

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6779867号  
(P6779867)

(45) 発行日 令和2年11月4日 (2020.11.4)

(24) 登録日 令和2年10月16日 (2020.10.16)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 405/04 (2006.01)

C O 7 D 405/04 C S P

C O 7 D 487/04 (2006.01)

C O 7 D 487/04 1 4 O

C O 7 D 495/04 (2006.01)

C O 7 D 487/04 1 4 7

A 6 1 K 31/506 (2006.01)

C O 7 D 495/04 1 O 5 Z

A 6 1 K 31/517 (2006.01)

A 6 1 K 31/506

請求項の数 20 (全 184 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2017-518041 (P2017-518041)  
 (86) (22) 出願日 平成27年6月15日 (2015.6.15)  
 (65) 公表番号 特表2017-521489 (P2017-521489A)  
 (43) 公表日 平成29年8月3日 (2017.8.3)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2015/035735  
 (87) 国際公開番号 W02015/192119  
 (87) 国際公開日 平成27年12月17日 (2015.12.17)  
 審査請求日 平成30年6月14日 (2018.6.14)  
 (31) 優先権主張番号 62/012, 152  
 (32) 優先日 平成26年6月13日 (2014.6.13)  
 (33) 優先権主張国・地域又は機関  
 米国 (US)

(73) 特許権者 516375551  
 ユマ セラピューティクス, インコーポレ  
 ーテッド  
 アメリカ合衆国 O 2 1 4 O マサチュー  
 セッツ州, ケンブリッジ, スィート 1 7  
 O, マサチューセッツ アベニュー 1 7  
 7 O  
 (73) 特許権者 503146324  
 ザ ブリガム アンド ウィメンズ ホス  
 ピタル インコーポレイテッド  
 The Brigham and Wom  
 en's Hospital, Inc.  
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 O  
 2 1 1 5 ポストン フランシス ストリ  
 ート 7 5

最終頁に続く

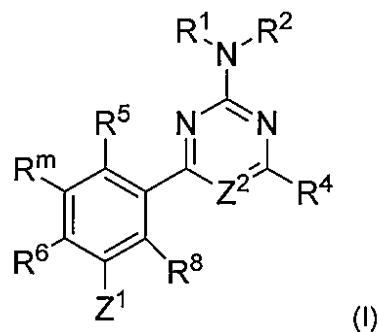
(54) 【発明の名称】 ピリミジン化合物およびその使用方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】



(式中、

Z<sup>1</sup>が、-OR<sup>7</sup>、または-SR<sup>7</sup>であり；Z<sup>2</sup>が、-C(R<sup>3</sup>)=であり；各R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>が、独立して、H、任意選択的に置換されるC<sub>1</sub>~<sub>3</sub>アシル、または任意選択的に置換されるC<sub>1</sub>~<sub>3</sub>アルキルであり；R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>が結合して、-X<sup>1</sup>-X<sup>2</sup>-X<sup>3</sup>-を形成し；またはR<sup>3</sup>が、H、ハロゲン、シアノ、任意選択的に置換されるC<sub>1</sub>~<sub>3</sub>アシル、任意選択的に置換されるC<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキル

、任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルコキシ、または任意選択的に置換されるアミノであり、かつ  $R^4$  が、ハロゲン、シアノ、任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アシル、任意選択的に置換される  $C_{1-6}$  アルキル、任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルコキシ、任意選択的に置換されるアミノ、または任意選択的に置換される  $C_{1-6}$  チオアルコキシであり、ここで

$X^1$  が、 $-S-$ 、 $-O-$ 、 $-(CR^{14}R^{15})-$ 、 $-C(R^{16})=$ 、 $-N(R^9)-$ 、または  $-N=$  であり；

$X^2$  が、 $-(CR^{17}R^{18})_n-$ 、 $-C(R^{19})=$ 、 $=C(R^{20})-$ 、または  $=C(R^{21})-C(R^{22})=$  であり；

$X^3$  が、 $-(CR^{14}R^{15})-$ 、 $-S-$ 、 $-O-$ 、 $-N(R^9)-$ 、 $=N-$ 、または  $=C(R^{23})-$  であり； 10

各  $R^{14}$  および  $R^{15}$  が、独立して、H または任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルキルであり、または  $R^{14}$  および  $R^{15}$  が結合して、 $=O$  または  $=S$  を形成し；

各  $R^{17}$  および  $R^{18}$  が、独立して、H または任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルキルであり、または  $R^{17}$  および  $R^{18}$  が結合して、 $=O$  または  $=S$  を形成し；

各  $R^{16}$ 、 $R^{19}$ 、 $R^{20}$ 、 $R^{21}$ 、 $R^{22}$ 、および  $R^{23}$  が、独立して、H、または任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルキルであり；および

$n$  が、1 または 2 であり；

$R^5$  が、ハロゲン、H、任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルキル、任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルコキシ、または  $CN$  であり； 20

$R^6$  が、ハロゲン、H、任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルキル、任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルコキシ、または  $CN$  であり；

$R^7$  および  $R^8$  が、それぞれが結合される原子と一緒に、結合して、任意選択的に置換される飽和五員環を形成し；

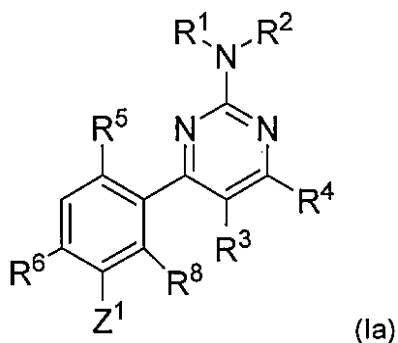
$R^9$  が、H、任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルキル、任意選択的に置換される  $C_{3-8}$  シクロアルキル、任意選択的に置換される  $C_{6-10}$  アリール、任意選択的に置換される  $C_{2-9}$  ヘテロアリール、任意選択的に置換される  $C_{2-9}$  ヘテロシクリル、任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルクシクロアルキル、任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルクヘテロシクリル、または任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルカリールであり；および

$R^m$  が、H、ハロゲン、シアノ、任意選択的に置換される  $C_{1-4}$  アシル、任意選択的に置換される  $C_{1-4}$  アルキル、または任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルコキシである) で表される化合物、またはその薬学的に許容できる塩。 30

【請求項 2】

式 (I a)：

【化 2】

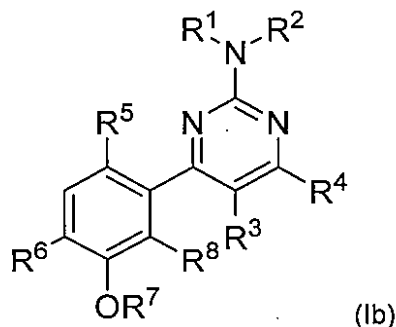


で表される化合物、またはその薬学的に許容できる塩である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

式 (I b)：

## 【化 3】



10

で表される化合物、またはその薬学的に許容できる塩である、請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 4】

$R^3$  が、H、ハロゲン、任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アシル、任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルキル、または任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルコキシであり、かつ  $R^4$  が、ハロゲン、任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アシル、任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルキル、任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルコキシ、任意選択的に置換されるアミノ、または任意選択的に置換される  $C_{1-6}$  チオアルコキシである；

$R^3$  および  $R^4$  が結合して、 $-C(R^{13A})=C(R^{13B})-S-$  基を形成し、ここで、 $R^{13A}$  が H であり、かつ  $R^{13B}$  が、任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルキルまたは H である；

$R^3$  および  $R^4$  が結合して、 $-C(R^{13A})=C(R^{13B})-S-$  基を形成し、ここで、 $R^{13A}$  が H であり、かつ  $R^{13B}$  が、 $-C(O)-R^{13C}$ 、H、または  $C_{1-6}$  アミノアルキルであり、ここで、 $R^{13C}$  が、任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルキル、任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルコキシ、任意選択的に置換されるアミノ、または任意選択的に置換される  $C_{2-9}$  ヘテロシクリルである；

$R^3$  および  $R^4$  が結合して、 $-CH_2CH_2CH_2-$  基を形成する；または

$R^3$  および  $R^4$  が結合して、 $-N(R^9)-CH=CH-$  基を形成する、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 5】

$R^{13B}$  が、任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルキルであるか、または  $C(O)-R^{13C}$  であり、ここで、 $R^{13C}$  が、任意選択的に置換されるアミノまたは任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルコキシである、請求項 4 に記載の化合物。

## 【請求項 6】

$R^7$  および  $R^8$  が、基  $-Y^1-Y^2-$  を形成し、ここで：

$Y^1$  が、 $-(CR^{26}R^{27})_m-$  であり；および

$Y^2$  が、 $-(CR^{26}R^{27})-$  であり；ここで、

各  $R^{26}$  および  $R^{27}$  が、独立して、H または任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルキルであり；

$m$  が、1 である、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 7】

$Z^1$  および  $R^8$  が結合して、 $-Z^3-Y^1-Y^2-$  を形成し、ここで、

$Z^3$  が、 $-O-$  であり；

$Y^1$  が、 $-(CR^{26}R^{27})_m-$  であり；および

$Y^2$  が、 $-(CR^{26}R^{27})-$  であり；

ここで、

各  $R^{26}$  および  $R^{27}$  が、独立して、H または任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルキルであり、または  $R^{26}$  および  $R^{27}$  が結合して、 $=O$  または  $=S$  を形成し；および

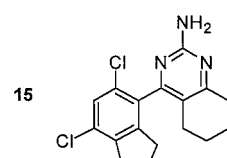
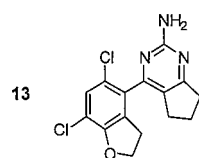
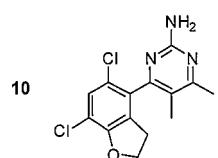
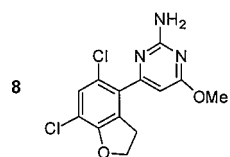
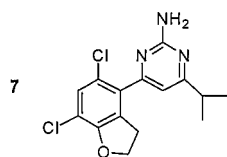
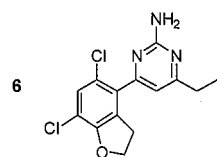
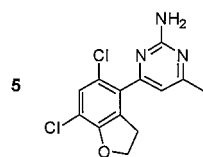
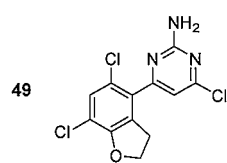
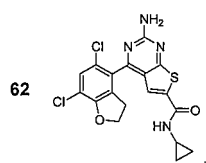
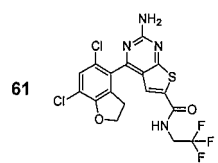
$m$  が、1 である、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

## 【請求項 8】

以下：

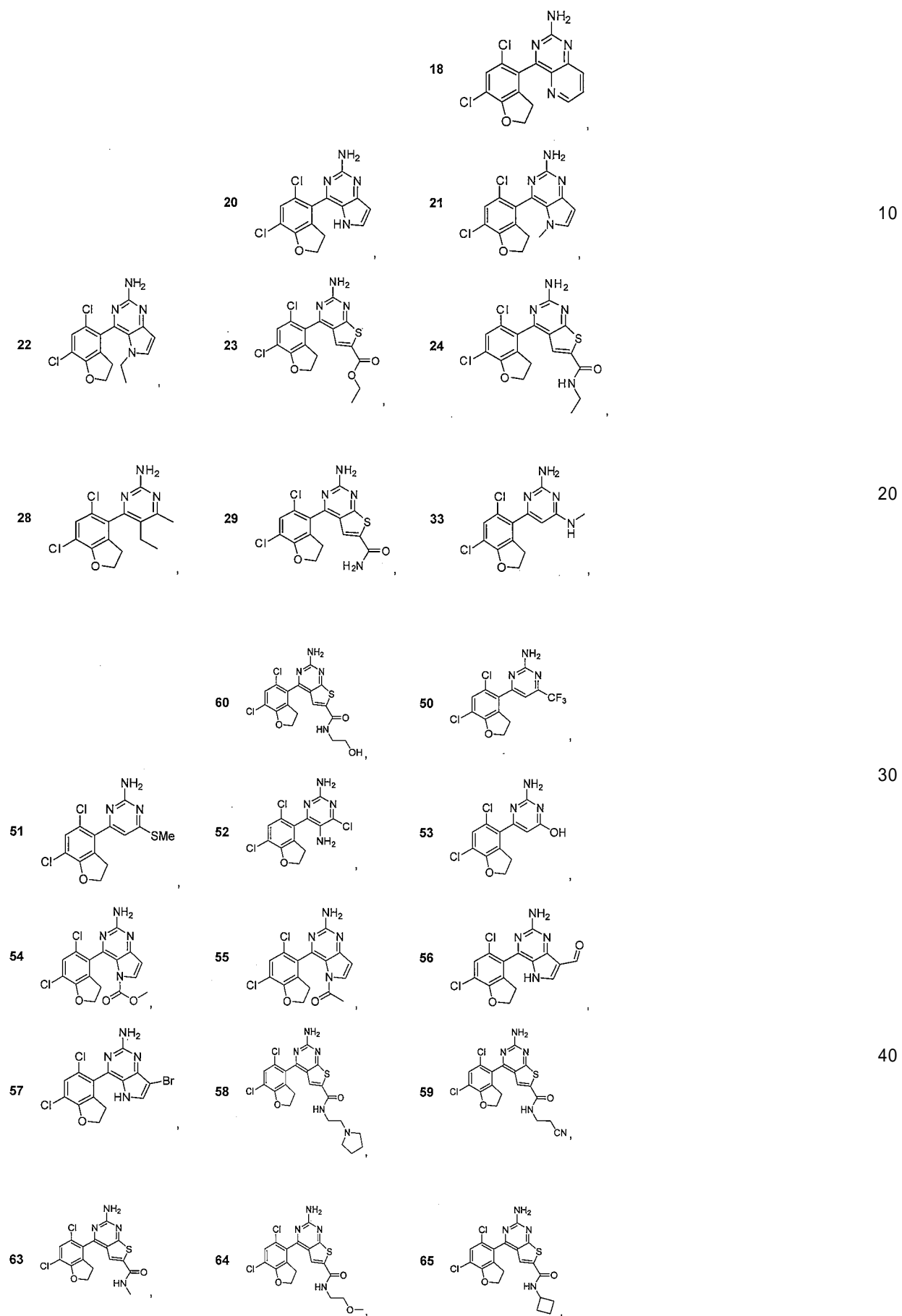
40

## 【化 4】



10

20



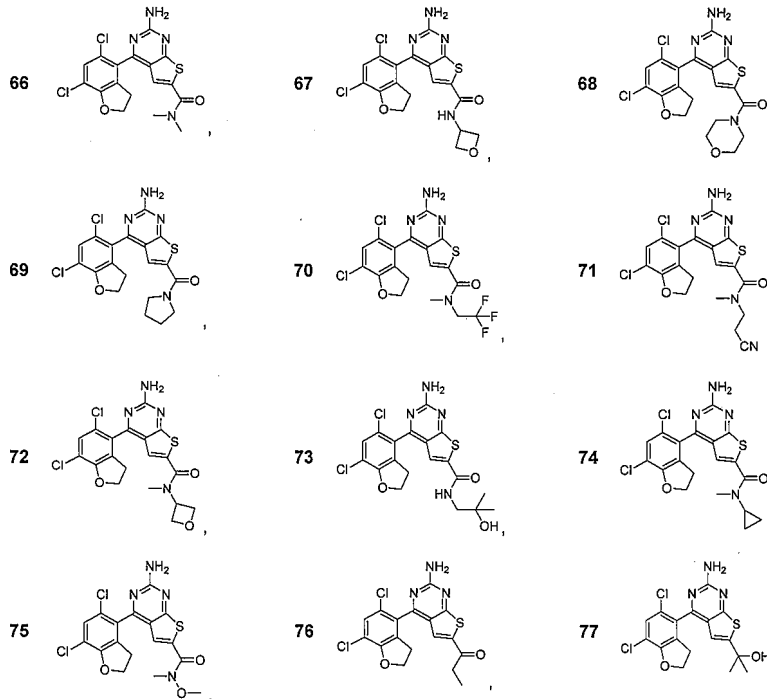
10

20

30

40

50



10

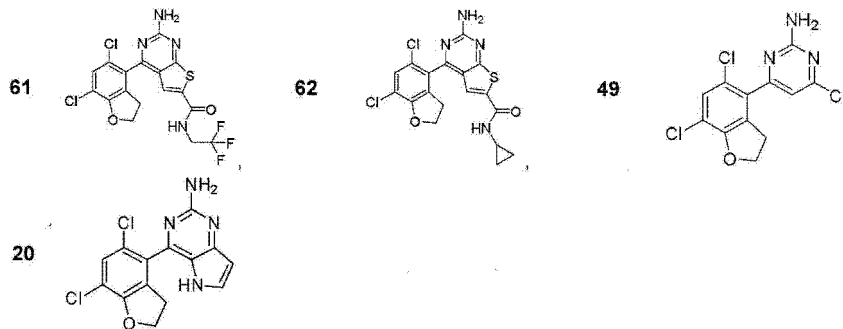
20

およびその薬学的に許容できる塩からなる群から選択される化合物。

【請求項 9】

以下：

【化 5】



30

およびその薬学的に許容できる塩からなる群から選択される化合物。

【請求項 10】

請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容できる塩と、薬学的に許容できる担体または賦形剤のうちの 1 つまたは複数とを含む医薬組成物。

【請求項 11】

経口で、舌下に、口腔に、経皮的に、皮内に、筋肉内に、非経口的に、静脈内に、動脈内に、頭蓋内に、皮下に、眼窩内に、心室内に、髄腔内に、腹腔内に、鼻腔内に、吸入によって、または局所的に投与するために製剤化される、請求項 10 に記載の医薬組成物。

40

【請求項 12】

哺乳動物の疾患の治療に使用するための、請求項 10 または 11 に記載の医薬組成物であって、疾患が神経変性疾患、増殖性疾患、炎症性または自己免疫疾患、心血管疾患またはアレルギーである、上記医薬組成物。

【請求項 13】

前記疾患が、タウオパチー、アルツハイマー病、ハンチントン病、進行性核上まひ、パーキンソン病、ピック病、大脳皮質基底核変性症、慢性外傷性脳症、外傷性脳損傷、前頭側頭認知症、癌、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、喘息、またはアテローム性動脈硬化症である、請求項 12 に記載の医薬組成物。

50

## 【請求項 14】

前記哺乳動物がヒトである、請求項 12 または 13 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 15】

哺乳動物の感染症の治療に使用するための、請求項 10 または 11 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 16】

前記感染症がウイルス感染症、真菌感染症または細菌感染症である、請求項 15 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 17】

前記ウイルス感染症が、ヘルペスウイルス科 (Herpesviridae)、ポリオマウイルス科 (Polyomaviridae)、ポックスウイルス科 (Poxviridae)、レオウイルス科 (Reoviridae)、ビルナウイルス科 (Birnaviridae)、ピコルナウイルス科 (Picornaviridae)、フラビウイルス科 (Flaviviridae)、アレナウイルス科 (Arenaviridae)、ヘペウイルス科 (Hepeviridae)、ラブドウイルス科 (Rhabdoviridae)、パラミクソウイルス科 (Paramyxoviridae)、ブニヤウイルス科 (Bunyaviridae)、オルトミクソウイルス科 (Orthomyxoviridae)、フィロウイルス科 (Filoviridae)、レトロウイルス科 (Retroviridae)、およびヘパドナウイルス科 (Hepadnaviridae) からなる群から選択される科のウイルスによる感染症である、請求項 15 または 16 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 18】

前記哺乳動物がヒトである、請求項 15 ~ 17 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

## 【請求項 19】

細胞において Hsp90 を阻害するための、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の化合物もしくはその薬学的に許容できる塩を含む医薬組成物。

## 【請求項 20】

(i) 請求項 10 または 11 に記載の医薬組成物と；

(ii) 神経変性疾患、増殖性疾患、炎症性または自己免疫疾患、心血管疾患、またはアレルギーからなる群から選択される疾患を治療するための (i) の前記医薬組成物の使用説明書とを含むキット。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

連邦政府による資金提供を受けた研究に関する記載

本発明は、アメリカ国立衛生研究所 (National Institutes of Health) によって与えられた助成金番号 (Grant No.) STTR 1R41G042205-01 での政府支援によりなされた。米国政府は、本発明に一定の権利を有する。

## 【0002】

概して、本発明は、熱ショックタンパク質 90 (Hsp90) のピリミジン系小分子阻害剤およびその医薬組成物に関する。本発明はさらに、神経変性疾患を有する被験体の治療の方法に関する。

## 【背景技術】

## 【0003】

Hsp90 タンパク質は、タンパク質構造を安定させ、多くの細胞シグナル伝達タンパク質の機能、および ATPase 活性を維持するのに関与している。Hsp90 活性はまた、腫瘍進行に関与する腫瘍性タンパク質の適切な折り畳み、安定化、活性化、および局在化に必要とされる。N 末端 ATP 結合ドメインは、このタンパク質の ATPase 活性

に關与し、このアデニンヌクレオチド結合ポケットは、細菌から哺乳動物まで全ての H s p 9 0 タンパク質の中でも高度に保存されるが、他のシャペロン中に存在しない。

#### 【 0 0 0 4 】

多くの H s p 9 0 クライアントタンパク質自体が、癌治療の標的として同定されたため、H s p 9 0 タンパク質は、癌治療における重要な標的として浮上している。癌に関連する例示的な H s p 9 0 クライアントタンパク質としては、H E R 2 ( 乳癌 )、R a f - 1 / 突然変異体 B R A F ( 黒色腫 )、突然変異体 E G F R ( 非小細胞肺癌、膠芽細胞腫 )、c - K i t ( G I S T )、c - M e t ( 胃、肺、膠芽細胞腫 )、H I F - 1 ( 腎臓癌 )、Z a p 7 0 ( 慢性リンパ球性白血病 )、B c r - A b l ( 慢性骨髄性白血病 )、m B c r - A b l ( 慢性骨髄性白血病 )、F l t - 3 ( 急性骨髄性白血病 )、I G F - 1 R / A k t ( 骨髄腫 )、N M P - A L K ( リンパ腫 )、および A k t ( 小細胞肺癌 ) が挙げられる。突然変異 H s p 9 0 クライアントの過剰発現または H E R 2 などのそのクライアントの増幅が、H s p 9 0 シャペロン機能への腫瘍細胞の増大した依存につながる。したがって、H s p 9 0 は、様々な種類の腫瘍を治療するための有力な標的である。

#### 【 0 0 0 5 】

H s p 9 0 の増加したレベルは、アルツハイマー病、パーキンソン病、およびハンチントン病、およびタウオパチーを含む神経変性疾患にも関与している。タウオパチーは、過リン酸化および凝集されたタウタンパク質の蓄積をもたらすタウタンパク質の異常によって特徴付けられる神経変性疾患である。アルツハイマー病における過リン酸化タウが、キナーゼ、特に、c d k 5 および G S K 3 の異常活性化によって引き起こされる発病過程であることが提示されている。研究により、H s p 9 0 が、c d k 5 の活性化因子である p 3 5 を安定させ、タウリン酸化の増加につながることを示されている。H s p 9 0 阻害が、熱ショック因子 1 ( H S F 1 ) を活性化し、したがって、H s p 7 0 の発現を増加させることも示されている。H s p 7 0 の増加した発現は、タウ溶解性および微小管への結合を促進し、A ペプチド凝集を阻害し、A ペプチド分解を増進する。

#### 【 0 0 0 6 】

H s p 9 0 は、ウイルス、真菌、および細菌感染症を治療するための標的としても浮上している。例えば、H s p 9 0 阻害剤 ( ゲルダナマイシン ) は、細胞培養物中のインフルエンザウイルスの増殖を遅延させることが示されている。H s p 9 0 依存性過程に依存する他のウイルスとしては、以下の科に属するものが挙げられる：ヘルペスウイルス科 ( H e r p e s v i r i d a e ) ( 例えば、単純ヘルペスウイルス 1 型、単純ヘルペスウイルス 2 型、ヘルペスヘルペスウイルス 5 型、カポジ肉腫関連ヘルペスウイルス、水痘帯状疱疹ウイルス、またはエプスタイン・バーウイルス )、ポリオーマウイルス科 ( P o l y o m a v i r i d a e ) ( 例えば、S V 4 0 )、ポックスウイルス科 ( P o x v i r i d a e ) ( 例えば、ワクシニアウイルス )、レオウイルス科 ( R e o v i r i d a e ) ( 例えば、ロタウイルス )、ビルナウイルス科 ( B i r n a v i r i d a e ) ( 例えば、伝染性ファブリキウス嚢病ウイルス )、ピコルナウイルス科 ( p i c o r n a v i r i d a e ) ( 例えば、ポリオウイルス、ライノウイルス、またはコクサッキーウイルス )、フラビウイルス科 ( f l a v i v i r i d a e ) ( 例えば、C 型肝炎ウイルスまたはデングウイルス )、アレナウイルス科 ( a r e n a v i r i d a e ) ( 例えば、リンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス )、ヘペウイルス科 ( H e p e v i r i d a e ) ( 例えば、E 型肝炎ウイルス )、ラブドウイルス科 ( R h a b d o v i r i d a e ) ( 例えば、水疱性口内炎ウイルス )、パラミクソウイルス科 ( P a r a m o x y v i r i d a e ) ( 例えば、ヒトパラインフルエンザウイルス 2 型、ヒトパラインフルエンザウイルス 3 型、S V 5、S V 4 1、麻疹ウイルス、またはセンダイウイルス )、ブニヤウイルス科 ( B u n y a v i r i d a e ) ( 例えば、ラクロスウイルス )、オルトミクソウイルス科 ( O r t h o m o x y v i r i d a e ) ( 例えば、A 型インフルエンザウイルス )、フィロウイルス科 ( F i l o v i r i d a e ) ( 例えば、エボラウイルス )、レトロウイルス科 ( R e t r o v i r i d a e ) ( 例えば、H T L V 1 または H I V 1 )、およびヘパドナウイルス科 ( H e p a d n a v i r i d a e ) ( 例えば、B 型肝炎ウイルス )。H s p 9 0 阻害剤はまた、真菌感染症

10

20

30

40

50



の治療、例えば、カンジダ・アルビカンス (*Candida albicans*)、アスペルギルス・フミガーツス (*Aspergillus fumigatus*)、またはニューモシスチス・イロベチイ (*Pneumocystis jirovecii*) の治療にインビボで使用されている。さらに、Hsp90 阻害剤は、細菌感染症、例えば、抗酸菌、炭疽菌、または細菌性肺炎の治療にも有用である。

【0007】

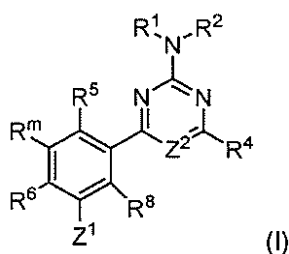
上記を鑑みて、Hsp90 の阻害剤は、疾患、例えば、癌、神経変性疾患、および感染症の治療のための有益な治療法である。

【発明の概要】

【0008】

一態様において、本発明は、式 (I) :

【化1】



(式中、

$Z^1$  が、 $-OR^7$ 、 $-N(R^{10})R^7$ 、 $-SR^7$ 、または  $-C(R^{10})(R^{11})R^7$  であり；

$Z^2$  が、 $-N=$  または  $-C(R^3)=$  であり；

各  $R^1$  および  $R^2$  が、独立して、H または任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルキル (例えば、 $C_{1-3}$  アシル) であり；

$R^3$  が、H、ハロゲン、シアノ、任意選択的に置換される  $C_{1-6}$  アルキル、任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルコキシ、または任意選択的に置換されるアミノであり、かつ  $R^4$  が、ハロゲン、シアノ、任意選択的に置換される  $C_{1-6}$  アルキル、任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルコキシ、任意選択的に置換されるアミノ、任意選択的に置換される  $C_{1-6}$  チオアルコキシ、または任意選択的に置換される  $C_{6-10}$  アリールであり、または  $R^3$  および  $R^4$  が、それぞれが結合される原子と一緒に、結合して、窒素、酸素、および硫黄からなる群から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を任意選択的に含む任意選択的に置換される五員または六員環を形成し、ここで、窒素が、 $R^9$  で任意選択的に置換され；

各  $R^5$  および  $R^6$  が、独立して、H、任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルキル、任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルコキシ、ハロゲン、または CN であり；

$R^7$  が、任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルキル、任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルクシクロアルキル (alkycycloalkyl)、任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルクヘテロシクリル (alkheterocyclyl)、または任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルカリールであり、かつ  $R^8$  が H であり；または  $R^7$  および  $R^8$  が、それぞれが結合される原子と一緒に、結合して、窒素、酸素、および硫黄から選択される 1 個または 2 個のヘテロ原子を任意選択的に含む任意選択的に置換される五員、六員、または七員環を形成し；

$R^9$  が、H、任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルキル、任意選択的に置換される  $C_{3-8}$  シクロアルキル、任意選択的に置換される  $C_{6-10}$  アリール、任意選択的に置換される  $C_{2-9}$  ヘテロアリール、任意選択的に置換される  $C_{2-9}$  ヘテロシクリル、任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルクシクロアルキル、任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルクヘテロシクリル、または任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルカリールであり；

$R^{10}$  が、H、任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルキル、任意選択的に置換される  $C_{3-8}$  シクロアルキル、任意選択的に置換される  $C_{6-10}$  アリール、任意選択的に置換される  $C_{2-9}$  ヘテロアリール、任意選択的に置換される  $C_{2-9}$  ヘテロシクリル、任意選択的に置換

10

20

30

40

50

される  $C_{1-3}$  アルキシクロアルキル、任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルケテロシクリル、または任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルカリールであり、かつ  $R^{11}$  が、H、任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルキルであり、または  $R^{10}$  および  $R^{11}$  が結合して、 $=O$  または  $=S$  を形成し；および

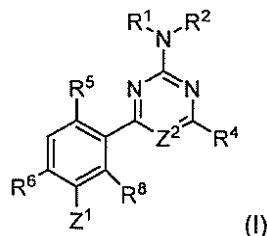
$R^m$  が、H、ハロゲン、シアノ、任意選択的に置換される  $C_{1-4}$  アルキル（例えば、 $C_{1-4}$  アシル）、または任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルコキシである）で表される化合物、またはその薬学的に許容できる塩を特徴とする。

【0009】

式（I）の特定の実施形態において、 $R^m$  がHである（例えば、式（I）の化合物は、以下の構造：

10

【化2】



を有するか、またはその薬学的に許容できる塩である）。

【0010】

20

式（I）の特定の実施形態において、 $Z^2$  が  $CR^3$  であり、 $R^1$  および  $R^2$  のそれぞれがHであり、 $R^3$  がHであり、 $R^4$  が、メチルまたはハロゲン（例えば、クロロ）であり、 $R^5$  および  $R^6$  のそれぞれが、ハロゲン（例えば、クロロ）である場合、 $Z^1$  がメトキシでない。

【0011】

式（I）の特定の実施形態において、 $Z^2$  が  $CR^3$  であり、 $R^3$  がHであり、 $R^4$  が、メチルまたはハロゲン（例えば、クロロ）であり、 $R^5$  および  $R^6$  のそれぞれが、ハロゲン（例えば、クロロ）である場合、 $Z^2$  が非置換  $C_{1-3}$  アルコキシでない。

【0012】

式（I）の特定の実施形態において、 $Z^2$  がNであり、 $R^3$  がHであり、 $R^4$  が、任意選択的に置換される  $C_{1-6}$  チオアルコキシであり、 $R^5$  および  $R^6$  のそれぞれが、ハロゲン（例えば、クロロ）である場合、 $Z^1$  が、シアノメトキシまたはアミノメトキシでない。

30

【0013】

式（I）の他の実施形態において、 $Z^2$  がNであり、 $R^3$  がHであり、 $R^5$  および  $R^6$  のそれぞれがハロゲン（例えば、クロロ）であり、 $R^4$  が、置換  $C_{1-6}$  チオアルコキシである場合、 $Z^1$  が、シアノメトキシまたはアミノメトキシでない。

【0014】

式（I）のある実施形態において、 $Z^2$  がNであり、 $R^3$  がHであり、 $R^4$  が、任意選択的に置換される  $C_{1-6}$  チオアルコキシである場合、 $Z^1$  が、シアノメトキシまたはアミノメトキシでない。

40

【0015】

式（I）の特定の実施形態において、 $Z^2$  がNであり、 $R^3$  がHであり、 $R^4$  が、置換  $C_{1-6}$  チオアルコキシである場合、 $Z^1$  が、シアノメトキシまたはアミノメトキシでない。

【0016】

式（I）のさらなる実施形態において、 $Z^2$  がNであり、 $R^3$  がHであり、 $R^4$  が、置換  $C_{1-6}$  チオアルコキシである場合、 $Z^1$  が置換  $C_1$  アルコキシでない。

【0017】

式（I）の特定の実施形態において、 $Z^2$  がNであり、 $R^3$  がHであり、 $R^4$  が、置換  $C_{1-6}$  チオアルコキシである場合、 $Z^1$  が、 $-OR^7$ 、 $-N(R^7)R^{10}$ 、 $-SR^7$ 、または  $-C(R^7)(R^{10})R^{11}$  であり、ここで、 $R^7$  が、メチル、ジアルキルアミノエチル、任意

50

選択的に置換される  $C_{1-3}$ アルクシクロアルキル、任意選択的に置換される  $C_{1-3}$ アルクヘテロシクリル、または任意選択的に置換される  $C_{1-3}$ アルカリアルであり、または  $R^7$  および  $R^8$  が、それぞれが結合される原子と一緒に、結合して、窒素、酸素、および硫黄から選択される 1 個または 2 個のヘテロ原子を任意選択的に含む任意選択的に置換される五員または六員環を形成する。

#### 【0018】

式 (I) の他の実施形態において、 $Z^2$  が  $CR^3$  であり、 $R^5$  および  $R^6$  のそれぞれがクロロであり、 $R^3$  が H であり、かつ  $R^4$  がハロゲン (例えば、クロロ) である場合、 $Z^1$  が、2 - アミノ - 2 オキソエトキシ、2 - (N, N - ジエチルアミノ) エトキシ、メトキシ、またはベンジルオキシでない。

10

#### 【0019】

式 (I) のさらに他の実施形態において、 $Z^2$  が  $CR^3$  であり、 $R^3$  が H であり、かつ  $R^4$  がハロゲン (例えば、クロロ) である場合、 $Z^1$  が、2 - アミノ - 2 オキソエトキシ、2 - (N, N - ジエチルアミノ) エトキシ、メトキシ、またはベンジルオキシでない。

#### 【0020】

式 (I) のさらに他の実施形態において、 $Z^2$  が  $CR^3$  であり、 $R^5$  および  $R^6$  のそれぞれがクロロであり、 $R^3$  が H であり、かつ  $R^4$  がハロゲン (例えば、クロロ) である場合、 $Z^1$  が、 $-OR^7$ 、 $-N(R^7)R^{10}$ 、 $-SR^7$ 、または  $-C(R^7)(R^{10})R^{11}$  であり、ここで、 $R^7$  が、ジメチルアミノエチル、任意選択的に置換される  $C_{1-3}$ アルクシクロアルキル、または任意選択的に置換される  $C_{1-3}$ アルクヘテロシクリルであり、または  $R^7$  および  $R^8$  が、それぞれが結合される原子と一緒に、結合して、窒素、酸素、および硫黄から選択される 1 個または 2 個のヘテロ原子を任意選択的に含む任意選択的に置換される五員または六員環を形成する。

20

#### 【0021】

式 (I) のさらなる実施形態において、 $Z^2$  が  $CR^3$  であり、 $R^5$  および  $R^6$  のそれぞれがクロロであり、 $R^3$  が H であり、かつ  $R^4$  がハロゲン (例えば、クロロ) である場合、 $Z^1$  が、 $-OR^7$ 、 $-N(R^7)R^{10}$ 、 $-SR^7$ 、または  $-C(R^7)(R^{10})R^{11}$  であり、ここで、 $R^7$  が、任意選択的に置換される  $C_{1-3}$ アルクシクロアルキル、または任意選択的に置換される  $C_{1-3}$ アルクヘテロシクリルであり、または  $R^7$  および  $R^8$  が、それぞれが結合される原子と一緒に、結合して、窒素、酸素、および硫黄から選択される 1 個または 2 個のヘテロ原子を任意選択的に含む任意選択的に置換される五員または六員環を形成する。

30

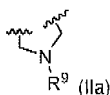
#### 【0022】

式 (I) の特定の実施形態において、 $Z^2$  が  $CR^3$  であり、 $R^3$  が H であり、かつ  $R^4$  がハロゲン (例えば、クロロ) である場合、 $Z^1$  が、 $-OR^7$ 、 $-N(R^7)R^{10}$ 、 $-SR^7$ 、または  $-C(R^7)(R^{10})R^{11}$  であり、ここで、 $R^7$  が、任意選択的に置換される  $C_{1-3}$ アルクシクロアルキル、または任意選択的に置換される  $C_{1-3}$ アルクヘテロシクリルであり、または  $R^7$  および  $R^8$  が、それぞれが結合される原子と一緒に、結合して、窒素、酸素、および硫黄から選択される 1 個または 2 個のヘテロ原子を任意選択的に含む任意選択的に置換される五員または六員環を形成する。

#### 【0023】

式 (I) のある実施形態において、 $R^5$  がクロロであり、 $R^6$  がプロモであり、 $Z^1$  が  $-OR^7$  であり、 $Z^2$  が  $CR^3$  であり、かつ  $R^3$  および  $R^4$  が結合して、式 (IIa) :

#### 【化 3】



で表される基を形成する場合、 $R^7$  が、メチル、エチル、n - プロピル、2 - (N - ピラゾリル) エチル、2 - (N - イミダゾリル) エチル、3 - ヒドロキシプロピル、シアノメチル、2 - クロロエチル、2 - ヒドロキシエチル、2 - オキソ - プロピル、2 - (N, N

50

- ジメチルアミノ) エチル、ジフルオロメチル、または 2 - ( t - ブチルアミノ ) エチルでない。

【 0 0 2 4 】

式 ( I ) の特定の実施形態において、 $R^5$  がクロロであり、 $R^6$  がブロモであり、 $Z^1$  が -  $OR^7$  であり、 $Z^2$  が  $CR^3$  であり、かつ  $R^3$  および  $R^4$  が結合して、式 ( I I a ) で表される基を形成する場合、 $R^7$  が、置換アルキル、非置換アルキル、または非置換  $C_2$  アルクヘテロアリール ( a l k h e t e r o a r y l ) でない。

【 0 0 2 5 】

式 ( I ) のある実施形態において、 $R^5$  がクロロであり、 $R^6$  がブロモであり、 $Z^1$  が -  $OR^7$  であり、 $Z^2$  が  $CR^3$  であり、かつ  $R^3$  および  $R^4$  が結合して、式 ( I I a ) で表される基を形成する場合、 $R^7$  が、アルキルまたは非置換  $C_2$  アルクヘテロアリールでない。

10

【 0 0 2 6 】

式 ( I ) の特定の実施形態において、 $R^5$  がクロロであり、 $R^6$  がブロモであり、 $Z^1$  が -  $OR^7$  であり、 $Z^2$  が  $CR^3$  であり、かつ  $R^3$  および  $R^4$  が結合して、式 ( I I a ) で表される基を形成する場合、 $R^7$  が、置換アルキル、非置換アルキル、または非置換  $C_2$  アルクヘテロシクリルでない。

【 0 0 2 7 】

式 ( I ) の他の実施形態において、 $R^5$  がクロロであり、 $R^6$  がブロモであり、 $Z^1$  が -  $OR^7$  であり、 $Z^2$  が  $CR^3$  であり、かつ  $R^3$  および  $R^4$  が結合して、式 ( I I a ) で表される基を形成する場合、 $R^7$  が、アルキルまたは  $C_2$  アルクヘテロシクリルでない。

20

【 0 0 2 8 】

式 ( I ) のさらに他の実施形態において、 $R^5$  がクロロであり、 $R^6$  がブロモであり、 $Z^1$  が -  $OR^7$  であり、 $Z^2$  が  $CR^3$  であり、かつ  $R^3$  および  $R^4$  が結合して、式 ( I I a ) で表される基を形成する場合、 $R^7$  および  $R^8$  が、それぞれが結合される原子と一緒に、結合して、窒素、酸素、および硫黄から選択される 1 個または 2 個のヘテロ原子を任意選択的に含む任意選択的に置換される五員または六員環を形成する。

【 0 0 2 9 】

式 ( I ) のさらに他の実施形態において、 $R^5$  がクロロであり、 $R^6$  がブロモであり、 $Z^2$  が  $CR^3$  であり、かつ  $R^3$  および  $R^4$  が結合して、式 ( I I a ) で表される基を形成する場合、 $Z$  が -  $OR^7$  であり、かつ  $R^7$  および  $R^8$  が結合して、-  $CH_2 - CH_2 -$  を形成する。

30

【 0 0 3 0 】

式 ( I ) のある実施形態において、各  $R^5$  および  $R^6$  がブロモであり、 $Z^1$  が -  $OR^7$  であり、 $Z^2$  が  $CR^3$  であり、かつ  $R^3$  および  $R^4$  が結合して、式 ( I I a ) で表される基を形成する場合、 $R^7$  がメチルでない。

【 0 0 3 1 】

式 ( I ) の特定の実施形態において、各  $R^5$  および  $R^6$  がクロロであり、 $Z^1$  が -  $OR^7$  であり、 $Z^2$  が  $CR^3$  であり、かつ  $R^3$  および  $R^4$  が結合して、式 ( I I a ) で表される基を形成する場合、 $R^7$  が、メチル、2 - ( N - イミダゾリル ) エチル、メトキシメチル、2 - ( N - ピラゾリル ) エチル、2 - ( 3 - メチルピラゾール - 1 - イル ) エチル、2 - ピリジル - メチル、1, 3 - ジメチル - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - イル - メチル、2 - ピリミジニルメチル、イミダゾール - 2 - イル - メチル、5 - メチル - イソオキサゾール - 3 - イル - メチル、4 - メチル - イミダゾール - 5 - イル - メチル、または 3 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル - メチルでない。

40

【 0 0 3 2 】

式 ( I ) の他の実施形態において、各  $R^5$  および  $R^6$  がクロロであり、 $Z^1$  が -  $OR^7$  であり、 $Z^2$  が  $CR^3$  であり、かつ  $R^3$  および  $R^4$  が結合して、式 ( I I a ) で表される基を形成する場合、 $R^7$  が、非置換アルキル、置換アルキル、非置換アルクヘテロアリール、または置換アルクヘテロアリールでない。

【 0 0 3 3 】

式 ( I ) の他の実施形態において、各  $R^5$  および  $R^6$  がクロロであり、 $Z^1$  が -  $OR^7$  であ

50

り、 $Z^2$ が $CR^3$ であり、かつ $R^3$ および $R^4$ が結合して、式(IIa)で表される基を形成する場合、 $R^7$ が、非置換アルキル、置換アルキル、非置換アルクヘテロシクリル、または置換アルクヘテロシクリルでない。

【0034】

式(I)の特定の実施形態において、各 $R^5$ および $R^6$ がクロロであり、 $Z^1$ が $-OR^7$ であり、 $R^7$ および $R^8$ が結合して、 $-CH_2-CH_2-$ を形成し、 $Z^2$ が $CR^3$ であり、かつ $R^3$ および $R^4$ が結合して、式(IIa)で表される基を形成する場合、 $R^9$ が、エトキシカルボニル、シクロブチルアミノカルボニル、またはシクロブタジエニルアミノカルボニルでない。

【0035】

式(I)の他の実施形態において、各 $R^5$ および $R^6$ がクロロであり、 $Z^1$ が $-OR^7$ であり、 $R^7$ および $R^8$ が結合して、 $-CH_2-CH_2-$ を形成し、 $Z^2$ が $CR^3$ であり、かつ $R^3$ および $R^4$ が結合して、式(IIa)で表される基を形成する場合、 $R^9$ が、Hまたは $-C(O)-N(H)-$ (直鎖状 $C_{1-3}$ アルキル)である。

【0036】

式(I)の特定の実施形態において、各 $R^5$ および $R^6$ がハロであり、 $Z^2$ が $CR^3$ であり、かつ $R^3$ および $R^4$ が結合して、式(IIa)で表される基を形成する場合、 $Z$ が $-OR^7$ であり、 $R^7$ が、メチルまたは2-クロロエチルでなく、かつ $R^9$ が、Hまたは $-C(O)-N(H)-$ (直鎖状 $C_{1-3}$ アルキル)である。

【0037】

式(I)のある実施形態において、 $R^5$ がメトキシであり、 $R^6$ がメチルであり、 $Z^1$ が $-OR^7$ であり、 $Z^2$ が $CR^3$ であり、かつ $R^3$ および $R^4$ が結合して、式(IIa)で表される基を形成する場合、 $R^7$ がメチルでない。

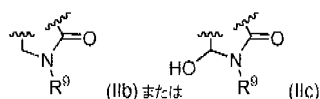
【0038】

式(I)の特定の実施形態において、 $R^5$ がクロロであり、 $R^6$ がエチルであり、 $Z^1$ が $-OR^7$ であり、 $Z^2$ が $CR^3$ であり、かつ $R^3$ および $R^4$ が結合して、式(IIa)で表される基を形成する場合、 $R^7$ がメチルでない。

【0039】

式(I)のある実施形態において、各 $R^5$ および $R^6$ がクロロであり、 $Z^1$ が $-OR^7$ であり、 $Z^2$ が $CR^3$ であり、かつ $R^3$ および $R^4$ が結合して、式(IIb)または(IIc)

【化4】



で表される基を形成する場合、 $R^7$ が、メチルまたは2-(N,N-ジエチルアミノ)エチルでない。

【0040】

式(I)の他の実施形態において、各 $R^5$ および $R^6$ がクロロであり、 $Z^1$ が $-OR^7$ であり、 $Z^2$ が $CR^3$ であり、かつ $R^3$ および $R^4$ が結合して、式(IIb)または(IIc)で表される基を形成する場合、 $R^7$ および $R^8$ が、それぞれが結合される原子と一緒に、結合して、窒素、酸素、および硫黄から選択される1個または2個のヘテロ原子を任意選択的に含む任意選択的に置換される五員または六員環を形成する。

【0041】

式(I)の特定の実施形態において、各 $R^5$ および $R^6$ がクロロであり、 $Z^2$ が $CR^3$ であり、かつ $R^3$ および $R^4$ が結合して、式(IIb)または(IIc)で表される基を形成する場合、 $Z^1$ が $-OR^7$ であり、かつ $R^7$ および $R^8$ が結合して、 $-CH_2-CH_2-$ を形成する。

【0042】

式(I)のある実施形態において、 $R^7$ がメチルであり、 $R^5$ がクロロであり、 $Z^1$ が-

10

20

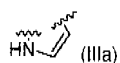
30

40

50

OR<sup>7</sup>であり、Z<sup>2</sup>がCR<sup>3</sup>であり、かつR<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>が結合して、式(IIIa)

【化5】



で表される基を形成する場合、R<sup>6</sup>がブロモでない。

【0043】

式(I)の特定の実施形態において、各R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>がクロロであり、Z<sup>1</sup>が-OR<sup>7</sup>であり、Z<sup>2</sup>がCR<sup>3</sup>であり、かつR<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>が結合して、式(IIIa)で表される基を形成する場合、R<sup>7</sup>が、イソプロピル、3,3,3-トリフルオロプロピル、または2-(N,N-ジメチルアミノ)エチルでない。

10

【0044】

式(I)の特定の実施形態において、各R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>がクロロであり、Z<sup>1</sup>が-OR<sup>7</sup>であり、Z<sup>2</sup>がCR<sup>3</sup>であり、かつR<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>が結合して、式(IIIa)で表される基を形成する場合、R<sup>8</sup>がHでない。

【0045】

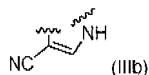
式(I)のある実施形態において、Z<sup>2</sup>がCR<sup>3</sup>であり、かつR<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>が結合して、式(IIIa)で表される基を形成する場合、各R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>がクロロであり、R<sup>7</sup>がメチルであり、R<sup>8</sup>がHであり、またはR<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>が、それぞれが結合される原子と一緒に、結合して、窒素、酸素、および硫黄から選択される1個または2個のヘテロ原子を任意選択的に含む任意選択的に置換される五員または六員環を形成する。

20

【0046】

式(I)の他の実施形態において、R<sup>5</sup>がクロロであり、R<sup>6</sup>がメトキシであり、Z<sup>1</sup>が-OR<sup>7</sup>であり、Z<sup>2</sup>がCR<sup>3</sup>であり、かつR<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>が結合して、式(IIIb)：

【化6】



で表される基を形成する場合、R<sup>1</sup>もR<sup>2</sup>も2-(N,N-ジエチルアミノ)エチルでない。

30

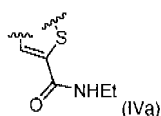
【0047】

式(I)の特定の実施形態において、R<sup>5</sup>がクロロであり、R<sup>6</sup>がメトキシであり、Z<sup>1</sup>が-OR<sup>7</sup>であり、Z<sup>2</sup>がCR<sup>3</sup>であり、かつR<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>が結合して、式(IIIb)で表される基を形成する場合、各R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>がHである。

【0048】

式(I)のある実施形態において、各R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>がクロロであり、Z<sup>1</sup>が-OR<sup>7</sup>であり、Z<sup>2</sup>がCR<sup>3</sup>であり、かつR<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>が結合して、式(IVa)：

【化7】



40

で表される基を形成する場合、R<sup>7</sup>が、3-(N-モルホリニル)プロピル、ベンジル、1-エチル-ピロリジン-3-イル、1-メチル-ピペリジン-4-イル、2-(1-メチル-ピロリジン-2-イル)エチル、または3-(N,N-ジエチルアミノ)プロピルでない。

【0049】

式(I)の特定の実施形態において、各R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>がクロロであり、Z<sup>1</sup>が-OR<sup>7</sup>であり、Z<sup>2</sup>がCR<sup>3</sup>であり、かつR<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>が結合して、式(IVa)で表される基を形成する場合、R<sup>7</sup>が、置換アルキル、ヘテロシクリル、アルクヘテロシクリル、またはア

50

ルカリールでない。

【 0 0 5 0 】

式 ( I ) のある実施形態において、各  $R^5$  および  $R^6$  がクロロであり、 $Z^1$  が  $-OR^7$  であり、 $Z^2$  が  $CR^3$  であり、かつ  $R^3$  および  $R^4$  が結合して、式 ( I V b ) :

c ( I V b )

で表される基を形成する場合、 $R^7$  が、2 - メトキシエチルまたはベンジルでない。

【 0 0 5 1 】

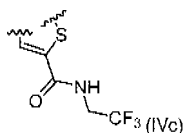
式 ( I ) の特定の実施形態において、各  $R^5$  および  $R^6$  がクロロであり、 $Z^1$  が  $-OR^7$  であり、 $Z^2$  が  $CR^3$  であり、かつ  $R^3$  および  $R^4$  が結合して、式 ( I V b ) で表される基を形成する場合、 $R^7$  が、置換アルキルまたはアルカリールでない。

10

【 0 0 5 2 】

式 ( I ) のある実施形態において、各  $R^5$  および  $R^6$  がクロロであり、 $Z^1$  が  $-OR^7$  であり、 $Z^2$  が  $CR^3$  であり、かつ  $R^3$  および  $R^4$  が結合して、式 ( I V c ) :

【 化 8 】



で表される基を形成する場合、 $R^7$  が、2 - ( N , N - ジエチルアミノ ) エチルまたは 3 - ( N , N - ジメチルアミノ ) プロピルでない。

20

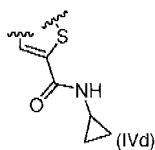
【 0 0 5 3 】

式 ( I ) の他の実施形態において、各  $R^5$  および  $R^6$  がクロロであり、 $Z^1$  が  $-OR^7$  であり、 $Z^2$  が  $CR^3$  であり、かつ  $R^3$  および  $R^4$  が結合して、式 ( I V c ) で表される基を形成する場合、 $R^7$  が置換アルキルでない。

【 0 0 5 4 】

式 ( I ) の特定の実施形態において、各  $R^5$  および  $R^6$  がクロロであり、 $Z^1$  が  $-OR^7$  であり、 $Z^2$  が  $CR^3$  であり、かつ  $R^3$  および  $R^4$  が結合して、式 ( I V d ) :

【 化 9 】



30

で表される基を形成する場合、 $R^7$  が、2 - ( ピロリジン - 1 - イル ) エチルまたは 2 - ヒドロキシエチルでない。

【 0 0 5 5 】

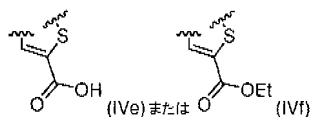
式 ( I ) の特定の実施形態において、各  $R^5$  および  $R^6$  がクロロであり、 $Z^1$  が  $-OR^7$  であり、 $Z^2$  が  $CR^3$  であり、かつ  $R^3$  および  $R^4$  が結合して、式 ( I V d ) で表される基を形成する場合、 $R^7$  が、置換アルキルまたはアルクヘテロシクリルでない。

40

【 0 0 5 6 】

式 ( I ) のある実施形態において、各  $R^5$  および  $R^6$  がクロロであり、 $Z^1$  が  $-OR^7$  であり、 $Z^2$  が  $CR^3$  であり、かつ  $R^3$  および  $R^4$  が結合して、式 ( I V e ) または ( I V f ) :

【 化 1 0 】



で表される基を形成する場合、 $R^7$  がベンジルでない。

【 0 0 5 7 】

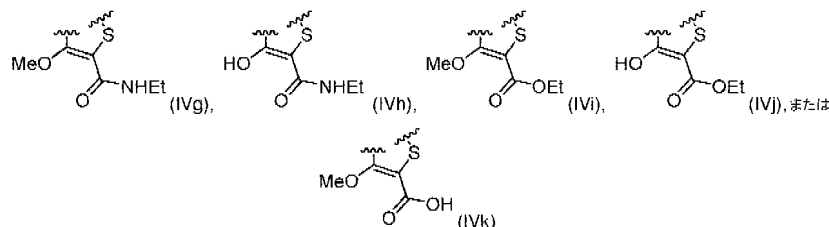
50

式(I)の他の実施形態において、各 $R^5$ および $R^6$ がクロロであり、 $Z^1$ が $-OR^7$ であり、 $Z^2$ が $CR^3$ であり、かつ $R^3$ および $R^4$ が結合して、式(IVe)または(IVf)で表される基を形成する場合、 $R^7$ がアルカリールでない。

【0058】

式(I)の特定の実施形態において、 $R^5$ がクロロであり、 $R^6$ がブromoであり、 $Z^1$ が $-OR^7$ であり、 $Z^2$ が $CR^3$ であり、かつ $R^3$ および $R^4$ が結合して、式(IVg)、(IVh)、(IVi)、(IVj)、または(IVk)：

【化11】



10

で表される基を形成する場合、 $R^7$ がメチルでない。

【0059】

式(I)の特定の実施形態において、 $R^5$ がクロロであり、 $R^6$ がブromoであり、 $Z^1$ が $-OR^7$ であり、 $Z^2$ が $CR^3$ であり、かつ $R^3$ および $R^4$ が結合して、式(IVg)、(IVh)、(IVi)、(IVj)、または(IVk)で表される基を形成する場合、 $R^7$ がアルキルでない。

20

【0060】

式(I)のある実施形態において、 $R^5$ がクロロであり、 $R^6$ がブromoであり、 $Z^1$ が $-OR^7$ であり、 $Z^2$ が $CR^3$ であり、かつ $R^3$ および $R^4$ が結合して、式(IVg)、(IVh)、(IVi)、(IVj)、または(IVk)で表される基を形成する場合、 $R^7$ および $R^8$ が、それぞれが結合される原子と一緒に、結合して、窒素、酸素、および硫黄から選択される1個または2個のヘテロ原子を任意選択的に含む任意選択的に置換される五員または六員環を形成する。

【0061】

式(I)の特定の実施形態において、 $R^5$ がクロロであり、 $R^6$ がブromoであり、 $Z^1$ が $-OR^7$ であり、かつ $Z^2$ が $CR^3$ である場合、 $R^3$ および $R^4$ が、式(IVg)、(IVh)、(IVi)、(IVj)、または(IVk)で表される基を形成するように結合しない。

30

【0062】

式(I)の特定の実施形態において、 $R^6$ がメチルである場合、各 $R^1$ および $R^2$ がHである。

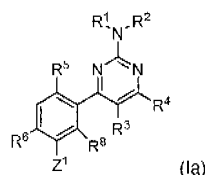
【0063】

式(I)の特定の実施形態において、 $R^3$ がHであり、各 $R^5$ および $R^6$ がクロロである場合、 $R^7$ がメチルでない。

【0064】

特定の実施形態において、化合物は、式(Ia)：

【化12】



40

(式中、

$Z^1$ が、 $-OR^7$ 、 $-N(R^{10})R^7$ 、 $-SR^7$ 、または $-C(R^{10})(R^{11})R^7$ であり

50



;  
各  $R^1$  および  $R^2$  が、独立して、H または任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルキルであり  
;

$R^3$  が、H、ハロゲン、任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルキル、または任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルコキシであり、かつ  $R^4$  が、ハロゲン、任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルキル、任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルコキシ、任意選択的に置換されるアミノ、任意選択的に置換される  $C_{1-6}$  チオアルキル、または任意選択的に置換される  $C_{6-10}$  アリールであり、または  $R^3$  および  $R^4$  が、それぞれが結合される原子と一緒に、結合して、窒素、酸素、および硫黄からなる群から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を任意選択的に含む任意選択的に置換される五員、六員、または七員環を形成し、ここで、窒素が、  
 $R^9$  で任意選択的に置換され;

10

各  $R^5$  および  $R^6$  が、独立して、H、任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルキル、任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルコキシ、ハロゲン、または CN であり;

$R^7$  が、任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルキル、任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルキシクロアルキル、任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルキルヘテロシクリル、または任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルカリールであり、かつ  $R^8$  が H であり; または  $R^7$  および  $R^8$  が、それぞれが結合される原子と一緒に、結合して、窒素、酸素、および硫黄から選択される 1 個または 2 個のヘテロ原子を任意選択的に含む任意選択的に置換される五員、六員、または七員環を形成し;

$R^9$  が、H、任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルキル、任意選択的に置換される  $C_{3-8}$  シクロアルキル、任意選択的に置換される  $C_{6-10}$  アリール、任意選択的に置換される  $C_{2-9}$  ヘテロアリール、任意選択的に置換される  $C_{2-9}$  ヘテロシクリル、任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルキシクロアルキル、任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルキルヘテロシクリル、または任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルカリールであり;

20

$R^{10}$  が、H、任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルキル (例えば、任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アシル)、任意選択的に置換される  $C_{3-8}$  シクロアルキル、任意選択的に置換される  $C_{6-10}$  アリール、任意選択的に置換される  $C_{2-9}$  ヘテロアリール、任意選択的に置換される  $C_{2-9}$  ヘテロシクリル、任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルキシクロアルキル、任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルキルヘテロシクリル、または任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルカリールであり、かつ  $R^{11}$  が、H、任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルキルであり、または  $R^{10}$  および  $R^{11}$  が結合して、= O または = S を形成する)

30

で表されるか、またはその薬学的に許容できる塩である。

【0065】

他の実施形態において、 $R^1$  および  $R^2$  のそれぞれが H であり、 $R^3$  が H であり、 $R^4$  が、メチルまたはクロロであり、かつ  $R^5$  および  $R^6$  のそれぞれがクロロである場合、 $Z^1$  がメトキシでない。

【0066】

さらに他の実施形態において、 $R^3$  が H であり、かつ  $R^4$  がハロゲン (例えば、クロロ) である場合、 $Z^1$  が、2 - アミノ - 2 オキソエトキシ、2 - (N, N - ジエチルアミノ) エトキシ、メトキシ、またはベンジルオキシでない。

40

【0067】

さらに他の実施形態において、 $R^5$  および  $R^6$  のそれぞれがクロロであり、 $R^3$  が H であり、かつ  $R^4$  がハロゲン (例えば、クロロ) である場合、 $Z^1$  が、- OR<sup>7</sup>、- N(R<sup>7</sup>)R<sup>10</sup>、- SR<sup>7</sup>、または - C(R<sup>7</sup>)(R<sup>10</sup>)R<sup>11</sup> であり、ここで、 $R^7$  が、ジメチルアミノエチル、任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルキシクロアルキル、または任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルキルヘテロシクリルであり、または  $R^7$  および  $R^8$  が、それぞれが結合される原子と一緒に、結合して、窒素、酸素、および硫黄から選択される 1 個または 2 個のヘテロ原子を任意選択的に含む任意選択的に置換される五員または六員環を形成する。

【0068】

さらなる実施形態において、 $R^5$  および  $R^6$  のそれぞれがクロロであり、 $R^3$  が H であり

50

、かつ  $R^4$  がハロゲン（例えば、クロロ）である場合、 $Z^1$  が、 $-OR^7$ 、 $-N(R^7)R^{10}$ 、 $-SR^7$ 、または  $-C(R^7)(R^{10})R^{11}$  であり、ここで、 $R^7$  が、任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルクシクロアルキル、または任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルクヘテロシクリルであり、または  $R^7$  および  $R^8$  が、それぞれが結合される原子と一緒に、結合して、窒素、酸素、および硫黄から選択される 1 個または 2 個のヘテロ原子を任意選択的に含む任意選択的に置換される五員または六員環を形成する。

#### 【0069】

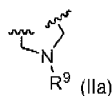
特定の実施形態において、 $R^3$  が H であり、かつ  $R^4$  がハロゲン（例えば、クロロ）である場合、 $Z^1$  が、 $-OR^7$ 、 $-N(R^7)R^{10}$ 、 $-SR^7$ 、または  $-C(R^7)(R^{10})R^{11}$  であり、ここで、 $R^7$  が、任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルクシクロアルキル、または任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルクヘテロシクリルであり、または  $R^7$  および  $R^8$  が、それぞれが結合される原子と一緒に、結合して、窒素、酸素、および硫黄から選択される 1 個または 2 個のヘテロ原子を任意選択的に含む任意選択的に置換される五員または六員環を形成する。

10

#### 【0070】

ある実施形態において、 $R^5$  がクロロであり、 $R^6$  がブロモであり、 $Z^1$  が  $-OR^7$  であり、かつ  $R^3$  および  $R^4$  が結合して、式 (IIa) :

#### 【化 13】



20

で表される基を形成する場合、 $R^7$  が、メチル、エチル、 $n$ -プロピル、2-( $N$ -ピラゾリル)エチル、2-( $N$ -イミダゾリル)エチル、3-ヒドロキシプロピル、シアノメチル、2-クロロエチル、2-ヒドロキシエチル、2-オキソ-プロピル、2-( $N,N$ -ジメチルアミノ)エチル、ジフルオロメチル、または 2-( $t$ -ブチルアミノ)エチルでない。

#### 【0071】

特定の実施形態において、 $R^5$  がクロロであり、 $R^6$  がブロモであり、 $Z^1$  が  $-OR^7$  であり、かつ  $R^3$  および  $R^4$  が結合して、式 (IIa) で表される基を形成する場合、 $R^7$  が、置換アルキル、非置換アルキル、または非置換  $C_2$  アルクヘテロアリールでない。

30

#### 【0072】

ある実施形態において、 $R^5$  がクロロであり、 $R^6$  がブロモであり、 $Z^1$  が  $-OR^7$  であり、かつ  $R^3$  および  $R^4$  が結合して、式 (IIa) で表される基を形成する場合、 $R^7$  が、アルキルまたは非置換  $C_2$  アルクヘテロアリールでない。

#### 【0073】

特定の実施形態において、 $R^5$  がクロロであり、 $R^6$  がブロモであり、 $Z^1$  が  $-OR^7$  であり、かつ  $R^3$  および  $R^4$  が結合して、式 (IIa) で表される基を形成する場合、 $R^7$  が、置換アルキル、非置換アルキル、または非置換  $C_2$  アルクヘテロシクリルでない。

#### 【0074】

他の実施形態において、 $R^5$  がクロロであり、 $R^6$  がブロモであり、 $Z^1$  が  $-OR^7$  であり、かつ  $R^3$  および  $R^4$  が結合して、式 (IIa) で表される基を形成する場合、 $R^7$  が、アルキルまたは  $C_2$  アルクヘテロシクリルでない。

40

#### 【0075】

さらに他の実施形態において、 $R^5$  がクロロであり、 $R^6$  がブロモであり、 $Z^1$  が  $-OR^7$  であり、かつ  $R^3$  および  $R^4$  が結合して、式 (IIa) で表される基を形成する場合、 $R^7$  および  $R^8$  が、それぞれが結合される原子と一緒に、結合して、窒素、酸素、および硫黄から選択される 1 個または 2 個のヘテロ原子を任意選択的に含む任意選択的に置換される五員または六員環を形成する。

#### 【0076】

50

さらに他の実施形態において、 $R^5$ がクロロであり、 $R^6$ がブロモであり、かつ $R^3$ および $R^4$ が結合して、式(IIa)で表される基を形成する場合、 $Z$ が $-OR^7$ であり、かつ $R^7$ および $R^8$ が結合して、 $-CH_2-CH_2-$ を形成する。

【0077】

ある実施形態において、各 $R^5$ および $R^6$ がブロモであり、 $Z^1$ が $-OR^7$ であり、かつ $R^3$ および $R^4$ が結合して、式(IIa)で表される基を形成する場合、 $R^7$ がメチルでない。

【0078】

特定の実施形態において、各 $R^5$ および $R^6$ がクロロであり、 $Z^1$ が $-OR^7$ であり、かつ $R^3$ および $R^4$ が結合して、式(IIa)で表される基を形成する場合、 $R^7$ が、メチル、  
2-(N-イミダゾリル)エチル、メトキシメチル、2-(N-ピラゾリル)エチル、2-  
(3-メチルピラゾール-1-イル)エチル、2-ピリジル-メチル、1,3-ジメチル-1H-1,2,4-  
トリアゾール-5-イル-メチル、2-ピリミジニルメチル、イミダゾール-2-イル-メチル、5-  
メチル-イソオキサゾール-3-イル-メチル、4-メチル-イミダゾール-5-イル-メチル、  
または3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル-メチルでない。

10

【0079】

他の実施形態において、各 $R^5$ および $R^6$ がクロロであり、 $Z^1$ が $-OR^7$ であり、かつ $R^3$ および $R^4$ が結合して、式(IIa)で表される基を形成する場合、 $R^7$ が、非置換アルキル、置換アルキル、非置換アルクヘテロアリール、または置換アルクヘテロアリールでない。

20

【0080】

他の実施形態において、各 $R^5$ および $R^6$ がクロロであり、 $Z^1$ が $-OR^7$ であり、かつ $R^3$ および $R^4$ が結合して、式(IIa)で表される基を形成する場合、 $R^7$ が、非置換アルキル、置換アルキル、非置換アルクヘテロシクリル、または置換アルクヘテロシクリルでない。

【0081】

特定の実施形態において、各 $R^5$ および $R^6$ がクロロであり、 $Z^1$ が $-OR^7$ であり、 $R^7$ および $R^8$ が結合して、 $-CH_2-CH_2-$ を形成し、かつ $R^3$ および $R^4$ が結合して、式(IIa)で表される基を形成する場合、 $R^9$ が、エトキシカルボニル、シクロブチルアミノカルボニル、またはシクロブタジエニルアミノカルボニルでない。

30

【0082】

他の実施形態において、各 $R^5$ および $R^6$ がクロロであり、 $Z^1$ が $-OR^7$ であり、 $R^7$ および $R^8$ が結合して、 $-CH_2-CH_2-$ を形成し、かつ $R^3$ および $R^4$ が結合して、式(IIa)で表される基を形成する場合、 $R^9$ が、Hまたは $-C(O)-N(H)-$ (直鎖状 $C_{1-3}$ アルキル)である。

【0083】

特定の実施形態において、各 $R^5$ および $R^6$ がハロであり、かつ $R^3$ および $R^4$ が結合して、式(IIa)で表される基を形成する場合、 $Z$ が $-OR^7$ であり、 $R^7$ が、メチルまたは2-クロロエチルでなく、かつ $R^9$ が、Hまたは $-C(O)-N(H)-$ (直鎖状 $C_{1-3}$ アルキル)である。

40

【0084】

ある実施形態において、 $R^5$ がメトキシであり、 $R^6$ がメチルであり、 $Z^1$ が $-OR^7$ であり、かつ $R^3$ および $R^4$ が結合して、式(IIa)で表される基を形成する場合、 $R^7$ がメチルでない。

【0085】

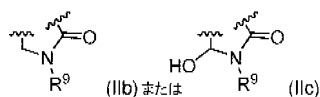
特定の実施形態において、 $R^5$ がクロロであり、 $R^6$ がエチルであり、 $Z^1$ が $-OR^7$ であり、かつ $R^3$ および $R^4$ が結合して、式(IIa)で表される基を形成する場合、 $R^7$ がメチルでない。

【0086】

50

ある実施形態において、各  $R^5$  および  $R^6$  がクロロであり、 $Z^1$  が  $-OR^7$  であり、かつ  $R^3$  および  $R^4$  が結合して、式 (IIb) または (IIc)

【化14】



で表される基を形成する場合、 $R^7$  が、メチルまたは 2 - (N, N - ジエチルアミノ) エチルでない。

【0087】

10

他の実施形態において、各  $R^5$  および  $R^6$  がクロロであり、 $Z^1$  が  $-OR^7$  であり、かつ  $R^3$  および  $R^4$  が結合して、式 (IIb) または (IIc) で表される基を形成する場合、 $R^7$  および  $R^8$  が、それぞれが結合される原子と一緒に、結合して、窒素、酸素、および硫黄から選択される 1 個または 2 個のヘテロ原子を任意選択的に含む任意選択的に置換される五員または六員環を形成する。

【0088】

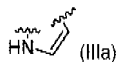
特定の実施形態において、各  $R^5$  および  $R^6$  がクロロであり、かつ  $R^3$  および  $R^4$  が結合して、式 (IIb) または (IIc) で表される基を形成する場合、 $Z^1$  が  $-OR^7$  であり、かつ  $R^7$  および  $R^8$  が結合して、 $-CH_2-CH_2-$  を形成する。

【0089】

20

ある実施形態において、 $R^7$  がメチルであり、 $R^5$  がクロロであり、 $Z^1$  が  $-OR^7$  であり、かつ  $R^3$  および  $R^4$  が結合して、式 (IIIa)

【化15】



で表される基を形成する場合、 $R^6$  がブロモでない。

【0090】

特定の実施形態において、各  $R^5$  および  $R^6$  がクロロであり、 $Z^1$  が  $-OR^7$  であり、かつ  $R^3$  および  $R^4$  が結合して、式 (IIIa) で表される基を形成する場合、 $R^7$  が、イソプロピル、3, 3, 3 - トリフルオロプロピル、または 2 - (N, N - ジメチルアミノ) エチルでない。

30

【0091】

特定の実施形態において、各  $R^5$  および  $R^6$  がクロロであり、 $Z^1$  が  $-OR^7$  であり、かつ  $R^3$  および  $R^4$  が結合して、式 (IIIa) で表される基を形成する場合、 $R^8$  が H でない。

【0092】

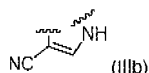
ある実施形態において、 $R^3$  および  $R^4$  が結合して、式 (IIIa) で表される基を形成する場合、各  $R^5$  および  $R^6$  がクロロであり、および  $R^7$  がメチルであり、 $R^8$  が H であり、または  $R^7$  および  $R^8$  が、それぞれが結合される原子と一緒に、結合して、窒素、酸素、および硫黄から選択される 1 個または 2 個のヘテロ原子を任意選択的に含む任意選択的に置換される五員または六員環を形成する。

40

【0093】

他の実施形態において、 $R^5$  がクロロであり、 $R^6$  がメトキシであり、 $Z^1$  が  $-OR^7$  であり、かつ  $R^3$  および  $R^4$  が結合して、式 (IIIb) :

【化16】



で表される基を形成する場合、 $R^1$  も  $R^2$  も 2 - (N, N - ジエチルアミノ) エチルでない

50

。

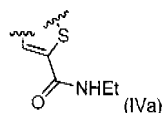
## 【 0 0 9 4 】

特定の実施形態において、 $R^5$ がクロロであり、 $R^6$ がメトキシであり、 $Z^1$ が $-OR^7$ であり、かつ $R^3$ および $R^4$ が結合して、式(IIIb)で表される基を形成する場合、各 $R^1$ および $R^2$ がHである。

## 【 0 0 9 5 】

ある実施形態において、各 $R^5$ および $R^6$ がクロロであり、 $Z^1$ が $-OR^7$ であり、かつ $R^3$ および $R^4$ が結合して、式(IVa)：

## 【 化 1 7 】



10

で表される基を形成する場合、 $R^7$ が、3-(N-モルホリニル)プロピル、ベンジル、1-エチル-ピロリジン-3-イル、1-メチル-ピペリジン-4-イル、2-(1-メチル-ピロリジン-2-イル)エチル、または3-(N,N-ジエチルアミノ)プロピルでない。

## 【 0 0 9 6 】

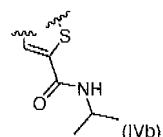
特定の実施形態において、各 $R^5$ および $R^6$ がクロロであり、 $Z^1$ が $-OR^7$ であり、かつ $R^3$ および $R^4$ が結合して、式(IVa)で表される基を形成する場合、 $R^7$ が、置換アルキル、ヘテロシクリル、アルクヘテロシクリル、またはアルカリールでない。

20

## 【 0 0 9 7 】

ある実施形態において、各 $R^5$ および $R^6$ がクロロであり、 $Z^1$ が $-OR^7$ であり、かつ $R^3$ および $R^4$ が結合して、式(IVb)：

## 【 化 1 8 】



で表される基を形成する場合、 $R^7$ が、2-メトキシエチルまたはベンジルでない。

30

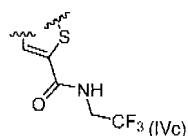
## 【 0 0 9 8 】

特定の実施形態において、各 $R^5$ および $R^6$ がクロロであり、 $Z^1$ が $-OR^7$ であり、かつ $R^3$ および $R^4$ が結合して、式(IVb)で表される基を形成する場合、 $R^7$ が、置換アルキルまたはアルカリールでない。

## 【 0 0 9 9 】

ある実施形態において、各 $R^5$ および $R^6$ がクロロであり、 $Z^1$ が $-OR^7$ であり、かつ $R^3$ および $R^4$ が結合して、式(IVc)：

## 【 化 1 9 】



40

で表される基を形成する場合、 $R^7$ が、2-(N,N-ジエチルアミノ)エチルまたは3-(N,N-ジメチルアミノ)プロピルでない。

## 【 0 1 0 0 】

他の実施形態において、各 $R^5$ および $R^6$ がクロロであり、 $Z^1$ が $-OR^7$ であり、かつ $R^3$ および $R^4$ が結合して、式(IVc)で表される基を形成する場合、 $R^7$ が置換アルキルでない。

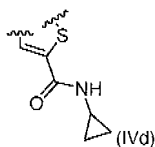
## 【 0 1 0 1 】

特定の実施形態において、各 $R^5$ および $R^6$ がクロロであり、 $Z^1$ が $-OR^7$ であり、かつ

50

$R^3$ および $R^4$ が結合して、式(IVd)：

【化20】



で表される基を形成する場合、 $R^7$ が、2-(ピロリジン-1-イル)エチルまたは2-ヒドロキシエチルでない。

【0102】

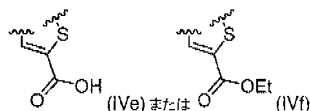
10

特定の実施形態において、各 $R^5$ および $R^6$ がクロロであり、 $Z^1$ が $-OR^7$ であり、かつ $R^3$ および $R^4$ が結合して、式(IVd)で表される基を形成する場合、 $R^7$ が、置換アルキルまたはアルクヘテロシクリルでない。

【0103】

ある実施形態において、各 $R^5$ および $R^6$ がクロロであり、 $Z^1$ が $-OR^7$ であり、かつ $R^3$ および $R^4$ が結合して、式(IVe)または(IVf)：

【化21】



20

で表される基を形成する場合、 $R^7$ がベンジルでない。

【0104】

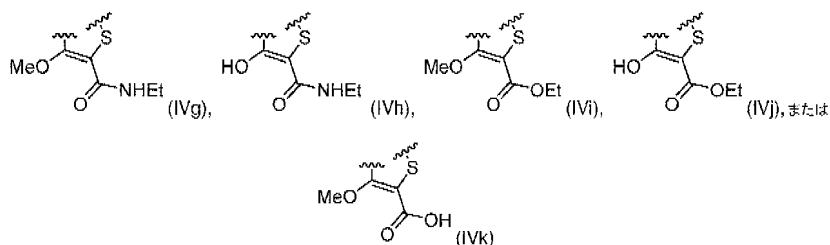
他の実施形態において、各 $R^5$ および $R^6$ がクロロであり、 $Z^1$ が $-OR^7$ であり、かつ $R^3$ および $R^4$ が結合して、式(IVe)または(IVf)で表される基を形成する場合、 $R^7$ がアルカリールでない。

【0105】

特定の実施形態において、 $R^5$ がクロロであり、 $R^6$ がブromoであり、 $Z^1$ が $-OR^7$ であり、かつ $R^3$ および $R^4$ が結合して、式(IVg)、(IVh)、(IVi)、(IVj)、または(IVk)：

30

【化22】



で表される基を形成する場合、 $R^7$ がメチルでない。

【0106】

40

特定の実施形態において、 $R^5$ がクロロであり、 $R^6$ がブromoであり、 $Z^1$ が $-OR^7$ であり、かつ $R^3$ および $R^4$ が結合して、式(IVg)、(IVh)、(IVi)、(IVj)、または(IVk)で表される基を形成する場合、 $R^7$ がアルキルでない。

【0107】

ある実施形態において、 $R^5$ がクロロであり、 $R^6$ がブromoであり、 $Z^1$ が $-OR^7$ であり、かつ $R^3$ および $R^4$ が結合して、式(IVg)、(IVh)、(IVi)、(IVj)、または(IVk)で表される基を形成する場合、 $R^7$ および $R^8$ が、それぞれが結合される原子と一緒に、結合して、窒素、酸素、および硫黄から選択される1個または2個のヘテロ原子を任意選択的に含む任意選択的に置換される五員または六員環を形成する。

【0108】

50

特定の実施形態において、 $R^5$ がクロロであり、 $R^6$ がブロモであり、かつ $Z^1$ が $-OR^7$ である場合、 $R^3$ および $R^4$ が、式(IVg)、(IVh)、(IVi)、(IVj)、または(IVk)で表される基を形成するように結合しない。

【0109】

特定の実施形態において、 $R^6$ がメチルである場合、各 $R^1$ および $R^2$ がHである。

【0110】

特定の実施形態において、 $R^3$ がHであり、かつ各 $R^5$ および $R^6$ がクロロである場合、 $R^7$ がメチルでない。

【0111】

特定の実施形態において、 $R^3$ および $R^4$ が、それぞれが結合される原子と一緒に、結合して、1個の窒素を含む置換五員環を形成する場合、五員環は、オキソで置換されない。特定の実施形態において、 $R^3$ および $R^4$ が、それぞれが結合される原子と一緒に、結合して、1個の硫黄を含む置換五員環を形成する場合、五員環は、ヒドロキシまたは $C_{1-3}$ アルコキシで置換されない。さらなる実施形態において、 $R^3$ および $R^4$ が、それぞれが結合される原子と一緒に、結合して、1個の硫黄を含む任意選択的に置換される五員環を形成する場合、 $R^7$ および $R^8$ が、それぞれが結合される原子と一緒に、結合して、窒素、酸素、および硫黄から選択される1個または2個のヘテロ原子を任意選択的に含む任意選択的に置換される五員または六員環を形成する。

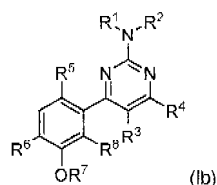
【0112】

特定の実施形態において、 $R^7$ および $R^8$ が、それぞれが結合される原子と一緒に、結合して、窒素、酸素、および硫黄から選択される1個または2個のヘテロ原子を任意選択的に含む任意選択的に置換される五員または六員環を形成する。他の実施形態において、 $R^7$ および $R^8$ が、それぞれが結合される原子と一緒に、結合して、窒素、酸素、および硫黄から選択される1個または2個のヘテロ原子を任意選択的に含む任意選択的に置換される五員または六員飽和環を形成する。さらに他の実施形態において、 $R^7$ および $R^8$ が、それぞれが結合される原子と一緒に、結合して、窒素および酸素から選択される1個または2個のヘテロ原子を任意選択的に含む任意選択的に置換される五員または六員環を形成する。特定の実施形態において、 $R^7$ および $R^8$ が、それぞれが結合される原子と一緒に、結合して、任意選択的に置換される五員環を形成する。

【0113】

ある実施形態において、化合物は、式(Ib)：

【化23】



(式中、

$R^1$ および $R^2$ のそれぞれが、独立して、Hまたは任意選択的に置換される $C_{1-3}$ アルキルであり；

$R^3$ が、H、ハロゲン、任意選択的に置換される $C_{1-3}$ アルキル、または任意選択的に置換される $C_{1-3}$ アルコキシであり、かつ $R^4$ が、ハロゲン、任意選択的に置換される $C_{1-3}$ アルキル、任意選択的に置換される $C_{1-3}$ アルコキシ、任意選択的に置換されるアミノ、任意選択的に置換される $C_{1-6}$ チオアルコキシ、または任意選択的に置換される $C_{6-10}$ アリールであり、または $R^3$ および $R^4$ が、それぞれが結合される原子と一緒に、結合して、1個の窒素、1個の硫黄、または1個の酸素を任意選択的に含む任意選択的に置換される五員または六員環を形成し、ここで、窒素が、 $R^9$ で任意選択的に置換され；

$R^5$ および $R^6$ のそれぞれが、独立して、任意選択的に置換される $C_{1-3}$ アルキル（例えば、任意選択的に置換される $C_{1-3}$ アシル）、任意選択的に置換される $C_{1-3}$ アルコキシ

、ハロゲン、またはC Nであり；

R<sup>7</sup>が、任意選択的に置換されるC<sub>1</sub>~<sub>3</sub>アルキル、任意選択的に置換されるC<sub>1</sub>~<sub>3</sub>アルクシクロアルキル、任意選択的に置換されるC<sub>1</sub>~<sub>3</sub>アルクヘテロシクリル、または任意選択的に置換されるC<sub>1</sub>~<sub>3</sub>アルカリールであり、かつR<sup>8</sup>がHであり；またはR<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>が、それぞれが結合される原子と一緒に、結合して、任意選択的に置換される五員または六員環を形成し；および

R<sup>9</sup>が、H、任意選択的に置換されるC<sub>1</sub>~<sub>3</sub>アルキル、任意選択的に置換されるC<sub>3</sub>~<sub>8</sub>シクロアルキル、任意選択的に置換されるC<sub>6</sub>~<sub>10</sub>アリール、任意選択的に置換されるC<sub>2</sub>~<sub>9</sub>ヘテロアリール、任意選択的に置換されるC<sub>2</sub>~<sub>9</sub>ヘテロシクリル、任意選択的に置換されるC<sub>1</sub>~<sub>3</sub>アルクシクロアルキル、任意選択的に置換されるC<sub>1</sub>~<sub>3</sub>アルクヘテロシクリル、または任意選択的に置換されるC<sub>1</sub>~<sub>3</sub>アルカリールである）で表されるか、またはその薬学的に許容できる塩である。

#### 【0114】

他の実施形態において、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>のそれぞれがHであり、R<sup>3</sup>がHであり、R<sup>4</sup>が、メチルまたはクロロであり、かつR<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>のそれぞれがクロロである場合、R<sup>7</sup>がメチルでない。

#### 【0115】

さらに他の実施形態において、R<sup>3</sup>がHであり、かつR<sup>4</sup>がハロゲン（例えば、クロロ）である場合、R<sup>7</sup>が、2 - アミノ - 2 オキシエチル、2 - (N, N - ジエチルアミノ) エチル、メチル、またはベンジルでない。

#### 【0116】

さらに他の実施形態において、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>のそれぞれがクロロであり、R<sup>3</sup>がHであり、かつR<sup>4</sup>がハロゲン（例えば、クロロ）である場合、R<sup>7</sup>が、ジメチルアミノエチル、任意選択的に置換されるC<sub>1</sub>~<sub>3</sub>アルクシクロアルキル、または任意選択的に置換されるC<sub>1</sub>~<sub>3</sub>アルクヘテロシクリルであり、またはR<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>が、それぞれが結合される原子と一緒に、結合して、窒素、酸素、および硫黄から選択される1個または2個のヘテロ原子を任意選択的に含む任意選択的に置換される五員または六員環を形成する。

#### 【0117】

さらなる実施形態において、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>のそれぞれがクロロであり、R<sup>3</sup>がHであり、かつR<sup>4</sup>がハロゲン（例えば、クロロ）である場合、R<sup>7</sup>が、任意選択的に置換されるC<sub>1</sub>~<sub>3</sub>アルクシクロアルキル、または任意選択的に置換されるC<sub>1</sub>~<sub>3</sub>アルクヘテロシクリルであり、またはR<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>が、それぞれが結合される原子と一緒に、結合して、窒素、酸素、および硫黄から選択される1個または2個のヘテロ原子を任意選択的に含む任意選択的に置換される五員または六員環を形成する。

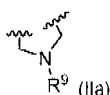
#### 【0118】

特定の実施形態において、R<sup>3</sup>がHであり、かつR<sup>4</sup>がハロゲン（例えば、クロロ）である場合、R<sup>7</sup>が、任意選択的に置換されるC<sub>1</sub>~<sub>3</sub>アルクシクロアルキル、または任意選択的に置換されるC<sub>1</sub>~<sub>3</sub>アルクヘテロシクリルであり、またはR<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>が、それぞれが結合される原子と一緒に、結合して、窒素、酸素、および硫黄から選択される1個または2個のヘテロ原子を任意選択的に含む任意選択的に置換される五員または六員環を形成する。

#### 【0119】

ある実施形態において、R<sup>5</sup>がクロロであり、R<sup>6</sup>がブromoであり、かつR<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>が結合して、式 (I I a) :

#### 【化24】



で表される基を形成する場合、R<sup>7</sup>が、メチル、エチル、n - プロピル、2 - (N - ピラ



ゾリル)エチル、2-(N-イミダゾリル)エチル、3-ヒドロキシプロピル、シアノメチル、2-クロロエチル、2-ヒドロキシエチル、2-オキソ-プロピル、2-(N,N-ジメチルアミノ)-エチル、ジフルオロメチル、または2-(t-ブチルアミノ)エチルでない。

【0120】

特定の実施形態において、 $R^5$ がクロロであり、 $R^6$ がブロモであり、かつ $R^3$ および $R^4$ が結合して、式(IIa)で表される基を形成する場合、 $R^7$ が、置換アルキル、非置換アルキル、または非置換 $C_2$ アルクヘテロアリールでない。

【0121】

他の実施形態において、 $R^5$ がクロロであり、 $R^6$ がブロモであり、かつ $R^3$ および $R^4$ が結合して、式(IIa)で表される基を形成する場合、 $R^7$ が、アルキルまたは $C_2$ アルクヘテロアリールでない。

10

【0122】

特定の実施形態において、 $R^5$ がクロロであり、 $R^6$ がブロモであり、かつ $R^3$ および $R^4$ が結合して、式(IIa)で表される基を形成する場合、 $R^7$ が、置換アルキル、非置換アルキル、または非置換 $C_2$ アルクヘテロシクリルでない。

【0123】

ある実施形態において、 $R^5$ がクロロであり、 $R^6$ がブロモであり、かつ $R^3$ および $R^4$ が結合して、式(IIa)で表される基を形成する場合、 $R^7$ が、アルキルまたは $C_2$ アルクヘテロシクリルでない。

20

【0124】

さらに他の実施形態において、 $R^5$ がクロロであり、 $R^6$ がブロモであり、かつ $R^3$ および $R^4$ が結合して、式(IIa)で表される基を形成する場合、 $R^7$ および $R^8$ が、それぞれが結合される原子と一緒に、結合して、1個の酸素原子を含み、かつ窒素、酸素、および硫黄から選択されるもう1個のヘテロ原子を任意選択的に含む任意選択的に置換される五員または六員環を形成する。

【0125】

さらに他の実施形態において、 $R^5$ がクロロであり、 $R^6$ がブロモであり、かつ $R^3$ および $R^4$ が結合して、式(IIa)で表される基を形成する場合、 $R^7$ および $R^8$ が結合して、 $-CH_2-CH_2-$ を形成する。

30

【0126】

ある実施形態において、各 $R^5$ および $R^6$ がブロモであり、かつ $R^3$ および $R^4$ が結合して、式(IIa)で表される基を形成する場合、 $R^7$ がメチルでない。

【0127】

特定の実施形態において、各 $R^5$ および $R^6$ がクロロであり、かつ $R^3$ および $R^4$ が結合して、式(IIa)で表される基を形成する場合、 $R^7$ が、メチル、2-(N-イミダゾリル)エチル、メトキシメチル、2-(N-ピラゾリル)エチル、2-(3-メチルピラゾール-1-イル)エチル、2-ピリジル-メチル、1,3-ジメチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル-メチル、2-ピリミジニルメチル、イミダゾール-2-イル-メチル、5-メチル-イソオキサゾール-3-イル-メチル、4-メチル-イミダゾール-5-イル-メチル、または3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル-メチルでない。

40

【0128】

他の実施形態において、各 $R^5$ および $R^6$ がクロロであり、かつ $R^3$ および $R^4$ が結合して、式(IIa)で表される基を形成する場合、 $R^7$ が、非置換アルキル、置換アルキル、非置換アルクヘテロアリール、または置換アルクヘテロアリールでない。

【0129】

他の実施形態において、各 $R^5$ および $R^6$ がクロロであり、かつ $R^3$ および $R^4$ が結合して、式(IIa)で表される基を形成する場合、 $R^7$ が、非置換アルキル、置換アルキル、非置換アルクヘテロシクリル、または置換アルクヘテロシクリルでない。

50

## 【 0 1 3 0 】

特定の実施形態において、各  $R^5$  および  $R^6$  がクロロであり、 $R^7$  および  $R^8$  が結合して、 $-CH_2-CH_2-$  を形成し、かつ  $R^3$  および  $R^4$  が結合して、式 ( I I a ) で表される基を形成する場合、 $R^9$  が、エトキシカルボニル、シクロブチルアミノカルボニル、またはシクロブタジエニルアミノカルボニルでない。

## 【 0 1 3 1 】

他の実施形態において、各  $R^5$  および  $R^6$  がクロロであり、 $R^7$  および  $R^8$  が結合して、 $-CH_2-CH_2-$  を形成し、かつ  $R^3$  および  $R^4$  が結合して、式 ( I I a ) で表される基を形成する場合、 $R^9$  が、H または  $-C(O)-N(H)-$  (直鎖状  $C_{1-3}$  アルキル) である。

10

## 【 0 1 3 2 】

特定の実施形態において、各  $R^5$  および  $R^6$  がハロであり、かつ  $R^3$  および  $R^4$  が結合して、式 ( I I a ) で表される基を形成する場合、 $R^9$  が、H または  $-C(O)-N(H)-$  (直鎖状  $C_{1-3}$  アルキル) である。

## 【 0 1 3 3 】

ある実施形態において、 $R^5$  がメトキシであり、 $R^6$  がメチルであり、かつ  $R^3$  および  $R^4$  が結合して、式 ( I I a ) で表される基を形成する場合、 $R^7$  がメチルでない。

## 【 0 1 3 4 】

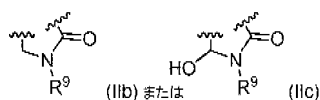
特定の実施形態において、 $R^5$  がクロロであり、 $R^6$  がエチルであり、かつ  $R^3$  および  $R^4$  が結合して、式 ( I I a ) で表される基を形成する場合、 $R^7$  がメチルでない。

20

## 【 0 1 3 5 】

ある実施形態において、各  $R^5$  および  $R^6$  がクロロであり、かつ  $R^3$  および  $R^4$  が結合して、式 ( I I b ) または ( I I c )

## 【 化 2 5 】



で表される基を形成する場合、 $R^7$  が、メチルまたは 2 - ( N , N - ジエチルアミノ ) エチルでない。

30

## 【 0 1 3 6 】

他の実施形態において、各  $R^5$  および  $R^6$  がクロロであり、かつ  $R^3$  および  $R^4$  が結合して、式 ( I I b ) または ( I I c ) で表される基を形成する場合、 $R^7$  および  $R^8$  が、それぞれが結合される原子と一緒に、結合して、1 個の酸素原子を含み、かつ窒素、酸素、および硫黄から選択されるもう 1 個のヘテロ原子を任意選択的に含む任意選択的に置換される五員または六員環を形成する。

## 【 0 1 3 7 】

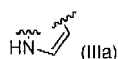
特定の実施形態において、各  $R^5$  および  $R^6$  がクロロであり、かつ  $R^3$  および  $R^4$  が結合して、式 ( I I b ) または ( I I c ) で表される基を形成する場合、 $R^7$  および  $R^8$  が結合して、 $-CH_2-CH_2-$  を形成する。

40

## 【 0 1 3 8 】

ある実施形態において、 $R^7$  がメチルであり、 $R^5$  がクロロであり、かつ  $R^3$  および  $R^4$  が結合して、式 ( I I I a )

## 【 化 2 6 】



で表される基を形成する場合、 $R^6$  がブromoでない。

## 【 0 1 3 9 】

特定の実施形態において、各  $R^5$  および  $R^6$  がクロロであり、かつ  $R^3$  および  $R^4$  が結合し

50

て、式 ( I I I a ) で表される基を形成する場合、 $R^7$  が、イソプロピル、3, 3, 3 - トリフルオロプロピル、または 2 - ( N , N - ジメチルアミノ ) エチルでない。

【 0 1 4 0 】

特定の実施形態において、各  $R^5$  および  $R^6$  がクロロであり、かつ  $R^3$  および  $R^4$  が結合して、式 ( I I I a ) で表される基を形成する場合、 $R^8$  が H でない。

【 0 1 4 1 】

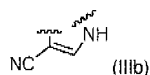
ある実施形態において、 $R^3$  および  $R^4$  が結合して、式 ( I I I a ) で表される基を形成する場合、各  $R^5$  および  $R^6$  がクロロであり、 $R^7$  がメチルであり、かつ  $R^8$  が H であり、または  $R^7$  および  $R^8$  が、それぞれが結合される原子と一緒に、結合して、1 個の酸素原子を含み、かつ窒素、酸素、および硫黄から選択されるもう 1 個のヘテロ原子を任意選択的に含む任意選択的に置換される五員または六員環を形成する。

10

【 0 1 4 2 】

他の実施形態において、 $R^5$  がクロロであり、 $R^6$  がメトキシであり、かつ  $R^3$  および  $R^4$  が結合して、式 ( I I I b ) :

【 化 2 7 】



で表される基を形成する場合、 $R^1$  も  $R^2$  も 2 - ( N , N - ジエチルアミノ ) エチルでない。

20

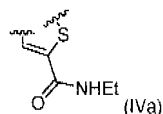
【 0 1 4 3 】

特定の実施形態において、 $R^5$  がクロロであり、 $R^6$  がメトキシであり、かつ  $R^3$  および  $R^4$  が結合して、式 ( I I I b ) で表される基を形成する場合、各  $R^1$  および  $R^2$  が H である。

【 0 1 4 4 】

ある実施形態において、各  $R^5$  および  $R^6$  がクロロであり、かつ  $R^3$  および  $R^4$  が結合して、式 ( I V a ) :

【 化 2 8 】



30

で表される基を形成する場合、 $R^7$  が、3 - ( N - モルホリニル ) プロピル、ベンジル、1 - エチル - ピロリジン - 3 - イル、1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル、2 - ( 1 - メチル - ピロリジン - 2 - イル ) エチル、または 3 - ( N , N - ジエチルアミノ ) プロピルでない。

【 0 1 4 5 】

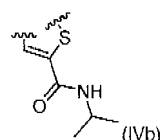
特定の実施形態において、各  $R^5$  および  $R^6$  がクロロであり、かつ  $R^3$  および  $R^4$  が結合して、式 ( I V a ) で表される基を形成する場合、 $R^7$  が、置換アルキル、ヘテロシクリル、アルクヘテロシクリル、またはアルカリールでない。

40

【 0 1 4 6 】

ある実施形態において、各  $R^5$  および  $R^6$  がクロロであり、かつ  $R^3$  および  $R^4$  が結合して、式 ( I V b ) :

【 化 2 9 】



で表される基を形成する場合、 $R^7$  が、2 - メトキシエチルまたはベンジルでない。

50

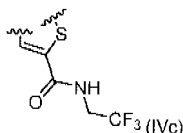
## 【 0 1 4 7 】

特定の実施形態において、各  $R^5$  および  $R^6$  がクロロであり、かつ  $R^3$  および  $R^4$  が結合して、式 ( I V b ) で表される基を形成する場合、 $R^7$  が、置換アルキルまたはアルカリールでない。

## 【 0 1 4 8 】

ある実施形態において、各  $R^5$  および  $R^6$  がクロロであり、かつ  $R^3$  および  $R^4$  が結合して、式 ( I V c ) :

## 【 化 3 0 】



10

で表される基を形成する場合、 $R^7$  が、2 - ( N , N - ジエチルアミノ ) エチルまたは 3 - ( N , N - ジメチルアミノ ) プロピルでない。

## 【 0 1 4 9 】

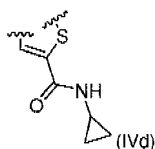
他の実施形態において、各  $R^5$  および  $R^6$  がクロロであり、かつ  $R^3$  および  $R^4$  が結合して、式 ( I V c ) で表される基を形成する場合、 $R^7$  が置換アルキルでない。

## 【 0 1 5 0 】

特定の実施形態において、各  $R^5$  および  $R^6$  がクロロであり、かつ  $R^3$  および  $R^4$  が結合して、式 ( I V d ) :

20

## 【 化 3 1 】



で表される基を形成する場合、 $R^7$  が、2 - ( ピロリジン - 1 - イル ) エチルまたは 2 - ヒドロキシエチルでない。

## 【 0 1 5 1 】

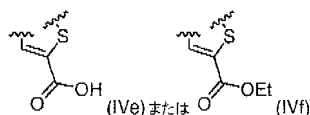
特定の実施形態において、各  $R^5$  および  $R^6$  がクロロであり、かつ  $R^3$  および  $R^4$  が結合して、式 ( I V d ) で表される基を形成する場合、 $R^7$  が、置換アルキルまたはアルクヘテロシクリルでない。

30

## 【 0 1 5 2 】

ある実施形態において、各  $R^5$  および  $R^6$  がクロロであり、かつ  $R^3$  および  $R^4$  が結合して、式 ( I V e ) または ( I V f ) :

## 【 化 3 2 】



40

で表される基を形成する場合、 $R^7$  がベンジルでない。

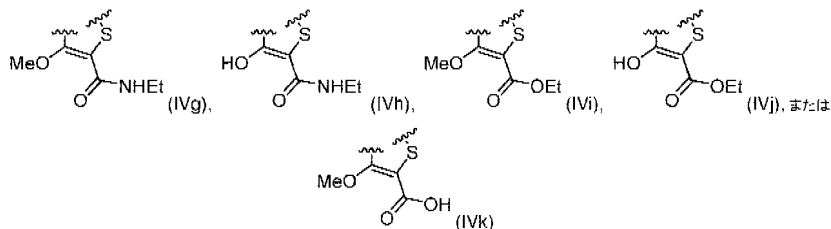
## 【 0 1 5 3 】

他の実施形態において、各  $R^5$  および  $R^6$  がクロロであり、かつ  $R^3$  および  $R^4$  が結合して、式 ( I V e ) または ( I V f ) で表される基を形成する場合、 $R^7$  が、置換アルキルまたはアルカリールでない。

## 【 0 1 5 4 】

特定の実施形態において、 $R^5$  がクロロであり、 $R^6$  がブromoであり、かつ  $R^3$  および  $R^4$  が結合して、式 ( I V g )、( I V h )、( I V i )、( I V j )、または ( I V k ) :

## 【化 3 3】



で表される基を形成する場合、 $R^7$ がメチルでない。

## 【0155】

ある実施形態において、 $R^5$ がクロロであり、 $R^6$ がブロモであり、かつ $R^3$ および $R^4$ が結合して、式(IVg)、(IVh)、(IVi)、(IVj)、または(IVk)で表される基を形成する場合、 $R^7$ および $R^8$ が、それぞれが結合される原子と一緒に、結合して、窒素、酸素、および硫黄から選択される1個または2個のヘテロ原子を任意選択的に含む任意選択的に置換される五員または六員環を形成する。

## 【0156】

特定の実施形態において、 $R^5$ がクロロであり、 $R^6$ がブロモである場合、 $R^3$ および $R^4$ が、式(IVg)、(IVh)、(IVi)、(IVj)、または(IVk)で表される基を形成するように結合しない。

## 【0157】

特定の実施形態において、 $R^6$ がメトキシである場合、各 $R^1$ および $R^2$ がHである。

## 【0158】

特定の実施形態において、 $R^3$ がHであり、かつ各 $R^5$ および $R^6$ がクロロである場合、 $R^7$ がメチルでない。

## 【0159】

式(I)、(Ia)、または(Ib)のある実施形態において、 $R^3$ が、H、ハロゲン、任意選択的に置換される $C_{1-3}$ アルキル(例えば、任意選択的に置換される $C_{1-3}$ アシル)、または任意選択的に置換される $C_{1-3}$ アルコキシであり、かつ $R^4$ が、ハロゲン、任意選択的に置換される $C_{1-3}$ アルキル(例えば、任意選択的に置換される $C_{1-3}$ アシル)、任意選択的に置換される $C_{1-3}$ アルコキシ、任意選択的に置換されるアミノ、任意選択的に置換される $C_{1-6}$ チオアルキル、または任意選択的に置換される $C_{6-10}$ アリールであり、または $R^3$ および $R^4$ が、それぞれが結合される原子と一緒に、結合して、1個の窒素、1個の酸素、または1個の硫黄を任意選択的に含む任意選択的に置換される五員または六員環を形成し、ここで、窒素が、 $R^9$ で任意選択的に置換される。

## 【0160】

式(I)、(Ia)、または(Ib)のさらなる実施形態において、 $R^7$ が、任意選択的に置換される $C_{1-3}$ アルキル、任意選択的に置換される $C_{1-3}$ アルクシクロアルキル、任意選択的に置換される $C_{1-3}$ アルクヘテロシクリル、または任意選択的に置換される $C_{1-3}$ アルカリールであり、かつ $R^8$ がHであり；または $R^7$ および $R^8$ が、それぞれが結合される原子と一緒に、結合して、窒素、酸素、および硫黄から選択される1個または2個のヘテロ原子を任意選択的に含む任意選択的に置換される五員または六員環を形成する。

## 【0161】

特定の実施形態において、 $R^3$ および $R^4$ が結合して、式(IIb)または(IIc)で表される基を形成する場合、式(IIb)または(IIc)のカルボニル基は、 $C^6$ に近接している。他の実施形態において、 $R^3$ および $R^4$ が結合して、式(IIb)または(IIc)で表される基を形成する場合、式(IIb)または(IIc)のカルボニル基は、 $C^5$ または $C^6$ に近接している。

## 【0162】

特定の実施形態において、 $R^3$ および $R^4$ が結合して、式(IIIa)で表される基を形成する場合、式(IIIa)で表される基のN原子は、 $C^5$ に近接している。特定の実施

10

20

30

40

50

形態において、 $R^3$ および $R^4$ が結合して、式(IIIa)で表される基を形成する場合、式(IIIb)で表される基のN原子は、 $C^5$ または $C^6$ に近接している。

【0163】

ある実施形態において、 $R^3$ および $R^4$ が結合して、式(IIIb)で表される基を形成する場合、式(IIIb)で表される基のN原子は、 $C^6$ に近接している。他の実施形態において、 $R^3$ および $R^4$ が結合して、式(IIIb)で表される基を形成する場合、式(IIIb)で表される基のN原子は、 $C^5$ または $C^6$ に近接している。

【0164】

特定の実施形態において、 $R^3$ および $R^4$ が結合して、式(IVa)~(IVk)のいずれか1つで表される基を形成する場合、式(IVa)~(IVk)のいずれか1つで表される基のS原子は、 $C^6$ に近接している。特定の実施形態において、 $R^3$ および $R^4$ が結合して、式(IVa)~(IVk)のいずれか1つで表される基を形成する場合、式(IVa)~(IVk)のいずれか1つで表される基のS原子は、 $C^5$ または $C^6$ に近接している。

10

【0165】

ある実施形態において、 $R^3$ および $R^4$ が、それぞれが結合される原子と一緒に、結合して、1個の硫黄を含む任意選択的に置換される五員環を形成する場合、 $R^7$ および $R^8$ が、それぞれが結合される原子と一緒に、結合して、任意選択的に置換される五員または六員環を形成する。特定の実施形態において、 $R^3$ および $R^4$ が、それぞれが結合される原子と一緒に、結合して、1個の硫黄を含む任意選択的に置換される五員環を形成する場合、 $R^7$ および $R^8$ が、それぞれが結合される原子と一緒に、結合して、任意選択的に置換される五員環を形成する。特定の実施形態において、 $R^3$ および $R^4$ が、それぞれが結合される原子と一緒に、結合して、1個の硫黄を含む任意選択的に置換される五員環を形成する場合、 $R^7$ および $R^8$ が結合して、 $-CH_2CH_2-$ 基を形成する。

20

【0166】

他の実施形態において、 $R^7$ および $R^8$ が、それぞれが結合される原子と一緒に、結合して、五員または六員環を形成する。

【0167】

特定の実施形態において、 $R^7$ が、任意選択的に置換される $C_{1-3}$ アルキルである。他の実施形態において、 $R^7$ が、非置換 $C_{1-3}$ アルキル、 $C_{1-3}$ アルキルアミノ- $C_{1-3}$ -アルキル(例えば、 $C_{1-3}$ ハロアルキルアミノ- $C_{1-3}$ -アルキル(例えば、 $C_{1-3}$ フルオロアルキルアミノ- $C_{1-3}$ -アルキル))、ジ-( $C_{1-3}$ アルキル)アミノ- $C_{1-3}$ -アルキル(例えば、 $R^{Y1}N(R^{Y2})-(C_{1-3}アルキル)-$ であり、ここで、 $R^{Y1}$ および $R^{Y2}$ のそれぞれが、独立して、非置換 $C_{1-3}$ アルキルまたは $C_{1-3}$ ハロアルキルアミノ- $C_{1-3}$ -アルキル、(例えば、 $C_{1-3}$ フルオロアルキルアミノ- $C_{1-3}$ -アルキル)、または $C_{1-3}$ ハロアルキル(例えば、 $C_{1-3}$ フルオロアルキル)である。特定の実施形態において、 $R^7$ が、非置換 $C_{1-3}$ アルキル、 $C_{1-3}$ アルキルアミノ- $C_{1-3}$ -アルキル(例えば、 $C_{1-3}$ ハロアルキルアミノ- $C_{1-3}$ -アルキル、例えば、 $C_{1-3}$ フルオロアルキルアミノ- $C_{1-3}$ -アルキル)、またはジ-( $C_{1-3}$ アルキル)アミノ- $C_{1-3}$ -アルキル(例えば、 $R^{Y1}N(R^{Y2})-(C_{1-3}アルキル)-$ であり、ここで、 $R^{Y1}$ および $R^{Y2}$ のそれぞれが、独立して、非置換 $C_{1-3}$ アルキル、または $C_{1-3}$ ハロアルキルアミノ- $C_{1-3}$ -アルキル、例えば、 $C_{1-3}$ フルオロアルキルアミノ- $C_{1-3}$ -アルキル)である。

30

40

【0168】

さらに他の実施形態において、 $R^7$ が、任意選択的に置換される $C_{1-3}$ アルキルであり(例えば、 $R^7$ がメチルである)、または $R^7$ が $-(CH_2)_k-N(R^{24})R^{25}$ であり、ここで、 $k$ が、2または3であり(例えば、 $k$ が2である)、 $R^{24}$ および $R^{25}$ のそれぞれが、独立して、Hまたは任意選択的に置換される $C_{1-3}$ アルキルである(例えば、 $R^{24}$ および $R^{25}$ のそれぞれが、独立して、任意選択的に置換される $C_{1-3}$ アルキルであり、例えば、 $R^{24}$ および $R^{25}$ のそれぞれが、独立して、 $C_{1-3}$ ハロアルキル(例えば、 $C_{1-3}$ フルオロアルキル)であり；あるいは、 $R^{24}$ および $R^{25}$ のそれぞれが、独立して、非置換 $C_{1-3}$

50

アルキル、例えば、メチルである)。

【0169】

他の実施形態において、 $R^3$ および $R^4$ が、それぞれが結合される原子と一緒に、結合して、1個の窒素を含む任意選択的に置換される五員環を形成する場合、環上の任意選択の置換基はオキソでない。特定の実施形態において、 $R^3$ および $R^4$ が、それぞれが結合される原子と一緒に、結合して、1個の硫黄を含む任意選択的に置換される五員環を形成する場合、環上の任意選択の置換基は、ヒドロキシルまたは $C_{1-3}$ アルコキシでない。

【0170】

さらに他の実施形態において、各 $R^1$ および $R^2$ がHである。特定の実施形態において、各 $R^3$ および $R^4$ が、独立して、任意選択的に置換される $C_{1-3}$ アルキルまたは任意選択的に置換される $C_{1-3}$ アルコキシであり；または $R^3$ および $R^4$ が、それぞれが結合される原子と一緒に、結合して、1個の窒素、1個の硫黄、または1個の酸素を任意選択的に含む任意選択的に置換される五員または六員環を形成し、ここで、窒素が、 $R^9$ で任意選択的に置換される。ある実施形態において、 $R^3$ および $R^4$ が、それぞれが結合される原子と一緒に、結合して、任意選択的に置換される五員環を形成する。特定の実施形態において、 $R^3$ および $R^4$ が、結合して、 $-CH_2CH_2CH_2-$ を形成する。特定の実施形態において、 $R^3$ および $R^4$ が、それぞれが結合される原子と一緒に、結合して、1個の窒素を含む任意選択的に置換される五員環を形成する。ある実施形態において、 $R^3$ および $R^4$ が、結合して、 $-N(R^9)-CH=CH-$ を形成する(例えば、 $R^9$ が、Hまたは任意選択的に置換される $C_{1-3}$ アルキル、例えば、 $C_{1-3}$ ハロアルキル(例えば、 $C_{1-3}$ フルオロアルキル)であり；あるいは、 $R^9$ がHである)。特定の実施形態において、N原子は、式(I)の $C^5$ に近接している。特定の実施形態において、 $R^3$ および $R^4$ が、それぞれが結合される原子と一緒に、結合して、1個の硫黄を含む任意選択的に置換される五員環を形成する。さらに他の実施形態において、 $R^3$ および $R^4$ が結合して、 $-C(R^{13A})=C(R^{13B})-S-$ を形成し、ここで、 $R^{13A}$ がHであり、 $R^{13B}$ が、Hまたは任意選択的に置換される $C_{1-3}$ アルキルである。特定の実施形態において、S原子は、本発明の化合物の $C^6$ に近接している。ある実施形態において、 $R^{13}$ が、任意選択的に置換される $C_{1-3}$ アルキル、例えば、 $R^{13B}$ が $-C(O)-R^{13C}$ であり、ここで、 $R^{13C}$ が、任意選択的に置換される $C_{1-3}$ アルコキシまたは任意選択的に置換されるアミノである。他の実施形態において、 $R^4$ が $C_{1-3}$ アルキルである。特定の実施形態において、 $R^4$ が、メチル、エチル、またはイソプロピルである。特定の実施形態において、 $R^4$ が $C_{1-3}$ アルコキシである(例えば、 $R^4$ がメトキシである)。他の実施形態において、 $R^4$ が、任意選択的に置換される $C_{1-6}$ チオアルコキシである(例えば、 $R^4$ が、4-アミノ-4-オキソブチルである)。さらに他の実施形態において、 $R^4$ が、任意選択的に置換されるアミノである(例えば、 $R^4$ が、メチルアミノである)。さらに他の実施形態において、 $R^4$ がハロゲンである(例えば、 $R^4$ がクロロである)。特定の実施形態において、 $R^3$ が、水素または $C_{1-3}$ アルキルである(例えば、 $R^3$ が、水素、メチル、またはエチルである)。さらなる実施形態において、 $R^3$ および $R^4$ が結合して、 $-C(R^{13A})=C(R^{13B})-S-$ 基を形成し、ここで、 $R^{13A}$ がHであり、かつ $R^{13B}$ が、Hまたは $-C(O)-R^{13C}$ であり、 $R^{13C}$ が、任意選択的に置換される $C_{1-3}$ アルキル、任意選択的に置換される $C_{1-3}$ アルコキシ、任意選択的に置換されるアミノ、または任意選択的に置換される $C_{2-9}$ ヘテロシクリルである。

【0171】

ある実施形態において、 $R^3$ および $R^4$ が結合して、 $-X^1-X^2-X^3-$ を形成し、ここで、

$X^1$ が、 $-S-$ 、 $-O-$ 、 $-(CR^{14}R^{15})-$ 、 $-C(R^{16})=$ 、 $-N(R^9)-$ 、 $-N=$ 、H、または任意選択的に置換される $C_{1-3}$ アルキルであり；

$X^2$ が、存在しないか、 $-(CR^{17}R^{18})_n-$ 、 $-S-$ 、 $-O-$ 、 $-N=$ 、 $-N(R^9)-$ 、 $-C(R^{19})=$ 、 $=N-$ 、 $=C(R^{20})-$ 、または $=C(R^{21})-C(R^{22})=$ であり；

$X^3$ が、 $-(CR^{14}R^{15})-$ 、 $-S-$ 、 $-O-$ 、 $-N(R^9)-$ 、 $=N-$ 、 $=C(R^{23})$

-、ハロゲン、任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルキル、任意選択的に置換される  $C_{1-6}$  チオアルコキシ、任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルコキシ、または任意選択的に置換される  $C_{6-10}$  アリールであり；

各  $R^{14}$  および  $R^{15}$  が、独立して、H または任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルキルであり、または  $R^{14}$  および  $R^{15}$  が結合して、 $=O$  または  $=S$  を形成し；

各  $R^{17}$  および  $R^{18}$  が、独立して、H または任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルキルであり、または  $R^{17}$  および  $R^{18}$  が結合して、 $=O$  または  $=S$  を形成し；

各  $R^{16}$ 、 $R^{19}$ 、 $R^{20}$ 、 $R^{21}$ 、 $R^{22}$ 、および  $R^{23}$  が、独立して、H、または任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルキルであり；および

$n$  が、1 または 2 である。

10

#### 【0172】

ある実施形態において、 $X^2$  が存在しない場合、原子 -  $X^1$  -  $X^2$  -  $X^3$  - の鎖が、1 個以下のヘテロ原子を含み、ヘテロ原子は、窒素、酸素、および硫黄から選択される。

#### 【0173】

特定の実施形態において、 $X^1$  が、 $-(CR^{14}R^{15})-$ 、 $-C(R^{16})=$ 、 $-N(R^9)$  -、 $-N=$ 、または任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルキルである。

#### 【0174】

特定の実施形態において、 $X^1$  が  $-(CR^{14}R^{15})-$  である。特定の実施形態において、各  $R^{14}$  および  $R^{15}$  が H である。他の実施形態において、 $X^1$  が  $-C(R^{16})=$  である。さらに他の実施形態において、 $R^{16}$  が H である。さらに他の実施形態において、 $X^1$  が  $-N(R^9)$  - である。ある実施形態において、 $R^9$  が、H または任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルキルである。特定の実施形態において、 $R^9$  が、水素、メチル、またはエチルである。特定の実施形態において、 $X^1$  が  $-N=$  である。他の実施形態において、 $X^1$  が、任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルキルである。さらに他の実施形態において、 $X^2$  が、存在しないか、 $-(CH_2)_n-$ 、 $-N(R^9)-$ 、 $-C(H)=$ 、 $=C(R^{20})-$ 、または  $=C(H)-C(H)=$  である。さらに他の実施形態において、 $X^2$  が  $-C(H)=$  である。さらなる実施形態において、 $X^2$  が  $-N(R^9)-$  である。ある実施形態において、 $R^9$  が H である。特定の実施形態において、 $R^9$  が、任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルキルである（例えば、 $R^9$  が、 $-C(O)-N(H)-Et$  である）。特定の実施形態において、 $X^2$  が  $=C(R^{20})-$  である。他の実施形態において、 $R^{20}$  が、任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルキルである。さらに他の実施形態において、 $X^2$  が存在しない。さらに他の実施形態において、 $X^3$  が、 $-CH_2-$ 、 $-S-$ 、 $=C(H)-$ 、 $-N(R^9)-$ 、ハロゲン、任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルキル、任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルコキシ、任意選択的に置換される  $C_{1-6}$  チオアルコキシ、任意選択的に置換される  $C_{6-10}$  アリールである。特定の実施形態において、 $X^3$  が  $-CH_2-$  である。特定の実施形態において、 $X^3$  が  $-S-$  である。ある実施形態において、 $X^3$  が  $=C(H)-$  である。他の実施形態において、 $X^3$  が  $-N(R^9)-$  である。さらに他の実施形態において、 $X^3$  が、ハロゲン、任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルキル、任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルコキシ、任意選択的に置換される  $C_{1-6}$  チオアルコキシ、または任意選択的に置換される  $C_{6-10}$  アリールである。

20

30

40

#### 【0175】

特定の実施形態において、 $Z^1$  および  $R^8$  が結合して、 $-Z^3-Y^1-Y^2-$  を形成し、ここで、

$Z^3$  が、 $-O-$ 、 $-N(R^{10})-$ 、 $-N=$ 、 $-S-$ 、または  $-(CR^{11}R^{12})-$  であり；

$Y^1$  が、 $-O-$ 、 $-N(R^{10})-$ 、 $-S-$ 、 $-(CR^{26}R^{27})_m-$ 、 $-C(R^{20})=$ 、 $=C(R^{20})-$ 、 $=C(R^{21})-C(R^{22})=$ 、任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルキル、任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルクヘテロシクリル、任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルクシクロアルキル、または任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルカリールであり；および  $Y^2$  が、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^{10})-$ 、 $-(CR^{26}R^{27})-$ 、 $=C(R^{20})-$ 、 $=$

50



N -、またはHであり；ここで、

各  $R^{20}$ 、 $R^{21}$ 、および  $R^{22}$  が、独立して、Hまたは任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルキルであり；および

各  $R^{26}$  および  $R^{27}$  が、独立して、Hまたは任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルキルであり、または  $R^{26}$  および  $R^{27}$  が結合して、 $=O$  または  $=S$  を形成し；

$m$  が、1または2であり；

ここで、 $Y^2$  がHである場合、

原子 -  $Z^3$  -  $Y^1$  -  $Y^2$  - の鎖が、2個以下のヘテロ原子を含み、ヘテロ原子は、窒素、酸素、および硫黄から選択される。

#### 【0176】

さらに他の実施形態において、 $R^7$  および  $R^8$  が、基 -  $Y^1$  -  $Y^2$  - を形成し、ここで：  
 $Y^1$  が、 $-(CR^{26}R^{27})_m-$ 、 $-C(R^{20})-$ 、任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルキル、任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルクヘテロシクリル、任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルクシクロアルキル、または任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルカリールであり；  
 $Y^2$  が、 $-(CR^{26}R^{27})-$ 、 $=C(R^{20})-$ 、またはHであり；ここで、  
 各  $R^{26}$  および  $R^{27}$  が、独立して、Hまたは任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルキルであり；および

$m$  が、1または2である。

#### 【0177】

特定の実施形態において、 $Z^3$  が酸素である。ある実施形態において、 $Y^1$  が、 $-(CR^{26}R^{27})_m-$ 、 $-C(R^{20})-$ 、任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルキル、任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルクヘテロシクリル、任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルクシクロアルキル、または任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルカリールである。さらなる実施形態において、 $Y^1$  が、 $-(CR^{26}R^{27})_m-$  または任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルキルである。他の実施形態において、 $Y^1$  が  $-(CR^{26}R^{27})_m-$  である。他の実施形態において、 $Y^1$  が、任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルキルである（例えば、 $Y^1$  がメチルである）。さらに他の実施形態において、 $Y^1$  が、 $-(CH_2)_k-N(R^{24})R^{25}$  であり、ここで、 $k$  が、2または3であり、各  $R^{24}$  および  $R^{25}$  が、独立して、Hまたは任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルキルである。さらに他の実施形態において、 $k$  が2である。さらなる実施形態において、各  $R^{24}$  および  $R^{25}$  が、独立して、任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルキルである（例えば、各  $R^{24}$  および  $R^{25}$  がメチルである）。特定の実施形態において、 $Y^2$  が、 $-(CR^{26}R^{27})-$  またはHである。他の実施形態において、 $Y^2$  が、 $-(CR^{26}R^{27})-$  である。

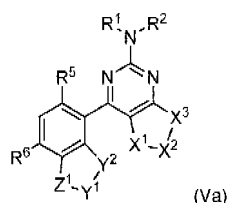
#### 【0178】

いずれかの態様のある実施形態において、各  $R^1$  および  $R^2$  がHである。

#### 【0179】

式 (I) または (Ia) の特定の実施形態において、本発明の化合物は、式 (Va)：

#### 【化34】



、またはその薬学的に許容できる塩で表される構造を有し、式中、全ての置換基が、本明細書において定義されるとおりである。

#### 【0180】

式 (I)、(Ia)、または (Ib) の特定の実施形態において、本発明の化合物は、式 (Vb)：

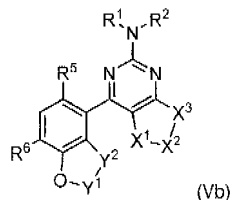
10

20

30

40

## 【化 3 5】



、またはその薬学的に許容できる塩で表される構造を有し、  
式中、

$X^1$ が、 $-S-$ 、 $-O-$ 、 $-(CR^{14}R^{15})-$ 、 $-C(R^{16})=$ 、 $-N(R^9)-$ 、 $-N$  10  
 $=$ 、 $-H$ 、または任意選択的に置換される $C_{1-3}$ アルキルであり；

$X^2$ が、存在しないか、 $-(CR^{17}R^{18})_n-$ 、 $-S-$ 、 $-O-$ 、 $-N=$ 、 $-N(R^9)$   
 $-$ 、 $-C(R^{19})=$ 、 $=N-$ 、 $=C(R^{20})-$ 、または $=C(R^{21})-C(R^{22})=$ であ  
 り；

$X^3$ が、 $-(CR^{14}R^{15})-$ 、 $-S-$ 、 $-O-$ 、 $-N(R^9)-$ 、 $=N-$ 、 $=C(R^{23})$   
 $-$ 、ハロゲン、任意選択的に置換される $C_{1-3}$ アルキル、任意選択的に置換される $C_{1-6}$   
 チオアルコキシ、任意選択的に置換される $C_{1-3}$ アルコキシ、または任意選択的に置換さ  
 れる $C_{6-10}$ アリールであり；

$Y^1$ が、 $-(CR^{26}R^{27})_m-$ 、 $-C(R^{20})=$ 、 $=C(R^{20})-$ 、 $=C(R^{21})-C(R^{22})=$ 、任意選択的に置換される $C_{1-3}$ アルキル、任意選択的に置換される $C_{1-3}$ アル  
 クヘテロシクリル、任意選択的に置換される $C_{1-3}$ アルクシクロアルキル、または任意選  
 択的に置換される $C_{1-3}$ アルカリールであり； 20

$Y^2$ が、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^{10})-$ 、 $-(CR^{26}R^{27})-$ 、 $=C(R^{20})-$ 、 $=$   
 $N-$ 、または $H$ であり；

各 $R^1$ および $R^2$ が、独立して、 $H$ または任意選択的に置換される $C_{1-3}$ アルキルであり  
 ；

各 $R^5$ および $R^6$ が、独立して、任意選択的に置換される $C_{1-3}$ アルキル、任意選択的に  
 置換される $C_{1-3}$ アルコキシ、ハロゲン、または $CN$ であり；

各 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{20}$ 、 $R^{19}$ 、 $R^{20}$ 、 $R^{21}$ 、 $R^{22}$ 、 $R^{23}$ 、 $R^{26}$   
 、および $R^{27}$ が、独立して、 $H$ または任意選択的に置換される $C_{1-3}$ アルキルであり； 30

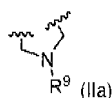
$n$ が、1または2であり；および

$m$ が、1または2である。

## 【0181】

ある実施形態において、 $R^5$ がクロロであり、 $R^6$ がブロモであり、かつ $-X^1-X^2-X^3-$ が、式(IIa)：

## 【化 3 6】



で表される基を形成する場合、 $Y^1$ が、メチル、エチル、 $n$ -プロピル、2-( $N$ -ピラ  
 ゴリル)エチル、2-( $N$ -イミダゾリル)エチル、3-ヒドロキシプロピル、シアノメ  
 チル、2-クロロエチル、2-ヒドロキシエチル、2-オキソ-プロピル、2-( $N,N$ -  
 ジメチルアミノ)-エチル、ジフルオロメチル、または2-( $t$ -ブチルアミノ)エチ  
 ルでない。

## 【0182】

特定の実施形態において、 $R^5$ がクロロであり、 $R^6$ がブロモであり、かつ $-X^1-X^2-X^3-$   
 $X^3-$ が、式(IIa)で表される基を形成する場合、 $Y^1$ が、任意選択的に置換される $C_{1-3}$   
 $C_{1-3}$ アルキルまたは任意選択的に置換される $C_2$ アルクヘテロアリールでない。

## 【0183】

特定の実施形態において、 $R^5$ がクロロであり、 $R^6$ がブロモであり、かつ  $-X^1-X^2-X^3-$  が、式 ( I I a ) で表される基を形成する場合、 $Y^1$ が、任意選択的に置換される  $C_{1-3}$ アルキルまたは任意選択的に置換される  $C_2$ アルクヘテロシクリルでない。

【 0 1 8 4 】

さらに他の実施形態において、 $R^5$ がクロロであり、 $R^6$ がブロモであり、かつ  $-X^1-X^2-X^3-$  が、式 ( I I a ) で表される基を形成する場合、 $Y^2$ がHでない。

【 0 1 8 5 】

さらに他の実施形態において、 $R^5$ がクロロであり、 $R^6$ がブロモであり、かつ  $-X^1-X^2-X^3-$  が、式 ( I I a ) で表される基を形成する場合、各  $Y^1$ および  $Y^2$ が、 $-CH_2-$  である。

10

【 0 1 8 6 】

ある実施形態において、各  $R^5$ および  $R^6$ がブロモであり、かつ  $-X^1-X^2-X^3-$  が、式 ( I I a ) で表される基を形成する場合、 $Y^1$ がメチルでない。

【 0 1 8 7 】

特定の実施形態において、各  $R^5$ および  $R^6$ がクロロであり、かつ  $-X^1-X^2-X^3-$  が、式 ( I I a ) で表される基を形成する場合、 $Y^1$ が、メチル、2 - ( N - イミダゾリル ) エチル、メトキシメチル、2 - ( N - ピラゾリル ) エチル、2 - ( 3 - メチルピラゾール - 1 - イル ) エチル、2 - ピリジル - メチル、1, 3 - ジメチル - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - イル - メチル、2 - ピリミジニルメチル、イミダゾール - 2 - イル - メチル、5 - メチル - イソオキサゾール - 3 - イル - メチル、4 - メチル - イミダゾール - 5 - イル - メチル、または 3 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル - メチルでない。

20

【 0 1 8 8 】

他の実施形態において、各  $R^5$ および  $R^6$ がクロロであり、かつ  $-X^1-X^2-X^3-$  が、式 ( I I a ) で表される基を形成する場合、 $Y^1$ が、非置換アルキル、置換アルキル、非置換アルクヘテロアリール、または置換アルクヘテロアリールでない。

【 0 1 8 9 】

ある実施形態において、各  $R^5$ および  $R^6$ がクロロであり、かつ  $-X^1-X^2-X^3-$  が、式 ( I I a ) で表される基を形成する場合、 $Y^1$ が、非置換アルキル、置換アルキル、非置換アルクヘテロシクリル、または置換アルクヘテロシクリルでない。

30

【 0 1 9 0 】

特定の実施形態において、各  $R^5$ および  $R^6$ がクロロであり、各  $Y^1$ および  $Y^2$ が  $-CH_2-$  であり、かつ  $-X^1-X^2-X^3-$  が、式 ( I I a ) で表される基を形成する場合、 $R^9$ が、エトキシカルボニル、シクロブチルアミノカルボニル、またはシクロブタジエニルアミノカルボニルでない。

【 0 1 9 1 】

他の実施形態において、各  $R^5$ および  $R^6$ がクロロであり、 $R^7$ および  $R^8$ が結合して、 $-CH_2-CH_2-$  を形成し、かつ  $-X^1-X^2-X^3-$  が、式 ( I I a ) で表される基を形成する場合、 $R^9$ が、Hまたは  $-C(O)-N(H)-$  ( 直鎖状  $C_{1-3}$ アルキル ) である。

【 0 1 9 2 】

40

特定の実施形態において、各  $R^5$ および  $R^6$ がハロであり、かつ  $-X^1-X^2-X^3-$  が、式 ( I I a ) で表される基を形成する場合、 $R^9$ が、Hまたは  $-C(O)-N(H)-$  ( 直鎖状  $C_{1-3}$ アルキル ) である。

【 0 1 9 3 】

ある実施形態において、 $R^5$ がメトキシであり、 $R^6$ がメチルであり、かつ  $-X^1-X^2-X^3-$  が、式 ( I I a ) で表される基を形成する場合、 $Y^1$ がメチルでない。

【 0 1 9 4 】

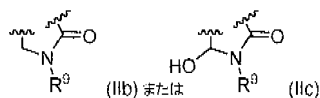
特定の実施形態において、 $R^5$ がクロロであり、 $R^6$ がエチルであり、かつ  $-X^1-X^2-X^3-$  が、式 ( I I a ) で表される基を形成する場合、 $Y^1$ がメチルでない。

【 0 1 9 5 】

50

ある実施形態において、各  $R^5$  および  $R^6$  がクロロであり、かつ  $-X^1-X^2-X^3-$  が、式 (IIb) または (IIc)

【化 37】



で表される基を形成する場合、 $Y^1$  が、メチルまたは 2 - (N, N - ジエチルアミノ) エチルでない。

【0196】

10

他の実施形態において、各  $R^5$  および  $R^6$  がクロロであり、かつ  $-X^1-X^2-X^3-$  が、式 (IIb) または (IIc) で表される基を形成する場合、 $Y^2$  が H でない。

【0197】

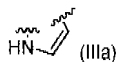
特定の実施形態において、各  $R^5$  および  $R^6$  がクロロであり、かつ  $-X^1-X^2-X^3-$  が、式 (IIb) または (IIc) で表される基を形成する場合、各  $Y^1$  および  $Y^2$  が  $-CH_2-$  である。

【0198】

ある実施形態において、 $R^7$  がメチルであり、 $R^5$  がクロロであり、かつ  $-X^1-X^2-X^3-$  が、式 (IIIa)

【化 38】

20



で表される基を形成する場合、 $R^6$  がブromoでない。

【0199】

特定の実施形態において、各  $R^5$  および  $R^6$  がクロロであり、かつ  $-X^1-X^2-X^3-$  が、式 (IIIa) で表される基を形成する場合、 $R^7$  が、イソプロピル、3, 3, 3 - トリフルオロプロピル、または 2 - (N, N - ジメチルアミノ) エチルでない。

【0200】

ある実施形態において、 $-X^1-X^2-X^3-$  が、式 (IIIa) で表される基を形成する場合、各  $R^5$  および  $R^6$  がクロロであり、および  $Y^1$  がメチルであり、かつ  $Y^2$  が H であり、または  $Y^1$  が、 $-(CR^{26}R^{27})_m-$ 、 $-C(R^{20})=$ 、 $=C(R^{20})-$ 、または  $=C(R^{21})-C(R^{22})=$  であり、かつ  $Y^2$  が、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^{10})-$ 、 $-(CR^{26}R^{27})-$ 、 $=C(R^{20})-$ 、または  $=N-$  である。

30

【0201】

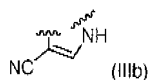
ある実施形態において、 $-X^1-X^2-X^3-$  が、式 (IIIa) で表される基を形成する場合、各  $R^5$  および  $R^6$  がクロロであり、および  $Y^2$  が H でない。

【0202】

他の実施形態において、 $R^5$  がクロロであり、 $R^6$  がメトキシであり、かつ  $-X^1-X^2-X^3-$  が、式 (IIIb) :

40

【化 39】



で表される基を形成する場合、 $R^1$  も  $R^2$  も 2 - (N, N - ジエチルアミノ) エチルでない。

【0203】

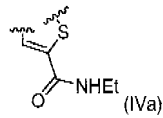
特定の実施形態において、 $R^5$  がクロロであり、 $R^6$  がメトキシであり、かつ  $-X^1-X^2-X^3-$  が、式 (IIIb) で表される基を形成する場合、各  $R^1$  および  $R^2$  が H である。

【0204】

50

ある実施形態において、各  $R^5$  および  $R^6$  がクロロであり、かつ -  $X^1$  -  $X^2$  -  $X^3$  - が、式 (IVa) :

【化 4 0】



で表される基を形成する場合、 $Y^1$  が、3 - (N - モルホリニル) プロピル、ベンジル、1 - エチル - ピロリジン - 3 - イル、1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル、2 - (1 - メチル - ピロリジン - 2 - イル) エチル、または 3 - (N, N - ジエチルアミノ) プロピルでない。

10

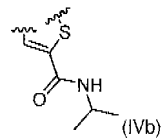
【0205】

特定の実施形態において、各  $R^5$  および  $R^6$  がクロロであり、かつ -  $X^1$  -  $X^2$  -  $X^3$  - が、式 (IVa) で表される基を形成する場合、 $Y^1$  が、ヘテロシクリル、アルクヘテロシクリル、またはアルカリールでない。

【0206】

ある実施形態において、各  $R^5$  および  $R^6$  がクロロであり、かつ -  $X^1$  -  $X^2$  -  $X^3$  - が、式 (IVb) :

【化 4 1】



20

で表される基を形成する場合、 $Y^1$  が、2 - メトキシエチルまたはベンジルでない。

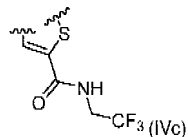
【0207】

特定の実施形態において、各  $R^5$  および  $R^6$  がクロロであり、かつ -  $X^1$  -  $X^2$  -  $X^3$  - が、式 (IVb) で表される基を形成する場合、 $Y^1$  が、置換アルキルまたはアルカリールでない。

【0208】

ある実施形態において、各  $R^5$  および  $R^6$  がクロロであり、かつ -  $X^1$  -  $X^2$  -  $X^3$  - が、式 (IVc) :

【化 4 2】



30

で表される基を形成する場合、 $Y^1$  が、2 - (N, N - ジエチルアミノ) エチルまたは 3 - (N, N - ジメチルアミノ) プロピルでない。

【0209】

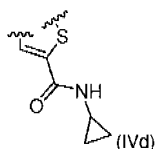
他の実施形態において、各  $R^5$  および  $R^6$  がクロロであり、かつ -  $X^1$  -  $X^2$  -  $X^3$  - が、式 (IVc) で表される基を形成する場合、 $Y^1$  が、置換アルキルでない。

【0210】

特定の実施形態において、各  $R^5$  および  $R^6$  がクロロであり、かつ -  $X^1$  -  $X^2$  -  $X^3$  - が、式 (IVd) :

40

## 【化 4 3】



で表される基を形成する場合、 $Y^1$ が、2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチルまたは 2 - ヒドロキシエチルでない。

## 【0 2 1 1】

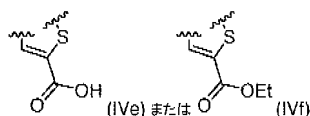
特定の実施形態において、各  $R^5$  および  $R^6$  がクロロであり、かつ  $R^3$  および  $R^4$  が結合して、式 (IVd) で表される基を形成する場合、 $Y^1$  が、置換アルキルまたはアルクヘテロシクリルでない。

10

## 【0 2 1 2】

ある実施形態において、各  $R^5$  および  $R^6$  がクロロであり、かつ -  $X^1$  -  $X^2$  -  $X^3$  - が、式 (IVe) または (IVf) :

## 【化 4 4】



20

で表される基を形成する場合、 $Y^1$  がベンジルでない。

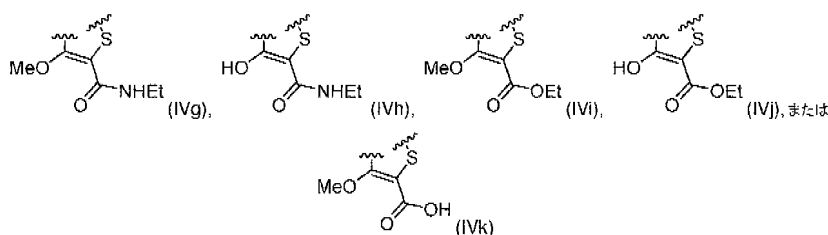
## 【0 2 1 3】

他の実施形態において、各  $R^5$  および  $R^6$  がクロロであり、かつ -  $X^1$  -  $X^2$  -  $X^3$  - が、式 (IVe) または (IVf) で表される基を形成する場合、 $Y^1$  が、アルカリールまたは置換アルキルでない。

## 【0 2 1 4】

特定の実施形態において、 $R^5$  がクロロであり、 $R^6$  がブロモであり、かつ -  $X^1$  -  $X^2$  -  $X^3$  - が、式 (IVg)、(IVh)、(IVi)、(IVj)、または (IVk) :

## 【化 4 5】



30

で表される基を形成する場合、 $Y^1$  がメチルでない。

## 【0 2 1 5】

ある実施形態において、 $R^5$  がクロロであり、 $R^6$  がブロモであり、かつ -  $X^1$  -  $X^2$  -  $X^3$  - が、式 (IVg)、(IVh)、(IVi)、(IVj)、または (IVk) で表される基を形成する場合、 $Y^2$  が H でない。

40

## 【0 2 1 6】

特定の実施形態において、 $R^5$  がクロロであり、 $R^6$  がブロモである場合、 $R^3$  および  $R^4$  が、式 (IVg)、(IVh)、(IVi)、(IVj)、または (IVk) で表される基を形成するように結合しない。

## 【0 2 1 7】

特定の実施形態において、 $R^6$  がメトキシである場合、各  $R^1$  および  $R^2$  が H である。

## 【0 2 1 8】

特定の実施形態において、 $X^1$  が H であり、かつ各  $R^5$  および  $R^6$  がクロロである場合、

50

$Y^1$ がメチルでない。

【0219】

ある実施形態において、 $R^{10}$ が、H、任意選択的に置換される $C_{1-3}$ アルキル、任意選択的に置換される $C_{3-8}$ シクロアルキル、任意選択的に置換される $C_{1-3}$ アルクシクロアルキル、任意選択的に置換される $C_{1-3}$ アルクヘテロシクリル、または任意選択的に置換される $C_{1-3}$ アルカリールである。他の実施形態において、 $R^{10}$ が、H、任意選択的に置換される $C_{1-3}$ アルキル、任意選択的に置換される $C_{1-3}$ アルクシクロアルキル、任意選択的に置換される $C_{1-3}$ アルクヘテロシクリル、または任意選択的に置換される $C_{1-3}$ アルカリールである。

【0220】

特定の実施形態において、 $X^1$ が $-(CR^{14}R^{15})-$ であり、 $X^2$ が $-N(R^9)-$ であり、 $X^3$ が $-(CR^{14}R^{15})-$ であり、かつ $R^{14}$ および $R^{15}$ のそれぞれがHである場合、 $R^9$ は、Hまたは $-C(O)-N(H)-Et$ であり、かつ $Y^1$ および $Y^2$ のそれぞれが $-CH_2-$ である。他の実施形態において、 $X^1$ が $-(CR^{14}R^{15})-$ であり、 $X^2$ が $-N(R^9)-$ であり、かつ $X^3$ が $-(CR^{14}R^{15})-$ である場合、 $R^9$ は、Hまたは $-C(O)-N(H)-Et$ であり、かつ $Y^1$ および $Y^2$ のそれぞれが $-CH_2-$ である。ある実施形態において、 $X^1$ が $-N(R^9)-$ であり、 $X^2$ が $-C(R^{19})=$ であり、 $X^3$ が $=C(R^{23})-$ であり、かつ $R^{17}$ 、 $R^{19}$ 、および $R^{23}$ のそれぞれがHである場合、 $Y^1$ が $-(CR^{26}R^{27})_m-$ であり、かつ $Y^2$ が $-(CR^{26}R^{27})-$ である。他の実施形態において、 $X^1$ が $-N(R^9)-$ であり、 $X^2$ が $-C(R^{19})=$ であり、 $X^3$ が $=C(R^{23})-$ であり、かつ $R^9$ 、 $R^{19}$ 、 $R^{23}$ のそれぞれがHである場合、 $Y^1$ および $Y^2$ のそれぞれが、 $-CH_2-$ である。ある実施形態において、 $X^1$ が $-N(R^9)-$ であり、 $X^2$ が $-C(R^{19})=$ であり、 $X^3$ が $=C(R^{23})-$ であり、かつ $R^{19}$ および $R^{23}$ のそれぞれがHである場合、 $Y^1$ が $-(CR^{26}R^{27})_m-$ であり、かつ $Y^2$ が $-(CR^{26}R^{27})-$ である。特定の実施形態において、 $X^1$ が $-N(R^9)-$ であり、 $X^2$ が $-C(R^{19})=$ であり、 $X^3$ が $=C(R^{23})-$ であり、 $Y^2$ がHであり、かつ $R^5$ および $R^6$ のそれぞれが $-Cl$ である場合、 $Y^1$ がMeである。特定の実施形態において、 $X^1$ が $-C(R^{16})=$ であり、 $X^2$ が $=C(R^{20})-$ であり、かつ $X^3$ が $-S-$ である場合、 $R^{16}$ がHである。ある実施形態において、 $X^1$ が $-C(R^{16})=$ であり、 $X^2$ が $=C(R^{20})-$ であり、かつ $X^3$ が $-S-$ である場合、 $Y^1$ が $-(CR^{26}R^{27})_m-$ であり、かつ $Y^2$ が $-(CR^{26}R^{27})-$ である。特定の実施形態において、 $X^1$ が $-C(R^{16})=$ であり、 $X^2$ が $=C(R^{20})-$ であり、かつ $X^3$ が $-S-$ である場合、 $Y^1$ および $Y^2$ のそれぞれが、 $-CH_2-$ である。ある実施形態において、 $X^1$ が $-C(R^{16})=$ であり、 $X^2$ が $=C(R^{20})-$ であり、かつ $X^3$ が $-S-$ である場合、 $R^5$ および $R^6$ のそれぞれが $-Cl$ である。特定の実施形態において、 $X^1$ がHであり、かつ $R^5$ および $R^6$ のそれぞれが $-Cl$ である場合、 $Y^1$ が $-(CR^{26}R^{27})_m-$ であり、かつ $Y^2$ が $-(CR^{26}R^{27})-$ である。特定の実施形態において、 $X^1$ がHであり、かつ $R^5$ および $R^6$ のそれぞれがhalである場合、 $Y^1$ が $-(CR^{26}R^{27})_m-$ であり、かつ $Y^2$ が $-(CR^{26}R^{27})-$ である（例えば、 $Y^1$ および $Y^2$ のそれぞれが、 $-CH_2-$ である）。特定の実施形態において、 $X^1$ がHである場合、 $Y^1$ が $-(CR^{26}R^{27})_m-$ であり、かつ $Y^2$ が $-(CR^{26}R^{27})-$ である（例えば、 $Y^1$ および $Y^2$ のそれぞれが、 $-CH_2-$ である）。

【0221】

特定の実施形態において、 $X^1$ が、 $-(CR^{14}R^{15})-$ 、 $-C(R^{16})=$ 、 $-N(R^9)-$ 、または任意選択的に置換される $C_{1-3}$ アルキルである（例えば、 $-CH_2-$ 、 $-C(H)=$ 、 $-N=$ 、任意選択的に置換される $C_{1-3}$ アルキル、または $-N(R^9)-$ （例えば、 $R^{17}$ が、Hまたは任意選択的に置換される $C_{1-3}$ アルキルである（例えば、 $R^9$ が、H、 $-Me$ 、または $-Et$ である））。

【0222】

ある実施形態において、 $X^2$ が、存在しないか、または $-(CH_2)_n-$ 、 $-N(R^9)-$ 、 $-C(H)=$ 、 $=C(R^{20})-$ 、または $=C(H)-C(H)=$ である。特定の実施形態において、 $X^2$ が存在しないか、または $-C(H)=$ 、 $-N(R^9)-$ （例えば、 $R^9$ が

10

20

30

40

50

、Hまたは任意選択的に置換される $C_{1-3}$ アルキルである（例えば、 $R^9$ が、 $C_{1-3}$ ハロアルキル、例えば、 $C_{1-3}$ フルオロアルキルである）であり、または $R^9$ が、 $-C(O)-N(H)-Et$ ）、または $=C(R^{20})-$ であり、ここで、 $R^{20}$ が、例えば、任意選択的に置換される $C_{1-3}$ アルキルである。

【0223】

特定の実施形態において、 $X^3$ が、 $-CH_2-$ 、 $-S-$ 、 $=C(H)-$ 、または任意選択的に置換される $C_{1-3}$ アルキルである。

【0224】

ある実施形態において、 $R^5$ および $R^6$ のそれぞれが、独立して、ハロ、または任意選択的に置換される $C_{1-3}$ アルキルであり、例えば、 $R^5$ および $R^6$ のそれぞれがハロである（例えば、 $R^5$ および $R^6$ のそれぞれが $-Cl$ である）。

10

【0225】

ある実施形態において、 $R^{26}$ がHである。他の実施形態において、 $R^{27}$ がHである。特定の実施形態において、 $n$ が1である。他の実施形態において、 $m$ が1である。特定の実施形態において、 $Y^1$ が、任意選択的に置換される $C_{1-3}$ アルキルである。他の実施形態において、 $Y^1$ が、非置換 $C_{1-3}$ アルキル、 $C_{1-3}$ アルキルアミノ- $C_{1-3}$ -アルキル（例えば、 $C_{1-3}$ ハロアルキルアミノ- $C_{1-3}$ -アルキル、例えば、 $C_{1-3}$ フルオロアルキルアミノ- $C_{1-3}$ -アルキル）、ジ-（ $C_{1-3}$ アルキル）アミノ- $C_{1-3}$ -アルキル（例えば、 $R^{Y1}N(R^{Y2})-(C_{1-3}アルキル)-$ であり、ここで、 $R^{Y1}$ および $R^{Y2}$ のそれぞれが、独立して、非置換 $C_{1-3}$ アルキル、または $C_{1-3}$ ハロアルキルアミノ- $C_{1-3}$ -アルキル、例えば、 $C_{1-3}$ フルオロアルキルアミノ- $C_{1-3}$ -アルキルである）、または $C_{1-3}$ ハロアルキル（例えば、 $C_{1-3}$ フルオロアルキル）である。特定の実施形態において、 $Y^1$ が、非置換 $C_{1-3}$ アルキル、 $C_{1-3}$ アルキルアミノ- $C_{1-3}$ -アルキル（例えば、 $C_{1-3}$ ハロアルキルアミノ- $C_{1-3}$ -アルキル、例えば、 $C_{1-3}$ フルオロアルキルアミノ- $C_{1-3}$ -アルキル）、またはジ-（ $C_{1-3}$ アルキル）アミノ- $C_{1-3}$ -アルキル（例えば、 $R^{Y1}N(R^{Y2})-(C_{1-3}アルキル)-$ であり、ここで、 $R^{Y1}$ および $R^{Y2}$ のそれぞれが、独立して、非置換 $C_{1-3}$ アルキル、または $C_{1-3}$ ハロアルキルアミノ- $C_{1-3}$ -アルキル、例えば、 $C_{1-3}$ フルオロアルキルアミノ- $C_{1-3}$ -アルキル）である。

20

【0226】

特定の実施形態において、本発明の化合物は、表1に示される式で表されるか、またはその薬学的に許容できる塩である。

30

【0227】



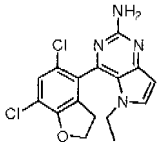
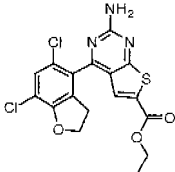
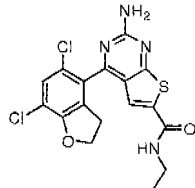
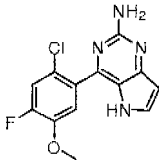
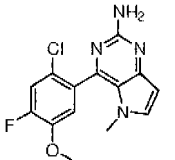
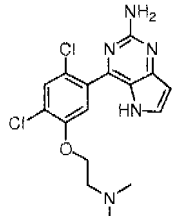
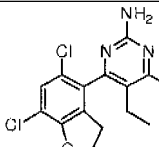
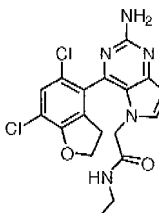
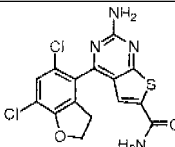
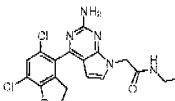
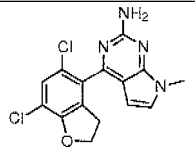
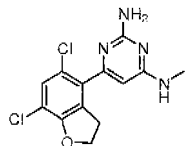
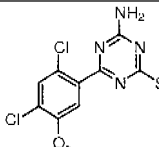
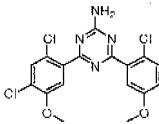
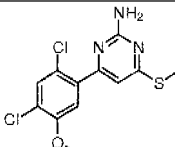
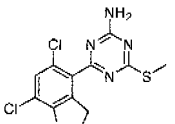
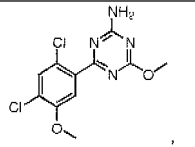
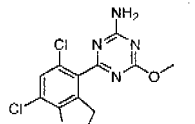
【表 1】

表1.

1		2		3	
4		5		6	
7		8		9	
10		11		12	
13		14		15	
16		17		18	
19		20		21	

【 0 2 2 8 】

【表 2】

<p>22</p> 	<p>23</p> 	<p>24</p> 
<p>25</p> 	<p>26</p> 	<p>27</p> 
<p>28</p>  <p>31</p> 	<p>29</p>  <p>32</p> 	<p>30</p>  <p>33</p> 
<p>34</p>  <p>37</p> 	<p>35</p>  <p>40</p> 	<p>36</p>  <p>41</p> 

10

20

30

【 0 2 2 9 】

【表 3】

42		43		44	
45		46		47	
48		49		50	
51		52		53	
54		55		56	
57		58		59	
60		61		62	

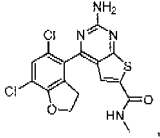
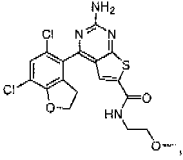
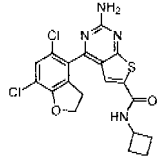
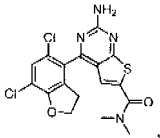
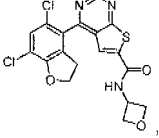
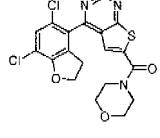
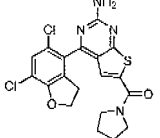
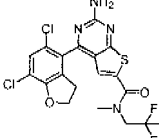
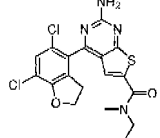
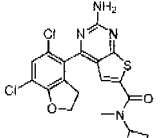
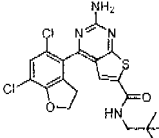
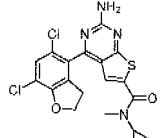
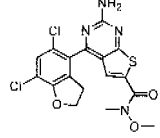
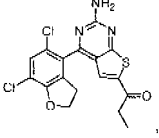
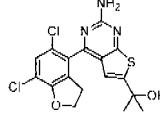
【 0 2 3 0 】

10

20

30

【表 4】

<b>63</b> 	<b>64</b> 	<b>65</b> 
<b>66</b> 	<b>67</b> 	<b>68</b> 
<b>69</b> 	<b>70</b> 	<b>71</b> 
<b>72</b> 	<b>73</b> 	<b>74</b> 
<b>75</b> 	<b>76</b> 	<b>77</b> 

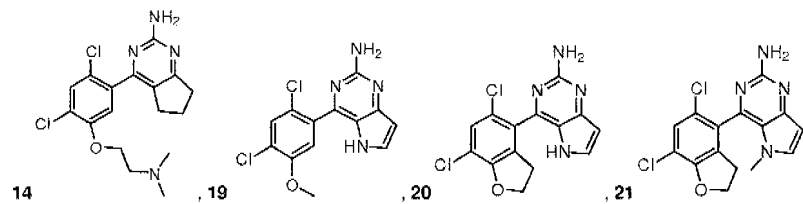
10

20

【 0 2 3 1 】

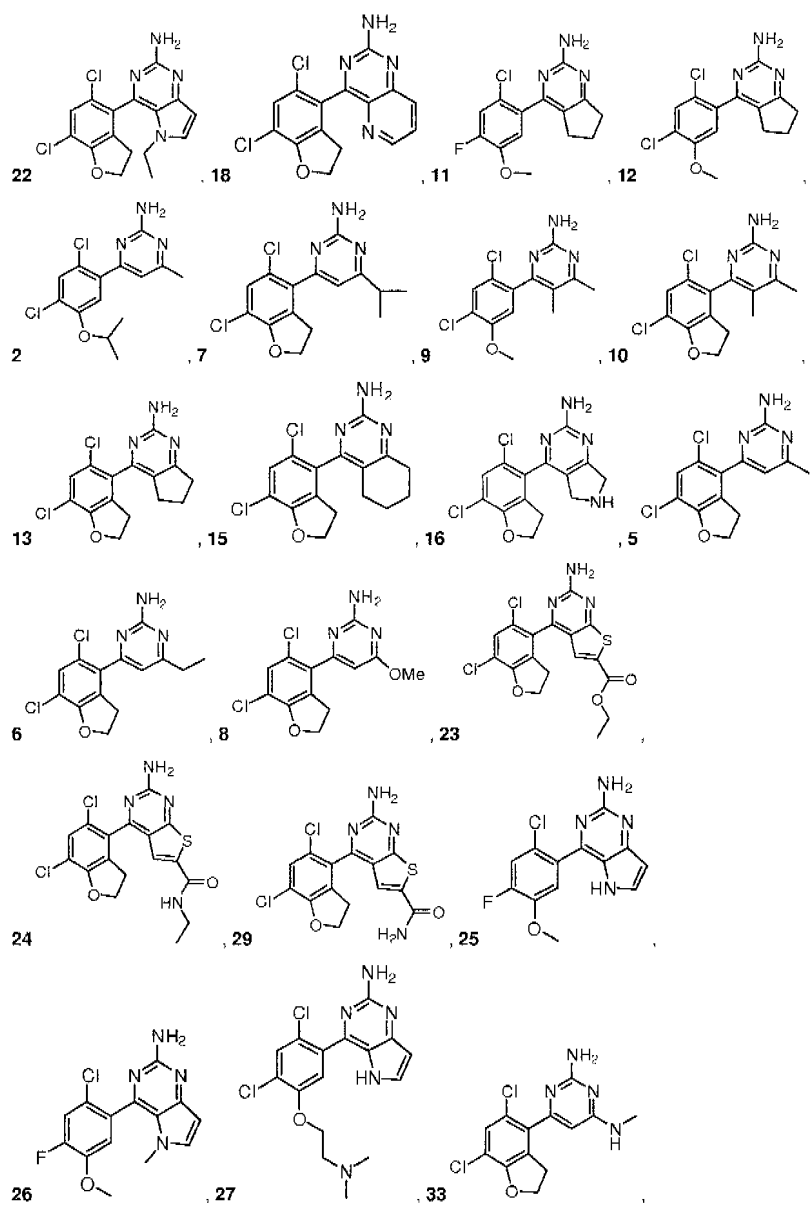
特定の実施形態において、本発明の化合物は、式：

【化 4 6】



30

## 【化 47】

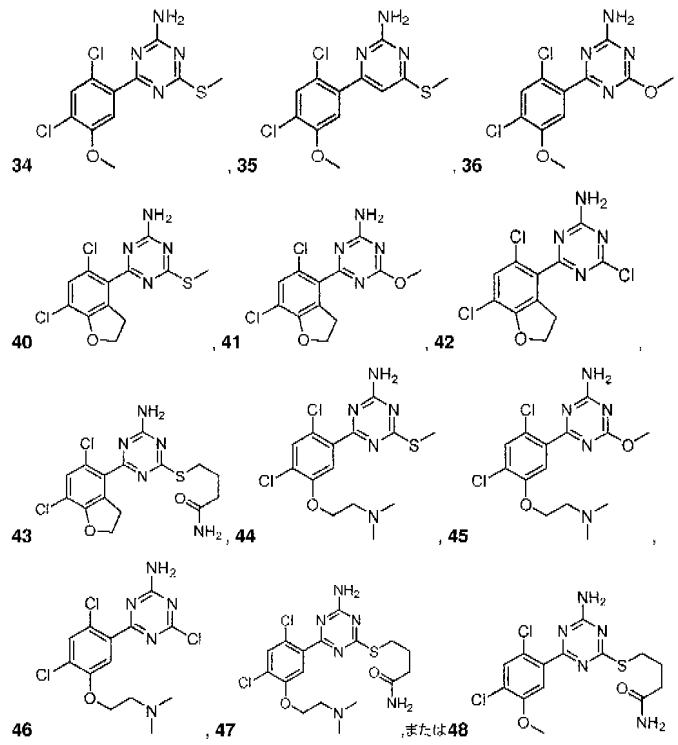


10

20

30

## 【化 4 8】



10

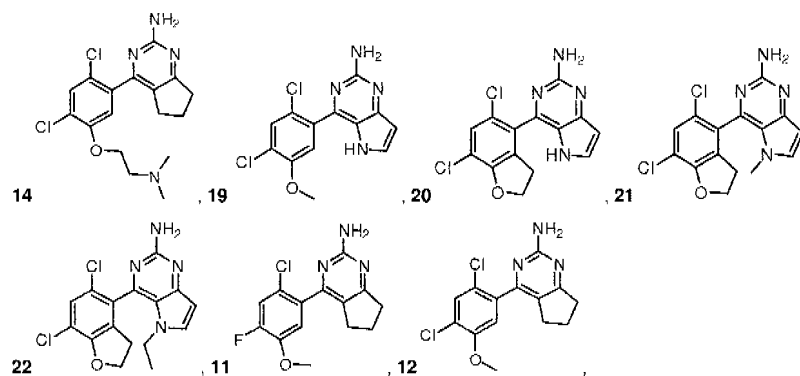
20

で表されるか、またはその薬学的に許容できる塩である。

## 【 0 2 3 2】

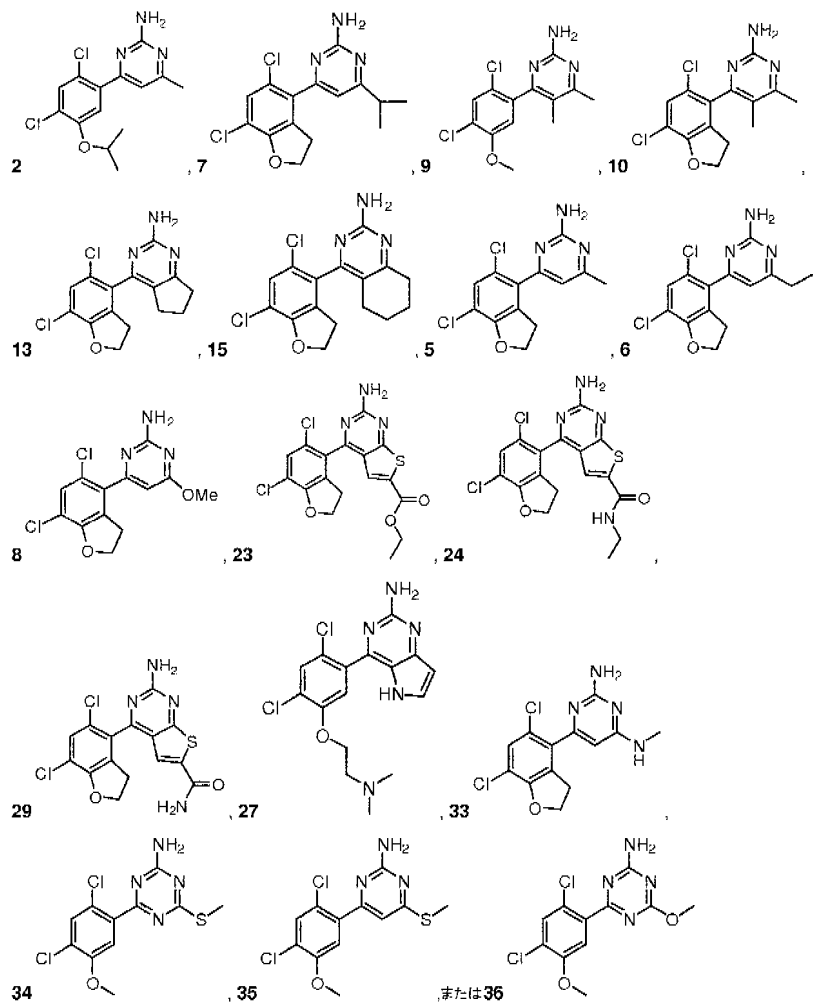
ある実施形態において、本発明の化合物は、式：

## 【化 4 9】



30

## 【化 50】



10

20

で表されるか、またはその薬学的に許容できる塩である。

30

## 【0233】

さらなる実施形態において、化合物は、化合物 38 または化合物 39 でない。

## 【0234】

本明細書に記載されるいずれかの式の特定の実施形態において、 $R^1$ および $R^2$ のそれぞれがHであり、 $R^5$ がClであり、かつ $R^6$ が、FまたはClである。

## 【0235】

式(I)、(Ia)、または(Ib)の他の実施形態において、 $R^3$ が、H、ハロゲン、任意選択的に置換される $C_{1-3}$ アルキル、または任意選択的に置換される $C_{1-3}$ アルコキシであり、かつ $R^4$ が、ハロゲン、任意選択的に置換される $C_{1-3}$ アルキル、任意選択的に置換される $C_{1-3}$ アルコキシ、任意選択的に置換されるアミノ、または任意選択的に置換される $C_{1-6}$ チオアルコキシであり、または $R^3$ および $R^4$ が、それぞれが結合される原子と一緒に、結合して、1個の窒素、1個の酸素、または1個の硫黄を任意選択的に含む任意選択的に置換される五員または六員環を形成し、ここで、窒素が、 $R^9$ で任意選択的に置換される。

40

## 【0236】

式(I)、(Ia)、または(Ib)のさらに他の実施形態において、 $R^3$ が、H、任意選択的に置換される $C_1$ アルキル、または任意選択的に置換される $C_{1-3}$ アルコキシであり、かつ $R^4$ が、ハロゲン、任意選択的に置換される $C_{1-3}$ アルキル、任意選択的に置換される $C_{1-3}$ アルコキシ、任意選択的に置換されるアミノ、または任意選択的に置換される $C_{1-6}$ チオアルコキシであり、または $R^3$ および $R^4$ が、それぞれが結合される原子と

50

一緒に、結合して、1個の窒素、1個の酸素、または1個の硫黄を任意選択的に含む任意選択的に置換される五員または六員環を形成し、ここで、窒素が、 $R^9$ で任意選択的に置換される。

#### 【0237】

式(I)、(Ia)、または(Ib)のさらに他の実施形態において、 $R^3$ が、H、任意選択的に置換される $C_1$ アルキル、または任意選択的に置換される $C_{1-3}$ アルコキシであり、かつ $R^4$ が、ハロゲン、任意選択的に置換される $C_{1-3}$ アルキル、任意選択的に置換される $C_{1-3}$ アルコキシ、任意選択的に置換されるアミノ、または任意選択的に置換される $C_{1-6}$ チオアルコキシであり、または $R^3$ および $R^4$ が結合して、以下の基：

-  $N(R^9)$  -  $CH=CH$  -、-  $CH_2CH_2CH_2$  -、-  $CH_2CH_2CH_2CH_2$  -、および -  $C(R^{13A})=C(R^{13B})-S$  -

のうちの1つを形成し、ここで、Nが、位置5に近接しており、かつ $R^9$ が、Hまたは $C_{1-3}$ アルキルである。

#### 【0238】

式(I)の特定の実施形態において、 $Z^2$ がNであり、かつ $R^4$ が、ハロゲン、任意選択的に置換される $C_{1-3}$ アルキル、任意選択的に置換される $C_{1-3}$ アルコキシ、任意選択的に置換されるアミノ、または任意選択的に置換される $C_{1-6}$ チオアルコキシである。

#### 【0239】

式(I)の特定の実施形態において、 $Z^2$ がNであり、かつ $R^4$ が、任意選択的に置換される $C_{1-3}$ アルコキシまたは任意選択的に置換される $C_{1-6}$ チオアルコキシである。

#### 【0240】

他の実施形態において、 $X^1$ が、-  $N(R^9)$  -、-  $(CR^{14}R^{15})$  -、-  $C(R^{16})$  =、H、または任意選択的に置換される $C_1$ アルキルである。さらに他の実施形態において、 $X^2$ が存在しないか、または -  $(CR^{17}R^{18})_n$  -、-  $C(R^{19})$  =、または =  $C(R^{20})$  - である。さらに他の実施形態において、 $X^3$ が、-  $(CR^{14}R^{15})$  -、-  $S$  -、=  $C(R^{23})$  -、ハロゲン、任意選択的に置換される $C_{1-3}$ アルキル、任意選択的に置換される $C_{1-6}$ チオアルコキシ、または任意選択的に置換される $C_{1-3}$ アルコキシである。特定の実施形態において、 $R^9$ が、Hまたは $C_{1-3}$ アルキルである。

#### 【0241】

ある実施形態において、本発明の化合物は、約500 g/mol未満(例えば、約450 g/mol未満、または約400 g/mol未満)の分子量を有する。他の実施形態において、本発明の化合物は、MDR1-MDCKアッセイにおいて、約 $1 \times 10^{-7}$  cm/秒を超える(例えば、約 $5 \times 10^{-7}$  cm/秒を超える、約 $1 \times 10^{-6}$  cm/秒を超える、または約 $3 \times 10^{-6}$  cm/秒を超える)頂端(apical)から基底(basal)への(A/B)透過性を示す。特定の実施形態において、本発明の化合物は、約30未満(例えば、約10未満、約5未満、または約3未満)の(B/A)/(A/B)比率を示す。

#### 【0242】

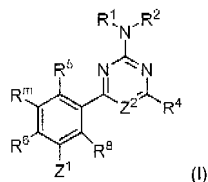
別の態様において、本発明は、本発明の化合物、またはその薬学的に許容できる塩と、薬学的に許容できる担体または賦形剤のうちの1つまたは複数とを含む医薬組成物を特徴とする。特定の実施形態において、組成物は、経口で、皮内に、筋肉内に、非経口的に、静脈内に、動脈内に、頭蓋内に、皮下に、眼窩内に、心室内に、髄腔内に、腹腔内に、または鼻腔内に投与するために製剤化される。好ましくは、組成物は、経口投与用に製剤化される。

#### 【0243】

さらに別の態様において、本発明は、熱ショックタンパク質90(Hsp90)の作用によって引き起こされる哺乳動物(例えば、ヒト)の疾患を治療する方法を特徴とする。本方法は、有効量の、式(I)：



## 【化 5 1】



(式中、

$Z^1$ が、 $-OR^7$ 、 $-N(R^{10})R^7$ 、 $-SR^7$ 、または $-C(R^{10})(R^{11})R^7$ であり

;

$Z^2$ が、 $-N=$ または $-C(R^3)=$ であり;

各  $R^1$  および  $R^2$  が、独立して、H または任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルキルであり

;

$R^3$  が、H、ハロゲン、シアノ、任意選択的に置換される  $C_{1-6}$  アルキル、任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルコキシ、または任意選択的に置換されるアミノであり、かつ  $R^4$  が、ハロゲン、シアノ、任意選択的に置換される  $C_{1-6}$  アルキル、任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルコキシ、任意選択的に置換されるアミノ、任意選択的に置換される  $C_{1-6}$  チオアルコキシ、または任意選択的に置換される  $C_{6-10}$  アリールであり、または  $R^3$  および  $R^4$  が、それぞれが結合される原子と一緒に、結合して、1 個の窒素、1 個の酸素、または 1 個の硫黄を任意選択的に含む任意選択的に置換される五員または六員環を形成し、ここで、窒素が、 $R^9$  で任意選択的に置換され;

各  $R^5$  および  $R^6$  が、独立して、任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルキル、任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルコキシ、ハロゲン、または CN であり;

$R^7$  が、任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルキル、任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルキルシクロアルキル、任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルキルヘテロシクリル、または任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルカリールであり、かつ  $R^8$  が H であり; または  $R^7$  および  $R^8$  が、それぞれが結合される原子と一緒に、結合して、窒素、酸素、および硫黄から選択される 1 個または 2 個のヘテロ原子を任意選択的に含む任意選択的に置換される五員または六員環を形成し;

$R^9$  が、H、任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルキル、任意選択的に置換される  $C_{3-8}$  シクロアルキル、任意選択的に置換される  $C_{6-10}$  アリール、任意選択的に置換される  $C_{2-9}$  ヘテロアリール、任意選択的に置換される  $C_{2-9}$  ヘテロシクリル、任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルキルシクロアルキル、任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルキルヘテロシクリル、または任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルカリールであり;

$R^{10}$  が、H、任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルキル、任意選択的に置換される  $C_{3-8}$  シクロアルキル、任意選択的に置換される  $C_{6-10}$  アリール、任意選択的に置換される  $C_{2-9}$  ヘテロアリール、任意選択的に置換される  $C_{2-9}$  ヘテロシクリル、任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルキルシクロアルキル、任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルキルヘテロシクリル、または任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルカリールであり、かつ  $R^{11}$  が、H、任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルキルであり、または  $R^{10}$  および  $R^{11}$  が結合して、 $=O$  または  $=S$  を形成し、および

$R^m$  が、H、ハロゲン、任意選択的に置換される  $C_{1-4}$  アルキル、または任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルコキシである)

で表される化合物、またはその薬学的に許容できる塩を哺乳動物に投与する工程を含む。

## 【0 2 4 4】

式 (I) の特定の実施形態において、 $Z^2$  が  $CR^3$  であり、 $R^1$  および  $R^2$  のそれぞれが H であり、 $R^3$  が H であり、 $R^4$  が、メチルまたはハロゲン (例えば、クロロ) であり、かつ  $R^5$  および  $R^6$  のそれぞれが、ハロゲン (例えば、クロロ) である場合、 $Z^1$  がメトキシでない。

## 【0 2 4 5】

10

20

30

40

50

式 (I) の特定の実施形態において、 $Z^2$  が  $CR^3$  であり、 $R^3$  が H であり、 $R^4$  が、メチルまたはハロゲン (例えば、クロロ) であり、 $R^5$  および  $R^6$  のそれぞれが、ハロゲン (例えば、クロロ) である場合、 $Z^2$  が非置換  $C_{1-3}$  アルコキシでない。

【0246】

式 (I) の特定の実施形態において、 $Z^2$  が N であり、 $R^3$  が H であり、 $R^4$  が、任意選択的に置換される  $C_{1-6}$  チオアルコキシであり、かつ  $R^5$  および  $R^6$  のそれぞれが、ハロゲン (例えば、クロロ) である場合、 $Z^1$  が、シアノメトキシまたはアミノメトキシでない。

【0247】

式 (I) の他の実施形態において、 $Z^2$  が N であり、 $R^3$  が H であり、 $R^5$  および  $R^6$  のそれぞれがハロゲン (例えば、クロロ) であり、 $R^4$  が、置換  $C_{1-6}$  チオアルコキシである場合、 $Z^1$  が、シアノメトキシまたはアミノメトキシでない。

10

【0248】

式 (I) のある実施形態において、 $Z^2$  が N であり、 $R^3$  が H であり、 $R^4$  が、任意選択的に置換される  $C_{1-6}$  チオアルコキシである場合、 $Z^1$  が、シアノメトキシまたはアミノメトキシでない。

【0249】

式 (I) の特定の実施形態において、 $Z^2$  が N であり、 $R^3$  が H であり、 $R^4$  が、置換  $C_{1-6}$  チオアルコキシである場合、 $Z^1$  が、シアノメトキシまたはアミノメトキシでない。

【0250】

式 (I) のさらなる実施形態において、 $Z^2$  が N であり、 $R^3$  が H であり、 $R^4$  が、置換  $C_{1-6}$  チオアルコキシである場合、 $Z^1$  が置換  $C_1$  アルコキシでない。

20

【0251】

式 (I) の特定の実施形態において、 $Z^2$  が N であり、 $R^3$  が H であり、 $R^4$  が、置換  $C_{1-6}$  チオアルコキシである場合、 $Z^1$  が、 $-OR^7$ 、 $-N(R^7)R^{10}$ 、 $-SR^7$ 、または  $-C(R^7)(R^{10})R^{11}$  であり、ここで、 $R^7$  が、メチル、ジアルキルアミノエチル、任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルキクロアルキル、任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルケテロシクリル、または任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルカリールであり、または  $R^7$  および  $R^8$  が、それぞれが結合される原子と一緒に、結合して、窒素、酸素、および硫黄から選択される 1 個または 2 個のヘテロ原子を任意選択的に含む任意選択的に置換される五員または六員環を形成する。

30

【0252】

式 (I) の他の実施形態において、 $Z^2$  が  $CR^3$  であり、 $R^5$  および  $R^6$  のそれぞれがクロロであり、 $R^3$  が H であり、かつ  $R^4$  がハロゲン (例えば、クロロ) である場合、 $Z^1$  が、2 - アミノ - 2 オキソエトキシ、2 - (N, N - ジエチルアミノ) エトキシ、メトキシ、またはベンジルオキシでない。

【0253】

式 (I) のさらに他の実施形態において、 $Z^2$  が  $CR^3$  であり、 $R^3$  が H であり、かつ  $R^4$  がハロゲン (例えば、クロロ) である場合、 $Z^1$  が、2 - アミノ - 2 オキソエトキシ、2 - (N, N - ジエチルアミノ) エトキシ、メトキシ、またはベンジルオキシでない。

40

【0254】

式 (I) のさらに他の実施形態において、 $Z^2$  が  $CR^3$  であり、 $R^5$  および  $R^6$  のそれぞれがクロロであり、 $R^3$  が H であり、かつ  $R^4$  がハロゲン (例えば、クロロ) である場合、 $Z^1$  が、 $-OR^7$ 、 $-N(R^7)R^{10}$ 、 $-SR^7$ 、または  $-C(R^7)(R^{10})R^{11}$  であり、ここで、 $R^7$  が、ジメチルアミノエチル、任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルキクロアルキル、または任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルケテロシクリルであり、または  $R^7$  および  $R^8$  が、それぞれが結合される原子と一緒に、結合して、窒素、酸素、および硫黄から選択される 1 個または 2 個のヘテロ原子を任意選択的に含む任意選択的に置換される五員または六員環を形成する。

【0255】

50

式 (I) のさらなる実施形態において、 $Z^2$  が  $CR^3$  であり、 $R^5$  および  $R^6$  のそれぞれがクロロであり、 $R^3$  が H であり、かつ  $R^4$  がハロゲン (例えば、クロロ) である場合、 $Z^1$  が、 $-OR^7$ 、 $-N(R^7)R^{10}$ 、 $-SR^7$ 、または  $-C(R^7)(R^{10})R^{11}$  であり、ここで、 $R^7$  が、任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルキシクロアルキル、または任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルクヘテロシクリルであり、または  $R^7$  および  $R^8$  が、それぞれが結合される原子と一緒に、結合して、窒素、酸素、および硫黄から選択される 1 個または 2 個のヘテロ原子を任意選択的に含む任意選択的に置換される五員または六員環を形成する。

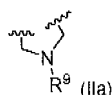
#### 【0256】

式 (I) の特定の実施形態において、 $Z^2$  が  $CR^3$  であり、 $R^3$  が H であり、かつ  $R^4$  がハロゲン (例えば、クロロ) である場合、 $Z^1$  が、 $-OR^7$ 、 $-N(R^7)R^{10}$ 、 $-SR^7$ 、または  $-C(R^7)(R^{10})R^{11}$  であり、ここで、 $R^7$  が、任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルキシクロアルキル、または任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルクヘテロシクリルであり、または  $R^7$  および  $R^8$  が、それぞれが結合される原子と一緒に、結合して、窒素、酸素、および硫黄から選択される 1 個または 2 個のヘテロ原子を任意選択的に含む任意選択的に置換される五員または六員環を形成する。

#### 【0257】

式 (I) のある実施形態において、 $R^5$  がクロロであり、 $R^6$  がプロモであり、 $Z^1$  が  $-OR^7$  であり、 $Z^2$  が  $CR^3$  であり、かつ  $R^3$  および  $R^4$  が結合して、式 (IIa) :

#### 【化52】



で表される基を形成する場合、 $R^7$  が、メチル、エチル、*n*-プロピル、2-(*N*-ピラゾリル)エチル、2-(*N*-イミダゾリル)エチル、3-ヒドロキシプロピル、シアノメチル、2-クロロエチル、2-ヒドロキシエチル、2-オキソ-プロピル、2-(*N,N*-ジメチルアミノ)エチル、ジフルオロメチル、または 2-(*t*-ブチルアミノ)エチルでない。

#### 【0258】

式 (I) の特定の実施形態において、 $R^5$  がクロロであり、 $R^6$  がプロモであり、 $Z^1$  が  $-OR^7$  であり、 $Z^2$  が  $CR^3$  であり、かつ  $R^3$  および  $R^4$  が結合して、式 (IIa) で表される基を形成する場合、 $R^7$  が、置換アルキル、非置換アルキル、または非置換  $C_2$  アルクヘテロアリールでない。

#### 【0259】

式 (I) のある実施形態において、 $R^5$  がクロロであり、 $R^6$  がプロモであり、 $Z^1$  が  $-OR^7$  であり、 $Z^2$  が  $CR^3$  であり、かつ  $R^3$  および  $R^4$  が結合して、式 (IIa) で表される基を形成する場合、 $R^7$  が、アルキルまたは非置換  $C_2$  アルクヘテロアリールでない。

#### 【0260】

式 (I) の特定の実施形態において、 $R^5$  がクロロであり、 $R^6$  がプロモであり、 $Z^1$  が  $-OR^7$  であり、 $Z^2$  が  $CR^3$  であり、かつ  $R^3$  および  $R^4$  が結合して、式 (IIa) で表される基を形成する場合、 $R^7$  が、置換アルキル、非置換アルキル、または非置換  $C_2$  アルクヘテロシクリルでない。

#### 【0261】

式 (I) の他の実施形態において、 $R^5$  がクロロであり、 $R^6$  がプロモであり、 $Z^1$  が  $-OR^7$  であり、 $Z^2$  が  $CR^3$  であり、かつ  $R^3$  および  $R^4$  が結合して、式 (IIa) で表される基を形成する場合、 $R^7$  が、アルキルまたは  $C_2$  アルクヘテロシクリルでない。

#### 【0262】

式 (I) のさらに他の実施形態において、 $R^5$  がクロロであり、 $R^6$  がプロモであり、 $Z^1$  が  $-OR^7$  であり、 $Z^2$  が  $CR^3$  であり、かつ  $R^3$  および  $R^4$  が結合して、式 (IIa) で表される基を形成する場合、 $R^7$  および  $R^8$  が、それぞれが結合される原子と一緒に、結合し

て、窒素、酸素、および硫黄から選択される1個または2個のヘテロ原子を任意選択的に含む任意選択的に置換される五員または六員環を形成する。

【0263】

式(I)のさらに他の実施形態において、 $R^5$ がクロロであり、 $R^6$ がブromoであり、 $Z^2$ が $CR^3$ であり、かつ $R^3$ および $R^4$ が結合して、式(IIa)で表される基を形成する場合、 $Z$ が $-OR^7$ であり、かつ $R^7$ および $R^8$ が結合して、 $-CH_2-CH_2-$ を形成する。

【0264】

式(I)のある実施形態において、各 $R^5$ および $R^6$ がブromoであり、 $Z^1$ が $-OR^7$ であり、 $Z^2$ が $CR^3$ であり、かつ $R^3$ および $R^4$ が結合して、式(IIa)で表される基を形成する場合、 $R^7$ がメチルでない。

10

【0265】

式(I)の特定の実施形態において、各 $R^5$ および $R^6$ がクロロであり、 $Z^1$ が $-OR^7$ であり、 $Z^2$ が $CR^3$ であり、かつ $R^3$ および $R^4$ が結合して、式(IIa)で表される基を形成する場合、 $R^7$ が、メチル、2-(N-イミダゾリル)エチル、メトキシメチル、2-(N-ピラゾリル)エチル、2-(3-メチルピラゾール-1-イル)エチル、2-ピリジル-メチル、1,3-ジメチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル-メチル、2-ピリミジニルメチル、イミダゾール-2-イル-メチル、5-メチル-イソオキサゾール-3-イル-メチル、4-メチル-イミダゾール-5-イル-メチル、または3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル-メチルでない。

【0266】

式(I)の他の実施形態において、各 $R^5$ および $R^6$ がクロロであり、 $Z^1$ が $-OR^7$ であり、 $Z^2$ が $CR^3$ であり、かつ $R^3$ および $R^4$ が結合して、式(IIa)で表される基を形成する場合、 $R^7$ が、非置換アルキル、置換アルキル、非置換アルクヘテロアリール、または置換アルクヘテロアリールでない。

20

【0267】

式(I)の他の実施形態において、各 $R^5$ および $R^6$ がクロロであり、 $Z^1$ が $-OR^7$ であり、 $Z^2$ が $CR^3$ であり、かつ $R^3$ および $R^4$ が結合して、式(IIa)で表される基を形成する場合、 $R^7$ が、非置換アルキル、置換アルキル、非置換アルクヘテロシクリル、または置換アルクヘテロシクリルでない。

【0268】

式(I)の特定の実施形態において、各 $R^5$ および $R^6$ がクロロであり、 $Z^1$ が $-OR^7$ であり、 $R^7$ および $R^8$ が結合して、 $-CH_2-CH_2-$ を形成し、 $Z^2$ が $CR^3$ であり、かつ $R^3$ および $R^4$ が結合して、式(IIa)で表される基を形成する場合、 $R^9$ が、エトキシカルボニル、シクロブチルアミノカルボニル、またはシクロブタジエニルアミノカルボニルでない。

30

【0269】

式(I)の他の実施形態において、各 $R^5$ および $R^6$ がクロロであり、 $Z^1$ が $-OR^7$ であり、 $R^7$ および $R^8$ が結合して、 $-CH_2-CH_2-$ を形成し、 $Z^2$ が $CR^3$ であり、かつ $R^3$ および $R^4$ が結合して、式(IIa)で表される基を形成する場合、 $R^9$ が、Hまたは $-C(O)-N(H)-(直鎖状C_{1-3}アルキル)$ である。

40

【0270】

式(I)の特定の実施形態において、各 $R^5$ および $R^6$ がハロであり、 $Z^2$ が $CR^3$ であり、かつ $R^3$ および $R^4$ が結合して、式(IIa)で表される基を形成する場合、 $Z$ が $-OR^7$ であり、 $R^7$ が、メチルまたは2-クロロエチルでなく、 $R^9$ が、Hまたは $-C(O)-N(H)-(直鎖状C_{1-3}アルキル)$ である。

【0271】

式(I)のある実施形態において、 $R^5$ がメトキシであり、 $R^6$ がメチルであり、 $Z^1$ が $-OR^7$ であり、 $Z^2$ が $CR^3$ であり、かつ $R^3$ および $R^4$ が結合して、式(IIa)で表される基を形成する場合、 $R^7$ がメチルでない。

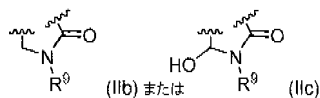
【0272】

50

式(I)の特定の実施形態において、 $R^5$ がクロロであり、 $R^6$ がエチルであり、 $Z^1$ が $-OR^7$ であり、 $Z^2$ が $CR^3$ であり、かつ $R^3$ および $R^4$ が結合して、式(IIa)で表される基を形成する場合、 $R^7$ がメチルでない。

【0273】

式(I)のある実施形態において、各 $R^5$ および $R^6$ がクロロであり、 $Z^1$ が $-OR^7$ であり、 $Z^2$ が $CR^3$ であり、かつ $R^3$ および $R^4$ が結合して、式(IIb)または(IIc)【化53】



10

で表される基を形成する場合、 $R^7$ が、メチルまたは2-(N,N-ジエチルアミノ)エチルでない。

【0274】

式(I)の他の実施形態において、各 $R^5$ および $R^6$ がクロロであり、 $Z^1$ が $-OR^7$ であり、 $Z^2$ が $CR^3$ であり、かつ $R^3$ および $R^4$ が結合して、式(IIb)または(IIc)で表される基を形成する場合、 $R^7$ および $R^8$ が、それぞれが結合される原子と一緒に、結合して、窒素、酸素、および硫黄から選択される1個または2個のヘテロ原子を任意選択的に含む任意選択的に置換される五員または六員環を形成する。

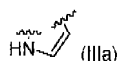
【0275】

式(I)の特定の実施形態において、各 $R^5$ および $R^6$ がクロロであり、 $Z^2$ が $CR^3$ であり、かつ $R^3$ および $R^4$ が結合して、式(IIb)または(IIc)で表される基を形成する場合、 $Z^1$ が $-OR^7$ であり、かつ $R^7$ および $R^8$ が結合して、 $-CH_2-CH_2-$ を形成する。

20

【0276】

式(I)のある実施形態において、 $R^7$ がメチルであり、 $R^5$ がクロロであり、 $Z^1$ が $-OR^7$ であり、 $Z^2$ が $CR^3$ であり、かつ $R^3$ および $R^4$ が結合して、式(IIIa)【化54】



で表される基を形成する場合、 $R^6$ がブromoでない。

30

【0277】

式(I)の特定の実施形態において、各 $R^5$ および $R^6$ がクロロであり、 $Z^1$ が $-OR^7$ であり、 $Z^2$ が $CR^3$ であり、かつ $R^3$ および $R^4$ が結合して、式(IIIa)で表される基を形成する場合、 $R^7$ が、イソプロピル、3,3,3-トリフルオロプロピル、または2-(N,N-ジメチルアミノ)エチルでない。

【0278】

式(I)の特定の実施形態において、各 $R^5$ および $R^6$ がクロロであり、 $Z^1$ が $-OR^7$ であり、 $Z^2$ が $CR^3$ であり、かつ $R^3$ および $R^4$ が結合して、式(IIIa)で表される基を形成する場合、 $R^8$ がHでない。

【0279】

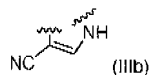
40

式(I)のある実施形態において、 $Z^2$ が $CR^3$ であり、かつ $R^3$ および $R^4$ が結合して、式(IIIa)で表される基を形成する場合、各 $R^5$ および $R^6$ がクロロであり、および $R^7$ がメチルであり、かつ $R^8$ がHであり、または $R^7$ および $R^8$ が、それぞれが結合される原子と一緒に、結合して、窒素、酸素、および硫黄から選択される1個または2個のヘテロ原子を任意選択的に含む任意選択的に置換される五員または六員環を形成する。

【0280】

式(I)の他の実施形態において、 $R^5$ がクロロであり、 $R^6$ がメトキシであり、 $Z^1$ が $-OR^7$ であり、 $Z^2$ が $CR^3$ であり、かつ $R^3$ および $R^4$ が結合して、式(IIIb)：

## 【化 5 5】



で表される基を形成する場合、 $R^1$ も $R^2$ も2-(N,N-ジエチルアミノ)エチルでない。

## 【0281】

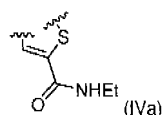
式(I)の特定の実施形態において、 $R^5$ がクロロであり、 $R^6$ がメトキシであり、 $Z^1$ が $-OR^7$ であり、 $Z^2$ が $CR^3$ であり、かつ $R^3$ および $R^4$ が結合して、式(IIIb)で表される基を形成する場合、各 $R^1$ および $R^2$ がHである。

10

## 【0282】

式(I)のある実施形態において、各 $R^5$ および $R^6$ がクロロであり、 $Z^1$ が $-OR^7$ であり、 $Z^2$ が $CR^3$ であり、かつ $R^3$ および $R^4$ が結合して、式(IVa)：

## 【化 5 6】



で表される基を形成する場合、 $R^7$ が、3-(N-モルホリニル)プロピル、ベンジル、1-エチル-ピロリジン-3-イル、1-メチル-ピペリジン-4-イル、2-(1-メチル-ピロリジン-2-イル)エチル、または3-(N,N-ジエチルアミノ)プロピルでない。

20

## 【0283】

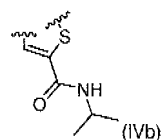
式(I)の特定の実施形態において、各 $R^5$ および $R^6$ がクロロであり、 $Z^1$ が $-OR^7$ であり、 $Z^2$ が $CR^3$ であり、かつ $R^3$ および $R^4$ が結合して、式(IVa)で表される基を形成する場合、 $R^7$ が、置換アルキル、ヘテロシクリル、アルクヘテロシクリル、またはアルカリールでない。

## 【0284】

式(I)のある実施形態において、各 $R^5$ および $R^6$ がクロロであり、 $Z^1$ が $-OR^7$ であり、 $Z^2$ が $CR^3$ であり、かつ $R^3$ および $R^4$ が結合して、式(IVb)：

30

## 【化 5 7】



で表される基を形成する場合、 $R^7$ が、2-メトキシエチルまたはベンジルでない。

## 【0285】

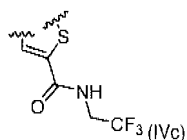
式(I)の特定の実施形態において、各 $R^5$ および $R^6$ がクロロであり、 $Z^1$ が $-OR^7$ であり、 $Z^2$ が $CR^3$ であり、かつ $R^3$ および $R^4$ が結合して、式(IVb)で表される基を形成する場合、 $R^7$ が、置換アルキルまたはアルカリールでない。

40

## 【0286】

式(I)のある実施形態において、各 $R^5$ および $R^6$ がクロロであり、 $Z^1$ が $-OR^7$ であり、 $Z^2$ が $CR^3$ であり、かつ $R^3$ および $R^4$ が結合して、式(IVc)：

## 【化 5 8】



50

で表される基を形成する場合、 $R^7$ が、2 - ( N , N - ジエチルアミノ ) エチルまたは 3 - ( N , N - ジメチルアミノ ) プロピルでない。

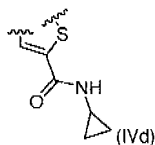
【 0 2 8 7 】

式 ( I ) の他の実施形態において、各  $R^5$  および  $R^6$  がクロロであり、 $Z^1$  が  $-OR^7$  であり、 $Z^2$  が  $CR^3$  であり、かつ  $R^3$  および  $R^4$  が結合して、式 ( I V c ) で表される基を形成する場合、 $R^7$  が置換アルキルでない。

【 0 2 8 8 】

式 ( I ) の特定の実施形態において、各  $R^5$  および  $R^6$  がクロロであり、 $Z^1$  が  $-OR^7$  であり、 $Z^2$  が  $CR^3$  であり、かつ  $R^3$  および  $R^4$  が結合して、式 ( I V d ) :

【 化 5 9 】



で表される基を形成する場合、 $R^7$  が、2 - ( ピロリジン - 1 - イル ) エチルまたは 2 - ヒドロキシエチルでない。

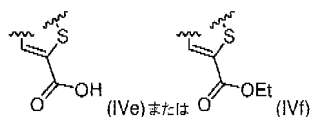
【 0 2 8 9 】

式 ( I ) の特定の実施形態において、各  $R^5$  および  $R^6$  がクロロであり、 $Z^1$  が  $-OR^7$  であり、 $Z^2$  が  $CR^3$  であり、かつ  $R^3$  および  $R^4$  が結合して、式 ( I V d ) で表される基を形成する場合、 $R^7$  が、置換アルキルまたはアルクヘテロシクリルでない。

【 0 2 9 0 】

式 ( I ) のある実施形態において、各  $R^5$  および  $R^6$  がクロロであり、 $Z^1$  が  $-OR^7$  であり、 $Z^2$  が  $CR^3$  であり、かつ  $R^3$  および  $R^4$  が結合して、式 ( I V e ) または ( I V f ) :

【 化 6 0 】



で表される基を形成する場合、 $R^7$  がベンジルでない。

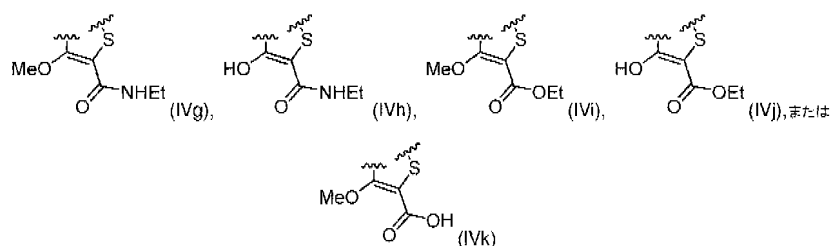
【 0 2 9 1 】

式 ( I ) の他の実施形態において、各  $R^5$  および  $R^6$  がクロロであり、 $Z^1$  が  $-OR^7$  であり、 $Z^2$  が  $CR^3$  であり、かつ  $R^3$  および  $R^4$  が結合して、式 ( I V e ) または ( I V f ) で表される基を形成する場合、 $R^7$  がアルカリールでない。

【 0 2 9 2 】

式 ( I ) の特定の実施形態において、 $R^5$  がクロロであり、 $R^6$  がブromoであり、 $Z^1$  が  $-OR^7$  であり、 $Z^2$  が  $CR^3$  であり、かつ  $R^3$  および  $R^4$  が結合して、式 ( I V g )、( I V h )、( I V i )、( I V j )、または ( I V k ) :

【 化 6 1 】



で表される基を形成する場合、 $R^7$  がメチルでない。

【 0 2 9 3 】

式 ( I ) の特定の実施形態において、 $R^5$  がクロロであり、 $R^6$  がブromoであり、 $Z^1$  が  $-OR^7$  であり、 $Z^2$  が  $CR^3$  であり、かつ  $R^3$  および  $R^4$  が結合して、式 ( I V g )、( I

V h)、(I V i)、(I V j)、または(I V k)で表される基を形成する場合、 $R^7$ がアルキルでない。

【0294】

式(I)のある実施形態において、 $R^5$ がクロロであり、 $R^6$ がブromoであり、 $Z^1$ が $-OR^7$ であり、 $Z^2$ が $CR^3$ であり、かつ $R^3$ および $R^4$ が結合して、式(I V g)、(I V h)、(I V i)、(I V j)、または(I V k)で表される基を形成する場合、 $R^7$ および $R^8$ が、それぞれが結合される原子と一緒に、結合して、窒素、酸素、および硫黄から選択される1個または2個のヘテロ原子を任意選択的に含む任意選択的に置換される五員または六員環を形成する。

【0295】

式(I)の特定の実施形態において、 $R^5$ がクロロであり、 $R^6$ がブromoであり、 $Z^1$ が $-OR^7$ であり、かつ $Z^2$ が $CR^3$ である場合、 $R^3$ および $R^4$ が、式(I V g)、(I V h)、(I V i)、(I V j)、または(I V k)で表される基を形成するように結合しない。

【0296】

式(I)の特定の実施形態において、 $R^6$ がメチルである場合、各 $R^1$ および $R^2$ がHである。

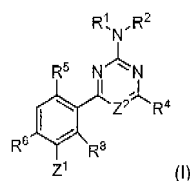
【0297】

式(I)の特定の実施形態において、 $R^3$ がHであり、かつ各 $R^5$ および $R^6$ がクロロである場合、 $R^7$ がメチルでない。

【0298】

式(I)の特定の実施形態において、 $R^m$ がHである(例えば、式(I)の化合物は、以下の構造:

【化62】



を有するか、またはその薬学的に許容できる塩である)。

【0299】

式(I)の特定の実施形態において、本発明の方法のある実施形態において、置換基は、本明細書に記載されるように定義される。本発明の方法の特定の実施形態において、本方法は、有効量の、式(I)で表される化合物を哺乳動物に投与する工程を含む。本発明の方法の特定の実施形態において、本方法は、有効量の、式(I b)で表される化合物を哺乳動物に投与する工程を含む。他の実施形態において、本方法は、有効量の、式(V a)で表される化合物を哺乳動物に投与する工程を含む。特定の実施形態において、本方法は、有効量の、式(V b)で表される化合物を哺乳動物に投与する工程を含む。特定の実施形態において、化合物は、表2(例えば、化合物2、5~16、18~27、29、33~36、40~48、および58~77のいずれか1つ、またはその薬学的に許容できる塩)から選択され得る。さらなる実施形態において、本方法は、有効量の、化合物38または39またはその薬学的に許容できる塩を哺乳動物に投与する工程を含む。

【0300】

本発明の方法の特定の実施形態において、本方法は、式(I)(例えば、式(I a)、(I b)、(V a)、または(V b))の化合物を哺乳動物に投与することによって、神経変性疾患を有する哺乳動物を治療する工程を含む。

【0301】

ある実施形態において、疾患は、神経変性疾患(例えば、タウオパチー)である。神経変性疾患は、アルツハイマー病、ハンチントン病、進行性核上まひ、パーキンソン症候群

10

20

30

40

50



、ピック病、大脳皮質基底核変性症、慢性外傷性脳症、外傷性脳損傷、または前頭側頭認知症であり得る。好ましくは、神経変性疾患は、アルツハイマー病である。他の実施形態において、疾患は、増殖性疾患（例えば、癌、例えば、急性骨髄性白血病、消化管間質腫瘍、胃癌、膠芽細胞腫、肺癌、リンパ腫、黒色腫、骨髄腫、非小細胞肺癌、腎臓癌、小細胞肺癌、急性慢性骨髄性白血病、白血病、リンパ増殖性疾患、転移性黒色腫、再発性多発性骨髄腫、難治性多発性骨髄腫、骨髄増殖性疾患、脾臓癌、小腸癌、または固形腫瘍）である。

【0302】

特定の実施形態において、疾患は、炎症性または自己免疫疾患（例えば、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、または喘息）である。特定の実施形態において、疾患は、心血管疾患（例えば、アテローム性動脈硬化症または心筋症）である。他の実施形態において、疾患は、アレルギーである。

10

【0303】

さらに別の態様において、本発明は、有効量の、本発明の化合物（例えば、上述される態様の化合物、またはその薬学的に許容できる塩を哺乳動物に投与することによって、哺乳動物の感染症を治療する方法を特徴とする。

【0304】

ある実施形態において、感染症は、ウイルス感染症である。特定の実施形態において、ウイルス感染症は、ヘルペスウイルス科（*Herpesviridae*）のウイルス（例えば、単純ヘルペスウイルス1型、単純ヘルペスウイルス2型、ヘルペスヘルペスウイルス5型、カポジ肉腫関連ヘルペスウイルス、水痘帯状疱疹ウイルス、またはエプスタイン・バーウイルス）、ポリオマウイルス科（*Polyomaviridae*）のウイルス（例えば、SV40）、ポックスウイルス科（*Poxviridae*）のウイルス（例えば、ワクシニアウイルス）、レオウイルス科（*Reoviridae*）（例えば、ロタウイルス）、ビルナウイルス科（*Birnaviridae*）のウイルス（例えば、伝染性ファブリキウス嚢病ウイルス）、ピコルナウイルス科（*Picornaviridae*）のウイルス（例えば、ポリオウイルス、ライノウイルス、またはコクサッキーウイルス）、フラビウイルス科（*Flaviviridae*）のウイルス（例えば、C型肝炎ウイルスまたはデングウイルス）、アレナウイルス科（*Arenaviridae*）のウイルス（例えば、リンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス）、ヘペウイルス科（*Hepeviridae*）のウイルス（例えば、E型肝炎ウイルス）、ラブドウイルス科（*Rhabdoviridae*）のウイルス（例えば、水疱性口内炎ウイルス）、パラミクソウイルス科（*Paramyxoviridae*）のウイルス（例えば、ヒトパラインフルエンザウイルス2型、ヒトパラインフルエンザウイルス3型、SV5、SV41、麻疹ウイルス、またはセンダイウイルス）、ブニヤウイルス科（*Bunyaviridae*）のウイルス（例えば、ラクロスウイルス）、オルトミクソウイルス科（*Orthomyxoviridae*）のウイルス（例えば、A型インフルエンザウイルス）、フィロウイルス科（*Filoviridae*）のウイルス（例えば、エボラウイルス）、レトロウイルス科（*Retroviridae*）（例えば、HTLV1またはHIV1）、またはヘパドナウイルス科（*Hepadnaviridae*）のウイルス（例えば、B型肝炎ウイルス）である。

20

30

40

【0305】

特定の実施形態において、感染症は、真菌感染症（例えば、カンジダ・アルビカンズ（*Candida albicans*）、アスペルギルス・フミガーツス（*Aspergillus fumigatus*）、またはニューモシスチス・イロベチイ（*Pneumocystis jirovecii*））である。

【0306】

他の実施形態において、感染症は、細菌感染症（例えば、抗酸菌、炭疽菌、または細菌性肺炎）である。

【0307】

本発明の方法のいずれかの態様のある実施形態において、化合物は、経口で、舌下に、

50

口腔に、経皮的に、皮内に、筋肉内に、非経口的に、静脈内に、動脈内に、頭蓋内に、皮下に、眼窩内に、心室内に、髄腔内に、腹腔内に、鼻腔内に、吸入によって、および局所的に投与される。好ましくは、化合物は、経口で投与される。

【0308】

本発明の方法のいずれかの態様の特定の実施形態において、哺乳動物はヒトである。

【0309】

さらなる態様において、本発明は、細胞を、本発明の化合物、またはその薬学的に許容できる塩と接触させることによって、Hsp90を阻害する方法を特徴とする。ある実施形態において、本方法は、インビトロで行われる。他の実施形態において、本方法は、インビボで行われる。

10

【0310】

別の態様において、本発明は、

(i) 本発明の医薬組成物と；

(ii) Hsp90の作用によって引き起こされる哺乳動物（例えば、ヒト）の疾患を治療するための(i)の医薬組成物の使用説明書とを含むキットを特徴とする。

【0311】

さらに別の態様において、本発明は、熱ショックタンパク質90（Hsp90）の作用によって引き起こされる疾患を治療するのに使用するための本発明の化合物を特徴とする。この態様のある実施形態において、疾患は、本発明の方法を特徴付ける態様において記載される疾患のいずれか1つである。関連する態様において、本発明は、感染症を治療するのに使用するための本発明の化合物を特徴とする。この態様の特定の実施形態において、感染症は、本発明の方法を特徴付ける態様において記載される感染症のいずれか1つである。

20

【0312】

さらに別の態様において、本発明は、熱ショックタンパク質90（Hsp90）の作用によって引き起こされる疾患の治療における本発明の化合物の使用を特徴とする。この態様のある実施形態において、疾患は、本発明の方法を特徴付ける態様において記載される疾患のいずれか1つであり得る。関連する態様において、本発明は、感染症の治療における本発明の化合物の使用を特徴とする。この態様の特定の実施形態において、感染症は、本発明の方法を特徴付ける態様において記載される感染症のいずれか1つである。

30

【0313】

さらなる態様において、本発明は、熱ショックタンパク質90（Hsp90）の作用によって引き起こされる疾患を治療するための薬剤の製造における本発明の化合物の使用を特徴とする。この態様のある実施形態において、疾患は、本発明の方法を特徴付ける態様において記載される疾患のいずれか1つであり得る。関連する態様において、本発明は、感染症を治療するための薬剤の製造における本発明の化合物の使用を特徴とする。この態様の特定の実施形態において、感染症は、本発明の方法を特徴付ける態様において記載される感染症のいずれか1つである。

40

【0314】

定義

化学置換基

本明細書において使用される際の「約」という用語は、記載される値の $\pm 10\%$ の値を表す。

【0315】

本明細書において同義的に使用される「アシル」または「アルカノイル」という用語は、本明細書において定義されるアルキル基、または本明細書において定義されるカルボニル基を介して親分子基に結合される水素を表し、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブタノイルなどによって例示される。例示的な非置換アシル基は、2～7個の炭素を含む。アシルは、アルキルについて定義されるのと同じように、非置換であるかまたは置換され

50

得る。

【0316】

本明細書において定義される「アルカリール」という用語は、式 - (アルキレン) - (アリール) の化学置換基を表し、ここで、各基は、本明細書において定義されるとおりであり、各それぞれの定義にしたがって置換または非置換であり得る。

【0317】

本明細書において定義される「アルクヘテロシクリル」という用語は、式 - (アルキレン) - (ヘテロシクリル) の化学置換基を表し、ここで、各基は、本明細書において定義されるとおりであり、各それぞれの定義にしたがって置換または非置換であり得る。

【0318】

本明細書において使用される際の「アルコキシ」という用語は、式 - OR の化学置換基を表し、ここで、R が、特に規定されない限り、 $C_{1-6}$  アルキル基である（例えば、R が、 $C_{1-3}$  アルキルである）。アルコキシは、非置換であるか、または (1) 1 ~ 6 個の炭素のアルコキシ；(2) ヒドロキシル；(3) アミノ；(4) 1 ~ 6 個の炭素のアルキルアミノ；(5) ジアルキルアミノ（ここで、アルキル基のそれぞれが、独立して、1 ~ 6 個の炭素である）；(6) 3 ~ 8 個の炭素のシクロアルキル；(7) オキソ；(8) hal；(9) 1 ~ 6 個の炭素原子のアルキルスルホニル；(10) 1 ~ 6 個の炭素原子のチオアルコキシ；(11) アリール；(12) - CO<sub>2</sub>R<sup>A</sup>（ここで、R<sup>A</sup>が、(a) 水素、(b) アルキル、(c) シクロアルキル、(d) アルクシクロアルキル、および (e) アルカリールからなる群から選択され、ここで、アルキレン基は、1 ~ 6 個の炭素原子を有する）；または (13) - C(O)NR<sup>B</sup>R<sup>C</sup>（ここで、R<sup>B</sup>および R<sup>C</sup>のそれぞれが、独立して、(a) 水素、(b) アルキル、(c) シクロアルキル、(d) アルクシクロアルキル、および (e) アルカリールからなる群から選択され、ここで、アルキレン基は、1 ~ 6 個の炭素原子を有する）からなる群から独立して選択される 1 つ、2 つ、または 3 つの置換基で置換されてもよく；ただし、1 つ以下の置換基 (2) ~ (5) が、アルキル基の単一の炭素原子に結合されていてもよく、置換基 (2) ~ (5) のいずれも、アルコキシ基の酸素原子に結合された炭素に結合されていなくてもよい。1 つ以下のオキソ置換基が、アルコキシ基の単一の炭素に結合されていてもよく、2 つ以下のオキソ置換基が、本明細書において定義されるアルコキシ基のいずれかに見られてもよい。

【0319】

本明細書において使用される際の「アルコキシアルキル」という用語は、アルコキシ基で置換されたアルキル基を表す。例示的な非置換アルコキシアルキル基は、2 ~ 9 個の炭素を含む。ある実施形態において、アルキルおよびアルコキシはそれぞれ、各それぞれの基について本明細書において定義される 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、または 5 つの置換基でさらに置換され得る。

【0320】

本明細書において使用される際の「アルキル」という用語は、特に規定されない限り、1 ~ 6 個の炭素（例えば、1 ~ 3 個の炭素）の直鎖状および分枝鎖状飽和基の両方を含む。アルキル基は、メチル、エチル、n - およびイソ - プロピルによって例示され、特に規定されない限り、(1) 1 ~ 6 個の炭素のアルコキシ；(2) ヒドロキシル；(3) アミノ；(4) 1 ~ 6 個の炭素のアルキルアミノ；(5) ジアルキルアミノ（ここで、アルキル基のそれぞれが、独立して、1 ~ 6 個の炭素である）；(6) 3 ~ 8 個の炭素のシクロアルキル；(7) オキソ；(8) hal；(9) 1 ~ 6 個の炭素原子のアルキルスルホニル；(10) 1 ~ 6 個の炭素原子のチオアルコキシ；(11) アリール；(12) - CO<sub>2</sub>R<sup>A</sup>（ここで、R<sup>A</sup>が、(a) 水素、(b) アルキル、(c) シクロアルキル、(d) アルクシクロアルキル、および (e) アルカリールからなる群から選択され、ここで、アルキレン基は、1 ~ 6 個の炭素原子を有する）；(13) - C(O)NR<sup>B</sup>R<sup>C</sup>（ここで、R<sup>B</sup>および R<sup>C</sup>のそれぞれが、独立して、(a) 水素、(b) アルキル、(c) シクロアルキル、(d) アルクシクロアルキル、および (e) アルカリールからなる群から選択され、ここで、アルキレン基は、1 ~ 6 個の炭素原子を有し、または R<sup>B</sup>および R<sup>C</sup>が結合して、

C<sub>2</sub>~<sub>9</sub>ヘテロシクリルを形成する)；および(14)シアノからなる群から独立して選択される1つ、2つ、3つ、または、2個以上の炭素のアルキル基の場合、4つの置換基で任意選択的に置換されてもよく；ただし、1つ以下の置換基(2)~(5)が、アルキル基の単一の炭素原子に結合され得る。1つ以下のオキソ置換基が、アルキル基の単一の炭素に結合されていてもよく、2つ以下のオキソ置換基が、本明細書において定義されるアルキル基のいずれかに見られてもよい。

#### 【0321】

本明細書において使用される際の「アルキレン」という用語および接頭語「アルク(alk)-」は、2個の水素原子の除去によって直鎖状または分枝鎖状飽和炭化水素から誘導される飽和二価C<sub>1</sub>~<sub>10</sub>炭化水素基を表し、メチレン、エチレン、プロピレン、イソプロピレンなどによって例示される。「C<sub>x</sub>~<sub>y</sub>アルキレン」という用語および接頭語「C<sub>x</sub>~<sub>y</sub>アルク-」は、x~y個の炭素を有するアルキレン基を表す。xの例示的な値は、1、2、3、4、5、および6であり、yの例示的な値は、2、3、4、5、6、7、8、9、または10である。ある実施形態において、アルキレンは、アルキル基について本明細書において定義される1つ、2つ、3つ、または4つの置換基でさらに置換され得る。

#### 【0322】

本明細書において使用される際の「アルキルスルホニル」という用語は、-S(O)<sub>2</sub>-基を介して親分子基に結合されたアルキル基を表す。例示的な非置換アルキルスルホニル基は、1~6個の炭素を有する。ある実施形態において、アルキル基は、本明細書において定義される1つ、2つ、3つ、または4つの置換基でさらに置換され得る。

#### 【0323】

本明細書において使用される際の「アミノ」という用語は、式-NH<sub>2</sub>の化学置換基を表す。アミノ基は、例えば、アルキル、アルカノイル、アリール、アリーロイル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、またはアルクヘテロシクリル基で一置換されてもよく(例えば、式-NH-を有する「アルキルアミノ」(任意選択的に置換されるC<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキル)、例えば、-NH-(非置換C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキル))、または例えば、アルキル、アルカノイル、アリール、アリーロイル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、またはアルクヘテロシクリル基で二置換されてもよい(例えば、式-NR'R''(ここで、R'およびR''のそれぞれが、独立して、任意選択的に置換されるC<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキルである)、例えば、-NR'R''(ここで、R'およびR''のそれぞれが、独立して、非置換C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキルである)を有する「ジアルキルアミノ」)。任意選択的に置換されるC<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキル基が、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>ハロアルキル、例えば、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>フルオロアルキルであり得る。

#### 【0324】

本明細書において使用される際の「アミノアルキル」という用語は、アミノ基で置換されたアルキル基を表す。アルキルおよびアミノ基のそれぞれが、独立して、各それぞれの基について本明細書において定義されるように、置換または非置換であり得る。

#### 【0325】

本明細書において使用される際の「アリール」という用語は、3~12個の炭素を有し、かつ1つまたは2つの芳香環を有する単環式、二環式、または多環式炭素環系を表す。アリール基の非限定的な例としては、フェニル、ナフチル、1,2-ジヒドロナフチル、1,2,3,4-テトラヒドロナフチル、フルオレニル、インダニル、インデニルなどが挙げられる。アリール基は、(1)1~6個の炭素のアルキル；(2)1~6個の炭素のアルコキシ；(3)ヒドロキシル；(4)アミノ；(5)1~6個の炭素のアルキルアミノ；(6)ジアルキルアミノ(ここで、アルキル基のそれぞれが、独立して、1~6個の炭素である)；(7)3~8個の炭素のシクロアルキル；(8)オキソ；(9)hal；(10)1~6個の炭素原子のアルキルスルホニル；(11)1~6個の炭素原子のチオアルコキシ；(12)アリール；(13)アルカリール(ここで、アルキレン基は、1~6個の炭素原子である)；(14)-CO<sub>2</sub>R<sup>A</sup>(ここで、R<sup>A</sup>が、(a)アルキル、(b)シクロアルキル、(c)アルクシクロアルキル、(d)アルカリール、および(e)水素からなる群から選択され、ここで、アルキレン基は、1~6個の炭素原子を有する)；

および (15) - C(O)NR<sup>B</sup>R<sup>C</sup> (ここで、R<sup>B</sup>およびR<sup>C</sup>のそれぞれが、独立して、(a) アルキル、(b) シクロアルキル、(c) アルクシクロアルキル、(d) アルカリール、および(e) 水素からなる群から選択され、ここで、アルキレン基は、1～6個の炭素原子を有する) からなる群から独立して選択される1つ、2つ、3つ、4つ、または5つの置換基で任意選択的に置換され得る。

#### 【0326】

本明細書において使用される際の「アリーロイル」という用語は、アルキル基を介して親分子基に結合されたアリール基を表す。

#### 【0327】

本明細書において使用される際の「カルボニル」という用語は、C=Oとして表すこともできるC(O)基を表し、四価炭素原子とオキソ置換基との組合せから得られる。

#### 【0328】

本明細書において使用される際の「シアノ」という用語は、-CN基を表す。

#### 【0329】

本明細書において使用される際の「シアノアルキル」という用語は、シアノで置換されたアルキル基を表す。例示的な非置換シアノアルキル基は、2～9個の炭素を含む。ある実施形態において、アルキル基は、各それぞれの基について本明細書において定義される1つ、2つ、3つ、4つ、または5つの置換基でさらに置換され得る。

#### 【0330】

本明細書において使用される際の「シクロアルキル」という用語は、特に規定されない限り、3～8個の炭素の一価の飽和または不飽和非芳香族環状炭化水素基を表し、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、ビスシクロ[2.2.1.]ヘプチルなどによって例示される。シクロアルキル基は、例えば、(1) 1～6個の炭素のアルキル；(2) 1～6個の炭素のアルコキシ；(3) ヒドロキシル；(4) アミノ；(5) 1～6個の炭素のアルキルアミノ；(6) ジアルキルアミノ (ここで、アルキル基のそれぞれが、独立して、1～6個の炭素である)；(7) 3～8個の炭素のシクロアルキル；(8) オキソ；(9) ハロ；(10) 1～6個の炭素原子のアルキルスルホニル；(11) 1～6個の炭素原子のチオアルコキシ；(12) アリール；(13) アルカリール (ここで、アルキレン基は、1～6個の炭素原子である)；(14) -CO<sub>2</sub>R<sup>A</sup> (ここで、R<sup>A</sup>が、(a) アルキル、(b) シクロアルキル、(c) アルクシクロアルキル、(d) アルカリール、および(e) 水素からなる群から選択され、ここで、アルキレン基は、1～6個の炭素原子を有する)；または(15) -C(O)NR<sup>B</sup>R<sup>C</sup> (ここで、R<sup>B</sup>およびR<sup>C</sup>のそれぞれが、独立して、(a) アルキル、(b) シクロアルキル、(c) アルクシクロアルキル、(d) アルカリール、および(e) 水素からなる群から選択され、ここで、アルキレン基は、1～6個の炭素原子を有し、またはR<sup>B</sup>およびR<sup>C</sup>が結合して、C<sub>2</sub>～<sub>9</sub>ヘテロシクリルを形成する) からなる群から独立して選択される1つ、2つ、3つ、または4つの置換基で任意選択的に置換され得る。

#### 【0331】

本明細書において使用される際の「五員環」という用語は、環状配置における5個の原子を有する飽和または不飽和芳香族または非芳香族基を表し、ここで、特に規定されない限り、4個の原子が炭素であり、残りの原子が、炭素、窒素、硫黄、および酸素からなる群から選択される。五員環は、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、シクロアルキル、およびアリールから選択される別の環式基に縮合され得る。五員環は、非置換であるか、または例えば、(1) 1～6個の炭素のアルコキシ；(2) ヒドロキシル；(3) アミノ；(4) 1～6個の炭素のアルキルアミノ；(5) ジアルキルアミノ (ここで、アルキル基のそれぞれが、独立して、1～6個の炭素である)；(6) 3～8個の炭素のシクロアルキル；(7) オキソ；(8) 1～6個の炭素原子のアルキルスルホニル；(9) 1～6個の炭素原子のチオアルコキシ；(10) アリール；(11) アルカリール (ここで、アルキレン基は、1～6個の炭素原子である)；(12) 1～6個の炭素の任意選択的に置換されるアルキル (例えば、非置換アルキル、アルコキシアルキル、ヒドロキシアルキル、ハ

10

20

30

40

50

ロアルキル、またはシアノアルキル)；(13) - CO<sub>2</sub>R<sup>A</sup>(ここで、R<sup>A</sup>が、(a)アルキル、(b)シクロアルキル、(c)アルクシクロアルキル、(d)アルカリール、および(e)水素からなる群から選択され、ここで、アルキレン基は、1～6個の炭素原子を有する)；(14) - C(O)NR<sup>B</sup>R<sup>C</sup>(ここで、R<sup>B</sup>およびR<sup>C</sup>のそれぞれが、独立して、(a)任意選択的に置換されるアルキル(例えば、非置換アルキル、アルコキシアルキル、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、またはシアノアルキル)、(b)シクロアルキル、(c)アルクシクロアルキル、(d)アルカリール、(e)ヘテロシクリル、(f)アルクヘテロシクリル、(g)アルコキシ、および(h)水素からなる群から選択され、ここで、アルキレン基は、1～6個の炭素原子を有し、またはR<sup>B</sup>およびR<sup>C</sup>が結合して、C<sub>2-9</sub>ヘテロシクリルを形成する)；および(15)シアノからなる群から独立して選択される1つ、2つ、3つ、または4つの置換基で置換され得る。

10

#### 【0332】

本明細書において使用される際の「フルオロアルキル」という用語は、本明細書において定義されるアルキル基を表し、ここで、アルキル基に結合された1つまたは複数の水素ラジカル(例えば、1つ、2つ、3つ、4つ、または5つ、またはそれ以上の水素ラジカル)が、フッ素ラジカルで置換されている。ある実施形態において、フルオロアルキル基は、ペルフルオロアルキルであり得る。接頭語「フルオロ」は、該当する基が、1つまたは複数(例えば、1つ、2つ、3つ、4つ、または5つ、またはそれ以上)のフッ素ラジカルで置換されることを示す。

#### 【0333】

20

本明細書において使用される際の「ハロアルキル」という用語は、ハロゲン基(すなわち、F、Cl、Br、またはI)で置換された、本明細書において定義されるアルキル基を表す。C<sub>1-6</sub>ハロアルキルは、1つ、2つ、3つ、または2個以上の炭素のアルキル基の場合、4つまたは5つのハロゲンで置換され得る。ハロアルキル基は、ペルフルオロアルキルを含む。特定の実施形態において、ハロアルキルは、フルオロアルキルである。ある実施形態において、C<sub>1-6</sub>ハロアルキル基は、アルキル基について本明細書に記載される1つ、2つ、3つ、または4つの置換基でさらに置換され得る。

#### 【0334】

本明細書において同義的に使用される「ハロゲン」、「hal」、または「ハロ」という用語は、フッ素(-F)、塩素(-Cl)、臭素(-Br)、およびヨウ素(-I)から選択される基を表す。接頭語「ハロ」は、該当する基が、ハロゲン基(すなわち、F、Cl、Br、またはI)で置換されることを示す。

30

#### 【0335】

本明細書において使用される際の「ヘテロシクリル」という用語は、特に規定されない限り、窒素、酸素、および硫黄からなる群から独立して選択される1個、2個、3個、または4個のヘテロ原子を含有する5員、6員または7員環を表す。5員環は、0～2つの二重結合を有し、6員および7員環は、0～3つの二重結合を有する。「ヘテロシクリル」という用語は、1つまたは複数の炭素および/またはヘテロ原子が、単環式環の2つの非隣接員を架橋する架橋多環式構造、例えば、キヌクリジニル基を有する複素環化合物も表す。「ヘテロシクリル」という用語は、上記の複素環のいずれかが、1つ、2つ、または3つの炭素環、例えば、アリール環、シクロヘキサン環、シクロヘキセン環、シクロペンタン環、シクロペンテン環、または別の単環式複素環に縮合された、二環式、三環式、および四環式基、例えば、インドリル、キノリル、イソキノリル、テトラヒドロキノリル、ベンゾフリル、ベンゾチエニルなども含む。縮合ヘテロシクリルの例としては、トロパンおよび1,2,3,5,8,8a-ヘキサヒドロインドリジンが挙げられる。ヘテロシクリルとしては、ピロリル、ピロリニル、ピロリジニル、ピラゾリル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、イミダゾリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、ピリジル、ピペリジニル、ホモピペリジニル、ピラジニル、ピペラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、オキサゾリル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリル、イソオキサゾリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、チアゾリル、チアゾリジニル、イソチアゾリル、イソチアゾリジ

40

50

ニル、インドリル、キノリニル、イソキノリニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、フリル、チエニル、チアゾリジニル、イソチアゾリル、イソインダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサジアゾリル、ウリシル (uricyl)、チアジアゾリル、テトラヒドロフラニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、ジヒドロチエニル、ジヒドロインドリル、テトラヒドロキノリル、テトラヒドロイソキノリル、ピラニル、ジヒドロピラニル、ジチアゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニルなどが挙げられる。ヘテロシクリル基は、(1) 1～6個の炭素のアルキル；(2) 1～6個の炭素のアルコキシ；(3) ヒドロキシル；(4) アミノ；(5) 1～6個の炭素のアルキルアミノ；(6) ジアルキルアミノ（ここで、アルキル基のそれぞれが、独立して、1～6個の炭素である）；(7) 3～8個の炭素のシクロアルキル；(8) オキソ；(9) hal；(10) 1～6個の炭素原子のアルキルスルホニル；(11) 1～6個の炭素原子のチオアルコキシ；(12) アリール；(13) アルカリール；(14)  $-CO_2R^A$ （ここで、 $R^A$ が、(a) アルキル、(b) シクロアルキル、(c) アルクシクロアルキル、(d) アルカリール、および(e) 水素からなる群から選択され、ここで、アルキレン基は、1～6個の炭素原子を有する）；または(15)  $-C(O)NR^BR^C$ （ここで、 $R^B$ および $R^C$ のそれぞれが、独立して、(a) アルキル、(b) シクロアルキル、(c) アルクシクロアルキル、(d) アルカリール、および(e) 水素からなる群から選択され、ここで、アルキレン基は、1～6個の炭素原子を有し、または $R^B$ および $R^C$ が結合して、 $C_{2-9}$ ヘテロシクリルを形成する）からなる群から独立して選択される1つ、2つ、3つ、4つ、または5つの置換基で任意選択的に置換され得る。

#### 【0336】

本明細書において使用される際の「ヘテロアリール」という用語は、芳香族である本明細書において定義されるヘテロシクリルのサブセットを表し：すなわち、それらは、単環式または多環式環系内に  $4n + 2$  個の電子を含有する。ある実施形態において、ヘテロアリールは、例えば、(1) 1～6個の炭素のアルキル；(2) 1～6個の炭素のアルコキシ；(3) ヒドロキシル；(4) アミノ；(5) 1～6個の炭素のアルキルアミノ；(6) ジアルキルアミノ（ここで、アルキル基のそれぞれが、独立して、1～6個の炭素である）；(7) 3～8個の炭素のシクロアルキル；(8) オキソ；(9) hal；(10) 1～6個の炭素原子のアルキルスルホニル；(11) 1～6個の炭素原子のチオアルコキシ；(12) アリール；(13) アルカリール；(14)  $-CO_2R^A$ （ここで、 $R^A$ が、(a) アルキル、(b) シクロアルキル、(c) アルクシクロアルキル、(d) アルカリール、および(e) 水素からなる群から選択され、ここで、アルキレン基は、1～6個の炭素原子を有する）；または(15)  $-C(O)NR^BR^C$ （ここで、 $R^B$ および $R^C$ のそれぞれが、独立して、(a) アルキル、(b) シクロアルキル、(c) アルクシクロアルキル、(d) アルカリール、および(e) 水素からなる群から選択され、ここで、アルキレン基は、1～6個の炭素原子を有する）からなる群から独立して選択される1つ、2つ、3つ、または4つの置換基で置換される。

#### 【0337】

本明細書において使用される際の「ヒドロキシ」という用語は、 $-OH$ 基を表す。

#### 【0338】

本明細書において使用される際の「ヒドロキシアルキル」という用語は、1つまたは2つのヒドロキシ基で置換された、本明細書において定義されるアルキル基を表し、ただし、1つ以下のヒドロキシ基が、アルキル基の単一の炭素原子に結合されていてもよく、ヒドロキシメチル、ジヒドロキシプロピルなどによって例示される。

#### 【0339】

本明細書において使用される際の「N-保護アミノ」という用語は、本明細書において定義されるように、N-保護基が結合された、本明細書において定義されるアミノ基を指す。

#### 【0340】

本明細書において使用される際の「N-保護基」という用語は、合成手順中の望ましく

ない反応からアミノ基を保護することが意図される基を表す。一般的に使用される N - 保護基は、参照により本明細書に援用される Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, 3<sup>rd</sup> Edition (John Wiley & Sons, New York, 1999) に開示されている。N - 保護基としては、アシル、アロイル、またはカルバミル基、例えば、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ピバロイル、t - ブチルアセチル、2 - クロロアセチル、2 - ブロモアセチル、トリフルオロアセチル、トリクロロアセチル、フタリル、o - ニトロフェノキシアセチル、p - クロロブチリル、ベンゾイル、4 - クロロベンゾイル、4 - ブロモベンゾイル、4 - ニトロベンゾイル、およびキラル補助基、例えば、保護または非保護 D、L または D、L - アミノ酸、例えば、アラニン、ロイシン、フェニルアラニンなど；スルホニル基、例えば、ベンゼンスルホニル、p - トルエンスルホニルなど；カルバメート形成基、例えば、ベンジルオキシカルボニル、p - クロロベンジルオキシカルボニル、p - メトキシベンジルオキシカルボニル、p - ニトロベンジルオキシカルボニル、2 - ニトロベンジルオキシカルボニル、p - ブロモベンジルオキシカルボニル、3, 4 - ジメトキシベンジルオキシカルボニル、3, 5 - ジメトキシベンジルオキシカルボニル、2, 4 - ジメトキシベンジルオキシカルボニル、4 - メトキシベンジルオキシカルボニル、2 - ニトロ - 4, 5 - ジメトキシベンジルオキシカルボニル、3, 4, 5 - トリメトキシベンジルオキシカルボニル、1 - (p - ピフェニリル) - 1 - メチルエトキシカルボニル、3, 5 - ジメトキシベンジルオキシカルボニル、ベンズヒドリルオキシカルボニル、t - ブチルオキシカルボニル、ジイソプロピルメトキシカルボニル、イソプロピルオキシカルボニル、エトキシカルボニル、メトキシカルボニル、アリルオキシカルボニル、2, 2, 2 - トリクロロエトキシカルボニル、フェノキシカルボニル、4 - ニトロフェノキシカルボニル、フルオレニル - 9 - メトキシカルボニル、シクロペンチルオキシカルボニル、アダマンチルオキシカルボニル、シクロヘキシルオキシカルボニル、フェニルチオカルボニルなど、アリーラルキル基、例えば、ベンジル、トリフェニルメチル、ベンジルオキシメチルなどおよびシリル基、例えば、トリメチルシリルなどが挙げられる。好ましい N - 保護基は、ホルミル、アセチル、ベンゾイル、ピバロイル、t - ブチルアセチル、アラニル、フェニルスルホニル、ベンジル、t - ブチルオキシカルボニル (Boc)、およびベンジルオキシカルボニル (Cbz) である。

#### 【0341】

本明細書において使用される際の「六員環」という用語は、環状配置における 6 個の原子を有する飽和または不飽和芳香族または非芳香族基を表し、ここで、特に規定されない限り、5 個の原子が炭素であり、残りの原子が、炭素、窒素、硫黄、および酸素からなる群から選択される。六員環は、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、シクロアルキル、およびアリールから選択される別の環式基に縮合され得る。六員環は、非置換であるか、または例えば、(1) 1 ~ 6 個の炭素のアルキル；(2) 1 ~ 6 個の炭素のアルコキシ；(3) ヒドロキシル；(4) アミノ；(5) 1 ~ 6 個の炭素のアルキルアミノ；(6) ジアルキルアミノ（ここで、アルキル基のそれぞれが、独立して、1 ~ 6 個の炭素である）；(7) 6 ~ 8 個の炭素のシクロアルキル；(8) オキソ；(9) 1 ~ 6 個の炭素原子のアルキルスルホニル；(10) 1 ~ 6 個の炭素原子のチオアルコキシ；(11) アリール；(12) アルカリール（ここで、アルキレン基は、1 ~ 6 個の炭素原子である）；(13) - CO<sub>2</sub>R<sup>A</sup>（ここで、R<sup>A</sup>が、(a) アルキル、(b) シクロアルキル、(c) アルクシクロアルキル、(d) アルカリール、および (e) 水素からなる群から選択され、ここで、アルキレン基は、1 ~ 6 個の炭素原子を有する）；(14) - C(O)NR<sup>B</sup>R<sup>C</sup>（ここで、R<sup>B</sup>および R<sup>C</sup>のそれぞれが、独立して、(a) アルキル、(b) シクロアルキル、(c) アルクシクロアルキル、(d) アルカリール、および (e) 水素からなる群から選択され、ここで、アルキレン基は、1 ~ 6 個の炭素原子を有し、または R<sup>B</sup>および R<sup>C</sup>が結合して、C<sub>2</sub>-<sub>9</sub>ヘテロシクリルを形成する）；および (15) シアノからなる群から独立して選択される 1 つ、2 つ、3 つ、または 4 つの置換基で置換され得る。

#### 【0342】

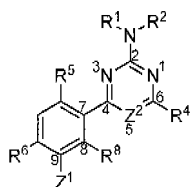


【 0 3 4 3 】

【 0 3 4 4 】

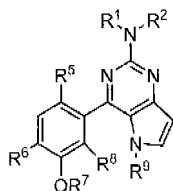
10

【化 6 3】



20

【化 6 4】



30

40

【 0 3 4 6 】

50

結合の周りの置換基の配置から得られる様々な幾何異性体およびその混合物を想定しており、このような異性体を、ZまたはE立体配置と表し、ここで、「Z」という用語は、炭素 - 炭素二重結合の同じ側の置換基を表し、「E」という用語は、炭素 - 炭素二重結合の反対側の置換基を表す。複数の互変異性体が可能である構造の場合、特に規定されない限り、1つの互変異性体の説明が、両方の説明に相当することも認識される。

#### 【0347】

本発明の化合物における各位置は、天然の同位体存在度で元素を含み得る。あるいは、本発明の化合物における1つまたは複数の位置は、天然または合成同位体中で豊富な元素を含み得る。例えば、水素を含む本発明の化合物の1つまたは複数の位置は、例えば、重水素または三重水素が豊富であり得る。ある実施形態において、炭素を含む本発明の化合物の1つまたは複数の位置は、例えば、 $^{14}\text{C}$ または $^{13}\text{C}$ が豊富であり得る。他の実施形態において、窒素を含む本発明の化合物の1つまたは複数の位置は、例えば、 $^{15}\text{N}$ が豊富であり得る。特定の実施形態において、酸素を含む本発明の化合物の1つまたは複数の位置は、例えば、 $^{18}\text{O}$ 、 $^{17}\text{O}$ 、または $^{15}\text{O}$ が豊富であり得る。特定の実施形態において、フッ素を含む本発明の化合物の1つまたは複数の位置は、例えば、 $^{18}\text{F}$ が豊富であり得る。他の実施形態において、炭素を含む本発明の化合物の1つまたは複数の位置は、例えば、 $^{32}\text{S}$ 、 $^{33}\text{S}$ 、 $^{34}\text{S}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、または $^{36}\text{S}$ が豊富であり得る。さらに他の実施形態において、塩素を含む本発明の化合物の1つまたは複数の位置は、例えば、 $^{35}\text{Cl}$ 、 $^{36}\text{Cl}$ 、または $^{37}\text{Cl}$ が豊富であり得る。

#### 【0348】

本明細書において使用されるいくつかの略語：

B I N A P - 2 , 2 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 1 , 1 ' - ビナフチル；

t - B u - t e r t - ブチルまたは1 , 1 - ジメチルエチル；

c a t - カテコラート；

d p p b - ビス (ジフェニルホスフィノ) ブタン；

d p p f - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン；

E t - エチル；

M e - メチル；

O A c - アセテート；

O M s - メシレートまたはメタンスルホネート；

O N f - ノナフレートまたはノナフルオロ - n - ブチルスルホネート；

O T f - トリフレートまたはトリフルオロメタンスルホネート；

p i n - ピナコラート；

i - P r - イソプロピルまたは1 - メチルエチル；および

n - P r - n - プロピル；

S I M e s - 1 , 3 - ビス ( 2 , 4 , 6 - トリメチルフェニル ) イミダゾリン - 2 - イリデン；

S I P r - 1 , 3 , - ビス ( 2 , 6 - ジイソプロピルフェニル ) イミダゾリン - 2 - イリデン；および

T H F - テトラヒドロフラン。

#### 【0349】

他の用語

「約」という用語は、記載される値の $\pm 10\%$ の値を意味するために本明細書において使用される。

#### 【0350】

「有効量」または「～に有効な量」または「治療有効量」という用語は、所望の結果、例えば、本発明の化合物を含有する組成物の投与時の、H s p 90 活性の低下（例えば、H s p 90 の阻害）、H s p 70 の発現の増加、A ペプチドの凝集の減少（例えば、A ペプチドの凝集の阻害）、A ペプチドの分解の増加、およびタウタンパク質のリン酸化の減少、および/または被験体の神経変性疾患（例えば、アルツハイマー病）の症状の

軽減または改善のうちの1つまたは複数を生じるのに十分な本発明の化合物の量を意味する。有効量の化合物の投与に関連する増加および減少は、該当する場合、本発明の化合物を投与されていない被験体のレベルまたは症状に対するか、または本発明の化合物の投与前の被験体に対するものである。

【0351】

本明細書において使用される際の「元素」という用語は、単一の種類の原子からなる物質を指し、すなわち、単一の元素の各原子の各核は、同じ数の陽子を含有する。

【0352】

本明細書において使用される際の「神経変性」という用語は、ニューロン死を含む、ニューロンの構造または機能の進行性消失を指す。「神経変性疾患」という用語は、神経変性が、少なくとも部分的に、原因、症状、または表現型である疾病を指す。

10

【0353】

本明細書において同義的に使用される「患者」および「被験体」という用語は、任意の動物（例えば、哺乳動物、例えば、ヒト）を指す。本明細書に記載される方法にしたがって治療される被験体は、神経変性疾患、例えば、タウオパチー（例えば、アルツハイマー病）、またはこのような病態を有する増殖性疾患と診断された被験体またはこのような病態を発症するリスクのある被験体であり得る。診断は、当該技術分野において公知の任意の方法または技術によって行われ得る。当業者は、本発明にしたがって治療される被験体が、標準試験を受けているか、または1つまたは複数の危険因子、例えば、健常な被験体に由来する試料中のレベルと比較して、被験体に由来する試料（例えば、脳脊髄液）中のタウタンパク質の総レベルの増加またはリン酸化タウタンパク質のレベルの増加の存在によりリスクの高い被験体であると試験なしに認識され得ることを理解するであろう。

20

【0354】

本明細書において使用される際の「医薬組成物」という用語は、薬学的に許容できる賦形剤とともに製剤化され、かつ哺乳動物の疾病の治療のための治療計画の一環として政府規制機関の承認を得て製造または販売される、本明細書に記載される化合物を含有する組成物を表す。医薬組成物は、例えば、単位剤形で経口投与用（例えば、錠剤、カプセル剤、カプレット、ジェルキャップ、またはシロップ）；局所投与用（例えば、クリーム、ジェル、ローション、または軟膏として）；静脈内投与用（例えば、微粒子塞栓を含まない滅菌溶液としておよび静脈内での使用に好適な溶媒系中で）；または本明細書に記載される任意の他の製剤中で製剤化され得る。

30

【0355】

本明細書において同義的に使用される「薬学的に許容できる賦形剤」または「薬学的に許容できる担体」という用語は、患者において非毒性および非炎症性である特性を有する本明細書に記載される化合物以外の任意の成分（例えば、活性化合物を懸濁させ、溶解させることが可能なビヒクル）を指す。賦形剤は、例えば：固結防止剤（*antiadherent*）、酸化防止剤、結合剤、コーティング、圧縮補助剤（*compression aid*）、崩壊剤、染料（顔料）、皮膚軟化剤、乳化剤、充填剤（希釈剤）、塗膜形成剤またはコーティング、香味料、香料、滑剤（流動性向上剤）、潤滑剤、保存料、印刷用インク、吸着剤、懸濁剤または分散剤、甘味料、または水和水を含み得る。例示的な賦形剤としては、限定はされないが：ブチル化ヒドロキシトルエン（*BHT*）、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム（二塩基性）、ステアリン酸カルシウム、クロスカルメロース、架橋ポリビニルピロリドン、クエン酸、クロスボリドン、システイン、エチルセルロース、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ラクトース、ステアリン酸マグネシウム、マルチトール、マンニトール、メチオニン、メチルセルロース、メチルパラベン、微結晶性セルロース、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、ポピドン、アルファデンプン、プロピルパラベン、パルミチン酸レチニル、セラック、二酸化ケイ素、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、クエン酸ナトリウム、デンプングリコール酸ナトリウム、ソルビトール、デンプン（トウモロコシ）、ステアリン酸、ステアリン酸、スクロース、タルク、二酸化チタン、ビタミンA、ビタミンE

40

50

、ビタミンC、およびキシリトールが挙げられる。

【0356】

本明細書において使用される際の「薬学的に許容できるプロドラッグ」という用語は、妥当な医学的判断の範囲内で、妥当なリスク/ベネフィット比に見合い、かつ意図される用途に有効な、過度の毒性、刺激、アレルギー反応などを伴い、ヒトおよび動物の組織と接触させて使用するのに好適な本発明の化合物のプロドラッグを表す。

【0357】

本明細書において使用される際の「薬学的に許容できる塩」という用語は、妥当な医学的判断の範囲内で、妥当なリスク/ベネフィット比に見合い、過度の毒性、刺激、アレルギー反応などを伴わずに、ヒトおよび動物の組織と接触させて使用するのに好適な塩を表す。薬学的に許容できる塩は、当該技術分野において周知である。例えば、薬学的に許容できる塩は、Berge et al., J. Pharmaceutical Sciences 66:1-19, 1977およびPharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, (Eds. P. H. Stahl and C. G. Wermuth), Wiley-VCH, 2008に記載されている。塩は、本明細書に記載される化合物の最終的な単離および精製中にインサイチュで調製されるか、または遊離塩基を好適な有機酸と反応させることによって分離され得る。代表的な酸付加塩としては、酢酸塩、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、カンファースルホン酸塩、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、フマル酸塩、グルコヘプトン酸塩、グリセロリン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプトン酸塩、ヘキサノ酸塩、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヨウ化水素、2-ヒドロキシ-エタンスルホン酸塩、ラクチン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、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(pectinate)、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、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、チオシアネート、トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、吉草酸塩などが挙げられる。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、マグネシウムなど、ならびに非毒性アンモニウム、第四級アンモニウム、および限定はされないが、アンモニウム、テトラメチルアンモニウム、テトラエチルアンモニウム、メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、エチルアミンなどを含むアミンカチオンが挙げられる。

【0358】

本明細書において使用される際の「薬学的に許容できる溶媒和物」という用語は、好適な溶媒の分子が結晶格子に組み込まれた、本明細書に記載される化合物を意味する。好適な溶媒は、投与される投与量で生理学的に許容される。例えば、溶媒和物は、有機溶媒、水、またはそれらの混合物を含む溶液からの結晶化、再結晶化、または沈殿によって調製され得る。好適な溶媒の例は、エタノール、水(例えば、一水和物、二水和物、および三水和物)、N-メチルピロリジノン(NMP)、ジメチルスルホキシド(DMSO)、N,N'-ジメチルホルムアミド(DMF)、N,N'-ジメチルアセトアミド(DMAC)、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン(DMEU)、1,3-ジメチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2-(1H)-ピリミジノン(DMPU)、アセトニトリル(ACN)、プロピレングリコール、酢酸エチル、ベンジルアルコール、2-ピロリドン、安息香酸ベンジルなどである。水が溶媒である場合、分子は、「水合物」と呼ばれる。

【0359】

本明細書において同義的に使用される「PSA」という略語および分子の「極性表面積」という用語は、全ての極性原子にわたる表面積の合計として定義される。PSAの単位は<sup>2</sup>(平方オングストローム)である。

## 【0360】

本明細書において使用される際の「予防する」という用語は、予防的処置、すなわち本明細書に記載される疾病、疾患、または病態の1つまたは複数の症状または状態を予防する処置を指す。本明細書に記載される化合物、またはその薬学的に許容できる塩、またはその医薬組成物の投与を含む予防的処置は、急性、短期間、または慢性であり得る。投与される用量は、予防的処置の過程において変化され得る。

## 【0361】

本明細書において使用される際の「プロドラッグ」という用語は、例えば、血液中での加水分解によって、体内で上記の式の親化合物に急速に変換される化合物を表す。本明細書に記載される化合物のプロドラッグは、従来のエステルであり得る。プロドラッグとして用いられているいくつかの一般的なエステルは、フェニルエステル、脂肪族 ( $C_1 \sim C_8$  または  $C_8 \sim C_{24}$ ) エステル、コレステロールエステル、アシルオキシメチルエステル、カルバメート、およびアミノ酸エステルである。例えば、OH基を含有する化合物は、そのプロドラッグ形態で、この位置でアシル化され得る。十分な説明が、Higuchi and Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987、および Judkins et al., Synthetic Communications 26(23): 4351-4367, 1996 に提供されており、これらのそれぞれが参照により本明細書に援用される。好ましくは、本発明の化合物のプロドラッグは、妥当なリスク/ベネフィット比に見合い、かつ意図される用途に有効な、過度の毒性、刺激、アレルギー反応などを伴い、ヒトおよび動物の組織と接触させて使用するのに好適である。

## 【0362】

本明細書において使用される際の「増殖性疾患」という用語は、癌および非癌疾患の両方を指す。増殖性疾患は、特定のタイプの細胞（例えば、星状膠細胞）の無秩序な増殖によって特徴付けられるものである。好ましくは、増殖性疾患（例えば、癌）に関連する腫瘍細胞は、アポトーシスによる Hsp90 の阻害に応答する。本発明の化合物を用いて、本発明の方法にしたがって治療される増殖性疾患は、神経膠腫、髄膜腫、下垂体腺腫、神経鞘腫瘍（例えば、神経鞘腫または神経繊維腫）を含み得る。本発明の範囲内の増殖性疾患は、癌、例えば、急性骨髄性白血病、消化管間質腫瘍、胃癌、肺癌、リンパ腫、黒色腫、骨髄腫、非小細胞肺癌、腎臓癌、小細胞肺癌、急性期慢性骨髄性白血病、白血病、リンパ増殖性疾患、転移性黒色腫、再発性多発性骨髄腫、難治性多発性骨髄腫、骨髄増殖性疾患、脾臓癌、小腸癌、または固形腫瘍であり得る。好ましくは、本発明の方法にしたがって本発明の化合物を用いて治療される増殖性疾患は、脳腫瘍（例えば、悪性脳腫瘍）を含み得る。例えば、本発明の血液脳関門浸透剤化合物で治療され得る脳腫瘍は、神経膠腫または髄膜腫、特に、神経膠腫（例えば、膠芽細胞腫）、またはそれらの悪性形態であり得る。本発明にしたがって治療され得る癌はまた、脳に転移した癌（例えば、肺癌、乳癌、黒色腫、結腸癌、腎臓癌、および甲状腺癌）であり得る。

## 【0363】

本明細書において使用され、当該技術分野において十分に理解されるように、「治療」は、有益なまたは所望の結果、例えば、臨床結果を得るための手法である。有益なまたは所望の結果は、限定はされないが、検出可能かまたは検出できないかにかかわらず、1つまたは複数の症状または状態の軽減または改善；疾病、疾患、または病態の程度の減少；疾病、疾患、または病態の安定化された（すなわち、悪化していない）状態；疾病、疾患、または病態の転移の防止；疾病、疾患、または病態の進行の遅延または減速；疾病、疾患、または病態の改善または緩和；および寛解（部分寛解または完全寛解にかかわらず）を含み得る。疾病、疾患、または病態を「緩和する」は、治療しない場合の程度または時

間的経過と比較して、疾病、疾患、または病態の程度および／または望ましくない臨床症状が軽減され、および／または進行の時間的経過が減速され、または延ばされることを意味する。

【図面の簡単な説明】

【0364】

【図1】 $\text{CDCl}_3$ 中の化合物20の500MHzの $^1\text{H}$  NMRスペクトルを示す。

【図2】 $\text{CDCl}_3$ 中の化合物34の500MHzの $^1\text{H}$  NMRスペクトルを示す。

【図3】 $\text{CDCl}_3$ 中の化合物36の500MHzの $^1\text{H}$  NMRスペクトルを示す。

【図4】実施例2に記載されている蛍光偏光アッセイを用いて測定した際の、化合物20、36、37、および39ならびに公知のHsp90阻害剤についての $\text{IC}_{50}$ データを示す5つのグラフを示す。

10

【図5A】化合物20の濃度に対する相対的な結合／解離率を比較するグラフを示す。

【図5B】細胞に基づいた機能アッセイにおける化合物20のより高い濃度でのHsp70の発現の増加を示すゲルの写真である。さらに、図5Bは、Hsp90の発現が、化合物20の濃度の変化に対して変化しないままであることを示す。

【図6A】生存細胞（VC）、化合物20と接触された細胞、および対照化合物（JNK阻害剤）と接触された細胞中の細胞生存率％を比較するヒストグラムを示す。

【図6B】生存細胞（VC）、化合物20と接触された細胞、および対照化合物（JNK阻害剤）と接触された細胞中のpTau231レベルを比較するグラフを示す。

【図6C】生存細胞（VC）、化合物20と接触された細胞、および対照化合物（JNK阻害剤）と接触された細胞中のpTau396レベルを比較するグラフを示す。

20

【図7】マウス血漿中の化合物20の濃度のグラフを示す。このグラフ中のデータは、動物IRN 12中の化合物20の血漿中濃度を除外する。

【図8】マウス血漿中の化合物20の濃度のグラフを示す。このグラフ中のデータは、全てのマウス血漿データ点を含む。

【図9】マウス脳組織中の化合物20の濃度のグラフを示す。このグラフ中のデータは、動物IRN 12中の化合物20の血漿中濃度を除外する。

【図10】マウス脳組織中の化合物20の濃度のグラフを示す。このグラフ中のデータは、全てのマウス脳組織データ点を含む。

【発明を実施するための形態】

30

【0365】

本発明は、Hsp90阻害活性を有する新規なアミノピリミジンおよび関連する化合物、それらを含む医薬組成物、およびそれらの医学的用途（例えば、増殖性疾患（例えば、癌）または神経変性疾患（例えば、タウオパチー）の治療）を特徴とする。特に、本発明の化合物は、血液脳関門を透過することができる。したがって、これらの化合物の医学的用途は、哺乳動物（例えば、ヒト）の脳を冒す疾病および病態を包含する。

【0366】

本発明の化合物

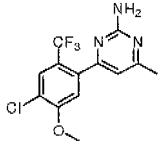
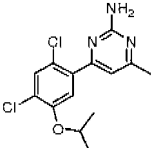
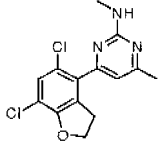
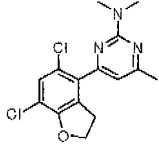
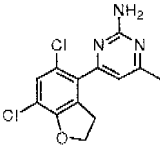
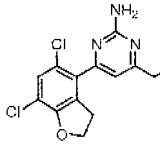
本発明の例示的な化合物またはその薬学的に許容できる塩が、表2に示される。

【0367】

40

【表 5】

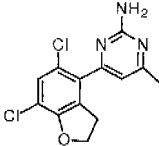
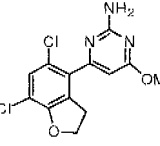
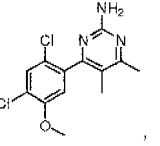
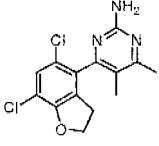
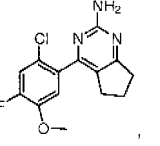
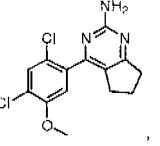
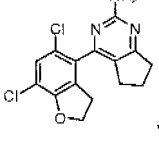
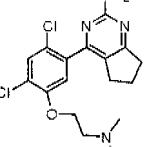
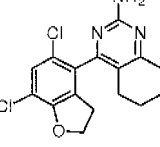
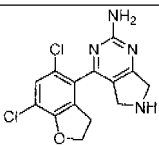
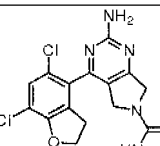
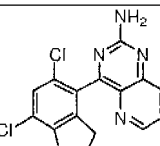
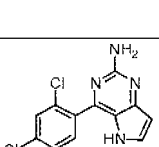
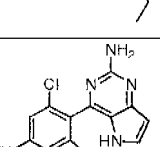
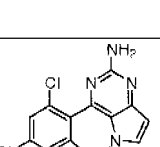
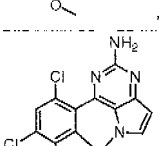
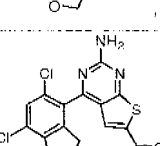
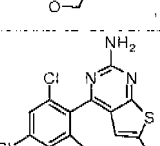
表2.

1		2		3	
4		5		6	

10

【 0 3 6 8 】

【表 6】

7		8		9	
10		11		12	
13		14		15	
16		17		18	
19		20		21	
22		23		24	

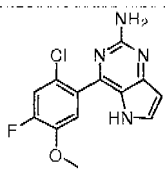
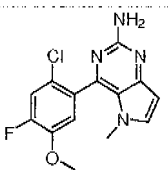
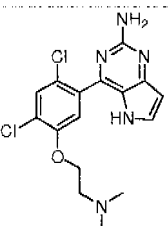
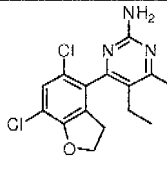
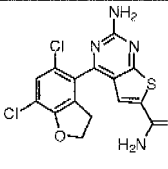
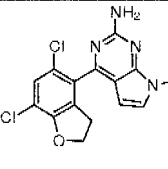
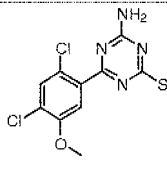
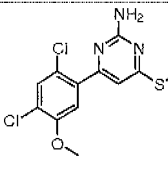
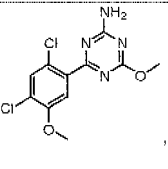
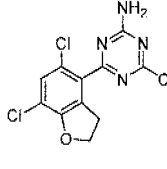
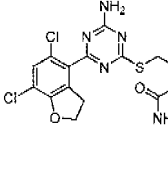
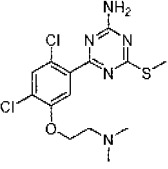






20

30

40

【 0 3 6 9 】

【表 7】

<p>25</p> 	<p>26</p> 	<p>27</p> 
<p>28</p> 	<p>29</p> 	<p>30</p> 
<p>31</p> 	<p>32</p> 	<p>33</p> 
<p>34</p> 	<p>35</p> 	<p>36</p> 
<p>37</p> 	<p>40</p> 	<p>41</p> 
<p>42</p> 	<p>43</p> 	<p>44</p> 

10

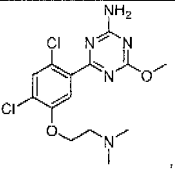
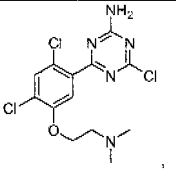
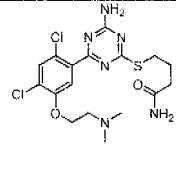
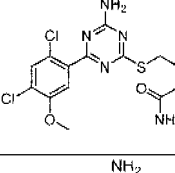
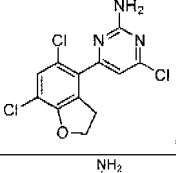
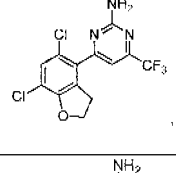
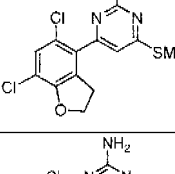
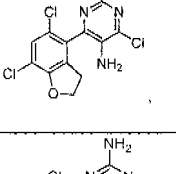
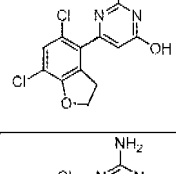
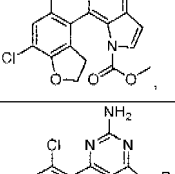
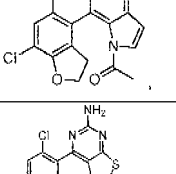
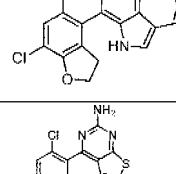
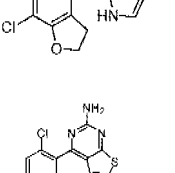
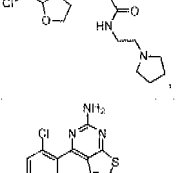
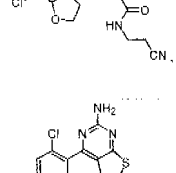
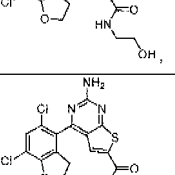
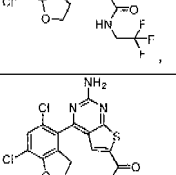
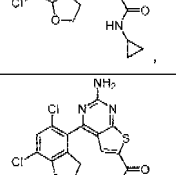
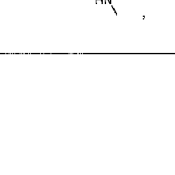
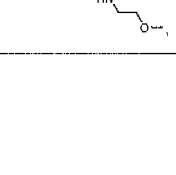
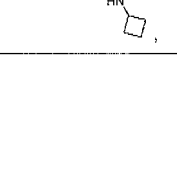
20

30

【 0 3 7 0 】



【表 8】

45		46		47	
48		49		50	
51		52		53	
54		55		56	
57		58		59	
60		61		62	
63		64		65	

10

20

30

【 0 3 7 1 】

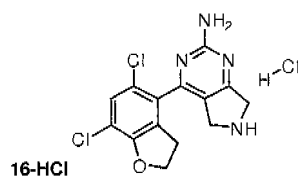
【表 9】

66	67	68
69	70	71
72	73	74
75	76	77
77	78	

## 【 0 3 7 2 】

本発明の化合物の薬学的に許容できる塩の非限定的な例は：

## 【化 6 5】



である。

## 【 0 3 7 3 】

本発明の化合物を合成するための例示的な方法が、本明細書に記載されている。

## 【 0 3 7 4 】

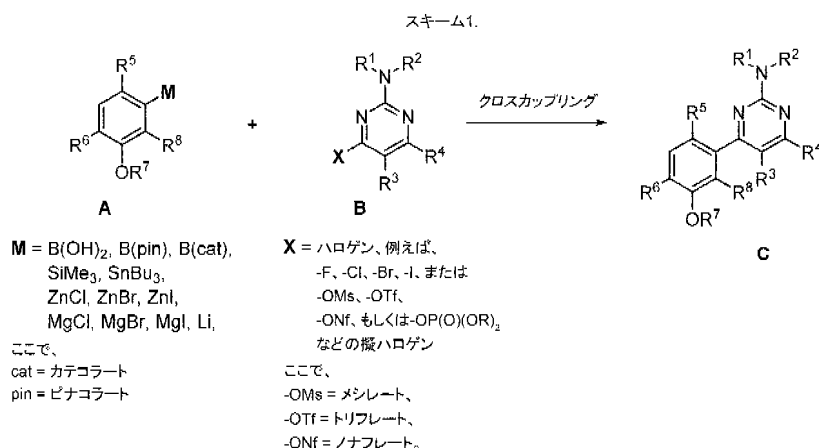
本発明の化合物を調製する方法

例えば、スキーム 1 に示される反応順序によって、本発明の化合物は、当該技術分野において確立された方法と類似の方法によって調製され得る。一般的なスキームに使用される付番システムは、本明細書または特許請求の範囲の他の箇所で用いられるものに必ずしも対応するとは限らない。

## 【 0 3 7 5 】

スキーム 1 に示されるように、本発明の化合物 (C) に到達するための一手法は、標準的なクロスカップリング反応 (例えば、鈴木カップリング、檜山カップリング、スティールカップリング、根岸カップリング、玉尾 - 熊田カップリング、または村橋カップリング) を用いることであり、ここで、求核剤 A および求電子剤 B は、金属塩、例えば、パラジウム、銅、鉄、またはニッケル塩 (例えば、 $\text{PdCl}_2$ 、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、 $\text{CuBr}$ 、 $\text{CuI}$ 、 $(\text{CuOTf})_2$ ・トルエン錯体、 $\text{Fe}(\text{OTf})_3$ 、 $\text{FeCl}_3$ 、 $\text{FeBr}_3$ 、 $\text{NiCl}_2$ 、または  $\text{NiBr}_2$ ) の存在下で結合される。任意選択的に、リガンド、例えば、ホスフィン (例えば、 $\text{PPh}_3$ 、 $\text{P}(2\text{-フリル})_3$ 、 $\text{P}(t\text{-Bu})_3$ 、 $\text{dppf}$ 、 $\text{dppb}$ 、または  $\text{BINAP}$ )、N-複素環式カルベン (例えば、 $\text{SIMes}$  または  $\text{SIPr}$ )、またはジ - ピリジン (例えば、2, 2' - ビピリジルまたは 1, 10 - フェナントリン) が、反応を促進するために加えられてもよい。あるいは、有機金属錯体、例えば、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  または  $(\text{dppf})\text{PdCl}_2$  が、さらなるリガンドを用いてまたは用いずに、直接用いられ得る。添加剤、例えば、フッ化テトラブチルアンモニウム、 $\text{LiCl}$ 、 $\text{KOAc}$ 、または  $\text{AgOTf}$  が、脱ハロゲン化を最小限に抑えるため、またはクロスカップリング反応を促進するために加えられてもよい。当業者は、標準的なスクリーニングによって、反応に適した溶媒を決定することができるであろう。クロスカップリング反応に使用される溶媒の非限定的な例は、水、エタノール、アセトン、テトラヒドロフラン、トルエン、1, 4 - ジオキサン、およびそれらの混合物である。クロスカップリング化学を用いて式 C で表される本発明の化合物を調製するのに使用され得る条件および触媒の非限定的な例については、参照により本明細書に援用される、Miyaura et al., "Cross - Coupling Reactions: A Practical Guide" in Topics in Current Chemistry, Springer, 2002、および Nicolaou et al., Angew. Chem. Int. Ed., 44: 4442 - 4489, 2005 を参照されたい。あるいは、式 A の化合物は、求電子剤であってもよく、M の代わりに脱離基 X を有する一方、式 B の化合物は、求核剤であってもよく、X の代わりに金属または半金属基 M を有する。

## 【化 66】

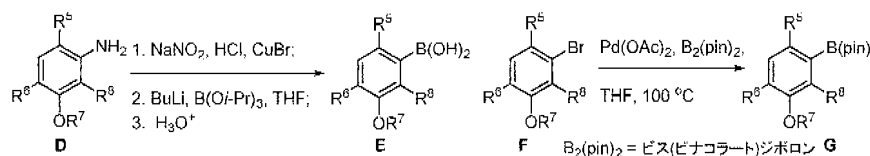


## 【0376】

式 A の化合物は、当該技術分野において公知の任意の方法、例えば、金属 - ハロゲン (例えば、リチウム - ハロゲン) 交換 (ホウ素系、ケイ素系、スズ系、亜鉛系、またはマグネシウム系薬剤のその後の添加を伴うかまたは伴わない)、グリニャール試薬の調製、ザンドマイヤー反応、またはジ - 半金属薬剤とのクロスカップリング (例えば、宮浦ホウ素化反応) にしたがって調製され得る。A の調製の非限定的な例 (E を調製するためのザンドマイヤー反応およびリチウムハロゲン交換、および G を調製するための宮浦ホウ素化反応) が、スキーム 2 に示される。

## 【化 6 7】

スキーム2. 求核剤A、例えばEまたはGの調製



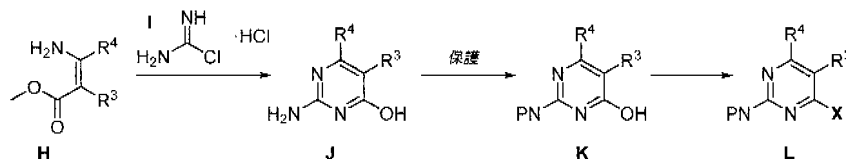
## 【 0 3 7 7】

式 B の化合物は、当該技術分野において公知の任意の方法、例えば、ピグネリ反応、続いて、得られる 2 - アミノジヒドロピリミジン誘導体の酸化にしたがって調製され得る。あるいは、スキーム 3 中の合成法の概要を用いて、式 B の化合物に到達することができる。

10

## 【化 6 8】

スキーム3. 求電子剤B、例えばN-保護されたB、すなわちLの調製



20

## 【 0 3 7 8】

スキーム 3 に示されるように、式 H の化合物は、式 I の化合物との縮合を行って、式 J の化合物を得ることができる。次に、2 - アミノピリミジン誘導体 J のアミノ基が、保護されて (P = 二価 N - 保護基、2 つの一価 N - 保護基、または 1 つの一価 N - 保護基および 1 個の水素)、式 K の化合物を得ることができる。次に、式 K の化合物中のヒドロキシル基が、当該技術分野において公知の任意の方法にしたがって、例えば、脱水 - ハロゲン化試薬 (例えば、POCl<sub>3</sub>、PCl<sub>5</sub>、SOCl<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>、およびそれらの臭素化またはヨウ素化形態) を用いて、式 L の化合物中のハロゲンに転化され得る。あるいは、式 K の化合物のヒドロキシル基が、試薬、例えば、Tf<sub>2</sub>O、PhNTf<sub>2</sub>、PhNNf<sub>2</sub>、または P(O)(OR)<sub>2</sub>Cl、および、任意選択的に、塩基 (例えば、Et<sub>3</sub>N、(iPr)<sub>2</sub>NEt、またはピリジン) および / または触媒 (例えば、4 - ジメチルアミノピリジン) を用いて、式 L の化合物中の擬ハロゲンへと転化され得る。N - 保護基 P は、当該技術分野において公知の方法 (例えば、Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, 3<sup>rd</sup> Edition (John Wiley & Sons, New York, 1999)) を参照) にしたがって、スキーム 1 に示されるクロスカップリングの前または後に、化合物 L から除去され得る。

30

## 【 0 3 7 9】

上述される反応において、反応への望ましくない関与を避けるために、反応性官能基 (例えば、ヒドロキシ、アミノ、チオ、またはカルボキシ基) を保護する必要がある。このような基の組み込み、それらを導入および除去するのに必要な方法は、当業者に公知である (例えば、Greene、前掲)。脱保護工程は、保護基の除去により、本明細書に開示される式 (I a) の化合物が得られるような合成における最終工程であり得る。上記のスキームのいずれかに使用される出発材料は、購入可能であるか、または化学文献に記載されている方法によって、またはそれらの適合によって、当業者に公知の方法を用いて調製され得る。工程が行われる順序は、導入される基および使用される試薬に応じて変化し得るが、当業者に明らかであろう。

40

## 【 0 3 8 0】

式 (I)、(I a)、(I b)、(V a)、もしくは (V b) のいずれかの化合物、または上記のスキームに記載されている中間体のいずれかは、当業者に公知の 1 つまたは複数の標準的な合成方法を用いてさらに誘導体化され得る。このような方法は、置換、酸化

50

または還元反応を含み得る。これらの方法はまた、適切な官能基を変性、導入または除去することによって、式 (I)、(I a)、(I b)、(V a)、もしくは (V b) の化合物、または任意の上記の中間体を得るかまたは変性するのに使用され得る。具体的な置換法は、アルキル化、アリール化、ヘテロアリール化、アシル化、チオアシル化、ハロゲン化、スルホニル化、ニトロ化、ホルミル化、加水分解、およびカップリング手順を含む。これらの手順は、親分子へと官能基を導入するため (例えば、芳香環のニトロ化またはスルホニル化) または 2 つの分子を一緒に結合するために (例えば、アミンをカルボン酸に結合して、アミドを得るために; または 2 つの複素環の間の炭素 - 炭素結合を形成するために) 使用され得る。例えば、アルコールまたはフェノール基は、ホスフィン (例えば、トリフェニルホスフィン) および脱水剤 (例えば、アゾジカルボン酸ジエチル、アゾジカルボン酸ジイソプロピル、またはアゾジカルボン酸ジメチル) の存在下で、溶媒、例えば、テトラヒドロフラン中で、フェノールをアルコールと結合することによってエーテル基に転化され得る。あるいは、エーテル基が、好適な塩基 (例えば、水素化ナトリウム) を用いた、アルコールの脱プロトン化、続いて、アルキル化剤 (例えば、ハロゲン化アルキルまたはアルキルスルホネート) の添加によって調製され得る。

10

#### 【0381】

別の例において、第一級または第二級アミンが、還元的アルキル化プロセスを用いてアルキル化され得る。例えば、アミンは、必要に応じて、酸 (例えば、酢酸) の存在下で、溶媒 (例えば、ハロゲン化炭化水素、例えば、ジクロロメタン、またはアルコール、例えば、エタノール) 中で、アルデヒドおよびホウ化水素 (例えば、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド、またはシアノ水素化ホウ素ナトリウム) で処理され得る。

20

#### 【0382】

別の例において、-OH 基が、溶媒 (例えば、テトラヒドロフラン) 中の、好適な還元剤、例えば、錯体金属水素化物、例えば、水素化アルミニウムリチウムによる還元によって、対応するエステル、酸、酸塩化物またはアルデヒドから生成され得る。

#### 【0383】

別の例において、ヒドロキシ基 (フェノール性 OH 基を含む) は、当業者に公知の条件を用いて、脱離基、例えば、ハロゲン原子またはスルホニルオキシ基 (例えば、アルキルスルホニルオキシ、例えば、トリフルオロメチルスルホニルオキシ、またはアリールスルホニル、例えば、p-トルエンスルホニルオキシ) へと転化され得る。例えば、脂肪族アルコールが、ハロゲン化炭化水素 (例えば、ジクロロメタン) 中の塩化チオニルと反応されて、対応する塩化アルキルが得られる。塩基 (例えば、トリエチルアミン) も、この反応に使用され得る。

30

#### 【0384】

別の例において、エステル基は、エステル基の性質に応じて、酸 - または塩基触媒加水分解によって、対応するカルボン酸に転化され得る。酸触媒加水分解は、有機酸または無機酸 (例えば、水性溶媒中のトリフルオロ酢酸、または溶媒、例えば、ジオキサン中の鉱酸、例えば、塩酸) による処理によって行われ得る。塩基触媒加水分解は、アルカリ金属水酸化物 (例えば、水性アルコール、例えば、メタノール中の水酸化リチウム) による処理によって行われ得る。

40

#### 【0385】

別の例において、化合物中の芳香族ハロゲン置換基が、溶媒 (例えば、テトラヒドロフラン) 中で、任意選択的に低温 (例えば、-78 ) で、塩基 (例えば、リチウム塩基、例えば、n-ブチルまたはt-ブチルリチウム) による処理によってハロゲン - 金属交換に供されてもよく、次に、混合物は、所望の置換基を導入するために求電子剤でクエンチされ得る。したがって、例えば、ホルミル基は、求電子剤としてジメチルホルムアミドを用いて導入され得る。芳香族ハロゲン置換基は、基、例えば、カルボン酸、エステル、シアノ、またはアミノ置換基を導入するためにパラジウム触媒反応に供することもできる。

#### 【0386】

別の例において、化合物中の芳香族ハロゲン置換基が、代替的な官能基、例えば、アミ

50

ン、アミド、エーテル、チオール、アリール基、またはヘテロアリール基を導入するために、様々な金属触媒反応に関与し得る。

【0387】

具体的な酸化法は、脱水素化および芳香族化、および特定の官能基への酸素の付加を含む。例えば、アルデヒド基は、当業者に周知の条件を用いて、対応するアルコールの酸化によって調製され得る。例えば、アルコールは、溶媒（例えば、ハロゲン化炭化水素、例えばジクロロメタン）中で、酸化剤（例えば、デス・マーチン試薬）で処理され得る。代替的な酸化条件、例えば、塩化オキサリルおよび活性化量のジメチルスルホキシドによる処理およびアミン（例えば、トリエチルアミン）の添加によるその後のクエンチが使用され得る。このような反応は、適切な溶媒（例えば、ハロゲン化炭化水素、例えばジクロロメタン）中で、適切な条件（例えば、室温未満、例えば、-78 °C への冷却、続いて室温への温め）下で行われ得る。別の例において、硫黄原子は、およそ周囲温度で、不活性溶媒（例えば、ハロゲン化炭化水素、例えば、ジクロロメタン）中で、酸化剤（例えば、ペルオキシ酸、例えば、3-クロロペルオキシ安息香酸）を用いて、対応するスルホキシドまたはスルホンへと酸化され得る。

10

【0388】

具体的な還元法は、特定の官能基からの酸素原子の除去、芳香環を含む不飽和化合物の飽和（または部分的飽和）を含む。例えば、第一級アルコールが、金属水素化物（溶媒、例えば、メタノール中の、例えば、水素化アルミニウムリチウムまたは水素化ホウ素ナトリウム）を用いた還元によって、対応するエステルまたはアルデヒドから生成され得る。あるいは、-OH基が、金属水素化物（溶媒、例えば、テトラヒドロフラン中の、例えば、水素化アルミニウムリチウム）を用いた還元によって、対応するカルボン酸から生成され得る。別の例において、ニトロ基が、溶媒（例えば、エーテル、例えば、テトラヒドロフラン、またはアルコール、例えば、メタノール）中で、金属触媒（例えば、固体担体、例えば、炭素上のパラジウム）の存在下における接触水素化によって、または酸（例えば、塩酸）の存在下で、金属（例えば、スズまたは鉄）を用いた化学的還元によって、アミンへと還元され得る。さらなる例において、アミンが、ニトリルの還元によって、例えば、溶媒（例えば、テトラヒドロフラン）中で、好適な条件（例えば、室温未満、例えば、-78 °C への冷却、または例えば還流させるための加熱）下で、金属触媒（例えば、固体担体、例えば、炭素上のパラジウム）、またはラネーニッケルの存在下における接触水素化によって得られる。

20

30

【0389】

医薬組成物

本明細書に記載される方法に使用される化合物は、インビボでの投与に好適な生物学的に適合した形態で、ヒト被験体への投与のための医薬組成物へと好ましくは製剤化される。医薬組成物は、典型的に、本明細書に記載される化合物および薬学的に許容できる賦形剤を含む。

【0390】

本明細書に記載される化合物は、遊離塩基の形態で、塩、両性イオン、溶媒和物の形態で、またはプロドラッグ、またはその医薬組成物としても使用され得る。全ての形態が、本発明の範囲内である。化合物、塩、両性イオン、溶媒和物、プロドラッグ、またはその医薬組成物は、当業者によって理解されるように、選択される投与経路に応じて、様々な形態で患者に投与され得る。本明細書に記載される方法に使用される化合物は、例えば、経口、非経口、口腔、舌下、鼻腔内、直腸、パッチ、ポンプ、または経皮投与によって投与されてもよく、医薬組成物はそれに応じて製剤化される。非経口投与は、静脈内、腹腔内、皮下、筋肉内、経上皮、鼻腔内、肺内、髄腔内、直腸、および局所的な投与方法を含む。非経口投与は、選択された期間にわたって持続注入によって行われ得る。

40

【0391】

ヒトへの使用のために、本発明の化合物は、単独で、または意図される投与経路および標準的な医薬実務に関連して選択される医薬担体との混合物中で投与され得る。ここで、

50

本発明に係る使用のための医薬組成物は、薬学的に使用され得る製剤へと式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Va)、または (Vb) の化合物を加工するのを促進する賦形剤および補助剤を含む1つまたは複数の生理学的に許容できる担体を用いて、従来の方法で製剤化され得る。

#### 【0392】

本発明は、1つまたは複数の薬学的に許容できる担体を含有し得る医薬組成物も含む。本発明の医薬組成物を作製する際、活性成分は、典型的に、賦形剤と混合され、賦形剤によって希釈され、または例えば、カプセル剤、サシェ剤、紙、または他の容器の形態で、このような担体内に封入される。賦形剤が希釈剤として働く場合、それは、活性成分のためのビヒクル、担体または媒体として働く固体、半固体、または液体材料（例えば、生理食塩水）であり得る。したがって、組成物は、錠剤、粉剤、トローチ剤、サシェ剤、カシェ剤、エリキシル剤、懸濁剤、乳剤、液剤、シロップ、ならびに軟および硬ゼラチンカプセルの形態であり得る。当該技術分野において公知であるように、希釈剤のタイプが、意図される投与経路に応じて変化し得る。得られる組成物は、さらなる薬剤、例えば、保存料を含み得る。

10

#### 【0393】

賦形剤または担体は、投与方法および投与経路に基づいて選択される。好適な医薬担体、ならびに医薬製剤に使用するための薬剤必需品が、当該技術分野において周知の参考文書である Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21<sup>st</sup> Ed., Gennaro, Ed., Lippencott Williams & Wilkins (2005)、および the USP/NF (アメリカ薬局方国民医薬品集 (United States Pharmacopeia and the National Formulary)) に記載されている。好適な賦形剤の例は、ラクトース、デキストロース、スクロース、ソルビトール、マンニトール、デンプン、アカシアゴム、リン酸カルシウム、アルギン酸塩、トラガカント、ゼラチン、ケイ酸カルシウム、微結晶性セルロース、ポリビニルピロリドン、セルロース、水、シロップ、およびメチルセルロースである。製剤は、潤滑剤、例えば、タルク、ステアリン酸マグネシウム、および鉱油；湿潤剤；乳化剤および懸濁化剤；保存剤、例えば、ヒドロキシ安息香酸メチルおよびヒドロキシ安息香酸プロピル；甘味料；および着香剤をさらに含み得る。他の例示的な賦形剤は、Handbook of Pharmaceutical 30

20

30

#### 【0394】

これらの医薬組成物は、従来の方法で、例えば、従来の混合、溶解、造粒、糖衣形成 (dragee-making)、研和、乳化、封入、閉じ込め (entrapping)、または凍結乾燥プロセスによって製造され得る。製剤を作製するための当該技術分野において周知の方法は、例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21<sup>st</sup> Ed., Gennaro, Ed., Lippencott Williams & Wilkins (2005)、および Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, eds. J. Swarbrick and J. C. Boylan, 1988-1999, Marcel Dekker, New York に見られる。適切な製剤は、選択される投与経路に依存する。このような組成物の製剤および調製物が、医薬製剤の分野の当業者に周知である。製剤を調製する際、活性化合物は、他の成分と組み合わせる前に適切な粒度を提供するように粉碎され得る。活性化合物が実質的に不溶性である場合、それは、200メッシュ未満の粒度になるまで粉碎され得る。活性化合物が実質的に水溶性である場合、粒度は、製剤中の実質的に均一な分布、例えば、約40メッシュを提供するように粉碎によって調整され得る。

40

#### 【0395】

投与量

50

本明細書に記載される方法、またはその薬学的に許容できる塩もしくはプロドラッグ、またはその医薬組成物に使用される化合物の投与量は、多くの要因、例えば、化合物の薬力学的特性；投与方法；レシピエントの年齢、健康、および体重；症状の性質および程度；治療の頻度、およびもしあれば併用療法のタイプ；および治療される動物における化合物のクリアランス率に応じて変化し得る。当業者は、上記の要因に基づいて適切な投与量を決定することができる。本明細書に記載される方法に使用される化合物は、臨床反応に応じて、必要に応じて調整され得る好適な投与量で最初投与され得る。一般に、本発明の化合物の好適な1日用量は、治療効果を生じるのに有効な最低用量である化合物の量であろう。このような有効な用量は、一般に、上述される要因に左右されるであろう。

#### 【0396】

本発明の化合物は、単回投与または複数回投与で、患者に投与され得る。複数回投与が投与されるとき、投与は、例えば、1～24時間、1～7日間、1～4週間、または1～12ヶ月だけ互いに隔てられ得る。化合物は、スケジュールにしたがって投与されてもよく、または化合物は、所定のスケジュールを用いずに投与されてもよい。活性化合物が、例えば、1日に1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、または12回、隔日に、3日毎に、4日毎に、5日毎に、または6日毎に、週に1、2、3、4、5、6、または7回、月に1、2、3、4、5、または6回、または年に1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、または12回投与され得る。任意の具体的な被験体の場合、具体的な投与計画が、個々の必要性および投与するかまたは組成物の投与を監視する人の専門家としての判断にしたがって経時的に調整されるべきであることが理解されるべきである。

#### 【0397】

主治医が、適切な量および投与計画を最終的に決定するが、有効量の本発明の化合物は、例えば、0.05 mg～3000 mgの、本明細書に記載される化合物のいずれかの例えば、総1日投与量であり得る。あるいは、投与量は、患者の体重を用いて計算され得る。このような用量範囲は、例えば、10～1000 mg（例えば、50～800 mg）を含み得る。ある実施形態において、50、100、150、200、250、300、350、400、450、500、550、600、650、700、750、800、850、900、950、または1000 mgの化合物が投与される。

#### 【0398】

本発明の方法において、本発明の化合物の複数回用量が患者に投与される期間は変化し得る。例えば、ある実施形態において、本発明の化合物の用量は、1～7日間；1～12週間；または1～3ヶ月の期間にわたって患者に投与される。他の実施形態において、化合物は、例えば、4～11ヶ月または1～30年間の期間にわたって患者に投与される。他の実施形態において、化合物は、症状の発現時に患者に投与される。これらの実施形態のいずれかにおいて、投与される化合物の量は、投与の期間中に変化し得る。化合物が毎日投与されるとき、投与は、例えば、1日に1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、または12回行われ得る。

#### 【0399】

##### 製剤

本明細書に記載される方法のいずれかを用いて、本明細書に記載される病態のいずれかを治療できると認識される化合物が、単位剤形において、薬学的に許容できる希釈剤、担体、または賦形剤とともに患者または動物に投与され得る。このような治療法に使用するための化合物が、医薬品化学の分野の当業者に公知の任意の標準的な技術によって生成され、単離され得る。従来の医薬実務を用いて、壊死が起こる疾病に罹患している患者に同定された化合物を投与するのに好適な製剤または組成物を得ることができる。投与は、患者が症状を示す前に開始され得る。

#### 【0400】

本発明に使用される化合物（例えば、式（I）、（Ia）、（Ib）、（Va）もしくは（Vb）で表される化合物）、またはその医薬組成物の例示的な投与経路は、経口、舌

10

20

30

40

50



下、口腔、経皮、皮内、筋肉内、非経口、静脈内、動脈内、頭蓋内、皮下、眼窩内、心室内、髄腔内、腹腔内、鼻腔内、吸入、および局所投与を含む。化合物は、望ましくは、薬学的に許容できる担体とともに投与される。本明細書に記載される疾患の治療用に製剤化される本明細書に記載される化合物の医薬製剤も本発明の一部である。

#### 【0401】

##### 経口投与用の製剤

本発明によって想定される医薬組成物は、経口投与用に製剤化されたもの（「経口剤形」）を含む。経口剤形は、非毒性の薬学的に許容できる賦形剤との混合物中に活性成分を含有する、例えば、錠剤、カプセル剤、液体溶液または懸濁剤、粉剤、または液体もしくは固体結晶の形態であり得る。これらの賦形剤は、例えば、不活性希釈剤または充填剤（例えば、スクロース、ソルビトール、糖、マンニトール、微結晶性セルロース、ジャガイモデンプンを含むデンプン、炭酸カルシウム、塩化ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウム、硫酸カルシウム、またはリン酸ナトリウム）；造粒剤および崩壊剤（例えば、微結晶性セルロースを含むセルロース誘導体、ジャガイモデンプンを含むデンプン、クロスカルメロースナトリウム、アルギン酸塩、またはアルギン酸）；結合剤（例えば、スクロース、グルコース、ソルビトール、アカシア、アルギン酸、アルギン酸ナトリウム、ゼラチン、デンプン、アルファデンプン、微結晶性セルロース、ケイ酸マグネシウムアルミニウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチルセルロース、ポリビニルピロリドン、またはポリエチレングリコール）；および潤滑剤、滑剤、および付着防止剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸亜鉛、ステアリン酸、シリカ、水素化植物油、またはタルク）であり得る。他の薬学的に許容できる賦形剤は、着色剤、着香剤、可塑剤、保湿剤、緩衝剤などであり得る。

#### 【0402】

経口投与用の製剤はまた、活性成分が、不活性固体希釈剤（例えば、ジャガイモデンプン、ラクトース、微結晶性セルロース、炭酸カルシウム、リン酸カルシウムまたはカオリン）と混合される硬ゼラチンカプセルとして、または活性成分が、水または油媒体、例えば、ピーナツ油、流動パラフィン、もしくはオリーブ油と混合される軟ゼラチンカプセルとして、チュアブル錠として示され得る。粉剤、粒剤、および丸薬が、例えば、ミキサー、流動床装置または噴霧乾燥機器を用いて、従来の方で、錠剤およびカプセル剤で上述される成分を用いて調製され得る。

#### 【0403】

経口用途のための制御放出組成物は、有効な薬剤物質の溶解および／または拡散を制御することによって、有効な薬剤を放出するように構成され得る。いくつかの手法のいずれも、時間プロフィールに対する制御放出および標的化された血漿濃度を得るために実行することができる。一例において、制御放出は、例えば、様々なタイプの制御放出組成物およびコーティングを含む、様々な製剤パラメータおよび成分の適切な選択によって得られる。例としては、単一または複数単位の錠剤またはカプセル組成物、油剤、懸濁剤、乳剤、マイクロカプセル、微小球、ナノ粒子、パッチ、およびリポソームが挙げられる。特定の実施形態において、組成物としては、生分解性、pH、および／または温度感受性ポリマーコーティングが挙げられる。

#### 【0404】

溶解または拡散制御放出は、化合物の錠剤、カプセル剤、丸薬、または粒剤製剤の適切なコーティングによって、または化合物を適切なマトリックスへと組み込むことによって実現され得る。制御放出コーティングは、上記のコーティング物質および／または、例えば、セラック、蜜ろう、グリコワックス（glycowax）、ヒマシ硬化油、カルナウバろう、ステアリンアルコール、モノステアリン酸グリセリル、ジステアリン酸グリセリル、パルミトステアリン酸グリセロール、エチルセルロース、アクリル樹脂、dl-ポリ乳酸、酢酸酪酸セルロース、ポリ塩化ビニル、ポリ酢酸ビニル、ビニルピロリドン、ポリエチレン、ポリメタクリレート、メチルメタクリレート、2-ヒドロキシメタクリレート

、メタクリレートヒドロゲル、1,3ブチレングリコール、エチレングリコールメタクリレート、および/またはポリエチレングリコールのうちの1つまたは複数を含み得る。制御放出マトリックス製剤において、マトリックス材料は、例えば、水和メチルセルロース、カルナウバろうおよびステアリルアルコール、carboxypol 934、シリコン、トリストアリン酸グリセリル、メチルアクリレート-メチルメタクリレート、ポリ塩化ビニル、ポリエチレン、および/またはハロゲン化フッ化炭素も含み得る。

#### 【0405】

本発明の化合物および組成物が、経口投与のために組み込まれ得る液体形態としては、水溶液、好適に風味付けされたシロップ、水性もしくは油性懸濁剤、および食用油、例えば、綿実油、ゴマ油、ヤシ油、もしくはピーナッツ油で風味付けされた乳剤、ならびにエリキシル剤および同様の医薬品ビヒクルが挙げられる。

10

#### 【0406】

口腔投与用の製剤

口腔または舌下投与用の投与量は、典型的に、必要に応じて単回投与当たり0.1~500mgである。実際には、医師が、個々の患者にとって最も好適な実際の投与計画を決定し、投与量は、特定の患者の年齢、体重、および応答で変化する。上記の投与量は、平均の場合の説明であるが、より高いまたはより低い投与量が有利である個々の場合が存在し、これらは本発明の範囲内である。

#### 【0407】

口腔投与の場合、組成物は、従来の方法で製剤化される錠剤、トローチ剤などの形態をとり得る。噴霧器および液体スプレー装置および電気流体力学的(EHD)エアロゾル装置とともに使用するのに好適な液剤製剤は、典型的に、薬学的に許容できる担体とともに本発明の化合物を含む。好ましくは、薬学的に許容できる担体は、液体、例えば、アルコール、水、ポリエチレングリコール、またはペルフルオロカーボンである。任意選択的に、別の材料が、本発明の化合物の溶液または懸濁液のエアロゾル特性を変更するために加えられてもよい。望ましくは、この材料は、液体、例えば、アルコール、グリコール、ポリグリコール、または脂肪酸である。エアロゾル装置に使用するのに好適な液剤溶液または懸濁液を製剤化する他の方法が、当業者に公知である(例えば、それぞれが参照により本明細書に援用される、Biesalskiの米国特許第5,112,598号明細書およびBiesalskiの米国特許第5,556,611号明細書を参照)。

20

30

#### 【0408】

経鼻または吸入投与用の製剤

化合物はまた、経鼻投与用に製剤化され得る。経鼻投与用の組成物はまた、エアロゾル、滴剤(drop)、ジェル、および粉剤として好都合に製剤化され得る。製剤は、単回または複数回投与の形態で提供され得る。ドロップまたはピペットの場合、投与は、患者が適切な、所定の体積の溶液または懸濁液を投与することによって行われ得る。スプレーの場合、これは、例えば、計量供給噴霧スプレーポンプによって行われ得る。

#### 【0409】

化合物はさらに、特に、吸入および鼻腔内投与による気道へのエアロゾル投与用に製剤化され得る。化合物は、一般に、例えば約5μm以下の小さい粒度を有する。このような粒度は、当該技術分野において公知の手段、例えば微粒子化によって得られる。活性成分は、好適な推進剤、例えば、クロロフルオロカーボン(CFC)、例えば、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、もしくはジクロロテトラフルオロエタン、または二酸化炭素、または他の好適なガスとともに加圧パック中で提供される。エアロゾルは、界面活性剤、例えば、レシチンも好都合に含有し得る。薬剤の用量は、計量供給弁によって制御され得る。あるいは、活性成分は、乾燥粉末、例えば、好適な粉末基剤、例えば、ラクトース、デンプン、およびデンプン誘導体、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、およびポリビニルピロリジン(polyvinylpyrrolidone)(PVP)中の化合物の粉末混合物の形態で提供され得る。粉末担体は、鼻腔中でジェルになる。粉末組成物は、粉末が吸入器によってそこから投与され得る例えばゼラチンま

40

50

たはブリスターパックの例えばカプセル剤またはカートリッジ中の単位剤形において提供され得る。

#### 【0410】

エアロゾル剤は、典型的に、生理学的に許容できる水性または非水性溶媒中の活性物質の溶液または微細懸濁液を含み、通常、噴霧装置とともに使用するためのカートリッジまたはリフィルの形態をとり得る、密封容器中の滅菌形態で、単回または複数回投与量で提供される。あるいは、密封容器は、単一の分配装置、例えば、使用後の廃棄が意図された計量供給弁を備えた単回投与鼻吸入器またはエアロゾルディスペンサであり得る。剤形がエアロゾルディスペンサを含む場合、それは、推進剤を含有し、推進剤は、圧縮ガス、例えば、圧縮空気または有機推進剤、例えば、フルオロクロロ炭化水素であり得る。エアロゾル剤形はまた、ポンプ噴霧器の形態をとり得る。

10

#### 【0411】

##### 非経口投与用の製剤

本発明の方法に使用するための本明細書に記載される化合物は、本明細書に記載される薬学的に許容できる非経口（例えば、静脈内または筋肉内）製剤中で投与され得る。医薬製剤はまた、従来の非毒性の薬学的に許容できる担体および補助剤を含有する剤形または製剤中で非経口的に（静脈内、筋肉内、皮下など）投与され得る。特に、非経口投与に好適な製剤は、対象とするレシピエントの血液により製剤を等張性にする酸化防止剤、緩衝液、静菌剤および溶質を含有し得る水性および非水性滅菌注射液；ならびに懸濁化剤および増粘剤を含み得る水性および非水性滅菌懸濁液を含む。例えば、このような組成物を調製するために、本発明の化合物は、非経口的に許容できる液体ビヒクルに溶解または懸濁され得る。用いられ得る許容できるビヒクルおよび溶媒の中でも、水、適切な量の塩酸、水酸化ナトリウムまたは好適な緩衝液の添加によって好適な pH に調整された水、1, 3 - ブタンジオール、リンゲル液および等張塩化ナトリウム溶液がある。水性製剤は、1 つまたは複数の保存料、例えば、p - ヒドロキシ安息香酸メチル、p - ヒドロキシ安息香酸エチルまたは p - ヒドロキシ安息香酸 n - プロピルも含有し得る。非経口製剤に関するさらなる情報が、例えば、参照により本明細書に援用されるアメリカ薬局方国民医薬品集 (the United States Pharmacopeia - National Formulary) (USP - NF) に見られる。

20

#### 【0412】

非経口製剤は、非経口投与に好適であると USP - NF によって同定された 5 つの一般的なタイプの製剤のいずれかであり得る：

30

(1) 「薬剤注射 (Drug Injection)」：薬剤物質（例えば、式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Va) もしくは (Vb) の化合物）、またはその溶液である液体製剤；

(2) 「注射用薬剤 (Drug for Injection)」：薬剤注射として非経口投与用の適切な滅菌ビヒクルと組み合わせられる乾燥固体としての薬剤物質（例えば、式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Va) または (Vb) の化合物）；

(3) 「薬剤注射用エマルジョン (Drug Injectable Emulsion)」：好適なエマルジョン媒体に溶解または分散された薬剤物質（例えば、式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Va) または (Vb) の化合物）の液体製剤；

40

(4) 「薬剤注射用懸濁液 (Drug Injectable Suspension)」：好適な液体媒体に懸濁された薬剤物質（例えば、式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Va) または (Vb) の化合物）の液体製剤；および

(5) 「注射用懸濁液用の薬剤 (Drug for Injectable Suspension)」：薬剤注射用懸濁液として非経口投与用の適切な滅菌ビヒクルと組み合わせられる乾燥固体としての薬剤物質（例えば、式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Va) または (Vb) の化合物）。

#### 【0413】

非経口投与用の例示的な製剤は、界面活性剤、例えば、ヒドロキシプロピルセルロース

50

と好適に混合された水中で調製される化合物の溶液を含む。分散体はまた、グリセロール、液体ポリエチレングリコール、DMSOおよびアルコールを伴うかまたは伴わないそれらの混合物、および油中で調製され得る。貯蔵および使用の通常の条件下で、これらの製剤は、微生物の増殖を防止する保存料を含有し得る。好適な製剤の選択および調製のための従来の手順および成分が、例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21<sup>st</sup> Ed., Gennaro, Ed., Lippencott Williams & Wilkins (2005) および 2013 年に公開されたアメリカ薬局方国民医薬品集 (the United States Pharmacopeia: the National Formulary) (USP 36 NF 31) に記載されている。

10

#### 【0414】

非経口投与用の製剤は、例えば、賦形剤、滅菌水、または生理食塩水、ポリアルキレングリコール、例えば、ポリエチレングリコール、植物由来の油、または水素化ナフタレンを含有し得る。生体適合性の、生分解性ラクチドポリマー、ラクチド/グリコリドコポリマー、またはポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレンコポリマーが、化合物の放出を制御するのに使用され得る。化合物の他の潜在的に有用な非経口送達系は、エチレン-酢酸ビニルコポリマー粒子、浸透圧ポンプ、植め込み式注入システム、およびリポソームを含む。吸入用の製剤は、賦形剤、例えば、ラクトースを含有してもよく、または例えば、ポリオキシエチレン-9-ラウリルエーテル、グリココレート (glycocholate) およびデオキシコレートを含有する水溶液であってもよく、または経鼻滴剤の形態で、またはジェルとしての、投与用の油性溶液であってもよい。

20

#### 【0415】

非経口製剤は、化合物の即時放出用または持続放出/徐放用に製剤化され得る。化合物の非経口放出用の例示的な製剤は、水溶液、再構成用の粉剤、共溶媒溶液、油/水乳剤、懸濁剤、油性溶液、リポソーム、微小球、およびポリマーゲルを含む。

#### 【0416】

##### 治療の方法

本明細書に記載される化合物および組成物は、Hsp90 が関与している病態および疾患、例えば、細胞増殖性疾患、例えば、癌、神経変性疾患、例えば、タウオパチー（例えば、アルツハイマー病）、および感染症の治療に使用され得る。

30

#### 【0417】

##### 細胞増殖性疾患

Hsp90 は、様々な発病細胞過程におけるこのマルチシャペロン複合体の関与のため、癌治療の主要な治療標的として浮上している。Hsp90 クライアントタンパク質は、急性骨髄性白血病 (F1t-3)、乳癌 (HER2)、慢性リンパ性白血病 (Zap70)、慢性骨髄性白血病 (Bcr-Abl または mBcr-Abl)、消化管間質腫瘍 (c-Kit)、胃癌 (c-Met)、膠芽細胞腫 (突然変異 EGFR または c-Met)、肺癌 (c-Met)、リンパ腫 (NMP-ALK)、黒色腫 (Raf-1 / 突然変異 BRAF)、骨髄腫 (IGF-1R / Akt)、非小細胞肺癌 (突然変異 EGFR)、腎臓癌、(HIF-1)、および小細胞肺癌 (Akt) に関与しているものを含む。本発明の化合物は、それらの血液脳関門浸透剤特性のため、脳腫瘍の治療に特に有用である。本発明の化合物を用いて治療され得る脳腫瘍は、神経膠腫または髄膜腫、特に、神経膠腫（例えば、膠芽細胞腫）または神経芽細胞腫を含む。本発明の方法にしたがって本発明の化合物を用いて治療され得る脳腫瘍（例えば、脳腫瘍）は、原発腫瘍（脳において発生した腫瘍）および転移性腫瘍（脳組織以外の組織において発生し、脳に転移した腫瘍）を含み得る。Hsp90 の阻害によって治療され得るさらに他の細胞増殖性疾患は、急性期慢性骨髄性白血病、白血病、リンパ増殖性疾患、転移性黒色腫、多発性骨髄腫（例えば、再発性または難治性多発性骨髄腫）、骨髄増殖性疾患、膵臓癌、小腸癌、および固形腫瘍を含む。さらに、癌細胞は、非病原性細胞より Hsp90 阻害に対して感受性であることが示された。したがって、本明細書に記載される化合物は、細胞増殖性疾患の治療に有用であり

40

50

得る。

#### 【0418】

##### 神経変性疾患

Hsp90の増加したレベルが、神経変性疾患に関与している。例えば、異常なHsp90活性が、異常なタウタンパク質の蓄積（例えば、過リン酸化および凝集タウ）によって特徴付けられる病態であるタウオパチーにおいて示された。したがって、本明細書に記載される化合物および組成物は、アルツハイマー病（AD）、嗜銀顆粒病、筋萎縮性側索硬化症、大脳皮質基底核変性症、パンチドランカー（*dementia pugilistica*）、ダウン症、家族性英国型認知症、前頭葉変性症（顕著な病理組織学的特徴がない認知症）、慢性外傷性脳症、外傷性脳損傷、前頭側頭認知症（FTD；例えば、第17番染色体にリンクしたパーキンソン病を伴う前頭側頭型認知症（FTDP-17））、脳の加齢における海馬のタウオパチー、筋強直性ジストロフィー1型、ニーマン・ピック病C型、パーキンソン病（例えば、グアムパーキンソン認知症複合、グアドループ認知症を伴うパーキンソン病（*Parkinsonism with dementia of Guadeloupe*）、または脳炎後パーキンソン病）、ピック病（PID）、および進行性核上まひを含む、神経変性疾患およびタウオパチーの治療に有用であり得る。したがって、本明細書に記載される化合物は、神経変性疾患、例えば、タウオパチー（例えば、アルツハイマー病）を治療するのに有用であり得る。

#### 【0419】

##### 感染症

Hsp90は、感染症、例えば、ウイルス感染症、真菌感染症、および細菌感染症を治療するための治療標的として浮上している。多くの病原体（例えば、ウイルス、真菌、および細菌）が、Hsp90依存性の過程に依存している（例えば、Geller et al., *Biochim. Biophys. Acta - Mol. Cell Res.*, 1823:698-706, 2012を参照；その開示内容全体が本明細書に援用される）。したがって、Hsp90の阻害は、Hsp90の活性に依存する感染症に罹患した患者に治療効果を与える。例えば、Hsp90阻害剤（ゲルダナマイシン）が、細胞培養物中のインフルエンザウイルスの増殖を遅延させることが示された。Hsp90依存性の過程に依存する他のウイルスとしては、以下の科に属するものが挙げられる：ヘルペスウイルス科（*Herpesviridae*）（例えば、単純ヘルペスウイルス1型、単純ヘルペスウイルス2型、ヘルペスヘルペスウイルス5型、カボジ肉腫関連ヘルペスウイルス、水痘帯状疱疹ウイルス、またはエプスタイン・バーウイルス）、ポリオーマウイルス科（*Polyomaviridae*）（例えば、SV40）、ポックスウイルス科（*Poxviridae*）（例えば、ワクシニアウイルス）、レオウイルス科（*Reoviridae*）（例えば、ロタウイルス）、ビルナウイルス科（*Birnaviridae*）（例えば、伝染性ファブリキウス嚢病ウイルス）、ピコルナウイルス科（*Picornaviridae*）（例えば、ポリオウイルス、ライノウイルス、またはコクサッキーウイルス）、フラビウイルス科（*Flaviviridae*）（例えば、C型肝炎ウイルスまたはデングウイルス）、アレナウイルス科（*Arenaviridae*）（例えば、リンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス）、ヘペウイルス科（*Hepeviridae*）（例えば、E型肝炎ウイルス）、ラブドウイルス科（*Rhabdoviridae*）（例えば、水疱性口内炎ウイルス）、パラミクソウイルス科（*Paramyxoviridae*）（例えば、ヒトパラインフルエンザウイルス2型、ヒトパラインフルエンザウイルス3型、SV5、SV41、麻疹ウイルス、またはセンダイウイルス）、ブニヤウイルス科（*Bunyaviridae*）（例えば、ラクロスウイルス）、オルトミクソウイルス科（*Orthomyxoviridae*）（例えば、A型インフルエンザウイルス）、フィロウイルス科（*Filoviridae*）（例えば、エボラウイルス）、レトロウイルス科（*Retroviridae*）（例えば、HTLV1またはHIV1）、およびヘパドナウイルス科（*Hepadnaviridae*）（例えば、B型肝炎ウイルス）。Hsp90阻害剤はまた、真菌感染症の治療、例えば、カンジダ・アルビカンス（*Candida albicans*

10

20

30

40

50

)、アスペルギルス・フミガーツス (*Aspergillus fumigatus*)、またはニューモシスチス・イロベチイ (*Pneumocystis jirovecii*) の治療にインピボで使用されている。さらに、Hsp90 阻害剤は、細菌感染症、例えば、抗酸菌、炭疽菌、または細菌性肺炎の治療にも有用である。Hsp90 阻害剤で治療され得る疾病の説明は、開示内容全体が参照により本明細書に援用される米国特許出願公開第 2011/0201587 号明細書に示されている。したがって、本発明の化合物は、本発明の方法にしたがって、感染症、例えば、ウイルス感染症、真菌感染症、または細菌感染症を治療するのに使用され得る。

#### 【0420】

炎症性および自己免疫疾患、アレルギー

10

Hsp90 は、抗原提示、リンパ球、マクロファージの活性化、樹枝状細胞の成熟、およびエンハンセオソームに媒介される炎症の誘発に役割を果たすことが示されている。Hsp90 阻害は、炎症の構成要素の遮断、例えば、サイトカインおよび NO 生成の減少、ならびに NF- $\kappa$ B 核転座の遮断に関連している。さらに、かなりの量の研究が、Hsp90 などのシャペロンが、単球-マクロファージ系による抗炎症性サイトカインの産生ならびに TLR2-および 4-シグナル伝達経路を介した樹枝状細胞の活性化および成熟を誘導することが可能であり得ることを示す。したがって、Hsp90 は、自然免疫系の強力な活性化因子として働くことができるようである。実際には、Hsp90 の高いレベルが、全身性エリテマトーデス患者の血清において検出された。Hsp に反応性の自己抗体および細胞が、関節リウマチの患者において検出された。Hsp90 を阻害する抗炎症効果は、喘息のマウスモデルにおいて気道炎症を軽減することも観察された。本発明の化合物は、患者の炎症性または自己免疫疾患の治療に適用可能であり得る。さらに、Hsp90 阻害の抗炎症効果は、アレルギーの治療に治療用途を有し得る。したがって、本発明の化合物は、アレルギーの治療に使用され得る。

20

#### 【0421】

心血管疾患

Hsp90 は、最近、アテローム性動脈硬化症および心筋症などの、心血管疾患の病因に関与しているとされている。したがって、本発明の化合物は、心血管疾患（例えば、アテローム性動脈硬化症または心筋症）の治療に適用可能であり得る。

#### 【0422】

30

本発明のキット

本発明は、(i) 本発明の医薬組成物、および (ii) Hsp90 の作用によって引き起こされる哺乳動物の疾患、例えば、本明細書に記載されるように、神経変性疾患、増殖性疾患、または感染症を治療するための医薬組成物の使用説明書を含むキットも提供する。本発明のキットは、実行者（例えば、医師、看護師、介護者、または患者）が、キットに含まれる組成物を投与し得る方法を説明する説明書を含み得る。本発明のキット内の医薬組成物は、容器（例えば、瓶、アンプル、チューブ、またはプリスターパック）中で提供され得る。さらに、キットは、さらなる構成要素、例えば、神経変性疾患または増殖性疾患に罹患している患者のための説明書または投与スケジュール、および任意選択的に、医薬組成物を投与するためのデバイス（例えば、注射器）も含み得る。

40

#### 【0423】

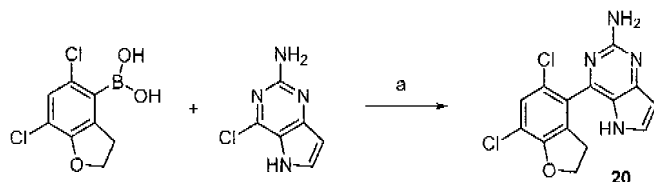
以下の実施例は、本発明を例示することを意図している。実施例は、決して本発明を限定することを意図していない。

#### 【実施例】

#### 【0424】

実施例 1. 本発明の化合物の合成

## 【化 6 9】



スキーム 1 . 試薬および条件 : ( a )  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ 、ジオキサン /  $\text{H}_2\text{O}$  ( 9 / 5 )、90 °C、72 %。

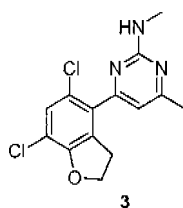
4 - ( 5 , 7 - ジクロロ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - イル ) - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 2 - アミン ( 20 )。5 , 7 - ジクロロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 4 - イルボロン酸 ( 233 mg、1.0 mmol ) と、4 - クロロ - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 2 - アミン ( 219 mg、1.3 mmol ) と、炭酸ナトリウム ( 318 mg、3.0 mmol ) と、パラジウムテトラキス ( トリフェニルホスフィン ) と、ジオキサン / 水 ( 9 / 5、14 ml ) との混合物を、20 時間にわたってアルゴン下で、90 °C で攪拌し、次に、室温に冷まし、塩水 ( 25 ml ) でクエンチし、酢酸エチル ( 30 ml  $\times$  2 ) で抽出した。組み合わされた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮した。残渣を、シクロヘキサン / 酢酸エチル ( 100 / 0 ~ 30 / 70、15 分 ) を用いてシリカゲルにおけるクロマトグラフィーによって精製したところ、生成物が白色の固体 ( 230 mg、72 % ) として得られた。 $^1\text{H}$  NMR ( 500 MHz、 $\text{CDCl}_3$  ) : 8.01 ( s , 1 H )、7.45 ( t ,  $J = 3$  Hz、1 H )、7.34 ( s , 1 H )、6.46 ( m , 1 H )、4.83 ( s , 2 H )、4.71 ( m , 2 H )、3.60 ( m , 1 H )、2.94 ( m , 1 H ) ; LCMS [  $\text{M} + \text{H}$  ] $^+$  : 321.0 ( [  $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O} + \text{H}$  ] $^+$  に対する計算値 : 321.0 ) 。

## 【 0 4 2 5 】

本発明の以下の化合物は、本明細書に記載される手順にしたがって調製された。

## 【 0 4 2 6 】

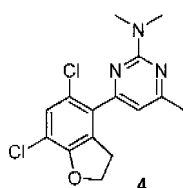
## 【化 7 0】



4 - ( 5 , 7 - ジクロロ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - イル ) - N , 6 - ジメチルピリミジン - 2 - アミン ( 3 )。 $^1\text{H}$  NMR ( 500 MHz、 $\text{CDCl}_3$  ) : 7.25 ( s , 1 H )、6.57 ( s , 1 H )、5.07 ( d ,  $J = 10$  Hz、1 H )、4.68 ( t ,  $J = 9$  Hz、2 H )、3.29 ( t ,  $J = 9$  Hz、2 H )、3.02 ( d ,  $J = 10$  Hz、3 H )、2.40 ( s , 3 H ) 。

## 【 0 4 2 7 】

## 【化 7 1】

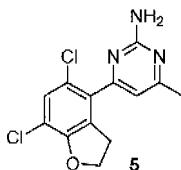


4 - ( 5 , 7 - ジクロロ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - イル ) - N , N , 6 - トリメチルピリミジン - 2 - アミン ( 4 )。 $^1\text{H}$  NMR ( 500 MHz、 $\text{CDCl}_3$  ) : 7.25 ( s , 1 H )、6.51 ( s , 1 H )、4.67 ( t ,  $J = 9$  Hz、2 H )、

3.30 (t, J = 9 Hz、2H)、3.20 (s, 6H)、2.40 (s, 3H)。

【0428】

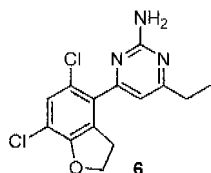
【化72】



4 - (5, 7 - ジクロロ - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - イル) - 6 - メチルピリミジン - 2 - アミン (5)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz、CDCl<sub>3</sub>) : 7.27 (s, 1H)、6.64 (s, 1H)、5.04 (s, 2H)、4.68 (t, J = 9 Hz、2H)、3.25 (t, J = 9 Hz、2H)、2.42 (s, 3H)。

【0429】

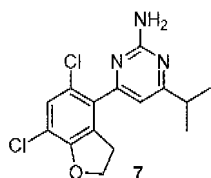
【化73】



4 - (5, 7 - ジクロロ - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - イル) - 6 - エチルピリミジン - 2 - アミン (6)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz、CDCl<sub>3</sub>) : 7.27 (s, 1H)、6.65 (s, 1H)、5.05 (s, 2H)、4.68 (t, J = 9 Hz、2H)、3.26 (t, J = 8.5 Hz、2H)、2.68 (q, J = 8 Hz、2H)、1.29 (t, J = 7.5 Hz、3H) ; LCMS [M+H]<sup>+</sup>: 310.1 ([C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O+H]<sup>+</sup>に対する計算値: 310.04)。

【0430】

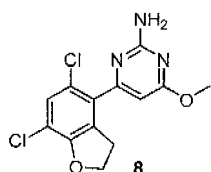
【化74】



4 - (5, 7 - ジクロロ - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - イル) - 6 - イソプロピルピリミジン - 2 - アミン (7)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz、CDCl<sub>3</sub>) : 7.28 (s, 1H)、6.66 (s, 1H)、5.04 (s, 2H)、4.69 (t, J = 9 Hz、2H)、3.27 (t, J = 9 Hz、2H)、2.87 (m, 1H)、1.28 (d, J = 7 Hz、6H) ; LCMS [M+H]<sup>+</sup>: 324.02 ([C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O+H]<sup>+</sup>に対する計算値: 324.06)。

【0431】

【化75】



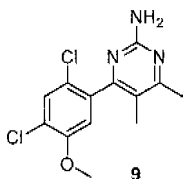
4 - (5, 7 - ジクロロ - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - イル) - 6 - メトキシピリミジン - 2 - アミン (8)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz、CDCl<sub>3</sub>) : 7.28



(s, 1H)、6.19 (s, 1H)、4.98 (s, 2H)、4.68 (t, J = 8.5 Hz、2H)、3.94 (s, 3H)、3.25 (t, J = 9 Hz、2H); LCMS [M+H]<sup>+</sup>: 311.87 ([C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>に対する計算値: 312.02)。

【0432】

【化76】

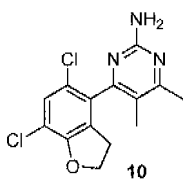


10

4-(2,4-ジクロロ-5-メトキシフェニル)-5,6-ジメチルピリミジン-2-アミン(9)。<sup>1</sup>H NMR(500 MHz、CDCl<sub>3</sub>): 7.47 (s, 1H)、6.83 (s, 1H)、4.88 (s, 2H)、3.90 (s, 3H)、2.42 (s, 3H)、1.95 (s, 3H)。

【0433】

【化77】

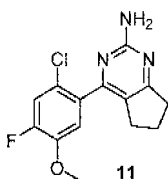


20

4-(5,7-ジクロロ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル)-5,6-ジメチルピリミジン-2-アミン(10)。<sup>1</sup>H NMR(500 MHz、CDCl<sub>3</sub>): 7.25 (s, 1H)、4.89 (s, 2H)、4.69 (t, J = 9 Hz、2H)、3.25 (m, 1H)、2.88 (m, 1H)、2.42 (s, 3H)、1.93 (s, 3H)。

【0434】

【化78】



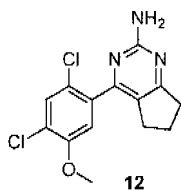
30

4-(2-クロロ-4-フルオロ-5-メトキシフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-2-アミン(11)。<sup>1</sup>H NMR(500 MHz、CDCl<sub>3</sub>): 7.20 (d, J = 10.5 Hz、1H)、6.94 (d, J = 9 Hz、1H)、4.99 (s, 2H)、3.90 (s, 3H)、2.91 (t, J = 8 Hz、2H)、2.72 (t, J = 7.5 Hz、2H)、2.08 (m, 2H); LCMS [M+H]<sup>+</sup>: 294.2 ([C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>ClF<sub>1</sub>N<sub>3</sub>O+H]<sup>+</sup>に対する計算値: 294.07)。

40

【0435】

## 【化 79】

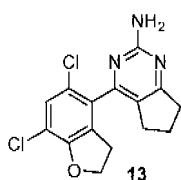


4 - ( 2 , 4 - ジクロロ - 5 - メトキシフェニル ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ d ] ピリミジン - 2 - アミン ( 12 ) 。  $^1\text{H}$  NMR ( 500 MHz、 $\text{CDCl}_3$  ) : 7.47 ( s , 1 H )、6.90 ( s , 1 H )、4.98 ( s , 2 H )、3.91 ( s , 3 H )、2.92 ( t ,  $J = 7.5 \text{ Hz}$ 、2 H )、2.72 ( t ,  $J = 7.5 \text{ Hz}$ 、2 H )、2.08 ( m , 2 H ) .

10

【 0436】

## 【化 80】

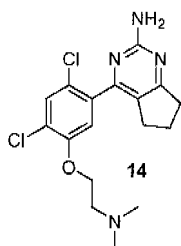


4 - ( 5 , 7 - ジクロロ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - イル ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ d ] ピリミジン - 2 - アミン ( 13 ) 。  $^1\text{H}$  NMR ( 500 MHz、 $\text{CDCl}_3$  ) : 7.25 ( s , 1 H )、4.69 ( m , 2 H )、3.38 ( m , 1 H )、2.99 - 2.81 ( m , 4 H )、2.49 ( m , 1 H )、2.17 - 2.00 ( m , 2 H ) .

20

【 0437】

## 【化 81】



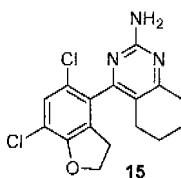
30

4 - ( 2 , 4 - ジクロロ - 5 - ( 2 - ( ジメチルアミノ ) エトキシ ) フェニル ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ d ] ピリミジン - 2 - アミン ( 14 ) 。  $^1\text{H}$  NMR ( 500 MHz、 $\text{CDCl}_3$  ) : 7.46 ( s , 1 H )、6.90 ( s , 1 H )、4.97 ( s , 2 H )、4.13 ( t ,  $J = 6 \text{ Hz}$ 、2 H )、2.91 ( t ,  $J = 8 \text{ Hz}$ 、2 H )、2.80 ( t ,  $J = 6 \text{ Hz}$ 、2 H )、2.71 ( t ,  $J = 7.5 \text{ Hz}$ 、2 H )、2.36 ( s , 6 H )、2.08 ( m , 2 H ) ; LCMS  $[\text{M} + \text{H}]^+$  : 367.1 (  $[\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O} + \text{H}]^+$  に対する計算値 : 367.10 ) .

40

【 0438】

## 【化 82】

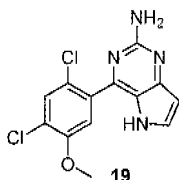


50

4 - (5, 7 - ジクロロ - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - イル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキサゾリン - 2 - アミン (15)。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) : 7.28 (s, 1H)、4.88 (s, 2H)、4.69 (t,  $J = 9\text{ Hz}$ 、2H)、3.21 (m, 1H)、2.89 (m, 1H)、2.78 (m, 2H)、2.44 (m, 1H)、2.15 (m, 1H)、1.86 (m, 2H)、1.72 (m, 2H) ; LCMS  $[\text{M} + \text{H}]^+$  : 336.1 ( $[\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O} + \text{H}]^+$  に対する計算値 : 336.06)。

【0439】

【化83】

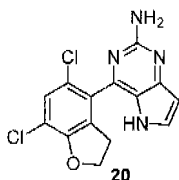


10

4 - (2, 4 - ジクロロ - 5 - メトキシフェニル) - 5H - ピロロ[3, 2 - d]ピリミジン - 2 - アミン (19)。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) : 8.15 (s, 1H)、7.54 (s, 1H)、7.46 (m, 1H)、7.15 (s, 1H)、6.45 (m, 1H)、4.86 (s, 2H)、3.94 (s, 3H)。

【0440】

【化84】

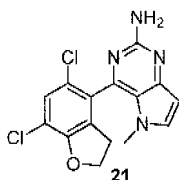


20

4 - (5, 7 - ジクロロ - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - イル) - 5H - ピロロ[3, 2 - d]ピリミジン - 2 - アミン (20)。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) : 8.01 (s, 1H)、7.45 (t,  $J = 3\text{ Hz}$ 、1H)、7.34 (s, 1H)、6.46 (m, 1H)、4.83 (s, 2H)、4.71 (m, 2H)、3.60 (m, 1H)、2.94 (m, 1H) ; LCMS  $[\text{M} + \text{H}]^+$  : 321.0 ( $[\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O} + \text{H}]^+$  に対する計算値 : 321.0)。 $^1\text{H}$  NMR スペクトルが、図 1 に示される。

【0441】

【化85】



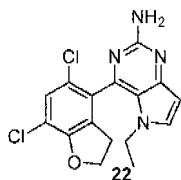
30

4 - (5, 7 - ジクロロ - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - イル) - 5 - メチル - 5H - ピロロ[3, 2 - d]ピリミジン - 2 - アミン (21)。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) : 7.32 (s, 1H)、7.22 (d,  $J = 3\text{ Hz}$ 、1H)、6.36 (d,  $J = 3\text{ Hz}$ 、1H)、4.81 (s, 2H)、4.72 (m, 2H)、3.40 (s, 3H)、3.34 (m, 1H)、2.91 (m, 1H) ; LCMS  $[\text{M} + \text{H}]^+$  : 335.0 ( $[\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O} + \text{H}]^+$  に対する計算値 : 335.04)。

【0442】

40

## 【化 8 6】

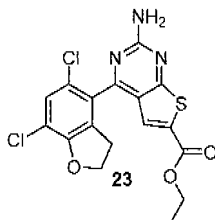


4 - ( 5 , 7 - ジクロロ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - イル ) - 5 - エチル - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 2 - アミン ( 2 2 ) 。  $^1\text{H}$  NMR ( 5 0 0 \text{MHz}、\text{CDCl}\_3 ) : 7 . 3 3 ( m , 2 \text{H} )、6 . 4 0 ( d , J = 2 . 5 \text{Hz}、1 \text{H} )、4 . 8 0 ( s , 2 \text{H} )、4 . 7 0 ( m , 2 \text{H} )、3 . 7 2 ( d , J = 7 \text{Hz}、2 \text{H} )、3 . 3 3 ( m , 1 \text{H} )、2 . 9 1 ( m , 1 \text{H} )、1 . 1 4 ( t , J = 7 . 5 \text{Hz}、3 \text{H} ) ; LCMS [ M + H ]<sup>+</sup> : 3 4 9 . 1 ( [ C 1 6 H 1 4 C l 2 N 4 O + H ]<sup>+</sup>に対する計算値 : 3 4 9 . 0 5 ) .

10

【 0 4 4 3 】

## 【化 8 7】



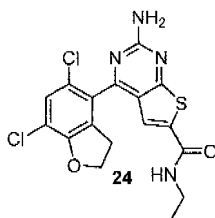
20

エチル - 2 - アミノ - 4 - ( 5 , 7 - ジクロロ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - イル ) チエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 6 - カルボキシレート ( 2 3 ) 。  $^1\text{H}$  NMR ( 5 0 0 \text{MHz}、\text{CDCl}\_3 ) : 7 . 5 4 ( s , 1 \text{H} )、7 . 3 5 ( s , 1 \text{H} )、5 . 3 2 ( s , 2 \text{H} )、4 . 7 0 ( m , 2 \text{H} )、4 . 3 7 ( m , 2 \text{H} )、3 . 3 5 ( m , 1 \text{H} )、2 . 9 2 ( m , 1 \text{H} )、1 . 3 8 ( t , J = 7 \text{Hz}、3 \text{H} ) ; LCMS [ M + H ]<sup>+</sup> : 4 1 0 . 0 ( [ C 1 7 H 1 3 C l 2 N 3 O 3 S + H ]<sup>+</sup>に対する計算値 : 4 1 0 . 0 1 ) .

30

【 0 4 4 4 】

## 【化 8 8】



2 - アミノ - 4 - ( 5 , 7 - ジクロロ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - イル ) - N - エチルチエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 6 - カルボキサミド ( 2 4 ) 。  $^1\text{H}$  NMR ( 5 0 0 \text{MHz}、\text{CDCl}\_3 ) : 7 . 3 4 ( s , 1 \text{H} )、7 . 2 1 ( s , 1 \text{H} )、5 . 9 1 ( s , 1 \text{H} )、5 . 2 8 ( s , 2 \text{H} )、4 . 7 0 ( m , 2 \text{H} )、4 . 4 8 ( m , 2 \text{H} )、3 . 3 6 ( m , 1 \text{H} )、2 . 9 1 ( m , 1 \text{H} )、1 . 2 6 ( t , J = 3 . 5 \text{Hz}、3 \text{H} ) ; LCMS [ M + H ]<sup>+</sup> : 4 0 9 . 0 ( [ C 1 7 H 1 4 C l 2 N 4 O 2 S + H ]<sup>+</sup>に対する計算値 : 4 0 9 . 0 2 ) .

40

【 0 4 4 5 】

化合物 3 4 および 3 6 を、当該技術分野において公知の方法、例えば、本明細書に記載される方法にしたがって調製した。化合物 3 4 および 3 6 についての  $^1\text{H}$  NMR スペクトル ( \text{CDCl}\_3 ) が、それぞれ図 2 および 3 に示されている。

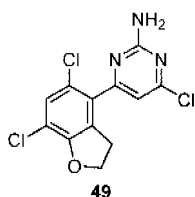
50

## 【 0 4 4 6 】

化合物 40 ~ 48 が、当該技術分野において公知の方法、例えば、本明細書に記載される方法にしたがって調製され得る。

## 【 0 4 4 7 】

## 【 化 8 9 】

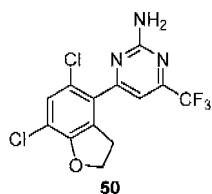


10

4 - クロロ - 6 - ( 5 , 7 - ジクロロ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - イル ) ピリミジン - 2 - アミン ( 49 ) 。  $^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz 、 DMSO - d6 ) :  $\delta$  = 7 . 48 ( s , 1 H ) 、 7 . 30 ( s , 2 H ) 、 6 . 78 ( s , 1 H ) 、 4 . 64 ( t , J = 8 . 8 \text{ Hz} , 2 \text{ H} ) 、 3 . 20 ( t , J = 8 . 8 \text{ Hz} , 2 \text{ H} ) 。 LCMS : m/z  $[\text{M} + \text{H}]^+$  に対する計算値 : 316 . 0 ; 実測値 : 316 . 0 .

## 【 0 4 4 8 】

## 【 化 9 0 】



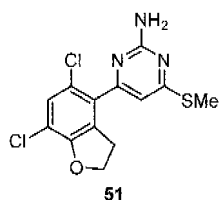
20

4 - トリフルオロメチル - 6 - ( 5 , 7 - ジクロロ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - イル ) ピリミジン - 2 - アミン ( 50 ) 。  $^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz 、 DMSO - d6 ) :  $\delta$  = 7 . 520 ( br s , 2 H 、  $\text{NH}_2$  ) 、 7 . 093 ( s , 1 H ) 、 4 . 655 ( t , 2 H 、 J = 8 . 8 \text{ Hz} ) 、 3 . 547 ( s , 1 H ) 、 3 . 221 ( t , 2 H 、 J = 8 . 8 \text{ Hz} ) 。 LCMS : m/z  $[\text{M} + \text{H}]^+$  に対する計算値 : 350 . 1 ; 実測値 : 350 . 0 .

30

## 【 0 4 4 9 】

## 【 化 9 1 】

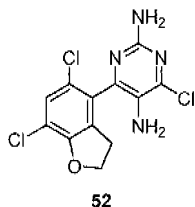


4 - チオメチル - 6 - ( 5 , 7 - ジクロロ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - イル ) ピリミジン - 2 - アミン ( 51 ) 。  $^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz 、 DMSO - d6 ) :  $\delta$  = 7 . 438 ( s , 1 H ) 、 6 . 815 ( br s , 2 H 、  $\text{NH}_2$  ) 、 6 . 549 ( s , 1 H ) 、 4 . 633 ( t , 2 H 、 J = 8 . 8 \text{ Hz} ) 、 3 . 178 ( t , 2 H 、 J = 8 . 8 \text{ Hz} ) 、 2 . 453 ( s , 3 H ) 。 LCMS : m/z  $[\text{M} + \text{H}]^+$  に対する計算値 : 328 . 2 ; 実測値 : 328 . 1 .

40

## 【 0 4 5 0 】

## 【化 9 2】

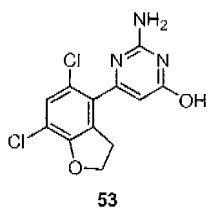


4 - クロロ - 6 - ( 5 , 7 - ジクロロ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - イル ) ピリミジン - 2 , 5 - ジアミン ( 5 2 ) 。  $^1\text{H}$  NMR ( 4 0 0 \text{MHz}、\text{DMSO} - \text{d} 6 ) :  
 = 7 . 4 6 ( s , 1 \text{H} )、6 . 2 5 ( s , 2 \text{H} )、4 . 6 7 ( t , J = 8 . 8 \text{Hz}、2 \text{H} )、4 . 3 0 ( s , 2 \text{H} )、3 . 1 5 - 3 . 0 7 \text{ m}、2 \text{H} ) 。 HPLC / MS : m / z  $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{Cl}_3\text{N}_4\text{O}$  [ M + H ]<sup>+</sup>に対する計算値 : 3 3 1 . 0 ; 実測値 : 3 3 1 . 1 .

10

【 0 4 5 1 】

## 【化 9 3】



20

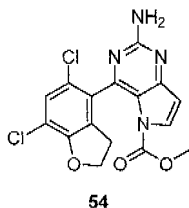
2 - アミノ - 6 - ( 5 , 7 - ジクロロ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - イル ) ピリミジン - 4 - オール ( 5 3 ) 。 ジオキサン : 1 \text{N} の \text{NaOH} 水溶液 ( 5 0 : 5 0 ; 1 \text{mL} : 1 \text{mL} ) を含むフラスコに、4 - クロロ - 6 - ( 5 , 7 - ジクロロ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - イル ) ピリミジン - 2 - アミン ( 4 9 ) ( 2 0 \text{mg}、0 . 0 6 3 \text{mmol} )、および DABCO ( 8 \text{mg}、0 . 0 6 9 \text{mmol} ) を室温で加えた。続いて、反応物を 8 0 で加熱した。反応物を冷まし、1 \text{N} の \text{HCl} 水溶液 ( 2 \text{mL} ) の添加によって酸性化し、酢酸エチル ( 5 \text{mL} ) に取り込み、塩水 ( 3 \times 5 \text{mL} ) で洗浄した。有機層を \text{Na}\_2\text{SO}\_4 上で乾燥させ、ろ過し、揮発性物質を蒸発させた。残渣を、DCM : \text{MeOH} ( 1 0 0 : 0 \sim 9 0 : 1 0 ) の勾配を用いたシリカゲルクロマトグラフィーによって精製した。生成物が、白色の固体として 7 7 % の収率で得られた。

30

$^1\text{H}$  NMR ( 4 0 0 \text{MHz}、\text{DMSO} - \text{d} 6 ) : = 7 . 3 9 ( s , 1 \text{H} )、5 . 5 7 ( s , 1 \text{H} )、4 . 6 2 ( t , J = 8 . 8 \text{Hz}、2 \text{H} )、3 . 2 0 ( t , J = 8 . 8 \text{Hz}、2 \text{H} ) 。 HPLC / MS : m / z  $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2$  [ M + H ]<sup>+</sup>に対する計算値 : 2 9 8 . 0 ; 実測値 : 2 9 8 . 1 .

【 0 4 5 2 】

## 【化 9 4】



40

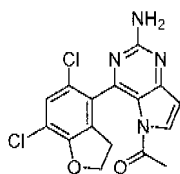
メチル 2 - アミノ - 4 - ( 5 , 7 - ジクロロ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - イル ) - 5 \text{H} - ピロロ [ 3 , 2 - \text{d} ] ピリミジン - 5 - カルボキシレート ( 5 4 ) 。 DCM ( 1 \text{mL} ) 中の 4 - ( 5 , 7 - ジクロロ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - イル ) - 5 \text{H} - ピロロ [ 3 , 2 - \text{d} ] ピリミジン - 2 - アミン ( 2 0 ) ( 2 0 \text{mg}、0 . 0 6 2 \text{mmol} ) を含むフラスコに、乾燥 \text{K}\_2\text{CO}\_3 ( 3 0 \text{mg}、0 . 2 2 \text{mmol} )、およびクロロギ酸メチル ( 0 . 0 1 4 \text{mL}、0 . 1 8 6 \text{mmol} ) を 0 で加えた。反応物を室温で 8 時間撹拌させた。その後、反応物を、1 \text{N} の \text{NaOH} 水溶液 ( 1 \text{mL} ) の添加によって

50

クエンチし、室温で1時間撹拌した。反応物をDCM(10 mL)に取り込み、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(10 mL)で洗浄した。有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、ろ過し、揮発性物質を蒸発させた。残渣を、DCM:MeOH(100:0~90:10)の勾配を用いたシリカゲルクロマトグラフィーによって精製した。生成物が、黄色の固体として66%の収率で得られた。

<sup>1</sup>H NMR(400 MHz、CDCl<sub>3</sub>): = 7.61(s, 1H)、7.23(s, 1H)、6.51(s, 1H)、4.63(br s, 2H)、3.77(s, 3H)、3.65(br s, 1H)、2.85(br s, 1H)。HPLC/MS:m/z C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>[M+H]<sup>+</sup>に対する計算値: 379.0; 実測値: 379.1。  
【0453】  
【化95】

10



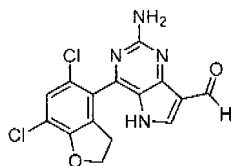
55

1-(2-アミノ-4-(5,7-ジクロロ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル)-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-5-イル)エタン-1-オン(55)。DCM(1 mL)中の4-(5,7-ジクロロ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル)-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-2-アミン(20 mg、0.062 mmol)を含むフラスコに、乾燥K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(30 mg、0.22 mmol)、および塩化アセチル(0.006 mL、0.074 mmol)を0 で加えた。反応物を室温で8時間撹拌させた。その後、反応物を、1NのNaOH水溶液(1 mL)の添加によってクエンチし、室温で1時間撹拌した。反応物をDCM(10 mL)に取り込み、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(10 mL)で洗浄した。有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、ろ過し、揮発性物質を蒸発させた。残渣を、DCM:MeOH(100:0~90:10)の勾配を用いたシリカゲルクロマトグラフィーによって精製した。生成物が、黄色の固体として81%の収率で得られた。

20

<sup>1</sup>H NMR(400 MHz、CDCl<sub>3</sub>): = 7.57(s, 1H)、7.23(s, 1H)、6.55(s, 1H)、4.63(br s, 2H)、3.45(br s, 1H)、3.35(s, 3H)、2.85(br s, 1H)。HPLC/MS:m/z C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>[M+H]<sup>+</sup>に対する計算値: 363.0; 実測値: 363.1。  
【0454】  
【化96】

30



56

2-アミノ-4-(5,7-ジクロロ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル)-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-カルバルデヒド(56)。乾燥THF(2 mL)を含むフラスコに、乾燥DMF(0.1 mL)およびPOCl<sub>3</sub>(0.015 mL、0.16 mmol)を0 で加えた。反応物を、アルゴン下で、0 で30分間撹拌し、その直後に、THF(1 mL)中の4-(5,7-ジクロロ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル)-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-2-アミン(20 mg、0.062 mmol)を滴下して加えた。反応物を、室温に温めながら8時間撹拌させた。次に、反応物に、1NのNaOH水溶液(2 mL)を加え、1時間にわたって80 に

40

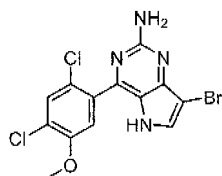
50

加熱した。反応物を室温に冷まし、EtOAc (20 mL) に取り込み、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (20 mL) で洗浄した。有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、ろ過し、揮発性物質を蒸発させた。残渣を、DCM : MeOH (100 : 0 ~ 90 : 10) の勾配を用いたシリカゲルクロマトグラフィーによって精製した。生成物が、白色の固体として 58 % の収率で得られた。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 10.05 (s, 1H)、7.96 (s, 1H)、7.24 (s, 1H)、4.63 (br s, 2H)、3.31 (br s, 1H)、2.85 (br s, 1H)。HPLC / MS : m/z C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup> に対する計算値 : 349.0 ; 実測値 : 349.1。

【0455】

【化97】



57

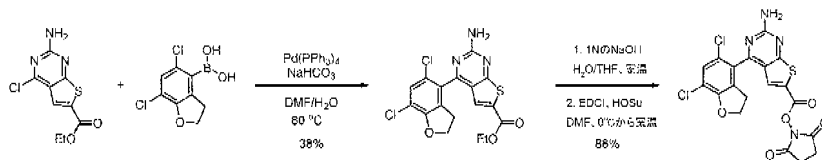
7 - ブロモ - 4 - (2, 4 - ジクロロ - 5 - メトキシフェニル) - 5H - ピロロ[3, 2-d]ピリミジン - 2 - アミン (57)。AcOH : tBuOH (50 : 50、0.5 mL : 0.5 mL) 中の 4 - (2, 4 - ジクロロ - 5 - メトキシフェニル) - 5H - ピロロ[3, 2-d]ピリミジン - 2 - アミン (20 mg、0.065 mmol) を含むフラスコに、LiBr (18 mg、0.22 mmol)、および Br<sub>2</sub> (0.011 mL、0.22 mmol) を 0 で加えた。反応物を室温で 8 時間撹拌させた。その後、反応物を、EtOAc (20 mL) に取り込み、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (3 × 20 mL)、および Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (10 重量% 水溶液、20 mL) で洗浄した。有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、ろ過し、揮発性物質を蒸発させた。残渣を、DCM : MeOH (100 : 0 ~ 90 : 10) の勾配を用いたシリカゲルクロマトグラフィーによって精製した。生成物が、黄色の固体として 56 % の収率で得られた。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  = 7.75 (s, 1H)、7.72 (s, 1H)、7.26 (s, 1H)、6.24 (s, 2H)、3.86 (s, 3H)。HPLC / MS : m/z C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>BrCl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O [M + H]<sup>+</sup> に対する計算値 : 386.9 ; 実測値 : 387.0。

【0456】

2 - アミノ - 4 - (5, 7 - ジクロロ - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - イル) チエノ[2, 3-d]ピリミジン - 6 - カルボキサミドの合成のための一般的な手順：

【化98】



工程 1 : 前駆体 2, 5 - ジオキソピロリジン - 1 - イル 2 - アミノ - 4 - (5, 7 - ジクロロ - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - イル) チエノ[2, 3-d]ピリミジン - 6 - カルボキシレート の合成。

脱気した DMF : H<sub>2</sub>O (50 : 50 ; 2 mL : 2 mL) を含むフラスコに、エチル 2 - アミノ - 4 - クロロチエノ[2, 3-d]ピリミジン - 6 - カルボキシレート (100 mg、0.39 mmol)、(5, 7 - ジクロロ - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - イル) ボロン酸 (91 mg、0.39 mmol)、NaHCO<sub>3</sub> (82 mg、0.98 mmol)、および Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (22 mg、0.02 mmol) を室温に加えた。続

10

20

30

40

50



いて、反応物を、アルゴン下で、80℃で8時間加熱した。反応物を冷まし、酢酸エチル(20 mL)に取り込み、塩水(3×20 mL)で洗浄した。有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、ろ過し、揮発性物質を蒸発させた。残渣を、DCM:MeOH(100:0~90:10)の勾配を用いたシリカゲルクロマトグラフィーによって精製した。生成物エチル2-アミノ-4-(5,7-ジクロロ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキシレートが、黄色の固体として38%の収率で得られた。

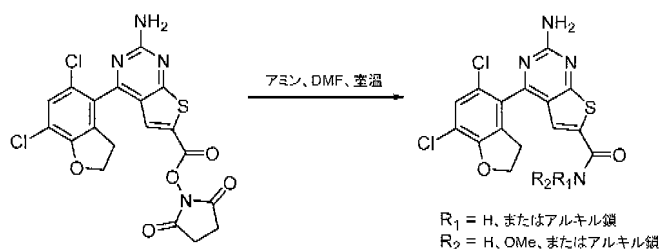
#### 【0457】

エチル2-アミノ-4-(5,7-ジクロロ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキシレート(60 mg、0.15 mmol)を、THF(1 mL)に溶解させ、フラスコに、1 NのNaOH水溶液(1 mL)を加えた。反応物を室温で8時間撹拌した。続いて、溶液を0℃に冷却し、1 NのHCl水溶液(2 mL)の添加によって酸性化して、白色の沈殿物を形成させ、それをろ過し、乾燥させたところ、2-アミノ-4-(5,7-ジクロロ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸が、さらに精製せずに定量的収率で得られた。ろ過物(filtrate)(57 mg、0.15 mmol)を、乾燥DMF(1 mL)に溶解させ、0℃に冷却し、反応容器に、N-ヒドロキシスクシンイミド(23 mg、0.2 mmol)および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミドHCl(38 mg、0.2 mmol)を加えた。反応物を、8時間にわたって室温に温めながら撹拌させた。溶液をDCM(20 mL)に取り込み、飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液(3×20 mL)で洗浄した。有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、ろ過し、揮発性物質を蒸発させた。残渣を、DCM:MeOH(100:0~90:10)の勾配を用いたシリカゲルクロマトグラフィーによって精製した。生成物2,5-ジオキソピロリジン-1-イル2-アミノ-4-(5,7-ジクロロ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキシレートが、88%の収率で白色の固体として得られた。

#### 【0458】

工程2:アミドの形成のための一般的な手順:

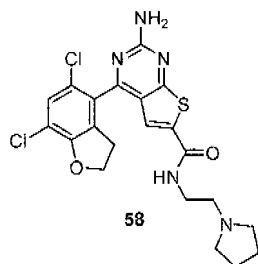
#### 【化99】



2,5-ジオキソピロリジン-1-イル2-アミノ-4-(5,7-ジクロロ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキシレート(10 mg、0.02 mmol)を含むフラスコに、乾燥DMF(0.5 mL)を加えた後、アミン(3当量、0.06 mmol)、(例えばアンモニア、第一級アミン、または第二級アミン)を加えた。反応物を室温で12時間撹拌させ、その直後、それをDCM(5 mL)に取り込み、飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液(3×5 mL)で洗浄した。有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、ろ過し、揮発性物質を蒸発させた。残渣を、DCM:MeOH(100:0~90:10)の勾配を用いたシリカゲルクロマトグラフィーによって精製した。得られたアミドは、良好ないし優良な収率で得られた。

#### 【0459】

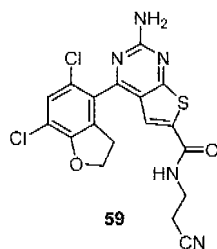
## 【化 1 0 0】



2 - アミノ - 4 - ( 5 , 7 - ジクロロ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - イル ) - N  
- ( 2 - ( ピロリジン - 1 - イル ) エチル ) チエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 6 - カル  
ボキサミド ( 5 8 ) 。  $^1\text{H}$  NMR ( 4 0 0 MHz 、 DMSO - d 6 ) :  $\delta$  = 8 . 7 9 ( s , 1 H ) 、 7 . 6 1 ( s , 1 H ) 、 7 . 5 8 ( s , 1 H ) 、 7 . 2 8 ( s , 2 H ) 、 4 . 6 7 ( t , J = 8 . 8 Hz 、 2 H ) 、 3 . 4 4 - 3 . 1 1 ( m , 6 H ) 、 2 . 9 0 - 2 . 7 5 ( m , 4 H ) 、 1 . 7 7 - 1 . 7 3 ( m , 4 H ) 。 HPLC / MS : m / z  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$  [ M + H ]  $^+$  に対する計算値 : 4 7 8 . 1 ; 実測値 : 4 7 8 . 1

## 【 0 4 6 0】

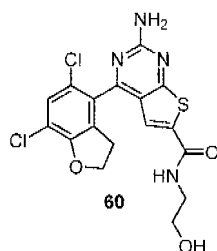
## 【化 1 0 1】



2 - アミノ - N - ( 2 - シアノエチル ) - 4 - ( 5 , 7 - ジクロロ - 2 , 3 - ジヒドロベン  
ゾフラン - 4 - イル ) チエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 6 - カルボキサミド ( 5 9 )  
。  $^1\text{H}$  NMR ( 4 0 0 MHz 、 DMSO - d 6 ) :  $\delta$  = 8 . 9 4 ( t , J = 5 . 6 Hz  
、 1 H ) 、 7 . 6 3 ( s , 1 H ) 、 7 . 6 0 ( s , 1 H ) 、 7 . 3 4 ( s , 2 H ) 、 4 . 6 9 ( t , J = 8 . 8 Hz 、 2 H ) 、 3 . 4 6 - 3 . 4 1 ( m , 2 H ) 、 3 . 2 3 - 3 . 1 5 ( m , 1 H ) 、 3 . 0 3 - 2 . 9 7 ( m , 1 H ) 、 2 . 7 6 ( t , J = 6 . 4 Hz 、 2 H ) 。 HPLC / MS : m / z  $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$  [ M + H ]  $^+$  に対する計算値 : 4 3 4 . 0 ; 実測値 : 4 3 4 . 1

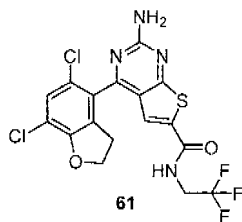
## 【 0 4 6 1】

## 【化 1 0 2】



2 - アミノ - 4 - ( 5 , 7 - ジクロロ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - イル ) - N  
- ( 2 - ヒドロキシエチル ) チエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 6 - カルボキサミド ( 6 0 ) 。  $^1\text{H}$  NMR ( 4 0 0 MHz 、 DMSO - d 6 ) :  $\delta$  = 8 . 5 7 ( t , J = 5 . 6 Hz 、 1 H ) 、 7 . 5 9 ( s , 2 H ) 、 7 . 2 6 ( s , 2 H ) 、 4 . 7 3 ( t , J = 5 . 6 Hz 、 1 H ) 、 4 . 6 7 ( t , J = 8 . 8 Hz 、 2 H ) 、 3 . 4 6 - 3 . 4 1 ( m , 2 H ) 、 3 . 2 6 - 3 . 1 2 ( m , 3 H ) 、 3 . 0 3 - 2 . 9 4 ( m , 1 H ) 。 HPLC /

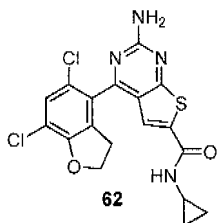
MS :  $m/z$   $C_{17}H_{14}Cl_2N_4O_3S$  [M + H]<sup>+</sup>に対する計算値 : 425.0 ; 実測値 : 425.1 .  
 【0462】  
 【化103】



10

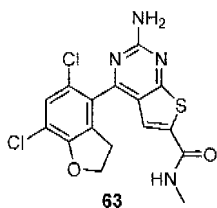
2 - アミノ - 4 - ( 5 , 7 - ジクロロ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - イル ) - N - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) チエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 6 - カルボキサミド ( 61 ) 。  $^1H$  NMR ( 400 MHz、DMSO - d<sub>6</sub> ) :  $\delta$  = 9.18 ( t , J = 6.0 Hz、1 H )、7.72 ( s , 1 H )、7.63 ( s , 1 H )、7.38 ( s , 2 H )、4.69 ( t , J = 8.8 Hz、2 H )、4.12 - 4.03 ( m , 2 H )、3.26 - 3.18 ( m , 1 H )、3.03 - 2.94 ( m , 1 H ) . HPLC / MS :  $m/z$   $C_{17}H_{11}Cl_2F_3N_4O_2S$  [M + H]<sup>+</sup>に対する計算値 : 463.0 ; 実測値 : 463.1 .  
 【0463】  
 【化104】

20



2 - アミノ - N - シクロプロピル - 4 - ( 5 , 7 - ジクロロ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - イル ) チエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 6 - カルボキサミド ( 62 ) 。  $^1H$  NMR ( 400 MHz、DMSO - d<sub>6</sub> ) :  $\delta$  = 8.54 ( s , 1 H )、7.61 ( s , 1 H )、7.53 ( s , 1 H )、7.29 ( s , 2 H )、4.68 ( t , J = 8.8 Hz、2 H )、3.26 - 3.18 ( m , 1 H )、3.03 - 2.94 ( m , 1 H )、2.81 - 2.71 ( m , 1 H )、0.75 - 0.61 ( m , 2 H )、0.55 - 0.40 ( m , 2 H ) . HPLC / MS :  $m/z$   $C_{18}H_{14}Cl_2N_4O_2S$  [M + H]<sup>+</sup>に対する計算値 : 421.0 ; 実測値 : 421.1 .  
 【0464】  
 【化105】

30



40

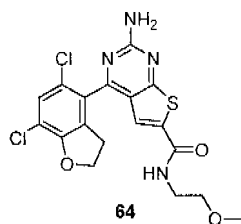
2 - アミノ - 4 - ( 5 , 7 - ジクロロ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - イル ) - N - メチルチエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 6 - カルボキサミド ( 63 ) 。  $^1H$  NMR ( 400 MHz、DMSO - d<sub>6</sub> ) :  $\delta$  = 8.62 - 8.59 ( m , 1 H )、7.61 ( s , 2 H )、7.27 ( s , 2 H )、4.64 ( t , J = 8.8 Hz、2 H )、3.24 ( s , 3 H )、3.23 - 3.18 ( m , 1 H )、3.03 - 2.91 ( m , 1 H ) . HPLC / MS :  $m/z$   $C_{16}H_{12}Cl_2N_4O_2S$  [M + H]<sup>+</sup>に対する計算値 : 395.0

50

; 実測値 : 395.1.

【0465】

【化106】

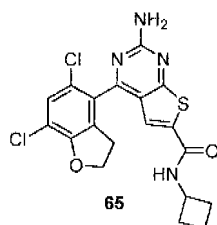


10

2 - アミノ - 4 - ( 5 , 7 - ジクロロ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - イル ) - N - ( 2 - メトキシエチル ) チエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 6 - カルボキサミド ( 64 ) 。  $^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz、DMSO - d<sub>6</sub> ) :  $\delta$  = 8.51 - 8.41 ( m , 1 H )、7.59 ( s , 1 H )、7.50 ( s , 1 H )、7.26 ( s , 2 H )、4.67 ( t , J = 8.8 Hz、2 H )、3.23 - 3.10 ( m , 4 H )、3.03 - 2.91 ( m , 2 H )、2.72 - 2.67 ( m , 3 H ) 。 HPLC / MS : m / z  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$  [ M + H ]<sup>+</sup>に対する計算値 : 439.0 ; 実測値 : 439.1 .

【0466】

【化107】



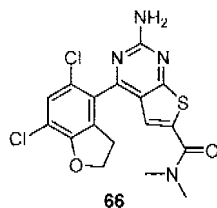
20

2 - アミノ - N - シクロブチル - 4 - ( 5 , 7 - ジクロロ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - イル ) チエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 6 - カルボキサミド ( 65 ) 。  $^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz、DMSO - d<sub>6</sub> ) :  $\delta$  = 8.68 ( d , J = 6.8 Hz、1 H )、7.61 ( s , 1 H )、7.56 ( s , 1 H )、7.26 ( s , 2 H )、4.67 ( t , J = 8.8 Hz、2 H )、4.33 - 4.26 ( m , 1 H )、3.23 - 3.18 ( m , 1 H )、3.03 - 2.91 ( m , 1 H )、2.16 - 1.92 ( m , 2 H )、1.70 - 1.60 ( m , 1 H )、1.33 - 1.20 ( m , 2 H )、0.90 - 0.78 ( m , 1 H ) 。 HPLC / MS : m / z  $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$  [ M + H ]<sup>+</sup>に対する計算値 : 435.0 ; 実測値 : 435.1 .

30

【0467】

【化108】



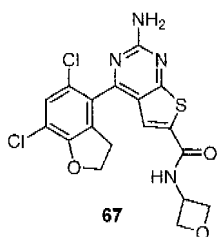
40

2 - アミノ - 4 - ( 5 , 7 - ジクロロ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - イル ) - N , N - ジメチルチエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 6 - カルボキサミド ( 66 ) 。  $^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz、DMSO - d<sub>6</sub> ) :  $\delta$  = 7.54 ( s , 1 H )、7.23 ( s , 2 H )、7.15 ( s , 1 H )、4.66 ( t , J = 8.8 Hz、2 H )、3.31 ( s , 3 H )、3.23 - 2.90 ( m , 5 H ) 。 HPLC / MS : m / z  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$  [ M + H ]<sup>+</sup>に対する計算値 : 409.0 ; 実測値 : 409.1 .

50

【 0 4 6 8 】

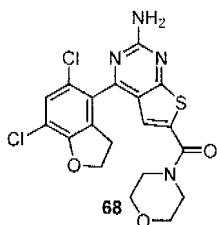
【 化 1 0 9 】



2 - アミノ - 4 - ( 5 , 7 - ジクロロ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - イル ) - N  
- ( オキセタン - 3 - イル ) チエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 6 - カルボキサミド ( 6  
7 ) 。  $^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz、DMSO - d<sub>6</sub> ) :  $\delta$  = 9 . 17 ( d , J = 6 . 8  
Hz、1 H )、7 . 64 ( s , 1 H )、7 . 62 ( s , 1 H )、7 . 31 ( s , 2 H )、  
4 . 97 - 4 . 90 ( m , 1 H )、4 . 75 - 4 . 65 ( m , 4 H )、4 . 55 - 4 . 4  
5 ( m , 2 H )、3 . 20 - 3 . 11 ( m , 1 H )、3 . 02 - 2 . 92 ( m , 1 H ) .  
HPLC / MS : m / z C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S [ M + H ]<sup>+</sup>に対する計算値 : 437 .  
0 ; 実測値 : 437 . 1 .

【 0 4 6 9 】

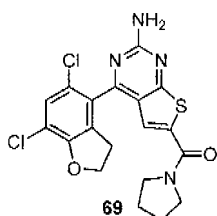
【 化 1 1 0 】



( 2 - アミノ - 4 - ( 5 , 7 - ジクロロ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - イル ) チ  
エノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 6 - イル ) ( モルホリノ ) メタノン ( 68 ) 。  $^1\text{H}$  N  
MR ( 400 MHz、DMSO - d<sub>6</sub> ) :  $\delta$  = 7 . 54 ( s , 1 H )、7 . 23 ( s , 2  
H )、7 . 12 ( s , 1 H )、4 . 66 ( t , J = 8 . 8 Hz、2 H )、3 . 59 ( b r  
s , 8 H )、3 . 26 - 3 . 21 ( m , 1 H )、3 . 02 - 2 . 92 ( m , 1 H ) . H  
PLC / MS : m / z C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S [ M + H ]<sup>+</sup>に対する計算値 : 451 . 0  
; 実測値 : 451 . 1 .

【 0 4 7 0 】

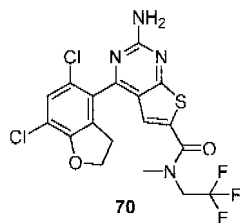
【 化 1 1 1 】



( 2 - アミノ - 4 - ( 5 , 7 - ジクロロ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - イル ) チ  
エノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 6 - イル ) ( ピロリジン - 1 - イル ) メタノン ( 69 )  
。  $^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz、DMSO - d<sub>6</sub> ) :  $\delta$  = 7 . 54 ( s , 1 H )、7 . 2  
3 ( s , 2 H )、7 . 21 ( s , 1 H )、4 . 66 ( t , J = 8 . 8 Hz、2 H )、3 .  
68 - 3 . 64 ( m , 2 H )、3 . 44 ( b r s , 2 H )、3 . 26 - 3 . 16 ( m ,  
1 H )、3 . 02 - 2 . 92 ( m , 1 H )、1 . 91 - 1 . 76 ( m , 4 H ) . HPLC  
/ MS : m / z C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S [ M + H ]<sup>+</sup>に対する計算値 : 435 . 0 ; 実測  
値 : 435 . 1 .

【 0 4 7 1 】

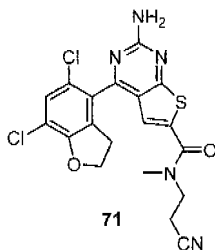
【 化 1 1 2 】



2 - アミノ - 4 - ( 5 , 7 - ジクロロ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - イル ) - N - メチル - N - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) チエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 6 - カルボキサミド ( 70 ) 。  $^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz、DMSO - d<sub>6</sub> ) :  $\delta$  = 7 . 54 ( s , 1 H )、7 . 33 ( s , 3 H )、4 . 66 ( t , J = 8 . 8 Hz、2 H )、4 . 41 - 4 . 28 ( m , 2 H )、3 . 27 ( s , 3 H )、3 . 26 - 3 . 16 ( m , 1 H )、3 . 02 - 2 . 92 ( m , 1 H ) . HPLC / MS : m / z C<sub>18</sub>H<sub>13</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S [ M + H ]<sup>+</sup>に対する計算値 : 477 . 0 ; 実測値 : 477 . 1 .

【 0 4 7 2 】

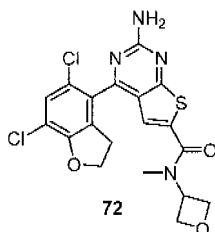
【 化 1 1 3 】



2 - アミノ - N - ( 2 - シアノエチル ) - 4 - ( 5 , 7 - ジクロロ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - イル ) - N - メチルチエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 6 - カルボキサミド ( 71 ) 。  $^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz、DMSO - d<sub>6</sub> ) :  $\delta$  = 7 . 54 ( s , 1 H )、7 . 28 ( s , 2 H )、7 . 20 ( s , 1 H )、4 . 66 ( t , J = 8 . 8 Hz、2 H )、3 . 69 ( br s , 2 H )、3 . 26 - 3 . 16 ( m , 4 H )、3 . 02 - 2 . 92 ( m , 1 H )、2 . 82 - 2 . 70 ( m , 2 H ) . HPLC / MS : m / z C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S [ M + H ]<sup>+</sup>に対する計算値 : 448 . 0 ; 実測値 : 448 . 1 .

【 0 4 7 3 】

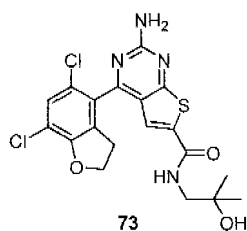
【 化 1 1 4 】



2 - アミノ - 4 - ( 5 , 7 - ジクロロ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - イル ) - N - メチル - N - ( オキサタン - 3 - イル ) チエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 6 - カルボキサミド ( 72 ) 。  $^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz、DMSO - d<sub>6</sub> ) :  $\delta$  = 7 . 55 ( s , 1 H )、7 . 26 ( s , 2 H )、7 . 16 ( s , 1 H )、5 . 21 - 5 . 16 ( m , 1 H )、4 . 69 - 4 . 60 ( m , 6 H )、3 . 26 - 3 . 14 ( m , 4 H )、3 . 02 - 2 . 92 ( m , 1 H ) . HPLC / MS : m / z C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S [ M + H ]<sup>+</sup>に対する計算値 : 451 . 0 ; 実測値 : 451 . 1 .

【 0 4 7 4 】

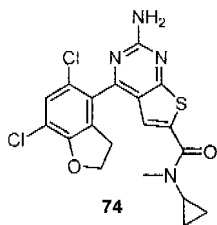
【 化 1 1 5 】



2 - アミノ - 4 - ( 5 , 7 - ジクロロ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - イル ) - N - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル ) チエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 6 - カルボキサミド ( 73 ) 。  $^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz 、 DMSO - d6 ) :  $\delta$  = 8 . 44 ( s , 1 H ) 、 7 . 69 ( s , 1 H ) 、 7 . 59 ( s , 1 H ) 、 7 . 23 ( s , 2 H ) 、 4 . 67 ( t , J = 8 . 8 Hz 、 2 H ) 、 4 . 45 ( s , 1 H ) 、 3 . 21 - 3 . 12 ( m , 3 H ) 、 3 . 02 - 2 . 92 ( m , 1 H ) 、 1 . 04 ( s , 6 H ) 。 HPLC / MS : m / z  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$  [ M + H ]<sup>+</sup> に対する計算値 : 453 . 0 ; 実測値 : 453 . 1 .

【 0 4 7 5 】

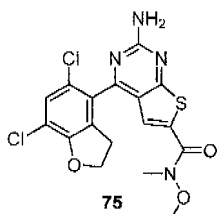
【 化 1 1 6 】



2 - アミノ - N - シクロプロピル - 4 - ( 5 , 7 - ジクロロ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - イル ) - N - メチルチエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 6 - カルボキサミド ( 74 ) 。  $^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz 、 DMSO - d6 ) :  $\delta$  = 7 . 55 ( s , 1 H ) 、 7 . 36 ( s , 1 H ) 、 7 . 28 ( s , 2 H ) 、 4 . 70 - 4 . 62 ( m , 2 H ) 、 3 . 13 - 3 . 06 ( m , 1 H ) 、 3 . 00 - 2 . 91 ( m , 4 H ) 、 0 . 80 - 0 . 72 ( m , 2 H ) 、 0 . 68 - 0 . 63 ( m , 2 H ) 。 HPLC / MS : m / z  $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$  [ M + H ]<sup>+</sup> に対する計算値 : 435 . 0 ; 実測値 : 435 . 1 .

【 0 4 7 6 】

【 化 1 1 7 】



2 - アミノ - 4 - ( 5 , 7 - ジクロロ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - イル ) - N - メトキシ - N - メチルチエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 6 - カルボキサミド ( 75 ) 。  $^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz 、 DMSO - d6 ) :  $\delta$  = 7 . 57 ( s , 1 H ) 、 7 . 47 ( s , 1 H ) 、 7 . 37 ( s , 2 H ) 、 4 . 70 - 4 . 62 ( m , 2 H ) 、 3 . 74 ( s , 3 H ) 、 3 . 27 - 3 . 19 ( m , 4 H ) 、 3 . 00 - 2 . 91 ( m , 1 H ) 。 HPLC / MS : m / z  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$  [ M + H ]<sup>+</sup> に対する計算値 : 425 . 0 ; 実測値 : 425 . 1 .

【 0 4 7 7 】

10

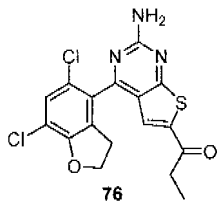
20

30

40

50

## 【化 1 1 8】

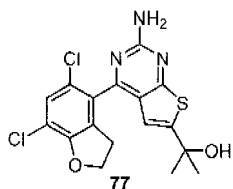


1 - ( 2 - アミノ - 4 - ( 5 , 7 - ジクロロ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - イル ) チエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 6 - イル ) プロパン - 1 - オン ( 7 6 ) 。乾燥 T H F ( 1 m L ) 中の 2 - アミノ - 4 - ( 5 , 7 - ジクロロ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - イル ) - N - メトキシ - N - メチルチエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 6 - カルボキサミド ( 2 0 m g 、 0 . 0 4 8 m m o l ) を含むフラスコに、0 で E t M g B r ( T H F 中 2 . 0 M ; 0 . 0 2 9 m L 、 0 . 0 5 7 m m o l ) を加えた。反応物を 8 時間攪拌し、その直後に、それを飽和 N H <sub>4</sub> C l 水溶液 ( 1 m L ) の添加によってクエンチした。水層を E t O A c ( 3 × 2 m L ) で抽出し、N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> 上で乾燥させ、ろ過し、揮発性物質を蒸発させた。残渣を、D C M : M e O H ( 1 0 0 : 0 ~ 9 0 : 1 0 ) の勾配を用いたシリカゲルクロマトグラフィーによって精製した。生成物が、白色の固体として 9 1 % の収率で得られた。

<sup>1</sup> H N M R ( 4 0 0 M H z 、 C D C l <sub>3</sub> ) : = 7 . 4 1 ( s , 1 H ) 、 7 . 3 4 ( s , 1 H ) 、 5 . 8 4 ( b r s , 2 H ) 、 4 . 7 4 - 4 . 6 4 ( m , 2 H ) 、 3 . 8 7 - 3 . 7 6 ( m , 1 H ) 、 3 . 3 0 - 3 . 1 0 ( m , 3 H ) 、 1 . 5 0 - 1 . 4 1 ( m , 3 H ) 。 H P L C / M S : m / z C <sub>17</sub> H <sub>13</sub> C l <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S [ M + H ] <sup>+</sup> に対する計算値 : 3 9 4 . 0 ; 実測値 : 3 9 4 . 1 。

## 【 0 4 7 8 】

## 【化 1 1 9】



2 - ( 2 - アミノ - 4 - ( 5 , 7 - ジクロロ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - イル ) チエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 6 - イル ) プロパン - 2 - オール ( 7 7 ) 。乾燥 T H F ( 1 m L ) 中のエチル 2 - アミノ - 4 - ( 5 , 7 - ジクロロ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - イル ) チエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 6 - カルボキシレート ( 2 0 m g 、 0 . 0 4 8 m m o l ) を含むフラスコに、0 で M e M g B r ( T H F 中 2 . 0 M ; 0 . 0 7 2 m L 、 0 . 1 4 4 m m o l ) を加えた。反応物を 8 時間攪拌し、その直後に、それを飽和 N H <sub>4</sub> C l 水溶液 ( 1 m L ) の添加によってクエンチした。水層を E t O A c ( 3 × 2 m L ) で抽出し、N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> 上で乾燥させ、ろ過し、揮発性物質を蒸発させた。残渣を、D C M : M e O H ( 1 0 0 : 0 ~ 9 0 : 1 0 ) の勾配を用いたシリカゲルクロマトグラフィーによって精製した。生成物が、白色の固体として 7 8 % の収率で得られた。

<sup>1</sup> H N M R ( 4 0 0 M H z 、 D M S O - d <sub>6</sub> ) : = 7 . 5 3 ( s , 1 H ) 、 6 . 8 5 ( s , 2 H ) 、 6 . 5 4 ( s , 1 H ) 、 5 . 9 5 ( s , 1 H ) 、 4 . 6 4 ( t , J = 8 . 8 H z 、 2 H ) 、 3 . 2 0 - 3 . 1 2 ( m , 1 H ) 、 3 . 0 0 - 2 . 9 0 ( m , 1 H ) 、 1 . 4 6 ( s , 3 H ) 、 1 . 4 4 ( s , 3 H ) 。 H P L C / M S : m / z C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> C l <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S [ M + H ] <sup>+</sup> に対する計算値 : 3 9 6 . 0 ; 実測値 : 3 9 6 . 1 。

## 【 0 4 7 9 】

実施例 2 . 本発明の化合物のインビトロアッセイ

H s p 9 0 生化学アッセイ ( 蛍光偏光 )



本発明の化合物のHsp90阻害活性を、FITC標識ゲルダナマイシンおよび切断-Hsp90タンパク質を用いた蛍光偏光(FP)アッセイを用いて評価した。結合活性の測定を、BMG CLARIOstar(登録商標)リーダー(BMG Labtech, Ortenberg, Germany)において行った。このアッセイは、均一系(homogeneous)であり、384ウェルプレートにおいて行われ、常に公知の標準を用いて行う。アッセイを、報告されるIC<sub>50</sub>(Luo et al., 前掲)と一致する、公知のHsp90阻害剤、例えば、PU-H71(IC<sub>50</sub>=60nM)を用いて検証した。化合物20、36、37、および39ならびに公知のHsp90阻害剤についてのこのアッセイの結果が、図4に示される。

#### 【0480】

#### Hsp90生化学アッセイ(AlphaLISA)

本発明の化合物のHsp90阻害活性を、開発されたAlphaLISAフォーマット(PerkinElmer, Inc., Waltham, MA; このアッセイのフォーマットは、例えば、2012年8月に公開されたELISA to AlphaLISA Conversion Guide(PerkinElmer, Inc.)に記載されている)に基づいたロバストでかつ再現性のあるアッセイを用いて評価した。このアッセイは、ビオチン化ゲルダナマイシン、ヒスタグ化Hsp90、およびNi<sup>+2</sup>でコーティングしたビーズを用いる。このアッセイは、均一系であり、384ウェルプレートに小型化される。結合活性の測定を、Envisionリーダーにおいて行った。アッセイを、報告されるIC<sub>50</sub>(Luo et al., 前掲)と一致する、PU-H71(IC<sub>50</sub>=60nM)を含む公知のHsp90阻害剤を用いて検証した。このアッセイは、本発明の化合物を評価するための主なアッセイである。このアッセイにおいて、化合物20は、Hsp90阻害活性(0.74±0.1μMのIC<sub>50</sub>; 図5Aを参照)を示した。

#### 【0481】

#### Hsp90細胞に基づいた機能アッセイ

細胞を、24時間にわたって本発明の化合物で処理し、次に、NP-40、オルトバナデート、およびプロテアーゼ阻害剤を含有する緩衝液に溶解させた。ウエスタンブロットを、Hsp70、Hsp90、またはアクチン(対照として)に特異的な抗体を用いて行った。SHSY5Y-hTau441V337M/R406W細胞株(Loeffler et al., J. Mol. Neurosci., 47:192-203, 2012)を用いて、例えば、Liu et al., Biochemistry, 49:4921-4929, 2010の方法を用いて、タウリン酸化をアッセイした。この細胞株は、2つの突然変異: V337MおよびR406Wを有する最長のヒトタウアイソフォーム、hTAU441を過剰発現することによって過リン酸化タウを有することが示されている安定したトランスフェクトされた細胞株を表す。本明細書に記載される機能アッセイは、タウオパチーのインビトロモデルを提供し、リン酸化タウタンパク質(p-タウ)に対するHsp90阻害剤の影響を評価するのに使用され得る。これらのアッセイにおいて、化合物20は、Hsp70の発現の増加(図5Bを参照)、0.1および0.5μMにおけるpTau231のレベルの大幅な低下(図6Bを参照)、ならびに0.05、0.1、および0.5μMにおけるpTau396のレベルの大幅な低下(図6Cを参照)を示した。

#### 【0482】

#### 細胞毒性アッセイ

SH-SY5Y-hTAU441細胞生存率を、MTTアッセイを用いて測定した。図6Aに示されるように、化合物20は、SH-SY5Y-hTAU441細胞の細胞生存率に影響を与えなかった。SH-SY5Y細胞生存率はまた、ATPレベルを測定するCellTiter-Glo(登録商標)アッセイを用いて24および48時間後に測定され得る。さらに、細胞毒性は、アポトーシスマーカー、膜透過性、およびミトコンドリア活性を含む複数の結果を測定するために、生細胞顕微鏡イメージングおよびGE InCell Analyzer 2000とともにCelligo(登録商標)を用いて評価さ

10

20

30

40

50

れ得る。

【0483】

マウス肝臓ミクロソーム安定性

本発明の化合物の代謝的安定性を、マウス肝臓ミクロソームの分解をモニターすることによって評価した。化合物20は、良好なミクロソーム安定性 ( $T_{1/2} = 26$  分) を示した。

【0484】

溶解性

化合物の溶解性を、pH 7.4 の緩衝液中で測定した。約 0.5  $\mu$ M 以上 (例えば、約 1  $\mu$ M 以上、約 2  $\mu$ M 以上、約 5  $\mu$ M 以上、約 10  $\mu$ M 以上、約 20  $\mu$ M 以上、または約 30  $\mu$ M 以上) の水溶性は、医学的用途のため、例えば、神経変性疾患の治療のために許容できる溶解性を有する化合物を示し得る。7.4 の pH において、化合物20は、30  $\mu$ M の水溶性を示す。

10

【0485】

細胞透過性

化合物は、それらの透過性を測定するために、MDR1 - MDRK 透過性アッセイまたは Caco-2 透過性アッセイにおいて評価され得る。化合物に対する  $3 \times 10^{-6}$  cm / 秒を超える頂端 (Apical) (A) から基底 (basal) (B) への透過性および 3 未満の B / A 非対称性が、脳透過性の許容できる予測因子であるとみなされ、このような特性を有する化合物は、P - 糖タンパク質 (P - gp) 基質でありそうにない。化合物20は、低い非対称性 (B / A 非対称性 = 0.9) で、MDR1 - MDRK アッセイ ( $A - B = 28 \times 10^{-6}$  cm / 秒) において優れた透過性を示した。

20

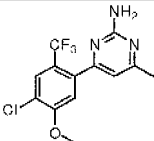
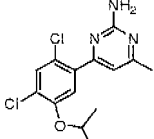
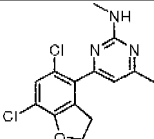
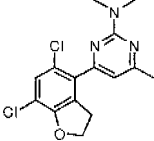
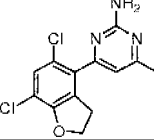
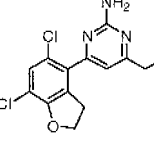
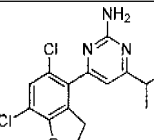
【0486】

本発明の特定の化合物についての上記のアッセイの結果が、表3にまとめられている。

【0487】

【表 10】

表3.

化合物	分子量	cLogP	PSA	Hsp90 阻害 活性	Hsp 70 アゴニスト 活性
1 	317	4	60	-	
2 	311	4.3	60	++	
3 	309	3.9	46	-	
4 	323	4.7	37	-	
5 	295	3.6	60	+++	0.4~1.0μMで 2倍超
6 	310	4.1	60	+++	≥10 μM
7 	324	4.5	60	+++ (1)	-

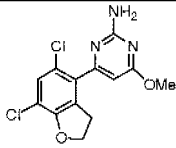
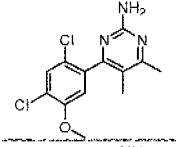
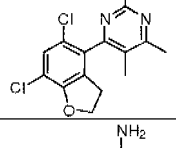
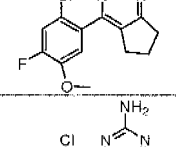
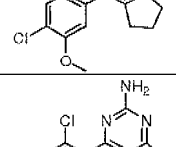
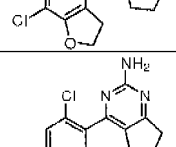
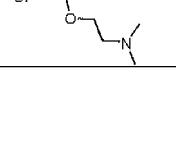
【 0 4 8 8 】

10

20

30

【表 1 1】

化合物	分子量	cLogP	PSA	Hsp90 阻害 活性	Hsp 70 アゴニスト 活性
<b>8</b> 	312	3.5	69	+++ (2)	-
<b>9</b> 	298	3.5	60	+++ (3)	1μMで 1.5倍
<b>10</b> 	310	3.9	60	+++ (4)	0.4μMで 2倍超
<b>11</b> 	293	3.7	60	+	
<b>12</b> 	310	3.9	60	+++ (5)	10μM以上で 2倍超
<b>13</b> 	322	4.2	60	+++ (6)	-
<b>14</b> 	367	4.1	63	+++	10μMで 2倍

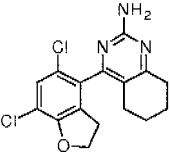
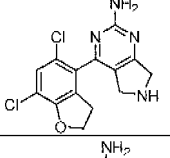
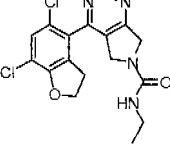
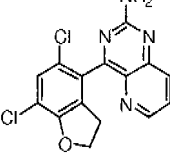
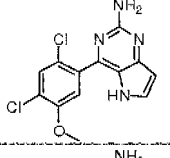
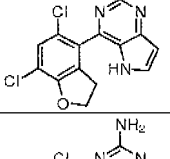
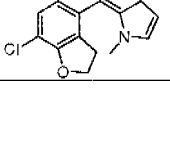
【 0 4 8 9 】

10

20

30

【表 1 2】

化合物	分子量	cLogP	PSA	Hsp90 阻害 活性	Hsp 70 アゴニスト 活性
<b>15</b> 	336	4.5	60	+	
<b>16</b> 	323				
<b>17</b> 	394			-	
<b>18</b> 	333				
<b>19</b> 	309	3.8	72	+++	0.4~1μMで 2倍超
<b>20</b> 	321	4.1	72	+++	-
<b>21</b> 	335	3.1	63	++	-

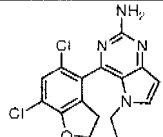
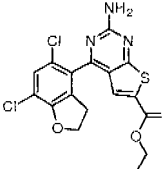
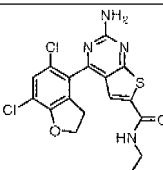
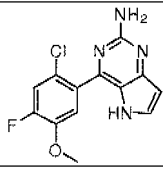
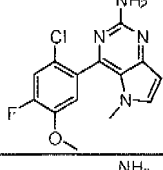
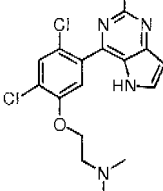
【 0 4 9 0 】

10

20

30

【表 13】

化合物	分子量	cLogP	PSA	Hsp90 阻害 活性	Hsp 70 アゴニスト 活性	
22		349	3.4	63	+	-
23		410	4.8	86	+(7)	3.3 μM
24		409	4.1	89	+++	0.4 μM
25		292.70	2.5	72	+(8)	1.5倍、または 観察可能な 効果なし
26		306.73	2.7	63	++(9)	3.3μMで2倍、 または 観察可能な 効果なし
27		366.25	2.9	75	++	10 μM

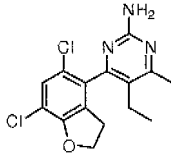
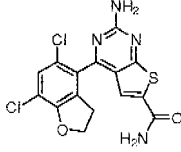
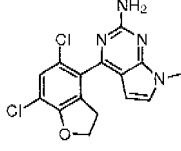
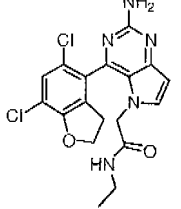
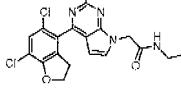
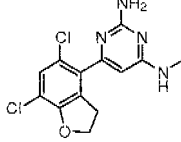
【 0 4 9 1 】

10

20

30

【表 1 4】

化合物	分子量	cLogP	PSA	Hsp90 阻害 活性	Hsp 70 アゴニスト 活性
<b>28</b> 	324.21	4.5	60	-	
<b>29</b> 	381.23	3.6	103	+++	0.4 μM
<b>30</b> 	335.19	3.4	63	-	
<b>31</b> 	406.27	2.3	92	-	
<b>32</b> 	406.27	2.6	92	-	
<b>33</b> 	311.17	3.1	72	+	

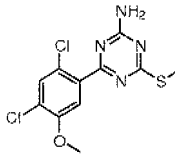
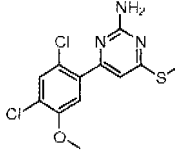
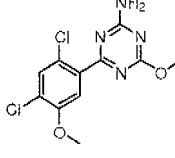
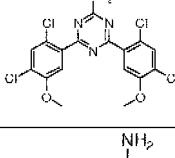
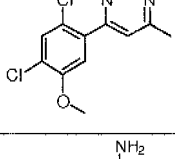
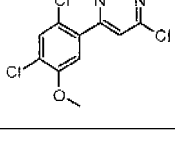
【 0 4 9 2 】

10

20

30

【表 15】

化合物	分子量	cLogP	PSA	Hsp90 阻害 活性	Hsp 70 アゴニスト 活性
<b>34</b> 	317.19	4.5	72	+++	3.3 μM; 10 μM
<b>35</b> 	316.20	4.0	60	+++	3.3 μM; 10 μM
<b>36</b> 	301.13	3.9	82	+++	>10 μM
<b>37</b> 	446.11	7.0	82	-	
<b>38</b> 	284.14	3.6	60	++	
<b>39</b> 	304.56	3.8	60	+++	0.4 μM

【 0 4 9 3 】

10

20

30



【表 16】

化合物	分子量	cLogP	PSA	Hsp90 阻害 活性	Hsp 70 アゴニスト 活性
49 	316.6	3.8	60	+++	
50 	350.1	4.0	60	++	
51 	328.2	4.0	60	+++	
52 	331.6	3.0	86	+++	
53 	298.1	3.2	80	-	
54 	379.2	3.4	90	-	

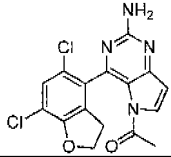
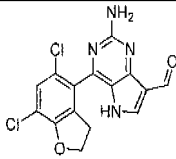
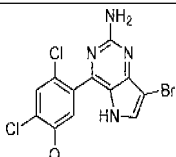
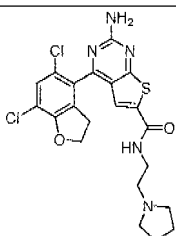
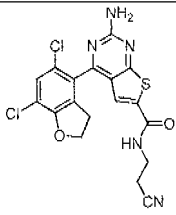
【 0 4 9 4 】

10

20

30

【表 17】

化合物	分子量	cLogP	PSA	Hsp90 阻害 活性	Hsp 70 アゴニスト 活性
<b>55</b> 	363.2	2.8	80	-	
<b>56</b> 	348.0	2.6	89	-	
<b>57</b> 	388.1	3.7	72	-	
<b>58</b> 	478.4	4.1	9.2	+++	
<b>59</b> 	434.3	3.8	113	+++	

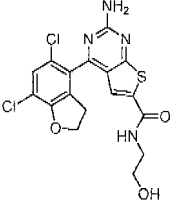
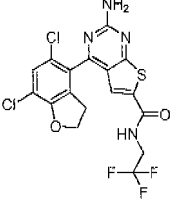
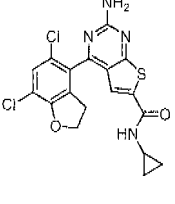
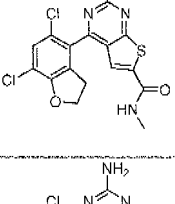
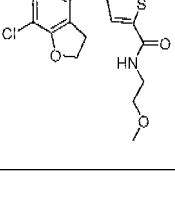
【 0 4 9 5 】

10

20

30

【表 18】

化合物	分子量	cLogP	PSA	Hsp90 阻害 活性	Hsp 70 アゴニスト 活性
<b>60</b> 	425.3	3.3	109	+++	
<b>61</b> 	463.3	4.8	89	+++	
<b>62</b> 	421.3	4.1	89	+++	
<b>63</b> 	395.3	3.8	89	+++	
<b>64</b> 	439.3	3.6	98	+++	

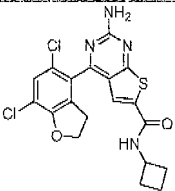
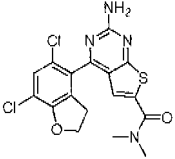
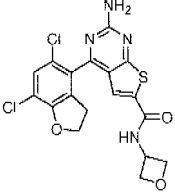
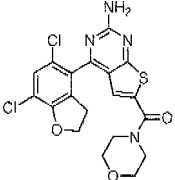
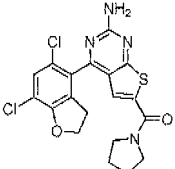
10

20

30

【 0 4 9 6 】

【表 19】

化合物	分子量	cLogP	PSA	Hsp90 阻害 活性	Hsp 70 アゴニスト 活性
<b>65</b> 	435.3	4.5	89	+++	
<b>66</b> 	409.3	4.0	80	+++	
<b>67</b> 	437.3	3.4	98	+++	
<b>68</b> 	451.3	3.6	89	++	
<b>69</b> 	435.3	4.3	80	++	

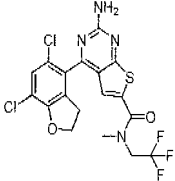
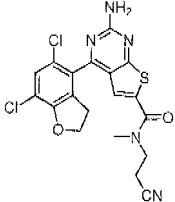
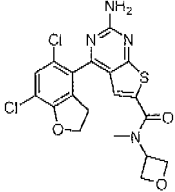
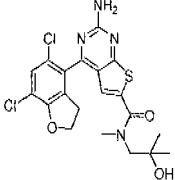
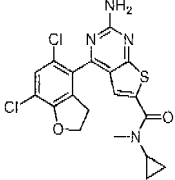
【 0 4 9 7 】

10

20

30

【表 20】

化合物	分子量	cLogP	PSA	Hsp90 阻害 活性	Hsp 70 アゴニスト 活性
<b>70</b> 	477.3	5.0	89	+	
<b>71</b> 	448.3	4.1	104	+++	
<b>72</b> 	451.3	3.6	89	++	
<b>73</b> 	453.3	3.8	109	+++	
<b>74</b> 	435.3	4.3	80	++	

【 0 4 9 8 】

10

20

30

【表 2 1】

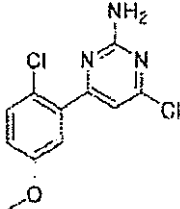
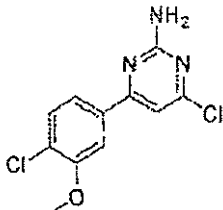
化合物	分子量	cLogP	PSA	Hsp90 阻害 活性	Hsp 70 アゴニスト 活性
75	425.3		89	+++	
76	394.3	4.6	77	+++	
77	396.3	4.6	80	++	
78 	269.01			++	
79 	269.01			+++	

表3において、「Hsp90阻害活性」は、Hsp90を阻害する能力についての例示的な化合物の評価を提供する。特に、「-」は、化合物が約10  $\mu\text{M}$ を超える $\text{IC}_{50}$ を有することを示し、「+」は、化合物が約4  $\mu\text{M}$ ～約10  $\mu\text{M}$ の範囲の $\text{IC}_{50}$ を有することを示し；「++」は、化合物が約1  $\mu\text{M}$ ～約4  $\mu\text{M}$ の範囲の $\text{IC}_{50}$ を有することを示し；「+++」は、化合物が約1  $\mu\text{M}$ 未満の $\text{IC}_{50}$ を有することを示す。「Hsp 70アゴニスト活性」は、特に記載されない限り、Hsp70が2倍増加される例示的な化合物の $\text{EC}_{50}$  ( $\mu\text{M}$ )を示し；「-」は、10  $\mu\text{M}$ を超える濃度で観察可能な効果がないことを表す。(1) AlphaLISAアッセイによるデータ、FPアッセイ結果: >10  $\mu\text{M}$ 。(2) AlphaLISAアッセイによるデータ、FPアッセイ結果: 5.5および6.2  $\mu\text{M}$ 。(3) AlphaLISAアッセイによるデータ、FPアッセイ結果: 1および1.4  $\mu\text{M}$ 。(4) AlphaLISAアッセイによるデータ、FPアッセイ結果: 2.3および2.4  $\mu\text{M}$ 。(5) AlphaLISAアッセイによるデータ、FPアッセイ結果: 1.7  $\mu\text{M}$ 。(6) AlphaLISAアッセイによるデータ、FPアッセイ結果: 1.8  $\mu\text{M}$ 。(7) AlphaLISAアッセイによるデータ、FPアッセイ結果: 11.1  $\mu\text{M}$ 。(8) AlphaLISAアッセイによるデータ、FPアッセイ結果: 12.1および19.3  $\mu\text{M}$ 。(9) AlphaLISAアッセイによるデータ、FPアッセイ結果: 8.5および11.2  $\mu\text{M}$ 。

## 【 0 4 9 9 】

## 実施例 3 . 本発明の化合物の薬物動態特性

前臨床試験には、6つの群に分配された85匹のマウスが含まれ；治療群の概要が表4に示される。

【 0 5 0 0 】

【 表 2 2 】

表 4.

群	n	殺処分の時点	試料の参照番号
A	5	投与前	A_0
B	3	15分	B_0.25
C	3	30分	C_0.5
D	3	1時間	D_1
E	3	2時間	E_2
F	3	8時間	F_8

10

【 0 5 0 1 】

血漿および脳試料を、投与前、15および30分、1、2、および8時間の、投与前および投与後の時点で採取した。投与前群が5匹の動物であった一方、投与後群は3匹の動物であった。

【 0 5 0 2 】

生物分析方法

化合物20についてのマウス血漿試料の生物分析を、タンパク質沈殿および内部標準として化合物22を用いたLC-MS/MSによって行った。この方法は、「ジェネリックアッセイ (generic assay)」に基づいており、いくつかの方法開発は、そのアッセイを特定の化合物および内部標準に合わせるように行われた。最終的な非GLPアッセイを、添加された (spiked) マウス血漿試料を用いて生物分析の実施を分析することによってまず試験した。適格性評価 (qualification) の実施は、実施判定基準 (run acceptance criteria) (下記を参照) に合格した。次に、較正およびマウス試料に添加された品質管理試料を用いて、血漿試料抽出物および脳試料ホモジネート抽出物の生物分析を行った。アッセイは後述される。

20

【 0 5 0 3 】

化合物20のマウス血漿中濃度のアッセイ

試料の処理

化合物20および化合物22を、タンパク質沈殿によってマウス血漿マトリックスから抽出した。20.0  $\mu$ Lの試料に、10.0  $\mu$ Lの内部標準溶液 (MeOH中1000 ng/mL) および200  $\mu$ LのMeCNを加えた。混合物をボルテックスし (約5秒)、遠心分離した (14000 rpm、5分)。次に、上清を回収し、蒸発乾固させた。残渣を、100  $\mu$ Lの再溶解溶液 (80:20 v:vの移動相A:B) に再溶解させた。分析のために、20.0  $\mu$ LをLC-MS/MSシステムに注入した。

30

【 0 5 0 4 】

クロマトグラフィー

全てのクロマトグラフィーを、自動注入装置を備えたタイプ1100液体クロマトグラフ (Agilent) を用いて行った。分析カラムは、50 で用いられるXbridge C18 3.5  $\mu$ m 2.1  $\times$  50 mm (Waters) であった。移動相は、溶媒A: Milli-Q水中1 g/Lの酢酸アンモニウム、および溶媒B: MeCNから構成される勾配であった。勾配は、表5に示されるとおりであった。

40

【 0 5 0 5 】

## 【表 2 3】

表 5.

工程	合計時間 (分)	流量 ( $\mu\text{L}/\text{分}$ )	A (%)	B (%)
0	0.00	700	80	20
1	0.20	700	80	20
2	1.00	700	0	100
3	2.00	700	0	100
4	2.10	700	80	20
5	5.00	700	80	20

10

## 【0 5 0 6】

## 質量分析法

全ての実験を、ポジティブターボイオンスプレーモード(「T I S +」)で運転される A P I 3 0 0 0 トリプル四重極機器(A B S c i e x)において行った。機器パラメータは、方法開発中に最適化されていた。用いられる M S / M S トランジションは、表 6 に示されるとおりであった。

## 【0 5 0 7】

## 【表 2 4】

表 6.

化合物	Q1, [M+H] <sup>+</sup> (35Cl <sub>2</sub> ) (Da)	Q3 [M+H-HCl] <sup>+</sup> (35Cl <sub>2</sub> ) (Da)
化合物 20	321.1	285.0
化合物 22	349.2	318.9

20

## 【0 5 0 8】

## 生物分析実験および判断基準の説明

化合物 2 0 についての校正範囲を、0 . 9 8 8 ~ 2 0 0 0 0 n g / m L の濃度をカバーするように設定した。2 組の校正試料を使用し、一方の組を試験試料の前に配置し、他方を試験試料の後に配置した。さらに、5 つのレベルの Q C 試料(各レベルの 2 つの試料)が、性能の指標としておよび実施判断のために実施に含まれていた。

30

## 【0 5 0 9】

校正および Q C 試料の判断基準を、以下のように適用した：

- ・個々の校正および Q C 試料の公称濃度に対する絶対% R E ( | % R E | ) は、2 0 % (または L L O Q で 2 5 % ) 以内であるべきであり；
- ・該当する濃度レベルの校正試料の少なくとも 1 つが上記の | % R E | 基準によって許容されたとき、校正レベルが有効であるとみなされ；
- ・該当する濃度レベルの Q C 試料の少なくとも 1 つが上記の | % R E | 基準によって許容されたとき、Q C レベルが有効であるとみなされる。

## 【0 5 1 0】

最低および最高許容校正濃度レベルを、定量下限 L L O Q および定量上限 H L O Q として採用した。

40

## 【0 5 1 1】

## 生物分析の結果

化合物 2 0 について、最高校正レベル( S T D L、2 0 0 0 0 n g / m L ) は、両方の校正試料が高すぎるバイアスを示したため、判断基準に合格しなかった(表 7 を参照)。化合物 2 0 の全ての他の校正レベル、S T D A ~ S T D K は許容され、S T D C および S T D G における単一の試料が高すぎるバイアスを示した。結果として、最低レベル( S T D A、0 . 9 8 8 n g / m L ) が L L O Q として採用され、2 番目に高いレベル( S T D K、8 0 0 0 n g / m L ) が H L O Q として採用された。Q C L L O Q 試料の結果の 1 つおよび Q C M e d 試料の結果の 1 つが、高すぎるバイアスを有してい

50



た。生物分析の実施における方法の性能全体が、化合物 20 について許容された。

【 0 5 1 2 】

用いられる較正および Q C 濃度レベルが、表 7 に示される。

【 0 5 1 3 】

【表 2 5 】

表7.

試料の表示	化合物20の 濃度 (ng/mL)
STD A	0.988
STD B	2.37
STD C	5.93
STD D	14.8
STD E	35.6
STD F	88.9
STD G	222
STD H	533
STD I	1333
STD J	3333
STD K	8000
STD L	20000
QCLLQ	2.37
QCLow	14.8
QCMed	88.9
QCHigh	1333
QCOC	8000

10

20

【 0 5 1 4 】

血漿および脳試料についての生物分析の結果が、表 8 および 9 に示される。

【 0 5 1 5 】

【表 2 6】

表 8.

群	IRN	化合物20の 濃度 (ng/mL)
A_0	2	0.00 <sup>a</sup>
A_0	4	2.16
A_0	6	0.00 <sup>a</sup>
A_0	8	0.00 <sup>a</sup>
A_0	10	0.00 <sup>a</sup>
B_0.25	12	2.66
B_0.25	14	17,900 <sup>b</sup>
B_0.25	16	12,000 <sup>b</sup>
C_0.5	18	11,500 <sup>b</sup>
C_0.5	20	10,500 <sup>b</sup>
C_0.5	22	11,100 <sup>b</sup>
D_1	24	6,890
D_1	26	7,130
D_1	28	7,470
E_2	30	4,150
E_2	32	4,180
E_2	34	4,440
F_8	36	99.3
F_8	38	22.5
F_8	40	21.9

10

20

(a) 「0.00」は、「定量下限未満」(LLOQ ; LLOQは、0.988 ng/mLであった)を表す。

(b) 値は、範囲 (0.988~8000 ng/mL)外であり；20000 ng/mL において2つのキャリブ  
レータ(calibrator)が拒絶されたが、14000 ng/mL の平均応答を示した。

【 0 5 1 6 】

【表 2 7】

表9.

群	IRN	ホモジネートの 濃度 (ng/mL)	脳重量 (g)	化合物20の 脳内濃度 (ng/g)
A_0	2	0.00 <sup>a</sup>	0.453	0.00 <sup>a</sup>
A_0	4	0.00 <sup>a</sup>	0.483	0.00 <sup>a</sup>
A_0	6	0.00 <sup>a</sup>	0.451	0.00 <sup>a</sup>
A_0	8	0.00 <sup>a</sup>	0.487	0.00 <sup>a</sup>
A_0	10	0.00 <sup>a</sup>	0.472	0.00 <sup>a</sup>
B_0.25	12	0.00 <sup>a</sup>	0.463	0.00 <sup>a</sup>
B_0.25	14	2300	0.445	20674
B_0.25	16	1250	0.460	10870
C_0.5	18	1400	0.482	11618
C_0.5	20	844	0.458	7371
C_0.5	22	1200	0.458	10480
D_1	24	888	0.474	7494
D_1	26	859	0.459	7486
D_1	28	789	0.461	6846
E_2	30	410	0.455	3604
E_2	32	385	0.461	3341
E_2	34	294	0.467	2518
F_8	36	7.53	0.478	63.0
F_8	38	1.83	0.489	15.0
F_8	40	1.53	0.476	12.9

30

40

(a) 「0.00」は、「定量下限未満」(LLOQ ; LLOQ は、0.988 ng/mL であった)を表す。

【 0 5 1 7 】

50

血漿試料において、以下の観察を行った：

・投与前試料において1つのわずかな応答があった（1つのA\_\_0試料；2.16 ng/mLで見られた）。この応答は、わずかな汚染またはアッセイへの干渉に起因していた可能性がある。LC-MS/MS方法の選択性は一般に高いが、血漿中の化合物20に対する選択性は試験しなかった。結論は、より入念な適格性評価方法またはさらには検証方法を行って初めて得ることができる。3回未満のLLOQで、この投与前応答は、ここで無視できるものとみなされる。

#### 【0518】

・時点B\_\_0.25でのほとんどの測定および時点C\_\_0.5での全ての測定の結果が、定量上限（ULOQ、8000 ng/mLにおける）を超える。より信頼できる結果を得るために、これらの試料は、分析前に希釈されているであろう。20000 ng/mLにおける最も高いキャリブレーション（calibrator）が実施に含まれるが、バイアスに関して不合格であったことが注目される。20000 ng/mLの平均逆算濃度は、14000 ng/mLであり、これは、そのレベルで-30%のバイアスを示す。上記のULOQ結果は、PK評価を裏付ける指針値としてこの実施例に含まれていた。しかしながら、B\_\_0.25およびC\_\_0.5時点からの結果は、慎重に扱われるべきである。

#### 【0519】

・時点B\_\_0.25（IRN 12）での第1の被験体からの結果は、この第1の投与後時点（IRN 14および16）で他の2匹の被験体で観察される比較的高い濃度と一致しないため、観察される2.66 ng/mLに近くなりそうにない。一時的に、この時点のPK評価を、両方の場合：（1）このBLOQ結果の3つの除外値（exclusion）の平均および（2）2つの除外値の平均について行った。

#### 【0520】

脳（ホモジネート）試料において、1つの結果が、予想と異なるようである：

・時点B\_\_0.25（IRN 12）での第1の被験体からの結果は、この第1の投与後時点（IRN 14および16）で他の2匹の被験体で観察される比較的高い濃度と一致しないため、LLOQ未満でありそうにない。これは、この被験体からの血漿（IRN 12）の調査結果に対応することに留意されたい。一時的に、この時点のPK評価を、両方の場合：（1）このBLOQ結果の3つの除外値の平均および（2）2つの除外値の平均について行った。

#### 【0521】

#### 薬物動態評価

薬物動態パラメータの評価を、各時点における平均濃度（n = 5 投与前、n = 3 投与後）からの計算によって行った。薬物動態の結果が、以下にまとめられている。

#### 【0522】

#### マウス血漿

薬物動態評価の結果が、表10～12および図7および8に示される。ULOQを超える結果または群B\_\_0.25中の動物IRN 12の結果の包含についての補正は行わなかった。

#### 【0523】

#### 【表28】

表 10.

群	時点 (h)	群平均濃度 (ng/mL)
A_0	0.00	0.432
B_0.25	0.25	9968 <sup>a</sup>
C_0.5	0.50	11033
D_1	1.00	7163
E_2	2.00	4257
F_8	8.00	47.9

(a) IRN 12 の結果:14950 ng/mL を除く。

10

20

30

40

50

## 【 0 5 2 4 】

表 1 1 および 1 2 は、化合物 2 0 の血漿薬物動態プロファイルを示す。

## 【 0 5 2 5 】

## 【表 2 9 】

表 11. (a)

パラメータ	値	単位
C <sub>max</sub>	11033	ng/mL
T <sub>max</sub>	0.50	時間 (h)
K <sub>elimination</sub>	0.725	1時間当たり (h <sup>-1</sup> )
半減期 (t <sub>1/2</sub> )	0.96	時間 (h)
AUC(0-8h)	27044	ng/mL・h
AUC(0-inf)	27055	ng/mL・h

(a) IRN12 の結果を除く。

10

## 【 0 5 2 6 】

## 【表 3 0 】

表12. (a)

パラメータ	値	単位
C <sub>max</sub>	14950	ng/mL
T <sub>max</sub>	0.25	時間 (h)
K <sub>elimination</sub>	0.730	1時間当たり (h <sup>-1</sup> )
半減期 (t <sub>1/2</sub> )	0.95	時間 (h)
AUC(0-8h)	28290	ng/mL・h
AUC(0-inf)	28301	ng/mL・h

(a) IRN12 の結果を含む。

20

## 【 0 5 2 7 】

## マウス脳組織

脳組織薬物動態評価の結果が、図 9 および 1 0 および表 1 3 ~ 1 5 に示される。群 B \_\_ 0 . 2 5 中の動物 I R N 1 2 の変わった結果の包含についての補正は行わなかった。

## 【 0 5 2 8 】

## 【表 3 1 】

表13.

群	時点 (h)	群平均濃度	
		ホモジネート (ng/mL)	組織 (ng/g)
A_0	0.00	0.00	0.00
B_0.25	0.25	1183	10515 <sup>a</sup>
C_0.5	0.50	1148	9823
D_1	1.00	845	7275
E_2	2.00	363	3154
F_8	8.00	3.63	30.0

(a) IRN 12 の結果: 15772 ng/g を除く。

30

40

## 【 0 5 2 9 】

表 1 4 および 1 5 は、化合物 2 0 の脳組織薬物動態プロファイルを示す。

## 【 0 5 3 0 】

## 【表 3 2】

表14. (a)

パラメータ	値	単位
$C_{max}$	10515	ng/mL
$T_{max}$	0.25	時間 (h)
$K_{elimination}$	0.769	1時間当たり ( $h^{-1}$ )
半減期 ( $t_{1/2}$ )	0.90	時間 (h)
AUC(0-8h)	22898	ng/mL · h
AUC(0-inf)	22908	ng/mL · h

(a) IRN 12 の結果を除く。

10

## 【 0 5 3 1】

## 【表 3 3】

表15. (a)

パラメータ	値	単位
$C_{max}$	15772	ng/mL
$T_{max}$	0.25	時間 (h)
$K_{elimination}$	0.789	1時間当たり ( $h^{-1}$ )
半減期 ( $t_{1/2}$ )	0.88	時間 (h)
AUC(0-8h)	24212	ng/mL · h
AUC(0-inf)	22908	ng/mL · h

(a) IRN 12 の結果を含む。

20

## 【 0 5 3 2】

実施例 4 . タウトランスジェニックマウスモデル (h T A U 4 4 1) の脳脊髄液 (C S F) および脳中のタウの総レベルおよび p - タウのレベルに対する本発明の化合物の影響

p - タウ蓄積に対する本発明の化合物の影響を評価するために、タウ遺伝子に対してヒト化した年齢を一致させた (例えば、5 月齢) トランスジェニックマウス (h T A U マウス) が、7 日間にわたる腹腔内投与 (N = 腕一本当たり 6) によって、低用量または高用量の本発明の化合物またはビヒクルで処理され得る。本発明の化合物の用量は、PK 結果に基づいて計算され得る。h T A U トランスジェニックマウス (C 5 7 B L / 6 バックグラウンド) は、脳特異的なマウス T h y - 1 プロモータの制御下で、ミスセンス突然変異 V 3 3 7 M および R 4 0 6 W を有する T A U 4 4 1 を過剰発現する。このヒト突然変異タウアイソフォームが、高いレベルおよびタウ病変で発現され、4 ヶ月の時点で開始する若年時に観察できる。脳病変の重症度は、加齢および行動の欠陥と相関する一方、運動障害は起こらない。全ての動物が殺処分され、C S F 中の総タウおよび p - タウレベルおよび脳抽出物中の H s p 7 0 レベルを確立するために、M S D マルチアレイ (m u l t i a r r a y) p - タウ (T h R<sup>21</sup> 1) 免疫吸着法 (M e s o S c a l e D i s c o v e r y, R o c k v i l l e, M D) を用いて、可溶性および不溶性タウおよび p - タウ脳 (海馬および大脳皮質) について定量化され得る。具体的には、動物は、ケタミン / キシラジン混合物で麻酔をかけられ (注記: イソフルランが、p - タウレベルに影響を与えることが公知である)、C S F とその後の血液の採取の前およびその間、温かいまま水平位置に保たれ得る。h T A U 4 4 1 において収集される C S F の体積は、いくつかの株 (s t r a i n) (2 ~ 1 5  $\mu$  L / マウス) と比較してわずか 2 ~ 6  $\mu$  L / マウスである。p - タウ (T h R<sup>21</sup> 1) および総タウレベルが、ホスホ - P H F - タウ p T h R<sup>21</sup> 1 (M S D d u p l e x k i t, M e s o S c a l e D i s c o v e r y, R o c k v i l l e, M D) を用いて評価され得る。

30

40

## 【 0 5 3 3】

本発明の化合物の投与が、ビヒクルを投与されたマウス中の p - タウレベルと比べた、本発明の化合物で処理されたマウス中の p - タウレベルの低下をもたらし得る。

## 【 0 5 3 4】

実施例 5 . h T A U 4 4 1 トランスジェニックマウスモデルにおける記憶および学習に対

50

する本発明の化合物の影響

実施例 3 に記載されている 5 月齢のトランスジェニック hTAU マウスは、12 週間にわたって毎日 (N = 腕一本あたり 15) 低用量または高用量の本発明の群の化合物またはピヒクルを腹腔内に投与され得る。マウスの対応する非処理群が、ベースラインとして分析される。行動試験、例えば、プローブ試験 (Probe Trial)、ノーズポーク好奇心および活動性試験 (Nose Poke Curiosity and Activity Test)、およびモーリスの水迷路タスク (Morris Water Maze task) が行われ得る。試験の完了後、CSF が、収集されてもよく、脳組織が、これらの動物から採取され得る。総タウレベルおよび p - タウレベルが、CSF および脳において評価され得る。さらに、タウ病変の免疫組織化学的測定が行われ得る。タウ沈着が、モノクローナル抗体 AT180 (Thermo Scientific Pierce Antibodies, Rockford, IL) および HT7 (Thermo Scientific Pierce Antibodies, Rockford, IL) を用いて測定され得る。タウを脱リン酸化し、記憶障害を食い止める PP2A ホスファターゼ活性化因子であるセレン酸ナトリウムが、TMHT タウモデルにおいて有効である (Corcoran et al., J. Clin. Neuroscience, 17: 1025 - 1033, 2010)。

10

【0535】

本発明の化合物による長期の治療が、モーリスの迷路 (Morris Maze) によって測定した際に記憶機能の全般的な改善と関連している場合、脳中の p - タウの低下したレベルが、観察され得る。

20

【0536】

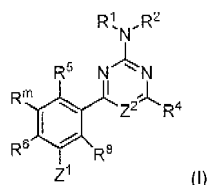
他の実施形態

本発明はまた、以下の付番された実施形態によって説明される。

【0537】

1. 式 (I) :

【化 120】



30

(式中、

Z<sup>1</sup> が、-OR<sup>7</sup>、-N(R<sup>10</sup>)R<sup>7</sup>、-SR<sup>7</sup>、または -C(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>)R<sup>7</sup> であり

;

Z<sup>2</sup> が、-N = または -C(R<sup>3</sup>) = であり ;

各 R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> が、独立して、H または任意選択的に置換される C<sub>1-3</sub> アルキルであり

;

R<sup>3</sup> が、H、ハロゲン、シアノ、任意選択的に置換される C<sub>1-6</sub> アルキル、任意選択的に置換される C<sub>1-3</sub> アルコキシ、または任意選択的に置換されるアミノであり、かつ R<sup>4</sup> が、ハロゲン、シアノ、任意選択的に置換される C<sub>1-6</sub> アルキル、任意選択的に置換される C<sub>1-3</sub> アルコキシ、任意選択的に置換されるアミノ、任意選択的に置換される C<sub>1-6</sub> チオアルコキシ、または任意選択的に置換される C<sub>6-10</sub> アリールであり、または R<sup>3</sup> および R<sup>4</sup> が、それぞれが結合される原子と一緒に、結合して、1 個の窒素、1 個の酸素、または 1 個の硫黄を任意選択的に含む任意選択的に置換される五員または六員環を形成し、ここで、窒素が、R<sup>9</sup> で任意選択的に置換され ;

40

各 R<sup>5</sup> および R<sup>6</sup> が、独立して、H、任意選択的に置換される C<sub>1-3</sub> アルキル、任意選択的に置換される C<sub>1-3</sub> アルコキシ、ハロゲン、または CN であり ;

R<sup>7</sup> が、任意選択的に置換される C<sub>1-3</sub> アルキル、任意選択的に置換される C<sub>1-3</sub> アル

50

クシクロアルキル、任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルクヘテロシクリル、または任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルカリールであり、かつ  $R^8$  が H であり；または  $R^7$  および  $R^8$  が、それぞれが結合される原子と一緒に、結合して、窒素、酸素、および硫黄から選択される 1 個または 2 個のヘテロ原子を任意選択的に含む任意選択的に置換される五員または六員環を形成し；

$R^9$  が、H、任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルキル、任意選択的に置換される  $C_{3-8}$  シクロアルキル、任意選択的に置換される  $C_{6-10}$  アリール、任意選択的に置換される  $C_{2-9}$  ヘテロアリール、任意選択的に置換される  $C_{2-9}$  ヘテロシクリル、任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルクシクロアルキル、任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルクヘテロシクリル、または任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルカリールであり；

10

$R^{10}$  が、H、任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルキル、任意選択的に置換される  $C_{3-8}$  シクロアルキル、任意選択的に置換される  $C_{6-10}$  アリール、任意選択的に置換される  $C_{2-9}$  ヘテロアリール、任意選択的に置換される  $C_{2-9}$  ヘテロシクリル、任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルクシクロアルキル、任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルクヘテロシクリル、または任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルカリールであり、かつ  $R^{11}$  が、H、任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルキルであり、または  $R^{10}$  および  $R^{11}$  が結合して、 $=O$  または  $=S$  を形成し；

$R^m$  が、H、ハロゲン、任意選択的に置換される  $C_{1-4}$  アルキル、または任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルコキシであり；

ここで、

20

$Z^2$  が  $CR^3$  であり、 $R^1$  および  $R^2$  のそれぞれが H であり、 $R^3$  が H であり、 $R^4$  が、メチルまたはクロロであり、かつ  $R^5$  および  $R^6$  のそれぞれがクロロである場合、

$Z^1$  がメトキシでなく；

$Z^2$  が N であり、 $R^5$  および  $R^6$  のそれぞれがクロロであり、 $R^3$  が H であり、 $R^4$  が置換  $C_{1-6}$  チオアルコキシである場合、

$Z^1$  が、シアノメトキシまたはアミノメトキシでなく；

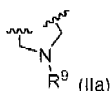
$Z^2$  が  $CR^3$  であり、 $R^5$  および  $R^6$  のそれぞれがクロロであり、 $R^3$  が H であり、かつ  $R^4$  がハロゲンである場合、

$Z^1$  が、2 - アミノ - 2 - オキシエトキシ、2 - (N, N - ジエチルアミノ) エトキシ、メトキシ、またはベンジルオキシでなく；

30

$R^5$  がクロロであり、 $R^6$  がブromoであり、 $Z^1$  が  $-OR^7$  であり、かつ  $R^3$  および  $R^4$  が結合して、式 (II a)：

【化 1 2 1】



で表される基を形成する場合、

$R^7$  が、メチル、エチル、n - プロピル、2 - (N - ピラゾリル) エチル、2 - (N - イミダゾリル) エチル、3 - ヒドロキシプロピル、シアノメチル、2 - クロロエチル、2 - ヒドロキシエチル、2 - オキシ - プロピル、2 - (N, N - ジメチルアミノ) エチル、ジフルオロメチル、または 2 - (t - ブチルアミノ) エチルでなく；

40

各  $R^5$  および  $R^6$  がブromoであり、 $Z^1$  が  $-OR^7$  であり、かつ  $R^3$  および  $R^4$  が結合して、式 (II a) で表される基を形成する場合、

$R^7$  がメチルでなく；

各  $R^5$  および  $R^6$  がクロロであり、 $Z^1$  が  $-OR^7$  であり、かつ  $R^3$  および  $R^4$  が結合して、式 (II a) で表される基を形成する場合、

$R^7$  が、メチル、2 - (N - イミダゾリル) エチル、メトキシメチル、2 - (N - ピラゾリル) エチル、2 - (3 - メチルピラゾール - 1 - イル) エチル、2 - ピリジル - メチル、1, 3 - ジメチル - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - イル - メチル、2 - ピリ

50

ミジニルメチル、イミダゾール - 2 - イル - メチル、5 - メチル - イソオキサゾール - 3 - イル - メチル、4 - メチル - イミダゾール - 5 - イル - メチル、または 3 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル - メチルでなく；

各  $R^5$  および  $R^6$  がクロロであり、 $Z^1$  が  $-OR^7$  であり、 $R^7$  および  $R^8$  が結合して、 $-CH_2-CH_2-$  を形成し、かつ  $R^3$  および  $R^4$  が結合して、式 (II a) で表される基を形成する場合、

$R^9$  が、エトキシカルボニル、シクロブチルアミノカルボニル、またはシクロブタジエニルアミノカルボニルでなく、

$R^5$  がメトキシであり、 $R^6$  がメチルであり、 $Z^1$  が  $-OR^7$  であり、かつ  $R^3$  および  $R^4$  が結合して、式 (II a) で表される基を形成する場合、

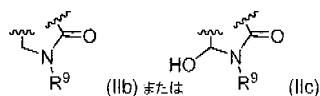
$R^7$  がメチルでなく；

$R^5$  がクロロであり、 $R^6$  がエチルであり、 $Z^1$  が  $-OR^7$  であり、かつ  $R^3$  および  $R^4$  が結合して、式 (II a) で表される基を形成する場合、

$R^7$  がメチルでなく；

各  $R^5$  および  $R^6$  がクロロであり、 $Z^1$  が  $-OR^7$  であり、かつ  $R^3$  および  $R^4$  が結合して、式 (II b) または (II c)

【化 1 2 2】

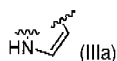


で表される基を形成する場合、

$R^7$  が、メチルまたは 2 - (N, N - ジエチルアミノ) エチルでなく；

$R^7$  がメチルであり、 $R^5$  がクロロであり、 $Z^1$  が  $-OR^7$  であり、かつ  $R^3$  および  $R^4$  が結合して、式 (III a)

【化 1 2 3】

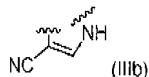


で表される基を形成する場合、

$R^6$  がブromoでなく；

$R^5$  がクロロであり、 $R^6$  がメトキシであり、 $Z^1$  が  $-OR^7$  であり、かつ  $R^3$  および  $R^4$  が結合して、式 (III b) :

【化 1 2 4】

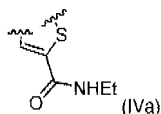


で表される基を形成する場合、

$R^1$  も  $R^2$  も 2 - (N, N - ジエチルアミノ) エチルでなく；

各  $R^5$  および  $R^6$  がクロロであり、 $Z^1$  が  $-OR^7$  であり、かつ  $R^3$  および  $R^4$  が結合して、式 (IV a) :

【化 1 2 5】



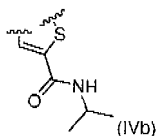
で表される基を形成する場合、

$R^7$  が、3 - (N - モルホリニル) プロピル、ベンジル、1 - エチル - ピロリジン - 3 - イル、1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル、2 - (1 - メチル - ピロリジン - 2 - イル) エチル、または 3 - (N, N - ジエチルアミノ) プロピルでなく；



各  $R^5$  および  $R^6$  がクロロであり、 $Z^1$  が  $-OR^7$  であり、かつ  $R^3$  および  $R^4$  が結合して、式 (IVb) :

【化 1 2 6】



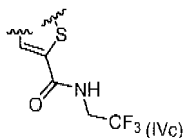
で表される基を形成する場合、

$R^7$  が、2 - メトキシエチルまたはベンジルでなく ;

10

各  $R^5$  および  $R^6$  がクロロであり、 $Z^1$  が  $-OR^7$  であり、かつ  $R^3$  および  $R^4$  が結合して、式 (IVc) :

【化 1 2 7】



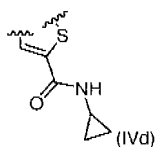
で表される基を形成する場合、

$R^7$  が、2 - (N, N - ジエチルアミノ) エチルまたは 3 - (N, N - ジメチルアミノ) プロピルでなく ;

20

各  $R^5$  および  $R^6$  がクロロであり、 $Z^1$  が  $-OR^7$  であり、かつ  $R^3$  および  $R^4$  が結合して、式 (IVd) :

【化 1 2 8】



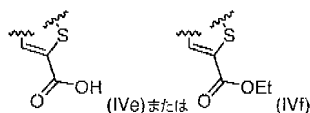
で表される基を形成する場合、

30

$R^7$  が、2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチルまたは 2 - ヒドロキシエチルでなく ;

各  $R^5$  および  $R^6$  がクロロであり、 $Z^1$  が  $-OR^7$  であり、かつ  $R^3$  および  $R^4$  が結合して、式 (IVe) または (IVf) :

【化 1 2 9】



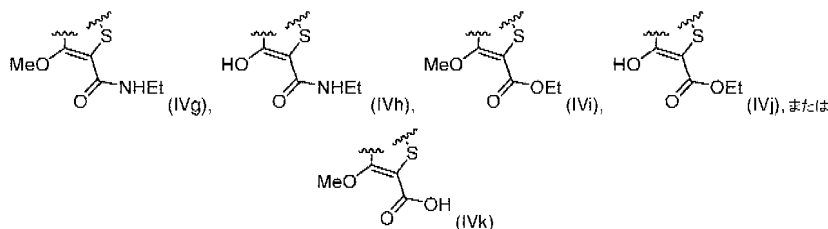
で表される基を形成する場合、

$R^7$  がベンジルでなく ;

40

$R^5$  がクロロであり、 $R^6$  がブromoであり、 $Z^1$  が  $-OR^7$  であり、かつ  $R^3$  および  $R^4$  が結合して、式 (IVg)、(IVh)、(IVi)、(IVj)、または (IVk) :

【化 1 3 0】



50

で表される基を形成する場合、

$R^7$ がメチルでなく；

$R^6$ がメチルである場合、

各  $R^1$  および  $R^2$  が H であり；および

$R^3$  が H であり、 $Z^1$  が  $-OR^7$  であり、かつ各  $R^5$  および  $R^6$  がクロロである場合、

$R^7$  がメチルでない）

で表される化合物、またはその薬学的に許容できる塩。

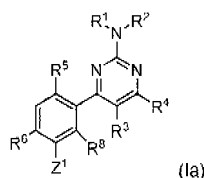
【0538】

2.  $R^m$  が H である、実施形態 1 の化合物。

【0539】

3. 式 (Ia)：

【化131】



(式中、

各  $R^1$  および  $R^2$  が、独立して、H または任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルキルであり

；

$R^3$  が、H、ハロゲン、シアノ、任意選択的に置換される  $C_{1-6}$  アルキル、任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルコキシ、または任意選択的に置換されるアミノであり、 $R^4$  が、ハロゲン、シアノ、任意選択的に置換される  $C_{1-6}$  アルキル、任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルコキシ、任意選択的に置換されるアミノ、任意選択的に置換される  $C_{1-6}$  チオアルキル、または任意選択的に置換される  $C_{6-10}$  アリールであり、または  $R^3$  および  $R^4$  が、それぞれが結合される原子と一緒に、結合して、1 個の窒素、1 個の酸素、または 1 個の硫黄を任意選択的に含む任意選択的に置換される五員または六員環を形成し、ここで、窒素が、 $R^9$  で任意選択的に置換され；

各  $R^5$  および  $R^6$  が、独立して、H、任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルキル、任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルコキシ、ハロゲン、または CN であり；

$R^7$  が、任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルキル、任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルキルシクロアルキル、任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルキルヘテロシクリル、または任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルカリールであり、かつ  $R^8$  が H であり；または  $R^7$  および  $R^8$  が、それぞれが結合される原子と一緒に、結合して、窒素、酸素、および硫黄から選択される 1 個または 2 個のヘテロ原子を任意選択的に含む任意選択的に置換される五員または六員環を形成し；

$R^9$  が、H、任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルキル、任意選択的に置換される  $C_{3-8}$  シクロアルキル、任意選択的に置換される  $C_{6-10}$  アリール、任意選択的に置換される  $C_{2-9}$  ヘテロアリール、任意選択的に置換される  $C_{2-9}$  ヘテロシクリル、任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルキルシクロアルキル、任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルキルヘテロシクリル、または任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルカリールであり；

$Z^1$  が、 $-OR^7$ 、 $-N(R^{10})R^7$ 、 $-SR^7$ 、または  $-C(R^{10})(R^{11})R^7$  であり

；

$R^{10}$  が、H、任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルキル、任意選択的に置換される  $C_{3-8}$  シクロアルキル、任意選択的に置換される  $C_{6-10}$  アリール、任意選択的に置換される  $C_{2-9}$  ヘテロアリール、任意選択的に置換される  $C_{2-9}$  ヘテロシクリル、任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルキルシクロアルキル、任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルキルヘテロシクリル、または任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルカリールであり、かつ  $R^{11}$  が、H、任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルキルであり、または  $R^{10}$  および  $R^{11}$  が結合して、 $=O$  または

10

20

30

40

50

= S を形成し；

ここで、

$R^1$  および  $R^2$  のそれぞれが H であり、 $R^3$  が H であり、 $R^4$  が、メチルまたはクロロであり、かつ  $R^5$  および  $R^6$  のそれぞれがクロロである場合、

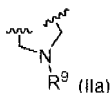
$Z^1$  がメトキシでなく；

$R^5$  および  $R^6$  のそれぞれがクロロであり、 $R^3$  が H であり、かつ  $R^4$  がハロゲンである場合、

$Z^1$  が、2 - アミノ - 2 - オキソエトキシ、2 - (N, N - ジエチルアミノ) エトキシ、メトキシ、またはベンジルオキシでなく；

$R^5$  がクロロであり、 $R^6$  がブromoであり、 $Z^1$  が  $-OR^7$  であり、かつ  $R^3$  および  $R^4$  が結合して、式 (II a)：

【化 1 3 2】



で表される基を形成する場合、

$R^7$  が、メチル、エチル、n - プロピル、2 - (N - ピラゾリル) エチル、2 - (N - イミダゾリル) エチル、3 - ヒドロキシプロピル、シアノメチル、2 - クロロエチル、2 - ヒドロキシエチル、2 - オキソ - プロピル、2 - (N, N - ジメチルアミノ) エチル、ジフルオロメチル、または 2 - (t - ブチルアミノ) エチルでなく；

各  $R^5$  および  $R^6$  がブromoであり、 $Z^1$  が  $-OR^7$  であり、かつ  $R^3$  および  $R^4$  が結合して、式 (II a) で表される基を形成する場合、

$R^7$  がメチルでなく；

各  $R^5$  および  $R^6$  がクロロであり、 $Z^1$  が  $-OR^7$  であり、かつ  $R^3$  および  $R^4$  が結合して、式 (II a) で表される基を形成する場合、

$R^7$  が、メチル、2 - (N - イミダゾリル) エチル、メトキシメチル、2 - (N - ピラゾリル) エチル、2 - (3 - メチルピラゾール - 1 - イル) エチル、2 - ピリジル - メチル、1, 3 - ジメチル - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - イル - メチル、2 - ピリミジニルメチル、イミダゾール - 2 - イル - メチル、5 - メチル - イソオキサゾール - 3 - イル - メチル、4 - メチル - イミダゾール - 5 - イル - メチル、または 3 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル - メチルでなく；

各  $R^5$  および  $R^6$  がクロロであり、 $Z^1$  が  $-OR^7$  であり、 $R^7$  および  $R^8$  が結合して、 $-CH_2 - CH_2 -$  を形成し、かつ  $R^3$  および  $R^4$  が結合して、式 (II a) で表される基を形成する場合、

$R^9$  が、エトキシカルボニル、シクロブチルアミノカルボニル、またはシクロブタジエニルアミノカルボニルでなく、

$R^5$  がメトキシであり、 $R^6$  がメチルであり、 $Z^1$  が  $-OR^7$  であり、かつ  $R^3$  および  $R^4$  が結合して、式 (II a) で表される基を形成する場合、

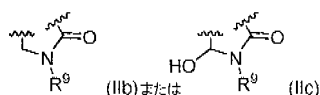
$R^7$  がメチルでなく；

$R^5$  がクロロであり、 $R^6$  がエチルであり、 $Z^1$  が  $-OR^7$  であり、かつ  $R^3$  および  $R^4$  が結合して、式 (II a) で表される基を形成する場合、

$R^7$  がメチルでなく；

各  $R^5$  および  $R^6$  がクロロであり、 $Z^1$  が  $-OR^7$  であり、かつ  $R^3$  および  $R^4$  が結合して、式 (II b) または (II c)

【化 1 3 3】



10

20

30

40

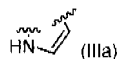
50

で表される基を形成する場合、

$R^7$ が、メチルまたは2-(N,N-ジエチルアミノ)エチルでなく；

$R^7$ がメチルであり、 $R^5$ がクロロであり、 $Z^1$ が $-OR^7$ であり、かつ $R^3$ および $R^4$ が結合して、式(IIIa)：

【化134】

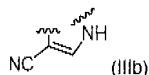


で表される基を形成する場合、

$R^6$ がブromoでなく；

$R^5$ がクロロであり、 $R^6$ がメトキシであり、 $Z^1$ が $-OR^7$ であり、かつ $R^3$ および $R^4$ が結合して、式(IIIb)：

【化135】

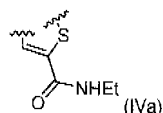


で表される基を形成する場合、

$R^1$ も $R^2$ も2-(N,N-ジエチルアミノ)エチルでなく；

各 $R^5$ および $R^6$ がクロロであり、 $Z^1$ が $-OR^7$ であり、かつ $R^3$ および $R^4$ が結合して、式(IVa)：

【化136】

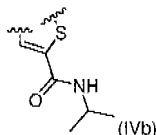


で表される基を形成する場合、

$R^7$ が、3-(N-モルホリニル)プロピル、ベンジル、1-エチル-ピロリジン-3-イル、1-メチル-ピペリジン-4-イル、2-(1-メチル-ピロリジン-2-イル)エチル、または3-(N,N-ジエチルアミノ)プロピルでなく；

各 $R^5$ および $R^6$ がクロロであり、 $Z^1$ が $-OR^7$ であり、かつ $R^3$ および $R^4$ が結合して、式(IVb)：

【化137】

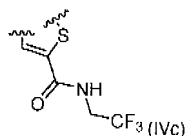


で表される基を形成する場合、

$R^7$ が、2-メトキシエチルまたはベンジルでなく；

各 $R^5$ および $R^6$ がクロロであり、 $Z^1$ が $-OR^7$ であり、かつ $R^3$ および $R^4$ が結合して、式(IVc)：

【化138】



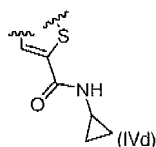
で表される基を形成する場合、

$R^7$ が、2-(N,N-ジエチルアミノ)エチルまたは3-(N,N-ジメチルアミノ)プロピルでなく；

各 $R^5$ および $R^6$ がクロロであり、 $Z^1$ が $-OR^7$ であり、かつ $R^3$ および $R^4$ が結合して、

式 (IVd) :

【化139】

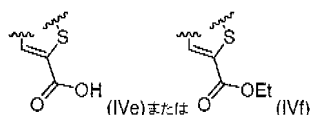


で表される基を形成する場合、

$R^7$  が、2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチルまたは 2 - ヒドロキシエチルでなく ;

各  $R^5$  および  $R^6$  がクロロであり、 $Z^1$  が -OR<sup>7</sup> であり、かつ  $R^3$  および  $R^4$  が結合して、  
式 (IVe) または (IVf) :

【化140】

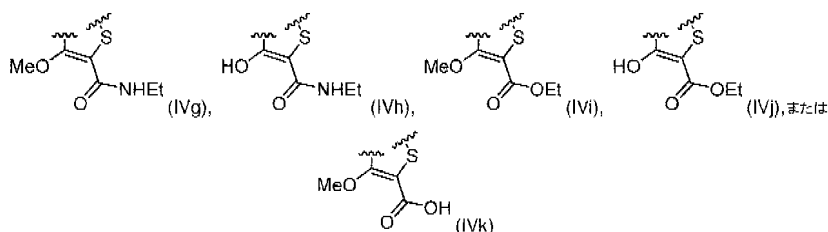


で表される基を形成する場合、

$R^7$  がベンジルでなく ;

$R^5$  がクロロであり、 $R^6$  がブromoであり、 $Z^1$  が -OR<sup>7</sup> であり、かつ  $R^3$  および  $R^4$  が結合して、式 (IVg)、(IVh)、(IVi)、(IVj)、または (IVk) :

【化141】



で表される基を形成する場合、

$R^7$  がメチルでなく ;

$R^6$  がメチルである場合、

各  $R^1$  および  $R^2$  が H であり ; および

$R^3$  が H であり、 $Z^1$  が -OR<sup>7</sup> であり、かつ各  $R^5$  および  $R^6$  がクロロである場合、

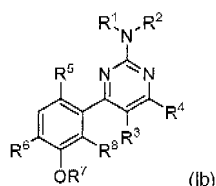
$R^7$  がメチルでない)

で表される化合物、またはその薬学的に許容できる塩。

【0540】

4. 式 (Ib) :

【化142】



(式中、

$R^1$  および  $R^2$  のそれぞれが、独立して、H または任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルキルであり ;

$R^3$  が、H、ハロゲン、シアノ、任意選択的に置換される  $C_{1-6}$  アルキル、任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルコキシ、または任意選択的に置換されるアミノであり、かつ  $R^4$  が、ハロゲン、シアノ、任意選択的に置換される  $C_{1-6}$  アルキル、任意選択的に置換され

10

20

30

40

50

る  $C_{1-3}$  アルコキシ、任意選択的に置換されるアミノ、任意選択的に置換される  $C_{1-6}$  チオアルコキシ、または任意選択的に置換される  $C_{6-10}$  アリールであり、または  $R^3$  および  $R^4$  が、それぞれが結合される原子と一緒に、結合して、1 個の窒素、1 個の硫黄、または 1 個の酸素を任意選択的に含む任意選択的に置換される五員または六員環を形成し、ここで、窒素が、 $R^9$  で任意選択的に置換され；

$R^5$  および  $R^6$  のそれぞれが、独立して、H、任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルキル、任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルコキシ、ハロゲン、または CN であり；

$R^7$  が、任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルキル、任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルキシクロアルキル、任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルクヘテロシクリル、または任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルカリールであり、かつ  $R^8$  が H であり；または  $R^7$  および  $R^8$  が、それぞれが結合される原子と一緒に、結合して、任意選択的に置換される五員または六員環を形成し；

10

$R^9$  が、H、任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルキル、任意選択的に置換される  $C_{3-8}$  シクロアルキル、任意選択的に置換される  $C_{6-10}$  アリール、任意選択的に置換される  $C_{2-9}$  ヘテロアリール、任意選択的に置換される  $C_{2-9}$  ヘテロシクリル、任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルキシクロアルキル、任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルクヘテロシクリル、または任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルカリールであり；

ここで、

$R^1$  および  $R^2$  のそれぞれが H であり、 $R^3$  が H であり、 $R^4$  が、メチルまたはクロロであり、かつ  $R^5$  および  $R^6$  のそれぞれがクロロである場合、

20

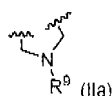
$R^7$  がメチルでなく；

$R^5$  および  $R^6$  のそれぞれがクロロであり、 $R^3$  が H であり、かつ  $R^4$  がハロゲンである場合、

$R^7$  が、2 - アミノ - 2 - オキソエチル、2 - (N, N - ジエチルアミノ) エチル、メチル、またはベンジルでなく；

$R^5$  がクロロであり、 $R^6$  がブromoであり、かつ  $R^3$  および  $R^4$  が結合して、式 (II a) :

【化 1 4 3】



30

で表される基を形成する場合、

$R^7$  が、メチル、エチル、n - プロピル、2 - (N - ピラゾリル) エチル、2 - (N - イミダゾリル) エチル、3 - ヒドロキシプロピル、シアノメチル、2 - クロロエチル、2 - ヒドロキシエチル、2 - オキソ - プロピル、2 - (N, N - ジメチルアミノ) - エチル、ジフルオロメチル、または 2 - (t - ブチルアミノ) エチルでなく；

各  $R^5$  および  $R^6$  がブromoであり、かつ  $R^3$  および  $R^4$  が結合して、式 (II a) で表される基を形成する場合、

$R^7$  がメチルでなく；

40

各  $R^5$  および  $R^6$  がクロロであり、 $R^8$  が H であり、かつ  $R^3$  および  $R^4$  が結合して、式 (II a) で表される基を形成する場合、

$R^7$  が、メチル、2 - (N - イミダゾリル) エチル、メトキシメチル、2 - (N - ピラゾリル) エチル、2 - (3 - メチルピラゾール - 1 - イル) エチル、2 - ピリジル - メチル、1, 3 - ジメチル - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - イル - メチル、2 - ピリミジニルメチル、イミダゾール - 2 - イル - メチル、5 - メチル - イソオキサゾール - 3 - イル - メチル、4 - メチル - イミダゾール - 5 - イル - メチル、または 3 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル - メチルでなく；

各  $R^5$  および  $R^6$  がクロロであり、 $R^7$  および  $R^8$  が結合して、 $-CH_2-CH_2-$  を形成し、かつ  $R^3$  および  $R^4$  が結合して、式 (II a) で表される基を形成する場合、

50

$R^9$ が、エトキシカルボニル、シクロブチルアミノカルボニル、またはシクロブタジエニルアミノカルボニルでなく；

$R^5$ がメトキシであり、 $R^6$ がメチルであり、かつ $R^3$ および $R^4$ が結合して、式(IIa)で表される基を形成する場合、

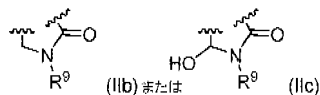
$R^7$ がメチルでなく；

$R^5$ がクロロであり、 $R^6$ がエチルであり、かつ $R^3$ および $R^4$ が結合して、式(IIa)で表される基を形成する場合、

$R^7$ がメチルでなく；

各 $R^5$ および $R^6$ がクロロであり、かつ $R^3$ および $R^4$ が結合して、式(IIb)または(IIc)

【化144】

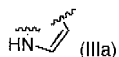


で表される基を形成する場合、

$R^7$ が、メチルまたは2-(N,N-ジエチルアミノ)エチルでなく；

$R^7$ がメチルであり、 $R^5$ がクロロであり、かつ $R^3$ および $R^4$ が結合して、式(IIIa)

【化145】

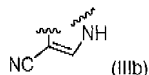


で表される基を形成する場合、

$R^6$ がブromoでなく；

$R^5$ がクロロであり、 $R^6$ がメトキシであり、かつ $R^3$ および $R^4$ が結合して、式(IIIb)：

【化146】

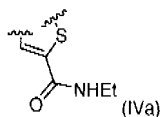


で表される基を形成する場合、

$R^1$ も $R^2$ も2-(N,N-ジエチルアミノ)エチルでなく；

各 $R^5$ および $R^6$ がクロロであり、かつ $R^3$ および $R^4$ が結合して、式(IVa)：

【化147】

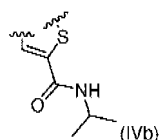


で表される基を形成する場合、

$R^7$ が、3-(N-モルホリニル)プロピル、ベンジル、1-エチル-ピロリジン-3-イル、1-メチル-ピペリジン-4-イル、2-(1-メチル-ピロリジン-2-イル)エチル、または3-(N,N-ジエチルアミノ)プロピルでなく；

各 $R^5$ および $R^6$ がクロロであり、かつ $R^3$ および $R^4$ が結合して、式(IVb)：

【化148】



で表される基を形成する場合、

10

20

30

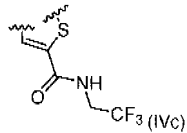
40

50

$R^7$ が、2 - メトキシエチルまたはベンジルでなく；

各  $R^5$ および $R^6$ がクロロであり、かつ $R^3$ および $R^4$ が結合して、式(IVc)：

【化149】

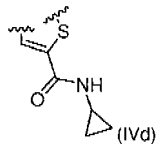


で表される基を形成する場合、

$R^7$ が、2 - (N, N - ジエチルアミノ)エチルまたは3 - (N, N - ジメチルアミノ)プロピルでなく；

各  $R^5$ および $R^6$ がクロロであり、かつ $R^3$ および $R^4$ が結合して、式(IVd)：

【化150】

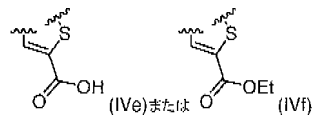


で表される基を形成する場合、

$R^7$ が、2 - (ピロリジン - 1 - イル)エチルまたは2 - ヒドロキシエチルでなく；

各  $R^5$ および $R^6$ がクロロであり、かつ $R^3$ および $R^4$ が結合して、式(IVe)または(IVf)：

【化151】

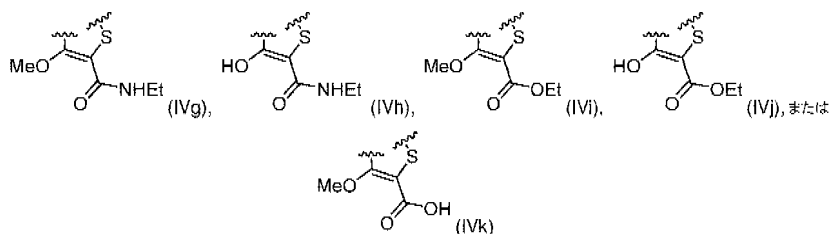


で表される基を形成する場合、

$R^7$ がベンジルでなく；

$R^5$ がクロロであり、 $R^6$ がブromoであり、かつ $R^3$ および $R^4$ が結合して、式(IVg)、(IVh)、(IVi)、(IVj)、または(IVk)：

【化152】



で表される基を形成する場合、

$R^7$ がメチルでなく；

$R^6$ がメチルである場合、

各  $R^1$ および $R^2$ がHであり；および

$R^3$ がHであり、かつ各  $R^5$ および $R^6$ がクロロである場合、

$R^7$ がメチルでない)

で表される化合物、またはその薬学的に許容できる塩。

【0541】

5.  $R^3$ が、H、ハロゲン、任意選択的に置換される $C_{1-3}$ アルキル、または任意選択的に置換される $C_{1-3}$ アルコキシであり、かつ $R^4$ が、ハロゲン、任意選択的に置換される $C_{1-3}$ アルキル、任意選択的に置換される $C_{1-3}$ アルコキシ、任意選択的に置換されるアミノ、任意選択的に置換される $C_{1-6}$ チオアルキル、または任意選択的に置換されるC

10

20

30

40

50



$6 \sim 10$  アリールであり、または  $R^3$  および  $R^4$  が、それぞれが結合される原子と一緒に、結合して、1 個の窒素、1 個の酸素、または 1 個の硫黄を任意選択的に含む任意選択的に置換される五員または六員環を形成し、ここで、窒素が、 $R^9$  で任意選択的に置換される、実施形態 1 ~ 4 のいずれか 1 つの化合物。

【0542】

6.  $R^3$  および  $R^4$  が、それぞれが結合される原子と一緒に、結合して、任意選択的に置換される五員環を形成する、実施形態 1 ~ 5 のいずれか 1 つの化合物。

【0543】

7.  $R^3$  および  $R^4$  が結合して、 $-CH_2CH_2CH_2-$  基を形成する、実施形態 1 ~ 5 のいずれか 1 つの化合物。

【0544】

8.  $R^3$  および  $R^4$  が、それぞれが結合される原子と一緒に、結合して、1 個の窒素を含む任意選択的に置換される五員環を形成する、実施形態 1 ~ 5 のいずれか 1 つの化合物。

【0545】

9.  $R^3$  および  $R^4$  が結合して、 $-N(R^9)-CH=CH-$  基を形成する、実施形態 8 の化合物。

【0546】

10.  $R^9$  が H である、実施形態 9 の化合物。

【0547】

11.  $R^3$  および  $R^4$  が、それぞれが結合される原子と一緒に、結合して、1 個の硫黄を含む任意選択的に置換される五員環を形成する、実施形態 1 ~ 5 のいずれか 1 つの化合物。

【0548】

12.  $R^3$  および  $R^4$  が結合して、 $-C(R^{13A})=C(R^{13B})-S-$  基を形成し、ここで、 $R^{13A}$  が H であり、かつ  $R^{13B}$  が、H または任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルキルである、実施形態 1 ~ 5 のいずれか 1 つの化合物。

【0549】

13.  $R^{13B}$  が、任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルキルである、実施形態 12 の化合物。

【0550】

14.  $R^{13B}$  が  $-C(O)-R^{13C}$  であり、ここで、 $R^{13C}$  が、任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルコキシまたは任意選択的に置換されるアミノである、実施形態 13 の化合物。

【0551】

15.  $R^3$  および  $R^4$  が結合して、 $-C(R^{13A})=C(R^{13B})-S-$  基を形成し、ここで、 $R^{13A}$  が H であり、 $R^{13B}$  が、H または  $-C(O)-R^{13C}$  であり、かつ  $R^{13C}$  が、任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルキル、任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルコキシ、任意選択的に置換されるアミノ、または任意選択的に置換される  $C_{2-9}$  ヘテロシクリルである、実施形態 1 ~ 5 のいずれか 1 つの化合物。

【0552】

16.  $R^4$  が  $C_{1-3}$  アルキルである、実施形態 1 ~ 5 のいずれか 1 つの化合物。

【0553】

17.  $R^4$  が、メチル、エチル、またはイソプロピルである、実施形態 16 の化合物。

【0554】

18.  $R^4$  が  $C_{1-3}$  アルコキシである、実施形態 1 ~ 5 のいずれか 1 つの化合物。

【0555】

19.  $R^4$  がメトキシである、実施形態 18 の化合物。

【0556】

20.  $R^4$  が、任意選択的に置換される  $C_{1-6}$  チオアルコキシである、実施形態 1 ~ 5 のいずれか 1 つの化合物。

【0557】

10

20

30

40

50

21.  $R^4$ が4 - アミノ - 4 - オキソブチルである、実施形態20の化合物。  
 【0558】  
 22.  $R^4$ が、任意選択的に置換されるアミノである、実施形態1～5のいずれか1つの化合物。  
 【0559】  
 23.  $R^4$ がメチルアミノである、実施形態22の化合物。  
 【0560】  
 24.  $R^4$ がハロゲンである、実施形態1～5のいずれか1つの化合物。  
 【0561】  
 25.  $R^4$ がクロロである、実施形態24の化合物。 10  
 【0562】  
 26.  $R^3$ が、水素または $C_{1-3}$ アルキルである、実施形態1～5および15～25のいずれか1つの化合物。  
 【0563】  
 27.  $R^3$ が、水素、メチル、またはエチルである、実施形態26の化合物。  
 【0564】  
 28.  $R^3$ および $R^4$ が結合して、 $-X^1-X^2-X^3-$ を形成し、ここで、  
 $X^1$ が、 $-S-$ 、 $-O-$ 、 $-(CR^{14}R^{15})-$ 、 $-C(R^{16})=$ 、 $-N(R^9)-$ 、 $-N=$ 、 $H$ 、または任意選択的に置換される $C_{1-3}$ アルキルであり；  
 $X^2$ が、存在しないか、または $-(CR^{17}R^{18})_n-$ 、 $-S-$ 、 $-O-$ 、 $-N=$ 、 $-N(R^9)-$ 、 $-C(R^{19})=$ 、 $=N-$ 、 $=C(R^{20})-$ 、または $=C(R^{21})-C(R^{22})=$ であり；  
 $X^3$ が、 $-(CR^{14}R^{15})-$ 、 $-S-$ 、 $-O-$ 、 $-N(R^9)-$ 、 $=N-$ 、 $=C(R^{23})-$ 、ハロゲン、任意選択的に置換される $C_{1-3}$ アルキル、任意選択的に置換される $C_{1-6}$ チオアルコキシ、任意選択的に置換される $C_{1-3}$ アルコキシ、または任意選択的に置換される $C_{6-10}$ アリールであり；  
 各 $R^{14}$ および $R^{15}$ が、独立して、 $H$ または任意選択的に置換される $C_{1-3}$ アルキルであり、または $R^{14}$ および $R^{15}$ が結合して、 $=O$ または $=S$ を形成し；  
 各 $R^{17}$ および $R^{18}$ が、独立して、 $H$ または任意選択的に置換される $C_{1-3}$ アルキルであり、または $R^{17}$ および $R^{18}$ が結合して、 $=O$ または $=S$ を形成し；  
 各 $R^{16}$ 、 $R^{19}$ 、 $R^{20}$ 、 $R^{21}$ 、 $R^{22}$ 、および $R^{23}$ が、独立して、 $H$ 、または任意選択的に置換される $C_{1-3}$ アルキルであり；  
 $n$ が、1または2であり；  
 ここで、 $X^2$ が存在しない場合、  
 原子 $-X^1-X^2-X^3-$ の鎖が、1個以下のヘテロ原子を含み、ヘテロ原子は、窒素、酸素、および硫黄からなる群から選択される、実施形態1～5のいずれか1つの化合物。  
 【0565】  
 29.  $X^1$ が、 $-(CR^{14}R^{15})-$ 、 $-C(R^{16})=$ 、 $-N(R^9)-$ 、 $-N=$ 、または任意選択的に置換される $C_{1-3}$ アルキルである、実施形態28の化合物。  
 【0566】 40  
 30.  $X^1$ が $-(CR^{14}R^{15})-$ である、実施形態29の化合物。  
 【0567】  
 31. 各 $R^{14}$ および $R^{15}$ が $H$ である、実施形態30の化合物。  
 【0568】  
 32.  $X^1$ が $-C(R^{16})=$ である、実施形態29の化合物。  
 【0569】  
 33.  $R^{16}$ が $H$ である、実施形態32の化合物。  
 【0570】  
 34.  $X^1$ が $-N(R^9)-$ である、実施形態29の化合物。  
 【0571】 50

35.  $R^9$ が、Hまたは任意選択的に置換される $C_{1-3}$ アルキルである、実施形態34の化合物。

【0572】

36.  $R^9$ が、水素、メチル、またはエチルである、実施形態35の化合物。

【0573】

37.  $X^1$ が $-N=$ である、実施形態29の化合物。

【0574】

38.  $X^1$ が、任意選択的に置換される $C_{1-3}$ アルキルである、実施形態29の化合物。

【0575】

39.  $X^2$ が、存在しないか、または $-(CH_2)_n-$ 、 $-N(R^9)-$ 、 $-C(H)=$ 、 $=C(R^{20})-$ 、または $=C(H)-C(H)=$ である、実施形態28~37のいずれか1つの化合物。

【0576】

40.  $X^2$ が $-C(H)=$ である、実施形態39の化合物。

【0577】

41.  $X^2$ が $-N(R^9)-$ である、実施形態39の化合物。

【0578】

42.  $R^9$ がHである、実施形態41の化合物。

【0579】

43.  $R^9$ が、任意選択的に置換される $C_{1-3}$ アルキルである、実施形態41の化合物。

【0580】

44.  $R^9$ が $-C(O)-N(H)-Et$ である、実施形態43の化合物。

【0581】

45.  $X^2$ が $=C(R^{20})-$ である、実施形態39の化合物。

【0582】

46.  $R^{20}$ が、任意選択的に置換される $C_{1-3}$ アルキルである、実施形態45の化合物。

【0583】

47.  $X^2$ が存在しない、実施形態39の化合物。

【0584】

48.  $X^3$ が、 $-CH_2-$ 、 $-S-$ 、 $=C(H)-$ 、 $-N(R^9)-$ 、ハロゲン、任意選択的に置換される $C_{1-3}$ アルキル、任意選択的に置換される $C_{1-3}$ アルコキシ、任意選択的に置換される $C_{1-6}$ チオアルコキシ、任意選択的に置換される $C_{6-10}$ アリールである、実施形態28~37および39~47のいずれか1つの化合物。

【0585】

49.  $X^3$ が $-CH_2-$ である、実施形態48の化合物。

【0586】

50.  $X^3$ が $-S-$ である、実施形態48の化合物。

【0587】

51.  $X^3$ が $=C(H)-$ である、実施形態48の化合物。

【0588】

52.  $X^3$ が $-N(R^9)-$ である、実施形態48の化合物。

【0589】

53.  $X^3$ が、ハロゲン、任意選択的に置換される $C_{1-3}$ アルキル、任意選択的に置換される $C_{1-3}$ アルコキシ、任意選択的に置換される $C_{1-6}$ チオアルコキシ、または任意選択的に置換される $C_{6-10}$ アリールである、実施形態48の化合物。

【0590】

54. 各 $R^5$ および $R^6$ が、独立して、ハロまたは任意選択的に置換される $C_{1-3}$ アルキ

10

20

30

40

50

ルである、実施形態 1 ~ 5 3 のいずれか 1 つの化合物。

【 0 5 9 1 】

5 5 . 各  $R^5$  および  $R^6$  がハロである、実施形態 5 4 の化合物。

【 0 5 9 2 】

5 6 . 各  $R^5$  および  $R^6$  がクロロである、実施形態 5 5 の化合物。

【 0 5 9 3 】

5 7 .  $R^7$  および  $R^8$  が、それぞれが結合される原子と一緒に、結合して、窒素、酸素、および硫黄から選択される 1 個または 2 個のヘテロ原子を任意選択的に含む任意選択的に置換される五員または六員環を形成する、実施形態 1 ~ 5 6 のいずれか 1 つの化合物。

【 0 5 9 4 】

5 8 .  $R^7$  および  $R^8$  が、それぞれが結合される原子と一緒に、結合して、窒素、酸素、および硫黄から選択される 1 個または 2 個のヘテロ原子を任意選択的に含む任意選択的に置換される五員または六員飽和環を形成する、実施形態 1 ~ 5 6 のいずれか 1 つの化合物。

【 0 5 9 5 】

5 9 .  $R^7$  および  $R^8$  が、それぞれが結合される原子と一緒に、結合して、窒素および酸素から選択される 1 個または 2 個のヘテロ原子を任意選択的に含む任意選択的に置換される五員または六員環を形成する、実施形態 1 ~ 5 6 のいずれか 1 つの化合物。

【 0 5 9 6 】

6 0 .  $R^7$  および  $R^8$  が、それぞれが結合される原子と一緒に、結合して、任意選択的に置換される五員環を形成する、実施形態 1 ~ 5 6 のいずれか 1 つの化合物。

【 0 5 9 7 】

6 1 .  $R^7$  および  $R^8$  が、それぞれが結合される原子と一緒に、結合して、任意選択的に置換される飽和五員環を形成する、実施形態 1 ~ 5 6 のいずれか 1 つの化合物。

【 0 5 9 8 】

6 2 .  $R^7$  および  $R^8$  が結合して、 $-CH_2CH_2-$  基を形成する、実施形態 1 ~ 5 6 のいずれか 1 つの化合物。

【 0 5 9 9 】

6 3 .  $R^7$  が、任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルキルである、実施形態 1 ~ 5 6 のいずれか 1 つの化合物。

【 0 6 0 0 】

6 4 .  $R^7$  がメチルである、実施形態 6 3 の化合物。

【 0 6 0 1 】

6 5 .  $R^7$  が  $-(CH_2)_k-N(R^{24})R^{25}$  であり、 $k$  が、2 または 3 であり、各  $R^{24}$  および  $R^{25}$  が、独立して、H または任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルキルである、実施形態 6 3 の化合物。

【 0 6 0 2 】

6 6 .  $k$  が 2 である、実施形態 6 5 の化合物。

【 0 6 0 3 】

6 7 . 各  $R^{24}$  および  $R^{25}$  が、独立して、任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルキルである、実施形態 6 5 または 6 6 の化合物。

【 0 6 0 4 】

6 8 . 各  $R^{24}$  および  $R^{25}$  がメチルである、実施形態 6 5 ~ 6 7 のいずれか 1 つの化合物。

【 0 6 0 5 】

6 9 .  $R^7$  および  $R^8$  が、基  $-Y^1-Y^2-$  を形成し、ここで：

$Y^1$  が、 $-(CR^{26}R^{27})_m-$  または任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルキル、任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルクヘテロシクリル、任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルクシクロアルキル、または任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルカリールであり；

$Y^2$  が、 $-(CR^{26}R^{27})-$  または H であり；ここで、

10

20

30

40

50

各  $R^{26}$  および  $R^{27}$  が、独立して、H または任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルキルであり；および

m が、1 または 2 である、実施形態 1 ~ 56 のいずれか 1 つの化合物。

【0606】

70.  $Z^1$  および  $R^8$  が結合して、 $-Z^3-Y^1-Y^2-$  を形成し、ここで、  
 $Z^3$  が、 $-O-$ 、 $-N(R^{10})-$ 、 $-N=$ 、 $-S-$ 、または  $-(CR^{14}R^{15})-$  であり

；  
 $Y^1$  が、 $-O-$ 、 $-N(R^{10})-$ 、 $-S-$ 、 $-(CR^{26}R^{27})_m-$ 、 $-C(R^{20})=$ 、 $=C(R^{20})-$ 、 $=C(R^{21})-C(R^{22})=$ 、任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルキル、任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルクヘテロシクリル、任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルクシクロアルキル、または任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルカリールであり；

$Y^2$  が、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^{10})-$ 、 $-(CR^{26}R^{27})-$ 、 $=C(R^{20})-$ 、 $=N-$ 、または H であり；

ここで、

各  $R^{20}$ 、 $R^{21}$ 、および  $R^{22}$  が、独立して、H または任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルキルであり；

各  $R^{26}$  および  $R^{27}$  が、独立して、H または任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルキルであり、または  $R^{26}$  および  $R^{27}$  が結合して、 $=O$  または  $=S$  を形成し；

m が、1 または 2 であり；

ここで、 $Y^2$  が H である場合、

原子  $-Z^3-Y^1-Y^2-$  の鎖が、2 個以下のヘテロ原子を含み、ヘテロ原子は、窒素、酸素、および硫黄から選択される、実施形態 1 ~ 5 のいずれか 1 つの化合物。

【0607】

71.  $Z^3$  が  $-O-$  である、実施形態 70 の化合物。

【0608】

72.  $Y^1$  が、 $-(CR^{26}R^{27})_m-$  または任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルキル、任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルクヘテロシクリル、任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルクシクロアルキル、または任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルカリールである、実施形態 69 または 71 の化合物。

【0609】

73.  $Y^1$  が、 $-(CR^{26}R^{27})_m-$  または任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルキルである、実施形態 69 ~ 72 のいずれか 1 つの化合物。

【0610】

74.  $Y^2$  が、 $-(CR^{26}R^{27})-$  または H である、実施形態 69 ~ 73 のいずれか 1 つの化合物。

【0611】

75.  $Y^2$  が  $-(CR^{26}R^{27})-$  である、実施形態 69 ~ 74 のいずれか 1 つの化合物。

【0612】

76.  $R^{26}$  が H である、実施形態 69 ~ 75 のいずれか 1 つの化合物。

【0613】

77.  $R^{27}$  が H である、実施形態 69 ~ 76 のいずれか 1 つの化合物。

【0614】

78. m が 1 である、実施形態 69 ~ 77 のいずれか 1 つの化合物。

【0615】

79.  $Y^1$  が、任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルキルである、実施形態 69 ~ 78 のいずれか 1 つの化合物。

【0616】

80.  $Y^1$  がメチルである、実施形態 79 の化合物。

【0617】

10

20

30

40

50

81.  $Y^1$ が、 $-(CH_2)_k-N(R^{24})R^{25}$ であり、ここで、 $k$ が、2または3であり、各  $R^{24}$ および  $R^{25}$ が、独立して、Hまたは任意選択的に置換される  $C_{1-3}$ アルキルである、実施形態80の化合物。

【0618】

82.  $k$ が2である、実施形態81の化合物。

【0619】

83. 各  $R^{24}$ および  $R^{25}$ が、独立して、任意選択的に置換される  $C_{1-3}$ アルキルである、実施形態81または82の化合物。

【0620】

84. 各  $R^{24}$ および  $R^{25}$ がメチルである、実施形態81～83のいずれか1つの化合物 10

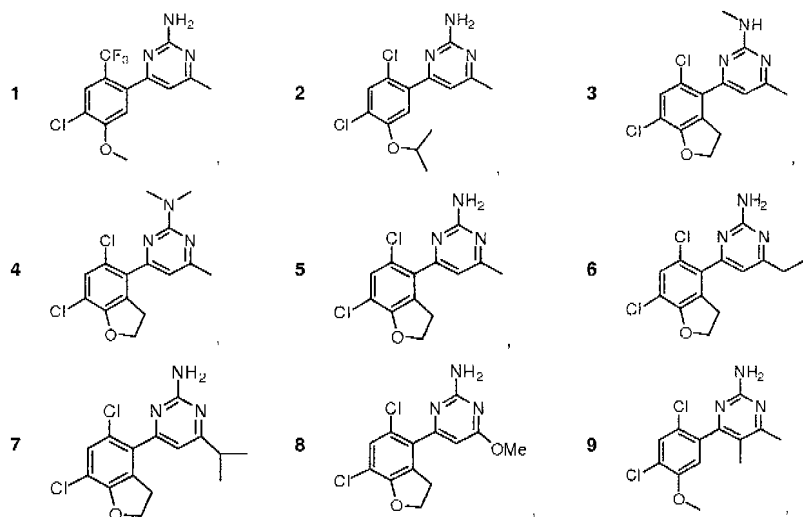
【0621】

85. 各  $R^1$ および  $R^2$ がHである、実施形態1～84のいずれか1つの化合物。

【0622】

86. 化合物：

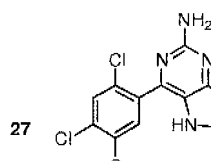
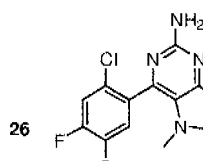
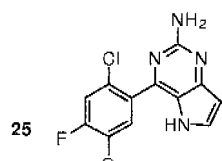
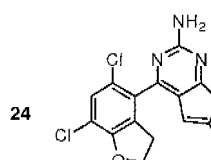
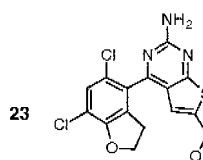
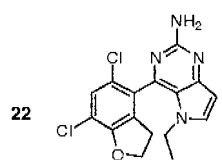
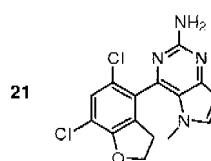
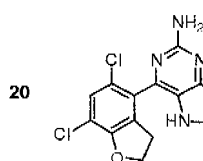
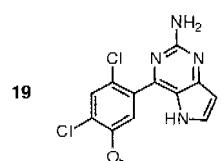
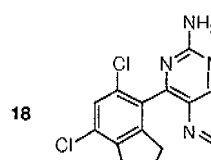
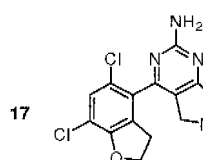
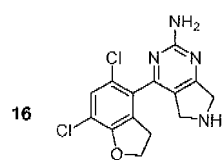
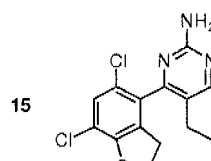
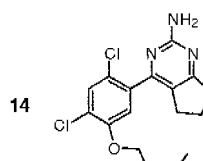
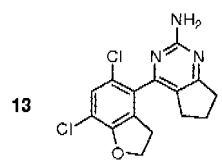
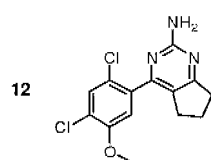
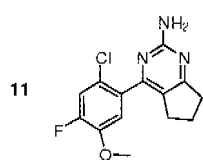
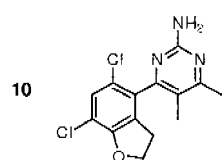
【化153】



20

30

## 【化 1 5 4】

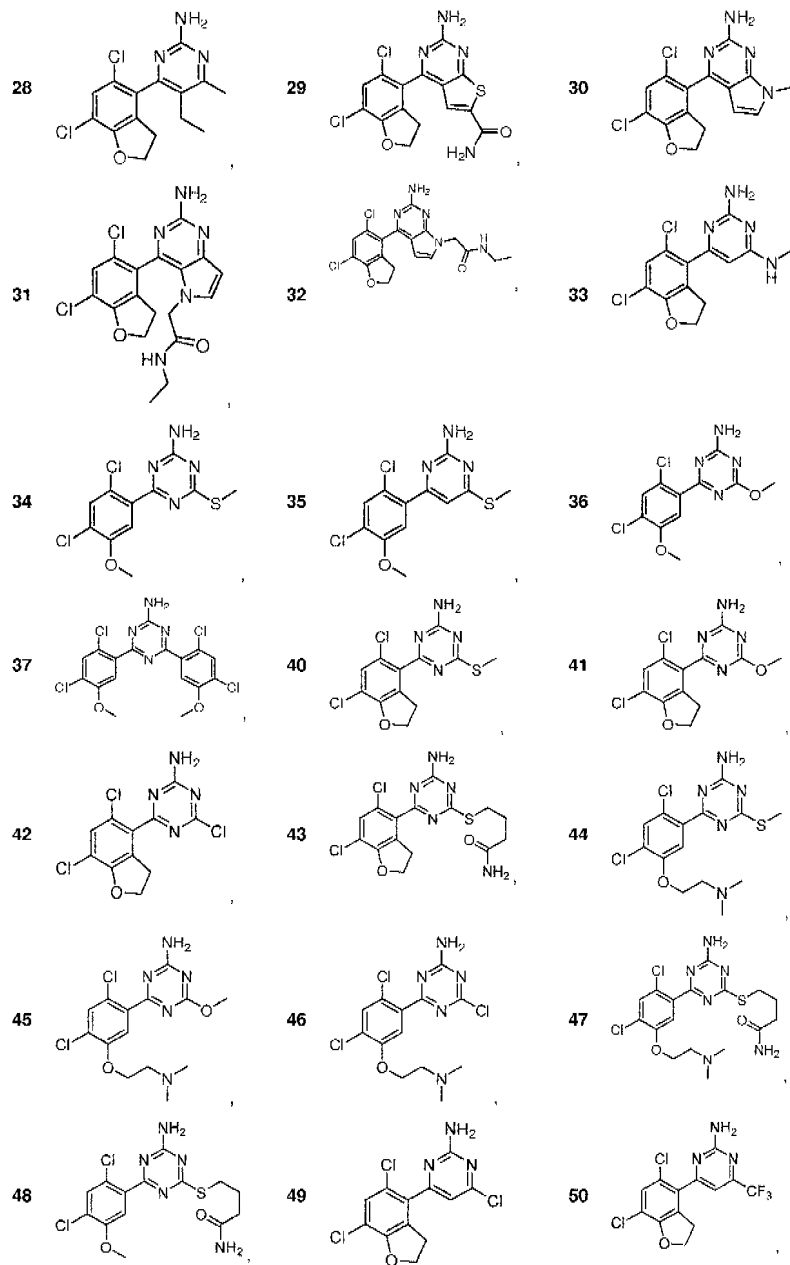


10

20

30

## 【化 1 5 5】



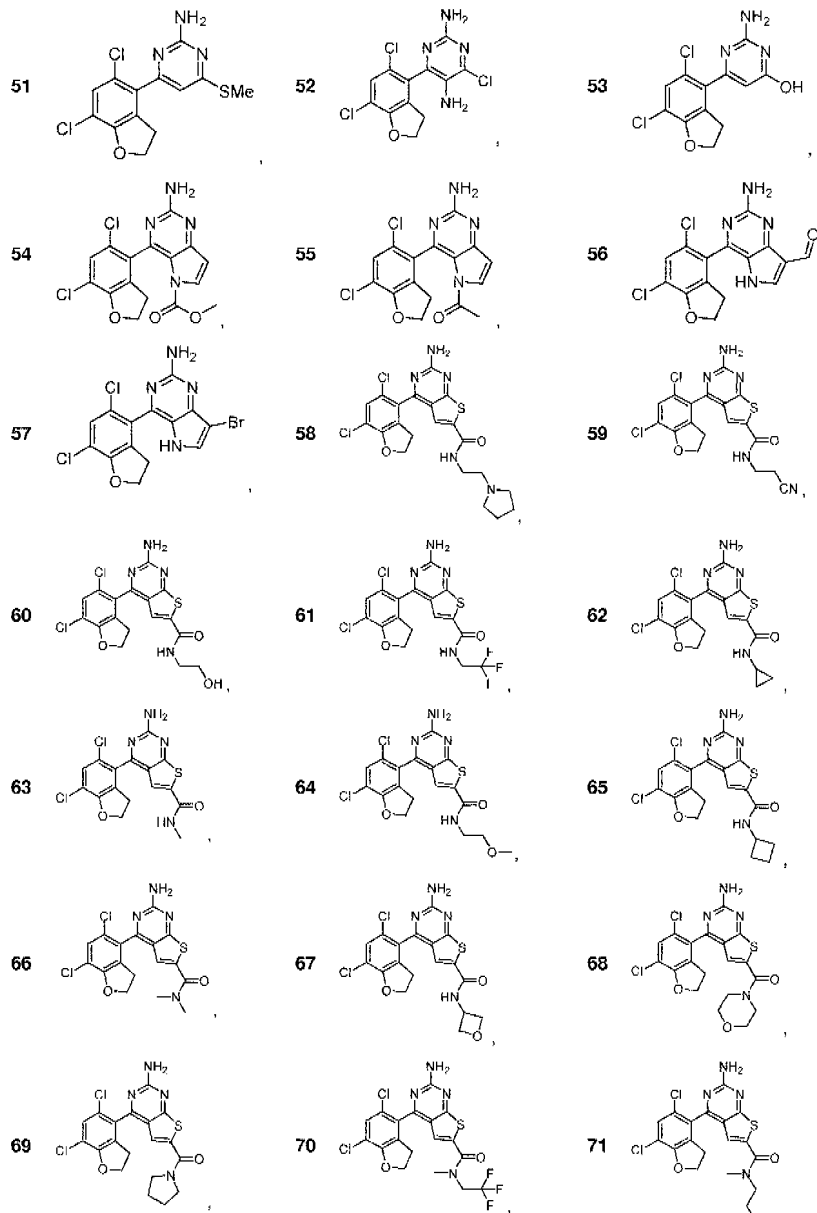
10

20

30



## 【化 1 5 6】

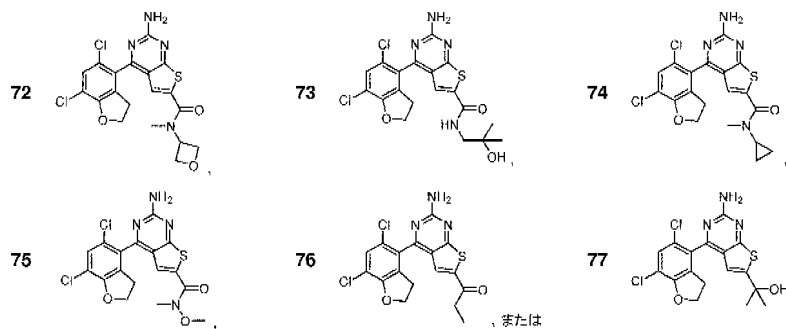


10

20

30

## 【化 1 5 7】



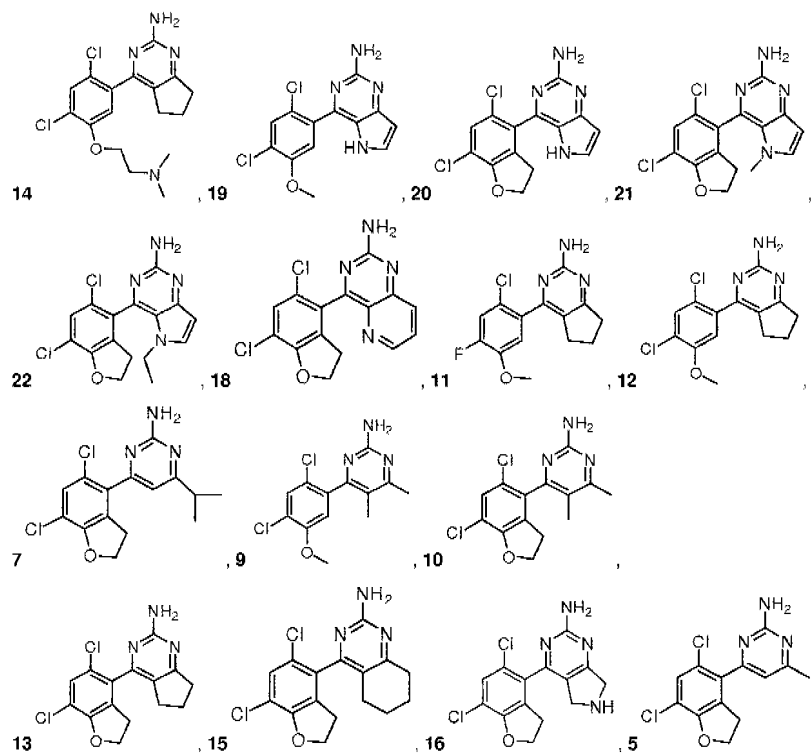
40

、またはその薬学的に許容できる塩。

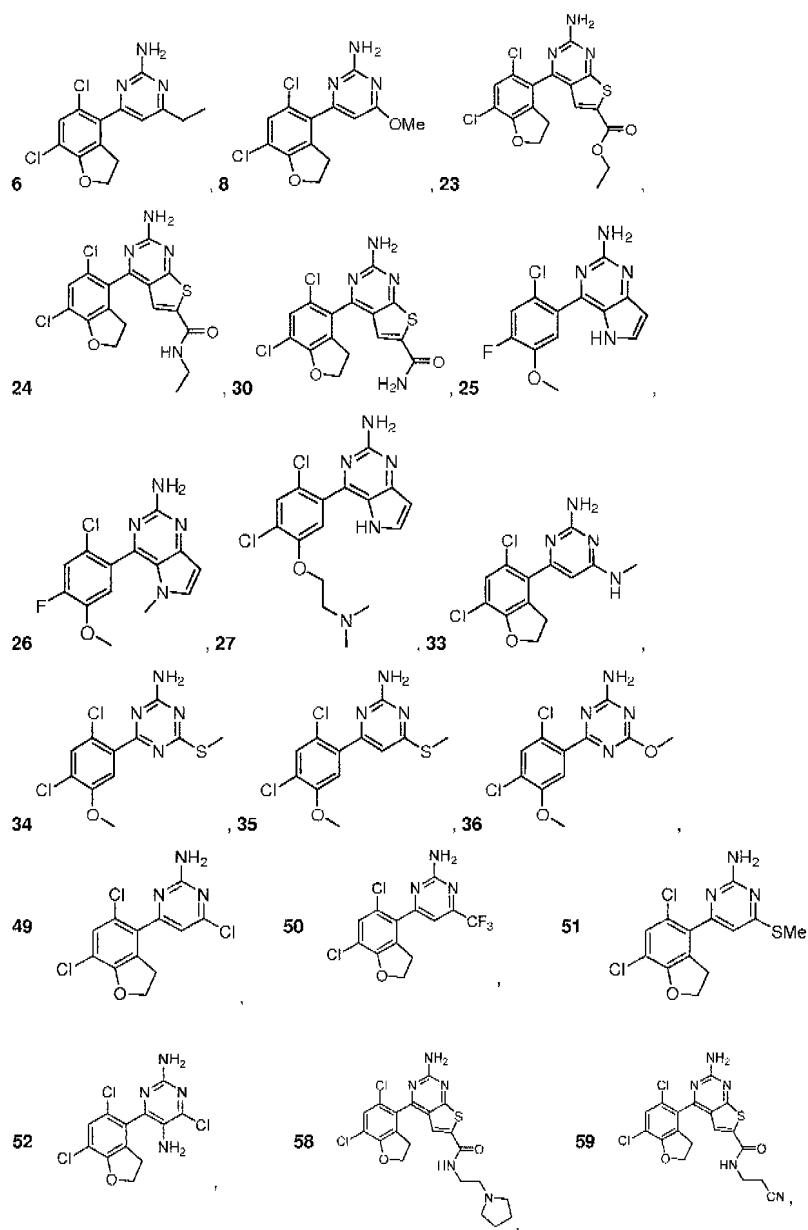
## 【 0 6 2 3】

8 7 . 式 :

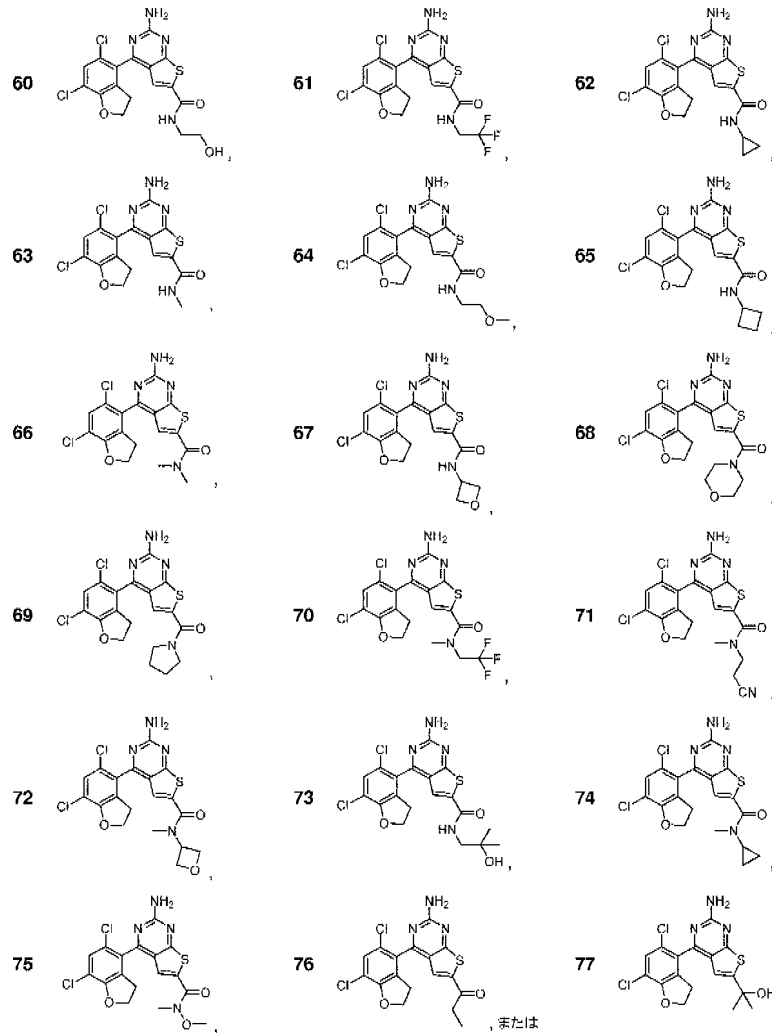
## 【化 1 5 8】



## 【化 1 5 9】



## 【化 1 6 0】



10

20

で表される、実施形態 8 4 の化合物、またはその薬学的に許容できる塩。

30

## 【 0 6 2 4】

8 8 . 実施形態 1 ~ 8 7 のいずれか 1 つの化合物、またはその薬学的に許容できる塩と、薬学的に許容できる担体または賦形剤のうちの 1 つまたは複数とを含む医薬組成物。

## 【 0 6 2 5】

8 9 . 経口で、舌下に、口腔に、経皮的に、皮内に、筋肉内に、非経口的に、静脈内に、動脈内に、頭蓋内に、皮下に、眼窩内に、心室内に、髄腔内に、腹腔内に、鼻腔内に、吸入によって、および局所的に投与するために製剤化される、実施形態 8 8 の医薬組成物。

## 【 0 6 2 6】

9 0 . 経口投与用に製剤化される、実施形態 8 9 の医薬組成物。

40

## 【 0 6 2 7】

9 1 . 熱ショックタンパク質 9 0 ( H s p 9 0 ) の作用によって引き起こされる哺乳動物の疾患を治療する方法であって、有効量の、実施形態 1 ~ 8 7 のいずれか 1 つの化合物もしくはその薬学的に許容できる塩または実施形態 8 8 の医薬組成物を哺乳動物に投与する工程を含む方法。

## 【 0 6 2 8】

9 2 . 疾患が神経変性疾患である、実施形態 9 1 の方法。

## 【 0 6 2 9】

9 3 . 神経変性疾患がタウオパチーである、実施形態 9 2 の方法。

## 【 0 6 3 0】

50

94．神経変性疾患が、アルツハイマー病、ハンチントン病、進行性核上まひ、パーキンソン病、ピック病、大脳皮質基底核変性症、慢性外傷性脳症、外傷性脳損傷、または前頭側頭認知症である、実施形態92または93の方法。

【0631】

95．神経変性疾患がアルツハイマー病である、実施形態94の方法。

【0632】

96．疾患が増殖性疾患である、実施形態91の方法。

【0633】

97．増殖性疾患が癌である、実施形態96の方法。

【0634】

98．癌が、急性骨髄性白血病、消化管間質腫瘍、胃癌、神経膠腫、神経芽細胞腫、膠芽細胞腫、肺癌、リンパ腫、黒色腫、骨髄腫、非小細胞肺癌、腎臓癌、小細胞肺癌、急性慢性骨髄性白血病、白血病、リンパ増殖性疾患、転移性黒色腫、再発性多発性骨髄腫、難治性多発性骨髄腫、骨髄増殖性疾患、脾臓癌、小腸癌、または固形腫瘍である、実施形態97の方法。

【0635】

99．哺乳動物の感染症を治療する方法であって、有効量の、実施形態1～87のいずれか1つの化合物またはその薬学的に許容できる塩もしくは実施形態88の医薬組成物を哺乳動物に投与する工程を含む方法。

【0636】

100．感染症がウイルス感染症である、実施形態99の方法。

【0637】

101．ウイルス感染症が、ヘルペスウイルス科(Herpesviridae)、ポリオマウイルス科(Polyomaviridae)、ポックスウイルス科(Poxviridae)、レオウイルス科(Reoviridae)、ビルナウイルス科(Birnaviridae)、ピコルナウイルス科(Picornaviridae)、フラビウイルス科(Flaviviridae)、アレナウイルス科(Arenaviridae)、ヘペウイルス科(Hepeviridae)、ラブドウイルス科(Rhabdoviridae)、パラミクソウイルス科(Paramyxoviridae)、ブニヤウイルス科(Bunyaviridae)、オルトミクソウイルス科(Orthomyxoviridae)、フィロウイルス科(Filoviridae)、レトロウイルス科(Retroviridae)、およびヘパドナウイルス科(Hepadnaviridae)からなる群から選択される科のウイルスによる感染症である、実施形態100の方法。

【0638】

102．ヘルペスウイルス科(Herpesviridae)のウイルスが、単純ヘルペスウイルス1型、単純ヘルペスウイルス2型、ヘルペスヘルペスウイルス5型、カポジ肉腫関連ヘルペスウイルス、水痘帯状疱疹ウイルス、またはエプスタイン・バーウイルスである、実施形態101の方法。

【0639】

103．ポリオマウイルス科(Polyomaviridae)のウイルスが、SV40である、実施形態101の方法。

【0640】

104．ポックスウイルス科(Poxviridae)のウイルスが、ワクシニアウイルスである、実施形態101の方法。

【0641】

105．レオウイルス科(Reoviridae)のウイルスが、ロタウイルスである、実施形態101の方法。

【0642】

106．ビルナウイルス科(Birnaviridae)のウイルスが、伝染性ファブ

10

20

30

40

50

リキウス囊病ウイルスである、実施形態 101 の方法。

【0643】

107. ピコルナウイルス科 (Picornaviridae) のウイルスが、ポリオウイルス、ライノウイルス、またはコクサッキーウイルスである、実施形態 101 の方法。

【0644】

108. フラビウイルス科 (Flaviviridae) のウイルスが、C 型肝炎ウイルスまたはデングウイルスである、実施形態 101 の方法。

【0645】

109. アレナウイルス科 (Arenaviridae) のウイルスが、リンパ球性脈絡髄膜炎ウイルスである、実施形態 101 の方法。

10

【0646】

110. ヘペウイルス科 (Hepadnaviridae) のウイルスが、E 型肝炎ウイルスである、実施形態 101 の方法。

【0647】

111. ラブドウイルス科 (Rhabdoviridae) のウイルスが、水疱性口内炎ウイルスである、実施形態 101 の方法。

【0648】

112. パラミクソウイルス科 (Paramyxoviridae) のウイルスが、ヒトパラインフルエンザウイルス 2 型、ヒトパラインフルエンザウイルス 3 型、SV5、SV41、麻疹ウイルス、またはセンダイウイルスである、実施形態 101 の方法。

20

【0649】

113. ブニヤウイルス科 (Bunyaviridae) のウイルスが、ラクロスウイルスである、実施形態 101 の方法。

【0650】

114. オルトミクソウイルス科 (Orthomyxoviridae) のウイルスが、A 型インフルエンザウイルスである、実施形態 101 の方法。

【0651】

115. フィロウイルス科 (Filoviridae) のウイルスが、エボラウイルスである、実施形態 101 の方法。

30

【0652】

116. レトロウイルス科 (Retroviridae) のウイルスが、HTLV1 または HIV1 である、実施形態 101 の方法。

【0653】

117. ヘパドナウイルス科 (Hepadnaviridae) のウイルスが、B 型肝炎ウイルスである、実施形態 101 の方法。

【0654】

118. 感染症が真菌感染症である、実施形態 99 の方法。

【0655】

119. 真菌感染症が、カンジダ・アルビカンス (Candida albicans) 感染症、アスペルギルス・フミガーツス (Aspergillus fumigatus) 感染症、またはニューモシスチス・イロベチイ (Pneumocystis jirovecii) 感染症である、実施形態 118 の方法。

40

【0656】

120. 感染症が細菌感染症である、実施形態 99 の方法。

【0657】

121. 細菌感染症が、抗酸菌感染症または炭疽菌感染症である、実施形態 120 の方法。

【0658】

122. 細菌感染症が、細菌性肺炎である、実施形態 120 の方法。

50

## 【 0 6 5 9 】

1 2 3 . 疾患が、炎症性または自己免疫疾患である、実施形態 9 1 の方法。

## 【 0 6 6 0 】

1 2 4 . 炎症性または自己免疫疾患が、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、または喘息である、実施形態 1 2 3 の方法。

## 【 0 6 6 1 】

1 2 5 . 疾患が心血管疾患である、実施形態 9 1 の方法。

## 【 0 6 6 2 】

1 2 6 . 心血管疾患が、アテローム性動脈硬化症または心筋症である、実施形態 1 2 5 の方法。

## 【 0 6 6 3 】

1 2 7 . 疾患がアレルギーである、実施形態 9 1 の方法。

## 【 0 6 6 4 】

1 2 8 . 化合物が、経口で、舌下に、口腔に、経皮的に、皮内に、筋肉内に、非経口的に、静脈内に、動脈内に、頭蓋内に、皮下に、眼窩内に、心室内に、髄腔内に、腹腔内に、鼻腔内に、吸入によって、および局所的に投与される、実施形態 9 1 ~ 1 2 7 のいずれか 1 つの方法。

## 【 0 6 6 5 】

1 2 9 . 化合物が、経口で投与される、実施形態 1 2 8 の方法。

## 【 0 6 6 6 】

1 3 0 . 哺乳動物がヒトである、実施形態 9 1 ~ 1 2 9 のいずれか 1 つの方法。

## 【 0 6 6 7 】

1 3 1 . 化合物が、経口で、舌下に、口腔に、経皮的に、皮内に、筋肉内に、非経口的に、静脈内に、動脈内に、頭蓋内に、皮下に、眼窩内に、心室内に、髄腔内に、腹腔内に、鼻腔内に、吸入によって、および局所的に投与される、実施形態 9 1 ~ 1 3 0 のいずれか 1 つの方法。

## 【 0 6 6 8 】

1 3 2 . 化合物が、経口で投与される、実施形態 1 3 1 の方法。

## 【 0 6 6 9 】

1 3 3 . 哺乳動物がヒトである、実施形態 9 1 ~ 1 3 2 のいずれか 1 つの方法。

## 【 0 6 7 0 】

1 3 4 . 熱ショックタンパク質 9 0 ( H s p 9 0 ) の作用によって引き起こされる哺乳動物の疾患を治療するのに使用するための化合物であって、実施形態 1 ~ 8 7 のいずれか 1 つの化合物、またはその薬学的に許容できる塩。

## 【 0 6 7 1 】

1 3 5 . 疾患が神経変性疾患である、実施形態 1 3 4 の化合物。

## 【 0 6 7 2 】

1 3 6 . 神経変性疾患がタウオパチーである、実施形態 1 3 5 の化合物。

## 【 0 6 7 3 】

1 3 7 . 神経変性疾患が、アルツハイマー病、ハンチントン病、進行性核上まひ、パーキンソン病、ピック病、大脳皮質基底核変性症、慢性外傷性脳症、外傷性脳損傷、または前頭側頭認知症である、実施形態 1 3 4 または 1 3 5 の化合物。

## 【 0 6 7 4 】

1 3 8 . 神経変性疾患がアルツハイマー病である、実施形態 1 3 7 の化合物。

## 【 0 6 7 5 】

1 3 9 . 疾患が増殖性疾患である、実施形態 1 3 4 の化合物。

## 【 0 6 7 6 】

1 4 0 . 増殖性疾患が癌である、実施形態 1 3 9 の化合物。

## 【 0 6 7 7 】

1 4 1 . 癌が、急性骨髄性白血病、消化管間質腫瘍、胃癌、膠芽細胞腫、肺癌、リンパ

10

20

30

40

50

腫、黒色腫、骨髄腫、非小細胞肺癌、腎臓癌、小細胞肺癌、急性期慢性骨髄性白血病、白血病、リンパ増殖性疾患、転移性黒色腫、再発性多発性骨髄腫、難治性多発性骨髄腫、骨髄増殖性疾患、脾臓癌、小腸癌、または固形腫瘍である、実施形態 140 の化合物。

【0678】

142. 疾患が感染症である、実施形態 134 の化合物。

【0679】

143. 感染症がウイルス感染症である、実施形態 142 の化合物。

【0680】

144. ウイルス感染症が、ヘルペスウイルス科 (Herpesviridae)、ポリオマウイルス科 (Polyomaviridae)、ポックスウイルス科 (Poxviridae)、レオウイルス科 (Reoviridae)、ビルナウイルス科 (Birnaviridae)、ピコルナウイルス科 (Picornaviridae)、フラビウイルス科 (Flaviviridae)、アレナウイルス科 (Arenaviridae)、ヘペウイルス科 (Hepeviridae)、ラブドウイルス科 (Rhabdoviridae)、パラミクソウイルス科 (Paramyxoviridae)、ブニヤウイルス科 (Bunyaviridae)、オルトミクソウイルス科 (Orthomyxoviridae)、フィロウイルス科 (Filoviridae)、レトロウイルス科 (Retroviridae)、およびヘパドナウイルス科 (Hepadnaviridae) からなる群から選択される科のウイルスによる感染症である、実施形態 143 の化合物。

10

20

【0681】

145. ヘルペスウイルス科 (Herpesviridae) のウイルスが、単純ヘルペスウイルス 1 型、単純ヘルペスウイルス 2 型、ヘルペスヘルペスウイルス 5 型、カポジ肉腫関連ヘルペスウイルス、水痘帯状疱疹ウイルス、またはエプスタイン・バーウイルスである、実施形態 144 の化合物。

【0682】

146. ポリオマウイルス科 (Polyomaviridae) のウイルスが、SV40 である、実施形態 144 の化合物。

【0683】

147. ポックスウイルス科 (Poxviridae) のウイルスが、ワクシニアウイルスである、実施形態 144 の化合物。

30

【0684】

148. レオウイルス科 (Reoviridae) のウイルスが、ロタウイルスである、実施形態 144 の化合物。

【0685】

149. ビルナウイルス科 (Birnaviridae) のウイルスが、伝染性ファブリキウス嚢病ウイルスである、実施形態 144 の化合物。

【0686】

150. ピコルナウイルス科 (Picornaviridae) のウイルスが、ポリオウイルス、ライノウイルス、またはコクサッキーウイルスである、実施形態 144 の化合物。

40

【0687】

141. フラビウイルス科 (Flaviviridae) のウイルスが、C 型肝炎ウイルスまたはデングウイルスである、実施形態 144 の化合物。

【0688】

152. アレナウイルス科 (Arenaviridae) のウイルスが、リンパ球性脈絡髄膜炎ウイルスである、実施形態 144 の化合物。

【0689】

153. ヘペウイルス科 (Hepeviridae) のウイルスが、E 型肝炎ウイルスである、実施形態 144 の化合物。

50



## 【0690】

154. ラブドウイルス科 (Rhabdoviridae) のウイルスが、水疱性口内炎ウイルスである、実施形態144の化合物。

## 【0691】

155. パラミクソウイルス科 (Paramoxymiridae) のウイルスが、ヒトパラインフルエンザウイルス2型、ヒトパラインフルエンザウイルス3型、SV5、SV41、麻疹ウイルス、またはセンダイウイルスである、実施形態144の化合物。

## 【0692】

156. ブニヤウイルス科 (Bunyaviridae) のウイルスが、ラクロスウイルスである、実施形態144の化合物。

10

## 【0693】

157. オルトミクソウイルス科 (Orthomoxymiridae) のウイルスが、A型インフルエンザウイルスである、実施形態144の化合物。

## 【0694】

158. フィロウイルス科 (Filoviridae) のウイルスが、エボラウイルスである、実施形態144の化合物。

## 【0695】

159. レトロウイルス科 (Retroviridae) のウイルスが、HTLV1またはHIV1である、実施形態144の化合物。

## 【0696】

20

160. ヘパドナウイルス科 (Hepadnaviridae) のウイルスが、B型肝炎ウイルスである、実施形態144の化合物。

## 【0697】

161. 感染症が真菌感染症である、実施形態134の化合物。

## 【0698】

162. 真菌感染症が、カンジダ・アルビカンス (Candida albicans) 感染症、アスペルギルス・フミガーツス (Aspergillus fumigatus) 感染症、またはニューモシスチス・イロベチイ (Pneumocystis jirovecii) 感染症である、実施形態161の化合物。

## 【0699】

30

163. 感染症が細菌感染症である、実施形態134の化合物。

## 【0700】

165. 細菌感染症が、抗酸菌感染症または炭疽菌感染症である、実施形態163の化合物。

## 【0701】

166. 細菌感染症が細菌性肺炎である、実施形態163の化合物。

## 【0702】

167. 疾患が、炎症性または自己免疫疾患である、実施形態134の化合物。

## 【0703】

168. 炎症性または自己免疫疾患が、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、または喘息である、実施形態167の化合物。

40

## 【0704】

169. 疾患が心血管疾患である、実施形態134の化合物。

## 【0705】

170. 心血管疾患が、アテローム性動脈硬化症または心筋症である、実施形態169の化合物。

## 【0706】

171. 疾患がアレルギーである、実施形態170の化合物。

## 【0707】

172. 熱ショックタンパク質90 (Hsp90) の作用によって引き起こされる哺乳

50

動物の疾患を治療するための薬剤の製造における化合物の使用であって、化合物が、実施形態 1 ~ 87 のいずれか 1 つの化合物またはその薬学的に許容できる塩である、使用。

【0708】

173. 熱ショックタンパク質 90 (Hsp90) の作用によって引き起こされる哺乳動物の疾患を治療するための化合物の使用であって、化合物が、実施形態 1 ~ 87 のいずれか 1 つの化合物またはその薬学的に許容できる塩である、使用。

【0709】

174. 疾患が神経変性疾患である、実施形態 172 または 173 の使用。

【0710】

175. 神経変性疾患がタウオパチーである、実施形態 174 の使用。

10

【0711】

176. 神経変性疾患が、アルツハイマー病、ハンチントン病、進行性核上まひ、パーキンソン病、ピック病、大脳皮質基底核変性症、慢性外傷性脳症、外傷性脳損傷、または前頭側頭認知症である、実施形態 174 または 175 の使用。

【0712】

177. 神経変性疾患がアルツハイマー病である、実施形態 176 の使用。

【0713】

178. 疾患が増殖性疾患である、実施形態 172 または 173 の使用。

【0714】

179. 増殖性疾患が癌である、実施形態 178 の使用。

20

【0715】

180. 癌が、急性骨髄性白血病、消化管間質腫瘍、胃癌、膠芽細胞腫、肺癌、リンパ腫、黒色腫、骨髄腫、非小細胞肺癌、腎臓癌、小細胞肺癌、急性期慢性骨髄性白血病、白血病、リンパ増殖性疾患、転移性黒色腫、再発性多発性骨髄腫、難治性多発性骨髄腫、骨髄増殖性疾患、脾臓癌、小腸癌、または固形腫瘍である、実施形態 179 の使用。

【0716】

181. 感染症を治療するための、または感染症を治療するための薬剤の製造における化合物の使用であって、化合物が、実施形態 1 ~ 87 のいずれか 1 つの化合物である、使用。

【0717】

182. 感染症がウイルス感染症である、実施形態 181 の使用。

30

【0718】

183. ウイルス感染症が、ヘルペスウイルス科 (Herpesviridae)、ポリオマウイルス科 (Polyomaviridae)、ポックスウイルス科 (Poxviridae)、レオウイルス科 (Reoviridae)、ビルナウイルス科 (Birnaviridae)、ピコルナウイルス科 (Picornaviridae)、フラビウイルス科 (Flaviviridae)、アレナウイルス科 (Arenaviridae)、ヘペウイルス科 (Hepeviridae)、ラブドウイルス科 (Rhabdoviridae)、パラミクソウイルス科 (Paramyxoviridae)、ブニヤウイルス科 (Bunyaviridae)、オルトミクソウイルス科 (Orthomyxoviridae)、フィロウイルス科 (Filoviridae)、レトロウイルス科 (Retroviridae)、およびヘパドナウイルス科 (Hepadnaviridae) からなる群から選択される科のウイルスによる感染症である、実施形態 182 の使用。

40

【0719】

184. ヘルペスウイルス科 (Herpesviridae) のウイルスが、単純ヘルペスウイルス 1 型、単純ヘルペスウイルス 2 型、ヘルペスヘルペスウイルス 5 型、カポジ肉腫関連ヘルペスウイルス、水痘帯状疱疹ウイルス、またはエプスタイン・バーウイルスである、実施形態 183 の使用。

【0720】

50

185. ポリオーマウイルス科 (Polymaviridae) のウイルスが、SV40 である、実施形態 183 の使用。

【0721】

186. ポックスウイルス科 (Poxviridae) のウイルスが、ワクシニアウイルスである、実施形態 183 の使用。

【0722】

187. レオウイルス科 (Reoviridae) のウイルスが、ロタウイルスである、実施形態 183 の使用。

【0723】

188. ビルナウイルス科 (Birnaviridae) のウイルスが、伝染性ファブリキウス嚢病ウイルスである、実施形態 183 の使用。

10

【0724】

189. ピコルナウイルス科 (Picornaviridae) のウイルスが、ポリオウイルス、ライノウイルス、またはコクサッキーウイルスである、実施形態 183 の使用。

【0725】

190. フラビウイルス科 (Flaviviridae) のウイルスが、C 型肝炎ウイルスまたはデングウイルスである、実施形態 183 の使用。

【0726】

191. アレナウイルス科 (Arenaviridae) のウイルスが、リンパ球性脈絡髄膜炎ウイルスである、実施形態 183 の使用。

20

【0727】

192. ヘペウイルス科 (Hepadnaviridae) のウイルスが、E 型肝炎ウイルスである、実施形態 183 の使用。

【0728】

193. ラブドウイルス科 (Rhabdoviridae) のウイルスが、水疱性口内炎ウイルスである、実施形態 183 の使用。

【0729】

194. パラミクソウイルス科 (Paramyxoviridae) のウイルスが、ヒトパラインフルエンザウイルス 2 型、ヒトパラインフルエンザウイルス 3 型、SV5、SV41、麻疹ウイルス、またはセンダイウイルスである、実施形態 183 の使用。

30

【0730】

195. ブニヤウイルス科 (Bunyaviridae) のウイルスが、ラクロスウイルスである、実施形態 183 の使用。

【0731】

196. オルトミクソウイルス科 (Orthomyxoviridae) のウイルスが、A 型インフルエンザウイルスである、実施形態 183 の使用。

【0732】

197. フィロウイルス科 (Filoviridae) のウイルスが、エボラウイルスである、実施形態 183 の使用。

40

【0733】

198. レトロウイルス科 (Retroviridae) のウイルスが、HTLV1 または HIV1 である、実施形態 183 の使用。

【0734】

199. ヘパドナウイルス科 (Hepadnaviridae) のウイルスが、B 型肝炎ウイルスである、実施形態 183 の使用。

【0735】

200. 感染症が真菌感染症である、実施形態 172 または 173 の使用。

【0736】

201. 真菌感染症が、カンジダ・アルビカンズ (Candida albicans)

50

）感染症、アスペルギルス・フミガーツス（*Aspergillus fumigatus*）感染症、またはニューモシスチス・イロベチイ（*Pneumocystis jirovecii*）感染症である、実施形態 200 の使用。

【0737】

202．感染症が細菌感染症である、実施形態 172 または 173 の使用。

【0738】

203．細菌感染症が、抗酸菌感染症または炭疽菌感染症である、実施形態 202 の使用。

【0739】

204．細菌感染症が細菌性肺炎である、実施形態 203 の使用。

10

【0740】

205．疾患が、炎症性または自己免疫疾患である、実施形態 172 または 173 の使用。

【0741】

206．炎症性または自己免疫疾患が、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、または喘息である、実施形態 205 の使用。

【0742】

207．疾患が心血管疾患である、実施形態 172 または 173 の使用。

【0743】

208．心血管疾患が、アテローム性動脈硬化症心筋症である、実施形態 207 の使用。

20

【0744】

209．疾患がアレルギーである、実施形態 172 または 173 の使用。

【0745】

210．化合物が、経口、舌下、口腔、経皮、皮内、筋肉内、非経口、静脈内、動脈内、頭蓋内、皮下、眼窩内、心室内、髄腔内、腹腔内、鼻腔内、吸入による、および局所からなる群から選択される経路による投与用に製剤化される、実施形態 134 ~ 171 のいずれか 1 つの化合物または実施形態 172 ~ 209 のいずれか 1 つの使用。

【0746】

211．化合物が、経口投与用に製剤化される、実施形態 128 の化合物または使用。

30

【0747】

212．Hsp90 を阻害する方法であって、細胞を、実施形態 1 ~ 87 のいずれか 1 つの化合物またはその薬学的に許容できる塩と接触させる工程を含む方法。

【0748】

213．細胞がインピトロである、実施形態 212 の方法。

【0749】

214．Hsp90 を阻害するのに使用するための化合物であって、実施形態 1 ~ 87 のいずれか 1 つの化合物である化合物、またはその薬学的に許容できる塩。

【0750】

215．Hsp90 を阻害するための化合物の使用であって、化合物が、実施形態 1 ~ 87 のいずれか 1 つの化合物またはその薬学的に許容できる塩である使用。

40

【0751】

216．(i) 実施形態 88 ~ 90 のいずれか 1 つの医薬組成物と；

(ii) Hsp90 の作用によって引き起こされる哺乳動物の疾患を治療するための (i) の医薬組成物の使用説明書とを含むキット。

【0752】

本明細書に記載されている全ての刊行物、特許、および特許出願が、各独立した刊行物または特許出願が具体的にかつ個別に参照により援用されるように示されているのと同程度に、参照により本明細書に援用される。

50

## 【 0 7 5 3 】

本発明がその特定の実施形態に関連して説明されているが、さらなる変更形態が可能であること、および本出願は、一般に本発明の原理にしたがう本発明の任意の変形形態、使用、または改変形態を、本発明が属する技術分野における公知のまたは慣例的な慣行の範囲内である、本開示からのこのような逸脱を含めて包含することが意図され、上述される本質的な特徴に適用されてもよく、特許請求の範囲にしたがうことが理解されるであろう。

## 【 0 7 5 4 】

他の実施形態が特許請求の範囲に記載されている。

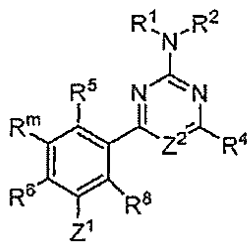
本発明の実施形態として例えば以下を挙げることができる。

10

## [ 実施形態 1 ]

式 ( I ) :

## 【 化 1 6 1 】



20

( 式中、

$Z^1$  が、 $-OR^7$ 、 $-N(R^{10})R^7$ 、 $-SR^7$ 、または  $-C(R^{10})(R^{11})R^7$  であり

;

$Z^2$  が、 $-C(R^3)$  = または  $-N=$  であり ;

各  $R^1$  および  $R^2$  が、独立して、H、任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アシル、または任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルキルであり ;

$R^3$  および  $R^4$  が、それぞれが結合される原子と一緒に、結合して、硫黄、酸素、および窒素からなる群から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を任意選択的に含む任意選択的に置換される五員または六員環を形成し、ここで、前記窒素が、 $R^9$  で任意選択的に置換され、または  $R^3$  が、H、ハロゲン、シアノ、任意選択的に置換される  $C_{1-6}$  アルキル、任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルコキシ、または任意選択的に置換されるアミノであり、かつ  $R^4$  が、ハロゲン、シアノ、任意選択的に置換される  $C_{1-6}$  アルキル、任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルコキシ、任意選択的に置換されるアミノ、任意選択的に置換される  $C_{1-6}$  チオアルコキシ、または任意選択的に置換される  $C_{6-10}$  アリールであり ;

30

$R^5$  が、ハロゲン、H、任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルキル、任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルコキシ、または CN であり ;

$R^6$  が、ハロゲン、H、任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルキル、任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルコキシ、または CN であり ;

$R^7$  および  $R^8$  が、それぞれが結合される原子と一緒に、結合して、窒素、酸素、および硫黄から選択される 1 個または 2 個のヘテロ原子を任意選択的に含む任意選択的に置換される五員、六員、または七員環を形成し ; または  $R^7$  が、任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルキル、任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルキシクロアルキル、任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルクヘテロシクリル、または任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルカリールであり、かつ  $R^8$  が H であり ;

40

$R^9$  が、H、任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルキル、任意選択的に置換される  $C_{3-8}$  シクロアルキル、任意選択的に置換される  $C_{6-10}$  アリール、任意選択的に置換される  $C_{2-9}$  ヘテロアリール、任意選択的に置換される  $C_{2-9}$  ヘテロシクリル、任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルキシクロアルキル、任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルクヘテロシクリル、または任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルカリールであり ;

$R^{10}$  が、H、任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルキル、任意選択的に置換される  $C_{3-8}$

50

シクロアルキル、任意選択的に置換される  $C_{6-10}$  アリール、任意選択的に置換される  $C_{2-9}$  ヘテロアリール、任意選択的に置換される  $C_{2-9}$  ヘテロシクリル、任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルクシクロアルキル、任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルクヘテロシクリル、または任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルカリールであり、かつ  $R^{11}$  が、H、任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルキルであり、または  $R^{10}$  および  $R^{11}$  が結合して、 $=O$  または  $=S$  を形成し；および

$R^m$  が、H、ハロゲン、シアノ、任意選択的に置換される  $C_{1-4}$  アシル、任意選択的に置換される  $C_{1-4}$  アルキル、または任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルコキシであり；  
ここで、

$Z^2$  が  $CR^3$  であり、 $R^1$  および  $R^2$  のそれぞれが H であり、 $R^3$  が H であり、 $R^4$  が、メチルまたはクロロであり、かつ  $R^5$  および  $R^6$  のそれぞれがクロロである場合、

$Z^1$  がメトキシでなく；

$Z^2$  が N であり、 $R^5$  および  $R^6$  のそれぞれがクロロであり、 $R^3$  が H であり、 $R^4$  が置換  $C_{1-6}$  チオアルコキシである場合、

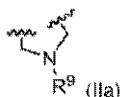
$Z^1$  が、シアノメトキシまたはアミノメトキシでなく；

$Z^2$  が  $CR^3$  であり、 $R^5$  および  $R^6$  のそれぞれがクロロであり、 $R^3$  が H であり、かつ  $R^4$  がハロゲンである場合、

$Z^1$  が、2 - アミノ - 2 - オキソエトキシ、2 - (N, N - ジエチルアミノ) エトキシ、メトキシ、またはベンジルオキシでなく；

$R^5$  がクロロであり、 $R^6$  がブromoであり、 $Z^1$  が  $-OR^7$  であり、かつ  $R^3$  および  $R^4$  が結合して、式 (IIa)：

【化 162】



で表される基を形成する場合、

$R^7$  が、メチル、エチル、n - プロピル、2 - (N - ピラゾリル) エチル、2 - (N - イミダゾリル) エチル、3 - ヒドロキシプロピル、シアノメチル、2 - クロロエチル、2 - ヒドロキシエチル、2 - オキソ - プロピル、2 - (N, N - ジメチルアミノ) エチル、ジフルオロメチル、または 2 - (t - ブチルアミノ) エチルでなく；

各  $R^5$  および  $R^6$  がブromoであり、 $Z^1$  が  $-OR^7$  であり、かつ  $R^3$  および  $R^4$  が結合して、式 (IIa) で表される基を形成する場合、

$R^7$  がメチルでなく；

各  $R^5$  および  $R^6$  がクロロであり、 $Z^1$  が  $-OR^7$  であり、かつ  $R^3$  および  $R^4$  が結合して、式 (IIa) で表される基を形成する場合、

$R^7$  が、メチル、2 - (N - イミダゾリル) エチル、メトキシメチル、2 - (N - ピラゾリル) エチル、2 - (3 - メチルピラゾール - 1 - イル) エチル、2 - ピリジル - メチル、1, 3 - ジメチル - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - イル - メチル、2 - ピリミジニルメチル、イミダゾール - 2 - イル - メチル、5 - メチル - イソオキサゾール - 3 - イル - メチル、4 - メチル - イミダゾール - 5 - イル - メチル、または 3 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル - メチルでなく；

各  $R^5$  および  $R^6$  がクロロであり、 $Z^1$  が  $-OR^7$  であり、 $R^7$  および  $R^8$  が結合して、 $-CH_2 - CH_2 -$  を形成し、かつ  $R^3$  および  $R^4$  が結合して、式 (IIa) で表される基を形成する場合、

$R^9$  が、エトキシカルボニル、シクロブチルアミノカルボニル、またはシクロブタジエニルアミノカルボニルでなく、

$R^5$  がメトキシであり、 $R^6$  がメチルであり、 $Z^1$  が  $-OR^7$  であり、かつ  $R^3$  および  $R^4$  が結合して、式 (IIa) で表される基を形成する場合、

$R^7$  がメチルでなく；

10

20

30

40

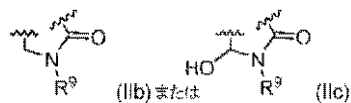
50

R<sup>5</sup>がクロロであり、R<sup>6</sup>がエチルであり、Z<sup>1</sup>が-O R<sup>7</sup>であり、かつR<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>が結合して、式(I I a)で表される基を形成する場合、

R<sup>7</sup>がメチルでなく；

各R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>がクロロであり、Z<sup>1</sup>が-O R<sup>7</sup>であり、かつR<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>が結合して、式(I I b)または(I I c)

【化163】



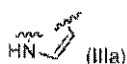
10

で表される基を形成する場合、

R<sup>7</sup>が、メチルまたは2-(N,N-ジエチルアミノ)エチルでなく；

R<sup>7</sup>がメチルであり、R<sup>5</sup>がクロロであり、Z<sup>1</sup>が-O R<sup>7</sup>であり、かつR<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>が結合して、式(I I I a)

【化164】

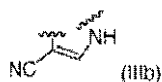


で表される基を形成する場合、

R<sup>6</sup>がブromoでなく；

R<sup>5</sup>がクロロであり、R<sup>6</sup>がメトキシであり、Z<sup>1</sup>が-O R<sup>7</sup>であり、かつR<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>が結合して、式(I I I b)；

【化165】

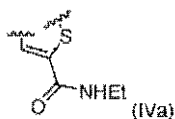


で表される基を形成する場合、

R<sup>1</sup>もR<sup>2</sup>も2-(N,N-ジエチルアミノ)エチルでなく；

各R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>がクロロであり、Z<sup>1</sup>が-O R<sup>7</sup>であり、かつR<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>が結合して、式(I V a)；

【化166】

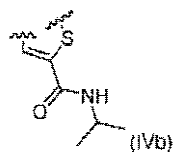


で表される基を形成する場合、

R<sup>7</sup>が、3-(N-モルホリニル)プロピル、ベンジル、1-エチル-ピロリジン-3-イル、1-メチル-ピペリジン-4-イル、2-(1-メチル-ピロリジン-2-イル)エチル、または3-(N,N-ジエチルアミノ)プロピルでなく；

各R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>がクロロであり、Z<sup>1</sup>が-O R<sup>7</sup>であり、かつR<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>が結合して、式(I V b)；

【化167】



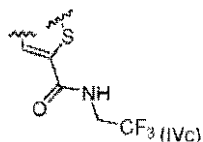
で表される基を形成する場合、

R<sup>7</sup>が、2-メトキシエチルまたはベンジルでなく；

各R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>がクロロであり、Z<sup>1</sup>が-O R<sup>7</sup>であり、かつR<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>が結合して、式(I V c)；

50

## 【化 1 6 8】



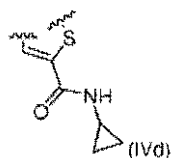
で表される基を形成する場合、

$R^7$ が、2 - (N, N - ジエチルアミノ) エチルまたは 3 - (N, N - ジメチルアミノ) プロピルでなく；

各  $R^5$  および  $R^6$  がクロロであり、 $Z^1$  が  $-OR^7$  であり、かつ  $R^3$  および  $R^4$  が結合して、

式 (IVd)：

## 【化 1 6 9】



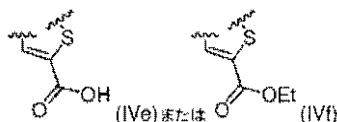
で表される基を形成する場合、

$R^7$ が、2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチルまたは 2 - ヒドロキシエチルでなく；

各  $R^5$  および  $R^6$  がクロロであり、 $Z^1$  が  $-OR^7$  であり、かつ  $R^3$  および  $R^4$  が結合して、

式 (IVe) または (IVf)：

## 【化 1 7 0】

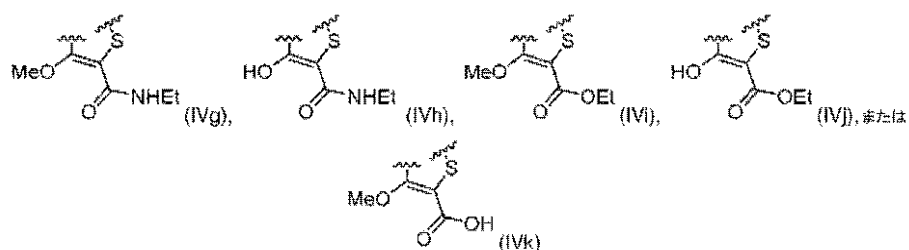


で表される基を形成する場合、

$R^7$ がベンジルでなく；

$R^5$  がクロロであり、 $R^6$  がブromoであり、 $Z^1$  が  $-OR^7$  であり、かつ  $R^3$  および  $R^4$  が結合して、式 (IVg)、(IVh)、(IVi)、(IVj)、または (IVk)：

## 【化 1 7 1】



で表される基を形成する場合、

$R^7$ がメチルでなく；

$R^6$ がメチルである場合、

各  $R^1$  および  $R^2$  が H であり；および

$R^3$  が H であり、 $Z^1$  が  $-OR^7$  であり、かつ各  $R^5$  および  $R^6$  がクロロである場合、 $R^7$  がメチルでない）

で表される化合物、またはその薬学的に許容できる塩。

[ 実施形態 2 ]

$R^m$  が H である、実施形態 1 に記載の化合物。

[ 実施形態 3 ]

式 (Ia)：

10

20

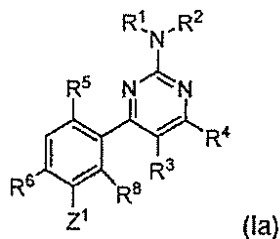
30

40

50



## 【化 172】



(式中、

各  $R^1$  および  $R^2$  が、独立して、H または任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルキルであり；

10

；  
 $R^3$  および  $R^4$  が、それぞれが結合される原子と一緒に、結合して、硫黄、酸素、および窒素からなる群から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を任意選択的に含む任意選択的に置換される五員または六員環を形成し、ここで、前記窒素が、 $R^9$  で任意選択的に置換され、または  $R^3$  が、H、ハロゲン、シアノ、任意選択的に置換される  $C_{1-6}$  アルキル、任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルコキシ、または任意選択的に置換されるアミノであり、かつ  $R^4$  が、ハロゲン、シアノ、任意選択的に置換される  $C_{1-6}$  アルキル、任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルコキシ、任意選択的に置換されるアミノ、任意選択的に置換される  $C_{1-6}$  チオアルキル、または任意選択的に置換される  $C_{6-10}$  アリールであり；

$R^5$  が、ハロゲン、H、任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルキル、任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルコキシ、または CN であり；

20

$R^6$  が、ハロゲン、H、任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルキル、任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルコキシ、または CN であり；

$R^7$  および  $R^8$  が、それぞれが結合される原子と一緒に、結合して、窒素、酸素、および硫黄から選択される 1 個または 2 個のヘテロ原子を任意選択的に含む任意選択的に置換される五員、六員、または七員環を形成し；または  $R^7$  が、任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルキル、任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルキシクロアルキル、任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルクヘテロシクリル、または任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルカリールであり、かつ  $R^8$  が H であり；

$R^9$  が、H、任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルキル、任意選択的に置換される  $C_{3-8}$  シクロアルキル、任意選択的に置換される  $C_{6-10}$  アリール、任意選択的に置換される  $C_{2-9}$  ヘテロアリール、任意選択的に置換される  $C_{2-9}$  ヘテロシクリル、任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルキシクロアルキル、任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルクヘテロシクリル、または任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルカリールであり；

30

$Z^1$  が、 $-OR^7$ 、 $-N(R^{10})R^7$ 、 $-SR^7$ 、または  $-C(R^{10})(R^{11})R^7$  であり；および

$R^{10}$  が、H、任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アシル、任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルキル、任意選択的に置換される  $C_{3-8}$  シクロアルキル、任意選択的に置換される  $C_{6-10}$  アリール、任意選択的に置換される  $C_{2-9}$  ヘテロアリール、任意選択的に置換される  $C_{2-9}$  ヘテロシクリル、任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルキシクロアルキル、任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルクヘテロシクリル、または任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルカリールであり、かつ  $R^{11}$  が、H、任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルキルであり、または  $R^{10}$  および  $R^{11}$  が結合して、 $=O$  または  $=S$  を形成し；

40

ここで、

$R^1$  および  $R^2$  のそれぞれが H であり、 $R^3$  が H であり、 $R^4$  が、メチルまたはクロロであり、かつ  $R^5$  および  $R^6$  のそれぞれがクロロである場合、

$Z^1$  がメトキシでなく；

$R^5$  および  $R^6$  のそれぞれがクロロであり、 $R^3$  が H であり、かつ  $R^4$  がハロゲンである場合、

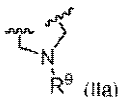
$Z^1$  が、2 - アミノ - 2 - オキソエトキシ、2 - (N, N - ジエチルアミノ) エトキシ

50

、メトキシ、またはベンジルオキシでなく；

$R^5$ がクロロであり、 $R^6$ がブromoであり、 $Z^1$ が $-OR^7$ であり、かつ $R^3$ および $R^4$ が結合して、式(IIa)：

【化173】



で表される基を形成する場合、

$R^7$ が、メチル、エチル、 $n$ -プロピル、2-( $N$ -ピラゾリル)エチル、2-( $N$ -イミダゾリル)エチル、3-ヒドロキシプロピル、シアノメチル、2-クロロエチル、2-ヒドロキシエチル、2-オキソ-プロピル、2-( $N,N$ -ジメチルアミノ)エチル、ジフルオロメチル、または2-( $t$ -ブチルアミノ)エチルでなく；

各 $R^5$ および $R^6$ がブromoであり、 $Z^1$ が $-OR^7$ であり、かつ $R^3$ および $R^4$ が結合して、式(IIa)で表される基を形成する場合、

$R^7$ がメチルでなく；

各 $R^5$ および $R^6$ がクロロであり、 $Z^1$ が $-OR^7$ であり、かつ $R^3$ および $R^4$ が結合して、式(IIa)で表される基を形成する場合、

$R^7$ が、メチル、2-( $N$ -イミダゾリル)エチル、メトキシメチル、2-( $N$ -ピラゾリル)エチル、2-(3-メチルピラゾール-1-イル)エチル、2-ピリジル-メチル、1,3-ジメチル-1 $H$ -1,2,4-トリアゾール-5-イル-メチル、2-ピリミジニルメチル、イミダゾール-2-イル-メチル、5-メチル-イソオキサゾール-3-イル-メチル、4-メチル-イミダゾール-5-イル-メチル、または3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル-メチルでなく；

各 $R^5$ および $R^6$ がクロロであり、 $Z^1$ が $-OR^7$ であり、 $R^7$ および $R^8$ が結合して、 $-CH_2-CH_2-$ を形成し、かつ $R^3$ および $R^4$ が結合して、式(IIa)で表される基を形成する場合、

$R^9$ が、エトキシカルボニル、シクロブチルアミノカルボニル、またはシクロブタジエニルアミノカルボニルでなく、

$R^5$ がメトキシであり、 $R^6$ がメチルであり、 $Z^1$ が $-OR^7$ であり、かつ $R^3$ および $R^4$ が結合して、式(IIa)で表される基を形成する場合、

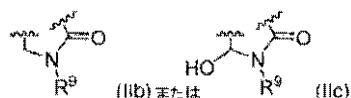
$R^7$ がメチルでなく；

$R^5$ がクロロであり、 $R^6$ がエチルであり、 $Z^1$ が $-OR^7$ であり、かつ $R^3$ および $R^4$ が結合して、式(IIa)で表される基を形成する場合、

$R^7$ がメチルでなく；

各 $R^5$ および $R^6$ がクロロであり、 $Z^1$ が $-OR^7$ であり、かつ $R^3$ および $R^4$ が結合して、式(IIb)または(IIc)

【化174】

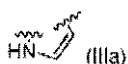


で表される基を形成する場合、

$R^7$ が、メチルまたは2-( $N,N$ -ジエチルアミノ)エチルでなく；

$R^7$ がメチルであり、 $R^5$ がクロロであり、 $Z^1$ が $-OR^7$ であり、かつ $R^3$ および $R^4$ が結合して、式(IIIIa)

【化175】

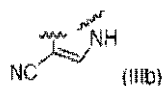


で表される基を形成する場合、

$R^6$ がプロモでなく；

$R^5$ がクロロであり、 $R^6$ がメトキシであり、 $Z^1$ が $-OR^7$ であり、かつ $R^3$ および $R^4$ が結合して、式(IIIb)：

【化176】

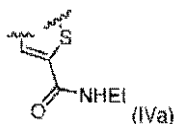


で表される基を形成する場合、

$R^1$ も $R^2$ も2-(N,N-ジエチルアミノ)エチルでなく；

各 $R^5$ および $R^6$ がクロロであり、 $Z^1$ が $-OR^7$ であり、かつ $R^3$ および $R^4$ が結合して、式(IVa)：

【化177】

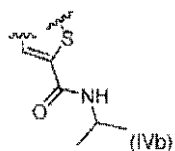


で表される基を形成する場合、

$R^7$ が、3-(N-モルホリニル)プロピル、ベンジル、1-エチル-ピロリジン-3-イル、1-メチル-ピペリジン-4-イル、2-(1-メチル-ピロリジン-2-イル)エチル、または3-(N,N-ジエチルアミノ)プロピルでなく；

各 $R^5$ および $R^6$ がクロロであり、 $Z^1$ が $-OR^7$ であり、かつ $R^3$ および $R^4$ が結合して、式(IVb)：

【化178】

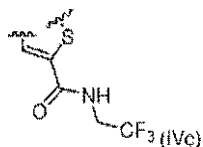


で表される基を形成する場合、

$R^7$ が、2-メトキシエチルまたはベンジルでなく；

各 $R^5$ および $R^6$ がクロロであり、 $Z^1$ が $-OR^7$ であり、かつ $R^3$ および $R^4$ が結合して、式(IVc)：

【化179】



で表される基を形成する場合、

$R^7$ が、2-(N,N-ジエチルアミノ)エチルまたは3-(N,N-ジメチルアミノ)プロピルでなく；

各 $R^5$ および $R^6$ がクロロであり、 $Z^1$ が $-OR^7$ であり、かつ $R^3$ および $R^4$ が結合して、式(IVd)：

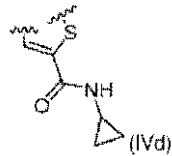
10

20

30

40

## 【化 1 8 0】

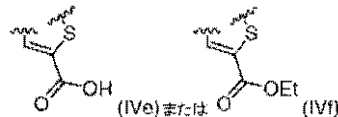


で表される基を形成する場合、

$R^7$ が、2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチルまたは 2 - ヒドロキシエチルでなく；  
各  $R^5$  および  $R^6$  がクロロであり、 $Z^1$  が  $-OR^7$  であり、かつ  $R^3$  および  $R^4$  が結合して、  
式 (IVe) または (IVf)：

10

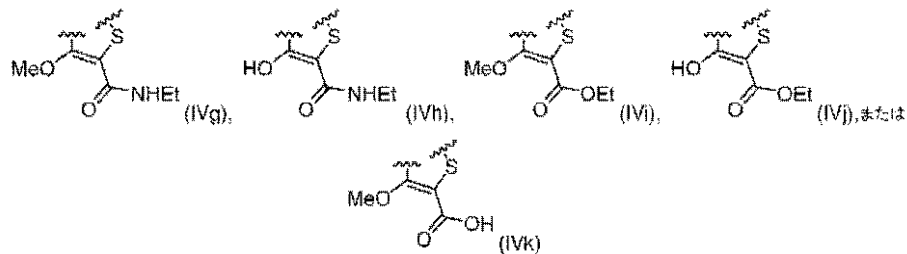
## 【化 1 8 1】



で表される基を形成する場合、

$R^7$  がベンジルでなく；  
 $R^5$  がクロロであり、 $R^6$  がブromoであり、 $Z^1$  が  $-OR^7$  であり、かつ  $R^3$  および  $R^4$  が結合して、式 (IVg)、(IVh)、(IVi)、(IVj)、または (IVk)：

20



で表される基を形成する場合、

$R^7$  がメチルでなく；  
 $R^6$  がメチルである場合、  
各  $R^1$  および  $R^2$  が H であり；および  
 $R^3$  が H であり、 $Z^1$  が  $-OR^7$  であり、かつ各  $R^5$  および  $R^6$  がクロロである場合、  
 $R^7$  がメチルでない）

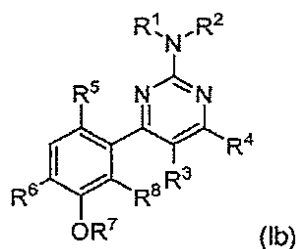
30

で表される化合物、またはその薬学的に許容できる塩。

## [ 実施形態 4 ]

式 (Ib)：

## 【化 1 8 3】



40

(式中、

$R^1$  および  $R^2$  のそれぞれが、独立して、H または任意選択的に置換される  $C_{1-3}$  アルキルであり；

$R^3$  および  $R^4$  が、それぞれが結合される原子と一緒に、結合して、1 個の窒素、1 個の硫黄、または 1 個の酸素を任意選択的に含む任意選択的に置換される五員または六員環を

50

形成し、ここで、前記窒素が、 $R^9$ で任意選択的に置換され、または $R^3$ が、H、ハロゲン、シアノ、任意選択的に置換される $C_{1-6}$ アルキル、任意選択的に置換される $C_{1-3}$ アルコキシ、または任意選択的に置換されるアミノであり、かつ $R^4$ が、ハロゲン、シアノ、任意選択的に置換される $C_{1-6}$ アルキル、任意選択的に置換される $C_{1-3}$ アルコキシ、任意選択的に置換されるアミノ、任意選択的に置換される $C_{1-6}$ チオアルコキシ、または任意選択的に置換される $C_{6-10}$ アリールであり；

$R^5$ が、ハロゲン、H、任意選択的に置換される $C_{1-3}$ アルキル、任意選択的に置換される $C_{1-3}$ アルコキシ、またはCNであり；

$R^6$ が、ハロゲン、H、任意選択的に置換される $C_{1-3}$ アルキル、任意選択的に置換される $C_{1-3}$ アルコキシ、またはCNであり；

$R^7$ が、任意選択的に置換される $C_{1-3}$ アルキル、任意選択的に置換される $C_{1-3}$ アルクシクロアルキル、任意選択的に置換される $C_{1-3}$ アルクヘテロシクリル、または任意選択的に置換される $C_{1-3}$ アルカリールであり、かつ $R^8$ がHであり；または $R^7$ および $R^8$ が、それぞれが結合される原子と一緒に、結合して、任意選択的に置換される五員、六員、または七員環を形成し；および

$R^9$ が、H、任意選択的に置換される $C_{1-3}$ アルキル、任意選択的に置換される $C_{3-8}$ シクロアルキル、任意選択的に置換される $C_{6-10}$ アリール、任意選択的に置換される $C_{2-9}$ ヘテロアリール、任意選択的に置換される $C_{2-9}$ ヘテロシクリル、任意選択的に置換される $C_{1-3}$ アルクシクロアルキル、任意選択的に置換される $C_{1-3}$ アルクヘテロシクリル、または任意選択的に置換される $C_{1-3}$ アルカリールであり；

ここで、

$R^1$ および $R^2$ のそれぞれがHであり、 $R^3$ がHであり、 $R^4$ が、メチルまたはクロロであり、かつ $R^5$ および $R^6$ のそれぞれがクロロである場合、

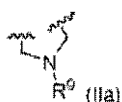
$R^7$ がメチルでなく；

$R^5$ および $R^6$ のそれぞれがクロロであり、 $R^3$ がHであり、かつ $R^4$ がハロゲンである場合、

$R^7$ が、2 - アミノ - 2 - オキソエチル、2 - (N, N - ジエチルアミノ) エチル、メチル、またはベンジルでなく；

$R^5$ がクロロであり、 $R^6$ がブromoであり、かつ $R^3$ および $R^4$ が結合して、式 (II a)

：



で表される基を形成する場合、

$R^7$ が、メチル、エチル、n - プロピル、2 - (N - ピラゾリル) エチル、2 - (N - イミダゾリル) エチル、3 - ヒドロキシプロピル、シアノメチル、2 - クロロエチル、2 - ヒドロキシエチル、2 - オキソ - プロピル、2 - (N, N - ジメチルアミノ) - エチル、ジフルオロメチル、または2 - (t - ブチルアミノ) エチルでなく；

各 $R^5$ および $R^6$ がブromoであり、かつ $R^3$ および $R^4$ が結合して、式 (II a) で表される基を形成する場合、

$R^7$ がメチルでなく；

各 $R^5$ および $R^6$ がクロロであり、 $R^8$ がHであり、かつ $R^3$ および $R^4$ が結合して、式 (II a) で表される基を形成する場合、

$R^7$ が、メチル、2 - (N - イミダゾリル) エチル、メトキシメチル、2 - (N - ピラゾリル) エチル、2 - (3 - メチルピラゾール - 1 - イル) エチル、2 - ピリジル - メチル、1, 3 - ジメチル - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - イル - メチル、2 - ピリミジニルメチル、イミダゾール - 2 - イル - メチル、5 - メチル - イソオキサゾール - 3 - イル - メチル、4 - メチル - イミダゾール - 5 - イル - メチル、または3 - メチル - 1

、2、4 - オキサジアゾール - 5 - イル - メチルでなく；

各  $R^5$  および  $R^6$  がクロロであり、 $R^7$  および  $R^8$  が結合して、 $-CH_2-CH_2-$  を形成し、かつ  $R^3$  および  $R^4$  が結合して、式 ( I I a ) で表される基を形成する場合、

$R^9$  が、エトキシカルボニル、シクロブチルアミノカルボニル、またはシクロブタジエニルアミノカルボニルでなく；

$R^5$  がメトキシであり、 $R^6$  がメチルであり、かつ  $R^3$  および  $R^4$  が結合して、式 ( I I a ) で表される基を形成する場合、

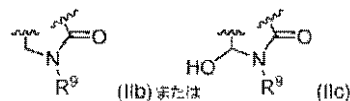
$R^7$  がメチルでなく；

$R^5$  がクロロであり、 $R^6$  がエチルであり、かつ  $R^3$  および  $R^4$  が結合して、式 ( I I a ) で表される基を形成する場合、

$R^7$  がメチルでなく；

各  $R^5$  および  $R^6$  がクロロであり、かつ  $R^3$  および  $R^4$  が結合して、式 ( I I b ) または ( I I c )

【化 1 8 5】

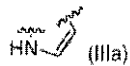


で表される基を形成する場合、

$R^7$  が、メチルまたは 2 - ( N , N - ジエチルアミノ ) エチルでなく；

$R^7$  がメチルであり、 $R^5$  がクロロであり、かつ  $R^3$  および  $R^4$  が結合して、式 ( I I I a )

【化 1 8 6】

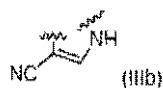


で表される基を形成する場合、

$R^6$  がプロモでなく；

$R^5$  がクロロであり、 $R^6$  がメトキシであり、かつ  $R^3$  および  $R^4$  が結合して、式 ( I I I b ) :

【化 1 8 7】

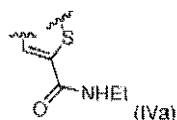


で表される基を形成する場合、

$R^1$  も  $R^2$  も 2 - ( N , N - ジエチルアミノ ) エチルでなく；

各  $R^5$  および  $R^6$  がクロロであり、かつ  $R^3$  および  $R^4$  が結合して、式 ( I V a ) :

【化 1 8 8】



で表される基を形成する場合、

$R^7$  が、3 - ( N - モルホリニル ) プロピル、ベンジル、1 - エチル - ピロリジン - 3 - イル、1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル、2 - ( 1 - メチル - ピロリジン - 2 - イル ) エチル、または 3 - ( N , N - ジエチルアミノ ) プロピルでなく；

各  $R^5$  および  $R^6$  がクロロであり、かつ  $R^3$  および  $R^4$  が結合して、式 ( I V b ) :

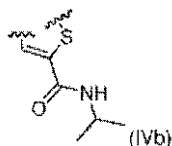
10

20

30

40

## 【化 1 8 9】

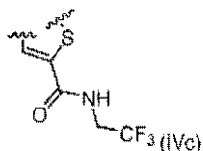


で表される基を形成する場合、

$R^7$ が、2 - メトキシエチルまたはベンジルでなく；

各  $R^5$ および  $R^6$ がクロロであり、かつ  $R^3$ および  $R^4$ が結合して、式 ( I V c )：

## 【化 1 9 0】



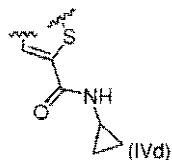
10

で表される基を形成する場合、

$R^7$ が、2 - ( N , N - ジエチルアミノ ) エチルまたは 3 - ( N , N - ジメチルアミノ ) プロピルでなく；

各  $R^5$ および  $R^6$ がクロロであり、かつ  $R^3$ および  $R^4$ が結合して、式 ( I V d )：

## 【化 1 9 1】



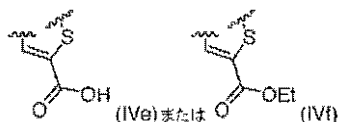
20

で表される基を形成する場合、

$R^7$ が、2 - ( ピロリジン - 1 - イル ) エチルまたは 2 - ヒドロキシエチルでなく；

各  $R^5$ および  $R^6$ がクロロであり、かつ  $R^3$ および  $R^4$ が結合して、式 ( I V e ) または ( I V f )：

## 【化 1 9 2】



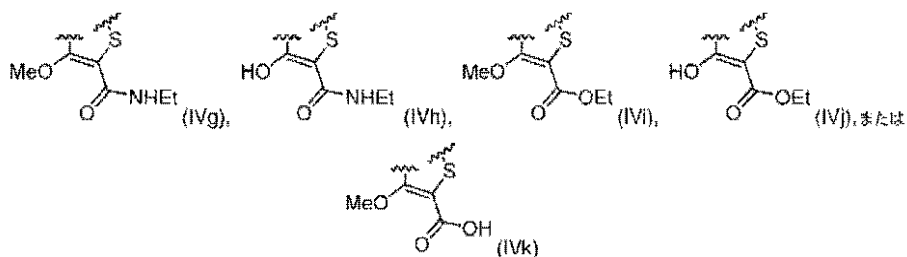
30

で表される基を形成する場合、

$R^7$ がベンジルでなく；

$R^5$ がクロロであり、 $R^6$ がブromoであり、かつ  $R^3$ および  $R^4$ が結合して、式 ( I V g )、( I V h )、( I V i )、( I V j )、または ( I V k )：

## 【化 1 9 3】



40

で表される基を形成する場合、

$R^7$ がメチルでなく；

$R^6$ がメチルである場合、

各  $R^1$ および  $R^2$ がHであり；および

50

R<sup>3</sup>がHであり、かつ各R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>がク口口である場合、  
R<sup>7</sup>がメチルでない)

で表される化合物、またはその薬学的に許容できる塩。

[実施形態5]

R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>が、それぞれが結合される原子と一緒に、結合して、1個の窒素、1個の酸素、または1個の硫黄を任意選択的に含む任意選択的に置換される五員または六員環を形成し、ここで、前記窒素が、R<sup>9</sup>で任意選択的に置換され、またはR<sup>3</sup>が、H、ハロゲン、任意選択的に置換されるC<sub>1-3</sub>アシル、任意選択的に置換されるC<sub>1-3</sub>アルキル、または任意選択的に置換されるC<sub>1-3</sub>アルコキシであり、かつR<sup>4</sup>が、ハロゲン、任意選択的に置換されるC<sub>1-3</sub>アシル、任意選択的に置換されるC<sub>1-3</sub>アルキル、任意選択的に置換されるC<sub>1-3</sub>アルコキシ、任意選択的に置換されるアミノ、任意選択的に置換されるC<sub>1-6</sub>チオアルキル、または任意選択的に置換されるC<sub>6-10</sub>アリールである、実施形態1~4のいずれかに記載の化合物。

10

[実施形態6]

R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>が、それぞれが結合される原子と一緒に、結合して、1個の硫黄を含む任意選択的に置換される五員環を形成する、実施形態1~5のいずれかに記載の化合物。

[実施形態7]

R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>が結合して、-C(R<sup>13A</sup>)=C(R<sup>13B</sup>)-S-基を形成し、ここで、R<sup>13A</sup>がHであり、かつR<sup>13B</sup>が、任意選択的に置換されるC<sub>1-3</sub>アルキルまたはHである、実施形態1~5のいずれかに記載の化合物。

20

[実施形態8]

R<sup>13B</sup>が、任意選択的に置換されるC<sub>1-3</sub>アルキルである、実施形態11に記載の化合物。

[実施形態9]

R<sup>13B</sup>が、-C(O)-R<sup>13C</sup>であり、ここで、R<sup>13C</sup>が、任意選択的に置換されるアミノまたは任意選択的に置換されるC<sub>1-3</sub>アルコキシである、実施形態12に記載の化合物。

[実施形態10]

R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>が結合して、-C(R<sup>13A</sup>)=C(R<sup>13B</sup>)-S-基を形成し、ここで、R<sup>13A</sup>がHであり、かつR<sup>13B</sup>が、-C(O)-R<sup>13C</sup>、H、またはC<sub>1-6</sub>アミノアルキルであり、ここで、R<sup>13C</sup>が、任意選択的に置換されるC<sub>1-3</sub>アルキル、任意選択的に置換されるC<sub>1-3</sub>アルコキシ、任意選択的に置換されるアミノ、または任意選択的に置換されるC<sub>2-9</sub>ヘテロシクリルである、実施形態1~5のいずれかに記載の化合物。

30

[実施形態11]

R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>が、それぞれが結合される原子と一緒に、結合して、任意選択的に置換される五員環を形成する、実施形態1~5のいずれかに記載の化合物。

[実施形態12]

R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>が結合して、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-基を形成する、実施形態1~5のいずれかに記載の化合物。

[実施形態13]

R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>が、それぞれが結合される原子と一緒に、結合して、1個の窒素を含む任意選択的に置換される五員環を形成する、実施形態1~5のいずれかに記載の化合物。

40

[実施形態14]

R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>が結合して、-N(R<sup>9</sup>)-CH=CH-基を形成する、実施形態13に記載の化合物。

[実施形態15]

R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>が結合して、-X<sup>1</sup>-X<sup>2</sup>-X<sup>3</sup>-を形成し、ここで、  
X<sup>1</sup>が、-S-、-O-、-(CR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>)-、-C(R<sup>16</sup>)=、-N(R<sup>9</sup>)-、-N=、H、または任意選択的に置換されるC<sub>1-3</sub>アルキルであり；  
X<sup>2</sup>が、存在しないか、-(CR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>)<sub>n</sub>-、-S-、-O-、-N=、-N(R<sup>9</sup>)

50



-、 $-C(R^{19})-$ 、 $=N-$ 、 $=C(R^{20})-$ 、または $=C(R^{21})-C(R^{22})=$ であり；

$X^3$ が、 $-(CR^{14}R^{15})-$ 、 $-S-$ 、 $-O-$ 、 $-N(R^9)-$ 、 $=N-$ 、 $=C(R^{23})-$ 、ハロゲン、任意選択的に置換される $C_{1-3}$ アルキル、任意選択的に置換される $C_{1-6}$ チオアルコキシ、任意選択的に置換される $C_{1-3}$ アルコキシ、または任意選択的に置換される $C_{6-10}$ アリールであり；

各 $R^{14}$ および $R^{15}$ が、独立して、Hまたは任意選択的に置換される $C_{1-3}$ アルキルであり、または $R^{14}$ および $R^{15}$ が結合して、 $=O$ または $=S$ を形成し；

各 $R^{17}$ および $R^{18}$ が、独立して、Hまたは任意選択的に置換される $C_{1-3}$ アルキルであり、または $R^{17}$ および $R^{18}$ が結合して、 $=O$ または $=S$ を形成し；

各 $R^{16}$ 、 $R^{19}$ 、 $R^{20}$ 、 $R^{21}$ 、 $R^{22}$ 、および $R^{23}$ が、独立して、H、または任意選択的に置換される $C_{1-3}$ アルキルであり；および

$n$ が、1または2である、実施形態1～5のいずれかに記載の化合物。

#### [ 実施形態 1 6 ]

$R^7$ および $R^8$ が、基 $-Y^1-Y^2-$ を形成し、ここで；

$Y^1$ が、 $-(CR^{26}R^{27})_m-$ または任意選択的に置換される $C_{1-3}$ アルキル、任意選択的に置換される $C_{1-3}$ アルクヘテロシクリル、任意選択的に置換される $C_{1-3}$ アルクシクロアルキル、もしくは任意選択的に置換される $C_{1-3}$ アルカリールであり；および

$Y^2$ が、 $-(CR^{26}R^{27})-$ またはHであり；ここで、

各 $R^{26}$ および $R^{27}$ が、独立して、Hまたは任意選択的に置換される $C_{1-3}$ アルキルであり；

$m$ が、1または2であり；および

$Y^1$ が、任意選択的に置換される $C_{1-3}$ アルキル、任意選択的に置換される $C_{1-3}$ アルクヘテロシクリル、任意選択的に置換される $C_{1-3}$ アルクシクロアルキル、または任意選択的に置換される $C_{1-3}$ アルカリールである場合、

$Y^2$ がHであり、かつ $Y^1$ が、 $Y^2$ に直接結合されない、実施形態1～15のいずれかに記載の化合物。

#### [ 実施形態 1 7 ]

$Z^1$ および $R^8$ が結合して、 $-Z^3-Y^1-Y^2-$ を形成し、ここで、

$Z^3$ が、 $-O-$ 、 $-N(R^{10})-$ 、 $-N=$ 、 $-S-$ 、または $-(CR^{14}R^{15})-$ であり；

$Y^1$ が、 $-O-$ 、 $-N(R^{10})-$ 、 $-S-$ 、 $-(CR^{26}R^{27})_m-$ 、 $-C(R^{20})=$ 、 $=C(R^{20})-$ 、 $=C(R^{21})-C(R^{22})=$ 、任意選択的に置換される $C_{1-3}$ アルキル、任意選択的に置換される $C_{1-3}$ アルクヘテロシクリル、任意選択的に置換される $C_{1-3}$ アルクシクロアルキル、または任意選択的に置換される $C_{1-3}$ アルカリールであり；および

$Y^2$ が、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^{10})-$ 、 $-(CR^{26}R^{27})-$ 、 $=C(R^{20})-$ 、 $=N-$ 、またはHであり；

ここで、

各 $R^{20}$ 、 $R^{21}$ 、および $R^{22}$ が、独立して、Hまたは任意選択的に置換される $C_{1-3}$ アルキルであり；および

各 $R^{26}$ および $R^{27}$ が、独立して、Hまたは任意選択的に置換される $C_{1-3}$ アルキルであり、または $R^{26}$ および $R^{27}$ が結合して、 $=O$ または $=S$ を形成し；

$m$ が、1または2であり；

ここで、 $Y^2$ がHである場合、

原子 $-Z^3-Y^1-Y^2-$ の鎖が、2個以下のヘテロ原子を含み、各前記ヘテロ原子が、窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される、実施形態1～5のいずれかに記載の化合物。

#### [ 実施形態 1 8 ]

化合物；

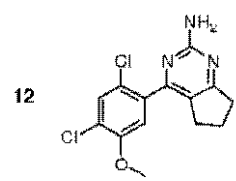
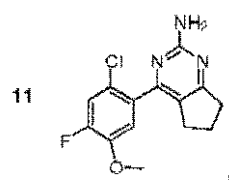
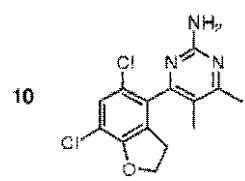
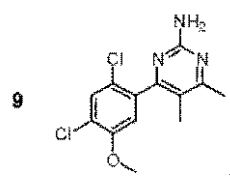
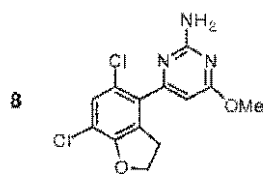
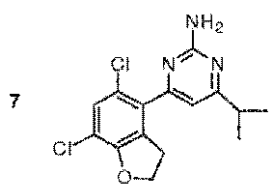
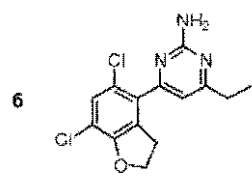
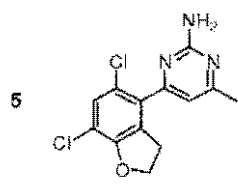
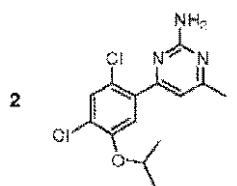
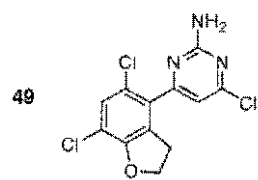
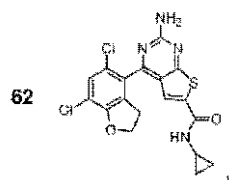
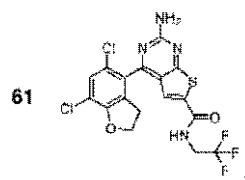
10

20

30

40

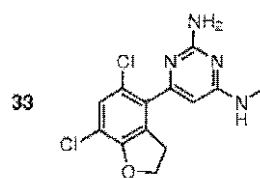
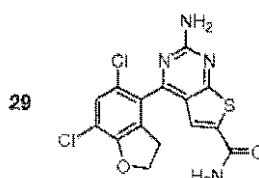
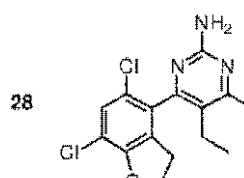
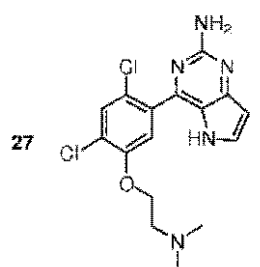
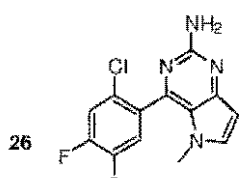
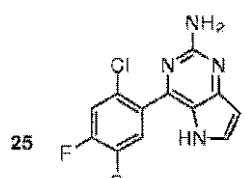
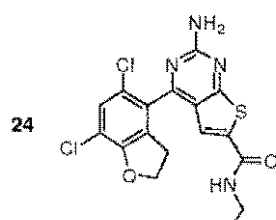
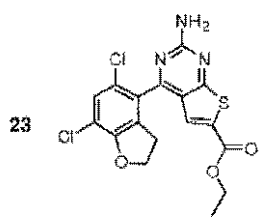
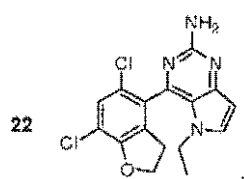
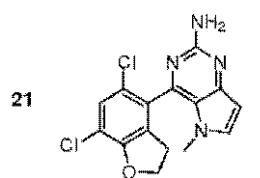
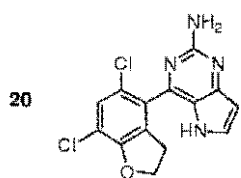
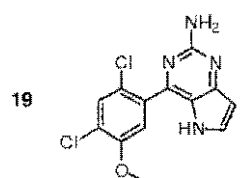
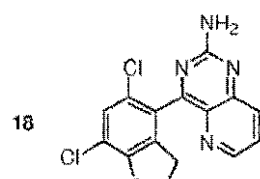
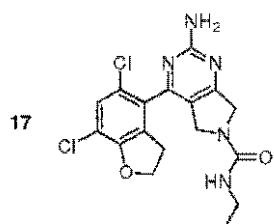
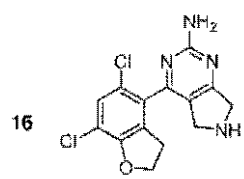
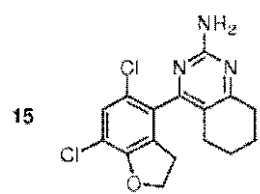
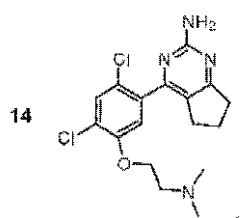
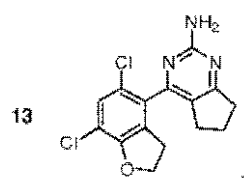
## 【化 1 9 4】



10

20

## 【化 195】

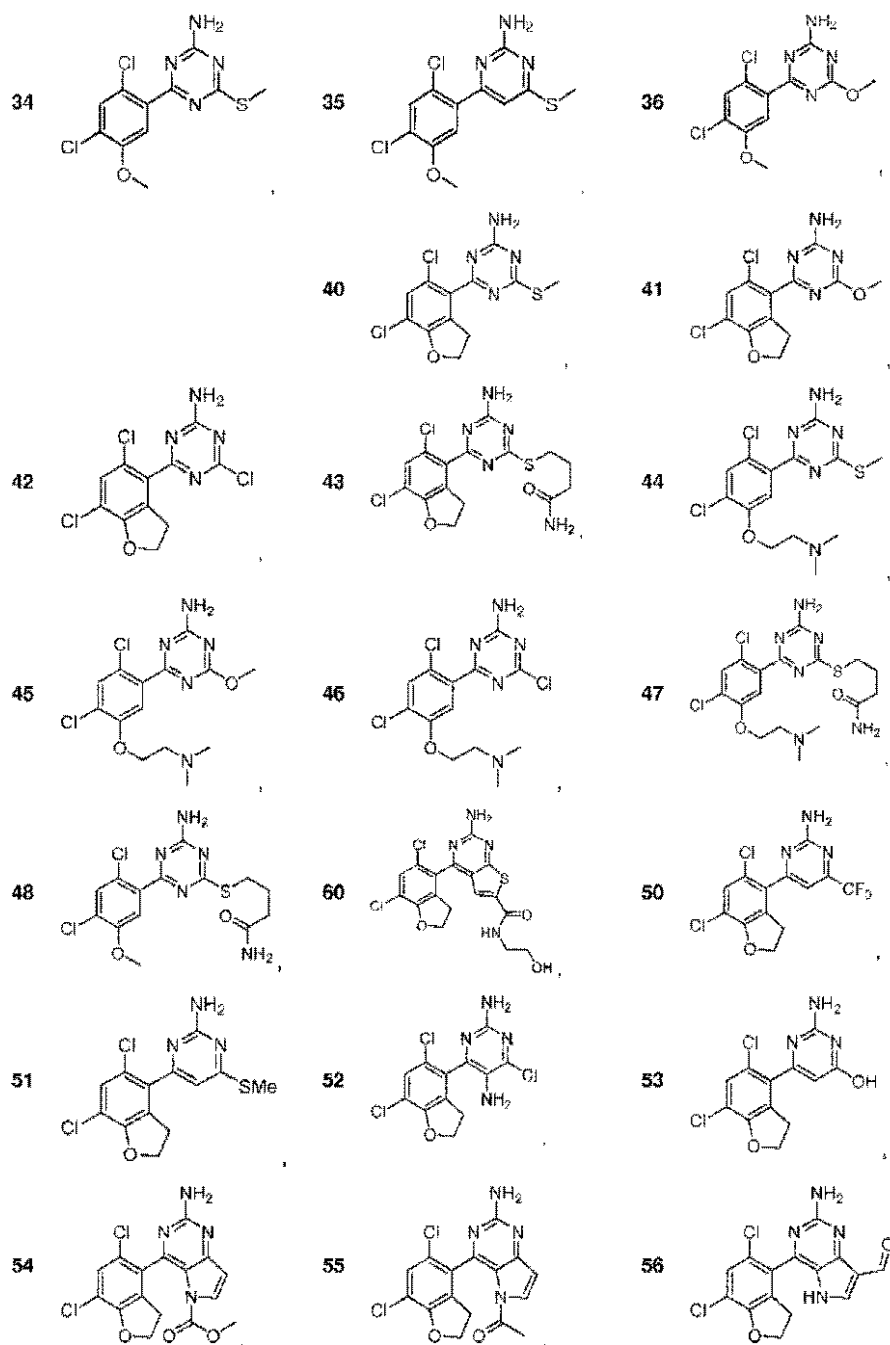


10

20

30

## 【化 1 9 6】

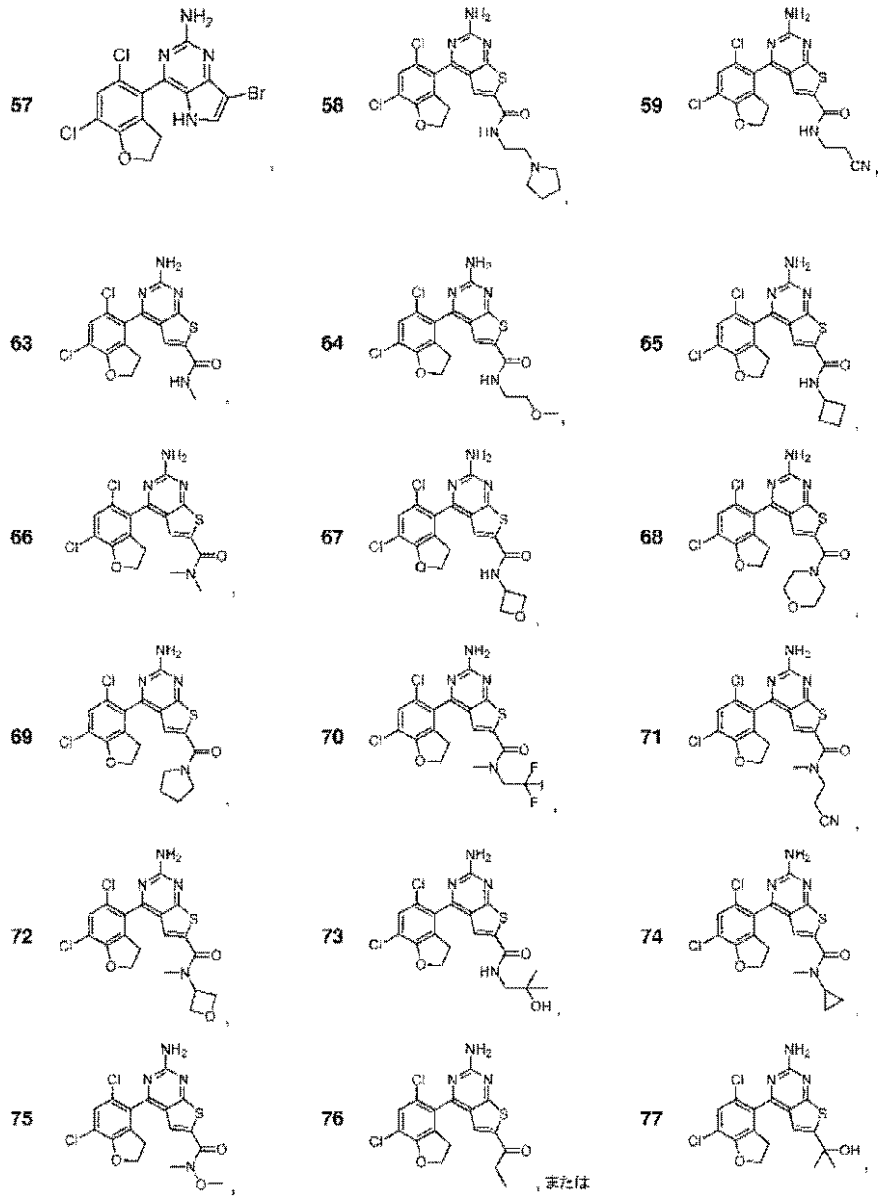


10

20

30

## 【化 197】



10

20

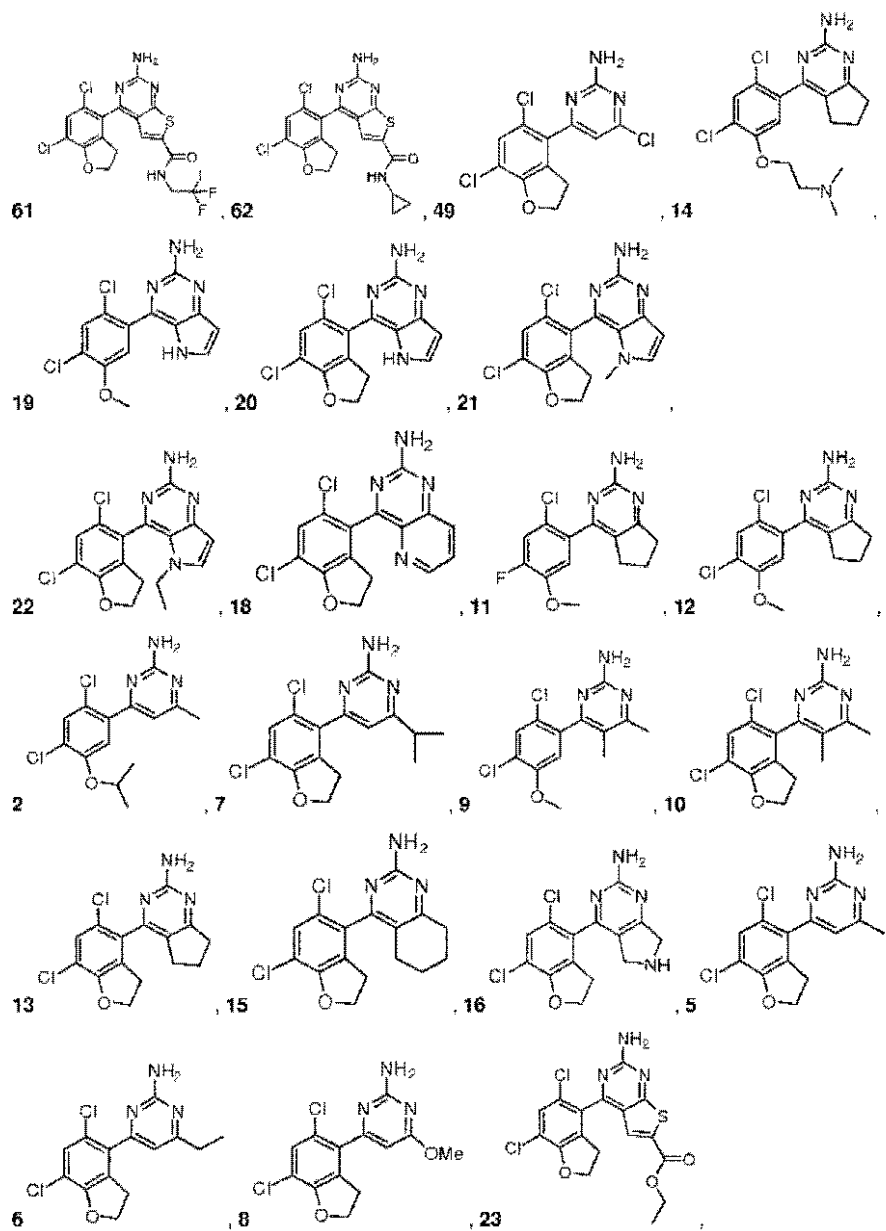
30

またはその薬学的に許容できる塩。

[ 実施形態 19 ]

式：

【化 198】

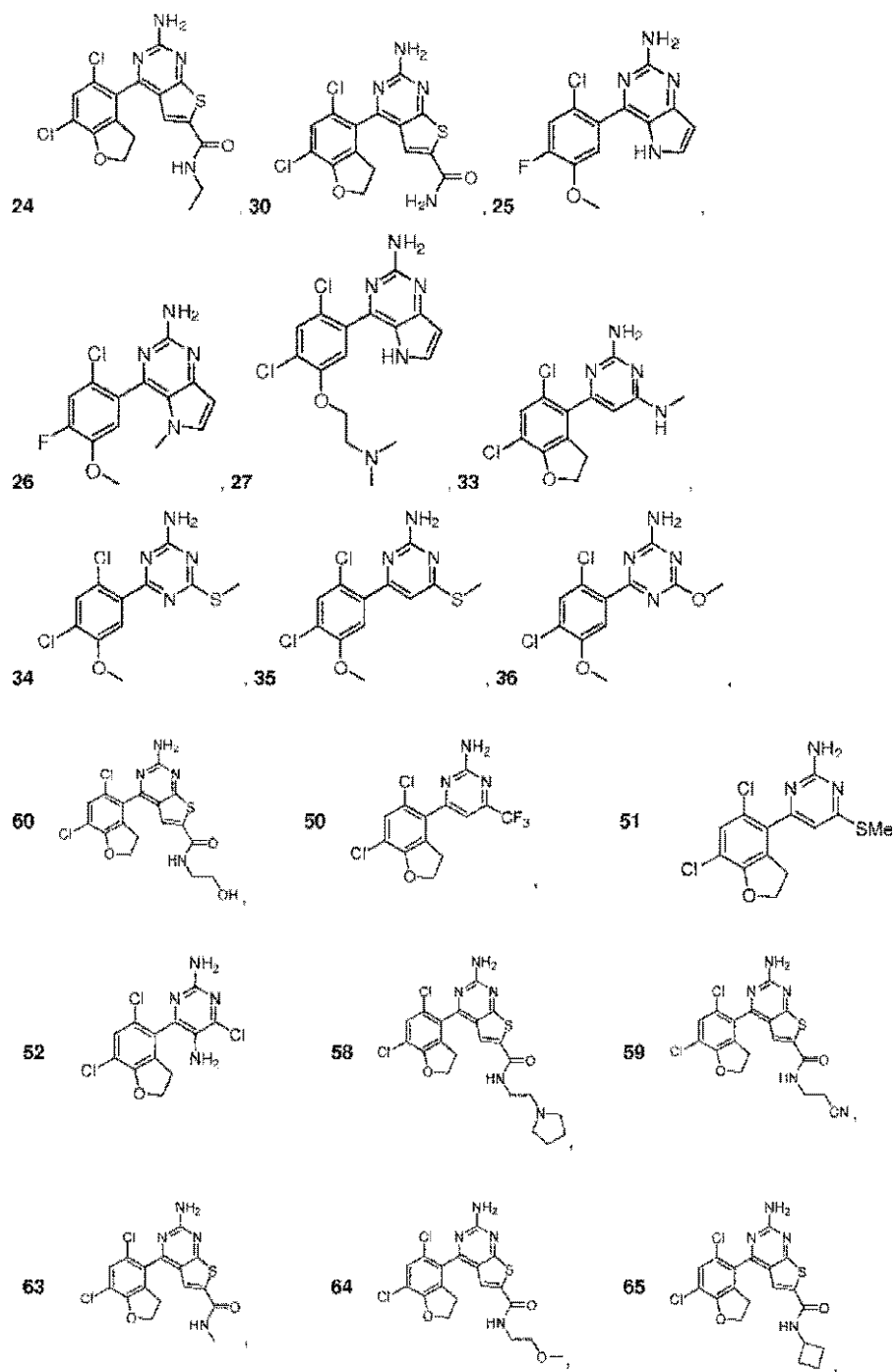


10

20

30

## 【化 1 9 9】

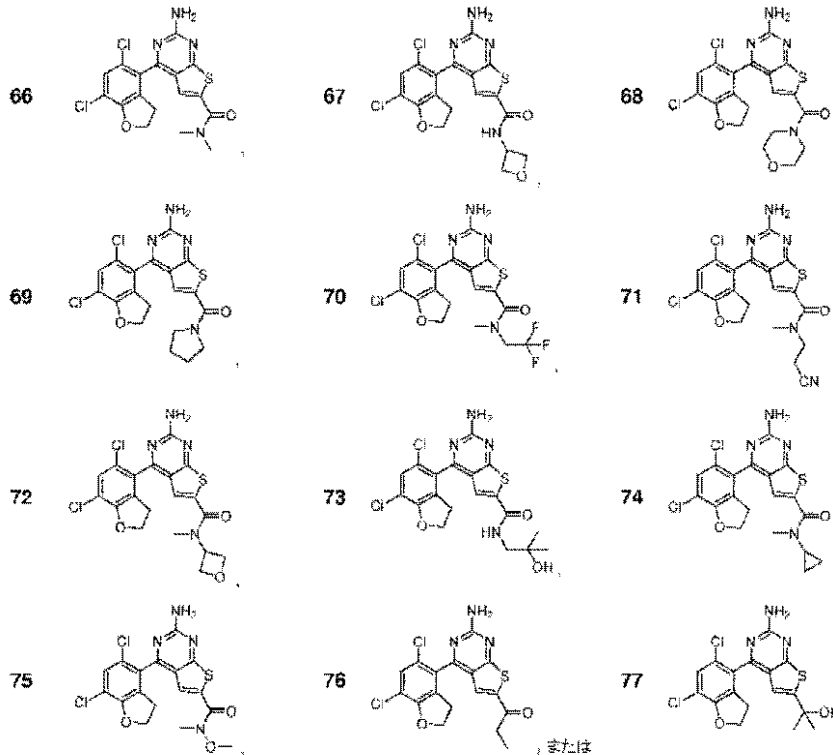


10

20

30

## 【化 2 0 0】



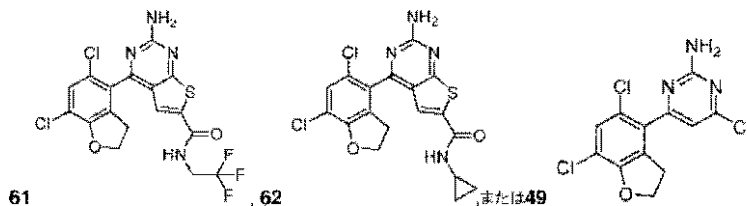
10

20

で表される、実施形態 18 に記載の化合物、またはその薬学的に許容できる塩。

## 【実施形態 2 0】

## 【化 2 0 1】



30

、またはその薬学的に許容できる塩である、実施形態 19 に記載の化合物。

## 【実施形態 2 1】

実施形態 1 ~ 20 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容できる塩と、薬学的に許容できる担体または賦形剤のうちの 1 つまたは複数とを含む医薬組成物。

## 【実施形態 2 2】

経口で、舌下に、口腔に、経皮的に、皮内に、筋肉内に、非経口的に、静脈内に、動脈内に、頭蓋内に、皮下に、眼窩内に、心室内に、髄腔内に、腹腔内に、鼻腔内に、吸入によって、および局所的に投与するために製剤化される、実施形態 21 に記載の医薬組成物

40

## 【実施形態 2 3】

経口投与用に製剤化される、実施形態 22 に記載の医薬組成物。

## 【実施形態 2 4】

熱ショックタンパク質 90 (Hsp90) の作用によって引き起こされる哺乳動物の疾患を治療する方法であって、有効量の、実施形態 1 ~ 20 のいずれかに記載の化合物もしくはその薬学的に許容できる塩または実施形態 21 に記載の医薬組成物を前記哺乳動物に投与する工程を含む方法。

## 【実施形態 2 5】

前記疾患が神経変性疾患である、実施形態 25 に記載の方法。

50



[ 実施形態 2 6 ]

前記神経変性疾患がタウオパチーである、実施形態 2 5 に記載の方法。

[ 実施形態 2 7 ]

前記神経変性疾患が、アルツハイマー病、ハンチントン病、進行性核上まひ、パーキンソン病、ピック病、大脳皮質基底核変性症、慢性外傷性脳症、外傷性脳損傷、または前頭側頭認知症である、実施形態 2 4 または 2 5 に記載の方法。

[ 実施形態 2 8 ]

前記神経変性疾患がアルツハイマー病である、実施形態 2 7 に記載の方法。

[ 実施形態 2 9 ]

前記疾患が増殖性疾患である、実施形態 2 4 に記載の方法。

10

[ 実施形態 3 0 ]

前記増殖性疾患が癌である、実施形態 2 9 に記載の方法。

[ 実施形態 3 1 ]

哺乳動物の感染症を治療する方法であって、有効量の、実施形態 1 ~ 2 0 のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩もしくは実施形態 2 1 に記載の医薬組成物を前記哺乳動物に投与する工程を含む方法。

[ 実施形態 3 2 ]

前記感染症がウイルス感染症である、実施形態 3 1 に記載の方法。

[ 実施形態 3 3 ]

前記ウイルス感染症が、ヘルペスウイルス科 ( *Herpesviridae* )、ポリオマウイルス科 ( *Polyomaviridae* )、ポックスウイルス科 ( *Poxviridae* )、レオウイルス科 ( *Reoviridae* )、ビルナウイルス科 ( *Birnaviridae* )、ピコルナウイルス科 ( *Picornaviridae* )、フラビウイルス科 ( *Flaviviridae* )、アレナウイルス科 ( *Arenaviridae* )、ヘペウイルス科 ( *Hepeviridae* )、ラブドウイルス科 ( *Rhabdoviridae* )、パラミクソウイルス科 ( *Paramyxoviridae* )、ブニヤウイルス科 ( *Bunyaviridae* )、オルトミクソウイルス科 ( *Orthomyxoviridae* )、フィロウイルス科 ( *Filoviridae* )、レトロウイルス科 ( *Retroviridae* )、およびヘパドナウイルス科 ( *Hepadnaviridae* ) からなる群から選択される科のウイルスによる感染症である、実施形態 3 2 に記載の方法

20

30

[ 実施形態 3 4 ]

前記感染症が真菌感染症である、実施形態 3 1 に記載の方法。

[ 実施形態 3 5 ]

前記感染症が細菌感染症である、実施形態 3 1 に記載の方法。

[ 実施形態 3 6 ]

前記疾患が、炎症性または自己免疫疾患である、実施形態 2 4 に記載の方法。

[ 実施形態 3 7 ]

前記炎症性または自己免疫疾患が、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、または喘息である、実施形態 3 6 に記載の方法。

40

[ 実施形態 3 8 ]

前記疾患が心血管疾患である、実施形態 2 4 に記載の方法。

[ 実施形態 3 9 ]

前記心血管疾患が、アテローム性動脈硬化症である、実施形態 3 8 に記載の方法。

[ 実施形態 4 0 ]

前記疾患がアレルギーである、実施形態 2 4 に記載の方法。

[ 実施形態 4 1 ]

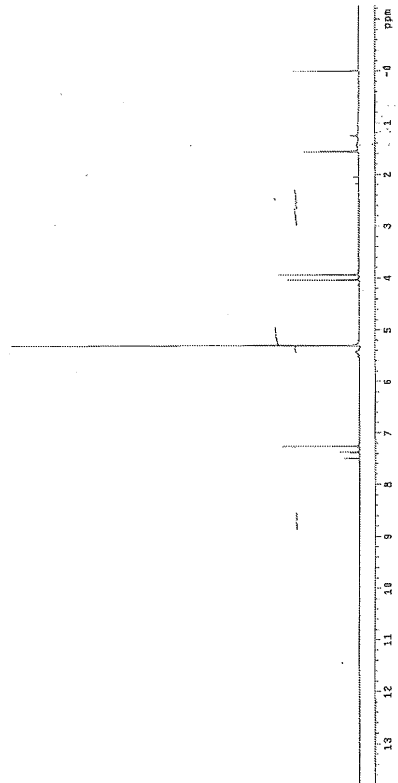
前記化合物が、経口で、舌下に、口腔に、経皮的に、皮内に、筋肉内に、非経口的に、静脈内に、動脈内に、頭蓋内に、皮下に、眼窩内に、心室内に、髄腔内に、腹腔内に、鼻腔内に、吸入によって、および局所的に投与される、実施形態 2 4 ~ 4 0 のいずれかに記

50



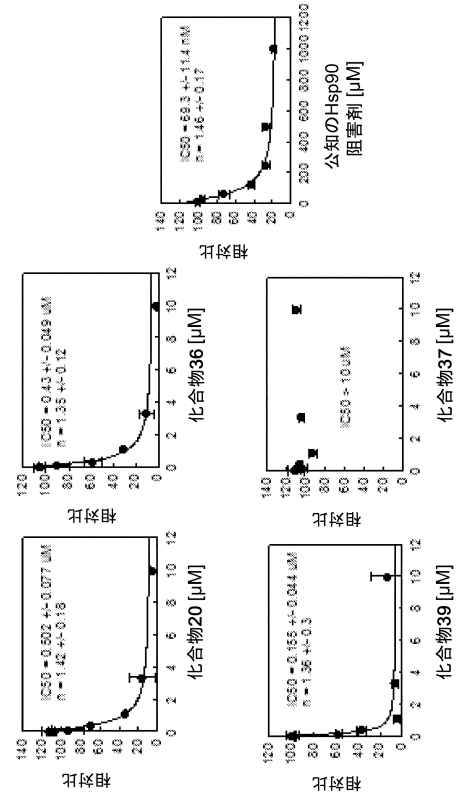
【図 3】

図3



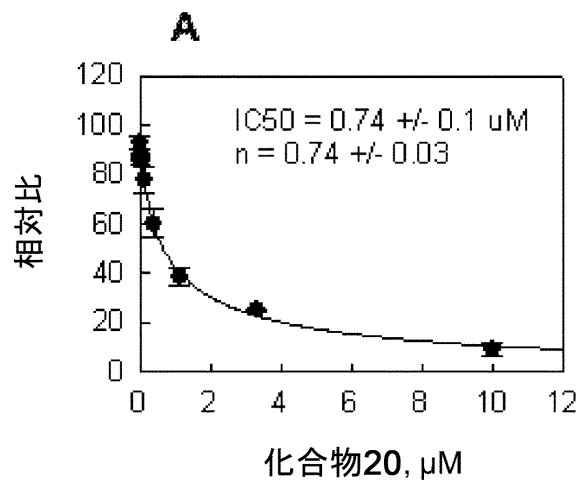
【図 4】

図 4



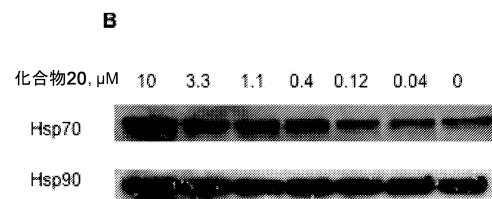
【図 5 A】

図 5



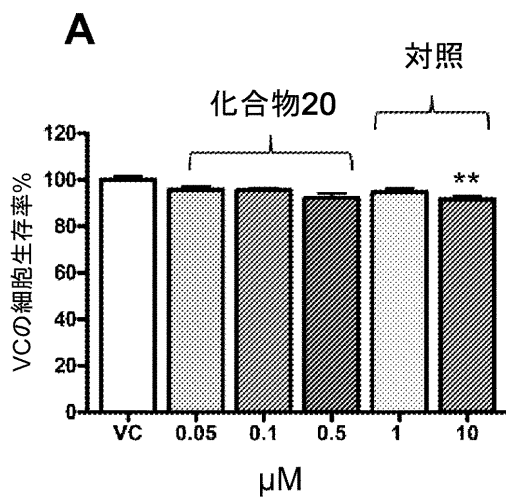
【図 5 B】

図 5



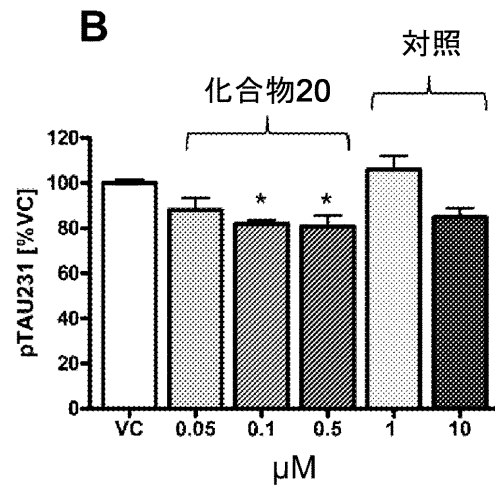
【図 6 A】

図 6



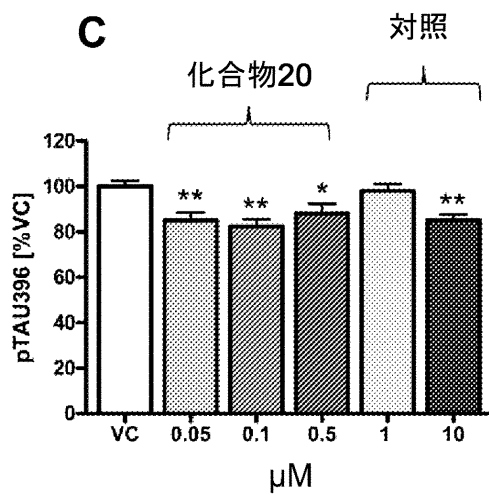
【図 6 B】

図 6



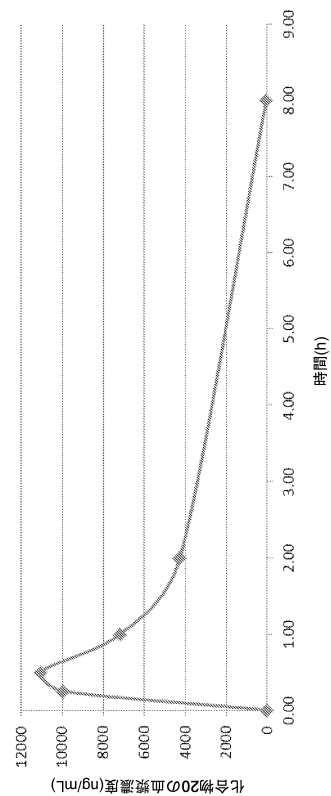
【図 6 C】

図 6



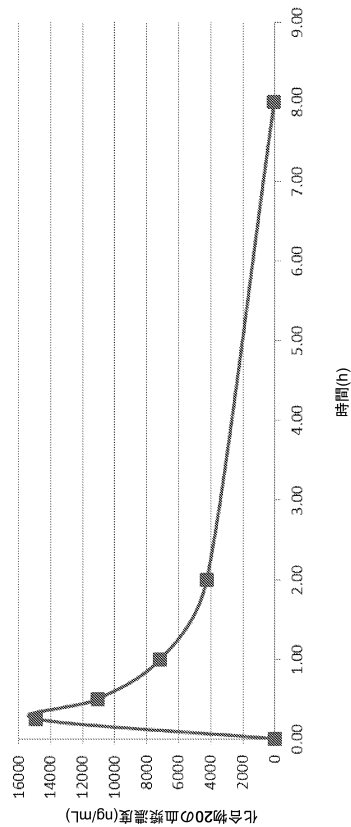
【図 7】

図 7



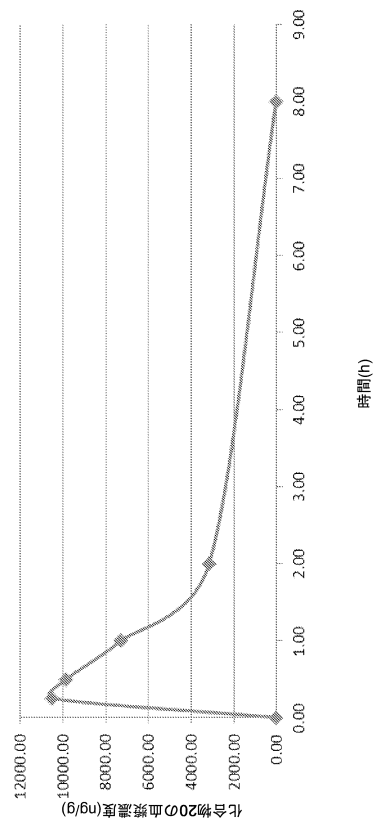
【 図 8 】

図 8



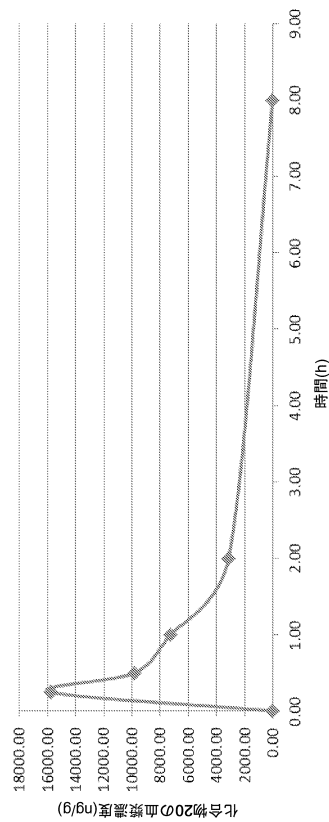
【 図 9 】

図 9



【 図 1 0 】

図 10



## フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 K 31/519 (2006.01)	A 6 1 K 31/517	
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/519	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 25/14 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 25/16 (2006.01)	A 6 1 P 25/14	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 31/12 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 31/22 (2006.01)	A 6 1 P 31/12	
A 6 1 P 31/10 (2006.01)	A 6 1 P 31/22	
A 6 1 P 31/04 (2006.01)	A 6 1 P 31/10	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 31/04	
A 6 1 P 37/02 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 37/02	
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 37/08 (2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	1 0 1
	A 6 1 P 37/08	
	A 6 1 P 43/00	1 1 1

(74)代理人 100091096

弁理士 平木 祐輔

(74)代理人 100118773

弁理士 藤田 節

(74)代理人 100122389

弁理士 新井 栄一

(74)代理人 100111741

弁理士 田中 夏夫

(74)代理人 100169971

弁理士 菊田 尚子

(72)発明者 キュニー, グレゴリー, ディー.

アメリカ合衆国 7 7 0 9 8 テキサス州, ヒューストン, コルキット ストリート 2 2 3 6

(72)発明者 グリックスマン, マーシー, エー.

アメリカ合衆国 0 1 8 9 0 マサチューセッツ州, ウィンチェスター, チェスターフォード テラス 6

(72)発明者 ホドゲッツ, ケヴィン, ジェイ.

アメリカ合衆国 0 1 7 0 1 マサチューセッツ州, フラミンハム, リッジ ロード 4

(72)発明者 マシュー, スティーヴン, エル.

アメリカ合衆国 0 2 1 4 5 マサチューセッツ州, サマーヴィル, ミネソタ アベニュー 3 8

(72)発明者 ペレラ, ユカリ, ワイ.

アメリカ合衆国 0 2 1 3 8 マサチューセッツ州, ケンブリッジ, リナイアン ストリート 1 0

(72)発明者 ダーメンシー, ヴィンセント

スイス国 ツェーハー - 1 1 7 2 ブジー ヴィラルール, ツェーハー. ドゥ クレウクス ドゥ シャブル 1

(72)発明者 ルシク, フルヴォイエ

アメリカ合衆国 02215 マサチューセッツ州, ボストン, アパートメント 1 パーク ド  
ライブ 35

審査官 二星 陽帥

(56)参考文献 国際公開第2008/059368(WO, A1)

特表2010-518066(JP, A)

特表2007-533611(JP, A)

特表2008-506758(JP, A)

特表2008-540587(JP, A)

特表2008-540626(JP, A)

国際公開第2006/090094(WO, A1)

国際公開第2007/138994(WO, A1)

国際公開第2013/177535(WO, A1)

独国特許出願公開第102006008880(DE, A1)

特開2009-067729(JP, A)

特表2009-533323(JP, A)

国際公開第99/011633(WO, A1)

特表2001-525794(JP, A)

国際公開第2013/157021(WO, A1)

特表2017-516826(JP, A)

Jia, Jian Min et al., Identification, design and bio-evaluation of novel Hsp90 inhibitors by ligand-based virtual screening, PLoS One, 2013年, 8(4), e59315.

Brough, Paul A. et al., Combining Hit Identification Strategies: Fragment-Based and in Silico Approaches to Orally Active 2-Aminothieno[2,3-d]pyrimidine Inhibitors of the Hsp90 Molecular Chaperone, Journal of Medicinal Chemistry, 2009年, 52(15), 4794-4809.

Murray, C. W. et al., Fragment-Based Drug Discovery Applied to Hsp90. Discovery of Two Lead Series with High Ligand Efficiency, J. Med. Chem., 2010年, Vol. 53, p. 5942-5955

Zehnder, L. et al., Optimization of Potent, Selective, and Orally Bioavailable Pyrrolo dinopyrimidine-Containing Inhibitors of Heat Shock Protein 90. Identification of Development Candidate 2-Amino-4-{4-chloro-2-[2-(4-fluoro-1H-pyrazol-1-yl)ethoxy]-6-methylphenyl}-N-(2,2-difluoropropyl)-5,7-dihydro-6H-pyrrolo[3,4-d]pyrimidine-6-carboxamide, J. Med. Chem., 2011年, Vol. 54, p. 3368-3385

Kung, Pei-Pei et al., Design strategies to target crystallographic waters applied to the Hsp90 molecular chaperone, Bioorg. Med. Chem. Lett., 2011年, Vol. 21, p. 3557-3562

Meiby, E. et al., Fragment Screening by Weak Affinity Chromatography: Comparison with Established Techniques for Screening against HSP90, Anal. Chem., 2013年, Vol. 85, p. 6756-6766

Pizarro, J. C. et al., Exploring the Trypanosoma brucei Hsp83 Potential as a Target for Structure Guided Drug Design, PLoS Neglected Tropical Diseases, 2013年, Vol. 7, Issue 10, e2492

Kung, Pei-Pei et al., Design strategies to target crystallographic waters applied to the Hsp90 molecular chaperone, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2011年, 21(12), 3557-3562.

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 405/04 - 495/04

A 6 1 K    3 1 / 5 0 6 -   3 1 / 5 3 7 7  
A 6 1 P       9 / 1 0   -   4 3 / 0 0  
C A p l u s / R E G I S T R Y ( S T N )