrel-(4R,5R)-6-アリル-4-(3,4-ジクロロフェニル)-2-(モルホリン-4-イル)-7-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[2,3-c]ピリジン-5-カルボキシレート(0.344g、0.714mmol)および塩化ロジウム(III)(22.2mg、0.106mmol)混合物を、封管中、アルゴン下、120℃で50時間加熱した。反応混合物を蒸発させ、シリカゲルクロマトグラフィーで精製して、白色固体の生成物(0.278g、88%)を得た。LCMS:(AA)、ES+:441、443、1H NMR(400MHz、CDCl₃)δ7.38(d、J=8.3Hz、1H)、7.34-7.25(m、1H)、7.04(ddd、J=8.3、2.0Hz、1H)、5.68(s、1H)、5.57(s、1H)、4.59(d、J=2.9Hz、1H)、4.20-4.19(m、1H)、3.81-3.79(m、4H)、3.74(s、3H)、3.20-3.18(m、4H)。

【0444】

ステップ7：rel-(4R,5R)-4-(3,4-ジクロロフェニル)-2-(モルホリン-4-イル)-7-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[2,3-c]ピリジン-5-カルボン酸(化合物142)

テトラヒドロフラン(10.0mL)中メチルrel-(4R,5R)-4-(3,4-ジクロロフェニル)-2-(モルホリン-4-イル)-7-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[2,3-c]ピリジン-5-カルボキシレート(274.0mg、0.6208mmol)、および水(4.50g)中水酸化ナトリウム(4.50mmol、4.50mmol)の混合物を室温で攪拌した。4時間後、混合物を1NのHClにより酸性化し、純粋な生成物として、沈殿を収集した(0.250g、94%)。LCMS:(AA)、ES+:425、427。

【0445】

10

20

30

40

50

ステップ 8 : $\text{rel}-(4R, 5R)-4-(3, 4\text{-ジクロロフェニル})-2-(\text{モルホリン}-4\text{-イル})-7\text{-オキソ}-4, 5, 6, 7\text{-テトラヒドロチエノ}[2, 3\text{-c}]$ ピリジン-5-カルボキサミド

塩化メチレン (4 mL) 中の $\text{rel}-(4R, 5R)-4-(3, 4\text{-ジクロロフェニル})-2-(\text{モルホリン}-4\text{-イル})-7\text{-オキソ}-4, 5, 6, 7\text{-テトラヒドロチエノ}[2, 3\text{-c}]$ ピリジン-5-カルボン酸 (0.100 g、0.234 mmol)、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩 (0.090 g、0.47 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (0.072 g、0.47 mmol) 混合物に、水 (0.40 mL、4.7 mmol) 中の 33% 水酸化アンモニウム溶液を添加した。混合物を室温一晩攪拌した。混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。HPLC での最終精製により、白色固体の生成物を得た。LCMS : (AA)、ES+ : 426、428、1H NMR (400 MHz、DMSO) δ 7.58 (d、J = 8.3 Hz、1H)、7.53–7.47 (m、2H)、7.37 (d、J = 4.2 Hz、1H)、7.20 (s、1H)、7.10 (dd、J = 8.5、2.0 Hz、1H)、6.00 (s、1H)、4.52 (s、1H)、3.96 (dd、J = 4.3、2.2 Hz、1H)、3.73–3.63 (m、4H)、3.12 (d、J = 5.6 Hz、4H)。

10

【0446】

以下の表の化合物を、適切な出発物質から、実施例 37 に類似した方法で調製した。

【0447】

20

【表 2-2】

【表 2】

123	LC/MS : (AA) ES+406、408
125	LC/MS : (AA) ES+420、422
126	LC/MS : (FA) ES+393、395
132	LC/MS : (AA) ES+440、442、444
136	LC/MS : (FA) ES+436、438
153	LC/MS : (AA) ES+436、438
157	LC/MS : (AA) ES+406、408
162	LC/MS : (AA) ES+434、436
168	LC/MS : (AA) ES+404、406
170	LC/MS : (AA) ES+450、452
177	LC/MS : (FA) ES+450、452
197	LC/MS : (AA) ES+420、422
200	LC/MS : (AA) ES+450、452
203	LC/MS : (AA) ES+420、422
204	LC/MS : (AA) ES+436、438
212	LC/MS : (AA) ES+406、408

30

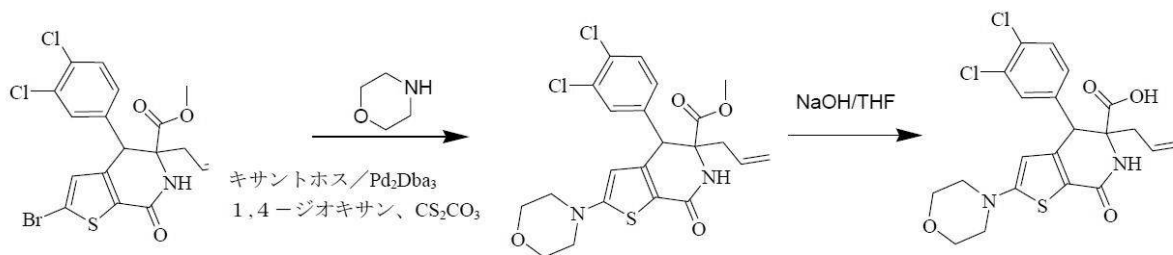
40

実施例 38 : 5-アリル-4-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-(モルホリン-4-イル)-7-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸 (化合物 196) の合成

50

【0448】
【化79-2】

【化79】



10

ステップ1：メチル5-アリル-4-(3,4-ジクロロフェニル)-2-(モルホリン-4-イル)-7-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[2,3-c]ピリジン-5-カルボキシレート（化合物154）

メチル5-アリル-2-ブromo-4-(3,4-ジクロロフェニル)-7-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[2,3-c]ピリジン-5-カルボキシレート（0.51g、1.1mmol）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ニパラジウム（0）（98.3mg、0.107mmol）、4,5-ビス（ジフェニルホスフィノ）-9,9-ジメチルキサンテン（124mg、0.215mmol）および炭酸セシウム（1.29g、3.97mmol）の混合物を、真空排気してアルゴンで満たし、その後1,4-ジオキサン（12mL）およびモルホリン（0.281mL、3.22mmol）を添加した。混合物を100℃で一晩加熱した。次いで混合物を真空中で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。HPLCでの最終精製により、白色固体の純粋な生成物を得た（0.136g、26%）。LCMS（AA）ES⁺：482、484。1H

20

NMR（400MHz、DMSO）δ7.55（d、J=8.4Hz、1H）、7.31（d、J=2.0Hz、1H）、7.22（s、1H）、7.07（dd、J=8.4、2.0Hz、1H）、5.98（s、1H）、5.70（dt、J=17.0、7.2Hz、1H）、5.06（t、J=13.4Hz、2H）、4.41（s、1H）、3.66（t、J=4.7Hz、4H）、3.41（s、3H）、3.19-3.05（m、4H）、2.68（ddd、J=31.0、13.9、7.4Hz、2H）。

30

【0449】

ステップ2：5-アリル-4-(3,4-ジクロロフェニル)-2-(モルホリン-4-イル)-7-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[2,3-c]ピリジン-5-カルボン酸

メチル5-アリル-4-(3,4-ジクロロフェニル)-2-(モルホリン-4-イル)-7-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[2,3-c]ピリジン-5-カルボキシレート（0.118g、0.245mmol）、メタノール（2.0mL）、テトラヒドロフラン（2.0mL）、および水（1.50mL、1.50mmol）中1.0Mの水酸化ナトリウム溶液の混合物を、室温で一晩撹拌した。追加のメタノール（2.0mL）および水（1.50mL、1.50mmol）中1.0Mの水酸化ナトリウムを添加した。混合物を、室温で2日間撹拌した。混合物を濃縮して、揮発性溶媒のほとんどを除去し、次いで1MのHClにより酸性化した。沈殿を収集し、空气中で乾燥して、粗成生物を得た。HPLCでの最終精製により、白色固体の純粋な生成物を得た（43.3mg、23%）。LCMS（FA）ES⁺：467、469。1H NMR（400MHz、DMSO）δ7.45（d、J=8.3Hz、1H）、7.38（s、1H）、7.25（brs、1H）、7.12（d、J=8.2Hz、1H）、6.50（s、1H）、6.04（s、1H）、5.74-5.63（m、1H）、4.99-4.89（m、2H）、4.18（s、1H）、3.68（brs、4H）、3.12（brs、4H）、2.54-2.50（m、2H、DMSOピークと重複）。

40

50

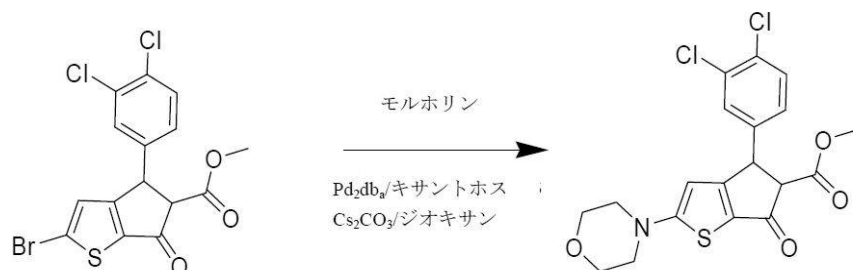
【0450】

実施例39：メチル4-(3,4-ジクロロフェニル)-2-(モルホリン-4-イル)-6-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-シクロペンタ[b]チオフェン-5-カルボキシレート(化合物139)の合成

【0451】

【化80-2】

【化80】



10

1,4-ジオキサン(5.96 mL)中の、メチル2-ブロモ-4-(3,4-ジクロロフェニル)-6-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-シクロペンタ[b]チオフェン-5-カルボキシレート(0.25 g、0.59 mmol)、モルホリン(0.26 g、2.94 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ニパラジウム(0)(26.9 mg、0.03 mmol)、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン(34.0 mg、0.06 mmol)および炭酸セシウム(0.58 g、1.76 mmol)混合物を、アルゴン下、80℃で3時間加熱した。温度を100℃まで上昇させ、一晚維持した。混合物をシリカゲル上に乾燥充填し、カラムクロマトグラフィー(12 gカートリッジ、ヘキサン~ヘキサン中60% EtOAcの勾配)、次いで分取HPLCにより精製し、白色固体の生成物を得た(0.8 mg、0.3%)。LCMS：(FA) ES+ 426、428、430。¹H NMR(400 MHz、CDCl₃) δ 7.37(d、J=8.0 Hz、1H)、7.24(d、J=2.1 Hz、1H)、6.99(dd、J=8.0、2.1 Hz、1H)、5.77(s、1H)、4.73(d、J=3.2 Hz、1H)、3.86-3.76(m、7H)、3.67(d、J=3.2 Hz、1H)、3.35-3.26(m、4H)。

20

30

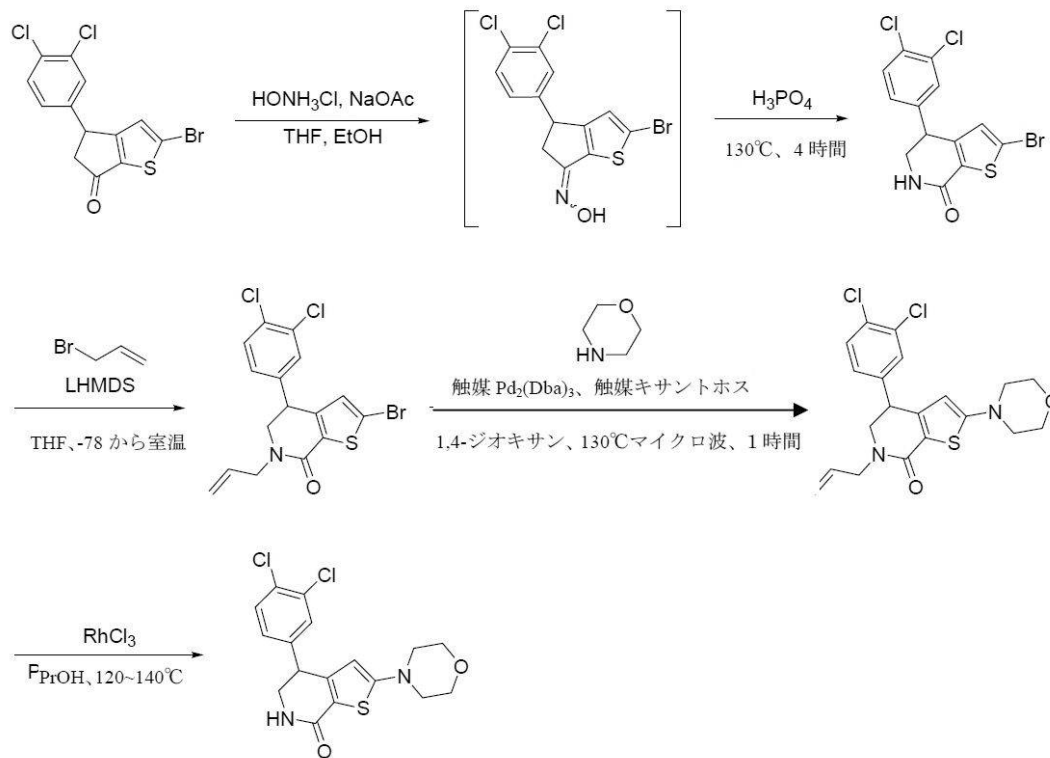
【0452】

実施例40：4-(3,4-ジクロロフェニル)-2-モルホリノ-5,6-ジヒドロチエノ[2,3-c]ピリジン-7(4H)-オン(化合物176)の合成

【0453】

【化 8 1 - 2】

【化 8 1】



10

20

ステップ 1：2-ブromo-4-(3,4-ジクロロフェニル)-5,6-ジヒドロチエノ[2,3-c]ピリジン-7(4H)-オンの調製

2-ブromo-4-(3,4-ジクロロフェニル)-4,5-ジヒドロ-6H-シクロペンタ[b]チオフェン-6-オン(0.65g、1.79mmol)を、テトラヒドロフラン(5.00mL、61.6mmol)およびエタノール(5.00mL、85.6mmol)中に溶解した。ヒドロキシルアミン塩酸塩(0.63g、9.02mmol)および酢酸ナトリウム(0.72g、8.77mmol)を添加し、得られた黄色の懸濁液を18時間攪拌した。重炭酸ナトリウム(10.0mL)の飽和水溶液を添加して、反応物をクエンチした。EtOAc(5.00mL)を添加し、混合物を30分間激しく攪拌した。有機層を分離し、水相をEtOAc(10.0mL x 3)で抽出した。1つにまとめた有機層を、無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。未精製の黄色の物質を、さらに精製することなく使用した。未精製の(6Z)-2-ブromo-4-(3,4-ジクロロフェニル)-N-ヒドロキシ-4,5-ジヒドロ-6H-シクロペンタ[b]チオフェン-6-イミンおよびポリリン酸(5.00g、20.8mmol)の混合物を、130℃まで加熱し、2.5時間攪拌した。黒色の反応物を周囲温度まで冷却し、水(10.0mL)で希釈した。混合物を、何回かに分けてK₂CO₃(15.0g)を添加することにより、pH 9まで塩基性化した。混合物をEtOAc(10.0mL x 3)で抽出し、1つにまとめた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。未精製の物質を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(24gカートリッジ、ヘキサン~ヘキサン中75% EtOAcの勾配)により精製し、褐色固体の生成物を得た(0.27g、36%、2段階)。LCMS(AA): ES⁻ 374、376、378、380。 ¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz): δ 7.91(b r s, 1H,), 7.61(d, J=8.0Hz 1H), 7.53(d, J=2.0Hz 1H), 7.16(dd, J=8.0, 2.0Hz 1H), 7.07(s, 1H,), 4.37(t, J=5.6Hz, 1H), 3.72(ddd, J=12.8, 5.6, 2.8Hz, 1H), 3.49(ddd, J=12.8, 5.6, 2.8Hz, 1H)。

30

40

【0454】

50

ステップ2：6-アリル-2-ブロモ-4-(3,4-ジクロロフェニル)-5,6-ジヒドロチエノ[2,3-c]ピリジン-7(4H)-オンの調製

無水テトラヒドロフラン(3.00 mL)中の2-ブロモ-4-(3,4-ジクロロフェニル)-5,6-ジヒドロチエノ[2,3-c]ピリジン-7(4H)-オン(0.27 g、0.72 mmol)溶液を、-78℃まで冷却した。テトラヒドロフラン(0.87 mL、0.87 mmol)中、1.0 Mのリチウムビス(トリメチルシリル)アミド溶液を滴加し、混合物を、-78℃で30分間攪拌した。臭化アリル(0.12 mL、1.44 mmol)をシリンジで滴加し、反応混合物をゆっくりと周囲温度まで温め、18時間攪拌し続けた。飽和塩化アンモニウム(2.00 mL)水溶液の添加により、反応物をクエンチし、EtOAc(10.0 mL x 3)で抽出した。1つにまとめた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。未精製の材料を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(24 gカートリッジ、ヘキサン~ヘキサン中50% EtOAcの勾配)により精製し、橙色油状の、所望の生成物を得た(0.29 g、87%)。LCMS (AA): ES+ 414、416、418、420. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 7.61 (d, J=8.4 Hz, 1H)、7.53 (d, J=2.4 Hz, 1H)、7.14 (dd, J=8.8, 2.4 Hz, 1H)、7.05 (s, 1H)、5.68-5.61 (m, 1H)、5.13-5.06 (m, 2H)、4.78 (t, J=6.4 Hz, 1H)、4.03-3.87 (m, 2H)、3.82 (dd, J=12.8, 6.4 Hz, 1H)、3.60 (dd, J=12.8, 6.4 Hz, 1H)。

10

【0455】

20

ステップ3：6-アリル-4-(3,4-ジクロロフェニル)-2-モルホリノ-5,6-ジヒドロチエノ[2,3-c]ピリジン-7(4H)-オンの調製

無水1,4-ジオキサン(2.00 mL)中の6-アリル-2-ブロモ-4-(3,4-ジクロロフェニル)-5,6-ジヒドロチエノ[2,3-c]ピリジン-7(4H)-オン(0.02 g、0.05 mmol)およびモルホリン(0.01 mL、0.14 mmol)溶液を、窒素下で10分間脱気した。炭酸セシウム(72.7 mg、0.22 mmol)および4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン(8.32 mg、0.01 mmol)を添加し、その後トリス(ジベンジリデンアセトン)ニパラジウム(0)(4.4 mg、0.0048 mmol)を添加した。反応混合物を、マイクロ波照射により、140℃まで1時間加熱した。反応物を周囲温度まで冷却し、重炭酸ナトリウム(10.0 mL)の飽和水溶液の添加によりクエンチし、EtOAc(10.0 mL x 3)で抽出した。1つにまとめた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。未精製の物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(4 gカートリッジ、ヘキサン~EtOAc 100%の勾配)により精製し、黄色油状の生成物(22.9 mg、68%)を得た。LCMS (AA): ES+ 423、425、427. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 7.59 (d, J=8.4 Hz, 1H)、7.49 (d, J=2.0 Hz, 1H)、7.16 (dd, J=8.4, 2.0 Hz, 1H)、5.83 (s, 1H)、5.66-5.59 (m, 1H)、5.09-5.05 (m, 2H)、4.30 (t, J=6.0 Hz, 1H)、3.99-3.84 (m, 2H)、3.75-3.68 (m, 5H)、3.70-3.45 (m, 1H)、3.13-3.10 (m, 4H)。

30

40

【0456】

ステップ4：4-(3,4-ジクロロフェニル)-2-モルホリノ-5,6-ジヒドロチエノ[2,3-c]ピリジン-7(4H)-オンの調製

1-プロパノール(10.0 mL、134 mmol)中の6-アリル-4-(3,4-ジクロロフェニル)-2-(モルホリン-4-イル)-5,6-ジヒドロチエノ[2,3-c]ピリジン-7(4H)-オン(0.26 g、0.60 mmol)溶液を、10分間脱気した。塩化ロジウム(III)(87.0 mg、0.41 mmol)を添加し、反応混合物を120℃まで加熱した。18時間後、塩化ロジウム(III)(59.6 mg)を添加し、混合物をさらに18時間攪拌した。反応物を周囲温度まで冷却し、重炭酸

50

ナトリウム（10.0 mL）の飽和水溶液の添加によりクエンチし、EtOAc（20.0 mL x 3）で抽出した。1つにまとめた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。未精製の物質を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（12 g カートリッジ、ヘキサン～100% EtOAcの勾配）により精製し、白色固体の純粋な生成物（114 mg、49%）を得た。精製されたラセミ混合物を、Chiralpak IA4.6 x 250 カラム上、70/15/15/01%のヘキサン/IPA/EtOH/DEAを、1.0 mL/分間で40分間使用して、エナンチオマーに分離した。ピーク1（13.8 mg、43.7%）を保持時間14.9分間で収集し、ピーク2（14.8 mg、46.9%）を保持時間21.5分間で収集し、それらはともに白色の固体であった。得られたエナンチオマーの絶対配置は不明である。LCMS（AA）：ES+383、385、387。¹H NMR（DMSO-d₆、400 MHz）：δ 7.59（d、J=8.4 Hz、1H）、7.48（d、J=2.4 Hz、1H）、7.35（br s、1H）、5.88（s、1H）、4.19（t、J=5.6 Hz、1H）、3.69–3.63（m、5H）、3.37（ddd、J=12.4、6.0、3.2 Hz、1H）、3.13–3.11（m、4H）。

【0457】

以下の表の化合物を、適切な出発物質から、実施例40に類似した方法で調製した。

【0458】

【表3-2】

【表3】

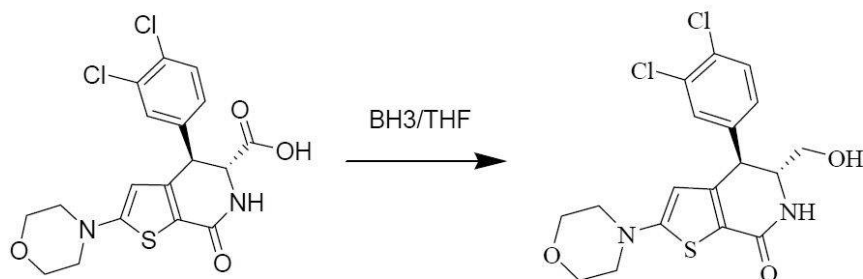
128	LC/MS：(AA) ES+349、351
208	LC/MS：(AA) ES+383、385、387
211	LC/MS：(AA) ES+349、351

実施例41：rel-（4R, 5R）-4-（3, 4-ジクロロフェニル）-5-（ヒドロキシメチル）-2-（モルホリン-4-イル）-5, 6-ジヒドロチエノ[2, 3-c]ピリジン-7（4H）-オン（化合物192）の合成

【0459】

【化82-2】

【化82】



rel-（4R, 5R）-4-（3, 4-ジクロロフェニル）-2-（モルホリン-4-イル）-7-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸（0.100 g、0.234 mmol）でフラスコを満たし、THF（1 M、2.34 mmol、2.34 mmol）中ボランを添加した。混合物を、室温で2時間攪拌した。反応混合物をメタノールの添加によりクエンチし、次いで分取HPLCを使用して精製し、白色固体の生成物（25.7 mg、26.3%）を得た。LCMS（AA）ES+：413.4、415.4、1H NMR（400 MHz、CDCl₃）δ 7.43（d、J=8.3 Hz、1H）、7.33（d、J=2.0 Hz、1H）、7.08（dd、J=8.2、2.1 Hz、1H）、5.82（s、1H）、5.47（s、1H

）、3.99（d、J=8.9 Hz、2H）、3.83-3.76（m、4H）、3.18-3.11（m、4H）。

【0460】

以下の表の化合物を、適切な出発物質から、実施例41に類似した方法で調製した。

【0461】

【表4-2】

【表4】

133	LC/MS：(AA) ES+379、381
-----	-----------------------

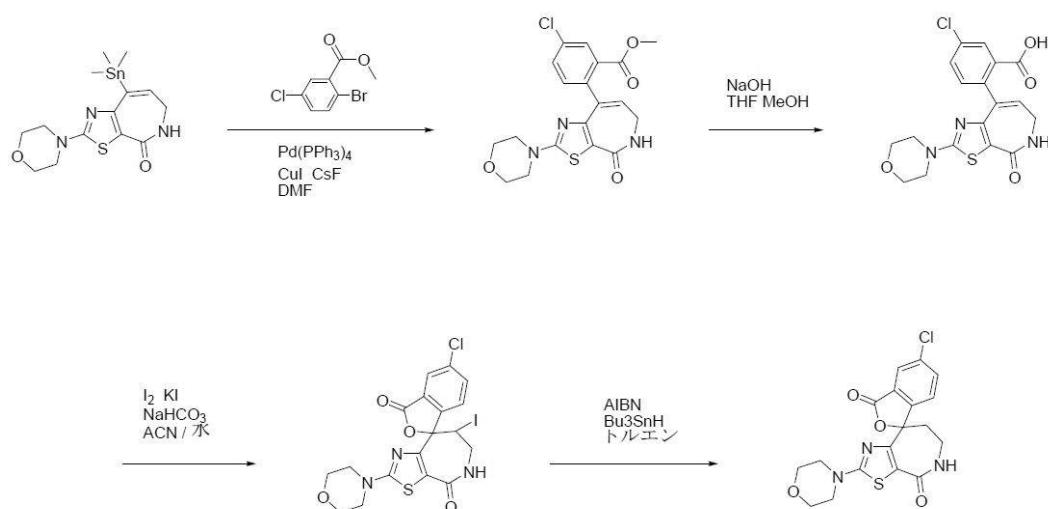
10

実施例42：5-クロロ-2'-（モルホリン-4-イル）-6'，7'-ジヒドロ-3H-スピロ[2-ベンゾフラン-1，8'-[1，3]チアゾロ[5，4-c]アゼピン]-3，4'（5'H）-ジオン（化合物172）の合成

【0462】

【化83-2】

【化83】



20

30

ステップ1：メチル5-クロロ-2-[2-(モルホリン-4-イル)-4-オキソ-5，6-ジヒドロ-4H-[1，3]チアゾロ[5，4-c]アゼピン-8-イル]ベンゾエート

DMF（3.74 mL）中の2-(モルホリン-4-イル)-8-(トリメチルスタニル)-5，6-ジヒドロ-4H-[1，3]チアゾロ[5，4-c]アゼピン-4-オン（0.160 g、0.386 mmol）およびメチル-2-プロモ-5-クロロベンゾエート（0.116 g、0.464 mmol）溶液を、アルゴンでパージし、次いでフッ化セシウム（0.205 g、1.35 mmol）、ヨウ化銅（I）（0.0184 g、0.0966 mmol）およびテトラキス（トリフェニルホスピン）パラジウム（0）（0.0446 g、0.0386 mmol）を添加した。混合物を80℃で2時間攪拌した。溶液を室温まで冷却し、次いで溶媒のうちのいくらかを蒸発させた。残渣をEAおよび水で希釈した。層を分離し、水層をEAでさらに2回抽出した。次いで1つにまとめた有機層を水およびブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。シリカゲル上のカラムクロマトグラフィー（24 g Analogixカラム、DCM～DCM中5% MeOHの勾配で20分間）を使用して残渣を精製し、生成物（0.129 g、80%）を得た。LCMS：(AA) ES+420、422. ¹H NMR（300 MHz、d₆-DMSO）δ：7.95（t、J=5.0 Hz、1H）、7.71-7.67（m、1H）、7.66-7.59（m、1H）、7.39（d、J=8.2 Hz、1H）、6.28（t、J=6.9 Hz、1H）、3.66-3.57（m、6H）、3.47（s、

40

50

3 H)、3.30-3.25 (m、4 H)。

【0463】

ステップ2: 5-クロロ-2-[2-(モルホリン-4-イル)-4-オキソ-5, 6-ジヒドロ-4 H-[1, 3]チアゾロ[5, 4-c]アゼピン-8-イル]安息香酸 THF (3.7 mL) および MeOH (1.2 mL) 中のメチル5-クロロ-2-[2-(モルホリン-4-イル)-4-オキソ-5, 6-ジヒドロ-4 H-[1, 3]チアゾロ[5, 4-c]アゼピン-8-イル]ベンゾエート (0.125 g、0.298 mmol) 溶液に、水 (3.66 mL、3.66 mmol) 中1 Mの水酸化ナトリウム溶液を添加した。溶液を室温で16時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣を水で希釈し、次いで pH 7に達するまで、1 Nの塩化水素水溶液を添加した。EAで2回抽出し、次いで1つにまとめた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して生成物 (0.100 g、83%) を得、それを次のステップで直接使用した。LCMS: (AA) ES+ 406、408。¹H NMR (400 MHz、d₆-DMSO) δ: 12.79 (s、1 H)、7.86 (t、J=4.9 Hz、1 H)、7.68 (d、J=2.4 Hz、1 H)、7.57 (dd、J=8.2、2.4 Hz、1 H)、7.32 (d、J=8.2 Hz、1 H)、6.21 (t、J=6.9 Hz、1 H)、3.65-3.55 (m、6 H)、3.30-3.26 (m、4 H)。

10

【0464】

ステップ3: 5-クロロ-7'-ヨード-2'-(モルホリン-4-イル)-6', 7'-ジヒドロ-3 H-スピロ[2-ベンゾフラン-1, 8'-[1, 3]チアゾロ[5, 4-c]アゼピン]-3, 4' (5' H)-ジオン

20

5-クロロ-2-[2-(モルホリン-4-イル)-4-オキソ-5, 6-ジヒドロ-4 H-[1, 3]チアゾロ[5, 4-c]アゼピン-8-イル]安息香酸 (0.0500 g、0.123 mmol) を、アセトニトリル (0.50 mL) および飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (2.5 mL) 中に溶解し、次いで水 (1.0 mL) 中のヨウ化カリウム (0.102 g、0.616 mmol) およびヨウ素 (0.0406 g、0.160 mmol) 溶液を滴加し、溶液を室温で16時間攪拌した。反応混合物をEAおよび15%のチオ硫酸ナトリウム水溶液で希釈し、混合物を20分間攪拌した。層を分離し、水層をEAでさらに2回抽出した。次いで、1つにまとめた有機層を水およびブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。シリカゲル上のカラムクロマトグラフィー (12 g

30

Analox カラム、DCM~DCM中60% EAの勾配で15分間) を使用して残渣を精製し、生成物 (0.0540 g、82%) を得た。LCMS: (AA) ES+ 532、534。¹H NMR (400 MHz、d₆-DMSO) δ: 8.44 (t、J=4.8 Hz、1 H)、8.07-7.90 (m、1 H)、7.92-7.72 (m、2 H)、5.12-4.91 (m、1 H)、3.93-3.81 (m、1 H)、3.77-3.65 (m、1 H)、3.61-3.48 (m、4 H)、3.23-3.08 (m、4 H)。

【0465】

ステップ4: 5-クロロ-2'-(モルホリン-4-イル)-6', 7'-ジヒドロ-3 H-スピロ[2-ベンゾフラン-1, 8'-[1, 3]チアゾロ[5, 4-c]アゼピン]-3, 4' (5' H)-ジオン

40

トルエン (2.0 mL) 中の5-クロロ-7'-ヨード-2'-(モルホリン-4-イル)-6', 7'-ジヒドロ-3 H-スピロ[2-ベンゾフラン-1, 8'-[1, 3]チアゾロ[5, 4-c]アゼピン]-3, 4' (5' H)-ジオン (0.0430 g、0.0809 mmol) および2, 2'-アゾビス-イソブチロニトリル (0.000664 g、0.00404 mmol) 溶液を、80℃で10分間加熱し、次いでトリ-*n*-ブチルスズ水素化物 (0.0644 mL、0.239 mmol) を滴加した。溶液を80℃で16時間攪拌した。LCMSおよびTLCにより、反応が不完全だったため、追加の2, 2'-アゾビス-イソブチロニトリル (2 mg) およびトリ-*n*-ブチルスズ水素化物 (0.050 mL) を添加し、80℃で4時間攪拌した。反応混合物室温まで冷却し

50

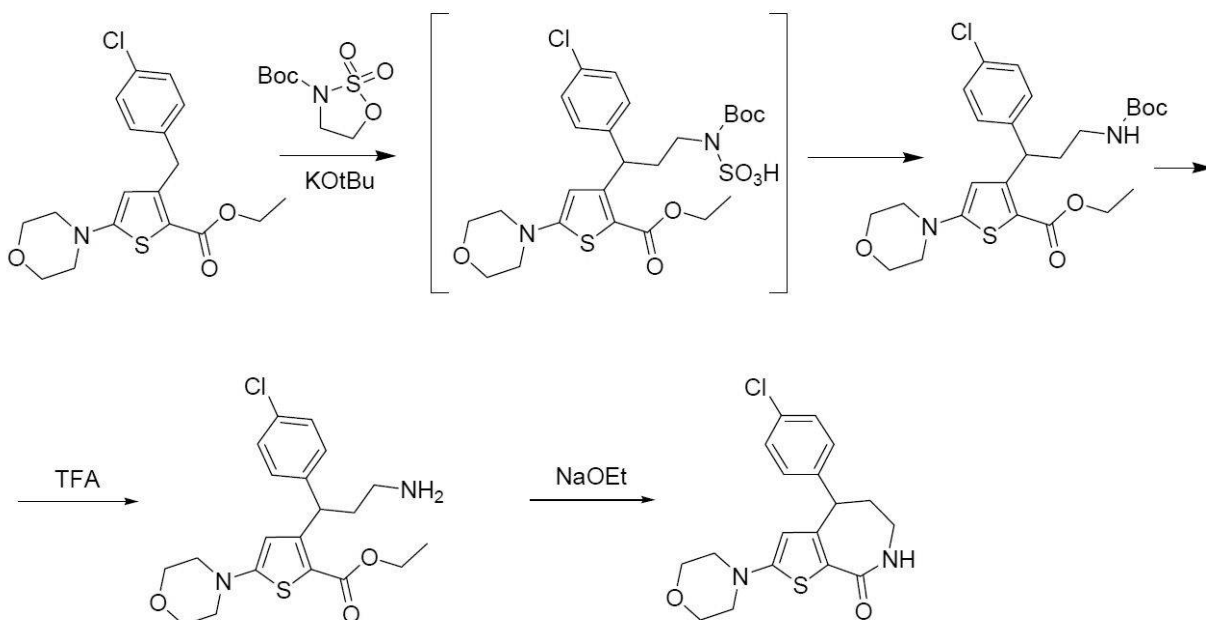
、溶媒を蒸発させた。残渣を分取HPLCにより精製し、生成物（0.0100g、31%）を得た。LCMS：（AA）ES+406、408。¹H NMR（400MHz、d₆-DMSO）δ：8.50-8.28（m、1H）、7.92（d、J=2.0Hz、1H）、7.78（dd、J=8.2、2.0Hz、1H）、7.64（d、J=8.2Hz、1H）、3.60-3.51（m、4H）、3.52-3.42（m、1H）、3.32（m、1H）、3.23-3.06（m、4H）、2.72-2.60（m、1H）、2.37-2.24（m、1H）。

【0466】

実施例43：4-（4-クロロフェニル）-2-（モルホリン-4-イル）-4,5,6,7-テトラヒドロ-8H-チエノ[2,3-c]アゼピン-8-オン（化合物201）の合成

【0467】

【化83-3】



ステップ1：エチル3-〔3-〔（tert-ブトキシカルボニル）アミノ〕-1-（4-クロロフェニル）プロピル〕-5-（モルホリン-4-イル）チオフェン-2-カルボキシレート

ガラス容器を、使用前に火炎乾燥した。N，N-ジメチルホルムアミド（16.0mL）およびテトラヒドロフラン（4.00mL）中のエチル3-（4-クロロベンジル）-5-モルホリン-4-イルチオフェン-2-カルボキシレート（0.872g、2.38mmol）溶液を、激しく攪拌しながら-78℃まで冷却した。溶液を高真空下で排気し、アルゴン（x4）でバージした。テトラヒドロフラン（2.62mL、2.62mmol）中1.00Mのナトリウムヘキサメチルジシラザンを添加した。溶液は、深紫色に変化した。混合物を、アルゴン下、-78℃で10分間攪拌した。N，N-ジメチルホルムアミド（4.00mL）中のtert-ブチル1,2,3-オキサチアゾリジン-3-カルボキシレート2,2-ジオキシド（1.06g、4.77mmol）溶液を、約1分間に渡り滴加した。溶液は浅紅色に変化し、次いで約1分間で、やや暗い緑色に変化した。15分間のうちに、反応物を0℃まで温め、次いで1時間のうちに室温まで温めた。室温で15分間攪拌した後、反応物をクエンチし、NH₄Cl飽和溶液とEtOAcの間に分配した。水層をEtOAcで（x2）抽出した。1つにまとめた有機層を、10%LiCl水溶液（x2）およびブラインで洗浄し、乾燥し、濃縮した。シリカゲルカラム上での精製（5%EtOAc／ヘキサン～25%EtOAc／ヘキサンの連続勾配で30分間）により、776mgの、エチル3-〔3-〔（tert-ブトキシカルボニル）アミノ〕-1-（4-クロロフェニル）プロピル〕-5-（モルホリン-4-イル）チオフェン

ー２－カルボキシレート（６４％）、および３０３ｍｇの未反応のエチル３－（４－クロロベンジル）ー５－モルホリンー４－イルチオフェンー２－カルボキシレート（収率３５％）を得た。LCMS：（AA）ES＋５１０、５１２；¹H NMR（４００MHz、CDCl₃）δ ７．２４－７．２１（s、４H）、５．８８－５．８２（s、１H）、５．２１－５．１１（t、J＝７．８Hz、１H）、５．０６－４．９４（s、１H）、４．３４－４．２２（qd、J＝７．１、２．８Hz、２H）、３．８３－３．７３（t、J＝４．９Hz、４H）、３．２９－３．１９（s、１H）、３．２２－３．１２（t、J＝４．９Hz、４H）、２．９９－２．８５（m、１H）、２．２５－２．１２（d、J＝６．６Hz、１H）、２．１２－２．０６（s、１H）、１．４７－１．４１（s、９H）、１．３６－１．３１（m、３H）。

10

【０４６８】

ステップ２：エチル３－〔３－アミノー１－（４－クロロフェニル）プロピル〕ー５－（モルホリンー４－イル）チオフェンー２－カルボキシレート・TFA

塩化メチレン（２０．０mL）中のエチル３－〔３－〔（tert-ブトキシカルボニル）アミノ〕ー１－（４－クロロフェニル）プロピル〕ー５－（モルホリンー４－イル）チオフェンー２－カルボキシレート（８２１mg、１．６１mmol）溶液に、トリフルオロ酢酸（２．００mL、２６．０mmol）を室温で添加した。溶液は暗色に変化した。１時間のうちに、溶液を濃縮した。紫色シロップ状の、エチル３－〔３－アミノー１－（４－クロロフェニル）プロピル〕ー５－（モルホリンー４－イル）チオフェンー２－カルボキシレート・TFA塩を単離し、さらに精製することなく使用した。LCMS：（AA）ES＋４０９、４１１；¹H NMR（４００MHz、CDCl₃）δ ７．５９（s、br、３H）、７．３３－７．２５（d、J＝８．５Hz、２H）、７．２３－７．１６（d、J＝８．５Hz、２H）、５．７１－５．６０（s、１H）、５．１９－５．０７（dd、J＝１１．３、４．８Hz、１H）、４．３８－４．２７（m、２H）、３．８８－３．８０（t、J＝４．９Hz、４H）、３．３４－３．２３（m、１H）、３．２２－３．１４（t、J＝４．９Hz、４H）、２．９９－２．８４（s、１H）、２．６０－２．４１（ddt、J＝１５．３、９．４、４．４Hz、１H）、２．４０－２．２３（td、J＝１１．０、４．３Hz、１H）、１．４３－１．３５（t、J＝７．１Hz、３H）。

20

【０４６９】

30

ステップ３：４－（４－クロロフェニル）ー２－（モルホリンー４－イル）ー４，５，６，７－テトラヒドロー８H－チエノ〔２，３－c〕アゼピンー８－オン

１００mLの丸底フラスコに、エタノール（１０．０mL）中のエチル３－〔３－アミノー１－（４－クロロフェニル）プロピル〕ー５－（モルホリンー４－イル）チオフェンー２－カルボキシレート・TFA（８４２mg、１．６１mmol）溶液および２１％のナトリウムエトキシド（２１：７９、ナトリウムエトキシド：エタノール、４．８１mL、１２．９mmol）を充填した。丸底フラスコに還流冷却器に備え付け、反応物を８０℃まで加熱した。３時間のうちに、溶液を冷却し、水とEtOAcの間に分配した。水層をEtOAc（x２）で抽出した。１つにまとめた有機層をブライン（x２）で洗浄し、乾燥し、濃縮して、黄色の固体を得た。シリカゲルカラム上の精製（CH₂Cl₂～８％MeOH／CH₂Cl₂の連続勾配）により、４２０mgの、黄色固体の４－（４－クロロフェニル）ー２－（モルホリンー４－イル）ー４，５，６，７－テトラヒドロー８H－チエノ〔２，３－c〕アゼピンー８－オン（収率７１．９％）を得た。LCMS：（AA）ES＋３６３、３６５；¹H NMR（４００MHz、DMSO-d₆）δ ７．８１－７．７１（s、１H）、７．４１－７．３２（m、２H）、７．１８－７．０９（m、２H）、５．６４－５．５５（s、１H）、４．３８－４．２７（dd、J＝７．９、５．１Hz、１H）、３．７０－３．５８（t、J＝４．９Hz、４H）、３．１４－３．０６（d、J＝４．３Hz、２H）、３．０６－２．９６（t、J＝４．９Hz、４H）、２．２４－２．１３（m、１H）、２．０３－１．９０（m、１H）。ラセミの４－（４－クロロフェニル）ー２－（モルホリンー４－イル）ー４，５，６，７－テトラヒドロー

40

50

8H-チエノ[2, 3-c]アゼピン-8-オン(0.42g)を、Chiralpak IA30x250mm5ミクロンカラム上、60/40/0.1のヘキサン-EtOH-DEA混合物および35mL/分の流量を使用して、エナンチオマーに分離した。ピーク1(195mg)を保持時間10~18分間で収集し、およびピーク2(208mg)を保持時間26.5~38.5分間で収集した。得られたエナンチオマーの絶対配置は不明である。

【0470】

以下の表の化合物を、適切な出発物質から、実施例43に類似した方法で調製した。

【0471】

【表5-2】

10

【表5】

116	LC/MS: (FA) ES+422、424
120	LC/MS: (AA) ES+410
131	LC/MS: (AA) ES+380
150	LC/MS: (FA) ES+388、390
155	LC/MS: (AA) ES+424、426
175	LC/MS: (AA) ES+379
188	LC/MS: (FA) ES+404
199	LC/MS: (FA) ES+422、424
201	LC/MS: (AA) ES+363、365
202	LC/MS: (AA) ES+410
209	LC/MS: (AA) ES+380

20

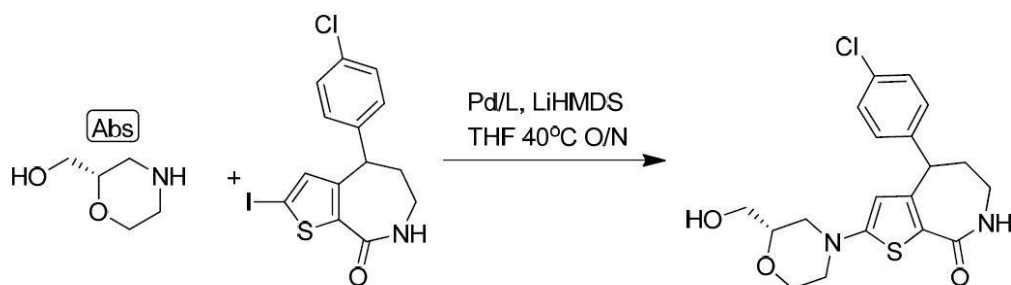
実施例44: 4-(4-クロロフェニル)-2-[2-(ヒドロキシメチル)モルホリン-4-イル]-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-8H-チエノ[2, 3-c]アゼピン-8-オン(化合物163)の合成

30

【0472】

【化84-2】

【化84】



40

ステップ1: 4-(4-クロロフェニル)-2-[2-(ヒドロキシメチル)モルホリン-4-イル]-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-8H-チエノ[2, 3-c]アゼピン-8-オン

ルホースパラジウム(RuPhospalladium)(II)フェネチルアミン塩化物(2.83mg、0.00388mmol)、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジ-*i*-プロポキシ-1, 1'-ビフェニル(1.81mg、0.00388mmol)、4-(4-クロロフェニル)-2-ヨード-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ

50

ー 8 H-チエノ [2, 3-c] アゼピン-8-オン (31.3 mg、0.0776 mmol)、(2S)-モルホリン-2-イルメタノール (16.0 mg、0.137 mmol)、およびテトラヒドロフラン (0.63 mL) を、攪拌バーを備えた丸底フラスコ中で混合した。フラスコを隔壁で密封し、次いで真空排気し、アルゴンを3回詰め替えた。この溶液に、テトラヒドロフラン (1.0 M、0.31 mL、0.31 mmol) 中のリチウムビス (トリメチルシリル) アミド) 溶液を添加した。密封した反応物を、40℃で19時間、激しく攪拌した。反応物を室温まで冷却し、生理食塩水中にクエンチし、EA中に抽出し、食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。未精製の油を、シリカゲル上のカラムクロマトグラフィー (24 g ISCOカラム、100% DCM~100% EAの勾配で50分間；未反応の出発物質および脱ハロゲン化した出発物質の溶出後、溶離剤を5% EA中MeOHに切り替えた) を使用して精製し、ジアステレオマーの混合物として、表題化合物 (4.8 mg、16%) を得た。LCMS: (FA) ES+ 393、395. ^1H NMR (400 MHz、DMSO) δ 7.78 (t、J = 4.6 Hz、1H)、7.38-7.35 (m、2H)、7.15-7.11 (m、2H)、5.59 (s、1H)、4.80-4.75 (m、1H)、4.34-4.31 (m、1H)、3.91-3.79 (m、1H)、3.61-3.35 (m、6H)、3.24 (d、J = 11.9 Hz、1H)、3.11-3.07 (m、2H)、2.81-2.69 (m、1H)、2.22-2.14 (m、1H)、2.02-1.88 (m、1H)。

10

【0473】

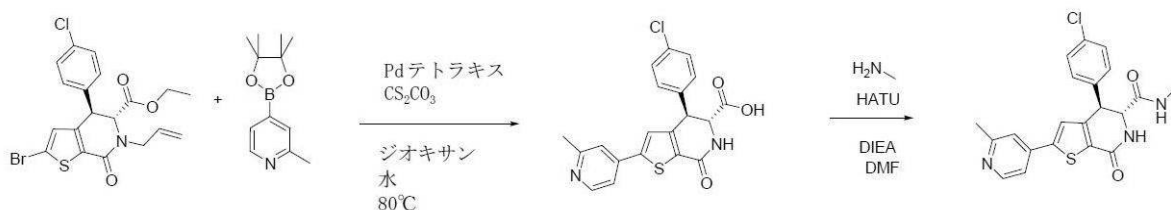
20

実施例45: rel- (4R, 5R)-4- (4-クロロフェニル)-N-メチル-2- (2-メチルピリジン-4-イル)-7-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボキサミド (化合物138) の合成

【0474】

【化85-2】

【化85】



30

ステップ1: rel- (4R, 5R)-4- (4-クロロフェニル)-2- (2-メチルピリジン-4-イル)-7-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸の調製

1, 4-ジオキサン (14.6 mL、187 mmol) および水 (1.9 mL、110 mmol) 中の、エチル rel- (4R, 5R)-6-アリル-2-ブromo-4- (4-クロロフェニル)-7-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボキシレート (505.0 mg、1.11 mmol) および2-メチル-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) ピリジン (486 mg、2.22 mmol) 溶液に、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (64.2 mg、0.055 mmol) および炭酸セシウム (1.08 g、3.33 mmol) を添加した。混合物を、80℃で16時間攪拌した。反応完了後、溶媒を蒸発させ、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、0~100% [(60/20/20/20) EA/ACN/MeOH/水]) /EAで溶出) により精製し、黄色固体の表題化合物 (428.7 mg、収率: 73%) を得た。LCMS: (AA) ES⁺、399/401. ^1H NMR (400 MHz、DMSO) δ 8.72 (d、J = 6.1 Hz、1H)、8.45 (d、J = 6.6 Hz、1H)、8.30 (d、J = 4.4 Hz、1H)、8.13 (s、1H)、8.02 (d、J = 8.8 Hz、1

40

50

H)、7.43 (t、J=10.0 Hz、2H)、7.21 (dd、J=2.4、7.7 Hz、3H)、4.98-4.59 (m、1H)、4.32 (d、J=2.9 Hz、1H)、2.69 (s、3H)。

【0475】

ステップ2: rel-(4R, 5R)-4-(4-クロロフェニル)-N-メチル-2-(2-メチルピリジン-4-イル)-7-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボキサミドの調製

N, N-ジメチルホルムアミド(4.28 mL、55.3 mmol)中の、rel-(4R, 5R)-4-(4-クロロフェニル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)-7-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸(326.0 mg、0.817 mmol)およびHATU(435.1 mg、1.144 mmol)混合物に、テトラヒドロフラン(1.64 mL、3.27 mmol)中のメチルアミン 2 M溶液を添加し、その後N, N-ジイソプロピルエチルアミン(0.427 mL、2.45 mmol)を添加した。混合物を、室温で16時間攪拌した。混合物を水(4 mL)で希釈し、沈殿を濾過した。水溶液をDCM(3 x 6 mL)で抽出した。固体ケーキおよびDCM層をまとめ、水(3 mL)およびブライン(3 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発させた。得られた残渣を、分取HPLCにより精製し、白色固体表題化合物(140 mg)を得、次いで、キラル分取HPLCにより、ラセミ混合物を分離し、ピーク1の白色固体として、30.6 mg(収率9.0%)を得た。LCMS: (FA) ES⁺、412/414。¹H NMR(400 MHz、DMSO) δ 8.46 (d、J=5.3 Hz、1H)、8.16 (d、J=4.4 Hz、1H)、7.94 (d、J=4.2 Hz、1H)、7.62 (s、1H)、7.55 (s、1H)、7.49-7.37 (m、3H)、7.25 (d、J=8.5 Hz、2H)、4.66 (d、J=1.6 Hz、1H)、4.14 (dd、J=4.2、2.3 Hz、1H)、2.59 (d、J=4.5 Hz、3H)。ピーク2の白色固体として、37.0 mg(収率11%)。LCMS: (FA) ES⁺、412。¹H NMR(400 MHz、DMSO) δ 8.46 (d、J=5.2 Hz、1H)、8.16 (d、J=4.4 Hz、1H)、7.95 (d、J=4.3 Hz、1H)、7.62 (s、1H)、7.55 (s、1H)、7.50-7.35 (m、3H)、7.25 (d、J=8.5 Hz、2H)、4.66 (d、J=1.8 Hz、1H)、4.14 (dd、J=4.3、2.3 Hz、1H)、2.59 (d、J=4.5 Hz、3H)。

【0476】

以下の表の化合物を、適切な出発物質から、実施例45に類似した方法で調製した。

【0477】

【表6-2】

【表6】

121	LC/MS: (FA) ES+403、405
160	LC/MS: (FA) ES+398、400
206	LC/MS: (FA) ES+398、400
207	LC/MS: (FA) ES+403、405

実施例46: 3-ブロモ-4-(4-クロロフェニル)-2-(モルホリン-4-イル)-5, 6-ジヒドロチエノ[2, 3-c]ピリジン-7(4H)-オン(化合物181)の合成

【0478】

10

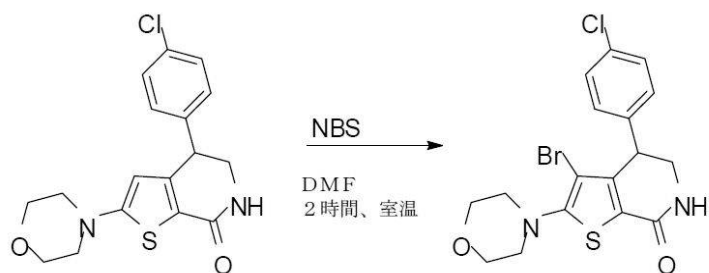
20

30

40

【化 8 6 - 2】

【化 8 6】



10

ステップ 1：3-ブromo-4-(4-クロロフェニル)-2-(モルホリン-4-イル)-5,6-ジヒドロチエノ[2,3-c]ピリジン-7(4H)-オン

DMF (8.9 mL、110 mmol) 中の、4-(4-クロロフェニル)-2-(モルホリン-4-イル)-5,6-ジヒドロチエノ[2,3-c]ピリジン-7(4H)-オン (0.478 g、1.37 mmol、絶対配置が未知である単一のエナンチオマー) 溶液に、N-ブロモスクシンイミド (0.2561 g、1.439 mmol) を添加し、混合物を室温で2時間攪拌した。反応物を10%チオ硫酸ナトリウム水溶液 (30 mL) の添加によりクエンチし、次いで、固体の完全な溶解を促進するための超音波処理とともに、EtOAc (100 mL) および水 (10 mL) で希釈した。層を分離し、水層を EtOAc (50 mL) で1回抽出した。1つにまとめた有機層をブラインで (10 mL) 1回洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。未精製の残渣をセライト (15 mL) に吸着させ、シリカゲルカラム上に乾燥充填した。次いでカラムクロマトグラフィー (溶出剤：0~100% EtOAc：ヘキサン) により、3-ブromo-4-(4-クロロフェニル)-2-(モルホリン-4-イル)-5,6-ジヒドロチエノ[2,3-c]ピリジン-7(4H)-オン (526 mg、90%) を得た。LCMS：(FA) ES+ 427、429、431。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) δ：7.26 (d、J=8.3 Hz、2H)、7.07 (d、J=8.3 Hz、2H)、5.41 (d、J=4.1 Hz、1H)、4.20-4.06 (m、2H)、3.87 (dd、J=4.6、4.6 Hz、4H)、3.52 (dt、J=14.4、3.9 Hz、1H)、3.35-3.24 (m、2H)、3.24-3.10 (m、2H)。

20

30

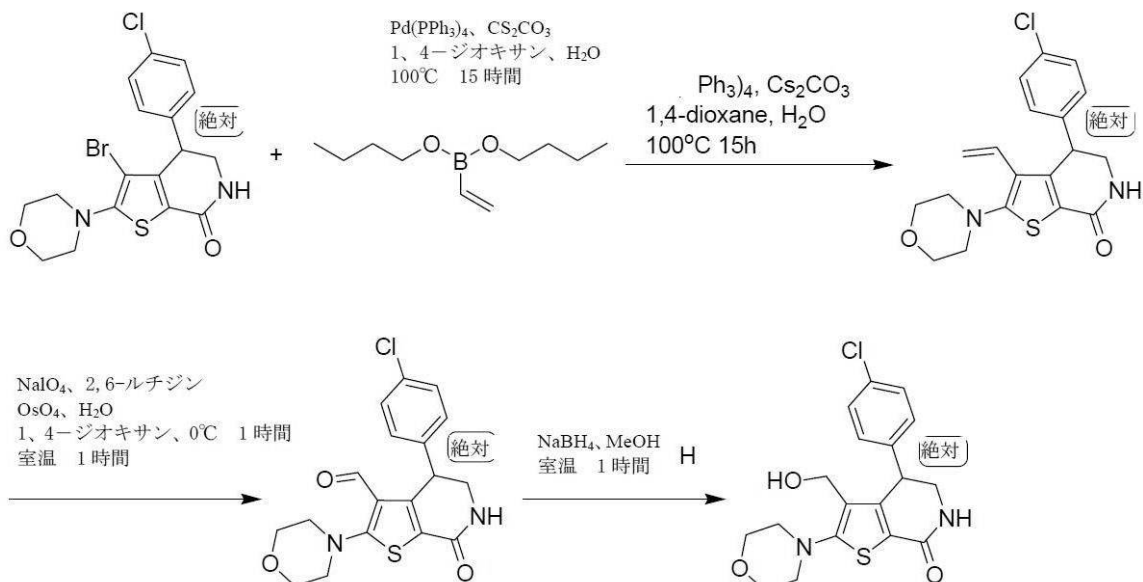
【0479】

実施例 47：4-(4-クロロフェニル)-3-(ヒドロキシメチル)-2-(モルホリン-4-イル)-5,6-ジヒドロチエノ[2,3-c]ピリジン-7(4H)-オン (化合物 178) の合成

【0480】

【化 87-2】

【化 87】



10

20

ステップ 1：4-（4-クロロフェニル）-2-（モルホリン-4-イル）-3-ビニル-5,6-ジヒドロチエノ[2,3-c]ピリジン-7（4H）-オン（化合物 143）

20 mL のマイクロ波バイアル中で、3-ブromo-4-（4-クロロフェニル）-2-（モルホリン-4-イル）-5,6-ジヒドロチエノ[2,3-c]ピリジン-7（4H）-オン（493.0 mg、1.152 mmol、絶対配置が未知である単一のエナンチオマー）、炭酸二セシウム（1.13 g、3.46 mmol）、1,4-ジオキサン（4.0 mL、51 mmol）、水（1.41 mL、78.4 mmol）およびビニル硼酸ジブチルエステル（381 μ L、1.73 mmol）混合物を、混合物に10分間アルゴンを通気することにより、脱気した。テトラキス（トリフェニルホスフィン）-パラジウム（0）（66.6 mg、0.0576 mmol）を添加し、バイアルを密封し、反応物を100°Cで15時間加熱した。反応物を室温まで冷却し、水で希釈し、EAで2回抽出した。あわせた有機物をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。未精製の材料を、セライト上に乾燥充填し、シリカゲル上のカラムクロマトグラフィー（40 g ISCOカラム、100%ヘキサン～100%EAの勾配で60分間）を使用して精製し、表題化合物（264 mgの黄色固体、61%）を得た。この材料50 mgのHPLCによる最終精製により、30 mgの白色固体の純粋な生成物を得た。LCMS：（FA）ES+375、377。¹H NMR（400 MHz、DMSO） δ 7.48（d、J=4.6 Hz、1H）、7.42-7.32（m、2H）、7.09-7.00（m、2H）、6.38（dd、J=18.0、11.8 Hz、1H）、5.37（dd、J=18.0、1.7 Hz、1H）、5.17（dd、J=11.8、1.6 Hz、1H）、4.36（d、J=4.3 Hz、1H）、3.90（dd、J=12.8、5.0 Hz、1H）、3.76-3.69（m、4H）、3.29（dd、J=11.7、5.1 Hz、1H）、3.05-3.00（m、2H）、2.99-2.92（m、2H）。

30

40

【0481】

ステップ 2：4-（4-クロロフェニル）-2-（モルホリン-4-イル）-7-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[2,3-c]ピリジン-3-カルバルデヒド（化合物 193）

1,4-ジオキサン（8.46 mL）および水（2.12 mL、117 mmol）中の

50

、4-(4-クロロフェニル)-2-(モルホリン-4-イル)-3-ビニル-5,6-ジヒドロチエノ[2,3-c]ピリジン-7(4H)-オン(209.0mg、0.5575mmol、絶対配置が未知である単一のエナンチオマー)懸濁液を0℃まで冷却した。混合物に、メタ過ヨウ素酸ナトリウム(0.477g、2.23mmol)、2,6-ルチジン(0.258mL、2.23mmol)、および水(68.1μL、0.0112mmol)中の4%四酸化オスミウム溶液を添加した。反応物を、0℃で1時間、激しく攪拌した。1時間後、氷水浴を除去し、反応物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を、セライトパッドを通して濾過し、パッドをEtOAcで洗浄した。濾液を1NのHCl(x2)、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、真空中で濃縮した。未精製の混合物を、シリカゲル上のカラムクロマトグラフィー(40g ISCOカラム、100%ヘキサン~100%EAの連続勾配で60分間)を使用して精製し、表題化合物(176mgの橙色の油、84%)を得た。HPLCによる、この材料26mgの最終精製により、16mgの白色固体の純粋な生成物を得た。LCMS:(FA)ES+377、379. 1H NMR(400MHz、DMSO)δ9.52(s、1H)、7.59(d、J=4.5Hz、1H)、7.39-7.34(m、2H)、7.10-7.05(m、2H)、4.67(d、J=4.4Hz、1H)、3.92(dd、J=12.9、5.1Hz、1H)、3.81-3.70(m、4H)、3.47-3.36(m、2H)、3.36-3.26(m、3H H₂Oピークと重複)。

10

【0482】

ステップ3: 4-(4-クロロフェニル)-3-(ヒドロキシメチル)-2-(モルホリン-4-イル)-5,6-ジヒドロチエノ[2,3-c]ピリジン-7(4H)-オンメタノール(1.30mL、32.0mmol)中の、4-(4-クロロフェニル)-2-(モルホリン-4-イル)-7-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[2,3-c]ピリジン-3-カルバルデヒド(52.4mg、0.139mmol、絶対配置が未知である単一のエナンチオマー)溶液に、水素化ホウ素ナトリウム(10.5mg、0.278mmol)を何回かに分けて添加した。反応混合物を室温で1.5時間攪拌し、次いで1MのHCl水溶液の添加により、注意深くクエンチし、pHを約3~4に下げた。混合物をEAで2回抽出し、抽出物をまとめ、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。HPLCでの精製により、白色固体の表題化合物(33mg、62%)を得た。LCMS:(FA)ES+379、381. 1H NMR(400MHz、DMSO)δ7.41(d、J=4.4Hz、1H)、7.38-7.33(m、2H)、7.03-7.01(m、2H)、4.97(t、J=4.9Hz、1H)、4.36(d、J=4.5Hz、1H)、4.19(dd、J=11.9、5.4Hz、1H)、3.91-3.82(m、2H)、3.78-3.66(m、4H)、3.31-3.25(m、1H)、3.20-3.12(m、2H)、3.00-2.92(m、2H)。

20

30

【0483】

実施例48: 4-(4-クロロフェニル)-2-(モルホリン-4-イル)-3-(フェニルエチニル)-5,6-ジヒドロチエノ[2,3-c]ピリジン-7(4H)-オン(化合物137)の合成

40

【0484】

【化 88-2】

【化 88】



10

ステップ 1：4-（4-クロロフェニル）-2-（モルホリン-4-イル）-3-（フェニルエチニル）-5,6-ジヒドロチエノ[2,3-c]ピリジン-7（4H）-オン
10-mL のマイクロ波バイアル中で、N,N-ジメチルホルムアミド（0.750 mL）中の 3-ブromo-4-（4-クロロフェニル）-2-（モルホリン-4-イル）-5,6-ジヒドロチエノ[2,3-c]ピリジン-7（4H）-オン（69.5 mg、0.162 mmol、絶対配置が未知である単一のエナンチオマー）、炭酸セシウム（0.146 g、0.448 mmol）およびフェニルアセチレン（0.107 mL、0.975 mmol）懸濁液を、5～10 分間アルゴンバルーンで通気することにより脱気し、次いで 2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリ-*i*-プロピル-1,1'-ビフェニル（12.6 mg、0.0265 mmol）およびビス（アセトニトリル）パラジウム（II）塩化物（2.11 mg、0.00812 mmol）を添加した。バイアルを密封し、混合物を、50℃で 16 時間加熱した。反応物を室温まで冷却し、同量の先の反応物と混合した。反応物を、EA とともに分液漏斗に移した。水を添加し、層を分離した。水層を EA で抽出した。有機層をまとめ、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。未精製の混合物を、シリカゲル上のカラムクロマトグラフィー（40 g ISCO カラム、100%ヘキサン～100%EtOAc の勾配で 60 分間）を使用して精製し、不純な生成物（51 mg）を得た。HPLC での最終精製により、オフホワイト固体の表題生成物（10 mg、7%）を得た。LCMS：（FA）ES+449、451。1H NMR（400 MHz、DMSO）δ 7.47（d、J=4.2 Hz、1H）、7.40-7.32（m、5H）、7.27-7.23（m、2H）、7.21-7.17（m、2H）、4.31-4.29（m、1H）、3.91（dd、J=12.9、5.6 Hz、1H）、3.79-3.76（m、4H）、3.57-3.52（m、2H）、3.49-3.44（m、2H）、3.30-3.27（m、1H）。

20

30

【0485】

以下の表の化合物を、適切な出発物質から、実施例 48 に類似した方法で調製した。

【0486】

【表 7】

【表 7】

40

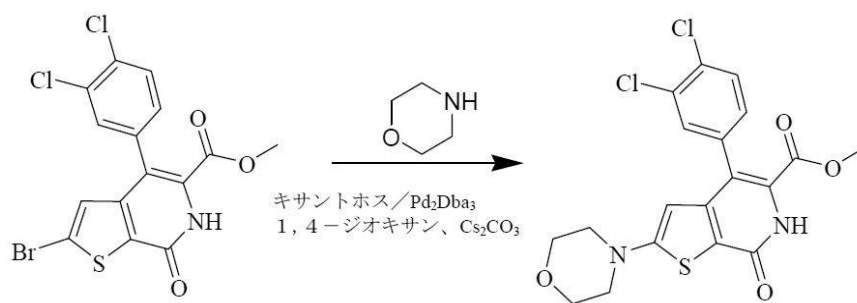
122	LC/MS：（FA）ES+450、452
130	LC/MS：（FA）ES+430、432

実施例 49：メチル 4-（3,4-ジクロロフェニル）-2-（モルホリン-4-イル）-7-オキソ-6,7-ジヒドロチエノ[2,3-c]ピリジン-5-カルボキシレート（化合物 184）の合成

【0487】

【化 89-2】

【化 89】



10

1,4-ジオキサン (3.0 mL、38 mmol) 中の、メチル 2-ブromo-4-(3,4-ジクロロフェニル)-7-オキソ-6,7-ジヒドロチエノ[2,3-c]ピリジン-5-カルボキシレート (0.081 g、0.19 mmol)、モルホリン (0.0489 g、0.561 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ニパラジウム (0.171 mg、0.0187 mmol)、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン (21.6 mg、0.0374 mmol) および炭酸セシウム (183 mg、0.561 mmol) 混合物を、マイクロ波照射により、140℃まで20分間加熱し、次いで150℃までさらに90分間加熱した。混合物を濃縮し、クロマトグラフィー、次いで分取HPLCにより精製して、白色固体の生成物 (5.3 mg、6.4%) を得た。LCMS (FA) ES+: 439.4、441.4。¹H NMR (400 MHz、DMSO) δ 11.30 (s、1H)、7.67 (d、J=8.3 Hz、1H)、7.54 (d、J=1.9 Hz、1H)、7.25 (dd、J=8.2、2.0 Hz、1H)、5.76 (s、1H)、4.09 (d、J=5.1 Hz、2H)、3.76-3.63 (m、4H)、3.59 (s、3H)、3.23-3.06 (m、4H)。

20

【0488】

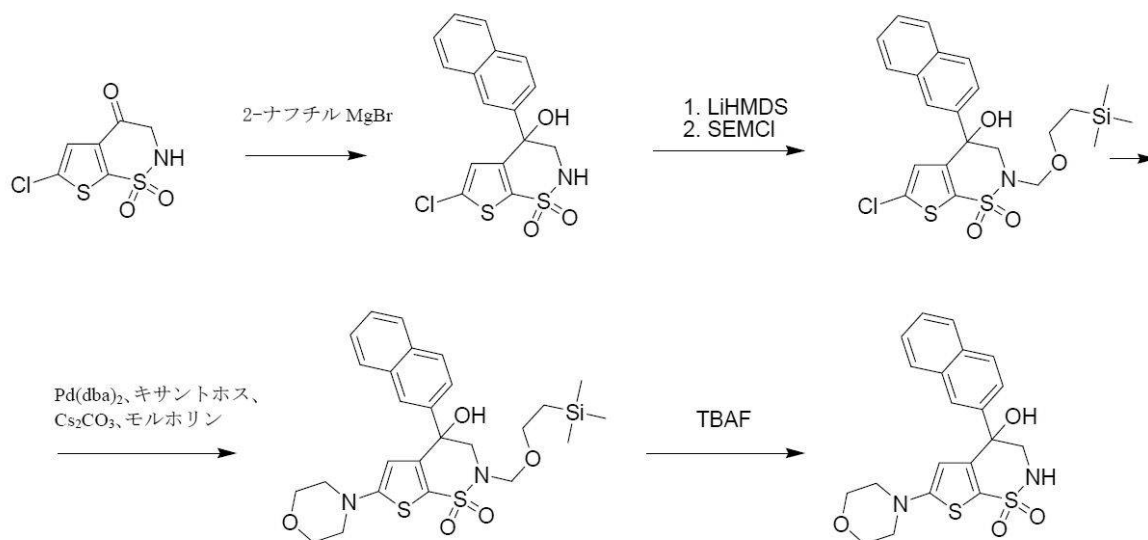
実施例 50: 6-(モルホリン-4-イル)-4-(2-ナフチル)-2-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-3,4-ジヒドロ-2H-チエノ[3,2-e][1,2]チアジン-4-オール 1,1-ジオキシド (化合物 144) の合成

【0489】

30

【化 90-2】

【化 90】



40

ステップ 1: 6-クロロ-4-(2-ナフチル)-3,4-ジヒドロ-2H-チエノ[3,2-e][1,2]チアジン-4-オール 1,1-ジオキシド

6-クロロ-2,3-ジヒドロ-4H-チエノ[3,2-e][1,2]チアジン-4

50

ーオン1, 1-ジオキシド (0.800 g、3.36 mmol) を、THF (30 mL) 中に溶解し、2-ナフチルマグネシウム臭化物 (THF 中 0.5 M、33.6 mL、16.8 mmol) を添加した。溶液を室温で一晩攪拌した。反応物を MeOH (20 mL) の添加によりクエンチし、蒸発させた。残渣をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー (80 g Analogix カラム、ヘキサン中 10% EA ~ ヘキサン中 40% EA の勾配で 20 分間) を使用して精製し、表題化合物 (235 mg、18%) を得た。LCMS (FA) ES-: 364、366。¹H NMR (400 MHz、DMSO) δ 8.46–8.42 (m、1H)、7.97–7.89 (m、4H)、7.55–7.52 (m、2H)、7.35–7.32 (m、1H)、6.74 (s、1H)、6.63 (s、1H)、3.90–3.84 (m、1H)、3.69–3.64 (m、1H)。

10

【0490】

ステップ2: 6-クロロ-4-(2-ナフチル)-2-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-3, 4-ジヒドロ-2H-チエノ[3, 2-e][1, 2]チアジン-4-オール1, 1-ジオキシド

THF (5.2 mL) 中の 6-クロロ-4-(2-ナフチル)-3, 4-ジヒドロ-2H-チエノ[3, 2-e][1, 2]チアジン-4-オール1, 1-ジオキシド (0.235 g、0.642 mmol) 溶液に、-78℃で、THF (0.771 mL、0.771 mmol) 中 1.00 M のリチウムヘキサメチルジシラジドを添加した。反応混合物を -78℃で 30 分間攪拌し、[β-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル塩化物 (0.341 mL、1.93 mmol) を同じ温度で添加した。混合物を 1 時間 -78℃で攪拌し、室温まで昇温させた。室温で 30 分間攪拌した後、混合物を飽和 NH₄Cl によりクエンチし、EA で抽出し、乾燥し、蒸発させた。Isco シリカゲルクロマトグラフィー (24 g カートリッジ、固体充填を使用する、0~30% のヘキサン中 EA) により残渣を精製し、表題化合物 (0.140 g、42%) を得た。LCMS (FA) ES-: 494、496。¹H NMR (400 MHz、DMSO) δ 7.95–7.92 (m、4H)、7.55–7.52 (m、2H)、7.32–7.29 (m、1H)、6.77 (s、1H)、6.74 (s、1H)、4.91 (d、1H)、4.64 (d、1H)、4.20 (d、1H)、3.95 (d、1H)、3.52–3.47 (m、2H)、0.85–0.76 (m、2H)、-0.05 (s、9H)。

20

【0491】

ステップ3: 6-(モルホリン-4-イル)-4-(2-ナフチル)-2-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-3, 4-ジヒドロ-2H-チエノ[3, 2-e][1, 2]チアジン-4-オール1, 1-ジオキシド

5 mL のマイクロ波バイアルに、6-クロロ-4-(2-ナフチル)-2-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-3, 4-ジヒドロ-2H-チエノ[3, 2-e][1, 2]チアジン-4-オール1, 1-ジオキシド (0.140 g、0.282 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ニパラジウム(0) (0.0129 g、0.0141 mmol)、4, 5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9, 9-ジメチルキサンテン (0.0163 g、0.0282 mmol) および炭酸セシウム (0.2758 g、0.8466 mmol) を充填した。バイアルにアルゴンおよび 1, 4-ジオキサラン (4.4 mL) を流し、モルホリン (0.0738 mL、0.847 mmol) を添加した。反応混合物を密封し、マイクロ波照射で、140℃まで 1 時間加熱した。溶媒を蒸発させ、残渣をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー (24 g Analogix カラム、ヘキサン ~ ヘキサン中 50% EA の勾配で 20 分間) を使用して精製し、表題化合物 (0.030 g、18%) を得た。LCMS (FA) ES+: 547。¹H NMR (400 MHz、DMSO) δ 7.94–7.88 (m、4H)、7.53–7.51 (m、2H)、7.30–7.27 (m、1H)、6.50 (s、1H)、5.69 (s、1H)、4.87 (d、1H)、4.53 (d、1H)、4.11 (d、1H)、3.87 (d、1H)、3.64–3.61 (m、4H)、3.50–3.45 (m、2H)、3.06–3.03 (m、4H)、0.79–0.74 (m、2H)、-0.06 (s、9H)。

30

40

50

【0492】

ステップ4：6-（モルホリン-4-イル）-4-（2-ナフチル）-3,4-ジヒドロ-2H-チエノ[3,2-e][1,2]チアジン-4-オール1,1-ジオキシド

6-（モルホリン-4-イル）-4-（2-ナフチル）-2-〔〔2-（トリメチルシリル）エトキシ〕メチル〕-3,4-ジヒドロ-2H-チエノ[3,2-e][1,2]チアジン-4-オール1,1-ジオキシド（0.030g、0.055mmol）をTHF（2.0mL）中に溶解し、THF（0.549mL、0.549mmol）中1.00Mのフッ化テトラ-n-ブチルアンモニウムを添加した。溶液を40℃で一晩攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（12g シリカゲルカラム、ヘキサン中20%EA～100%EAの勾配で15分間）を使用して精製し、生成物（14mg、55%）を得た。LCMS（FA）ES⁺：417。¹H NMR（400MHz、CD₃OD）δ7.94（s、1H）、7.86-7.83（m、3H）、7.50-7.47（m、2H）、7.39-7.36（m、1H）、5.66（s、1H）、5.48（s、1H）、3.96（d、1H）、3.73-3.70（m、4H）、3.62（d、1H）、3.09-3.05（m、4H）。

10

【0493】

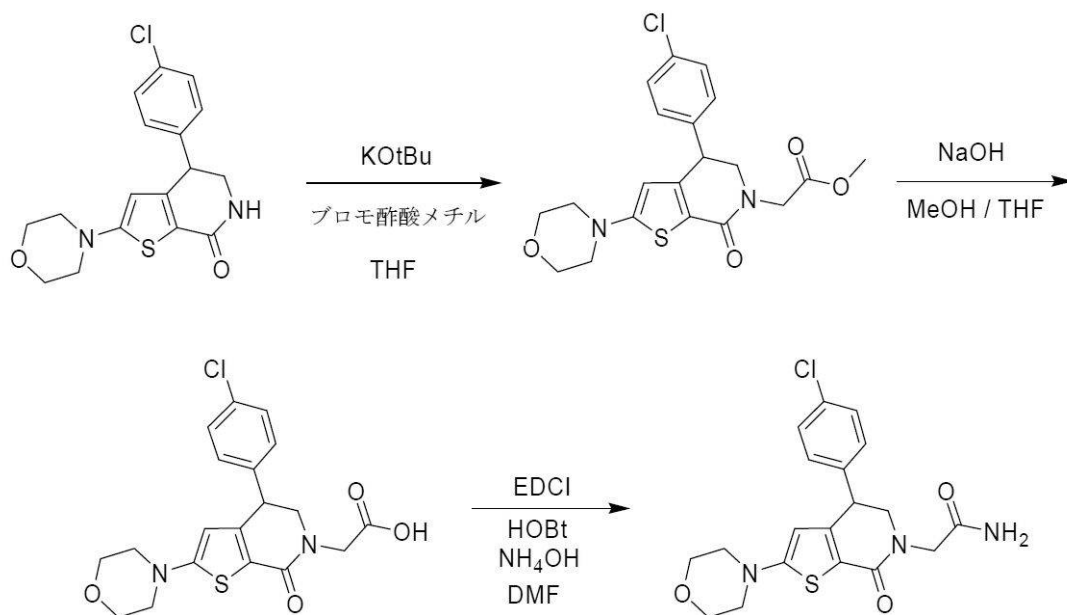
実施例51：2-（4-（4-クロロフェニル）-2-モルホリノ-7-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[2,3-c]ピリジン-6（7H）-イル）酢酸（化合物213）および2-（4-（4-クロロフェニル）-2-モルホリノ-7-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[2,3-c]ピリジン-6（7H）-イル）アセトアミド（化合物214）の合成

20

【0494】

【化91-2】

【化91】



30

40

ステップ1：メチル2-（4-（4-クロロフェニル）-2-モルホリノ-7-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[2,3-c]ピリジン-6（7H）-イル）アセタートの調製

氷浴中の、THF（7.0mL）中4-（4-クロロフェニル）-2-モルホリノ-5,6-ジヒドロチエノ[2,3-c]ピリジン-7（4H）-オン（451mg、1.29mmol）混合物に、THF（1.42mL、1.42mmol）中1.00Mのカリウムt-ブトキシドを添加し、得られた溶液を氷浴中で30分間攪拌した。メチルプロモアセタート（184μL、1.94mmol）を添加し、溶液を氷浴中で1時間攪拌した

50

。飽和NH₄Cl（10 mL）で反応物をクエンチし、酢酸エチル（20 mL）で希釈した。層を分離し、有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル／DCM＝0／100→40／60）で精製して、455 mgの、淡黄色油状の表題化合物（収率84％）を得た。LC／MS（FA）ES＋421。¹H NMR（400 MHz、CDCl₃）δ：7.15－7.12（m、2H）、7.03－7.00（m、2H）、5.38（s、1H）、4.09（d、1H、J＝17.2 Hz）、4.06－4.01（m、1H）、3.99（d、1H、J＝17.2 Hz）、3.63－3.61（m、4H）、3.57－3.53（m、2H）、3.52（s、3H）、2.99－2.97（m、4H）。

【0495】

ステップ2：2－（4－（4－クロロフェニル）－2－モルホリノ－7－オキソ－4，5－ジヒドロチエノ〔2，3－c〕ピリジン－6（7H）－イル）酢酸（化合物213）の調製

THF（13.7 mL）およびメタノール（6.9 mL）中のメチル2－（4－（4－クロロフェニル）－2－モルホリノ－7－オキソ－4，5－ジヒドロチエノ〔2，3－c〕ピリジン－6（7H）－イル）アセテート（520 mg、1.24 mmol）溶液に、1.0 MのNaOH（10.3 mL、10.3 mmol）水溶液を添加し、得られた溶液を室温で一晩攪拌した。1 NのHClで、反応物をpH＝2まで酸性化し、水層を酢酸エチル（2×30 mL）で抽出した。1つにまとめた有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（メタノール／DCM＝0／100→20／80）で精製して、299 mgの黄色固体を得た。この物質を、分析クロマトグラフィーで精製して、161 mgの白色固体の表題化合物（収率32％）を得た。LC／MS（FA）ES＋407。¹H NMR（400 MHz、DMSO－d₆）δ：12.69（bs、1H）、7.41－7.38（m、2H）、7.29－7.26（m、2H）、5.80（s、1H）、4.30－4.26（m、1H）、4.11（d、1H、J＝17.2 Hz）、3.95（d、1H、J＝17.2 Hz）、3.89－3.85（m、1H）、3.70－3.67（m、4H）、3.66－3.61（m、1H）、3.14－3.11（m、4H）。

【0496】

ステップ3：2－（4－（4－クロロフェニル）－2－モルホリノ－7－オキソ－4，5－ジヒドロチエノ〔2，3－c〕ピリジン－6（7H）－イル）アセトアミド（化合物214）の調製

DMF（3.0 mL）中の2－（4－（4－クロロフェニル）－2－モルホリノ－7－オキソ－4，5－ジヒドロチエノ〔2，3－c〕ピリジン－6（7H）－イル）酢酸（95.2 mg、0.234 mmol）溶液に、1－ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物（39.4 mg、0.297 mmol）およびN－（3－ジメチルアミノプロピル）－N’－エチルカルボジイミド塩酸塩（80.7 mg、0.421 mmol）を添加し、得られた溶液を30分間攪拌した。33％のNH₄OH（202 μL、2.34 mmol）を添加し、得られた溶液を、室温で一晩攪拌した。反応物を、酢酸エチル（40 mL）および水（15 mL）で希釈した。層を分離し、有機層を水（3×10 mL）で洗浄した。有機層をMgSO₄で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮して、77 mgの粗生成物を得た。残渣を分析クロマトグラフィーで精製し、50 mgの、白色固体の表題化合物（収率53％）を得た。LC／MS（FA）ES＋406。¹H NMR（400 MHz、DMSO－d₆）δ：7.42－7.39（m、2H）、7.28－7.26（mおよびbs、3H合計）、7.01（bs、1H）、5.78（s、1H）、4.30－4.27（m、1H）、4.04（d、1H、J＝17.2 Hz）、3.84－3.79（m、1H）、3.77（d、1H、J＝17.2 Hz）、3.70－3.67（m、4H）、3.64－3.59（m、1H）、3.13－3.10（m、4H）。

【0497】

製剤実施例1（錠剤あたりの量）

- (1) 実施例1で得られた化合物 10.0mg
- (2) ラクトース 60.0mg
- (3) コーンスターチ 35.0mg
- (4) ゼラチン 3.0mg
- (5) ステアリン酸マグネシウム 2.0mg

10.0mgの実施例1で得られた化合物、60.0mgのラクトース、および35.0mgのコーンスターチの混合物を、0.03mlの10重量%のゼラチン(3.0mgのゼラチン)の水溶液を使用し、1mmのメッシュ篩を通して顆粒化し、その後顆粒を40℃で乾燥し、再度濾過する。得られた顆粒を2.0mgのステアリン酸マグネシウムと混合し、圧縮する。得られたコア錠剤を、ショ糖、二酸化チタン、タルクおよびアラビアゴムの懸濁液を含む糖衣でコーティングし、蜜ろうで光沢を出し、糖衣錠を得る。

【0498】

製剤実施例2(錠剤あたりの用量)

- (1) 実施例1で得られた化合物 10.0mg
- (2) ラクトース 70.0mg
- (3) コーンスターチ 50.0mg
- (4) 可溶性澱粉 7.0mg
- (5) ステアリン酸マグネシウム 3.0mg

10.0mgの実施例1で得られた化合物および3.0mgのステアリン酸マグネシウムを、0.07mlの可溶性澱粉(7.0mgの可溶性澱粉)の水溶液を使用して顆粒化し、その後これらの顆粒を乾燥し、70.0mgのラクトースおよび50.0mgのコーンスターチと混合する。この混合物を圧縮して、錠剤を得る。

生物学的データ:

PI3KおよびVPS34酵素アッセイ

PI3KおよびVPS34のクローニング、発現、および精製

PI3Kの触媒サブユニットを、Gatewayシステム(インビトロジェン社(Invitrogen)、カタログ番号:pDEST8用は11804-010、およびpDEST10用は11806-015)を使用して、pDEST8(p110α)またはpDEST10(p110β、p110δ、およびp110γ)のどちらか中に、N末端にHisタグを付けた融合タンパク質としてクローニングする。Gateway(登録商標)テクノロジーを用いたバキュロウイルス発現システムを使用して、組換えタンパク質の発現前に、配列を検証する。サブユニットの受託番号は以下の通りである:

p110α(GB:U79143)

p110β(GB:S67334)

p110δ(GB:U86453)

p110γ(GB:X83368)

PI3Kの調節サブユニットを、Gatewayシステム(カタログ番号:11804-010)を使用して、タグをつけていないタンパク質として、pDEST8中にクローニングする。Gateway(登録商標)テクノロジーを用いたバキュロウイルス発現システムを使用して、組換えタンパク質の発現前に、配列を検証する。サブユニットの受託番号は以下の通りである:

p85α(GB:BC030815)

p101(GB:AB028925)

VPS34(受託番号GB:BC033004)を、Gatewayシステム(インビトロジェン社(Invitrogen)、カタログ番号:11804-013)を使用して、N末端にGSTタグを付けた融合タンパク質として、pDEST20-トロンビン中にクローニングする。Gateway(登録商標)テクノロジーを用いたバキュロウイルス発現システムを使用して、組換えタンパク質の発現前に、配列を検証する。

【0499】

p110複合体の発現のために、SF9細胞中で、p85(4MOI)を、それぞれ

p110 α 、 β 、および δ で(1MOI)同時感染させ、同時感染後60時間で収集する。P110 γ を1MOIで感染させ、感染後60時間で収集する。

【0500】

精製に関しては、PI3Kは、Ni-NTA アガロース(キアゲン社(Qiagen)、#30250)、その後MonoQ 10/100GL(ジーイーヘルスケア社(GE Healthcare Life Sciences)、#17-5167-01)により精製する。VPS34は、グルタチオン・セファロース4 Fast Flow(ジーイーヘルスケア社(GE Healthcare Life Sciences)、#17-5132-03)、その後HiTrap Q(ジーイーヘルスケア社(GE Healthcare Life Sciences)、#17-1153-01)により精製する。

10

【0501】

発現のために、VPS34を、SF9細胞中1MOIで感染させ、感染後72時間で収集した。

【0502】

精製に関しては、グルタチオン・セファロース4 Fast Flow(ジーイーヘルスケア社(GE Healthcare) #17-5132-03)、その後HiTrap Q(ジーイーヘルスケア社(GE Healthcare) #17-1153-01)により、VPS34を精製する。

20

PI3KおよびVPS34のアッセイ条件

1) ヒトPI3K α 酵素アッセイ法

DMSO中の0.5 μ Lの化合物を、384ウェルのマイクロタイタープレート(コニング社(Corning)、3575)のウェルに添加する。室温で: ATP(25 μ M、プロメガ社(Promega))を含む、10 μ L PI3K反応緩衝液(50mM Hepes、5mM DTT、150mM NaCl、10mM β -グリセロリン酸、10mM MgCl₂、0.25mM コール酸ナトリウム、および0.001% CHAPS、pH 7.00)を添加し、その後直ちに、ジ-C8 PI(4, 5)P2(3.5 μ M、セルシグナルズ社(Cell Signaling))およびPI3K α (0.4875nM、ミレニアムプロテインサイエンスグループ(Millennium Protein Sciences Group))を含む、10 μ LのPI3K反応緩衝剤を添加し、混合物を振盪しながら、室温で30分間インキュベートする。次いで、5 μ LのPI3K停止混合物(stop mix)(50mM Hepes、5mM DTT、150mM NaCl、0.01% トウエン-20、15mM EDTA、および25nM ビオチン-PI(3, 4, 5)P3(エシュロン社(Echelon))を添加して反応をクエンチし、その後直ちに、5 μ LのHTRF検知混合物(detection mix)(50mM Hepes、5mM DTT、150mM NaCl、0.01% トウエン-20、40mM KF、10nM GST:GRP-1 PHドメイン(ミレニアムプロテインサイエンスグループ(Millennium Protein Sciences Group))、15nMのストレプトアビジン-XL(シスバイオ社(CisBio))、および0.375nMの抗GST Eu++抗体(シスバイオ社(CisBio))、pH 7.00にて)を添加する。次いでプレートを、室温で1時間、振盪しながらインキュベートし、次いでBMG PheraStar Plusリーダーで読み取る。

30

40

【0503】

2) 上述のPI3K α における手順に、以下の変更を加えたものを使用して、ヒトPI3K β 、 δ および γ イソ型を試験した: PI3K β (5.25nM)、PI3K δ (0.75nM)およびPI3K γ (5nM)。全てのイソ型は、ミレニアムプロテインサイエンスグループ(Millennium Protein Science Group)から入手した。

【0504】

50

3) Adapta (商標)ユニバーサル・キナーゼ・アッセイ・キット (インビトロジェン社 (Invitrogen)) を使用して、VPS34 をアッセイする。

【0505】

4) ヒトVPS34 酵素アッセイ法

DMSO中の100nLの化合物を、384ウェルのマイクロタイタープレート (グラインナー社 (Greiner)、780076) のウェルに添加する。室温で: ATP (20μM、プロメガ社 (Promega)) および200uMのPI-PS基質 (インビトロジェン社 (Invitrogen)、PV5122) を含む、5μLのVPS34反応緩衝液 (インビトロジェン社 (Invitrogen) Assay Buffer Q (ナノ純粋な水で1/5に希釈) + 2mM DTTおよび2mM MnCl₂) を添加し、その後直ちに、VPS34 (5nM、ミレニアムプロテインサイエンスグループ (Millennium Protein Sciences Group)) を含む5μLのVPS34反応緩衝剤 (上述のとおり) を添加し、混合物を振盪しながら、室温で1時間インキュベートする。次いで5μLのVPS34停止-検知混合物 (stop-detect mix) (インビトロジェン社 (Invitrogen) Adaptaアッセイキット (PV5009) の使用説明のとおり (キナーゼクエンチ緩衝剤、TR-FRET緩衝剤、Adapta Eu 抗ADP抗体、およびAlexa Fluor 647 ADPトレーサーを含む)) を添加して、反応をクエンチする。次いでプレートを、30分間室温で振盪しながらインキュベートし、次いでBMG PheraStar Plusリーダーで読み取る。

10

20

PI3K細胞アッセイ

1) In-Cell ウェスタンアッセイ

pSer473 AKT LI-COR In-Cell ウェスタンアッセイは、細胞培養物中で増殖させたWM266.4およびSKOV3腫瘍細胞株中の、セリン473 AKT (pSer473 AKT) のリン酸化を測定する、定量的な免疫蛍光アッセイである。

【0506】

L-グルタミン、10%ウシ胎児血清、1mM MEMビルビン酸ナトリウム、および0.1mM MEM可欠アミノ酸を含む、最小必須培地 (MEM) (インビトロジェン社 (Invitrogen)) 中で、WM266.4細胞を増殖させ、ならびに、L-グルタミンおよび10%ウシ胎児血清を含む、McCoy's 5A培地 (改変) (インビトロジェン社 (Invitrogen)) 中で、SKOV3細胞を増殖させる。両細胞株を、5%のCO₂を含む加湿チャンバー中、37℃で保管する。pSer473 AKT LI-COR In-Cell ウェスタンアッセイについては、1.5×10⁴個のWM266.4および1.5×10⁴個のSKOV3細胞を、組織培養処理された、壁面が黒で底が透明のOptilux 96-ウェルプレート (ビーディーバイオサイエンス社 (BD Biosciences)) 中の、ウェルあたり100μlの培地で、16~20時間培養する。化合物の添加前に、細胞培地を除去し、75μlの新鮮な培地と交換する。DMSO中の試験化合物を、培地中で1:100に希釈する。希釈した試験化合物を、最終濃度範囲0.0015~10μMの3倍希釈液中の細胞 (ウェルあたり25μl) に添加する。細胞を、5%のCO₂を含む加湿チャンバー中、37℃で2時間インキュベートする。化合物のインキュベーションの直後に、ウェルからすべての液体を除去し、PBS (ウェルあたり150μl) 中の4%パラホルムアルデヒドで、細胞を室温で20分間固定する。パラホルムアルデヒド溶液をウェルから除去し、ウェルあたり200μlの、PBS中0.1%のTriton X-100で、10分間×3回、室温で、細胞を透過処理する。PBS+0.1%のTriton X-100を除去した後、150μlのOdyseyブロッッキング緩衝剤 (LI-COR社 (LI-COR Biosciences)) を各ウェルに添加し、プレートを室温で1.5時間インキュベートする。ブロッッキング緩衝剤をウェルから除去し、Odyseyブロッッキング緩衝剤で希釈した一次抗体 (Phospho-AKT (Ser473) (D9E) XP (商標) ウサギモノクロー

30

40

50

ナル抗体およびAKT (pan) (40D4) マウスモノクローナル抗体、セルシグナリング社 (Cell Signaling Technology) を添加する (ウェルあたり $50 \mu\text{l}$)。プレートを、 4°C で一晩インキュベートする。細胞を、 $20 \text{分} \times 3 \text{回}$ 、PBS + 0.1%のトゥーン-20 (ウェルあたり $200 \mu\text{l}$) で洗浄する。二次抗体 (IRDye 680 ヤギ抗ウサギIgG (H+L)、およびIRDye 800C W ヤギ抗マウスIgG (H+L)、LI-COR社 (LI-COR Biosciences) を、Odysseyブロッキング緩衝剤で希釈し、ウェルに添加し (ウェルあたり $50 \mu\text{l}$)、その後、光から保護して、室温で1時間インキュベートする。細胞を、 $20 \text{分} \times 3 \text{回}$ 、PBS + 0.1%のトゥーン-20 (ウェルあたり $200 \mu\text{l}$) で洗浄する。最後の洗浄後、洗浄緩衝剤をウェルから完全に除去し、Odyssey赤外線画像処理システム (LI-COR社 (LI-COR Biosciences)) で走査および分析するまで、プレートを光から保護する。pS473 AKTおよびAKTの両方を、赤色で示される680nmのフルオロフォアおよび緑色で示される800nmフルオロフォアで、同時に可視化する。走査により得られた、相対的な蛍光単位により、標識された両タンパク質の定量解析が可能になり、およびAKTに対するpS473 AKTの比率が算出される。DMSOで処理した対照と比較した、PI3K阻害剤で処理した試料の平均比率をプロットすることにより、濃度反応曲線を作成し、pS473 AKT発現の増減率 (%) を決定する。

10

【0507】

2) ATP Lite 生存率測定

20

ATP Lite (商標) アッセイ (パーキンエルマー社 (Perkin-Elmer)) は、ATP依存性酵素ホタルルシフェラーゼから生成される発光シグナルの発生を介して、細胞のアデノシン三リン酸 (ATP) を測定する。発光のシグナル強度を使用して、細胞増殖の測定、およびPI3K阻害剤の抗増殖効果の評価をすることができる。

【0508】

L-グルタミン、10%ウシ胎児血清、1mMのMEMビルビン酸ナトリウム、および0.1mMのMEM可欠アミノ酸を含む、最小必須培地 (MEM) (インビトロジェン社 (Invitrogen)) 中で増殖させたWM266.4細胞を、384ウェルの、組織培養処理された黒/透明プレート (ファルコン社 (Falcon)) 中、 1×10^3 細胞/ウェル、体積 $75 \mu\text{l}$ で、5%の CO_2 を含む加湿チャンバー中、 37°C で24時間培養する。試験化合物 (100% DMSO中、 $2 \mu\text{l}$) を、 $95 \mu\text{l}$ の細胞培地中で希釈する。希釈した試験化合物を、384ウェルプレートに添加する (ウェルあたり $8 \mu\text{l}$)。化合物の3倍段階希釈液の最終濃度範囲は $0.001 \sim 20 \mu\text{M}$ である。5%の CO_2 を含む加湿チャンバー中、 37°C で72時間、プレートをインキュベートする。化合物を添加していない1つの対照プレートを、72時間のインキュベーション開始時に、測定開始時の細胞生存率の定量的評価のための、「時間0」の読み取り値として処理する。72時間後、 $25 \mu\text{l}$ の細胞培地以外のすべてを各ウェルから除去し、その後、 $25 \mu\text{l}$ のATP Liteの1ステップ試薬 (パーキンエルマー社 (Perkin-Elmer)) を各ウェルに添加する。LEAD Seeker 発光カウンター (ジーイーヘルスケアライフサイエンス社 (GE Healthcare Life Sciences)) で、発光を測定する。DMSOで処理した対照と比較した、試験化合物で処理した試料中の発光の減少を算出することにより、濃度反応曲線を作成し、該曲線から増殖阻害 (IC_{50}) 値を決定する。

30

40

【0509】

上述の通り、本発明の化合物は、PI3Kを阻害する。ある実施形態において、化合物は、1つまたは複数のPI3Kのイソ型を阻害する。他の実施形態において、本発明の化合物はPI3K β を阻害し、 $1.0 \mu\text{M}$ より大きい IC_{50} を有する。例えば、これらの化合物には、化合物4、5、14が含まれる。他の実施形態において、本発明の化合物は、 $1.0 \mu\text{M}$ より小さいが、 $0.1 \mu\text{M}$ より大きい IC_{50} を有する。例えば、これらの化合物には、化合物3、7、9、10、11、12、15、16、19、20、23、2

50

5、27、29、31が含まれる。さらなる他の実施形態において、本発明の化合物は、 $0.1 \mu\text{M}$ より小さい IC_{50} を有する。例えば、これらの化合物には、化合物1、2、6、8、13、17、18、21、22、24、26、28、30が含まれる。表2はまた、本発明のある化合物における、 $1.11 \mu\text{M}$ での例示的な作用強度データを示す。

【0510】

【表8-1】

【表8】

表2：1.11 μM での作用強度データ：

化合物	PI3K α 阻害率 (%)	PI3K β 阻害率 (%)	PI3K γ 害率 (%)	PI3K δ 阻害率 (%)	VPS34 阻害率 (%)
1	49.800	100.100	63.400	103.300	29.300
2	3.200	110.400	21.200	63.100	4.300
3	10.800	65.700			-2.500
4	-0.100	14.400			
5	-3.800	32.800			
6	27.000	97.900	14.000	70.700	10.100
7	20.500	64.600	6.500	91.300	9.600
8	2.050	101.950	21.900	59.200	2.550
9	3.600	67.200	3.300	41.900	-2.200
10	0.200	71.000	6.700	32.400	0.100
11	36.000	71.600	5.200	60.300	-4.200
12	9.400	73.200	31.000	69.000	-6.000
13	3.100	102.100	10.800	55.700	6.600
14	8.700	31.900			
15	3.100	65.000	4.000	26.400	2.000
16	24.500	54.550			
17	12.400	96.800	8.600	47.900	28.500
18	18.800	104.400	21.500	53.800	-4.100
19	-0.400	86.500	8.100	43.100	-6.800
20	23.600	68.200	6.600	60.400	0.900
21	6.067	111.967	24.700	79.150	9.100
22	0.600	97.500	14.200	44.500	4.400

10

20

30

【0511】

【表 8 - 2】

23	3.100	92.800	10.900	23.000	-2.000
24	13.800	98.100	16.900	54.200	-6.900
25	3.700	69.800	4.500	31.200	10.900
26	6.600	105.000	11.700	37.900	1.200
27	4.900	98.300	12.300	46.000	8.500
28	15.650	104.750	23.550	75.050	8.600
29	6.000	87.800	4.600	20.900	1.400
30	6.300	94.900	11.200	36.000	-0.200
31	16.600	83.300	6.900	50.500	2.000
化合物番号	PI3K α 阻害率 (%)	PI3K β 阻害率 (%)	PI3K γ 阻害率 (%)	PI3K δ 阻害率 (%)	VPS34 阻害率 (%)
116	36.43	66.61			
117	26.64	100.52	35.49	81.15	6.21
118	19.67	62.95	5.03	54.64	9.51
119	42.40	106.60	60.26	99.78	
120	12.90	44.05			
121	40.77	104.98			
122	97.85	127.80			
123	32.28	101.46	10.42	49.58	
124	12.16	93.50	9.41	59.24	
125	22.55	71.83	16.66	44.54	24.38
126	39.72	98.08	36.62	75.35	26.74
127	31.36	75.79			
128	18.03	107.54	45.90	86.97	36.29
129	2.32	59.86	3.89	26.46	-2.80
130	58.08	116.45			
131	9.87	85.03			
132	54.02	114.65			
133	35.04	110.07	30.69	102.10	
134	33.04	93.80	32.17	76.47	9.44
135	89.78	121.40			
136	17.00	87.47	4.11	35.35	
137	16.10	80.82			
138	7.29	64.59			
139	14.38	95.64			
140	8.99	98.34	18.05	67.86	19.51
141	4.69	76.97	6.82	47.20	15.11

10

20

30

40

【0512】

【表 8 - 3】

142	16.73	72.00			
143	10.03	82.45			
144	41.58	100.66	67.80	110.90	5.73
145	18.36	101.66	50.45	88.59	-1.31
146	40.44	107.09	50.72	99.66	
147	3.15	65.70	2.45	9.91	9.65
148	24.59	118.63	13.18	98.18	
149	46.13	107.80	29.11	80.94	4.85
150	26.81	108.10	21.48	99.94	
151	43.14	102.63	41.05	89.96	
152	12.54	101.56	51.77	96.67	
153	20.40	87.14	9.08	39.78	
154	10.88	75.49			
155	64.67	113.45	42.58	104.50	11.64
156	6.34	94.95	11.17	36.03	-0.21
157	30.11	110.65			
158	12.95	108.45	65.33	100.04	5.41
159	67.17	118.45			
160	11.18	76.80			
161	12.09	92.64	19.28	59.27	10.78
162	7.94	70.58	3.59	41.79	
163	5.98	99.63	11.94	71.42	
164	-2.24	76.85	5.01	14.04	8.39
165	13.35	108.75			
166	7.59	69.25			
167	5.27	81.18			
168	74.55	117.05			
169	50.56	99.74	71.33	98.20	
170	22.53	83.73	12.47	51.65	
171	48.14	105.95	64.41	110.62	16.77
172	16.14	49.29			
173	24.12	102.95	41.53	109.53	41.77
174	4.56	82.54			
175	66.93	112.20	43.76	112.40	
176	28.06	105.20	60.09	107.75	
177	29.59	58.45			
178	4.71	40.19			

10

20

30

40

【0513】

【表 8 - 4】

179	21.57	107.30			
180	13.95	97.40	28.66	87.34	55.81
181	8.59	69.53			
182	2.99	61.19	3.51	48.48	14.02
183	26.88	90.44	20.55	60.11	9.00
184	6.62	77.50			
185	27.72	106.30	53.39	109.53	47.78
186	15.14	92.30	23.31	74.92	26.79
187	38.40	103.85			
188	102.25	117.23	62.33	109.60	12.91
189	25.85	115.90			
190	57.47	122.80	35.76	101.40	
191	9.58	79.44	6.39	30.34	7.04
192	39.59	105.67	52.88	104.81	
193	11.08	79.13			
194	38.65	113.05			
195	16.47	62.54			
196	13.67	84.31			
197	19.34	84.06	9.08	47.39	
198	8.93	86.62	14.93	62.90	8.01
199	65.98	115.55			
200	48.20	53.94			
201	16.74	79.38			
202	88.75	113.55			
203	40.46	66.37			
204	51.34	60.14			
205	28.04	96.83			
206	41.75	58.49			
207	42.91	62.94			
208	18.37	96.82			
209	81.32	114.75	49.45	110.40	42.07
210	5.17	72.97	5.88	34.62	-0.70
211	20.46	62.33			
212	54.25	65.59			
213	5.63	99.34			
214	5.13	110.10			

10

20

30

40

本発明のいくつかの実施形態を説明してきたが、我々の基本的な実施例を変更して、本発明の化合物および方法を利用する、他の実施形態を提供し得ることは、明白である。従って、本発明の範囲は、例として示されている特定の実施形態によってではなく、添付される請求の範囲により定義されることが理解される。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 11/56135

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - IPC(8): A01N 43/78; A61K 31/425; A01N 43/16; A61K 31/35; A61K 31/365 (2012.01) USPC - 514/367, 456 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) IPC(8): A01N 43/78; A61K 31/425; A01N 43/16; A61K 31/35; A61K 31/365 (2012.01) USPC: 514/367, 456 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched USPC: 546/270.1, 270.4, 548/152, 549/269, 283 (text search) Find search terms below Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) PubWEST (PGPB,USPT,USOC,EPAB,JPAB), Google Scholar thiazole, fused, bicyclic, \$hydro\$benzothiazol\$, \$pyran\$thiazol\$, pyrano[4,3-d]thiazole, PI3K, phosphoinositide, kinase, inhibit\$, modulats		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2008/0306060 A1 (ALEXANDER et al.) 11 December 2008 (11.12.2008) para [0003], [0009], [0024], [0028], [0030], [0041], [0095]	1-5, 7-8, 10-14, 16-17, 37-38, 43, 45, 47, and 59-66
Y	WO 2010/090716 A1 (BANNO et al.) 12 August 2010 (12.08.2010) para [0008], [0449] This document can be viewed by entering the doc number at the following url: http://worldwide.espacenet.com/numberSearch?locale=en_EP	1-5, 7-8, 10-14, 16-17, 37-38, 43, 45, 47, and 59-66
Y	US 2009/0247567 A1 (DO et al.) 01 October 2009 (01.10.2009) para [0007], [0024], [0173], Table I; para [0174], Table II	37-38, 43, 45, 47, 59-60 and (61-66)/37
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐		
* 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 12 May 2012 (12.05.2012)		Date of mailing of the international search report 31 MAY 2012
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201		Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 11/56135

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.:
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:

3. ☐ Claims Nos.: 49-56
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:

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be examined, the appropriate additional examination fees must be paid.

Group I+: claims 1-48 and 57-66, drawn to a compound of formula I-A or I-B. The first invention is restricted to formula I-A, wherein G1 is N, G2 is S, Ring A is an optionally substituted group selected from 6-10 membered aryl, each R2 is independently R12a, R12 is hydrogen, W1 is selected from -C(O)C(R4)2, W2 is -(C-W3)r, HY is optionally substituted compound A. Should an additional fee(s) be paid, Applicant is invited to elect an additional formula(e) to be searched. The exact claims searched will depend on Applicant's election.

[NOTE 1: The second invention is restricted to formula VIII-A of claim 37, wherein G1 is N, G2 is S, G3 is C=O, G4 is O, Ring A is an optionally substituted group selected from 6-10 membered aryl, each R2 is independently R12a, R12 is hydrogen, R5 is R15a, HY is optionally substituted compound A.]

[NOTE 2: claims 6, 9, 15, 18-36, 39-42, 44, 46, 48, 57-58 were not searched because they were drawn to non-elected matter.]

--See Continuation in Attached Sheet--

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 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.:
1-48 and 57-66, restricted to elected compounds
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.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 11/56135

Attachment to Box No.III:

—Continuation of lack of unity invention—

The inventions listed as Group I+ do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

The inventions of Group I+ share the technical feature of a compound of formula I-A or I-B. However, this shared technical feature does not represent a contribution over prior art as being anticipated by US 2007/0142415 A1 to Vanotti et al. (hereinafter 'Vanotti'). Vanotti discloses Claim 1, a compound of formula I-B, G1 is CR1 wherein R1 is H; G2 is NR3, wherein R3 is hydrogen; Ring A is optionally substituted group selected from 6-10 membered aryl; each occurrence of R2 is -T2-R12d, wherein R12 is hydrogen, T2 is an optionally substituted C1-C6 alkylene chain wherein the alkylene chain optionally is interrupted by -O-; R12 is hydrogen, W1 is -C(O)NR4a wherein R4a is hydrogen; W2 is -(C-W3)r, wherein W3 is -(R5)2 and R5 is hydrogen, r is 0 to 3, HY is an optionally substituted compound A wherein X4, X5, X6, and X7 is independently -CR10 or N wherein R10 is R10b and R10b is independently selected from hydrogen and -N(R7)2 and R7 is hydrogen, provided that for compounds of formula I-B, compounds are other than as disclosed (para [0288], example 27, 2-(2-amino-pyrimidin-4-yl)-7-(2-benzyloxypropyl)-1,5,6,7-tetrahydro-pyrrolo[3,2-c]pyridin-4-one). As said composition was known in the art at the time of the invention, this cannot be considered a special technical feature that would otherwise unify the groups.

Group I+ therefore lack unity under PCT Rule 13 because they do not share a same or corresponding special technical feature.

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			F I	テーマコード (参考)	
A 6 1 P	37/06	(2006.01)	A 6 1 P	37/06	
A 6 1 P	19/02	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	9/12	(2006.01)	A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	7/02	(2006.01)	A 6 1 P	9/12	
A 6 1 K	31/55	(2006.01)	A 6 1 P	7/02	
A 6 1 K	31/542	(2006.01)	A 6 1 K	31/55	
A 6 1 K	31/5377	(2006.01)	A 6 1 K	31/542	
A 6 1 K	31/4436	(2006.01)	A 6 1 K	31/5377	
A 6 1 K	31/4439	(2006.01)	A 6 1 K	31/4436	
A 6 1 K	31/428	(2006.01)	A 6 1 K	31/4439	
A 6 1 K	31/444	(2006.01)	A 6 1 K	31/428	
A 6 1 K	31/4433	(2006.01)	A 6 1 K	31/444	
C 0 7 D	495/04	(2006.01)	A 6 1 K	31/4433	
C 0 7 D	497/04	(2006.01)	C 0 7 D	495/04	1 0 8
C 0 7 D	409/04	(2006.01)	C 0 7 D	497/04	
C 0 7 D	513/04	(2006.01)	C 0 7 D	495/04	1 0 1
C 0 7 D	495/10	(2006.01)	C 0 7 D	409/04	
C 0 7 D	417/04	(2006.01)	C 0 7 D	495/04	1 0 3
C 0 7 D	333/50	(2006.01)	C 0 7 D	513/04	3 7 1
C 0 7 D	333/52	(2006.01)	C 0 7 D	513/04	3 6 1
C 0 7 D	491/048	(2006.01)	C 0 7 D	495/10	
C 0 7 D	487/04	(2006.01)	C 0 7 D	417/04	
C 0 7 D	498/04	(2006.01)	C 0 7 D	333/50	
C 0 7 D	513/20	(2006.01)	C 0 7 D	333/52	
			C 0 7 D	495/04	1 0 5 Z
			C 0 7 D	491/048	
			C 0 7 D	487/04	1 5 0
			C 0 7 D	498/04	1 0 8
			C 0 7 D	495/04	1 0 5 A
			C 0 7 D	513/20	

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

(72)発明者 フリーズ, ブライアン エス.

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02127, ボストン, ゲーツ ストリート 67,
ユニット 1

(72)発明者 広瀬 雅朗

神奈川県藤沢市村岡東2丁目26-1 武田薬品工業株式会社 オンコロジー ディーディーユー
シー-1 2エフ 1110 気付

(72)発明者 リー, ホン ミュン

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02139, ケンブリッジ, エイモリー ストリート

118

- (72)発明者 セルズ, トッド ビー.
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02019, ベリングハム, レイ アベニュー 32
- (72)発明者 シー, チャン
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 01742, コンコード, シャグバーク ロード 18
- (72)発明者 タカオカ, レオ アール.
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02466, ニュートン, コモンウェルス アベニュー
2366 ナンバー2-2
- (72)発明者 ヴィスコシル, シュテファン
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02476, アーリントン, ユースティス ストリート
34
- (72)発明者 スー, ティアンリン
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 01545, シュルーズバリー, アローヘッド ドライ
ブ 2

Fターム(参考) 4C050 AA01 BB04 BB09 CC10 CC16 EE02 FF05 GG03 GG04 HH01
HH04
4C063 AA01 BB01 CC62 CC94 DD12 DD14 DD22 EE01
4C071 AA01 AA04 AA08 BB01 BB02 CC01 CC11 CC21 EE05 EE13
FF03 FF04 FF05 FF06 FF08 FF15 JJ01 JJ05 JJ06 JJ08
LL01
4C072 AA01 BB02 CC01 CC02 CC11 CC16 CC17 EE03 EE13 EE15
FF07 FF10 FF19 GG07 HH02 HH07 HH08 UU01
4C086 AA01 AA02 AA03 BB03 BC17 BC84 CA05 CB11 CB22 CB27
CB29 CB30 GA04 GA07 GA08 GA10 GA12 MA01 MA04 NA14
ZA36 ZA42 ZA54 ZA96 ZB08 ZB11 ZB13 ZB15 ZB26