

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2017-529365

(P2017-529365A)

(43) 公表日 平成29年10月5日(2017.10.5)

(51) Int.Cl.

C07D 471/22 (2006.01)
C07D 498/22 (2006.01)
C07D 487/22 (2006.01)
A61K 31/529 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)

F 1

C07D 471/22
C07D 498/22
C07D 487/22
A61K 31/529
A61K 31/55

テーマコード(参考)

4C050
4C065
4C072
4C086

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 252 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2017-515823 (P2017-515823)
(86) (22) 出願日 平成27年9月17日 (2015.9.17)
(85) 翻訳文提出日 平成29年4月10日 (2017.4.10)
(86) 國際出願番号 PCT/EP2015/071349
(87) 國際公開番号 WO2016/042089
(87) 國際公開日 平成28年3月24日 (2016.3.24)
(31) 優先権主張番号 14290279.0
(32) 優先日 平成26年9月17日 (2014.9.17)
(33) 優先権主張國 歐州特許庁 (EP)

(71) 出願人 514080453
オンコデザイン エス.ア.
フランス, エフ-21076 ディジョン
セデックス, ベ.ベ.27 627, リ
ュ ジャン マゼン, 20
(71) 出願人 517092101
イブセン ファーマ エス.ア.エス
フランス, エフ-92100 ブローニ
ュ ビヤンクール, 65 ケ ジョルジュ
ゴルス
(74) 代理人 100088904
弁理士 庄司 隆
(74) 代理人 100124453
弁理士 資延 由利子

最終頁に続く

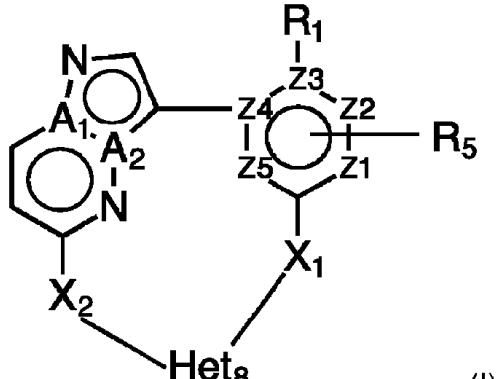
(54) 【発明の名称】大環状LRRK2キナーゼ阻害剤

(57) 【要約】

本発明は、キナーゼ阻害剤として、特にLRRK2(ロイシンリッチリピートキナーゼ2)の阻害剤として作用する式(I)の新規の大環状化合物及び該化合物を含有する組成物に関する。さらに本発明は、開示の化合物の調製プロセス及び該化合物の使用方法、例えば医薬又は診断薬として、特にパーキンソン病及びアルツハイマー病を含む神経障害等のLRRK2キナーゼ活性に特徴付けられる疾患の治療及び/又は診断のための該化合物の使用方法を提供する。

【化1】

【選択図】なし

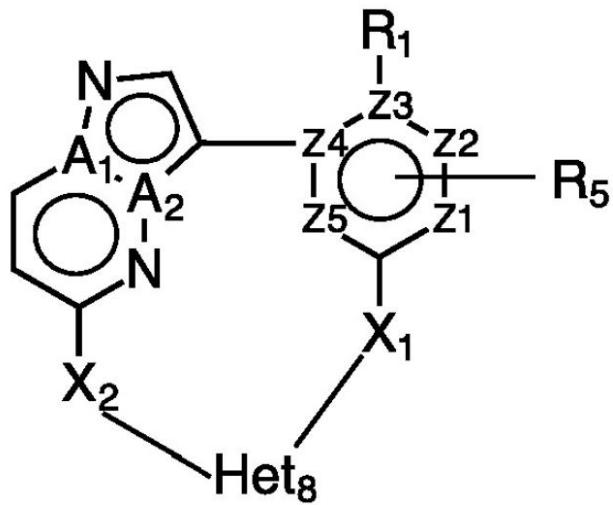


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式Iの化合物又はその立体異性体、互変異性体、ラセミ体、代謝産物、プロドラッグ若しくはプレドラッグ、塩、水和物、N-オキシド体、若しくは溶媒和物：

【化 1】



10

20

(式中、

R_1 は-H、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-NR₉R₁₀、-(C=O)-R₄、-(C=S)-R₄、-SO₂-R₄、-CN、-NR₉-SO₂-R₄、-C_{3~6}シクロアルキル、-O-C_{3~6}シクロアルキル、-Ar₁、及び-Het₁から選択され、ここで、前記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、-ハロ、-OR₃₅、-NR₁₁R₁₂、-O-C_{1~6}アルキル、及び-S-C_{1~6}アルキルから選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R_5 はZ₁又はZ₅に結合し、-H、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-NR₆R₇、-(C=O)-R₈、-(C=S)-R₈、-SO₂-R₈、-CN、-NR₆-SO₂-R₈、-C_{3~6}シクロアルキル、-O-C_{3~6}シクロアルキル、-Ar₅、及び-Het₅から選択され、ここで、前記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、-ハロ、-OR₃₆、-NR₂₃R₂₄、-O-C_{1~6}アルキル、及び-S-C_{1~6}アルキルから選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R_2 は-H、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、及び-C_{3~6}シクロアルキルから選択され、ここで、前記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、-ハロ、-OR₂₇、及び-NR₁₃R₁₄から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R_3 は-H、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、及び-C_{3~6}シクロアルキルから選択され、ここで、前記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、-ハロ、-OR₂₈、及び-NR₁₅R₁₆から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R_4 及び R_8 が各々独立して、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-NR₁₇R₁₈、-C_{3~6}シクロアルキル、-O-C_{3~6}シクロアルキル、-Ar₄、及び-Het₄から選択され、

R_6 、 R_7 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{17} 、 R_{18} 、 R_{19} 、 R_{20} 、 R_{21} 、 R_{22} 、 R_{23} 、 R_{24} 、 R_{31} 、 R_{32} 、 R_{33} 、 R_{34} 、 R_{35} 、及び R_{36} が各々独立して、-H、-ハロ、=O、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-C_{3~6}シクロアルキル、-Ar₆、及び-Het₆から選択され、ここで、前記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、-ハロ、-OH、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-C_{3~6}シクロアルキル、-Het₆、-Ar₆、及び-NR₃₇R₃₈から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R_{27} 及び R_{28} が各々独立して、-H、-C_{1~6}アルキル、-C_{3~6}シクロアルキル、及び-Het₂から選択され、

R_{37} 及び R_{38} が各々独立して、-H、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-C_{3~6}シクロアルキル、-Ar₇、及び-Het₇から選択され、

30

40

50

X_1 は $-C_{1\sim 6}$ アルキル-、 $-O-C_{1\sim 6}$ アルキル-、 $-S-C_{1\sim 6}$ アルキル-、 $-C_{1\sim 6}$ アルキル-NR₃-C_{1~6}アルキル-、-NR₃-C_{1~6}アルキル-、-NR₃-、及び-O-から選択され、ここで、前記-C_{1~6}アルキル-が各々独立して、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-フェニル、及び-NR₃₃R₃₄から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

X_2 は $-C_{1\sim 6}$ アルキル-、 $-O-C_{1\sim 6}$ アルキル-、 $-S-C_{1\sim 6}$ アルキル-、 $-C_{1\sim 6}$ アルキル-NR₂-C_{1~6}アルキル-、-NR₂-C_{1~6}アルキル-、-NR₂-、及び-O-から選択され、ここで、前記-C_{1~6}アルキル-が各々独立して、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-フェニル、及び-NR₃₁R₃₂から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

Ar₁、Ar₄、Ar₅、Ar₆、及びAr₇が各々独立して、O、N、及びSから選択される1~3のヘテロ原子を任意に含む5員~10員の芳香族環であり、前記Ar₁、Ar₄、Ar₅、Ar₆、及びAr₇が各々独立して、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、及び-NR₁₉R₂₀から選択される1~3の置換基で任意に置換され、ここで、前記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、1~3の-ハロで任意に置換され、

Het₁、Het₂、Het₄、Het₅、Het₆、及びHet₇が各々独立して、O、N、及びSから選択される1~3のヘテロ原子を有する3員~10員の複素環であり、ここで、前記Het₁、Het₂、Het₄、Het₅、Het₆、及びHet₇が各々独立して、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、=O、-(C=O)-C_{1~6}アルキル、及び-NR₂₁R₂₂から選択される1~3の置換基で任意に置換され、ここで、前記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、1~3の-ハロで任意に置換され、

Het₈はO、N、及びSから選択される1~3のヘテロ原子を有する3員~10員の複素環であり、ここで、前記Het₈は独立して、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-C_{1~6}アルキレン、-C_{1~6}アルキル-C_{3~6}シクロアルキル、-C_{3~6}シクロアルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、=O、-(C=O)-C_{1~6}アルキル、-C_{1~6}アルキル-O-C_{1~6}アルキル、及び-NR₂₁R₂₂から選択される1~3の置換基で任意に置換され、ここで、前記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、1~3の-ハロで任意に置換され、

ここで、R₁が-Hである場合、Het₈の少なくとも1つのヘテロ原子はX₂に結合し、Z₁、Z₂、Z₃、Z₄、及びZ₅が各々独立して、C及びNから選択され、A₁及びA₂が各々独立して、C及びNから選択される)。

【請求項2】

R₁は-H、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-NR₉R₁₀、-(C=O)-R₄、-(C=S)-R₄、-SO₂-R₄、-CN、-NR₉-SO₂-R₄、-C_{3~6}シクロアルキル、-O-C_{3~6}シクロアルキル、-Ar₁、及び-Het₁から選択され、ここで、前記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、-ハロ、-OR₃₅、-NR₁₁R₁₂、-O-C_{1~6}アルキル、及び-S-C_{1~6}アルキルから選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R₅はZ₁又はZ₅に結合し、-H、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-NR₆R₇、-(C=O)-R₈、-(C=S)-R₈、-SO₂-R₈、-CN、-NR₆-SO₂-R₈、-C_{3~6}シクロアルキル、-O-C_{3~6}シクロアルキル、-Ar₅、及び-Het₅から選択され、ここで、前記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、-ハロ、-OR₃₆、-NR₂₃R₂₄、-O-C_{1~6}アルキル、及び-S-C_{1~6}アルキルから選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R₂は-H、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、及び-C_{3~6}シクロアルキルから選択され、ここで、前記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、-ハロ、-OR₂₇、及び-NR₁₃R₁₄から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R₃は-H、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、及び-C_{3~6}シクロアルキルから選択され、ここで、前記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、-ハロ、-OR₂₈、及び-NR₁₅R₁₆から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R₄及びR₈が各々独立して、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-NR₁₇R₁₈、-C_{3~6}シクロアルキル、-O-C_{3~6}シクロアルキル、-Ar₄、及び-Het₄から選択され、

R₆、R₇、R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅、R₁₆、R₁₇、R₁₈、R₁₉、R₂₀、R₂₁、R₂₂、R₂₃、R₂₄、R₃₁、R₃₂、R₃₃、R₃₄、R₃₅、及びR₃₆が各々独立して、-H、-ハロ、=O、-OH、-C_{1~6}

10

20

30

40

50

$\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $-\text{O}-\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $-\text{S}-\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $-\text{C}_3\sim\text{C}_6$ シクロアルキル、 $-\text{Ar}_6$ 、及び $-\text{Het}_6$ から選択され、ここで、前記 $-\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキルが各々独立して、-ハロ、-OH、 $-\text{O}-\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $-\text{S}-\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $-\text{C}_3\sim\text{C}_6$ シクロアルキル、 $-\text{Het}_6$ 、 $-\text{Ar}_6$ 、及び $-\text{NR}_{37}\text{R}_{38}$ から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R_{27} 及び R_{28} が各々独立して、-H、 $-\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $-\text{C}_3\sim\text{C}_6$ シクロアルキル、及び $-\text{Het}_2$ から選択され、

R_{37} 及び R_{38} が各々独立して、-H、-ハロ、-OH、 $-\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $-\text{O}-\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $-\text{S}-\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $-\text{C}_3\sim\text{C}_6$ シクロアルキル、 $-\text{Ar}_7$ 、及び $-\text{Het}_7$ から選択され、

X_1 は $-\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル-、 $-\text{O}-\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル-、 $-\text{S}-\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル-、 $-\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル- $-\text{NR}_3\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル-、 $-\text{NR}_3\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル-、 $-\text{NR}_3$ 、及び-O-から選択され、
10

X_2 は $-\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル-、 $-\text{O}-\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル-、 $-\text{S}-\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル-、 $-\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル- $-\text{NR}_2\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル-、 $-\text{NR}_2\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル-、 $-\text{NR}_2$ 、及び-O-から選択され、

Ar_1 、 Ar_4 、 Ar_5 、 Ar_6 、及び Ar_7 が各々独立して、O、N、及びSから選択される1~3のヘテロ原子を任意に含む5員~10員の芳香族環であり、前記 Ar_1 、 Ar_4 、 Ar_5 、 Ar_6 、及び Ar_7 が各々独立して、-ハロ、-OH、 $-\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $-\text{O}-\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $-\text{S}-\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、及び-N $\text{R}_{19}\text{R}_{20}$ から選択される1~3の置換基で任意に置換され、ここで、前記 $-\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキルが各々独立して、1~3の-ハロで任意に置換され、

Het_1 、 Het_2 、 Het_4 、 Het_5 、 Het_6 、及び Het_7 が各々独立して、O、N、及びSから選択される1~3のヘテロ原子を有する3員~10員の複素環であり、ここで、前記 Het_1 、 Het_2 、 Het_4 、 He_t_5 、 Het_6 、及び Het_7 が各々独立して、-ハロ、-OH、 $-\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $-\text{O}-\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $-\text{S}-\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、=O、 $-(\text{C}=\text{O})-\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、及び $-\text{NR}_{21}\text{R}_{22}$ から選択される1~3の置換基で任意に置換され、ここで、前記 $-\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキルが各々独立して、1~3の-ハロで任意に置換され、
20

Het_8 はO、N、及びSから選択させる1~3のヘテロ原子を有する3員~10員の複素環であり、ここで、前記 Het_8 は独立して、-ハロ、-OH、 $-\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $-\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキレン、 $-\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル- $-\text{C}_3\sim\text{C}_6$ シクロアルキル、 $-\text{C}_3\sim\text{C}_6$ シクロアルキル、 $-\text{O}-\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $-\text{S}-\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、=O、 $-(\text{C}=\text{O})-\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $-\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル- $-\text{O}-\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、及び $-\text{NR}_{21}\text{R}_2$ から選択される1~3の置換基で任意に置換され、ここで、前記 $-\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキルが各々独立して、1~3の-ハロで任意に置換され、
30

ここで、 R_1 が-Hである場合、 Het_8 の少なくとも1つのヘテロ原子は X_2 に結合し、 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Z_4 、及び Z_5 が各々独立して、C及びNから選択され、
30

A_1 及び A_2 が各々独立して、C及びNから選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

R_1 は-H、-ハロ、-OH、 $-\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $-\text{O}-\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $-\text{S}-\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $-\text{NR}_9\text{R}_0$ 、 $-(\text{C}=\text{O})-\text{R}_4$ 、 $-(\text{C}=\text{S})-\text{R}_4$ 、 $-\text{SO}_2-\text{R}_4$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NR}_9-\text{SO}_2-\text{R}_4$ 、 $-\text{C}_3\sim\text{C}_6$ シクロアルキル、 $-\text{O}-\text{C}_3\sim\text{C}_6$ シクロアルキル、 $-\text{Ar}_1$ 、及び $-\text{Het}_1$ から選択され、ここで、前記 $-\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキルが各々独立して、-ハロ、 $-\text{OR}_{35}$ 、 $-\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$ 、 $-\text{O}-\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、及び $-\text{S}-\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキルから選択される1~3の置換基で任意に置換され、
40

R_5 は Z_1 又は Z_5 に結合し、-H、-ハロ、-OH、 $-\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $-\text{O}-\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $-\text{S}-\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $-\text{NR}_6\text{R}_7$ 、 $-(\text{C}=\text{O})-\text{R}_8$ 、 $-(\text{C}=\text{S})-\text{R}_8$ 、 $-\text{SO}_2-\text{R}_8$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NR}_6-\text{SO}_2-\text{R}_8$ 、 $-\text{C}_3\sim\text{C}_6$ シクロアルキル、 $-\text{O}-\text{C}_3\sim\text{C}_6$ シクロアルキル、 $-\text{Ar}_5$ 、及び $-\text{Het}_5$ から選択され、ここで、前記 $-\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキルが各々独立して、-ハロ、 $-\text{OR}_{36}$ 、 $-\text{NR}_{23}\text{R}_{24}$ 、 $-\text{O}-\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、及び $-\text{S}-\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキルから選択される1~3の置換基で任意に置換され、
40

R_2 は-H、-ハロ、-OH、 $-\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、及び $-\text{C}_3\sim\text{C}_6$ シクロアルキルから選択され、ここで、前記 $-\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキルが各々独立して、-ハロ、 $-\text{OR}_{27}$ 、及び $-\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$ から選択される1~3の置換基で任意に置換され、
50

R_3 は-H、-ハロ、-OH、 $-\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、及び $-\text{C}_3\sim\text{C}_6$ シクロアルキルから選択され、ここで、前記 $-\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキルが各々独立して、-ハロ、 $-\text{OR}_{28}$ 、及び $-\text{NR}_{15}\text{R}_{16}$ から選択される1~3の置換基で任意に置換され、
50

R_4 及び R_8 が各々独立して、-ハロ、-OH、 $-\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $-\text{O}-\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $-\text{S}-\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ア

ルキル、-NR₁₇R₁₈、-O-C_{3~6}シクロアルキル、-C_{3~6}シクロアルキル、-Ar₄、及び-Het₄から選択され、

R₆、R₇、R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅、R₁₆、R₁₇、R₁₈、R₁₉、R₂₀、R₂₁、R₂₂、R₂₃、R₂₄、R₃₁、R₃₂、R₃₃、R₃₄、R₃₅、及びR₃₆が各々独立して、-H、-ハロ、=O、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-C_{3~6}シクロアルキル、-Ar₆、及び-Het₆から選択され、ここで、前記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、-ハロ、-OH、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-C_{3~6}シクロアルキル、-Het₆、-Ar₆、及び-NR₃₇R₃₈から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R₂₇及びR₂₈が各々独立して、-H、-C_{1~6}アルキル、-C_{3~6}シクロアルキル、及び-Het₂から選択され、

R₃₇及びR₃₈が各々独立して、-H、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-C_{3~6}シクロアルキル、-Ar₇、及び-Het₇から選択され、

X₁は-C_{1~6}アルキル-、-O-C_{1~6}アルキル-、-S-C_{1~6}アルキル-、-C_{1~6}アルキル-NR₃-C_{1~6}アルキル-、-NR₃-C_{1~6}アルキル-、-NR₃-、及び-O-から選択され、ここで、前記-C_{1~6}アルキル-が各々独立して、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-フェニル、及び-NR₃₃R₃₄から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

X₂は-C_{1~6}アルキル-、-O-C_{1~6}アルキル-、-S-C_{1~6}アルキル-、-C_{1~6}アルキル-NR₂-C_{1~6}アルキル-、-NR₂-C_{1~6}アルキル-、-NR₂-、及び-O-から選択され、ここで、前記-C_{1~6}アルキル-が各々独立して、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-フェニル、及び-NR₃₁R₃₂から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

Ar₁、Ar₄、Ar₅、Ar₆、及びAr₇が各々独立して、O、N、及びSから選択される1~3のヘテロ原子を任意に含む5員~10員の芳香族環であり、前記Ar₁、Ar₄、Ar₅、Ar₆、及びAr₇が各々独立して、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、及び-NR₁₉R₂₀から選択される1~3の置換基で任意に置換され、ここで、前記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、1~3の-ハロで任意に置換され、

Het₁、Het₂、Het₄、Het₅、Het₆、及びHet₇が各々独立して、O、N、及びSから選択される1~3のヘテロ原子を有する3員~10員の複素環であり、ここで、前記Het₁、Het₂、Het₄、Het₅、Het₆、及びHet₇が各々独立して、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、=O、-(C=O)-C_{1~6}アルキル、及び-NR₂₁R₂₂から選択される1~3の置換基で任意に置換され、ここで、前記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、1~3の-ハロで任意に置換され、

Het₈はO、N、及びSから選択される1~3のヘテロ原子を有する二価の3員~10員の複素環であり、

ここで、前記ヘテロ原子の少なくとも1つはX₁又はX₂に結合し、

ここで、R₁が-Hである場合、Het₈の少なくとも1つのヘテロ原子はX₂に結合し、

ここで、前記Het₈は独立して、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-C_{1~6}アルキレン、-C_{1~6}アルキル-C_{3~6}シクロアルキル、-C_{3~6}シクロアルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、=O、-(C=O)-C_{1~6}アルキル、-C_{1~6}アルキル-O-C_{1~6}アルキル、及び-NR₂₁R₂₂から選択される1~3の置換基で任意に置換され、ここで、前記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、1~3の-ハロで任意に置換され、

Z₁、Z₂、Z₃、Z₄、及びZ₅が各々独立して、C及びNから選択され、

A₁及びA₂が各々独立して、C及びNから選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項4】

式Iaの化合物又はその立体異性体、互変異性体、ラセミ体、代謝産物、プロドラッグ若しくはプレドラッグ、塩、水和物、N-オキシド体、若しくは溶媒和物：

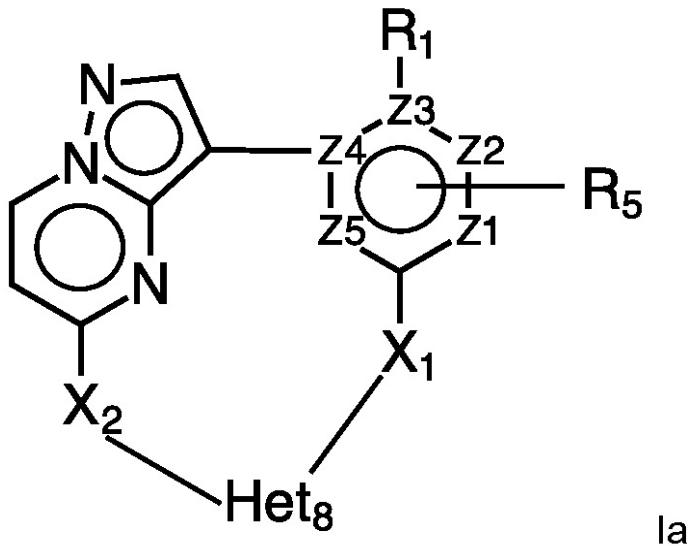
10

20

30

40

【化2】



(式中、

R_1 は-H、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-NR₉R₁₀、-(C=O)-R₄、-(C=S)-R₄、-SO₂-R₄、-CN、-NR₉-SO₂-R₄、-C_{3~6}シクロアルキル、-O-C_{3~6}シクロアルキル、-Ar₁、及び-Het₁から選択され、ここで、前記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、-ハロ、-OR₃₅、-NR₁₁R₁₂、-O-C_{1~6}アルキル、及び-S-C_{1~6}アルキルから選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R_5 はZ₁又はZ₅に結合し、-H、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-NR₆R₇、-(C=O)-R₈、-(C=S)-R₈、-SO₂-R₈、-CN、-NR₆-SO₂-R₈、-C_{3~6}シクロアルキル、-O-C_{3~6}シクロアルキル、-Ar₅、及び-Het₅から選択され、ここで、前記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、-ハロ、-OR₃₆、-NR₂₃R₂₄、-O-C_{1~6}アルキル、及び-S-C_{1~6}アルキルから選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R_2 は-H、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、及び-C_{3~6}シクロアルキルから選択され、ここで、前記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、-ハロ、-OR₂₇、及び-NR₁₃R₁₄から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R_3 は-H、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、及び-C_{3~6}シクロアルキルから選択され、ここで、前記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、-ハロ、-OR₂₈、及び-NR₁₅R₁₆から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R_4 及び R_8 が各々独立して、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-NR₁₇R₁₈、-C_{3~6}シクロアルキル、-O-C_{3~6}シクロアルキル、-Ar₄及び-Het₄から選択され、

R_6 、 R_7 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{17} 、 R_{18} 、 R_{19} 、 R_{20} 、 R_{21} 、 R_{22} 、 R_{23} 、 R_{24} 、 R_{31} 、 R_{32} 、 R_{33} 、 R_{34} 、 R_{35} 、及び R_{36} が各々独立して、-H、-ハロ、=O、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-C_{3~6}シクロアルキル、-Ar₆、及び-Het₆から選択され、ここで、前記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、-ハロ、-OH、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-C_{3~6}シクロアルキル、-Het₆、-Ar₆、及び-NR₃₇R₃₈から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R_{27} 及び R_{28} が各々独立して、-H、-C_{1~6}アルキル、-C_{3~6}シクロアルキル、及び-Het₂から選択され、

R_{37} 及び R_{38} が各々独立して、-H、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-C_{3~6}シクロアルキル、-Ar₇、及び-Het₇から選択され、

X_1 は-C_{1~6}アルキル-、-O-C_{1~6}アルキル-、-S-C_{1~6}アルキル-、-C_{1~6}アルキル-NR₃-C_{1~6}アルキル-、-NR₃-C_{1~6}アルキル-、-NR₃-、及び-O-から選択され、ここで、前記-C_{1~6}アルキル-が各々独立して、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、

10

20

30

40

50

アルキル、-フェニル、及び-NR₃₃R₃₄から選択される1~3の置換基で任意に置換され、X₂は-C_{1~6}アルキル-、-O-C_{1~6}アルキル-、-S-C_{1~6}アルキル-、-C_{1~6}アルキル-NR₃-C_{1~6}アルキル-、-NR₂-C_{1~6}アルキル-、-NR₂-、及び-O-から選択され、前記-C_{1~6}アルキル-が各々独立して、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-フェニル、及び-NR₃₁R₃₂から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

Ar₁、Ar₄、Ar₅、Ar₆、及びAr₇が各々独立して、O、N、及びSから選択される1~3のヘテロ原子を任意に含む5員~10員の芳香族環であり、前記Ar₁、Ar₄、Ar₅、Ar₆、及びAr₇が各々独立して、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、及び-NR₁₉R₂₀から選択される1~3の置換基で任意に置換され、前記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、1~3の-ハロで任意に置換され、

Het₁、Het₂、Het₄、Het₅、Het₆、及びHet₇が各々独立して、O、N、及びSから選択される1~3のヘテロ原子を有する3員~10員の複素環であり、ここで、前記Het₁、Het₂、Het₄、Het₅、Het₆、及びHet₇が各々独立して、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、=O、-(C=O)-C_{1~6}アルキル、及び-NR₂₁R₂₂から選択される1~3の置換基で任意に置換され、ここで、前記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、1~3の-ハロで任意に置換され、

Het₈はO、N、及びSから選択される1~3のヘテロ原子を有する3員~10員の複素環であり、ここで、前記Het₈は独立して、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-C_{1~6}アルキレン、-C_{1~6}アルキル-C_{3~6}シクロアルキル、-C_{3~6}シクロアルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、=O、-(C=O)-C_{1~6}アルキル、-C_{1~6}アルキル-O-C_{1~6}アルキル、及び-NR₂₁R₂₂から選択される1~3の置換基で任意に置換され、ここで、前記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、1~3の-ハロで任意に置換され、

ここで、R₁が-Hである場合、Het₈の少なくとも1つのヘテロ原子はX₂に結合し、Z₁、Z₂、Z₃、Z₄、及びZ₅が各々独立して、C及びNから選択される)。

【請求項5】

R₁は-H、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-NR₉R₁、-(C=O)-R₄、-(C=S)-R₄、-SO₂-R₄、-CN、-NR₉-SO₂-R₄、-C_{3~6}シクロアルキル、-O-C_{3~6}シクロアルキル、-Ar₁、及び-Het₁から選択され、ここで、前記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、-ハロ、-OR₃₅、-NR₁₁R₁₂、-O-C_{1~6}アルキル、及び-S-C_{1~6}アルキルから選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R₅はZ₁又はZ₅に結合し、-H、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-NR₆R₇、-(C=O)-R₈、-(C=S)-R₈、-SO₂-R₈、-CN、-NR₆-SO₂-R₈、-C_{3~6}シクロアルキル、-O-C_{3~6}シクロアルキル、-Ar₅、及び-Het₅から選択され、前記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、-ハロ、-OR₃₆、-NR₂₃R₂₄、-O-C_{1~6}アルキル、及び-S-C_{1~6}アルキルから選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R₂は-H、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、及び-C_{3~6}シクロアルキルから選択され、前記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、-ハロ、-OR₂₇、及び-NR₁₃R₁₄から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R₃は-H、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-C_{3~6}シクロアルキルから選択され、前記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、-ハロ、-OR₂₈、及び-NR₁₅R₁₆から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R₄及びR₈が各々独立して、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-NR₁₇R₁₈、-C_{3~6}シクロアルキル、-O-C_{3~6}シクロアルキル、-Ar₄、及び-Het₄から選択され、

R₆、R₇、R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅、R₁₆、R₁₇、R₁₈、R₁₉、R₂₀、R₂₁、R₂₂、R₂₃、R₂₄、R₃₁、R₃₂、R₃₃、R₃₄、R₃₅、及びR₃₆が各々独立して、-H、-ハロ、=O、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-C_{3~6}シクロアルキル、-Ar₆、及び-Het₆から選択され、ここで、前記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、-ハロ、-OH、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-C_{3~6}シクロアルキル、-Het₆、-Ar₆、及び-NR₃₇R₃₈から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

10

20

30

40

50

R_{27} 及び R_{28} が各々独立して、-H、-C_{1~6}アルキル、-C_{3~6}シクロアルキル、及び-Het₂から選択され、

R_{37} 及び R_{38} が各々独立して、-H、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-C_{3~6}シクロアルキル、-Ar₇、及び-Het₇から選択され、

X_1 は-C_{1~6}アルキル-、-O-C_{1~6}アルキル-、-S-C_{1~6}アルキル-、-C_{1~6}アルキル-NR₃-C_{1~6}アルキル-、-NR₃-C_{1~6}アルキル-、-NR₃-、及び-O-から選択され、

X_2 は-C_{1~6}アルキル-、-O-C_{1~6}アルキル-、-S-C_{1~6}アルキル-、-C_{1~6}アルキル-NR₂-C_{1~6}アルキル-、-NR₂-C_{1~6}アルキル-、-NR₂-、及び-O-から選択され、

Ar₁、Ar₄、Ar₅、Ar₆、及びAr₇ が各々独立して、O、N、及びSから選択される1~3のヘテロ原子を任意に含む5員~10員の芳香族環であり、前記Ar₁、Ar₄、Ar₅、Ar₆、及びAr₇ が各々独立して、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、及び-NR₁₉R₂₀から選択される1~3の置換基で任意に置換され、ここで、前記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、1~3の-ハロで任意に置換され、

Het₁、Het₂、Het₄、Het₅、Het₆、及びHet₇ が各々独立して、O、N、及びSから選択される1~3のヘテロ原子を有する3員~10員の複素環であり、ここで、前記Het₁、Het₂、Het₄、Het₅、Het₆、及びHet₇ が各々独立して、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、=O、-(C=O)-C_{1~6}アルキル、及び-NR₂₁R₂₂から選択される1~3の置換基で任意に置換され、ここで、前記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、1~3の-ハロで任意に置換され、

Het₈ はO、N、及びSから選択される1~3のヘテロ原子を有する3員~10員の複素環であり、

ここで、前記Het₈ は独立して、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-C_{1~6}アルキレン、-C_{1~6}アルキル-C_{3~6}シクロアルキル、-C_{3~6}シクロアルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、=O、-(C=O)-C_{1~6}アルキル、-C_{1~6}アルキル-O-C_{1~6}アルキル、及び-NR₂₁R₂₂から選択される1~3の置換基で任意に置換され、ここで、前記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、1~3の-ハロで任意に置換され、

ここで、R₁ が-Hである場合、Het₈ のヘテロ原子の少なくとも1つはX₂ に結合し、

Z₁、Z₂、Z₃、Z₄、及びZ₅ が各々独立して、C及びNから選択される、請求項4に記載の化合物。

【請求項6】

R₁ は-H、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-NR₉R₁₀、-(C=O)-R₄、-(C=S)-R₄、-SO₂-R₄、-CN、-NR₉-SO₂-R₄、-C_{3~6}シクロアルキル、-O-C_{3~6}シクロアルキル、-Ar₁、及び-Het₁から選択され、ここで、前記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、-ハロ、-OR₃₅、-NR₁₁R₁₂、-O-C_{1~6}アルキル、及び-S-C_{1~6}アルキルから選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R₅ はZ₁又はZ₅に結合し、-H、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-NR₆R₇、-(C=O)-R₈、-(C=S)-R₈、-SO₂-R₈、-CN、-NR₆-SO₂-R₈、-C_{3~6}シクロアルキル、-O-C_{3~6}シクロアルキル、-Ar₅、及び-Het₅から選択され、ここで、前記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、-ハロ、-OR₃₆、-NR₂₃R₂₄、-O-C_{1~6}アルキル、及び-S-C_{1~6}アルキルから選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R₂ は-H、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、及び-C_{3~6}シクロアルキルから選択され、前記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、-ハロ、-OR₂₇、及び-NR₁₃R₁₄から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R₃ は-H、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、及び-C_{3~6}シクロアルキルから選択され、ここで、前記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、-ハロ、-OR₂₈、及び-NR₁₅R₁₆から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R₆、R₇、R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅、R₁₆、R₁₉、R₂₀、R₂₁、R₂₂、R₃₁、R₃₂、R₃₃、及びR₃₄ が各々独立して、-H、-ハロ、=O、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-C_{3~6}シクロアルキル、-Ar₆、及び-Het₆から選択され、ここで、前記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、-ハロ、-OH、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-C_{3~6}シクロアルキル、-Het₆、-Ar₆、及び-NR₃₇R₃₈から選択される1~3の置換基で任意に

10

20

30

40

50

置換され、

R_{27} 及び R_{28} が各々独立して、 -H、 $-C_{1\sim 6}$ アルキル、 $-C_{3\sim 6}$ シクロアルキル、 及び $-Het_2$ から選択され、

R_{37} 及び R_{38} が各々独立して、 -H、 -ハロ、 -OH、 $-C_{1\sim 6}$ アルキル、 $-O-C_{1\sim 6}$ アルキル、 $-S-C_{1\sim 6}$ アルキル、 $-C_{3\sim 6}$ シクロアルキル、 $-Ar_7$ 、 及び $-Het_7$ から選択され、

X_1 は $-C_{1\sim 6}$ アルキル-、 $-O-C_{1\sim 6}$ アルキル-、 $-S-C_{1\sim 6}$ アルキル-、 $-C_{1\sim 6}$ アルキル- $NR_3-C_{1\sim 6}$ アルキル-、 $-NR_3-C_{1\sim 6}$ アルキル-、 $-NR_3-$ 、 及び $-O-$ から選択され、 ここで、 前記 $-C_{1\sim 6}$ アルキル- が各々独立して、 -ハロ、 -OH、 $-C_{1\sim 6}$ アルキル、 $-O-C_{1\sim 6}$ アルキル、 $-S-C_{1\sim 6}$ アルキル、 -フェニル、 及び $-NR_{33}R_{34}$ から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

X_2 は $-C_{1\sim 6}$ アルキル-、 $-O-C_{1\sim 6}$ アルキル-、 $-S-C_{1\sim 6}$ アルキル-、 $-C_{1\sim 6}$ アルキル- $NR_3-C_{1\sim 6}$ アルキル-、 $-NR_2-C_{1\sim 6}$ アルキル-、 $-NR_2-$ 、 及び $-O-$ から選択され、 ここで、 前記 $-C_{1\sim 6}$ アルキル- が各々独立して、 -ハロ、 -OH、 $-C_{1\sim 6}$ アルキル、 $-O-C_{1\sim 6}$ アルキル、 $-S-C_{1\sim 6}$ アルキル、 -フェニル、 及び $-NR_{31}R_{32}$ から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

Ar_1 、 Ar_4 、 Ar_5 、 Ar_6 、 及び Ar_7 が各々独立して、 O、 N、 及び S から選択される1~3のヘテロ原子を任意に含む5員~10員の芳香族環であり、 前記 Ar_1 、 Ar_4 、 Ar_5 、 Ar_6 、 及び Ar_7 が各々独立して、 -ハロ、 -OH、 $-C_{1\sim 6}$ アルキル、 $-O-C_{1\sim 6}$ アルキル、 $-S-C_{1\sim 6}$ アルキル、 及び $-N R_{19}R_{20}$ から選択される1~3の置換基で任意に置換され、 ここで、 前記 $-C_{1\sim 6}$ アルキルが各々独立して、 1~3の -ハロで任意に置換され、

Het_1 、 Het_2 、 Het_4 、 Het_5 、 Het_6 、 及び Het_7 が各々独立して、 O、 N、 及び S から選択される1~3のヘテロ原子を有する3員~10員の複素環であり、 ここで、 前記 Het_1 、 Het_2 、 Het_4 、 Het_5 、 Het_6 、 及び Het_7 が各々独立して、 -ハロ、 -OH、 $-C_{1\sim 6}$ アルキル、 $-O-C_{1\sim 6}$ アルキル、 $-S-C_{1\sim 6}$ アルキル、 $=O$ 、 $-(C=O)-C_{1\sim 6}$ アルキル、 及び $-NR_{21}R_{22}$ から選択される1~3の置換基で任意に置換され、 ここで、 前記 $-C_{1\sim 6}$ アルキルが各々独立して、 1~3の -ハロで任意に置換され、

Het_8 は O、 N、 及び S から選択される1~3のヘテロ原子を有する3員~10員の複素環であり、 ここで、 前記ヘテロ原子の少なくとも1つは X_1 又は X_2 に結合し、

ここで、 R_1 が -H である場合、 Het_8 の少なくとも1つのヘテロ原子は X_2 に結合し、

ここで、 前記 Het_8 は独立して、 -ハロ、 -OH、 $-C_{1\sim 6}$ アルキル、 $-C_{1\sim 6}$ アルキレン、 $-C_{1\sim 6}$ アルキル- $C_{3\sim 6}$ シクロアルキル、 $-C_{3\sim 6}$ シクロアルキル、 $-O-C_{1\sim 6}$ アルキル、 $-S-C_{1\sim 6}$ アルキル、 $=O$ 、 $-(C=O)-C_{1\sim 6}$ アルキル、 $-C_{1\sim 6}$ アルキル- $O-C_{1\sim 6}$ アルキル、 及び $-NR_{21}R_{22}$ から選択される1~3の置換基で任意に置換され、 ここで、 前記 $-C_{1\sim 6}$ アルキルが各々独立して、 1~3の -ハロで任意に置換され、

Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Z_4 、 及び Z_5 が各々独立して、 C 及び N から選択される、 請求項4に記載の化合物。

【請求項7】

前記 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Z_4 、 及び Z_5 は各々 C であり、 請求項1~6に記載の更なる定義及び規定が適用される、 請求項1~6のいずれか一項に記載の式Ia若しくは式Iの化合物又はそれらの立体異性体、 互変異性体、 ラセミ体、 代謝産物、 プロドラッグ若しくはプレドラッグ、 塩、 水和物、 N-オキシド体、 若しくは溶媒和物。

【請求項8】

A_1 及び A_2 は各々独立して C 及び N から選択され、

R_1 は -H 及び -ハロ から選択され、

R_5 は -H、 -ハロ、 及び $-C_{1\sim 6}$ アルキルから選択され、

R_2 は -H 及び $-C_{1\sim 6}$ アルキルから選択され、

R_3 は -H 及び $-C_{1\sim 6}$ アルキルから選択され、

X_1 は $-O-C_{1\sim 6}$ アルキル-、 $-NR_3-C_{1\sim 6}$ アルキル-、 $-NR_3-$ 、 $-O-$ から選択され、

X_2 は $-C_{1\sim 6}$ アルキル-、 $-O-C_{1\sim 6}$ アルキル-、 $-NR_2-C_{1\sim 6}$ アルキル-、 $-NR_2-$ 、 $-O-$ から選択され、

Het_8 は3員~10員の複素環であり、 ここで、 該 Het_8 は -ハロ、 -OH、 $-C_{1\sim 6}$ アルキル、 $-C_{1\sim 6}$ アルキレン、 $-C_{3\sim 6}$ シクロアルキル、 $-C_{1\sim 6}$ アルキル- $C_{3\sim 6}$ シクロアルキル、 $-(C=O)-C_1$

10

20

30

40

50

\sim_6 アルキル、及び $-(C=O)-C_3\sim_6$ シクロアルキルから選択される1~3の置換基で任意に置換され、

Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Z_4 、及び Z_5 は各々C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9】

A_1 及び A_2 は各々独立してC及びNから選択され、

R_1 は-H及び-ハロから選択され、

R_5 は-H、-ハロ、及び $-C_1\sim_6$ アルキルから選択され、

R_2 は-H及び $-C_1\sim_6$ アルキルから選択され、

R_3 は-H及び $-C_1\sim_6$ アルキルから選択され、

X_1 は $-O-C_1\sim_6$ アルキル-、 $-NR_3-C_1\sim_6$ アルキル-、 $-NR_3-$ 、 $-O-$ から選択され、

X_2 は $-O-C_1\sim_6$ アルキル-、 $-NR_2-C_1\sim_6$ アルキル-、 $-NR_2-$ 、 $-O-$ から選択され、

Het_8 は3員~10員の複素環であり、ここで、該 Het_8 は-ハロ、-OH、 $-C_1\sim_6$ アルキル、 $-C_1\sim_6$ アルキレン、 $-C_3\sim_6$ シクロアルキル、及び $-C_1\sim_6$ アルキル $C_3\sim_6$ シクロアルキルから選択される1~3の置換基で任意に置換され、

Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Z_4 、及び Z_5 は各々Cである、請求項8に記載の化合物。

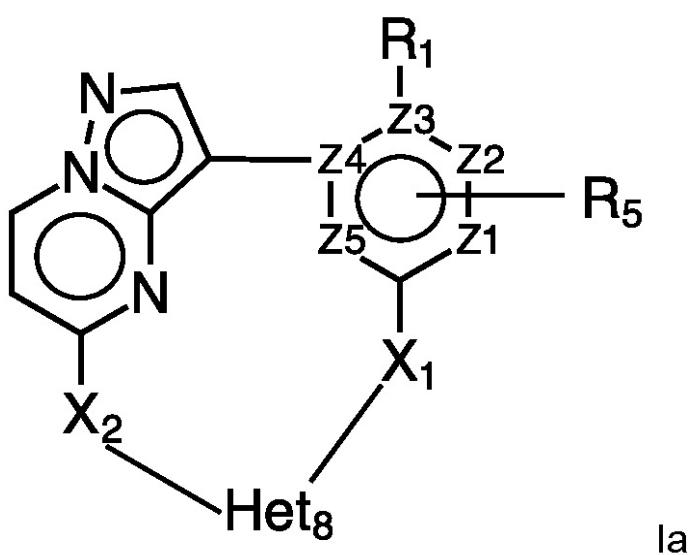
【請求項10】

A_1 がNであり、 A_2 がCである、請求項8又は9に記載の化合物。

【請求項11】

式Iaの化合物又はその立体異性体、互変異性体、ラセミ体、代謝産物、プロドラッグ若しくはプレドラッグ、塩、水和物、N-オキシド体、若しくは溶媒和物：

【化3】



(式中、

R_1 は-H及び-ハロから選択され、

R_5 は Z_1 に結合し、-H及び $-C_1\sim_6$ アルキルから選択され、

R_2 は-H及び $-C_1\sim_6$ アルキルから選択され、

R_3 は-H及び $-C_1\sim_6$ アルキルから選択され、

X_1 は $-O-C_1\sim_6$ アルキル-、 $-NR_3-C_1\sim_6$ アルキル-、 $-NR_3-$ 、 $-O-$ から選択され、

X_2 は $-O-C_1\sim_6$ アルキル-、 $-NR_2-C_1\sim_6$ アルキル-、 $-NR_2-$ 、 $-O-$ から選択され、

Het_8 は3員~10員の含窒素複素環であり、ここで、該 Het_8 は-ハロ、-OH、 $-C_1\sim_6$ アルキル、 $-C_1\sim_6$ アルキレン、 $-C_3\sim_6$ シクロアルキル、 $-O-C_1\sim_6$ アルキル、 $-S-C_1\sim_6$ アルキル、 $=O$ 、 $-(C=O)-C_1\sim_6$ アルキル、 $-C_1\sim_6$ アルキル $-O-C_1\sim_6$ アルキル、及び $-NR_{21}R_{22}$ から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Z_4 、及び Z_5 は各々Cである)。

【請求項12】

10

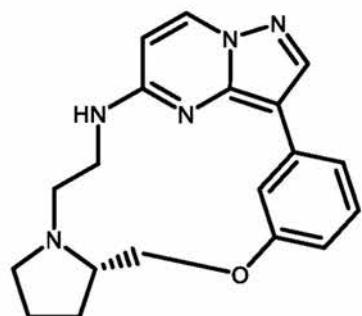
20

30

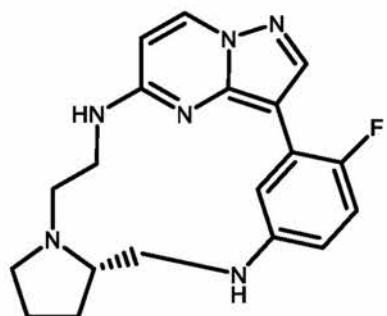
40

50

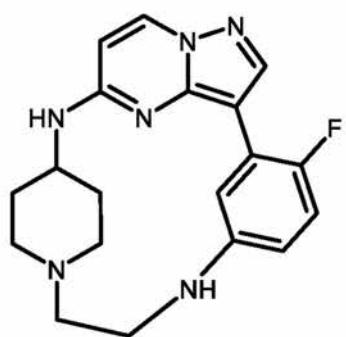
【化 4 - 1】



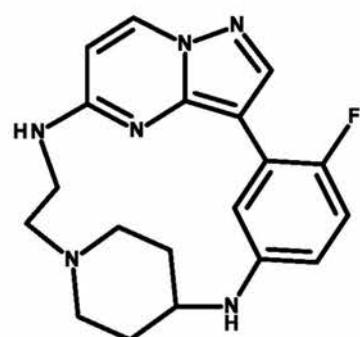
Compound N1, Example N1



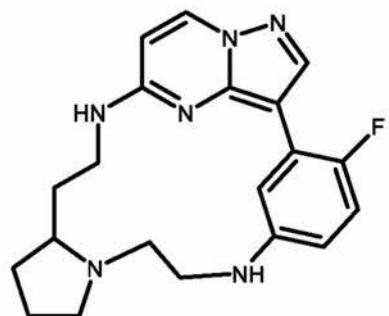
Compound N2, Example N2



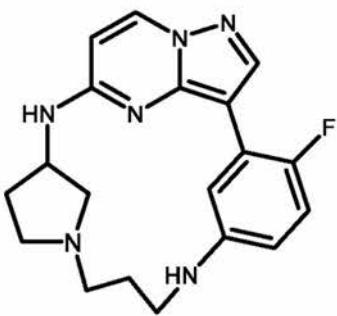
Compound N3, Example N3



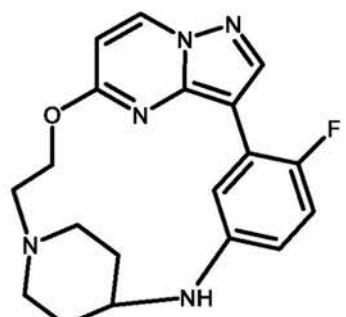
Compound N4, Example N4



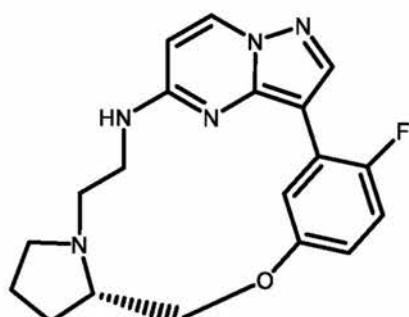
Compound N5, Example N5



Compound N6, Example N6



Compound N7, Example N7



Compound N8, Example N8

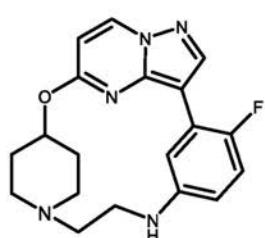
10

20

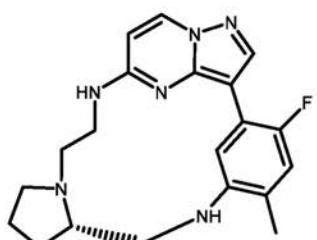
30

40

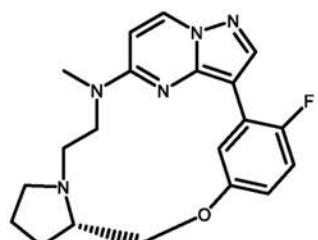
【化 4 - 2】



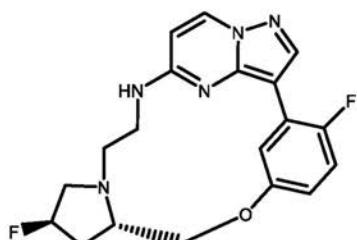
Compound N9, Example N9



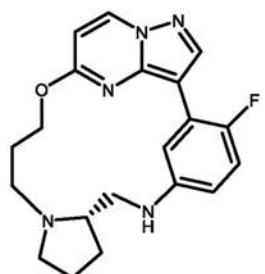
Compound N10, Example N10



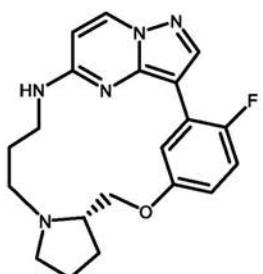
Compound N11, Example N11



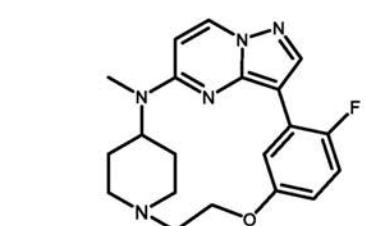
Compound N12, Example N12



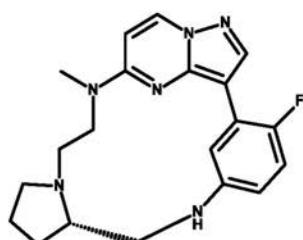
Compound N13, Example N13



Compound N14, Example N14



Compound N15, Example N15



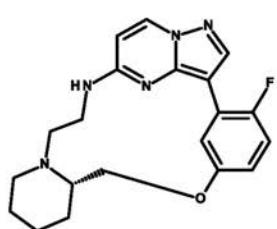
Compound N16, Example N16

10

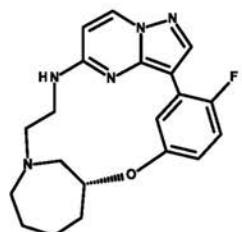
20

30

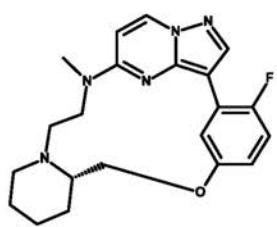
【化 4 - 3】



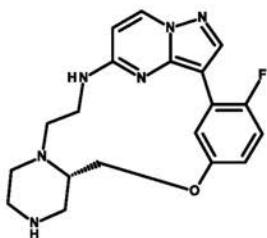
Compound N17, Example N17



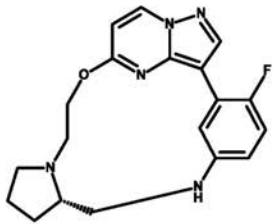
Compound N18, Example N18



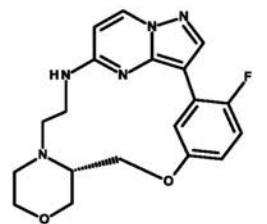
Compound N19, Example N19



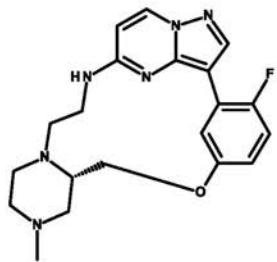
Compound N20, Example N20



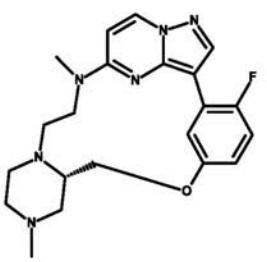
Compound N21, Example N21



Compound N22, Example N22



Compound N23, Example N23



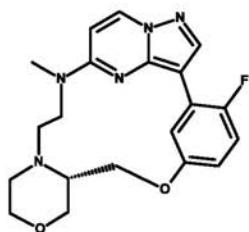
Compound N24, Example N24

10

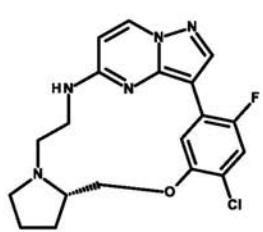
20

30

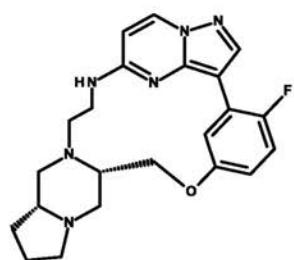
【化 4 - 4】



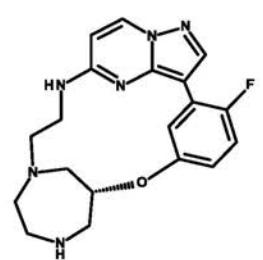
Compound N25, Example N25



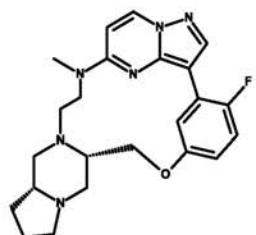
Compound N26, Example N26



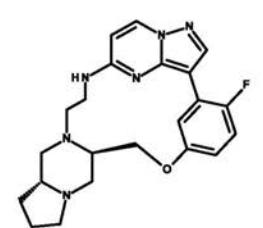
Compound N27, Example N27



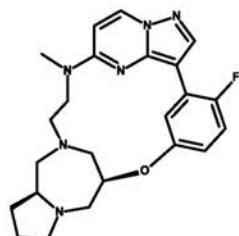
Compound N28, Example N28



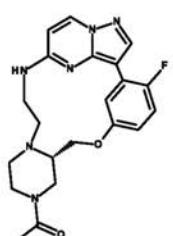
Compound N29, Example N29



Compound N30, Example N30



Compound N31, Example N31



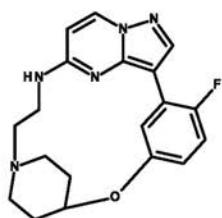
Compound N32, Example N32

10

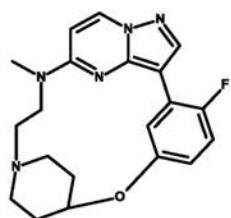
20

30

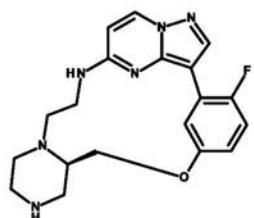
【化 4 - 5】



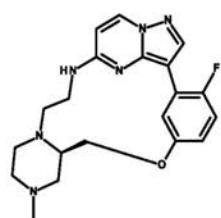
Compound N33, Example N33



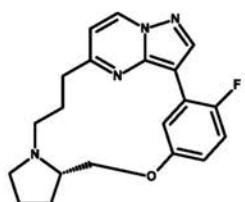
Compound N34, Example N34



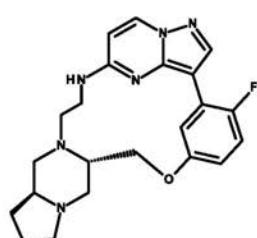
Compound N35, Example N35



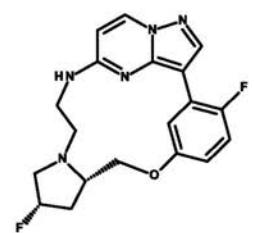
Compound N36, Example N36



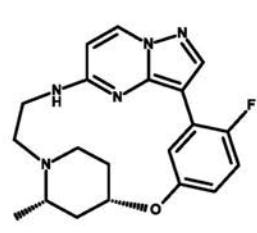
Compound N37, Example N37



Compound N38, Example N38



Compound N39, Example N39



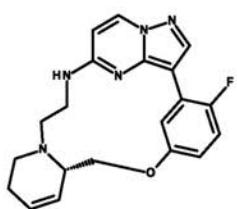
Compound N40, Example N40

10

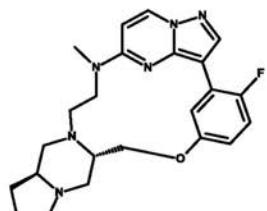
20

30

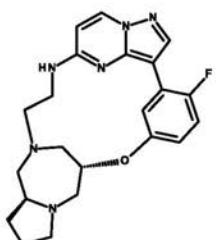
【化 4 - 6】



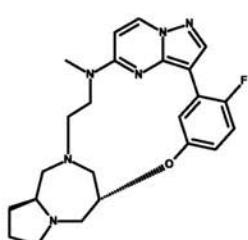
Compound N41, Example N41



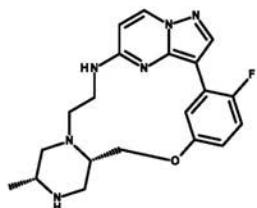
Compound N42, Example N42



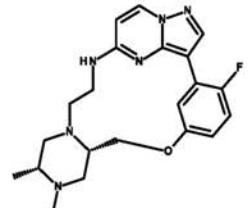
Compound N43, Example N43



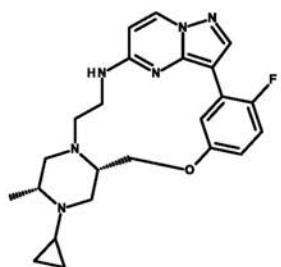
Compound N44, Example N44



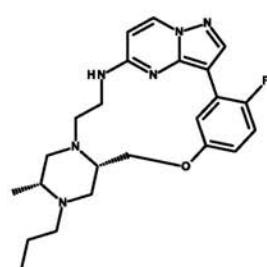
Compound N45, Example N45



Compound N46, Example N46



Compound N47, Example N47



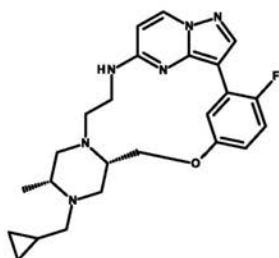
Compound N48, Example N48

10

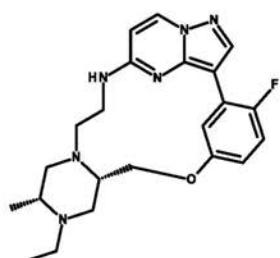
20

30

【化 4 - 7】

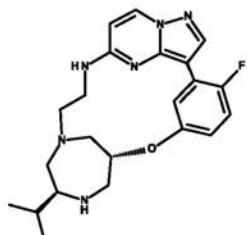


Compound N49, Example N49

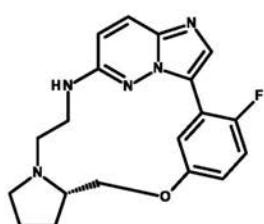


Compound N50, Example N50

10

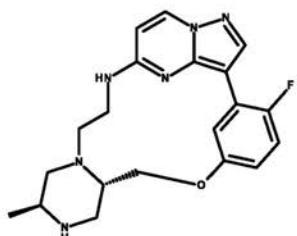


Compound N51, Example N51

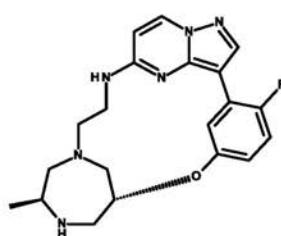


Compound N52, Example N52

20

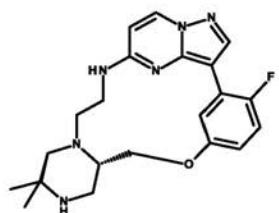


Compound N53, Example N53

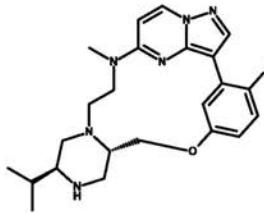


Compound N54, Example N54

30

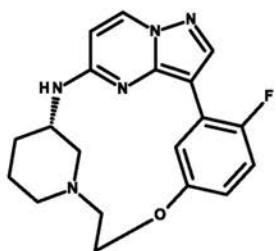


Compound N55, Example N55

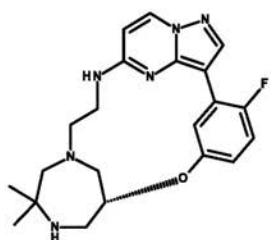


Compound N56, Example N56

【化4-8】

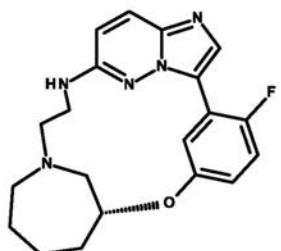


Compound N57, Example N57

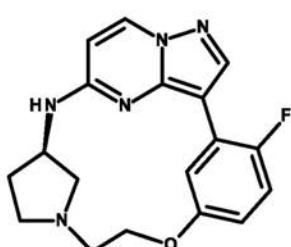


Compound N58, Example N58

10

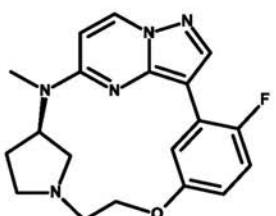


Compound N59, Example N59

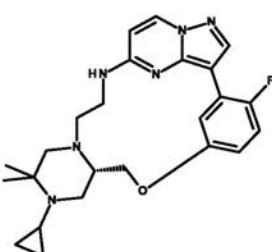


Compound N60, Example N60

20

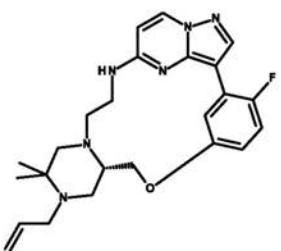


Compound N61, Example N61



Compound N62, Example N62

30



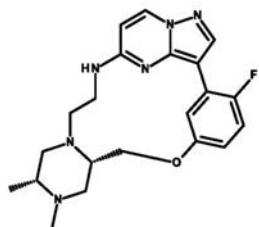
Compound N63, Example N63

を含む群から選択される化合物。

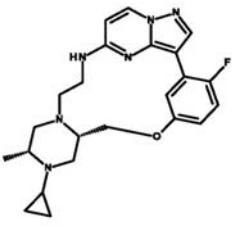
【請求項1-3】

【化5-1】

40

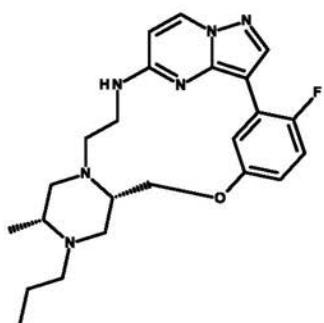


Compound N46, Example N46

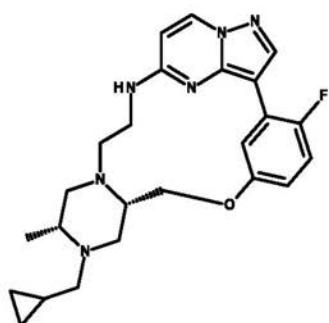


Compound N47, Example N47

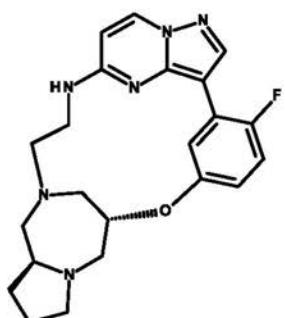
【化 5 - 2】



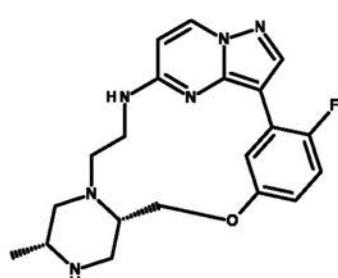
Compound N48, Example N48



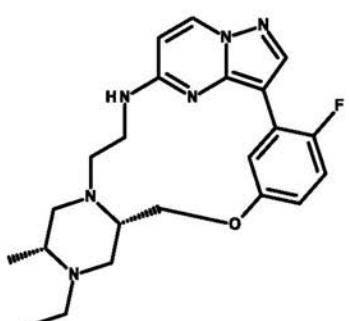
Compound N49, Example N49



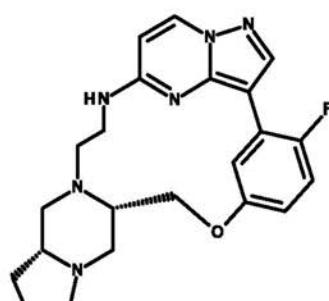
Compound N43, Example N43



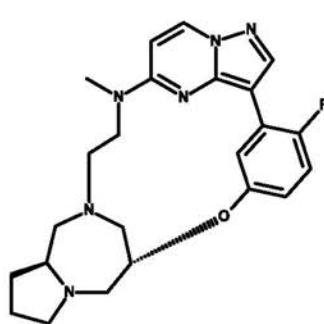
Compound N45, Example N45



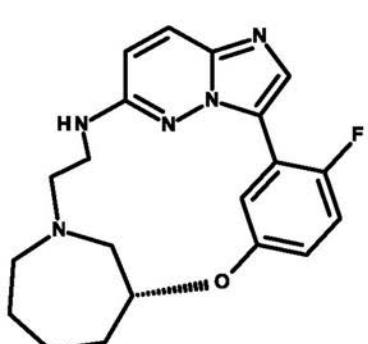
Compound N50, Example N50



Compound N27, Example N27



Compound N44, Example N44



Compound N59, Example N59

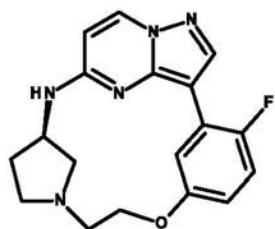
10

20

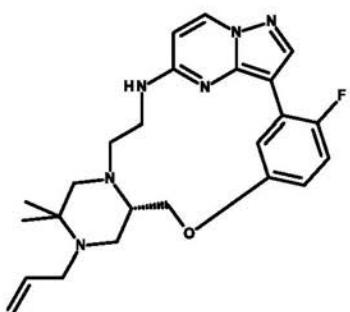
30

40

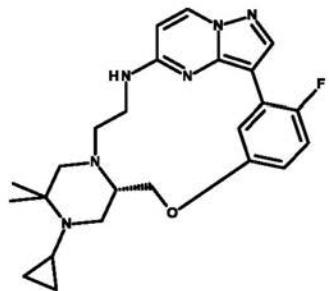
【化 5 - 3】



Compound N60, Example N60



Compound N63, Example N63



Compound N62, Example N62; and

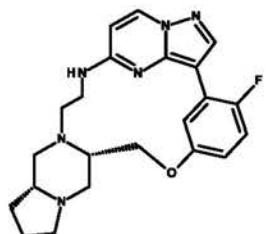
10

20

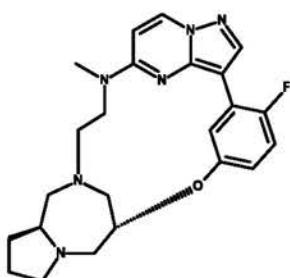
から選択される、請求項11に記載の化合物。

【請求項 14】

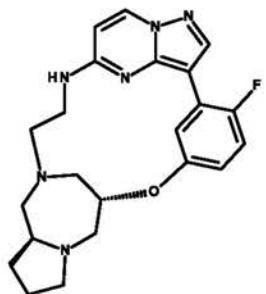
【化6】



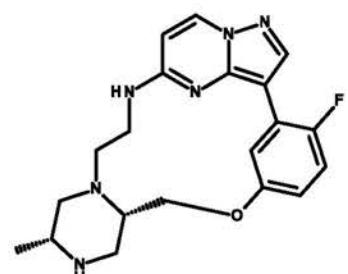
Compound N27, Example N27



Compound N44, Example N44



Compound N43, Example N43

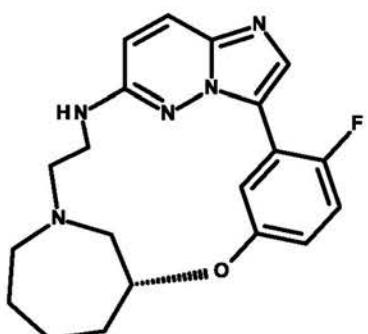


Compound N45, Example N45

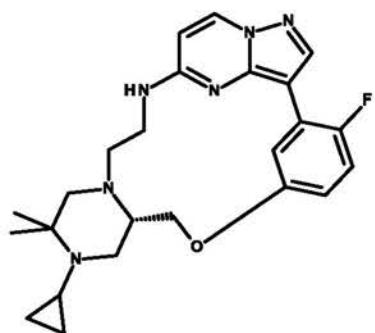
10

20

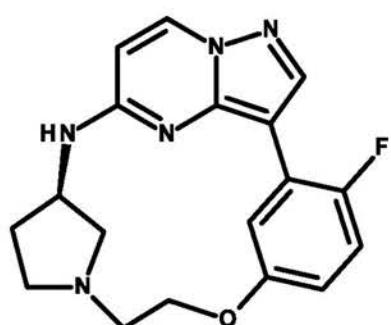
30



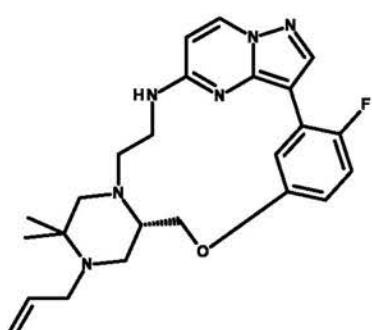
Compound N59, Example N59



Compound N62, Example N62



Compound N60, Example N60



Compound N63, Example N63

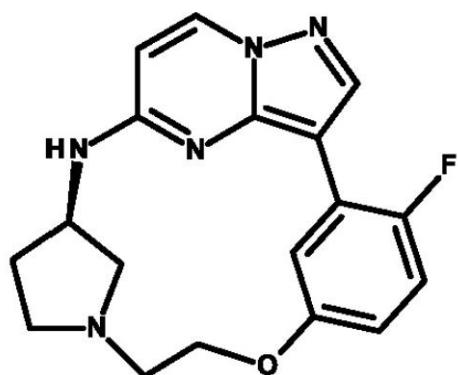
40

50

から選択される、請求項13に記載の化合物。

【請求項 15】

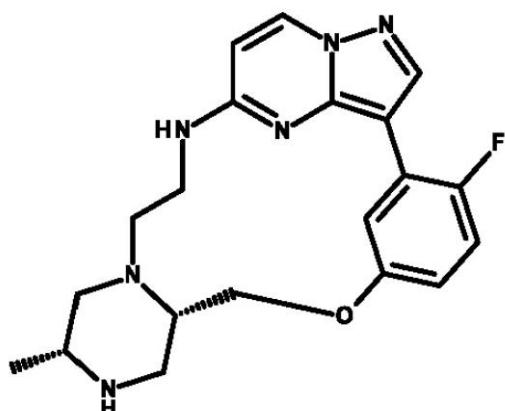
【化 7】



10

Compound N60, Example N60

and



20

Compound N45, Example N45

30

ら選択される、請求項12に記載の化合物。

【請求項 16】

R_5 は式I又は式Iaにおいて提供される番号付けに従って Z_1 位においてアリール部分又はヘテロアリール部分に結合されている、請求項1～11のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 17】

S鏡像異性体である、請求項1～12のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 18】

R鏡像異性体である、請求項1～12のいずれか一項に記載の化合物。

40

【請求項 19】

請求項1～18のいずれか一項に記載の化合物を含む医薬組成物。

【請求項 20】

医薬として使用するための請求項1～18のいずれか一項に記載の化合物又は請求項19に記載の組成物。

【請求項 21】

LRRK2-キナーゼ関連疾患の診断、予防及び/又は治療における使用のための請求項1～18のいずれか一項に記載の化合物又は請求項19に記載の組成物。

【請求項 22】

50

パーキンソン病又はアルツハイマー病等の神経障害であるLRRK2-キナーゼ関連疾患の診断、予防、及び／又は治療に使用するための請求項1～18のいずれか一項に記載の化合物又は請求項19に記載の組成物。

【請求項23】

キナーゼ、特にLRRK2キナーゼの活性を阻害するのに好適な、請求項1～18のいずれか一項に記載の化合物又は請求項19に記載の組成物の使用。

【請求項24】

LRRK2-キナーゼ関連疾患の診断、予防及び／又は治療のための、請求項1～18のいずれか一項に記載の化合物、又は請求項19に記載の組成物の使用。

【請求項25】

LRRK2-キナーゼ関連疾患の予防及び／又は治療方法であって、請求項1～19のいずれか一項に記載の化合物又は請求項12に記載の組成物を、それを必要とする被験体に投与することを含む、方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、キナーゼ阻害剤として、特にLRRK2(ロイシンリッチリピートキナーゼ2)の阻害剤として作用する新規の大環状化合物及び該化合物を含有する組成物に関する。さらに本発明は、開示の化合物の調製プロセス及び該化合物の使用方法、例えば医薬又は診断薬として、特にパーキンソン病及びアルツハイマー病を含む神経障害等のLRRK2キナーゼ活性に特徴付けられる疾患の治療及び／又は診断のための該化合物の使用方法を提供する。
。

【背景技術】

【0002】

パーキンソン病は中枢神経系の変性障害である。パーキンソン病は、中脳のドーパミン作動性ニューロンの死滅に起因する。疾患早期における最も明らかな症状は、振戦、運動緩慢、及び歩行困難等の運動に関連するものである。その後、認知及び挙動の問題も生じ、通常として疾患進行期で認知症を発症する。パーキンソン病は一般に、孤発性であると考えられていたが、この10年間のうちに、LRRK2(ロイシンリッチリピートキナーゼ2)遺伝子内の数個の突然変異とパーキンソン病との関連が示されている(特許文献1及び特許文献2)。LRRK2はダーダリン(dardarin)としても知られており、全身のあらゆる組織内に、特に脳内に混合系キナーゼ活性を有するロイシンリッチリピートキナーゼのメンバーである。研究者らは晩期発症型パーキンソン病の家族において20を超えるLRRK2の突然変異を同定した。例えば、G2019Sの突然変異は、常染色体優性のパーキンソン症候群と共に分離し、欧州では家族性パーキンソン病例の約6%及び孤発性パーキンソン病例の3%を占める。G2019Sの突然変異は高度に保存されたキナーゼドメインに生じるため、G2019Sの突然変異がキナーゼ活性に対して影響を及ぼす可能性があるということが前提とされている(特許文献1)。さらに、2つ目の残基であるR1441でのアミノ酸置換もパーキンソン病に関連し、この置換によりLRRK2キナーゼ活性が上昇することも示されている。トランジェニックマウスマodelにおけるLRRK2タンパク質R1441Gの突然変異体の過剰発現(非特許文献1)がパーキンソン病の症状及びドーパミン放出の減少と関連していることから、LRRK2の阻害剤はまた、ドーパミン放出を正常な方向に調節し、またドーパミンレベルの減少を特徴とする病態、例えば薬物中毒に関連する離脱症状／再発；アルツハイマー病、嗜銀顆粒性疾患、ピック病、大脳皮質基底核変性症、遺伝性前頭側頭型認知症等のタウオパチー疾患；及びパーキンソン病の治療に有用である可能性を有し得ることが示唆されている。LRRK2の更に2つの突然変異が、軽度認知障害からアルツハイマー病への移行に臨床的に関連している(特許文献3)。これらのデータが、LRRK2キナーゼ活性の阻害剤が認知症及び関連の神経変性障害の治療に有用であり得る更なる証拠となる。

【0003】

したがって、LRRK2キナーゼの薬理学的阻害は、パーキンソン病及びアルツハイマー病

10

20

30

40

50

等の神経変性障害の機序に基づいた療法において魅力的な方法である。それゆえ、本発明の目的として、LRRK2キナーゼの阻害剤として作用する化合物及び該化合物を含む組成物を提供する。

【0004】

今日まで、神経障害、特にアルツハイマー病及び／又はパーキンソン病の治療に幾つかの（非大環状）ピラゾロピリミジンが示唆されている（例えば、特許文献4、特許文献5、特許文献6、特許文献7、及び特許文献5を参照のこと）。しかし、上記の参考文献に開示されている化合物のいずれにもLRRK2の阻害活性を有することは示されていない。

【0005】

さらに、現在開発中のLRRK2キナーゼ阻害剤、特に神経障害の治療に対するものには、大環状ピラゾロピリミジン部分が含まれていない（例えば、特許文献8、特許文献9を参照のこと）。

【0006】

それゆえ、神経障害の治療のためのLRRK2キナーゼ阻害剤を設計し、開発することが継続して必要とされている。現在、本発明者らは、本発明による大環状ピラゾロピリミジン及び薬学的に許容可能な組成物がLRRK2キナーゼ活性と関連する幾つかの神経障害の治療に有用であることを見出した。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0007】

【特許文献1】国際公開第2006068492号

【特許文献2】国際公開第2006045392号

【特許文献3】国際公開第200714979号

【特許文献4】欧州特許出願公開第1908764号

【特許文献5】米国特許第6194410号

【特許文献6】欧州特許出願公開第1354884号

【特許文献7】欧州特許出願公開第0729758号

【特許文献8】国際公開第2009127652号

【特許文献9】国際公開第2011038572号

【非特許文献】

【0008】

【非特許文献1】Li, Y et al. 2009, *Nature Neuroscience* 12:826-828

【発明の概要】

【0009】

本発明者らは、驚くべきことに、本明細書に記載する大環状化合物が、キナーゼ阻害剤、特にLRRK2キナーゼ阻害剤として作用することを見出した。

【0010】

第1の目的では、本発明は、式Iの化合物、又はその立体異性体、互変異性体、ラセミ体、代謝産物、プロドラッグ若しくはプレドラッグ、塩、水和物、N-オキシド体、若しくは溶媒和物を提供する：

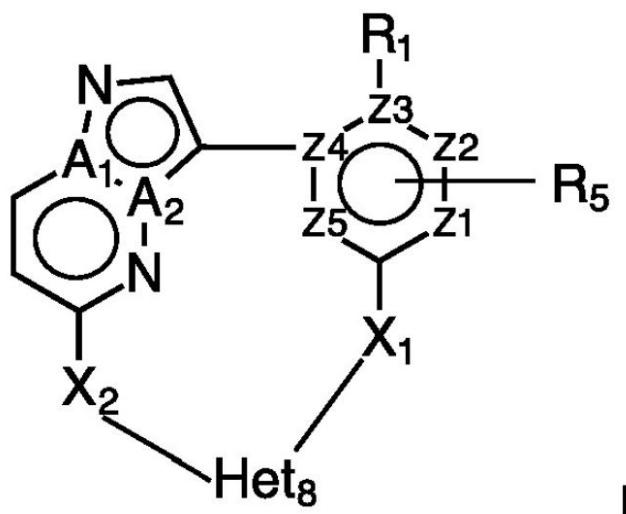
10

20

30

40

【化1】



10

(式中、

R_1 は-H、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-NR₉R₁₀、-(C=O)-R₄、-(C=S)-R₄、-SO₂-R₄、-CN、-NR₉-SO₂-R₄、-C_{3~6}シクロアルキル、-O-C_{3~6}シクロアルキル、-Ar₁、及び-Het₁から選択され、ここで、上記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、-ハロ、-OR₃₅、-NR₁₁R₁₂、-O-C_{1~6}アルキル、及び-S-C_{1~6}アルキルから選択される1~3の置換基で任意に置換され、

20

R_5 はZ₁又はZ₅に結合し、-H、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-NR₆R₇、-(C=O)-R₈、-(C=S)-R₈、-SO₂-R₈、-CN、-NR₆-SO₂-R₈、-C_{3~6}シクロアルキル、-O-C_{3~6}シクロアルキル、-Ar₅、及び-Het₅から選択され、ここで、上記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、-ハロ、-OR₃₆、-NR₂₃R₂₄、-O-C_{1~6}アルキル、及び-S-C_{1~6}アルキルから選択される1~3の置換基で任意に置換され、

20

R_2 は-H、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、及び-C_{3~6}シクロアルキルから選択され、ここで、上記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、-ハロ、-OR₂₇、及び-NR₁₃R₁₄から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

30

R_3 は-H、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、及び-C_{3~6}シクロアルキルから選択され、ここで、上記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、-ハロ、-OR₂₈、及び-NR₁₅R₁₆から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R_4 及び R_8 が各々独立して、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-NR₁₇R₁₈、-C_{3~6}シクロアルキル、-O-C_{3~6}シクロアルキル、-Ar₄、及び-Het₄から選択され、

40

R_6 、 R_7 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{17} 、 R_{18} 、 R_{19} 、 R_{20} 、 R_{21} 、 R_{22} 、 R_{23} 、 R_{24} 、 R_{31} 、 R_{32} 、 R_{33} 、 R_{34} 、 R_{35} 、及び R_{36} が各々独立して、-H、-ハロ、=O、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-C_{3~6}シクロアルキル、-Ar₆、及び-Het₆から選択され、ここで、上記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、-ハロ、-OH、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-C_{3~6}シクロアルキル、-Het₆、-Ar₆、及び-NR₃₇R₃₈から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

40

R_{27} 及び R_{28} が各々独立して、-H、-C_{1~6}アルキル、-C_{3~6}シクロアルキル、及び-Het₂から選択され、

R_{37} 及び R_{38} が各々独立して、-H、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-C_{3~6}シクロアルキル、-Ar₇、及び-Het₇から選択され、

X_1 は-C_{1~6}アルキル-、-O-C_{1~6}アルキル-、-S-C_{1~6}アルキル-、-C_{1~6}アルキル-NR₃-C_{1~6}アルキル-、-NR₃-C_{1~6}アルキル-、-NR₃-、及び-O-から選択され、ここで、上記-C_{1~6}アルキル-が各々独立して、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-フェニル、及び-NR₃₃R₃₄から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

50

X_2 は- $C_{1\sim 6}$ アルキル-、-O- $C_{1\sim 6}$ アルキル-、-S- $C_{1\sim 6}$ アルキル-、-C $_1\sim 6$ アルキル-NR $_2$ -C $_{1\sim 6}$ アルキル-、-NR $_2$ -C $_{1\sim 6}$ アルキル-、-NR $_2$ -、及び-O-から選択され、ここで、上記-C $_{1\sim 6}$ アルキル-が各々独立して、-ハロ、-OH、-C $_{1\sim 6}$ アルキル、-O- $C_{1\sim 6}$ アルキル、-S- $C_{1\sim 6}$ アルキル、-フェニル、及び-NR $_{31}R_{32}$ から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

Ar $_1$ 、Ar $_4$ 、Ar $_5$ 、Ar $_6$ 、及びAr $_7$ が各々独立して、O、N、及びSから選択される1~3のヘテロ原子を任意に含む5員~10員の芳香族環であり、上記Ar $_1$ 、Ar $_4$ 、Ar $_5$ 、Ar $_6$ 、及びAr $_7$ が各々独立して、-ハロ、-OH、-C $_{1\sim 6}$ アルキル、-O- $C_{1\sim 6}$ アルキル、-S- $C_{1\sim 6}$ アルキル、及び-NR $_{19}R_{20}$ から選択される1~3の置換基で任意に置換され、ここで、上記-C $_{1\sim 6}$ アルキルが各々独立して、1~3の-ハロで任意に置換され、

Het $_1$ 、Het $_2$ 、Het $_4$ 、Het $_5$ 、Het $_6$ 、及びHet $_7$ が各々独立して、O、N、及びSから選択される1~3のヘテロ原子を有する3員~10員の複素環であり、ここで、上記Het $_1$ 、Het $_2$ 、Het $_4$ 、Het $_5$ 、Het $_6$ 、及びHet $_7$ が各々独立して、-ハロ、-OH、-C $_{1\sim 6}$ アルキル、-O- $C_{1\sim 6}$ アルキル、-S- $C_{1\sim 6}$ アルキル、=O、-(C=O)-C $_{1\sim 6}$ アルキル、及び-NR $_{21}R_{22}$ から選択される1~3の置換基で任意に置換され、ここで、上記-C $_{1\sim 6}$ アルキルが各々独立して、1~3の-ハロで任意に置換され、

Het $_8$ はO、N、及びSから選択される1~3のヘテロ原子を有する3員~10員の複素環であり、ここで、上記Het $_8$ が独立して、-ハロ、-OH、-C $_{1\sim 6}$ アルキル、-C $_{1\sim 6}$ アルキレン、-C $_{1\sim 6}$ アルキル-C $_{3\sim 6}$ シクロアルキル、-C $_{3\sim 6}$ シクロアルキル、-O- $C_{1\sim 6}$ アルキル、-S- $C_{1\sim 6}$ アルキル、=O、-(C=O)-C $_{1\sim 6}$ アルキル、-C $_{1\sim 6}$ アルキル-O-C $_{1\sim 6}$ アルキル、及び-NR $_{21}R_{22}$ から選択される1~3の置換基で任意に置換され、ここで、上記-C $_{1\sim 6}$ アルキルが各々独立して、1~3の-ハロで任意に置換され、

ここで、R $_1$ が-Hである場合、Het $_8$ の少なくとも1つのヘテロ原子はX $_2$ に結合し、Z $_1$ 、Z $_2$ 、Z $_3$ 、Z $_4$ 、及びZ $_5$ が各々独立して、C及びNから選択され、

A $_1$ 及びA $_2$ が各々独立して、C及びNから選択される)。

【0 0 1 1】

特に、本発明は式Iの化合物、又はその立体異性体、互変異性体、ラセミ体、代謝産物、プロドラッグ若しくはプレドラッグ、塩、水和物、N-オキシド体、若しくは溶媒和物を提供する(式中、

R $_1$ は-H、-ハロ、-OH、-C $_{1\sim 6}$ アルキル、-O- $C_{1\sim 6}$ アルキル、-S- $C_{1\sim 6}$ アルキル、-NR $_9R_{10}$ 、-(C=O)-R $_4$ 、-(C=S)-R $_4$ 、-SO $_2$ -R $_4$ 、-CN、-NR $_9$ -SO $_2$ -R $_4$ 、-C $_{3\sim 6}$ シクロアルキル、-O-C $_{3\sim 6}$ シクロアルキル、-Ar $_1$ 、及び-Het $_1$ から選択され、ここで、上記-C $_{1\sim 6}$ アルキルが各々独立して、-ハロ、-OR $_{35}$ 、-NR $_{11}R_{12}$ 、-O-C $_{1\sim 6}$ アルキル、及び-S- $C_{1\sim 6}$ アルキルから選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R $_5$ はZ $_1$ 又はZ $_5$ に結合し、-H、-ハロ、-OH、-C $_{1\sim 6}$ アルキル、-OH、-C $_{1\sim 6}$ アルキル、-O-C $_{1\sim 6}$ アルキル、-S- $C_{1\sim 6}$ アルキル、-NR $_6R_7$ 、-(C=O)-R $_8$ 、-(C=S)-R $_8$ 、-SO $_2$ -R $_8$ 、-CN、-NR $_6$ -SO $_2$ -R $_8$ 、-C $_{3\sim 6}$ シクロアルキル、-O-C $_{3\sim 6}$ シクロアルキル、-Ar $_5$ 、及び-Het $_5$ から選択され、ここで、上記-C $_{1\sim 6}$ アルキルが各々独立して、-ハロ、-OR $_{36}$ 、-NR $_{23}R_{24}$ 、-O-C $_{1\sim 6}$ アルキル、及び-S-C $_{1\sim 6}$ アルキルから選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R $_2$ は-H、-ハロ、-OH、-C $_{1\sim 6}$ アルキル、及び-C $_{3\sim 6}$ シクロアルキルから選択され、ここで上記-C $_{1\sim 6}$ アルキルが各々独立して、-ハロ、-OR $_{27}$ 、及び-NR $_{13}R_{14}$ から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R $_3$ は-H、-ハロ、-OH、-C $_{1\sim 6}$ アルキル、及び-C $_{3\sim 6}$ シクロアルキルから選択され、ここで、上記-C $_{1\sim 6}$ アルキルが各々独立して、-ハロ、-OR $_{28}$ 、及び-NR $_{15}R_{16}$ から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R $_4$ 及びR $_8$ が各々独立して、-ハロ、-OH、-C $_{1\sim 6}$ アルキル、-O-C $_{1\sim 6}$ アルキル、-S-C $_{1\sim 6}$ アルキル、-NR $_{17}R_{18}$ 、-C $_{3\sim 6}$ シクロアルキル、-O-C $_{3\sim 6}$ シクロアルキル、-Ar $_4$ 、及び-Het $_4$ から選択され、

R $_6$ 、R $_7$ 、R $_9$ 、R $_10$ 、R $_11$ 、R $_12$ 、R $_13$ 、R $_14$ 、R $_15$ 、R $_16$ 、R $_17$ 、R $_18$ 、R $_19$ 、R $_20$ 、R $_21$ 、R $_22$ 、R $_23$ 、R $_24$ 、R $_31$ 、R $_32$ 、R $_33$ 、R $_34$ 、R $_35$ 、及びR $_36$ が各々独立して、-H、-ハロ、=O、-OH、-C $_{1\sim 6}$ アルキル、-O-C $_{1\sim 6}$ アルキル、-S-C $_{1\sim 6}$ アルキル、-C $_{3\sim 6}$ シクロアルキル、-Ar $_6$ 、及び-

10

20

30

40

50

Het₆から選択され、ここで、上記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、-ハロ、-OH、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-C_{3~6}シクロアルキル、-Het₆、-Ar₆、及び-NR₃₇R₃₈から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R₂₇及びR₂₈が各々独立して、-H、-C_{1~6}アルキル、-C_{3~6}シクロアルキル、及び-Het₂から選択され、

R₃₇及びR₃₈が各々独立して、-H、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-C_{3~6}シクロアルキル、-Ar₇、及び-Het₇から選択され、

X₁は-C_{1~6}アルキル-、-O-C_{1~6}アルキル-、-S-C_{1~6}アルキル-、-C_{1~6}アルキル-NR₃-C_{1~6}アルキル-、-NR₃-C_{1~6}アルキル-、-NR₃-、及び-O-から選択され、

X₂は-C_{1~6}アルキル-、-O-C_{1~6}アルキル-、-S-C_{1~6}アルキル-、-C_{1~6}アルキル-NR₂-C_{1~6}アルキル-、-NR₂-C_{1~6}アルキル-、-NR₂-、及び-O-から選択され、

Ar₁、Ar₄、Ar₅、Ar₆、及びAr₇が各々独立して、O、N、及びSから選択される1~3のヘテロ原子を任意に含む5員~10員の芳香族環であり、上記Ar₁、Ar₄、Ar₅、Ar₆、及びAr₇が各々独立して、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、及び-NR₁₉R₂₀から選択される1~3の置換基で任意に置換され、ここで、上記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、1~3の-ハロで任意に置換され、

Het₁、Het₂、Het₄、Het₅、Het₆、及びHet₇が各々独立して、O、N、及びSから選択される1~3のヘテロ原子を有する3員~10員の複素環であり、ここで、上記Het₁、Het₂、Het₄、Het₅、Het₆、及びHet₇が各々独立して、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、=O、-(C=O)-C_{1~6}アルキル、及び-NR₂₁R₂₂から選択される1~3の置換基で任意に置換され、ここで、上記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、1~3の-ハロで任意に置換され、

Het₈はO、N、及びSから選択される1~3のヘテロ原子を有する3員~10員の複素環であり、ここで、上記Het₈は独立して、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-C_{1~6}アルキレン、-C_{1~6}アルキル-C_{3~6}シクロアルキル、-C_{3~6}シクロアルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、=O、-(C=O)-C_{1~6}アルキル、-C_{1~6}アルキル-O-C_{1~6}アルキル、及び-NR₂₁R₂₂から選択される1~3の置換基で任意に置換され、ここで上記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、1~3の-ハロで任意に置換され、

ここで、R₁が-Hである場合、Het₈の少なくとも1つのヘテロ原子はX₂に結合し、

Z₁、Z₂、Z₃、Z₄、及びZ₅が各々独立して、C及びNから選択され、

A₁及びA₂が各々独立して、C及びNから選択される)。

【0 0 1 2】

特に、本発明は、式Iの化合物又はその立体異性体、互変異性体、ラセミ体、代謝産物、プロドラッグ若しくはプレドラッグ、塩、水和物、N-オキシド体、若しくは溶媒和物を提供する(式中、

R₁は-H、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-NR₉R₁₀、-(C=O)-R₄、-(C=S)-R₄、-SO₂-R₄、-CN、-NR₉-SO₂-R₄、-C_{3~6}シクロアルキル、-O-C_{3~6}シクロアルキル、-Ar₁、及び-Het₁から選択され、ここで、上記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、-ハロ、-OR₃₅、-NR₁₁R₁₂、-O-C_{1~6}アルキル、及び-S-C_{1~6}アルキルから選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R₅はZ₁又はZ₅に結合し、-H、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-NR₆R₇、-(C=O)-R₈、-(C=S)-R₈、-SO₂-R₈、-CN、-NR₆-SO₂-R₈、-C_{3~6}シクロアルキル、-O-C_{3~6}シクロアルキル、-Ar₅、及び-Het₅から選択され、ここで、上記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、-ハロ、-OR₃₆、-NR₂₃R₂₄、-O-C_{1~6}アルキル、及び-S-C_{1~6}アルキルから選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R₂は-H、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、及び-C_{3~6}シクロアルキルから選択され、ここで、上記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、-ハロ、-OR₂₇、及び-NR₁₃R₁₄から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R₃は-H、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、及び-C_{3~6}シクロアルキルから選択され、ここで、上記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、-ハロ、-OR₂₈、及び-NR₁₅R₁₆から選択される1~3

10

20

30

40

50

の置換基で任意に置換され、

R_4 及び R_8 が各々独立して、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-NR₁₇R₁₈、-O-C_{3~6}シクロアルキル、-C_{3~6}シクロアルキル、-Ar₄、及び-Het₄から選択され、

R_6 、 R_7 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{17} 、 R_{18} 、 R_{19} 、 R_{20} 、 R_{21} 、 R_{22} 、 R_{23} 、 R_{24} 、 R_{31} 、 R_{32} 、 R_{33} 、 R_{34} 、 R_{35} 、及び R_{36} が各々独立して、-H、-ハロ、=O、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-C_{3~6}シクロアルキル、-Ar₆、及び-Het₆から選択され、ここで、上記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、-ハロ、-OH、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-C_{3~6}シクロアルキル、-Het₆、-Ar₆、及び-NR₃₇R₃₈から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R_{27} 及び R_{28} が各々独立して、-H、-C_{1~6}アルキル、-C_{3~6}シクロアルキル、及び-Het₂から選択され、

R_{37} 及び R_{38} が各々独立して、-H、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-C_{3~6}シクロアルキル、-Ar₇、及び-Het₇から選択され、

X₁は-C_{1~6}アルキル-、-O-C_{1~6}アルキル-、-S-C_{1~6}アルキル-、-C_{1~6}アルキル-NR₃-C_{1~6}アルキル-、-NR₃-C_{1~6}アルキル-、-NR₃-、及び-O-から選択され、ここで、上記-C_{1~6}アルキル-が各々独立して、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-フェニル、及び-NR₃₃R₃₄から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

X₂は-C_{1~6}アルキル-、-O-C_{1~6}アルキル-、-S-C_{1~6}アルキル-、-C_{1~6}アルキル-NR₂-C_{1~6}アルキル-、-NR₂-C_{1~6}アルキル-、-NR₂-、及び-O-から選択され、ここで、上記-C_{1~6}アルキル-が各々独立して、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-フェニル及び-NR₃₁R₃₂から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

Ar₁、Ar₄、Ar₅、Ar₆、及びAr₇が各々独立して、O、N、及びSから選択される1~3のヘテロ原子を任意に含む5員~10員の芳香族環であり、上記Ar₁、Ar₄、Ar₅、Ar₆、及びAr₇が各々独立して、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、及び-NR₁₉R₂₀から選択される1~3の置換基で任意に置換され、ここで、上記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、1~3の-ハロで任意に置換され、

Het₁、Het₂、Het₄、Het₅、Het₆、及びHet₇が各々独立して、O、N、及びSから選択される1~3のヘテロ原子を有する3員~10員の複素環であり、ここで、上記Het₁、Het₂、Het₄、Het₅、Het₆、及びHet₇が各々独立して、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、=O、-(C=O)-C_{1~6}アルキル、及び-NR₂₁R₂₂から選択される1~3の置換基で任意に置換され、ここで、上記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、1~3の-ハロで任意に置換され、

Het₈はO、N、及びSから選択される1~3のヘテロ原子を有する二価の3員~10員の複素環であり、

ここで、上記ヘテロ原子の少なくとも1つはX₁又はX₂に結合し、

ここで、R₁が-Hである場合、Het₈の少なくとも1つのヘテロ原子はX₂に結合し、

ここで、上記Het₈は独立して、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-C_{1~6}アルキレン、-C_{1~6}アルキル-C_{3~6}シクロアルキル、-C_{3~6}シクロアルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、=O、-(C=O)-C_{1~6}アルキル、-C_{1~6}アルキル-O-C_{1~6}アルキル、及び-NR₂₁R₂₂から選択される1~3の置換基で任意に置換され、ここで、上記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、1~3の-ハロで任意に置換され、

Z₁、Z₂、Z₃、Z₄、及びZ₅が各々独立して、C及びNから選択され、

A₁及びA₂が各々独立して、C及びNから選択される)。

【 0 0 1 3 】

特に、本発明は、式Iaの化合物又はその立体異性体、互変異性体、ラセミ体、代謝産物、プロドラッグ若しくはプレドラッグ、塩、水和物、N-オキシド体、若しくは溶媒和物を提供する：

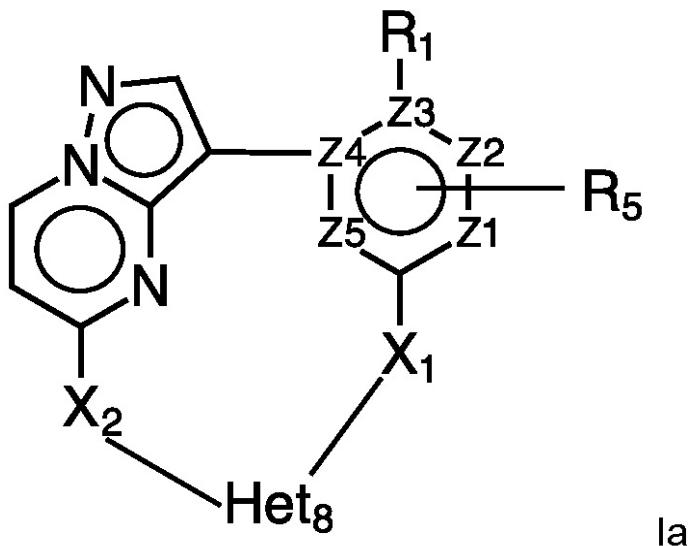
10

20

30

40

【化2】



(式中、

R_1 は-H、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-NR₉R₁₀、-(C=O)-R₄、-(C=S)-R₄、-SO₂-R₄、-CN、-NR₉-SO₂-R₄、-C_{3~6}シクロアルキル、-O-C_{3~6}シクロアルキル、-Ar₁、及び-Het₁から選択され、ここで、上記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、-ハロ、-OR₃₅、-NR₁₁R₁₂、-O-C_{1~6}アルキル、及び-S-C_{1~6}アルキルから選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R_5 はZ₁又はZ₅に結合し、-H、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-NR₆R₇、-(C=O)-R₈、-(C=S)-R₈、-SO₂-R₈、-CN、-NR₆-SO₂-R₈、-C_{3~6}シクロアルキル、-O-C_{3~6}シクロアルキル、-Ar₅、及び-Het₅から選択され、ここで、上記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、-ハロ、-OR₃₆、-NR₂₃R₂₄、-O-C_{1~6}アルキル、及び-S-C_{1~6}アルキルから選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R_2 は-H、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、及び-C_{3~6}シクロアルキルから選択され、ここで、上記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、-ハロ、-OR₂₇、及び-NR₁₃R₁₄から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R_3 は-H、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、及び-C_{3~6}シクロアルキルから選択され、ここで、上記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、-ハロ、-OR₂₈、及び-NR₁₅R₁₆から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R_4 及び R_8 が各々独立して、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-NR₁₇R₁₈、-C_{3~6}シクロアルキル、-O-C_{3~6}シクロアルキル、-Ar₄、及び-Het₄から選択され、

R_6 、 R_7 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{17} 、 R_{18} 、 R_{19} 、 R_{20} 、 R_{21} 、 R_{22} 、 R_{23} 、 R_{24} 、 R_{31} 、 R_{32} 、 R_{33} 、 R_{34} 、 R_{35} 、及び R_{36} が各々独立して、-H、-ハロ、=O、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-C_{3~6}シクロアルキル、-Ar₆、及び-Het₆から選択され、ここで、上記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、-ハロ、-OH、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-C_{3~6}シクロアルキル、-Het₆、-Ar₆、及び-NR₃₇R₃₈から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R_{27} 及び R_{28} が各々独立して、-H、-C_{1~6}アルキル、-C_{3~6}シクロアルキル、及び-Het₂から選択され、

R_{37} 及び R_{38} が各々独立して、-H、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-C_{3~6}シクロアルキル、-Ar₇、及び-Het₇から選択され、

X_1 は-C_{1~6}アルキル-、-O-C_{1~6}アルキル-、-S-C_{1~6}アルキル-、-C_{1~6}アルキル-NR₃-C_{1~6}アルキル-、-NR₃-C_{1~6}アルキル-、-NR₃-、及び-O-から選択され、ここで、上記-C_{1~6}アルキル-が各々独立して、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、

20

30

30

40

50

アルキル、-フェニル、及び-NR₃₃R₃₄から選択される1~3の置換基で任意に置換され、X₂は-C_{1~6}アルキル-、-O-C_{1~6}アルキル-、-S-C_{1~6}アルキル-、-C_{1~6}アルキル-NR₃-C_{1~6}アルキル-、-NR₂-C_{1~6}アルキル-、-NR₂-、及び-O-から選択され、ここで、上記-C_{1~6}アルキル-が各々独立して、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-フェニル、及び-NR₃₁R₃₂から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

Ar₁、Ar₄、Ar₅、Ar₆、及びAr₇が各々独立して、O、N、及びSから選択される1~3のヘテロ原子を任意に含む5員~10員の芳香族環であり、上記Ar₁、Ar₄、Ar₅、Ar₆、及びAr₇が各々独立して、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、及び-NR₁₉R₂₀から選択される1~3の置換基で任意に置換され、ここで、上記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、1~3の-ハロで任意に置換され、

Het₁、Het₂、Het₄、Het₅、Het₆、及びHet₇が各々独立して、O、N、及びSから選択される1~3のヘテロ原子を有する3員~10員の複素環であり、ここで、上記Het₁、Het₂、Het₄、Het₅、Het₆、及びHet₇が各々独立して、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、=O、-(C=O)-C_{1~6}アルキル、及び-NR₂₁R₂₂から選択される1~3の置換基で任意に置換され、上記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、1~3の-ハロで任意に置換され、

Het₈はO、N、及びSから選択される1~3のヘテロ原子を有する3員~10員の複素環であり、ここで、上記Het₈は独立して、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-C_{1~6}アルキレン、-C_{1~6}アルキル-C_{3~6}シクロアルキル、-C_{3~6}シクロアルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、=O、-(C=O)-C_{1~6}アルキル、-C_{1~6}アルキル-O-C_{1~6}アルキル、及び-NR₂₁R₂₂から選択される1~3の置換基で任意に置換され、ここで、上記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、1~3の-ハロで任意に置換され、

ここで、R₁が-Hである場合、Het₈の少なくとも1つのヘテロ原子はX₂に結合し、Z₁、Z₂、Z₃、Z₄、及びZ₅が各々独立して、C及びNから選択される)。

【0014】

特に、本発明は、式Iaの化合物又はその立体異性体、互変異性体、ラセミ体、代謝産物、プロドラッグ若しくはプレドラッグ、塩、水和物、N-オキシド体、若しくは溶媒和物を提供する(式中、

R₁は-H、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-NR₉R₁₀、-(C=O)-R₄、-(C=S)-R₄、-SO₂-R₄、-CN、-NR₉-SO₂-R₄、-C_{3~6}シクロアルキル、-O-C_{3~6}シクロアルキル、-Ar₁、及び-Het₁から選択され、ここで、上記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、-ハロ、-OR₃₅、-NR₁₁R₁₂、-O-C_{1~6}アルキル、及び-S-C_{1~6}アルキルから選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R₅はZ₁又はZ₅に結合し、-H、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-NR₆R₇、-(C=O)-R₈、-(C=S)-R₈、-SO₂-R₈、-CN、-NR₆-SO₂-R₈、-C_{3~6}シクロアルキル、-O-C_{3~6}シクロアルキル、-Ar₅、及び-Het₅から選択され、ここで、上記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、-ハロ、-OR₃₆、-NR₂₃R₂₄、-O-C_{1~6}アルキル、及び-S-C_{1~6}アルキルから選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R₂は-H、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、及び-C_{3~6}シクロアルキルから選択され、ここで、上記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、-ハロ、-OR₂₇、及び-NR₁₃R₁₄から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R₃は-H、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-C_{3~6}シクロアルキルから選択され、ここで、上記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、-ハロ、-OR₂₈、及び-NR₁₅R₁₆から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R₄及びR₈が各々独立して、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-NR₁₇R₁₈、-C_{3~6}シクロアルキル、-O-C_{3~6}シクロアルキル、-Ar₄、及び-Het₄から選択され、

R₆、R₇、R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅、R₁₆、R₁₇、R₁₈、R₁₉、R₂₀、R₂₁、R₂₂、R₂₃、R₂₄、R₃₁、R₃₂、R₃₃、R₃₄、R₃₅、及びR₃₆が各々独立して、-H、-ハロ、=O、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-C_{3~6}シクロアルキル、-Ar₆、及び-

10

20

30

40

50

Het₆から選択され、ここで、上記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、-ハロ、-OH、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-C_{3~6}シクロアルキル、-Het₆、-Ar₆、及び-NR₃₇R₃₈から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R₂₇及びR₂₈が各々独立して、-H、-C_{1~6}アルキル、-C_{3~6}シクロアルキル、及び-Het₂から選択され、

R₃₇及びR₃₈が各々独立して、-H、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-C_{3~6}シクロアルキル、-Ar₇、及び-Het₇から選択され、

X₁は-C_{1~6}アルキル-、-O-C_{1~6}アルキル-、-S-C_{1~6}アルキル-、-C_{1~6}アルキル-NR₃-C_{1~6}アルキル-、-NR₃-C_{1~6}アルキル-、-NR₃-、及び-O-から選択され、

X₂は-C_{1~6}アルキル-、-O-C_{1~6}アルキル-、-S-C_{1~6}アルキル-、-C_{1~6}アルキル-NR₂-C_{1~6}アルキル-、-NR₂-C_{1~6}アルキル-、-NR₂-、及び-O-から選択され、

Ar₁、Ar₄、Ar₅、Ar₆、及びAr₇が各々独立して、O、N、及びSから選択される1~3のヘテロ原子を任意に含む5員~10員の芳香族環であり、上記Ar₁、Ar₄、Ar₅、Ar₆、及びAr₇が各々独立して、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-NR₁₉R₂₀から選択される1~3の置換基で任意に置換され、ここで、上記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、1~3の-ハロで任意に置換され、

Het₁、Het₂、Het₄、Het₅、Het₆、及びHet₇が各々独立して、O、N、及びSから選択される1~3のヘテロ原子を有する3員~10員の複素環であり、ここで、上記Het₁、Het₂、Het₄、Het₅、Het₆、及びHet₇が各々独立して、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、=O、-(C=O)-C_{1~6}アルキル、及び-NR₂₁R₂₂から選択される1~3の置換基で任意に置換され、上記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、1~3の-ハロで任意に置換され、

Het₈はO、N、及びSから選択される1~3のヘテロ原子を有する3員~10員の複素環であり、ここで、上記Het₈は独立して、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-C_{1~6}アルキレン、-C_{1~6}アルキル-C_{3~6}シクロアルキル、-C_{3~6}シクロアルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、=O、-(C=O)-C_{1~6}アルキル、-C_{1~6}アルキル-O-C_{1~6}アルキル、及び-NR₂₁R₂₂から選択される1~3の置換基で任意に置換され、上記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、1~3の-ハロで任意に置換され、

R₁で-Hである場合、Het₈の少なくとも1つのヘテロ原子はX₂と結合し、

Z₁、Z₂、Z₃、Z₄、及びZ₅が各々独立して、C及びNから選択される)。

【0 0 1 5】

更なる実施の形態では、本発明は、式Iaの化合物又はその立体異性体、互変異性体、ラセミ体、代謝産物、プロドラッグ若しくはプレドラッグ、塩、水和物、N-オキシド体、若しくは溶媒和物を提供する(式中、

R₁は-H、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-NR₉R₁₀、-(C=O)-R₄、-(C=S)-R₄、-SO₂-R₄、-CN、-NR₉-SO₂-R₄、-C_{3~6}シクロアルキル、-O-C_{3~6}シクロアルキル、-Ar₁、及び-Het₁から選択され、ここで、上記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、-ハロ、-OR₃₅、-NR₁₁R₁₂、-O-C_{1~6}アルキル、及び-S-C_{1~6}アルキルから選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R₅はZ₁又はZ₅に結合し、-H、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-NR₆R₇、-(C=O)-R₈、-(C=S)-R₈、-SO₂-R₈、-CN、-NR₆-SO₂-R₈、-C_{3~6}シクロアルキル、-O-C_{3~6}シクロアルキル、-Ar₅、及び-Het₅から選択され、ここで、上記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、-ハロ、-OR₃₆、-NR₂₃R₂₄、-O-C_{1~6}アルキル、及び-S-C_{1~6}アルキルから選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R₂は-H、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、及び-C_{3~6}シクロアルキルから選択され、ここで、上記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、-ハロ、-OR₂₇、及び-NR₁₃R₁₄から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R₃は-H、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、及び-C_{3~6}シクロアルキルから選択され、ここで、上記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、-ハロ、-OR₂₈、及び-NR₁₅R₁₆から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

10

20

30

40

50

R_6 、 R_7 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{19} 、 R_{20} 、 R_{21} 、 R_{22} 、 R_{31} 、 R_{32} 、 R_{33} 、及び R_{34} が各々独立して、-H、-ハロ、=O、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-C_{3~6}シクロアルキル、-Ar₆、及び-Het₆から選択され、ここで、上記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、-ハロ、-OH、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-C_{3~6}シクロアルキル、-Het₆、-Ar₆、及び-NR₃₇R₃₈から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R_{27} 及び R_{28} が各々独立して、-H、-C_{1~6}アルキル、-C_{3~6}シクロアルキル、及び-Het₂から選択され、

R_{37} 及び R_{38} が各々独立して、-H、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-C_{3~6}シクロアルキル、-Ar₇、及び-Het₇から選択され、

10

X_1 は-C_{1~6}アルキル-、-O-C_{1~6}アルキル-、-S-C_{1~6}アルキル-、-C_{1~6}アルキル-NR₃-C_{1~6}アルキル-、-NR₃-C_{1~6}アルキル-、-NR₃、及び-O-から選択され、ここで、上記-C_{1~6}アルキル-が各々独立して、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-フェニル、及び-NR₃₃R₃₄から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

X_2 は-C_{1~6}アルキル-、-O-C_{1~6}アルキル-、-S-C_{1~6}アルキル-、-C_{1~6}アルキル-NR₃-C_{1~6}アルキル-、-NR₂-C_{1~6}アルキル-、-NR₂、及び-O-から選択され、ここで、上記-C_{1~6}アルキル-が各々独立して、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-フェニル、及び-NR₃₁R₃₂から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

20

Ar_1 、 Ar_4 、 Ar_5 、 Ar_6 、及び Ar_7 が各々独立して、O、N、及びSから選択される1~3のヘテロ原子を任意に含む5員~10員の芳香族環であり、上記 Ar_1 、 Ar_4 、 Ar_5 、 Ar_6 、及び Ar_7 が各々独立して、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、及び-NR₁₉R₂₀から選択される1~3の置換基で任意に置換され、ここで、上記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、1~3の-ハロで任意に置換され、

Het₁、Het₂、Het₄、Het₅、Het₆、及びHet₇が各々独立して、O、N、及びSから選択される1~3のヘテロ原子を有する3員~10員の複素環であり、ここで、上記Het₁、Het₂、Het₄、Het₅、Het₆、及びHet₇が各々独立して、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、=O、-(C=O)-C_{1~6}アルキル、及び-NR₂₁R₂₂から選択される1~3の置換基で任意に置換され、ここで、上記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、1~3の-ハロで任意に置換され、

Het₈はO、N、及びSから選択される1~3のヘテロ原子を有する3員~10員の複素環であり、ここで、上記ヘテロ原子の少なくとも1つは X_1 又は X_2 に結合し、

30

ここで、 R_1 で-Hである場合、Het₈の少なくとも1つのヘテロ原子は X_2 と結合し、

ここで、上記Het₈は独立して、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-C_{1~6}アルキレン、-C_{1~6}アルキル-C_{3~6}シクロアルキル、-C_{3~6}シクロアルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、=O、-(C=O)-C_{1~6}アルキル、-C_{1~6}アルキル-O-C_{1~6}アルキル、及び-NR₂₁R₂₂から選択される1~3の置換基で任意に置換され、ここで、上記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、1~3の-ハロで任意に置換され、

Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Z_4 、及び Z_5 が各々独立して、C及びNから選択される)。

【0016】

更なる実施の形態において、本発明は、上記 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Z_4 、及び Z_5 は各々Cであり、本明細書において上記で定義される更なる定義及び規定が適用される、式Ia若しくは式Iの化合物又はそれらの立体異性体、互変異性体、ラセミ体、代謝産物、プロドラッグ若しくはプレドラッグ、塩、水和物、N-オキシド体、若しくは溶媒和物を提供する。

40

【0017】

更なる実施の形態において、本発明は、上記Het₈はO、N、及びSから選択される1~3のヘテロ原子を有する3員~10員の飽和複素環であり、本明細書において上記で定義される更なる定義及び規定が適用される、式Iaの化合物又はその立体異性体、互変異性体、ラセミ体、代謝産物、プロドラッグ若しくはプレドラッグ、塩、水和物、N-オキシド体、若しくは溶媒和物を提供する。

50

【0018】

更なる実施の形態において、本発明は、
 A_1 及び A_2 は各々独立してC及びNから選択され、
 R_1 は-H及び-ハロから選択され、
 R_5 は-H、-ハロ、及び- $C_{1\sim 6}$ アルキルから選択され、
 R_2 は-H及び- $C_{1\sim 6}$ アルキルから選択され、
 R_3 は-H及び- $C_{1\sim 6}$ アルキルから選択され、
 X_1 は-O- $C_{1\sim 6}$ アルキル-、-NR₃- $C_{1\sim 6}$ アルキル-、-NR₃-、-O-から選択され、
 X_2 は-C_{1~6}アルキル-、-O- $C_{1\sim 6}$ アルキル-、-NR₂- $C_{1\sim 6}$ アルキル-、-NR₂-、-O-から選択され、
 Het_8 は3員～10員の複素環であり、ここで、該 Het_8 は-H、-OH、-C_{1~6}アルキル、-C_{1~6}アルキレン、-C_{3~6}シクロアルキル、-C_{1~6}アルキル-C_{3~6}シクロアルキル、-(C=O)-C_{1~6}アルキル、及び-(C=O)-C_{3~6}シクロアルキルから選択される1～3の置換基で任意に置換され、
 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Z_4 、及び Z_5 は各々Cである、式Iの化合物又はその立体異性体、互変異性体、ラセミ体、代謝産物、プロドラッグ若しくはプレドラッグ、塩、水和物、N-オキシド体、若しくは溶媒和物を提供する。
【0019】
更なる実施の形態において、本発明は、
 A_1 及び A_2 は各々独立してC及びNから選択され、
 R_1 は-H及び-ハロから選択され、
 R_5 は-H、-ハロ、及び- $C_{1\sim 6}$ アルキルから選択され、
 R_2 は-H及び- $C_{1\sim 6}$ アルキルから選択され、
 R_3 は-H及び- $C_{1\sim 6}$ アルキルから選択され、
 X_1 は-O- $C_{1\sim 6}$ アルキル-、-NR₃- $C_{1\sim 6}$ アルキル-、-NR₃-、-O-から選択され、
 X_2 は-O- $C_{1\sim 6}$ アルキル-、-NR₂- $C_{1\sim 6}$ アルキル-、-NR₂-、-O-から選択され、
 Het_8 は3員～10員の複素環であり、ここで、該 Het_8 は-H、-OH、-C_{1~6}アルキル、-C_{1~6}アルキレン、-C_{3~6}シクロアルキル、及び-C_{1~6}アルキル-C_{3~6}シクロアルキルから選択される1～3の置換基で任意に置換され、
 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Z_4 、及び Z_5 は各々Cである、式Iの化合物又はその立体異性体、互変異性体、ラセミ体、代謝産物、プロドラッグ若しくはプレドラッグ、塩、水和物、N-オキシド体、若しくは溶媒和物を提供する。

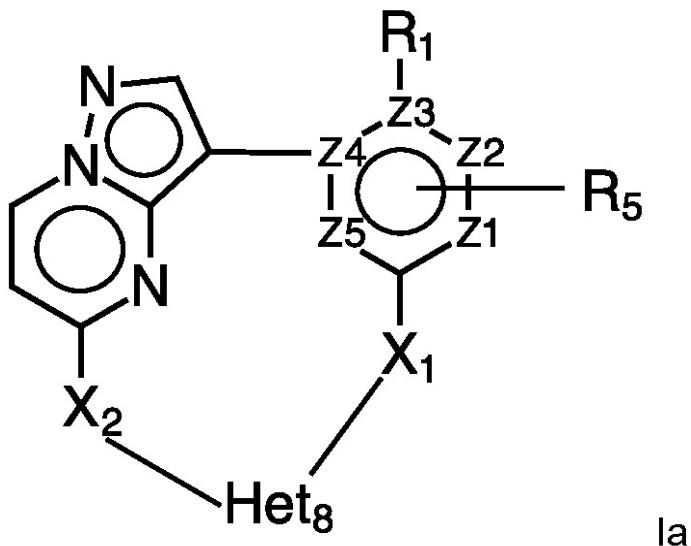
【0020】

更なる実施の形態において、本発明は、 A_1 がNであり、 A_2 がCである、式Iの化合物又はその立体異性体、互変異性体、ラセミ体、代謝産物、プロドラッグ若しくはプレドラッグ、塩、水和物、N-オキシド体、若しくは溶媒和物を提供する。

【0021】

更なる実施の形態において、本発明は、式Iaの化合物又はその立体異性体、互変異性体、ラセミ体、代謝産物、プロドラッグ若しくはプレドラッグ、塩、水和物、N-オキシド体、若しくは溶媒和物を提供する：

【化3】



(式中、

R_1 は-H及び-ハロから選択され、

R_5 は Z_1 に結合し、-H及び- $C_{1\sim 6}$ アルキルから選択され、

R_2 は-H及び- $C_{1\sim 6}$ アルキルから選択され、

R_3 は-H及び- $C_{1\sim 6}$ アルキルから選択され、

X_1 は-O- $C_{1\sim 6}$ アルキル-、-NR₃-C_{1~6}アルキル-、-NR₃-、-O-から選択され、

X_2 は-O- $C_{1\sim 6}$ アルキル-、-NR₂-C_{1~6}アルキル-、-NR₂-、-O-から選択され、

Het₈は3員～10員の含窒素複素環であり、ここで、該Het₈は-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-C_{1~6}アルキレン、-C_{3~6}シクロアルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、=O、-(C=O)-C_{1~6}アルキル、-C_{1~6}アルキル-O-C_{1~6}アルキル、及び-NR₂₁R₂₂から選択される1～3の置換基で任意に置換され、

Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Z_4 、及び Z_5 は各々Cである)。

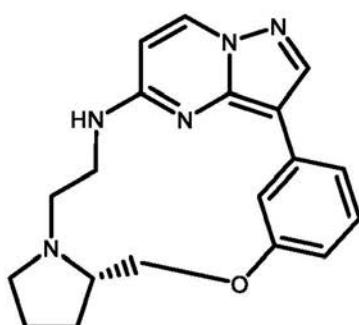
【0022】

20

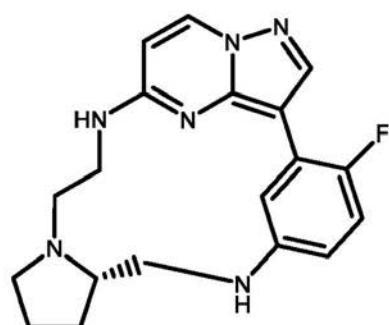
特に本発明は、下記を含む群 (list) から選択される化合物を提供する。

【化4-1】

30



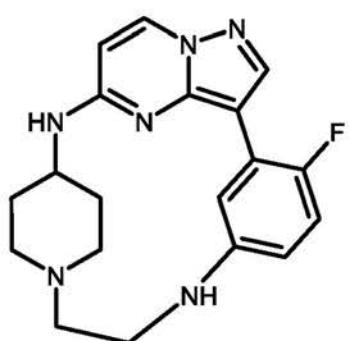
Compound N1, Example N1



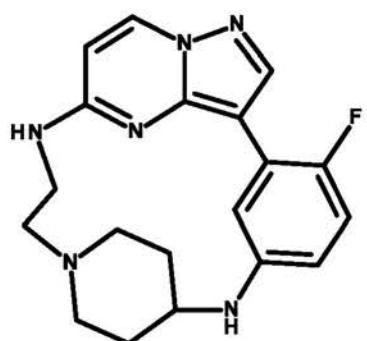
Compound N2, Example N2

40

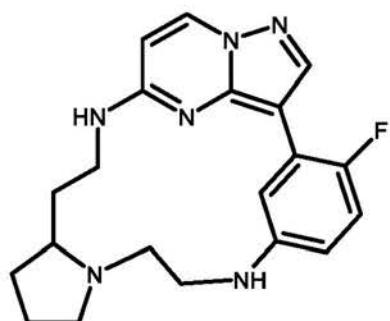
【化 4 - 2】



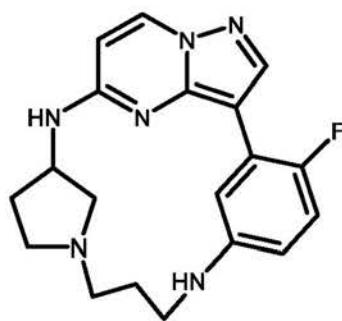
Compound N3, Example N3



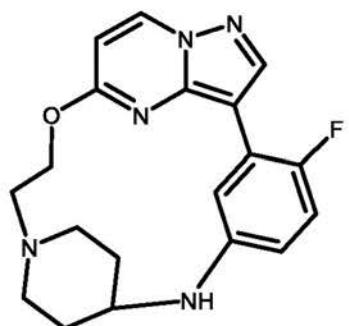
Compound N4, Example N4



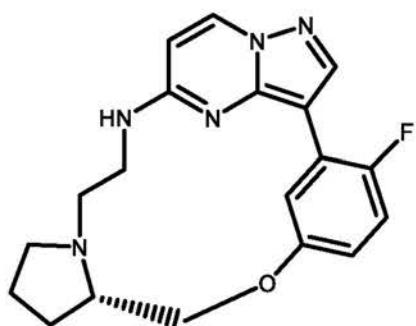
Compound N5, Example N5



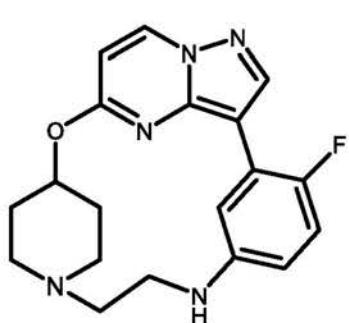
Compound N6, Example N6



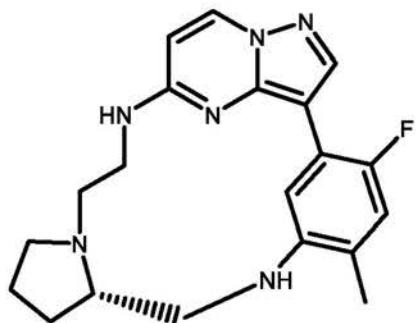
Compound N7, Example N7



Compound N8, Example N8



Compound N9, Example N9



Compound N10, Example N10

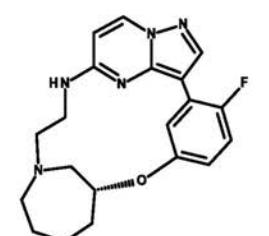
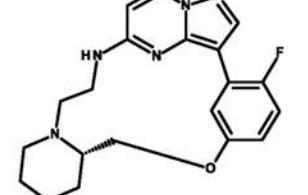
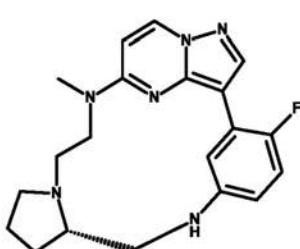
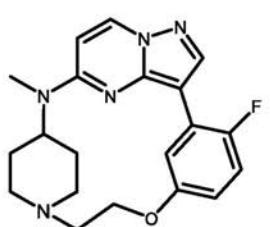
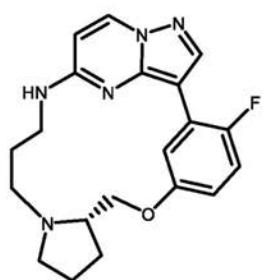
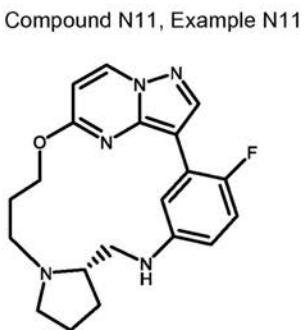
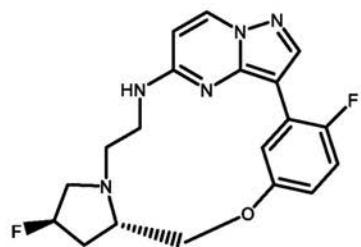
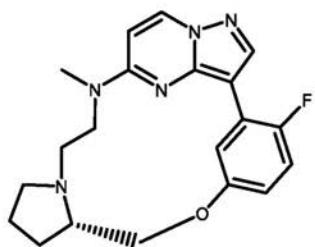
10

20

30

40

【化 4 - 3】

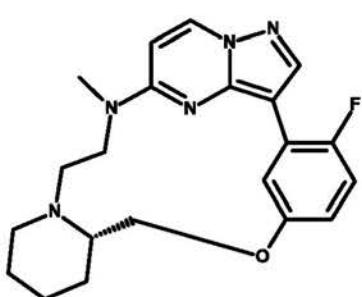


10

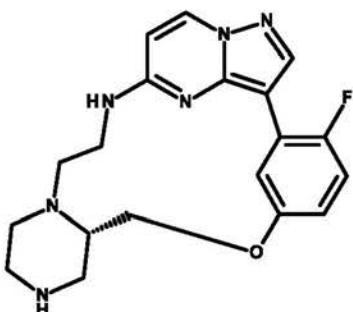
20

30

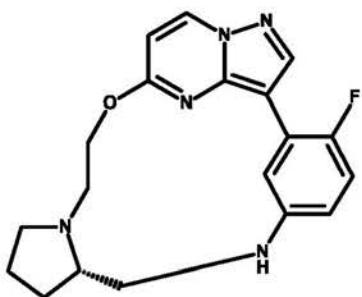
【化 4 - 4】



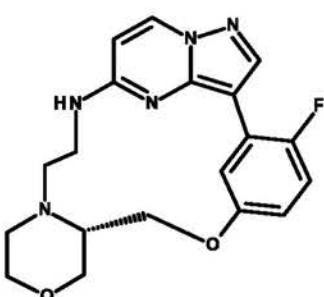
Compound N19, Example N19



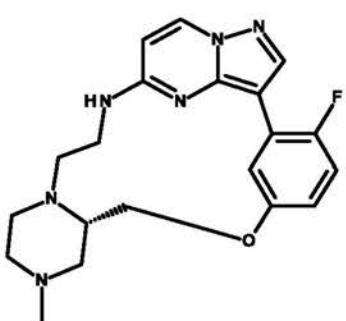
Compound N20, Example N20



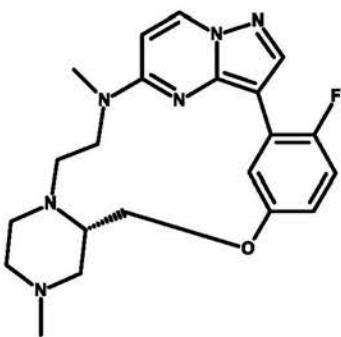
Compound N21, Example N21



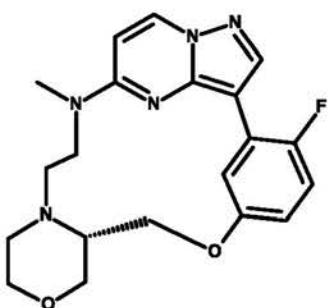
Compound N22, Example N22



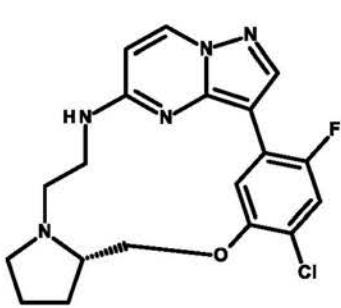
Compound N23, Example N23



Compound N24, Example N24



Compound N25, Example N25



Compound N26, Example N26

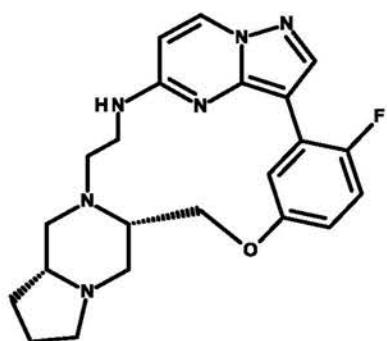
10

20

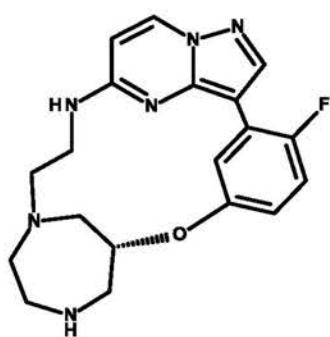
30

40

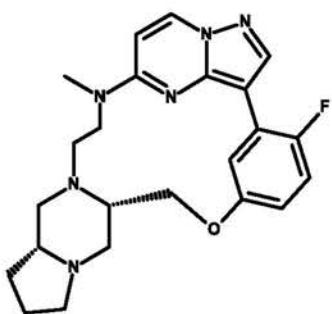
【化 4 - 5】



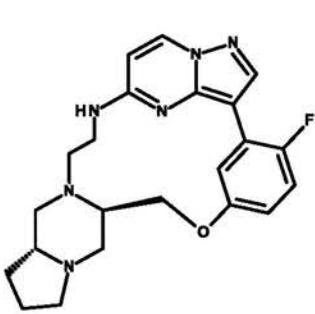
Compound N27, Example N27



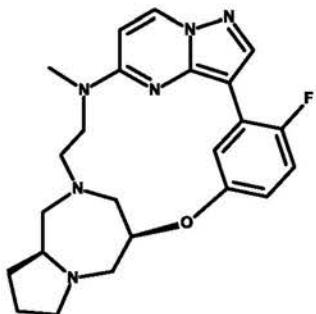
Compound N28, Example N28



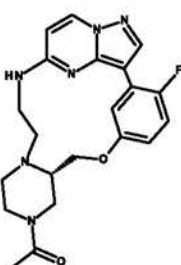
Compound N29, Example N29



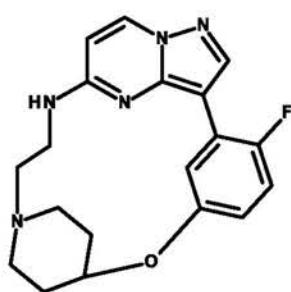
Compound N30, Example N30



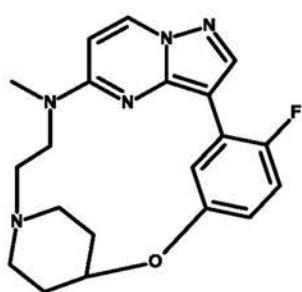
Compound N31, Example N31



Compound N32, Example N32



Compound N33, Example N33



Compound N34, Example N34

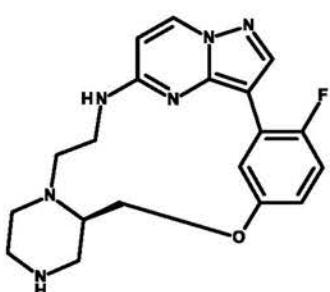
10

20

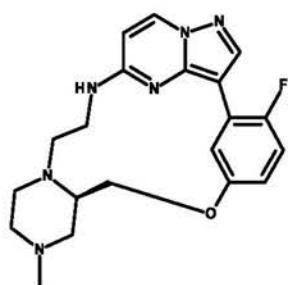
30

40

【化 4 - 6】

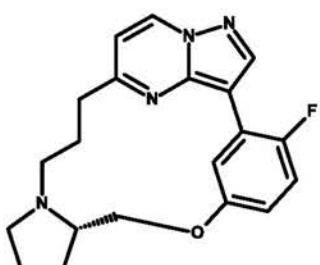


Compound N35, Example N35

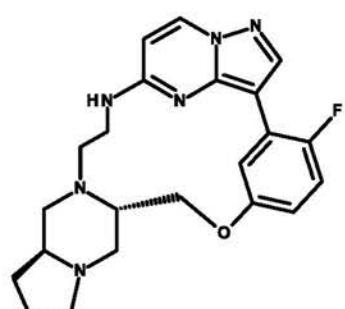


10

Compound N36, Example N36

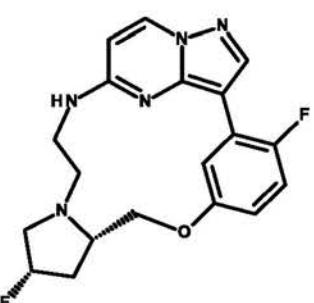


Compound N37, Example N37

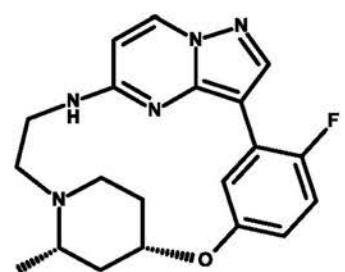


20

Compound N38, Example N38

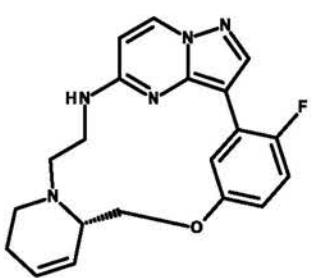


Compound N39, Example N39

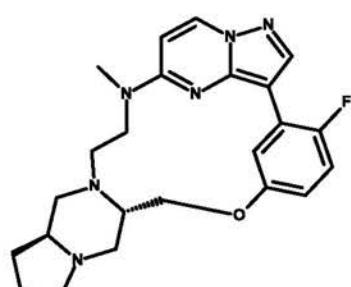


30

Compound N40, Example N40



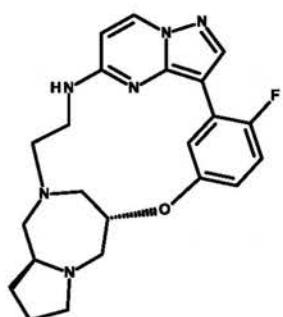
Compound N41, Example N41



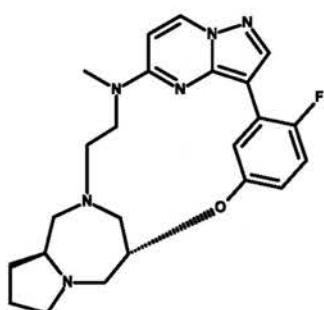
40

Compound N42, Example N42

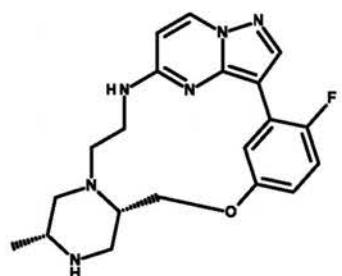
【化 4 - 7】



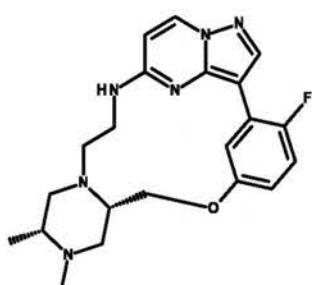
Compound N43, Example N43



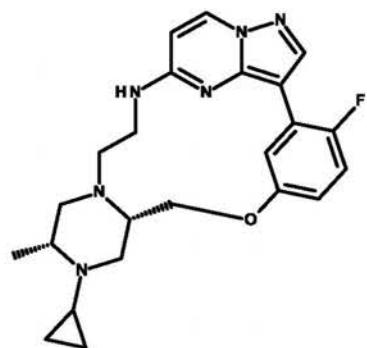
Compound N44, Example N44



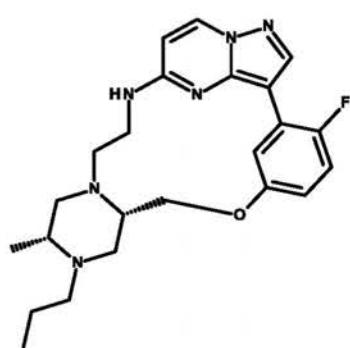
Compound N45, Example N45



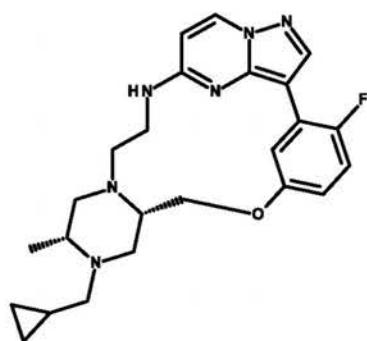
Compound N46, Example N46



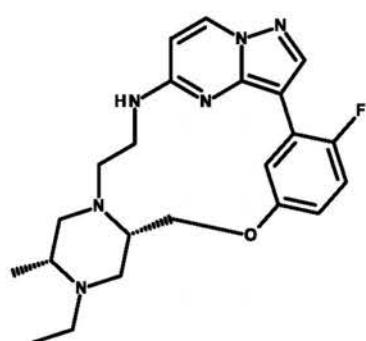
Compound N47, Example N47



Compound N48, Example N48



Compound N49, Example N49



Compound N50, Example N50

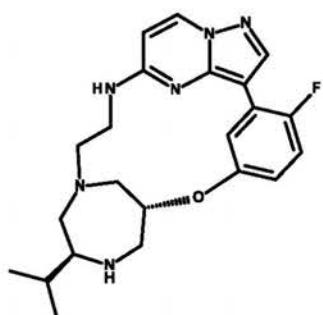
10

20

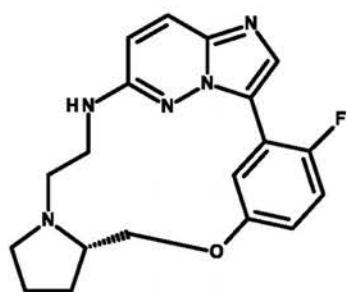
30

40

【化 4 - 8】

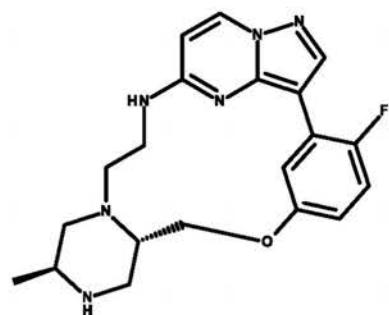


Compound N51, Example N51

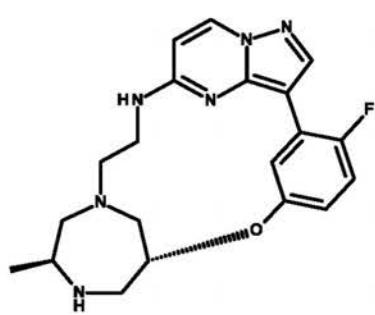


10

Compound N52, Example N52

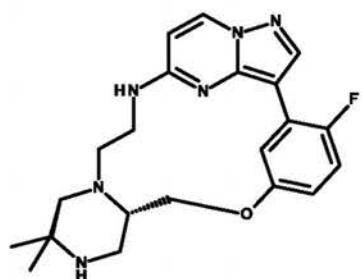


Compound N53, Example N53

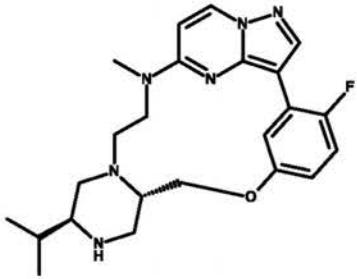


20

Compound N54, Example N54

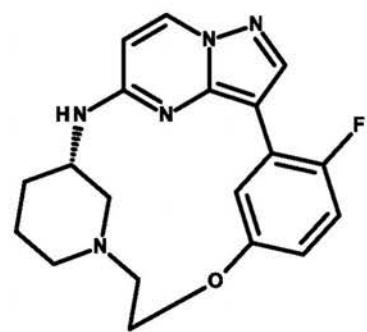


Compound N55, Example N55

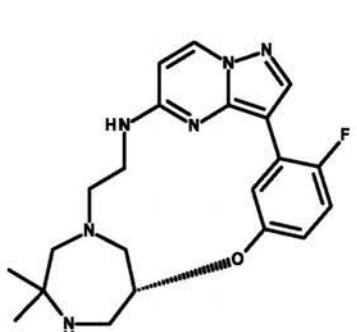


30

Compound N56, Example N56



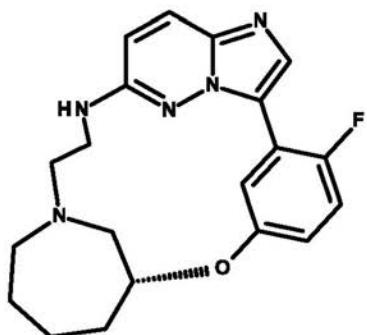
Compound N57, Example N57



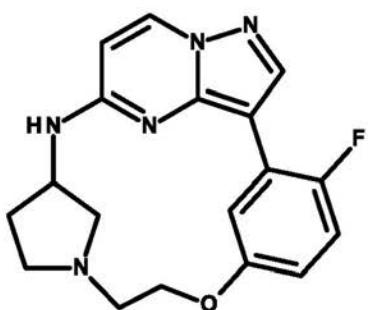
40

Compound N58, Example N58

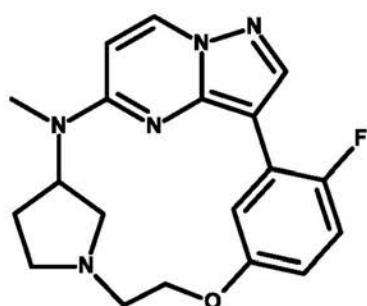
【化4-9】



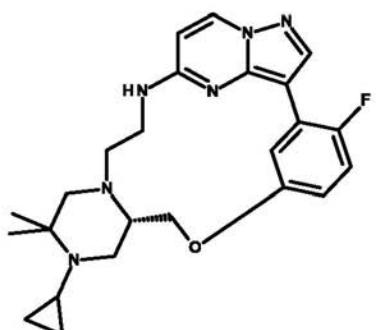
Compound N59, Example N59



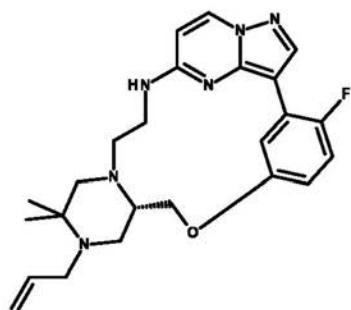
Compound N60, Example N60



Compound N61, Example N61



Compound N62, Example N62

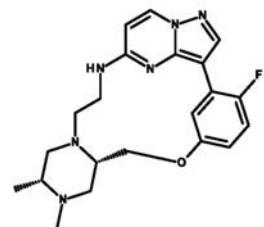


Compound N63, Example N63

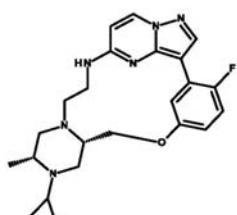
【0023】

特に本発明は、下記を含む群から選択される化合物を提供する。

【化5-1】



Compound N46, Example N46



Compound N47, Example N47

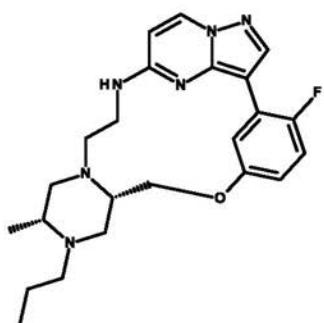
10

20

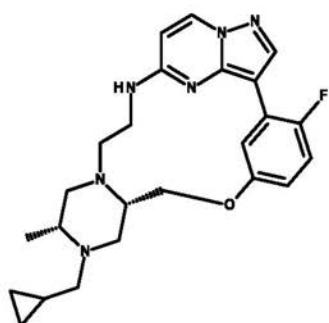
30

40

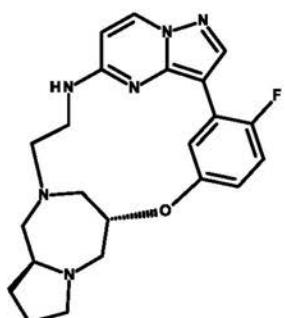
【化 5 - 2】



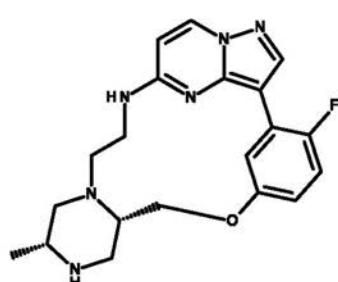
Compound N48, Example N48



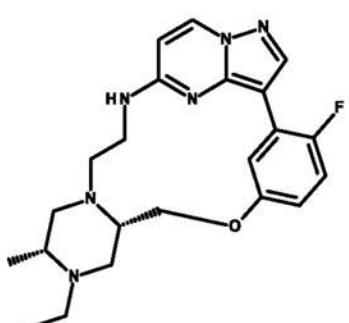
Compound N49, Example N49



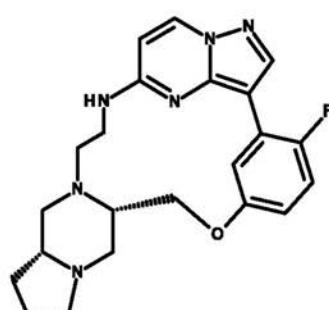
Compound N43, Example N43



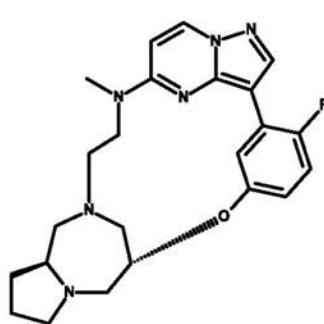
Compound N45, Example N45



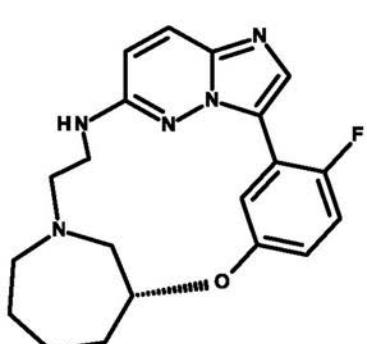
Compound N50, Example N50



Compound N27, Example N27



Compound N44, Example N44



Compound N59, Example N59

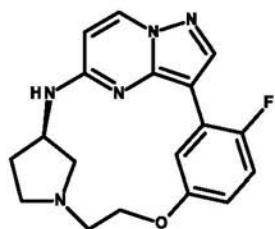
10

20

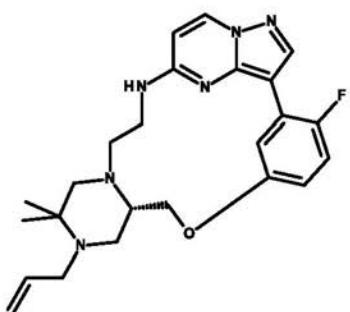
30

40

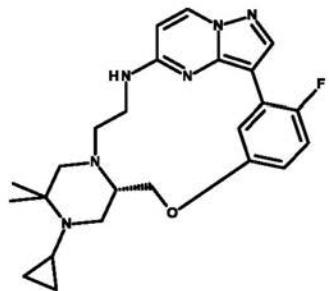
【化 5 - 3】



Compound N60, Example N60



Compound N63, Example N63



Compound N62, Example N62; and

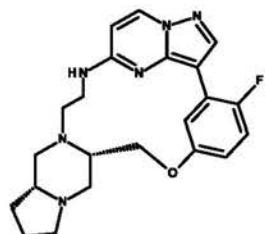
10

20

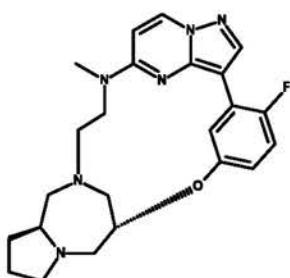
【 0 0 2 4 】

特に本発明は、下記を含む群から選択される化合物を提供する。

【化 6 - 1】

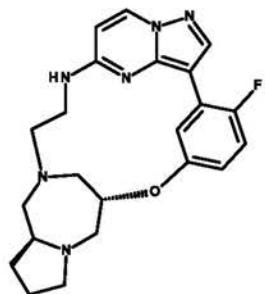


Compound N27, Example N27

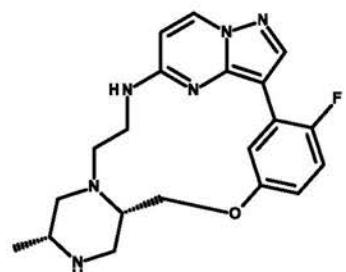


Compound N44, Example N44

10

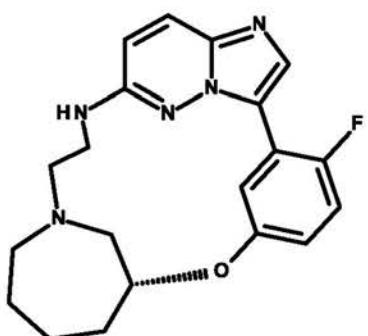


Compound N43, Example N43

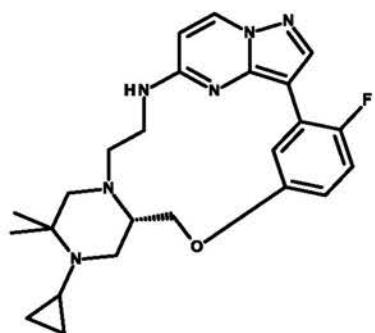


Compound N45, Example N45

20

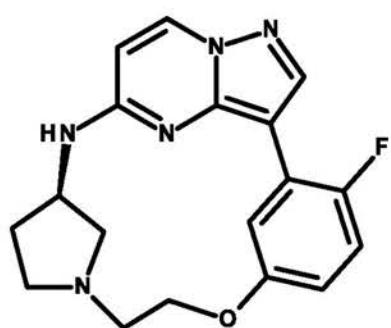


Compound N59, Example N59

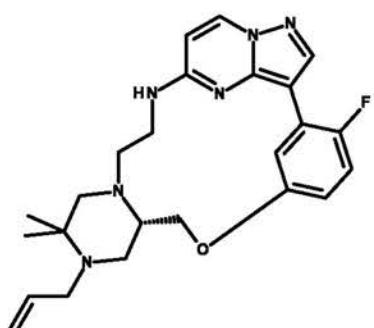


Compound N62, Example N62

30



Compound N60, Example N60



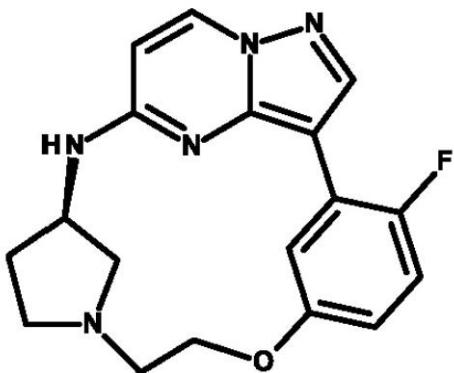
Compound N63, Example N63

40

【 0 0 2 5 】

50

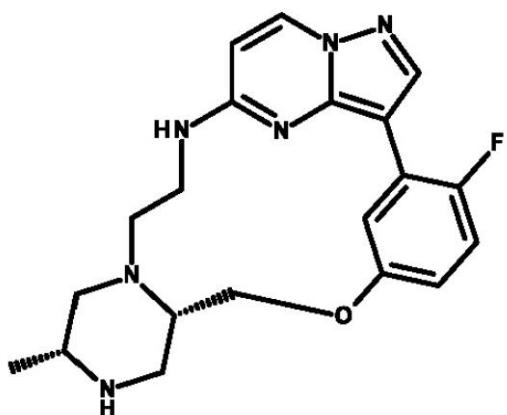
特に本発明は、下記を含む群から選択される化合物を提供する。



10

Compound N60, Example N60

and



20

Compound N45, Example N45

30

【0026】

更に特定の実施の形態では、本発明は、R₅は式I又は式Iaにおいて提供される番号付けて従ってZ₁位においてアリール部分又はヘテロアリール部分に結合されている、本発明による化合物を提供する。

【0027】

また更に特定の実施の形態では、本発明は、S鏡像異性体である、本発明による化合物を提供する。

【0028】

また更に特定の実施の形態では、本発明は、R鏡像異性体である、本発明による化合物を提供する。

【0029】

本発明の更なる目的は、本発明による化合物を含む（医薬）組成物を提供することである。特に、本発明による化合物及び組成物は、ヒト又は動物用医薬としての使用に適している。本発明による化合物及び組成物は、キナーゼ、特にLRRK2キナーゼの活性の阻害に適しており、アルツハイマー病又はパーキンソン病等の神経障害の治療及び/又は予防に使用することができる。

【0030】

最後の目的として、本発明は、アルツハイマー病又はパーキンソン病等の神経障害の予

40

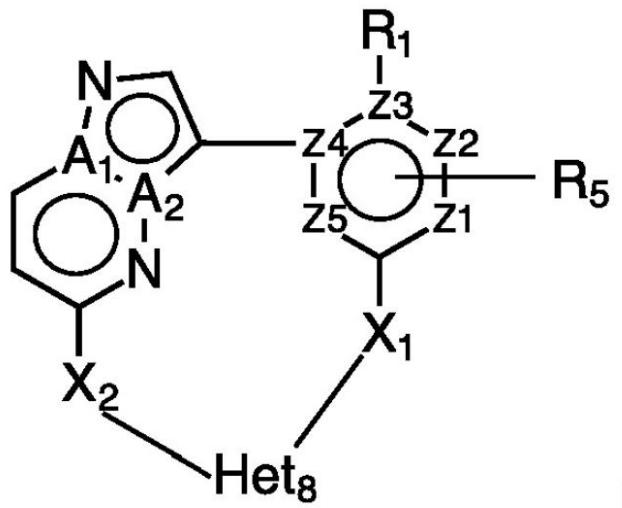
50

防及び／又は治療を必要とする被験体に本発明による化合物又は組成物を投与することを含む、アルツハイマー病又はパーキンソン病等の神経障害の予防及び／又は治療方法を提供する。

【0031】

代替的には、本発明は、式Iの化合物、又はその立体異性体、互変異性体、ラセミ体、代謝産物、プロドラッグ若しくはプレドラッグ、塩、水和物、N-オキシド体、若しくは溶媒和物を提供する：

【化8】



10

20

30

40

50

(式中、

R₁は-H、-ハロ、-OH、-C_{1～6}アルキル、-O-C_{1～6}アルキル、-S-C_{1～6}アルキル、-NR₉R₁₀、-(C=O)-R₄、-(C=S)-R₄、-SO₂-R₄、-CN、-NR₉-SO₂-R₄、-C_{3～6}シクロアルキル、-O-C_{3～6}シクロアルキル、-Ar₁、及び-Het₁から選択され、ここで、上記-C_{1～6}アルキルが各々独立して、-ハロ、-OR₃₅、-NR₁₁R₁₂、-O-C_{1～6}アルキル、及び-S-C_{1～6}アルキルから選択される1～3の置換基で任意に置換され、

R₅はZ₁又はZ₅に結合し、-H、-ハロ、-OH、-C_{1～6}アルキル、-O-C_{1～6}アルキル、-S-C_{1～6}アルキル、-NR₆R₇、-(C=O)-R₈、-(C=S)-R₈、-SO₂-R₈、-CN、-NR₆-SO₂-R₈、-C_{3～6}シクロアルキル、-O-C_{3～6}シクロアルキル、-Ar₅、及び-Het₅から選択され、ここで、上記-C_{1～6}アルキルが各々独立して、-ハロ、-OR₃₆、-NR₂₃R₂₄、-O-C_{1～6}アルキル、及び-S-C_{1～6}アルキルから選択される1～3の置換基で任意に置換され、

R₂は-H、-ハロ、-OH、-C_{1～6}アルキル、及び-C_{3～6}シクロアルキルから選択され、ここで、上記-C_{1～6}アルキルが各々独立して、-ハロ、-OR₂₇、及び-NR₁₃R₁₄から選択される1～3の置換基で任意に置換され、

R₃は-H、-ハロ、-OH、-C_{1～6}アルキル、及び-C_{3～6}シクロアルキルから選択され、ここで、上記-C_{1～6}アルキルが各々独立して、-ハロ、-OR₂₈、及び-NR₁₅R₁₆から選択される1～3の置換基で任意に置換され、

R₄及びR₈が各々独立して、-ハロ、-OH、-C_{1～6}アルキル、-O-C_{1～6}アルキル、-S-C_{1～6}アルキル、-NR₁₇R₁₈、-C_{3～6}シクロアルキル、-O-C_{3～6}シクロアルキル、-Ar₄、及び-Het₄から選択され、

R₆、R₇、R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅、R₁₆、R₁₇、R₁₈、R₁₉、R₂₀、R₂₁、R₂₂、R₂₃、R₂₄、R₃₁、R₃₂、R₃₃、R₃₄、R₃₅、及びR₃₆が各々独立して、-H、-ハロ、=O、-OH、-C_{1～6}アルキル、-O-C_{1～6}アルキル、-S-C_{1～6}アルキル、-C_{3～6}シクロアルキル、-Ar₆、及び-Het₆から選択され、ここで、上記-C_{1～6}アルキルが各々独立して、-ハロ、-OH、-O-C_{1～6}アルキル、-S-C_{1～6}アルキル、-C_{3～6}シクロアルキル、-Het₆、-Ar₆、及び-NR₃₇R₃₈から選択される1～3の置換基で任意に置換され、

R₂₇及びR₂₈が各々独立して、-H、-C_{1～6}アルキル、-C_{3～6}シクロアルキル、及び-Het₂か

ら選択され、

R_{37} 及び R_{38} が各々独立して、-H、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-C_{3~6}シクロアルキル、-Ar₇、及び-Het₇から選択され、

X₁は-C_{1~6}アルキル-、-O-C_{1~6}アルキル-、-S-C_{1~6}アルキル-、-C_{1~6}アルキル-NR₃-C_{1~6}アルキル-、-NR₃-C_{1~6}アルキル-、-NR₃-、及び-O-から選択され、ここで、上記-C_{1~6}アルキル-が各々独立して、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-フェニル、及び-NR₃₃R₃₄から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

X₂は-C_{1~6}アルキル-、-O-C_{1~6}アルキル-、-S-C_{1~6}アルキル-、-C_{1~6}アルキル-NR₂-C_{1~6}アルキル-、-NR₂-C_{1~6}アルキル-、-NR₂-、及び-O-から選択され、ここで、上記-C_{1~6}アルキル-が各々独立して、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-フェニル、及び-NR₃₁R₃₂から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

Ar₁、Ar₄、Ar₅、Ar₆、及びAr₇が各々独立して、O、N、及びSから選択される1~3のヘテロ原子を任意に含む5員~10員の芳香族環であり、上記Ar₁、Ar₄、Ar₅、Ar₆、及びAr₇が各々独立して、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、及び-NR₁₉R₂₀から選択される1~3の置換基で任意に置換され、ここで、上記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、1~3の-ハロで任意に置換され、

Het₁、Het₂、Het₄、Het₅、Het₆、及びHet₇が各々独立して、O、N、及びSから選択される1~3のヘテロ原子を有する3員~10員の複素環であり、ここで、上記Het₁、Het₂、Het₄、Het₅、Het₆、及びHet₇が各々独立して、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、=O、-(C=O)-C_{1~6}アルキル、及び-NR₂₁R₂₂から選択される1~3の置換基で任意に置換され、ここで、上記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、1~3の-ハロで任意に置換され、

Het₈はO、N、及びSから選択される1~3のヘテロ原子を有する3員~10員の複素環であり、ここで、上記Het₈が独立して、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、=O、-(C=O)-C_{1~6}アルキル、-C_{1~6}アルキル-O-C_{1~6}アルキル、及び-NR₂₁R₂₂から選択される1~3の置換基で任意に置換され、ここで、上記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、1~3の-ハロで任意に置換され、

ここで、R₁が-Hである場合、Het₈の少なくとも1つのヘテロ原子はX₂に結合し、

Z₁、Z₂、Z₃、Z₄、及びZ₅が各々独立して、C及びNから選択され、

A₁及びA₂が各々独立して、C及びNから選択される)。

【0 0 3 2】

特に、本発明は式Iの化合物、又はその立体異性体、互変異性体、ラセミ体、代謝産物、プロドラッグ若しくはプレドラッグ、塩、水和物、N-オキシド体、若しくは溶媒和物を提供する(式中、

R₁は-H、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-NR₉R₁₀、-(C=O)-R₄、-(C=S)-R₄、-SO₂-R₄、-CN、-NR₉-SO₂-R₄、-C_{3~6}シクロアルキル、-O-C_{3~6}シクロアルキル、-Ar₁、及び-Het₁から選択され、ここで、上記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、-ハロ、-OR₃₅、-NR₁₁R₁₂、-O-C_{1~6}アルキル、及び-S-C_{1~6}アルキルから選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R₅はZ₁又はZ₅に結合し、-H、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-NR₆R₇、-(C=O)-R₈、-(C=S)-R₈、-SO₂-R₈、-CN、-NR₆-SO₂-R₈、-C_{3~6}シクロアルキル、-O-C_{3~6}シクロアルキル、-Ar₅、及び-Het₅から選択され、ここで、上記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、-ハロ、-OR₃₆、-NR₂₃R₂₄、-O-C_{1~6}アルキル、及び-S-C_{1~6}アルキルから選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R₂は-H、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、及び-C_{3~6}シクロアルキルから選択され、ここで上記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、-ハロ、-OR₂₇、及び-NR₁₃R₁₄から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R₃は-H、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、及び-C_{3~6}シクロアルキルから選択され、ここで、上記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、-ハロ、-OR₂₈、及び-NR₁₅R₁₆から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

10

20

30

40

50

R_4 及び R_8 が各々独立して、-ハロ、-OH、- $C_{1~6}$ アルキル、-O- $C_{1~6}$ アルキル、-S- $C_{1~6}$ アルキル、-NR₁₇R₁₈、-C_{3~6}シクロアルキル、-O-C_{3~6}シクロアルキル、-Ar₄、及び-Het₄から選択され、

R_6 、 R_7 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{17} 、 R_{18} 、 R_{19} 、 R_{20} 、 R_{21} 、 R_{22} 、 R_{23} 、 R_{24} 、 R_{31} 、 R_{32} 、 R_{33} 、 R_{34} 、 R_{35} 、及び R_{36} が各々独立して、-H、-ハロ、=O、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-C_{3~6}シクロアルキル、-Ar₆、及び-Het₆から選択され、ここで、上記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、-ハロ、-OH、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-C_{3~6}シクロアルキル、-Het₆、-Ar₆、及び-NR₃₇R₃₈から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R_{27} 及び R_{28} が各々独立して、-H、-C_{1~6}アルキル、-C_{3~6}シクロアルキル、及び-Het₂から選択され、

10

R_{37} 及び R_{38} が各々独立して、-H、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-C_{3~6}シクロアルキル、-Ar₇、及び-Het₇から選択され、

X₁は-C_{1~6}アルキル-、-O-C_{1~6}アルキル-、-S-C_{1~6}アルキル-、-C_{1~6}アルキル-NR₃-C_{1~6}アルキル-、-NR₃-C_{1~6}アルキル-、及び-NR₃-から選択され、

X₂は-O-C_{2~3}アルキル-、-S-C_{2~3}アルキル-、-NR₂-C_{2~3}アルキル-、-NR₂-及び-O-から選択され、

Ar₁、Ar₄、Ar₅、Ar₆、及びAr₇が各々独立して、O、N、及びSから選択される1~3のヘテロ原子を任意に含む5員~10員の芳香族環であり、上記Ar₁、Ar₄、Ar₅、Ar₆、及びAr₇が各々独立して、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、及び-NR₁₉R₂₀から選択される1~3の置換基で任意に置換され、ここで、上記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、1~3の-ハロで任意に置換され、

20

Het₁、Het₂、Het₄、Het₅、Het₆、及びHet₇が各々独立して、O、N、及びSから選択される1~3のヘテロ原子を有する3員~10員の複素環であり、ここで、上記Het₁、Het₂、Het₄、Het₅、Het₆、及びHet₇が各々独立して、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、=O、-(C=O)-C_{1~6}アルキル、及び-NR₂₁R₂₂から選択される1~3の置換基で任意に置換され、ここで、上記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、1~3の-ハロで任意に置換され、

Het₈はO、N、及びSから選択される1~3のヘテロ原子を有する3員~10員の複素環であり、ここで、上記Het₈は独立して、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、=O、-(C=O)-C_{1~6}アルキル、-C_{1~6}アルキル-O-C_{1~6}アルキル及び-NR₂₁R₂₂から選択される1~3の置換基で任意に置換され、ここで上記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、1~3の-ハロで任意に置換され、

30

ここで、R₁が-Hである場合、Het₈の少なくとも1つのヘテロ原子はX₂に結合し、

Z₁、Z₂、Z₃、Z₄、及びZ₅が各々独立して、C及びNから選択され、

A₁及びA₂が各々独立して、C及びNから選択される)。

【 0 0 3 3 】

特に本発明は、式Iの化合物又はその立体異性体、互変異性体、ラセミ体、代謝産物、プロドラッグ若しくはプレドラッグ、塩、水和物、N-オキシド体、若しくは溶媒和物を提供する(式中、

40

R₁は-H、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-NR₉R₁₀、-(C=O)-R₄、-(C=S)-R₄、-SO₂-R₄、-CN、-NR₉-SO₂-R₄、-C_{3~6}シクロアルキル、-O-C_{3~6}シクロアルキル、-Ar₁、及び-Het₁から選択され、ここで、上記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、-ハロ、-OR₃₅、-NR₁₁R₁₂、-O-C_{1~6}アルキル、及び-S-C_{1~6}アルキルから選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R₅はZ₁又はZ₅に結合し、-H、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-NR₆R₇、-(C=O)-R₈、-(C=S)-R₈、-SO₂-R₈、-CN、-NR₆-SO₂-R₈、-C_{3~6}シクロアルキル、-O-C_{3~6}シクロアルキル、-Ar₅、及び-Het₅から選択され、ここで、上記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、-ハロ、-OR₃₆、-NR₂₃R₂₄、-O-C_{1~6}アルキル、及び-S-C_{1~6}アルキルから選択される1~3の置換基で任意に置換され、

50

R_2 は-H、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、及び-C_{3~6}シクロアルキルから選択され、ここで、上記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、-ハロ、-OR₂₇、及び-NR₁₃R₁₄から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R_3 は-H、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、及び-C_{3~6}シクロアルキルから選択され、ここで、上記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、-ハロ、-OR₂₈、及び-NR₁₅R₁₆から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R_4 及び R_8 が各々独立して、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-NR₁₇R₁₈、-O-C_{3~6}シクロアルキル、-C_{3~6}シクロアルキル、-Ar₄、及び-Het₄から選択され、

R_6 、 R_7 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{17} 、 R_{18} 、 R_{19} 、 R_{20} 、 R_{21} 、 R_{22} 、 R_{23} 、 R_{24} 、 R_{31} 、 R_{32} 、 R_{33} 、 R_{34} 、 R_{35} 、及び R_{36} が各々独立して、-H、-ハロ、=O、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-C_{3~6}シクロアルキル、-Ar₆、及び-Het₆から選択され、ここで、上記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、-ハロ、-OH、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-C_{3~6}シクロアルキル、-Het₆、-Ar₆、及び-NR₃₇R₃₈から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R_{27} 及び R_{28} が各々独立して、-H、-C_{1~6}アルキル、-C_{3~6}シクロアルキル、及び-Het₂から選択され、

R_{37} 及び R_{38} が各々独立して、-H、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-C_{3~6}シクロアルキル、-Ar₇、及び-Het₇から選択され、

X_1 は-C_{1~6}アルキル-、-O-C_{1~6}アルキル-、-S-C_{1~6}アルキル-、-C_{1~6}アルキル-NR₃-C_{1~6}アルキル-、-NR₃-C_{1~6}アルキル-、-NR₃-、及び-O-から選択され、ここで、上記-C_{1~6}アルキル-が各々独立して、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-フェニル、及び-NR₃₃R₃₄から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

X_2 は-C_{1~6}アルキル-、-O-C_{1~6}アルキル-、-S-C_{1~6}アルキル-、-C_{1~6}アルキル-NR₂-C_{1~6}アルキル-、-NR₂-C_{1~6}アルキル-、-NR₂-、及び-O-から選択され、ここで、上記-C_{1~6}アルキル-が各々独立して、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-フェニル及び-NR₃₁R₃₂から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

Ar_1 、 Ar_4 、 Ar_5 、 Ar_6 、及び Ar_7 が各々独立して、O、N、及びSから選択される1~3のヘテロ原子を任意に含む5員~10員の芳香族環であり、上記 Ar_1 、 Ar_4 、 Ar_5 、 Ar_6 、及び Ar_7 が各々独立して、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、及び-NR₁₉R₂₀から選択される1~3の置換基で任意に置換され、ここで、上記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、1~3の-ハロで任意に置換され、

Het₁、Het₂、Het₄、Het₅、Het₆、及びHet₇が各々独立して、O、N、及びSから選択される1~3のヘテロ原子を有する3員~10員の複素環であり、ここで、上記Het₁、Het₂、Het₄、Het₅、Het₆、及びHet₇が各々独立して、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、=O、-(C=O)-C_{1~6}アルキル、及び-NR₂₁R₂₂から選択される1~3の置換基で任意に置換され、ここで、上記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、1~3の-ハロで任意に置換され、

Het₈はO、N、及びSから選択される1~3のヘテロ原子を有する二価の3員~10員の複素環であり、

ここで、上記ヘテロ原子の少なくとも1つは X_1 又は X_2 に結合し、

ここで、 R_1 で-Hである場合、Het₈の少なくとも1つのヘテロ原子は X_2 と結合し、

ここで、上記Het₈は独立して、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、=O、-(C=O)-C_{1~6}アルキル、-C_{1~6}アルキル-O-C_{1~6}アルキル、及び-NR₂₁R₂₂から選択される1~3の置換基で任意に置換され、ここで、上記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、1~3の-ハロで任意に置換され、

Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Z_4 、及び Z_5 が各々独立して、C及びNから選択され、

A_1 及び A_2 が各々独立して、C及びNから選択される)。

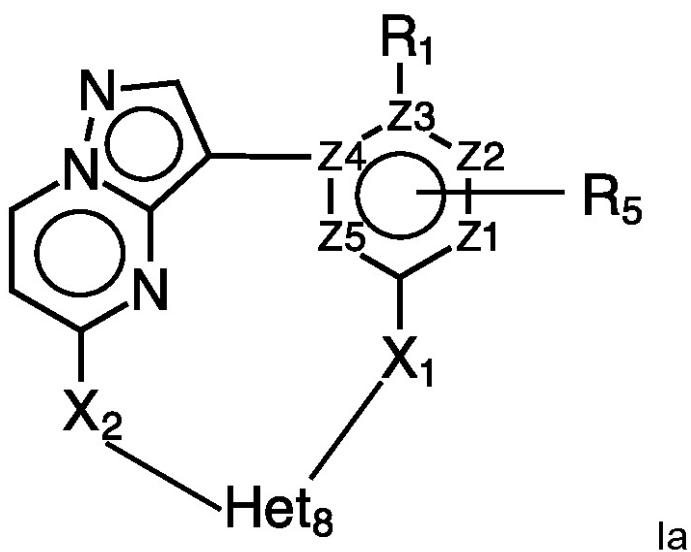
【0034】

特に本発明は、式Iaの化合物又はその立体異性体、互変異性体、ラセミ体、代謝産物、

50

プロドラッグ若しくはプレドラッグ、塩、水和物、N-オキシド体、若しくは溶媒和物を提供する：

【化9】



(式中、

20

R_1 は-H、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-NR₉R₁₀、-(C=O)-R₄、-(C=S)-R₄、-SO₂-R₄、-CN、-NR₉-SO₂-R₄、-C_{3~6}シクロアルキル、-O-C_{3~6}シクロアルキル、-Ar₁、及び-Het₁から選択され、ここで、上記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、-ハロ、-OR₃₅、-NR₁₁R₁₂、-O-C_{1~6}アルキル、及び-S-C_{1~6}アルキルから選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R_5 はZ₁又はZ₅に結合し、-H、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-NR₆R₇、-(C=O)-R₈、-(C=S)-R₈、-SO₂-R₈、-CN、-NR₆-SO₂-R₈、-C_{3~6}シクロアルキル、-O-C_{3~6}シクロアルキル、-Ar₅、及び-Het₅から選択され、ここで、上記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、-ハロ、-OR₃₆、-NR₂₃R₂₄、-O-C_{1~6}アルキル、及び-S-C_{1~6}アルキルから選択される1~3の置換基で任意に置換され、

30

R_2 は-H、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、及び-C_{3~6}シクロアルキルから選択され、ここで、上記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、-ハロ、-OR₂₇、及び-NR₁₃R₁₄から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R_3 は-H、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、及び-C_{3~6}シクロアルキルから選択され、ここで、上記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、-ハロ、-OR₂₈、及び-NR₁₅R₁₆から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R_4 及び R_8 が各々独立して、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-NR₁₇R₁₈、-C_{3~6}シクロアルキル、-O-C_{3~6}シクロアルキル、-Ar₄、及び-Het₄から選択され、

R_6 、 R_7 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{17} 、 R_{18} 、 R_{19} 、 R_{20} 、 R_{21} 、 R_{22} 、 R_{23} 、 R_{24} 、 R_{31} 、 R_{32} 、 R_{33} 、 R_{34} 、 R_{35} 、及び R_{36} が各々独立して、-H、-ハロ、=O、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-C_{3~6}シクロアルキル、-Ar₆、及び-Het₆から選択され、ここで、上記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、-ハロ、-OH、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-C_{3~6}シクロアルキル、-Het₆、-Ar₆、及び-NR₃₇R₃₈から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

40

R_{27} 及び R_{28} が各々独立して、-H、-C_{1~6}アルキル、-C_{3~6}シクロアルキル、及び-Het₂から選択され、

R_{37} 及び R_{38} が各々独立して、-H、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-C_{3~6}シクロアルキル、-Ar₇、及び-Het₇から選択され、

X_1 は-C_{1~6}アルキル-、-O-C_{1~6}アルキル-、-S-C_{1~6}アルキル-、-C_{1~6}アルキル-NR₃-C₁

50

\sim_6 アルキル-、 $-NR_3-C_1\sim_6$ アルキル-、 $-NR_3-$ 、及び $-O-$ から選択され、ここで、上記 $C_1\sim_6$ アルキル-が各々独立して、-ハロ、-OH、 $-C_1\sim_6$ アルキル、 $-O-C_1\sim_6$ アルキル、 $-S-C_1\sim_6$ アルキル、-フェニル、及び $-NR_{33}R_{34}$ から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

X_2 は $-C_1\sim_6$ アルキル-、 $-O-C_1\sim_6$ アルキル-、 $-S-C_1\sim_6$ アルキル-、 $-C_1\sim_6$ アルキル- $NR_3-C_1\sim_6$ アルキル-、 $-NR_2-C_1\sim_6$ アルキル-、 $-NR_2-$ 、及び $-O-$ から選択され、ここで、上記 $C_1\sim_6$ アルキル-が各々独立して、-ハロ、-OH、 $-C_1\sim_6$ アルキル、 $-O-C_1\sim_6$ アルキル、 $-S-C_1\sim_6$ アルキル、-フェニル、及び $-NR_{31}R_{32}$ から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

Ar_1 、 Ar_4 、 Ar_5 、 Ar_6 、及び Ar_7 が各々独立して、O、N、及びSから選択される1~3のヘテロ原子を任意に含む5員~10員の芳香族環であり、上記 Ar_1 、 Ar_4 、 Ar_5 、 Ar_6 、及び Ar_7 が各々独立して、-ハロ、-OH、 $-C_1\sim_6$ アルキル、 $-O-C_1\sim_6$ アルキル、 $-S-C_1\sim_6$ アルキル、及び-N $R_{19}R_{20}$ から選択される1~3の置換基で任意に置換され、ここで、上記 $-C_1\sim_6$ アルキルが各々独立して、1~3の-ハロで任意に置換され、

Het_1 、 Het_2 、 Het_4 、 Het_5 、 Het_6 、及び Het_7 が各々独立して、O、N、及びSから選択される1~3のヘテロ原子を有する3員~10員の複素環であり、ここで、上記 Het_1 、 Het_2 、 Het_4 、 Het_5 、 Het_6 、及び Het_7 が各々独立して、-ハロ、-OH、 $-C_1\sim_6$ アルキル、 $-O-C_1\sim_6$ アルキル、 $-S-C_1\sim_6$ アルキル、=O、 $-(C=O)-C_1\sim_6$ アルキル、及び $-NR_{21}R_{22}$ から選択される1~3の置換基で任意に置換され、上記 $-C_1\sim_6$ アルキルが各々独立して、1~3の-ハロで任意に置換され、

Het_8 はO、N、及びSから選択される1~3のヘテロ原子を有する3員~10員の複素環であり、ここで、上記 Het_8 は独立して、-ハロ、-OH、 $-C_1\sim_6$ アルキル、 $-O-C_1\sim_6$ アルキル、 $-S-C_1\sim_6$ アルキル、=O、 $-(C=O)-C_1\sim_6$ アルキル、 $-C_1\sim_6$ アルキル-O $-C_1\sim_6$ アルキル、及び $-NR_{21}R_{22}$ から選択される1~3の置換基で任意に置換され、ここで、上記 $-C_1\sim_6$ アルキルが各々独立して、1~3の-ハロで任意に置換され、

ここで、 R_1 が-Hである場合、 Het_8 の少なくとも1つのヘテロ原子は X_2 に結合し、 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Z_4 、及び Z_5 が各々独立して、C及びNから選択される)。

【0035】

特に本発明は、式Iaの化合物又はその立体異性体、互変異性体、ラセミ体、代謝産物、プロドラッグ若しくはプレドラッグ、塩、水和物、N-オキシド体、若しくは溶媒和物を提供する(式中、

R_1 は-H、-ハロ、-OH、 $-C_1\sim_6$ アルキル、 $-O-C_1\sim_6$ アルキル、 $-S-C_1\sim_6$ アルキル、 $-NR_9R_{10}$ 、 $-(C=O)-R_4$ 、 $-(C=S)-R_4$ 、 $-SO_2-R_4$ 、-CN、 $-NR_9-SO_2-R_4$ 、 $-C_3\sim_6$ シクロアルキル、 $-O-C_3\sim_6$ シクロアルキル、-Ar₁、及び-Het₁から選択され、ここで、上記 $-C_1\sim_6$ アルキルが各々独立して、-ハロ、-OR₃₅、 $-NR_{11}R_{12}$ 、 $-O-C_1\sim_6$ アルキル、及び-S $-C_1\sim_6$ アルキルから選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R_5 は Z_1 又は Z_5 に結合し、-H、-ハロ、-OH、 $-C_1\sim_6$ アルキル、 $-O-C_1\sim_6$ アルキル、 $-S-C_1\sim_6$ アルキル、 $-NR_6R_7$ 、 $-(C=O)-R_8$ 、 $-(C=S)-R_8$ 、 $-SO_2-R_8$ 、-CN、 $-NR_6-SO_2-R_8$ 、 $-C_3\sim_6$ シクロアルキル、 $-O-C_3\sim_6$ シクロアルキル、-Ar₅、及び-Het₅から選択され、ここで、上記 $-C_1\sim_6$ アルキルが各々独立して、-ハロ、-OR₃₆、 $-NR_{23}R_{24}$ 、 $-O-C_1\sim_6$ アルキル、及び-S $-C_1\sim_6$ アルキルから選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R_2 は-H、-ハロ、-OH、 $-C_1\sim_6$ アルキル、及び $-C_3\sim_6$ シクロアルキルから選択され、ここで、上記 $-C_1\sim_6$ アルキルが各々独立して、-ハロ、-OR₂₇、及び-NR₁₃R₁₄から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R_3 は-H、-ハロ、-OH、 $-C_1\sim_6$ アルキル、 $-C_3\sim_6$ シクロアルキルから選択され、ここで、上記 $-C_1\sim_6$ アルキルが各々独立して、-ハロ、-OR₂₈、及び-NR₁₅R₁₆から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R_4 及び R_8 が各々独立して、-ハロ、-OH、 $-C_1\sim_6$ アルキル、 $-O-C_1\sim_6$ アルキル、 $-S-C_1\sim_6$ アルキル、 $-NR_{17}R_{18}$ 、 $-C_3\sim_6$ シクロアルキル、 $-O-C_3\sim_6$ シクロアルキル、-Ar₄、及び-Het₄から選択され、

R_6 、 R_7 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{17} 、 R_{18} 、 R_{19} 、 R_{20} 、 R_{21} 、 R_{22} 、 R_{23} 、 R_{24} 、 R_{31} 、 R_{32} 、 R_{33} 、 R_{34} 、 R_{35} 、及び R_{36} が各々独立して、-H、-ハロ、=O、-OH、 $-C_1\sim_6$

10

20

30

40

50

$\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、 $-\text{O}-\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、 $-\text{S}-\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、 $-\text{C}_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-\text{Ar}_6$ 、及び $-\text{Het}_6$ から選択され、ここで、上記 $-\text{C}_1 \sim 6$ アルキルが各々独立して、-ハロ、-OH、 $-\text{O}-\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、 $-\text{S}-\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、 $-\text{C}_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-\text{Het}_6$ 、 $-\text{Ar}_6$ 、及び $-\text{NR}_{37}\text{R}_{38}$ から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R_{27} 及び R_{28} が各々独立して、-H、 $-\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、 $-\text{C}_3 \sim 6$ シクロアルキル、及び $-\text{Het}_2$ から選択され、

R_{37} 及び R_{38} が各々独立して、-H、-ハロ、-OH、 $-\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、 $-\text{O}-\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、 $-\text{S}-\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、 $-\text{C}_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-\text{Ar}_7$ 、及び $-\text{Het}_7$ から選択され、

X_1 は $-\text{C}_1 \sim 6$ アルキル-、 $-\text{O}-\text{C}_1 \sim 6$ アルキル-、 $-\text{S}-\text{C}_1 \sim 6$ アルキル-、 $-\text{C}_1 \sim 6$ アルキル- $-\text{NR}_3-\text{C}_1 \sim 6$ アルキル-、 $-\text{NR}_3-\text{C}_1 \sim 6$ アルキル-、及び $-\text{NR}_3-$ から選択され、

X_2 は $-\text{O}-\text{C}_2 \sim 3$ アルキル-、 $-\text{S}-\text{C}_2 \sim 3$ アルキル-、 $-\text{NR}_2-\text{C}_2 \sim 3$ アルキル-、 $-\text{NR}_2-$ 及び-O-から選択され、

Ar_1 、 Ar_4 、 Ar_5 、 Ar_6 、及び Ar_7 が各々独立して、O、N、及びSから選択される1~3のヘテロ原子を任意に含む5員~10員の芳香族環であり、上記 Ar_1 、 Ar_4 、 Ar_5 、 Ar_6 、及び Ar_7 が各々独立して、-ハロ、-OH、 $-\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、 $-\text{O}-\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、 $-\text{S}-\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、及び-N $\text{R}_{19}\text{R}_{20}$ から選択される1~3の置換基で任意に置換され、ここで、上記 $-\text{C}_1 \sim 6$ アルキルが各々独立して、1~3の-ハロで任意に置換され、

Het_1 、 Het_2 、 Het_4 、 Het_5 、 Het_6 、及び Het_7 が各々独立して、O、N、及びSから選択される1~3のヘテロ原子を有する3員~10員の複素環であり、ここで、上記 Het_1 、 Het_2 、 Het_4 、 Het_5 、 Het_6 、及び Het_7 が各々独立して、-ハロ、-OH、 $-\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、 $-\text{O}-\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、 $-\text{S}-\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、 $=\text{O}$ 、 $-(\text{C}=\text{O})-\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、及び $-\text{NR}_{21}\text{R}_{22}$ から選択される1~3の置換基で任意に置換され、上記 $-\text{C}_1 \sim 6$ アルキルが各々独立して、1~3の-ハロで任意に置換され、

Het_8 はO、N、及びSから選択される1~3のヘテロ原子を有する3員~10員の複素環であり、ここで、上記 Het_8 は独立して、-ハロ、-OH、 $-\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、 $-\text{O}-\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、 $-\text{S}-\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、 $=\text{O}$ 、 $-(\text{C}=\text{O})-\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、 $-\text{C}_1 \sim 6$ アルキル- $-\text{O}-\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、及び $-\text{NR}_2-\text{R}_{22}$ から選択される1~3の置換基で任意に置換され、上記 $-\text{C}_1 \sim 6$ アルキルが各々独立して、1~3の-ハロで任意に置換され、

R_1 で-Hである場合、 Het_8 の少なくとも1つのヘテロ原子は X_2 と結合し、

Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Z_4 、及び Z_5 が各々独立して、C及びNから選択される)。

【0 0 3 6】

更なる実施の形態では、本発明は、式Iaの化合物又はその立体異性体、互変異性体、ラセミ体、代謝産物、プロドラッグ若しくはプレドラッグ、塩、水和物、N-オキシド体、若しくは溶媒和物を提供する(式中、

R_1 は-H、-ハロ、-OH、 $-\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、 $-\text{O}-\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、 $-\text{S}-\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、 $-\text{NR}_9\text{R}_{10}$ 、 $-(\text{C}=\text{O})-\text{R}_4$ 、 $-(\text{C}=\text{S})-\text{R}_4$ 、 $-\text{SO}_2-\text{R}_4$ 、-CN、 $-\text{NR}_9-\text{SO}_2-\text{R}_4$ 、 $-\text{C}_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-\text{O}-\text{C}_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-\text{Ar}_1$ 、及び $-\text{Het}_1$ から選択され、ここで、上記 $-\text{C}_1 \sim 6$ アルキルが各々独立して、-ハロ、 $-\text{OR}_{35}$ 、 $-\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$ 、 $-\text{O}-\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、及び $-\text{S}-\text{C}_1 \sim 6$ アルキルから選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R_5 は Z_1 又は Z_5 に結合し、-H、-ハロ、-OH、 $-\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、 $-\text{O}-\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、 $-\text{S}-\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、 $-\text{NR}_6\text{R}_7$ 、 $-(\text{C}=\text{O})-\text{R}_8$ 、 $-(\text{C}=\text{S})-\text{R}_8$ 、 $-\text{SO}_2-\text{R}_8$ 、-CN、 $-\text{NR}_6-\text{SO}_2-\text{R}_8$ 、 $-\text{C}_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-\text{O}-\text{C}_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-\text{Ar}_5$ 、及び $-\text{Het}_5$ から選択され、ここで、上記 $-\text{C}_1 \sim 6$ アルキルが各々独立して、-ハロ、 $-\text{OR}_{36}$ 、 $-\text{NR}_{23}\text{R}_{24}$ 、 $-\text{O}-\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、及び $-\text{S}-\text{C}_1 \sim 6$ アルキルから選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R_2 は-H、-ハロ、-OH、 $-\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、及び $-\text{C}_3 \sim 6$ シクロアルキルから選択され、ここで、上記 $-\text{C}_1 \sim 6$ アルキルが各々独立して、-ハロ、 $-\text{OR}_{27}$ 、及び $-\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$ から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R_3 は-H、-ハロ、-OH、 $-\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、及び $-\text{C}_3 \sim 6$ シクロアルキルから選択され、ここで、上記 $-\text{C}_1 \sim 6$ アルキルが各々独立して、-ハロ、 $-\text{OR}_{28}$ 、及び $-\text{NR}_{15}\text{R}_{16}$ から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

10

20

30

40

50

R_6 、 R_7 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{19} 、 R_{20} 、 R_{21} 、 R_{22} 、 R_{31} 、 R_{32} 、 R_{33} 及び R_{34} が各々独立して、-H、-ハロ、=O、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-C_{3~6}シクロアルキル、-Ar₆、及び-Het₆から選択され、ここで、上記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、-ハロ、-OH、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-C_{3~6}シクロアルキル、-Het₆、-Ar₆、及び-NR₃₇R₃₈から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R_{27} 及び R_{28} が各々独立して、-H、-C_{1~6}アルキル、-C_{3~6}シクロアルキル、及び-Het₂から選択され、

R_{37} 及び R_{38} が各々独立して、-H、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-C_{3~6}シクロアルキル、-Ar₇、及び-Het₇から選択され、

10

X_1 は-C_{1~6}アルキル-、-O-C_{1~6}アルキル-、-S-C_{1~6}アルキル-、-C_{1~6}アルキル-NR₃-C_{1~6}アルキル-、-NR₃-C_{1~6}アルキル-、-NR₃、及び-O-から選択され、ここで、上記-C_{1~6}アルキル-が各々独立して、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-フェニル、及び-NR₃₃R₃₄から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

X_2 は-C_{1~6}アルキル-、-O-C_{1~6}アルキル-、-S-C_{1~6}アルキル-、-C_{1~6}アルキル-NR₃-C_{1~6}アルキル-、-NR₂-C_{1~6}アルキル-、-NR₂、及び-O-から選択され、ここで、上記-C_{1~6}アルキル-が各々独立して、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-フェニル、及び-NR₃₁R₃₂から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

20

Ar_1 、 Ar_4 、 Ar_5 、 Ar_6 、及び Ar_7 が各々独立して、O、N、及びSから選択される1~3のヘテロ原子を任意に含む5員~10員の芳香族環であり、上記 Ar_1 、 Ar_4 、 Ar_5 、 Ar_6 、及び Ar_7 が各々独立して、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、及び-NR₁₉R₂₀から選択される1~3の置換基で任意に置換され、ここで、上記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、1~3の-ハロで任意に置換され、

Het₁、Het₂、Het₄、Het₅、Het₆、及びHet₇が各々独立して、O、N、及びSから選択される1~3のヘテロ原子を有する3員~10員の複素環であり、ここで、上記Het₁、Het₂、Het₄、Het₅、Het₆、及びHet₇が各々独立して、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、=O、-(C=O)-C_{1~6}アルキル、及び-NR₂₁R₂₂から選択される1~3の置換基で任意に置換され、ここで、上記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、1~3の-ハロで任意に置換され、

Het₈はO、N、及びSから選択される1~3のヘテロ原子を有する3員~10員の複素環であり、

30

ここで、上記ヘテロ原子の少なくとも1つは X_1 又は X_2 に結合し、

ここで、 R_1 で-Hである場合、Het₈の少なくとも1つのヘテロ原子は X_2 と結合し、

ここで、上記Het₈は独立して、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、=O、-(C=O)-C_{1~6}アルキル、-C_{1~6}アルキル-O-C_{1~6}アルキル、及び-NR₂₁R₂₂から選択される1~3の置換基で任意に置換され、ここで、上記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、1~3の-ハロで任意に置換され、

Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Z_4 、及び Z_5 が各々独立して、C及びNから選択される)。

【0037】

更なる実施の形態において、本発明は、上記 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Z_4 、及び Z_5 は各々Cであり、本明細書において上記で定義される更なる定義及び規定が適用される、式Iaの化合物又はそれらの立体異性体、互変異性体、ラセミ体、代謝産物、プロドラッグ若しくはプレドラッグ、塩、水和物、N-オキシド体、若しくは溶媒和物を提供する。

40

【0038】

更なる実施の形態において、本発明は、上記Het₈はO、N、及びSから選択される1~3のヘテロ原子を有する3員~10員の飽和複素環であり、本明細書において上記で定義される更なる定義及び規定が適用される、式Iaの化合物又はその立体異性体、互変異性体、ラセミ体、代謝産物、プロドラッグ若しくはプレドラッグ、塩、水和物、N-オキシド体、若しくは溶媒和物を提供する。

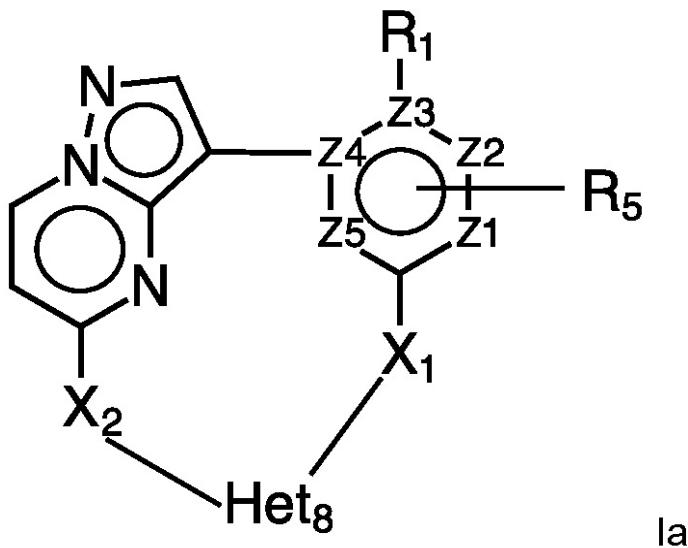
【0039】

更なる実施の形態において、本発明は、式Iaの化合物又はその立体異性体、互変異性体

50

、ラセミ体、代謝産物、プロドラッグ若しくはプレドラッグ、塩、水和物、N-オキシド体
、若しくは溶媒和物を提供する：

【化 1 0】



(式中、

R_1 は-ハロであり、

R_5 は Z_1 に結合し、-H及び $-C_{1\sim 6}$ アルキルから選択され、

R_2 は-H及び $-C_{1\sim 6}$ アルキルから選択され、

R_3 は-H及び $-C_{1\sim 6}$ アルキルから選択され、

X_1 は $-O-C_{1\sim 6}$ アルキル-、 $-NR_3-C_{1\sim 6}$ アルキル-、 $-NR_3-$ 、 $-O-$ から選択され、

X_2 は $-O-C_{1\sim 6}$ アルキル-、 $-NR_2-C_{1\sim 6}$ アルキル-、 $-NR_2-$ 、 $-O-$ から選択され、

Het₈は3員～10員の含窒素複素環であり、ここで、該Het₈は-ハロ、-OH、 $-C_{1\sim 6}$ アルキル、 $-O-C_{1\sim 6}$ アルキル、 $-S-C_{1\sim 6}$ アルキル、=O、 $-(C=O)-C_{1\sim 6}$ アルキル、 $-C_{1\sim 6}$ アルキル- $O-C_{1\sim 6}$ アルキル、及び $-NR_{21}R_{22}$ から選択される1～3の置換基で任意に置換され、

Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Z_4 、及び Z_5 は各々Cである)。

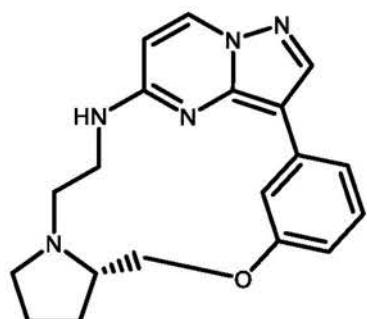
【0040】

特に本発明は、下記を含む群から選択される化合物を提供する。

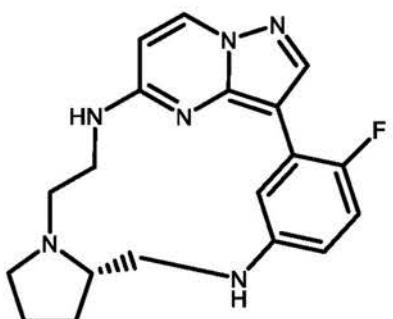
20

30

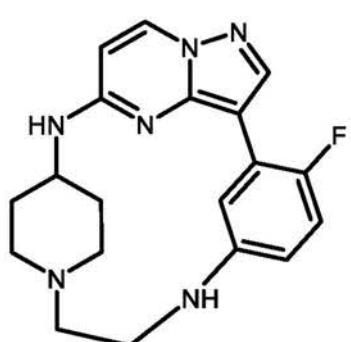
【化 1 1 - 1】



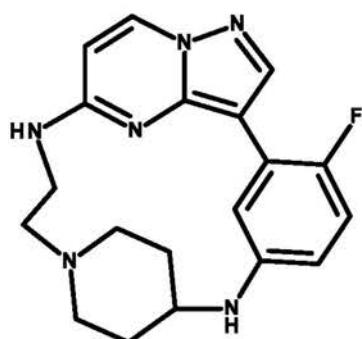
Compound N1, Example N1



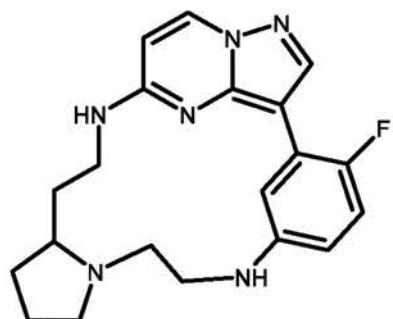
Compound N2, Example N2



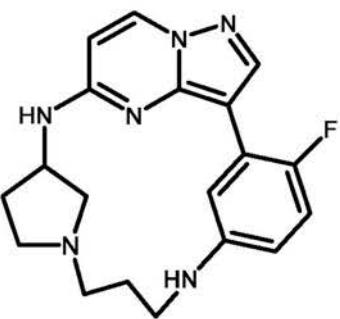
Compound N3, Example N3



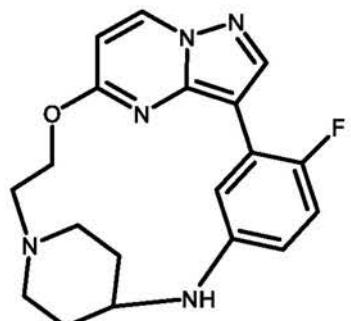
Compound N4, Example N4



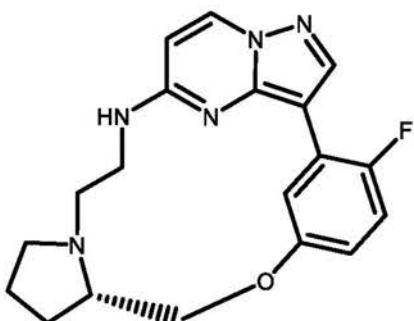
Compound N5, Example N5



Compound N6, Example N6



Compound N7, Example N7



Compound N8, Example N8

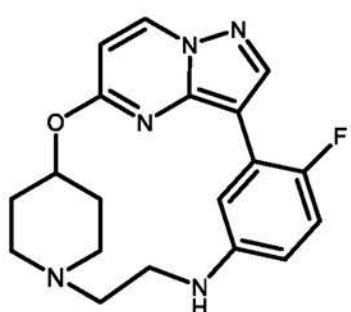
10

20

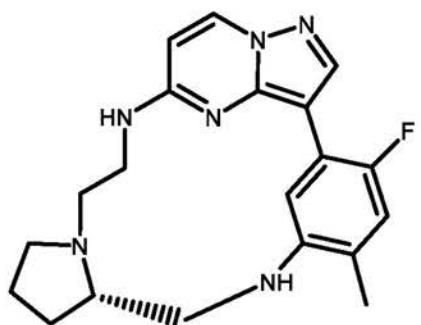
30

40

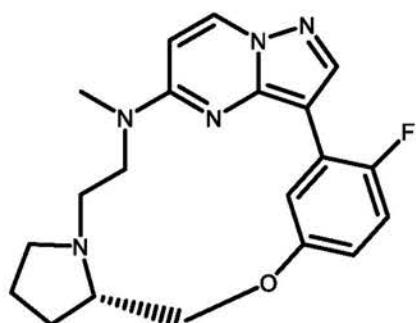
【化 1 1 - 2】



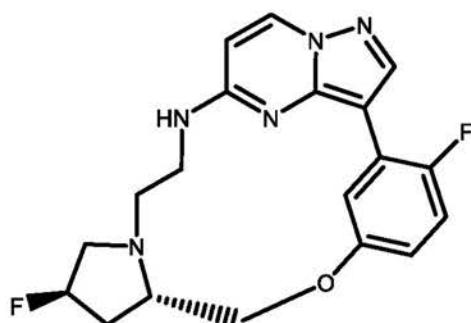
Compound N9, Example N9



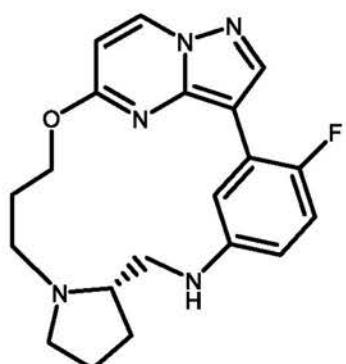
Compound N10, Example N10



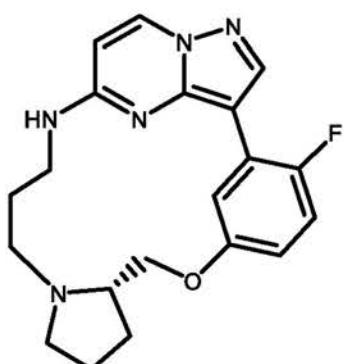
Compound N11, Example N11



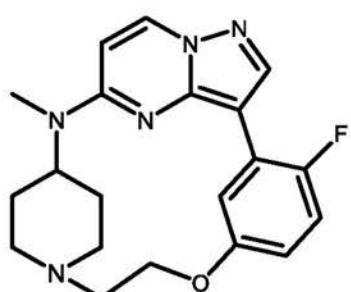
Compound N12, Example N12



Compound N13, Example N13



Compound N14, Example N14



Compound N15, Example N15

10

20

30

40

【0 0 4 1】

更に特定の実施の形態では、本発明は、R₅は式I又は式Iaにおいて提供される番号付け

50

に従ってZ₁位においてアリール部分又はヘテロアリール部分に結合されている、本発明による化合物を提供する。

【0042】

また更に特定の実施の形態では、本発明は、S鏡像異性体である、本発明による化合物を提供する。

【0043】

また更に特定の実施の形態では、本発明は、R鏡像異性体である、本発明による化合物を提供する。

【0044】

本発明の更なる目的は、本発明による化合物を含む（医薬）組成物を提供することである。特に、本発明による化合物及び組成物は、ヒト又は動物用医薬としての使用に適している。本発明による化合物及び組成物は、キナーゼ、特にLRRK2キナーゼの活性の阻害に適しており、アルツハイマー病又はパーキンソン病等の神経障害の治療及び／又は予防に使用することができる。

10

【0045】

最後の目的として、本発明は、アルツハイマー病又はパーキンソン病等の神経障害の予防及び／又は治療を必要とする被験体に本発明による化合物又は組成物を投与することを含む、アルツハイマー病又はパーキンソン病等の神経障害の予防及び／又は治療方法を提供する。

20

【発明を実施するための形態】

【0046】

これより、本発明を更に説明する。以下の節では、本発明の種々の態様を更に詳細に規定する。そこで規定された各々の態様は、そうではないことが明確に示されていない限り、他の任意の態様（単数又は複数）と組み合わせてもよい。特に、好適又は有利であると示される任意の特徴を、好適又は有利であると示される他の任意の特徴（単数又は複数）と組み合わせてもよい。

30

【0047】

文脈上他に指示がない限り、アスタリスクは、示した一価又は二価のラジカルが、それが関係し、ラジカルが一部を形成する構造に連結する点を示すために本明細書中で使用される。

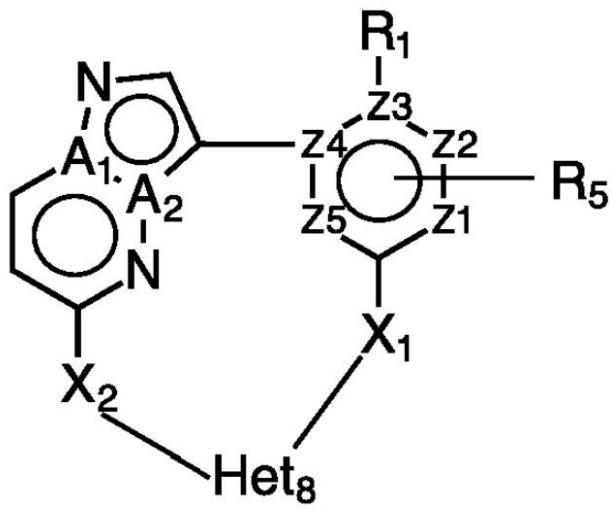
30

【0048】

上記で既に述べたように、第1の態様では、本発明は、式Iの化合物又はその立体異性体、互変異性体、ラセミ体、代謝産物、プロドラッグ若しくはプレドラッグ、塩、水和物、N-オキシド体、若しくは溶媒和物を提供する：

30

【化12】



40

|

50

(式中、

R_1 は-H、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-NR₉R₁₀、-(C=O)-R₄、-(C=S)-R₄、-SO₂-R₄、-CN、-NR₉-SO₂-R₄、-C_{3~6}シクロアルキル、-O-C_{3~6}シクロアルキル、-Ar₁、及び-Het₁から選択され、ここで、上記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、-ハロ、-OR₃₅、-NR₁₁R₁₂、-O-C_{1~6}アルキル、及び-S-C_{1~6}アルキルから選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R_5 はZ₁又はZ₅に結合し、-H、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-NR₆R₇、-(C=O)-R₈、-(C=S)-R₈、-SO₂-R₈、-CN、-NR₆-SO₂-R₈、-C_{3~6}シクロアルキル、-O-C_{3~6}シクロアルキル、-Ar₅、及び-Het₅から選択され、ここで、上記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、-ハロ、-OR₃₆、-NR₂₃R₂₄、-O-C_{1~6}アルキル、及び-S-C_{1~6}アルキルから選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R_2 は-H、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、及び-C_{3~6}シクロアルキルから選択され、ここで、上記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、-ハロ、-OR₂₇、及び-NR₁₃R₁₄から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R_3 は-H、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、及び-C_{3~6}シクロアルキルから選択され、ここで、上記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、-ハロ、-OR₂₈、及び-NR₁₅R₁₆から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R_4 及び R_8 が各々独立して、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-NR₁₇R₁₈、-C_{3~6}シクロアルキル、-O-C_{3~6}シクロアルキル、-Ar₄、及び-Het₄から選択され、

R_6 、 R_7 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{17} 、 R_{18} 、 R_{19} 、 R_{20} 、 R_{21} 、 R_{22} 、 R_{23} 、 R_{24} 、 R_{31} 、 R_{32} 、 R_{33} 、 R_{34} 、 R_{35} 、及び R_{36} が各々独立して、-H、-ハロ、=O、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-C_{3~6}シクロアルキル、-Ar₆、及び-Het₆から選択され、ここで、上記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、-ハロ、-OH、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-C_{3~6}シクロアルキル、-Het₆、-Ar₆、及び-NR₃₇R₃₈から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R_{27} 及び R_{28} が各々独立して、-H、-C_{1~6}アルキル、-C_{3~6}シクロアルキル、及び-Het₂から選択され、

R_{37} 及び R_{38} が各々独立して、-H、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-C_{3~6}シクロアルキル、-Ar₇、及び-Het₇から選択され、

X_1 は-C_{1~6}アルキル-、-O-C_{1~6}アルキル-、-S-C_{1~6}アルキル-、-C_{1~6}アルキル-NR₃-C_{1~6}アルキル-、-NR₃-C_{1~6}アルキル-、-NR₃-、及び-O-から選択され、ここで、上記-C_{1~6}アルキル-が各々独立して、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-フェニル、及び-NR₃₃R₃₄から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

X_2 は-C_{1~6}アルキル-、-O-C_{1~6}アルキル-、-S-C_{1~6}アルキル-、-C_{1~6}アルキル-NR₂-C_{1~6}アルキル-、-NR₂-C_{1~6}アルキル-、-NR₂-、及び-O-から選択され、ここで、上記-C_{1~6}アルキル-が各々独立して、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-フェニル、及び-NR₃₁R₃₂から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

Ar_1 、 Ar_4 、 Ar_5 、 Ar_6 、及び Ar_7 が各々独立して、O、N、及びSから選択される1~3のヘテロ原子を任意に含む5員~10員の芳香族環であり、上記 Ar_1 、 Ar_4 、 Ar_5 、 Ar_6 、及び Ar_7 が各々独立して、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、及び-NR₁₉R₂₀から選択される1~3の置換基で任意に置換され、ここで上記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、1~3の-ハロで任意に置換され、

Het₁、Het₂、Het₄、Het₅、Het₆、及びHet₇が各々独立して、O、N、及びSから選択される1~3のヘテロ原子を有する3員~10員の複素環であり、ここで、上記Het₁、Het₂、Het₄、Het₅、Het₆、及びHet₇が各々独立して、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、=O、-(C=O)-C_{1~6}アルキル、及び-NR₂₁R₂₂から選択される1~3の置換基で任意に置換され、上記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、1~3の-ハロで任意に置換され、

Het₈はO、N、及びSから選択される1~3のヘテロ原子を有する3員~10員の複素環であり、

10

20

30

40

50

ここで、上記Het₈は独立して、-ハロ、-OH、-C_{1～6}アルキル、-C_{1～6}アルキレン、-C_{1～6}アルキル-C_{3～6}シクロアルキル、-C_{3～6}シクロアルキル、-O-C_{1～6}アルキル、-S-C_{1～6}アルキル、=O、-(C=O)-C_{1～6}アルキル、-C_{1～6}アルキル-O-C_{1～6}アルキル、及び-NR₂₁R₂₂から選択される1～3の置換基で任意に置換され、ここで、上記-C_{1～6}アルキルが各々独立して、1～3の-ハロで任意に置換され、

ここで、R₁が-Hである場合、Het₈の少なくとも1つのヘテロ原子はX₂に結合し、Z₁、Z₂、Z₃、Z₄及びZ₅が各々独立して、C及びNから選択され、A₁及びA₂が各々独立して、C及びNから選択される)。

【0049】

特に断りのない限り、上記ラジカルの全ては両方に解釈することができる。例えば、X₁が-NR₃-C_{1～6}アルキル-である場合、-C_{1～6}アルキル-はHet₈に結合することができ、-NR₃-はZ_{1～Z₅}のアリール部分又はヘテロアリール部分に結合することができる。代替的に、この-C_{1～6}アルキル-はZ_{1～Z₅}のアリール部分又はヘテロアリール部分に結合することができ、-NR₃-はHet₈に結合することができる。ラジカルの「左部分」と称されるのは、例えばX₁が-NR₃-C_{1～6}アルキル-である場合、-NR₃-であり、「右部分」は-C_{1～6}アルキル-である。

【0050】

好ましくは、X₁は、X₁の可能な可変部(values)の左部分(即ち、特に-O-C_{1～6}アルキルからの-O、-S-C_{1～6}アルキルからの-S、-NR₃-C_{1～6}アルキルからの-NR₃等)がZ_{1～Z₅}のアリール部分又はヘテロアリール部分に結合しているものである。代替的に、X₁は、X₁の可能な可変部の右部分(即ち、特に-O-C_{1～6}アルキル、-S-C_{1～6}アルキル、及び-NR₃-C_{1～6}アルキルからの(C_{1～6}アルキル)-等)がZ_{1～Z₅}のアリール部分又はヘテロアリール部分に結合しているものである。

【0051】

好ましくは、X₂は、X₂の可能な可変部の左部分(即ち、特に-O-C_{1～6}アルキルからの-O、-S-C_{1～6}アルキルからの-S、-NR₂-C_{1～6}アルキルからの-NR₂等)がピラゾロピリミジン部分に結合しているものである。代替的に、X₂は、X₂の可能な可変部の右部分(即ち、特に-O-C_{1～6}アルキル、-S-C_{1～6}アルキル、及び-NR₂-C_{1～6}アルキルからの(C_{1～6}アルキル)-等)がピラゾロピリミジン部分に結合しているものである。

【0052】

特に断りのない限り、同じ原理が本発明の全てのラジカルに当てはまる。

【0053】

本発明の化合物を説明する場合、使用される用語は、文脈上他に指示がない限り、以下の定義に従って解釈されるものとする。

【0054】

「アルキル」という用語は、それ自体が又は別の置換基の一部として、完全に飽和した炭化水素ラジカルを指す。概して、本発明のアルキル基は1個～6個の炭素原子を含む。アルキル基は線状であっても、又は分岐状であってもよく、本明細書中で示されるように置換されていてもよい。本明細書中で炭素原子の後に下付き文字が使用されている場合、下付き文字は指定の基が含有し得る炭素原子の数を指す。したがって、例えばC_{1～6}アルキルとは、1個～6個の炭素原子を有するアルキルを意味する。アルキル基の例としては、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、ブチル及びその異性体(例えば、n-ブチル、i-ブチル、及びt-ブチル)、ペンチル及びその異性体、ヘキシル及びその異性体が挙げられる。C_{1～C₆}アルキルは、1個～6個の炭素原子を有する線状、分岐状、又は環状のアルキル基全てを含み、そのためメチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、ブチル及びその異性体(例えば、n-ブチル、i-ブチル、及びt-ブチル)、ペンチル及びその異性体、ヘキシル及びその異性体、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、並びにシクロヘキシルを含む。

【0055】

「任意に置換されたアルキル」という用語は、利用可能な任意の結合点で、1つ又は複

10

20

30

40

50

数の置換基（例えば1つ～3つの置換基、例えば1つ、2つ若しくは3つの置換基又は1つ若しくは2つの置換基）で任意に置換されたアルキル基を指す。かかる置換基の非限定的な例としては、-ハロ、-OH、一級アミド及び二級アミド、-O-C₁～₆アルキル、-S-C₁～₆アルキル、ヘテロアリール、アリール等が挙げられる。

【0056】

「シクロアルキル」という用語は、それ自体が又は別の置換基の一部として、環状アルキル基、すなわち環状構造を有する一価の飽和又は不飽和ヒドロカルビル基である。シクロアルキルは、環状構造を有する完全に飽和した又は部分的に飽和した（1つ又は2つの二重結合を含有する）炭化水素基を含む。シクロアルキル基は環中に3個以上の炭素原子を含んでいてもよく、概して、本発明によると、3個～6個の原子を含む。シクロアルキル基の例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルが挙げられますが、これらに限定されない。

10

【0057】

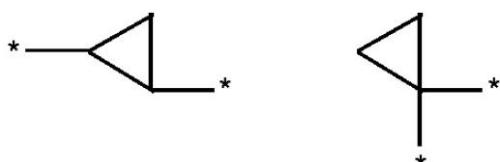
定義されるアルキル基が二価である、すなわち、2つの他の基との結合に対して2つの単結合を有する場合、「アルキレン」基と称される。アルキレン基の非限定的な例としては、メチレン、エチレン、メチルメチレン、トリメチレン、プロピレン、テトラメチレン、エチルエチレン、1,2-ジメチルエチレン、ペンタメチレン、及びヘキサメチレンが挙げられる。

20

【0058】

概して、本発明のアルキレン基は、それらのアルキル対応物と同じ数の炭素原子を含むのが好ましい。アルキレン又はシクロアルキレンのビラジカルが存在する場合、それが一部を形成する分子構造への結合(connectivity)は、共通の炭素原子又は異なる炭素原子を介したものであり得る。これを説明するのに、本発明のアスタリスクによる命名法(nomenclature)を適用すると、C₃アルキレン基は、例えば*-CH₂CH₂CH₂-*、*-CH(-CH₂CH₃)-*、又は*-CH₂CH(-CH₃)-*であり得る。同様に、C₃シクロアルキレン基は、

【化13】



30

であり得る。

【0059】

「複素環」という用語は、本明細書中で使用される場合、それ自体が又は別の基の一部として、少なくとも1つの炭素原子含有環中に少なくとも1つのヘテロ原子を有する、非芳香族の完全に飽和した又は部分的に不飽和の環状基（例えば3員～6員の单環式環系）を指す。ヘテロ原子を含有する複素環基の各々の環は、窒素原子、酸素原子、及び／又は硫黄原子から選択される1個、2個、3個、又は4個のヘテロ原子を有していてもよい。任意に置換された複素環(heterocyclic)とは、置換されたアルキルについて上記に定義されたものから選択される、1つ又は複数の置換基（例えば1つ～4つの置換基、又は例えば1つ、2つ、3つ、若しくは4つの置換基）を任意に有する複素環を指す。

40

【0060】

例示的な複素環基としては、ピペリジニル、アゼチジニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、イソオキサゾリニル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリジニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、ピペリジル、スクシンイミジル、3H-インドリル、イソインドリニル、クロメニル、イソクロマニル、キサンテニル、2H-ピロリル、1-ピロリニル、2-ピロリニル、3-ピロリニル、ピロリジニル、4H-キノリジニル、4aH-カルバゾリル、2-オキソピペラジニル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、2-ピラゾリニル、3-ピラゾリニル、ピラニル、ジヒドロ-2H-ピラニル、4H-ピラニル、3,4-ジヒドロ-2H-ピラニル、フタラ

50

ジニル、オキセタニル、チエタニル、3-ジオキソラニル、1,3-ジオキサニル、2,5-ジオキソイミダゾリジニル(2,5-dioxoimidazolidinyl)、2,2,4-ピペリドニル、2-オキソピペリジニル、2-オキソピロリジニル(2-oxopyrrolidinyl)、2-オキソアゼピニル、インドリニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、チオモルホリニル、チオモルホリニルスルホキシド、チオモルホリニルスルホン、1,3-ジオキソラニル、1,4-オキサチアニル、1,4-ジチアニル、1,3,5-トリオキサニル、6H-1,2,5-チアジアジニル、2H-1,5,2-ジチアジニル、2H-オキソシニル、1H-ピロリジニル、テトラヒドロ-1,1-ジオキソチエニル、N-ホルミルピペラジニル及びモルホリニル；特に、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、ピペリジニル、ジオキソラニル、ジオキサニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、チアゾリジニル、テトラヒドロピラニル、ピロロピペラジニル、3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサニル、2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサニル、2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、オクタヒドロピロ口[1,2-a]ピラジニル、オクタヒドロ-1H-ピロ口[1,2-a]ピラジニル、3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[6][1,4]オキサジニル、2-オキサ-5-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタニル、1,4-オキサゼパニル及びテトラヒドロフラニルが挙げられる。

【0061】

「アリール」という用語は、本明細書中で使用される場合、単一の環を有する多価不飽和の芳香族ヒドロカルビル基(すなわちフェニル)を指す。アリールはまた、本明細書に列挙された炭素環系の部分的に水素化された誘導体を含むことが意図される。アリールの非限定的な例には、フェニル、ビフェニルイル、ビフェニルエニル、5-テトラリニル又は6-テトラリニル、1-アズレニル、2-アズレニル、3-アズレニル、4-アズレニル、5-アズレニル、6-アズレニル、7-アズレニル、又は8-アズレニル、1-ナフチル又は2-ナフチル、1-インデニル、2-インデニル、又は3-インデニル、1-アントリル、2-アントリル、又は9-アントリル、1-アセナフチレニル、2-アセナフチレニル、3-アセナフチレニル、4-アセナフチレニル、又は5-アセナフチレニル、3-アセナフテニル、4-アセナフテニル、又は5-アセナフテニル、1-フェナントリル、2-フェナントリル、3-フェナントリル、4-フェナントリル、又は10-フェナントリル、1-ペンタレニル又は2-ペンタレニル、1-フルオレニル、2-フルオレニル、3-フルオレニル、又は4-フルオレニル、4-インダニル又は5-インダニル、5-テトラヒドロナフチル、6-テトラヒドロナフチル、7-テトラヒドロナフチル、又は8-テトラヒドロナフチル、1,2,3,4-テトラヒドロナフチル、1,4-ジヒドロナフチル、ジベンゾ[a,d]シクロヘプテニル、及び1-ピレニル、2-ピレニル、3-ピレニル、4-ピレニル、又は5-ピレニル、特にフェニルが含まれる。

【0062】

アリール環は、1つ又は複数の置換基によって任意に置換されてもよい。「任意に置換されたアリール」とは、置換アルキルについて上記で定義されるものから選択される、利用可能な任意の結合点に1つ又は複数の置換基(例えば1つ～5つの置換基、例えば1つ、2つ、3つ、又は4つの置換基)を任意に有するアリールを指す。

【0063】

アリール基の炭素原子がヘテロ原子によって置き換えられた場合、得られる環は、本明細書中ではヘテロアリール環と称される。

【0064】

「ヘテロアリール」という用語は、本明細書で使用される場合、それ自身が又は別の基の一部として、1つ又は複数の炭素原子が酸素原子、窒素原子又は硫黄原子で置き換えられ得る5又は6炭素原子の芳香環を指すが、これに限定されない。かかるヘテロアリールの非限定的な例としては、ピロリル、フラニル、チオフェニル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、オキサトリニアゾリル、チアトリニアゾリル、ピリジニル、ピリミジル、ピラジニル、ピリダジニル、オキサジニル、ジオキシニル、チアジニル、トリアジニル、イミダゾ[2,1-b][1,3]チアゾリル、チエノ[3,2-b]フラニル、チエノ[3,2-b]チオフェニル、チエノ[2,3-d][1,3]チアゾリル、チエノ[2,3-d]イミダゾ

10

20

30

40

50

リル、テトラゾロ[1,5-a]ピリジニル、インドリル、インドリジニル、イソインドリル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、イソベンゾチオフェニル、インダゾリル、ベンズイミダゾリル、1,3-ベンズオキサゾリル、1,2-ベンズイソオキサゾリル、2,1-ベンズイソオキサゾリル、1,3-ベンゾチアゾリル、1,2-ベンゾイソチアゾリル、2,1-ベンゾイソチアゾリル、ベンゾトリアゾリル、1,2,3-ベンズオキサジアゾリル、2,1,3-ベンズオキサジアゾリル、1,2,3-ベンゾチアジアゾリル、2,1,3-ベンゾチアジアゾリル、チエノピリジニル、ブリニル、イミダゾ[1,2-a]ピリジニル、6-オキソ-ピリダジン-1(6H)-イル、2-オキソピリジン-1(2H)-イル、6-オキソ-ピリダジン-1(6H)-イル、2-オキソピリジン-1(2H)-イル、1,3-ベンゾジオキソリル、キノリニル、イソキノリニル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、7-アザインドリル、6-アザインドリル、5-アザインドリル、4-アザインドリルが挙げられる。

10

【0065】

「任意に置換されたヘテロアリール」とは、置換されたアルキルについて上記で定義されるものから選択される、1つ又は複数の置換基（例えば1つ～4つの置換基、例えば1つ、2つ、3つ、又は4つの置換基）を任意に有するヘテロアリールを指す。

【0066】

「ハロ」又は「ハロゲン」という用語は、基又は基の一部として、フルオロ、クロロ、プロモ、又はヨード、及びそれらの任意の好適な同位体の総称である。

【0067】

本発明において使用される場合、「置換される」という用語は常に、この表現で「置換される」を使用して指定される原子上の1つ又は複数の水素が、指定の群から選択される基に置き換えられることを指すと意図されるが、ただし指定の原子の通常の原子価を超過せず、その置換により化学的に安定した化合物、すなわち反応混合物からの有用な純度での単離、並びに治療剤及び／又は診断剤への配合に耐えられる十分に強固な化合物が生じることを条件とする。

20

【0068】

基が任意に置換され得る場合、かかる基は、1回又は複数回、好ましくは1回、2回又は3回置換され得る。置換基は、置換アルキルについて上記で定義されるものから選択され得る。

30

【0069】

本明細書中で使用される場合、「で各々が任意に置換されたアルキル、アリール、又はシクロアルキル」又は「で任意に置換されたアルキル、アリール、又はシクロアルキル」等の用語は、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアリール、及び任意に置換されたシクロアルキルを指す。

【0070】

より一般的には、以上のことから、本発明の化合物が、幾何異性体、配座異性体、E/Z異性体、立体化学異性体（すなわち、鏡像異性体及びジアステレオ異性体）、及び本発明の化合物中に存在する環の異なる位置の同じ置換基の存在に対応する異性体を含むが、これらに限定されない種々の異性体及び／又は互変異性体の形態で存在し得ることは当業者には明らかであろう。全てのかかる考え得る異性体、互変異性体、及びそれらの混合物は、本発明の範囲内に含まれる。

40

【0071】

さらに、本発明は、式(I)の化合物と同一であるが、実際には、1つ又は複数の原子が天然に最も一般的に見られる原子質量又は原子番号とは異なる原子質量又は原子番号を有する原子で置き換えられた、同位体標識された化合物及び塩を含む。式(I)の化合物に組み込まれ得る同位体の例として、³H、¹¹C、¹³N、¹⁴C、¹⁵O及び¹⁸F等の水素、炭素、窒素、フッ素の同位体が挙げられる。かかる同位体標識された式(I)の化合物は、薬物及び／又は基質の組織分布アッセイに有用である。例えば、¹¹C及び¹⁸F同位体はPET（ポジトロン放射断層撮影法）において特に有用である。PETは脳撮像に有用である。同位体標識された式(I)の化合物は、一般的に、容易に入手可能な同位体標識されていない試薬

50

を同位体標識された試薬で置換することによって、以下に開示される手順を実施することにより調製され得る。

【0072】

本発明において使用される場合、「本発明の化合物」という用語又は同様の用語は常に、一般式Iの化合物及びその任意のサブグループを含むと意図される。この用語はまた、表1に示される化合物、その誘導体、N-オキシド、塩、溶媒和物、水和物、立体異性体、ラセミ混合物、互変異性体、光学異性体、類似体、プロドラッグ、エステル、及び代謝産物、並びにそれらの四級化窒素類似体を指す。上記化合物のN-オキシド体は、1つ又は幾つかの窒素原子が酸化され、いわゆるN-オキシドとなっている化合物を含むと意図される。

10

【0073】

本明細書及び添付の特許請求の範囲で使用される場合、数量を特定していない単数形(singular forms "a", "an", and "the")は文脈上他に明白に規定されない限り、複数の指示対象を含む。一例としては、「化合物」とは、1つの化合物又は2つ以上の化合物を意味する。

【0074】

上記の用語及び本明細書中で使用される他の用語は、当業者に十分理解されている。

【0075】

好ましくは、式Iの化合物は以下のように規定される：

A_1 及び A_2 はC及びNから選択され、ここで、 A_1 がCである場合、 A_2 はNであり、ここで、 A_2 がCである場合、 A_1 はNである。

20

【0076】

より好ましくは、 A_1 はNであり、 A_2 はCである。代替的に、 A_2 はNであり、 A_1 はCである。

【0077】

好ましくは、 R_1 は-H、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-NR₉R₁₀、-(C=O)-R₄、-(C=S)-R₄、-SO₂-R₄、-CN、-NR₉-SO₂-R₄、-C_{3~6}シクロアルキル、-O-C_{3~6}シクロアルキル、-Ar₁、及び-Het₁から選択され、ここで、上記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、-ハロ、-OR₃₅、-NR₁₁R₁₂、-O-C_{1~6}アルキル、及び-S-C_{1~6}アルキルから選択される1~3の置換基で任意に置換される。

30

【0078】

より好ましくは、 R_1 は-H、-ハロ、及び-C_{1~6}アルキルから選択され、ここで、上記C_{1~6}アルキルは各々独立して1~3の-H、-ハロ又は-C_{1~6}アルキルで任意に置換される。より好ましくは、 R_1 は-H、更により好ましくは、 R_1 は-Fである。

【0079】

好ましくは、 R_5 はZ₁又はZ₅に結合し、-H、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-NR₆R₇、-(C=O)-R₈、-(C=S)-R₈、-SO₂-R₈、-CN、-NR₆-SO₂-R₈、-C_{3~6}シクロアルキル、-O-C_{3~6}シクロアルキル、-Ar₅、及び-Het₅から選択され、ここで、上記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、-ハロ、-OR₃₆、-NR₂₃R₂₄、-O-C_{1~6}アルキル、及び-S-C_{1~6}アルキルから選択される1~3の置換基で任意に置換される。

40

【0080】

より好ましくは、 R_5 は-H、-ハロ、及び-C_{1~6}アルキルから選択され、ここで、上記C_{1~6}アルキルは各々独立して1~3の-H、-ハロ又は-C_{1~6}アルキルで任意に置換される。より好ましくは、 R_5 は-H、-F、及びメチル基から選択される。更により好ましくは、 R_5 は-Hである。

【0081】

好ましくは、 R_5 はZ₁に結合する。

【0082】

好ましくは、 R_2 は-H、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、及び-C_{3~6}シクロアルキルから選択され、ここで、上記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、-ハロ、-OR₂₇、及び-NR₁₃R₁₄から選択される1~3の置換基で任意に置換される。

50

【0083】

より好ましくは、R₂は-H及び-C_{1～6}アルキルから選択され、より好ましくは、R₂は-H及びメチル基から選択される。好ましくは、R₂は-Hである。代替的には、R₂はメチル基である。

【0084】

好ましくは、R₃は-H、-ハロ、-OH、-C_{1～6}アルキル、及び-C_{3～6}シクロアルキルから選択され、ここで、上記-C_{1～6}アルキルが各々独立して、-ハロ、-OR₂₈、及び-NR₁₅R₁₆から選択される1～3の置換基で任意に置換される。

【0085】

より好ましくは、R₃は-H及び-C_{1～6}アルキルから選択され、より好ましくは、R₃は-H及びメチル基から選択される。好ましくは、R₃は-Hである。代替的には、R₃はメチル基である。

10

【0086】

好ましくは、R₄及びR₈が各々独立して、-ハロ、-OH、-C_{1～6}アルキル、-O-C_{1～6}アルキル、-S-C_{1～6}アルキル、-NR₁₇R₁₈、-C_{3～6}シクロアルキル、-O-C_{3～6}シクロアルキル、-Ar₄、及び-Het₄から選択される。

【0087】

より好ましくは、R₄は-ハロ、-OH、又は-C_{1～6}アルキルから選択され、R₈は-ハロ、-OH、又は-C_{1～6}アルキルから選択される。

20

【0088】

好ましくは、R₆、R₇、R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅、R₁₆、R₁₇、R₁₈、R₁₉、R₂₀、R₂₁、R₂₂、R₂₃、R₂₄、R₃₁、R₃₂、R₃₃、R₃₄、R₃₅、及びR₃₆が各々独立して、-H、-ハロ、=O、-OH、-C_{1～6}アルキル、-O-C_{1～6}アルキル、-S-C_{1～6}アルキル、-C_{3～6}シクロアルキル、-Ar₆、及び-Het₆から選択され、ここで、上記-C_{1～6}アルキルが各々独立して、-ハロ、-OH、-O-C_{1～6}アルキル、-S-C_{1～6}アルキル、-C_{3～6}シクロアルキル、-Het₆、-Ar₆、及び-NR₃₇R₃₈から選択される1～3の置換基で任意に置換される。

【0089】

より好ましくは、R₆、R₇、R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅、R₁₆、R₁₇、R₁₈、R₁₉、R₂₀、R₂₁、R₂₂、R₂₃、R₂₄、R₃₁、R₃₂、R₃₃、R₃₄、R₃₅、及びR₃₆は各々独立して-H及び-C_{1～6}アルキルから選択される。

30

【0090】

好ましくは、R₂₇及びR₂₈が各々独立して、-H、-C_{1～6}アルキル、-C_{3～6}シクロアルキル、及び-Het₂から選択される。

【0091】

より好ましくは、R₂₇及びR₂₈が各々独立して-H及び-C_{1～6}アルキルから選択され、より好ましくは、R₂₇及びR₂₈はともに-Hである。

【0092】

好ましくは、R₃₇及びR₃₈が各々独立して、-H、-ハロ、-OH、-C_{1～6}アルキル、-O-C_{1～6}アルキル、-S-C_{1～6}アルキル、-C_{3～6}シクロアルキル、-Ar₇、及び-Het₇から選択される。

40

【0093】

より好ましくは、R₃₇及びR₃₈が各々独立して、-H及び-C_{1～6}アルキルから選択される。

【0094】

好ましくは、X₁は-C_{1～6}アルキル-、-O-C_{1～6}アルキル-、-S-C_{1～6}アルキル-、-C_{1～6}アルキル-NR₃-C_{1～6}アルキル-、-NR₃-C_{1～6}アルキル-、-NR₃-、-O-から選択され、ここで、上記-C_{1～6}アルキル-が各々独立して、-ハロ、-OH、-C_{1～6}アルキル、-O-C_{1～6}アルキル、-S-C_{1～6}アルキル、-フェニル、及び-NR₃₃R₃₄から選択される1～3の置換基で任意に置換される。

【0095】

より好ましくは、X₁は-O-C_{1～6}アルキル-、NR₃-C_{1～6}アルキル-、-NR₃-、-O-から選択

50

され、ここで、上記C₁～₆アルキルが各々独立して1～3の-ハロ、-OH、及び-C₁～₆アルキルで任意に置換される。

【0096】

好ましくは、X₂は-C₁～₆アルキル-、-O-C₁～₆アルキル-、-S-C₁～₆アルキル-、-C₁～₆アルキル-NR₂-C₁～₆アルキル-、-NR₂-C₁～₆アルキル-、-NR₂-、-O-から選択され、ここで、上記-C₁～₆アルキル-が各々独立して、-ハロ、-OH、-C₁～₆アルキル、-O-C₁～₆アルキル、-S-C₁～₆アルキル、-フェニル、及び-NR₃₁R₃₂から選択される1～3の置換基で任意に置換される。

【0097】

より好ましくは、X₂が-O-C₁～₆アルキル-、NR₂-C₁～₆アルキル-、-NR₂-、-O-から選択され、ここで、上記C₁～₆アルキルが各々独立して1～3の-ハロ、-OH、及び-C₁～₆アルキルで任意に置換される。

【0098】

好ましくは、Ar₁、Ar₄、Ar₅、Ar₆、及びAr₇が各々独立して、O、N、及びSから選択される1～3のヘテロ原子を任意に含む5員～10員の芳香族環であり、上記Ar₁、Ar₄、Ar₅、Ar₆、及びAr₇が各々独立して、-ハロ、-OH、-C₁～₆アルキル、-O-C₁～₆アルキル、-S-C₁～₆アルキル、-NR₁₉R₂₀から選択される1～3の置換基で任意に置換され、ここで、上記-C₁～₆アルキルは各々独立して、1～3の-ハロで任意に置換される。

【0099】

より好ましくは、Ar₁、Ar₄、Ar₅、Ar₆、及びAr₇が各々独立して1 N又は2 Nの原子を任意に含む5員～6員の芳香族環から選択される。

【0100】

好ましくは、Het₁、Het₂、Het₄、Het₅、Het₆、及びHet₇が各々独立して、O、N、及びSから選択される1～3のヘテロ原子を有する3員～10員の複素環であり、ここで、上記Het₁、Het₂、Het₄、Het₅、Het₆、及びHet₇が各々独立して、-ハロ、-OH、-C₁～₆アルキル、-O-C₁～₆アルキル、-S-C₁～₆アルキル、=O、-(C=O)-C₁～₆アルキル、及び-NR₂₁R₂₂から選択される1～3の置換基で任意に置換され、上記の-C₁～₆アルキルが各々独立して、1～3の-ハロで任意に置換される。

【0101】

より好ましくは、Het₁、Het₂、Het₄、Het₅、Het₆、及びHet₇が各々独立して1 N又は3 Nの原子を有する3員～6員の複素環から選択される。

【0102】

好ましくは、Het₈はO、N、及びSから選択される1～3のヘテロ原子を有する3員～10員の複素環であり、

ここで、上記Het₈は独立して-ハロ、-OH、-C₁～₆アルキル、-O-C₁～₆アルキル、-S-C₁～₆アルキル、=O、-(C=O)-C₁～₆アルキル、-C₁～₆アルキル-O-C₁～₆アルキル、及び-NR₂₁R₂₂から選択される1～3の置換基で任意に置換され、ここで、上記-C₁～₆アルキルは各々独立して1～3の-ハロで任意に置換され、

ここで、R₁が-Hであるとき、Het₈の少なくとも1つのヘテロ原子はX₂に結合する。

【0103】

より好ましくは、Het₈がO、N、及びSから選択される1～3のヘテロ原子を有する3員～10員の複素環であり、

ここで、上記Het₈が独立して、-ハロ、-C₁～₆アルキル、-O-C₁～₆アルキル、=Oから選択される1～3の置換基で任意に置換され、ここで、上記-C₁～₆アルキルが各々独立して1～3の-ハロで任意に置換され、

ここで、R₁が-Hであるとき、Het₈の少なくとも1つのヘテロ原子はX₂に結合する。

【0104】

より好ましくは、Het₈はピペラジニル、ピペリジニル、ピロリジニル、ピロロピペラジニル、3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサニル、2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサニル、2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、オクタヒドロピロロ[1,2-a]ピラジニル、オクタヒドロ-1H-ピ

10

20

30

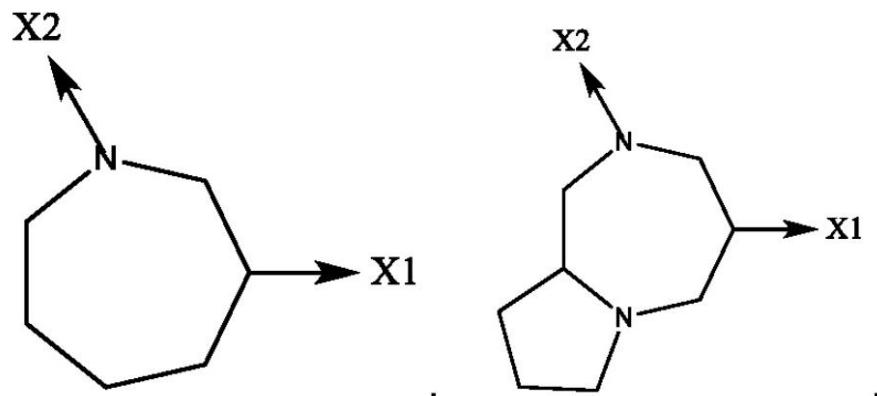
40

50

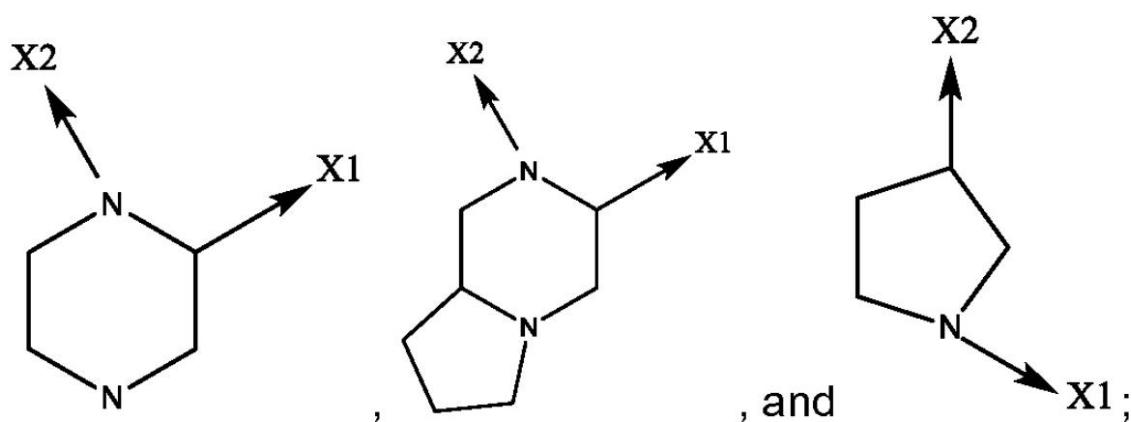
口口[1,2-a]ピラジニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、モルホリニル、3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[6][1,4]オキサジニル、2-オキサ-5-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタニル、1,4-オキサゼパニル、ホモピペラジニルから選択される。更により好ましくは、Het₈はピロリジニル、ピペラジニル、及びピペリジニルから選択される。

【0105】

非常に好ましくは、Het₈は、
【化14】



10



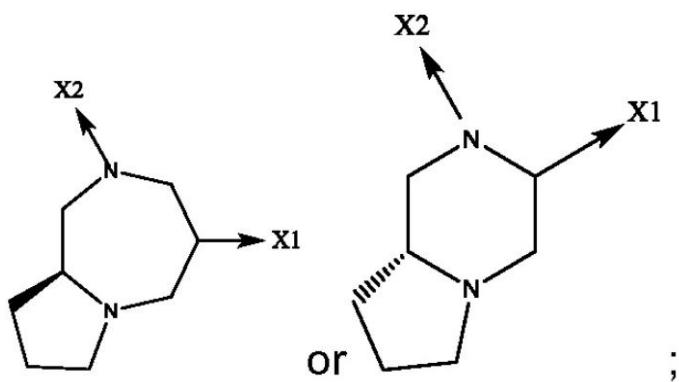
30

(式中、R₁が-Hであるとき、Het₈の少なくとも1つのヘテロ原子はX₂に結合する)から選択される。

【0106】

より好ましくは、Het₈は、
【化15】

40



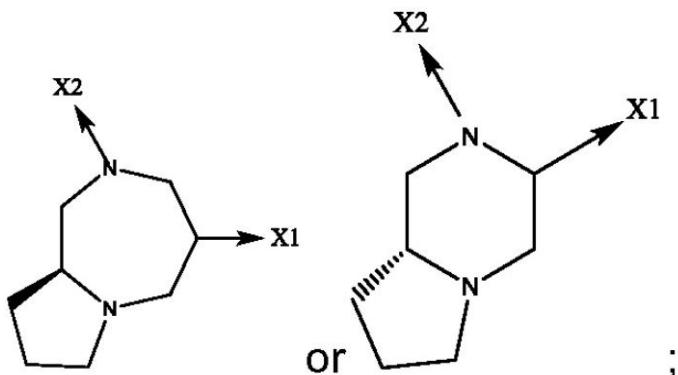
50

(R_1 が-Hであるとき、 Het_8 の少なくとも1つのヘテロ原子は X_2 に結合する)から選択される。

【0107】

更により好ましくは、 $\text{Het}8$ は、

【化16】



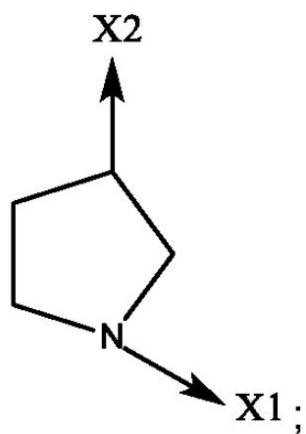
10

(R_1 が-Hであるとき、 Het_8 の少なくとも1つのヘテロ原子は X_2 に結合する)から選択される。

【0108】

更により好ましくは、 $\text{Het}8$ は、

【化17】



20

30

(R_1 が-Hであるとき、 Het_8 の少なくとも1つのヘテロ原子は X_2 に結合する)である。

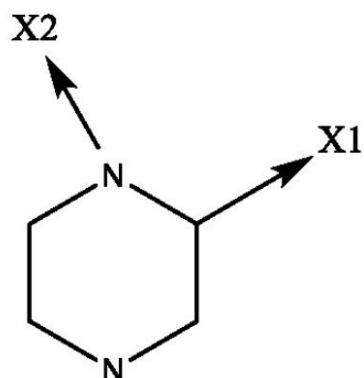
【0109】

上記及び下記の例示の全ての $\text{Het}8$ 基において、矢印は結合点を示す。

【0110】

例えば、

【化18】



10

は、窒素原子がX2基に直接結合し、その隣の炭素原子がX1基に直接結合することを意味する。

【0111】

好ましくは、Z₁、Z₂、Z₃、Z₄、及びZ₅が各々独立して、C及びNから選択される。

【0112】

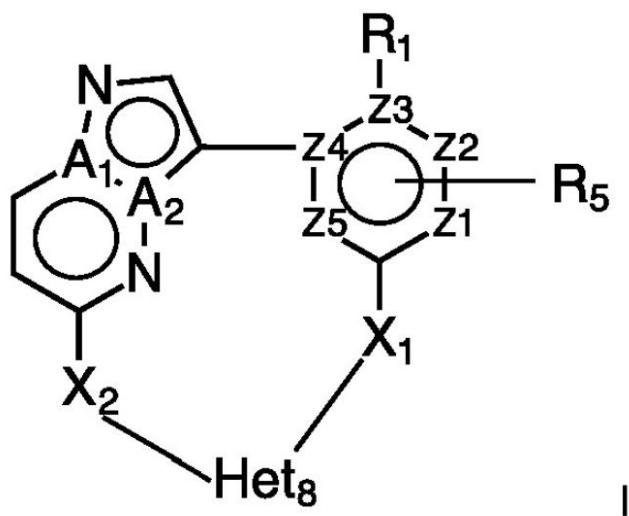
より好ましくは、Z₁、Z₂、Z₃、Z₄、及びZ₅は各々Cである。

【0113】

特定の実施形態では、本発明は、以下の1つ又は複数を適用する、式Iの化合物、又はその立体異性体、互変異性体、ラセミ体、代謝産物、プロドラッグ若しくはプレドラッグ、塩、水和物、N-オキシド体、若しくは溶媒和物を提供する：

20

【化19】



30

R₁は-H、-ハロ、-OH、-C₁~₆アルキル、-O-C₁~₆アルキル、-S-C₁~₆アルキル、-NR₉R₁₀、-(C=O)-R₄、-(C=S)-R₄、-SO₂-R₄、-CN、-NR₉-SO₂-R₄、-C₃~₆シクロアルキル、-O-C₃~₆シクロアルキル、-Ar₁、及び-Het₁から選択され、ここで、上記-C₁~₆アルキルが各々独立して、-ハロ、-OR₃₅、-NR₁₁R₁₂、-O-C₁~₆アルキル、及び-S-C₁~₆アルキルから選択される1~3の置換基で任意に置換され、

40

R₅はZ₁又はZ₅に結合し、-H、-ハロ、-OH、-C₁~₆アルキル、-O-C₁~₆アルキル、-S-C₁~₆アルキル、-NR₆R₇、-(C=O)-R₈、-(C=S)-R₈、-SO₂-R₈、-CN、-NR₆-SO₂-R₈、-C₃~₆シクロアルキル、-O-C₃~₆シクロアルキル、-Ar₅、及び-Het₅から選択され、ここで、上記-C₁~₆アルキルが各々独立して、-ハロ、-OR₃₆、-NR₂₃R₂₄、-O-C₁~₆アルキル、及び-S-C₁~₆アルキルから選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R₂は-H、-ハロ、-OH、-C₁~₆アルキル、及び-C₃~₆シクロアルキルから選択され、ここで

50

、上記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、-ハロ、-OR₂₇、及び-NR₁₃R₁₄から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R₃は-H、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、及び-C_{3~6}シクロアルキルから選択され、ここで、上記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、-ハロ、-OR₂₈、及び-NR₁₅R₁₆から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R₄及びR₈が各々独立して、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-NR₁₇R₁₈、-C_{3~6}シクロアルキル、-O-C_{3~6}シクロアルキル、-Ar₄、及び-Het₄から選択され、

R₆、R₇、R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅、R₁₆、R₁₇、R₁₈、R₁₉、R₂₀、R₂₁、R₂₂、R₂₃、R₂₄、R₃₁、R₃₂、R₃₃、R₃₄、R₃₅、及びR₃₆が各々独立して、-H、-ハロ、=O、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-C_{3~6}シクロアルキル、-Ar₆、及び-Het₆から選択され、ここで、上記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、-ハロ、-OH、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-C_{3~6}シクロアルキル、-Het₆、-Ar₆、及び-NR₃₇R₃₈から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R₂₇及びR₂₈が各々独立して、-H、-C_{1~6}アルキル、-C_{3~6}シクロアルキル、及び-Het₂から選択され、

R₃₇及びR₃₈が各々独立して、-H、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-C_{3~6}シクロアルキル、-Ar₇、及び-Het₇から選択され、

X₁は-C_{1~6}アルキル-、-O-C_{1~6}アルキル-、-S-C_{1~6}アルキル-、-C_{1~6}アルキル-NR₃-C_{1~6}アルキル-、-NR₃-C_{1~6}アルキル-、-NR₃-、及び-O-から選択され、ここで、上記-C_{1~6}アルキル-が各々独立して、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-フェニル、及び-NR₃₃R₃₄から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

X₂は-C_{1~6}アルキル-、-O-C_{1~6}アルキル-、-S-C_{1~6}アルキル-、-C_{1~6}アルキル-NR₂-C_{1~6}アルキル-、-NR₂-C_{1~6}アルキル-、-NR₂-、及び-O-から選択され、ここで、上記-C_{1~6}アルキル-が各々独立して、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-フェニル、及び-NR₃₁R₃₂から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

Ar₁、Ar₄、Ar₅、Ar₆、及びAr₇が各々独立して、O、N、及びSから選択される1~3のヘテロ原子を任意に含む5員~10員の芳香族環であり、上記Ar₁、Ar₄、Ar₅、Ar₆、及びAr₇が各々独立して、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、及び-NR₁₉R₂₀から選択される1~3の置換基で任意に置換され、ここで、上記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、1~3の-ハロで任意に置換され、

Het₁、Het₂、Het₄、Het₅、Het₆、及びHet₇が各々独立して、O、N、及びSから選択される1~3のヘテロ原子を有する3員~10員の複素環であり、ここで、上記Het₁、Het₂、Het₄、Het₅、Het₆、及びHet₇が各々独立して、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、=O、-(C=O)-C_{1~6}アルキル、及び-NR₂₁R₂₂から選択される1~3の置換基で任意に置換され、ここで、上記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、1~3の-ハロで任意に置換され、

Het₈はO、N、及びSから選択される1~3のヘテロ原子を有する3員~10員の複素環であり、ここで、上記Het₈が独立して、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-C_{1~6}アルキレン、-C_{1~6}アルキル-C_{3~6}シクロアルキル、-C_{3~6}シクロアルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、=O、-(C=O)-C_{1~6}アルキル、-C_{1~6}アルキル-O-C_{1~6}アルキル、及び-NR₂₁R₂₂から選択される1~3の置換基で任意に置換され、ここで、上記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、1~3の-ハロで任意に置換され、

ここで、R₁が-Hである場合、Het₈の少なくとも1つのヘテロ原子はX₂に結合し、Z₁、Z₂、Z₃、Z₄、及びZ₅が各々独立して、C及びNから選択され、

A₁及びA₂が各々独立して、C及びNから選択される。

【 0 1 1 4 】

特に、本明細書で使用されるX₁及びX₂はピラジカルを表し、それらが結合しているラジカルと共に大環状ピラゾロピリミジン化合物を形成する。上記ピラジカルは、大環状ピラゾロピリミジン中の両方向のいずれかに存在し得るが、下記の方向に存在することが好ま

10

20

30

40

50

しい。

式Iに関して、

X_1 は $^*-C_{1\sim 6}$ アルキル-、 $^*-O-C_{1\sim 6}$ アルキル-、 $^*-S-C_{1\sim 6}$ アルキル-、 $^*-C_{1\sim 6}$ アルキル- $NR_3-C_{1\sim 6}$ アルキル-、 $^*-NR_3-C_{1\sim 6}$ アルキル-、 $^*-NR_3-$ 、 $^*-O-$ を含む群から選択され、ここで、上記ビラジカルが好ましくは $*$ を介してアリール部分又はヘテロアリール部分に結合し、

X_2 は $^*-C_{1\sim 6}$ アルキル-、 $^*-O-C_{1\sim 6}$ アルキル-、 $^*-S-C_{1\sim 6}$ アルキル-、 $^*-C_{1\sim 6}$ アルキル- $NR_2-C_{1\sim 6}$ アルキル-、 $^*-NR_2-C_{1\sim 6}$ アルキル-、 $^*-NR_2-$ 、 $^*-O-$ を含む群から選択され、ここで、上記ビラジカルは好ましくは $*$ を介してピラゾロピリミジン部分に結合する。

【0115】

10

好ましい実施形態では、本発明は式Iの化合物、又はその立体異性体、互変異性体、ラセミ体、代謝産物、プロドラッグ若しくはプレドラッグ、塩、水和物、N-オキシド体、若しくは溶媒和物を提供する(式中、

R_1 は-H、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-NR₉R₁₀、-(C=O)-R₄、-(C=S)-R₄、-SO₂-R₄、-CN、-NR₉-SO₂-R₄、-C_{3~6}シクロアルキル、-O-C_{3~6}シクロアルキル、-Ar₁、及び-Het₁から選択され、ここで、上記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、-ハロ、-OR₃₅、-NR₁₁R₁₂、-O-C_{1~6}アルキル、及び-S-C_{1~6}アルキルから選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R_5 はZ₁又はZ₅に結合し、-H、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-H、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-NR₆R₇、-(C=O)-R₈、-(C=S)-R₈、-SO₂-R₈、-CN、-NR₆-SO₂-R₈、-C_{3~6}シクロアルキル、-O-C_{3~6}シクロアルキル、-Ar₅、及び-Het₅から選択され、ここで、上記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、-ハロ、-OR₃₆、-NR₂₃R₂₄、-O-C_{1~6}アルキル、及び-S-C_{1~6}アルキルから選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R_2 は-H、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、及び-C_{3~6}シクロアルキルから選択され、ここで上記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、-ハロ、-OR₂₇、及び-NR₁₃R₁₄から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R_3 は-H、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、及び-C_{3~6}シクロアルキルから選択され、ここで、上記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、-ハロ、-OR₂₈、及び-NR₁₅R₁₆から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R_4 及びR₈が各々独立して、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-NR₁₇R₁₈、-C_{3~6}シクロアルキル、-O-C_{3~6}シクロアルキル、-Ar₄、及び-Het₄から選択され、

R_6 、 R_7 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{17} 、 R_{18} 、 R_{19} 、 R_{20} 、 R_{21} 、 R_{22} 、 R_{23} 、 R_{24} 、 R_{31} 、 R_{32} 、 R_{33} 、 R_{34} 、 R_{35} 、及びR₃₆が各々独立して、-H、-ハロ、=O、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-C_{3~6}シクロアルキル、-Ar₆、及び-Het₆から選択され、ここで、上記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、-ハロ、-OH、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-C_{3~6}シクロアルキル、-Het₆、-Ar₆、及び-NR₃₇R₃₈から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R_{27} 及びR₂₈が各々独立して、-H、-C_{1~6}アルキル、-C_{3~6}シクロアルキル、及び-Het₂から選択され、

R_{37} 及びR₃₈が各々独立して、-H、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-C_{3~6}シクロアルキル、-Ar₇、及び-Het₇から選択され、

X_1 は-C_{1~6}アルキル-、-O-C_{1~6}アルキル-、-S-C_{1~6}アルキル-、-C_{1~6}アルキル-NR₃-C_{1~6}アルキル-、-NR₃-C_{1~6}アルキル-、-NR₃-、及び-O-から選択され、

X_2 は-C_{1~6}アルキル-、-O-C_{1~6}アルキル-、-S-C_{1~6}アルキル-、-C_{1~6}アルキル-NR₂-C_{1~6}アルキル-、-NR₂-C_{1~6}アルキル-、-NR₂-、及び-O-から選択され、

Ar₁、Ar₄、Ar₅、Ar₆、及びAr₇が各々独立して、O、N、及びSから選択される1~3のヘテロ原子を任意に含む5員~10員の芳香族環であり、上記Ar₁、Ar₄、Ar₅、Ar₆、及びAr₇が各々独立して、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、及び-NR₁₉R₂₀から選択される1~3の置換基で任意に置換され、ここで、上記-C_{1~6}アルキルが各々

40

50

々独立して、1~3の-ハロで任意に置換され、

Het₁、Het₂、Het₄、Het₅、Het₆、及びHet₇が各々独立して、O、N、及びSから選択される1~3のヘテロ原子を有する3員~10員の複素環であり、ここで、上記Het₁、Het₂、Het₄、Het₅、Het₆、及びHet₇が各々独立して、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、=O、-(C=O)-C_{1~6}アルキル、及び-NR₂₁R₂₂から選択される1~3の置換基で任意に置換され、ここで、上記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、1~3の-ハロで任意に置換され、

Het₈はO、N、及びSから選択される1~3のヘテロ原子を有する3員~10員の複素環であり、ここで、上記Het₈は独立して、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-C_{1~6}アルキレン、-C_{1~6}アルキル-C_{3~6}シクロアルキル、-C_{3~6}シクロアルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、=O、-(C=O)-C_{1~6}アルキル、-C_{1~6}アルキル-O-C_{1~6}アルキル、及び-NR₂₁R₂₂から選択される1~3の置換基で任意に置換され、ここで上記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、1~3の-ハロで任意に置換され、

ここで、R₁が-Hである場合、Het₈の少なくとも1つのヘテロ原子はX₂に結合し、Z₁、Z₂、Z₃、Z₄、及びZ₅が各々独立して、C及びNから選択され、A₁及びA₂が各々独立して、C及びNから選択される)。

【0116】

特定の実施形態では、本発明は、式Iの化合物又はその立体異性体、互変異性体、ラセミ体、代謝産物、プロドラッグ若しくはプレドラッグ、塩、水和物、N-オキシド体、若しくは溶媒和物を提供する(式中、

R₁は-H、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-NR₉R₁₀、-(C=O)-R₄、-(C=S)-R₄、-SO₂-R₄、-CN、-NR₉-SO₂-R₄、-C_{3~6}シクロアルキル、-O-C_{3~6}シクロアルキル、-Ar₁、及び-Het₁から選択され、ここで、上記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、-ハロ、-OR₃₅、-NR₁₁R₁₂、-O-C_{1~6}アルキル、及び-S-C_{1~6}アルキルから選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R₅はZ₁又はZ₅に結合し、-H、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-NR₆R₇、-(C=O)-R₈、-(C=S)-R₈、-SO₂-R₈、-CN、-NR₆-SO₂-R₈、-C_{3~6}シクロアルキル、-O-C_{3~6}シクロアルキル、-Ar₅、及び-Het₅から選択され、ここで、上記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、-ハロ、-OR₃₆、-NR₂₃R₂₄、-O-C_{1~6}アルキル、及び-S-C_{1~6}アルキルから選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R₂は-H、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、及び-C_{3~6}シクロアルキルから選択され、ここで、上記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、-ハロ、-OR₂₇、及び-NR₁₃R₁₄から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R₃は-H、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、及び-C_{3~6}シクロアルキルから選択され、ここで、上記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、-ハロ、-OR₂₈、及び-NR₁₅R₁₆から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R₄及びR₈が各々独立して、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-NR₁₇R₁₈、-O-C_{3~6}シクロアルキル、-C_{3~6}シクロアルキル、-Ar₄、及び-Het₄から選択され、

R₆、R₇、R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅、R₁₆、R₁₇、R₁₈、R₁₉、R₂₀、R₂₁、R₂₂、R₂₃、R₂₄、R₃₁、R₃₂、R₃₃、R₃₄、R₃₅、及びR₃₆が各々独立して、-H、-ハロ、=O、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-C_{3~6}シクロアルキル、-Ar₆、及び-Het₆から選択され、ここで、上記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、-ハロ、-OH、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-C_{3~6}シクロアルキル、-Het₆、-Ar₆、及び-NR₃₇R₃₈から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R₂₇及びR₂₈が各々独立して、-H、-C_{1~6}アルキル、-C_{3~6}シクロアルキル、及び-Het₂から選択され、

R₃₇及びR₃₈が各々独立して、-H、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-C_{3~6}シクロアルキル、-Ar₇、及び-Het₇から選択され、

X₁は-C_{1~6}アルキル-、-O-C_{1~6}アルキル-、-S-C_{1~6}アルキル-、-C_{1~6}アルキル-NR₃-C₁

10

20

30

40

50

\sim_6 アルキル-、 $-NR_3-C_1\sim_6$ アルキル-、 $-NR_3-$ 、及び-O-から選択され、ここで、上記-C₁~₆アルキル-が各々独立して、-ハロ、-OH、-C₁~₆アルキル、-O-C₁~₆アルキル、-S-C₁~₆アルキル、-フェニル、及び-NR₃₃R₃₄から選択される1~3の置換基で任意に置換され、X₂は-C₁~₆アルキル-、-O-C₁~₆アルキル-、-S-C₁~₆アルキル-、-C₁~₆アルキル-NR₂-C₁~₆アルキル-、-NR₂-C₁~₆アルキル-、-NR₂-、及び-O-から選択され、ここで、上記-C₁~₆アルキル-が各々独立して、-ハロ、-OH、-C₁~₆アルキル、-O-C₁~₆アルキル、-S-C₁~₆アルキル、-フェニル及び-NR₃₁R₃₂から選択される1~3の置換基で任意に置換され、Ar₁、Ar₄、Ar₅、Ar₆、及びAr₇が各々独立して、O、N、及びSから選択される1~3のヘテロ原子を任意に含む5員~10員の芳香族環であり、上記Ar₁、Ar₄、Ar₅、Ar₆、及びAr₇が各々独立して、-ハロ、-OH、-C₁~₆アルキル、-O-C₁~₆アルキル、-S-C₁~₆アルキル、及び-NR₁₉R₂₀から選択される1~3の置換基で任意に置換され、ここで、上記-C₁~₆アルキルが各々独立して、1~3の-ハロで任意に置換され、¹⁰

Het₁、Het₂、Het₄、Het₅、Het₆、及びHet₇が各々独立して、O、N、及びSから選択される1~3のヘテロ原子を有する3員~10員の複素環であり、ここで、上記Het₁、Het₂、Het₄、Het₅、Het₆、及びHet₇が各々独立して、-ハロ、-OH、-C₁~₆アルキル、-O-C₁~₆アルキル、-S-C₁~₆アルキル、=O、-(C=O)-C₁~₆アルキル、及び-NR₂₁R₂₂から選択される1~3の置換基で任意に置換され、ここで、上記-C₁~₆アルキルが各々独立して、1~3の-ハロで任意に置換され、²⁰

Het₈はO、N、及びSから選択される1~3のヘテロ原子を有する二価の3員~10員の複素環であり、²⁰

ここで、上記ヘテロ原子の少なくとも1つはX₁又はX₂に結合し、

ここで、R₁で-Hである場合、Het₈の少なくとも1つのヘテロ原子はX₂と結合し、

ここで、上記Het₈は独立して、-ハロ、-OH、-C₁~₆アルキル、-C₁~₆アルキレン、-C₁~₆アルキル-C₃~₆シクロアルキル、-C₃~₆シクロアルキル、-O-C₁~₆アルキル、-S-C₁~₆アルキル、=O、-(C=O)-C₁~₆アルキル、-C₁~₆アルキル-O-C₁~₆アルキル、及び-NR₂₁R₂₂から選択される1~3の置換基で任意に置換され、ここで、上記-C₁~₆アルキルが各々独立して、1~3の-ハロで任意に置換され、³⁰

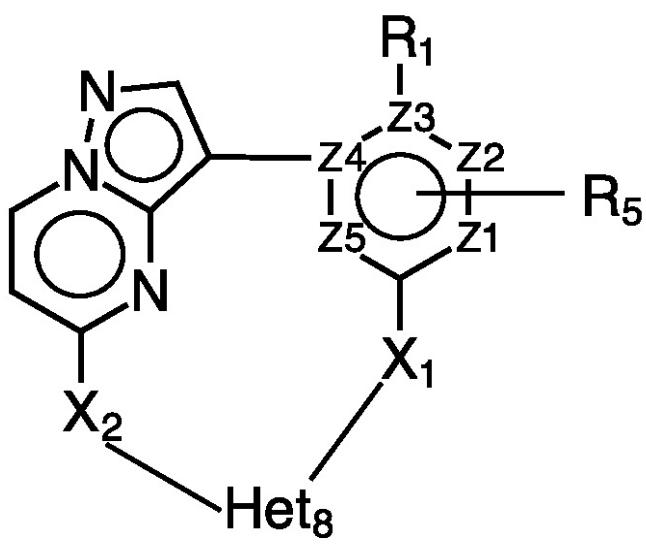
Z₁、Z₂、Z₃、Z₄、及びZ₅が各々独立して、C及びNから選択され、

A₁及びA₂が各々独立して、C及びNから選択される)。

【0 1 1 7】

更なる特定の実施形態では、本発明は、式Iaの化合物又はその立体異性体、互変異性体、ラセミ体、代謝産物、プロドラッグ若しくはプレドラッグ、塩、水和物、N-オキシド体、若しくは溶媒和物を提供する：

【化 2 0】



10

20

30

40

50

(式中、

R_1 は-H、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-NR₉R₁₀、-(C=O)-R₄、-(C=S)-R₄、-SO₂-R₄、-CN、-NR₉-SO₂-R₄、-C_{3~6}シクロアルキル、-O-C_{3~6}シクロアルキル、-Ar₁、及び-Het₁から選択され、ここで、上記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、-ハロ、-OR₃₅、-NR₁₁R₁₂、-O-C_{1~6}アルキル、及び-S-C_{1~6}アルキルから選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R_5 はZ₁又はZ₅に結合し、-H、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-NR₆R₇、-(C=O)-R₈、-(C=S)-R₈、-SO₂-R₈、-CN、-NR₆-SO₂-R₈、-C_{3~6}シクロアルキル、-O-C_{3~6}シクロアルキル、-Ar₅、及び-Het₅から選択され、ここで、上記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、-ハロ、-OR₃₆、-NR₂₃R₂₄、-O-C_{1~6}アルキル、及び-S-C_{1~6}アルキルから選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R_2 は-H、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、及び-C_{3~6}シクロアルキルから選択され、ここで、上記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、-ハロ、-OR₂₇、及び-NR₁₃R₁₄から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R_3 は-H、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、及び-C_{3~6}シクロアルキルから選択され、ここで、上記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、-ハロ、-OR₂₈、及び-NR₁₅R₁₆から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R_4 及び R_8 が各々独立して、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-NR₁₇R₁₈、-C_{3~6}シクロアルキル、-O-C_{3~6}シクロアルキル、-Ar₄、及び-Het₄から選択され、

R_6 、 R_7 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{17} 、 R_{18} 、 R_{19} 、 R_{20} 、 R_{21} 、 R_{22} 、 R_{23} 、 R_{24} 、 R_{31} 、 R_{32} 、 R_{33} 、 R_{34} 、 R_{35} 、及び R_{36} が各々独立して、-H、-ハロ、=O、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-C_{3~6}シクロアルキル、-Ar₆、及び-Het₆から選択され、ここで、上記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、-ハロ、-OH、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-C_{3~6}シクロアルキル、-Het₆、-Ar₆、及び-NR₃₇R₃₈から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R_{27} 及び R_{28} が各々独立して、-H、-C_{1~6}アルキル、-C_{3~6}シクロアルキル、及び-Het₂から選択され、

R_{37} 及び R_{38} が各々独立して、-H、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-C_{3~6}シクロアルキル、-Ar₇、及び-Het₇から選択され、

X_1 は-C_{1~6}アルキル-、-O-C_{1~6}アルキル-、-S-C_{1~6}アルキル-、-C_{1~6}アルキル-NR₃-C_{1~6}アルキル-、-NR₃-C_{1~6}アルキル-、-NR₃-、及び-O-から選択され、ここで、上記-C_{1~6}アルキル-が各々独立して、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-フェニル、及び-NR₃₃R₃₄から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

X_2 は-C_{1~6}アルキル-、-O-C_{1~6}アルキル-、-S-C_{1~6}アルキル-、-C_{1~6}アルキル-NR₃-C_{1~6}アルキル-、-NR₂-C_{1~6}アルキル-、-NR₂-、及び-O-から選択され、ここで、上記-C_{1~6}アルキル-が各々独立して、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-フェニル、及び-NR₃₁R₃₂から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

Ar_1 、 Ar_4 、 Ar_5 、 Ar_6 、及び Ar_7 が各々独立して、O、N、及びSから選択される1~3のヘテロ原子を任意に含む5員~10員の芳香族環であり、上記 Ar_1 、 Ar_4 、 Ar_5 、 Ar_6 、及び Ar_7 が各々独立して、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、及び-NR₁₉R₂₀から選択される1~3の置換基で任意に置換され、ここで、上記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、1~3の-ハロで任意に置換され、

Het₁、Het₂、Het₄、Het₅、Het₆、及びHet₇が各々独立して、O、N、及びSから選択される1~3のヘテロ原子を有する3員~10員の複素環であり、ここで、上記Het₁、Het₂、Het₄、Het₅、Het₆、及びHet₇が各々独立して、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、=O、-(C=O)-C_{1~6}アルキル、及び-NR₂₁R₂₂から選択される1~3の置換基で任意に置換され、上記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、1~3の-ハロで任意に置換され、

Het₈はO、N、及びSから選択される1~3のヘテロ原子を有する3員~10員の複素環であり、

10

20

30

40

50

ここで、上記Het₈は独立して、-ハロ、-OH、-C_{1～6}アルキル、-C_{1～6}アルキレン、-C_{1～6}アルキル-C_{3～6}シクロアルキル、-C_{3～6}シクロアルキル、-O-C_{1～6}アルキル、-S-C_{1～6}アルキル、=O、-(C=O)-C_{1～6}アルキル、-C_{1～6}アルキル-O-C_{1～6}アルキル、及び-NR₂₁R₂₂から選択される1～3の置換基で任意に置換され、ここで、上記-C_{1～6}アルキルが各々独立して、1～3の-ハロで任意に置換され、

ここで、R₁が-Hである場合、Het₈の少なくとも1つのヘテロ原子はX₂に結合し、Z₁、Z₂、Z₃、Z₄、及びZ₅が各々独立して、C及びNから選択される)。

【0118】

好ましくは、式Iaの化合物は以下のように規定される：

A₁及びA₂はC及びNから選択され、ここで、A₁がCである場合、A₂はNであり、ここで、A₂がCである場合、A₁はNである。 10

【0119】

より好ましくは、A₁はNであり、A₂はCである。代替的に、A₂はNであり、A₁はCである。

【0120】

好ましくは、R₁は-H、-ハロ、-OH、-C_{1～6}アルキル、-O-C_{1～6}アルキル、-S-C_{1～6}アルキル、-NR₉R₁₀、-(C=O)-R₄、-(C=S)-R₄、-SO₂-R₄、-CN、-NR₉-SO₂-R₄、-C_{3～6}シクロアルキル、-O-C_{3～6}シクロアルキル、-Ar₁、及び-Het₁から選択され、ここで、上記-C_{1～6}アルキルが各々独立して、-ハロ、-OR₃₅、-NR₁₁R₁₂、-O-C_{1～6}アルキル、及び-S-C_{1～6}アルキルから選択される1～3の置換基で任意に置換される。

【0121】

より好ましくは、R₁は-H、-ハロ、及び-C_{1～6}アルキルから選択され、ここで、上記C_{1～6}アルキルは各々独立して1～3の-ハロ又は-C_{1～6}アルキルで任意に置換される。より好ましくは、R₁は-Hである、更により好ましくは、R₁は-Fである。

【0122】

好ましくは、R₅はZ₁又はZ₅に結合し、-H、-ハロ、-OH、-C_{1～6}アルキル、-O-C_{1～6}アルキル、-S-C_{1～6}アルキル、-NR₆R₇、-(C=O)-R₈、-(C=S)-R₈、-SO₂-R₈、-CN、-NR₆-SO₂-R₈、-C_{3～6}シクロアルキル、-O-C_{3～6}シクロアルキル、-Ar₅、及び-Het₅から選択され、ここで、上記-C_{1～6}アルキルが各々独立して、-ハロ、-OR₃₆、-NR₂₃R₂₄、-O-C_{1～6}アルキル、及び-S-C_{1～6}アルキルから選択される1～3の置換基で任意に置換される。 30

【0123】

より好ましくは、R₅は-H、-ハロ、及び-C_{1～6}アルキルから選択され、ここで、上記C_{1～6}アルキルは各々独立して1～3の-ハロ、又は-C_{1～6}アルキルで任意に置換される。より好ましくは、R₅は-H、-F、及びメチル基から選択される。更により好ましくは、R₅は-Hである。

【0124】

好ましくは、R₅はZ₁に結合する。

【0125】

好ましくは、R₂は-H、-ハロ、-OH、-C_{1～6}アルキル、及び-C_{3～6}シクロアルキルから選択され、ここで、上記-C_{1～6}アルキルが各々独立して、-ハロ、-OR₂₇、及び-NR₁₃R₁₄から選択される1～3の置換基で任意に置換される。 40

【0126】

より好ましくは、R₂は-H及び-C_{1～6}アルキルから選択され、より好ましくは、R₂は-H及びメチル基から選択される。好ましくは、R₂は-Hである。代替的には、R₂はメチル基である。

【0127】

好ましくは、R₃は-H、-ハロ、-OH、-C_{1～6}アルキル、及び-C_{3～6}シクロアルキルから選択され、ここで、上記-C_{1～6}アルキルが各々独立して、-ハロ、-OR₂₈、及び-NR₁₅R₁₆から選択される1～3の置換基で任意に置換される。

【0128】

より好ましくは、R₃は-H及び-C_{1～6}アルキルから選択され、より好ましくは、R₃は-H及 50

びメチル基から選択される。好ましくは、R₃は-Hである。代替的には、R₃はメチル基である。

【0129】

好ましくは、R₄及びR₈が各々独立して、-ハロ、-OH、-C_{1～6}アルキル、-O-C_{1～6}アルキル、-S-C_{1～6}アルキル、-NR₁₇R₁₈、-C_{3～6}シクロアルキル、-O-C_{3～6}シクロアルキル、-Ar₄、及び-Het₄から選択される。

【0130】

より好ましくは、R₄は-ハロ、-OH、又は-C_{1～6}アルキルから選択され、R₈は-ハロ、-OH、又は-C_{1～6}アルキルから選択される。

【0131】

好ましくは、R₆、R₇、R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅、R₁₆、R₁₇、R₁₈、R₁₉、R₂₀、R₂₁、R₂₂、R₂₃、R₂₄、R₃₁、R₃₂、R₃₃、R₃₄、R₃₅、及びR₃₆が各々独立して、-H、-ハロ、=O、-OH、-C_{1～6}アルキル、-O-C_{1～6}アルキル、-S-C_{1～6}アルキル、-C_{3～6}シクロアルキル、-Ar₆、及び-Het₆から選択され、ここで、上記-C_{1～6}アルキルが各々独立して、-ハロ、-OH、-O-C_{1～6}アルキル、-S-C_{1～6}アルキル、-C_{3～6}シクロアルキル、-Het₆、-Ar₆、及び-NR₃₇R₃₈から選択される1～3の置換基で任意に置換される。

【0132】

より好ましくは、R₆、R₇、R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅、R₁₆、R₁₇、R₁₈、R₁₉、R₂₀、R₂₁、R₂₂、R₂₃、R₂₄、R₃₁、R₃₂、R₃₃、R₃₄、R₃₅、及びR₃₆は各々独立して-H及び-C_{1～6}アルキルから選択される。

【0133】

好ましくは、R₂₇及びR₂₈が各々独立して、-H、-C_{1～6}アルキル、-C_{3～6}シクロアルキル、及び-Het₂から選択される。

【0134】

より好ましくは、R₂₇及びR₂₈が各々独立して-H及び-C_{1～6}アルキルから選択され、より好ましくは、R₂₇及びR₂₈はともに-Hである。

【0135】

好ましくは、R₃₇及びR₃₈が各々独立して、-H、-ハロ、-OH、-C_{1～6}アルキル、-O-C_{1～6}アルキル、-S-C_{1～6}アルキル、-C_{3～6}シクロアルキル、-Ar₇、及び-Het₇から選択される。

【0136】

より好ましくは、R₃₇及びR₃₈が各々独立して、-H、及び-C_{1～6}アルキルから選択される。

【0137】

好ましくは、X₁は-C_{1～6}アルキル-、-O-C_{1～6}アルキル-、-S-C_{1～6}アルキル-、-C_{1～6}アルキル-NR₃-C_{1～6}アルキル-、-NR₃-C_{1～6}アルキル-、-NR₃-、-O-から選択され、ここで、上記-C_{1～6}アルキル-が各々独立して、-ハロ、-OH、-C_{1～6}アルキル、-O-C_{1～6}アルキル、-S-C_{1～6}アルキル、-フェニル、及び-NR₃₃R₃₄から選択される1～3の置換基で任意に置換される。

【0138】

より好ましくは、X₁は-O-C_{1～6}アルキル-、NR₃-C_{1～6}アルキル-、-NR₃-、-O-から選択され、ここで、上記C_{1～6}アルキルが各々独立して1～3の-ハロ、-OH、及び-C_{1～6}アルキルで任意に置換される。

【0139】

好ましくは、X₂は-C_{1～6}アルキル-、-O-C_{1～6}アルキル-、-S-C_{1～6}アルキル-、-C_{1～6}アルキル-NR₂-C_{1～6}アルキル-、-NR₂-C_{1～6}アルキル-、-NR₂-、-O-から選択され、ここで、上記-C_{1～6}アルキル-が各々独立して、-ハロ、-OH、-C_{1～6}アルキル、-O-C_{1～6}アルキル、-S-C_{1～6}アルキル、-フェニル、及び-NR₃₁R₃₂から選択される1～3の置換基で任意に置換される。

【0140】

10

20

30

40

50

より好ましくは、 X_2 が-O-C_{1~6}アルキル-、NR₂-C_{1~6}アルキル-、-NR₂-、-O-から選択され、ここで、上記C_{1~6}アルキルが各々独立して1~3の-ハロ、-OH、及び-C_{1~6}アルキルで任意に置換される。

【0141】

好ましくは、Ar₁、Ar₄、Ar₅、Ar₆、及びAr₇が各々独立して、O、N、及びSから選択される1~3のヘテロ原子を任意に含む5員~10員の芳香族環であり、上記Ar₁、Ar₄、Ar₅、Ar₆、及びAr₇が各々独立して、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-NR₁₉R₂₀から選択される1~3の置換基で任意に置換され、ここで、上記-C_{1~6}アルキルは各々独立して、1~3の-ハロで任意に置換される。

【0142】

より好ましくは、Ar₁、Ar₄、Ar₅、Ar₆、及びAr₇が各々独立して1 N又は2 Nの原子を任意に含む5員~6員の芳香族環から選択される。

【0143】

好ましくは、Het₁、Het₂、Het₄、Het₅、Het₆、及びHet₇が各々独立して、O、N、及びSから選択される1~3のヘテロ原子を有する3員~10員の複素環であり、ここで、上記Het₁、Het₂、Het₄、Het₅、Het₆、及びHet₇が各々独立して、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、=O、-(C=O)-C_{1~6}アルキル、及び-NR₂₁R₂₂から選択される1~3の置換基で任意に置換され、上記の-C_{1~6}アルキルが各々独立して、1~3の-ハロで任意に置換される。

【0144】

より好ましくは、Het₁、Het₂、Het₄、Het₅、Het₆、及びHet₇が各々独立して1 N又は3 Nの原子を有する3員~6員の複素環から選択される。

【0145】

好ましくは、Het₈はO、N、及びSから選択される1~3のヘテロ原子を有する3員~10員の複素環であり、

ここで、上記Het₈は独立して-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、=O、-(C=O)-C_{1~6}アルキル、-C_{1~6}アルキル-O-C_{1~6}アルキル、及び-NR₂₁R₂₂から選択される1~3の置換基で任意に置換され、ここで、上記-C_{1~6}アルキルは各々独立して1~3の-ハロで任意に置換され、

ここで、R₁が-Hであるとき、Het₈の少なくとも1つのヘテロ原子はX₂に結合する。

【0146】

より好ましくは、Het₈はピペラジニル、ピペリジニル、ピロリジニル、ピロロピペラジニル、3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサニル、2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサニル、2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、オクタヒドロピロ口[1,2-a]ピラジニル、オクタヒドロ-1H-ピロ口[1,2-a]ピラジニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、モルホリニル、3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[6][1,4]オキサジニル、2-オキサ-5-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタニル、1,4-オキサゼパニル、ホモピペラジニルから選択される。更により好ましくは、Het₈はピロリジニル、ピペラジニル、及びピペリジニルから選択され、

ここで、R₁が-Hである場合、Het₈の少なくとも1つのヘテロ原子はX₂に結合する。

【0147】

非常に好ましくは、Het₈は、

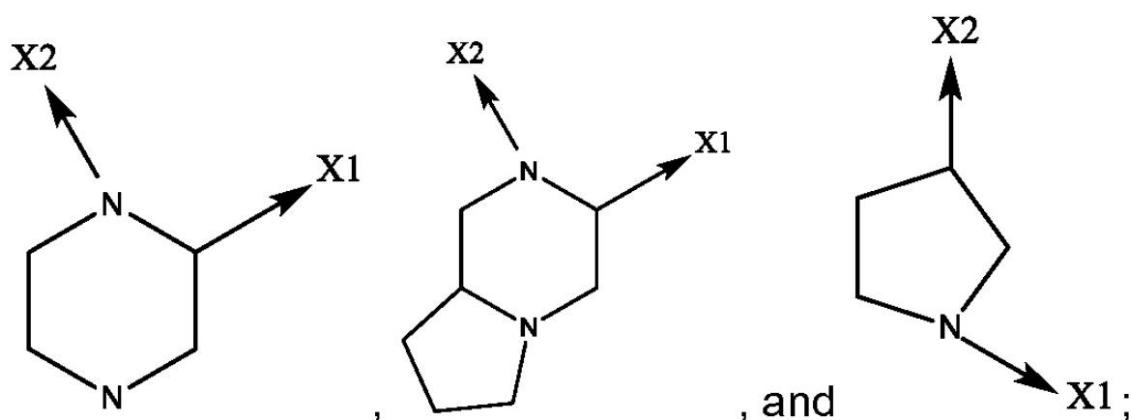
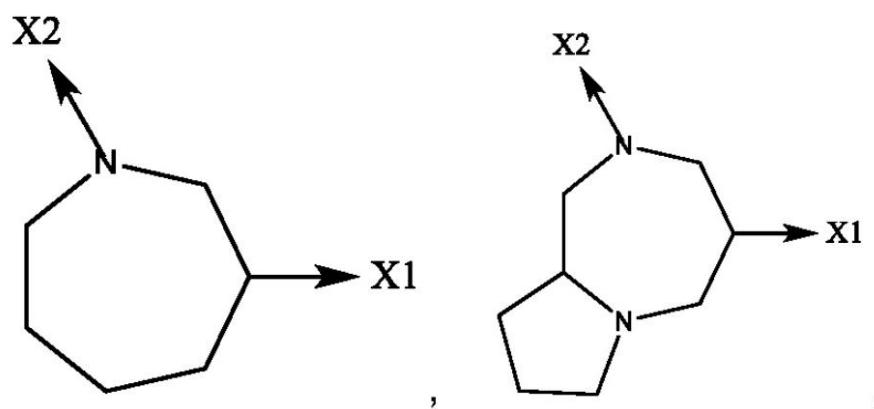
10

20

30

40

【化21】



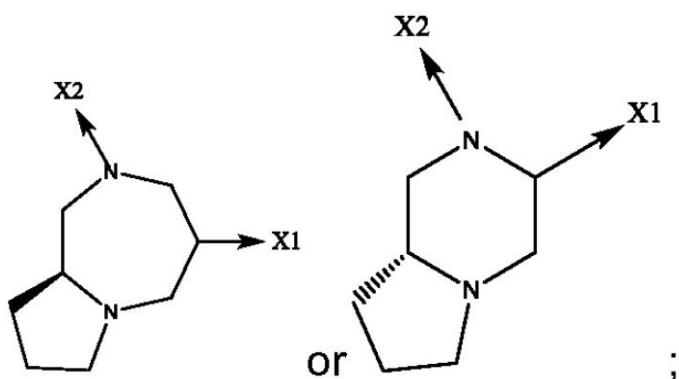
(式中、R₁が-Hであるとき、Het₈の少なくとも1つのヘテロ原子はX₂に結合する)から選択される。

30

【0148】

より好ましくは、Het8は、

【化22】

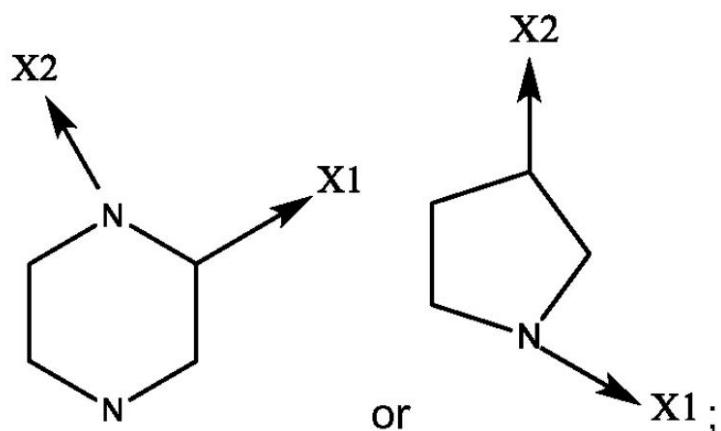


(R₁が-Hであるとき、Het₈の少なくとも1つのヘテロ原子はX₂に結合する)から選択される。

【0149】

更により好ましくは、Het8は、

【化23】

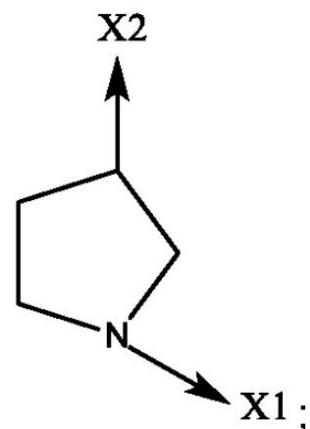


(R_1 が-Hであるとき、 Het_8 の少なくとも1つのヘテロ原子は X_2 に結合する)から選択される。

【0150】

更により好ましくは、 Het_8 は、

【化24】



(R_1 が-Hであるとき、 Het_8 の少なくとも1つのヘテロ原子は X_2 に結合する)である。

【0151】

好ましくは、 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Z_4 、及び Z_5 が各々独立して、C及びNから選択される。

【0152】

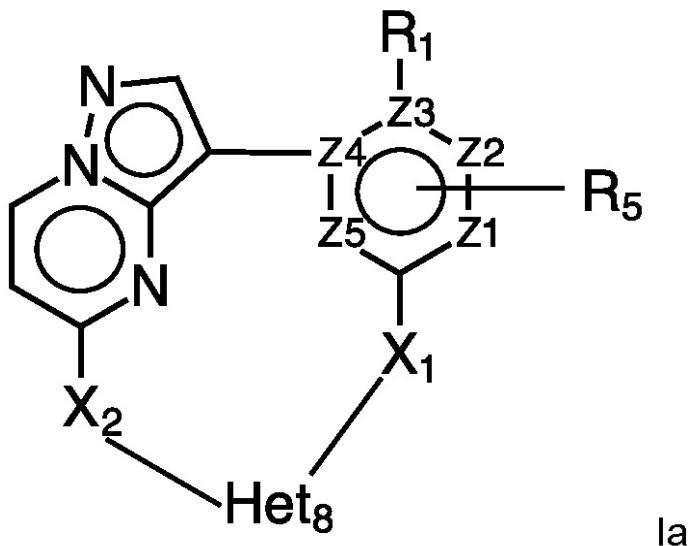
より好ましくは、 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Z_4 、及び Z_5 は各々Cである。

【0153】

更なる特定の実施形態では、本発明は、以下の1つ又は複数を適用する、式Iの化合物、又はその立体異性体、互変異性体、ラセミ体、代謝産物、プロドラッグ若しくはプレドラッグ、塩、水和物、N-オキシド体、若しくは溶媒和物を提供する：

40

【化25】



R_1 は-H、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-NR₉R₁₀、-(C=O)-R₄、-(C=S)-R₄、-SO₂-R₄、-CN、-NR₉-SO₂-R₄、-C_{3~6}シクロアルキル、-O-C_{3~6}シクロアルキル、-Ar₁、及び-Het₁から選択され、ここで、上記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、-ハロ、-OR₃₅、-NR₁₁R₁₂、-O-C_{1~6}アルキル、及び-S-C_{1~6}アルキルから選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R_5 はZ₁又はZ₅に結合し、-H、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-NR₆R₇、-(C=O)-R₈、-(C=S)-R₈、-SO₂-R₈、-CN、-NR₆-SO₂-R₈、-C_{3~6}シクロアルキル、-O-C_{3~6}シクロアルキル、-Ar₅、及び-Het₅から選択され、ここで、上記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、-ハロ、-OR₃₆、-NR₂₃R₂₄、-O-C_{1~6}アルキル、及び-S-C_{1~6}アルキルから選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R_2 は-H、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、及び-C_{3~6}シクロアルキルから選択され、ここで、上記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、-ハロ、-OR₂₇、及び-NR₁₃R₁₄から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R_3 は-H、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-C_{3~6}シクロアルキルから選択され、ここで、上記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、-ハロ、-OR₂₈、及び-NR₁₅R₁₆から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R_4 及び R_8 が各々独立して、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-NR₁₇R₁₈、-C_{3~6}シクロアルキル、-O-C_{3~6}シクロアルキル、-Ar₄、及び-Het₄から選択され、

R_6 、 R_7 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{17} 、 R_{18} 、 R_{19} 、 R_{20} 、 R_{21} 、 R_{22} 、 R_{23} 、 R_{24} 、 R_{31} 、 R_{32} 、 R_{33} 、 R_{34} 、 R_{35} 、及び R_{36} が各々独立して、-H、-ハロ、=O、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-C_{3~6}シクロアルキル、-Ar₆、及び-Het₆から選択され、ここで、上記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、-ハロ、-OH、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-C_{3~6}シクロアルキル、-Het₆、-Ar₆、及び-NR₃₇R₃₈から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R_{27} 及び R_{28} が各々独立して、-H、-C_{1~6}アルキル、-C_{3~6}シクロアルキル、及び-Het₂から選択され、

R_{37} 及び R_{38} が各々独立して、-H、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-C_{3~6}シクロアルキル、-Ar₇、及び-Het₇から選択され、

X_1 は-C_{1~6}アルキル-、-O-C_{1~6}アルキル-、-S-C_{1~6}アルキル-、-C_{1~6}アルキル-NR₃-C_{1~6}アルキル-、-NR₃-C_{1~6}アルキル-、-NR₃-、及び-O-から選択され、ここで、上記-C_{1~6}アルキル-が各々独立して、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-フェニル、及び-NR₃₃R₃₄から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

20

20

30

40

50

X_2 は- $C_{1\sim 6}$ アルキル-、- $O-C_{1\sim 6}$ アルキル-、- $S-C_{1\sim 6}$ アルキル-、- $C_{1\sim 6}$ アルキル- $NR_2-C_{1\sim 6}$ アルキル-、- $NR_2-C_{1\sim 6}$ アルキル-、- NR_2 、及び- $O-$ から選択され、ここで、上記- $C_{1\sim 6}$ アルキル-が各々独立して、-ハロ、-OH、- $C_{1\sim 6}$ アルキル、- $O-C_{1\sim 6}$ アルキル、- $S-C_{1\sim 6}$ アルキル、-フェニル、及び- $NR_{31}R_{32}$ から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

Ar_1 、 Ar_4 、 Ar_5 、 Ar_6 、及び Ar_7 が各々独立して、O、N、及びSから選択される1~3のヘテロ原子を任意に含む5員~10員の芳香族環であり、上記 Ar_1 、 Ar_4 、 Ar_5 、 Ar_6 、及び Ar_7 が各々独立して、-ハロ、-OH、- $C_{1\sim 6}$ アルキル、- $O-C_{1\sim 6}$ アルキル、- $S-C_{1\sim 6}$ アルキル、及び- $NR_{19}R_{20}$ から選択される1~3の置換基で任意に置換され、ここで、上記- $C_{1\sim 6}$ アルキルが各々独立して、1~3の-ハロで任意に置換され、

Het_1 、 Het_2 、 Het_4 、 Het_5 、 Het_6 、及び Het_7 が各々独立して、O、N、及びSから選択される1~3のヘテロ原子を有する3員~10員の複素環であり、ここで、上記 Het_1 、 Het_2 、 Het_4 、 Het_5 、 Het_6 、及び Het_7 が各々独立して、-ハロ、-OH、- $C_{1\sim 6}$ アルキル、- $O-C_{1\sim 6}$ アルキル、- $S-C_{1\sim 6}$ アルキル、=O、-(C=O)- $C_{1\sim 6}$ アルキル、及び- $NR_{21}R_{22}$ から選択される1~3の置換基で任意に置換され、ここで、上記- $C_{1\sim 6}$ アルキルが各々独立して、1~3の-ハロで任意に置換され、

Het_8 はO、N、及びSから選択される1~3のヘテロ原子を有する3員~10員の複素環であり、ここで、上記 Het_8 が独立して、-ハロ、-OH、- $C_{1\sim 6}$ アルキル、- $C_{1\sim 6}$ アルキレン、- $C_{1\sim 6}$ アルキル- $C_{3\sim 6}$ シクロアルキル、- $C_{3\sim 6}$ シクロアルキル、- $O-C_{1\sim 6}$ アルキル、- $S-C_{1\sim 6}$ アルキル、=O、-(C=O)- $C_{1\sim 6}$ アルキル、- $C_{1\sim 6}$ アルキル- $O-C_{1\sim 6}$ アルキル、及び- $NR_{21}R_2$ から選択される1~3の置換基で任意に置換され、ここで、上記- $C_{1\sim 6}$ アルキルが各々独立して、1~3の-ハロで任意に置換され、

ここで、 R_1 が-Hである場合、 Het_8 の少なくとも1つのヘテロ原子は X_2 に結合し、 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Z_4 、及び Z_5 が各々独立して、C及びNから選択される。

【0154】

別の特定の実施形態では、本発明は式Iaの化合物、又はその立体異性体、互変異性体、ラセミ体、代謝産物、プロドラッグ若しくはプレドラッグ、塩、水和物、N-オキシド体、若しくは溶媒和物を提供する(式中)、

R_1 は-H、-ハロ、-OH、- $C_{1\sim 6}$ アルキル、- $O-C_{1\sim 6}$ アルキル、- $S-C_{1\sim 6}$ アルキル、- NR_9R_{10} 、-(C=O)- R_4 、-(C=S)- R_4 、- SO_2-R_4 、-CN、- $NR_9-SO_2-R_4$ 、- $C_{3\sim 6}$ シクロアルキル、- $O-C_{3\sim 6}$ シクロアルキル、- Ar_1 、及び-Het₁から選択され、ここで、上記- $C_{1\sim 6}$ アルキルが各々独立して、-ハロ、-OR₃₅、- $NR_{11}R_{12}$ 、- $O-C_{1\sim 6}$ アルキル、及び- $S-C_{1\sim 6}$ アルキルから選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R_5 は Z_1 又は Z_5 に結合し、-H、-ハロ、-OH、- $C_{1\sim 6}$ アルキル、- $O-C_{1\sim 6}$ アルキル、- $S-C_{1\sim 6}$ アルキル、- NR_6R_7 、-(C=O)- R_8 、-(C=S)- R_8 、- SO_2-R_8 、-CN、- $NR_6-SO_2-R_8$ 、- $C_{3\sim 6}$ シクロアルキル、- $O-C_{3\sim 6}$ シクロアルキル、- Ar_5 、及び-Het₅から選択され、ここで、上記- $C_{1\sim 6}$ アルキルが各々独立して、-ハロ、-OR₃₆、- $NR_{23}R_{24}$ 、- $O-C_{1\sim 6}$ アルキル、及び- $S-C_{1\sim 6}$ アルキルから選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R_2 は-H、-ハロ、-OH、- $C_{1\sim 6}$ アルキル、及び- $C_{3\sim 6}$ シクロアルキルから選択され、ここで上記- $C_{1\sim 6}$ アルキルが各々独立して、-ハロ、-OR₂₇、及び- $NR_{13}R_{14}$ から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R_3 は-H、-ハロ、-OH、- $C_{1\sim 6}$ アルキル、及び- $C_{3\sim 6}$ シクロアルキルから選択され、ここで上記- $C_{1\sim 6}$ アルキルが各々独立して、-ハロ、-OR₂₈、及び- $NR_{15}R_{16}$ から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R_4 及び R_8 が各々独立して、-ハロ、-OH、- $C_{1\sim 6}$ アルキル、- $O-C_{1\sim 6}$ アルキル、- $S-C_{1\sim 6}$ アルキル、- $NR_{17}R_{18}$ 、- $C_{3\sim 6}$ シクロアルキル、- $O-C_{3\sim 6}$ シクロアルキル、- Ar_4 、及び-Het₄から選択され、

R_6 、 R_7 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{17} 、 R_{18} 、 R_{19} 、 R_{20} 、 R_{21} 、 R_{22} 、 R_{23} 、 R_{24} 、 R_{31} 、 R_{32} 、 R_{33} 、 R_{34} 、 R_{35} 、及び R_{36} が各々独立して、-H、-ハロ、=O、-OH、- $C_{1\sim 6}$ アルキル、- $O-C_{1\sim 6}$ アルキル、- $S-C_{1\sim 6}$ アルキル、- $C_{3\sim 6}$ シクロアルキル、- Ar_6 、及び-Het₆から選択され、ここで、上記- $C_{1\sim 6}$ アルキルが各々独立して、-ハロ、-OH、- $O-C_{1\sim 6}$

10

20

30

40

50

アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-C_{3~6}シクロアルキル、-Het₆、-Ar₆、及び-NR₃₇R₃₈から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R₂₇及びR₂₈が各々独立して、-H、-C_{1~6}アルキル、-C_{3~6}シクロアルキル、及び-Het₂から選択され、

R₃₇及びR₃₈が各々独立して、-H、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-C_{3~6}シクロアルキル、-Ar₇、及び-Het₇から選択され、

X₁は-C_{1~6}アルキル-、-O-C_{1~6}アルキル-、-S-C_{1~6}アルキル-、-C_{1~6}アルキル-NR₃-C_{1~6}アルキル-、-NR₃-C_{1~6}アルキル-、-NR₃-、及び-O-から選択され、

X₂は-C_{1~6}アルキル-、-O-C_{1~6}アルキル-、-S-C_{1~6}アルキル-、-C_{1~6}アルキル-NR₂-C_{1~6}アルキル-、-NR₂-C_{1~6}アルキル-、-NR₂-、及び-O-から選択され、

Ar₁、Ar₄、Ar₅、Ar₆、及びAr₇が各々独立して、O、N、及びSから選択される1~3のヘテロ原子を任意に含む5員~10員の芳香族環であり、上記Ar₁、Ar₄、Ar₅、Ar₆、及びAr₇が各々独立して、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、及び-NR₁₉R₂₀から選択される1~3の置換基で任意に置換され、ここで、上記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、1~3の-ハロで任意に置換され、

Het₁、Het₂、Het₄、Het₅、Het₆、及びHet₇が各々独立して、O、N、及びSから選択される1~3のヘテロ原子を有する3員~10員の複素環であり、ここで、上記Het₁、Het₂、Het₄、Het₅、Het₆、及びHet₇が各々独立して、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、=O、-(C=O)-C_{1~6}アルキル、及び-NR₂₁R₂₂から選択される1~3の置換基で任意に置換され、ここで、上記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、1~3の-ハロで任意に置換され、

Het₈はO、N、及びSから選択される1~3のヘテロ原子を有する3員~10員の複素環であり、ここで、上記Het₈は独立して、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-C_{1~6}アルキレン、-C_{1~6}アルキル-C_{3~6}シクロアルキル、-C_{3~6}シクロアルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、=O、-(C=O)-C_{1~6}アルキル、-C_{1~6}アルキル-O-C_{1~6}アルキル、及び-NR₂₁R₂₂から選択される1~3の置換基で任意に置換され、ここで上記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、1~3の-ハロで任意に置換され、

ここで、R₁が-Hである場合、Het₈の少なくとも1つのヘテロ原子はX₂に結合し、Z₁、Z₂、Z₃、Z₄、及びZ₅が各々独立して、C及びNから選択される)。

【0155】

別の特定の実施形態では、本発明は、式Iaの化合物又はその立体異性体、互変異性体、ラセミ体、代謝産物、プロドラッグ若しくはプレドラッグ、塩、水和物、N-オキシド体、若しくは溶媒和物を提供する(式中、

R₁は-H、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-NR₉R₁₀、-(C=O)-R₄、-(C=S)-R₄、-SO₂-R₄、-CN、-NR₉-SO₂-R₄、-C_{3~6}シクロアルキル、-O-C_{3~6}シクロアルキル、-Ar₁、及び-Het₁から選択され、ここで、上記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、-ハロ、-OR₃₅、-NR₁₁R₁₂、-O-C_{1~6}アルキル、及び-S-C_{1~6}アルキルから選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R₅はZ₁又はZ₅に結合し、-H、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-NR₆R₇、-(C=O)-R₈、-(C=S)-R₈、-SO₂-R₈、-CN、-NR₆-SO₂-R₈、-C_{3~6}シクロアルキル、-O-C_{3~6}シクロアルキル、-Ar₅、及び-Het₅から選択され、ここで、上記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、-ハロ、-OR₃₆、-NR₂₃R₂₄、-O-C_{1~6}アルキル、及び-S-C_{1~6}アルキルから選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R₂は-H、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、及び-C_{3~6}シクロアルキルから選択され、ここで、上記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、-ハロ、-OR₂₇、及び-NR₁₃R₁₄から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R₃は-H、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、及び-C_{3~6}シクロアルキルから選択され、ここで、上記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、-ハロ、-OR₂₈、及び-NR₁₅R₁₆から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R₆、R₇、R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅、R₁₆、R₁₉、R₂₀、R₂₁、R₂₂、R₃₁、R₃₂、R₃₃

10

20

30

40

50

、及び R_{34} が各々独立して、-H、-ハロ、=O、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-C_{3~6}シクロアルキル、-Ar₆、及び-Het₆から選択され、ここで、上記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、-ハロ、-OH、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-C_{3~6}シクロアルキル、-Het₆、-Ar₆、及び-NR₃₇R₃₈から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R_{27} 及び R_{28} が各々独立して、-H、-C_{1~6}アルキル、-C_{3~6}シクロアルキル、及び-Het₂から選択され、

R_{37} 及び R_{38} が各々独立して、-H、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-C_{3~6}シクロアルキル、-Ar₇、及び-Het₇から選択され、

X₁は-C_{1~6}アルキル-、-O-C_{1~6}アルキル-、-S-C_{1~6}アルキル-、-C_{1~6}アルキル-NR₃-C_{1~6}アルキル-、-NR₃-C_{1~6}アルキル-、-NR₃-、及び-O-から選択され、ここで、上記-C_{1~6}アルキル-が各々独立して、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-フェニル、及び-NR₃₃R₃₄から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

X₂は-C_{1~6}アルキル-、-O-C_{1~6}アルキル-、-S-C_{1~6}アルキル-、-C_{1~6}アルキル-NR₃-C_{1~6}アルキル-、-NR₂-C_{1~6}アルキル-、-NR₂-、及び-O-から選択され、ここで、上記-C_{1~6}アルキル-が各々独立して、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-フェニル及び-NR₃₁R₃₂から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

Ar₁、Ar₄、Ar₅、Ar₆、及びAr₇が各々独立して、O、N、及びSから選択される1~3のヘテロ原子を任意に含む5員~10員の芳香族環であり、上記Ar₁、Ar₄、Ar₅、Ar₆、及びAr₇が各々独立して、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、及び-NR₁₉R₂₀から選択される1~3の置換基で任意に置換され、ここで、上記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、1~3の-ハロで任意に置換され、

Het₁、Het₂、Het₄、Het₅、Het₆、及びHet₇が各々独立して、O、N、及びSから選択される1~3のヘテロ原子を有する3員~10員の複素環であり、ここで、上記Het₁、Het₂、Het₄、Het₅、Het₆、及びHet₇が各々独立して、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、=O、-(C=O)-C_{1~6}アルキル、及び-NR₂₁R₂₂から選択される1~3の置換基で任意に置換され、ここで、上記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、1~3の-ハロで任意に置換され、

Het₈はO、N、及びSから選択される1~3のヘテロ原子を有する二価の3員~10員の複素環であり、

ここで、上記ヘテロ原子の少なくとも1つはX₁又はX₂に結合し、

ここで、R₁が-Hである場合、Het₈の少なくとも1つのヘテロ原子はX₂に結合し、

ここで、上記Het₈は独立して、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-C_{1~6}アルキレン、-C_{1~6}アルキル-C_{3~6}シクロアルキル、-C_{3~6}シクロアルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、=O、-(C=O)-C_{1~6}アルキル、-C_{1~6}アルキル-O-C_{1~6}アルキル、及び-NR₂₁R₂₂から選択される1~3の置換基で任意に置換され、ここで、上記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、1~3の-ハロで任意に置換され、

Z₁、Z₂、Z₃、Z₄、及びZ₅が各々独立して、C及びNから選択される)。

【0156】

特定の実施形態において、本発明は、上記Z₁、Z₂、Z₃、Z₄、及びZ₅は各々Cであり、本明細書において上記で定義される更なる定義及び規定が適用される、請求項1~6のいずれか一項に記載の式Iaの化合物又はそれらの立体異性体、互変異性体、ラセミ体、代謝産物、プロドラッグ若しくはプレドラッグ、塩、水和物、N-オキシド体、若しくは溶媒和物を提供する。

【0157】

特定の実施形態において、本発明は、上記Het₈はO、N、及びSから選択される1~3のヘテロ原子を有する3員~10員の飽和複素環であり、本明細書において上記で定義される更なる定義及び規定が適用される、請求項1~7のいずれか一項に記載の式Iaの化合物又はその立体異性体、互変異性体、ラセミ体、代謝産物、プロドラッグ若しくはプレドラッグ、塩、水和物、N-オキシド体、若しくは溶媒和物を提供する。

10

20

30

40

50

【 0 1 5 8 】

特定の実施形態において、本発明は、
 A_1 及び A_2 は各々独立してC及びNから選択され、
 R_1 は-H及び-ハロから選択され、
 R_5 は-H、-ハロ、及び- $C_{1\sim 6}$ アルキルから選択され、
 R_2 は-H及び- $C_{1\sim 6}$ アルキルから選択され、
 R_3 は-H及び- $C_{1\sim 6}$ アルキルから選択され、
 X_1 は-O- $C_{1\sim 6}$ アルキル-、-NR₃- $C_{1\sim 6}$ アルキル-、-NR₃-、-O-から選択され、
 X_2 は- $C_{1\sim 6}$ アルキル-、-O- $C_{1\sim 6}$ アルキル-、-NR₂- $C_{1\sim 6}$ アルキル-、-NR₂-、-O-から選択され、

10

Het₈は3員～10員の複素環であり、ここで、該Het₈は-H、-OH、-C_{1～6}アルキル、-C_{1～6}アルキレン、-C_{3～6}シクロアルキル、-C_{1～6}アルキル-C_{3～6}シクロアルキル、-(C=O)-C_{1～6}アルキル、及び-(C=O)-C_{3～6}シクロアルキルから選択される1～3の置換基で任意に置換され、

Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Z_4 、及び Z_5 は各々Cである、式Iの化合物又はその立体異性体、互変異性体、ラセミ体、代謝産物、プロドラッグ若しくはプレドラッグ、塩、水和物、N-オキシド体、若しくは溶媒和物を提供する。

【 0 1 5 9 】

より好ましくは、
 A_1 及び A_2 は各々独立してC及びNから選択され、
 R_1 は-H及び-ハロから選択され、
 R_5 は-H、-ハロ、及び- $C_{1\sim 6}$ アルキルから選択され、
 R_2 は-H及び- $C_{1\sim 6}$ アルキルから選択され、
 R_3 は-H及び- $C_{1\sim 6}$ アルキルから選択され、
 X_1 は-O- $C_{1\sim 6}$ アルキル-、-NR₃- $C_{1\sim 6}$ アルキル-、-NR₃-、-O-から選択され、
 X_2 は-O- $C_{1\sim 6}$ アルキル-、-NR₂- $C_{1\sim 6}$ アルキル-、-NR₂-、-O-から選択され、
HET₈は3員～10員の複素環であり、ここで、該HET₈は-H、-OH、-C_{1～6}アルキル、-C_{1～6}アルキレン、-C_{3～6}シクロアルキル、及び-C_{1～6}アルキル-C_{3～6}シクロアルキルから選択される1～3の置換基で任意に置換され、
 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Z_4 、及び Z_5 は各々Cである。

20

【 0 1 6 0 】

更により好ましくは、 A_1 はNであり、 A_2 はCである。

【 0 1 6 1 】

特定の実施形態において、本発明は、
 R_1 は-H及び-ハロから選択され、
 R_5 は Z_1 に結合し、-H及び- $C_{1\sim 6}$ アルキルから選択され、
 R_2 は-H及び- $C_{1\sim 6}$ アルキルから選択され、
 R_3 は-H及び- $C_{1\sim 6}$ アルキルから選択され、
 X_1 は-O- $C_{1\sim 6}$ アルキル-、-NR₃- $C_{1\sim 6}$ アルキル-、-NR₃-、-O-から選択され、
 X_2 は-O- $C_{1\sim 6}$ アルキル-、-NR₂- $C_{1\sim 6}$ アルキル-、-NR₂-、-O-から選択され、
HET₈は3員～10員の含窒素複素環であり、ここで、該HET₈は-H、-OH、-C_{1～6}アルキル、-C_{1～6}アルキレン、-C_{3～6}シクロアルキル、-O- $C_{1\sim 6}$ アルキル、-S- $C_{1\sim 6}$ アルキル、=O、-(C=O)- $C_{1\sim 6}$ アルキル、-C_{1～6}アルキル-O- $C_{1\sim 6}$ アルキル、及び-NR₂₁R₂₂から選択される1～3の置換基で任意に置換され、
 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Z_4 、及び Z_5 は各々Cである、式Iaの化合物又はその立体異性体、互変異性体、ラセミ体、代謝産物、プロドラッグ若しくはプレドラッグ、塩、水和物、N-オキシド体、若しくは溶媒和物を提供する。

40

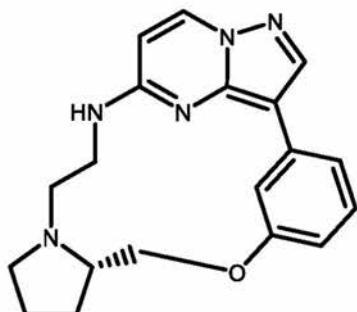
【 0 1 6 2 】

更に別の特定の実施形態では、本発明は、下記を含む群から選択される化合物又はその立体異性体、互変異性体、ラセミ体、代謝産物、プロドラッグ若しくはプレドラッグ、塩

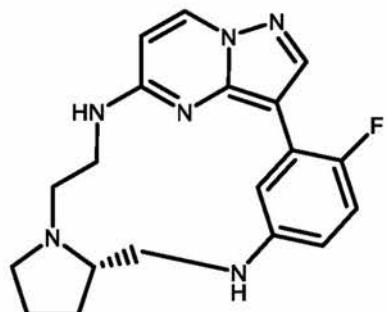
50

、水和物、N-オキシド体、若しくは溶媒和物を提供する。

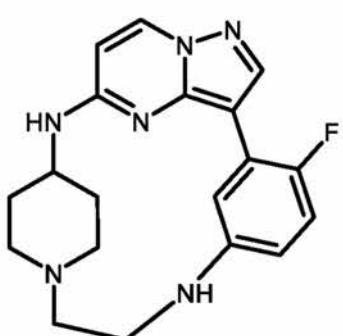
【化 2 6 - 1】



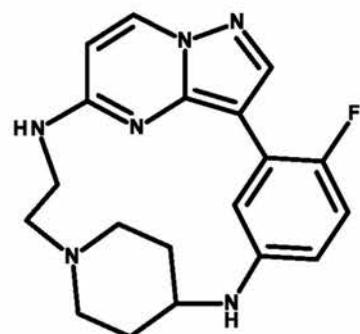
Compound N1, Example N1



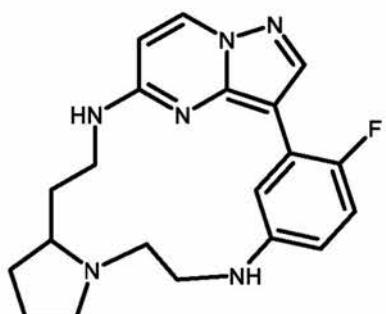
Compound N2, Example N2



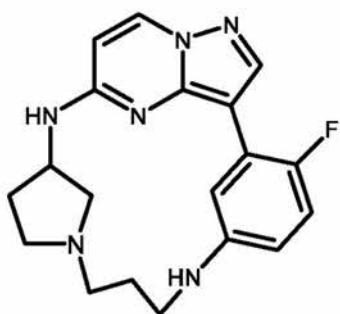
Compound N3, Example N3



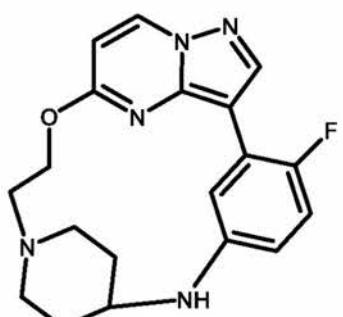
Compound N4, Example N4



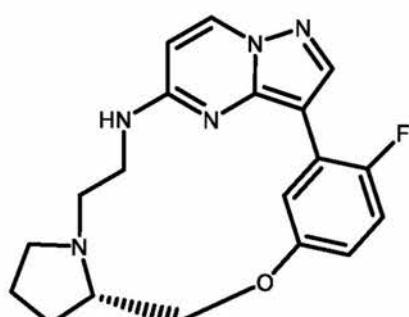
Compound N5, Example N5



Compound N6, Example N6



Compound N7, Example N7



Compound N8, Example N8

10

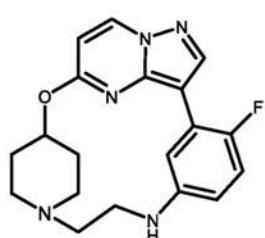
20

30

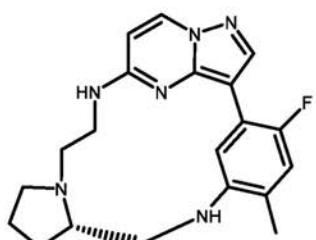
40

50

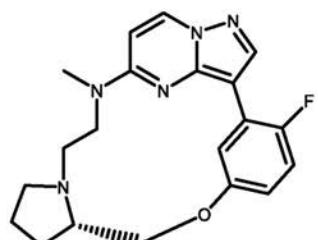
【化 2 6 - 2】



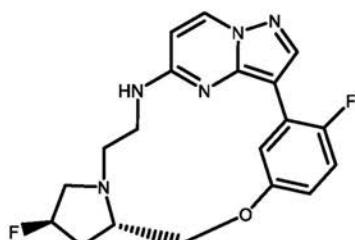
Compound N9, Example N9



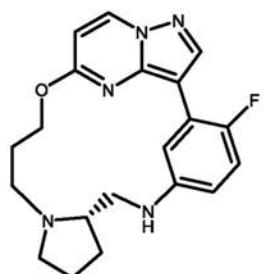
Compound N10, Example N10



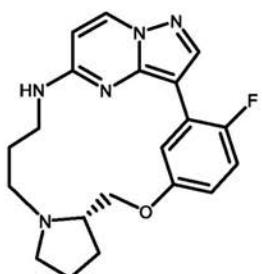
Compound N11, Example N11



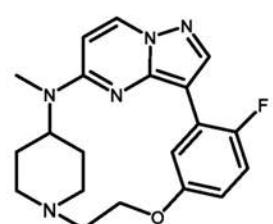
Compound N12, Example N12



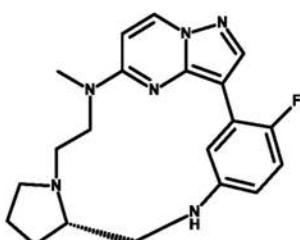
Compound N13, Example N13



Compound N14, Example N14



Compound N15, Example N15



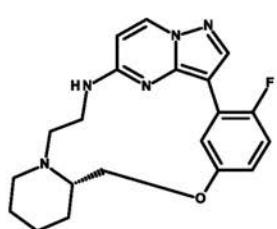
Compound N16, Example N16

10

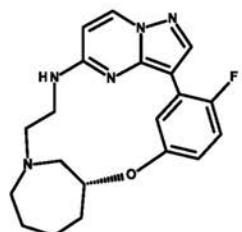
20

30

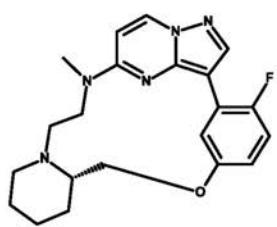
【化 2 6 - 3】



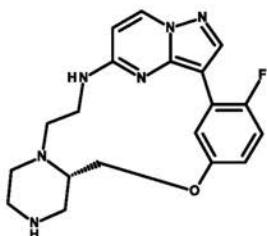
Compound N17, Example N17



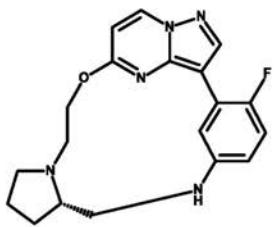
Compound N18, Example N18



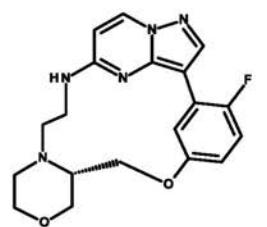
Compound N19, Example N19



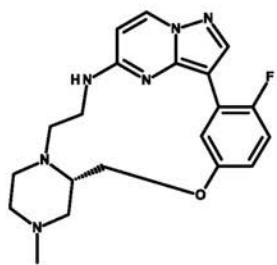
Compound N20, Example N20



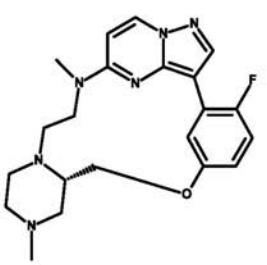
Compound N21, Example N21



Compound N22, Example N22



Compound N23, Example N23



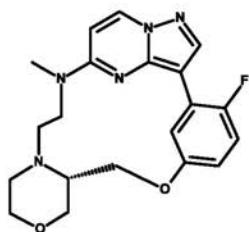
Compound N24, Example N24

10

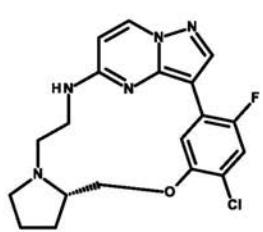
20

30

【化 2 6 - 4】

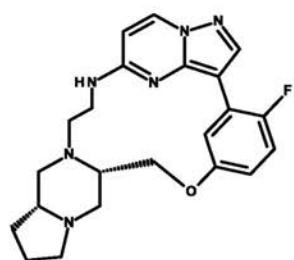


Compound N25, Example N25

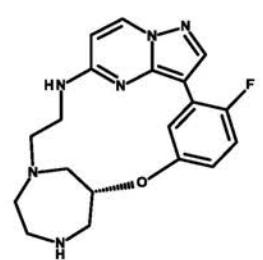


Compound N26, Example N26

10

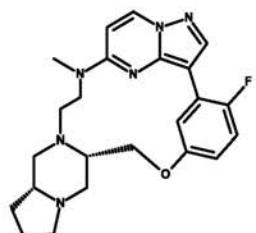


Compound N27, Example N27

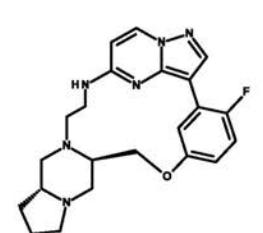


Compound N28, Example N28

20

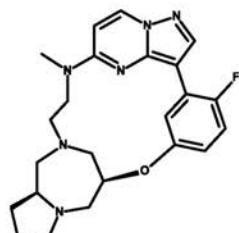


Compound N29, Example N29

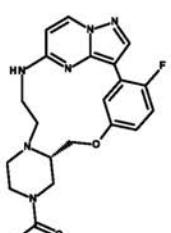


Compound N30, Example N30

30

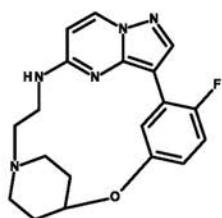


Compound N31, Example N31

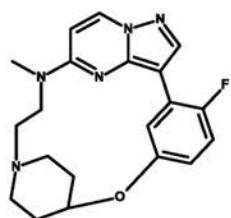


Compound N32, Example N32

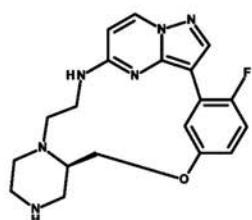
【化 2 6 - 5】



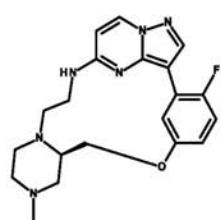
Compound N33, Example N33



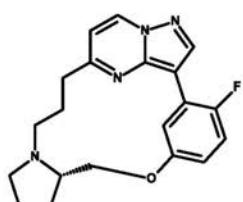
Compound N34, Example N34



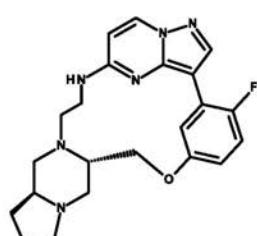
Compound N35, Example N35



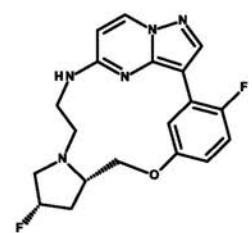
Compound N36, Example N36



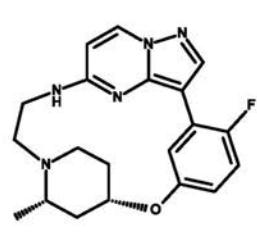
Compound N37, Example N37



Compound N38, Example N38



Compound N39, Example N39



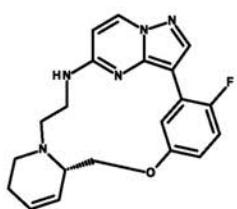
Compound N40, Example N40

10

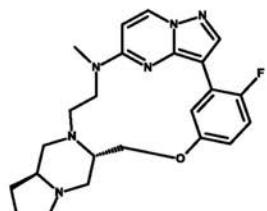
20

30

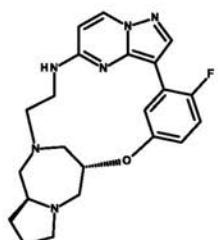
【化 2 6 - 6】



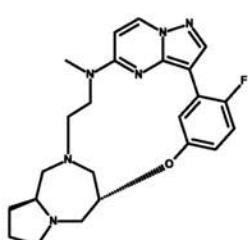
Compound N41, Example N41



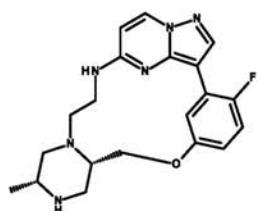
Compound N42, Example N42



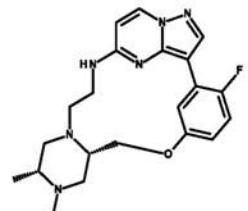
Compound N43, Example N43



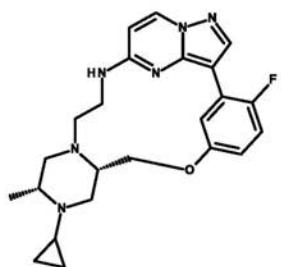
Compound N44, Example N44



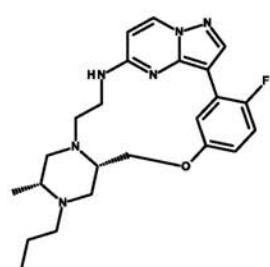
Compound N45, Example N45



Compound N46, Example N46



Compound N47, Example N47



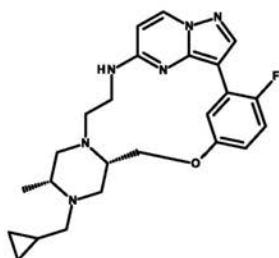
Compound N48, Example N48

10

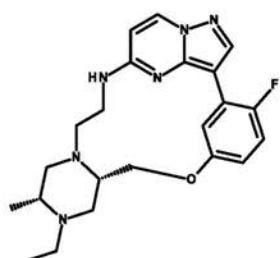
20

30

【化 2 6 - 7】

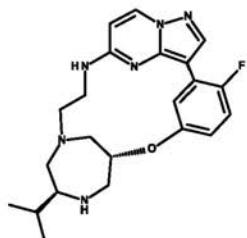


Compound N49, Example N49

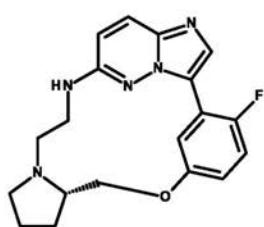


Compound N50, Example N50

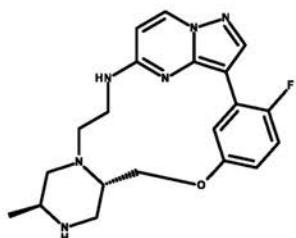
10



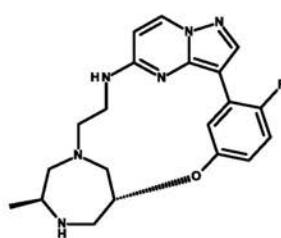
Compound N51, Example N51



Compound N52, Example N52

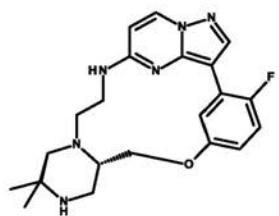


Compound N53, Example N53

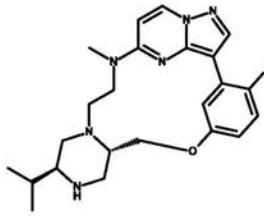


Compound N54, Example N54

20



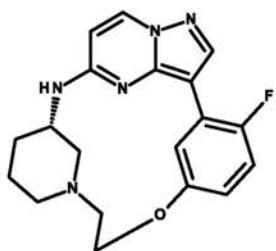
Compound N55, Example N55



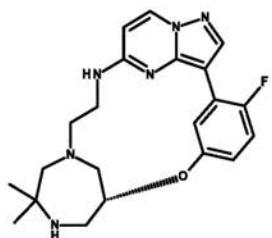
Compound N56, Example N56

30

【化 2 6 - 8】

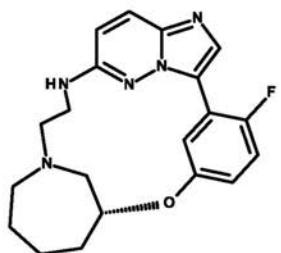


Compound N57, Example N57

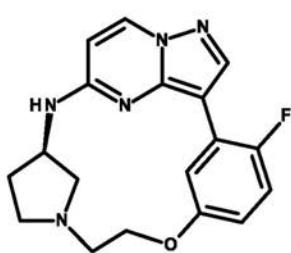


Compound N58, Example N58

10

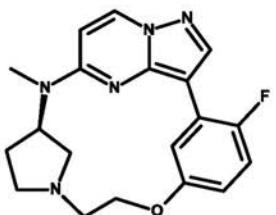


Compound N59, Example N59

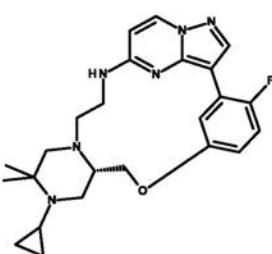


Compound N60, Example N60

20

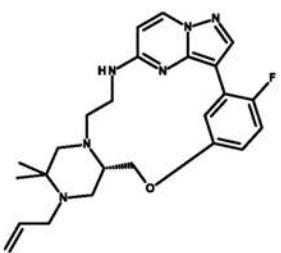


Compound N61, Example N61



Compound N62, Example N62

30

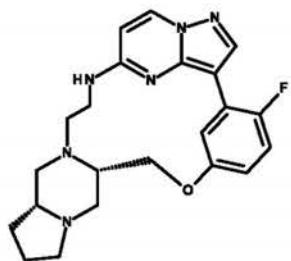


Compound N63, Example N63

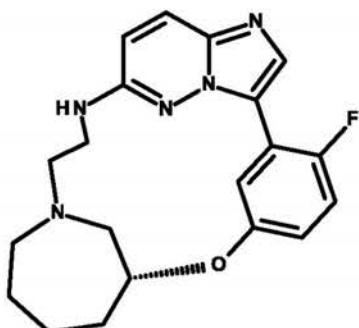
【 0 1 6 3 】

好ましい実施形態では、本発明は、下記を含む群から選択される化合物を提供する。

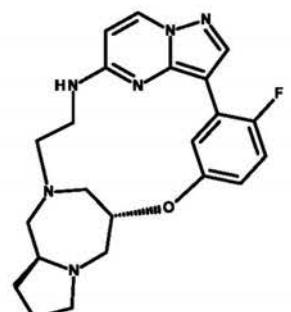
【化27】



Compound N27, Example N27

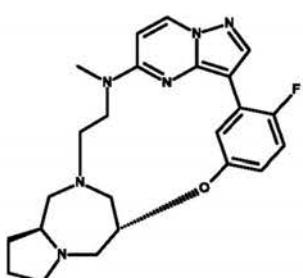


10

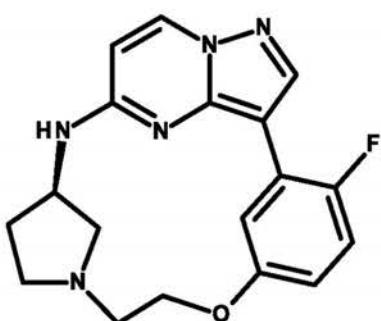


Compound N43, Example N43

Compound N59, Example N59

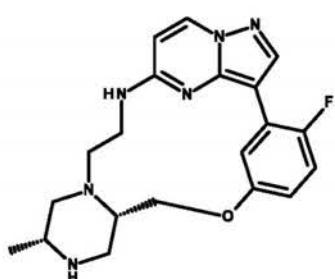


Compound N44, Example N44

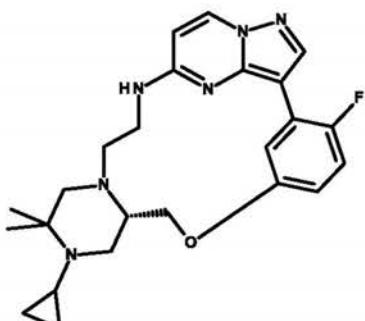


Compound N60, Example N60

20

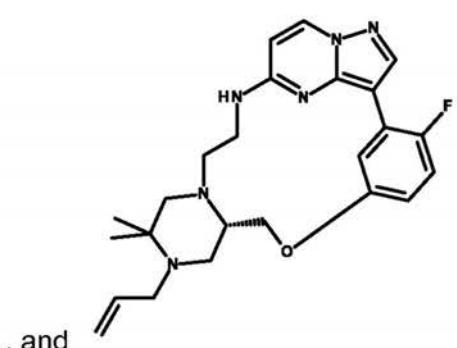


Compound N45, Example N45



Compound N62, Example N62

30



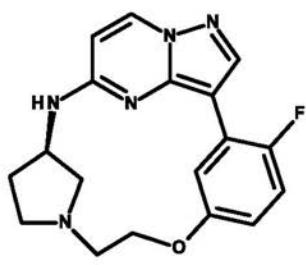
Compound N63, Example N63

40

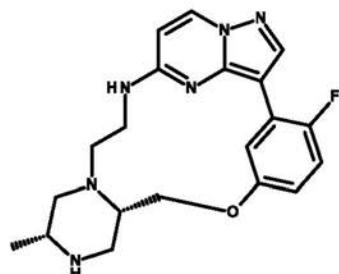
【0164】

50

好ましくは、本発明は、下記である化合物を提供する。
【化28】



Compound N60, Example N60



Compound N45, Example N45.

and

10

【0165】

特に本発明による化合物において、 R_5 は式I又は式Iaにおいて提供される番号付けに従って Z_1 位においてアリール部分又はヘテロアリール部分に結合されている。

【0166】

さらに、本発明は、S鏡像異性体である本発明による化合物を提供する。

20

【0167】

さらに、本発明は、R鏡像異性体である本発明による化合物を提供する。

【0168】

本発明の化合物は、以下の実施例において提供する反応スキームに従って調製することができるが、当業者であれば、これらは単に本発明を例証するものであり、本発明の化合物は、有機化学の当業者によって一般に使用されている幾つかの標準的合成プロセスのいずれかによって調製することができることを認識するであろう。

【0169】

好ましい実施形態において、本発明の化合物は、ヒト又は動物用医薬に、特にキナーゼ阻害剤としての使用に、より詳細にはLRRK2キナーゼの阻害に有用である。

【0170】

本発明は、ヒト又は動物用医薬として、特にパーキンソン病及びアルツハイマー病等に限定されない神経障害の予防及び/又は治療への上文に定義される化合物の使用又は該化合物を含む組成物の使用を更に提供する。

30

【0171】

好ましい実施形態において、本発明は、パーキンソン病及びアルツハイマー病等に限定されない神経障害の予防及び/又は治療における、上文で定義された化合物の使用又は該化合物を含む組成物の使用を提供する。

【0172】

本発明は、パーキンソン病及びアルツハイマー病等に限定されない神経障害の予防及び/又は治療に使用するための上文に定義される化合物又は該化合物を含む組成物を更に提供する。

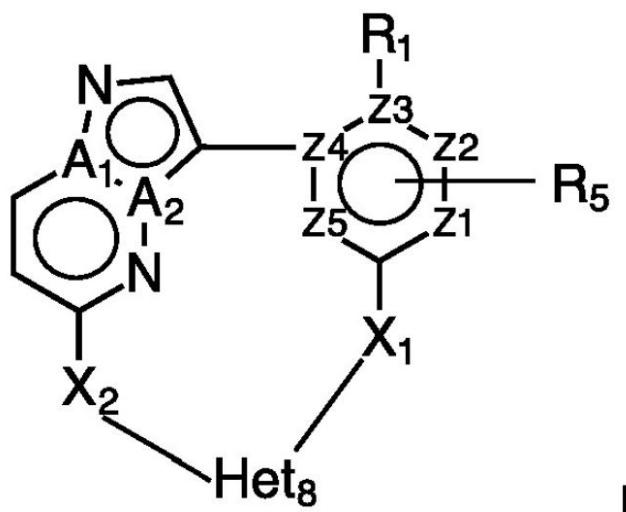
40

【0173】

本発明の更なる実施形態は、以下に番号が付けられた記載形式で本明細書中に詳述される：

1. 式Iの化合物又はその立体異性体、互変異性体、ラセミ体、代謝産物、プロドラッグ若しくはプレドラッグ、塩、水和物、N-オキシド体、若しくは溶媒和物：

【化29】



(式中、

R_1 は-H、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-NR₉R₁₀、-(C=O)-R₄、-(C=S)-R₄、-SO₂-R₄、-CN、-NR₉-SO₂-R₄、-C_{3~6}シクロアルキル、-O-C_{3~6}シクロアルキル、-Ar₁、及び-Het₁から選択され、ここで、上記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、-ハロ、-OR₃₅、-NR₁₁R₁₂、-O-C_{1~6}アルキル、及び-S-C_{1~6}アルキルから選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R_5 はZ₁又はZ₅に結合し、-H、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-NR₆R₇、-(C=O)-R₈、-(C=S)-R₈、-SO₂-R₈、-CN、-NR₆-SO₂-R₈、-C_{3~6}シクロアルキル、-O-C_{3~6}シクロアルキル、-Ar₅、及び-Het₅から選択され、ここで、上記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、-ハロ、-OR₃₆、-NR₂₃R₂₄、-O-C_{1~6}アルキル、及び-S-C_{1~6}アルキルから選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R_2 は-H、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、及び-C_{3~6}シクロアルキルから選択され、ここで、上記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、-ハロ、-OR₂₇、及び-NR₁₃R₁₄から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R_3 は-H、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、及び-C_{3~6}シクロアルキルから選択され、ここで、上記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、-ハロ、-OR₂₈、及び-NR₁₅R₁₆から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R_4 及び R_8 が各々独立して、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-NR₁₇R₁₈、-C_{3~6}シクロアルキル、-O-C_{3~6}シクロアルキル、-Ar₄、及び-Het₄から選択され、

R_6 、 R_7 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{17} 、 R_{18} 、 R_{19} 、 R_{20} 、 R_{21} 、 R_{22} 、 R_{23} 、 R_{24} 、 R_{31} 、 R_{32} 、 R_{33} 、 R_{34} 、 R_{35} 、及び R_{36} が各々独立して、-H、-ハロ、=O、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-C_{3~6}シクロアルキル、-Ar₆、及び-Het₆から選択され、ここで、上記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、-ハロ、-OH、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-C_{3~6}シクロアルキル、-Het₆、-Ar₆、及び-NR₃₇R₃₈から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R_{27} 及び R_{28} が各々独立して、-H、-C_{1~6}アルキル、-C_{3~6}シクロアルキル、及び-Het₂から選択され、

R_{37} 及び R_{38} が各々独立して、-H、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-C_{3~6}シクロアルキル、-Ar₇、及び-Het₇から選択され、

X_1 は-C_{1~6}アルキル-、-O-C_{1~6}アルキル-、-S-C_{1~6}アルキル-、-C_{1~6}アルキル-NR₃-C_{1~6}アルキル-、-NR₃-C_{1~6}アルキル-、-NR₃-、及び-O-から選択され、ここで、上記-C_{1~6}アルキル-が各々独立して、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-フェニル、及び-NR₃₃R₃₄から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

20

30

30

40

50

X_2 は- $C_{1\sim 6}$ アルキル-、-O- $C_{1\sim 6}$ アルキル-、-S- $C_{1\sim 6}$ アルキル-、-C $_1\sim 6$ アルキル-NR $_2$ -C $_{1\sim 6}$ アルキル-、-NR $_2$ -C $_{1\sim 6}$ アルキル-、-NR $_2$ -、及び-O-から選択され、ここで、上記-C $_{1\sim 6}$ アルキル-が各々独立して、-ハロ、-OH、-C $_{1\sim 6}$ アルキル、-O- $C_{1\sim 6}$ アルキル、-S- $C_{1\sim 6}$ アルキル、-フェニル、及び-NR $_{31}R_{32}$ から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

Ar $_1$ 、Ar $_4$ 、Ar $_5$ 、Ar $_6$ 、及びAr $_7$ が各々独立して、O、N、及びSから選択される1~3のヘテロ原子を任意に含む5員~10員の芳香族環であり、上記Ar $_1$ 、Ar $_4$ 、Ar $_5$ 、Ar $_6$ 、及びAr $_7$ が各々独立して、-ハロ、-OH、-C $_{1\sim 6}$ アルキル、-O- $C_{1\sim 6}$ アルキル、-S- $C_{1\sim 6}$ アルキル、及び-NR $_{19}R_{20}$ から選択される1~3の置換基で任意に置換され、ここで、上記-C $_{1\sim 6}$ アルキルが各々独立して、1~3の-ハロで任意に置換され、

Het $_1$ 、Het $_2$ 、Het $_4$ 、Het $_5$ 、Het $_6$ 、及びHet $_7$ が各々独立して、O、N、及びSから選択される1~3のヘテロ原子を有する3員~10員の複素環であり、ここで、上記Het $_1$ 、Het $_2$ 、Het $_4$ 、Het $_5$ 、Het $_6$ 、及びHet $_7$ が各々独立して、-ハロ、-OH、-C $_{1\sim 6}$ アルキル、-O- $C_{1\sim 6}$ アルキル、-S- $C_{1\sim 6}$ アルキル、=O、-(C=O)-C $_{1\sim 6}$ アルキル、及び-NR $_{21}R_{22}$ から選択される1~3の置換基で任意に置換され、ここで、上記-C $_{1\sim 6}$ アルキルが各々独立して、1~3の-ハロで任意に置換され、

Het $_8$ はO、N、及びSから選択される1~3のヘテロ原子を有する3員~10員の複素環であり、ここで、上記Het $_8$ は独立して、-ハロ、-OH、-C $_{1\sim 6}$ アルキル、-C $_{1\sim 6}$ アルキレン、-C $_{1\sim 6}$ アルキル-C $_{3\sim 6}$ シクロアルキル、-C $_{3\sim 6}$ シクロアルキル、-O- $C_{1\sim 6}$ アルキル、-S- $C_{1\sim 6}$ アルキル、=O、-(C=O)-C $_{1\sim 6}$ アルキル、-C $_{1\sim 6}$ アルキル-O-C $_{1\sim 6}$ アルキル、及び-NR $_{21}R_2$ から選択される1~3の置換基で任意に置換され、ここで、上記-C $_{1\sim 6}$ アルキルが各々独立して、1~3の-ハロで任意に置換され、

ここで、R $_1$ が-Hである場合、Het $_8$ の少なくとも1つのヘテロ原子はX $_2$ に結合し、Z $_1$ 、Z $_2$ 、Z $_3$ 、Z $_4$ 、及びZ $_5$ が各々独立して、C及びNから選択され、A $_1$ 及びA $_2$ が各々独立して、C及びNから選択される)。

2. R $_1$ は-H、-ハロ、-OH、-C $_{1\sim 6}$ アルキル、-O- $C_{1\sim 6}$ アルキル、-S- $C_{1\sim 6}$ アルキル、-NR $_9$ R $_{10}$ 、-(C=O)-R $_4$ 、-(C=S)-R $_4$ 、-SO $_2$ -R $_4$ 、-CN、-NR $_9$ -SO $_2$ -R $_4$ 、-C $_{3\sim 6}$ シクロアルキル、-O-C $_{3\sim 6}$ シクロアルキル、-Ar $_1$ 、及び-Het $_1$ から選択され、ここで、上記-C $_{1\sim 6}$ アルキルが各々独立して、-ハロ、-OR $_{35}$ 、-NR $_{11}R_{12}$ 、-O-C $_{1\sim 6}$ アルキル、及び-S- $C_{1\sim 6}$ アルキルから選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R $_5$ はZ $_1$ 又はZ $_5$ に結合し、-H、-ハロ、-OH、-C $_{1\sim 6}$ アルキル、-OH、-C $_{1\sim 6}$ アルキル、-O-C $_{1\sim 6}$ アルキル、-S- $C_{1\sim 6}$ アルキル、-NR $_6$ R $_7$ 、-(C=O)-R $_8$ 、-(C=S)-R $_8$ 、-SO $_2$ -R $_8$ 、-CN、-NR $_6$ -SO $_2$ -R $_8$ 、-C $_{3\sim 6}$ シクロアルキル、-O-C $_{3\sim 6}$ シクロアルキル、-Ar $_5$ 、及び-Het $_5$ から選択され、ここで、上記-C $_{1\sim 6}$ アルキルが各々独立して、-ハロ、-OR $_{36}$ 、-NR $_{23}R_{24}$ 、-O-C $_{1\sim 6}$ アルキル、及び-S- $C_{1\sim 6}$ アルキルから選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R $_2$ は-H、-ハロ、-OH、-C $_{1\sim 6}$ アルキル、及び-C $_{3\sim 6}$ シクロアルキルから選択され、ここで、上記-C $_{1\sim 6}$ アルキルが各々独立して、-ハロ、-OR $_{27}$ 、及び-NR $_{13}R_{14}$ から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R $_3$ は-H、-ハロ、-OH、-C $_{1\sim 6}$ アルキル、及び-C $_{3\sim 6}$ シクロアルキルから選択され、ここで、上記-C $_{1\sim 6}$ アルキルが各々独立して、-ハロ、-OR $_{28}$ 、及び-NR $_{15}R_{16}$ から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R $_4$ 及びR $_8$ が各々独立して、-ハロ、-OH、-C $_{1\sim 6}$ アルキル、-O-C $_{1\sim 6}$ アルキル、-S- $C_{1\sim 6}$ アルキル、-NR $_{17}R_{18}$ 、-C $_{3\sim 6}$ シクロアルキル、-O-C $_{3\sim 6}$ シクロアルキル、-Ar $_4$ 、及び-Het $_4$ から選択され、

R $_6$ 、R $_7$ 、R $_9$ 、R $_{10}$ 、R $_{11}$ 、R $_{12}$ 、R $_{13}$ 、R $_{14}$ 、R $_{15}$ 、R $_{16}$ 、R $_{17}$ 、R $_{18}$ 、R $_{19}$ 、R $_{20}$ 、R $_{21}$ 、R $_{22}$ 、R $_{23}$ 、R $_{24}$ 、R $_{31}$ 、R $_{32}$ 、R $_{33}$ 、R $_{34}$ 、R $_{35}$ 、及びR $_{36}$ が各々独立して、-H、-ハロ、=O、-OH、-C $_{1\sim 6}$ アルキル、-O-C $_{1\sim 6}$ アルキル、-S- $C_{1\sim 6}$ アルキル、-C $_{3\sim 6}$ シクロアルキル、-Ar $_6$ 、及び-Het $_6$ から選択され、ここで、上記-C $_{1\sim 6}$ アルキルが各々独立して、-ハロ、-OH、-O-C $_{1\sim 6}$ アルキル、-S- $C_{1\sim 6}$ アルキル、-C $_{3\sim 6}$ シクロアルキル、-Het $_6$ 、-Ar $_6$ 、及び-NR $_{37}R_{38}$ から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

10

20

30

40

50

R_{27} 及び R_{28} が各々独立して、-H、-C_{1~6}アルキル、-C_{3~6}シクロアルキル、及び-Het₂から選択され、

R_{37} 及び R_{38} が各々独立して、-H、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-C_{3~6}シクロアルキル、-Ar₇、及び-Het₇から選択され、

X_1 は-C_{1~6}アルキル-、-O-C_{1~6}アルキル-、-S-C_{1~6}アルキル-、-C_{1~6}アルキル-NR₃-C_{1~6}アルキル-、-NR₃-C_{1~6}アルキル-、-NR₃-、及び-O-から選択され、

X_2 は-C_{1~6}アルキル-、-O-C_{1~6}アルキル-、-S-C_{1~6}アルキル-、-C_{1~6}アルキル-NR₂-C_{1~6}アルキル-、-NR₂-C_{1~6}アルキル-、-NR₂-、及び-O-から選択され、

Ar₁、Ar₄、Ar₅、Ar₆、及びAr₇ が各々独立して、O、N、及びSから選択される1~3のヘテロ原子を任意に含む5員~10員の芳香族環であり、上記Ar₁、Ar₄、Ar₅、Ar₆、及びAr₇ が各々独立して、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、及び-NR₁₉R₂₀から選択される1~3の置換基で任意に置換され、ここで、上記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、1~3の-ハロで任意に置換され、

Het₁、Het₂、Het₄、Het₅、Het₆、及びHet₇ が各々独立して、O、N、及びSから選択される1~3のヘテロ原子を有する3員~10員の複素環であり、ここで、上記Het₁、Het₂、Het₄、Het₅、Het₆、及びHet₇ が各々独立して、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、=O、-(C=O)-C_{1~6}アルキル、及び-NR₂₁R₂₂から選択される1~3の置換基で任意に置換され、ここで、上記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、1~3の-ハロで任意に置換され、

Het₈ はO、N、及びSから選択させる1~3のヘテロ原子を有する3員~10員の複素環であり、

ここで、上記Het₈ は独立して、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-C_{1~6}アルキレン、-C_{1~6}アルキル-C_{3~6}シクロアルキル、-C_{3~6}シクロアルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、=O、-(C=O)-C_{1~6}アルキル、-C_{1~6}アルキル-O-C_{1~6}アルキル、及び-NR₂₁R₂₂から選択される1~3の置換基で任意に置換され、ここで、上記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、1~3の-ハロで任意に置換され、

ここで、R₁ が-Hである場合、Het₈ の少なくとも1つのヘテロ原子はX₂ に結合し、

Z₁、Z₂、Z₃、Z₄、及びZ₅ が各々独立して、C及びNから選択され、

A₁ 及び A₂ が各々独立して、C及びNから選択される、項1に記載の化合物。

3. R₁ は-H、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-NR₉R₁₀、-(C=O)-R₄、-(C=S)-R₄、-SO₂-R₄、-CN、-NR₉-SO₂-R₄、-C_{3~6}シクロアルキル、-O-C_{3~6}シクロアルキル、-Ar₁、及び-Het₁ から選択され、ここで、上記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、-ハロ、-OR₃₅、-NR₁₁R₁₂、-O-C_{1~6}アルキル、及び-S-C_{1~6}アルキルから選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R₅ はZ₁ 又はZ₅ に結合し、-H、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-NR₆R₇、-(C=O)-R₈、-(C=S)-R₈、-SO₂-R₈、-CN、-NR₆-SO₂-R₈、-C_{3~6}シクロアルキル、-O-C_{3~6}シクロアルキル、-Ar₅、及び-Het₅ から選択され、ここで、上記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、-ハロ、-OR₃₆、-NR₂₃R₂₄、-O-C_{1~6}アルキル、及び-S-C_{1~6}アルキルから選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R₂ は-H、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、及び-C_{3~6}シクロアルキルから選択され、ここで、上記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、-ハロ、-OR₂₇、及び-NR₁₃R₁₄ から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R₃ は-H、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、及び-C_{3~6}シクロアルキルから選択され、ここで、上記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、-ハロ、-OR₂₈、及び-NR₁₅R₁₆ から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R₄ 及び R₈ が各々独立して、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-NR₁₇R₁₈、-O-C_{3~6}シクロアルキル、-C_{3~6}シクロアルキル、-Ar₄、及び-Het₄ から選択され、

R₆、R₇、R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅、R₁₆、R₁₇、R₁₈、R₁₉、R₂₀、R₂₁、R₂₂、R₂₃、R₂₄、R₃₁、R₃₂、R₃₃、R₃₄、R₃₅、及びR₃₆ が各々独立して、-H、-ハロ、=O、-OH、-C_{1~6}

10

20

30

40

50

R_6 アルキル、 $-\text{O}-\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル、 $-\text{S}-\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル、 $-\text{C}_{3\sim 6}$ シクロアルキル、 $-\text{Ar}_6$ 、及び $-\text{Het}_6$ から選択され、ここで、上記 $-\text{C}_{1\sim 6}$ アルキルが各々独立して、-ハロ、-OH、 $-\text{O}-\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル、 $-\text{S}-\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル、 $-\text{C}_{3\sim 6}$ シクロアルキル、 $-\text{Het}_6$ 、 $-\text{Ar}_6$ 、及び $-\text{NR}_{37}\text{R}_{38}$ から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R_{27} 及び R_{28} が各々独立して、-H、 $-\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル、 $-\text{C}_{3\sim 6}$ シクロアルキル、及び $-\text{Het}_2$ から選択され、

R_{37} 及び R_{38} が各々独立して、-H、-ハロ、-OH、 $-\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル、 $-\text{O}-\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル、 $-\text{S}-\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル、 $-\text{C}_{3\sim 6}$ シクロアルキル、 $-\text{Ar}_7$ 、及び $-\text{Het}_7$ から選択され、

X_1 は $-\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル-、 $-\text{O}-\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル-、 $-\text{S}-\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル-、 $-\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル- $-\text{NR}_3-\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル-、 $-\text{NR}_3-\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル-、 $-\text{NR}_3-$ 、及び-O-から選択され、ここで、上記 $-\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル-が各々独立して、-ハロ、-OH、 $-\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル、 $-\text{O}-\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル、 $-\text{S}-\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル、-フェニル、及び $-\text{NR}_{33}\text{R}_{34}$ から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

X_2 は $-\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル-、 $-\text{O}-\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル-、 $-\text{S}-\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル-、 $-\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル- $-\text{NR}_2-\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル-、 $-\text{NR}_2-\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル-、 $-\text{NR}_2-$ 、及び-O-から選択され、ここで、上記 $-\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル-が各々独立して、-ハロ、-OH、 $-\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル、 $-\text{O}-\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル、 $-\text{S}-\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル、-フェニル、及び $-\text{NR}_{31}\text{R}_{32}$ から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

Ar_1 、 Ar_4 、 Ar_5 、 Ar_6 、及び Ar_7 が各々独立して、O、N、及びSから選択される1~3のヘテロ原子を任意に含む5員~10員の芳香族環であり、上記 Ar_1 、 Ar_4 、 Ar_5 、 Ar_6 、及び Ar_7 が各々独立して、-ハロ、-OH、 $-\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル、 $-\text{O}-\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル、 $-\text{S}-\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル、及び-N $\text{R}_{19}\text{R}_{20}$ から選択される1~3の置換基で任意に置換され、ここで、上記 $-\text{C}_{1\sim 6}$ アルキルが各々独立して、1~3の-ハロで任意に置換され、

Het_1 、 Het_2 、 Het_4 、 Het_5 、 Het_6 、及び Het_7 が各々独立して、O、N、及びSから選択される1~3のヘテロ原子を有する3員~10員の複素環であり、ここで、上記 Het_1 、 Het_2 、 Het_4 、 Het_5 、 Het_6 、及び Het_7 が各々独立して、-ハロ、-OH、 $-\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル、 $-\text{O}-\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル、 $-\text{S}-\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル、=O、 $-(\text{C}=\text{O})-\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル、及び $-\text{NR}_{21}\text{R}_{22}$ から選択される1~3の置換基で任意に置換され、ここで、上記 $-\text{C}_{1\sim 6}$ アルキルが各々独立して、1~3の-ハロで任意に置換され、

Het_8 はO、N、及びSから選択される1~3のヘテロ原子を有する二価の3員~10員の複素環であり、

ここで、上記ヘテロ原子の少なくとも1つは X_1 又は X_2 に結合し、

ここで、 R_1 が-Hである場合、 Het_8 の少なくとも1つのヘテロ原子は X_2 に結合し、

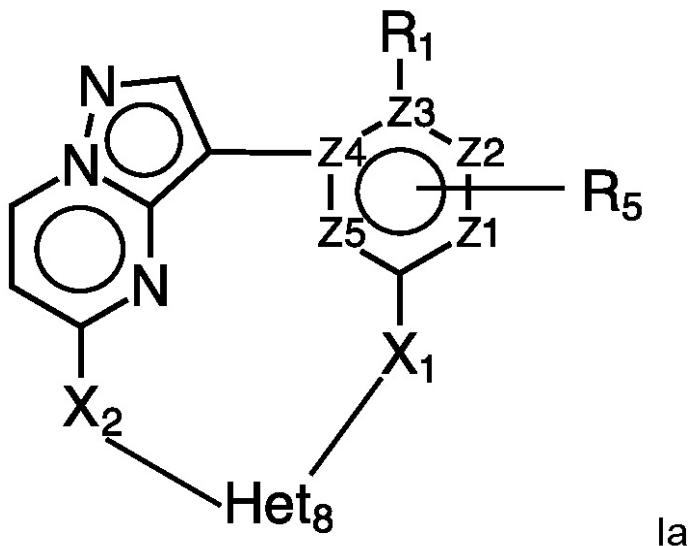
ここで、上記 Het_8 は独立して、-ハロ、-OH、 $-\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル、 $-\text{C}_{1\sim 6}$ アルキレン、 $-\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル- $\text{C}_{3\sim 6}$ シクロアルキル、 $-\text{C}_{3\sim 6}$ シクロアルキル、 $-\text{O}-\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル、 $-\text{S}-\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル、=O、 $-(\text{C}=\text{O})-\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル、 $-\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル- $-\text{O}-\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル、及び $-\text{NR}_{21}\text{R}_{22}$ から選択される1~3の置換基で任意に置換され、ここで、上記 $-\text{C}_{1\sim 6}$ アルキルが各々独立して、1~3の-ハロで任意に置換され、

Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Z_4 、及び Z_5 が各々独立して、C及びNから選択され、

A_1 及び A_2 が各々独立して、C及びNから選択される、項1に記載の化合物。

4. 式Iaの化合物又はその立体異性体、互変異性体、ラセミ体、代謝産物、プロドラッグ若しくはプレドラッグ、塩、水和物、N-オキシド体、若しくは溶媒和物：

【化 3 0】



(式中、

R_1 は-H、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-NR₉R₁₀、-(C=O)-R₄、-(C=S)-R₄、-SO₂-R₄、-CN、-NR₉-SO₂-R₄、-C_{3~6}シクロアルキル、-O-C_{3~6}シクロアルキル、-Ar₁、及び-Het₁から選択され、ここで、上記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、-ハロ、-OR₃₅、-NR₁₁R₁₂、-O-C_{1~6}アルキル、及び-S-C_{1~6}アルキルから選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R_5 はZ₁又はZ₅に結合し、-H、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-NR₆R₇、-(C=O)-R₈、-(C=S)-R₈、-SO₂-R₈、-CN、-NR₆-SO₂-R₈、-C_{3~6}シクロアルキル、-O-C_{3~6}シクロアルキル、-Ar₅、及び-Het₅から選択され、ここで、上記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、-ハロ、-OR₃₆、-NR₂₃R₂₄、-O-C_{1~6}アルキル、及び-S-C_{1~6}アルキルから選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R_2 は-H、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、及び-C_{3~6}シクロアルキルから選択され、ここで、上記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、-ハロ、-OR₂₇、及び-NR₁₃R₁₄から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R_3 は-H、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、及び-C_{3~6}シクロアルキルから選択され、ここで、上記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、-ハロ、-OR₂₈、及び-NR₁₅R₁₆から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R_4 及び R_8 が各々独立して、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-NR₁₇R₁₈、-C_{3~6}シクロアルキル、-O-C_{3~6}シクロアルキル、-Ar₄及び-Het₄から選択され、

R_6 、 R_7 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{17} 、 R_{18} 、 R_{19} 、 R_{20} 、 R_{21} 、 R_{22} 、 R_{23} 、 R_{24} 、 R_{31} 、 R_{32} 、 R_{33} 、 R_{34} 、 R_{35} 、及び R_{36} が各々独立して、-H、-ハロ、=O、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-C_{3~6}シクロアルキル、-Ar₆、及び-Het₆から選択され、ここで、上記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、-ハロ、-OH、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-C_{3~6}シクロアルキル、-Het₆、-Ar₆、及び-NR₃₇R₃₈から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R_{27} 及び R_{28} が各々独立して、-H、-C_{1~6}アルキル、-C_{3~6}シクロアルキル、及び-Het₂から選択され、

R_{37} 及び R_{38} が各々独立して、-H、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-C_{3~6}シクロアルキル、-Ar₇、及び-Het₇から選択され、

X_1 は-C_{1~6}アルキル-、-O-C_{1~6}アルキル-、-S-C_{1~6}アルキル-、-C_{1~6}アルキル-NR₃-C_{1~6}アルキル-、-NR₃-C_{1~6}アルキル-、-NR₃-、及び-O-から選択され、ここで、上記-C_{1~6}アルキル-が各々独立して、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、

20

30

30

40

50

アルキル、-フェニル、及び-NR₃₃R₃₄から選択される1~3の置換基で任意に置換され、X₂は-C_{1~6}アルキル-、-O-C_{1~6}アルキル-、-S-C_{1~6}アルキル-、-C_{1~6}アルキル-NR₃-C_{1~6}アルキル-、-NR₂-C_{1~6}アルキル-、-NR₂-、及び-O-から選択され、上記-C_{1~6}アルキル-が各々独立して、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-フェニル、及び-NR₃₁R₃₂から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

Ar₁、Ar₄、Ar₅、Ar₆、及びAr₇が各々独立して、O、N、及びSから選択される1~3のヘテロ原子を任意に含む5員~10員の芳香族環であり、上記Ar₁、Ar₄、Ar₅、Ar₆、及びAr₇が各々独立して、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、及び-NR₁₉R₂₀から選択される1~3の置換基で任意に置換され、上記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、1~3の-ハロで任意に置換され、

Het₁、Het₂、Het₄、Het₅、Het₆、及びHet₇が各々独立して、O、N、及びSから選択される1~3のヘテロ原子を有する3員~10員の複素環であり、ここで、上記Het₁、Het₂、Het₄、Het₅、Het₆、及びHet₇が各々独立して、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、=O、-(C=O)-C_{1~6}アルキル、及び-NR₂₁R₂₂から選択される1~3の置換基で任意に置換され、ここで、上記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、1~3の-ハロで任意に置換され、

Het₈はO、N、及びSから選択される1~3のヘテロ原子を有する3員~10員の複素環であり、ここで、上記Het₈は独立して、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-C_{1~6}アルキレン、-C_{1~6}アルキル-C_{3~6}シクロアルキル、-C_{3~6}シクロアルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、=O、-(C=O)-C_{1~6}アルキル、-C_{1~6}アルキル-O-C_{1~6}アルキル、及び-NR₂₁R₂₂から選択される1~3の置換基で任意に置換され、ここで、上記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、1~3の-ハロで任意に置換され、

ここで、R₁が-Hである場合、Het₈の少なくとも1つのヘテロ原子はX₂に結合し、Z₁、Z₂、Z₃、Z₄、及びZ₅が各々独立して、C及びNから選択される)。

5. R₁は-H、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-NR₉R₁₀、-(C=O)-R₄、-(C=S)-R₄、-SO₂-R₄、-CN、-NR₉-SO₂-R₄、-C_{3~6}シクロアルキル、-O-C_{3~6}シクロアルキル、-Ar₁、及び-Het₁から選択され、ここで、上記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、-ハロ、-OR₃₅、-NR₁₁R₁₂、-O-C_{1~6}アルキル、及び-S-C_{1~6}アルキルから選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R₅はZ₁又はZ₅に結合し、-H、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-NR₆R₇、-(C=O)-R₈、-(C=S)-R₈、-SO₂-R₈、-CN、-NR₆-SO₂-R₈、-C_{3~6}シクロアルキル、-O-C_{3~6}シクロアルキル、-Ar₅、及び-Het₅から選択され、上記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、-ハロ、-OR₃₆、-NR₂₃R₂₄、-O-C_{1~6}アルキル、及び-S-C_{1~6}アルキルから選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R₂は-H、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、及び-C_{3~6}シクロアルキルから選択され、上記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、-ハロ、-OR₂₇、及び-NR₁₃R₁₄から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R₃は-H、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-C_{3~6}シクロアルキルから選択され、上記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、-ハロ、-OR₂₈、及び-NR₁₅R₁₆から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R₄及びR₈が各々独立して、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-NR₁₇R₁₈、-C_{3~6}シクロアルキル、-O-C_{3~6}シクロアルキル、-Ar₄、及び-Het₄から選択され、

R₆、R₇、R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅、R₁₆、R₁₇、R₁₈、R₁₉、R₂₀、R₂₁、R₂₂、R₂₃、R₂₄、R₃₁、R₃₂、R₃₃、R₃₄、R₃₅、及びR₃₆が各々独立して、-H、-ハロ、=O、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-C_{3~6}シクロアルキル、-Ar₆、及び-Het₆から選択され、ここで、上記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、-ハロ、-OH、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-C_{3~6}シクロアルキル、-Het₆、-Ar₆、及び-NR₃₇R₃₈から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

10

20

30

40

50

R_{27} 及び R_{28} が各々独立して、-H、-C_{1~6}アルキル、-C_{3~6}シクロアルキル、及び-Het₂から選択され、

R_{37} 及び R_{38} が各々独立して、-H、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-C_{3~6}シクロアルキル、-Ar₇、及び-Het₇から選択され、

X_1 は-C_{1~6}アルキル-、-O-C_{1~6}アルキル-、-S-C_{1~6}アルキル-、-C_{1~6}アルキル-NR₃-C_{1~6}アルキル-、-NR₃-C_{1~6}アルキル-、-NR₃-、及び-O-から選択され、

X_2 は-C_{1~6}アルキル-、-O-C_{1~6}アルキル-、-S-C_{1~6}アルキル-、-C_{1~6}アルキル-NR₂-C_{1~6}アルキル-、-NR₂-C_{1~6}アルキル-、-NR₂-、及び-O-から選択され、

Ar₁、Ar₄、Ar₅、Ar₆、及びAr₇ が各々独立して、O、N、及びSから選択される1~3のヘテロ原子を任意に含む5員~10員の芳香族環であり、上記Ar₁、Ar₄、Ar₅、Ar₆、及びAr₇ が各々独立して、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、及び-NR₁₉R₂₀から選択される1~3の置換基で任意に置換され、ここで、上記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、1~3の-ハロで任意に置換され、

Het₁、Het₂、Het₄、Het₅、Het₆、及びHet₇ が各々独立して、O、N、及びSから選択される1~3のヘテロ原子を有する3員~10員の複素環であり、ここで、上記Het₁、Het₂、Het₄、Het₅、Het₆、及びHet₇ が各々独立して、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、=O、-(C=O)-C_{1~6}アルキル、及び-NR₂₁R₂₂から選択される1~3の置換基で任意に置換され、ここで、上記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、1~3の-ハロで任意に置換され、

Het₈ はO、N、及びSから選択される1~3のヘテロ原子を有する3員~10員の複素環であり、ここで、上記Het₈ は独立して、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-C_{1~6}アルキレン、-C_{1~6}アルキル-C_{3~6}シクロアルキル、-C_{3~6}シクロアルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、=O、-(C=O)-C_{1~6}アルキル、-C_{1~6}アルキル-O-C_{1~6}アルキル、及び-NR₂₁R₂₂から選択される1~3の置換基で任意に置換され、ここで、上記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、1~3の-ハロで任意に置換され、

ここで、R₁ が-Hである場合、Het₈ のヘテロ原子の少なくとも1つはX₂ に結合し、

Z₁、Z₂、Z₃、Z₄、及びZ₅ が各々独立して、C及びNから選択される、記述4に記載の化合物。

6. R₁ は-H、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-NR₉R₁₀、-(C=O)-R₄、-(C=S)-R₄、-SO₂-R₄、-CN、-NR₉-SO₂-R₄、-C_{3~6}シクロアルキル、-O-C_{3~6}シクロアルキル、-Ar₁、及び-Het₁から選択され、ここで、上記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、-ハロ、-OR₃₅、-NR₁₁R₁₂、-O-C_{1~6}アルキル、及び-S-C_{1~6}アルキルから選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R₅ はZ₁又はZ₅に結合し、-H、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-NR₆R₇、-(C=O)-R₈、-(C=S)-R₈、-SO₂-R₈、-CN、-NR₆-SO₂-R₈、-C_{3~6}シクロアルキル、-O-C_{3~6}シクロアルキル、-Ar₅、及び-Het₅から選択され、ここで、上記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、-ハロ、-OR₃₆、-NR₂₃R₂₄、-O-C_{1~6}アルキル、及び-S-C_{1~6}アルキルから選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R₂ は-H、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、及び-C_{3~6}シクロアルキルから選択され、上記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、-ハロ、-OR₂₇、及び-NR₁₃R₁₄から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R₃ は-H、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、及び-C_{3~6}シクロアルキルから選択され、ここで、上記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、-ハロ、-OR₂₈、及び-NR₁₅R₁₆から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R₆、R₇、R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅、R₁₆、R₁₉、R₂₀、R₂₁、R₂₂、R₃₁、R₃₂、R₃₃、及びR₃₄ が各々独立して、-H、-ハロ、=O、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-C_{3~6}シクロアルキル、-Ar₆、及び-Het₆から選択され、ここで、上記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、-ハロ、-OH、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-C_{3~6}シクロアルキル、-Het₆、-Ar₆、及び-NR₃₇R₃₈から選択される1~3の置換基で任意に

10

20

30

40

50

置換され、

R_{27} 及び R_{28} が各々独立して、-H、-C_{1~6}アルキル、-C_{3~6}シクロアルキル、及び-Het₂から選択され、

R_{37} 及び R_{38} が各々独立して、-H、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-C_{3~6}シクロアルキル、-Ar₇、及び-Het₇から選択され、

X_1 は-C_{1~6}アルキル-、-O-C_{1~6}アルキル-、-S-C_{1~6}アルキル-、-C_{1~6}アルキル-NR₃-C_{1~6}アルキル-、-NR₃-C_{1~6}アルキル-、-NR₃-、及び-O-から選択され、ここで、上記-C_{1~6}アルキル-が各々独立して、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-フェニル、及び-NR₃₃R₃₄から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

X_2 は-C_{1~6}アルキル-、-O-C_{1~6}アルキル-、-S-C_{1~6}アルキル-、-C_{1~6}アルキル-NR₃-C_{1~6}アルキル-、-NR₂-C_{1~6}アルキル-、-NR₂-、及び-O-から選択され、ここで、上記-C_{1~6}アルキル-が各々独立して、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-フェニル、及び-NR₃₁R₃₂から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

Ar₁、Ar₄、Ar₅、Ar₆、及びAr₇が各々独立して、O、N、及びSから選択される1~3のヘテロ原子を任意に含む5員~10員の芳香族環であり、上記Ar₁、Ar₄、Ar₅、Ar₆、及びAr₇が各々独立して、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、及び-NR₁₉R₂₀から選択される1~3の置換基で任意に置換され、ここで、上記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、1~3の-ハロで任意に置換され、

Het₁、Het₂、Het₄、Het₅、Het₆、及びHet₇が各々独立して、O、N、及びSから選択される1~3のヘテロ原子を有する3員~10員の複素環であり、ここで、上記Het₁、Het₂、Het₄、Het₅、Het₆、及びHet₇が各々独立して、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、=O、-(C=O)-C_{1~6}アルキル、及び-NR₂₁R₂₂から選択される1~3の置換基で任意に置換され、ここで、上記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、1~3の-ハロで任意に置換され、

Het₈ はO、N、及びSから選択される1~3のヘテロ原子を有する3員~10員の複素環であり、ここで、上記ヘテロ原子の少なくとも1つはX₁又はX₂に結合し、

ここで、R₁が-Hである場合、Het₈の少なくとも1つのヘテロ原子はX₂に結合し、

ここで、上記Het₈は独立して、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-C_{1~6}アルキレン、-C_{1~6}アルキル-C_{3~6}シクロアルキル、-C_{3~6}シクロアルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、=O、-(C=O)-C_{1~6}アルキル、-C_{1~6}アルキル-O-C_{1~6}アルキル、及び-NR₂₁R₂₂から選択される1~3の置換基で任意に置換され、ここで、上記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、1~3の-ハロで任意に置換され、

Z₁、Z₂、Z₃、Z₄、及びZ₅が各々独立して、C及びNから選択される、記述4に記載の化合物。

7. 上記Z₁、Z₂、Z₃、Z₄、及びZ₅は各々Cであり、記述1~6に記載の更なる定義及び規定が適用される、記述1~6のいずれか一項に記載の式Ia若しくは式Iの化合物又はそれらの立体異性体、互変異性体、ラセミ体、代謝産物、プロドラッグ若しくはプレドラッグ、塩、水和物、N-オキシド体、若しくは溶媒和物。

8. A₁ 及び A₂ は各々独立してC及びNから選択され、

R₁ は-H及び-ハロから選択され、

R₅ は-H、-ハロ、及び-C_{1~6}アルキルから選択され、

R₂ は-H及び-C_{1~6}アルキルから選択され、

R₃ は-H及び-C_{1~6}アルキルから選択され、

X₁ は-O-C_{1~6}アルキル-、-NR₃-C_{1~6}アルキル-、-NR₃-、-O-から選択され、

X₂ は-C_{1~6}アルキル-、-O-C_{1~6}アルキル-、-NR₂-C_{1~6}アルキル-、-NR₂-、-O-から選択され、

Het₈ は3員~10員の複素環であり、ここで、該Het₈は-H、-OH、-C_{1~6}アルキル、-C_{1~6}アルキレン、-C_{3~6}シクロアルキル、-C_{1~6}アルキル-C_{3~6}シクロアルキル、-(C=O)-C_{1~6}

10

20

30

40

50

\sim_6 アルキル、及び $-(C=O)-C_3\sim_6$ シクロアルキルから選択される1~3の置換基で任意に置換され、

Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Z_4 、及び Z_5 は各々Cである、記述1~3のいずれか一項に記載の化合物。

9. A_1 及び A_2 は各々独立してC及びNから選択され、

R_1 は-H及び-H口から選択され、

R_5 は-H、-H口、及び $-C_1\sim_6$ アルキルから選択され、

R_2 は-H及び $-C_1\sim_6$ アルキルから選択され、

R_3 は-H及び $-C_1\sim_6$ アルキルから選択され、

X_1 は $-O-C_1\sim_6$ アルキル-、 $-NR_3-C_1\sim_6$ アルキル-、 $-NR_3-$ 、 $-O-$ から選択され、

10

X_2 は $-O-C_1\sim_6$ アルキル-、 $-NR_2-C_1\sim_6$ アルキル-、 $-NR_2-$ 、 $-O-$ から選択され、

Het_8 は3員~10員の複素環であり、ここで、該 Het_8 は-H口、-OH、 $-C_1\sim_6$ アルキル、 $-C_1\sim_6$ アルキレン、 $-C_3\sim_6$ シクロアルキル、及び $-C_1\sim_6$ アルキル- $C_3\sim_6$ シクロアルキルから選択される1~3の置換基で任意に置換され、

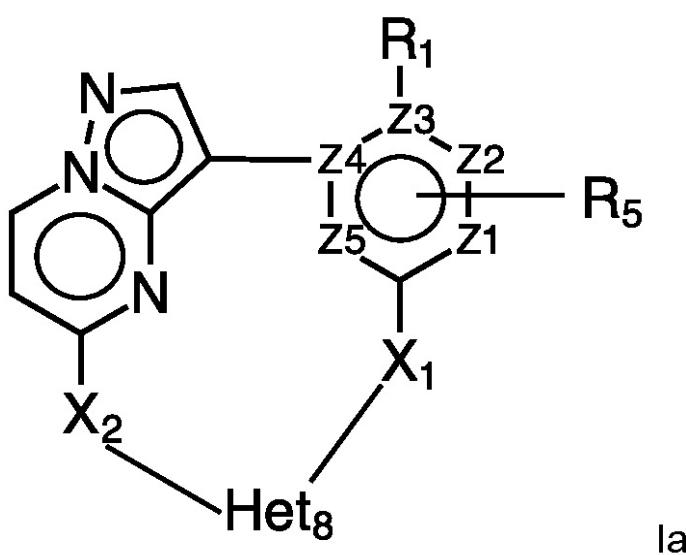
Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Z_4 、及び Z_5 は各々Cである、記述8に記載の化合物。

10. A_1 がNであり、 A_2 がCである、記述8又は9に記載の化合物。

11. 式Iaの化合物又はその立体異性体、互変異性体、ラセミ体、代謝産物、プロドラッグ若しくはプレドラッグ、塩、水和物、N-オキシド体、若しくは溶媒和物：

20

【化31】



30

(式中、

R_1 は-H及び-H口から選択され、

R_5 は Z_1 に結合し、-H及び $-C_1\sim_6$ アルキルから選択され、

40

R_2 は-H及び $-C_1\sim_6$ アルキルから選択され、

R_3 は-H及び $-C_1\sim_6$ アルキルから選択され、

X_1 は $-O-C_1\sim_6$ アルキル-、 $-NR_3-C_1\sim_6$ アルキル-、 $-NR_3-$ 、 $-O-$ から選択され、

X_2 は $-O-C_1\sim_6$ アルキル-、 $-NR_2-C_1\sim_6$ アルキル-、 $-NR_2-$ 、 $-O-$ から選択され、

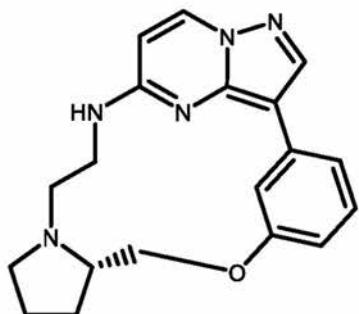
Het_8 は3員~10員の含窒素複素環であり、ここで、該 Het_8 は-H口、-OH、 $-C_1\sim_6$ アルキル、 $-C_1\sim_6$ アルキレン、 $-C_3\sim_6$ シクロアルキル、 $-O-C_1\sim_6$ アルキル、 $-S-C_1\sim_6$ アルキル、 $=O$ 、 $-(C=O)-C_1\sim_6$ アルキル、 $-C_1\sim_6$ アルキル- $O-C_1\sim_6$ アルキル、及び $-NR_{21}R_{22}$ から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Z_4 、及び Z_5 は各々Cである)。

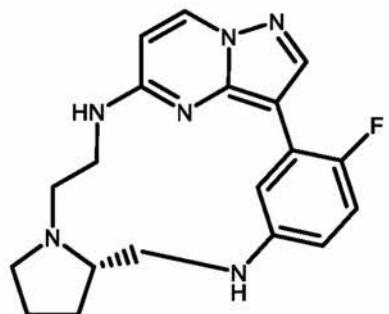
50

12.

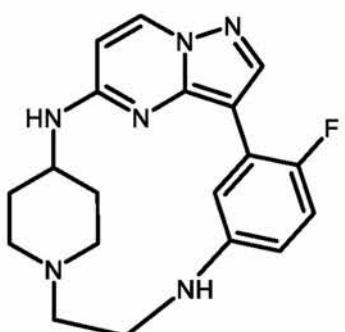
【化 3 2 - 1】



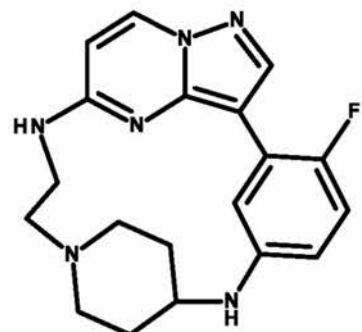
Compound N1, Example N1



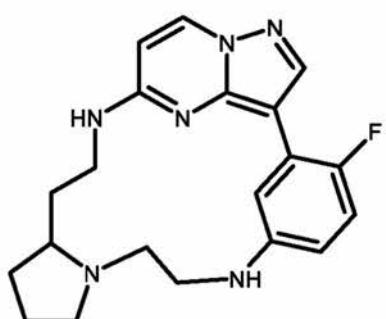
Compound N2, Example N2



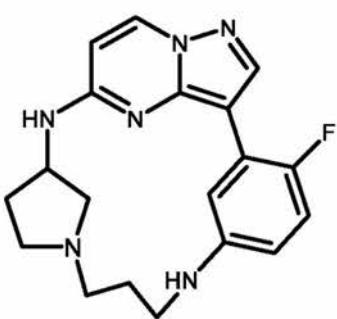
Compound N3, Example N3



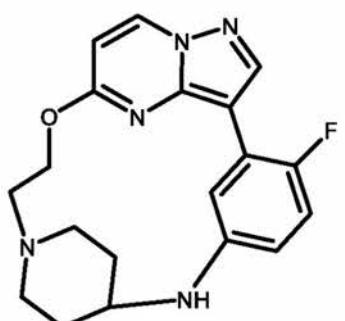
Compound N4, Example N4



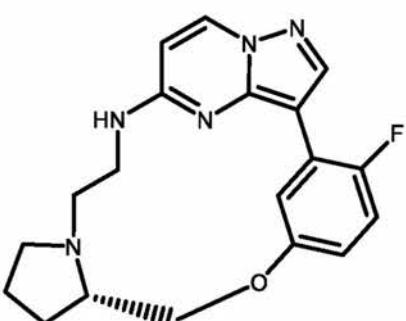
Compound N5, Example N5



Compound N6, Example N6



Compound N7, Example N7



Compound N8, Example N8

10

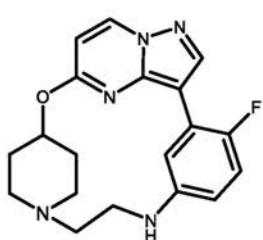
20

30

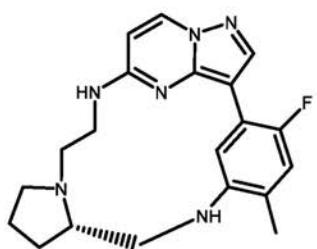
40

50

【化 3 2 - 2】

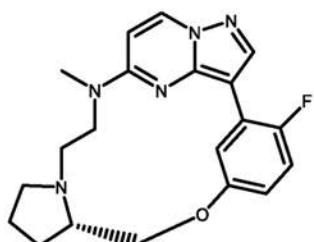


Compound N9, Example N9

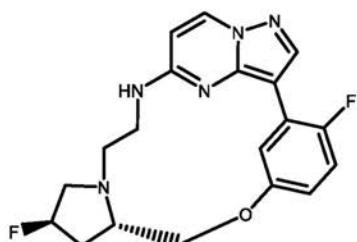


Compound N10, Example N10

10

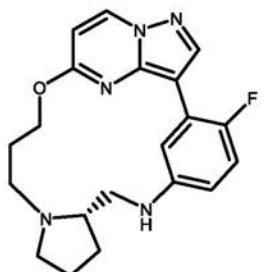


Compound N11, Example N11

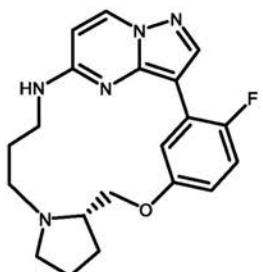


Compound N12, Example N12

20

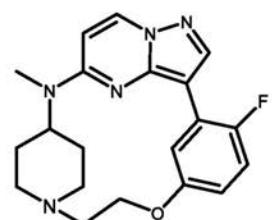


Compound N13, Example N13

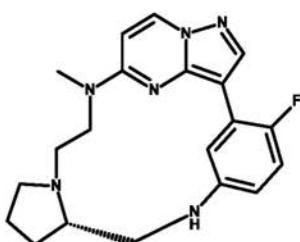


Compound N14, Example N14

30

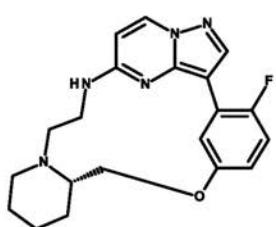


Compound N15, Example N15

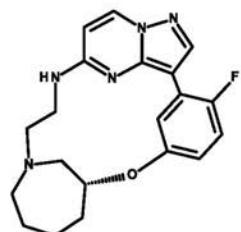


Compound N16, Example N16

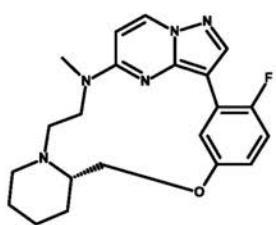
【化 3 2 - 3】



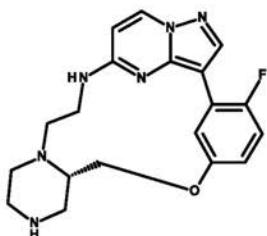
Compound N17, Example N17



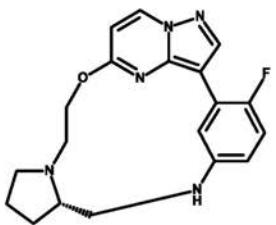
Compound N18, Example N18



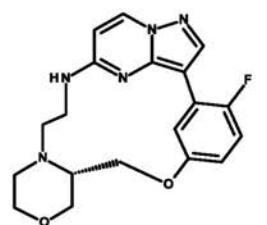
Compound N19, Example N19



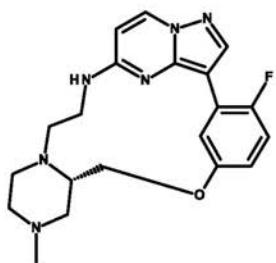
Compound N20, Example N20



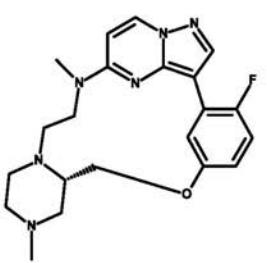
Compound N21, Example N21



Compound N22, Example N22



Compound N23, Example N23



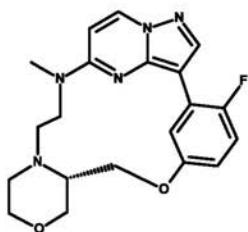
Compound N24, Example N24

10

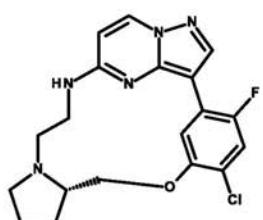
20

30

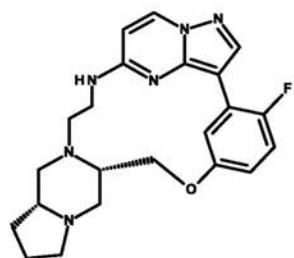
【化 3 2 - 4】



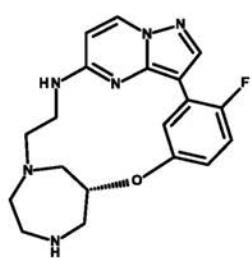
Compound N25, Example N25



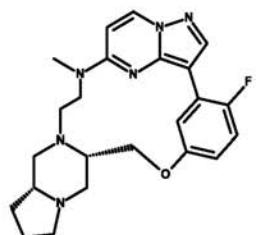
Compound N26, Example N26



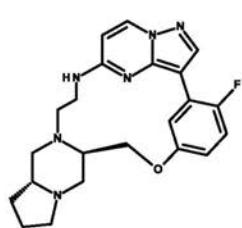
Compound N27, Example N27



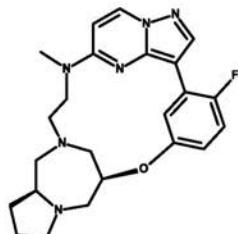
Compound N28, Example N28



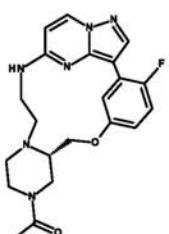
Compound N29, Example N29



Compound N30, Example N30



Compound N31, Example N31



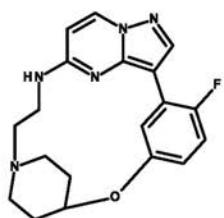
Compound N32, Example N32

10

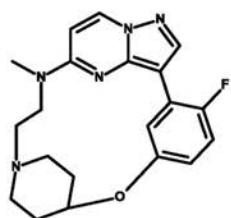
20

30

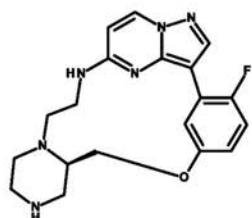
【化 3 2 - 5】



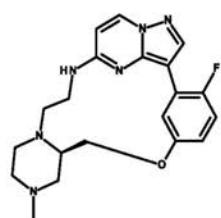
Compound N33, Example N33



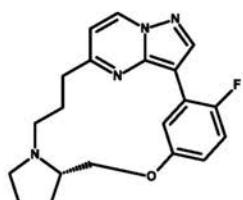
Compound N34, Example N34



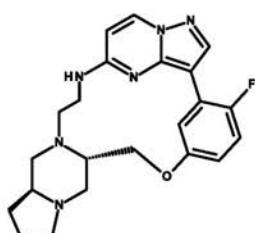
Compound N35, Example N35



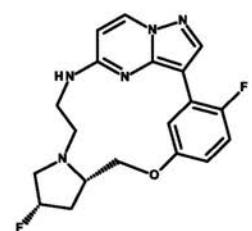
Compound N36, Example N36



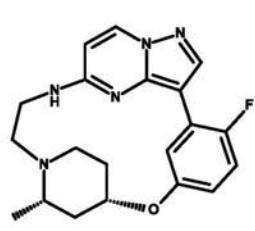
Compound N37, Example N37



Compound N38, Example N38



Compound N39, Example N39



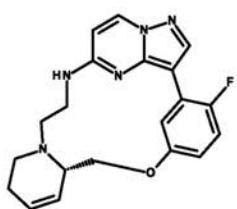
Compound N40, Example N40

10

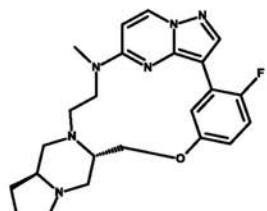
20

30

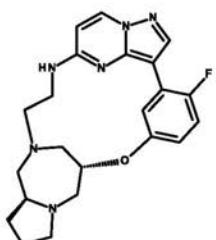
【化 3 2 - 6】



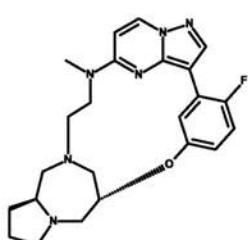
Compound N41, Example N41



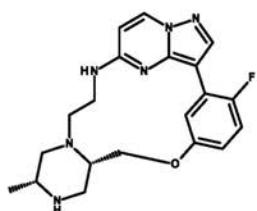
Compound N42, Example N42



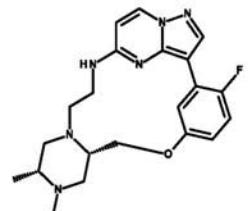
Compound N43, Example N43



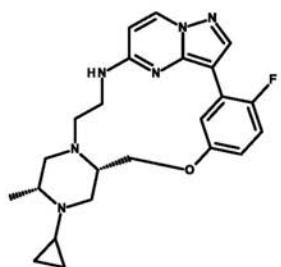
Compound N44, Example N44



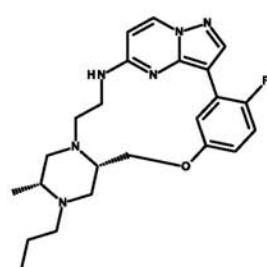
Compound N45, Example N45



Compound N46, Example N46



Compound N47, Example N47



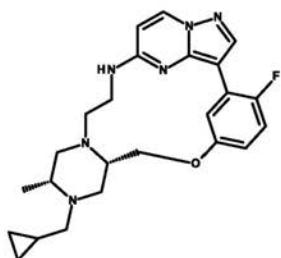
Compound N48, Example N48

10

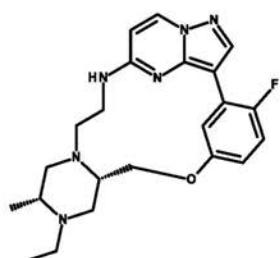
20

30

【化 3 2 - 7】

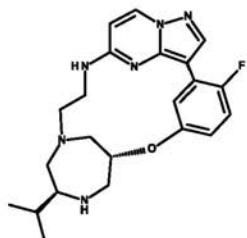


Compound N49, Example N49

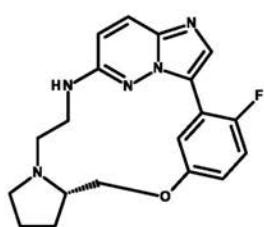


Compound N50, Example N50

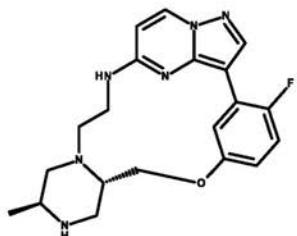
10



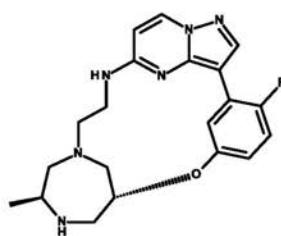
Compound N51, Example N51



Compound N52, Example N52

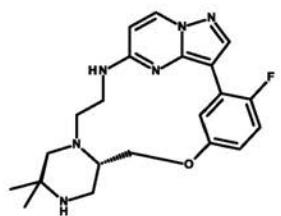


Compound N53, Example N53

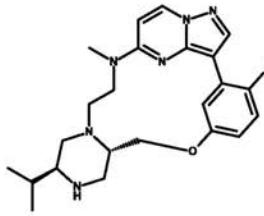


Compound N54, Example N54

20



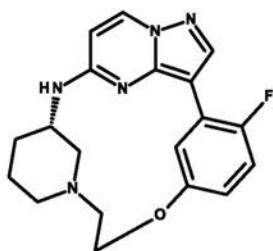
Compound N55, Example N55



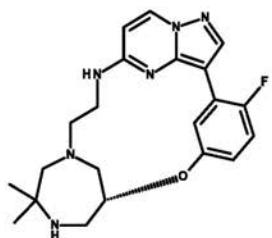
Compound N56, Example N56

30

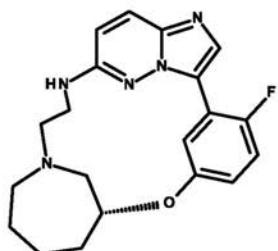
【化32-8】



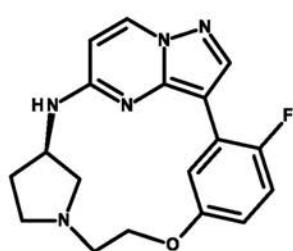
Compound N57, Example N57



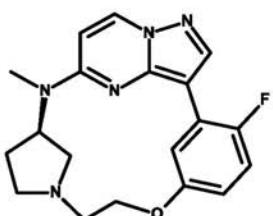
Compound N58, Example N58



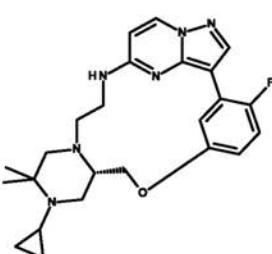
Compound N59, Example N59



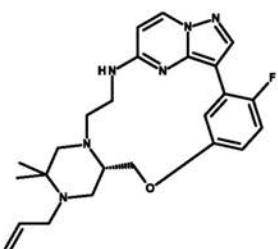
Compound N60, Example N60



Compound N61, Example N61



Compound N62, Example N62



Compound N63, Example N63

10

20

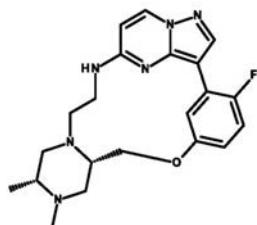
30

40

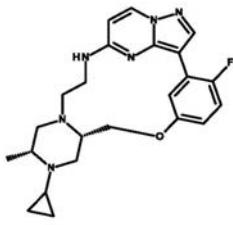
を含む群から選択される化合物。

13.

【化33-1】

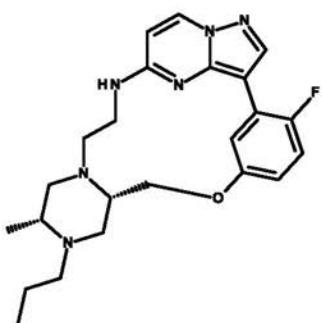


Compound N46, Example N46

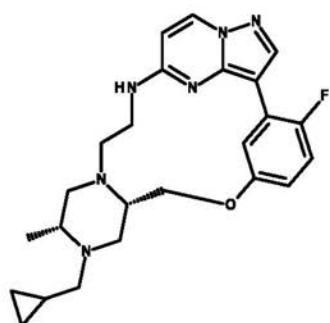


Compound N47, Example N47

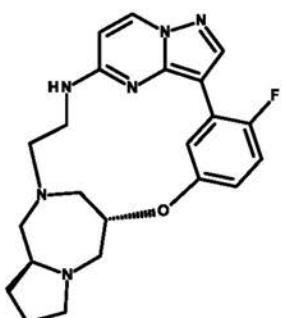
【化 3 3 - 2】



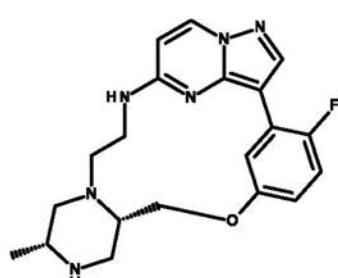
Compound N48, Example N48



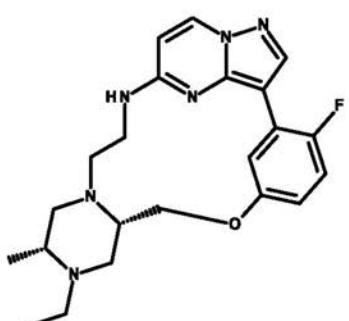
Compound N49, Example N49



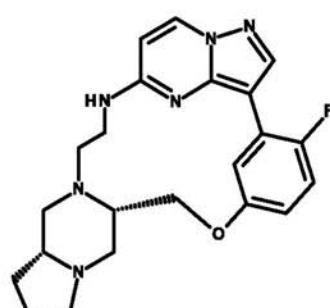
Compound N43, Example N43



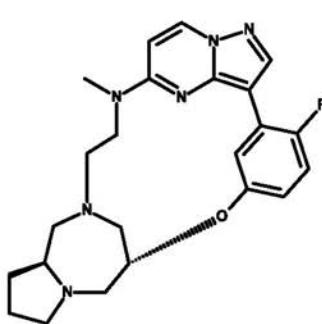
Compound N45, Example N45



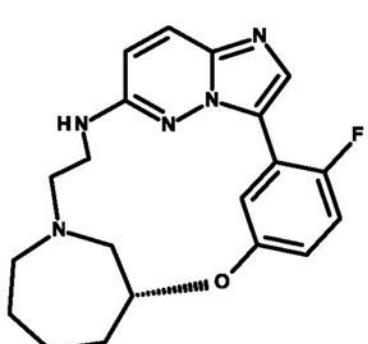
Compound N50, Example N50



Compound N27, Example N27



Compound N44, Example N44



Compound N59, Example N59

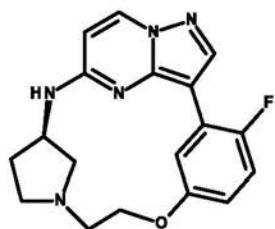
10

20

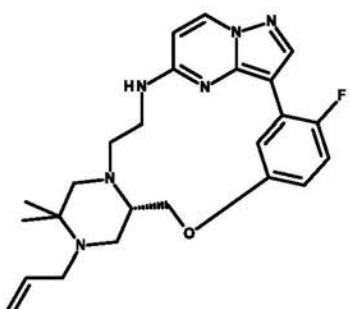
30

40

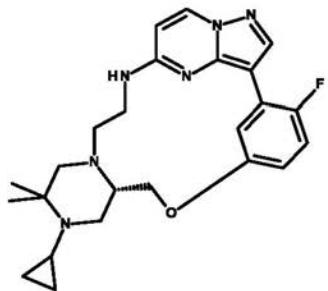
【化 3 3 - 3】



Compound N60, Example N60



Compound N63, Example N63



Compound N62, Example N62; and

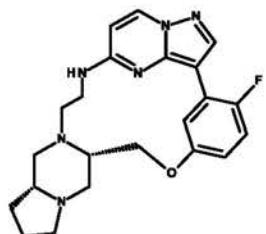
10

20

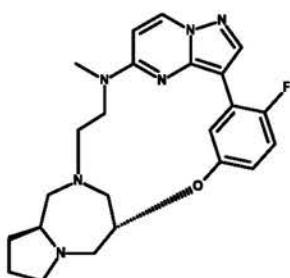
から選択される、記述11に記載の化合物。

14.

【化 3 4 - 1】

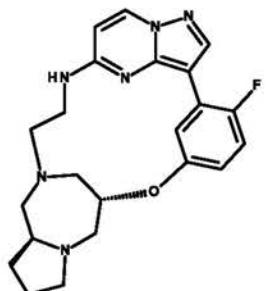


Compound N27, Example N27

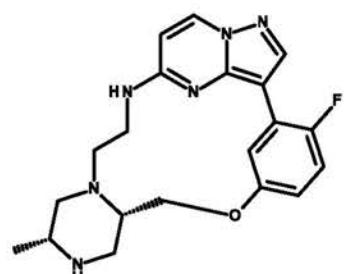


Compound N44, Example N44

10

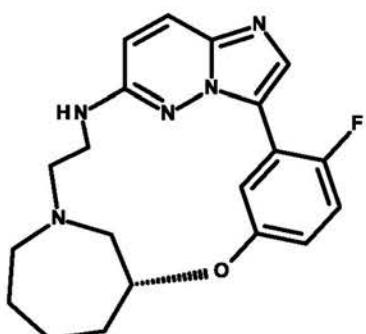


Compound N43, Example N43

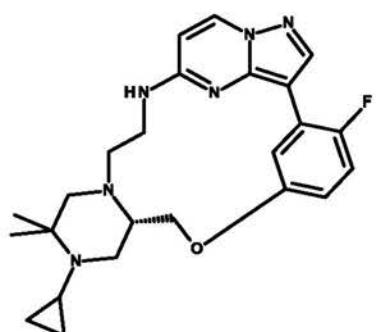


Compound N45, Example N45

20

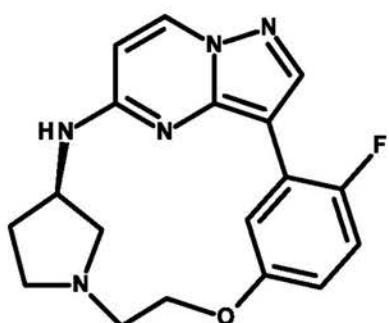


Compound N59, Example N59

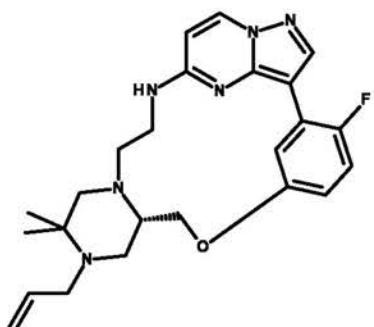


Compound N62, Example N62

30



Compound N60, Example N60



Compound N63, Example N63

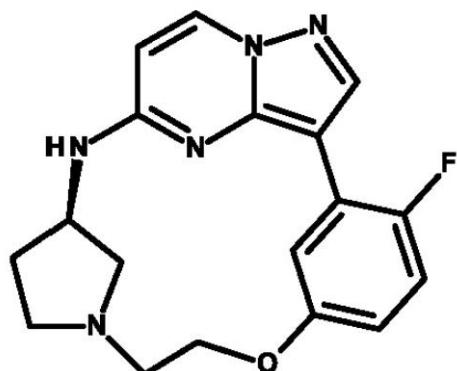
40

から選択される、記述13に記載の化合物。

50

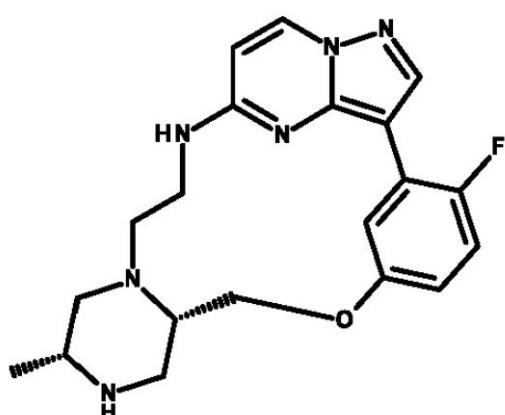
15.

【化35】



Compound N60, Example N60

and



30

Compound N45, Example N45

から選択される、記述12に記載の化合物。

16. R_5 は式I又は式Iaにおいて提供される番号付けに従って Z_1 位においてアリール部分又はヘテロアリール部分に結合されている、記述1~11のいずれか一項に記載の化合物。

17. S鏡像異性体である、記述1~12のいずれか一項に記載の化合物。 40

18. R鏡像異性体である、記述1~12のいずれか一項に記載の化合物。

19. 記述1~18のいずれか一項に記載の化合物を含む医薬組成物。

20. 医薬として使用するための記述1~18のいずれか一項に記載の化合物又は記述19に記載の組成物。

21. LRRK2-キナーゼ関連疾患の診断、予防及び/又は治療における使用のための記述1~18のいずれか一項に記載の化合物又は記述19に記載の組成物。 50

22. パーキンソン病又はアルツハイマー病等の神経障害であるLRRK2-キナーゼ関連疾患の診断、予防、及び／又は治療に使用するための記述1～18のいずれか一項に記載の化合物又は記述19に記載の組成物。

23. キナーゼ、特にLRRK2キナーゼの活性を阻害するのに好適な、記述1～18のいずれか一項に記載の化合物又は記述19に記載の組成物の使用。

24. LRRK2-キナーゼ関連疾患の診断、予防及び／又は治療のための、記述1～18のいずれか一項に記載の化合物、又は記述19に記載の組成物の使用。 10

25. LRRK2-キナーゼ関連疾患の予防及び／又は治療方法であって、記述1～19のいずれか一項に記載の化合物又は記述12に記載の組成物を、それを必要とする被験体に投与することを含む、方法。 20

【0174】

処置の方法

式(1)及び(1a)の化合物、その立体異性体、互変異性体、ラセミ体、代謝産物、プロドラッグ若しくはプレドラッグ、塩、水和物、N-オキシド体、又は溶媒和物は、LRRK2キナーゼ活性の阻害剤であり、したがって、パーキンソン病、アルツハイマー病、認知症(レビー小体型認知症及び血管性認知症を含む)、加齢性記憶障害、軽度認知障害、嗜銀顆粒性疾患、ピック病、大脳皮質基底核変性症、進行性核上性麻痺、遺伝性前頭側頭型認知症、及び17番染色体に連鎖するパーキンソン症候群(FTDP-17)、薬物中毒に関連した離脱症状／再発、L-ドーパ誘発性ジスキネジアを含む神経障害の治療、並びに腎癌、乳癌、肺癌、前立腺癌、及び急性骨髓性白血病(AML)の治療に使用することができると思われる。

【0175】

本発明において、パーキンソン病の治療は、特発性パーキンソン病及び家族性パーキンソン病の治療を指す。1つの実施形態において、家族性パーキンソン病は、G2019S突然変異又はR1441G突然変異を担持するLRRK2キナーゼを発現する患者を含む。パーキンソン病の治療は症状改善であってよく、又は病態修飾であってよい。1つの実施形態において、パーキンソン病の治療は対症療法を指す。本発明の化合物はまた、家族歴、嗅覚欠損、便秘、認知障害、歩行等の疾患の進行に関連する1つ又は複数のわずかな特徴により、又は分子技術、生化学的技術、免疫学的技術、若しくは画像技術から得られた疾患の進行における生物学的指標物質によりパーキンソン症候群の疑いから進行が重度と同定された患者の治療に有用であり得る。これに関して、治療は症状改善又は病態修飾であってよい。 30

【0176】

本発明において、アルツハイマー病の治療は、特発性アルツハイマー病及び家族性アルツハイマー病の治療を指す。アルツハイマー病の治療は症状改善又は病態修飾であってよい。1つの実施形態において、アルツハイマー病の治療は対症療法を指す。

【0177】

同様に、認知症(レビー小体型認知症及び血管性認知症を含む)、加齢性記憶障害、軽度認知障害、嗜銀顆粒性疾患、ピック病、大脳皮質基底核変性症、進行性核上性麻痺、遺伝性前頭側頭型認知症、及び17番染色体に連鎖するパーキンソン症候群(FTDP-7)、及び腎癌、乳癌、肺癌、前立腺癌、並びに急性骨髓性白血病(AML)の治療は症状改善又は病態修飾であってよい。1つの実施形態において、認知症(レビー小体型認知症及び血管性認知症を含む)、加齢性記憶障害、軽度認知障害、嗜銀顆粒性疾患、ピック病、大脳皮質基底核変性症、進行性核上性麻痺、遺伝性前頭側頭型認知症、及び17番染色体に連鎖するパーキンソン症候群(FTDP-17)、及び腎癌、乳癌、肺癌、前立腺癌、並びに急性骨髓性白血病(AML)の治療は対症療法を指す。 40

【0178】

本発明において、薬物中毒に関連した離脱症状／再発及びL-ドーパ誘発性ジスキネジアの治療は対症療法を指す。

【0179】

それに応じて、本発明は、パーキンソン病及びアルツハイマー病等に限定されない神経障害の予防及び／又は治療を必要とする被験体に治療的有効量の本明細書に定義された化合物又は組成物を投与することを含む、パーキンソン病及びアルツハイマー病等に限定されない神経障害の予防及び／又は治疗方法を更に提供する。本発明の方法を、例えば、患者にとって最適な治療方針の選択、個々の患者を特定の治療計画により治療した場合の成功する可能性の予測、疾患の進行の評価、治療有効性の観察、個々の患者の予後の判定及び特定の治療法による利益に対する個人の素因の評価を含む様々な状況において利用することができる。10

【0180】

本発明では、下記のLRRK2の阻害アッセイにおいて、キナーゼ活性を10 μM未満、好ましくは1 μM未満、最も好ましくは100 nM未満のIC₅₀値で阻害する式Iの化合物又はその任意のサブグループが特に選好される。

【0181】

上記阻害はin vitro及び／又はin vivoで達成することができ、in vivoで達成される場合に、好ましくは上記に定義されるように選択的に達成される。

【0182】

「LRRK2キナーゼ媒介性病態」又は「LRRK2キナーゼ媒介性疾患」という用語は、本明細書中で使用される場合、LRRK2キナーゼが関与することが知られる任意の疾患又は他の有害な病態を意味する。「LRRK2キナーゼ媒介性病態」又は「LRRK2キナーゼ媒介性疾患」という用語は、LRRK2キナーゼ阻害剤を用いた治療によって緩和される疾患又は病態も意味する。したがって、本発明の別の実施形態は、LRRK2キナーゼが関与することが知られる1つ若しくは複数の疾患を治療すること、又はその重症度を軽減することに関する。20

【0183】

薬学的使用については、本発明の化合物は、遊離酸若しくは遊離塩基として、及び／又は薬学的に許容可能な酸付加塩及び／又は塩基付加塩（例えば非毒性の有機又は無機の酸又は塩基を用いて得られる）の形態で、水和物、溶媒和物、及び／又は複合体の形態で、及び／又はエステルのようなプロドラッグ若しくはプレドラッグの（of）形態で使用してもよい。「溶媒和物」という用語は、本明細書中で使用される場合、特に指定しない限りは、本発明の化合物により形成され得る、適切な無機溶媒（例えば水和物）、又はアルコール、ケトン、エステル等（これらに限定されない）のような有機溶媒との任意の組合せを含む。そのような塩、水和物、溶媒和物等、及びそれらの調製は当業者には明らかであり、例えば米国特許第6,372,778号、米国特許第6,369,086号、米国特許第6,369,087号、及び米国特許第6,372,733号に記載された塩、水和物、溶媒和物等を参照する。30

【0184】

本発明による化合物の薬学的に許容可能な塩、すなわち水溶性、脂溶性、又は分散性の産物の形態としては、例えば無機若しくは有機の酸若しくは塩基から形成される、従来の非毒性塩又は第四級アンモニウム塩が挙げられる。かかる酸付加塩の例としては、酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、硫酸水素塩、酪酸塩、クエン酸塩、樟脳酸塩、カンファースルホン酸塩、シクロペントンプロピオン酸塩、二グルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、フマル酸塩、グルコヘプタン酸塩、グリセロリン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、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、シュウ酸塩、パモ酸塩（pamoate）、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、ピクリン酸塩、ビバル酸塩、プロピオン酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、チオシアノ酸塩、トリル酸塩及びウンデカン酸塩が挙げられる。塩基付加塩としては、アンモニウム塩、ナトリウム塩及びカリウム塩のようなアルカリ金属塩、カルシウム塩及びマグネシウム塩のよう4050

なアルカリ土類金属塩、ジシクロヘキシリアルアミン塩、N-メチル-D-グルカミンのような有機塩基との塩並びにアルギニン、リジンのようなアミノ酸との塩等が挙げられる。さらに、塩基性窒素含有基は、低級ハロゲン化アルキル、例えば塩化、臭化、及びヨウ化メチル、エチル、プロピル、及びブチル；硫酸ジメチル、硫酸ジエチル、硫酸ジブチル、及び硫酸ジアミルのような硫酸ジアルキル；長鎖ハロゲン化物、例えば塩化、臭化、及びヨウ化デシル、ラウリル、ミリスチル、及びステアリル；臭化ベンジル及び臭化フェネチルのようなハロゲン化アラルキル等のような作用物質を用いて四級化することができる。他の薬学的に許容可能な塩としては、硫酸塩エタノール付加物 (sulfatesalt ethanolate) 及び硫酸塩が挙げられる。

【0185】

10

概して、薬学的使用については、本発明の化合物は、少なくとも1つの本発明の化合物と、少なくとも1つの薬学的に許容可能な担体、希釈剤、又は賦形剤、及び／又はアジュバントと、任意に1つ又は複数の更なる薬学的に活性な化合物とを含む医薬調製物又は医薬組成物として配合することができる。

【0186】

20

非限定的な例によると、そのような配合物は、経口投与、非経口投与（例えば静脈内注射、筋肉内注射若しくは皮下注射又は静脈内注入）、吸入、皮膚パッチ、インプラント、坐薬による投与等に適した形態であってもよい。そのような適切な投与形態（投与の様式に応じて固体、半固体、又は液体であってもよい）、並びにその製造に使用される方法、並びに担体、希釈剤、及び賦形剤は、当業者には明らかである。例えば米国特許第6,372,778号、米国特許第6,369,086号、米国特許第6,369,087号、米国特許第6,372,733号、及びRemington's Pharmaceutical Sciencesの最新版のような標準的なハンドブックも参照する。

【0187】

30

かかる調製物の幾つかの好ましいが非限定的な例としては、錠剤、ピル、散剤、ロゼンジ剤、分包剤、カシェ剤、エリキシリル剤、懸濁剤、乳剤、液剤、シロップ剤、エアロゾル剤、軟膏剤、クリーム剤、ローション剤、軟ゼラチンカプセル剤及び硬ゼラチンカプセル剤、坐薬、点眼剤、無菌注射溶液、並びにボーラス投与用及び／又は連続投与用の無菌包装散剤（通常使用前に再構成する）が挙げられ、これらは、それ自身そのような配合物に適している担体、賦形剤及び希釈剤、例えばラクトース、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、アカシアガム、リン酸カルシウム、アルギン酸塩、トラガカントガム、ゼラチン、ケイ酸カルシウム、微結晶セルロース、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール、セルロース、（滅菌）水、メチルセルロース、メチルヒドロキシ安息香酸塩及びプロピルヒドロキシ安息香酸塩、タルク、ステアリン酸マグネシウム、食用油、植物油、並びに鉱物油、又はこれらの適切な混合物とともに配合してもよい。配合物は、任意に他の薬学的に活性な物質（本発明の化合物との相乗効果をもたらしても、又はもたらさなくてもよい）と、医薬配合物において一般的に用いられる他の物質、例えば滑沢剤、湿潤剤、乳化剤、懸濁化剤、分散剤、崩壊剤、增量剤、充填剤、保存剤、甘味剤、香味剤、流動調節剤、放出剤等とを含有することができる。組成物はまた、例えばリボソーム又は天然ゲル若しくは合成ポリマーをベースとする親水性ポリマーマトリクスを用いて、それに含有される活性化合物（複数の場合もある）の急速な、持続した又は遅延した放出を提供するように配合してもよい。本発明による医薬組成物の化合物の溶解性及び／又は安定性を増強するために、-シクロデキストリン、-シクロデキストリン若しくは-シクロデキストリン又はそれらの誘導体を用いることに利点があり得る。化合物をシクロデキストリン又はその誘導体と組み合わせて配合する興味深い方法が、欧州特許出願公開第721,331号に記載されている。特に、本発明は、有効量の本発明による化合物を薬学的に許容可能なシクロデキストリンとともに含む医薬組成物を包含する。

【0188】

40

さらに、アルコール等の共溶媒によって本化合物の溶解性及び／又は安定性を向上させ

50

することができる。水性組成物の調製において、本発明の化合物の塩を添加することが、それらの水溶性が増加することから、より適しているとされる。

【0189】

局部投与については、化合物は噴霧剤、軟膏、若しくは経皮パッチの形態、又は局所投与、経皮投与、及び／又は皮内投与に好適な別の形態で有利に使用することができる。

【0190】

より具体的には、本発明の化合物及び1つ又は複数の薬学的に許容可能な水溶性のポリマーの固体分散体からなる、治療的有効量の粒子を含む医薬配合物に本組成物を配合することができる。

【0191】

「固体分散体」という用語は、1つの成分が幾らか均一に他の成分（単数又は複数）中に分散している、少なくとも2つの成分を含む固体状態（液体又は気体状態に対して）の系と定義される。成分の上記分散体が、系が完全に化学的及び物理的に均一若しくは均質になるか、又は熱力学的に規定された1つの相からなるような場合には、そのような固体分散体は、「固溶体」と呼ばれる。系中の成分は通常投与された生物に対して容易に生物学的に利用可能であることから、固溶体は好ましい物理的系である。

10

【0192】

化合物をナノ粒子形態に配合し、1000 nm未満の有効平均粒径を維持するのに十分な量の表面改質剤をその表面上に吸着させることができ更に好都合であり得る。適切な表面改質剤は好ましくは、既知の有機及び無機の医薬賦形剤から選択することができる。そのような賦形剤としては、種々のポリマー、低分子量オリゴマー、天然産物及び界面活性剤が挙げられる。好ましい表面改質剤としては非イオン性及び陰イオン性の界面活性剤が挙げられる。

20

【0193】

本発明による化合物を配合する更に別の興味深い方法は、化合物を親水性のポリマーに取り込ませ、この混合物を多くの小さいビーズ上にコート皮膜として塗布する医薬組成物に関連している。これにより、好都合に製造することができ、経口投与用の医薬剤形を調製するのに適している生体内利用性が良好な組成物が得られる。ビーズのコアとして用いるのに適した材料は多様であり、薬学的に許容可能であり、適切な寸法と堅さとを有していることを条件とする。そのような材料の例としては、ポリマー、無機物質、有機物質、及び糖類、並びにそれらの誘導体である。

30

【0194】

調製物は、それ自体既知の方法で調製してもよく、通常少なくとも1つの本発明による化合物を、1つ又は複数の薬学的に許容可能な担体、及び必要に応じて他の薬学的に活性な化合物と、必要であれば無菌状態下で混合することを伴う。ここでも米国特許第6,372,778号、米国特許第6,369,086号、米国特許第6,369,087号、米国特許第6,372,733号、上述された更なる従来技術、及びRemington's Pharmaceutical Sciencesの最新版のような標準的なハンドブックを参照する。

30

【0195】

本発明の医薬調製物は、単位剤形であることが好ましく、例えば任意に製品情報及び／又は使用に関する指示を含む1つ又は複数の紙片の付いた、箱、ブリストー、バイアル、ピン、サチエット、アンプル又は他のいずれかの適切な単回投与若しくは複数回投与用のホルダー若しくは容器（適切なラベルを付けてもよい）の中に適切に入れることができる。一般的にそのような単位剤形は、少なくとも1つの本発明の化合物を、1単位用量当たり1mg～1000 mg、通常5 mg～500 mg、例えば約10 mg、25mg、50 mg、100 mg、200 mg、300 mg又は400mg含有している。

40

【0196】

化合物は、主に使用される具体的な調製物、及び治療又は予防対象の病態に応じて、経口経路、経直腸経路、経眼経路、経皮経路、皮下経路、静脈内経路、筋肉内経路又は鼻腔内経路を含む様々な経路によって投与することができるが、通常、経口投与及び静脈内投

50

与が好ましい。少なくとも1つの本発明の化合物は、一般的に「有効量」投与されるが、その意味は、適切な投与を行った場合、投与された個体において所望の治療効果又は予防効果を達成するのに十分な式の化合物又は任意のそのサブグループの任意の量を意味する。通常予防又は治療対象の病態及び投与経路によって、このような有効量は、通常、1日につき患者の体重1キログラム当たり、0.01mg～1000 mgであり、より多くの場合0.1 mg～500 mg、例えば1 mg～250mg、例えば、1日につき患者の体重1キログラム当たり、約5 mg、10 mg、20 mg、50 mg、100 mg、150 mg、200 mg又は250 mgであり、毎日1回の服用で、1回若しくは複数回の服用に分けて、又は例えば点滴を用いて本質的に連続的に投与することができる。投与量（複数の場合もある）、投与経路及び更なる治療レジメンは、患者の年齢、性別及び全身状態、並びに治療対象の疾患／症状の性質及び重症度等の因子に応じて、治療を行う臨床医によって決定することができる。ここでも米国特許第6,372,778号、米国特許第6,369,086号、米国特許第6,369,087号、米国特許第6,372,733号、上述された更なる従来技術、及びRemington's Pharmaceutical Sciencesの最新版のような標準的なハンドブックを参照する。

10

【0197】

本発明の方法に従って、上記医薬組成物は治療中の異なる時間に別々に、又は分けて若しくは単一の混合形態で同時に投与することができる。本発明はそれ故、同時又は交互に全てのそのような治療計画を包含すると理解されるべきであり、「投与する」という用語はそれに従って解釈されるべきである。

20

【0198】

経口投与形態については、本発明の組成物は、賦形剤、安定剤又は不活性希釈剤のような適切な添加剤と混合し、通例の方法によって、錠剤、コート錠剤、硬カプセル、水溶液、アルコール溶液又は油性溶液のような適切な投与形態にすることができる。適切な不活性担体の例としては、アラビアガム、マグネシア、炭酸マグネシウム、リン酸カリウム、ラクトース、グルコース、又はデンプン、特にコーンスタークが挙げられる。この場合、調製は乾燥又は湿った顆粒の両方で行うことができる。適切な油性の賦形剤又は溶媒は、ひまわり油又はタラ肝油のような植物油又は動物油である。水溶液又はアルコール溶液に適した溶媒は水、エタノール、糖液、又はそれらの混合物である。ポリエチレン glycole 及びポリプロピレン glycole は、他の投与形態のための更なる補助剤としても有用である。即時型放出錠剤に関しては、これらの組成物は、微結晶セルロース、リン酸二カルシウム、デンプン、ステアリン酸マグネシウム及びラクトース、及び／又は当該技術分野で知られている他の賦形剤、結合剤、增量剤、崩壊剤、希釈剤及び滑沢剤を含有してもよい。

30

【0199】

経鼻エアロゾル又は吸入によって投与される場合は、これらの組成物は、医薬配合の分野において既知の技法に従って調製することができ、ベンジルアルコール又は他の適切な保存剤、生体内利用性を増強させる吸収促進剤、フッ化炭素類、及び／又は当該技術分野で知られている他の可溶化剤若しくは分散剤を用いて生理食塩水溶液として調製することができる。エアロゾル又は噴霧剤の形態の投与に適切な医薬配合物は、例えば、薬学的に許容可能な溶媒、例えばエタノール若しくは水又はそのような溶媒の混合液中における本発明の化合物又はそれらの生理学的に許容可能な塩の溶液、懸濁液又は乳濁液である。必要に応じて、配合物はまた、界面活性剤、乳化剤、安定剤、及び噴射剤のような他の医薬補助剤を更に含有することができる。

40

【0200】

皮下投与に際しては、本発明による化合物を、必要に応じて、溶解剤、乳化剤、又は更なる補助剤のような、それに通常使用される物質とともに溶液、懸濁液、又は乳濁液にする。本発明の化合物をまた、凍結乾燥することもでき、得られる凍結乾燥物は、例えば注射調製物又は注入調製物の生産に用いることができる。適切な溶媒は、例えば、水、生理的食塩水溶液、若しくはアルコール、例えば、エタノール、プロパンノール、グリセロール、更にグルコース若しくはマンニトール溶液のような糖液、又はその代わりに、言及した

50

種々の溶媒の混合物である。注射溶液又は懸濁液は、マンニトール、1,3-ブタンジオール、水、リンガー液又は等張塩化ナトリウム溶液のような適切な非毒性、非経口的に許容可能な希釈剤若しくは溶媒を用いて、又は合成モノグリセリド若しくはジグリセリドを含む無菌の無刺激性固定油及びオレイン酸を含む脂肪酸のような適切な分散剤又は潤滑剤及び懸濁化剤を用いて既知の当該技術分野に従って配合することができる。

【0201】

坐薬の形態で経直腸投与を行う場合、これらの配合物は、本発明による化合物を、常温では固体であるが、直腸腔で液化及び／又は溶解し薬物を放出する、ココアバター、合成グリセリドエステル、又はポリエチレングリコールのような適切な無刺激性の賦形剤と混合することにより調製することができる。

10

【0202】

好みの実施形態では、本発明の化合物及び組成物は、経口的に又は非経口的に使用される。

【0203】

本発明をここで、以下の合成実施例及び生物学的実施例を用いて説明するが、これらは本発明の範囲を何ら限定するものではない。

【実施例】

【0204】

A. 化合物合成及び物理化学的特性

本発明の化合物は、有機化合物の分野の当業者に一般的に使用される幾つかの標準的な合成プロセスのいずれかによって調製され得る。化合物は、通常、商業的に入手可能か、又は当業者に自明の標準的手段によって調製されたいずれかの出発材料から調製される。

20

【0205】

逆相高速液体クロマトグラフィー（HPLC）により精製された一部の化合物について、使用する方法を以下に記載する（化合物処理手順においてHPLC法Aと示される）。必要に応じて、当業者はこれらの方法を微調整してより最適な分離結果を得ることができる。

【0206】

HPLC方法A

Gilson UNIPOINTソフトウェアにより作動されるGilson半分取HPLCシステムを用いて、逆相HPLCにより粗生成物を精製した。

30

【0207】

室温にて20.0mL / 分の一定流速でPhenomenexのLunaカラム（長さ100mm × 内径21.2 mm；5 μmの粒子）上にて精製を行った。（25 mMのNH₄HCO₃水溶液）32 % / （アセトニトリル - メタノール 1:1）68 % （25 mMのNH₄HCO₃水溶液）4 % / （アセトニトリル - メタノール 1:1）96 %で20分間、グラジエント溶離を行った。UV検出器を226 nmに設定した（これは、化合物に観察される最大吸光度の波長に対応する）。

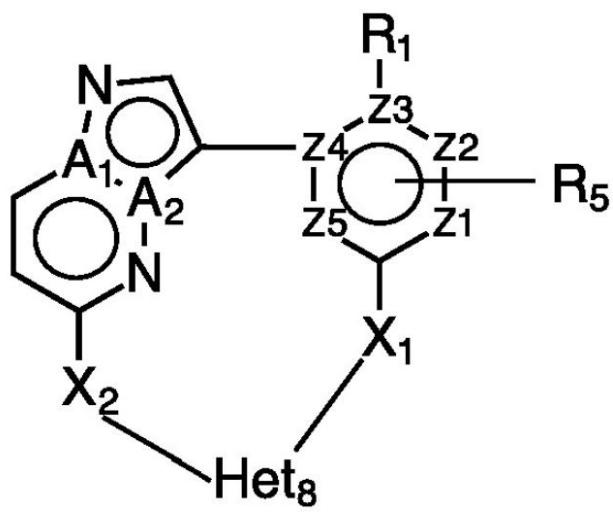
【0208】

一般スキーム：

本明細書において上記したように、本発明は概して、LRRK2-キナーゼ関連疾患の診断、予防及び／又は治療における使用のための式Iによる化合物を提供する：

40

【化36】



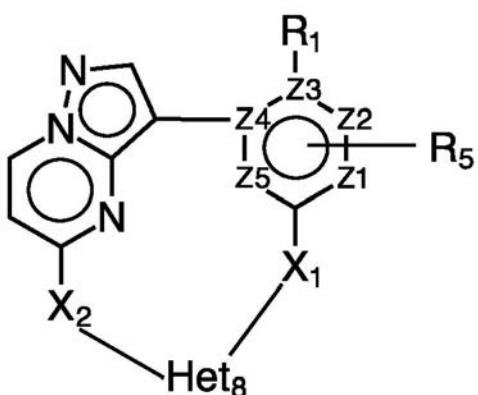
10

【0209】

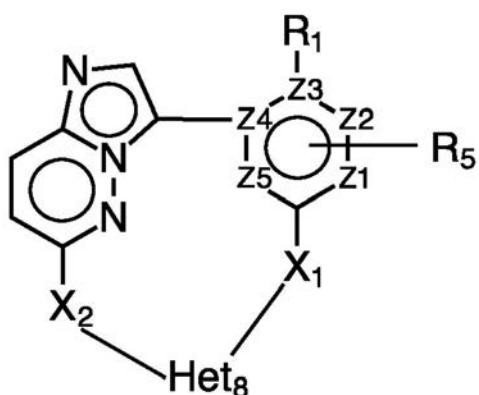
上記化合物を調製するのに好適な一般反応スキームに関して、これら化合物はそれぞれ式Ia又は式Ibによって表すことができ、式Ia又は式Ibについての一般反応スキームは本明細書中以下にみることができる。

20

【化37】



(Ia)



(Ib)

30

【0210】

一般スキーム：

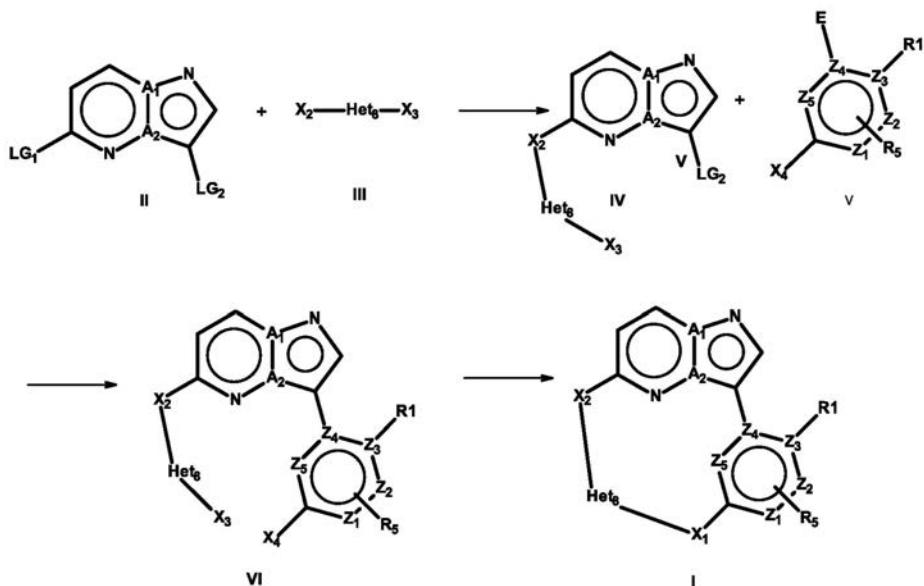
通常、式(I)の化合物を下記スキーム1において示されるように調製することができ、ここで、式(II)のピラゾロ[1,5-a]ピリミジン又はイミダゾ[2,1-f]ピリダジンは、式(III)の化合物との反応によって式(IV)の化合物へと変換される。これをその後式(V)の(ヘテロ-)アリールと反応させて式(VI)の化合物を形成する。式(VI)の化合物を環化し、式(I)の化合物を形成することができる。

40

【0211】

スキーム1

【化38】



10

20

30

40

【0212】

上記スキームにおいて、

LG_1 及び LG_2 は各々独立して、好適な脱離基又は官能基を表し、
 X_3 及び X_4 はそれらが結合している官能部分と共に、反応して（脱保護後に）共に式Iに定義される X_1 を生じる非保護官能基又は保護官能基を表し、
Eは（ヘテロ-）アリール基及びスキャフォールド間の直接結合を形成するために使用され得る好適な官能基を表す。

【0213】

式(II)の化合物と式(III)の化合物との上記反応において、脱離基 LG_1 及び LG_2 は、有利には塩素基又は臭素基等のハロ基である。上記反応を、例えば還流下の高温にて、例えばトリエチルアミン等の適切な塩基を含むアセトニトリル等の有機溶媒中で、例えば式(II)の化合物を式(III)の化合物で処理することによる置換によって生じさせることができる。

【0214】

式(III)の化合物は、当業者に明らかな標準的な手段による種々の選択的反応工程によって得ることができる。

【0215】

化合物(IV)と、式(V)の（ヘテロ-）アリール化合物との反応を、有利には、例えば還流下の高温にて1,4-ジオキサン／水等の溶媒混合物中で、例えばテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルビフェニル(Xphos)及び第三リン酸カリウムを使用する鈴木条件下でボロン酸E又は（ヘテロ-）アリール化合物のボロン酸エステルE誘導体のカップリングにより生じさせる。

【0216】

例えば、式(VI)の化合物の環化を、例えば90 等の高温にて2-メチル-1,4-ジオキサン及びトルエン等の溶媒混合物中でジイソプロピルアゾジカルボキシレート及びトリフェニルホスフィンを使用する光延条件下で生じさせることができる。

【0217】

得られた式(I)の化合物を任意に処理して、アルキル基等の置換基を導入する。

【0218】

通常、式(I)の化合物を下記スキーム2において示されるように調製することができ、ここで、式(II)のピラゾロ[1,5-a]ピリミジン又はイミダゾ[2,1-f]ピリダジンは、式(VII)の化合物との反応によって式(VIII)の化合物へと変換された後、式(VIII)の化

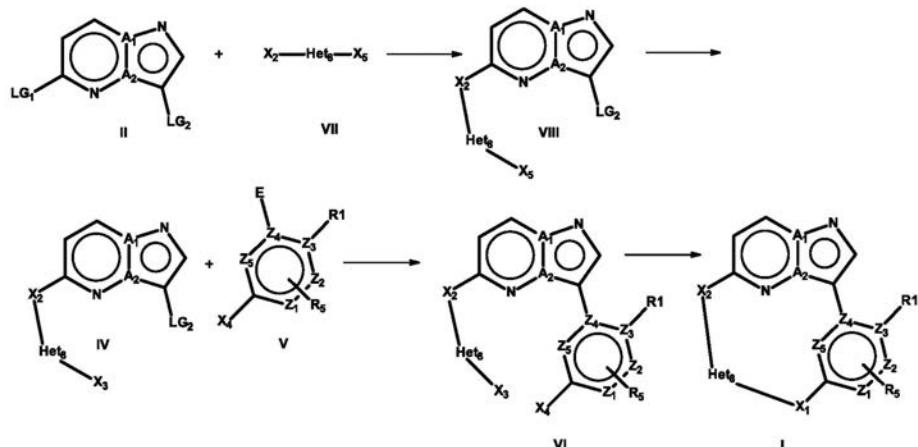
50

合物は、式(IV)の化合物へと変換され、式(V)の(ヘテロ-)アリールと反応させて式(VI)の化合物を形成する。式(VI)の化合物を環化して、式(I)の化合物を形成させることができる。

【0219】

スキーム2

【化39】



10

20

【0220】

上記スキームにおいて、

 LG_1 及び LG_2 は各々独立して、好適な脱離基又は官能基を表し、 X_5 は官能基 X_3 に変換され、 X_3 及び X_4 はそれらが結合している官能部分と共に、反応して(脱保護後に)共に式Iに定義される X_1 を生じる非保護官能基又は保護官能基を表し、

Eは(ヘテロ-)アリール基及びスキヤフォールド間の直接結合を形成するために使用され得る好適な官能基を表す。

【0221】

式(II)の化合物と式(VII)の化合物との上記反応において、脱離基 LG_1 及び LG_2 は、有利には塩素基又は臭素基等のハロ基である。上記反応を、例えば還流下の高温にて、例えばトリエチルアミン等の適切な塩基を含むアセトニトリル等の有機溶媒中で、例えば式(II)の化合物を式(VII)の化合物で処理することによる置換によって生じさせることができる。

【0222】

式(VII)の化合物は、当業者に明らかな標準的な手段による種々の選択的反応工程によって得ることができる。

【0223】

式(VII)の化合物を、好適な保護リンカー基又は脱保護リンカー基との反応により式(IV)の化合物に変換することができる。

【0224】

化合物(IV)と、式(V)の(ヘテロ-)アリール化合物との反応を、有利には、例えば還流下の高温にて1,4-ジオキサン／水等の溶媒混合物中で、例えばテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、2-ジシクロヘキシリホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルビフェニル(Xphos)及び第三リン酸カリウムを使用する鈴木条件下でボロン酸E又は(ヘテロ-)アリール化合物のボロン酸エステルE誘導体のカップリングにより生じさせる。

【0225】

例えば、式(VI)の化合物の環化を、例えば90等の高温にて2-メチル-1,4-ジオキサン及びトルエン等の溶媒混合物中でジイソプロピルアゾジカルボキシレート及びトリフェ

30

40

50

ニルホスフィンを使用する光延条件下で生じさせることができる。

【0226】

得られた式(1)の化合物を任意に処理して、アルキル基等の置換基を導入することができる。

【0227】

実施例N1

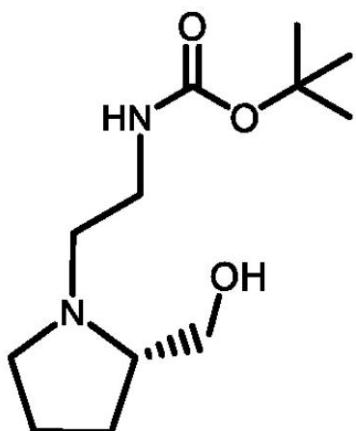
実施例N1を一般スキーム1に従って調製する。

【0228】

中間体1の調製

【化40】

10



20

N,N-ジメチルホルムアミド(32 ml)中のメタンスルホン酸2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)エチル(1.20 g、5.01 mmol)と[(2S)-ピロリジン-2-イル]メタノール(0.99 g、10.02 mmol)と炭酸ナトリウム(1.593 g、15.03 mmol)とヨウ化カリウム(1.081 g、6.51 mmol)との混合物を60 °Cにて終夜攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、ジクロロメタンを添加し、混合物をCelite(商標)上にて濾過した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を逆相カラムクロマトグラフィーにより精製した(HPLC方法A)。

30

収率: 513 mgの中間体1(42 %)

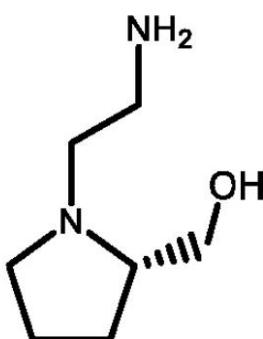
LCMS法2: $MH^+ = 245$ 、RT=1.165分

【0229】

中間体2の調製

【化41】

30



40

中間体1(513 mg、2.10 mmol)を1,4-ジオキサン(6.3 ml)の4N塩酸溶液に溶解させた。室温にて混合物を終夜攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、トルエンを2回添加し、減圧下で2回取り出した。生成物をHCl塩として得て、更なる精製を行わずに次の工程で使用した。

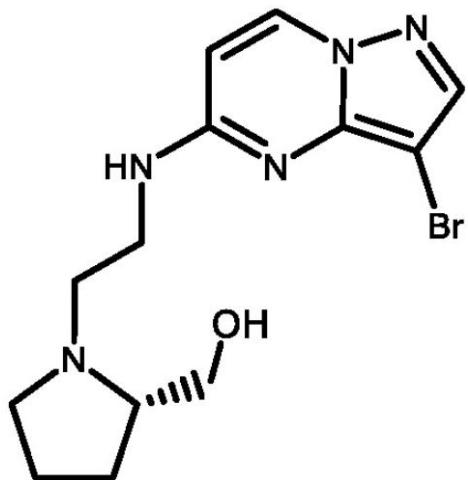
50

LCMS法1 : $MH^+=145$ 、RT=0.128分

【0230】

中間体3の調製

【化42】



10

アセトニトリル (6.27 ml) 中の中間体2 (300mg、2.10 mmol) とトリエチルアミン (1. 20
162 ml、8.36 mmol) との混合物に3-ブロモ-5-クロロ-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (485 mg、2.09 mmol) を添加した。反応混合物を80 °Cにて終夜攪拌した。反応混合物を冷却し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を、溶離液としてジクロロメタン及び7Nアンモニアのメタノール溶液を使用するシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した (2 % ~ 10 %の7Nアンモニアのメタノール溶液のグラジエント溶離)。生成物画分を採取し、溶媒を減圧下で除去した。

LCMS法2 : $MH^+=340$ 、RT=1.548分

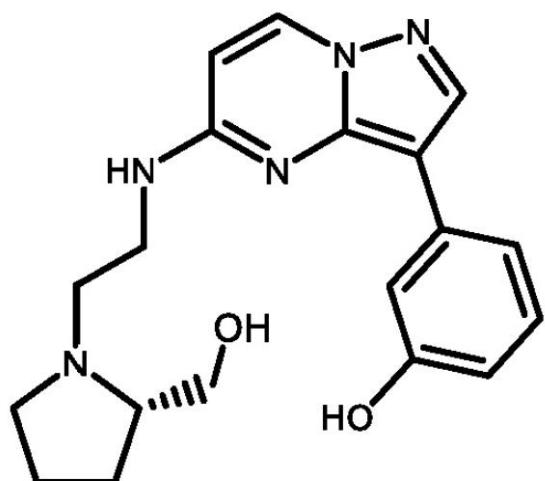
【0231】

中間体4の調製

【化43】

20

30



40

中間体3 (1.71 mmol) 、3-ヒドロキシフェニル) ボロン酸 (350mg、2.56 mmol) 、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルビフェニル (Xphos) (33 mg、0.07 mmol) 、及び三塩基性リン酸カリウム (1.08 g、3当量) を1,4-ジオキサンと水との混合物 (3:1、10.3 ml) に溶解させ、混合物を、混合により窒素ガスをバーリングすることによって脱気した。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0) (35 mg、0. 50

03 mmol) を添加し、混合物を窒素ガス下で80 °C にて5時間攪拌した。さらに、3-ヒドロキシフェニル)ボロン酸(175mg、1.28 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(17 mg、0.015 mmol)、2-ジシクロヘキシリルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルビフェニル(Xphos)(16 mg、0.035mmol)、及び三塩基性リン酸カリウム(540 mg、1.5当量)を添加し、混合物を窒素ガス下で80 °C にて終夜攪拌した。反応混合物を冷却し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を、溶離液としてジクロロメタン及び7Nアンモニアのメタノール溶液(2 %~10 %の7Nアンモニアのメタノール溶液のグラジエント溶離)を使用するシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。生成物画分を採取し、溶媒を減圧下で除去した。

収率：239 mgの中間体4(40 %)

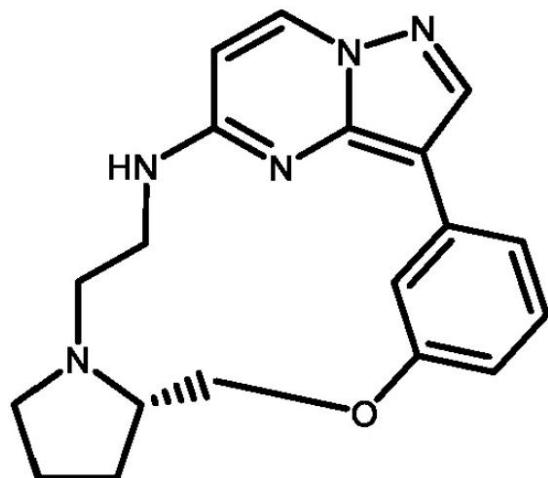
10

LCMS法2： $MH^+=354$ 、RT=1.718分

【0232】

実施例N1の調製

【化44】



20

中間体4(239 mg、0.68 mmol)の2-メチルテトラヒドロフラン(20 ml/mmol)溶液を、混合により窒素ガスをバーリングすることによって脱気した。アゾジカルボン酸ジイソプロピル(400 mg、2.04 mmol)のトルエン(20 ml/mmol)溶液を、混合により窒素ガスをバーリングすることによって脱気した。この2つの溶液を、トリフェニルホスフィン(535 mg、2.04 mmol)のトルエン(75 ml/mmol)脱気溶液に90 °C にて2.5時間に亘り同時に滴加した。混合物を90 °C にて1時間攪拌した。反応混合物を冷却し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を、溶離液としてジクロロメタン及び7Nアンモニアのメタノール溶液(2 %~10 %の7Nアンモニアのメタノール溶液のグラジエント溶離)を使用するシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。生成物画分を採取し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を逆相カラムクロマトグラフィーにより精製した(HPLC方法A)。

30

収率：56 mgの実施例N1(12 %)

40

LCMS法2： $MH^+=336$ 、RT=2.132分

【0233】

実施例N1(40 mg、0.12 mmol)をジクロロメタンとメタノールとの混合物(4:1、0.5 ml)に溶解させ、4N塩酸の1,4-ジオキサン(10 μl)溶液を添加した。混合物を室温にて1時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、ジイソプロピルエーテルで滴定し(titrated)、減圧下で乾燥させた。生成物をHCl塩として得た。

収率：6 mgの実施例N1(15 %)

LCMS法2： $MH^+=336$ 、RT=2.127分

【0234】

50

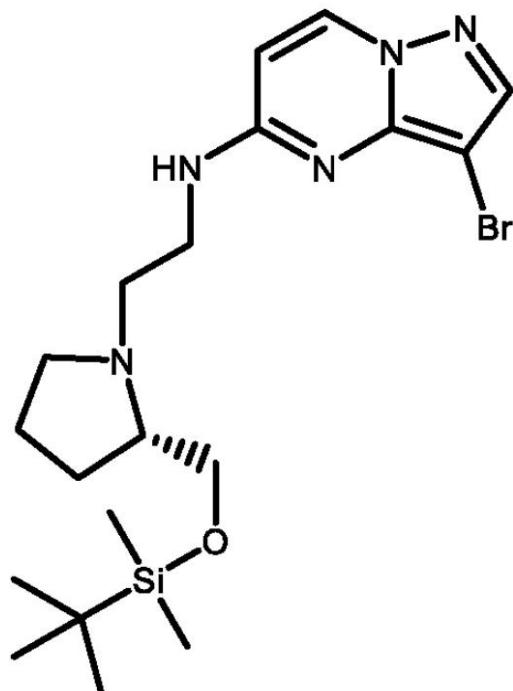
実施例N2

実施例N2を一般スキーム1に従って調製する。

【0 2 3 5】

中間体5の調製

【化4 5】



tert-ブチル-クロロジメチルシラン (0.90g、6.0 mmol) をジクロロメタン (15 ml) 中の中間体3 (1.70 g、5.0 mmol) とトリエチルアミン (1.21 g、12.0 mmol)との混合物に数回に分けて添加した。反応物を室温にて24時間攪拌した。水を添加し、水性層をジクロロメタンで抽出した。溶媒を減圧下で除去し、生成物を更なる精製を行わずに次の工程で使用した。

収率 : 2.24 g の中間体5 (99 %)

LCMS法2 : $MH^+ = 354$ 、RT=2.625分

【0 2 3 6】

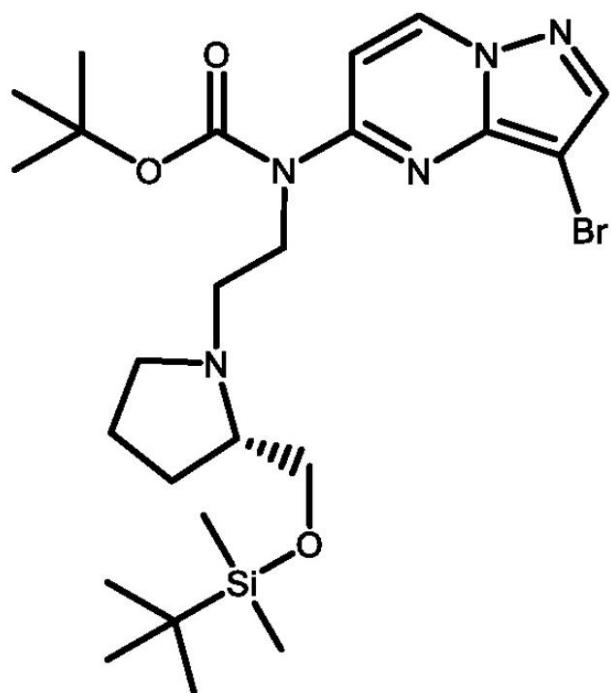
中間体6の調製

10

20

30

【化46】



10

20

30

tert-ブトキカルボニル無水物 (1.18 g、5.42 mmol) をテトラヒドロフラン (15 ml) 中の中間体5 (2.24 g、4.93 mmol) と4-(ジメチルアミノ)ピリジン (31 mg、0.25 mmol) との混合物に添加した。溶液を還流下で2時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去した。水を添加し、水性層を酢酸エチルで抽出した。有機層を乾燥、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を、溶離液としてヘプタン及び酢酸エチル (酢酸エチル0 % ~ 100 % のグラジエント溶離) を使用するシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。生成物画分を採取し、溶媒を減圧下で除去した。

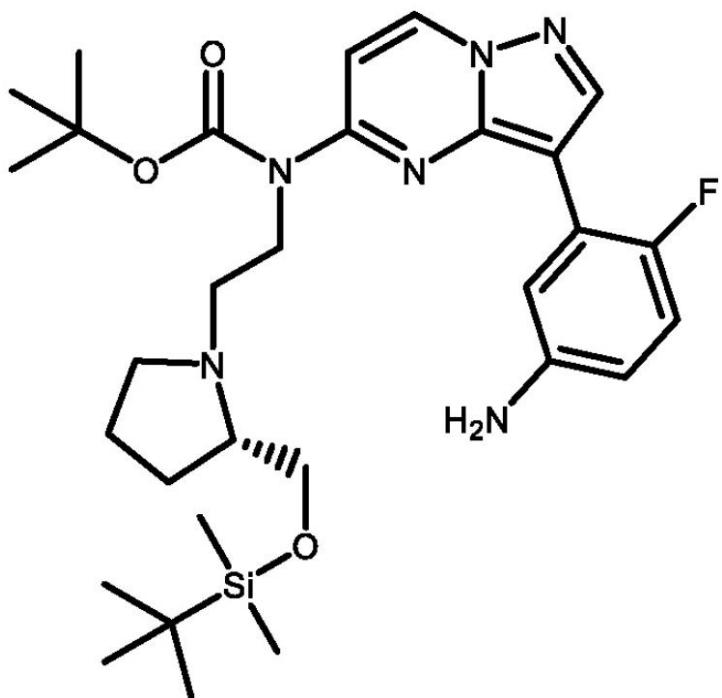
収率 : 1.7 g の中間体6 (62 %)

LCMS法2 : $MH^+ = 554$ 、 $RT = 3.094$ 分

【0237】

中間体7の調製

【化47】



10

20

30

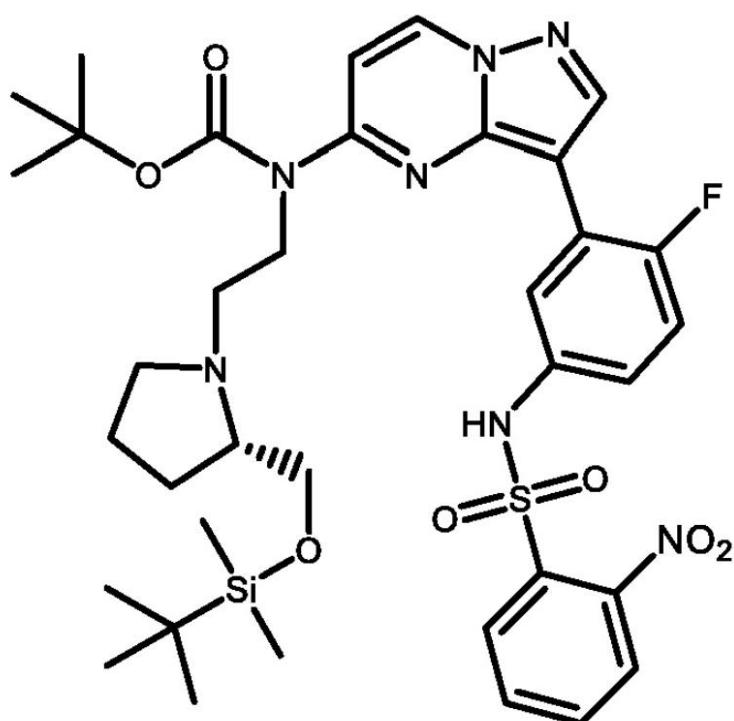
1,4-ジオキサンと水との混合物(3:1、8.1 ml)を、混合により窒素ガスをバーリングすることによって脱気した。中間体6(1.50 g、2.70 mmol)、(5-アミノ-2-フルオロ-フェニル)ボロン酸(500 mg、3.24 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(533 mg、0.46 mmol)、2-ジシクロヘキシリルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルビフェニル(Xphos)(872 mg、1.83 mmol)、及び三塩基性リン酸カリウム(1.7 g、3当量)を添加し、混合物を窒素ガス下で85 °Cにて終夜攪拌した。さらに(5-アミノ-2-フルオロ-フェニル)ボロン酸(1.2当量)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.02当量)、2-ジシクロヘキシリルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルビフェニル(Xphos)(0.08当量)を添加し、混合物を窒素ガス下で85 °Cにて終夜攪拌した。反応混合物を冷却し、酢酸エチルで希釈した。有機層を水で洗浄し、乾燥、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を、溶離液としてヘプタン及び酢酸エチル(酢酸エチル0%~60%のグラジェント溶離)を使用するシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。生成物画分を採取し、溶媒を減圧下で除去した。

収率: 1.30 gの中間体7(82%)

【0238】

中間体8の調製

【化48】



10

20

30

2-ニトロベンゼンスルホニルクロリド（0.59 g、2.66 mmol）を中間体7（1.30g、2.22 mmol）、ピリジン（236 μ l、2.66 mmol）、及び4-（ジメチルアミノ）ピリジン（13 mg、0.11 mmol）のジクロロメタン（6.66 ml）溶液に添加した。反応混合物を室温にて終夜攪拌した。ジクロロメタンを添加し、有機層を1N塩酸水溶液で洗浄した。有機層を乾燥、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を、溶離液としてヘプタン及び酢酸エチル（酢酸エチル0%～100%のグラジエント溶離）を使用するシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。生成物画分を採取し、溶媒を減圧下で除去した。

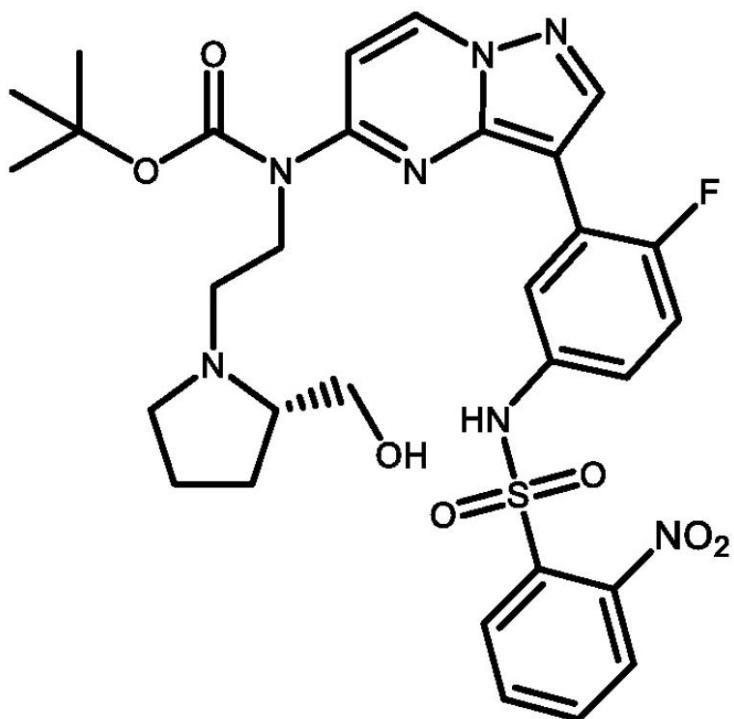
収率：1.033 gの中間体8（60%）

LCMS法1： $\text{MH}^+=770$ 、 $\text{RT}=1.176$ 分

【0239】

中間体9の調製

【化49】



10

20

30

中間体8(800 mg、1.04 mmol)を酢酸／水／テトラヒドロフラン(3:1:1、3.12 ml)に溶解させ、混合物を室温にて終夜攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、トルエンを3回添加し、減圧下で3回濃縮した。残渣を、溶離液としてヘプタン及び酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。生成物画分を採取し、溶媒を減圧下で除去した。

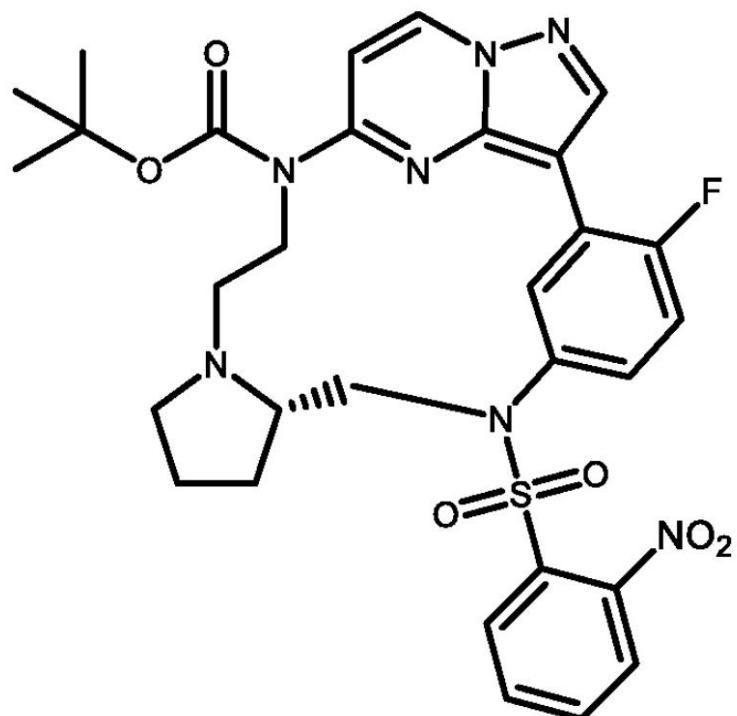
収率：580 mgの中間体9(85 %)

LCMS法1： $MH^+ = 656$ 、 $RT = 0.830$ 分

【0240】

中間体10の調製

【化50】



20

20

30

中間体9(580 mg、0.88 mmol)の2-メチルテトラヒドロフラン(20 ml/mmol)溶液を、混合により窒素ガスをバブリングすることによって脱気した。アゾジカルボン酸ジイソプロピル(180 mg、0.88 mmol)のトルエン(20 ml/mmol)溶液を、混合により窒素ガスをバブリングすることによって脱気した。この2つの溶液を、トリフェニルホスフィン(231 mg、0.88 mmol)のトルエン(75 ml/mmol)脱気溶液に90にて3時間に亘り同時に滴加した。混合物を90にて1時間攪拌した。反応混合物を冷却し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を、溶離液としてヘプタン及び酢酸エチルを使用するシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。生成物画分を採取し、溶媒を減圧下で除去した。

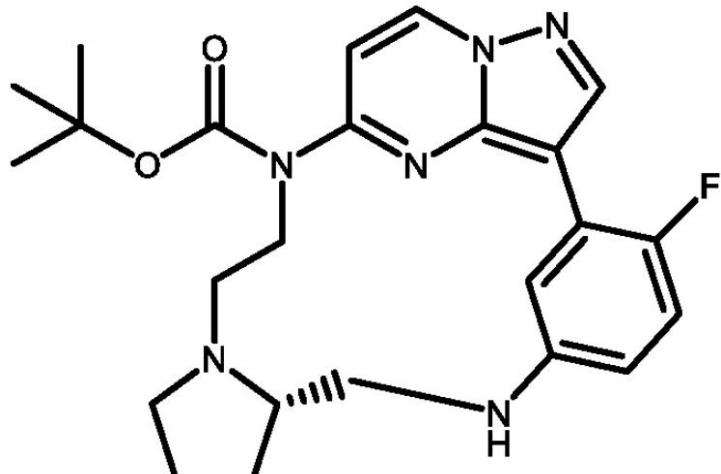
収率：470 mgの中間体10(84 %)

LCMS法1： $MH^+ = 638$ 、 $RT = 0.957$ 分

【0241】

中間体11の調製

【化51】



中間体10(400 mg、0.63 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(2.0 ml)溶液に、炭酸

50

セシウム (411 mg、1.26 mmol) 及びチオフェノール (80 μ l、0.76 mmol) を添加した。反応混合物を室温にて17時間攪拌した。さらに、炭酸セシウム (0.5当量) 及びチオフェノール (0.1当量) を添加し、反応物を室温にて攪拌した。1N水酸化ナトリウム水溶液を添加し、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を乾燥、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を、溶離液としてヘブタン及び酢酸エチル (酢酸エチル0 % ~ 100 %のグラジエント溶離) を使用するシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。生成物画分を採取し、溶媒を減圧下で除去した。

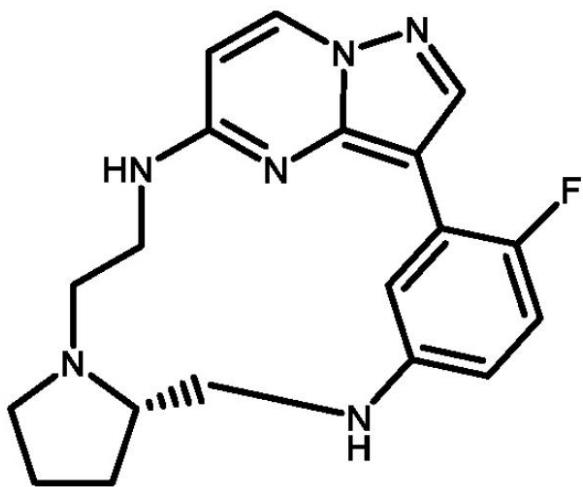
LCMS法1 : $MH^+ = 453$ 、RT=0.771分

【0242】

実施例N2の調製

【化52】

10



20

中間体11 (358 mg、0.79 mmol) を1,4-ジオキサン (3.16 ml) の4N塩酸溶液に溶解させた。混合物を室温にて終夜攪拌した。溶媒を減圧下で除去した。ジエチルエーテルを添加し、化合物を濾過し、減圧下で乾燥させた。化合物を塩酸塩として得た。

収率 : 100 mgの実施例N2 (36 %)

30

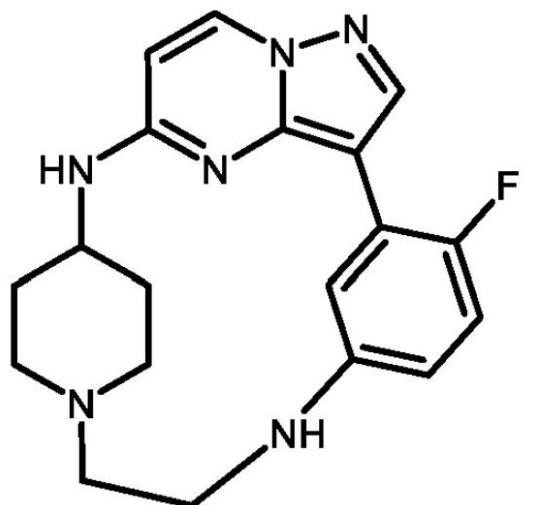
LCMS法2 : $MH^+ = 353$ 、RT=1.952分

【0243】

実施例N3

実施例N3を、一般スキーム1及び実施例N2の調製において示された手順に従って調製することができる。生成物をHCl塩として得た。

【化53】



10

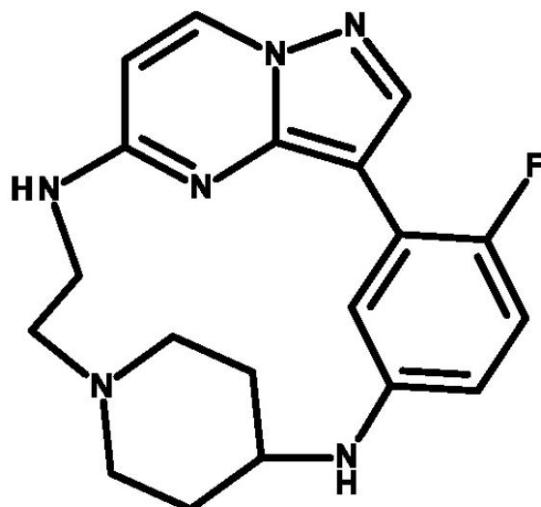
【0244】

実施例N4

実施例N4を、一般スキーム1及び実施例N2の調製において示された手順に従って調製す
ることができる。生成物をHCl塩として得た。

20

【化54】



30

【0245】

実施例N5

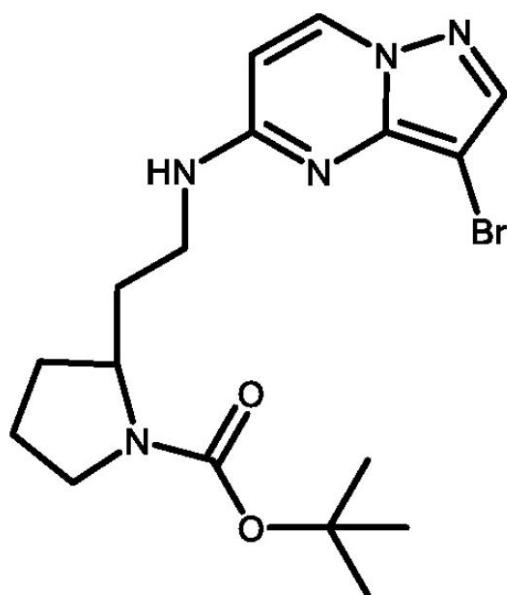
40

実施例N5を一般スキーム2に従って調製することができる。

【0246】

中間体12の調製

【化55】



10

20

30

40

50

アセトニトリル (12.9 ml) 中の3-ブロモ-5-クロロ-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (1.0g、4.30 mmol) と2-(2-アミノエチル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (1.01 g、4.73mmol) とトリエチルアミン (0.878 ml、5.16mmol)との混合物を還流下で16時間攪拌した。反応混合物を冷却し、酢酸エチルを添加した。有機層を水で洗浄し、乾燥、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を、溶離液としてヘプタン及び酢酸エチル(酢酸エチル0%~100%のグラジエント溶離)を使用するシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。生成物画分を採取し、溶媒を減圧下で除去した。

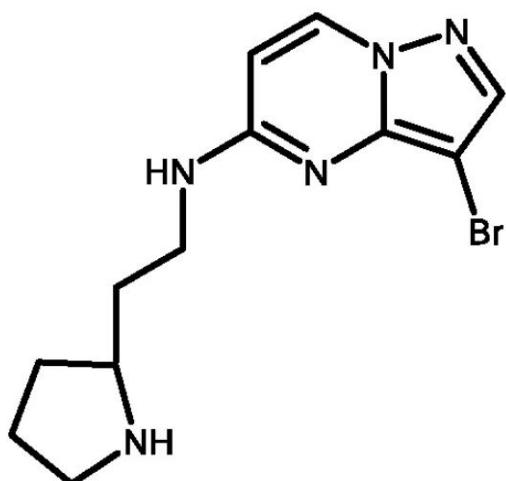
収率 : 1.654 g の中間体12 (94 %)

LCMS法1 : $MH^+ = 410$ 、RT=1.000分

【0247】

中間体13の調製

【化56】



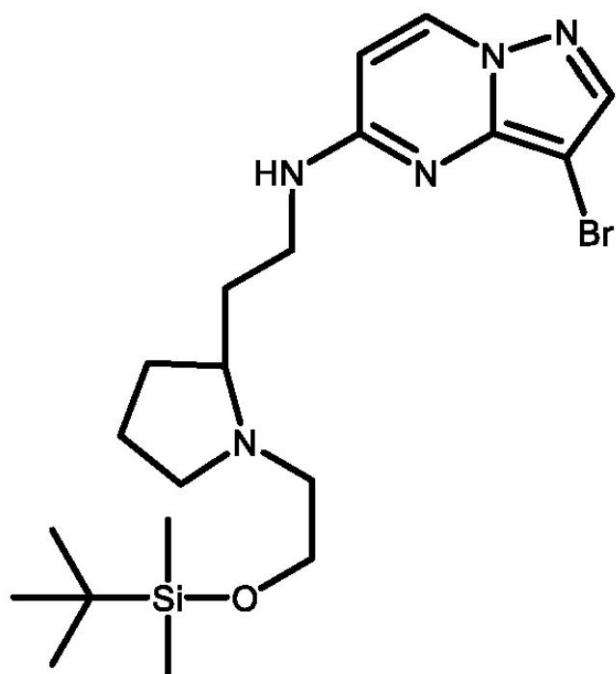
中間体12 (1.654 g、4.03 mmol) を4N塩酸のメタノール (12.09 ml) 溶液に溶解させた。混合物を室温にて2時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去した。トルエンを2回添加し、減圧下で2回取り出した。化合物を塩酸塩として得て、更なる精製を行わずに次の工程で使用した。

LCMS法1 : $MH^+ = 347$ 、RT=0.287分

【 0 2 4 8 】

中間体14の調製

【 化 5 7 】



10

20

30

2-ブロモエトキシ-tert-ブチル-ジメチルシラン (880 μ l、4.03 mmol) 及び炭酸セシウム (3.939 g、12.09 mmol) を中間体13 (4.03 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (12.09 ml) 溶液に添加した。反応混合物を60 °C にて6時間攪拌した。水を添加し、水性層を酢酸エチル及びジクロロメタン / メタノールの混合物 (9:1) で抽出した。有機層を乾燥、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を、溶離液としてジクロロメタン及びメタノール (メタノール0 % ~ 10 % のグラジエント溶離) を使用するシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。生成物画分を採取し、溶媒を減圧下で除去した。

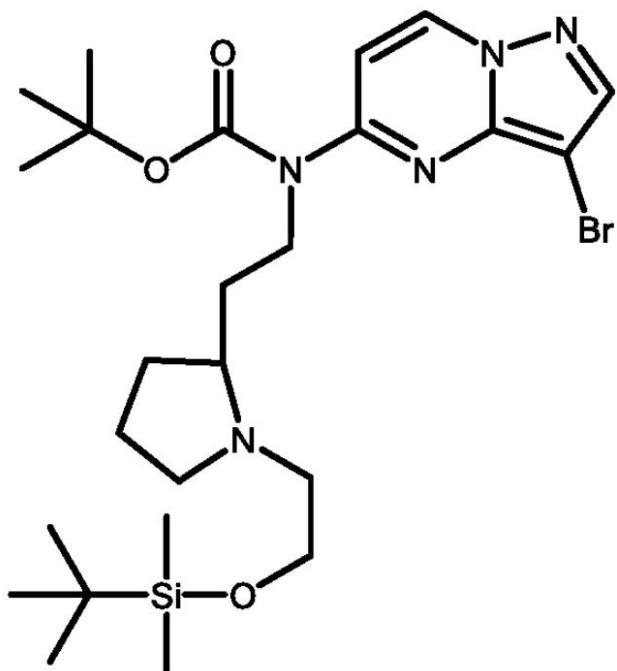
収率 : 1.227 g の中間体14 (65 %)

LCMS法1 : MH^+ =469、RT=0.779分

【 0 2 4 9 】

中間体15の調製

【化58】



10

20

30

tert-ブトキカルボニル無水物 (0.90 ml、3.93 mmol) をテトラヒドロフラン (7.86 ml) 中の中間体14 (1.227 g、2.62 mmol) と4- (ジメチルアミノ) ピリジン (16 mg、0.13 mmol) との混合物に添加した。溶液を還流下で16時間攪拌した。tert-ブトキカルボニル無水物 (0.90 ml、3.93 mmol) 、4- (ジメチルアミノ) ピリジン (16 mg、0.13 mmol) 、及びトリエチルアミン (0.502 ml) を添加し、混合物を70 °C にて20時間攪拌した。反応混合物を冷却し、酢酸エチルを添加し、有機層を水で抽出した。有機層を乾燥、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を、溶離液としてジクロロメタン及びメタノール (メタノール0 % ~ 7 %のグラジエント溶離) を使用するシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。生成物画分を採取し、溶媒を減圧下で除去した。

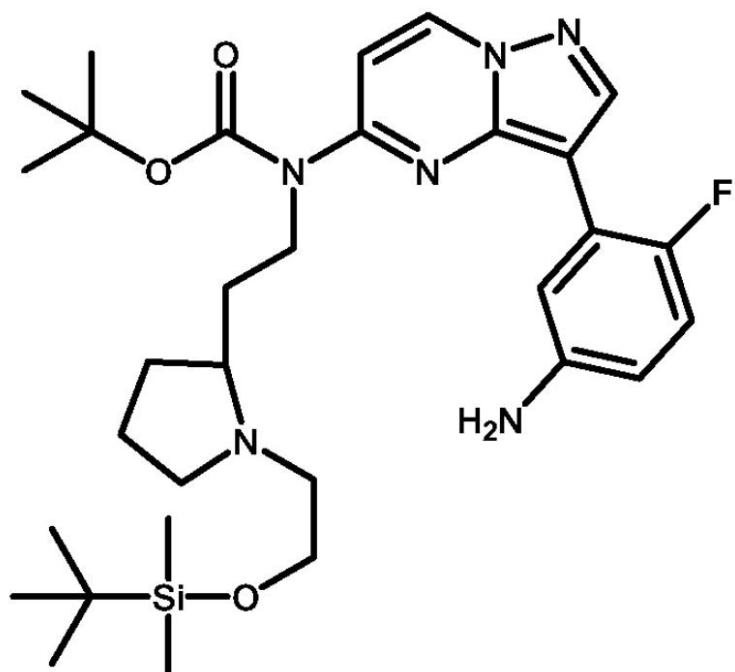
収率：1.387 g の中間体15 (93 %)

LCMS法1 : $MH^+ = 569$ 、RT=1.095分

【0250】

中間体16の調製

【化59】



10

20

30

1,4-ジオキサンと水との混合物(3:1、7.32 ml)を、混合により窒素ガスをバーリングすることによって脱気した。中間体15(1.387 g、2.44 mmol)、(5-アミノ-2-フルオロフェニル)ボロン酸(690mg、2.93 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(58 mg、0.05 mmol)、2-ジシクロヘキシリホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルビフェニル(Xphos)(48 mg、0.10mmol)、及び三塩基性リン酸カリウム(1.553 g、3当量)を添加し、混合物を窒素ガス下で85 °Cにて16時間攪拌した。反応混合物を冷却し、酢酸エチルで希釈した。有機層を水で洗浄し、乾燥、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を、溶離液としてジクロロメタン及びメタノール(メタノール0%~10%のグラジェント溶離)を使用するシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。生成物画分を採取し、溶媒を減圧下で除去した。

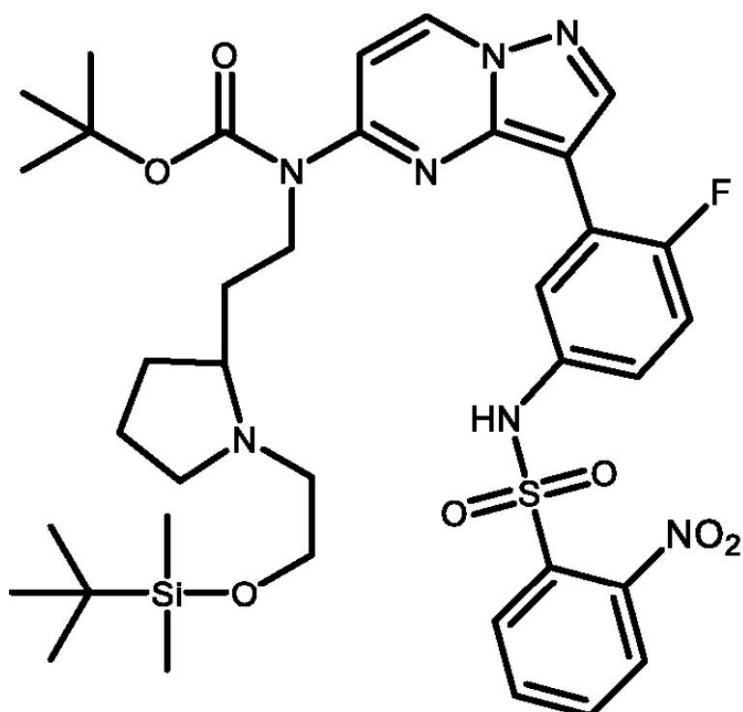
収率: 0.99 gの中間体16(68%)

LCMS法1: $MH^+ = 599$ 、RT=1.053分

【0251】

中間体17の調製

【化60】



2-ニトロベンゼンスルホニルクロリド (0.44 g、2.00 mmol) を、中間体17 (0.99g、1.67 mmol)、ピリジン (148 μ l、1.67 mmol)、及び4- (ジメチルアミノ) ピリジン (10 mg、0.08 mmol) のジクロロメタン (5.0 ml) 溶液に添加した。反応混合物を室温にて4時間攪拌した。さらに、2-ニトロベンゼンスルホニルクロリド (0.088 g、0.4 mmol) を添加し、混合物を室温にて1時間攪拌した。ジクロロメタンを添加し、有機層を1N塩酸水溶液で洗浄した。有機層を乾燥、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を、溶離液としてジクロロメタン及びメタノール (メタノール0 % ~ 7 %のグラジエント溶離) を使用するシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。生成物画分を採取し、溶媒を減圧下で除去した。

収率 : 0.975 gの中間体17 (74 %)

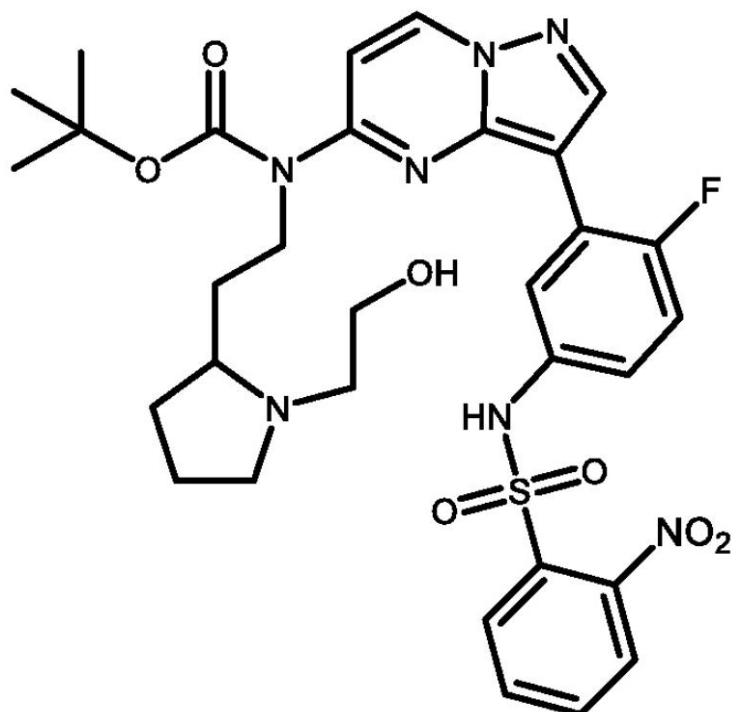
LCMS法1 : $MH^+ = 784$ 、RT=1.168分

【0252】

中間体18の調製

30

【化 6 1】



テトラブチルアンモニウムフルオリド (1.89 g、1.89 mmol) を中間体17 (925 mg、1.18 mmol) のテトラヒドロフラン (3.54 ml) 溶液に添加した。反応混合物を室温にて24時間攪拌した。混合物を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を乾燥、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。アセトニトリルを添加し、固体を濾過し、減圧下で乾燥させた。

収率：680 mgの中間体18 (86 %)

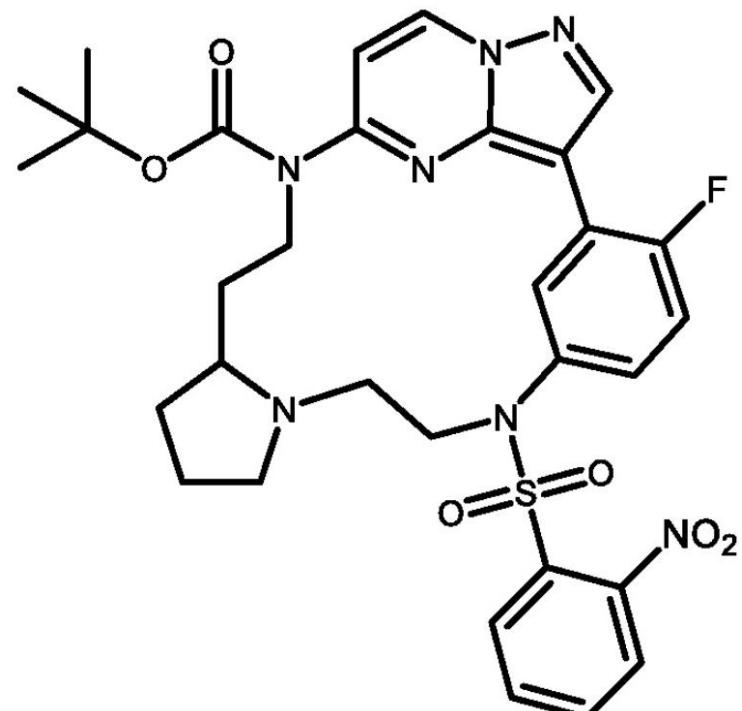
LCMS法1： $MH^+ = 670$ 、 $RT = 0.804$ 分

【0 2 5 3】

中間体19の調製

【化 6 2】

30



50

中間体18 (580 mg、0.87 mmol) の2-メチルテトラヒドロフラン (20 ml/mmol) と無水N,N-ジメチルホルムアミド (2 ml)との溶液及びアゾジカルボン酸ジイソプロピル (520 mg、2.61 mmol)のトルエン (20 ml/mmol) 溶液を、トリフェニルホスフィン (685 mg、2.61 mmol)のトルエン (75 ml/mmol) 溶液に90 ℃にて2時間に亘り同時に滴加した。混合物を90 ℃にて30分間攪拌した。反応混合物を冷却し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を、溶離液としてジクロロメタン及びメタノール (メタノール0 % ~ 3 %のグラジエント溶離) を使用するシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。生成物画分を採取し、溶媒を減圧下で除去した。

収率 : 547 mgの中間体19 (96 %)

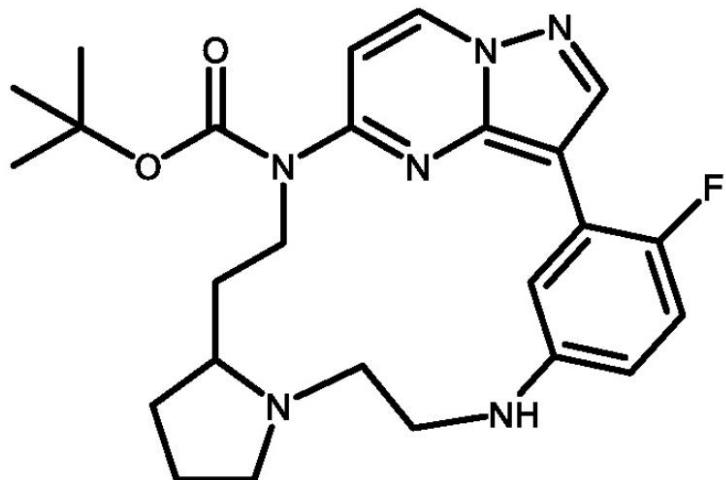
LCMS法1 : $MH^+ = 652$ 、RT=0.929分

10

【0254】

中間体20の調製

【化63】



20

中間体19 (546 mg、0.84 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (2.52 ml) 溶液に、炭酸セシウム (547 mg、1.68 mmol) 及びチオフェノール (100 μl、1.01 mmol)を添加した。反応混合物を室温にて3時間攪拌した。酢酸エチルを添加し、有機層を1N水酸化ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を乾燥、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を、溶離液としてジクロロメタン及びメタノール (メタノール0 % ~ 10 %のグラジエント溶離) を使用するシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。生成物画分を採取し、溶媒を減圧下で除去した。

収率 : 206 mgの中間体20 (53 %)

LCMS法1 : $MH^+ = 467$ 、RT=2.367分

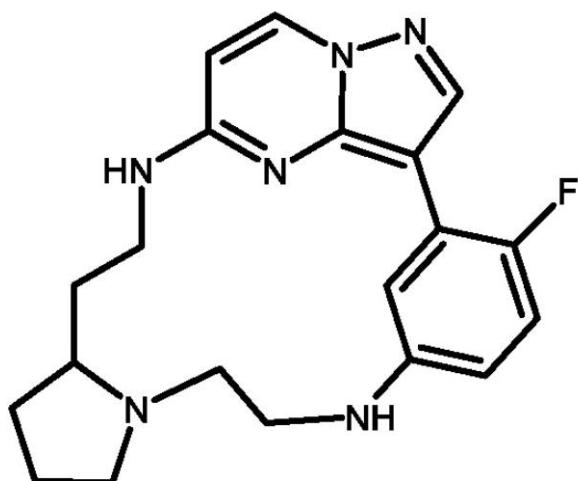
30

【0255】

実施例N5の調製

40

【化64】



10

中間体20(206 mg、0.44 mmol)を4N塩酸のメタノール(1.32 ml)溶液に溶解させた。混合物を室温にて終夜及び45 ℃にて6時間攪拌した。ジエチルエーテルを添加し、化合物を濾過し、減圧下で60 ℃にて16時間乾燥させた。生成物をHCl塩として得た。

LCMS法2 : $MH^+ = 367$ 、RT=1.880分

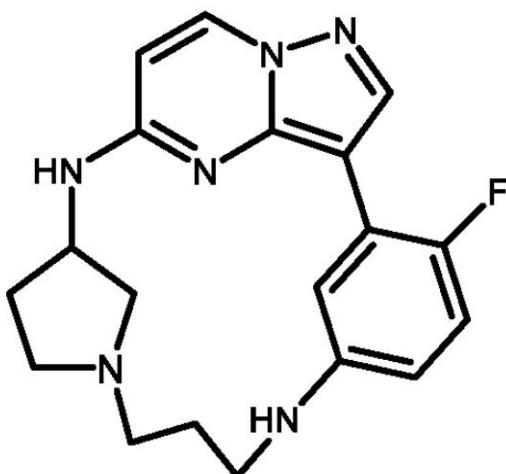
20

【0256】

実施例N6

実施例N6を、一般スキーム1及び実施例N2の調製において示された手順に従って調製することができる。生成物をHCl塩として得た。

【化65】



30

【0257】

実施例N7

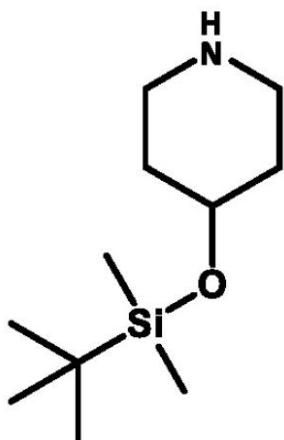
実施例N7を一般スキーム1に従って調製することができる。

【0258】

中間体21の調製

40

【化66】



10

tert-ブチル-クロロジメチルシラン (4.47g、29.66 mmol) を、ジクロロメタン (59.31 ml) 中のピペリジン-4-オール (2.00 g、19.77mmol) とイミダゾール (2.692 g、39.54 mmol) との混合物に添加した。反応物を室温にて72時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去した。残渣を、溶離液としてジクロロメタン及びメタノール (メタノール0 % 10 % のグラジエント溶離) を使用するシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。生成物画分を採取し、溶媒を減圧下で除去した。

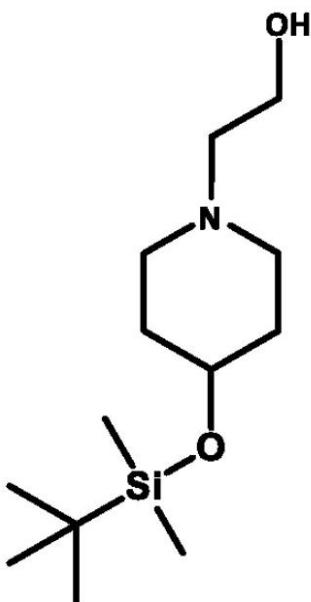
20

LCMS法1 : $MH^+ = 216$ 、RT=0.516分

【0259】

中間体22の調製

【化67】



30

アセトニトリル (59.31 ml) 中の中間体21 (19.77mmol) と2-ブロモエタノール (2.81 ml、39.54 mmol) と炭酸カリウム (21.86 g、158.16 mmol) との混合物を20時間還流させた。水を添加し、水性層を酢酸エチル及びジクロロメタンとメタノールとの混合物 (9:1) で抽出した。有機層を乾燥、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を、溶離液としてジクロロメタン及びメタノール (メタノール0 % 10 % のグラジエント溶離) を使用するシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。生成物画分を採取し、溶媒を減圧下で除去した。

40

収率 : 3.06 gの中間体22 (60 %)

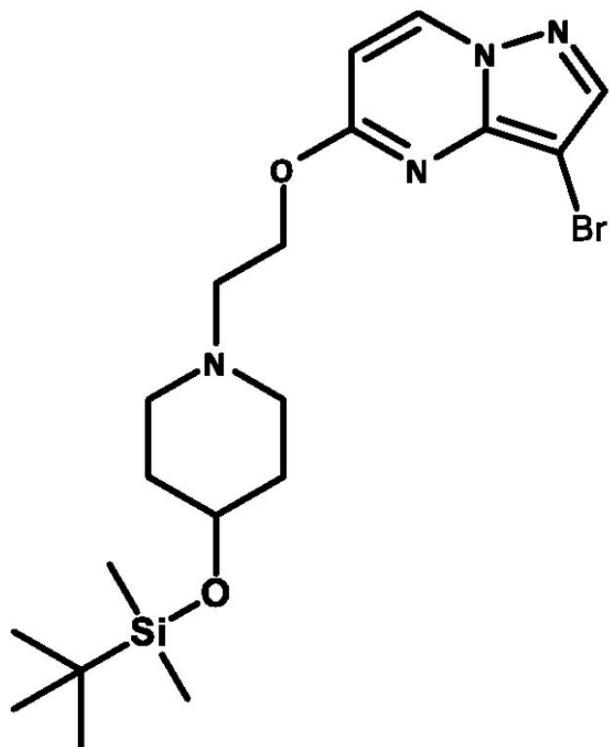
50

LCMS法1 : $MH^+ = 260$ 、RT=0.601分

【0260】

中間体23の調製

【化68】



10

20

30

水素化ナトリウム（鉱油中60 %、155 mg、6.45mmol）を、0 にて3-ブロモ-5-クロロ-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン（1.50 g、6.45 mmol）及び中間体22（2.01 g、7.74 mmol）の無水N,N-ジメチルホルムアミド（19.35 ml）溶液に添加した。反応混合物を室温にて1時間攪拌した。

【0261】

飽和塩化アンモニウム水溶液を添加し、水性層を酢酸エチル及びジクロロメタンとメタノールとの混合物（9:1）で抽出した。溶媒を減圧下で除去した。残渣を、溶離液としてヘプタン及び酢酸エチル（酢酸エチル0 % ~ 7 %のグラジエント溶離）を使用するシリカガル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。生成物画分を採取し、溶媒を減圧下で除去した。

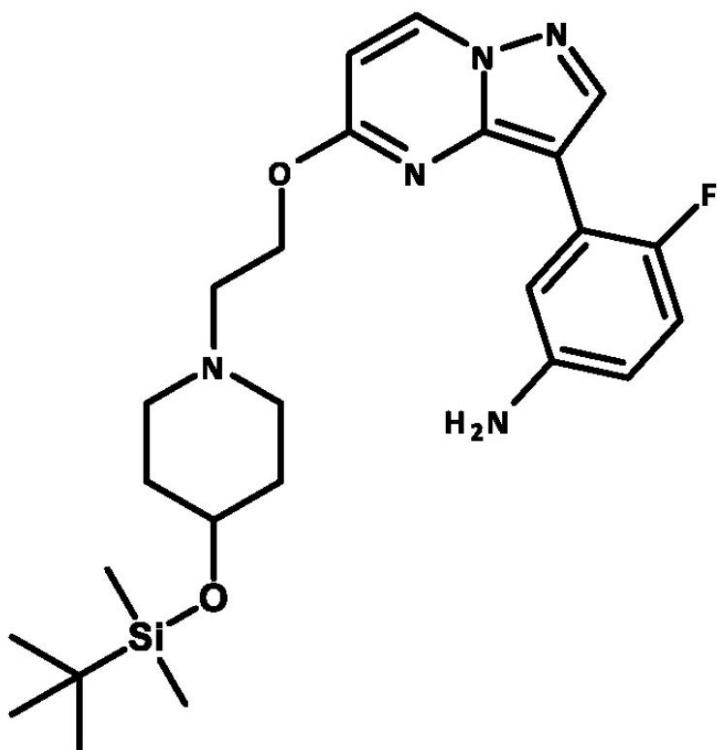
収率：1.688 gの中間体23（57 %）

LCMS法1 : $MH^+ = 456$ 、RT=0.880分

【0262】

中間体24の調製

【化69】



1,4-ジオキサンと水との混合物（3:1、21.0 ml）を、混合により窒素ガスをバブリングすることによって脱気した。中間体23（1.588 g、3.49 mmol）、（5-アミノ-2-フルオロフェニル）ボロン酸（0.99g、4.19 mmol）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）（81 mg、0.07 mmol）、2-ジシクロヘキシリルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルビフェニル（Xphos）（67 mg、0.14mmol）、及び三塩基性リン酸カリウム（2.22 2 g、3当量）を添加し、混合物を窒素ガス下で85 °Cにて16時間攪拌した。反応混合物を冷却し、酢酸エチルで希釈した。有機層を水で洗浄し、乾燥、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を、溶離液としてジクロロメタン及びメタノール（メタノール0 % ~ 5 % のグラジエント溶離）を使用するシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。生成物画分を採取し、溶媒を減圧下で除去した。

収率：1.40 gの中間体24（83 %）

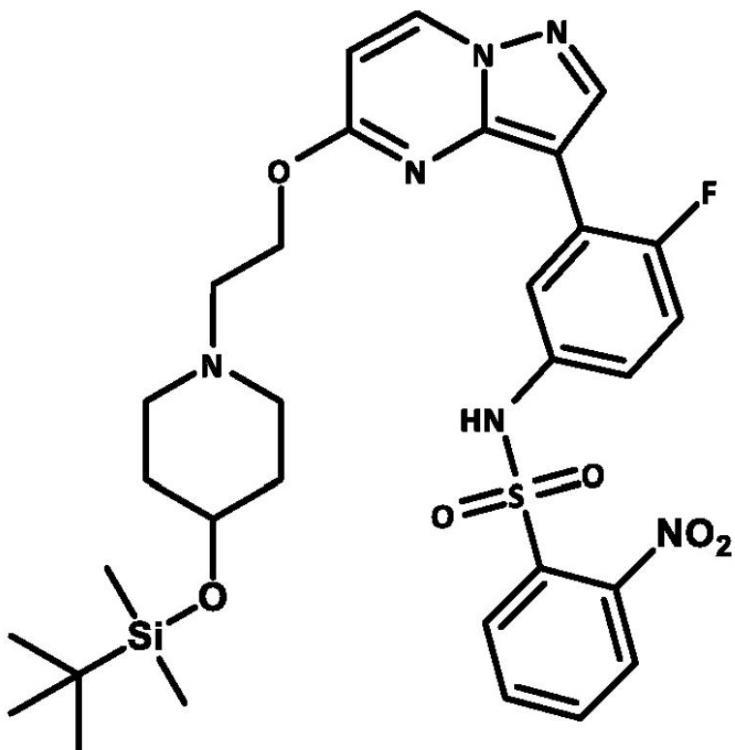
LCMS法1： $MH^+ = 486$ 、 $RT = 0.853$ 分

【0263】

中間体25の調製

30

【化70】



2-ニトロベンゼンスルホニルクロリド (0.77 g、3.46 mmol) を、中間体24 (1.40g、2.88 mmol)、ピリジン (256 μl、2.88 mmol)、及び4- (ジメチルアミノ) ピリジン (17 mg、0.14 mmol) のジクロロメタン (8.64 ml) 溶液に数回に分けて添加した。反応混合物を室温にて3時間攪拌した。ジクロロメタンを添加し、有機層を1N塩酸水溶液で洗浄した。有機層を乾燥、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を、溶離液としてジクロロメタン及びメタノール (メタノール0 % ~ 8 %のグラジエント溶離) を使用するシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。生成物画分を採取し、溶媒を減圧下で除去した。

30

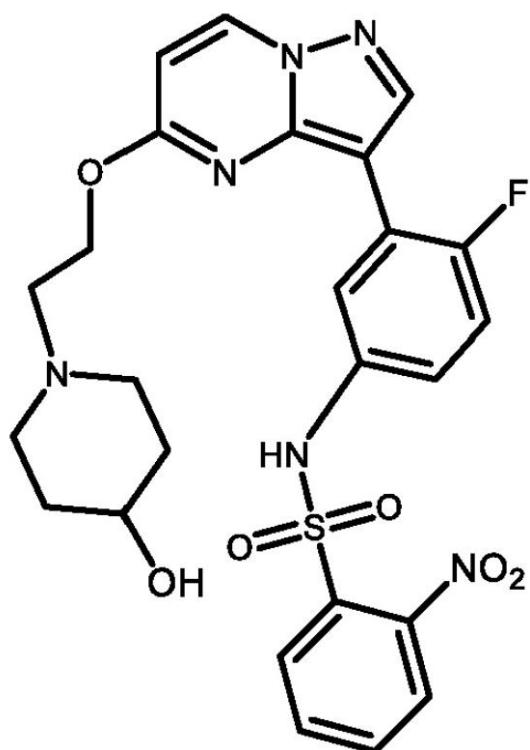
収率 : 1.486 gの中間体25 (77 %)

LCMS法1 : $MH^+ = 671$ 、 $RT = 0.936$ 分

【0264】

中間体26の調製

【化71】



10

20

30

テトラブチルアンモニウムフルオリド (4.44 g、4.44 mmol) を、中間体25 (1.486 g、2.22 mmol) のテトラヒドロフラン (6.66 ml) 溶液に添加した。反応混合物を室温にて20時間を攪拌した。さらに、テトラブチルアンモニウムフルオリド (1当量) を添加し、混合物を室温にて24時間及び60 にて4時間攪拌した。混合物を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を乾燥、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を、溶離液としてヘプタン及び酢酸エチル (酢酸エチル0 % ~ 100 %のグラジエント溶離) を使用するシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。生成物画分を採取し、溶媒を減圧下で除去した。

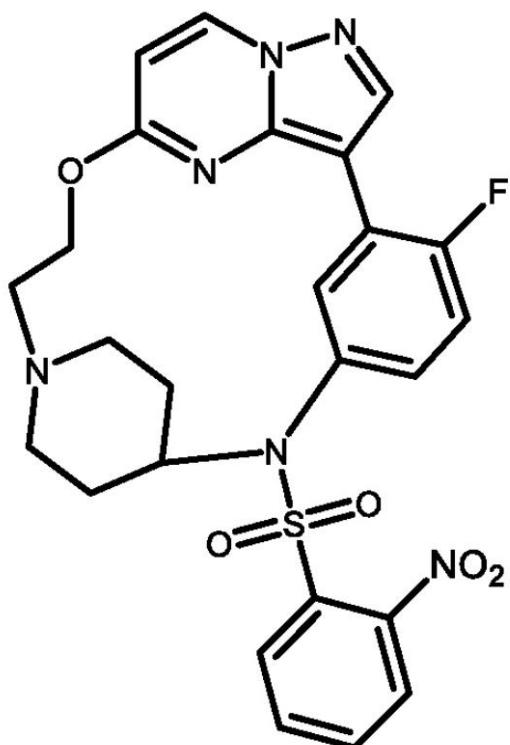
収率 : 800 mgの中間体26 (65 %)

LCMS法1 : $MH^+ = 557$ 、 $RT = 0.559$ 分

【0265】

中間体27の調製

【化72】



20

30

30

中間体26 (650 mg、1.17 mmol) の2-メチルテトラヒドロフラン (20 ml/mmol) 溶液及びアゾジカルボン酸ジイソプロピル (1.16 g、5.85 mmol) のトルエン (20 ml/mmol) 溶液を、トリフェニルホスフィン (1.534 g、5.85 mmol) のトルエン (75 ml/mmol) 溶液に90 ℃にて3時間に亘り同時に滴加した。混合物を90 ℃にて30分間攪拌した。反応混合物を冷却し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を、溶離液としてジクロロメタン及びメタノール (メタノール0 % ~ 7 %のグラジエント溶離) を使用するシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。生成物画分を採取し、溶媒を減圧下で除去した。

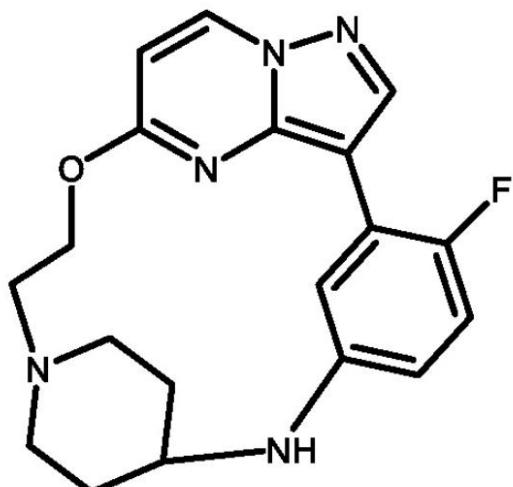
収率：239 mgの中間体27 (38 %)

LCMS法1： $MH^+=539$ 、 $RT=0.662$ 分

【0266】

実施例N7の調製

【化73】



50

中間体27 (200 mg、0.37 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (1.11 ml) 溶液に、炭酸セシウム (241 mg、0.74 mmol) 及びチオフェノール (40 μ l、0.44 mmol) を添加した。反応混合物を室温にて2時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去した。残渣を逆相カラムクロマトグラフィーにより精製した (HPLC方法A)。生成物画分を採取し、溶媒を減圧下で除去した。

収率：65 mgの実施例N7 (50 %)

LCMS法2 : $MH^+ = 354$ 、RT=1.873分

【0267】

実施例N8

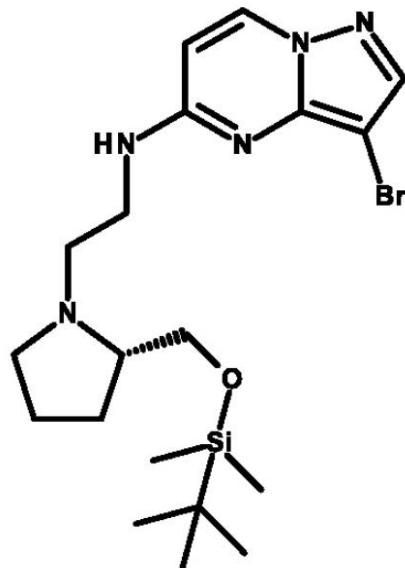
実施例N8を一般スキーム1に従って調製することができる。

10

【0268】

中間体28の調製

【化74】



20

tert-ブチル-クロロジメチルシラン (1.59g、10.55 mmol) を、ジクロロメタン (26.37 ml) 中の中間体3 (2.99 g、8.79 mmol) とトリエチルアミン (3.05 ml、21.97 mmol) の混合物に添加した。反応物を室温にて5時間攪拌した。さらに、トリエチルアミン (0.30 ml、2.197 mmol) 及びtert-ブチル-クロロジメチルシラン (0.159 g、1.055mmol) を添加し、反応混合物を室温にて終夜攪拌した。反応混合物をジクロロメタンで希釈した。有機層を水及びブラインで洗浄し、乾燥、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を、溶離液としてジクロロメタン及び7Nアンモニアのメタノール溶液 (0 % ~ 10 % のグラジエント溶離) を使用するシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。生成物画分を採取し、溶媒を減圧下で除去した。

30

収率：3.14 gの中間体28 (79 %)

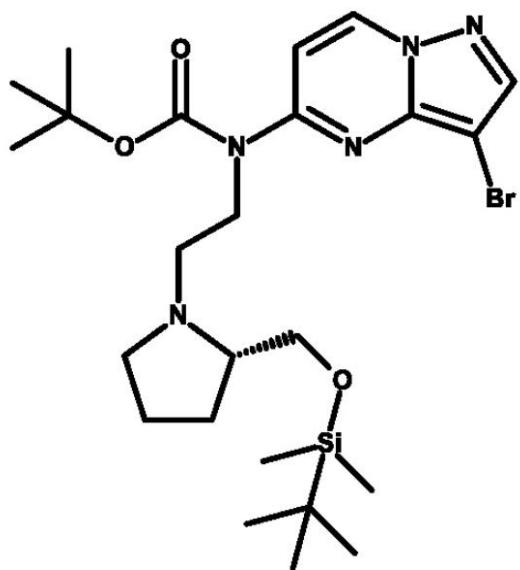
LCMS法1 : $MH^+ = 456$ 、RT=0.676分

40

【0269】

中間体29の調製

【化75】



10

tert-ブトキカルボニル無水物 (1.81 g、8.29 mmol) を、テトラヒドロフラン (20.7 ml) 中の中間体28 (3.14 g、6.91 mmol) とトリメチルアミン (1.248 ml、8.98 mmol) 20 と4- (ジメチルアミノ) ピリジン (43 mg、0.35 mmol)との混合物に添加した。溶液を80 °C にて2.5時間攪拌した。さらに、tert-ブトキカルボニル無水物 (362 mg、1.658 mmol) 、4- (ジメチルアミノ) ピリジン (9 mg、0.07 mmol) 、及びトリエチルアミン (0.250 ml、1.796 mmol) を添加し、混合物を80 °C にて2時間攪拌した。反応混合物を冷却し、溶媒を減圧下で除去した。ジクロロメタンを添加し、有機層を水及びブライインで抽出した。有機層を乾燥、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を、溶離液としてジクロロメタン及びメタノール (メタノール0 % ~ 10 %のグラジエント溶離) を使用するシリカゲル上で30 のフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。生成物画分を採取し、溶媒を減圧下で除去した。

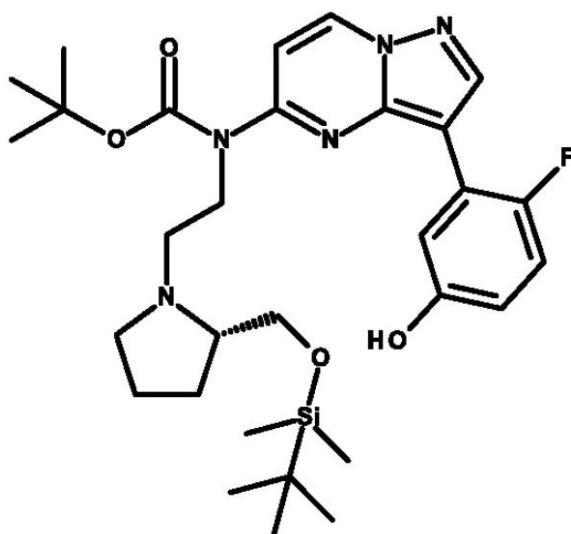
収率 : 3.47 g の中間体29 (91 %)

LCMS法1 : MH⁺=556、RT=0.855分

【0270】

中間体30の調製

【化76】



10

中間体29 (1.40 g、2.52 mmol)、4-フルオロ-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノール (720 mg、3.02 mmol)、2-ジシクロヘキシリルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルビフェニル (Xphos) (119 mg、0.25 mmol)、及び三塩基性リン酸カリウム (1.60 g、3当量) を1,4-ジオキサンと水との混合物 (3:1、7.56 ml) に溶解させ、混合物を、混合により窒素ガスをバーリングすることによって脱気した。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (116 mg、0.10 mmol) を添加し、混合物を窒素ガス下で80 °C にて終夜攪拌した。さらに、4-フルオロ-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノール (216 mg、0.906 mmol)、2-ジシクロヘキシリルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルビフェニル (Xphos) (36 mg、0.075 mmol)、三塩基性リン酸カリウム (480 mg、0.9当量)、及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (35 mg、0.03 mmol) を添加し、混合物を窒素ガス下で80 °C にて6時間攪拌した。反応混合物を冷却し、溶媒を減圧下で除去した。酢酸エチル及び水を添加し、水性層を酢酸エチルで2回抽出した。混ぜ合わせた有機層を乾燥、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を、溶離液としてヘプタン及び酢酸エチル (酢酸エチル0 % ~ 50 %のグラジェント溶離) を使用するシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。生成物画分を採取し、溶媒を減圧下で除去した。

20

収率：1.23 gの中間体30 (83 %)

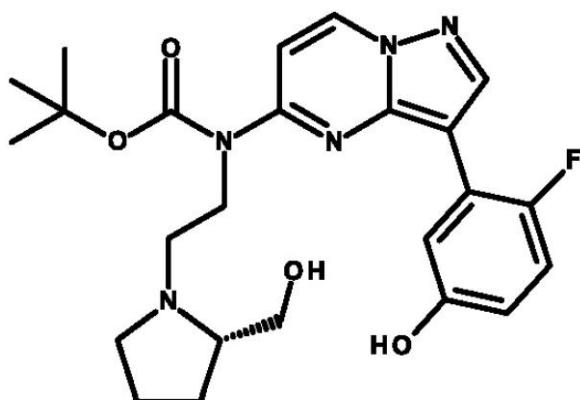
30

LCMS法1 : MH⁺=586、RT=0.983分

【0271】

中間体31の調製

【化77】



テトラブチルアンモニウムフルオリド（1Mのテトラヒドロフラン溶液、0.66 g、2.52 mmol）を、中間体31（1.23g、2.10 mmol）のテトラヒドロフラン（6.30 ml）溶液に添加した。反応混合物を室温にて終夜攪拌した。さらに、テトラブチルアンモニウムフルオリド（1Mのテトラヒドロフラン溶液、66 mg、0.252 mmol）を添加し、混合物を室温にて2時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、ジクロロメタンを添加した。有機層を水及び飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を乾燥、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を、溶離液としてジクロロメタン及びメタノール（メタノール0%~10%のグラジエント溶離）を使用するシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。生成物画分を採取し、溶媒を減圧下で除去した。

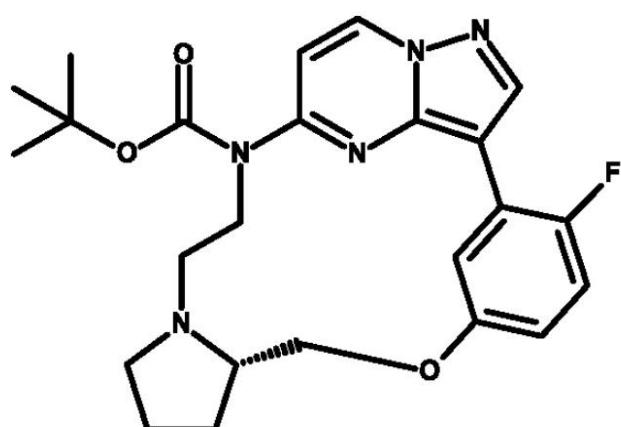
収率：710 mgの中間体31（72%）

LCMS法1： $MH^+=472$ 、RT=0.640分

【0272】

中間体32の調製

【化78】



中間体31（680 mg、1.44 mmol）の2-メチルテトラヒドロフラン（20 ml/mmol）溶液を、混合により窒素ガスをバーリングすることによって脱気した。アゾジカルボン酸ジイソプロピル（860 mg、4.32 mmol）のトルエン（20 ml/mmol）溶液を、混合により窒素ガスをバーリングすることによって脱気した。この2つの溶液を、トリフェニルホスフィン（1.133 g、4.32 mmol）のトルエン（75 ml/mmol）脱気溶液に90°にて45分間に亘り同時に滴加した。混合物を90°にて1時間攪拌した。反応混合物を冷却し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を、溶離液としてジクロロメタン及びメタノール（メタノール0%~5%のグラジエント溶離）を使用するシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。生成物画分を採取し、溶媒を減圧下で除去した。

10

20

30

40

50

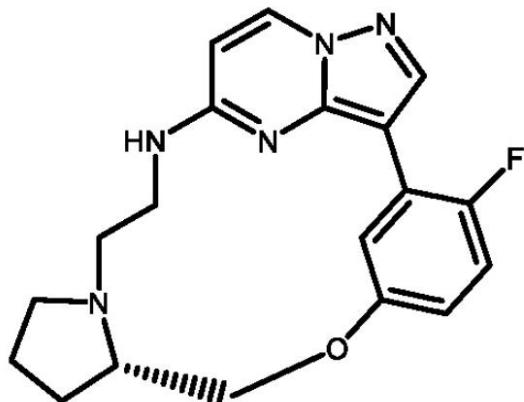
収率 : 346 mg の中間体32 (53 %)

LCMS法1 : $MH^+ = 454$ 、 RT=2.660分

【 0 2 7 3 】

実施例N8の調製

【 化 7 9 】



1,4-ジオキサン (2.28 ml) 中の中間体31 (346 mg、 0.76 mmol) と4N塩酸との混合物を室温にて4時間、 50 にて2時間、 及び室温にて終夜攪拌した。ジエチルエーテル及びメタノール (1 ml) を添加し、 混合物を室温にて30分間攪拌した。固体を濾過し、ジエチルエーテル及び少量のメタノールで洗浄し、 真空下で60 にて乾燥させた。生成物をHCl塩として得た。

収率 : 225 mg の実施例N8 (84 %)

LCMS法2 : $MH^+ = 354$ 、 RT=2.098分

【 0 2 7 4 】

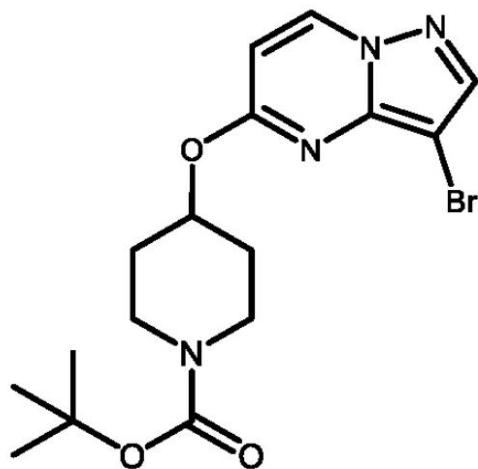
実施例N9

実施例N9を一般スキーム2に従って調製することができる。

【 0 2 7 5 】

中間体33の調製

【 化 8 0 】



無水テトラヒドロフラン (25.80 ml) 中の3-ブロモ-5-クロロ-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (2.00g、 8.60 mmol) と4-ヒドロキシペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (1.99g、 9.89 mmol) との混合物を室温にて1時間攪拌した。水素化ナトリウム (鉛油中60 %、 310 mg、 12.90mmol) を添加し、 反応混合物を室温にて1時間攪拌した。さらに、水素化ナト

10

20

30

40

50

リウム（鉱油中60%、30%）を添加し、反応混合物を室温にて1時間攪拌した。反応混合物を0℃にて冷却し、飽和塩化アンモニウム水溶液を添加し、水性層を酢酸エチルで抽出した。溶媒を減圧下で除去した。残渣を、溶離液としてヘプタン及び酢酸エチル（酢酸エチル0%～30%のグラジエント溶離）を使用するシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。生成物画分を採取し、溶媒を減圧下で除去した。

収率：826 mgの中間体33（24%）

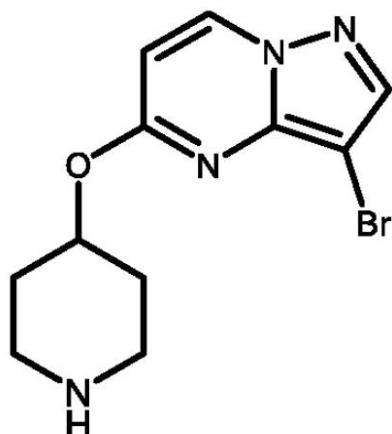
LCMS法1： $MH^+=398$ 、RT=1.125分

【0276】

中間体34の調製

【化81】

10



20

中間体33（826 mg、2.08 mmol）を4N塩酸のメタノール（6.24 ml）溶液に溶解させた。混合物を室温にて4時間攪拌した。トルエンを2回添加し、減圧下で2回取り出した。化合物を塩酸塩として得て、更なる精製を行わずに次の工程で使用した。

収率：678 mgの中間体34（98%）

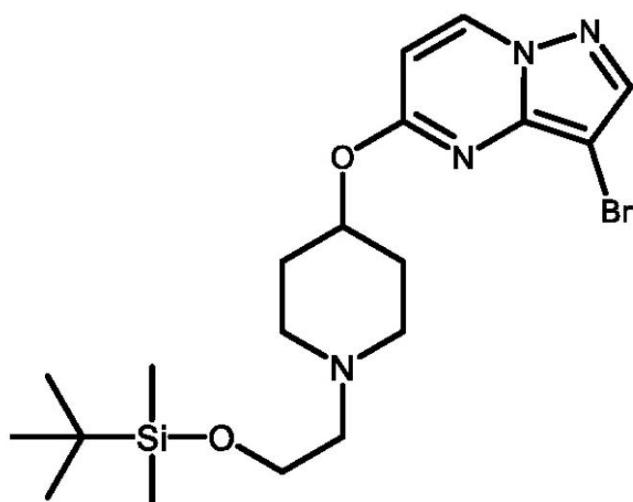
LCMS法2： $MH^+=298$ 、RT=0.306分

【0277】

中間体35の調製

【化82】

30



40

トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（1.339 g、6.32 mmol）を、中間体34（1.054 g、3.16 mmol）、2-[tert-ブチル（ジメチル）シリル]オキシアセトアルデヒド（90%、830 mg、4.74 mmol）、及びトリエチルアミン（1.318 ml、9.48 mmol）の1,2-ジクロロ

50

エタン (9 ml) とメタノール (4 ml) との混合溶液に数回に分けて添加した。反応混合物を室温にて2時間攪拌した。飽和重炭酸ナトリウム水溶液を添加し、水性層をジクロロメタンで抽出した。有機層を乾燥、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を、溶離液としてジクロロメタン及びメタノール (メタノール0 % ~ 3 %のグラジエント溶離) を使用するシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。生成物画分を採取し、溶媒を減圧下で除去した。

収率 : 1.233 g の中間体35 (86 %)

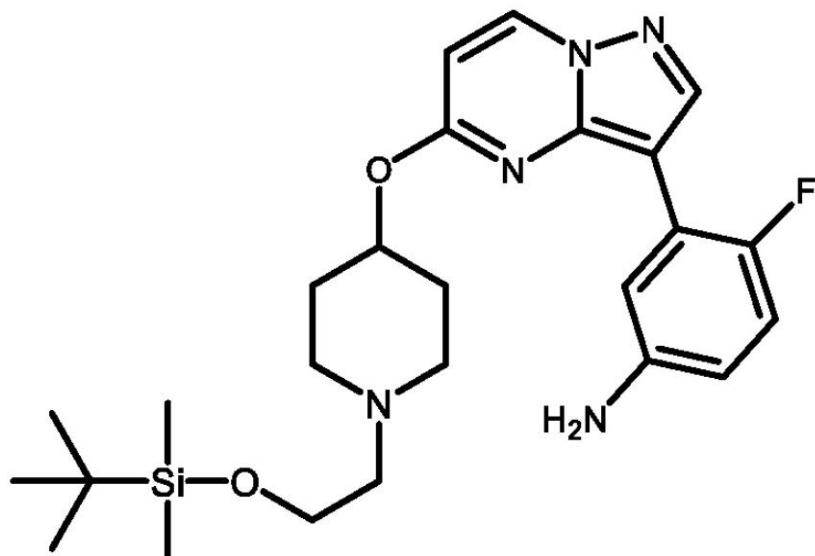
LCMS法1 : $MH^+ = 456$ 、RT=0.725分

【0278】

中間体36の調製

【化83】

10



20

1,4-ジオキサンと水との混合物 (3:1、12.0 ml) を、混合により窒素ガスをバーリングすることによって脱気した。中間体35 (818 mg、1.80 mmol)、(5-アミノ-2-フルオロフェニル)ボロン酸 (0.42g、2.70 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (46 mg、0.04 mmol)、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルビフェニル (Xphos) (33 mg、0.07mmol)、及び三塩基性リン酸カリウム (1.14 g、3当量) を添加し、混合物を窒素ガス下で85 °C にて16時間攪拌した。反応混合物を冷却し、酢酸エチルで希釈した。有機層を水で洗浄し、乾燥、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を、溶離液としてジクロロメタン及びメタノール (メタノール0 % ~ 5 %のグラジエント溶離) を使用するシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。生成物画分を採取し、溶媒を減圧下で除去した。

収率 : 731 mg の中間体36 (84 %)

LCMS法1 : $MH^+ = 486$ 、RT=0.877分

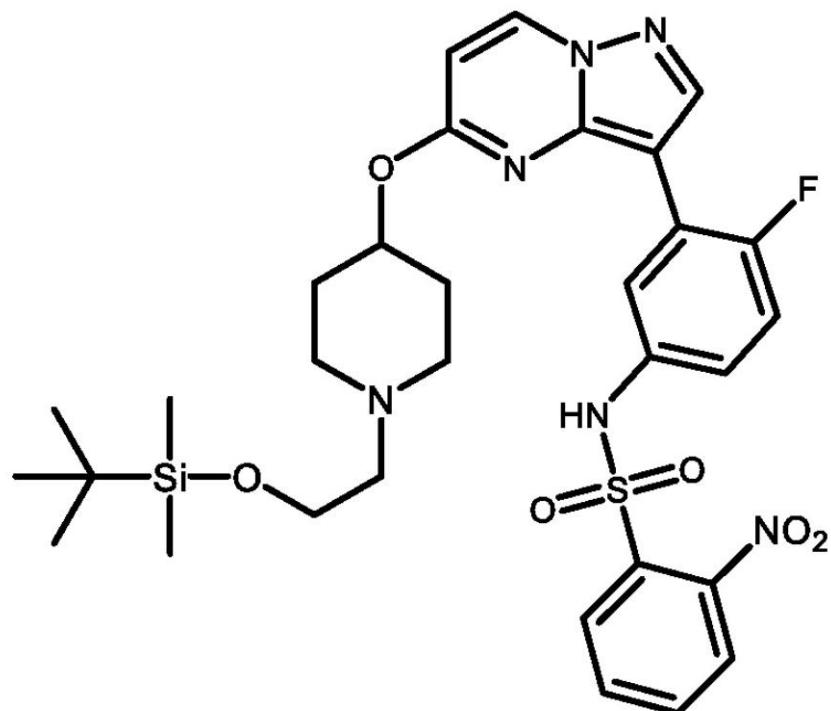
【0279】

中間体37の調製

30

40

【化84】



10

20

30

2-ニトロベンゼンスルホニルクロリド (0.40 g、1.81 mmol) を、中間体36 (731mg、1.51 mmol)、ピリジン (134 μl、1.51 mmol)、及び4-(ジメチルアミノ)ピリジン (10 mg、0.08 mmol) のジクロロメタン (4.53 ml) 溶液に数回に分けて添加した。反応混合物を室温にて3時間攪拌した。ジクロロメタンを添加し、有機層を1N塩酸水溶液で洗浄した。有機層を乾燥、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を、溶離液としてジクロロメタン及びメタノール (メタノール0 % ~ 5 %のグラジエント溶離) を使用するシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。生成物画分を採取し、溶媒を減圧下で除去した。

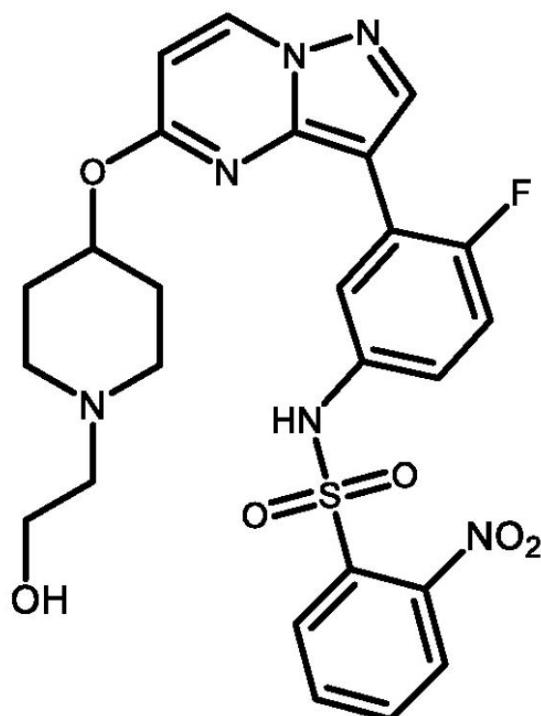
収率：746 mgの中間体37 (74 %)

LCMS法1： $MH^+ = 671$ 、 $RT = 1.039$ 分

【0280】

中間体38の調製

【化 8 5】



20

20

テトラブチルアンモニウムフルオリド (1.33 g、1.33 mmol) を、中間体37 (746 mg、1.11 mmol) のテトラヒドロフラン (3.33 ml) 溶液に添加した。反応混合物を室温にて48時間攪拌した。混合物を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を乾燥、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を、溶離液としてジクロロメタン及びメタノール (メタノール0 % ~ 10 %のグラジエント溶離) を使用するシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。生成物画分を採取し、溶媒を減圧下で除去した。

収率 : 362 mg の中間体38 (59 %)

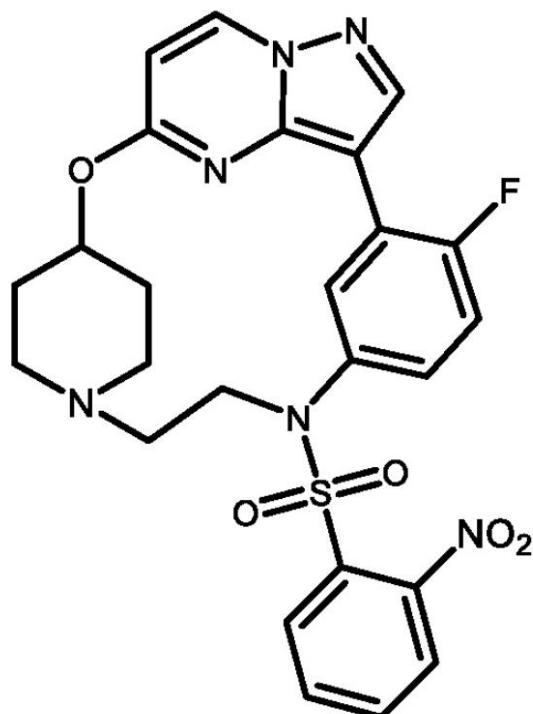
30

LCMS法1 : $MH^+ = 557$ 、 $RT = 0.648$ 分

【0 2 8 1】

中間体39の調製

【化86】



10

20

30

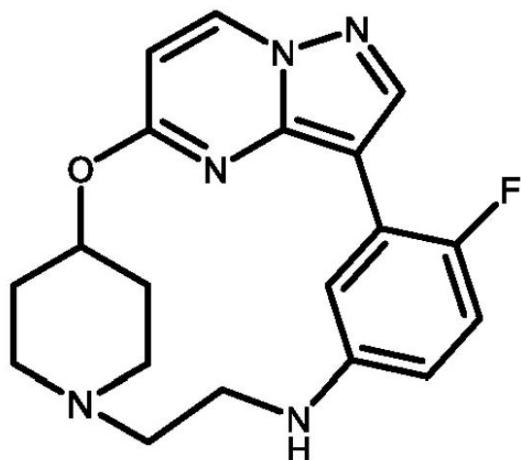
中間体38 (287 mg、0.52 mmol) の2-メチルテトラヒドロフラン (20 ml/mmol) 溶液及びアゾジカルボン酸ジイソプロピル (0.52 g、2.60 mmol) のトルエン (20 ml/mmol) 溶液を、トリフェニルホスフィン (682 mg、2.60 mmol) のトルエン (75 ml/mmol) 溶液に90 にて2時間に亘り同時に滴加した。混合物を90 にて30分間攪拌した。反応混合物を冷却し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を、溶離液としてジクロロメタン及び酢酸エチル(酢酸エチル0 % ~ 50 %のグラジエント溶離)を使用するシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。生成物画分を採取し、溶媒を減圧下で除去した。収率：141 mgの中間体39 (50 %)

LCMS法1： $MH^+ = 539$ 、 $RT = 2.337$ 分

【0282】

実施例N9の調製

【化87】



40

中間体39 (141 mg、0.26 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (0.78 ml) 溶液に、炭酸セシウム (169 mg、0.52 mmol) 及びチオフェノール (30 μl、0.31 mmol) を添加した。反応混合物を室温にて5時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去した。残渣を逆相カラムクロ

50

マトグラフィーにより精製した（HPLC方法A）。生成物画分を採取し、溶媒を減圧下で除去した。生成物を、真空下で60℃にて16時間乾燥させた。

収率：18 mgの実施例N9（20%）

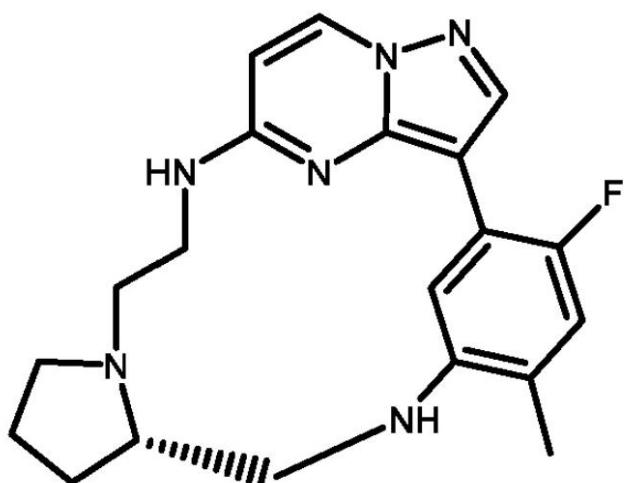
LCMS法2： $MH^+ = 354$ 、 $RT = 1.977$ 分

【0283】

実施例N10

実施例N10を、一般スキーム1及び実施例N2の調製において示された手順に従って調製することができる。生成物をHCl塩として得た。

【化88】



10

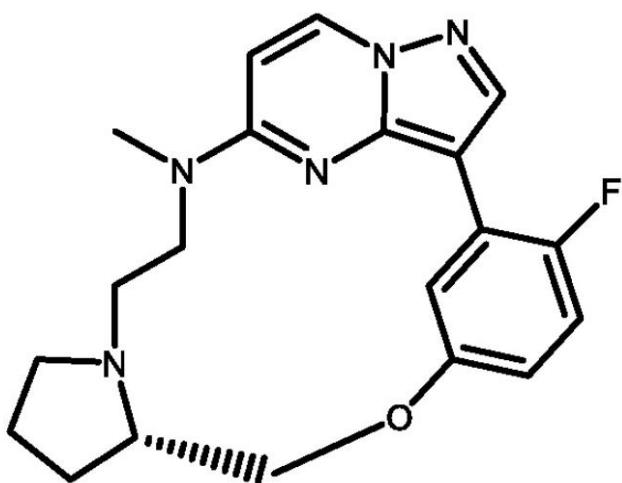
20

【0284】

実施例N11

実施例N11を、一般スキーム1に従い、実施例N8から出発して調製することができる。

【化89】



30

40

【0285】

無水N,N-ジメチルホルムアミド（1.14 mL）中の実施例N8（133 mg、0.38 mmol）と水素化ナトリウム（鉱油中60%、100 mg、4.18 mmol）との混合物を窒素雰囲気下で1時間攪拌した。ヨードメタン（27 μL、0.44 mmol）を添加し、反応混合物を室温にて2時間攪拌した。水を添加し、水性層をジクロロメタンで抽出した。有機層を乾燥、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を、溶離液としてジクロロメタン及びメタノール（メタノール0%

50

5 %のグラジエント溶離)を使用するシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。生成物画分を採取し、溶媒を減圧下で除去した。

収率: 105 mg の実施例N11 (75 %)

LCMS法2: $MH^+ = 368$ 、RT=2.107分

【0286】

実施例N11 (105 mg、0.29 mmol) をジクロロメタン(2 ml)に溶解させた。4N塩酸の1,4-ジオキサン(0.87 ml)溶液に添加し、反応混合物を室温にて5時間攪拌した。ジエチルエーテル及びメタノール(1 ml)を添加し、混合物を室温にて30分間攪拌した。固体を濾過し、ジエチルエーテル及び少量のメタノールで洗浄した。化合物を真空下で60 °Cにて乾燥させた。生成物をHCl塩として得た。

10

収率: 87 mg の実施例N11 (82 %)

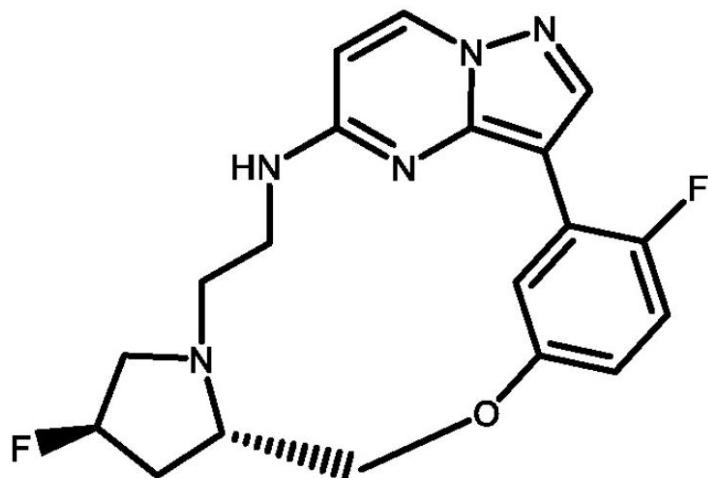
LCMS法2: $MH^+ = 368$ 、RT=2.114分

【0287】

実施例N12

実施例N12を、一般スキーム1及び実施例N8の調製において示された手順に従って調製することができる。生成物をHCl塩として得た。

【化90】



20

30

【0288】

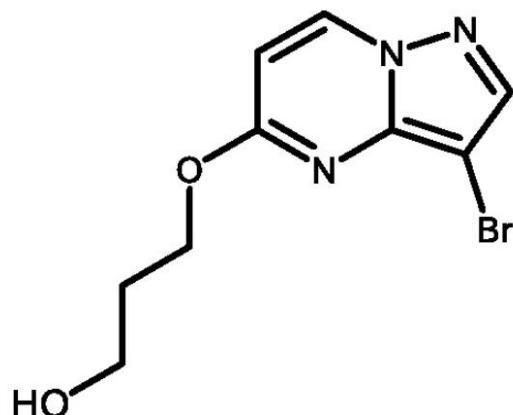
実施例N13

実施例N13を一般スキーム2に従って調製することができる。

【0289】

中間体40の調製

【化91】



10

水素化ナトリウム（鉱油中60%、170 mg、7.10mmol）を、0 にてプロパン-1,3-ジオール（2.337 ml、32.25mmol）の無水テトラヒドロフラン（19.35 ml）溶液に添加した。反応混合物を室温にて30分間攪拌した。混合物を0 に冷却し、3-ブロモ-5-クロロ-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン（1.50 g、6.45mmol）を一度に添加した。反応混合物を室温にて10分間攪拌した。無水N,N-ジメチルホルムアミド（2 ml）を添加し、反応混合物を室温にて2時間攪拌した。

20

【0290】

反応混合物を50%塩化アンモニウム水溶液に注いだ。水性層をジクロロメタンで抽出した。混ぜ合わせた有機層をブライインで洗浄し、乾燥、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を酢酸エチル（5 ml）に懸濁させ、スラリーを60 にて10分間加熱した後、室温に冷却した。固体を濾過し、酢酸エチルで洗浄し、減圧下で乾燥させた。

収率：1.25 gの中間体40（71%）

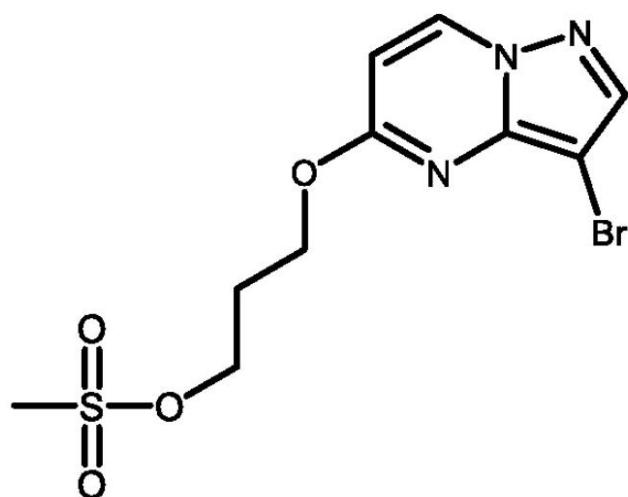
LCMS法1： $MH^+=273$ 、 $RT=0.539$ 分

30

【0291】

中間体41の調製

【化92】



40

中間体40（4.04 g、14.85 mmol）及びトリエチルアミン（3.097 ml、22.28 mmol）を無水ジクロロメタン（45 ml）に溶解させた。反応混合物を窒素雰囲気下で0 に冷却し、メチルスルホニルメタンスルホネート（2.85 g、16.34 mmol）の無水ジクロロメタン（20 ml）のスラリーを滴加した。反応混合物を0 にて15分間及び室温にて3時間攪拌した。反応混合物をジクロロメタンで希釈し、有機層をブライインで洗浄した。有機層を乾燥、濾過

50

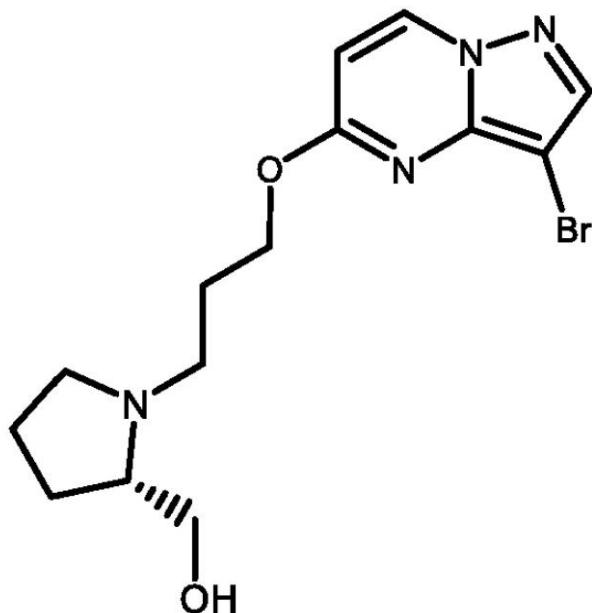
し、溶媒を減圧下で除去した。化合物を更なる精製を行わずに次の工程で使用した。

LCMS法2 : $MH^+ = 351$ 、RT=0.701分

【0292】

中間体42の調製

【化93】



10

20

30

中間体41 (7.40 mmol)、(S)-(+)-2-ピロリジンメタノール (750 mg、7.40 mmol)、炭酸ナトリウム (2.353 g、22.2 mmol)、及びヨウ化カリウム (1.597 g、9.62 mmol) をN,N-ジメチルホルムアミド (6 mL/mmol) に懸濁させた。反応混合物を60 ℃にて4時間攪拌した。さらに、(S)-(+)-2-ピロリジンメタノール (10 %)、炭酸ナトリウム (10 %)、及びヨウ化カリウム (10 %) を添加し、反応混合物を60 ℃にて2時間攪拌した。水を添加し、水性層をジクロロメタンとメタノールとの混合物 (9:1) で抽出した。混ぜ合わせた有機層を乾燥、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を、溶離液として7Nアンモニア溶液及びメタノール (アンモニア溶液0 % ~ 5 %のグラジエント溶離) を使用するシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。生成物画分を採取し、溶媒を減圧下で除去した。

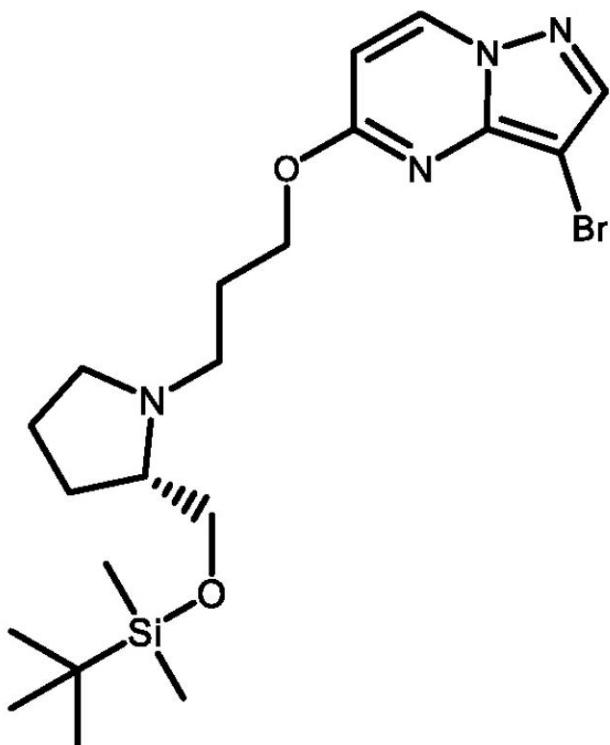
収率 : 1.53 g の中間体42 (58 %)

LCMS法2 : $MH^+ = 356$ 、RT=1.601分

【0293】

中間体43の調製

【化94】



10

20

30

tert-ブチル-クロロジメチルシラン (0.78g、5.17 mmol) を、ジクロロメタン (12.93 ml) 中の中間体42 (1.53 g、4.31 mmol) とトリエチルアミン (1.09 g、10.77 mmol) との混合物に添加した。反応物を室温にて4時間攪拌した。さらに、tert-ブチル-クロロジメチルシラン (20 %) 及びトリエチルアミン (20 %) を添加し、混合物を室温にて1.5時間攪拌した。反応混合物をジクロロメタンで希釈し、有機層を水及びブラインで洗浄した。有機層を乾燥、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を、溶離液としてジクロロメタン及びメタノール (メタノール0 % ~ 10 %のグラジエント溶離) を使用するシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。生成物画分を採取し、溶媒を減圧下で除去した。

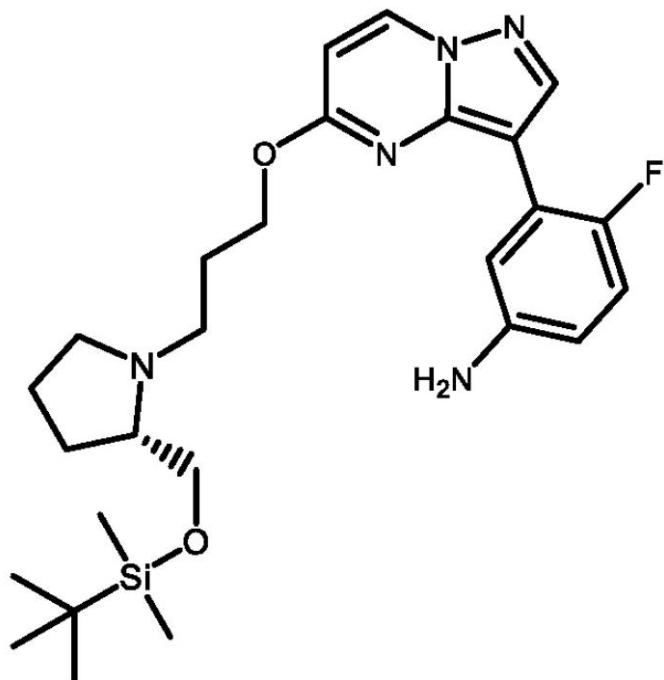
収率 : 1.81 g の中間体43 (89 %)

LCMS法1 : $MH^+=470$ 、 $RT=0.707$ 分

【0294】

中間体44の調製

【化95】



10

20

30

1,4-ジオキサンと水との混合物(3:1、11.25 ml)を、混合により窒素ガスをバブリングすることによって脱気した。中間体43(1.76 g、3.75 mmol)、(5-アミノ-2-フルオロ-フェニル)ボロン酸(0.70 g、4.50 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(174 mg、0.15 mmol)、2-ジシクロヘキシリルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルビフェニル(Xphos)(181 mg、0.38 mmol)、及び三塩基性リン酸カリウム(2.38 g、3当量)を添加し、混合物を窒素ガス下で80[°]にて終夜攪拌した。さらに、(5-アミノ-2-フルオロ-フェニル)ボロン酸(30%)、2-ジシクロヘキシリルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルビフェニル(Xphos)(30%)、三塩基性リン酸カリウム(30%)、及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(30%)を添加し、反応混合物を窒素ガス下で80[°]にて4時間攪拌した。反応混合物を冷却し、溶媒を減圧下で除去した。残渣をジクロロメタンで希釈し、水で洗浄した。水性層をジクロロメタンで抽出した。混ぜ合わせた有機層を乾燥、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を、溶離液としてジクロロメタン及びメタノール(メタノール0%~8%のグラジエント溶離)を使用するシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。生成物画分を採取し、溶媒を減圧下で除去した。

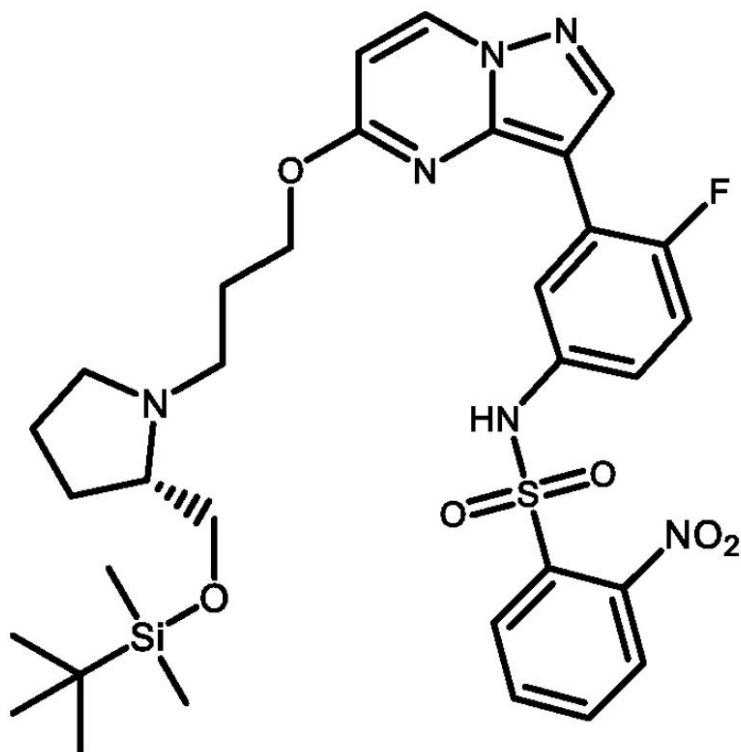
収率: 1.36 gの中間体44(73%)

LCMS法1: MH⁺=500、RT=0.889分

【0295】

中間体45の調製

【化96】



10

20

30

2-ニトロベンゼンスルホニルクロリド (0.66 g、2.99 mmol) を、中間体44 (1.36g、2.72 mmol) 及びピリジン (286 μ l、3.54 mmol) のジクロロメタン (8.16 ml) 溶液に添加した。反応混合物を室温にて終夜攪拌した。ジクロロメタンを添加し、有機層を1N塩酸水溶液で洗浄した。水性層をジクロロメタンで抽出した。混ぜ合わせた有機層を乾燥、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を、溶離液としてジクロロメタン及びメタノール (メタノール0 % ~ 10 %のグラジェント溶離) を使用するシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。生成物画分を採取し、溶媒を減圧下で除去した。

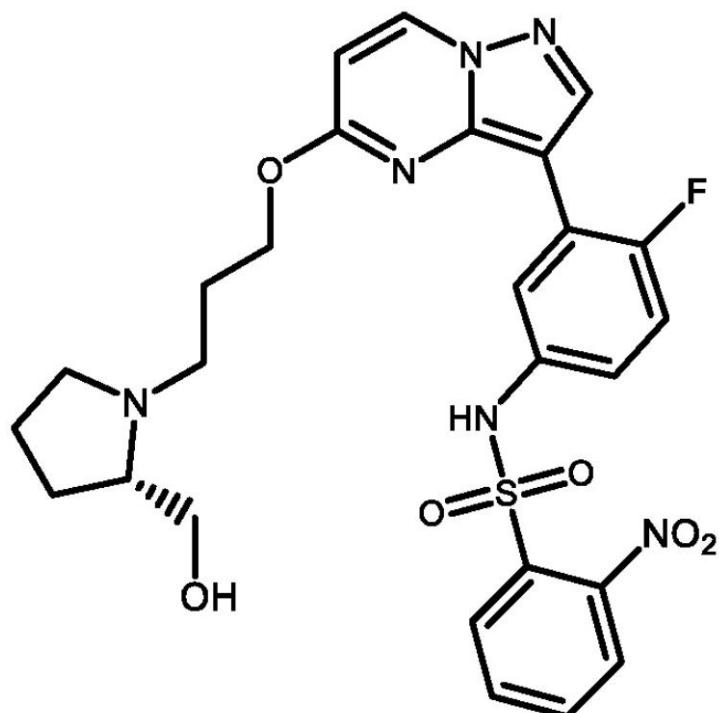
収率：1.65 gの中間体45 (89 %)

LCMS法1： $\text{MH}^+ = 685$ 、 $\text{RT} = 1.020$ 分

【0296】

中間体46の調製

【化97】



10

20

30

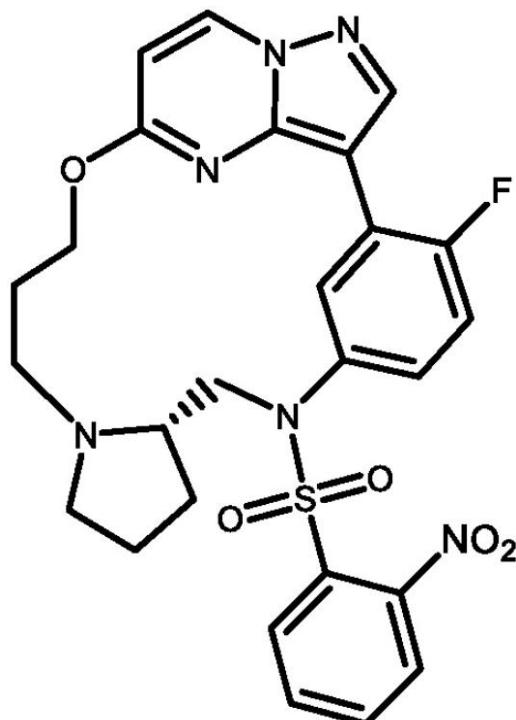
テトラブチルアンモニウムフルオリド (0.76 g、2.89 mmol) を、中間体45 (1.65 g、2.41 mmol) のテトラヒドロフラン (7.23 ml) 溶液に添加した。反応混合物を室温にて3時間攪拌した。さらに、テトラブチルアンモニウムフルオリド (30 %) を添加し、反応混合物を80 °Cにて3時間攪拌した。混合物を冷却し、溶媒を減圧下で除去した。残渣をジクロロメタンに溶解させ、水及び飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を乾燥、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を、溶離液としてジクロロメタン及びメタノール (メタノール0 % ~ 10 %のグラジエント溶離) を使用するシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。生成物画分を採取し、溶媒を減圧下で除去した。収率：955 mgの中間体46 (69 %)

LCMS法1 : $MH^+ = 571$ 、 $RT = 0.646$ 分

【0297】

中間体47の調製

【化98】



10

20

30

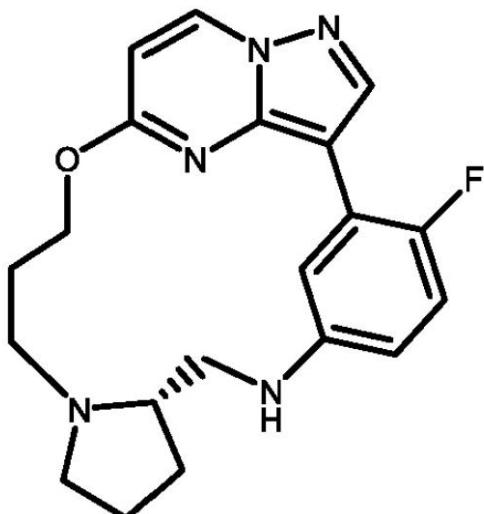
中間体46 (915 mg、1.60 mmol) の2-メチルテトラヒドロフラン (20 ml/mmol) の溶液を、混合により窒素ガスをバブリングすることによって脱気した。アゾジカルボン酸ジイソプロピル (950 mg、4.80 mmol) のトルエン (20 ml/mmol) 溶液を、混合により窒素ガスをバブリングすることによって脱気した。この2つの溶液を、トリフェニルホスフィン (1.259 g、4.80 mmol) のトルエン (75 ml/mmol) 脱気溶液に90 にて3時間に亘り同時に滴加した。混合物を90 にて1時間攪拌した。反応混合物を冷却し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を、溶離液としてヘプタン及び酢酸エチル (酢酸エチル20 % 80 %のグラジエント溶離) を使用するシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、ジクロロメタン / 酢酸エチル (1:1) を用いて生成物画分を採取した。溶媒を減圧下で除去した。

LCMS法1 : $MH^+=553$ 、RT=0.712分

【0298】

実施例N13の調製

【化99】



40

50

中間体42 (1.60 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (4.80 ml) 溶液に炭酸セシウム (1.043 g、3.20 mmol) 及びチオフェノール (200 μl、1.92 mmol) を添加した。反応混合物を室温にて終夜攪拌した。1N水酸化ナトリウム水溶液を添加し、水性層をジクロロメタンで抽出した。混ぜ合わせた有機層を乾燥、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を、溶離液としてジクロロメタン及びメタノール (メタノール0%~8%のグラジエント溶離) を使用するシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。生成物画分を採取し、溶媒を減圧下で除去した。

収率 : 358 mgの実施例N13 (61%)

LCMS法2 : MH⁺=368、RT=2.064分

【0299】

10

実施例N13 (358 mg、0.97 mmol) をジクロロメタン / メタノールの混合物 (4:1、6.25 ml) に溶解させた。4N塩酸の1,4-ジオキサン (50 μl) 溶液を添加し、反応混合物を室温にて30分間攪拌した。ジエチルエーテルを添加し、混合物を室温にて30分間攪拌した。固体を濾過し、化合物を真空下で60℃にて16時間乾燥させた。生成物をHCl塩として得た。

収率 : 314 mgの実施例N13 (88%)

LCMS法2 : MH⁺=368、RT=1.987分

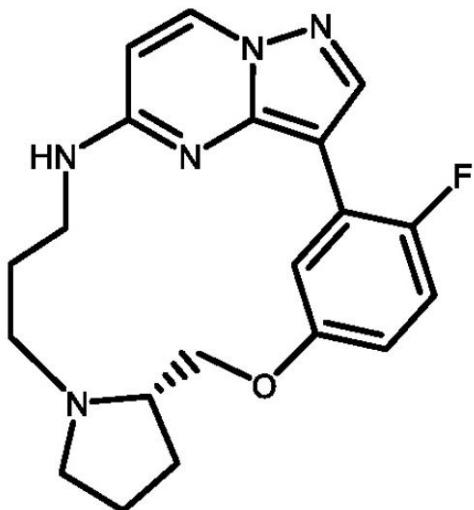
【0300】

20

実施例N14

実施例N14を、一般スキーム1及び実施例N8の調製において示された手順に従って調製することができる。生成物をHCl塩として得た。

【化100】



30

【0301】

実施例N15

実施例N15を一般スキーム1に従って調製することができる。

【0302】

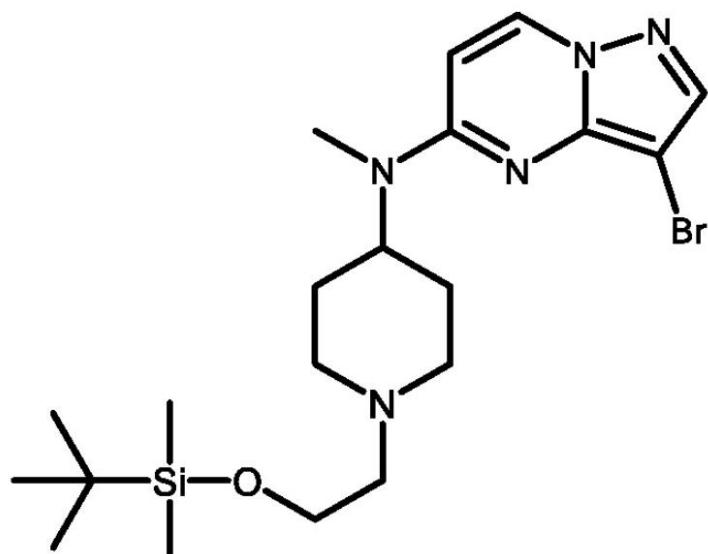
40

3-ブロモ-N-[1-[2-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシエチル]-4-ピペリジル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-アミンを記載の方法に従い調製し、中間体5を得ることができる。

【0303】

中間体48の調製

【化101】



10

20

30

40

無水N,N-ジメチルホルムアミド(9.9 ml)中の中間体3-プロモ-N-[1-[2-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシエチル]-4-ピペリジル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-アミン(1.5g、3.30 mmol)と水素化ナトリウム(鉱油中60%、790 mg、33 mmol)との混合物を窒素雰囲気下で1時間攪拌した。ヨードメタン(237 μl、3.80 mmol)を添加し、反応混合物を室温にて2時間攪拌した。水を添加し、水性層をジクロロメタンで抽出した。有機層を乾燥、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を、溶離液として7Nアンモニアのメタノール溶液及びジクロロメタン(メタノール中アンモニア0%~5%のグラジエント溶離)を使用するシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。生成物画分を採取し、溶媒を減圧下で除去した。

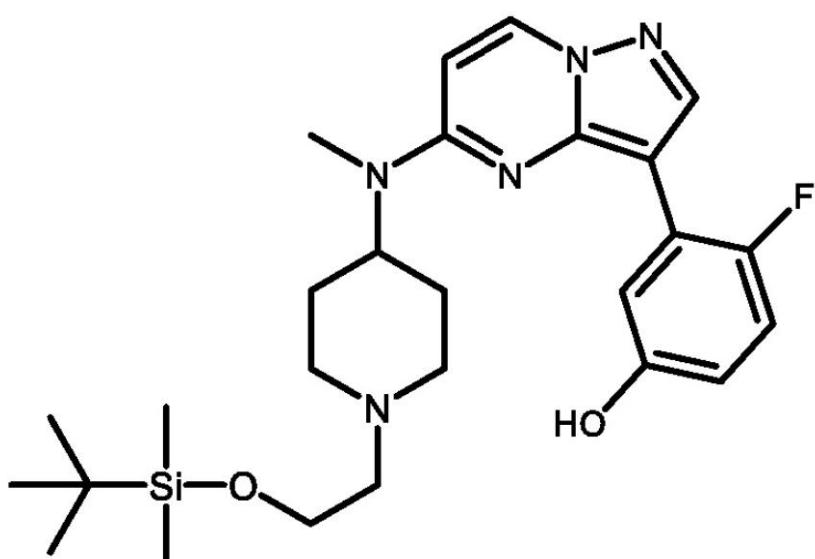
収率：1.00 gの中間体48(65%)

LCMS法2： $MH^+ = 469$ 、RT=0.706分

【0304】

中間体49の調製

【化102】



1,4-ジオキサンと水との混合物(3:1、6.39 ml)を、混合により窒素ガスをバーリングすることによって脱氣した。中間体48(1.00 g、2.13 mmol)、4-フルオロ-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノール(0.61 g、2.56 mmol)、テト

50

ラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(104 mg、0.09 mmol)、2-ジシクロヘキシリホスフィノ-2',4',6'-トライソプロピルビフェニル(Xphos)(100 mg、0.21 mmol)、及び三塩基性リン酸カリウム(1.36 g、3当量)を添加し、混合物を窒素ガス下で80 °Cにて終夜攪拌した。反応混合物を冷却し、溶媒を減圧下で除去した。残渣をジクロロメタンで希釈し、水で洗浄した。水性層をジクロロメタンで抽出した。混ぜ合わせた有機層を乾燥、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を、溶離液としてジクロロメタン及びメタノール(メタノール0%~5%のグラジエント溶離)を使用するシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。生成物画分を採取し、溶媒を減圧下で除去した。

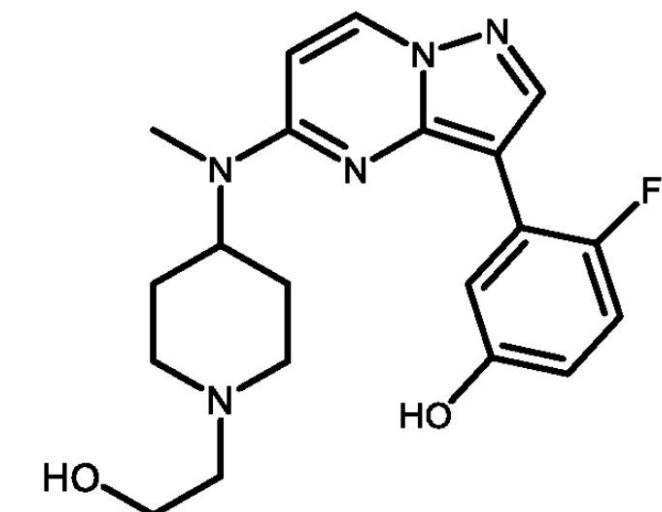
収率: 786 mgの中間体49(74%)

LCMS法1: $MH^+ = 500$ 、RT=0.866分

【0305】

中間体50の調製

【化103】



テトラブチルアンモニウムフルオリド(0.49 g、1.88 mmol)を、中間体49(786 mg、1.57 mmol)のテトラヒドロフラン(4.71 ml)溶液に添加した。反応混合物を室温にて終夜攪拌した。さらに、テトラブチルアンモニウムフルオリド(10%)を添加し、反応混合物を室温にて2時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去した。残渣をジクロロメタンに溶解させ、水及び飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を乾燥、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を、溶離液としてジクロロメタン及びメタノール(メタノール0%~8%のグラジエント溶離)を使用するシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。生成物画分を採取し、溶媒を減圧下で除去した。

収率: 450 mgの中間体50(74%)

LCMS法1: $MH^+ = 386$ 、RT=0.445分

【0306】

中間体51の調製

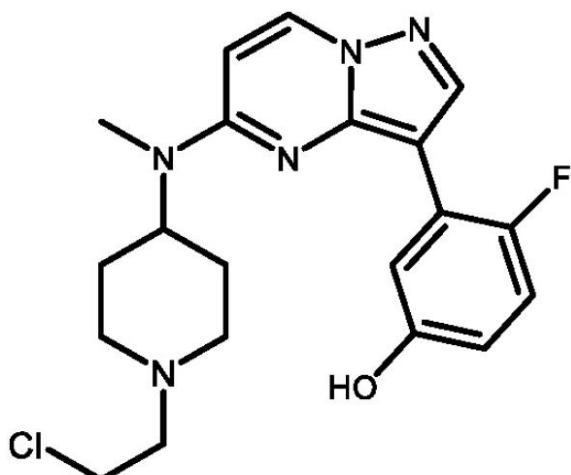
10

20

30

40

【化104】



10

ピリジン (230 μ l、2.85 mmol) を、中間体50 (365 mg、0.95 mmol) の無水ジクロロメタン (10 ml/mmol) 溶液に添加した。混合物を0 $^{\circ}$ Cに冷却し、塩化チオニル (210 μ l、2.85 mmol)。反応混合物を室温にて1時間及び還流下で2.5時間攪拌した。混合物をジクロロメタンで希釈し、水及び飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を乾燥、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。化合物を更なる精製を行わずに次の工程で使用した。

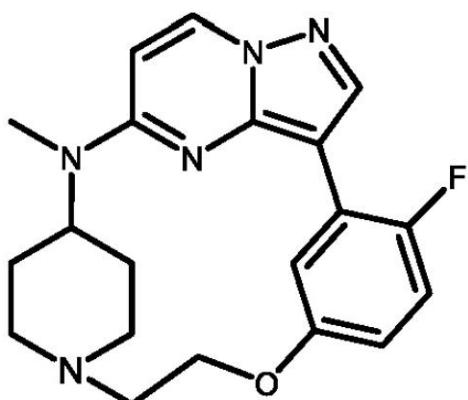
20

LCMS法1 : $MH^{+}=404$ 、RT=0.549分

【0307】

実施例N15の調製

【化105】



30

中間体51 (0.95 mmol) をN,N-ジメチルホルムアミド (32 ml) に溶解させ、炭酸セシウム (1.55 g、4.75 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (63 ml) 懸濁液に、2時間に亘り0 $^{\circ}$ Cにて滴加した。反応混合物を90 $^{\circ}$ Cにて1時間攪拌した。混合物を冷却し、水を添加した。水性層をジクロロメタンで抽出した。混ぜ合わせた有機層を水及びブラインで洗浄し、乾燥、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を、溶離液としてジクロロメタン及びメタノール (メタノール0 % ~ 10 %のグラジエント溶離) を使用するシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。生成物画分を採取し、溶媒を減圧下で除去した。生成物を逆相カラムクロマトグラフィーにより更に精製した (HPLC方法A)。生成物画分を採取し、溶媒を減圧下で除去した。

40

収率 : 96 mgの実施例N15 (27 %)

LCMS法1 : $MH^{+}=368$ 、RT=2.073分

【0308】

50

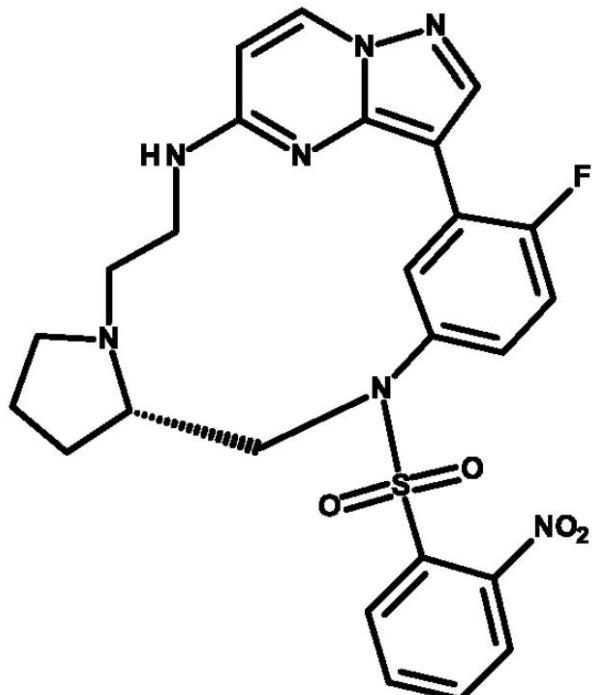
実施例N16

実施例N16を、一般スキーム1及び実施例N2の調製において示された手順に従って調製することができる。

【0309】

中間体52の調製

【化106】



1,4-ジオキサン(2.76 ml)中の中間体10(0.92 mmol)と4N塩酸との混合物を室温にて2時間及び50 にて2時間攪拌した。酢酸エチル及びブラインを添加した。2層に分離し、有機層を水で洗浄した。有機層を乾燥、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を、溶離液としてジクロロメタン及びメタノール(メタノール0 % 10 %のグラジエント溶離)を使用するシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。生成物画分を採取し、溶媒を減圧下で除去した。

収率：243 mgの中間体52(49 %)

LCMS法1： $MH^+ = 538$ 、 $RT = 1.174$ 分

【0310】

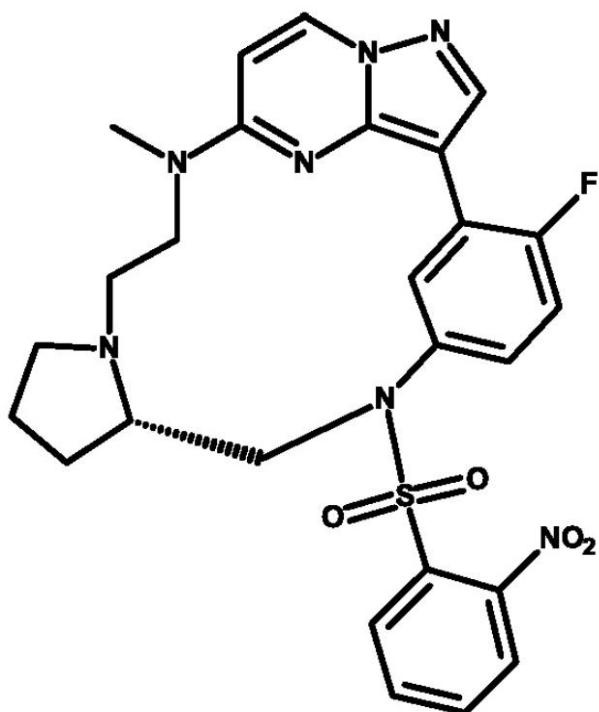
中間体53の調製

10

20

30

【化107】



20

20

30

中間体52 (223 mg、0.41 mmol) を無水N,N-ジメチルホルムアミド (2 ml) に溶解させた。水素化ナトリウム (鉱油中60 %、30 mg、0.82 mmol) を添加し、反応混合物を室温にて1時間攪拌した。ヨードメタン (29 μl、0.47 mmol) を添加し、反応混合物を室温にて2時間攪拌した。酢酸エチル及び水を添加した。2層に分離し、有機層を乾燥、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を、溶離液としてジクロロメタン及びメタノール (メタノール0 % ~ 10 %のグラジェント溶離) を使用するシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。生成物画分を採取し、溶媒を減圧下で除去した。

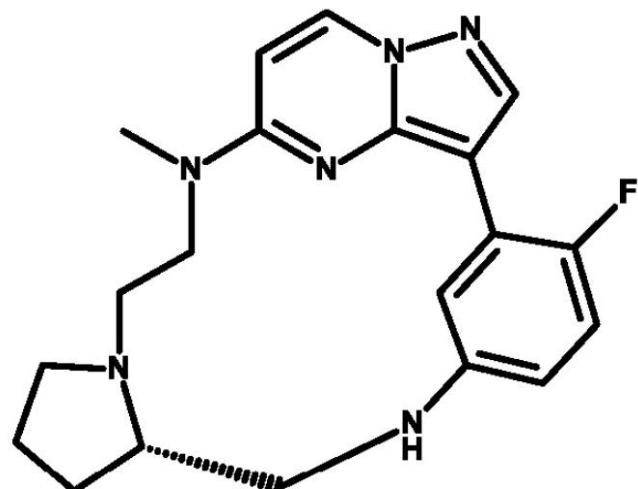
収率：106 mgの中間体53 (47 %)

LCMS法1： $MH^+ = 552$ 、 $RT = 1.204$ 分

【0311】

実施例N16の調製

【化108】



N,N-ジメチルホルムアミド (2.0 ml) 中の中間体53 (106 mg、0.19 mmol) と炭酸セシ

50

ウム(124 g、0.38 mmol)との混合物を2分間攪拌した。チオフェノール(20 μl、0.23 mmol)を添加し、反応混合物を室温にて終夜攪拌した。酢酸エチル及び水を添加した。2層に分離し、有機層を乾燥、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を、溶離液としてジクロロメタン及び酢酸エチル(酢酸エチル0%~30%のグラジエント溶離)を使用するシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。生成物画分を採取し、溶媒を減圧下で除去した。

収率：29 mgの実施例N16(42%)

LCMS法2： $MH^+ = 367$ 、 $RT = 2.047$ 分

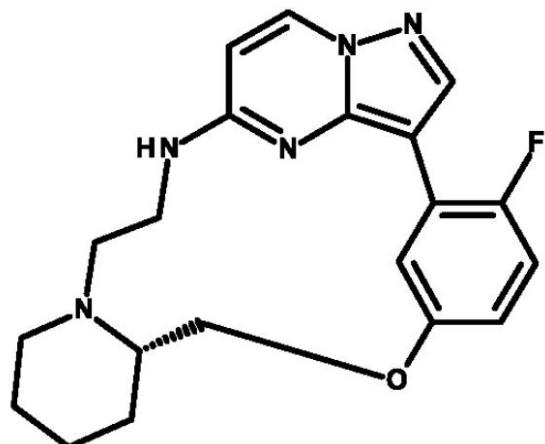
【0312】

実施例N17

10

実施例N17を、一般スキーム1及び実施例N8の調製において示された手順に従って調製することができる。生成物をHCl塩として得た。

【化109】



20

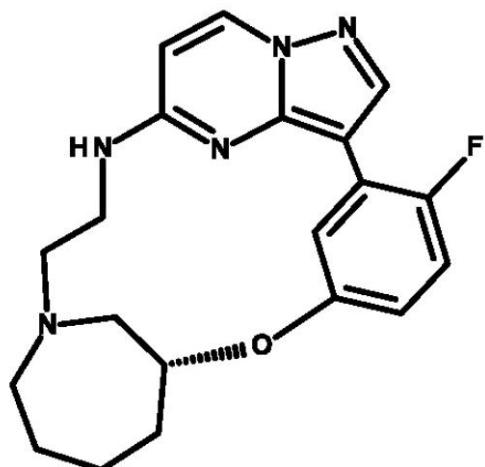
【0313】

実施例N18

30

実施例N18を実施例N17の調製時の光延反応中の副生成物として得ている。生成物をHCl塩として得た。

【化110】



40

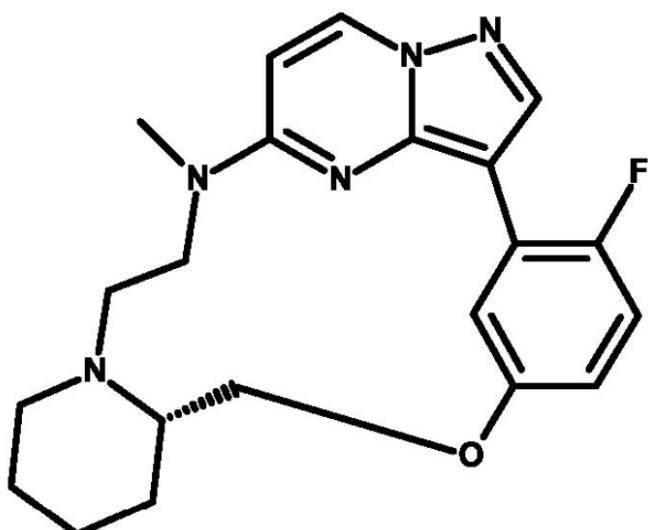
【0314】

50

実施例N19

実施例N19を、一般スキーム1及び実施例N11の調製において記載の最後の2工程の手順に従い実施例N17から出発して調製することができる。生成物をHCl塩として得た。

【化111】



10

20

【0315】

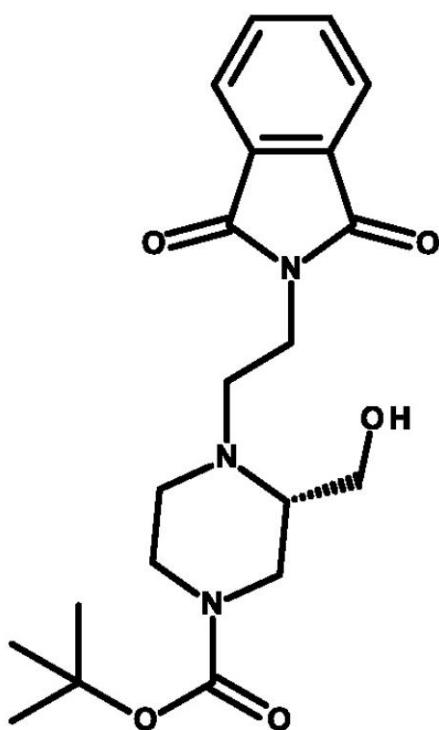
実施例N20

実施例N20を、一般スキーム1に従って調製することができる。

【0316】

中間体54の調製

【化112】



30

40

(3S)-3-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル (2.0g、9.25 mm)

50

ol)、メタンスルホン酸2-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)エチル(3.74 g、13.88 mmol)、炭酸ナトリウム(2.941 g、27.75 mmol)、及びヨウ化カリウム(1.997 g、12.03 mmol)を70 °Cにて終夜攪拌した(were stirred)。反応混合物を冷却し、溶媒を減圧下で除去した。ジクロロメタンを残渣に添加し、混合物を、Celite(商標)を通過することで濾過した。溶媒である濾液を減圧下で除去した。残渣を、溶離液としてジクロロメタン及びメタノール(メタノール0%~5%のグラジエント溶離)を使用するシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。生成物画分を採取し、溶媒を減圧下で除去した。

収率: 2.8 gの中間体54(78%)

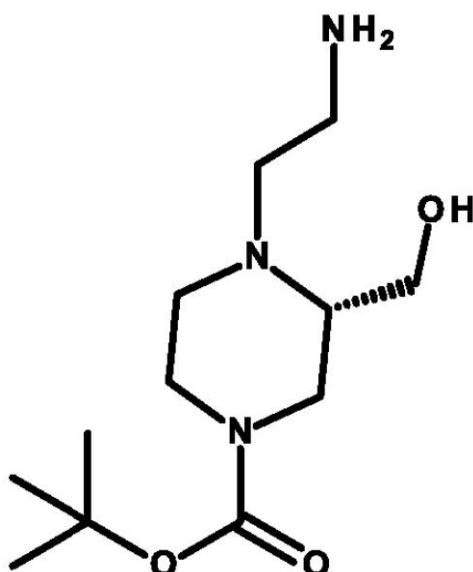
LCMS法1: $MH^+ = 390$ 、RT=1.314分

10

20

30

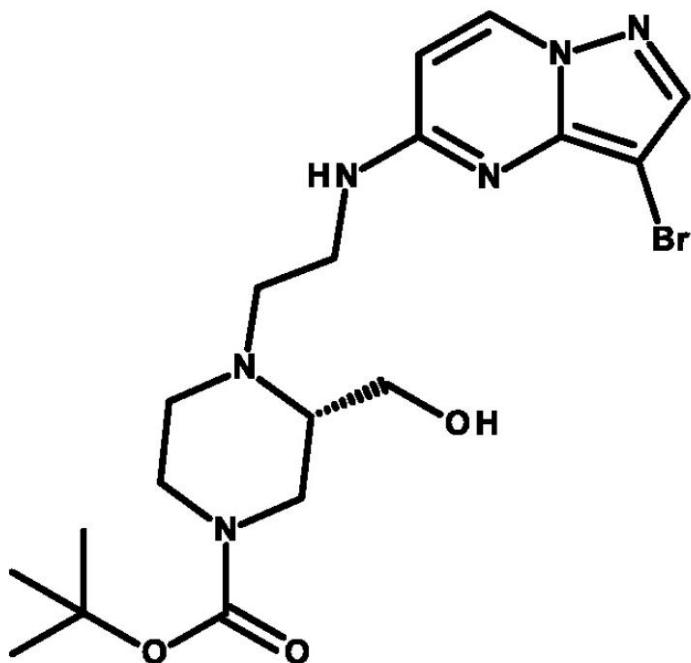
【0317】
中間体55の調製
【化113】



エタノール(45 ml)中の中間体54(3.50 g、8.99 mmol)とヒドラジン(64%、860 mg、13.48 mmol)との混合物を60 °Cにて終夜加熱した。反応混合物を冷却し、懸濁液を濾過し、白色固体を取り出した。溶媒である濾液を減圧下で除去し、残渣を酢酸エチルに溶解させた。有機層を1Mの水酸化ナトリウム水溶液及びブラインで洗浄した。有機層を乾燥、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。生成物を更なる精製を行わずに次の工程で使用した。

【0318】
中間体56の調製

【化114】



アセトニトリル (27.09 ml) 中の中間体55 (2.34g、9.03 mmol) とトリエチルアミン (5.076 ml、36.12 mmol) との混合物に、3-ブロモ-5-クロロ-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (2.10 g、9.03 mmol) を添加した。反応混合物を80 °Cにて2時間攪拌した。反応混合物を冷却し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を、溶離液としてジクロロメタン及びメタノールを使用するシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。生成物画分を採取し、溶媒を減圧下で除去した。

収率：2.077 gの中間体56 (51 %)

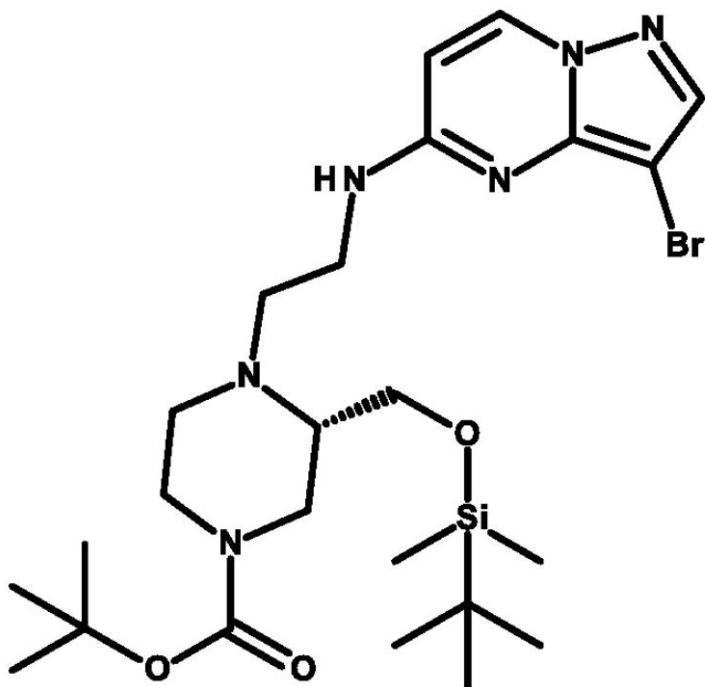
LCMS法1： $MH^+ = 456$ 、 $RT = 1.005$ 分

【0319】

中間体57の調製

30

【化115】



10

20

ジクロロメタン (15 ml) 中の中間体56 (2.077g、4.56 mmol) と tert-ブチルクロロジメチルシラン (760 mg、5.02 mmol) とトリエチルアミン (824 μ l、5.93 mmol)との混合物を室温にて18時間攪拌した。さらに、tert-ブチル-クロロジメチルシラン (0.6当量) 及びトリエチルアミン (2当量) を添加し、混合物を室温 (room temperature) にて4時間攪拌した。さらに、tert-ブチル-クロロジメチルシラン (0.1当量) を添加し、混合物を室温にて1時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去した。化合物を更なる精製を行わずに次の工程で使用した。

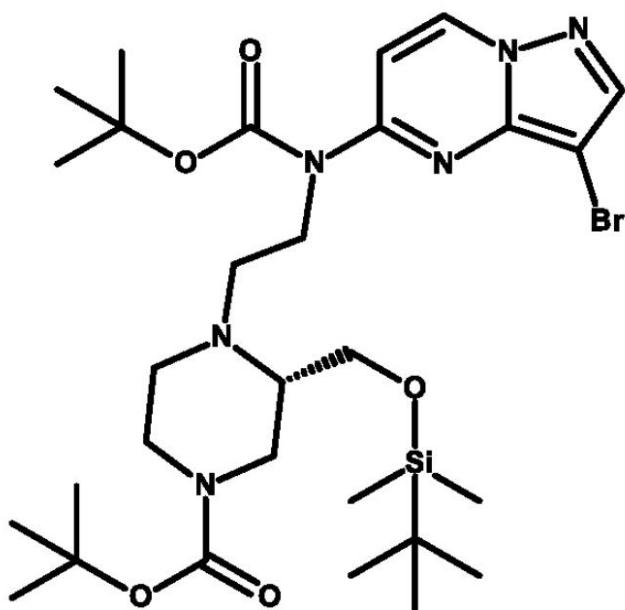
LCMS法1 : MH^+ =570、RT=1.537分

【0320】

30

中間体58の調製

【化116】



40

テトラヒドロフラン (30 ml) 中の中間体57 (4.56mmol) と tert-ブキシカルボニル無

50

水物 (1.26 ml、5.47 mmol) とトリメチルアミン (1.901 ml、13.68 mmol) と4- (ジメチルアミノ) ピリジン (56 mg、0.46 mmol)との混合物を65 °Cにて4時間攪拌した。さらに、tert-ブトキシカルボニル無水物 (1.2当量) 及び4- (ジメチルアミノ) ピリジン (0.1当量) を添加した。反応混合物を冷却し、酢酸エチルを添加し、有機層を水で抽出した。有機層を乾燥、濾過し、溶媒を減圧下 (reduced pressure) で除去した。残渣を、溶離液としてヘプタン及び酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。生成物画分を採取し、溶媒を減圧下で除去した。

収率 : 2.636 g の中間体58 (86 %)

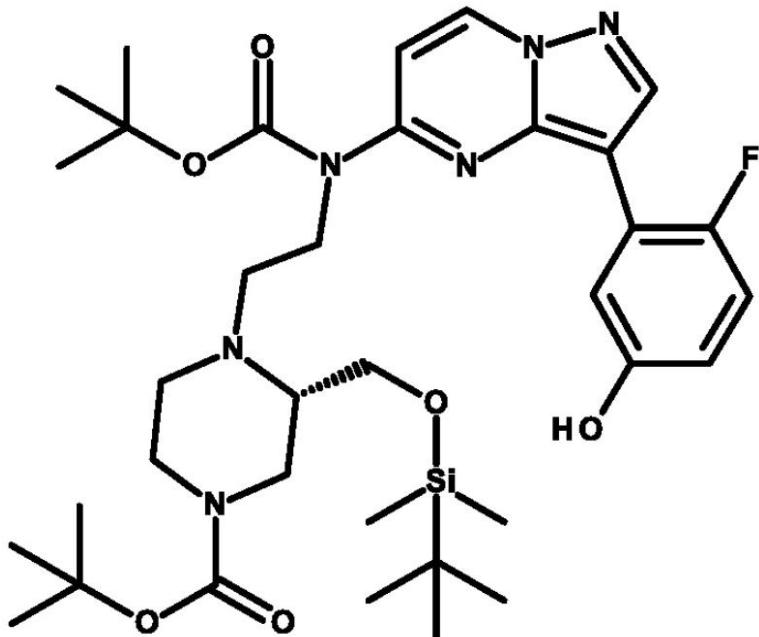
LCMS法1 : $MH^+ = 670$ 、RT=1.778分

【0321】

中間体59の調製

【化117】

10



20

30

1,4-ジオキサンと水との混合物 (3:1、24 ml)を、混合により窒素ガスをバーリングすることによって脱気した。中間体58 (2.636 g、3.94 mmol)、4-フルオロ-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノール (1.13 g、4.73 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (93 mg、0.08 mmol)、2-ジシクロヘキシリホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルビフェニル (Xphos) (153 mg、0.32 mmol)、及び三塩基性リン酸カリウム (3当量)を添加し、混合物を窒素ガス下で85 °Cにて終夜攪拌した。反応混合物を冷却した。酢酸エチル及び水を添加し、2層に分離した。有機層を乾燥、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を、溶離液としてジクロロメタン及び酢酸エチル (酢酸エチル0 % ~ 30 %のグラジエント溶離)を使用するシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。生成物画分を採取し、溶媒を減圧下で除去した。

40

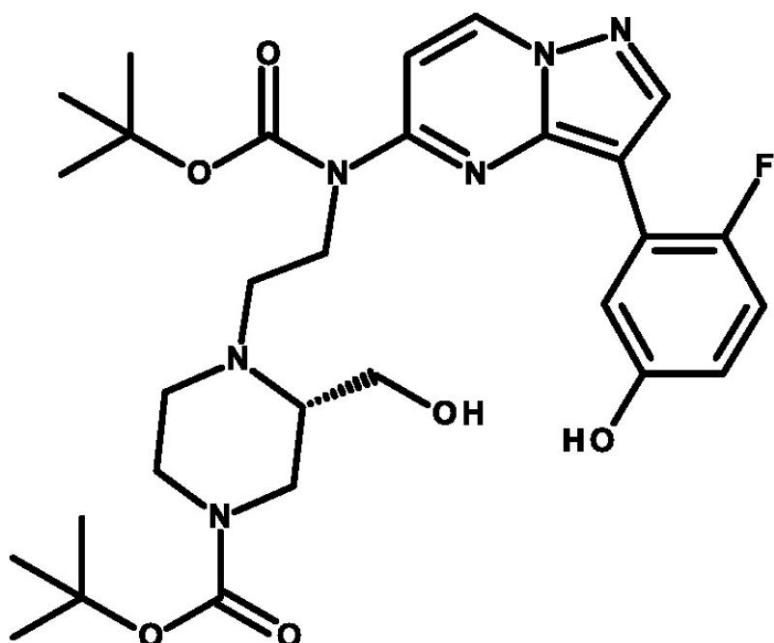
収率 : 2.232 g の中間体59 (81 %)

LCMS法2 : $MH^+ = 701$ 、RT=3.794分

【0322】

中間体60の調製

【化118】



10

20

テトラブチルアンモニウムフルオリド（1Mのテトラヒドロフラン溶液、4.77 ml、4.77 mmol）を、中間体59（2.232g、3.18 mmol）のテトラヒドロフラン（20 ml）溶液に添加した。反応混合物を室温にて2時間攪拌した。混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液及びブラインで洗浄した。有機層を乾燥、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を、溶離液としてジクロロメタン及びメタノール（メタノール0 % ~ 10 %のグラジエント溶離）を使用するシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。生成物画分を採取し、溶媒を減圧下で除去した。

収率：1.774 gの中間体60（95 %）

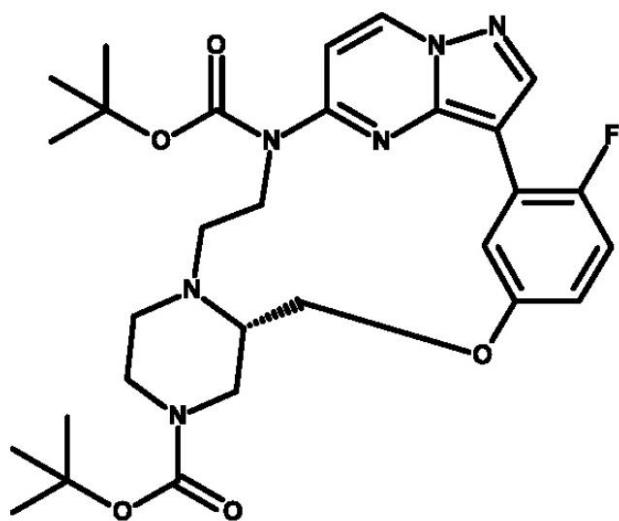
LCMS法1： MH^+ =587、RT=1.430分

30

【0323】

中間体61の調製

【化119】



40

中間体60（100 mg、0.17 mmol）の2-メチルテトラヒドロフラン（20 ml/mmol）溶液を

50

、混合により窒素ガスをバーリングすることによって脱気した。アゾジカルボン酸ジイソプロピル(170 mg、0.85 mmol)のトルエン(20 ml/mmol)溶液を、混合により窒素ガスをバーリングすることによって脱気した。この2つの溶液を、トリフェニルホスフィン(23 mg、0.85 mmol)のトルエン(75 ml/mmol)脱気溶液に110 °Cにて4時間に亘り同時に滴加した。混合物を110 °Cにて1時間搅拌した。反応混合物を冷却し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を、溶離液としてヘプタン及び酢酸エチルを使用するシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。生成物画分を採取し、溶媒を減圧下で除去した。

収率：27 mgの中間体61(28%)

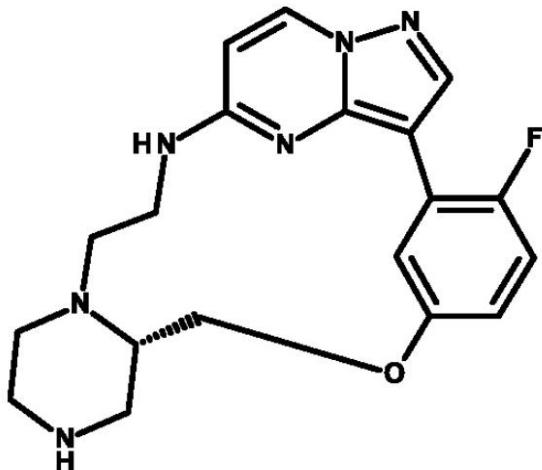
LCMS法2： $MH^+=569$ 、 $RT=5.191$ 分

10

【0324】

実施例N20の調製

【化120】



20

1,4-ジオキサン(10 ml)中の中間体31(610 mg、1.07 mmol)と4N塩酸との混合物を室温にて2時間搅拌した。ジエチルを添加し、固体を濾過し、真空下で乾燥させた。生成物をHCl塩として得た。

30

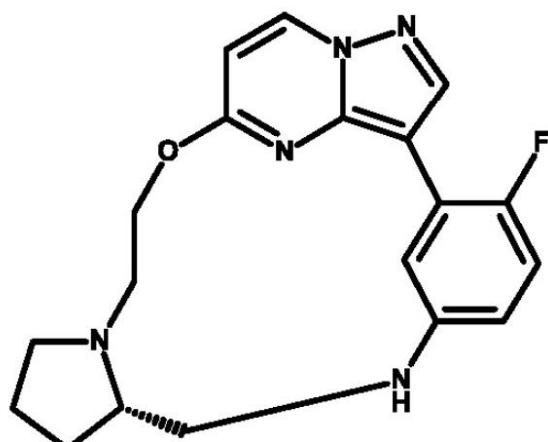
LCMS法2： $MH^+=369$ 、 $RT=1.987$ 分

【0325】

実施例N21

実施例N21を、一般スキーム1及び実施例N7の調製において示された手順に従って調製することができる。生成物をHCl塩として得た。

【化121】



40

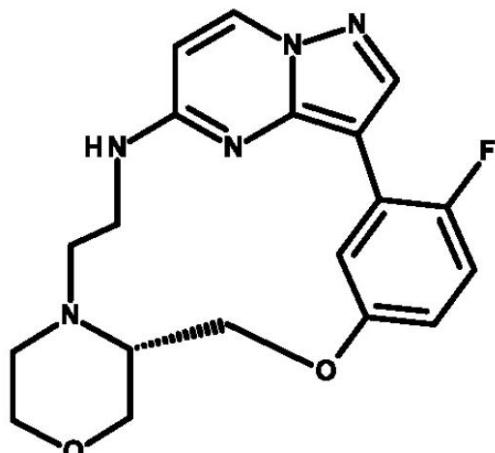
【0326】

50

実施例N22

実施例N22を、一般スキーム1及び実施例N8の調製において示された手順に従って調製することができる。生成物をHCl塩として得た。

【化122】



10

20

30

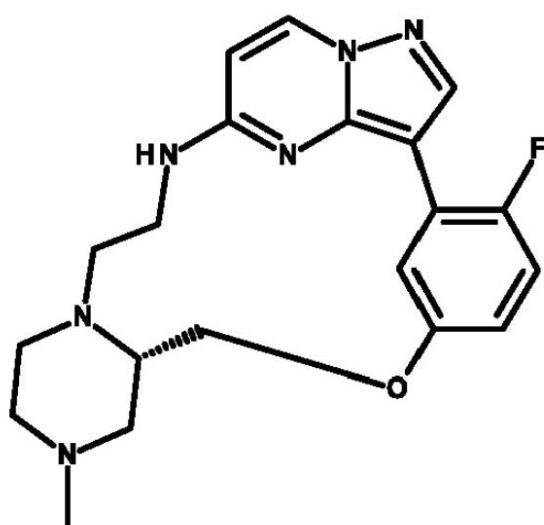
50

【0327】

実施例N23

実施例N23を、一般スキーム1に従い、実施例N20から出発して調製することができる。

【化123】



【0328】

ジクロロメタンとメタノールとの混合物(4:1、5 ml)中の実施例N20(230 mg、0.57 mol)とホルムアルデヒド(37%、50 mg、1.14 mmol)とトリエチルアミン(238 μl、1.71 mmol)との混合物を室温にて1時間攪拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(242 mg、1.14 mmol)を添加した。反応混合物を室温にて3時間攪拌した。ジクロロメタンを添加し、有機層を飽和重炭酸ナトリウム水溶液で抽出した。有機層を乾燥、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を、溶離液としてヘプタン及び酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。生成物画分を採取し、溶媒を減圧下で除去した。

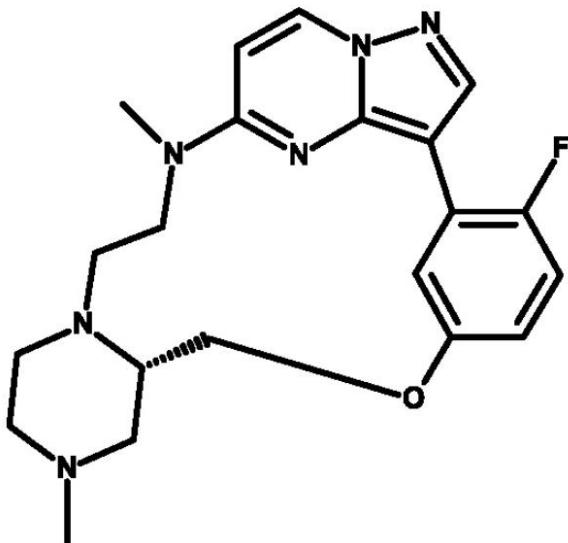
収率: 139 mgの実施例N23(64%)

LCMS法2: $MH^+ = 383$ 、RT=2.061分

【0329】

実施例N24

実施例N24を、一般スキーム1に従い、実施例N23から出発して調製することができる。
【化124】



10

20

30

40

50

【0330】

実施例N23 (63 mg、0.16 mmol) を無水N,N-ジメチルホルムアミド (1 ml) に溶解させた。水素化ナトリウム (鉱油中60 %、40 mg、1.60 mmol) を添加し、反応混合物を室温にて1時間攪拌した。ヨードメタン (11 μ l、0.18 mmol) を添加し、反応混合物を室温にて2時間攪拌した。酢酸エチル及び飽和塩化アンモニウム水溶液を添加した。2層に分離し、有機層を乾燥、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を、溶離液としてジクロロメタン及びメタノール (メタノール0 % ~ 10 %のグラジエント溶離) を使用するシリカゲル上でフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。生成物画分を採取し、溶媒を減圧下で除去した。

収率：44 mgの実施例N24 (69 %)

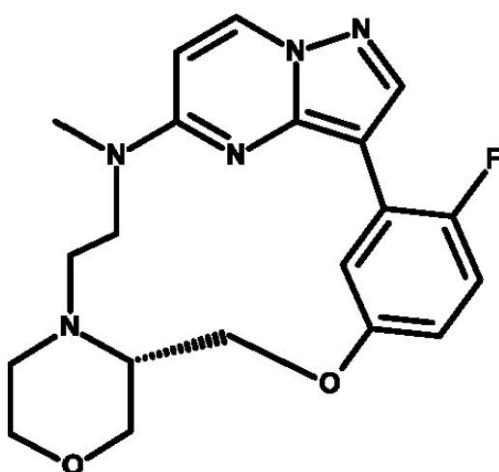
LCMS法2 : $MH^+ = 397$ 、RT=2.127分

【0331】

実施例N25

実施例N25を、一般スキーム1及びN11の調製で適用した手順を用いて実施例N22から出発して調製することができる。生成物をHCl塩として得た。

【化125】

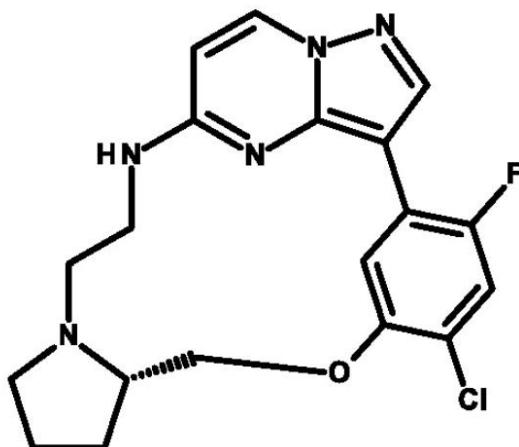


【0332】

実施例N26

実施例N26を、一般スキーム1に従い、実施例N8から出発して調製することができる。

【化126】



10

20

30

【0333】

1-クロロピロリジン-2,5-ジオン (50mg、0.34 mmol) を、実施例N8 (100 mg、0.28 mmol) のクロロホルム (3 ml) 搅拌懸濁液に一度に添加した。反応混合物を室温にて5時間搅拌した。反応混合物をジクロロメタンとメタノールとの95:5の混合物で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。水性層をジクロロメタンで抽出した。混ぜ合わせた有機層を乾燥、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を、溶離液としてヘプタン及び酢酸エチル（酢酸エチル0 % ~ 20 %のグラジエント溶離）を使用するシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した後、溶離液としてジクロロメタン及びメタノール（メタノール0 % ~ 6 %のグラジエント溶離）を使用して精製した。生成物画分を採取し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を逆相カラムクロマトグラフィーにより更に精製した（HPLC方法A）。生成物画分を採取し、溶媒を減圧下で除去した。

【0334】

残渣をジクロロメタンに溶解させ、4N塩酸のメタノール溶液を添加し、混合物を濃縮し、エタノールを添加し、溶媒を減圧下で除去した。生成物をHCl塩として得た。

収率：27 mgの実施例N26 (25 %)

LCMS法2 : $MH^+ = 388$ 、RT=2.250分

【0335】

実施例N27

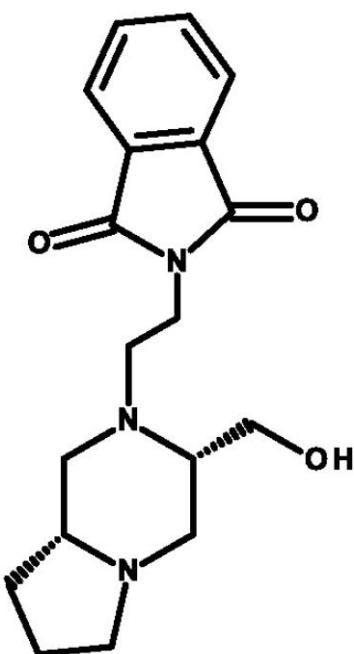
実施例N27を、一般スキーム1及び実施例N8の調製において示された手順に従って調製することができる。

【0336】

中間体62の調製

40

【化127】



10

20

30

ジクロロメタン (36.48 ml) 中の [(3S,8aR)-1,2,3,4,6,7,8,8a-オクタヒドロピロ口
[1,2-a] ピラジン-3-イル] メタノール (1.9 g、12.16 mmol) と 2-(1,3-ジオキソイソ
インドリン-2-イル) アセトアルデヒド (2.76 g、14.59 mmol) との混合物を室温にて1.5
時間攪拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (5.154 g、24.32 mmol) を添加
した。反応混合物を室温にて16時間攪拌した。ジクロロメタンを添加し、混合物を攪拌し
、5 mlの飽和重炭酸ナトリウム水溶液を滴加した後、5 mlの水を滴加した。2層に分離し
、水性層をジクロロメタンで抽出した。混ぜ合わせた有機層を乾燥、濾過し、溶媒を減圧
下で除去した。残渣を、溶離液としてジクロロメタン及び7Nアンモニアのメタノール溶液
(7Nアンモニアのメタノール溶液0%~5%のグラジエント溶離)を使用するシリカゲル上
でのフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。生成物画分を採取し、溶媒を
減圧下で除去した。

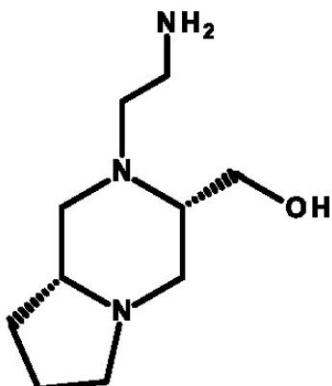
収率 : 3.52 g の中間体62 (88 %)

LCMS法2 : $MH^+ = 330$ 、 $RT = 1.547$ 分

【0337】

中間体63の調製

【化128】



40

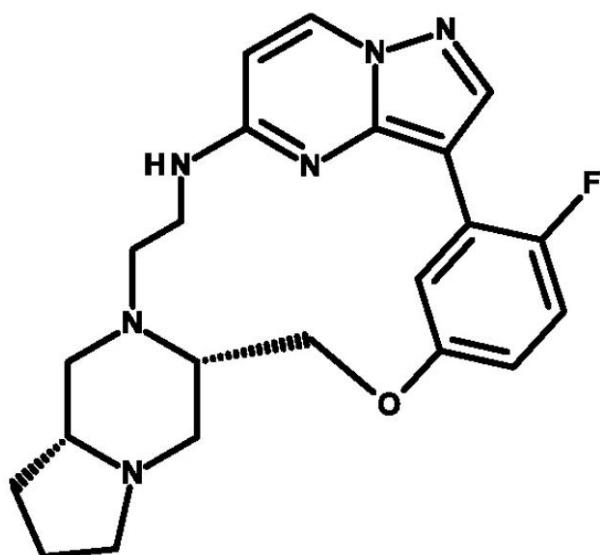
50

エタノール(51 ml)中の中間体62(2.90 g、8.80 mmol)とヒドラジン(水中50/60%、850 μl、26.40 mmol)との混合物を室温にて16時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をトルエンで同時蒸発させた。残渣を酢酸エチルとメタノールとの混合物(95/5)に懸濁させ、濾過し、固体を酢酸エチルで洗浄した。溶媒である濾液を減圧下で除去した。生成物を更なる精製を行わずに次の工程で使用した。

【0338】

実施例N27を得るための以降の工程は、N8の調製に用いた手順に基づく。

【化129】



10

20

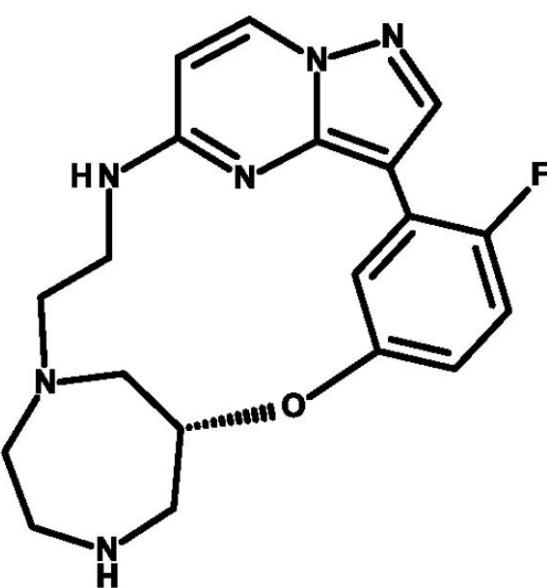
【0339】

実施例N28

実施例N28を、実施例N20の調製時の光延反応中の副生成物として得ている。生成物をHCI塩として得た。

30

【化130】



40

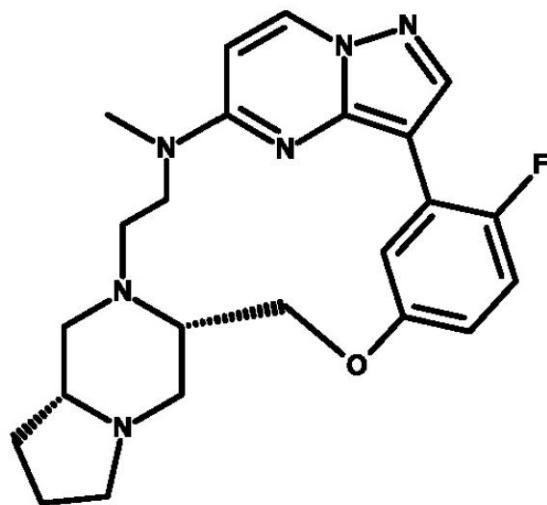
【0340】

50

実施例N29

実施例N29を、一般スキーム1及び実施例N11の調製において示された手順に従い、実施例N27から出発して調製することができる。

【化131】



10

20

30

40

【0341】

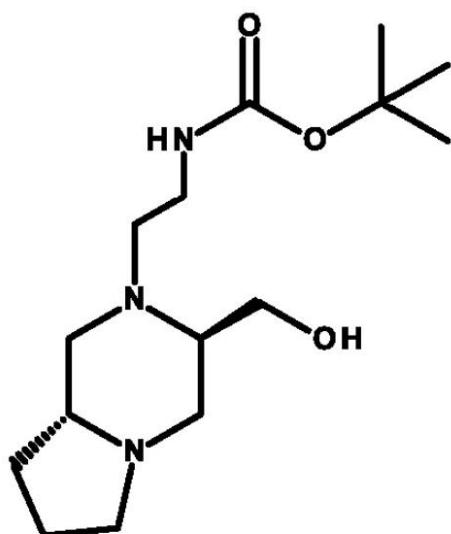
実施例N30

実施例N30を、一般スキーム1及び実施例N8の調製において示された手順に従って調製することができる。

【0342】

中間体64の調製

【化132】



[(3R,8aR)-1,2,3,4,6,7,8,8a-オクタヒドロピロ口 [1,2-a] ピラジン-3-イル] メタノール (300 mg、1.92 mmol) 及び tert-ブチルN- (2-オキソエチル) カルバメート (366mg、2.30 mmol) のジクロロメタン (5.76 ml) 溶液を室温にて1.5時間攪拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (814 mg、3.84 mmol) を添加した。反応混合物を室温にて1時間攪拌した。さらに、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (814 mg、3.84 mmol) を添加し、反応混合物を室温にて15時間攪拌した。飽和重炭酸ナトリウム水溶液をpH 7まで添加し、水性層をジクロロメタンとメタノールとの混合物 (9:1) で抽出した。この2つの層の溶媒を減圧下で除去した。残渣を混ぜ合わせ、溶離液としてジクロロメタン及び

50

メタノール（メタノール0 % ~ 20 %のグラジエント溶離）を使用するシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。生成物画分を採取し、溶媒を減圧下で除去した。

収率：409 mgの中間体64（71 %）

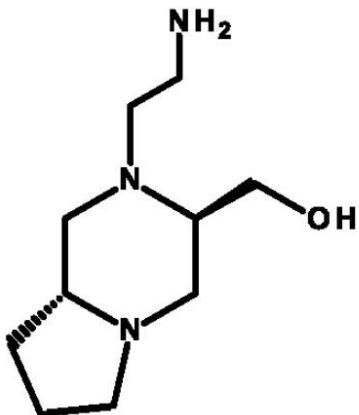
LCMS法1： $MH^+ = 300$ 、 $RT = 0.304$ 分

【0 3 4 3】

中間体65の調製

【化1 3 3】

10



20

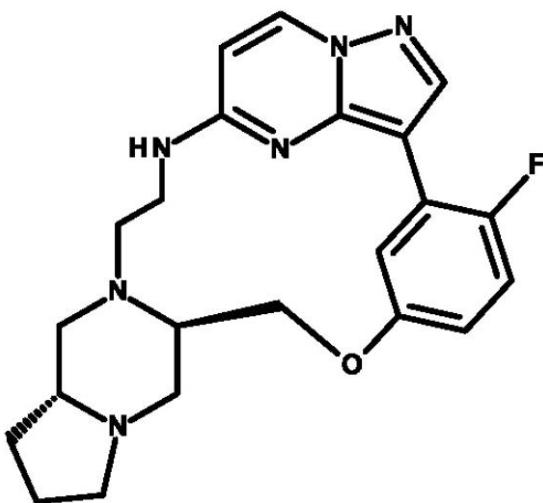
中間体64（409 mg、1.37 mmol）を4N塩酸の1,4-ジオキサン溶液に室温にて2時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去した。生成物を更なる精製を行わずに次の工程で使用した。

【0 3 4 4】

実施例N30を得るための以降の工程は、N8の調製に用いた手順に基づく。生成物をHCl塩として得た。

【化1 3 4】

30



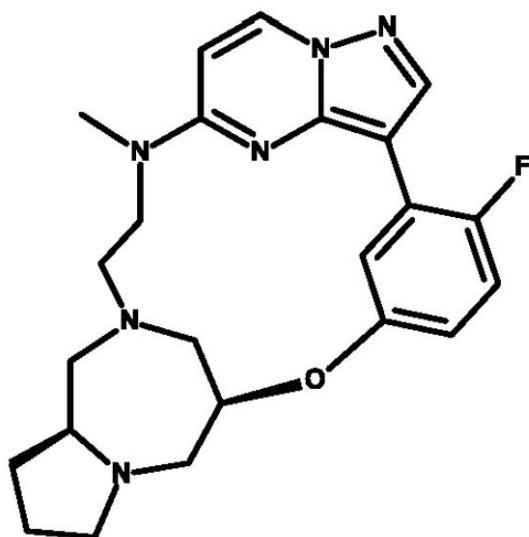
40

【0 3 4 5】

実施例N31

実施例N31を、一般スキーム1及び実施例N18及び実施例N11の調製において示された手順に従って調製することができる。

【化135】



10

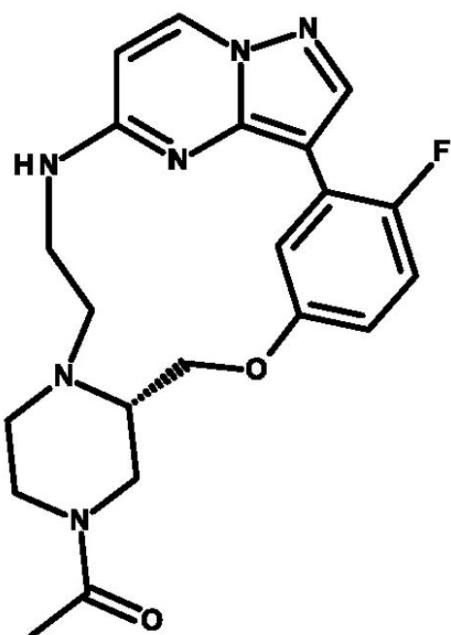
【0346】

実施例N32

20

実施例N32を、一般スキーム1に従い、実施例N20から出発して調製することができる。

【化136】



30

【0347】

N,N,N',N'-テトラメチル-O-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)ウロニウムヘキサフルオロホスフェート(167 mg、0.44 mmol)を、ジメチルホルムアミド(0.60 ml)中の実施例N20(80 mg、0.20 mmol)と酢酸(10 μl、0.22 mmol)とN,N-ジイソプロピルエチルアミン(245 μl、1.40 mmol)との混合物に添加した。反応混合物を室温にて2時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を逆相カラムクロマトグラフィーにより精製した(HPLC方法A)。生成物画分を採取し、溶媒を減圧下で除去した。

収率: 17 mgの実施例N32(21%)

LCMS法2: MH⁺=411、RT=2.345分

【0348】

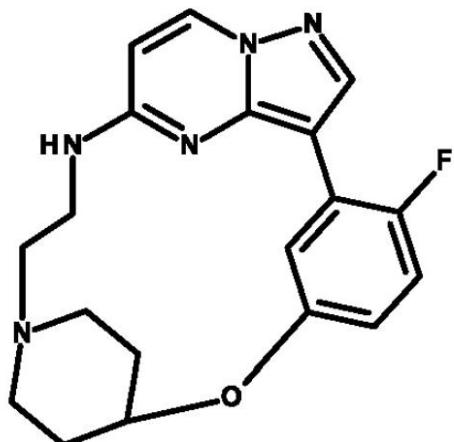
40

50

実施例N33

実施例N33を、一般スキーム1及び実施例N8の調製において示された手順に従って調製することができる。生成物をHCl塩として得た。

【化137】



10

20

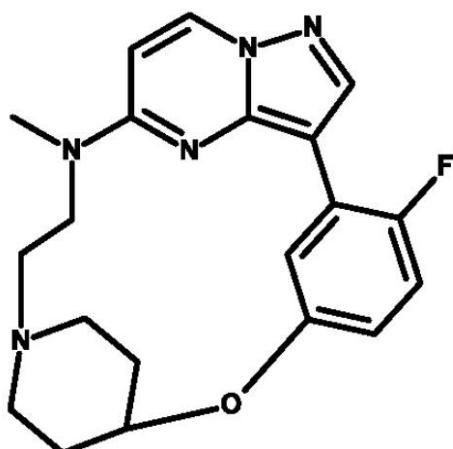
30

【0349】

実施例N34

実施例N34を、一般スキーム1及び実施例N11の調製において示された手順に従い実施例N33から出発して調製することができる。生成物をHCl塩として得た。

【化138】



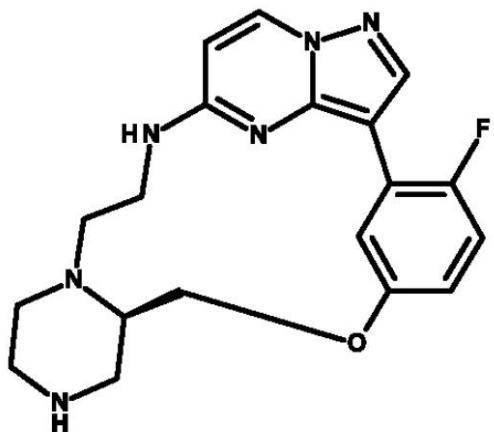
【0350】

実施例N35

実施例N35を、一般スキーム1及び実施例N20の調製において示された手順に従って調製することができる。生成物をHCl塩として得た。

40

【化139】



10

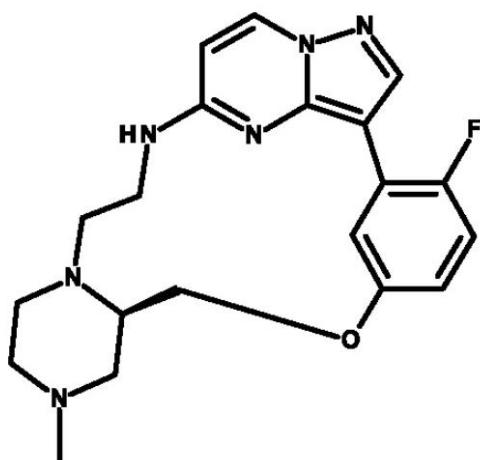
【0351】

実施例N36

実施例N36を、一般スキーム1及び実施例N23の調製において示された手順に従い実施例N35から出発して調製することができる。

20

【化140】



30

【0352】

実施例N37

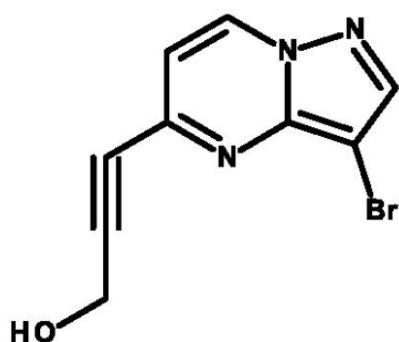
実施例N37を一般スキーム2に従って調製することができる。

40

【0353】

中間体66の調製

【化141】



10

3-ブロモ-5-クロロ-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン(4.0 g、17.21mmol)をテトラヒドロフラン(51.63 ml)に溶解させ、ジイソプロピルアミン(14.47 ml、103.26 mmol)を添加し、混合物を窒素でバージした。ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド(1.207 g、1.72mmol)及びヨウ化銅(I)(328 mg、2.15 mmol)を窒素雰囲気において添加した後、プロパン-2-イン-1-オール(1.206 ml、20.65mmol)を添加した。反応混合物を室温にて20時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮した。固体を濾去し、濾液をシリカゲルに吸着させ、溶離液としてヘプタン及び酢酸エチル(酢酸エチル0%~100%のグラジエント溶離)を使用した後、溶離液としてジクロロメタン及びメタノール(メタノール0.2%~10%のグラジエント溶離)を使用するシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。生成物画分を採取し、溶媒を減圧下で除去した。

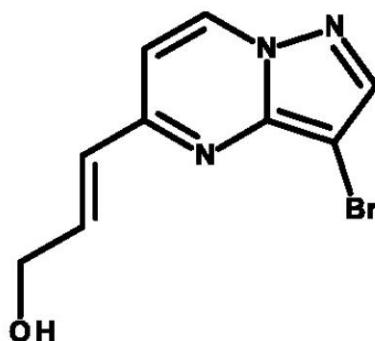
20

LCMS法1: $MH^+=253$ 、RT=0.424分

【0354】

中間体67の調製

【化142】



30

中間体66(5.81 g、23.05 mmol)をジクロロメタンとメタノールとの混合物(1:1、310 ml)に懸濁させた。ジフェニルスルフィド(39 mg、0.23 mmol)を添加し、混合物を窒素でバージした。ウェットPd/C(中間体66の重量中20%)を添加し、混合物を水素雰囲気下で室温にて14時間攪拌した。さらに、ウェットPd/C(中間体66の重量中20%)を添加し、混合物を水素雰囲気下で20時間攪拌した。触媒をCelite(商標)上で濾過することにより除去し、ジクロロメタンとメタノールとの混合物(4:1)で洗浄した。溶媒である濾液を減圧下で除去し、残渣を、溶離液としてジクロロメタン及びメタノール(メタノール0%~5%のグラジエント溶離)を使用するシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。生成物画分を採取し、溶媒を減圧下で除去した。

40

収率: 3.393 gの中間体67(58%)

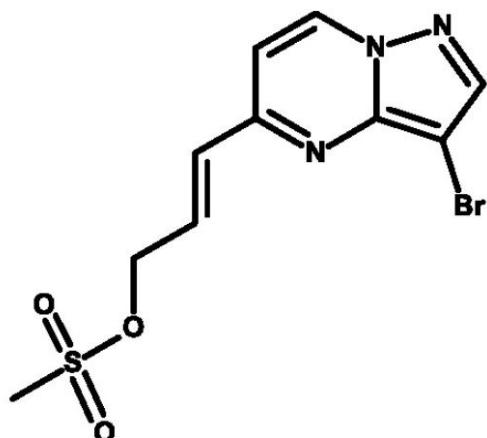
LCMS法2: $MH^+=255$ 、RT=2.082分

【0355】

50

中間体68の調製

【化143】



10

メチルスルホニルメタンスルホネート (3.139 g、18.02 mmol) のジクロロメタン (12 ml) 溶液を、中間体67 (3.052g、12.01 mmol) 及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン (5.311 ml、31.23 mmol) のジクロロメタン (24 ml) 搅拌溶液に0°にて滴加した。反応混合物を0°にて1時間搅拌した。反応混合物をジクロロメタンで希釈し、有機層を水で洗浄した。有機層を乾燥、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。化合物を更なる精製を行わずに次の工程で使用した。

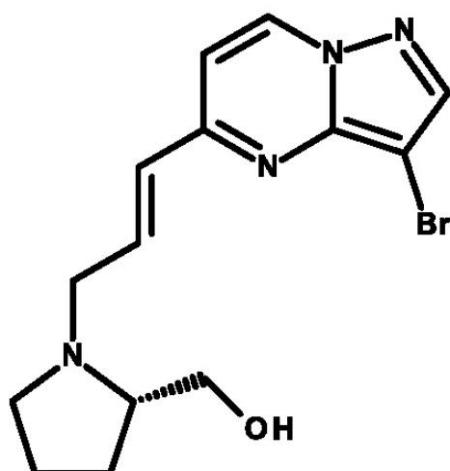
20

LCMS法2 : $\text{MH}^+ = 333$ 、 $\text{RT} = 2.806$ 分

【0356】

中間体69の調製

【化144】



30

中間体68 (12.01 mmol)、(S)-(+)-2-ピロリジンメタノール (1.823 g、18.02 mmol)、炭酸ナトリウム (3.819 g、36.03 mmol)、及びヨウ化カリウム (1.591 g、15.61 mmol) をN,N-ジメチルホルムアミド (36 ml) に懸濁させた。反応混合物を60°にて終夜搅拌した。反応混合物を冷却し、溶媒を減圧下で除去した。酢酸エチルを添加し、有機層を水で洗浄した。水性層をジクロロメタン / メタノールの混合物 (9:1) で抽出した。混ぜ合わせた有機層を乾燥、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を、溶離液としてジクロロメタン及びメタノール (メタノール0%~10%のグラジエント溶離) を使用するシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。生成物画分を採取し、溶媒を減圧下で除去した。

40

50

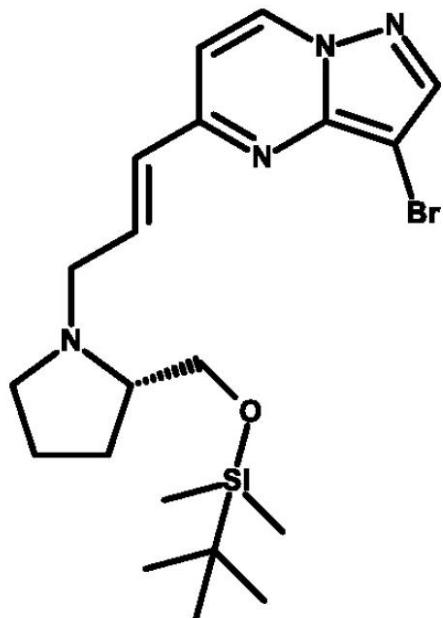
収率 : 1.125 g の中間体69 (28 %)

LCMS法2 : $MH^+ = 338$ 、RT=1.480分

【 0 3 5 7 】

中間体70の調製

【 化 1 4 5 】



10

20

30

tert-ブチル-クロロジメチルシラン (755mg、5.01 mmol) を、ジクロロメタン (10 ml) 中の中間体69 (1.125 g、3.34 mmol) とトリエチルアミン (1.161 ml、8.35 mmol) との混合物に添加した。反応物を室温にて終夜攪拌した。ジクロロメタンを添加し、有機層を水で洗浄した。有機層を乾燥、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を、溶離液としてジクロロメタン及びメタノール (メタノール0 % ~ 5 % のグラジエント溶離) を使用するシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。生成物画分を採取し、溶媒を減圧下で除去した。

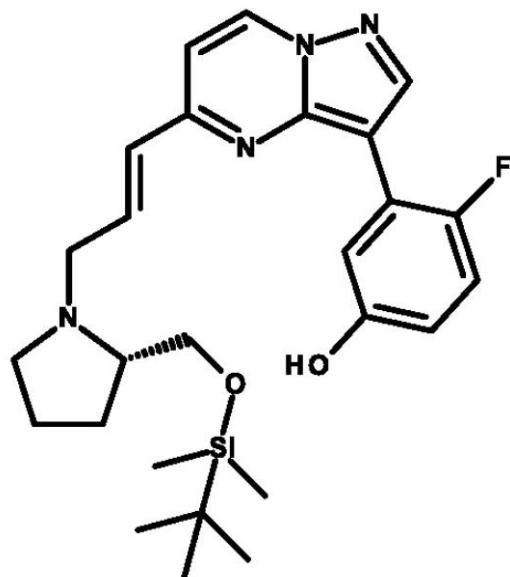
収率 : 775 mg の中間体70 (51 %)

LCMS法2 : $MH^+ = 452$ 、RT=2.819分

【 0 3 5 8 】

中間体71の調製

【化146】



10

20

30

40

50

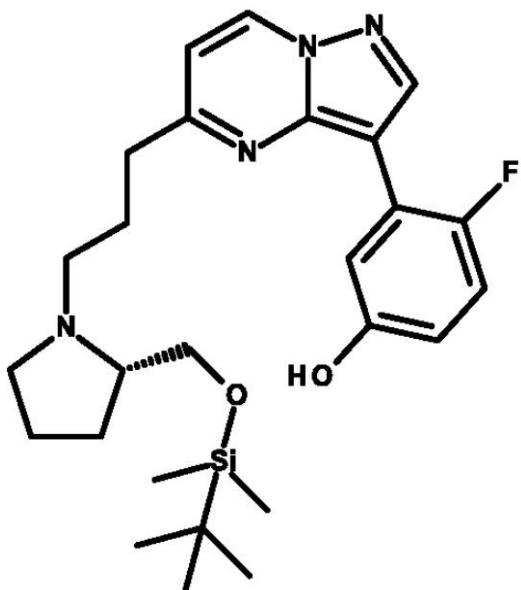
1,4-ジオキサンと水との混合物（3:1、10 ml）を、混合により窒素ガスをバブリングすることによって脱気した。中間体70（775 mg、1.72 mmol）、4-フルオロ-3-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）フェノール（490 mg、2.06mmol）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）（35 mg、0.03 mmol）、2-ジシクロヘキシリホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルビフェニル（Xphos）（33 mg、0.07 mmol）、及び三塩基性リン酸カリウム（3当量）を添加し、混合物を窒素ガス下で85 °Cにて16時間攪拌した。反応混合物を冷却した。酢酸エチルを添加し、有機層を水で洗浄した。有機層を乾燥、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を、溶離液としてジクロロメタン及びメタノール（メタノール0 % ~ 5 %のグラジエント溶離）を使用するシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。生成物画分を採取し、溶媒を減圧下で除去した。

LCMS法2 : $MH^+ = 483$ 、RT=1.836分

【0359】

中間体72の調製

【化147】



中間体71(851 mg、1.76 mmol)をエタノール(5.28 ml)に懸濁させ、混合物を窒素でバージした。ウェットPd/C(10%、85 mg、1.76)を添加し、混合物を水素雰囲気において室温にて15時間攪拌した。触媒をCelite(商標)上で濾過することにより除去し、ジクロロメタンとメタノールとの混合物(4:1)で洗浄した。溶媒である濾液を減圧下で除去し、残渣を、溶離液としてジクロロメタン及びメタノール(メタノール0%~8%のグラジエント溶離)を使用するシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。生成物画分を採取し、溶媒を減圧下で除去した。

収率: 402 mgの中間体72(47%)

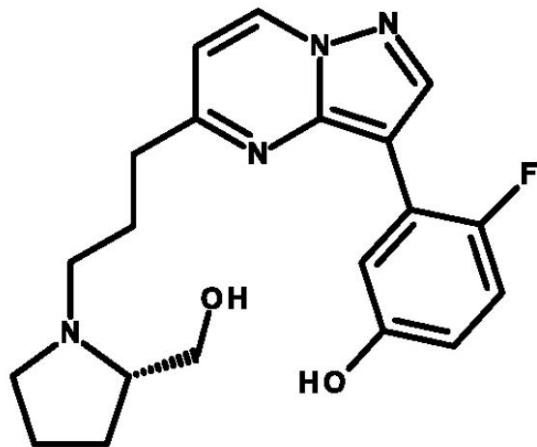
LCMS法2: $MH^+ = 485$ 、RT=2.811分

【0360】

中間体73の調製

【化148】

10



20

テトラブチルアンモニウムフルオリド(1Mのテトラヒドロフラン溶液、1.0 ml、1.0 mmol)を、中間体72(402mg、0.83 mmol)のテトラヒドロフラン(2.49 ml)溶液に添加した。反応混合物を室温にて16時間攪拌した。混合物を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を乾燥、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。アセトニトリルを添加し、固体を濾過し、減圧下で乾燥させた。

収率: 232 mgの中間体73(85%)

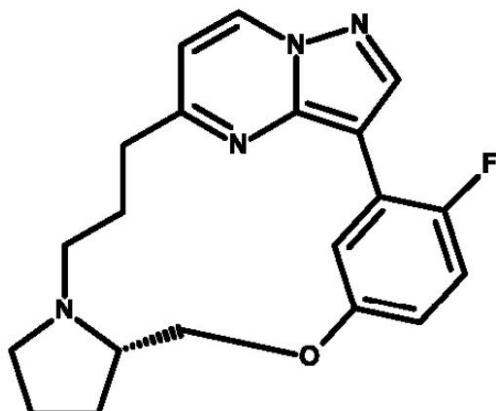
LCMS法2: $MH^+ = 371$ 、RT=1.814分

【0361】

実施例N37の調製

【化149】

30



40

中間体73(182 mg、0.49 mmol)の2-メチルテトラヒドロフラン(20 ml/mmol)溶液を

50

、混合により窒素ガスをバーリングすることによって脱気した。アゾジカルボン酸ジイソプロピル(291 mg、1.47 mmol)のトルエン(20 ml/mmol)溶液を、混合により窒素ガスをバーリングすることによって脱気した。この2つの溶液を、トリフェニルホスフィン(386 mg、1.47 mmol)のトルエン(75 ml/mmol)脱気溶液に90 ℃にて3時間に亘り同時に滴加した。混合物を90 ℃にて30分間攪拌した。反応混合物を冷却し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を、溶離液としてヘプタン及び酢酸エチル(酢酸エチル0%~50%のグラジエント溶離)を使用した後に、溶離液としてジクロロメタン及びメタノール(メタノール0%~10%のグラジエント溶離)を使用するシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。生成物画分を採取し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を逆相カラムクロマトグラフィーにより精製した(HPLC方法A)。生成物画分を採取し、溶媒を減圧下で除去した。

10

収率：328 mgの実施例N37(19%)

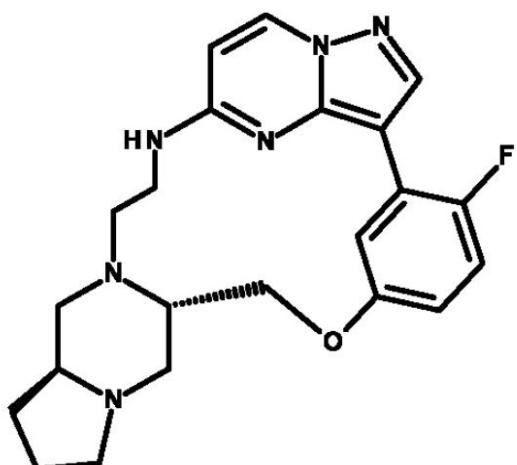
LCMS法2： $MH^+=353$ 、 $RT=2.061$ 分

【0362】

実施例N38

実施例N38を、一般スキーム1及び実施例N30の調製において示された手順に従って調製することができる。生成物をHCl塩として得た。

【化150】



20

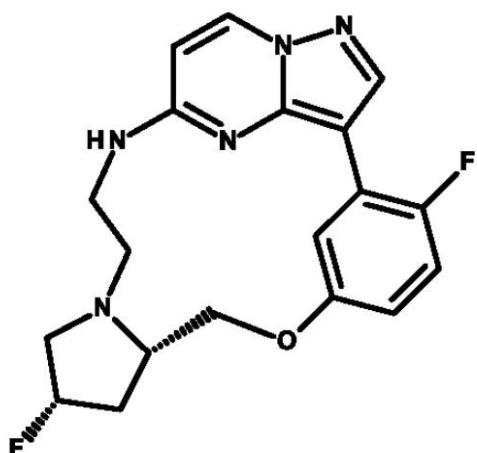
30

【0363】

実施例N39

実施例N39を、一般スキーム1及び実施例N27及び実施例N8の調製において示された手順に従って調製することができる。

【化151】



10

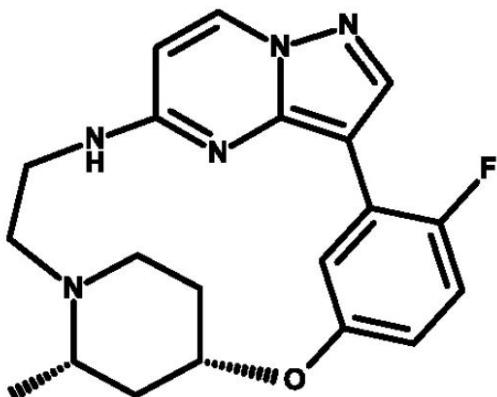
【0364】

実施例N40

実施例N40を、一般スキーム1及び実施例N8の調製において示された手順に従い、*tert*-ブチルジメチルシリル保護基の代わりに*tert*-ブチルジフェニルシリル保護基を用いて調製することができる。生成物をHCl塩として得た。

20

【化152】



30

【0365】

実施例N41

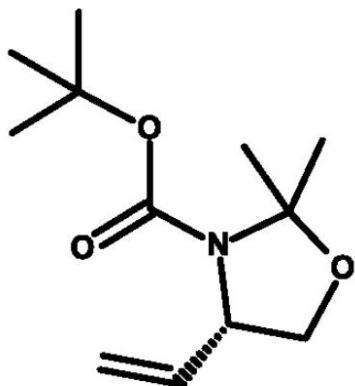
実施例N41を、一般スキーム1及び実施例N8の調製において示された手順に従い、*tert*-ブチルジメチルシリル保護基の代わりに*tert*-ブチルジフェニルシリル保護基を用いて調製することができる。

40

【0366】

中間体74の調製

【化153】



10

1Nヘキサメチルジシラザンナトリウム塩の無水テトラヒドロフラン（25.52 ml、25.52 mmol）溶液を、メチルトリフェニルホスホニウムヨージド（10.316 g、15.52 mmol）の無水テトラヒドロフラン（75 ml）懸濁液に-20 ~ -25 にて15分間に亘り滴加し、混合物を20 ~ -25 にて15分間攪拌した。（R）-（+）-3-boc-2,2-ジメチルオキサゾリジン-4-カルボキシアルデヒド（4.50 g、19.63 mmol）の無水テトラヒドロフラン（75 ml）溶液を、15分間に亘り滴加し、混合物を0 にて5時間及び室温にて16時間攪拌した。反応混合物を5 に冷却し、飽和塩化アンモニウム水溶液を添加し、混合物を10分間攪拌した。生成物をヘプタンと酢酸エチルとの混合物（1:1）で抽出した。混ぜ合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を、溶離液としてヘプタン及び酢酸エチル（酢酸エチル0 % ~ 15 %のグラジエント溶離）を使用するシリカゲル上で20
のフラッショカラムクロマトグラフィーにより精製した。生成物画分を採取し、溶媒を減圧下で除去した。

20

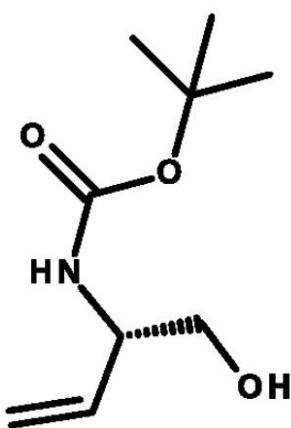
収率：3.80 gの中間体74（85 %）

【0367】

中間体75の調製

【化154】

30



40

p-トルエンスルホン酸一水和物（1.084 g、5.70 mmol）を、中間体74（3.60g、15.84 mmol）のメタノール（158 ml）攪拌溶液に添加した。反応混合物を室温にて16時間攪拌した。反応混合物に重炭酸ナトリウム（1 ml）を添加した。容量は減圧下で10 mlに減少した。残渣を酢酸エチル及び水に溶解させた。水性層を酢酸エチルで抽出した。混ぜ合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。生成物を更なる精製を行わずに次の工程で使用した。

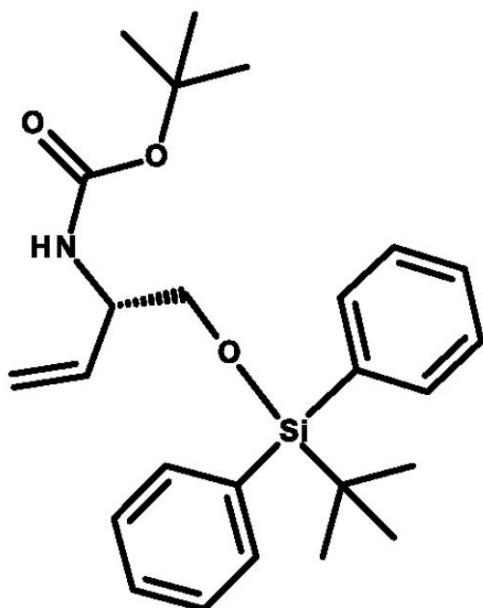
40

【0368】

中間体76の調製

50

【化155】



10

イミダゾール (1.402 g、20.59 mmol)、4-(ジメチルアミノ)ピリジン (387 mg、3.17 mmol)、及びtert-ブチル(クロロ)ジフェニルシラン (4.56 g、17.42 mmol) を中間体75 (15.84 mmol) のジクロロメタン (31 ml) 搅拌溶液に添加した。反応混合物を室温にて72時間搅拌した。固体を濾去し、ジクロロメタンで洗浄した。濾液を水及びブラインで洗浄し、乾燥、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を、溶離液としてヘプタン及び酢酸エチル(酢酸エチル0%~10%のグラジエント溶離)を使用するシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。生成物画分を採取し、溶媒を減圧下で除去した。

20

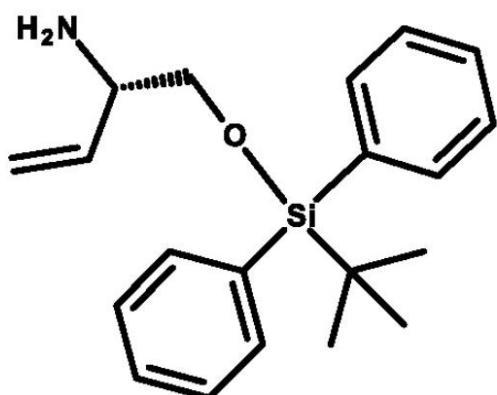
収率：6.20 gの中間体76 (92%)

【0369】

中間体77の調製

30

【化156】



40

中間体76 (6.20 g、14.57 mmol) のジクロロメタン (10 ml) 溶液をトリフルオロ酢酸とジクロロメタンとの搅拌混合物 (1:1、130 ml) に添加した。反応混合物を室温にて2時間搅拌した。溶媒を減圧下で除去した。残渣をジクロロメタンに溶解させた。飽和重炭酸ナトリウム水溶液を数回に分けて添加した。混合物を室温にて30分間搅拌した。2層に分離し、有機層を飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を乾燥、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。生成物を更なる精製を行わずに次の工程で使用した。

50

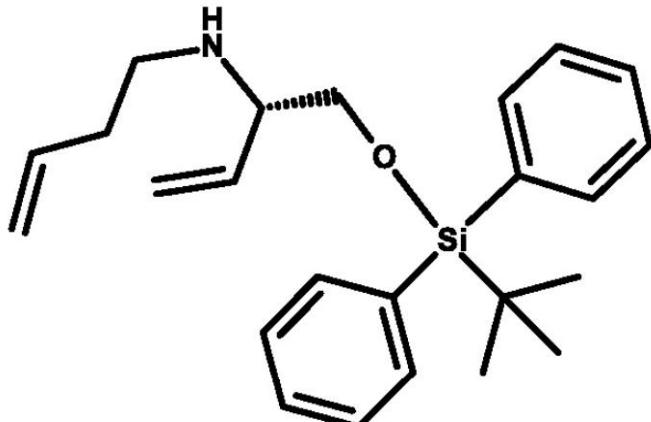
収率 : 4.32 g の中間体77 (91 %)

LCMS法2 : $MH^+ = 326$ 、RT=2.785分

【0370】

中間体78の調製

【化157】



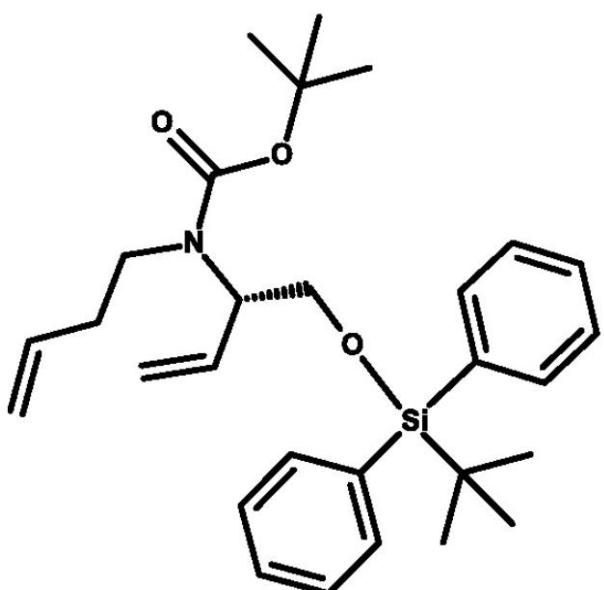
アセトニトリル (37.77 ml) 中の中間体77 (4.10g, 12.59 mmol) と炭酸カリウム (1.7 g, 12.59 mmol)との混合物を室温にて30分間攪拌した。4-ブロモ-1-ブテン (1.164 ml, 12.59 mmol) を添加し、反応混合物を90[°]にて16時間攪拌した。混合物を室温に冷却した。固体を濾去し、酢酸エチルで洗浄した。溶媒である濾液を減圧下で除去した。残渣を酢酸エチルに溶解させ、飽和重炭酸ナトリウム水溶液及びブラインで洗浄した。有機層を乾燥、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。生成物を更なる精製を行わずに次の工程で使用した。

LCMS法2 : $MH^+ = 380$ 、RT=3.072分

【0371】

中間体79の調製

【化158】



tert-ブキシカルボニル無水物 (2.75 g, 12.59 mmol) のテトラヒドロフラン (7 ml) 溶液を、中間体78 (12.59 mmol) 及びトリエチルアミン (2.624 ml, 18.88 mmol) のテトラヒドロフラン (30 ml)攪拌溶液に滴加した。溶液を室温にて16時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、酢酸エチルとヘプタンとの混合物 (8:2) を添加した。有機層を飽和

10

20

30

40

50

重炭酸ナトリウム水溶液及びブラインで洗浄した。有機層を乾燥、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を、溶離液としてヘプタン及び酢酸エチル（酢酸エチル0% 7%のグラジエント溶離）を使用するシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。生成物画分を採取し、溶媒を減圧下で除去した。

収率：3.75 gの中間体79（62%）

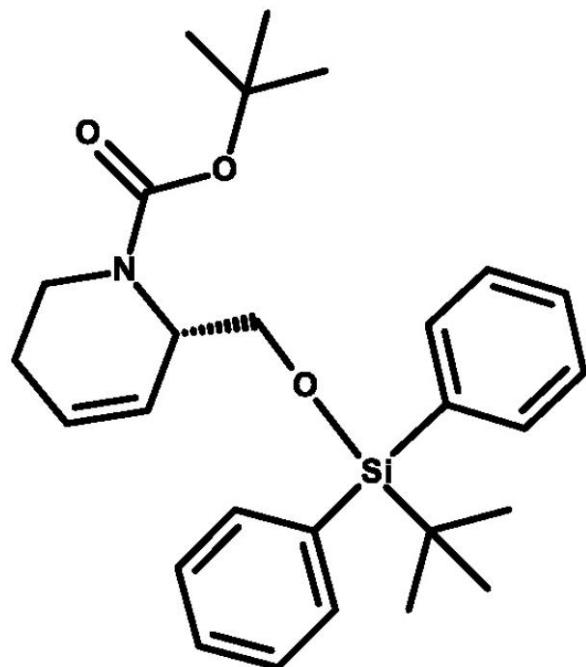
LCMS法2： $MH^+ = 380$ ($MH^+ - Boc$)、RT=4.238分

【0372】

中間体80の調製

【化159】

10



20

ジクロロメタンを窒素雰囲気下において2時間還流させた。グラブス触媒（第2世代、31 30 mg、0.37 mmol）のジクロロメタン（10 ml）溶液を、窒素雰囲気下で中間体79（3.52 g、7.34 mmol）のジクロロメタン（279 ml）溶液に添加した。反応混合物を窒素雰囲気下で30にて16時間攪拌した。

【0373】

さらに、グラブス触媒（第2世代、0.03当量）を添加し、混合物を窒素雰囲気下で30にて16時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去した。残渣を、溶離液としてヘプタン及び酢酸エチル（酢酸エチル0% 5%のグラジエント溶離）を使用するシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。生成物画分を採取し、溶媒を減圧下で除去した。

収率：1.90 gの中間体80（57%）

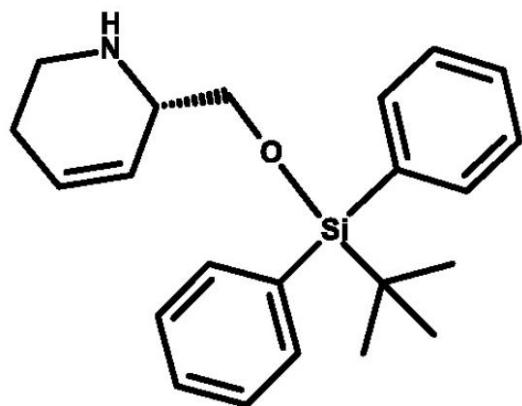
31

【0374】

中間体81の調製

40

【化160】



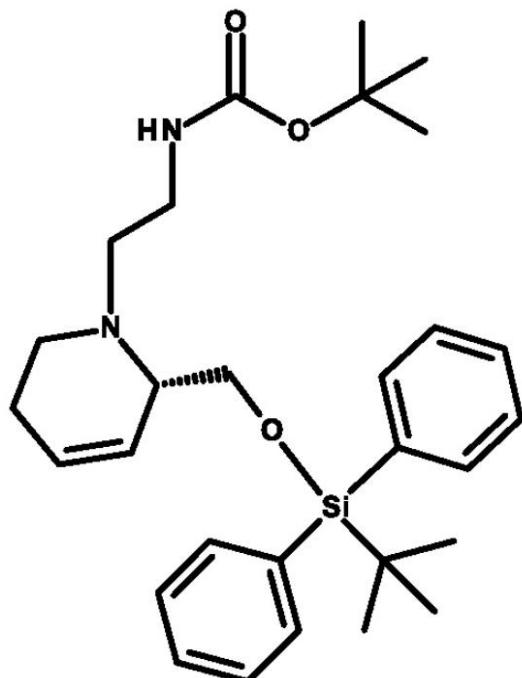
中間体80 (1.90 g、4.21 mmol) のジクロロメタン (10 ml) 溶液を、トリフルオロ酢酸とジクロロメタンとの攪拌混合物 (1:3、47 ml) に添加した。反応混合物を室温にて2時間攪拌した。混合物をジクロロメタンで希釈し、水、1N水酸化ナトリウム水溶液、及びブラインで洗浄した。有機層を乾燥、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。生成物を更なる精製を行わずに次の工程で使用した。

LCMS法2 : $MH^+ = 352$ 、 $RT = 2.917$ 分

【0375】

中間体82の調製

【化161】



N,N -ジメチルホルムアミド (25 ml) 中のメタンスルホン酸2-(*tert*-ブトキシカルボニルアミノ)エチル (1.20 g、5.01 mmol) と中間体81 (1.50 g、4.26 mmol) と炭酸ナトリウム (1.593 g、15.03 mmol) とヨウ化カリウム (1.081 g、6.51 mmol) との混合物を60にて終夜攪拌した。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。混ぜ合わせた有機層を乾燥、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を、溶離液としてヘプタン及び酢酸エチル (酢酸エチル0%~40%のグラジエント溶離) を使用するシ

50

リカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。生成物画分を採取し、溶媒を減圧下で除去した。

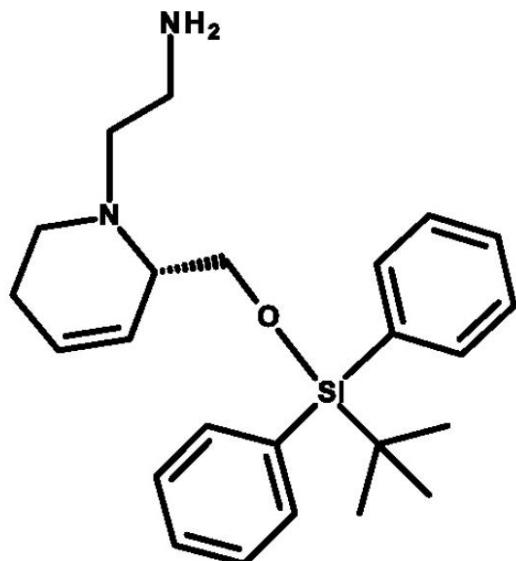
収率：1.16 g の中間体82 (47 %)

LCMS法2 : $MH^+ = 495$ 、RT=3.374分

【0376】

中間体83の調製

【化162】



10

20

中間体82 (1.16 g、2.34 mmol) をトリフルオロ酢酸とジクロロメタンとの混合物 (1:3、10 mL) に攪拌させた。反応混合物を室温にて2時間攪拌させた。1N水酸化ナトリウム水溶液を、pH 11になるまで反応混合物に添加した。生成物をジクロロメタンで抽出した。混ぜ合わせた有機層を乾燥、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。生成物を更なる精製を行わずに次の工程で使用した。

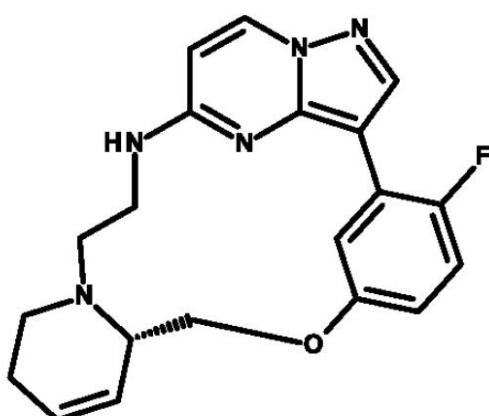
LCMS法2 : $MH^+ = 395$

30

【0377】

実施例N41の調製

【化163】



40

実施例N41を得るための以降の工程は、中間体83を使用する、N8の調製に用いた手順に基づく。生成物をHCl塩として得た。

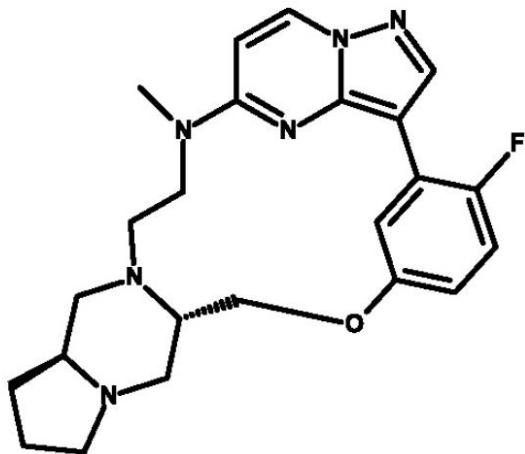
【0378】

50

実施例N42

実施例N42を、一般スキーム1及び実施例N11の調製において示された手順に従い、実施例N38から出発して調製することができる。

【化164】



10

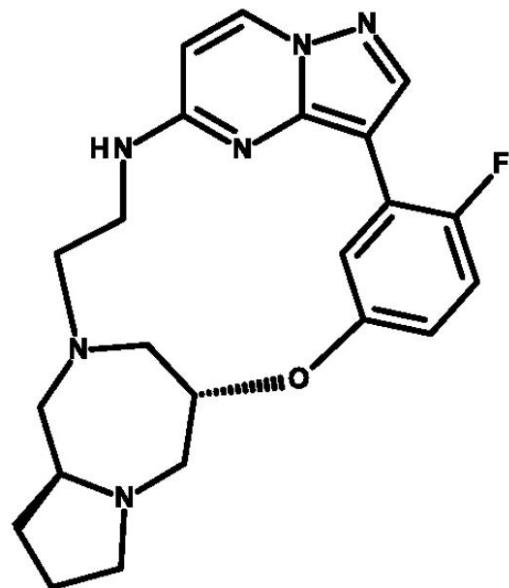
【0379】

実施例N43

20

実施例N43を実施例N38の調製時の光延反応中の副生成物として得ている。

【化165】



30

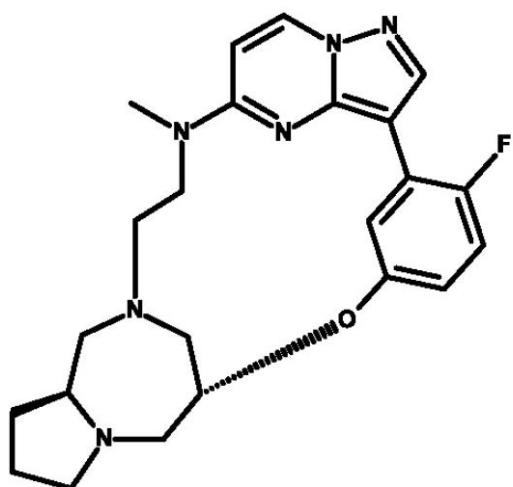
【0380】

実施例N44

40

実施例N44を、一般スキーム1及び実施例N11の調製において示された手順に従い、実施例N43から出発して調製することができる。

【化166】



10

【0381】

実施例N45

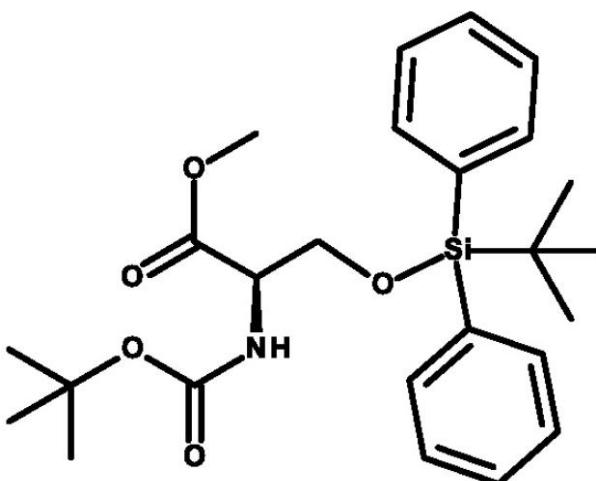
実施例N45を、一般スキーム1及び実施例N20の調製において示された手順に従い、*tert*-ブチルジメチルシリル保護基の代わりに*tert*-ブチルジフェニルシリル保護基を用いて調製することができる。

20

【0382】

中間体84の調製

【化167】



30

ジクロロメタン (135.48 ml) 中の (2*R*) -2- (*tert*-ブトキカルボニルアミノ) -3- ヒドロキシ-プロパン酸メチル (9.90 g, 45.16 mmol) と 4- (ジメチルアミノ) ピリジン (55 mg, 4.52 mmol) と イミダゾール (4.612 g, 67.74 mmol) との混合物を窒素雰囲気下で0に冷却した。*tert*-ブチル (クロロ) ジフェニルシラン (12.919 ml, 49.68 mmol) を、15分間に亘り滴加した。反応混合物を30にて16時間攪拌した。反応混合物をジクロロメタンで希釈し、1N塩酸水溶液及び飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。溶媒である有機層を減圧下で除去した。残渣を、溶離液としてヘプタン及び酢酸エチル (酢酸エチル0% 15%のグラジエント溶離) を使用するシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。生成物画分を採取し、溶媒を減圧下で除去した。トルエンを添加し、減圧下で取り出した。

40

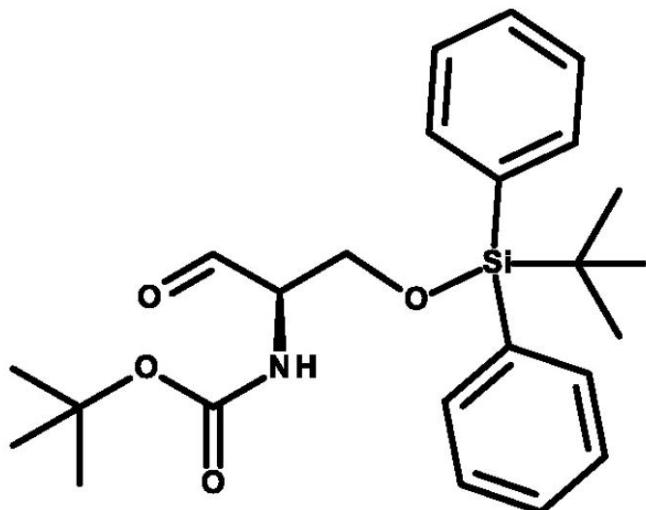
LCMS法2 : $MH^+ = 358$ ($MH^+ - Boc$) , RT=2.269分

50

【0383】

中間体85の調製

【化168】

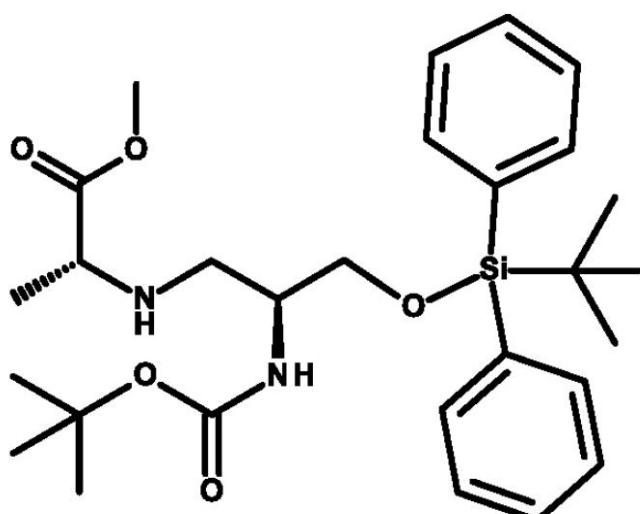


中間体84 (21.0 g、45.89 mmol) の無水ジエチルエーテル (137.67 ml) 搅拌溶液を窒素雰囲気下で-78²⁰に冷却した。水素化ジイソブチルアルミニウム溶液 (DIBAL) (テトラヒドロフラン中1M、55.07mmol) を、30分間に亘り添加した。反応混合物を-78²⁰にて1時間搅拌した。反応物を、メタノール (5.5 ml) をゆっくり添加することによりクエンチした。混合物を-78²⁰にて15分間搅拌した。冷溶液を飽和ロッシェル塩水溶液 (2 ml:1 mmol DIBAL) に注ぎ、室温にて3.5時間搅拌した。層に分離し、生成物を、酢酸エチルで抽出した。混ぜ合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。生成物を更なる精製を行わずに次の工程で使用した。

【0384】

中間体86の調製

【化169】



(2R)-2-アミノプロパン酸メチル塩酸塩 (4.80 g、34.42 mmol) を、ジクロロメタン (137.67 ml) 中の中間体85 (45.89mmol) とN,N-ジイソブチルエチルアミン (12.024ml、68.84 mmol) との搅拌混合物に添加した。混合物を室温にて16時間搅拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (14.591 g、68.84 mmol) を数回に分けて添加した。反応

50

混合物を室温にて5時間攪拌した。反応混合物をジクロロメタンで希釈し、1N塩酸水溶液(75 ml)をゆっくり添加した。混合物を室温にて10分間攪拌した。2層に分離し、有機層を飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を乾燥、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を、溶離液としてヘプタン及び酢酸エチル(酢酸エチル5%~50%のグラジエント溶離)を使用するシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。生成物画分を採取し、溶媒を減圧下で除去した。

収率：16.30 gの中間体86(69%)

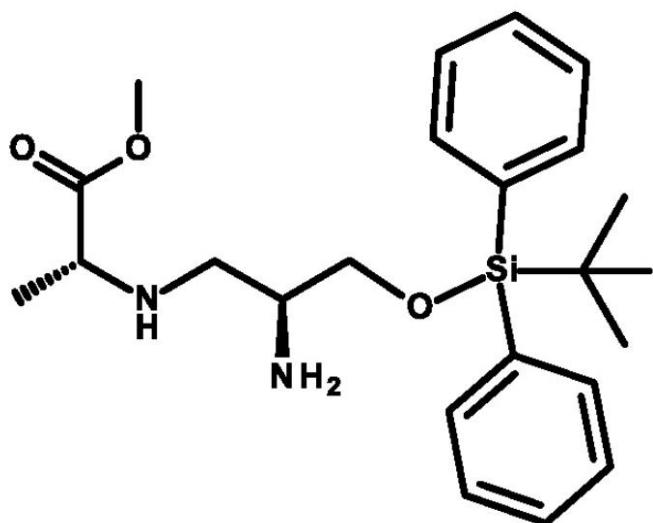
LCMS法2： $MH^+ = 515$

【0385】

中間体87の調製

【化170】

10



20

中間体86(2.60 g、5.05 ml)をジクロロメタン(15.15 ml)に溶解させ、窒素雰囲気下で0℃に冷却した。トリフルオロ酢酸(4 ml)を数回に分けて添加した。反応混合物を室温にて3時間攪拌した。反応物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液にゆっくり注ぎ、室温にて30分間攪拌した。水性層をジクロロメタンで抽出した。混ぜ合わせた有機層を乾燥、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。生成物を更なる精製を行わずに次の工程で使用した。

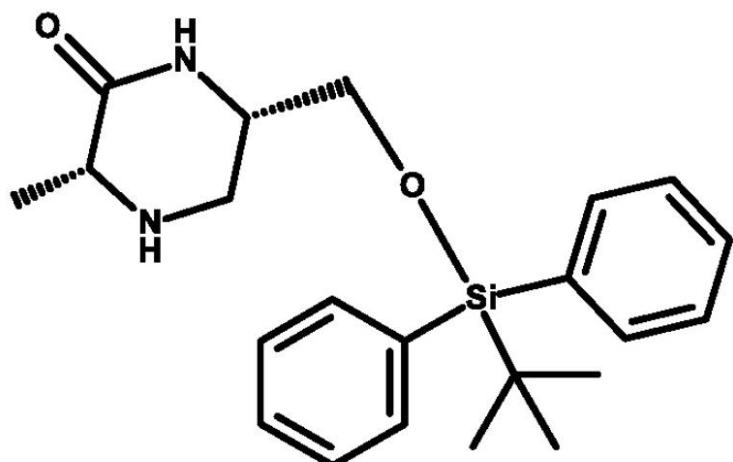
LCMS法2： $MH^+ = 415$

【0386】

中間体88の調製

30

【化171】



10

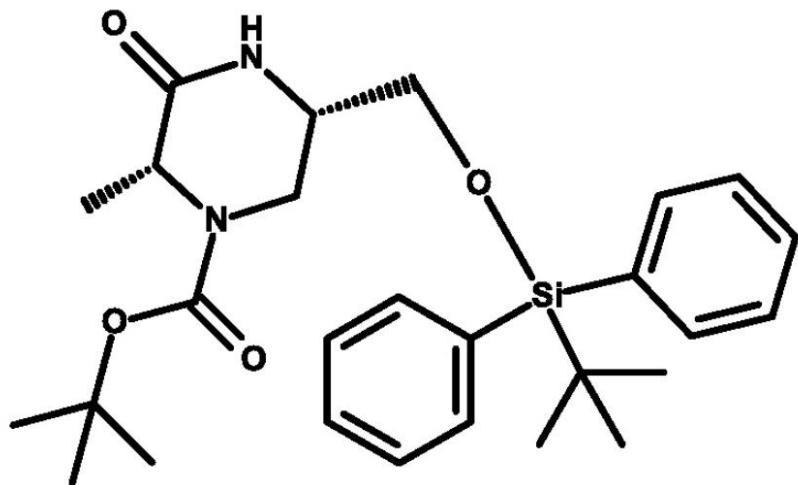
トリエチルアミン (2.10 ml、15.15 mmol) を、中間体87 (5.05 mmol) のジクロロメタン (15.15 ml) 搅拌溶液に添加した。反応混合物を40 にて16時間搅拌した。反応混合物を次の工程にそのまま使用した。

20

【0387】

中間体89の調製

【化172】



30

40

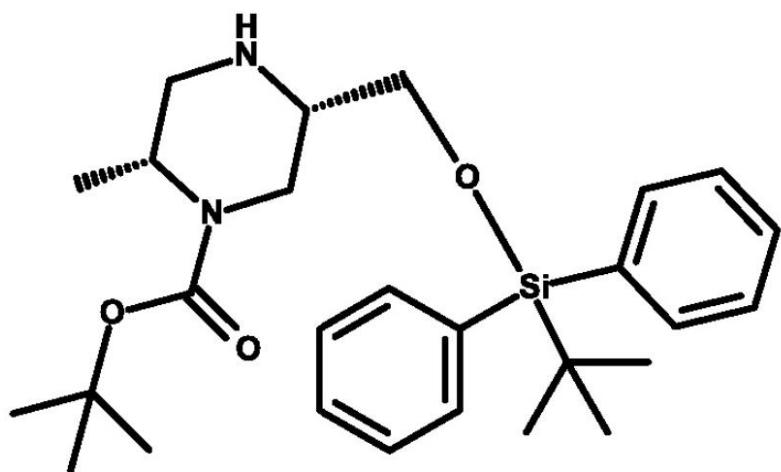
tert-ブキシカルボニル無水物 (1.32 g、6.06 mmol) のジクロロメタン (15 ml) 溶液を、中間体88 (5.05 mmol、これまでの工程からの粗製物) の搅拌溶液に数回に分けて添加した。反応混合物を室温にて16時間搅拌した。反応物をジクロロメタンで希釈し、1N 塩酸水溶液及び飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を乾燥、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を、溶離液としてヘプタン及び酢酸エチル (酢酸エチル0 % ~ 50 %のグラジエント溶離) を使用するシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。生成物画分を採取し、溶媒を減圧下で除去した。

収率 : 1.95 g の中間体89 (80 %)

LCMS法2 : RT=4.923分

50

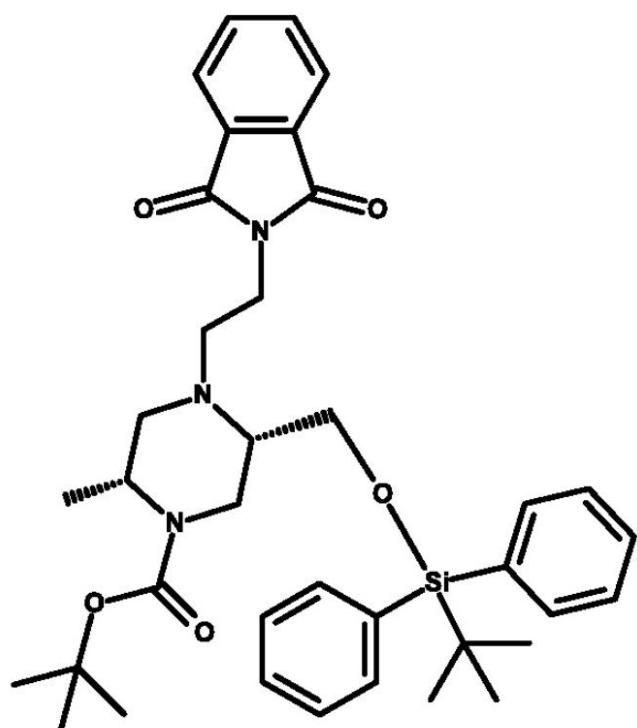
【0388】
中間体90の調製
【化173】



中間体89 (5.35 g、11.08 mmol) を無水テトラヒドロフラン (33.24 ml) に溶解し、窒素雰囲気下で0℃に冷却した。ボランジメチルスルフィド (2Nのテトラヒドロフラン溶液、5.89 ml、77.56 mmol) を数回に分けて添加した。反応混合物を窒素雰囲気下で0℃にて30分間及び室温にて16時間攪拌した。反応混合物を0℃に冷却し、メタノール (40 ml) を滴加した。混合物を室温にて1時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をメタノールで2回同時蒸発させた。生成物を更なる精製を行わずに次の工程で使用した。

LCMS法2 : $MH^+ = 469$

【0389】
中間体91の調製
【化174】



ジクロロメタン (39.36 ml) 中の中間体90 (6.150g、13.12 mmol) と2-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)アセトアルデヒド (4.96 g、26.24 mmol)との混合物を窒素雰

圧気下で室温にて16時間攪拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(4.171 g、1 9.68 mmol)を数回に分けて添加した。反応混合物を室温にて1時間攪拌した。反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液の添加によりクエンチした。水層をジクロロメタンで抽出した。混ぜ合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を、溶離液としてヘプタン及び酢酸エチル(酢酸エチル0%~40%のグラジエント溶離)を使用するシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。生成物画分を採取し、溶媒を減圧下で除去した。

収率: 6.80 gの中間体91(81%)

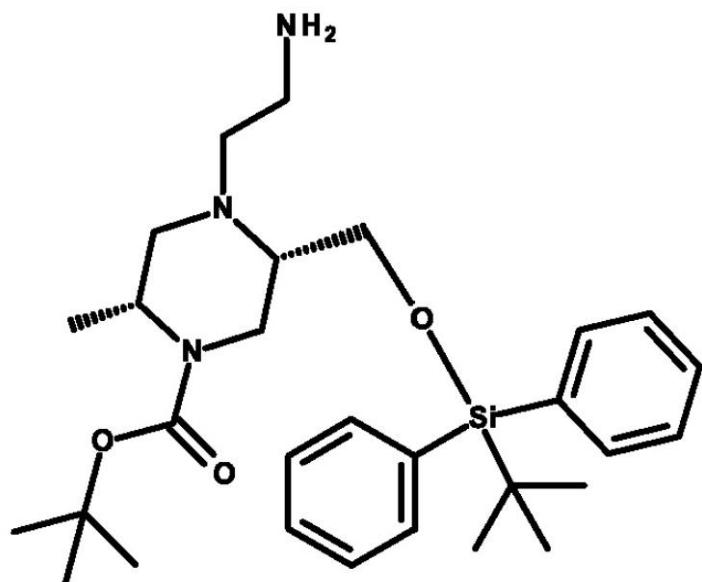
LCMS法2: $MH^+ = 642$ 、RT=3.377分

【0390】

中間体92の調製

【化175】

10



20

エタノール(53 ml)中の中間体92(6.70 g、10.44 mmol)とヒドラジン(50/60%水溶液、0.50 ml、15.66 mmol)との混合物を70°にて4時間攪拌した。反応混合物を冷却し、懸濁液を濾過し、固体を取り出した。固体を酢酸エチルで洗浄した。溶媒である濾液を減圧下で除去し、残渣を酢酸エチルに再溶解させた。有機層を1Mの水酸化ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を乾燥、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。生成物を更なる精製を行わずに次の工程で使用した。

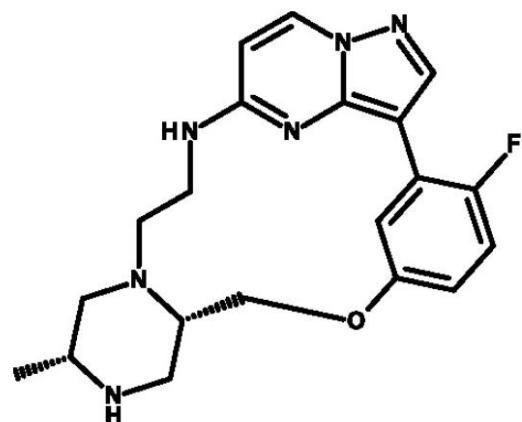
30

LCMS法2: $MH^+ = 512$
【0391】
実施例N45の調製

実施例N45を得るための以降の工程は、中間体92を使用する、N20の調製に用いた手順に基づく。

40

【化176】



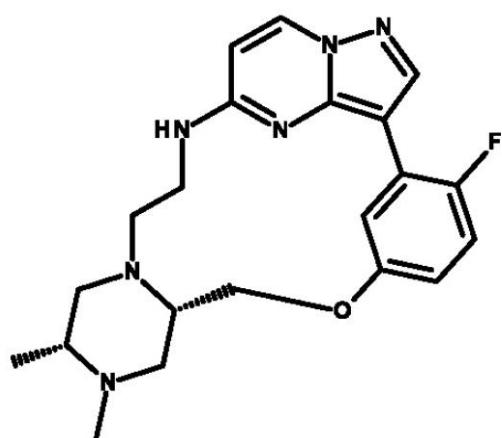
【0392】

実施例N46

実施例N46を、一般スキーム1及び実施例N23の調製において示された手順に従い、実施例N45から出発して調製することができる。

【化177】

20



【0393】

実施例N47

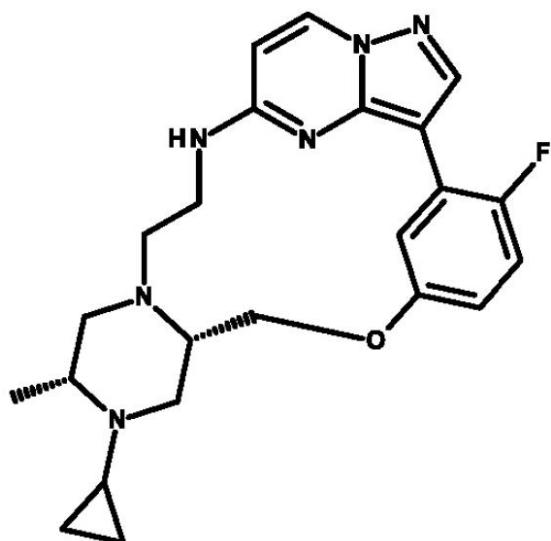
実施例N47を、一般スキーム1に従い、実施例N45から出発して調製することができる。

【0394】

実施例N47の調製

40

【化178】



10

実施例N45 (120 mg、0.31 mmol) 及びシクロプロピルボロン酸 (50 mg、0.62 mmol) を1,2-ジクロロエタン (2 ml) に溶解させた。酢酸銅 (II) (113mg、0.62 mmol)、2,2'-ビピリジル (97 mg、0.62 mmol)、及び炭酸ナトリウム (2.0当量、131 mg) を添加した。反応物を外気において70 °Cにて16時間攪拌した。反応混合物を、飽和塩化アンモニウム水溶液を添加することによりクエンチし、室温にて30分間攪拌した。混合物をジクロロメタンで希釈した。2層に分離し、有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液及びブライインで洗浄した。有機層を乾燥、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を、溶離液としてジクロロメタン及び7Nアンモニア溶液及びメタノール (メタノール0 % ~ 3 %のグラジエント溶離) を使用するシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。生成物画分を採取し、溶媒を減圧下で除去した。

20

収率：90 mgの実施例N47 (69 %)

LCMS法2 : $MH^+ = 423$ 、 $RT = 2.369$ 分

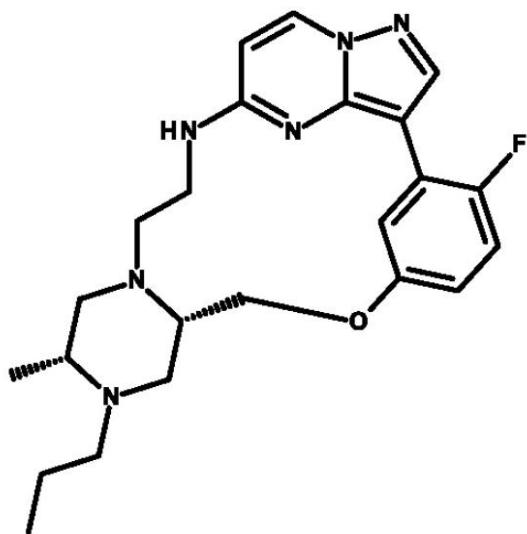
30

【0395】

実施例N48

実施例N48を、一般スキーム1及び実施例N23の調製において示された手順に従い、実施例N45から出発して調製することができる。

【化179】



10

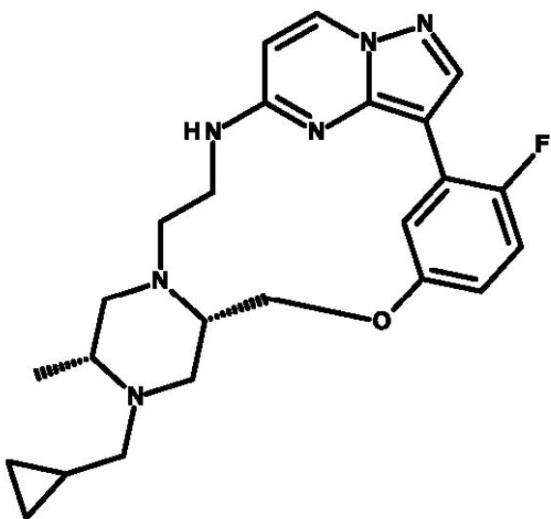
【0396】

実施例N49

20

実施例N49を、一般スキーム1及び実施例N23の調製において示された手順に従い、実施例N45から出発して調製することができる。

【化180】



30

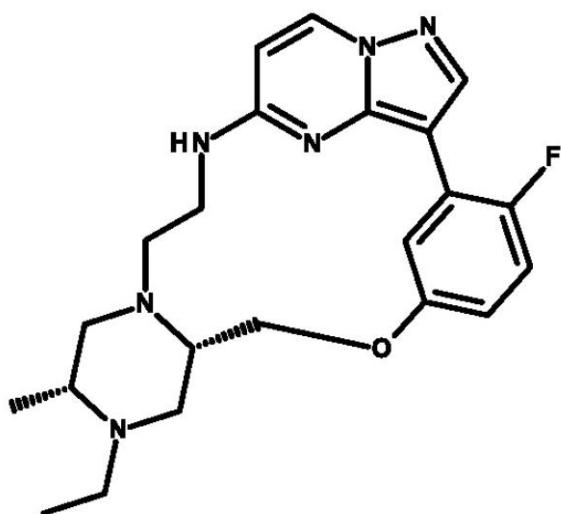
【0397】

実施例N50

40

実施例N50を、一般スキーム1及び実施例N23の調製において示された手順に従い、実施例N45から出発して調製することができる。

【化181】



10

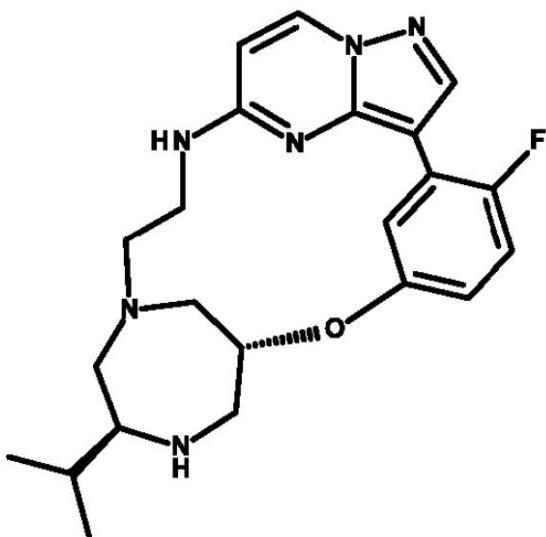
【0398】

実施例N51

実施例N51を、一般スキーム1及び実施例N28の調製において示された手順に従って調製することができる。生成物をHCl塩として得た。

20

【化182】



30

【0399】

実施例N52

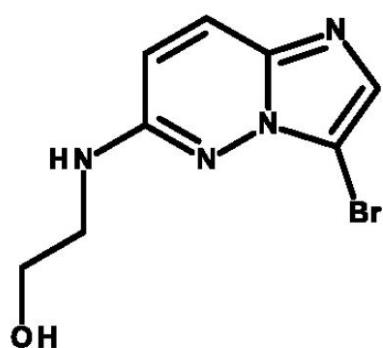
実施例N52を一般スキーム1に従って調製することができる。

40

【0400】

中間体93の調製

【化183】



10

3-ブロモ-6-クロロ-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン(8.90 g、38.28mmol)及び2-アミノエタノール(23.15 ml、382.80 mmol)を圧力管中のn-ブタノール(114.84 ml)に懸濁させ、150 °Cにて20時間加熱した。反応混合物を冷却し、容量は減圧下で減少した。混合物を酢酸エチルで滴定した。固体を濾去し、減圧下で70 °Cにて1時間乾燥させた。

収率：7.50 gの中間体93(76%)

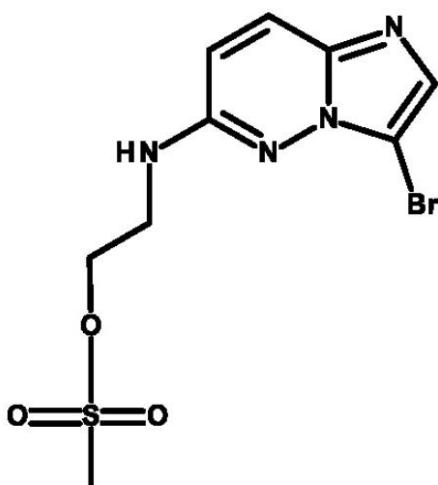
LCMS法2： $MH^+=258$ 、 $RT=1.223$ 分

【0401】

中間体94の調製

20

【化184】



30

中間体93(5.0 g、19.45 mmol)及びトリエチルアミン(4.055 ml、29.17 mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(150 ml)に溶解させた。反応混合物を窒素雰囲気下で0 °Cにて冷却し、メチルスルホニルメタンスルホネート(4.41 g、25.29 mmol)のジクロロメタン(20 ml)溶液を滴加した。反応混合物を室温にて2時間攪拌した。反応混合物を水(600 ml)にゆっくり注いた。固体を濾去し、トルエンを添加し、減圧下で取り出した。固体を真空下で乾燥させた。化合物は更なる精製を行わずに次の工程で使用した。

収率：6.29 gの中間体94(96%)

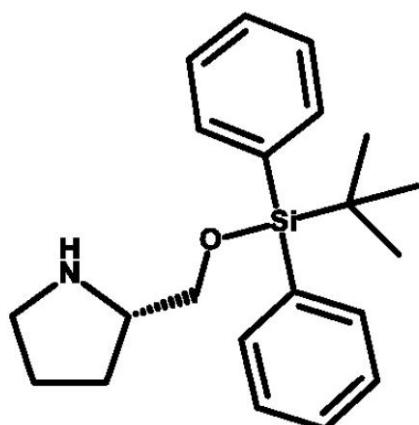
LCMS法2： $MH^+=336$ 、 $RT=1.767$ 分

【0402】

中間体95の調製

40

【化185】



10

[(2S)-ピロリジン-2-イル]メタノール (2.50 g、24.72 mmol) 及びイミダゾール (2.52 g、37.08 mmol) をジクロロメタン (74.16 ml) に溶解させ、窒素雰囲気下で0 °C にて冷却させた。tert-ブチル(クロロ)ジフェニルシラン (7.118 g、27.19 mmol) を添加し、反応混合物を室温にて16時間攪拌した。反応混合物をジクロロメタンで希釈し、1N塩酸水溶液及び飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を乾燥、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を、溶離液としてジクロロメタン及び7Nアンモニアのメタノール溶液 (メタノール0 % ~ 6 % のグラジエント溶離) を使用するシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。生成物画分を採取し、溶媒を減圧下で除去した。

20

収率 : 8.00 g の中間体95 (95 %)

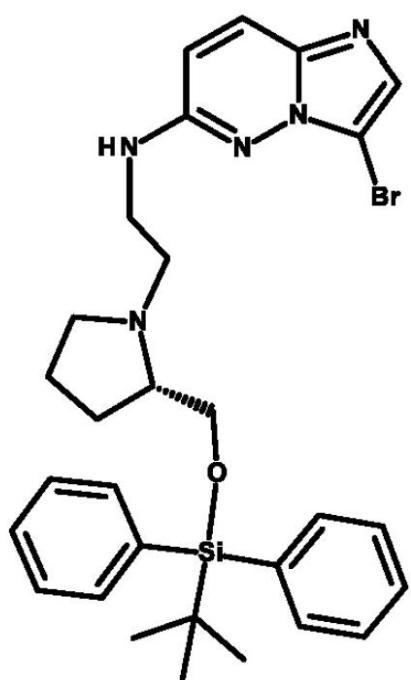
LCMS法2 : $MH^+ = 340$

30

【0403】

中間体96の調製

【化186】



40

50

ジメチルスルホキシド (27.75 ml) 中の中間体94 (3.10g、9.25 mmol) と中間体95 (1.20 g、11.10 mmol) と炭酸ナトリウム (2.941 g、27.75 mmol) とヨウ化カリウム (1.997 g、12.03 mmol)との混合物を60 にて16時間攪拌した。反応混合物を水 (350 ml) に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。混ぜ合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、乾燥、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を、溶離液としてジクロロメタン及びメタノール (メタノール0 % 5 %のグラジエント溶離) を使用するシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。生成物画分を採取し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を、溶離液としてヘプタン及び酢酸エチル (酢酸エチル0 % 80 %のグラジエント溶離) を使用し、また溶離液としてジクロロメタン及びメタノール (メタノール0 % 4 %のグラジエント溶離) を使用するシリカゲル上の第2のフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。生成物画分を採取し、溶媒を減圧下で除去した。

10

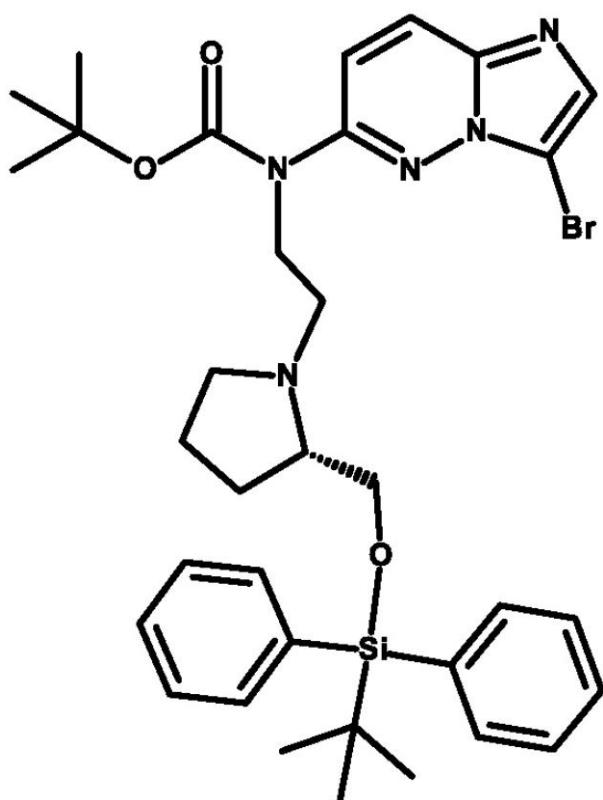
収率 : 2.00 g の中間体96 (37 %)

LCMS法2 : $MH^+ = 579$ 、RT=3.081分

【0404】

中間体97の調製

【化187】



20

30

4-(ジメチルアミノ)ピリジン (0.20 g、1.64 mmol) を、中間体96 (1.90g、3.28 mmol) 及びジ-tert-ブチルジカーボネート (1.07 g、4.92 mmol) のテトラヒドロフラン (15 ml)攪拌溶液に添加した。反応混合物を65 にて4時間攪拌した。反応混合物を冷却し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を、溶離液としてジクロロメタン及びメタノール (メタノール0 % 4 %のグラジエント溶離) を使用するシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。生成物画分を採取し、溶媒を減圧下で除去した。

40

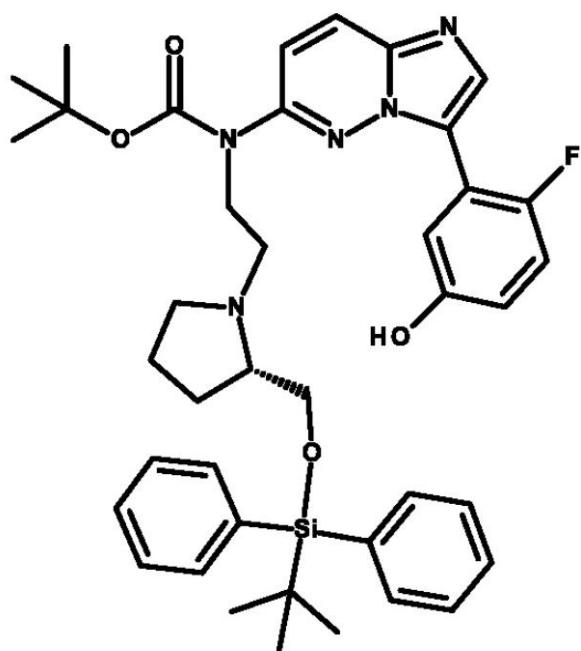
収率 : 2.15 g の中間体97 (97 %)

LCMS法2 : $MH^+ = 679$ 、RT=3.623分

【0405】

中間体98の調製

【化188】



10

20

30

中間体57 (2.15 g、78.20 mmol)、4-フルオロ-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノール (1.06 g、4.44 mmol) 及び三塩基性リン酸カリウム (3当量) を1,4-ジオキサンと水との混合物 (3:1、9.51 ml) に溶解させた。反応混合物を、混合により窒素ガスをバーピングすることによって脱気した。2-ジシクロヘキシリホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルビフェニル (Xphos) (153 mg、0.32mmol) 及びテトラキス (トリフェニルホスфин) パラジウム (0) (186 mg、0.16 mmol) を添加し、混合物を窒素ガス下で85 °Cにて16時間攪拌した。反応混合物を冷却した。ジクロロメタンを添加し、有機層を水及びブラインで洗浄した。有機層を乾燥、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を、溶離液としてジクロロメタン及びメタノール (96.5:3.5) を使用するシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。生成物画分を採取し、溶媒を減圧下で除去した。

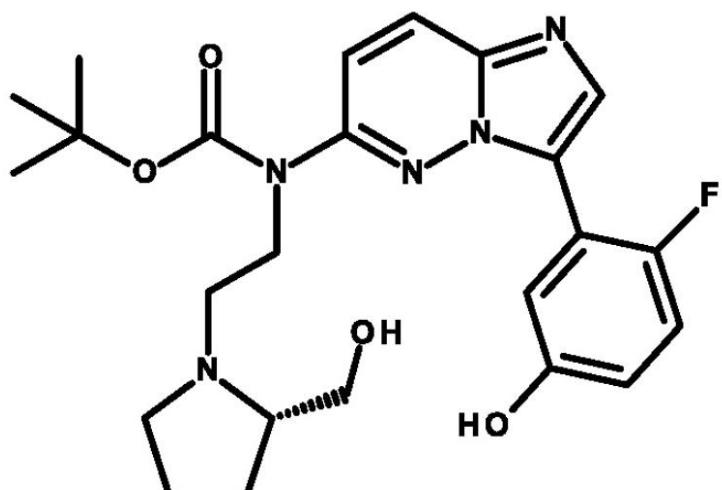
収率 : 1.76 g の中間体98 (78 %)

LCMS法2 : $MH^+ = 710$ 、RT=3.520分

【0406】

中間体99の調製

【化189】



10

中間体98 (1.71 g、2.41 mmol) のテトラヒドロフラン (7.23 ml) 溶液を窒素雰囲気下で0 にて冷却した。テトラブチルアンモニウムフルオリド (1Mのテトラヒドロフラン溶液、3.61 mmol) を添加した。反応混合物を室温にて20時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を酢酸エチルで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を乾燥、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を、溶離液としてジクロロメタン及びメタノールを使用するシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。生成物画分を採取し、溶媒を減圧下で除去した。

20

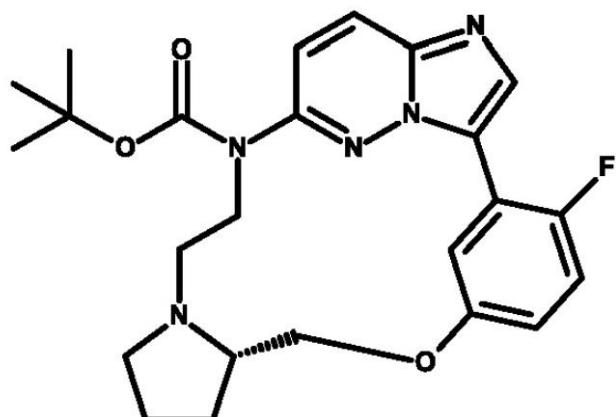
収率：840 mgの中間体99 (74 %)

LCMS法2 : MH⁺=472、RT=2.068分

【0407】

中間体100の調製

【化190】



30

40

中間体99 (440 mg、0.93 mmol) の2-メチルテトラヒドロフラン (20 ml/mmol) 溶液を、混合により窒素ガスをバーリングすることによって脱気した。アゾジカルボン酸ジイソプロピル (550 mg、2.79 mmol) の無水トルエン (20 ml/mmol) 溶液を、混合により窒素ガスをバーリングすることによって脱気した。この2つの溶液を、トリフェニルホスフィン (732 mg、2.79 mmol) の無水トルエン (75 ml/mmol) 脱気溶液に90 にて2時間に亘り同時に滴加した。反応混合物を冷却し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を、溶離液としてジクロロメタン及びメタノール (メタノール0 % ~ 4 %のグラジエント溶離) を使用するシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。生成物画分を採取し、溶媒を減圧下で除去した。

50

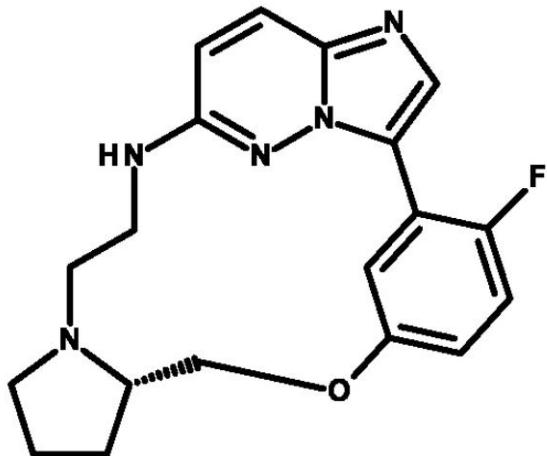
収率 : 590 mg の中間体 100 (70 %)

LCMS法2 : $MH^+ = 453$ 、RT=2.293分

【 0 4 0 8 】

実施例N52の調製

【 化 1 9 1 】



10

20

中間体 100 (590 mg、0.65 mmol) を4N塩酸のメタノール (4 ml) 溶液に溶解させた。反応混合物を50 ℃にて16時間攪拌した。反応物を冷却し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液にゆっくり注ぎ、室温にて30分間攪拌した。水性層をジクロロメタンで抽出した。混ぜ合わせた有機層を乾燥、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を、溶離液としてジクロロメタン並びに7Nアンモニア溶液及びメタノール (メタノール0 % ~ 4 % のグラジエント溶離) を使用するシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。生成物画分を採取し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を逆相カラムクロマトグラフィーにより更に精製した (HPLC方法A)。生成物画分を採取し、溶媒を減圧下で除去した。

収率 : 29 mg の実施例N52 (6 %)

LCMS法2 : $MH^+ = 353$ 、RT=1.398分

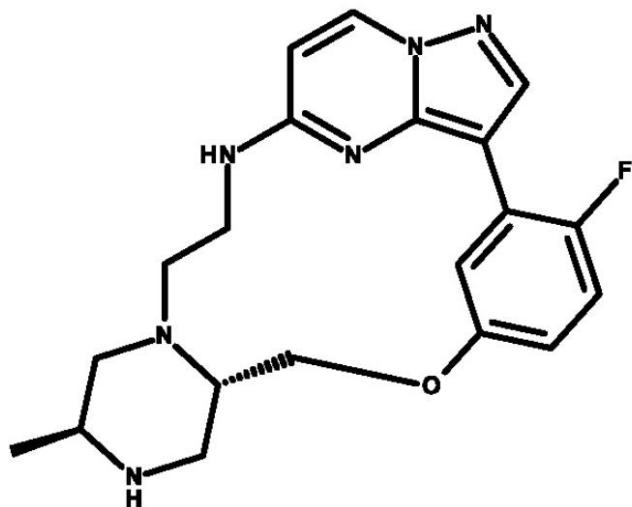
30

【 0 4 0 9 】

実施例N53

実施例N53を、一般スキーム1及び実施例N45の調製において示された手順に従って調製することができる。生成物をHCl塩として得た。

【化192】



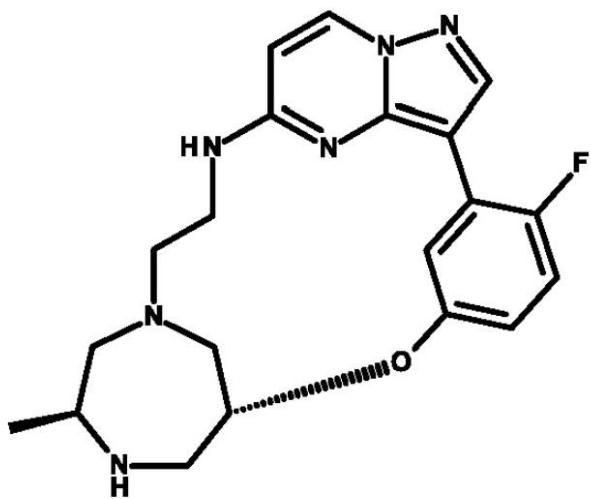
10

【0410】

実施例N54

実施例N54を実施例N53の調製時の光延反応中の副生成物として得ている。生成物をHCl塩として得た。

【化193】



30

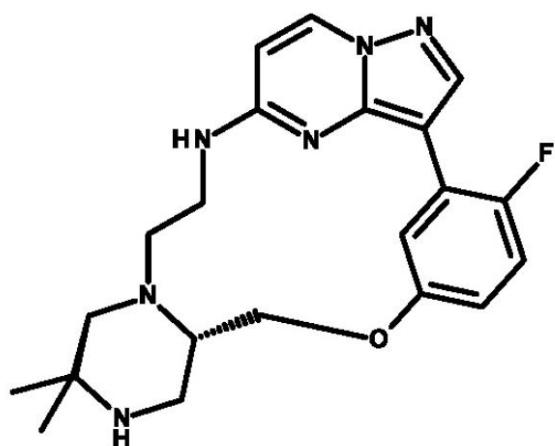
【0411】

実施例N55

実施例N55を、一般スキーム1及び実施例N45の調製において示された手順に従って調製することができる。生成物をHCl塩として得た。

40

【化194】



10

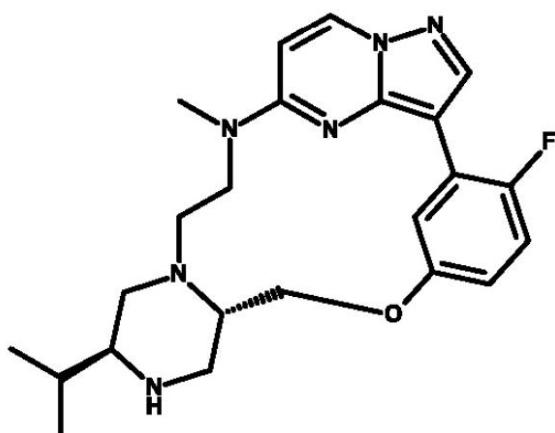
【0412】

実施例N56

実施例N56を、一般スキーム1及び実施例N11の調製において示された手順に従って調製することができる。

20

【化195】



30

【0413】

実施例N57

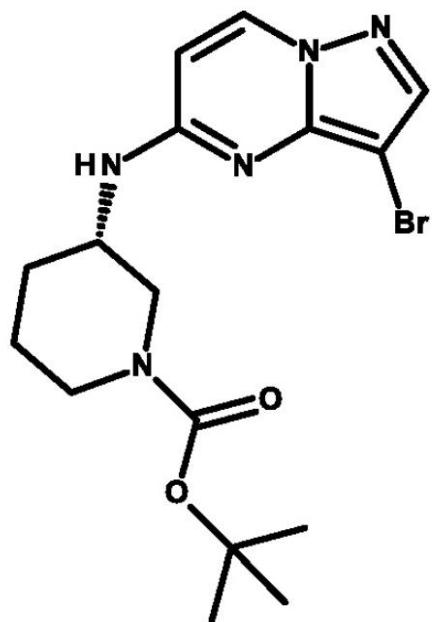
実施例N57を一般スキーム2に従って調製することができる。

40

【0414】

中間体101の調製

【化196】



10

アセトニトリル(30 ml)中の(3S)-3-アミノピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(2.00g、9.99 mmol)と3-プロモ-5-クロロ-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン(3.48 g、14.98 mmol)とN,N-ジイソプロピルエチルアミン(2.616 ml、14.98 mmol)との混合物を90⁰にて24時間攪拌した。さらに、3-プロモ-5-クロロ-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン(0.5当量)を添加し、混合物を90⁰にて22時間攪拌した。反応混合物を冷却し、溶媒を減圧下で除去した。酢酸エチルを添加し、有機層を水で洗浄した。有機層を乾燥、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を、溶離液としてジクロロメタン及びメタノール(メタノール0%~8%のグラジエント溶離)を使用するシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。生成物画分を採取し、溶媒を減圧下で除去した。

20

LCMS法2: MH⁺=397、RT=4.609分

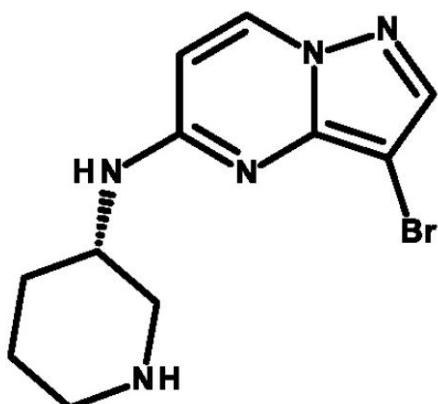
20

【0415】

中間体102の調製

30

【化197】



40

中間体101(4.08 g、10.30mmol)を4N塩酸のメタノール(30 ml)溶液に室温にて4時間攪拌させた。メタノール及びトルエンを添加し、窒素ガスを混合によりバーリングさせた。溶媒を減圧下で除去した。トルエンを2回添加し、減圧下で2回取り出した。生成物を更なる精製を行わずに次の工程で使用した。

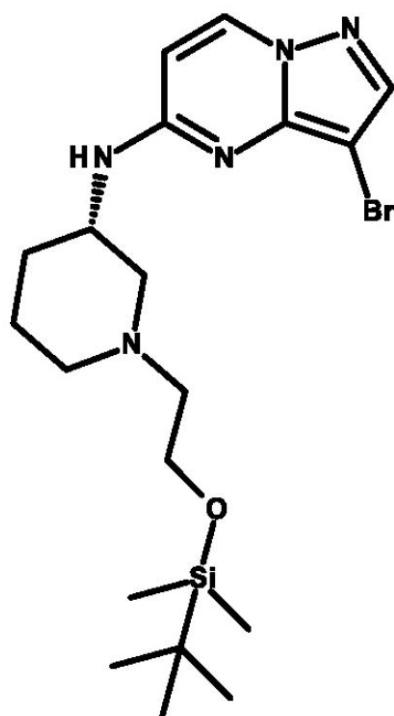
LCMS法2: MH⁺=297、RT=1.418分

50

【0416】

中間体103の調製

【化198】



10

20

30

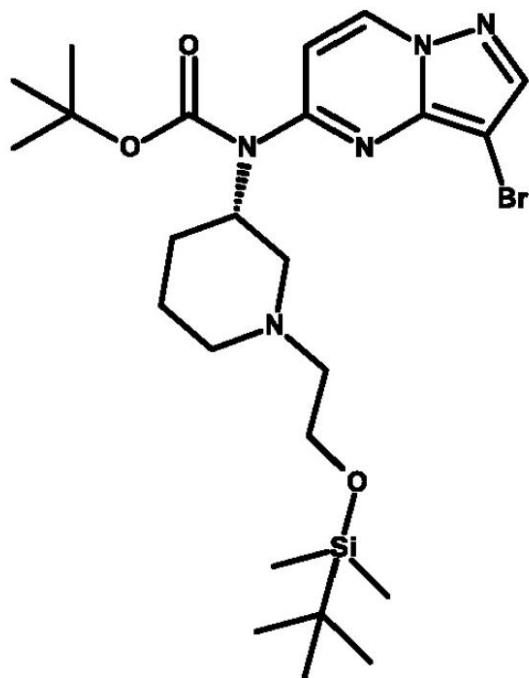
2-ブロモエトキシ-*tert*-ブチル-ジメチル-シラン (1.245 ml、5.83mmol) を、中間体102 (4.86 mmol)、トリエチルアミン (2.027 ml、14.58 mmol)、及びヨウ化カリウム (807 mg、4.86 mmol) のN,N-ジメチルアセトアミド (6.7 ml) 懸濁液に添加した。反応混合物を80℃にて16時間攪拌した。反応混合物を冷却し、酢酸エチルを添加し、有機層を水で洗浄した。有機層を乾燥、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を、溶離液としてジクロロメタン及びメタノール (メタノール0%~8%のグラジエント溶離) を使用するシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。生成物画分を採取し、溶媒を減圧下で除去した。

LCMS法2 : $MH^+ = 455$ 、RT=2.377分

【0417】

中間体104の調製

【化199】



10

20

30

ジ-*tert*-ブチルジカーボネート (1.111 g、5.09 mmol) を、テトラヒドロフラン (12.7 2 ml) 中の中間体103 (1.925 g、4.24mmol) とトリエチルアミン (0.884 ml、6.36mmol) と4- (ジメチルアミノ) ピリジン (0.259 g、2.12 mmol)との混合物に添加した。反応混合物を70 にて2時間攪拌した。さらに、ジ-*tert*-ブチルジカーボネート (1.2当量) 及びトリエチルアミン (0.4当量) を添加し、混合物を70 にて16時間攪拌した。さらに、ジ-*tert*-ブチルジカーボネート (3当量) 及び4- (ジメチルアミノ) ピリジン (0.3当量) を添加し、混合物を70 にて20時間再度攪拌した。粗製反応混合物を精製し、反応を、ジ-*tert*-ブチルジカーボネート (2当量) 及び4- (ジメチルアミノ) ピリジン (0.8当量) を使用して再開させた。反応混合物を70 にて16時間攪拌した。反応混合物を冷却し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を、溶離液としてヘプタン及び酢酸エチル (酢酸エチル0 % 50 %のグラジエント溶離) を使用するシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。生成物画分を採取し、溶媒を減圧下で除去した。

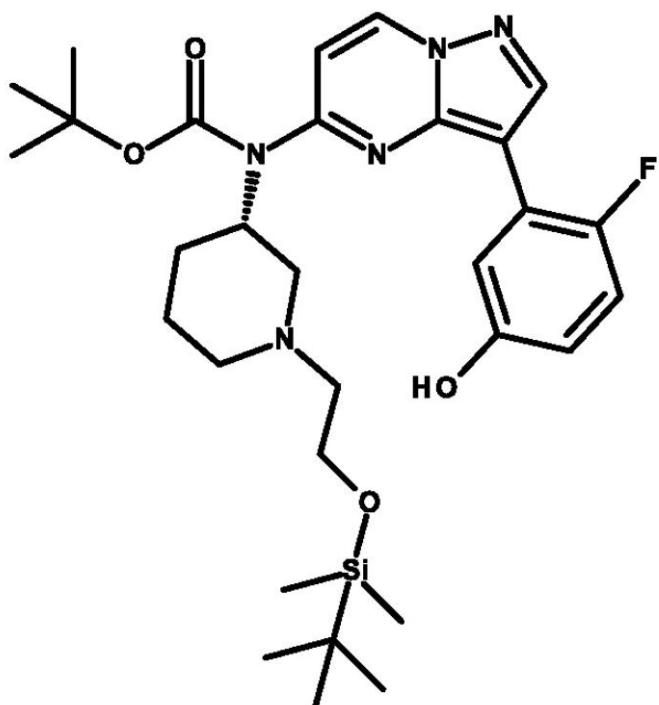
収率 : 1.249 g の中間体104 (53 %)

LCMS法2 : $MH^+ = 555$ 、RT=3.285分

【0418】

中間体105の調製

【化200】



10

20

30

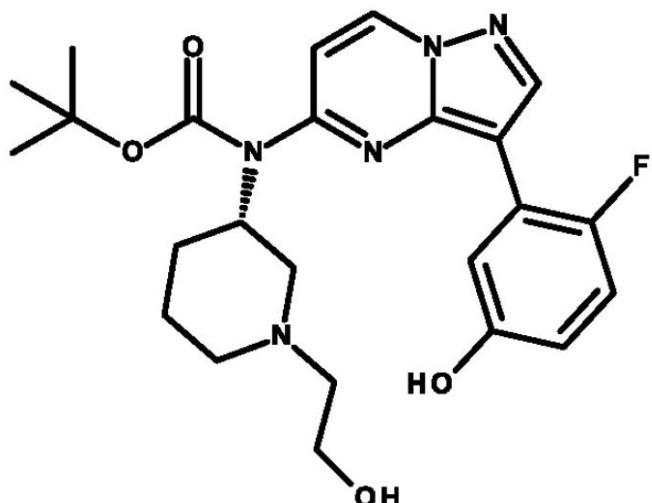
1,4-ジオキサンと水との混合物（3:1、12.0 ml）を、混合により窒素ガスをバーリングすることによって脱気した。中間体104（1.149 g、2.07 mmol）、4-フルオロ-3-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）フェノール（0.59 g、2.48 mmol）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）（46 mg、0.04 mmol）、2-ジシクロヘキシリルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルビフェニル（Xphos）（38 mg、0.08 mmol）、及び三塩基性リン酸カリウム（1.318 g、3当量）を添加し、混合物を窒素ガス下で85 °Cにて14時間攪拌した。反応混合物を冷却し、酢酸エチルを添加した。有機層を水で洗浄し、乾燥、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を、溶離液としてヘプタン及び酢酸エチル（酢酸エチル0%～80%のグラジエント溶離）を使用するシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。生成物画分を採取し、溶媒を減圧下で除去した。

LCMS法2： $MH^+=586$ 、 $RT=3.335$ 分

【0419】

中間体106の調製

【化 2 0 1】



テトラブチルアンモニウムフルオリド（1Mのテトラヒドロフラン溶液、2.48 ml、2.48 mmol）を、中間体105（2.07mmol）のテトラヒドロフラン（6.21 ml）溶液に添加した。反応混合物を室温にて17時間攪拌した。混合物を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を乾燥、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を、溶離液としてジクロロメタン及びメタノール（メタノール0 % ~ 8 %のグラジエント溶離）を使用するシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。生成物画分を採取し、溶媒を減圧下で除去した。

20

収率：844 mgの中間体106（86 %）

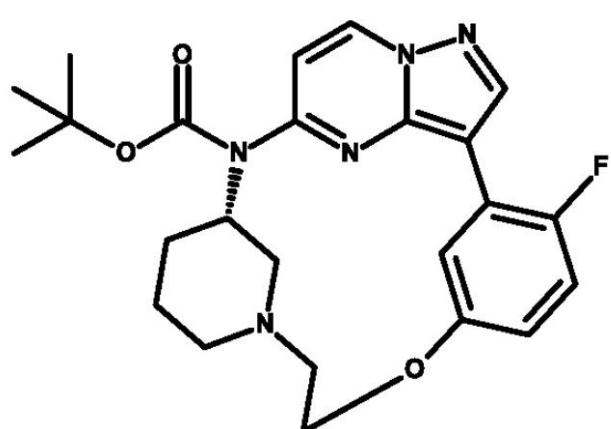
LCMS法2： $MH^+ = 472$ 、 $RT = 2.351$ 分

20

【0 4 2 0】

中間体107の調製

【化 2 0 2】



中間体106（744 mg、1.58 mmol）の2-メチルテトラヒドロフラン（20 ml/mmol）溶液を、混合により窒素ガスをバーリングすることによって脱気した。アゾジカルボン酸ジイソプロピル（1.566 ml、7.90 mmol）の無水トルエン（20 ml/mmol）溶液を、混合により窒素ガスをバーリングすることによって脱気した。この2つの溶液を、トリフェニルホスフィン（2.072 g、7.90 mmol）の無水トルエン（75 ml/mmol）脱気溶液に110 °Cにて2時間に亘り同時に滴加した。反応混合物を110 °Cにて30分間攪拌した。混合物を冷却し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を、溶離液としてジクロロメタン及び酢酸エチル（酢酸エチル0 % ~ 50 %のグラジエント溶離）を使用するシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。生成物画分を採取し、溶媒を減圧下で除去した。残渣をアセト

40

50

ニトリルで滴定し、固体を取り出し、減圧下で乾燥させた。

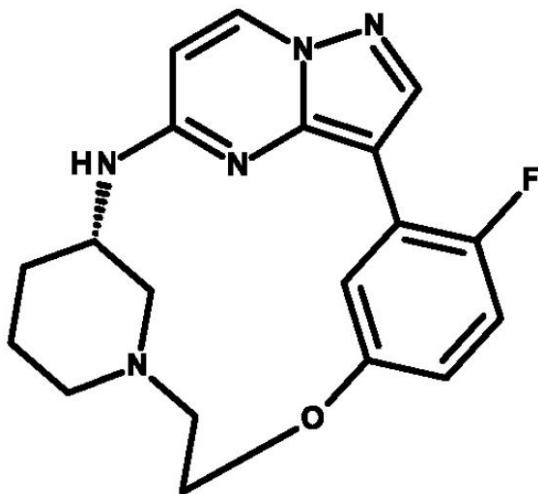
収率：678 mgの中間体107（95 %）

LCMS法2： $MH^+=454$ 、 $RT=2.365$ 分

【0421】

実施例N57の調製

【化203】



10

20

中間体107（678 mg、1.49 mmol）を室温にて4時間及び50 ℃にて2時間4N塩酸のメタノール（4.47 ml）溶液に攪拌した。反応混合物を室温にて更に14時間攪拌した。ジエチルエーテルを添加し、窒素ガスをジエチルエーテルが蒸発するまで、混合によりバブリングさせた。ジエチルエーテル及び数滴のメタノールを添加し、固体を濾過し、減圧下で乾燥させた。生成物をHCl塩として得た。

収率：219 mgの実施例N57（38 %）

LCMS法2： $MH^+=354$ 、 $RT=2.056$ 分

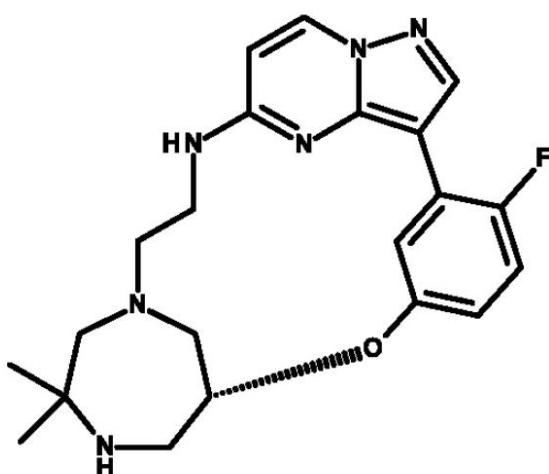
【0422】

実施例N58

30

実施例N58を実施例N55の調製時の光延反応中の副生成物として得ている。生成物をHCl塩として得た。

【化204】



40

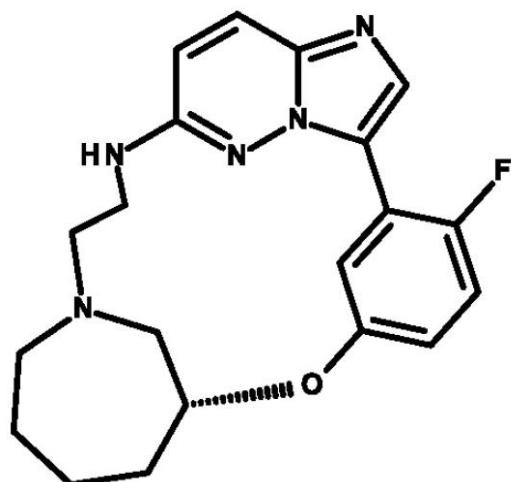
【0423】

実施例N59

50

実施例N59を実施例N52の調製時の光延反応中の副生成物として得ている。生成物をHCl塩として得た。

【化205】



10

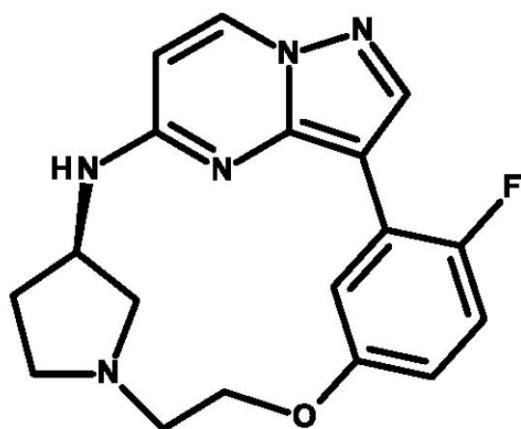
【0424】

実施例N60

20

実施例N60を、一般スキーム2及び実施例N57の調製において示された手順に従って調製することができる。生成物をHCl塩として得た。

【化206】



30

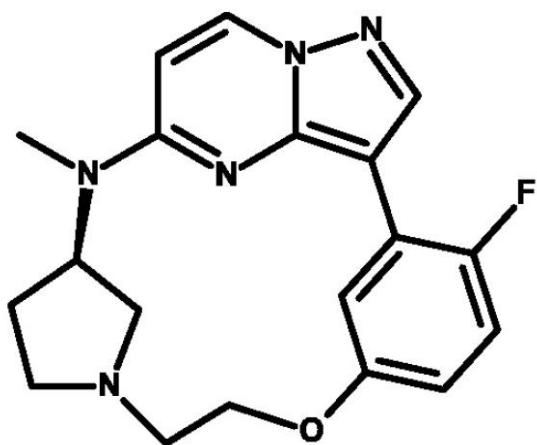
【0425】

実施例N61

40

実施例N61を、一般スキーム2及び実施例N11の調製において示された手順に従い、実施例N60から出発して調製することができる。生成物をHCl塩として得た。

【化207】



10

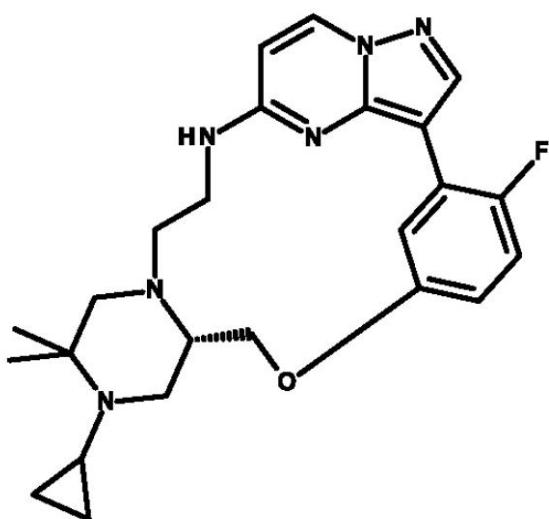
【0426】

実施例N62

実施例N62を、一般スキーム1及び実施例N47の調製において示された手順に従い、実施例N55から出発して調製することができる。

20

【化208】



30

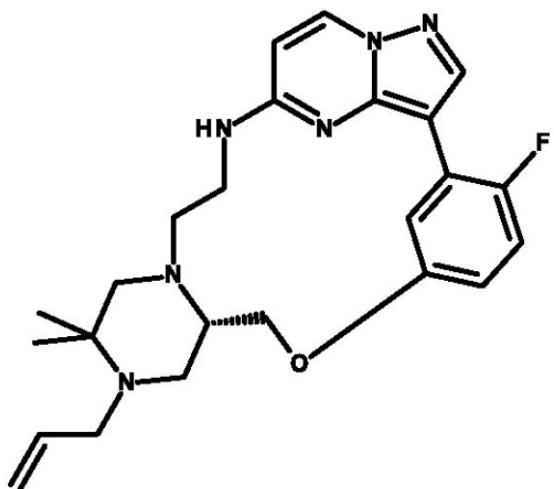
【0427】

実施例N63

実施例N63を実施例N62の調製時の鈴木反応中の副生成物として得ている。

40

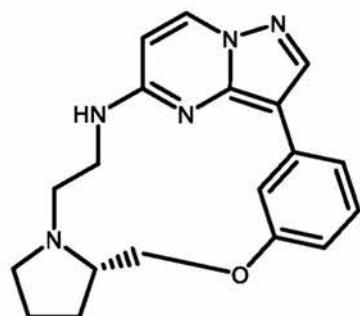
【化 2 0 9】



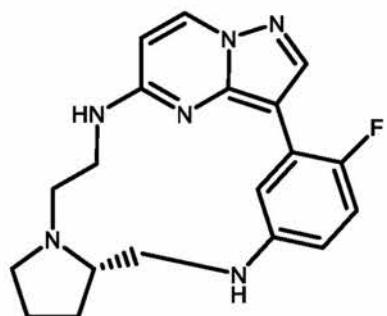
10

【 0 4 2 8 】

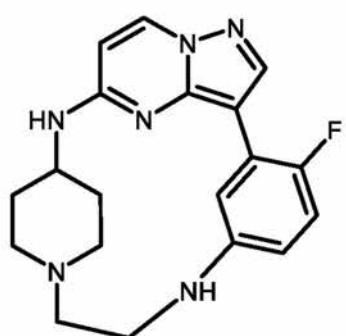
【表 1 - 1】



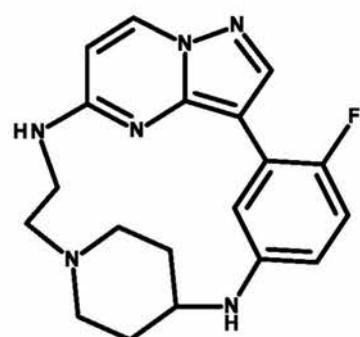
Compound N1, Example N1



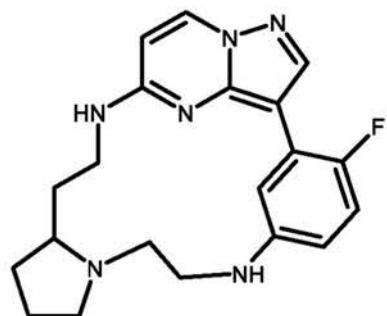
Compound N2, Example N2



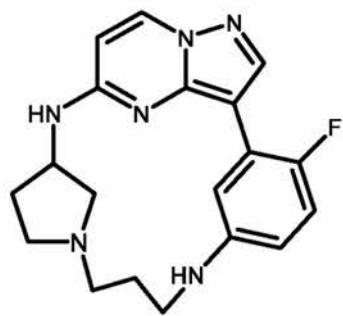
Compound N3, Example N3



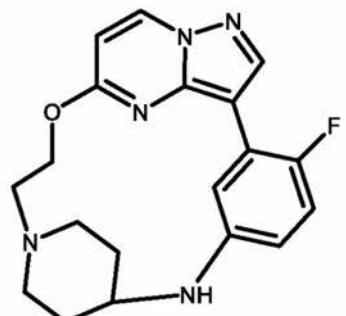
Compound N4, Example N4



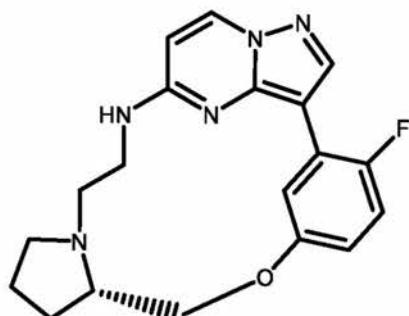
Compound N5, Example N5



Compound N6, Example N6



Compound N7, Example N7



Compound N8, Example N8

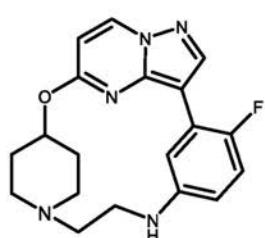
10

20

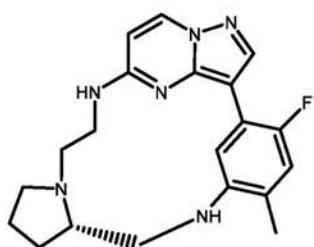
30

40

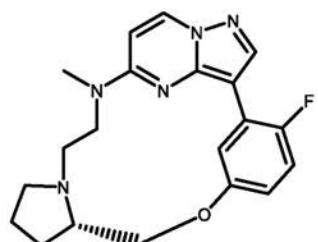
【表 1 - 2】



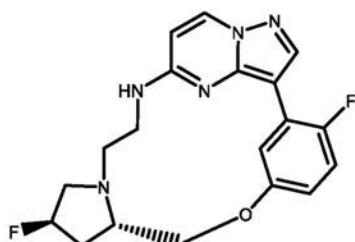
Compound N9, Example N9



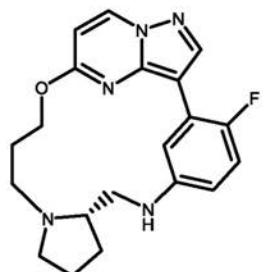
Compound N10, Example N10



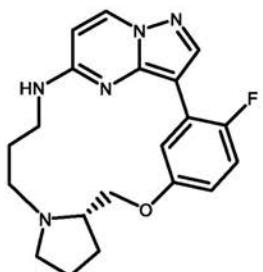
Compound N11, Example N11



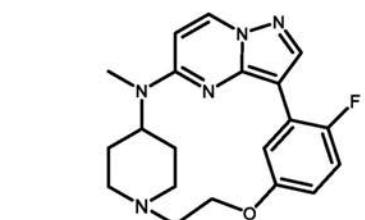
Compound N12, Example N12



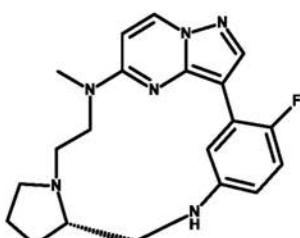
Compound N13, Example N13



Compound N14, Example N14



Compound N15, Example N15



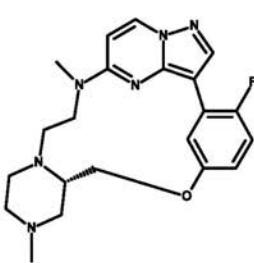
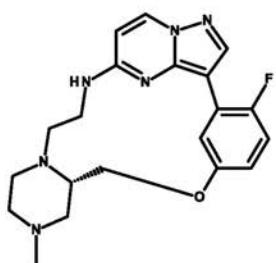
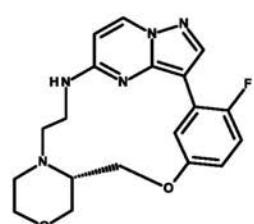
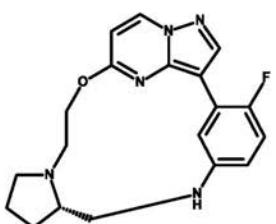
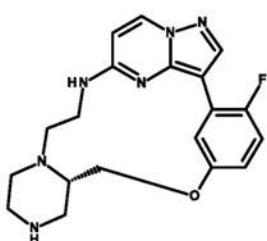
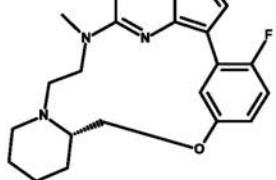
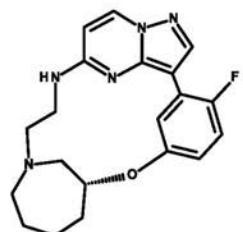
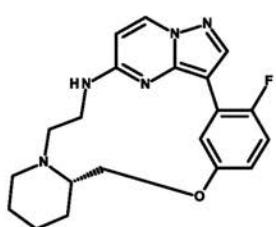
Compound N16, Example N16

10

20

30

【表 1 - 3】

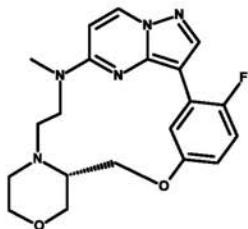


10

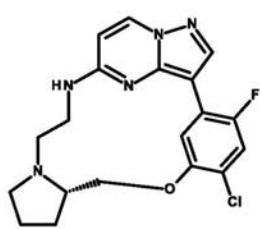
20

30

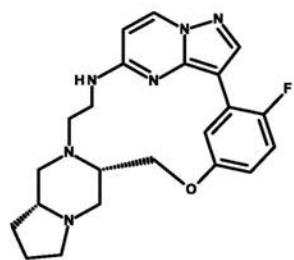
【表 1 - 4】



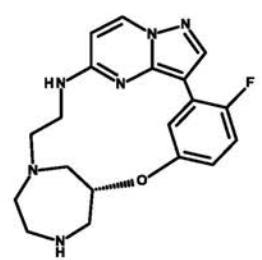
Compound N25, Example N25



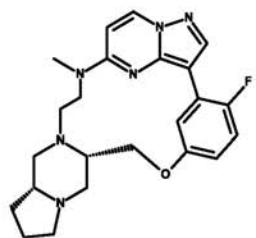
Compound N26, Example N26



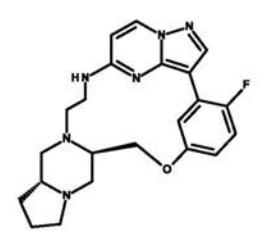
Compound N27, Example N27



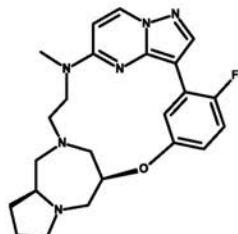
Compound N28, Example N28



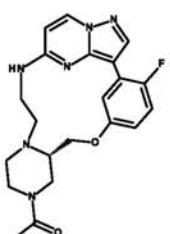
Compound N29, Example N29



Compound N30, Example N30



Compound N31, Example N31



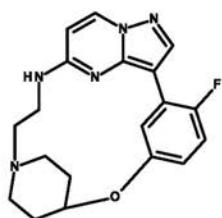
Compound N32, Example N32

10

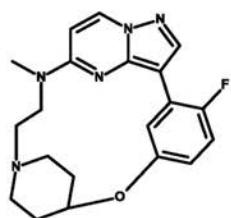
20

30

【表 1 - 5】

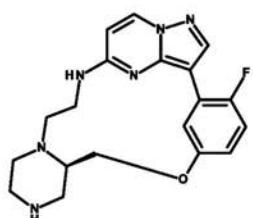


Compound N33, Example N33

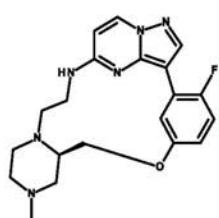


Compound N34, Example N34

10

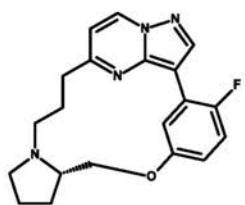


Compound N35, Example N35

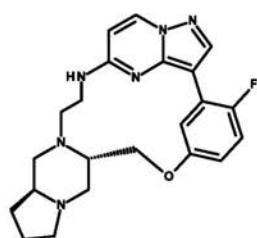


Compound N36, Example N36

20

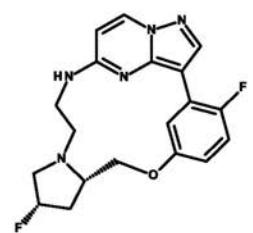


Compound N37, Example N37

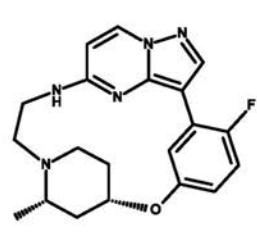


Compound N38, Example N38

30



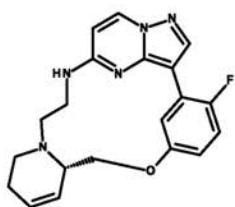
Compound N39, Example N39



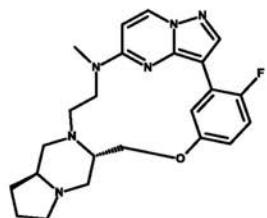
Compound N40, Example N40

:

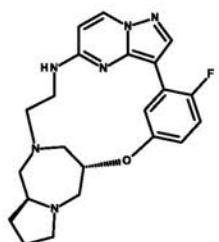
【表 1 - 6】



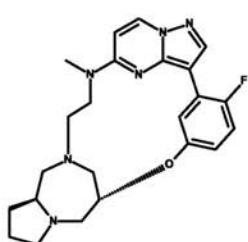
Compound N41, Example N41



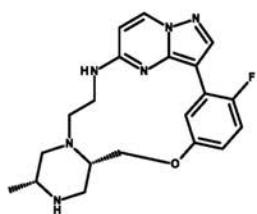
Compound N42, Example N42



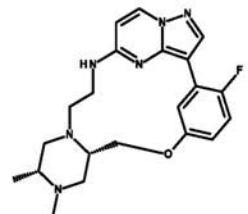
Compound N43, Example N43



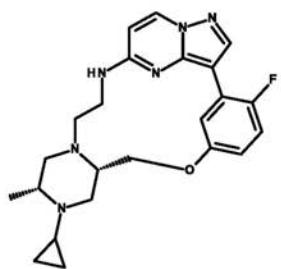
Compound N44, Example N44



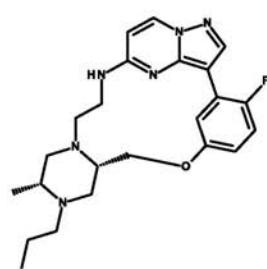
Compound N45, Example N45



Compound N46, Example N46



Compound N47, Example N47



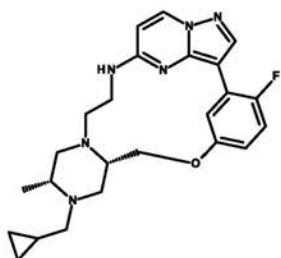
Compound N48, Example N48

10

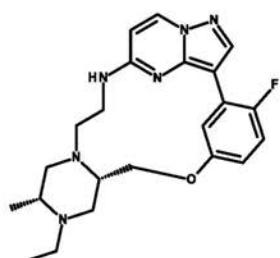
20

30

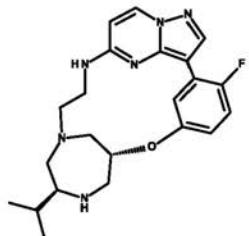
【表 1 - 7】



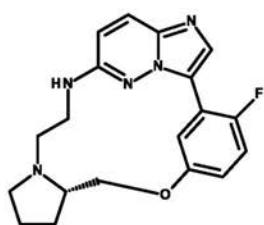
Compound N49, Example N49



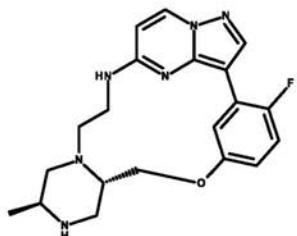
Compound N50, Example N50



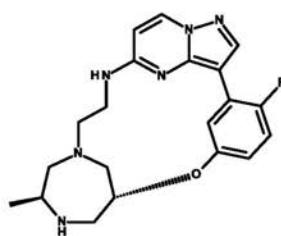
Compound N51, Example N51



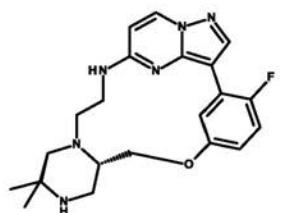
Compound N52, Example N52



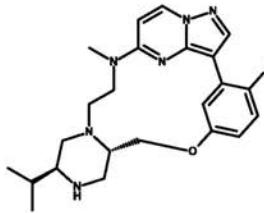
Compound N53, Example N53



Compound N54, Example N54



Compound N55, Example N55



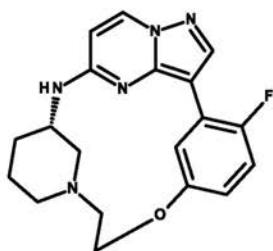
Compound N56, Example N56

10

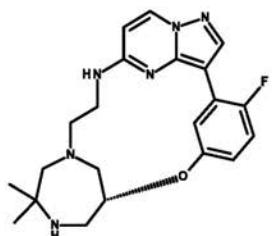
20

30

【表1 - 8】

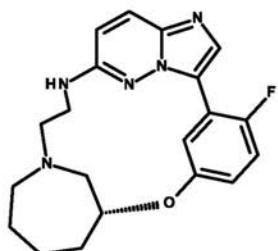


Compound N57, Example N57

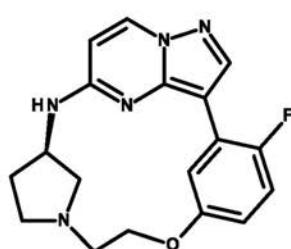


Compound N58, Example N58

10

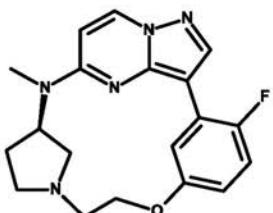


Compound N59, Example N59

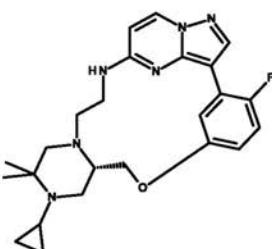


Compound N60, Example N60

20

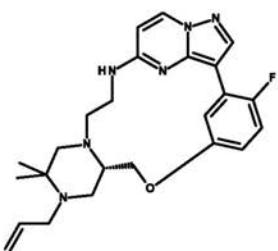


Compound N61, Example N61



Compound N62, Example N62

30



Compound N63, Example N63

【0429】

化合物の同定

融点

本発明の化合物の融点の判定には、以下の方法を使用した。

【0430】

融点法

多数の化合物について、MettlerのFP62装置上のオーブンキャピラリーチューブ中で融点(m.p.)を判定した。10 / 分の勾配を使用して、50 ~ 300 の範囲の温度により融点を測定した。融点値をデジタルディスプレイにより読み取り、補正は行わなかった。

【0431】

表2 : 融点

40

【表2-1】

COMPOUND NUMBER	MELTING POINT (°C)	COMPOUND NUMBER	MELTING POINT (°C)
N1	272,3	N36	189,8
N2	> 300	N37	168,1
N3	ND*	N38	>300
N4	245	N39	ND*
N5	271,9	N40	ND*
N6	283,4	N41	ND*
N7	258,8	N42	ND*
N8	>300	N43	178,1
N9	294,5	N44	ND*
N10	>300	N45	188,1
N11	> 300	N46	164,7
N12	ND*	N47	154,6
N13	> 300	N48	139,6
N14	> 300	N49	153,0
N15	ND*	N50	112,9
N16	211,5	N51	256,8
N17	>300	N52	286,9

10

20

30

40

【表2-2】

N18	275,1	N53	276,8
N19	288,5	N54	283,5
N20	282,5	N55	281
N21	295,3	N56	223,3
N22	> 300	N57	> 300
N23	183,2	N58	N/A
N24	208,3	N59	260,3
N25	288,6	N60	>300
N26	>300	N61	298,7
N27	199,9	N62	226,5
		N63	266,1

化合物番号、融点()、* ND 判定せず。

【0432】

LCMS

本発明の化合物のLCMSによる特性評価には、以下の方法を使用した。

50

【 0 4 3 3 】**一般的なLCMS手法**

脱ガス装置付バイナリポンプ、オートサンプラー、サーモスタットカラムコンパートメント及びダイオードアレイ検出器からなるAgilentの1290シリーズ液体クロマトグラフィー（LC）システムに連結されたAgilentの6110シリーズLC / MSD四極子を使用して全ての分析を行った。陽イオンモードの大気圧エレクトロスプレーイオン化（API-ES）ソースにより質量分析計（MS）を操作した。キャピラリー電圧を3000 V、フラグメンター電圧を70 Vに設定し、四極子温度を100 °Cに維持した。乾燥ガス流及び温度の値は、それぞれ12.0L/分及び350 °Cであった。ネブライザガスとして35 psigの圧力で窒素を使用した。AgilentのChromstationソフトウェアによりデータ取得を行った。

10

【 0 4 3 4 】**LCMS法 1**

一般的なLCMS1の手法に加え、60 °Cにて流速1.5 mL / 分でPhenomenexのKinetex C18カラム（長さ50 mm × 内径2.1mm ; 1.7 μmの粒子）上で分析を行った。（水 + ギ酸0.1 %）90 % / アセトニトリル10%（水 + ギ酸0.1 %）10 % / アセトニトリル90%で1.50分間グラジエント溶離を行い、その後、最終移動相組成を更に0.40分間保持した。標準的な注入容量は2 μLであった。取得範囲（Acquisition range）をUV-PDA検出器について254 nm、MS検出器について80 m/z ~ 800 m/zに設定した。

20

【 0 4 3 5 】**LCMS法 2**

一般的なLCMS1の手法に加え、35 °Cにて流速2.6 mL / 分でYMCパックODS-AQC18カラム（長さ50 mm × 内径4.6 mm ; 3 μmの粒子）上で分析を行った。（水 + ギ酸0.1 %）95 % / アセトニトリル5%（水 + ギ酸0.1 %）5 % / アセトニトリル95%で4.80分間グラジエント溶離を行い、その後、最終移動相組成を更に1.00分間保持した。標準的な注入容量は2 μLであった。取得範囲をUV-PDA検出器について190 nm ~ 400 nm、MS検出器について100 m/z ~ 1400 m/zに設定した。

【 0 4 3 6 】

表3 : LCMSデータ

【表3-1】

COMPOUND NUMBER	MASS (MH) ⁺ PEAK	RETENTION TIME (min)	LCMS METHOD
N1	336,2	2,127	2
N2	353,0	1,952	2
N3	353,1	1,957	2
N4	353,1	1,095	2
N5	367,0	1,880	2
N6	353,2	1,527	2
N7	354,2	1,873	2
N8	354,1	2,098	2
N9	354,1	1,977	2
N10	367,2	2,127	2
N11	368,1	2,114	2

10

20

【表3 - 2】

N12	372,2	2,140	2
N13	368,2	1,987	2
N14	368,2	2,040	2
N15	368,2	2,073	2
N16	367,2	2,047	2
N17	368,2	2,147	2
N18	368,2	2,220	2
N19	382,2	2,193	2
N20	369,2	1,987	2
N21	354,2	1,96	2
N22	370,2	2,113	2
N23	383,0	2,061	2
N24	397,1	2,127	2
N25	384,1	2,532	2
N26	388,1	2,250	2
N27	409,2	2,147	2
N28	369,0	1,996	2
N29	423,2	2,307	2
N30	409,2	2,080	2
N31	423,2	2,267	2
N32	411,2	2,345	2
N33	354,1	1,922	2
N34	368,2	2,0870	2
N35	369,1	1,885	2
N36	383,2	2,033	2
N37	353,1	2,061	2
N38	409,2	2,080	2
N39	372,2	2,0270	2

10

20

30

40

【表3-3】

N40	368,2	2,0610	2
N41	366,1	2,1220	2
N42	423,1	2,201	2
N43	409,1	2,176	2
N44	423,1	2,272	2
N45	383,1	2,092	2
N46	397	2,150	2
N47	423,0	2,369	2
N48	424,9	2,241	2
N49	437,0	2,355	2
N50	411,0	1,979	2
N51	410,5	2,31	2
N52	353,40	1,398	2
N53	382,44	2,004	2
N54	382,44	2,073	2
N55	396,47	2,181	2
N56	424,53	2,282	2
N57	353,40	2,056	2
N58	396,47	2,191	2
N59	367,43	1,433	2
N60	339,38	1,924	2
N61	353,40	1,977	2
N62	436,54	2,422	2
N63	436,54	2,418	2

10

20

30

40

化合物番号、質量(MH)⁺ピーク、保持時間(分)、LCMS法

【0437】

キナーゼ活性アッセイ

LRRK2キナーゼの阻害を、in vitroでのペプチドベースのキナーゼアッセイにてLRRK2組

50

換えタンパク質を用いて評価した。

【0438】

プロトコル

放射測定プロテインキナーゼアッセイ (³³PanQinase (商標) ActivityAssay) を、キナーゼ活性を測定するために用いる。全てのアッセイは、50 μlの反応体積でPerkin Elmerからの96ウェルFlashPlates (商標) 中で行う。反応混液を以下の順序で4工程にてピペットで入れる：

10 μlの非放射性ATP溶液 (H₂O中)

25 μlのアッセイバッファー / [-³³P]-ATP混合物

5 μlの10 %DMSO中の試験サンプル

10

10 μlの酵素 / 基質混合物

【0439】

LRRK2についてのアッセイは、70 mMのHEPES-NaOH (pH7.5)、3mMのMgCl₂、3 mMのMnCl₂、3 μMのオルトバナジン酸ナトリウム、1.2 mMのDTT、50 μg/mlのPEG20000、ATP (0.3 μM)、[-³³P]-ATP (1ウェルあたりおよそ4 × 10⁵ cpm)、プロテインキナーゼLRRK2 (7.3 nM) 及び基質 (GSK3(14-27)、1.0 μg/50 μl) を含有する。

【0440】

キナーゼをInvitrogen Corporationから得た。

【0441】

反応混液を30 °Cで60分間インキュベートした。反応を50 μlの2体積%のH₃PO₄を用いて止め、プレートを吸引し、200 μlの0.9重量 / 体積%のNaClを用いて2回洗浄した。³³Piの取り込み ('cpm' の計数) を、マイクロプレートシンチレーションカウンターを用いて判定した。

20

【0442】

化合物

化合物をDMSO中に10 mMとなるように溶解する。必要である場合、溶液を超音波破碎バス (bath sonicator) 中で超音波処理する。

【0443】

表2は、上記キナーゼアッセイを用いて得られた、本発明による化合物のpIC₅₀値 (values) を提供する。

30

【0444】

表4.

【表4-1】

Compound N°	IC ₅₀ for LRRK2		Compound N°	IC ₅₀ for LRRK2
N1	+++		N32	+++
N2	+++		N33	+++
N3	+++		N34	+++
N4	+++		N35	+++

40

【表4-2】

N5	+++	N36	+++
N6	+++	N37	+++
N7	+++	N38	+++
N8	+++	N39	++
N9	++	N40	+++
N10	+++	N41	+++
N11	+++	N42	+++
N12	+++	N43	+++
N13	++	N44	+++
N14	+++	N45	+++
N15	+++	N46	+++
N16	+++	N47	+++
N17	+++	N48	+++
N18	+++	N49	+++
N19	+++	N50	+++
N20	+++	N51	+++
N21	+++	N52	+++
N22	+++	N53	+++
N23	+++	N54	+++
N24	+++	N55	+++
N25	+++	N56	++
N26	+++	N57	+++
N27	+++	N58	+++
N28	+++	N59	+++
N29	+++	N60	+++
N30	+++	N61	+++
N31	+++	N62	+++
		N63	+++

化合物番号、LRRK2についてのIC₅₀、++は100 nM～1 μMのIC50を示し、+++はIC50 < 100 nMを示す。 40

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2015/071349

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D487/22 C07D498/22 A61K31/529 A61P25/28
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2013/046029 A1 (IPSEN PHARMA SAS [FR]; ONCODESIGN S A [FR]) 4 April 2013 (2013-04-04) the whole document -----	1-25
A	RAGHAVA R KETHIRI ET AL: "Leucine-rich repeat kinase 2 inhibitors: a review of recent patents (2011 - 2013)", EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS, vol. 24, no. 7, 1 July 2014 (2014-07-01), pages 745-757, XP055149873, ISSN: 1354-3776, DOI: 10.1517/13543776.2014.907275 the whole document ----- -/-	1-25

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the international search report

21 October 2015

04/11/2015

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Guspanová, Jana

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/EP2015/071349

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2013/001310 A1 (CT NAC DE INVESTIGACIONES ONCOLOGICAS CNIO [ES]; PASTOR FERNANDEZ JOAQ) 3 January 2013 (2013-01-03) compound 45 on page 73, compounds 23 and 24 on page 69; claims 1,7-10 -----	1-25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2015/071349

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 2013046029	A1 04-04-2013	AU 2012314035	A1 15-05-2014	
		CA 2850350	A1 04-04-2013	
		CN 104023728	A 03-09-2014	
		HK 1199838	A1 24-07-2015	
		JP 2014528405	A 27-10-2014	
		KR 20140095477	A 01-08-2014	
		US 2014206683	A1 24-07-2014	
		US 2015290198	A1 15-10-2015	
		WO 2013046029	A1 04-04-2013	
WO 2013001310	A1 03-01-2013	NONE		

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/5386 (2006.01)	A 6 1 K 31/5386	
A 6 1 K 31/551 (2006.01)	A 6 1 K 31/551	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 25/16 (2006.01)	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,R0,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,D0,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JP,KE,KG,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US

(74)代理人 100135208

弁理士 大杉 卓也

(74)代理人 100152319

弁理士 曽我 亜紀

(72)発明者 ホフラック, ジャン

ベルギー, ベー - 2 3 9 0 マッレ, ローデ - クライスラーン 3 2

(72)発明者 プロム, ペトラ

ベルギー, ベー - 9 0 7 0 デステルベーゲン, ダムヴァレイストラート 4 9

(72)発明者 ラヴェルニュ, オリヴィエ

フランス, エフ - 9 1 1 2 0 パレゾー, 9 アレ ド ラビュット ド レム

(72)発明者 ゴメス, シルヴィー

スペイン, エ - 3 0 8 5 0 トタナ(ムルシア), 1 - エ , カレ サン マルティン デ ポレス 8

F ターム(参考) 4C050 PA20

4C065 AA09	BB05	CC06	DD05	EE04	HH01	JJ01	KK01	LL02	PP01
4C072 AA03	AA06	BB04	BB06	CC05	CC11	DD07	EE09	FF04	GG06
UU01									
4C086 AA01	AA02	AA03	CB14	CB22	MA01	MA04	NA14	ZA02	ZA16
ZC20									